

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-522537

(P2010-522537A)

(43) 公表日 平成22年7月8日 (2010. 7. 8)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68	(2006. 01)	C 1 2 Q 1/68	A	4 B O 6 3
G O 1 N 37/00	(2006. 01)	G O 1 N 37/00	1 O 2	
G O 1 N 33/53	(2006. 01)	G O 1 N 33/53	M	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁)

(21) 出願番号 特願2009-539519 (P2009-539519) (86) (22) 出願日 平成19年11月30日 (2007. 11. 30) (85) 翻訳文提出日 平成21年7月28日 (2009. 7. 28) (86) 国際出願番号 PCT/US2007/086138 (87) 国際公開番号 W02008/067551 (87) 国際公開日 平成20年6月5日 (2008. 6. 5) (31) 優先権主張番号 60/868, 066 (32) 優先日 平成18年11月30日 (2006. 11. 30) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 60/951, 123 (32) 優先日 平成19年7月20日 (2007. 7. 20) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 11/781, 679 (32) 優先日 平成19年7月23日 (2007. 7. 23) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 509151876 ナビジェニクス インコーポレイティド アメリカ合衆国, カリフォルニア 940 65, レッドウッド ショアズ, ラグーン ドライブ ワン, スイート 450 (74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤 (74) 代理人 100077517 弁理士 石田 敬 (74) 代理人 100087871 弁理士 福本 積 (74) 代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次 (74) 代理人 100108903 弁理士 中村 和広
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 遺伝子分析系および方法

(57) 【要約】

本発明は、個体の遺伝子型と少なくとも1つの疾患または症状との間の関連を査定することにより遺伝的総合指数スコアの確定方法を提供する。査定は、個体のゲノムプロフィールを、少なくとも1つの疾患または症状と関連することが確立されている医学的関連遺伝子変異のデータベースと比較することを包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個体の遺伝子型相関の査定方法であって、以下の：

- a) 前記個体の遺伝子試料を得るステップ；
 - b) 前記個体に関するゲノムプロファイルを作成するステップ；
 - c) 前記個体のゲノムプロファイルを、表現型とのヒト遺伝子型相関の一般データベースと比較することにより、表現型との前記個体遺伝子型相関を確定するステップ；
 - d) 前記個体にまたは前記個体のヘルスケア管理者にステップ c) からの前記結果を報告するステップ；
 - e) 付加的ヒト遺伝子型相関が既知になる場合、ヒト遺伝子型相関の前記データベースを前記付加的ヒト遺伝子型相関で更新するステップ；
 - f) ステップ c) の前記個体のゲノムプロファイルまたはその一部を前記付加的ヒト遺伝子型相関と比較して、前記個体の付加的遺伝子型相関を確定することにより前記個体の遺伝子型相関を更新するステップ；そして
 - g) 前記個体または前記個体のヘルスケア管理者にステップ f) からの前記結果を報告するステップ
- を包含する方法。

10

【請求項 2】

第三者が前記遺伝子試料を得る請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

ゲノムプロファイルの前記作成が第三者による請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 4】

前記結果が G C I または G C I P l u s スコアに基づいている請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記報告がネットワーク上の前記結果の送信を包含する請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記結果の前記報告がオンライン・ポータルによる請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記結果の前記報告が書面によるかまたは e メールによる請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記報告が安全なやり方で前記結果を報告することを包含する請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 9】

前記報告が非安全なやり方で前記結果を報告することを包含する請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

前記個体のゲノムプロファイルが安全なデータベースまたは保管所に寄託される請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

前記個体が購読者である請求項 1 記載の方法。

【請求項 12】

前記個体が購読者でない請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 13】

前記遺伝子試料が D N A である請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

前記遺伝子試料が R N A である請求項 1 記載の方法。

【請求項 15】

前記ゲノムプロファイルが単一ヌクレオチド多型ゲノムプロファイルであり、ヒト遺伝子型相関の前記データベースがヒト単一ヌクレオチド多型相関であり、そして前記付加的ヒト遺伝子型相関が単一ヌクレオチド多型相関である請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

前記ゲノムプロファイルが切頭化、挿入、欠失または反復を包含し、ヒト遺伝子型相関

50

の前記データベースがヒト切頭化、挿入、欠失または反復相関であり、そして前記付加的ヒト遺伝子型相関が切頭化、挿入、欠失または反復相関である請求項 1 記載の方法。

【請求項 17】

前記ゲノムプロファイルが前記個体の完全ゲノムのものである請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

前記方法が2またはそれより多くの遺伝子型相関を査定することを包含する請求項 1 記載の方法。

【請求項 19】

前記方法が10またはそれより多くの遺伝子型相関を査定することを包含する請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 20】

ヒト遺伝子型相関の前記データベースが表 1 に列挙された 1 つまたは複数の遺伝子における遺伝子変異体ならびに前記遺伝子変異体と相関される表現型を含有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 21】

ヒト遺伝子型相関の前記データベースが図 4、5、6、22 または 25 に列挙された 1 つまたは複数の遺伝子における遺伝子変異体、ならびに前記遺伝子変異体と相関される表現型を含有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 22】

ヒト遺伝子型相関の前記データベースが前記個体の前記ゲノムプロファイルから確定された、そして前記個体により開示された表現型を前に確定された遺伝子変異体を含有する請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 23】

ヒト遺伝子型相関の前記データベースが表 1 または図 4、5、6、22 または 25 に列挙された前記遺伝子における単一ヌクレオチド多型、ならびに前記単一ヌクレオチド多型と相関される表現型を含有する請求項 1 記載の方法。

【請求項 24】

前記遺伝子試料が血液、毛髪、皮膚、唾液、精液、尿、糞便物質、汗および頬試料から成る群から選択される生物学的試料からである請求項 1 記載の方法。

【請求項 25】

前記遺伝子型相関が疾患および症状に対する単一ヌクレオチド多型の相関である請求項 15 記載の方法。

30

【請求項 26】

前記遺伝子型相関が医学的症状でない表現型に対する単一ヌクレオチド多型の相関である請求項 15 記載の方法。

【請求項 27】

前記ゲノムプロファイルが高密度 DNA マイクロアレイを用いて作成される請求項 1 記載の方法。

【請求項 28】

前記ゲノムプロファイルがゲノム DNA シーケンシングを用いて作成される請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 29】

前記遺伝子試料がゲノム DNA であり、そして前記生物学的試料が唾液である請求項 24 記載の方法。

【請求項 30】

以下の：

a) 各々が少なくとも1つの遺伝子型および少なくとも1つの表現型間の相関を示す規則を含む規則組を提供するステップ；

b) 複数の個体の各々のゲノムプロファイルであって、各々が複数の遺伝子型を含むゲノムプロファイルを含むデータ組を提供するステップ；

50

c) 前記規則組を少なくとも1つの新しい規則(この場合、前記少なくとも1つの新規規則は、前記規則組において前には互いに相関しなかった遺伝子型と表現型との間の相関を示す)と定期的に更新するステップ;そして

d) 少なくとも1つの前記個体の前記ゲノムプロフィールに各新規規則を適用し、それにより前記個体に関する少なくとも1つの遺伝子型を少なくとも1つの表現型と相関させるステップ

を包含する方法。

【請求項31】

以下の:

e) 前記個体の前記表現型プロフィールを含む報告を作成するステップ

を包含する請求項30記載の方法。

【請求項32】

ステップb)の後、以下の:

i) 前記個体に関する一組の表現型プロフィールを確定するために前記個体の前記ゲノムプロフィールに前記規則組の前記規則を適用するステップ;ならびに

ii) 前記個体の初期の表現型プロフィールを含む報告を作成するステップ
をさらに包含する請求項30記載の方法。

【請求項33】

前記報告の提供がネットワーク上での前記報告の送信を包含する請求項31または32記載の方法。

【請求項34】

前記報告が安全なやり方で提供される請求項31または32記載の方法。

【請求項35】

前記報告が非安全なやり方で提供される請求項31または32記載の方法。

【請求項36】

前記報告がオンライン・ポータルにより提供される請求項31または32記載の方法。

【請求項37】

前記報告が書面によるかまたはeメールにより提供される請求項31または32記載の方法。

【請求項38】

前記新規規則が非相関遺伝子型を表現型と相関させる請求項30記載の方法。

【請求項39】

前記新規規則が相関遺伝子型を前記規則組ではそれと前に相関しなかった表現型と相関させる請求項30記載の方法。

【請求項40】

前記新規規則が前記規則組における一規則を変更する請求項30記載の方法。

【請求項41】

前記新規規則が前記個体の前記ゲノムプロフィールからの遺伝子型と前記個体の前に確定された表現型との相関により作成される請求項30記載の方法。

【請求項42】

前記規則が複数の遺伝子型を一表現型と相関させる請求項30記載の方法。

【請求項43】

前記新規規則の適用が民族性、血統、地理学、性別、年齢、家族歴、ならびに前に確定された表現型から選択される前記個体の特質に少なくとも一部は基づいて前記表現型プロフィールを確定することをさらに包含する請求項30記載の方法。

【請求項44】

前記遺伝子型がヌクレオチド反復、ヌクレオチド挿入、ヌクレオチド欠失、染色体転座、染色体重複またはコピー数変動を包含する請求項30記載の方法。

【請求項45】

前記コピー数変動がマイクロサテライト反復、ヌクレオチド反復、動原体反復またはテ

10

20

30

40

50

ロメア反復である請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

前記遺伝子型が単一ヌクレオチド多型を含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 4 7】

前記遺伝子型がハプロタイプおよびディプロタイプを含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 4 8】

前記遺伝子型が表現型と相関する単一ヌクレオチド多型との連鎖不均衡で遺伝子マーカーを含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 4 9】

前記表現型プロフィールが前記定量的形質の存在または非存在あるいは前記定量的形質を発現する危険を示す請求項 3 0 記載の方法。 10

【請求項 5 0】

前記表現型プロフィールが一遺伝子型を有する個体が一表現型を有するか有するであろう確率を示す請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 5 1】

前記確率が G C I または G C I P l u s スコアを基礎とする請求項 5 0 記載の方法。

【請求項 5 2】

前記確率が概算生涯危険度である請求項 5 0 記載の方法。

【請求項 5 3】

前記相関が企画される請求項 3 0 記載の方法。 20

【請求項 5 4】

前記規則組が少なくとも 20 の規則を含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 5 5】

前記規則組が少なくとも 50 の規則を含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 5 6】

前記規則組が表 1 における前記遺伝子型相関に基づく規則を含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 5 7】

前記規則組が図 4、5、6、2 2 または 2 5 における前記遺伝子型相関に基づいた規則を含む請求項 3 0 記載の方法。 30

【請求項 5 8】

前記表現型が定量的形質を含む請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 5 9】

前記定量的形質が医学的症状を含む請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 0】

前記表現型プロフィールが前記医学的症状の存在または非存在、前記医学的症状を発症する危険性、前記医学的症状の予後、前記医学的症状のための処置の有効性、または前記医学的症状の処置に対する応答を示す請求項 5 9 記載の方法。

【請求項 6 1】

前記定量的形質が医学的症状でない表現型を含む請求項 5 8 記載の方法。 40

【請求項 6 2】

前記定量的形質が以下の：身体的形質、生理学的形質、精神的形質、情動的形質、民族性、祖先または年齢から成る群から選択される請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 3】

前記個体がヒトである請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 6 4】

前記個体が非ヒトである請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 6 5】

前記個体が購読者である請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記個体が購読者でない請求項 30 記載の方法。

【請求項 67】

前記ゲノムプロファイルが少なくとも100,000の遺伝子型を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 68】

前記ゲノムプロファイルが少なくとも400,000の遺伝子型を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 69】

前記ゲノムプロファイルが少なくとも900,000の遺伝子型を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 70】

前記ゲノムプロファイルが少なくとも1,000,000の遺伝子型を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 71】

前記ゲノムプロファイルが実質的に完全な全ゲノム配列を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 72】

前記データ組が複数のデータ点を含み、前記各データ点が個体に関するものであり、そして複数のデータ素子を含み、前記データ素子が前期個体の独特識別子、遺伝子型情報、マイクロアレイ SNP 識別番号、SNP rs 番号、染色体位置、多型性ヌクレオチド、品質メトリクス、生データファイル、画像、解凍強度スコア、身体的データ、医学的データ、民族性、血統、地理学、性別、年齢、家族歴、既知の表現型、人口統計データ、曝露データ、ライフスタイルデータおよび行動データから選択される少なくとも1つの素子を包含する請求項 30 記載の方法。

【請求項 73】

定期的更新および適用が少なくとも年1回生じる請求項 30 記載の方法。

【請求項 74】

前記データ組を提供することが、以下の：

(i) 前記個体からの遺伝子試料に関する遺伝子分析を実施すること；ならびに

(ii) コンピューター読取可能フォーマットで前記分析をコードすること

により複数の個体の各々のゲノムプロファイルを得ることを包含する請求項 30 記載の方法。

【請求項 75】

前記表現型プロファイルが一遺伝子表現型を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 76】

前記表現型プロファイルが多遺伝子表現型を含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 77】

前記報告が初期表現型プロファイルを含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 78】

前記報告が更新表現型プロファイルを含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 79】

前記報告が前記の以下の：予防戦略、健康増進情報、療法、症候自覚、早期検出スキーム、介入スキーム、ならびに前記表現型プロファイルにおける前記表現型の厳密な同定および細分類のうちの1つまたは複数から選択される前記表現型プロファイルの前記表現型に関する情報をさらに含む請求項 30 記載の方法。

【請求項 80】

以下の：

e) 前記個体データ組に新規個体の新規ゲノムプロファイルを付加するステップ；

f) 前記新規個体の前記ゲノムプロファイルに前記規則組を適用するステップ；そして

g) 前記新規個体に関する表現型プロファイルの初期報告を作成するステップ

10

20

30

40

50

をさらに包含する請求項 30 記載の方法。

【請求項 81】

以下の：

e) 前記個体の新規ゲノムプロフィールを付加するステップ；

f) 前記個体の前記新規ゲノムプロフィールに前記規則組を適用するステップ；そして

g) 前記新規個体に関する表現型プロフィールの新規報告を作成するステップ

をさらに包含する請求項 30 記載の方法。

【請求項 82】

以下の：

a) 複数の規則を含み、各規則が少なくとも1つの遺伝子型および少なくとも1つの表現型間の相関を示す一規則組；

b) 前記規則組を少なくとも1つの新規規則で定期的に更新するコードであって、前記少なくとも1つの新規規則が前記規則組中で互いに以前相関されなかった遺伝子型と表現型との間の相関を示すコード；

c) 複数の個体のゲノムプロフィールを含むデータベース；

d) 前記個体に関する表現型プロフィールを確定するために個体の前記ゲノムプロフィールに前記規則組を適用するコード；ならびに

e) 各個体に関する報告を作成するコード

を包含する系。

【請求項 83】

前記報告がネットワーク上で送信される請求項 82 記載の系。

【請求項 84】

前記報告が安全なやり方で提供される請求項 82 記載の系。

【請求項 85】

前記報告が非安全なやり方で提供される請求項 82 記載の系。

【請求項 86】

前記報告がオンライン・ポータルにより提供される請求項 82 記載の系。

【請求項 87】

前記報告が書面によるかまたは e メールにより提供される請求項 82 記載の系。

【請求項 88】

新規のまたは改訂された相関を前記個体に知らせるコードをさらに包含する請求項 82 記載の系。

【請求項 89】

前記個体の前記ゲノムプロフィールに適用され得る新規のまたは改訂された規則を前記個体に知らせるコードをさらに包含する請求項 82 記載の系。

【請求項 90】

前記個体の前記表現型プロフィールの前記表現型に関する新規のまたは改訂された予防および健康増進情報を前記個体に知らせるコードをさらに包含する請求項 82 記載の系。

【請求項 91】

以下の：

a) 少なくとも1つの試料収集容器；

b) 個体から試料を得るための使用説明書；

c) オンライン・ポータルにより前記試料から得られる前記個体のゲノムプロフィールにアクセスするための使用説明書；

d) オンライン・ポータルにより前記試料から得られる前記個体の表現型プロフィールにアクセスするための使用説明書；ならびに

e) 前記試料プロセッシング施設への前記試料収集容器の送達のための包装

を包含するキット。

【請求項 92】

10

20

30

40

50

個体が前記表現型プロフィールにアクセスし得るウェブサイトを含むオンライン・ポータルであって、以下の：

- a) 前記個体のゲノムプロフィールに適用されるべき前記規則を選択する；
 - b) 前記ウェブサイト上で初期および更新報告を見る；
 - c) 前記ウェブサイトから初期および更新報告を印刷する；
 - d) 前記個体のコンピューター上にウェブサイトからの初期および更新報告を保存する；
 - e) 前記個体の表現型プロフィールに関する予防および健康増進情報を得る；
 - f) オンラインまたは電話で繋がる遺伝的カウンセリングを得る；
 - g) 医者／遺伝的カウンセラーと共有するための情報を解凍する；および／または
 - h) パートナー・サービスおよび製品提供にアクセスする
- ことのうちの1つを前記ウェブサイトが前記個体にさせるオンライン・ポータル。 10

【請求項 9 3】

前記情報がネットワーク上で送信される請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。

【請求項 9 4】

前記ウェブサイトが安全である請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。

【請求項 9 5】

前記ウェブサイトが非安全である請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。

【請求項 9 6】

前記個体がこのような個体の情報あるいはその 1 つまたは複数の部分の前記レベルの安全性に関する 1 つまたは複数の選択肢を提示される請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。 20

【請求項 9 7】

前記表現型プロフィールが直ぐに使用可能な医学的症状を含む請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。

【請求項 9 8】

前記表現型プロフィールが現行予防活動または現行療法を有さない医学的症状を含む請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。

【請求項 9 9】

前記表現型プロフィールが非医学的症状を含む請求項 9 2 記載のオンライン・ポータル。 30

【請求項 1 0 0】

症状を獲得する個体の危険の査定方法であって、以下の：

- a) 個体の遺伝子型を得るステップ；
 - b) G C I または G C I P l u s スコアを前記遺伝子型から確定するステップ；
 - c) 前記 G C I または G C I P l u s スコアから報告を作成するステップ；そして
 - d) 前記個体または前記個体のヘルスケア管理者に前記報告を提供するステップ
- を含む方法。

【請求項 1 0 1】

症状を獲得する個体の危険の査定方法であって、以下の： 40

- a) 個体の遺伝子型を得るステップ；
 - b) 前記個体に関するゲノムプロフィールを作成するステップ；
 - c) 前記ゲノムプロフィールおよび遺伝子型相関のデータベースから一症状を獲得する個体の危険を確定するステップ；
 - d) c) から報告を作成するステップ；
 - e) 前記個体から新規情報を得るステップ；
 - f) 前記新規情報を組入れることにより一症状を獲得する新規の危険を確定するステップ；
 - g) f) から報告を作成するステップ；そして
 - h) 前記個体または前記個体のヘルスケア管理者に前記報告を提供するステップ
- 50

を包含する方法。

【請求項 1 0 2】

一症状を獲得する個体の危険の査定方法であって、以下の：

- a) 個体の遺伝子型を得るステップ；
- b) 前記個体に関するゲノムプロファイルを作成するステップ；
- c) 前記ゲノムプロファイルおよび遺伝子型関連のデータベースから一症状を獲得する個体の危険度を確定するステップであって、前記危険度が1つより多いSNPに基づくステップ；
- d) c) から報告を作成するステップ；
- e) 前記個体または前記個体のヘルスケア管理者に前記報告を提供するステップ

10

を包含する方法。

【請求項 1 0 3】

前記個体の遺伝子型が前記個体から直接得られる請求項 1 0 0、1 0 1 または 1 0 2 記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記個体の遺伝子型が第三者から得られる請求項 1 0 0、1 0 1 または 1 0 2 記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記提供することがネットワーク上の送信による請求項 1 0 0、1 0 1 または 1 0 2 記載の方法。

20

【請求項 1 0 6】

前記新規情報が前記個体の生物学的試料から得られる請求項 1 0 1 記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記新規情報が個体の身体測定値から得られる請求項 1 0 1 記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記危険度が G C I または G C I P l u s スコアに由来する請求項 1 0 1 または 1 0 2 記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記 G C I または G C I P l u s スコアが前記個体の血統を組入れる請求項 1 0 0 または 1 0 8 記載の方法。

30

【請求項 1 1 0】

前記 G C I または G C I P l u s スコアが前記個体の性別を組入れる請求項 1 0 0 または 1 0 8 記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記 G C I または G C I P l u s スコアが前記個体に特異的な因子を組入れる請求項 1 0 0 または 1 0 8 記載の方法であって、前記因子が前記遺伝子型に由来しない方法。

【請求項 1 1 2】

前記因子が以下の：出生地、両親および／または祖父母、親戚血統、居住地、祖先の居住地、環境条件、既知の健康状態、既知の薬剤相互作用、家族健康状態、ライフスタイル条件、食事、運動習癖、結婚状態、ならびに身体測定値から成る群から選択される請求項 1 1 1 記載の方法。

40

【請求項 1 1 3】

前記個体の身体測定値が以下の：血圧、心拍数、グルコースレベル、代謝産物レベル、イオンレベル、体重、身長、コレステロールレベル、ビタミンレベル、血球数、肥満度指数 (B M I)、タンパク質レベルおよび転写物レベルから成る群から選択される請求項 1 0 7 または 1 1 2 記載の方法。

【請求項 1 1 4】

一症状を獲得する個体の危険度の査定方法であって、以下の：

- a) 個体の遺伝子型を得るステップ；
- b) 前記個体に関するゲノムプロファイルを作成するステップ；

50

c) アルツハイマー (A D)、結腸直腸癌 (C R C)、骨関節炎 (O A) または落屑緑内障 (X F G) を獲得する個体の危険度を確定するステップであって、前記危険度が A D に関しては r s 4 4 2 0 6 3 8、C R C に関しては r s 6 9 8 3 2 6 7、O A に関しては r s 4 9 1 1 1 7 8、および X F G に関しては r s 2 1 6 5 2 4 1 に基づくステップ；

d) c) から報告を作成するステップ；

e) 前記個体または前記個体のヘルスケア管理者に前記報告を提供するステップを包含する方法。

【請求項 1 1 5】

前記危険度が少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10または11の S N P から確定される請求項 1 0 2 記載の方法。

10

【請求項 1 1 6】

前記危険度が少なくとも2つの S N P から確定される請求項 1 0 2 記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記危険度が肥満症 (B M I O B) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs9939609 または rs9291171 である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記危険度がグレーブス病 (G D) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs3087243、DRB1*0301 DQA1*0501 であるか、あるいは DRB1*0301 DQA1*0501 と連鎖不均衡である請求項 1 1 6 記載の方法。

20

【請求項 1 1 9】

前記危険度が血色素症 (H E M) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs1800562 または rs129128 である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記危険度が心筋梗塞 (M I) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs1866389、rs1333049 または rs6922269 である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記危険度が多発性硬化症 (M S) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs6897932、rs12722489 または DRB1*1501 である請求項 1 1 6 記載の方法。

30

【請求項 1 2 2】

前記危険度が乾癬 (P S) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs6859018、rs11209026 または HLAC*0602 である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記危険度が不穏下肢症候群 (R L S) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs6904723、rs2300478、rs1026732 または rs9296249 である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記危険度が小児脂肪便症 (C e l D) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs6840978、rs11571315、rs2187668 または DQA1*0301 である請求項 1 1 6 記載の方法。

40

【請求項 1 2 5】

前記危険度が前立腺癌 (P C) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs4242384、rs6983267、rs16901979、rs17765344 または rs4430796 である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記危険度が狼瘡 (S L E) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つが rs12531711、rs10954213、rs2004640、DRB1*0301 または DRB1*1501

50

である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記危険度が黄斑変性 (A M D) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つがrs10737680、rs10490924、rs541862、rs2230199、rs1061170 またはrs9332739である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記危険度が慢性関節リウマチ (R A) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つがrs6679677、rs11203367、rs6457617、DRB1*0101、DRB1*0401またはDRB1*0404である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記危険度が乳癌 (B C) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つがrs3803662、rs2981582、rs4700485、rs3817198、rs17468277、rs6721996またはrs3803662である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記危険度がクローン病 (C D) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つがrs2066845、rs5743293、rs10883365、rs17234657、rs10210302、rs9858542、rs11805303、rs1000113、rs17221417、rs2542151またはrs10761659である請求項 1 1 6 記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記危険度が2型糖尿病 (T 2 D) に関して確定され、そして前記少なくとも2つの S N P のうちの少なくとも1つがrs13266634、rs4506565、rs10012946、rs7756992、rs10811661、rs12288738、rs8050136、rs1111875、rs4402960、RS5215またはrs1801282である請求項 1 1 6 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

ヒトゲノムのシーケンシングならびにヒトゲノム解析におけるその他の近年の発達は、任意の2人のヒトの間のゲノム構成が99.9%を上回る類似性を有する、ということを明示している。個体間の D N A における相対的に少数の変異は表現型形質の差を生じ、そして多数のヒト疾患、種々の疾患に対する感受性、ならびに疾患の処置に対する応答に関連する。個体間の D N A における変異はコード領域と非コード領域の両方に生じ、そしてゲノム D N A 配列中の特定遺伝子座での塩基の変化、ならびに D N A の挿入および欠失を包含する。ゲノム中の単一塩基位置で起こる変化は、単一ヌクレオチド多型または「S N P」と呼ばれる。

【0 0 0 2】

S N P はヒトゲノムにおいては総体的に稀であるが、しかしそれらは個体間の大多数の D N A 配列変異を説明し、ヒトゲノム中の1,200塩基対毎に約1回生じる (International HapMap Project, www.hapmap.org参照)。より多くのヒト遺伝子情報が利用可能になっているので、S N P の複雑性は理解され始めつつある。次いで、ゲノム中の S N P の発生は種々の疾患および症状の存在および/またはそれに対する感受性と相関づけられるようになっている。

【0 0 0 3】

これらの相関およびヒト遺伝学におけるその他の進歩が成されつつあるので、医療および個人的健康は概して、カスタマイズされたアプローチに向けて動きつつあるが、この場合、患者は、種々の因子の中でも特に、彼または彼女のゲノム情報を考慮して、適切な医学的およびその他の選択を成す。したがって、個別化された医学的およびその他の決定を提供するために、個体の個人的ゲノムに特異的な情報を個体および彼等の治療奉仕者に提供する必要がある。

【発明の概要】

【0 0 0 4】

10

20

30

40

50

本発明は、個体の遺伝子型相関の査定方法であって、a) 個体の遺伝子試料を得るステップ；b) 個体に関するゲノムプロファイルを作成するステップ；c) 個体のゲノムプロファイルを、表現型とのヒト遺伝子型相関の一般データベースと比較することにより、表現型との個体遺伝子型相関を確定するステップ；d) 個体または個体のヘルスケア管理者にステップc)からの結果を報告するステップ；e) 付加的ヒト遺伝子型相関が既知になる場合、ヒト遺伝子型相関のデータベースを付加的ヒト遺伝子型相関で更新するステップ；f) ステップc)からの個体のゲノムプロファイルまたはその一部を付加的ヒト遺伝子型相関と比較して、個体の付加的遺伝子型相関を確定することにより個体の遺伝子型相関を更新するステップ；そしてg) 個体または個体のヘルスケア管理者にステップf)からの結果を報告するステップを包含する方法を提供する。

10

【0005】

本発明はさらに、個体の遺伝子型相関の査定のビジネスモデルであって、a) 個体の遺伝子試料を得るステップ；b) 個体に関するゲノムプロファイルを作成するステップ；c) 個体のゲノムプロファイルをヒト遺伝子型相関の一般データベースと比較することにより個体遺伝子型相関を確定するステップ；d) 個体の遺伝子型相関の確定の結果を安全なやり方で個体に提供するステップ；e) 付加的ヒト遺伝子型相関が既知になる場合、ヒト遺伝子型相関のデータベースを付加的ヒト遺伝子型相関で更新するステップ；f) 個体のゲノムプロファイルまたはその一部を付加的ヒト遺伝子型相関と比較して、個体の付加的遺伝子型相関を確定することにより個体の遺伝子型相関を更新するステップ；そしてg) 個体または個体のヘルスケア管理者に個体の遺伝子型相関の更新の結果を提供するステップを包含するモデルを提供する。

20

【0006】

本発明の別の態様は、個体に関する表現型プロファイルの作成方法であって、a) 各々が少なくとも1つの遺伝子型および少なくとも1つの表現型間の相関を示す規則を含む規則組を提供するステップ；b) 複数の個体の各々のゲノムプロファイルであって、各々が複数の遺伝子型を含むゲノムプロファイルを含むデータ組を提供するステップ；c) 規則組を少なくとも1つの新しい規則（この場合、少なくとも1つの新規規則は、規則組において前には互いに相関しなかった遺伝子型と表現型との間の相関を示す）と定期的に更新するステップ；d) 少なくとも1つの個体のゲノムプロファイルに各新規規則を適用し、それにより個体に関する少なくとも1つの遺伝子型を少なくとも1つの表現型と相関させるステップ、そして任意にe) 個体の表現型プロファイルを含む報告を作成するステップを包含する方法である。

30

【0007】

本発明は、a) 複数の規則を含み、各規則が少なくとも1つの遺伝子型および少なくとも1つの表現型間の相関を示す一規則組；b) 規則組を少なくとも1つの新規規則で定期的に更新するコードであって、少なくとも1つの新規規則が前記規則組中で互いに以前相関されなかった遺伝子型と表現型との間の相関を示すコード；c) 複数の個体のゲノムプロファイルを含むデータベース；d) 個体に関する表現型プロファイルを確定するために個体のゲノムプロファイルに規則組を適用するコード；ならびにe) 各個体に関する報告を作成するコードを包含する系も提供する。

40

【0008】

本発明の別の態様は、安全なまたは非安全なやり方で、上記の方法および系をネットワーク上で送信することである。

（参照による援用）

【0009】

本明細書中で言及される出版物および特許出願はすべて、各々の個々の出版物または特許出願が参照により援用されるために特定のにおよび独立して示されたのと同程度に参照により本明細書中で援用される。

【図面の簡単な説明】**【0010】**

50

【図 1】本明細書中の方法の態様を示すフローチャートである。

【図 2】ゲノム DNA 品質管理測定の一例である。

【図 3】ハイブリダイゼーション品質管理測定の一例である。

【図 4 A】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 B】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

10

【図 4 C】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 D】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

20

【図 4 E】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 F】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

30

【図 4 G】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 H】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

40

【図 4 I】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; K) は 3 遺伝子座遺伝子型相関を表す ; L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である ; M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 J】試験 SNP および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す ; J) は 2 遺伝子座遺伝子型相関を表す

50

； K) は3遺伝子座遺伝子型相関を表す； L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である； M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 K】試験 S N P および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。 A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す； J) は2遺伝子座遺伝子型相関を表す； K) は3遺伝子座遺伝子型相関を表す； L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である； M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 L】試験 S N P および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。 A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す； J) は2遺伝子座遺伝子型相関を表す； K) は3遺伝子座遺伝子型相関を表す； L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である； M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 4 M】試験 S N P および作用概算を伴う公表文献からの代表的遺伝子型相関の表である。 A ~ I) は単一遺伝子座遺伝子型相関を表す； J) は2遺伝子座遺伝子型相関を表す； K) は3遺伝子座遺伝子型相関を表す； L) は A ~ K に用いられる民族性および国略号の索引である； M) は A ~ K における短縮表現型名の略号、遺伝率、および遺伝率に関する参考文献の索引である。

【図 5 A】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 B】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 C】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 D】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 E】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 F】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 G】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 H】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 I】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 5 J】作用概算を伴う代表的遺伝子型相関の表である。

【図 6 A】代表的遺伝子型相関ならびに概算相対危険度の表である。

【図 6 B】代表的遺伝子型相関ならびに概算相対危険度の表である。

【図 6 C】代表的遺伝子型相関ならびに概算相対危険度の表である。

【図 6 D】代表的遺伝子型相関ならびに概算相対危険度の表である。

【図 6 E】代表的遺伝子型相関ならびに概算相対危険度の表である。

【図 6 F】代表的遺伝子型相関ならびに概算相対危険度の表である。

【図 7】試料報告である。

【図 8】ネットワーク上のゲノムおよび遺伝子型プロフィールの分析および送信のための系のスキームである。

【図 9】本明細書中のビジネスモデルの態様を示すフローチャートである。

【 0 0 1 1 】

【図 1 0】相対危険度概算に及ぼす有病率の概算の作用。プロットの各々は集団中の対立遺伝子頻度の異なる値に対応し、ハーディー・ワインベルグ平衡を推定する。2本の黒線は、9および6のオッズ比に対応し、2本の赤線は6および4のオッズ比に対応し、そして2本の青線は3および2のオッズ比に対応する。

【図 1 1】相対危険度概算に及ぼす対立遺伝子頻度の概算の作用。プロットの各々は集団中の有病率の異なる値に対応する。2本の黒線は、9および6のオッズ比に対応し、2本の赤線は6および4のオッズ比に対応し、そして2本の青線は3および2のオッズ比に対応する。

【図 1 2】異なるモデルの絶対値の対比較。

【図 1 3】異なるモデルに基づいた順位値 (G C I スコア) の対比較。

【図 1 4】 G C I スコアに及ぼす有病率報告の影響。任意の2つの有病率値間のスピアマン相関は少なくとも0.99である。

10

20

30

40

50

- 【図 1 5 A】個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 5 B】個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 5 C】個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 5 D】個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 6 A】前立腺癌に対するヒトの危険度に関する個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 6 B】前立腺癌に対するヒトの危険度に関する個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 7 A】クローン病に対する個体の危険度に関する個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 7 B】クローン病に対する個体の危険度に関する個別化ポータルからの試料ウェブページの説明である。
- 【図 1 8】2 S N P を用いた H a p M A P に基づく多発性硬化症に関する G C I スコアのヒストグラムである。
- 【図 1 9】G C I P l u s を用いた多発性硬化症に対する個体の生涯危険度である。
- 【図 2 0】クローン病に関する G C I スコアのヒストグラムである。
- 【0 0 1 2】
- 【図 2 1 A】多重遺伝子座相関の表である。
- 【図 2 1 B】多重遺伝子座相関の表である。
- 【図 2 2 A - 1】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 A - 2】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 A - 3】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 B - 1】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 B - 2】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 B - 3】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 C - 1】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 C - 2】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 2 C - 3】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 3 A - 1】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 A - 2】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 A - 3】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 A - 4】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 A - 5】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 B - 1】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 B - 2】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 3 B - 3】表現型および有病率の表である。
- 【図 2 4】図 2 1、2 2 および 2 5 における略号に関する注解である。
- 【0 0 1 3】
- 【図 2 5 A - 1】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 A - 2】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 A - 3】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 A - 4】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 B - 1】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 B - 2】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 B - 3】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 B - 4】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 C - 1】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 C - 2】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 C - 3】S N P および表現型相関の表である。
- 【図 2 5 C - 4】S N P および表現型相関の表である。

【図 2 5 D - 1】SNP および表現型相関の表である。

【図 2 5 D - 2】SNP および表現型相関の表である。

【図 2 5 D - 3】SNP および表現型相関の表である。

【図 2 5 D - 4】SNP および表現型相関の表である。（詳細な説明）

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、個体または個体の群の保存されたゲノムプロファイルに基づいて表現型プロファイルを作成するための、そして保存されたゲノムプロファイルに基づいて元のおよび更新された表現型プロファイルを容易に作成するための方法および系を提供する。ゲノムプロファイルは、個体から得られる生物学的試料から遺伝子型を確定することにより作成される。個体から得られる生物学的試料は、遺伝子試料が得られる任意の試料であり得る。試料は、頬スワブ、唾液、血液、毛髪または任意の他の種類の組織試料からであり得る。次に、生物学的試料から遺伝子型が確定され得る。遺伝子型は、任意の遺伝子変異体または生物学的マーカー、例えば単一ヌクレオチド多型（SNP）、ハプロタイプ、またはゲノムの配列であり得る。遺伝子型は、個体の完全ゲノム配列であり得る。遺伝子型は、数千または数百万のデータ点を生じる高処理量分析、例えば既知のSNPのほとんどまたはすべてに関するマイクロアレイ分析に起因し得る。他の実施形態では、遺伝子型は、高処理量シーケンシングによっても確定され得る。

10

【0015】

遺伝子型は、個体に関するゲノムプロファイルを形成する。ゲノムプロファイルは、デジタル式で保存され、そして任意の時点で容易にアクセスされて、表現型プロファイルを作成する。表現型プロファイルは、遺伝子型を表現型と相関させるかまたは関連づける規則を適用することにより作成される。規則は、遺伝子型および表現型間の相関を実証する科学的調査に基づいて作られ得る。相関は、1または複数の専門家の委員会により企画されるかまたは認定され得る。個体のゲノムプロファイルに規則を適用することにより、個体の遺伝子型と表現型との間の関連が確定され得る。個体に関する表現型プロファイルは、この確定を有する。確定は個体の遺伝子型と所定の表現型との間の正の関連であり、したがって個体は所定の表現型を有するか、あるいは表現型を発現する。代替的には、個体は所定の表現型を有さないかまたは発現しない、ということが確定され得る。他の実施形態では、確定は、危険因子、概算、または個体が表現型を有するかまたは発症するであろう確率であり得る。

20

30

【0016】

確定は、多数の規則に基づいてなされ得る、例えば複数の規則がゲノムプロファイルに適用されて、個体の遺伝子型と特定表現型との関連を確定し得る。確定は、個体に特異的である因子、例えば民族性、性別、ライフスタイル（例えば食事および運動習慣）、年齢、環境（例えば居住地）、家族病歴、個人病歴、ならびにその他の既知の表現型も組み入れ得る。特定因子の組み入れは、これらの因子を包含するよう現行規則を修正することにより得る。代替的には、これらの因子により別個の規則が作成され、そして現行規則が適用された後、個体に関する表現型確定に適用され得る。

【0017】

表現型は、任意の測定可能な形質または特質、例えばある種の疾患に対する感受性または薬剤処置に対する応答を包含し得る。含まれ得るその他の表現型は、身体的および精神的形質、例えば身長、体重、毛髪の色、眼の色、日焼けし易さ、サイズ、記憶、知性、楽観レベル、および一般素因である。表現型は、他の個体または生物体との遺伝子比較も包含し得る。例えば、個体は、それらのゲノムプロファイルと芸能人のそれとの間の類似性に興味がある。それらは、その他の生物体、例えば細菌、植物または他の動物と比較されるそれらのゲノムプロファイルも有し得る。

40

【0018】

総合して、個体に関して確定される相関表現型のコレクションは、個体に関する表現型プロファイルを含む。表現型プロファイルは、オンライン・ポータルによりアクセス可能

50

であり得る。代替的には、表現型プロフィールは、それが一定時間で存在する場合、紙の形態で提供され、その後の更新も紙の形態で提供される。表現型プロフィールは、オンライン・ポータルによっても提供され得る。オンライン・ポータルは、任意に、安全なオンライン・ポータルであり得る。表現型プロフィールへのアクセスは購読者に提供され、これは表現型および遺伝子型間の相関に関する規則を作成し、個体のゲノムプロフィールを確定し、ゲノムプロフィールに規則を提供して、個体の表現型プロフィールを作成するサービスに加入する個体である。アクセスは非購読者にも提供され得るが、この場合、彼等は、彼等の表現型プロフィールおよび/または報告への限定アクセスを有し得るし、あるいは作成された初期報告または表現型プロフィールを有し得るが、しかし更新報告は購読の購入によってのみ作成される。ヘルスケア管理者および提供者、例えば治療奉仕者、医者および遺伝カウンセラーも、表現型プロフィールにアクセスし得る。

10

【0019】

本発明の別の態様では、ゲノムプロフィールは、購読者および非購読者に関して作成され、デジタル方式で保存され得るが、しかし表現型プロフィールおよび報告へのアクセスは購読者に限定され得る。別の変法では、購読者および非購読者は彼等の遺伝子型および表現型プロフィールにアクセスし得るが、しかし限定アクセスを有するか、あるいは非購読者に関して作成される限定報告を有するが、一方、購読者は完全アクセスを有し、作成された完全報告を有する。別の実施形態では、購読者および非購読者はともに、最初は完全アクセスを有するかまたは完全初期報告を有するが、しかし購読者のみが彼等の保存ゲノムプロフィールに基づいて更新報告にアクセスし得る。

20

【0020】

本発明の別の態様では、多数の遺伝子マーカーと1つまたは複数の疾患または症状との関連についての情報は、組合され、分析されて、遺伝的総合指数(GCI)スコアを生じる。このスコアは、既知の危険因子、ならびにその他の情報および仮定、例えば対立遺伝子頻度および疾患の有病率を組入れる。GCIを用いて、疾患または症状と一組の遺伝子マーカーの併合作用との関連を定性的に概算し得る。GCIスコアは、疾患のそれらの個々の危険度が最新科学調査に基づいて関連集団と比較されるという信頼できる(即ちロバストな)、理解可能なおよび/または直感的意味で遺伝学的に訓練されていない人々を提供するために用いられ得る。GCIスコアは、GCI Plusスコアを作成するために用いられ得る。GCI Plusスコアは、すべてのGCI前提、例えば危険度(例えば生涯危険度)、年齢限定有病率、および/または症状の年齢限定発生率を含有し得る。個体に関する生涯危険度は、次に、GCI Plusスコア(これは、個体のGCIスコア÷平均GCIスコアと比例する)として算定され得る。平均GCIスコアは、類似の祖先背景の個体の一群、例えば白人、アジア人、東インド人の一群、あるいは共通祖先背景を有するその他の群から確定され得る。群は、少なくとも5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55または60人の個体で構成され得る。いくつかの実施形態では、平均は、少なくとも75、80、95または100人の個体から確定され得る。GCI Plusスコアは、個体に関するGCIスコアを確定し、GCIスコアを平均相対危険度で割って、そして症状または表現型に関する生涯危険度を掛けることにより確定され得る。例えば、図22および/または図25からのデータを図24の情報とともに用いて、図19中のようなGCI Plusを算定する。

30

40

【0021】

本発明は、本明細書中に記載されるようなGCIスコアを用いることを包含し、そして本明細書中に記載されるようなGCIスコアの代わりのGCI Plusスコアまたはその変形の使用を当業者は容易に理解する。

【0022】

一実施形態では、GCIスコアは、各々の当該疾患または症状に関して作成される。これらのGCIスコアは、個体に関する危険度プロフィールを構成するために収集され得る。GCIスコアは、危険度プロフィールを作成するために任意の時点でそれらが容易にアクセス可能であるよう、デジタル方式で保存され得る。危険度プロフィールは、広範な疾

50

患クラス、例えば癌、心臓疾患、代謝性障害、精神医学的障害、骨疾患、または高齢発症性障害により項目分けされ得る。広範な疾患クラスは、下位区分にさらに項目分けされ得る。例えば、広範なクラス、例えば癌に関しては、癌の下位区分は、種類により（肉腫、癌腫または白血病等）、または組織特異性により（神経、乳房、卵巣、精巣、前立腺、骨、リンパ節、脾臓、食道、胃、肝臓、脳、肺、腎臓等）、列挙され得る。

【0023】

別の実施形態では、G C I スコアは個体に関して作成され、これは、少なくとも1つの疾患または症状を獲得する個体の危険度または感受性についての容易に理解される情報を彼等に提供する。一実施形態では、多数のG C I スコアが、異なる疾患または症状に関して作成される。別の実施形態では、少なくとも1つのG C I スコアが、オンライン・ポータルによりアクセス可能である。代替的には、少なくとも1つのG C I スコアは、紙の形態で提供され、その後の更新も紙の形態で提供され得る。一実施形態では、少なくとも1つのG C I スコアへのアクセスは、サービスに加入する個体である購読者に提供される。代替的一実施形態では、アクセスは非購読者に提供され、この場合、彼等はそのG C I スコアのうちの少なくとも1つへの限定アクセスを有し得るし、あるいは作成されたそれらのG C I スコアのうちの少なくとも1つに関する初期報告を有し得るが、しかし更新報告は購読の購入によってのみ作成される。別の実施形態では、ヘルスケア管理者および提供者、例えば治療奉仕者、医者および遺伝カウンセラーも、個体のG C I スコアのうちの少なくとも1つへのアクセスも有し得る。

10

【0024】

基本的購読モデルも存在し得る。基本的購読は表現型プロフィールを提供し得るが、この場合、購読者は現行規則を彼等のゲノムプロフィールに適用するか、あるいは現行規則のサブセットを彼等のゲノムプロフィールに適用することを選択し得る。例えば彼等は、直ぐに使用可能である疾患表現型に関する規則のみを適用することを選択し得る。基本的購読は、購読クラス内の異なるレベルを有し得る。例えば異なるレベルは、購読者が彼等のゲノムプロフィールに相関させたい表現型の数、あるいは彼等の表現型プロフィールにアクセスし得る人々の数により得る。基本的購読の別のレベルは、すでに既知の表現型、例えば年齢、性別または病歴のような個体に特異的な因子を彼等の表現型プロフィールに組入れることであり得る。基本的購読のさらに別のレベルは、疾患または症状に関する少なくとも1つのG C I スコアを個体に作成させ得る。このレベルの変動はさらに、少なくとも1つのG C I スコアを作成するために用いられる分析における変化のため、少なくとも1つのG C I における任意の変化である場合、作成されるべき疾患または症状に関する少なくとも1つのG C I スコアの自動更新を個体に特定させ得る。いくつかの実施形態では、個体は、eメール、音声メッセージ、テキストメッセージ、メールデリバリーまたはファクシミリにより、自動更新を知らされ得る。

20

30

【0025】

購読者は、彼等の表現型プロフィールを、ならびに表現型についての情報、例えば表現型についての遺伝的および医学的情報を有する報告も作成し得る。例えば集団中の表現型の有病率、相関のために用いられる遺伝子変異体、表現型を引き起こす分子メカニズム、表現型のための療法、表現型のための処置選択肢、ならびに予防活動が、報告に含まれ得る。他の実施形態では、報告は、個体の遺伝子型と、他の個体、例えば芸能人または他の有名な人々との遺伝子型との間の類似性のような情報も含み得る。類似性に関する情報は、相同パーセンテージ、同一変異体の数、ならびに類似であり得る表現型であるが、これらに限定されない。これらの報告は、少なくとも1つのG C I スコアをさらに含有し得る。

40

【0026】

報告は、表現型に関するさらなる情報を有する他の部位とのリンク、同一表現型あるいは1つまたは複数の類似の表現型を有する人々のオンライン支持群およびメッセージボードとのリンク、オンライン遺伝カウンセラーまたは医者とのリンク、あるいは遺伝カウンセラーまたは医者との予定電話または直接予約とのリンク（報告がオンラインでアクセス

50

される場合)も提供し得る。報告が紙の形態である場合、情報は、上記リンクのウェブサイト場所、あるいは遺伝カウンセラーまたは医者電話番号および住所であり得る。購読者はさらにまた、彼等の表現型プロフィール中にどの表現型を含めるか、そしてどのような情報を彼等の報告に含めるかを選択し得る。表現型プロフィールおよび報告は、個体のヘルスケア管理者または供給者、例えば治療奉仕者、医者、精神科医、セラピストまたは遺伝カウンセラーによってもアクセス可能であり得る。購読者は、表現型プロフィールおよび報告あるいはその一部がこのような個体のヘルスケア管理者または供給者によりアクセス可能であるか否かを選択し得る。

【0027】

本発明は、プレミアムレベルの購読も含み得る。プレミアムレベルの購読は、初期表現型プロフィールおよび報告の作成後にデジタル方式でそれらのゲノムプロフィールを保持し、そして最終調査から更新相関を伴う表現型プロフィールおよび報告を作成するための好機を購読者に提供する。別の実施形態では、購読者は、最終調査から更新相関を伴う危険度プロフィールおよび報告を作成する好機を有する。調査が遺伝子型と表現型、疾患または症状との間の新規相関を明示する場合、これらの新規相関に基づいて新規規則が開発され、そしてすでに保存され、そして保持されているゲノムプロフィールに適用され得る。新規の規則は、任意の表現型と以前は相関していない遺伝子型を相関させ、遺伝子型を新規表現型と相関させ、現行相関を修正し、あるいは遺伝子型と疾患または症状との間の新規に発見された関連に基づいてG C Iスコアの調整のための基礎を提供し得る。購読者は、eメールまたはその他の電子的手段により新規相関について通知され得るし、そして表現型が興味を有するものである場合、彼等は新規相関を伴うその表現型プロフィールを更新することを選択し得る。購読者は、彼等が、指定期間(例えば3ヶ月、6ヶ月または1年)の間の各更新のために、多数の更新または非限定数の更新のために購読を選択し得る。別の購読レベルは、個体が、彼等の表現型プロフィールまたは危険度プロフィールを更新するために、新規の規則が新規相関に基づいて作成される場合はいつでも、選択する場合の代わりに、購読者が自動的に更新される彼等の表現型プロフィールまたは危険度プロフィールを有する場合である。

【0028】

購読の別の態様では、購読者は、表現型および遺伝子型間の相関に関する規則を作成し、個体のゲノムプロフィールを確定し、ゲノムプロフィールに規則を適用し、そして個体の表現型プロフィールを作成するサービスに非購読者を委ね得る。購読者による推薦は、サービスに対する購読に掛かる料金低減あるいは彼等の現行購読に対する更新を購読者に提供し得る。照会個体は、限定時間の間自由にアクセスし得るか、あるいは購読料金を中断し得る。

【0029】

表現型プロフィールおよび報告、ならびに危険度プロフィールおよび報告は、ヒトおよび非ヒトである個体に関して作成され得る。例えば個体は、他の動物、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、イヌまたはネコを含み得る。購読者は、本明細書中で用いる場合、1つまたは複数のサービスに対する購入または支払いによりサービスに対して加入するヒト個体である。サービスとしては、以下の：確定された彼等のまたは別の個体、例えば購読者の子供またはペットのゲノムプロフィールを有すること、表現型プロフィールを得ること、更新された表現型プロフィールを有すること、そして彼等のゲノムおよび表現型プロフィールに基づいて報告を得ることのうちの1つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

本発明の別の態様では、「フィールド展開」メカニズムは、個体に関する表現型プロフィールを作成するために個体から集められ得る。好ましい実施形態では、個体は、遺伝子情報に基づいて作成される初期表現型プロフィールを有し得る。例えば、異なる表現型に関する危険因子ならびに示唆された処置または予防手段を含む初期表現型プロフィールが作成される。例えばプロフィールは、ある種の症状のための利用可能な薬剤に関する情報

、および／または食事変更または運動レジメンに関する示唆を含み得る。個体は、医者または遺伝カウンセラーに診てもらうか、あるいはウェブ・ポータルまたは電話を掛けることにより接触して、彼等の表現型プロフィールを考察することを選択し得る。個体は、一定の行動をとる、例えば特定の薬物療法を取り、彼等の食事を変える等を決定し得る。

【0031】

次に個体は、その後、彼等の身体状態の変化ならびに危険因子の考え得る変化を査定するために、生物学的試料を提出し得る。個体は、ゲノムプロフィールおよび表現型プロフィールを作成する施設（または関連施設、例えば遺伝子プロフィールおよび表現型プロフィールを作成する存在により契約される施設）に生物学的試料を直接提出することにより確定される変化を有し得る。代替的には、個体が彼等の唾液、血液またはその他の生物学的試料を彼等の家庭で検出デバイスに提出し、第三者により分析され、そしてデータが送信されて別の表現型プロフィールに組入れられる「フィールド展開」メカニズムを個体は用い得る。例えば個体は、心筋梗塞（MI）の生涯危険度増大を有する個体を報告する彼等の遺伝子データに基づいた初期表現型報告を受信し得た。報告は、MIの危険度を低減するためにも予防的手段、例えばコレステロール低下薬、ならびに食事の変更に関する示唆も有し得る。個体は、報告および予防的手段を考察するために遺伝カウンセラーまたは医者と接触することを選択し得るし、そして彼等の食事を変更することを決心する。新規食事継続期間後、個体は彼らの主治医に診てもらって、測定されたコレステロールレベルを得る。新しい情報（コレステロールレベル）は、ゲノム情報を有する存在に送信され（例えばインターネットを介して）、新規情報を用いて、心筋梗塞および／またはその他の症状に関する新規危険因子を有する個体に関する新規表現型プロフィールを作成し得る。

【0032】

個体は、特定の薬物治療に対する彼等の個々の応答を確定するためにも「フィールド展開」メカニズムまたは直接メカニズムを用い得る。例えば個体は、測定される薬剤に対する彼等の応答を有し得るし、そして情報を用いてより有効な処置を確定し得る。測定可能な情報としては、代謝産物レベル、グルコースレベル、イオンレベル（例えばカルシウム、ナトリウム、カリウム、鉄）、ビタミン、血球数、肥満度指数（BMI）、タンパク質レベル、転写物レベル、心拍数等が挙げられ（これらに限定されない）、容易に利用可能な方法により確定され、そして初期ゲノムプロフィールと組合せるために計算に入れられて、修正全体的危険度概算スコアを確定し得る。

【0033】

「生物学的試料」という用語は、遺伝物質が単離され得る試料を含めた個体から単離され得る任意の生物学的試料を指す。本明細書中で用いる場合、「遺伝子試料」は、個体から得られるかまたは由来するDNAおよび／またはRNAを指す。

【0034】

本明細書中で用いる場合、「ゲノム」は、ヒト細胞の核内に見出される染色体DNAの全相補体を意味するよう意図される。「ゲノムDNA」という用語は、ヒト細胞の核中に天然に生じる1つまたは複数の染色体DNA分子あるいは染色体DNA分子の一部を指す。

【0035】

「ゲノムプロフィール」という用語は、個体の遺伝子についての一組の情報、例えば特定SNPまたは突然変異の存在または非存在を指す。ゲノムプロフィールは、個体の遺伝子型を包含する。ゲノムプロフィールは、実質的に個体の完全ゲノム配列でもあり得る。いくつかの実施形態では、ゲノムプロフィールは、個体の完全ゲノム配列の少なくとも60%、80%または95%であり得る。ゲノムプロフィールは、個体の完全ゲノム配列の約100%であり得る。ゲノムプロフィールに言及する場合、「その一部」とは、全ゲノムのゲノムプロフィールのサブセットのゲノムプロフィールを指す。

【0036】

「遺伝子型」という用語は、個体のDNAの特定遺伝子構成を指す。遺伝子型は、個体の遺伝子変異体およびマーカーを包含し得る。遺伝子マーカーおよび変異体は、ヌクレオ

10

20

30

40

50

チド反復、ヌクレオチド挿入、ヌクレオチド欠失、染色体転座、染色体重複またはコピー数変動を包含し得る。コピー数変動は、マイクロサテライト反復、ヌクレオチド反復、動原体反復またはテロメア反復を包含し得る。遺伝子型は、SNP、ハプロタイプまたはディプロタイプでもあり得る。ハプロタイプは、遺伝子座または対立遺伝子を指し得る。ハプロタイプは、統計学的に関連する単クロマチド上の一組の単一ヌクレオチド多型 (SNP) とも呼ばれる。ディプロタイプは、一組のハプロタイプである。

【0037】

単一ヌクレオチド多型または「SNP」という用語は、ヒト集団内のこのような遺伝子座に存在する窒素含有塩基の同一性に関して少なくとも1パーセント (1%) といったような変異性を示す染色体上の特定の遺伝子座を指す。例えば一個体が所定遺伝子の特定のヌクレオチド位置でアデノシン (A) を有し得る場合、その特定位置にSNPが存在するよう、もう一つはこの位置でシトシン (C)、グアニン (G) またはチミン (T) を有し得る。

10

【0038】

本明細書中で用いる場合、「SNPゲノムプロファイル」という用語は、個体の全ゲノムDNA配列全体に亘ってSNP部位での所定の個体DNAの塩基含量を指す。「SNPプロファイル」は全ゲノムプロファイルを指し得るし、あるいはその一部、例えば特定遺伝子または遺伝子組と関連し得るより局所化されたSNPプロファイルを指し得る。

【0039】

「表現型」という用語は、個体の定量的形質または特質を記述するために用いられる。表現型としては、医学的および非医学的症状が挙げられるが、これらに限定されない。医学的症状としては、疾患および障害が挙げられる。表現型は、身体的形質、例えば毛髪の色、生理学的形質、例えば肺容量、精神的形質、例えば記憶保持、情動的形質、例えば怒りを制御する能力、民族性、例えば民俗学的背景、祖先、例えば個体の出身地、ならびに年齢、例えば余命または異なる表現型の開始年齢も包含し得る。表現型は、一遺伝子型 (一遺伝子が一表現型と関連し得る)、あるいは多遺伝子型 (1つより多くの遺伝子が一表現型と関連する) でもあり得る。

20

【0040】

「規則」は、遺伝子型と表現型との間の相関を定義するために用いられる。規則は、数値による、例えばパーセンテージ、危険因子または信頼スコアにより相関を定義し得る。規則は、複数の遺伝子型と表現型との相関を組入れ得る。「規則組」は、1つより多くの規則を含む。「新規の規則」は、一規則が一般に存在しない遺伝子型と表現型との間の相関を示す一規則であり得る。新規規則は、1つの非相関遺伝子型を1つの表現型と相関させ得る。新規規則はさらにまた、一表現型とすでに相関している一遺伝子型を以前はそれと相関していなかった一表現型と相関させ得る。「新規規則」は、別の規則を含めた他の因子により修正される一現行規則でもあり得る。現行規則は、個体の既知の特質、例えば民族性、祖先、地理学、性別、年齢、家族歴、あるいはその他の前に確定された表現型のために、修正され得る。

30

【0041】

「遺伝子型相関」の使用は、本明細書中では、個体の遺伝子型、例えばある種の単数または複数突然変異の存在と、特定疾患、症状、身体状態および/または精神状態のような表現型に素因を与えている見込みとの間の統計学的相関を指す。ある種の一表現型が一特定遺伝子型の存在下で得られる頻度は、特定表現型の遺伝子型相関または見込みの程度を確定する。例えば本明細書中で詳述されるように、アポリポタンパク質E4アイソフォームを生じるSNPは、アルツハイマー病を早期に開始し易くなると相関する。遺伝子型相関は、表現型への素因が存在しない相関、あるいは負の相関も指し得る。遺伝子型相関は、表現型を有するかまたは表現型を有する傾向がある概算も表し得る。遺伝子型相関は、数値、例えばパーセンテージ、相対危険因子、効果概算、または信頼スコアにより示され得る。

40

【0042】

50

「表現型プロフィール」という用語は、個体の単数または複数の遺伝子型と関連づけられる複数の表現型の相関を指す。表現型プロフィールは、1つまたは複数の規則をゲノムプロフィールに適用することにより作成される情報、あるいはゲノムプロフィールに適用される遺伝子型相関についての情報を包含し得る。表現型プロフィールは、複数の遺伝子型を一表現型と相関させる規則を適用することにより作成され得る。確率または概算は、パーセンテージ、数的危険因子または数的信頼区間のような数値として表され得る。確率は、高い、中等度または低いとしても表され得る。表現型プロフィールは、表現型または表現型の発現の危険の存在または非存在も示し得る。例えば表現型プロフィールは、角膜浮腫の存在、あるいは糖尿病を発症する高危険度を示し得る。表現型プロフィールは、予測予後、処置の有効性、あるいは医学的症状の処置に対する応答も示し得る。

10

【0043】

危険度プロフィールという用語は、1つより多い疾患または症状に関するG C Iスコアのコレクションを指す。G C Iスコアは、個体の遺伝子型と1つまたは複数の疾患または症状との間の関連の分析に基づいている。危険度プロフィールは、疾患の部類に分類されたG C Iスコアを示し得る。さらに危険度プロフィールは、個体年齢または種々の危険因子が調整される場合に、C G Iスコアが変化することを予測される方法に関する情報を示し得る。例えば特定疾患に関するG C Iスコアは、食事の変更または採られる予防的手段（禁煙、薬剤摂取、両側性根治的乳房切除、子宮摘出）の影響を考慮に入れ得る。G C Iスコアは、数的測定、グラフ表示、聴覚フィードバックまたは前記の任意の組合せとして示され得る。

20

【0044】

本明細書中で用いる場合、「オンライン・ポータル」という用語は、コンピューターおよびインターネット・ウェブサイト、電話、あるいは情報への同様のアクセスを可能にするその他の手段の使用を介して個体により容易にアクセスされ得る情報源を指す。オンライン・ポータルは、安全なウェブサイトであり得る。ウェブサイトは、他の安全なおよび非安全なウェブサイトとのリンクを、例えば個体の表現型プロフィールを伴う安全ウェブサイトとの、または特定表現型を共有する個体に関するメッセージボードのような非安全ウェブサイトとのリンクを提供し得る。

【0045】

本発明の実行は、別記しない限り、分子生物学、細胞生物学、生化学および免疫学の慣用的技法および説明を用い得るが、これらは当業者の理解の範囲内である。このような慣用的技法としては、核酸単離、ポリマーアレイ合成、ハイブリダイゼーション、結紮、ならびに標識を用いたハイブリダイゼーションの検出が挙げられる。適切な技法の特定の例証は、本明細書中に例示され、参照される。しかしながらその他の等価の慣用的手法も用いられ得る。その他の慣用的技法および説明は、標準実験室マニュアルおよびテキスト、例えばGenome Analysis: A Laboratory Manual Series (Vols. I-IV), PCR Primer: A Laboratory Manual, Molecular Cloning: A Laboratory Manual(すべてCold Spring Harbor Laboratory Press); Stryer, L. (1995) Biochemistry (4th Ed.) Freeman, New York; Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, London, Nelson and Cox (2000); Lehninger, Principles of Biochemistry 3rd Ed., W.H. Freeman Pub., New York, N.Y.; およびBerg et al. (2002) Biochemistry, 5th Ed., W.H. Freeman Pub., New York, N.Y. (これらの記載内容はすべて、参照により本明細書中で援用される)に見出され得る。

30

40

【0046】

本発明の方法は、表現型に関する分子情報を個体に提供するための個体のゲノムプロフィールの分析を包含する。本明細書中で詳述されるように、個体は、個人のゲノムプロフィールが作成される遺伝子試料を提供する。個体のゲノムプロフィールのデータは、確立されそして実証されたヒト遺伝子型相関のデータベースに対してプロフィールを比較することにより、遺伝子型相関に関して質問される。確立されそして実証された遺伝子型相関のデータベースは審査済み文献からであり、そしてさらに当該分野における1つまたは複

50

数の専門家、例えば遺伝学者、疫学者または統計学者の委員会により判断され、そして企画され得る。好ましい実施形態では、企画された遺伝子型相関に基づいて規則が作られ、そして個体のゲノムプロフィールに適用されて、表現型プロフィールを作成する。個体のゲノムプロフィール、表現型プロフィールの分析の結果は、解釈および支持的情報とともに、個体または個体のヘルスケア管理者に提供されて、個体のヘルスケアのための個別化選択の権限を与える。

【0047】

本発明の方法は図1に詳述されており、この場合、個体のゲノムプロフィールが先ず作成される。個体のゲノムプロフィールは、遺伝子変異またはマーカーに基づいた個体の遺伝子についての情報を含む。遺伝子変異は、ゲノムプロフィールを構成する遺伝子型である。このような遺伝子変異またはマーカーとしては、単一ヌクレオチド多型、単一および/または多ヌクレオチド反復、単一および/または多ヌクレオチド欠失、マイクロサテライト反復（典型的には5~1,000反復単位を有する少数のヌクレオチド反復）、2ヌクレオチド反復、3ヌクレオチド反復、配列再編成（例えば転座および重複）、コピー数変動（特定遺伝子座の損失および獲得の両方）等が挙げられるが、これらに限定されない。その他の遺伝子変異は、染色体重複および転座、ならびに動原体およびテロメア反復を含む。

10

【0048】

遺伝子型は、ハプロタイプおよびディプロタイプも包含し得る。いくつかの実施形態では、ゲノムプロフィールは、少なくとも100,000、300,000、500,000または1,000,000遺伝子型を有し得る。いくつかの実施形態では、ゲノムプロフィールは、実質的に個体の完全ゲノム配列であり得る。他の実施形態では、ゲノムプロフィールは、個体の完全ゲノム配列の少なくとも60%、80%または95%である。ゲノムプロフィールは、個体の完全ゲノム配列の約100%であり得る。標的を含む遺伝子試料としては、非増幅ゲノムDNAまたはRNA試料、あるいは増幅DNA（またはcDNA）が挙げられるが、これらに限定されない。標的は、特定当該遺伝子マーカーを含むゲノムDNAの特定領域であり得る。

20

【0049】

図1のステップ102において、個体の遺伝子試料は、個体の生物学的試料から単離される。このような生物学的試料としては、血液、毛髪、皮膚、唾液、精液、尿、糞便物質、汗、頬および種々の身体組織が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、組織試料は個体により直接採取され、例えば頬試料は個体の頬の内側からスワブを採取することにより個体により得られる。他の試料、例えば唾液、精液、尿、糞便物質または汗も、個体自身により供給され得る。他の生物学的試料は、ヘルスケア専門家、例えば静脈採血士、看護師または医者により採取され得る。例えば血液試料は、看護師により個体から引き出される。組織生検はヘルスケア専門家により実施され得るし、そしてキットも、試料を効率的に得るためにヘルスケア専門家に利用可能である。皮膚の小円柱が除去されるか、または針を用いて組織または流体の小試料を除去し得る。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、キットは、個体の生物学的試料用の試料採取容器を伴って個体に提供される。キットは、どれだけの量の毛髪、尿、汗または唾液を提供すべきか、といったような個体が彼等自身の試料を直接採取するために使用説明書も提供し得る。キットは、ヘルスケア専門家により採取されるべき組織試料を個体が要請するための使用説明書も含有し得る。キットは、試料が第三者により採取され得る場所を包含し得る、例えばキットはヘルスケア施設に提供され、これは順次、個体から試料を採取する。キットは、遺伝物質がステップ104で生物学的試料から単離される試料プロセッシング施設に送られるべき試料のための返送用パッケージングも提供し得る。

40

【0051】

DNAまたはRNAの遺伝子試料は、いくつかの周知の生化学的および分子生物学的方法のいずれかに従って生物学的試料から単離され得る（例えばSambrook, et al., Molecu

50

lar Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory New York)(1989) 参照)。生物学的試料からDNAまたはRNAを単離するためのいくつかの市販のキットおよび試薬、例えばDNA Genotek, Gentra Systems, Qiagen, Ambionおよびその他の供給元から入手可能なものも存在する。類試料キット、例えばMasterAmpTM類スワブDNA抽出キット(Epicentre Biotechnologies)は、Extract-N-AmpTM(Sigma-Aldrich)のような血液試料からのDNA抽出のためのキットと同様に、商業的に容易に入手可能である。他の組織からのDNAは、プロテアーゼおよび熱で組織を消化し、試料を遠心分離し、そしてフェノール-クロロホルムを用いて望ましくない物質を抽出し、水性相中にDNAを残すことにより得られる。次にDNAは、エタノール沈降法によりさらに単離され得る。

【0052】

好ましい実施形態では、ゲノムDNAは、唾液から単離される。例えばDNA Genotekから利用可能なDNA自己採取キット技術を用いて、個体は臨床的プロセッシングのために唾液の検体を採取する。試料は、室温で保存し、輸送するのが便利である。プロセッシングのための適切な実験室への試料の送達後、典型的には採取キット供給元により供給される試薬を用いて、50℃で少なくとも1時間、試料を熱変性し、プロテアーゼ消化することにより、DNAは単離される。次に試料は遠心分離され、そして上清がエタノール沈降される。DNAペレットが、その後の分析に適した緩衝液中に懸濁される。

【0053】

別の実施形態では、RNAが遺伝子試料として用いられ得る。特に、発現される遺伝子変異は、mRNAから同定され得る。「メッセンジャーRNA」または「mRNA」という用語は、プレmRNA転写物(単数または複数)、転写物プロセッシング中間物質、翻訳の容易ができている成熟mRNA(単数または複数)、ならびに単数または複数の遺伝子の転写物、あるいはmRNA転写物(単数または複数)由来の核酸を包含するが、これらに限定されない。転写物プロセッシングは、スプライシング、編集および分解を包含し得る。本明細書中で用いる場合、mRNA転写物由来の核酸は、その合成のためにmRNA転写物またはそのサブ配列が最終的に鋳型として役立っている核酸を指す。したがってmRNAから逆転写されるcDNA、cDNAから増幅されるDNA、増幅DNAから転写されるRNA等は、すべてmRNA転写物に由来する。RNAは、当該技術分野で既知の方法を用いて、例えばPAXgeneTM血液RNA系(PreAnalytiXから入手可能)を用いた非分別全血からのRNAの単離により、いくつかの身体組織のいずれかから単離され得る。典型的には、mRNAを用いてcDNAを逆転写し、これは次に遺伝子変異分析のために用いられるかまたは増幅される。

【0054】

ゲノムプロファイル分析前に、遺伝子試料は典型的には、RNAから逆転写されるDNAまたはcDNAから増幅される。DNAは、多数の方法により増幅され得るが、その多くはPCRを用いる(例えばPCR技術: Principles and Applications for DNA Amplification (Ed. H.A. Erlich, Freeman Press, NY, N.Y., 1992); PCRプロトコール: A Guide to Methods and Applications (Eds. Innis, et al., Academic Press, San Diego, Calif., 1990); Mattila et al., Nucleic Acids Res. 19, 4967 (1991); Eckert et al., PCR Methods and Applications 1, 17 (1991); PCR (Eds. McPherson et al., IRL Press, Oxford); ならびに米国特許第4,683,202号、第4,683,195号、第4,800,159号、第4,965,188号および第5,333,675号参照(これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される))。

【0055】

その他の適切な増幅方法としては、リガーゼ連鎖反応(LCR)(例えばWu and Wallace, Genomics 4, 560 (1989); Landegren et al., Science 241, 1077 (1988)およびBarringer et al. Gene 89: 117 (1990))、転写および増幅(Kwoh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1173-1177 (1989)およびWO 88/10315)、自己持続配列複製法(Guattelli et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 87: 1874-1878 (1990)およびWO90/06995)、標的ポリヌクレオチド配列の選択的増幅(米国特許第6,410,276号)、コンセンサス配列ブ

10

20

30

40

50

ライムドポリメラーゼ連鎖反応 (C P - P C R) (米国特許第4,437,975号)、随意プライムドポリメラーゼ連鎖反応 (A P - P C R) (米国特許第5,413,909号、第5,861,245号)、核酸ベースの配列増幅 (N A B S A)、ローリングサークル型増幅 (R C A)、多重置換増幅 (M D A) (米国特許第6,124,120号および第6,323,009号)、ならびにサークル・サークル型増幅 (C 2 C A) (Dahl et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 101: 4548-4553 (2004)) が挙げられる (米国特許第5,409,818号、第5,554,517号および第6,063,603号参照) (これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される)。用いられ得るその他の増幅方法は、米国特許第5,242,794号、第5,494,810号、第5,409,818号、第4,988,617号、第6,063,603号および第5,554,517号に、ならびに米国特許09/854,317号 (これらの記載内容は各々、参照により本明細書中で援用される) に記載されている。

10

【0056】

ステップ106におけるゲノムプロファイルの生成は、いくつかの方法のいずれかを用いて実施される。いくつかの方法は、遺伝子変異を同定することが当該技術分野で既知であり、例としてはいくつかの方法のいずれかによるDNAシーケンシング、PCRベースの方法、断片長多型検定 (制限断片長多型 (RFLP)、切断断片長多型 (CFLP))、鋳型として対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドを用いるハイブリダイゼーション法 (例えばTaqMan PCR法、インベーター法、DNAチップ法)、プライマー伸長を用いる方法、質量分光分析 (MALDI-TOF / MS法) 等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

一実施形態では、高密度DNAアレイが、SNP同定およびプロファイル作成のために用いられる。このようなアレイは、AffymetrixおよびIlluminaから市販されている (Affymetrix GeneChip (登録商標) 500K Assay Manual, Affymetrix, Santa Clara, CA (この記載内容は参照により本明細書中で援用される) ; Sentrix (登録商標) humanHap650Y genotyping beadchip, Illumina, San Diego, CA参照)。

20

【0058】

例えばSNPプロファイルは、Affymetrix Genome Wide Human SNP Array 6.0を用いて900,000より多くのSNPを遺伝子型分類することにより作成され得る。あるいは全ゲノムサンプリング分析全体で500,000より多くのSNPが、Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Setを用いて確定され得る。これらの検定において、ヒトゲノムのサブセットが、制限酵素消化、アダプター結紮ヒトゲノムDNAを用いて、単一プライマー増幅反応により増幅される。図2に示したように、次に結紮DNAの濃度が確定され得る。次に増幅DNAは断片化され、そしてステップ106で継続する前に、試料の質を確定する。試料がPCRおよび断片化基準を満たす場合、試料は変性され、標識され、そして次に被覆石英表面の特定位置で小DNAプローブからなるマイクロアレイとハイブリダイズされる。増幅DNA配列の一関数としての各プローブとハイブリダイズする標識の量がモニタリングされ、それにより配列情報を得て、その結果、SNP遺伝子型分類される。

30

【0059】

Affymetrix GeneChip 500K検定の使用は、メーカーの指示に従って実行される。要するに、単離ゲノムDNAはまず、NspIまたはStyI制限エンドヌクレアーゼで消化される。次に消化DNAは、それぞれNspIまたはStyI制限DNAとアニーリングするNspIまたはStyIアダプターオリゴヌクレオチドと結紮される。結紮後のアダプター含有DNAは次に、PCRにより増幅されて、ゲル電気泳動により確認されるように、約200~1100塩基対の増幅DNA断片を生じる。増幅基準を満たすPCR産物は精製され、断片化に関して定量される。PCR産物は、最適DNAチップハイブリダイゼーションのためにDNAアーゼIで断片化される。断片化後、DNA断片は、ゲル電気泳動により確認されるように、250塩基対未満、平均で約180塩基対であるべきである。断片化基準を満たす試料は次に、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼを用いてビオチン化合物で標識される。標識断片は次に変性され、その後、GeneChip 250Kアレイにハイブリダイズされる。ハイブリダイゼーション後、アレイが染色された後、ストレプトアビジン

40

50

・フィコエリスリン (S A P E) 染色とその後のビオチニル化抗ストレプトアビジン抗体 (ヤギ) を用いた抗体増幅ステップ、そしてストレプトアビジン・フィコエリスリン (S A P E) による最終染色からなる三段階工程でスキャンされる。ラベリング後、アレイはアレイ保持緩衝液で被覆され、次にAffymetrix GeneChip Scanner 3000のようなスキャナーでスキャンされる。

【 0 0 6 0 】

Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Setのスキャン後のデータの分析は、図 3 に示したように、メーカーのガイドラインに従って実施される。要するに、Gene Chip Operating Software (G C O S) を用いた生データの獲得が生じる。データは、Affymetrix GeneChip Command Console™を用いても獲得され得る。生データの獲得は、Gene Chip Genotyping Analysis Software (G T Y P E) を用いた分析により追跡調査される。本発明の目的のために、80%未満のG T Y P E コールレートを有する試料は除外される。試料は次に、B R L M M および / または S N i P e r アルゴリズム分析で検査される。95%未満のB R L M M コールレートまたは98%未満のS N i P e r コールレートを有する試料は、除外される。最後に、関連分析が実施され、そして0.45未満のS N i P e r 品質指数および / または0.00001未満のハーディー・ワインベルグ p 値を有する試料は除外される。

【 0 0 6 1 】

D N A マイクロアレイ分析に代わるものとして、またはそのほかに、遺伝子変異、例えば S N P および突然変異は D N A シーケンシングにより検出され得る。D N A シーケンシングは、個体の実質的部分のまたは全てのゲノム配列をシーケンシングするためにも用いられ得る。伝統的には、一般 D N A シーケンシングは、鎖終結断片の集団を分割するためにポリアクリルアミドゲル分別を基礎にしてきた (Sanger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 5463-5467 (1977))。D N A シーケンシングの速度および容易さを増大するために、代替的方法が開発されてきたし、引き続いて開発されている。例えば高処理量および単一分子シーケンシング・プラットフォームが市販されているか、あるいは454 Life Sciences (Branford, CT) (Margulies et al., Nature (2005) 437: 376-380 (2005)) ; Solexa (Hayward, CA) ; Helicos BioSciences Corporation (Cambridge, MA) (米国特許出願11/167046号、2005年6月23日提出)、ならびにLi-Cor Biosciences (Lincoln, NE) (米国特許出願11/118031号、2005年4月29日提出) から開発中である。

【 0 0 6 2 】

個体のゲノムプロフィールがステップ 1 0 6 で作成され、プロフィールはステップ 1 0 8 でデジタル方式で保存された後、このようなプロフィールは安全なやり方でデジタル方式で保存され得る。ゲノムプロフィールは、データ組の一部として保存されるためにコンピューター読取可能フォーマットでコードされ、そしてデータベースとして保存され得るが、この場合、ゲノムプロフィールは「銀行に預けられ」、そして後に再びアクセスされ得る。データ組は複数のデータ点を含み、この場合、各データ点は一個体に関する。各データ点は、複数のデータ素子を有し得る。一データ素子は、個体のゲノムプロフィールを同定するために用いられる独特の鑑別子である。それはバーコードであり得る。別のデータ素子は、遺伝子型情報、例えば個体のゲノムの S N P またはヌクレオチド配列である。遺伝子型情報に対応するデータ素子も、データ点に含まれ得る。例えば遺伝子型情報がマイクロアレイ分析により同定される S N P を含む場合、他のデータ素子はマイクロアレイ S N P 識別番号、S N P r s 番号、ならびに多型性ヌクレオチドを包含し得る。他のデータ素子は、遺伝子型情報の染色体位置、データの品質メトリクス、生データファイル、データの画像、ならびに解凍強度スコアであり得る。

【 0 0 6 3 】

個体の特定因子、例えば身体的データ、医学的データ、民族性、血統、地理学、性別、年齢、家族歴、既知の表現型、人口統計データ、曝露データ、ライフスタイルデータ、行動データ、ならびにその他の既知の表現型もデータ素子として組入れられ得る。例えば因子としては、個体の出生地、両親および / または祖父母、親戚血統、居住地、祖先の居住

地、環境条件、既知の健康状態、既知の薬剤相互作用、家族健康状態、ライフスタイル条件、食事、運動習慣、結婚状態、ならびに身体測定値、例えば体重、身長、コレステロールレベル、心拍数、血圧、グルコースレベルおよび当該技術分野で既知のその他の測定値が挙げられるが、これらに限定されない。個体の親戚または祖先、例えば両親および祖父母に関する上記の因子も、データ素子として組入れられ、そして表現型または症状に関する個体の危険度を確定するために用いられ得る。

【0064】

特定因子は、アンケートから、または個体のヘルスケア管理者から得られる。「銀行に預けられた」プロフィールからの情報は、次に、アクセスされ、望ましい場合は利用され得る。例えば個体の遺伝子型相関の初期査定において、個体の全情報（典型的には全ゲノム全体のまたはそれから得たSNPまたはその他のゲノム配列）は、遺伝子型相関に関して分析される。その後の分析において、望ましいかまたは適切な場合、全情報またはその一部が、保存されるかまたは銀行に預けられたゲノムプロフィールからアクセスされ得る。

【0065】

ゲノムプロフィールと遺伝子型相関のデータベースとの比較

ステップ110において、遺伝子型相関は科学文献から得られる。遺伝子変異に関する遺伝子型相関は、当該する1つまたは複数の表現型形質の存在または非存在に関して、そして遺伝子型プロフィールに関して試験された個体の一集団の分析から確定される。次に、プロフィール中の各遺伝子変異または多型の対立遺伝子は、特定対立遺伝子の存在または非存在が当該形質と関連するか否かを確定するために再検討される。相関は、標準統計学的方法により実施され、そして遺伝子変異および表現型特質間の統計学的に有意の相関が注目される。例えば、多型Aでの対立遺伝子A1の存在が心臓疾患と相関する、ということが確定され得る。さらなる一例として、多型Aでの対立遺伝子A1ならびに多型Bでの対立遺伝子B1の併存は癌の危険度増大と相関する、ということが見出され得た。分析の結果は、論文審査文献で発表され、他の研究群により実証されるか、および/または遺伝学者、統計学者、疫学者および医者のような専門家の委員会により分析され、そしてさらにまた企画され得る。

【0066】

図4、5および6は、ゲノムプロフィールに適用されるべき規則が基礎であり得る遺伝子型および表現型間の相関の例である。例えば図4AおよびBでは、各横列は表現型/遺伝子座/民族性に対応し、この場合、図4C~Iは、これらの横列の各々に関する相関についてのさらなる情報を含む。一例として、図4Aにおいて、BCの「短縮表現型名」は、図4Mで特筆されているように（短縮表現型の名称に関する索引）、乳癌の略号である。横列BC_4（遺伝子座に関する属名である）では、遺伝子LSP1は乳癌と相関づけられる。公表されたまたはこの相関で同定される機能的SNPは、図4Cに示したようにrs3817198であり、公表された危険対立遺伝子はCであり、非危険対立遺伝子はTである。公表されたSNPおよび対立遺伝子は、出版物、例えば図4E~Gにおけるような独創的な出版物により同定される。図4EにおけるLSP1の例では、独創的な出版物はEaston et al., Nature 447: 713-720 (2007)である。図22および25は、相関をさらに列挙する。図22および25における相関は、症状または表現型に関する個体の危険度を算定するために、例えばGCIまたはGCI Plusスコアを算定するために用いられ得る。GCIまたはGCI Plusスコアは、例えば図23における症状の有病率のような情報も組入れ得る。

【0067】

代替的には、相関は、保存ゲノムプロフィールから作成され得る。例えば保存ゲノムプロフィールを有する個体は、同様に保存された既知の表現型情報も有し得る。保存ゲノムプロフィールおよび既知の表現型の分析は、遺伝子型相関を生じ得る。一例として、保存ゲノムプロフィールを有する250の個体は、彼等が糖尿病を有すると前に診断された保存情報も有し得る。彼等のゲノムプロフィールの分析が実施され、糖尿病を有さない個体の

対照群と比較される。次に、糖尿病を有すると前に診断された個体は対照群と比較してより高率の特定遺伝子変異体を有し、そして遺伝子型相関が特定遺伝子変異体および糖尿病間で生じ得る、ということが確定される。

【0068】

ステップ112では、遺伝子変異体と特定表現型との実証された相関に基づいて、規則が作られる。規則は、例えば表1に列挙されたように相関づけられる遺伝子型および表現型に基づいて作成され得る。相関に基づいた規則は、作用概算、例えば図4および5におけるものを作成するために、他の因子、例えば性別（例えば図4）または民族性（図4および5）を組入れ得る。規則に起因するその他の測定は、図6におけるような概算相対危険度増大であり得る。作用概算および概算相対危険度増大は、公表済み文献からであり得るし、あるいは公表済み文献から算定され得る。代替的には、規則は、保存ゲノムプロフィールおよび予め既知の表現型から作成される相関を基礎にし得る。いくつかの実施形態では、規則は図22および25における相関を基礎にする。

10

【0069】

好ましい一実施形態では、遺伝子変異体はSNPである。SNPは単一部位で生じるが、しかし特定SNP対立遺伝子を一部位に保有する個体は、しばしば予測可能的に他の部位に特異的SNP対立遺伝子を保有する。SNPと個体を疾患または症状にかかり易くする対立遺伝子との相関は連鎖不均衡全体を通して起こり、この場合、2またはそれより多くの遺伝子座での対立遺伝子の非無作為関連は、組換えによる無作為形成から予測される一集団において多少頻繁に起こる。

20

【0070】

他の遺伝子マーカーまたは変異体、例えばヌクレオチド反復または挿入も、特定表現型と関連することが示されている遺伝子マーカーと連鎖不均衡であり得る。例えば一ヌクレオチド挿入は、一表現型と相関し、そしてSNPはヌクレオチド挿入と連鎖不均衡である。規則は、SNPおよび表現型間の相関に基づいて作られる。ヌクレオチド挿入および表現型間の相関に基づく規則も作られ得る。一方のSNPはある種の危険因子を提供し、他方は別の危険因子を生じ得るので、そして組合されると危険度を増大し得るので、いずれかの規則または両方の規則がゲノムプロフィールに適用され得る。

【0071】

連鎖不均衡により、疾患素因付与対立遺伝子は、SNPの特定対立遺伝子またはSNPの特定対立遺伝子の組合せと共分離する。一染色体に沿ったSNP対立遺伝子の特定の組合せはハプロタイプと呼ばれ、そしてそれらが組合せで生じるDNA領域は、ハプロタイプブロックと呼ばれ得る。ハプロタイプブロックは、一SNPからなり、典型的には、ハプロタイプブロックは、個体全体で低ハプロタイプ多様性を示し、そして一般的に低組換え頻度を有する2またはそれより多くのSNPの連続シリーズを表す。ハプロタイプの同定は、ハプロタイプブロック中にある1つまたは複数のSNPの同定により成され得る。したがってSNPプロフィールは典型的には、所定のハプロタイプブロック中のすべてのSNPの同定を必ずしも必要とせずにハプロタイプブロックを同定するために用いられ得る。

30

【0072】

SNPハプロタイプパターンと疾患、症状または身体状態との間の遺伝子型相関は、漸増的に知られるようになっている。所定の疾患に関して、疾患を有することが既知である人々の一群のハプロタイプパターンは、疾患を有さない人々の一群と比較される。多数の個体を分析することにより、集団中の多型の頻度が確定され、順次、これらの頻度または遺伝子型が特定表現型、例えば疾患または症状と関連付けられ得る。既知のSNP疾患相関の例としては、加齢黄斑変性における補体H因子（Klein et al., Science: 308: 385-389, (2005)）、ならびに肥満と関連するINSIG2遺伝子近くの変異体（Herbert et al., Science: 312: 279-283 (2006)）が挙げられる。他の既知のSNP相関としては、心筋梗塞と相関されるrs10757274、rs2383206、rs13333040、rs2383207およびrs10116277のようなCDKN2AおよびBを含む9p21領域における多型が挙げられる（Helgadótt

40

50

tir et al., Science 316: 1419-1493 (2007) ; McPherson et al., Science 316: 1488-1491 (2007))。

【 0 0 7 3 】

S N P は、機能性または非機能性であり得る。例えば機能性 S N P は細胞機能に及ぼす作用を有し、それにより表現型を生じるが、一方、非機能性 S N P は機能において無症状であるが、しかし機能性 S N P と連鎖不均衡であり得る。同義である S N P は、異なる形態が同一ポリペプチド配列をもたらす S N P であり、そして非機能性 S N P である。S N P が異なるポリペプチドをもたらす場合、S N P は非同義であり、そして機能性であり得るし、そうでないこともある。2 またはそれより多くのハプロタイプであるディプロタイプ中のハプロタイプを同定するために用いられる S N P または他の遺伝子マーカーは、ディプロタイプと関連する表現型を相関づけるためにも用いられ得る。個体のハプロタイプ、ディプロタイプおよび S N P プロフィールについての情報は、個体のゲノムプロフィールにおいてであり得る。

【 0 0 7 4 】

好ましい実施形態では、表現型と相関する別の遺伝子マーカーと連鎖不均衡の遺伝子マーカーに基づいて作成されるべき規則に関して、遺伝子マーカーは、0.5 より大きい r^2 または D' スコア (連鎖不均衡を確定するために当業界で一般に用いられるスコア) を有し得る。好ましい実施形態では、スコアは、0.6、0.7、0.8、0.90、0.95 または 0.99 より大きい。結果として、本発明において、表現型を個体のゲノムプロフィールと相関させるために用いられる遺伝子マーカーは、一表現型と相関づけられた機能性のまたは公表済みの S N P と同一であり得るし、または異なり得る。例えば、B C _ 4 を用いる場合、試験危険および非危険対立遺伝子が公表済み危険および非危険対立遺伝子と同一であるので、試験 S N P および公表済み S N P は同一である (図 4 A および C)。しかしながら B C _ 5 (C A S P 8 および乳癌とのその相関) に関して、試験危険および非危険対立遺伝子対公表済み危険および非危険対立遺伝子と同様に、試験 S N P はその機能性または公表済み S N P と異なる。試験および公表済み対立遺伝子はゲノムの + 鎖に対して配向され、そしてこれらの縦列から、同型接合性危険または非危険遺伝子型が推測され、これが購読者のような個体のゲノムプロフィールに適用されるべき規則を作成し得る。いくつかの実施形態では、試験 S N P は未だ同定されていないが、しかし公表済み S N P 情報を用いて、対立遺伝子差または S N P が別の検定、例えば TaqMan に基づいて同定され得る。例えば図 2 5 A の A M D _ 5 では公表済み S N P は rs1061170 であるが、しかし試験 S N P は同定されていない。試験 S N P は、公表済み S N P を用いた L D 分析により同定され得る。代替的には、試験 S N P は用いられ得ず、代わりに、TaqMan または他の匹敵する検定を用いて、試験 S N P を有する個体のゲノムを査定する。

【 0 0 7 5 】

試験 S N P は、「直接 (D I R E C T)」または「タグ (T A G)」S N P であり得る (図 4 E ~ G、図 5)。直接 S N P は、B C _ 4 に関するような公表済みまたは機能性 S N P と同一である試験 S N P である。直接 S N P は、小対立遺伝子が A でありそして他の対立遺伝子が G である欧州人およびアジア人における S N P rs1073640 を用いて、乳癌との F G F R 2 相関に関しても用いられ得る (Easton et al., Nature 447: 1087-1093 (2007))。タグ S N P は、試験 S N P が、B C _ 5 に関する場合と同様に、機能性または公表済み S N P のものとは異なる場合である。タグ S N P は、他の遺伝子変異体、例えば C A M T A 1 (rs4908449)、9 p 2 1 (rs10757274、rs2383206、rs13333040、rs2383207、rs10116277)、C O L 1 A 1 (rs1800012)、F V L (rs6025)、H L A - D Q A 1 (rs4988889、rs2588331)、e N O S (rs1799983)、M T H F R (rs1801133) および A P C (rs28933380) に関する S N P のためにも用いられ得る。

【 0 0 7 6 】

S N P のデータベースは、例えば International HapMap Project (www.hapmap.org、The International HapMap Consortium, Nature 426: 789-796 (2003) および The International HapMap Consortium, Nature 437: 1299-1320 (2005) 参照)、Human Gene Mutation

10

20

30

40

50

Database (H G M D) 公的データベース (www.hgmd.org 参照)、ならびに単一ヌクレオチド多型データベース (d b S N P) (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/ 参照) から公的に利用可能である。これらのデータベースは S N P ハプロタイプを提供するか、あるいは S N P ハプロタイプパターンの確定を可能にする。したがってこれらの S N P データベースは、広範囲の疾患および症状、例えば癌、炎症性疾患、心臓血管性疾患、神経変性疾患および感染性疾患の基礎を成す遺伝的危険因子の検査を可能にする。疾患または症状は直ぐに使用可能であり、この場合、処置および治療が一般に存在する。処置としては、予防的処置、ならびに症候および症状を改善する処置、例えばライフスタイル変更が挙げられ得る。

【 0 0 7 7 】

多数の他の表現型、例えば身体的形質、生理学的形質、精神的形質、情動的形質、民族性、祖先および年齢も検査され得る。身体的形質としては、身長、毛髪の色、眼の色、身体、あるいは持久力、耐久力および敏捷性のような形質が挙げられ得る。精神的形質としては、知性、記憶能力または学習能力が挙げられ得る。民族性および祖先としては、祖先または民族性あるいは個体の祖先の発祥地の同定が挙げられ得る。年齢は、個体の実年齢、あるいは個体の遺伝学が一般集団に関してそれらを位置づける年齢の確定であり得る。例えば個体の実年齢は38歳であるが、しかしながら彼等の遺伝学は彼等の記憶能力を確定し得るし、あるいは身体的に満足すべき状態は平均28歳のものであり得る。別の年齢形質は、個体に関する推定最長寿命であり得る。

【 0 0 7 8 】

他の表現型は、非医学的症状、例えば「楽しい」表現型も包含し得る。これらの表現型としては、周知の個体、例えば外国の高官、政治家、芸能人、発明家、運動選手、音楽家、芸術家、事業家、ならびに悪名高い個体、例えば囚人との比較が挙げられ得る。その他の「楽しい」表現型は、他の生物体、例えば細菌、昆虫、植物または非ヒト動物との比較を包含し得る。多と個体は、彼等のゲノムプロフィールを彼等のペットのイヌと、または過去の大統領とどのくらい似ているかを見ることに興味を有し得る。

【 0 0 7 9 】

ステップ 1 1 4 で、規則が保存ゲノムプロフィールに適用されて、ステップ 1 1 6 の表現型プロフィールを作成する。例えば図 4、5 または 6 における情報は、個体のゲノムプロフィールに適用するための規則または試験の基礎を構成し得る。規則は、試験 S N P および対立遺伝子、ならびに図 4 の作用概算に関する情報を包含するが、この場合、作用概算に関する U N I T S は作用概算の単位、例えば O R、あるいはオッズ比 (信頼区間 95 %) または平均である。作用概算は、好ましい実施形態 2 置いては遺伝子型危険度 (図 4 C ~ G)、例えば同型接合体 (homozygous または R R) に関する危険度、危険異型接合体 (heterozygous または R N) および非危険同型接合体 (homozygous または N N) であり得る。他の実施形態では、作用概算はキャリア危険度 (R R、R N 対 N N) であり得る。さらに他の実施形態では、作用概算は、対立遺伝子、対立遺伝子危険度、例えば R 対 N に基づき得る。2 遺伝子座 (図 4 J) または 3 遺伝子座 (図 4 K) 遺伝子型作用概算 (例えば 2 遺伝子座作用概算に関する 9 つの考え得る遺伝子型組合せに関して R R R R、R R N N 等) も存在し得る。公的 HapMap における試験 S N P 頻度も、図 4 H および I に認められる。

【 0 0 8 0 】

他の実施形態では、図 2 1、2 2、2 3 および / または 2 5 からの情報は、個体のゲノムプロフィールに適用するための情報を作成するために用いられる。例えば情報は、個体に関する G C I または G C I P l u s スコアを作成するために用いられ得る (例えば図 1 9)。スコアは、個体の表現型プロフィールにおける 1 つまたは複数の症状に関して、遺伝的危険度、例えば概算生涯危険度に関する情報を作成するために用いられ得る (例えば図 1 5)。当該方法は、概算生涯危険度、あるいは図 2 2 または 2 5 に列挙したような 1 つまたは複数の表現型または症状に関する相対的危険度の算定を可能にする。単一症状に関する危険度は、1 つまたは複数の S N P に基づき得る。例えば表現型または症状に関する概算危険度は、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 S N P に基づいており、この場合、危険度を概算するための S N P は、公表済み S N P、試験 S N P また

10

20

30

40

50

はその両方であり得る（例えば図25）。

【0081】

一症状に関する概算危険度は、図22または25に列挙したようなSNPに基づいている。いくつかの実施形態では、一症状に関する危険度は、少なくとも1つのSNPに基づき得る。例えばアルツハイマー（AD）、結腸直腸癌（CRC）、骨関節炎（OA）または落屑緑内障（XFG）に関する個体の危険度の査定は、1つのSNP（例えばADに関してはrs4420638、CRCに関してはrs6983267、OAに関してはrs4911178、そしてXFGに関してはrs2165241）を基礎にし得る。他の症状、例えば肥満症（BMIOB）、グレーブス病（GD）または血色素症（HEM）に関して、個体の概算危険度は、少なくとも1または2つのSNPに基づき得る（例えばBMIOBに関してはrs9939609および/またはrs9291171；GDに関してはDRB1*0301 DQA1*0501および/またはrs3087243；HEMに関してはrs1800562および/またはrs129128）。心筋梗塞（MI）、多発性硬化症（MS）または乾癬（PS）のような症状（これらに限定されない）に関しては、症状に関する個体の危険度を査定するために、1、2または3つのSNPが用いられ得る（例えばMIに関してはrs1866389、rs1333049および/またはrs6922269；MSに関してはrs6897932、rs12722489および/またはDRB1*1501；PSに関してはrs6859018、rs11209026および/またはHLA*0602）。不穏下肢症候群（RLS）または小児脂肪便症（CeID）の個体の危険度を概算するために、1、2、3または4つのSNP（RLSに関してはrs6904723、rs2300478、rs1026732および/またはrs9296249；CeIDに関してはrs6840978、rs11571315、rs2187668および/またはDQA1*0301 DQB1*0302）。前立腺癌（PC）または狼瘡（SLE）に関しては、1、2、3、4または5つのSNPを用いて、PCまたはSLEに関する個体の危険度を概算し得る（例えばPCに関してはrs4242384、rs6983267、rs16901979、rs17765344および/またはrs4430796；SLEに関してはrs12531711、rs10954213、rs2004640、DRB1*0301および/またはDRB1*1501）。黄斑変性（AMD）または慢性関節リウマチ（RA）の個体の生涯危険度を概算するために、1、2、3、4、5または6つのSNPが用いられ得る（例えばAMDに関してはrs10737680、rs10490924、rs541862、rs2230199、rs1061170および/またはrs9332739；RAに関してはrs6679677、rs11203367、rs6457617、DRB1*0101、DRB1*0401および/またはDRB1*0404）。乳癌（BC）の個体の生涯危険度を概算するために、1、2、3、4、5、6または7つのSNPが用いられ得る（例えばrs3803662、rs2981582、rs4700485、rs3817198、rs17468277、rs6721996および/またはrs3803662）。クローン病（CD）または2型糖尿病（T2D）の個体の生涯危険度を概算するために、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または11のSNPが用いられ得る（例えばCDに関してはrs2066845、rs5743293、rs10883365、rs17234657、rs10210302、rs9858542、rs11805303、rs1000113、rs17221417、rs2542151および/またはrs10761659；T2Dに関してはrs13266634、rs4506565、rs10012946、rs7756992、rs10811661、rs12288738、rs8050136、rs111875、rs4402960、rs5215および/またはrs1801282）。いくつかの実施形態では、危険度を確定するための基礎として用いられるSNPは、上記のような、あるいは図22または25に列挙したSNPと連鎖不均衡であり得る。

【0082】

個体の表現型プロファイルは、多数の表現型を含み得る。特に、本発明の方法による代謝、効能および/または安全性を含めた見込みのある薬剤応答のような疾患または他の症状の患者の危険度の査定は、1つまたは複数の疾患/症状にかかり易くする対立遺伝子のキャリアを含めて、症候性個体でも、前症候性個体でもまたは無症候性個体であっても、多数の非関連疾患および症状に対する感受性の予後または診断分析を可能にする。したがってこれらの方法は、特定疾患または症状に関する試験についての如何なる先入観も伴わずに、疾患または症状に対する個体の感受性の一般的査定を提供する。例えば本発明の方法は、個体のゲノムプロファイルに基づいて、表1、図4、5または6に列挙したいくつかの症状のいずれかに対する個体の感受性の査定を可能にする。さらに、当該方法は、個体の概算生涯危険度、あるいは1つまたは複数の表現型または症状（図22または25におけるもの）に関する相対危険度についての査定を可能にする。

【 0 0 8 3 】

査定は、好ましくは、これらの症状のうちの2またはそれより多く、さらに好ましくはこれらの症状のうちの3、4、5、10、20、50、100またはそれより多くに関する情報を提供する。好ましい実施形態では、表現型プロフィールは、個体のゲノムプロフィールへの少なくとも20の規則の適用に起因する。他の実施形態では、少なくとも50の規則が個体のゲノムプロフィールに適用される。一表現型のための単一規則は、一遺伝子表現型のために適用され得る。1つより多くの規則も、単一遺伝子内の多数の遺伝子変異体が表現型を有する確率に影響を及ぼす多遺伝子性表現型または一遺伝子性表現型のような単一表現型に関して適用され得る。

【 0 0 8 4 】

個々の患者のゲノムプロフィールの初期スクリーニング後、付加的ヌクレオチド変異体、例えばSNPと比較することにより、このような付加的ヌクレオチド変異体が既知になった場合に、個体の遺伝子型相関の更新が成される（または利用可能である）。例えばステップ110は、新規の遺伝子型相関に関する科学文献を調べ読みする遺伝学の分野の当業者のうちの1人または複数の人々により、定期的に、例えば毎日、毎週または毎月、実施され得る。次に新規の遺伝子型相関は、当該技術分野の1つまたは複数の専門家の委員会によりさらに実証され得る。次にステップ112も、新規実証相関に基づいた新規の規則で定期的に更新され得る。

【 0 0 8 5 】

新規の規則は、現行規則を有さない遺伝子型または表現型を包含し得る。多と任意の表現型と相関しない遺伝子型は、新規のまたは現存する表現型と相関することが発見されている。新規の規則は、遺伝子型が前に相関づけられていない表現型との間の相関に関してでもあり得る。新規の規則は、現行規則を有する遺伝子型および表現型に関しても確定され得る。例えば遺伝子型Aと表現型Aとの間の相関に基づく一規則が存在する。新規の研究は遺伝子型Bが表現型Aと相関し、そしてこの相関に基づく新規の規則が作られる。別の例は、表現型Bが遺伝子型Aと関連することが発見され、したがって新規の規則が作られ得る、というものである。

【 0 0 8 6 】

規則は、公表済み科学文献において初期に同定されなかった既知の相関に基づいた発見に関して作られる。例えば、遺伝子型Cは表現型Cと相関される、ということが報告され得る。別の出版物は、遺伝子型Dが表現型Dと相関する、ということを報告する。表現型CおよびDは関連症候であり、例えば表現型Cは息切れであり得るし、表現型Dは小肺気量である。遺伝子型Cと表現型Dとのまたは遺伝子型Dと表現型Cとの間の相関が発見され、そして遺伝子型CおよびDならびに表現型CおよびDを有する個体の現行保存ゲノムプロフィールを用いた統計的手段により、あるいはさらなる研究により、実証され得る。次に新規の規則は、新規に発見され、実証された相関に基づいて作成され得る。別の実施形態では、特定のまたは関連する表現型を有する多数の個体の保存ゲノムプロフィールが研究されて、個体に共通の遺伝子型を確定し得るし、そして相関が確定され得る。新規の規則は、この相関に基づいて作成され得る。

【 0 0 8 7 】

規則は、現行規則を修正するためにも作られ得る。例えば遺伝子型と表現型との間の相関は、既知の個体の特質、例えば個体の民族性、祖先、地理学、性別、年齢、家族歴、あるいは任意の他の既知の表現型により部分的に確定され得る。これらの既知の個体特質に基づく規則が作られ、そして現行規則中に組入れられて、修正された規則を提供する。適用されるべき修正規則の選択は、個体の特定の個々の因子によっている。例えば一規則は、個体が遺伝子型Eを有する場合、35%である表現型Eを有する個体の確率に基づいている。しかしながら個体が特定の民族性を有する場合、確率は5%である。新規の規則はこの結果に基づいて作成され、そしてその特定民族性を有する個体に適用され得る。代替的には、35%の確定率を有する現行規則が適用され、次にその表現型に関する民族性に基づいた別の規則が適用される。既知の個々の特質を基礎にした規則は科学文献から確定さ

10

20

30

40

50

れ得るし、あるいは保存ゲノムプロファイルの研究に基づいて確定され得る。新規の規則が開発されると、新規の規則はステップ 1 1 4 において付加されそしてゲノムプロファイルに適用され得るし、あるいはそれらは定期的に、例えば少なくとも年に1回適用され得る。

【 0 0 8 8 】

技術進歩が S N P ゲノムプロファイルのより細かい分割を可能にする場合、個体の疾患危険度の情報は拡張され得る。上記のように、初期 S N P ゲノムプロファイルは、500,000 の S N P のスキャニングのためのマイクロアレイ技術を用いて、容易に作成され得る。ハプロタイプブロックの性質を仮定すると、この数は、個体のゲノム中のすべての S N P の代表的プロファイルを考慮する。それにもかかわらず、ヒトゲノム中に一般に起きると概算される約1,000万の S N P が存在する (the International HapMap Project ; www.hapmap.org) 。技術進歩は、より細かいレベルの詳細で、例えば1,000,000、1,500,000、2,000,000、3,000,000またはそれより多くの S N P 、または全ゲノムシーケンシングを考慮するので、より詳細な S N P ゲノムプロファイルが作成され得る。同様に、より細かい S N P ゲノムプロファイルの費用効率的分析ならびに S N P -疾患相関のマスター・データベースに対する更新は、計算分析法における進歩により可能にされる。

10

【 0 0 8 9 】

ステップ 1 1 6 での表現型プロファイルの作成後、購読者または彼等のヘルスケア管理者は、ステップ 1 1 8 におけるように、オンライン・ポータルまたはウェブサイトを介して彼等のゲノムまたは表現型プロファイルにアクセスし得る。表現型プロファイルならびに表現型およびゲノムプロファイルに関連した他の情報を含有する報告も、ステップ 1 2 0 および 1 2 2 におけるように、購読者または彼等のヘルスケア管理者に提供され得る。報告は、印刷され、購読者のコンピューター上にセーブされ、あるいはオンラインで調べられ得る。

20

【 0 0 9 0 】

試料オンライン報告は、図 7 に示されている。購読者は、単一表現型を、または1つより多くの表現型を表示することを選択し得る。購読者は、異なる観察選択肢、例えば図 7 に示されているように、「クイック・ビュー」も有し得る。表現型は医学的症状であり得るし、そしてクイック報告における異なる処置および症候は処置についてのさらなる情報を含有する他のウェブページとリンクし得る。例えば薬剤をクリックすることにより、それは、投与量、費用、副作用および有効性についての情報を含有するウェブサイトをもたらす。ウェブサイトは、薬剤メーカーのウェブサイトに導くリンクも含有し得る。別のリンクは作成された薬剤ゲノムプロファイルを有するために購読者に一選択肢を提供するが、これは、彼等のゲノムプロファイルに基づいた薬剤に対する彼等の見込みのある応答のような情報を包含する。薬剤の代替物、例えば予防的活動、例えばフィットネスおよび体重低減とのリンク、そしてダイエット・サプリメント、ダイエット計画との、ならびに最寄のヘルスクラブ、ヘルスクリニック、ヘルスおよびウエルネス・プロバイダー、デイ・スパ等へのリンクも提供され得る。教育および情報ビデオ、利用可能な処置の概要、考え得る療法、ならびに一般的推奨も提供され得る。

30

【 0 0 9 1 】

オンライン報告は、本人による医者または遺伝カウンセリング予約を予定するか、あるいはオンライン遺伝カウンセラーまたは医者にアクセスするためのリンクも提供して、購読者が彼等の表現型プロファイルに関するより多くの情報を尋ねる機会を提供し得る。オンライン遺伝カウンセリングおよび医者質問へのリンクも、オンライン報告で提供され得る。

40

【 0 0 9 2 】

報告は、他のフォーマットでも、例えば単一表現型に関する包括的図でも見られ得るが、この場合、各部類に関するより多くの詳細が提供される。例えば表現型を発症中の購読者の見込みについてのより多くの詳細な統計データ、典型的症候または表現型、例えば医学的症状に関する試料症候についての、または身体的非医学的症状の範囲、例えば身長に

50

ついでにより多くの情報、あるいは遺伝子および遺伝子変異体、例えば世界中の、または異なる国における、または異なる年齢範囲または性別における、集団発生率についてのより多くの情報が存在し得る。例えば図15は、多数の症状に関する概算生涯危険度の概要を示す。個体は、前立腺癌(図16)またはクローン病(図17)のような特定症状に関してより多くの情報を見ることもある。

【0093】

別の実施形態では、報告は、「楽しい」表現型、例えば個体のゲノムプロファイルと有名個体、例えばアルバート・アインシュタインのものとの類似性を有するものであり得る。報告は、個体のゲノムプロファイルとアインシュタインのものとの間の類似性%を示し、そしてアインシュタインの予測IQと個体のIQをさらに表示し得る。さらなる情報は、一般集団のゲノムプロファイルおよび彼等のIQが個体のそしてアインシュタインのものに如何に匹敵するかを包含し得る。

10

【0094】

別の実施形態では、報告は、購読者のゲノムプロファイルと相関されているすべての表現型を表示し得る。他の実施形態では、報告は、個体のゲノムプロファイルと正の相関を示す表現型のみを表示し得る。他のフォーマットでは、個体は、ある種の亜群の表現型、例えば医学的表現型のみ、または直ぐに使用可能な医学的表現型のみを表示することを選択し得る。例えば直ぐに使用可能な表現型およびそれらの相関遺伝子型は、クローン病(IL-23RおよびCARD15と相関)、1型糖尿病(HLA-DQA1と相関)、狼瘡(HLA-DRB1と相関)、乾癬(HLA-C)、多発性硬化症(HLA-DQA1)、グレーブス病(HLA-DRB1)、慢性関節リウマチ(HLA-DRB1)、2型糖尿病(TCF7L2)、乳癌(BRCA2)、結腸癌(APC)、エピソード記憶(KIBRA)および骨粗鬆症(COL1A1)を包含し得る。個体は、この報告中の表現型の亜部類、例えば医学的症状に関しては炎症性疾患のみ、あるいは非医学的症状に関しては身体的形質のみを表示することも選択し得る。いくつかの実施形態では、個体は、それらの症状を強調し(例えば図15A、D)、危険度上昇を示す症状のみを強調し(図15B)、あるいは危険度低減を示す症状のみを強調する(図15C)ことにより、概算危険度が個体に関して算定されたすべての症状を示すことを選択し得る。

20

【0095】

個体が従う、そして個体に伝えられる情報は、安全であり、信頼でき得るし、そしてこのような情報へのアクセスは個体により制御され得る。複合ゲノムプロファイル由来の情報は、統制機関承認の、理解可能な、医学的に関連するおよび/または強い影響を及ぼすデータとして、個体に供給され得る。情報は、一般的に興味深いもので、そして医学的に関連しないこともある。情報は、いくつかの手段により、例えばポータル・インターフェースおよび/またはメーリング(これらに限定されない)により、個体に安全に伝えられ得る。さらに好ましくは、情報は、個体が安全且つ信頼できるアクセスを有するポータル・インターフェースにより、個体に安全に(個体によりそのように選ばれた場合)提供される。このようなインターフェースは、好ましくは、オンライン、インターネットウェブサイトアクセス、あるいは代替物では、電話、あるいは個人的な、安全な且つ容易に利用可能なアクセスを可能にする他の手段により提供される。ゲノムプロファイル、表現型プロファイルおよび報告は、ネットワーク上でのデータの送信により、個体または彼等のヘルスケア管理者に提供される。

30

40

【0096】

したがって、図8は、表現型および報告が作成され得る論理デバイスの一代表例を示すブロック図である。図8は、ゲノムプロファイルを受信し、保存し、遺伝子型相関を分析し、遺伝子型相関の分析に基づいて規則を作成し、ゲノムプロファイルに規則を適用し、そして表現型プロファイルおよび報告を生じるコンピューター・システム(またはデジタルデバイス)800を示す。コンピューター・システム800は、媒体811および/またはネットワーク・ポート805(これは固定媒体812を有するサーバー809と任意に接続され得る)からの命令を讀取り得る論理装置と理解され得る。図8に示したシステ

50

ムは、CPU 801、ディスク・ドライブ 803、任意の入力デバイス、例えばキーボード 815 および / または マウス 816 および 任意の モニター 807 を 包含する。データ通信は、ローカル または リモート・ロケーションでのサーバー 809 に指示通信媒体を介して達せられ得る。通信媒体は、データを送信しおよび / または受信する任意の手段を包含し得る。多と通信媒体は、ネットワーク接続、無線接続またはインターネット接続であり得る。このような接続は、ワールド・ワイド・ウェブ上の通信を提供し得る。本発明に関するデータは、このようなネットワーク上、あるいはパーティー 822 による受信および / または再検討のための接続上で送信され得る、と想像される。受信パーティー 822 は、個体、購読者、ヘルスケア提供者またはヘルスケア管理者であり得るが、これらに限定されない。一実施形態では、コンピューター読取可能媒体としては、生物学的試料の分析または遺伝子型相関の結果を送信に適した媒体が挙げられる。媒体は、個々の被験者の表現型に関する結果を包含し得るが、このような結果は、本明細書中に記載した方法を用いて得られる。

【0097】

個人ポータルは、好ましくは、ゲノムデータを受信し、評価するための個体に関する一次群インターフェースとして役立つ。ポータルは、試験による収集および結果から彼等の試料の進行を個体に追跡させる。ポータルアクセスにより、個体は、彼等のゲノムプロフィールに基づいた一般的遺伝子障害に関する相対的危険度に導入される。購読者は、ポータルを通して彼等のゲノムプロフィールに適用するための規則はどれかを選択し得る。

【0098】

一実施形態では、1つまたは複数のウェブページは、表現型の一覧を、そして各表現型の次に、購読者が彼等の表現型プロフィール中に含むことを選択肢得るボックスを有する。表現型は、表現型に関する情報にリンクされて、購読者が、彼等が彼等の表現型プロフィール中に含みたい表現型について通知された選択をするのを手助けする。ウェブページも、例えば直ぐに使用可能な疾患かそうでない疾患群により編成される表現型を有し得る。例えば購読者は、直ぐに使用可能な表現型のみ、例えばHLA-DQA1および腹腔疾患を選択し得る。購読者は、表現型に関する前または後症候処置を表示することも選択し得る。例えば個体は、前症候処置（スクリーニング増大の範囲外）、腹腔疾患に関しては無グルテン食の前症候処置を伴う直ぐに使用可能な表現型を選択し得る。別の例は、アルツハイマー病、スタチンの前症候処置、運動、ビタミンおよび精神活動であり得る。血栓症は別の例であり、経口避妊薬を回避し、そして長時間座ったままでの回避するための前症候処置を伴う。認可後症候処置を伴う表現型の一例は、CFHと相関する湿性AMDであり、この場合、個体は彼等の症状のためにレーザー処置を獲得する。

【0099】

表現型はさらにまた、疾患または症状の型またはクラス、例えば神経学的、心臓血管性、内分泌、免疫学的等により編成され得る。表現型は、医学的および非医学的表現型としても分類され得る。ウェブページ上での表現型の他の分類は、身体的形質、生理学的形質、精神的形質または情動的形質によるものであり得る。ウェブページは、表現型の一群が1つのボックスの選択により選ばれる一区画をさらに提供し得る。例えばすべての表現型、医学的関連表現型のみ、非医学的関連表現型のみ、直ぐに使用可能な表現型のみ、非直ぐに使用可能な表現型のみ、異なる疾患群、または「楽しい」表現型の選択。「楽しい」表現型は、芸能人または他の有名個人との比較を、あるいは他の動物との比較をまたは他の生物体との比較さえ包含し得る。比較のために利用可能なゲノムプロフィールの一覧も、購読者のゲノムプロフィールと比較するために購読者による選択のためにウェブページ上に提供され得る。

【0100】

オンライン・ポータルは、購読者がポータルを進み、特定表現型を検索し、あるいは特定用語または彼等の表現型プロフィールまたは報告により明示される情報を検索する手助けするための検索エンジンも提供し得る。パートナー・サービスおよび製品提供にアクセスするためのリンクも、ポータルにより提供され得る。共通のまたは類似の表現型を有す

10

20

30

40

50

る個体に関する群、メッセージボードおよびチャットルームへの付加的リンクも提供され得る。オンライン・ポータルは、購読者の表現型プロフィール中の表現型に関するより多くの情報を有する他のサイトへのリンクも提供し得る。オンライン・ポータルは、購読者に彼等の表現型プロフィールおよび報告を友人、家族またはヘルスケア管理者と共有させるためのサービスも提供し得る。購読者は、彼等が彼等の友人、家族またはヘルスケア管理者と共有したい表現型プロフィール中にどの表現型を示すかを選択し得る。

【0101】

表現型プロフィールおよび報告は、個人化遺伝子型相関を個体に提供する。個体に提供される遺伝子型相関は、個人のヘルスケアおよびライフスタイル選択を決定するのに用いられ得る。強い相関が遺伝子変異体と治療が利用可能な疾患との間に見出される場合、遺伝子変異体の検出は、疾患の処置および／または個体のモニタリングを開始することの決定に役立ち得る。統計学的に有意の相関が存在するが、しかし強い相関とはみなされない場合、個体は主治医とともに情報を再検討し、そして適切で有益な活動進路を決定し得る。特定の遺伝子型相関の点から見て個体に有益であり得る潜在的活動進路としては、治療的処置の投与、処置の潜在的必要性または処置の効果のモニタリング、あるいは食事、運動およびその他の個人的習慣／活動におけるライフスタイルを変更することが挙げられる。例えば直ぐに使用可能な表現型、例えば腹腔疾患は、無グルテン食の前症候処置を有し得る。同様に、遺伝子型相関情報は、個体が特定の薬剤または薬剤のレジメンに対して有する見込みのある応答、例えば特定の薬剤処置の見込みのある効能または安全性を予測するために、薬理ゲノム学を通して適用され得る。

10

20

【0102】

購読者は、ヘルスケア管理者、例えば医者または遺伝カウンセラーにゲノムおよび表現型プロフィールを提供することを選択し得る。ゲノムおよび表現型プロフィールは、ヘルスケア管理者により直接アクセスされ、ヘルスケア管理者に渡されるべきコピーを購読者が印刷し、あるいはオンライン・ポータルを通して、例えばオンライン報告上のリンクを通して、ヘルスケア管理者にそれを直接送っている。

【0103】

この関連情報の送達は、患者に彼等の医者と協力して活動させる。特に、患者と彼等の医者との間の討論は、個体のポータルならびに医学的情報へのリンク、ならびに患者のゲノム情報をそれらの医学的記録と結びつける能力を通して権利を与えられ得る。医学的情報は、予防および健康状態情報を包含し得る。本発明により個々の患者に提供される情報は、彼等のヘルスケアのための情報に基づく選択を患者にさせる。このやり方で、患者は、彼等の個々のゲノムプロフィール（遺伝されたDNA）がより見込みのあるものにする疾患を彼等が回避しおよび／または遅延するのを助け得る選択をなし得る。さらに、患者は、個人的に彼等の特定の医学的必要性に合う処置レジメンを用い得る。個体は、彼等が疾病を発症し、そして彼等の医者が治療戦略を形成するのを手助けするためにこの情報を必要とする場合に彼等の遺伝子型データにアクセスする能力も有する。

30

【0104】

遺伝子型相関情報は、生殖をならびに母、父および／または子にとっての潜在的遺伝的問題を考慮中のカップルに、遺伝カウンセリングと協同して忠告するためにも用いられ得る。遺伝カウンセラーは、特定の症状または疾患に関する危険度増大を示す表現型プロフィールを有する患者に対して、情報を提供し、支援し得る。彼等は、障害についての情報を解明し、遺伝パターンおよび再発の危険を分析し、そして購読者とともに利用可能な選択肢を再検討し得る。遺伝カウンセラーは、共同体または政府支援サービスに購読者を照会する支援カウンセリングも提供し得る。遺伝カウンセリングは、特定の購読計画に伴って包含され得る。いくつかの実施形態では、遺伝カウンセリングは、依頼の24時間以内に予定され、夕方、土曜日、日曜日および／または休日のような時間中に利用可能であり得る。

40

【0105】

個体のポータルは、初期スクリーニングのほかに、付加的情報の送達も促し得る。個体

50

は、彼等の個人的遺伝子プロフィール、例えば彼らの最新のまたは潜在的症状に関する新規の処置または予防戦略に関する情報に関連する新規の科学的発見について知らされる。新規の発見も、彼等のヘルスケア管理者に送達され得る。好ましい実施形態では、購読者または彼等のヘルスケア提供者は、新規の遺伝子型相関ならびに購読者の表現型プロフィール中の表現型についての新規の検索について、eメールで知らされる。他の実施形態では、「楽しい」表現型のeメールが購読者に送信され、例えばeメールは、彼等のゲノムプロフィールがアブラハム・リンカーンのものと77%同一であるということを、そしてさらなる情報がオンライン・ポータルを介して利用可能であるということを、彼等に通知し得る。

【0106】

本発明は、新規の規則を作成し、規則を修正し、規則を組合せ、新規の規則で規則組を定期的に更新し、ゲノムプロフィールのデータベースを安全に保持し、ゲノムプロフィールに規則を適用して表現型プロフィールを確定し、そして報告を作成することをコード化するコンピューターのシステムも提供する。コンピューターは、新規のまたは改訂された相関、新規のまたは改訂された規則、ならびに新規のまたは改定された報告について、新規の予防および健康状態情報、開発中の新規療法についての情報、または利用可能な新規処置とともに購読者に通知することをコード化する。

【0107】

ビジネスモデル

本発明は、確立された医学的に関連するヌクレオチド変異体の臨床的に得られるデータベースに対する患者のゲノムプロフィールの比較に基づいて個体の遺伝子型相関を査定するビジネスモデルを提供する。本発明はさらに、別の生物学的試料を付託している個体の要件を伴わずに、初期には知られていなかった新規の相関を査定して、個体の更新表現型プロフィールを作成するために個体の保存ゲノムプロフィールを用いるためのビジネスモデルを提供する。ビジネスモデルを説明するフローチャートを、図9に示す。

【0108】

多数の共通のヒト疾患、症状および身体的状態に関する遺伝子型相関に関する個人化ゲノムプロフィールを、個体が最初に要求し、購入する場合、本発明のビジネスモデルに関する収益の流れは、一部はステップ101で作出される。要求および購入は、任意数の情報源、例えばオンライン・ウェブポータル、オンライン・ヘルスサービスおよび個体の主治医、あるいは個人的医学的注意の類似の情報源（これらに限定されない）を介して成され得る。代替的实施形態では、ゲノムプロフィールが無料で提供され、そして収益の流れが後のステップ、例えばステップ103で作出される。

【0109】

購読者またはカスタマーは、表現型プロフィールの購入のための要求を行なう。要求および購入に回答して、カスタマーは、ステップ103での遺伝子試料単離のために用いられる生物学的試料のための採取キットを提供される。要求がオンラインで、電話で、または採取キットがカスタマーに物理的に容易に利用可能でない他の情報源により成される場合、採取キットは、迅速送達、例えば同日または翌日送達を提供する急送便サービスにより提供される。採取キットに含まれるのは、試料用容器、ならびにゲノムプロフィール作成のために実験室への試料の迅速送達のための包装材料である。キットは、試料プロセッシング施設または実験室に試料を送るための使用説明書、ならびにオンライン・ポータルを通して生じ得るゲノムプロフィールおよび表現型プロフィールにアクセスするための使用説明書も含み得る。

【0110】

上記のように、ゲノムDNAは、多数の種類の生物学的試料のいずれかから得られる。好ましくはゲノムDNAは、市販の採取キット、例えばDNA Genotekから入手可能なものを用いて、唾液から単離される。唾液およびこのようなキットの使用は、カスタマーが便利に採取キットからの容器中に唾液試料を提供し、次に容器を密封するように、非侵襲性試料採取を可能にする。さらに、唾液試料は、室温で保存され、輸送され得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 1 】

採取または検体容器中に生物学的試料を入れた後、ステップ 1 0 5 でのプロセシングのために、カスタマーは試料を実験室に送達する。典型的には、カスタマーは、採取キットで提供される包装材料を用いて、迅速送達、たとえば同日または翌日急速便サービスにより、実験室に試料を送達 / 送付し得る。

【 0 1 1 2 】

試料をプロセシングし、ゲノムプロフィールを作成するための実験室は、適切な政府機関指針および要件を固守し得る。例えば米国では、プロセシング実験室は、1つまたは複数の連邦機関、例えば食品医薬品局 (F D A) またはメディケア・メディケイド・サービスセンター (C M S) 、および / または 1 つまたは複数の州機関により規制され得る。米国では、臨床実験室は、1988年の臨床検査室改善修正案 (C L I A) 下で認定されるかまたは承認され得る。

10

【 0 1 1 3 】

ステップ 1 0 7 では、実験室は前記のように試料をプロセシングして、DNA または RNA の遺伝子試料を単離する。次に、単離遺伝子試料の分析ならびにゲノムプロフィールの作成が、ステップ 1 0 9 で実施される。好ましくはゲノム SNP プロフィールが作成される。上記のように、いくつかの方法を用いて、SNP プロフィールを作成し得る。好ましくは高密度アレイ、例えば市販のプラットフォーム (Affymetrix または Illumina) が、SNP 同定およびプロフィール作成のために用いられる。例えば SNP プロフィールは、より詳細に上記されているように、Affymetrix GeneChip 検定を用いて作成され得る。技術が発展した場合、高密度 SNP プロフィールを作成し得る他の技術の売り手が存在し得る。別の実施形態では、購買者に関するゲノムプロフィールは、購買者のゲノム配列である。

20

【 0 1 1 4 】

個体のゲノムプロフィールの作成後、遺伝子型データは、好ましくは、暗号化され、ステップ 1 1 1 で輸入されて、ステップ 1 1 3 で安全なデータベースまたはボルト中に入れられ、ここで情報は、さらなる参照のために保存される。ゲノムプロフィールおよび関連情報は、美々津であり、この所有情報およびゲノムプロフィールへのアクセスは、個体および / または彼または彼女の主治医により指図されるように限定される。他の者、例えば個体の家族および遺伝カウンセラーも購読者によるアクセスを許可され得る。

30

【 0 1 1 5 】

データベースまたはボルトは、プロセシング実験室に伴い現場で配置され得る。代替的には、データベースは、別個の場所に配置され得る。この筋書きでは、プロセシング実験室により作成されるゲノムプロフィールデータは、ステップ 1 1 1 で、データベースを含有する別個の施設に輸入され得る。

【 0 1 1 6 】

個体のゲノムプロフィールが作成された後、次に個体の遺伝子変異が、ステップ 1 1 5 における確立された医学的関連遺伝子変異体の臨床的に得られたデータベースに対して比較される。代替的には、遺伝子型相関は、医学的に関連しないことがあるが、しかし依然として遺伝子型相関のデータベース、例えば身体的形質、例えば眼の色、あるいは「楽しい」表現型、例えば芸能人とのゲノムプロフィール類似性に組入れられる。

40

【 0 1 1 7 】

医学的関連 SNP は、科学文献および関連情報源により確立されている。非 SNP 遺伝子変異体も、表現型と相関することが確立され得る。一般的に、所定の疾患に対する SNP の相関は、疾患を有することが既知の人々の一群のハプロタイプパターンを疾患を有さない人々の一群と比較することにより確立される。多数の個体を分析することにより、一集団中の多型の頻度が確定され、そして順次、これらの遺伝子型頻度は特定表現型、例えば疾患または症状と関連し得る。代替的には、表現型は、非医学的症状であり得る。

【 0 1 1 8 】

関連 SNP および非 SNP 遺伝子変異体はさらにまた、利用可能な公表済み文献により

50

確定されるというよりむしろ、個体の保存ゲノムプロファイルの分析により確定され得る。保存ゲノムプロファイルを有する個体は、前に確定されている表現型を開示し得る。個体の遺伝子型および開示表現型の分析は、その後他のゲノムプロファイルに適用され得る。相関を確定するために、表現型を有さないものと比較され得る。それらの確定されたゲノムプロファイルを有する個体は、前に確定されている表現型についてのアンケートを完全なものにし得る。アンケートは、医学的および非医学的症状、例えば前に診断された疾患、医学的症状の家族歴、ライフスタイル、身体的形質、精神的形質、年齢、社会生活、環境等についての質問を含有し得る。

【0119】

一実施形態では、個体は、彼等がアンケートを完全なものにする場合、無料で確定される彼等のゲノムプロファイルを有し得る。いくつかの実施形態では、アンケートは、彼等の表現型プロファイルおよび報告への無料アクセスを有するため、個体により定期的に完全なものにされるべきものである。他の実施形態では、アンケートを完全なものにする個体は、彼等が彼等の以前の購読レベルより多くのアクセスを有するよう、あるいは彼等が割り引き価格で購読を購入するかまたは再契約し得るよう、購読アップグレードする資格を与えられ得る。

【0120】

ステップ121での医学的関連遺伝子変異体のデータベース中に入れられる全情報は、先ず、ステップ119で保証される場合、適切な政府機関による再検討および監視と結び付けられる科学的正確さおよび重要性に関する検索/臨床的助言ボードにより是認される。例えば米国では、FDAは、遺伝子変異体（典型的にはSNP、転写体レベルまたは突然変異）相関データの実証のために用いられるアルゴリズムの承認による監視を提供し得る。ステップ123では、科学文献およびその他の関連情報源が付加的遺伝子変異疾患または症状に関してモニタリングされ、そして政府機関の再検討および承認とともに、それらの正確さおよび重要性の実証後、これらの付加的遺伝子型相関がステップ125でマスター・データベースに付加される。

【0121】

全ゲノムの個体プロファイルと結び付けて考えられる承認、実証済み医学関連遺伝子変異体のデータベースは、多数の疾患または症状に関して遺伝子危険度査定を実施されるのが有益である。個体のゲノムプロファイルの編集後、個体のヌクレオチド（遺伝子）変異体またはマーカーと、特定表現型、例えば疾患、症状または身体状態と相関されているヒトヌクレオチド変異体のデータベースとの比較により個々の遺伝子型相関が確定され得る。個体のゲノムプロファイルと遺伝子型相関のマスター・データベースとの比較により、個体は、彼等が遺伝子危険因子に関して陽性であることが判明したか、あるいは陰性であるかを、そしてどの程度であるかを知らされ得る。個体は、広範囲の科学的に実証された疾患状態（例えばアルツハイマー病、心臓血管性疾患、血液凝固）に関する相対危険度および/または素質データを受信する。例えば表1における遺伝子型相関が含まれ得る。さらに、データベース中のSNP疾患相関としては、図4に示された相関が挙げられるが、これらに限定されない。図5および6からの他の相関も含まれ得る。したがって、本発明のビジネスモデルは、それらの疾患および症状が引き起こすものについてのいかなる先入観も伴わずに、多数の疾患および症状に対する危険度の分析を提供する。

【0122】

他の実施形態では、全ゲノムの個体プロファイルと結び付けられる遺伝子型相関は、非医学的関連表現型、例えば「楽しい」表現型または身体的形質、例えば毛の色である。好ましい実施形態では、一規則または規則組みは、上記のように個体のゲノムプロファイルまたはSNPプロファイルに適用される。ゲノムプロファイルへの規則の適用は、個体に関する表現型プロファイルを作成する。

【0123】

したがって、ヒト遺伝子型相関のマスター・データベースは、新規の相関が発見され、実証されるようになると、付加的遺伝子型相関に伴って拡大される。更新は、望ましいま

たは適切であるとしてデータベース中に保存された個体のゲノムプロフィールからの関連情報にアクセスすることにより成され得る。例えば既知になる新規の遺伝子型相関は、特定遺伝子変異体に基づき得る。次に、個体がその新規遺伝子型相関に感受性であり得るか否かの確定は、個体の全ゲノムプロフィールのまさにその遺伝子部分を回収し、比較することによりなされ得る。

【0124】

ゲノム問合わせの結果は、好ましくは、理解可能なフォーマットで個体に提示されるために、分析され、解明される。次に、ステップ117で、上記のようにメーリングによるかまたはオンライン・ポータル・インターフェースを介して、安全で信頼できる形態で、初期スクリーニングの結果が患者に提供される。

10

【0125】

報告は、表現型プロフィール、ならびに表現型プロフィール中の表現型についてのゲノム情報、例えば包含される遺伝子についての基礎遺伝子学または異なる集団中の遺伝子変異の統計学を含有し得る。報告に含まれ得る表現型プロフィールに基づいた他の情報は、予防戦略、健康状態情報、療法、症候自覚、早期検出スキーム、介入スキーム、ならびに表現型の改良された同定および細分類である。個体ゲノムプロフィールの初期スクリーニング後、制御化され、加減された更新が成されるかまたは成され得る。

【0126】

個体のゲノムプロフィールの更新は、新規遺伝子型相関が出現し、そして実証されて承認される場合、マスター・データベースに対する更新と一緒に成されるかまたは利用可能である。新規遺伝子型相関に基づいた新規規則は、初期ゲノムプロフィールに適用されて、更新表現型プロフィールを提供し得る。更新遺伝子型相関プロフィールは、ステップ127で、個体のゲノムプロフィールの関連部分を新規遺伝子型相関と比較することにより作製され得る。例えば新規遺伝子型相関が特定遺伝子における変異に基づいて見出される場合には、個体のゲノムプロフィールのその遺伝子部分が新規遺伝子型相関に関して分析され得る。このような場合、すでに適用された規則を有する全規則組というよりむしろ、1つまたは複数の新規規則が適用されて、更新表現型プロフィールを作成し得る。個体の更新遺伝子型相関の結果は、ステップ129で安全なやり方で提供される。

20

【0127】

初期および更新表現型プロフィールは、購読者またはカスタマーに提供されるサービスであり得る。ゲノムプロフィール分析に対する種々のレベルの購読およびその組合せが提供され得る。同様に、購読レベルは、彼等がその遺伝子型相関を受信したいサービス量の選択肢を個体に提供するよう変わり得る。したがって提供されるサービスのレベルは、個体により購入されるサービス購読のレベルに伴って変わる。

30

【0128】

購読者に関する登録レベル購読は、ゲノムプロフィールおよび初期表現型プロフィールを包含し得る。これは、基本購読レベルであり得る。基本購読レベル内には、種々のレベルのサービスが存在し得る。例えば一特定購読レベルは、遺伝カウンセリング、特定疾患を治療または予防する場合に特定専門技術を有する医者、ならびにその他のサービス選択肢に関する参照を提供する。遺伝カウンセリングは、オンラインで、または電話により得られる。別の実施形態では、購読料金は、個体が彼等の表現型プロフィールに関して選択する表現型の数により得る。別の選択肢は、購読者がオンライン遺伝カウンセリングにアクセスすることを選択するか否かであり得る。

40

【0129】

別の筋書きでは、購読は、初期全ゲノム、遺伝子型相関を、データベース中の個体のゲノムプロフィールの保持とともに提供し得る；このようなデータベースは、個体によりそのように選ばれる場合、安全であり得る。この初期分析後、その後の分析および付加的結果が、個体による要求および付加的支払い時になされ得る。これは、プレミアムレベルの購読であり得る。

【0130】

50

本発明のビジネスモデルの一実施形態では、個体の危険度の更新が実施され、そして対応する情報が購読に基づいて個体に利用可能になる。更新は、プレミアムレベルの購読を購入する購読者に利用可能であり得る。遺伝子型相関分析に対する購読は、個体の好みに従って、特定の部類、あるいは新規遺伝子型相関のサブセットでの更新を提供し得る。例えば個体は、治療または予防の既知の道筋が存在する遺伝子型相関について学習することを望み得るに過ぎない。実施される付加的分析を有するか否かを決定するに際して個体を手助けするために、個体は、利用可能になっている付加的遺伝子型相関に関する情報を提供され得る。このような情報は、購読者にメールされるかまたはeメールされるのが便利であり得る。

【0131】

プレミアム購読内では、さらなるレベルのサービス、例えば基本購読において言及されるものが存在し得る。他の購読モデルは、プレミアムレベル内で提供され得る。例えば最高レベルは、非限定更新および報告を購読者に提供し得る。購読者のプロフィールは、新規の相関および規則が確定された場合、更新され得る。このレベルで、購読者は非限定数の個体、例えば家族性員およびヘルスケア管理者にもアクセスを許す。購読者は、オンライン遺伝カウンセラーおよび医者への非限定アクセスも有し得る。

【0132】

プレミアレベル内の購読の次のレベルは、より限定された態様、例えば限定数の更新を提供し得る。購読者は、購読期間内に、例えば年4回、彼等のゲノムプロフィールに関する限定数の更新を有し得る。別の購読レベルでは、購読者は、週1回、月1回、または年1回更新された彼等の保存ゲノムプロフィールを有し得る。別の実施形態では、購読者は、彼等が彼等のゲノムプロフィールを更新することを選択し得る限定数の表現型を有し得るだけである。

【0133】

個人ポータルは、危険度または相関更新および情報更新に対する購読を個体に保持させるか、あるいは代替的には更新された危険度査定および情報を要求させるのも便利である。上記のように、種々の購読レベルが提供されて、種々のレベルの遺伝子型相関結果および更新についての個体の選択を可能にし得るし、そして購読者により彼等の個人ポータルを介して異なる購読レベルが選択され得る。

【0134】

これらの購読選択肢のいずれかが、本発明のビジネスモデルに関する収益の流れに寄与する。本発明のビジネスモデルに関する収益の流れは、新規のカスタマーおよび購読者の付加によっても付加されるが、この場合、新規ゲノムプロフィールがデータベースに付加される。

【0135】

表1：表現型と相関する遺伝子変異体を有する代表的遺伝子

【0136】

10

20

30

【表 1】

遺伝子	表現型
A 2 M	アルツハイマー病
A B C A 1	コレステロール、HDL
A B C B 1	H I V
A B C B 1	癲癇
A B C B 1	腎移植合併症
A B C B 1	ジゴキシン、血清濃度
A B C B 1	クローン病；潰瘍性結腸炎
A B C B 1	パーキンソン病
A B C C 8	2 型糖尿病
A B C C 8	糖尿病、2 型
A B O	心筋梗塞
A C A D M	中鎖及びC o A デヒドロゲナーゼ欠乏症
A C D C	2 型糖尿病
A C E	2 型糖尿病

10

【 0 1 3 7 】

【表 2】

遺伝子	表現型
ACE	高血圧症
ACE	アルツハイマー病
ACE	心筋梗塞
ACE	心臓血管性
ACE	左心室肥大
ACE	冠動脈疾患
ACE	アテローム硬化症、冠動脈
ACE	網膜症、糖尿病性
ACE	全身性紅斑性狼瘡
ACE	血圧、動脈
ACE	勃起不全
ACE	狼瘡
ACE	多嚢胞性腎疾患
ACE	卒中
ACP1	糖尿病、1型
ACSM1 (LIP) c	コレステロール値
ADAM33	喘息
ADD1	高血圧症
ADD1	血圧、動脈
ADH1B	アルコール乱用
ADH1C	アルコール乱用
ADIPOQ	糖尿病、2型
ADIPOQ	肥満症
ADORA2A	パニック障害
ADRB1	高血圧症
ADRB1	心不全
ADRB2	喘息
ADRB2	高血圧症
ADRB2	肥満症
ADRB2	血圧、動脈
ADRB2	2型糖尿病
ADRB3	肥満症
ADRB3	2型糖尿病
ADRB3	高血圧症
AGT	高血圧症
AGT	2型糖尿病
AGT	本態性高血圧症
AGT	心筋梗塞
AGTR1	高血圧症
AGTR2	高血圧症
AHR	乳癌
ALAD	鉛中毒
ALDH2	アルコール中毒
ALDH2	アルコール乱用
ALDH2	結腸直腸癌
ALDRL2	2型糖尿病
ALOX5	喘息
ALOX5AP	喘息
APBB1	アルツハイマー病
APC	結腸直腸癌
APEX1	肺癌
APOA1	アテローム硬化症、冠動脈
APOA1	コレステロール

10

20

30

40

【表 3】

遺伝子	表現型
APOA1	冠動脈疾患
APOA1	2型糖尿病
APOA4	2型糖尿病
APOA5	トリグリセリド
APOA5	アテローム硬化症、冠動脈
APOB	高コレステロール血症
APOB	肥満症
APOB	心臓血管性
APOB	冠動脈疾患
APOB	冠動脈疾患
APOB	2型糖尿病
APOC1	アルツハイマー病
APOC3	トリグリセリド
APOC3	2型糖尿病
APOE	アルツハイマー病
APOE	2型糖尿病
APOE	多発性硬化症
APOE	アテローム硬化症、冠動脈
APOE	パーキンソン病
APOE	冠動脈性心疾患
APOE	心筋梗塞
APOE	卒中
APOE	アルツハイマー病
APOE	冠動脈疾患
APP	アルツハイマー病
AR	前立腺癌
AR	乳癌
ATM	乳癌
ATP7B	ウィルソン病
ATXN8OS	脊髄小脳失調症
BACE1	アルツハイマー病
BCHE	アルツハイマー病
BDKRB2	高血圧症
BDNF	アルツハイマー病
BDNF	双極性障害
BDNF	パーキンソン病
BDNF	統合失調症
BDNF	記憶
BGLAP	骨密度
BRAF	甲状腺癌
BRCA1	乳癌
BRCA1	乳癌；卵巣癌
BRCA1	卵巣癌
BRCA2	乳癌
BRCA2	乳癌；卵巣癌
BRCA2	卵巣癌
BRIP1	乳癌
C4A	全身性紅斑性狼瘡
CALCR	骨密度
CAMTA1	エピソード記憶
CAPN10	糖尿病、2型
CAPN10	2型糖尿病
CAPN3	筋ジストロフィー

10

20

30

40

【表 4】

遺伝子	表現型
CARD15	クローン病
CARD15	クローン病；潰瘍性結腸炎
CARD15	炎症性腸疾患
CART	肥満症
CASR	骨密度
CCKAR	統合失調症
CCL2	全身性紅斑性狼瘡
CCL5	HIV
CCL5	喘息
CCND1	結腸直腸癌
CCR2	HIV
CCR2	HIV感染症
CCR2	C型肝炎
CCR2	心筋梗塞
CCR3	喘息
CCR5	HIV
CCR5	HIV感染症
CCR5	C型肝炎
CCR5	喘息
CCR5	多発性硬化症
CD14	アトピー
CD14	喘息
CD14	クローン病
CD14	クローン病；潰瘍性結腸炎
CD14	歯周炎
CD14	総IgE
CDH1	前立腺癌
CDH1	結腸直腸癌
CDKN2A	黒色腫
CDSN	乾癬
CEBPA	白血病、骨髄性
CETP	アテローム硬化症、冠動脈
CETP	冠動脈性心疾患
CETP	高コレステロール血症
CFH	黄斑変性
CFTR	嚢胞性繊維症
CFTR	脾炎
CFTR	嚢胞性繊維症
CHAT	アルツハイマー病
CHEK2	乳癌
CHRNA7	統合失調症
CMA1	アトピー性皮膚炎
CNR1	統合失調症
COL1A1	骨密度
COL1A1	骨粗鬆症
COL1A2	骨密度
COL2A1	骨関節炎
COMT	統合失調症
COMT	乳癌
COMT	パーキンソン病
COMT	双極性障害
COMT	強迫性障害
COMT	アルコール中毒

10

20

30

40

【表 5】

遺伝子	表現型
CR1	全身性紅斑性狼瘡
CRP	C反応性タンパク質
CST3	アルツハイマー病
CTLA4	1型糖尿病
CTLA4	グレーブス病
CTLA4	多発性硬化症
CTLA4	慢性関節リウマチ
CTLA4	全身性紅斑性狼瘡
CTLA4	紅斑性狼瘡
CTLA4	腹腔疾患
CTSD	アルツハイマー病
CX3CR1	HIV
CXCL12	HIV
CXCL12	HIV感染症
CYBA	アテローム硬化症、冠動脈
CYBA	高血圧症
CYP11B2	高血圧症
CYP11B2	左心室肥大
CYP17A1	乳癌
CYP17A1	前立腺癌
CYP17A1	子宮内膜症
CYP17A1	子宮内膜癌
CYP19A1	乳癌
CYP19A1	前立腺癌
CYP19A1	子宮内膜症
CYP1A1	肺癌
CYP1A1	乳癌
CYP1A1	結腸直腸癌
CYP1A1	前立腺癌
CYP1A1	食道癌
CYP1A1	子宮内膜症
CYP1A1	細胞遺伝学的研究
CYP1A2	統合失調症
CYP1A2	結腸直腸癌
CYP1B1	乳癌
CYP1B1	緑内障
CYP1B1	前立腺癌
CYP21A2	21-ヒドロキシラーゼ欠乏症
CYP21A2	先天性副腎皮質過形成
CYP21A2	副腎皮質過形成、先天性
CYP2A6	喫煙行動
CYP2A6	ニコチン
CYP2A6	肺癌
CYP2C19	H.ピロリ菌感染症
CYP2C19	フェニトイン
CYP2C19	胃疾患
CYP2C8	マラリア、プラスモジウム・ファルシパルム
CYP2C9	抗凝血薬合併症
CYP2C9	ワルファリン感受性
CYP2C9	ワルファリン療法（それに対する応答）
CYP2C9	結腸直腸癌
CYP2C9	フェニトイン
CYP2C9	アセノクマロール応答

10

20

30

40

【表 6】

遺伝子	表現型
CYP2CP	凝血障害
CYP2CP	高血圧症
CYP2D6	結腸直腸癌
CYP2D6	パーキンソン病
CYP2D6	CYP2D6低代謝能者表現型
CYP2E1	肺癌
CYP2E1	結腸直腸癌
CYP3A4	前立腺癌
CYP3A5	前立腺癌
CYP3A5	食道癌
CYP46A1	アルツハイマー病
DBH	統合失調症
DHCR7	スミス・レムリ・オピッツ症候群
DISC1	統合失調症
DLST	アルツハイマー病
DMD	筋ジストロフィー
DRD2	アルコール中毒
DRD2	統合失調症
DRD2	喫煙行動
DRD2	パーキンソン病
DRD2	遅発性ジスキネシア
DRD3	統合失調症
DRD3	遅発性ジスキネシア
DRD3	双極性障害
DRD4	注意欠陥多動性障害
DRD4	統合失調症
DRD4	ノベルティ・シーキング
DRD4	ADHD
DRD4	人格特性
DRD4	ヘロイン乱用
DRD4	アルコール乱用
DRD4	アルコール中毒
DRD4	人格障害
DTNBP1	統合失調症
EDN1	高血圧症
EGFR	肺癌
ELAC2	前立腺癌
ENPP1	2型糖尿病
EPHB2	前立腺癌
EPHX1	肺癌
EPHX1	結腸直腸癌
EPHX1	細胞遺伝学的研究
EPHX1	COPD慢性閉塞性肺疾患
ERBB2	乳癌
ERCC1	肺癌
ERCC1	結腸直腸癌
ERCC2	肺癌
ERCC2	細胞遺伝学的研究
ERCC2	膀胱癌
ERCC2	結腸直腸癌
ESR1	骨密度
ESR1	骨無機質密度
ESR1	乳癌

10

20

30

40

【表 7】

遺伝子	表現型
ESR1	子宮内膜症
ESR1	骨粗鬆症
ESR2	骨密度
ESR2	乳癌
estrogen receptor	骨無機質密度
F2	冠動脈性心疾患
F2	卒中
F2	血栓塞栓症、静脈
F2	子癲前症
F2	血栓症
F5	血栓塞栓症、静脈
F5	子癲前症
F5	心筋梗塞
F5	卒中
F5	卒中、虚血性
F7	アテローム硬化症、冠動脈
F7	心筋梗塞
F8	血友病
F9	血友病
FABP2	2型糖尿病
FAS	アルツハイマー病
FASLG	多発性硬化症
FCGR2A	全身性紅斑性狼瘡
FCGR2A	紅斑性狼瘡
FCGR2A	歯周炎
FCGR2A	慢性関節リウマチ
FCGR2B	紅斑性狼瘡
FCGR2B	全身性紅斑性狼瘡
FCGR3A	全身性紅斑性狼瘡
FCGR3A	紅斑性狼瘡
FCGR3A	歯周炎
FCGR3A	関節炎
FCGR3A	慢性関節リウマチ
FCGR3B	歯周炎
FCGR3B	歯周病
FCGR3B	紅斑性狼瘡
FGB	フィブリノーゲン
FGB	心筋梗塞
FGB	冠動脈性心疾患
FLT3	白血病、骨髄性
FLT3	白血病
FMR1	脆弱X染色体症候群
FRAXA	脆弱X染色体症候群
FUT2	H.ピロリ菌感染症
FVL	第V因子ライデン変異
G6PD	G6PD欠乏症
G6PD	高ビリルビン血症
GABRA5	双極性障害
GBA	ゴーシェ病
GBA	パーキンソン病
GCGR (FAAH, ML4R, UCP2)	ボディ・マス/肥満症
GCK	2型糖尿病
GCLM (F12, TLR4)	アテローム硬化症、心筋梗塞

10

20

30

40

【表 8】

遺伝子	表現型
GDNF	統合失調症
GHRL	肥満症
GJB1	シャルコー・マリー・トゥース病
GJB2	難聴
GJB2	聴覚喪失、感音性非症候性
GJB2	聴覚喪失、感音性
GJB2	聴覚喪失／難聴
GJB6	聴覚喪失、感音性非症候性
GJB6	聴覚喪失／難聴
GNAS	高血圧症
GNB3	高血圧症
GPX1	肺癌
GRIN1	統合失調症
GRIN2B	統合失調症
GSK3B	双極性障害
GSTM1	肺癌
GSTM1	結腸直腸癌
GSTM1	乳癌
GSTM1	前立腺癌
GSTM1	細胞遺伝学的研究
GSTM1	膀胱癌
GSTM1	食道癌
GSTM1	頭および首の癌
GSTM1	白血病
GSTM1	パーキンソン病
GSTM1	胃癌
GSTP1	肺癌
GSTP1	結腸直腸癌
GSTP1	乳癌
GSTP1	細胞遺伝学的研究
GSTP1	前立腺癌
GSTT1	肺癌
GSTT1	結腸直腸癌
GSTT1	乳癌
GSTT1	前立腺癌
GSTT1	膀胱癌
GSTT1	細胞遺伝学的研究
GSTT1	喘息
GSTT1	ベンゼン中毒
GSTT1	食道癌
GSTT1	頭および首の癌
GYS1	2型糖尿病
HBB	地中海貧血症
HBB	地中海貧血症、ベータ
HD	ハンチントン病
HFE	血色素症
HFE	鉄レベル
HFE	結腸直腸癌
HK2	2型糖尿病
HLA	慢性関節リウマチ
HLA	1型糖尿病
HLA	ベーチェット病
HLA	腹腔疾患

10

20

30

40

【表 9】

遺伝子	表現型
HLA	乾癬
HLA	グレーブス病
HLA	多発性硬化症
HLA	統合失調症
HLA	喘息
HLA	真性糖尿病
HLA	狼瘡
HLA-A	白血病
HLA-A	HIV
HLA-A	糖尿病、1型
HLA-A	移植片対宿主病
HLA-A	多発性硬化症
HLA-B	白血病
HLA-B	ベーチェット病
HLA-B	腹腔疾患
HLA-B	糖尿病、1型
HLA-B	移植片対宿主病
HLA-B	サルコイドーシス
HLA-C	乾癬
HLA-DPA1	麻疹
HLA-DPB1	糖尿病、1型
HLA-DPB1	喘息
HLA-DQA1	糖尿病、1型
HLA-DQA1	腹腔疾患
HLA-DQA1	子宮頸癌
HLA-DQA1	喘息
HLA-DQA1	多発性硬化症
HLA-DQA1	糖尿病、2型；糖尿病、1型
HLA-DQA1	紅斑性狼瘡
HLA-DQA1	妊娠損失、再発性
HLA-DQA1	乾癬
HLA-DQB1	糖尿病、1型
HLA-DQB1	腹腔疾患
HLA-DQB1	多発性硬化症
HLA-DQB1	子宮頸癌
HLA-DQB1	紅斑性狼瘡
HLA-DQB1	妊娠損失、再発性
HLA-DQB1	関節炎
HLA-DQB1	喘息
HLA-DQB1	HIV
HLA-DQB1	リンパ腫
HLA-DQB1	結核
HLA-DQB1	慢性関節リウマチ
HLA-DQB1	糖尿病、2型
HLA-DQB1	移植片対宿主病
HLA-DQB1	ナルコレプシー
HLA-DQB1	関節炎、リウマチ様
HLA-DQB1	胆管炎、硬化性
HLA-DQB1	糖尿病、2型；糖尿病、1型
HLA-DQB1	グレーブス病
HLA-DQB1	C型肝炎
HLA-DQB1	C型肝炎、慢性
HLA-DQB1	マラリア

10

20

30

40

【表 10】

遺伝子	表現型
HLA-DQB1	マラリア、プラスモジウム・ファルシパルム
HLA-DQB1	黒色腫
HLA-DQB1	乾癬
HLA-DQB1	シェーグレン症候群
HLA-DQB1	全身性紅斑性狼瘡
HLA-DRB1	糖尿病、1型
HLA-DRB1	多発性硬化症
HLA-DRB1	全身性紅斑性狼瘡
HLA-DRB1	慢性関節リウマチ
HLA-DRB1	子宮頸癌
HLA-DRB1	関節炎
HLA-DRB1	腹腔疾患
HLA-DRB1	紅斑性狼瘡
HLA-DRB1	サルコイドーシス
HLA-DRB1	HIV
HLA-DRB1	結核
HLA-DRB1	グレーブス病
HLA-DRB1	リンパ腫
HLA-DRB1	乾癬
HLA-DRB1	喘息
HLA-DRB1	クローン病
HLA-DRB1	移植片対宿主病
HLA-DRB1	C型肝炎、慢性
HLA-DRB1	ナルコレプシー
HLA-DRB1	硬化症、全身性
HLA-DRB1	シェーグレン症候群
HLA-DRB1	1型糖尿病
HLA-DRB1	関節炎、リウマチ様
HLA-DRB1	胆管炎、硬化性
HLA-DRB1	糖尿病、2型；糖尿病、1型
HLA-DRB1	H.ピロリ菌感染症
HLA-DRB1	C型肝炎
HLA-DRB1	若年性関節炎
HLA-DRB1	白血病
HLA-DRB1	マラリア
HLA-DRB1	黒色腫
HLA-DRB1	妊娠損失、再発性
HLA-DRB3	乾癬
HLA-G	妊娠損失、再発性
HMOX1	アテローム硬化症、冠動脈
HNF4A	糖尿病、2型
HNF4A	2型糖尿病
HSD11B2	高血圧症
HSD17B1	乳癌
HTR1A	抑うつ性障害、大
HTR1B	アルコール依存症
HTR1B	アルコール中毒
HTR2A	記憶
HTR2A	統合失調症
HTR2A	双極性障害
HTR2A	うつ病
HTR2A	抑うつ性障害、大
HTR2A	自殺

【表 1 1】

遺伝子	表現型
HTR2A	アルツハイマー病
HTR2A	神経性食欲不振
HTR2A	高血圧症
HTR2A	強迫性障害
HTR2C	統合失調症
HTR6	アルツハイマー病
HTR6	統合失調症
HTRA1	浸出型加齢黄斑変性
IAPP	2型糖尿病
IDE	アルツハイマー病
IFNG	結核
IFNG	1型糖尿病
IFNG	移植片対宿主病
IFNG	B型肝炎
IFNG	多発性硬化症
IFNG	喘息
IFNG	乳癌
IFNG	腎臓移植
IFNG	腎移植合併症
IFNG	長命
IFNG	妊娠損失、再発性
IGFBP3	乳癌
IGFBP3	前立腺癌
IL10	全身性紅斑性狼瘡
IL10	喘息
IL10	移植片対宿主病
IL10	HIV
IL10	腎臓移植
IL10	腎移植合併症
IL10	B型肝炎
IL10	若年性関節炎
IL10	長命
IL10	多発性硬化症
IL10	妊娠損失、再発性
IL10	慢性関節リウマチ
IL10	結核
IL12B	1型糖尿病
IL12B	喘息
IL13	喘息
IL13	アトピー
IL13	COPD慢性閉塞性肺疾患
IL13	グレーブス病
IL1A	歯周炎
IL1A	アルツハイマー病
IL1B	歯周炎
IL1B	アルツハイマー病
IL1B	胃癌
IL1R1	1型糖尿病
IL1RN	胃癌
IL2	喘息；湿疹；アレルギー性疾患
IL4	喘息
IL4	アトピー
IL4	HIV

10

20

30

40

【表 1 2】

遺伝子	表現型
IL4R	喘息
IL4R	アトピー
IL4R	総血清 Ig E
IL6	骨石灰化
IL6	腎臓移植
IL6	腎移植合併症
IL6	長命
IL6	多発性硬化症
IL6	骨密度
IL6	骨無機質密度
IL6	結腸直腸癌
IL6	若年性関節炎
IL6	慢性関節リウマチ
IL9	喘息
INH A	早発卵巣不全
INS	1 型糖尿病
INS	2 型糖尿病
INS	糖尿病、1 型
INS	肥満症
INS	前立腺癌
INSIG2	肥満症
INSR	2 型糖尿病
INSR	高血圧症
INSR	多嚢胞性卵巣症候群
IPF1	糖尿病、2 型
IRS1	2 型糖尿病
IRS1	糖尿病、2 型
IRS2	糖尿病、2 型
ITGB3	心筋梗塞
ITGB3	アテローム硬化症、冠動脈
ITGB3	冠動脈性心疾患
ITGB3	心筋梗塞
KCNE1	EKG、異常
KCNE2	EKG、異常
KCNH2	EKG、異常
KCNH2	QT延長症候群
KCNJ11	糖尿病、2 型
KCNJ11	2 型糖尿病
KCNN3	統合失調症
KCNQ1	EKG、異常
KCNQ1	QT延長症候群
KIBRA	エピソード記憶
KLK1	高血圧症
KLK3	前立腺癌
KRAS	結腸直腸癌
LDLR	高コレステロール血症
LDLR	高血圧症
LEP	肥満症
LEPR	肥満症
LIG4	乳癌
LIPC	アテローム硬化症、冠動脈
LPL	冠動脈疾患
LPL	高脂血症

10

20

30

40

【表 13】

遺伝子	表現型
LPL	トリグリセリド
LRP1	アルツハイマー病
LRP5	骨密度
LRRK2	パーキンソン病
LRRK2	パーキンソン病
LTA	1型糖尿病
LTA	喘息
LTA	全身性紅斑性狼瘡
LTA	敗血症
LTC4S	喘息
MAOA	アルコール中毒
MAOA	統合失調症
MAOA	双極性障害
MAOA	喫煙行動
MAOA	人格障害
MAOB	パーキンソン病
MAOB	喫煙行動
MAPT	パーキンソン病
MAPT	アルツハイマー病
MAPT	痴呆
MAPT	前頭側頭型痴呆
MAPT	進行性核上性麻痺
MC1R	黒色腫
MC3R	肥満症
MC4R	肥満症
MECP2	レット症候群
MEFV	家族性地中海熱
MEFV	アミロイドーシス
MICA	1型糖尿病
MICA	ベーチェット病
MICA	腹腔疾患
MICA	慢性関節リウマチ
MICA	全身性紅斑性狼瘡
MLH1	結腸直腸癌
MME	アルツハイマー病
MMP1	肺癌
MMP1	卵巣癌
MMP1	歯周炎
MMP3	心筋梗塞
MMP3	卵巣癌
MMP3	慢性関節リウマチ
MPO	肺癌
MPO	アルツハイマー病
MPO	乳癌
MPZ	シャルコー・マリー・トゥース病
MS4A2	喘息
MS4A2	アトピー
MSH2	結腸直腸癌
MSH6	結腸直腸癌
MSR1	前立腺癌
MTHFR	結腸直腸癌
MTHFR	2型糖尿病
MTHFR	神経管欠損

10

20

30

40

【表 1 4】

遺伝子	表現型
MTHFR	ホモシステイン
MTHFR	血栓性塞栓症、静脈
MTHFR	アテローム硬化症
MTHFR	アルツハイマー病
MTHFR	食道癌
MTHFR	子癇前症
MTHFR	妊娠損失、再発性
MTHFR	卒中
MTHFR	血栓症、深左静脈
MT-ND1	糖尿病、2型
MTR	結腸直腸癌
MT-RNR1	聴覚喪失、音感性非症候性
MTRR	神経管欠損
MTRR	ホモシステイン
MT-TL1	糖尿病、2型
MUTYH	結腸直腸癌
MYBPC3	心筋症
MYH7	心筋症
MYOC	緑内障、原発性開放隅角
MYOC	緑内障
NAT1	結腸直腸癌
NAT1	乳癌
NAT1	膀胱癌
NAT2	結腸直腸癌
NAT2	膀胱癌
NAT2	乳癌
NAT2	肺癌
NBN	乳癌
NCOA3	乳癌
NCSTN	アルツハイマー病
NEUROD1	1型糖尿病
NF1	神経繊維腫症1
NOS1	喘息
NOS2A	多発性硬化症
NOS3	高血圧症
NOS3	冠動脈性心疾患
NOS3	アテローム硬化症、冠動脈
NOS3	冠動脈疾患
NOS3	心筋梗塞
NOS3	急性冠動脈症候群
NOS3	血圧、動脈
NOS3	子癇前症
NOS3	酸化窒素
NOS3	アルツハイマー病
NOS3	喘息
NOS3	2型糖尿病
NOS3	心臓血管性疾患
NOS3	ベーチェット病
NOS3	勃起不全
NOS3	腎不全、慢性
NOS3	鉛中毒
NOS3	左心室肥大
NOS3	妊娠損失、再発性

10

20

30

40

【表 15】

遺伝子	表現型
NOS3	網膜症、糖尿病性
NOS3	卒中
NOTCH4	統合失調症
NPY	アルコール乱用
NQO1	肺癌
NQO1	結腸直腸癌
NQO1	ベンゼン中毒
NQO1	膀胱癌
NQO1	パーキンソン病
NR3C2	高血圧症
NR4A2	パーキンソン病
NRG1	統合失調症
NTF3	統合失調症
OGG1	肺癌
OGG1	結腸直腸癌
OLR1	アルツハイマー病
OPA1	緑内障
OPRM1	アルコール乱用
OPRM1	物質依存症
OPTN	緑内障、原発性開放隅角
P450	薬物代謝
PADI4	慢性関節リウマチ
PAH	フェニルケトン尿症/PKU
PAI1	冠動脈性心疾患
PAI1	喘息
PALB2	乳癌
PARK2	パーキンソン病
PARK7	パーキンソン病
PDCD1	紅斑性狼瘡
PINK1	パーキンソン病
PKA	記憶
PKC	記憶
PLA2G4A	統合失調症
PNOC	統合失調症
POMC	肥満症
PON1	アテローム硬化症、冠動脈
PON1	パーキンソン病
PON1	2型糖尿病
PON1	アテローム硬化症
PON1	冠動脈疾患
PON1	冠動脈疾患
PON1	アルツハイマー病
PON1	長命
PON2	アテローム硬化症、冠動脈
PON2	早産
PPARG	2型糖尿病
PPARG	肥満症
PPARG	糖尿病、2型
PPARG	結腸直腸癌
PPARG	高血圧症
PPARGC1A	糖尿病、2型
PRKCZ	2型糖尿病
PRL	全身性紅斑性狼瘡

10

20

30

40

【表 16】

遺伝子	表現型
PRNP	アルツハイマー病
PRNP	クロイツフェルト・ヤコブ病
PRNP	ヤコブ・クロイツフェルト病
PRODH	統合失調症
PRSS1	膵炎
PSEN1	アツルハイマー病
PSEN2	アルツハイマー病
PSMB8	1型糖尿病
PSMB9	1型糖尿病
PTCH	皮膚癌、非黒色腫
PTGIS	高血圧症
PTGS2	結腸直腸癌
PTH	骨密度
PTPN11	ヌーナン症候群
PTPN22	慢性関節リウマチ
PTPRC	多発性硬化症
PVT1	末期腎疾患
RAD51	乳癌
RAGE	網膜症、糖尿病性
RB1	網膜芽細胞腫
RELN	統合失調症
REN	高血圧症
RET	甲状腺癌
RET	ヒルスシュプリング病
RFC1	神経管欠損
RGS4	統合失調症
RHO	網膜色素変性症
RNASEL	前立腺癌
RYR1	悪性高熱症
SAA1	アミロイドーシス
SCG2	高血圧症
SCG3	肥満症
SCGB1A1	喘息
SCN5A	ブルガダ症候群
SCN5A	EKG、異常
SCN5A	QT延長症候群
SCNN1B	高血圧症
SCNN1G	高血圧症
SERPINA1	COPD
SERPINA3	アルツハイマー病
SERPINA3	COPD
SERPINA3	パーキンソン病
SERPINE1	心筋梗塞
SERPINE1	2型糖尿病
SERPINE1	アテローム硬化症、冠動脈
SERPINE1	肥満症
SERPINE1	子癇前症
SERPINE1	卒中
SERPINE1	高血圧症
SERPINE1	妊娠損失、再発性
SERPINE1	血栓性塞栓症、静脈
SLC11A1	結核
SLC22A4	クローン病、潰瘍性結腸炎

10

20

30

40

【表 17】

遺伝子	表現型
SLC22A5	クローン病、潰瘍性結腸炎
SLC2A1	2型糖尿病
SLC2A2	2型糖尿病
SLC2A4	2型糖尿病
SLC3A1	シスチン尿症
SLC6A3	注意欠陥多動性障害
SLC6A3	パーキンソン病
SLC6A3	喫煙行動
SLC6A3	アルコール中毒
SLC6A3	統合失調症
SLC6A4	うつ病
SLC6A4	抑うつ性障害、大
SLC6A4	統合失調症
SLC6A4	自殺
SLC6A4	アルコール中毒
SLC6A4	双極性障害
SLC6A4	人格特性
SLC6A4	注意欠陥多動性障害
SLC6A4	アルツハイマー病
SLC6A4	人格障害
SLC6A4	パニック障害
SLC6A4	アルコール乱用
SLC6A4	情動障害
SLC6A4	不安障害
SLC6A4	喫煙行動
SLC6A4	抑うつ性障害、大；双極性障害
SLC6A4	ヘロイン乱用
SLC6A4	過敏性腸症候群
SLC6A4	片頭痛
SLC6A4	強迫性障害
SLC6A4	自殺行動
SLC7A9	シスチン尿症
SNAP25	ADHD
SNCA	パーキンソン病
SOD1	ALS／筋萎縮性側索硬化症
SOD2	乳癌
SOD2	肺癌
SOD2	前立腺癌
SPINK1	膵炎
SPP1	多発性硬化症
SRD5A2	前立腺癌
STAT6	喘息
STAT6	総IgE
SULT1A1	乳癌
SULT1A1	結腸直腸癌
TAP1	1型糖尿病
TAP1	紅斑性狼瘡
TAP2	1型糖尿病
TAP2	糖尿病、1型
TBX21	喘息
TBXA2R	喘息
TCF1	糖尿病、2型
TCF1	2型糖尿病

10

20

30

40

【表 18】

遺伝子	表現型
TF	アルツハイマー病
TGFB1	乳癌
TGFB1	腎臓移植
TGFB1	腎移植合併症
TH	統合失調症
THBD	心筋梗塞
TLR4	喘息
TLR4	クローン病；潰瘍性結腸炎
TLR4	敗血症
TNF	喘息
TNFA	脳血管性疾患
TNF	1型糖尿病
TNF	慢性関節リウマチ
TNF	全身性紅斑性狼瘡
TNF	腎臓移植
TNF	乾癬
TNF	敗血症
TNF	2型糖尿病
TNF	アルツハイマー病
TNF	クローン病
TNF	糖尿病、1型
TNF	B型肝炎
TNF	腎移植合併症
TNF	多発性硬化症
TNF	統合失調症
TNF	腹腔疾患
TNF	肥満症
TNF	妊娠損失、再発性
TNFRSF11B	骨密度
TNFRSF1A	慢性関節リウマチ
TNFRSF1B	慢性関節リウマチ
TNFRSF1B	全身性紅斑性狼瘡
TNFRSF1B	関節炎
TNNT2	心筋症
TP53	肺癌
TP53	乳癌
TP53	結腸直腸癌
TP53	前立腺癌
TP53	子宮頸癌
TP53	卵巣癌
TP53	喫煙
TP53	食道癌
TP73	肺癌
TPH1	自殺
TPH1	抑うつ障害、大
TPH1	自殺行動
TPH1	統合失調症
TPMT	チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性
TPMT	白血病
TPMT	炎症性腸疾患
TPMT	チオプリンS-メチルトランスフェラーゼ表現型
TSC1	結節性硬化症
TSC2	結節性硬化症

10

20

30

40

【表 19】

遺伝子	表現型
TSHR	グレーブス病
TYMS	結腸直腸癌
TYMS	胃癌
TYMS	食道癌
UCHL1	パーキンソン病
UCP1	肥満症
UCP2	肥満症
UCP3	肥満症
UGT1A1	高ビリルビン血症
UGT1A1	ギルバート症候群
UGT1A6	結腸直腸癌
UGT1A7	結腸直腸癌
UTS2	糖尿病、2型
VDR	骨密度
VDR	前立腺癌
VDR	骨無機質密度
VDR	1型糖尿病
VDR	骨粗鬆症
VDR	骨質量
VDR	乳癌
VDR	鉛中毒
VDR	結核
VDR	2型糖尿病
VEGF	乳癌
Vit D rec	特発性低身長
VKORC1	ワルファリン療法（それに対する応答）
WNK4	高血圧症
XPA	肺癌
XPC	肺癌
XPC	細胞遺伝学的研究
XRCC1	肺癌
XRCC1	細胞遺伝学的研究
XRCC1	乳癌
XRCC1	膀胱癌
XRCC2	乳癌
XRCC3	乳癌
XRCC3	細胞遺伝学的研究
XRCC3	肺癌
XRCC3	膀胱癌
ZDHHC8	統合失調症

10

20

30

【0155】

遺伝的複合指数 (GCI)

多数の症状または疾患の病因は、遺伝および環境因子の両方に起因すると考えられる。遺伝子型分類技術の近年の進歩は、全ゲノムに亘る疾患および遺伝子マーカー間の新規の関連を同定する機会を提供してきた。実際、多数の近年の研究がこのような関連を発見しているが、この場合、特定対立遺伝子または遺伝子型は、疾患に関する危険度増大と相関づけられる。これらの研究のいくつかは、一組の試験奨励および一組の対照のコレクションを、そして2つの集団間の遺伝子マーカーの対立遺伝子分布の比較を包含する。これらの研究のいくつかにおいて、特定遺伝子マーカーと疾患との間の関連は、他の遺伝子マーカー（バックグラウンドとして処理され、統計学的分析において評価されない）からの単離における測定値である。

40

【0156】

遺伝子マーカーおよび変異体としては、SNP、ヌクレオチド反復、ヌクレオチド挿入、ヌクレオチド欠失、染色体転座、染色体重複、またはコピー数変動が挙げられる。コピ

50

一変動としては、マイクロサテライト反復、ヌクレオチド反復、動原体反復またはテロメア反復が挙げられる。

【0157】

本発明の一態様では、多数の遺伝子マーカーと1つまたは複数の疾患または症状との関連についての情報は、組合され、分析されて、G C Iスコアを生じる。G C Iスコアは、遺伝学における訓練を受けていない人々に、疾患についての彼等の個々の危険度が最新科学研究に基づいて関連集団と比較されるものについての信頼できる（即ちロバストな）、理解可能な、および/または直感的な意味を提供するために用いられ得る。一実施形態では、異なる遺伝子座の組合せ作用に関するロバストなG C Iスコアを生じるための方法は、研究された各遺伝子座に関する報告された個々の危険度を基礎にする。例えば当該疾患または症状が同定され、次に情報源、例えばデータベース、特許公告および科学文献（これらに限定されない）は、1つまたは複数の遺伝子座との疾患または症状の関連に関する情報を質問される。これらの情報源は、品質基準を用いて企画され、査定される。いくつかの実施形態では、査定プロセスは、多数のステップを包含する。他の実施形態では、情報源は、多数の品質基準に関して査定される。情報源から得られる情報は、とうがいする各疾患または症状に対する1つまたは複数の遺伝子座に関するオッズ比または相対危険度を同定するために用いられる。

10

【0158】

代替的实施形態では、少なくとも1つの遺伝子座に関するオッズ比（OR）または相対危険度（RR）は、入手可能な情報源からは入手可能でない。RRはその場合、（1）同一遺伝子座の複対立遺伝子の報告されたOR、（2）データ組、例えばHapMapデータ組からの対立遺伝子頻度、および/または（3）利用可能な情報源（例えばCDC、National Center for Health Statistics等）からの疾患/症状有病率を用いて算定されて、当該する全対立遺伝子のRRを得る。一実施形態では、同一遺伝子座の複対立遺伝子のORは、別個に、または独立して概算される。好ましい一実施形態では、同一遺伝子座の複対立遺伝子のORは、異なる対立遺伝子のOR間の依存度を説明するために組合される。いくつかの実施形態では、確立された疾患モデル（例えば乗法的、加法的、ハーバード修正型、優性効果のようなモデルが挙げられるが、これらに限定されない）を用いて、選択されたモデルに従って個体の危険度を表す中間スコアを作成する。

20

【0159】

別の実施形態では、当該疾患または症状に関する多数のモデルを分析し、そしてこれらの異なるモデルから得られた結果を相関させる方法が用いられる；これは、特定疾患モデルの選択により導入され得る考えられる誤差を最小限にする。この方法は、相対危険度の算定に関する情報源から得られる有病率、対立遺伝子頻度およびORの概算における合理的誤差の影響を最小限にする。RRに及ぼす有病率概算の影響の「直線性」または単調性のため、最終ランクスコアに及ぼす有病率を不正確に概算することの影響はほとんどまたは全くない；但し、同一モデルは、報告が作成されるすべての個体に首尾一貫して適用される。

30

【0160】

別の実施形態では、付加的「遺伝子座」として環境/行動/人口データを考慮する方法が用いられる。関連実施形態では、このようなデータは、例えば医学または科学文献またはデータベースといったような情報源から得られる（例えば喫煙と肺癌との関連、あるいは保険産業健康危険度査定から）。一実施形態では、G C Iスコアは、1つまたは複数の複合疾患に関して示される。複合疾患は、多数の遺伝子、環境因子およびそれらの相互作用により影響を及ぼされ得る。多数の考え得る相互作用は、複合疾患を研究する場合、分析される必要がある。一実施形態では、多数の比較に関して補正するために、一手法、例えばボンフェローニ補正が用いられる。代替的实施形態では、検定が非依存적であるかまたは特定の型の依存度を示す場合、Simesの検定を用いて、全有意レベル（「族当たりの過誤率」としても既知である）を制御する（Sarkar S. (1998) Some probability inequalities for ordered MTP2 random variables: a proof of the Simes conjecture. Ann S

40

50

tat 26: 494-504)。Simesの検定は、1、．．．、Kにおける任意のkに関して $p_{(k)} \leq \alpha k / K$ である場合、すべてのK検定特異的帰無仮説は真実である、という全体的帰無仮説を否認する (Simes RJ (1986) An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika 73: 751-754)。

【0161】

多遺伝子および多環境因子分析の状況で用いられ得る他の実施形態は、誤り発見率 - 即ち、誤って否認される拒否帰無仮説の予測比率、を制御する。このアプローチは、マイクロアレイ研究の場合と同様に、帰無仮説の一部が誤っていると推定され得る場合、特に有用である。Devlin等 (2003, Analysis of multilocus models of association. Gene t Epidemiol 25: 36-47) は、多遺伝子座関連研究において多数の考え得る遺伝子 × 遺伝子相互作用を試験する場合、誤り発見率を制御するBenjaminiおよびHochberg (1995, Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Ser B 57: 289-300) ステップアップ手法の一変数を提唱した。BenjaminiおよびHochberg手法は、Simes検定と関連づけられる: $p_{(k)} \leq \alpha k / K$ であるよう $k = \max k$ と設定すると、それは $P_{(1)}, \dots, P_{(k)}$ に対応するすべての k^* 帰無仮説を否定する。実際、BenjaminiおよびHochberg手法は、すべての帰無仮説が本当である場合、Simesの検定と同じになる (Benjamini Y, Yekutieli D (2001) The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. Ann Stat 29: 1165-1188)。

【0162】

いくつかの実施形態では、最終ランクスコアを生じるためにその中間スコアに基づいた個体の一集団との比較において、個体は等級付けされる。これは、集団における等級、例えば99th百分位数、あるいは99th、98th、97th、96th、95th、94th、93th、92th、91th、90th、89th、88th、87th、86th、85th、84th、83th、82th、81th、80th、79th、78th、77th、76th、75th、74th、73th、72th、71th、70th、69th、65th、60th、55th、50th、45th、40th、35th、30th、25th、20th、15th、10th、5thまたは0th百分位数として表され得る。別の実施形態では、ランク・スコアは、100th ~ 95th百分位数、95th ~ 85th百分位数、85th ~ 60th百分位数、または100th ~ 0th百分位数の任意の細分範囲のような範囲として示され得る。さらに別の実施形態では、個体は、四分位数、例えば最高75th四分位数、または最低25th四分位数で階級分けされる。さらなる一実施形態では、個体は集団の平均または中央値との比較において階級分けされる。

【0163】

一実施形態では、個体が比較される集団は、種々の地理的および民族的背景からの多数の人々、例えば世界的集団を包含する。他の実施形態では、個体が比較される集団は、特定の地理学、祖先、民族、性別、年齢 (胎児、新生児、小児、青年、ティーンエイジャー、成人、老齢個体)、疾患状態 (例えば症候性、無症候性、キャリア、早期発症、後期発症) に限定される。いくつかの実施形態では、個体が比較される集団は、公的および / または私的情報源で報告された情報から得られる。

【0164】

一実施形態では、個体のG C IスコアまたはG C I P l u sスコアは、表示を用いて可視化される。いくつかの実施形態では、関連情報を有するパーソナル・ポータルのような表示を可視化するために、スクリーン (例えばコンピューター・モニターまたはテレビジョン・スクリーン) が用いられる。別の実施形態では、表示は、静止表示、例えば印刷ページである。一実施形態では、表示としては、以下の: bin ()、色またはグレースケール勾配、温度計、ゲージ、パイ図表、ヒストグラムまたは棒グラフのうちの1つまたは複数のが挙げられるが、これらに限定されない。例えば図18および19はMSに関する異なる表示であり、そして図20はクローン病に関するものである。別の実施形態では、温度計は、G C Iスコア、ならびに疾患 / 症状有病率を表示するために用いられる。別の実施形態では、温度計は、報告されたG C Iスコアに伴って変化するレベルを表示するために用いられ、例えば図15 ~ 17では、色が危険度に対応する。温度計は、G C Iスコ

アが増大すると、比色的变化を表示し得る（例えば、より低いG C Iスコアに関する青色から、より高いG C Iスコアに関する赤色に、漸進的に変化する）。一関連実施形態では、温度計は、報告されたG C Iスコアに伴って変わるレベルと、危険度ランクが増大する場合の比色的变化の両方を表示する。

【0165】

代替的一実施形態では、個体のG C Iスコアは、聴覚的フィードバックにより個体に送達される。一実施形態では、聴覚的フィードバックは、危険度ランクが高いかまたは低い言語化教示である。別の実施形態では、聴覚的フィードバックは、特定G C Iスコア、例えば数字、百分位数、範囲、四分位数、あるいは一集団に関する平均または中央値G C Iスコアとの比較の発声である。一実施形態では、生身の人間が、自分で、あるいは遠距離通信デバイス上で、例えば電話（地上通信線、携帯電話または衛星電話）で、または個人ポータルを介して、聴覚的フィードバックを送達する。別の実施形態では、聴覚的フィードバックは、自動システム、例えばコンピューターにより送達される。一実施形態では、聴覚的フィードバックは、通常電話呼出を用いてコンピューターに音声およびプッシュホンを検出させる技術である音声自動応答（IVR）装置の一部として送達される。別の実施形態では、個体は、IVRシステムを介して中央サーバーと相互作用し得る。IVRシステムは、記録済みのまたは動的に作成されたオーディオと応答して、個体と相互作用し、彼等に彼等の危険度ランクの聴覚的フィードバックを提供し得る。一例では、個体は、IVRシステムにより回答される数を呼び出し得る。任意に、識別コード、セキュリティ・コードを入力するかまたは音声認識プロトコルを受けた後、IVRシステムは、プッシュホンまたは音声メニューのようなメニューからの選択肢を選択することを被験者に尋ねる。これらの選択肢のうちの1つは、個体に彼または彼女の危険度ランクを提供し得る。

10

20

【0166】

別の実施形態では、個体のG C Iスコアは、表示を用いて可視化され、聴覚的フィードバックを用いて、例えば個人ポータル上で送達される。この組合せは、G C Iスコアの視覚的表示および聴覚的フィードバックを包含し（これはG C Iスコアと個体の全体的健康との関連性を考察する）、考え得る予防手段が忠告され得る。

【0167】

一例では、G C Iスコアは、多段階工程を用いて作成される。最初に、試験されるべき各症状に関して、遺伝子マーカーの各々に関するオッズ比からの相対危険度が算定される。すべての有病率値 $p = 0.01, 0.02, \dots, 0.5$ に関して、HapMap C E U 集団のG C Iスコアが、有病率に基づいて、そしてHapMap対立遺伝子頻度に基づいて算定される。G C Iスコアが種々の有病率下で不変である場合には、考慮される唯一の仮定は、乗法的モデルが存在するというものである。別の状況では、モデルは有病率に対して感受性である、ということが確定される。HapMap集団における相対危険度およびスコアの分布が、無呼出値の任意の組合せに関して、得られる。各々の新規の個体に関して、個体のスコアがHapMap分布と比較され、その閣下生じるスコアはこの集団中の個体のランクである。報告スコアの解像度は、工程中になされる仮定のため、低いことがある。集団は、変位値（3~6 bins）に分割され、報告binは個体のランクが下がる場合のものである。binの数は、各疾患に関するスコアの解像度のような考察に基づいた異なる疾患に関しては異なり得る。異なるHapMap個体のスコア間のつながりの場合、平均ランクが用いられる。

30

40

【0168】

一実施形態では、G C Iスコアが高いほど、症状または疾患を獲得するか診断される危険度が増大する指標と解釈される。別の実施形態では、数学的モデルを用いて、G C Iスコアを得る。いくつかの実施形態では、G C Iスコアは、集団および/または疾患または症状についての根本的情報の不完全性を説明する数学的モデルに基づいている。いくつかの実施形態では、数学的モデルは、ある種の少なくとも1つの推定事項をG C Iスコアを算定するための基礎の一部として包含し、この場合、上記推定事項としては、オッズ比値が与えられるという推定；症状の有病率が既知であるという推定；集団中の遺伝子型頻度

50

が既知であるという推定；そしてカスタマーが試験のために用いられる集団と、そしてHapMapと同じ祖先背景からであるという推定；併合危険度が個体遺伝子マーカーの異なる危険因子の産物であるという推定が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、GCIは、遺伝子型の多遺伝子型頻度がSNPの各々の対立遺伝子または個体遺伝子マーカーの各々の対立遺伝子の頻度の産物である（例えば異なるSNPまたは遺伝子マーカーは集団全体で無関係である）、という推定も包含し得る。

【0169】

乗法的モデル

一実施形態では、GCIスコアは、遺伝子マーカー組に起因すると考えられる危険度が個体の遺伝子マーカーに起因すると考えられる危険の産物である、という仮定の下で計算される。これは、異なる遺伝子マーカーが他の遺伝子マーカーとは独立して疾患の危険度に帰する、ということを意味する。形式的には、危険対立遺伝子 $r_1, \dots, r_k$ および非危険対立遺伝子 $n_1, \dots, n_k$ を有する k 遺伝子マーカーが存在する。SNP i において、3つの考え得る遺伝子型値を $r_i r_i, n_i r_i$ および $n_i n_i$ として示す。個体の遺伝子型情報は、位置 i における危険対立遺伝子の数によって、ベクター $(g_1, \dots, g_k)$ （ここで、 g_i は0、1または2であり得る）により記述され得る。同一位置での同型接合性非危険対立遺伝子と比較した場合の位置 i における異型接合性遺伝子型の相対危険度を λ^i_1 により示す。言い換えれば、以下のように定義する：

10

【0170】

【数1】

20

$$\lambda^i_1 = \frac{P(D|n_i r_i)}{P(D|n_i n_i)}$$

【0171】

同様に、 $r_i r_i$ 遺伝子型の相対危険度を、以下のように示す：

【0172】

30

【数2】

$$\lambda^i_2 = \frac{P(D|r_i r_i)}{P(D|n_i n_i)}$$

【0173】

乗法的モデル下では、遺伝子型 $(g_1, \dots, g_k)$ を有する個体の危険度は、以下のようである、と仮定する：

40

【0174】

【数3】

$$GCI(g_1, \dots, g_k) = \prod_{i=1}^k \lambda^i_{g_i}$$

50

【 0 1 7 5 】

乗法的モデルは、症例-対照試験をシミュレートするために、または視覚化の目的のために、従来、文献中で用いられてきた。

【 0 1 7 6 】

相対危険度の概算

別の実施形態では、異なる遺伝子マーカーに関する相対危険度は既知であり、乗法的モデルが危険度査定のために用いられ得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、関連試験を含めて、試験計画は相対危険度の報告を妨げる。いくつかの症例-対照試験では、相対危険度は、さらなる仮定無しには、データから直接算定され得ない。相対危険度を報告する代わりに、遺伝子型のオッズ比（OR）を報告するのが通例であって、これは、危険遺伝子型（ $r_i r_i$ または $n_i r_i$ ）を付与される疾患を保有するオッズ対危険遺伝子型を付与される疾患を保有しないオッズである。式で表すと以下ようになる：

10

【 0 1 7 7 】

【 数 4 】

$$OR_i^1 = \frac{P(D|n_i r_i)}{P(D|n_i n_i)} \cdot \frac{1 - P(D|n_i n_i)}{1 - P(D|n_i r_i)}$$

20

$$OR_i^2 = \frac{P(D|r_i r_i)}{P(D|n_i n_i)} \cdot \frac{1 - P(D|n_i n_i)}{1 - P(D|r_i r_i)}$$

【 0 1 7 8 】

オッズ比から相対危険度を知るためには、さらなる仮定を要する。例えば、全集団中の対立遺伝子頻度 $a = f_{n_i n_i}$ 、 $b = f_{n_i r_i}$ および $c = f_{r_i r_i}$ 、が既知であるかまたは概算される（これらは、120の染色体を含むHapMapデータ組のような最新データ組から概算され得る）、という推定、および / または疾患の有病率 $p = p(D)$ が既知であるという推定

30

【 0 1 7 9 】

【 数 5 】

$$p = a \cdot P(D|n_i n_i) + b \cdot P(D|n_i r_i) + c \cdot P(D|r_i r_i)$$

$$OR_i^1 = \frac{P(D|n_i r_i)}{P(D|n_i n_i)} \cdot \frac{1 - P(D|n_i n_i)}{1 - P(D|n_i r_i)}$$

40

$$OR_i^2 = \frac{P(D|r_i r_i)}{P(D|n_i n_i)} \cdot \frac{1 - P(D|n_i n_i)}{1 - P(D|r_i r_i)}$$

【 0 1 8 0 】

相対危険度の定義により、項 $p \cdot P(D / n_i n_i)$ で割ると、最初の方程式は以下のように書き直され：

50

【 0 1 8 1 】

【 数 6 】

$$\frac{1}{P(D|n_i, n_j)} = \frac{a + b\lambda_1^i + c\lambda_2^i}{p}$$

【 0 1 8 2 】

10

したがって、後の2つの方程式は、以下のように書き直され得る：

【 0 1 8 3 】

【 数 7 】

$$OR_i^1 = \lambda_1^i \cdot \frac{(a-p) + b\lambda_1^i + c\lambda_2^i}{a + (b-p)\lambda_1^i + c\lambda_2^i}$$

(1)

20

$$OR_i^2 = \lambda_2^i \cdot \frac{(a-p) + b\lambda_1^i + c\lambda_2^i}{a + b\lambda_1^i + (c-p)\lambda_2^i}$$

【 0 1 8 4 】

a = 1 (非危険対立遺伝子頻度が1) である場合、方程式系 1 は、Zhang J and Yu K. (What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA, 280: 1690-1, 1998) (この記載内容は参照により本明細書
中で援用される) におけるZhangとYuの式と等価である、ということに留意されたい。ZhangとYuの式と対比して、本発明のいくつかの実施形態は、集団中の対立遺伝子頻度を考慮するが、これは、相対危険度に影響を及ぼし得る。さらにいくつかの実施形態は、相対危険度の相互依存性を考慮に入れる。計算とは対照的に、相対危険度の各々は独立している。

30

【 0 1 8 5 】

方程式系 1 は、多くて4つの考え得る解法を有する2つの二次方程式として書き直され得る。これらの方程式を解くために勾配下降アルゴリズムが用いられ得るが、この場合、開始点は、オッズ比であるよう設定される (例えば、 $\lambda_1^i = OR_1^i$ 、および $\lambda_2^i = OR_2^i$)

40

【 0 1 8 6 】

例えば、以下のような：

【 0 1 8 7 】

【数 8】

$$f_1(\lambda_1, \lambda_2) = OR_1^1(a + (b-p)\lambda_1^i + c\lambda_2^i) - \lambda_1^i \cdot ((a-p) + b\lambda_1^i + c\lambda_2^i)$$

$$f_2(\lambda_1, \lambda_2) = OR_2^2(a + b\lambda_1^i + (c-p)\lambda_2^i) - \lambda_2^i \cdot ((a-p) + b\lambda_1^i + c\lambda_2^i)$$

10

【0188】

これらの方程式の解法を見つけるのは、関数 $g(\lambda_1, \lambda_2) = f_1(\lambda_1, \lambda_2)^2 + f_2(\lambda_1, \lambda_2)^2$ の最小値を見つけることと等価である。

【0189】

したがって、以下ようになる：

【0190】

【数 9】

$$\frac{dg}{d\lambda_1} = 2f_1(\lambda_1, \lambda_2) \cdot b \cdot (\lambda_2 - OR_2) + 2f_2(\lambda_1, \lambda_2)(2b\lambda_1 + c\lambda_2 + a - OR_1b - p + OR_1p)$$

20

$$\frac{dg}{d\lambda_2} = 2f_2(\lambda_1, \lambda_2) \cdot c \cdot (\lambda_1 - OR_1) + 2f_1(\lambda_1, \lambda_2)(2c\lambda_2 + b\lambda_1 + a - OR_2c - p + OR_2p)$$

【0191】

この例では、 $x_0 = OR_1$ 、 $y_0 = OR_2$ と設定することにより始める。値[イプシロン] = 10^{-10} をアルゴリズムを通して、許容定数であると設定する。反復 i において、以下のよう定義する：

30

【0192】

【数 10】

$$\gamma = \min\left\{0.001, \frac{x_{i-1}}{[\text{epsilon}] + 10 \left| \frac{dg}{d\lambda_1}(x_{i-1}, y_{i-1}) \right|}, \frac{y_{i-1}}{[\text{epsilon}] + 10 \left| \frac{dg}{d\lambda_2}(x_{i-1}, y_{i-1}) \right|}\right\}$$

40

【0193】

次に、以下のように設定する：

【0194】

【数 1 1】

$$x_i = x_{i-1} - \gamma \frac{dg}{d\lambda_1}(x_{i-1}, y_{i-1})$$

【0 1 9 5】

【数 1 2】

10

$$y_i = y_{i-1} - \gamma \frac{dg}{d\lambda_2}(x_{i-1}, y_{i-1})$$

【0 1 9 6】

そこで反復は $g(x_i, y_i) < \text{許容範囲}$ まで繰り返されるが、この場合、許容値は、供給コードで 10^{-7} に設定される。

【0 1 9 7】

20

この例では、これらの方程式は、 a 、 b 、 c 、 p 、 OR_1 および OR_2 の異なる値に関して正しい解法を提供する（図 10）。

【0 1 9 8】

相対危険度概算のロバスト性

いくつかの実施形態では、相対危険度の概算に及ぼす異なるパラメーター（有病率、対立遺伝子頻度、およびオッズ比誤差）の作用が測定される。相対危険度値に及ぼす対立遺伝子頻度および有病率概算値の作用を測定するために、異なるオッズ比および異なる対立遺伝子頻度の一組の値からの相対危険度が計算され（HWE 下）、そしてこれらの算定結果が、0～1の範囲の有病率に関してプロットされる（図 10）。付加的に、有病率の固定値に関して、その結果生じる相対危険度は、危険-対立遺伝子頻度の一関数としてプロットされ得る（図 11）。 $p = 0$ である場合、 $\lambda_1 = OR_1$ および $\lambda_2 = OR_2$ であり、そして $p = 1$ である場合、 $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$ である。これは、当該方程式から直接計算され得る。さらに、いくつかの実施形態では、危険対立遺伝子頻度が高い場合、 λ_1 は線形関数により近くなり、そして λ_2 は凹関数（有界二次微分を伴う）に近くなる。極限において、 $c = 1$ である場合、 $\lambda_2 = OR_2 + p(1 - OR_2)$ であり、そして：

30

【0 1 9 9】

【数 1 3】

$$\lambda_i = OR_i - \frac{(OR_i - 1)pOR_i}{OR_2(1 - p) + pOR_1}$$

40

【0 2 0 0】

$OR_1 = OR_2$ である場合、後者は同様に線形関数に近くなる。危険-対立遺伝子頻度が低い場合、 λ_1 および λ_2 は関数 $1/p$ の行動に近づく。極限において、 $c = 0$ である場合、以下のようなである：

【0 2 0 1】

【数 1 4】

$$\lambda_1 = \frac{OR_1}{1-p+pOR_1}, \lambda_2 = \frac{OR_2}{1-p+pOR_2}$$

【0 2 0 2】

これは、高危険-対立遺伝子頻度に関して、有病率の不正確な概算は、結果的に生じる相対危険度に有意に影響を及ぼさない、ということを示す。さらに、低危険-対立遺伝子頻度に関しては、 $p' = \alpha p$ の有病率値が正確な有病率 p に置換される場合には、結果的に生じる相対危険度は、多くて：

10

【0 2 0 3】

【数 1 5】

$$\frac{1}{\alpha}$$

20

【0 2 0 4】

の因数により下がる。これは、図 1 1 のセクション (c) および (d) に示されている。高危険-対立遺伝子頻度に関しては、2つのグラフは全く同様であり、そして低対立遺伝子頻度に関する相対危険度の値の差におけるより高い偏差が認められるが、しかしこの偏差は2の因数より小さい、ということに留意されたい。

【0 2 0 5】

G C I スコアの算定

一実施形態では、遺伝的複合指数は、関連集団を表す参照組を用いて算定される。この参照組は、HapMapまたは別の遺伝子型データベース中の集団の1つであり得る。

30

【0 2 0 6】

この実施形態では、G C I は以下のように計算される。k 危険遺伝子座の各々に関して、相対危険度は、方程式系を用いて、オッズ比から算定される。次に、参照組中の各個体に関する乗法的スコアが算定される。s の乗法的スコアを有する個体の G C I は、 s' s のスコアを有する参照データ組中の全個体の分数である。例えば参照組中の個体の50%が s より小さい乗法的スコアを有する場合、個体の最終 G C I スコアは0.5である。

【0 2 0 7】

その他のモデル

一実施形態では、乗法的モデルが用いられる。代替的实施形態では、他のモデルが、G C I スコアを確定する目的のために用いられ得る。その他の適切なモデルとしては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

40

【0 2 0 8】

加法的モデル 加法的モデル下で、遺伝子型 ($g_1, \dots, g_k$) を有する個体の危険度は以下のものであると推定される：

【0 2 0 9】

【数 1 6】

$$GCI(g_1, \dots, g_k) = \sum_{i=1}^k \lambda_{g_i}^i$$

【0 2 1 0】

10

一般化加法的モデル 一般化加法的モデル下で、遺伝子型 (g_1 、 $\dots$ 、 g_k) を有する個体の危険度が以下のような一関数 f が存在すると推定される：

【0 2 1 1】

【数 1 7】

$$GCI(g_1, \dots, g_k) = \sum_{i=1}^k f(\lambda_{g_i}^i)$$

20

【0 2 1 2】

ハーバード修正型 (H e t) このスコアは、G.A.Colditz等から得られ、遺伝子マーカーに適用するスコアである (Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard cancer risk index. Cancer Causes and Controls, 11: 477-488, 2000) (この記載内容は参照により本明細書中で援用される)。H e t スコアは本質的には一般化加法的スコアであるが、しかし関数 f は、相対危険度の代わりにオッズ比值に働く。これは、相対危険度が概算するのが難しい場合に有用であり得る。関数 f を定義するために、中間関数 g が以下のように定義される：

【0 2 1 3】

30

【数 1 8】

$$g(x) = \begin{cases} 0 & 1 < x \leq 1.09 \\ 5 & 1.09 < x \leq 1.49 \\ 101.49 & 1.49 < x \leq 2.99 \\ 252.99 & 2.99 < x \leq 6.99 \\ 50 & 6.99 < x \end{cases}$$

40

【0 2 1 4】

次に、以下の：

【0 2 1 5】

【数 19】

$$\text{the quantity } het = \sum_{i=1}^k p_{het}^i g(OR_1^i)$$

【0216】

10

(式中、 p_{het}^i は、参照集団全体のSNP i における異型接合性個体の頻度である)が算定される。次に関数 f が、 $f(x) = g(x) / het$ と定義され、そしてハーバード修正型スコア (Het) が、以下のように平易に定義される：

【0217】

【数 20】

$$\sum_{i=1}^k f(OR_{g_i}^i)$$

20

【0218】

ハーバード修正型スコア (Hom) このスコアは Het スコアと似ているが、但し、値 het は値 hom =

【0219】

【数 21】

$$\sum_{i=1}^k p_{hom}^i g(OR_1^i)$$

30

【0220】

(式中、 p_{hom}^i は、同型接合性危険-対立遺伝子を有する個体の頻度である)により置き換えられる。

【0221】

最大オッズ比 このモデルでは、遺伝子マーカーのうちの1つ(最大オッズ比を有するもの)は全パネルの組合せ危険度に関してより低い境界を示す、と推定される。数式で表すと、遺伝子型 ($g_1, \dots, g_k$) を有する個体のスコアは、以下のものである：

40

【0222】

【数 22】

$$GCI(g_1, \dots, g_k) = \max_{i=1}^k OR_{g_i}^i$$

【0223】

50

スコア間の比較

一例において、G C I スコアは、T 2 D と関連する10の S N P に関して、HapMap C E U 集団全体の多数のモデルに基づいて算定された。関連 S N P は、rs7754840、rs4506565、rs7756992、rs10811661、rs12804210、rs8050136、rs1111875、rs4402960、rs5215、rs1801282であった。これらの S N P の各々に関して、3つの考え得る遺伝子型に関するオッズ比が文献中に報告されている。C E U 集団は、30の母・父・子供三人組で構成される。依存関係を回避するために、この集団からの60人の親が用いられた。10の S N P のうちの1つにおける無呼出を示した個体の1人は除外され、59人の個体の一組となった。次に、個体の各々に関する G C I ランクが、いくつかの異なるモデルを用いて算定された。

【 0 2 2 4 】

このデータ組に関して、異なるモデルは高相関結果を生じる、ということが観察された（図 1 2 & 1 3）。スピアマン相関がモデルの各対の間で算定された（表 2）が、これは、乗法的小および加法的モデルが0.97の相関係数を有し、したがって G C I スコアは加法的または乗法的モデルを用いてロバストである、ということを示した。同様に、ハーバード修正スコアと乗法的モデルとの間の相関は0.83であり、ハーバードスコアと加法的モデルとの間の相関係数は0.7であった。しかしながら、遺伝的スコアとして最大オッズ比を用いると、1つの S N P により定義される二項対立スコアを生じた。全体的に、これらの結果は、モデル依存度を最小限にするロバストなフレームワークで、スコアランキングを示す。

【 0 2 2 5 】

表 2：モデル対間の C E U データ上のスコア分布に関するスピアマン相関

【 0 2 2 6 】

【表 2 0】

	乗法的 モデル	加法的 モデル	ハーバード 修正型	ハーバード 修正型スコア	最大オッズ比
乗法的モデル	1	0.97	0.83	0.83	0.42
加法的モデル	0.97	1	0.7	0.7	0.6
ハーバード 修正型	0.83	0.7	1	1	0
ハーバード 修正型スコア	0.83	0.7	1	1	0
最大オッズ比	0.42	0.6	0	0	1

【 0 2 2 7 】

その結果生じる分布に及ぼす T 2 D の有病率における変動の作用が測定された。有病率は、0.001から0.512まで変動された（図 1 4）。T 2 D の症例に関して、異なる有病率値は同一オーダーの個体を生じ（スピアマン相関 > 0.99）、したがって有病率の人工的固定値0.01が推定され得る、ということが観察された。

【 0 2 2 8 】

随意数の変異体へのモデルの拡大

別の実施形態では、モデルは、随意数の考え得る変異体が生じる状況に拡大され得る。従来の考察は、3つの考え得る変異体（n n、n r、r r）が存在する状況に関係する。一般的に、多 S N P 関連が既知である場合、随意数の変異体が集団中に見出され得る。例えば2つの遺伝子マーカー間の相互作用が一症状と関連する場合、9つの考え得る変異体が

存在する。これは、8つの異なるオッズ比值を生じる。

【 0 2 2 9 】

最初の式を作成するために、 $k+1$ の考え得る変異体 $a_0, \dots, a_k$ が存在し、頻度 $f_0, f_1, \dots, f_k$ 、測定オッズ比 $1, OR_1, \dots, OR_k$ 、そして未知の相対危険度値 $1, \lambda_1, \dots, \lambda_k$ である、と考えられ得る。さらに、すべての相対危険度およびオッズ比は a_0 に関して測定され、したがって以下のようなものである、と考えられ得る：

【 0 2 3 0 】

【 数 2 3 】

10

$$\lambda_i = \frac{P(D|a_i)}{P(D|a_o)}$$

【 0 2 3 1 】

【 数 2 4 】

$$OR_i = \frac{P(D|a_i)}{P(D|a_o)} \cdot \frac{1 - P(D|a_i)}{1 - P(D|a_o)}$$

20

【 0 2 3 2 】

以下に基づいて：

【 0 2 3 3 】

【 数 2 5 】

30

$$p = \sum_{i=0}^k f_i P(D|a_i)$$

【 0 2 3 4 】

以下のようなであると確定される：

【 0 2 3 5 】

40

【数 2 6】

$$OR_i = \lambda_i \frac{\sum_{i=0}^k f_i \lambda_i^{-p}}{\sum_{i=0}^k f_i \lambda_i^{-\lambda_p}}$$

10

【0 2 3 6】

さらに、以下のように設定された場合：

【0 2 3 7】

【数 2 7】

$$C = \sum_i f_i \lambda_i$$

20

【0 2 3 8】

これは、以下の方程式を生じる：

【0 2 3 9】

【数 2 8】

$$\lambda_i = \frac{C \cdot OR_i}{C \cdot p + OR_p}$$

30

【0 2 4 0】

したがって、

【0 2 4 1】

【数 2 9】

40

$$C = \sum_{i=0}^k f_i \lambda_i = \sum_{i=0}^k \frac{C \cdot OR_i f_i}{C \cdot p + OR_p}$$

【0 2 4 2】

【数 3 0】

$$1 = \sum_{i=0}^k \frac{OR f_i}{C_p + OR p}$$

【0 2 4 3】

10

後者は、1つの変数（C）を有する方程式である。この方程式は、多数の異なる解答を生じ得る（本質的には、k + 1までの異なる解答）。標準最適化ツール、例えば勾配下降を用いて、以下のものに最も近い解答を見出し得る：

【0 2 4 4】

【数 3 1】

$$C_0 = \sum f_i t_i$$

20

【0 2 4 5】

本発明は、危険因子の定量化のためにロバストなスコアリング・フレームワークを用いる。異なる遺伝的モデルは異なるスコアを生じ得るが、しかし結果は通常は相関させられる。したがって危険因子の定量化は、一般に、用いられるモデルに依存しない。

【0 2 4 6】

相対危険度症例対照試験の概算

症例-対照試験における副対立遺伝子のオッズ比から相対危険度を概算する方法も、本発明において提供される。従来のアプローチに対比して、当該方法は、対立遺伝子頻度、疾患の有病率、ならびに異なる対立遺伝子の相対危険度間の依存度を考慮に入れる。模擬症例-対照試験におけるアプローチの成果が測定され、非常に精確であることが見出された。

30

【0 2 4 7】

方法

特定SNPが疾患Dとの関連に関して試験される場合、RおよびNはこの特定SNPの危険および非危険対立遺伝子を意味する。それぞれ、人が危険対立遺伝子に関して同型接合性であり、非危険対立遺伝子に関しては異型接合性または同型接合性であるとする、 $P(RR/D)$ 、 $P(RN/D)$ および $P(NN/D)$ は、疾患により影響を及ぼされるようになる確率を意味する。 f_{RR} 、 f_{RN} および f_{NN} は、集団中の3つの遺伝子型の頻度を意味するために用いられる。これらの定義を用いて、窓外危険度は、以下のように定義される：

40

【0 2 4 8】

【数 3 2】

$$\lambda_{RR} = \frac{P(D|RR)}{P(D|NN)}$$

$$\lambda_{RN} = \frac{P(D|RN)}{P(D|NN)}$$

10

【0 2 4 9】

症例-対照試験では、値 $P(RR/D)$ 、 $P(RR/\sim D)$ 、即ち、症例および対照の中の RR の頻度、ならびに $P(RN/D)$ 、 $P(RN/\sim D)$ 、 $P(NN/D)$ および $P(NN/\sim D)$ 、即ち症例および対照の中の RN および NN の頻度が概算され得る。相対危険度を概算するために、ベイズの法則を用いて、次式を得ることができる：

【0 2 5 0】

【数 3 3】

20

$$\lambda_{RR} = \frac{P(RR|D)f_{NN}}{P(NN|D)f_{RR}}$$

$$\lambda_{RN} = \frac{P(D|RN)f_{NN}}{P(D|NN)f_{RR}}$$

【0 2 5 1】

したがって、遺伝子型の頻度が既知である場合、相対危険度を算定するためにそれを用い得る。集団中の遺伝子型の頻度は、それらが集団中の疾患の有病率によっているため、症例-対照試験それ自体から算定され得ない。特に、疾患の有病率が $p(D)$ である場合には、以下のようになる：

30

【0 2 5 2】

【数 3 4】

$$f_{RR} = P(RR|D)p(D) + P(RR|\sim D)(1 - p(D))$$

$$f_{RN} = P(RN|D)p(D) + P(RN|\sim D)(1 - p(D))$$

$$f_{NN} = P(NN|D)p(D) + P(NN|\sim D)(1 - p(D))$$

40

【0 2 5 3】

$p(D)$ が十分に小さい場合、遺伝子型の頻度は対照集団中の遺伝子型の頻度により見積もられ得るが、しかしこれは、有病率が高い場合、精確な概算ではない。しかしながら、参照データ組が示された場合（例えばHapMap[サイト]）、参照データ組に基づいて遺伝子型頻度を概算し得る。

【0 2 5 4】

大部分の一般試験は、相対危険度を概算するために参照データ組を用いず、そしてオッズ比のみが報告される。オッズ比は、以下のように書き表される：

50

【 0 2 5 5 】

【 数 3 5 】

$$OR_{RR} = \frac{P(RR|D)P(NN|\sim D)}{P(NN|D)P(RR|\sim D)}$$

$$OR_{RN} = \frac{P(RN|D)P(NN|\sim D)}{P(NN|D)P(RN|\sim D)}$$

10

【 0 2 5 6 】

通常は集団中の対立遺伝子頻度の概算を有する必要がないため、オッズ比は典型的には有益である；オッズ比を算定するためには、典型的には必要とされるものは、症例におけるそして対照における遺伝子型頻度である。

【 0 2 5 7 】

いくつかの状況では、遺伝子型データそれ自体は利用可能でないが、しかし要約データ、例えばオッズ比が利用可能である。これは、従来の症例-対照試験からの結果に基づいてメタアナリシスを実施されつつある場合である。この場合、オッズ比から相対危険度を見出す方法が実証される。以下の方程式が当てはまる、という事実を用いて：

20

【 0 2 5 8 】

【 数 3 6 】

$$p(D) = f_{RR}P(D|RR) + f_{RN}P(D|RN) + f_{NN}P(D|NN)$$

【 0 2 5 9 】

この方程式を $P(D|NN)$ で割ると、次式が得られる：

【 0 2 6 0 】

30

【 数 3 7 】

$$\frac{p(D)}{p(D|NN)} = f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN}$$

【 0 2 6 1 】

これは以下のようにオッズ比を書き表させる：

40

【 0 2 6 2 】

【数 3 8】

$$OR_{RR} = \frac{P(D|RR)(1-P(D|NN))}{P(D|NN)(1-P(D|RR))} = \lambda_{RR} \frac{\frac{p(D)}{p(D|NN)} - p(D)}{\frac{p(D)}{p(D|NN)} - p(D)\lambda_{RR}} =$$

$$\lambda_{RR} \frac{f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN} - p(D)}{f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN} - p(D)\lambda_{RR}}$$

10

【0 2 6 3】

同様の計算により、方程式の以下の系が生じる：

【0 2 6 4】

【数 3 9】

$$OR_{RR} = \lambda_{RR} \frac{f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN} - p(D)}{f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN} - p(D)\lambda_{RR}}$$

$$OR_{RN} = \lambda_{RN} \frac{f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN} - p(D)}{f_{RR}\lambda_{RR} + f_{RN}\lambda_{RN} + f_{NN} - p(D)\lambda_{RN}}$$

20

Equation 1

【0 2 6 5】

オッズ比、集団中の遺伝子型の頻度、ならびに疾患の有病率が既知である場合、相対危険度はこの方程式組により見出され得る。

【0 2 6 6】

これらは2つの二次方程式であり、したがってそれらは4つの解の最大値を有する、ということに留意されたい。しかしながら、以下に示されるように、典型的にはこの方程式の1つの考え得る解が存在する。

30

【0 2 6 7】

$f_{NN} = 1$ である場合、方程式系 1 はZhangとYuの式と等価である、ということに留意されたい；しかしながら、ここで、集団中の対立遺伝子頻度が考慮される。さらに、2つの相対危険度は互いによっているという事実をわれわれの方法は考慮するが、しかし従来の方法は相対危険度の各々を独立して計算することを示唆する。

【0 2 6 8】

吹く対立遺伝子座に関する相対危険度 多マーカーまたはその他の吹く対立遺伝子変異体が考察される場合、計算は少し複雑になる。 a_0 、 a_1 、 $\dots$ 、 a_k は、考え得る $k + 1$ 対立遺伝子により示され、この場合、 a_0 は非危険対立遺伝子である。 $k + 1$ の考え得る対立遺伝子に関する集団中の対立遺伝子頻度 f_0 、 f_1 、 f_2 、 $\dots$ 、 f_k が推定される。対立遺伝子 i に関して、相対危険度およびオッズ比は以下のように定義される：

40

【0 2 6 9】

【数 4 0】

$$\lambda_i = \frac{P(D|a_i)}{P(D|a_0)}$$

$$OR_i = \frac{P(D|a_i)(1-P(D|a_0))}{P(D|a_0)(1-P(D|a_i))} = \lambda_i \frac{1-P(D|a_0)}{1-P(D|a_i)}$$

10

【0 2 7 0】

以下の方程式が疾患の有病率に当てはまる：

【0 2 7 1】

【数 4 1】

$$P(D) = \sum_{i=0}^k f_i P(D|a_i)$$

20

【0 2 7 2】

したがって、方程式の両辺を、以下の：

【0 2 7 3】

【数 4 2】

$$P(D|a_0)$$

で割ると、次式が得られる：

30

【0 2 7 4】

【数 4 3】

$$\frac{P(D)}{P(D|a_0)} = \sum_{i=0}^k f_i \lambda_i$$

【0 2 7 5】

次式を生じる：

40

【0 2 7 6】

【数 4 4】

$$OR_i = \lambda_i \frac{\sum_{i=0}^k f_i \lambda_i - p(D)}{\sum_{i=0}^k f_i \lambda_i - \lambda_i p(D)}$$

10

【0 2 7 7】

次式を設定することにより：

【0 2 7 8】

【数 4 5】

$$C = \sum_{i=0}^k f_i \lambda_i$$

20

【0 2 7 9】

結果は次式である：

【0 2 8 0】

【数 4 6】

$$\lambda_i = C \cdot \frac{OR_i}{p(D)OR_i + C - p(D)}$$

30

【0 2 8 1】

したがって、Cの定義により、次式が得られる：

【0 2 8 2】

【数 4 7】

$$1 = \sum_{i=0}^k f_i \frac{\lambda_i}{C} = \sum_{i=0}^k \frac{f_i OR_i}{p(D)OR_i + C - p(D)}$$

40

【0 2 8 3】

これは1つの変数Cを有する多項式である。Cが一旦確定されると、相対危険度が確定される。多項式は次数k+1のものであり、したがって多くてk+1の解を有すると予測する。しかしながら、方程式の右辺はCの一関数として狭義の減少関数であるため、典型的にはこの方程式に対して1つの解のみが存在し得る。この解を見つけることは二分探索法を用いると容易であるが、それは、解がC=1と次式との間で設定されるためである：

【0 2 8 4】

50

【数 4 8】

$$C = \sum_{i=0}^k OR_i$$

【0 2 8 5】

相対危険度概算のロバスト性 相対危険度の概算に及ぼす異なるパラメーター（有病率、対立遺伝子頻度およびオッズ比誤差）の各々の作用が測定された。相対危険度値に及ぼす対立遺伝子頻度および有病率概算値の作用を測定するために、相対危険度は、異なるオッズ比、異なる対立遺伝子頻度の値の一组から算定され（HWE下）、そして0～1の範囲の有病率値に関するこれらの計算の結果をプロットした。

10

【0 2 8 6】

付加的には、有病率の固定値に関して、危険対立遺伝子頻度の関数として結果的に生じる相対危険度がプロットされた。明らかに、 $p(D) = 0$ であるすべての場合、 $\lambda_{RR} = OR_{RR}$ および $\lambda_{RN} = OR_{RN}$ であり、そして $p(D) = 1$ である場合、 $\lambda_{RR} = \lambda_{RN} = 0$ である。これは、方程式 1 から直接計算され得る。さらに、危険対立遺伝子頻度が高い場合、

20

λ_{RR} は線形行動に近づき、そして λ_{RN} は凹関数（有界二次微分を伴う）に近くなる。危険-対立遺伝子頻度が低い場合、 λ_{RR} および λ_{RN} は関数 $1/p(D)$ の行動に近づく。これは、高危険-対立遺伝子頻度に関して、有病率の正しくない概算は、結果的に生じる相対危険度に大幅に影響を及ぼさない、ということを意味する。

【0 2 8 7】

以下の実施例は、本発明を例証し、説明する。本発明の範囲は、これらの実施例により限定されない。

【実施例】

【0 2 8 8】

実施例 I

SNP プロフィールの作成および分析

30

例えばDNA Genotekから入手可能なものであるキット中の試料管を個体に提供し、個体はその中に、ゲノムDNAが抽出される唾液の試料（約4 ml）を投入する。唾液試料を、プロセッシングおよび分析のためにCLIA認証実験室に送る。試料は、典型的には、採取キット中で個体に提供されるのが便利である輸送容器中で、翌日配達便により施設に送られる。

【0 2 8 9】

好ましい一実施形態では、ゲノムDNAを唾液から単離する。例えばDNA Genotekから入手可能なDNA自己採取キット技術を用いて、個体は、臨床プロセッシングのために約4 mlの唾液の検体を採取する。プロセッシングのために試料を適切な実験室に送達後、典型的には採取キット供給元により供給される試薬を用いて、50 °Cで少なくとも1時間、試料を熱変性し、そしてプロテアーゼ消化することにより、DNAを単離する。次に試料を遠心分離し、上清をエタノール沈降させる。DNAペレットを、その後の分析に適した緩衝液中に懸濁する。

40

【0 2 9 0】

周知の手法および/または採取キットのメーカーにより提供される手法に従って、唾液試料から個体のゲノムDNAを単離する。一般的に、試料を先ず加熱変性し、プロテアーゼ消化する。次に、試料を遠心分離し、上清を保持する。次に上清をエタノール沈降させて、約5～16 ugのゲノムDNAを含有するペレットを生じる。DNAペレットを、10 mM トリス、pH 7.6、1 mM EDTA (TE) 中に懸濁する。アレイ・メーカーにより提供される器具および説明書を用いて、ゲノムDNAを市販の高密度SNPアレイ、例えばAffy

50

metrixまたはIlluminaから入手可能なものとハイブリダイズすることにより、S N Pプロフィールを作成する。個体のS N Pプロフィールを、安全なデータベースまたはポータルに投入する。

【0291】

ゲノム中のその存在が所定の疾患または症状と相関する確立された医学的関連S N Pの臨床的に得られたデータベースとの比較により、危険付与S N Pに関して、患者のデータ構造を問い合わせる。データベースは、特定のS N PおよびS N Pハプロタイプと特定疾患または症状との統計学的相関についての乗法を含有する。例えば、実施例I I Iに示されるように、アポリポタンパク質E遺伝子における多型はタンパク質の異なるアイソフォームを生じ、これは順次、発症中のアルツハイマー病の統計学的見込みと相関する。別の例として、第V因子ライデンとして既知である血液凝固タンパク質第V因子の変異体を保有する個体は、凝固経口増大を示す。S N Pが疾患または症状表現型と関連している多数の遺伝子を、表1に示す。データベース中の情報は、その科学的精確さおよび重要性に関して研究/臨床的助言ボードにより承認され、そして政府機関監督により再検討され得る。データベースは、さらに多くのS N P-疾患相関が科学共同体から現れる場合、絶えず更新される。

10

【0292】

個体のS N Pプロフィールの分析の結果は、オンライン・ポータルまたはメーリングにより、患者に安全に提供される。患者は、解説および支持的情報、例えば実施例I Vにおいて第V因子ライデンに関して示される情報を提供される。例えばオンライン・ポータルを介しての、個体のS N Pプロフィール情報への安全なアクセスは、患者の医者との考察を促し、そして個別化医療に関する選択肢を個体に与える。

20

【0293】

実施例I I

遺伝子型相関の更新

個体の遺伝子型相関の初期確定に対する要求に応答して、ゲノムプロフィールを作成し、遺伝子型相関を得て、そして結果を、実施例Iに記載したように個体に提供する。個体の遺伝子型相関の初期確定後、付加的遺伝子型相関が既知になった場合、その後の更新相関を確定するかまたは確定し得る。購読者はプレミアムレベル購読を有し、そして彼等の遺伝子型プロフィールは安全なデータベース中に保持される。更新相関は、保存遺伝子型プロフィールに関して成される。

30

【0294】

例えば実施例Iに上記したような初期遺伝子型相関は、特定個体がA p o E 4を有さず、したがって早期発症性アルツハイマー病に罹り易くないということを、そしてこの個体が第V因子ライデンを有さないということを確定し得る。この初期確定後、所定の遺伝子、(仮定的には遺伝子X Y Z)における多型が所定の症状(仮定的には症状3 2 1)と相関されるよう、新規の相関が既知になり、実証されるようになる。この新規の遺伝子型相関を、ヒト遺伝子型相関のマスター・データベースに付加する。次に、安全なデータベース中に保存される特定個体のゲノムプロフィールから関連遺伝子X Y Zデータを先ず引き出すことにより、更新を特定個体に提供する。特定個体の関連遺伝子X Y Zデータを、遺伝子X Y Zに関する更新マスター・データベース情報と比較する。この比較から、症状3 2 1に対する特定個体の感受性または遺伝素質を確定する。この確定の結果を、特定個体のゲノム相関に付加する。特定個体が症状3 2 1に対して感受性であるかまたは遺伝的素因を有するか否かについての更新結果を、解説的および支持的情報とともに、特定個体に提供する。

40

【0295】

実施例I I I

A p o E 4 遺伝子座およびアルツハイマー病の相関

アルツハイマー病(A D)の危険度は、アポリポタンパク質E(A P O E)遺伝子における多型(A p o E 2、A p o E 3およびA p o E 4と呼ばれるA P O Eの3つのアイソ

50

フォームを生じる)と相関することが示されている。アイソフォームは、A P O E タンパク質中の残基 1 1 2 および 1 5 8 の1または2つのアミノ酸により互いから変化する。A p o E 2 は 1 1 2 / 1 5 8 c y s / c y s を含有する; A p o E 3 は 1 1 2 / 1 5 8 c y s / a r g を含有する;そしてA p o E 4 は 1 1 2 / 1 5 8 a r g / a r g を含有する。表 3 に示すように、より早い年齢でのアルツハイマー病開始の危険度は、A p o E ε 4 遺伝子コピーの数に伴って増大する。同様に、表 3 に示すように、A D の相対危険度は、A p o E ε 4 遺伝子コピーの数に伴って増大する。

【 0 2 9 6 】

表 3 : A D 危険対立遺伝子の有病率 (Corder et al., Science: 261: 921-3, 1993)

【 0 2 9 7 】

10

【表 2 1】

A P O E ε 4 コピー	有病率	アルツハイマー病危険度	開始年齢
0	73%	20%	84
1	24%	47%	75
2	3%	91%	68

20

【 0 2 9 8 】

表 4 : A p o E 4 を有する A D の相対危険度 (Farrer et al., JAMA: 278: 1349-56, 1997)

【 0 2 9 9 】

【表 2 2】

A P O E 遺伝子型	オッズ比
ε 2 ε 2	0.6
ε 2 ε 3	0.6
ε 3 ε 3	1.0
ε 2 ε 4	2.6
ε 3 ε 4	3.2
ε 4 ε 4	14.9

30

【 0 3 0 0 】

実施例 I V

第 V 因子ライデン陽性患者に関する情報

以下の情報は、第 V 因子ライデンに関する遺伝子の存在を示すゲノム S N P プロフィールを有する個体に供給され得る情報を代表するものである。個体は、情報が初期報告で供給され得る基本購読を有し得る。

40

【 0 3 0 1 】

何が第 V 因子ライデンか？

第 V 因子ライデンは疾患ではなく、それは一人の人の両親から伝えられる特定遺伝子の存在である。第 V 因子ライデンは、血液凝固に必要とされるタンパク質因子 V (5) の一変異体である。第 V 因子欠損を示す人々は、不健常に出血しがちであると考えられるが、一方、第 V 因子ライデンを有する人々は凝固傾向増大を示す血液を有する。

【 0 3 0 2 】

第 V 因子ライデン遺伝子を保有する人々は、集団の残りの人々より血餅 (血栓症) を発

50

症する危険を5倍以上有する。しかしながら、当該遺伝子を有する多くの人々が、血餅に決して罹患しない。英国および米国では、集団の5%が第Ⅴ因子ライデンに関する1つまたは複数の遺伝子を保有し、これは血栓症に実際に罹患する人々の数よりはるかに多い。

【0303】

第Ⅴ因子ライデンの獲得方法

第Ⅴ因子に関する遺伝子は、一人の人の両親から伝えられる。すべての遺伝される特質に関してと同様に、1つの遺伝子は母親から、そして1つは父親から遺伝される。したがって、2つの正常遺伝子、あるいは1つの第Ⅴ因子ライデン遺伝子と1つの正常遺伝子、あるいは2つの第Ⅴ因子ライデン遺伝子を遺伝することが可能である。1つの第Ⅴ因子ライデン遺伝子を有すると、血栓症を発症する危険はわずかに高くなるが、しかし2つの遺伝子を有すると危険度は非常に高くなる。

10

【0304】

何が第Ⅴ因子ライデンの症候か？

血餅（血栓症）を有さない限り、徴候は認められない。

【0305】

何が危険シグナルか？

最も一般的な問題は、足における血餅である。この問題は、腫脹するようになり、痛みを伴うようになり、そして赤くなってきた足によって示される。より稀な症例では、肺における血餅（肺血栓症）が発症して、呼吸が困難に成る。血餅の大きさによって、これは、かろうじてそれと分かるから、患者が重症呼吸困難を経験するまでの範囲であり得る。さらに稀な症例では、血餅は腕または身体別の部分に生じ得る。これらの血餅は血液を心臓に運ぶ静脈中に形成し、動脈（血液を心臓から運び出す）中には生じないため、第Ⅴ因子ライデンは冠動脈血栓症の危険を増大しない。

20

【0306】

血餅を回避するために何をなし得るか？

第Ⅴ因子ライデンは血餅を生じる危険をわずかに増大するに過ぎず、この症状を有する多くの人々が血栓症を経験しない。血餅が生じないようにするためになし得ることは数多くある。長時間、同じ姿勢で立ったり、座ったりしない。長距離を旅行する場合は、定期的に運動することが重要である - 血液が「停止」してはならない。体重超過または喫煙は、血餅の危険を大いに増大する。第Ⅴ因子ライデン遺伝子を保有する女性は、避妊用ピルを摂取すべきでない。これは血栓症になる機会を有意に増大するからである。第Ⅴ因子ライデン遺伝子を有する女性は、妊娠する前に医者に助言を求めるべきである。これも、血栓症の危険を増大し得るからである。

30

【0307】

医者はどのようにしてあなたが第Ⅴ因子ライデンを有するか否かを見つけ出すのか？

第Ⅴ因子ライデンに関する遺伝子は、血液試料中に見出され得る。

【0308】

足または腕における血餅は、通常は超音波検査により検出され得る。

【0309】

血餅はさらにまた、血餅を目立つようにするために血中に物質を注入後、X線により検出され得る。肺の中の血餅は見つけ出すのがより難しいが、しかし普通は医者は放射性物質を用いて、肺中の血流の分布ならびに肺への空気の分布を試験する。2つのパターンは整合するはずである。不整合は、血餅の存在を示す。

40

【0310】

第Ⅴ因子ライデンの治療方法

第Ⅴ因子ライデンを有する人々は、彼等の血液が凝固し始めない限り、治療を必要としない。血液が凝固し始めた場合、医者は、血液希釈（抗凝固）薬、例えばワルファリン（例えばマレバン）またはヘパリンを処方して、さらなる血餅を防止する。治療は、通常は3~6ヶ月間継続するが、しかしいくつかの血餅が存在する場合、それはより長期に及び得る。重症の場合、薬剤治療の経過は無期限に継続され得る；非常に稀な場合、血餅は外科

50

的に除去される必要があり得る。

【0311】

妊娠中の第Ⅴ因子ライデンの治療方法

第Ⅴ因子ライデンに関する2つの遺伝子を保有する女性は、妊娠中にヘパリン凝固薬を用いた治療を受ける必要がある。同じことは、前に血餅それ自体を有したことがあるかあるいは血餅の家族歴を有する第Ⅴ因子ライデンに関する遺伝子を1つだけ保有する女性にも当てはまる。

【0312】

第Ⅴ因子ライデンに関する遺伝子を保有する全女性が、妊娠の後半期間中に血餅を防止するために特別のストッキングを着用する必要がある。子供の出生後、彼女等は抗凝固薬ヘパリンを処方され得る。

10

【0313】

予後

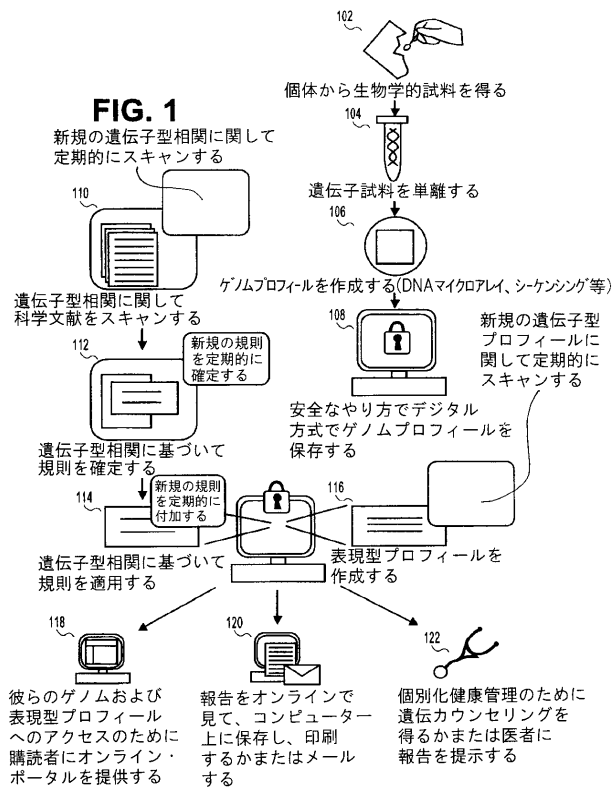
血餅を発症する危険度は年齢に伴って増大するが、しかしその遺伝子を保有する100歳を超えた人々の調査では、かつて血栓症に罹患したのは2~3名に過ぎない、ということが判明した。米国遺伝カウンセラー学会（NSGC）は、あなたの地域における遺伝カウンセラーのリストを、ならびに家族歴の作成についての情報を提供し得る（オンラインデータベースwww.nsgc.org/consumerを検索していただきたい）。

【0314】

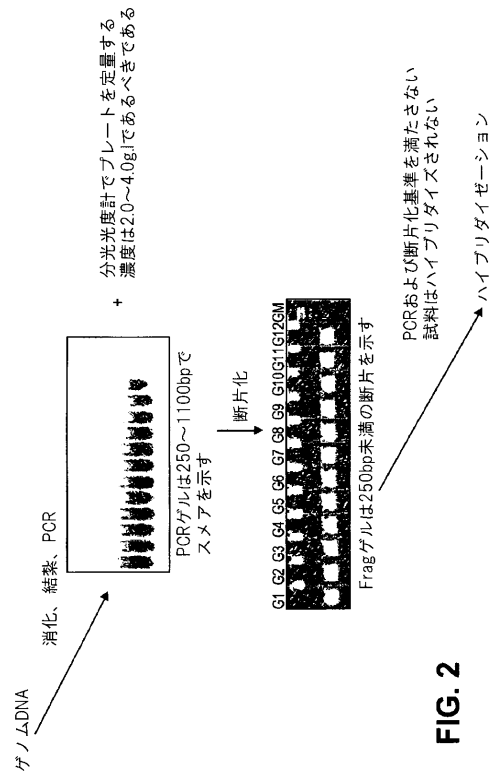
本発明の好ましい実施形態を本明細書中に示し、記述してきたが、このような実施形態が例示のためにのみ提供されるということは、当業者には明らかである。当業者は、本発明を逸脱することなく、多数の変化、変更および置換をなし得る。本明細書中に記載される本発明の実施形態の種々の代替物が本発明を実行するのに用いられ得る、と理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を限定するものでありそしてこれらの特許請求の範囲内の方法および構造、ならびにそれらの等価物はそれにより包含される、と意図される。

20

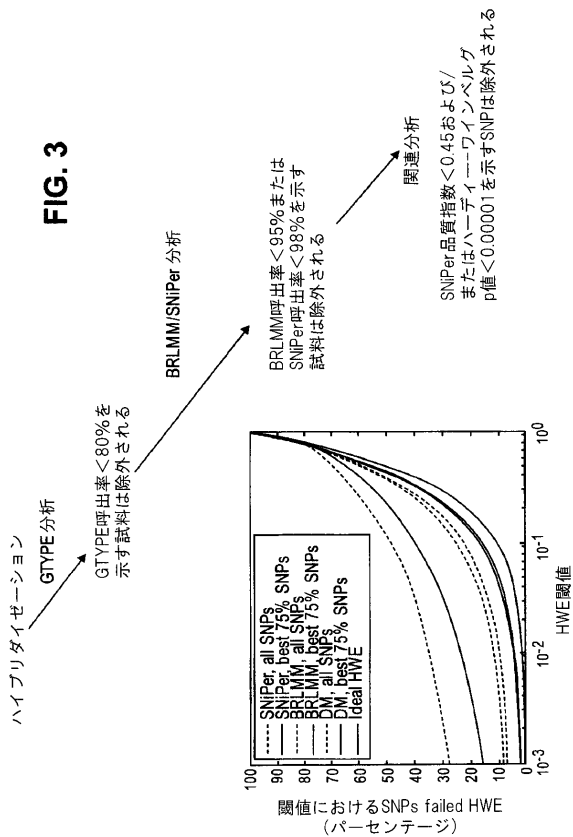
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4 A】

短縮表現型名	遺伝子座	遺伝子 (anchored on B36)	性別適用可能性 (F, M, B)	試験SNP	CHR	B36位置	試験危険対立遺伝子 (プラス、R)	試験非危険対立遺伝子 (プラス、N)	民族性人種分布
AD	AD 1	APOE	B	rs4420638	chr19	5014785	G	A	CEU
BC	BC 1	FGFR2	F	rs2981582	chr10	12342306	T	C	CEU/AS
BC	BC 2	NR3C9	F	rs3803662	chr16	5114341	T	C	CEU/AS
BC	BC 3	MAP3K1	F	rs4700485	chr5	56067640	G	A	CEU/AS
BC	BC 4	LSPT	F	rs3817198	chr11	1885581	C	T	CEU/AS
BC	BC 5	CASP8	F	rs17468277	chr2	201857833	C	T	CEU
BCRP	BCRP 1	chr2:21764077	F	rs6721966	chr2	21764076	G	A	CEU
BCRP	BCRP 2	NR3C9	F	rs3803662	chr16	5114341	T	C	CEU
BM108	BM108 1	FTO	B	rs9939609	chr16	52378027	A	T	CEU
BM108	BM108 1	FTO	B	rs9939609	chr16	52378027	A	T	CEU
BP	BP 1	PALB2	B	rs4202659	chr16	23541526	T	C	CEU
CD	CD 1	chr10:101277154	B	rs1083365	chr10	101277154	G	A	CEU
CD	CD 2	PTGER4	B	rs17244657	chr5	40403765	G	T	CEU
CD	CD 3	ATG16L1	B	rs10210302	chr2	23323577	T	C	CEU
CD	CD 4	BSN	B	rs9865842	chr3	49676986	A	G	CEU
CD	CD 5	IL23R	B	rs11805303	chr1	67448103	T	C	CEU
CD	CD 6	IRGM	B	rs1000113	chr5	15020268	T	C	CEU
CD	CD 7	NO32 (CARD15)	B	rs1721417	chr16	49297082	G	C	CEU
CD	CD 8	PTN2	B	rs2542151	chr18	12769345	G	A	CEU
CD	CD 9	ZNF385	B	rs10761659	chr10	64115569	C	T	CEU
CaD	CaD 1	112-11.22 Louis	B	rs6840918	chr4	12374757	C	T	CEU
CaD	CaD 2	HLA-D2.5c1s	B	rs2187668	chr6	32733862	A	G	CEU
CaD	CaD 3	CTLA4	B	rs11571315	chr2	20444732	A	G	CEU
EMI	EMI 1	HLA54	B	rs1866389	chr5	79397020	C	G	CEU

FIG. 4A

【 図 4 B 】

短縮 表現型名	遺伝子座	遺伝子 (anchorage on B3)	性別適用 可能性 (F, M, B)	試験SNP	CHR	B3S位置	試験非危険対立 遺伝子(プラスR)	試験非危険対立 遺伝子(プラスN)	民族性 人種-分布
EMI	EMI 2	9p21	B	rs1333049	chr9	22114476	C	G	CEU
MI	MI 1	9p21	B	rs1333049	chr9	22114476	C	G	CEU
OKR	OKR 1	G0P5	B	rs4917178	chr20	33489396	A	G	CHB
PC 1	PC 1	9p21 R1	M	rs9843226	chr8	128563663	C	G	CEU
PC 2	PC 2	9p21 R3	M	rs9843226	chr8	128482487	G	C	CEU
RA 1	RA 1	PTPR22	B	rs6679617	chr1	114105330	A	C	CEU
RA 2	RA 2	MHC	B	rs6451617	chr6	33711828	T	C	CEU
T20 1	T20 1	CDKAL1	B	rs1754840	chr6	20769228	C	G	CEU
T20 10	T20 10	TGF1 2	B	rs4506565	chr10	114746030	T	A	CEU
T20 12	T20 12	CDKAL1	B	rs1756992	chr6	20767687	A	G	CHB
T20 120 1	T20 120 1	CDKAL1	B	rs1756992	chr6	20767687	G	A	CEU
T20 120 2	T20 120 2	CDKAL2A	B	rs10811661	chr9	22124093	A	C	CEU
T20 120 3	T20 120 3	CDKAL2A	B	rs10811661	chr9	22124093	A	C	CEU
T20 120 4	T20 120 4	Chr11.41871942	B	rs17904210	chr11	41871941	T	C	CEU
T20 120 5	T20 120 5	F10	B	rs9050736	chr16	52313775	A	C	CEU
T20 120 6	T20 120 6	HHEX	B	rs11111875	chr10	94452861	G	A	CEU
T20 120 7	T20 120 7	G2BP2	B	rs4040260	chr3	166994380	T	G	CEU
T20 120 8	T20 120 8	KCNH1	B	rs5215	chr11	17366147	C	T	CEU
T20 120 9	T20 120 9	PRKG	B	rs1801282	chr3	1268174	C	G	CEU
AMD 1	AMD 1	GRK5	B	rs1531576	chr10	39926059	C	G	CEU
AMD 2	AMD 2	LOC387715	B	rs1040924	chr10	124704438	T	G	CEU
AMD 3	AMD 3	CHI	B	rs10737680	chr1	194946078	A	C	CEU
AMD 4	AMD 4	CHR12	B	rs541862	chr6	320245930	A	G	CEU

【 図 4 C 】

短縮 表現型名	遺伝子 (又はchr.loc) (on B36)	公表済みSNPに 関して機能的	対立遺伝子(プラス)	公表済み非危険 対立遺伝子(プラス)	作用概念 のための 単位	作用 概念	遺伝子型危険: 危険homoz (RR対NN)		遺伝子型 危険: heteroz (RN対NN)
							OR (95% CI)	遺伝子 型	
AD	APOE	rs429338 & rs1412 (ApoE2/3/4 SNPs)	C				21.59 (6.88, 47.21)	5.02 (3.72, 6.77)	
BC	FGFR2	rs981582	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.63 (1.15, 1.72)	1.23 (1.18, 1.28)	
BC	TNRC3	rs3003667	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.39 (1.26, 1.45)	1.23 (1.18, 1.28)	
BC	MARCK1	rs988372	A	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.13 (1.09, 1.18)	1.13 (1.10, 1.16)	
BC	LSPI	rs3817198	C	T	OR 95% CI	遺伝子型	1.17 (1.08, 1.25)	1.06 (1.02, 1.11)	
BC	CASP8	rs1054585	G	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.35 (1.04, 1.78)	1.12 (1.15, 1.61)	
BCRP	chr2:2176174077	rs3387042	A	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.44 (1.30, 1.58)	1.17 (1.03, 1.20)	
BCRP	TNRC3	rs3803662	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.64 (1.45, 1.85)	1.27 (1.19, 1.35)	
BNIB8	F10	rs9339692	A	T	OR 95% CI	遺伝子型	1.74 (1.50, 1.99)	1.31 (1.23, 1.39)	
BNLOW	F10	rs9339692	A	T	OR 95% CI	遺伝子型	1.42 (1.32, 1.52)	1.17 (1.11, 1.23)	
BP	PALB2	rs420259	C	T	OR 95% CI	遺伝子型	2.07 (1.60, 2.69)	2.08 (1.60, 2.71)	
CD	chr10:101727754	rs1083365	G	A	OR 95% CI	遺伝子型	1.62 (1.37, 1.92)	1.21 (1.33, 1.93)	
CD	PTGER4	rs1723657	G	T	OR 95% CI	遺伝子型	2.32 (1.59, 3.39)	1.54 (1.34, 1.76)	
CD	ATG16L1	rs10210302	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.85 (1.56, 2.21)	1.19 (1.01, 1.41)	
CD	BSN	rs9893542	A	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.84 (1.49, 2.28)	1.09 (0.96, 1.24)	
CD	IL23R	rs1805303	A	T	OR 95% CI	遺伝子型	1.86 (1.54, 2.24)	1.39 (1.22, 1.58)	
CD	IRGM	rs1000113	G	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.92 (0.92, 4.00)	1.54 (1.31, 1.82)	
CD	NOD2 (CARD15)	rs1721417	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.92 (1.56, 2.34)	1.29 (1.13, 1.46)	
CD	PTEN2	rs2542151	G	C	OR 95% CI	遺伝子型	2.01 (1.46, 2.76)	1.31 (1.13, 1.48)	
CD	ZNF365	rs1071659	G	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.55 (1.30, 1.84)	1.23 (1.05, 1.45)	
CellD	IL2-122 locus	rs8840978	C	T	OR 95% CI	対立遺伝子			
CellD	HLA-DQ2.5*05	rs2187668	A	G	OR 95% CI	対立遺伝子			
CellD	CTL4	rs231779	T	A	OR 95% CI	対立遺伝子			

FIG. 4B

FIG. 4C

【 図 4 D 】

短縮表現型名	遺伝子 (又はchr.loc) (on B36)	公表済みSNPに 関して機能性	対立遺伝子(プラス)	公表済み非危険 対立遺伝子(プラス)	作用機算 のための 単位	作用 機算	遺伝子型危険 危険homoZ (RR対NN)	遺伝子型危険 危険:heteroz (RN対NN)
BMI	THRS4	rs1865389	C	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.04(0.75, 3.57)	1.85(1.28, 2.67)
BMI	92t1	rs10757278	G	A	OR 95% CI	遺伝子型	2.08(1.69, 2.58)	1.56(1.32, 1.85)
BMI	92t1	rs10757278	T	A	OR 95% CI	遺伝子型	1.72(1.45, 2.03)	1.28(1.14, 1.45)
OKA	GDP5	rs43383	A	C	OR 95% CI	遺伝子型	2.04(1.76, 3.58)	1.27(0.71, 2.28)
PC	802d_R1	rs147295	A	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.43(1.29, 1.59)	2.23(1.58, 3.14)
PC	802d_R3	rs683267	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.26(1.13, 1.41)	1.38(1.40, 1.78)
RA	PRP22	rs6879877	A	C	OR 95% CI	遺伝子型	3.37(1.93, 5.59)	1.98(1.72, 2.27)
RA	MHC	rs6457617	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	5.21(4.31, 6.30)	2.38(1.97, 2.84)
T2D	CDKAL1	rs1754840	C	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.88(1.56, 2.27)	1.36(1.20, 1.54)
T2D	107f12	rs4505565	T	A	OR 95% CI	遺伝子型	1.52(1.21, 1.90)	1.27(1.05, 1.55)
T2D	CDKAL1	rs1756992	G	A	OR 95% CI	遺伝子型	1.50(1.31, 1.72)	1.51(0.96, 1.24)
T2D	CDKAL1	rs10817661	C	A	OR 95% CI	遺伝子型	1.39(1.13, 1.71)	1.60(0.94, 1.43)
T2D	CDKAL1	rs9300039	C	A	OR 95% CI	遺伝子型	2.67(1.33, 5.11)	1.80(0.91, 3.57)
T2D	FTO	rs8050136	A	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.45(1.06, 1.68)	1.45(1.06, 1.32)
T2D	HEX	rs111875	T	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.20(1.10, 1.31)	1.06(0.98, 1.16)
T2D	IGFBP2	rs4407960	T	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.27(1.10, 1.34)	1.67(0.99, 1.24)
T2D	KON11	rs5279	T	C	OR 95% CI	遺伝子型	1.22(1.04, 1.44)	1.22(0.98, 1.28)
T2D	PPARG	rs1807282	C	G	OR 95% CI	遺伝子型	1.53(1.08, 2.16)	1.30(0.91, 1.86)
AMD	GRK6	rs1537576	C	G	OR (na CI)	遺伝子型		
AMD	10c38715	rs10490924	T	G	OR (na CI)	遺伝子型	1.9	na
AMD	CFH	rs10737680	C	A	OR (na CI)	遺伝子型	2.7	7.60
AMD	CFR-2	rs641153	C	A	OR (na CI)	遺伝子型	9.5	3.10

FIG. 4D

【 図 4 E 】

短縮 表現型名	遺伝子 (又はchr.loc on B36)	遺伝子型 危険: homozygous (NN/NN)	キャリア 危険度 (RR-又はNN/RR-NN)	孤立 遺伝子 危険 (R-対N)	独創的出版物	直接 又は タグ SNP	HaPMap CEU中 の試験 SNP RN 頻度	HaPMap CEU中 の試験 SNP RN 頻度
AD	APOE	1	6.34 (4.76, 8.44)		Qoon et al., J. Clin. Psychiatry 68:813-818 (2007)	タグ	3%	30%
BC	FOR2	1.00			Easton et al., Nature 447:1087-1093 (2007)	直接	22%	40%
BC	TNR93	1.00			Easton et al., Nature 447:1087-1093 (2007)	直接	12%	31%
BC	MAR3K1	1.00			Easton et al., Nature 447:1087-1093 (2007)	タグ	47%	45%
BC	LSP1	1.00			Easton et al., Nature 447:1087-1093 (2007)	直接	8%	52%
BC	QAS98	1.00			Cox et al., Nat. Genet. 39:352-358 (2007)	タグ	71%	22%
BCRP	chr2:217614077	1.00			Stacey et al., Nat. Genet. 39:865-869 (2007)	タグ	40%	45%
BCRP	TNR93	1.00			Stacey et al., Nat. Genet. 39:865-869 (2007)	直接	12%	31%
BNIB08	FTO	1.00			Frayling et al., Science 316:889-894 (2007)	直接	12%	67%
BNLOW	FTO	1.00			Frayling et al., Science 316:889-894 (2007)	直接	12%	67%
BP	PALB2	1.00			Welcome Trust Case Control Consortium WTCOCN Nature 447:661-678 (2007)	直接	6%	27%
CD	chr10:101277754	1.00			Welcome Trust Case Control Consortium WTCOCN Nature 447:661-678 (2007)	直接	30%	40%
CD	PTGER4	1.00			Welcome Trust Case Control Consortium WTCOCN Nature 447:661-678 (2007)	直接	7%	20%
CD	ATG16L1	1.00			Welcome Trust Case Control Consortium WTCOCN Nature 447:661-678 (2007)	直接	30%	50%
CD	BSN	1.00			Welcome Trust Case Control Consortium WTCOCN Nature 447:661-678 (2007)	直接	3%	42%
CD	IL23R	1.00			Welcome Trust Case Control Consortium WTCOCN Nature 447:661-678 (2007)	直接	10%	38%

FIG. 4E

【図 4 J】

試験危険対立
遺伝子(プラス,R)
試験非危険対立
遺伝子(プラス,N)

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
PC	PC_1 PC_2	8q24_R18q24_R3	M	rs964322 6rs6983 267	chr8	CEU	rs1447295r s0393267	OR 95% CI

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
8q24_R18q24_R3	作用概算 の ための 単位	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR	2遺伝子座 遺伝子型 作用RRRR
OR (95% CI)	3.17 (2.55, 3.94)	2.55 (2.10, 3.09)	2.05 (1.70, 2.46)	2.22 (1.91, 2.57)	1.78 (1.50, 1.98)	1.43 (1.30, 1.57)	8q24_R18q24_R3	

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
1.55 (1.37, 1.75)	2遺伝子座 遺伝子型 作用NNRR	1.24 (1.17, 1.32)	1	Yeager et al. Nat. Genet. 39:64-649 (2007)				

FIG. 4J

【図 4 K】

試験危険対立
遺伝子(プラス,R)
試験非危険対立
遺伝子(プラス,N)

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
AMD	AMD_2_3_4 _CEU	LOC38775 CFHCFB C2	B	rs10490924 rs10737680 rs541882	TJCA	CEU	rs10490924 rs10737680 rs541882	

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
chr10chr11chrB	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃
OR (95% CI)	285	154	154	32.5	49.8	49.8	30	70.8

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
chr10chr11chrB	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃
OR (95% CI)	38.1	38.1	38.1	12.4	12.4	12.4	3.5	4

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
4	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃	作用 R ₁ R ₁ R ₂ R ₂ R ₃ R ₃ R ₃
OR (95% CI)	47.6	9.5	5.7	3.1	1.9	1.9	1	1

FIG. 4K

【図 4 L】

短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
CEU	ヨーロッパ人/白人種							
CHB	中国人種							
JAP	日本人種							
YRI	ヨルバ族人種							
R	危険対立遺伝子							
N	非危険対立遺伝子							
CC	症例対照試験計画							
短縮 表現型名	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
CH	スイス							
Dk	デンマーク							
Fi	フィンランド							
GH	ガーナ							
IS	アイスランド							
IT	イタリア							
KR	韓国							
NG	ナイジェリア							
NL	オランダ							
GB	イギリス							
FR	フランス							
ES	スペイン							
SE	スウェーデン							
TH	タイ							
TW	台湾							
US	米国							

FIG. 4L

【図 4 M】

短縮 表現型名	表現型	遺伝子 座	遺伝子 (又は chr.loc on B36)	性別適用 可能性 (F:M:B)	試験 SNP	CHR	民族性/ 人種 分布	機能性 又は公義 済みSNP 単位	作用概算 の ための 単位
AMD	加齢黄斑変性	0.71							
AD	アルツハイマー病	0.792							
T2D	糖尿病, 2型	0.80							
BNIM	エピソード記憶(短期)	0.50							
MI	心筋梗塞	0.57 (M), 0.38 (F)							
EMI	心筋梗塞 (早期発症型M<45.F<50)	0.63							
EMI	心筋梗塞 (早期発症型M<50.F<60)	0.63							
BNIOB	肥満度指数、肥満症終点 (BMI 30kg/m ²)	0.40							
BNIOB	肥満度指数、体重超過終点 (BMI>25kg/m ²)	0.40							
BC	乳癌	0.30							
CD	クローン病(炎症性腸疾患)	0.58							
BP	高血圧性障害	0.75							
BCRP	乳癌、ER陽性	na							
DAH	骨関節炎、股関節	0.61(放射線写真 対 自己報告)							
DAK	骨関節炎、膝関節	0.63(放射線写真)							
RA	慢性関節リウマチ	0.53							
CaD	膀胱癌	0.70							
PC	前立腺癌	0.27							
	結腸直腸癌	0.35							

FIG. 4M

¹MC-1.5 grade of maculopathy, her estimate for grades 4 and 5 "advanced disease". AMD
²Adjusted for age

【図 5 A】

表現型	遺伝子	低頻度対立遺伝子	民族性/人種(1)	国(2)	機能性又は公表済みSNP	homoziにおける作用概算(3)	キャリアアにおける作用概算(3,4)	独創的出版物
加齢黄斑	CFH	C	E	US	rs129428	NA	6.2 (2.9, 13)*	Klein et al. Science 308:385-388 (2005)
アルツハイマー病 (APOE4対立遺伝子と関連する条件とする)	GAB2	T	E	US	rs273715		4.08 (2.81, 14.89)* multiplied by the APOE4 risk	Reagan et al. Neuron 54:713-720 (2007)
心臓再分極 (QT間隔)	NOS1AP	G	E	US	rs10494386	0.140.6**	93.2 (74.0, 111.5)***	Arking et al. Nat. Genet. 38:644-651 (2006)
脳梗塞	PRKCH	A	As	JP ON	rs2230500	1.56 (1.03, 2.37)	1.31 (1.11, 1.56)	Kubo et al. Nat. Genet. 39:212-217 (2007)
クローン病 (炎症性腸疾患)	IL23R	A	E	US	rs11209026		0.26 (0.15, 0.43)*	Duerr et al. Science 314:1461-1463 (2006)
糖尿病、1型	CTLA4	G	E	IT	rs231775		1.79 (1.20, 2.69)*	Natoli et al. Hum. Molec. Genet. 5:1075-1080 (1996)

FIG. 5A

【図 5 B】

表現型	遺伝子	低頻度対立遺伝子	民族性/人種(1)	国(2)	機能性又は公表済みSNP	homoziにおける作用概算(3)	キャリアアにおける作用概算(3,4)	独創的出版物
糖尿病、2型	IGF2BP2	T	E	US	rs4402960		1.18 (1.08, 1.28)	Scott et al. Science 316:1341-1345 (2007)
糖尿病、2型	IGF2BP2	T	GB	GB	rs4402960		1.11 (1.05, 1.16)*	Scott et al. Science 316:1341-1345 (2007)
糖尿病、2型	KCNJ11	T	E	US	rs5219		1.11 (1.02, 1.21)*	Scott et al. Science 316:1341-1345 (2007)
糖尿病、2型	KCNJ11	T	UK	UK	rs5219		1.13 (1.07, 1.19)*	Scott et al. Science 316:1341-1345 (2007)
糖尿病、2型	SLC30A8	C	E	US	rs1326634		1.18 (1.09, 1.29)	Scott et al. Science 316:1341-1345 (2007)
糖尿病、2型	SLC30A8	C	UK	UK	rs1326634		1.12 (1.05, 1.18)*	Scott et al. Science 316:1341-1345 (2007)
糖尿病、2型	TCF7L2	T	E	FR	rs7903146	2.77 (2.27, 3.27)*	1.83 (1.64, 2.05)*	Sladek et al. Nature 445:881-885 (2007); Grant et al. Nat. Genet. 38:320-323 (2006)
エピソード記憶(短期)	WWC1 (KERA)	T	E	CH	rs1070145	NA	9.4 (0.2, 24% better word recall)***	Papassotiropoulos et al., Science 314:475-478 (2006)
前立腺癌	8q24 領域1	A	E	US	rs1447295	1.42 (1.29, 1.59)*	2.23 (1.58, 3.14)*	Yeager et al. Nat. Genet. 39:645-664 (2007); meta-analysis Witte et al. Nat. Genet. 39:579-580 (2007)

FIG. 5B

【図 5 C】

表現型	遺伝子	低頻度対立遺伝子	民族性/人種(1)	国(2)	機能性又は公表済みSNP	homoziにおける作用概算(3)	キャリアアにおける作用概算(3,4)	独創的出版物
前立腺癌	8q24 領域1	A		IS	rs1447295		1.71 (1.48, 1.95)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域1	A		ES	rs1447295		1.44 (1.07, 1.94)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域1	A		NL	rs1447295		1.39 (1.09, 1.78)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域1	A	A	US	rs1447295		1.25 (1.06, 1.49)*	Hamman et al. Nat. Genet. 39:638-644 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域1	A	J	US	rs1447295		1.49 (1.23, 1.81)*	Hamman et al. Nat. Genet. 39:638-644 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域1	A	H	US	rs1447295		2.55 (1.33, 4.89)*	Hamman et al. Nat. Genet. 39:638-644 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)

FIG. 5C

【図 5 D】

表現型	遺伝子	低頻度対立遺伝子	民族性/人種(1)	国(2)	機能性又は公表済みSNP	homoziにおける作用概算(3)	キャリアアにおける作用概算(3,4)	独創的出版物
前立腺癌	8q24 領域1	A	L	US	rs1447295		1.96 (1.49, 2.61)*	Hamman et al. Nat. Genet. 39:638-644 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域2/HapC	A	E	US	rs16901979		1.44 (1.21, 1.70)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域2/HapC	A	E	IS	rs16901979		2.08 (1.66, 2.60)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域2/HapC	A	E	ES	rs16901979		2.13 (1.34, 3.40)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域2/HapC	A	E	NL	rs16901979		1.85 (1.05, 3.27)*	Gudmundsson et al. Nat. Genet. 39:631-637 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)
前立腺癌	8q24 領域2/HapC	A	A	US	rs16901979		1.34 (1.18, 1.53)*	Hamman et al. Nat. Genet. 39:638-644 (2007); meta-analysis Witte et al., Nat. Genet. 39:579-580 (2007)

FIG. 5D

【図 6 C】

危険にさらされた対立遺伝子に
関して異型接合性(集団の%)

集団有病率
(USA=300M people)

危険にさらされた対立遺伝子の
コピー数(集団の%)

表現型	遺伝子	ハプロ タイプ	識別SNPs	発症 平均 年齢	集団 発生率 (USA)	概算相対 危険度 増大(het)	修正発症 年齢(het)
骨粗鬆症	COL1A1	Sp1	rs1800012		10.29% (30.87M)		
進行性核上性 麻痺	MAPT	H1	種々の	80	0.01% (30k)	0.004% (12k)	
アルツハイマー 病に対して	ApoE	ApoE-ε2		>85	1.47%(4M)は 2050年まで には5%(16M) に上る。50% at 85	1.0-24.0	
HIV感染に 対して防御的	CCR5	Δ32	n/a	>14	0.33% (980k)	0.01% (30k)	
乾癬	HLA-C	602	rs887466(G*) rs437933(G)		2.02% (6.06M)		
慢性関節 リウマチ	HLA-DRB	DRB1	種々の		1% (3M)		
統合失調症	DRD3	SEEGLY	rs9280		0.81% (2.43M)		
全身性狼瘡SLE	HLA-DRB1	1501	rs135388		0.31% (1.53M)		
血栓症	Factor V Leiden	R506Q	rs6025	>50	0.1% (300k)	0.1% (300k)	96% >50

FIG. 6C

【図 6 D】

危険に曝された対立遺伝子に
関して異型接合性(集団の%)

危険に曝された対立遺伝子に
関して同型接合性(集団の%)

表現型	遺伝子	概算相対 危険度 増大(het)	修正発症 年齢(het)	概算相対 危険度 増大(homo)	修正発症 年齢(homo)	独創的出版物
アルコール中毒	ALDH2	0.2				Yoshida et al. Am. J. Hum. Genet. 35:1107-1116 (1983)
アルツハイマー病	ApoE	24%	75	24	68	Order et al. Science 281:1921-1923 (1993)
乳癌	BRCA2	1.3				Healey et al. Nat. Genet. 28:362-367 (2000)
腹腔疾患	HLA-DQA1	7				Greco et al. Gut 50:624-628 (2002)
結腸癌	APC	2				Laken et al. Nat. Genet. 17:79-83 (1997)
冠動脈性心疾患	eNOS					Casas et al. Circulation 109:1359-1365 (2004)
冠動脈性心疾患	MTHFR					
冠動脈性心疾患	APOB					
クローン病	PRNP	0.65				Dohura et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 163:574-579 (1989)
クローン病 (炎症性腸疾患)	CARD15	3.5				Hagoo et al. Nature 411:559-603 (2001)
難治性難産症	CFR					
糖尿病、1型	HLA-DR	4-5				Dunsworth et al. Clin. Genet. 21:233-236 (1982)

FIG. 6D

【図 6 E】

危険に曝された対立遺伝子に
関して異型接合性(集団の%)

危険に曝された対立遺伝子に
関して同型接合性(集団の%)

表現型	遺伝子	概算相対 危険度 増大(het)	修正発症 年齢(het)	概算相対 危険度 増大(homo)	修正発症 年齢(homo)	独創的出版物
糖尿病、1型	HLA-DQ	n/a				Greenbaum et al. J. Clin. Endocr. Metab. 85:1255-1260 (2000)
糖尿病、1型	INS	1.5-2				Pujolise et al. Nature 15:293-297 (1997)
糖尿病、1型	CTLA4	1.4-15				Nistico et al. Hum. Molec. Genet. 5:1075-1080 (1996)
糖尿病、1型	PTPN22	1.7				Bertini et al. Nat. Genet. 36:337-338 (2004)
糖尿病、1型	IRH1	0.8				Srivasth et al. Nat. Genet. 38:617-619 (2006)
エピソード記憶	CMT1A					
狼瘡	IRF5	1.8				Graham et al. Nat. Genet. 38:550-555 (2006)
多発性硬化症	HLA-DRB	2.5				Howard et al. J. Clin. Endocr. Metab. 83:3304-3307 (1998)
多発性硬化症	HLA-DQA1	4				Fernandez-Aguero et al. Neurology 53:1361-1363 (1999)
多発性硬化症	HLA-DRB	4				Gregersen et al. Nature 443:574-577 (2006)

FIG. 6E

【図 6 F】

危険に曝された対立遺伝子に
関して異型接合性(集団の%)

危険に曝された対立遺伝子に
関して同型接合性(集団の%)

表現型	遺伝子	概算相対 危険度 増大(het)	修正発症 年齢(het)	概算相対 危険度 増大(homo)	修正発症 年齢(homo)	独創的出版物
骨粗鬆症	COL1A1	1.6				Grant et al. Nat. Genet. 14:205-205 (1996)
進行性核上性 麻痺	MAPT	3.5				Baker et al. Hum. Molec. Genet. 8:711-715 (1999)
アルツハイマー病 に対して防御的	ApoE	0.6-3	>84	0.5		Farrer et al. JAMA 278:1349-1356 (1997)
HIV感染に 対して防御的	CCR5	n/a				Sansom et al. Nature 382:722-725 (1996)
乾癬	HLA-C	5				Walsh et al. Am. J. Hum. Genet. 73:580-590 (2003)
慢性関節 リウマチ	HLA-DRB	2.4				Michou et al. Arthritis Res. Ther. 8:R79 (2006)
統合失調症	DRD3	1.7				Cocci et al. J. Med. Genet. 29:958-960 (1992)
全身性狼瘡SLE	HLA-DRB1	4.5				Green et al. Am. Hum. Genet. 50:33-36 (1986)
血栓症	Factor V Leiden	3%	<50	<1%	80	Bertina et al. Nature 369:64-67 (1994)

FIG. 6F

【図 7】

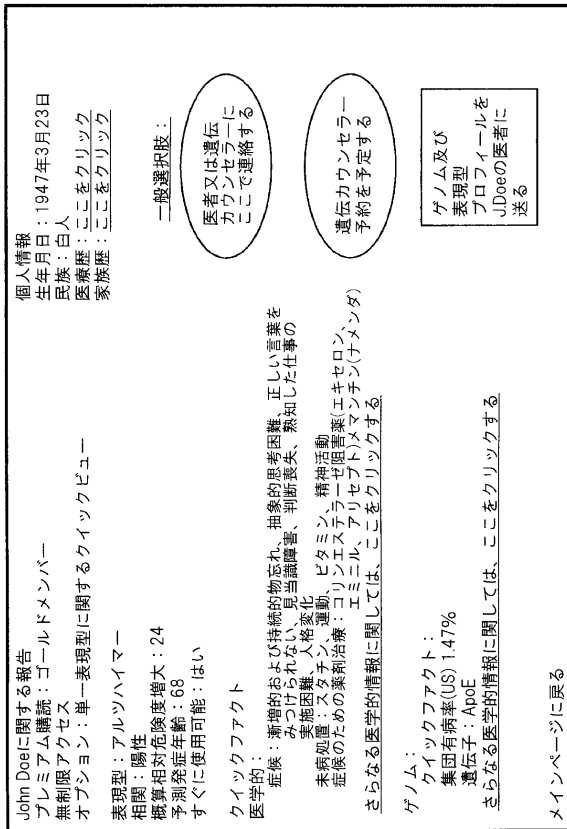


FIG. 7

【図 8】

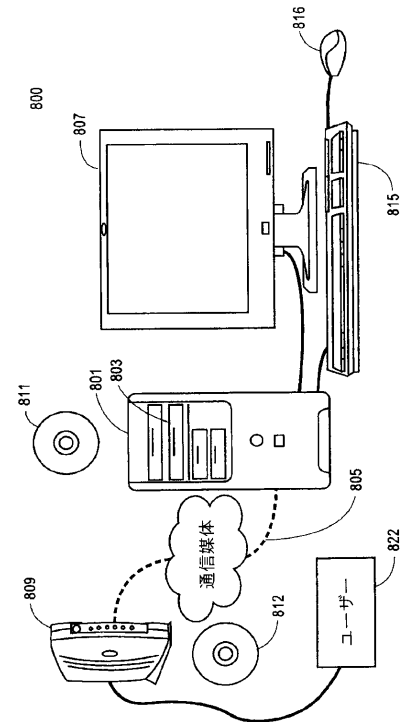


FIG. 8

【図 9】

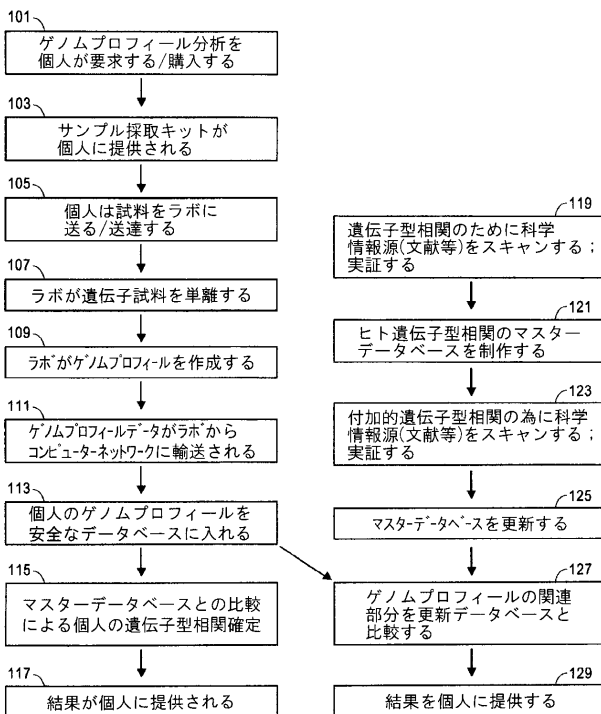


FIG. 9

【図 10】

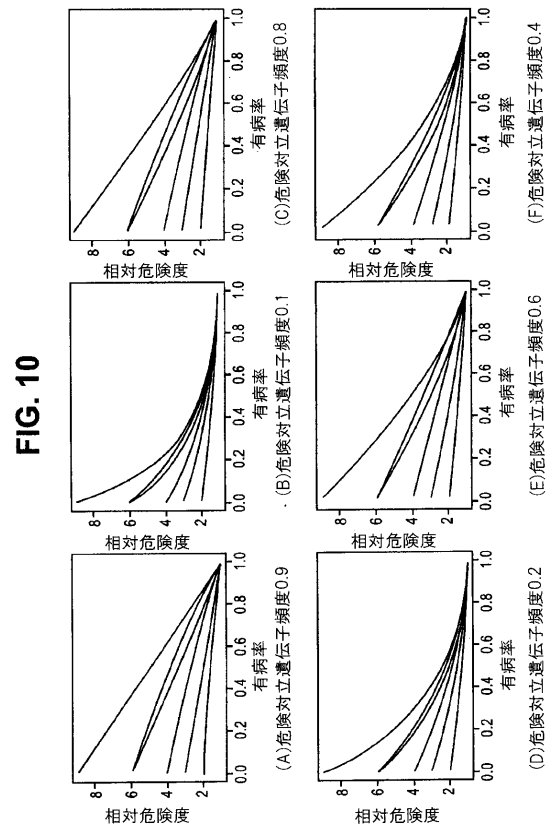
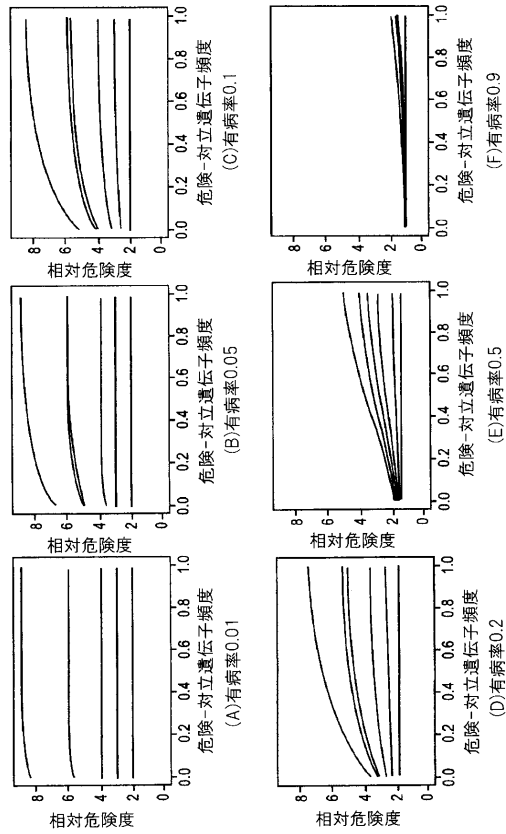


FIG. 10

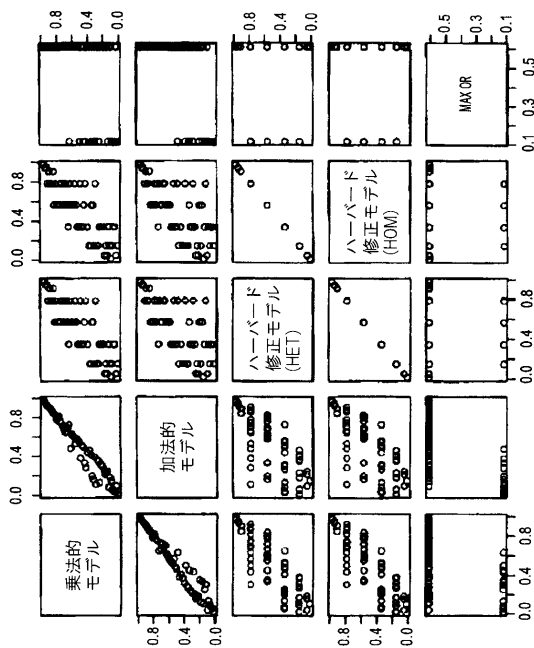
【図 1 1】

FIG. 11



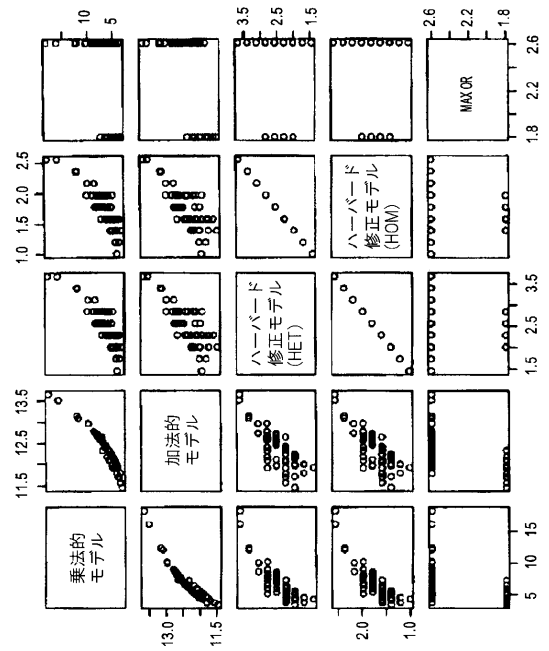
【図 1 3】

FIG. 13



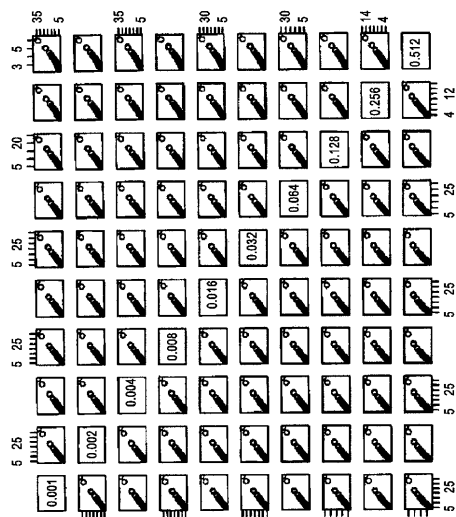
【図 1 2】

FIG. 12



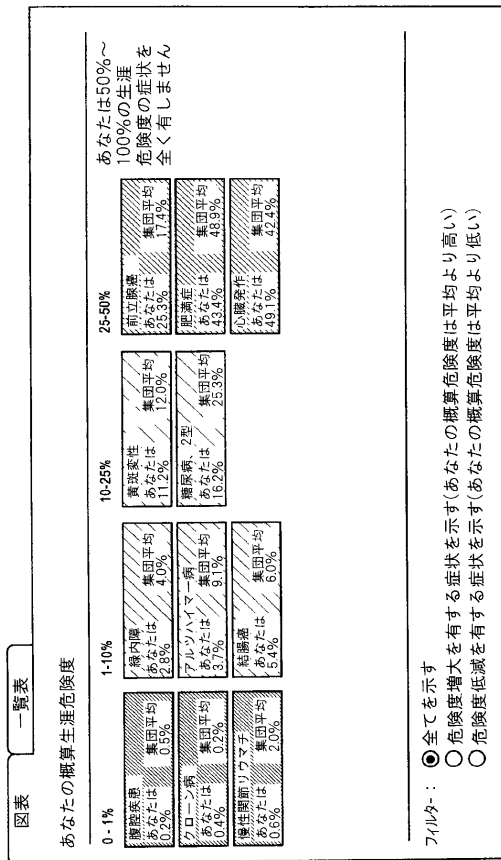
【図 1 4】

FIG. 14



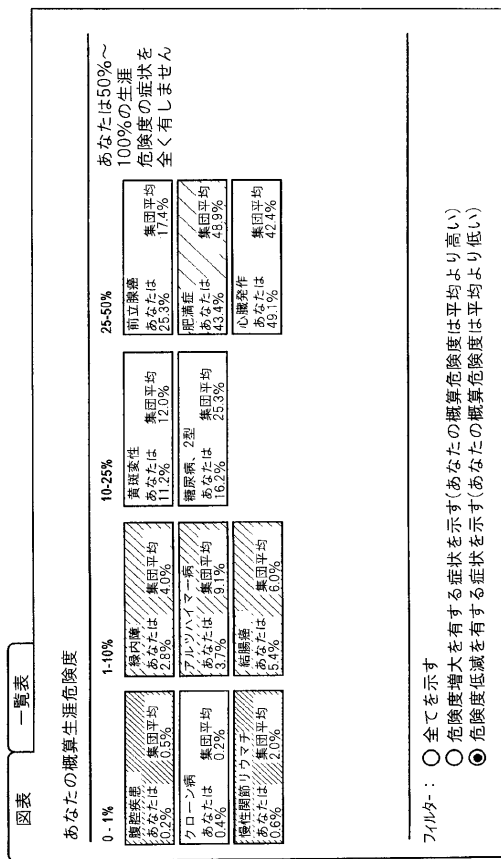
【図 15 A】

FIG. 15A



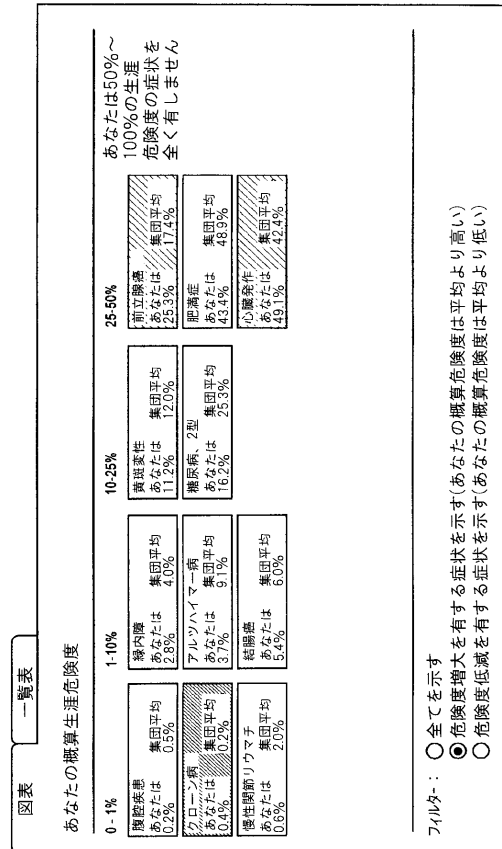
【図 15 C】

FIG. 15C



【図 15 B】

FIG. 15B



【図 15 D】

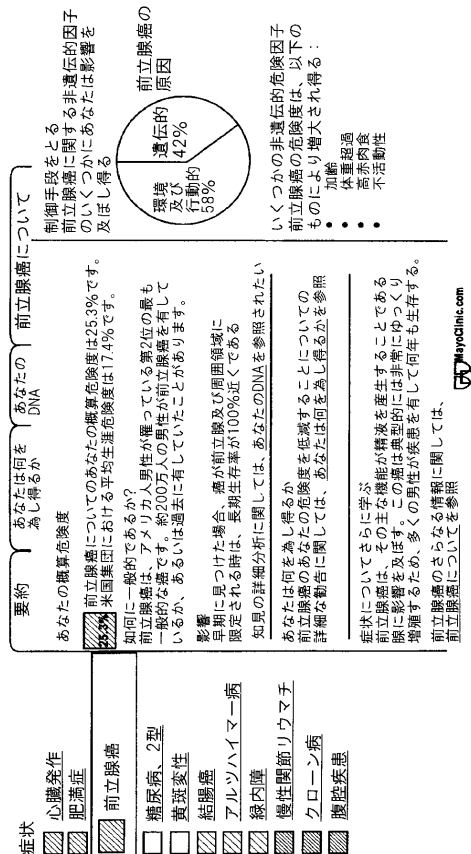
FIG. 15D

図表 一覧表		あなたの概算生涯危険度		
危険レベル	症状名	あなたの生涯危険度	平均より上か下か	遺伝子型百分位数
25-50%	心臓発作	42.4%	↑	49
	肥満症	48.9%	↓	32
	前立腺癌	17.4%	↑	93
10-25%	糖尿病、2型	25.3%	↓	11
	黄斑変性	12.0%	↓	48
1-10%	結腸癌	6.0%	↓	13
	アルツハイマー病	9.1%	↓	33
	線内腫	4.0%	↓	61
0-1%	慢性閉塞性肺疾患	2.0%	↓	7
	クローン病	0.2%	↑	94
	肺がん	0.5%	↓	9

フィルタ- : ☒ 全てを示す
☐ 危険度増大を有する症状を示す(あなたの概算危険度は平均より高い)
☐ 危険度低減を有する症状を示す(あなたの概算危険度は平均より低い)

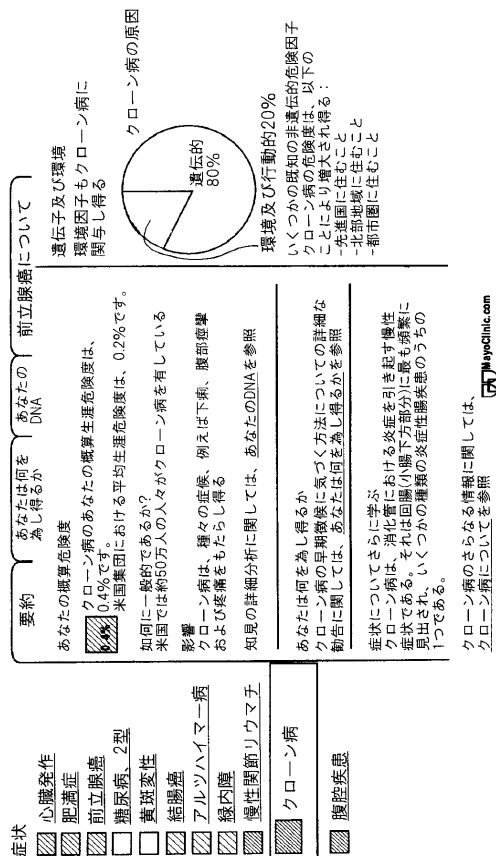
【図 16 A】

FIG. 16A



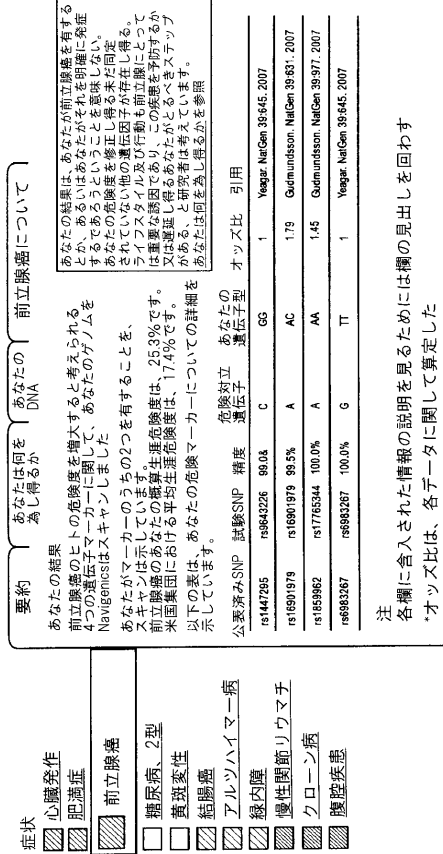
【図 17 A】

FIG. 17A



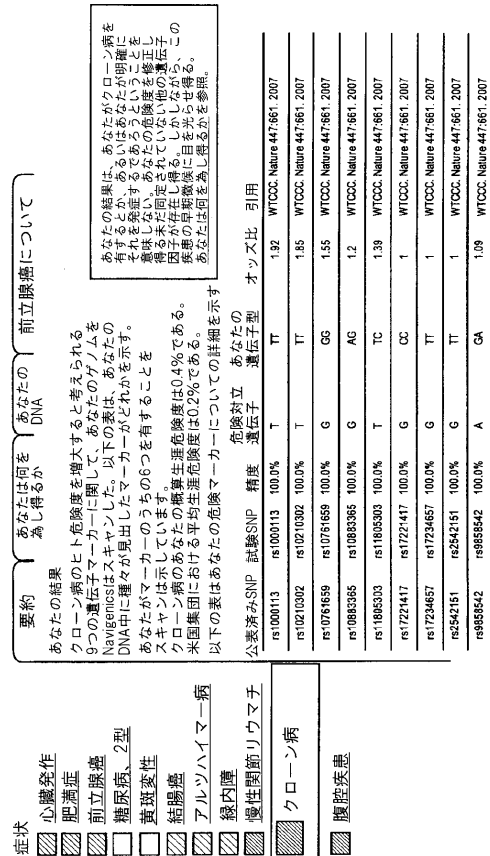
【図 16 B】

FIG. 16B



【図 17 B】

FIG. 17B



【図 2 1 B】

FIG. 21B

Q	R1/R2	Q	R1/R2	作用	R1/R2	作用	R1/R2	作用	R1/R2	作用	R1/R2	作用	Q	R1/R2	Q	R1/R2
2.35	2.10	1.70	1.30	1.55	1.24	1	1.37	1.17	1.32	1.75	1.32	1.5	3.2	10.1	2.5	2.5

【図 2 2 A - 1】

FIG. 22A

症状	サブ タイプ	遺伝子 座	遺伝子 (又はchr loc) on B36	試験 SNP	B36 Chr	B36 位置	試験非危険対立 遺伝子(プラス.N)	試験危険対立 遺伝子(プラス.R)	性別適用 可能性(F,M,B)	民族性/ 人種- 分布
AD	AD	AD 1	ADP	rs4420638	chr19	50114786	G	A	C	CEU
AMD	AMD	AMD 2	LOC38715	rs10490924	chr10	124204438	T	G	C	CEU
AMD	AMD	AMD 3	CH	rs10737680	chr1	194946078	A	C	C	CEU
AMD	AMD	AMD 4	CH-C2	rs541862	chr6	32024930	T	C	C	CEU
BC	BC	BC 1	FGFR2	rs2981562	chr10	123342307	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 3	MAP3K1	rs4703485	chr5	56069984	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 4	LSPI	rs3817198	chr11	1865582	C	T	T	CEU
BC	BC	BC 5	CASP8	rs17488277	chr2	207882445	C	T	T	CEU
BC	BC	BC 6	chr2.217614077	rs6721996	chr2	217617708	G	A	A	CEU
BC	BC	BC 7	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 8	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 9	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 10	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 11	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 12	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 13	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 14	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 15	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 16	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 17	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 18	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 19	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 20	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 21	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 22	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 23	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 24	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 25	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 26	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 27	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 28	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 29	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 30	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 31	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 32	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 33	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 34	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 35	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 36	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 37	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 38	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 39	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 40	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 41	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 42	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 43	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 44	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 45	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 46	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 47	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 48	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 49	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 50	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 51	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 52	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 53	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 54	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 55	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 56	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 57	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 58	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 59	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 60	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 61	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 62	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 63	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 64	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 65	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 66	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 67	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 68	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 69	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 70	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 71	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 72	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 73	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 74	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 75	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 76	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 77	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 78	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 79	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 80	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 81	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 82	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 83	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 84	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 85	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 86	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 87	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 88	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 89	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 90	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 91	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 92	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 93	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 94	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 95	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 96	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 97	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 98	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 99	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 100	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 101	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 102	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 103	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 104	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 105	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 106	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 107	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 108	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 109	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 110	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 111	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 112	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 113	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 114	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 115	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 116	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 117	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 118	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 119	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 120	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 121	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU
BC	BC	BC 122	TNRG3	rs3813662	chr16	51743842	A	G	G	CEU</

【図 2 2 B - 1】

遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)

公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

FIG. 22B

遺伝子型危険：危険heteroz(RN対NN)

公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

症状	公表済み SNP	作用概念に関する単位	作用機算	RR 信頼区間	RN 信頼区間	遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)	遺伝子型危険：危険heteroz(RN対NN)	公表済み非危険 対立遺伝子(プラス)	
AD	rs420638	G	A	OR (95% CI)	17.99	8.95, 36.19	4.00	3.00, 5.34	1.00
AMD	rs1040924	T	G	OR (95% CI)	10.57		2.72		1.00
AMD	rs1410966	G	A	OR (95% CI)					
AMD	rs641533	G	A	OR (95% CI)	6.98	0.72, 67.50	2.33	0.23, 23.25	1.00
BC	rs281582	A	G	OR (95% CI)	1.63	1.53, 1.72	1.23	1.16, 1.28	1.00
BC	rs883312	C	A	OR (95% CI)	1.27	1.19, 1.36	1.31	1.08, 1.18	1.00
BC	rs817188	C	T	OR (95% CI)	1.17	1.08, 1.25	1.06	1.02, 1.11	1.00
BC	rs104345	G	C	OR (95% CI)	1.35	1.15, 1.61	1.12	1.06, 1.18	1.00
BC	rs13387042	A	G	OR (95% CI)					
BC	rs13387042	A	G	OR (95% CI)	1.44	1.30, 1.58	1.11	1.03, 1.20	1.00
BC	rs3803662	A	G	OR (95% CI)	1.64	1.45, 1.85	1.27	1.19, 1.36	1.00
BC	rs3803662	A	T	OR (95% CI)	1.74	1.60, 1.89	1.31	1.23, 1.39	1.00
BNIOB	rs939609	A	T	OR (95% CI)	1.53	1.12, 2.10	1.24	1.04, 1.47	1.00
BNIOB	rs2371171	G	A	OR (95% CI)	1.62	1.37, 1.92	1.20	1.03, 1.39	1.00
CD	rs10883365	G	A	OR (95% CI)	2.32	1.59, 3.39	1.54	1.34, 1.76	1.00
CD	rs17234657	G	T	OR (95% CI)	1.85	1.56, 2.21	1.19	1.01, 1.41	1.00
CD	rs10210302	T	C	OR (95% CI)	1.84	1.49, 2.26	1.09	0.96, 1.24	1.00
CD	rs868542	A	G	OR (95% CI)	1.86	1.54, 2.24	1.39	1.22, 1.58	1.00
CD	rs11805303	T	C	OR (95% CI)	1.92	0.92, 4.00	1.54	1.31, 1.82	1.00
CD	rs10001113	T	C	OR (95% CI)	1.92	1.58, 2.34	1.29	1.13, 1.46	1.00
CD	rs17221417	G	C	OR (95% CI)	2.01	1.46, 2.76	1.30	1.13, 1.48	1.00
CD	rs542151	G	A	OR (95% CI)	1.55	1.30, 1.84	1.23	1.05, 1.45	1.00
CD	rs10761659	G	A	OR (95% CI)					
CD	rs6840978	C	T	OR (95% CI)					

【図 2 2 B - 2】

遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)
公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

FIG. 22B (続き)

遺伝子型危険：危険hetero(RN対NN)
公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

作用機算に関する単位

症状	公表済み SNP	作用機算に関する単位	作用機算に関する単位	RR 信頼区間	RN 信頼区間	遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)	遺伝子型危険：危険hetero(RN対NN)	公表済み非危険 対立遺伝子(プラス)
CaD	rs2181668	T	C	OR (95% CI)				
CaD	rs231779	T	C	OR (95% CI)	1.47	1.25, 1.74	1.04	0.90, 1.20
CRC	rs6983267	G	T	OR (95% CI)	2.32	1.71, 3.15	1.59	1.19, 2.13
GD	rs3087243	G	A	OR (95% CI)				
HEM	rs1900562	A	G	OR (95% CI)				
HEM	rs1799845	G	C	OR (95% CI)	3.07	1.32, 7.13	1.16	0.78, 1.73
MI	rs1866389	G	C	OR (95% CI)	1.72	1.45, 2.03	1.28	1.14, 1.45
MI	rs1075778	G	A	OR (95% CI)	1.53	1.28, 1.83	1.23	1.11, 1.36
MI	rs662269	A	G	OR (95% CI)	1.8	1.37, 2.35	1.46	1.11, 1.92
MS	rs693732	C	T	OR (95% CI)	1.37	1.03, 1.80	1.06	0.80, 1.41
MS	rs1772469	C	T	OR (95% CI)	2.04	1.16, 3.58	1.27	0.71, 2.28
OA	rs143383	A	G	OR (95% CI)	2.23	1.58, 3.14	1.43	1.29, 1.59
PC	rs1447295	A	G	OR (95% CI)	1.58	1.40, 1.78	1.26	1.13, 1.41
PC	rs6983267	G	T	OR (95% CI)				
PC	rs1691979	A	C	OR (95% CI)				
PC	rs1691979	A	C	OR (95% CI)	1.45	1.28, 1.62	1.33	1.21, 1.44
PC	rs1691979	A	C	OR (95% CI)	2.55	1.52, 4.28	1.47	0.86, 2.5
PS	rs3712227	T	G	OR (95% CI)	2.28	0.56, 9.14	1.69	1.23, 2.32
PS	rs1290926	G	A	OR (95% CI)	5.21	2.36, 11.71	2.36	1.97, 2.84
RA	rs2476601	A	G	OR (95% CI)				
RA	rs2476601	A	G	OR (95% CI)	5.21	2.36, 11.71	2.36	1.97, 2.84
RA	rs645617	T	C	OR (95% CI)	2.1	1.66, 2.66	1.12	0.91, 1.38
RA	rs2240340	T	C	OR (95% CI)	3.19	2.52, 4.03	1.32	1.14, 1.53
RA	rs2240340	T	C	OR (95% CI)				

【図 2 2 B - 3】

遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)
公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

FIG. 22B (続き)

遺伝子型危険：危険hetero(RN対NN)
公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

作用機算に関する単位

症状	公表済み SNP	作用機算に関する単位	作用機算に関する単位	RR 信頼区間	RN 信頼区間	遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)	遺伝子型危険：危険hetero(RN対NN)	公表済み非危険 対立遺伝子(プラス)
RLS	rs2300478	G	T	OR (95% CI)	3.32	2.64, 4.18	1.82	1.59, 2.09
RLS	rs1026732	G	A	OR (95% CI)	2.08	1.82, 2.36	1.44	1.12, 1.86
RLS	rs8904723	A	C	OR (95% CI)	2.58	1.78, 3.74	1.86	1.30, 2.67
RLS	rs9296249	T	C	OR (95% CI)	2.85	1.93, 4.20	1.67	1.15, 1.92
SLE	rs2070197	C	T	OR (95% CI)				
T2D	rs4506585	T	A	OR (95% CI)	1.88	1.58, 2.27	1.36	1.20, 1.54
T2D	rs10070173	G	A	OR (95% CI)	1.19	1.10, 1.30	1.03	0.95, 1.12
T2D	rs1756992	G	A	OR (95% CI)	1.5	1.31, 1.72	1.15	1.06, 1.24
T2D	rs10311661	T	C	OR (95% CI)	1.52	1.21, 1.90	1.27	1.05, 1.55
T2D	rs9300039	C	A	OR (95% CI)	1.39	1.13, 1.71	1.16	0.94, 1.43
T2D	rs8050136	A	C	OR (95% CI)	2.61	1.33, 5.11	1.80	0.91, 3.57
T2D	rs1111875	C	T	OR (95% CI)	1.49	1.33, 1.68	1.15	1.06, 1.26
T2D	rs442960	T	G	OR (95% CI)	1.21	1.10, 1.34	1.06	0.98, 1.16
T2D	rs52719	T	C	OR (95% CI)	1.22	1.04, 1.44	1.12	0.98, 1.28
T2D	rs1807282	C	G	OR (95% CI)	1.53	1.08, 2.16	1.30	0.91, 1.86
XF5	rs2165241	T	C	OR (95% CI)	16.54	9.40, 29.11	3.72	2.07, 6.68

【図 2 2 C - 1】

遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)
公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

FIG. 22C

遺伝子型危険：危険hetero(RN対NN)
公表済み非危険
対立遺伝子(プラス)

作用機算に関する単位

症状	公表済み SNP	作用機算に関する単位	作用機算に関する単位	RR 信頼区間	RN 信頼区間	遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)	遺伝子型危険：危険hetero(RN対NN)	公表済み非危険 対立遺伝子(プラス)
AD	rs2181668	T	C	OR (95% CI)				
AMD	rs1040924	T	G	OR (95% CI)	10.57		2.72	
AMD	rs1410966	G	A	OR (95% CI)				
AMD	rs641533	G	A	OR (95% CI)	5.98	0.72, 67.50	2.33	0.23, 23.25
BC	rs281582	A	G	OR (95% CI)	1.63	1.53, 1.72	1.23	1.16, 1.28
BC	rs883312	C	A	OR (95% CI)	1.27	1.19, 1.36	1.31	1.08, 1.18
BC	rs817188	C	T	OR (95% CI)	1.17	1.08, 1.25	1.06	1.02, 1.11
BC	rs104335	G	C	OR (95% CI)	1.35	1.15, 1.61	1.12	1.06, 1.18
BC	rs13387042	A	G	OR (95% CI)				
BC	rs13387042	A	G	OR (95% CI)	1.44	1.30, 1.58	1.11	1.03, 1.20
BC	rs3803662	A	G	OR (95% CI)	1.64	1.45, 1.85	1.27	1.19, 1.36
BC	rs3803662	A	G	OR (95% CI)	1.74	1.60, 1.89	1.31	1.23, 1.39
BNIOB	rs939609	A	T	OR (95% CI)	1.53	1.12, 2.10	1.24	1.04, 1.47
BNIOB	rs2371171	G	A	OR (95% CI)	1.62	1.37, 1.92	1.20	1.03, 1.39
CD	rs10883365	G	A	OR (95% CI)	2.32	1.59, 3.39	1.54	1.34, 1.76
CD	rs17234657	G	T	OR (95% CI)	1.85	1.56, 2.21	1.19	1.01, 1.41
CD	rs10210302	T	C	OR (95% CI)	1.84	1.49, 2.26	1.09	0.96, 1.24
CD	rs868542	A	G	OR (95% CI)	1.86	1.54, 2.24	1.39	1.22, 1.58
CD	rs17805303	T	C	OR (95% CI)	1.92	0.92, 4.00	1.54	1.31, 1.82
CD	rs10001113	T	C	OR (95% CI)	1.92	1.58, 2.34	1.29	1.13, 1.46
CD	rs17221417	G	C	OR (95% CI)	2.01	1.46, 2.76	1.30	1.13, 1.48
CD	rs542151	G	A	OR (95% CI)	1.55	1.30, 1.84	1.23	1.05, 1.45
CD	rs10761659	G	A	OR (95% CI)				
CD	rs6840978	C	T	OR (95% CI)				

【図 2 2 C - 2】

FIG. 22C (続き)

対立遺伝子 危険度(R対N)	RR又は R/N	R信頼 区間	独創的出版物	直接 又は タグSNP	公表済み 小対立遺伝子(プラス)		試験SNP 精度
					公表済み 小対立遺伝子(プラス)	公表済み 大対立遺伝子(プラス)	
症状	RR又は R/N	R信頼 区間	独創的出版物	直接 又は タグSNP	公表済み 小対立遺伝子(プラス)	公表済み 大対立遺伝子(プラス)	試験SNP 精度
CeD	7.04 1.24	6.08, 8.15 1.04, 1.49	van Heel, Nat Genet 39:827, 2007 Hunt, EHG 13:440, 2006; van Heel, Nat Genet 39:827, 2007	直接 タグ	chr6 chr2	T C	100.0% 100.0%
CRC			Hannan, Nat Genet 39:827, 2007	直接	chr8	G	100.0%
GD			Ueda, Nature 423:506, 2003	直接	chr2	A	100.0%
HEM			Burke, Gen Med 22:71, 2000	直接	chr6	A	100.0%
HEM			Burke, Gen Med 22:71, 2000	タグ	chr6	G	100.0%
MT			Wisse, AJH 147:905, 2004	直接	chr5	C	100.0%
MI			Hegadotir, Science 316:1491, 2007	タグ	chr9	G	100.0%
MI			Samani, NEJM July 2007	直接	chr6	A	100.0%
MS			Georgi, Nat Gen 39:827, 2007	直接	chr5	T	100.0%
MS			Uhl, MS Contr. NEJM 72:907, 2007	直接	chr10	T	100.0%
OA			Miyamoto, Nat Gen 39:827, 2007	タグ	chr20	G	100.0%
PC			Yearar, Nat Gen 39:827, 2007	直接	chr8	G	100.0%
PC			Yearar, Nat Gen 39:827, 2007	直接	chr8	G	100.0%
PC	1.79 1.34	1.53, 2.11 1.09, 1.64	Gudmundsson, Nat Gen 39:827, 2007 Gudmundsson, Nat Gen 39:827, 2007	直接	chr8	A	99.5%
PC			Gudmundsson, Nat Gen 39:827, 2007	タグ	chr17	G	100.0%
PS			Carroll, AJHG 80:273, 2007	タグ	chr5	G	98.5%
PS	1.59	1.27, 2.00	Carroll, AJHG 80:273, 2007	直接	chr1	A	100.0%
RA			Beauchamp, AJHG 75:330, 2004	タグ	chr1	A	100.0%
RA	1.25, 2.34		Beauchamp, AJHG 75:330, 2004	タグ	chr1	A	100.0%
RA			WTCO, Nature 447:661, 2007	直接	chr6	T	100.0%
RA			Lee, Rheumatism 27:827, 2007	タグ	chr6	T	100.0%

【図 2 2 C - 3】

FIG. 22C (続き)

対立遺伝子 危険度(R対N)	RR又は R/N	R信頼 区間	独創的出版物	直接 又は タグSNP	公表済み 小対立遺伝子(プラス)		試験SNP 精度
					公表済み 小対立遺伝子(プラス)	公表済み 大対立遺伝子(プラス)	
症状	RR又は R/N	R信頼 区間	独創的出版物	直接 又は タグSNP	公表済み 小対立遺伝子(プラス)	公表済み 大対立遺伝子(プラス)	試験SNP 精度
RA			Lee, Rheumatism 27:827, 2007	タグ	chr1	T	100.0%
RLS			Winkelmann, Nat Genet July 2007	直接	chr2	G	100.0%
RLS			Winkelmann, Nat Genet July 2007	直接	chr15	A	100.0%
RLS			Stefansson, NEJM 357, July 18, 2007	直接	chr6	C	100.0%
RLS			Winkelmann, Nat Genet July 2007	直接	chr6	C	100.0%
SLE	2.04	1.52, 2.74	Grattan, PNAS 104:8758, 2007	タグ	chr7	C	100.0%
T2D			WTCO, Nature 447:661, 2007	直接	chr10	T	100.0%
T2D			Sandhu, Nat Gen July 2007	タグ	chr4	A	100.0%
T2D			Slomkowski, Nat Genet 39:770, 2007	直接	chr6	G	100.0%
T2D			Slomkowski, Nat Genet 39:770, 2007	直接	chr6	G	100.0%
T2D			Scott, Science 316:1341, 2007; Zeggini, Science 316:1338, 2007	直接	chr9	C	100.0%
T2D			Scott, Science 316:1341, 2007	タグ	chr11	A	100.0%
T2D			Zeggini, Science 316:1336, 2007	直接	chr16	A	100.0%
T2D			Scott, Science 316:1341, 2007	直接	chr10	T	100.0%
T2D			Scott, Science 316:1341, 2007	直接	chr3	T	100.0%
T2D			Scott, Science 316:1341, 2007	タグ	chr11	T	100.0%
T2D			Scott, Science 316:1341, 2007	直接	chr3	G	100.0%
XFG			Thornhill, Science Express Aug 9, 2007	直接	chr15	T	100.0%

【図 2 3 A - 1】

FIG. 23A

名称	症状 又は サブ タイプ	疾患	結果 疾患名	症状の 性別適用 可能性	産物	全体的 遺伝率	男性 遺伝率	女性 遺伝率	遺伝性 症状	遺伝性 参考 文献
AD	症状	アルツハイマー 病	アルツハイマー 病	B	FamF	0.62			アルツハイマー 病	The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd Ed. R. King, J. Ri- ter, A. Moulsky, 2002
AMD	症状	加齢黄斑 変性	黄斑変性 病	B	FamF	0.67			黄斑 変性 (段階 3~5)	Haddad, Sur- vey of Ophthalmology 51:316, 2006
BC	症状	乳癌	乳癌	F	FamF		0.27		乳癌	Lichtenstein, NEJM 343:78, 2000
BCRP	サブ タイプ	乳癌 エストロゲン 受容体陽性								

【図 2 3 A - 2】

FIG. 23A (続き)

名称	症状 又は サブ タイプ	疾患	結果 疾患名	症状の 性別適用 可能性	産物	全体的 遺伝率	男性 遺伝率	女性 遺伝率	遺伝性 症状	遺伝性 参考 文献
BMI08	症状	肥満度指数 肥満症終点 (BMI>30kg/m ²)	肥満症	B	FamF	0.67			BMI	The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd Ed. R. King, J. Ritter, A. Moulsky, 2002
CD	症状	クローン病	クローン病	B	FamF	0.80			クローン 病	Tsuk, Gut 29:990, 1988
CeD	症状	腹腔疾患	腹腔疾患	B	FamF	0.57			腹腔 疾患	Nestor, Gut 55:803, 2006
CRC	症状	結腸直腸癌	結腸癌	B	FamF	0.35			結腸癌	Lichtenstein, NEJM 343:78, 2000
GD	症状	グレーブス 病	グレーブス 病	B		0.64			グレーブス 病	Birk, J Clin Endocrinol Metab 86:330, 2001

【図 2 3 A - 3】

FIG. 23A (続き)

名称	症状又はサブタイプ	疾患	結果疾患名	症状の性別適用可能性	産物	全体的遺伝率	男性遺伝率	女性遺伝率	遺伝性参考文献
HBM	症状	血色素症	血色素症	B					The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd. Ed. R. King, J. Rottler, A. Moulisky, 2002.
MI	症状	心筋梗塞	心臓発作	B	FanD		0.57	0.38	Zitronovic J Int Med 252:247, 2002.
MS	症状	多発性硬化症	多発性硬化症	B		0.48			Eas. NEJM 315:150, 1986.
OA	症状	骨関節炎	骨関節炎	B				0.54	Spektor. BMJ 372:40, 1996.
PC	症状	前立腺癌	前立腺癌	M	FanD		0.42		Lichtenham. NEJM 343:78, 2000.

【図 2 3 A - 4】

FIG. 23A (続き)

名称	症状又はサブタイプ	疾患	結果疾患名	症状の性別適用可能性	産物	全体的遺伝率	男性遺伝率	女性遺伝率	遺伝性参考文献
PLMS	サブタイプ	不眠下腿症候群を伴う四肢運動(多数派)							
PS	症状	乾癬	乾癬	B		0.65			Walson. Arch Dermatol 105:197, 1972.
RA	症状	慢性関節リウマチ	慢性関節リウマチ	B	FanD	0.53			MacGregor. Arthritis Rheumatism 43:30, 2000.
RA RF pos	サブタイプ	慢性関節リウマチ RF 因子陽性							
RLS	症状	不眠下腿症候群	不眠下腿症候群	B		0.60			Chen. NMG 74:876, 2004.

【図 2 3 A - 5】

FIG. 23A (続き)

名称	症状又はサブタイプ	疾患	結果疾患名	症状の性別適用可能性	産物	全体的遺伝率	男性遺伝率	女性遺伝率	遺伝性参考文献
SLE	症状	全身性紅斑性狼瘡	狼瘡	B		0.62			The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd. Ed. R. King, J. Rottler, A. Moulisky, 2002.
T2D	症状	糖尿病、2型	糖尿病、2型	B	FanD	0.64			The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd. Ed. R. King, J. Rottler, A. Moulisky, 2002.
XFC	症状	落屑緑内障	緑内障	B	FanD	0.13			Tekari. Acta Ophthalmol 65:175, 1987.

【図 2 3 B - 1】

FIG. 23B

GOI及びGOI+及びコピーに用いるための有病率				LTRに関する年齢部類				LTR管理人	
名称	全体的有病率	男性有病率	女性有病率	有病率参考文献	全体的LTR	男性LTR	女性LTR	LTR参考文献	
AD	0.015	0.011	0.0300	Neurology 42:115-192		0.091	0.172	Seshadi S, Beiser A, Kelly-Hays M, Kead CS, Au R, Kennel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke estimates from the Framingham Study. Stroke. 2005 Feb;37(2):345-50. Epub 2005 Jan 3.	JW
AMD	0.0147	0.0103	0.0180	Archives of Oph. 122:564-2004.	0.12			Kewer CS, Wolf RC, Assink JJ, van Duijn CM, Holman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based family aggregation study. Arch Ophthalmol. 1998 Dec;116(12):1648-51.	DS
BC	0.0083	0.0001	0.0082	SEER Cancer Statistics Review 1975-1975-2003. National Cancer Institute			0.1315	2003. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/dep_lifeline_risk.pdf	JW
BCRP	0.2980	0.2420	0.2350	MWPR September 15, 2006 / 55(16): 995-998			0.489	Wear RS, Pearce M, Cohen M, Freberg MS, D'Agostino RB. Estimator risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 2005 Oct 4;143(7):73-80.	JW
CD	0.0015			www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/174_ashford_2001.pdf	0.002				DS
Colo	0.0057			http://ncic.nci.nih.gov/ncicinfo/ncid/diseases/pubmed/47_diseases/pubmed/47	0.005				DS

【図 2 3 B - 2】

FIG. 23B (続き)

GCI及びGCI+及びコピーに 用いるための有病率				LTRに関する年齢部類				LTR管理人	
名称	男性 有病率	女性 有病率	全体的 有病率	有病率参考文献	全体的 LTR	男性 LTR	女性 LTR	LTR参考文献	
CRC	0.0037	0.0036	0.0036	SEER Cancer Statistics Review 1975-2003, National Cancer Institute http://seer.cancer.gov/stat/stat.asp?results=metastatic_lifetmr_rsk.pdf		0.0559	0.0541	SEER Cancer Statistics Review 1975-2003, National Cancer Institute http://seer.cancer.gov/stat/stat.asp?results=metastatic_lifetmr_rsk.pdf	JW
GD	0.0147	0.0023	0.0070	Inherited Basis of Common Disease http://dtd.nlm.nih.gov/condition/					
HEM	0.0033			MMWR February 16, 2007 / 55(06):113-118					
MI	0.0400	0.0550	0.0290	"No one knows exactly how many people have MS. It is believed that, currently, there are approximately 250,000 to 350,000 people in the United States with MS diagnosed by a physician." www.minds.mn.gov/conditions/multiple_sclerosis.htm#MSR215					
MS	0.0010			Arthritis and Rheumatism 41:773 1999	0.24				
OA	0.0550	0.0680	0.1140	SEER Cancer Statistics Review 1975-2003, National Cancer Institute		0.1735	0.424	SEER Cancer Statistics Review 1975-2003, National Cancer Institute http://seer.cancer.gov/stat/stat.asp?results=metastatic_lifetmr_rsk.pdf	DS
PC	0.0133								JW
PLMS					0.08				DS

【図 2 3 B - 3】

FIG. 23B (続き)

GCI及びGCI+及びコピーに 用いるための有病率				LTRに関する年齢部類				LTR管理人	
名称	男性 有病率	女性 有病率	全体的 有病率	有病率参考文献	全体的 LTR	男性 LTR	女性 LTR	LTR参考文献	
PS	0.0220			"Psoriasis is a chronic (long-lasting) skin disease of scaling and inflammation that affects 2 to 2.6 percent of the United States population, or between 3.6 and 7.5 million people." www.nlm.nih.gov/llnops/psoriasis/stat.asp	0.04				DS
RA	0.0110	0.0070	0.0140	Arthritis and Rheumatism 42:115 1999	0.02				DS
RA, RFp				Sleep Med. 7:542 2005	0.1				DS
OS	0.0060	0.0050	0.0112	Arthritis and Rheumatism 41:773 1999	0.0014				DS
SLE	0.0010	0.0001	0.0020	CCC 2005 NH Survey		0.253	0.277	Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA. 2003 Oct 8; 290(14):1884-90.	JW
T2D	0.0740	0.0780	0.0710						DS
XFG	0.0190			http://www.nlm.nih.gov/llnops/psoriasis/stat.asp	0.04				DS

【図 2 4】

FIG. 24

用語解説

略号	意味
CEU	ヨーロッパ人/白人種
CHB	中国人種
JAP	日本人種
YRI	ヨルバ族白人種
R	危険対立遺伝子
N	非危険対立遺伝子
CC	症例対照試験計画
民族性	
C(H)	漢民族
E	ヨーロッパ人
J	日本人
L	ラテン民族
NA-P	先住アメリカ人-ピマ族
H	ハワイ人
Af	アフリカ人
As	アジア人
AfrAm	アフリカ系アメリカ人
JapAm	日系アメリカ人
EurAm	欧州系アメリカ人
Ash	アシュケナジ
国	
CH	スイス
Dk	デンマーク
F	フィンランド
GH	ガーナ
IS	アイスランド
IT	イタリア
KR	韓国
NG	ナイジェリア
NL	オランダ
GB	英国
FR	フランス
ES	スペイン
SE	スウェーデン
TH	タイ
TW	台湾
US	米国
DE	ドイツ
CA	カナダ
BE	ベルギー

【図 2 5 A - 1】

FIG. 25A

試験危険対立 遺伝子(プラスR)		試験非危険対立 遺伝子(プラスN)	
サブ タイプ	遺伝子 座	試験SNP	民族性/ 人種- 分布
AD	AD 1	rs420638	CEU
AMD	AMD 1	C3-R80G	CEU
AMD	AMD 5	CH-1402H	CEU
AMD	AMD 6	C2-E18D	CEU
AMD	AMD 3	CH	CEU
AMD	AMD 2	LOC387115-585A	CEU
AMD	AMD 4	CPB	CEU
BC	BC 6	ch2:217614077	CEU
BC	BC 7	THR03	CEU
BC	BC 1	FGP02	CEU
BC	BC 3	MAP3KL	CEU
BC	BC 4	LSP1	CEU
BC	BC 5	CAS98	CEU
BC	BC 6	ch2:217614077	CEU
BC	BC 7	THR03	CEU
BM08	BM08 1	F70	CEU
BM08	BM08 2	GPR14	CEU
CD	CD 10	NOO2 (CAR015)	CEU
CD	CD 11	NOO2 (CAR015)	CEU
CD	CD 1	ch10:10127754	CEU
CD	CD 2	PT0594	CEU
CD	CD 3	ATG16.1	CEU
CD	CD 4	BSN	CEU
CD	CD 5	IL23R	CEU
CD	CD 6	IRGM	CEU
CD	CD 7	NOO2 (CAR015)	CEU

【図 25A - 2】

FIG. 25A (続き) 試験危険対立 試験非危険対立
(遺伝子(プラス,R)) (遺伝子(プラス,N))

症状	サブ タイプ	遺伝子 座	遺伝子 (又はchr loc) (on B36)	試験SNP	B36位置	民族性/ 人種- 分布
OD		CO 3	PTP2	rs252151	chr18 1218947	T
OD		CO 9	ZNF353	rs10761659	chr10 64115570	A
OD		CO 4	HLA-DQB1			CEU
OD		CO 1	IL1212 locus	rs8540978	chr4 12374157	T
OD		CO 3	CD4	rs11517315	chr2 20439146	T
OD		CO 2	HLA-DQB2	rs2187868	chr6 32713867	C
OD		CO 1	8q24 R3	rs6983267	chr6 12482487	T
OD		CO 2	DBP1/DBP1 DQA*0501	rs3067243	chr2 20447164	A
OD		CO 1	CD44	rs1800562	chr6 26201120	A
OD		HE 1	HE	rs178128	chr6 28233321	T
OD		HE 2	HE	rs1866389	chr5 79397021	C
OD		MI 1	THBS4	rs1333049	chr9 22115503	C
OD		MI 2	9q21	rs5922266	chr6 15124678	A
OD		MI 3	MTHFDL			G
OD		MS 3	DBP1			CEU
OD		MS 1	IL1R	rs609752	chr5 35910332	T
OD		MS 2	IL2R	rs1722489	chr10 6142018	T
OD	OK	QA 1	GO15	rs4911178	chr20 33416034	A
OD		PC 3	17q12			G
OD		PC 1	8q24 R1	rs4242384	chr8 12837736	A
OD		PC 2	8q24 R3	rs6963267	chr8 12842487	T
OD		PC 3	8q24 R2	rs16501919	chr8 128194098	A
OD		PC 3	8q24 R2	rs16501919	chr8 128194098	A
OD		PC 4	TGF	rs17765344	chr17 66616469	A
OD		PS 3	HLAC			G
OD		PS 1	IL12B	rs6959018	chr5 13569570	A

【図 25A - 4】

FIG. 25A (続き) 試験危険対立 試験非危険対立
(遺伝子(プラス,R)) (遺伝子(プラス,N))

症状	サブ タイプ	遺伝子 座	遺伝子 (又はchr loc) (on B36)	試験SNP	B36位置	民族性/ 人種- 分布
T2D		T2D 8	HHEX	rs111875	chr10 94452082	C
T2D		T2D 7	IGF2BP2	rs4402960	chr3 17365206	T
T2D		T2D 8	KON11	rs5215	chr11 12368175	C
T2D		T2D 9	PPARG	rs1801282	chr3 72009255	G
XF6		XF6 1	LOXL1	rs2165241	chr15 17209255	T

【図 25A - 3】

FIG. 25A (続き) 試験危険対立 試験非危険対立
(遺伝子(プラス,R)) (遺伝子(プラス,N))

症状	サブ タイプ	遺伝子 座	遺伝子 (又はchr loc) (on B36)	試験SNP	B36位置	民族性/ 人種- 分布
PS		PS 2	IL23R	rs17208206	chr1 67478546	A
RA		RA 4	HLA-DQB1			CEU
RA		RA 5	HLA-DQB1			CEU
RA		RA 6	HLA-DQB1			CEU
RA	RA-Rpos	RA 1	PTP22	rs6079677	chr1 11410331	A
RA		RA 1	PTP22	rs6079677	chr1 11410331	A
RA		RA 3	PADI4	rs17203387	chr1 17530203	T
RA		RA 3	PADI4	rs17203387	chr1 17530203	T
RA		RA 2	MHC	rs6426317	chr6 32711029	T
RA	PLUS	RLS 3	BTBD9	rs6504723	chr6 38444395	A
RLS		RLS 1	MEIS1	rs2300478	chr2 6663457	G
RLS		RLS 2	MAP2K5 L103R1	rs1026132	chr15 65807139	G
RLS		RLS 3	BTBD9	rs2968249	chr6 38473819	T
RLS		RLS 2	IRF5			C
SLE		SLE 2	IRF5			CEU
SLE		SLE 3	IRF5			CEU
SLE		SLE 4	HLA-DQB1			CEU
SLE		SLE 5	HLA-DQB1			CEU
SLE		SLE 1	IRF5	rs1251711	chr7 12840702	G
T2D		T2D 12	SLC6A8			A
T2D		T2D 10	TGF2	rs4506565	chr10 114746031	T
T2D		T2D 11	WFS1	rs10012946	chr4 6344251	C
T2D		T2D 2	GNAI1	rs756992	chr6 20781688	G
T2D		T2D 2	GNAI1	rs756992	chr6 20781688	G
T2D		T2D 3	GNAI1	rs10811661	chr9 22724094	T
T2D		T2D 4	Chit1.1/871942	rs12289738	chr11 41868015	T
T2D		T2D 5	FTO	rs8050138	chr16 52323776	A

【図 25B - 1】

FIG. 25B 遺伝子型危険：危険homoz(RR対NN)

症状	公表済みSNP	公表済み 危険対立遺伝子 (プラス)	作用概算 に関する 単位	作用 概算	RR信頼区間
AD	rs4420638	G	OR (95%CI)	遺伝子型	8.95, 38.19
AMD	rs2320199	C	OR (95%CI)	遺伝子型	2.6
AMD	rs1081170	C	OR (95%CI)	遺伝子型	1.6, 4.1
AMD	rs933739	G	OR (95%CI)	対立遺伝子	6.3
AMD	rs1410596	G	OR (95%CI)	対立遺伝子	
AMD	rs1408624	T	OR (95%CI)	対立遺伝子	10.57
AMD	rs641153	G	OR (95%CI)	対立遺伝子	6.98
BC	rs1337042	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	0.72, 07.50
BC	rs3003662	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	
BC	rs2981582	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.63
BC	rs983372	C	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.27
BC	rs3817188	C	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.17
BC	rs1045485	G	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.08, 1.25
BC	rs1337042	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.35
BC	rs3003662	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.44
BMIB	rs990609	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.64
BMIB	rs291171	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.74
OD	rs2068445	C	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.80, 1.89
OD	rs743293	C	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.12, 2.10
OD	rs1083365	G	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.66
OD	rs1724657	T	OR (95%CI)	対立遺伝子	21.79, 47.53
OD	rs10210302	T	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.62
OD	rs9485542	A	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.59, 3.39
OD	rs1180503	T	OR (95%CI)	対立遺伝子	2.32
OD	rs100113	T	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.85
OD	rs1722477	G	OR (95%CI)	対立遺伝子	1.56, 2.21
OD			OR (95%CI)	対立遺伝子	1.48, 2.26
OD			OR (95%CI)	対立遺伝子	1.68
OD			OR (95%CI)	対立遺伝子	1.54, 2.24
OD			OR (95%CI)	対立遺伝子	1.92
OD			OR (95%CI)	対立遺伝子	0.92, 4.00
OD			OR (95%CI)	対立遺伝子	1.58, 2.34

【図 2 5 C - 2】

FIG. 25C (続き) キャリア危険度

症状	遺伝子危険度: heteroz(RN対NN)	RN信頼区間	遺伝子危険度: heteroz(RN対NN)	対立遺伝子 危険度(R対N)	R信頼区間
Q	1.30	1.13.148	1.00		
Q	1.23	1.05.145	1.00		
Qd					
Qd				1.42	128.159
Qd				1.24	104.149
Qd				7.04	608.815
Qd	1.04	0.90.120	1		
Q					
Q	1.59	1.19.213	1	2.72	191.387
HM					
HM					
M	1.16	0.78.173	1.00		
M	1.28	1.14.145	1.00		
M	1.23	1.11.136	1		
MS	2.92	2.42.351	1		
MS	1.46	1.11.192	1		
MS	1.06	0.80.141	1		
OA	1.27	0.71.228	1.00		
PC	1.24	1.13.136	1.00		
PC	1.43	1.29.159	1.00		
PC	1.28	1.13.141	1.00		
PC					
PC				1.79	153.211
PC	1.33	1.21.144	1.00	1.34	109.164
PS				3.1	237.408
PS	1.47	0.85.25	1		

【図 2 5 C - 4】

FIG. 25C (続き) キャリア危険度

症状	遺伝子危険度: heteroz(RN対NN)	RN信頼区間	遺伝子危険度: heteroz(RN対NN)	対立遺伝子 危険度(R対N)	R信頼区間
TD	1.06	0.98.116	1.00		
TD	1.16	1.09.124	1.00		
TD	1.12	0.98.128	1.00		
TD	1.30	0.91.186	1.00		
XG	3.72	2.07.668	1		

【図 2 5 C - 3】

FIG. 25C (続き) キャリア危険度

症状	遺伝子危険度: heteroz(RN対NN)	RN信頼区間	遺伝子危険度: heteroz(RN対NN)	対立遺伝子 危険度(R対N)	R信頼区間
PS				1.59	127.200
RA				1.1	
RA				6.1	
RA				4.6	
RA			1.71	125.234	
RA	1.69	1.23.232	1.00		
RA	1.12	0.91.188	1		
RA	1.32	1.14.153	1		
RA	2.36	1.97.284	1.00		
RLS	1.66	1.30.267	1		
RLS	1.82	1.59.209	1		
RLS	1.44	1.12.195	1		
RLS	1.67	1.45.192	1		
SLE				1.44	114.181
SLE				1.82	130.201
SLE				2	16.24
SLE				1.4	12.17
SLE				2.04	152.274
SLE				1.18	109.129
TD					
TD	1.36	1.20.154	1.00		
TD	1.03	0.95.112	1		
TD	1.15	1.06.124	1.00		
TD	1.27	1.06.155	1.00		
TD	1.16	0.94.143	1.00		
TD	1.80	0.91.357	1.00		
TD	1.15	1.06.126	1.00		

【図 2 5 D - 1】

FIG. 25D

症状	独創的出版物	直接又は タグ snp	公表済み SNP B36 Chr	公表済み SNP B36位置	公表済み小対立 遺伝子(プラス)	公表済み大対立 遺伝子(プラス)
AD	Corr. J Clin Psychiatry 68:4, 2007	タグ	chr19	50114786	G	A
AMD	Yates, NEJM 357:553, 2007		chr11	6893937	C	G
AMD	Yates, NEJM 357:553, 2007		chr1	194925880	C	T
AMD	Gold, Nat Genet 39:45, 2006		chr6	32017783	C	G
AMD	Miller, Nat Gen 39:1055, 2007	タグ	chr1	194985556	A	G
AMD	Jacobson, JHG 77:289, 2005	直接	chr10	12204438	T	G
AMD	Gold, Nat Genet 39:45, 2006	タグ	chr6	32027159	A	G
BC	Slavov, Nat Gen 39:865, 2007	タグ	chr2	217614077	G	A
BC	Slavov, Nat Gen 39:865, 2007	直接	chr16	51143942	A	G
BC	Easton, Nature 447:1087, 2007	直接	chr10	12342307	A	G
BC	Easton, Nature 447:1087, 2007	タグ	chr5	56067641	C	A
BC	Easton, Nature 447:1087, 2007	直接	chr11	1665592	C	T
BC	Cor, Nat Gen 39:352, 2007	タグ	chr2	201857834	C	G
BC	Slavov, Nat Gen 39:865, 2007	タグ	chr2	217614077	G	A
BC	Slavov, Nat Gen 39:865, 2007	直接	chr6	51143942	A	G
BM108	Frailius, Science 315:889, 2007	直接	chr16	52378028	A	T
BM108	Dahlman, AJHG 80:1115, 2007	直接	chr4	73010490	G	A
Q	Pace, EHG 15:864, 2007	直接	chr16	49314041	C	G
Q	Pace, EHG 15:864, 2007		chr16	49327283	C	-
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	直接	chr10	10127754	G	A
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	直接	chr5	40437265	G	T
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	直接	chr2	238023578	C	T
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	直接	chr3	49676887	A	G
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	直接	chr1	6748104	T	C
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	直接	chr5	15020269	T	C
Q	WTCCC, NATURE 447:661, 2007	タグ	chr16	49297083	G	C

【図 2 5 D - 2】

FIG. 25D (続き)

症状	独創的出版物	直接又は タグ snp	公表済み SNP B36 Chr	公表済み SNP B36位置	公表済み小対立 遺伝子(プラス)	公表済み大対立 遺伝子(プラス)
CD	WTCCC. Nature 447:661, 2007	直接	chr18	1278947	G	T
CD	WTCCC. Nature 447:661, 2007	直接	chr10	64115570	A	G
CD			chr6			
CD	van Heel. Nat Genet 39:827, 2007	直接	chr4	123714157	T	C
CD	Hunt. PLoS 15:440, 2005; van Heel. Nat Genet 39:827, 2007	タグ	chr2	204442732	T	C
CD	van Heel. Nat Genet 39:827, 2007	タグ	chr6		T	C
CD	Hannan. Nat Genet July 8, 2007	直接	chr6	128402467	G	T
CD	Howard. J Clin Endocr Metab 83:384, 1998	直接	chr6			
CD	Ueda. Nature 423:506, 2003	直接	chr2	204447164	A	G
HEM	Burke. Gen Med 22:1, 2000	直接	chr6	28201120	A	G
HEM	Burke. Gen Med 22:1, 2000	タグ	chr6	26198158	G	C
MI	Wessel. Am J 147:965, 2004	直接	chr5	79391021	C	G
MI	Helander. Science 316:1491, 2007	タグ	chr5	22114477	G	A
MI	Saman. NEJM July 2007	直接	chr6	157294678	A	G
MS	Ranaivosoa. PLoS Gen 3:1607, 2007	直接	chr6			
MS	Strasser. Nat Genet 39:729, 2007	直接	chr5	35910332	T	C
MS	Int J MS Cons. NEJM 7/29/07	直接	chr10	6142018	T	C
CA	Miyamoto. Nat Gen 39:533, 2007	タグ	chr20	33489397	G	A
PC	Gumundsson. Nat Gen 39:977, 2007		chr17	33172153	A	G
PC	Yegor. Nat Gen 39:645, 2007	タグ	chr8	128554220	A	C
PC	Yegor. Nat Gen 39:645, 2007	直接	chr8	128402467	G	T
PC	Gumundsson. Nat Gen 39:931, 2007	直接	chr8	128194088	A	C
PC	Gumundsson. Nat Gen 39:931, 2007	直接	chr8	128194088	A	C
PC	Gumundsson. Nat Gen 39:977, 2007	タグ	chr17	68620348	G	T
PS	Cargill. AJHG 80:273, 2007	タグ	chr6			
PS	Cargill. AJHG 80:273, 2007	タグ	chr6	13675528	G	T

【図 2 5 D - 3】

FIG. 25D (続き)

症状	独創的出版物	直接又は タグ snp	公表済み SNP B36 Chr	公表済み SNP B36位置	公表済み小対立 遺伝子(プラス)	公表済み大対立 遺伝子(プラス)
PS	Cargill. AJHG 80:273, 2007	直接	chr1	61478546	A	G
RA	The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd. Ed. R. King, J. Rotter. A. Molinsky, 2002		chr6			
RA	The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd. Ed. R. King, J. Rotter. A. Molinsky, 2002		chr6			
RA	The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd. Ed. R. King, J. Rotter. A. Molinsky, 2002		chr6			
RA	Begovich. AJHG 75:330, 2004	タグ	chr1	14479091	A	G
RA	Begovich. AJHG 75:330, 2004	タグ	chr1	14479091	A	G
RA	Lee. Rheumol 27:827, 2007	タグ	chr1	17535226	T	C
RA	Lee. Rheumol 27:827, 2007	タグ	chr1	17535226	T	C
RA	WTCCC. Nature 447:661, 2007	タグ	chr6			
RLS	Stefansson. NEJM 357, July 18, 2007	直接	chr6	33544295	C	A
RLS	Winkelstein. Nat Genet July 2007	直接	chr2	68634957	G	T
RLS	Winkelstein. Nat Genet July 2007	直接	chr15	63882139	A	G
RLS	Winkelstein. Nat Genet July 2007	直接	chr6	38473819	C	T
SLE	Graham. PNAS 104:5758, 2007	直接	chr7	12876663	G	A
SLE	Graham. PNAS 104:5758, 2007		chr7	12836537	G	T
SLE	Graham. EHG 15:323, 2007		chr6			
SLE	Graham. PNAS 104:5758, 2007	タグ	chr6	12876238	C	T
SLE	Graham. PNAS 104:5758, 2007		chr8	118253864	T	C
T2D	Scott. Science 316:1341, 2007	直接	chr10	11474831	T	A
T2D	WTCCC. Nature 447:661, 2007	タグ	chr4	6343816	A	G
T2D	Sandhu. Nat Gen July 1, 2007	直接	chr6	20767688	G	A

【図 2 5 D - 4】

FIG. 25D (続き)

症状	独創的出版物	直接又は タグ snp	公表済み SNP B36 Chr	公表済み SNP B36位置	公表済み小対立 遺伝子(プラス)	公表済み大対立 遺伝子(プラス)
T2D	Slomkowski. Nat Genet 39:770, 2007	直接	chr8	20787688	G	A
T2D	Scott. Science 316:1341, 2007	直接	chr8	22124894	C	T
T2D	Zegans. Science 316:1338, 2007	タグ	chr11	41871942	A	C
T2D	Zegans. Science 316:1338, 2007	直接	chr16	52373776	A	C
T2D	Scott. Science 316:1341, 2007	直接	chr10	94452862	T	C
T2D	Scott. Science 316:1341, 2007	直接	chr3	186904381	T	G
T2D	Scott. Science 316:1341, 2007	タグ	chr11	17366148	T	C
T2D	Scott. Science 316:1341, 2007	直接	chr3	12368125	G	C
XFG	Thorleiksson. Science Express Aug 3, 2007	直接	chr15	72009255	T	C

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/86138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: G01N 33/48(2006.01) USPC: 702/19 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 702/19 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0208454 A1 (RIENHOFF et al.) 06 November 2003 (06.11.2003); page 4, paragraph 0046; page 6, paragraph 0069; page 6, paragraph 0071- page 7, paragraph 0078; page 9, paragraph 0097 and 0100; page 10, paragraph 0107; page 12, paragraph 0130-0142.	1-20, 22-26, 29, 91, 100, 103-104, 109-113 27, 28
Y	US 2003/0046110 A1 (GOGOLAK) 06 March 2003 (06.03.2003), page 3, paragraph 0028; page 6, paragraph 0056-0065; page 7, paragraph 0074- page 8, paragraph 0084.	1-20, 22-29, 91, 100, 103-105, 109-113
Y	US 2002/0128860 A1 (LEVEQUE et al.) 12 September 2002 (12.09.2002), page 2, paragraph 0023; page 3, paragraph 0046; page 6, paragraph 0061.	1-4, 13-20, 22-26, 91, 100, 103, 104, 109-113
Y	US 2003/0104453 A1 (PICKAR et al.) 05 June 2003 (05.06.2003), page 3 and 4, paragraph 0040.	27, 28
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 August 2008 (31.08.2008)		Date of mailing of the international search report 01 OCT 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer /JERRY LIN/  Telephone No. (571) 272 1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/86138

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-20,22-29,91,100,103-105 and 109-113

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US07/86138

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-29, 91, 100, 103-105, 109-113, and 114, drawn to a method of assessing genotype correlations of an individual.

Group II, claim(s) 30-90, drawn to a method applying rules to genotypes and phenotypes.

Group III, claim(s) 92-99, drawn to an online portal where the individual can access a phenotype profile.

Group IV, claim(s) 101-113 and 115-131, drawn to a method of determining the risk of acquiring a condition.

This application contains claims directed to more than one species of the generic invention. These species are deemed to lack unity of invention because they are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

In order for more than one species to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. The species are as follows:

Species A, the combinations of genes (please elect one combination of genes).

The claims are deemed to correspond to the species listed above in the following manner:

Species A, claims 20, 21, 23, 56, 57, 114, and 117-131. (Please elect one combination of genes)

The following claim(s) are generic: Claims 1-19, 22, 24-29, 91, 100, 103-105, 109-113 are generic to Group I; Claims 30-55 and 58-90 are generic to Group II; Claims 92-99 are generic to Group III; Claims 101-113, 115, and 116, are generic to Group IV.

The inventions listed as Groups I-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Each of the Groups I-IV claim a distinct and separate method (Group I, drawn to a method of assessing genotype correlations of an individual; Group II, a method of applying rules to genotypes and phenotypes; Group III, to a method using an online portal where the individual can access a phenotype profile; Group IV, a method of determining the risk of acquiring a condition.) The methods do not share a special technical feature because each method contains specific and unique method steps which are not shared by each of the other methods and each method has a unique and distinct outcome. Thus, Group I-IV do not share a corresponding special technical feature.

The species listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.**
PCT/US07/86138

Each combination of genes is the special technical feature of the species. Since each combination of genes is its own special technical feature which is not shared with other combinations of genes, each combination of genes do not have a corresponding special technical feature with the other combinations.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST, embase, biosis, medline

terms: profile, individual, patient, databaase, genomic, genetic, genotype, phenotype, database, alzheimers, microarray, sequencing

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/972,198
 (32)優先日 平成19年9月13日(2007.9.13)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/985,622
 (32)優先日 平成19年11月5日(2007.11.5)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/989,685
 (32)優先日 平成19年11月21日(2007.11.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810
 弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 スティーブン, ディートリック エー.
 アメリカ合衆国, アリゾナ 85012, フェニックス, イースト ベルデ レーン 359

(72)発明者 フィリポーネ, メリッサ フローレン
 アメリカ合衆国, ニューヨーク 10021, ニューヨーク, パーク アベニュー 830, 4シー

(72)発明者 ウェッセル, ジェニファー
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94107, サンフランシスコ, ミズーリ ストリート 605

(72)発明者 カーギル, ミシェル
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94563, オリンダ, タリー レーン 60

(72)発明者 ハルペリン, エラン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94708, バークリー, キース アベニュー 1020

Fターム(参考) 4B063 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ58 QR32 QR55 QR72 QR77 QS34
 QS39 QX01

专利名称(译)	基因分析系统和方法		
公开(公告)号	JP2010522537A	公开(公告)日	2010-07-08
申请号	JP2009539519	申请日	2007-11-30
[标]申请(专利权)人(译)	纳维哲尼克斯公司		
申请(专利权)人(译)	Nabijenikusu 团 雷开球德		
[标]发明人	スティーブンディートリックエー フィリポーネメリッサフローレン ウェッセルジェニファー カーギルミシエル ハルペリンエラン		
发明人	スティーブン,ディートリック エー. フィリポーネ,メリッサ フローレン ウェッセル,ジェニファー カーギル,ミシエル ハルペリン,エラン		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N37/00 G01N33/53 G06F19/00 G01N33/48 G06F17/30 G06F19/18 G06F19/28		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q1/6886 C12Q2600/156 C12Q2600/172 G16B20/00 G16B50/00 Y02A90/22		
FI分类号	C12Q1/68.A G01N37/00.102 G01N33/53.M		
F-TERM分类号	4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ58 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/ /QR72 4B063/QR77 4B063/QS34 4B063/QS39 4B063/QX01		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 中村弘 渡边洋一 武井良太郎		
优先权	60/868066 2006-11-30 US 60/951123 2007-07-20 US 11/781679 2007-07-23 US 60/972198 2007-09-13 US 60/985622 2007-11-05 US 60/989685 2007-11-21 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于评估个体基因组信息 (例如单核苷酸多态性 (SNP)) 的表型 (例如疾病或对疾病的易感性) 的方法或系统包括将个体的基因组谱与基因型/表型相关性的数据库进行比较。。将结果报告给个体, 用新发现的相关性和/或新的基因组数据更新数据库, 并将修订的相关性报告给个体。将多个遗传标记与其他信息组合以产生遗传综合指数 (GCI) 评分。包含网站的在线门户允许个人访问和分析信息。提供了基于特定SNP标记物确定特别是阿尔茨海默氏病, 结肠直肠癌, 骨关节炎或剥脱性青光眼的易感性的方法。

遺伝子	表現型
A2M	アルツハイマー病
ABCA1	コレステロール、HDL
ABCB1	HIV
ABCB1	癲癇
ABCB1	腎移植合併症
ABCB1	ジゴキシン、血清濃度
ABCB1	クローン病；潰瘍性結腸炎
ABCB1	パーキンソン病
ABCC8	2型糖尿病
ABCC8	糖尿病、2型
ABO	心筋梗塞
ACADM	中鎖及びC ₆ Aデヒドロゲナーゼ欠乏症
ACDC	2型糖尿病
ACE	2型糖尿病