

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5111380号
(P5111380)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 Z N A A

G O 1 N 33/53 (2006.01)

G O 1 N 33/53 M

G O 1 N 33/50 (2006.01)

G O 1 N 33/53 D

G O 1 N 33/50 Z

請求項の数 25 (全 242 頁)

(21) 出願番号 特願2008-532490 (P2008-532490)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月25日 (2006.9.25)
 (65) 公表番号 特表2009-509508 (P2009-509508A)
 (43) 公表日 平成21年3月12日 (2009.3.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/037362
 (87) 国際公開番号 W02007/035953
 (87) 国際公開日 平成19年3月29日 (2007.3.29)
 審査請求日 平成21年9月25日 (2009.9.25)
 (31) 優先権主張番号 60/720, 274
 (32) 優先日 平成17年9月23日 (2005.9.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/526, 137
 (32) 優先日 平成18年9月22日 (2006.9.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508356065
 セレラ コーポレーション
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
 02, アラメダ, ハーバー ベイ パ
 ークウェイ 1401
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 イアコウババ, オルガ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
 82, サン ラモン, ヘッジクレスト
 サークル 6032

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心臓血管障害および薬物応答に関連する遺伝的多型、その検出方法および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

心筋梗塞 (M I) を発症する変更された危険性を有する個体を同定するインビトロの方法であって、該方法が、

該個体の核酸における配列番号 2 6 3 のヌクレオチド配列内の一塩基多型 (S N P) を検出する工程

を包含し、ここで該個体は、配列番号 2 6 3 の 1 0 1 位における G の存在、または、その相補体の 1 0 1 位における C の存在に起因して、心筋梗塞を発症する増加した危険性を有す、方法。

【請求項2】

個体が、心筋梗塞を有する該個体の危険性を低下させるための H M G - C o A レダクターゼインヒビター処置に応答する可能性を評価するインビトロの方法であって、該方法は、該個体の核酸における配列番号 2 6 3 のヌクレオチド配列内の一塩基多型 (S N P) を検出する工程を包含し、ここで、該個体は、配列番号 2 6 3 の 1 0 1 位における G の存在、または、その相補体の 1 0 1 位における C の存在に起因して、H M G - C o A レダクターゼインヒビター処置に応答するより高い可能性を有する、方法。

【請求項3】

前記核酸が、前記個体由来の生物学的サンプルから単離された核酸である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

10

20

前記核酸は、前記個体の血液細胞、唾液または口腔スワブから調製される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記検出する工程が、核酸増幅を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記核酸増幅が、ポリメラーゼ連鎖反応によって行われる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記個体の核酸と検出試薬とを接触させる工程、および配列番号 2 6 3 の 1 0 1 位にどのヌクレオチドが存在するかまたは存在しないかを決定する工程を包含する、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記検出試薬は、ポリヌクレオチドプローブである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記プローブの 3' 末端は、前記核酸内の SNP にハイブリダイズする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記プローブは、レポーター色素によって標識される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記検出工程は、対立遺伝子特異的プローブハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的プライマー伸長、対立遺伝子特異的増幅、配列決定、5'ヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ (OLA)、サイズ分析、一本鎖立体配座多型分析 (SSCP) または変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) を使用して行なわれる、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の方法における増幅されたポリヌクレオチドの使用であって、該増幅されたポリヌクレオチドが、配列番号 2 6 3 またはその相補体の 1 0 1 位における一塩基多型 (SNP) を含み、ここで、該増幅されたポリヌクレオチドが、1 6ヌクレオチドと 1, 0 0 0ヌクレオチドとの間の長さである、使用。

【請求項 13】

前記増幅されたポリヌクレオチドは、配列番号 2 6 3 のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 14】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の方法における単離されたポリヌクレオチドの使用であって、該単離されたポリヌクレオチドが、配列番号 2 6 3 またはその相補体の 1 0 1 位における一塩基多型 (SNP) を含む核酸分子に特異的にハイブリダイズする、使用。

【請求項 15】

前記単離されたポリヌクレオチドが、1 6ヌクレオチド～7 0ヌクレオチドの長さである、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 16】

前記単離されたポリヌクレオチドが対立遺伝子特異的プローブである、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 17】

前記単離されたポリヌクレオチドが対立遺伝子特異的プライマーである、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 18】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の方法における試験キットの使用であって、該試験キットが、請求項 1 2～1 7 のいずれか 1 項に定義されるポリヌクレオチド、緩衝液、および酵素を備える、使用。

【請求項 19】

前記個体が、前記 G または前記 C に関してホモ接合性である、請求項 1～18 のいずれか

10

20

30

40

50

1 項に記載の方法または使用。

【請求項 2 0】

前記個体が、前記 G または前記 C に関してヘテロ接合性である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 2 1】

心筋梗塞 (M I) を発症する変更された危険性を有する個体を同定する インビトロの方法 であって、該方法が、

配列番号 6 7 のアミノ酸配列の 1 7 0 位におけるアルギニン (R) またはトリプトファン (W) の存在を検出する工程

を包含し、ここで、該個体は、配列番号 6 7 のアミノ酸配列の 1 7 0 位における R の存在に起因して、M I を発症する増加した危険性を有する、方法。

10

【請求項 2 2】

個体が、心筋梗塞を有する該個体の危険性を低下させるための H M G - C o A レダクターゼインヒビター処置に応答する可能性を評価する インビトロの方法 であって、該方法は、配列番号 6 7 のアミノ酸配列の 1 7 0 位におけるアルギニン (R) またはトリプトファン (W) の存在を検出する工程を包含し、ここで、該個体は、配列番号 6 7 のアミノ酸配列の 1 7 0 位における R の存在に起因して、H M G - C o A レダクターゼインヒビター処置に応答するより高い可能性を有する、方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 または 2 2 に記載の方法におけるタンパク質検出試薬の使用であって、該タンパク質検出試薬は、1 7 0 位に W を有する配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する該タンパク質の改変形態と比較して、配列番号 6 7 のアミノ酸配列の 1 7 0 位に R を有するタンパク質に選択的に結合する、使用。

20

【請求項 2 4】

前記試薬は、抗体、抗体フラグメント、アプタマー、ペプチド、リガンドまたは低分子化合物である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記試薬は、レポーター色素または造影剤によって標識される、請求項 2 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願への相互参照)

本出願は、そのその内容が本出願中にその全体で参考として本明細書によって援用される、2 0 0 5 年 9 月 2 3 日に提出された米国仮出願番号第 6 0 / 7 2 0 , 2 7 4 号の利益を主張している。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本発明は、心臓血管障害および薬物応答、特に急性冠状動脈事象および急性冠状動脈事象のスタチン処置の分野に属する。特に、本発明は、ヒトゲノムにおける特定の塩基多型 (S N P) 、ならびに異なる個体間のスタチン処置 (予防的処置を含む) への応答性における冠状動脈事象および／または変動性とのそれらの関連に関する。本明細書において開示される天然に存在する S N P は、診断試薬の設計および治療剤の開発のため、ならびに疾患関連分析および連鎖分析のための標的として、使用され得る。特に、本発明の S N P は、例えば、個体が急性冠状動脈事象 (最初または再発性急性冠状動脈事象のいずれか) を経験する可能性があるか否かを識別することにおいて、個体における急性冠状動脈事象の重篤度または結果を予測するため、急性冠状動脈事象からの個体の回復の予後を決定するため、急性冠状動脈事象の処置／予防のためのスタチンへの個体の応答の可能性を評価するため、急性冠状動脈事象の予防および／または処置のための臨床的に重要な情報を提供するため、および治療剤をスクリーニングおよび選択するために有用である。本明細書

40

50

において開示される S N P はまた、ヒト同定用途のために有用である。これらの多型およびそれらのコードする産物の存在を検出するための方法、アッセイ、キットおよび試薬が提供される。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

(急性冠状動脈事象およびスタチン処置への応答)

本発明は、心臓血管障害の発生、特に心筋梗塞および脳卒中のような急性冠状動脈事象と関連している S N P に関する。本発明はまた、スタチン（例えば、パラバスタチン）での心臓血管障害の処置（予防的処置を含む）に応答する異なる個体間の変動に関連する S N P に関する。

10

【0004】

(心筋梗塞)

心筋梗塞 (M I) は、先進国における死亡率の最も共通の原因である。それは、アテローム発生、血栓形成および成長を含む多因性疾患である。血栓症は、冠状動脈の完全または部分的閉塞を生じ得る。冠状動脈の管腔狭窄またはブロックは、心筋への酸素および栄養分供給を減少し（心臓虚血）、心筋壊死および／または気絶に至る。M I、不安定アングナ、または突然の虚血死は、心臓筋肉損傷の臨床的発現である。すべて3つの終点は、急性冠状動脈症候群の一部である。なぜなら、アテローム性動脈硬化症の急性合併症の原因となる機構は、同じであると考えられるからである。

20

【0005】

M I の病因の最初のステップであるアテローム性動脈硬化症は、血液要素、機械的力、乱れた血液流れ、および血管壁奇形間の複雑な相互作用である。細胞レベルでは、これらは、内皮機能不全、改変リポタンパク質による単球／マクロファージ活性化、新脈管内膜中への単球／マクロファージ移動、およびプラーク蓄積を生じる引き続く中膜からの血管平滑筋細胞 (V S M C) の移動および増殖を含む。

【0006】

最近、不安定（脆弱）なプラークが動脈血栓形成事象および M I の基礎となる原因として認識された。脆弱プラークは、しばしば狭窄性ではないが、破壊されるか、または腐食されるようになる高い可能性を有し、それ故、血栓形成病巣を形成するプラークである。2つの脆弱プラーク形態が記載されている。第1のタイプの脆弱プラーク形態は、保護繊維質キャップの破裂である。それは、プラークの肩の領域中の線維性キャップの別個の壊死コアおよび裂片をとともう大きくかつ柔らかい脂質プールのような別個の形態学的特徴を有するプラークで起こり得る。繊維性キャップは、かなりの代謝活性を有する。V S M C アポトーシスと組み合わさった炎症メディエーターによって調節されると考えられているマトリックス合成とマトリックス分解との間の不均衡は、プラーク破壊の鍵となる根底となる機構である。「プラーク侵食」として知られる第2のタイプの脆弱プラーク形態もまた、致死的な冠状動脈血栓形成事象に至り得る。プラーク侵食は、プラーク破裂とは形態学的に異なる。侵食されたプラークは、プラーク繊維性キャップ中に破損を有さず、内膜の皮相侵食のみである。内皮細胞の損失は、血栓形成に参加する血栓形成性の内皮下マトリックスを剥き出し得る。このプロセスは、炎症メディエーターによって調節され得る。プラーク破裂およびプラーク侵食事象の両方について急性血栓の成長は、凝固と血栓溶解との間のバランスに依存する。脆弱プラークに起因する M I は：プラーク脆弱性、血液脆弱性（超凝固、超血栓溶解）、および心臓脆弱性（虚血または不整脈の傾向に対する心臓の感受性）を含む複合現象である。

30

40

【0007】

再発性心筋梗塞 (R M I) は、一般に、極度の血液凝固性と組み合わさって、予備破裂または予備侵食状態を受け得る複数の脆弱性プラークによって引き起こされる M I 進行の重篤な形態とみなされ得る。

【0008】

50

MIの発症は、現在利用可能な予防的尺度および治療介入にかかわらず、なお高い。米国で1, 500, 000人を超える人々が、毎年、急性MIを患い（多くは、認識されないMIに起因して助けを求めることはない）、そしてこれら人々の1/3が死亡する。40才における冠動脈疾患事象の寿命危険性は、男性について42.4%（2人に1人）および女性について24.9%（4人に1人）である（非特許文献1）。

【0009】

MIの現在の診断は、心臓筋肉進行性壊死を示すトロポニンIまたはTのレベル、損傷した心電図（ECG）、および異常心室壁運動または血管造影的データ（急性血栓の存在）に基く。しかし、急性MIの25%の無症状性質に起因して（不規則な胸部の痛みの不在、低いECG感度）、MIの有意な部分は診断されず、そしてそれ故適切に処置（例えば、再発性MIの予防）されない。

10

【0010】

MIの非常に高い罹患率および寿命リスクにかかわらず、脆弱プラークの高い危険性をもつ個体を識別し、そして予防的処置を正当化し得る良好な予後マーカーはない。MI危険性評価および予後は、現在、古典的危険因子または最近導入されたフレーミングハムリスク指数を用いて行われている。これら評価の両方は、予防的処置を正当化するためにLDLレベルに有意な荷重を置く。しかし、すべてのMIの半分以上が明白な高脂血症なくして個体中で生じることが良好に確立されている。これ故、MIに対する素因を予測するためのさらなる危険因子に対する必要性が存在する。

【0011】

20

その他の現れる危険因子は、C-反応性プロテイン（CRP）、ICAM-1、SAA、TNF α 、ホモシステイン、減損絶食グルコース、のような炎症生物マーカー、新規な脂質マーカー（oxLDL、Lp-a、MAD-LDLなど）およびプロ血栓形成因子（フィブリノゲン、PAI-1）である。ある程度の保証を示すにかかわらず、これらマーカーは、低い特異性および低い陽性予測値、および異なる人々（例えば、男性-女性、喫煙者-非喫煙者、ホルモン補充治療ユーザー、異なる年齢群）について用いられるべき複数の参照間隔の必要性のような有意な制限を有している。これらの制限は、これらマーカーのMIスクリーニングのための独立予後マーカーとしての有用性を減少する。

【0012】

遺伝的性質は、MI危険性で重要な役割を演じている。MIの陽性の家族歴をもつ家族は、全人口の14%、未熟MIの72%、およびすべてのMIの48%を占める（非特許文献2）。さらに、複製連鎖研究は、MIおよびMI遺伝形質に関係する遺伝子の複数の領域の証拠を示し、染色体14、2、3および7上の領域を含み（非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5）、遺伝的危険因子が、MIの発症、症状発現、および進行に影響することを示す。最近の関連研究は、冠動脈心臓疾患の急性合併症に関連する、ApoE、ApoA5、Lp-a、APOCIII、およびKlotho遺伝子の対立遺伝子変体を含む、対立遺伝子変体を同定した。

30

【0013】

単一のヌクレオチド多型のような遺伝子マーカーは、その他のタイプの生物マーカーより好ましい。MIに対して予後的である遺伝子マーカーは、寿命の初期に遺伝子型が決まり得、そして種々の危険因子に対する個体の応答を予測し得る。血清タンパク質レベルと、感受性遺伝子の遺伝的解析によって示される遺伝的素因の組み合わせは、遺伝子型と環境因子との間の相互作用の一体型評価を提供し得、診断試験の相乗的に増加した予後価値を生じる。

40

【0014】

従って、特に、MIに対する素因を有すると認識されていない個体のためのMIに対する素因の予測である新規遺伝的マーカーに対する緊急の必要性がある、このような遺伝的マーカーは、現存する危険因子および生物マーカーを用いることによって現在評価され得る集団と比較してかなりより多い集団において、MIの予後を可能にし得る。遺伝的試験の利用可能性は、例えば、感受性個体のために提供されるべき急性冠動脈事象のための

50

適切な予防的処置を可能にし得（このような予防的処置は、例えば、スタチン処置およびスタチン投薬段階的拡大、ならびに改変可能な危険因子への変更）、E C Gおよび血管造影試験に対する閾値を低下し、そして情報的生物マーカーの適切なモニタリングを可能にする。

【0015】

さらに、M Iと関連する遺伝的マーカーの発見は、M Iの治療介入または予防処置のための新規な標的を提供し、そしてM Iおよびその他の心臓血管障害を処置するための新規治療剤の開発を可能にする。

【0016】

（脳卒中）

脳卒中は、優勢かつ重篤な疾患である。脳卒中は、障害の最も共通の原因であり、痴呆の第2の先導する原因であり、そして米国における死亡率の第3の先導する原因である。それは、米国で4.7百万の個体に影響し、毎年500,000が最初の攻撃であり、そして200,000が再発事例がある。45才のおよそ4人の男性に1人および5人の女性に1人は、かれらがかれらの85才まで生存する場合、脳卒中を有し得る。脳卒中を有する人々の約25%が1年以内に死亡する。そのため、脳卒中は、米国における死亡率の第3の先導する原因であり、そして1年に170,000の死亡の原因である。脳卒中の攻撃を生存した人々の中で、30～50%は、機能的独立性を回復しない。従って、脳卒中は、障害の最も共通の原因であり、そして痴呆の第2の先導する原因である。

【0017】

脳卒中は、脳に酸素または栄養分をもたらす動脈が、破裂し、出血タイプの脳卒中を引き起こすか、または閉塞するようになり、虚血脳卒中と集合的に呼ばれる血栓／塞栓脳卒中を引き起こすかのいずれかのときに生じる。各々の場合において、虚血または増加した頭蓋圧が、脳細胞の損傷または死滅に至る。米国では、脳卒中の大部分（約80～90%）が虚血性であり、31%の大血管血栓（大血管閉塞疾患とも称される）、20%の小血管血栓（小血管閉塞疾患とも称される）、および32%の（身体のいずれか、例えば、心房細動に起因する血液よどみから、または頸動脈狭窄から生じる血餅によって引き起こされる）塞栓症または心臓性を含む。脳卒中の虚血性形態は、アテローム性動脈硬化症および血栓症をともなう共通の病理学的病因を共有する。約10～20%の脳卒中は、出血タイプであり、脳内または脳の周りの出血を含む。脳内の出血は、大脳出血として知られ、これは、しばしば、高血圧に関連する。脳の周りの髄膜中への出血は、クモ膜下出血として知られ、これは、破裂した大脳動脈瘤、動静脈奇形、または頭部損傷によって引き起こされ得る。出血性脳卒中は、より優勢ではないけれども、より大きな危険を課す。ここで、約8%の虚血性脳卒中は、30日以内の死亡をもたらす、約38%の出血性脳卒中が同時の期間内の死亡をもたらす。

【0018】

脳卒中についての既知の危険因子は、改変可能な危険因子および改変可能でない危険因子に分割され得る。より高い年齢、男性、黒人またはヒスパニック人種集団、および脳卒中の家族歴は、改変可能でない危険因子である。改変可能な危険因子は、高血圧症、喫煙、増加したインシュリンレベル、無症状頸動脈疾患、および高脂血症を含む。Dutch Twin Registryに由来する情報は、脳卒中死亡について0.32の、そして脳卒中入院について0.17の遺伝率を推定している。

【0019】

脳卒中の急性性質は、医師に脳損傷の惨害を防ぐか、または少なくするための時間をほとんど与えない。脳卒中の衝撃を減らす戦略は、血栓溶解性、そしておそらくは神経保護薬剤での予防および処置を含む。予防の成功の尺度は、危険因子およびそれらの衝撃を調整するための手段の識別に依存する。

【0020】

年齢および家族歴のように、いくつかの危険因子は、改変可能ではないけれども、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、喫煙、糖尿病、動脈瘤、および心房細動のような脳卒中

10

20

30

40

50

のその他の原因となる病因または危険因子は、慢性であり、そして有効なライフスタイル、医療処置および外科処置の影響を受け易い。これらの危険因子をもつ患者、特に家族歴をもつ患者の遺伝的マーカーの非侵襲的試験での初期の認識は、医師が積極的な危険性減少のための最も高い危険性の個体を標的にすることを可能にする。

【0021】

(スタチン処理)

冠状動脈心臓疾患 (CHD) は、米国における心臓血管死亡率の約 2 / 3 の原因であり、1998 年には、5 人の死亡のうちの 1 人の原因であり、それを死亡率の最も大きな単一の原因にしている (非特許文献 6)。脳卒中は、死亡の第 3 の先導する原因であり、15 人の死亡毎に 1 人の原因である。HMG-CoA レダクターゼインヒビター (スタチン) での処置による、冠状動脈および脳血管事象の減少および全体の死亡率の減少が、多くのランダム化された、二重盲検偽薬コントロール予想試行で示されている (非特許文献 7、非特許文献 8)。これらの薬物は、肝臓コレステロール合成の障害を通じてそれらの主要な効果を有し、それによって肝臓中の LDL レセプターを上方制御する。LDL 異化における得られる増加は、心臓血管疾患の主要な危険因子である減少した循環性 LDL を生じる。さらに、スタチンは、トリグリセリドレベルにおける比較的少ない減少 (5 ~ 10 %) および HDL レベルにおける上昇 (5 ~ 10 %) をもたらす。5 年の初期介入試行 (WOSCOPS) では、プラバスタチンは、高コレステロール血症被験体中で偽薬と比較して臨床事象を 29 % 減少し、LDL-コレステロール (LDL-C) における 26 % の減少を達成した (非特許文献 9)。平均コレステロールレベルをもつ被験体がロバスタチンで処理された同様の初期予防試行 (AFCAPS / TexCARP) (非特許文献 10) では、LDL-C は平均を 25 % 減少し、そして事象は 37 % だけ減少した。2 次的予防スタチン試行は、CARE (非特許文献 11) および LIPID (プラバスタチンでの処置) (非特許文献 12)、および 4S (シムバスタチンでの処置) (非特許文献 13) 研究を含む。これらの試行では、臨床事象危険性は、23 % ~ 34 % の間から減少され、25 % ~ 35 % の間の範囲で LDL-C が低下した。

【0022】

LDL 低下に加え、種々の可能な非脂質低下効果が示唆されており、スタチンによる心臓血管危険性減少で役割を演ずる。これらは、泡細胞マクロファージを含む種々の血管細胞タイプに対する抗炎症効果、改善された内皮応答、血小板反応性の障害を含み、それによって超凝固能力、および多くのその他を含む (非特許文献 14、非特許文献 15、非特許文献 16、非特許文献 17、非特許文献 18、非特許文献 19)。しかし、高コレステロール血症は、スタチンにより逆転される多くのこれらのさらなる異常生理学的機構における因子であるので、多くのこれらのスタチン利益は、LDL 低下の結果であり得る。

【0023】

薬物のクラスとして、スタチンは、一般に、良好に耐えられ得る。最も一般的な副作用は、種々の筋肉関連愁訴または筋障害を含む。筋肉副作用の発生は低いけれども、最も重篤な副作用である、横紋筋融解症をとまなう筋炎は、生命を脅かす。この副作用は、セレバスタチンが比較的高いレベルの横紋筋融解症関連死亡をとまなうことが見出されたとき、この薬物の最近の中止によって強調された。さらに、シムバスタチンの高投薬量持続放出処方物の開発は、横紋筋融解症関連問題のために中断された (非特許文献 20)。

【0024】

スタチンは、それらの物理化学的および薬物動態学的性質に従って 2 つのタイプに分割され得る。ロバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、およびせればスタチンのようなスタチンは、元来、疎水性であり、従って、膜を横切って拡散し、そしてそれ故、高度に細胞透過性である。プラバスタチンのような親水性スタチンは、より極性であり、その結果、それらは、細胞取り込みのために特異的な細胞表面トランスポーターを必要とする (非特許文献 21、非特許文献 22、非特許文献 23)。後者のスタチンは、トランスポーター OATP2 を利用し、その組織分布は肝臓に区画され、そしてそれ故、それらは、比較的肝臓特異的な障害剤である (非特許文献 24)。前者のスタチンは、特異的な

輸送機構を必要とせず、すべての細胞に利用可能であり、そしてそれらは、かなりより広いスペクトルの細胞および組織に直接影響し得る。性質におけるこれらの差異は、各々のスタチンが所有する活性のスペクトルに影響し得る。プラバスタチンは、例えば、疎水性スタチンと比較して、動物モデルおよび筋細胞培養で低い筋傷害性能力を有している（非特許文献25、非特許文献26、非特許文献27）。

【0025】

先進国における心臓血管死亡率は、最近10年で急激に減少した（非特許文献28）。これは、効き目のある高血圧、血栓溶解および脂質低下治療の開発および使用に起因するようである（非特許文献29）。それにもかかわらず、心臓血管疾患は、工業国における死亡の主要原因のままであり、少なくとも部分的には、高度に優勢な危険因子および不十分な処置の存在に起因する（非特許文献30）。適切な治療でさえ、すべての患者がスタチン処置に等しく良好に応答するわけではない。スタチンが心臓血管疾患の疾患危険性を低減するという圧倒する証拠にもかかわらず、一次および二次介入セッティングの両方で、スタチン治療は、はっきりと、部分的危険性減少を達成するに過ぎない。上記の試行で観察された23～37%の危険性における減少は、臨床的に、実質的かつ極度に重要であるが、事象の大部分は、スタチン処置によってはなお防がれない。これは、遺伝学、環境、および異常脂血症、年齢、性別、高血圧、糖尿病、肥満、および喫煙を含む種々のさらなる危険因子によって影響される心臓血管疾患の病因の複雑さを考慮すれば、驚くことではない。すべてのこのような複数の因子の危険性がスタチン応答を改変し、そして各個体が治療から達成する最終の利益を決定すると推定することは合理的である。さらに、冠状動脈疾患の2つの主要な危険因子である、西洋諸国中の2型糖尿病および肥満の増加する発症（非特許文献31、非特許文献32）、および発展する世界におけるより大きな心臓血管危険因子の出現（非特許文献33、非特許文献34）とともに、CHDのなおより有効な処置に対する必要性が安定して増加することが予測される。

【0026】

従って、スタチンから利益を受ける最も高い機会を有する人々、および副作用を発症する最も低い危険性を有する人々をより良好に識別する方法に対して増加する必要性がある。上記に示したように、重篤な筋疾患は、患者集団の低%に顕著な危険性を提示する。これは、将来スタチンでより積極的に処置され得る患者にとっては特に真実であり得る。患者へのより高いスタチン投薬量を投与することにより、現在のNCEP目的未達のレベルにLDL-Cを低下することを狙う処置がCHD危険性をさらに低減するか、またはさらなる心臓血管利益を提供するか否か調査している進行中の少なくとも3つの研究がある（非特許文献35）。現在標準的である実践より積極的であるスタチン治療が、さらなる利益がこのような試行で観察される場合、将来標準になる可能性がある。より積極的なスタチン治療は、上記の副作用の発症を増加し、そして処置のコストを上昇する可能性がある。それ故、増加する強調が、最も低いコストで達成される最大の利益－危険性比のために、反応体患者および非反応体患者を層別化することに対して置かれ得る。

【0027】

成人における高血中コレステロールの検出、評価および処置に関する専門家パネルの第3の報告（ATPIII）は、高血清コレステロールの管理のための現在の推奨を含む（非特許文献36）。38の一次および二次予防試行の後続分析は、血清コレステロールにおける10%減少毎について、CHD死亡率が15%だけ減少したことを見出した。これらのガイドラインは、脂質低下戦略のための推奨を作製するとき、血清コレステロールを超えるさらなる危険因子を考慮した。さらなる危険因子および脂質低下臨床試験に関するアップデートされた情報を考慮した後、以前よりは、より多くの患者が、CHDまたはCHD危険性相当の最も高い危険性カテゴリーに分類され、そしてかれらのLDLを100mg/dl未満まで低減することが推奨される。結果として、より積極的な治療が推奨され、そして薬物治療が36.5百万の米国人に推奨される。これらの推奨を履行することで、処置のコスト有効性が主要な関心である。より低い危険性集団では、1つの事象を減少するコストは、高危険性患者群における1つの事象あたり約25,000ドルと比較し

て125,000を超え得る（非特許文献37）。非常に低い危険性患者における事象を防ぐコストは、1百万ドルを超え得る。コスト抑制の文脈では、患者のさらなる危険性層別化は、患者の不必要な処置を避けることを支援する。全体の危険性を決定することで現在考慮されている種々の臨床終点に加え、「スタチン応答」遺伝子型を基にスタチンで処置される人または処理すべきでない人の決定は、将来、これらの決定の正確さを実質的に増加し得る。

【0028】

薬物に対する応答が、実際に、少なくとも部分的には遺伝的制御の下にあることを示す遺伝子関連研究からの証拠が蓄積している。従って、薬理遺伝学—異なる集団における遺伝的因子に帰する薬物応答における変動性の研究—は、この挑戦に合致することに向かう
10 答えを提供することを顕著に支援し得る（非特許文献38、非特許文献39）。SNPおよびその他の配列改変体によって規定されるような選択された遺伝子型と、心臓血管薬物に対する特異的応答との間の多くの関連が報告されている。いくつかの遺伝子における多型が、CETP（非特許文献40）、 β -フィブリノーゲン（非特許文献41）、肝臓リパーゼ（非特許文献42）、リポタンパク質リパーゼ（非特許文献43）、糖タンパク質
I I I a（非特許文献44）、ストロメリシン-1（非特許文献45）およびアポリポタンパク質E（非特許文献46、非特許文献47）を含むスタチンへの応答に影響することが示唆されている。これら改変体のいくつかは、臨床事象に影響することが示され、その他は、代用終点における変更をともなった。CETP改変体対立遺伝子B1およびB2は、
20 HDLコレステロールレベルと関連することが示された。B1B1およびB1B2遺伝子型をもつ患者は、プラバスタチンREGRESS臨床試験の間に、偽薬に対するとき、B2B2被験体より、低いHDLコレステロールおよびより大きい血管造影法で決定されるアテローム性動脈硬化症の進行を有する。さらに、B1B1およびB1B2は、プラバスタチンに対するとき、アテローム性動脈硬化症の有意により少ない進行を有したが、その一方、B2B2患者は利益を得なかった。同様に、 β -フィブリノーゲンプロモーター配列改変体はまた、ストメリシン-1プロモーター改変体がそうであったように、同じ研究で、疾患進行およびプラバスタチンへの応答と関連した。プラバスタチン二次介入研究である、コレステロールおよび再発事象（CARE）試行においては、糖タンパク質I I I a改変体がまた、プラバスタチンへの臨床事象応答と関連した。上記のすべての事例では、CHDをもつ偽薬処理患者の遺伝的サブグループは、主要冠状動脈事象に対する増加
30 した危険性を有するヒトと同定された。プラバスタチンでの処置は、「よりリクスのある」遺伝子型と関連する有害な影響をなくし、その一方、危険性のより少ない遺伝子型の患者にはほとんど影響を有さなかった。最後に、予後およびシムバスタチンまたは偽薬に対する応答に対するアポリポタンパク質 ϵ 4遺伝子型の衝撃は、スカンジナビア人シムバスタチン生存研究（非特許文献48）中で調査された。少なくとも1つのアポリポタンパク質 ϵ 4対立遺伝子をもつ患者は、この対立遺伝子を欠く患者よりすべての原因の死亡に対するより高い危険性を有した。プラバスタチン処置での場合のように、シムバスタチンは、「より危険性のある対立遺伝子」のこの有害な効果を逆転した。これらの結果は、一般に、一般に、虚血心臓疾患をもつ高危険性患者は、スタチン治療から最大の利益を得るこ
40 とを示す。しかし、これらの初期の観察は、その他のコホートで繰り返されるべきであり、これらの特異的遺伝子型の推定価値をさらに支持する。上記の5つの例を超えるさらなる遺伝子が、スタチンに対する個体の応答の最終結果に衝撃を与え得るが、これらの5つの例は、どの患者がスタチン処理から利益を受け、そしてどの患者が利益を受けないかを推定するために用いられ得るスタチン臨床応答に関連する遺伝子を識別することが可能であることを示すために供される。

【0029】

（SNP）

全ての生体のゲノムは、それらの継続的な進化の過程で、自然発生性の突然変異を起こし、前駆遺伝子配列の改変形態を生じる（Gusella, Ann. Rev. Biochem. 55, 831-854（1986））。改変形態は、前駆形態に対して、進化上の
50

利益もしくは不利益を与え得るか、または中立的である。いくつかの例において、改変形態は、その種に進化上の利益を与え、最終的に、その種の多くかまたはほとんどのメンバーのDNAに組み込まれ、効率的にその前駆形態になる。さらに、改変形態の効果は、環境に依存して、有益でもあり有害でもある。例えば、ヘテロ接合性の鎌形赤血球突然変異はマラリアに対する耐性を与えるが、ホモ接合性の鎌形赤血球突然変異は通常は致死性である。多くの場合、前駆形態および改変形態の両方が生き残り、種の集団内で共存する。遺伝子配列の複数の形態の共存は、SNPを含む遺伝的多型をもたらす。

【0030】

ヒトのゲノムにおける全多型のおよそ90%は、SNPである。SNPは、異なる対立遺伝子または代替的ヌクレオチドが集団内に存在するDNA中の一塩基の配置である。SNP位置（本明細書において、交換可能に、SNP、SNP部位もしくはSNP座、SNPマーカー、またはマーカーと呼ばれる）には、通常、対立遺伝子の高度に保存された配列（例えば、集団のメンバーの1/100もしくは1/1000未満で異なる配列）が先行するか、または対立遺伝子の高度に保存された配列が後に続く。個体は、各SNP位置における対立遺伝子に関して、ホモ接合性またはヘテロ接合性であり得る。SNPは、いくつかの例において、「cSNP」と呼ばれ、そのSNPを含むヌクレオチド配列がアミノ酸をコードする配列であることを表し得る。

【0031】

SNPは、多型部位における一ヌクレオチドの他への置換から生じ得る。置換は、転移または塩基転換であり得る。転移は、一プリンヌクレオチドの、他のプリンヌクレオチドによる置換、または一ピリミジンの他のピリミジンによる置換である。塩基転換は、ピリミジンによるプリンの置換またはその逆である。SNPはまた、「indel」（Weberら、「Human diallelic insertion/deletion polymorphisms」, Am J Hum Genet 2002 Oct; 71(4): 854-62）と呼ばれる一塩基が挿入または欠失した改変体であり得る。

【0032】

同義的コドン変化またはサイレント突然変異／SNP（「SNP」、「多型」、「突然変異」、「突然変異体」、「改変」、および「改変体」のような用語は、本明細書において、交換可能に使用される）は、遺伝暗号の縮重に起因する、アミノ酸の変化をもたらさないものである。一アミノ酸をコードするコドンを異なるアミノ酸をコードするコドンに変化させる置換（すなわち、非同義的コドン変化）は、ミスセンス変異と呼ばれる。ナンセンス変異は、非同義的コドン変化の一つの型を生じる。その中では、終止コドンが形成され、それによってポリペプチド鎖の早期終止および短縮型タンパク質を生じる。リードスルー突然変異は、停止コドンの破壊を引き起こし、それによって延長されたポリペプチド産物をもたらす、別の型の非同義的コドン変化である。SNPは、二対立遺伝子性（biallelic）、三対立遺伝子性（trialelic）、または四対立遺伝子性（tetraallelic）であり得るが、大部分のSNPは、二対立遺伝子性であり、したがって、多くの場合、二対立遺伝子マーカーまたはジアレリック（diallelic）マーカーと呼ばれる。

【0033】

本明細書中で使用される場合、SNPおよびSNP遺伝子型への言及は、個別のSNPおよび／またはハプロタイプを含み、これらは、一般的に互いに遺伝するSNPの群である。ハプロタイプは、個別のSNPと比較して、疾患または他の表現型効果とより強い相関を有し得、したがって、いくつかの場合、診断精度の上昇を提供し得る（Stephensら、Science 293, 489-493, 2001年7月20日）。

【0034】

原因（Causative）SNPは、遺伝子発現または遺伝子産物の発現、構造、および／または機能における変化を生じるSNPであり、したがって、最も可能性のある臨床表現型として予測される。このような分類の一つとしては、ポリペプチド産物をコードする遺伝子領域に含まれるSNP（すなわち、cSNP）が挙げられる。これらのSNP

は、ポリペプチド産物のアミノ酸配列の変化をもたらし得（すなわち、非同義的コドン変化）、そして欠損型または他の改変型タンパク質の発現を生じる。さらに、ナンセンス変異の場合、SNPは、ポリペプチド産物の早期終結を生じ得る。このような変異体産物は、病的状態（例えば、遺伝病）を生じ得る。コード配列中のSNPが遺伝病を引き起こす遺伝子の例としては、鎌形赤血球貧血および嚢胞性線維症が挙げられる。

【0035】

原因SNPは、必ずしもコード領域に生じる必要はない；原因SNPは、例えば、最終的に核酸にコードされたタンパク質の発現、構造および／または活性に影響し得るあらゆる遺伝子領域に起こり得る。このような遺伝子領域としては、例えば、転写に参与する領域（例えば、転写因子結合ドメインにおけるSNP、プロモーター領域におけるSNP）、転写物のプロセッシングに関する部位に参与する領域（例えば、不完全なスプライシングを引き起こし得るイントロン-エクソン境界におけるSNP、または、mRNAプロセッシングシグナル配列（例えば、ポリアデニル化シグナル領域）におけるSNP）、が挙げられる。いくつかのSNPは、原因SNPではないが、やはり疾患を引き起こす配列に密接に関連し、したがって、疾患を引き起こす配列に分けられる。この状況において、SNPの存在は、疾患の存在、疾患の素因、または疾患発症の危険性の増加と関連する。これらのSNPはまた、原因SNPでなくとも、やはり診断、疾患の素因のスクリーニング、および他の用途に有用である。

【0036】

SNPと特定の障害との関連性の研究は、目的の障害（例えば、スタチン処置に応答する個体（「反応体」）またはスタチン処置に反応しない個体「非反応体」）を有する個体由来の生物学的サンプル中のSNP対立遺伝子の存在または頻度の決定、およびその情報と、好ましくは同様の年齢および人種のコントロール（すなわち、障害を有さない個体；コントロールは、「健康」個体、「正常」個体ともいわれる）との比較に関係する。患者およびコントロールの適切な選択は、SNPの関連性の研究の成功に重要である。したがって、十分特徴付けられた表現型を有する個体のプールが、非常に望ましい。

【0037】

SNPは、疾患組織サンプルまたは疾患個体から得られた任意の生物サンプルにおいてスクリーニングされ得、コントロールサンプルと比較され得、特定の表現型（例えば、心臓血管疾患のスタチン処置への応答または非応答）の発生の増加（または減少）について選択され得る。一旦統計学的に有意な関連が、一以上のSNPと目的の病的状態（または他の表現型）との間に確立された場合、このSNP周辺の領域は、必要に応じて十分にスクリーニングされて、この病的状態または表現型に影響する原因遺伝子座／配列（例えば、原因となるSNP／突然変異、遺伝子、調節領域など）を同定し得る。関連性の研究は、一般的な集団内で行われ得、罹患家系中の関係する個体において行われる研究（連鎖研究）に限定されない。

【0038】

臨床試験は、医薬品による処置に応答する患者が、多くの場合、異種性であることを示した。医薬品の設計および治療を改善することへの必要性が引き続いて存在する。これに関して、SNPは、特定の医薬品による治療に最も適した患者を同定するために使用され得る（これは、多くの場合、薬理ゲノム科学と称される）。同様に、SNPは、患者が毒性の副作用を発現する可能性の増加、または患者がその処置に反応しない可能性に起因して、特定の処置から患者を除外するために使用され得る。薬理ゲノム科学はまた、薬学的研究に使用されて、薬物の開発および選択のプロセスを支援し得る。（Linderら（1997）、*Clinical Chemistry*, 43, 254；Marshall（1997）、*Nature Biotechnology*, 15, 1249；International Patent Application WO 97/40462, *Spectra Biomedical*；およびSchafferら（1998）、*Nature Biotechnology*, 16, 3）。

【非特許文献1】Lloyd-Jones DM；*Lancet*, 1999 353：8

10

20

30

40

50

9～92

【非特許文献2】RR Williams、Am J Cardiology、2001；87：129

【非特許文献3】Broeckel U、Nature Genetics、2002；30：210

【非特許文献4】Harrap S、Arterioscler Thromb Vasc Biol、2002；22：874～878

【非特許文献5】Shearman A、Human Molecular Genetics、2000、9；9、1315～1320

【非特許文献6】American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas、TX：American Heart Association. 2000 10

【非特許文献7】Waters、D. D.、What do the statin trials tell us? Clin Cardiol、2001. 24 (8 Suppl)：p. 1113-7

【非特許文献8】Singh、B. K. およびJ. L. Mehta、Management of dyslipidemia in the primary prevention of coronary heart disease. Curr Opin Cardiol、2002. 17 (5)：p. 503-11

【非特許文献9】Shepherd、J. ら、Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med、1995. 333 (20)：p. 1301-7 20

【非特許文献10】Downs、J. R. ら、Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels：results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Jama、1998. 279 (20)：p. 1615-22 30

【非特許文献11】Sacks、F. M. ら、The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med、1996. 335 (14)：p. 1001-9

【非特許文献12】Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med、1998. 339 (19)：p. 1349-57 40

【非特許文献13】Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease：the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet、1994. 344 (8934)：p. 1383-9

【非特許文献14】Puddu、P.、G. M. Puddu、およびA. Muscar 50

i, Current thinking in statin therapy. *Acta Cardiol*, 2001. 56 (4) : p. 225-31

【非特許文献15】Albert, M. A. ら, Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Jama*, 2001. 286 (1) : p. 64-70

【非特許文献16】Rosenson, R. S., Non-lipid-lowering effects of statins on atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*, 1999. 1 (3) : p. 225-32

10

【非特許文献17】Dangas, G. ら, pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. *Thromb Haemost*, 2000. 83 (5) : p. 688-92

【非特許文献18】Crisby, M., Modulation of the inflammatory process by statins. *Drugs Today (Barc)*, 2003. 39 (2) : p. 137-43

【非特許文献19】Liao, J. K., Role of statin pleiotropism in acute coronary syndromes and stroke. *Int J Clin Pract Suppl*, 2003 (134) : p. 51-7

20

【非特許文献20】Davidson, M. H. ら, The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol*, 1997. 79 (1) : p. 38-42

【非特許文献21】Ziegler, K. およびW. Stunkel, Tissue-selective action of pravastatin due to hepatocellular uptake via a sodium-independent bile acid transporter. *Biochim Biophys Acta*, 1992. 1139 (3) : p. 203-9

30

【非特許文献22】Yamazaki, M. ら, Na(+)-independent multispecific anion transporter mediate active transport of pravastatin into rat liver. *Am J Physiol*, 1993. 264 (1 Pt 1) : p. G36-44

【非特許文献23】Komai, T. ら, Carrier-mediated uptake of pravastatin by rat hepatocytes in primary culture. *Biochem Pharmacol*, 1992. 43 (4) : p. 667-70

【非特許文献24】Hsiang, B. ら, A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem*, 1999. 274 (52) : p. 37161-8

40

【非特許文献25】Masters, B. A. ら, In vitro myotoxicity of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, pravastat

50

in, lovastatin, and simvastatin, using neonatal rat skeletal myocytes. Toxicol Appl Pharmacol, 1995. 131 (1) : p. 163-74

【非特許文献26】Nakahara, K. ら, Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits: a pathological, electrophysiological, and biochemical study. Toxicol Appl Pharmacol, 1998. 152 (1) : p. 99-106,

【非特許文献27】Reijneveld, J. C. ら, Differential effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors on the development of myopathy in young rats. Pediatr Res, 1996. 39 (6) : p. 1028-35

【非特許文献28】Tunstall-Pedoe, H. ら, Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. Lancet, 2000. 355 (9205) : p. 688-700

【非特許文献29】Kuulasmaa, K. ら, Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet, 2000. 355 (9205) : p. 675-87

【非特許文献30】Wong, M. D. ら, Contribution of major diseases to disparities in mortality. N Engl J Med, 2002. 347 (20) : p. 1585-92

【非特許文献31】Flegal, K. M. ら, Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. Jama, 2002. 288 (14) : p. 1723-7

【非特許文献32】Boyle, J. P. ら, Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U. S. Diabetes Care, 2001. 24 (11) : p. 1936-40

【非特許文献33】Yusuf, S. ら, Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. Circulation, 2001. 104 (23) : p. 2855-64

【非特許文献34】Yusuf, S. ら, Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation, 2001. 104 (22) : p. 2746-53, the need for ever more effective treatment of CHD is predicted to steadily increase.

【非特許文献35】総説 Clark, L. T. , Treating dyslipid

10

20

30

40

50

emia with statins: the risk-benefit profile. *Am Heart J*, 2003. 145 (3) : p. 387-96

【非特許文献36】Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285 (19) : p. 2486-97

【非特許文献37】Singh, B. K. およびJ. L. Mehta, Management of dyslipidemia in the primary prevention of coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol*, 2002. 17 (5) : p. 503-11

【非特許文献38】Roses, A. D. , Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 2000. 405 (6788) : p. 857-65, Mooser, V. ら. , Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era. *J Thromb Haemost*, 2003. 1 (7) : p. 1398-1402,

【非特許文献39】Humma, L. M. およびS. G. Terra, Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to disease management. *Am. J. Health Syst Pharm*, 2002. 59 (13) : p. 1241-52

【非特許文献40】Kuivenhoven, J. A. ら, The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338 (2) : p. 86-93

【非特許文献41】de Maat, M. P ら, -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18 (2) : p. 265-71

【非特許文献42】Zambon, A. ら, Common hepatic lipase gene promoter variant determines clinical response to intensive lipid-lowering treatment. *Circulation*, 2001. 103 (6) : p. 792-8

【非特許文献43】Jukema, J. W. ら, The Asp9 Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, The Netherlands. Regression Growth Evaluation Statin Study. *Circulation*, 1996. 94 (8) : p. 1913-8

【非特許文献44】Bray, P. F. ら, The platelet P1 (A2)

10

20

30

40

50

and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2001. 88 (4) : p. 347-52)

【非特許文献45】de Maat, M. P. ら, Effect of the stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis. Am J Cardiol, 1999. 83 (6) : p. 852-6)

10

【非特許文献46】Gerdes, L. U. ら, The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study. Circulation, 2000. 101 (12) : p. 1366-71

【非特許文献47】Pedro-Botet, J. ら, Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. Atherosclerosis, 2001. 158 (1) : p. 183-93

20

【非特許文献48】Pedro-Botet, J. ら, Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. Atherosclerosis, 2001. 158 (1) : p. 183-93

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0039】

30

(発明の要旨)

本発明は、新規のSNP、このようなSNPの固有の組み合わせ、ならびに心臓血管障害および／または薬物応答、特に急性冠状動脈事象（例えば、心筋梗塞）および急性冠状動脈事象のような心臓血管障害の処置（予防処置を含む）に関連するSNPのハプロタイプの同定に関する。本明細書において開示される多型は、診断用試薬の設計のための標的として、ならびに心臓血管障害および関連する病態、特に急性冠状動脈事象の診断および処置に使用するための治療剤の開発のための標的として、直接的に有用である。

【0040】

心臓血管障害、特に急性冠状動脈事象、および／またはスタチン処置に関連するSNPの同定に基づいて、本発明はまた、これらの改変体を検出する方法、ならびにこの課題の遂行のために必要とされる検出試薬の設計および調製を提供する。本発明は、詳細には、例えば、心臓血管障害および／またはスタチン処置に対する応答性に関与する遺伝子配列における新規のSNP、これらのSNPを含む単離された核酸分子（例えば、DNAおよびRNA分子を含む）、このようなSNPを含む核酸分子によってコードされた改変型タンパク質、このコードされた改変型タンパク質に対する抗体、この新規のSNP情報を含む、コンピュータベースのデータ保存システム、試験サンプルにおいてこれらのSNPを検出する方法、一次または二次急性冠状動脈事象を経験する個体の危険性を決定する方法、急性冠状動脈事象を経験する増加した危険性を有する個体を処置する方法、本明細書において開示された1つ以上のSNP部位における1つ以上の特定のヌクレオチド（対立遺伝子）の存在または不在、または1つ以上のコードされた改変体産物（例えば、改変体m

40

50

R N A 転写物または改変体タンパク質)の検出に基く、心臓血管障害(例えば、急性冠状動脈事象)のスタチン処置に応答する改変された(すなわち、増加または減少した)可能性を有する個体を同定する方法、処置、特に急性冠状動脈事象のような心臓血管障害のスタチン処置に多少とも応答する可能性のある(または処置からの所望されない副作用を多少とも経験する可能性のある)個体を同定する方法、改変体遺伝子/タンパク質と関連する障害の処置において有用な化合物をスクリーニングする方法、これらの方法によって同定された化合物、改変体遺伝子/タンパク質によって媒介される障害を処置する方法、ヒト同定のために本発明の新規 S N P を用いる方法などを提供する。本発明はまた、M I のような急性冠状動脈事象を発症する増加した危険性と関連する S N P を所有し、そしてなお、M I のような急性冠状動脈事象を発症する個体の危険性を低下し得るので、スタチンで処置されることから利益を受け得る個体を同定する方法を提供する。

10

【0041】

心臓血管障害/疾患は、それらの基礎となる機構に關与する共通の遺伝的因子に起因し得る特定の類似の特徴を共有するので、本明細書中で同定された S N P は、急性冠状動脈事象および/またはスタチン応答と特に関連するとして本明細書中で同定された S N P は、冠状動脈心臓疾患(C H D)、アテローム性動脈硬化症、脳血管疾患、うっ血性心不全、先天性心臓疾患、および種々の心臓疾患と関連する病状および症状(例えば、アンギナ、高血圧)のような広範なスペクトルの心臓血管疾患のための診断/予後マーカーとして、ならびに心臓血管障害を処置するために用いられるスタチン以外の薬物に対する応答を推定するために用いられ得る。

20

【0042】

本発明は、処置レジメンを選択または処方するための方法(例えば、心臓血管疾患を有する個体にスタチン処置を投与するか否かを決定する方法、スタチン、または特定の薬学的処方物または化合物のようなスタチンの特定の形態/タイプの投与の投薬量および頻度のような特定のスタチンを基礎にした処置レジメンを選択する方法、スタチン処置に陽性に応答する可能性のないと推定される個体に対し、代替の、非スタチンを基礎にした処置を投与する方法など)、およびスタチン処置などから、毒性またはその他の所望されない副作用を経験する可能性を決定するなどをさらに提供する。本発明はまた、個体の遺伝子型に基き、スタチンまたはその他の治療薬が投与される個体を選択する方法、および個体の遺伝子型に基きスタチンまたはその他の治療剤の臨床試験のための個体を選択する(例えば、スタチン処置から陽性に応答する可能性が最も高い人を上記試行に参加するために個体を選択する)方法を提供する。本発明は、スタチン処理を用いて、M I または R M I のような心臓血管障害を発症することで個体の危険性を、この個体がこのような心臓血管障害と関連するとして本明細書中で同定された1つ以上の S N P を保持するとき、減少する方法をさらに提供する。

30

【0043】

表1~2において、本発明は、本発明の S N P を含む、遺伝子情報、転写物配列(配列番号1~60)、コードされたアミノ酸配列(配列番号61~120)、ゲノム配列(配列番号201~250)、転写物ベースのコンテキスト(context)配列(配列番号121~200)およびゲノムベースのコンテキスト配列(配列番号251~410)を提供し、そして大規模 S N P 情報(観察された対立遺伝子、対立遺伝子頻度、対立遺伝子が観察された集団/民族集団、S N P の型および対応する機能的効果についての情報、ならびに、c S N P に関して、コードされたポリペプチド産物についての情報を含む)を提供する。転写物配列(配列番号1~60)、アミノ酸配列(配列番号61~120)、ゲノム配列(配列番号201~250)、転写物ベースの S N P コンテキスト配列(配列番号121~200)、およびゲノムベースの S N P コンテキスト配列(配列番号251~410)もまた、配列表に提供される。

40

【0044】

本発明の特定の実施形態において、ヒトゲノムにおいて天然に生じる S N P が、単離された核酸分子として提供される。これらの S N P は、心臓血管障害、特定の急性冠状動脈

50

事象および／またはスタチン処置に関連し、したがって心臓血管障害および関連する病理の診断および／または処置、そして特に、狭窄を伴う心臓血管障害の処置における種々の用途を有し得る。本発明の一局面は、少なくとも1つのヌクレオチドが、表3および／または表4に開示されたSNPであるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子に関する。代替の実施形態において、本発明の核酸は、増幅されたポリヌクレオチドであり、これは、SNPを含む核酸テンプレートの増幅によって生成される。別の実施形態において、本発明は、本明細書において開示されたSNPを含む核酸分子によってコードされた、改変型タンパク質を提供する。

【0045】

本発明のなお別の実施形態において、SNPを、その天然に存在する隣接（flanking）ヌクレオチド配列（これは例えば、DNAもしくはmRNAのいずれかであり得る）と関連させて検出する試薬が提供される。特に、このような試薬は、例えば、目的とするSNPの特異的検出に有用なハイブリダイゼーションプローブまたは増幅用プライマーの形態であり得る。代替の実施形態において、タンパク質検出試薬は、本明細書において開示されるSNPを含む核酸分子によってコードされる改変型タンパク質を検出するために使用され得る。タンパク質検出試薬の好ましい実施形態は、抗体または抗原応答性抗体フラグメントである。

【0046】

本発明の種々の実施形態はまた、SNP検出試薬を含むキット、および検出試薬を利用することにより本明細書で開示されるSNPを検出するための方法を提供する。特定の実施形態において、本発明は、本明細書において開示される1つ以上のSNP対立遺伝子の存在または非存在を検出することによって、心臓血管障害を発症する（例えば、急性冠動脈事象を経験する）危険性の増加または減少を有する個体を同定する方法を提供する。本発明はまた、本明細書において開示される1つ以上のSNP対立遺伝子の存在または非存在を検出することによって、個体が心臓血管疾患のスタチン処置に応答するようである（または応答しないようである）か否かを評価するための方法を提供される。

【0047】

本発明の核酸分子は、発現ベクター（例えば、宿主細胞において改変型タンパク質を産生するためのもの）に挿入され得る。したがって、本発明はまた、SNPを含む核酸分子を含むベクター、このベクターを含む遺伝的に操作された宿主細胞、およびこのような宿主細胞を用いて組み換え改変タンパク質を発現させる方法を提供する。別の特定制の実施形態において、宿主細胞、SNPを含む核酸分子、および／または改変型タンパク質は、心臓血管疾患の処置に有用な治療剤または薬学的化合物をスクリーニングおよび同定するための方法において、標的として使用され得る。

【0048】

本発明の一局面は、ヒト被験体において心臓血管障害、特定の急性冠動脈事象を処置するための方法である。ここで、このヒト被験体は、表1～2に同定された遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質を有する。本方法は、このヒト被験体に、障害の影響を相殺する（例えば、この表1～2に同定された遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質の活性を阻害（または刺激）することによって相殺する）治療的有効量または予防的有効量の1種以上の薬剤（例えば、スタチン）を投与する工程を包含する。

【0049】

本発明の別の局面は、ヒト被験体において心臓血管障害、特定の急性冠動脈事象を治療的または予防的に処置するのに有用な薬剤を同定するための方法である。ここで、このヒト被験体は、表1～2に同定されたSNP、遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質を有する。本方法は、遺伝子、転写物、またはコードされたタンパク質と候補薬剤（例えば、スタチン）との間の結合複合体の形成を可能にするのに適切な条件下で、この遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質とこの候補薬剤（例えば、スタチン）とを接触させる工程、およびこの結合複合体の形成を検出する工程を包含

10

20

30

40

50

する。ここで、この複合体の存在は、前述の薬剤の存在を同定する。

【0050】

本発明の別の局面は、ヒト被験体において心臓血管障害を処置するための方法であって、この本方法は、以下を包含する：

(i) このヒト被験体が、表1～2で同定されたSNP、遺伝子、転写物、および／またはコードされたタンパク質を有することを決定する工程、および

(ii) この被験体に、この疾患の影響を相殺する、治療の有効量または予防的有効量の1種以上の薬剤（例えば、スタチン）を投与する工程。

【0051】

本発明の多くの他の用途および利点は、本明細書における好ましい実施形態の詳細な説明を概説することによって、当業者に明らかとなる。考察の明確さのためにのみ、本発明は、非限定的な実施例によって以下の節に記載される。

【0052】

(CD000002ORDCDRと名付けられたCD-Rに含まれるファイルの説明)

CD000002ORDCDRと名付けられたCD-Rは、以下の5つのテキスト(ASCII)ファイルを含む：

1) ファイルSEQLIST_CD000002ORD.txtは、配列表を提供する。この配列表は、一以上の本発明のSNPを含む各狭窄関連遺伝子に関して、表1に示される転写物配列(配列番号1～60)およびタンパク質配列(配列番号61～120)を、そして表2に示されるゲノム配列(配列番号201～250)を提供する。各SNPに隣接するコンテキスト配列もまた、配列表に提供され、これらは、表1に示される転写物ベースのコンテキスト配列(配列番号121～200)および表2に示されるゲノムベースのコンテキスト配列(配列番号251～410)の両方を含む。コンテキスト配列は、一般的に、各SNPを囲む全体で200bpのコンテキスト配列について、このコンテキスト配列の中央にSNPを有し、各SNPの100bp上流(5')および100bp下流(3')を提供する。ファイルSEQLIST_CD000002ORD.txtは、サイズ1,451KBであり、そして2006年9月21日に作成された。

【0053】

2) ファイルTABLE1_CD000002ORD.txtは、表1を提供する。ファイルTABLE1_CD000002ORD.txtは、サイズ96KBであり、そして2006年9月21日に作成された。

【0054】

3) ファイルTABLE2_CD000002ORD.txtは、表2を提供する。ファイルTABLE2_CD000002ORD.txtは、サイズ122KBであり、そして2006年9月21日に作成された。

【0055】

4) ファイルTABLE3_CD000002ORD.txtは、表3を提供する。ファイルTABLE3_CD000002ORD.txtは、サイズ1KBであり、そして2006年9月21日に作成された。

【0056】

5) ファイルTABLE4_CD000002ORD.txtは、表4を提供する。ファイルTABLE4_CD000002ORD.txtは、サイズ1KBであり、そして2006年9月21日に作成された。CD000002ORDCDRとラベルされたこのCD-Rに含まれる資料は、本明細書によって、米国特許法施工規則1.77(b)(4)に従って、参考として援用される。

【0057】

(表1および表2の説明)

表1および表2(どちらもCD-Rで提供される)は、本発明のSNPおよび関連する遺伝子/転写物/タンパク質情報を開示する。各遺伝子について、表1および表2の各々は、遺伝子/転写物/タンパク質情報を含むヘッダーを提供し、このヘッダーの後に、転

10

20

30

40

50

写物配列およびタンパク質配列（表1）またはゲノム配列（表2）、ならびにその遺伝子／転写物に見出される各SNPに関するSNP情報が続く。

【0058】

注意：SNPは、表1および表2の両方に含まれ得る；表1は、それらの転写物配列およびコードされるタンパク質配列に関するSNPを示し、一方表2は、それらのゲノム配列に関するSNPを示す（いくつかの例では、表2はまた、最後の遺伝子配列の後に、一以上の遺伝子間領域のゲノム配列、ならびにそれらの遺伝子間領域内に位置する任意のSNPについてのSNPコンテキスト配列および他のSNP情報を含み得る）。SNPは、それらのhCV（または、いくつかの例では、hDV）識別番号に基づいて、表の間で容易に相互参照可能である。

10

【0059】

遺伝子／転写物／タンパク質情報は、以下を含む：

- －遺伝子番号（1～n、ここでn＝表の遺伝子の総数）
- －遺伝子についてのC e l e r a h C G識別番号およびU I D内部識別番号
- －転写物についてのC e l e r a h C T識別番号およびU I D内部識別番号（表1のみ）
- －転写物についての公開G e n b a n k登録番号（例えば、R e f S e q NM番号）（表1のみ）
- －h C T転写物によりコードされるタンパク質についてのC e l e r a h C P識別番号およびU I D内部識別番号（表1のみ）
- －タンパク質についての公開G e n b a n k登録番号（例えば、R e f S e q NP番号）（表1のみ）
- －当該分野で公知の遺伝子記号
- －当該分野で公知の遺伝子／タンパク質名
- －C e l e r aゲノム軸位置（開始ヌクレオチド位置－停止ヌクレオチド位置を示す）
- －遺伝子が位置する染色体の番号
- －各遺伝子の医学的重要性に関するさらなる情報を得るための、O M I M（O n l i n e M e n d e l i a n I n h e r i t a n c e i n M a n；J o h n s H o p k i n s 大学／N C B I）公開参照番号
- －O M I Mエントリにおける代替の遺伝子／タンパク質名および／または記号。

20

30

【0060】

以下に留意すること：代替的スプライス形態の存在に起因して、表1における単一の遺伝子エントリに対して複数の転写物／タンパク質エントリが提供され得る；すなわち、単一の遺伝子番号に対して、複数のエントリが、それらの転写物／タンパク質情報および転写物／タンパク質配列が異なるシリーズで、提供され得る。

【0061】

以下の遺伝子／転写産物／タンパク質情報は、以下のような各遺伝子に対する転写産物配列およびタンパク質配列（表1）またはゲノム配列（表2）である：

- －I U Bコードによって同定されたSNPを有する転写産物配列（表1のみ）（配列表の配列番号1～60に相当する）（転写産物配列は、5' U T R領域、タンパク質コード領域、および3' U T R領域を含み得る）。

40

【0062】

以下に留意すること：h C T転写産物のヌクレオチド配列とG e n e b a n k登録番号により同定される対応する公開された転写配列との間の相違が存在する場合、このh C T転写産物配列（およびコードされたタンパク質）が提供され、公開配列がNM数により同定されたR e f S e q転写産物配列ではない場合、このR e f S e q NM転写産物配列（およびコードされるタンパク質）が提供される。しかし、このh C T転写産物またはこのR e f S e q NM転写産物が転写配列として使用される場合、開示されるSNPは、この転写産物内のI U Bコードによって表される。

【0063】

50

ーコードされたタンパク質配列（表1のみ、配列表の配列番号61～120に相当する）。

【0064】

ー遺伝子のゲノム配列（表2のみ）、遺伝子の境界の両端の6kb（すなわち、遺伝子の5'側の6kb＋遺伝子の3'側の6kb、配列表の配列番号201～250に相当する）を含む。

【0065】

最後の遺伝子配列の後、表2は、遺伝子間の領域のさらなる遺伝子配列（そのような場合、これらの配列は、「遺伝子間領域」として同定され、数値の識別番号を与えられる）ならびにSNPコンテキスト配列および各遺伝子間領域内に存在する任意のSNP（そして、このようなSNPは、SNP型に関して「INTERGENIC」として同定される）についての他のSNP情報を含み得る。

【0066】

以下に留意すること：転写産物、タンパク質および転写産物ベースのSNPコンテキスト配列は、表1および配列表の両方に提供される。ゲノムおよびゲノムベースのSNPコンテキスト配列は、表2および配列表の両方に提供される。各転写産物配列に対する配列番号（配列番号1～60）、タンパク質配列に対する配列番号（配列番号61～120）および転写産物ベースのSNPコンテキスト配列に対する配列番号（配列番号121～200）は、表1に示され、各ゲノム配列に対する配列番号（配列番号201～250）およびゲノムベースのSNPコンテキスト配列に対する配列番号（配列番号251～410）は、表2に示される。

【0067】

SNP情報は、以下を含む：

ーコンテキスト配列（表1の転写産物配列から選択され、そして、表2のゲノム配列から選択される）は、そのIUBコードによって表されるSNPを有し、SNP位置の上流（5'）に100塩基対＋SNP位置の下流（3'）に100塩基対を含む（表1の転写産物ベースのSNPコンテキスト配列は、配列表中に配列番号121～200として提供され、表2のゲノムベースのSNPコンテキスト配列は、配列表中に配列番号251～410として提供される）。

【0068】

ーSNPに対するCelerahCV内部識別番号（いくつかの場合、「hDV」番号が、「hCV」番号の代わりに示される）。

【0069】

ーSNP位置（所定の転写産物配列内のSNPの位置（表1）または所定のゲノム配列内のSNPの位置（表2））。

【0070】

ーSNP源（これは、内部配列決定プロジェクトおよび／または公開データベースに依存する以下の5個のコードの一つ以上の任意の組合せを含み得、SNPは、以下に見出された：「Applera」＝39の個体の遺伝子および調節領域の再配列決定の間に見出されたSNP、「Celerah」＝ショットガン配列決定およびCelerahヒトゲノム配列のアセンブリの間に見出されたSNP、「Celerah Diagnostics」＝心臓血管障害を有する（例えば、急性冠状動脈事象を経験した）個体および／またはスタチン処置を受けた個体由来の核酸サンプルの配列決定の間に見出されたSNP、「dbSNP」＝dbSNP公開データベースに見出されたSNP、「HGBASE」＝HGBASE公開データベースに見出されたSNP、「HGMD」＝Human Gene Mutation Database（HGMD）公開データベースに見出されたSNP、「HapMap」＝国際HapMapプロジェクト公開データベースに見出されたSNP、「CSNP」＝コードSNPs（cSNPs）の内部Applied Biosystems（Foster City, CA）データベースに見出されたSNP）。

【0071】

以下に留意すること：「App l e r a」源の単一 S N P へのエントリーは、同一の S N P が、複数の重複する増幅産物によって網羅されたこと、およびこれらの増幅産物のそれぞれの再配列決定結果（例えば、観察された対立遺伝子の数）が提供されることを示唆する。

【0072】

－ [集団 1（第 1 の対立遺伝子の数 | 第 2 の対立遺伝子の数） 集団 2（対立遺伝子 1 の数 | 対立遺伝子 2 の数） 総数（第 1 の対立遺伝子の総数 | 第 2 の対立遺伝子の総数）] の形式における集団 / 対立遺伝子 / 対立遺伝子数の情報。

【0073】

以下に留意すること：この分野における情報は、集団 / 特定の S N P 対立遺伝子が観察された人種群（「c a u」＝白人、「h i s」＝ラテン系アメリカ人、「c h n」＝中国人、および「a f r」＝アフリカ系アメリカ人、「j p n」＝日本人、「i n d」＝インド人、「m e x」＝メキシコ人、「a i n」＝アメリカインディアン、「c r a」＝C e l e r a ドナー、「n o _ p o p」＝集団の情報が利用可能ではない）、同定された S N P 対立遺伝子、および観察された対立遺伝子数（各集団群内および総対立遺伝子数の内）を含む、ここで以下が適用される；利用可能な（対立遺伝子の領域における「－」は、挿入 / 欠失 [「i n d e l」] 多型の欠失対立遺伝子を表し、この場合対応する挿入対立遺伝子は、一つ以上のヌクレオチドから構成され得るが、「|」の反対側の対立遺伝子の領域に示される；数領域における「－」は、対立遺伝子数情報が利用可能ではないことを示唆する）。

【0074】

以下に留意すること：「App l e r a」 S N P 源の S N P に関しては、39 人の個体（20 人の白人および 19 人のアフリカ系アメリカ人）の遺伝子 / 調節領域を再配列決定し、そして、各 S N P の位置は、各個体の二つの染色体によって表される（男性の X 染色体および Y 染色体上の S N P を除く、これらについては、各 S N P の染色体に対する位置は、一つの染色体によって代表される）ので、78 本以下の染色体を、各 S N P 位置に関して遺伝子型特定した。従って、アフリカ系アメリカ人（「a f r」）の対立遺伝子の数の合計は、38 以下であり、白人の対立遺伝子の数の合計（「c a u」）は、40 以下であり、全ての対立遺伝子の数の合計は、78 以下である。

【0075】

以下に留意すること：セミコロンは、それぞれの示された S N P 源に対応する集団 / 対立遺伝子 / 数情報を分ける；すなわち、四つの S N P 源（例えば、「C e l e r a」、「d b S N P」、「H G B A S E」および「H G M D」）が示される場合、集団 / 対立遺伝子 / 数情報は、セミコロンによって分けられる 4 つの群に提供され、S N P 源の一覧と同じ順序で、列挙され、順序に基づくそれぞれの S N P 源に対応する各集団 / 対立遺伝子 / 数情報群を伴う；従って、この例において、第一の集団 / 対立遺伝子 / 数情報群は、第一の列挙した S N P 源（C e l e r a）に相当し、セミコロンによって分けられる第三の集団 / 対立遺伝子 / 数情報群は、第三の列挙した S N P 源（H G B A S E）に対応する；任意の特定の S N P 源に対する集団 / 対立遺伝子 / 数情報が利用可能ではない場合、一対のセミコロンが、S N P 源のリストと集団 / 対立遺伝子 / 数情報の対応するリストとの間の対応を維持するために、なおプレースホルダー（p l a c e - h o l d e r）として挿入される。

【0076】

－ S N P 型（例えば、遺伝子 / 転写産物における位置および / または予測される機能効果） [「M I S - S E N S E M U T A T I O N」＝ S N P は、コードされたアミノ酸に変化を引き起こす（すなわち、コード S N P と同義語ではない）；「S I L E N T M U T A T I O N」＝ S N P は、コードされたアミノ酸に変化を引き起こさない（すなわち、コード S N P の同義語）；「S T O P C O D O N M U T A T I O N」＝ S N P は、終止コドンに位置する；「N O N S E N S E M U T A T I O N」＝ S N P は、終止コドンを作製するかまたは破壊する；「U T R 5」＝ S N P は、転写産物の 5' U T R に位置

10

20

30

40

50

する；「UTR 3」= SNPは、転写産物の3' UTRに位置する；「PUTATIVE UTR 5」= SNPは、推定5' UTRに位置する；「PUTATIVE UTR 3'」= SNPは、推定3' UTRに位置する；「DONOR SPLICING SITE」= SNPは、ドナースプライシング部位（5' イントロン境界）に位置する；「ACCEPTOR SPLICING SITE」= SNPは、受容体スプライシング部位（3' イントロン境界）に位置する；「CODING REGION」= SNPは、転写産物のタンパク質コード領域に位置する；「EXON」= SNPは、エクソンに位置する；「INTRON」= SNPは、イントロンに位置する；「hmCS」= SNPは、ヒトマウス保存セグメントに位置する；「TFBS」= SNPは、転写因子結合部位に位置する；「UNKNOWN」= SNP型は、定義されない；「INTERGENIC」= SNPは、

10

【0077】

ータンパク質コード情報（表1のみ）、関連する場合、[タンパク質配列番号、アミノ酸位置（アミノ酸-1、コドン1）（アミノ酸-2、コドン2）]の形式におけるタンパク質コード情報。

【0078】

以下に留意すること：この分野における情報としては、コードタンパク質配列の配列番号、SNPを含むコドンによってコードされる配列番号によって同定されるタンパク質内のアミノ酸残基の位置、代替的なSNP対立遺伝子によってコードされるアミノ酸（一文字アミノ酸コードによって表される）（終止コドンの場合には、一文字アミノ酸コードに

20

【0079】

（表3および表4の説明）

表3および表4（両方ともCD-Rに提供される）は、表1（表3の場合）または表2（表4の場合）からのSNPの一部のリストを提供し、それらの表では、SNP源は、以下の3つの分類の一つに該当する：1）SNP源が「Applera」のみで、それ以外ではない、SNP、2）SNP源が、「Celeradiagnostics」のみで、それ以外ではない、SNP、および3）SNP源が、「Applera」および「Celeradiagnostics」の両方で、それ以外ではない、SNP。

30

【0080】

これらのSNPは、いずれの公開データベース（dbSNP、HGBASEおよびHGMDB）中にも見出されず、ショットガン配列決定およびCeleradiagnosticsヒトゲノム配列のアセンブリ（すなわち、「Celeradiagnostics」SNP源）の間にも見出されなかった。表3および表4は、hCV識別番号（または「Celeradiagnostics」SNP源

40

【0081】

（表5～21の説明）

表5～21は、表5は、表1～4に開示されるSNPについての対立遺伝子頻度および統計学的分析の結果を提供する（SNPは、それらのhCV識別番号に基づいて、表の間で相互参照され得る）。統計学的結果は、これらのSNPの冠動脈狭窄との関連に対する支持を提供する。表5～21に示される結果は、これらのSNPと心臓血管障害（特に、心筋梗塞／再発性MIなどの急性冠状動脈事象）との関連、および／またはこれらのSNPと薬物応答（例えば、急性冠状動脈事象に対する予防的処置として投与されたスタチン

50

）との関連に対する支持を提供する。1つの例として、表5～21における統計学的結果は、これらのSNPと、MI/RMIの危険性および／またはMIの予防におけるスタチン処置に対する応答との関連が、遺伝子型関連試験における <0.05 のP値によって支持されることを示す。

【0082】

表5～10、17および18は、遺伝子c6orf102における遺伝的多型hCV3054799の分析からの統計を提示する。表5は、CARE研究およびWOSCOPS研究において遺伝子型特定されたケースサンプルおよびコントロールサンプルの数、ならびにそれぞれの処置治療群（偽薬およびプラバスタチン）における患者の数を列挙する。より大きい対立遺伝子およびより小さい対立遺伝子（すなわち、それぞれ、より高い頻度の対立遺伝子およびより低い頻度の対立遺伝子）の頻度もまた、この表において示される。表6は、CARE研究およびWOSCOPS研究におけるhCV3054799についての遺伝子型の頻度を示し、一方で表7は、MI危険性との関連の優性モードおよび劣性モードを算出するのに使用される合わせた遺伝子型（主要なホモ接合性＋ヘテロ接合性、少数のホモ接合性＋ヘテロ接合性）のケースおよびコントロールの数を列挙する。

【0083】

SNP hCV3054799とMI危険性およびスタチン処置に対する応答との関連が、表5～7において得られた数からの対立遺伝子／遺伝子型の頻度を使用して評価された。表8は、2つの反復研究（CARE研究患者のケース（特に、再発性MI））における、hCV3054799とMI危険性との関連についての統計学的データを提示する。このSNPがまた、スタチン処置に対する陽性の応答に関連する（表10を参照のこと）ので、表8における統計は、処置群（偽薬 対 プラバスタチン）によって層別化された患者、および層別化されていない全ての患者について与えられる。表8における危険性推定値は、従来のMI危険因子（例えば、年齢、性別、および喫煙／非喫煙状態）について調整されない。

【0084】

表9は、SNP hCV3054799の稀な（少数の）対立遺伝子に関してヘテロ接合性またはホモ接合性である偽薬処置した個体についてのMI危険性推定値を提示する。少数のホモ接合患者についてのオッズ比（Min hom）は、少数のホモ接合性キャリアについての危険性推定値と主要なホモ接合性キャリアについての危険性推定値との比較から得られる；ヘテロ接合性（Het）についてのオッズ比は、ヘテロ接合体キャリアについての危険性推定値と主要なホモ接合体キャリアについての危険性推定値との比較から得られる。CARE患者において、危険性推定値は、逐次ロジスティック回帰分析によって正当化され、その逐次ロジスティック回帰分析は、従来の危険因子（例えば、年齢、性別、喫煙／非喫煙の状態、ならびにベースラインのLDLおよびHDL）について調整するために機能する。WOSCOPS患者において、ロジスティック回帰が、ベースラインのLDLおよびHDLについて調整するために行なわれた。全ての患者は、男性であったので、調整は、WOSCOPSにおいて性別の層について行われなかった；同様に、喫煙状態または年齢についての調整は、WOSCOPSにおけるケースおよびコントロールがこれらのパラメータについて一致したので行なわれなかった。この調整は、従来の危険因子とは独立して、hCV3054799とMI危険性との関連を確認する。

【0085】

表10は、2つの反復研究におけるhCV3054799とスタチン処置によるMIの予防（すなわち、MIの予防的処置としてのプラバスタチンに対する応答）との統計学的関連を提示する。（CARE研究において、スタチンと再発性MIの予防との関連が、提示される）。偽薬処置した患者群におけるMI/RMIについてのこのSNPの危険性推定値もまた、示される（データはまた、表8において示される）。

【0086】

表8～10の比較は、このc6orf102 SNPがMI危険性およびスタチン処置に対する応答に関連することを示す。CARE研究およびWOSCOPS研究の両方にお

ける偽薬群の個体（それらの個体は、少数の対立遺伝子に関してヘテロ接合性またはホモ接合性であった）は、主要な対立遺伝子に関してホモ接合性であった個体よりもMIを経験する有意により高い危険性を有した。重要なことに、これらの統計は、ヘテロ接合性または少数の対立遺伝子に関してホモ接合性であったCARE個体がまた、主要な対立遺伝子に関してホモ接合性である個体と比較して、有害な冠動脈事象からプラバスタチン処置によって有意に保護されたことを示す。表17および18は、hCV3054799とMI危険性との関連およびスタチン処置によるMIの予防とのその関連を示すさらなる分析を提供する。

【0087】

表11～13は、処置治療群によってCARE研究において同定された他の有意な多型についての遺伝子型の数を提供する。表14および15は、偽薬処置した患者（表14）および処置治療群によって層別化されていない全ての患者（表15）におけるこれらのSNPとRMI危険性との統計学的関連を示す。

【0088】

表16は、CARE研究からの有意なマーカーおよびそれらの遺伝子型とスタチン処置の手段によるRMI予防（すなわち、MI予防的処置としてのプラバスタチンに対する応答）との統計学的関連を示す。結果は、偽薬処置した群とスタチン処置した群との間の有意な危険性の差として正当化され、ブレスローデいのP値は、各SNPについて<0.05である。表19および20は、表19および20に列挙されるマーカー（それらのマーカーが表14に示されるようなMI/RMI関連マーカーであることを前提として）を保有する個体がスタチン処置によって減少したMI/RMIを発症するそれらの危険性を有し得ることを示すさらなる分析を提供する。表20において6種のマーカーが、存在する。

【0089】

表21は、調べられたSNPに関連し、かつそのSNPに由来するサンプルLD SNPの一覧を提供する。これらのLD SNPは、疾患の関連についてのマーカーとしても機能し得るSNPの群の例として提供され、この疾患の関連は、調べられたSNPを含むLDにあることに基づく。このようなLD SNPを選択する判定基準および方法は、 r^2 値および r^2 閾値の算出を包含し、下の実施例3に記載される。

【0090】

表21において、「調べられたSNP」と表示された欄は、その固有の同定因子（hCV番号）によって同定されるような各マーカーを提示する。「調べられたSNP rs」と表示された欄は、対応するhCV番号に対する公知の同定因子rs番号を提示する。「LD SNP」と表示された欄は、それらの対応する調べられたSNPに由来するLD SNPのhCV番号を提示する。「LD SNP rs」と表示された欄は、対応するhCV番号に対する公知のrs番号を提示する。「検出力」と表示された欄は、 r^2 閾値が設定される場合の検出力のレベルを提示する。例えば、検出力が、51%にて設定される場合、そこから算出された閾値 r^2 は、51%より大きい確率で疾患表現型に関連し得るマーカーとしてLD SNPが分類されるために、LD SNPが調べられたSNPに関して有さなければならない最小 r^2 である。「閾値 r^2 」と表示された欄は、LD SNPと見なすために、LD SNPが調べられたSNPに関して満たさなければならない r^2 の最小値を提示する。「 r^2 」と表示された欄は、調べられたSNPに関するLD SNPの実際の r^2 値を提示し、そのLD SNPは、その調べられたSNPに関連する。

【0091】

以下に留意すること：SNPは、それぞれのSNPに対して提供される識別番号（hCV番号）に基づいて、表1～21の間で相互参照され得る。

【0092】

以下は、本明細書中に提示される種々の表において使用される欄見出しの説明である。

【0093】

【化 1】

表5～9	
欄見出し	定義
研究	CARE = Cholesterol and Recurrent Events. WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.
層	分析のために使用された下位集団(偽薬処置した患者もしくはプラバスタチン処置した患者、または処置によって層別化されていない全ての患者)
総数、ケースの数、コントロールの数	MI状態に従ってケース群およびコントロール群に分けられた各研究において分析された個体の数、または合わせた全てのサンプルの数
対立遺伝子	調査された特定のSNP改変体
ケース頻度、コントロール頻度	ケースまたはコントロールについて試験された個体の総数の2倍に分けられる(すなわち、1個体あたり2つの対立遺伝子)、各研究において各対立遺伝子を有する染色体の総数
主要な対立遺伝子 少数の対立遺伝子	主要な=高頻度の対立遺伝子 少数の=稀な(低頻度の)対立遺伝子
遺伝子型 (Genot)	このSNPに関して存在する二倍体遺伝子型
主要なホモ接合性 少数のホモ接合性 ヘテロ接合性	0の稀な対立遺伝子のキャリア 2つの稀な対立遺伝子のキャリア 1つの稀な対立遺伝子のキャリア
Maj hom + Het Het + Min hom	0または1つの稀な対立遺伝子の全てのキャリア 1つまたは2つの稀な対立遺伝子の全てのキャリア
ヘテロ接合性キャリア (Het対Maj hom) OR	0の稀な対立遺伝子を有するキャリアを参照として使用した、1つの稀な対立遺伝子を有するキャリアについてのMI事象のオッズ比 (「95% CI」は、信頼区間である)
優性 ([Het + Min hom]対Maj hom) OR	0の稀な対立遺伝子を有するキャリアを参照として使用した、1つまたは2つの稀な対立遺伝子を有するキャリアについてのMI事象のオッズ比 (「95% CI」は、信頼区間である)
劣性 (Min hom対[Maj hom + Het]) OR	0の稀な対立遺伝子を有するキャリアを参照として使用した、2つの稀な対立遺伝子を有するキャリアについてのMI事象のOR (「95% CI」は、信頼区間である)
対立遺伝子 OR	稀な対立遺伝子を所有する遺伝子型を有する患者 対 稀な対立遺伝子を有さない患者におけるMI事象のオッズ比

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

【化 2】

表10	
欄見出し	定義
MI/RMI危険性の推定 (Het対Maj hom) OR	1つの稀な対立遺伝子を含む遺伝子型を有するMI事象のオッズ比 対 稀な対立遺伝子を有さない遺伝子型におけるMIのオッズ比 (偽薬処置した患者のみからのデータ)
スタチンによる危険性の減少 (ヘテロ接合性キャリア) OR	プラバスタチン処置した患者 対 偽薬処置した患者におけるMI事象 のオッズ比 (ヘテロ接合性キャリアのみからのデータ)

10

表11～21	
欄見出し	先の表および実施例における説明を参照のこと

(発明の詳細な説明)

本発明は、心臓血管障害（特に、心筋梗塞および脳卒中などの急性冠状動脈事象（再発性心筋梗塞などの再発性急性冠状動脈事象）と関連するSNP、および心臓血管障害の処置（予防的処置を含む）（特に、急性冠状動脈事象の処置）に使用される治療剤（特に、スタチン）に対する個体の応答性に関連するSNPを提供する。本発明は、これらのSNPを含む核酸分子、本明細書中に開示されるSNPの検出ための方法および試薬、検出試薬の開発のためのこれらのSNPの使用、およびこれらの試薬を使用するアッセイまたはキットをさらに提供する。本明細書中に開示されるスタチン応答関連SNPは、ヒトにおける心臓血管疾患のスタチン処置に対する応答を診断し、スクリーニングし、そして評価するために有用である。さらに、このようなSNPおよびそれらにコードされる産物は、治療薬の開発のための有用な標的である。

20

【0095】

多数のSNPが、39の個体のDNAを再配列決定することにより同定されてきた。そして、それらは、表1～2では、「Applera」SNP源と示されている。白人人種群およびアフリカ系アメリカ人種群のそれぞれにおいて見出されたそれらの対立遺伝子頻度が提供される。本明細書中に含まれるさらなるSNPは、既にショットガン配列決定およびヒトゲノムのアセンブリの間に、同定され、そして、それらは、表1～2では、「Celerera」SNP源として示されている。さらに、情報、特に、39の個体から得た対立遺伝子頻度情報が表1～2に提供され、各遺伝子／転写産物内の各SNPの正確な位置の同定は、ハプロタイプ（すなわち、同時に遺伝するSNPの群）を、容易に推測することを可能にする。本発明は、SNPハプロタイプならびに個々のSNPを含む。

30

【0096】

従って、本発明は、心臓血管障害（特に、急性冠状動脈事象）と関連する個々のSNP、および心臓血管疾患の処置のためのスタチンに対する応答性に関連するSNP、ならびに心臓血管障害および／またはスタチン応答と関連する遺伝子領域におけるSNPおよびハプロタイプの組合せ、多型／改変転写産物配列（配列番号1～60）およびSNPを含むゲノム配列（配列番号201～250）、コードされるアミノ酸配列（配列番号61～120）、および転写産物ベースのSNPコンテキスト配列（配列番号121～200）およびゲノムベースのSNPコンテキスト配列（配列番号251～410）の両方（転写産物配列、タンパク質配列および転写産物ベースのSNPコンテキスト配列は、表1および配列表に提供され；ゲノム配列およびゲノムベースのSNPコンテキスト配列は、表2および配列表に提供される）、試験サンプルにおいてこれらの多型を検出する方法、心臓血管障害（例えば、急性冠状動脈事象）を有するか、または発症する個体の危険性を決定する方法、心臓血管疾患のスタチン処置に対する応答を決定する方法、心臓血管疾患を処置するために有用な化合物についてスクリーニングする方法、これらのスクリーニング方法によって同定された化合物、処置計画を選択するために、開示されたSNPを使用する

40

50

方法、改変遺伝子／タンパク質と関連する障害を処置する方法（すなわち、治療方法）、およびヒト識別に関して本発明のSNPを使用する方法を提供する。

【0097】

心臓血管障害／疾患は、それらの基礎となる機構に關与する共通の遺伝的因子に起因し得る特定の類似の特徴を共有するので、本明細書中で同定されたSNPは、急性冠状動脈事象および／またはスタチン応答と特に關連するとして本明細書中で同定されたSNPは、冠状動脈心臓疾患（CHD）、アテローム性動脈硬化症、脳血管疾患、うっ血性心不全、先天性心臓疾患、および種々の心臓疾患と關連する病状および症状（例えば、アングナ、高血圧）のような広範なスペクトルの心臓血管疾患のための診断／予後マーカーまたは治療標的として、ならびに心臓血管疾患を処置するために用いられるスタチン以外の薬物

10

【0098】

本発明は、処置レジメンを選択または処方するための方法（例えば、心臓血管疾患を有する個体にスタチン処置を投与するか否かを決定する方法、スタチン、または特定の薬学的処方物または化合物のようなスタチンの特定の形態／タイプの投与の投薬量および頻度のような特定のスタチンを基礎にした処置レジメンを選択する方法、スタチン処置に陽性に応答する可能性がないと推定される個体に対し、代替の、非スタチンを基礎にした処置を適用するための方法など）、およびスタチン処置からの毒性またはその他の所望されない副作用を経験する可能性を決定する方法などをさらに提供する。本発明はまた、個体の遺伝子型に基き、スタチンまたはその他の治療薬が投与される個体を選択するための方法、および個体の遺伝子型に基きスタチンまたはその他の治療剤の臨床試験のための個体を選択する（例えば、スタチン処置から陽性に応答する可能性が最も高い個体を上記臨床試験に参加させるために個体を選択する）ための方法を提供する。

20

【0099】

本発明は、心臓血管障害および／またはスタチン処置に対する応答と關連する新規SNP、ならびに当該分野で既知であるが、心臓血管障害および／またはスタチン応答と關連することが既知ではなかったSNPを提供する。従って、本発明は、本明細書中に開示された新規SNPに基づいた新規組成物および新規方法を提供し、また、心臓血管障害を有するかもしくは発症する個体の可能性を評価すること、心臓血管障害の再発を経験する（例えば、再発性心筋梗塞を経験する）個体の可能性を予測すること、個体における心臓血管障害の重篤度を予後診断すること、または心臓血管障害からの個体の回復を予後診断することと關連する方法および心臓血管疾患に対するスタチン処置に應答する個体の可能性を評価することと關連する方法における、既知ではあるが、關連していなかったSNPを使用する新規の方法を提供する。表1～2において、既知のSNPは、それらが見出された公開のデータベースに基づいて同定され、一つ以上の以下のSNP型として示される：「dbSNP」=dbSNPに見出されるSNP、「HGBASE」=HGBASEに見出されるSNP、および「HGMD」=Human Gene Mutation Database（HGMD）に見出されるSNP。SNP源が「Applera」のみであって、それ以外ではない新規SNP、すなわち、いずれの公開データベースにも見出されず、ショットガン配列決定およびCelerahitゲノム配列のアセンブリの間（すなわち、「Celerahit」SNP源）にも見出されなかったSNPは、表3～4に示される。

30

40

【0100】

本発明の特定のSNP対立遺伝子は、心臓血管障害を有する（例えば、急性冠状動脈事象を経験する）可能性の増加、もしくは心臓血管疾患のスタチン処置に應答する可能性の増加、または心臓血管障害を有する可能性の減少、もしくは心臓血管疾患のスタチン処置に應答する可能性の減少いずれかと關連し得る。従って、特定のSNP（またはそれらにコードされる産物）は、個体が、冠状動脈事象を経験する可能性またはスタチン処置に應答する可能性が増加したことを示すSNP対立遺伝子を保有するか否かを決定するためにアッセイされ得るのに対して、他のSNP（またはそれらにコードされる産物）は、個体が、冠状動脈事象を経験する可能性またはスタチン処置に應答する可能性が減少したこと

50

を示すSNP対立遺伝子を保有するか否かを決定するためにアッセイされ得る。同様に、本発明の特定のSNP対立遺伝子は、心臓血管障害の再発を有する可能性、心臓血管障害から完全に回復する可能性、特定の処置または治療化合物由来の毒作用を受ける可能性などの増加または減少のいずれかと関連し得る。用語「変化した」は、本明細書中では、これらの二つの可能性（例えば、危険性／可能性の増加または減少）のいずれかを含むように使用されたとえらる。心臓血管障害（例えば、心筋梗塞）を有するかまたは発症する危険性の減少と関連するSNP対立遺伝子は、「保護」対立遺伝子と称され得、そして心臓血管障害を有するかまたは発症する危険性の増加と関連するSNP対立遺伝子は、「感受性」対立遺伝子、「危険性」対立遺伝子または「危険因子」と称され得る。

【0101】

当業者は、核酸分子が二本鎖分子であり得、一本鎖上の特定の部位に対する参照はまた、相補鎖上の対応する部位を参照するということを容易に認識する。SNP位置、SNP対立遺伝子またはヌクレオチド配列の規定において、核酸分子の一本鎖上の特定の部位におけるアデニン、チミン（ウリジン）、シトシン、グアニンに対する参照はまた、核酸分子の相補鎖上の対応する部位におけるチミン（ウリジン）、アデニン、グアニンまたはシトシン（それぞれ）を規定する。従って、参照は、特定のSNP位置、SNP対立遺伝子またはヌクレオチド配列を参照するために、どちらかの鎖上でなされ得る。プローブおよびプライマーは、どちらかの鎖にハイブリダイズするように設計され得、そして、本明細書中に開示されるSNP遺伝子型特定方法は、一般にどちらかの鎖を標的し得る。本明細書を通して、SNP位置を同定する工程において、参照は、便宜のために、一般に、タンパク質コード鎖に対してなされる。

【0102】

本発明の改変ペプチド、改変ポリペプチドまたは改変タンパク質に対する参照は、当該分野で公知のペプチド／ポリペプチド／タンパク質の対応するアミノ酸配列とは異なる少なくとも一つのアミノ酸残基を含むペプチド、ポリペプチド、タンパク質またはこれらのフラグメントを含む（当該分野で公知のタンパク質は、相互変換可能に、「野生型」タンパク質、「参照」タンパク質または「正常」タンパク質と称され得る）。このような改変ペプチド／ポリペプチド／タンパク質は、本発明により開示されるSNP位置をコードするタンパク質での非同義的ヌクレオチド置換（すなわち、ミスセンス変異）により引き起こされるコドン変化から生じ得る。本発明の改変ペプチド／ポリペプチド／タンパク質はまた、ナンセンス変異（すなわち、早すぎる終止コドンを作製するSNP、終止コドンをなくすことによるリードスルー変異を作製するSNP）から、または他にタンパク質の構造、機能／活性、もしくは発現を変える、本発明により開示される任意のSNP（例えば、プロモーターまたはエンハンサーなどの調節領域におけるSNPまたは代替的なスプライシング、または不完全なスプライシングを生じるSNP（例えば、イントロン内のSNPもしくはエキソン／イントロン境界でのSNP））に起因して生じ得る。本明細書中使用される場合、用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は相互変換可能に使用される。

【0103】

（単離された核酸分子ならびにSNP検出試薬およびキット）

表1および表2は、心臓血管障害（例えば、心筋梗塞および脳卒中などの急性冠状動脈事象）および／またはスタチン処置に対する応答性と関連する本発明の各SNPについての種々の情報を提供し、コードされる遺伝子産物（核酸配列中に、IUBコードによって示されるSNPを有する）の転写産物配列（配列番号1～60）、ゲノム配列（配列番号201～250）およびタンパク質配列（配列番号61～120）を含む。さらに、表1および表2は、SNPコンテキスト配列を含み、この配列は、一般に、各SNPの位置の上流（5'）に100ヌクレオチド＋下流（3'）に100ヌクレオチド（配列番号121～200は、表1に開示される転写産物ベースのSNPコンテキスト配列に対応し、配列番号251～410は、表2に開示されるゲノムベースのコンテキスト配列に対応する）、各SNP位置における代替的なヌクレオチド（対立遺伝子）、および例えば、SNP

型（コード部位、ミスセンス部位、スプライシング部位、UTRなど）、SNPが見出されたヒト集団、見出された対立遺伝子頻度、コードされるタンパク質についての情報などに関連する改変体についてのさらなる情報を含む。

【0104】

（単離された核酸分子）

本発明は、表1および／または表2に開示された一つ以上のSNPを含む単離された核酸分子を提供する。好ましい単離された核酸分子は、表3および／または表4に同定された一つ以上のSNPを含む。表1～4の少なくとも一つに開示された一つ以上のSNPを含む単離された核酸分子は、本文を通して相互変換可能に、「SNP含有核酸分子」と言われ得る。単離された核酸分子は、必要に応じて全長改変タンパク質またはそれらのフラグメントをコードし得る。本発明の単離された核酸分子はまた、プローブおよびプライマー（「SNP検出試薬」と題された以下の節により詳細に記載される）を含み、これらは、開示されたSNP、および単離された全長遺伝子、転写産物、cDNA分子、およびこれらのフラグメントをアッセイするために使用され得、これらは、例えば、コードされたタンパク質を発現する目的で使用され得る。

10

【0105】

本明細書中で使用される場合、「単離された核酸分子」は、一般に、本発明のSNPを含む核酸分子、またはこのような分子（例えば、相補的配列を有する核酸）にハイブリダイズする核酸分子を含み、そして、核酸分子の天然供給源に存在するほとんどの他の核酸から分離される。さらに、「単離された」核酸分子（例えば、本発明のSNPを含むcDNA分子）は、他の細胞物質、または組換え技術によって産生される場合、培養培地、または化学合成される場合、化学的前駆物質もしくは他の化学物質を、実質的に含み得ない。核酸分子は、他のコード配列または調節配列に融合され得、それでもなお、「単離された」と考えられ得る。非ヒトトランスジェニック動物に存在する核酸分子は、動物には、天然には存在しないが、やはり「単離された」と考えられる。例えば、ベクター中に含まれる組換えDNA分子は、「単離された」と考えられる。「単離された」DNA分子のさらなる例としては、異種宿主細胞内で維持される組換えDNA分子、および溶液中の（部分的に、または実質的に）精製されたDNA分子が挙げられる。単離されたRNA分子としては、本発明の単離されたSNP含有DNA分子のインビボRNA転写産物またはインビトロRNA転写産物が挙げられる。本発明に従う単離された核酸分子としては、さらに、合成により生成されたこのような分子が挙げられる。

20

30

【0106】

一般に、単離されたSNP含有核酸分子は、本発明によって開示される一以上のSNP位置を含み、それらのSNP位置の両側の隣接ヌクレオチド配列を有する。隣接配列は、上記SNP部位と天然で結合しているヌクレオチド残基および／または非相同ヌクレオチド配列を含み得る。好ましくは、上記隣接配列は、特に上記SNP含有核酸分子が、タンパク質またはタンパク質フラグメントを産生するために使用される場合、SNP位置の両側の約500ヌクレオチド、約300ヌクレオチド、約100ヌクレオチド、約60ヌクレオチド、約50ヌクレオチド、約30ヌクレオチド、約25ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、約15ヌクレオチド、約10ヌクレオチド、約8ヌクレオチドまたは約4ヌクレオチド（もしくはこれらの間の任意の他の長さ）、あるいは全長遺伝子または全タンパク質コード配列（またはエクソンのようなその任意の一部分）までである。

40

【0107】

全長遺伝子および全タンパク質コード配列について、SNP隣接配列は、例えば、SNPの両側の約5KB、約4KB、約3KB、約2KB、約1KBまでである。さらに、この場合には、単離された核酸分子は、エクソンの配列を含む（タンパク質をコードするエクソン配列および／または非コードエクソン配列を含む）が、イントロンの配列も含み得る。従って、任意のタンパク質コード配列は、隣接しているか、またはイントロンによって分離され得る。重要な点は、核酸が、遠く離れかつ重要ではない隣接配列から単離され、および適切な長さであり、その結果、特定の処置または組換えタンパク質の発現、SN

50

P位置をアッセイするためのプローブおよびプライマーの調製、およびSNP含有核酸配列特異的な他の用途のような本明細書中で所望される用途に供され得る。

【0108】

単離されたSNP含有核酸分子は、例えば、ゲノムDNAから単離された遺伝子（例えば、クローニングまたはPCR増幅による）、cDNA分子、またはmRNA転写分子のような全長遺伝子または転写物を含み得る。多型の転写配列は、表1および配列リスト（配列番号1～60）に提供され、そして多型ゲノム配列は、表2および配列リスト（配列番号201～250）に提供される。さらに、本明細書中に開示される一以上のSNPを含むこのような全長遺伝子および転写物もまた、本発明に包含され、そしてこのようなフラグメントは、使用され、例えば、特定の機能ドメインまたは抗原エピトープのようなタンパク質の任意の一部分を発現し得る。

10

【0109】

従って、本発明はまた、表1～2に提供される核酸配列（転写配列は、配列番号1～60のような表1に提供され、ゲノム配列は、配列番号201～250のような表2に提供され、転写物ベースのSNP関連配列は、配列番号121～200のような表1に提供され、そしてゲノムベースのSNP関連配列は、配列番号251～410として表2に提供される）およびその相補体のフラグメントも含む。フラグメントは代表的に、少なくとも約8以上のヌクレオチド、より好ましくは少なくとも約12以上のヌクレオチド、そしてさらに好ましくは、少なくとも約16以上のヌクレオチドの隣接したヌクレオチド配列を含む。さらに、フラグメントは、少なくとも約18ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、約22ヌクレオチド、約25ヌクレオチド、約30ヌクレオチド、約40ヌクレオチド、約50ヌクレオチド、約60ヌクレオチド、約80ヌクレオチド、約100ヌクレオチド、約150ヌクレオチド、約200ヌクレオチド、約250ヌクレオチド、または約500ヌクレオチドの長さを含み得る。フラグメントの長さは、意図される用途に基づく。例えば、このフラグメントは改変体ペプチドのエピトープ保有領域または、正常／野生型のタンパク質と異なる改変体ペプチドの領域をコードし得るか、またはポリヌクレオチドプローブまたはポリヌクレオチドプライマーとして有用であり得る。このようなフラグメントは、ポリヌクレオチドプローブの合成ために表1および／または表2に提供さえるヌクレオチド配列を使用して単離され得る。次いで、標識されたプローブが、使用され、上記コード領域に一致する核酸を単離するために、例えば、cDNAライブラリー、ゲノムDNAライブラリー、またはmRNAをスクリーニングし得る。さらに、プライマーが、一以上のSNP部位をアッセイする目的で、または遺伝子の特定領域をクローニングするために、増幅反応において使用され得る。

20

30

【0110】

本発明の単離された核酸分子はさらに、核酸サンプル中の目的のポリヌクレオチドのコピー数を増加するために使用される種々の核酸増幅方法のうちの一つの産物である、SNP含有ポリヌクレオチドをさらに含む。このような増幅方法は、当該分野において周知であり、そしてこれらとしては、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（米国特許第4,683,195号および同第4,683,202号、PCR Technology, Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich編, Freeman Press, NY, NY, 1992）、リガーゼ連鎖反応（LCR）（WuおよびWallace, Genomics 4:560, 1989; Landegrenら, Science 241:1077, 1988）、鎖置換増幅（SDA）（米国特許第5,270,184号;および同第5,422,252号）、転写媒介性増幅（TMA）（米国特許出願第5,399,491号）、連鎖直線増幅（linked linear amplification）（LLA）（米国特許第6,027,923号）など、ならびに等温増幅方法[例えば、核酸配列ベースの増幅（NASBA）ならびに自己維持配列複製（self-sustained sequence replication）のような（Guatelliら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874, 1990）]が挙げられる

40

50

がこれらに限定されない。このような方法論に基づいて、当業者は、本明細書中に開示される S N P の 5 ' 側および 3 ' 側の領域任意の適切にプライマーを容易に設計し得る。このようなプライマーは、その配列中に目的の S N P を含む限り任意の長さの D N A を増幅するために使用され得る。

【0111】

本明細書中で使用される場合、本発明の「増幅ポリヌクレオチド」は、S N P 含有核酸分子であり、その量は、試験サンプル中のその開始量と比較した場合、インビトロで実施された任意の核酸増幅方法によって少なくとも 2 倍に増加している。他の好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、試験サンプル中のその開始量と比較した場合、少なくとも 10 倍、50 倍、100 倍、1000 倍、またはさらに 10,000 倍の増加の結果である。代表的な P C R 増幅において、目的のポリヌクレオチドは、増幅されないゲノム D N A を少なくとも 50,000 倍の量上回ってしばしば増幅されるが、アッセイのために必要とされる増幅の正確な量は、その後使用される検出方法の感度に依存する。

10

【0112】

一般に、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約 16 ヌクレオチドの長さである。より代表的には、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約 20 ヌクレオチドの長さである。本発明の好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約 30 ヌクレオチドの長さである。本発明のより好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約 32 ヌクレオチド、約 40 ヌクレオチド、約 45 ヌクレオチド、約 50 ヌクレオチド、または約 60 ヌクレオチドの長さである。本発明のさらに別の好ましい実施形態において、増幅ポリヌクレオチドは、少なくとも約 100 ヌクレオチド、約 200 ヌクレオチド、約 300 ヌクレオチド、約 400 ヌクレオチドまたは約 500 ヌクレオチドの長さである。本発明の増幅ポリヌクレオチドの全長は、目的の S N P が存在するエクソン、イントロン、または遺伝子全体程度の長さであり得るが、増幅産物は、代表的には約 1,000 ヌクレオチドまでの長さである（しかし、特定の増幅方法は、1000 ヌクレオチドの長さよりも長い増幅産物を生じ得る）。より好ましくは、増幅ポリヌクレオチドは、約 600 ~ 700 ヌクレオチド以下の長さである。増幅ポリヌクレオチドの長さに関わらず、目的の S N P は、その配列に沿って至る所に位置し得ることが理解される。

20

【0113】

本発明の具体的な実施形態において、増幅産物は、少なくとも約 201 ヌクレオチドの長さであり、表 1 ~ 2 に示される転写ベースの関連配列またはゲノムベースの関連配列の一つを含む。このような産物は、その 5 ' 末端もしくは 3 ' 末端またはその両方に付加的な配列を有し得る。別の実施形態において、増幅産物は、約 101 ヌクレオチドの長さであり、そして本明細書中に開示される S N P を含む。好ましくは、その S N P は、増幅産物の中央に位置する（例えば、201 ヌクレオチドの長さである増幅産物において 101 位、または 101 ヌクレオチドの長さである増幅産物において 51 位）か、または増幅産物の中央から 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチド、3 ヌクレオチド、4 ヌクレオチド、5 ヌクレオチド、6 ヌクレオチド、7 ヌクレオチド、8 ヌクレオチド、9 ヌクレオチド、10 ヌクレオチド、12 ヌクレオチド、15 ヌクレオチド、もしくは 20 ヌクレオチド以内に位置する（しかし、上に示したように、目的の S N P は、増幅産物の長さに沿って至る所に位置し得る）。

30

40

【0114】

本発明は、本明細書中に開示される一以上の S N P、その相補体およびその S N P 含有フラグメントを含む、一以上のポリヌクレオチド配列を含むか、このポリヌクレオチドからなるか、または本質的にこのポリヌクレオチドから構成される単離された核酸分子を提供する。

【0115】

従って、本発明は、表 1 および／もしくは表 2 に示されるヌクレオチド配列のうちのいずれかから核酸分子（転写物配列は、配列番号 1 ~ 60 として表 1 に提供され、ゲノム配列は、配列番号 201 ~ 250 として表 2 に提供され、転写物ベースの S N P 関連配列は

50

、配列番号 1 2 1 ~ 2 0 0 として表 1 に提供され、そしてゲノムベースの S N P 関連配列は、配列番号 2 5 1 ~ 4 1 0 として表 2 に提供される) または表 1 に提供される改変タンパク質のうちのいずれか (配列番号 6 1 ~ 1 2 0) をコードする任意の核酸分子を提供する。核酸分子は、ヌクレオチド配列が、この核酸分子の全長ヌクレオチド配列である場合、そのヌクレオチド配列からなる。

【0 1 1 6】

本発明はさらに、表 1 および / もしくは表 2 に示されるヌクレオチド配列のいずれかから本質的になる核酸分子 (転写配列は、配列番号 1 ~ 6 0 として表 1 に提供され、ゲノム配列は、配列番号 2 0 1 ~ 2 5 0 として表 2 に提供され、転写物ベースの S N P 関連配列は、配列番号 1 2 1 ~ 2 0 0 として表 1 に提供され、そしてゲノムベースの S N P 関連配列は、配列番号 2 5 1 ~ 4 1 0 として表 2 に提供される) または表 1 に提供される改変タンパク質 (配列番号 6 1 ~ 1 2 0) のいずれかをコードする任意の核酸分子を提供する。核酸分子は、そのヌクレオチド配列が、最終の核酸分子において少数の付加的なヌクレオチド残基しか伴わずに存在する場合、本質的にそのようなヌクレオチド配列から成る。

【0 1 1 7】

本発明はさらに、表 1 および / もしくは表 2 に示されるヌクレオチド配列のいずれかまたはその S N P 含有フラグメントを含む核酸分子 (転写物配列は、配列番号 1 ~ 6 0 として表 1 に提供され、ゲノム配列は、配列番号 2 0 1 ~ 2 5 0 として表 2 に提供され、転写物ベースの S N P 関連配列は、配列番号 1 2 1 ~ 2 0 0 として表 1 に提供され、そしてゲノムベースの S N P 関連配列は、配列番号 2 5 1 ~ 4 1 0 として表 2 に提供される) または表 1 に提供される改変タンパク質 (配列番号 6 1 ~ 1 2 0) のうちのいずれかをコードする任意の核酸分子を提供する。核酸分子は、ヌクレオチド配列が、その核酸分子の最終のヌクレオチド配列の少なくとも一部である場合、そのヌクレオチド配列を含む。このような様式において、その核酸分子は、ヌクレオチド配列のみであり得るか、または付加的なヌクレオチド残基 (例えば、天然にそれに関係する残基) かもしくは異種ヌクレオチド配列を有する。このような核酸分子は、1 個 ~ 少数の付加的なヌクレオチドを有し得るか、またはさらに多くの付加的なヌクレオチドを含み得る。種々の型のこれら核酸分子がどのようにして容易に作製され得、そして単離され得るのかの簡単な説明を、以下に提供する。そしてこのような技術は、当業者にとって周知である (Sambrook および Russell, 2000, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, NY)。

【0 1 1 8】

単離された核酸分子は、成熟タンパク質に加え付加的なアミノ末端アミノ酸もしくはカルボキシル末端アミノ酸またはその両方、あるいは成熟ペプチド内のアミノ酸をコードし得る (成熟形態が、例えば、一より多くのペプチド鎖を有する場合)。このような配列は、前駆体から成熟形態へのタンパク質のプロセッシングにおいて一定の役割を果たし得、タンパク質の輸送を容易にすること、タンパク質の半減期を伸長もしくは短縮し得、またはアッセイもしくは産生のためにタンパク質の操作を容易にし得る。一般的なインサイチュの場合と同様に、一般的であるように、付加的なアミノ酸は、細胞の酵素によって成熟タンパク質からプロセッシングされ除去され得る。

【0 1 1 9】

従って、単離された核酸分子としては、ペプチドをコードする配列のみを有する核酸分子、成熟ペプチドをコードする配列およびさらなるコード配列 (例えば、リーダー配列または分泌配列 (例えば、プレプロタンパク質配列またはプロタンパク質配列)) を有する核酸分子、付加的なコード配列を有する成熟ペプチドをコードする配列または付加的なコード配列を有さない成熟ペプチドをコードする配列に加えて付加的な非コード配列 (例えば、mRNA の転写、mRNA プロセッシング (スプライシングシグナル、およびポリアデニル化シグナルを含む) リボソーム結合、および / もしくは安定性において一定の役割を果たす、転写されるが翻訳されない配列のような、例えば、イントロンおよび非コード 5 ' 配列および非コード 3 ' 配列)、が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、

核酸分子は、例えば、精製を容易にするペプチドをコードする異種マーカ配列へ融合され得る。

【0120】

単離された核酸分子は、mRNAのようなRNAの形態、またはcDNAおよびゲノムDNAを含むDNA形態であり得、例えば、分子クローニングによって得られ得るかまたは化学合成技術による産生またはその組合せにより産生され得る（SambrookおよびRussell, 2000, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, NY）。さらに、単離された核酸分子（特にプローブおよびプライマーのようなSNP検出試薬）はまた、部分的または全体的にペプチド核酸（PNA）のような一以上の型の核酸アナログ形態（米国特許第5, 539, 082号；同第5, 527, 675号；同第5, 623, 049号；同第5, 714, 331号）であり得る。核酸、特にDNAは、二本鎖であってもまたは一本鎖であってもよい。一本鎖核酸は、コード鎖（センス鎖）または相補的非コード鎖（アンチセンス鎖）であり得る。DNAセグメント、RNAセグメント、またはPNAセグメントは、例えば、ヒトゲノムのフラグメント（DNAまたはRNAの場合）、または単一のヌクレオチド、短いオリゴヌクレオチドリinkerから、あるいは一連のオリゴヌクレオチドから構築され、合成核酸分子を提供し得る。核酸分子は、参考として本明細書中に提供される配列を使用して容易に合成され得、オリゴヌクレオチドおよびPNAオリゴマーの合成技術は、当該分野で周知である（例えば、Corey、「Peptide nucleic acids: expanding the scope of nucleic acid recognition」、Trends Biotechnol. 1997年6月；15（6）：224-9、およびHyrupら、「Peptide nucleic acids (PNA): synthesis, properties and potential applications」、Bioorg Med Chem. 1996年1月；4（1）：5-23を参照のこと）。さらに、大規模な自動化オリゴヌクレオチド／PNA合成（アレイまたはビーズ表面または他の固体支持体上での合成を含む）が、市販の核酸合成機（例えば、Applied Biosystems (Foster City, CA) 3900 High-Throughput DNA SynthesizerまたはExpedite 8909 Nucleic Acid Synthesis System）、および本明細書中に提供される配列情報を

10

20

30

【0121】

本発明は、当該分野で公知の改変されたヌクレオチド、合成ヌクレオチド、もしくは天然に生じないヌクレオチド、または改変された構造エレメント、合成の構造エレメント、もしくは天然に生じない構造エレメント、または他の代替的な／改変された核酸化学を含む、核酸アナログを含む。このような核酸アナログは、例えば、表1および／または表2において同定される一以上のSNPを検出するための検出試薬（例えば、プライマー／プローブ）として有用である。さらに、これらアナログを含むキット／系（例えば、ビーズ、アレイなど）もまた、本発明に含まれる。例えば、本発明の多型配列に基づくPNAオリゴマーは、特に企図される。PNAオリゴマーは、DNAのアナログであり、そのリン酸骨格は、ペプチド様骨格で置換されている（Lagriffoulら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4:1081-1082 (1994)、Petersenら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 6:793-796 (1996)、Kumarら、Organic Letters 3（9）：1269-1272 (2001)、WO96/04000）。PNAは、従来のオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドアナログよりも、高い親和性および特異性で、相補的なRNAまたはDNAとハイブリダイズする。このPNAの特性は、従来のオリゴヌクレオチドおよびペプチドを用いては達成し得ない新規な分子生物学適用および生化学の適用を可能とする。

40

【0122】

50

核酸の結合特性および／または安定性を改善する核酸改変のさらなる例は、イノシンのような塩基アナログ、インターカレーター（米国特許第4, 835, 263号）および副溝の結合体（米国特許第5, 801, 115号）の使用を含む。従って、核酸分子、SNP含有核酸分子、SNP検出試薬（例えば、プローブおよびプライマー）、オリゴヌクレオチド／ポリヌクレオチドに対する本明細書中における言及は、PNAオリゴマーおよび他の核酸アナログを含む。当該分野で公知の核酸アナログおよび選択的核酸化学／改変核酸化学の他の例は、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, John Wiley & Sons, N. Y. (2002)に記載される。

【0123】

本発明はさらに、本明細書中に開示される改変体ポリペプチドのフラグメントをコードする核酸分子および改変体ポリペプチドの明白な改変体をコードする核酸分子を提供する。このような核酸分子は、パラログ（paralog）（異なる遺伝子座）およびオルソログ（ortholog）（異なる生物体）のように、天然に生じ得るか、または組換えDNA方法もしくは化学合成によって構築され得る。天然に生じない改変体は、核酸分子、細胞、または生物への適用されるものを含む、変異誘発技術によって作製され得る。従って、その改変体は、ヌクレオチドの置換、欠失、転位、および挿入を含み得る（表1～2において開示されるSNPに加えて）。改変体は、コード領域および非コード領域のいずれかまたは両方に生じ得る。この改変体は、保存的および／または非保存的なアミノ酸置換を生じ得る。

【0124】

さらに、天然に生じる対立遺伝子改変体（ならびにオルソログおよびパラログ）ならびに変異誘発技術によって産生される合成改変体のような、表1～2に開示される核酸分子の改変体は、当該分野において周知の方法を使用して同定および／または産生され得る。さらにこのような改変体は、表1および／または表2において開示される核酸配列（またはそのフラグメント）と少なくとも、70%～80%、80%～85%、85%～90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を共有し、かつ表1および／または表2に開示される新規SNP対立遺伝子を含む、ヌクレオチド配列を含み得る。さらに、改変体は、表1に開示されたポリペプチド配列（またはそのフラグメント）と少なくとも70%～80%、80%～85%、85%～90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を共有し、かつ表1および／または表2に開示される新規SNP対立遺伝子を含む、ヌクレオチド配列を含み得る。従って、特に企図される本発明の局面は、表1～2において示される配列と比較した場合ある程度の配列の変化を有するが、本明細書中に開示される新規SNP対立遺伝子を含む、単離された核酸分子である。言い換えれば、単離された核酸分子が、本明細書中に開示された新規SNP対立遺伝子を含む限り、この新規SNP対立遺伝子に隣接する核酸分子の他の部分は、表1～2に示される特定の転写物配列、ゲノム配列、および関連配列からある程度変化し得、表1に示される特定のポリペプチド配列からある程度変化したポリペプチドにコードし得る。

【0125】

配列相同性を共有する二つの分子の二つのアミノ酸配列または二つのヌクレオチド配列の同一性のパーセントを決定するために、これらの配列は、最適な比較を目的としてアライメントされる（例えば、ギャップが、最適なアライメントのために第一および第二のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方に導入され得、そして非相同性配列は、比較目的のために、無視され得る）。好ましい実施形態において、参照配列の長さの少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%以上は、比較の目的でアライメントされる。次いで対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置でのアミノ酸残基またはヌクレオチドが、比較される。第一の配列におけるある位置が、第二の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占められている場合、その分子は、その位置で同一である（本明細書中で使用される場合、アミノ酸または

核酸の「同一性」は、アミノ酸または核酸の「相同性」と等しい)。二つの配列の間の同一性のパーセントは、二つの配列の最適なアライメントのために導入される必要性があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮して、それらの配列により共有される同一位置の数の関数である。

【0126】

二つの配列間の配列の比較および同一性のパーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。(Computational Molecular Biology, Lesk, A. M. 編、Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W. 編、Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A. M. および Griffin, H. G. eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; および Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. および Devereux, J. 編、M Stockton Press, New York, 1991)。好ましい実施形態において、二つのアミノ酸配列間の同一性のパーセントは、Blossom 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ギャップウェイト(gap weight) 16、14、12、10、8、6または4、長さウェイト(length weight) 1、2、3、4、5または6)を使用して、NeedlemanおよびWunschのアルゴリズム(J. Mol. Biol. (48): 444-453 1970))を用いて決定され、これは、GCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラムへ組み込まれている。

【0127】

さらに別の好ましい実施形態においては、二つのヌクレオチド配列間の同一性のパーセントは、NWSgapdna、CMPマトリックスならびにギャップウェイト(40、50、60、70、または80)および長さウェイト(1、2、3、4、5、または6)を使用してGCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラム(Devereux, J. ら、Nucleic Acids Res. 12(1): 387(1984))を用いて決定される。別の実施形態において、二つのアミノ酸配列または二つのヌクレオチド配列の間の同一性のパーセントは、PAM120ウェイト残基表、ギャップ長ペナルティー12およびギャップペナルティー4を用いて、ALIGNプログラム(バージョン2.0)へ組み込まれているE. MyersおよびW. Millerのアルゴリズム(CABIOS, 4: 11-17(1989))を使用して決定される。

【0128】

本発明のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、さらに「照会配列」として使用され、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために、配列データベースに対して検索を実施し得る。このような検索は、Altschulら(J. Mol. Biol. 215: 403-10(1990))のNBLASTプログラムおよびXBlastプログラム(バージョン2.0)を使用して実施し得る。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム(スコア=100、ワード長(word length)=12)を用いて実施し、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得ることが可能である。BLASTのタンパク質検索は、XBlastプログラム(スコア=50、ワード長=3)を用いて実施し、本発明のタンパク質に相同なアミノ酸配列を得ることが可能である。比較目的のためにギャップをいれたアライメントを得るために、Gapped BLASTが、Altschulら(Nucleic Acids Res. 25(17): 3389-3402(1997))に記載されるように利用され得る。BLASTおよびgapped BLASTプログラムを利用した場合、それぞれのプログラム(例えば、XBlastおよびNBLAST)のデフォルトパラメーターが、使用され得る。BLA

STに加えて、当該分野で使用される他の検索プログラムおよび配列比較プログラムの例としては、FASTA (Pearson, Methods Mol. Biol. 25, 365-389 (1994)) およびKERR (Dufresneら、Nat Biotechnol 2002 Dec; 20(12): 1269-71) が挙げられるが、これらに限定されない。生命情報科学技術に関するさらなる情報については、Current Protocols in Bioinformatics, John Wiley & Sons, Inc., N. Y. を参照のこと。

【0129】

本発明はさらに、表1および／または表2に開示される核酸分子の非コードフラグメントを提供する。好ましい非コードフラグメントとしては、プロモーター配列、エンハンサー配列、イントロン配列、5'非翻訳領域(UTR)、3'非翻訳領域、遺伝子調節配列および遺伝子終止配列が挙げられるが、これらに限定されない。このようなフラグメントは、例えば、異種遺伝子の発現を制御することおよび遺伝子調節剤を同定するためにスクリーニングを開発することにおいて有用である。

【0130】

(SNP検出試薬)

本発明の特定の局面において、表1および／または表2に開示されたSNPおよびその関連転写物配列(配列番号1~60として表1に提供される)、ゲノム配列(配列番号201~250として表2に提供される)および関連配列(転写物ベースの関連配列が、配列番号121~200として表1に提供され、ゲノムベースの関連配列が、配列番号251~410として表2に提供される)は、SNP検出試薬の設計のために使用され得る。本明細書中で使用される場合、「SNP検出試薬」は、本明細書中に開示される特定の標的SNP位置を特異的に検出し、好ましくは、標的SNP位置の特定のヌクレオチド(対立遺伝子)に対して特異的である(すなわち、検出試薬は、好ましくは、標的SNP位置にある異なる選択的ヌクレオチドを区別し得、これによって標的SNP位置に存在するヌクレオチドの正体を決定することを可能とする)。代表的に、このような検出試薬は、標的SNP含有核酸分子に対して配列特異的様式の相補的な塩基対合によってハイブリダイズし、試験サンプル中において当該分野で公知の形態のような他の核酸配列から標的変体の配列を区別する。検出試薬の例は、表1および／または表2に提供される一以上のSNPを含有する標的核酸にハイブリダイズするプローブである。好ましい実施形態において、このようなプローブは、同一の標的SNP位置において異なるヌクレオチドを有する他の核酸から標的SNP位置で特定のヌクレオチド(対立遺伝子)を有する核酸を区別し得る。さらに、検出試薬は、SNP位置に対して5'側および／または3'側にある特定の領域にハイブリダイズし得、特に表1および／または表2に提供される関連配列(転写物ベースの関連配列が、配列番号121~200として表1に提供され；ゲノムベースの関連配列が、配列番号251~410として表2に提供される)に対応している領域にハイブリダイズし得る。検出試薬の別の例は、標的ポリヌクレオチドの相補鎖に沿うヌクレオチドの伸長の開始点として作用するプライマーである。本明細書中に提供されるSNP配列の情報はまた、本発明の任意のSNPを(例えば、PCRを使用に)増幅するためのプライマー(例えば、対立遺伝子特異的プライマー)を設計するためにも有用である。

【0131】

本発明の一つの好ましい実施形態において、SNP検出試薬は、単離もしくは合成されたDNA、あるいはRNAのポリヌクレオチドプローブはプライマー、またはPNAオリゴマーまたはDNA、RNAおよび／もしくはPNAの組合せであり、表1および／または表2に同定されたSNPを含有する標的核酸分子のセグメントに対してハイブリダイズする。ポリヌクレオチドの形態の検出試薬は必要に応じて、改変塩基アナログ、インターカレート剤、または副溝に結合体を含み得る。プローブのような複数の検出試薬は、SNP検出キットを形成するために、例えば、固体支持体(例えば、アレイもしくはビーズ)に付着させられるか、または溶液中にて供給され得る(例えば、PCR、RT-PCR、TaqManアッセイ、もしくはプライマー伸長反応のような酵素反応のためのプローブ

／プライマーセット)。

【0132】

プローブまたはプライマーは代表的には、精製されたオリゴヌクレオチドまたはPNAオリゴマーである。このようなオリゴヌクレオチドは、代表的に、ストリンジェントな条件下で、標的核酸分子の少なくとも約8個、約10個、約12個、約16個、約18個、約20個、約22個、約25個、約30個、約40個、約50個、約55個、約60個、約65個、約70個、約80個、約90個、約100個、約120個（またはこれらの間のいずれか他の個数）連続するヌクレオチドに対してハイブリダイズする、相補的なヌクレオチド配列の領域を含む。特定のアッセイに依存して、その連続するヌクレオチドは、標的SNP位置を含み得るかあるいは所望されるアッセイを実施するためにSNP位置に十分に近い、5'側および／または3'側の特定の領域含み得るかいずれかである。

10

【0133】

他の好ましいプライマー配列およびプローブ配列は、配列表および表1～2に開示される転写物配列（配列番号1～60）、ゲノム配列（配列番号201～250）およびSNP関連配列（転写物ベースの関連配列か、配列番号121～200として表1に提供され、ゲノムベースの関連配列か、配列番号251～410として表2に提供される）を使用して容易に決定される。このようなプライマーおよびプローブが、本発明のSNPの遺伝子型特定のための試薬として直接的に有用であり、任意のキット／システム形態へ組み込まれ得ることは、当業者に明らかである。

【0134】

20

標的SNP含有配列に特異的なプローブまたはプライマーを作製するために、そのヌクレオチド配列の5'末端または3'末端において開始する、目的のSNP周辺の遺伝子配列／転写物配列および／または関連配列が代表的には、コンピュータアルゴリズムを使用して調べられる。次いで代表的なアルゴリズムは、その遺伝子配列／SNP関連配列に特有であり、このオリゴマーは、ハイブリダイゼーションのために適切な範囲内のGC含量を有し、ハイブリダイゼーションを妨げ得る推定二次構造を有さず、かつ／または所望される他の特性を保有するか、あるいは、所望されない他の特質を欠く、規定された長さのオリゴマーを同定する。

【0135】

本発明のプライマーまたはプローブは、代表的には、少なくとも約8ヌクレオチド長である。本発明の一実施形態において、プライマーまたはプローブは、少なくとも約10ヌクレオチド長である。好ましい実施形態において、プライマーまたはプローブは、少なくとも約12ヌクレオチド長である。より好ましい実施形態において、プライマーまたはプローブは、少なくとも約16ヌクレオチド長、17ヌクレオチド長、18ヌクレオチド長、19ヌクレオチド長、20ヌクレオチド長、21ヌクレオチド長、22ヌクレオチド長、23ヌクレオチド長、24ヌクレオチド長、または25ヌクレオチド長である。プローブの最大の長さは、使用されるアッセイの型に依存して、標的配列が検出される限りであり得るが、その最大長は、代表的には、約50ヌクレオチド長未満、60ヌクレオチド長未満、65ヌクレオチド長未満、または70ヌクレオチド長未満である。プライマーの場合には、その最大長は、代表的には、約30ヌクレオチド長未満である。本発明の具体的な好ましい実施形態において、プライマーまたはプローブは、約18ヌクレオチド長～約28ヌクレオチド長の範囲内にある。しかし、他の実施形態（例えば、核酸アレイ、およびプローブが基材に付着する他の実施形態）において、上記プローブは、より長い（例えば、約30～70ヌクレオチド長、75ヌクレオチド長、80ヌクレオチド長、90ヌクレオチド長、100ヌクレオチド長以上）ものであり得る（以下の「SNP検出キットおよびシステム」と題する節を参照のこと）。

30

40

【0136】

SNPを分析するために、選択的SNP対立遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドを使用することが、適切であり得る。標的配列における単一ヌクレオチド変化を検出するようなオリゴヌクレオチドは、「対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド」、「対立遺伝子

50

特異的プローブ」または「対立遺伝子特異的プライマー」のような用語によって呼ばれ得る。多型を分析するための対立遺伝子特異的プローブの設計および使用は、例えば、Mutation Detection A Practical Approach, Cottonら編, Oxford University Press, 1998; Saikiら, Nature 324, 163~166 (1986); Dattagupta, EP 235, 726; および Saiki, WO 89/11548 に記載される。

【0137】

各々の対立遺伝子特異的プライマーまたは対立遺伝子特異的プローブの設計は、変数（例えば、標的核酸分子中のSNP位置に隣接するヌクレオチド配列の正確な組成、ならびにそのプライマーまたはプローブの長さ）に依存するが、プライマーおよびプローブの使用における別の要因は、そのプローブまたはプライマーと、標的配列との間のハイブリダイゼーションが実施される条件のストリンジェンシーである。より高いストリンジェンシー条件は、より低いイオン強度の緩衝液および／またはより高い反応温度を利用し、そして安定な二重鎖を形成するためには、プローブ／プライマーと標的配列との間のより完全な一致を必要とする傾向がある。しかし、そのストリンジェンシーが高すぎる場合、ハイブリダイゼーションは、全く生じないかもしれない。対照的に、より低いストリンジェンシー条件は、より高いイオン強度の緩衝液および／またはより低い反応温度を利用し、そしてプローブ／プライマーと標的配列との間のよりミスマッチした塩基による安定な二重鎖の形成を可能にする。例としてであって限定としてではないが、対立遺伝子特異的プローブを使用する高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件についての例示的な条件は、以下の通りである：5×標準的生理食塩水リン酸EDTA（SSPE）、0.5% NaDodSO₄（SDS）を含む溶液を用いる55℃でのプレハイブリダイゼーション；同じ溶液中にある標的核酸分子とともに同じ温度でプローブをインキュベートすること、その後、2×SSPEおよび0.1% SDSを含む溶液を用いて55℃または室温で洗浄すること。

【0138】

中程度のストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件が、例えば、約50mM KClを含む溶液を用いて、約46℃にて、対立遺伝子特異的プライマー伸長反応のために使用され得る。あるいは、上記反応は、高温（例えば、60℃）にて実行され得る。別の実施形態において、オリゴヌクレオチド連結アッセイ（OLA）反応（この反応において、2つのプローブが、それらが標的配列と完全に相補的な場合に連結される）のために適切な中程度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、約100mM KClの溶液を、温度46℃にて利用し得る。

【0139】

ハイブリダイゼーションベースのアッセイにおいて、ある個体由来の標的DNAのセグメントにハイブリダイズするが、別の個体由来の対応するセグメントには、その2つの個体由来の個々のDNAセグメントにおける異なる多型形態（例えば、選択的SNP対立遺伝子／ヌクレオチド）の存在に起因してハイブリダイズしない、対立遺伝子特異的プローブが、設計され得る。ハイブリダイゼーション条件は、対立遺伝子間のハイブリダイゼーション強度における検出可能な有意な差異が存在し、好ましくは、本質的には二元の応答が存在し、それによって、プローブが対立遺伝子のうち的一方のみにハイブリダイズするかまたは一方の対立遺伝子に対して有意により強くハイブリダイズするに十分に、ストリンジェントであるべきである。プローブは、SNP部位を含む標的配列にハイブリダイズしてそのSNP部位がそのプローブの配列に沿ったどこかに整列するように設計され得るが、そのプローブは、好ましくは、標的配列のセグメントにハイブリダイズして、そのSNP部位が、そのプローブの中心位置（例えば、そのプローブのいずれかの末端から少なくとも3ヌクレオチド離れているそのプローブ内の位置）と整列するように設計される。このプローブ設計は、一般的には、異なる対立遺伝子形態間でのハイブリダイゼーションにおける良好な識別を達成する。

【0140】

別の実施形態において、プローブまたはプライマーは、標的DNAのセグメントにハイブリダイズして、そのSNPがそのプローブまたはプライマーの最も5'側の末端または最も3'側の末端のいずれかと整列するように、設計され得る。オリゴヌクレオチド連結アッセイ（米国特許第4,988,617号）における使用のために特に適切な具体的な好ましい実施形態において、上記プローブの最も3'側のヌクレオチドは、その標的配列中のSNP位置と整列する。

【0141】

オリゴヌクレオチドプローブおよびオリゴヌクレオチドプライマーは、当該分野で周知の方法によって調製され得る。化学合成方法としては、Narangら、1979、Methods in Enzymology 68:90により記載されるホスホトリエステル法；Brownら、1979、Methods in Enzymology 68:109により記載されるホスホジエステル法；Beaucageら、1981、Tetrahedron Letters 22:1859により記載されるジエチルホスホロアミデート法；および米国特許第4,458,066号に記載される固体支持体法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0142】

対立遺伝子特異的プローブは、しばしば、対の状態（または、より一般的ではないが、3個または4個の組の状態（例えば、SNP位置がそれぞれ3個または4個の対立遺伝子を有することが公知である場合、あるいは、標的SNP対立遺伝子の核酸分子の両方の鎖をアッセイするために））使用され、そのような対は、そのSNP位置で対立遺伝子改変体を示す1ヌクレオチドミスマッチ以外は同一であり得る。一般的に、1つの対のうちの一方のメンバーは、より一般的なSNP対立遺伝子（すなわち、標的集団中においてより頻繁である対立遺伝子）を有する標的配列参照形態と完全に一致し、その対のうちのもう一方のメンバーは、より一般的ではないSNP対立遺伝子（すなわち、その標的集団において稀な対立遺伝子）を有する標的配列形態と完全に一致する。アレイの場合には、複数のプローブ対が、複数の異なる多型を同時に分析するために同じ支持体上に固定され得る。

【0143】

ある型のPCRベースのアッセイにおいて、対立遺伝子特異的プライマーは、SNP位置と重複し、そのプライマーが完全相補性を示す対立遺伝子形態の増幅のみをプライミングする、標的核酸分子上の領域にハイブリダイズする（Gibbs, 1989, Nucleic Acid Res. 17:2427~2448）。代表的には、それらのプライマーの最も3'側のヌクレオチドは、その標的核酸分子のSNP位置と整列し、かつそのSNP位置と相補的である。このプライマーは、遠位部位にてハイブリダイズする第二のプライマーと整列の結合に使用される。増幅は、これらの2つのプライマーから進行し、どの対立遺伝子形態が試験サンプル中に存在するかを示す検出可能な産物を生じる。コントロールが、通常、第二のプライマー対を用いて実施される。この第二のプライマー対のうちの一方は、その多型部位で一塩基ミスマッチを示し、この第二のプライマー対のうちのもう一方は、遠位部位に対して完全相補性を示す。この一塩基ミスマッチは、増幅を防止するかまたは増幅効率を実質的に減少させ、その結果、検出可能な産物が形成されないか、または検出可能な産物がより低量もしくはより低速度で形成される。上記の方法は、一般的には、そのミスマッチがそのオリゴヌクレオチドの最も3'側の位置にある（すなわち、そのオリゴヌクレオチドの最も3'側の位置が、標的SNP位置と整列する）場合に、最も効率的に作用する。なぜなら、この位置は、上記プライマーからの伸長に対して最も不安定であるからである（例えば、WO93/22456参照）。このPCRベースアッセイは、下記のTaqManアッセイの一部として利用され得る。

【0144】

本発明の具体的実施形態において、本発明のプライマーは、標的SNPを含む核酸分子のセグメントに対して実質的に相補的な配列を含み、但し、そのプライマーは、そのプライマーの最も3'側の末端にある3つのヌクレオチド位置のうちの1つにおいてミスマッ

チヌクレオチドを有し、その結果、そのミスマッチヌクレオチドは、そのSNP部位において特定の対立遺伝子と塩基対形成しない。好ましい実施形態において、上記プライマー中のミスマッチヌクレオチドは、そのプライマーの最も3'側の位置にある最後のヌクレオチドから2番目にある。より好ましい実施形態において、上記プライマー中のミスマッチヌクレオチドは、そのプライマーの最も3'側の位置にある最後のヌクレオチドである。

【0145】

本発明の別の実施形態において、本発明のSNP検出試薬は、検出可能なシグナルを発する蛍光発生レポーター色素で標識される。好ましいレポーター色素は、蛍光色素であるが、検出試薬（例えば、オリゴヌクレオチドまたはプライマー）に結合され得る任意のレポーター色素が、本発明における使用のために適切である。そのような色素としては、アクリジン、AMCA、BODIPY、カスケードブルー、Cy2、Cy3、Cy5、Cy7、ダブシル、エダンス、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、6-Fam、Tet、Joe、Hex、オレゴングリーン、ローダミン、Rhodol Green、Tamra、Rox、およびテキサスレッドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0146】

本発明のなお別の実施形態において、その検出試薬は、特に、その試薬が自己クエンチングプローブ（例えば、TaqMan）（米国特許第5,210,015号および同第5,538,848号）または分子ビーコンプローブ（米国特許第5,118,801号および同第5,312,728号）または他のステムレスプローブもしくは直鎖状ビーコンプローブ（Livakら、1995、PCR Method Appl. 4:357~362; Tyagiら、1996、Nature Biotechnology 14:303~308; Nazarenkoら、1997、Nucl. Acids Res. 25:2516~2521; 米国特許第5,866,336号および同第6,117,635号）として使用される場合に、クエンチャー色素（例えば、Tamra）でさらに標識され得る。

20

【0147】

本発明の検出試薬はまた、他の標識（ストレプトアビジン結合のためのビオチン、抗体結合のためのハプテン、および別の相補的オリゴヌクレオチド（例えば、ジップコードの対）に結合するためのオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない）を含み得る。

30

【0148】

本発明はまた、本明細書中で同定されたSNPヌクレオチドを含まない（またはそのSNPヌクレオチドと相補的である）が、本明細書中に開示される1つ以上のSNPをアッセイするために使用される、試薬も企図する。例えば、本明細書中に提供される標的SNP位置に隣接はするが直接的にはハイブリダイズしないプライマーが、それらのプライマーが、その標的SNP位置と近接する（すなわち、その標的SNP部位から1ヌクレオチド以上以内にある）領域にハイブリダイズプライマー伸長反応において、有用である。そのプライマー伸長反応の間に、プライマーは、代表的には、特定のヌクレオチド（対立遺伝子）が標的SNP部位に存在する場合にはその標的SNP部位を過ぎては伸長できず、そのプライマー伸長産物は、SNP対立遺伝子がどの標的SNP部位に存在するかを決定するために容易に検出され得る。例えば、特定のddNTPが、一旦ddNTPが上記伸長産物（その最も3'側の末端にddNTPを含み、そのddNTPが本明細書中に開示されるSNPのヌクレオチドである、プライマー伸長産物は、本発明により包含される組成物である）に組み込まれるとプライマー伸長を終結させるために、上記プライマー伸長反応において使用される。従って、SNP部位に近接する領域中の核酸分子に結合し、そしてそのSNP部位をアッセイするために使用される試薬は、結合した配列はそのSNP部位自体を必ずしも含まないけれども、これもまた本発明によって企図される。

40

【0149】

（SNP検出キットおよびSNP検出システム）

50

当業者は、本明細書中に開示される S N P および関連する配列情報に基づいて、検出試薬が、本発明の任意の S N P を個別にかまたは組み合わせてアッセイするために開発および使用され得、そのような検出試薬は、当該分野で周知である確立されたキット形態またはシステム形態のうちの 1 つに容易に組み込まれ得ることを、認識する。用語「キット」および「システム」とは、本明細書中で S N P 検出試薬の文脈で使用される場合、複数の S N P 検出試薬の組み合わせ、または 1 つ以上の他の型のエレメントまたは構成要素（例えば、他の型の生化学試薬、容器、パッケージ（例えば、市販用に意図されるパッケージング）、S N P 検出試薬が結合している基材、電子ワードウェア構成要素など）と組み合わせた 1 種以上の S N P 検出試薬のようなものを指す。従って、本発明は、S N P 検出キットおよび S N P 検出システム（パッケージされたプローブとプライマーとの組（例えば、T a q M a n プローブ／プライマーの組）、核酸分子のアレイ／マイクロアレイ、および本発明の 1 種以上の S N P を検出するための 1 種以上のプローブ、プライマー、または他の検出試薬を含むビーズが挙げられるが、これらに限定されない）をさらに提供する。上記キット／システムは、種々の電子ハードウェア構成要素を必要に応じて含み得る。例えば、種々の製造業者により提供されるアレイ（「DNA チップ」）および微小流体システム（「ラブ・オン・ア・チップ（l a b - o n - a - c h i p）」システム）は、代表的には、ハードウェア構成要素を含む。上記キット／システム（例えば、プローブ／プライマーの組）は、電子ハードウェア構成要素を含まないかもしれないが、例えば、1 つ以上の容器中にパッケージングされた 1 種以上の S N P 検出試薬を（必要に応じて、他の生化学試薬とともに）含み得る。

【0150】

いくつかの実施形態において、S N P 検出キットは、代表的には、1 種以上の検出試薬と、アッセイまたは反応（例えば、S N P 含有核酸分子の増幅および／または検出）を実行するための必要な他の構成要素（例えば、緩衝液、酵素（例えば、DNA ポリメラーゼもしくはリガーゼ）、鎖伸長ヌクレオチド（例えば、デオキシヌクレオチド三リン酸）、S a n g e r 型 DNA 配列決定反応の場合には鎖終結ヌクレオチド、ポジティブコントロール配列、ネガティブコントロール配列など）を含む。キットは、標的核酸の量を決定するための手段、およびその量を標準物と比較するための手段をさらに含み得る。キットは、そのキットを使用して目的の S N P 含有核酸分子を検出するための指示書を含み得る。本発明の一実施形態において、1 種以上のアッセイを実行して本明細書中に開示される 1 種以上の S N P を検出するための必要試薬を含むキットが、提供される。本発明の好ましい実施形態において、S N P 検出キット／システムは、核酸アレイの形態、または区画分けされたキット（微小流体システム／ラブ・オン・ア・チップ（l a b - o n - a - c h i p）システムを含む）の形態である。

【0151】

S N P 検出キット／システムは、例えば、各標的 S N P 位置またはその付近にある核酸分子にハイブリダイズする 1 つ以上のプローブまたはプローブ対を含み得る。複数の対立遺伝子特異的プローブ対が、多数の S N P を同時にアッセイするためにこのキット／システム中に含まれ得る。上記多数の S N P のうちの少なくとも 1 つは、本発明の S N P である。いくつかのキット／システムにおいて、上記対立遺伝子特異的プローブは、基材（例えば、アレイまたはビーズ）に固定される。例えば、同じ基材は、表 1 および／または表 2 に示される S N P のうちの少なくとも 1 個、10 個、100 個、1000 個、10、000 個、100、000 個（もしくはこれらの間の他の任意の個数）または実質的にすべてを検出するための、対立遺伝子特異的プローブを含み得る。

【0152】

用語「アレイ」、「マイクロアレイ」、および「DNA チップ」とは、基材（例えば、ガラス、プラスチック、紙、ナイロン、または他の型の膜、フィルター、チップ、もしくは他の適切な固体支持体）に付着された、別個のポリヌクレオチド群を指すために本明細書中で互換可能に使用される。上記ポリヌクレオチドは、上記基材上で直接合成され得るか、または上記基材とは別個に合成された後で上記基材に付着される。一実施形態におい

て、上記マイクロアレイは、米国特許第5, 837, 832号、CheeらのPCT出願WO95/11995 (Cheeら)、Lockhart, D. J. ら(1996; Nat. Biotech. 14:1675~1680) およびSchena, M. ら(1996; Proc. Natl. Acad. Sci. 93:10614~10619) (これらすべては、その全体が参考として本明細書中に援用される) に記載される方法に従って、調製されそして使用される。他の実施形態において、このようなアレイは、Brownら、米国特許第5, 807, 522号により記載される方法により生成される。

【0153】

核酸アレイは、以下の参考文献中に概説されている：Zammatteoら「New chips for molecular biology and diagnostics」Biotechnol Annu Rev. 2002; 8:85~101; Sosnowskiら「Active microelectronic array system for DNA hybridization, genotyping and pharmacogenomic applications」Psychiatr Genet. 2002 Dec; 12(4):181~92; Heller「DNA microarray technology: devices, systems, and applications」Annu Rev Biomed Eng. 2002; 4:129~53、Epub 2002 Mar 22; Kolchinskyら「Analysis of SNPs and other genomic variations using gel-based chips」Hum Mutat. 2002 Apr; 19(4):343~60; およびMcGallら「High-density genechip oligonucleotide probe arrays」Adv Biochem Eng Biotechnol. 2002; 77:21~42。

【0154】

多数のプローブ（例えば、対立遺伝子特異的プローブ）が、アレイにおいて実施され得、各プローブまたはプローブ対は、異なるSNP位置にハイブリダイズし得る。ポリヌクレオチドプローブの場合、これらのプローブは、光指向性化学プロセスを使用して、基材上の指定領域で合成され得る（かまたは、別個に合成され得、その後、指定領域に付着され得る）。各DNAチップは、格子様パターンで整列され（例えば、10セント銀貨の大きさまで）小型化された、例えば、数千~数億個の個々の合成ポリヌクレオチドプローブを含み得る。好ましくは、プローブは、順序立ったアドレス指定可能なアレイ状に固体支持体に付着される。

【0155】

マイクロアレイは、固体支持体に付着した多数の独特の一本鎖ポリヌクレオチド（通常は、合成アンチセンスポリヌクレオチドまたはcDNAフラグメントのいずれか）から構成され得る。代表的なポリヌクレオチドは、好ましくは、約6~60ヌクレオチド長、より好ましくは約15~30ヌクレオチド長、最も好ましくは約18~25ヌクレオチド長である。特定の型のマイクロアレイまたは他の検出キット/システムについて、ほんの約7~20ヌクレオチド長であるオリゴヌクレオチドを使用することが、好ましくあり得る。他の型のアレイ（例えば、化学発光検出技術と組み合わせて使用されるアレイ）において、好ましいプローブの長さは、例えば、約15~80ヌクレオチド長、好ましくは約50~70ヌクレオチド長、より好ましくは約55~65ヌクレオチド長、最も好ましくは約60ヌクレオチドであり得る。このマイクロアレイまたは検出キットは、遺伝子/転写物または標的SNP部位の既知の5'配列または3'配列を網羅するポリヌクレオチド；遺伝子/転写物の全長配列を網羅する連続するポリヌクレオチド；または標的遺伝子/転写物配列の長さに沿った特定の領域（特に、表1および/または表2に開示される1つ以上のSNPに対応する領域）から選択される独特のポリヌクレオチドを含み得る。上記マイクロアレイまたは検出キットにおいて使用されるポリヌクレオチドは、目的のSNPに対して特異的（例えば、標的SNP部位の特定のSNP対立遺伝子に対して特異的、また

は複数の異なる S N P 部位にある特定の S N P 対立遺伝子に対して特異的) であり得るか、あるいは目的の多型遺伝子／転写物に対して特異的であり得る。

【0156】

ポリヌクレオチドアレイに基づくハイブリダイゼーションアッセイは、完全一致標的配列改変体およびミスマッチ標的配列改変体に対する、上記プローブのハイブリダイゼーション安定性の差異に依存する。S N P 遺伝子型決定のために、ハイブリダイゼーションアッセイにおいて使用されるストリンジェンシー条件は、1 S N P 位置程度にしか互いと異なる核酸分子が区別され得るのに十分に高いことが、一般的には好ましい(例えば、代表的 S N P ハイブリダイゼーションアッセイが、1つの特定のヌクレオチドが S N P 位置に存在する場合にハイブリダイゼーションが生じるが、代替的ヌクレオチドがその S N P 位置に存在する場合にはハイブリダイゼーションは生じないように、設計される)。そのような高いストリンジェンシーの条件は、例えば、S N P 検出のために対立遺伝子特異的プローブの核酸アレイを使用する場合に、好ましくあり得る。そのような高いストリンジェンシーの条件は、先の節において記載されており、当業者にとって周知であり、そして例えば、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N. Y. (1989) 6. 3. 1~6. 3. 6 において見出され得る。

【0157】

他の実施形態において、上記アレイは、化学発光検出技術と組み合わせて使用される。以下の特許および特許出願(これらはすべて、本明細書により参考として援用される)は、化学発光検出に関するさらなる情報を提供する：米国特許出願 10/620332 および同 10/620333 は、マイクロアレイ検出のための化学発光アプローチを記載し、米国特許第 6124478 号、同第 6107024 号、同第 5994073 号、同第 5981768 号、同第 5871938 号、同第 5843681 号、同第 5800999 号、および同第 5773628 号は、化学発光検出を実施するためのジオキセタンの方法および組成物を記載し；公開された米国出願 US 2002/0110828 は、マイクロアレイコントロールのための方法および組成物を開示する。

【0158】

本発明の一実施形態において、核酸アレイは、約 15~25 ヌクレオチド長のプローブのアレイを含み得る。さらなる実施形態において、核酸アレイは、多数のプローブを含み得、ここで、少なくとも 1つのプローブは、表 1 および／もしくは表 2 において開示される 1つ以上の S N P を検出可能であり、かつ／または少なくとも 1つのプローブは、表 1、表 2、配列表、およびそれらの相補的な配列に開示される配列からなる群より選択される配列のうちの 1つのフラグメントを含み、そのフラグメントは、少なくとも約 8 個連続するヌクレオチド(好ましくは、10 個、12 個、15 個、16 個、18 個、20 個、より好ましくは 22 個、25 個、30 個、40 個、47 個、50 個、55 個、60 個、65 個、70 個、80 個、90 個、100 個(またはこれらの間の他の任意の個数)以上連続するヌクレオチドを含み、かつ表 1 および／または表 2 において開示される新規な S N P 対立遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、上記 S N P 部位に対して相補的なヌクレオチドは、上記プローブの中心から 5 ヌクレオチド内、4 ヌクレオチド内、3 ヌクレオチド内、2 ヌクレオチド内、または 1 ヌクレオチド内、より好ましくは上記プローブの中心にある。

【0159】

ポリヌクレオチドプローブは、P C T 出願 WO 95/251116 (Bal des ch we i l e r ら)(これは、本明細書中にその全体が参考として援用される)に記載されるように、化学カップリング手順およびインクジェット適用装置を使用することによって、基材表面上で合成され得る。別の局面において、ドット(またはスロット)プロットと類似する「格子状」アレイが、真空系、熱的結合手順、U V 結合手順、機械的結合手順、または化学結合手順を使用して、基材表面に c D N A フラグメントまたはオリゴヌクレオチドを整列させて結合するために使用され得る。アレイ(例えば、上記のアレイ)は、手

によってか、あるいは利用可能なデバイス（スロットプロット装置またはドットプロット装置）、材料（適切な任意の固体支持体）、および機器（ロボット機器を含む）を使用することによって、生成され得、そして8個、24個、96個、384個、1535個、6144個以上のポリヌクレオチド、または市販の機器の効率的使用のために適する他の任意の数のポリヌクレオチドを含み得る。

【0160】

そのようなアレイまたは他のキット／システムを使用して、本発明は、試験サンプル中にある本明細書中に開示されるSNPを同定するための方法を提供する。そのような方法は、代表的には、試験核酸サンプルを、本発明の少なくとも1つのSNP位置に対応する1つ以上のプローブを含むアレイとともにインキュベートする工程、ならびに上記試験サンプル由来の核酸と上記プローブのうちの1つ以上との結合についてアッセイする工程を包含する。SNP検出試薬（またはそのような1種以上のSNP検出試薬を使用する、キット／システム）を、インキュベーション条件は、上記アッセイにおいて使用される形式、使用される検出方法、ならびに上記アッセイにおいて使用される検出試薬の型および性質に依存する。当業者は、市販のハイブリダイゼーション形式、増幅形式、およびアレイアッセイ形式のうちのいずれか1つが、本明細書中に開示されるSNPを検出するために容易に適合され得ることを、認識する。

【0161】

本発明のSNP検出キット／システムは、SNP含有核酸分子の後の増幅および／または検出のために、試験サンプルから核酸を調製するために使用される構成要素を含み得る。そのようなサンプル調製構成要素は、任意の体液（例えば、血液、血清、血漿、尿、唾液、粘液質、胃液、精液、涙、汗など）、皮膚、毛髪、細胞（特に、有核細胞）、生検、口腔スワブまたは組織標本からの、核酸抽出物（DNAおよび／またはRNAを含む）、タンパク質抽出物もしくは膜抽出物を生成するために使用され得る。上記の方法において使用される試験サンプルは、上記アッセイ形式、上記検出方法の性質、およびアッセイされるべき試験サンプルとして使用される具体的な組織、細胞、または抽出物に基づいて、変化する。核酸抽出物、タンパク質抽出物、および細胞抽出物を調製する方法は、当該分野で周知であり、利用されるシステムと適合するサンプルを得るために容易に適合され得る。試験サンプルから核酸を抽出するための自動サンプル調製システムは、市販されており、その例は、QiagenのBioRobot 9600、Applied BiosystemsのPRISM 6700、およびRoche Molecular SystemsのCOBAS AmpliPrep Systemである。

【0162】

本発明により企図される別の形態のキットは、区画分けされたキットである。区画分けされたキットは、試薬が別個の容器中に含まれる任意のキットを包含する。そのような容器としては、例えば、小さいガラス容器、プラスチック容器、プラスチック片、ガラス片、または紙片、またはアレイ形成材料（例えば、シリカ）が挙げられる。そのような容器によって、試験サンプルおよび試薬が相互混入しないようにある区画から別の区画へと試薬を効率的に移動することが可能であるか、またはある区画からそのキット中に含まれない別の容器に移動することが可能であり、各容器の薬剤または溶液は、ある区画から別の区画または別の容器へと、定量的様式で添加され得る。そのような容器としては、例えば、試験サンプルを受容する1つ以上の容器、本発明の1つ以上のSNPを検出するための少なくとも1つのプローブまたは他のSNP検出試薬を含む1つ以上の容器、洗浄試薬（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水、Tris緩衝液など）を含む1つ以上の容器、および結合したプローブまたは他のSNP検出試薬の存在を明らかにするために使用される試薬を含む1つ以上の容器が、挙げられ得る。上記キットは、例えば、核酸増幅反応または他の酵素反応（例えば、プライマー伸長反応）、ハイブリダイゼーション、ライゲーション、電気泳動（好ましくは、キャピラリー電気泳動）、質量分析法、および／またはレーザー誘導蛍光検出のための、区画および／もしくは試薬を必要に応じてさらに含み得る。上記キットはまた、そのキットを使用するための指示書を備え得る。例示的な区画分けされ

たキットとしては、当該分野で公知の微小流体デバイス（例えば、Weiglら「Lab-on-a-chip for drug development」Adv Drug Deliv Rev. 2003 Feb 24; 55(3): 349~77参照）が挙げられる。そのような微小流体デバイスにおいて、上記容器は、例えば、微小流体「容器」、微小流体「チャンバ」、または微小流体「チャンネル」と呼ばれ得る。

【0163】

マイクロ流体デバイスは、「ラボオンチップ（lab-on-a-chip）」系とも称され得、生物医学的なマイクロ電気機械系（bioMEMS）または多構成の集積系は、SNPを分析するための本発明の典型的なキット／系である。このような系は、単一の機能性デバイスにおいてプローブ／標的ハイブリダイゼーション、核酸増幅、およびキャピラリー電気泳動法の反応のような過程を縮小化および分画化する。このようなマイクロ流体デバイスは代表的に、系の少なくとも一つの局面において検出試薬を利用し、そしてこのような検出試薬は使用され、本発明の一以上のSNPを検出し得る。マイクロ流体系の一つの例は、米国特許第5,589,136号に開示され、この開示はチップにおいてPCR増幅の統合およびキャピラリー電気泳動が記載される。典型的なマイクロ流体系は、マイクロチップ上に含まれるガラス、シリコン、石英、またはプラスチックのウエハ上に設計されるマイクロチャンネルのパターンを含む。サンプルの移動は、電気、電気浸透性、または流体静力学の力によって制御され得、この力は、機能的顕微鏡バルブおよび可動部分を伴わないポンプを作成するためにマイクロチップの異なる範囲にわたって適用される。電圧の変化は、マイクロ機械加工チャンネル間の交点で液体の流動を制御する方法およびマイクロチップの異なるセクションにわたりポンプ注入するための液体流量を変化させるための方法として使用され得る。例えば、米国特許第6,153,073号（Dubrowら）および同第6,156,181号（Parceら）を参照のこと。

【0164】

SNPの遺伝子型を特定するために、典型的なマイクロ流動系は、例えば、核酸増幅、プライマー伸長、キャピラリー電気泳動、およびレーザー光誘導蛍光検出のような検出方法を統合し得る。このような典型的な系を使用するための典型的なプロセスの最初の工程において、核酸サンプルは、好ましくはPCRによって増幅される。次いで、増幅産物は、ddNTP（各ddNTPに対して特異的な蛍光）および適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用する自動プライマー伸長反応に供され標的SNPのちょうど上流にハイブリダイズするプライマー伸長反応を実施する。3'末端において伸長が一旦完了すると、このプライマーは、キャピラリー電気泳動によって組込まれていない蛍光ddNTPから分離される。キャピラリー電気泳動に使用される分離培地は、例えば、ポリアクリルアミド、ポリエチレングリコールまたはデキストランであり得る。単一のヌクレオチドプライマーの伸長産物中に組込まれたddNTPは、レーザー光誘導蛍光検出によって同定される。このような典型的なマイクロチップが、使用され例えば、少なくとも96サンプル〜384サンプル、またはそれ以上が同時に処理され得る。

【0165】

（核酸分子の使用）

本発明の核酸分子は、特に、心臓血管障害を発症する個体の危険性（特に、心筋梗塞または脳卒中などの初回または再発性の急性冠状動脈事象を経験する危険性）を予測すること、個体における心臓血管障害の進行（例えば、急性冠状動脈事象の重篤度または結果）を予後診断すること、スタチンによる心臓血管障害の処置に応答する心臓血管障害を有する個体の可能性を評価すること、および／あるいは個体がスタチン処置からの毒性または他の望ましくない副作用を経験する可能性を予測することなどにおいて種々の用途を有する。例えば、核酸分子は、ハイブリダイゼーションプローブとして、例えば、メッセンジャーRNA、転写物、cDNA、ゲノムDNA、増幅されたDNAまたは他の核酸分子においてSNPの遺伝子型を特定するために、ならびに全長cDNAおよび表1に開示される改変体ペプチドをコードするゲノムクローンおよびそのオーソログを単離するために有用である。

【0166】

プローブは、表1および／または表2に提供される核酸分子の全長に沿って任意のヌクレオチド配列にハイブリダイズし得る。好ましくは本発明のプローブは、表1および／または表2に示されるSNP位置を含む標的配列の領域にハイブリダイズする。より好ましくは、プローブは、配列特異的様式でSNP含有標的配列にハイブリダイズし、その結果、標的配列を、どのヌクレオチドがSNP部位に存在するかによって標的配列と異なる他のヌクレオチド配列とを識別する。このようなプローブは、試験サンプル中のSNP含有核酸の存在を検出するために、またはどのヌクレオチド（対立遺伝子）が、特定のSNP部位に存在するかを決定する（すなわち、SNP部位の遺伝子型決定）ために特に有用である。

10

【0167】

核酸のハイブリダイゼーションプローブは、核酸発現の存在、レベル、形態、および／または分布を決定するために使用され得る。レベルが決定される核酸は、DNAまたはRNAであり得る。従って、本明細書中に記載されるSNPに特異的なプローブが、使用され所定の細胞、組織、または生物において存在、発現および／または遺伝子のコピー数を調べ得る。これらの用途は、正常レベルに対する遺伝子発現の増加または減少に関連する障害の診断に関連する。mRNA検出のためのインビトロ技術としては、例えば、ノーザンブロットハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる。DNAを検出するためのインビトロ技術としては、サザンブロットハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる（SambrookおよびRussell、2000、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Press、Cold Spring Harbor, NY）。

20

【0168】

プローブは、例えば、被験体に由来する細胞のサンプルにおいて改変タンパク質コード核酸（例えば、mRNA）のレベルを測定することによって、またはポリヌクレオチドが、目的のSNPを含有するか否かを決定することによって、改変タンパク質が発現される細胞または組織を同定するための診断試験キットの一部として使用され得る。

【0169】

従って、本発明の核酸分子は、ハイブリダイゼーションプローブとして使用され本明細書中に開示されるSNPを検出し得、それによって多型を有する個体が心臓血管障害（例えば、急性冠状動脈事象）を発症するようであるか否か、または個体が心臓血管障害のスタチン処置に陽性に応答する可能性を決定する。疾患の表現型に関連するSNPの検出は、活性疾患および／または疾患の遺伝的疾患素質についての診断ツールを提供する。

30

【0170】

さらに、それによって、本発明の核酸分子は、本明細書中に開示されるSNPおよび／またはこのような遺伝子の産物（例えば、発現したmRNA転写物分子（例えば、転写物情報は、表1に開示される））を含む遺伝子（例えば、遺伝子情報は、表2に開示される）を検出するのに有用であり、したがって遺伝子発現を検出するのに有用である。その核酸分子は、必要に応じて、例えば、遺伝子発現の検出に使用するためのアレイまたはキット形式において実施され得る。

40

【0171】

本発明の核酸分子はまた、核酸分子の任意の所定領域、特に表1および／または表2に同定されるSNP含有領域を増幅するためのプライマーとしても有用である。

【0172】

本発明の核酸分子はまた、組換えベクターを構築するためにも有用である（以下により詳細に記載される）。このようなベクターとしては、表1に提供される任意の改変体ペプチド配列の一部または全体を発現する発現ベクターが挙げられる。ベクターはまた、例えば細胞のゲノムのような別の核酸分子配列へ組み込むために使用され、遺伝子および／または遺伝子産物のインサイチュでの発現を変化させる、挿入ベクターも含む。例えば、内

50

因性のコード配列は、相同組換えを介して、一以上の特異的に導入されたS N Pを含有するコード領域の全体または一部分と置換され得る。

【0173】

本発明の核酸分子はまた、改変タンパク質の抗原部分、特に、表1および／または表2に開示されるS N Pによって生じる改変体アミノ酸配列（例えば、アミノ酸置換）を含む抗原部分を発現するのにも有用である。

【0174】

本発明の核酸分子はまた、本発明の核酸分子の遺伝子調節領域を含むベクターを構築するのにも有用である。

【0175】

本発明の核酸分子はまた、本明細書中に記載されるS N P含有核酸分子に由来する発現されたm R N A分子の全体または一部分に対応するリボザイムを設計するのにも有用である。

【0176】

本発明の核酸分子はまた核酸分子および改変体ペプチドの一部分または全体を発現する宿主細胞を構築するのにも有用である。

【0177】

本発明の核酸分子はまた、核酸分子および改変体ペプチドの全体または一部分を発現するトランスジェニック動物を構築するためにも有用である。表1および／または表2に開示されるS N Pを含有する核酸分子を有する組換え細胞およびトランスジェニック動物の産生は、例えば、処置化合物および投薬レジメンの効果的な臨床設計を可能とする。

【0178】

本発明の核酸分子はまた、例えば、核酸の発現を調節する化合物を同定するための薬物スクリーニングのアッセイにおいても有用である。

【0179】

本発明の核酸分子はまた、細胞が異常な遺伝子発現をしている患者の遺伝子治療においても有用である。従って、エキソビボで操作されそして患者に戻された患者の細胞を含む組換え細胞は、個体へ導入され、ここで組換え細胞は、所望されるタンパク質を産生し個体を処置する。

【0180】

（S N P遺伝子決定方法）

どの特定のヌクレオチド（すなわち対立遺伝子）が、一以上のS N P位置の各々に存在するかを決定するプロセス（例えば、表1および／または表2に開示される核酸分子のS N P位置）は、S N P遺伝子型特定と称される。本発明は、以下において使用するためのようなS N P遺伝子型特定の方法を提供する：心臓血管疾患（特に、心筋梗塞または脳卒中など急性冠状動脈事象）を発症する個体の危険性を評価することおよび疾患の重篤度および回復に関して個体の予後を評価すること、以前に急性冠状動脈事象を経験している個体が1つ以上の再発性の急性冠状動脈事象を経験する可能性を予測すること、心臓血管障害を発症する感受性の増加（例えば、1つ以上の心筋梗塞または脳卒中を経験する危険性の増加）を有する個体に基づいて個体に対して予防レジメンまたは処置レジメンを実行すること、心臓血管疾患に対するスタチン処置に応答する個体の可能性を評価すること、処置レジメンを選択すること（例えば、心臓血管疾患を有する個体にスタチン処置を適用するか否かを決定すること、または特定のスタチンベースの処置レジメン（例えば、スタチン処置の適用の投薬量および／または頻度）を処方もしくは選択すること、または投与されるスタチンの形態／タイプ（例えば、特定の薬学的組成物または薬学的化合物）を選択することなど）、スタチン処置からの毒性もしくは他の望ましくない副作用を経験する可能性を決定すること、またはスタチンの臨床試験のために個体を選択すること（例えば、スタチン処置から陽性に応答する可能性が最も高い個体を上記臨床試験に参加させるために個体を選択すること）など。

【0181】

核酸サンプルは、当該分野において周知の方法によって遺伝子特定され、どの対立遺伝子が、目的の任意の所定遺伝子領域（例えば、SNP位置）に存在するかを決定し得る。隣接する配列が、オリゴヌクレオチドプローブのようなSNP検出試薬を設計するために使用され得、このプローブは必要に応じてキットフォーマット中に与えられ得る。代表的なSNP遺伝子特定方法は、Chenら、「Single nucleotide polymorphism genotyping: biochemistry, protocol, cost and throughput」、Pharmacogenomics J. 2003; 3(2): 77-96; Kwokら、「Detection of single nucleotide polymorphisms」、Curr Issues Mol Biol. 2003 Apr; 5(2): 43-60; Shi、「Technologies for individual genotyping: detection of genetic polymorphisms in drug targets and disease genes」、Am J Pharmacogenomics. 2002; 2(3): 197-205; およびKwok、「Methods for genotyping single nucleotide polymorphisms」、Annu Rev Genomics Hum Genet 2001; 2: 235-58に記載される。高処理のSNP遺伝子型特定についての代表的な技術は、Marnellos、「High-throughput SNP analysis for genetic association studies」、Curr Opin Drug Discov Devel. 2003 May; 6(3): 317-21に記載される。一般のSNP遺伝子特定方法としては、TaqManアッセイ、分子ビーコンアッセイ、核酸アレイ、対立遺伝子特異的プライマー伸長、対立遺伝子特異的PCR、配列されたプライマー伸長、均質なプライマーの伸長アッセイ、質量分析法による検出を伴うプライマー伸長、高熱配列決定（pyrosequencing）、遺伝子アレイで選別される複合プライマーの伸長、周期的増幅（rolling circle）を伴うライゲーション、同質のライゲーション、OLA（米国特許第4,988,167号）、遺伝子アレイで選別される複合ライゲーション反応、制限断片長の多型、一塩基の伸長タグアッセイおよびインベーターアッセイが挙げられるが、これらに限定されない。このような方法は、例えば、発光または化学発光の検出、蛍光検出、時間分解型蛍光検出、蛍光共鳴エネルギー伝達、蛍光偏光、質量分析、および電気検出のような検出機構と組み合わせて用いられ得る。

【0182】

多型を検出するための種々の方法としては、切断因子からの保護がRNA/RNA二重鎖またはRNA/DNA二重鎖において不一致の塩基を検出する方法（Myersら、Science 230: 1242（1985）；Cottonら、PNAS 85: 4397（1988）およびSaleebaら、Meth. Enzymol. 217: 286-295（1992））、改変体および野生型の核酸分子の電気泳動の移動度の比較（Oritaら、PNAS 86: 2766（1989）；Cottonら、Mutat. Res. 285: 125-144（1993）；およびHayashiら、Genet. Anal. Tech. Appl. 9: 73-79（1992））ならびに変性勾配ゲル電気泳動（DGGE）を用いる変性剤の勾配を含むポリアクリルアミドゲルにおいて多型フラグメントまたは野生型フラグメントの移動をアッセイすること（Myersら、Nature 313: 495（1985））が挙げられるが、これらに限定されない。特定の位置での配列変動はまた、RNase保護およびS1保護のような、ヌクレアーゼプロテクションアッセイまたは化学切断方法によっても調べられ得る。

【0183】

好ましい実施形態において、SNP遺伝子型特定は、5'ヌクレアーゼアッセイとしても公知であるTaqManアッセイを用いて実施される（米国特許第5,210,015号および同第5,538,848号）。TaqManアッセイは、PCRの間に特定の増幅産物の蓄積を検出する。TaqManアッセイは、蛍光レポーター色素およびクエンチ

ャー色素を用いて標識されたオリゴヌクレオチドプローブを利用する。レポーター色素は、適切な波長での放射線照射によって励起され、蛍光共鳴エネルギー伝達（FRET）と呼ばれるプロセスを介して同一のプローブ中のクエンチャー色素へエネルギーを伝達する。このプローブへ取り付けられた場合、励起されたレポーター色素は、シグナルを放射しない。インタクトのプローブにおいてクエンチャー色素とレポーター色素の近さは、レポーターについての減少した蛍光を維持する。レポーター色素およびクエンチャー色素は、それぞれ最も5'の末端および最も3'の末端に有り得るか、またはその逆であり得る。あるいは、レポーター色素は、最も5'の末端または最も3'の末端にあり得るが、クエンチャー色素は、内部のヌクレオチドに取り付けられる（またはこの逆）。さらに別の実施形態において、レポーターおよびクエンチャーの両方、互いに離れて内部のヌクレオチドへ取り付けられ得、その結果レポーターの蛍光は、減少される。

10

【0184】

PCRの間、DNAポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性がプローブを切断し、それによってレポーター色素とクエンチャー色素とを分離し、そして結果として、レポーターの蛍光の上昇を生じる。PCR産物の蓄積は、レポーター色素の蛍光の上昇を直接モニタリングすることにより検出される。DNAポリメラーゼは、プローブがPCRの間に増幅される標的SNP含有鋳型にハイブリダイズする場合にのみ、レポーター色素とクエンチャー色素との間のプローブを切断し、かつプローブは、特定のSNP対立遺伝子が存在する場合にのみ、標的SNP部位にハイブリダイズするように設計されている。

【0185】

20

好ましいTaqManプライマーおよびTaqManプローブの配列は、本明細書中で提供されるSNPおよび関連する核酸配列情報を用いて、容易に決定され得る。Primer Express (Applied Biosystems、Foster City、CA)のようなコンピュータープログラムの多くは、最適なプライマー／プローブのセットを容易に得るために使用され得る。本発明のSNPを検出するためのこのようなプライマーおよびプローブが、心臓血管障害（例えば、急性冠状動脈事象）の発症に感受性である個体についてスクリーニングすることまたは心臓血管障害を有する個体をスタチン処置に応答するそれらの可能性についてスクリーニングすることにおいて有用であることが、当業者に明らかである。これらのプローブおよびプライマーは、キット形式に容易に組み込まれる得る。本発明はまた、Molecular Beaconプローブ（米国特許第5,118,801号および同第5,312,728号）ならびに他の改変形式（米国特許第5,866,336号および同第6,117,635号）の使用のような、当該分野において周知のTaqmanアッセイの改変を含む。

30

【0186】

本発明のSNPを遺伝子型特定するための別の好ましい方法は、OLAにおける二つのオリゴヌクレオチドプローブの使用である（例えば、米国特許第4,988,617号を参照）。この方法において、一つのプローブは、その最も3'末端にSNP部位が整列した、標的核酸のセグメントにハイブリダイズする。第二のプローブは、標的核酸分子の第一のプローブのすぐ3'に隣接するセグメントにハイブリダイズする。二つの並列したプローブは、標的核酸分子にハイブリダイズし、そして、もし第一のプローブの最も3'のヌクレオチドとSNP部位との間に完全な相補性があれば、リガーゼのような結合剤の存在下で連結される。ミスマッチがある場合、連結は起こらない。反応後、連結されたプローブは、標的核酸分子から分離され、そしてSNPの存在の指標として検出される。

40

【0187】

以下の特許、特許出願、および公開されている国際特許出願は、全て、本明細書で参考により援用され、種々の形式のOLAを実施するための技術に関するさらなる情報を提供する：米国特許第6027889号、同第6268148号、同第5494810号、同第5830711号、および同第6054564号は、SNP検出を実施するためのOLAストラテジーを記載する；WO 97/31256およびWO 00/56927は、ユニバーサルアレイを用いたSNP検出を実施するためのOLAストラテジーを記載し、

50

ここで、ジップコード配列は、ハイブリダイゼーションプローブの一つに導入され得、かつ結果として生じた産物（もしくは増幅産物）は、ユニバーサルジップコードアレイにハイブリダイズし得る；米国特許出願US 01/17329（および09/584,905）は、OLA（もしくはLDR）、続いてPCRを記載し、ここで、ジップコードはOLAプローブに組み込まれ、かつ増幅されたPCR産物は、電気泳動もしくはユニバーサルジップコードアレイ読み出し装置により決定される；米国特許出願60/427818、同60/445636および同60/445494は、SNPlex法およびOLAに続くPCRを用いた多重SNP検出のためのソフトウェアを記載し、ここで、ジップコードは、OLAプローブに組み込まれ、かつ増幅されたPCR産物は、ジップシュート（zipchute）試薬とハイブリダイズし、かつSNPの同定は、ジップシュートの電気泳動読み出し装置により決定される。いくつかの実施形態において、OLAは、PCR（もしくは別の核酸増幅方法）の前に実施される。他の実施形態において、PCR（もしくは他の核酸増幅方法）は、OLAの前に実施される。

【0188】

SNPを遺伝子型決定するための別の方法は、質量分析に基づく。質量分析は、DNAの4種のヌクレオチドの各々の固有の質量を利用する。SNPは、代替的なSNP対立遺伝子を有する核酸の質量の差異を測定することにより、質量分析によって明白に遺伝子型決定され得る。MALDI-TOF（Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight）質量分析技術が、SNPのような分子質量のきわめて正確な決定のために好ましい。SNP分析に対する数多くのアプローチが、質量分析に基づいて開発されている。好ましい質量分析に基づくSNPを遺伝子型決定する方法は、プライマー伸長アッセイを含み、これも、従来のゲルに基づく形式およびマイクロアレイのような他の適用と組み合わせて利用され得る。

【0189】

代表的に、プライマー伸長アッセイは、標的SNP部位から（5'）上流の鋳型PCRアプリコンに対する、プライマーの設計およびアニールを含む。ジデオキシヌクレオチド三リン酸（ddNTP）および／もしくはデオキシヌクレオチド三リン酸（dNTP）の混合物を、鋳型（例えば、PCRなどにより代表的に増幅されている、SNP含有核酸分子）、プライマー、およびDNAポリメラーゼを含有する反応混合物に添加する。プライマーの伸長は、混合物中のddNTPのうちの一つに対して相補的なヌクレオチドが生じる鋳型中の最初の部位で、終結する。プライマーは、SNP部位に直接隣接する（すなわち、プライマーの3'末端のヌクレオチドは、標的SNP部位の隣のヌクレオチドにハイブリダイズする）か、もしくはSNP部位から二つ以上のヌクレオチド離れているかのどちらかであり得る。プライマーが、標的SNP部位から数ヌクレオチド離れている場合、唯一の制限は、プライマーの3'末端とSNP部位との間の鋳型配列が、検出されるべきものと同じ型のヌクレオチドを含まないこと、またはこのことが、伸長プライマーの未完成な終結を引き起こすことである。あるいは、全ての4種のddNTPのみが、dNTPなしで反応混合物に添加される場合、プライマーは常に、標的SNP部位に対応するただ一つのヌクレオチドにより伸長される。この場合、プライマーは、SNP部位より一つ上流のヌクレオチドに結合するために設計される（すなわち、プライマーの3'末端のヌクレオチドは、標的SNP部位の5'側で標的SNP部位に直接隣接するヌクレオチドにハイブリダイズする）。ただ一つのヌクレオチドによる伸長は、伸長されるプライマーの全体の質量を最小にし、それにより、代替的なSNPヌクレオチドの間の質量の差異の分解能を上昇させるので、ただ一つのヌクレオチドによる伸長が好ましい。さらに、非改変ddNTPのプライマー伸長反応に代えて、質量標識されたddNTPが用いられ得る。このことは、これらのddNTPにより伸長されたプライマーの間の質量の差異を上昇させ、それにより、上昇する感度および精度を提供し、そして特に、ヘテロ接合の塩基部位を決定するために有用である。質量標識はまた、集中的なサンプル調製手順の必要性を軽減し、そして質量分析の必要とされる分解能を低下させる。

【0190】

伸長されたプライマーは、次に精製され得、そして、標的 SNP 部位に存在しているヌクレオチドの同一性を決定するために、MALDI-TOF 質量分析により分析され得る。分析の一つの方法において、プライマー伸長反応からの生成物は、マトリックスを形する光吸収結晶と組み合わせられる。次に、このマトリックスは、核酸分子をイオン化し、そして気体相に脱着するために、レーザーのようなエネルギー源により打ち付けられる。次に、イオン化された分子は、飛行管内に放射され、そして加速されて検出器に向かってこの管を下る。レーザーパルスのようなイオン化現象と分子が検出器と衝突する間の時間は、その分子の飛行時間である。飛行時間は、イオン化された分子の電荷に対する質量比 (m/z) と正確に相関する。より小さい m/z を有するイオンは、より大きい m/z を有するイオンよりも早くこの管を下って進行し、そしてそのため、このより軽いイオンは、より重いイオンの前に検出器に到達する。したがって、飛行時間は、対応する、かつ非常に正確な m/z に変換される。この様式で、SNP は、一塩基部分に異なるヌクレオチドを有する核酸分子において固有の、質量のわずかな差異、および対応する飛行時間の差異に基づいて同定され得る。SNP 遺伝子型決定のための、MALDI-TOF 質量分析と関連するプライマー伸長反応アッセイの使用に関するさらなる情報については、例えば、Wise ら、「A standard protocol for single nucleotide primer extension in the human genome using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry」、Rapid Commun Mass Spectrom. 2003; 17 (11): 1195-202 を参照のこと。

【0191】

以下の参考は、SNP 遺伝子型決定のための質量分析に基づく方法を記載する、さらなる情報を提供する：Bocker、「SNP and mutation discovery using base-specific cleavage and MALDI-TOF mass spectrometry」、Bioinformatics. 2003年7月; 19補遺1: 144-153; Storm ら、「MALDI-TOF mass spectrometry-based SNP genotyping」、Methods Mol Biol. 2003; 212: 241-62; Jurinke ら、「The use of MassARRAY technology for high throughput genotyping」、Adv Biochem Eng Biotechnol. 2002; 77: 57-74; および Jurinke ら、「Automated genotyping using the DNA MassArray technology」、Methods Mol Biol. 2002; 187: 179-92。

【0192】

SNP はまた、直接の DNA 配列決定によっても評価され得る。種々の自動化配列決定手順が利用され得 ((1995) Biotechniques 19: 448)、これらとしては、質量分析による配列決定が挙げられる (例えば、PCT 国際公開番号 WO 94/16101; Cohen ら、Adv. Chromatogr. 36: 127-162 (1996); および Griffin ら、Appl. Biochem. Biotechnol. 38: 147-159 (1993) を参照のこと)。本発明の核酸配列は、当業者がこのような自動化配列決定手順のための配列決定プライマーを容易に設計することを可能にする。Applied Biosystems 377、3100、3700、3730、および 3730xl DNA Analyzers (Foster City, CA) のような商業的な機器が、自動化配列決定のために、当該分野において一般的に使用される。

【0193】

本発明の SNP の遺伝子型を決定するために使用され得る他の方法としては、一本鎖高

10

20

30

40

50

次構造多型 (SSCP) および変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) が挙げられる (Meyersら、Nature 313:495 (1985))。SSCPは、Oritaら、Proc. Nat. Acad. に記載のように、一本鎖PCR産物の電気泳動移動度の変化により、塩基の差異を識別する。一本鎖PCR産物は、二本鎖PCR産物を加熱するか、もしくはそれ以外で変性させることにより生成され得る。一本鎖核酸は、塩基配列に部分的に依存する二次構造を、再び折りたたむか、もしくは形成し得る。一本鎖増幅産物の異なる電気泳動移動度は、SNP部位の塩基配列の差異に関連する。DGGEは、多型DNAに固有の異なる配列依存的安定性および融解特性、ならびに変性勾配ゲルにおける電気泳動移動度パターンの対応する差異に基づいて、SNP対立遺伝子を識別する (Erllich、編、PCR Technology, Principles and Applications for DNA Amplification、W. H. Freeman and Co、New York、1992、7章)。

10

【0194】

配列特異的リボザイム (米国特許第5,498,531号) はまた、リボザイム切断部位の発生もしくは消失に基づいてSNPを評価するために、使用され得る。完全にマッチする配列は、ヌクレアーゼ切断消化アッセイによるか、もしくは融解温度の差異により、ミスマッチ配列と区別され得る。SNPが制限酵素切断部位に影響する場合、SNPは、制限酵素消化パターンの変化、およびゲル電気泳動により決定される核酸フラグメントの長さの対応する変化により確認され得る。

【0195】

20

SNP遺伝子型決定は、例えば、ヒト被験体から生物学的サンプル (例えば、組織、細胞、流体、分泌物などのサンプル) を収集する工程、サンプルの細胞から核酸 (例えば、ゲノムDNA、mRNAもしくは両方) を単離する工程、標的核酸領域のハイブリダイゼーションおよび増幅が生じるような条件下で、標的SNPを含む単離された核酸の領域に特異的にハイブリダイズする一つ以上のプライマーに、核酸を接触させる工程、そして、本発明のSNP部位に存在するヌクレオチドを決定する工程、または、いくつかのアッセイにおいては、増幅産物の存在もしくは非存在を検出する工程 (アッセイは、特定のSNP対立遺伝子が存在するか、もしくは存在しない場合にのみ、ハイブリダイゼーションおよび／もしくは増幅が生じるように設計され得る) を包含し得る。いくつかのアッセイにおいて、増幅産物の大きさは、検出され、そしてコントロールサンプルの長さと比較される；例えば、欠損および挿入は、正常な遺伝子型と比較した増幅産物の大きさの変化により検出され得る。

30

【0196】

SNP遺伝子型決定は、以下に記載のような数多くの実用的な適用のために有用である。このような適用の例としては、SNP-疾患関連分析、疾患素因スクリーニング、疾患診断、疾患予後判断、疾患経過モニタリング、個体の遺伝子型に基づく治療戦略の決定 (薬理ゲノミクス)、疾患もしくは薬物に対する応答の見込みに関連したSNP遺伝子型に基づく治療剤の開発、処置レジメンについての臨床試験のための患者母集団の層別化、個体が治療剤により有害な副作用を経験する可能性の予測、ならびに法医学のようなヒトの確認適用が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0197】

(SNPと表現型形質との間の遺伝子型関連の分析)

疾患診断、疾患素因スクリーニング、疾患予後、薬物反応性の決定 (薬理ゲノム学)、薬物毒性スクリーニングおよび本明細書中に記載される他の用途のためのSNP遺伝子型特定は、代表的に、1種以上の特定のSNPと目的の特定の表現型形質との間の遺伝的関連を最初に確立することに依存する。

【0198】

異なる研究設計が、遺伝的関連研究のために使用され得る (Modern Epidemiology, Lippincott Williams & Wilkins (1998), 609-622)。観察研究は最も頻繁に実施され、この研究において、患者の

50

応答は妨害されない。第1の型の観察研究は、疾患の予測される原因が存在する人のサンプルと、予測される原因が存在しない人の別のサンプルを同定し、次いで、2つのサンプルにおける疾患の発症頻度が比較される。これらの標本抽出された集団はコホートと呼ばれ、この研究は、前向き研究である。他の型の観察研究は、ケースーコントロールまたは後向き研究である。代表的なケースーコントロール研究において、サンプルは、疾患の特定の徴候のような目的の表現型を有する個体（ケース）、および、結論が導かれる集団（標的集団）における表現型（コントロール）を有さない個体から、収集される。次いで、疾患の可能な原因が、過去に遡って調査される。ケースーコントロール研究においてサンプルを収集する時間および費用が、前向き研究にかかるものよりもかなり少ないので、ケースーコントロール研究は、少なくとも、探索および発見の段階の間、遺伝的関連の研究において、最も一般的に使用される研究設計である。

10

【0199】

両方の型の観察研究において、考慮されるべき強力な交絡因子が存在し得る。交絡因子は、疾患の実際の原因および疾患自体の両方に関連するものであり、そして、年齢、性別、民族性ならびに環境因子のような人口統計学的情報を含む。研究において、交絡因子がケースおよびコントロールで適合せず、そして、適切に制御されない場合、偽の関連結果が生じ得る。強力な交絡因子が同定される場合、これらは、以下に説明される分析方法により制御されるべきである。

【0200】

遺伝的関連研究において、試験されるべき目的の原因は、特定の対立遺伝子またはSNP、またはいくつかのSNPからの対立遺伝子もしくはハプロタイプの組合せである。従って、標本抽出された個体からの組織生検（例えば、全血）が収集され得、ゲノムDNAが、目的のSNPについて遺伝子型を特定される。目的の表現型形質に加えて、人口統計学的情報（例えば、年齢、性別、民族性など）、臨床的情報および環境的情報のような、形質の出現に影響を及ぼし得る他の情報が収集されて、サンプルセットをさらに特徴付け、そして定義し得る。多くの場合、これらの因子は、疾患および／またはSNP対立遺伝子頻度に関連することが知られている。見込みのある遺伝子ー環境および／または遺伝子ー遺伝子の相互作用もまた存在する。遺伝子ー環境および遺伝子ー遺伝子の相互作用に取り組むための分析方法（例えば、2つの異なる遺伝子における両方の感受性対立遺伝子の存在の効果が、2つの遺伝子における個々の対立遺伝子の効果を合わせたものよりも大きい可能性がある）は、以下に議論される。

20

30

【0201】

全ての関連する表現型および遺伝子型情報が得られた後、統計的分析を実施して、対立遺伝子または遺伝子型の存在と個体の表現型特徴との間に任意の有意な相関があるかどうかを決定する。好ましくは、遺伝的関連についての統計的試験を実施する前に、データの検査および精選がまず実施される。サンプルの疫学および臨床的データは、表およびグラフを用いて、記述統計学によりまとめられ得る。データの評価は、好ましくは、データの完成性、矛盾したエントリーおよび異常値についてチェックするために実施される。次いで、 χ^2 乗検定およびt検定（分布が正常でない場合は、ウィルソン順位和検定）を用いて、それぞれ、離散型変数および連続型変数についてのケースとコントロールとの間の有意差についてチェックし得る。遺伝子型の質を保証するために、Hardy-Weinberg不均衡検定がケースおよびコントロールについて別個に実施され得る。個々のマーカーについてのケースおよびコントロールの両方におけるHardy-Weinberg不均衡（HWE）からの有意な偏差は、遺伝子型の誤差の指標であり得る。HWEがマーカーの大半で違反される場合、これは、さらに調査されるべき集団下部構造の指標である。さらに、ケースのみにおいて、Hardy-Weinberg不均衡は、マーカーの疾患との遺伝的関連を示唆し得る（Genetic Data Analysis, Weir B., Sinauer (1990)）。

40

【0202】

単一のSNPの対立遺伝子が、表現型形質のケースまたはコントロールの状態に関連す

50

るかどうかを試験するために、当業者は、ケースおよびコントロールにおける対立遺伝子の頻度を比較し得る。標準的な χ^2 乗検定およびフィッシャーの正確検定が、 2×2 の表（2つのSNP対立遺伝子 $\times$ 2つの目的の分類形質における結果）について実施され得る。SNPの遺伝子型が関連するかどうかを試験するために、 χ^2 乗検定が、 3×2 の表（3つの遺伝子型 $\times$ 2つの結果）について実施され得る。スコア検定がまた、遺伝子型関連について実施され、ケースおよびコントロールにおける3つの遺伝子型頻度（主なホモ接合性、ヘテロ接合性および少数のホモ接合性）を対照させ、そして、遺伝の3つの異なる様式、すなわち、優性（対比係数2, -1, -1）、相加的（対比係数1, 0, -1）および劣性（対比係数1, 1, -2）を用いて、傾向を探索する。少数の対立遺伝子 対 主要な対立遺伝子についてのオッズ比、ならびに、ヘテロ接合性改変体およびホモ接合性改変体 対 野生型の遺伝子型についてのオッズ比が、所望の信頼限界（通常は95%）を用いて算出される。

10

【0203】

混同（confounder）を制御し、交互作用および効果モディファイアを試験するために、人口統計学的情報（例えば、年齢、民族および性別）または交互作用要素もしくは効果モディファイア（例えば、公知の主要遺伝子（例えば、アルツハイマー病についてのAPOE、または自己免疫疾患についてのHLA））または環境因子（例えば、肺癌における喫煙）を含む、混乱を生じる可能性のある層別化した因子を用いて、層別化した分析が実施され得る。層別化した関連試験は、0、1および2の改変体の対立遺伝子を有する遺伝子型の序数的性質を考慮に入れるCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて実施され得る。StatXactによる完全検定（exact test）がまた、計算的に可能な場合実施され得る。混乱モディファイア効果を調節し、交互作用について試験するための別の方法は、SASまたはRのような統計的パッケージを用いて、逐次重ロジスティック回帰分析を実施することである。ロジスティック回帰は、モデル構築技術であり、ここで、最もフィットし、かつ最も儉約な（parsimonious）モデルが構築され、二分法の結果（例えば、特定の疾患を有するか否か）と、一連の独立した変数（例えば、別個の関連する遺伝子の遺伝子型、ならびに関連する人口統計学因子および環境因子）との間の関連を記述する。最も一般的なモデルは、オッズ比のロジット変換が、変数（主要効果）とそのクロス積項（cross-product terms）（交互作用）との一次結合（linear combination）として表されるものである（Applied Logistic Regression, Hosmer and Lemeshow, Wiley (2000)）。特定の変数または交互作用が、結果と有意に関連するかどうかを試験するために、このモデルにおける係数をまず推定し、次いで、ゼロからのその逸脱（departure）の統計的有意差について試験される。

20

30

【0204】

1つのマーカーについての関連の検定を同時に実施することに加え、ハプロタイプ関連分析がまた、互いに密接に連鎖される多数のマーカーを調べるために実施され得る。試験されるマーカーが、それ自体疾患を生じる変異ではないが、このような変異と連鎖不均衡である場合、ハプロタイプ関連試験は、遺伝子型関連試験または対立遺伝子関連試験よりも強力であり得る。この試験は、なお、疾患が、実際に、ハプロタイプに関する対立遺伝子の組み合わせにより生じる場合により強力である（例えば、APOEは、互いに非常に密接している2つのSNPにより形成されたハプロタイプである）。ハプロタイプ関連を効果的に実施するために、マーカー-マーカー連鎖不均衡の指標（ D' および R^2 の両方）が、代表的には、ハプロタイプ構造を明らかにするために、遺伝子内のマーカーについて算出される。連鎖不均衡における最近の研究（Dalyら、Nature Genetics, 29, 232-235, 2001）は、遺伝子内のSNPが、ブロックパターンで組織化され、ブロック内に高い程度の連鎖不均衡が存在し、そして、ごくわずかの連鎖不均衡しかブロック間に存在しないことを示している。一旦これらが明らかにされると、疾患状態とのハプロタイプ関連が、このようなブロックを用いて実施され得る。

40

50

【0205】

ハプロタイプ関連試験は、対立遺伝子関連試験および遺伝子型関連試験と同じ様式で実施され得る。遺伝子における各ハプロタイプは、多対立遺伝子マーカーにおける対立遺伝子と類似する。当業者は、ケースおよびコントロールにおけるハプロタイプの頻度を比較するか、または、異なる対のハプロタイプとの遺伝子関連を試験し得る。プログラム「haplo.score」を用いて、ハプロタイプについてスコア試験がなされ得ることが提案されている（Schaidら、Am. J. Hum. Genet., 70, 425-434, 2002）。この方法において、ハプロタイプはまず、EMアルゴリズムによって推測され、そして、他の因子の調節を可能にする一般化線形モデル（GLM）フレームワークを用いて、スコア試験が実施される。

10

【0206】

遺伝子関連試験の実施における重要な決定は、有意なレベルの決定であり、試験のp値がそのレベルに到達するときに、有意な関連が示され得る。正のヒットがその後の確認試験において追跡される、探索分析において、調節されていないp値 <0.1 （寛大な側の有意差レベル）が、SNPの、疾患の特定の表現型特徴との有意な関連についての仮説を作成するために使用され得る。SNPが疾患と関連を有するとみなされるためには、p値 <0.05 （当該分野で従来使用されている有意差レベル）が達成されることが好ましい。関連が示されるためには、p値 <0.01 （厳密な側の有意差レベル）が達成されることがより好ましい。ヒットが、同じ供給源のより多くのサンプル、または、異なる供給源の異なるサンプルにおける確認分析において追跡される場合、複数の試験についての調節が、実験一ワイズ（wise）誤差率を0.05に維持しつつ、過剰数のヒットを避けるように実施される。異なる種類の誤差率をコントロールするための複数の試験について調節するための異なる方法が存在するが、一般に使用されるがやや保守的な方法は、実験一ワイズ誤差率またはファミリーワイズ誤差率を制御するためのBonferroni補正である（Multiple comparisons and multiple tests, Westfallら、SAS Institute（1999））。誤り発見率（FDR）を制御するための並べ替え検定が、より強力であり得る（Benjamini and Hochberg, Journal of the Royal Statistical Society, Series B 57, 1289-1300, 1995, Resampling-based Multiple Testing, Westfall and Young, Wiley（1993））。多様性を制御するためのこのような方法は、試験が依存的である場合に好まれ、誤り発見率の制御は、実験一ワイズ誤差率の制御と対抗するのに十分である。

20

30

【0207】

統計学的に有意なマーカーが探索段階で同定された後の異なる集団に由来するサンプルを用いる複製研究において、次いで、メタ分析が異なる研究の証拠を合わせることによって実施され得る（Modern Epidemiology, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, 643-673）。利用可能な場合、同じSNPについての当該分野で公知の関連結果がメタ分析に包含され得る。

【0208】

40

遺伝子型の特定と疾患状態の分類の両方が、誤りを含み得るので、オッズ比およびp値が、遺伝子型の特定および疾患分類の誤差率についての種々の推定の際にどのように変化するかを見るために、感度分析を実施し得る。

【0209】

疾患の罹患率が異なる下位集団群と関連する場合、ケースとコントロールとの間の下位集団ベースの標本抽出の偏りが、ケース-コントロール関連研究における偽の結果をもたらし得ることは周知である（EwensおよびSpielman, Am. J. Hum. Genet. 62, 450-458, 1995）。このような偏りはまた、遺伝的関連研究における統計学的な力の消失をもたらし得る。集団の層別化を検出するために、PritchardおよびRosenbergは、疾患と連鎖しないマーカーを分類し、これらの

50

マーカに関する関連試験の結果を使用して、任意の集団層別化が存在するかどうかを決定することを示唆した (Pritchardら、Am. J. Hum. Gen. 1999, 65:220-228)。層別化が検出される場合、DevlinおよびRoederに提案されたようなゲノムコントロール (GC) 法 (Devlinら、Biometrics 1999, 55:997-1004) が、集団層別化に起因する試験統計のインフレーションを調節するために使用され得る。GC法は、集団構造レベルの変化に対して堅固であり、かつ、DNAプール設計に適用可能である (Devlinら、Genet. Epidemiol. 2000, 21:273-284)。

【0210】

15~20のリンクしないマイクロサテライトマーカを用いる、Pritchard法が推奨されるが、集団層別化を検出するのに十分な力を得るために、30以上の二対立遺伝子マーカを使用することを示唆した。GC法については、約60~70の二対立遺伝子マーカが、集団層別化に起因する試験統計についてのインフレーション因子を推定するために十分であることが示されている (Bacanuら、Am. J. Hum. Genet. 2000, 66:1933-1944)。従って、70の遺伝子間のSNPは、ゲノムスキャンにおいて示されるものとリンクしない領域において選択され得る (Kheohら、Hum. Mol. Genet. 1999, 8:237-245)。

【0211】

一旦、個々の危険因子 (遺伝的または非遺伝的) が、疾患に対する素因について見出されると、次の工程は、カテゴリー (例えば、疾患または疾患なし) を予測するための分類/予測スキームを設定することであり、このカテゴリーは、個体がその関連するSNPの遺伝子型および他の非遺伝的危険因子に依存しているかということである。別個の形質についてのロジスティック回帰、および、連続的な形質についての線形回帰は、このような仕事についての標準的な技術である (Applied Regression Analysis, Draper and Smith, Wiley (1998))。さらに、他の技術がまた、分類を設定するために使用され得る。このような技術としては、異なる方法の性能の比較における用途に適切なMART、CART、神経ネットワークおよび判別分析が挙げられるが、これらに限定されない (The Elements of Statistical Learning, Hastie, Tibshirani & Friedman, Springer (2002))。

【0212】

(疾患の診断および素因のスクリーニング)

遺伝子型と疾患に関連する表現型との間の関連/相関に関する情報は、いくつかの方法で活用され得る。例えば、1つ以上のSNPと、処置が利用可能な疾患に対する素因との間の高度に統計的に有意な関連の場合は、個体におけるこのような遺伝子型パターンの検出は、処置の即時管理、または、少なくとも、個体の定期的なモニタリングの制度を正当化し得る。子供をもうけようと意図している夫婦における、深刻な疾患に関連する感受性対立遺伝子の検出はまた、その生殖決定において、夫婦に価値あるものであり得る。SNPとヒトの疾患との間の、弱い、なお統計学的に有意な関連の場合、即時の治療的介入またはモニタリングは、感受性対立遺伝子またはSNPを検出した後に正当化されないこともある。それにもかかわらず、被験体は、単純なライフスタイルの変化 (例えば、食事、運動) を始めることを動機付けされ得、このライフスタイルの変化は、個体がほとんど、または全く費用をかけずに達成され得るが、個体が感受性対立遺伝子を有することによって危険性が増加し得る、状態を発症する危険性を減少するという、強力な利点を与え得る。

【0213】

本発明のSNPは、異なる方法で、心臓血管障害 (例えば、急性冠状動脈事象)、またはスタチン処置に対する個体の応答性に対して寄与し得る。いくつかの多型は、タンパク質コード配列内で生じ、そして、タンパク質の構造に影響を及ぼすことによって、疾患の

表現型に寄与する。他の多型が、非コーディング領域で生じるが、例えば、複製、転写および／または翻訳への影響を介して、間接的に表現型上の効果を発揮し得る。単一の S N P が、1 つ以上の表現型形質に影響を及ぼし得る。同様に、単一の表現型形質は、異なる遺伝子の複数の S N P により影響を受け得る。

【0214】

本明細書中で使用される場合、用語「診断する」、「診断」および「診断学」としては、以下のいずれかが挙げられるがこれらに限定されない：個体が現在有し得る心臓血管障害の検出、素因／感受性のスクリーニング（例えば、個体が将来的に急性冠状動脈事象を経験する危険性の増加を有するか否かの決定、または、個体が将来的に急性冠状動脈事象を経験する危険性の減少を有するか否かの決定）、心臓血管疾患を現在有するかまたは心臓血管疾患を以前に経験したことが知られている個体における心臓血管障害の特定の型もしくはサブクラスの決定、以前になされた心臓血管障害の診断の確認もしくは補足、心臓血管障害に対するスタチン処置に応答する個体の可能性の評価、素因のスクリーニング（例えば、個体が将来的に心臓血管障害を発症した場合にスタチン処置に応答する個体の可能性の評価）、スタチン処置に応答するかもしくは応答しないことが知られる個体における応答者／非応答者の特定の型もしくはサブクラスの決定、スタチン処置に対する応答者／非応答者のような以前に行われた個体の分類の確認もしくは補足、どの治療ストラテジーに個体が最も積極的に応答する可能性があるかを決定するため、もしくは、患者が特定の処置（例えば、スタチン処置）に応答する可能性があるかを予測するための個体の薬理ゲノム学的評価、患者が特定の処置もしくは治療化合物から毒性効果を経験する可能性があるかの予測、ならびに心臓血管障害を有する個体の将来的な予後の評価。このような診断的用途は、個々の S N P もしくは固有の組合せの S N P、または、本発明の S N P ハプロタイプに基づく。

【0215】

ハプロタイプは、例えば、特定のゲノム領域が、特定の表現型に影響を与える遺伝子座を有するかどうかを決定するために、より少ない数の S N P が遺伝子型を特定され得る点で、特に有用である（例えば、連鎖不均衡ベースの S N P 関連分析）。

【0216】

連鎖不均衡（L D）とは、所定の集団における各対立遺伝子の存在の別個の頻度から予測されるものよりも多い頻度での、2 つ以上の異なる S N P 部位における対立遺伝子の同時遺伝（例えば、選択的なヌクレオチド）をいう。独立して遺伝される 2 つの対立遺伝子の同時遺伝の予測される頻度は、第 1 の対立遺伝子の頻度に第 2 の対立遺伝子の頻度を乗じたものである。予測された頻度で同時に生じる対立遺伝子は、「連鎖不均衡」とであると言われる。対照的に、L D は、2 つ以上の異なる S N P 部位における対立遺伝子の間の任意の非ランダムな遺伝的関連をいい、この遺伝的関連は一般に、染色体に沿う 2 つの遺伝子座の物理的な近接性に起因する。L D は、2 つ以上の S N P 部位が、所定の染色体上で互いに密接に物理的に近接している場合に生じ得、従って、これらの S N P 部位における対立遺伝子は、1 つの S N P 部位における特定のヌクレオチド（対立遺伝子）が、近くに位置する異なる S N P 部位における特定のヌクレオチド（対立遺伝子）と非ランダムな関連を示す結果のために、複数の世代について分離されていないままである傾向がある。従って、S N P 部位の 1 つの遺伝子型を特定することにより、L D における他の S N P の遺伝子型を特定したものとほとんど同じ情報が生じる。

【0217】

種々の程度の L D が、いくつかの S N P が他よりもより密接に関連している（すなわち、L D においてより強い）という結果を有する 2 つ以上の S N P の間で遭遇され得る。さらに、染色体に沿って L D が延びる物理的な距離は、ゲノムの異なる領域間で異なり、従って、L D が生じるために必要とされる 2 つ以上の S N P 部位の間の物理的分離の程度は、ゲノムの異なる領域の間で異なり得る。

【0218】

診断目的および同様の用途のために、特定の S N P 部位が、例えば、急性冠状動脈事象

に対する個体の感受性またはスタチン処置に対する個体の応答を予測するのに有用であることが見出される場合、当業者は、このSNP部位を有するLDにおける他のSNP部位がまた、スタチン処置に対する個体の応答を予測するのに有用であることを認識する。種々の程度のLDは、2つ以上のSNPの間で、いくつかのSNPが他のSNPよりも密接に関連する（すなわち、より強いLDにある）という結果に直面され得る。さらに、LDが染色体に沿って延びる物理的距離は、ゲノムの異なる領域の間で異なり、したがってLDが生じるために必要な2つ以上のSNP部位の間の物理的分離の程度は、ゲノムの異なる領域の間で異なり得る。従って、実際に疾患を生じる（原因となる）多型ではないが、このような原因となる多型を有するLD中にある多型（例えば、SNPおよび／またはハプロタイプ）がまた、有用である。このような場合、原因となる多型を有するLD中にある多型の遺伝子型は、原因となる多型の遺伝子型の予測となり、従って、原因となるSNPにより影響を受ける表現型（例えば、スタチン処置に対する応答者／非応答者）の予測となる。従って、原因となる多型を有するLD中にある多型マーカーは、診断マーカーとして有用であり、そして、実際の原因となる多型が未知である場合、特に有用である。

【0219】

1以上の原因性多型を有するLD（および／またはある状態と統計上有意な関連を有する1以上の多型を有するLD）において存在する可能性があり、従って原因性／関連性SNPが診断するために使用される状態と同じ状態を診断するために有用であり得る多型の例としては、例えば、原因性／関連性SNPと同じ遺伝子領域、同じタンパク質コーディング領域、または同じmRNA転写産物コーディング領域における他のSNPが挙げられ、この他のSNPは、原因性／関連性SNPと同一エクソンもしくは同一イントロン内の他のSNP、原因性／関連性SNPと同一ハプロタイプブロック内の他のSNP、原因性／関連性SNPと同一遺伝子間領域内の他のSNP、原因性／関連性SNPを有する遺伝子の外側にあるがその遺伝子に近い（例えば、遺伝子境界の5'もしくは3'のどちらかの側で6kb以内）SNPなどが含まれる。そのような有用なLD SNPは、例えば、表1～2に開示されるSNP間から選択され得る。

【0220】

ヒトのゲノムにおける連鎖不均衡は、以下で総説されている：Wallら、「Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome」, Nat Rev Genet. 2003 Aug; 4(8): 587-97; Garnerら、「On selecting markers for association studies: patterns of linkage disequilibrium between two and three diallelic loci」, Genet Epidemiol. 2003 Jan; 24(1): 57-67; Ardlieら、「Patterns of linkage disequilibrium in the human genome」, Nat Rev Genet. 2002 Apr; 3(4): 299-309 (erratum in Nat Rev Genet 2002 Jul; 3(7): 566); およびRemmら、「High-density genotyping and linkage disequilibrium in the human genome using chromosome 22 as a model」; Curr Opin Chem Biol. 2002 Feb; 6(1): 24-30; Haldane JBS (1919) The combination of linkage values, and the calculation of distances between the loci of linked factors. J Genet 8: 299-309; Mendel, G. (1866) Versuche ueber Pflanzeng-Hybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brunn [Proceedings of the Natural History Society of Bruenn]; Lewin B (1990) Genes IV. Oxford

10

20

30

40

50

University Press, New York, USA; Hartl DL and Clark AG (1989) Principles of Population Genetics 第2版. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Mass., USA; Gillespie JH (2004) Population Genetics: A Concise Guide. 第2版. Johns Hopkins University Press. USA; Lewontin RC (1964) The interaction of selection and linkage. I. General considerations; heterotic models. Genetics 49:49-67; Hoel PG (1954) Introduction to Mathematical Statistics 第2版. John Wiley & Sons, Inc. New York, USA; Hudson RR (2001) Two-locus sampling distributions and their application. Genetics 159:1805-1817; Dempster AP, Laird NM, Rubin DB (1977) Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. J R Stat Soc 39:1-38; Excoffier L, Slatkin M (1995) Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. Mol Biol Evol 12 (5):921-927; Tregouet DA, Escolano S, Tiret L, Mallet A, Gormard JL (2004) A new algorithm for haplotype-based association analysis: the Stochastic-EM algorithm. Ann Hum Genet 68 (Pt 2):165-177; Long AD and Langley CH (1999) The power of association studies to detect the contribution of candidate genetic loci to variation in complex traits. Genome Research 9:720-731; Agresti A (1990) Categorical Data Analysis. John Wiley & Sons, Inc. New York, USA; Lange K (1997) Mathematical and Statistical Methods for Genetic Analysis. Springer-Verlag New York, Inc. New York, USA; The International HapMap Consortium (2003) The International HapMap Project. Nature 426:789-796; The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. Nature 437:1299-1320; Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD (2005), The International HapMap Project Web Site. Genome Research 15:1591-1593; McVean G, Spencer CCA, Chai R (2005) Perspectives on human genetic variation from the HapMap project. PLoS Genetics 1 (4):413-418; Hirschhorn JN, Daly MJ (2005) Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. Nat Genet 6:95-108; Schrodin SJ (2005) A probabilistic approach to large-scale association scans: a semi-Bayesian method to detect disease-pr

ed isposing alleles. SAGMB 4 (1) : 31 ; Wang WY S, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA (2005) Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. Nat Rev Genet 6 : 109-118. Pritchard JK, Przeworski M (2001) Linkage disequilibrium in humans: models and data. Am J Hum Genet 69 : 1-14.

【0221】

上で考察される通り、本発明の1つの局面は、調べられたSNPを有する特定のLD距離において存在するSNPがまた、CHDを有する危険性または発症する危険性の増加または減少を同定するための有効なマーカーとして使用され得るという発見である。本明細書中で使用される場合、用語「調べられたSNP」とは、疾患の危険性の増加または減少に関連することが遺伝子型決定の結果および分析、または本願に記載される研究例において例示されるような他の適切な実験方法を使用して見出されているSNPをいう。本明細書中で使用される場合、用語「LD SNP」とは、本願に記載される算出方法の下で、「調べられたSNP」を有するLDにおいて存在することに起因して、疾患の危険性の増加または減少に関連するSNPとして特徴付けられているSNPをいう。以下で、本出願人らは、当業者が、特定のSNPが調べられたSNPを有するLDにおいて存在するか否かを決定し得る方法を記載する。パラメータ r^2 は、マーカー間の連鎖不均衡の程度を特徴付けるために遺伝学分野において一般的に使用される(Hudson, 2001)。本明細書中で使用される場合、用語「を有するLDにおいて(in LD with)」とは、パラメータ(例えば、調べられたSNPによる r^2)の閾値を上回って測定される特定のSNPをいう。

【0222】

ここで、それは、遺伝的改変体のある集団から得られた染色体のサンプルにおいて直接観察するための一般的な場所である。染色体上に位置する2つの遺伝マーカーにおける、マーカーAおよびBについての遺伝子型データを有すると仮定する。さらに、2つの対立遺伝子は、対立遺伝子 A_1 および A_2 がマーカーAにおいて見出され得るとして対立遺伝子 B_1 および B_2 がマーカーBにおいて見出され得るように、これら2つのマーカーの各々において分離すると仮定する。また、これら2つのマーカーがヒト常染色体上にあると仮定する。特定の個体を試験し、そしてそれらが両方のマーカーにおいてヘテロ接合であり、その結果それらの2マーカー遺伝子型(two-marker genotype)が $A_1 A_2 B_1 B_2$ であることを見出す場合、2つの可能な構造が存在する：目的とする個体は、一方の染色体上に対立遺伝子 $A_1 B_1$ を有し、かつ残りの染色体上に $A_2 B_2$ を有し得るか；あるいは、その個体は、一方の染色体上に対立遺伝子 $A_1 B_2$ を有し、かつ他方の染色体上に $A_2 B_1$ を有し得る。染色体上の対立遺伝子の配列は、ハプロタイプと称される。この例示において、上記個体は、 $A_1 B_1 / A_2 B_2$ または $A_1 B_2 / A_2 B_1$ を有し得る(より完全な記載については、HartlおよびClark(1989)を参照のこと)。連鎖均衡の概念は、対立遺伝子頻度に対するハプロタイプの頻度に関連する。

【0223】

個体のサンプルが大きな集団から選択されると仮定する。上に記載される2つのマーカー(各々が2つの対立遺伝子を有する)を考慮すると、4つの可能なハプロタイプが存在する： $A_1 B_1$ 、 $A_1 B_2$ 、 $A_2 B_1$ および $A_2 B_2$ 。これら4つハプロタイプの頻度を、以下の表記法を用いて示す。

【0224】

【数 1】

$$P_{11} = \text{freq}(A_1 B_1) \quad (1)$$

$$P_{12} = \text{freq}(A_1 B_2) \quad (2)$$

$$P_{21} = \text{freq}(A_2 B_1) \quad (3)$$

$$P_{22} = \text{freq}(A_2 B_2) \quad (4)$$

次いで、上記 2 つのマーカにおける対立遺伝子頻度は、異なるハプロタイプ頻度の合計であり、単一マーカ対立遺伝子頻度に関する類似した一組の方程式を 2 マーカハプロタイプ頻度へと書き出すことは容易である：

【0 2 2 5】

10

【数 2】

$$p_1 = \text{freq}(A_1) = P_{11} + P_{12} \quad (5)$$

$$p_2 = \text{freq}(A_2) = P_{21} + P_{22} \quad (6)$$

$$q_1 = \text{freq}(B_1) = P_{11} + P_{21} \quad (7)$$

$$q_2 = \text{freq}(B_2) = P_{12} + P_{22} \quad (8)$$

各マーカにおける上記 4 つのハプロタイプ頻度および上記対立遺伝子頻度は、合計して 1 の頻度でなければならないことに留意すべきである。

【0 2 2 6】

【数 3】

20

$$P_{11} + P_{12} + P_{21} + P_{22} = 1 \quad (9)$$

$$p_1 + p_2 = 1 \quad (10)$$

$$q_1 + q_2 = 1 \quad (11)$$

上記 2 つのマーカにおける対立遺伝子の間に相関関係が存在しない場合、上記ハプロタイプの頻度はほぼ複合対立遺伝子の積であることが予想される。したがって、

【0 2 2 7】

【数 4】

$$P_{11} \approx p_1 q_1 \quad (12)$$

$$P_{12} \approx p_1 q_2 \quad (13)$$

$$P_{21} \approx p_2 q_1 \quad (14)$$

$$P_{22} \approx p_2 q_2 \quad (15)$$

30

これらの近似方程式 (12) ~ (15) は、連鎖均衡の概念を示し、独立性組み合わせが、上記 2 つのマーカの間に存在する—上記 2 つのマーカにおける対立遺伝子は、ランダムに、一緒に生じる。これらは、近似として示される。なぜならば、連鎖均衡および連鎖不均衡は、代表的に、染色体のサンプルの特性と考えられる概念であるからである；そのようなものとして、それらは、標本抽出方法に起因して確率変動に陥り易い。実験的に、遺伝マーカの多くの対は、連鎖均衡において存在するが、明らかに全ての対が連鎖均衡において存在するわけではない。

40

【0 2 2 8】

上記の連鎖均衡の概念を確立したことによって、ここで、本出願人らは、連鎖均衡からの偏移である連鎖不均衡 (LD) の概念を記載し得る。A₁ B₁ ハプロタイプの頻度が、(12) において数学的に記述されるような連鎖均衡の仮定の下で、ほぼ A₁ および B₁ についての対立遺伝子頻度の積であるので、連鎖均衡からの逸脱の量についての単純な測定は、これら 2 つの量における差である D である：

【0 2 2 9】

【数 5】

$$D = P_{11} - p_1 q_1 \quad (16)$$

50

$D = 0$ は、完全な連鎖均衡を示す。 $D = 0$ からの実質的な逸脱は、試験した染色体のサンプル中の LD を示す。 D の多くの特性は、 D が採り得る最大値および最小値を含めて *Lewontin* (1964) において考察される。数学的に、基本的な代数学を使用して、 D もまた専らハプロタイプに関して記述され得ることが、示され得る：

【0230】

【数6】

$$D = P_{11}P_{22} - P_{12}P_{21} \quad (17)$$

D を二乗し、次いで A_1 の対立遺伝子頻度と、 A_2 の対立遺伝子頻度と、 B_1 の対立遺伝子頻度と、 B_2 の対立遺伝子頻度との積で除算することによって D を変換する場合、得られる量 (r^2 と称される) は、統計学において一般的に使用される *Pearson* 相関係数の二乗と等しい (例えば、*Hoel*, 1954)。

【0231】

【数7】

$$r^2 = \frac{D^2}{p_1 p_2 q_1 q_2} \quad (18)$$

D に関してのように、0 に近い r^2 の値は、サンプルセットにおいて試験された2つのマーカーの間の連鎖均衡を示す。 r^2 の値が増加する場合、上記2つのマーカーは、連鎖不均衡にあるといわれる。 r^2 が採り得る値の範囲は、0 ~ 1 である。完全な相関が、上記2つのマーカーにおける対立遺伝子の間に存在する場合、 $r^2 = 1$ である。

【0232】

さらに、上で考察される量は、サンプル特異的である。そのようなものとして、研究されたサンプルに特異的な表記法を公式化する必要がある。ここで考察されるアプローチにおいて、以下の3つの型のサンプルが、主に目的とするサンプルである：(i) 疾患に関連する表現型に罹患した個体由来の染色体のサンプル (ケース)、(ii) 疾患に関連する表現型に罹患していない個体由来の染色体のサンプル (コントロール)、および (iii) ハプロタイプの構築および対での連鎖不均衡の計算に使用される標準的なサンプルセット。下に記載される方法の開発に使用される対立遺伝子頻度に関して、さらなる添字が、ケースサンプルセットまたはコントロールサンプルセットのいずれかを記載するために加えられる。

【0233】

【数8】

$$p_{1,cs} = \text{freq}(\text{ケースにおける } A_1) \quad (19)$$

$$p_{2,cs} = \text{freq}(\text{ケースにおける } A_2) \quad (20)$$

$$q_{1,cs} = \text{freq}(\text{ケースにおける } B_1) \quad (21)$$

$$q_{2,cs} = \text{freq}(\text{ケースにおける } B_2) \quad (22)$$

同様に、

【0234】

【数9】

$$p_{1,ct} = \text{freq}(\text{コントロールにおける } A_1) \quad (23)$$

$$p_{2,ct} = \text{freq}(\text{コントロールにおける } A_2) \quad (24)$$

$$q_{1,ct} = \text{freq}(\text{コントロールにおける } B_1) \quad (25)$$

$$q_{2,ct} = \text{freq}(\text{コントロールにおける } B_2) \quad (26)$$

十分に受容されるサンプルセットが、連鎖不均衡の頑健性の算出に必要である場合、国際 *HapMap* プロジェクト (*The International HapMap Consortium* 2003, 2005; *Thorisson* ら, 2005; *McVean* ら, 2005) から得られたデータが、対での r^2 値の算出に使用され得る。実際に

、国際HapMapプロジェクトに関して遺伝子型決定されたサンプルは、意味がありかつ頑健性の結論を観察された遺伝的バリエーションのパターンから引き出すために、十分な数の試験された染色体を有する種々のヒト下位集団群からの代表的な例として選択された。国際HapMapプロジェクトウェブサイト(hapmap.org)は、その計画、利用された方法および試験されたサンプルの記載を含む。そのようなデータに存在するパターンの意味を理解するために実験データを調べることは、有用である。

【0235】

ハプロタイプ頻度は、上記の方程式(18)における顕在項(explicit argument)である。しかし、2マーカーハプロタイプ頻度を知ることは、複異型接合サンプルについて決定される相を必要とする。その相が、試験されたデータにおいて未知である場合、種々のアルゴリズムが、その遺伝子型データから相を推測するために使用され得る。この問題は、初期に考察され、ここで $A_1 A_2 B_1 B_2$ の2-SNP遺伝子型を有する複異型接合が、染色体の以下の2つの異なるセットのうちの1つを有し得た： $A_1 B_1 / A_2 B_2$ または $A_1 B_2 / A_2 B_1$ 。ハプロタイプ頻度を推定するための1つのそのようなアルゴリズムは、Dempsterら(1977)によって最初に形式化された期待値-最大化(EM)アルゴリズムである。このアルゴリズムは、しばしば、遺伝子型データからハプロタイプ頻度を推定するために遺伝学において使用される(例えば、ExcoffierおよびSlatkin, 1995; Tregouetら, 2004)。ここで外挿される2-SNPケースに対して、EMアルゴリズムは、非常に小さい誤差を有するが、但し対立遺伝子頻度およびサンプルサイズが、小さすぎないことに留意すべきである。 r^2 値に対する影響は、代表的に、無視できる。

【0236】

関連した遺伝マーカーが情報を共有する場合、疾患に関連するSNPマーカーを有するLDにおけるSNPマーカーの照合はまた、疾患の関連を検出するのに十分な検出力を有する(LongおよびLangley, 1999)。疾患に関連する対立遺伝子を直接的に見出す検出力と、疾患の関連を間接的に検出する検出力との間の関係は、PritchardおよびPrzeworski(2001)によって調査された。直接的導出において、サンプルサイズが、疾患に関連する遺伝子座と比較すると、そのマーカーにおける $1/r^2$ の因数(方程式18の逆数)によって増加される場合、疾患に関連する遺伝子座を有する連鎖不均衡におけるマーカー遺伝子座にて疾患の関連を間接的に検出する検出力は、疾患に関連する遺伝子座にて疾患の関連を直接的に検出する検出力とほぼ同じであることが、示され得る。

【0237】

したがって、疾患の関連を間接的に検出する検出力をN個のサンプルを伴う実験によって算出する場合、(実際の疾患感受性遺伝子座にて)疾患の関連を直接的に検出する等価な検出力は、約 $r^2 N$ 個のサンプルを使用する実験を必要とする。検出力と、サンプルサイズと、連鎖不均衡との間のこの基本的な関係は、疾患状態に直接関連するSNPマーカーを有する連鎖不均衡においてマーカーを遺伝子型決定するか否かにかかわらず決定するのに有用な r^2 閾値を導出するために、使用され得、そのSNPマーカーは、疾患の関連を間接的に検出するのに十分な検出力を有する。

【0238】

疾患に関連するマーカーを間接工程によって検出する検出力の導出を開始するために、有効な染色体サンプルサイズを、

【0239】

【数10】

$$n = \frac{4N_{cs}N_{ct}}{N_{cs} + N_{ct}}; \quad (27)$$

と規定し、 N_{cs} および N_{ct} は、それぞれ、二倍体のケースおよび二倍体のコントロールの数である。これは、ケースの数とコントロールの数とが等しくない状況を扱うために

必要である。等しいケースサンプルサイズおよびコントロールサンプルサイズに関して、 $N_{cs} = N_{ct} = N$ であり、染色体の有効数の値は、予想通り、単純に $n = 2N$ である。検出力を、（ α 未満の伝統的なP値が、統計的に有意であると見なされるような）有意水準 α に対して計算する。標準的なガウス分布関数を $\Phi(\cdot)$ と規定する。数学的に、

【0240】

【数11】

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{\theta^2}{2}} d\theta \quad (28)$$

10

あるいは、以下の誤差関数表記法（Erf）もまた、使用され得る：

【0241】

【数12】

$$\Phi(x) = \frac{1}{2} \left[1 + \text{Erf} \left(\frac{x}{\sqrt{2}} \right) \right] \quad (29)$$

例えば、 $\Phi(1.644854) = 0.95$ である。 r^2 の値は、間接的な照合によって疾患の関連を検出するための検出力の予め特定された最小量をもたらすために導出され得る。LD SNPマーカーが、疾患関連対立遺伝子を保有しているマーカーであり得、それによってこのアプローチが、全ての間接的な検出力結果が調べられたものと少なくとも同程度であると予測される下界モデルを構成することに留意する。

20

【0242】

真に疾患に関連するマーカーを検出しない誤差率を β で記載する。したがって、 $1 - \beta$ は、統計的検出力の古典的な定義である。サンプルサイズをPritchard-Pzeworskiの結果に置換すると、 α の有意水準にて疾患の関連を検出する検出力が、以下の近似：

【0243】

【数13】

$$1 - \beta \cong \Phi \left[\frac{|q_{1,cs} - q_{1,ct}|}{\sqrt{\frac{q_{1,cs}(1 - q_{1,cs}) + q_{1,ct}(1 - q_{1,ct})}{r^2 n}}} - Z_{1-\alpha/2} \right]; \quad (30)$$

30

で与えられ、 Z_u は、 u （ $u \in (0, 1)$ ）にて評価される標準正規累積分布の逆分布である。 $Z_u = \Phi^{-1}(u)$ であり、 $\Phi(\Phi^{-1}(u)) = \Phi^{-1}(\Phi(u)) = u$ である。例えば、 $\alpha = 0.05$ に設定すると、それによって $1 - \alpha/2 = 0.975$ となり、 $Z_{0.975} = 1.95996$ を得る。次に、T、

【0244】

【数14】

$$T = \Phi \left[\frac{|q_{1,cs} - q_{1,ct}|}{\sqrt{\frac{q_{1,cs}(1 - q_{1,cs}) + q_{1,ct}(1 - q_{1,ct})}{r^2 n}}} - Z_{1-\alpha/2} \right] \quad (31)$$

40

の最小検出力の閾値に等しい検出力を設定し、そして r^2 について解くと、以下の閾値 r^2 が得られる：

【0245】

【数 1 5】

$$r_T^2 = \frac{[q_{1,cs}(1-q_{1,cs}) + q_{1,ct}(1-q_{1,ct})]}{n(q_{1,cs} - q_{1,ct})^2} \left[\Phi^{-1}(T) + Z_{1-\alpha/2} \right] \quad (32)$$

すなわち、

【0 2 4 6】

【数 1 6】

$$r_T^2 = \left(\frac{Z_T + Z_{1-\alpha/2}}{n} \right) \left[\frac{q_{1,cs} - (q_{1,cs})^2 + q_{1,ct} - (q_{1,ct})^2}{(q_{1,cs} - q_{1,ct})^2} \right] \quad (33)$$

10

である。

【0 2 4 7】

r^2 が、調べられた SNP と、調べられた SNP を有する LD の変動するレベルを伴う多くの他の SNP との間で算出されると仮定する。閾値 r^2_T は、調べられた SNP と潜在的な LD SNP との間の連鎖不均衡の最小値であり、その結果、LD SNP は、疾患の関連を検出するために、 T より大きいまたは T に等しい検出力を依然として維持する。例えば、SNP rs 200 がケース-コントロール疾患関連研究において遺伝子型決定され、そして疾患の表現型に関連することが見出されると仮定する。さらに、1, 0 0 0 のケース染色体における小さい対立遺伝子頻度は、1, 0 0 0 のコントロール染色体における 10 % の対立遺伝子頻度とは対照的に 16 % であることが見出されたと仮定する。測定値が与えられると、0.05 の有意水準にて疾患の関連を検出する検出力が非常に高かった（対立遺伝子関連の検定を使用して約 98 %）ことを、実験前に予測し得た。方程式（32）を適用し、SNP rs 200 における小さい対立遺伝子が閾値レベルの検出力に関して真に疾患の素因を与えていると仮定することで、疾患の関連を間接的に評価するために r^2 の最小値を算出し得る。検出力の閾値レベルを 80 % であると設定する場合、 $r^2_T = 0.489$ は、上記のように、同じ有意水準および染色体数を与えた。したがって、rs 200 による 0.489 より大きい対での r^2 値を伴う任意の SNP は、疾患の関連を検出する 80 % より大きい検出力を有すると予想される。さらに、これは、LD SNP が、調べられた SNP rs 200 を有する連鎖不均衡によってのみ疾患に関連する、保存的モデルを仮定している。

20

30

【0 2 4 8】

疾患の表現型（例えば、急性冠状動脈事象に対する感受性またはスタチン処置に対する応答性）を有する特定の SNP および／または SNP ハプロタイプの寄与または関連は、本発明の SNP を使用して、その遺伝子型を有さない個体と比較して、特定の遺伝子型の結果として検出可能な形質（例えば、急性冠状動脈事象に対する素因またはスタチン処置に対する応答者／非応答者）を発現する個体、または、その後、検出可能な形質（例えば、狭窄）を発現する危険性を増加もしくは減少してその遺伝子型を配置する個体を同定し得る、優れた診断試験を開発し得る。本明細書中で使用される場合、診断は、単一の SNP また是一群の SNP に基づき得る。複数の SNP（例えば、表 1 および／または表 2 に提供される SNP の、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、24、25、30、32、48、50、64、96、100、または、これらの間の任意の数、もしくはこれ以上）の組合せた検出は、代表的に、正確な診断の可能性を増加する。例えば、スタチン処置に対する応答と関連することが公知の単一の SNP の存在は、個体がスタチン処置に応答するという、20 % の可能性を示唆し得るのに対して、各々がスタチン処置に対する応答と関連する 5 つの SNP の検出は、個体がスタチン処置に応答するという、80 % の可能性を示唆し得る。診断もしくは素因のスクリーニングの精度をさらに高めるために、本発明の SNP の分析は、スタチン処置に対する応答に相関する他の多型もしくは他の危険因子（例えば、家族歴

40

50

)の分析と組合せられ得る。

【0249】

当然、心臓血管障害の処置もしくは診断において、本発明は一般に、急性冠状動脈事象を経験するかもしくは経験しないか、または別の心臓血管障害を発症するかもしくは発症しない個体、あるいは心臓血管障害のスタチン処置に応答するかまたは応答しない個体の絶対的な同定は提供しないが、むしろ、統計的に有意な関連結果に基づいて、スタチン処置に応答する程度もしくは可能性の特定の増加（または減少）を示唆することは、当業者により理解される。しかし、この情報は、例えば、心臓血管障害を有する個体が、特定のスタチンベースの処置レジメンに従うべきであるか、またはスタチンを含まない代替の処置レジメンに従うべきであることを示し得るものとして、非常に価値がある。この情報はまた、予防処置を開始するため、または、1つ以上の有意なSNPもしくはSNPハプロタイプを保有する個体に、心臓血管疾患の軽微な臨床症状のような警告的な徴候を予見するため、または、初期段階で障害の処置を同定および開始するために、心臓血管障害をモニタリングする、定期的な健康診断を有するために使用され得る。適時処置されないと非常に衰弱するかまたは致死である疾患の場合、特に、上記疾患についての潜在的な素因の知識または利用可能な処置に応答する可能性が、たとえ、この素因または可能性が絶対的なものでないとしても、効率的に処置するためのまさに有意な様式に貢献する可能性がある。

10

【0250】

本発明の診断技術は、種々の方法論（例えば、ハプロタイプ決定のための個体の染色体の分析を可能にする方法、家族研究、単一精子DNA分析または体細胞ハイブリッドが挙げられる）を採用して、検出可能な形質を発症する危険性の増加もしくは減少に関連するSNPもしくはSNPパターンを試験被験体が有するかどうか、または、個体が特定の多型／変異の結果として検出可能な形質を罹患するかどうかを決定し得る。本発明の診断を用いて分析された形質は、心臓血管障害またはスタチン処置の過程の間において通常観察される、任意の検出可能な形質であり得る。

20

【0251】

本発明の別の局面は、個体が、1つ以上の形質を発症する危険性がある（または危険性が低い）かどうか、または、個体が、特定の形質が原因となる対立遺伝子もしくは形質が影響を与える対立遺伝子を保有する結果として、1つ以上の形質を発現するかどうかを決定する方法に関連する。これらの方法は一般に、個体から核酸サンプルを得る工程、および、この核酸サンプルをアッセイして、1つ以上のSNP位置にどのヌクレオチドが存在するかを決定する工程を包含し、ここで、アッセイされるヌクレオチドは、形質を発症する危険性の増加もしくは減少の指標、または、個体が、特定の形質が原因となる対立遺伝子もしくは形質が影響を与える対立遺伝子を保有する結果として、1つ以上の形質を発現することの指標である。

30

【0252】

別の実施形態において、本発明のSNP検出試薬を用いて、個体が、遺伝子発現（集合的に、細胞もしくは体液の「遺伝子応答」）のレベル（例えば、サンプル中のmRNAもしくはタンパク質の濃度など）またはパターン（例えば、発現の反応速度論、分解速度、安定性プロフィール、 K_m 、 V_{max} など）に影響を及ぼす、1つ以上のSNP対立遺伝子を有するかどうかを決定する。このような決定は、（例えば、核酸アレイ、RT-PCR、TaqManアッセイもしくは質量分析を用いることによって）mRNAもしくはタンパク質の発現をスクリーニングすること、個体において変更された発現を有する遺伝子を同定すること、変更された発現を有する遺伝子の発現に影響を与え得る、表1および／もしくは表2に開示されるSNPの遺伝子型（例えば、変更された発現を有する遺伝子内および／もしくはその周囲にあるSNP、調節／制御領域にあるSNP、変更された発現を有する遺伝子の発現に影響を与え得る経路に関与する他の遺伝子内および／もしくはその周囲にあるSNP、または、遺伝子型が特定され得る全てのSNP）を特定すること、ならびに、SNP遺伝子型を変更された遺伝子発現と相関させることによって達成され得

40

50

る。この様式において、特定のSNP部位における特定のSNP対立遺伝子は、遺伝子発現に影響を与えると同定され得る。

【0253】

(薬理ゲノム学および治療学／薬物開発)

本発明は、特定の治療剤もしくは薬学的化合物、またはこのような化合物のクラスに対して、特定のSNP対立遺伝子もしくはハプロタイプを有する被験体の薬理ゲノム学を評価するための方法を提供する。薬理ゲノム学は、臨床的に有意な遺伝性のバリエーション（例えば、SNP）が、影響を受けた人における変化した薬物の性質および／または異常作用に起因する薬物に対する応答において機能する役割を扱う。例えば、Roses, Nature 405, 857-865 (2000); Gould Rothberg, Nature Biotechnology 19, 209-211 (2001); Eichelbaum, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 23 (10-11): 983-985 (1996); および Linder, Clin. Chem. 43 (2): 254-266 (1997) を参照のこと。これらのバリエーションの臨床結果は、代謝における個々のバリエーションの結果として、特定の個体における治療用薬物の重篤な毒性、または特定の個体における薬物の治療不全を生じ得る。従って、個体のSNP遺伝子型は、治療用化合物が身体に作用する様式、または身体がその化合物を代謝する様式を決定し得る。例えば、薬物代謝酵素におけるSNPは、これらの酵素の活性に影響を与え得、これは次々に薬物作用の強度および期間の両方、ならびに薬物代謝および薬物浄化に影響を与え得る。

【0254】

薬物代謝酵素、薬物輸送体、製剤用のタンパク質、および他の薬物標的におけるSNPの発見は、なぜ数名の患者が期待された薬物効果を得ず、過度の薬物効果を示すのか、またはなぜ標準的な薬物投薬量から重篤な毒性を受けるのかを説明してきた。SNPは、代謝の速い人 (extensive metabolizer) の遺伝子型、および代謝の遅い人 (poor metabolizer) の表現型において発現し得る。従って、SNPは、タンパク質の対立遺伝子改変体をもたらし得、その改変体において、ある集団の1以上のタンパク質機能が、別の集団におけるタンパク質機能と異なる。従って、SNPおよびコードされる改変ペプチドは、処置様式に影響を与え得る遺伝的素因を確認するための標的を提供する。例えば、リガンドベースの処置において、SNPは、リガンド結合においてほぼ活性なアミノ末端細胞外ドメインおよび／またはレセプターの他のリガンド結合領域に対する上昇を与え得、それによって、その後のタンパク質活性化に影響を与える。従って、リガンド投薬量は、必然的に特定のSNP対立遺伝子もしくはハプロタイプを含む所定の集団内の治療効果を最大化するように修正される。

【0255】

遺伝子型特定の代替として、代替のSNP対立遺伝子によってコードされる改変アミノ酸配列を含む特定の改変タンパク質が同定され得る。従って、個体の薬理ゲノム学的特徴付けは、個々のSNP遺伝子型に基づく予防的用途または治療的用途のために有効な化合物およびそのような化合物の有効投薬量の選択を可能にし、それによって、治療の有効性を増強および最適化する。さらに、特定のSNP／ハプロタイプを含む組み換え細胞およびトランスジェニック動物の作製は、有効な臨床設計ならびに処置化合物および投薬レジメンの試験を可能にする。例えば、トランスジェニック動物は、ヒト疾患感受性遺伝子に対してオルソログな遺伝子における特定のSNP対立遺伝子のみが異なるように作製され得る。

【0256】

本発明のSNPの薬理ゲノム学的使用は、患者の介護に対して（特に、急性冠状動脈系象および他の心臓血管障害についての個体の素因を予測すること、ならびに心臓血管疾患を処置するためのスタチンの使用に対する個体の応答性を予測することにおいて）いくつかの有意な利点を提供する。個々のSNP遺伝子型に基づく個体の薬理ゲノム学的特徴付けは、特定の医薬での処置に対して応答しそうにない個体を同定し得、それによって、医

師が、それらの個体に対して効果のない医薬を処方するのを回避することを可能にする。一方で、個体のSNP遺伝子タイピングは、医師に、個々のSNP遺伝子型に基づいて最も有効な適切な医薬および投薬レジメンを選択することを可能にし得る。この情報は、医薬を処方することにおける医師の信頼を増加させ、そして患者に彼らの薬物レジメンに従うように動機付けする。さらに、薬理ゲノム学は、毒性に対する素因のある患者、および特定の薬物または薬物投薬に対する副作用を同定し得る。薬物副作用は、米国単独で1年あたり100,000件を超える可避可能な死亡をもたらし、従って、入院および死亡の重要な原因、ならびに保健医療システムにおける重要な経済的な負担を表す(Pfostら、Trends in Biotechnology、2000年8月)。従って、本明細書中に開示されるSNPに基づく薬理ゲノム学は、生命を維持することおよび保健医療費を実質的に減少させることの両方に対する可能性を有する。

10

【0257】

薬理ゲノム学は、一般的には、Roseら、「Pharmacogenetic analysis of clinically relevant genetic polymorphisms」、Methods Mol Med. 2003; 85: 225-37においてさらに議論されている。アルツハイマー病および他の神経変性障害に関する薬理ゲノム学は、Cacabelos、「Pharmacogenomics for the treatment of dementia」、Ann Med. 2002; 34(5): 357-79、Maimoneら、「Pharmacogenomics of neurodegenerative diseases」、Eur J Pharmacol. 2001年2月9日; 413(1): 11-29、およびPoirier、「Apolipoprotein E: a pharmacogenetic target for the treatment of Alzheimer's disease」、Mol Diagn. 1999年12月; 4(4): 335-41において議論されている。心血管疾患に関する薬理ゲノム学は、Siestら、「Pharmacogenomics of drugs affecting the cardiovascular system」、Clin Chem Lab Med. 2003年4月; 41(4): 590-9、Mukherjeeら、「Pharmacogenomics in cardiovascular diseases」、Prog Cardiovasc Dis. 2002年5月~6月; 44(6): 479-98、およびMooserら、「Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era」、J Thromb Haemost. 2003年7月; 1(7): 1398-402において議論されている。癌に関連する薬理ゲノム学は、McLeodら、「Cancer pharmacogenomics: SNPs, chips, and the individual patient」、Cancer Invest. 2003; 21(4): 630-40、およびWattersら、「Cancer pharmacogenomics: current and future applications」、Biochim Biophys Acta. 2003年3月17日; 1603(2): 99-111において議論されている。

20

30

【0258】

本発明のSNPはまた、心臓血管障害に対する新規な治療標的を同定するために使用され得る。例えば、疾患に関連する改変体(「改変遺伝子」)もしくはそれらの産物、ならびにこれらの改変遺伝子もしくはそれらの産物と相互作用することによって直接的もしくは間接的に調節される遺伝子またはそれらの産物を含む遺伝子は、例えば、疾患を処置するかまたは疾患の発症を予防もしくは遅延させる治療剤の開発のために標的化され得る。その治療剤は、例えば、標的遺伝子もしくは遺伝子産物の機能またはレベルを調節する低分子、タンパク質、タンパク質フラグメントもしくはペプチド、抗体、核酸、またはそれらの誘導体もしくは模倣物から構成され得る。

40

【0259】

本明細書中で開示されるSNP含有核酸分子、およびそれらの相補的核酸分子は、細胞

50

、組織、および生物における遺伝子発現を制御するためのアンチセンス構築物として使用され得る。アンチセンス技術は、当該分野で十分に確立されており、Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications, Crooke (編)、Marcel Dekker, Inc.: New York (2001)において広範に概説されている。アンチセンス核酸分子は、一般的には、遺伝子によって発現されるmRNAの領域に相補的であるように設計され、その結果、アンチセンス分子がmRNAとハイブリダイズし、それによってタンパク質へのmRNAの翻訳をブロックする。種々のクラスのアンチセンスオリゴヌクレオチドが、当該分野で使用され、そのうちの2つが切断剤 (cleaver) および遮断剤 (blocker) である。切断剤は、標的RNAに結合することによって、その標的RNAを切断する細胞内のヌクレアーゼ (例えば、RNase HまたはRNase L) を活性化する。遮断剤 (これもまた、標的RNAに結合する) は、リボソームの立体障害を通してタンパク質翻訳を阻害する。例示的な遮断剤としては、ペプチド核酸、モルホリノ、ロックされた核酸 (locked nucleic acid)、およびメチルホスホネートが挙げられる (例えば、Thompson、Drug Discovery Today、7 (17): 912-917 (2002))。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、治療剤として直接的に有用であり、そして (例えば、遺伝子ノックアウト実験または遺伝子ノックダウン実験において) 遺伝子機能を決定および確認するためにもまた有用である。

【0260】

アンチセンス技術は、以下: Laveryら、「Antisense and RNAi: powerful tools in drug target discovery and validation」、Curr Opin Drug Discov Devel. 2003年7月; 6 (4): 561-9; Stephensら、「Antisense oligonucleotide therapy in cancer」、Curr Opin Mol Ther. 2003年4月; 5 (2): 118-22; Kurreck、「Antisense technologies. Improvement through novel chemical modifications」、Eur J Biochem. 2003年4月; 270 (8): 1628-44; Diasら、「Antisense oligonucleotides: basic concepts and mechanisms」、Mol Cancer Ther. 2002年3月; 1 (5): 347-55; Chen、「Clinical development of antisense oligonucleotides as anti-cancer therapeutics」、Methods Mol Med. 2003; 75: 621-36; Wangら、「Antisense anticancer oligonucleotide therapeutics」、Curr Cancer Drug Targets. 2001年11月; 1 (3): 177-96; およびBennett、「Efficiency of antisense oligonucleotide drug discovery」、Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 2002年6月; 12 (3): 215-24においてさらに概説されている。

【0261】

本発明のSNPは、特定の核酸改変体に対して特異的なアンチセンス試薬を設計するために特に有用である。本明細書中に開示されるSNP情報に基づいて、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1以上の特定のSNPヌクレオチドを含むmRNA分子を特異的に標的するように生成され得る。この様式において、1以上の望ましくない多型 (例えば、欠損タンパク質 (例えば、触媒ドメインにおけるアミノ酸置換をもたらすSNPヌクレオチド) を含むmRNA分子の発現は、阻害され得るかまたは完全にブロックされ得る。従って、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、特定の多型形態 (例えば、欠損タンパク質をコードするSNP対立遺伝子) に特異的に結合するように使用され得、それによって、この

形態の翻訳を阻害するが、代替の多型形態（例えば、正常な機能を有するタンパク質をコードする代替のSNPヌクレオチド）には結合しない。

【0262】

アンチセンス分子は、遺伝子発現および欠損タンパク質の産生を阻害するために、mRNAを不活性化するように使用され得る。従って、これらの分子は、異常な遺伝子発現もしくは望ましくない遺伝子発現、または特定の欠損タンパク質の発現によって特徴付けられる障害（例えば、心臓血管障害）を処置するために使用され得る。この技術は、翻訳されるべきmRNAの能力を減弱する、mRNAにおける1以上の領域に相補的なヌクレオチド配列を含むリボザイムによる切断に関与し得る。考え得るmRNA領域としては、例えば、タンパク質コード領域、特に、タンパク質の触媒活性、基質／リガンド結合、もしくは他の機能的活性に対応するタンパク質コード領域が挙げられる。

10

【0263】

本発明のSNPはまた、特定のSNP改変体を有する核酸分子を特異的に標的にするRNA干渉試薬を設計するために有用である。RNA干渉（RNAi）（遺伝子サイレンシングとしてもまた称される）は、遺伝子をオフ（off）にするための二本鎖RNA（dsRNA）分子の使用に基づいている。細胞に導入される場合、dsRNAは、その細胞によって低分子干渉RNA（siRNA）として公知の短いフラグメント（一般的には、長さが約21ヌクレオチド、22ヌクレオチドまたは23ヌクレオチド）にプロセシングされ、このsiRNAは、細胞が配列特異的様式で使用して、相補的なRNAを認識し、そして破壊する（Thompson、Drug Discovery Today、7（17）：912-917（2002））。従って、本発明の局面は、特に、長さが約18～26ヌクレオチド（好ましくは、長さが19～25ヌクレオチド、そしてより好ましくは、長さが20、21、22、または23ヌクレオチド）である単離された核酸分子、およびRNAiのためのこれらの核酸分子の使用を企図する。RNAi分子（siRNAを含む）は配列特異的様式で作用するので、本発明のSNPは、特定のSNP対立遺伝子／ヌクレオチド（例えば、欠損タンパク質の産生をもたらす有害な対立遺伝子）を有する核酸分子を認識し、そして破壊するが、代替のSNP対立遺伝子（例えば、正常な機能を有するタンパク質をコードする対立遺伝子）を有する核酸分子に影響を与えないRNAi試薬を設計するために使用され得る。アンチセンス試薬のように、RNAi試薬は、（例えば、欠損した、疾患を引き起こす遺伝子をターンオフ（turn off）するための）治療剤として、直接的に有用であり得、また、（例えば、遺伝子ノックアウト実験または遺伝子ノックダウン実験において）遺伝子機能を特徴付けし、そして確認するのに有用であり得る。

20

30

【0264】

以下の参考文献は、RNAiのさらなる概説を提供する：Reynoldsら、「Rational siRNA design for RNA interference」、Nat Biotechnol. 2004年3月；22（3）：326-30. Epub 2004年2月1日；Chiら、「Genomewide view of gene silencing by small interfering RNAs」、PNAS 100（11）：6343-6346、2003；Vickersら、「Efficient Reduction of Target RNAs by Small Interfering RNA and RNase H-dependent Antisense Agents」、J. Biol. Chem. 278：7108-7118、2003；Agami、「RNAi and related mechanisms and their potential use for therapy」、Curr Opin Chem Biol. 2002年12月；6（6）：829-34；Laveryら、「Antisense and RNAi：powerful tools in drug target discovery and validation」、Curr Opin Drug Discov Devel. 2003年7月；6（4）：561-9；Shi、「Mammalian RNAi for the

40

50

masses」、Trends Genet 2003年1月;19(1):9-12)、Shueyら、「RNAi: gene-silencing in therapeutic intervention」、Drug Discovery Today 2002年10月;7(20):1040-1046;McManusら、Nat Rev Genet 2002年10月;3(10):737-47;Xiaら、Nat Biotechnol 2002年10月;20(10):1006-10;Plasterkら、Curr Opin Genet Dev 2000年10月;10(5):562-7;Bosherら、Nat Cell Biol 2000年2月;2(2):E31-6;およびHunter、Curr Biol 1999年6月17日;9(12):R440-2)。

10

【0265】

SNPの原因とされる病的状態(例えば、心臓血管障害)を有する被験体は、遺伝的欠損を修正する(correct)ように処置され得る(Krenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:10349-10354(1999)を参照のこと)。そのような被験体は、その被験体から取り出された生物学的サンプル中の多型を検出し得る任意の方法によって同定され得る。そのような遺伝的欠損は、そのような被験体にSNPの位置で正常/野生型ヌクレオチドを供給する修復配列を組み込んでいる核酸フラグメントを投与することによって、持続的に修正され得る。この部位特異的修復配列は、被験体のゲノムDNAの内因性修復を促進するように作動するRNA/DNAオリゴヌクレオチドを含み得る。部位特異的修復配列は、適切なビヒクル(例えば、ポリエチレンイミンとの複合体)中で投与されるか、アニオン性リポソーム、ウイルスベクター(例えば、アデノウイルス)もしくは投与された核酸の細胞内取り込みを促進する他の薬学的組成物中にカプセル化される。次いで、キメラオリゴヌクレオチドが被験体のゲノムへの正常配列の取り込みを誘導するにつれて、先天的病理をもたらし遺伝的欠損が克服され得る。取り込みの際に、正常な遺伝子産物が発現され、置換が広められ、それによって、被験体の臨床状態の持続的修復および治療的増強が引き起こされる。

20

【0266】

cSNPが、病的状態の原因とされるかまたは病的状態の要因とされる改変タンパク質を生じる場合において、そのような状態を処置する方法は、その病状を有する被験体にその改変タンパク質の野生型同族体/正常同族体を投与する工程を包含し得る。一旦、有効な投薬レジメンで投与されると、野生型同族体は、病理状態の補完または改善を提供する。

30

【0267】

本発明はさらに、心臓血管障害を処置するために使用され得る化合物または薬剤を同定するための方法を提供する。本明細書中で開示されるSNPは、治療剤の同定および/または開発のための標的として有用である。治療剤または治療用化合物を同定するための方法は、代表的には、その薬剤または化合物がSNP含有核酸またはコードされる産物の活性および/または発現を調節する能力をアッセイする工程、そしてSNP含有核酸またはコードされる産物の所望でない活性または発現によって特徴付けられる障害を処置するために使用され得る薬剤または化合物を同定する工程を包含する。そのアッセイは、細胞ベースのシステムおよび細胞を含まないシステムで実施され得る。細胞ベースのアッセイは、目的の核酸分子を天然に発現する細胞、または特定の核酸分子を発現するように遺伝的に操作された組換え細胞を含み得る。

40

【0268】

心臓血管障害を有するかまたはスタチン処置を受ける患者における改変遺伝子発現としては、例えば、SNP含有核酸配列(例えば、SNPを含むmRNA転写物分子に転写され得るSNPを含み、順に改変タンパク質に翻訳され得る遺伝子)、または1以上のSNPに起因して発現が変化する正常/野生型核酸配列(例えば、正常な転写物の発現レベルまたは発現パターンに影響を与えるSNPを含み得る調節/制御領域)の発現のいずれかが挙げられ得る。

50

【0269】

改変体遺伝子発現のためのアッセイは、核酸レベル（例えば、mRNAレベル）、発現したタンパク質レベル、またはシグナル伝達経路に関連する対応化合物の直接アッセイを含み得る。さらに、シグナル伝達経路に応じてアップレギュレートもしくはダウンレギュレートする遺伝子の発現もまた、アッセイされ得る。この実施形態において、これらの遺伝子の調節領域は、レポーター遺伝子（例えば、ルシフェラーゼ）に対して作動可能に連結され得る。

【0270】

改変体遺伝子発現の調節因子は、例えば、細胞が候補化合物／薬剤と接触され、そしてmRNAの発現が決定される方法において同定され得る。候補化合物の存在下でのmRNAの発現のレベルは、その候補化合物の非存在下でのmRNAの発現のレベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づいて改変体遺伝子発現の調節因子として同定され得、そして本発明の1以上のSNPに起因する改変体遺伝子発現（例えば、SNP含有核酸の発現、または核酸分子の発現に影響を与える1以上のSNPに起因する正常／野生型核酸分子の発現の変化のいずれか）によって特徴付けられる障害（例えば、心臓血管障害）を処置するために使用され得る。mRNAの発現が、候補化合物の非存在下よりもその存在下において統計的に有意に大きい場合、その候補化合物は、核酸発現の刺激物質として同定される。核酸発現が候補化合物の非存在下よりもその存在下において統計的に有意に小さい場合、その候補化合物は、核酸発現のインヒビターとして同定される。

【0271】

本発明はさらに、標的として、改変体核酸発現を調節する遺伝子として薬物をスクリーニングすることを通して同定される化合物を使用して、SNPまたは関連する核酸ドメイン（例えば、触媒ドメイン、リガンド／基質結合ドメイン、調節／制御領域など）または遺伝子、あるいはコードされるmRNA転写物を用いる処置方法を提供する。調節としては、核酸発現のアップレギュレーション（すなわち、活性化または作動化（agonization））あるいはダウンレギュレーション（すなわち、抑制または拮抗化（antagonization））のいずれかが挙げられ得る。

【0272】

mRNA転写物およびコードされるタンパク質の発現は、野生型でも改変体でも、調節／制御エレメント（例えば、発現を調節するプロモーターまたは転写調節因子結合ドメイン）中の特定のSNP対立遺伝子に伴って個々に変更され得る。この状況において、処置方法および化合物は、本明細書中で議論されるように、改変体調節／制御エレメントを調節または克服し、それによって、野生型タンパク質もしくは改変タンパク質のいずれかの正常または健常な発現レベルを生じることを確認する。

【0273】

本発明のSNP含有核酸分子はまた、臨床試験または処置レジメンにおいて、改変遺伝子またはコードされる産物の発現もしくは活性における化合物を調節することの有効性をモニタリングするのに有用である。従って、遺伝子発現パターンは、化合物（特に、患者が耐性を発達させ得る化合物）を用いる処置の有効性を持続させることについての指標、ならびに毒性についての指標として役立ち得る。遺伝子発現パターンはまた、その化合物に対して影響を受けた細胞の生理学的応答を示すマーカーとして役立ち得る。従って、そのようなモニタリングは、その化合物の投与の増加、または患者が耐性を生じていない代替の化合物の投与のいずれかを可能にする。同様に、核酸発現レベルが、望ましいレベルより低い場合、その化合物の投与は、相応に減少され得る。

【0274】

本発明の別の局面において、薬学的パックが提供され、そのパックは、治療剤（例えば、低分子薬物、抗体、ペプチド、アンチセンス核酸分子またはRNAi核酸分子など）、および本発明によって提供される1以上のSNPもしくはSNPハプロタイプについて診断的に試験されるヒトへの治療剤の投与のための指示書のセットを含む。

【0275】

本発明のSNP／ハプロタイプはまた、薬物開発プロセスの多くの様々な局面を改良するのに有用である。例えば、本発明の局面は、個体は、SNP遺伝子型に基づく臨床試験のために個体を選択することを包含する。例えば、個体が薬物に対して陽性に応答しそうであることを示すSNP遺伝子型を有する個体は、その試験に含まれ得るのに対して、そして個体のSNP遺伝子型が、個体はその薬物に対してあまり応答しそうにないかまたは応答しないことを示すか、あるいは毒性効果または他の有害反応を患う危険性を有しそうであることを示す個体は、その臨床試験から除外され得る。このことは、臨床試験の安全性を改善し得るだけでなく、その試験が統計学的に有意な効力を示す機会を高め得る。さらに、本発明のSNPは、特定の以前に開発された薬物が、臨床試験において不十分に実施された理由を説明し得、そして臨床試験において以前に不十分に実施された薬物から恩恵を受ける集団のサブセットを同定する一助となり、それによって、以前に開発された薬物を「救い」、そしてその薬物を、それから恩恵を受け得る特定の患者集団に利用可能にする。

10

【0276】

SNPは、薬物発見、薬物スクリーニング、および薬物開発において、多くの重要な用途を有する。潜在的な薬物標的として選択される任意の遺伝子／タンパク質について、その遺伝子／タンパク質の改変体が、患者集団中に存在するという高い確率が存在する。従って、治療剤の選択および送達における遺伝子／タンパク質の改変体の影響を決定することは、薬物発見および薬物開発プロセスの不可欠な局面であるべきである。(Jazwinska, A Trends Guide to Genetic Variation and Genomic Medicine, 2002年3月; S30-S36)。

20

【0277】

特定の治療標的(例えば、遺伝子、mRNA転写物、またはタンパク質)の改変体(例えば、SNPおよび任意の対応するアミノ酸多型)に関する知識は、改変体を超越する効力を示す治療剤候補(例えば、低分子化合物、抗体、アンチセンス核酸化合物またはRNAi核酸化合物など)を同定するために、改変体のパラレルスクリーニングを可能にする(Rothberg, Nat Biotechnol 2001年3月; 19(3): 209-11)。このような治療剤候補は、患者集団のより大きいセグメントにわたって等しい効力を示し、それによって、治療剤候補についてのより大きい潜在的な市場をもたらすことが期待される。

30

【0278】

さらに、潜在的な治療標的の改変体を同定することは、その標的の最も一般的な形態が、治療剤候補の選択のために使用されることを可能にし、それによって、選択された候補物について観察される実験的な活性が、患者集団の最も大きい集団において期待される実際の活性を反映することを確認する一助となる(Jazwinska, A Trends Guide to Genetic Variation and Genomic Medicine, 2002年3月; S30-S36)。

【0279】

さらに、標的の全ての公知の改変体に対して治療候補をスクリーニングすることは、特定の改変体に関連した潜在的毒性および有害な反応の早期同定を可能にし得る。例えば、治療標的または薬物代謝遺伝子におけるSNPによって引き起こされる、例えば、薬物の吸収、分布、代謝および排出(ADME)における変動性が同定され得、そしてこの情報は、薬物開発プロセスの間に利用されて、薬物の廃棄における変動性が最小にされ得、そして広範囲の患者集団にわたってより安全である治療剤が開発され得る。改変タンパク質および表1～2に提供されるコード多型核酸分子を含め、本発明のSNPは、当該分野で確立された種々の毒物学的方法(例えば、Current Protocols in Toxicology, John Wiley & Sons, Inc., N. Y.に記載される方法)に関連して有用である。

40

【0280】

さらに、当該分野で公知の任意のタンパク質(またはRNAもしくはDNAのいずれか

50

の核酸分子)を標的とする治療剤は、表1に開示される改変タンパク質(または多型核酸分子)と交叉反応し得、それにより、薬物の薬物動態特性に顕著に影響を与え得る。その結果、表1~2に開示されるタンパク質改変体およびSNP含有核酸分子は、対応する当該分野で公知のタンパク質形態(またはその核酸分子)を標的とする治療剤を開発、スクリーニングおよび評価する際に有用である。さらに、上記で考察されるように、特定の薬物標的の全ての多型形態の知識は、この薬物標的のこのような多型形態の大部分または全てに対して有効である治療剤の設計を可能にする。

【0281】

(薬学的組成物およびその投与)

本明細書中に開示される任意の心臓血管疾患および/またはスタチン応答に関連するタンパク質(およびコードする核酸分子)は、心臓血管障害および関連の病状を処置するための治療標的として用いられ得(またはそれ自体が治療用化合物として直接用いられ得)、そして本開示は、これらの治療標的のいずれかを標的とする(またはそれらから構成される)治療用化合物(例えば、低分子、抗体、治療タンパク質、RNAiおよびアンチセンス分子など)が開発されることを可能にする。

【0282】

一般に、治療用化合物は、類似の有用性を果たす薬剤についての受け入れられた投与形態のいずれかによって、治療有効量で投与される。本発明の治療用化合物の実際の量、すなわち、有効成分は、多数の要因(例えば、処置すべき疾患の重篤度、被験体の年齢および関連の健康状態、用いられる化合物の効力、投与経路および投与形態、ならびに他の要因)に依存する。

【0283】

治療有効量の治療用化合物は、例えば、1日あたりレシピエントの体重1kgあたり約0.01~50mg(好ましくは約0.1~20mg/kg/日)の範囲であり得る。従って、一例として、70kgのヒトに対する投与については、投薬範囲は、最も好ましくは、1日あたり約7mg~1.4gである。

【0284】

一般に、治療用化合物は、以下の経路のうちの任意の1つによって薬学的組成物として投与される:経口投与、全身投与(例えば、経皮投与、鼻腔内投与または坐剤投与)、または非経口投与(例えば、筋肉内投与、静脈内投与または皮下投与)。好ましい投与様式は、苦痛の程度に従って調整され得る、従来の毎日の投薬レジメンを用いた、経口投与様式または非経口投与様式である。経口用組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、徐放性処方物、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアロゾル剤または任意の他の適切な組成物の形態を採り得る。

【0285】

処方物の選択は、種々の要因(例えば、薬物の投与形態(例えば、経口投与については、錠剤、丸剤またはカプセル剤の形態の処方物が好ましい)および薬物物質のバイオアベイラビリティ)に依存する。近年、薬学的処方物は、表面積を増大させる、すなわち、粒子サイズを減少させることによってバイオアベイラビリティが増大し得るという原理に基づいて、より乏しいバイオアベイラビリティを示す薬物について特に開発されている。例えば、米国特許第4,107,288号は、活性な物質が高分子の架橋マトリクス上に保持される、10nm~1,000nmの~サイズ範囲の粒子を有する薬学的処方物を記載する。米国特許第5,145,684号は、薬物物質が、表面モディファイヤの存在下でナノ粒子(400nmの平均粒子サイズ)まで粉碎され、次いで、液体媒体中に分散されて、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す薬学的処方物が得られる、薬学的処方物の生産を記載する。

【0286】

薬学的組成物は、一般に、少なくとも1つの薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせた治療用化合物から構成される。受容可能な賦形剤は、無毒性であり、投与を補助し、そしてこの治療用化合物の治療的利益に対して有害には影響を与えない。このような賦形剤は

、任意の固体、液体、半固体、またはエアロゾル組成物の場合は気体の、当業者に一般的に入手可能である賦形剤であり得る。

【0287】

固体の薬学的賦形剤としては、デンプン、セルロース、滑石、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、イネ、粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などが挙げられる。液体賦形剤および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび種々の油（石油起源、動物起源、植物起源もしくは合成起源の油（例えば、落花生油、大豆油、鉱油、胡麻油など）を含む）から選択され得る。（特に注射可能溶液用に）好ましい液体キャリアとしては、水、生理食塩水、水性デキストロースおよびグリコールが挙げられる。

10

【0288】

圧縮ガスは、エアロゾル形態で本発明の化合物を分散させるために使用され得る。この目的で適切な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。

【0289】

他の適切な薬学的賦形剤およびそれらの処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin編 (Mack Publishing Company, 第18版, 1990) に記載される。

【0290】

処方物中のその治療化合物の量は、当業者によって採用される十分な範囲内で変化し得る。代表的には、その処方物は、重量% (wt%) ベースで、処方物全体に基づいて、約0.01~99.99 wt% の治療化合物を含み、そのバランスをとるものは、1種以上の適切な薬学的賦形剤である。好ましくは、その化合物は、約1~80 wt% のレベルで存在する。

20

【0291】

治療化合物は、単独で、または他の治療化合物もしくは1種以上の他の活性成分と組み合わせ投与され得る。例えば、心臓血管障害関連タンパク質のインヒビターまたは刺激剤は、同じ心臓血管障害関連タンパク質または異なる心臓血管障害関連タンパク質の活性を阻害するかまたは刺激する別の薬剤と組み合わせ投与されて、それにより心臓血管障害の影響に対抗し得る。

30

【0292】

薬理学に関するさらなる情報については、Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, Inc., N. Y. を参照のこと。

【0293】

(ヒト識別適用)

心臓血管障害および心臓血管障害のスタチン処置におけるそれらの診断用途および治療用途に加えて、本発明により提供されるSNPはまた、法医学、親子鑑定、および生物測定法（例えば、Gill, 「An assessment of the utility of single nucleotide polymorphisms (SNPs) for forensic purposes」, Int J Legal Med. 2001; 114 (4-5): 204-10を参照のこと）のような適用のためのヒト識別マーカーとして有用である。個体間の核酸配列における遺伝的変動は、個体を識別し、生物学的サンプルと個体とを識別するために遺伝マーカーとして使用され得る。どのヌクレオチドが個体におけるSNP位置のセットを占めるかという決定は、その個体を区別するSNPマーカーのセットを識別する。分析されるSNP位置が多いほど、1個体におけるSNPのセットが、関連しない個体におけるSNPのセットと同じである確率は、低くなる。好ましくは、複数の部位が分析される場合、その部位は、連鎖していない（すなわち、独立して遺伝する）。従って、SNPの好ましいセットは、本明細書中に開示されるSNPの中から選択され得、これらのSNPとしては、異なる染色体上のSNP、異

40

50

なる染色体アーム上のSNP、および／または同じ染色体アームに沿って実質的な距離だけ離れて分散されるSNPが挙げられ得る。

【0294】

さらに、本明細書中に開示されるSNPの中でも、特定の法医学的適用／ヒト識別適用における使用に好ましいSNPとしては、縮重コドン位置（すなわち、2以上の選択的ヌクレオチドのうちの1つであり得、同じアミノ酸をなおコードし得る特定のコドンにおける三番目の位置）に位置するSNPが挙げられる。なぜなら、これらのSNPは、コードされるタンパク質に影響を及ぼさないからである。そのコードされるタンパク質に影響を及ぼさないSNPは、少ない選択圧下にあると予測され、よって、集団中でより多型性であると予測され、これは、代表的には、法医学適用／ヒト識別適用の利点である。しかし、特定の法医学適用／ヒト識別適用（例えば、DNAサンプルから表現型的特性を推測する（個体の家系を推論するかまたはその個体の1種以上の物理的特性を推論する））に関して、そのコードされるタンパク質に影響を及ぼすSNPを利用することは望ましいこと

10

【0295】

表1～2（これは、「Applera」SNPソースと識別される）に開示されるSNPの多くについては、表1～2は、39個体に由来する染色体のDNAを再配列決定することによって得られたSNP対立遺伝子頻度を提供する（表1～2はまた、「Celer a」ソースSNP、利用可能な場合、dbEST、HGBASE、および／またはHGM Dからの公的なSNPについての対立遺伝子頻度情報を提供する）。表1～2に提供されるその対立遺伝子頻度は、これらのSNPが、ヒト識別適用のために容易に使用されるようにし得る。表1および／または表2に開示される任意のSNPは、ヒト識別のために使用され得るが、特定のSNP部位における少数の対立遺伝子の頻度が、50%に近くなるほど、そのSNPが、集団中の異なる個体の間を区別する能力が大きくなる。なぜなら、2つの無作為に選択された個体が、そのSNP部位において異なる対立遺伝子を有する可能性は、興味深いことに高くなるからである。表1～2に提供されるSNP対立遺伝子頻度を使用すると、当業者は、その少数の対立遺伝子の頻度が、例えば、少なくとも1%、2%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、45%、または50%であるか、あるいはその間の任意の他の頻度であるSNPのサブセットを容易に選択し得る。従って、表1～2は、39個体に由来する染色体の再配列決定に基づいて対立遺伝子頻度を提供するので、SNPのサブセットは、ヒト識別について容易に選択され得、そのサブセットにおいて、特定のSNP部位における少数の対立遺伝子の総対立遺伝子数は、例えば、少なくとも1個、2個、4個、8個、10個、16個、20個、24個、30個、32個、36個、38個、39個、40個、またはその間の任意の他の数である。

20

30

【0296】

さらに、表1～2はまた、広い対立遺伝子頻度情報と合わせて個体群（民族群または人種群と本明細書中で交換可能にいわれる）情報を提供する。例えば、39個体の群（DNAを再配列決定した）を、20名の白人および19名のアフリカ系アメリカ人で構成した。この個体群情報は、ヒト識別のためのSNP選択をさらに精緻にし得る。例えば、ヒト識別についての好ましいSNPは、白人集団およびアフリカ系アメリカ人集団の両方において類似の対立遺伝子頻度を有する表1～2から選択され得る；従って、例えば、両方の集団において等しく高い識別能を有するSNPが選択され得る。あるいは、白人集団とアフリカ系アメリカ人集団との間で対立遺伝子頻度は統計学的に有意に異なる（極端な例として、特定の対立遺伝子が、白人個体群またはアフリカ系アメリカ人個体群のいずれかでのみ観察され得るが、他方の個体群においては観察されない）SNPが選択され得る；このようなSNPは、例えば、ある犯罪現場で回収された生物学的サンプル（例えば、毛髪または血痕）から、未知の加害者の人種／民族を推定するために有用である。統計学的方法を含め、SNPを使用して、DNAサンプルから家系を推定するという議論については、Frudakisら、「A Classifier for the SNP-Based Inference of Ancestry」, Journal of For

40

50

ensic Sciences 2003; 48 (4) : 771-782を参照のこと。
【0297】

SNPは、短い直列反復（STR）のような多型マーカーの他のタイプより多くの利点を有する。例えば、SNPは、容易にスコア付けされ得、自動化しやすく、このことにより、SNPは、大規模な法医学的データベースについて選択されたマーカーにされる。SNPは、反復多型よりもゲノム全体を通して遙かに多く見出される。2つの多型形態の集団頻度は、通常、複数対立遺伝子座における複数の多型形態のものよりも高い正確性で決定され得る。SNPは、反復多型よりも変異として安定である。SNPは、分析を妨害し得る人工産物（例えば、スタッターバンド（stutter band））に感受性でない。スタッターバンドは、反復多型を分析する場合に頻繁に遭遇し、サンプル（例えば、多数の供給源に由来するDNAの混合物を含み得る犯行現場サンプル）を分析する場合に、特に煩わしい。STRマーカーを超えるSNPマーカーの別の有意な利点は、SNPをスコア付けするために必要な核酸の長さがより短いことである。例えば、STRマーカーは、一般に、長さが数百塩基対である。他方、SNPは、単一のヌクレオチド、一般には、プライマーおよび／またはプローブ結合のためのSNP位置のいずれかの側の短い保存領域を含む。これは、SNPを、DNAが、短い小片にフラグメント化され得る、法医学的ケースワークにおいて頻繁に遭遇する高度に分解した、または時間が経った生物学的サンプルにおける型決定により扱いやすくする。

10

【0298】

SNPはまた、STR遺伝子座を分析する場合に頻繁に遭遇する微小改変体（microvariant）および「オフラダー（off-ladder）」対立遺伝子になりにくい。微小改変体は、増幅されたDNA生成物のサイズを変化させる反復単位内の欠失または挿入であり、その結果、その増幅された生成物は、正常サイズの反復単位を有する参照対立遺伝子と同じ速度で移動しない。サイズによって（例えば、ポリアクリルアミドゲルでの電気泳動によって）分離される場合、微小改変体は、標準サイズの反復単位の参照対立遺伝子ラダーと整列しないが、むしろ、参照対立遺伝子の間に移動する。その参照対立遺伝子ラダーは、対立遺伝子分類のために対立遺伝子の正確なサイズ分けのために使用される；従って、参照対立遺伝子ラダーと整列しない対立遺伝子は、実質的な分析の問題をもたらす。さらに、複数対立遺伝子の反復多型を分析する場合、ときおり、その集団中であらかじめ認められるよりも多いかまたは少ない反復単位、あるいは参照対立遺伝子ラダーに含まれるよりも多いかまたは少ない反復単位からなる対立遺伝子が見出される。これらの対立遺伝子は、参照対立遺伝子ラダーにおける既知の対立遺伝子のサイズ範囲の外側に移動し、そのために、「オフラダー」対立遺伝子といわれる。極端な場合、その対立遺伝子は、ごく少数の反復しか含まないかまたは非常に多くの反復を含み得るので、それは、その参照対立遺伝子ラダーの範囲の十分外に移動する。この状況において、その対立遺伝子は、観察すらされないかもしれないか、または、多重分析を用ると、別の遺伝子座についてのサイズ範囲内にまたはそのサイズ範囲近くに移動し得、さらに分析を混乱させる。

20

30

【0299】

SNP分析は、STR分析において遭遇する微小改変体およびオフラダー対立遺伝子の問題を回避する。重要なことに、微小改変体およびオフラダー対立遺伝子は、顕著な問題を生じ得、そして特定の既知の対立遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを利用する、オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションアレイのような分析法を使用する場合に、完全に見逃され得る。さらに、STR分析で遭遇するオフラダー対立遺伝子および微小改変体は、たとえ正しく型分類されたとしても、不適切な統計学的分析をもたらし得る。なぜなら、その集団中のそれらの頻度は、一般に、未知であるかまたは特徴付けが乏しく、よって、その適合する遺伝子型の統計学的有意性には疑問が残る。SNP分析の全てのこれらの利点は、大部分のDNA識別例の結論（個体の終身刑、または死亡した個体の家族に対する遺体の再関連づけをもたらす）に鑑みて、注目に値する。

40

【0300】

50

DNAは、生物学的サンプル（例えば、血液、骨、毛髪、唾液、または精液）から単離され得、特定のSNP位置における参照供給源からのDNAと比較され得る。複数のSNPマーカーは、適合している遺伝子型の識別能および統計学的有意性を増大させるために、同時にアッセイされ得る。例えば、オリゴヌクレオチドアレイは、多数のSNPを同時に遺伝子型決定するために使用され得る。本発明により提供されるSNPは、個体を識別するか、または特定の生物学的サンプルと個体を関連づけるために、他の多型遺伝マーカー（例えば、当該分野で公知の他のSNP）またはSTRと組み合わせてアッセイされ得る。

【0301】

さらに、本発明により提供されるSNPは、DNA遺伝子型のデータベース（例えば、犯罪者DNAデータバンク（例えば、FBIのCombined DNA Index System (CODIS) データベース））中に含めるために遺伝子型決定され得る。次いで、未知の供給源の生物学的サンプルから得られた遺伝子型が、適合している遺伝子型を見出すためにデータベースに対して問い合わせられ得、本発明のSNPは、そこで既知のDNA配列および未知のDNA配列を同一性について比較するヌクレオチド位置を提供する。従って、本発明は、例えば、法医学的適用、生物測定法適用、または他のヒト識別適用において使用するために、本発明の新規なSNPまたはSNP対立遺伝子を含むデータベース（例えば、そのデータベースは、集団の個々のメンバーが、本発明の1以上の新規なSNP部位において、どの対立遺伝子を保有するかを示す情報を含み得る）を提供する。このようなデータベースは、代表的には、本発明のSNPまたはSNP対立遺伝子が、コンピューター読み取り可能な媒体（本明細書中の、標題「コンピューター関連実施形態」の節を参照のこと）上に記録される、コンピューターベースのシステムを含む。

【0302】

本発明のSNPはまた、親子鑑定において使用するためにアッセイされ得る。親子鑑定の目的は、通常、ある男性が子供の父親であるか否かを決定することである。大部分の例において、その子供の母親は、既知であり、よって、その子供の遺伝子型に対する母親の寄与が追跡され得る。親子鑑定は、その母親に帰さない子供の遺伝子型の一部が、推定の父親の遺伝子型と一致するか否かを調査する。親子鑑定は、その推定の父親およびその子供における多型のセットを分析することによって行われ得、本発明のSNPは、ここで同一性についてその推定の父親および子供のDNA配列を比較するためのヌクレオチド位置を提供する。その父親に帰する、子供における多型のセットが、その推定の父親の多型のセットと適合しない場合、実験誤差を除いて、その推定の父親が、その子供の父親でないと結論づけられ得る。その父親に帰する子供における多型のセットが、推定の父親の多型のセットと適合する場合、統計学的計算は、偶然一致した適合の可能性、および推定の父親がその子供の真の生物学的父親であるという可能性に関して引き出される結論を決定するために行われ得る。

【0303】

親子鑑定に加えて、SNPは、血族鑑定の他の型についても（例えば、移民目的の家族関係を確証するため、またはある個人が、死亡した個人からの相続を主張するために、その死亡した個人の血縁関係にあると主張する場合のため、など）に有用である。親子鑑定および他の型の血族鑑定についてのSNPの有用性に関するさらなる情報に関しては、統計学的分析のための方法を含め、Krawczak, 「Informativity assessment for biallelic single nucleotide polymorphisms」, Electrophoresis 1999 Jun; 20(8): 1676-81を参照のこと。

【0304】

ヒト識別のための本発明のSNPの用途は、生物測定系と一般にいわれる種々の鑑定システムにさらに拡張し、代表的には、ヒト（または他の生物）の物理的特性をデジタルデータに変換する。生物測定系は、このような独自の解剖学的または生理学的特性（人差し指、親指の指紋または掌紋；手の形状；手の甲側の静脈パターン；網膜の血管パターンな

らびに虹彩の色および外観；顔の特徴；声のパターン；サインおよびタイピングの強弱；ならびにDNAとして）を測定する種々の技術的デバイスを含む。このような生理学的測定値は、同一性を確認し、例えば、その識別に基づいて、アクセスを制限または許容するために使用され得る。生物測定法のための適用の例としては、物理的領域のセキュリティー、コンピューターおよびネットワークのセキュリティー、航空機乗客のチェックインおよび搭乗手続、金銭取引、医療記録アクセス、政府機関配電、投票、法執行、パスポート、査証および入国管理、刑務所、種々の軍事的用途、ならびに高価なもしくは危険な品物（例えば、自動車もしくは銃）へのアクセス制限目的（例えば、O'Connor, Stanford Technology Law Reviewおよび米国特許第6,119,096号を参照のこと）が挙げられる。

10

【0305】

SNP（特に、本発明によって提供されるSNP）の群は、生物測定法適用（例えば、上記のもの）のために個体を固有に識別するために、分類され得る。このようなSNP分類は、例えば、DNAチップ／アレイを用いて、達成され得る。好ましくは、DNAサンプルを取得するための最小限に侵襲性の手段が利用される。例えば、PCR増幅により、頬内のぬぐい液または指紋（これらは、DNA含有皮膚細胞および接触する間に自然に移った油を含む）から、分析に十分な量のDNAを得られるようになる。

【0306】

法医学的／ヒト識別適用においてSNPを使用するための技術に関するさらなる情報は、例えば、Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, N. Y. (2002), 14.1-14.7に見出され得る。

20

【0307】

（改変タンパク質、抗体、ベクターおよび宿主細胞、ならびにその使用）

（SNP含有核酸分子によりコードされる改変タンパク質）

本発明は、SNP含有核酸分子を提供し、その多くは、当該分野で公知の（すなわち、野生型）タンパク質と比較して、改変体アミノ酸配列をコードするタンパク質をコードする。本発明の多型核酸分子によりコードされるアミノ酸配列は、表1および配列表において配列番号61～120として提供される：これらの改変体は、一般に、本発明の改変タンパク質／ペプチド／ポリペプチド、または多型タンパク質／ペプチド／ポリペプチドといわれる。用語「タンパク質」、「ペプチド」、および「ポリペプチド」は、交換可能に本明細書中で使用される。

30

【0308】

本発明の改変タンパク質は、例えば、本明細書中に開示されるcSNP位置のいずれか1つにおいて非類似のヌクレオチド置換によってコードされ得る。さらに、改変タンパク質はまた、発現、構造、および／または機能が本明細書中に開示されるSNP（例えば、終止コドンを作り出すまたは破壊するSNP、スプライシングに影響を及ぼすSNP、および制御エレメント／調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、または転写因子結合ドメイン）におけるSNP）によって改変されるタンパク質が挙げられ得る。

【0309】

本明細書中で使用される場合、タンパク質またはペプチドは、細胞物質も化学的前駆物質も他の化学物質も実質的に含まない場合に、「単離される」または「精製される」といわれる。本発明の改変タンパク質は、均質にまで、または他のより低い純度まで精製され得る。精製のレベルは、意図される用途に基づく。その重要な特徴は、その調製物が、他の成分のかなりの量が存在しても、改変タンパク質の望ましい機能を与えることである。

40

【0310】

本明細書中で使用される場合、「細胞物質を実質的に含まない」とは、約30%（乾燥重量で）の他のタンパク質（すなわち、夾雑タンパク質）、約20%未満の他のタンパク質、約10%未満の他のタンパク質、または約5%未満の他のタンパク質を有する、その改変タンパク質の調製物を包含する。その改変タンパク質が組換え生成される場合、それ

50

はまた、培養培地を実質的に含まないことであり得る（すなわち、培養培地は、そのタンパク質調製物の容量の約20%未満を表す）。

【0311】

語句「化学前駆物質も他の化学物質も実質的に含まない」は、改変タンパク質の合成に
関与する化学前駆物質または他の化学物質から分離されている、その改変タンパク質の調
製物を包含する。一実施形態において、語句「化学前駆物質も他の化学物質も実質的に含
まない」は、約30%（乾燥重量で）未満の化学前駆物質もしくは他の化学物質または約
20%未満の化学前駆物質もしくは他の化学物質、約10%未満の化学前駆物質または他
の化学物質、または約5%未満の化学前駆物質もしくは他の化学物質を有する、その改変
タンパク質の調製物を包含する。

10

【0312】

単離された改変タンパク質は、その改変タンパク質を天然に発現する細胞から精製され
得るか、これを発現するように改変された細胞（組換え宿主細胞）から精製され得るか、
または公知のタンパク質合成方法を使用して合成され得る。例えば、SNPを含有する、
改変タンパク質をコードする核酸分子は、発現ベクターにクローニングされ得、その発現
ベクターは、宿主細胞に導入され得、およびその改変タンパク質は、その宿主細胞におい
て発現され得る。次いで、その改変タンパク質は、標準的なタンパク質精製技術を使用し
て、任意の適切な精製スキームによってその細胞から単離され得る。これらの技術の例は
、以下に詳細に記載される（Sambrook and Russell, 2000, M
olecular Cloning: A Laboratory Manual, Col
d Spring Harbor Laboratory Press, Cold Sp
ring Harbor, NY）。

20

【0313】

本発明は、本発明のSNPを含む1以上のコドンによってコードされる1以上の改変体
アミノ酸を含むアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなるか、またはこれらから本質
的になる単離された改変タンパク質を提供する。

【0314】

従って、本発明は、表1および／または表2に提供されるSNPによってコードされる
1以上のアミノ酸多型（または終止コドンの生成または破壊にそれぞれ起因する、短縮ま
たは伸長）を含むアミノ酸配列からなる改変タンパク質を提供する。タンパク質は、その
アミノ酸配列は、そのタンパク質のアミノ酸配列全体である場合に、アミノ酸配列からな
る。

30

【0315】

本発明は、表1および／または表2に提供されるSNPによってコードされる1以上の
アミノ酸多型（または終止コドンの生成もしくは破壊にそれぞれ起因する、短縮もしくは
伸長）を含むアミノ酸配列から本質的になる改変タンパク質をさらに提供する。タンパク
質は、アミノ酸配列が、最終的なタンパク質中にわずかな数個のさらなるアミノ酸残基と
ともに存在する場合、このようなアミノ酸配列から本質的になる。

【0316】

本発明は、表1および／または表2に提供されるSNPによってコードされる1以上の
アミノ酸多型（または終止コドンの生成または破壊にそれぞれ起因する短縮または伸長）
を含むアミノ酸配列を含む改変タンパク質をさらに提供する。タンパク質は、アミノ酸配
列が、そのタンパク質の最終的なアミノ酸配列の少なくとも一部である場合に、そのアミ
ノ酸配列を含む。このようにして、そのタンパク質は、その改変体アミノ酸配列のみを含
んでいてもよいし、さらなるアミノ酸残基（例えば、そのタンパク質と天然に関連してい
るか、または異種アミノ酸残基である、連続したコードされる配列）を有していてもよい
。このようなタンパク質は、数個のさらなるアミノ酸残基を有し得るか、または多くのさ
らなるアミノ酸を含み得る。これらのタンパク質のどの程度種々の型が作製されかつ単離
され得るかの簡単な説明は、以下に提供される。

40

【0317】

50

本発明の改変タンパク質は、キメラタンパク質または融合タンパク質を形成するために、異種配列に結合され得る。このようなキメラタンパク質および融合タンパク質は、改変タンパク質に実質的に相同でないアミノ酸配列を有する異種タンパク質に作動可能に連結されたその改変タンパク質を含む。「作動可能に連結される」とは、その改変タンパク質およびその異種タンパク質についてのコード配列が、インフレイムで連結されることを示す。その異種タンパク質は、その改変タンパク質のN末端またはC末端に融合され得る。別の実施形態において、その融合タンパク質は、自動化DNA合成機を含む従来の技術によって合成される融合ポリヌクレオチドによってコードされる。あるいは、遺伝子フラグメントのPCR増幅は、2つの連続した遺伝子フラグメントの間に相補的な突出部（overhang）を生じる別のプライマーを使用して行われ得、これらのフラグメントは、その後、キメラ遺伝子配列を生成するためにアニールおよび再増幅され得る（Ausubelら, Current Protocols in Molecular Biology, 1992を参照のこと）。さらに、多くの発現ベクターが、市販されており、これらはすでに融合部分（例えば、GSTタンパク質）をコードしている。改変タンパク質をコードする核酸は、その融合部分がその改変タンパク質にインフレイムで連結されるように、このような発現ベクターにクローニングされ得る。

10

【0318】

多くの場合、その融合タンパク質は、その改変タンパク質の活性に影響を及ぼさない。その融合タンパク質としては、酵素融合タンパク質（例えば、 β -ガラクトシダーゼ融合物）、酵母ツーハイブリッドGAL融合物、ポリ-His融合物、MYCタグ化融合物、HIタグ化融合物およびIg融合物が挙げられるが、これらに限定されない。このような融合タンパク質（特に、ポリ-His融合物）は、組換え発現後のそれらの精製を容易にし得る。特定の宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）において、タンパク質の発現および／または分泌は、異種シグナル配列を使用することで増大され得る。融合タンパク質は、例えば、Terpe, 「Overview of tag protein fusions: from molecular and biochemical fundamentals to commercial systems」, Appl Microbiol Biotechnol. 2003 Jan; 60 (5): 523-33. Epub 2002 Nov 07; Graddisら, 「Designing proteins that work using recombinant technologies」, Curr Pharm Biotechnol. 2002 Dec; 3 (4): 285-97; および Nilssonら, 「Affinity fusion strategies for detection, purification, and immobilization of recombinant proteins」, Protein Expr Purif. 1997 Oct; 11 (1): 1-16にさらに記載される。

20

30

【0319】

本発明はまた、本発明の改変体ポリペプチドのさらに明らかな改変体（例えば、天然に存在する成熟形態（例えば、対立遺伝子改変体）、天然に存在しない組換え由来改変体、ならびに配列相同性を共有するこのようなタンパク質のオルソログおよびパラログ）に関する。このような改変体は、組換え核酸技術およびタンパク質生化学の分野における分野で公知の技術を使用して容易に生成され得る。しかし、改変体は、本発明より前の先行技術において公知であるものを除くことが理解される。

40

【0320】

表1に開示される改変体ポリペプチドのさらなる改変体は、表1に開示されるアミノ酸配列（またはそれらのフラグメント）と少なくとも70～80%、80～85%、85～90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を共有し、かつ表1に開示される新規なアミノ酸残基（対立遺伝子）（新規SNP対立遺伝子によってコードされる）を含むアミノ酸配列を包含し得る。従って、具体的に企図される本発明の局面は、表1に示されるポリペプチド配列と比較して、あ

50

る程度の配列の変化を有するが、本明細書中に開示される新規SNP対立遺伝子によってコードされる新規アミノ酸残基（対立遺伝子）を含む、ポリペプチドである。言い換えると、ポリペプチドが本明細書中に開示される新規なアミノ酸残基を含む限りにおいて、その新規なアミノ酸残基に隣接するポリペプチドの他の部分は、表1に示されるポリペプチド配列からある程度変化し得る。

【0321】

本明細書中に開示されるアミノ酸配列のうちの1つを含むタンパク質の全長の予めプロセシングされた形態、ならびに成熟プロセシング形態は、本発明の改変タンパク質のうちの1つに対して完全な配列同一性を有し、本明細書中に提供される改変タンパク質と同じ遺伝子座によってコードされると容易に同定され得る。

10

【0322】

改変体ペプチドのオルソログは、改変体ペプチドの少なくとも一部に対してある程度有意な配列相同性／同一性を有し、別の生物に由来する遺伝子によってコードされると容易に同定され得る。好ましいオルソログは、ヒト治療標的および因子の開発のために、非ヒト哺乳動物（好ましくは、霊長類）から単離される。このようなオルソログは、そのオルソログタンパク質を生じる2つの生物の関連性の程度に依存して、中程度からストリンジェントな条件下で、改変体ペプチドコード核酸分子にハイブリダイズする核酸配列によってコードされ得る。

【0323】

改変タンパク質としては、本発明のSNPによって引き起こされる、アミノ酸配列における欠失、付加および置換を含むタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。1つのクラスの置換は、ポリペプチド中の所定のアミノ酸が類似の特性の別のアミノ酸で置換される、保存的アミノ酸置換である。代表的な保存的置換は、脂肪族アミノ酸の中では、Ala、Val、Leu、およびIleの1つを別のアミノ酸で置換すること；ヒドロキシル残基SerとThrとの交換；酸性残基AspとGluとの交換；アミド残基AsnとGlnとの間の置換；塩基性残基LysとArgとの交換；ならびに芳香族残基PheとTyrとの置換である。どのアミノ酸変化が表現系的にサイレントであり得るかに関してのガイダンスは、例えば、Bowier, Science 247:1306-1310 (1990) において見出される。

20

【0324】

改変タンパク質は、1つ以上の活性（例えば、別の分子に結合する能力、基質に触媒作用を及ぼす能力、シグナル伝達を媒介する能力など）において十分に機能的であり得るか、またはこれらの活性において機能を欠き得る。十分に機能的な改変体は、代表的には、保存的改変または重要でない残基または重要でない領域における改変を含む。機能的な改変体はまた、機能において何の変化ももたらさないか、またはわずかな変化しかもたらさない、類似のアミノ酸の置換を含み得る。あるいは、このような置換は、ある程度まで、機能に正にまたは負に影響を及ぼし得る。非機能的改変体は、代表的には、1つ以上の非保存的アミノ酸置換、欠失、挿入、逆位、短縮もしくは伸長、または重要な残基もしくは重要な領域における置換、挿入、逆位、もしくは欠失を含む。

30

【0325】

タンパク質の機能のために必要不可欠なアミノ酸は、当該分野で公知の方法（例えば、部位特異的突然変異誘発またはアラニン走査突然変異誘発（Cunninghamら, Science 244:1081-1085 (1989)））によって、特に、表1に提供されるアミノ酸配列および多型情報を用いて同定され得る。後者の手順は、分子中の全ての残基において単一のアラニン変異を誘発する。次いで、生じる変異体分子は、生物活性（例えば、酵素活性）について試験されるか、またはアッセイ（例えば、インビトロ増殖活性）で試験される。結合パートナー／基質結合について重要な部位はまた、構造分析（例えば、結晶化、核磁気共鳴または光アフィニティーラベリング）によって決定され得る（Smithら, J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992)；de Vosら, Science 255:306-312 (1992)）。

40

50

【0326】

ポリペプチドは、20種の天然に生ずるアミノ酸と一般的に言われる20種のアミノ酸以外のアミノ酸を含み得る。さらに、多くのアミノ酸（末端アミノ酸を含む）は、天然のプロセス（例えば、プロセシングおよび他の翻訳後修飾）によって、または当該分野で周知の化学的修飾技術によって修飾され得る。従って、本発明の変異タンパク質はまた、誘導体またはアナログを含み、この誘導体またはアナログにおいては、置換されたアミノ酸残基は、遺伝暗号によってコードされるものでないか、置換基が含まれるか、成熟ポリペプチドが別の化合物（例えば、ポリペプチドの半減期を増加させる化合物（例えば、ポリエチレングリコール））と融合されるか、または、さらなるアミノ酸がこの成熟ポリペプチド（例えば、リーダー配列もしくは分泌配列またはこの成熟ポリペプチドの精製のため

10

【0327】

公知のタンパク質修飾としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチル化、アシル化、ADPリボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、 γ カルボキシル化、グリコシル化、GPIアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解プロセシング、ホスホリル化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸の転移RNA媒介性付加（例えば、アルギニル化）、およびユビキチン化。

20

【0328】

このようなタンパク質修飾は、当業者に周知であり、科学文献に非常に詳細に記載されている。いくつかの特に一般的な修飾、グリコシル化、脂質結合、硫酸化、グルタミン酸残基の γ カルボキシル化、ヒドロキシル化およびADPリボシル化は、例えば、以下の最も基本的な教科書に記載される：例えば、Proteins—Structure and Molecular Properties, 第2版, T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York (1993); Wold, F., Posttranslational Covalent Modification of Proteins, B. C. Johnson (編), Academic Press, New York 1-12 (1983); Seifterら, Meth. Enzymol. 182: 626-646 (1990); および Rattanら, Ann. N. Y. Acad. Sci. 663: 48-62 (1992)。

30

【0329】

本発明は、変異タンパク質のフラグメントをさらに提供する。このフラグメントは、本明細書中に開示される1つ以上のSNPによってコードされる、1つ以上のアミノ酸配列改変体（例えば、置換、または停止コドンの作製もしくは破壊に起因する切断または伸長）を含む。しかし、本発明が関係するフラグメントは、本発明の前の先行技術で開示されているフラグメントを包含するようには解釈されない。

【0330】

40

本明細書中で使用される場合、フラグメントは、改変タンパク質由来の、少なくとも約4、少なくとも約8、少なくとも約10、少なくとも約12、少なくとも約14、少なくとも約16、少なくとも約18、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約50、少なくとも約100（もしくは合間の任意の他の数）またはそれ以上連続するアミノ酸残基を含み得る。ここで、少なくとも1つのアミノ酸残基（例えば、本発明によって提供されるcSNP位での非同義ヌクレオチド置換によってコードされる改変体アミノ酸残基）は、本発明のSNPによって影響を受ける。cSNPによってコードされる改変体アミノ酸は、フラグメントの配列に沿って任意の残基位置を占め得る。このようなフラグメントは、改変タンパク質の1つ以上の生物活性を保持する能力、または機能を行う（例えば、免疫原として作用する）能力に基づいて選択され得る。特別に重

50

要なフラグメントは、生物活性フラグメントである。このようなフラグメントは、代表的には、本発明の改変タンパク質のドメインもしくはモチーフ（例えば、活性部位、膜貫通ドメイン、またはリガンド／基質結合ドメイン）を含む。他のフラグメントとしては、ドメイン含有フラグメントまたはモチーフ含有フラグメント、可溶性ペプチドフラグメント、および免疫原構造を含むフラグメントが挙げられるが、これらに限定されない。予想されるドメインおよび機能的部位は、当業者に周知のコンピュータプログラムによって容易に同定可能である（例えば、PROSITE分析）（Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, N. Y. (2002)）。

【0331】

（改変タンパク質の使用）

本発明の改変タンパク質は、種々の方法で使用され得る以下が挙げられるが、これらに限定されない：改変タンパク質の生物活性を決定するためのアッセイ（例えば、高処理能力スクリーニングのための複数タンパク質の一群におけるアッセイ）において使用され得る；抗体を産生させるか、または別の型の免疫応答を誘発するため使用され得る；生体液中の改変タンパク質（またはその結合パートナー）のレベルを定量的に決定するために設計されたアッセイにおける試薬（標識された試薬を含む）として使用され得る；細胞または組織に対するマーカーとして（この細胞または組織において、このマーカーは、（構造的に、または組織分化もしくは組織発生の特定の段階で、あるいは疾患状態でのいずれかで）優先的に発現される）；治療剤のスクリーニングのための標的として使用され得る；およびヒト被験体に投与される直接的治療剤として使用され得る。本明細書中に開示される任意の改変タンパク質は、研究用製品としての商品化のために試薬等級またはキット型へと開発され得る。上記で列挙された用途を実行するための方法は、当業者に周知である（例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, SambrookおよびRussell, 2000, ならびにMethods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques, Academic Press, Berger, S. L. およびA. R. Kimmel（編）, 1987を参照のこと）。

【0332】

本発明の特定の実施形態において、本発明の方法は、本明細書中に開示される1つ以上の改変タンパク質の検出を含む。改変タンパク質は、配列番号61～120として、表1および配列表に開示される。このようなタンパク質の検出は、例えば、抗体、低分子化合物、アプタマー、リガンド／基質、他のタンパク質もしくはタンパク質フラグメント、または他のタンパク質結合剤を用いて達成され得る。好ましくは、タンパク質検出剤は、本発明の改変タンパク質に特異的であり、従って、本発明の改変タンパク質と野生型のタンパク質または別の改変体形態との間を識別し得る。これは、一般的には、例えば、改変タンパク質と野生型タンパク質との間で異なるタンパク質の領域（例えば、本発明の非同義cSNPによってコードされた1つ以上のアミノ酸置換を含む、タンパク質の領域、または、停止コドンを作製し、それによってより短いポリペプチドをもたらすナンセンス改変体型SNPに従うタンパク質の領域、または、停止コドンを破壊し、それによってより長いポリペプチドをもたらす読み通し改変体型SNPに従うタンパク質の領域（ここで、このポリペプチドの部分は、このポリペプチドのうちの1つのバージョンでは存在するが、他のバージョンでは存在しない））に結合する検出薬剤を選択するか、または設計することによって達成され得る。

【0333】

本発明の別の特定の局面において、本発明の改変タンパク質は、心臓血管障害（特に、心筋梗塞または脳卒中などの急性冠状動脈事象）を発症する個体の素因を評価するため、心臓血管障害を処置および／または予防するため、心臓血管障害のスタチン処置に対する個体の応答を予測するためなどの標的として使用される。従って、本発明は、細胞、組織

10

20

30

40

50

、または生体における本発明の1つ以上の改変タンパク質の存在もしくはレベルを検出するための方法を提供する。このような方法は、代表的には、試験サンプルと薬剤（例えば、抗体、低分子化合物、またはペプチド）とを接触させる工程を包含する。この薬剤は、改変タンパク質と相互作用することが可能であり、その結果、改変タンパク質への薬剤の特異的な結合が検出され得る。このようなアッセイは、単一検出フォーマットまたはアレイのような複数検出形式（例えば、抗体アレイまたはアプタマーアレイ（タンパク質検出のためのアレイはまた、「タンパク質チップ」とも呼べれ得る））で提供され得る。目的の改変タンパク質は、試験サンプルから単離され得、そして本発明によって開示される1つ以上のSNPによってコードされた改変体アミノ酸配列の存在についてアッセイされ得る。このSNPは、タンパク質および対応するタンパク質機能／活性に対して、（例えば、アミノ酸の置換、欠失、挿入および／もしくは再配列をもたらし得るタンパク質コード領域における非同義置換；停止コドンの形成もしくは破壊；またはプロモーターのような制御要素の変更を介して）変化を引き起こし得る。SNPはまた、非適切な翻訳後修飾をもたらし得る。

10

【0334】

サンプルにおける改変タンパク質を検出するための1つの好ましい薬剤は、タンパク質の改変体形態に選択的に結合することが可能な抗体である（抗体は、次節でより詳細に記載される）。このようなサンプルとしては、例えば、被験体から単離された組織、細胞、および生体液、ならびに被験体内に存在する組織、細胞、および液体が挙げられる。

【0335】

20

本明細書中に開示される心臓血管障害および／またはスタチン応答に関連する改変タンパク質およびそのフラグメントの検出のためのインビトロ法としては、酵素結合イムノソルベントアッセイ（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、ウエスタンブロット法、免疫沈降、免疫蛍光、およびタンパク質アレイ／チップ（例えば、抗体またはアプタマーのアレイ）が挙げられるが、これらに限定されない。イムノアッセイおよび関連するタンパク質検出法に関するさらなる情報については、Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N. Y., およびHage, 「Immunoassays」, Anal Chem. 1999 Jun 15; 71 (12): 294R-304Rを参照のこと。

【0336】

30

アミノ酸改変体を検出するさらなる分析法としては、電気泳動移動度の変化、トリプシンペプチド消化の変化、細胞ベースのまたは細胞フリーのアッセイにおけるタンパク質活性の変化、リガンドまたは抗体結合パターンにおける変化、等電点の変化、および直接アミノ酸シーケンシングが挙げられるが、これらに限定されない。

【0337】

あるいは、改変タンパク質は、改変タンパク質に特異的な標識抗体（または他の型の検出試薬）を被験体に導入することによって、その被験体においてインビボで検出され得る。例えば、この抗体は、放射性マーカーで標識され得る。被験体におけるこの放射性マーカーの存在および位置は、標準画像化技術によって検出され得る。

【0338】

40

本発明の改変タンパク質の他の使用は、そのタンパク質の分類または作用に基づく。例えば、ヒトから単離されたタンパク質およびそれらの哺乳動物相同分子種は、特に、このタンパク質を発現する細胞または組織における生物学的応答または病理学的応答を調節するための治療用途での使用のための薬剤（例えば、低分子薬または抗体）を同定するための標的として作用する。薬学的薬剤は、タンパク質活性を調節するように開発され得る。

【0339】

遺伝子発現を調節するための代替物として、治療化合物が、タンパク質機能を調節するように開発され得る。例えば、本明細書中に開示される多くのSNP（例えば、非同義cSNPおよびナンセンス変異型SNP）は、コードされたタンパク質のアミノ酸配列に影響を与える。コードされたアミノ酸配列におけるこのような変化は、特に、このようなア

50

ミノ酸配列改変体が機能的タンパク質ドメイン（例えば、触媒ドメイン、A T P結合ドメイン、またはリガンド／基質結合ドメイン）において起こる場合、タンパク質機能に影響を与え得る。機能的ドメインにアミノ酸配列の変化を有する改変タンパク質が、病理学的状態を引き起こし得るか、または病状学的状態に影響を与え得るということは当該分野で確立されている。このような例において、化合物（例えば、低分子薬または抗体）は、改変タンパク質を標的にするように開発され得、そしてタンパク質機能／活性を調節（例えば、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーション）し得る。

【0340】

本発明の治療方法は、本発明の1つ以上の改変タンパク質を標的にする方法をさらに含む。改変タンパク質は、例えば、低分子化合物、抗体、アプタマー、リガンド／基質、他のタンパク質、または他のタンパク質結合剤を用いて、標的され得る。さらに、当業者は、表1に開示される新規のタンパク質改変体（および多型核酸分子）が、対応する当該分野で公知のタンパク質（またはmRNA分子のような核酸分子）の競合的インヒビターとして作用することによって、それら自身で治療剤として直接的に使用され得ることを認識する。

10

【0341】

本発明の改変タンパク質は、薬物スクリーニングアッセイ、細胞ベース系または細胞フリー系において特に有用である。細胞ベース系は、タンパク質を自然に発現する、生検標本、または細胞培養物細胞を利用し得る。1つの実施形態において、細胞ベースのアッセイは、改変タンパク質を発現する組換え宿主細胞を含む。細胞フリーのアッセイは、改変タンパク質またはその改変タンパク質をコードする対応するSNP含有核酸フラグメントに直接結合する化合物の能力を検出するために使用され得る。

20

【0342】

本発明の改変タンパク質、およびその適切なフラグメントは、高処理能力スクリーニングアッセイにおいて使用され、この改変タンパク質を結合する能力および／またはこの改変タンパク質の活性を調節する能力について候補化合物を試験し得る。これらの候補化合物は、正常機能（例えば、野生型／非改変タンパク質）を有するタンパク質に対してさらにスクリーニングされ、タンパク質活性に対する化合物の効果をさらに決定し得る。さらに、これらの化合物は、インビボ活性／有効性を決定するために、動物系または無脊椎動物系において試験され得る。化合物は、この改変タンパク質を活性化する（アゴニスト）か、または不活性化（アンタゴニスト）すると同定され得、そして異なる化合物は、この改変タンパク質の種々の程度の活性化または不活性化を引き起こすと同定され得る。

30

【0343】

さらに、改変タンパク質は、この改変タンパク質とこのタンパク質と正常に相互作用する標的分子との間の相互作用を刺激するか、または阻害する能力について化合物をスクリーニングするために使用され得る。標的は、リガンド、基質、またはこのタンパク質が正常に相互作用する結合パートナー（例えば、エピネフリンまたはノルエピネフリン）であり得る。このようなアッセイは、代表的に、改変タンパク質またはそのフラグメントをこの標的分子と相互作用させ、そしてこのタンパク質とこの標的との間の複合体の形成を検出するか、またはこの改変タンパク質とこの標的との相互作用の生化学的因果関係（例えば、シグナル伝達の任意の関連する効果）を決定することを可能にする条件下で、この改変タンパク質と候補化合物とを組み合わせる工程を包含する。

40

【0344】

候補化合物としては、例えば、以下が挙げられる：1）可溶性ペプチドのようなペプチド（Igテイル融合ペプチド、ならびにランダムペプチドライブラリーのメンバー（例えば、Lamら、Nature 354:82-84 (1991)；Houghtenら、Nature 354:84-86 (1991)を参照のこと）、およびD-立体配置アミノ酸および／またはL-立体配置アミノ酸から作製されるコンビナトリアルケミストリー由来の分子ライブラリーのメンバーを含む）；2）リンペプチド（例えば、ランダムかつ部分的に変性した、リンペプチドライブラリーに指向するメンバー（例えば、Song

50

yangら, Cell 72:767-778 (1993)を参照のこと) ; 3) 抗体 (例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、抗イディオタイプ抗体、キメラ抗体、および単鎖抗体、ならびにFab、F(ab')₂、Fab発現ライブラリーフラグメント、および抗体のエピトープ結合フラグメント) ; そして4) 有機低分子および無機低分子 (例えば、コンビナトリアルライブラリーおよび天然産物ライブラリーから得られる分子)。

【0345】

1つの候補化合物は、リガンド結合に対して競合する改変タンパク質の可溶性フラグメントである。他の候補化合物としては、突然変異体タンパク質、または改変タンパク質機能に影響を与え、従ってリガンドに対して競合する突然変異を含む適切なフラグメントが挙げられる。従って、リガンドに対して (例えば、より高い親和性で) 競合するフラグメント、またはリガンドに結合するが、放出させないフラグメントは、本発明によって包含される。

10

【0346】

本発明は、改変タンパク質活性を調節する (刺激するか、または阻害する) 化合物を同定するための他の終点アッセイをさらに含む。このアッセイは、代表的に、タンパク質活性を示すシグナル伝達経路における現象のアッセイを包含する。従って、改変タンパク質依存性シグナルカスケードに応答してアップレギュレーションされるか、またはダウンレギュレーションされる遺伝子の発現が、アッセイされ得る。1つの実施形態において、このような遺伝子の調節領域は、容易に検出可能なマーカー (例えば、ルシフェラーゼ) に作動可能に連結され得る。あるいは、この改変タンパク質のリン酸化、または改変タンパク質の標的もまた、測定され得る。この改変タンパク質によって媒介される生物学的機能および生化学的機能のいずれ、終点アッセイとして使用され得る。これらは、本明細書中、本明細書中で引用される参考文献 (これらの終点アッセイの標的および当業者に公知の他の機能について、参考として援用される) に記載される生化学的現象または生物学的現象の全てを含む。

20

【0347】

結合化合物および/または活性化化合物もまた、キメラ改変タンパク質を用いることによってスクリーニングされ得る。ここで、アミノ末端細胞外ドメインもしくはその部分、膜貫通ドメインの全体もしくは部分領域、および/またはカルボキシル末端細胞内ドメインもしくはその部分は、異種ドメインまたは部分領域によって置換され得る。例えば、基質結合領域は、改変タンパク質によって正常に認識される基質とは異なる基質と相互作用するように使用され得る。従って、異なる一組のシグナル伝達成分は、活性化についての終点アッセイとして利用可能である。これは、アッセイが、改変タンパク質が誘導される特異的宿主細胞以外において実行されることを可能にする。

30

【0348】

改変タンパク質はまた、この改変タンパク質と相互作用する化合物を発見するために設計された方法での競合的結合アッセイにおいて有用である。従って、化合物は、化合物を改変タンパク質に結合させるか、または別に改変タンパク質と相互作用させる条件下で、この改変タンパク質に曝露され得る。この改変タンパク質と正常に相互作用する結合パートナー (例えば、リガンド) もまた、混合物に添加される。試験化合物が、この改変タンパク質またはその結合パートナーと相互作用する場合、この改変タンパク質から形成される複合体の量、またはこの改変タンパク質由来の活性を減少させる。この型のアッセイは、改変タンパク質の特定領域と相互作用する化合物についてスクリーニングすることに特に有用である (Hodgson, Bio/technology, 1992, Sept 10 (9), 973-80)。

40

【0349】

細胞フリーの薬物スクリーニングアッセイを実行するために、改変タンパク質もしくはそのフラグメントのいずれか、またはその標的分子を固定化して、1つまたは両方のタンパク質の非複合形態からの複合体の分離を促進すること、およびアッセイの自動化を適応

50

することが、時に所望される。マトリックスにタンパク質を固定化するための任意の方法が、薬物スクリーニングアッセイにおいて使用され得る。1つの実施形態において、さらなるドメインを含む融合タンパク質が、タンパク質をマトリックスに結合させる。例えば、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ/^{1 2 5}I 融合タンパク質は、グルタチオンセファロースビーズ (Sigma Chemical, St. Louis, MO)、またはグルタチオン誘導化マイクロタイタープレートに吸着され得、これは次いで、細胞溶解物 (例えば、^{3 5}S 標識化) および候補化合物 (例えば、薬物候補) と組み合わせられ、そしてこの混合物は、複合体形成をもたらす条件下で (例えば、塩および pH について生理学的な条件で) インキュベートされる。インキュベーションに続いて、このビーズは任意の未結合標識を取り除くために洗浄され、そして固定化されたマトリックスおよび放射標識が直接的に、またはこの複合体が解離された後の上清において、決定され得る。あるいは、この複合体は、マトリックスから解離され得、SDS-PAGE によって分離され得、そしてビーズ画分に見出される結合物質のレベルは、標準的な電気泳動技術を用いてゲルから定量され得る。

10

【0350】

改変タンパク質またはその標的分子のいずれかは、ビオチンおよびストレプトアビジンの結合を利用して固定化され得る。あるいは、改変タンパク質と反応するが、この改変タンパク質のその標的分子への結合を妨害しない抗体が、プレートのウェルへと誘導体化され、そして、改変タンパク質が抗体結合によってこのウェルにトラップされ得る。標的分子および候補化合物の調製物は、この改変タンパク質が存在するウェル中でインキュベートされ、そしてこのウェルにトラップされた複合体の量が、定量され得る。GST-固定化複合体について上記された方法に加えて、このような複合体を検出するための方法としては、タンパク質標的分子と反応する抗体、または改変タンパク質と反応して標的分子と競合する抗体を用いた複合体の免疫検出、および標的分子に関する酵素活性を検出することに依存する酵素結合アッセイが挙げられる。

20

【0351】

これらの薬物スクリーニングアッセイに従って同定される改変タンパク質活性の調節因子は、このタンパク質経路によって媒介される障害 (例えば、心臓血管疾患) を有する被験体を処置するために使用され得る。これらの処置方法は、代表的には、このような処置を必要とする被験体に、薬学的組成物におけるタンパク質活性の調節因子を投与する工程を包含する。

30

【0352】

本明細書中に開示される改変タンパク質、またはそのフラグメントは、この改変タンパク質の発現もしくは活性の不適切な欠如、またはこの改変タンパク質の所望しない発現もしくは活性によって特徴付けられる障害を処置するために、それ自身直接的に使用され得る。従って、処置するための方法は、本明細書中に開示される改変タンパク質またはそのフラグメントの使用を包含する。

【0353】

本発明のさらに別の局面において、改変タンパク質は、2-ハイブリッドアッセイまたは3-ハイブリッドアッセイで「おとり (bait) タンパク質」として使用され (例えば、米国特許第5,283,317号; Zervosら (1993) Cell 72:223-232; Maduraら (1993) J. Biol. Chem. 268:12046-12054; Bartelら (1993) Biotechniques 14:920-924; Iwabuchiら (1993) Oncogene 8:1693-1696; および Brent W094/10300を参照のこと)、この改変タンパク質に結合するか、またはこの改変タンパク質と相互作用し、そして改変タンパク質活性に関係している他のタンパク質を同定し得る。このような改変タンパク質結合タンパク質はまた、例えば、タンパク質媒介シグナル伝達経路の要素として改変タンパク質または改変タンパク質標的によるシグナルの伝達に関係している可能性がある。あるいは、このような改変タンパク質結合タンパク質は、改変タンパク質のインヒビターである。

40

50

【0354】

2-ハイブリッド系は、大部分の転写因子（代表的に、別個のDNA結合ドメインおよび活性化ドメインからなる）のモジュール的性質に基づく。簡単に言うと、このアッセイは、代表的に、2つの異なるDNA構築物を利用する。1つの構築物において、改変タンパク質をコードする遺伝子は、公知の転写因子（例えば、GAL-4）のDNA結合ドメインをコードする遺伝子に融合される。他の構築物において、DNA配列のライブラリーに由来し、非同定タンパク質（「おとり（prey）」または「サンプル」）をコードするDNA配列は、公知の転写因子の活性化ドメインをコードする遺伝子に融合される。「おとり（bait）」タンパク質および「おとり（prey）」タンパク質がインビボで相互作用し、改変タンパク質依存性複合体を形成し得る場合、この転写因子のDNA結合ドメインおよび活性化ドメインは、極めて近接する。この近接は、この転写因子に対応する転写調節部位に作動可能に連結されるレポーター遺伝子（例えば、LacZ）の転写を可能にする。レポーター遺伝子の発現が検出され得、そして機能的転写因子を含む細胞コロニーが単離され得、改変タンパク質と相互作用するタンパク質をコードするクローン化遺伝子を得るために使用され得る。

10

【0355】

（改変タンパク質に対する抗体）

本発明はまた、本明細書中に開示される改変タンパク質およびそのフラグメントに選択的に結合する抗体を提供する。このような抗体は、本発明の改変タンパク質を定量的に、または定性的に検出するために使用され得る。本明細書中で使用される場合、抗体が改変タンパク質に結合するが、非改変タンパク質に有意に結合しない場合（すなわち、抗体が、本発明の1つ以上のSNPに起因する改変体アミノ酸配列を含まない、正常タンパク質、野生型タンパク質、または当該分野で公知のタンパク質に有意に結合しない場合）、この抗体は、標的改変タンパク質に選択的に結合する（改変体アミノ酸配列は、例えば、非同義的cSNP、停止コドンを作製し、それによってポリペプチドの短縮を引き起こすナンセンスSNP、またはポリペプチドの伸長をもたらす読み通し変異を引き起こすSNPに起因し得る）。

20

【0356】

本明細書中で使用される場合、抗体は、当該分野で認識される用語と一致した用語において定義される：抗体は、抗原初回刺激に応答して生体より産生される、複数サブユニットのタンパク質である。本発明の抗体は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体の両方、ならびにこのような抗体の抗原応答性のタンパク質分解性フラグメント（例えば、Fabフラグメント、F(ab)₂フラグメント、およびFvフラグメント）を含む。さらに、本発明の抗体は、任意の種々の操作された抗原結合分子（例えば、キメラ抗体（米国特許第4,816,567号、同第4,816,397号；Morrissonら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851, 1984；Neubergerら, Nature 312:604, 1984）、ヒト化抗体（米国特許第5,693,762号；同第5,585,089号；および同第5,565,332号）、単鎖Fv（米国特許第4,946,778号；Wardら, Nature 334:544, 1989）、2つの結合特異的部位を有する二重特異性抗体（bispecific antibody）（Segalら, J. Immunol. Methods 248:1, 2001；Carter, J. Immunol. Methods 248:7, 2001）、ダイアボディ（diabody）、トリアボディ（triabody）、およびテトラボディ（tetrabody）（Todorovskaら, J. Immunol. Methods, 248:47, 2001）、ならびにFab接合体（ダイマーまたはトリマー）、およびミニボディ（minibody）をさらに含む。

30

40

【0357】

多くの方法が、所定の標的抗原に対する抗体を産生するか、および／または同定するために、当該分野で公知である（Harlow, Antibodies, Cold Spring Harbor Press, (1989)）。一般的に、単離されたペプチド（

50

例えば、本発明の改変タンパク質）が、免疫原として使用され、そして哺乳動物生物体（例えば、ラット、ウサギ、ハムスター、またはマウス）に投与される。全長タンパク質、抗原性ペプチドフラグメント（例えば、改変タンパク質と対応する野生型タンパク質との間で変動する領域を含むペプチドフラグメント）、または融合タンパク質のいずれかが使用され得る。免疫原として使用されるタンパク質は、天然に存在し得るか、合成または組換えで産生され得、そしてアジュバントと組み合わせて投与され得る。このアジュバントとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：フロイントアジュバント（フロイント完全アジュバントおよびフロイント不完全アジュバント）、鉍物ゲル（例えば、水酸化アルミニウム）、界面活性物質（例えば、リソレクチン、プルロニック（*pluronic*）ポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳濁液、スカシ貝（*keyhole limpet*）ヘモシアニン、ジニトロフェノールなど）。

10

【0358】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術によって産生され得る（KohlerおよびMilstein, *Nature*, 256:495, 1975）。ハイブリドーマ技術は、特異的モノクローナル抗体を分泌する細胞を不死化させる。この不死化細胞株は、2つの異なる細胞型（代表的には、リンパ球、および腫瘍細胞）を融合させることによってインビトロで作製され得る。ハイブリドーマ細胞は、インビトロまたはインビボで培養され得る。さらに、全てのヒト抗体は、トランスジェニック動物によって産生され得る（Her, *J. Immunol.*, 169:595, 2002）。FdファージおよびFdファージミド技術は、インビトロで組換え抗体を産生し、選択するために使用され得る（HooogenboomおよびChames, *Immunol. Today* 21:371, 2000; Liu, *J. Mol. Biol.* 315:1063, 2002）。抗体の相補決定領域が同定され得、そしてこのような領域に対応する合成ペプチドが、抗原結合を媒介するために使用され得る（米国特許第5,637,677号）。

20

【0359】

抗体は、好ましくは、対応する野生型タンパク質と比較して、改変体アミノ酸配列を含む改変タンパク質の領域または別個のフラグメント（例えば、非同意語（*nonsynonymous*）的cSNPによってコードされるアミノ酸を含む改変タンパク質の領域、停止コドンを作製するナンセンスSNPによってもたらされる短縮によって影響を受ける領域、またはSNPによってもたらされる読み過ごし変異（*read-through mutation*）に起因する停止コドンの破壊から生じる領域）に対して調製される。さらに、好ましい領域は、機能／活性および／またはタンパク質／結合パートナー相互作用に関与する領域を含む。このようなフラグメントは、タンパク質の表面に位置する領域に対応するフラグメント（例えば、親水性領域）のような物理的特性について選択され得るか、あるいは配列のユニークさに基づいてまたは本発明によって提供されるSNPによってコードされる改変体アミノ酸残基の位置に基づいて選択され得る。抗原性フラグメントは、代表的に、少なくとも約8～10個の連続したアミノ酸残基を含み、ここで、このアミノ酸残基の少なくとも1つは、本明細書中に開示されるSNPによって影響を受けるアミノ酸である。しかし、抗原性ペプチドは、少なくとも、12個、14個、16個、20個、25個、50個、100個（もしくはこれらの間の任意の他の数）またはそれ以上のアミノ酸残基を含み得、但し、少なくとも1つのアミノ酸は、本明細書中に開示されるSNPによって影響を受ける。

30

40

【0360】

本発明の抗体の検出は、抗体またはその抗原反応性フラグメントを検出可能物質に結合する（すなわち、物理的に連結する）ことによって促進され得る。検出可能物質としては、種々の酵素、補欠分子団、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、および放射性物質が挙げられるが、これらに限定されない。適切な酵素の例としては、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられ；適切な補欠分子団複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられ；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェ

50

ロン、フルオロセイン、フルオロセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリ
アジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられ；
発光物質の例としては、ルミノールが挙げられ；生物発光物質の例としては、ルシフェラ
ーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが挙げられ、そして適切な放射性物質の例として
は、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H が挙げられる。

【0361】

抗体（特に、治療剤としての抗体の使用）は、以下で概説される：Morgan, 「A
ntibody therapy for Alzheimer's disease」, Expert Rev Vaccines. 2003 Feb; 2 (1) : 53-9;
Rossら, 「Anticancer antibodies」, Am J Clin Pathol. 2003 Apr; 119 (4) : 472-85; Goldenberg
「Advancing role of radiolabeled antibodies in the therapy of cancer」, Cancer Immunol Immunother. 2003 May; 52 (5) : 281-96. Epub 2003 Mar 11; Rossら, 「Antibody-based therapeutics in oncology」, Expert Rev Anticancer Ther. 2003 Feb; 3 (1) : 107-21; Caoら, 「Bispecific antibody conjugates in therapeutics」, Adv Drug Deliv Rev. 2003 Feb 10; 55 (2) : 171-97; von Mehrenら, 「Monoclonal antibody therapy for cancer」, Annu Rev Med. 2003; 54 : 343-69. Epub 2001 Dec 03; Hudsonら, 「Engineered antibodies」, Nat Med. 2003 Jan; 9 (1) : 129-34; Brekkeら, 「Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century」, Nat Rev Drug Discov. 2003 Jan; 2 (1) : 52-62 (Erratum in: Nat Rev Drug Discov. 2003 Mar; 2 (3) : 240); Houdebine, 「Antibody manufacture in transgenic animals and comparisons with other systems」, Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec; 13 (6) : 625-9; Andreakosら, 「Monoclonal antibodies in immune and inflammatory diseases」, Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec; 13 (6) : 615-20; Kellermannら, 「Antibody discovery: the use of transgenic mice to generate human monoclonal antibodies for therapeutics」, Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec; 13 (6) : 593-7; Piniら, 「Phage display and colony filter screening for high-throughput selection of antibody libraries」, Comb Chem High Throughput Screen. 2002 Nov; 5 (7) : 503-10; Batraら, 「Pharmacokinetics and biodistribution of genetically engineered antibodies」, Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec; 13 (6) : 603-8; および Tangriら, 「Rationally engineered proteins or antibodies with absent or reduced immunogenicity」, Curr Med Chem. 2002 Dec; 9 (24) : 2191-9。

【0362】

10

20

30

40

50

(抗体の使用)

抗体は、標準的な技術（例えば、アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降）によって天然の細胞供給源からまたは組換え宿主細胞から、本発明の改変タンパク質を単離するために使用され得る。さらに、抗体は、生物の種々の組織の間、および正常な発生または疾患の進行の過程にわたって、種々のタンパク質の発現のパターンを決定するために、細胞または組織において本発明の改変タンパク質の存在を検出するために有用である。さらに、抗体は、発現の量およびパターンを評価するために、インサイチュ、インビトロ、体液中、または細胞溶解物もしくは懸濁液において、改変タンパク質を検出するために使用され得る。また、抗体は、異常な組織分布、発生の中の異常な発現、または異常な状態（例えば、心臓血管障害またはスタチン処置の間）における発現を評価するために使用され得る。さらに、全長改変タンパク質の循環するフラグメントの抗体検出は、代謝回転を同定するために使用され得る。

10

【0363】

本発明の改変タンパク質に対する抗体はまた、遺伝薬理学の分析において有用である。従って、代替のSNP対立遺伝子によってコードされる改変タンパク質に対する抗体は、改変された処置の様式を必要とする個体を同定するために使用され得る。

【0364】

さらに、抗体は、疾患の活性段階のような疾患の状態においてか、またはタンパク質の機能に関連する疾患（例えば、心臓血管障害）に対する素因を有する個体においてか、または処置レジメンの過程の間（スタチン処置の間）に、改変タンパク質の発現を評価するために使用され得る。本発明のSNP含有核酸分子によってコードされる改変タンパク質に特異的な抗体は、改変タンパク質の存在をアッセイするために（例えば、改変タンパク質の存在によって示されるようなスタチン処置に対する個体の応答または急性冠状動脈事象に対する素因／感受性についてを予測するために）、使用され得る。

20

【0365】

抗体はまた、電気泳動度、等電点、トリプシンペプチド消化、および当該分野で周知の他の物理的アッセイによる分析とともに、改変タンパク質を評価するための診断ツールとして有用である。

【0366】

抗体はまた、組織型別のために有用である。従って、特定の改変タンパク質が特定の組織における発現と相関している場合、このタンパク質に対して特異的な抗体は、組織型を同定するために使用され得る。

30

【0367】

抗体はまた、種々の組織における細胞内の改変タンパク質の異常な細胞内局在化を評価するために使用され得る。診断的使用は、遺伝的試験だけではなく、処置様式をモニタリングする際にも適用され得る。従って、処置が、改変タンパク質の発現レベルまたは存在、あるいは改変タンパク質の異常な組織分布または発展的な発現を直すことを最終的な目標とする場合、改変タンパク質または関連するフラグメントに対する抗体は、治療効力をモニタリングするために使用され得る。

【0368】

40

抗体はまた、例えば、結合パートナーに対する改変タンパク質の結合を遮断することによって、改変タンパク質の機能を阻害するために有用である。これらの使用はまた、処置が改変タンパク質の機能を阻害することを包含する治療的文脈において適用され得る。抗体は、例えば、結合を遮断するかまたは競合的に阻害し、従って、改変タンパク質の活性を調節する（作用するかまたは拮抗する）ために使用され得る。抗体は、機能に必要とされる部位を含む特異的改変タンパク質フラグメントに対して、または細胞もしくは細胞膜と関連するインタクトな改変タンパク質に対して調製され得る。インビボ投与について、抗体は、放射性核種、酵素、免疫原性エピトープ、または細胞傷害性剤のようなさらなる治療的ペイロードと連結され得る。適切な細胞傷害性剤としては、ジフテリアのような細菌性毒素、およびリシンのような植物性毒素が挙げられるが、これらに限定されない。抗

50

体またはそのフラグメントのインビボ半減期は、ポリエチレングリコールに対する結合を介するペグ化によって延長され得る（Leongら、Cytokine 16:106, 2001）。

【0369】

本発明はまた、抗体を使用するためのキット（例えば、試験サンプル中の改変タンパク質の存在を検出するためのキット）を包含する。例示的なキットは、抗体（例えば、標識された抗体または標識可能な抗体）および生物学的サンプル中の改変タンパク質を検出するための化合物または薬剤；サンプル中の改変タンパク質の量、または存在／非存在を決定するための手段；サンプル中の改変タンパク質の量と標準とを比較するための手段；および使用のための説明書を含み得る。

10

【0370】

（ベクターおよび宿主細胞）

本発明はまた、本明細書中に記載されるSNP含有核酸分子を含むベクターを提供する。用語「ベクター」は、ビヒクル、好ましくは、核酸分子をいい、これは、SNP含有核酸分子を輸送し得る。このベクターが核酸分子である場合、SNP含有核酸分子は、ベクター核酸に共有結合的に連結され得る。このようなベクターとしては、プラスミド、一本鎖ファージもしくは二本鎖ファージ、一本鎖RNAウイルスベクターもしくは二本鎖RNAウイルスベクター、または一本鎖DNAウイルスベクターもしくは二本鎖DNAウイルスベクター、あるいは人工染色体（例えば、BAC、PAC、YAC、またはMAC）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0371】

ベクターは、染色体外エレメントとして宿主細胞内で維持され得、ここで、このベクターは、SNP含有核酸分子を複製し、そしてそのさらなるコピーを産生する。あるいは、ベクターは、宿主細胞ゲノム内に組み込まれ得、宿主細胞が複製する場合にSNP含有核酸分子のさらなるコピーを産生し得る。

【0372】

本発明は、SNP含有核酸分子の維持のためのベクター（クローニングベクター）または発現のためのベクター（発現ベクター）を提供する。ベクターは、原核生物細胞または真核生物細胞あるいはその両方（シャトルベクター）において機能し得る。

【0373】

発現ベクターは、代表的に、SNP含有核酸分子の転写が宿主細胞において許容されるように、SNP含有核酸分子に対してベクター内で作動可能に連結されるシス作用性調節領域を含む。SNP含有核酸分子はまた、転写に影響し得る別の核酸分子を用いて、宿主細胞中に導入され得る。従って、第2の核酸分子は、ベクターからのSNP含有核酸分子の転写を可能にするために、シス調節制御領域と相互作用するトランス作用因子を提供し得る。あるいは、トランス作用因子は、宿主細胞によって供給され得る。最終的に、トランス作用因子は、ベクター自体から産生され得る。しかし、いくつかの実施形態において、核酸分子の転写および／または翻訳が無細胞系において行われ得ることが理解される。

30

【0374】

本明細書中に記載されるSNP含有核酸分子が作動可能に連結され得る調節配列は、mRNA転写を指向するためのプロモーターを含む。これらの調節配列には、バクテリオファージλ由来の左プロモーター、E. coli由来のlacプロモーター、TRPプロモーター、およびTACプロモーター、SV40由来の初期プロモーターおよび後期プロモーター、CMV最初期プロモーター、アデノウイルス初期プロモーターおよびアデノウイルス後期プロモーター、ならびにレトロウイルス末端反復配列が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0375】

転写を促進する制御領域に加えて、発現ベクターはまた、転写を調節する領域（例えば、リプレッサー結合部位およびエンハンサー）を含み得る。例としては、SV40エンハンサー、サイトメガロウイルス最初期エンハンサー、ポリオーマエンハンサー、アデノウ

50

イルスエンハンサー、およびレトロウイルスLTRエンハンサーが挙げられる。

【0376】

転写開始および制御のための部位を含むことに加えて、発現ベクターはまた、転写終結に必要な配列、および転写される領域において、翻訳のためのリボソーム結合部位を含み得る。発現のための他の調節制御エレメントとしては、開始コドンおよび終止コドンならびにポリアデニル化シグナルが挙げられる。当業者は、発現ベクターにおいて有用な多くの調節配列を知っている（例えば、SambrookおよびRussell、2000, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYを参照のこと）。

10

【0377】

種々の発現ベクターは、SNP含有核酸分子を発現するために使用され得る。このようなベクターとしては、染色体ベクター、エピソームベクター、およびウイルス由来のベクター（例えば、細菌性プラスミド由来、バクテリオファージ由来、酵母エピソーム由来、酵素染色体エレメント（酵母人工染色体を含む）由来、バキュロウイルス、パポバウイルス（例えば、SV40）、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、偽狂犬病ウイルス、およびレトロウイルスのようなウイルス由来のベクター）が挙げられる。ベクターはまた、プラスミド由来のものおよびバクテリオファージ遺伝子エレメント（例えば、コスミドおよびファージミド）由来のもののようなこれらの供給源の組み合わせ由来であり得る。原核生物宿主および真核生物宿主に対する適切なクローニングベクターおよび発現ベクターは、SambrookおよびRussell、2000, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYに記載されている。

20

【0378】

ベクター中の調節配列は、1つ以上の宿主細胞における構成的発現（例えば、組織特異的発現）を提供し得るか、または例えば、温度、栄養添加剤、または外来因子（例えば、ホルモンもしくは他のリガンド）によって、1つ以上の細胞型における誘導性発現を提供し得る。原核生物宿主細胞および真核生物宿主細胞における核酸配列の構成的発現または誘導性発現を提供する種々のベクターは、当業者に周知である。

30

【0379】

SNP含有核酸分子は、当該分野で周知の方法論によってベクター中に挿入され得る。一般的に、最終的に発現されるSNP含有核酸分子は、SNP含有核酸分子および発現ベクターを、1つ以上の制限酵素を用いて切断し、次いで、フラグメントを一緒に連結することによって、発現ベクターに連結される。制限酵素消化および連結についての手順は、当業者に周知である。

【0380】

適切な核酸分子を含むベクターは、周知の技術を使用して、増殖または発現のための適切な宿主細胞内に導入され得る。細菌宿主細胞としては、E. coli、Streptomyces、およびSalmonella typhimuriumが挙げられるが、これらに限定されない。真核生物宿主としては、酵母、昆虫細胞（例えば、Drosophila）、動物細胞（例えば、COS細胞およびCHO細胞）、ならびに植物細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0381】

本明細書中に記載されるように、融合タンパク質として改変体ペプチドを発現することが望ましくあり得る。従って、本発明は、改変体ペプチドの産生を可能にする融合ベクターを提供する。融合ベクターは、例えば、組換えタンパク質の発現を増加し得、組換えタンパク質の溶解性を増加し得、そして例えば、アフィニティー精製のためのリガンドとして作用することによってタンパク質の精製を補助し得る。タンパク質分解性切断部位は、融合部分の接合において導入され得、その結果、所望の改変体ペプチドが、最終的に、融

50

合部分から分離され得る。このような使用に適切なタンパク質分解性酵素としては、Xa 因子、トロンビン、およびエンテロキナーゼが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な融合発現ベクターとしては、pGEX (Smithら, Gene 67:31-40 (1988))、pMAL (New England Biolabs, Beverly, MA) および pRIT5 (Pharmacia, Piscataway, NJ) (これらは、それぞれグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST)、マルトースE結合タンパク質、またはプロテインAを標的組換えタンパク質に融合する) が挙げられる。適切な誘導性非融合E. coli 発現ベクターの例としては、pTrc (Amannら, Gene 69:301-315 (1988)) および pET 11d (Studierら, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185:60-89 (1990)) が挙げられる。

10

【0382】

組換えタンパク質発現は、遺伝子的背景を提供することによって細菌宿主において最大化され得、ここで、宿主細胞は、組換えタンパク質をタンパク質分解的に切断する能力を損なっている (Gottesman, S., Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, California (1990) 119-128)。あるいは、目的のSNP含有核酸分子の配列は、特定の宿主細胞 (例えば、E. coli) についての優先的なコドン利用を提供するように変更され得る (Wadaら, Nucleic Acids Res. 20:2111-2118 (1992))。

20

【0383】

SNP含有核酸分子はまた、酵母において作動する発現ベクターによって発現され得る。酵母 (例えば、S. cerevisiae) における発現のためのベクターの例としては、pYepSec1 (Baldariら, EMBO J. 6:229-234 (1987))、pMFa (Kurjanら, Cell 30:933-943 (1982))、pJRY88 (Schultzら, Gene 54:113-123 (1987))、および pYES2 (Invitrogen Corporation, San Diego, CA) が挙げられる。

【0384】

SNP含有核酸分子はまた、例えば、バキュロウイルス発現ベクターを使用して、昆虫細胞中で発現され得る。培養された昆虫細胞 (例えば、Sf9細胞) 中のタンパク質の発現に利用可能なバキュロウイルスベクターとしては、pAcシリーズ (Smithら, Mol. Cell Biol. 3:2156-2165 (1983)) および pVLシリーズ (Lucklowら, Virology 170:31-39 (1989)) が挙げられる。

30

【0385】

本発明の特定の実施形態において、本明細書中に記載されるSNP含有核酸分子は、哺乳動物発現ベクターを使用して哺乳動物細胞において発現される。哺乳動物発現ベクターの例としては、pCDM8 (Seed, B. Nature 329:840 (1987)) および pMT2PC (Kaufmanら, EMBO J. 6:187-195 (1987)) が挙げられる。

40

【0386】

本発明はまた、本明細書中に記載されるSNP含有核酸分子が逆方向でベクター中にクローニングされるが、アンチセンスRNAの転写を可能にする調節配列に作動可能に連結されるベクターを包含する。従って、アンチセンス転写は、本明細書中に記載されるSNP含有核酸配列 (コード領域および非コード領域の両方を含む) に対して産生され得る。このアンチセンスRNAの発現は、センスRNAの発現に関連する上記のパラメーター (調節配列、構成的発現または誘導性発現、組織特異的発現) のそれぞれに供される。

【0387】

本発明はまた、本明細書中に記載されるベクターを含む組換え宿主細胞に関連する。従

50

って、宿主細胞としては、例えば、原核生物細胞、下等真核生物細胞（例えば、酵母）、他の真核生物細胞（例えば、昆虫細胞）、および高等真核生物細胞（例えば、哺乳動物細胞）が挙げられる。

【0388】

組換え宿主細胞は、当業者が容易に利用可能な技術によって、本明細書中に記載のベクター構築物を細胞に導入することによって調製され得る。これらには、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染、リポフェクション、および Sambrook および Russell, 2000, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY) に記載されるような他の技術が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0389】

宿主細胞は、1つより多くのベクターを含み得る。従って、異なる SNP 含有ヌクレオチド配列が、同じ細胞中に、異なるベクターで導入され得る。同様に、SNP 含有核酸分子は、単独で、または SNP 含有核酸分子に関連しない他の核酸分子（例えば、発現ベクターにトランス作用因子を提供する核酸分子）のいずれかで導入され得る。1つより多くのベクターが細胞内に導入される場合、ベクターは、独立して導入され得るか、同時に導入され得るか、または核酸分子ベクターに連結され得る。

20

【0390】

バクテリオファージおよびウイルスベクターの場合、これらは、感染および形質導入のための標準的な手順によって、パッケージされたウイルスまたはカプセル化されたウイルスとして細胞に導入され得る。ウイルスベクターは、複製コンピテントであり得るかまたは複製欠損であり得る。ウイルス複製が欠損である場合、複製は、欠損を補う機能を提供する宿主細胞中で行われ得る。

【0391】

ベクターは、一般的に、組換えベクター構築物を含む細胞の下位集団の選択を可能にする選択マーカーを含む。マーカーは、本明細書中に記載される SNP 含有核酸分子を含む同じベクター中に挿入され得るか、または別のベクター内であり得る。マーカーとしては、例えば、原核宿主細胞についてのテトラサイクリン耐性遺伝子またはアンピシリン耐性遺伝子、および真核生物宿主細胞についてのジヒドロ葉酸レダクターゼ耐性遺伝子またはネオマイシン耐性遺伝子が挙げられる。しかし、発現型の特性についての選択を提供する任意のマーカーが有効であり得る。

30

【0392】

成熟変タンパク質が、適切な調節配列の制御下で、細菌、酵母、哺乳動物細胞および他の細胞において産生され得る場合、無細胞転写および翻訳系がまた、本明細書中に記載される DNA 構築物由来の RNA を使用して、これらの変タンパク質を産生するために使用され得る。

【0393】

変タンパク質（Gタンパク質共役レセプター（GPCR）のようなタンパク質を含む複数膜貫通ドメインを用いて達成することが困難である）の分泌が所望される場合、適切な分泌シグナルは、ベクター中に組み込まれ得る。シグナル配列は、ペプチドに対して内因性であり得るかまたはこれらのペプチドに対して異種であり得る。

40

【0394】

変タンパク質が媒体中に分泌されない場合、タンパク質は、標準的な破壊手順（凍結／解凍、超音波、機械的破壊、溶解剤の使用などを含む）によって、宿主細胞から単離され得る。次いで、変タンパク質は、回収され得、例えば、硫酸アンモニウム沈殿、酸抽出、アニオン交換クロマトグラフィーまたはカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロ

50

マトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、レクチンクロマトグラフィー、または高速液体クロマトグラフィーを含む周知の精製方法によって精製され得る。

【0395】

本明細書中に記載される改変タンパク質の組換え産生が行われる宿主細胞に依存して、これらは、種々のグリコシル化パターンを有し得るか、または細菌において産生される場合、非グリコシル化であり得ることもまた理解される。さらに、改変タンパク質は、宿主媒介プロセスの結果として、いくらかの場合で、初期改変メチオニンを含み得る。

【0396】

ベクターおよび宿主細胞に関するさらなる情報について、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N. Y. を参照のこと。

10

【0397】

(ベクターおよび宿主細胞の使用、ならびにトランスジェニック動物)

本明細書中に記載される改変タンパク質を発現する組換え宿主細胞は、種々の用途を有する。例えば、細胞は、所望量の改変タンパク質またはそのフラグメントの調製物に精製され得る改変タンパク質を産生するために有用である。従って、発現ベクターを含む宿主細胞は、改変タンパク質産生に有用である。

【0398】

宿主細胞はまた、改変タンパク質または改変タンパク質フラグメントを含む細胞ベースのアッセイ（例えば、上記のものおよび当該分野で公知の他の形式）を行うために有用である。従って、改変タンパク質を発現する組換え宿主細胞は、改変タンパク質機能を刺激するかまたは阻害する化合物をアッセイするために有用である。改変タンパク質の機能を調節する化合物のこのような能力は、ネイティブ／野生型タンパク質に対する化合物のアッセイから、または化合物の無細胞アッセイから明らかではないかもしれない。組換え宿主細胞はまた、公知の機能と比較して、改変タンパク質における機能的変化をアッセイするために有用である。

20

【0399】

遺伝的に操作された宿主細胞は、非ヒトトランスジェニック動物を作製するためにさらに使用され得る。トランスジェニック動物は、好ましくは、動物の1つ以上の細胞が導入遺伝子である非ヒト哺乳動物（例えば、齧歯類動物（例えば、ラットまたはマウス））である。導入遺伝子は、トランスジェニック動物が発生する細胞のゲノム内に組み込まれ、そしてその細胞型または組織の1つ以上において成熟動物のゲノムに残る本発明のSNPを含む外来DNAである。このような動物は、インビボで改変タンパク質の機能を研究するため、ならびに改変タンパク質活性のモジュレーターを同定および評価するために有用である。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、および両生類が挙げられるが、これらに限定されない。トランスジェニック非ヒト哺乳動物（例えば、ウシおよびヤギ）は、動物の乳に分泌され得、次いで回収され得る改変タンパク質を産生するように使用され得る。

30

【0400】

トランスジェニック動物は、SNP含有核酸分子を受精された卵母細胞の雄性前核内に導入し（例えば、マイクロインジェクションまたはレトロウイルス感染によって）、そして偽妊娠した雌性養育動物において卵母細胞を発生させることによって作製され得る。本発明の1つ以上のSNPを含む任意の核酸分子は、潜在的に、非ヒト動物のゲノム内に導入遺伝子として導入され得る。

40

【0401】

発現ベクターにおいて有用な調節配列または他の配列のいずれも、トランスジェニック配列の一部を形成し得る。これは、まだ含まれていない場合、イントロン配列およびポリアデニル化シグナルを含む。組織特異的調節配列は、特定の細胞または組織中の改変タンパク質の発現を指向するために、導入遺伝子に作動可能に連結され得る。

【0402】

50

胚操作およびマイクロインジェクションによりトランスジェニック動物（特に、マウスのような動物）を作製するための方法は、当該分野において慣用的であり、例えば、両方とも Leder らによる、米国特許第 4,736,866 号および同第 4,870,009 号、Wagner らによる米国特許第 4,873,191 号、ならびに Hogan, B., Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. 1986) に記載される。同様の方法は、他のトランスジェニック動物の作製に使用される。トランスジェニック創始動物は、そのゲノム中の導入遺伝子の存在、および／または動物の組織または細胞におけるトランスジェニック mRNA の発現に基づいて、同定され得る。次いで、トランスジェニック創始動物は、導入遺伝子を保有するさらなる動物を繁殖させるために使用され得る。さらに、導入遺伝子を保有するトランスジェニック動物は、さらに、他の導入遺伝子を保有する他のトランスジェニック動物に繁殖され得る。トランスジェニック動物はまた、動物全体または動物の組織が本明細書中に記載される相同組換え宿主細胞を使用して作製されている非ヒト動物を含む。

10

【0403】

別の実施形態において、導入遺伝子の調節された発現を可能にする選択された系を含むトランスジェニック非ヒト動物が作製され得る。このような系の 1 つの例は、バクテリオファージ P1 の cre/loxP リコンビナーゼ系である (Laksola, PNAS 89:6232-6236 (1992))。リコンビナーゼ系の別の例は、S. cerevisiae の FLP リコンビナーゼ系である (O'Gorman, Science 251:1351-1355 (1991))。cre/loxP リコンビナーゼ系が導入遺伝子の発現を調節するために使用される場合、Cre リコンビナーゼおよび選択されたタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含む動物が一般的に必要とされる。このような動物は、例えば、2 匹のトランスジェニック動物を交配することにより、「二重」トランスジェニック動物を構築することによって提供され得、一方は、選択された改変タンパク質をコードする導入遺伝子を含み、他方は、リコンビナーゼをコードする導入遺伝子を含む。

20

【0404】

本明細書中に記載される非ヒトトランスジェニック動物のクローンもまた、例えば、Wilmut, I, Nature 385:810-813 (1997) および PCT 国際公開番号 WO 97/07668 および WO 97/07669 に記載される方法に従って作製され得る。簡単に述べると、トランスジェニック動物由来の細胞（例えば、体細胞）は、単離され、増殖周期を出て、G₀ 期に入るように誘導され得る。次いで、静止細胞は、静止細胞が単離される同じ種の動物由来の除核された卵母細胞に、例えば、電気パルスの使用によって、融合され得る。次いで、再構築された卵母細胞は、桑実胚または胚盤胞まで発生するように培養され、次いで、偽妊娠雌性養育動物に移される。この雌性養育動物から生まれた子孫は、細胞（例えば、体細胞）が単離される動物のクローンである。

30

【0405】

本明細書中に記載される改変タンパク質を発現する組換え細胞を含むトランスジェニック動物は、インビボの文脈で、本明細書中に記載されるアッセイを行うために有用である。従って、インビボで存在し、リガンドまたは基質の結合、改変タンパク質活性化、シグナル伝達、または他のプロセスもしくは相互作用に影響し得る種々の生理学的因子は、インビトロ無細胞アッセイまたは細胞ベースのアッセイから明らかではないかもしれない。従って、本発明の非ヒトトランスジェニック動物は、インビトロ改変タンパク質機能および改変タンパク質機能／活性もしくは発現を調節する治療剤または化合物の活性をアッセイするために使用され得る。このような動物はまた、ヌル変異 (null mutation)（すなわち、1 つ以上の改変タンパク質を実質的にまたは完全に排除する変異）の効果を評価するために適切である。

40

【0406】

50

トランスジェニック動物に関するさらなる情報について、Houdebine, 「Antibody manufacture in transgenic animals and comparisons with other systems」, Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec; 13 (6) : 625-9; P ettersら, 「Transgenic animals as models for human disease」, Transgenic Res. 2000; 9 (4-5) : 347-51; discussion 345-6; Wolfら, 「Use of transgenic animals in understanding molecular mechanisms of toxicity」, J Pharm Pharmacol. 1998 Jun; 50 (6) : 567-74; Echelard 10
 , 「Recombinant protein production in transgenic animals」, Curr Opin Biotechnol. 1996 Oct; 7 (5) : 536-40; Houdebine, 「Transgenic animal bioreactors」, Transgenic Res. 2000; 9 (4-5) : 305-20; P urityら, 「Embryonic stem cells, creating transgenic animals」, Methods Cell Biol. 1998; 57 : 279-93; およびRoblら, 「Artificial chromosome vectors and expression of complex proteins in transgenic animals」, Theriogenology. 2003 Jan 1; 59 (1) : 107- 20
 13を参照のこと。

【0407】

(コンピューター関連実施形態)

本発明において提供されるSNPは、その使用を容易にするために、種々の媒体中に「提供され」得る。この節において使用される場合、「提供される」とは、単離された核酸分子以外の製品をいい、この製品は、本発明のSNP情報を含む。このような製品は、それらが天然もしくは精製された形態にある場合、SNPもしくはその部分集合の試験に直接には適用可能でない手段を用いて、当業者が製品を試験することを可能にする形態で、SNP情報を提供する。このような形態で提供され得るSNP情報は、例えば、配列番号 1～60、配列番号61～120、配列番号201～250、配列番号121～200、 30
 および配列番号251～410のような多型核酸配列ならびに／または多型アミノ酸配列の情報；観察されたSNP対立遺伝子、代替的なコドン、母集団、対立遺伝子出現率、SNP型、および／もしくは影響を受けるタンパク質についての情報；または表1～2および／もしくは配列表において本発明により提供される任意の他の情報のような、本発明により提供される任意のSNP情報を含む。

【0408】

本実施形態の一つの適用において、本発明のSNPは、コンピューター読取可能媒体に記録され得る。本明細書中で使用される場合、「コンピューター読取可能媒体」とは、コンピューターにより直接読まれ、かつ直接アクセスされ得る任意の媒体をいう。このような媒体としては、：フロッピー（登録商標）ディスク、ハードディスク保存媒体、および 40
 磁気テープのような磁気保存媒体；CD-ROMのような光学保存媒体；RAMおよびROMのような電気保存媒体；ならびに磁気／電気保存媒体のようなこれらの分類のハイブリッドが挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、そこに本発明のヌクレオチド配列が記録されたコンピューター読取可能媒体を備える製品を生成するために、現在公知の任意のコンピューター読取可能媒体がどのように使用され得るかを、容易に理解し得る。一つ of このような媒体は、本願を提供され、すなわち、本願は、詳細なSNPおよび配列の情報（配列番号1～60として転写体の配列が提供され、配列番号61～120としてタンパク質配列が提供され、配列番号201～250としてゲノム配列が提供され、配列番号121～200として転写体に基づく関連配列が提供され、そして配列番号251～410としてゲノムに基づく関連配列が提供される）を含む添付の表に加えて、配列表 50

において、ASCIIテキスト形式で、そこに提供／記録されているSNPを含む核酸配列（およびコードされたタンパク質配列）を有するコンピューター読取可能媒体（CD-R）を含む。

【0409】

本明細書中で使用される場合、「記録された」とは、コンピューター読取可能媒体に情報を保存するためのプロセスをいう。当業者は、本発明のSNP情報を含む製品を生成するためにコンピューター読取可能媒体に情報を保存するために、現在公知の任意の方法を、容易に採用可能である。

【0410】

種々のデータ保存構造体は、そこに本発明のヌクレオチド配列もしくはアミノ酸配列が記録されているコンピューター読取可能媒体を生成するために、当業者に入手可能である。データ保存構造体の選択は、一般的に、保存された情報にアクセスするために選択される手段に基づく。さらに、種々のデータ処理のプログラムおよび形式が、本発明のヌクレオチド／アミノ酸配列情報をコンピューター読取可能媒体に保存するために使用され得る。例えば、配列情報は、ワードプロセッシングテキストファイルで表わされ得るか、Word PerfectおよびMicrosoft Wordのような市販のソフトウェアにおいてフォーマットされ得るか、ASCIIファイルの形態で表わされ得るか、もしくはOB2、Sybase、Oracleなどのようなデータベースアプリケーションに保存され得る。当業者は、本発明のSNP情報がそこに記録されているコンピューター読取可能媒体を得るために、任意の数のデータ処理構造化形式（例えば、テキストファイルもしくはデータベース）を容易に採用し得る。

【0411】

コンピューター読取可能な形態において本発明のSNPを提供することにより、当業者は、種々の目的のために慣用的にSNP情報にアクセスし得る。コンピューターソフトウェアは、公的に利用可能であり、当業者は、コンピューター読取可能媒体において提供される配列情報にアクセスし得る。公的に利用可能なコンピューターソフトウェアの例としては、BLAST (Altschulら、J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1999)) およびBLAZE (Brutlagら、Comp. Chem. 17: 203-207 (1993)) 検索アルゴリズムが挙げられる。

【0412】

本発明は、システム、特にコンピューターに基づくシステムをさらに提供し、このシステムは、本明細書中において記載されるSNP情報を含む。このようなシステムは、例えば、数多くのSNP位置に関する情報、もしくは数多くの個体からのSNP遺伝子型に関する情報を保存および／または分析するように設計され得る。本発明のSNP情報は、貴重な情報源となる。コンピューターに基づくシステムにおいて保存／分析される本発明のSNP情報は、母集団におけるSNP対立遺伝子の出現率を決定するか、もしくは分析し、疾患遺伝子をマッピングし（遺伝子型－表現型関連研究）、SNPをハロタイプに分類し、SNPハロタイプを特定薬物への応答と関連付けるようなコンピューター集約的な適用のため、または種々の他のバイオインフォマティクス、薬理ゲノミクス、薬物開発もしくはヒトの同定／法医学の適用のために使用され得る。

【0413】

本明細書中で使用される場合、「コンピューターに基づくシステム」とは、本発明のSNP情報を分析するために使用されるハードウェア手段、ソフトウェア手段、およびデータ保存手段をいう。本発明のコンピューターに基づくシステムの最小のハードウェア手段は、代表的に、中央処理装置（CPU）、インプット手段、アウトプット手段、およびデータ保存手段を含む。当業者は、現在入手可能なコンピューターに基づくシステムのうちの任意の一つが、本発明における使用のために適切であることを容易に理解し得る。このようなシステムは、CD-Rで提供されるSNP情報もしくはその部分集合を利用することにより、いずれの実験も行うことなく本発明のシステムに変化され得る。

【0414】

上に述べられるように、本発明のコンピューターに基づくシステムは、そこに本発明の S N P が保存されているデータ保存手段、ならびに検索手段を支え、かつ実行するために必要なハードウェア手段およびソフトウェア手段を含む。本明細書中で使用される場合、「データ保存手段」とは、本発明の S N P 情報を保存し得る記憶装置もしくはそこに本発明の S N P 情報が記録されている製品にアクセスし得る、メモリ接近手段をいう。

【0415】

本明細書中で使用される場合、「検索手段」とは、データ保存手段の中に保存されている S N P 情報に基づいて、標的配列の S N P を同定するか、もしくは分析するために、コンピューターに基づくシステムで実行される一つ以上のプログラムもしくはアルゴリズムをいう。検索手段は、どのヌクレオチドが標的配列の特定の S N P 部位に存在するかを決定するために使用され得る。本明細書中で使用される場合、「標的配列」は、検索されるか、もしくは問われるべき S N P 部位を含有する任意の D N A 配列であり得る。

10

【0416】

本明細書中で使用される場合、「標的構造モチーフ」、もしくは「標的モチーフ」とは、S N P 部位を含有する任意の合理的に選択された配列もしくは配列の組み合わせをいい、ここで、この配列は、標的モチーフの折り畳みで形成されている三次元構造に基づいて選択される。当該分野に公知の種々の標的モチーフが存在する。タンパク質標的モチーフとしては、酵素活性部位およびシグナル配列が挙げられるが、これらに限定されない。核酸標的モチーフとしては、プロモーター配列、ヘアピン構造、および誘導可能発現エレメント（タンパク質結合配列）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0417】

インプット手段およびアウトプット手段のための種々の構造的形態が、本発明のコンピューターに基づくシステムにおいて情報をインプットおよびアウトプットするために使用され得る。アウトプット手段のための例示的な形態は、目的の特定の S N P 部位の特定のヌクレオチド（対立遺伝子）の存在もしくは非存在を示すディスプレイである。このような表示は、同時に多くの S N P について、迅速に二進法で評価するシステムを提供し得る。

【0418】

本発明の S N P 情報を含むコンピューターに基づくシステムの一つの例示的な実施形態は、図1において提供される。図1は、本発明を実行するために使用され得るコンピューターシステム102のブロック図を提供する。コンピューターシステム102は、バス104に結合された処理装置106を備える。メイン記憶装置108（好ましくは、ランダムアクセスメモリ（RAM）として実行される）ならびにハードドライブ112およびリムーバブル媒体保存装置114のような種々の二次保存装置110もまた、バス104に結合されている。リムーバブル媒体保存装置114には、例えば、フロッピー（登録商標）ディスクドライブ、C D - R O M ドライブ、磁気テープドライブなどが相当し得る。そこに記録されている制御理論および／もしくはデータを含む（フロッピー（登録商標）ディスク、コンパクトディスク、磁気テープなどのような）リムーバブル媒体116は、リムーバブル媒体保存装置114に挿入され得る。コンピューターシステム102は、リムーバブル媒体保存装置114に一度挿入されたリムーバブル保存媒体116からの制御理論および／もしくはデータを読むために適切なソフトウェアを備える。

30

40

【0419】

本発明の S N P 情報は、メイン記憶装置108、二次保存装置110のいずれか、および／もしくはリムーバブル保存媒体116に、周知の様式で保存され得る。（S N P 評価ツール、調査ツール、比較ツールなどのような）S N P 情報に接近し、そしてこれを処理するためのソフトウェアは、実行の間、好ましくはメイン記憶装置108に属する。

【実施例】

【0420】

（実施例：M I およびスタチン応答に関連する遺伝的多型）

以下の実施例は、例示のために提供されるが、特許請求の発明を限定するものではない

50

。

【0421】

(研究設計)

急性冠状動脈事象（例えば、MI、脳卒中、不安定狭心症、うっ血性心不全など）または冠状動脈事象の予防のためのスタチン処置に対する応答に関連する遺伝的マーカーを同定するために、サンプルを、2つの臨床試験において遺伝子型特定した：Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 研究（プラバスタチンに対する急性冠状動脈事象の二次的予防におけるランダム化された多施設二重盲検試験；Sacksら、Am. J. Cardiol. 68:1436-1446 [1991]）、およびWest of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 研究（Shepherdら、N Eng J Med 333(20)、pp. 1301-7、1995年11月16日；Packardら、N Eng J Med 343(16)、pp. 1148-55、Oct. 19、2000年10月19日）。

10

【0422】

十分に文書化された心筋梗塞（MI）は、CARE研究への参加のための登録基準の1つであった。患者を、80の参加研究施設から試験に登録された。男性および閉経後の女性は、その者らがランダム化の3ヶ月と20ヶ月との間に急性MIを有し、21歳～75歳であり、そして240mg/デシリットル未満の血漿総コレステロールレベル、115～174mg/デシリットルのLDLコレステロールレベル、350mg/デシリットル未満の空腹時トリグリセリドレベル、220mg/デシリットルを超えない空腹時グルコースレベル、25%未満の左室駆出率を有し、かつ症候性うっ血心不全を有さなかった場合、その試験にふさわしい。患者を、1日1回40mgのプラバスタチンまたは対応する偽薬のいずれかを受容するようにランダム化した。その試験の一次エンドポイントは、冠状動脈心疾患による死であり、そして追跡の持続期間の中央値は、5.0年（4.0～6.2年の範囲）であった。研究に含まれた全ての個体は、インフォームドコンセント書面に署名し、そしてその研究プロトコルは、それぞれのInstitutional Review Board (IRB) によって承認された。

20

【0423】

CARE患者サンプルにおいてSNPを遺伝子型特定するために、DNAを、Qiagen製のQIAampキットなどの従来の抽出方法を使用して血液サンプルから抽出した。遺伝子型を、Lannoneによって記載される方法と同様の方法によって得た（M. A. Lannoneら、Cytometry 39(2):131-140 [2000年2月1日]；節「SNP検出試薬」、前出においても記載される）。簡単にいうと、標的DNAを、多重PCRによって増幅し、その増幅産物を、多重オリゴライゲーションアッセイ（OLA）に供し、特定のライゲーション産物を、Luminex xMAP（登録商標）Multi-Analyte COOH Microspheresに共有結合された特有のユニバーサル「ジップコード」オリゴマー配列にハイブリダイズさせ、そしてこれらのハイブリダイゼーション産物/マイクロスフェアを、Luminex 100装置を使用した迅速な自動化多重システムにおいて検出した。あるいは、対立遺伝子特異的プライマーを、各SNPを検出するために設計し、そして遺伝子型を、Germerらによって記載される方法（Germer S.、Holland M. J.、Higuchi R. 2000、Genome Res. 10: 258-266）と同様に、対立遺伝子特異的PCRによって、ABI PRISM（登録商標）7900HT Sequence Detection PCRシステム（Applied Biosystems）において得た。

30

40

【0424】

CAREサンプルにおける急性冠状動脈事象または冠状動脈事象の予防のためのスタチン処置に対する応答に関連するとして同定された遺伝的マーカーもまた、第2のサンプルセット（West of Scotland Coronary Prevention Study）において得た。

50

Study (WOSCOPS)) において遺伝子特定した。本来のWOSCOPSコホート研究およびコホート内ケースコントロール研究の設計は、記載されている (Shepherdら、N Eng J Med 333 (20)、pp. 1301-7、1995年11月16日; Packardら、N Eng J Med 343 (16)、pp. 1148-55、2000年10月19日)。WOSCOPS試験の対象は、高コレステロール血症 (空腹時LDLコレステロール $>155\text{ mg/dl}$) を有するスコットランド人男性の間において主要なMIまたは冠状動脈死の危険性の減少におけるプラバスタチンの効力を評価することであった。WOSCOPS研究における参加者は、45~64歳であり、そしてそれらの参加者は、冠状動脈事象について平均で4.9年間追跡された。コホート内ケースコントロール研究は、冠状動脈事象を経験した全てのWOSCOPS患者 (確認された非致死性のMI、冠状動脈性心疾患による死、または脈管再生手順; $N=580$) をケースとして含んだ。コントロールは、年齢および喫煙が一致した罹患していない患者であった。この研究に含まれた全ての個体は、インフォームド Consent 書面に署名し、そして研究プロトコルは、IRBによって承認された。DNAは、上に記載したように抽出および遺伝子特定した。

10

【0425】

(実施例1: MI/RMIの危険性およびスタチン処置に対する応答に関連する遺伝的多型 hCV3054799)

hCV3054799と患者におけるMIの危険性との関連を、プラバスタチンまたは偽薬のいずれかによる処置を受容する患者による2つの臨床試験 (CAREおよびWOSCOPS) において試験した。CAREは、第二次予防試験 (すなわち、エンドポイントとしての再発性MI) であり、WOSCOPSは、第1次予防試験であった。5年間のCARE追跡調査の間に第2のMIを有した244人の患者の群 (ケース) におけるSNP遺伝子型頻度を、第2のMIを経験しなかった2471人のCARE患者の群 (コントロール) における頻度と比較した。この知見を再現するために、WOSCOPS追跡調査の5年以内にMIを有した483人の患者の群 (ケース) におけるSNP遺伝子型頻度を、MIを経験しなかった1094人のWOSCOPS患者の群 (コントロール) における頻度と比較した。WOSCOPS (コホート内ケースコントロール研究) における分析を、エンドポイントとしてMIを使用して行なった。

20

【0426】

表5~7は、研究した総患者数、および各処置治療群 (研究層) における患者の数を列挙する。遺伝子特定アッセイ後に観察された特定の遺伝子型の数、それらの頻度およびこのSNPに関する2つの対立遺伝子の頻度もまた、提示される。その数は、いくつかの場合において、この研究に登録された患者総数よりも僅かに少ない得られた有効な遺伝子特定アッセイの総数を示す。

30

【0427】

表8における統計は、hCV3054799とMI/RMIとの関連を示す。CARE研究およびWOSCOPS研究の両方において、関連分析を、遺伝形質の2つの様式 (優性および劣性) の各々について行なった。さらに、遺伝子型試験 (ヘテロ接合体 対 主要なホモ接合体) および関連の対立遺伝子試験を、フィッシャーの正確検定を使用して行なった。オッズ比の推定値および対応する95%信頼区間を、算出した。hCV3054799と全体の (層別化していない) 集団との疾患関連の有意性、およびhCV3054799と偽薬処置した患者またはプラバスタチン処置した患者との疾患関連の有意性を、表8をに示す。これらの統計の分析は、hCV3054799とMI危険性との関連が本質的に有意であり、そしてその関連がCARE研究およびWOSCOPS研究の両方において再現されることを示す。少数の対立遺伝子のヘテロ接合性キャリアである患者において、少数の対立遺伝子を有さない患者と比較してMIの危険性に関するオッズ比は、両方の研究において0.01を下回るP値を伴って1.7である。そのオッズ比は、遺伝形質の優性様式 (1つまたは2つの少数の対立遺伝子を有する遺伝子型 対 なし) について算出される場合、両方の研究において0.01未満であるかまたは0.01と等しいP値

40

50

を伴って、ほぼ同じ（1.6～1.7）である。

【0428】

ロジスティック回帰法を、CARE研究サンプルおよびWOSCOPS研究サンプルにおける主要な疫学的危険因子に対して調整するために使用した（表8）。CAREサンプルにおいて、この方法は、性別、家族歴、喫煙状態、ボディマス指数および高血圧に関する危険因子に対して調節した。WOSCOPSセットにおいて、ロジスティック回帰を、家族歴および高血圧の危険因子に対して調整するために行なった。調整を、WOSCOPSセットにおいて性別または喫煙状態に対して行なわなかった。なぜならば全ての患者は、男性であり、そしてケースおよびコントロールは、喫煙状態について一致したからである。ヘテロ接合性サンプルに関して表9に示したオッズ比は、他の従来の危険因子とは無関係でありかつそれによって影響を受けずに、hCV3054799とMI危険性との関連を明確に確認する。表8にあるように、ヘテロ接合性キャリアにおけるMIの危険性についてのORは、両方の研究において0.01を下回るP値を伴って約1.7である。

【0429】

hCV3054799がスタチン処置に対する応答に関連するか否か（特に、プラバスタチンによる処置の結果としてのMIの危険性の減少）もまた、分析した。表10は、これらの危険性関連の結果を提示する。5年間の追跡の間に第2のMIを有したプラバスタチン処置群のヘテロ接合性患者（ケース）の数を、第2のMIを経験しなかったヘテロ接合性個体（コントロール）の数と比較した。偽薬処置群のヘテロ接合性キャリアを、オッズ比の決定における参照として使用した。見出し「スタチンによる危険性の減少」の欄における結果は、hCV3054799とプラバスタチン処置に対する応答との強力な関連を示す：プラバスタチンによって処置されたキャリアについて約0.5のオッズ比、両方の研究における0.01を十分に下回るP値。これらのデータは、この対立遺伝子のキャリアは、それらがスタチン処置、そして特に、プラバスタチン処置を受容した場合にMIを有する危険性の減少を有したことを示す。比較のために、このSNPと偽薬処置したキャリアにおけるMI危険性との関連についてのオッズ比はまた、見出し「MI/RMI危険性の推定」において提示される（表8からのデータ；再び、ヘテロ接合性キャリア）。

【0430】

特定のhCV3054799対立遺伝子を保有する個体がMI/RMIを発症する危険性の増加を有し、そしてそれらがスタチン処置に対して良好に応答したという結論を支持するさらなるデータについては、表17および18をまた参照のこと。表17および18におけるデータを、以下の通りに導出した：

CARE患者の分析において、統計学的分析を、SASバージョン9を用いて行なった。Cox比例ハザードモデル（ワルド検定）を、遺伝子型と、偽薬治療群における起こり易いMIの危険性および、遺伝子型によって定義されたサブグループにおける偽薬と比較したMIプラバスタチンの効果の両方との関連を評価するためにCAREにおいて使用した。WOSCOPS患者の分析において、条件ロジスティック回帰モデルを、コントロールが以前にケースと一致していたことを前提としてWOSCOPSにおいて使用した。「試験中のMI」と名付けられた欄は、臨床試験期間の間にRMIを罹患した患者の数を列挙する。

【0431】

表18において、p交互作用値を、算出した。交互作用（または作用改変）は、第3の変数が曝露と帰結との間の関係を改変する場合に形成される。＜0.05のp交互作用は、第3の変数（遺伝子型）が曝露（スタチン処置）と帰結（MI）との間の関係を改変することを示す。偽薬およびスタチン処置の下で異なる遺伝子型の存在における疾患の罹患率が、それらの個々の効果からの結果に対して予測される罹患率とは異なる場合、遺伝子型および薬物の交互作用が、存在する。HRは、オッズ比（OR）に類似する概念であるハザード比を示す。生存分析におけるハザード比は、事象のハザードまたは危険性に対する説明的な変数の効果である。それは、プラバスタチンおよび偽薬によって処置された患者の間の事象の比の比較に基づくMIを発症する可能性を記載する。hCV305479

9 危険性対立遺伝子は、M I の危険性を予測し、そして、W O S C O P S における C H D のオッズに関連した。両方の試験において、この危険性対立遺伝子のキャリア（集団のうちの約 6 0 %）は、プラバスタチン処置から利益を得た。

【0432】

（実施例 2：M I / R M I の危険性およびスタチン処置に対する応答に関する他の遺伝的多型）

さらなる 1 7 5 種のマーカーを、C A R E 研究（第二次 M I 予防試験）からのサンプルにおいて分析した。C A R E における全ての患者は、その試験における登録の 1 0 ヶ月前以内に M I を有した。5 年間の追跡調査の間、2 6 4 人の患者は、再発性 M I を経験し（ケース）、そして 2 6 4 9 人の患者は、再発性 M I を経験しなかった。（コントロール）
。ケースに関して、1 5 0 人は、偽薬処置を受容し、そして 1 1 4 人は、プラバスタチンを受容した；コントロールに関して、1 2 9 0 人は、偽薬を受容し、そして 1 3 5 9 人は、プラバスタチンを受容した。

【0433】

表 1 1 ~ 1 3 は、各 S N P に対するケースサンプルおよびコントロールサンプルの総数、ならびにケースおよびコントロールの内訳を示す：主要なホモ接合体個体およびヘテロ接合体個体ならびに少数のホモ接合体個体およびヘテロ接合体個体。表 1 1 は、この研究の偽薬—処置治療群についてのデータを示し、表 1 2 は、プラバスタチン—処置治療群を示し、そして表 1 3 は、処置によって層別化されていない全てのサンプルについてのデータを示す。

【0434】

各 S N P についての遺伝子型を、R M I との関連について試験した。関連のこの遺伝子型試験（すなわち、少数のホモ接合体遺伝子型 対 主要なホモ接合体遺伝子型、および少数のヘテロ接合体 対 主要なヘテロ接合体）を、フィッシャーの正確検定を使用して、偽薬処置した患者および処置によって層別化されていない全ての患者について別個に行なった。表 1 4 は、偽薬—処置治療群の遺伝子型分析から得られたオッズ比を示す（見出し「少数のホモ接合体（H o m o z y g o u s M i n o r）」および「ヘテロ接合体キャリア（H e t e r o z y g o u s C a r r i e r s）」において）。それぞれの特定の S N P についての O R の信頼度は、その各々の 9 5 % 信頼区間（C I）および P 値によって確かめられ、また示される。表 1 4 から、数種の S N P と M I 危険性との関連は、それらが少数のホモ接合体遺伝子型（O R > 1、> 1 の 9 5 % C I の下限および < 0 . 0 5 の P 値に基づく関連）に存在する場合に見られ得る。これらの S N P としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：h C V 1 1 4 3 3 5 5 7、h C V 1 6 0 5 4 9 9 1、h C V 2 5 4 7 2 6 7 3、および h C V 7 5 1 4 8 7 0。ヘテロ接合体キャリア遺伝子型において、表 1 4 における R M I の危険性の増加に関連する S N P は、以下である：h C V 1 1 4 5 0 6 1 7、h C V 1 6 1 8 9 7 4 7、h C V 2 5 9 6 3 6 9 1、h C V 3 0 5 4 7 9 9 および h C V 4 6 5 4 1 2。

【0435】

各 S N P についての遺伝形質の優性様式および劣性様式をまた、偽薬処置したサンプル群および層別化されていないサンプル群において、M I 危険性との関連（すなわち、優性 = 1 つまたは 2 つの少数の対立遺伝子 対 なし；劣性 = 2 つの少数の対立遺伝子 対 1 つまたはなし）について試験した。表 1 4 は、偽薬処置した患者についての様式結果を示す。列挙した O R、P 値および信頼区間に従って、ヘテロ接合体キャリアにおいて M I 危険性に関連するような上述の S N P の全てはまた、h C V 2 5 9 6 3 6 9 1 を除きそして h C V 1 8 0 1 1 4 9 の追加を伴って、優性遺伝形質様式において M I についての危険性の増加に関連する（O R 2 . 1 4、P 値 0 . 0 4）。同様に、少数のホモ接合体患者における危険性に関連するような上に列挙した S N P の全てはまた、劣性遺伝形質様式において M I についての危険性の増加に関連する。

【0436】

表 1 5 は、処置治療群によって層別化されていない全ての患者に対して行なった関連の

遺伝子型試験および様式試験の結果を示す；すなわち、スタチン処置した患者を含む。この分析（再び、OR、95%CIおよびP値に従う）において、少数のホモ接合性遺伝子型に存在する場合、MIに有意に関連するSNPは、以下である：hCV16203383、hCV2146578およびhCV25936375。ヘテロ接合性キャリア遺伝子型において、MI危険性SNPとしては、以下が挙げられる：hCV11450617、hCV16189747、hCV25624196、hCV25963691およびhCV3054799。

【0437】

表15（処置治療群によって層別化されていない患者）の優性および劣性の様式結果は、優性様式においてRMIの危険性の増加に関連するSNPとしては、以下が挙げられることを示す：hCV11450617、hCV16189747、hCV25624196、hCV25741584およびhCV3054799。劣性様式において、RMIの危険性の増加に関連するSNPとしては、以下が挙げられる：hCV16054991、hCV16203383およびhCV25936375。

【0438】

表16における統計学的結果は、RMIの予防におけるスタチン処置に対する応答を予測するSNPを示す。これらのSNPの全ては、各SNPについてのブレスローデイのP値（ <0.05 ）によって示されるように、それらのそれぞれの偽薬処置した患者群とスタチン処置した患者群との間の危険性関連における有意差を示す。表16における全てのSNPに関して、少数のホモ接合性個体は、ヘテロ接合性個体および主要なホモ接合性個体と比較した場合、統計学的に異なるスタチン応答との関連を示した（偽薬対プラバスタチン処置のOR）。すなわち、これらのSNPは、1つおよび／または2つの対立遺伝子の遺伝子型において存在する場合、スタチン処置に対する応答に関連し、その結果MIの危険性が、減少する。ここで、ブレスローデイ統計は、MIについてのオッズ比がキャリアと非キャリアとの間で異なるか否かを試験する。 <0.05 のブレスローデイのp値は、処置群とMIとの間の関連が遺伝子型にわたってホモ接合性ではないこと意味し、従って、このSNPは、スタチン処置における変動性と関連し得る。

【0439】

表19および20に示すように、MI/RMIを発症する危険性の増加に関連するような表14において同定されたSNPを保有する特定の個体は、スタチンによって処置されることによって利益を受け得る。なぜならば、スタチンは、スタチン処置を受けなかった個体と比較した場合、MI/RMIを発症するそれらの危険性を減少させたからである。例えば、hCV11450617の例において、ヘテロ接合性遺伝子型および優性遺伝子型を有する個体は、スタチン処置によって減少したMIを発症する危険性を有する。

【0440】

（実施例3：MI/RMIの危険性およびスタチン処置に対する応答に関連するSNPを有するLDにおけるさらなるSNP）

研究を、表1～20に示されるような、MI/RMIの危険性およびスタチン処置に対する応答に関連することが見出されているSNPを有する連鎖不均衡（LD）におけるSNPマーカーを同定するために行なった。簡単にいうと、検出力閾値（T）を、LDマーカーを使用して疾患の関連を検出するために51%に設定した。この検出力閾値は、先の疾患関連研究からの対立遺伝子頻度データ、真に疾患に関連するマーカーを検出しない予想される誤差率、および0.05の有意水準を組み込む上記の方程式（31）に基づく。この検出力の算出およびサンプルサイズを使用して、それぞれの調べられたSNPに対して、LDの閾値レベルまたは r^2 値を、導出した（ r^2_T 、方程式（32）および（33））。閾値 r^2_T は、調べられたSNPとその可能なLD SNPとの間の連鎖不均衡の最小値であり、その結果、調べられていないSNPは、依然として疾患の関連を検出するために、Tより大きい、またはTに等しい検出力を維持する。

【0441】

上記の方法論に基づいて、LD SNPを、表5～20に示した調べられたSNPにつ

10

20

30

40

50

いて見出した。表 2 1 は、LD SNP のいくつかの一覧を示し、それらの各々は、そのそれぞれの調べられた SNP に関連する。調べられた SNP および LD SNP についての公的な SNP ID (rs 番号)、これを決定するために使用される閾値 r^2 および検出力、ならびに調べられた SNP とその一致する LD SNP との間の連鎖不均衡の r^2 値もまた、示される。表の LD SNP における例のように、MI/RMI 関連 SNP hCV11450617 を、51% の検出力の算出に基づいて、0.73586 の r^2 値にて hCV27846382 を有する LD において存在することを算出した。従って、hCV27846382 もまた、調べられた SNP hCV11450617 を有する LD におけるその存在に起因して、MI/RMI 関連 SNP である。

【0442】

10

本明細書中に引用される全ての刊行物および特許は、本明細書中で完全に参考として援用される。記載されている本発明の組成物、方法およびシステムの種々の改変および変化が、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者に明らかである。本発明は、特定の好ましい実施形態および特定の実施例と関連して記載されているが、特許請求されているような本発明が、このような特定の実施形態に不当に限定されるべきではないことが理解されるべきである。実際に、分子生物学、遺伝学および関連する分野の当業者に明らかな、本発明を実施するための上に記載された様式の種々の改変が、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【0443】

(表 1)

20

遺伝子番号: 1
 Celera 遺伝子: hCG15777 - 30000022987759
 Celera 転写物: hCT6806 - 30000022987761
 公開転写物アクセッション: NM_173676
 Celera タンパク質: hCP35358 - 30000022987751
 公開タンパク質アクセッション: NP_775947
 遺伝子シンボル: PNPLA1
 タンパク質名: patatin-like phospholipase domain containing 1
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(9219805..9305282)
 染色体: 6
 OMIM 番号:
 OMIM 情報:

30

転写配列 (配列番号1):

タンパク質配列 (配列番号61):

SNP 情報

40

コンテキスト (配列番号121):

TGTAATGGAGAGCCCTGCTGAAGACTCAAAGTGGGTGAATAAGGTCTTCAAGAAGAACAAGCAAAAGACAAGTGGCACCA
 GAAAAGGCTTCCCAAGACAT

Y

CGGGATCCAAAAACCAAGCAGCAAAGTGCAGTGAGCATGTCTAATGTTCTTAAATCCACGGAGAGGAGCAGCTTTGG
 GAACTGTGTTTCAGAGAGATT

Celera SNP ID: hCV2476746

公開 SNP ID: rs4713956

転写配列の SNP 配列番号1

SNP位置, 転写物: 1453

50

SNP 供給源: ABI_Val; Celera; HGBASE; dbSNP
集団 (対立遺伝子, 数): no_pop(C, -|T, -)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号61, 427位において, (S, TCG) (P, CCG)

遺伝子番号: 2
Celera 遺伝子: hCG16019 - 146000220356722
Celera 転写物: hCT1952605 - 146000220356734
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1761679 - 197000064917833 10
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: MLF1
タンパク質名: myeloid leukemia factor 1
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(37001831..37057013)
染色体: 3
OMIM 番号: 601402
OMIM 情報: Leukemia, acute myeloid, 601626 (1)

転写配列 (配列番号2): 20
タンパク質配列 (配列番号62):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号122):
GTCATCATATCCATGACCGAGCTCATGTCATTAATAAGTCAAAGAACAAGAAGACTGGAGATGAAGAGGTCAACCAGGAG
TTCATCAATATGAATGAAAG
Y
GATGCTCATGCTTTTGTATGAGGAGTGGCAAAGTGAGGTTTTGAAGTACAAACCAGGACGACACAATCTAGGAAACACTAG
AATGAGAAGTGTTGGCCATG 30
Celera SNP ID: hCV15974589
公開 SNP ID: rs4875
転写配列のSNP 配列番号2
SNP位置, 転写物: 666
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団 (対立遺伝子, 数): 白人(T, 47|C, 73)
SNP 型: サイレント変異
コードタンパク質: 配列番号62, 205位において, (S, AGT) (S, AGC)

コンテキスト (配列番号123): 40
TGATATCTGAATGTTTCATGAAGGTCCTAGCTTTATATTGTCCTCTTTTAGGAATAAAATTTTGATTTTCAACAATGTGA
GTAAATTGAGTCTATTTAAT
R
TAAACTCTTTAAACATACTAATTTTTTAAAGCTTATATGCTTATTTTCGCTTCCCCAGTTGTTTTGTGTTGGCTAAAT
ATTCTTTTATATTTATCAAG
Celera SNP ID: hCV29114176
公開 SNP ID: rs6804259
転写配列のSNP 配列番号2
SNP位置, 転写物: 1124
Related Interrogated SNP: hCV15974589 (Power=.51) 50

SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,43|A,63)
SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 2
Celera 遺伝子: hCG16019 - 146000220356722
Celera 転写物: hCT7049 - 146000220356723
公開転写物アクセッション: NM_022443
Celera タンパク質: hCP34143 - 197000064917832
公開タンパク質アクセッション: NP_071888
遺伝子シンボル: MLF1
タンパク質名: myeloid leukemia factor 1
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(37001831..37057013)
染色体: 3
OMIM 番号: 601402
OMIM 情報: Leukemia, acute myeloid, 601626 (1)

10

転写配列 (配列番号3):

タンパク質配列 (配列番号63):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号124):
GTCATCATATCCATGACCGAGCTCATGTCATTAATAAGTCAAAGAACAAGAAGACTGGAGATGAAGAGGTCAACCAGGAG
TTCATCAATATGAATGAAAG
Y
GATGCTCATGCTTTTGTATGAGGAGTGGCAAAGTGAGGTTTGAAGTACAAACCAGGACGACACAATCTAGGAAACACTAG
AATGAGAAGTGTTGGCCATG

Celera SNP ID: hCV15974589
公開 SNP ID: rs4875
転写配列のSNP 配列番号3
SNP位置, 転写物: 694

30

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,47|C,73)
SNP 型: サイレント変異
コードタンパク質: 配列番号63, 190位において,(S,AGT) (S,AGC)

コンテキスト (配列番号125):
TGATATCTGAATGTTTCATGAAGGTCCTAGCTTTATATTGTCCCTCTTTTAGGAATAAAATTTTGATTTTCAACAATGTGA
GTAAATTGAGTCTATTTAAT
R
TAAAACTCTTTAAACATACTAATTTTAAAGCTTATATGCTTATTTTCGCTTCCCCAGTTGTTTTGTGTTGGCTAAAT
ATTCTTTTATATTTATCAAG

40

Celera SNP ID: hCV29114176
公開 SNP ID: rs6804259
転写配列のSNP 配列番号3
SNP位置, 転写物: 1152
Related Interrogated SNP: hCV15974589 (Power=.51)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap

50

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,43|A,63)
 SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 3
 Celera 遺伝子: hCG1641616 - 79000075093172
 Celera 転写物: hCT1641743 - 79000075093173
 公開転写物アクセッション: NM_001447
 Celera タンパク質: hCP1633863 - 197000069447433
 公開タンパク質アクセッション: NP_001438
 遺伝子シンボル: FAT2
 タンパク質名: FAT tumor suppressor homolog 2 (Drosophila)
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VUFE(24331975..24417314)
 染色体: 5
 OMIM 番号: 604269
 OMIM 情報:

10

転写配列 (配列番号4):

タンパク質配列 (配列番号64):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号126):
 CCCCCAAGTACTTCTGTCCATTGAGTGCAGCCGGAAGAGCTCCTCTTCCCTCAGTGACGTGACCACAGTCATGGTCAACA
 TCACTGATGTCAATGAACAC
 Y
 GGCCCCAATTCCCCCAAGATCCATATAGCACAAGGGTCTTAGAGAATGCCCTTGTGGGTGACGTGATCCTCACGGTATCA
 GCGACTGATGAAGATGGACC
 Celera SNP ID: hCV15973230
 公開 SNP ID: rs2304024
 転写配列のSNP 配列番号4
 SNP位置, 転写物: 9965
 SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(C,92|T,28)
 SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号64, 3318位において,(R,CGG) (W,TGG)

30

コンテキスト (配列番号127):
 TGCAGCTGATCCTGAGTGACCCAGATTCTCCAGAGAATGGCCCCCCTACTCGTTTCGAATCACCAAGGGGAACAACGGC
 TCTGCCTTCCGAGTGACCCC
 R
 GATGGATGGCTGGTGACTGCTGAGGGCCTAAGCAGGAGGGCTCAGGAATGGTATCAGCTTCAGATCCAGGCGTCAGACAG
 TGGCATCCCTCCCCTCTCGT
 Celera SNP ID: hCV25639371
 公開 SNP ID: rs3734051
 転写配列のSNP 配列番号4
 SNP位置, 転写物: 10450
 Related Interrogated SNP: hCV15973230 (Power=.6)
 SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,86|A,32)

40

50

SNP 型: サイレント変異
 コードタンパク質: 配列番号64, 3479位において, (P, CCG) (P, CCA)

コンテキスト (配列番号128):
 TCCGAGTGACCCCGGATGGATGGCTGGTACTGCTGAGGGCCTAAGCAGGAGGGCTCAGGAATGGTATCAGCTTCAGATC
 CAGGCGTCAGACAGTGGCAT

M

CCTCCCCCTCTCGTCTTCGACGTCTGTCCGTGTCCATGTCACAGAGCAGAGCCACTATGCACCTTCTGCTCTCCCACTGGA
 GATCTTCATCACTGTTGGAG

Celera SNP ID: hCV25951598

10

公開 SNP ID: rs3734049

転写配列のSNP 配列番号4

SNP位置, 転写物: 10537

Related Interrogated SNP: hCV15973230 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,29|A,7) アフリカ系アメリカ人(C,24|A,4) 全体(C,
 53|A,11)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号64, 3508位において, (I, ATC) (I, ATA)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

20

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,92|A,24)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号64, 3508位において, (I, ATC) (I, ATA)

コンテキスト (配列番号129):

CTGAGGGCCTAAGCAGGAGGGCTCAGGAATGGTATCAGCTTCAGATCCAGGCGTCAGACAGTGGCATCCCTCCCCCTCTCG
 TCTTCGACGTCTGTCCGTGT

S

CATGTCACAGAGCAGAGCCACTATGCACCTTCTGCTCTCCCACTGGAGATCTTCATCACTGTTGGAGAGGATGAGTTCCA
 GGGTGGCATGGTGGGTAAGA

30

Celera SNP ID: hCV25953895

公開 SNP ID: rs3734047

転写配列のSNP 配列番号4

SNP位置, 転写物: 10570

Related Interrogated SNP: hCV15973230 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,8|C,30) アフリカ系アメリカ人(G,4|C,28) 全体(G,
 12|C,58)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号64, 3519位において, (V, GTC) (V, GTG)

40

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,95|G,25)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号64, 3519位において, (V, GTC) (V, GTG)

遺伝子番号: 4

Celera 遺伝子: hCG1643662 - 84000314615955

Celera 転写物: hCT1643789 - 84000314615956

公開転写物アクセスン:

Celera タンパク質: hCP1639904 - 197000069387300

50

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VT2P(430754..547362)

染色体: 10

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号5):

10

タンパク質配列 (配列番号65):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号130):

GCTCCGAGAACTAGGAACTTATATTTAACTGGTCAGAAGAAGGTATGCAAAGTGGAGAACAGCCCCTGGGTTACCCCAA
TTGCTGGCCAGTTCCAGCTT

S

ATGTGTCCTGTGTGTCTGAATGTGTCTGTTCTGAGACATATGAGTACCTCTATGGCAGCACATGCAGGCAAATCCAGAAC
CACCAAAACATAATAATCAC

20

Celera SNP ID: hCV881283

公開 SNP ID: rs211070

転写配列のSNP 配列番号5

SNP位置, 転写物: 550

SNP 供給源: dbSNP; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,113|C,1)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号65, 184位において,(D,GAT) (H,CAT)

遺伝子番号: 5

30

Celera 遺伝子: hCG1644106 - 103000085235807

Celera 転写物: hCT1644233 - 103000085235808

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1612404 - 197000069434377

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: FLJ20014

タンパク質名: hypothetical protein FLJ20014

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7319816..7341647)

染色体: 17

OMIM 番号:

40

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号6):

タンパク質配列 (配列番号66):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号131):

AACTCAAGATCCGTCTGAGCGGCGCGCCTCCACCCCGCCTTCTGCCCTGCGCGGCCCTGCCAGCGCCTGCACCCACA

50

CCCACACCGGCCATTCCCCC

M

ATCGACCCCGAGGTGCTGCGGGATCTGGAGCGGTTGAGTCGGGAGCTGGGAGGCCGGGTGGACCGTCTGCTTCGCGGTCT
GGGTGGCGCGGTGCAGGAGC

Celera SNP ID: hCV7453127

公開 SNP ID: rs8531

転写配列のSNP 配列番号6

SNP位置, 転写物: 788

Related Interrogated SNP: hCV22275215 (Power=.51)

10

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,26|A,6) アフリカ系アメリカ人(C,10|A,2) 全体(C,
36|A,8)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号66, 255位において,(P,CCC) (P,CCA)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,30|A,6) アフリカ系アメリカ人(C,22|A,14) 全体(C,
,52|A,20)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号66, 255位において,(P,CCC) (P,CCA)

20

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,16|C,88)

SNP 型: サイレント変異

コードタンパク質: 配列番号66, 255位において,(P,CCC) (P,CCA)

遺伝子番号: 6

Celera 遺伝子: hCG1647070 - 84000313730920

Celera 転写物: hCT1647197 - 84000313730921

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1617236 - 197000069366336

30

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: KIF6

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(12311520..12426711)

染色体: 6

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号7):

40

タンパク質配列 (配列番号67):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号132):

GTGGGCAGAGGAGGCCACCAACCTGCAGGTAAATTCTCCAGCAGTGAATTCACGATCACACGAAGCCATTTCTCCAGA
CATCTGACTCCCAGCATGAA

Y

GGTCCCAACTCCTCTCTAACAAAAGTTCTGGAGGCTGGGAAGTCCAAGATCAAGGCACTGGCAGATTGATGTCTGTGAT
GTGAATGCCAGGAAAATCCT

50

Celera SNP ID: hCV3054799
公開 SNP ID: rs20455
転写配列のSNP 配列番号7
SNP位置, 転写物: 694
SNP 供給源: ABI_Val;Celera;HGBASE;HapMap;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(T, -|C, -)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号67, 170位において, (W, TGG) (R, CGG)

遺伝子番号: 7 10
Celera 遺伝子: hCG16542 - 30000023220752
Celera 転写物: hCT7580 - 30000023220753
公開転写物アクセッション: NM_139209
Celera タンパク質: hCP34181 - 30000023220751
公開タンパク質アクセッション: NP_631948
遺伝子シンボル: GRK7
タンパク質名: G protein-coupled receptor kinase 7
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(53789104..53849271)
染色体: 3
OMIM 番号: 606987 20
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号8):

タンパク質配列 (配列番号68):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号133):
TTGCAGGCTCTTCTTGGCTAAGAAACCAGAGCAACGCTTAGGAAGCAGAGAAAAGTCTGATGATCCCAGGAAACATCATT 30
TCTTTAAAAACGATCAACTTT
M
CTCGCCTGGAAGCTGGCCTAATTGAACCCCCATTTGTGCCAGACCCCTTCAGTGGTTTATGCCAAAGACATCGCTGAAATT
GATGATTCTCTGAGGTTTCG
Celera SNP ID: hCV465412
公開 SNP ID:
転写配列のSNP 配列番号8
SNP位置, 転写物: 1378
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,4|C,36) アフリカ系アメリカ人(A,3|C,35) 全体(A, 40
7|C,71)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号68, 460位において, (P, CCT) (T, ACT)
SNP 供給源: Celera
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, -|C, -)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号68, 460位において, (P, CCT) (T, ACT)

遺伝子番号: 8
Celera 遺伝子: hCG1657517 - 84000314340970 50

Celera 転写物: hCT1657644 - 84000314340971
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1610709 - 197000069429481
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W8B1(17712978..17756628)
染色体: 13
OMIM 番号:
OMIM 情報: 10

転写配列 (配列番号9):

タンパク質配列 (配列番号69):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号134):
ATATGCAAGTGAATCAACTTGCCAGATAAAAGTTTGCTGCCTAAATATGATTACTAGGAAAGCCAAGTCTCTCTTCCTGG
ATTTCTTCTCCTATAAACCG 20
Y
CTATTGATACCTACCCACTTCTCTATGGAGCACAGATGAAGGATATTGGTCATCTCCAGCATCTAGCACAACGTCTGCAA
TGGAACAGGCGAGCTGTGAA
Celera SNP ID: hCV9879153
公開 SNP ID: rs3736919
転写配列のSNP 配列番号9
SNP位置, 転写物: 215
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,61|T,57)
SNP 型: ミスセンス変異 30
コードタンパク質: 配列番号69, 39位において,(P,CCT) (S,TCT)

遺伝子番号: 9
Celera 遺伝子: hCG1658913 - 61000125195351
Celera 転写物: hCT1659040 - 61000125195352
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1633631 - 197000069405775
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル:
タンパク質名: 40
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(3643581..3713961)
染色体: 9
OMIM 番号:
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号10):

タンパク質配列 (配列番号70):

SNP 情報

50

コンテキスト (配列番号135):

CCCTGTACCTCATCATGGCCACGGGCATGAGGGAATGATGCTGGATCATGACCTTAAAGGAACCATGCAGCTCTATGGGC
ATGAAGAAGCCATGCAGTAT
S

ATGGCCATGAGGGAACCATGAGGCTCCATGGGCATGAGGAACCATGCAGCTCCATGGCCATAAGGGAATCATGCAGCTAC
AGGGCCATGAGGAGCCATGC

Celera SNP ID: hCV25741584

公開 SNP ID: rs12685413

転写配列のSNP 配列番号10

SNP位置, 転写物: 476

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,120|C,-)

SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 10

Celera 遺伝子: hCG17584 - 146000220354806

Celera 転写物: hCT1952608 - 146000220354817

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1761719 - 197000064917858

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: LXN

タンパク質名: latexin

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(36936789..36983633)

染色体: 3

OMIM 番号: 609305

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号11):

タンパク質配列 (配列番号71):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号136):

TACATCAACTACCAGCAGGGGACCCCGCACAGGGTGTGAGGTGCAGAAGGTCAAACAAGCCAGCATGGAGGATATTCC
AGGAAGAGGACATAAGTATC
R

CCTTAAATTTGCTGTTGAAGAAATTATACAAAAACAAGTTAAGGTGAACTGCACAGCTGAAGTACTTTACCCTTCAACGG
GACAAGAAACTGCACCAGAA

Celera SNP ID: hCV11238304

公開 SNP ID: rs8455

転写配列のSNP 配列番号11

SNP位置, 転写物: 362

Related Interrogated SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,10|A,10) アフリカ系アメリカ人(G,8|A,0) 全体(G,
18|A,10)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号71, 53位において,(H,CAC) (R,CGC)

10

20

30

40

50

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(A,49|G,71)
 SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号71, 53位において,(H,CAC) (R,CGC)

遺伝子番号: 10
 Celera 遺伝子: hCG17584 - 146000220354806
 Celera 転写物: hCT8635 - 146000220354807
 公開転写物アクセッション: NM_020169
 Celera タンパク質: hCP34244 - 197000064917857 10
 公開タンパク質アクセッション: NP_064554
 遺伝子シンボル: LXN
 タンパク質名: latexin
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(36936789..36983633)
 染色体: 3
 OMIM 番号: 609305
 OMIM 情報:

転写配列 (配列番号12): 20

タンパク質配列 (配列番号72):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号137):
 TACATCAACTACCAGCAGGGGACCCCGCACAGGGTGTGTTGAGGTGCAGAAGGTCAAACAAGCCAGCATGGAGGATATTCC
 AGGAAGAGGACATAAGTATC
 R
 CCTTAAATTTGCTGTTGAAGAAATTATACAAAAACAAGTTAAGGTGAACTGCACAGCTGAAGTACTTTACCCTTCAACGG
 GACAAGAACTGCACCAGAA 30
 Celera SNP ID: hCV11238304
 公開 SNP ID: rs8455
 転写配列のSNP 配列番号12
 SNP位置, 転写物: 362
 Related Interrogated SNP: hCV15974589 (Power=.51)
 SNP 供給源: Applera
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,10|A,10) アフリカ系アメリカ人(G,8|A,0) 全体(G,
 18|A,10)
 SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号72, 53位において,(H,CAC) (R,CGC) 40
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(A,49|G,71)
 SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号72, 53位において,(H,CAC) (R,CGC)

遺伝子番号: 11
 Celera 遺伝子: hCG1772922 - 107000109464830
 Celera 転写物: hCT1811512 - 107000109464831
 公開転写物アクセッション: NM_021632
 Celera タンパク質: hCP1733133 - 197000069407806 50

公開タンパク質アクセッション: NP_067645
遺伝子シンボル: ZNF350
タンパク質名: zinc finger protein 350
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY4T(1814231..1856919)
染色体: 19
OMIM 番号:
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号13):

10

タンパク質配列 (配列番号73):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号138):

CCCCTCAGACATCATTAACATCAGCGGCCTCCTCGCAAACAGGAACGTAGTCCTTGTGGGACAGCCAGTGGTCAGATGT
GCAGCCTCAGGAGATAACAG

W

GGATTTGCACAGGACAGAAACCTTGTGAATGCAGTGAATGTGGTTGTGCCTTCCGTGATCAATTATGTCTTATTTTATGT
TACAGAAAACCATAGGAAG

20

Celera SNP ID: hCV15965459

公開 SNP ID: rs2278415

転写配列のSNP 配列番号13

SNP位置, 転写物: 1728

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,104|T,16)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号73, 501位において,(R,AGA) (S,AGT)

遺伝子番号: 11

30

Celera 遺伝子: hCG1772922 - 107000109464830

Celera 転写物: hCT2296352 - 107000109464840

公開転写物アクセッション: NM_021632

Celera タンパク質: hCP1874543 - 197000069407807

公開タンパク質アクセッション: NP_067645

遺伝子シンボル: ZNF350

タンパク質名: zinc finger protein 350

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY4T(1814231..1856919)

染色体: 19

OMIM 番号:

40

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号14):

タンパク質配列 (配列番号74):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号139):

CCCCTCAGACATCATTAACATCAGCGGCCTCCTCGCAAACAGGAACGTAGTCCTTGTGGGACAGCCAGTGGTCAGATGT

50

GCAGCCTCAGGAGATAACAG

W

GGATTTGCACAGGACAGAAACCTTGTGAATGCAGTGAATGTGGTTGTGCCTTCCGTGATCAATTATGTCTTATTTTATGT
TACAGAAAACCCATAGGAAG

Celera SNP ID: hCV15965459

公開 SNP ID: rs2278415

転写配列のSNP 配列番号14

SNP位置, 転写物: 1674

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,104|T,16)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号74, 501位において,(R,AGA) (S,AGT)

10

遺伝子番号: 12

Celera 遺伝子: hCG1783416 - 104000116835546

Celera 転写物: hCT1822355 - 104000116835547

公開転写物アクセッション: NM_024843

Celera タンパク質: hCP1728260 - 197000064925936

公開タンパク質アクセッション: NP_079119

遺伝子シンボル: CYBRD1

タンパク質名: cytochrome b reductase 1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W8UP(22874959..22930607)

染色体: 2

OMIM 番号:

OMIM 情報:

20

転写配列 (配列番号15):

タンパク質配列 (配列番号75):

30

SNP 情報

コンテキスト (配列番号140):

ACCATTCTTCATCCAAATGGAGGCACTGAACAGGGAGCAAGAGGTTCCATGCCAGCCTACTCTGGCAACAACATGGACAA
ATCAGATTCAGAGTTAAACA

R

TGAAGTAGCAGCAAGGAAAAGAACTTAGCTCTGGATGAGGCTGGGCAGAGATCTACCATGTAAAATGTTGTAGAGATAG
AGCCATATAACGTCACGTTT

Celera SNP ID: hCV3200162

公開 SNP ID: rs10455

転写配列のSNP 配列番号15

SNP位置, 転写物: 870

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,12|G,6) アフリカ系アメリカ人(A,32|G,0) 全体(A,
44|G,6)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号75, 266位において,(N,AAT) (S,AGT)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,17|G,13) アフリカ系アメリカ人(A,32|G,6) 全体(A,
,49|G,19)

40

50

SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号75, 266位において, (N,AAT) (S,AGT)
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,31|A,89)
 SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号75, 266位において, (N,AAT) (S,AGT)

コンテキスト (配列番号141):
 CAAATTTAAACCTAGAGTAGTGCTTATGCTGAAATGATACTTTTCATTTTTTGGTTGATTTTTTGCCTTCCCTTCAATT
 TTAAACTGAAGCATTTTAAT

10

R
 TGGGTAGAACTCTACACCAAATACACTAAACATTTTGGTGCTTAGTGATTCTTTTTAGGTAAGTGGTACTTACTTCC
 AAAGACTGAATACAAGCCAC

Celera SNP ID: hCV27053832
 公開 SNP ID: rs2542939
 転写配列のSNP 配列番号15
 SNP位置, 転写物: 2614
 Related Interrogated SNP: hCV3200162 (Power=.6)
 SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(A,32|G,86)
 SNP 型: UTR3

20

コンテキスト (配列番号142):
 GTGTCTACTAGTAGTTAATTGGATAAACTGGCAGCATCCCTGGCCTGTTGTCATGCAGTCATTTCTGTGAATTCTGGGA
 GACAATGATTTTCACTAG

M
 GGGAAGCAGTCCTAAAAGTTTAAATCCGATAAGGAATATCTGGGACAGGGTTTAGATCATGACTCTACACAGATACCAT
 GATGAGAGTATATTAAAGAA

Celera SNP ID: hDV71152540
 公開 SNP ID: rs950163
 転写配列のSNP 配列番号15
 SNP位置, 転写物: 1334
 Related Interrogated SNP: hCV3200162 (Power=.6)
 SNP 供給源: dbSNP; HapMap
 集団(対立遺伝子,数): 白人(C,31|A,87)
 SNP 型: UTR3

30

遺伝子番号: 13
 Celera 遺伝子: hCG1789838 - 118000094879268
 Celera 転写物: hCT1814657 - 118000094879375
 公開転写物アクセッション:
 Celera タンパク質: hCP1768958 - 197000069405836
 公開タンパク質アクセッション:
 遺伝子シンボル: ABCA1
 タンパク質名: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member
 1

40

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(7748303..7915441)
 染色体: 9

OMIM 番号: 600046
 OMIM 情報: Tangier disease, 205400 (3); HDL deficiency, familial, 60

50

4091 (3);/Cerebral amyloid angiopathy, 105150 (3); {Coronary artery disease in familial hypercholesterolemia, protection against}, 143890 (3)

転写配列 (配列番号16):

タンパク質配列 (配列番号76):

SNP 情報

10

コンテキスト (配列番号143):

GGCTACCAGTTACATTTGACAAGTCTGTGCAATGGATCAAAATCAGAAGAGATGATTCAACTTGGTGACCAAGAAGTTTC
TGAGCTTTGTGGCCTACCAA

R

GGAGAAACTGGCTGCAGCAGAGCGAGTACTTCGTTCCAACATGGACATCCTGAAGCCAATCCTGAGAACACTAAACTCTA
CATCTCCCTTCCCGAGCAAG

Celera SNP ID: hCV2741051

公開 SNP ID: rs2230806

転写配列のSNP 配列番号16

SNP位置, 転写物: 811

20

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,14) アフリカ系アメリカ人(G,14|A,24) 全体(G,40|A,38)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号76, 159位において,(R,AGG) (K,AAG)

SNP 供給源: HGMD; dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,101|A,19)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号76, 159位において,(R,AGG) (K,AAG)

30

遺伝子番号: 13

Celera 遺伝子: hCG1789838 - 118000094879268

Celera 転写物: hCT1829098 - 118000094879269

公開転写物アクセッション: NM_005502

Celera タンパク質: hCP1713177 - 197000069405834

公開タンパク質アクセッション: NP_005493

遺伝子シンボル: ABCA1

タンパク質名: ATP-binding cassette, sub-family A (ABCA1), member 1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(7748303..7915441)

40

染色体: 9

OMIM 番号: 600046

OMIM 情報: Tangier disease, 205400 (3); HDL deficiency, familial, 604091 (3);/Cerebral amyloid angiopathy, 105150 (3); {Coronary artery disease in familial hypercholesterolemia, protection against}, 143890 (3)

転写配列 (配列番号17):

タンパク質配列 (配列番号77):

50

SNP 情報

コンテキスト (配列番号144):

GGCTACCAGTTACATTTGACAAGTCTGTGCAATGGATCAAAATCAGAAGAGATGATTCAACTTGGTGACCAAGAAGTTTC
TGAGCTTTGTGGCCTACCAA

R

GGAGAACTGGCTGCAGCAGAGCGAGTACTTCGTTCCAACATGGACATCCTGAAGCCAATCCTGAGAACACTAACTCTA
CATCTCCCTTCCCGAGCAAG

Celera SNP ID: hCV2741051

10

公開 SNP ID: rs2230806

転写配列のSNP 配列番号17

SNP位置, 転写物: 969

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,14) アフリカ系アメリカ人(G,14|A,24) 全体(G,40|A,38)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号77, 219位において,(R,AGG) (K,AAG)

SNP 供給源: HGMD; dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

20

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,101|A,19)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号77, 219位において,(R,AGG) (K,AAG)

遺伝子番号: 13

Celera 遺伝子: hCG1789838 - 118000094879268

Celera 転写物: hCT2274783 - 118000094879323

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1872571 - 197000069405835

公開タンパク質アクセッション:

30

遺伝子シンボル: ABCA1

タンパク質名: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(7748303..7915441)

染色体: 9

OMIM 番号: 600046

OMIM 情報: Tangier disease, 205400 (3); HDL deficiency, familial, 604091 (3);/Cerebral amyloid angiopathy, 105150 (3); {Coronary artery disease in familial hypercholesterolemia, protection against}, 143890 (3)

40

転写配列 (配列番号18):

タンパク質配列 (配列番号78):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号145):

GGCTACCAGTTACATTTGACAAGTCTGTGCAATGGATCAAAATCAGAAGAGATGATTCAACTTGGTGACCAAGAAGTTTC
TGAGCTTTGTGGCCTACCAA

50

R

GGAGAACTGGCTGCAGCAGAGCGAGTACTTCGTTCCAACATGGACATCCTGAAGCCAATCCTGAGAACACTAAACTCTA
CATCTCCCTTCCCGAGCAAG

Celera SNP ID: hCV2741051

公開 SNP ID: rs2230806

転写配列のSNP 配列番号18

SNP位置, 転写物: 590

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,14) アフリカ系アメリカ人(G,14|A,24) 全体(
G,40|A,38)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号78, 159位において,(R,AGG) (K,AAG)

SNP 供給源: HGMD; dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,101|A,19)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号78, 159位において,(R,AGG) (K,AAG)

遺伝子番号: 13

Celera 遺伝子: hCG1789838 - 118000094879268

Celera 転写物: hCT2274784 - 118000094879428

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1872573 - 197000069405837

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: ABCA1

タンパク質名: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member
1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(7748303..7915441)

染色体: 9

OMIM 番号: 600046

OMIM 情報: Tangier disease, 205400 (3); HDL deficiency, familial, 60 30
4091 (3);/Cerebral amyloid angiopathy, 105150 (3); {Coronary artery disease in f
amilial hypercholesterolemia, protection against}, 143890 (3)

転写配列 (配列番号19):

タンパク質配列 (配列番号79):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号146):

GGCTACCAGTTACATTTGACAAGTCTGTGCAATGGATCAAAATCAGAAGAGATGATTCAACTTGGTGACCAAGAAGTTTC
TGAGCTTTGTGGCCTACCAA

R

GGAGAACTGGCTGCAGCAGAGCGAGTACTTCGTTCCAACATGGACATCCTGAAGCCAATCCTGGTGAGTAGACTTGCTC
ACTGGAGAACTTCAAGCAC

Celera SNP ID: hCV2741051

公開 SNP ID: rs2230806

転写配列のSNP 配列番号19

SNP位置, 転写物: 969

10

20

30

40

50

SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,14) アフリカ系アメリカ人(G,14|A,24) 全体(G,40|A,38)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号79, 219位において,(R,AGG) (K,AAG)
SNP 供給源: HGMD; dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,101|A,19)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号79, 219位において,(R,AGG) (K,AAG)

10

遺伝子番号: 13
Celera 遺伝子: hCG1789838 - 118000094879268
Celera 転写物: hCT2274785 - 118000094879439
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1872574 - 197000069405838
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: ABCA1
タンパク質名: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(7748303..7915441) 20

染色体: 9
OMIM 番号: 600046
OMIM 情報: Tangier disease, 205400 (3); HDL deficiency, familial, 604091 (3);/Cerebral amyloid angiopathy, 105150 (3); {Coronary artery disease in familial hypercholesterolemia, protection against}, 143890 (3)

転写配列 (配列番号20):

タンパク質配列 (配列番号80): 30

SNP 情報

コンテキスト (配列番号147):
GGCTACCAGTTACATTTGACAAGTCTGTGCAATGGATCAAAATCAGAAGAGATGATTCAACTTGGTGACCAAGAAGTTTC
TGAGCTTTGTGGCCTACCAA
R
GGAGAAACTGGCTGCAGCAGAGCGAGTACTTTCGTTCCAACATGGACATCCTGAAGCCAATCCTGATGGATGTGACATGTG
ATGACATTGCACATGGGCAG

Celera SNP ID: hCV2741051 40

公開 SNP ID: rs2230806

転写配列のSNP 配列番号20

SNP位置, 転写物: 969

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,14) アフリカ系アメリカ人(G,14|A,24) 全体(G,40|A,38)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号80, 219位において,(R,AGG) (K,AAG)

SNP 供給源: HGMD; dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,101|A,19) 50

SNP 型: ミスセンス変異
 コードタンパク質: 配列番号80, 219位において,(R,AGG) (K,AAG)

遺伝子番号: 14
 Celera 遺伝子: hCG1811418 - 146000220356745
 Celera 転写物: hCT1825890 - 146000220356768
 公開転写物アクセッション:
 Celera タンパク質: hCP1701302 - 197000064917835
 公開タンパク質アクセッション:
 遺伝子シンボル: GFM1 10
 タンパク質名: mitochondrial elongation factor G1
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(36916899..36984944)
 染色体: 3
 OMIM 番号: 606639
 OMIM 情報: Combined oxidative phosphorylation deficiency, 609060 (3)

転写配列 (配列番号21):

タンパク質配列 (配列番号81):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号148):
 TGGCGATTGGGAACCTCTCAGTTGGCTCCTGTGTTCCCTTTAACATCTTCCAATGTTTTGCCTTTTTGAATACTTCCTTACT
 TGCTGGCACTACAAGACGCC
 Y
 CAGGCTTATCTTGTATATTCCATGCCCTAACCCCTAGAATCAGCCGTTCTCCAAGGAGCACTGGTTCCTTTTTAAGTAAAA
 TGGTATTAGAAACCAAGATT
 Celera SNP ID: hCV29593475
 公開 SNP ID: rs9819567 30
 転写配列のSNP 配列番号21
 SNP位置, 転写物: 2306
 Related Interrogated SNP: hCV15974589 (Power=.51)
 SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val
 集団(対立遺伝子,数): 白人(T,47|C,73)
 SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 15
 Celera 遺伝子: hCG1978757 - 146000219433834

40

Celera 転写物: hCT2250379 - 146000219433846
 公開転写物アクセッション: NM_002640
 Celera タンパク質: hCP1860312 - 197000069373446
 公開タンパク質アクセッション: NP_002631
 遺伝子シンボル: SERPINB8
 タンパク質名: serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade B
 (ovalbumin), member
 8

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VUQQ(16920598..16980347)

50

染色体: 18
OMIM 番号: 601697
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号22):

タンパク質配列 (配列番号82):

SNP 情報

10

コンテキスト (配列番号149):
ATCTCCTCTGCCCTGGCCATGGTCTTCATGGGGGCAAAGGGAAGCACTGCAGCCCAGATGTCCCAGGCACTTTGTTTATA
CAAAGACGGAGATATTCACC
R
AGGTTTCCAGTCACTTCTCAGTGAAGTTAACAGAACTGGCACTCAGTACTTGCTTAGAACTGCCAACAGACTCTTTGGAG
AAAAGACGTGTGATTTCCCTT
Celera SNP ID: hCV11450617
公開 SNP ID: rs1944270
転写配列のSNP 配列番号22
SNP位置, 転写物: 525
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,82|A,38)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号82, 68位において,(R,CGA) (Q,CAA)

20

遺伝子番号: 15
Celera 遺伝子: hCG1978757 - 146000219433834
Celera 転写物: hCT2250381 - 146000219433835
公開転写物アクセッション: NM_002640
Celera タンパク質: hCP1860311 - 197000069373445
公開タンパク質アクセッション: NP_002631
遺伝子シンボル: SERPINB8
タンパク質名: serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade B
(ovalbumin), member
8

30

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VUQQ(16920598..16980347)
染色体: 18
OMIM 番号: 601697
OMIM 情報:

40

転写配列 (配列番号23):

タンパク質配列 (配列番号83):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号150):
ATCTCCTCTGCCCTGGCCATGGTCTTCATGGGGGCAAAGGGAAGCACTGCAGCCCAGATGTCCCAGGCACTTTGTTTATA
CAAAGACGGAGATATTCACC

50

R

AGGTTTCCAGTCACTTCTCAGTGAAGTTAACAGAACTGGCACTCAGTACTTGCTTAGAACTGCCAACAGACTCTTTGGAG
AAAAGACGTGTGATTTTCCTT

Celera SNP ID: hCV11450617

公開 SNP ID: rs1944270

転写配列のSNP 配列番号23

SNP位置, 転写物: 288

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,82|A,38)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号83, 68位において,(R,CGA) (Q,CAA)

10

遺伝子番号: 16

Celera 遺伝子: hCG1817372 - 146000220786385

Celera 転写物: hCT1959636 - 146000220786421

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1769466 - 197000069410800

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: KIAA1411

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF0F9(100048640..100216389)

染色体: 6

OMIM 番号:

OMIM 情報:

20

転写配列 (配列番号24):

タンパク質配列 (配列番号84):

SNP 情報

30

コンテキスト (配列番号151):

CTCATTGGGAGAGCTGCACATATAGCTGTTCTTGATTTCGAAAATATTTTATAGAGAAATCTTTCTGGTTGCTGCCCTCAA
ATATTTCCAATAGTATAAAA

R

CATTGTTAGCGACTGGACAATTACCTCATTCAACAATGTTTCAAATAATGTATTATATTTAAATGTAGATGCTGATAAGT
TCTAAGAAATATTTATACCT

Celera SNP ID: hCV25936375

公開 SNP ID: rs16869373

転写配列のSNP 配列番号24

SNP位置, 転写物: 5070

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,3|G,37) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,36) 全体(A,
5|G,73)

SNP 型: UTR3

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)

SNP 型: UTR3

40

遺伝子番号: 16

50

Celera 遺伝子: hCG1817372 - 146000220786385
Celera 転写物: hCT1959637 - 146000220786470
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1769478 - 197000069410803
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: KIAA1411
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF0F9(100048640..100216389)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM 情報:

10

転写配列 (配列番号25):

タンパク質配列 (配列番号85):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号152):
CTCATTGGGAGAGCTGCACATATAGCTGTTCTTGATTTCGAAAATATTTTATAGAGAAATCTTTCTGGTTGCTGCCCTCAA 20
ATATTTCCAATAGTATAAAA
R
CATTGTTAGCGACTGGACAATTACCTCATTCAACAATGTTTCAAATAATGTATTATATTTAAATGTAGATGCTGATAAGT
TCTAAGAAATATTTTATACCT
Celera SNP ID: hCV25936375
公開 SNP ID: rs16869373
転写配列のSNP 配列番号25
SNP位置, 転写物: 4380
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,3|G,37) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,36) 全体(A, 30
5|G,73)
SNP 型: UTR3
SNP 供給源: dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)
SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 16
Celera 遺伝子: hCG1817372 - 146000220786385
Celera 転写物: hCT1959638 - 146000220786448
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1769491 - 197000069410801
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: KIAA1411
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF0F9(100048640..100216389)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM 情報:

40

転写配列 (配列番号26):

50

タンパク質配列 (配列番号86):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号153):

CTCATTGGGAGAGCTGCACATATAGCTGTTCTTGATTTCGAAATATTTTATAGAGAAATCTTTCTGGTTGCTGCCCTCAA
ATATTTCCAATAGTATAAAA

R

CATTGTTAGCGACTGGACAATTACCTCATTCAACAATGTTTCAAATAATGTATTATATTTAAATGTAGATGCTGATAAGT 10
TCTAAGAAATATTTATACCT

Celera SNP ID: hCV25936375

公開 SNP ID: rs16869373

転写配列のSNP 配列番号26

SNP位置, 転写物: 4607

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,3|G,37) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,36) 全体(A,
5|G,73)

SNP 型: UTR3

SNP 供給源: dbSNP 20

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A,-|G,-)

SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 16

Celera 遺伝子: hCG1817372 - 146000220786385

Celera 転写物: hCT1959639 - 146000220786505

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1769456 - 197000069410805

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: KIAA1411 30

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF0F9(100048640..100216389)

染色体: 6

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号27):

タンパク質配列 (配列番号87):

40

SNP 情報

コンテキスト (配列番号154):

CTCATTGGGAGAGCTGCACATATAGCTGTTCTTGATTTCGAAATATTTTATAGAGAAATCTTTCTGGTTGCTGCCCTCAA
ATATTTCCAATAGTATAAAA

R

CATTGTTAGCGACTGGACAATTACCTCATTCAACAATGTTTCAAATAATGTATTATATTTAAATGTAGATGCTGATAAGT
TCTAAGAAATATTTATACCT

Celera SNP ID: hCV25936375

公開 SNP ID: rs16869373 50

転写配列のSNP 配列番号27

SNP位置, 転写物: 4992

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,3|G,37) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,36) 全体(A,5|G,73)

SNP 型: UTR3

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)

SNP 型: UTR3

10

遺伝子番号: 16

Celera 遺伝子: hCG1817372 - 146000220786385

Celera 転写物: hCT2332754 - 146000220786531

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1877542 - 197000069410806

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: KIAA1411

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF0F9(100048640..100216389)

染色体: 6

20

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号28):

タンパク質配列 (配列番号88):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号155):

30

CTCATTGGGAGAGCTGCACATATAGCTGTTCTTGATTTCGAAATATTTTTAGAGAAATCTTTCTGGTTGCTGCCCTCAA
ATATTTCCAATAGTATAAAA

R

CATTGTTAGCGACTGGACAATTACCTCATTCAACAATGTTTCAAATAATGTATTATATTTAAATGTAGATGCTGATAAGT
TCTAAGAAATATTTATACCT

Celera SNP ID: hCV25936375

公開 SNP ID: rs16869373

転写配列のSNP 配列番号28

SNP位置, 転写物: 4858

SNP 供給源: Applera

40

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,3|G,37) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,36) 全体(A,5|G,73)

SNP 型: UTR3

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)

SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 17

Celera 遺伝子: hCG1818187 - 110000085683607

Celera 転写物: hCT1961184 - 110000085683616

50

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1772331 - 197000064937339

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: IL1F10

タンパク質名: interleukin 1 family, member 10 (theta)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY9Y(627199..650730)

染色体: 2

OMIM 番号:

OMIM 情報:

10

転写配列 (配列番号29):

タンパク質配列 (配列番号89):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号156):

AGTTCCTTCCTGCCTGAGCCTTTACCTGCCAAGAGCCTGCAACATGGGGTTCCTTGCCCTTGACTCTTCTCTCTCTTC
CCTCCTAGAGAAGATCTGCA

Y

20

ACTTCCTAACAGAGGCTTGCCCCGACCAAGGTCCCCATTTTCCTGGGGATCCAGGGAGGGAGCCGCTGCCTGGCATGTG
TGGAGACAGAAGAGGGGCT

Celera SNP ID: hCV2146578

公開 SNP ID: rs6761276

転写配列のSNP 配列番号29

SNP位置, 転写物: 197

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,10|T,20) アフリカ系アメリカ人(C,7|T,11) 全体(C,17|T,31)

SNP 型: ミスセンス変異

30

コードタンパク質: 配列番号89, 36位において,(I,ATA) (T,ACA)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,53|C,67)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号89, 36位において,(I,ATA) (T,ACA)

遺伝子番号: 17

Celera 遺伝子: hCG1818187 - 110000085683607

Celera 転写物: hCT2273798 - 110000085683608

公開転写物アクセッション: NM_032556

40

Celera タンパク質: hCP1804697 - 197000064937338

公開タンパク質アクセッション: NP_115945

遺伝子シンボル: IL1F10

タンパク質名: interleukin 1 family, member 10 (theta)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY9Y(627199..650730)

染色体: 2

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号30):

50

タンパク質配列 (配列番号90):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号157):

ATAATTAAATATGCAGACCAGAAGGCTCTATACACAAGAGATGGCCAGCTGCTGGTGGGAGATCCTGTTGCAGACAACTG
CTGTGCAGAGAAGATCTGCA

Y

ACTTCCTAACAGAGGCTTGGCCCGCACCAAGGTCCCCATTTTCCTGGGGATCCAGGGAGGGAGCCGCTGCCTGGCATGTG 10
TGGAGACAGAAGAGGGGCCT

Celera SNP ID: hCV2146578

公開 SNP ID: rs6761276

転写配列のSNP 配列番号30

SNP位置, 転写物: 552

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,10|T,20) アフリカ系アメリカ人(C,7|T,11) 全体(C,17|T,31)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号90, 44位において,(I,ATA) (T,ACA) 20

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,53|C,67)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号90, 44位において,(I,ATA) (T,ACA)

遺伝子番号: 18

Celera 遺伝子: hCG31282 - 66000115705562

Celera 転写物: hCT1962137 - 66000115705572

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1776915 - 197000069434228 30

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: RANGNRF

タンパク質名: RAN guanine nucleotide release factor

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7218837..7240942)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号31):

40

タンパク質配列 (配列番号91):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号158):

TAGCAAAGGACGTGACACTTCATCAGGCCTTGCTGAGGCTGCCCCAGTACCAGACTGATCTCTTGCTTACCTTCAATCAG
CCCCCGTAAGGAGGAAGGAA

Y

GGGCGGGTATCTCATGACTGGGTTCCCAGGAGAATCGGGCTGGGAGGGACAGAACAGGGAGACTCACTGGTGGGATCCTC
CAAGGAAGCAGGAGTGGGCC 50

Celera SNP ID: hDV71102112
公開 SNP ID: rs869773
転写配列のSNP 配列番号31
SNP位置, 転写物: 902
Related Interrogated SNP: hCV22275215 (Power=.51)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,113|T,5)
SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 19 10
Celera 遺伝子: hCG31287 - 103000085235647
Celera 転写物: hCT22464 - 103000085235648
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP45092 - 197000069434366
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: FLJ22170
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7261280..7301962)
染色体: 17
OMIM 番号: 20
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号32):

タンパク質配列 (配列番号92):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号159):
GTTGGAGAAAAAGGTTTCCAGATCTCACAATGTTTATTGTTGTTTCCGGTCATCCACTTATGTGCAGGTCCTGAGTTTTC 30
CCCCTGAGACCACCATCAGC
R
TTCCCCTGCCCCACATCTACCTGGCTGAACTTCTGCAGGGTGGTCAGTCCCCATTCCAGGCCACTGCCTCTTGCCATATC
GTCTCTGTCTTCAGCCTTCA
Celera SNP ID: hCV22275215
公開 SNP ID: rs3826543
転写配列のSNP 配列番号32
SNP位置, 転写物: 1195

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE 40
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,19|G,101)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号92, 329位において,(V,GTT) (I,ATT)

遺伝子番号: 19
Celera 遺伝子: hCG31287 - 103000085235647
Celera 転写物: hCT2263346 - 103000085235665
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1891103 - 197000069434367
公開タンパク質アクセッション: 50

遺伝子シンボル: FLJ22170
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7261280..7301962)
染色体: 17
OMIM 番号:
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号33):

タンパク質配列 (配列番号93): 10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号160):
GTTGGAGAAAAGGGTTTCCAGATCTCACAATGTTTATTGTTGTTTCCGGTCATCCACTTATGTGCAGGTCCTGAGTTTTC
CCCCTGAGACCACCATCAGC

R

TTCCCCTGCCCCACATCTACCTGGCTGAACTTCTGCAGGGTGGTCAGTCCCCATTCCAGGCCACTGCCTCTTGCCATATC
GTCTCTGTCTTCAGCCTTCA

Celera SNP ID: hCV22275215 20

公開 SNP ID: rs3826543

転写配列のSNP 配列番号33

SNP位置, 転写物: 2609

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,19|G,101)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号93, 706位において,(V,GTT) (I,ATT)

遺伝子番号: 19

Celera 遺伝子: hCG31287 - 103000085235647 30

Celera 転写物: hCT2263351 - 103000085235690

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1891104 - 197000069434368

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: FLJ22170

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7261280..7301962)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報: 40

転写配列 (配列番号34):

タンパク質配列 (配列番号94):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号161):
GTTGGAGAAAAGGGTTTCCAGATCTCACAATGTTTATTGTTGTTTCCGGTCATCCACTTATGTGCAGGTCCTGAGTTTTC
CCCCTGAGACCACCATCAGC

50

R

TTCCCCTGCCCCACATCTACCTGGCTGAACTTCTGCAGGGTGGTCAGTCCCCATTCCAGGCCACTGCCTCTTGCCATATC
GTCTCTGTCTTCAGCCTTCA

Celera SNP ID: hCV22275215

公開 SNP ID: rs3826543

転写配列のSNP 配列番号34

SNP位置, 転写物: 2609

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,19|G,101)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号94, 706位において,(V,GTT) (I,ATT)

10

遺伝子番号: 19

Celera 遺伝子: hCG31287 - 103000085235647

Celera 転写物: hCT2263353 - 103000085235715

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1891105 - 197000069434369

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: FLJ22170

タンパク質名:

20

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7261280..7301962)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号35):

タンパク質配列 (配列番号95):

SNP 情報

30

コンテキスト (配列番号162):

GTTGGAGAAAAGGGTTTCCAGATCTCACAATGTTTATTGTTGTTTCCGGTCATCCACTTATGTGCAGGTCCTGAGTTTTC
CCCCTGAGACCACCATCAGC

R

TTCCCCTGCCCCACATCTACCTGGCTGAACTTCTGCAGGGTGGTCAGTCCCCATTCCAGGCCACTGCCTCTTGCCATATC
GTCTCTGTCTTCAGCCTTCA

Celera SNP ID: hCV22275215

公開 SNP ID: rs3826543

転写配列のSNP 配列番号35

SNP位置, 転写物: 1737

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,19|G,101)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号95, 329位において,(V,GTT) (I,ATT)

40

遺伝子番号: 20

Celera 遺伝子: hCG37187 - 146000220350063

Celera 転写物: hCT28417 - 146000220350064

公開転写物アクセッション: NM_000271

50

Celera タンパク質: hCP47700 - 197000069426589
公開タンパク質アクセッション: NP_000262
遺伝子シンボル: NPC1
タンパク質名: Nasopharyngeal carcinoma 1
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W66L(2585858..2660984)

染色体: 18
OMIM 番号: 607107
OMIM 情報: {Nasopharyngeal carcinoma 1}, 161550 (2)

10

転写配列 (配列番号36):

タンパク質配列 (配列番号96):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号163):
GACGCCTGTAATGCCACCAACTGGATTGAATACATGTTCAATAAGGACAATGGACAGGCACCTTTTACCATCACTCCTGT
GTTTTTCAGATTTTCCAGTCC

R
TGGGATGGAGCCCATGAACAATGCCACCAAAGGCTGTGACGAGTCTGTGGATGAGGTCACAGCACCATGTAGCTGCCAAG
ACTGCTCTATTGTCTGTGGC

20

Celera SNP ID: hCV25472673
公開 SNP ID: rs1805081
転写配列のSNP 配列番号36
SNP位置, 転写物: 767
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,64|G,56)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号96, 215位において,(H,CAT) (R,CGT)

30

遺伝子番号: 21
Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619
Celera 転写物: hCT1957920 - 93000022563684
公開転写物アクセッション: NM_002344
Celera タンパク質: hCP1762545 - 197000064936662
公開タンパク質アクセッション: NP_002335
遺伝子シンボル: LTK
タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)
染色体: 15
OMIM 番号: 151520
OMIM 情報:

40

転写配列 (配列番号37):

タンパク質配列 (配列番号97):

SNP 情報

50

コンテキスト (配列番号164):

TGTCACCGAGGTTTCCCCAGCCAATGTTACTCTGCTCAGAGCCCTGGGCCATGGTGCCTTTGGGGAGGTGTATGAGGGAC
TGGTAATTGGCCTTCCTGGG

R

ACTCCAGTCCCCTGCAGGTAGCTATCAAGACCCTGCCAGAACTCTGCTCGCCTCAGGATGAGCTGGATTTCCTCATGGAG
GCCCTCATCATCAGCAAGTT

Celera SNP ID: hCV25623506

公開 SNP ID:

転写配列のSNP 配列番号37

SNP位置, 転写物: 1773

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,36|A,4) アフリカ系アメリカ人(G,37|A,1) 全体(G,
73|A,5)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号97, 535位において,(D,GAC) (N,AAC)

遺伝子番号: 21

Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619

Celera 転写物: hCT2281697 - 93000022563708

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1804022 - 197000064936663

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: LTK

タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)

染色体: 15

OMIM 番号: 151520

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号38):

タンパク質配列 (配列番号98):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号165):

TGTCACCGAGGTTTCCCCAGCCAATGTTACTCTGCTCAGAGCCCTGGGCCATGGTGCCTTTGGGGAGGTGTATGAGGGAC
TGGTAATTGGCCTTCCTGGG

R

ACTCCAGTCCCCTGCAGGTAGCTATCAAGACCCTGCCAGAACTCTGCTCGCCTCAGGATGAGCTGGATTTCCTCATGGAG
GCCCTCATCATCAGCAAGTT

Celera SNP ID: hCV25623506

公開 SNP ID:

転写配列のSNP 配列番号38

SNP位置, 転写物: 1215

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,36|A,4) アフリカ系アメリカ人(G,37|A,1) 全体(G,
73|A,5)

10

20

30

40

50

SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号98, 146位において, (D,GAC) (N,AAC)

遺伝子番号: 21
Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619
Celera 転写物: hCT2281698 - 93000022563667
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1804020 - 197000064936661
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: LTK
タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)
染色体: 15
OMIM 番号: 151520
OMIM 情報:

10

転写配列 (配列番号39):

タンパク質配列 (配列番号99):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号166):
TGTCACCGAGGTTTCCCCAGCCAATGTTACTCTGCTCAGAGCCCTGGGCCATGGTGCCTTTGGGGAGGTGTATGAGGGAC
TGGTAATTGGCCTTCCTGGG
R
ACTCCAGTCCCCTGCAGGTAGCTATCAAGACCCTGCCAGAACTCTGCTCGCCTCAGGATGAGCTGGATTTCCTCATGGAG
GCCCTCATCATCAGCAAGTT
Celera SNP ID: hCV25623506

30

公開 SNP ID:
転写配列のSNP 配列番号39
SNP位置, 転写物: 1438
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,36|A,4) アフリカ系アメリカ人(G,37|A,1) 全体(G,73|A,5)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号99, 76位において, (D,GAC) (N,AAC)

遺伝子番号: 21
Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619
Celera 転写物: hCT2281701 - 93000022563620
公開転写物アクセッション: NM_206961
Celera タンパク質: hCP1804018 - 197000064936659
公開タンパク質アクセッション: NP_996844
遺伝子シンボル: LTK
タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)
染色体: 15
OMIM 番号: 151520

40

50

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号40):

タンパク質配列 (配列番号100):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号167):

TGTCACCGAGGTTTCCCCAGCCAATGTTACTCTGCTCAGAGCCCTGGGCCATGGTGCCTTTGGGGAGGTGTATGAGGGAC 10
TGGTAATTGGCCTTCCTGGG

R

ACTCCAGTCCCCTGCAGGTAGCTATCAAGACCCTGCCAGAACTCTGCTCGCCTCAGGATGAGCTGGATTTCTCATGGAG
GCCCTCATCATCAGCAAGTT

Celera SNP ID: hCV25623506

公開 SNP ID:

転写配列のSNP 配列番号40

SNP位置, 転写物: 1590

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,36|A,4) アフリカ系アメリカ人(G,37|A,1) 全体(G, 20
73|A,5)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号100, 474位において,(D,GAC) (N,AAC)

遺伝子番号: 21

Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619

Celera 転写物: hCT2281702 - 93000022563727

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1804023 - 197000064936664

公開タンパク質アクセッション: 30

遺伝子シンボル: LTK

タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)

染色体: 15

OMIM 番号: 151520

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号41):

タンパク質配列 (配列番号101): 40

SNP 情報

コンテキスト (配列番号168):

TGTCACCGAGGTTTCCCCAGCCAATGTTACTCTGCTCAGAGCCCTGGGCCATGGTGCCTTTGGGGAGGTGTATGAGGGAC
TGGTAATTGGCCTTCCTGGG

R

ACTCCAGTCCCCTGCAGGTAGCTATCAAGACCCTGCCAGAACTCTGCTCGCCTCAGGATGAGCTGGATTTCTCATGGAG
GCCCTCATCATCAGCAAGTT

Celera SNP ID: hCV25623506

50

公開 SNP ID:

転写配列のSNP 配列番号41

SNP位置, 転写物: 2071

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,36|A,4) アフリカ系アメリカ人(G,37|A,1) 全体(G,73|A,5)

SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 21

Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619

10

Celera 転写物: hCT30541 - 93000022563643

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP49089 - 197000064936660

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: LTK

タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)

染色体: 15

OMIM 番号: 151520

OMIM 情報: 20

転写配列 (配列番号42):

タンパク質配列 (配列番号102):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号169):

TGTCACCGAGGTTTCCCCAGCCAATGTTACTCTGCTCAGAGCCCTGGGCCATGGTGCCTTTGGGGAGGTGTATGAGGGAC
TGGTAATTGGCCTTCCTGGG

30

R

ACTCCAGTCCCCTGCAGGTAGCTATCAAGACCCTGCCAGAACTCTGCTCGCCTCAGGATGAGCTGGATTTCTCATGGAG
GCCCTCATCATCAGCAAGTT

Celera SNP ID: hCV25623506

公開 SNP ID:

転写配列のSNP 配列番号42

SNP位置, 転写物: 1859

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,36|A,4) アフリカ系アメリカ人(G,37|A,1) 全体(G,73|A,5)

40

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号102, 146位において, (D,GAC) (N,AAC)

遺伝子番号: 22

Celera 遺伝子: hCG39602 - 145000147474422

Celera 転写物: hCT1961571 - 145000147474423

公開転写物アクセッション: NM_002417

Celera タンパク質: hCP1774284 - 197000069450827

公開タンパク質アクセッション: NP_002408

遺伝子シンボル: MKI67

50

タンパク質名: antigen identified by monoclonal antibody Ki-67
Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF114(4250619..4300355)
染色体: 10
OMIM 番号: 176741
OMIM 情報:

転写配列 (配列番号43):

タンパク質配列 (配列番号103):

10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号170):

CCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGACTCCTGGTCACACCGAGGAATT
AGTGGCTGCTGGTAAACCA

Y

TAAAATACCCTGCGACTCTCCACAGTCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACAAAGCAACGACCCAAGAGAAGTATCA
GGAAAGCAGATGTAGAGGGA

Celera SNP ID: hCV1801149

公開 SNP ID: rs4750685

20

転写配列のSNP 配列番号43

SNP位置, 転写物: 4116

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,112|T,8)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号103, 1247位において,(T,ACT) (I,ATT)

コンテキスト (配列番号171):

TTGTGATAAGTTCTAGTGCAGTTTTTGTGCATAAATTACAAGTGAATTCTGTAAAGTAAGGCTGTCAGTCTGCTTAAGGGAA
GAAAACTTTGGATTTGCTGG

S

TCTGAATCGGCTTCATAAACTCCACTGGGAGCACTGCTGGGCTCCTGGACTGAGAATAGTTGAACACCGGGGGCTTTGTG
AAGGAGTCTGGGCCAAGGTT

Celera SNP ID: hCV11276365

公開 SNP ID: rs4750935

転写配列のSNP 配列番号43

SNP位置, 転写物: 10287

Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,109|C,9)

SNP 型: UTR3

40

コンテキスト (配列番号172):

CGCACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGAAAAACATCT
ACGCATTTATGGGAAGTCCA

R

TGCAGAACTGGACCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGACGGCTACAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTA
GAAGACCTGGCTGGCTTTAA

Celera SNP ID: hCV1801150

公開 SNP ID: rs7918199

50

転写配列のSNP 配列番号43

SNP位置, 転写物: 5051

Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,112|A,8)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号103, 1559位において,(V,GTG) (M,ATG)

コンテキスト (配列番号173):

GTCCTGCAAAACAGCCCCTGCTTCCAGCAGCAAATCTCAGACAGAGGTTCTAAGAGAGGAGGGAGAAAGAGTGGCAACC
TGCCTTCAAAGAGAGTGTCT

M

TCAGCCGAAGTCAACATGATATTTTACAGATGATATGTTCCAAAAGAAGAAGTGGTGCTTCGGAAGCAAATCTGATTGTT
GCAAAATCATGGGCAGATGT

Celera SNP ID: hCV8903188

公開 SNP ID: rs997983

転写配列のSNP 配列番号43

SNP位置, 転写物: 2267

Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,112|C,8)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号103, 631位において,(I,ATC) (L,CTC)

遺伝子番号: 22

Celera 遺伝子: hCG39602 - 145000147474422

Celera 転写物: hCT2320220 - 145000147474460

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1897565 - 197000069450829

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: MKI67

タンパク質名: antigen identified by monoclonal antibody Ki-67

Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF114(4250619..4300355)

染色体: 10

OMIM 番号: 176741

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号44):

タンパク質配列 (配列番号104):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号174):

CCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGACTCCTGGTCACACCGAGGAATT
AGTGGCTGCTGGTAAACCA

Y

TAAAATACCCTGCGACTCTCCACAGTCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACAAAGCAACGACCCAAGAGAAGTATCA
GGAAAGCAGATGTAGAGGGA

10

20

30

40

50

Celera SNP ID: hCV1801149
公開 SNP ID: rs4750685
転写配列のSNP 配列番号44
SNP位置, 転写物: 3040
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,112|T,8)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号104, 792位において,(T,ACT) (I,ATT)

コンテキスト (配列番号175):

10

TTGTGATAAGTTCTAGTGCAGTTTTTGTCTATAAATTACAAGTGAATTCTGTAAAGTAAGGCTGTCAGTCTGCTTAAGGGAA
GAAAACTTTGGATTTGCTGG

S

TCTGAATCGGCTTCATAAACTCCACTGGGAGCACTGCTGGGCTCCTGGACTGAGAATAGTTGAACACCGGGGGCTTTGTG
AAGGAGTCTGGCCAAGGTT

Celera SNP ID: hCV11276365

公開 SNP ID: rs4750935

転写配列のSNP 配列番号44

SNP位置, 転写物: 9211

Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.51)

20

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,109|C,9)

SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号176):

CGCACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGAAAAACATCT
ACGCATTTATGGGAATCCA

R

TGCAGAACTGGACCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGACGGCTACAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTA
GAAGACCTGGCTGGCTTTAA

30

Celera SNP ID: hCV1801150

公開 SNP ID: rs7918199

転写配列のSNP 配列番号44

SNP位置, 転写物: 3975

Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,112|A,8)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号104, 1104位において,(V,GTG) (M,ATG)

40

コンテキスト (配列番号177):

GTCCTGCAAAACAGCCCCTGCTTCCAGCAGCAAATCTCAGACAGAGGTTCTAAGAGAGGAGGGAGAAAGAGTGGCAACC
TGCCTTCAAAGAGAGTGTCT

M

TCAGCCGAAGTCAACATGATATTTTACAGATGATATGTTCCAAAAGAAGAAGTGGTGCTTCGGAAGCAAATCTGATTGTT
GCAAAATCATGGGCAGATGT

Celera SNP ID: hCV8903188

公開 SNP ID: rs997983

転写配列のSNP 配列番号44

SNP位置, 転写物: 1191

50

Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,112|C,8)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号104, 176位において,(I,ATC) (L,CTC)

遺伝子番号: 22
Celera 遺伝子: hCG39602 - 145000147474422
Celera 転写物: hCT30854 - 145000147474442
公開転写物アクセッション: 10
Celera タンパク質: hCP50753 - 197000069450828
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: MKI67

タンパク質名: antigen identified by monoclonal antibody Ki-67
Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF114(4250619..4300355)
染色体: 10
OMIM 番号: 176741
OMIM 情報: 20

転写配列 (配列番号45):

タンパク質配列 (配列番号105):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号178):
CCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGACTCCTGGTCACACCGAGGAATT
AGTGGCTGCTGGTAAACCA
Y 30

TAAAATACCCTGCGACTCTCCACAGTCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACAAAGCAACGACCCAAGAGAAGTATCA
GGAAAGCAGATGTAGAGGGA

Celera SNP ID: hCV1801149
公開 SNP ID: rs4750685
転写配列のSNP 配列番号45
SNP位置, 転写物: 3036
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,112|T,8)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号105, 887位において,(T,ACT) (I,ATT) 40

コンテキスト (配列番号179):
GTCCTGCAAAACAGCCCCTGCTTCCAGCAGCAAATCTCAGACAGAGGTTCTAAGAGAGGAGGGAGAAAGAGTGGCAACC
TGCCTTCAAAGAGAGTGTCT
M

TCAGCCGAAGTCAACATGATATTTTACAGATGATATGTTCCAAAAGAAGAAGTGGTGCTTCGGAAGCAAATCTGATTGTT
GCAAAATCATGGGCAGATGT

Celera SNP ID: hCV8903188
公開 SNP ID: rs997983
転写配列のSNP 配列番号45 50

SNP位置, 転写物: 1187
Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,112|C,8)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号105, 271位において,(I,ATC) (L,CTC)

コンテキスト (配列番号180):
TTGTGATAAGTTCTAGTGCAGTTTTTGTGCATAAATTACAAGTGAATTCTGTAAGTAAGGCTGTCAGTCTGCTTAAGGGAA
GAAACTTTGGATTTGCTGG
S

10

TCTGAATCGGCTTCATAAACTCCACTGGGAGCACTGCTGGGCTCCTGGACTGAGAATAGTTGAACACCGGGGGCTTTGTG
AAGGAGTCTGGGCAAGGTT

Celera SNP ID: hCV11276365
公開 SNP ID: rs4750935
転写配列のSNP 配列番号45
SNP位置, 転写物: 9207
Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.51)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,109|C,9)
SNP 型: UTR3

20

コンテキスト (配列番号181):
CGCACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGAAAAACATCT
ACGCATTTATGGGAACTCCA
R

TGCAGAACTGGACCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGACGGCTACAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTA
GAAGACCTGGCTGGCTTTAA

Celera SNP ID: hCV1801150
公開 SNP ID: rs7918199
転写配列のSNP 配列番号45
SNP位置, 転写物: 3971
Related Interrogated SNP: hCV1801149 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,112|A,8)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号105, 1199位において,(V,GTG) (M,ATG)

30

遺伝子番号: 23
Celera 遺伝子: hCG40340 - 146000220073481
Celera 転写物: hCT1956047 - 146000220073493
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1765048 - 197000069424555
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: TBX3
タンパク質名: T-box 3 (ulnar mammary syndrome)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W46Y(62349384..62383314)
染色体: 12
OMIM 番号: 601621
OMIM 情報: Ulnar-mammary syndrome, 181450 (3)

40

50

転写配列 (配列番号46):

タンパク質配列 (配列番号106):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号182):

AGGAGCGGCTTTTTTAAAAACGCAAGGCACAAGGACGGTCACCCGCGCGACTATGTTTGCTGATTTTTTCGCCTTGCCCTCT
TTAAAAGCGGCCTCCCATTC

10

Y

CCAAAAGACACTTCCCCTCCTCCCTTTGAAGTGCATTAGTTGTGATTTCTGCCTCCTTTTCTTTTTCTTTCTTTTTTGT
TTTGCTTTTTCCCCCCTTTT

Celera SNP ID: hCV25624196

公開 SNP ID: rs12366395

転写配列のSNP 配列番号46

SNP位置, 転写物: 798

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,30|C,8) アフリカ系アメリカ人(T,34|C,4) 全体(T,
64|C,12)

20

SNP 型: UTR5

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(T,-|C,-)

SNP 型: UTR5

遺伝子番号: 23

Celera 遺伝子: hCG40340 - 146000220073481

Celera 転写物: hCT1959859 - 146000220073506

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1768482 - 197000069424556

30

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: TBX3

タンパク質名: T-box 3 (ulnar mammary syndrome)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W46Y(62349384..62383314)

染色体: 12

OMIM 番号: 601621

OMIM 情報: Ulnar-mammary syndrome, 181450 (3)

転写配列 (配列番号47):

40

タンパク質配列 (配列番号107):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号183):

AGGAGCGGCTTTTTTAAAAACGCAAGGCACAAGGACGGTCACCCGCGCGACTATGTTTGCTGATTTTTTCGCCTTGCCCTCT
TTAAAAGCGGCCTCCCATTC

Y

CCAAAAGACACTTCCCCTCCTCCCTTTGAAGTGCATTAGTTGTGATTTCTGCCTCCTTTTCTTTTTCTTTCTTTTTTGT
TTTGCTTTTTCCCCCCTTTT

50

Celera SNP ID:	hCV25624196	
公開 SNP ID:	rs12366395	
転写配列のSNP	配列番号47	
SNP位置, 転写物:	798	
SNP 供給源:	Applera	
集団(対立遺伝子,数):	白人(T,30 C,8) アフリカ系アメリカ人(T,34 C,4) 全体(T,64 C,12)	
SNP 型:	UTR5	
SNP 供給源:	dbSNP	
集団(対立遺伝子,数):	no_pop(T, - C, -)	10
SNP 型:	UTR5	
遺伝子番号:	23	
Celera 遺伝子:	hCG40340 - 146000220073481	
Celera 転写物:	hCT2307500 - 146000220073519	
公開転写物アクセッション:	NM_016569	
Celera タンパク質:	hCP1881293 - 197000069424557	
公開タンパク質アクセッション:	NP_057653	
遺伝子シンボル:	TBX3	
タンパク質名:	T-box 3 (ulnar mammary syndrome)	20
Celera ゲノム軸:	GA_x5YUV32W46Y(62349384..62383314)	
染色体:	12	
OMIM 番号:	601621	
OMIM 情報:	Ulnar-mammary syndrome, 181450 (3)	
転写配列 (配列番号48):		
タンパク質配列 (配列番号108):		
SNP 情報		30
コンテキスト (配列番号184):		
AGGAGCGGCTTTTTTAAAAACGCAAGGCACAAGGACGGTCACCCGCGCGACTATGTTTGCTGATTTTTTCGCCTTGCCCTCTT		
TAAAAAGCGGCTCCCATTC		
Y		
CCAAAAGACACTTCCCTCCTCCCTTTGAAGTGCATTAGTTGTGATTTCTGCCTCCTTTTCTTTTTTCTTTCTTTTTTGT		
TTTGCTTTTTCCCCCTTTT		
Celera SNP ID:	hCV25624196	
公開 SNP ID:	rs12366395	
転写配列のSNP	配列番号48	40
SNP位置, 転写物:	798	
SNP 供給源:	Applera	
集団(対立遺伝子,数):	白人(T,30 C,8) アフリカ系アメリカ人(T,34 C,4) 全体(T,64 C,12)	
SNP 型:	UTR5	
SNP 供給源:	dbSNP	
集団(対立遺伝子,数):	no_pop(T, - C, -)	
SNP 型:	UTR5	
遺伝子番号:	23	50

Celera 遺伝子: hCG40340 - 146000220073481
Celera 転写物: hCT2307501 - 146000220073532
公開転写物アクセッション: NM_005996
Celera タンパク質: hCP1881294 - 197000069424558
公開タンパク質アクセッション: NP_005987
遺伝子シンボル: TBX3
タンパク質名: T-box 3 (ulnar mammary syndrome)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W46Y(62349384..62383314)
染色体: 12
OMIM 番号: 601621 10
OMIM 情報: Ulnar-mammary syndrome, 181450 (3)

転写配列 (配列番号49):

タンパク質配列 (配列番号109):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号185):
AGGAGCGGCTTTTTAAAAACGCAAGGCACAAGGACGGTCACCCGCGCGACTATGTTTGCTGATTTTCGCCTTGCCCTCT 20
TTAAAAGCGGCCTCCCATTC
Y
CCAAAAGACACTTCCCCTCCTCCCTTTGAAGTGCATTAGTTGTGATTTCTGCCTCCTTTCTTTTTCTTTCTTTTTTGT
TTTGCTTTTCCCCCCTTTT
Celera SNP ID: hCV25624196
公開 SNP ID: rs12366395
転写配列のSNP 配列番号49
SNP位置, 転写物: 798
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,30|C,8) アフリカ系アメリカ人(T,34|C,4) 全体(T, 30
64|C,12)
SNP 型: UTR5
SNP 供給源: dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(T,-|C,-)
SNP 型: UTR5

遺伝子番号: 23
Celera 遺伝子: hCG40340 - 146000220073481
Celera 転写物: hCT31596 - 146000220073482
公開転写物アクセッション: NM_005996 40
Celera タンパク質: hCP50088 - 197000069424554
公開タンパク質アクセッション: NP_005987
遺伝子シンボル: TBX3
タンパク質名: T-box 3 (ulnar mammary syndrome)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W46Y(62349384..62383314)
染色体: 12
OMIM 番号: 601621
OMIM 情報: Ulnar-mammary syndrome, 181450 (3)

転写配列 (配列番号50): 50

タンパク質配列 (配列番号110):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号186):

AGGAGCGGCTTTTTAAAAACGCAAGGCACAAGGACGGTCACCCGCGCGACTATGTTTGCTGATTTTCGCCTTGGCCTCT
TAAAAAGCGGCCTCCCATTC

Y

10

CCAAAAGACACTTCCCCTCCTCCCTTTGAAGTGCATTAGTTGTGATTTCTGCCTCCTTTCTTTTTCTTTCTTTTTTGT
TTTGCTTTTCCCCCCTTTT

Celera SNP ID: hCV25624196

公開 SNP ID: rs12366395

転写配列のSNP 配列番号50

SNP位置, 転写物: 798

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,30|C,8) アフリカ系アメリカ人(T,34|C,4) 全体(T,
64|C,12)

SNP 型: UTR5

20

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(T, - |C, -)

SNP 型: UTR5

遺伝子番号: 24

Celera 遺伝子: hCG40416 - 104000117910922

Celera 転写物: hCT31674 - 104000117910923

公開転写物アクセッション: NM_014758

Celera タンパク質: hCP50186 - 197000069365677

公開タンパク質アクセッション: NP_055573

30

遺伝子シンボル: SNX19

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VVY5(40773551..40834144)

染色体: 11

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号51):

タンパク質配列 (配列番号111):

40

SNP 情報

コンテキスト (配列番号187):

CAAAAGTTTCTTTCGTCTTATCTTTGGGACCCTAGTTCAAAGGTGGCTAGAGGTGCAGGTAGCTAATTTAACAAGTCCACA
GCGCTGGGTGCAGTACCTCC

K

GCTTCTTCAGGAGTCCATCTGGCCTGGTGGAGTTTTGCCTAAGTTTCCACGGCCCGTAAGGACCCAAGAGCAGAACTGG
CTGCTGAGAAACAGGCTTTG

Celera SNP ID: hCV16189747

50

公開 SNP ID: rs2298566
転写配列のSNP 配列番号51
SNP位置, 転写物: 3161
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,41|G,79)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号111, 878位において,(L,CTG) (R,CGG)

コンテキスト (配列番号188):
AGTAGGCTACAGCTAAGAAGGCCTAGGTTCTCGGTGGCTCACTTCTCTCCCACTTCTGCTCCATTTGTAGCAGGTGACAG 10
GGGTCTGTGTGTCCCAGTTG
Y

ATGCACGTTTATTTCCCTGTTCCCTTTTGTGATGTTGGGATTGTTGCTGGTGAGTAGATCCTGTTTCCTTTGGGAAAAGAA
GCTGTGAGGTAGAGGAATGA
Celera SNP ID: hCV27467549
公開 SNP ID: rs3190331
転写配列のSNP 配列番号51
SNP位置, 転写物: 3693
Related Interrogated SNP: hCV16189747 (Power=.7)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE; CDX_Heart 20
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,67|C,53)
SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号189):
AACTGCATGACAAGCTGCATATTCAGCCTCAGTTTTTCCAAGGAGAATGGAAAGCACTTGCCTCCTGTCTTAAGAATGCA
CAAAGAGTAGGACTAGCAAG
S
CTGGGGGATGAAATCTCCCTCCTAAGTCTTTGACAGAGAACTTTTATTATTCTGAACAGATAAGATTAGCAAACCTTACA
AGGAATAGCTTCTTATTTCC

Celera SNP ID: hCV29138827 30
公開 SNP ID: rs6590520
転写配列のSNP 配列番号51
SNP位置, 転写物: 4438
Related Interrogated SNP: hCV16189747 (Power=.7)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; CDX_Heart
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,67|C,51)
SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号190):
GCTAGCAAGTCTAGGCTGAGGTTCTCATCCAGTAAAATTTCTCCAGCACTAAGTGTGACTGAAGCACAAGACAAGATTCT 40
TTATTGTCTCCAGGAAGGCA
R

TGTGGAGTCTGAGACTCTATCCATGTCTGCGATGGAATCTTTTATTGAAAAACAGACAAAGTTACTGGAAATGCAGCCAA
CAAAAGCCCCGAAAAAGAT
Celera SNP ID: hCV25626077
公開 SNP ID: rs4414223
転写配列のSNP 配列番号51
SNP位置, 転写物: 2786
Related Interrogated SNP: hCV16189747 (Power=.8)
SNP 供給源: Applera 50

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,25|A,13) アフリカ系アメリカ人(G,16|A,14) 全体(G,41|A,27)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号111, 753位において,(S,AGT) (N,AAT)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,45|G,75)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号111, 753位において,(S,AGT) (N,AAT)

コンテキスト (配列番号191):

AGAGGTTGAAGAAGGCCACGAAGCTGTAGAGGGAGATTTGGGTGGGATGTGTGAAGAAAGAAAAGTAGGAAACAACATCAT
CTCATTTCTACAGCCAAAT

S

TTCGAGGTCCCCTGTTCTTATGTGAAGACTCAGAGCTGGAGTCTCCGCTGTCTGAACTGGGCAAAGAAACCATCATGCTC
ATGACTCCAGGCAGCTTTCT

Celera SNP ID: hCV25759522

公開 SNP ID: rs3751037

転写配列のSNP 配列番号51

SNP位置, 転写物: 1609

Related Interrogated SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,42|G,78)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号111, 361位において,(V,GTT) (L,CTT)

遺伝子番号: 25

Celera 遺伝子: hCG43681 - 30000035144826

Celera 転写物: hCT1952761 - 30000035144827

公開転写物アクセッション: NM_000595

Celera タンパク質: hCP1763834 - 30000035144821

公開タンパク質アクセッション: NP_000586

遺伝子シンボル: LTA

タンパク質名: lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(4592366..4614637)

染色体: 6

OMIM 番号: 153440

OMIM 情報: {Myocardial infarction, susceptibility to} (3)

転写配列 (配列番号52):

タンパク質配列 (配列番号112):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号192):

GTTCTGCTGCCTGGGGCCCAGGGGCTCCCTGGTGTGGCCTCACACCTTCAGCTGCCCAGACTGCCCCTCAGCACCCCAA
GATGCATCTTGCCACAGCA

M

CCTCAAACCTGCTGCTCACCTCATTGGAGACCCAGCAAGCAGAACTCACTGCTCTGGAGAGCAAACACGGACCGTGCCT
TCCTCCAGGATGGTTTCTCC

10

20

30

40

50

Celera SNP ID: hCV7514870
公開 SNP ID: rs1041981
転写配列のSNP 配列番号52
SNP位置, 転写物: 437
SNP 供給源: HGBASE;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, -|C, -)
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号112, 60位において,(T,ACC) (N,AAC)

遺伝子番号: 25 10
Celera 遺伝子: hCG43681 - 30000035144826
Celera 転写物: hCT34966 - 30000035144820
公開転写物アクセッション: NM_000595
Celera タンパク質: hCP52117 - 30000035144824
公開タンパク質アクセッション: NP_000586
遺伝子シンボル: LTA
タンパク質名: lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(4592366..4614637)
染色体: 6
OMIM 番号: 153440 20
OMIM 情報: {Myocardial infarction, susceptibility to} (3)

転写配列 (配列番号53):

タンパク質配列 (配列番号113):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号193):
GTTCTGCTGCCTGGGGCCCAGGGGCTCCCTGGTGTGGCCTCACACCTTCAGCTGCCCAGACTGCCCCTCAGCACCCCAA 30
GATGCATCTTGCCCACAGCA
M
CCTCAAACCTGCTGCTCACCTCATTTGGAGACCCCAGCAAGCAGAACTCACTGCTCTGGAGAGCAAACACGGACCGTGCCT
TCCTCCAGGATGGTTTCTCC
Celera SNP ID: hCV7514870
公開 SNP ID: rs1041981
転写配列のSNP 配列番号53
SNP位置, 転写物: 346
SNP 供給源: HGBASE;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, -|C, -) 40
SNP 型: ミスセンス変異
コードタンパク質: 配列番号113, 60位において,(T,ACC) (N,AAC)

遺伝子番号: 26
Celera 遺伝子: hCG1981506 - 62000133107911
Celera 転写物: hCT2254394 - 62000133108012
公開転写物アクセッション:
Celera タンパク質: hCP1855116 - 197000069368250
公開タンパク質アクセッション:
遺伝子シンボル: HSPG2 50

タンパク質名: heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W3P1(4938116..5032197)
染色体: 1
OMIM 番号: 142461
OMIM 情報: Schwartz-Jampel syndrome, type 1, 255800 (3); Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, 224410 (3)

転写配列 (配列番号54):

10

タンパク質配列 (配列番号114):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号194):

TCAGGCTACCCCACTCCTGACATCAGCTGGAGCAAGCTGGATGGCAGCCTGCCACCTGACAGCCGCCTGGAGAACAACAT
GCTGATGCTGCCCTCAGTCC

R

ACCCAGGACGCAGGTACCTACGTCTGCACCGCCACTAACCGCCAGGGCAAGGTCAAAGCCTTTGCCACCTGCAGGTGC
CAGAGCGGGTGGTCCCTAC

20

Celera SNP ID: hCV1603656

公開 SNP ID: rs11552566

転写配列のSNP 配列番号54

SNP位置, 転写物: 10845

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,38|A,2) アフリカ系アメリカ人(G,27|A,7) 全体(G,65|A,9)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号114, 3587位において,(R,CGA) (Q,CAA)

SNP 供給源: CDX_Heart;Celera;HapMap;dbSNP

30

集団(対立遺伝子,数): no_pop(G,-|A,-)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号114, 3587位において,(R,CGA) (Q,CAA)

遺伝子番号: 26

Celera 遺伝子: hCG1981506 - 62000133107911

Celera 転写物: hCT2254395 - 62000133108113

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1855117 - 197000069368251

公開タンパク質アクセッション:

40

遺伝子シンボル: HSPG2

タンパク質名: heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W3P1(4938116..5032197)

染色体: 1

OMIM 番号: 142461

OMIM 情報: Schwartz-Jampel syndrome, type 1, 255800 (3); Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, 224410 (3)

転写配列 (配列番号55):

50

タンパク質配列 (配列番号115):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号195):

TCAGGCTACCCCACTCCTGACATCAGCTGGAGCAAGCTGGATGGCAGCCTGCCACCTGACAGCCGCCTGGAGAACAACAT
GCTGATGCTGCCCTCAGTCC

R

ACCCAGGACGCAGGTACCTACGTCTGCACCGCCACTAACCGCCAGGGCAAGGTCAAAGCCTTTGCCACCTGCAGGTGC 10
CAGAGCGGGTGGTGCCCTAC

Celera SNP ID: hCV1603656

公開 SNP ID: rs11552566

転写配列のSNP 配列番号55

SNP位置, 転写物: 10784

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,38|A,2) アフリカ系アメリカ人(G,27|A,7) 全体(G,
65|A,9)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号115, 2829位において,(R,CGA) (Q,CAA) 20

SNP 供給源: CDX_Heart;Celera;HapMap;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(G,-|A,-)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号115, 2829位において,(R,CGA) (Q,CAA)

遺伝子番号: 26

Celera 遺伝子: hCG1981506 - 62000133107911

Celera 転写物: hCT2254396 - 62000133107912

公開転写物アクセッション:

Celera タンパク質: hCP1855115 - 197000069368249 30

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル: HSPG2

タンパク質名: heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W3P1(4938116..5032197)

染色体: 1

OMIM 番号: 142461

OMIM 情報: Schwartz-Jampel syndrome, type 1, 255800 (3); Dyssegmenta
l dysplasia,/Silverman-Handmaker type, 224410 (3)

40

転写配列 (配列番号56):

タンパク質配列 (配列番号116):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号196):

TCAGGCTACCCCACTCCTGACATCAGCTGGAGCAAGCTGGATGGCAGCCTGCCACCTGACAGCCGCCTGGAGAACAACAT
GCTGATGCTGCCCTCAGTCC

R

50

ACCCCAGGACGCAGGTACCTACGTCTGCACCGCCACTAACCGCCAGGGCAAGGTCAAAGCCTTTGCCACCTGCAGGTGC
CAGAGCGGGTGGTGCCCTAC

Celera SNP ID: hCV1603656

公開 SNP ID: rs11552566

転写配列のSNP 配列番号56

SNP位置, 転写物: 10848

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,38|A,2) アフリカ系アメリカ人(G,27|A,7) 全体(G,65|A,9)

SNP 型: ミスセンス変異

10

コードタンパク質: 配列番号116, 3588位において,(R,CGA) (Q,CAA)

SNP 供給源: CDX_Heart;Celera;HapMap;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(G,-|A,-)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号116, 3588位において,(R,CGA) (Q,CAA)

遺伝子番号: 27

Celera 遺伝子: hCG1991338 - 103000085249050

Celera 転写物: hCT2269195 - 103000085249051

公開転写物アクセッション:

20

Celera タンパク質: hCP1891078 - 197000069434342

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7320330..7340729)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号57):

30

タンパク質配列 (配列番号117):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号197):

GCTCCTGCACCGCGCCACCCAGACCGCGAAGCAGACGGTCCACCCGGCCTCCCAGCTCCCGACTCAACCGCTCCAGATCC
CGCAGCACCTCGGGGTCGAT

K

GGGGGAATGGCCGGTGTGGGTGTGGGTGCAGGCGCTGGGCAGGGCCGCGCAGGGGCAGAAGGCGGGGGTGGAGGCGCGCC
GCTCAGACGGATCTTGAGTT

40

Celera SNP ID: hCV7453127

公開 SNP ID: rs8531

転写配列のSNP 配列番号57

SNP位置, 転写物: 126

Related Interrogated SNP: hCV22275215 (Power=.51)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|T,6) アフリカ系アメリカ人(G,10|T,2) 全体(G,36|T,8)

SNP 型: ミスセンス変異

50

コードタンパク質:	配列番号117, 42位において, (M,ATG) (I,ATT)	
SNP 供給源:	Applera	
集団(対立遺伝子,数):	白人(G,30 T,6) アフリカ系アメリカ人(G,22 T,14) 全体(G,52 T,20)	
SNP 型:	ミスセンス変異	
コードタンパク質:	配列番号117, 42位において, (M,ATG) (I,ATT)	
SNP 供給源:	dbSNP; HapMap; HGBASE	
集団(対立遺伝子,数):	白人(T,16 G,88)	
SNP 型:	ミスセンス変異	
コードタンパク質:	配列番号117, 42位において, (M,ATG) (I,ATT)	10
遺伝子番号:	28	
Celera 遺伝子:	hCG2015975 - 145000147245434	
Celera 転写物:	hCT2308609 - 145000147245435	
公開転写物アクセッション:	NM_003248	
Celera タンパク質:	hCP1807556 - 197000064940197	
公開タンパク質アクセッション:	NP_003239	
遺伝子シンボル:	THBS4	
タンパク質名:		
Celera ゲノム軸:	GA_x5YUV32W40L(8622353..8690750)	20
染色体:	5	
OMIM 番号:		
OMIM 情報:		
転写配列 (配列番号58):		
タンパク質配列 (配列番号118):		
SNP 情報		30
コンテキスト (配列番号198):		
CCCAGTGGGCTTCACAGGGCCCATGGTGCAGGGTGTGGGATCAGTTTTGCCAAGTCAAACAAGCAGGTCTGCACTGACA		
TTGATGAGTGTGCGAAATGGA		
S		
CGTGCGTTCCCAACTCGATCTGCGTTAATACTTTGGGATCTTACCGCTGTGGGCCTTGTAAGCCGGGGTATACTGGTGAT		
CAGATAAGGGGATGCAAAGC		
Celera SNP ID:	hCV11433557	
公開 SNP ID:	rs1866389	
転写配列のSNP	配列番号58	
SNP位置, 転写物:	1349	40
SNP 供給源:	dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE	
集団(対立遺伝子,数):	白人(C,86 G,34)	
SNP 型:	ミスセンス変異	
コードタンパク質:	配列番号118, 387位において, (A,GCG) (P,CCG)	
遺伝子番号:	29	
Celera 遺伝子:	hCG2041118 - 209000073582473	
Celera 転写物:	hCT2346349 - 209000073582474	
公開転写物アクセッション:		
Celera タンパク質:	hCP1912283 - 232000171436863	50

公開タンパク質アクセッション:

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6BN(13454338..13474835)

染色体: 18

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号59):

10

タンパク質配列 (配列番号119):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号199):

AAGATCCGGAGTCATCGACTTCTCATAAACACCTTTCACTCATACAATCCAATTTTAAAGAGTCCAATTGTTTTGATGG
TTTTCAATTTACCCATTTTC

Y

CAAGGACAGCCTCACCAATCGGAGCTCTGGTCTCTGGAATTAAGCATCATCAAGCTCTCTATTATAATAAATTTAATTTAG
ATCTCCTAA

20

Celera SNP ID: hCV16054991

公開 SNP ID: rs2689000

転写配列のSNP 配列番号59

SNP位置, 転写物: 324

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,10|C,28) アフリカ系アメリカ人(T,2|C,28) 全体(T,12|C,56)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号119, 43位において,(P,CCC) (L,CTC)

SNP 供給源: HGBASE;dbSNP

30

集団(対立遺伝子,数): no_pop(T,-|C,-)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号119, 43位において,(P,CCC) (L,CTC)

遺伝子番号: 30

Celera 遺伝子: hCG2043414 - 30000035864837

Celera 転写物: hCT2350235 - 30000035864835

公開転写物アクセッション: NM_176890

Celera タンパク質: hCP1915481 - 30000035864786

公開タンパク質アクセッション: NP_795371

40

遺伝子シンボル: TAS2R50

タンパク質名: taste receptor, type 2, member 50

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W45C(1391258..1412158)

染色体: 12

OMIM 番号:

OMIM 情報:

転写配列 (配列番号60):

50

タンパク質配列 (配列番号120):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号200):

AATACAGTACATCTTTCATATTTGACTGTAACTACCCTATGGAGCTTCATACCCTTTACTCTGTCCCTGATATCTTTTCT
GATGCTAATCTGTTCTCTGT

R

TAAACATCTCAAGAAGATGCAGCTCCATGGAGAAGGATCGCAAGATCTCAGCACCAAGGTCCACATAAAAGCTTTGCAAA
CTCTGATCTCCTTCCTCTTG

10

Celera SNP ID: hCV12107274

公開 SNP ID: rs1376251

転写配列のSNP 配列番号60

SNP位置, 転写物: 608

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,77|A,41)

SNP 型: ミスセンス変異

コードタンパク質: 配列番号120, 203位において,(Y,TAT) (C,TGT)

【0 4 4 4】

(表2)

20

遺伝子番号: 1

Celera 遺伝子: hCG15777 - 30000022987759

遺伝子シンボル: PNPLA1

タンパク質名: patatin-like phospholipase domain containing 1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(9219805..9305282)

染色体: 6

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号201):

30

SNP 情報

コンテキスト (配列番号251):

GCCTAGGGAGAGCCCTGCTGAAGACTCAAACCTGGGTGAATAAGGTCTTCAAGAAGAACAAGCAAAAGACAAGTGGCACCA
GAAAAGGCTTCCCAAGACAT

Y

CGGGATCCAAAAAACCAAGCAGCAAAGTGCAGTGAGCATGTCTAATGTTCTTAAATCCCACGGAGAGGAGCAGCTTTGG
GAACTGTGTTTCAGAGAGATT

Celera SNP ID: hCV2476746

40

公開 SNP ID: rs4713956

ゲノム配列のSNP: 配列番号201

SNP位置, ゲノム: 74563

SNP 供給源: ABI_Val; Celera; HGBASE; dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(C, -|T, -)

SNP 型: ミスセンス変異

遺伝子番号: 2

Celera 遺伝子: hCG16019 - 146000220356722

遺伝子シンボル: MLF1

50

タンパク質名: myeloid leukemia factor 1
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(37001831..37057013)
染色体: 3
OMIM 番号: 601402
OMIM 情報: Leukemia, acute myeloid, 601626 (1)

ゲノム配列 (配列番号202):

SNP 情報

10

コンテキスト (配列番号252):
AATGAAAACACCAGACTAGACTGAAATATGTGGGAGCAAGGCAGTTACTGACAGTTGATACCTTAATACTTATTCCCATT
ATTTTCTGTTTGACATAGG
Y
GATGCTCATGCTTTTGTATGAGGAGTGGCAAAGTGAGGTTTTGAAGTACAAACCAGGACGACACAATCTAGGAAACACTAG
AATGAGAAGTGTTGGCCATG
Celera SNP ID: hCV15974589
公開 SNP ID: rs4875
ゲノム配列のSNP: 配列番号202
SNP位置, ゲノム: 41531
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,47|C,73)
SNP 型: ESS;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

20

コンテキスト (配列番号253):
AGAAGGCATGCTCTTTATGGATGACCTATAAATTTCTGGCCCTAACAGTGGCATTCTCTTAACCGGCACTGTCCAATG
GCATTTTCTGAAATGACTTC
R
GTAATGACAAAAATGCTATATATCTATTCTGTCCAGTGTAGTAATCACTAGCCACATGTGGCTGTTGATTACATTTGAA
GCATTGCTGGTACAACCTGAA
Celera SNP ID: hCV3175476
公開 SNP ID: rs6800914
ゲノム配列のSNP: 配列番号202
SNP位置, ゲノム: 43108
関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,46|A,70)
SNP 型: INTRON;REPEATS

30

コンテキスト (配列番号254):
TGATATCTGAATGTTTCATGAAGGTCCTAGCTTTATATTGTCCCTCTTTTAGGAATAAAATTTTGATTTTCAACAATGTGA
GTAAATTGAGTCTATTTAAT
R
TAAACTCTTTAAACATACTAATTTTTTAAAGCTTATATGCTTATTTTCGCTTCCCCAGTTGTTTTGTGTTGGCTAAAT
ATTCTTTTATATTTATCAAG
Celera SNP ID: hCV29114176
公開 SNP ID: rs6804259
ゲノム配列のSNP: 配列番号202
SNP位置, ゲノム: 44146
関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

40

50

SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,43|A,63)
SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号255):
CCCACCTACTATTCTACTCTTTATGAGATCAACTTTTTTAGATTCCATATATGAATGAGATCATGTAGTATCAAATTCAT
CATTTTAAATATTCTTCTGT
R
TCATCAATTTTTAAATATTTTCCACAATACTTTTGCTCACCATCCACTTTTTGTACCCAGACCGTCCATCTGAGATC
TTTTTTTTTTCCTTCCTGAA

10

Celera SNP ID: hCV29864539
公開 SNP ID: rs6803047
ゲノム配列のSNP: 配列番号202
SNP位置, ゲノム: 50465
関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,47|G,73)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

遺伝子番号: 3
Celera 遺伝子: hCG1641616 - 79000075093172
遺伝子シンボル: FAT2
タンパク質名: FAT tumor suppressor homolog 2 (Drosophila)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VUFE(24331975..24417314)
染色体: 5
OMIM 番号: 604269
OMIM 情報:

20

ゲノム配列 (配列番号203):

30

SNP 情報

コンテキスト (配列番号256):
CAAAGAGCAAGGTGGCAGATCCTTACCGTGAGGATGACGTCACCCACAAGGGCATTCTCTAAGACCCTTGCTATATGG
ATCTTGGGGGAATTGGGGCC
R
GTGTTTCATTGACATCAGTGATGTTGACCATGACTGTGGTCACGTCAGGGAAGAGGAGCTCTTCCGGCTGCACTCAA
TGGACAGGAAGTACTTGGGG

Celera SNP ID: hCV15973230
公開 SNP ID: rs2304024
ゲノム配列のSNP: 配列番号203
SNP位置, ゲノム: 35661
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,92|A,28)
SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

40

コンテキスト (配列番号257):
GTCACCACCAGAAGCCTAGCACAGCTCTCACCTGGATCTGAAGCTGATACCATTCTGAGCCCTCCTGCTTAGGCCCTCA
GCAGTCACCAGCCATCCATC

Y

50

GGGGTCACTCGGAAGGCAGAGCCGTTGTTCCCCTTGGTGATTTCGAAACGAGTAGGGGGGGCCATTCTCTGGAGAATCTGG
GTCACCTCAGGATCAGCTGCA

Celera SNP ID: hCV25639371

公開 SNP ID: rs3734051

ゲノム配列のSNP: 配列番号203

SNP位置, ゲノム: 32246

関連照会 SNP: hCV15973230 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,86|T,32)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN 10

IC REGION;サイレント変異

コンテキスト (配列番号258):

CTCCAACAGTGATGAAGATCTCCAGTGGGAGAGCAGAAGGTGCATAGTGGCTCTGCTCTGTGACATGGACACGGACAGAC
GTCGAAGACGAGAGGGGAGG

K

ATGCCACTGTCTGACGCCTGTGGGCAAAACAAACACTGCTGTCACCCAACAGAACTGCAGTGCTCTTGCGCCCGACTGAG
GCTGGGCCTCCTTGTGGAGC

Celera SNP ID: hCV25951598 20

公開 SNP ID: rs3734049

ゲノム配列のSNP: 配列番号203

SNP位置, ゲノム: 28474

関連照会 SNP: hCV15973230 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,29|T,7) アフリカ系アメリカ人(G,24|T,4) 全体(G,
53|T,11)

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,92|T,24) 30

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

コンテキスト (配列番号259):

TCTTACCCACCATGCCACCCTGGAATCATCTCTCCAACAGTGATGAAGATCTCCAGTGGGAGAGCAGAAGGTGCATAG
TGGCTCTGCTCTGTGACATG

S

ACACGGACAGACGTCGAAGACGAGAGGGGAGGGATGCCACTGTCTGACGCCTGTGGGCAAAACAAACACTGCTGTCACCC
AACAGAACTGCAGTGCTCTT

Celera SNP ID: hCV25953895 40

公開 SNP ID: rs3734047

ゲノム配列のSNP: 配列番号203

SNP位置, ゲノム: 28441

関連照会 SNP: hCV15973230 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,8|G,30) アフリカ系アメリカ人(C,4|G,28) 全体(C,
12|G,58)

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,95|C,25)

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異 50

コンテキスト (配列番号260):

AGGTGTTAAAATCACAGGCAGACTGTGACCTTCCACATGACATAATCCAAATAACTGAATGATTATTACAAAGGAAATTT
ATTTTCTTCCATGTGATTC

S

ATGGGGTTTGAGCACCCCCAGTGGTAAGCAATCCCCCATCCCTGGGAAACACTGGCCTATTACTCAGCAAAAATGATAA
CGGCACCAGGGCTAGTTGAC

Celera SNP ID: hCV31985917

公開 SNP ID: rs6870052

10

ゲノム配列のSNP: 配列番号203

SNP位置, ゲノム: 23653

関連照会 SNP: hCV15973230 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,95|G,25)

SNP 型: INTRON;REPEATS

遺伝子番号: 4

Celera 遺伝子: hCG1643662 - 84000314615955

遺伝子シンボル:

20

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VT2P(430754..547362)

染色体: 10

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号204):

SNP 情報

30

コンテキスト (配列番号261):

GCTCCCAGAACTAGGAACTTATATTTAACTGGTCAGAAGAAGGTATGCAAAGTGGAGAACAGCCCCTGGGTTACCCCAA
TTGCTGGCCAGTTCCAGCTT

S

ATGTGTCCTGTGTGTCTGAATGTGTCTGTTCTGAGACATATGAGTACCTCTATGGCAGCACATGCAGGCAAATCCAGAAC
CACCAAAACATAATAATCAC

Celera SNP ID: hCV881283

公開 SNP ID: rs211070

ゲノム配列のSNP: 配列番号204

40

SNP位置, ゲノム: 106451

SNP 供給源: dbSNP; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,113|C,1)

SNP 型: ミスセンス変異;INTRON

遺伝子番号: 5

Celera 遺伝子: hCG1644106 - 103000085235807

遺伝子シンボル: FLJ20014

タンパク質名: hypothetical protein FLJ20014

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7319816..7341647)

50

染色体: 17
 OMIM 番号:
 OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号205):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号262):
 GCTCCTGCACCGCGCCACCCAGACCGCGAAGCAGACGGTCCACCGGGCTCCCAGCTCCCGACTCAACCGCTCCAGATCC 10
 CGCAGCACCTCGGGGTCGAT
 K

GGGGGAATGGCCGGTGTGGGTGTGGGTGCAGGCGCTGGGCAGGGCCGCGCAGGGGCAGAAGGCGGGGTGGAGGCGCGCC
 GCTCAGACGGATCTTGAGTT
 Celera SNP ID: hCV7453127
 公開 SNP ID: rs8531
 ゲノム配列のSNP: 配列番号205
 SNP位置, ゲノム: 11044
 関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.51)
 SNP 供給源: Aplera 20
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|T,6) アフリカ系アメリカ人(G,10|T,2) 全体(G,
 36|T,8)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION;サイレント変異

SNP 供給源: Aplera
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,30|T,6) アフリカ系アメリカ人(G,22|T,14) 全体(G,
 ,52|T,20)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION;サイレント変異 30

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(T,16|G,88)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION;サイレント変異

遺伝子番号: 6
 Celera 遺伝子: hCG1647070 - 84000313730920
 遺伝子シンボル: KIF6 40
 タンパク質名:
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(12311520..12426711)
 染色体: 6
 OMIM 番号:
 OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号206):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号263):

ACAGGAATAGGTTAAACAGAAAGGTAGGGAGCCTTTTCTGGGAACTCTAACACCTCCGGTGAGTTCTCACCTTACCTTTT
GTTAGAGAGGAGTTGGGACC

R

TTCATGCTGGGAGTCAGATGTCTGGAGAAATGGCTTCGTGTGATCGAGTGAATTCAGTCTGGAGAATTTACCTGTTGGC
CCCAGAAGGAGTTTCACAGT

Celera SNP ID: hCV3054799

公開 SNP ID: rs20455

ゲノム配列のSNP: 配列番号206

SNP位置, ゲノム: 31149

SNP 供給源: ABI_Val;Applera;Celera;HGBASE;HapMap;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)

SNP 型: ミスセンス変異

10

遺伝子番号: 7

Celera 遺伝子: hCG16542 - 30000023220752

遺伝子シンボル: GRK7

タンパク質名: G protein-coupled receptor kinase 7

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(53789104..53849271)

染色体: 3

OMIM 番号: 606987

OMIM 情報:

20

ゲノム配列 (配列番号207):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号264):

TTTGTTTTGTAACTCTGTCTCAGGCTGATCATCTCCTTTCTTACAGAGAGAAAAGTCTGATGATCCCAGGAAACATCATT
TCTTTAAACGATCAACTTT

M

CTCGCCTGGAAGCTGGCCTAATTGAACCCCCATTTGTGCCAGACCCTTCAGTGGTTTATGCCAAAGACATCGCTGAAATT
GATGATTCTCTGAGGTTTCG

Celera SNP ID: hCV465412

公開 SNP ID:

ゲノム配列のSNP: 配列番号207

SNP位置, ゲノム: 48443

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,4|C,36) アフリカ系アメリカ人(A,3|C,35) 全体(A,
7|C,71)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

SNP 供給源: Applera;Celera

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |C, -)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

30

40

遺伝子番号: 8

Celera 遺伝子: hCG1657517 - 84000314340970

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W8B1(17712978..17756628)

50

染色体: 13
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号208):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号265):
CTTTTCTCCAAAATGTTTTTCATTTTGTGTTTTTGCAAATATCTTAGATTACTAGGAAAGCCAAGTCTCTCTTCCTGG 10
ATTTCTTCTCCTATAAACCG
Y
CTATTGATACCTACCCACTTCTCTATGGAGCACAGATGAAGGATATTGGTCATGTATGTTGAAATATTTGTCCAACCTTA
TCCCTAGTTTTTTTGACTTTG
Celera SNP ID: hCV9879153
公開 SNP ID: rs3736919
ゲノム配列のSNP: 配列番号208
SNP位置, ゲノム: 29131
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,61|T,57) 20
SNP 型: ミスセンス変異;INTRON

遺伝子番号: 9
Celera 遺伝子: hCG1658913 - 61000125195351
遺伝子シンボル:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(3643581..3713961)
染色体: 9
OMIM 番号:
OMIM 情報: 30

ゲノム配列 (配列番号209):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号266):
CCCTGTACCTCATCATGGCCACGGGCATGAGGGAATGATGCTGGATCATGACCTTAAAGGAACCATGCAGCTCTATGGGC
ATGAAGAAGCCATGCAGTAT
S
ATGGCCATGAGGGAACCATGAGGCTCCATGGGCATGAGGAACCATGCAGCTCCATGGCCATAAGGGAATCATGCAGCTAC 40
AGGGCCATGAGGAGCCATGC
Celera SNP ID: hCV25741584
公開 SNP ID: rs12685413
ゲノム配列のSNP: 配列番号209
SNP位置, ゲノム: 60264
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,120|C,-)
SNP 型: UTR3

遺伝子番号: 10 50

Celera 遺伝子: hCG17584 - 146000220354806
 遺伝子シンボル: LXN
 タンパク質名: latexin
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(36936789..36983633)
 染色体: 3
 OMIM 番号: 609305
 OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号210):

10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号267):

CCACTGCACTTCAGCCTGGGTGATAGAGTGAGACCCTGTCTCAAAGAAAAAGAAATTTAACTTACTTTTTGTATAATTT
CTTCAACAGCAAATTTAAGG

Y

GATACTTATGTCCTCTTCCTGGAATATCCTAAAATTAAGAAAAATGTAGTGGAGACAAGAAAAATATTATAACAACATTATA
CTTGCAATTGTTAGAAGTATG

Celera SNP ID: hCV11238304

公開 SNP ID: rs8455

20

ゲノム配列のSNP: 配列番号210

SNP位置, ゲノム: 35153

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,10|T,10) アフリカ系アメリカ人(C,8|T,0) 全体(C,
18|T,10)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION;INTRON

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,49|C,71)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION;INTRON

30

コンテキスト (配列番号268):

TGTTAGTTTTCTATTGCTGACTTAAGAAGTTACCACAAACGTAAGTGGCTTAAAACAACACAAATATATACTTTTATAGTT
CTGTGGATCATAGGCTGATA

R

CTGTTCTCAAAGGGCTAAATTAATCAAGATATTGGTAATGTTGTTTTCTTTCTGGAGGCTCTATGGGAGAATTTCTCTC
CTTCTTACTCAGGTTATTGG

Celera SNP ID: hCV2004219

公開 SNP ID: rs891464

ゲノム配列のSNP: 配列番号210

40

SNP位置, ゲノム: 28466

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,47|A,73)

SNP 型: INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号269):

TGGCGATTGGGAACCTCTCAGTTGGCTCCTGTGTTCTTTAACATCTTCCAATGTTTTGCCTTTTTGAATACTTCCTTACT
TGCTGGCACTACAAGACGCC

Y

50

CAGGCTTATCTTGTATATTCCATGCCCTAACCCCTAGAATCAGCCGTTCTCCAAGGAGCACTGGTTCCTTTTTTAAGTAAAA
TGGTATTAGAAACCAAGATT

Celera SNP ID: hCV29593475
公開 SNP ID: rs9819567
ゲノム配列のSNP: 配列番号210
SNP位置, ゲノム: 21082
関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,47|C,73)
SNP 型: UTR3; INTRON; REPEATS

10

遺伝子番号: 11
Celera 遺伝子: hCG1772922 - 107000109464830
遺伝子シンボル: ZNF350
タンパク質名: zinc finger protein 350
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY4T(1814231..1856919)
染色体: 19
OMIM 番号:
OMIM 情報:

20

ゲノム配列 (配列番号211):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号270):
CTTCCTATGGGTTTTCTGTAACATAAAATAAGACATAATTGATCACGGAAGGCACAACCACATTCACTGCATTACAAGG
TTTCTGTCCTGTGCAAATCC

W

CTGTTATCTCCTGAGGCTGCACATCTGACCACTGGCTGTCCCACAAGGACTACGTTCTGTTTGCGAGGAGGCCGCTGAT
GTTTAATGATGTCTGAGGGG

30

Celera SNP ID: hCV15965459
公開 SNP ID: rs2278415
ゲノム配列のSNP: 配列番号211
SNP位置, ゲノム: 10815
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,104|A,16)
SNP 型: ミスセンス変異; UTR3

遺伝子番号: 12
Celera 遺伝子: hCG1783416 - 104000116835546
遺伝子シンボル: CYBRD1
タンパク質名: cytochrome b reductase 1
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W8UP(22874959..22930607)
染色体: 2
OMIM 番号:
OMIM 情報:

40

ゲノム配列 (配列番号212):

SNP 情報

50

コンテキスト (配列番号271):

ACCATTCTTCATCCAAATGGAGGCACTGAACAGGGAGCAAGAGGTTCCATGCCAGCCTACTCTGGCAACAACATGGACAA
ATCAGATTTCAGAGTTAAACA

R

TGAAGTAGCAGCAAGGAAAAGAACTTAGCTCTGGATGAGGCTGGGCAGAGATCTACCATGTAAAATGTTGTAGAGATAG
AGCCATATAACGTCACGTTT

Celera SNP ID: hCV3200162

公開 SNP ID: rs10455

ゲノム配列のSNP: 配列番号212

SNP位置, ゲノム: 42279

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,12|G,6) アフリカ系アメリカ人(A,32|G,0) 全体(A,
44|G,6)

SNP 型: ミスセンス変異

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,17|G,13) アフリカ系アメリカ人(A,32|G,6) 全体(A,
,49|G,19)

SNP 型: ミスセンス変異

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,31|A,89)

SNP 型: ミスセンス変異

10

20

コンテキスト (配列番号272):

AAAAGCAAGATGCAGAACAATATGTATAGGGATAATAAATTTTCTGGAATGATCCATGAGAAGGTGATAAAAGGGGTTAC
ATTAGGTAGTGGAAGTGGAG

Y

GAGGAAACTTCATTTTCTACCCTTTGGTTCTATATGAAAGGTTTTGTCATATTACACATATTGCTTTTTAAATAATTTAA
AATTAGTTTAGAAGTTAAAA

Celera SNP ID: hCV3200161

公開 SNP ID: rs2542941

ゲノム配列のSNP: 配列番号212

SNP位置, ゲノム: 40727

関連照会 SNP: hCV3200162 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,31|T,89)

SNP 型: INTRON

30

コンテキスト (配列番号273):

TTCTTTAATATACTCTCATCATGGTATCTGTGTAGAGTCATGATCTAAACCCTGTCCCAGATATTCCTTATCGGATTTTA
AATTTTAGGACTGCTTCCC

K

CTAGTTGTGAAATCATTGTCTCCCAGAATTAACAGGAAATGACTGCATGACAACAGGCCAGGGATGCTGCCAGTTTATCC
AATTAAGTACTAGTAGACAC

Celera SNP ID: hDV71152540

公開 SNP ID: rs950163

ゲノム配列のSNP: 配列番号212

SNP位置, ゲノム: 42744

関連照会 SNP: hCV3200162 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

40

50

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,31|T,87)
SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号274):
CAAATTAAACCTAGAGTAGTGCTTATGCTGAAATGATACTTTTCATTTTTTGGTTGATTTTTTGCCTTCCCTTCAATT
TTAAACTGAAGCATTTTAAT

R
TGGGTAGAACTCTACACCAAATACACTAAACATTTTGGTGCTTAGTGGATTTCTTTTtaggTAACTGGTACTTACTTCC
AAAGACTGAATACAAGCCAC

Celera SNP ID: hCV27053832 10

公開 SNP ID: rs2542939

ゲノム配列のSNP: 配列番号212

SNP位置, ゲノム: 44023

関連照会 SNP: hCV3200162 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,32|G,86)

SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号275):
AATCCTGATCTCAAGTGATCCTCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGCAGGCATCCCTTTAAATGCATGCC
TTCTGTGAACAGCACTTCCA

S
TACTGACTTAGAGAGACAAAAGGTCTTATAATTTTCGGTCCACTAGGTTATAAAATTATCACCTTCACTTGTAAGGTAGTA
AGATTAAGATAGTTAAAAGG

Celera SNP ID: hCV31898499

公開 SNP ID: rs11675373

ゲノム配列のSNP: 配列番号212

SNP位置, ゲノム: 37944

関連照会 SNP: hCV3200162 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap 30

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,32|C,88)

SNP 型: INTRON

遺伝子番号: 13

Celera 遺伝子: hCG1789838 - 118000094879268

遺伝子シンボル: ABCA1

タンパク質名: ATP-binding cassette, sub-family A (ABCA1), member
1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VU0F(7748303..7915441)

染色体: 9 40

OMIM 番号: 600046

OMIM 情報: Tangier disease, 205400 (3); HDL deficiency, familial, 60
4091 (3);/Cer

ebreal amyloid angiopathy, 105150 (3); {Coronary artery disease in familial hyper
cholesterolemia, protection against}, 143890 (3)

ゲノム配列 (配列番号213):

SNP 情報 50

コンテキスト (配列番号276):

GTGCTTGAAGTTTCTCCAGTGAGCAAGTCTACTCACCAGGATTGGCTTCAGGATGTCCATGTTGGAACGAAGTACTCGCT
CTGCTGCAGCCAGTTTCTCC

Y

TTGGTAGGCCACAAAGCTCAGAACTTCTTGGTCACCAAGTTGAATCATCTCTTCTGATTTTGATCCATTGCACAGACTT
GTCAAATGTAAGTGGTAGCC

Celera SNP ID: hCV2741051

公開 SNP ID: rs2230806

ゲノム配列のSNP: 配列番号213

SNP位置, ゲノム: 87575

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,26|T,14) アフリカ系アメリカ人(C,14|T,24) 全体(C,40|T,38)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

SNP 供給源: HGMD; dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,101|T,19)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

遺伝子番号: 14

Celera 遺伝子: hCG1811418 - 146000220356745

遺伝子シンボル: GFM1

タンパク質名: mitochondrial elongation factor G1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(36916899..36984944)

染色体: 3

OMIM 番号: 606639

OMIM 情報: Combined oxidative phosphorylation deficiency, 609060 (3)

ゲノム配列 (配列番号214):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号277):

CCACTGCACTTCAGCCTGGGTGATAGAGTGAGACCCTGTCTCAAAGAAAAAAGAAATTTAACTTACTTTTTGTATAATTT
CTTCAACAGCAAATTTAAGG

Y

GATACTTATGTCCTCTTCTGGAATATCCTAAAATTAAGAAAATGTAGTGGAGACAAGAAAAATATTATAACAACATTATA
CTTGCAATTGTTAGAAGTATG

Celera SNP ID: hCV11238304

公開 SNP ID: rs8455

ゲノム配列のSNP: 配列番号214

SNP位置, ゲノム: 36464

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,10|T,10) アフリカ系アメリカ人(C,8|T,0) 全体(C,18|T,10)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,49|C,71)

SNP 型: ミスセンス変異; HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION; INTRON

コンテキスト (配列番号278):

TGTTAGTTTTCTATTGCTGACTTAAGAAGTTACCACAAACGTAGTGGCTTAAAACAACACAAATATATACTTTTATAGTT
CTGTGGATCATAGGCTGATA

R

CTGTTCTCAAAGGGCTAAATTAATCAAGATATTGGTAATGTTGTTTTCTTTCTGGAGGCTCTATGGGAGAATTTCTCTC
CTTCTTACTCAGGTTATTGG

Celera SNP ID: hCV2004219

公開 SNP ID: rs891464

10

ゲノム配列のSNP: 配列番号214

SNP位置, ゲノム: 29777

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,47|A,73)

SNP 型: INTRON; REPEATS

コンテキスト (配列番号279):

GATTATAATTTGAGTCTTTTCCTACTATAACTGAGTACTCCATTTTTCTAAGAGAAAGAGAATGAGTTACTTAAAAACA
ATTTTTTTCTTTTCTCTTTC

20

M

GCCTTTTTCCTGTTCTCTACTTCCTGCTTAGCTCTTTAGAAATGGAATCATAACTTTTACCTTCCCTTTTACCAGACAC
TCCCTGCATGGCAAGCTTAT

Celera SNP ID: hCV29114183

公開 SNP ID: rs7621897

ゲノム配列のSNP: 配列番号214

SNP位置, ゲノム: 64330

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,47|C,73)

30

SNP 型: INTRON; REPEATS

コンテキスト (配列番号280):

TTTGCTTCAAGATATGGAAGTCATGGATCCTCATTTTTGTCTTGTCACTGAGTTATATGAAAGTCTGGTTGAATGTCTGT
CACTTTTTCTGATGGAGACC

R

AAGTCTGTGGGAATAGGGAGATTCTTTTAACAACCTTAAGGATCTAGATACTGTATATATACCTCAAGCTGATATATTAG
CCCTGATATGACAGGCAATA

Celera SNP ID: hCV29114184

公開 SNP ID: rs6772483

40

ゲノム配列のSNP: 配列番号214

SNP位置, ゲノム: 63683

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,47|G,73)

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号281):

TGGCGATTGGGAACCTCTCAGTTGGCTCCTGTGTTCCTTTAACATCTTCCAATGTTTTGCCTTTTTGAATACTTCCTTACT
TGCTGGCACTACAAGACGCC

50

Y

CAGGCTTATCTTGTATATTCCATGCCCTAACCTAGAAATCAGCCGTTCTCCAAGGAGCACTGGTTCCTTTTAAAGTAAAA
TGGTATTAGAAACCAAGATT

Celera SNP ID: hCV29593475

公開 SNP ID: rs9819567

ゲノム配列のSNP: 配列番号214

SNP位置, ゲノム: 22393

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,47|C,73) 10

SNP 型: UTR3; INTRON; REPEATS

遺伝子番号: 15

Celera 遺伝子: hCG1978757 - 146000219433834

遺伝子シンボル: SERPINB8

タンパク質名: serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade B
(ovalbumin), member 8

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VUQQ(16920598..16980347)

染色体: 18 20

OMIM 番号: 601697

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号215):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号282):

TTGGAGAAAAGCTCTTTGGGAGAGTATAATGGCAGCGTTAAAAGTCAGTGTTGGTTTCTGTTCCCAGGCACTTTGTTTATA
CAAAGACGGAGATATTCACC

30

R

AGGTTTCCAGTCACTTCTCAGTGAAGTTAACAGAACTGGCACTCAGTACTTGCTTAGAACTGCCAACAGACTCTTTGGAG
AAAAGACGTGTGATTTTCCTT

Celera SNP ID: hCV11450617

公開 SNP ID: rs1944270

ゲノム配列のSNP: 配列番号215

SNP位置, ゲノム: 40490

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,82|A,38) 40

SNP 型: ミスセンス変異; ESS; HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

コンテキスト (配列番号283):

TATCTTATGGTTCTGGAAGTCCTAAGTCCAAAATGGTACAGCATAGCAATGTTATTTTCTGGAGTCTCTAGAAGAAAATC
TGTTCCCTTGCCCTTTTCTGGC

Y

TCTCGAGGAGGTTGCATTCCCTTCATCAGTGGCCCCTATCCCTCTGACCTCTGCTTCCGTCCTCATGTCTCTGTCTCTGAC
TCTGCCCTCTGCCTCTCT

Celera SNP ID: hCV27846382

公開 SNP ID: rs7234924

50

ゲノム配列のSNP: 配列番号215
SNP位置, ゲノム: 38585
関連照会 SNP: hCV11450617 (Power=.6)
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,7|T,29) アフリカ系アメリカ人(C,16|T,18) 全体(C,23|T,47)
SNP 型: INTRON;REPEATS
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,85|C,31)
SNP 型: INTRON;REPEATS

10

遺伝子番号: 16
Celera 遺伝子: hCG1817372 - 146000220786385
遺伝子シンボル: KIAA1411
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF0F9(100048640..100216389)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM 情報:

20

ゲノム配列 (配列番号216):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号284):
CTCATTGGGAGAGCTGCACATATAGCTGTTCTTGATTTCGAAATATTTTATAGAGAAATCTTTCTGGTTGCTGCCCTCAA
ATATTTCCAATAGTATAAAA
R
CATTGTTAGCGACTGGACAATTACCTCATTCAACAATGTTTCAAATAATGTATTATATTTAAATGTAGATGCTGATAAGT
TCTAAGAAATATTTATACCT

30

Celera SNP ID: hCV25936375
公開 SNP ID: rs16869373
ゲノム配列のSNP: 配列番号216
SNP位置, ゲノム: 156437
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,3|G,37) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,36) 全体(A,5|G,73)
SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION;UTR3
SNP 供給源: Applera;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)
SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION;UTR3

40

遺伝子番号: 17
Celera 遺伝子: hCG1818187 - 110000085683607
遺伝子シンボル: IL1F10
タンパク質名: interleukin 1 family, member 10 (theta)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY9Y(627199..650730)
染色体: 2

50

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号217):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号285):

AGTTCCTTCCTGCCTGAGCCTTTACCTGCCAAGAGCCTGCAACATGGGGTTCCCTTGCCCTTGACTCTTCTCTCTCTC 10
CCTCCTAGAGAAGATCTGCA

Y

ACTTCCTAACAGAGGCTTGCCCCGCACCAAGGTCCCCATTTTCCTGGGGATCCAGGGAGGGAGCCGCTGCCTGGCATGTG
TGGAGACAGAAGAGGGGCCT

Celera SNP ID: hCV2146578

公開 SNP ID: rs6761276

ゲノム配列のSNP: 配列番号217

SNP位置, ゲノム: 12418

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,10|T,20) アフリカ系アメリカ人(C,7|T,11) 全体(C 20
,17|T,31)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,53|C,67)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYntenic REGION

遺伝子番号: 18

Celera 遺伝子: hCG31282 - 66000115705562

遺伝子シンボル: RANGNRF

タンパク質名: RAN guanine nucleotide release factor 30

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7218837..7240942)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号218):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号286):

GGCCCCACTCCTGCTTCCTTGAGGATCCCACCAAGTGAAGTCTCCCTGTTCTGTCCCTCCCAGCCCGATTCTCCTGGGAACC 40
CAGTCATGAGATACCCGCCC

R

TTCCTTCCTCCTTACGGGGGCTGATTGAAGGTAAGCAAGAGATCAGTCTGGTACTGGGGCAGCCTCAGCAAGGCCTGATG
AAGTGTCACGTCTTTGCTA

Celera SNP ID: hDV71102112

公開 SNP ID: rs869773

ゲノム配列のSNP: 配列番号218

SNP位置, ゲノム: 11191

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.51) 50

SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,113|A,5)
SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;UTR3;INTRON

コンテキスト (配列番号287):

AAATACAGGCCAGGCCCTGTACAAGTCAGTGGAAAGTTGATGGTGAAAAGACAGACATGGACCCCTCTCTCCTGGTGCTT
AGTGTGTTACACAGTGAGGC

R

CCTGCAGTGGTGACAGGAGCATAGCAGCACAGCAGGAGCCAGCAGTTAATCCACAAATGTTTTCTGGAGATCTGAGGATG
AGCTAGCTAGGGAAGAAGGG

10

Celera SNP ID: hCV27915850

公開 SNP ID: rs4792722

ゲノム配列のSNP: 配列番号218

SNP位置, ゲノム: 4393

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,94)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号288):

TCTGTCTCCGCAGGAGGCCCATAGGATTCTGAAGAGCTGTGATGGGAGCCCTGCCTCGGCTCTCCATCAGACTCAGGACA
GGCCACCAGGGCTGCTATCC

R

TCACCACACACCACCTCTCCCGTTTGACAGTGTCCAAATTGCCTCCTCTTCCCCACTTCTGGAATATGTGTTGAGAGACA
GCAGTGAGATGCAGGAGGGC

Celera SNP ID: hCV30957101

公開 SNP ID: rs6503096

ゲノム配列のSNP: 配列番号218

SNP位置, ゲノム: 524

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,18|A,102)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号289):

CGGGTGGGGTCACATAAGTTTCAGGTCCACGCCCTGCTCGGTGCCGGCGCCAGGAGAGCCAGGAAGACGCGGCCCCGGCTTG
CGGGGGGTAGAGGGACACAC

Y

TGCGCTGCGGGACCAGTCTCCTGAGGCTGCACGGGTTGGTGCTTGGTTAATTAAATCCTTAGTCCTTAGGCTCTTTATTT
TTATTTTTTATTTTTTTTGA

40

Celera SNP ID: hCV30957112

公開 SNP ID: rs7208297

ゲノム配列のSNP: 配列番号218

SNP位置, ゲノム: 17414

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,110|C,10)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

遺伝子番号: 19

50

Celera 遺伝子: hCG31287 - 103000085235647
遺伝子シンボル: FLJ22170
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7261280..7301962)
染色体: 17
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号219):

10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号290):

TGAAGGCTGAAGACAGAGACGATATGGCAAGAGGCAGTGGCCTGGAATGGGGACTGACCACCCTGCAGAAGTTCAGCCAG
GTAGATGTGGGGCAGGGGAA

Y

GCTAAATAAATACAGGGAGACAGAGACAGGGGTCAAGATAACAGAACAGGCAAAGGGGTCTGAAAGCAGGGTGGGTCTA
GAAGGACTTAGAGGGCATCA

Celera SNP ID: hCV22275215

公開 SNP ID: rs3826543

20

ゲノム配列のSNP: 配列番号219

SNP位置, ゲノム: 11628

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,19|C,101)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS

コンテキスト (配列番号291):

TAGACTCTTGGGACCTAGACTTCTACACCAAGCGCTTCCAGGAGCTACAGCGGAACCCGAGCACTGTGGAGGCCTTTGAC
TTGGCGCAGTCCAATAGGTG

R

GGAGAAATGGGGTTGTTCCCATACCTGAGCCCATGGGTGTTGGGAGAGACCACAGGGGCTCACCTTCATGTTCCCTCCCTT
GGCTTAGGGGCCTCCCTGAG

Celera SNP ID: hCV25610955

公開 SNP ID: rs7221716

ゲノム配列のSNP: 配列番号219

SNP位置, ゲノム: 38417

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,13|G,107)

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

30

40

コンテキスト (配列番号292):

GTGCTCGGATTACAGGCGGGAGCCACCGCGCCAGCCTCCGTCTCCCTCCTAAGTGACATCCTGTCCGGCATCCCGCAGG
CCTTCAGATGGATGGGGTAG

S

AGAGCTCAGGAACCTCAAACACAGCCCGCCTGGTGGATGACTTCTAAGCATCTTTCAGTCTCCCTGATCTTGCCAAGCAGA
GAAGGGCTTCCTCGTAATGC

Celera SNP ID: hCV26960050

公開 SNP ID: rs7221547

ゲノム配列のSNP: 配列番号219

50

SNP位置, ゲノム: 31531
 関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
 集団(対立遺伝子,数): 白人(C,13|G,105)
 SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

遺伝子番号: 20
 Celera 遺伝子: hCG37187 - 146000220350063
 遺伝子シンボル: NPC1
 タンパク質名: Nasopharyngeal carcinoma 1
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W66L(2585858..2660984)
 染色体: 18
 OMIM 番号: 607107
 OMIM 情報: {Nasopharyngeal carcinoma 1}, 161550 (2)

ゲノム配列 (配列番号220):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号293):
 GCCACAGACAATAGAGCAGTCTTGGCAGCTACATGGTGCTGTGACCTCATCCACAGACTCGTCACAGCCTTTGGTGGCAT
 TGTTCATGGGCTCCATCCCA
 Y
 GGACTGGAAAATCTACAGAAAGGAATTGTGTTGAGTACAAATCTCAATTAACATCCAAAATTTGTATTATACTTAA
 ACTCAAAGAAAAGCCCACTG
 Celera SNP ID: hCV25472673
 公開 SNP ID: rs1805081
 ゲノム配列のSNP: 配列番号220
 SNP位置, ゲノム: 38962
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
 集団(対立遺伝子,数): 白人(T,64|C,56)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

遺伝子番号: 21
 Celera 遺伝子: hCG39290 - 93000022563619
 遺伝子シンボル: LTK
 タンパク質名: leukocyte tyrosine kinase
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8836563..8866805)
 染色体: 15
 OMIM 番号: 151520
 OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号221):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号294):
 CTCTAGTCATTGTCCTTCCCTTCAGGGTGTTCCGCTCTCCTACCCCCAGCCAGAAGTCCCACTCCTCTCACCTTGATAGC
 TACCTGCAGGGGACTGGAGT
 Y

10

20

30

40

50

CCCAGGAAGGCCAATTACCAGTCCCTCATACACCTCCCCAAAGGCACCATGGCCCAGGGCTCTGCAGGAAGACACGTTGG
AAGGGAGTGGGCAGGCGGCC

Celera SNP ID: hCV25623506

公開 SNP ID:

ゲノム配列のSNP: 配列番号221

SNP位置, ゲノム: 12308

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,36|T,4) アフリカ系アメリカ人(C,37|T,1) 全体(C,
73|T,5)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE 10
;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;UTR3

遺伝子番号: 22

Celera 遺伝子: hCG39602 - 145000147474422

遺伝子シンボル: MKI67

タンパク質名: antigen identified by monoclonal antibody Ki-67

Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF114(4250619..4300355)

染色体: 10

OMIM 番号: 176741 20

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号222):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号295):

TCCCTCTACATCTGCTTTTCCTGATACTTCTCTTGGGTCGTTGCTTTGTGCTTGTGGGGTGTCCACTGGGTCTGACTGTG
GAGAGTCGCAGGGTATTTTA

R 30

TGGTTTTACCAGCAGCCACTAATTCCTCGGTGTGACCAGGAGTCTGGAAGAGCTCTTTAAAGCCAGCCAGGTCTTCTAGA
GCCTGGGCCTTTTCCTTAGG

Celera SNP ID: hCV1801149

公開 SNP ID: rs4750685

ゲノム配列のSNP: 配列番号222

SNP位置, ゲノム: 21442

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,112|A,8)

SNP 型: ミスセンス変異 40

コンテキスト (配列番号296):

GCAGATTAACAAGTTAACTCTCTTCACTGTAAAGCACCTTCCAGCTTTCTATGTATACGCTGCTCTCCAGGGTAAAGACA
TGCATTTGACATTTCCACAC

Y

TATTTTCATGCAGGACATGTGATCCCCAAAATTAGCAGAGACTTGTCTTTGCAAGCCAAAACAGCTTTATCTTCCCTGAAC
ACTAAGACCCCAGAAGGGTG

Celera SNP ID: hCV1801142

公開 SNP ID: rs9787436

ゲノム配列のSNP: 配列番号222

SNP位置, ゲノム: 24765 50

関連照会 SNP: hCV1801149 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,110|T,8)
SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号297):

TGGCCCTCTTTGGTCAACATTCTGCCTGGACATGTCAGCACGTACACAGCTTCCTACTTCTGTTTAATGGCTGCTTGGCA
TTCCACAGTATAAACATAAC

R

AAGTCTGGAGAGTCACTCCACCTCCCCAGTGACAGACATTAACCTTCTTTCCACATGCTGCAATTCTATAATTCAACTGT
ATAATGAATACTCCTGCATG

10

Celera SNP ID: hCV218623
公開 SNP ID: rs12261926
ゲノム配列のSNP: 配列番号222
SNP位置, ゲノム: 750
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,112|G,8)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

コンテキスト (配列番号298):

20

AAACATTAGAAACAAACAGCTGTTTCTTGCCTTAAATCGCCAATAAAATAACATGGATTATCCTTATGTGGTTAGGGTCC
ATATTACACAGGAAATATTT

R

CCTACCGCAAACATCTTCAGGGTAGCAAGCTGTTCCCTCTGTGACAGGAATACAGTGACCAGTGCCAAATGAGAGATTAG
ACAGATTCTCATCTCCCATC

Celera SNP ID: hCV1801143
公開 SNP ID: rs7100645

ゲノム配列のSNP: 配列番号222
SNP位置, ゲノム: 23189

関連照会 SNP: hCV1801149 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,108|G,8)
SNP 型: INTRON

30

コンテキスト (配列番号299):

CGCACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGAAAAACATCT
ACGCATTTATGGGAACTCCA

R

TGCAGAAACTGGACCTGACAGAGAACTTAACCTGGCAGCAAGAGACGGCTACAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTA
GAAGACCTGGCTGGCTTTAA

40

Celera SNP ID: hCV1801150
公開 SNP ID: rs7918199
ゲノム配列のSNP: 配列番号222
SNP位置, ゲノム: 20507
関連照会 SNP: hCV1801149 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,112|A,8)
SNP 型: ミスセンス変異

コンテキスト (配列番号300):

50

CACTGTCCCTATGACTTCTGGTTCTTATTTTCTTGACACACACATTGTCCTCAGCCTGTGTGGGAAGAAAAAATAGAA
CTCTTAAGTAATTTAAACAC

Y

CATTTTTAGAAATCGACCTCCTCTGCAAAACCCCAAAGGCTTACTAGGTATTATGCAGGTCCTTAGTTGCAGAAAAATTAAT
TTTGAGGTTGGAAATAAGTT

Celera SNP ID: hCV1801168

公開 SNP ID: rs3781301

ゲノム配列のSNP: 配列番号222

SNP位置, ゲノム: 12643

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,111|T,9)

SNP 型: INTRON

10

コンテキスト (配列番号301):

TGTATTCTAATGTCAGACTAACCAATCAGATTTGCTTCCGAAGCACCACTTCTTCTTTTGGAAACATATCATCTGTAAAAAT
ATCATGTTGACTTCGGCTGA

K

AGACACTCTCTTTGAAGGCAGGTTGCCACTCTTTCTCCCTCCTCTCTTAGGAACCTCTGTCTGAGATTTGCTGCTGGAAG
CAGGGGCTGTTTTGCAGGAC

Celera SNP ID: hCV8903188

公開 SNP ID: rs997983

ゲノム配列のSNP: 配列番号222

SNP位置, ゲノム: 25553

関連照会 SNP: hCV1801149 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,112|G,8)

SNP 型: ミスセンス変異

20

コンテキスト (配列番号302):

AACCTTGCCCCAGACTCCTTCACAAAGCCCCCGGTGTTCAACTATTCTCAGTCCAGGAGCCCAGCAGTGCTCCCAGTGA
GTTTATGAAGCCGATTCAGA

S

CCAGCAAATCCAAAGTTTTCTTCCCTTAAGCAGACTGACAGCCTTACTTACAGAATTCACCTTGTAATTTATGACAAAAAC
TGCACTAGAACTTATCACAA

Celera SNP ID: hCV11276365

公開 SNP ID: rs4750935

ゲノム配列のSNP: 配列番号222

SNP位置, ゲノム: 12392

関連照会 SNP: hCV1801149 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,109|G,9)

SNP 型: UTR3

30

40

コンテキスト (配列番号303):

GTGAAGGCAGGCACAGACGGTGCACACACATGGCCCATTGCTTCCCCGACCAACCTGGAATCCAAAGGAAGAGGCAGGCG
AGCAAAGCGGGCTGTACAGA

K

GAGGGGGCAGAGGTGCTTCTGAGAGGGGTATCGGACGGTGCTCAGGGAGCCTCAGGGGCCACCTAGCGTTGTGTTACCTC
CAAAGCAGTGCTTTCTCGGA

Celera SNP ID: hCV31968275

50

公開 SNP ID: rs11016062
ゲノム配列のSNP: 配列番号222

SNP位置, ゲノム: 5323
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,103|T,3)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号304):
GCCCATTGCTTCCCCGACCAACCTGGAATCCAAAGGAAGAGGCAGGCGAGCAAAGCGGGCTGTACAGAGGAGGGGGCAGA 10
GGTGCTTCTGAGAGGGGTAT
Y

GGACGGTGCTCAGGGAGCCTCAGGGGCCACCTAGCGTTGTGTTACCTCCAAAGCAGTGCTTTCTCGGAGTAACAGAGGGC
GGGCCCAGAGCCAAATAGCT
Celera SNP ID: hCV31968274
公開 SNP ID: rs11016063
ゲノム配列のSNP: 配列番号222
SNP位置, ゲノム: 5355
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,112|T,8) 20
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

遺伝子番号: 23
Celera 遺伝子: hCG40340 - 146000220073481
遺伝子シンボル: TBX3
タンパク質名: T-box 3 (ulnar mammary syndrome)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W46Y(62349384..62383314)
染色体: 12
OMIM 番号: 601621
OMIM 情報: Ulnar-mammary syndrome, 181450 (3) 30

ゲノム配列 (配列番号223):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号305):
AAAAGGGGGGAAAAAGCAAAACAAAAAGAAAGAAAAAGAAAGGAGGCAGAAATCACAACTAATGCACTTCAAAGGGA
GGAGGGGAAGTGTCTTTTGG
R
GAATGGGAGGCCGCTTTTAAAGAGGGCAAGGCGAAAAATCAGCAAACATAGTCGCGCGGGTGACCGTCCTTGTGCCTTGC 40
GTTTTTAAAAAGCCGCTCCT

Celera SNP ID: hCV25624196
公開 SNP ID: rs12366395
ゲノム配列のSNP: 配列番号223
SNP位置, ゲノム: 23133
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,30|G,8) アフリカ系アメリカ人(A,34|G,4) 全体(A,64|G,12)
SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;UTR5
SNP 供給源: Applera;dbSNP 50

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)
 SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;UTR5

遺伝子番号: 24
 Celera 遺伝子: hCG40416 - 104000117910922
 遺伝子シンボル: SNX19
 タンパク質名:
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VVY5(40773551..40834144)
 染色体: 11
 OMIM 番号:
 OMIM 情報:

10

ゲノム配列 (配列番号224):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号306):
 CAAAGCCTGTTTCTCAGCAGCCAGTTTCTGCTCTTGGGTCCTACGGGCCGTGGAAACTTAGGCAAACTCCACCAGGCC
 AGATGGACTCCTGAAGAAGC

20

M
 GGAGGTACTGCACCCAGCGCTGTGGACTTGTAAATTAGCTACCTGCACCTCTAGCCACCTGTGGTAGAAGAGAGACGAA
 AGCTTAGATAAAGCTGAAGG

Celera SNP ID: hCV16189747
 公開 SNP ID: rs2298566
 ゲノム配列のSNP: 配列番号224
 SNP位置, ゲノム: 14868
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart
 集団(対立遺伝子,数): 白人(A,41|C,79)
 SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

30

コンテキスト (配列番号307):
 AGGTAGTCAATAAAAGCTTTCTGATACTCTCAAGGCATTTTTCATCCCTGTAACCCCTGTAACAGAGAATCTATCTTCTC
 TTACGGCTGCAGATTCCCTG

R
 AACTATTCAGCATCACATCCACCTTCTCTGCAACTTGAGATTCTGATGTGAGGGAGAATTCAGCAGTCTTACCTTTGAA
 CTAGGTCCCAAAGATAAGA

Celera SNP ID: hCV25626063
 公開 SNP ID: rs3751039
 ゲノム配列のSNP: 配列番号224
 SNP位置, ゲノム: 37308
 関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)
 SNP 供給源: Applera
 集団(対立遺伝子,数): 白人(A,19|G,21) アフリカ系アメリカ人(A,11|G,21) 全体(A,30|G,42)
 SNP 型: INTRON
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE; CDX_Heart
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,69|A,51)
 SNP 型: INTRON

40

50

コンテキスト (配列番号308):

ACATTTCTGACTTCAGAGAATATCTCAACTACCTGTAAGTGCAGGACCAACATCTCAGATATTTTTGCCTCACATTCTCT
GGGTTTTGGTTCTTACCACA

Y

TGCCTTCCTGGAGACAATAAAGAATCTTGTCTTGTGCTTCAGTCACACTTAGTGCTGGAGAAATTTTACTGGATGAGAAC
CTCAGCCTAGACCTGGTACA

Celera SNP ID: hCV25626077

公開 SNP ID: rs4414223

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 40756

10

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,25|T,13) アフリカ系アメリカ人(C,16|T,14) 全体(C,41|T,27)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集团(对立遺伝子,数): 白人(T,45|C,75)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

20

コンテキスト (配列番号309):

GAATCTTGTCTTGTGCTTCAGTCACACTTAGTGCTGGAGAAATTTTACTGGATGAGAACCTCAGCCTAGACCTGGTACAG
AAACAAAGAGCAGAAACAGG

W

TGTAATTTTATGGCCTTGAGCCTCACACTAAGGGCTGGCAAGTACTGATAATAAAACACAACAAGAATATCCATACCTTATT
 CTGGGGAGCCTTACTGTGGTC

Celera SNP ID: hCV25626089

30

公開 SNP ID: rs4586174

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 40878

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,27|T,9) アフリカ系アメリカ人(A,26|T,4) 全体(A,53|T,13)

SNP 型: INTRON

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,41|A,77)

40

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号310):

AGAAAGCTGCCTGGAGTCATGAGCATGATGGTTTCTTTGCCAGTTCAGACAGCGGAGACTCCAGCTCTGAGTCTTCACA
TAAGAACAGGGGACCTCGAA

S

ATTTGGCTGTAGGAAATGAGATGAGTTGTTTCCTACTTTTCTTTCTTCACACATCCCACCCAAATCTCCCTCTACAGCTT
CGTGGCCTTCTTCAACCTCT

Celera SNP ID: hCV25759522

公開 SNP ID: rs3751037

50

ゲノム配列のSNP: 配列番号224
SNP位置, ゲノム: 48985
関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE; CDX_Heart
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,42|C,78)
SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

コンテキスト (配列番号311):
ATGGGCAGAGGTAGCCTACTTGCCGAGCTGGAGAAGAGAAGGTAATCTACCACGTGGAAGGAAGGACATGAACAAAAAA
TGAAAGCAGGAAGGAACATG
S

10

TGGTTTGGGCAGAATAAAAAATCCCTAGATTTTTTTGGAAGTTTCTCGTCTAACCTCCTGCCTAAACCATCTATAATACA
TTCTGTCCCCAAGAAAATGC

Celera SNP ID: hCV3108695

公開 SNP ID: rs4937582

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 5253

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,41|G,77)

20

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号312):
TGTCCAAAATAGCCAACACGATCGTATTTGTTATTATTAGGGCCGCATCTCCTTTTTATAGGGCTTTTCATTTCAGTGAGC
CTAAGATGCCTGATGAAAGG
R

ATCCAGTAGCAAGAATTCCTGTTCTGTTTATGTAAGAGGGTCACTAGAGGGAGGTGGCTGCAATGACCTGATCGGCTTC
TCTGCAGGGGATTAAGTGAC

Celera SNP ID: hCV3108709

公開 SNP ID: rs948085

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 16793

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,41|G,79)

30

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

コンテキスト (配列番号313):
CAATATTATCAGCATGATCTCATCCTGCTGGATTAGAACTTCCTGTGTTTGTGCCCTGTTCTGCTGCTTGATTCCGCTGT
GGCAACTATGTACTACTCAT
Y

40

TCTGTGCCCCAACACAGCACCTCCAACACTGGAGTTCAACACATGGCATGCTCAGCTGAATGGAACAGAAATCAAAGTTA
CAAACCTCAACTACCCCAAG

Celera SNP ID: hCV3108767

公開 SNP ID: rs3198419

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 39920

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,45|T,75)

50

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号314):

M

ATTTTTTTTCAAAGTGATATGGTCAGAAAGTGAGGTTCAAGGCTGTTGAGGCCTCCCCTTCACCCACCTCATTTAAGACTGACATAGCTGTGTGGGTCATGG

Celera SNP ID: hDV71141362

公開 SNP ID: rs876641

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 16260

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,65|C,53)

SNP 型: INTRON

10

コンテキスト (配列番号315):

GAAAGATATTACCCCATCTTTTTAGTTATGCTTCTCAATCTGCAAGGTGGAAAACCTGTGTGAGTCATTCTTGATTTGTCTTTTCTCAACCCTAATCCAA

Y

ACCACATAATCATTTAAATAGTCACTAAATATAGGTGATCCTACCTCCTCAATATCTCATGAATCTATTACCCCTTTACCATCTCTATAGCAATGATCTC

Celera SNP ID: hCV11345437

公開 SNP ID: rs7937411

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 24329

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,45|T,75)

SNP 型: INTRON; REPEATS

20

30

コンテキスト (配列番号316):

ACAGTACAGGCTTCTCTGGGTGCATCATTGATTTTTATATAAATCAGAGTAGATACTAATCTATTACTTTAGTAAGCAACAGGATTTTAACCACAACCCC

R

ATATGCTGTTTCAGAAAGATATTACCCCATCTTTTTAGTTATGCTTCTCAATCTGCAAGGTGGAAAACCTGTGTGAGTCATTCTTGATTTGTCTTTTCTCA

Celera SNP ID: hCV11345444

公開 SNP ID: rs7937166

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 24216

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,38|G,66)

SNP 型: INTRON

40

コンテキスト (配列番号317):

GAACCTCAGCCTAGACCTGGTACAGAAACAAAGAGCAGAAACAGGTTGTAATTTATGGCCTTGAGCCTCACACTAAGGGCTGGCAAGTACTGATAATAAA

H

50

CACAACAAGAATATCCATACTTATTCTGGGGAGCTTACTGTGGTCAGAGCTGCCAGGAAAGACTCGGCCCTGCAATCCCC
CAAACAATGTATATTCTGGC

Celera SNP ID: hCV25626101

公開 SNP ID: rs6590537

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 40933

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,13|C,0) アフリカ系アメリカ人(A,11|C,2) 全体(A,
24|C,2)

SNP 型: INTRON

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,39|T,65)

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号318):

GAAGATGAGTAACAATAAGAATCGTGTTATTTATGGAGCGTTCCTATGTGCCATCTACCGTACAAGAAGTTTTACAGAA
CAGAACACTAAAAGGGCCTC

S

GTCTCTGGGTGAGCCTGCACCTATACCTTCCCAACTCTCCTCTGGCAAGGCTGCACCTATTATCTTTCTAGCTCTCCTCT
GATGGGAAGCATTATAACCT

Celera SNP ID: hCV26490015

公開 SNP ID: rs7942621

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 15534

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,66|G,52)

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号319):

CTTTGGCCCCCTTCAATTAATTAATCCTCCACAGCACTATTTAAATGATTTTTCTCAATTGCAAAATTTGCTCATGTCATCA
TCTGTTTATGTTTTGTAAAA

Y

TGTTTCCTATCAAATGAGTGACAAATGTTTTGTTCTTGAATGACTCACAGGAGTCTGAATGAGCAGACTCCCTTTAAAC
TCTTCACTGTTATCATCAGC

Celera SNP ID: hCV26490026

公開 SNP ID: rs7924461

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 24595

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,45|C,75)

SNP 型: INTRON; REPEATS

コンテキスト (配列番号320):

TTTTGTTCTTGAATGACTCACAGGAGTCTGAATGAGCAGACTCCCTTTAAACTCTTCACTGTTATCATCAGCCATTATT
CTTGCATATCATATATTCCT

W

ATCAATCATACTAACTTCTTTGAGTACCACAAATACACTATATTGTTTTACTGCTCTGCCTTGAATGTTCTCTCTCTCTC

10

20

30

40

50

TCACTGTCCGCTGGCAACGC

Celera SNP ID: hCV26490027

公開 SNP ID: rs7937782

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 24723

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,45|T,75)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON;REPEATS

10

コンテキスト (配列番号321):

TCAGCCATTATTCTTGCATATCATATATTCCTAATCAATCATACTAACTTCTTTGAGTACCACAAATACACTATATTGTT
TTACTGCTCTGCCTTGAATG

Y

TCTCTCTCTCTCACTGTCCGCTGGCAACGCCCCACATTCTTTAAATCTCATCTCTGATGTCATCTACTATAAGCCTTC
CCTGCACCTCTCATAATTGA

Celera SNP ID: hCV26490028

公開 SNP ID: rs7924736

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 24791

20

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,45|C,75)

SNP 型: INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号322):

GGTCAGGTTACCTTTCTAACAAATGTAGAAAGAGAAAAAGACACTTGGGGTCTGTGTATTTTTAGGATAAATAAGACTGA
TTGTAAAGGAAAGCTCTAA

M

AATTTCTATATTTGAGTATTGTGACATGTTTAAGATTTTCATTCTGAAAGTTTTTCTTTTTTTTTTTTTGAGACAGTCT
CATTCTGTCGCCCAGGCTGG

30

Celera SNP ID: hCV26490038

公開 SNP ID: rs6590523

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 25917

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,44|A,68)

SNP 型: INTRON

40

コンテキスト (配列番号323):

TGAAACTCCTGACCTCAAATGATCCACCCACCTTGGCCCTCCCAAAGTCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCCGG
CCAATCTGAAAGTTTTCTAT

R

CACAAATCTAGTGTGCCTCTGAAGTCTTTCAAGTCAACCTTTTTTTGGCCCCATACTATGTTGCTACCGACATACTATAA
TCCAGTTCTGAGAAAATCAG

Celera SNP ID: hCV26490043

公開 SNP ID: rs6421609

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 26289

50

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,45|A,75)
SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号324):

TTGCACACCAGCCTCCCTCCCAGGAAGGCTGAATCCTCTCCGAGAAATCTTTGCGGGCCAGCATTATATTAGAGCTAAAG
TATATTTCCACCAATTTAC

Y

CAACTCCCTCCCTGCTCCAGTACCAAATAGCTCTACTTCTCCAAAGGGCACTTGGAGAAGCCTGCAAGGACAGAGGTAAA
GATCAAAAGTAAGCAATAAC

10

Celera SNP ID: hCV26490055

公開 SNP ID: rs3794143

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 28004

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,45|T,75)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

20

コンテキスト (配列番号325):

GGGCTATTCAGCACTGACAATCTCCATCTTAGTGAATACATAATGTATAAGATTTTAGGATCACAGGAGACCCTGAATAT
AGGTCCAAGTAGTTTATACA

K

AATATTAACAAAATTCTTGCAATTCAGATGTCTAGCTGGTCTCATCACCACAGACTCTGTTCTGCTCACTCTGTTCTGAA
TGAATCAGCTCCAGCACTGA

Celera SNP ID: hCV26490056

公開 SNP ID: rs3794140

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 28324

30

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,52|T,68)

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号326):

GACCTATAACTGCAAAACAAACAGGTCTTCCTCAAAGGACAGTGAATGGTATTGTTTAACCTGCAGCGCCACCTGGTGCC
CATAGAGAGAATTCCTGTGC

Y

CACGCCATGCAGCAGCAGTTTGGTAGGCTTTTTGTACCTATTTGAAACAATAAAAGCAACACACATTTCAGAAAGAAGCT
GGCTAAAAATATTCCAGGTT

40

Celera SNP ID: hCV26490057

公開 SNP ID: rs7925664

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 28758

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,45|T,75)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

50

コンテキスト (配列番号327):

TTTTGACACAGGTCTGATGCCATCGTTGGGGCCATGGGGAGGGCAGCGCCGCGACGTGGCATTACGCATTCTGCTGCT
GGCATGGTTCCTATTTTTAT

Y

GTGGCATTGCTCTGGGTGTCCAGGCAGGGCGCCGGTCCAGCTTCTCATTCTTCACTTTCCATCAGGACTCCACACCAAT
CCTACCCCTTACCTTGGCTG

Celera SNP ID: hCV26490064

公開 SNP ID: rs3829270

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 31687

10

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,45|T,75)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION;INTRON

コンテキスト (配列番号328):

GCTAAATCTGATTCTGATGTTTGCAGAGATATTTTCAAGTTTCTTCTGTTTTCGGGCATGAGCAGAGTTTGCACAAGCCG
GATTTGCTCCTTGGCTCAGA

S

20

TGCTACCCGCTCTCCCCTTCCCCTCCCTTTGTCTCTCATTCCAAATAAGGAGTGCTTCTTGTACATAATTGGATGTTCC
CAGCACAGAAGCTGACACAT

Celera SNP ID: hCV26490066

公開 SNP ID: rs3794132

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 31984

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,44|G,76)

SNP 型: INTRON

30

コンテキスト (配列番号329):

TCATTCCTCTACCTCACAGCTTCTTTTCCCAAAGGAAACAGGATCTACTCACCAGCAACAATCCCAACATCACAAAAGGA
ACAGGGAAATAAACGTGCAT

R

CAACTGGGACACACAGACCCCTGTCACCTGCTACAAATGGAGCAGAAGTGGGAGAGAAGTGAGCCACCGAGAACCTAGGC
CTTCTTAGCTGTAGCCTACT

Celera SNP ID: hCV27467549

公開 SNP ID: rs3190331

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 12357

40

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,67|G,53)

SNP 型: UTR3

コンテキスト (配列番号330):

TTTTTAAGCTGTAATTCAATTTCTAAGACACACTTTATTATCACTCACTATGCCTTTCTTAAGTTGTAAATGGCTGTATA
TTCAGGGATTTGGTATACTT

W

50

GCCTTGCCCAACACCTGGATGGAACCAACTGCCACTGGTTCTTGAGAGCAATGAAGAAGGTGGAGATTTCTTCATCCAAA
TATCTTTCTCTCCCTTTCA

Celera SNP ID: hCV27497392

公開 SNP ID: rs3829271

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 18138

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,72|T,48)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

10

コンテキスト (配列番号331):

GCTCCCAGACTCTGCCGAGCTCTCCTGACCTTTCTAGGAGATGGTTTAGAGAGAGACATCTTCTCTAAGAAAGTGATT
CCAAGGTCTGGTGTAAGGTC

Y

AGAGCTTGCCATCAAGTTTCTCCTGGGTGCCCTGCTTGTGGACTCCTTAAACCTGCACACCCTTTCTTTTCTTCTTCCT
CTCTGGATACTTCCTAACTT

Celera SNP ID: hCV27502173

公開 SNP ID: rs3794139

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 31290

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,45|C,75)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

20

コンテキスト (配列番号332):

CAATCCAAGGGCAATTATGCTCCAACCTTAAGATACCAAATACAGTTCAAAGGAAAAGAGAAAAGAAAGGAAGATCAAGT
TAAAGCTTCTATCATCCTAA

R

TACACCTTCAGTAAATTAGAAGTATTGACTTATTTTATTACCCTGAGAGCAGGGTTTTCAACGTTGGTACTACTGATATT
TTGGACTGCGAAATCTTTGT

Celera SNP ID: hCV27869000

公開 SNP ID: rs4436551

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 19965

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,67|A,53)

SNP 型: INTRON

30

40

コンテキスト (配列番号333):

TTCAAAGGAAAAGAGAAAAGAAAGGAAGATCAAGTTAAAGCTTCTATCATCCTAAGTACACCTTCAGTAAATTAGAAGTA
TTGACTTATTTTATTACCCT

K

AGAGCAGGGTTTTCAACGTTGGTACTACTGATATTTTGGACTGCGAAATCTTTGTCATAGGGGCTTTCCTGTGCATTATA
AAACATTCCACAACATCCTT

Celera SNP ID: hCV27869001

公開 SNP ID: rs4264159

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

50

SNP位置, ゲノム: 20010
関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,61|T,47)
SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号334):

TCAAGTTAAAGCTTCTATCATCCTAAGTACACCTTCAGTAAATTAGAAGTATTGACTTATTTTATTACCCTGAGAGCAGG
GTTTTCAACGTTGGTACTAC

Y

10

GATATTTTGGACTGCGAAATCTTTGTCATAGGGGCTTTCCTGTGCATTATAAAACATTCCACAACATCCTTGCCCCCTCCT
CCCCTCAAAGTAGATGCTAG

Celera SNP ID: hCV27931232

公開 SNP ID: rs4456262

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 20039

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,67|C,53)

SNP 型: INTRON; REPEATS

20

コンテキスト (配列番号335):

ATGAAGAGGAGAAAGGGAAGAAGATACTAAAATCATAAAACAGAAAATATTCATAAGATCCACAACAATATTCTAAACAA
AAATGCCTGGTGCAGTCTAA

R

TATAAGGAAAATAACAGGTCCATTCCCTTCCAGCCTATTTATCTATTGGCTGTACCTCTATAGACAATCCAAGGGCAATTA
TGCTCCAACCTTAAGATACC

Celera SNP ID: hCV27996234

公開 SNP ID: rs4457753

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 19801

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,65|G,51)

SNP 型: INTRON

30

コンテキスト (配列番号336):

AGAGTTTGGCTGGTGAATCAGACAGTGCTTCTTGAAAATGGAACCTTGAATTGGTCCTTATGGGCAGAGGTAGCCTACT
TGCCAGCTGGAGAAGAGAA

R

40

GTAATCTACCACGTGGAAGGAAGGACATGAACAAAAAATGAAAGCAGGAAGGAACATGCTGGTTTGGGCAGAATAAAAA
ATCCCTAGATTTTTTTGGAA

Celera SNP ID: hCV29138826

公開 SNP ID: rs4936123

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 5193

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,67|A,53)

SNP 型: INTERGENIC; UNKNOWN

50

コンテキスト (配列番号337):

GGAAATAAGAAGCTATTCCTTGTAAGTTTGCTAATCTTATCTGTTTCAGAATAATAAAAGTTCTCTGTCAAAGACTTAGGA
AGGGAGATTTTCATCCCCCAG

S

CTTGCTAGTCCTACTCTTTGTGCATTCTTAAGACAGGAGGCAAGTGCTTTCCATTCTCCTTGAAAACTGAGGCTGAAT
ATGCAGCTTGTGCATGCAGTT

Celera SNP ID: hCV29138827

公開 SNP ID: rs6590520

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 11612

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,67|G,51)

SNP 型: UTR3

10

コンテキスト (配列番号338):

TGCAAATGCAATGCACAGGCACACGGCTGTCAGCTGCCATCCACCTGCTACAATCTCAAAGATATATTCCAGTAGAGACT
GTCGCTATGTGACAGGAAAG

S

CATGATGTCTTCATCCTAAGATGGGTGTAGAATAAGTGATACCCAAGAAATATGACAGGCAGACCACTCATATGACAGGG
GAAACTGCTAGGGCCCATCC

Celera SNP ID: hCV29138833

公開 SNP ID: rs6590532

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 29955

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,42|G,78)

SNP 型: INTRON

20

30

コンテキスト (配列番号339):

CATGATGTCTTCATCCTAAGATGGGTGTAGAATAAGTGATACCCAAGAAATATGACAGGCAGACCACTCATATGACAGGG
GAAACTGCTAGGGCCCATCC

Y

GGCCCAGTCTATAGAAGTCAAGAGCTTCCCTTTGGCATGGCCTAATGGAAGAGGCCTGGGACAAGCAGTACTCCTTCCCA
GGGAGCCACAGTACAATCTG

Celera SNP ID: hCV29138834

公開 SNP ID: rs6590533

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 30056

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,38|C,72)

SNP 型: INTRON

40

コンテキスト (配列番号340):

GGGAGCCACAGTACAATCTGAGCAAAGCCATCAATGAGAAAAATTAATTTTCAGCACCTCTAAAAACAGCCCAAGCCAATG
ACTGGAGAGCCAGAAAATAA

50

S

CGAGAATTCTGAAGACTGAGCTTGAGTTAATTTTGTATGTGGGGGTCTTGCAAAAGTATGCGTATTTCTAGAAAAGCTGT
GCATAGGAAGAGATGGGGTA

Celera SNP ID: hDV71218734

公開 SNP ID: rs7110949

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 30217

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,45|C,75)

SNP 型: INTRON

10

コンテキスト (配列番号341):

AAAATTAATTTTCAGCACCTCTAAAATCAGCCCAAGCCAATGACTGGAGAGCCAGAAAATAAGCGAGAATTCTGAAGACTG
AGCTTGAGTTAATTTTGTAT

K

TGGGGGTCTTGCAAAAGTATGCGTATTTCTAGAAAAGCTGTGCATAGGAAGAGATGGGGTATAAGACATAGCCAGGCATC
AGAGCTGAACTGGAAGAAAA

Celera SNP ID: hCV29138837

公開 SNP ID: rs7110968

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 30276

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,45|T,75)

SNP 型: INTRON

20

コンテキスト (配列番号342):

CTTAAGTGAATCTTAAGGTGTGGTTGTTACGACTTTTATGATTTTGGGAACGTTATTTTATCTGAATGTAATTTTCTTC
ACTTATGAAATGTAGAACTA

Y

ATGTCATCTCATAGAATTGAACATTAATATAAACAGTACATAGCTGCTTTTCTGGTATTAATATTGTAATAAGCGTCAG
TTCCTTTCCCATTTGCAATTA

Celera SNP ID: hCV29138841

公開 SNP ID: rs7933747

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 30840

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,39|T,69)

SNP 型: INTRON

30

40

コンテキスト (配列番号343):

TCTCATAGAATTGAACATTAATATAAACAGTACATAGCTGCTTTTCTGGTATTAATATTGTAATAAGCGTCAGTTCCTTT
CCCATTTGCAATTACTCGTGC

M

CTTTTGGTGGCAGACCTGGAGGTTCTCTTAAGAAATAACCAATGTCACAAAGAACTGTTATCCACCTGCTAGTTAGACAT
GCCCACCAAGAAAGAGGCCC

Celera SNP ID: hCV29138842

公開 SNP ID: rs7933767

50

ゲノム配列のSNP: 配列番号224
 SNP位置, ゲノム: 30948
 関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)
 SNP 供給源: dbSNP; HapMap
 集団(対立遺伝子,数): 白人(A,45|C,73)
 SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

コンテキスト (配列番号344):
 CTGGTATTAATATTGTAATAAGCGTCAGTTCCCTTTCCCATTGCAATTACTCGTGCACCTTTTGGTGGCAGACCTGGAGGTT
 CTCCTTAAGAAATAACCAATG
 Y

10

CACAAAGAACTGTTATCCACCTGCTAGTTAGACATGCCCCACCAAGAAAGAGGCCCTTGAAGTAGAGTTCCACAGAAAGCG
 CCTTGATTCTGGAGCGTTCT

Celera SNP ID: hCV29138843

公開 SNP ID: rs7930661

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 30993

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,45|C,75)

20

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

コンテキスト (配列番号345):
 TGATTCTGGAGCGTTCTAAGAGAACAGTGAAGCAAGAGGGTTTCATGGTCAACCTTTCCCAACTGTCCTTAGGGGAGGTG
 GACGTTGCGCCTTGCAGCAC
 M

GCACTCTCCAGTGCTCCCAGACTCTGCCGCAGCTCTCCTGACCTTTCCCTAGGAGATGGTTTAGAGAGAGACATCTTCTCT
 AAGAAAGTGATTCCAAGGTC

Celera SNP ID: hCV29138844

30

公開 SNP ID: rs7943935

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 31177

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,45|C,75)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

コンテキスト (配列番号346):
 ATAAAGAAATAAATGCATATTTTAAACAGAGTGGAGCCCCTTTTCAAACAAAGCGTTACCTAGAGCCCCAGTATATTTAA
 CTGATCAAAGTGTAACCTTCT
 K

40

TGGTTGGGTCATGGTCCACTCAGTTTCCCTGAGCTTCTAAGTTGGCTTCAGAAGCACTTCTGCAGAACCCCTAGAACTCT
 AGGAAACATAATGGAAAAAC

Celera SNP ID: hCV29138848

公開 SNP ID: rs7110591

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 35894

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val

50

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,45|T,75)
SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号347):

AGGCACTCATTAAAAATTTGCTGAAGATTAAACAGACAGGTGGCATAGAGCAAGTTTTTCATTATTGCTATTCATGGTGTA
TCCTTTTTGGACATCCATTT

W

TTCCCCTTGTGTTCCAAATAAAACCAGAAAAGGAACTGCAAGTGATAACATCAATGTTTCAAGGGACAGAGACTCATAAG
CAGAGGTATCATGGTCATCC

Celera SNP ID: hCV29138854

10

公開 SNP ID: rs7949722

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 41271

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; CDX_Heart

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,41|A,69)

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号348):

TGGACTCCTTAAACCTGCACACCCCTTTCTTTTCTTCTTCCTCTCTGGATACTTCCTAACTTTACACACTTCACGCTCCCC
TCTGCCAGAACCTTTCCCCC

20

Y

GGCTTTCTGCCAAGCCATTCCATTCCCACATGCCCCAAGACTCACACACACACACTCTGTCTCTATCTTACACACACAC
ACACAGACACACACACACAC

Celera SNP ID: hCV31258124

公開 SNP ID: rs3794136

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 31430

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

30

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,45|C,71)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

コンテキスト (配列番号349):

CGACCTGTGGGCTGGACATCATTAGAGGTCATATCATCTGTTTTGTTGTTTGTGATAACATAAAAAGGCATCTCATGTTT
GGAGACACTTGTTTCGTATG

Y

ATGTACATATATATGTATATATCAGATCTGCGTGCATGCATATGTGTGTATGCGCCTGTGCCTATGTGCATGCTCACAGT
GGGCTGCAACGTACAATGCA

Celera SNP ID: hCV31258101

40

公開 SNP ID: rs4459316

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 20402

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,66|C,52)

SNP 型: INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号350):

GTGCCCTCTGTAAAGTATAGTCTTGCCCTTCTGTATTTGTGCAATTAATAAAAAAATCTAAATTATAGTTCATCTTGTTG

50

GCTTTAGATTATCATTCTAA

R

TTTTCTAAATGTTTTGAATCTTAATTTTCATCATCTAGAGTTTAACTACTCCTCTAAGATTAGAATTACTTGCAAATT
TTCTGATGAAAAAATTGATC

Celera SNP ID: hCV31258105

公開 SNP ID: rs7106973

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 22339

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,65|A,45)

SNP 型: INTRON; REPEATS

10

コンテキスト (配列番号351):

AACCCATAATGGTTTCTAGGGTTCCCATTTGCCCTTCCCAAATGTTACAAACATCTATTTTCGTCATCTGCTTCAGAAAT
TTCCAGAAATAAATGTTGGG

R

TCAAGAACCTTTAACCATTTTTTAAAAAGGCAAGATATCTGTGCATCTCTAACCCATATGGACAAATGGCAATGTTTCTT
AATGACCTTAGGTCTTTAAT

Celera SNP ID: hCV31258108

公開 SNP ID: rs7107595

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 22782

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,67|A,53)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE; HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION; INTRON

20

コンテキスト (配列番号352):

CACATAATCATTTAAATAGTCACTAAATATAGGTGATCCTACCTCCTCAATATCTCATGAATCTATTACCCCTTTACCAT
CTCTATAGCAATGATCTCAG

Y

TGAATGCCTCATCACCTTTTCTATCAATGAAACTCCTCCCTAATTTGTCTTCTGTTTCTAACTTTGGCCCCCTTCAATTA
ATTAATCCTCCACAGCACTA

Celera SNP ID: hCV31258111

公開 SNP ID: rs7937514

ゲノム配列のSNP: 配列番号224

SNP位置, ゲノム: 24432

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,45|T,75)

SNP 型: INTRON; REPEATS

30

40

遺伝子番号: 25

Celera 遺伝子: hCG43681 - 30000035144826

遺伝子シンボル: LTA

タンパク質名: lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(4592366..4614637)

染色体: 6

50

OMIM 番号: 153440
OMIM 情報: {Myocardial infarction, susceptibility to} (3)

ゲノム配列 (配列番号225):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号353):

CTCAACTCTGTTCTCCCCTAGGGGCTCCCTGGTGTGGCCCTCACACCTTCAGCTGCCCAGACTGCCCGTCAGCACCCCAA
GATGCATCTTGCCACAGCA

10

M

CCTCAAACCTGCTGCTCACCTCATTTGGTAAACATCCACCTGACCTCCCAGACATGTCCCCACCAGCTCTCCTCCTACCCC
TGCCTCAGGAACCCAAGCAT

Celera SNP ID: hCV7514870

公開 SNP ID: rs1041981

ゲノム配列のSNP: 配列番号225

SNP位置, ゲノム: 10954

SNP 供給源: HGBASE;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, -|C, -)

SNP 型: ミスセンス変異;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

20

遺伝子番号: 26

Celera 遺伝子: hCG1981506 - 62000133107911

遺伝子シンボル: HSPG2

タンパク質名: heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W3P1(4938116..5032197)

染色体: 1

OMIM 番号: 142461

OMIM 情報: Schwartz-Jampel syndrome, type 1, 255800 (3); Dyssegmenta
l dysplasia,/Silverman-Handmaker type, 224410 (3)

30

ゲノム配列 (配列番号226):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号354):

TAGGGGTGGTGTCTTACCTGGCACCTGCAGGTGGGCAAAGGCTTTGACCTTGCCCTGGCGGTTAGTGGCGGTGCAGACGT
AGGTACCTGCGTCCTGGGGT

Y

40

GGA CTGAGGGG CAGCATCAGCATGTTGTTCTCCAGGCGGCTGTCAGGTGGCAGGCTGCCATCCAGCTGCAAATGCACTAGC
ACTGAGGGCCCTGGCCTTGG

Celera SNP ID: hCV1603656

公開 SNP ID: rs11552566

ゲノム配列のSNP: 配列番号226

SNP位置, ゲノム: 21307

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,38|T,2) アフリカ系アメリカ人(C,27|T,7) 全体(C,
65|T,9)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE

50

;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

SNP 供給源: Applera;CDX_Heart;Celera;HapMap;dbSNP
 集団(対立遺伝子,数): no_pop(C,-|T,-)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION

遺伝子番号: 27
 Celera 遺伝子: hCG1991338 - 103000085249050 10
 遺伝子シンボル:
 タンパク質名:
 Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7320330..7340729)
 染色体: 17
 OMIM 番号:
 OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号227):

SNP 情報 20

コンテキスト (配列番号355):
 GCTCTGACCCGCGCCACCCAGACCGGAAGCAGACGGTCCACCCGGCCTCCCAGCTCCCGACTCAACCGCTCCAGATCC
 CGCAGCACCTCGGGGTCGAT
 K
 GGGGGAATGGCCGGTGTGGGTGTGGGTGCAGGCGCTGGGCAGGGCCGCGCAGGGGCAGAAGGCGGGGTGGAGGCGCGCC
 GCTCAGACGGATCTTGAGTT

Celera SNP ID: hCV7453127
 公開 SNP ID: rs8531
 ゲノム配列のSNP: 配列番号227 30
 SNP位置, ゲノム: 10126
 関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.51)
 SNP 供給源: Applera
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|T,6) アフリカ系アメリカ人(G,10|T,2) 全体(G,
 36|T,8)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

SNP 供給源: Applera
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,30|T,6) アフリカ系アメリカ人(G,22|T,14) 全体(G 40
 ,52|T,20)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(T,16|G,88)
 SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
 ;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;サイレント変異

遺伝子番号: 28
Celera 遺伝子: hCG2015975 - 145000147245434
遺伝子シンボル: THBS4
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W40L(8622353..8690750)
染色体: 5
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号228): 10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号356):
AGATTTATTTGCATTTCTATTTAAGCAGCATGTCTCGCTAAACTTTCTTTGAACTTTCTGCACTAGGTCTGCACTGACA
TTGATGAGTGTGCGAAATGGA
S
CGTGCGTTCCCAACTCGATCTGCGTTAATACTTTGGTAAGTATTTCTCACAGCTGTTGTTATCAAAGCAGAACCGGTTAT
TAAACAAGTGATGTTTAT
Celera SNP ID: hCV11433557 20
公開 SNP ID: rs1866389
ゲノム配列のSNP: 配列番号228
SNP位置, ゲノム: 40089
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,86|G,34)
SNP 型: ミスセンス変異;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

遺伝子番号: 29 30
Celera 遺伝子: hCG2041118 - 209000073582473

遺伝子シンボル:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6BN(13454338..13474835)
染色体: 18
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号229): 40

SNP 情報

コンテキスト (配列番号357):
GGTGAGGCTTGATGAAAAAGTAAAGAGAAATCGTAATTGTATAGTTAAAAACATAACTTTTGTGCATCCTCAAAATTCTAA
AAATTCTTTACCTGTCCTTG
R
GAAATGGGTGAAATTGAAAACCATCAAAACAATTGGACTTCTTAAAAATTGGATTGTATGAGTGAAAGGTGTTTATGAGA
AGTCGATGACTCCGGATCTT
Celera SNP ID: hCV16054991 50

公開 SNP ID: rs2689000
ゲノム配列のSNP: 配列番号229
SNP位置, ゲノム: 10174
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,10|G,28) アフリカ系アメリカ人(A,2|G,28) 全体(A,12|G,56)
SNP 型: ミスセンス変異;ESS;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION
SNP 供給源: Applera;HGBASE;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A,-|G,-)
SNP 型: ミスセンス変異;ESS;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION 10

遺伝子番号: 30
Celera 遺伝子: hCG2043414 - 30000035864837
遺伝子シンボル: TAS2R50
タンパク質名: taste receptor, type 2, member 50
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W45C(1391258..1412158)
染色体: 12
OMIM 番号:
OMIM 情報: 20

ゲノム配列 (配列番号230):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号358):
CAAGAGGAAGGAGATCAGAGTTTGCAAAGCTTTTATGTGGACCTTGCTGCTGAGATCTTGCGATCCTTCTCCATGGAGCT
GCATCTTCTTGAGATGTTTA
Y
ACAGAGAACAGATTAGCATCAGAAAAAGATATCAGGGACAGAGTAAAGGGTATGAAGCTCCATAGGGTAGTTACAGTCAAA
TATGAAAGATGTACTGTATT 30

Celera SNP ID: hCV12107274
公開 SNP ID: rs1376251
ゲノム配列のSNP: 配列番号230
SNP位置, ゲノム: 10293
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,77|T,41)
SNP 型: ミスセンス変異;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON 40

遺伝子番号: 31
Celera 遺伝子: hCG16018 - 146000220354731
遺伝子シンボル: RARRES1
タンパク質名: retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 1
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VYQG(36876699..36932362)
染色体: 3
OMIM 番号: 605090
OMIM 情報: 50

ゲノム配列 (配列番号231):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号359):

GATTATAATTTGAGTCTTTTCCTACTATAACTGAGTACTCCATTTTTCTAAGAGAAAGAGAATGAGTTACTTAAAAACA
ATTTTTTCTTTTCTCTTTC

M

GCCTTTTTCCTGTTCTCTACTTCCTGCTTAGCTCTTTAGAAATGGAATCATAACTTTTACCTTCCCTTTTACCAGACAC
TCCCTGCATGGCAAGCTTAT

10

Celera SNP ID: hCV29114183

公開 SNP ID: rs7621897

ゲノム配列のSNP: 配列番号231

SNP位置, ゲノム: 11748

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,47|C,73)

SNP 型: INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号360):

20

TTTGCTCAAGATATGGAAGTCATGGATCCTCATTTTTGTCTTGTCACTGAGTTATATGAAAGTCTGGTTGAATGTCTGT
CACTTTTCTGATGGAGACC

R

AAGTCTGTGGGAATAGGGAGATTCTTTTAACAACCTTAAGGATCTAGATACTGTATATATACCTCAAGCTGATATATTAG
CCCTGATATGACAGGCAATA

Celera SNP ID: hCV29114184

公開 SNP ID: rs6772483

ゲノム配列のSNP: 配列番号231

SNP位置, ゲノム: 11101

関連照会 SNP: hCV15974589 (Power=.51)

30

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,47|G,73)

SNP 型: INTRON

遺伝子番号: 32

Celera 遺伝子: hCG1742080 - 79000075494058

遺伝子シンボル: NFIB

タンパク質名: nuclear factor I/B

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VTY6(24453015..24701324)

染色体: 9

40

OMIM 番号: 600728

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号232):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号361):

CGCTGAATTTTATATAGTCTAGGAAACATTTTCACATTGGTTGTTTCAGTCAAATACAAAGAAGTTACAGAACAGCATCG
AGTACCTAAGAGAGACCAAA

50

R

GCATTTTCCTTCTGTAAAGCCCTGCAGCTGAGGGCTTACATCCGCCTGGTCCAATCAGTTCATTTCCAAACAAAGGTAGGA
AATGGCTGCATCCTAGTATT

Celera SNP ID: hCV1690777

公開 SNP ID: rs12684749

ゲノム配列のSNP: 配列番号232

SNP位置, ゲノム: 161940

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,116|G,2)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN 10
IC REGION;INTRON

遺伝子番号: 33

Celera 遺伝子: hCG2043302 - 30000034795819

遺伝子シンボル: PRKG1

タンパク質名: protein kinase, cGMP-dependent, type I

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VT2P(198014..1522568)

染色体: 10

OMIM 番号: 176894

OMIM 情報: 20

ゲノム配列 (配列番号233):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号362):

GCTCCCAGAACTAGGAACTTATATTTAACTGGTCAGAAGAAGGTATGCAAAGTGGAGAACAGCCCCTGGGTTACCCCAA
TTGCTGGCCAGTTCCAGCTT

S

ATGTGTCCTGTGTGTCTGAATGTGTCTGTTCTGAGACATATGAGTACCTCTATGGCAGCACATGCAGGCAAATCCAGAAC 30
CACCAAAACATAATAATCAC

Celera SNP ID: hCV881283

公開 SNP ID: rs211070

ゲノム配列のSNP: 配列番号233

SNP位置, ゲノム: 339191

SNP 供給源: dbSNP; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,113|C,1)

SNP 型: ミスセンス変異;INTRON

遺伝子番号: 34 40

Celera 遺伝子: hCG1812098 - 146000219455196

遺伝子シンボル: CDKAL1

タンパク質名: CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like

1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VT9V(20153063..20871202)

染色体: 6

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号234):

50

SNP 情報

コンテキスト (配列番号363):

GCACCGCAAGATGGGAAGACAGGTGGCAACTCTCTTACAGGGATATCTTTTATTTGAGCAGAACCAGACCAACTGTTTCCT
CATTA AACACATTTTGCAA

Y

GTGTTCTCATGTGAGCGCATCAAGTGTGTGTGCATGTGTGTGTTTCAGAGCATACTCAGCGATGTGCCATCTACAGGTCAC
AATTACAAATTCGCAACGTG

Celera SNP ID: hCV16203383

10

公開 SNP ID: rs2328574

ゲノム配列のSNP: 配列番号234

SNP位置, ゲノム: 698648

SNP 供給源: Celera;HGBASE;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(C, -|T, -)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION;INTRON

遺伝子番号: 35

Celera 遺伝子: hCG2009327 - 30000035862829

20

遺伝子シンボル: PRH1

タンパク質名: proline-rich protein HaeIII subfamily 1

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W45C(1286365..1591315)

染色体: 12

OMIM 番号: 168730

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号235):

SNP 情報

30

コンテキスト (配列番号364):

CAAGAGGAAGGAGATCAGAGTTTGCAAAGCTTTTATGTGGACCTTGCTGCTGAGATCTTGCGATCCTTCTCCATGGAGCT
GCATCTTCTTGAGATGTTTA

Y

ACAGAGAACAGATTAGCATCAGAAAAGATATCAGGGACAGAGTAAAGGGTATGAAGCTCCATAGGGTAGTTACAGTCAAA
TATGAAAGATGTACTGTATT

Celera SNP ID: hCV12107274

公開 SNP ID: rs1376251

40

ゲノム配列のSNP: 配列番号235

SNP位置, ゲノム: 115186

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,77|T,41)

SNP 型: ミスセンス変異;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUM
AN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

遺伝子番号: 36

Celera 遺伝子: hCG31283 - 30000023193853

50

遺伝子シンボル: PFAS
タンパク質名: phosphoribosylformylglycinamidine synthase (FGAR a
midotransferase)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7238908..7280052)
染色体: 17
OMIM 番号: 602133
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号236):

10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号365):
TAGACTCTTGGGACCTAGACTTCTACACCAAGCGCTTCCAGGAGCTACAGCGGAACCCGAGCACTGTGGAGGCCTTTGAC
TTGGCGCAGTCCAATAGGTG
R
GGAGAAATGGGGTTGTTCCCATACCTGAGCCCATGGGTGTTGGGAGAGACCACAGGGGCTCACCTTCATGTTCCCTCCCTT
GGCTTAGGGGCTCCCTGAG
Celera SNP ID: hCV25610955
公開 SNP ID: rs7221716
ゲノム配列のSNP: 配列番号236
SNP位置, ゲノム: 16507
関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
集団 (対立遺伝子, 数): 白人 (A, 13 | G, 107)
SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION; INTRON

20

コンテキスト (配列番号366):
GTGCTCGGATTACAGGCGGGAGCCACCGCGCCAGCCTCCGTCTCCCTCCTAAGTGACATCCTGTCCGGCATCCCGCAGG
CCTTCAGATGGATGGGGTAG
S
AGAGCTCAGGAACCTCAAACACAGCCCGCTGGTGGATGACTTCTAAGCATCTTTCAGTCTCCCTGATCTTGCCAAGCAGA
GAAGGGCTTCCTCGTAATGC
Celera SNP ID: hCV26960050
公開 SNP ID: rs7221547
ゲノム配列のSNP: 配列番号236
SNP位置, ゲノム: 9621
関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
集団 (対立遺伝子, 数): 白人 (C, 13 | G, 105)
SNP 型: INTERGENIC; UNKNOWN

30

40

コンテキスト (配列番号367):
TCTGTCTCCGAGGAGGCCCATAGGATTCTGAAGAGCTGTGATGGGAGCCCTGCCTCGGCTCTCCATCAGACTCAGGACA
GGCCACCAGGGCTGCTATCC
R
TCACCACACACCACCTCTCCCGTTTGACAGTGTCCAAATTGCCTCCTCTTCCCCACTTCTGGAATATGTGTTGAGAGACA
GCAGTGAGATGCAGGAGGGC
Celera SNP ID: hCV30957101
公開 SNP ID: rs6503096

50

ゲノム配列のSNP: 配列番号236
SNP位置, ゲノム: 39634
関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,18|A,102)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号368):
GGAGTCGGGGTCTCTCGTACCACTGCCAGACTGTTACCCAGTTCAAAGAAAACCCTGCCCGTTGCAGGCTCATGCCATTC
TACTACATCCCTTTTCATCCA

10

R
TTCTTTGTGTTCTACTGACTTCCCCAGCGCTTCCTTTGGGAGAAGGTGCCAATTCTTCAATAGTTGATTCTCTCTAGAA
ATACAATGTTCTGCCAGGT

Celera SNP ID: hCV30957093

公開 SNP ID: rs7225429

ゲノム配列のSNP: 配列番号236

SNP位置, ゲノム: 32261

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,18|A,102)

20

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

遺伝子番号: 37

Celera 遺伝子: hCG31284 - 66000115704320

遺伝子シンボル: SLC25A35

タンパク質名: similar to 1810012H11Rik

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7213921..7239307)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報:

30

ゲノム配列 (配列番号237):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号369):
GGCCCCACTCCTGCTTCCTTGGAGGATCCCACCACTGAGTCTCCCTGTTCTGTCCCTCCCAGCCCGATTCTCCTGGGAACC
CAGTCATGAGATACCCGCCC

R

TTCCTTCCTCCTTACGGGGGCTGATTGAAGGTAAGCAAGAGATCAGTCTGGTACTGGGGCAGCCTCAGCAAGGCCTGATG
AAGTGTCACGTCCTTTGCTA

40

Celera SNP ID: hDV71102112

公開 SNP ID: rs869773

ゲノム配列のSNP: 配列番号237

SNP位置, ゲノム: 9556

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,113|A,5)

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;UTR3;INTRON

50

コンテキスト (配列番号370):

AAATACAGGCCAGGCCCTGTACAAGTCAGTGGAAGTTGATGGTGAAAAGACAGACATGGACCCCTCTCTCCTGGTGCTT
AGTGTGTTACACAGTGAGGC

R

CCTGCAGTGGTGACAGGAGCATAGCAGCACAGCAGGAGCCAGCAGTTAATCCACAAATGTTTTCTGGAGATCTGAGGATG
AGCTAGCTAGGGAAGAAGGG

Celera SNP ID: hCV27915850

公開 SNP ID: rs4792722

ゲノム配列のSNP: 配列番号237

SNP位置, ゲノム: 2758

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,26|A,94)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

10

コンテキスト (配列番号371):

GCTACCTACATTAACAGCTTTGCAGACAGAAATGAGGCCAGGTGTTCTGTGCTCCATGAAAGAGTCTACTGGACTTCCA
AGTCCTGGCCCTACCGGAGG

S

AGCTGGACTCAACACTTCTTTTATTAGAAGCTCCCTTTATAAGGGATTGTTTTGTTGTAAGTGACAGAAATCCAACTCAA
ACTAGCTTACAAAAAGGGAA

Celera SNP ID: hCV30294410

公開 SNP ID: rs9899432

ゲノム配列のSNP: 配列番号237

SNP位置, ゲノム: 20983

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,92|C,20)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

20

30

コンテキスト (配列番号372):

ATGTAAGTGGCCAGTGGGCTCTTCCTGTCCTCTGCACAAATAAAGACCACGGCATTGCAGTAAAGAAAGAGTTTAATTGA
CACGAGGCCGGCCATGCCAC

W

TGCAAAATTGATTATTACTCAAGTCAATCTCCCTGAAAATTCAGAGATCAGGGTTTTTGATAATTTGGTGGTAGGGGGT
CAGAAAGTGGGGAGTGCTAA

Celera SNP ID: hCV29573094

公開 SNP ID: rs8079361

ゲノム配列のSNP: 配列番号237

SNP位置, ゲノム: 21365

関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,100|T,8)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

40

コンテキスト (配列番号373):

CGGGTGGGGTCACATAAGTTCAGGTCCACGCCCTGCTCGGTGCCGGCGCCAGGAGAGCCAGGAAGACGCGGCCCGGCTTG
CGGGGGGTAGAGGGACACAC

Y

TGCGCTGCGGGACCAGTCTCCTGAGGCTGCACGGGTTGGTGCTTGGTTAATTAATCCTTAGTCCTTAGGCTCTTTATTT

50

TTATTTTATTTTATTTTGA

Celera SNP ID: hCV30957112
公開 SNP ID: rs7208297
ゲノム配列のSNP: 配列番号237
SNP位置, ゲノム: 15779
関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,110|C,10)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

10

遺伝子番号: 38
Celera 遺伝子: hCG32832 - 84000314349299
遺伝子シンボル: SPG20
タンパク質名: spastic paraplegia 20, spartin (Troyer syndrome)
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W8B1(17669409..17756722)
染色体: 13
OMIM 番号: 607111
OMIM 情報: Troyer syndrome, 275900 (3)

ゲノム配列 (配列番号238):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号374):

CTTTTCTCCAAATGTTTTTCATTTTGTGTTTTGCAAATATCTTAGATTACTAGGAAAGCCAAGTCTCTCTTCCTGG
ATTTCTTCTCCTATAAACCG

Y

CTATTGATACCTACCCACTTCTCTATGGAGCACAGATGAAGGATATTGGTCATGTATGTTGAAATATTTGTCCAACCTTA
TCCCTAGTTTTTTGACTTTG

Celera SNP ID: hCV9879153
公開 SNP ID: rs3736919
ゲノム配列のSNP: 配列番号238
SNP位置, ゲノム: 72700
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,61|T,57)
SNP 型: ミスセンス変異;INTRON

30

遺伝子番号: 39
Celera 遺伝子: hCG33195 - 84000313730962
遺伝子シンボル: KIF6
タンパク質名: 染色体 6 open reading frame 102
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(12492363..12669871)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM 情報:

40

ゲノム配列 (配列番号239):

SNP 情報

50

コンテキスト (配列番号375):

ACAGGAATAGGTTAAACAGAAAGGTAGGGAGCCTTTTCTGGGAACTCTAACACCTCCGGTGAGTTCTCACCTTACCTTTT
GTTAGAGAGGAGTTGGGACC

R

TTCATGCTGGGAGTCAGATGTCTGGAGAAATGGCTTCGTGTGATCGAGTGAATTCAGTCTGGAGAATTTACCTGTTGGC
CCCAGAAGGAGTTTCACAGT

Celera SNP ID: hCV3054799

公開 SNP ID: rs20455

ゲノム配列のSNP: 配列番号239

SNP位置, ゲノム: 149694

SNP 供給源: ABI_Val;Applera;Celera;HGBASE;HapMap;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(A, - |G, -)

SNP 型: ミスセンス変異

10

遺伝子番号: 40

Celera 遺伝子: hCG39289 - 93000022561622

遺伝子シンボル: ITPKA

タンパク質名: inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase A

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W323(8826725..8856477)

染色体: 15

OMIM 番号: 147521

OMIM 情報:

20

ゲノム配列 (配列番号240):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号376):

CTCTAGTCATTGTCTTCCCTTCAGGGTGTTCCGCTCTCCTACCCCCAGCCAGAAGTCCCACTCCTCTCACCTTGATAGC
TACCTGCAGGGGACTGGAGT

Y

CCCAGGAAGGCCAATTACCAGTCCCTCATACACCTCCCCAAAGGCACCATGGCCCAGGGCTCTGCAGGAAGACACGTTGG
AAGGGAGTGGGCAGGCGGCC

Celera SNP ID: hCV25623506

公開 SNP ID:

ゲノム配列のSNP: 配列番号240

SNP位置, ゲノム: 22146

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,36|T,4) アフリカ系アメリカ人(C,37|T,1) 全体(C,
73|T,5)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE
;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;UTR3

30

40

遺伝子番号: 41

Celera 遺伝子: hCG40419 - 104000117898327

遺伝子シンボル: ST14

50

タンパク質名: suppression of tumorigenicity 14 (colon carcinoma, matriptase, epithin)

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VVY5(40056278..40127041)
染色体: 11
OMIM 番号: 606797
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号241): 10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号377):
CACCCAAATCAAAGTGAAACTGACCAGCCAGCCTCCGGAGGCCCTCGCTGCATTTGTGAGGGAGGGGAGGTGGGAAGAT
GAGGGTTTGAATTTGGGAGC
R

GGGAGAAGGAGGGGCATGGTGGAAGGGAGTCTGTGAAGCTCAAAGATAGTTTTGGGGGTCCCTCATGCCCTGGCCACGCC
AGCAGTGCTGTGCACGCCAA

Celera SNP ID: hCV25767057 20

公開 SNP ID: rs12421950

ゲノム配列のSNP: 配列番号241

SNP位置, ゲノム: 50140

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,4|G,36) アフリカ系アメリカ人(A,0|G,36) 全体(A,4|G,72)

SNP 型: INTRON

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,101|A,1)

SNP 型: INTRON 30

遺伝子番号: 42

Celera 遺伝子: hCG40952 - 30000063684233

遺伝子シンボル: PTPRE

タンパク質名: protein tyrosine phosphatase, receptor type, E

Celera ゲノム軸: GA_x54KRFTF114(4291113..4489962)

染色体: 10

OMIM 番号: 600926

OMIM 情報: 40

ゲノム配列 (配列番号242):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号378):
TGGCCCTCTTTGGTCAACATTCTGCCTGGACATGTCAGCACGTACACAGCTTCCTACTTCTGTTTAATGGCTGCTTGGCA
TTCCACAGTATAAACATAAC
R

AAGTCTGGAGAGTCACTCCACCTCCCCAGTGACAGACATTAACCTTCTTTCCACATGCTGCAATTCTATAATTCAACTGT
ATAATGAATACTCCTGCATG

50

Celera SNP ID: hCV218623
公開 SNP ID: rs12261926
ゲノム配列のSNP: 配列番号242
SNP位置, ゲノム: 190357
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,112|G,8)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

コンテキスト (配列番号379):

TCAGAAGCAAAGTTTCAGGCTCACCTTTTCCTTCTCTGGAAAACTCAGCTCCTTCCCATCCTGGCCAGACCGGGACTCAG
GAAGGGCTAAGCTAGCTGTT
Y

10

GGCATCTTTCCACCCAAAAGCATTTAGATATTTGTTCACTGTGTGCTGAGAAGAGCCCAAGTGAATGTGTTGGAAAGAA
GCAGGGAGGTGCTGAGGACA

Celera SNP ID: hCV374877
公開 SNP ID: rs12252890
ゲノム配列のSNP: 配列番号242
SNP位置, ゲノム: 184829
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,112|C,8)
SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON

20

コンテキスト (配列番号380):

GTGAAGGCAGGCACAGACGGTGCACACACATGGCCCATTGCTTCCCCGACCAACCTGGAATCCAAAGGAAGAGGCAGGCG
AGCAAAGCGGGCTGTACAGA
K

GAGGGGGCAGAGGTGCTTCTGAGAGGGGTATCGGACGGTGCTCAGGGAGCCTCAGGGGCCACCTAGCGTTGTGTTACCTC
CAAAGCAGTGCTTTCTCGGA

Celera SNP ID: hCV31968275
公開 SNP ID: rs11016062
ゲノム配列のSNP: 配列番号242
SNP位置, ゲノム: 194930
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,103|T,3)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

30

コンテキスト (配列番号381):

GCCCCATTGCTTCCCCGACCAACCTGGAATCCAAAGGAAGAGGCAGGCGAGCAAAGCGGGCTGTACAGAGGAGGGGGCAGA
GGTGCTTCTGAGAGGGGTAT
Y

40

GGACGGTGCTCAGGGAGCCTCAGGGGCCACCTAGCGTTGTGTTACCTCCAAAGCAGTGCTTTCTCGGAGTAACAGAGGGC
GGGCCAGAGCCAAATAGCT

Celera SNP ID: hCV31968274
公開 SNP ID: rs11016063
ゲノム配列のSNP: 配列番号242
SNP位置, ゲノム: 194962
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,112|T,8)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

50

遺伝子番号: 43
Celera 遺伝子: hCG2016139 - 145000147253802
遺伝子シンボル:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W40L(8639312..8690658)
染色体: 5
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号243): 10

SNP 情報

コンテキスト (配列番号382):
AGATTTATTTGCATTTCTATTTAAGCAGCATGTCTCGCTAAACTTTCTTTGAACTTTCTGCACTAGGTCTGCACTGACA
TTGATGAGTGTGCGAAATGGA
S
CGTGCGTTCCCAACTCGATCTGCGTTAATACTTTGGTAAGTATTTCTCACAGCTGTTGTTATCAAAGCAGAACCGGTTAT
TAAACAAGTGTATGTTTAT
Celera SNP ID: hCV11433557 20
公開 SNP ID: rs1866389
ゲノム配列のSNP: 配列番号243
SNP位置, ゲノム: 23130
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
集団(対立遺伝子,数): 白人(C,86|G,34)
SNP 型: ミスセンス変異;TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTRON

遺伝子番号: 44 30
Celera 遺伝子: hCG2032978 - 208000044094206
遺伝子シンボル: LOC399978
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VY5(40741875..40779789)
染色体: 11
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号244): 40

SNP 情報

コンテキスト (配列番号383):
TTTTTCAGAACTCTGATTCTCTGCCCTTTCTCCTAATGAATCTCCATGTTGGTAGAAATACATTTATACCTTCCCTCCTTT
AAAAATGGAATATGACACTA
S
AGACAGACGGCATCCTAGTCCCAGTCTTCCAAGTTCACATATGTAACACATCTCTGTATTGTATATTCATATGCATTTTC
CCATCTCTATACCTAACAAC
Celera SNP ID: hCV1067003
公開 SNP ID: rs735094 50

ゲノム配列のSNP: 配列番号244
 SNP位置, ゲノム: 21011
 関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(C,70|G,50)
 SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号384):
 ATGGGCAGAGGTAGCCTACTTGCCCAGCTGGAGAAGAGAAGGTAATCTACCACGTGGAAGGAAGGACATGAACAAAAAA
 TGAAAGCAGGAAGGAACATG

10

S
 TGGTTTGGGCAGAATAAAAAATCCCTAGATTTTTTTTGGAAAGTTTCTCGTCTAACCTCCTGCCTAAACCATCTATAATACA
 TTCTGTCCCCAAGAAAATGC

Celera SNP ID: hCV3108695
 公開 SNP ID: rs4937582
 ゲノム配列のSNP: 配列番号244
 SNP位置, ゲノム: 36929
 関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(C,41|G,77)
 SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTERGENIC;UNKNOWN

20

コンテキスト (配列番号385):
 TAAAACCCAAGTCCCTCGGCCACATTTGCACTGAAATGTAAAAATAAAGGGTTAGACAGGTACAATTTCTTTGTAGTGAT
 AAAATCCTCTGATTCTATTG

Y
 ATAATCTCCAAAAGCAGGTCCAAACCGAATAATTTTTTTCCCTGAAACTAGATTCCCTCCCTGTTTAGTAGAGTCCCCAT
 TTCCAATTTAGGACTTTGCC

Celera SNP ID: hCV3251060
 公開 SNP ID: rs7943757
 ゲノム配列のSNP: 配列番号244
 SNP位置, ゲノム: 12063
 関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.51)
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val
 集団(対立遺伝子,数): 白人(C,72|T,48)
 SNP 型: INTRON

30

コンテキスト (配列番号386):
 ACAAAAAAATACAGTGAGTAATGGCAATAATGTTCTCATTAAAGGAAAATACCTCACAACTTAGACAGAAACAGAGGGA
 ATTAGTGAAACTCCATCCAT

40

Y
 GAGGGCTCATAGGCTGCCCTTGAAATACTCTTACCTGGTCACAGTACTAGTGAATTCATTTCTGGTTAAGTTGGTAAG
 GTAGGCATCTTGAAAGACAT

Celera SNP ID: hCV3251061
 公開 SNP ID: rs4366492
 ゲノム配列のSNP: 配列番号244
 SNP位置, ゲノム: 13162
 関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)
 SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(T,62|C,58)

50

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号387):

GTGTTCAAGTGACCCTTATTTTACTGAACAGTGGCTCCAAAGAACAAAAGTAGTGATGCTGGCCATTTGAACATGCCTAG
GAGAAGCTGGGAAGTGCTTT

Y

GTTAAGTGAAAAGGTGAGAGCTCTTGACTTAATAACGAAAGAATAAAAAATTGCAATATTAAAGTTGCTGAGATCTACAGT
GAGAATGAATTTTTTTTACCT

Celera SNP ID: hCV3251063

公開 SNP ID: rs6590512

10

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 13822

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,66|T,54)

SNP 型: INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号388):

CTTTGATGTATTTAAAATATATTAATCGCTCTTAAAGTATCTCCTCACATGATGCTTATTAATTGCAAAAAGAAAAACAGT
TAACCTTTACAGAGGGGAAAC

20

Y

TGACAGCCTTCCCCATAAGCAAATGACCGGTGTAAGGTACAGTGGCATCATGTGCCTCTGGATACTATGCACTGAGAAGG
ACATAACACCACTGTGAGTA

Celera SNP ID: hCV3251074

公開 SNP ID: rs7106373

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 16954

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,40|C,80)

30

SNP 型: INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号389):

GGGTTTGAATCCCAGCTCTGACCTTTACTAACTGGATAAGTGGGGTGAATTACTTCTCTCTAAGCTTCAACTCCTCCA
TCTGTACATGGGGGTGGGGA

Y

CCTCATACTTCATGCAATCTTTGGGAGAATTAAGTGAGTTAATCCACATAGAGCACGGAAACCAGGCCTTGACATGTTGT
GAGCCCTCTCTGATGTTAGC

Celera SNP ID: hCV3251078

公開 SNP ID: rs4601795

40

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 25332

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,66|C,54)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;INTRON;REPEATS

コンテキスト (配列番号390):

TCTCTCTAAGCTTCAACTCCTCCATCTGTACATGGGGGTGGGGATCCTCATACTTCATGCAATCTTTGGGAGAATTAAGT
GAGTTAATCCACATAGAGCA

50

Y

GGAAACCAGGCCTTGACATGTTGTGAGCCCTCTCTGATGTTAGCTATTGCTATTAGAGCAAGTTATTTCCCCTTTTTGGG
ATTCATACTGTTGTCCAGC

Celera SNP ID: hCV27868997

公開 SNP ID: rs4622274

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 25388

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,66|T,44) 10

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYntenic REGION; INTRON; REPEATS

コンテキスト (配列番号391):

AGTGTAACTGAAAGTGATGTAAGCCAGGCACAGAAAGACAAATACCACATGGTCTCACTTACATGTGAACTCTAAAGAGC
TGAATTCATAGAAACACTGA

R

TAAAATAGTGGCTAACAGGCTGAAGGGTTGGAGGATTGGGGAGATGTTGGTCAAAGGACACAAAATTTTCAGTTAGGAGGA
AGAAGTTCAAAAGATCTATTG

Celera SNP ID: hCV27868998

公開 SNP ID: rs4936121 20

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 29780

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,65|G,55)

SNP 型: INTERGENIC; UNKNOWN; REPEATS

コンテキスト (配列番号392):

TCCAAGCTTAGGGAAGCCACTTAGCTCCAGGAGCAGATGAGACCCAGTCCTCCTCTAGCCCAATTGTAAGCAAAAAA
TAATAGCAAAGTCTTTGCTC

R

GGGTCTTTTGGGACCAAACCACTTAAAAATAGAATACCCCAGAGAACATTTTAATCCTTGTAATTGAGGTATTTATCATC
TGGAAATATAGCTGTTTCTA

Celera SNP ID: hCV29138817

公開 SNP ID: rs4936120

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 19354

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,70|A,48) 40

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号393):

AGCTCAACTTGAAATACACTTCCCTGAAAGGATTACTTTGTTTTGGGACAAGGCTCATATCAATCTGTCCTGCCAAGAGA
TTACTGCTGTAAACTGTTG

K

TTTTCACTGCTGTCAAACATAATCTTACAAGGAGAGAGAGGGGCAATCACCTCAACACCCAGCTGCAAGAGAAGACTTT
TGACTGGGCAGGACTTTTCC

Celera SNP ID: hCV29138819

公開 SNP ID: rs7116068 50

ゲノム配列のSNP: 配列番号244
SNP位置, ゲノム: 28641
関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,69|T,49)
SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION;INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号394): 10

AGGGTTTGGCCTAACACACAAAGGATGGGAAGAATAAAGAAACGATGTTCCAACAGTATTTCTGCAGATCTAAGCTACTG
AAGGGATGCTGGACCAACCA

Y

GATAGATGCTTCCTTTTCCGCAGTGCCTCGAAAAACACTTAGGAGTGTGAAGGAGTGAAATTTTATGCTATTGGCCTTGT
TCTCATTACTTTTGATTAT

Celera SNP ID: hCV29138820

公開 SNP ID: rs7119425

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 29087

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7) 20

SNP 供給源: dbSNP; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,68|T,52)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号395):

CCCTCTCTGGGACTCAGTTTCCTACTCTGTACAATTGGGACGGTGACCTACTTTCAAGGACCTTTATAGTTCAAACGCTC
TTCGGTTCTGTGAAAAGAAG

Y

CTTACATCATCCCATGGTGGGCTGCATGTACATTATCACACAGAGTGGTCCTTGCTTTACAGAAAAATATTCATTGCT
CATTCATTACCTATCCACT

Celera SNP ID: hCV29138822

公開 SNP ID: rs6590518

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 29432

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,68|T,52)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号396):

AGAGTTTGGCTGGTGCAATCAGACAGTGCTTCTTGAAAATGGAACCTGAATTGGTCCTTATGGGCAGAGGTAGCCTACT
TGCCCAGCTGGAGAAGAGAA

R

GTAATCTACCACGTGGAAGGAAGGACATGAACAAAAAATGAAAGCAGGAAGGAACATGCTGGTTTGGGCAGAATAAAAA
ATCCCTAGATTTTTTTGGAA

Celera SNP ID: hCV29138826

公開 SNP ID: rs4936123

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 36869

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7) 50

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; HGBASE
 集団(対立遺伝子,数): 白人(G,67|A,53)
 SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号397):

TTCTCATTACTTTTGGATTATTATAAAATTATTCTAACGCAAAACCCATAAAAAATTGGTAACTCAGAATCTCGCCAGAT
 GAACTGTTACATCGGACTAC

R

CTCTAGGAAGAAGTATTAATAAATCAAAGATATTAACCTTCCAAGTGTTTCATTTCATCTGTTTTCCCTCTCTGGGACTCA
 GTTTCCTACTCTGTACAATT

10

Celera SNP ID: hCV31258077

公開 SNP ID: rs6590515

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 29267

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,68|A,52)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号398):

CCAAGTGTTTCATTTCCATCTGTTTTCCCTCTCTGGGACTCAGTTTCTACTCTGTACAATTGGGACGGTGACCTACTTTC
 AAGGACCTTTATAGTTCAAA

Y

GCTCTTCGGTTCTGTGAAAAGAAGCCTTACATCATCCCATGGTGGGCTGCATGTCACATTATCACACAGAGTGGTCCTTG
 CTTTACAGAAAAATATTCAT

Celera SNP ID: hCV31258078

公開 SNP ID: rs6590517

ゲノム配列のSNP: 配列番号244

SNP位置, ゲノム: 29407

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,68|T,52)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

20

30

遺伝子番号: 45

Celera 遺伝子: hCG2039811 - 208000027486904

遺伝子シンボル: KRT5

タンパク質名: keratin 5 (epidermolysis bullosa simplex, Dowling-Meara/Kobner/Weber-Cockayne types)

40

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W46Y(168432..194676)

染色体: 12

OMIM 番号: 148040

OMIM 情報: Epidermolysis bullosa simplex, Koebner, Dowling-Meara, and Weber-Cockayne types, 131900, 131760, 131800 (3); Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation, 131960 (3)

50

ゲノム配列 (配列番号245):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号399):

CAGCCCCCAGGTGTGTTCCAGCAAGCTCTATTCCACTAGGGAAGAAATGAGTCATCGTATGTGTTGATACAGGCTGAAG
GCCGCCACAAACACATACCT

K

CAGGAGCTTCTAATCTCATCAGGAACATGTTGAGAGTCTGACGGCCTGTTATAACGGCGAACCACCCTGTTCCAAGCAGC
GGGACTTGCTCTGCTTTCTC

10

Celera SNP ID: hCV945276

公開 SNP ID: rs89962

ゲノム配列のSNP: 配列番号245

SNP位置, ゲノム: 16815

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(G,69|T,49)

SNP 型: TRANSCRIPTION FACTOR BINDING SITE;HUMAN-MOUSE SYNTEN
IC REGION;INTERGENIC;UNKNOWN

20

遺伝子番号: 46

Celera 遺伝子: Chr11:127850642..127890642

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VVY5(40719542..40759542)

染色体: 11

OMIM 番号:

OMIM 情報:

30

ゲノム配列 (配列番号246):

SNP 情報

コンテキスト (配列番号400):

TCTTAGCACTCCCCCACCCTGCTCCGAACTTGATTCAATCAGTGGTGGATGGGAAAGGCCCGTTTCCATGACAACCC
CACTGTGAGAGAGAAAAATC

R

GCCACAGAGCAGGCTAGAATTTTATCTGGAAGAGGGCACTTGGGTAGGTTTAGAAATGGAGGGCCAGCAAACAGTGCGAT
GGGCTCGCATCCCATGGTGG

40

Celera SNP ID: hCV3251044

公開 SNP ID: rs7114655

ゲノム配列のSNP: 配列番号246

SNP位置, ゲノム: 20000

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(A,28|G,92)

SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTERGENIC;UNKNOWN

コンテキスト (配列番号401):

50

TAAACCCAAGTCCCTCGGCCACATTTGCACTGAAATGTAAAAATAAGGGTTAGACAGGTACAATTTCTTTGTAGTGAT
AAAATCCTCTGATTCTATTG

Y

ATAATCTCCAAAAGCAGGTCCAAACCGAATAATTTTTTTCCCTGAAACTAGATTCCCTCCCTGTTTAGTAGAGTCCCCAT
TTCCAATTTAGGACTTTGCC

Celera SNP ID: hCV3251060

公開 SNP ID: rs7943757

ゲノム配列のSNP: 配列番号246

SNP位置, ゲノム: 34396

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.51)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; ABI_Val

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,72|T,48)

SNP 型: INTRON

10

コンテキスト (配列番号402):

ACAAAAAATACAGTGAGTAATGGCAATAATGTTCTCATTAAAGGAAAATACCTCAGAACTTAGACAGAAACAGAGGGA
ATTAGTGAAACTCCATCCAT

Y

GAGGGCTCATAGGCTGCCCTTGAAAATACTCTTACCTGGTCACAGTACTAGTGAATTCATTTCTCTGGTTAAGTTGGTAAG
GTAGGCATCTTGAAAGACAT

20

Celera SNP ID: hCV3251061

公開 SNP ID: rs4366492

ゲノム配列のSNP: 配列番号246

SNP位置, ゲノム: 35495

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,62|C,58)

SNP 型: INTRON

コンテキスト (配列番号403):

GTGTTCAAGTGACCCCTTATTTTACTGAACAGTGGCTCCAAAGAACAAAAGTAGTGATGCTGGCCATTTGAACATGCCTAG
GAGAAGCTGGGAAGTGCTTT

Y

GTTAAGTGAAAAGGTGAGAGCTCTTGACTTAATAACGAAAGAATAAAAAATTGCAATATTAAAGTTGCTGAGATCTACAGT
GAGAATGAATTTTTTTTACCT

Celera SNP ID: hCV3251063

公開 SNP ID: rs6590512

ゲノム配列のSNP: 配列番号246

SNP位置, ゲノム: 36155

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.6)

SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,66|T,54)

SNP 型: INTRON; REPEATS

30

40

コンテキスト (配列番号404):

CTTTGATGTATTTAAATATATTAATCGCTCTTAAAGTATCTCCTCACATGATGCTTATTAATTGCAAAAAGAAAAACAGT
TAACCTTACAGAGGGGAAAC

Y

TGACAGCCTTCCCATAAGCAAATGACCGGTGTAAGGTACAGTGGCATCATGTGCCTCTGGATACTATGCACTGAGAAGG
ACATAACACCACTGTGAGTA

50

Celera SNP ID: hCV3251074
公開 SNP ID: rs7106373
ゲノム配列のSNP: 配列番号246
SNP位置, ゲノム: 39287
関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; Celera; HapMap
集団(対立遺伝子,数): 白人(T,40|C,80)
SNP 型: INTRON;REPEATS

遺伝子番号: 47 10

Celera 遺伝子: Chr11:128036442..128076442

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VVY5(40905342..40945342)

染色体: 11

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号247):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号405):

TTTATATTTTTCCTTCAAGGTTTGGGAGTTAGTAGCTTTATAGATAAGGGCAGTCTTGATCATAAACCTGACTACATTTG
CACAAAATGGTGGAGTTAGT

Y

TATCCCTTCCCTGCTTTAAATCCTAGTGCTTACTAATAAAATGTCCTTTGTGGCCTGCCCTGCAACCTCCCTCCACTAAAT
GGTGCACITTTGTCTGCATT

Celera SNP ID: hCV26490121

公開 SNP ID: rs2875322 30

ゲノム配列のSNP: 配列番号247

SNP位置, ゲノム: 20000

関連照会 SNP: hCV16189747 (Power=.7)

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,31|C,89)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

遺伝子番号: 48

Celera 遺伝子: Chr2:232460696..232500696

遺伝子シンボル: 40

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32VWPT(43375226..43415226)

染色体: 2

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号248):

SNP 情報

50

コンテキスト (配列番号406):

AACCTCATCTCAAGACTCTGTGGCCAGGCCCTCACAACCTCCTGCCAGGCTCTCGCTACCTACCCATCAACAGCAAGACT
CCCAGGCCATCTCAATCCCC

S

CAAAGAGCCCTGTTCTCCAGCCCCACGGCTTCTGTTACCTGCCGTGCTGTCCCCGCCTCTGCCCACCCACTCATCCTG
CAGATCTGGAGCAGCATTCC

Celera SNP ID: hCV25963691

公開 SNP ID: rs3754699

ゲノム配列のSNP: 配列番号248

SNP位置, ゲノム: 20000

10

SNP 供給源: Applera

集団(対立遺伝子,数): 白人(C,35|G,3) アフリカ系アメリカ人(C,31|G,7) 全体(C,
66|G,10)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

SNP 供給源: Applera;HGBASE;dbSNP

集団(対立遺伝子,数): no_pop(C,-|G,-)

SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

遺伝子番号: 49

Celera 遺伝子: Chr17:8125566..8165566

20

遺伝子シンボル:

タンパク質名:

Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W2JD(7285976..7325976)

染色体: 17

OMIM 番号:

OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号249):

SNP 情報

30

コンテキスト (配列番号407):

TGAAGGCTGAAGACAGAGACGATATGGCAAGAGGCAGTGGCCTGGAATGGGGACTGACCACCCTGCAGAAGTTCAGCCAG
GTAGATGTGGGGCAGGGGAA

Y

GCTAAATAAATACAGGGAGACAGAGACAGGGGTCAAGATAACAGAACAGGCAAAGGGGTCTGAAAGCAGGGTGGGTCTA
GAAGGACTTAGAGGGCATCA

Celera SNP ID: hCV22275215

公開 SNP ID: rs3826543

ゲノム配列のSNP: 配列番号249

40

SNP位置, ゲノム: 35642

SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val; HGBASE

集団(対立遺伝子,数): 白人(T,19|C,101)

SNP 型: ミスセンス変異;ESS

コンテキスト (配列番号408):

GGTTGAGGGCTCAGTCCCACAAGACTGCCCCCTCACTTTGGATGCCAACTGCAAGCCTCAGGTTGTTTTTACCTGTACTCA
TGACTAACTGGGTGTAAGCT

R

GGGTTCTACGATTCCCTCTTTATGTTCAATGAATTTGCTAGAGTGGCTGACAGAACTCAGGAAAAAATGTTTACTGGTT

50

TATTATAAAGGATTTTTTTTT

Celera SNP ID: hCV31793593
公開 SNP ID: rs4792590
ゲノム配列のSNP: 配列番号249
SNP位置, ゲノム: 20001
関連照会 SNP: hCV22275215 (Power=.8)
SNP 供給源: dbSNP; HapMap; ABI_Val
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,12|G,108)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN;REPEATS

10

遺伝子番号: 50
Celera 遺伝子: Chr6:34607097..34646076
遺伝子シンボル:
タンパク質名:
Celera ゲノム軸: GA_x5YUV32W6W6(6071418..6110397)
染色体: 6
OMIM 番号:
OMIM 情報:

ゲノム配列 (配列番号250):

20

SNP 情報

コンテキスト (配列番号409):
AGCAGCAGGGTAGAAAAGGCAGCCATAACTGCAAGGCAGGCAGAAGATGTAGCAGAGTAGACAGGAAGCAGTCCAACTGA
CAGAGAATACTGGAAGATAT
K
AGAACAACCTAAGGGACACAAAATAAAATGACAAACACTTGGATGCAAGAGTGATGCCAGGGCCAAGGAAAATTAAACATG
GCCAAGATGGCCACAAAACA

Celera SNP ID: hCV25745415
公開 SNP ID: rs3130210
ゲノム配列のSNP: 配列番号250
SNP位置, ゲノム: 20000
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(G,30|T,8) アフリカ系アメリカ人(G,22|T,10) 全体(G,52|T,18)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN
SNP 供給源: Applera;HGBASE;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(G,-|T,-)
SNP 型: INTERGENIC;UNKNOWN

30

40

コンテキスト (配列番号410):
CCCTGTGGAGTCAAAGGTTAAACTCACAGGTGACAGGGCCAGCACACTAAACCCCACTTGCTTCTCCTCTTTCCACCAC
CTCAGCCCTGTGACCAGCAT
R
ACTTACAGGTTCCAGCACTGCAGGCTCTCTCTTCTCTCCCTTCAGCCCCGGGGCCCATGGGCAGCCTAAGGGAGACACA
CATGTAACCCCACTGGGGCC

Celera SNP ID: hCV25749177
公開 SNP ID: rs3129196
ゲノム配列のSNP: 配列番号250

50

SNP位置, ゲノム: 18979
SNP 供給源: Applera
集団(対立遺伝子,数): 白人(A,7|G,29) アフリカ系アメリカ人(A,11|G,23) 全体(A,18|G,52)
SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTERGENIC;UNKNOWN
SNP 供給源: Applera;HGBASE;dbSNP
集団(対立遺伝子,数): no_pop(A,-|G,-)
SNP 型: HUMAN-MOUSE SYNTENIC REGION;INTERGENIC;UNKNOWN

【0 4 4 5】

(表 3)

10

hCV25623506	配列番号 164
hCV25623506	配列番号 165
hCV25623506	配列番号 166
hCV25623506	配列番号 167
hCV25623506	配列番号 168
hCV25623506	配列番号 169

【0 4 4 6】

(表 4)

hCV25623506	配列番号294
hCV25623506	配列番号376

20

【0 4 4 7】

【化 3】

表5:hCV3054799についての対立遺伝子の数

研究	層	総数	ケース の数	ケース コントロールの 数の数	主要な対立遺伝子 対立遺伝子 度	対立遺伝子 コントロール 度	少数の対立遺伝子 対立遺伝子 度	対立遺伝子 コントロール 度
CARE	層別化されていない	2714	244	2470	A	0.60	0.64	0.36
	偽薬	1334	142	1192	A	0.60	0.65	0.35
	プラバスタチン	1380	102	1278	A	0.60	0.64	0.36
WOSCOPS	層別化されていない	1548	478	1070	A	0.63	0.66	0.34
	偽薬	808	286	522	A	0.62	0.69	0.31
	プラバスタチン	740	192	548	A	0.65	0.63	0.37

【 0 4 4 8】

表6:
hCV3054799についての遺伝子型の数

研究	主要なホモ接合性				少数のホモ接合性				ヘテロ接合性						
	遺伝子型	ケース の数	コントロール の数の数	ケース 頻度	コントロール 頻度	遺伝子型	ケース の数	コントロール の数の数	ケース 頻度	コントロール 頻度	遺伝子型	ケース の数	コントロール の数の数	ケース 頻度	コントロール 頻度
CARE	AA	82	1030	0.34	0.42	GG	35	314	0.14	0.13	GA	127	1126	0.52	0.46
	AA	44	502	0.31	0.42	GG	17	143	0.12	0.12	GA	81	547	0.57	0.46
	AA	38	528	0.37	0.41	GG	18	171	0.18	0.13	GA	46	579	0.45	0.45
WOSCOPS	AA	189	475	0.40	0.44	GG	67	132	0.14	0.12	GA	222	463	0.46	0.43
	AA	105	259	0.37	0.50	GG	39	58	0.14	0.11	GA	142	205	0.50	0.39
	AA	84	216	0.44	0.39	GG	28	74	0.15	0.14	GA	80	258	0.42	0.47

10

20

30

40

【化 4】

表7:hGV3054799についての合わせた数

研究	Maj hom + Het ケースの数の数	Het + Min hom ケースの コントロールの数
CARE	209	162
	125	98
	84	64
WOSCOPS	411	289
	247	181
	164	108

【 0 4 4 9】

表8:遺伝的多型hGV3054799とMI/RMI危険性との関連-調整されていない推定値

研究	層	ヘテロ接合体キャリア (Het対Maj hom)			優性 ([Het + Min hom]対Maj hom)			劣性 (Min hom対[Maj hom + Het])			対立遺伝子		
		OR	95% CI	P値 *	OR	95% CI	P値 *	OR	95% CI	P値 *	OR	95% CI	P値 *
CARE	層別化されていない	1.42	1.06-1.89	0.0201	1.41	1.07-1.86	0.0141	1.15	0.79-1.68	0.4825	1.23	1.02-1.49	0.0336
	偽薬	1.69	1.15-2.49	0.0078	1.62	1.12-2.35	0.0114	1.00	0.58-1.71	1.0000	1.27	0.98-1.63	0.0666
	プラバスタチン	1.10	0.71-1.72	0.7342	1.19	0.78-1.80	0.4647	1.39	0.81-2.37	0.2314	1.19	0.89-1.60	0.2570
WOSCOPS	層別化されていない	1.21	0.96-1.52	0.1241	1.22	0.98-1.52	0.0756	1.16	0.84-1.59	0.3667	1.15	0.98-1.35	0.0796
	偽薬	1.71	1.25-2.33	0.0009	1.70	1.26-2.28	0.0005	1.26	0.82-1.95	0.3091	1.41	1.14-1.74	0.0020
	プラバスタチン	0.80	0.56-1.14	0.2381	0.84	0.60-1.17	0.3061	1.09	0.68-1.75	0.7159	0.93	0.73-1.19	0.5800

*フィッシャーの正確検定のP値

10

20

30

40

【化 5】

表9:遺伝的多型hCV3054799とMI/RMI危険性との関連-ロジスティック回帰によって調整された推定値

研究	遺伝子型	危険性頻度 *	OR **	95% CI	P値 ***
CARE	Min hom	0.12	1.36	0.75-2.44	0.321
	Het	0.47	1.69	1.14-2.49	0.008
WOSCOPS	Min hom	0.12	1.62	1.01-2.60	0.043
	Het	0.43	1.65	1.21-2.25	0.002

*危険性遺伝子型の頻度についてのχ²二乗検定
**偽薬処置治療群における患者から得たオッズ比
***フィッシャーの正確検定のP値

表10:遺伝的多型hCV3054799と、MI/RMI危険性およびスタチン処置に対する応答との関連

研究	MI/RMI危険性の推定 (Het対Maj hom)* 偽薬層			スタチンによる危険性の減少 (プラバスタチン対偽薬) ヘテロ接合性キャリア		
	OR	95% CI	P値 **	OR	95% CI	P値 **
CARE	1.69	1.15-2.49	0.0078	0.54	0.36-0.78	0.00139
WOSCOPS	1.71	1.25-2.33	0.0009	0.45	0.32-0.62	0.0000014

*表9にも提示されるデータ、ヘテロ接合性キャリア
**フィッシャーの正確検定のP値

【 0 4 5 0】

10

20

30

40

【化 6】

表11: CARE 研究における遺伝的多型についての遺伝子型の数-偽薬治療群

マーカー	ケースの数		主要なホモ接合性		少数のホモ接合性		ヘテロ接合性	
	ケースの数	コントロールの数	遺伝子型	ケースの数	コントロールの数	遺伝子型	ケースの数	コントロールの数
hCV11433557	102	943	CC	57	592	GG	9	41
hCV11450617	145	1220	GG	61	633	AA	13	101
hCV12107274	104	942	CC	54	423	TT	8	122
hCV15965459	133	1157	TT	95	843	AA	1	20
hCV15973230	124	1023	GG	91	657	AA	3	61
hCV15974589	101	938	CC	31	238	TT	21	220
hCV1603656	104	947	CC	82	818	TT	2	6
hCV16054991	132	1145	GG	60	599	AA	17	81
hCV16189747	138	1174	CC	61	641	AA	9	75
hCV1801149	50	403	GG	36	341	AA	1	2
hCV22275215	103	947	CC	79	632	TT	2	39
hCV2476746	123	1016	CC	55	405	TT	9	138
hCV25472673	104	947	TT	29	338	CC	22	133
hCV25623506	104	947	CC	101	894	TT	0	2
hCV25745415	145	1217	GG	91	718	TT	2	63
hCV25749177	145	1217	GG	89	704	AA	4	75
hCV25963691	145	1217	CC	84	793	GG	3	52
hCV2741051	104	947	TT	66	494	CC	3	67
hCV3054799	104	945	AA	29	398	GG	13	116
hCV465412	133	1157	CC	88	881	AA	2	27
hCV7514870	103	936	CC	41	436	AA	17	90
hCV881283	145	1219	GG	130	1129	CC	0	2
						CG	15	88

【 0 4 5 1】

10

20

30

【化 7】

表12:GARE研究における遺伝的多型についての遺伝子型の数 - プラバスタチン処置治療群

マーカー	ケース の数	コントロール の数	遺伝子型	ケース の数	コントロール の数	遺伝子型	ケース の数	コントロール の数
hCV12107274	84	1040	CC	34	481	TC	37	446
hCV15965459	99	1231	TT	85	918	AT	13	292
hCV15974589	85	1036	CC	16	286	TC	35	514
hCV1603636	85	1047	CC	76	873	TC	9	166
hCV16054991	95	1216	GG	58	661	AG	29	467
hCV25472673	85	1046	TT	38	392	CT	33	482
hCV25623506	85	1046	CC	72	984	TC	12	62
hCV25745415	107	1302	GG	57	798	TG	39	445
hCV25749177	107	1300	GG	56	776	AG	39	444
hCV2741051	85	1046	TT	39	533	CT	40	433
hCV881283	107	1303	GG	103	1179	CG	4	122

【 0 4 5 2】

10

20

30

表13:CARE研究における遺伝的多型についての遺伝子型の数-処置治療群によって層別化されていない

[illegible]

【 0 4 5 3 】

30

【化 9】

表14: CARE研究における遺伝的多型のRMI危険性関連-偽薬処置治療群

マーカー	少数のホモ接合体 (Min hom対Maj hom)			ヘテロ接合体キャリア (Het対Maj hom)			優性 (Het + Min hom)対Maj hom			劣性 Min hom対(Het + Maj hom)		
	OR	95% CI	P値 *	OR	95% CI	P値 *	OR	95% CI	P値 *	OR	95% CI	P値 *
hCV11433557	2.28	1.05-4.93	0.0425	1.21	0.78-1.87	0.4242	1.33	0.88-2.01	0.1972	2.13	1.00-4.52	0.0519
hCV11450617	1.34	0.71-2.52	0.3807	1.52	1.06-2.18	0.0262	1.48	1.05-2.10	0.0280	1.09	0.60-2.00	0.7512
hCV15973230	0.36	0.11-1.16	0.0999	0.71	0.46-1.10	0.1437	0.65	0.43-0.99	0.0459	0.39	0.12-1.27	0.1437
hCV16054991	2.10	1.17-3.77	0.0186	1.18	0.80-1.74	0.4295	1.32	0.92-1.89	0.1419	1.94	1.11-3.39	0.0240
hCV16189747	1.26	0.60-2.64	0.5424	1.56	1.08-2.25	0.0186	1.52	1.06-2.17	0.0239	1.02	0.50-2.09	0.8559
hCV18011149	4.74	0.42-53.53	0.2652	2.05	1.03-4.10	0.0616	2.14	1.09-4.20	0.0422	4.09	0.36-45.96	0.2965
hCV22275215	0.41	0.10-1.73	0.3005	0.64	0.39-1.04	0.0842	0.61	0.38-0.98	0.0454	0.46	0.11-1.94	0.4208
hCV2476746	0.48	0.23-1.00	0.0456	0.92	0.62-1.36	0.6905	0.82	0.56-1.19	0.3307	0.50	0.25-1.01	0.0627
hCV25472673	1.93	1.07-3.48	0.0352	1.30	0.81-2.08	0.2918	1.44	0.92-2.25	0.1292	1.64	0.99-2.72	0.0584
hCV25745415	0.25	0.06-1.04	0.0362	0.94	0.66-1.35	0.7841	0.85	0.60-1.22	0.4211	0.26	0.06-1.06	0.0389
hCV25963691	0.54	0.17-1.78	0.4709	1.47	1.03-2.10	0.0373	1.36	0.96-1.93	0.0984	0.47	0.15-1.54	0.2657
hCV2741051	0.34	0.10-1.10	0.0664	0.68	0.44-1.04	0.0892	0.63	0.41-0.95	0.0299	0.39	0.12-1.26	0.1435
hCV3054799	1.54	0.77-3.05	0.2528	1.97	1.24-3.13	0.0038	1.88	1.20-2.94	0.0060	1.02	0.55-1.88	0.8762
hCV465412	0.74	0.17-3.17	1.0000	1.73	1.17-2.56	0.0083	1.63	1.11-2.40	0.0147	0.64	0.15-2.72	0.7608
hCV7514870	2.01	1.09-3.69	0.0308	1.17	0.75-1.82	0.4996	1.32	0.87-2.00	0.2117	1.86	1.06-3.27	0.0389

hCV15973230、hCV22275215およびhCV2741051に関して、主要なホモ接合体は、ヘテロ接合体および少数のホモ接合体を参照として使用して、RMIに関連した。

hCV2476746およびhCV25745415に関して、主要なホモ接合体は、少数のホモ接合体を参照として使用して、RMIに関連した。

【0 4 5 4】

10

20

30

40

【化 1 0】

表 15: CARE 研究における遺伝的多型の RMI 危険性関連-処置治療群によって層別化されていない

マーカー	少数のホモ接合性 (Min hom 対 Maj hom)			ヘテロ接合性キヤリア (Het 対 Maj hom)			優性 ([Het + Min hom]) 対 Maj hom			劣性 Min hom 対 ([Het + Maj hom])		
	OR	95% CI	P 値 *	OR	95% CI	P 値 *	OR	95% CI	P 値 *	OR	95% CI	P 値 *
hCV11450617	1.26	0.78-2.04	0.3583	1.36	1.03-1.78	0.0312	1.34	1.03-1.74	0.0292	1.09	0.69-1.72	0.7169
hCV15973230	0.38	0.15-0.96	0.0357	0.85	0.62-1.16	0.3162	0.78	0.58-1.05	0.1183	0.41	0.16-1.00	0.0520
hCV16054991	1.58	1.00-2.50	0.0609	0.96	0.72-1.29	0.8237	1.06	0.80-1.39	0.7278	1.61	1.03-2.50	0.0464
hCV16189747	1.26	0.72-2.22	0.4347	1.70	1.29-2.24	0.0002	1.64	1.25-2.14	0.0003	0.99	0.57-1.71	1.0000
hCV16203383	1.65	1.10-2.49	0.0192	1.26	0.95-1.68	0.1144	1.34	1.03-1.75	0.0327	1.47	1.00-2.15	0.0502
hCV1690777	0.00	0.00-0.00	1.0000	0.45	0.21-0.98	0.0420	0.44	0.20-0.95	0.0314	0.00	0.00-0.00	1.0000
hCV2146578	1.51	1.02-2.24	0.0476	1.14	0.82-1.59	0.4577	1.24	0.91-1.69	0.1734	1.39	0.99-1.95	0.0619
hCV22275215	0.49	0.18-1.35	0.2361	0.64	0.45-0.92	0.0147	0.62	0.44-0.88	0.0072	0.55	0.20-1.52	0.3109
hCV2476746	0.55	0.32-0.92	0.0230	0.85	0.64-1.14	0.2941	0.78	0.59-1.04	0.0948	0.59	0.36-0.97	0.0418
hCV25624196	1.04	0.41-2.64	0.8114	1.42	1.04-1.95	0.0320	1.38	1.02-1.88	0.0392	0.95	0.37-2.40	1.0000
hCV25741584	0.00	0.00-0.00	1.0000	2.40	1.10-5.24	0.0498	2.40	1.10-5.24	0.0498	0.00	0.00-0.00	1.0000
hCV25936375	1.99	1.05-3.77	0.0390	1.01	0.75-1.38	0.9374	1.10	0.83-1.47	0.5008	1.98	1.05-3.73	0.0391
hCV25963691	0.55	0.22-1.38	0.2671	1.38	1.06-1.81	0.0193	1.29	0.99-1.68	0.0626	0.49	0.20-1.22	0.1623
hCV3054799	1.55	0.98-2.47	0.0718	1.55	1.11-2.16	0.0103	1.55	1.13-2.13	0.0067	1.21	0.80-1.84	0.3687
hCV3200162	0.61	0.35-1.05	0.0872	0.76	0.55-1.04	0.0940	0.73	0.54-0.98	0.0386	0.70	0.41-1.18	0.1904
hCV945276	0.66	0.44-0.99	0.0483	0.91	0.68-1.21	0.5526	0.84	0.64-1.10	0.2225	0.70	0.48-1.01	0.0570
hCV9879153	0.70	0.46-1.07	0.1164	0.73	0.52-1.03	0.0787	0.72	0.53-0.99	0.0445	0.85	0.58-1.23	0.4061

【 0 4 5 5】

10

20

30

【化 1 1】

表 16: CARE 研究における遺伝的多型とスタチン処置に対する応答との関連
偽薬処置した患者 対 プラバスタチン処置した患者における RMI の危険性

マーカー	主要なホモ接合性			少数のホモ接合性			ヘテロ接合性		
	OR	95% CI	P 値 *	OR	95% CI	P 値 *	OR	95% CI	P 値 *
hCV12107274	0.55	0.35-0.87	0.0100	1.75	0.70-4.39	0.2598	0.78	0.49-1.24	0.3462
hCV15965459	0.82	0.60-1.12	0.2115	0.95	0.06-16.28	1.0000	0.35	0.18-0.68	0.0011
hCV15974589	0.43	0.23-0.80	0.0090	1.51	0.85-2.68	0.1979	0.67	0.42-1.05	0.0881
hCV1603656	0.87	0.63-1.20	0.4064	0.00	0.00-0.00	0.4667	0.33	0.15-0.76	0.0099
hCV16054991	0.88	0.60-1.28	0.5015	0.43	0.18-1.06	0.0854	0.53	0.33-0.84	0.0063
hCV25472673	1.13	0.68-1.87	0.7014	0.49	0.24-1.00	0.0524	0.61	0.39-0.97	0.0422
hCV25623506	0.65	0.47-0.89	0.0069	0.00	0.00-0.00	0.3333	3.29	0.88-12.30	0.0939
hCV25745415	0.56	0.40-0.80	0.0010	5.87	1.25-27.61	0.0176	0.73	0.48-1.14	0.1865
hCV25749177	0.57	0.40-0.81	0.0017	2.81	0.87-9.10	0.1124	0.74	0.48-1.14	0.1873
hCV2741051	0.55	0.36-0.83	0.0041	1.68	0.40-6.95	0.7321	1.02	0.63-1.64	1.0000
hCV881283	0.76	0.58-0.99	0.0464	0.00	0.00-0.00	1.0000	0.19	0.06-0.60	0.0029

*フィッシャーの正確検定の P 値
**ブレスローデーの P 値

【 0 4 5 6】

10

20

30

【化 1 2】

表17: CAREおよびWOSCOPSの偽薬治療群におけるKIF6 hCGV3054799とMIおよびGHDとの関連

研究	遺伝子型	試験中のMI*	合計*	調整されていない			調整された†		
				HR	95%CI	p値	HR	95%CI	p値
CARE	GG	16	155	1.33	0.75-2.35	0.33	1.33	0.75-2.36	0.33
	GA	82	636	1.63	1.13-2.35	0.009	1.54	1.07-2.23	0.02
	GG + GA	98	791	1.57	1.10-2.25	0.013	1.50	1.05-2.15	0.03
	AA	44	542	1.00	参照		1.00	参照	
一致した‡									
研究	遺伝子型	ケース*	コントロール*	調整されていない			調整された‡		
				OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
WOSCOPS	GG	35	59	1.49	0.92-2.40	0.10	1.48	0.91-2.41	0.11
	GA	137	204	1.61	1.18-2.21	0.003	1.56	1.14-2.15	0.006
	GG + GA	172	263	1.59	1.18-2.14	0.003	1.55	1.14-2.09	0.005
	AA	104	256	1.00	参照		1.00	参照	

* 患者の数として提示される患者についてのデータ

† 年齢(連続的)、性別、喫煙(現在喫煙している 対 現在喫煙していない)、WOSCOPSの場合を除く、ここで年齢および喫煙についての調整は、ケースおよびコントロールが一致したので行われなかった。高血圧の履歴、糖尿病の履歴、BMI(連続的)、ベースラインのLDL-Cレベル(連続的)、およびベースラインのHDL-Cレベル(連続的)について調整された

‡ ケースおよびコントロールは、年齢(2つの年齢群における)および喫煙(現在喫煙している 対 現在喫煙していない)について一致し、全てが、男性であった

【 0 4 5 7】

10

20

30

40

【化 1 3】

表18:KIF6 hGV3054799サブグループにおけるMIおよびGCHDに対するプラバスタチンの効果:CAREおよびWOSCOPS

研究	遺伝子型	処置	試験中のMI [*]	合計 [*]	調整されていない [†]			調整された [†]		
					HR	95% CI	p値	HR	95% CI	p値
CARE	GG + GA	プラバスタチン	64	810	0.63	0.46-0.86	0.004	0.63	0.46-0.87	0.005
		偽薬	98	791	1.00	参照		1.00	参照	
	AA	プラバスタチン	39	554	0.86	0.56-1.33	0.50	0.80	0.52-1.24	0.32
		偽薬	44	542	1.00	参照		1.00	参照	
					p相互作用 0.25 [§]			p相互作用 0.39 [§]		
研究	遺伝子型	処置	ケース [*]	コントロール [*]	一致した [‡]			調整された ^{††}		
					OR [†]	95% CI [†]	p値	OR [†]	95% CI	p値
WOSCOPS	GG + GA	プラバスタチン	108	330	0.50	0.38-0.67	<0.0001	0.50	0.38-0.67	<0.0001
		偽薬	172	263	1.00	参照		1.00	参照	
	AA	プラバスタチン	81	213	0.94	0.67-1.33	0.73	0.91	0.64-1.28	0.58
		偽薬	104	256	1.00	参照		1.00	参照	
					p相互作用 0.006 [§]			p相互作用 0.011 [§]		

*患者の数として提示される患者についてのデータ

†年齢(連続的)、喫煙(現在喫煙している 対 現在喫煙していない)WOSCOPSの場合を除く、ここで年齢および喫煙についての調整は、ケースおよびコントロールが一致したで行なわれなかった、高血圧の履歴、糖尿病の履歴、BMI(連続的)、ベースラインのLDL-Cレベル(連続的)、およびベースラインのHDL-Cレベル(連続的)について調整された

‡ケースおよびコントロールは、年齢(2つの年齢群における)および喫煙(現在喫煙している 対 現在喫煙していない)について一致し、全てが、男性であった

§KIF6 hGV3054799遺伝子型と処置との間の交互作用の尤度比検定

【0 4 5 8】

10

20

30

40

【化 1 4】

表19: CARE研究における遺伝的多型についての遺伝子型の数-偽薬治療群およびスタチン治療群

マーカー	処置	ケースの 遺伝子型	ケースの 数	コントロール の数	ケースの 遺伝子型	ケースの 数	コントロール の数	ケースの 遺伝子型	ケースの 数	コントロール の数
hCV11450617	偽薬	AA	13	101	AG	71	486	GG	61	633
hCV11450617	スタチン	AA	9	103	AG	49	548	GG	49	652
hCV15973230	偽薬	AA	3	61	AG	30	305	GG	91	657
hCV15973230	スタチン	AA	2	57	AG	32	359	GG	58	696
hCV25745415	偽薬	TT	2	63	TG	52	436	GG	91	718
hCV25745415	スタチン	TT	11	59	TG	39	445	GG	57	798
hCV25963691	偽薬	GG	3	52	GC	58	372	CC	84	793
hCV25963691	スタチン	GG	2	48	GC	41	421	CC	63	835
hCV2741051	偽薬	CC	3	67	CT	35	386	TT	66	494
hCV2741051	スタチン	CC	6	80	CT	40	433	TT	39	533
hCV3054799	偽薬	GG	13	116	GA	62	431	AA	29	398
hCV3054799	スタチン	GG	16	143	GA	38	467	AA	31	435
hCV465412	偽薬	AA	2	27	AC	43	249	CC	88	881
hCV465412	スタチン	AA	2	20	AC	24	298	CC	73	910
hCV7514870	偽薬	AA	17	90	AC	45	410	CC	41	436
hCV7514870	スタチン	AA	9	130	AC	40	439	CC	35	466

【 0 4 5 9】

10

20

30

40

表20.MIIに関連するSNPの遺伝子型によって層別化されたCARE患者におけるプラバスタチンにおける危険性の減少(表14)

マーカー	少数のホモ接合性			ヘテロ接合性			主要なホモ接合性			優性		
	OR_min	95%CI	P値 *	OR_het	95%CI	P値 *	OR_maj	95%CI	P値 *	OR_dom	95%CI	P値 *
hCV11450617	0.68	0.28-1.66	0.502	0.61	0.42-0.9	0.012	0.78	0.53-1.16	0.234	0.62	0.44-0.89	0.010
hCV11450617												
hCV15973230	0.71	0.12-4.43	1.000	0.91	0.54-1.53	0.790	0.60	0.43-0.86	0.004	0.91	0.56-1.5	0.704
hCV15973230												
hCV25745415	5.87	1.25-27.62	0.018	0.73	0.48-1.14	0.187	0.56	0.4-0.8	0.001	0.92	0.62-1.38	0.682
hCV25745415												
hCV25963691	0.72	0.12-4.52	1.000	0.62	0.41-0.96	0.033	0.71	0.51-1.01	0.058	0.64	0.43-0.97	0.038
hCV25963691												
hCV2741051	1.68	0.41-6.96	0.732	1.02	0.64-1.64	1.000	0.55	0.37-0.83	0.004	1.07	0.69-1.68	0.820
hCV2741051												
hCV3054799	1.00	0.47-2.17	1.000	0.57	0.37-0.87	0.008	0.98	0.58-1.66	1.000	0.65	0.45-0.94	0.020
hCV3054799												
hCV465412	1.35	0.18-10.42	1.000	0.47	0.28-0.79	0.004	0.80	0.59-1.12	0.189	0.50	0.31-0.84	0.008
hCV465412												
hCV7514870	0.37	0.16-0.86	0.021	0.83	0.54-1.3	0.428	0.80	0.5-1.28	0.403	0.69	0.47-1.03	0.073
hCV7514870												

*フィッシャーの正確検定のP値

【化 1 6】

表21:MI/RMI危険性およびスタチン応答に関連するLD SNP

調べられたSNP	調べられたSNP RS	LD SNP	LD SNP RS	検出力	関連 r^2	r^2
hCV11450617	rs1944270	hCV27846382	rs7234924	0.51	0.58	0.73586
hCV15973230	rs2304024	hCV25639371	rs3734051	0.51	0.39	0.60534
hCV15973230	rs2304024	hCV25951598	rs3734049	0.51	0.39	0.8599
hCV15973230	rs2304024	hCV25933895	rs3734047	0.51	0.39	0.86466
hCV15973230	rs2304024	hCV31985917	rs6870052	0.51	0.39	0.86466
hCV15974589	rs4875	hCV11238304	rs8455	0.51	0.93	0.9329
hCV15974589	rs4875	hCV2004219	rs891464	0.51	0.93	1
hCV15974589	rs4875	hCV29114176	rs6804259	0.51	0.93	0.96148
hCV15974589	rs4875	hCV29114183	rs7621897	0.51	0.93	1
hCV15974589	rs4875	hCV29114184	rs6772483	0.51	0.93	1
hCV15974589	rs4875	hCV29593475	rs9819567	0.51	0.93	1
hCV15974589	rs4875	hCV29864539	rs6803047	0.51	0.93	1
hCV15974589	rs4875	hCV3175476	rs6800914	0.51	0.93	0.96448
hCV16189747	rs2298566	hCV1067003	rs735094	0.51	0.24	0.32038
hCV16189747	rs2298566	hCV11345437	rs7937411	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV11345444	rs7937166	0.51	0.24	0.84361
hCV16189747	rs2298566	hCV25626063	rs3751039	0.51	0.24	0.3836
hCV16189747	rs2298566	hCV25626077	rs4414223	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV25626089	rs4586174	0.51	0.24	0.9631
hCV16189747	rs2298566	hCV25626101	rs6590537	0.51	0.24	0.84541
hCV16189747	rs2298566	hCV25759522	rs3751037	0.51	0.24	0.96383
hCV16189747	rs2298566	hCV25767057	rs12421950	0.51	0.24	0.24257
hCV16189747	rs2298566	hCV26490015	rs7942621	0.51	0.24	0.41952
hCV16189747	rs2298566	hCV26490026	rs7924461	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490027	rs7937782	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490028	rs7924736	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490038	rs6590523	0.51	0.24	0.85859
hCV16189747	rs2298566	hCV26490043	rs6421609	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490055	rs3794143	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490056	rs3794140	0.51	0.24	0.67868

【 0 4 6 1】

10

20

30

【化 1 7】

hCV16189747	rs2298566	hCV26490057	rs7925664	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490064	rs3829270	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV26490066	rs3794132	0.51	0.24	0.89643
hCV16189747	rs2298566	hCV26490121	rs2875322	0.51	0.24	0.47739
hCV16189747	rs2298566	hCV27467549	rs3190331	0.51	0.24	0.41054
hCV16189747	rs2298566	hCV27497392	rs3829271	0.51	0.24	0.34599
hCV16189747	rs2298566	hCV27502173	rs3794139	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV27868997	rs4622274	0.51	0.24	0.29087
hCV16189747	rs2298566	hCV27868998	rs4936121	0.51	0.24	0.38654
hCV16189747	rs2298566	hCV27869000	rs4436551	0.51	0.24	0.41054
hCV16189747	rs2298566	hCV27869001	rs4264159	0.51	0.24	0.40152
hCV16189747	rs2298566	hCV27931232	rs4456262	0.51	0.24	0.41054
hCV16189747	rs2298566	hCV27996234	rs4457753	0.51	0.24	0.41296
hCV16189747	rs2298566	hCV29138817	rs4936120	0.51	0.24	0.31397
hCV16189747	rs2298566	hCV29138819	rs7116068	0.51	0.24	0.36418
hCV16189747	rs2298566	hCV29138820	rs7119425	0.51	0.24	0.39687
hCV16189747	rs2298566	hCV29138822	rs6590518	0.51	0.24	0.39687
hCV16189747	rs2298566	hCV29138826	rs4936123	0.51	0.24	0.41054
hCV16189747	rs2298566	hCV29138827	rs6590520	0.51	0.24	0.40531
hCV16189747	rs2298566	hCV29138833	rs6590532	0.51	0.24	0.75456
hCV16189747	rs2298566	hCV29138834	rs6590533	0.51	0.24	0.84765
hCV16189747	rs2298566	hCV29138837	rs7110968	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV29138841	rs7933747	0.51	0.24	0.84826
hCV16189747	rs2298566	hCV29138842	rs7933767	0.51	0.24	0.86378
hCV16189747	rs2298566	hCV29138843	rs7930661	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV29138844	rs7943935	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV29138848	rs7110591	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV29138854	rs7949722	0.51	0.24	0.85299
hCV16189747	rs2298566	hCV3108695	rs4937582	0.51	0.24	1
hCV16189747	rs2298566	hCV3108709	rs948085	0.51	0.24	1
hCV16189747	rs2298566	hCV3108767	rs3198419	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV31258077	rs6590515	0.51	0.24	0.39687
hCV16189747	rs2298566	hCV31258078	rs6590517	0.51	0.24	0.39687
hCV16189747	rs2298566	hCV31258101	rs4459316	0.51	0.24	0.41952
hCV16189747	rs2298566	hCV31258105	rs7106973	0.51	0.24	0.36538

【 0 4 6 2】

10

20

30

【化 1 8】

hCV16189747	rs2298566	hCV31258108	rs7107595	0.51	0.24	0.41054
hCV16189747	rs2298566	hCV31258111	rs7937514	0.51	0.24	0.86498
hCV16189747	rs2298566	hCV31258124	rs3794136	0.51	0.24	0.86252
hCV16189747	rs2298566	hCV3251044	rs7114655	0.51	0.24	0.3931
hCV16189747	rs2298566	hCV3251060	rs7943757	0.51	0.24	0.29892
hCV16189747	rs2298566	hCV3251061	rs4366492	0.51	0.24	0.43166
hCV16189747	rs2298566	hCV3251063	rs6590512	0.51	0.24	0.3731
hCV16189747	rs2298566	hCV3251074	rs7106373	0.51	0.24	0.96341
hCV16189747	rs2298566	hCV3251078	rs4601795	0.51	0.24	0.42463
hCV16189747	rs2298566	hDV71141362	rs876641	0.51	0.24	0.40253
hCV16189747	rs2298566	hDV71218734	rs7110949	0.51	0.24	0.86498
hCV1801149	rs4750685	hCV11276365	rs4750935	0.51	0.73	0.88081
hCV1801149	rs4750685	hCV1801142	rs9787436	0.51	0.73	1
hCV1801149	rs4750685	hCV1801143	rs7100645	0.51	0.73	1
hCV1801149	rs4750685	hCV1801150	rs7918199	0.51	0.73	1
hCV1801149	rs4750685	hCV1801168	rs3781301	0.51	0.73	0.88095
hCV1801149	rs4750685	hCV218623	rs12261926	0.51	0.73	0.75008
hCV1801149	rs4750685	hCV31968274	rs11016063	0.51	0.73	0.75008
hCV1801149	rs4750685	hCV31968275	rs11016062	0.51	0.73	0.74272
hCV1801149	rs4750685	hCV374877	rs12252890	0.51	0.73	0.75008
hCV1801149	rs4750685	hCV8903188	rs997983	0.51	0.73	1
hCV22275215	rs3826543	hCV25610955	rs7221716	0.51	0.24	0.64584
hCV22275215	rs3826543	hCV25610955	rs7221716	0.51	0.560671413	0.64584
hCV22275215	rs3826543	hCV26960050	rs7221547	0.51	0.24	0.64511
hCV22275215	rs3826543	hCV26960050	rs7221547	0.51	0.560671413	0.64511
hCV22275215	rs3826543	hCV27915850	rs4792722	0.51	0.24	0.50871
hCV22275215	rs3826543	hCV29573094	rs8079361	0.51	0.24	0.4
hCV22275215	rs3826543	hCV30294410	rs9899432	0.51	0.24	0.61158
hCV22275215	rs3826543	hCV30294410	rs9899432	0.51	0.560671413	0.61158
hCV22275215	rs3826543	hCV30957093	rs7225429	0.51	0.24	0.81833
hCV22275215	rs3826543	hCV30957093	rs7225429	0.51	0.560671413	0.81833
hCV22275215	rs3826543	hCV30957101	rs6503096	0.51	0.24	0.81833
hCV22275215	rs3826543	hCV30957101	rs6503096	0.51	0.560671413	0.81833
hCV22275215	rs3826543	hCV30957112	rs7208297	0.51	0.24	0.48325
hCV22275215	rs3826543	hCV31793593	rs4792590	0.51	0.24	0.59064

【 0 4 6 3】

10

20

30

【化 1 9】

hCV22275215	rs3826543	hCV31793593	rs4792590	0.51	0.560671413	0.59064
hCV22275215	rs3826543	hCV7453127	rs8531	0.51	0.24	0.25349
hCV22275215	rs3826543	hDV71102112	rs869773	0.51	0.24	0.26288
hCV3200162	rs10455	hCV27053832	rs2542939	0.51	0.67	0.95761
hCV3200162	rs10455	hCV31898499	rs11675373	0.51	0.67	0.95787
hCV3200162	rs10455	hCV3200161	rs2542941	0.51	0.67	1
hCV3200162	rs10455	hDV71152540	rs950163	0.51	0.67	1

10

20

30

【図面の簡単な説明】

【 0 4 6 4 】

【図 1】図 1 は、コンピューター読取可能な形態にある本発明の S N P 情報を収容するコンピューターに基づく発見システムのダイアグラムを提供する。

40

【図 1】

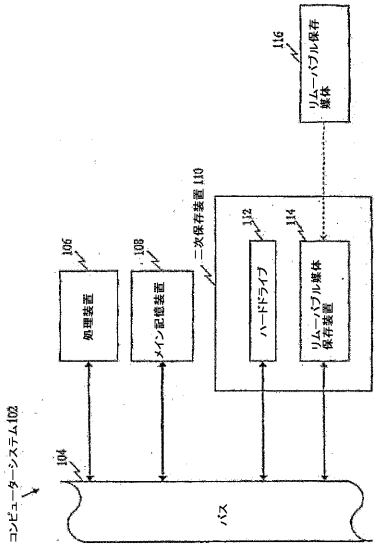


FIGURE 1

【配列表】

0005111380000001.app

フロントページの続き

(72)発明者 デブリン, ジェームス ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94549, ラファイエット, アッパー ハッピー バレー
ロード 1146

審査官 藤井 美穂

(56)参考文献 国際公開第2005/056837 (WO, A1)
Submitted SNP(ss) Details: ss23899966, Aug 20 2004 submitted, Database NCBI dbSNP Short Genetic Variations[online], Accessin No.ss23899966, 2012年 2月 1日, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=23899966>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12Q 1/00 - 3/00
C12N 15/00 - 15/90
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)
PubMed
CAPLUS/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)