

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 4 月 29 日(29.04.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/047240 A1

- (51) 国際特許分類:
C12Q 1/68 (2006.01) C12N 15/09 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/067638
- (22) 国際出願日: 2009 年 10 月 9 日(09.10.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-272161 2008 年 10 月 22 日(22.10.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人国立病院機構(National Hospital Organization) [JP/JP]; 〒1528621 東京都目黒区東が丘二丁目 5 番 2 1 号 Tokyo (JP). 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目 9 番 1 9 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩田 岳 (IWATA, Takeshi). 松野 聖(MATSUNO, Kiyoshi).
- (74) 代理人: 細田 芳徳(HOSODA, Yoshinori); 〒5406591 大阪府大阪市中央区大手前一丁目 7 番 3 1 号 OMMビル 5 階 私書箱 2 6 号 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
 - 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: METHOD FOR PREDICTING RISK OF EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

(54) 発明の名称: 滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for predicting the risk of exudative age-related macular degeneration, which comprises the steps of: detecting *in vitro* alleles of a single nucleotide polymorphism occurring at position-17 in at least one nucleotide sequence selected from the group consisting of the nucleotide sequences depicted in SEQ ID NO:1 to SEQ ID NO:124 or a sequence complementary to the nucleotide sequence in a nucleic acid molecule contained in a sample derived from a subject (a detection step); and determining as to whether or not at least one of the alleles detected in the preceding step is a risk allele (a determination step). According to the method, it becomes possible to determine as to whether the potential risk of exudative age-related macular degeneration is present or absent and/or whether the degree of the risk of exudative age-related macular degeneration is high or low in a sample supplier by analyzing the alleles or genotypes of the single nucleotide polymorphism in the sample.

(57) 要約: 被験者由来のサンプル中の核酸分子について、配列番号 1~124 で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも 1 つの塩基配列又はその相補的配列において、前記塩基配列の 17 番目に存在する一塩基多型のアレルを *in vitro* で検出する工程(検出工程)、及び、前記検出されたアレルの少なくとも 1 つがリスクアレルであるか否かを判定する工程(判定工程)を含む、滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。本発明の方法により、サンプル中の本発明の一塩基多型のアレル又は遺伝子型を分析することにより、サンプル提供者が将来的に滲出型加齢黄斑変性のリスクの有無及び／又は高低を判定することができる。

WO 2010/047240 A1

明 細 書

発明の名称： 滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法

技術分野

[0001] 本発明は、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法に関する。さらに詳しくは、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を検出することによる、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法、及び該予測方法に用いるキットに関する。

背景技術

[0002] 加齢黄斑変性は、加齢に伴い黄斑部の網膜組織に障害が生じ、視力障害を来すことを特徴とする疾患であり、失明にいたることもある、高齢者の視力障害の原因の一つである。加齢黄斑変性はコーカサス人種では高齢者の失明原因の首位である。一方、日本人に代表される東洋人、すなわち、モンゴロイドでは、その頻度は欧米人に比べて低いとされている。

[0003] 加齢黄斑変性は2つの主要な病型に分類できる。即ち、黄斑部の網膜色素上皮細胞の萎縮変性、及び、網膜色素上皮細胞の萎縮変性に続発する網膜視細胞の萎縮変性を本態とする萎縮型加齢黄斑変性と、黄斑部の網膜下に脈絡膜由来の新生血管が発育し、出血や細胞の滲出を来す滲出型加齢黄斑変性に分類できる。これら二つの加齢黄斑変性は初期には非常に類似した病態、即ち、ドルーゼンの形成と色素沈着又は色素脱落を示す。

[0004] 萎縮型加齢黄斑変性の治療法について様々な研究が行われているが、臨床で極めて有効と言える治療法は未だ確立されていない。一方、滲出型加齢黄斑変性については、新生血管が中心窩に達していない比較的早期の場合にはレーザー光を照射して新生血管を凝固させる光凝固術によって治療が選択されることもある。新生血管が中心窩に達している場合には、光線感受性の薬剤を投与しておき、弱いレーザー光を照射して薬剤を励起させ治療に用いる、いわゆる光力学的療法(PDT)が行われるが、PDTの効果は視力の低下を抑制するに留まり、完治が期待できるような臨床上有効な治療法は未だ見出され

ていない。これに対し、早期に滲出型加齢黄斑変性と診断され治療を開始した場合には、視力の低下を避けることが可能な場合もあることが知られており、滲出型加齢黄斑変性の治療を行ううえで、早期の診断は極めて重要である（以上、非特許文献 1 参照）。

[0005] 滲出型加齢黄斑変性の原因は十分解明されていない。喫煙などが原因として指摘されているが、遺伝的な要素の関与も古くから示唆されている。

[0006] 一方、一塩基多型とは、個体のゲノムの塩基配列において、一つの塩基が別の塩基に変化する置換変異が見られ、当該変異がその生物種の集団においてある程度の頻度、一般的に約1%以上の頻度で存在する。一塩基多型は遺伝子上のイントロン、エクソン、あるいはこれら以外のゲノムの領域のいずれにも存在する。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Schachat AP et al.：Retina, Second edition, Mosby-Year Book, Inc. (1994)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 一般に、滲出型加齢黄斑変性（以下、wAMDということもある）の検査として、眼底検査、例えば、蛍光色素を静注しておいて眼底を検査する方法が用いられるが、散瞳薬を投与する必要がある、検査後数時間は散瞳状態が持続することなど、患者への負担は必ずしも軽くはない。また、このような検査は蛍光色素の血管からの漏出を判定する検査であることから、ある程度の症状が進行した段階でなければ診断に用いることが出来ない。滲出型加齢黄斑変性の治療において早期診断は極めて重要であり、より早い時期に滲出型加齢黄斑変性の診断を受け、又は、滲出型加齢黄斑変性を将来発症するリスクを知ることは重要な未解決ニーズである。

[0009] 一方、前述のように、滲出型加齢黄斑変性の発症には遺伝的要因の関与が

疑われているが、日本人集団において滲出型加齢黄斑変性の支配的な原因遺伝子は未だ同定されていない。また、単一の遺伝子の変異又は多型による疾患への関与が説明できなくとも、滲出型加齢黄斑変性への関与が比較的穏やかな遺伝子の変異又は多型が多数存在し、それぞれが組み合わせられて作用することによって滲出型加齢黄斑変性の発症への遺伝的要因の関与が説明できると考えられる。

[0010] 本発明者らは、滲出型加齢黄斑変性に関連する遺伝子を見出すため、ゲノム上の多型、なかでも一塩基多型に着目した。

[0011] 滲出型加齢黄斑変性に関連する多型を見出すことにより、当該多型を有するか否かで滲出型加齢黄斑変性のリスクの判断が可能となり、該多型を有する者は、発症前であっても将来的に滲出型加齢黄斑変性のリスクがあることを知り、又は、初期の滲出型加齢黄斑変性の診断の補助に用いることが可能となる。即ち、滲出型加齢黄斑変性のリスクを知ることによりサンプル提供者は滲出型加齢黄斑変性の発症予防措置を講ずることが可能となり、また、早期の確定診断により、早期の治療を開始することができるため、滲出型加齢黄斑変性に関与する多型を見出すことは、意義深い。

[0012] 本発明の課題は、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を検出することにより、滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法、及び該検出方法に用いるキットを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、滲出型加齢黄斑変性患者（wAMD患者）と滲出型加齢黄斑変性患者でない者（非wAMD患者）のゲノム（なかでも、常染色体）上に存在する公知の多型部位を網羅的に解析し、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を見出し、さらに、当該一塩基多型においてリスクアレルとその対立アレルである非リスクアレルを見出し、本発明を完成した。

[0014] 即ち、本発明は、

〔1〕被験者由来のサンプル中の核酸分子について、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列又はその

相補的配列において、前記塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルをin vitroで検出する工程(検出工程)、及び
前記検出されたアレルの少なくとも1つがリスクアレルであるか否かを判定する工程(判定工程)

を含む、滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法、ならびに

〔2〕 被験者由来のサンプル中の核酸分子について、配列番号1~124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列又はその相補的配列において、前記塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルをin vitroで検出するための核酸分子を含有してなる、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット

に関する。

発明の効果

[0015] 本発明の方法により、サンプル中に存在するゲノム由来の核酸分子に含まれる本発明の一塩基多型のアレルを分析することにより、サンプル提供者の滲出型加齢黄斑変性リスクの有無及び／又はリスクの大小を予測することができる。このリスクに基づきサンプル提供者は滲出型加齢黄斑変性の予防措置を講じ、又は定期的に診察を受けることにより早期の診断を受け、病状が進行しない早期に適切な治療を開始することができる。また、本発明の方法により、滲出型加齢黄斑変性が疑われるサンプル提供者は、滲出型加齢黄斑変性と診断されるべき蓋然性が高いと判断されることができ、早期に治療を開始することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を示す図の一例である。

[図2]図2は、本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を示す図の一例である。

[図3]図3は、本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を示す図の一例である。

[図4] 図4は、本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を示す図の一例である。

[図5] 図5は、本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を示す図の一例である。

[図6] 図6は、本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を示す図の一例である。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、遺伝子の一塩基多型(以下、SNPと記載することもある)に基づいて、滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法において、被験者由来のサンプル中の核酸分子について、特定の塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列又はその相補的配列における、前記塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルをin vitroで検出する工程(検出工程)、及び前記検出されたアレルがリスクアレルであるか否かを判定する工程(判定工程)を含む、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法である。本発明は滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型(本発明の一塩基多型ともいう)を見出し、さらに、当該一塩基多型においてリスクアレルとその対立アレルを見出し、これらを用いることに大きな特徴を有する。従って、前記リスクアレルを用い、及び／又は、前記リスクアレルとその対立アレルの存在頻度に基づき計算されたオッズ比を指標とすることにより、このような滲出型加齢黄斑変性発症の予測を行うことも可能であり、前記予測方法は、滲出型加齢黄斑変性発症因子の測定方法、又は決定方法としても使用可能である。なお、本明細書において多型とは、ある生物種におけるゲノムの特定の位置の配列に多様性が存在することを言い、多型が存在する部位(以下、多型部位ともいう)とは、一塩基多型が存在するゲノム上の部位を言う。

[0018] また、本明細書においてアレルとは、ある多型部位において取りうる、互いに異なる塩基を有するそれぞれの型を言う。本明細書において遺伝子型とは、ある多型部位において、特定のアレル(一方のアレルともいう)と、前記アレルに対立するアレル(他方のアレルともいう)との任意の組み合わせを言

う。さらに、ある多型部位において、前記組み合わせである遺伝子型には3つの型があり、同じアレルの組み合わせをホモ型とよび、異なるアレルの組み合わせをヘテロ型とよぶ。

[0019] 本明細書において、対立するアレル(対立アレルともいう)とは、ある一塩基多型を構成するアレルのうち、特定されたものに対応する他のアレルを言う。

[0020] 本明細書において、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型とは、滲出型加齢黄斑変性患者(w AMD患者)と滲出型加齢黄斑変性患者でない者(非w AMD患者)の間で、当該一塩基多型におけるそれぞれのアレルの頻度の比が統計学的にあるp値で有意に異なる一塩基多型をいう。

[0021] 本発明において、滲出型加齢黄斑変性のリスクとは、滲出型加齢黄斑変性に関するリスクを言う。本発明における滲出型加齢黄斑変性のリスクには、将来的に滲出型加齢黄斑変性を発症する可能性が含まれる。本発明において、リスクの予測とは、将来のリスクの有無を現時点で判定し、又は、将来のリスクの大小を現時点で判定することを言う。

[0022] 詳細は後述するが、本発明において、リスクアレルとは、前記滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の各アレルのうち、前記各アレルについて求めたオッズ比が1より大となるようなアレルを言う。また、非リスクアレルは、リスクアレルの対立アレルであることから、前記オッズ比が1以下となるようなアレルを言う。ここで、各アレルについて求めたオッズ比、即ち、一方のアレルについて求めたオッズ比とは、w AMD患者群における一方のアレルの頻度と他方のアレル(対立アレル)の頻度の比を、非w AMD患者群における前記一方のアレルの頻度と前記他方のアレルの頻度の比で除したものである。即ち、一方のアレルについて求めたオッズ比は他方のアレルについて求めたオッズ比の逆数である。尚、オッズ比についての詳細は後述する。また、本明細書においてアレルの頻度(アレル頻度)とは、ある集団において、特定のアレルが全体に占める割合を意味し、例えば実施例に記載した方法によって一定集団に属する各個体のアレルを決定することにより求めるこ

とができる。その他、本明細書に記載のない事項は、遺伝統計学入門（鎌谷直之；岩波書店 2007）又はバイオインフォマティクス第2版（Mount DW著、岡崎康司ら監訳；メディカル・サイエンス・インターナショナル、2005）等の成書を参考にすることができる。

[0023] 以下に、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の同定方法を説明する。

[0024] 滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型は、滲出型加齢黄斑変性と診断されたw AMD患者、及び、滲出型加齢黄斑変性ではないと診断された非w AMD患者それぞれの血液から総DNAを抽出し、ヒトゲノム上の公知の一塩基多型約50万個を指標として、個々の一塩基多型のアレルがw AMD患者又は非w AMD患者に特異的に、より具体的には、統計学的に有意に存在するかどうかを解析することにより見出した。ここで、対照となる非w AMD患者は滲出型加齢黄斑変性でない者であれば良い。例えば、滲出型加齢黄斑変性ではないと診断され、かつ、他の疾患、例えば緑内障及び／又は白内障であると診断された患者を対照として用いても良い。この場合、滲出型加齢黄斑変性に特異的に関連する一塩基多型を見出すために、対照として用いられる他の疾患の患者（群）と滲出型加齢黄斑変性の患者（群）との比較を複数の疾患について行い、共通して、あるp値で有意な差があると判定されるような一塩基多型を用いることが好ましい。かかる一塩基多型のアレルを用いることにより、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測が可能となる。詳細は実施例の項にて説明するが、以下のような方法により、本発明で開示された滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を同定することができる。

[0025] （滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の同定）

まず、滲出型加齢黄斑変性と診断されたw AMD患者、及び、滲出型加齢黄斑変性ではないと診断された非w AMD患者それぞれの血液から総DNAを抽出する。血液中の総DNAは公知の任意の方法によって抽出することができるが、例えばフェノール抽出法（Methods in Enzymology、152巻、181ページ、1987年）などの公知の方法によって抽出することができる。

[0026] 抽出したDNAサンプル中の一塩基多型における塩基の種類、すなわち各多型部位におけるアレルの同定は、例えば後述の固層化プローブ（マイクロアレイ）を用いる方法、TaqMan（登録商標）法などのPCRを応用する方法など、任意の方法で行うことができる。その際、検出に用いるプローブは、目的とする一塩基多型及びその周辺の配列情報を元に設計することができる。設計に当たっては、例えば米国の国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）が提供するdbSNPもしくはHapMapプロジェクトが提供するSNP情報のデータベースのような公知の一塩基多型のデータベース、又はNCBIが提供するGenbankのような公知の配列情報のデータベースを用い、これらのデータベースから得られる配列等の情報を参考にすることもできる。一塩基多型の検出に用いるプローブは、ゲノムのセンス鎖に相補的なプローブであっても、アンチセンス鎖に相補的なプローブであっても、いずれによっても検出できる。ヒトのゲノム上に存在する一塩基多型を検出できるプローブを大量に固層化し、同一操作で多数の一塩基多型のアレルを検出可能なキットも市販されており、このようなキットを用いて効率よくサンプル中のアレルを検出することも可能である。また、このようなキットの多くは、一つのサンプルに含まれる対立する各々のアレルを同一操作で検出する構成になっており、遺伝子型を決定することができる。このようなキットの市販品の好適例としては、マイクロアレイ型の一塩基多型分析キット〔アフィメトリックス社、ジーンチップ ヒューマンマッピング 250K Nsp/Sty アレイ (GeneChip (登録商標) Human Mapping 250K Nsp/ Sty Array)〕が挙げられる。

[0027] 滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型は、前述のような方法でwAMD患者及び非wAMD患者由来のDNAに存在するアレルを同定しておき、各アレルの頻度をwAMD患者と非wAMD患者で統計学的に比較し、アレル頻度が後述のp値で有意な差が生じるか否かをもって判定することができる。

[0028] 統計学的な解析には、例えばFisherの正確確率検定又はカイ二乗検定を用いることができる。また、比較を繰り返し行うことに起因する第一種の過誤の発生リスクの増大を補正する必要がある場合は公知の方法、例えばボンフ

ェローニ、ホルム、又はベンジャミニとホフバーグ(False Discovery Rate: FDR)などの方法によって補正することができる。

- [0029] ポンフェローニの補正に基づく場合を例示すると、所望の有意水準、例えば 5×10^{-2} の有意水準を繰り返し回数、即ち、解析に用いる多型部位の個数で割って滲出型加齢黄斑変性に関連するSNPの選択に用いる有意水準とすることにより、第一種の過誤を最大に考慮しても高々 5×10^{-2} の危険率で滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を判定することができる。このようにして設定した有意水準を下回る一塩基多型をより好ましい一塩基多型として選択することができる。但し、本発明のような全ゲノムに亘る一塩基多型の解析において、ポンフェローニの補正は過剰補正であり、著しくp値が低下することから疾患に関連する一塩基多型を見落とす可能性が高まるとの報告もなされている(Schymick J C et al., Lancet Neurology. 2007 : 6: 322-8, Van Steen K et al., Nature Genetics. 2005 : 37: 683-691)。学術的に望ましい多重性の補正方法は未だ確立されていないが、これらの方法で多重性の補正を行うと過剰補正になる場合には、当該補正方法によって調整される有意水準を下回らない範囲の任意の適切な水準に有意水準を設定することができる。任意の適切な水準を設定する場合、例えば50万個の一塩基多型を繰り返し解析する場合の有意水準は、 1×10^{-2} が好ましく、 1×10^{-3} がより好ましく、 1×10^{-4} がさらに好ましく、 1×10^{-5} がさらに好ましく、 3×10^{-6} がさらに好ましく、 1×10^{-6} がさらに好ましく、 3×10^{-7} がさらに好ましく、 1×10^{-7} がさらに好ましい。また、一般に、第一種の過誤と統計学的な検出力は反比例することが知られている。第一種の過誤を低下させつつ検出力を保つ方法としては、一塩基多型の解析を二段階に分割して実施することが挙げられる(Skol A.D. et al., Nature Genetics. 2006 : 38: 209-213)。例えば、まず、一次解析として、全ゲノムに亘る多数の一塩基多型解析を行い、次いで、二次解析として、一次解析である程度絞り込んだ一塩基多型を用いて解析を行う。この場合、いずれの解析においても比較的低いp値となるような一塩基多型を選択すればよく、好ましくは、最初の解析において候補となる一塩基多型を所望のp

値、例えば0.001~0.05を下回るものを選択し、当該選択された一塩基多型について、多重性を考慮してさらに解析すればよい。

[0030] また、ゲノム上の一定の領域に、比較的低いp値で疾患との関連を持つSNPが連続して存在する領域が見出される場合がある。このような領域に属するSNPは疾患との関連が高い。一方、このように疾患との関連を持つ一塩基多型が連続して存在する領域は、当該領域においてゲノムDNAの組み換え率が0であるか又は著しく低い、いわゆる連鎖不平衡の状態にある可能性が高い。連鎖不平衡状態にあるゲノム上の領域をLDブロックという。当該領域が連鎖不平衡状態にあるか否かは当該領域の解析結果に基づき公知の方法によって、又は、連鎖不平衡のデータベース、例えばHapMapプロジェクトによって提供される公知のLDブロック構造のデータベースを参照することにより確認することができる。連鎖不平衡状態にある一塩基多型は同じ挙動を示す蓋然性が極めて高いため、連鎖不平衡状態にある複数の一塩基多型について、任意の一つの一塩基多型、好適にはpairwise tagging法による絞込み等を行い決定した一塩基多型、いわゆるタグSNPを用いて前記連鎖不平衡状態にある複数の一塩基多型を代表することができる。さらに、本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の周辺を再解析、例えば、TaqMan(登録商標) SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) を用いて再解析することにより、当該一塩基多型と連鎖不平衡状態にある新たな疾患関連一塩基多型が見出される場合がある。

[0031] 本発明においては、常染色体上の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の解析において、一次解析として、個々の一塩基多型における遺伝子型の組合せ、即ち、一方のアレルのホモ型、ヘテロ型、他方のアレルのホモ型である遺伝子型について、一方のアレルのホモ型+ヘテロ型対他方のアレルのホモ型、一方のアレルのホモ型対ヘテロ型+他方のアレルのホモ型、及び、一方のアレルのホモ型対ヘテロ型対他方のアレルのホモ型の3通りの統計モデルについて、wAMD患者群対緑内障患者群(以下、比較Aと呼ぶ)、及び、wAMD患者群対白内障患者群(以下、比較Bと呼ぶ)のそれぞれにFisher

の正確確率検定を適用して、3通りの統計モデルを適用した場合のp値を求めた。次に、滲出型加齢黄斑変性以外の疾患に特異的に関連する一塩基多型を排除し滲出型加齢黄斑変性に特異的に関連する一塩基多型を選択するため、比較A及び比較Bの両者において、前述のように求めた3通りの統計モデルのp値のうち最小となるp値が比較A及び比較Bで共通して0.01を下回る一塩基多型508個を滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の候補として選択した。さらに、二次解析として、白内障患者と緑内障患者を纏めて対照群とし、前述の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の候補について、再度同様にwAMD患者群と対照群についてp値を求め、3通りの統計モデルを適用して求めたp値のうち最小のものを当該一塩基多型を代表するp値とした。滲出型加齢黄斑変性に関連するアレル又は遺伝子型の検出に用いられる一塩基多型は、ボンフェローニ補正によって多重性の調整を行う場合には、前述の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の候補とされた一塩基多型の個数についてボンフェローニ補正を行い、好適な一塩基多型を選択するための有意水準を設定することができる。具体的には、所望の有意水準 5×10^{-2} を繰り返し回数508回で除算し、 9.84×10^{-4} 以下のp値の一塩基多型を、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型のうち、より好ましい一塩基多型とした。しかしながら、前述のように、ボンフェローニ補正は過剰補正であることが知られているため、上記有意水準より概ね1~2桁高い水準、例えば、p値が 1×10^{-3} を下回る一塩基多型は滲出型加齢黄斑変性に関連すると考えることができる。

[0032] 解析にあたり、信頼性の高い結果を得るためには、解析に用いる一塩基多型に対し、予め、検出結果の品質の確認を行い、妥当な品質で検出されている一塩基多型を解析に供することが望ましい。このような品質の確認に用いられる要素としては、コールレート、ハーディー・ワインバーグ平衡及びマイナーアレル頻度がある。

[0033] 全サンプルに対する各一塩基多型の判定率、すなわちコールレートが低い多型部位はタイピングエラーが発生している率が高く、信頼性が高くない。

このため、コールレートが十分に高い一塩基多型部位を用いて解析することが望ましい。一塩基多型の採否の基準とするコールレートとしては、例えば70%、好ましくは75%、より好ましくは80%、さらに好ましくは85%、さらに好ましくは90%以上のコールレートを示す一塩基多型を採用することが望ましい。

[0034] ハーディー・ワインバーグ平衡とは、変異や淘汰圧がなく、任意交配により形成された十分な個体数を持つ遺伝的に均一な集団においては、ある遺伝子座における各対立遺伝子の分布頻度は世代を重ねても一定であることを言う。ハーディー・ワインバーグ平衡が成立しているか否かは、いくつかの公知の方法、例えばカイ二乗検定やフィッシャーの正確確率検定によって統計学的に検定することができる。十分な数のヒト集団では、通常ハーディー・ワインバーグ平衡は成立していることから、一般的には、母集団におけるハーディー・ワインバーグ平衡の成立を前提に、標本の遺伝子型判定のエラーを検出する目的でハーディー・ワインバーグ平衡の検討が用いられる。ハーディー・ワインバーグ平衡の成立を統計学的に検定する場合、有意水準としては例えば0.0001が用いられる。

[0035] マイナーアレル頻度とは、2つのアレルに含まれる一塩基多型の場合では、2つのアレルの頻度の内、頻度が低い方のアレルの頻度のことを言う。閾値は任意に設定することが可能である。前述のように一塩基多型の概念は、マイナーアレル頻度が約1%を上回るものであるから、マイナーアレル頻度が1%を下回る一塩基多型は棄却することが望ましい。また、本発明のような多因子疾患の原因となる多型の探索においては、疾患への相対的な関与が比較的低い多型が複数個関与していると考えられるため、マイナーアレル頻度が一定頻度、例えば5%を下回る一塩基多型を棄却することが望ましい。

[0036] このようにして得た滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型は、NCBIが提供するGenbankのような公知配列のデータベース、あるいは、NCBIが提供するdbSNP又はHapMapプロジェクトのデータベースのような公知一塩基多型のデータベースを参照することにより、データベース上のSNP ID(特に、dbSNP ID

)、その一塩基多型が存在するゲノム上の物理的位置、一塩基多型の周辺の配列情報、一塩基多型が存在する遺伝子又は一塩基多型の近傍に存在する遺伝子、遺伝子上に存在する場合には一塩基多型の存在する位置がイントロン又はエクソンのいずれであるかの区別、遺伝子の機能、相同遺伝子などの情報を得ることができ、これらの情報を元に本発明において用いる核酸分子を取得し、本発明に用いるプローブなどを設計することができる。これらの情報をデータベースで検索する際の一塩基多型を特定するための情報としては、これらデータベースに収録された情報の1つ又は複数を使用することができる。

[0037] このようにして決定された滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型において、一方のアレルと滲出型加齢黄斑変性発症の有無との間にどの程度強い関連が存在するかの指標として、オッズ比を求めることができる。オッズとは、ある群においてある事象が起こる確率を当該事象が起こらない確率で割った値であり、オッズ比とは、2つの異なる群におけるオッズの比である。アレルについてオッズ比を求める場合、あるアレルを持つ場合に疾患であるオッズ比、即ち、wAMD患者群における、一方のアレルの頻度と、前記一方のアレルに対立する、他方のアレルの頻度との比を、非wAMD患者群における一方のアレルの頻度と他方の頻度との比で除したものである。このとき、求められたオッズ比を本発明では前記「一方のアレル」について求めたオッズ比と呼ぶ。

[0038] アレルのオッズ比を求める際に、ある頻度が0になり、よってオッズ比が無限大となるような場合には、当該0の代わりに適当な数を用いてオッズ比を近似計算することができる。0の代わりに用いる適当な数としては、例えば、0.5や0.1などの0を超える実数を用いることができる。

[0039] さらに、本発明においては、前記アレルについて求めたオッズ比を用いてリスクアレルが決定される。前述の定義から明らかなように、一方のアレルについて求めたオッズ比は他方のアレルについて求めたオッズ比の逆数となっている。アレルについて求めたオッズ比が1より大となるようなアレルを

本発明ではリスクアレルと呼び、リスクアレルに対立するアレルを非リスクアレルと呼ぶ。なお、本発明において「アレルのオッズ比」と称する場合、リスクアレルについて求めたオッズ比、即ち、リスクアレルを持つ場合に滲出型加齢黄斑変性であることのオッズ比を意味する。

[0040] 本発明においては、これらの指標により、滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測することができる。ある一塩基多型のリスクアレルはw AMD患者群において非w AMD患者群よりも高頻度に認められるアレルであり、即ち、滲出型加齢黄斑変性のリスクに関与するアレルである。アレルを用いて滲出型加齢黄斑変性リスクを予測する場合、当該一塩基多型のリスクアレルを少なくとも1つ持つことにより滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると予測される。この場合、オッズ比が大きいほどリスクアレルを有するサンプル提供者の滲出型加齢黄斑変性のリスクは高い。一方、オッズ比の定義から明らかなように、本発明においてはアレルのオッズ比の逆数を使用することにより、非リスクアレルを持つものの疾患リスクを予測することができる。即ち、アレルのオッズ比の逆数が1より小さいほど、非リスクアレルを持つものの疾患リスクが低いことの予測に用いることができる。

[0041] 本発明においては、アレルに加え、又は、アレルの代わりに遺伝子型、即ち、一方のアレルとその対立アレルとの組合せである遺伝子型を用いて滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測することができる。この場合にも、アレルの場合と同様にリスクアレルを基準とすればよく、滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型は、オッズ比を考慮して決定することができる。

[0042] 遺伝子型のオッズ比を求めて滲出型加齢黄斑変性のリスクを判定する場合、まず、リスクアレルを基準にdominant型オッズ比とrecessive型オッズ比の2通りのオッズ比を求める。

[0043] 本発明において、dominant型オッズ比は、リスクアレルを少なくとも1つ持つ場合(即ち、リスクアレルホモ型又はヘテロ型である場合)に滲出型加齢黄斑変性であることのオッズ比、即ち、w AMD患者群におけるリスクアレ

ルホモ型頻度とヘテロ型頻度の和と、非リスクアレルホモ型の頻度との比を、非wAMD患者群におけるリスクアレルホモ型頻度とヘテロ型頻度の和と、非リスクアレルホモ型の頻度との比で除したものであり、recessive型オッズ比はリスクアレルをホモに持つ場合に滲出型加齢黄斑変性であるオッズ比、即ち、wAMD患者群におけるリスクアレルホモ型の頻度と、非リスクアレルホモ型頻度とヘテロ型頻度の和との比を、非wAMD患者群におけるリスクアレルホモ型の頻度と、非リスクアレルホモ型頻度とヘテロ型頻度の和との比で除したものである。

[0044] 次に、滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型を決定する場合、上記のようにして求められたdominant型オッズ比及びrecessive型オッズ比を考慮して以下のように決定することができる。

[0045] 滲出型加齢黄斑変性に関連する各一塩基多型において、dominant型オッズ比がrecessive型オッズ比より大である場合、当該一塩基多型のリスクアレルはdominant型オッズ比に関連する。一方、同様にrecessive型オッズ比がdominant型オッズ比より大である場合、当該一塩基多型のリスクアレルはrecessive型オッズ比に関連する。リスクアレルがdominant型オッズ比に関連する場合、当該一塩基多型における滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型は、リスクアレルのホモ型及びヘテロ型であり、リスクアレルがrecessive型オッズ比に関連する場合、当該一塩基多型における滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型は、リスクアレルのホモ型である。

[0046] 尚、遺伝子型のオッズ比を求める際に、いずれかの遺伝子型の頻度が0となり、オッズ比が無限大となり、よって、算出不能となってしまうことがある。このような場合、アレルのオッズ比の場合と同様に、当該0の代わりに適当な数を用いてオッズ比を近似計算することができる。0の代わりに用いる適当な数としては、例えば、0.5や0.1などの0を超える実数を用いることができる。

[0047] このようにして決定された滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられ

る遺伝子型がサンプル中に検出された場合、当該サンプル提供者は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると予測されることができる。いずれの場合もオッズ比が大である程滲出型加齢黄斑変性のリスクは高いと予測される。

[0048] さらに、本発明の一塩基多型の組み合わせによって滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する場合にも、オッズ比の大小を用いてその予測精度を向上することができる。即ち、リスクアレルもしくは滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型を多数持ち、及び／又は、非リスクアレルもしくは滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型でない遺伝子型を少数しか持たないサンプル提供者の滲出型加齢黄斑変性のリスクは、そうでないサンプル提供者のリスクより高く、この場合において、オッズ比がより大きいアレル又は遺伝子型をより多く持つ場合に、滲出型加齢黄斑変性のリスクはより高いと予測される。

[0049] 好ましくは、アレル又は遺伝子型と疾患の程度の関連性を表す指標となるオッズ比又は滲出型加齢黄斑変性のリスク予測に用いるオッズ比は、統計学的に有意であると判定された一塩基多型について算出されたオッズ比である、

[0050] 後述のように、本発明の一塩基多型はゲノム上のイントロンやエクソンなどの遺伝子領域に存在する場合、又は、ゲノム上の遺伝子でない領域のいずれにも存在する場合がある。イントロンやエクソンに存在する場合は当該遺伝子は滲出型加齢黄斑変性の原因遺伝子の一つである可能性がある。また、本発明の一塩基多型がゲノム上の遺伝子でない領域に存在する場合は、当該一塩基多型の近傍にある遺伝子と当該一塩基多型が連鎖しており、当該近傍に存在する遺伝子が滲出型加齢黄斑変性の原因遺伝子の一つである可能性があり、あるいは、当該一塩基多型を含む領域又はその近傍がmRNAなどに転写され、RNA干渉などの現象を介して他の遺伝子の発現に関与している可能性がある。即ち、ゲノム上で本発明の一塩基多型が属する遺伝子、又は、ゲノム上で本発明の一塩基多型の近傍に存在する遺伝子は本発明の範囲に含まれる。

[0051] 本発明において、イントロン型一塩基多型(iSNP)とはイントロンに一塩基多型が存在することをいう。翻訳領域型一塩基多型(cSNP)とは、タンパクに翻訳される領域に一塩基多型が存在するもののうち、当該一塩基多型を含むコドンが他のアミノ酸をコードするコドンや終止コドンに変異するなど、アミノ酸配列に変化を伴うものをいう。サイレント型一塩基多型(sSNP)とは、翻訳領域に一塩基多型が存在するもののうち、アミノ酸配列の変化を伴わないものをいう。ゲノム型一塩基多型(gSNP)とは、ゲノム上の遺伝子をコードしない領域に一塩基多型が存在することをいう。転写調節型多型(rSNP)とは、エクソン上の転写調節に関与すると考えられる部位に存在する一塩基多型をいう。

[0052] このように、一塩基多型はゲノム上のどのような位置にも存在することがあり、いずれの場合も疾患との関連を有し得る。イントロンあるいは非翻訳領域に一塩基多型が存在する場合は、遺伝子発現制御に影響する場合や、遺伝子の転写後に起こるスプライシングやmRNAの安定性に影響することがある。翻訳領域に一塩基多型が存在する場合は、その塩基の置換によってあるアミノ酸に対応するコドンが別のアミノ酸に対応するコドンに変化する、あるいは、終止コドンに変化するなどの変化が生じ、これによってコードされるタンパク質の構造に変化が生じることがある。これらの変化によって遺伝子の発現量や機能、ひいては当該遺伝子がコードするタンパクの発現量又は機能に変化が生じ、種々の疾患の原因になり得る。ゲノム型一塩基多型が疾患と関連する場合は、当該多型部位を含む領域が実際には翻訳され、他の遺伝子の発現に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。サイレント型一塩基多型が疾患と関連している場合、その一塩基多型の周辺に疾患と関連する別の多型が存在し、当該多型とサイレント型一塩基多型が連鎖不平衡状態にある場合に疾患との関連が認められることが考えられる。同様に、サイレント型一塩基多型以外の一塩基多型であっても、当該一塩基多型自体は直接的な滲出型加齢黄斑変性の原因ではなく、周辺に存在する滲出型加齢黄斑変性の真の原因である多型と連鎖不平衡状態にある場合にも、これらの一塩基多型

と滲出型加齢黄斑変性の関連が認められることがある。

[0053] (滲出型加齢黄斑変性に関連するアレルを含む核酸分子)

本発明の別の態様では、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を含む核酸分子、及び、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を含む核酸分子に相補的な配列を有する核酸分子が提供される。

[0054] 後述の表 1 ～ 11 に記載された一塩基多型を含む核酸配列を含む核酸分子及び／又は当該配列の相補的配列を含む核酸分子は、本発明でアレル検出に使用される核酸分子である。本発明でアレル検出に使用される核酸分子は、好ましくは表 1 ～ 10 に記載された一塩基多型を含む核酸分子又はその断片であって、少なくともいずれか 1 つの前記核酸分子もしくは当該核酸分子に相補的な核酸分子又はこれらの断片であり、より好ましくは表 1、又は表 2 ～ 4 に記載された一塩基多型を含む核酸分子又はその断片であって、少なくともいずれか 1 つの前記核酸分子もしくは当該核酸分子に相補的な核酸分子又はこれらの断片であり、さらに好ましくは表 1 に記載された一塩基多型を含む核酸分子又はその断片であって、少なくともいずれか 1 つの前記核酸分子もしくは当該核酸分子に相補的な核酸分子又はこれらの断片である。また、これらの表 1 ～ 11 に記載された一塩基多型を含む核酸分子又は当該核酸分子に相補的な核酸分子のうち、リスクアレルを含む核酸分子又は当該核酸分子に相補的な核酸分子であることが望ましい。

[0055] これらの滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を含む核酸分子又は当該核酸分子に相補的な配列を有する核酸分子は滲出型加齢黄斑変性リスクの高低を判定するマーカーとして用いることができる。さらにこれらの核酸分子は、当該一塩基多型における、リスクアレルもしくはその対立アレルを検出し、又は、遺伝子型を決定するためのプローブとして用いることができる。また、当該一塩基多型がエクソン上に存在する場合には、これらの核酸分子は遺伝子の転写物の検出に用いることができる。

[0056] 本発明において、より好ましい核酸分子は、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の同定の項で説明したのと同様の方法で選択することができる。

。

[0057] 真核生物のゲノムを構成する核酸分子はセンス鎖と、センス鎖に相補的なアンチセンス鎖の二重鎖で構成されている。即ち、一塩基多型もセンス鎖とアンチセンス鎖から構成されており、いずれの鎖の一塩基多型を検出することも同じ意味を持つから、本発明の核酸分子はこれらのいずれをも含む。

[0058] 本発明における核酸分子は、デオキシリボ核酸であるかリボ核酸であるかを問わず、これらの両方を同一の核酸分子中に持つ核酸分子もまた本発明に含まれる。尚、リボ核酸を含む核酸分子を用いる場合には、本発明の配列においてチミジン(T)で定義されたヌクレオシドはウリジン'(U)と読み替えることができる。相補鎖のヌクレオシドがチミジンとなる場合についても同様である。また、これらの核酸分子に本発明に用いるための機能を損なわない範囲で、必要に応じ化学修飾を施すことができる。この場合の機能とは、核酸分子を使用する目的を達成する機能を言う。

[0059] 本発明における核酸分子は、本明細書に開示された配列情報、又は、本明細書に開示されたデータベースID等の情報をdbSNP、HapMap又はGenbank等のデータベースで検索して得られる配列情報に基づき、公知の方法、例えばホスホロアミダイト法を用いて合成することができる。市販のDNA合成機を用いて合成することも可能である。また、本発明における核酸分子はヒト由来のDNAを含むサンプルから、PCR法などの公知の方法により、又は、一部の核酸分子についてはヒト由来のRNAを含むサンプルから、RT-PCR法などの公知の方法により取得することができる。取得に必要なプライマーは当業者であれば本明細書に開示された配列情報、又は、本明細書に開示されたデータベースのID等の情報から検索可能な配列情報に基づき設計することができる。例えばPCR法を用いる場合には、目的とする核酸分子の一部の配列と相同な配列を有するような約10~30塩基のプライマーが使用可能であり、RT-PCR法を用いる場合には、オリゴdTプライマー、又はランダムヘキサマーなどを用い、逆転写反応を行って相補DNA(cDNA)を作成し、当該cDNA中の目的の配列を前述のPCR法で増幅することによって得ることができる。

[0060] 核酸分子は、好ましくは16～50塩基、より好ましくは23～27塩基、さらに好ましくは25塩基の長さを有し、かつ、前述の多型部位とその周辺の配列、又はこれに相補的な配列を含む核酸分子であることが望ましい。なお、核酸分子には、その機能を損なわない範囲で、任意の化学修飾を施すことができる。この場合の機能とは、核酸分子を使用する目的を達成する機能を言う。

[0061] 本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法において、アレル検出に用いられる核酸分子は、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群(それぞれ、奇数番目と偶数番目の塩基配列の組で1つの一塩基多型に対応する)より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列において、前記配列番号1～124で示される塩基配列の17番目に相当するアレルを有する配列を含有する核酸分子であり、

より好ましくは、配列番号1～14で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列において、前記配列番号1～14で示される塩基配列の17番目に相当するアレルを有する配列を含有する核酸分子であり、

さらに好ましくは、以下の、a～gの一塩基多型を含む塩基配列の組からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列において、前記a～gの組に含まれる塩基配列の17番目に相当するアレルを有する配列を含有する核酸分子である。(ここで、前述のように、a～gで示される配列番号の組において、それぞれの塩基配列の組は1つの一塩基多型の互いに対立するアレルを17番目の塩基に含む塩基配列である)

a: 配列番号1及び／又は配列番号2、

b: 配列番号3及び／又は配列番号4、

c: 配列番号5及び／又は配列番号6、

d: 配列番号7及び／又は配列番号8、

e: 配列番号9及び／又は配列番号10、

f: 配列番号11及び／又は配列番号12、ならびに、

g: 配列番号13及び／又は配列番号14

なお、本明細書において、部分配列とは、核酸配列の断片のことを意味し、前記配列の17番目に相当するアレルを有するものであれば配列長には限定はないが、例えば、好ましくは16～50塩基、より好ましくは23～27塩基、さらに好ましくは25塩基の長さを有する断片である。本発明の一塩基多型をdbSNP等の公知一塩基多型のデータベース又は公知配列情報のデータベースで検索して得られる、本発明の一塩基多型を含む核酸配列の断片も本発明の部分配列に含まれる。

[0062] 上記のいずれかの一塩基多型を含む核酸分子を用いる場合、中でも、それぞれの一塩基多型を含む配列の組のうち、奇数番目の配列番号で示される配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記選択される塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルを含む核酸分子を用いることが好ましい。また、上記核酸分子は、上記アレルを含む配列からなるものが好ましい。なお、これらはそれぞれの多型部位において、リスクアレルを含む塩基配列である。

[0063] (滲出型加齢黄斑変性に関連するアレルを検出可能なプローブ)

本発明の別の態様では、滲出型加齢黄斑変性に関連するアレルを検出可能なプローブが提供される。本発明におけるプローブは、前述の本発明の核酸分子と同様の方法で作ることができる。

[0064] プローブは、後述の表1～11に記載された一塩基多型の各アレルを含む核酸配列又はその相補的配列と、ストリンジェントな条件(高ストリンジェンシーな条件ともいう)でハイブリダイズし得るものであればいかなるものでも用いられる。好ましくは、本発明のプローブは、表1～10に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型に含まれるリスクアレル及び／又は非リスクアレルを検出可能なプローブであり、より好ましくは表1～4に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型に含まれるリスクアレル及び／又は非リスクアレルを検出可能なプローブであり、さらに好ましくは表1に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型に含まれるリスクアレル及び

／又は非リスクアレルを検出可能なプローブである。また、これらの表 1 ～ 1 1 に記載されたいずれか 1 つの一塩基多型に含まれるリスクアレル及び／又は非リスクアレルを検出可能なプローブにおいて、好ましい態様の 1 つとしてリスクアレルを検出可能なプローブが挙げられる。一方、1 つの一塩基多型においてリスクアレルを検出可能なプローブと非リスクアレルを検出可能なプローブの両方を用いることにより、当該一塩基多型の遺伝子型を決定することができる。

[0065] 本明細書において、ハイブリダイズとは、ある配列を有する核酸分子と、その核酸分子の少なくとも一部分に対し相補的な核酸分子が互いに相補的な塩基配列に基づき水素結合を介して会合することを意味する。元の核酸分子と会合する相補的な核酸分子の種類は同じでも異なっても良く、これらの核酸分子を構成する核酸分子の種類はデオキシリボ核酸であってもリボ核酸であっても、又は同一核酸分子内にその両方を持つものであっても良い。

[0066] 本明細書においてストリンジントな条件又は高ストリンジエンシーな条件とは、ある配列を有する核酸分子に、前記核酸分子の部分配列と相補的な配列を有する核酸分子が特異的にハイブリダイズする条件を意味する (Fred M . Ausuble et al., Current Protocols in Molecular Biology p.2.10.1-2.10.16; John Wiley and Sons, Inc.)。25塩基長のDNA分子からなる固層化プローブを用いる場合の具体例としては、例えば、0.056M 2-(N-Morpholino)ethanesulfonic acid、5% DMSO、2.5×デンハルド液、5.77mM EDTA、0.0115% Tween-20、2.69M Tetramethyl Ammonium Chlorideの存在下、95°Cで10分変性後49°Cでハイブリダイズするような条件が例示される。このような条件はプローブとして用いる核酸分子の配列長や化学修飾の程度によって異なる場合があることが知られており、特異的にハイブリダイズが可能となるようなハイブリダイズ及び／又は洗浄条件の最適化は当業者の通常の創作能力で可能である。

[0067] 本発明においてアレル特異的(又は、アレルに特異的)とは、当該多型部位を含む核酸分子において当該アレルを含むこと、又は、ある核酸分子が当該

多型部位において、当該アレルを含む配列を有する核酸分子にストリンジェントな条件下で特異的に、即ち、当該アレルと対立するアレルを識別可能なようにハイブリダイズすることを言う。

[0068] 多型部位のアレルの決定は、ゲノムのセンス鎖、アンチセンス鎖のいずれの多型部位を検出することによっても行うことができるため、本発明におけるプローブはセンス鎖のアレルに特異的な配列の相補的配列、すなわちアンチセンス鎖のアレルに特異的な配列、ならびにアンチセンス鎖のアレルに特異的な配列に相補的な配列、すなわちセンス鎖のアレルに特異的な配列を持つ核酸分子のいずれも含まれる。本発明のプローブは本発明の一塩基多型を含むcDNA又はmRNAの検出に用いることもできる。cDNA又はmRNAの検出に用いる場合、当該一塩基多型はエクソン又はその近傍に存在するものが好適に用いられる。

[0069] 本発明におけるプローブは、後述の表 1 ~ 11 に記載された、アレル特異的な配列もしくはその相補鎖又はこれらの部分配列を含む核酸分子からなる。

[0070] 本発明におけるプローブには、アレル特異的な配列又はその相補鎖とストリンジェントな条件でハイブリダイズし得る範囲において、末端にスペーサー又は安定化等に供する目的で当該配列に由来しない任意の数塩基の配列を付加することができる。好ましくは、本発明におけるプローブにおいてアレルに特異的なハイブリダイズに寄与する配列はアレル特異的な配列又はその相補鎖のみからなる。

[0071] プローブには検出に用いるための任意の標識を施すことができる。プローブに施す標識は通常用いられるいかなるものでも用いるが、一般的には例えばFITCやCy3などの蛍光標識、ビオチン、又は、アルカリホスホターゼや西洋ワサビペルオキシダーゼなどの酵素標識などが用いられる。ビオチン標識を用いる場合には、ビオチンに特異的に結合するストレプトアビジン又はアビジンにさらに検出可能な標識を施しておき、当該標識ストレプトアビジン等を二次標識として使用する。標識ストレプトアビジン等の代わりに標識

抗ビオチン抗体を使用することもできる。ビオチンに結合したストレプトアビジンに対し、さらに標識抗ストレプトアビジン抗体を三次標識として使用することにより、検出感度を向上することも可能である。プローブに標識を施す方法は公知の如何なる方法でも用いられ、その方法は当業者にとって周知である。プローブに前述のスペーサーとなる任意の配列を付加し、スペーサーに標識を施すこともできる。プローブの標識化用の試薬、標識ストレプトアビジン、標識抗ビオチン抗体などは試薬として市販されており、購入して使用することもできる。

[0072] 本発明におけるプローブは、目的とするアレルを有する核酸分子に特異的にハイブリダイズし得るかぎり、デオキシリボ核酸であるかリボ核酸であるかを問わず、これらの両方を同一の核酸分子中に持つ核酸分子からなるプローブもまた本発明に含まれる。また、リボ核酸を含む核酸分子をプローブとして用いる場合には、本発明の配列においてチミジン(T)で定義されたヌクレオシドはウリジン'(U)と読み替えることができる。前記本発明の配列の相補鎖のヌクレオシドがチミジンとなる場合、又は、mRNAの検出のために本発明のプローブを用いる場合についても同様である。また、本発明におけるプローブには、目的とするアレルを有する核酸分子にストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズし得る限り、必要に応じ化学修飾を施すこともできる。化学標識を施す方法は公知のいかなる方法も用いられる。

[0073] 検出用のプローブは、溶液状態でサンプルと反応させ公知の方法で検出することも、あらかじめ担体上に固層化しておくことも可能である。数個乃至数十万個の異なる一塩基多型のそれぞれのアレルに対応するプローブを、一つの一塩基多型あたり一個乃至十数個ずつあらかじめ固体の担体上の定められた位置に固層化しておき、サンプルをこれに反応させ、ハイブリダイズしたプローブから生じるシグナルをスキャンしコンピューターを用いて解析する固層化プローブ、いわゆるマイクロアレイの形態を取ることも可能である。固層化プローブの形態を取る場合には、固層化するプローブの最大数はプローブの固層化密度と固層化部位の面積によって制限される。

[0074] このような固層化プローブの形態を取る場合、サンプル中の核酸分子を公知の方法で標識化しておき、固層化された本発明の非標識プローブと結合させることにより、又は、検出すべきアレルを持つ核酸分子を固層化された本発明の非標識プローブと結合させた後に公知の方法で標識化することにより、標識された、前記検出すべきアレルを持つ核酸分子由来の固層上のシグナルを検出することができる。

[0075] 固層化は公知のいかなる方法によっても行うことができるが、例えば合成オリゴプリント、スポッティングフォトリソグラフなどの方法を用いることができる。また、担体の材質には制限がなく、一般的に用いられる材質、例えばポリカーボネートやポリスチレンなどの高分子、ガラス、シリコン結晶等が用いられる。また、核酸の接着力を高めるために、固層化の前に担体にあらかじめ陽イオン化などのコーティングを施しても良い。また、非特異的な核酸の担体への吸着を防ぐため、固層化を行った後に公知のブロッキング剤によりブロッキングを行うこともできる。このようなブロッキング剤には、非特異的な核酸の担体への吸着を抑制できるものであれば何でも用いられるが、例えばサケ精子DNA、デンハルト溶液、胎盤から抽出したCot-1 DNA、ドデシル硫酸ナトリウムなどの陰イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどの非イオン性界面活性剤などを用いることができる。

[0076] また、プローブを固層化する場合には、同一担体上に対立する各々のアレルに特異的なプローブを固層化することにより、一つのサンプル中に含まれる対立する各々のアレルを同一操作で検出する構成とすることもできる。このような構成では、同一の操作によってサンプルのアレルのみならず遺伝子型を決定することも可能である。

[0077] 検出用のプローブの好適な配列長は検出方法によって異なるが、本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型のアレル又は遺伝子型を特異的に検出可能なものであればよい。例えば、アレルの検出に固層化プローブを用いる場合のプローブは、好ましくは16～50塩基、より好ましくは23～27塩基

、さらに好ましくは25塩基の長さを有し、かつ、前述の多型部位とその周辺の配列、又はこれに相補的な配列を含む核酸分子からなるプローブであり、アレルの検出を溶液状態で行う場合のプローブは、好ましくは16～50塩基、より好ましくは23～27塩基、さらに好ましくは25塩基の長さの長さを有し、かつ、前述の多型部位とその周辺の配列、又はこれに相補的な配列を含む核酸分子からなるプローブである。

[0078] 本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法において、アレル検出に用いられるプローブは、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群(それぞれ、奇数番目と偶数番目の塩基配列の組で1つの一塩基多型に対応する)より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記配列番号1～124で示される塩基配列の17番目に相当するアレルを有する塩基配列を含有するプローブであり、好ましくは、配列番号1～14で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記配列番号1～14で示される塩基配列の17番目に相当するアレルを有する塩基配列を含有するプローブであり、より好ましくは、以下の、a～gの一塩基多型を含む塩基配列の組からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記a～gの組に含まれる塩基配列の17番目に相当するアレルを有する塩基配列を含有するプローブである。(ここで、前述のように、a～gで示される配列番号の組において、それぞれの塩基配列の組は1つの一塩基多型の互いに対立するアレルを17番目の塩基に含む塩基配列である)

a： 配列番号1及び／又は配列番号2、

b： 配列番号3及び／又は配列番号4、

c： 配列番号5及び／又は配列番号6、

d： 配列番号7及び／又は配列番号8、

- e: 配列番号9及び／又は配列番号10、
- f: 配列番号11及び／又は配列番号12、ならびに、
- g: 配列番号13及び／又は配列番号14

[0079] 上記のいずれかの一塩基多型を含むプローブを用いる場合、中でも、それぞれの塩基多型を含む配列の組のうち、奇数番目の配列番号で示される配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記選択される塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルを含むプローブを用いることが好ましい。なお、これらはそれぞれの多型部位において、リスクアレルを含む塩基配列である。

[0080] (サンプル中の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法)

本発明のある態様では、核酸分子を含むサンプル中に、w AMD患者において頻度が高いアレル又は遺伝子型を有するか否かの検出方法が提供される。サンプルとしては、核酸分子を含むもの、即ち、ゲノム由来の核酸分子(DNA及び／又はRNA)を抽出可能なもの、又は、本発明の一塩基多型の近傍に存在する遺伝子を含むmRNA又はcDNAを抽出可能なものであれば何でも良いが、例えば、血液、白血球、毛根、毛髪、唾液、口腔粘膜細胞、鼻腔粘膜細胞、皮膚、又は、生検によって得た筋肉もしくは臓器などの組織が用いられる。

[0081] 前述のように、真核生物のゲノムを構成する核酸分子は互いに相補的なセンス鎖とアンチセンス鎖で構成されており、サンプルに含まれる核酸分子における本発明の一塩基多型のアレルの検出は、当該多型部位のセンス鎖、アンチセンス鎖のいずれの塩基を検出することによっても行うことができる。

[0082] 本発明で開示された、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を含む33塩基長の核酸配列は、その中央(即ち、17番目)の塩基のみが異なる2つの塩基配列からなる塩基配列の組(即ち、配列番号が奇数と偶数の組)からなり、当該17番目の塩基が多型部位である。多型部位におけるリスクアレルを含む塩基配列は、前記の塩基配列の組のうち先の(即ち、奇数番目の)配列である。また、リスクアレルは後述の表1～11に記載されている。これらの一塩基

多型の少なくとも1つについて、サンプルに含まれる核酸分子中のリスクアレルを検出することにより、サンプル提供者の滲出型加齢黄斑変性リスクを予測することができる。即ち、サンプル中の核酸分子に当該一塩基多型におけるリスクアレルが少なくとも一つ存在する場合に、滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると予測すればよい。

[0083] また、上記で同定した滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型について、一つのサンプルに含まれる特定のアレルに対立する各々のアレルを検出し、遺伝子型を決定することができる。即ち、あるアレルのみが検出された場合は当該アレルをホモに有するホモ型であり、2つのアレルが検出された場合には当該2つのアレルをヘテロに有するヘテロ型である。これらの一塩基多型の少なくとも1つについて、サンプル中の核酸分子に含まれる当該一塩基多型の遺伝子型を決定し、後述の表1～11に記載されたwAMD患者群及び対照群の遺伝子型頻度データを基に、前述の方法によって滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型を決定し、これらを比較することにより、同様にリスク予測を行えばよい。尚、サンプル中の核酸分子に含まれる一塩基多型の遺伝子型の決定には、リスクアレルの特定は必ずしも必要でないことから、遺伝子型の決定は、サンプル中の核酸分子に当該一塩基多型のリスクアレルが少なくとも1つ存在するか否かを判定する前後のいずれにも行うことができ、該決定された遺伝子型と、リスクアレルに基づいて決定された滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型との比較を行って、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測を行うことができる。

[0084] 核酸分子を含むサンプル中にこれらのアレルの存在を検出するには、如何なる方法でも用いるが、前述のそれぞれのアレルに特異的なプローブを用いてハイブリダイズし、そのシグナルを検出することによりそれぞれのアレルを検出することができる。検出されたアレルと本発明で開示された当該一塩基多型におけるリスクアレルを比較することにより、サンプル中の核酸分子に当該一塩基多型におけるリスクアレルが存在するか否かを決定できる。例えば、前述の本発明の核酸分子及び／又は前述の本発明のプローブは、本

発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスク予測方法におけるリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の決定に好適に用いることができる。

[0085] また、対立する各々のアレル、即ち、ある一塩基多型に含まれるリスクアレル及び非リスクアレル、に対応するプローブにそれぞれ異なる標識を施し、又は、対立する各々のアレルを固層化したマイクロアレイなどの固層化プローブを用いることにより、同一サンプルに含まれる対立する各々のアレルを検出することができる。このような構成では、サンプルのアレルのみならず遺伝子型を決定することも可能である。また、対立する各々のアレルを同一担体上に固層化したマイクロアレイなどの固層化プローブを用いる場合には、同一操作でハイブリダイズを行い、同一操作で検出する構成とすることもできる。

[0086] 本発明の一塩基多型を検出する方法としては、上述の方法以外に公知のいかなる方法も用いられるが、例えば、次のようなものが利用可能である。プローブを用いてハイブリダイズする方法の例としてはTaqMan（登録商標）法、インベダー（Invader（登録商標））法などがあり、これらのいずれも用い得る。同一のアレルを検出するためのプローブであっても、検出に用いる方法によってより好ましいプローブが異なる場合がある。本発明の一塩基多型のアレル又は遺伝子型の判定は検出方法に依存しないが、検出方法に応じた適するプローブを使用することが望ましい。また、プローブによるハイブリダイズを行わない方法としては、直接塩基配列を決定するダイレクトシーケンス法などが挙げられる。

[0087] なお、前述のように、本明細書において「アレル特異的」又は「アレルに特異的」とは、当該多型部位を含む核酸分子又は塩基配列において当該アレルを含むこと、又は、ある核酸分子が当該多型部位において、当該アレルを含む配列を有する核酸分子にストリンジェントな条件下で特異的に、即ち、当該アレルと対立するアレルを識別可能なようにハイブリダイズすることが可能であることを言う。

- [0088] このようにしてサンプルの分析を行い、サンプル中にリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型が存在する場合、当該サンプルを提供した者は滲出型加齢黄斑変性のリスクが高いと予測され、当該サンプルを提供した滲出型加齢黄斑変性が疑われる者は滲出型加齢黄斑変性と診断されるべき蓋然性が高い。滲出型加齢黄斑変性のリスクの大小はオッズ比の大小を用いて予測することができる。
- [0089] さらに、一つのサンプルを用いて、本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の、リスクアレル又は遺伝子型の二つ以上を検出することにより、将来的な滲出型加齢黄斑変性のリスクの判定の精度を向上することもできる。この場合、サンプル中に検出されるリスクアレルもしくは滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の数又はこれらのオッズ比の大小を指標にリスクの大小を予測することができる。当該リスクアレルもしくは滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の数又はこれらのオッズ比が大であるほど、あるいは、これらの数値がある閾値を超えた場合にリスクがより高いと判定することができる。
- [0090] 前述のように、本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスク予測方法には、サンプル中の核酸分子に後述の表 1 ～ 11 に記載されたいずれかの一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型の決定を行うこと、当該サンプル中の一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型と本発明で開示された当該一塩基多型のリスクアレル及び／又は本発明で開示された滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の比較を行うこと、の少なくとも 1 つを含むものであれば全て含まれる。
- [0091] 好ましくは本発明の滲出型加齢黄斑変性のリスク予測方法は表 1 ～ 10 に記載された少なくともいずれか 1 つの一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型を決定すること、当該サンプル中の一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型と本発明で開示された当該一塩基多型のリスクアレル及び／又は本発明で開示された滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の比較を行うこと、の少なくとも 1 つを含むものであり、

より好ましくは本発明の滲出型加齢黄斑変性のリスク予測方法は表 1 ～ 4 に記載された少なくともいずれか 1 つの一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型を決定すること、当該サンプル中の一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型と本発明で開示された当該一塩基多型のリスクアレル及び／又は本発明で開示された滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の比較を行うこと、の少なくとも 1 つを含むものであり、

さらに好ましくは表 1 に記載された少なくともいずれか 1 つの一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型を決定すること、当該サンプル中の一塩基多型のアレル及び／又は遺伝子型と本発明で開示された当該一塩基多型のリスクアレル及び／又は本発明で開示された滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の比較を行うこと、の少なくとも 1 つを含むものである。

[0092] 本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法において、検出に用いられる一塩基多型は、配列番号 1 ～ 124 で示される塩基配列からなる群(それぞれ、奇数番目と偶数番目の塩基配列の組で 1 つの一塩基多型に対応する)より選択される、少なくとも 1 つの塩基配列又はその相補的配列において、各塩基配列の 17 番目に存在する一塩基多型であり、

より好ましくは、配列番号 1 ～ 14 で示される塩基配列からなる群より選択される、少なくとも 1 つの塩基配列又はその相補的配列において、各塩基配列の 17 番目に存在する一塩基多型であり、

さらに好ましくは、以下の、a ～ g の一塩基多型を含む塩基配列の組からなる群より選択される、少なくとも 1 つの塩基配列又はその相補的配列において、各塩基配列の 17 番目に存在する一塩基多型である。(ここで、前述のように、a ～ g で示される配列番号の組において、それぞれの塩基配列の組は 1 つの一塩基多型の互いに対立するアレルを 17 番目の塩基に含む塩基配列である)

a： 配列番号 1 及び／又は配列番号 2、

b： 配列番号 3 及び／又は配列番号 4、

c： 配列番号 5 及び／又は配列番号 6、

- d: 配列番号7及び／又は配列番号8、
- e: 配列番号9及び／又は配列番号10、
- f: 配列番号11及び／又は配列番号12、ならびに、
- g: 配列番号13及び／又は配列番号14

[0093] 上記のいずれかの一塩基多型を用いる場合、中でも、それぞれの一塩基多型を含む配列の組のうち、奇数番目の配列番号で示される配列又はその相補的配列において、各塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルを用いることが好ましい。なお、これらはそれぞれの多型部位において、リスクアレルを含む塩基配列である。

[0094] サンプル中のこれらの一塩基多型の検出を行うに当たり、上記いずれか1つの一塩基多型に加えて、該一塩基多型以外に、さらに表1～11に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型のアレル又は遺伝子型を決定することを組み合わせることにより疾患判定の精度を向上させることができる。組み合わせに用いる一塩基多型は、好ましくは表1～10に記載された一塩基多型であり、より好ましくは表1～4に記載された一塩基多型であり、さらに好ましくは表1に記載された一塩基多型である。

[0095] (滲出型加齢黄斑変性に関連するアレルを検出するためのキット)

本発明の別の態様では、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を検出するためのキットが提供される。

[0096] 本発明のキットには、サンプル中の核酸分子に後述の表1～11に記載されたいずれかの一塩基多型のリスクアレルを検出することができるものであれば全て含まれる。好ましくは、本発明のキットは、表1～10に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出が可能なキットであり、より好ましくは表1～4に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出が可能なキットであり、さらに好ましくは表1に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出が可能なキットである。1つの一塩基多型に含まれるリスクアレル及

び非リスクアレルの両方を検出可能なキットを用いることにより当該一塩基多型の遺伝子型を決定することができる。

[0097] 本発明のキットにおいて、上記いずれか1つの一塩基多型に加えて、該一塩基多型以外に、さらに表1～11に記載された少なくともいずれか1つの一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出あるいは遺伝子型の決定が可能なキットも本発明の態様の一つである。複数の一塩基多型のアレル又は遺伝子型の決定を行うキットの場合、上記いずれか1つの一塩基多型に加えて、好ましくはさらに表1～10に記載された一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出あるいは遺伝子型の決定が可能なキットであり、より好ましくはさらに表1～4に記載された一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出あるいは遺伝子型の決定が可能なキットであり、さらに好ましくはさらに表1に記載された一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出あるいは遺伝子型の決定が可能なキットである。

[0098] これらの表1～11の少なくとも1つの一塩基多型のリスクアレル及び／又は非リスクアレルの検出あるいは遺伝子型の決定が可能なキットのうち、好ましい態様の一つに、前記一塩基多型のリスクアレルの検出が可能なキットが挙げられる。

[0099] プローブの項で説明したように、本発明のキットは一塩基多型のセンス鎖、アンチセンス鎖のいずれの塩基を検出するものであっても良く、これらの両者を検出するものであっても良い。一塩基多型の検出方法にも制限はなく、例えばプローブの項で例示した検出方法が用いられる。

[0100] 前述の本発明の核酸分子及び／又は前述の本発明のプローブを用いて滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を検出するためのキットは、本発明に含まれる。即ち、本発明のキットは、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型のアレル又は遺伝子型の決定が可能なように、本発明の核酸分子及び／又は本発明のプローブを含有するものである。

[0101] 前述のリスクアレルと、非リスクアレルの両方を検出するキットも本発明

の好ましい実施態様の一つである。このようなキットを用い、既に説明したように各アレルの遺伝子型を決定することも可能である。

[0102] 本発明のキットを用いて、サンプル中にリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型が存在することを検出することにより、非wAMD患者の将来的な滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測し又は滲出型加齢黄斑変性の疑いがある者の滲出型加齢黄斑変性の診断又は診断の補助を行うことができる。

[0103] また、前述のように、対立するアレルにそれぞれ特異的なプローブを用い、かつ、プローブの標識を異なるものとすることにより、又は、前述の固層化プローブ（マイクロアレイ）の形態とすることにより、対立するアレルを同一操作で測定するキットとすることもできる。

[0104] 一つのサンプルを用いてこれらのアレル又は遺伝子座の複数を検出する構成のキットとすることにより、将来的な滲出型加齢黄斑変性のリスク予測や診断の精度を向上させることもできる。このような構成においても、異なる標識を施したプローブや前述のマイクロアレイの形態とすることにより、検出を同一操作で行う構成とすることもできる。

[0105] 本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の検出方法及び滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測方法において、検出又はリスク予測に用いられるキットは、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群（それぞれ、奇数番目と偶数番目の塩基配列の組で1つの一塩基多型に対応する）より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記配列番号1～124で示される各塩基配列の17番目に相当する一塩基多型のアレル又は遺伝子型の決定が可能なキットであり、

好ましくは、配列番号1～14で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記配列番号1～124で示される各塩基配列の17番目に相当する一塩基多型のアレル又は遺伝子型の決定が可能なキットであ

り、

より好ましくは、以下の、a～gの一塩基多型を含む塩基配列の組からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記配列番号1～124で示される各塩基配列の17番目に相当する一塩基多型のアレル又は遺伝子型の決定が可能なキットである。（ここで、前述のように、a～gで示される配列番号の組において、それぞれの塩基配列の組は1つの一塩基多型の互いに対立するアレルを17番目の塩基に含む塩基配列である）

- a： 配列番号1及び／又は配列番号2、
- b： 配列番号3及び／又は配列番号4、
- c： 配列番号5及び／又は配列番号6、
- d： 配列番号7及び／又は配列番号8、
- e： 配列番号9及び／又は配列番号10、
- f： 配列番号11及び／又は配列番号12、ならびに、
- g： 配列番号13及び／又は配列番号14

[0106] 上記のいずれかの一塩基多型のアレル又は遺伝子型の決定が可能なキットにおいて、中でも、それぞれの一塩基多型を含む配列の組のうち、奇数番目の配列番号で示される配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列からなる塩基配列において、前記a～gの組で示される各塩基配列の17番目に相当する一塩基多型のアレルの決定が可能なキットであることが好ましい。なお、これらはそれぞれの多型部位において、リスクアレルを含む塩基配列である。

[0107] （好ましい人種）

本発明で用いられる滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型は、当該多型を有する限りいかなる人種においても用いられるが、好ましい人種はモンゴロイドであり、より好ましくは東アジア人であり、さらに好ましくは日本人又は日本人を祖先にもつ人である。

[0108] 本発明により、本発明で開示されたリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性

のリスクがあると考えられる遺伝子型をゲノム上に持つ者は、将来的に滲出型加齢黄斑変性を発症する危険性が高く、リスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型を持たない者は、将来的に滲出型加齢黄斑変性を発症する危険性が低いと判定することが出来る。

- [0109] また、本発明で開示されたリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクあると考えられる遺伝子型をゲノム上に持つ、初期の滲出型加齢黄斑変性の疑いがある者は、検出が困難な初期の滲出型加齢黄斑変性を発症している恐れがあるため、本発明の一塩基多型の検出を行うことにより、滲出型加齢黄斑変性の診断又は診断の補助に用いることができる。

実施例

- [0110] 以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、実施例は本発明をより良く理解するために例示するものであって、本発明の範囲がこれらの実施例に限定されることを意図するものではない。なお、以下の実施例では、特に詳細な説明がない一般的な分子生物学的手法については、モレキュラークローニング (Joseph Sambrook et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 3rd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001) などの成書に記載された方法及び条件が用いられ、試薬としては分子生物学グレードのものが用いられる。
- [0111] 本発明では、滲出型加齢黄斑変性と診断された患者、緑内障であると診断された患者、及び、白内障と診断された患者それぞれの血液から総DNAを抽出し、ヒトゲノム上の公知の一塩基多型約50万個を指標として疾患に関連する遺伝子座を解析し、滲出型加齢黄斑変性に特異的に関連すると考えられる一塩基多型の検討を行った。

[0112] 実施例 1 検体からのDNAの抽出

検体からのDNAの抽出は、フェノール抽出法 (Methods in Enzymology、152巻、181ページ、1987年) に準じて実施した。クエン酸を加えた血液サンプルにアンモニウム塩及びEDTAを含む低張な溶血バッファーを十分量加えて白血球を精製した。数回の洗浄の後、Proteinase KとSDSを含む溶解バッファーで

細胞を溶解させた。懸濁されていた細胞が溶解して透明になったのを確認した後、フェノールを加え、室温で1~3時間振盪した。フェノール層を廃棄し、水層のみを遠心分離してさらに不純物を分離した。水層をTE緩衝液(10mM Tris pH8.0、0.1mM EDTA, Teknova)で透析した後にエタノール沈殿法にてDNAを回収し、TE緩衝液に溶解した。このようにして得たゲノムDNA溶液20 μ Lに7.5M NH_4OAc 10 μ L、20mg/mL Glycogen 0.5 μ Lと100% 氷冷エタノール50 μ Lを加え-20°Cで1時間静置した。12,000 $\times$ gで20分遠心後、上清を除いた。80%氷冷エタノール 500 μ Lを加え12,000 $\times$ gで5分遠心後、上清を除き沈殿を乾燥させた。沈殿をTE緩衝液に溶かし、濃度が50ng/ μ Lになるよう調整した。尚、DNA濃度は分光光度計 (Biophotometer, Eppendorf) を用い、260nmの吸光度により測定した。また、一部のサンプルについては、自動核酸抽出装置 (Magtraction System 8Lx、プレシジョン・システム・サイエンス株式会社) を用い、装置の説明書に従ってDNAを抽出した。

[0113] 実施例2 一塩基多型の分析

一塩基多型の分析は、ヒトゲノム上の公知の一塩基多型約50万個の分析が可能な市販のマイクロアレイ型の一塩基多型分析キット(アフィメトリックス社、ジーンチップ ヒューマンマッピング 250K Nsp/Sty アレイ (GeneChip(登録商標) Human Mapping 250K Nsp/ Sty Array)) (以下、マイクロアレイと記載)を使用した。

[0114] 実施例1にて抽出した総DNA (ゲノムDNA) をキット及び機器の説明書に従って処理し、マイクロアレイ上に適用して検体から抽出したDNAに存在する一塩基多型を解析する。具体的には、以下の操作を行う。

[0115] (制限酵素処理)

250ngずつのゲノムDNAを以下の手順によりそれぞれSty I (New England Biolabs) 又はNsp I (New England Biolabs) 制限酵素で切断する。即ち、ゲノムDNA溶液5 μ Lに、市販の分子生物学グレードの超純水 (AccuGENE(登録商標) molecular biology-grade water, Cambrex) 11.5 μ L、それぞれの制限酵素に添付された緩衝液 2 μ L、10mg/mL BSA 0.2 μ L、10U/mL 制限酵素 1 μ Lを加え制限

酵素処理を行った。反応は37°Cで2時間反応させた後、65°Cで20分インキュベートして制限酵素を失活させた。

[0116] (アダプター配列の付加)

制限酵素処理が終了したサンプルに、以下の手順でアダプター配列を付加する。制限酵素処理サンプルに、切断した制限酵素に対応する50 μ M のAdaptor Nsp I又はAdaptor Sty I (New England Biolabs) 0.75 μ L、T4 DNA ligase緩衝液 (New England Biolabs) 2.5 μ LとT4 DNA ligase (New England Biolabs) 2 μ Lを加え、16°Cで3時間反応させてアダプター配列を付加させた後に、70°Cで20分反応させてT4 DNA ligaseを失活させた。アダプター付加終了したサンプルには、冷却したAccuGENE water 75 μ Lを加え希釈した。

[0117] (遺伝子断片の増幅と精製)

以下の手順により、アダプター配列を付加した遺伝子をTITANIUM™(登録商標) DNA Amplification kit (Clontech)を用いてPCR法で増幅する。即ち、希釈したサンプル5 μ LにAccuGENE water 39.5 μ L、TITANIUM™(登録商標) taq PCR buffer 10 μ L、5M GC-Melt (Clontech) 20 μ L、2.5mM dNTP(タカラバイオ) 4.5 μ L、100 μ M PCR primer002 (Affymetrix, GeneChip(登録商標) Mapping 250K Nsp/ Sty Assay Kitに含まれる) 4.5 μ L及びTITANIUM™(登録商標) taq DNA polymerase 2 μ Lを加えて反応させた。反応温度と時間は次の通りである。まず、94°Cで3分放置後、94°C30秒→60°C30秒→68°C15秒を1サイクルとして30サイクル反応させ、68°Cで7分放置した。これを1連の反応操作として、1つのサンプルにつき同じPCR反応操作を3回行った。PCR産物は2%アガロースゲル電気泳動を行い、200bpから1000bpの遺伝子断片が増幅されていることを確認した。3回分のPCR産物をひとつにまとめ、DNA amplification Clean-Up kit (Clontech)を用い精製した。精製したPCR産物は45 μ L RB buffer (Clontech)に溶かし回収した。尚、PCR反応のプライマーとして用いたPCR primer002の配列は以下の通りである；5' -attatgagcagcagacagcgctgatct-3' (配列番号125)。

[0118] (増幅遺伝子の断片化)

GeneChip(登録商標) Mapping 250K Nsp / Sty Assay Kit (Affymetrix) 試薬を用いて以下の手順により増幅遺伝子を断片化する。即ち、精製したPCR産物の260nmにおける吸光度を分光光度計 (Biophotometer、Eppendorf) を用いて測定し、90 μ gのPCR産物を総容量45 μ LになるようにRB buffer (Clontech) で希釈した。希釈したサンプルにキットに含まれるfragmentation buffer 5 μ L及び0.05U/ μ L Fragmentation Reagent 5 μ Lを加え、37°Cで35分反応させた後に95°Cで15分放置してFragmentation reagentを失活させた。尚、Fragmentation Reagentは10 $\times$ fragmentation bufferとAccuGENE waterによって、最終濃度が0.05U/ μ L Fragmentation Reagent、1 $\times$ fragmentation bufferとなるよう希釈して用いた。断片化産物は4%アガロースゲル電気泳動を行い、遺伝子が断片化されていることを確認した。

[0119] (断片化遺伝子へのビオチンラベルの付加)

断片化した遺伝子にGeneChip(登録商標) Mapping 250K Assay Kit (Affymetrix) を用いて以下の手順によりビオチンラベルを付加する。断片化サンプル50.5 μ Lにキットに含まれるTerminal Deoxynucleotidyl Transferase buffer 14 μ L、30mM GeneChip DNA Labeling Reagent 2 μ L及び30U/ μ L Terminal Deoxynucleotidyl Transferase enzyme 3.5 μ Lを加え、37°Cで4時間反応させた後に、95°Cで15分放置して酵素を失活させ、ハイブリダイゼーション用のサンプルとした。

[0120] (ハイブリダイゼーション)

ビオチンラベルを付加したサンプル70 μ Lにhybridization cocktail master mix (組成は以下の通り ; 0.056M 2-(N-Morpholino)ethanesulfonic acid、5% DMSO、2.5 $\times$ Denhardt's solution (Sigma)、5.77mM EDTA pH8.0、0.115mg/mL Herring Sperm DNA(Promega)、1 $\times$ Oligo Control Reagent 0100 (Affymetrix)、11.5 μ g/mL Human Cot-1 DNA (Invitrogen)、0.0115% Tween-20、2.69M Tetramethyl Ammonium Chloride(Sigma)) 190 μ Lを加え、95°Cで10分変性後、49°Cで保持した。GeneChip(登録商標) Human Mapping 250K Nsp/ Sty Array (以下、マイクロアレイともいう) に200 μ Lのサンプルを適用し、温度

49°C、回転数60r/minに設定されたハイブリオーブン (GeneChip Hybridization Oven 640, Affymetrix) で16時間から18時間ハイブリダイズさせた。サンプルをマイクロアレイから取り出し、Array Holding Buffer (1mM MES、1M NaCl、0.01% Tween-20) をマイクロアレイ内部に充填させた。

[0121] (染色及び検出)

ハイブリダイゼーションが終了したマイクロアレイの染色をAffymetrix社のGeneChip(登録商標) Operating Software 1.4(以下GCOS)、protocol: MAP500Kv1_450により、同社のGeneChip Fluidics Station 450を用いて行った。一次及び三次染色はそれぞれStain Bufferで調製した10 μ g/mL Streptavidin-Phycoerythrin (Invitrogen)、二次染色は5 μ g/mL biotinylated Anti-Streptavidin Antibody (Vector Lab.)で行った。検出はGCOSを用いてGeneChip(登録商標) Scanner 3000 7Gで行った。尚、具体的な染色・洗浄工程のプロトコールと洗浄液等の組成は以下の通りである。

[染色・洗浄工程プロトコール(FS-450 Fluidics Protocol - Mapping 500Kv1_450)]

- Post Hyb Wash #1: 6 cycles of 5 mixes/cycle with Wash Buffer A at 25°C
- Post Hyb Wash #2: 24 cycles of 5 mixes/cycle with Wash Buffer B at 45°C
- Stain: Stain the probe array for 10 minutes in SAPE solution at 25°C
- Post Stain: Wash 6 cycles of 5 mixes/cycle with Wash Buffer A at 25°C
- 2nd Stain: Stain the probe array for 10 minutes in Antibody Stain Solution at 25°C
- 3rd Stain: Stain the probe array for 10 minutes in SAPE solution at 25°C
- Final Wash: 10 cycles of 6 mixes/cycle with Wash Buffer A at 30°C

The final holding temperature is 25°C

〔溶液の組成〕

・ Wash A: Non-Stringent Wash Buffer (6X SSPE, 0.01% Tween 20)

For 1000 mL:

300 mL of 20X SSPE, 1.0 mL of 10% Tween-20, 699 mL of water

Filter through a 0.2 μ m filter. Store at room temperature.

・ Wash B: Stringent Wash Buffer (0.6X SSPE, 0.01% Tween 20)

For 1000 mL:

30 mL of 20X SSPE, 1.0 mL of 10% Tween-20, 969 mL of water

Filter through a 0.2 μ m filter. Store at room temperature.

The pH should be 8.

・ Stain Buffer: (6X SSPE, 0.01% Tween 20, 1X Denhardt' s solution)

For 1188 μ L:

360 μ L of 20X SSPE, 3.6 μ L of 3% Tween-20, 24 μ L 50X Denhardt' s solution, 800.04 μ L of water

[0122] (Genotyping解析)

Affymetrix社のAffymerix Power Tools ver.1.10.0を用いてSNP Genotyping解析を行った。解析には同梱されているBRLMM genotype calling algorithmを用いた。

[0123] 実施例3 常染色体上のwAMD患者と非wAMD患者の一塩基多型の対比

疾患関連一塩基多型の比較は、クラインらの方法(Science 308巻、385ページ、2005年)に準じて以下のように行った。

[0124] (試験群の設定)

[0125] (一塩基多型の分析)

参加者の自由意志で得た同意の下に提供された血液を検体とし、実施例1に記載の方法で総DNAを抽出し、実施例2に記載の方法で一塩基多型の分析を行った。統計解析言語 R ver.2.7.0を用いて、以下に述べる解析を行った。即ち、コールレートが90%未満の一塩基多型、マイナーアレル頻度が5%未満

の一塩基多型、及び、有意水準0.0001でハーディー・ワインバーグ平衡が成立していないと判定される一塩基多型をいずれも棄却し、さらに、目視によって正しくコールされていることを確認することにより、実験的な信頼性が高いと考えられる一塩基多型を選択した。なお、ハーディー・ワインバーグ平衡の成立の検定はカイ二乗検定を用いて行った。

[0126] (滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の一次解析)

このようにして選択された一塩基多型について、滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の候補を抽出するため、(1) wAMD患者群対緑内障患者群、(2) wAMD患者群対白内障患者群の2通りの比較解析を行った。滲出型加齢黄斑変性に特異的に関連する一塩基多型の候補を抽出するために、(1) 及び (2) で共通して、3種の遺伝子型(一方のアレルのホモ、ヘテロ、他方のアレルのホモ)ごとに比較した際のp値の最小値が0.01を下回る一塩基多型508個を抽出し、これらを滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の候補とした。尚、遺伝子型のp値の算出にはFisherの正確確率検定を用いた。

[0127] (滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の二次解析)

このように選択された滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の候補について、さらに詳細に解析を行った。即ち、緑内障患者群に採用された患者及び白内障患者群に採用された患者をまとめて対照群とし、以下の通りwAMD患者群と対照群の比較解析を行った。

[0128] (アレルのオッズ比)

リスクアレルの有無と滲出型加齢黄斑変性の有無の間にどの程度強い関連が存在するかの指標として、アレルのオッズ比を以下の式によって求めた。

[0129] [数1]

$$\text{アレルのオッズ比} = \frac{[(\text{疾患群における、リスクアレルの検出数}) / (\text{対照群における、リスクアレルの検出数})]}{[(\text{疾患群における、非リスクアレルの検出数}) / (\text{対照群における、非リスクアレルの検出数})]}$$

[0130] ここで、リスクアレルは、当該一塩基多型を構成する2つのアレルの検出数を上記数式に代入してアレルのオッズ比を求める際に、当該オッズ比が1

より大になるように設定した。尚、一方のアレルと他方のアレルを入れ替えて計算するとオッズ比は互いに逆数の関係となる、即ち、一方のオッズ比が1より小であれば他方のオッズ比は1より大であることは前記定義式より明らかである。

[0131] (遺伝子型p値の算出)

各SNPの遺伝子型p値の算出は、wAMD患者群対対照群についてFisherの正確確率法によって行った。その際、Genotypeモデル(リスクアレルホモ型対ヘテロ型対非リスクアレルホモ型)、Dominantモデル(リスクアレルホモ型+ヘテロ型対非リスクアレルホモ型)、Recessiveモデル(リスクアレルホモ型対非リスクアレルホモ型+ヘテロ型)の3種類の統計モデルについてp値の算出を行い、最も低いp値となるものを当該一塩基多型を代表するp値とした。

[0132] 以上のように解析を行い、ボンフェローニ補正、即ち、全体の有意水準を0.05とし、繰り返し回数508回で有意水準0.05を除して得た補正有意水準 (9.84×10^{-5}) 以下のp値(前記一塩基多型を代表するp値)で遺伝子型が滲出型加齢黄斑変性との関連を示す一塩基多型を抽出した。

[0133] (遺伝子型のオッズ比)

さらに、これらの一塩基多型について、前述のように決定されたリスクアレルに基づき、以下の式によりDominant型オッズ比及びRecessive型オッズ比を求めた。ここで、ある一塩基多型について、いずれかの遺伝子型頻度が0であり、よっていずれかのオッズ比が無限大になってしまう場合には、当該遺伝子型頻度を0.5とおいて近似計算を行った。前述のように、本発明において、dominant型オッズ比は、リスクアレルを少なくとも1つ持つ場合(即ち、リスクアレルホモ型又はヘテロ型である場合)に滲出型加齢黄斑変性であることのオッズ比であり、recessive型オッズ比はリスクアレルをホモに持つ場合に滲出型加齢黄斑変性であることのオッズ比である。

[0134]

[数2]

$$\text{ORD} = \frac{[(\text{adD} + \text{bdD}) / (\text{cdD})]}{[(\text{acD} + \text{bcD}) / (\text{ccD})]}$$

ORD: Dominant 型オッズ比

adD: wAMD患者群におけるリスクアレルホモ型の検出数

bdD: wAMD患者群におけるヘテロ型の検出数)

cdD: wAMD 患者群における、非リスクアレルホモ型の検出数

acD: 対照群におけるリスクアレルホモ型の検出数

bcD: 対照群におけるヘテロ型の検出数)

ccD: 対照群における、非リスクアレルホモ型の検出数

[0135] [数3]

$$\text{ORR} = \frac{[(\text{adR}) / (\text{bdR} + \text{cdR})]}{[(\text{acR}) / (\text{bcR} + \text{ccR})]}$$

ORR: Recessive 型オッズ比

adR: wAMD患者群におけるリスクアレルホモ型の検出数

bdR: wAMD患者群におけるヘテロ型の検出数)

cdR: wAMD 患者群における、非リスクアレルホモ型の検出数

acR: 対照群におけるリスクアレルホモ型の検出数

bcR: 対照群におけるヘテロ型の検出数)

ccR: 対照群における、非リスクアレルホモ型の検出数

[0136] (結果)

このようにして得た滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型のうち、表 1 には $p < 1.0 \times 10^{-6}$ の一塩基多型について、表 2 ~ 4 には $1.0 \times 10^{-6} \leq p < 9.84 \times 10^{-5}$ の一塩基多型について、それぞれ SNP ID、一塩基多型が存在する染色体

番号及び物理的位置、当該一塩基多型が所属する遺伝子又は当該一塩基多型の近傍に存在する遺伝子名、相対位置（当該一塩基多型が前記遺伝子名で表示された遺伝子のイントロン上に存在する場合はその旨を示し、一塩基多型が前記遺伝子のイントロン上に存在しない場合は当該遺伝子と当該一塩基多型の間の距離を示す）、リスクアレルの塩基、非リスクアレルの塩基、遺伝子型のp値を算出するのに用いた統計モデル、遺伝子型のp値、アレルのオッズ比、ならびに、リスクアレルとその前後各16塩基ずつからなる33塩基長の配列に対応する配列番号（リスクアレルを含む配列1）及び、非リスクアレルとその前後各16塩基ずつからなる33塩基長の配列に対応する配列番号（非リスクアレルを含む配列2）を記載する。尚、SNP IDにはdbSNPデータベースのIDを記載した。これらの情報のうち染色体番号及び物理的位置、遺伝子名と相対位置、各アレルを含む配列情報はアフィメトリックス社が提供する技術資料ならびにNCBI SNP及びNCBI Nucleotideなどの公共データベースからdbSNP ID等をキーとして抽出した。また、p値欄において、それぞれのp値は10を底とする指数形式で表示される。ここで、符号Eの前後に記載された数値はそれぞれp値を指数形式で表示した際の仮数部と指数部を示す（以下、実施例中の表について同じ）。

[0137] 同様に、 $9.84 \times 10^{-5} \leq p < 1.0 \times 10^{-4}$ である一塩基多型を表5～10に示す。

また、表11には、ボンフェローニ補正下で有意であり、かつ、緑内障と関連することが知られている一塩基多型と同一の遺伝子上に存在する一塩基多型を示す。

[0138] さらに、これらの一塩基多型について、wAMD患者群及び対照群それぞれについて、表12～18にリスクアレル頻度、非リスクアレル頻度、リスクアレルホモ型頻度、ヘテロ型頻度、非リスクアレルホモ型頻度を記載する。また、表19～27に、それぞれの一塩基多型の遺伝子型オッズ比、関連する遺伝子型オッズ比、及び、リスクとなる遺伝子型を記載する。ここで、遺伝子型オッズ比は、当該一塩基多型について求めたDominant型オッズ比及びRecessive型オッズ比のうち、その値が大であるもの（すなわち、当該一塩

基多型に関連する遺伝子型のオッズ比)の値を記載し、関連するオッズ比は、前記一塩基多型に関連する遺伝子型のオッズ比がDominant型オッズ比であるか、Recessive型オッズ比であるかを示す。

[0139]

[表1]

表 1

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比	リスクアレルを 含む配列	非リスクアレル を含む配列
1	rs6773498	3	148312205	LOC344741 +54414bp (XM 283570)	A	G	gSNP	Genotype	3.98E-07	3.182	配列番号1	配列番号2
2	rs6792989	3	149307959	LOC344741 +58660bp (XM 293570)	G	A	gSNP	Genotype	3.98E-07	3.182	配列番号3	配列番号4
3	rs7634829	3	149309599	LOC344741 +60020bp (XM 293570)	G	T	gSNP	Genotype	3.98E-07	3.182	配列番号5	配列番号6
4	rs7646711	3	149310644	LOC344741 +55975bp (XM 293570)	C	T	gSNP	Genotype	3.98E-07	3.182	配列番号7	配列番号8
5	rs4447729	3	149311954	LOC344741 +54665bp (XM 293570)	A	G	gSNP	Genotype	4.43E-07	3.175	配列番号9	配列番号10
6	rs7614144	3	149310540	LOC344741 +56073bp (XM 293570)	A	G	gSNP	Genotype	5.40E-07	3.140	配列番号11	配列番号12
7	rs2714212	2	141942251	LRP1B Intron3 (NM 018557.1)	G	A	iSNP	Genotype	7.47E-07	2.388	配列番号13	配列番号14

[表2]

表 2

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比	リスクアレルを 含む配列	非リスクアレル を含む配列
8	rs1895345	10	124114296	PLEKHA1 -21819bp (NM_021622.2)	A	G	gSNP	Genotype	1.050E-06	2.934	配列番号15	配列番号16
9	rs2260141	10	124183171	PLEKHA1 +3186bp (NM_021622.2)	C	A	gSNP	Recessive	1.350E-06	2.538	配列番号17	配列番号18
10	rs3763022	5	148361271	KIAA1985 +3106bp (NM_024577.2)	A	G	gSNP	Recessive	2.130E-06	12.947	配列番号19	配列番号20
11	rs761625	6	163573673	PACRG Intron5 (NM_152410.1)	T	C	iSNP	Dominant	2.420E-06	2.819	配列番号21	配列番号22
12	rs5585821	10	124099910	C10orf67 +12244bp (NM_144587.1)	G	C	gSNP	Recessive	2.920E-06	4.831	配列番号23	配列番号24
13	rs9595819	13	76779049	DACH1 +131050bp (NM_004392.3); DACH1 +131050bp (NM_080759.2); DACH1 +131050bp (NM_080760.2)	T	G	gSNP	Genotype	3.070E-06	1.409	配列番号25	配列番号26
14	rs2714188	2	141924841	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	A	T	iSNP	Genotype	3.130E-06	2.579	配列番号27	配列番号28
15	rs1402475	2	141926998	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	G	A	iSNP	Genotype	4.160E-06	2.203	配列番号29	配列番号30
16	rs4954895	2	141927739	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	T	C	iSNP	Genotype	4.160E-06	2.203	配列番号31	配列番号32
17	rs1456677	3	148341603	LOC344741 +25016bp (XM_293570)	A	G	gSNP	Genotype	4.890E-06	2.940	配列番号33	配列番号34
18	rs4245855	2	141983060	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	C	A	iSNP	Recessive	5.740E-06	2.285	配列番号35	配列番号36
19	rs2674794	6	80523718	LOC441162 +42568bp (XM_499039)	T	A	gSNP	Recessive	5.920E-06	2.515	配列番号37	配列番号38
20	rs1615060	3	148307465	LOC344741 +59134bp (XM_293570)	A	G	gSNP	Genotype	6.280E-06	2.922	配列番号39	配列番号40
21	rs1402477	2	141927320	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	C	T	iSNP	Genotype	9.080E-06	2.226	配列番号41	配列番号42
22	rs2683857	2	141927402	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	T	A	iSNP	Genotype	1.450E-05	2.081	配列番号43	配列番号44
23	rs7905027	10	124104422	C10orf67 +16756bp (NM_144587.1)	C	T	gSNP	Genotype	1.460E-05	2.685	配列番号45	配列番号46
24	rs9341791	6	80640450	LOC441162 +25836bp (XM_499039)	A	G	gSNP	Recessive	1.820E-05	2.435	配列番号47	配列番号48
25	rs4954902	2	141983168	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	C	G	iSNP	Genotype	1.860E-05	2.329	配列番号49	配列番号50
26	rs9352763	6	80522828	LOC441162 +43457bp (XM_499039)	C	T	gSNP	Recessive	1.890E-05	2.441	配列番号51	配列番号52
27	rs932492	6	80531291	LOC441162 +34995bp (XM_499039)	A	G	gSNP	Recessive	2.270E-05	2.338	配列番号53	配列番号54
28	rs386350	21	19276687	LOC388817 +123025bp (XM_371409)	A	G	gSNP	Genotype	2.310E-05	2.433	配列番号55	配列番号56
29	rs12960235	18	59404470	SERPINC1 -1110bp (NM_012397.2)	T	C	gSNP	Recessive	2.490E-05	1.940	配列番号57	配列番号58
30	rs12595534	15	29246205	LOC283710 +56060bp (XM_211174)	G	A	gSNP	Genotype	2.890E-05	2.407	配列番号59	配列番号60

[0141]

[表3]

表3

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比	リスクアレルを 含む配列	非リスクアレル を含む配列
31	rs1456873	3	149423485	LOC389159 -868bp (XM_374035)	A	T	gSNP	Genotype	3.520E-05	2.397	配列番号61	配列番号62
				OPA1 -74168bp (NM_015560.1)			gSNP					
				OPA1 -74169bp (NM_130831.1)			gSNP					
				OPA1 -74168bp (NM_130832.1)			gSNP					
32	rs6764430	3	194872186	OPA1 -74169bp (NM_130833.1)	G	T	gSNP	Dominant	4.240E-05	3.652	配列番号63	配列番号64
				OPA1 -74168bp (NM_130834.1)			gSNP					
				OPA1 -74169bp (NM_130835.1)			gSNP					
				OPA1 -74168bp (NM_130836.1)			gSNP					
				OPA1 -74169bp (NM_130837.1)			gSNP					
33	rs10487592	7	7080705	C1GALT1 -23484bp (NM_020156.1)	C	T	gSNP	Recessive	4.350E-05	2.148	配列番号65	配列番号66
34	rs12822220	12	13431208	FLJ33810 -10296bp (NM_182558.1)	C	G	gSNP	Recessive	4.410E-05	5.211	配列番号67	配列番号68
35	rs2981	13	4888085	PHF11 Intron8 (NM_014119.1)	C	T	gSNP	Recessive	4.520E-05	2.171	配列番号69	配列番号70
36	rs17165881	7	7088391	C1GALT1 -29170bp (NM_020156.1)	A	G	gSNP	Recessive	4.560E-05	2.164	配列番号71	配列番号72
37	rs10510110	10	124182420	PLEKHA1 -2435bp (NM_021822.2)	G	A	gSNP	Recessive	4.580E-05	2.455	配列番号73	配列番号74
38	rs17109372	10	9551521	LGI1 Intron2 (NM_005097.1)	A	C	gSNP	Recessive	4.770E-05	2.044	配列番号75	配列番号76
39	rs11055384	12	13425248	FLJ33810 -4338bp (NM_182558.1)	C	T	gSNP	Recessive	4.770E-05	1.865	配列番号77	配列番号78
40	rs7645488	3	149410366	LOC389159 Intron2 (XM_374035)	G	A	gSNP	Recessive	5.000E-05	2.534	配列番号79	配列番号80
41	rs7093894	10	124224870	PRSS11 Intron1 (NM_002775.2)	C	A	gSNP	Genotype	6.180E-05	2.918	配列番号81	配列番号82
42	rs4857877	3	125430758	SELB Intron1 (NM_021937.2)	C	T	gSNP	Genotype	6.480E-05	3.250	配列番号83	配列番号84
43	rs2102434	5	26288868	CDH18 -414786bp (NM_004334.2)	A	G	gSNP	Dominant	6.760E-05	1.793	配列番号85	配列番号86
44	rs12157431	1	118858926	TBX15 +278785bp (XM_371284)	A	G	gSNP	Genotype	7.060E-05	4.342	配列番号87	配列番号88

[表4]

表 4

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比	リスクアレルを 含む配列	非リスクアレル を含む配列
45	rs17042088	4	112012418	PITX2 -96306bp (NM_153426.1), PITX2 -98306bp (NM_153427.1)	G	A	gSNP, gSNP, gSNP	Recessive	7.110E-05	2.253	配列番号89	配列番号90
46	rs1456689	3	149418333	LOC389159 Intron1 (XM_374055)	C	A	gSNP	Recessive	7.150E-05	2.467	配列番号91	配列番号92
47	rs1382700	3	134765404	H41 -9868bp (NM_017648.2)	C	A	gSNP	Genotype	7.160E-05	4.023	配列番号93	配列番号94
48	rs10855691	3	148381523	LOC389159 +16654bp (XM_374055)	C	T	gSNP	Genotype	7.270E-05	2.348	配列番号95	配列番号96
49	rs12482443	18	37431847	ZNF507 -2000bp (XM_375594)	C	T	gSNP	Dominant	7.550E-05	1.896	配列番号97	配列番号98
50	rs10035433	5	4778405	LOC153297 +77038bp (XM_098350)	G	A	gSNP	Dominant	8.040E-05	2.867	配列番号99	配列番号100
51	rs1748812	10	877570	GATA3 +620711bp (NM_002051.1)	G	C	gSNP	Genotype	8.730E-05	1.209	配列番号101	配列番号102
52	rs4681395	3	149374201	LOC344741 -6398bp (XM_293570)	A	G	gSNP	Recessive	8.790E-05	2.478	配列番号103	配列番号104
53	rs8/2068	9	110959671	EDG2 -79751bp (NM_001401.3), EDG2 -79751bp (NM_057159.2)	A	G	gSNP, gSNP	Genotype	9.920E-05	3.903	配列番号105	配列番号106
54	rs7991031	13	45998859	PHF11 Intron9 (NM_016119.1)	T	C	gSNP	Recessive	9.330E-05	2.281	配列番号107	配列番号108
55	rs4709815	6	164411255	LOC442274 -33624bp (XM_498159)	C	T	gSNP	Genotype	9.400E-05	1.234	配列番号109	配列番号110
56	rs4405877	3	149312160	LOC344741 -54458bp (XM_293570)	C	A	gSNP	Genotype	9.540E-05	2.597	配列番号111	配列番号112
57	rs10764307	10	21449763	NEBL Intron2 (NM_213569.1), NEBL -223226bp (NM_006393.1)	C	T	gSNP, gSNP	Genotype	9.620E-05	1.338	配列番号113	配列番号114
58	rs328290	7	34786689	KIAA0877 Intron7 (XM_371891)	A	G	gSNP	Dominant	9.670E-05	1.897	配列番号115	配列番号116
59	rs1454572	2	45865561	PRKCE Intron1 (NM_005400.2)	A	G	gSNP	Genotype	9.800E-05	1.032	配列番号117	配列番号118

[表5]

表 5

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比
60	rs1046028	13	49005290	RCBTB1 Exon13 (NM_018191.2)	A	G	uSNP	Recessive	9.870E-05	2.059
61	rs3186013	13	49005905	RCBTB1 Exon13 (NM_018191.2)	C	T	uSNP	Recessive	9.870E-05	2.059
62	rs3329366	13	49001412	PHF11 +299bp (NM_016119.1)	T	A	gSNP	Recessive	9.870E-05	2.137
63	rs6561534	13	49001727	PHF11 +614bp (NM_016119.1)	T	C	gSNP	Recessive	9.870E-05	2.137
64	rs7995684	13	49004956	RCBTB1 Exon13 (NM_018191.2)	A	G	uSNP	Recessive	9.870E-05	2.059
65	rs12128952	1	118819668	TBX15 +318043bp (XM_371284)	C	G	gSNP	Genotype	9.950E-05	4.010
66	rs2248668	3	129373447	SELB Intron1 (NM_021937.2)	A	G	iSNP	Genotype	1.003E-04	3.424
67	rs186024	13	49004585	RCBTB1 Exon13 (NM_018191.2)	G	A	uSNP	Recessive	1.003E-04	2.063
68	rs6937679	6	163590618	PACRG Intron5 (NM_152410.1)	C	T	iSNP	Genotype	1.039E-04	2.313
69	rs1951362	1	118931640	TBX15 +206071bp (XM_371284)	G	T	gSNP	Genotype	1.040E-04	4.593
70	rs10827170	10	33330349	ITGB1 -65857bp (NM_002211.2),	C	G	gSNP,	Dominant	1.085E-04	2.293
				ITGB1 -65857bp (NM_033668.1),			gSNP,			
				ITGB1 -65857bp (NM_033669.1),			gSNP,			
				ITGB1 -43521bp (NM_133376.1),			gSNP,			
				ITGB1 -65857bp (NM_033666.1)			gSNP			
71	rs6475295	9	18964072	C9orf138 Intron1 (NM_153707.1)	C	T	iSNP	Recessive	1.102E-04	1.901
72	rs2754821	6	109353639	ARMG2 Intron10 (NM_032131.3)	A	C	iSNP	Recessive	1.133E-04	1.833
73	rs2754822	6	109353827	ARMG2 Intron10 (NM_032131.3)	A	G	iSNP	Recessive	1.133E-04	1.833
74	rs2806352	6	109363800	ARMG2 Intron11 (NM_032131.3)	G	A	iSNP	Recessive	1.133E-04	1.833
75	rs490062	6	109232814	ARMG2 -43504bp (NM_032131.3)	A	G	gSNP	Recessive	1.142E-04	2.488
76	rs576546	6	109232515	ARMG2 -43803bp (NM_032131.3)	T	C	gSNP	Recessive	1.142E-04	2.488
77	rs6439122	3	129423232	SELB Intron1 (NM_021937.2)	G	T	iSNP	Genotype	1.167E-04	3.441
78	rs10989636	9	101664047	GRIN3A -83630bp (NM_133445.1)	A	G	gSNP	Dominant	1.175E-04	3.178
79	rs1739834	1	16077289	MGC24047 Intron1 (NM_178840.2)	A	G	iSNP	Genotype	1.215E-04	1.072
80	rs4419893	9	18964785	C9orf138 Intron1 (NM_153707.1)	C	A	iSNP	Recessive	1.254E-04	1.849
81	rs4977273	9	18967126	C9orf138 Intron1 (NM_153707.1)	T	A	iSNP	Recessive	1.254E-04	1.873
82	rs7856117	9	18963795	C9orf138 Intron1 (NM_153707.1)	C	A	iSNP	Recessive	1.254E-04	1.872
83	rs4953352	2	46477173	EPAS1 Intron1 (NM_001430.3)	C	T	iSNP	Genotype	1.255E-04	3.714
84	rs7912831	10	8771261	GATA3 +614402bp (NM_002051.1)	A	G	gSNP	Genotype	1.272E-04	1.192
85	rs4820478	22	41476261	LOC388907 +20573bp (XM_371470)	A	G	gSNP	Genotype	1.367E-04	2.327
86	rs7116336	11	100468083	PGR Intron2 (NM_000926.2)	A	T	iSNP	Genotype	1.391E-04	1.336
87	rs4494948	3	129432035	SELB Intron1 (NM_021937.2)	A	G	iSNP	Genotype	1.408E-04	3.056
88	rs16840224	1	193301338	SLICK Intron1 (NM_198503.2)	C	T	iSNP	Dominant	1.424E-04	2.059
89	rs9711171	2	239513858	DKFZP586K1520 +21493bp	T	A	gSNP	Recessive	1.481E-04	2.145
90	rs1566273	11	5388562	OR51Q1 -11445bp (XM_372355)	G	A	gSNP	Recessive	1.627E-04	1.809
91	rs357509	5	87523698	MGC33214 +3083bp (NM_153354.2)	T	C	gSNP	Dominant	1.632E-04	2.206
92	rs9923888	16	76996600	WWOX Intron6 (NM_018580.4),	A	G	iSNP,	Recessive	1.654E-04	1.737
				WWOX +305004bp (NM_130844.1),			gSNP,			
				WWOX +126506bp (NM_130791.1),			gSNP,			
				WWOX -806402bp (NM_130792.1)			gSNP			
93	rs7240747	18	2292770	METTL4 +234760bp (NM_022840.2)	T	C	gSNP	Genotype	1.682E-04	2.250
94	rs12713329	2	57200933	KIAA1912 +675974bp (XM_055636)	G	A	gSNP	Recessive	1.718E-04	1.804
95	rs6775988	3	129427175	SELB Intron1 (NM_021937.2)	C	G	iSNP	Genotype	1.769E-04	3.337
96	rs2687729	3	129377924	SELB Intron1 (NM_021937.2)	A	G	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
97	rs2811472	3	129361569	SELB Intron1 (NM_021937.2)	T	C	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
98	rs2811483	3	129397371	SELB Intron1 (NM_021937.2)	G	C	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
99	rs2811484	3	129397551	SELB Intron1 (NM_021937.2)	G	A	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
100	rs2811510	3	129397210	SELB Intron1 (NM_021937.2)	T	C	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
101	rs2955125	3	129407890	SELB Intron1 (NM_021937.2)	T	C	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
102	rs2955132	3	129422924	SELB Intron1 (NM_021937.2)	A	C	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
103	rs6439119	3	129405885	SELB Intron1 (NM_021937.2)	G	A	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311
104	rs6770140	3	129417027	SELB Intron1 (NM_021937.2)	G	A	iSNP	Genotype	1.773E-04	3.311

[0144]

[表6]

表 6

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比
105	rs503602	11	100442517	PGR Intron3 (NM_000926.2)	C	A	iSNP	Genotype	1.775E-04	1.453
106	rs894079	1	119975699	PHGDH Intron1 (NM_006623.2)	C	T	iSNP	Dominant	1.776E-04	1.995
107	rs10148270	14	85036717	LOC283583 -27979bp (XM_211092.2)	T	A	gSNP	Dominant	1.788E-04	2.088
108	rs942835	1	119975060	PHGDH Intron1 (NM_006623.2)	G	A	iSNP	Dominant	1.799E-04	1.992
109	rs1021348	5	173864830	MSX2 -219378bp (NM_002449.3)	C	T	gSNP	Recessive	1.799E-04	2.386
110	rs2883825	2	141942971	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	C	A	iSNP	Genotype	1.806E-04	1.991
111	rs2540571	7	90851434	LOC401386 +63026bp (XM_379508)	T	C	gSNP	Dominant	1.815E-04	2.096
112	rs7924003	10	8776993	GATA3 +620134bp (NM_002051.1)	T	A	gSNP	Genotype	1.824E-04	1.176
113	rs10500385	16	12615795	LOC92017 +41429bp (XM_042234)	C	G	gSNP	Recessive	1.868E-04	8.679
114	rs8001140	13	77709194	EDNRB -318434bp (NM_000115.1), EDNRB -318260bp (NM_003891.1), NRG1 -335948bp (NM_013958.1), NRG1 -335980bp (NM_013957.1), NRG1 -336004bp (NM_004495.1), NRG1 -336047bp (NM_013961.1)	A	G	gSNP, gSNP, gSNP, gSNP	Recessive	1.899E-04	2.393
115	rs2035633	8	32189347	NRG1 -336308bp (NM_013964.1), NRG1 -336332bp (NM_013960.1), NRG1 -336348bp (NM_013956.1), NRG1 -383541bp (NM_013962.1), NRG1 -434936bp (NM_0139)	A	G	gSNP, gSNP, gSNP, gSNP	Recessive	1.911E-04	1.475
116	rs7755014	6	106930907	AIM1 Intron2 (XM_166300)	A	G	iSNP	Recessive	1.925E-04	2.168
117	rs11151137	18	60507710	LOC400654 -429442bp (XM_378751)	C	T	gSNP	Dominant	1.929E-04	2.764
118	rs9814834	3	129420835	SELB Intron1 (NM_021937.2)	T	C	iSNP	Genotype	1.973E-04	3.266
119	rs2186111	20	59467896	CDH4 Intron2 (NM_001794.2)	G	A	iSNP	Dominant	1.974E-04	2.150
120	rs7773943	6	106937568	AIM1 Intron2 (XM_166300)	A	C	iSNP	Recessive	1.994E-04	2.513
121	rs17066925	6	106930170	AIM1 Intron2 (XM_166300)	G	T	iSNP	Recessive	1.998E-04	3.093
122	rs864439	7	34892158	KIAA0877 -56160bp (XM_371891)	C	T	gSNP	Dominant	2.002E-04	2.897
123	rs89715	6	7833167	TXNDC5 Intron7 (NM_030810.2), TXNDC5 Intron10 (NM_022065.3), PITX2 -104997bp (NM_000325.4), PITX2 -90743bp (NM_153426.1), PITX2 -90743bp (NM_153427.1)	G	A	iSNP, iSNP, gSNP, gSNP	Recessive	2.011E-04	1.534
124	rs12647318	4	112006855	PITX2 -90743bp (NM_153426.1), PITX2 -90743bp (NM_153427.1)	G	A	gSNP, gSNP	Recessive	2.031E-04	2.035
125	rs17066908	6	106927866	AIM1 Intron2 (XM_166300)	C	G	iSNP	Recessive	2.031E-04	3.068
126	rs17066916	6	106929239	AIM1 Intron2 (XM_166300)	A	G	iSNP	Recessive	2.031E-04	3.068
127	rs17066910	6	106928086	AIM1 Intron2 (XM_166300)	G	A	iSNP	Recessive	2.094E-04	3.027
128	rs7573591	2	225836136	DOCK10 -103540bp (XM_371595)	C	T	gSNP	Genotype	2.112E-04	1.725
129	rs1864736	5	121157130	FTMT -58419bp (NM_177478.1)	A	G	gSNP	Recessive	2.180E-04	3.592
130	rs6973016	7	90840238	LOC401386 +51830bp (XM_379508)	G	C	gSNP	Dominant	2.216E-04	2.102
131	rs9845651	3	129423051	SELB Intron1 (NM_021937.2)	C	A	iSNP	Recessive	2.319E-04	3.539
132	rs7117587	11	10776440	EIF4G2 Intron21 (NM_001418.1)	G	C	iSNP	Recessive	2.374E-04	1.973
133	rs11600301	11	8431981	DLG2 -7725bp (NM_001364.1)	C	T	gSNP	Genotype	2.409E-04	1.183
134	rs4078078	18	52950438	MGC33808 -14933bp (NM_175906.2), PTPN2 -7835bp (NM_080422.1), PTPN2 -7835bp (NM_080423.1), PTPN2 -7835bp (NM_002828.2)	C	T	gSNP, gSNP, gSNP, gSNP	Dominant	2.423E-04	1.701
135	rs2276378	18	12882169	PTPN2 -7835bp (NM_080422.1), PTPN2 -7835bp (NM_080423.1), PTPN2 -7835bp (NM_002828.2)	A	G	gSNP, gSNP, gSNP	Dominant	2.445E-04	1.591
136	rs481855	11	100474570	PGR Intron2 (NM_000926.2)	A	G	iSNP	Genotype	2.476E-04	1.418
137	rs555572	11	100474716	PGR Intron2 (NM_000926.2)	G	C	iSNP	Genotype	2.476E-04	1.418
138	rs13436400	5	121160857	FTMT -54692bp (NM_177478.1)	T	C	gSNP	Recessive	2.553E-04	3.226
139	rs2821332	1	196817371	NR5A2 Intron5 (NM_003822.3), NR5A2 Intron6 (NM_205800.1)	A	T	iSNP, iSNP	Recessive	2.570E-04	1.709
140	rs864843	1	118066733	LOC440605 -27997bp (XM_498753)	T	C	gSNP	Dominant	2.591E-04	1.769
141	rs6429874	2	142000969	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	T	A	iSNP	Recessive	2.620E-04	1.710
142	rs1636559	7	80333194	LOC441265 -116285bp (XM_499074)	A	T	gSNP	Recessive	2.655E-04	1.642
143	rs3936399	10	80450395	LOC283050 Intron5 (XM_378238)	A	G	iSNP	Recessive	2.716E-04	1.952
144	rs2053738	2	176511006	KIAA1715 +104911bp (NM_030550.1)	G	A	gSNP	Recessive	2.780E-04	2.030
145	rs3862680	18	48184338	DCC Intron1 (NM_005215.1)	A	C	iSNP	Dominant	2.837E-04	1.523
146	rs12508215	4	115977863	UGT8 +22507bp (NM_003360.2)	T	C	gSNP	Dominant	2.887E-04	1.778
147	rs10892499	11	119314074	TRIM29 +173131bp (NM_012101.2), TRIM29 +173131bp (NM_058193.1)	G	A	gSNP, gSNP	Dominant	2.887E-04	1.755
148	rs1955021	11	119313262	TRIM29 +173643bp (NM_012101.2), TRIM29 +173643bp (NM_058193.1)	C	T	gSNP, gSNP	Dominant	2.887E-04	1.755
149	rs2006623	11	119313745	TRIM29 +173460bp (NM_012101.2), TRIM29 +173460bp (NM_058193.1)	C	T	gSNP, gSNP	Dominant	2.887E-04	1.755
150	rs880840	22	48037659	LOC339685 -24181bp (XM_379060)	C	T	gSNP	Dominant	2.887E-04	1.675
151	rs523332	11	100379529	AD031 +9653bp (NM_032021.2)	A	C	gSNP	Genotype	2.894E-04	1.339
152	rs250856	5	132756827	FSTL4 Intron4 (XM_048766)	A	G	iSNP	Genotype	2.894E-04	2.136
153	rs521436	11	30449780	C11orf8 Intron3 (NM_001584.1)	A	T	iSNP	Dominant	2.965E-04	1.943
154	rs574434	11	100384527	AD031 +14651bp (NM_032021.2)	A	G	gSNP	Genotype	2.983E-04	1.491
155	rs2900351	12	2309712	ETNK1 -279799bp (NM_018638.3)	G	A	gSNP	Dominant	2.983E-04	1.751

[0145]

[表7]

表 7

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比
156	rs3771685	2	160045059	BAZ2B Intron22 (NM_013450.1)	C	G	iSNP	Dominant	3.078E-04	1.510
157	rs17833855	17	52669588	MSI2 -19342bp (NM_138962.2), MSI2 -19785bp (NM_170721.1)	C	T	gSNP, gSNP	Dominant	3.096E-04	2.364
158	rs7925621	11	44243725	ALX4 Intron3 (NM_021926.1)	C	T	iSNP	Recessive	3.124E-04	2.863
159	rs12655129	5	178140215	AACSL Intron4 (XM_376454)	G	A	iSNP	Genotype	3.126E-04	2.331
160	rs2073223	11	32078596	RCN1 Intron3 (NM_002901.1)	G	T	iSNP	Genotype	3.136E-04	1.168
161	rs3755427	2	160045188	BAZ2B Intron22 (NM_013450.1)	T	C	iSNP	Dominant	3.174E-04	1.531
162	rs11760425	7	131696552	DKFZp434G0825 Intron2 (NM_181775.2)	C	T	iSNP	Recessive	3.231E-04	2.050
163	rs250682	5	1480803	SLC6A3 Intron4 (NM_001044.2)	G	C	iSNP	Dominant	3.286E-04	1.599
164	rs17640858	5	148326453	KIAA1985 +37924bp (NM_024577.2)	C	A	gSNP	Recessive	3.295E-04	8.679
165	rs416956	19	6600822	TNFSF14 +14746bp (NM_003807.2), TNFSF14 +14746bp (NM_172014.1)	A	G	gSNP, gSNP	Recessive	3.313E-04	1.722
166	rs11217584	11	119306042	TRIM29 +179163bp (NM_012101.2), TRIM29 +179163bp (NM_058193.1)	G	A	gSNP, gSNP	Dominant	3.420E-04	1.481
167	rs6452788	5	87746689	MGC33214 -148248bp (NM_153354.2)	T	C	gSNP	Dominant	3.454E-04	2.037
168	rs12131882	1	198919921	LGR6 Intron1 (NM_021836.1)	G	A	iSNP	Genotype	3.466E-04	1.231
169	rs10273206	7	13177677	DKFZp434G0825 Intron2 (NM_181775.2)	C	T	iSNP	Recessive	3.488E-04	1.983
170	rs667770	1	119971196	PHGDH Intron1 (NM_006623.2)	T	C	iSNP	Dominant	3.518E-04	1.751
171	rs8104449	19	37400452	ZNF507 -33395bp (XM_375594)	A	T	gSNP	Dominant	3.518E-04	1.905
172	rs10757008	9	18942310	C9orf138 Intron1 (NM_153707.1)	C	T	iSNP	Recessive	3.534E-04	1.507
173	rs7730772	5	87480949	MGC33214 +45832bp (NM_153354.2)	G	A	gSNP	Dominant	3.576E-04	2.043
174	rs1466427	11	10469893	AMPD3 Intron6 (NM_000480.1)	A	C	iSNP	Dominant	3.600E-04	2.944
175	rs10892497	11	119309986	TRIM29 +177219bp (NM_012101.2), TRIM29 +177219bp (NM_058193.1)	C	T	gSNP, gSNP	Dominant	3.631E-04	1.431
176	rs11217583	11	119306548	TRIM29 +180657bp (NM_012101.2), TRIM29 +180657bp (NM_058193.1)	G	A	gSNP, gSNP	Dominant	3.631E-04	1.431
177	rs7589621	2	46494033	EPAS1 Intron2 (NM_001430.3)	T	C	iSNP	Recessive	3.645E-04	2.383
178	rs10757007	9	18942240	C9orf138 Intron1 (NM_153707.1)	C	T	iSNP	Recessive	3.666E-04	1.762
179	rs10737911	1	15913181	SHARP -6504bp (NM_015001.2)	C	T	gSNP	Genotype	3.671E-04	1.066
180	rs2540569	7	90852350	LOC401386 +63942bp (XM_379508)	C	A	gSNP	Dominant	3.704E-04	2.058
181	rs12857135	5	67761143	MGC33214 -150722bp (NM_153354.2)	C	T	gSNP	Dominant	3.719E-04	2.004
182	rs2683858	2	141928225	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	C	T	iSNP	Genotype	3.750E-04	1.911
183	rs12713327	2	57191662	KIAA1912 +666703bp (XM_055636)	T	A	gSNP	Recessive	3.786E-04	1.671
184	rs16960493	15	46096739	SLC24A5 -103722bp (NM_205850.1)	A	C	gSNP	Recessive	3.788E-04	1.667
185	rs1498359	1	210778874	SMYD2 -64097bp (NM_020197.1)	C	A	gSNP	Recessive	3.828E-04	1.753
186	rs6038589	20	6624355	BMP2 -72852bp (NM_001200.1)	G	C	gSNP	Recessive	3.829E-04	1.922
187	rs1007053	12	13432536	FLJ33810 -11624bp (NM_182558.1)	T	C	gSNP	Recessive	3.832E-04	3.506
188	rs848210	1	16005119	SHARP Exon11 (NM_015001.2)	A	G	cSNP	Genotype	3.840E-04	1.077
189	rs11007716	10	30054429	SVIL Intron1 (NM_003174.2), SVIL -90522bp (NM_021738.1)	A	G	iSNP, gSNP	Recessive	3.899E-04	1.987
190	rs12366638	12	13426503	FLJ33810 -5591bp (NM_182558.1)	G	A	gSNP	Recessive	3.929E-04	3.477
191	rs2417273	12	13429215	FLJ33810 -8303bp (NM_182558.1)	A	T	gSNP	Recessive	3.929E-04	3.477
192	rs7552077	1	15942065	SHARP Intron1 (NM_015001.2)	G	A	iSNP	Genotype	4.015E-04	1.072
193	rs7251402	19	37418474	ZNF507 -15373bp (XM_375594)	G	C	gSNP	Dominant	4.094E-04	1.884
194	rs10955705	8	115419576	CSMD3 -961018bp (NM_198124.1), CSMD3 -901158bp (NM_052900.2), CSMD3 -901158bp (NM_198123.1)	A	T	gSNP, gSNP, gSNP	Genotype	4.164E-04	1.884

[0146]

[表8]

表 8

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデ ル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比
195	rs2289996	8	142269942	KIAA0870 Intron24 (XM.088315)	C	T	iSNP	Genotype	4.171E-04	2.479
196	rs6757305	2	44926444	FLJ23451 +18064bp (NM.024766.1)	A	T	gSNP	Genotype	4.201E-04	1.857
197	rs2478807	1	204651994	PLXNA2 Intron9 (NM.025179.2)	T	A	iSNP	Recessive	4.223E-04	1.701
198	rs17148460	5	121157344	FTMT -56205bp (NM.177478.1)	G	A	gSNP	Recessive	4.379E-04	3.277
199	rs912803	10	43745645	ZNF32 -281335bp (NM.006973.1)	G	A	gSNP	Recessive	4.429E-04	1.801
200	rs6886541	5	8115672	MTOR +161435bp (NM.024010.1), MTOR +161435bp (NM.002454.1)	G	A	gSNP, gSNP	Recessive	4.459E-04	1.760
201	rs3862681	18	48184688	DCC Intron1 (NM.005215.1)	A	G	iSNP	Dominant	4.500E-04	1.509
202	rs2399579	10	11004978	LOC254312 +11932bp (XM.378211)	A	G	gSNP	Dominant	4.555E-04	1.826
203	rs2399580	10	11005009	LOC254312 +11901bp (XM.378211)	C	A	gSNP	Dominant	4.555E-04	1.826
204	rs4387263	10	11003545	LOC254312 +13365bp (XM.378211)	C	T	gSNP	Dominant	4.555E-04	1.826
205	rs11577560	1	119941907	PHGDH -24645bp (NM.006823.2)	G	A	gSNP	Dominant	4.557E-04	1.919
206	rs10494229	1	119941159	PHGDH -25393bp (NM.006823.2)	G	A	gSNP	Dominant	4.558E-04	1.901
207	rs1209063	5	157275238	ENTH -50492bp (NM.014666.2)	T	G	gSNP	Dominant	4.610E-04	1.915
208	rs10737680	1	193411112	HFI1 Intron9 (NM.000188.1)	T	G	iSNP	Dominant	4.741E-04	1.968
209	rs3218010	9	21988733	CDKN2B +4170bp (NM.004936.3), CDKN2B +4170bp (NM.078487.2)	G	A	gSNP, gSNP	Genotype	4.856E-04	1.402
210	rs1446797	2	176515389	KIAA1715 +100528bp (NM.030650.1)	G	A	gSNP	Recessive	4.898E-04	2.138
211	rs944091	1	68451546	LOC149224 -30738bp (XM.015717)	G	A	gSNP	Genotype	4.948E-04	1.135
212	rs10139376	14	28102584	FOXG1B -203454bp (NM.005249.3)	C	T	gSNP	Genotype	4.959E-04	3.031
213	rs4765864	12	1891656	CACNA2D4 Intron3 (NM.172364.2)	A	G	iSNP	Genotype	4.964E-04	1.601
214	rs7333969	13	49021318	RCBTB1 Intron9 (NM.018191.2)	C	T	iSNP	Recessive	5.001E-04	2.042
215	rs2796512	1	56061510	PRKAA2 Intron2 (NM.005252.2)	A	G	iSNP	Genotype	5.026E-04	2.054
216	rs6558455	8	1202852	LOC442374 +80038bp (XM.499234)	T	C	gSNP	Genotype	5.041E-04	2.024
217	rs9324962	5	143941649	KCTD16 +104512bp (XM.098368)	G	T	gSNP	Recessive	5.080E-04	1.847
218	rs1026942	4	27511563	LOC389204 -519089bp (XM.374079)	T	A	gSNP	Genotype	5.090E-04	2.097
219	rs328928	7	34812441	KIAA0877 Intron6 (XM.371891)	T	C	iSNP	Dominant	5.102E-04	1.844
220	rs10851487	15	29126753	TRPM1 Intron12 (NM.002420.3)	A	G	iSNP	Recessive	5.121E-04	3.520
221	rs6774668	3	61961537	PTFRG Intron3 (NM.002841.2)	A	G	iSNP	Recessive	5.196E-04	1.258
222	rs10425595	19	37420186	ZNF507 -13661bp (XM.375594)	A	G	gSNP	Dominant	5.222E-04	1.852
223	rs7106866	11	100468308	PGR Intron2 (NM.000926.2)	C	T	iSNP	Genotype	5.247E-04	1.362
224	rs6919090	6	106934610	AIM1 Intron2 (XM.166300)	C	T	iSNP	Genotype	5.252E-04	2.456
225	rs329277	7	34854171	KIAA0877 -18173bp (XM.371891)	G	T	gSNP	Dominant	5.281E-04	1.812
226	rs3771656	2	160045671	BA22B Intron22 (NM.013450.1)	G	A	iSNP	Dominant	5.291E-04	1.788
227	rs4532223	4	26526195	STIM2 -12385bp (NM.020860.1)	A	G	gSNP	Dominant	5.339E-04	1.633
228	rs393795	5	1481514	SLC6A3 Intron4 (NM.001044.2)	G	T	iSNP	Dominant	5.340E-04	1.660
229	rs10184281	2	61869632	FLJ13305 +94008bp (XM.291019)	C	G	gSNP	Recessive	5.407E-04	2.572
230	rs220354	10	24817453	KIAA1217 Intron2 (XM.495798)	A	G	iSNP	Recessive	5.553E-04	1.823
231	rs1435975	5	20065845	CDH18 -210735bp (NM.004934.2)	A	G	gSNP	Dominant	5.611E-04	1.775
232	rs329271	7	34849117	KIAA0877 -13119bp (XM.371891)	C	T	gSNP	Dominant	5.617E-04	1.909
233	rs11955857	5	121129283	FTMT -86266bp (NM.177478.1)	T	G	gSNP	Recessive	5.694E-04	2.370
234	rs4495899	11	68715236	TPCN2 +102668bp (NM.139075.1)	C	A	gSNP	Genotype	5.736E-04	2.083
235	rs3741852	12	105889630	CRY1 Intron10 (NM.004075.2)	C	G	iSNP	Recessive	5.866E-04	2.030
236	rs1865717	5	20072214	CDH18 -197104bp (NM.004934.2)	T	C	gSNP	Dominant	5.873E-04	1.769
237	rs10903179	5	87815106	MGCS3214 -214685bp (NM.153354.2)	C	T	gSNP	Dominant	5.906E-04	1.892
238	rs4696658	4	152381931	RPS3A Intron4 (NM.001006.2), RPS3A Intron4 (NM.182777.2)	A	C	iSNP, iSNP	Dominant	5.936E-04	2.038
239	rs9390075	6	143639800	AIG1 Intron3 (NM.016109.2)	T	C	iSNP	Genotype	5.958E-04	2.189

[0147]

[表9]

表 9

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比
240	rs1637682	7	34782994	KIAA0877 Intron8 (XM_371891)	G	A	iSNP	Dominant	5.983E-04	1.944
241	rs1538666	1	193129476	SLICK Intron9 (NM_198503.2)	A	G	iSNP	Dominant	5.998E-04	1.794
242	rs1538667	1	193129432	SLICK Intron9 (NM_198503.2)	T	C	iSNP	Dominant	5.999E-04	1.853
243	rs17099524	11	102134908	MMP10 +11538bp (NM_002425.1)	T	C	gSNP	Dominant	5.999E-04	1.348
244	rs1710364	5	87175837	MGC33214 +350944bp (NM_153354.2)	G	C	gSNP	Dominant	6.071E-04	2.339
245	rs2054049	12	25779756	FLJ36004 -182311bp (NM_152590.1)	C	A	gSNP	Dominant	6.089E-04	1.854
246	rs10774698	12	112426884	LHX5 -54287bp (NM_022363.2)	C	T	gSNP	Dominant	6.190E-04	1.569
247	rs12621630	2	225866610	DOCK10 -134014bp (XM_371595)	T	C	gSNP	Genotype	6.257E-04	1.785
248	rs4356654	2	225852560	DOCK10 -119954bp (XM_371595)	T	C	gSNP	Genotype	6.257E-04	1.785
249	rs751351	2	225851360	DOCK10 -118764bp (XM_371595)	T	C	gSNP	Genotype	6.257E-04	1.785
250	rs7591717	2	225887923	DOCK10 -155327bp (XM_371595)	T	C	gSNP	Genotype	6.257E-04	1.785
251	rs878629	2	225851831	DOCK10 -119235bp (XM_371595)	C	T	gSNP	Genotype	6.257E-04	1.785
252	rs2804249	10	117385627	ATRNL1 Intron26 (NM_207303.1)	C	G	iSNP	Recessive	6.282E-04	3.087
253	rs6664667	1	243706651	LOC382760 -15213bp (XM_496451)	A	T	gSNP	Recessive	6.288E-04	1.704
254	rs4543420	6	6329147	FLJ33708 Intron4 (NM_173875.1)	A	G	iSNP	Genotype	6.287E-04	1.548
255	rs10175558	2	225839624	DOCK10 -107028bp (XM_371595)	T	C	gSNP	Genotype	6.295E-04	1.798
256	rs9788731	15	46098636	SLC24A5 -101825bp (NM_205850.1)	G	A	gSNP	Recessive	6.343E-04	1.667
257	rs1007054	12	13432580	FLJ33810 -11668bp (NM_182558.1)	A	C	gSNP	Recessive	6.345E-04	3.435
258	rs1186850	2	61881898	FLJ13305 +81742bp (XM_291019)	G	C	gSNP	Recessive	6.427E-04	2.596
259	rs11197337	10	117352824	ATRNL1 Intron26 (NM_207303.1)	G	A	iSNP	Recessive	6.486E-04	3.004
260	rs9389414	6	136961181	MAP3K5 Intron15 (NM_005923.3)	C	A	iSNP	Genotype	6.570E-04	1.434
261	rs1590733	10	117348932	ATRNL1 Intron26 (NM_207303.1)	T	C	iSNP	Recessive	6.579E-04	3.055
262	rs8046348	16	65011452	BEAN -7289bp (XM_375359)	C	G	gSNP	Recessive	6.667E-04	1.764
263	rs2577048	8	137798572	LOC442397 -927971bp (XM_498297)	T	C	gSNP	Dominant	6.741E-04	1.734
264	rs2009803	5	25786636	LOC340107 -910186bp (XM_379321)	G	A	gSNP	Dominant	6.732E-04	1.739
265	rs2726854	11	96953573	JRKL +1187198bp (NM_003772.2)	A	T	gSNP	Recessive	6.869E-04	1.621
266	rs4890829	18	72669421	ZNF236 Intron1 (NM_007345.1)	G	A	iSNP	Recessive	6.886E-04	1.794
267	rs10954382	7	131698406	DKFZp434G0625 Intron2 (NM_181775.2)	G	C	iSNP	Recessive	6.892E-04	2.000
268	rs1375885	4	67464235	CENPC1 +702727bp (NM_001812.1)	T	C	gSNP	Genotype	6.975E-04	1.190
269	rs1950948	14	25482256	NOVA1 +502673bp (NM_005489.1), NOVA1 +526902bp (NM_006491.1)	A	G	gSNP, gSNP	Recessive	7.004E-04	1.706
270	rs6452787	5	87748567	MGC33214 -146186bp (NM_153354.2)	G	A	gSNP	Dominant	7.008E-04	1.781
271	rs10936665	3	172141721	LOC442096 +11615bp (XM_497945)	G	T	gSNP	Dominant	7.057E-04	1.800
272	rs4391872	12	128242708	KIAA1944 Intron4 (NM_133448.1)	G	A	iSNP	Recessive	7.158E-04	1.683
273	rs11043903	12	18208260	FLJ22655 -73879bp (NM_024730.2)	G	A	gSNP	Dominant	7.533E-04	1.693
274	rs1447888	12	10046973	CLEC2 -3950bp (NM_018509.1)	T	A	gSNP	Genotype	7.562E-04	1.497
275	rs6942089	6	80491598	SH3BGRL2 +21510bp (NM_031469.1)	A	T	gSNP	Recessive	7.570E-04	1.944
276	rs4422109	2	141999364	LRP1B Intron3 (NM_018557.1)	T	A	iSNP	Recessive	7.669E-04	1.667
277	rs1921126	12	105914072	CRY1 Intron2 (NM_004075.2)	A	G	iSNP	Recessive	7.717E-04	2.038
278	rs6955612	7	153426482	LOC402322 -366000bp (XM_378002)	C	T	gSNP	Dominant	7.833E-04	1.848
279	rs558404	1	43271414	LOC440585 Intron4 (XM_496380)	G	A	iSNP	Recessive	7.850E-04	1.757
280	rs1612595	1	43289805	LOC440585 Intron8 (XM_496380)	C	G	iSNP	Recessive	7.852E-04	1.739
281	rs2530699	6	31061219	C6orf205 Intron1 (XM_371809)	T	A	iSNP	Dominant	7.869E-04	2.356
282	rs10851750	15	63906644	MYCPBP -37004bp (NM_005048.1)	C	T	gSNP	Genotype	7.893E-04	1.089
283	rs4934549	10	35822743	C10orf9 Intron4 (NM_181698.1), C10orf9 Intron2 (NM_145012.3)	C	G	iSNP, iSNP	Recessive	8.083E-04	2.001
284	rs16910024	9	25978972	LOC441390 -77701bp (XM_497011)	G	A	gSNP	Genotype	8.137E-04	1.285

[0148]

[表10]

表 10

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデ ル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比
285	rs2891276	9	25983272	LOC441390 -73401bp (XM.497011)	C	T	gSNP	Genotype	8.137E-04	1.265
286	rs10466853	12	13424267	FLJ33810 -3355bp (NM.182558.1)	C	T	gSNP	Recessive	8.138E-04	3.167
287	rs16854180	18	8779233	KIAA0802 Intron7 (NM.015210.1)	A	G	sSNP	Dominant	8.138E-04	1.516
288	rs9966269	18	8779077	KIAA0802 Intron7 (NM.015210.1)	C	T	sSNP	Dominant	8.138E-04	1.516
289	rs767158	10	11004873	LOC254312 +12037bp (XM.378211)	G	A	gSNP	Dominant	8.212E-04	1.592
290	rs610200	1	43285846	LOC440585 Intron7 (XM.496360)	T	C	sSNP	Recessive	8.212E-04	1.740
291	rs9804384	10	11009229	LOC254312 +7681bp (XM.378211)	C	T	gSNP	Dominant	8.228E-04	1.526
292	rs16845806	3	129193172	FLJ46299 +3969bp (NM.207335.1)	C	T	gSNP	Recessive	8.245E-04	3.802
293	rs7839720	8	115407081	CSMD3 -948523bp (NM.198124.1), CSMD3 -888663bp (NM.052900.2), CSMD3 -888663bp (NM.198123.1)	G	A	gSNP, gSNP, gSNP	Genotype	8.303E-04	1.594
294	rs1735934	21	21995555	NCAM2 +162470bp (NM.004540.2)	A	G	gSNP	Genotype	8.376E-04	2.793
295	rs1735936	21	21999770	NCAM2 +166685bp (NM.004540.2)	G	A	gSNP	Dominant	8.378E-04	1.588
296	rs12219173	10	88359573	CTNNA3 Intron7 (NM.013266.1), LRRTM3 Intron2 (NM.178011.2)	T	G	sSNP, sSNP	Genotype	8.389E-04	2.179
297	rs7724748	5	138219411	SPOCK +119477bp (NM.004598.2)	A	G	gSNP	Dominant	8.423E-04	1.837
298	rs1035705	15	29130038	TRPM1 Exon11 (NM.002420.3)	A	G	sSNP	Recessive	8.518E-04	3.406
299	rs3924178	4	28519763	STIM2 -18817bp (NM.020860.1)	T	C	gSNP	Dominant	8.614E-04	1.610
300	rs4274829	4	28526233	STIM2 -12347bp (NM.020860.1)	C	T	gSNP	Dominant	8.614E-04	1.610
301	rs4567250	4	28526108	STIM2 -12472bp (NM.020860.1)	C	A	gSNP	Dominant	8.614E-04	1.610
302	rs10778528	12	105976429	CRY1 Intron1 (NM.004075.2)	T	G	sSNP	Recessive	8.669E-04	1.984
303	rs7334431	13	71737004	DACH1 -397673bp (NM.004392.3), DACH1 -397673bp (NM.080759.2), DACH1 -397673bp (NM.080760.2)	C	T	gSNP, gSNP, gSNP	Recessive	8.686E-04	4.200
304	rs2202167	14	78569378	NRXN3 Intron12 (NM.004796.3), NRXN3 -246057bp (NM.138970.2)	C	A	sSNP, gSNP	Recessive	8.712E-04	3.155
305	rs1991214	15	29114722	TRPM1 Intron20 (NM.002420.3)	G	T	sSNP	Recessive	8.712E-04	3.398
306	rs2911851	15	29118254	TRPM1 Intron17 (NM.002420.3)	A	G	sSNP	Recessive	8.712E-04	3.398
307	rs8192343	12	105990653	CRY1 -861bp (NM.004075.2)	G	A	gSNP	Recessive	8.855E-04	2.011
308	rs1155740	11	4853915	OR51T1 -5791bp (XM.377156)	T	C	gSNP	Recessive	8.997E-04	3.184
309	rs10146527	14	78569603	NRXN3 Intron12 (NM.004796.3), NRXN3 -245832bp (NM.138970.2)	T	C	sSNP, gSNP	Recessive	8.997E-04	3.115
310	rs890945	5	157924801	LOC285721 +61833bp (XM.211995)	T	A	gSNP	Genotype	9.011E-04	2.073
311	rs2295417	10	35662916	C10orf9 Intron3 (NM.181698.1), C10orf9 -3046bp (NM.145012.3)	G	A	sSNP, gSNP	Recessive	9.045E-04	2.016
312	rs6731006	2	12190380	LOC440847 +5422bp (XM.496544)	T	C	gSNP	Dominant	9.107E-04	1.775
313	rs8141847	22	22021018	DKFZp434K191 -35521bp (XM.496513)	T	A	gSNP	Dominant	9.243E-04	2.534
314	rs1015997	7	152196299	ARP3BETA +206195bp (NM.020445.1)	G	A	gSNP	Recessive	9.247E-04	2.491
315	rs2281411	11	32078579	RCN1 Intron3 (NM.002901.1)	T	G	sSNP	Genotype	9.303E-04	1.237
316	rs564225	9	25960121	LOC441390 -96552bp (XM.497011)	C	G	gSNP	Genotype	9.331E-04	1.246
317	rs10827514	10	35904391	C10orf9 +5719bp (NM.181698.1), C10orf9 +5227bp (NM.145012.3)	C	G	gSNP, gSNP	Recessive	9.437E-04	2.039
318	rs11595699	10	35836360	C10orf9 Intron5 (NM.181698.1), C10orf9 Intron3 (NM.145012.3)	G	C	sSNP, sSNP	Recessive	9.437E-04	1.973
319	rs4244998	10	35908553	C10orf9 +9881bp (NM.181698.1), C10orf9 +9389bp (NM.145012.3)	G	A	gSNP, gSNP	Recessive	9.437E-04	1.973
320	rs4934753	10	35795351	C10orf9 Intron3 (NM.181698.1), C10orf9 Intron1 (NM.145012.3)	C	A	sSNP, sSNP	Recessive	9.437E-04	1.973
321	rs1590734	10	117348909	ATRNL1 Intron26 (NM.207303.1)	C	G	sSNP	Genotype	9.491E-04	3.011
322	rs2804204	10	117341891	ATRNL1 Intron26 (NM.207303.1)	G	T	sSNP	Genotype	9.491E-04	3.011
323	rs2804207	10	117342514	ATRNL1 Intron26 (NM.207303.1)	C	T	sSNP	Genotype	9.491E-04	3.011
324	rs7625233	3	16827740	PLCL2 -121846bp (NM.015184.2)	A	G	gSNP	Genotype	9.582E-04	1.223
325	rs1532130	1	87756360	LMO4 +233102bp (NM.006769.2)	A	G	gSNP	Genotype	9.670E-04	2.997
326	rs1873302	1	87752218	LMO4 +228834bp (NM.006769.2)	T	C	gSNP	Genotype	9.670E-04	2.997
327	rs7240774	18	18083242	GATA6 -47017bp (NM.005257.3)	G	A	gSNP	Dominant	9.881E-04	1.808
328	rs9575317	13	82970570	SLITRK1 +376775bp (NM.052910.1)	A	G	gSNP	Genotype	9.897E-04	2.175

[0149]

[表11]

表 11

番号	SNP ID	染色体	物理的位置	Gene Info	リスク アレル	非 リスク アレル	SNP TYPE	遺伝子型 統計モデル	遺伝子型 p値	アレル オッズ比	リスクアレルを 含む配列	非リスクアレル を含む配列
329	rs10490924	10	124204438	LOC387715 Exon1 (XM_373477)	A	C	cSNP	Recessive	1.000E-14	4.685	配列番号119	配列番号120
330	rs3750848	10	124205305	LOC387715 Intron1 (XM_373477)	C	A	iSNP	Recessive	1.000E-14	4.685	配列番号121	配列番号122
331	rs2672587	10	124225345	PRSS11 Intron1 (NM_002776.2)	C	G	iSNP	Genotype	9.770E-08	3.239	配列番号123	配列番号124

[表12]

表 1 2

番号	SNP ID	wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群		非 リスク アレル ホモ型 頻度
		リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	
1	rs6773498	133	31	178	132	52	29	1	50	78
2	rs6792989	133	31	178	132	52	29	1	50	78
3	rs7634329	133	31	178	132	52	29	1	50	78
4	rs7646711	133	31	178	132	52	29	1	50	78
5	rs4447729	133	31	177	131	52	29	1	50	77
6	rs7614144	133	31	179	131	52	29	1	50	79
7	rs2714212	140	18	228	70	66	8	5	83	62
8	rs1998345	71	93	64	246	19	33	30	5	54
9	rs2280141	115	41	147	133	43	29	6	31	85
10	rs3763022	156	2	247	41	77	2	0	106	35
11	rs761625	66	98	63	245	11	44	27	10	43
12	rs6585821	155	9	241	69	73	9	0	94	53
13	rs9599819	44	120	64	246	0	44	38	13	38
14	rs2714188	142	16	234	68	67	8	4	87	60
15	rs1402475	145	19	239	69	68	9	5	89	61
16	rs4954895	145	19	239	69	68	9	5	89	61
17	rs1456677	135	29	190	120	54	27	1	56	78
18	rs4245855	119	35	183	123	49	21	7	49	85
19	rs2874794	102	62	121	185	35	32	15	23	75
20	rs7615060	135	29	188	118	54	27	1	56	76
21	rs1402477	145	19	240	70	68	9	5	90	60
22	rs2683857	145	19	242	66	68	9	5	92	58
23	rs7905027	70	92	68	240	19	32	30	7	54
24	rs9341791	102	62	125	185	35	32	15	25	75
25	rs4954902	144	18	237	69	67	10	4	88	61
26	rs9352763	102	62	124	184	35	32	15	25	74
27	rs932492	106	58	136	174	36	34	12	27	82
28	rs386550	107	57	135	175	34	39	9	26	83
29	rs12960235	81	63	114	172	27	27	18	17	80
30	rs12595534	123	41	172	138	43	37	2	49	74
31	rs1456673	120	44	165	145	41	38	3	40	85
32	rs6764430	29	135	17	289	1	27	54	0	17
33	rs10487592	50	112	53	255	11	28	42	1	51
34	rs12822220	149	7	241	59	71	7	0	101	39
35	rs2981	99	65	127	181	30	39	13	20	87
36	rs17165881	49	115	51	259	11	27	44	1	49
37	rs10510110	124	40	173	137	48	28	6	47	79
38	rs17109372	52	112	57	251	11	30	41	1	55
39	rs11055394	56	108	67	241	11	34	37	1	65
40	rs7645488	128	36	181	129	49	30	3	49	83
41	rs7093894	143	21	217	93	61	21	0	75	67
42	rs4857877	156	8	264	44	75	6	1	110	44
43	rs2102434	75	85	102	208	12	51	17	22	58
44	rs12137431	159	5	271	37	78	3	1	118	35
45	rs17042088	126	30	185	101	54	18	6	58	69
46	rs1456669	135	29	200	106	54	27	1	59	82
47	rs1382700	156	6	265	41	76	4	1	113	39
48	rs10935691	121	43	169	141	42	37	3	43	83
49	rs12462443	86	78	114	196	17	52	13	22	70

[0151]

[表13]

表 1 3

番号	SNP ID	wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群		非 リスク アレル ホモ型 頻度
		リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	
50	rs10035433	32	120	24	258	0	32	44	0	117
51	rs4749812	71	93	120	190	7	57	18	29	64
52	rs4681396	126	36	178	126	48	30	3	49	23
53	rs872068	157	7	264	46	76	5	1	111	2
54	rs7991031	97	59	124	166	30	37	11	21	42
55	rs4709815	69	89	115	183	7	55	17	28	62
56	rs4405877	136	28	202	108	55	26	1	63	16
57	rs10764307	121	39	211	91	51	19	10	67	7
58	rs328890	83	81	101	187	17	49	16	22	65
59	rs1464572	61	101	113	193	19	23	39	14	54
60	rs1046028	97	67	128	182	30	37	15	21	48
61	rs3186013	97	67	128	182	30	37	15	21	48
62	rs3029366	99	65	129	181	30	39	13	21	47
63	rs6561534	99	65	129	181	30	39	13	21	47
64	rs7995684	97	67	128	182	30	37	15	21	48
65	rs12128952	159	5	269	39	78	3	1	117	2
66	rs2248668	156	8	262	46	75	6	1	109	1
67	rs3186024	97	67	127	181	30	37	15	21	48
68	rs6937679	118	46	163	147	40	38	4	43	35
69	rs1951362	155	5	270	40	76	3	1	117	2
70	rs10827170	43	117	42	262	0	43	37	0	110
71	rs6475295	101	63	140	166	33	35	14	25	38
72	rs2754821	88	76	120	190	27	34	21	18	53
73	rs2754822	88	76	120	190	27	34	21	18	53
74	rs2806352	88	76	120	190	27	34	21	18	53
75	rs490062	137	27	208	102	58	21	3	68	15
76	rs576546	137	27	208	102	58	21	3	68	15
77	rs6439122	156	8	255	45	75	6	1	106	1
78	rs10989636	28	134	19	289	0	28	53	0	135
79	rs1739834	50	114	90	220	2	46	34	21	86
80	rs4419893	100	64	142	168	33	34	15	26	39
81	rs4977273	100	64	141	169	33	34	15	26	40
82	rs7856117	101	63	143	167	33	35	14	26	38
83	rs4953352	159	5	274	32	78	3	1	121	0
84	rs7912831	71	93	121	189	7	57	18	29	63
85	rs4820478	111	53	144	160	38	35	9	33	41
86	rs7116336	126	32	227	77	56	14	9	81	6
87	rs4494948	156	8	268	42	75	6	1	113	0
88	rs16840224	126	38	190	118	45	36	1	62	26
89	rs9711171	91	69	115	187	26	39	15	17	53
90	rs1566273	37	127	43	267	8	21	53	0	112
91	rs357509	63	93	70	228	12	39	27	12	91
92	rs9923888	107	57	161	149	41	25	16	39	33
93	rs7240747	83	81	97	213	21	41	20	13	71
94	rs12713329	107	57	154	148	38	31	13	33	30
95	rs6775988	156	8	263	45	75	6	1	110	1
96	rs2687729	156	8	265	45	75	6	1	111	1
97	rs2811472	156	8	265	45	75	6	1	111	1
98	rs2811483	156	8	265	45	75	6	1	111	1
99	rs2811484	156	8	265	45	75	6	1	111	1

[0152]

[表14]

表 1 4

wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群					
番号	SNP ID	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	非 リスク アレル ホモ型 頻度	
100	rs2811510	156	8	265	45	75	6	1	111	43	1
101	rs2955125	156	8	265	45	75	6	1	111	43	1
102	rs2955132	156	8	265	45	75	6	1	111	43	1
103	rs6439119	156	8	265	45	75	6	1	111	43	1
104	rs6770140	156	8	265	45	75	6	1	111	43	1
105	rs503602	139	25	241	63	64	11	7	93	55	4
106	rs894079	72	90	87	217	12	48	21	13	61	78
107	rs10148270	54	110	59	251	6	42	34	8	43	104
108	rs942835	73	91	89	221	12	49	21	13	63	79
109	rs1021348	140	24	220	90	61	18	3	76	68	11
110	rs2683825	141	23	234	76	64	13	5	85	64	6
111	rs2540571	57	107	62	244	8	41	33	10	42	101
112	rs7924003	71	93	122	188	7	57	18	29	64	62
113	rs10500385	162	2	280	30	80	2	0	126	28	1
114	rs8001140	145	19	236	74	66	13	3	87	62	6
115	rs2035633	70	94	104	206	19	32	31	9	86	60
116	rs7755014	127	37	190	120	51	25	6	56	78	21
117	rs11151137	32	132	25	285	0	32	50	0	25	130
118	rs9814834	142	8	250	46	68	6	1	103	44	1
119	rs2186111	69	93	78	226	13	43	25	12	54	86
120	rs7773943	134	30	192	108	54	26	2	60	72	18
121	rs17066928	150	14	239	69	69	12	1	93	53	8
122	rs3864439	29	133	21	279	0	29	52	0	21	129
123	rs89715	59	95	83	205	16	27	34	6	71	67
124	rs12647316	130	34	201	107	55	20	7	63	75	16
125	rs17066908	150	14	241	69	69	12	1	94	53	8
126	rs17066916	150	14	241	69	69	12	1	94	53	8
127	rs17066910	148	14	241	69	68	12	1	94	53	8
128	rs7573591	154	8	279	25	76	2	3	127	25	0
129	rs1864736	147	9	241	53	69	9	0	97	47	3
130	rs6973016	52	106	56	240	5	42	32	7	42	99
131	rs9845651	156	8	259	47	75	6	1	109	41	3
132	rs7117587	110	48	158	136	41	28	10	39	80	28
133	rs11600301	135	29	244	62	61	13	8	94	56	3
134	rs4078078	98	56	143	139	27	44	6	42	59	40
135	rs2276378	93	71	140	170	22	49	11	40	60	55
136	rs481855	139	25	247	63	64	11	7	96	55	4
137	rs555572	139	25	247	63	64	11	7	96	55	4
138	rs13436400	154	10	253	53	73	8	1	104	45	4
139	rs2821332	65	87	87	199	18	29	29	8	71	64
140	rs864843	128	36	207	103	47	34	1	75	55	24
141	rs6429874	103	61	154	156	36	31	15	32	90	33
142	rs1636559	93	67	142	168	30	33	17	24	94	37
143	rs3936399	112	48	159	133	42	28	10	40	79	27
144	rs2053738	115	49	163	141	41	33	8	39	85	28
145	rs3862680	104	60	165	145	28	48	6	52	61	42
146	rs12508215	101	63	147	163	25	51	6	33	81	41
147	rs10892499	103	61	152	158	27	49	6	38	76	41
148	rs1955021	103	61	152	158	27	49	6	38	76	41
149	rs2006623	103	61	152	158	27	49	6	38	76	41

[0153]

[表15]

表 15

番号	SNP ID	wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群		非 リスク アレル ホモ型 頻度
		リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	
150	rs880840	109	55	168	142	33	43	6	54	41
151	rs523332	136	28	243	67	62	12	8	93	5
152	rs250856	89	75	110	198	22	45	15	16	60
153	rs521436	92	72	123	187	22	48	12	25	57
154	rs574434	138	26	242	68	63	12	7	92	5
155	rs2900351	85	79	118	192	18	49	15	27	64
156	rs3771685	90	70	135	169	20	50	10	35	52
157	rs17833855	40	124	38	266	3	34	45	3	118
158	rs7925021	147	17	237	73	66	15	1	88	6
159	rs12655129	157	7	279	29	77	3	2	125	0
160	rs2073223	115	49	203	101	45	25	12	59	8
161	rs3755427	94	70	140	170	22	50	10	37	52
162	rs11760425	103	61	140	170	34	35	13	29	44
163	rs250682	88	76	124	182	19	50	13	30	59
164	rs17640858	162	2	280	30	80	2	0	127	2
165	rs416956	110	54	168	142	42	26	14	42	29
166	rs11217584	109	55	174	130	30	49	3	53	31
167	rs6452788	70	94	83	227	13	44	25	14	86
168	rs12131882	38	126	61	249	0	38	44	11	105
169	rs10273006	132	32	208	100	57	18	7	69	15
170	rs667770	85	79	118	192	16	53	13	22	59
171	rs8104449	89	75	119	191	20	49	13	23	59
172	rs10757008	97	67	137	171	31	35	16	25	42
173	rs7730772	64	100	73	233	11	42	29	12	92
174	rs1466427	28	136	20	286	2	24	56	2	135
175	rs10892497	109	55	180	130	30	49	3	56	31
176	rs11217583	109	55	180	130	30	49	3	56	31
177	rs7589621	139	25	217	93	58	23	1	72	10
178	rs10757007	97	67	138	168	31	35	16	25	40
179	rs10737911	112	52	208	102	32	48	2	75	23
180	rs2540569	53	103	60	240	8	37	33	11	101
181	rs12657135	70	94	84	226	13	44	25	14	85
182	rs2683858	140	24	232	76	63	14	5	84	6
183	rs12713327	107	57	164	146	38	31	13	36	27
184	rs16960493	102	62	154	156	38	26	18	36	37
185	rs1498359	113	49	175	133	44	25	12	46	25
186	rs6038589	100	64	139	171	34	32	16	30	46
187	rs1007053	153	11	246	62	71	11	0	100	8
188	rs848210	112	52	204	102	32	48	2	74	23
189	rs11007716	104	56	143	153	32	40	8	26	31
190	rs12366838	153	11	248	62	71	11	0	101	8
191	rs2417273	153	11	248	62	71	11	0	101	8
192	rs7552077	112	52	207	103	32	48	2	75	23
193	rs7251402	87	77	117	193	19	49	14	23	61
194	rs10955705	28	134	34	274	0	28	53	6	126
195	rs2288996	151	13	239	51	71	9	2	96	2
196	rs6757305	144	20	252	58	67	10	5	100	3
197	rs2478807	55	109	70	236	16	23	43	7	90
198	rs17148460	142	10	234	54	66	10	0	93	3
199	rs912803	113	51	171	139	39	35	8	33	22

[0154]

[表16]

表 1 6

番号	SNP ID	wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群		非 リスク アレル ホモ型 頻度
		リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	
200	rs6886541	96	68	138	172	32	32	18	27	44
201	rs3862581	103	59	162	140	28	47	6	51	40
202	rs2399579	126	38	208	102	45	36	1	76	23
203	rs2399580	126	38	208	102	45	36	1	76	23
204	rs4387263	126	38	208	102	45	36	1	76	23
205	rs11577560	74	90	93	217	12	50	20	13	75
206	rs10494229	74	90	93	215	12	50	20	13	74
207	rs1209063	127	37	199	111	45	37	0	62	18
208	rs10737680	112	52	166	144	36	40	6	51	40
209	rs3218010	38	122	56	252	1	36	43	11	109
210	rs1446797	123	41	181	129	46	31	5	50	24
211	rs944031	128	36	235	75	46	36	0	96	16
212	rs10139376	158	6	278	32	77	4	1	123	0
213	rs4765864	153	11	278	32	74	5	3	123	0
214	rs7333969	94	70	123	187	27	40	15	20	52
215	rs2796512	90	72	112	184	24	42	15	16	52
216	rs6558435	142	22	236	74	66	10	6	91	10
217	rs9324962	112	46	174	132	41	30	8	43	22
218	rs1026942	145	17	244	60	66	13	2	93	1
219	rs328928	83	81	110	198	17	49	16	21	65
220	rs10851487	154	6	257	47	73	8	0	107	2
221	rs6774688	47	115	76	234	10	27	44	2	81
222	rs10425595	87	75	114	182	19	49	13	22	56
223	rs7106686	139	25	249	61	64	11	7	98	4
224	rs6919090	134	30	198	108	54	26	2	64	19
225	rs329277	83	81	112	198	17	49	16	22	65
226	rs3771686	100	62	147	163	29	42	10	43	51
227	rs4532223	94	70	139	169	22	50	10	35	50
228	rs393795	86	74	126	180	19	48	13	32	59
229	rs10184281	132	20	213	83	57	18	1	75	10
230	rs220354	54	110	72	238	14	26	42	5	88
231	rs1435975	85	79	117	193	16	53	13	20	58
232	rs329271	63	99	75	225	9	45	27	11	86
233	rs11955857	136	28	207	101	57	22	3	70	17
234	rs4495899	109	53	154	156	35	39	7	33	34
235	rs3741892	137	27	220	88	59	19	4	75	9
236	rs1865717	79	85	106	204	14	51	17	18	67
237	rs16903179	69	95	86	224	12	45	25	15	84
238	rs4696658	59	105	67	243	7	45	30	6	94
239	rs9390075	105	59	139	171	34	37	11	34	50
240	rs1637682	61	103	71	233	8	45	29	9	90
241	rs1538686	120	44	187	123	40	40	2	58	26
242	rs1538687	120	44	193	117	40	40	2	64	26
243	rs17099524	116	48	199	111	36	44	2	70	26
244	rs710364	46	118	44	264	5	36	41	2	112
245	rs2054049	115	47	179	121	37	41	3	58	29
246	rs10774698	109	55	173	137	30	49	3	48	30
247	rs12621630	150	8	284	26	77	2	3	130	1
248	rs4356654	156	8	284	26	77	2	3	130	1
249	rs751351	156	8	284	26	77	2	3	130	1

[0155]

[表17]

表 1 7

		wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群			
番号	SNP ID	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	非 リスク アレル ホモ型 頻度
250	rs7591717	156	8	284	26	77	2	3	130	24	1
251	rs878629	156	8	284	26	77	2	3	130	24	1
252	rs2804249	150	14	236	68	68	14	0	93	50	9
253	rs6664697	85	79	120	190	25	35	22	18	84	53
254	rs4543420	69	95	99	211	9	51	22	21	57	77
255	rs10175958	156	8	282	26	77	2	3	129	24	1
256	rs9788731	102	62	152	154	38	26	18	36	80	37
257	rs1007054	153	11	247	61	71	11	0	101	45	8
258	rs1186830	143	19	229	79	63	17	1	85	59	10
259	rs11197337	150	14	239	67	68	14	0	94	51	8
260	rs9389414	49	115	71	239	4	41	37	16	39	100
261	rs1590733	150	14	235	67	68	14	0	93	49	9
262	rs8046348	104	38	180	116	40	24	7	47	86	15
263	rs2577048	105	59	155	151	30	45	7	43	69	41
264	rs2009803	80	84	109	199	16	48	18	23	63	68
265	rs2726854	111	53	168	130	43	25	14	44	80	25
266	rs4890829	86	78	118	192	28	30	24	22	74	59
267	rs10954382	106	58	148	162	34	38	10	31	86	38
268	rs1375885	70	86	117	171	7	56	15	26	65	53
269	rs1950948	112	52	173	137	44	24	14	47	79	29
270	rs6452787	80	84	108	202	17	46	19	24	60	71
271	rs10936665	72	88	95	209	12	48	20	16	63	73
272	rs4391872	112	52	174	136	43	26	13	46	82	27
273	rs11043903	72	92	98	212	10	52	20	16	66	73
274	rs1447888	70	94	103	207	9	52	21	22	59	74
275	rs6942089	120	44	181	129	45	30	7	49	83	23
276	rs4422109	103	61	154	152	35	33	14	32	90	31
277	rs1921126	134	26	215	85	58	18	4	74	67	9
278	rs6955612	46	118	54	256	2	42	38	6	42	107
279	rs558404	50	112	62	244	12	26	43	4	54	95
280	rs1612595	49	115	61	249	12	25	45	4	53	98
281	rs2530699	37	121	34	262	2	33	44	1	32	115
282	rs10851750	56	108	100	210	15	26	41	9	82	64
283	rs4934549	125	35	191	107	49	27	4	56	79	14
284	rs16910024	29	135	45	265	0	29	53	9	27	119
285	rs2891276	29	135	45	265	0	29	53	9	27	119
286	rs10466853	152	12	248	62	70	12	0	101	46	8
287	rs16954160	90	74	138	172	20	50	12	37	64	54
288	rs9966269	90	74	138	172	20	50	12	37	64	54
289	rs767158	124	38	207	101	44	36	1	75	57	22
290	rs610200	50	114	62	246	12	26	44	4	54	96
291	rs9804384	125	39	210	100	44	37	1	77	56	22
292	rs16845806	154	6	270	40	74	6	0	116	38	1
293	rs7839720	28	134	35	267	0	28	53	6	23	122
294	rs1735934	29	135	22	286	2	25	55	0	22	132
295	rs1735936	81	83	118	192	15	51	16	27	64	64
296	rs12219173	124	28	189	93	48	28	0	62	65	14
297	rs7724748	101	61	146	162	30	41	10	42	62	50
298	rs1035705	154	8	260	46	73	8	0	109	42	2
299	rs3924178	94	70	141	169	22	50	10	36	69	50

[0156]

[表18]

表 1 8

番号	SNP ID	wAMD患者群		対照群		wAMD患者群		対照群		非 リスク アレル ホモ型 頻度
		リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル 頻度	非 リスク アレル 頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	リスク アレル ホモ型 頻度	ヘテロ 型頻度	
300	rs4274829	94	70	141	169	22	50	10	36	50
301	rs4557250	94	70	141	169	22	50	10	36	50
302	rs10778528	137	27	220	86	59	19	4	75	8
303	rs7334431	153	5	255	35	74	5	0	111	1
304	rs2202167	155	9	262	48	74	7	1	111	4
305	rs1991214	156	8	264	46	74	8	0	111	2
306	rs2911851	156	8	264	46	74	8	0	111	2
307	rs8192433	137	27	222	88	59	19	4	76	9
308	rs1155740	154	8	266	44	73	8	0	111	0
309	rs10146527	153	9	262	48	73	7	1	111	4
310	rs890945	133	31	209	101	51	31	0	69	15
311	rs2295417	122	42	183	127	48	26	8	55	27
312	rs6731006	49	115	60	250	3	43	36	8	103
313	rs8141647	30	134	25	283	1	28	53	1	130
314	rs1015997	133	21	211	83	58	17	2	77	13
315	rs2281411	115	49	203	107	45	25	12	59	11
316	rs564225	28	128	43	245	0	28	50	9	110
317	rs10827514	124	40	187	123	49	26	7	57	25
318	rs11595699	123	41	187	123	49	25	8	57	25
319	rs4244698	123	41	187	123	49	25	8	57	25
320	rs4934753	123	41	187	123	49	25	8	57	25
321	rs1590734	150	14	242	68	68	14	0	96	9
322	rs2804204	150	14	242	68	68	14	0	96	9
323	rs2804207	150	14	242	68	68	14	0	96	9
324	rs7625233	131	33	237	73	58	15	9	88	6
325	rs1532130	23	141	16	294	1	21	60	1	140
326	rs1873302	23	141	16	294	1	21	60	1	140
327	rs7240774	60	104	75	235	6	48	28	9	89
328	rs9575317	28	134	27	281	0	28	53	2	129
329	rs10490924	112	52	97	211	44	24	14	12	69
330	rs3750848	112	52	97	211	44	24	14	12	69
331	rs2672587	107	57	113	195	38	31	13	22	63

[0157]

[表19]

表 19

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとなる 遺伝子 型
1	rs6773498	17.086	Dominant	AA, AG
2	rs6792989	17.086	Dominant	GG, GA
3	rs7634329	17.086	Dominant	GG, GT
4	rs7646711	17.086	Dominant	CC, CT
5	rs4447729	17.220	Dominant	AA, AG
6	rs7614144	16.326	Dominant	AA, AG
7	rs2714212	4.037	Recessive	GG
8	rs1998345	9.048	Recessive	AA
9	rs2280141	4.320	Recessive	CC
10	rs3763022	11.042	Recessive	AA
11	rs761625	3.882	Dominant	TT, TC
12	rs6585821	8.925	Dominant	GG, GC
13	rs9599819	2.388	Dominant	TT, TG
14	rs2714188	4.107	Recessive	AA
15	rs1402475	3.547	Recessive	GG
16	rs4954895	3.547	Recessive	TT
17	rs1456677	12.694	Dominant	AA, AG
18	rs4245855	3.714	Recessive	GG
19	rs2874794	4.209	Recessive	TT
20	rs7615060	12.886	Dominant	AA, AG
21	rs1402477	3.508	Recessive	CC
22	rs2683857	3.273	Recessive	TT
23	rs7905027	6.435	Recessive	CC
24	rs9341791	3.872	Recessive	AA
25	rs4954902	3.535	Recessive	CC
26	rs9352763	3.843	Recessive	CC
27	rs932492	3.710	Recessive	AA
28	rs386550	3.514	Recessive	AA
29	rs12960235	4.447	Recessive	TT
30	rs12595534	10.407	Dominant	GG, GA
31	rs1456673	6.320	Dominant	AA, AT
32	rs6764430	4.030	Dominant	CC, CT
33	rs10487592	24.043	Recessive	CC
34	rs12822220	11.143	Dominant	CC, CG
35	rs2981	3.865	Recessive	CC
36	rs17165881	23.859	Recessive	AA
37	rs10510110	3.244	Recessive	GG
38	rs17109372	23.704	Recessive	AA
39	rs11055394	23.704	Recessive	CC
40	rs7645488	4.588	Dominant	GG, GA

[表20]

表 2 0

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとなる 遺伝子 型
41	rs7093894	15.01408	Dominant	CC, CA
42	rs4857877	4.334416	Recessive	CC
43	rs2102434	3.474265	Dominant	AA, AG
44	rs12137431	5.949153	Recessive	AA
45	rs17042088	3.297414	Recessive	GG
46	rs1456669	6.893617	Dominant	CC, CA
47	rs1382700	5.380531	Recessive	GG
48	rs10935691	6.060847	Dominant	CC, CT
49	rs12462443	3.634615	Dominant	CC, CT
50	rs10035433	3.527365	Dominant	GG, GA
51	rs4749812	2.500611	Dominant	GG, GC
52	rs4681396	4.635659	Dominant	AA, AG
53	rs872068	5.021021	Recessive	AA
54	rs7991031	3.690476	Recessive	TT
55	rs4709815	2.599053	Dominant	CC, CT
56	rs4405877	9.323741	Dominant	CC, CA
57	rs10764307	2.204838	Recessive	CC
58	rs328890	3.393987	Dominant	AA, AG
59	rs1464572	3.042627	Recessive	AA
60	rs1046028	3.681319	Recessive	AA
61	rs3186013	3.681319	Recessive	CC
62	rs3829366	3.681319	Recessive	TT
63	rs6561534	3.681319	Recessive	TT
64	rs7995684	3.681319	Recessive	AA
65	rs12128952	6.166667	Recessive	CC
66	rs2248668	4.423329	Recessive	AA
67	rs3186024	3.653846	Recessive	GG
68	rs6937679	5.6875	Dominant	CC, CT
69	rs1951362	6.17094	Recessive	GG
70	rs10827170	3.042925	Dominant	CC, CG
71	rs6475295	3.448163	Recessive	CC
72	rs2754821	3.736364	Recessive	AA
73	rs2754822	3.736364	Recessive	AA
74	rs2806352	3.736364	Recessive	GG
75	rs490062	3.091912	Recessive	AA
76	rs576546	3.091912	Recessive	TT
77	rs6439122	4.447439	Recessive	CC
78	rs10989636	3.722787	Dominant	AA, AG
79	rs1739834	1.759591	Dominant	AA, AG
80	rs4419893	3.341444	Recessive	CC

[表21]

表 2 1

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとな る遺伝子 型
81	rs4977273	3.341444	Recessive	TT
82	rs7856117	3.341444	Recessive	CC
83	rs4953352	5.237603	Recessive	CC
84	rs7912831	2.434783	Dominant	AA, AG
85	rs4820478	3.114325	Recessive	AA
86	rs7116336	2.134192	Recessive	AA
87	rs4494948	4.029709	Recessive	AA
88	rs16840224	16.45313	Dominant	CC, CT
89	rs9711171	3.795207	Recessive	TT
90	rs1566273	33.51351	Recessive	GG
91	rs357509	2.963602	Dominant	TT, TC
92	rs9923888	2.974359	Recessive	AA
93	rs7240747	3.760404	Recessive	TT
94	rs12713329	3.088154	Recessive	GG
95	rs6775988	4.285714	Recessive	CC
96	rs2687729	4.247104	Recessive	AA
97	rs2811472	4.247104	Recessive	TT
98	rs2811483	4.247104	Recessive	GG
99	rs2811484	4.247104	Recessive	GG
100	rs2811510	4.247104	Recessive	TT
101	rs2955125	4.247104	Recessive	TT
102	rs2955132	4.247104	Recessive	AA
103	rs6439119	4.247104	Recessive	GG
104	rs6770140	4.247104	Recessive	GG
105	rs503602	2.255675	Recessive	CC
106	rs894079	3.011583	Dominant	CC, CT
107	rs10148270	2.878893	Dominant	TT, TA
108	rs942835	3.019424	Dominant	GG, GA
109	rs1021348	3.019424	Recessive	CC
110	rs2683825	2.928105	Recessive	CC
111	rs2540571	2.884033	Dominant	TT, TC
112	rs7924003	2.37037	Dominant	TT, TA
113	rs10500385	7.365079	Recessive	CC
114	rs8001140	3.224138	Recessive	AA
115	rs2035633	4.892416	Recessive	AA
116	rs7755014	2.90841	Recessive	AA
117	rs11151137	3.313725	Dominant	CC, CT
118	rs9814834	4.244105	Recessive	TT
119	rs2186111	2.918788	Dominant	GG, GA
120	rs7773943	5.454545	Dominant	AA, AC

[表22]

表 2 2

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとな る遺伝子 型
121	rs17066928	4.438356	Dominant	GG, GT
122	rs3864439	3.403846	Dominant	CC, CT
123	rs89715	6.032787	Recessive	GG
124	rs12647316	2.942387	Recessive	GG
125	rs17066908	4.408163	Dominant	CC, CG
126	rs17066916	4.408163	Dominant	AA, AG
127	rs17066910	4.353741	Dominant	GG, GA
128	rs7573591	3.051969	Recessive	CC
129	rs1864736	3.743896	Recessive	AA
130	rs6973016	2.967474	Dominant	GG, GC
131	rs9845651	4.325033	Recessive	CC
132	rs7117587	2.987854	Recessive	GG
133	rs11600301	1.823202	Recessive	CC
134	rs4078078	4.686469	Dominant	CC, CT
135	rs2276378	3.55	Dominant	AA, AG
136	rs481855	2.185185	Recessive	AA
137	rs555572	2.185185	Recessive	GG
138	rs13436400	3.821581	Recessive	TT
139	rs2821332	5.237069	Recessive	AA
140	rs864843	14.83969	Dominant	TT, TC
141	rs6429874	3.008152	Recessive	TT
142	rs1636559	3.275	Recessive	AA
143	rs3936399	2.928947	Recessive	AA
144	rs2053738	2.897436	Recessive	GG
145	rs3862680	4.707965	Dominant	AA, AC
146	rs12508215	4.555556	Dominant	TT, TC
147	rs10892499	4.555556	Dominant	GG, GA
148	rs1955021	4.555556	Dominant	CC, CT
149	rs2006623	4.555556	Dominant	CC, CT
150	rs880840	4.555556	Dominant	CC, CT
151	rs523332	2.066667	Recessive	AA
152	rs250856	3.1625	Recessive	AA
153	rs521436	3.392857	Dominant	AA, AT
154	rs574434	2.270595	Recessive	AA
155	rs2900351	3.141392	Dominant	GG, GA
156	rs3771685	3.64	Dominant	CC, CG
157	rs17833855	2.940067	Dominant	CC, CT
158	rs7925621	3.261745	Dominant	CC, CT
159	rs12655129	3.6344	Recessive	GG
160	rs2073223	1.917087	Recessive	GG

[表23]

表 2 3

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとなる 遺伝子 型
161	rs3755427	3.634951	Dominant	TT, TC
162	rs11760425	3.077586	Recessive	CC
163	rs250682	3.331424	Dominant	GG, GC
164	rs17640858	7.055118	Recessive	CC
165	rs416956	2.825	Recessive	AA
166	rs11217584	6.746556	Dominant	GG, GA
167	rs6452788	2.841739	Dominant	TT, TC
168	rs12131882	1.8375	Dominant	GG, GA
169	rs10273006	2.808696	Recessive	CC
170	rs667770	3.262019	Dominant	TT, TC
171	rs8104449	3.262019	Dominant	AA, AT
172	rs10757008	3.136471	Recessive	CC
173	rs7730772	2.75636	Dominant	GG, GA
174	rs1466427	3.482143	Dominant	AA, AC
175	rs10892497	6.583333	Dominant	CC, CT
176	rs11217583	6.583333	Dominant	GG, GA
177	rs7589621	5.586207	Dominant	TT, TC
178	rs10757007	3.112157	Recessive	CC
179	rs10737911	7.022901	Dominant	CC, CT
180	rs2540569	2.810761	Dominant	CC, CA
181	rs12657135	2.768571	Dominant	CC, CT
182	rs2683858	2.763158	Recessive	CC
183	rs12713327	2.854798	Recessive	TT
184	rs16960493	2.854798	Recessive	AA
185	rs1498359	2.792009	Recessive	CC
186	rs6038589	2.951389	Recessive	GG
187	rs1007053	8.986301	Dominant	TT, TC
188	rs848210	7.076923	Dominant	AA, AG
189	rs11007716	3.128205	Recessive	AA
190	rs12366838	8.92517	Dominant	GG, GA
191	rs2417273	8.92517	Dominant	AA, AT
192	rs7552077	6.969697	Dominant	GG, GA
193	rs7251402	3.151976	Dominant	GG, GC
194	rs10955705	2.419811	Dominant	AA, AT
195	rs2288996	3.294508	Recessive	CC
196	rs6757305	2.456667	Recessive	AA
197	rs2478807	5.056277	Recessive	TT
198	rs17148460	3.447005	Recessive	GG
199	rs912803	2.792534	Recessive	GG
200	rs6886541	3.034074	Recessive	GG

[表24]

表 2 4

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとな る遺伝子 型
201	rs3862681	4.504505	Dominant	AA, AG
202	rs2399579	14.11364	Dominant	AA, AG
203	rs2399580	14.11364	Dominant	CC, CA
204	rs4387263	14.11364	Dominant	CC, CT
205	rs11577560	2.90625	Dominant	GG, GA
206	rs10494229	2.8675	Dominant	GG, GA
207	rs1209063	21.54745	Dominant	TT, TG
208	rs10737680	4.405797	Dominant	TT, TG
209	rs3218010	2.084238	Dominant	GG, GA
210	rs1446797	2.821374	Dominant	GG, GA
211	rs944081	18.8777	Dominant	GG, GA
212	rs10139376	4.069106	Recessive	CC
213	rs4765864	2.444106	Recessive	AA
214	rs7333969	3.313636	Recessive	CC
215	rs2796512	3.473684	Recessive	AA
216	rs6558435	2.901099	Recessive	TT
217	rs9324962	2.760098	Recessive	GG
218	rs1026942	2.791398	Recessive	TT
219	rs328928	3.01264	Dominant	TT, TC
220	rs10851487	3.611875	Recessive	AA
221	rs6774688	10.77465	Recessive	AA
222	rs10425595	3.183946	Dominant	AA, AG
223	rs7106686	2.068027	Recessive	CC
224	rs6919090	5.671642	Dominant	CC, CT
225	rs329277	2.979167	Dominant	GG, GT
226	rs3771686	3.481731	Dominant	GG, GA
227	rs4532223	3.461538	Dominant	AA, AG
228	rs393795	3.234861	Dominant	GG, GT
229	rs10184281	5.434783	Dominant	CC, CG
230	rs220354	6.176471	Recessive	AA
231	rs1435975	3.173672	Dominant	AA, AG
232	rs329271	2.6875	Dominant	CC, CT
233	rs11955857	3.26764	Dominant	TT, TG
234	rs4495899	2.970484	Dominant	CC, CA
235	rs3741892	2.702029	Recessive	CC
236	rs1865717	2.911096	Dominant	TT, TC
237	rs16903179	2.697465	Dominant	CC, CT
238	rs4696658	2.671038	Dominant	AA, AC
239	rs9390075	3.073593	Dominant	TT, TC
240	rs1637682	2.652948	Dominant	GG, GA

[表25]

表 2 5

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとなる 遺伝子 型
241	rs1538686	8.062016	Dominant	AA, AG
242	rs1538687	8.062016	Dominant	TT, TC
243	rs17099524	8.062016	Dominant	TT, TC
244	rs710364	4.935065	Recessive	GG
245	rs2054049	6.231405	Dominant	CC, CA
246	rs10774698	6.32	Dominant	CC, CT
247	rs12621630	2.961538	Recessive	TT
248	rs4356654	2.961538	Recessive	TT
249	rs751351	2.961538	Recessive	TT
250	rs7591717	2.961538	Recessive	TT
251	rs878629	2.961538	Recessive	CC
252	rs2804249	10.32168	Dominant	CC, CG
253	rs6664697	3.338207	Recessive	AA
254	rs4543420	2.692308	Dominant	AA, AG
255	rs10175958	2.984496	Recessive	TT
256	rs9788731	2.806818	Recessive	GG
257	rs1007054	8.986301	Dominant	AA, AC
258	rs1186830	5.555556	Dominant	GG, GC
259	rs11197337	9.048276	Dominant	GG, GA
260	rs9389414	2.211302	Dominant	CC, CA
261	rs1590733	10.39437	Dominant	TT, TC
262	rs8046348	2.772821	Recessive	CC
263	rs2577048	3.922194	Dominant	TT, TC
264	rs2009803	2.81137	Dominant	GG, GA
265	rs2726854	2.631119	Recessive	AA
266	rs4890829	3.13468	Recessive	GG
267	rs10954382	2.833333	Recessive	GG
268	rs1375885	2.446154	Dominant	TT, TC
269	rs1950948	2.660694	Recessive	AA
270	rs6452787	2.802632	Dominant	GG, GA
271	rs10936665	2.772152	Dominant	GG, GT
272	rs4391872	2.612598	Recessive	GG
273	rs11043903	2.759756	Dominant	GG, GA
274	rs1447888	2.653733	Dominant	TT, TA
275	rs6942089	2.630998	Recessive	AA
276	rs4422109	2.815824	Recessive	TT
277	rs1921126	2.707617	Recessive	AA
278	rs6955612	2.58114	Dominant	CC, CT
279	rs558404	6.478261	Recessive	GG
280	rs1612595	6.471429	Recessive	CC

[表26]

表 2 6

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとな る遺伝子 型
281	rs2530699	3.818182	Recessive	TT
282	rs10851750	3.631841	Recessive	CC
283	rs4934549	2.625	Recessive	CC
284	rs16910024	1.839885	Dominant	GG, GA
285	rs2891276	1.839885	Dominant	CC, CT
286	rs10466853	8.92517	Dominant	CC, CT
287	rs16954160	3.118812	Dominant	AA, AG
288	rs9966269	3.118812	Dominant	CC, CT
289	rs767158	13.33333	Dominant	GG, GA
290	rs610200	6.428571	Recessive	TT
291	rs9804384	13.3985	Dominant	CC, CT
292	rs16845806	3.827586	Recessive	CC
293	rs7839720	2.262199	Dominant	GG, GA
294	rs1735934	7.7	Recessive	AA
295	rs1735936	2.901099	Dominant	GG, GA
296	rs12219173	16.75591	Dominant	TT, TG
297	rs7724748	3.413462	Dominant	AA, AG
298	rs1035705	3.466811	Recessive	AA
299	rs3924178	3.428571	Dominant	TT, TC
300	rs4274829	3.428571	Dominant	CC, CT
301	rs4557250	3.428571	Dominant	CC, CA
302	rs10778528	2.667826	Recessive	TT
303	rs7334431	4.121212	Recessive	CC
304	rs2202167	3.666667	Recessive	CC
305	rs1991214	3.45098	Recessive	GG
306	rs2911851	3.45098	Recessive	AA
307	rs8192433	2.666476	Recessive	GG
308	rs1155740	3.443031	Recessive	TT
309	rs10146527	3.617117	Recessive	TT
310	rs890945	17.57143	Dominant	TT, TA
311	rs2295417	2.566845	Recessive	GG
312	rs6731006	2.530983	Dominant	TT, TC
313	rs8141847	2.963836	Dominant	TT, TA
314	rs1015997	3.63806	Dominant	GG, GA
315	rs2281411	1.978928	Recessive	TT
316	rs564225	1.844118	Dominant	CC, CG
317	rs10827514	2.552897	Recessive	CC
318	rs11595699	2.552897	Recessive	GG
319	rs4244998	2.552897	Recessive	GG
320	rs4934753	2.552897	Recessive	CC

[表27]

表 2 7

番号	SNP ID	遺伝子型 オッズ比	関連する オッズ比	リスクとな る遺伝子 型
321	rs1590734	10.10959	Dominant	CC, CG
322	rs2804204	10.10959	Dominant	GG, GT
323	rs2804207	10.10959	Dominant	CC, CT
324	rs7625233	1.839962	Recessive	AA
325	rs1532130	3.422222	Dominant	AA, AG
326	rs1873302	3.422222	Dominant	TT, TC
327	rs7240774	2.600649	Dominant	GG, GA
328	rs9575317	2.774717	Dominant	AA, AG
329	rs10490924	13.70175	Recessive	AA
330	rs3750848	13.70175	Recessive	CC
331	rs2672587	5.181818	Recessive	CC

[0166] 実施例 4 一塩基多型の周辺領域の解析

本発明の一塩基多型が属するLDブロック構造を推定した。実施例3にて決定した滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型を含む周辺の一塩基多型のうちマイナーアレル頻度が0.05未満の一塩基多型について、Gabrielらの方法(Science 21 June 2002:Vol. 296. no. 5576, pp. 2225 - 2229)を参酌して、LD測定としてのD'値の信頼区間を用いてLDブロック構造を推定した。図1～6には、当該LDブロックに含まれる一塩基多型を太字で記載し、さらに、本発明の一塩基多型と連鎖不平衡状態にあると考えられる領域を枠つきで示す。また、LDブロック上又はその近傍に存在する遺伝子も併せて表示する。

[0167] 実施例 5 LDブロック上の一塩基多型の再解析

実施例4で推定したLDブロックに所属する任意の一塩基多型について、以下のように再解析を行うことができる。本実施例ではTaqMan(登録商標) SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) を用いる再解析法を例示する。

[0168] 患者群及び対照群は、実施例3の患者群及び患者群と同じであっても全く

異なるものであっても良い。これらの参加者より提供された血液を検体とし、例えば実施例 1 に記載の方法で総 DNA を抽出し、Applied Biosystems 社のプロトコールに従って上記 LD ブロックに含まれる一塩基多型について、患者群と対照群の比較解析を行う。リアルタイム PCR 反応の試薬、サーマルサイクラー及び検出器はそれぞれ Applied Biosystems 社によって指定されたものを用いることができる。サーマルサイクラー及び検出器に StepOnePlus リアルタイム PCR システムを用いる場合、PCR 産物中の一塩基多型のアレルの検出には、StepOne Software V2.0.1 を使用することができる。

[0169] 得られた一塩基多型の検出結果を用い、実施例 3 と同様にアレルのオッズ比を計算してリスクアレルを決定し、遺伝子型 p 値の算出を行う。

[0170] このようにして当該 LD ブロック内の任意の一塩基多型について疾患との関連を確認し、リスクアレル及び疾患のリスクとなる遺伝子型を決定することができる。

[0171] 実施例 6 ゲノム DNA を含むサンプルを用いる滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の分析

本発明で開示された滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型において、表 1 ～ 11 に記載したアレルの頻度は、w AMD 患者群と対照群の間で統計学的に差がある。ゲノム DNA を含むサンプルに含まれるこれらの一塩基多型の少なくともいずれか一つについて、そのアレルを決定することにより、リスクアレルが存在するか否かを判定できる。サンプル中のゲノム DNA に本発明の一塩基多型の少なくとも 1 つについてリスクアレルが検出される場合、当該サンプル中に滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型のリスクアレルが含まれると判定される。アレルの代わりに、前述の滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の決定を行うことも可能である。さらに、一つのサンプルを用いて、本発明の滲出型加齢黄斑変性に関連する一塩基多型の、疾患で高頻度に認められるアレル又は遺伝子型の二つ以上を検出することも可能である。

[0172] 実施例 7 非滲出型加齢黄斑変性患者の滲出型加齢黄斑変性のリスクの判定

及び滲出型加齢黄斑変性が疑われる者の診断補助

実施例3と同様にして、非wAMD患者によって提供されたゲノムDNAを含むサンプルを用い、サンプル提供者の滲出型加齢黄斑変性のリスクを精度よく判定することができる。本発明で開示された疾患に関連する一塩基多型について、サンプル中にリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の少なくとも1つが検出された場合、滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると判定される。疾患に関連する一塩基多型を検出するプローブを複数組み合わせることで本発明の一塩基多型の2つ以上を組み合わせることで検出することにより、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測精度を向上することができる。この場合、サンプル中に検出されたリスクアレルもしくは滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の数の和、又は、これらのオッズ比を指標にリスクを予測する。これらの数値の大小により、滲出型加齢黄斑変性のリスクの大小が予測され、又は、ある閾値を超える場合は、滲出型加齢黄斑変性のリスクが高いと判定される。

- [0173] さらに、同様に、滲出型加齢黄斑変性が疑われる者の診断補助を行うことができる。滲出型加齢黄斑変性が疑われる者によって提供されたサンプルを用い、サンプル中にリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の少なくとも1つが検出された場合、滲出型加齢黄斑変性と判断されるべき蓋然性が高い。また、疾患に関連する一塩基多型を検出するプローブを複数組み合わせることで本発明の一塩基多型の2つ以上を組み合わせることで検出することにより、サンプル中に検出されるリスクアレルもしくは滲出型加齢黄斑変性のリスクがあると考えられる遺伝子型の数の和、又は、これらのオッズ比を指標に滲出型加齢黄斑変性と判断されるべき蓋然性がどの程度増加するかを評価する。ある閾値を超える場合は、滲出型加齢黄斑変性であると診断することができる。

産業上の利用可能性

- [0174] 本発明の方法により、サンプル中の本発明の一塩基多型のアレル又は遺伝子型を分析することにより、サンプル提供者が将来的に滲出型加齢黄斑変性

のリスクの有無及び／又は高低を判定することができる。このリスクに基づきサンプル提供者は滲出型加齢黄斑変性の予防措置を講じ、及び／又は定期的に滲出型加齢黄斑変性の検査を受けることによって早期に滲出型加齢黄斑変性の診断を受け、治療を開始することができる。また、本発明の一塩基多型のリスクアレル又は滲出型加齢黄斑変性のリスクあると考えられる遺伝子型をゲノムに持つ、滲出型加齢黄斑変性が疑われるサンプル提供者は、滲出型加齢黄斑変性と診断されるべき蓋然性が高く、早期に治療を開始することができるため、有用である。

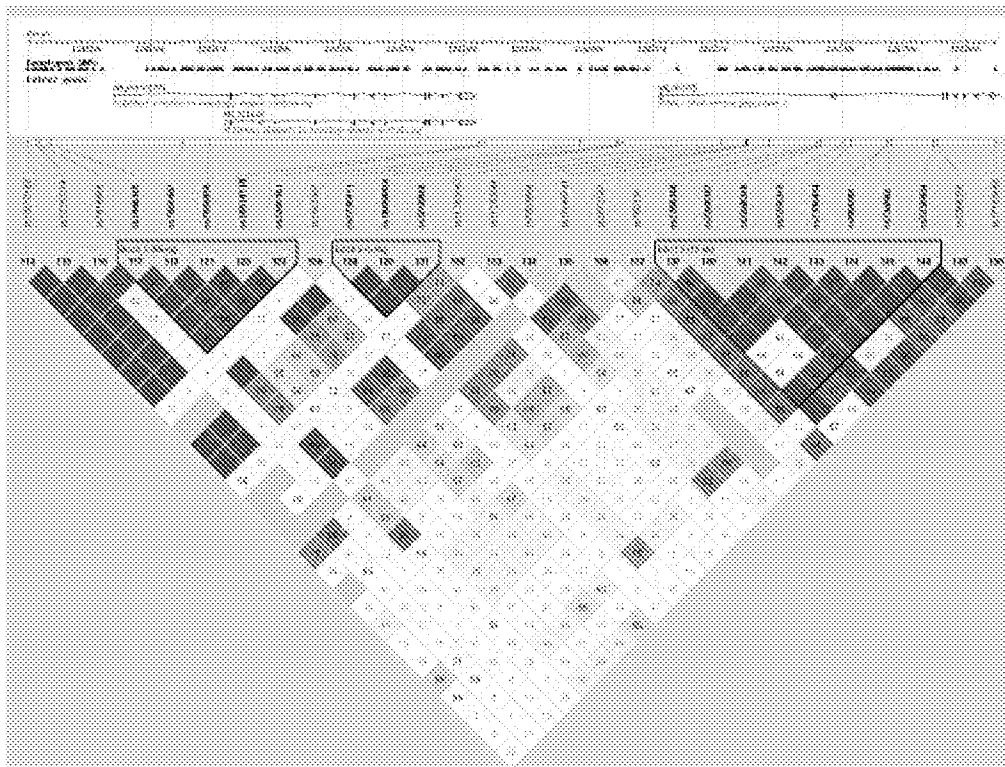
請求の範囲

- [請求項1] 被験者由来のサンプル中の核酸分子について、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列又はその相補的配列において、前記塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルをin vitroで検出する工程(検出工程)、及び前記検出されたアレルの少なくとも1つがリスクアレルであるか否かを判定する工程(判定工程)を含む、滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。
- [請求項2] さらに、検出工程において検出されたアレルに基づき遺伝子型を決定する工程を含む、請求項1記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。
- [請求項3] 配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列において、前記配列番号1～124で示される塩基配列の17番目に相当するアレルを有する配列を含有する核酸分子を用いて検出工程を行う、請求項1又は2記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。
- [請求項4] 核酸分子をプローブとして用いる、請求項3記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。
- [請求項5] プローブが23～27塩基の長さである、請求項4記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。
- [請求項6] プローブが固層化されてなる、請求項4又は5記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクを予測する方法。
- [請求項7] 被験者由来のサンプル中の核酸分子について、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列又はその相補的配列において、前記塩基配列の17番目に存在する一塩基多型のアレルをin vitroで検出するための核酸分子を含有してなる、滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット。

- [請求項8] 核酸分子が、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列において、前記配列番号1～124で示される塩基配列の17番目に相当するアレルを有する配列を含有する核酸分子である、請求項7記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット。
- [請求項9] 核酸分子が、配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列もしくはその相補的配列、又はこれらの部分配列である、請求項8記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット。
- [請求項10] 核酸分子をプローブとして用いる、請求項7～9いずれか記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット。
- [請求項11] プローブが23～27塩基の長さである、請求項10記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット。
- [請求項12] プローブが固層化されてなる、請求項10又は11記載の滲出型加齢黄斑変性のリスクの予測キット。

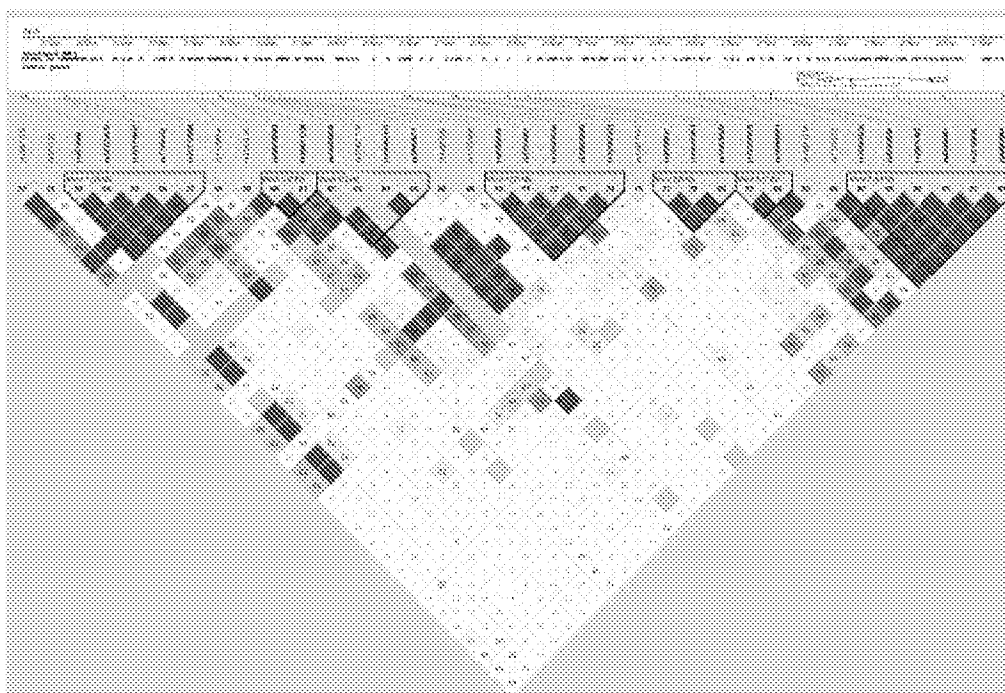
[図1]

(A) Chromosome 10



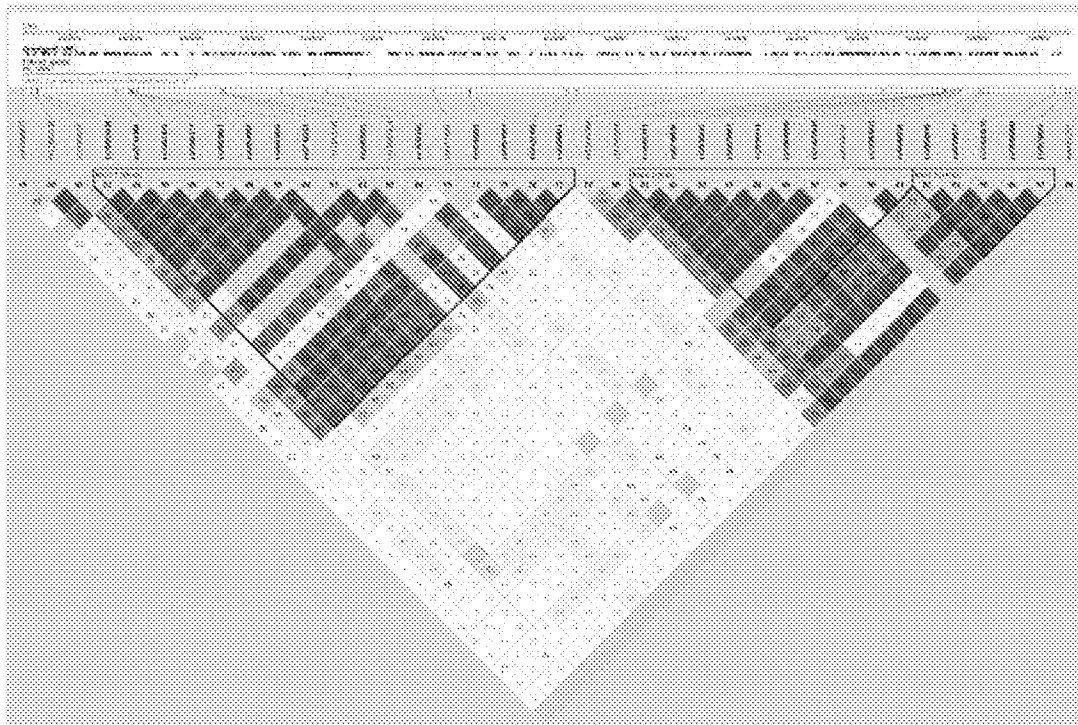
[図2]

(B) Chromosome 19



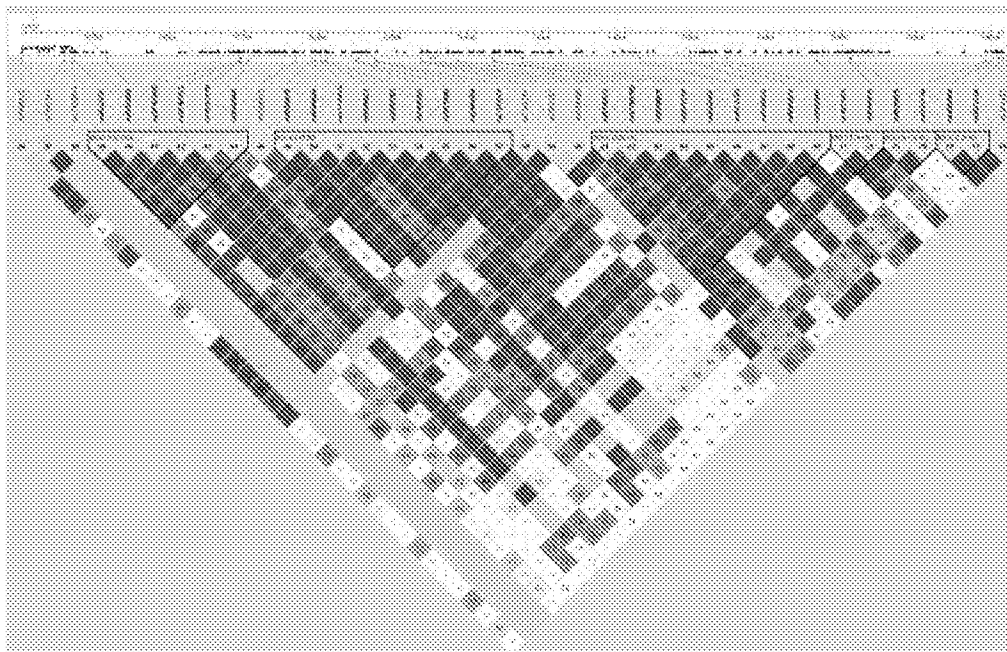
[図3]

(C) Chromosome 2



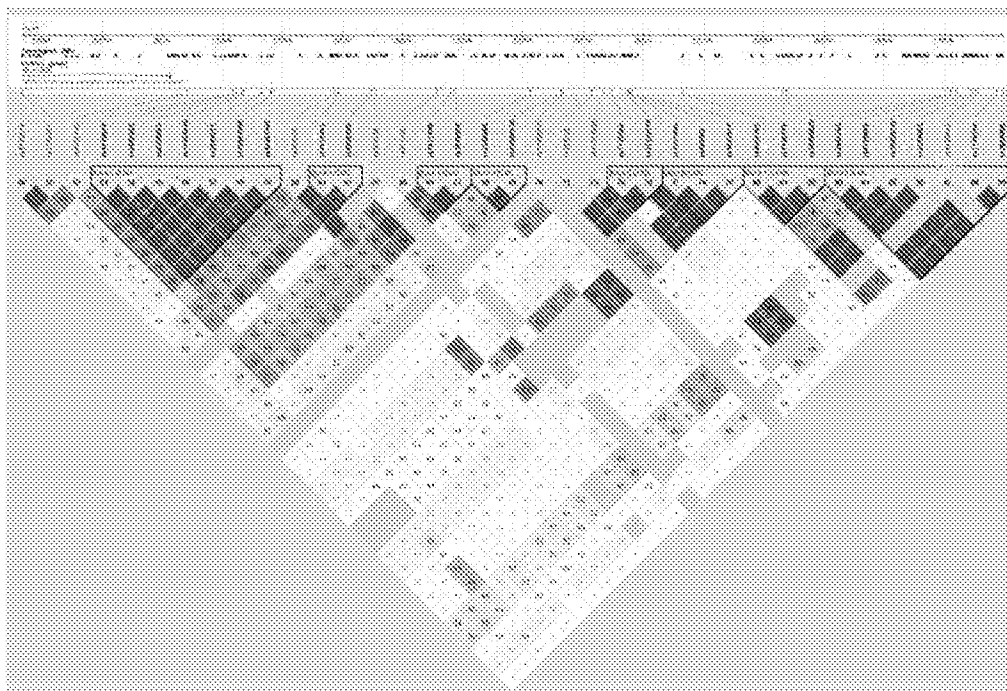
[図4]

(D) Chromosome 13



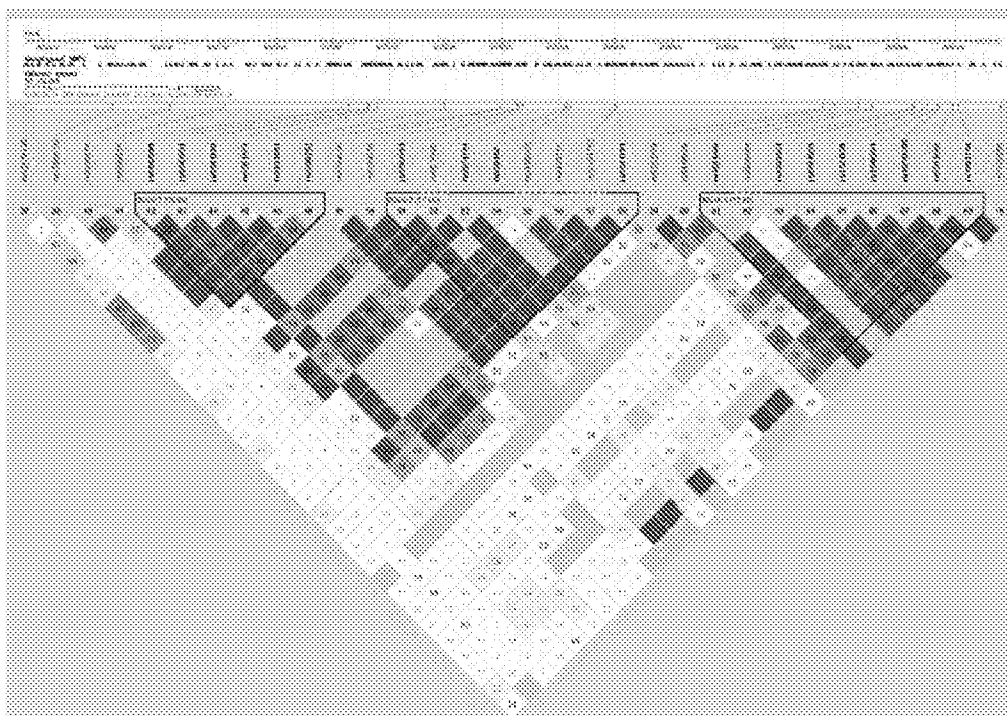
[図5]

(E) Chromosome 15



[図6]

(F) Chromosome 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q1/68(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q1/68, C12N15/09

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

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

MEDLINE/CAPLUS/BIOSIS/WPIDS(STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMII),
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	KONDO, N., et al., LOC387715/HTRA1 variants in polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in a Japanese population., Am. J. Ophthalmol., 2007, Vol.144, pp.608-612	1-12/1-12
Y	LIN, JM., et al., Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in age-related macular degeneration., Am. J. Ophthalmol., 2008.02, Vol.145, pp.1045-1051	1-12
Y	TSAI, YY., et al., Interleukin gene polymorphisms in age-related macular degeneration., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008.02, Vol.49, pp.693-698	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 October, 2009 (26.10.09)

Date of mailing of the international search report
02 November, 2009 (02.11.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067638

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEN, H., et al., Association of HTRA1 polymorphism and bilaterality in advanced age-related macular degeneration., Vision Research, 2008.06, Vol.48, pp.690-694	1-12
Y	Akimoto GOTO et al., "Zen-genome-teki Shuho o Mochiita Karei Ohan Hensei Kanja no Takei Database ni yoru Soku no Kento", Japanese review of Clinical ophthalmology, 2007, vol.101, no.9, page 62	1-12
Y	Takeshi IWATA, "Tokushu Momyaku Rakumaku Hensei Shikkan no Update Karei Ohan Hensei no Identeki Kenkyu no Saizensen", The Journal of the Eye, 2006, vol.23, no.9, pages 1125 to 1131	1-12
P,X	Asako SEKI et al., "Nipponjin ni Okeru Shinshutsugata AMD no Genomic Wide Soku Kaiseki", Dai 113 Kai Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society Koen Shoroku, 2009.03, page 218	1-12
A	KLEIN, RJ., et al., Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration., Science, 2005, Vol.308, No.5720, pp.385-389.	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067638

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

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

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

The inventions of claims 1-12 relate to "at least one nucleotide sequence selected from the group consisting of the nucleotide sequences depicted in SEQ ID NO:1 to SEQ ID NO:124 or a sequence complementary to the above-mentioned nucleotide sequence". In the nucleotide sequences for the polynucleotides depicted in SEQ ID NO:1 to SEQ ID NO:124, the pair of an odd-numbered nucleotide sequence and an even-numbered nucleotide sequence corresponds to one single nucleotide polymorphism. However, with regard to the positions of the individual single nucleotide polymorphisms, there is found no common nucleotide sequence.

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067638

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Therefore, the nucleotide sequences share only a common matter that they are gene polymorphisms of exudative age-related macular degeneration.

However, the identification of a gene polymorphism of exudative age-related macular degeneration is publicly known, as disclosed in Documents 1-4. Therefore, a matter that the nucleotide sequences depicted in SEQ ID NO:1 to SEQ ID NO:124 are gene polymorphisms cannot be regarded as a common special technical feature among these nucleotide sequences in the meaning within PCT Rule 13.2.

Consequently, the inventions relating to SEQ ID NO:1 to SEQ ID NO:124 cannot be regarded as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C12Q1/68(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C12Q1/68, C12N15/09

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

MEDLINE/CAPLUS/BIOSIS/WPIDS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X/Y	KONDO, N., et al., LOC387715/HTRA1 variants in polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in a Japanese population., Am. J. Ophthalmol., 2007, Vol.144, pp.608-612	1-12/1-12
Y	LIN, JM., et al., Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in age-related macular degeneration., Am. J. Ophthalmol., 2008.02, Vol.145, pp.1045-1051	1-12
Y	TSAI, YY., et al., Interleukin gene polymorphisms in age-related macular degeneration., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008.02, Vol.49, pp.693-698	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 6 . 1 0 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 2 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

佐々木 大輔

4 B

3 9 6 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	CHEN, H., et al., Association of HTRA1 polymorphism and bilaterality in advanced age-related macular degeneration., Vision Research, 2008.06, Vol.48, pp.690-694	1-12
Y	後藤謙元 他, 全ゲノム的手法を用いた加齢黄斑変性患者の多型データベースによる相関の検討, 眼科臨床医報, 2007, Vol.101, No.9, p.62	1-12
Y	岩田岳, 特集 網脈絡膜変性疾患のアップデート 加齢黄斑変性の遺伝的研究の最前線, あたらしい眼科, 2006, Vol.23, No.9, pp.1125-1131	1-12
P, X	関麻子 他, 日本人における滲出型AMDのゲノムワイド相関解析, 第113回日本眼科学会総会講演抄録, 2009.03, p.218	1-12
A	KLEIN, RJ., et al., Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration., Science, 2005, Vol.308, No.5720, pp.385-389.	1-12

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1～12は、「配列番号1～124で示される塩基配列からなる群より選択される少なくとも1つの塩基配列又はその相補的配列」に係る発明である。そして、配列番号1～124に記載されたポリヌクレオチドの塩基配列は、奇数番目と偶数番目の塩基配列の組で1つの一塩基多型に対応するものであるが、各々の一塩基多型位置については共通の塩基配列を有するものではなく、滲出型加齢黄斑変性の遺伝子多型である点でのみ共通する。

しかしながら、滲出型加齢黄斑変性の遺伝子多型を同定することは、文献1～4のそれぞれに記載されたように公知であるから、該遺伝子多型であることが配列番号1～124に示される塩基配列のPCT規則13.2における共通の特別な技術的特徴とは認められない。

よって、配列番号1～124に関連する発明については、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。