(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2010-522555
(P2010-522555A)
(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）
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	ZNAA	4B024
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B029
C12M 1/00	(2006.01)	C12M	1/00	A	4B063
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	M	
G01N 33/542	(2006.01)	G01N	33/542	A	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 155 頁）

(21)出願番号　特願2010-500445 (P2010-500445)
(86)(22)出願日　平成20年3月26日 (2008.3.26)
(85)翻訳文提出日　平成21年11月30日 (2009.11.30)
(86)国際出願番号　PCT/IS2008/000009
(87)国際公開番号　WO2008/117314
(87)国際公開日　平成20年10月2日 (2008.10.2)
(31)優先権主張番号　8625
(32)優先日　平成19年3月26日 (2007.3.26)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)
(31)優先権主張番号　8648
(32)優先日　平成19年5月25日 (2007.5.25)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)

(71)出願人　509268233
ディコーデ　ジェネテクス　イーエイチエフ
アイスランド国　レイキャビク　スタールガータ　８
(74)代理人　100106002
弁理士　正林　真之
(74)代理人　100120891
弁理士　林　一好
(72)発明者　ステイシー　サイモン
アイスランド国　コーパヴォグル　フュナリンド　３
(72)発明者　スレム　パトリック
アイスランド国　レイキャビク　エスキーリッド　２２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】乳癌のリスクアセスメント、診断、予後診断および治療における使用のためのマーカーとしてのｃｈｒ２およびｃｈｒ１６の遺伝的変異

(57)【要約】
本発明は、乳癌の感受性変異としてのＣｈｒ２ｑ１４、Ｃｈｒ２ｑ３５およびＣｈｒ１６ｑ１２における、ある遺伝的変異に関する。このような変異を使用した、乳癌に対して増加したおよび／または減少した感受性のリスクアセスメント方法および診断方法が記載される。本発明は、さらに、乳癌に対する感受性を診断するキットに関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト個体の乳癌に対する感受性を判定する方法であって、前記個体から得られた核酸試料または前記個体由来の遺伝子型のデータセットにおける少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定する工程を含み、前記少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９のいずれか１つに示された多型マーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、前記少なくとも１つの対立遺伝子の存在は前記個体の乳癌に対する感受性を示す方法。
【請求項２】
前記少なくとも１つの多型マーカーが、配列番号４、配列番号５または配列番号６に示された配列を有するゲノム分節内に位置する請求項１記載の方法。
【請求項３】
前記少なくとも１つの多型マーカーが、表１０、表１５および表１９のいずれか１つに示されたマーカーから選択される請求項１または請求項２記載の方法。
【請求項４】
前記少なくとも１つの多型マーカーが、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）から選択される請求項１～３いずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
さらに、前記個体における少なくとも１つのハプロタイプの頻度を評価する工程を含む、請求項１～４いずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの存在によって与えられる感受性が増加した感受性である請求項１～５いずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
マーカーｒｓ４８４８５４３における対立遺伝子Ａ、マーカーｒｓ３８０３６６２における対立遺伝子Ｔおよび／またはマーカーｒｓ１３３８７０４２における対立遺伝子Ａの前記存在が乳癌に対する増加した感受性を示す請求項６記載の方法。
【請求項８】
前記少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの前記存在が、少なくとも１．２０の相対的なリスク（ＲＲ）またはオッズ比（ＯＲ）のある乳癌に対する増加した感受性を示す請求項６または請求項７記載の方法。
【請求項９】
前記少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの前記存在が、少なくとも１．２５の相対的なリスク（ＲＲ）またはオッズ比（ＯＲ）のある増加した感受性を示す請求項６または請求項７記載の方法。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの前記存在によって与えられた前記感受性が、減少した感受性である請求項１～５いずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
さらに、ヒト個体またはヒト個体由来の遺伝子型のデータセットから得たゲノムＤＮＡを含む試料について、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーのいずれか１つと連鎖不平衡ではない乳癌について少なくとも１つのリスクのある変異の少なくとも１つのリスクのある対立遺伝子の存在または不存在を分析する工程を含む、請求項１～１０いずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
少なくとも２つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定する工程を含み、前記少なくとも２つの多型マーカーの前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在が乳癌に対する増加した感受性を示す請求項１～９いずれか１項に記載の方法。

【請求項１３】
さらに、前記個体から得られた核酸試料または前記個体由来の遺伝子型のデータセットにおける少なくとも１つの浸透度の高い乳癌の遺伝的因子の存在または不存在を判定する工程を含む請求項１～１２いずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記浸透度の高い遺伝的因子がＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５である請求項１３記載の方法。
【請求項１５】
さらに、エストロゲン受容体の状態またはプロゲステロン受容体の状態について前記個体を評価する工程を含む請求項１～１４いずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記個体におけるエストロゲン受容体陽性の状態またはプロゲステロン受容体陽性の状態が、乳癌について増加したリスクに関連する請求項１５記載の方法。
【請求項１７】
前記乳癌について増加したリスクが、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよび／またはｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔ、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーに関連する請求項１６記載の方法。
【請求項１８】
さらに、前記個体のリスクアセスメント、診断、または予後診断を行うための非遺伝的情報を分析する工程を含む請求項１～１７いずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記非遺伝的情報が、年齢、性別、民族性、社会経済的状態、以前の疾病診断、被験者の病歴、乳癌の家族歴、生化学的測定、および臨床的測定から選択される請求項１８記載の方法。
【請求項２０】
さらに、複合リスクを算出する工程を含む請求項１１～１９いずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
以前に乳癌と診断された個体の少なくとも続発性原発腫瘍の発生のリスクを判定する方法であって、前記方法は、前記個体から得られた核酸試料または前記個体に由来する遺伝子型のデータセットの少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定する工程を含み、前記少なくとも１つの多型マーカーが、表１０、表１５および表１９のいずれか１つに示された多型マーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、
前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在が、少なくとも続発性原発腫瘍の発生のリスクを示す方法。
【請求項２２】
前記少なくとも１つの多型マーカーがｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、およびそれらと連鎖不平衡のマーカーである請求項２０記載の方法。
【請求項２３】
ヒト個体の乳癌に対する感受性を評価するキットであって、前記キットは前記個体のゲノムの少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子を選択的に検出するための試薬を含み、前記多型マーカーは表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在が乳癌に対する感受性を示すキット。
【請求項２４】
前記少なくとも１つの多型マーカーがｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）またはｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）である請求項２３記載のキット。
【請求項２５】

前記試薬が、前記少なくとも１つの多型マーカーを含む前記個体のゲノム断片にハイブリダイズする少なくとも１つの近接するオリゴヌクレオチド、バッファーおよび検出可能な標識を含む請求項２３または請求項２４記載のキット。

【請求項２６】

前記試薬が、前記被験者から入手されたゲノム核酸分節の逆ストランドにハイブリダイズする少なくとも１対のオリゴヌクレオチドを含み、各オリゴヌクレオチドプライマー対が１つの多型マーカーを含む前記個体の前記ゲノムの断片を選択的に増幅するように設計され、前記断片はサイズが少なくとも３０塩基対である請求項２３～２５いずれか１項に記載のキット。

【請求項２７】

前記少なくとも１つのオリゴヌクレオチドが、前記個体の前記ゲノムに完全に相補的である請求項２５または請求項２６記載のキット。

【請求項２８】

前記キットが、

（ｄ）長さが５～１００ヌクレオチドである検出オリゴヌクレオチドプローブ；

（ｅ）長さが５～１００ヌクレオチドであるエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ；および

（ｆ）エンドヌクレアーゼ酵素、を含み、

前記検出オリゴヌクレオチドプローブが、ヌクレオチド配列が配列番号４、配列番号５または配列番号６に示された核酸の第１の分節に特異的にハイブリダイズし、および

前記検出オリゴヌクレオチドプローブが、その３’末端に検出可能な標識を含み、その５’末端に消光部分を含み、

前記エンハンサーオリゴヌクレオチドが長さ５～１００ヌクレオチドであり、前記オリゴヌクレオチドプローブに対して５’のヌクレオチド配列の第２の分節に相補的であり、そのため、両オリゴヌクレオチドが前記核酸にハイブリダイズすると、前記エンハンサーオリゴヌクレオチドが検出オリゴヌクレオチドプローブに対して３’に位置し、

前記第１の分節と第２の分節との間に一塩基ギャップが存在し、そのため、前記オリゴヌクレオチドプローブおよび前記エンハンサーオリゴヌクレオチドプローブがともに前記核酸にハイブリダイズすると、一塩基ギャップが前記オリゴヌクレオチドの間に存在し、かつ

前記核酸にハイブリダイズすると、前記核酸を前記エンドヌクレアーゼで処理することで、前記検出プローブが前記検出可能な標識を前記検出プローブの前記３’末端から切断し、フリーの検出可能な標識を放出する請求項２３～２７いずれか１項に記載のキット。

【請求項２９】

ヒト個体の乳癌の遺伝的指標を判定する装置であって、

コンピューター可読媒体、および

前記コンピューター可読媒体に保存されたルーチンを含み、

前記ルーチンが、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択された少なくとも１つの多型マーカーについて少なくとも１人のヒト個体のマーカーおよび／またはハプロタイプの情報を分析し、かつ、前記マーカーまたはハプロタイプの情報に基づいて結果をもたらすためにプロセッサ上で実行されるように適合し、前記結果は前記ヒト個体の乳癌の遺伝的指標として前記少なくとも１つのマーカーまたはハプロタイプの個体のリスクの測定を含む装置。

【請求項３０】

前記ルーチンが、さらに前記少なくとも１つのマーカー対立遺伝子および／またはハプロタイプに関連する乳癌のリスクの測定を含み、前記リスクの測定が、乳癌と診断された多数の個体の少なくとも１つの多型マーカーおよび／またはハプロタイプの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の比較、ならびに多数の参照個体の少なくとも１つの多型マーカーおよび／またはハプロタイプの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の指標に基づき、

前記ヒト個体の前記個体のリスクが、前記少なくとも１つのマーカー対立遺伝子および

／またはハプロタイプについての前記個体のキャリア状態の比較、ならびに前記少なくとも１つのマーカー対立遺伝子および／またはハプロタイプについての前記リスクの測定に基づく、請求項２９記載の装置。

【請求項３１】

前記少なくとも１つの多型マーカーが、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）またはｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択される請求項２９または請求項３０記載の装置。

【請求項３２】

マーカー間の連鎖不平衡が、特定のr^2値および／または｜Ｄ’｜値によって特徴付けられる請求項１～３１いずれか１項に記載の方法、キットまたは装置。

【請求項３３】

前記連鎖不平衡が、少なくとも０．２のr^2値によって特徴付けられる、請求項１～３２いずれか１項に記載の方法、キットまたは装置。

【請求項３４】

乳癌に対する感受性の評価において使用するマーカーの同定方法であって、前記方法は、

（ｄ）配列番号４、配列番号５および配列番号６に示された配列のあるゲノム分節内のマーカーの少なくとも１つと連鎖不平衡の少なくとも１つの多型マーカーを同定する工程；

（ｅ）乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体の試料における遺伝子型の状態を判定する工程；および

（ｆ）対照個体の試料の遺伝子型の状態を判定する工程、を含み

前記対照試料の前記少なくとも１つの対立遺伝子の頻度と比較した、乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体における少なくとも１つの多型性の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の有意差は、前記少なくとも１つの多型性が乳癌に対する感受性を評価するのに有用であることを示す方法。

【請求項３５】

前記対照試料中の前記少なくとも１つの対立遺伝子の頻度と比較した、前記乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体における少なくとも１つの多型性の前記少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の増加が、前記少なくとも１つの多型性が乳癌に対する増加した感受性を評価するのに有用であることを示す、請求項３４記載の方法。

【請求項３６】

前記対照試料の前記少なくとも１つの対立遺伝子の頻度と比較した、前記乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体における前記少なくとも１つの多型性の前記少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の減少が、前記少なくとも１つの多型性が乳癌に対する減少した感受性、または乳癌に対する保護を評価するのに有用であることを示す請求項３４または請求項３５記載の方法。

【請求項３７】

配列番号４内の前記少なくとも１つのマーカーが、表２０に示されたマーカーから選択される請求項３４～３６いずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

配列番号５内の前記少なくとも１つのマーカーが、表２１に示されたマーカーから選択される請求項３４～３６いずれか１項に記載の方法。

【請求項３９】

配列番号６中の前記少なくとも１つのマーカーが、表２２に示されたマーカーから選択される請求項３４～３６いずれか１項に記載の方法。

【請求項４０】

配列番号４、配列番号５および配列番号６に示された配列のあるゲノム分節内の前記マーカーの少なくとも１つと連鎖不平衡の前記少なくとも１つの多型マーカーが、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０

４２（配列番号２）から選択される請求項３４～３６いずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
乳癌のリスクのあるヒト個体、または乳癌と診断されたヒト個体から得られた核酸試料中の遺伝子型を同定する方法であって、前記試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定する工程を含み、前記少なくとも１つのマーカーが、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され、前記少なくとも１つの多型マーカーの前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在または不存在が乳癌の感受性を示す方法。
【請求項４２】
前記少なくとも１つのマーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）から選択される請求項４１記載の方法。
【請求項４３】
前記遺伝子型の同定が、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって、前記少なくとも１つの多型マーカーに隣接するヌクレオチドプライマー対を使用して前記少なくとも１つの多型マーカーを含む核酸の分節を増幅する工程を含む請求項４１または４２記載の方法。
【請求項４４】
前記遺伝子型の同定が、対立遺伝子特異的なプローブハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的なプライマー伸長、対立遺伝子特異的な増幅、核酸配列決定、５’－エキソヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、サイズ分析、および一本鎖高次構造分析から選択される工程を使用して行われる請求項４１～４３いずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
前記工程が、対立遺伝子特異的なプローブハイブリダイゼーションを含む請求項４４記載の方法。
【請求項４６】
前記工程はＤＮＡ配列決定を含む請求項４５記載の方法。
【請求項４７】
３）前記核酸のコピーを、検出オリゴヌクレオチドプローブおよびエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブと、前記オリゴヌクレオチドプローブを前記核酸と特異的にハイブリダイゼーションさせる条件下で接触させる工程であって、
（ａ）前記検出オリゴヌクレオチドプローブが長さ５～１００ヌクレオチドであり、第１の核酸の分節配列が配列番号４、配列番号５または配列番号６によって与えられるヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズし
（ｂ）前記検出オリゴヌクレオチドプローブがその３’末端に検出可能な標識およびその５’末端に消光部分を含み
（ｃ）前記エンハンサーオリゴヌクレオチドが長さ５～１００ヌクレオチドであり、前記オリゴヌクレオチドプローブに対して５’のヌクレオチド配列の第２の分節に相補的であり、そのため、両オリゴヌクレオチドが前記核酸にハイブリダイズすると、前記エンハンサーオリゴヌクレオチドが前記検出オリゴヌクレオチドプローブに対して３’に位置し、かつ
（ｄ）前記第１の分節と第２の分節との間に一塩基ギャップが存在し、そのため、前記オリゴヌクレオチドプローブおよび前記エンハンサーオリゴヌクレオチドプローブがともに前記核酸にハイブリダイズすると、一塩基ギャップが前記オリゴヌクレオチドの間に存在する工程、
４）前記検出プローブが前記核酸にハイブリダイズすると、前記核酸をエンドヌクレアーゼで処理する工程であって、これにより前記検出可能な標識を前記検出プローブの３’末端から切断してフリーの検出可能な標識を放出する工程、ならびに
５）フリーの検出可能な標識を測定する工程であって、前記フリーの検出可能な標識の存在は、前記検出プローブが前記核酸の前記第１の分節に特異的にハイブリダイズするこ

とを示し、かつ、前記多形性部位の配列が前記検出プローブの補完物であることを示す工程を含む、請求項４１～４５いずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

乳癌の治療薬に対する反応可能性についての個体の評価方法であって、前記個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定する工程を含み、前記少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に示された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され、前記少なくとも１つのマーカーの前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在は、前記治療薬への陽性反応の可能性を示す方法。

【請求項４９】

乳癌と診断された個体の予後診断を予測する方法であって、前記方法は前記個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定する工程を含み、前記少なくとも１つの多型マーカーは表１０、表１５および表１９に示された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され、前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在が前記個体の前記乳癌の悪化した予後診断を示す方法。

【請求項５０】

乳癌の治療を経験している個体の治療の進展をモニターする方法であって、前記方法は前記個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定する工程を含み、前記少なくとも１つの多型マーカーは表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、前記少なくとも１つの対立遺伝子の前記存在は前記個体における治療成果を示す方法。

【請求項５１】

前記少なくとも１つの多型マーカーが、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）から選択される請求項４８～５０いずれか１項に記載の方法。

【請求項５２】

ヒト個体の乳癌に対する感受性の診断および／または評価のための試薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用であって、前記プローブが、ヌクレオチド配列が配列番号４、配列番号５または配列番号６に示された核酸の分節にハイブリダイズし、前記プローブの長さが１５～５００ヌクレオチドである使用。

【請求項５３】

（ｄ）少なくとも１つの多型マーカーについての識別子；（ｅ）乳癌と診断された多数の個体における前記少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の指標；および（ｆ）多数の参考個体における前記少なくとも１つの多型マーカーの前記少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の指標、を記録したコンピューター可読媒体であって、前記少なくとも１つの多型マーカーが表１０、表１５および表１９に示された多型マーカーならびにそれらと連鎖不平衡の多型マーカーから選択される媒体。

【請求項５４】

前記多型マーカーが、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択される請求項５３記載の媒体。

【請求項５５】

さらに、前記多数の個体の祖先についての情報を含む請求項５３または請求項５４記載の媒体。

【請求項５６】

前記連鎖不平衡が、少なくとも０．２のr^2値および／または少なくとも０．８の｜Ｄ’｜値によって特徴付けられる請求項５３～５５いずれか１項に記載の媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、乳癌のリスクアセスメントの方法に関する。当該方法は、さらに本願明細書において記載されるように、乳癌に関連することが見出されたあるマーカーまたはハプロタイプを評価することによる、個体における乳癌に対する増加した感受性の判定方法、および乳癌に対して減少した感受性の判定方法、または個体における癌に対する保護作用の診断方法を含む。
【背景技術】
【０００２】
乳癌は、世界中の女性において非常に最も一般的な癌である。現在の、全世界での発生は、各年で診断された新しい症例において１，１５１，０００を超える（Ｐａｒｋｉｎら、２００５）。乳癌発生率は先進国で最も高く、特に、北欧種族的出身の集団で高く、かつ、増えている。米国における年間の年齢調整発生率は、人口１００，０００人あたり約１３１症例であり、世界の平均値の３倍以上多い。北欧諸国での割合は同様に高い。２００６年には、２１４，６５０の湿潤性乳癌の新しい症例が米国において診断され、４１，４３０の人々が当該疾病によって死亡することが推定される（非特許文献１）。この数字に、さらに、２００６年に予測される６１，９８０の生体内原位置での腺管癌および小葉癌の診断が加えられなければならない。個々の観点からは、乳癌の発生の生涯可能性は、米国の女性において１３．２％である（すなわち、８人中１人の女性は、その生涯の間に乳癌を発生する）。大部分の癌については、早期検出および適切な治療は重要な因子である。全体的に、乳癌の５年生存率は８８％である。しかし、局所的浸潤性または転移性疾患を呈する個体においては、割合は、それぞれ８１％および２６％に減少する（非特許文献１）。
【０００３】
次第に、原発性または再発性の乳癌について高いリスクのある個体の同定に重点が置かれている。このような個体は、より集中的なスクリーニング、予防的化学療法、ホルモン療法および、極度に高いリスクのある個体の場合は予防的手術によって管理され得る。集団検診プログラムは、予防的治療がリスクおよび生活の質の帰結に関連する一方で、公共医療に莫大な経済的負担となる。
【０００４】
（乳癌の遺伝的素因）
乳癌の公知の危険因子の２つの主要な分類は、内分泌因子および遺伝的特徴である。後者については、約１２％の乳癌患者が、乳癌の１または複数の第一度近親者を有する（非特許文献２）。周知の、優性の乳癌素因遺伝子ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２は、保有者に対して非常に増加した乳癌リスクをもたらし、生涯の浸透率は、４０～８０％の範囲であると推定される。ＢＲＣＡ１変異およびＢＲＣＡ２変異の存在は、６またはそれ以上の乳癌の症例の家族の大部分、および乳癌および卵巣癌または男性の乳癌を含む家族の大部分について説明できる。しかし、このような家族は、実際は非常にまれである。ＢＲＣＡ１変異およびＢＲＣＡ２変異は、より少ない症例の家族、または乳癌の症例のみによって特徴付けられる家族では、かなり少ないことが見出される。合わせて、ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２の変異は、１５～２０％の家族性乳癌のリスクを説明できる。全ての共通のＢＲＣＡ変異が検出できると仮定すると、非創始者集団では、２～３％の間の偶発的な乳癌患者が変異を抱えるものと予想される（非特許文献３；非特許文献４）。この低い「見つける機会」の統計量は、明らかな遺伝性素因の家族の外側のＢＲＣＡ変異試験の責任ある利用を妨げる（非特許文献５）。まれに、高い浸透率の変異がＴＰ５３およびＰＴＥＮ遺伝子において生じることが知られる。しかし、これらはともに、乳癌の全遺伝的危険率のうち、わずか５％しか説明しない（非特許文献６）。連鎖研究は、乳癌について高いリスクを与える広範な変異の同定については、もはや大部分がうまくいっていない（非特許文献７）。
【０００５】

近年の疫学調査は、乳癌の症例の大部分が、集団のうち遺伝的な傾向があり、感受性のある少数において生じていることを示している（非特許文献８；非特許文献９）。一定の高い発生率の原発性乳癌で生存している患者の対側乳房における癌についての双生児研究および観察のデータは、未同定の乳癌のリスクの実質的な部分が、内在性要因に関連し、ほぼ確実に遺伝的に関連していることを示している（非特許文献１０；非特許文献１１）。この広範なリスクを支持する遺伝要因の知識は、非常に限られる。分離比分析は、乳癌の未同定の遺伝的危険率が、低～中程度のリスクを与え、互いにおよびホルモンの危険因子と相互作用するかもしれないリスク対立遺伝子について、事実上多遺伝子性である可能性が最も高いことを予測する。それにもかかわらず、これらの研究は、これらの低～中程度のリスク対立遺伝子を捕捉する遺伝的特性によって定義され得る分布の五分位数の最も高いものおよび最も低いものの間の相対的なリスクおいて、４０倍もの量の相違があることを予測する（非特許文献８；非特許文献９）。全ての乳癌の症例の８８％は、遺伝的な傾向がある５０％の集団の間で生じることが予測され、１２％の最も高いリスクの集団は、全ての乳癌の症例のうちの５０％を説明する（非特許文献９；非特許文献１２）。従って、このような遺伝的に傾向がある個体の同定、および彼らのために個別化された医学的管理戦略の開発に向けて多くの焦点が向けられる。

【０００６】

本発明者らおよび本発明者らの他も、アイスランドにおいて、少なくとも第５度近親者にまで及ぶ有意な乳癌の家族性リスクがあることを示してきた（非特許文献１３；非特許文献１４）。アイスランドにおける家族性リスクへのＢＲＣＡ１変異の寄与は、最小であると考えられる（非特許文献１５；非特許文献１６）。ＢＲＣＡ２遺伝子（９９９ｄｅｌ５）の単一の創始者変異は、０．６～０．８％の保有頻度で、一般的なアイスランド人の集団において存在し、７．７～８．６％の保有頻度で、女性の乳癌患者において存在する（非特許文献１７；非特許文献１８）。当該単一の変異は、約４０％の第一～三度近親者における遺伝する乳癌リスクを説明するものと推定される（非特許文献１４）。当該推定は、非創始者集団に組み込まれた全てのＢＲＣＡ１および２変異に起因する家族性リスクの１５～２５％よりも高いが、約６０％のアイスランド人の家族性乳癌リスクが依然として解明されていない。ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５に陰性と出た、患者の第一度近親者は、１．７２倍の乳癌の集団リスクにとどまる（９５％　ＣＩ　１．４９～１．９６）（非特許文献１４）。

【０００７】

未解決の乳癌に対する遺伝的危険率に寄与する遺伝要因の理解は非常に限られる。２つの遺伝子における変異（ＣＨＥＫ２およびＡＴＭ）は、低浸透率の乳癌リスク遺伝子として厳密に確かめられている（非特許文献１９；非特許文献２０）。多くの他の遺伝子が関連付けられているが、乳癌のリスクに対するこれらの遺伝子の寄与は、非常に大きいサンプル集合を用いた分析において確かめられていない（非特許文献２１）。

【０００８】

遺伝的危険率は、集団内の個体の間の遺伝子におけるわずかな相違によって与えられる。個体間の遺伝子の違いは、他の変異もまた重要であるが、最も頻繁には、一塩基多型（ＳＮＰ）が原因である。ＳＮＰは、ヒトゲノムにおいて、平均１０００塩基対ごとに位置する。従って、２５０，０００塩基対を含む典型的なヒト遺伝子は、２５０の異なるＳＮＰを有するかも知れない。少数のＳＮＰのみが、エクソンに位置し、当該遺伝子にコードされたタンパク質のアミノ酸配列を変化させる。他のＳＮＰが、その遺伝子によってコードされたｍＲＮＡの転写、スプライシング、翻訳または安定性を変化させるかも知れない一方で、多くのＳＮＰは、遺伝子機能に対してほとんど影響がないか、あるいは全く影響がないかも知れない。ヒトゲノムにおける、さらなる遺伝的多型性は、短いＤＮＡの伸長または長いＤＮＡの伸長のいずれかの挿入、欠損、転座または反転によってもたらされる。疾病リスクを与える遺伝的多型性は、従って、タンパク質のアミノ酸配列を直接に変化させるかも知れず、その遺伝子によって生じるタンパク質の量を増加させるかも知れず、または、その遺伝子によって生じるタンパク質の量を減少させるかも知れない。

【０００９】
一般的な疾病のリスクを与える遺伝的多型性は明らかであるため、このような危険因子の遺伝的試験は、臨床医学において重要となってきている。例としては、アルツハイマー病の鑑別診断のために認知症患者におけるａｐｏＥ４多型性の遺伝的保有者を同定するアポリポタンパク質Ｅ試験、および深部静脈血栓症に対する素因を試験する第５因子ライデンの遺伝的保有者を同定するアポリポタンパク質Ｅ試験がある。さらに重要なことには、癌治療においては、腫瘍細胞における遺伝的変異の診断は、個々の患者のための最も適切な治療計画の選択に使用される。乳癌では、エストロゲン受容体の発現または２型ヘレグリン（Ｈｅｒ２）受容体チロシンキナーゼ発現における遺伝的変異が、抗エストロゲン性薬剤（タモキシフェン）または抗Ｈｅｒ２抗体（ハーセプチン）が治療計画に組み込まれるかどうかを決定する。フィラデルフィア染色体の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）診断では、Ｂｃｒ受容体およびＡｂｌ受容体チロシンキナーゼをコードする遺伝子と融合した遺伝的な転座は、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼの特異的な阻害剤である、グリベック（ＳＴＩ５７１）が、当該癌の治療に使用されるべきであることを示す。このような遺伝的変化のあるＣＭＬ患者においては、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼの阻害は、腫瘍細胞の迅速な除去および白血病からの寛解を引き起こす。

【先行技術文献】
【非特許文献】
【００１０】
【非特許文献１】Ｊｅｍａｌら、（２００６）、ＣＡ Ｃａｎｃｅｒ Ｊ Ｃｌｉｎ、５６、１０６～３０
【非特許文献２】Ｌａｎｃｅｔ、（２００１）、３５８、１３８９～９９
【非特許文献３】Ｇｏｒｓｋｉら、（２００５）、Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｒｅａｔ、９２、１９～２４
【非特許文献４】（２０００）、Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ、８３、１３０１～８
【非特許文献５】Ａｎｏｎ（（２００３）、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ、２１、２３９７～４０６）
【非特許文献６】Ｅａｓｔｏｎ、（１９９９）、Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、１、１４～７
【非特許文献７】Ｓｍｉｔｈら、（２００６）、Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ Ｃａｎｃｅｒ、４５、６４６～５５
【非特許文献８】Ａｎｔｏｎｉｏｕら、（２００２）、Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ、８６、７６～８３
【非特許文献９】Ｐｈａｒｏａｈら、（２００２）、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ、３１、３３～６
【非特許文献１０】Ｌｉｃｈｔｅｎｓｔｅｉｎら、（２０００）、Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ、３４３、７８～８５
【非特許文献１１】ＰｅｔｏおよびＭａｃｋ、（２０００）、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ、２６、４１１～４
【非特許文献１２】Ｐｈａｒｏａｈ、（２００３）、Ｒｅｃｅｎｔ Ｒｅｓｕｌｔｓ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、１６３、７～１８；ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ ２６４～６
【非特許文献１３】Ａｍｕｎｄａｄｏｔｔｉｒら、（２００４）、ＰＬｏＳ Ｍｅｄ、１、ｅ６５
【非特許文献１４】Ｔｕｌｉｎｉｕｓら、（２００２）、Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ、３９、４５７～６２
【非特許文献１５】Ａｒａｓｏｎら、（１９９８）、Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ、３５、４４６～９
【非特許文献１６】Ｂｅｒｇｔｈｏｒｓｓｏｎら、（１９９８）、Ｈｕｍ Ｍｕｔａｔ、Ｓｕｐｐｌ １、Ｓ１９５～７
【非特許文献１７】Ｔｈｏｒｌａｃｉｕｓら、（１９９７）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎ

ｅｔ、６０、１０７９～８４
【非特許文献１８】Ｇｕｄｍｕｎｄｓｓｏｎら、（１９９６）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ、５８、７４９～５６
【非特許文献１９】Ｒｅｎｗｉｃｋら、（２００６）、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ、３８、８７３～５
【非特許文献２０】（２００４）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ、７４、１１７５～８２
【非特許文献２１】Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ、（２００６）、Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ、９８、１３８２～９６

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

乳癌の予防または治療について普遍的に成功した方法であって、現在利用できるものはない。乳癌の管理は、現在、一次予防、早期診断、適切な治療および再発予防の組み合わせに依存している。遺伝子検査をこれらの管理領域の全ての態様に統合させるための明確な臨床上の要請がある。癌感受性遺伝子の同定はまた、操作され得る重要な分子経路（例えば、小分子量または大分子量の薬剤の使用）および、より効果的な治療をもたらし得る重要な分子経路を明らかにするかも知れない。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

本発明は、乳癌のリスクアセスメントの方法に関する。当該方法は、さらに本願明細書において記載されるように、乳癌に関連することが見出されたあるマーカーまたはハプロタイプを評価することによる、個体における乳癌に対する増加した感受性の判定方法、および乳癌に対して減少した感受性の判定方法、または個体における癌に対する保護作用の診断方法を含む。

【００１３】

第１の態様では、本発明は、個体から得られた核酸試料または個体由来の遺伝子型のデータセットにおける少なくとも１つの多型マーカーの、少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは表１０、表１５および表１９のいずれか１つに示された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、少なくとも１つの対立遺伝子の存在が個体の乳癌に対する感受性を示す、ヒト個体の乳癌に対する感受性を判定する方法に関する。当該方法は、１つの実施態様では、当該個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定に関するものでもよい。もう１つの実施態様では、当該方法は、当該個体由来の遺伝子型のデータセットの少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定に関する。当該遺伝子型のデータセットは、ある実施態様では、単一の個体からの核酸を含む、特定の核酸試料中の鋳型に関連する遺伝子型のデータセットに含まれる情報に基づいた特定の個体由来であってよい。

【００１４】

多型マーカーの特定の感受性対立遺伝子の存在の判定は、その対立遺伝子によって与えられる特定の感受性の存在について直接の指標を与える。そのような感受性対立遺伝子の不存在についての判定は、一方で、遺伝子型の試料または遺伝子型のデータセットの由来となる個体において特定の感受性が不存在であるという指標を与える。２つの可能性のある対立遺伝子を有する多型マーカーにおいて特定の場合（ＳＮＰまたは挿入／欠損多型性など）に、特定の対立遺伝子の不存在の判定は、個体における代わりの対立遺伝子の２つのコピーの存在を意味する（特定のゲノム領域がその個体において欠損または重複を含まない場合は、その個体のゲノムにおける特定のゲノム領域の、１のみの複製物または２より多くの複製物のいずれかが存在してよい）。

【００１５】

第２の態様では、本発明はヒト個体の乳癌に対する感受性の診断方法に関し、当該方法は、当該個体から得られた核酸試料における少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定することを含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロック、およびｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロックに関連するマーカー群から選択され、当該少なくとも１つの対立遺伝子の存在は、乳癌に対する感受性を示す。１つの実施態様では、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックおよび／またはｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロックに関連するマーカーは、１または複数のこれらのＬＤブロック内の少なくとも１つのマーカーに対する連鎖不平衡のマーカーである。

【００１６】

さらなる態様では、本発明はヒト個体の乳癌に対する感受性の診断方法に関し、当該方法は、当該個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは表１０、表１５および表１９に記載されたマーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなるマーカー群から選択される。１つの特定の実施態様では、表１０、表１５および表１９に記載されたマーカーと連鎖不平衡のマーカーは、r^2値が０．２よりも大きいマーカーである。もう１つの実施態様では、表１０、表１５および表１９に記載されたマーカーと連鎖不平衡のマーカーは、コーカサス人の集団（ＨａｐＭａｐ　ＣＥＰＨ集団など）において、r^2値が０．２よりも大きいマーカーである。

【００１７】

別の態様では、本発明は乳癌に対する感受性を評価に使用するためのマーカーの同定方法に関し、当該方法は、

（ａ）配列番号４、配列番号５および配列番号６に示された配列を有するゲノム分節内のマーカーの少なくとも１つと少なくとも１つの多型連鎖不平衡にあるマーカーを同定する工程と；

（ｂ）乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体の試料中の遺伝子型の状態を判定する工程と；および

（ｃ）対照個体の試料中の遺伝子型の状態を判定する工程と；

対照試料中の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度と比較した、乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体における少なくとも１つの多型性の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の有意差は、当該少なくとも１つの多型性が乳癌に対する感受性を評価するのに有用であることを示す。１つの実施態様では、対照試料中の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度と比較した、乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体における少なくとも１つの多型性の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の増加は、当該少なくとも１つの多型性が乳癌に対する増加した感受性を評価するのに有用であることを示す。もう１つの実施態様では、対照試料中の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度と比較した、乳癌と診断された個体または乳癌に感受性のある個体における少なくとも１つの多型性の少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の減少は、少なくとも１つの多型性が乳癌に対する減少した感受性、または乳癌に対する保護を評価するのに有用であることを示す。１つの実施態様では、配列番号４、配列番号５および配列番号６に示された配列を有するゲノム分節内のマーカーの少なくとも１つと、当該少なくとも１つの多型連鎖不平衡にあるマーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）から選択される。

【００１８】

本発明は、さらに、乳癌のリスクのあるヒト個体、または乳癌と診断されたヒト個体から得られた核酸試料中の遺伝子型を同定する方法に関し、当該試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定することを含み、当該少なくとも１つのマーカーは、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され、当該少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在は、乳癌の感受性を示す。１

つの実施態様では、当該少なくとも１つのマーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）から選択される。もう１つの実施態様では、遺伝子型の同定は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって、当該少なくとも１つの多型マーカーに隣接するヌクレオチドプライマー対を使用して、少なくとも１つの多型マーカーを含む核酸の分節を増幅することを含む。さらなる実施態様では、遺伝子型の同定は、対立遺伝子特異的なプローブハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的なプライマー伸長、対立遺伝子特異的な増幅、核酸配列決定、５’－エキソヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、サイズ分析、および一本鎖高次構造分析から選択される工程を使用して行われる。１つの好ましい実施態様では、当該工程は対立遺伝子特異的なプローブハイブリダイゼーションを含む。もう１つの好ましい実施態様では、当該工程は、ＤＮＡ配列決定を含む。特に好ましい実施態様では、工程には、以下の工程を含む。

１）核酸のコピーを、検出オリゴヌクレオチドプローブを当該核酸と特異的にハイブリダイゼーションさせる条件下で当該検出オリゴヌクレオチドプローブおよびエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブに接触させる工程であって、（ａ）当該検出オリゴヌクレオチドプローブは、長さ５～１００ヌクレオチドからなり、ヌクレオチド配列が配列番号４、配列番号５または配列番号６によって与えられる核酸の第１の分節に特異的にハイブリダイズし、

（ｂ）当該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端の検出可能な標識およびその５’末端の消光部分（ｑｕｅｎｃｈｉｎｇ　ｍｏｉｅｔｙ）を含み、

（ｃ）当該エンハンサーオリゴヌクレオチドは、長さ５～１００ヌクレオチドからなり、当該オリゴヌクレオチドプローブに対して５’のヌクレオチド配列の第２の分節に相補的であり、そのため、当該エンハンサーオリゴヌクレオチドは、両オリゴヌクレオチドが当該核酸にハイブリダイズすると、当該検出オリゴヌクレオチドプローブに対して３’に位置し、および

（ｄ）第１の分節と第２の分節との間に一塩基ギャップが存在し、そのため、当該オリゴヌクレオチドプローブおよび当該エンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが、ともに当該核酸にハイブリダイズすると、一塩基ギャップは当該オリゴヌクレオチドの間に存在する工程、および

２）検出プローブが当該核酸にハイブリダイズされると、検出可能な標識を当該検出プローブの３’末端から切断してフリーの検出可能な標識を放出するエンドヌクレアーゼで当該核酸を処理する工程、および

フリーの検出可能な標識を測定する工程であって、当該フリーの検出可能な標識の存在は、当該検出プローブが、当該核酸の第１の分節に特異的にハイブリダイズすることを示し、多形性部位の配列が当該検出プローブの補完物であることを示す工程。

【００１９】

本発明のさらなる態様は、乳癌の治療薬に対する反応可能性についての個体の評価方法に関し、当該個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に示された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され、当該少なくとも１つのマーカーの当該少なくとも１つの対立遺伝子の存在は、当該治療薬に対する陽性反応の可能性を示す。１つの実施態様では、当該治療薬は化学治療薬またはホルモン療法薬である。１つの実施態様では、当該ホルモン療法薬は選択的エストロゲン受容体調節物質またはアロマターゼ阻害剤である。好ましい実施態様では、選択的エストロゲン受容体調節物質は、タモキシフェンおよびラロキシフェンから選択される。ある実施態様では、アロマターゼ阻害剤は、エキセメスタン、アナストロゾールおよびレトロゾールから選択される。他の実施態様では、選択的エストロゲン受容体調節物質は、アロマターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【００２０】

さらに本発明の別の態様は、乳癌と診断された個体の予後診断の予測方法に関し、当該

方法は当該個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に示された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され、少なくとも１つの対立遺伝子の存在は、当該個体の乳癌の悪化した予後診断を示す。当該個体の予後診断は、原則として、疾病の進行の特徴的パターン（二次腫瘍の形成、腫瘍の迅速な広がり、腫瘍の段階（段階０～段階ＩＶ）および腫瘍の再発を含むが、これらに限定されない）のいずれにも関してもよい。

【００２１】

本発明はまた、乳癌の治療を経験している個体の治療の進展をモニターする方法に関し、当該方法は、当該個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、少なくとも１つの対立遺伝子の存在は、当該個体の治療成果を示す。治療は、外科的治療、化学療法、放射線療法、遺伝子療法または免疫療法のいずれか１つであり得る。これらの治療のいずれも、単独で、または併用して使用し得る。例えば、外科的治療に続いて、化学療法および／または放射線療法を行ってもよい。個体の治療成果は、治療が終了した時点での、その個体の腫瘍進行に関連する。このような成果の基準には、腫瘍の再発率または再発の可能性、腫瘍の広がり、および二次腫瘍の形成が含まれるが、これらに限定されない。

【００２２】

本発明の別の態様は、ヒト個体の乳癌に対する感受性を評価するキットに関し、当該キットは、当該個体のゲノムの少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子を選択的に検出ための試薬を含み、当該多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に示されたマーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択され、少なくとも１つの対立遺伝子の存在は乳癌に対する感受性を示す。１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）またはｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）である。もう１つの実施態様では、当該試薬は、少なくとも１つの多型マーカーを含む個体のゲノム断片にハイブリダイズする少なくとも１つの近接するオリゴヌクレオチド、バッファーおよび検出可能な標識を含む。もう１つの実施態様では、当該試薬は、当該被験者から入手されたゲノム核酸分節の逆ストランドにハイブリダイズする少なくとも１対のオリゴヌクレオチドを含み、各オリゴヌクレオチドプライマー対は１つの多型マーカーを含む当該個体のゲノム断片を選択的に増幅するように設計され、当該断片はサイズが少なくとも３０塩基対である。さらなる実施態様では、少なくとも１つのオリゴヌクレオチドは、個体のゲノムに対して完全に相補的である。もう１つの実施態様では、オリゴヌクレオチドは、大きさが１８～５０ヌクレオチドである。もう１つの実施態様では、オリゴヌクレオチドは、大きさが２０～３０ヌクレオチドである。好ましい実施態様では、キットは、

（ａ）長さが５～１００ヌクレオチドである検出オリゴヌクレオチドプローブ；

（ｂ）長さが５～１００ヌクレオチドであるエンハンサーオリゴヌクレオチドプローブ；および

（ｃ）エンドヌクレアーゼ酵素、を含み

当該検出オリゴヌクレオチドプローブが、ヌクレオチド配列が配列番号４、配列番号５または配列番号６に示された核酸の第１の分節に特異的にハイブリダイズし、および

当該検出オリゴヌクレオチドプローブは、その３’末端に検出可能な標識およびその５’末端に消光部分を含み

当該エンハンサーオリゴヌクレオチドは、長さ５～１００ヌクレオチドからなり、オリゴヌクレオチドプローブに対して５’のヌクレオチド配列の第２の分節に相補的であり、そのため、当該エンハンサーオリゴヌクレオチドは、両オリゴヌクレオチドが当該核酸にハイブリダイズすると、検出オリゴヌクレオチドプローブに対して３’に位置し、

一塩基ギャップは、当該第１の分節と第２の分節との間に存在し、そのため、当該オリ

ゴヌクレオチドプローブおよび当該エンハンサーオリゴヌクレオチドプローブが、ともに当該核酸にハイブリダイズすると、一塩基ギャップがオリゴヌクレオチドの間に存在し、および

当該核酸をエンドヌクレアーゼで処理すると、当該検出プローブが当該核酸にハイブリダイズすると、検出可能な標識を当該検出プローブの３’末端から切断して、フリーの検出可能な標識を放出する。

【００２３】

本発明のさらなる態様は、ヒト個体の乳癌の遺伝的指標を測定する装置に関し、

コンピューター可読媒体、および

当該コンピューター可読媒体に保存されたルーチンを含み、

当該ルーチンは、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択された少なくとも１つの多型マーカーについての少なくとも１人のヒト個体のマーカーおよび／またはハプロタイプの情報を分析するためにプロセッサー上で実行されるように適合され、当該マーカーまたはハプロタイプの情報に基づいて結果をもたらし、当該結果は、当該ヒト個体の乳癌の遺伝的指標として少なくとも１つのマーカーまたはハプロタイプの個体のリスクの測定を含む。１つの実施態様では、当該ルーチンは、さらに、少なくとも１つのマーカー対立遺伝子および／またはハプロタイプに関連する乳癌のリスクの測定を含み、当該リスクの測定は、乳癌と診断された多数の個体の少なくとも１つの多型マーカーおよび／またはハプロタイプの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の比較、および多数の参考個体の少なくとも１つの多型マーカーおよび／またはハプロタイプの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の指標の比較に基づき、ヒト個体についての個体のリスクは、少なくとも１つのマーカー対立遺伝子および／またはハプロタイプの当該個体のキャリア状態の比較、および少なくとも１つのマーカー対立遺伝子および／またはハプロタイプのリスクの測定に基づく。１つの実施態様では、当該少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）またはｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択される。

【００２４】

本発明はまた、ヒト個体の乳癌に対する感受性の診断および／または評価のための試薬の製造におけるオリゴヌクレオチドプローブの使用に関し、当該プローブは、ヌクレオチド配列が、配列番号４、配列番号５または配列番号６に示された核酸の分節にハイブリダイズし、当該プローブは長さが１５～５００ヌクレオチドである。

【００２５】

本発明は、さらに、

（ａ）少なくとも１つの多型マーカーの識別子、

（ｂ）乳癌と診断された多数の個体の当該少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の指標、および

（ｃ）多数の参考個体の当該少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度の指標が保存されたコンピューター可読媒体に関し、

当該少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に示された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡の多型マーカーから選択される。

【００２６】

本発明のある実施態様では、個体における少なくとも１つのハプロタイプの頻度がさらに評価され、当該ハプロタイプは少なくとも２つのマーカーを含み、当該少なくとも１つのハプロタイプの存在は、乳癌に対する感受性を示す。当該ハプロタイプは、１つの実施態様では、乳癌のリスクのあるハプロタイプ、すなわち、乳癌の発生について増加したリスクを与えるハプロタイプである。当該ハプロタイプは、１つの実施態様では、表７、表８、表９、表１３、表１４および表１８に記載されたハプロタイプの群から選択される。

【００２７】

本発明のもう１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの

対立遺伝子は、表９および表１３に記載されたハプロタイプによって定義されるハプロタイプの背景の群から選択されるハプロタイプの背景に存在する。もう１つの実施態様では、本発明の方法は、さらに、浸透度の高い乳癌の遺伝的因子をアッセイする工程を行うことに関する。このような浸透度の高い遺伝的因子は、１つの実施態様では、ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５である。近年のエビデンスは、ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２変異に関連するリスクが、家族に密集する他の遺伝的または環境的な因子によって改変されたいくつかの症例にあることを示唆する（Ａｎｔｏｎｉｏｕ　Ａ．Ｃ．ら、Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　２００８年３月１８日（印刷物に先駆けた電子出版））。従って、ある実施態様では、他の浸透度の高い乳癌の変異（ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２遺伝子において見出される変異など）であって、よく実証され、当業者に知られたもの（例えば、Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ（ｈｔｔｐ：／／ｒｅｓｅａｒｃｈ．ｎｈｇｒｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｂｉｃ／）参照、また、Ｆａｃｋｅｎｔｈａｌ　Ｊ．Ｄ．＆Ｏｌｏｐａｄｅ　Ｏ．Ｉ．、Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｃａｎｃｅｒ　７：９３７～４８（２００７）参照、およびその中で引用された参考文献）もまた、評価されてもよく、乳癌に関連する本願明細書記載の変異と組み合わせられてもよい。

【００２８】

本発明の１つの実施態様では、さらに、エストロゲン受容体の状態またはプロゲステロン受容体の状態について個体を評価する工程が行われる。そのような１つの実施態様では、エストロゲン陽性の状態またはプロゲステロン陽性の状態は、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔならびにそれらと関連するマーカー（表１５および表１９に示されたマーカーなど）に関連する増加したリスクに関連する。

【００２９】

本発明は、別の態様では、以前に乳癌と診断された個体において少なくとも続発性原発腫瘍を生じるリスクの評価方法に関し、当該方法は、当該個体から得られた核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を判定することを含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、およびｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックに関連するマーカー群から選択され、当該少なくとも１つの対立遺伝子の存在は、少なくとも続発性原発腫瘍の発生のリスクを示す。１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９のいずれかに示されたマーカーから選択される。もう１つの実施態様では、少なくとも１つのマーカーは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックに関連する。１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択される。もう１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、r^2値が０．２より大きいことによって定義される、マーカーｒｓ４８４８５４３と関連する強い連鎖不平衡のマーカー群から選択される。さらに別の実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、表７、表８および表１０に記載されたマーカー群から選択される。もう１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、表１０に示されたマーカーから選択される。さらなる実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子に関連する。好ましい実施態様では、マーカーは、ｒｓ４８４８５４３である。他の実施態様では、個体における少なくとも１つのハプロタイプの頻度を評価するさらなる工程が行われる。当該少なくとも１つのハプロタイプは、１つの実施態様では、表７、表８および表９に記載されたハプロタイプ群から選択される。他の実施態様では、乳癌の浸透度の高い遺伝要因（ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５など）もまた評価される。

【００３０】

本願明細書記載の本発明における乳癌の表現型は、ある実施態様では、全ての乳癌、多発性原発性乳癌、早期発生の乳癌、または乳癌を決定する他の医学的に許容された診断方法から選択され得る。もう１つの実施態様では、合計家族歴（ｓｕｍｍｅｄ　ｆａｍｉｌｙ　ｈｉｓｔｏｒｙ、ＦＨＳ）は乳癌に関連する表現型である。

【００３１】
本願明細書記載の本発明の方法、使用、キット、または装置の特定の実施態様では、評価されるヒト個体は女性である。
【００３２】
乳癌に対する感受性を検出するのに有用な、本願明細書に開示されるマーカーは、全て、本願明細書記載の様々な方法、キット、装置および使用で利用され得る。従って、ある実施態様では、本発明を実行するのに有用な少なくとも１つの多型マーカーは、表２０、表２１および表２２に記載された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなる群から選択され得る。もう１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、表１０、表１５および表１９に記載されたマーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー群から選択される。ある実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、配列番号４、配列番号５および配列番号６のいずれかに示された配列のゲノム分節内に位置する。１つの好ましい実施態様では、配列番号４内の少なくとも１つのマーカーは、表２０に示されたマーカーから選択される。もう１つの好ましい実施態様では、配列番号５内の少なくとも１つのマーカーは、表２１に示されたマーカーから選択される。さらにもう１つの好ましい実施態様では、配列番号６内の少なくとも１つのマーカーは、表２２に示されたマーカーから選択される。もう１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、表７、表８、表１０、表１４、表１５、表１８および表１９に記載されたマーカー群から選択される。もう１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、r^2値が０．２より大きいことによって定義される、マーカーｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）またはｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）と強い連鎖不平衡のマーカー群から選択される。好ましい実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）から選択される。もう１つの好ましい実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーはｒｓ４８４８５４３（配列番号１）である。もう１つの好ましい実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーはｒｓ３８０３６６２（配列番号３）である。さらにもう１つの好ましい実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）である。さらなる実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子、ＬＯＣ６４３７１４遺伝子、および／またはＴＮＲＣ９遺伝子と関連する（すなわち、連鎖不平衡である）。そのような１つの実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子、ＬＯＣ６４３７１４遺伝子および／またはＴＮＲＣ９遺伝子内に位置する。もう１つの好ましい実施態様では、少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３、ｒｓ１３３８７０４２、ｒｓ３８０３６６２、ｒｓ１２９２２０６１、ｒｓ４７８４２２７およびｒｓ１７２７１９５１から選択される。
【００３３】
本発明のある方法、使用、キットまたは装置では、少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの存在は、乳癌に対する増加した感受性を示す。本発明の他の方法では、少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの存在は、減少した乳癌に対する感受性を示す。乳癌に対する増加した感受性は、１つの実施態様では、
（ｉ）ｒｓ８９５５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４；
（ｉｉ）ｒｓ８９５５３９８対立遺伝子４、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４；
（ｉｉｉ）ｒｓ８９５５３９８対立遺伝子４、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺

伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子２、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４；
（ｉｖ）ｒｓ８９５５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子２、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；
（ｖ）ｒｓ８９５５３９８対立遺伝子４、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；
（ｖｉ）ｒｓ８９５５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４、からなるハプロタイプの背景の群から選択されるハプロタイプの背景に存在する。

【００３４】

もう１つの実施態様では、乳癌に対する増加した感受性は、
（ｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子１、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；
（ｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子２、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；
（ｉｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子２、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；
（ｉｖ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；
（ｖ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子１、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子２、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；
（ｖｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子２、

ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｖｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子１、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｖｉｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子１、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｉｘ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子１、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｘ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子１、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３、からなるハプロタイプの背景の群から選択されるハプロタイプの背景に存在する。

【００３５】

好ましい実施態様では、乳癌について増加したリスクを与える少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１である。さらなる実施態様では、増加したリスクは、少なくとも１．２５のリスク、少なくとも１．３のリスク、少なくとも１．４のリスク、少なくとも１．５のリスク、少なくとも１．６のリスク、少なくとも１．７のリスク、および少なくとも２．０のリスクを含む、相対的なリスクまたは少なくとも１．２のオッズ比によって特徴付けられる。

【００３６】

本発明のある他の実施態様では、少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプの存在は、乳癌に対して減少した感受性（減少したリスク）を示す。少なくとも１つの対立遺伝子またはハプロタイプは、例えば、１未満の相対的なリスク（ＲＲ）またはオッズ比（ＯＲ）値を有する、表８、表９、表１３、表１４および表１８に記載されたマーカー対立遺伝子およびハプロタイプ群から選択されてもよい。１つの実施態様では、減少した乳癌に対する感受性を示す少なくとも１つの対立遺伝子は、

（ｉ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子３、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子４、ｒｓ８３８１００対立遺伝子１、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子３およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；

（ｉｉ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子３、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子１、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子３およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；

（ｉｉｉ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６

７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子２、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子３およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；

（ｉｖ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子３、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子４、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子２、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子３およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；

（ｖ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子３、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子２、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子３およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；

（ｖｉ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４；

（ｖｉｉ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子３、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子４、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４；

（ｖｉｉｉ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子１、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子３、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子３およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子３；および

（ｉｘ）ｒｓ８９５３９８対立遺伝子２、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子２、ｒｓ６７５９５８９対立遺伝子３、ｒｓ８３８０６６対立遺伝子２、ｒｓ８３８１００対立遺伝子１、ｒｓ８３８０８６対立遺伝子１、ｒｓ１２７１１９２４対立遺伝子１およびｒｓ３７３１６０３対立遺伝子４、からなるハプロタイプの背景の群から選択されるハプロタイプの背景に存在する。

【００３７】

もう１つの実施態様では、減少した乳癌に対する感受性は、

（ｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子２、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子３、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子１、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｉｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子１、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｉｖ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９

対立遺伝子２、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子３、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｖ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子１、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子２、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｖｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子１、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｖｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子１、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１；

（ｖｉｉｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｉｘ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子２、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｘ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子２、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子２、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子３、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子２、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子１、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子３；

（ｘｉ）ｒｓ１０１９１１８４対立遺伝子３、ｒｓ６４３５９５７対立遺伝子４、ｒｓ１０１７１７４５対立遺伝子３、ｒｓ６７１６５４２対立遺伝子３、ｒｓ４４９１７０９対立遺伝子４、ｒｓ１２６２１１３０対立遺伝子１、ｒｓ６７３５１７４対立遺伝子１、ｒｓ６４３５９５９対立遺伝子４、ｒｓ２３７２９４３対立遺伝子３、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子３、ｒｓ１０４９０４４４対立遺伝子３、ｒｓ１３０１１０６０対立遺伝子１、からなるハプロタイプの背景の群から選択されるハプロタイプの背景に存在する。

【００３８】

ある実施態様では、減少した感受性は、０．８未満のリスク、０．７未満のリスク、０．６未満のリスク、および０．５未満のリスクを含む、０．９未満のリスク（相対的なリスクまたはオッズ比）によって特徴付けられる。

【００３９】
原則として、乳癌に関連すると本願明細書で示されたマーカーおよびハプロタイプの評価は、ヒト個体から得たゲノムＤＮＡを含む試料中または、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーのいずれか１つの連鎖不平衡ではない、乳癌について少なくとも１つのリスクのある変異の、少なくとも１つのリスクのある対立遺伝子の存在または不存在についてのヒト個体由来の遺伝子型のデータセットの分析と組み合わせ得る。換言すれば、多数の危険因子に基づく、個体の全体的なリスクについての推定を得るため、本願明細書記載の危険因子のいずれにも連鎖していない遺伝的危険率因子は、本発明の危険因子と組み合わせ得る。さらに、全体的な複合リスクを得るために、乳癌に関連する１以上の本願明細書記載の危険因子の分析を組み合わせ得る。そのような１つの実施態様では、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）の分析は、個体、または個体から得た試料、および行われた全体的なリスク分析について行われる。もう１つの実施態様では、ｒｓ３８０３６６２（配列番号３）およびｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）の分析が行われる。

【００４０】
本発明の方法、使用、キットおよび装置は、ある実施態様では、さらに個体のリスクアセスメント、診断、または予後診断を行うための非遺伝的情報の分析を含み得る。このような非遺伝的情報は、ある実施態様では、年齢、性別、民族性、社会経済的状態、以前の疾病診断、被験者の病歴、乳癌の家族歴、生化学的測定、および／または臨床的測定を含み得る。遺伝的および非遺伝的危険率因子についての複合リスクは、当業者に知られた方法を使用して行い得る。

【００４１】
遺伝的分節（例えば、マーカー）間の連鎖不平衡（ＬＤ）は、本発明のある実施態様では、連鎖不平衡測定のある値によって特徴付けられる。さらに本願明細書記載のように、連鎖不平衡は、特定の数値のＬＤ基準のr^2および｜Ｄ’｜によって特徴付けられ得る。１つの好ましい実施態様では、連鎖不平衡は、r^2値が０．１より大きいことによって特徴付けられる。もう１つの好ましい実施態様では、連鎖不平衡は、r^2値が０．２より大きいことによって特徴付けられる。他のr^2のカットオフ値もまた可能であり、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９を含むがこれらに限定されない。もう１つの好ましい実施態様では、連鎖不平衡が、｜Ｄ’｜値が０．５より大きいことによって特徴付けられる。もう１つの好ましい実施態様では、連鎖不平衡が、｜Ｄ’｜値が０．８より大きいことによって特徴付けられる。他の｜Ｄ’｜カットオフ値もまた可能であり、０．２、０．３、０．４、０．６、０．７、０．８、０．９、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８および０．９９を含むがこれらに限定されない。ある実施態様では、連鎖不平衡が、｜Ｄ’｜またはr^2の数値的なカットオフ値によって特徴付けられる。１つのそのような実施態様では、連鎖不平衡は、０．８より大きい｜Ｄ’｜または０．２より大きいr^2のいずれか、または両方である数値的なカットオフ値によって特徴付けられる。ある実施態様では、ＬＤは、特定の集団で測定される。あるそのような実施態様では、集団は、コーカサス人、中国人、日本人、およびアフリカ人の集団から選択される。１つの実施態様では、集団は、コーカサスＣＥＰＨ集団である。

【００４２】
本発明の方法、使用、装置またはキットのある実施態様では、個体は、特定のヒト祖先を有する。１つの実施態様では、祖先は、黒色アフリカ人の祖先、コーカサス人の祖先および中国人の祖先から選択される。もう１つの実施態様では、祖先は、黒色アフリカ人の祖先である。もう１つの実施態様では、祖先はアフリカ系アメリカ人の祖先である。もう１つの実施態様では、祖先はヨーロッパ人の祖先である。もう１つの実施態様では、祖先はコーカサス人の祖先である。ある実施態様では、祖先は、遺伝的分析または遺伝子型の同定を受ける個体によって自己申告された。他の実施態様では、祖先は、個体から得た核酸試料中の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の検出を含む遺

伝的判定によって判定され、対立遺伝子の存在または不存在は、当該個体の祖先を示す。

【００４３】

前述の目的および他の目的、本発明の特色および利点は、本発明の好ましい実施態様の下記のより詳細な説明から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００４４】

【図１】乳癌に関連するものと本願明細書で示されたマーカーｒｓ４８４８５４３を含む染色体２上の領域のゲノム構造を示す。ｒｓ４８４８５４３と連鎖不平衡のマーカーはまた、当該領域内で見出され、これは本願明細書ではｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックとも呼ばれる。当該領域は、広範な連鎖不平衡（高いＬＤ）によって特徴付けられ、その境界は高い組み換え領域によって特徴付けられる。ｒｓ４８４８５４３と連鎖不平衡のマーカーは、コーカサスＣＥＵ　ＨａｐＭａｐ集団において、ＬＤ測定におけるr^2値が０．２より大きいことによって定義され、ＮＣＢＩビルド（Ｂｕｉｌｄ）３４の染色体２上で、位置１２０，０２３，５８３～１２０，１１７，０６２ｂｐにまたがり、ＮＣＢＩビルド３６で、位置１１９，６４４，９０８～１１９，７３８，３８７ｂｐにまたがる。これらのビルド配列の両方で、これらのマーカーがまたがっている領域は９３，４７９ｂｐである。

【図２】マーカーｒｓ１３３８７０４２を含む染色体２上の領域のゲノム構造を示す。ｒｓ１３３８７０４２と連鎖不平衡のマーカーはまた、当該領域内で見出され、これは、本願明細書ではｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロックとも呼ばれる。当該領域は、広範な連鎖不平衡（高いＬＤ）によって特徴付けられ、その境界は高い組み換え領域によって特徴付けられる。ｒｓ１３３８７０４２と連鎖不平衡のマーカーは、コーカサスＣＥＵ　ＨａｐＭａｐ集団で、ＬＤ測定でのr^2値が０．２より大きいことによって定義され、ＮＣＢＩビルド３４の染色体２上で、位置２１８，０５９，５０８～２１８，１４１，０６１ｂｐにまたがり、ＮＣＢＩビルド３６で、位置２１７，５６５，２１１－２１７，６４６，７６４ｂｐにまたがる。これらの配列ビルドの両方で、領域は８１，５５３ｂｐにまたがる。

【図３】マーカーｒｓ３８０３６６２を含む染色体１６上の領域のゲノム構造を示す。ｒｓ３８０３６６２と連鎖不平衡のマーカーはまた、当該領域内で見出され、本願明細書ではｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックとも呼ばれる。当該領域は、広範な連鎖不平衡（高いＬＤ）によって特徴付けられ、その境界は高い組み換え領域によって特徴付けられる。ｒｓ３８０３６６２と連鎖不平衡のマーカーは、コーカサスＣＥＵ　ＨａｐＭａｐ集団で、ＬＤ測定のr^2値が０．２より大きいことによって定義され、ＮＣＢＩビルド３４の染色体１６上で、位置５２，３１４，４０３～５２，４１３，６０２ｂｐにまたがり、ＮＣＢＩビルド３６で位置５１，０９３，３１１～５１，１９２，５０１ｂｐにまたがる。これらの配列ビルドの両方で、領域は、９９，１９０ｂｐにまたがる。

【発明を実施するための形態】

【００４５】

本発明の好ましい実施態様の記載は下記の通りである。本発明は、乳癌に関連すると見出された多型変異およびハプロタイプを開示する。ある多型マーカー（例えば、マーカーｒｓ４８４８５４３、マーカーｒｓ１３３８７０４２およびマーカーｒｓ３８０３６６２、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、およびｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックに関連するマーカー、例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２のマーカー、例えば、表１０、表１５および表１９に記載されたマーカー）の特定の対立遺伝子およびこのような対立遺伝子を有するハプロタイプは、乳癌に関連するものと見出された。このようなマーカーおよびハプロタイプは、さらに詳細に本願明細書に記載されたように、乳癌のリスクマネジメントに有用である。さらに本発明の応用例は、これらのマーカーの特定の対立遺伝子の存在または不存在を評価するキットを含む。

【００４６】

（定義）
別段の表示がない限り、核酸配列は、左から右に、５’から３’方向に書かれる。本願明細書で挙げられる数値的範囲は、範囲を定める数字を含み、定義された範囲内の各整数またはいずれの非整数有理数（ｆｒａｃｔｉｏｎ）を含む。別段の定義がない限り、本願明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が関与する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同義である。

【００４７】
下記の用語は、本願の構成では、下記に示される意味を有するものとする。「多型マーカー」は、「マーカー」と呼ばれることもあり、本願明細書記載のように、ゲノム多形性部位を意味する。各多型マーカーは、多形性部位の特定の対立遺伝子に特徴のある少なくとも２つの配列多様性を有する。従って、多型マーカーの遺伝的関連は、その特定の多型マーカーの少なくとも１つの特異的な対立遺伝子に関連があることを意味する。当該マーカーは、一塩基多型（ＳＮＰ）、マイクロサテライト、挿入、欠損、重複および転座を含む、ゲノム中に見出されるいずれの変異型のいずれの対立遺伝子を含み得る。

【００４８】
「対立遺伝子」は、染色体の所定の遺伝子座（位置）のヌクレオチド配列を意味する。多型マーカー対立遺伝子は、従って、染色体上のマーカーの構成（すなわち、配列）を意味する。個体のゲノムＤＮＡは、各染色体上のマーカーの各複製物を代表する、いずれの所定の多型マーカーの２つの対立遺伝子（例えば、対立遺伝子特異的な配列）を含む。本願明細書で使用されるヌクレオチドの配列コードは、Ａ＝１、Ｃ＝２、Ｇ＝３、Ｔ＝４である。マイクロサテライト対立遺伝子のために、ＣＥＰＨ試料（ヒト多型研究センター、ゲノム貯蔵所、ＣＥＰＨ試料１３４７－０２）を参照として使用し、当該試料中の各マイクロサテライトのより短い対立遺伝子を０と設定し、他の試料中の全ての他の対立遺伝子に、当該参照に関連して番号を付けた。従って、例えば、対立遺伝子１は、ＣＥＰＨ試料中のより短い対立遺伝子より１ｂｐ長く、対立遺伝子２は、ＣＥＰＨ試料中のより短い対立遺伝子より２ｂｐ長く、対立遺伝子３はＣＥＰＨ試料中の下位の対立遺伝子より３ｂｐ長い、などであり、対立遺伝子－１は、ＣＥＰＨ試料中のより短い対立遺伝子よりも１ｂｐ短く、対立遺伝子－２は、ＣＥＰＨ試料中のより短い対立遺伝子より２ｂｐ短い、などである。

【００４９】
本願明細書記載の配列コヌクレオチド（ｃｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）の多義性は、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢによって提唱される通りである。これらのコードは、ＥＭＢＬ、ＧｅｎＢａｎｋ、およびＰＩＲデータベースによって使用されるコードと両立する。

【００５０】
【表１】

IUBコード	意味
A	アデノシン
C	シチジン
G	グアニン
T	チミジン
R	GまたはA
Y	TまたはC
K	GまたはT
M	AまたはC
S	GまたはC
W	AまたはT
B	CGまたはT
D	AGまたはT
H	ACまたはT
V	ACまたはG
N	ACGまたはT（いずれかの塩基）

【００５１】
１より大きい配列が集団（自然の集団または合成の集団（例えば、合成分子のライブラリー）のいずれか）において可能性のあるヌクレオチドの位置は、本願明細書では「多形性部位」と呼ばれる。
【００５２】
「一塩基多型」または「ＳＮＰ」は、ゲノムの特異的な部位の１つのヌクレオチドが種のメンバー間または個体の対の染色体間で異なる場合に生じる、ＤＮＡ配列の多様性である。大部分のＳＮＰ多型は、２つの対立遺伝子を有する。当該例では、各個体は、多型の１つの対立遺伝子のホモ接合（すなわち、個体の染色体のコピーの両方が、ＳＮＰ部位の同一のヌクレオチドを有する）であるか、または、個体はヘテロ接合（すなわち、異なるヌクレオチドを含む個体の２つの姉妹染色体）である。本願明細書で報告されたＳＮＰの命名は、国立バイオテクノロジー情報センター（ＮＣＢＩ）によって各特有のＳＮＰに指定された公式の参照ＳＮＰ（ｒｓ）ＩＤ同定タグを意味する。
【００５３】
「変異」は、本願明細書記載のように、参照ＤＮＡと異なるＤＮＡの分節を意味する。「マーカー」または「多型マーカー」は、本願明細書に定義されるように、変異である。参照と異なる対立遺伝子は、「変異」対立遺伝子と呼ばれる。
【００５４】
「マイクロサテライト」は、特定の部位の長さが２～８ヌクレオチドの塩基の複数の小さい反復（ＣＡ反復など）を有する多型マーカーであり、反復長の数は一般的な集団において変化する。
【００５５】
「インデル」は、典型的にはわずか数ヌクレオチド長の小さな挿入または欠損を含む、多型性の一般的な形態である。
【００５６】
「ハプロタイプ」は、本願明細書記載のように、分節に沿って並んだ対立遺伝子の特定の組み合わせによって特徴付けられる一本鎖ＤＮＡ内のゲノムＤＮＡの分節を意味する。ヒトなどの２倍体の生物では、ハプロタイプは各多型マーカーまたは遺伝子座の対の対立遺伝子の１つのメンバーを含む。ある実施態様では、ハプロタイプは、２つ以上の対立遺伝子、３つ以上の対立遺伝子、４つ以上の対立遺伝子、または５つ以上の対立遺伝子を含み得る。ハプロタイプは、本願明細書では、マーカー名およびそのハプロタイプのマーカーの対立遺伝子に関連して記載され、例えば、「１　ｒｓ４８４８５４３」または「１－ｒｓ４８４８５４３」は、ハプロタイプに存在するマーカーｒｓ４８４８５４３の１対立遺伝子（Ａ対立遺伝子）を意味し、「ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子１」または「ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ」に等しい。さらに、ハプロタイプにおける対立形質のコードは、個体マーカーについてのものと同じようであり、すなわち、１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇおよび４＝Ｔである。
【００５７】
用語「感受性」は、本願明細書記載のように、平均的な個体よりも、乳癌の発生について易発性の個体（または個体群）、または、乳癌の発生により抵抗できない個体を意味する。当該用語は、増加した感受性および減少した感受性の両方を包含する。従って、本発明の特定の多型マーカーおよび／またはハプロタイプは、１より大きい相対的なリスク（ＲＲ）、または１より大きいオッズ比（ＯＲ）によって特徴付けられるように、乳癌の増加した感受性（すなわち、増加したリスク）に特徴があってもよい。あるいは、本発明のマーカーおよび／またはハプロタイプは、１未満の相対的なリスクまたはオッズ比によって特徴付けられるように、乳癌の減少した感受性（すなわち、減少したリスク）に特徴があってもよい。
【００５８】
用語「および／または」は、本願の構成では、当該用語によって結合された項目のいずれかまたは両方が関連することを示すことが理解されるだろう。換言すれば、本願明細書

における用語は、「いずれかまたは両方」を意味することが捉えられるだろう。

【００５９】

用語「関連する」は、遺伝因子（遺伝子および／またはマーカー）の連鎖についての本願の構成では、連鎖不平衡の因子を意味するものとする。好ましくは、当該用語は、当該因子は、連鎖不平衡測定のr^2値が０．２より大きいと測定された連鎖不平衡であることを意味することが捉えられるだろう。

【００６０】

用語「検査表」は、本願明細書記載のように、データの一形態を別の形態と関連付ける表、または、１もしくは複数の形態のデータを、データが関連する予測される成果（表現型または形質など）と関連付ける表である。例えば、検査表は、少なくとも１つの多型マーカーの対立形質のデータと、特定の対立形質のデータを含む個体が示しやすいまたは特定の対立形質のデータを含まない個体よりも示しやすい特定の形質もしくは表現型（特定の疾病診断など）との間の相関を含み得る。検査表は、多次元的であり得、すなわち、単一のマーカーの複数の対立遺伝子についての情報を同時に含み得、または、複数のマーカーについての情報を含み得、他の因子（疾病診断の特徴、人種の情報、バイオマーカー、生化学的測定、治療方法または薬剤など）も含んでいてもよい。

【００６１】

「コンピューター可読媒体」は、市販または特注のインターフェースを使用した、コンピューターによって接続され得る情報記憶媒体である。典型的なコンピューター可読媒体は、メモリ（例えば、ＲＡＭ、ＲＯＭ、フラッシュメモリ、など）、光学式記憶媒体（例えば、ＣＤ－ＲＯＭ）、磁気記憶媒体（例えば、コンピューターのハードドライブ、フロッピー（登録商標）ディスク、など）、パンチカードまたは他の市販の媒体を含む。情報は、興味のあるシステムと媒体との間、コンピューター間、またはコンピューターと記憶した情報を保存または接続するコンピューター可読媒体との間で転送されてもよい。このような転送は、電気的であり得、または他の利用可能な方法（ＩＲリンク、無線接続など）によってもよい。

【００６２】

「核酸試料」は、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）を含む個体から得られた試料である。ある実施態様、すなわち、特異的な多型マーカーの検出および／またはハプロタイプの検出では、核酸試料はゲノムＤＮＡを含む。このような核酸試料は、ゲノムＤＮＡを含むいずれの供給源（血液試料、羊水試料、脳脊髄液試料、または皮膚、筋肉、頬側粘膜もしくは結膜粘膜、胎盤、消化管もしくは他の器官から得た組織試料を含む）からも得られ得る。

【００６３】

用語「乳癌の治療薬」は、乳癌に関連する症候の寛解または予防に使用され得る薬剤を意味する。

【００６４】

用語「乳癌に関連した核酸」は、本願明細書記載のように、乳癌に関連することが見出された核酸を意味する。これは、本願明細書記載のマーカーおよびハプロタイプならびにそれらと強い連鎖不平衡（ＬＤ）のマーカーおよびハプロタイプを含むが、これらに限定されない。１つの実施態様では、乳癌に関連した核酸は、特定のゲノム領域内に位置する、または特定のゲノム領域に関連する（すなわち、連鎖不平衡の）少なくとも１つの多型マーカーを通じて乳癌に関連することが見出されたその特定のゲノム領域（ＬＤブロックなど）を意味する。

【００６５】

用語「全乳癌」または「全ＢＣ」は、乳癌の特定の亜表現型と無関係に、乳癌と診断された全ての個体を意味する。

【００６６】

用語「媒体素因の」乳癌または「ＭｅｄＰｒｅの」乳癌は、乳癌の亜表現型を意味する。当該表現型の定義は、発端者が少なくとも１つの下記の判断基準を満たすことを必要とする。１．発端者は、３減数分裂事象（ｍｅｉｏｔｉｃ　ｅｖｅｎｔｓ）（３Ｍ）の遺伝

的距離内の、３人以上の罹患した近親者を含む乳癌の症例の集団の一員である。２．発端者は、３M以内で関連する、罹患したペアの一員であり、ペアの一人は５０歳以下のときに診断された。３．発端者は、３M以内で関連する、罹患したペアの一員であり、ペアの一人はいずれかのタイプの続発性原発腫瘍であると診断された。４．発端者は、いずれかのタイプの続発性原発腫瘍であると診断された。

【００６７】

本願明細書で示された研究において分析された１６００のアイスランド人の患者のうち、６５３人がＭｅｄＰｒｅの判断基準を満たした（４０．８％）。

【００６８】

用語「多発性原発性乳癌」、または「ＭＰＢＣ」は、本願明細書記載のように、最初の乳癌の診断に加えて少なくとも１つの原発性腫瘍が診断され、２つの腫瘍が臨床的に、かつ組織学的検査によって、別個の原発性腫瘍であることが確かめられ、最初の乳癌と同時に、またはその後に生じており、対側乳房または同側乳房に生じている症例を意味する。

【００６９】

用語「家族歴スコア」または「ＦＨＳ」は、本願明細書記載のように、疾病の発端者の乳癌に罹患した近親者の数に基づいて定義される。各発端者について、スコア１は各罹患した一等親近親者に割り当てられ、０．５は各罹患した第二度近親者に割り当てられ、０．２５は各第三度近親者に割り当てられる。従って、全ての罹患した近親者にわたって得られた累計は、合計された家族歴スコアまたはＦＨＳを表す。

【００７０】

用語「ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック」、または「ｒｓ４８４８５４３連鎖不平衡ブロック」は、本願明細書記載のように、ＮＣＢＩ（国立バイオテクノロジー情報センター）ビルド３４の位置１１９，９８７，００２～１２０，１２９，００１の間、およびＮＣＢＩビルド３６の位置１１９，６０８，３２７～１２０，１２９，００１の間の染色体２上のゲノム領域を意味する。ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックは、サイズが１４１，９９９ｂｐである。

【００７１】

用語「ＳＴＥＡＰ３遺伝子」、または「ＴＳＡＰ６遺伝子」は、本願明細書記載のように、前立腺の６回膜貫通の上皮抗原（ＳＴＥＡＰ３）遺伝子を意味し、腫瘍抑制活性化経路６（ＴＳＡＰ６）遺伝子とも呼ばれる。当該遺伝子は、染色体２ｑ１４．２上に位置し、位置１２００７６５６１～１２０１１８３７３（ＮＣＢＩビルド３４）にまたがる。

【００７２】

用語「ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック」、または「ｒｓ１３３８７０４２連鎖不平衡ブロック」は、本願明細書記載のように、ＮＣＢＩ（国立バイオテクノロジー情報センター）ビルド３４の位置２１８，０６２，００１～２１８，１４１，００２の間の染色体２上の連鎖不平衡（ＬＤ）ブロックを意味する。当該ＬＤブロックは、７９，００１塩基対（ビルド３４）にまたがる。

【００７３】

用語「ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロック」、または「ｒｓ３８０３６６２連鎖不平衡ブロック」は、本願明細書記載のように、ＮＣＢＩ（国立バイオテクノロジー情報センター）ビルド３４の位置５２，２９１，０４１～５２，４３６，１２７の間の染色体１６上の連鎖不平衡（ＬＤ）ブロックを意味する。当該ＬＤブロックは、１４５，０８６塩基対（ビルド３４）にまたがる。

【００７４】

用語「ダリー（Ｄａｌｙ）ハプロタイプ」は、本願明細書記載のように、ＨａｐＭａｐ計画において遺伝子型が同定されたさらなるＳＮＰのセットの効率的な代替物（r^2＞０．８）として同定された所定のＬＤブロック（高いＬＤの領域）内の２つのマーカーハプロタイプを意味する。これらのさらなるＳＮＰは、ＵＴＡＨ　ＣＥＰＨ（ＣＥＵ）ＨａｐＭａｐ試料において少ない対立遺伝子頻度（＞５％）を有し、Ｈａｐ３００ＳＮＰチップに存在せず、また、チップ上のＳＮＰによって効率的にタグが付けられない（Ｐｅ’ｅｒ

ら、（２００６）、Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ、３８、６６３～７）。

【００７５】

用語「エストロゲン受容体陽性の乳癌」、または「ＥＲ陽性の乳癌」は、本願明細書で定義されるように、エストロゲン受容体の発現が陽性と判定された乳癌組織の試料を意味する。エストロゲン受容体の発現は、例えば、放射免疫アッセイまたは免疫組織化学的検査によって判定し得る。放射免疫（ｒａｄｉｏｉｍｍｕｎｏｍｅｔｒｉｃ）測定で≧１０ｆｍｏｌ／ｍｇ、または免疫組織化学的評価で陽性の核が≧１０％であるときは、陽性とみなされる。

【００７６】

用語「プロゲステロン受容体陽性の乳癌」、または「ＰＲ陽性の乳癌」は、本願明細書で定義されるように、プロゲステロン受容体の発現が陽性と判定された乳癌組織の試料を意味する。プロゲステロン（

）受容体の発現は、例えば、放射免疫アッセイまたは免疫組織化学的検査によって判定され得る。放射免疫測定で≧１０ｆｍｏｌ／ｍｇ、または免疫組織化学的評価で陽性の核が≧１０％であるときは、陽性とみなされる。

【００７７】

乳癌と診断された個体の集団の関連分析を通じて、ある多型マーカーにおけるある対立遺伝子は、乳癌に関連することが発見された。ゲノム全体での癌に関連する変異の分析は、Ｃｈｒ２ｑ１４分節およびＣｈｒ２ｑ３５内の染色体２の２つの異なる領域、ならびに染色体１６（Ｃｈｒ１６ｑ１２）上の領域内が、乳癌と関連することを明らかにした。特定のマーカーおよびハプロタイプは、これらの領域で乳癌について増加したリスクと関連することが見出された。

【００７８】

表１で示されたように、染色体２ｑ１４．２上のマーカーｒｓ４８４８５４３のＡ対立遺伝子（ｒｓ４８４８５４３Ａ対立遺伝子またはｒｓ４８４８５４３　１対立遺伝子またはＡ－ｒｓ４８４８５４３とも呼ばれる）は、乳癌について増加したリスクと関連することが見出された。４４７７人の癌のない集団対照との関連で、１５９８人の患者中のＭｅｄＰｒｅ乳癌の表現型を分析すると、推定される相対的なリスク（ＲＲ）値が１．４２、ｐ値が８．３×１０$^{-8}$であることが導かれた。この実験で使用されたゲノム全体でのチップの一部として試験された３１７，０８９ＳＮＰマーカーの補正後、ｐ値は０．０２６であり、すなわち、ゲノム全体のレベルで関連が有意であった。より広範な全ＢＣ表現型との関連は、少し弱く、ＲＲ値は１．１６であった（表１参照）。これらの結果は、別個のアイスランド人の乳癌コホートで再現された。

【００７９】

ｒｓ４８４８５４３マーカーは、本願明細書においてｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックと呼ばれる領域内に位置する。当該ＳＮＰマーカー、および当該マーカーと関連するマーカー（例えば、表１０に記載されたマーカー）は、本発明の方法において有用である。ヒトゲノムの局所的な連鎖不平衡様式により、癌と関連があると本願明細書で示されたｒｓ４８４８５４３と強いＬＤにある多くの多型マーカーがある。これらの関連するマーカー（例えば、表１０に記載されたマーカー）（マイクロサテライトもしくはインデル、および他の相関するＳＮＰもしくは他の多型マーカーなどの、公知のＳＮＰまたは他の多型マーカーを含む）は、従って、本願明細書記載の乳癌との関連を検出する代替のマーカーとして、単独または組み合わせて使用され得る。特に、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック内に位置する他の多型マーカーは、本発明の方法において代替のマーカーとして使用されてもよいことが想定される。

【００８０】

染色体２（２ｑ３５）上の第２の領域は、ゲノム全体での関連分析を通じて同定されてきた。マーカーｒｓ１３３８７０４２の対立遺伝子Ａ（ｒｓ１３３８７０４２Ａ対立遺伝子またはｒｓ１３３８７０４２　１対立遺伝子またはＡ－ｒｓ１３３８７０４２とも呼ばれる）は、乳癌について増加したリスクと関連することが見出された（表１１参照）。当

該ＳＮＰは、染色体２ｑ３５、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子座と異なる部位に位置する。乳癌である２，１８１個体（全ＢＣ）および１２，４４１集団対照の分析は、ｒｓ１３３８７０４２のＡ対立遺伝子が１．１９のリスクと、４．０×１０$^{-5}$のｐ値を与えることを明らかにした。ＭｅｄＰｒｅ乳癌におけるリスク（ＲＲ）は、いずれのＢＣにおけるリスクとも匹敵することが見出された。ｒｓ１３３８７０４２との関連を検出するのにも使用され得る代替のマーカーを表１５に記載した。

【００８１】

当該結果は、アイスランド人の集団（５８３の症例および７９６６の対照）から得た第２の別個の試料において再現され、当該第２の群における「全ＢＣ」と関連があるｒｓ１３３８７０４２のＡ対立遺伝子のＲＲが１．２０（Ｐ値$_{corr}$＝３．８×１０$^{-3}$）であるという推定を得た。従って、最初の発見は、別個のアイスランド人の試料において有意に再現され、まさに同様の点推定のＲＲであり、全体的なＰ値$_{corr}$は２．０×１０$^{-7}$であり、３１７，０８９の試験されたＳＮＰについてボンフェローニ補正後の有意性のレベルに近かった。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの変異の認められた頻度および相対的なリスクは、アイスランド人の集団中１５．６％という、推定される集団に起因するリスクと一致する。

【００８２】

スペイン人およびスウェーデン人の試料における追試は、これらの発見を裏付けた。スペイン人から得た４４６の乳癌の症例および９７７の対照試料の分析によれば、ＲＲは１．２１であった（Ｐ値１．８×１０$^{-2}$；表１１）。Ａ－ｒｓ１３３８７０４２変異の頻度は、スペイン人の対照試料で高く、スペイン人の抽出集団において、変異がより蔓延しているかも知れず、従ってより高い乳癌負荷に寄与しているかも知れないことを示唆している。２つのスウェーデン人のコホート、「スウェーデン家族性」コホートおよび「スウェーデン連続的」コホートもまた分析された。「スウェーデン連続的」コホートは、乳癌について有意なＲＲが１．３１（Ｐ値＝２．０×１０$^{-4}$）であることを示し、一方、「スウェーデン家族性」コホートでは相対的なリスク推定値が１．１１であり、統計的に有意ではなかった。しかし、全体的なスウェーデン人の複合コホートは、有意な相対的なリスク推定値が１．２２（Ｐ値＝８．１×１０$^{-4}$）に戻った。

【００８３】

アイスランド人、スペイン人およびスウェーデン人のコホートについての推定値は、マンテルーヘンツェル（Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌ）モデルを使用して、共同解析に組み込んだ。結果は、推定される相対的なリスクが１．２０、Ｐ値が３．８×１０$^{-11}$であった。これは、検討した３１７，０８９のＳＮＰについて補正するために、ボンフェローニ法を使用したゲノム全体での有意性の閾値よりもかなり低い。本発明者らは、従って、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａは、ヨーロッパ人の家系のいくつかの集団の例において、有意な、かつ、再現性のある乳癌のリスクを与えることを結論付けた。全体的な集団に起因するリスクは、１６．４％であると推定される。

【００８４】

１６００人の乳癌患者および１１５６３人の対照から得たデータを使用したさらなるゲノム全体でのＳＮＰ分析は、いずれのＢＣについても、推定される１．２３倍の増加したリスクを与えるＳＮＰ　ｒｓ３８０３６６２（Ｔ－ｒｓ３８０３６６２；ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔ）のＴ対立遺伝子を同定した（表１６）。当該結果は、第２の、別個のアイスランド人の乳癌患者５９４人および対照１４３３人のコホートで裏付けられた。これらの２つのアイスランド人の試料から得た総合データによれば、個体間の関連性を補正すると、相対的なリスク推定値が１．２３であり、Ｐ値が２．８×１０$^{-7}$であった。このことは、推定される集団に起因するリスクが１０．１％であることと一致する（表１６）。ｒｓ３８０３６６２との関連の検出に使用され得る代替のマーカーを、表１９に記載した。

【００８５】

上記記載の、スウェーデン人のコホートおよびスペイン人のコホートにおけるこの発見

の反復解析（Ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ　ａｎａｌｙｓｉｓ）および、オランダ、ナイミーヘンの５５８人の乳癌患者および１３８４人の対照の分析を行った。表１６で示されるように、ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔについて、有意に増加したリスクがこれらの反復コホート３つ全てにおいて認められた。これら３つのアイスランド人でない反復コホートの複合解析は、全体的な相対的なリスク推定値が１．３５、かつＰ値が５．１×１０$^{-12}$であることを明らかにした。アイスランド人のコホートおよび反復コホートの共同解析は、複合した相対的なリスク推定値が１．２８であり、Ｐ値が２．７×１０$^{-17}$であることを示した。これは、検討したＳＮＰの数について補正した場合、ゲノム全体での有意性の閾値よりもかなり低い。対応する全体的な集団に起因するリスク推定値は、１３．４％であった（表１６）。

【００８６】

ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａとｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔとの関連、ならびにエストロゲン受容体（ＥＲ）およびプロゲステロン受容体（ＰＲ）の状態を検討した。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔに関連する有意な乳癌のリスクは、ＥＲ陽性の腫瘍と診断された患者に明瞭に限定され、ＥＲ陽性の腫瘍およびＥＲ陰性の腫瘍についてのＯＲ間の相違もまた有意である（表２５）。同様に、ＰＲ陽性の腫瘍と診断された患者の間で優先的に乳癌のリスクについての傾向がある。

【００８７】

（ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６の生物学）

温度感受性のｐ５３遺伝子を含む、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６のｃＤＮＡが、マウス骨髄ＬＴＲ６株化細胞におけるｐ５３の活性化によって引き起こされた一連のｍＲＮＡｓの１つから最初に単離された（Ａｍｓｏｎら、（１９９６）、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、９３、３９５３～７）。当該マウスの形態は、腫瘍抑制活性化経路６（ＴＳＡＰ６）と名付けられた。当該遺伝子は、ＬＴＲ６細胞の活性化ｐ５３によって誘導できることが後に確かめられた（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。ラットにおいては、ｐＨｙｄｅと名付けられ、異なる転移性の傾向を有する２つの株化細胞において発現が異なる遺伝子の検出のために計画された実験の間に前立腺癌株化細胞から単離された（ＲｉｎａｌｄｙおよびＳｔｅｉｎｅｒ、（１９９９）、ＤＮＡ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ、１８、８２９～３６）。ｐＨｙｄｅ　ｃＤＮＡは、ラットおよびヒトの前立腺株化細胞および異種移植片においてアポトーシスを誘導することが示された（Ｒｉｎａｌｄｙら、（２０００）、Ｇａｎ　Ｔｏ　Ｋａｇａｋｕ　Ｒｙｏｈｏ、２７　Ｓｕｐｐｌ　２、２１５～２２；Ｓｔｅｉｎｅｒら、（２０００）、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、６０、４４１９～２５）。ｐＨｙｄｅによるアポトーシス誘導は、カスパーゼ－３経路を介して作用することが後に示された（Ｚｈａｎｇら、（２００１）、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、２０、５９８２～９０）。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６の下方制御もまた、肝細胞癌の進行と関連がある（Ｃｏｕｌｏｕａｒｎら、（２００５）、Ｊ　Ｈｅｐａｔｏｌ、４２、８６０～９）。

【００８８】

Ｐａｓｓｅｒらは、ヒトにおけるＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６のｃＤＮＡを単離し、ｍＲＮＡが乳癌株化細胞ＭＣＦ７におけるｐ５３の活性化によって誘導できることを示した（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。ｐ５３による誘導は、転写レベルであると思われ、ヌクレオチド４７８とヌクレオチド３５７（配列は受入番号ＡＹ２１４４６１によって定義される）との間のＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６プロモーターにおける保存されたｐ５３反応因子によって媒介されている（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。タンパク質は、４８８アミノ酸、５０～５５ｋＤａ、６回膜貫通のタンパク質として同定された（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６上で標的となったアンチセンスＲＮＡは、ｐ５３依存性アポトーシスを阻害し、さらに、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６がアポトーシスのエフェクターとして作用するという

見解を支持する（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６は、細胞周期制御およびアポトーシスの関連する２つのタンパク質（ＮｉｘおよびＭｙｔ１）と物理的に相互作用する（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。Ｎｉｘ（ＢＮＩＰ３Ｌとしても知られる）は、ミトコンドリアの、Ｂｃｌ２に関連する、アポトーシス促進性タンパク質である。ＮｉｘおよびＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６は、互いのアポトーシス促進性効果を強める（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。Ｍｙｔ１は、細胞周期を、Ｇ２／Ｍチェックポイントで、リン酸化、その結果のサイクリン依存キナーゼｐ３４^{cdc2}の阻害によってブロックするように作用する二重の特異性（Ｓｅｒ／ＴｈｒおよびＴｙｒ）キナーゼである。Ｍｙｔ１とＴＳＡＰ６との間の相互作用は、Ｍｙｔ１をその低リン酸化活性状態に維持することで、ｐ３４^{cdc2}のＭｙｔ１依存性リン酸化を促進する（Ｐａｓｓｅｒら、（２００３）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、１００、２２８４～９）。

【００８９】

いくらか逆説的に、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６は、マウスのｎｍ１０５４変異染色（ｍｕｔａｎｔ ｓｔａｉｎ）の、小球性、低色素の貧血症に関与する遺伝子として近年同定された（Ｏｈｇａｍｉら、（２００５）、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ、３７、１２６４～９）。細胞外の鉄は、トランスフェリン（Ｔｆ）によって、腸、網内系および肝臓から、体内の全ての増殖細胞に運ばれる。Ｔｆ結合の鉄は、トランスフェリン－受容体（ＴｆＲ１）を介したエンドサイトーシスによって細胞内に入る。鉄は、酸性化によって、エンドソームでＴｆから放出され、その後二価金属輸送体Ｄｍｔ１によって、細胞質に運ばれる。ＴｆおよびＴｆＲ１は、次いで、細胞外環境へ再利用される。環境的な、およびＴｆ結合の鉄は、主に酸化Ｆｅ$^{3+}$（三価鉄）状態で存在し、細胞質膜を通って伝達され得る前にＦｅ$^{2+}$（二価鉄）状態に還元されなければならない。その貧血症との関連を通じて、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６は、赤血球系（ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ ｌｉｎｅａｇｅ）細胞において当該反応を起こす、主要な三価鉄還元酵素として同定され、鉄吸収において非常に重要であることを示唆している（Ｏｈｇａｍｉら、（２００５）、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ、３７、１２６４～９）。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６はまた、銅リダクターゼ（ｃｕｐｒｉｃ ｒｅｄｕｃｔａｓｅ）活性を有し、これらのメタロリダクターゼ（ｍｅｔａｌｌｏｒｅｄｕｃｔａｓｅ）活性は、ＳＴＥＡＰファミリーの他のメンバーであるＳＴＥＡＰ２およびＳＴＥＡＰ４によって共有される（Ｏｈｇａｍｉら、（２００６）、Ｂｌｏｏｄ、１０８、１３８８～９４）。

【００９０】

ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６はまた、非古典的な経路を経由したタンパク質の分泌の刺激に関連することが示された。古典的なタンパク質の分泌は、分泌することになっているタンパク質上のＮＨ$_2$末端のシグナル配列によって媒介されている。シグナル配列は、タンパク質を、小胞体／ゴルジ経路、次いで、分泌小胞の細胞膜の輸送に向かわせる。分泌小胞と細胞膜との融合によって、分泌されたタンパク質は細胞外空間内へ放出される。タンパク質分泌はまた、細胞内小胞が、いわゆる多胞体構造を形成するエンドソームの管腔内へ、芽を出すことができる非古典的な経路によっても行われ得る。多胞体構造と細胞膜との融合は、これらの膜被包性の小胞を、細胞外空間に放出させる。これらの小胞は、エキソソームとして知られる。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６は、ｐ５３依存様式でエキソソーム生成を刺激することが示された（Ａｍｚａｌｌａｇら、（２００４）、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ、２７９、４６１０４～１２；Ｙｕら、（２００６）、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、６６、４７９５～８０１）。エキソソームは、重要な抗発癌反応に関連しているかも知れない。ｐ５３－ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６経路の刺激に反応して、エキソソームに分泌されるタンパク質の１つは、乳腺の腫瘍細胞における血管新生、腫瘍浸潤および転移に対する阻害効果が証明されている、マスピン（乳腺のセリンプロテアーゼ阻害剤）である（Ｓｈｅｎｇら、（１９９６）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、９３、１１

６６９～７４；Ｓｈｉら、（２００１）、癌　Ｒｅｓ、６１、６９４５～５１；Ｚｈａｎｇら、（１９９７）、Ｍｏｌ　Ｍｅｄ、３、４９～５９；Ｚｏｕら、（１９９４）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２６３、５２６～９）。エキソソームは、翻訳的に制御された腫瘍タンパク質（ＴＣＴＰ）／ヒスタミン遊離因子および腫瘍特異的な抗原（Ｈｅｒ２／ＮｅｕおよびＭａｒｔ１など）などの炎症促進性因子を含み得る（Ａｍｚａｌｌａｇら、（２００４）、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ、２７９、４６１０４～１２；Ａｎｄｒｅら、（２００２）、Ｌａｎｃｅｔ、３６０、２９５～３０５）。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６を介したエンドソーム形成は、いわゆる「傍観者」効果に関連するかも知れず、ｐ５３の発現を誘導された細胞は、細胞周期停止、アポトーシス促進性反応および隣接する細胞の死を生じ得ることが示唆されている（Ｙｕら、（２００６）、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、６６、４７９５～８０１）。

【００９１】

ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６についての可能性のある遺伝的変異と癌リスクとの間の関連性については、ほぼ何も知られていない。前立腺癌株化細胞における変異、異種移植片および腫瘍試料の選別により、計４の株化細胞、８の異種移植片および５６の腫瘍試料（計６８試料）からの異種移植片において、２つのミスセンス変異が発見された（Ａｌａ１８４ＴｈｒおよびＩｌｅ３０５Ｔｈｒ）。本発明者らは、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６は、前立腺癌の古典的な腫瘍抑制遺伝子ではないと結論付けている。他の型の癌におけるＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝的変異の研究は、本発明者らが知る限りでは、報告されていない。

【００９２】

（乳癌の改善された治療の開発におけるＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６経路の利用の可能性）

本発明者らの知見では、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６ＬＤブロックにおける遺伝的変異は、当該遺伝子を、乳癌の発生の共通因子として関連付ける。従って、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６を標的とする治療では、その相同体、およびＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６経路の他の構成要素は、乳癌の治療または予防の候補として考えられ得る。このような標的は、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６それ自体（ＯＭＩＭ＃　６０９６７１）；相同体ＳＴＥＡＰ１（ＯＭＩＭ＃　６０４４１５）、ＳＴＥＡＰ２／ＴＩＡＲＰ／ＳＴＡＭＰ１（ＯＭＩＭ＃　６０５０９４）、およびＳＴＥＡＰ４（ＮＭ＿０２４６３６）；相互作用タンパク質Ｎｉｘ／ＢＮＩＰ３Ｌ（ＯＭＩＭ＃　６０５３６８）、Ｍｙｔ１（ＯＭＩＭ＃　６０２４７４）、ＴＣＴＰ／ヒスタミン遊離因子（ＯＭＩＭ＃　６００７６３）；経路タンパク質ｐ３４^{cdc2}（ＯＭＩＭ＃　１１６９４０）、サイクリンＢ１（ＯＭＩＭ＃　１２３８３６）、ＨＥＲ２／Ｎｅｕ（ＯＭＩＭ＃　１６４８７０）、マスピン（ＯＭＩＭ＃　１５４７９０）；および未同定または関連するＳＴＥＰ３／ＴＳＡＰ６経路の他のメンバーを含む。治療は、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、その相同体または経路の構成要素の小分子作動薬もしくは拮抗薬；ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、その相同体または経路の構成要素の作動薬もしくは拮抗薬としての大分子薬剤；または、遺伝子療法もしくは免疫療法の手順における導入遺伝子としての、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、相同体もしくは経路の構成要素の使用を含み得る。ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、その相同体もしくは経路の構成要素、および／またはそれらの活性に影響を及ぼす分子はまた、「傍観者効果」の増強を通して、細胞分裂阻害または細胞傷害性治療（化学療法、放射線療法、遺伝子療法または免疫療法）のアジュバントとして開発され得る。

【００９３】

（マーカーおよびハプロタイプの評価）

集団内のゲノム配列は、個体を比較すると同一ではない。ある程度、ゲノムは、ゲノム中の多くの部位で、個体間の配列変異性を呈する。このような配列の変異は、通常、多型性と呼ばれ、各ゲノム内に多くのこのような部位がある。例えば、ヒトゲノムは、平均５００塩基対ごとに生じる配列多様性を呈する。最も一般的な配列変異は、ゲノム中の単一の塩基位置の塩基変異からなり、このような配列変異、または多型性は、通常、一塩基多

型（「ＳＮＰ」）と呼ばれる。これらのＳＮＰは、単一の突然変異事象で生じると考えられ、従って、通常、各ＳＮＰ部位において２つの可能性のある対立遺伝子が可能性を有する（本来の対立遺伝子および変異した対立遺伝子）。自然の遺伝的浮動、および、おそらくまた、選択圧によって、最初の変異は、いずれの所定の集団におけるその対立遺伝子の特定の頻度によって特徴付けられる多型性をもたらす。配列変異の多くの他の型は、ヒトゲノムにおいて見出され、マイクロサテライト、挿入、欠損、反転および複製数の変異を含む。多型のマイクロサテライトは、複数の小塩基反復（ＣＡ反復、相補鎖上のＴＧなど）を、反復長数が一般的な集団において異なる特定の部位に有する。一般的な表現では、多形性部位に関する配列の各バージョンは、多形性部位の特異的な対立遺伝子を表す。全ての配列変異は、問題になっている配列変異を特徴付ける特異的な多形性部位に生じる、多型性と呼ばれ得る。一般的な用語では、多型性は、あらゆる特定の対立遺伝子を含み得る。従って、本発明の１つの実施態様では、多型性は、いずれの所定の集団における２つ以上の対立遺伝子の存在によって特徴付けられる。もう１つの実施態様では、多型性は、３つ以上の対立遺伝子の存在によって特徴付けられる。他の実施態様では、多型性は、４つ以上の対立遺伝子、５つ以上の対立遺伝子、６つ以上の対立遺伝子、７つ以上の対立遺伝子、９つ以上の対立遺伝子、または１０以上の対立遺伝子によって特徴付けられる。全てのこのような多型性は、本発明の方法およびキットに使用され得、従って、本発明の範囲内である。

【００９４】

いくつかの例では、参照対立遺伝子を選択することなく、多形性部位の異なる対立遺伝子が参照される。あるいは、参照配列は、特定の多形性部位を意味し得る。参照対立遺伝子は、「野生型」の対立遺伝子と呼ばれることもあり、それは、通常第１に配列決定された対立遺伝子、または「非罹患した」個体（例えば、形質または疾病の表現型を示さない個体）からの対立遺伝子のいずれかとして選択される。

【００９５】

本願明細書で述べられたＳＮＰマーカーの対立遺伝子は、使用されたＳＮＰアッセイにおける多形性部位に存在するため、塩基Ａ、Ｃ、ＧまたはＴを意味する。本願明細書で使用されるＳＮＰについての対立遺伝子コードは、下記の通りである；１＝Ａ、２＝Ｃ、３＝Ｇ、４＝Ｔ。しかし、当業者は、逆のＤＮＡ鎖のアッセイまたは解読によって、相補的な対立遺伝子が各症例において判定され得ることを理解するだろう。従って、Ａ／Ｇ多型性によって特徴付けられる多形性部位（多型マーカー）について、使用されるアッセイは、可能性のある２つの塩基（すなわちＡおよびＧ）のうち１つまたは両方の存在を特異的に検出するように設計されてもよい。あるいは、鋳型ＤＮＡ上の逆ストランドを検出するように設計されたアッセイを設計することで、相補的塩基ＴおよびＣの存在が判定され得る。（例えば、相対的なリスクに関して）量的に、同一の結果が、いずれかのＤＮＡ鎖（＋鎖または－鎖）の判定から得られうる。

【００９６】

典型的には、参照配列は、特定の配列を意味する。当該参照と異なる対立遺伝子は、「変異」対立遺伝子と呼ばれることもある。変異配列は、本願明細書で使用されるように、参照配列と異なる配列を意味するが、その他の点では実質的に同様である。本願明細書記載の多型の遺伝的マーカーの対立遺伝子は変異である。さらなる変異は、ポリペプチドに影響する変化を含み得る。配列の相違は、参照ヌクレオチド配列と比較した場合、以下を含み得る；フレームシフトをもたらす、１つのヌクレオチドの挿入もしくは欠損、または１より多いヌクレオチドの挿入もしくは欠損；コードされたアミノ酸中の変化をもたらす、少なくとも１つのヌクレオチドの変化；中途終止コドンの産生をもたらす、少なくとも１つのヌクレオチドの変化；ヌクレオチドによってコードされた１または複数のアミノ酸の欠損をもたらす、いくつかのヌクレオチドの欠損；読み枠のコード配列の中断をもたらす、不等組み換えまたは遺伝子変換などによる１またはいくつかのヌクレオチドの挿入；全てまたは一部の配列の重複；転座；またはヌクレオチド配列の再編成。このような配列変化は、核酸によってコードされたポリペプチドを変化させ得る。例えば、核酸配列の変

化がフレームシフトを引き起こすと、フレームシフトはコードされたアミノ酸の変化をもたらし得、および／または、切断されたポリペプチドの産生をもたらす、中途終止コドンの産生をもたらし得る。あるいは、疾病または形質に関連する多型性は、１または複数のヌクレオチドにおける同義の変化（すなわち、アミノ酸配列の変化をもたらさない変化）であり得る。このような多型性は、例えば、スプライス部位を変化させ得、ｍＲＮＡの安定性または輸送に影響し得、またはそうでなければコードされたポリペプチドの転写または翻訳に影響し得る。このような多型性はまた、構造の変化（増幅または欠損など）が体細胞レベルで生じる可能性を増加させるようにＤＮＡを変化させ得る。参照ヌクレオチド配列にコードされたポリペプチドは、特定の参照アミノ酸配列を有する「参照」ポリペプチドであり、変異対立遺伝子によってコードされたポリペプチドは、変異アミノ酸配列を有する「変異」ポリペプチドと呼ばれる。

【００９７】

ハプロタイプは、当該分節に沿って並んだ対立遺伝子の特定の組み合わせによって特徴付けられるＤＮＡの分節を意味する。２倍体の生物（ヒトなど）では、ハプロタイプは、各多型マーカーまたは遺伝子座の対の対立遺伝子のうちの１のメンバーを含む。ある実施態様では、ハプロタイプは、２つ以上の対立遺伝子、３つ以上の対立遺伝子、４つ以上の対立遺伝子、または５つ以上の対立遺伝子（各対立遺伝子は分節に沿った特異的な多型マーカーに対応する）を含み得る。ハプロタイプは、多形性部位に特定の対立遺伝子を有する、様々な多型マーカーの組み合わせ（例えば、ＳＮＰとマイクロサテライト）を含み得る。従って、ハプロタイプは、様々な遺伝的マーカーの対立遺伝子の組み合わせを含む。

【００９８】

特異的な多型マーカーおよび／またはハプロタイプの検出は、多形性部位の配列の検出のための、当該技術分野で公知の方法によって達成され得る。例えば、ＳＮＰおよび／またはマイクロサテライトマーカーの存在についての遺伝子型の同定の標準的な技法（ＰＣＲ、ＬＣＲ、ネステッドＰＣＲおよび核酸増幅のための他の技法を用いた、蛍光に基づいた技法（Ｃｈｅｎ　Ｘ．ら、Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．９（５）：４９２～９８（１９９９））など）が使用され得る。ＳＮＰ遺伝子型の同定について利用可能な特定の方法論は、ＴａｑＭａｎ遺伝子型の同定アッセイおよびＳＮＰｌｅｘ　プラットフォーム（アプライドバイオシステムズ社（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ））、質量分析（例えば、　ＭａｓｓＡＲＲＡＹシステム、シーケノム社（Ｓｅｑｕｅｎｏｍ））、ミニ配列分析法、リアルタイムＰＣＲ、Ｂｉｏ－Ｐｌｅｘシステム（バイオラッド社（ＢｉｏＲａｄ））、ＣＥＱおよびＳＮＰｓｔｒｅａｍシステム（ベックマン社（Ｂｅｃｋｍａｎ））、分子反転プローブアレイ技術（例えば、　Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ遺伝子チップ）、およびビーズアレイ技術（例えば、イルミナ社のＧｏｌｄｅｎＧａｔｅアッセイおよびＩｎｆｉｎｉｕｍアッセイ）を含むが、これらに限定されない。当業者に利用可能なこれらのまたは他の方法によって、多型マーカーの１または複数の対立遺伝子（マイクロサテライト、ＳＮＰまたは他のタイプの多型マーカーを含む）を同定し得る。

【００９９】

本願明細書記載のある方法では、検討中のいずれの特定の疾病または形質（例えば、乳癌）に対して増加した感受性（すなわち、増加したリスク）を有する個体は、疾病または形質について増加した感受性を与える１または複数の多型マーカーまたはハプロタイプの少なくとも１つの特異的な対立遺伝子が同定された（すなわち、リスクのあるマーカー対立遺伝子またはハプロタイプ）個体である。１つの態様では、リスクのあるマーカーまたはハプロタイプは、乳癌の有意に増加したリスク（または感受性）を与えるものである。１つの実施態様では、マーカーまたはハプロタイプに関連する有意性は、相対的なリスク（ＲＲ）によって判定される。もう１つの実施態様では、マーカーまたはハプロタイプに関連する有意性は、オッズ比（ＯＲ）によって判定される。さらなる実施態様では、有意性は、割合（％）によって判定される。１つの実施態様では、有意に増加したリスクは、少なくとも１．２のリスク（相対的なリスクおよび／またはオッズ比）（少なくとも１．２、少なくとも１．３、少なくとも１．４、少なくとも１．５、少なくとも１．６、少な

くとも１．７、少なくとも１．８、少なくとも１．９、少なくとも２．０、少なくとも２．５、少なくとも３．０、少なくとも４．０、および少なくとも５．０を含むがこれらに限定されない）として測定される。特定の実施態様では、少なくとも１．２のリスク（相対的なリスクおよび／またはオッズ比）が有意である。もう１つの特定の実施態様では、少なくとも１．３のリスクが有意である。さらにもう１つの実施態様では、少なくとも１．４のリスクが有意である。さらなる実施態様では、少なくとも約１．５の相対的なリスクが有意である。さらにもう１つの実施態様では、リスクの有意な増加は、少なくとも約１．７が有意である。しかし、他のカットオフもまた考えられ、例えば、少なくとも１．１５、１．２５、１．３５、など、およびこのようなカットオフもまた本発明の範囲内である。他の実施態様では、リスクの有意な増加は、少なくとも約２０％（約２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、１５０％、２００％、３００％、および５００％を含むがこれらに限定されない）である。１つの特定の実施態様では、リスクの有意な増加は、少なくとも２０％である。他の実施態様では、リスクの有意な増加は、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％および少なくとも１００％である。本発明を特徴付ける、当業者に適しているとみなされる他のカットオフまたは範囲も、しかしまた、考えられ、それらもまた本発明の範囲内である。ある実施態様では、リスクの有意な増加は、ｐ値が０．０５未満、０．０１未満、０．００１未満、０．０００１未満、０．００００１未満、０．０００００１未満、０．００００００１未満、０．０００００００１未満、または０．０００００００００１未満などの、ｐ値によって特徴付けられる。

【０１００】

本発明のリスクのある多型マーカーまたはハプロタイプは、少なくとも１つのマーカーまたはハプロタイプの少なくとも１つの対立遺伝子が、比較群（対照）におけるその存在の頻度と比較して、乳癌のリスクのある（罹患した）個体においてより頻繁に存在するものであり、当該マーカーまたはハプロタイプの存在が疾病または形質に対する感受性を示す。対照群は、１つの実施態様では、集団の試料、すなわち一般的な集団から得た確率標本であってもよい。もう１つの実施態様では、対照群は、疾病フリーの個体群（例えば、乳癌と診断されていない個体）によって表される。このような疾病フリーの対照は、１つの実施態様では、１または複数の特定の疾病に関連する症候の不存在によって特徴付けられてもよい。もう１つの実施態様では、疾病フリーの対照群は、１または複数の疾病特異的な危険因子の不存在によって特徴付けられる。このような危険因子は、１つの実施態様では、少なくとも１つの環境的なリスク因子である。代表的な環境的因子は、特定の疾病または形質について発生のリスクの発生のリスクに影響することが知られる、または影響すると考えられる天然物、鉱物または他の化学薬品である。他の環境的な危険因子は、生活スタイルに関連する危険因子である（飲食の習慣、主な居住環境の地理的な場所、および職業性危険因子を含むが、これらに限定されない）。もう１つの実施態様では、危険因子は、少なくとも１つの遺伝的危険率因子である。

【０１０１】

相関についての簡易な試験の例は、２×２の表のフィッシャーの正確確率検定であり得る。所定の染色体コホートについて、マーカーまたはハプロタイプの両方を含む染色体数、マーカーまたはハプロタイプのうち片方のみを含む染色体数、およびマーカーまたはハプロタイプのどちらも含まない染色体数から、２×２の表が作成される。当業者に知られた他の関連の統計検定もまた考えられ、これらもまた本発明の範囲内である。

【０１０２】

本発明の他の実施態様では、疾病または形質について減少した感受性（すなわち、減少したリスク）を有する個体は、疾病または形質について減少した感受性を与える少なくとも１つの特異的な対立遺伝子１または複数の多型マーカーまたはハプロタイプが同定された個体である。減少したリスクを与えるマーカー対立遺伝子および／またはハプロタイプはまた、保護的であると言える。１つの態様では、保護マーカーまたはハプロタイプは、

疾病または形質が有意に減少したリスク（または感受性）を与えるものである。１つの実施態様では、有意に減少したリスクは、０．９未満の相対的なリスク（０．９未満、０．８未満、０．７未満、０．６未満、０．５未満、０．４未満、０．３未満、０．２未満および０．１未満を含むが、これらに限定されない）として判定される。１つの特定の実施態様では、有意に減少したリスクは０．７未満である。もう１つの実施態様では、有意に減少したリスクは、０．５未満である。さらにもう１つの実施態様では、有意に減少したリスクは、０．３未満である。もう１つの実施態様では、リスク（または感受性）の減少は、少なくとも２０％（少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％および少なくとも９８％を含むが、これらに限定されない）である。１つの特定の実施態様では、リスクの有意な減少は、少なくとも約３０％である。もう１つの実施態様では、リスクの有意な減少は、少なくとも約５０％である。もう１つの実施態様では、リスクの減少は、少なくとも約７０％である。本発明を特徴付ける、当業者によって適しているとみなされる他のカットオフまたは範囲もしかしまた、考えられ、それらもまた本発明の範囲内である。

【０１０３】

当業者は、２つの対立遺伝子を有するマーカーが検討された集団に存在し、対照と比較して、１つの対立遺伝子が当該集団において形質または疾病について個体群中の増加した頻度が見出されると、もう１つのマーカーの対立遺伝子は、対照と比較して、形質または疾病について個体群中の減少した頻度で見出されることが理解されるだろう。このような場合は、マーカーの１つの対立遺伝子（形質または疾病について個体中の増加した頻度で見出されたもの）は、リスクのある対立遺伝子であり、一方、もう１つの対立遺伝子は保護的対立遺伝子となるだろう。

【０１０４】

疾病または形質（例えば、乳癌）に関連する遺伝的変異は、所定の遺伝子型についての疾病のリスクを予測するために、単独で使用され得る。２対立形質のマーカー（ＳＮＰなど）については、可能性のある遺伝子型が３つある（リスク変異のホモ接合体、ヘテロ接合体、およびリスク変異の非保有者）。複数の座位の変異と関連するリスクは、全体的なリスク推定値に使用され得る。複数のＳＮＰ変異については、ｋ個の可能性のある遺伝子型（$k = 3^n \times 2^p$）がある。ｎは、常染色体の座位数であり、ｐは、ゴノソーマルな（ｇｏｎｏｓｏｍａｌ）（性染色体の）座位数である。全体的なリスクアセスメントの算出は、通常、異なる遺伝的変異の相対的なリスクが掛かる、すなわち、特定の遺伝子型の組み合わせと関連する全体的なリスク（例えば、ＲＲまたはＯＲ）が、各遺伝子座の遺伝子型のリスク値の積であることを想定している。性別および民族性をマッチさせた参照集団と比較して、示されたリスクが個人または個人の特異的な遺伝子型の相対的なリスクである場合は、複合リスクは遺伝子座特異的なリスク値の積であり、また、これは当該集団と比較した全体的なリスク推定値と一致する。個人のリスクが、リスク対立遺伝子の非保有者との比較に基づく場合、複合リスクは、全ての座位の遺伝子型の所定の組み合わせを有する個人を、これらの座位のいずれのリスク変異も有さない個体群と比較した推定値と一致する。いずれのリスク変異も有さない非保有者群は、最も低いリスク推定値を有し、自身（すなわち、非保有者）と比較した複合リスクが１．０であるが、集団と比較した全体的なリスクが１．０未満である。非保有者群は潜在的に、特に多数の座位について、非常に小さいものであり得ることに注意すべきであり、この場合、その関連性は同様に小さい。

【０１０５】

複合モデルは、通常、複合形質のデータにまずまず適合する簡潔なモデルである。多重度からの偏差は、一般的な疾病の一般的な変異に関連してまれに記載され、報告されたとしても、座位間の統計的相互作用を示すことができるように、非常に大きなサンプルサイズが通常要求されることから、通常、示唆的であるのみである。

【０１０６】
例えば、前立腺癌に関連すると記載されている計８の変異（Ｇｕｄｍｕｎｄｓｓｏｎ Ｊ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３９：６３１～７（２００７）、Ｇｕｄｍｕｎｄｓｓｏｎ Ｊ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３９：９７７～８３（２００７）；Ｙｅａｇｅｒ Ｍ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３９：６４５～４９（２００７）、Ａｍｕｎｄａｄｏｔｔｉｒ Ｌ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３８：６５２～８（２００６）；Ｈａｉｍａｎ Ｃ．Ａ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３９：６３８～４４（２００７））について検討したい。これらの座位のうち７つは、常染色体上にあり、残る遺伝子座はＸ染色体上にある。理論上の遺伝子型の組み合わせの総数は、$3^7 \times 2^1 = 4374$である。これらの遺伝子型のクラスのいくつかは非常にまれであるが、依然として可能性があり、全体的なリスクアセスメントとみなされるべきである。複数の遺伝的変異の場合に適用される複合モデルはまた、遺伝的変異が「環境的な」因子と明瞭に相関していないとすると、非遺伝的危険率変異と合わせることが妥当であろうと思われる。換言すれば、遺伝的および非遺伝的リスクのある変異は、非遺伝的および遺伝的危険率因子が相互作用していないとすると、複合リスクを推定するために複合モデル下で評価し得る。

【０１０７】
同様の定量的アプローチを使用し、多数の乳癌に関連する変異に関連する複合または全体的なリスクを評価してもよい。そのような１つの実施態様では、マーカーｒｓ４８４８５４３、ｒｓ１３３８７０４２およびｒｓ３８０３６６２、またはこれらのマーカーと代替の連鎖不平衡のマーカーは評価され、遺伝子型の組み合わせ（$3^3 = 27$の可能性のある組み合わせ）のリスクが算出される。もう１つの実施態様では、マーカー（例えば、マーカーｒｓ１３３８７０４２およびｒｓ３８０３６６２）のうちの２つの遺伝子型は、全体的なリスクを与えるために併用される。他の実施態様では、乳癌にかかりやすいことが知られるさらなるマーカー（例えば、浸透度の高い危険因子（ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＢＡＲＤ１など））は、１または複数の本願明細書記載の危険因子と併用される。

【０１０８】
（連鎖不平衡）
各減数分裂事象の間に各染色体対に平均１度生じる、組み換えの自然現象は、自然が配列変異（および、結果生じる生物学的機能）をもたらす１つの方法を表す。組み換えはゲノム中でランダムには生じないことが発見された。ある程度、組み換え率の頻度に大きな変異があり、高い組み換え頻度の小領域（組み換えホットスポットとも呼ばれる）、および、低い組み換え頻度のより大きな領域（通常、連鎖不平衡（ＬＤ）ブロックと呼ばれる）をもたらす（Ｍｙｅｒｓ Ｓ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ ３４：５２６～５３０（２００６）；Ｊｅｆｆｒｅｙｓ Ａ．Ｊ．ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ ２９：２１７～２２２（２００１）；Ｍａｙ Ｃ．Ａ．ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ ３１：２７２～２７５（２００２））。

【０１０９】
連鎖不平衡（ＬＤ）は、２つの遺伝因子の非ランダム分類を意味する。例えば、特定の遺伝因子（例えば、多型マーカーの「対立遺伝子」）が０．５０（５０％）の頻度で集団に生じ、別のものが０．５０（５０％）の頻度で生じると、当該因子のランダム分布を仮定すると、個人が両因子を有する予測される発生率は０．２５（２５％）である。しかし、２つの因子が０．２５より高い頻度でともに生じることが発見されると、当該因子は、それらの別個の対立遺伝子の発生頻度（例えば、対立遺伝子またはハプロタイプの頻度）が予測することよりも高い割合でともに遺伝する傾向にあるため、連鎖不平衡であると言える。大まかに言うと、ＬＤは、一般的に、２つの因子間の組み換え事象の頻度に関連する。対立遺伝子またはハプロタイプ頻度は、集団内の個体の遺伝子型の同定および集団の各対立遺伝子またはハプロタイプの発生率の測定によって、集団について判定し得る。二倍体の集団（例えば、ヒト集団）については、個体は、典型的に各遺伝因子について２つの対立遺伝子を有するだろう（例えば、マーカー、ハプロタイプまたは遺伝子）。

【０１１０】

多くの異なる基準が、連鎖不平衡（ＬＤ）の強さの評価について提案されてきた。大部分は、対の２対立形質の部位間の関連の強さをとらえる。２つの重要な対のＬＤの基準は、r^2（Δ^2と表示されることもある）および｜Ｄ’｜である。両基準とも、０（不平衡がない）から１（「完全な」不平衡）の範囲であるが、それらの解釈は少し異なる。｜Ｄ’｜は、２つまたは３つの可能性のあるハプロタイプのみが存在する場合は１に等しく、全ての４つの可能性のあるハプロタイプが存在する場合は＜１である、という方法で定義される。従って、＜１の｜Ｄ’｜値は、背景の組み換えが、２つの部位間（再発性変異もまた、｜Ｄ’｜を＜１にし得るが、一塩基多型（ＳＮＰ）については、これは通常組み換えよりも可能性が少ないとみなされる）で起きたかも知れないことを示す。基準r^2は、２つの部位間の統計的相関を表し、２つのハプロタイプのみが存在する場合は、値は１である。

【０１１１】

r^2基準は、r^2と、感受性座位とＳＮＰとの間の関連を検出するのに必要な試料サイズとの間に単純な逆の関連性があるため、関連マッピングについてのほぼ間違いなく最も関連する基準である。これらの基準は、対の部位について定義されるが、いくつかの適用については、どの位強いＬＤが多くの多形性部位を含む全体の領域をわたっているかについての判定が望ましいだろう（例えば、ＬＤの強さが座位間もしくは集団にわたって有意に異なっているかについての試験、または特定のモデル下で予測されるよりも領域に多かれ少なかれＬＤがあるかについての試験）。領域に渡るＬＤの測定は、直接ではないが、１つのアプローチは、集団の遺伝的特徴において得られる、基準ｒを使用することである。大まかに言うと、ｒは、データに見られるＬＤを生じるため、特定の集団モデル下で、どの位の量の組み換えが必要とされるかを判定する。この型の方法は、また、潜在的に、ＬＤデータが組み換えホットスポットの存在についてのエビデンスを提供するかどうかについての決定の問題の、統計的に厳密なアプローチを提供し得る。本願明細書記載の方法において、有意なr^2値は、少なくとも０．１（少なくとも０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、０．４５、０．５、０．５５、０．６、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９または１．０など）であり得る。１つの好ましい実施態様では、有意なr^2値は、少なくとも０．２であり得る。あるいは、連鎖不平衡は、本願明細書記載のように、少なくとも０．２の｜Ｄ’｜値（０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．８５、０．９、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９など）によって特徴付けられる連鎖不平衡を意味する。従って、連鎖不平衡は、異なるマーカーの対立遺伝子の間の相関を表す。連鎖不平衡は、相関係数または｜Ｄ’｜値（r^2値は１．０以下、および｜Ｄ’｜値は１．０以下）によって判定される。ある実施態様では、連鎖不平衡は、r^2値および｜Ｄ’｜規準の両方の面から定義される。そのような１つの実施態様では、有意な連鎖不平衡は、r^2＞０．１および／または｜Ｄ’｜＞０．８と定義される。もう１つの実施態様では、有意な連鎖不平衡は、r^2＞０．２および／または｜Ｄ’｜＞０．８と定義される。もう１つの実施態様では、有意な連鎖不平衡は、r^2＞０．２および／または｜Ｄ’｜＞０．９と定義される。連鎖不平衡を判定するr^2値および｜Ｄ’｜の他の組み合わせおよび順列もまた考えられ、これらもまた、本発明の範囲内である。連鎖不平衡は、本願明細書で定義されたように、単一のヒト集団において判定し得、または１より多いヒト集団からの個体を含む試料の収集物において判定し得る。本発明の１つの実施態様では、ＬＤは、（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｈａｐｍａｐ．ｏｒｇ）で定義されたように、１または複数のＨａｐＭａｐ集団（コーカサス人、アフリカ人、日本人、中国人）から得られた試料で判定される。そのような１つの実施態様では、ＬＤは、ＨａｐＭａｐ試料のＣＥＵ集団で判定される。もう１つの実施態様では、ＬＤは、ＹＲＩ集団において判定される。さらに別の実施態様では、ＬＤは、アイスランド人の集団から得た試料で判定される。

【０１１２】

ゲノム中の全ての多型性が、集団レベルで同一の場合、それらのことごとくが、関連研

究において検討されることが必要だろう。しかし、多型間の連鎖不平衡により、密接に連鎖した多型は強く関連し、有意な関連を観察するために関連研究において検討される必要がある多型の数は減る。ＬＤの別の結果は、多くの多型が、これらの多型が強く関連する事実による関連シグナルを与えてもよい、ということである。

【０１１３】

ゲノムＬＤマップは、ゲノムにわたって作成されてきており、このようなＬＤマップは、疾病遺伝子のマッピングのためのフレームワークとして役立つと提案されてきている（Ｒｉｓｃｈ Ｎ.＆Ｍｅｒｋｉａｎｇａｓ Ｋ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７３：１５１６～１５１７（１９９６）；Ｍａｎｉａｔｉｓ Ｎ.ら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９９：２２２８～２２３３（２００２）；Ｒｅｉｃｈ ＤＥら、Ｎａｔｕｒｅ ４１１：１９９～２０４（２００１））。

【０１１４】

今では、ヒトゲノムの多くの部分が、少数の共通ハプロタイプを含む一連の別々のハプロタイプブロックに切断され得ることが確立されている。これらのブロックについては、連鎖不平衡データは、組み換えを示すエビデンスをわずかに提供するにすぎない（例えば、Ｗａｌｌ．、Ｊ．Ｄ．およびＰｒｉｔｃｈａｒｄ、Ｊ．Ｋ．、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ４：５８７～５９７（２００３）；Ｄａｌｙ Ｍ.ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．２９：２２９～２３２（２００１）；Ｇａｂｒｉｅｌ Ｓ．Ｂ.ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９６：２２２５～２２２９（２００２）；Ｐａｔｉｌ Ｎ.ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９４：１７１９～１７２３（２００１）；Ｄａｗｓｏｎ Ｅ.ら、Ｎａｔｕｒｅ ４１８：５４４～５４８（２００２）；Ｐｈｉｌｌｉｐｓ Ｍ．Ｓ.ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．３３：３８２～３８７（２００３）を参照）。

【０１１５】

これらのハプロタイプブロックを定義する２つの主な方法がある。ブロックは、限られたハプロタイプの多様性を有するＤＮＡの領域（例えば、Ｄａｌｙ Ｍ.ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．２９：２２９～２３２（２００１）；Ｐａｔｉｌ Ｎ.ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９４：１７１９～１７２３（２００１）；Ｄａｗｓｏｎ Ｅ.ら、Ｎａｔｕｒｅ ４１８：５４４～５４８（２００２）；Ｚｈａｎｇ Ｋ.ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９９：７３３５～７３３９（２００２）参照）、または、連鎖不平衡を使用して同定された、広範な背景の組み換えを有する転位ゾーン間の領域（例えば、Ｇａｂｒｉｅｌ Ｓ．Ｂ.ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９６：２２２５～２２２９（２００２）；Ｐｈｉｌｌｉｐｓ Ｍ．Ｓ.ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．３３：３８２～３８７（２００３）；Ｗａｎｇ Ｎ.ら、Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．７１：１２２７～１２３４（２００２）；Ｓｔｕｍｐｆ Ｍ．Ｐ.およびＧｏｌｄｓｔｅｉｎ Ｄ．Ｂ.、Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．１３：１～８（２００３）参照）として定義され得る。つい最近では、ヒトゲノムにわたる組み換え率および対応するホットスポットの、詳細なスケールのマップが、作成されてきている（Ｍｙｅｒｓ Ｓ.ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１０：３２１～３２３２４（２００５）；Ｍｙｅｒｓ Ｓ.ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ ３４：５２６５３０（２００６））。当該マップは、組み換え率が、ホットスポット中で１０～６０ｃＭ／Ｍｂほど高く、一方、介在性領域では０に近く、従って、これは限られたハプロタイプの多様性および高いＬＤの領域を表す、ゲノムにわたる組み換えにおける莫大な変異を明らかにした。当該マップは、従って、組み換えホットスポットに隣接した領域として、ハプロタイプブロック／ＬＤブロックを定義することに使用され得る。本願明細書で使用されるように、用語「ハプロタイプブロック」または「ＬＤブロック」は、上述の特性、またはこのような領域を定義するために当業者によって使用される他の別の方法のいずれかによって定義されるブロックを含む。

【０１１６】

ハプロタイプブロックを同定するいくつかの代表的な方法は、例えば、米国特許出願公開第２００３００９９９６４号明細書、米国特許出願公開第２００３０１７０６６５号明細書、米国特許出願公開第２００４００２３２３７号明細書および米国特許出願公開第２

００４０１４６８７０号明細書に示される。ハプロタイプブロックは、単一のマーカーまたは多数のマーカーを含むハプロタイプを使用して、表現型とハプロタイプの状態との間の関連をマッピングするために使用され得る。主なハプロタイプは、各ハプロタイプブロックで同定され得、次いで、「タグした（ｔａｇｇｉｎｇ）」ＳＮＰまたはマーカーのセット（ハプロタイプ間で区別される必要があるＳＮＰまたはマーカーの最小のセット）が、次いで、同定され得る。これらのタグしたＳＮＰまたはマーカーは、次いで、表現型とハプロタイプとの間の関連を同定するため、個体群から得た試料の評価に使用され得る。所望の場合は、隣接するハプロタイプブロックは、ハプロタイプブロック間に連鎖不平衡も存在するかも知れないため、同時に評価することができる。

【０１１７】

様々な集団中の分類の異なる背景の割合によって、連鎖不平衡が集団間で異なるかも知れないことは周知である。本発明のある実施態様では、ＬＤは、コーカサス人の試料において判定されたＬＤを意味する。特定の実施態様では、ＬＤは、ＨａｐＭａｐコンソーシアムから得たコーカサスＣＥＰＨ試料について測定された（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｈａｐｍａｐ．ｏｒｇに記載）。他の実施態様では、ＬＤは、アフリカ人集団、アフリカ系アメリカ人の集団、スペイン系アメリカ人集団、日本人集団、中国人の集団について測定された。ある実施態様では、ＬＤは、（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｈａｐｍａｐ．ｏｒｇ）に記載のように、中国人、日本人、アフリカ人から得たＨａｐＭａｐ試料で測定される。

【０１１８】

従って、ゲノム中の多型マーカーへの、所定の認められた関連のいずれについても、ゲノム中のさらなるマーカーもまた関連を示す可能性があることが明らかになって来た。このことは、組み換え率の大きな変動によって認められたように、ゲノムにわたるＬＤの不均等な分布の当然の結果である。関連の検出のために使用されたマーカーは、従って、ある意味では、所定の疾病または形質と関連する、ゲノム領域（すなわち、ハプロタイプブロックまたはＬＤブロック）の「タグ」を表す。１または複数の原因である（機能的）変異体または変異は、疾病または形質に関連することが見出された領域内に属していてもよい。このような変異は、関連の検出のために使用されたタグしたマーカーについて認められたものより、高い相対的なリスク（ＲＲ）またはオッズ比（ＯＲ）を与えてもよい。従って、本発明は、本願明細書記載の疾病の関連の検出のために使用されたマーカー、および当該マーカーとの連鎖不平衡のマーカーを意味する。従って、本発明のある実施態様では、本願明細書記載のように、本発明のマーカーおよび／またはハプロタイプとＬＤのマーカーは、代替のマーカーとして使用されてもよい。代替のマーカーは、１つの実施態様では、相対的なリスク（ＲＲ）および／またはオッズ比（ＯＲ）の値が、本願明細書記載のように、疾病に関連することが最初に見出されたマーカーまたはハプロタイプのものより小さい。他の実施態様では、代替のマーカーは、ＲＲまたはＯＲ値が、本願明細書記載のように、疾病に関連することが最初に見出されたマーカーで最初に判定されたものより大きい。このような実施態様の例は、本願明細書記載の変異などの当該疾病と関連することが最初に見出された、より一般的な変異（＞１０％集団における頻度）とＬＤにある、まれ、または相対的にまれ（対立形質の集団における頻度が＜１０％）な変異であろう。本願明細書記載のように発明者らによって発見された関連の検出のために、このようなマーカーを同定および使用することは、当業者に周知のルーチンの方法によって行われ得、これらは従って本発明の範囲である。

【０１１９】

（ハプロタイプ頻度の測定）

患者および対照群におけるハプロタイプの頻度は、期待値最大化アルゴリズムを使用して推定され得る（Ｄｅｍｐｓｔｅｒ　Ａ．ら、Ｊ．Ｒ．Ｓｔａｔ．Ｓｏｃ．Ｂ、３９：１～３８（１９７７））。フェーズとともに、欠損した遺伝子型および不確定度を扱うことができる当該アルゴリズムの実行が使用され得る。帰無仮説下では、患者および対照は、同一の頻度を有すると想定される。可能性のあるアプローチを使用し、別の仮説が検討され、候補のリスクのあるハプロタイプ（本願明細書記載のマーカーを含み得る）は、対照

よりも患者において高い頻度を有していてもよく、一方、他のハプロタイプの頻度の割合は、両群で同一であると想定される。可能性は、両仮説下で別々に最大化され、対応する１－ｄｆの可能性の割合の統計量は、統計的有意性を評価するために使用される。

【０１２０】

連鎖領域内のリスクのあるマーカーおよび保護マーカーならびにハプロタイプを探索するため、例えば、これらのマーカーが実際的な領域にまたがる場合、遺伝子型を同定されたマーカーの全ての可能性のある組み合わせの関連が検討される。合わされた患者および対照群は、本来の患者群および対照群とサイズが等しい、ランダムに２つのセットに分けられ得る。マーカーおよびハプロタイプ分析は、次いで、繰り返され、最も有意な記載されたｐ値が判定された。当該ランダム化スキームは、例えば、実験に基づいたｐ値の分布を作成するために、１００回を超えて繰り返され得る。好ましい実施態様では、ｐ値が＜０．０５であることは、有意なマーカーおよび／またはハプロタイプの関連性を示す。

【０１２１】

（ハプロタイプ分析）

ハプロタイプ分析の１つの一般的なアプローチは、ネステッド（ＮＥｓｔｅｄ）モデルに適用した可能性に基づいた推論の使用に関する（Ｇｒｅｔａｒｓｄｏｔｔｉｒ　Ｓ．ら、Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．３５：１３１～３８（２００３））。当該方法は、多くの多型マーカー、ＳＮＰおよびマイクロサテライトに適用してもよい、プログラムＮＥＭＯで行われる。当該方法およびソフトウェアは、異なるリスクを与えるハプロタイプ群を同定することを目的とする、症例と対照の研究のために特に設計される。これはまた、ＬＤ構造を研究するためのツールである。ＮＥＭＯでは、ＥＭアルゴリズムを活用して、最尤推定値、尤度比およびｐ値が直接的に算出され、観察されたデータについては欠損データの問題として扱う。

【０１２２】

フェーズにおける不確定度および欠損遺伝子型による情報の損失をとらえる、観察されたデータについて直接的に算出される尤度に基づく尤度比試験は、所定の妥当なｐ値に依存し得るが、どの位の量の情報が情報が不完全であることで失われているのかについて知ることは依然として興味深い。ハプロタイプ分析のための情報測定は、ＮｉｃｏｌａｅおよびＫｏｎｇ（Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｒｅｐｏｒｔ　５３７、シカゴ大学、統計大学（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ）、統計学科；Ｂｉｏｍｅｔｒｉｃｓ、６０（２）：３６８～７５（２００４））に、連鎖分析のために定義された情報の基準の自然な伸長として記載され、ＮＥＭＯにおいて実行される。

【０１２３】

疾病に関連する単一のマーカーについては、各個体の対立遺伝子の両側ｐ値を算出するために、フィッシャーの直接確率検定が使用され得る。通常は、全てのｐ値は、特に示されない限り、多重比較について未調整で示される。（マイクロサテライト、ＳＮＰおよびハプロタイプについて）示された頻度は、保有者頻度とは対照的に対立形質の頻度である。連鎖分析について家族として補充された患者の関連性によるいずれの偏りも最小化するため、第一および第二度近親者は患者リストから除去され得る。さらに、当該検定は、Ｒｉｓｃｈ　Ｎ．＆Ｔｅｎｇ　Ｊ．において記載された分散調整の手順を拡張することで、患者間の残存する関連性の関連補正のために繰返され得（Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．、８：１２７３～１２８８（１９９８））、一般的な家族性の関連に適用され得、比較のため、調整したｐ値および未調整のｐ値を両方示し得るように、同胞群に対してＤＮＡプール（同書）される。相違は、予期されるように、一般的に非常に小さい。複数の検定について補正された単一の－マーカーの関連の有意性を評価するため、本発明者らは、同一の遺伝子型のデータを使用して、無作為化検定を行うことができる。患者および対照のコホートはランダム化され得、複数回の関連分析（例えば、最大５００，０００回）が再度行われ得、ｐ値は、元来の患者および対照のコホートを使用して本発明者らが観測したｐ値よりも低いか等しい、いくつかのマーカー対立遺伝子のｐ値を生じる反復の一部である。

【０１２４】

両方の単一のーマーカーおよびハプロタイプ分析について、相対的なリスク（ＲＲ）および集団に起因するリスク（ＰＡＲ）は、複合モデル（ハプロタイプの相対的なリスクモデル）を仮定して算出され得る（Ｔｅｒｗｉｌｌｉｇｅｒ　Ｊ．Ｄ．＆Ｏｔｔ　Ｊ．、Ｈｕｍ．Ｈｅｒｅｄ．４２：３３７～４６（１９９２）、ならびにＦａｌｋ　Ｃ．Ｔ．＆Ｒｕｂｉｎｓｔｅｉｎ　Ｐ、Ａｎｎ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．５１（Ｐｔ３）：２２７～３３（１９８７））。すなわち、ヒトが保有する２つの対立遺伝子／ハプロタイプのリスクは増加する。例えば、ＲＲが、ａに関連するＡのリスクである場合、ヒトホモ接合体ＡＡのリスクは、ヘテロ接合体ＡａのリスクのＲＲ倍となり、ホモ接合体ａａのリスクのＲＲ^{2}倍となる。複合モデルは、分析および計算を単純化する良好な性質を有する。ハプロタイプは罹患した集団内で、対照集団内同様に別個であり、すなわち、ハーディ・ワインベルグ平衡にある。結果として、罹患者および対照のハプロタイプ数は、それぞれ多項分布を有するが、別の仮説下で異なるハプロタイプの頻度を有する。特に、２つのハプロタイプ（h_iおよびh_j）については、リスク（h_i）／リスク（h_j）＝（f_i／p_i）／（f_j／p_j）であり、ｆおよびｐは、それぞれ、罹患した集団および対照集団における頻度を表す。真のモデルが増殖性ではない場合、いくらかの検出力の損失がある一方で、当該損失は、極端な症例以外では、軽度である傾向がある。最も重要なのは、帰無仮説に関して算出されるため、ｐ値が常に妥当であることである。

【０１２５】

（ＮＥＭＯを使用した連鎖不平衡）

対のマーカー間のＬＤは、Ｄ’およびr^2の標準的な定義を使用して算出され得る（Ｌｅｗｏｎｔｉｎ　Ｒ．、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　４９：４９～６７（１９６４）；Ｈｉｌｌ　Ｗ．Ｇ．＆Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ　Ａ．Ｔｈｅｏｒ．Ａｐｐｌ．Ｇｅｎｅｔ．２２：２２６～２３１（１９６８））。ＮＥＭＯを使用し、２つのマーカー対立遺伝子の組み合わせの頻度が最大の可能性によって推定され、連鎖平衡からの偏差が尤度比試験によって評価された。Ｄ’およびr^2の定義は、周辺の対立遺伝子の確率によって重み付けられた２つのマーカーの全ての可能性のある対立遺伝子の組み合わせの値の平均によるマイクロサテライトを含むまでに拡張される。特定の領域のＬＤ構造を明らかにするために全てのマーカーの組み合わせをプロットした場合、本発明者らはＤ’を上方左の角に、ｐ値を下方右の角にプロットした。ＬＤプロットにおいて、マーカーは、所望であれば、その物理的な部位によるよりも、等距離にプロットされ得る。

【０１２６】

（リスクアセスメントおよび診断）

いずれの所定の集団内でも、疾病または形質が発生する絶対的なリスクがあり、特定の期間にわたってヒトが特定の疾病または形質を生じる可能性として定義される。例えば、乳癌についての女性の生涯の絶対的なリスクは９分の１である。つまり、９人のうち１人の女性は、その人生のある時点で乳癌を生じる。リスクは、典型的には、特定の個体を見るよりも、非常に多くの人々を見ることによって判定される。リスクはしばしば絶対的なリスク（ＡＲ）および相対的なリスク（ＲＲ）の観点から示される。相対的なリスクは、２つの変異に関連するリスクまたは２つの異なる群の人々のリスクを比較するために使用される。例えば、ある遺伝子型を有する人々の群を異なる遺伝子型を有する別の群と比較するために使用される。疾病について、２の相対的なリスクは、１つの群が他の群に対して疾病を生じる２倍の可能性を有することを意味する。示されたリスクは、通常、性別および民族性をマッチさせた集団と比較した、ヒト、または特定の遺伝子型のヒトについての相対的なリスクである。同一の性別および民族性の２つの個体のリスクは、簡潔な様式で比較され得る。例えば、集団と比較して、第１の個体の相対的なリスクが１．５であり、第２の個体の相対的なリスクが０．５である場合、第２の個体と比較した第１の個体のリスクは、１．５／０．５＝３である。

【０１２７】

本願明細書記載のように、このようなマーカーを含むある多型マーカーおよびハプロタイプは、乳癌のリスクアセスメントに有用であることが見出された。リスクアセスメント

は、乳癌に対する感受性の診断のマーカーの使用に関連し得る。多型マーカーの特定の対立遺伝子は、乳癌と診断されていない個体と比較して、乳癌を有する個体において、より頻繁であることが見出された。従って、これらのマーカー対立遺伝子は、個体において、乳癌または乳癌に対する感受性の検出の予測値を有する。リスクのあるマーカー（本発明のマーカーなど）を含むハプロタイプブロックまたはＬＤブロック内のタグしたマーカーは、ハプロタイプブロックまたはＬＤブロック内の他のマーカーおよび／またはハプロタイプの代替物として使用され得る。r^2値が１に等しいマーカーは、リスクのある変異の完全な代替物であり、すなわち、１つのマーカーの遺伝子型は、別の遺伝子型を完全に予測する。１より小さいr^2値を有するマーカーはまた、リスクのある変異の代替物となり得、あるいは、リスクのある変異よりも高いかまたはさらに高い相対的なリスク値を有する変異を表す。同定されたリスクのある変異は、それ自体機能的変異ではないかも知れないが、当該例では、真の機能的変異と連鎖不平衡にある。本発明は、本願明細書で開示されたマーカーのこのような代替のマーカーの評価を包含する。このようなマーカーは、当業者に周知のように、注解され、マッピングされ、および公的なデータベースに記載され、または、個体群における本発明のマーカーによって同定された領域または領域の一部の配列決定によって、代わりにすぐに同定され得、そして得られた配列群の多型性を同定する。結果として、当業者は、すぐに、かつ過度の実験をすることなく、本願明細書記載の、マーカーおよび／またはハプロタイプと連鎖不平衡の代替のマーカーの遺伝子型を同定できる。ハプロタイプまたはＬＤブロック内の検出されたリスクのある変異とＬＤあるタグしたマーカーまたは代替のマーカーはまた、個体における乳癌、または乳癌に対する感受性の関連の検出についての予測値を有する。本発明のマーカーとＬＤにあるこれらのタグしたマーカーまたは代替のマーカーはまた、これらは同様に乳癌に対する感受性の検出の予測値を有するため、ハプロタイプを区別する他のマーカーを含み得る。

【０１２８】

本発明は、ある実施態様では、乳癌に関連すると本願明細書に記載の変異の存在についての、個体から得られたゲノムＤＮＡを含む試料の評価によって行われ得る。このような評価は、当業者に周知の方法およびさらに本願明細書記載の方法を使用し、少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在を検出する工程を含み、このような評価の成果に基づき、試料の由来である個体が、乳癌の増加したリスクまたは減少したリスク（増加した感受性または減少した感受性）にあるかを判定する。あるいは、本発明は、乳癌に関連すると本願明細書に記載の少なくとも１つの多型マーカー（または乳癌に関連すると本願明細書で示された少なくとも１つのマーカーと連鎖不平衡のマーカー）の遺伝子型の状態についての情報を含むデータセットを利用して行われ得る。換言すれば、このような遺伝的状態についての情報（例えば、ある多型マーカーまたは多数のマーカー（例えば、あるリスクのある対立遺伝子の存在または不存在の指標）における遺伝子型の数の形態にある）を含むデータセット、または１もしくは複数のマーカーの実際の遺伝子型は、乳癌に関連する本願発明者によって示されたある多型マーカーのあるリスクのある対立遺伝子の存在または不存在について質問され得る。乳癌に関連する変異（例えば、マーカー対立遺伝子）についての陽性の結果は、本願明細書で示されたように、データセットの由来である個体が乳癌の増加した感受性（増加したリスク）にあることを示す。

【０１２９】

本発明のある実施態様では、多型マーカーは、多型マーカーの遺伝子型のデータを、多型性の少なくとも１つの対立遺伝子と乳癌との間の相関を含む検査表へ照会することによって、乳癌に関連付けられる。いくつかの実施態様では、その表は１つの多型性についての相関を含む。他の実施態様では、表は多数の多型性についての相関を含む。両方のシナリオで、マーカーと乳癌との間の相関の指標を与える検査表へ照会することによって、乳癌のリスク、または乳癌に対する感受性が試料の由来である個体において同定され得る。いくつかの実施態様では、相関は統計的測定として報告される。統計的測定はリスクの測定（相対的なリスク（ＲＲ）、絶対的なリスク（ＡＲ）またはオッズ比（ＯＲ）など）と

して報告されてもよい。

【０１３０】

本発明のマーカーおよびハプロタイプ（例えば、染色体２ｑ１４．２、染色体２ｑ３５、および染色体１６ｑ１２上の多型マーカーおよびハプロタイプ、例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に示されたマーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー、例えば、マーカーｒｓ４８４８５４３、ｒｓ１３３８７０４２およびｒｓ３８０３６６２）は、単独または併用のいずれかで、リスクアセスメントおよび診断の目的について有用であり得る。従って、個体マーカーによるリスクの増加が相対的に中程度、すなわち約１０～３０％である症例においてさえも、その関連は重要な意味を有するかも知れない。従って、相対的に一般的な変異は、全体的なリスクに対して有意な寄与を有してもよく（集団に起因するリスクが高い）、またはマーカーの組み合わせは、マーカーの複合リスクに基づき、疾病の発生の有意な複合リスクを有する個体群の定義に使用され得る。

【０１３１】

従って、本発明の１つの実施態様では、多数の変異（マーカーおよび／またはハプロタイプ）は、全体的なリスクアセスメントのために用いられる。これらの変異は、１つの実施態様では、本願明細書に開示された変異から選択される。他の実施態様は、乳癌に対する感受性の診断に有用であることが知られた他の変異と組み合わせた本発明の変異の使用を含む。このような実施態様では、多数のマーカーおよび／またはハプロタイプの遺伝子型の状態は、関連した変異の集団における頻度、または臨床的に健康な被験者（年齢をマッチさせた被験者および性別をマッチさせた被験者など）の変異の頻度と比較した、個体、および個体の状態について判定される。当該技術分野で公知の方法（多変量解析または共同リスク解析など）は、その後に、複数の部位の遺伝子型の状態に基づいて与えられた全体的なリスクの判定のために使用されてもよい。このような分析に基づくリスクアセスメントは、本願明細書記載のように、その後に、本発明の方法およびキットで使用されてもよい。

【０１３２】

上述のように、ヒトゲノムのハプロタイプブロックの構造は、疾病または形質と元来関連した変異の連鎖不平衡にある数多くの変異（マーカーおよび／またはハプロタイプ）は、疾病または形質に対する関連の評価のための代替のマーカーとして使用されてもよいという効果を有する。このような代替のマーカーの数は、因子（領域内の背景の組み換え率、領域内の変異の頻度（すなわち、領域内の多形性部位またはマーカーの数）、および領域内のＬＤの程度（ＬＤブロックのサイズ）など）に依存するだろう。これらのマーカーは、通常、本願明細書記載の方法または他の当業者に知られた方法を使用して定義されるように、問題となっているＬＤブロックまたはハプロタイプブロックの物理的な境界内に位置する。しかし、時折、マーカーおよびハプロタイプの関連は、定義されたハプロタイプブロックの物理的な境界を越えて拡張することが見出された。このようなマーカーおよび／またはハプロタイプはまた、これらの症例において、定義されたハプロタイプブロック内に物理的に属するマーカーおよび／またはハプロタイプの代替のマーカーおよび／またはハプロタイプとして使用されてもよい。結果として、本発明のマーカーおよびハプロタイプとＬＤにあるマーカーおよびハプロタイプ（典型的には、０．１より大きいr^2によって特徴付けられ、０．２より大きいr^2など、０．３より大きいr^2を含み、０．４より大きいr^2をまた含む）はまた、これらが定義されたハプロタイプブロックの境界を越えて物理的に位置している場合であっても、本発明の範囲内である。これは、本願明細書記載のマーカー（例えば、表１０、表１５および表１９）を含むがまた、１または複数の表１０、表１５および表１９に記載されたマーカーと強いＬＤ（例えば、０．１より大きいr^2、０．２より大きいr^2および／または｜Ｄ’｜＞０．８によって特徴付けられる）にある他のマーカーを含んでいてもよい。

【０１３３】

本願明細書記載のＳＮＰマーカーについて、患者において過剰であることが見出された

対立遺伝子（リスクのある対立遺伝子）に対して逆の対立遺伝子は、乳癌において頻度が減少していることが見出された。このようなマーカーとＬＤにあり、かつ／またはこのようなマーカーを含む、マーカーおよびハプロタイプは、従って、乳癌に対して保護的であり、すなわち、これらは乳癌を発生させるこれらのマーカーおよび／またはハプロタイプを保有する個体において減少したリスクまたは感受性を与える。

【０１３４】

あるハプロタイプを含めて、ある本発明の変異は、いくつかの症例では、様々な遺伝的マーカー（例えば、ＳＮＰおよびマイクロサテライト）の組み合わせを含む。従って、ハプロタイプの検出は、多形性部位の配列の検出のための当該技術分野で公知の方法および／または本願明細書記載の方法によって達成され得る。さらに、あるハプロタイプまたはマーカーのセットと、疾病の表現型との間の相関は、標準的な技法を使用して検証され得る。相関についての簡易試験の代表的な例は、２×２の表のフィッシャーの直接確率検定であるだろう。

【０１３５】

特定の実施態様では、乳癌に関連することが見出されたマーカー対立遺伝子またはハプロタイプ（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカー対立遺伝子、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）は、マーカー対立遺伝子またはハプロタイプが、健康な個体（対照）におけるその存在の頻度と比較して、乳癌のリスクのある（罹患した）個体により頻繁に存在するものであり、当該マーカー対立遺伝子またはハプロタイプの存在は、乳癌または乳癌に対する感受性を示す。他の実施態様では、乳癌に関連することが見出された１または複数のマーカー（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）と連鎖不平衡にあるリスクのあるマーカーは、健康な個体（対照）におけるその存在の頻度と比較して、乳癌のリスクのある（罹患した）個体により頻繁に存在するタグしたマーカーであり、当該タグしたマーカーの存在は、乳癌に対する増加した感受性を示す。さらなる実施態様では、乳癌に関連することが見出された１または複数のマーカー（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載された対立遺伝子、ならびにそれらと連鎖不平衡にあるマーカー）と連鎖不平衡の、リスクのあるマーカー対立遺伝子（すなわち、増加した感受性を与える）は、健康な個体（対照）におけるその存在の頻度と比較して、乳癌のリスクのある個体により頻繁に存在する１または複数の対立遺伝子を含むマーカーであり、当該マーカーの存在は乳癌に対する増加した感受性を示す。

【０１３６】

（集団の研究）

一般的な意味では、本発明の方法およびキットは、いずれの供給源（すなわちいずれの個体）からのゲノムＤＮＡを含む試料を利用し得る。好ましい実施態様では、個体はヒト個体である。個体は、成人、子供、または胎児であり得る。本発明はまた、標的集団のメンバーである個体のマーカーおよび／またはハプロタイプの評価について提供する。このような標的集団は、１つの実施態様では、他の遺伝要因、バイオマーカー、生物物理的なパラメータ（例えば、体重、ＢＭＤ、血圧）、または一般的な健康および／または生活スタイルのパラメータ（例えば、疾病歴または関連する疾病の履歴、疾病の以前の診断、疾病の家族歴）に基づく、疾病を発生させるリスクがある個体の集団または群である。

【０１３７】

本発明は、特定の年齢亜群（４０歳超、４５歳超、または５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、または８５歳超など）からの個体を含む実施態様を提供する。本発明の他の実施態様は、他の年齢群（８５歳未満の個体など、８０歳未満、７５歳未満、または７０、６５、６０、５５、５０、４５、４０、３５、または３０歳未満など）に関する。他の実施態様は、疾病の発生時の年齢が上述の年齢幅のいずれかである個体に関する。年齢幅は、ある実施態様では、発生時の年齢が４５歳以上だが６０歳未満などであることに関連していてもよいことも考慮される。しかし、他の年齢幅もまた考慮され、上記の年齢

の値によってひとまとめにされる全ての年齢幅を含む。本発明は、さらに、いずれかの性別（男性または女性）の個体に関する。１つの実施態様では、男性の被験者の評価に関する。別の実施態様では、女性の被験者の評価に関する。

【０１３８】

アイスランド人の集団は、北欧の祖先を有するコーカサス人の集団である。アイスランド人の集団の遺伝的連鎖および関連の結果を報告する数多くの研究が、直近の数年間に発表されてきている。これらの研究の多くは、特定の疾病に関連しているとしてアイスランド人の集団で最初に同定された変異の複製を、他の集団でも示した（Ｓｔａｃｅｙ Ｓ．Ｎ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．２００７年5月２７日（印刷物に先駆けた電子出版；Ｈｅｌｇａｄｏｔｔｉｒ Ａ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１６：１４９１～９３（２００７）；Ｓｔｅｉｎｔｈｏｒｓｄｏｔｔｉｒ Ｖ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．３９：７７０～７５（２００７）；Ｇｕｄｍｕｎｄｓｓｏｎ Ｊ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．３９：６３１～３７（２００７）；Ａｍｕｎｄａｄｏｔｔｉｒ Ｌ．Ｔ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．３８：６５２～５８（２００６）；Ｇｒａｎｔ Ｓ．Ｆ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．３８：３２０～２３（２００６））。従って、アイスランド人の集団における遺伝的発見は、一般的に、他の集団（アフリカ人の集団およびアジア人の集団を含む）において再現されている。

【０１３９】

乳癌に関連することが見出された本発明のマーカーは、他のヒト集団において同様の関連性を示すと考えられている。従って、ヒト個体集団を含む特定の実施態様もまた、考慮され、本発明の範囲内である。このような実施態様は、コーカサス人の集団、ヨーロッパ人の集団、アメリカ人の集団、ユーラシア人の集団、アジア人の集団、中央／南アジア人の集団、東アジア人の集団、中東人の集団、アフリカ人の集団、スペイン系アメリカ人の集団、およびオセアニア人の集団を含む（しかしこれらに限定されない）１または複数のヒト集団の出身であるヒト被験者に関する。ヨーロッパ人の集団は、スウェーデン人、ノルウェー人、フィンランド人、ロシア人、デンマーク人、アイスランド人、アイルランド人、ケルト人、英国人、スコットランド人、オランダ人、ベルギー人、フランス人、ドイツ人、スペイン人、ポルトガル人、イタリア人、ポーランド人、ブルガリア人、スラブ人、セルビア人、ボスニア人、チェコスロバキア（Ｃｈｅｃｈ）人、ギリシャ人およびトルコ人集団を含むが、これらに限定されない。さらに、本発明の他の実施態様では、バンツー人、マンデンク（Ｍａｎｄｅｎｋ）人、ヨルバ族、サン（Ｓａｎ）人、ムブティピグミー（Ｍｂｕｔｉ Ｐｙｇｍｙ）族、オークニー諸島民、アディゲル（Ａｄｙｇｅｌ）人、ロシア人、サルデーニャ人、トスカナ人、モザバイト（Ｍｏｚａｂｉｔｅ）人、ベドウィン，ドゥルーズ（Ｄｒｕｚｅ）人、パレスチナ人，バロチ（Ｂａｌｏｃｈｉ）人、ブラーフーイ人、マクラーニー（Ｍａｋｒａｎｉ）人、シンド族、パサン族、ブルショー（Ｂｕｒｕｓｈｏ）族、ハザラ人、ウィグル人、カラシュ（Ｋａｌａｓｈ）族、ハン族、ダイ族、ダフール族、ホジェン（Ｈｅｚｈｅｎ）族、ラフ族、ミャオ族、オロチョン（Ｏｒｏｑｅｎ）族、シー（Ｓｈｅ）族、トゥチャ（Ｔｕｊｉａ）族、トゥ（Ｔｕ）族、シボ（ｘｉｂｏ）族、イ族、モンゴル（Ｍｏｎｇｏｌａｎ）人、ナシ（Ｎａｘｉ）族、カンボジア人、日本人、ヤクート族、メラネシア人、パプア人、カーチアン（Ｋａｒｉｔｉａｎａｎ）人、スルイ（Ｓｕｒｕｉ）人、コロンビア（Ｃｏｌｍｂｉａｎ）人、マヤ人およびピマ族、を含む、特定のヒト集団において行われ得る。

【０１４０】

１つの実施態様では、本発明は、黒色アフリカ人の祖先（アフリカ人の家系または系統のヒトを含む集団など）を含む集団に関する。黒色アフリカ人の祖先は、アフリカ系アメリカ人（Ａｆｒｉｃａｎ－Ａｍｅｒｉｃａｎｓ）、アフリカ系アメリカ人（Ａｆｒｏ－Ａｍｅｒｉｃａｎｓ）、黒色アメリカ人、黒色人種の一員、または黒人人種の一員であるという自己申告によって判定されてもよい。例えば、アフリカ系アメリカ人または黒色アメリカ人は、南アフリカに住んでおり、かつアフリカの黒色人種の群のいずれかに起源を有するヒトである。別の例は、黒色アフリカ人祖先について自己申告したヒトのは、少なく

とも１人の黒色アフリカ人の祖先の両親または少なくとも１人の黒色アフリカ人の祖先の祖父母を有していてもよい。

【０１４１】

個々の被験者における人種の寄与はまた、遺伝的分析によって判定されてもよい。祖先の遺伝的分析は、非連鎖のマイクロサテライトマーカー（Ｓｍｉｔｈら、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ７４、１００１～１３（２００４）に提示されるものなど）を使用して行ってもよい。

【０１４２】

ある実施態様では、本発明は、上述のように、特定の集団で同定されたマーカーおよび／またはハプロタイプに関する。当業者は、連鎖不平衡（ＬＤ）の測定は、異なる集団に適用した場合は異なる結果を与えてもよいことを理解するだろう。このことは、特定のゲノム領域におけるＬＤの相違を引き起こしたかも知れない、異なるヒト集団の異なる集団歴および異なる選択圧による。あるマーカー（例えば、ＳＮＰマーカー）は、１つの集団では多型だが、別の集団ではそうではないこともまた、当業者に周知である。しかし、当業者は、いずれかの所定のヒト集団で本発明を実行するために、利用可能な方法および本願明細書で考えられた方法を適用するだろう。このことは、特定の集団内で最も強い関連を与えるこれらのマーカーを同定するための、本発明のＬＤ領域における多型マーカーの評価を含んでいてもよい。従って、本発明のリスクのある変異は、異なるハプロタイプの背景に、および様々なヒト集団における異なる頻度で属していてもよい。しかし、当該技術分野で公知の方法および本発明のマーカーを利用し、本発明は、所定のヒト集団いずれにおいても実行され得る。

【０１４３】

（遺伝子検査の有用性）

当業者は、本願明細書記載の変異は、一般的には、それらだけでは、乳癌を生じるであろう個体の絶対的な同定を提供しないことを認め、理解するだろう。しかし、本願明細書記載の変異は、本発明のリスクのある変異または保護的変異を保有する個体が乳癌を生じる増加したおよび／または減少した可能性を示す。しかし、下記により詳細に概要を述べるように、疾病管理および適切な治療上の選択肢の選択に使用され得るため、当該情報はそれ自体極めて価値がある。

【０１４４】

疾病の発生（例えば、乳癌）のリスクを与える遺伝的変異についての知識は、疾病を生じる増加したリスクを有する個体（すなわち、リスクのある変異の保有者）と、疾病を生じる減少したリスクを有する個体（すなわち、保護的変異の保有者）とを区別するための遺伝的試験に適用する機会を提供する。遺伝子検査の基本的価値は、上述の群の両方に属する個体について、早期の段階で疾病もしくは疾病に対する素因を診断でき、最も適切な治療を施すために臨床医に予後診断／疾病の病原力についての情報を与えられる可能性である。

【０１４５】

（遺伝する乳癌のリスクを予測するモデル）

乳癌のリスクアセスメントの目的は、全ての女性に対して、高いリスクの女性においては生存期間および生活の質の増加、一方、低いリスクの女性においては費用、不要な介入および不安の最小化のための、個別化された医学的管理戦略の開発の合理的なフレームワークを提供することである。リスク予測モデルは、先天性リスク特性の所定のセット（例えば、家族歴、術前良性乳房病変、以前の乳腺腫瘍）を有する個体の乳癌のリスクを推定しようと試みる。診療において最も一般的に使用される乳癌のリスクアセスメントモデルは、家族歴を考慮して、遺伝する危険因子を推定する。リスク推定値は、以前に乳癌と診断された１または複数の近親者を有する個体の増加したリスクの観察に基づく。これらは、複雑な系統構造を考慮しない。これらのモデルは、乳癌になりやすい変異を有する遺伝子の保有者と非保有者とを区別できないというさらなる不利益を有する。

【０１４６】

さらに洗練されたリスクモデルは、特定の家族歴を扱うためのより良い機構を有し、ＢＲＣＡ１変異およびＢＲＣＡ２変異のキャリア状態を考慮する能力を有する。例えば、疾病発生率についての乳房分析および卵巣分析ならびに保有者推定アルゴリズム（ＢＯＡＤＩＣＥＡ）（Ａｎｔｏｎｉｏｕら、２００４）は、系統分析プログラムＭＥＮＤＥＬによる個体系統構造に基づく家族歴を考慮している。分かっているＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２の状態に関する情報もまた、考慮される。現在使用されているＢＯＡＤＩＣＥＡおよび全ての他の乳癌のリスクモデルの主な制限は、これらは他の素因遺伝子からの遺伝子型の情報を、取り込まないことである。現在のモデルは、リスクの非ＢＲＣＡ遺伝的決定要因についての知識の欠如を補うための代替物として作用する、家族歴に強く依存している。従って、利用可能なモデルは、疾病の家族歴が分かっている状況に制限される。より低い浸透率の乳癌素因遺伝子は、集団において相対的に一般的であるかも知れず、ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２遺伝子のようには、家族性クラスター形成を促進するこのような強い傾向を示さないかも知れない。素因対立遺伝子について相対的に高い遺伝的負荷を有する患者は、ほとんど、または全く疾病の家族歴を示さないかも知れない。従って、遺伝子に基づいた試験を通じて、直接的に得られた遺伝する感受性データを取り込むモデルの構築についてニーズがある。モデルをより正確にすることに加えて、これは、家族歴パラメータへの依存性を減少させ、リスク特性を家族歴がそれほど鍵因子とならない、より幅広いリスクのある集団へ拡張することを支援するだろう。

【０１４７】

（改善された遺伝的危険率モデルの乳癌一次予防の臨床的管理への統合）

臨床的一次予防の選択肢は、現在、化学予防（またはホルモン）治療および予防的手術に分類され得る。高いリスクと同定される患者は、長期コースの化学予防的治療を処方され得る。この構想は、循環器学の分野で広く受け入れられているが、臨床的腫瘍学では、今ようやく、影響を与え始めている。最も広く使用されている腫瘍学の化学予防は、タモキシフェン（選択的エストロゲン受容体調節物質（ＳＥＲＭ））である。乳癌再発に対して向けられたアジュバント治療方法として最初に使用され、タモキシフェンは今、乳癌の予防的薬剤としての有効性が証明されている（Ｃｕｚｉｃｋら、２００３；Ｍａｒｔｉｎｏら、２００４）。ＦＤＡは、ある高いリスクの女性の化学予防薬剤として、タモキシフェンの使用を承認した。

【０１４８】

残念ながら、長期間のタモキシフェンの使用は、子宮内膜癌のリスクを約２．５倍増加させ、静脈血栓症のリスクを約２．０倍の増加させる。肺塞栓症、脳卒中、および白内障のリスクもまた、増加する（Ｃｕｚｉｃｋら、２００３）。従って、乳癌発生率を減少させるタモキシフェン使用の利益は、全体的な死亡率における対応する減少に簡単に解釈されないかも知れない。ラロキシフェンと呼ばれる別のＳＥＲＭは、予防的方法においてより効果的であるかも知れず、子宮内膜の癌についての同様のリスクはもたらさない。しかし、血栓症のリスクは、ラロキシフェンで長期間治療された患者において、依然として上昇する（Ｃｕｚｉｃｋら、２００３；Ｍａｒｔｉｎｏら、２００４）。さらに、タモキシフェンおよびラロキシフェンの両方が、それらに関連する生活の質の問題点を有する。化学予防的方法におけるＳＥＲＭ治療方法の合理的なリスク：利益分析を行うために、最も乳癌のリスクのある個体の同定について臨床的なニーズがある。実質的に一部の乳癌のリスクが遺伝的であるとすると、当該状況での個体のリスクを定量化するための遺伝的試験について明確な臨床的ニーズがある。利用可能になるかも知れない将来の癌の化学予防的治療（アロマターゼ阻害剤など）のいずれかから生じる同様の問題点について予測し得る。さらに、化学予防的治療が安全になるにつれ、遺伝的に傾向があるが、ＢＲＣＡ１および２の保有者に関連する、大量の上昇したリスクは有さない患者を同定するニーズが増加する。

【０１４９】

乳癌について高いリスクを有すると同定された患者は、予防的手術（両側乳房切除術もしくは卵巣摘出術のいずれか、または両方）について考慮される。明らかにこのように強

烈な治療は、極度に高いリスクが認知された患者に対してのみ推奨される。実際に、このようなリスクは、現在、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２または、まれな乳癌素因の症候群に関連することが知られる遺伝子（リー・フラウメニ症候群におけるｐ５３、カウデン症候群におけるＰＴＥＮなど）の変異を有する個体のみ同定され得る。

【０１５０】

ＢＲＣＡ１変異およびＢＲＣＡ２変異の浸透率の推定は、集団に基づいた推定に由来している場合に比べて、複数の症例の家族に由来している場合に高い傾向にある。これは、異なる変異を有する家族は、乳癌に対して異なる浸透率を呈するからである（例えば、Ｔｈｏｒｌａｃｉｕｓら、１９９７参照）。当該変異に寄与する主な因子の１つは、ＢＲＣＡ１変異およびＢＲＣＡ２変異の浸透率を修飾する効果を有する、今までのところ未知の素因遺伝子の作用である。従って、ＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２遺伝子の変異を有する個体の絶対的なリスクは、修飾遺伝子の存在および作用の知識がない場合では、正確に数量化されない。ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２保有者の治療上の選択肢は、苛酷であり得るため、当該状況では、それぞれのＢＲＣＡ保有者のリスクについて、できるだけ最大の正確性で定量化することが重要である。従って、ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２保有者の乳癌の浸透率を修飾する効果を有する素因遺伝子を同定し、およびこれらの遺伝子に基づく改善されたリスクアセスメントモデルの開発についてニーズがある。

【０１５１】

さらに、恐らく強い乳癌の家族歴が原因である、乳癌について非常に高いリスクが認知された個体がいるが、そのような個体においては、公知の素因遺伝子の変異は同定され得ない。遺伝する高い浸透率の素因遺伝子を有しているかいないかを発見するために個体を試験することはできないため、このような症例において予防的手術の考慮は困難である。従って、個体のリスクは、正確に評価され得ない。従って、発見されていないままのいずれかの高い浸透率の素因遺伝子の同定、および一次予防戦略で使用するための関連する遺伝的試験の開発について、明確な臨床的ニーズがある。

【０１５２】

（早期診断）

大部分の西洋諸国における乳癌の臨床的スクリーニングは、定期的な臨床的な乳房の診察（ＣＢＥ）およびＸ線マンモグラフィーからなる。ＣＢＥが、良好な乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングプログラムに関連して使用されても、ほとんど利益が付加されないことを示す優れたエビデンスがある。イギリスでは、５０～７０歳の女性は、３年ごとにスクリーニングマンモグラフィーを受けるように勧められる。米国における状況は医療提供者によって異なるが、しかし、アメリカ癌協会は、４０歳からは年１回の乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングを推奨している。乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングは、５０歳を超えたスクリーニングされた女性の間の死亡率の減少について証明された有効性を有する。

【０１５３】

遺伝子検査が、既存の乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングプログラムへのアクセスを減少させる手段として採用されることは、絶対にありそうにない。しかし、乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングは、欠点がないわけではなく、遺伝子検査は、増強されたスクリーニングプログラムのための人々を選別するのに使用されるべきであると考えられる。乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングの弱点の１つは、これまでは、５０歳未満のスクリーニングされた女性の改善された生存について、著しい効果を示す可能性がないことである。

【０１５４】

マンモグラフィーが５０歳未満の女性において効果が少ない１つの理由は、乳房組織の密度は、より若い女性において高く、腫瘍の乳房Ｘ線撮影の検出をより困難にしていることかも知れない。しかし、遺伝的な傾向がある個体の乳癌は、若年齢群で生じる傾向があり、高い乳房密度と乳癌のリスクとの間の明確な関連がある。従って、最も高いリスク群において最適でなく行われる技法によって管理され得るため、高い素因を有する個体の乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングの単純な増加に問題がある。近年の研究では、乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングよりも、造影磁気共鳴画像（ＣＥ－ＭＲＩ）がより感度が高く

、当該高いリスク群において、より早期の段階で腫瘍を検出することが示された（Ｗａｒｎｅｒら、２００４；Ｌｅａｃｈら、２００５）。ＣＥ－ＭＲＩ戦略は、特に、ルーチンＸ線マンモグラフィーと組み合わせて使用される場合に、よく役立つ（Ｌ各ら、２００５）。ＣＥ－ＭＲＩは、高い費用がかかる専門家のセンターを必要とするため、５０歳未満のスクリーニングは、最も高いリスクを有する個体に制限されなければならない。現在のＣＥ－ＭＲＩ試験は、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２もしくはｐ５３変異ならびに疾病の非常に強い家族歴を有する個体にエントリーを制限している。当該スクリーニング様式をより幅広い範囲の高いリスクの患者に拡張することは、遺伝子に基づいたリスク特性の手段の供給によって、大いに補助される。

【０１５５】

早期発生の乳癌および遺伝的に傾向がある女性に生じる癌は、より高齢の、遺伝的な傾向が強くない女性の癌よりも増殖が早いという概念を支持する優れたエビデンスがある。これは、より若い女性における高率の中間期癌の観察に由来し、つまり、よくスクリーニングされた集団においてスクリーニング来診間の間隔で生じた癌は、より若い女性の間で高い。従って、スクリーニング間隔は、どんな方法によるものであれ、より若い女性については減少されるべきであることの示唆がある。ここに、より高価な方法論を用いたより頻繁なスクリーニングは、乳癌の全体的な割合が比較的低い年齢群に対して必要とされると思われるという逆説がある。ここに、早期の疾病を生じる最も強い遺伝的な傾向がある若い個体を同定し、彼らをより高価かつ広範なスクリーニング管理に導く、明確な臨床的ニーズがある。

【０１５６】

（治療）

現在、原発性乳癌は、手術、アジュバント化学療法、放射線療法、その後の長期間のホルモン療法によって治療される。しばしば、３つまたは４つの治療の組み合わせが使用される。

【０１５７】

疾病の同様の段階の乳癌患者は、全体的な治療成果における広い変異をもたらす、アジュバント化学療法に対する非常に異なる反応を有し得る。総合指針（ザンクトガレン（Ｓｔ　Ｇａｌｅｎ）およびＮＩＨの判断基準）が、アジュバント化学療法の治療に対する乳癌患者の適格性を決定するために開発された。しかし、転移の最も強い臨床的前兆および組織学的前兆さえも、正確に乳腺腫瘍の臨床的反応を予測するには至っていない（Ｇｏｌｄｈｉｒｓｃｈら、１９９８；Ｅｉｆｅｌら、２００１）。化学療法またはホルモン療法は、転移のリスクを約１／３しか減少させず、しかし、７０～８０％の当該治療を受けている患者は、それなくして生存している。従って、大部分の乳癌患者は、現在、無効または不要な治療のいずれかを提供されている。臨床医が、最善の利益を受ける者に対して治療をより適切に調整することができる予後の基準の開発の改善について、明確な臨床的ニーズがある。遺伝的素因についての個体の鑑定は、彼らの治療成果に関連する情報を明らかにし、それによって合理的な治療計画を助けるかも知れないと予期するのは合理的である。

【０１５８】

いくつかの以前の研究は、当該概念を例証する。ＢＲＣＡ変異保有者の乳癌患者は、アジュバント化学治療で治療された場合、より良い臨床的反応の割合および生存を示すことが明らかとなった（Ｃｈａｐｐｕｉｓら、（２００２）、Ｊ　Ｍｅｄ　Ｇｅｎｅｔ、３９、６０８～１０；Ｇｏｆｆｉｎら、（２００３）、Ｃａｎｃｅｒ、９７、５２７～３６）。ＢＲＣＡ変異保有者は、卵巣癌の白金化学療法に対して、非保有者よりも、改善された反応を示した（Ｃａｓｓら、（２００３）、Ｃａｎｃｅｒ、９７、２１８７～９５）。同様の考察は、関連する遺伝子が未知である遺伝的な傾向がある患者に対しても当てはまるかも知れない。例えば、浸潤性小葉乳癌（ＩＬＢＣ）は、強い家族性要素を有することが知られるが、関連する遺伝的変異は未だ同定されていない。ＩＬＢＣを有する患者は、一般的な化学療法管理に対して乏しい反応を示す（Ｍａｔｈｉｅｕら、（２００４）、Ｅｕ

ｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ、４０、３４２～５１）。

【０１５９】

遺伝的素因モデルは、治療戦略の個別化を補助するだけでなく、これらの戦略の設計において不可欠な役割を果たすかも知れない。例えば、ＢＲＣＡ１およびＢＲＣＡ２変異の腫瘍細胞は、ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤に対し、その欠損したＤＮＡ修復経路の結果、深刻な感受性があることが見出された（Ｆａｒｍｅｒら、（２００５）、Ｎａｔｕｒｅ、４３４、９１７～２１）。これは、ＢＲＣＡ保有者である患者特異的な使用を目的とした、ＰＡＲＰを標的にした小分子薬剤の開発を刺激した。この例から、遺伝的素因の知識が、遺伝的危険率特性と組み合わせて使用される個別化された化学療法管理の開発を導く薬剤標的を同定するかも知れないことは明らかである。

【０１６０】

癌化学療法は、周知の、通常の組織（特に、高増殖性ヘモポエティック（ｈｅｍｏｐｏｅｔｉｃ）細胞および腸上皮細胞区画）に対する用量制限副作用を有する。遺伝に基づいた個体差が、細胞障害性薬剤に対する通常の組織の感受性に存在することが予測され得る。これらの因子についての理解は、合理的な治療計画および通常の組織を化学療法の副作用から保護するように設計された薬剤開発を助けるかも知れない。

【０１６１】

遺伝的特性はまた、改善された放射線療法のアプローチに寄与するかも知れない。標準的な放射線療法管理を受けている乳癌患者群内で、患者の一部は、通常は許容的な放射線量に対する有害反応を経験するだろう。急性反応は、紅斑、湿性落屑、浮腫および放射線気腫（ｒａｄｉａｔｉｏｎ ｐｎｅｕｍａｔｉｔｉｓ）を含む。毛細血管拡張症、浮腫、肺線維症および乳腺線維症を含む、長期間の反応は、放射線療法後何年も生じるかも知れない。急性反応および長期間の反応は両方とも罹患率の大きな原因であり、致死的であり得る。１つの研究では、１１％は深刻な有害反応を有する一方で、８７％の患者は、放射線療法に対するいくつかの有害な副作用を有することが見出された（ＬＥＮＴ／ＳＯＭＡ段階３～４）（Ｈｏｅｌｌｅｒら、（２００３）、Ｉｎｔ Ｊ Ｒａｄｉａｔ Ｏｎｃｏｌ Ｂｉｏｌ Ｐｈｙｓ、５５、１０１３～８）。放射線療法に対する有害反応を経験する可能性は、主に通常の組織反応における恒常的な個体差によるものであり、これらは強い遺伝的要素を有するという疑いがある。いくつかの公知の乳癌素因遺伝子（例えば、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＴＭ）は、ＤＮＡ二本鎖の切断修復経路に影響する。ＤＮＡ二本鎖の切断は、放射線療法によって引き起こされた原発性細胞障害性の障害である。これは、これらの経路に属する遺伝子の変異を有することを通じて乳癌に遺伝的な傾向がある個体はまた、放射線療法から過剰な通常組織の障害を受けるより高いリスクを有するかも知れないという懸念を導く。

【０１６２】

集団における恒常的に放射線感受性な個体の存在は、有害反応の頻度を容認できるレベルに維持するため、大部分の患者集団に対する放射線療法の線量率は制限されなければならないことを意味する。従って、放射線療法に対する有害反応に対する上昇したリスクを有する個体を同定できる信頼できる試験について臨床的ニーズがある。このような試験は、相対的に放射線抵抗性な大部分の患者に対する放射線治療量の増大を許容する一方で、放射線感受性の個体に対する保守的なまたは別の治療を示すだろう。用量の増大は、乳癌患者を単純に放射線感受性分類、中間分類および放射線抵抗性分類へトリアージ方式に分類するための試験によって可能となり、これは、局所的な腫瘍管理について約３５％の増加、および結果的な生存率の改善をもたらし得ることが推定される（Ｂｕｒｎｅｔら、１９９６）。

【０１６３】

電離放射線への曝露は、乳房における発癌に寄与する証明された因子である。（ＤｕｍｉｔｒｅｓｃｕおよびＣｏｔａｒｌａ、２００５）。公知の乳癌素因遺伝子は、放射線誘発のＤＮＡ損傷に対する細胞応答の経路の要素をコードする（ＮａｒｏｄおよびＦｏｕｌｋｅｓ、２００４）。従って、続発性原発性乳腺腫瘍のリスクが、放射線療法の領域内で

通常の組織の照射によって増加するかも知れないという懸念がある。放射線療法によるＢＲＣＡ保有者についての判定可能な増加したリスク明らかではないが、しかし、続発性原発腫瘍についてのそのリスクは、すでに例外的に高い。続発性原発腫瘍のリスクは、放射線療法で治療された、ＡＴＭおよびＣＨＥＫ２遺伝子における乳癌になりやすい対立遺伝子の保有者で増加することを示唆するエビデンスがある（Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎら、２００４；Ｂｒｏｅｋｓら、２００４）。放射線療法による（および、恐らく、集中的な乳房Ｘ線撮影によるスクリーニングによる）による続発性原発腫瘍のリスクは、治療計画段階に間の患者の正確な遺伝的危険率特性を得ることによって、より良く定められるだろうことが予期される。

【０１６４】

（再発予防）

段階１または２の乳癌と診断された患者の約３０％は、それらの原発腫瘍の局所領域転移性再発または遠隔転移性再発のいずれかを経験するだろう。原発性乳癌を有していた患者はまた、乳房保存手術が行われた場合、対側乳房または同側乳房において、続発性原発腫瘍と診断される非常に増加したリスクを有する。再発予防は、再発予防、または続発性原発腫瘍の発生の予防に使用される方法を意味する。現在使用される方法は、以下を含む。タモキシフェンもしくは別のＳＥＲＭ（単独またはアロマターゼ阻害剤と交互）による長期間の治療、リスクを減少する対側乳房の乳房切除術、ならびにリスクを減少する卵巣摘出術（家族性乳房癌および卵巣癌のリスクを有する患者）。タモキシフェンの使用に関する考察は上記で議論されている。リスクを減少する外科的選択肢について、できるだけ費用：利益分析を知らせるために、リスクが数量化される必要があることは明らかである。

【０１６５】

乳癌についての公知の遺伝的素因を有する患者が、大部分の患者よりも悪化したことについていくつかの指標がある。ＣＨＥＫ２遺伝子１１００ｄｅｌＣ変異を有する患者は、非保有者と比較して、推定２．８倍の遠隔転移についての増加したリスク、３．９倍の疾病再発の増加したリスクを有する（ｄｅ　Ｂｏｃｋら、（２００４）、Ｊ　Ｍｅｄ　Ｇｅｎｅｔ、４１、７３１～５）。ＢＲＣＡ１リンパ節転移陰性の腫瘍を有する患者は、ＢＲＣＡ１変異を有さない同様の患者よりも、転移についてより大きなリスクを有する（Ｇｏｆｆｉｎら、（２００３）、Ｃａｎｃｅｒ、９７、５２７～３６；Ｍｏｌｌｅｒら、（２００２）、Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ、１０１、５５５～９；Ｅｅｒｏｌａら、（２００１）、Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ、９３、３６８～７２）。遺伝的特性は、従って、局所的な再発および転移のリスクを評価するのを助けるために使用され得、それによって二次予防的な治療の選択を導く。

【０１６６】

通常は、原発性腫瘍と診断された患者は、一定の年間発生率（０．７％）の続発性原発腫瘍のリスクを有する（ＰｅｔｏおよびＭａｃｋ、２０００）。ＢＲＣＡ変異を有する患者は、大部分の乳癌患者よりも、４０～６０％の範囲の絶対的なリスクで、続発性原発腫瘍について著しく大きいリスクを有する（Ｅａｓｔｏｎ、１９９９）。ＢＲＣＡ変異の保有者は、続発性原発腫瘍の非常に増加したリスクを有する（Ｓｔａｃｅｙら、（２００６）、ＰＬｏＳ　Ｍｅｄ、３、ｅ２１７；Ｍｅｔｃａｌｆｅら、（２００４）、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ、２２、２３２８～３５）。ＣＨＥＫ２遺伝子変異の患者は、対側乳癌について、推定５．７倍の増加したリスクを有する（ｄｅ　Ｂｏｃｋら、（２００４）、Ｊ　Ｍｅｄ　Ｇｅｎｅｔ、４１、７３１～５）。ＢＡＲＤ１　Ｃｙｓ５５７Ｓｅｒ変異の保有者は、続発性原発腫瘍と診断される傾向が２．７倍である（Ｓｔａｃｅｙら、（２００６）、ＰＬｏＳ　Ｍｅｄ、３、ｅ２１７）。遺伝的危険率の特性は、患者における続発性原発腫瘍のリスクを評価するのに使用され得、予防措置がどの位激しいものであるべきかについての決定を知らせるだろう。

【０１６７】

（方法）

乳癌のリスクアセスメントおよび診断の方法は、本願明細書に記載され、本発明に含まれる。本発明はまた、乳癌の治療薬に対する反応可能性についての個体の評価方法、および乳癌の治療薬の有効性の予測方法を包含する。乳癌に対する感受性を検出するために被験者から得られた試料をアッセイするためのキットはまた、本発明に含まれる。

【０１６８】

（診断アッセイおよびスクリーニングアッセイ）

ある実施態様では、本発明は、乳癌の被験者もしくは乳癌に感受性がある被験者においてより頻繁に表れる遺伝的マーカーの特定の対立遺伝子を検出することよる、乳癌もしくは乳癌に対する感受性の診断方法、または診断の補助方法に関する。特定の実施態様では、本発明は、少なくとも１つの多型マーカー（例えば、本願明細書記載のマーカー）の少なくとも１つの対立遺伝子を検出することによる、乳癌に対する感受性の診断方法である。本発明は、それによって特定のマーカーまたはハプロタイプの特定の対立遺伝子の検出が乳癌に対する感受性を示す方法について記載する。このような予後のアッセイまたは予測的なアッセイはまた、乳癌の症状の発生前の被験者の予防的な治療の判定に使用され得る。本発明は、いくつかの実施態様では、診断の臨床的適用の方法、例えば、医療専門家によって行われる診断に関する。他の実施態様では、本発明は、素人によって行われる感受性の診断方法または判定方法に関する。近年の遺伝子型の同定技術の技術的進歩（ＳＮＰマーカーの高処理の遺伝子型の同定（分子反転プローブアレイ技術（例えば、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ遺伝子チップ）など）、およびビーズアレイ技術（例えば、イルミナ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）ＧｏｌｄｅｎＧａｔｅアッセイおよびＩｎｆｉｎｉｕｍアッセイ）を含む）は、個体が、彼ら自身のゲノムが最大１００万のＳＮＰについて同時に、相対的に低い費用で、評価されることを可能にする。得られた遺伝子型の情報は、当該個体について利用可能となり、様々なＳＮＰに関連する疾病または形質リスクについての公的な文献から得た情報と比較され得る。本願明細書記載の疾病に関連する対立遺伝子の診断の適用は、従って、当該個体の遺伝子型のデータの分析を通じて当該個体、または臨床試験の結果に基づいて医療従事者のいずれかによって行われ得る。換言すれば、遺伝的危険率に基づく感受性の診断もしくは評価は、当該個体の遺伝子型についての情報および様々な危険因子についての出版物に基づいて、医療従事者、遺伝的カウンセラーもしくは素人によってされ得る。本願明細書の文脈では、用語「診断」、「感受性を診断する」および「感受性を判定する」とは、利用可能な診断方法（上記記載のものを含む）のいずれをも指すことを意味する。

【０１６９】

さらに、ある他の実施態様では、本発明は、乳癌と診断されていない個体もしくは一般的な集団よりも、乳癌患者に頻繁に表れていない特定の遺伝的マーカー対立遺伝子またはハプロタイプを検出することによる、減少した乳癌に対する感受性についての診断方法、または診断の補助方法に関する。

【０１７０】

本願明細書において記載され例証されるように、特定のマーカー対立遺伝子またはハプロタイプ（例えば、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子内に位置するマーカー、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカーおよびハプロタイプならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）は、乳癌に関連する（例えば、全ＢＣおよび／またはＭｅｄＰｒｅ乳癌）。１つの実施態様では、マーカー対立遺伝子またはハプロタイプは、乳癌に対する有意なリスクまたは感受性を与えるものである。別の実施態様では、本発明はヒト個体の乳癌に対する感受性の診断方法に関し、当該方法は、当該個体から得られた核酸試料の、少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子内に位置する多型マーカー、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカーおよびハプロタイプ、ならび

にそれらと連鎖不平衡のマーカー（例えば、r^2＞０．２と定義される）からなる群から選択される。別の実施態様では、本発明は、少なくとも１つのマーカー対立遺伝子またはハプロタイプ（例えば、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子内に位置するマーカー、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカーおよびハプロタイプ、またはそれらと連鎖不平衡のマーカー）についてのスクリーニングによる、ヒト個体の乳癌に対する感受性の診断方法に関する。別の実施態様では、マーカー対立遺伝子またはハプロタイプは、乳癌を有する、または乳癌に感受性がある被験者（罹患した、例えば、全ＢＣまたはＭｅｄＰｒｅの乳癌）において、健康な被験者（集団対照などの対照）におけるその存在の頻度に比較して、より頻繁に存在する。別の実施態様では、本発明は、ヒト個体の乳癌に対する感受性の診断方法に関し、当該方法は、当該個体から得られた核酸試料の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在の判定を含み、当該少なくとも１つの多型マーカーは、マーカーｒｓ４８４８５４３、マーカーｒｓ１３３８７０４２、マーカーｒｓ３８０３６６２、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択される。ある実施態様では、少なくとも１つのマーカー対立遺伝子またはハプロタイプの関連の有意性は、ｐ値＜０．０５によって特徴付けられる。他の実施態様では、関連の有意性は、より小さいｐ値（＜０．０１、＜０．００１、＜０．０００１、＜０．００００１、＜０．０００００１、＜０．００００００１、＜０．０００００００１または＜０．０００００００００１など）によって特徴付けられる。

【０１７１】

これらの実施態様では、少なくとも１つのマーカー対立遺伝子またはハプロタイプの存在は、乳癌に対する感受性を示す。これらの診断の方法は、乳癌に関連する少なくとも１つのマーカー対立遺伝子またはハプロタイプの存在または不存在の判定に関する。本願明細書記載のハプロタイプは、様々な遺伝的マーカー（例えば、ＳＮＰ、マイクロサテライト）の対立遺伝子の組み合わせを含む。特定のハプロタイプを構成する特定の遺伝的マーカー対立遺伝子の検出は、様々な本願明細書記載の方法および／または当該技術分野で知られた方法によって行われ得る。例えば、遺伝的マーカーは、核酸レベル（例えば、直接のヌクレオチド配列決定または他の当業者に知られた手段による）または、遺伝的マーカーが乳癌に関連する核酸にコードされたタンパク質のコード配列に影響する場合は、アミノ酸レベル（例えば、タンパク質配列決定またはこのようなタンパク質を認識する抗体を使用したイムノアッセイによる）で検出され得る。本発明のマーカー対立遺伝子またはハプロタイプは、乳癌に関連するゲノムＤＮＡ配列断片に対応する。このような断片は、問題となっている多型マーカーまたはハプロタイプのＤＮＡ配列を含むがまた、マーカーまたはハプロタイプ（例えば、r^2値が０．２より大きいおよび／または｜Ｄ’｜値が＞０．８と判定されたもの）と強いＬＤ（連鎖不平衡）のＤＮＡ分節を含んでいてもよい。

【０１７２】

１つの実施態様では、乳癌に対する感受性の診断は、ハイブリダイゼーション方法（サザン分析、ノーザン分析および／またはインサイツハイブリダイゼーションなど）を使用して達成され得る（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌ Ｆ．ら、編集、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ参照、全ての補遺を含む）。ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、もしくはｃＤＮＡの、試験の被験者もしくは個体から得られた生物学的試料（「試験試料」）は、乳癌を有する疑いのある被験者、乳癌に対する感受性がある疑いがある被験者、もしくは乳癌に遺伝的な傾向がある疑いがある被験者（「試験被験者」）から得られる。被験者は、成人、子供、または胎児であり得る。試験試料は、ゲノムＤＮＡ（血液試料、羊水試料、脳脊髄液試料、または皮膚、筋肉、頬側粘膜もしくは結膜粘膜、胎盤、消化管または他の器官などから得た組織試料）を含むいずれの供給源からでもあり得る。胎児の細胞または組織から得たＤＮＡの試験試料は、適切な方法（羊水穿刺または絨毛採取などによる）によって得られうる。ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはｃＤＮＡ試料を次いで試験した。特異的なマーカー対立遺伝子の存在は、

特定の対立遺伝子に特異的な核酸プローブの配列特異的なハイブリダイゼーションによって示され得る。より多くの特異的なマーカー対立遺伝子または特異的なハプロタイプの存在は、それぞれ特定の対立遺伝子に特異的ないくつかの配列特異的な核酸プローブを使用することによって示され得る。１つの実施態様では、ハプロタイプは、特異的なハプロタイプに特異的な単一の核酸プローブ（すなわち、当該ハプロタイプの特異的なマーカー対立遺伝子特性を含むＤＮＡ鎖に特異的にハイブリダイズする）によって示され得る。配列特異的なプローブは、ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、またはｃＤＮＡにハイブリダイズするように向けられ得る。「核酸プローブ」は、本願明細書で使用されるように、相補的配列にハイブリダイズするＤＮＡプローブまたはＲＮＡプローブであり得る。当業者であれば、配列特異的なハイブリダイゼーションが、特定の対立遺伝子が試験試料のゲノム配列に存在する場合のみに生じるように、このようなプローブを設計する方法を知っているだろう。

【０１７３】

乳癌に対する感受性を診断するため、ハイブリダイゼーション試料は、乳癌に関連する核酸（ゲノムＤＮＡ試料など）を含む試験試料を、少なくとも１つの核酸プローブに接触させることで形成される。ｍＲＮＡまたはゲノムＤＮＡを検出するプローブの非限定的な例は、本願明細書記載のｍＲＮＡまたはゲノムＤＮＡ配列にハイブリダイズできる標識された核酸プローブである。核酸プローブは、例えば、全長の核酸分子、またはその部分（長さが少なくとも１５、３０、５０、１００、２５０または５００ヌクレオチドのなどの、適切なｍＲＮＡまたはゲノムＤＮＡにストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズするのに十分なオリゴヌクレオチド）であり得る。例えば、核酸プローブは、配列番号４、配列番号５もしくは配列番号６に示された全てもしくは一部のヌクレオチド配列、本願明細書記載のように本願明細書記載のマーカーの少なくとも１つの対立遺伝子を任意に含む、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックおよび／もしくはＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ遺伝子のヌクレオチド配列、または本願明細書記載の少なくとも１つのマーカーまたはハプロタイプ（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカーおよびハプロタイプ、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）を含むことができ、または、当該プローブはこのような配列の相補的配列であり得る。特定の実施態様では、当該核酸プローブは、配列番号４、配列番号５、もしくは配列番号６に示されたヌクレオチド配列の一部、または本願明細書記載のように本願明細書記載のマーカー（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカーおよびハプロタイプ、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）の少なくとも１つの対立遺伝子を任意に含む、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロック、ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックおよび／もしくはＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子のヌクレオチド配列、または本願明細書記載のハプロタイプを含む少なくとも１つの対立遺伝子であり、またはプローブは、このような配列の相補的配列であり得る。本発明の診断のアッセイの使用のための他の適したプローブは、本願明細書に記載される。ハイブリダイゼーションは、当業者に周知の方法（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌ、Ｆ．ら、編集、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓを参照、全ての補遺を含む）によって行われ得る。１つの実施態様では、ハイブリダイゼーションは、特異的なハイブリダイゼーション、すなわち、ミスマッチのないハイブリダイゼーション（正確なハイブリダイゼーション）を意味する。１つの実施態様では、特異的なハイブリダイゼーションのハイブリダイゼーション条件は、高いストリンジェンシーである。

【０１７４】

特異的なハイブリダイゼーションは、存在する場合は、次いで、標準的な方法を使用して検出される。特異的なハイブリダイゼーションが、試験試料中で核酸プローブと乳癌に関連した核酸との間で生じた場合は、当該試料は当該核酸プローブに存在する当該ヌクレオチドに相補的な対立遺伝子を含む。この工程は、他の本発明のマーカー、または本発明のハプロタイプを構成するマーカーについて繰り返すことができ、または複数のプローブ

は１以上のマーカー対立遺伝子を同時に検出するために、同時に使用され得る。特定のハプロタイプの１より多くのマーカー対立遺伝子を含む単一のプローブ（例えば、特定のハプロタイプを構成する２、３、４、５または全てのマーカーに相補的な対立遺伝子を含むプローブ）を設計することもまた、可能である。試料中の当該ハプロタイプの特定のマーカーの検出は、試料の供給源が特定のハプロタイプ（例えば、ハプロタイプ）を有し、従って、乳癌に感受性があることを示す。

【０１７５】

１つの好ましい実施態様では、Ｋｕｔｙａｖｉｎら（Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．３４：ｅ１２８（２００６））によって記載されているように、その３’末端に蛍光部分または基、およびその５’末端に失活剤、およびエンハンサーオリゴヌクレオチドを含む、検出オリゴヌクレオチドプローブを利用する方法が使用される。蛍光部分は、Ｇｉｇ Ｈａｒｂｏｒ ＧｒｅｅｎまたはＹａｋｉｍａ Ｙｅｌｌｏｗ、または他の適した蛍光部分であり得る。検出プローブは、検出されるＳＮＰ多型を含む短いヌクレオチド配列にハブリダイズするように設計される。好ましくは、ＳＮＰは、末端残基から、当該検出プローブの３’末端から－６残基のどこでもよい。エンハンサーは、当該検出プローブに対して３’の鋳型ＤＮＡにハイブリダイズする短いオリゴヌクレオチドプローブである。当該検出プローブと当該エンハンサーヌクレオチドプローブとが当該鋳型に結合すると、両方の間に単一のヌクレオチドのギャップが存在するように、当該プローブが設計される。ギャップは、エンドヌクレアーゼ（エンドヌクレアーゼＩＶなど）によって認識される合成の脱塩基の部位を作る。酵素は、色素を完全に相補的な検出プローブから切断するが、ミスマッチを含む検出プローブを切断することはできない。従って、放出された蛍光部分の蛍光を測定することで、検出プローブのヌクレオチド配列によって定義される特定の対立遺伝子の存在の評価を行い得る。

【０１７６】

検出プローブは、いずれの適したサイズでもあり得るが、好ましくは当該プローブは相対的に短い。１つの実施態様では、当該プローブは長さが５～１００ヌクレオチドである。別の実施態様では、当該プローブは、長さが１０～５０ヌクレオチドである。別の実施態様では、当該プローブは、長さが１２～３０ヌクレオチドである。プローブの他の長さも可能であり、当業者の技能の範囲内である。

【０１７７】

好ましい実施態様では、ＳＮＰ多型を含む鋳型ＤＮＡは、検出の前にポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって増幅される。このような実施態様では、増幅したＤＮＡは、当該検出プローブおよび当該エンハンサープローブの鋳型として役立つ。

【０１７８】

検出プローブのある実施態様は、ＰＣＲによる鋳型の増幅に使用される当該エンハンサープローブおよび／または当該プライマーは、修飾塩基（修飾されたＡおよび修飾されたＧを含む）の使用を含む。修飾塩基の使用は、ヌクレオチド分子（プローブおよび／またはプライマー）の融解温度を鋳型ＤＮＡに調整することに対して有用であり得、例えば、３つの水素結合をその相補的Ｔに形成できる修飾されたＡが使用され得る低い割合のＧもしくはＣ塩基を含む領域の融解温度を高めるため、または、例えば、２つの水素結合のみを二本鎖ＤＮＡ分子中のその相補的Ｃ塩基に形成する修飾されたＧ塩基を使用することによって、高い割合のＧまたはＣ塩基を含む領域の融解温度を下げるため、有用であり得る。好ましい実施態様では、修飾塩基は、検出ヌクレオチドプローブの設計において使用される。当業者に知られたいずれの修飾塩基がこれらの方法において選択され得、適した塩基の選択は、本願明細書の教示および当業者に知られた市販の供給源からの公知の利用可能な塩基に基づき、当業者の範囲内である。

【０１７９】

別のハイブリダイゼーション方法では、ノーザン分析（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌ、Ｆ．ら、編集、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ参照、上記参照）が乳癌に関連する多型性の存在を同定

するために使用される。ノーザン分析について、ＲＮＡの試験試料は、適切な手段によって被験者から入手される。本願明細書記載のように、被験者から得られたＲＮＡへの核酸プローブの特異的なハイブリダイゼーションは、当該プローブに相補的な特定の対立遺伝子を示す。核酸プローブの使用の代表的な例については、例えば、米国特許第５，２８８，６１１号明細書および米国特許第４，８５１，３３０号明細書を参照。

【０１８０】

さらに、または、代わりに、ペプチド核酸（ＰＮＡ）プローブは、本願明細書記載の方法のハイブリダイゼーションの核酸プローブに加えて、または本願明細書記載の方法のハイブリダイゼーションの核酸プローブの代わりに使用され得る。ＰＮＡは、ペプチド様の無機の主鎖を有するＤＮＡ模倣体である（有機の塩基（Ａ、Ｇ、Ｃ、ＴまたはＵ）が、メチレンカルボニルリンカーを介してグリシンの窒素に結合しているＮ－（２－アミノエチル）グリシンユニットなど）（例えば、Ｎｉｅｌｓｅｎ、Ｐ．ら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．５：３～７（１９９４）参照）。ＰＮＡプローブは、乳癌に関連する１または複数のマーカー対立遺伝子またはハプロタイプを含む疑いのある試料中の分子に特異的にハイブリダイズするように設計され得る。ＰＮＡプローブのハイブリダイゼーションは、従って、乳癌または乳癌に対する感受性を診断できる。

【０１８１】

本発明の１つの実施態様では、被験者から入手されたゲノムＤＮＡを含む試験試料は収集され、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）が本発明の１または複数のマーカーまたはハプロタイプを含む断片を増幅するために使用される。本願明細書記載のように、乳癌に関連する特定のマーカー対立遺伝子またはハプロタイプの同定は、様々な方法（例えば、配列分析、制限消化による分析、特異的なハイブリダイゼーション、一本鎖高次構造多型分析（ＳＳＣＰ）、電気泳動分析、など）を使用して達成され得る。別の実施態様では、診断は、定量的ＰＣＲ（動力学的熱サイクル）を使用した発現分析によって達成される。当該技法は、例えば、市販の技術（ＴａｑＭａｎ（登録商標）（アプライドバイオシステムズ社（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、カリフォルニア州、フォスターシティーなど）を利用し得る。当該技法は、乳癌に関連する核酸にコードされた発現またはポリペプチドの構成またはスプライシングの変異（単数または複数）の変化の存在を評価できる。さらに、変異（単数または複数）の発現は、物理的に数量化され得るかまたは機能的に異なり得る。

【０１８２】

別の本発明の方法では、制限消化による分析は、対立遺伝子が参照配列に関連する制限部位の創造または除去をもたらす場合、特定の対立遺伝子の検出に使用され得る。制限断片長多型（ＲＦＬＰ）分析は、例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（上記参照）に記載のように行うことができる。関連するＤＮＡ断片の消化様式は、試料中の特定の対立遺伝子の存在または不存在を示す。

【０１８３】

配列分析はまた、乳癌に関連する多形性部位の特異的な対立遺伝子の検出に使用され得る（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および／または表２２の多型マーカーおよびハプロタイプ、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）。従って、１つの実施態様では、特定のマーカー対立遺伝子またはハプロタイプの存在または不存在の判定は、被験者または個体から得られたＤＮＡまたはＲＮＡの試験試料の配列分析を含む。ＰＣＲまたは他の適切な方法は、一部の乳癌に関連する核酸の増幅に使用され得、特異的な対立遺伝子の存在は、次いで、試料中のゲノムＤＮＡの多形性部位（またはハプロタイプの複数の多形性部位）の配列決定によって直接的に検出され得る。

【０１８４】

対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドはまた、対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）プローブと増幅したオリゴヌクレオチドのドットブロットハイブリダイゼーションを使用して、乳癌に関連した核酸（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２の多型マーカーおよびハプロタイプならびにそれらと連鎖不平衡のマー

カー）の特定の対立遺伝子の存在を検出するために使用され得る（例えば、Ｓａｉｋｉ Ｒ．ら、Ｎａｔｕｒｅ、３２４：１６３～１６６（１９８６）参照）。「対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチド」（本願明細書では「対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブ」とも呼ばれる）は、約１０～５０塩基対または約１５～３０塩基対のオリゴヌクレオチドであり、乳癌に関連した核酸に特異的にハイブリダイズし、多形性部位に特異的な対立遺伝子を含む（例えば、本願明細書記載のマーカーまたはハプロタイプ）。１または複数の特定の乳癌に関連した核酸に特異的な対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブは、標準的な方法（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ参照、上記参照）を使用して調製され得る。ＰＣＲは、所望の領域を増幅するために使用され得る。増幅した領域を含むＤＮＡは、標準的な方法（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ参照、上記参照）を使用してドットブロットされ得、ブロットは、オリゴヌクレオチドプローブと接触され得る。増幅した領域へのプローブの特異的なハイブリダイゼーションの存在を、次いで、検出し得る。被験者から得たＤＮＡへの対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブの特異的なハイブリダイゼーションは、乳癌に関連する多形性部位の特異的な対立遺伝子を示す（例えば、Ｇｉｂｂｓ、Ｒ．ら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．、１７：２４３７～２４４８（１９８９）および国際公開第９３／２２４５６号パンフレット参照）。

【０１８５】

ロックド核酸（ＬＮＡ）のようなこのような類似体に加え、プライマーおよびプローブのサイズは、８塩基程度に減少され得る。ＬＮＡは、フラノース環中の２’および４’位が、Ｏ－メチレン（オキシＬＮＡ）、Ｓ－メチレン（チオＬＮＡ）、またはアミノメチレン（アミノＬＮＡ）部分を介して結合している、二環式ＤＮＡ類似体の新規なクラスある。全てのこれらのＬＮＡ変異に共通していることは、ＤＮＡ類似体について報告されているうち、これまでのところ最も高い、相補的核酸に対する親和性である。例えば、特定の全オキシＬＮＡ九量体は、対応するＤＮＡ九量体についてＤＮＡおよびＲＮＡの両方が２８℃であるのと対照的に、相補的ＤＮＡまたはＲＮＡとの複合体であるとき、それぞれ、６４℃および７４℃の融解温度（T_m）を有することが示された。T_mの実質的な上昇はまた、ＬＮＡモノマーが標準的なＤＮＡまたはＲＮＡモノマーと組み合わされて使用されるときに得られる。プライマーおよびプローブについては、ＬＮＡモノマーがどこに含まれているかに依存し（例えば、３’末端、５’末端、またはその中間）、T_mはかなり上昇され得る。

【０１８６】

別の実施態様では、被験者から得た標的の核酸配列の分節に相補的なオリゴヌクレオチドプローブのアレイは、乳癌に関連する核酸（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２の多型マーカーおよびハプロタイプならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）の多型性を同定するための使用され得る。例えば、オリゴヌクレオチドアレイが使用され得る。オリゴヌクレオチドアレイは、典型的には、異なる公知の部位の基質の表面に結合される多数の異なるオリゴヌクレオチドプローブを含む。これらのオリゴヌクレオチドアレイはまた、「Ｇｅｎｅｃｈｉｐｓ（商標）」として記載され、一般的に、当該技術分野において記載される（例えば、米国特許第５，１４３，８５４号明細書、国際公開第９０／１５０７０号パンフレットおよび国際公開第９２／１００９２号パンフレットを参照）。これらのアレイは、一般的に、フォトリソグラフィー法および固相オリゴヌクレオチド合成法の組み合わせを取り込んだ機械的合成方法の使用、または当業者に知られた他の方法（例えば、Ｆｏｄｏｒ Ｓ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２５１：７６７－７７３（１９９１）；Ｐｉｒｒｕｎｇら、米国特許第５，１４３，８５４号明細書（国際公開第９０／１５０７０号パンフレットも参照）；およびＦｏｄｏｒ．Ｓ．ら、国際公開第９２／１００９２号パンフレットおよび米国特許第５，４２４，１８６号明細書（それぞれの全体の教示を参照によって本願明細書に援用する）を参照によって、作製され得る。機械的合成方法を使用したこれらのアレイの合成のための技法は、例えば、米国特許第５，３

８４，２６１号明細書に記載され、その全体の教示を参照によって本願明細書に援用する。別の例では、リニアアレイを利用し得る。

【０１８７】

一度オリゴヌクレオチドアレイが調製されると、興味ある核酸は、当該アレイとハイブリダイズされ得る。ハイブリダイゼーションの検出は、興味ある核酸中の特定の対立遺伝子の検出である。ハイブリダイゼーションおよび走査は、一般的に、本願明細書記載の方法または他の当業者に知られた方法（例えば、公開された国際公開第９２／１００９２号パンフレットおよび国際公開第９５／１１９９５号パンフレット、および米国特許第５，４２４，１８６号明細書に記載されており、それぞれの全体の教示は参照によって本願明細書に援用される）によって行われる。手短に言えば、標的核酸配列は、１または複数の以前に同定された多型マーカーを含み、周知の増幅技法によって増幅される（例えば、ＰＣＲ）。典型的には、これは、標的配列の２つの鎖（多形性部位から上流および下流の両方）に相補的なプライマー配列の使用に関連する。非対称ＰＣＲ技法もまた使用され得る。増幅した標的は、一般的に標識を組み込み、次いで、配列特異的にハイブリダイゼーションさせる適切な条件下で、アレイとハイブリダイズさせる。ハイブリダイゼーションを完了させ、当該アレイを洗浄し、当該アレイは、標的配列がハイブリダイズしたアレイ上の位置を判定するため走査される。当該走査から得られたハイブリダイゼーションデータは、典型的には、当該アレイの部位の関数としての蛍光強度の形態にある。

【０１８８】

主に、単一の検出ブロック（例えば、単一の多形性部位の検出のため）の観点から記載されるが、アレイは、複数の検出ブロックを含み、従って、複数の、特異的な多型性（例えば、特定のハプロタイプの複数の多型性）の分析が可能である。代わりの配置では、一般的に、検出ブロックは、単一のアレイまたは複数の別々のアレイ内に一団にされ、そのため異なる、至適条件走査が当該アレイへの標的のハイブリダイゼーションの間に使用され得ることが理解されるだろう。例えば、ゲノム配列のＧＣリッチの配列に含まれる多型性を、ＡＴリッチの分節を含むものから分離して検出するように提供することがしばしば望ましいだろう。これにより、各状況についてのハイブリダイゼーション条件の別々の最適化が可能になる。

【０１８９】

多型性の検出のためのオリゴヌクレオチドアレイの使用についてのさらなる記載は、例えば、米国特許第５，８５８，６５９号明細書および米国特許第５，８３７，８３２号明細書に見出され得、両文献の全体の教示は参照によって本願明細書に援用する。

【０１９０】

当業者に利用可能な核酸分析の他の方法は、乳癌に関連する多形性部位の特定の対立遺伝子を検出するために使用され得る（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２の多型マーカーおよびハプロタイプ、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー）。代表的な方法は、例えば、直接のマニュアル配列決定（ＣｈｕｒｃｈおよびＧｉｌｂｅｒｔ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８１：１９９１～１９９５（１９８８）；Ｓａｎｇｅｒ　Ｆ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、７４：５４６３～５４６７（１９７７）；Ｂｅａｖｉｓら、米国特許第５，２８８，６４４号明細書）；自動化した蛍光配列決定；一本鎖高次構造多型性アッセイ（ＳＳＣＰ）；クランプ変性ゲル電気泳動（ｃｌａｍｐｅｄ　ｄｅｎａｔｕｒｉｎｇ　ｇｅｌ　ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ）（ＣＤＧＥ）；変性剤濃度勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）（Ｓｈｅｆｆｉｅｌｄ　Ｖ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８６：２３２～２３６（１９８９））、移動度シフトアッセイ（Ｏｒｉｔａ　Ｍ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８６：２７６６～２７７０（１９８９））、制限酵素解析（Ｆｌａｖｅｌｌ　Ｒ．ら、Ｃｅｌｌ、１５：２５～４１（１９７８）；Ｇｅｅｖｅｒ　Ｒ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、７８：５０８１～５０８５（１９８１））；ヘテロ二本鎖分析；化学的ミスマッチ切断（ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｍｉｓｍａｔｃｈ　ｃｌｅａｖａｇｅ）（ＣＭＣ）（Ｃｏｔｔｏｎ　Ｒ．ら、Ｐｒｏｃ

．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８５：４３９７～４４０１（１９８５））；リボヌクレアーゼプロテクションアッセイ（Ｍｙｅｒｓ　Ｒ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２３０：１２４２～１２４６（１９８５）；ヌクレオチドのミスマッチを認識するポリペプチド（Ｅ．ｃｏｌｉ　ｍｕｔＳタンパク質など）の使用；および対立遺伝子特異的なＰＣＲを含む。

【０１９１】

本発明の別の実施態様では、乳癌の診断または乳癌に対する感受性の診断は、本発明の遺伝的マーカー（単数または複数）もしくはハプロタイプ（単数または複数）がポリペプチドの構成もしくは発現の変化をもたらす例における乳癌に関連した核酸によってコードされたポリペプチドの発現および／または構成を試験することでなされ得る。従って、乳癌に対する感受性の診断は、これらのポリペプチドの１つ、または、当該ポリペプチドの構成または発現の変化をもたらす例における本発明の遺伝的マーカーもしくはハプロタイプの別の乳癌に関連した核酸にコードされたポリペプチドの発現および／または構成を試験することによってなされ得る。乳癌への関連を示すハプロタイプおよび本発明のマーカーは、１または複数のこれらの近くの遺伝子へのその影響を通じて役割を果たしているのかも知れない。これらの遺伝子に影響する可能性のある機構は、例えば、転写への効果、ＲＮＡスプライシングへの効果、ｍＲＮＡの別のスプライシングの形態の相対的な量の変化、ＲＮＡの安定性への効果、核から細胞質への輸送への効果、ならびに翻訳の効率および正確性への効果を含む。

【０１９２】

従って、別の実施態様では、乳癌への関連を示す本発明の変異（マーカーまたはハプロタイプ）は、近くの遺伝子の発現に影響する。遺伝子発現に影響する調節エレメントは、遺伝子のプロモーター領域から数十塩基または数百塩基でさえ離れて位置しているかも知れないことは周知である。本発明の少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の存在または不存在をアッセイすることによって、このような近くの遺伝子の発現レベルを評価できる。従って、本発明のマーカーまたはハプロタイプの検出は、１または複数のＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、ＬＯＣ６４３７１４、およびＴＮＲＣ９遺伝子の発現の評価に使用され得ると考えられる。

【０１９３】

酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、ウエスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光を含む、様々な方法がタンパク質発現レベルの検出に使用され得る。被験者から得た試験試料は、発現の変化および／または乳癌に関連した核酸にコードされたポリペプチドの構成の変化の存在について評価される。乳癌に関連した核酸にコードされたポリペプチドの発現の変化は、例えば、定量的ポリペプチドの発現の変化（すなわち、産生されたポリペプチドの量）であり得る。乳癌に関連した核酸によってコードされたポリペプチドの構成の変化は、定性的なポリペプチドの発現の変化（例えば、変異ポリペプチドの発現または異なるスプライシング変異の発現）である。１つの実施態様では、乳癌に対する感受性の診断は、乳癌に関連する核酸によってコードされた特定のスプライシング変異、またはスプライシング変異の特定の様式の検出によってなされる。

【０１９４】

このような変化の両方（定量的かつ質的）もまた、存在し得る。ポリペプチドの発現または構成の「変化」は、本願明細書で使用されるように、対照試料の乳癌に関連した核酸にコードされたポリペプチドの発現または構成に比較した、試験試料の発現または構成の変化を意味する。対照試料は、試験試料に対応する試料（例えば、同様のタイプの細胞からもの）であり、乳癌に罹患していない被験者および／または乳癌に対する感受性を有さない被験者から得たものである。１つの実施態様では、対照試料は、本願明細書記載のマーカー対立遺伝子またはハプロタイプを有さない被験者から得たものである。同様に、対照試料と比較した、試験試料における１または複数の異なるスプライシング変異の存在、または試験試料における著しく異なる量の異なるスプライシング変異の存在は、乳癌に対する感受性を示し得る。対照試料と比較した、試験試料におけるポリペプチドの発現また

は構成の変化は、対立遺伝子が対照試料における参照に関連するスプライシングの部位を変化させる実施例における、特異的な対立遺伝子を示し得る。乳癌に関連した核酸によってコードされたポリペプチドの発現または構成を試験する様々な手段が使用され得、分光法、比色分析、電気泳動、等電点電気泳動、および、イムノブロッティング（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、特に１０章、上記参照）などの、イムノアッセイ（例えば、Ｄａｖｉｄら、米国特許第４，３７６，１１０号明細書）を含む。

【０１９５】

例えば、１つの実施態様では、乳癌に関連した核酸にコードされたポリペプチドに結合できる抗体（例えば、検出可能な標識を有する抗体）が使用され得る。抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体であり得る。インタクトな抗体、またはその断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$）が使用され得る。用語「標識された」は、プローブまたは抗体に関し、検出可能な物質をプローブまたは抗体に結合することによって（すなわち、物理的に連結することによって）プローブまたは抗体を直接的に標識すること、および直接的に標識された別の試薬との反応性によってプローブまたは抗体を間接的に標識することを含むことが意図される。間接的な標識の例は、標識された２次抗体（例えば、蛍光標識された２次抗体）を使用した１次抗体の検出、および蛍光標識されたストレプトアビジンによって検出され得るようにビオチンによるＤＮＡプローブの末端標識を含む。

【０１９６】

当該方法の１つの実施態様では、試験試料中の乳癌に関連する核酸（例えば、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、ＬＯＣ６４３７１４またはＴＮＲＣ９遺伝子をコードする核酸）にコードされたポリペプチドのレベルまたは量は、対照試料中のポリペプチドのレベルまたは量と比較される。対照試料中のポリペプチドのレベルまたは量よりもより高く、またはより低く、そのため、相違が統計的に有意な試験試料中のポリペプチドのレベルまたは量は、核酸によってコードされたポリペプチドの発現の変化を示し、これは発現の相違を引き起こす原因となる特定の対立遺伝子またはハプロタイプであると診断される。代わりに、試験試料中のポリペプチドの構成は、対照試料のポリペプチドの構成と比較される。別の実施態様では、ポリペプチドのレベルまたは量ならびに構成の両方は、試験試料および対照試料において評価され得る。

【０１９７】

別の実施態様では、乳癌に対する感受性の診断は、少なくとも１つの本発明のマーカーまたはハプロタイプ（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２のマーカーおよびハプロタイプならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーの関連する対立遺伝子）を、さらに、タンパク質に基づいたアッセイ、ＲＮＡに基づいたアッセイまたはＤＮＡに基づいたアッセイと組み合わせて検出することによってなされる。本発明の方法はまた、被験者の家族歴および危険因子（例えば、環境的な危険因子、生活スタイルの危険因子）の分析と組み合わせて使用され得る。

【０１９８】

（キット）

本発明の方法において有用なキットは、本願明細書記載の方法のいずれにおいても有用な要素を含み、例えば、ハイブリダイゼーションプローブ、制限酵素（例えば、ＲＦＬＰ分析のため）、対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチド、本願明細書記載の本発明の核酸によってコードされた変化したポリペプチド（例えば、本発明の少なくとも１つの多型マーカーおよび／またはハプロタイプを含むゲノム分節）、または変化していない（ネイティブな）本願明細書記載の本発明の核酸によってコードされたポリペプチドに結合する抗体、乳癌に関連する核酸を増幅する手段、乳癌に関連する核酸の核酸配列を分析する手段、乳癌に関連する核酸によってコードされたポリペプチドのアミノ酸配列を分析する手段、などを含む。キットは、例えば、必要なバッファー、本発明の核酸を増幅する核酸プライマー（例えば、１または複数の本願明細書記載の多型マーカー）、ならびにこのような

プライマーおよび必要な酵素を使用して増幅した断片の対立遺伝子特異的な検出のための試薬（例えば、ＤＮＡポリメラーゼ）を含み得る。さらに、キットは、本発明の方法と組み合わせて使用されるアッセイのための試薬、例えば、乳癌の診断のアッセイと使用するための試薬を提供し得る。

【０１９９】

１つの実施態様では、本発明は、被験者における乳癌または乳癌の感受性の存在を検出するために、被験者から得られた試料をアッセイするためのキットであり、当該キットは、当該個体のゲノムにおける少なくとも１つの本発明の多型の少なくとも１つの対立遺伝子を選択的に検出するために必要な試薬を含む。特定の実施態様では、当該試薬は、少なくとも１つの本発明の多型を含む当該個体のゲノムの断片にハイブリダイズする少なくとも１つの近接するオリゴヌクレオチドを含む。別の実施態様では、当該試薬は、被験者から得られたゲノム分節の逆ストランドにハイブリダイズする少なくとも１対のオリゴヌクレオチドを含み、各オリゴヌクレオチドプライマー対は少なくとも１つの多型を含む当該個体のゲノムの断片を選択的に増幅するように設計され、当該多型は表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載された多型、ならびにそれらと連鎖不平衡の多型マーカーからなる群から選択される。さらに別の実施態様では、当該断片は、サイズが少なくとも２０塩基対である。このようなオリゴヌクレオチドまたは核酸（例えば、オリゴヌクレオチドプライマー）は、乳癌を示す多型に隣接する核酸配列（例えば、ＳＮＰまたはマイクロサテライト）の部分を使用して設計され得る。別の実施態様では、当該キットは、乳癌に関連する１または複数の特異的な多型マーカーまたはハプロタイプを対立遺伝子特異的に検出できる１または複数の標識された核酸、および当該標識の検出のための試薬を含む。適した標識は、例えば、放射性同位元素、蛍光標識、酵素標識、酵素共因子標識、磁性標識、スピン標識、エピトープ標識を含む。

【０２００】

特定の実施態様では、当該キットの試薬によって検出される当該多型マーカーまたはハプロタイプは、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２のマーカーからなる群から選択される１つ以上のマーカー、２つ以上のマーカー、３つ以上のマーカー、４つ以上のマーカーまたは５つ以上のマーカーを含む。１つの実施態様では、検出されるマーカーは表１０、表１５または表１９のマーカーから選択される。１つの実施態様では、検出されるマーカーは表１０のマーカーから選択される。別の実施態様では、検出されるマーカーは、表１５のマーカーから選択され、別の実施態様では、検出されるマーカーは、表１９のマーカーから選択される。好ましい実施態様では、検出されるマーカーは、ｒｓ４８４８５４３、ｒｓ１３３８７０４２および／またはｒｓ３８０３６６２である。他の好ましい実施態様は、マーカーｒｓ４８４８５４３を検出するための試薬を含む態様、マーカーｒｓ１３３８７０４２を検出する試薬を含む態様、およびマーカーｒｓ３８０３６６２を検出する試薬を含む態様を含む。別の実施態様では、検出されるマーカーまたはハプロタイプは、０．２より大きいr^2値によって定義される、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載されたマーカーからなるマーカー群の少なくとも１つと強い連鎖不平衡のマーカー群のうちの少なくとも１つのマーカーを含む。さらに別の実施態様では、検出されるマーカーまたはハプロタイプは、マーカーｒｓ４８４８５４３、ｒｓ１３３８７０４２およびｒｓ３８０３６６２、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーからなるマーカー群から選択される少なくとも１つのマーカーを含む。

【０２０１】

このような実施態様の１つは、当該マーカーまたはハプロタイプの存在は、乳癌に対する感受性（増加した感受性または減少した感受性）を示す。別の実施態様では、マーカーは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよび／またはｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔであり、その存在は乳癌について増加したリスクを示す（例えば、全ＢＣおよび／またはＭｅｄＰｒｅの乳癌）。さらに別の実施態様では、当該マーカーまたはハプロタイプの存在は、乳癌の治療薬に対する反応を示す。別の実施態様では、マーカーまたはハプロタイプの存在は、乳癌予後診断を示す。さらに別の実施態

様では、マーカーまたはハプロタイプの存在は、乳癌治療の進行を示す。このような治療は、手術、薬物療法、放射線療法または他の手段（例えば、生活スタイルの変化）による介入を含んでいてもよい。

【０２０２】

（本発明の多型に関連する乳癌の診断）

診断方法は、一般的に、乳癌に対する感受性の診断の構成において記載されているが、当該方法はまた、本発明の多型マーカーに関連する乳癌を診断するために使用され得る。例えば、乳癌または乳癌に関連する危険因子を有する個体はまた、本発明の多型またはハプロタイプの個体における存在が、当該個体の乳癌の因子に寄与し得ていたかどうかの判定をするために評価し得る。１つの実施態様では、本発明のマーカーおよび／またはハプロタイプに関連する乳癌の同定は治療計画を促進する。例えば、個体の乳癌の発生を最小限にする予防的治療が管理され得る。このような予防的治療はまた、個体が本発明のリスクのある変異についてヘテロ接合またはホモ接合であるかどうかについての評価を含み得る。本発明の他の実施態様では、本発明の多型および／またはハプロタイプに関連する適切な遺伝子またはタンパク質を標的にするように、治療は設計され治療学が選択され得る。

【０２０３】

他の実施態様では、本発明は、本願明細書に詳細に記載されているように、本発明の多型マーカーまたはハプロタイプの存在を同定することによって、被験者において本発明の多型に関連する乳癌の診断および同定の方法に関する。例えば、本願明細書記載の多型マーカーおよび／またはハプロタイプは、乳癌に罹患していない被験者よりも、より頻繁に乳癌の被験者において見出される。従って、これらのマーカーおよび／またはハプロタイプは、乳癌の診断の予測値を有する。１つの実施態様では、乳癌を検出する予測値を有するマーカーまたはハプロタイプは、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２のマーカーからなる群から選択される１または複数のマーカーを含む。別の実施態様では、乳癌を診断する予測値を有するマーカーは、マーカーｒｓ４８４８５４３、ｒｓ１３３８７０４２およびｒｓ３８０３６６２、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーから選択される。

【０２０４】

別の実施態様では、乳癌を診断する予測値を有するマーカー対立遺伝子は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａ、およびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔ、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーを含む。

【０２０５】

本願明細書記載の方法は、従って、被験者から得た試料を、マーカー、またはハプロタイプの特異的な対立遺伝子の存在または不存在について評価するために使用され得る。マーカー、またはハプロタイプの特異的な対立遺伝子の存在または不存在は、乳癌に対する感受性を示す。

【０２０６】

本発明の１つの実施態様では、本発明の多型および／またはハプロタイプに関連する乳癌の診断は、本発明の多型を検出することでなされる。特定の多型は本願明細書に記載されている（例えば、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカー参照）。ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、またはｃＤＮＡの試験試料は、疾病が本発明の１または複数の多型性に関連するかどうかを判定するために、乳癌を有する被験者から入手される。ＤＮＡ、ＲＮＡまたはｃＤＮＡ試料は、次いで、本発明の多型または特異的なハプロタイプの特異的な対立遺伝子が当該試料に存在することが見出されるかどうかについて判定するために試験される。核酸試料が、多型またはハプロタイプの特異的な対立遺伝子を含むことが見出された場合、対立遺伝子またはハプロタイプの存在は、多型および／またはハプロタイプに関連する乳癌を示す。

【０２０７】

ハイブリダイゼーション法（サザン分析、ノーザン分析、定量的ＰＣＲ、インサイツハ

イブリダイゼーション、制限消化または配列分析など）を含むがこれに制限されない、当業者に知られた方法が多型を検出するために使用され得る。本発明の多型に関連する乳癌の診断はまた、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、ウエスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光、または他の当業者に周知の方法を含む様々な方法を使用して、本発明の多型に関連する核酸によってコードされたポリペプチドの発現および／または構成を試験することによってなされ得る。

【０２０８】

（治療薬）

本発明の変異（例えば、本発明のマーカーおよび／またはハプロタイプ、例えば、表１０、表１５および表１９のいずれか１つに記載されたマーカー）は、乳癌の新規な治療上の標的を同定するために使用され得る。例えば、乳癌に関連する変異（マーカーおよび／もしくはハプロタイプ）を含む遺伝子、もしくは当該変異と連鎖不平衡の遺伝子、またはこれらの生成物（例えば、１または複数のＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子、ＬＯＣ６４３７１４遺伝子、および／またはＴＮＲＣ９遺伝子）、ならびにこれらの変異遺伝子もしくはその産物によって直接もしくは間接的に制御され、または相互作用する遺伝子またはこれらの生成物は、乳癌を治療する治療薬の開発の標的にされ得る。治療薬は、１または複数の、例えば、小さい非タンパク質分子および非核酸分子、タンパク質、ペプチド、タンパク質断片、核酸（ＤＮＡ、ＲＮＡ）、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、または標的遺伝子もしくはこれらの遺伝子産物の機能および／もしくはレベルを調節できるこれらの誘導体もしくは模倣薬を含んでいてもよい。

【０２０９】

本発明の核酸および／もしくは変異、またはこれらの相補的配列を含む核酸は、細胞、組織もしくは器官における遺伝子発現を制御するためのアンチセンス構築物として使用されてもよい。アンチセンス技法に関連する方法論は当業者に周知であり、ＡｎｔｉｓｅｎｓｅＤｒｕｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ，ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ、Ｃｒｏｏｋｅ、編集、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２００１）において記載され、概説されている。通常は、アンチセンス核酸分子は、遺伝子によって発現されたｍＲＮＡのある領域に相補的となるように設計され、そのため、アンチセンス分子はｍＲＮＡにハイブリダイズし、従って、ｍＲＮＡがタンパク質に翻訳されるのをブロックする。アンチセンスオリゴヌクレオチドのいくつかのクラスは当業者に公知であり、切断するもの（ｃｌｅａｖｅｒｓ）およびブロックするもの（ｂｌｏｃｋｅｒｓ）を含む。前者は標的ＲＮＡ部位に結合し、標的ＲＮＡを切断する細胞内ヌクレアーゼ（例えば、リボヌクレアーゼＨまたはリボヌクレアーゼＬ）を活性化する。ブロックするものは、標的ＲＮＡに結合し、リボソームの立体的な障害によってタンパク質の翻訳を阻害する。ブロックするものの例は、核酸、モルフォリノ化合物、ロックド核酸およびメチルホスホン酸を含む（Ｔｈｏｍｐｓｏｎ、Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ、７：９１２～９１７（２００２））。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、治療薬として直接的に有用であり、また、例えば、遺伝子ノックアウトまたは遺伝子ノックダウン実験によって、遺伝子機能を判定し、検証するのに有用である。アンチセンス技術は、さらに、Ｌａｖｅｒｙら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．Ｄｅｖｅｌ．６：５６１～５６９（２００３）、Ｓｔｅｐｈｅｎｓら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．５：１１８～１２２（２００３）、Ｋｕｒｒｅｃｋ、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２７０：１６２８～４４（２００３）、Ｄｉａｓら、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｅｒ．１：３４７～５５（２００２）、Ｃｈｅｎ、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．７５：６２１～６３６（２００３）、Ｗａｎｇら、Ｃｕｒｒ．Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ １：１７７～９６（２００１）、およびＢｅｎｎｅｔｔ、アンチセンス Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ．Ｄｅｖ．１２：２１５～２４（２００２）に記載される。

【０２１０】

本願明細書記載の変異は、特定の変異に特異的なアンチセンス試薬の選択および設計に

使用され得る。本願明細書記載の変異についての情報を使用し、本発明の１または複数の変異を含むｍＲＮＡ分子を特異的に標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは他のアンチセンス分子が設計され得る。このようにして、１または複数の本発明の変異（マーカーおよび／またはハプロタイプ）を含むｍＲＮＡ分子の発現は、阻害またはブロックされ得る。１つの実施態様では、アンチセンス分子は、特定の対立形質の形態（すなわち、標的の核酸の１またはのいくつかの変異（対立遺伝子および／またはハプロタイプ））であって、それによって当該特異的な対立遺伝子またはハプロタイプに起因する生成物の翻訳を阻害するが、標的核酸分子の特異的な多形性部位の他のまたは代わりの変異に結合しないものに特異的に結合するように設計される。

【０２１１】

アンチセンス分子は、遺伝子発現、従ってタンパク質発現を阻害するために、ｍＲＮＡを不活性化するために使用され得るため、当該分子は乳癌の治療に使用され得る。この方法論は、翻訳されるｍＲＮＡの能力を減弱するｍＲＮＡの１または複数の領域に相補的なヌクレオチド配列を含むリボザイムによる切断を含むことができる。このようなｍＲＮＡ領域は、例えば、タンパク質をコードする領域、特に触媒活性、基質および／またはリガンド結合部位、またはタンパク質の他の機能的領域に対応するタンパク質をコードする領域を含む。

【０２１２】

ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）の現象は、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ（Ｆｉｒｅら、Ｎａｔｕｒｅ ３９１：８０６～１１（１９９８））でのその最初の発見から過去１０年間で活発に研究されており、近年、ヒト疾病の治療におけるその有望な使用が、活発に探究されている（Ｋｉｍ＆Ｒｏｓｓｉ、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．８：１７３～２０４における概説（２００７））。ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）はまた、遺伝子サイレンシングとも呼ばれ、特異的な遺伝子を遮断するための二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓＲＮＡ）の使用に基づく。細胞では、細胞質二本鎖ＲＮＡ分子（ｄｓＲＮＡ）は、細胞の複合体によって、小さい干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）と処理される。ｓｉＲＮＡは、標的ｍＲＮＡ上の特異的な部位へとタンパク質とＲＮＡの複合体のターゲティングを導き、ｍＲＮＡの切断を引き起こす（Ｔｈｏｍｐｓｏｎ、Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ、９１２～９１７（２００２））。ｓｉＲＮＡ分子は、典型的には、長さが約２０、２１、２２または２３ヌクレオチドである。従って、本発明の１つの態様は、単離した核酸分子、およびＲＮＡ干渉のためのこれらの分子、すなわち小さい干渉するＲＮＡ分子（ｓｉＲＮＡ）としての使用に関する。１つの実施態様では、単離した核酸分子は長さが１８～２６ヌクレオチド、好ましくは長さが１９～２５ヌクレオチド、より好ましくは長さが２０～２４ヌクレオチド、およびより好ましくは長さが２１、２２または２３ヌクレオチドである。

【０２１３】

ＲＮＡｉを介した遺伝子サイレンシングの別の経路は、ｍｉＲＮＡ前駆物質（ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ）を生じるために細胞内で処理される、内因的にコードされた原発性マイクロＲＮＡ（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）転写物に始まる。これらのｍｉＲＮＡ分子は、核から細胞質に輸送され、そこでこれらは成熟したｍｉＲＮＡ分子（ｍｉＲＮＡ）を生じるための処理を経て、ｍＲＮＡの３’の非翻訳領域の標的部位を認識することによって翻訳の阻害に方向付けられ、引き続いて、Ｐ体（Ｐ－ｂｏｄｉｅｓ）の処理によってｍＲＮＡが分解する（Ｋｉｍ＆Ｒｏｓｓｉ、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．８：１７３～２０４（２００７）における概説）。

【０２１４】

ＲＮＡｉの臨床的適用は、好ましくはサイズが約２０～２３ヌクレオチド、および好ましくは２ヌクレオチドの３’重複を有する合成二本鎖ｓｉＲＮＡのを組み入れることを含む。遺伝子発現のノックダウンは、標的ｍＲＮＡの配列特異的な設計によって確立される。このような分子の至適な設計および合成のためのいくつかの市販の部位は、当業者に知られている。

【０２１５】

他の適用例は、より長いｓｉＲＮＡ分子（典型的には長さが２５～３０ヌクレオチド、好ましくは約２７ヌクレオチド）、および小さいヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ；典型的には長さが約２９ヌクレオチド）を提供する。後者は、Ａｍａｒｚｇｕｉｏｕｉら（ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．５７９：５９７４～８１（２００５））が記載しているように、自然に発現される。化学的に合成したｓｉＲＮＡおよびｓｈＲＮＡは、ｉｎ　ｖｉｖｏでの処理のための基質であり、いくつかの場合では、より短い設計よりも、強力な遺伝子サイレンシングを提供する（Ｋｉｍら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：２２２～２２６（２００５）；Ｓｉｏｌａｓら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：２２７～２３１（２００５））。一般的に、ｓｉＲＮＡは、その細胞内濃度が、引き続く細胞分裂によって希釈されるため、一過性の遺伝子発現のサイレンシングを提供する。対照的に、発現されたｓｈＲＮＡは、ｓｈＲＮＡの転写が起こっている限り、標的転写物の、長期間の安定したノックダウンを媒介する（Ｍａｒｑｕｅｓら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：５５９～５６５（２００６）；Ｂｒｕｍｍｅｌｋａｍｐら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２９６：５５０～５５３（２００２））。

【０２１６】

ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡおよびｓｈＲＮＡを含めてＲＮＡｉ分子は、配列依存性様式で作用するため、本発明の変異（例えば、表１０、表１５および表１９に示されたマーカーおよびハプロタイプ）は、特異的な対立遺伝子および／またはハプロタイプ（例えば、本発明の対立遺伝子および／またはハプロタイプ）を含む特異的な核酸分子を認識する一方、他の対立遺伝子またはハプロタイプを含む核酸分子を認識しないＲＮＡｉ試薬を設計するために使用され得る。これらのＲＮＡｉ試薬は、従って、標的核酸分子を認識し、破壊できる。アンチセンス試薬と同様に、ＲＮＡｉ試薬は治療薬として（すなわち、疾病に関連する遺伝子または疾病に関連する遺伝子変異を遮断するために）有用であり得るが、遺伝子機能を特徴付け、検証すること（例えば、遺伝子ノックアウトまたは遺伝子ノックダウン実験による）にもまた、有用であるかも知れない。

【０２１７】

ＲＮＡｉの送達は、当業者に知られた方法論の範囲によって行ってもよい。非ウイルスデリバリーを利用する方法は、コレステロール、安定した核酸脂質粒子（ＳＮＡＬＰ）、重鎖抗体の断片（Ｆａｂ）、アプタマーおよびナノ粒子を含む。ウイルスデリバリー方法は、レンチウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルスの使用を含む。ｓｉＲＮＡ分子は、いくつかの実施態様では、その安定性を増加するために化学的に修飾される。これは、２’－Ｏ－メチルプリンおよび２’－フルオロピリミジンを含む、リボースの２’位での修飾を含むことができ、リボヌクレアーゼ活性に対する抵抗性を提供する。他の化学的修飾も可能性があり、当業者に知られている。

【０２１８】

下記の参考文献は、さらなるＲＮＡｉの概略、およびＲＮＡｉを用いた特異的な遺伝子のターゲティングの可能性を提供する：Ｋｉｍ＆Ｒｏｓｓｉ、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．８：１７３～１８４（２００７）、ＣｈｅｎおよびＲａｊｅｗｓｋｙ、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．８：９３～１０３（２００７）、Ｒｅｙｎｏｌｄｓら、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２２：３２６～３３０（２００４）、Ｃｈｉら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１００：６３４３～６３４６（２００３）、Ｖｉｃｋｅｒｓら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：７１０８～７１１８（２００３）、Ａｇａｍｉ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．６：８２９～８３４（２００２）、Ｌａｖｅｒｙら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ．Ｄｅｖｅｌ．６：５６１～５６９（２００３）、Ｓｈｉ、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｇｅｎｅｔ．１９：９～１２（２００３）、Ｓｈｕｅｙら、Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ．Ｔｏｄａｙ　７：１０４０～４６（２００２）、ＭｃＭａｎｕｓら、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．３：７３７～７４７（２００２）、Ｘｉａら、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０：１００６～１０（２００２）、Ｐｌａｓｔｅｒｋら、ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｇｅｎｅｔ．Ｄｅｖ．１０：５６２～７（２０００）、Ｂｏｓｈｅｒら、Ｎａｔ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．２：Ｅ３１～６（２０００）、および

Ｈｕｎｔｅｒ、Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．９：Ｒ４４０～４４２（１９９９）。

【０２１９】

乳癌の発生について増加した素因またはリスクを引き起こす遺伝的欠陥、または乳癌の原因となる遺伝的欠陥は、欠損を有する被験者に、通常の／野生型ヌクレオチド（単数または複数）を遺伝的欠陥部位で提供する修復配列を取り込む核酸配列を投与することによって、持続的に矯正されるかも知れない。このような部位特異的な修復配列（ｒｅｐａｉｒ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）は、被験者のゲノムＤＮＡの内因性修復を促進するように作動するＲＮＡ／ＤＮＡオリゴヌクレオチドを含んで（ｃｏｎｃｏｍｐａｓｓ）もよい。修復配列の投与は、アニオン性リポソームに被包されたポリエチレンイミンとの複合体、ウイルスベクター（アデノウイルスベクターなど）、または投与した核酸の細胞内吸収を促進するのに適した他の医薬組成物などの、適切な媒体によって行ってもよい。遺伝的欠陥は、次いで、キメラのオリゴヌクレオチドが通常の配列の被験者のゲノムへの組み込みを引き起こし、通常の／野生型の遺伝子産物の発現を導くため、克服されるかも知れない。置換が伝播し、従って、持続性の修復および疾病に関連する症候もしくは状態の軽減を与える。

【０２２０】

本発明は、乳癌の治療および／または予防に使用され得る化合物または薬剤を同定するための方法を提供する。従って、本発明の変異は、治療薬の同定および／または開発の標的として有用である。ある実施態様では、このような方法は、本発明の少なくとも１つの変異（マーカーおよび／またはハプロタイプ）、または核酸のコードされた生成物（例えば、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子、ＬＯＣ６４３７１４遺伝子、および／またはＴＮＲＣ９遺伝子のうちの１つ以上）を含む核酸の活性および／または発現を調節するための薬剤または化合物の能力のアッセイを含む。これは、次に、コードされた核酸生成物の所望でない活性もしくは発現を阻害もしくは変化する薬剤または化合物を同定するために使用され得る。このような実験を行うためのアッセイは、当業者に知られているように、細胞系または無細胞系で行われ得る。細胞系は、興味ある核酸分子を自然に発現している細胞、または、ある所望の核酸分子を発現するために、遺伝的に修飾された組み換え細胞を含む。

【０２２１】

患者における変異遺伝子の発現は、変異を含む核酸配列（例えば、少なくとも１つの変異を含むＲＮＡに転写されることができ、次にタンパク質に翻訳されることができる、少なくとも１つの本発明の変異を含む遺伝子）の発現、または通常の転写物の発現のレベルもしくは様式に影響する変異（例えば、遺伝子の制御または調節領域における変異）によって、通常の／野生型の核酸配列が変化した発現によって評価され得る。遺伝子発現のアッセイは、直接の核酸アッセイ（ｍＲＮＡ）、発現したタンパク質レベルのアッセイ、または経路（例えば、シグナル経路）に関連する付随化合物のアッセイを含む。さらに、シグナル経路に反応して上方制御または下方制御される遺伝子の発現もまた、アッセイされ得る。１つの実施態様は、興味ある遺伝子（単数または複数）の制御領域に、操作可能に結合しているレポーター遺伝子（ルシフェラーゼなど）を含む。

【０２２２】

遺伝子発現の修飾因子は、１つの実施態様では、細胞が候補化合物または候補薬と接触された場合に同定されることができ、ｍＲＮＡの発現が判定される。候補化合物または候補薬の存在下でのｍＲＮＡの発現レベルは、化合物または薬剤の不存在下での発現レベルと比較される。当該比較に基づき、乳癌の治療および／または予防のための候補化合物または薬剤は、変異遺伝子の遺伝子発現を調節するものとして同定され得る。候補化合物または候補薬の存在下で、その不存在下よりも、ｍＲＮＡまたはコード化タンパク質の発現が統計的に有意に大きい場合、候補化合物または候補薬は、刺激剤または核酸の上方制御因子の発現として同定される。候補化合物または候補薬の存在下で、その不存在下よりも、核酸の発現またはタンパク質レベルが統計的に有意に低い場合、候補化合物は、核酸の発現の阻害剤または下方制御因子として同定される。

【０２２３】
本発明は、さらに、遺伝子の修飾因子（すなわち、遺伝子発現の刺激剤および／または阻害剤）として薬剤（化合物および／または薬剤）スクリーニングを通じて同定される化合物を使用した治療方法を提供する。
【０２２４】
（治療薬に対する反応の可能性の評価方法、治療の進展をモニターする方法および乳癌を治療する方法）
当該技術分野で公知のように、個体は、特定の治療方法（例えば、さらに本願明細書に記載のような治療薬または治療方法、）に対する反応差を有しうる。反応差の基盤は、部分的に遺伝的に測定されてもよい。薬理ゲノミクスは、変化した薬剤処分および／または薬剤の異常もしくは変化した作用によって、遺伝的変異（例えば、本発明の変異（マーカーおよび／またはハプロタイプ））がどのように薬剤反応に影響するか、という問題点について取り組んでいる。従って、反応差の基盤は部分的に遺伝的に測定されてもよい。薬剤反応に影響する遺伝的変異に起因する臨床的成果は、ある個体（例えば、本発明の遺伝的変異の保有者または非保有者）における薬剤毒性、または薬剤の治療不全をもたらすかも知れない。従って、本発明の変異は、治療薬および／または方法が身体に作用する様式、または身体が治療薬を代謝する方法を判定してもよい。
【０２２５】
従って、１つの実施態様では、多形性部位またはハプロタイプの特定の対立遺伝子の存在は、特定の治療様式に対する異なる反応の速度を示す。これは、乳癌と診断され、本発明の多型またはハプロタイプ（例えば、リスクがありかつ保護的な、本発明の対立遺伝子および／またはハプロタイプ）のある対立遺伝子を有する患者は、疾病の治療に使用される特定の治療上の薬剤および／または他の治療方法に対して、より良好に、または悪化して反応することを意味する。従って、非マーカー対立遺伝子またはハプロタイプの存在または不存在は、患者に対して使用されるべき治療の決定の助けとなり得る。例えば、新規に診断された患者について、本発明のマーカーまたはハプロタイプの存在が（例えば、本願明細書記載のように、血液試料由来のＤＮＡの試験を通じて）評価されてもよい。患者が、マーカー対立遺伝子またはハプロタイプに陽性である場合（つまり、マーカーの少なくとも１つの特異的な対立遺伝子、またはハプロタイプが存在している）、医師は、１つの特定の治療方法を推奨し、一方、患者がマーカーの少なくとも１つの対立遺伝子、またはハプロタイプに陰性である場合、異なるコースの治療方法が推奨されるかも知れない（疾病の進行の連続的なモニター以外は、緊急ではない治療方法を行うことを推奨することを含んでいてもよい）。
【０２２６】
従って、患者のキャリア状態は、特定の治療様式が施されるべきかどうかを判定するのを補助するために使用され得る。その価値は、最も適切な治療を選択するため、早期の段階で疾病を診断でき、最も適切な治療を適用できるようにするために、予後診断／疾病の悪性度について臨床医に情報を提供できる可能性の範囲内にある。
【０２２７】
さらに本願明細書に記載のように、現在の乳癌の臨床予防的選択肢は、主に化学予防（化学療法、またはホルモン治療方法）および予防的手術である。最も一般的な化学予防は、タモキシフェンおよびラロキシフェンである。他の選択肢としては、アロマターゼ阻害剤が挙げられる。治療上の選択肢はまた、一部の患者が有害な症候を経験する放射線療法を含む。本発明のマーカーは、本願明細書記載のように、これらの治療上の選択肢に対する反応を評価するため、または、これらの治療上の選択肢のいずれか１つを使用した治療方法の進行を予測するために使用されてもよい。従って、遺伝的鑑定は、個体の遺伝的状態に基づいた適切な治療戦略の選択に使用され得、または特定の治療の選択肢の成果の予測に使用されてもよく、従って、治療上の選択肢または利用可能な治療上の選択肢の組み合わせの戦略的選択について有用であり得る。
【０２２８】

本発明はまた、乳癌の治療の進行または有効性をモニターする方法に関する。これは、本発明のマーカーおよびハプロタイプの遺伝子型および／またはハプロタイプの状態に基づき、すなわち、少なくとも１つの本願明細書で開示された多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の不存在または存在の評価、または本発明の変異（マーカーおよびハプロタイプ）に関連する遺伝子の発現のモニターによってなされ得る。リスク遺伝子のｍＲＮＡまたはコードされたポリペプチドは、組織試料（例えば、抹消血試料、または生検試料）において測定され得る。発現レベルおよび／またはｍＲＮＡレベルは、従って、治療の有効性をモニターするために、治療の前および治療の間に判定され得る。代わりに、または同時に、本願明細書に示された乳癌の少なくとも１つのリスク変異の遺伝子型および／またはハプロタイプの状態は、治療の有効性をモニターするために、治療の前および治療の間に判定される。

【０２２９】

あるいは、本発明のマーカーおよびハプロタイプに関連する生物学的ネットワークまたは代謝経路は、ｍＲＮＡおよび／またはポリペプチドレベルの測定によってモニターされ得る。これは、例えば、治療前および治療後に得られた試料の、ネットワークおよび／または経路に属するいくつかの遺伝子について、発現レベルまたはポリペプチドをモニターすることによってなされ得る。あるいは、生物学的ネットワークまたは代謝経路に属する代謝物を、治療前および治療後に判定してもよい。治療の有効性は、治療の間に、発現レベル／代謝物レベルで認められた変化を健康な被験者から得た対応するデータと比較することによって判定される。

【０２３０】

さらなる態様では、本発明のマーカーは、臨床試験の効力および有効性を増加するために使用され得る。従って、本発明のリスクのある変異の保有者である個体、すなわち、乳癌について増加したリスクの発生を与える少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の保有者である個体は、特定の治療様式により反応する可能性があってもよい。１つの実施態様では、特定の治療（例えば、小分子薬剤）が標的にしている経路および／または代謝ネットワークの遺伝子（単数または複数）についてリスクのある変異を保有する個体は、当該治療に対してより反応者である可能性がある。もう１つの実施態様では、発現および／または機能が当該リスクのある変異によって変化された遺伝子についてリスクのある変異を保有する個体は、その遺伝子、その発現またはその遺伝子産物を標的とした治療様式に対してより反応者である可能性がある。

【０２３１】

さらなる態様では、本発明のマーカーおよびハプロタイプは、特定の個体の医薬品の選択のターゲティングに使用され得る。個別化された治療様式の選択、生活スタイルの変化、またはこれら２つの組み合わせは、本発明のリスクのある変異の利用によって実現され得る。従って、特定の本発明のマーカーについての個体の状態の知識は、本発明のリスクのある変異によって影響される遺伝子または遺伝子産物を標的にする、治療上の選択肢の選択について有用であり得る。ある変異の組み合わせは、１つの治療上の選択肢の選択に適してもよく、一方で他の遺伝子変異の組み合わせは他の治療上の選択肢を標的としてよい。治療要素の選択を臨床的に信頼できる正確性をもって決定するため必要に応じて、このような変異の組み合わせは、１つの変異、２つの変異、３つの変異、または４つ以上の変異を含んでもよい。

【０２３２】

（コンピューターで実施される態様）

本発明はまた、乳癌に関連すると本願明細書に記載の多型マーカーおよびハプロタイプのコンピューターで実施される適用例に関する。このような適用は、本願明細書記載のように、本発明の方法に有用な遺伝子型のデータの保存、操作またはその他の点での分析に有用であり得る。１つの実施例は、遺伝子型の情報を第三者（例えば、当該個体）に提供することができるようにするための、可読媒体上への個体由来の遺伝子型の情報の保存、遺伝子型のデータからの情報の抽出（例えば、遺伝子型のデータを、乳癌に対する増加し

た感受性に寄与している遺伝的危険率因子についての情報と比較することによる）およびこのような比較に基づいた結果の報告に関する。

【０２３３】

このような１つの態様は、コンピューター可読媒体に関する。一般的な用語には、このような媒体は、（ｉ）少なくとも１つの多型マーカーまたはハプロタイプの識別子の情報、（ｉｉ）乳癌の個体における、当該少なくとも１つのマーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度もしくはハプロタイプの頻度の指標、および参照集団における、当該少なくとも１つのマーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の頻度もしくはハプロタイプの頻度の指標を保存する性能を有する。当該参照集団は、個体の疾病フリーの集団であり得る。あるいは、当該参照集団は、一般的な集団からの確率標本であり、従って、集団全体を代表する。頻度の指標は、算出された頻度、対立遺伝子および／またはハプロタイプのコピー数、または、特定の媒体に適した実際の頻度の規準化された値もしくは別の態様で操作された値であってもよい。

【０２３４】

当該個体についてのさらなる情報（祖先の情報、性別についての情報、身体的な特質もしくは特徴（身長および体重を含む）、生化学的測定、治療投与、治療成果、処方、または特定の個体の遺伝子型の状態に関連して保存または操作することが望ましい他の有用な情報など）が、媒体上に保存され得る。

【０２３５】

本発明は、さらに、ヒト個体の乳癌に対する感受性を判定するのに有用な遺伝的データの判定または操作に適した装置に関する。このような装置は、コンピューター可読メモリー、コンピューター可読メモリー上に保存された操作データのためのルーチン、および遺伝的データの判定を含む結果を生じるためのルーチンを含み得る。このような判定は、対立形質の頻度もしくはハプロタイプの頻度、遺伝子型数、性別、年齢、表現型の情報、オッズ比（ＯＲ）の値もしくは相対的なリスク（ＲＲ）の値、集団に起因するリスク（ＰＡＲ）、または本来の遺伝子型のデータの直接の統計量もしくは遺伝的データに基づく算出に基づくもののいずれかの他の有用な情報、などの値を含み得る。

【０２３６】

本願明細書で、乳癌の増加した感受性（例えば、増加したリスク）に関連すると示されたマーカーおよびハプロタイプは、ある実施態様では、遺伝子型のデータの解釈および／または分析に有用である。従って、ある実施態様では、本願明細書で示された、乳癌のリスクのある対立遺伝子もしくはリスクのあるハプロタイプ、または本願明細書で、乳癌に関連すると示されたマーカーおよび／またはハプロタイプのいずれか１つとＬＤである多型マーカーもしくはハプロタイプの対立遺伝子の同定は、遺伝子型のデータの由来である個体が乳癌について増加したリスクを有することを示す。そのような１つの実施態様では、遺伝子型のデータは、本願明細書で乳癌に関連すると示された少なくとも１つの多型マーカー、またはそれらと連鎖不平衡のマーカーについて生じる。遺伝子型のデータは、例えば、インターネットに接続可能なユーザーインターフェースを介して、当該遺伝子型のデータの解釈とともに、例えば、疾病（例えば、乳癌）についてのリスク測定（絶対的なリスク（ＡＲ）、リスク比（ＲＲ）またはオッズ比（ＯＲ）など）の形態で、その後に、データの由来である個体などの第三者に利用可能となる。もう１つの実施態様では、個体由来の遺伝子型のデータセットで同定されたリスクのあるマーカーが評価され、当該データセットにおけるこのようなリスクのある変異体の存在によって与えられるリスクアセスメントから得た結果は、例えば、安全なウェブインターフェースを介して、または他の伝達手段によって当該個体に利用可能となる。このようなリスクアセスメントの結果は、数値的な形態（例えば、絶対的なリスク、相対的なリスク、および／もしくはオッズ比などのリスク値、または参照と比較したリスクが増加した割合による）、図面による方法、または当該遺伝子型のデータの由来である個体のリスクを図解するのに適した他の手段で報告され得る。特定の実施態様では、リスクアセスメントの結果は、第三者（例えば、医師、他の医療従事者または遺伝的カウンセラー）に利用可能となる。

【０２３７】
（本発明の様々な態様で有用なマーカー）
上述の方法および適用は、全て、乳癌に対する感受性を評価するのに有用であると、一般論として本願明細書により詳細に記載される、本発明のマーカーおよびハプロタイプを用いて行われ得る。従って、これらの適用は、一般的に、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２のいずれかに示されたマーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーを使用して、実行に移し得る。ある実施態様では、当該マーカーまたはハプロタイプは、配列番号４、配列番号５または配列番号６に示された配列のゲノム分節内に存在する。ある実施態様では、マーカーは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック、ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロックまたはｒｓ３８０３６６２ＬＤブロック内に存在する。特定の実施態様では、マーカーは、表１０に示されたマーカーから選択される。他の実施態様では、マーカーは、表１５に示されたマーカーから選択される。他の実施態様では、マーカーは、表１９に示されたマーカーから選択される。いくつかの実施態様では、マーカーは、表７および表８に示されたマーカーから選択される。いくつかの他の実施態様では、マーカーは、表１４に示されたマーカーから選択される。いくつかの他の実施態様では、マーカーは、表１８に示されたマーカーから選択される。他の実施態様では、マーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）、またはｒｓ３８０３６６２（配列番号３）のうちの１つであり、任意にそれらと連鎖不均衡のマーカーを含む。１つの実施態様では、マーカーは、ｒｓ４８４８５４３（配列番号１）、ｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）、およびｒｓ３８０３６６２（配列番号３）のうちの１つである。ある好ましい実施態様では、マーカーはｒｓ４８４８５４３（配列番号１）である。他の好ましい実施態様では、マーカーはｒｓ１３３８７０４２（配列番号２）である。他の好ましい実施態様では、マーカーはｒｓ３８０３６６２（配列番号３）である。特定の実施態様では、連鎖不平衡は、０．２よりも大きいｒ^{2}値によって定義される。もう１つの実施態様では、マーカーまたはハプロタイプは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａ、およびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔから選択される少なくとも１つのマーカーを含む。

【０２３８】
（核酸およびポリペプチド）
本願明細書記載の核酸およびポリペプチドは、上記に記載のように、本発明の方法およびキットで使用され得る。「単離した」核酸分子は、本願明細書で使用されるように、（ゲノム配列における）遺伝子またはヌクレオチド配列に通常に隣接した核酸から分離されたもの、かつ／または、（例えば、ＲＮＡライブラリーにおける）他の転写された配列から完全にもしくは部分的に精製したものである。例えば、本発明の単離した核酸は、自然に生じる複雑な細胞環境、または組み換え技法によって産生された場合の培養培地、または化学的に合成された場合の化学的前駆体または他の化学物質に対して実質的に単離され得る。いくつかの実施例では、単離した物質は、組成物（例えば、他の物質を含む粗抽出物）、バッファーシステムまたは試薬混合物の一部を形成するだろう。他の環境では、物質は、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＰＡＧＥ）またはカラムクロマトグラフィー（例えば、ＨＰＬＣ）によって判定されるように、基本的に均一に精製され得る。本発明の単離した核酸分子は、全ての存在する高分子の種のうち、少なくとも約５０％、少なくとも約８０％または少なくとも約９０％（モルベースによる）を構成し得る。ゲノムＤＮＡに関しては、用語「単離した」はまた、ゲノムＤＮＡが本来関連する染色体から分離される核酸分子を意味し得る。例えば、単離した核酸分子は、約２５０ｋｂ、２００ｋｂ、１５０ｋｂ、１００ｋｂ、７５ｋｂ、５０ｋｂ、２５ｋｂ、１０ｋｂ、５ｋｂ、４ｋｂ、３ｋｂ、２ｋｂ、１ｋｂ、０．５ｋｂまたは０．１ｋｂ未満の、当該核酸分子が由来する細胞のゲノムＤＮＡの核酸分子に隣接するヌクレオチドを含み得る。

【０２３９】
当該核酸分子は、他のコード配列または制御配列に融合され得、依然として単離されたものとみなされ得る。従って、ベクターに包含された組み換えＤＮＡは、本願明細書で使

用される「単離した」の定義に含まれる。また、単離した核酸分子は、異種の宿主細胞もしくは異種生命体中の組み換えＤＮＡ分子、および部分的にもしくは実質的に精製された溶液中のＤＮＡ分子を含む。「単離した」核酸分子はまた、本発明のＤＮＡ分子の、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏのＲＮＡ転写物を含む。単離した核酸分子またはヌクレオチド配列は、化学的に合成された、または組み換え手段によって合成された核酸分子またはヌクレオチド配列を含み得る。このような単離したヌクレオチド配列は、例えば、コードされたポリペプチドの製造、（例えば、他の哺乳類の種からの）相同配列の単離のため、遺伝子マッピング（例えば、染色体とのインサイツハイブリダイゼーションによる）のため、または組織（例えば、ヒト組織）中の遺伝子発現の検出（ノーザンブロット分析または他のハイブリダイゼーション技法などによる）のためのプローブとして有用である。

【０２４０】

本発明はまた、高いストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下（選択的ハイブリダイゼーションなど）本願明細書記載のヌクレオチド配列（例えば、本願明細書記載のマーカーまたはハプロタイプに関連する多形性部位を含むヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズする核酸分子）にでハイブリダイズする核酸分子に関する。このような核酸分子は、（例えば、高いストリンジェンシー条件下での）対立遺伝子特異的なハイブリダイゼーションまたは配列特異的なハイブリダイゼーションによって検出および／または単離され得る。核酸ハイブリダイゼーションのストリンジェンシー条件および方法は、当業者に周知（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌ、Ｆ．ら、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、（１９９８）、およびＫｒａｕｓ、Ｍ．およびＡａｒｏｎｓｏｎ、Ｓ．、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．、２００：５４６～５５６（１９９１）を参照、全体の教示は参照によって本願明細書に援用する）である。

【０２４１】

２つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列の同一性（％）は、至適な比較目的で配列を整列することによって判定され得る（例えば、ギャップは、第１の配列の配列に導入され得る）。対応する位置のヌクレオチドまたはアミノ酸は、次いで、比較され、２つの配列間の同一性は、当該配列によって共有される同一の位置の数の関数である（すなわち、同一性（％）＝同一の位置の数／位置の総数×１００）。ある実施態様では、比較目的で整列させた配列の長さは、参照配列の長さのうち、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％である。２つの配列の実際の比較は、周知の方法、例えば、数学的アルゴリズムを使用することによって達成され得る。このような数学的アルゴリズムの非限定的な例は、Ｋａｒｌｉｎ、Ｓ．およびＡｌｔｓｃｈｕｌ、Ｓ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、９０：５８７３～５８７７（１９９３）に記載される。このようなアルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ　Ｓ．ら、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．、２５：３３８９～３４０２（１９９７）に記載されるように、ＮＢＬＡＳＴプログラムおよびＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）に取り込まれる。ＢＬＡＳＴおよびギャップト（Ｇａｐｐｅｄ）ＢＬＡＳＴ　プログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＮＢＬＡＳＴ）の初期状態のパラメータが使用され得る。ワールドワイドウェブ（ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ．）上のウェブサイトを参照。１つの実施態様では、配列比較のパラメータはスコア＝１００、語長＝１２に設定し得るし、または、異なり得る（例えば、Ｗ＝５またはＷ＝２０）。

【０２４２】

他の例は、ＭｙｅｒｓおよびＭｉｌｌｅｒ、ＣＡＢＩＯＳ（１９８９）のアルゴリズム、Ｔｏｒｅｌｌｉｓ　Ａ．およびＲｏｂｏｔｔｉ　Ｃ．、Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．１０：３～５（１９９４）に記載されたＡＤＶＡＮＣＥおよびＡＤＡＭ、およびＰｅａｒｓｏｎ　Ｗ．およびＬｉｐｍａｎ、Ｄ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８５：２４４４～４８（１９８８）に記載されたＦＡＳＴＡを含む。もう

１つの実施態様では、２つのアミノ酸配列間の同一性は、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（アクセルリス社（Ａｃｃｅｌｒｙｓ）、英国、ケンブリッジ）におけるＧＡＰプログラムを使用して達成され得る。

【０２４３】

本発明はまた、高度にストリンジェントな条件下で、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載された多型マーカー、ならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーを含むヌクレオチド配列ならびにＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、ＬＯＣ６４３７１４およびＴＮＲＣ９遺伝子のヌクレオチド配列、または、表１０、表１５、表１９、表２０、表２１および表２２に記載された多型マーカーならびにそれらと連鎖不平衡のマーカーを含むヌクレオチド配列のヌクレオチド配列の補完物を含む（またはこれらから構成される）ヌクレオチド配列、ならびにＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６、ＬＯＣ６４３７１４およびＴＮＲＣ９遺伝子、またはその断片のヌクレオチド配列、を含む（またはこれらから構成される）核酸にハイブリダイズする断片または部分を含む、単離した核酸分子を提供し、当該ヌクレオチド配列は本願明細書記載のマーカーおよびハプロタイプに含まれる少なくとも１つの多型の対立遺伝子を含む。本発明の核酸断片は、少なくとも約１５、少なくとも約１８、２０、２３または２５ヌクレオチドであり、３０、４０、５０、１００、２００、５００、１０００、１０，０００またはより長いヌクレオチドであり得る。

【０２４４】

本発明の核酸断片は、本願明細書記載のようなアッセイにおけるプローブまたはプライマーとして使用される。「プローブ」または「プライマー」は、塩基特異的様式で核酸分子の相補鎖にハイブリダイズする、オリゴヌクレオチドである。ＤＮＡおよびＲＮＡに加えて、このようなプローブおよびプライマーは、Ｎｉｅｌｓｅｎ　Ｐ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５４：１４９７～１５００（１９９１）において記載されたように、ポリペプチド核酸（ＰＮＡ）を含む。プローブまたはプライマーは、核酸分子の少なくとも約１５、典型的には約２０～２５、およびある実施態様では約４０、５０または７５の、核酸分子の連続的ヌクレオチドにハイブリダイズするヌクレオチド配列領域を含む。１つの実施態様では、当該プローブまたはプライマーは、少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子もしくは本願明細書記載の少なくとも１つのハプロタイプ、またはその補完物を含む。特定の実施態様では、プローブまたはプライマーは、１００またはより少ないヌクレオチド（例えば、ある実施態様では、６～５０ヌクレオチド、または、例えば、１２～３０ヌクレオチド）を含み得る。他の実施態様では、当該プローブまたはプライマーは、近接するヌクレオチド配列もしくは当該近接するヌクレオチド配列の補完物と、少なくとも７０％の同一性、少なくとも８０％の同一性、少なくとも８５％の同一性、少なくとも９０％の同一性、または少なくとも９５％の同一性である。もう１つの実施態様では、当該プローブまたはプライマーは、近接するヌクレオチド配列または当該近接するヌクレオチド配列の補完物に、選択的にハイブリダイズできる。しばしば、当該プローブまたはプライマーは、さらに、標識（例えば、放射性同位元素、蛍光標識、酵素標識、　酵素共因子標識、磁性標識、スピン標識、エピトープ標識）を含む。

【０２４５】

上記などの本発明の核酸分子は、当業者に周知の標準的な分子生物学技法を使用して同定され、単離され得る。増幅したＤＮＡは、標識（例えば、放射標識）され得、ヒト細胞由来のｃＤＮＡライブラリーのスクリーニングのためのプローブとして使用され得る。ｃＤＮＡは、ｍＲＮＡ由来であり得、適したベクター中に含まれ得る。対応するクローンが単離され得、ＤＮＡはｉｎ　ｖｉｖｏでの切除の後に得ることができ、クローン化された挿入断片は、一方向または両方向で、当該技術分野で承認されている方法によって、適切な分子量のポリペプチドをコードする正しい読み枠を同定し、配列決定され得る。これらの方法または同様の方法を使用して、ポリペプチドおよびポリペプチドをコードするＤＮＡは単離され、配列決定され、およびさらに特徴付けられ得る。

【０２４６】

通常は、本発明の単離された核酸配列は、サザンゲル上の分子量マーカーとして、およ

び関連する遺伝子の位置をマッピングするために標識された染色体マーカーとして使用され得る。当該核酸配列はまた、乳癌または乳癌に対する感受性を同定するため、患者の内在性ＤＮＡ配列を比較するために使用され得、プローブとして、ハイブリダイズし、関連するＤＮＡ配列を発見するために使用され得、または試料から公知の配列を引くために使用され得る（例えば、サブトラクティブなハイブリダイゼーション）。当該核酸配列は、さらに、遺伝的フィンガープリントのためのプライマーを得るために使用され得、免疫技法を使用して抗ポリペプチド抗体を産生させるために使用され得、および／もしくは抗ＤＮＡ抗体を産生させるためにまたは免疫反応を誘発するために抗原として使用され得、使用され得る。

【０２４７】

（抗体）

遺伝子産物の形態の１つに特異的に結合するが、遺伝子産物の他の形態には特異的に結合しないポリクローナル抗体および／またはモノクローナル抗体もまた、提供される。抗体はまた、多形成部位（単数または複数）を含む、変異または参照遺伝子産物のいずれかの一部に結合するものが提供される。用語「抗体」は、本願明細書で使用されるように、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、特異的に抗原に結合する抗原結合部位を含む分子を意味する。特異的に本発明のポリペプチドに結合する分子は、そのポリペプチドまたはその断片に結合するが、試料中の他の分子、例えば、自然に当該ポリペプチドを含む生物学的試料には実質的に結合しない分子である。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分の例は、抗体をペプシンなどの酵素で処理することによって生じ得るＦ（ａｂ）およびＦ（ａｂ’）$_2$断片を含む。本発明は、本発明のポリペプチドに結合するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を提供する。用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体の組成物」は、本願明細書で使用されるように、本発明のポリペプチドの特定のエピトープと免疫反応できる１種のみの抗原結合部位を含む抗体分子の集団を意味する。モノクローナル抗体の組成物は従って、典型的には、免疫反応する特定の本発明のポリペプチドに対する単一の結合アフィニティーを示す。

【０２４８】

ポリクローナル抗体は、適した被験者に、所望の免疫原（例えば、本発明のポリペプチドまたはその断片）で免疫することによって、上記のように、調製され得る。免疫された被験者における抗体力価は、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）などの標準的な技法によって、固定化されたポリペプチドを使用して、経時的にモニターされ得る。所望であれば、ポリペプチドに対して作られた抗体分子は、哺乳類から（例えば、血液から）単離され得、さらに、ＩｇＧ分画を得るために、プロテインＡクロマトグラフィーなどの周知の技法によって精製され得る。免疫後の適切な時期に、例えば、抗体力価が最も高い場合に、抗体産生細胞が被験者から入手され、標準的な技法（ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ、Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５～４９７（１９７５）に最初に記載された融合細胞法、ヒトＢ細胞の融合細胞法（Ｋｏｚｂｏｒら、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ　４：７２（１９８３））、ＥＢＶ融合細胞法（Ｃｏｌｅら、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ａｎｄ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ、Ａｌａｎ　Ｒ．Ｌｉｓｓ、１９８５、Ｉｎｃ．、７７～９６頁）またはトリオーマ（ｔｒｉｏｍａ）法、など）によってモノクローナル抗体を調製するために使用され得る。融合細胞を産生する技術は周知である（概括的に、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（１９９４参照）Ｃｏｌｉｇａｎら、（編集）Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、ＮＹ参照）。簡潔に言えば、不死の株化細胞（典型的にはミエローマ）は、上記の免疫原で免疫された哺乳類から得たリンパ球（典型的には脾細胞）と融合され、得られた融合細胞の培養上清は、本発明のポリペプチドに結合するモノクローナル抗体を産生する融合細胞を同定するためにスクリーニングされる。

【０２４９】

リンパ球および不死化株化細胞を融合するために使用される多くの周知の手順のいずれ

も、本発明のポリペプチドに対するモノクローナル抗体を生じる目的で適用され得る（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、ｓｕｐｒａ；Ｇａｌｆｒｅら、Ｎａｔｕｒｅ ２６６：５５０５２（１９７７）；Ｒ．Ｈ．Ｋｅｎｎｅｔｈ、ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｎｅｗ Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎ Ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｅｓ、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｒｐ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８０）；およびＬｅｒｎｅｒ、Ｙａｌｅ Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．５４：３８７～４０２（１９８１）参照）。さらに、当業者は、同様に有用であるこのような方法の多くのバリエーションがあることを理解するだろう。

【０２５０】

モノクローナル抗体分泌融合細胞の調製の代わりに、本発明のポリペプチドに対するモノクローナル抗体が、当該ポリペプチドとの組み換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングし、それにより、当該ポリペプチドに結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離することによって、同定および単離され得る。ファージディスプレイライブラリーを生じ、かつスクリーニングするためのキットは、市販されている（例えば、ファルマシア社（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）組み換えファージ抗体システム、カタログ番号２７－９４００－０１；およびストラタジーン社（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）ＳｕｒｆＺＡＰ（商標）ファージディスプレイキット、カタログ番号２４０６１２）。その上、方法および試薬の例、特に、抗体のディスプレイライブラリーの生成およびスクリーニングにおける使用において受け入れられる例は、例えば、米国特許第５，２２３，４０９号明細書、国際公開第９２／１８６１９号パンフレット、国際公開第９１／１７２７１号パンフレット、国際公開第９２／２０７９１号パンフレット、国際公開第９２／１５６７９号パンフレット、国際公開第９３／０１２８８号パンフレット、国際公開第９２／０１０４７号パンフレット、国際公開第９２／０９６９０号パンフレット、国際公開第９０／０２８０９号パンフレット；Ｆｕｃｈｓら、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ９：１３７０～１３７２（１９９１）；Ｈａｙら、Ｈｕｍ．Ａｎｔｉｂｏｄ．Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ３：８１～８５（１９９２）；Ｈｕｓｅら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５～１２８１（１９８９）；およびＧｒｉｆｆｉｔｈｓら、ＥＭＢＯ Ｊ．１２：７２５～７３４（１９９３）において見出される。

【０２５１】

その上、ヒト部分および非ヒト部分の両方を含み、標準的な組み換えＤＮＡ技法を使用して産生され得る組み換え抗体（キメラのモノクローナル抗体およびヒト化モノクローナル抗体など）は、本発明の範囲内である。このようなキメラのモノクローナル抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、当該技術分野で公知の組み換えＤＮＡ技法によって産生され得る。

【０２５２】

通常は、本発明の抗体（例えば、モノクローナル抗体）は、標準的な技法（アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降など）によって本発明のポリペプチドを単離するのに使用され得る。ポリペプチド特異的な抗体は、細胞からの自然のポリペプチドの精製および宿主細胞で発現した組み換えによって産生されたポリペプチドの精製を促進できる。さらに、本発明のポリペプチドに特異的な抗体は、当該ポリペプチドの発現の存在量および様式を評価するために、（例えば、細胞溶解物、細胞上清、または組織試料中の）ポリペプチドを検出するのに使用され得る。抗体は、臨床試験過程の一部として、例えば、所定の治療計画の有効性の判定などのため、組織中のタンパク質レベルをモニターするために診断的に使用され得る。抗体は、その検出を促進するための検出可能な物質と結合され得る。検出可能な物質の例は、様々な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、および放射性物質を含む。適した酵素の例は、西洋わさびペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、βガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼを含む。適した補欠分子族複合体の例は、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンを含む。適した蛍光物質の例は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセイ

ンイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン（ｄｉｃｈｌｏｒｏｔｒｉａｚｉｎｙｌａｍｉｎｅ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ）、塩化ダンシルまたはフィコエリトリンを含む。発光物質の例は、ルミノールを含む。生物発光物質の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンを含み、ならびに、適した放射性物質の例は^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓまたは^{3}Ｈを含む。

【０２５３】

抗体はまた、薬理ゲノミクス分析において有用であってもよい。このような実施態様では、本発明に関する核酸によってコードされた変異タンパク質に対する抗体（本発明の少なくとも１つの多型マーカーを含む核酸によってコードされた変異タンパク質など）は、改変された治療様式を必要とする個体の同定のために使用され得る。

【０２５４】

抗体は、さらに、疾病の活性段階などの疾病の状態、または特定の乳癌におけるタンパク質の機能に関連した疾病に対する素因のある個体における変異タンパク質の発現の評価のために有用であり得る。本願明細書記載の少なくとも１つの多型マーカーまたはハプロタイプを含む核酸によってコードされた本発明の変異タンパク質に特異的な抗体は、変異タンパク質の存在のスクリーニング、例えば、変異タンパク質の存在によって示された乳癌への素因についてのスクリーニング、に使用され得る。

【０２５５】

抗体は他の方法で使用し得る。例えば、抗体は、電気泳動の移動度、等電点、トリプシンまたは他のプロテアーゼ消化による分析と組み合わせて、タンパク質（本発明の変異タンパク質など）を評価するための診断の手段として、または当業者に知られた他の物理的なアッセイにおける使用において有用である。抗体はまた、組織適合試験に使用してもよい。そのような１つの実施態様では、特異的な変異タンパク質は、特異的な組織型の発現に関連し、抗体特異的な変異タンパク質は、次いで、特異的な組織型の同定に使用され得る。

【０２５６】

変異タンパク質を含むタンパク質の細胞内局在はまた、抗体を使用して判定され得、様々な組織の細胞のタンパク質の異常な細胞内局在を評価するために適用され得る。このような使用は遺伝子検査に適用され得るが、特定の治療様式をモニターすることにも適用され得る。治療が、変異タンパク質または変異タンパク質の異常な組織分布もしくは発生上の発現についての、発現レベルまたは存在を矯正することを目的にしている場合、当該変異タンパク質またはその断片に特異的な抗体は治療効果をモニターするために使用され得る。

【０２５７】

抗体は、さらに、例えば、変異タンパク質の結合分子またはパートナーへの結合をブロックすることによる変異タンパク質の機能の阻害において有用である。このような使用はまた、治療が変異タンパク質の機能の阻害に関連する治療上の構成においても適用され得る。抗体は、例えば、ブロックまたは競合的に結合を阻害し、それによりタンパク質の活性を調節（すなわち、刺激または拮抗）するのに使用され得る。抗体は、特異的な機能に必要とされる部位を含む特定のタンパク質断片、または、細胞または細胞膜に関連するインタクトなタンパク質に対して調製され得る。ｉｎ　ｖｉｖｏにおける投与について、抗体はさらなる治療上の負荷量（放射性核種、酵素、免疫原性エピトープ、または細菌毒素（ジフテリアまたは、リシンなどの植物毒素）を含む細胞毒など）に関連してもよい。ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗体またはその断片の半減期は、ポリエチレングリコールとの結合によるペグ化によって増加されてもよい。

【０２５８】

本発明は、さらに、本願明細書記載の方法における抗体を使用するためのキットに関する。これは、試験試料における変異タンパク質の存在を検出するためのキットを含むが、これに限定されない。１つの好ましい実施態様は、抗体（標識された抗体または標識できる抗体など）および生物学的試料中の変異タンパク質を検出するための化合物もしくは薬

剤、試料中の変異タンパク質の量もしくは存在および／もしくは不存在を判定する手段、ならびに試料中の変異タンパク質の量を標準物質と比較する手段、ならびに当該キットの使用についての説明書を含む。

【０２５９】

本発明は、これから下記の非限定的な実施例によって例証される。

【実施例】

【０２６０】

患者および対照の選択：本研究の承認は、アイスランド国立生命倫理委員会（ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｏｆ Ｉｃｅｌａｎｄ）およびアイスランドデータ保護機関（ｔｈｅ Ｉｃｅｌａｎｄｉｃ Ｄａｔａ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ Ａｕｔｈｏｒｉｔｙ）から得た。乳癌の診断の記録は、アイスランド癌登録所（ｔｈｅ Ｉｃｅｌａｎｄｉｃ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ、ＩＣＲ）から得た。アイスランドで診断された、生体内原位置での湿潤性乳腺腫瘍および腺管癌または小葉癌の全ての症例を含んだ記録は、１９５５年１月１日～２００５年１２月３１日のものである。ＩＣＲには、当該期間に診断された４６０３の個体の記録が含まれていた。全ての生存している患者（約２８４０）を含む罹患率コホートは、本研究への動員について適格がある。本発明者らは、２２１０の患者（収率約７８％）からインフォームドコンセント、血液試料、および臨床的な情報を得た。最初の対照群は、他の進行中のｄｅＣＯＤＥ Ｇｅｎｅｔｉｃｓゲノム全体関連の研究からの全ての個体と、乳癌患者群が遺伝子型を同定されるまでに、イルミナＳＮＰチップ上で遺伝子型を同定された個体が含まれる。２００５年末までに乳癌、前立腺癌または結腸直腸癌についての診断が示されたアイスランド癌登録所における登録を有する個体は、対照群から除外し、４４７７の対照のセットがもたらされた。対照の独立した複製セットは、４４７７セットの後に分けられた非乳癌プロジェクトからのさらなる７４０６個体からなる。当該７４０６セットでは、本発明者らは注目しているＳＮＰの頻度がこれらの患者の試料の対照と異なっていなかいことを示す暫定データを得たため、前立腺癌および結腸直腸癌の患者は除外しなかった。各対照セットでは、下記表８、表９、および表１４に記載されたＳＮＰの頻度において、性別間には相違がなかった。従って、これらの対照群は、調査したＳＮＰの集団における頻度の合理的な代表例を提供する。

【０２６１】

系統学のデータベース：ｄｅＣＯＤＥ Ｇｅｎｅｔｉｃｓは、アイスランド人の系統学のコンピューター処理されたデータベースを維持している。当該記録は、過去２世紀にアイスランドで生まれたほぼ全ての個体を含み、その期間において、約９５％の親の関係が分かっている（Ｓｉｇｕｒｄａｒｄｏｔｔｉｒら、（２０００）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ、６６、１５９９～６０９）。さらに、居住郡の識別子が、大部分の個体について、国勢調査および行政区の記録に基づき、記録されている。当該情報は、生物学的試料およびＩＣＲ記録において使用されるものとマッチした、暗号化された個人的な識別子で、リレーショナルデータベースに保存され、研究の参加者と彼らの家系の遺伝子型および表現型の相互参照を可能にする。

【０２６２】

試料中の処理：血液試料をＥＤＴＡ中で－２０℃で保存した。ＤＮＡを、全血から、キアゲン社（Ｑｉａｇｅｎ、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｑｕｉａｇｅｎ．ｃｏｍ）抽出カラム法を使用して単離した。ＤＮＡを４℃で保存した。

【０２６３】

遺伝子型の同定：１６００の患者の試料のセットを、次いで、ランダムに選択し、国際ＨａｐＭａｐ計画の第Ｉ相に由来する３１７，５１１のＳＮＰを含む、イルミナ Ｉｎｆｉｎｉｕｍ Ｈａｐ３００ ＳＮＰビーズマイクロアレイ（イルミナ社、米国、カルフォルニア州、サンディエゴ）上で、その遺伝子型を同定した。４４８０の癌のない対照試料を、同様のプラットフォーム上で遺伝子型を同定した。チップ上のＳＮＰの総数のうち、１７０は遺伝子型を全く生じず、さらなる２４ＳＮＰの収率は８０％未満であった。さら

なる６１のＳＮＰは、対照において、ハーディ・ワインベルグ平衡からの非常に有意な歪みを示した（ｐ＜１×１０$^{-10}$）。１０４のＳＮＰは、単形性であり、５８のＳＮＰは、ほぼ単形性であった（すなわち、患者および対照の合わせたコホートにおける少ない対立遺伝子の頻度は０．００１未満であった）。最後に、５のマーカーが、いくつかの異なる進行中のゲノム全体にわたる関連の研究組織内で、特定の領域および可能性のあるシグナルについて調査後に、遺伝子型の同定における問題を有すると判定された。これらの問題のＳＮＰの全ては、分析から除去した。従って、本文に示された最終分析は、３１７，０８９のＳＮＰを利用している。９８％未満のコールレート（ｃａｌｌ　ｒａｔｅ）のあるチップのいずれもまた、分析から除去した。

【０２６４】

本研究において試験した３つの鍵となるＳＮＰの配列の構成を下記に示す。

【化１】

rs4848543 (SEQ ID NO:1):

caggataagattatttctgaggctgcttccatcagtggttctgtgagctggcccatgtattcagccagtcagtaggccatcaagcatgcatct
acgcaaggcactagaagggttacatacaatgggaaactgaggcccagaaggaggaaagatgaagtgcccaaagttaaggagataaa
agcagaagtgcaggtaagagaaggagtattcatattactgcaggaatccaaattctacaagaacatacgcttgttctttaaagggagccc
tcgctttaagcattatttgccgatcaatacc[A/C]attaataattacaggacatgggcaaatattctagcaaaggtcctgaggtcttcctag
atgtgcccaaaataacaaggactccccccgcaggtggcaccaaaagtcggaggatgtgttggaagctgaccttccccacctgtccctgcc
tcacccacagtcacccacccctctaggatgtaatggtgaatcattcaacacatgggccaccttgggaagtcgcttaacctctctccctttcac
gttataaaatgggcatagtcattacacaaatgcataaatcaacctcaattttctcatct

【化２】

rs13387042 (SEQ ID NO:2):

ctgacatagccgcctgtgcaggttttgggaccaggtctgccatctgtattcccaggctgggctggagcacctgaggctactatggttacag
aaaggaacctggcatccgaaggtataggctcaaatcccagctctcatgattgctagctttgaggtttcaggttcatttcttaagtgctctgag
ctttggtgccctcctcttcaaaatgggaatgaggagcatgtctagctccctgttttgttgcagtgaatagctacatgaagaacagctaaacc
agaacagaaagaaggcaaatgga[A/G]gctacagaaaccaaggatttccttgttgaatcgaatcttccttcaatcttccttcaccacact
agtggatctccctgtgggagggatgttgagagtgctccgtgttttttttgttttttttttttttttttttttgtgatggagtctcactctgtcacccaga
ctggaatgcagtggtgcgatctcggctcactgcaacctctgcctcccaggttcaagtgattctcctgcctcagcttcccaagtagccaggact
acaggcatatgccatcacacccagctaatttttgtatttttagtag

【化３】

rs3803662 (SEQ ID NO:3):

gctagtccttggctgttctgtgatcaaatgcaattgtttcccatttcttaagaaacagaatctttattagactcagttcttttcttggttatttttac
aattttattgttctatggttattaaaaaataacatgtcatataaattaagcctagaaacatggatgtttatcaaagaaaggattgtcatccaa
agcaccaactatgagagatatctatgtgcaatggtatatagatctgtcatagaagggtttaattatatctgcctaatgattttctctccttaatg
cctctatagctgtc[C/T]cttagcgaagaataaaactgtggactgacccccacccatttgcgaagaaagtactgggtcttcagctttcattg
ttcagccggtggtctttgtggacaacaccaggggcccctcctgctgaagactgtctggacttcctgattttcactcctgtataaacccctccc
ccattactacctttgtctccttggggaaaaaaaatgtttttcacttaagcaaaataataactacccagtatttgtttctggagtgaaattgtaa
acttcattgtacattcttcctggctttgatgcttatcg

【０２６５】

本発明者らは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックのいくつかのＳＮＰを検出するために、アッセイを設計し、試験した。これらのアッセイは、（Ｋｕｔｙａｖｉｎら、（２００６）、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ、３４、ｅ１２８）に記載されたケンタウルス（Ｃｅｎｔａｕｒｕｓ）ＳＮＰアッセイ技術に基づく。アッセイおよびそのプライマーは下記の通りである。ＳＧ０２Ｓ７３３

ｒｓ８９５３９８

（ビルド（Ｂｕｉｌｄ）３４）ｃｈｒ２：１２０，０５８，１８０

フォワードプライマー：ＴＴＧＧＡＡＣＣＴＣＣＣＡＣＴＧＣＣＡＣＡ

リバースプライマー：ＡＣＡＧＣＣＣＡＧＧＴＴＴＣＡＧＧＴＴＧＧＣＡＴ

ＶＩＣ－プローブ：ＡＧＣＧＡＣＡＣＴＧ
ＦＡＭ－プローブ：ＧＣＧＡＣＡＣＣＧ
エンハンサー：ＣＣＴＧ＊ＡＧＡＴＣＣＡＧＧＣＡ
ＳＧ０２Ｓ７３８
ｒｓ４８４８５４３
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，０６１，０９６
フォワードプライマー：ＡＧＧＧＡＧＣＣＣＴＣＧＣＴＴＴＡＡＧＣＡＴＴＡ
リバースプライマー：ＴＴＴＧＧＧＣＡＣＡＴＣＴＡＧＧＡＡＧＡＣＣＴＣ
ＶＩＣ－プローブ：ＧＡＴ＊ＣＡＡＴＡＣＣＣ
ＦＡＭ－プローブ：ＣＧＡＴ＊ＣＡＡＴＡＣＣＡ
エンハンサー：ＴＴＡＡＴＡＡＴＴＡＣＡＧＧＡＣＡＴＧ
ＳＧ０２Ｓ７３９
ｒｓ６７５９５８９
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，０６４，９７６
フォワードプライマー：ＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＣＴＴＧＴＣＴＣＡＣＴＡＡＴ
リバースプライマー：ＣＴＴＣＴＴＧＣＣＣＡＧＧＣＡＧＧＡＣＡＧＡ
ＶＩＣ－プローブ：ＴＡＧＡＣＴＧＡＧＣＣ
ＦＡＭ－プローブ：ＡＡＴ＊ＡＧＡＣＴＡＡＧＣＣ
エンハンサー：ＣＣＡＴＣＣＣＣＡＡＣＴＡＡ
ＳＧ０２Ｓ７５３
ｒｓ８９５３９７
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，０７２，４００
フォワードプライマー：ＣＡＣＴＡＣＴＡＧＡＴＣＡＴＧＧＧＡＧＡＴＧＣＣＴ
リバースプライマー：ＧＴＴＴＣＣＴＣＡＧＴＴＧＴＡＡＴＧＴＡＧＡＣＣ
ＶＩＣ－プローブ：ＴＴ＊Ｔ＊Ａ＊ＡＣＣＣＴＴ
ＦＡＭ－プローブ：ＧＴＴＴＴＡＡＣＣＣＣＴ
エンハンサー：ＧＣＴＧＣＴＣＧＧＡＡＧ
ＳＧ０２Ｓ７４０
ｒｓ８３８１０２
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，０７９，８７８
フォワードプライマー：ＧＧＴＴＴＴＧＣＡＴＣＣＴＴＧＣＴＣＡＣＴＣＡＣＡＴ
リバースプライマー：ＧＴＧＣＣＣＴＣＴＧＣＧＴＡＣＴＴＧＣＧＡＡＴ
ＶＩＣ－プローブ：ＴＡＣＴＧＣＣＡＣＣ
ＦＡＭ－プローブ：ＣＴＴＡＣＴＧＣＣＡＣＴ
エンハンサー：ＴＧＴＣＴＣＣＴＣＡＣＴＣ
ＳＧ０２Ｓ７４１
ｒｓ８３８１００
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，０８３，７１０
フォワードプライマー：ＡＣＴＴＡＣＣＡＡＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＴＧ
リバースプライマー：ＣＣＡＧＡＡＡＧＧＧＴＧＧＣＴＣＡＣＣＴＣＡ
ＶＩＣ－プローブ：ＧＴＣＴＧＡＧＧＣＴ
ＦＡＭ－プローブ：ＧＧＴＣＴＧＡＧＧＴＴ
エンハンサー：ＴＣＡＧＧＴＣＡＣＴＣＧ
ＳＧ０２Ｓ７３４
ｒｓ１２７１１９２４
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，１０７，３１６
フォワードプライマー：ＡＡＣＧＣＴＴＡＴＣＡＣＡＧＡＧＣＣＡＧＧＴＡＧ
リバースプライマー：ＧＧＡＡＡＡＣＣＡＴＧＡＡＣＡＣＴＧＴＧＧＣＡＡ
ＶＩＣ－プローブ：ＣＣＣＧＣＣＧＴ
ＦＡＭ－プローブ：ＧＣＣＣＧＣＣＡＴ

エンハンサー：ＴＴＧＴＣＴＴＴＣＴＴＧＴＧＴＣ
ＳＧ０２Ｓ７４２
ｒｓ３７３１６０３
（ビルド３４）ｃｈｒ２：１２０，１１７，０６２
フォワードプライマー：ＡＡＣＡ＊ＣＴＣＴＡＧＧＧＡＧＴＡＡＡＧＣＴＣ
リバースプライマー：ＧＡＧＧＡ＊ＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＣＣＣＣＡＡＴ
ＶＩＣ－プローブ：ＧＡＣＴＧＴＣＴＴＣＡＡ
ＦＡＭ－プローブ：ＡＣＴＧＴ＊Ｃ Ｔ＊ＴＣＡＣ
エンハンサー：ＡＡＧＴＣＡＧＴＣＣＴＧＡＧ
ＳＧ０２Ｓ７２８
ｒｓ１３３８７０４２
（ビルド３４）ｃｈｒ２：２１８，１０８，３７４
フォワードプライマー：ＣＣＡＣＴＡＧＴＧＴＧＧＴＧＡ＊ＡＧＧＡＡＧＡＴＴ
リバースプライマー：ＧＣＴＡＣＡＴＧＡ＊ＡＧＡＡ＊ＣＡＧＣＴＡＡＡＣＣ
ＶＩＣ－プローブ：ＴＴＴＣＴＧＴＡＧＣＣＴ
ＦＡＭ－プローブ：ＴＴ＊Ｔ＊ＣＴＧＴＡＧＣＴ＊Ｔ
エンハンサー：ＣＡＴＴＴＧＣＣＴＴＣＴＴＴＣ
「＊」は、Ｋｕｔｙａｖｉｎら、（２００６）、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ、３４、ｅ１２８で記載されたように、修飾塩基を示す。

【０２６６】

ＢＲＣＡ２遺伝子（９９９ｄｅｌ５）の単一の創始者変異は、一般的なアイスランド人の集団には、保有者頻度０．６％～０．８％、および、女性の乳癌患者には７．７％～８．６％存在している（Ｔｈｏｒｌａｃｉｕｓら、（１９９７）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ、６０、１０７９～８４；Ｇｕｄｍｕｎｄｓｓｏｎら、（１９９６）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ、５８、７４９～５６）。ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５変異の存在の可能性は、１４９９の症例で、マイクロサテライト型ＰＣＲアッセイを使用して判定された（ＤＧ１３Ｓ３７２７と命名）。用いたプライマーは下記の通りである。

フォワードプライマー：ＴＧＴＧＡＡＡＡＧＣＴＡＴＴＴＴＴＣＣＡＡＴＣ
リバースプライマー：ＡＴＣＡＣＧＧＧＴＧＡＣＡＧＡＧＣＡＡ
ＤＧ１３Ｓ３７２７によって増幅した配列は下記の通りである。
ＤＧ１３Ｓ３７２７の部位＝ｃｈｒ１３：３０７０３０５８～３０７０３２６１ ｔｇｔｇａａａａｇｃｔａｔｔｔｔｔｃｃａａｔｃａｔｇａｔｇａａａｇｔｃｔｇａａｇａａａａａｔｇａｔａ
ｇａｔｔｔａｔｃｇｃｔｔｃｔｇｔｇａｃａｇａｃａｇｔｇａａａａａｃａｃａａａｔｃａａａｇａｇａａｇｃｔ
ｇｃａａｇｔｃａｔｇｇｔａａｇｔｃｃｔｃｔｇｔｔｔａｇｔｔｇａａｃｔａｃａｇｇｔｔｔｔｔｔｔｔｇｔｔｇ
ｔｔｇｔｔｇｔｔｔｔｇａｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｔｇａｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｔｇｃｔｃｔｇｔｃａｃｃｃｇ
ｔｇａｔ

【０２６７】

統計手法：複合モデルを仮定し、本発明者らは、ＳＮＰ対立遺伝子の相対的なリスク（ＲＲ）を、ＲＲ＝（ｐ／（１－ｐ））／（ｓ／（１－ｓ））として算出した（ｐおよびｓは、それぞれ患者および対照における変異の頻度である）。ＲＲ値に関連するＰ値は、標準的な尤度比カイ二乗統計量に基づいて算出した。信頼区間は、ＲＲ推定値は正規分布を有すると仮定して算出した。

【０２６８】

ハプロタイプの頻度は、最大尤度および、一般化された尤度比試験を使用して行った、症例と対照との間の相違の試験によって推定した。ネステッドモデルの略である、ＮＥＭＯと呼ばれるハプロタイプ分析プログラムを、全てのハプロタイプの結果を算出するため

に使用した。相の不確定度および欠損した遺伝子型を扱うため、ＮＥＭＯは、関連試験について共通する２工程のアプローチで使用せず、恐らくＥＭアルゴリズムを使用してハプロタイプ数が最初に推定され、次いで、時折問題があり得、適切に統計的有意性を評価するためのランダム化を必要とするかも知れない方法で、試験は推定された数を真の数値であるものとして処理して行われることを強調しておく。あるいは、ＮＥＭＯによって、最尤推定値、尤度比およびｐ値が、認められたデータについて直接的に算出され、それ故、相の不確定度および欠損した遺伝子型による情報の損失は、自動的に尤度比によって捉えられる。

【０２６９】

アイスランド人の患者および対照の一部は、群内および群間の両方で関連している。関連性についての関連結果を補正するため、本発明者らは、アイスランド人の系統学を通じて、対立遺伝子を増殖することによって、遺伝子型をシミュレートした。各シミュレーションについて、本発明者らは、実際の遺伝子型についての方法と同様に、すなわちカイ二乗尤度比試験で、症例と対照の関連試験を行った。本発明者らは、帰無仮説下での別個の個体は１であり、関連した個体ではわずかに大きいことが予測される、Ｎシミュレーション（対応するＺスコアの分散と同一）によるカイ二乗統計量の平均値を算出した。次いで、関連性の補正を真の関連のカイ二乗統計量をシミュレーションから得られた平均値によって割ることによって、適用した。

【０２７０】

複数の症例と対照の複製群の共同解析を、対立遺伝子、ハプロタイプおよび遺伝子型の異なる集団における頻度を有することが可能であるが、共通の相対的なリスクを有すると考えられる群のマンテル・ヘンツェルモデルを使用して行った。

【０２７１】

全てのＰ値は、両側として報告した。

【０２７２】

多発性原発性乳癌の分析：多発性原発性乳癌（ＭＰＢＣ）の診断の記録を、ＩＣＲから得た。最初の乳癌の診断に加えて診断された原発性腫瘍は、臨床的にかつ組織学的検査によって、最初の乳癌と同時にまたはその後に生じ、対側または同側乳房に発生した、別個の原発性腫瘍であることが確かめられた。臨床的にまたは組織学的検査によって、原発腫瘍または多巣性の単一の原発性腫瘍の再発と分類された腫瘍は除外した。２００５年１２月末までに登録データに現れている２以上の別個の原発性腫瘍と診断された患者は、ＭＰＢＣであるとみなした。２００５年１２月３１日までにＩＣＲにおいて続発性原発腫瘍であると診断されなかった患者は、単一の原発性乳癌（ＳＰＢＣ）症例と命名した。ＳＰＢＣに対するＭＰＢＣのリスクは、ロジスティック回帰分析によって判定され、最初の乳癌の診断からの追跡時間の年数を共変動として考慮した。発生時の年齢の比較は、ＮＥＭＯソフトウェアを使用して線形回帰によって評価した。

【０２７３】

家族歴分析：各罹患した発端者について、系統学のデータベースおよびＩＣＲ記録を使用して、家族歴スコアが割り当てられた。発端者の周りの第一～第三度近親者の環は、系統学のデータベースの参照によって判定された。次いで、近親者の罹患状態がＩＣＲ記録から判定された。発端者には、各罹患した第一度近親者については１、各罹患した第二度近親者については０．５、および各罹患した第三度近親者については０．２５の家族歴スコアが割り当てられた。次いで、総スコアを各発端者について合計した。次いで、ＳＮＰマーカー遺伝子型と家族歴スコアとの間の潜在的関係を、ＪＭＰ　ｖ４　ソフトウェア（Ｓ．Ａ．Ｓ．インスティテュート社）を動かし、ウィルコクソン試験によって試験した．

【０２７４】

関連分析の表現型：本発明者らは、関連分析のために、２つの関連した表現型を使用した。第１の表現型は、全ての１６００の乳癌と診断された個体を含んでいた。当該表現型は、「全（Ａｌｌ）乳癌」（全ＢＣ）と命名した。第２の表現型は、中間～高い素因特性の個体を選択し、「媒体素因」（ＭｅｄＰｒｅ）と命名した。当該表現型の定義は、発端

者が下記の判断基準の１つを満たすことを必要とする。
１．発端者は、３減数分裂事象（３Ｍ）の遺伝的距離内の３以上の罹患した近親者を含む乳癌の症例の集団の一員であった。２．発端者は、３Ｍ以内の関連の罹患した対の一員であり、そのうち１人は５０歳以下の時点で診断された。３．発端者は、３Ｍ以内の関連の罹患した対の一員であり、そのうち１人はいずれかのタイプの続発性原発腫瘍であると診断された。４．発端者は、いずれかのタイプの続発性原発腫瘍であると診断されていた。イルミナ　Ｈａｐ３００　チップ上で分類された１６００の患者のうち、６５３がＭｅｄＰｒｅ判断基準を満たした（４０．８％）。

【０２７５】

（結果）

セクション１：染色体２ｑ１４．２上のｒｓ４８４８５４３ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ対立遺伝子は、増加した乳癌のリスクに関連している。ゲノム全体の関連分析は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子ＡはＭｅｄＰｒｅ乳癌に関連していることを示した。当該ＳＮＰについてのイルミナチップのデータは、１５９８の患者（そのうち、６５３がＭｅｄＰｒｅ表現型の判断基準を満たした）および４４７７の癌のない対照について得られた。症例中の個体と対照群との間の関連性について補正した場合、ＭｅｄＰｒｅ乳癌に関連するｒｓ４８４８５４３対立遺伝子ＡについてのＲＲ推定値は、１．４２であり、Ｐ値は８．３×１０$^{-8}$であった（表１）。３１７，０８９のＳＮＰ試験についてのボンフェローニ補正後、全体的な補正されたＰ値は０．０２６であった。ｒｓ４８４８５４３のＡ対立遺伝子もまた、全ＢＣの表現型と名目上有意な関連を示し、相対的なリスク推定値は１．１６だった（表１）。当該結果をアイスランド人の集団から得た別個の試料において確かめるため、本発明者らはｒｓ４８４８５４３ＳＮＰについて試験する、ケンタウルスＳＮＰアッセイ、ＳＧ０２Ｓ７３８を設計し、検証した。ＳＧ０２Ｓ７３８アッセイを、さらなる５７３ＢＣ患者（そのうち１９８がＭｅｄＰｒｅ表現型の定義を満たす）について実行した。これらの患者は、イルミナチップまたはＳＧ０２Ｓ７３８アッセイを使用してｒｓ４８４８５４３について分類された７４０６の個体からなる別個の対照群に対して試験された。当該第２の群のＭｅｄＰｒｅ乳癌と関連するｒｓ４８４８５４３対立遺伝子ＡについてのＲＲ推定値は１．２６であった（ｐ値＝３．４×１０$^{-2}$）。従って、別個のアイスランド人の試料において名目上の有意性をもって、最初の発見が再現された。最初の１５９８の患者および５７３の複製患者セットを合わせ、１１８８３の対照と比較した共同解析の結果を表１に示した。共同解析は、全ＢＣの表現型についての名目上有意なリスク、およびＭｅｄＰｒｅ乳癌の表現型についてのゲノム全体での有意なリスクを示した。ＭｅｄＰｒｅ乳癌についての全体的なボンフェローニ補正されたＰ値は、０．００９５であった（３１７，０８９のＳＮＰについて補正）。全ＢＣおよびＭｅｄＰｒｅの２つの表現型の試験を考慮した場合であっても、当該値は、ゲノム全体で有意である。

【０２７６】

ＩＣＲの記録が１９５５年まで遡るため、本発明者らが動員した一部の患者は、長期間の癌の生存者であった。ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異を有する患者が、非保有者よりも長期間生存する異なる確率を有する場合、蔓延している症例間の変異の頻度は影響されるかも知れない。これを検討するため、本発明者らは、２０００年１月１日よりも後に診断され、診断から動員の期間が５年未満である８３３の個体からなる患者のサブセットを同定した。近年診断された患者の当該コホートでは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ対立遺伝子の頻度は、０．３７２９４５であった。本発明者らはまた、２０００年１月１日よりも前に診断され、動員まで生存していた１３３８の患者の群を同定した。当該群の間のＲｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの頻度は、０．３７２７４９であり、近年診断された患者の間の頻度と有意な違いはなかった（Ｐ値＝０．９９）。従って、異なる生存率が表１に示されたリスク推定値に影響するという説得力のあるエビデンスはない。

【０２７７】

本発明者らは、さらに、ＭｅｄＰｒｅ表現型を有さない乳癌患者は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａについて増加した頻度は全く示さなかったことに注目した（表１）。当該

知見の示唆は、さらに下記において議論する。本発明者らは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａと様々なＭｅｄＰｒｅ表現型の定義の構成要素との関連性の試験を続けた。ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、早期発生の乳癌と有意な関連がなかった。診断時が若年齢であることは、ＭｅｄＰｒｅ表現型の定義に使用される判断基準の１つであったため、本発明者らは、診断時の年齢とｒｓ４８４８５４３遺伝子型との間の関連を探索した。イルミナチップ上で分析された１５９８の患者の間では、ｒｓ４８４８５４３遺伝子型と診断時の年齢との間に有意な関連はなかった（表２）。

【０２７８】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａのリスクは、乳癌の家族歴と関連する。家族歴スコアを、本研究における各患者の発端者について算出した。系統学のデータベースを使用し、本発明者らは、各発端者の第一～第三度近親者の環を同定した。次いで、ＩＣＲ記録を参照することによって、本発明者らは、自身が乳癌と診断された全てのこれらの近親者を同定した。本発明者らは、次いで、各発端者についての合計した家族歴スコア（ＦＨＳ）を作成し、各罹患した第一度近親者には１、各罹患した第二度近親者には０．５、および各第三度近親者には０．２５のスコアを割り当てた。イルミナチップ上で分類された１５９８の発端者を、次いで、ＦＨＳとｒｓ４８４８５４３遺伝子型との関連を探索するために評価した。表２に示すように、増加したＦＨＳの傾向は、ｒｓ４８４８５４３のＡ対立遺伝子の保有に関連していた。当該結果は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異が、全ＢＣの患者の間で、わずか１．１６の相対的なリスクを有するという知見のみに基づいて予測されるものではない。当該相対的なリスク単独では、乳癌の症例の家族性クラスター化を生じることができない（Ｓｔａｃｅｙら、（２００６）、ＰＬｏＳ　Ｍｅｄ、３、ｅ２１７）。しかし、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、その定義において家族歴の実質的な因子を有する、ＭｅｄＰｒｅ表現型を使用して発見された。これらの観察は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａが、共通性が低く、より高い浸透率の変異と連鎖不平衡であるかも知れないことを示唆する。あるいは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、その浸透率を増加させ、それにより乳癌の家族歴との関連を増加させる別の高い浸透率の素因決定要因との相互作用を示すかも知れない。

【０２７９】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａによるリスクと乳癌の家族歴との関連は、部分的に（しかし、完全にではない）ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５変異を有する家族によって説明される。ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａと乳癌の家族歴との間の関連性をさらに検討するため、本発明者らは、よく特徴付けられるアイスランド人のＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５変異を有する家族が、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａを有する患者によって示された家族性クラスター化の原因となるかどうか検討した。本発明者らは、ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５変異についての１６００のセットから、１４９９の患者を分類した。本発明者らは、ＦＨＳを上記のように再度算出し、今回はＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５変異を有することが示された全ての発端者を除外した。表２に示されるように、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子ＡとＦＨＳとの間の関連は、９９９ｄｅｌ５変異保有者を除外した後も依然として有意であり、当該関連は、ＢＲＣＡ９９９ｄｅｌ５変異家族によっては、十分には説明することができないことを示した。しかし、Ｐ値は、９９９ｄｅｌ５保有者が除外されない場合よりも実質的に高く、ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａによって示される家族性クラスター化の一部に関連しているかも知れないという考えが導かれる。

【０２８０】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａからのリスクは、ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５変異の保有者に及ぶ。ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５変異は、アイスランドにおける家族性乳癌に対してこのような実質的な影響を有するため、本発明者らは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異とのその関連性を考えた。１つの可能性のあるシナリオは、ＣＨＥＫ２とＢＲＣＡ変異との間の相互作用について示唆されてきたように、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異は、ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５保有者に対して、無視できるさらなるリス

クしか与えないというものだろう。（（２００４）、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ、７４、１１７５～８２；Ｍｅｉｊｅｒｓ－Ｈｅｉｊｂｏｅｒら、（２００２）、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ、３１、５５～９）。これがその通りであるならば、罹患したＢＲＣＡ２９９９ｄｅｌ５保有者の間のｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異の頻度は、対照の頻度と近似するだろう。逆に、罹患したＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者のｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異の頻度が、対照集団におけるものよりも大きい場合、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、ＢＲＣＡ２保有者に、９９９ｄｅｌ５変異によって与えられるリスクを超えて、かつ高いリスクを与えることを示唆する。ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者数を最大化するため、アイスランド人のイルミナおよび複製患者セットを合わせて、下記の分析を行った。データの検討により、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異の頻度は、乳癌のＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者において０．４６３であることが示され、対照の頻度よりも有意に大きく、ＲＲは１．６５に相当した（表３）。従って、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者（既に、乳癌の高いリスクを有する）は、保有する各ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ対立遺伝子について、１．６５の推定された倍率によって倍増されたリスクを有する。複合モデルから得たｒｓ４８４８５４３遺伝子型の逸脱についてのエビデンスはない。これらの観察は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異によって与えられた乳癌について増加したリスクは、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者にまで及ぶことを示す。ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５は、非機能的タンパク質を産生する無発現変異であるため、これらの結果は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａによって与えられたリスクは、ＢＲＣＡ２変異（その変異は非機能的タンパク質を与える）の全ての保有者にまで及ぶことを示唆する。

【０２８１】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５と相乗的に相互作用するかも知れない。ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子AからのリスクがＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者にまで及ぶという知見は、当該変異が９９９ｄｅｌ５非保有者に対するように、９９９ｄｅｌ５保有者に対して同様の相対的なリスクを与えるかどうかという疑問を生じさせる。本発明者らは、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５保有者におけるｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａについての相対的なリスク推定値（１．６５）は、ＢＲＣＡ２変異の非保有者のｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａについての相対的なリスク推定値（１．１３、表３）よりもいくらか高かったことに注目した。本発明者らは、従って、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａによって与えられる相対的なリスクが、非９９９ｄｅｌ５背景に対して、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５背景において異なっているかどうかを試験した。表３に示すように、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａによって与えられる相対的なリスクは、９９９ｄｅｌ５保有者において、非保有者よりも１．４６倍高いと推定される。これらの観察は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５と相乗的に相互作用するという解釈と一致する。ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５は、非機能的タンパク質を産生する無発現変異であるため、これらの結果は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、全てのＢＲＣＡ２変異（その変異は非機能的タンパク質を与える）と相乗的に相互作用することを示唆する。

【０２８２】

ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５との有望な相互作用をまた、患者間で、患者が有するｒｓ４８４８５４３の変異対立遺伝子の数と患者が有する９９９ｄｅｌ５の数との間の有意な相関があるかどうかを評価することによっても、検討した。表４に示すように、患者において、保有するｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ対立遺伝子の数と、ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５対立遺伝子の保有との間に、有意な相関があった。患者におけるｒｓ４８４８５４３対立遺伝子ＡとＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５対立遺伝子との相関が、根底にある集団層別化によって生じたものかどうかを検討するため、本発明者らは対照集団に相関が存在しているかどうかを試験した。両方の変異について試験された５９３８の対照の間には相関がなかった。乳癌患者は、当該５９３８の対照の群から除外した。ＢＲＣＡ２ ９９９ｄｅｌ５は乳癌についての非常に強いリスク因子であるため、対照群の９９９ｄｅｌ５保

有者はわずかであると主張され得る（相対的に少ない女性の保有者が乳癌に罹患していないため）。本発明者らは、従って、両方の変異について試験した２９２５の男性の被験者から構成される対照群を使用して試験を繰り返した。当該群においては、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａと９９９ｄｅｌ５の保有との間の相関についてのエビデンスはない。従って、本発明者らは、患者間のｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａおよび９９９ｄｅｌ５の共遺伝を説明し得る根底にある集団層別化についてのエビデンスはないと結論付けた。従って、最も可能性のある説明は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａおよび９９９ｄｅｌ５は、相乗的に相互作用することである。

【０２８３】

次いで、本発明者らは、分かっているＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５患者が分析から除外される場合、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａが家族歴との関連を示すという本発明者らの知見に戻った（表２）。本発明者らは、ＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５保有者ではないが、ＭｅｄＰｒｅ表現型の判断基準に適合する高いリスクの患者が、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａについての増加した頻度を示すかどうかについて検討した。当該頻度は、対照よりもこれらの患者において高く、相対的なリスクは１．３５に相当していた（表３）。従って、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａに関連するリスクは、９９９ｄｅｌ５保有者ではないが、それにも関らずＭｅｄＰｒｅ特性を有する患者にまで及ぶ。

【０２８４】

表１に示すように、ＭｅｄＰｒｅ表現型の定義に適合しない患者においてｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａに関連する検出可能なリスクはなかった。このことは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、ＭｅｄＰｒｅ表現型の背景の構成におけるリスクのみ与えることを示唆している。これは、相対的にまれな高い浸透率の変異がｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異の背景に存在する場合に起こり得る。あるいは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異は、ＢＲＣＡ２の浸透率および他の、未だ未同定の、家族性の関連を有する高い浸透率リスクの決定要因を修飾する、より一般的な対立遺伝子について示し得る。このような未同定のリスク決定要因は、他の遺伝子の高い浸透率の変異、多遺伝子性変異の組み合わせ、またはさらに、家族においてクラスター化する環境的な危険因子であるかも知れない。便宜上、本発明者らは、このような仮定上の高い浸透率のリスク決定要因をＢＲＣＡｘと呼ぶ。ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａが、修飾因子遺伝子として作用するかもしれないという概念をさらに検討するため、本発明者らは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａが、ＭｅｄＰｒｅ罹患した非ＢＲＣＡ保有者のように、罹患したＢＲＣＡ２　９９９ｄｅｌ５保有者の間で、同様の頻度で生じるかどうか検討した。これは、事実上、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異が、ＢＲＣＡｘを有する個体のように９９９ｄｅｌ５の保有者に同様のリスクを与えるかどうかを問うものである。表３に示すように、これらの群間では、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａの変異の頻度に有意差はなかった。しかし、相対的なリスクの点推定は１．２２であり、効果は９９９ｄｅｌ５保有者においてより大きいかも知れないことを示唆している。

【０２８５】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａおよびｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック内のいくつかの他のマーカー（ｒｓ４８４８５４３と連鎖不平衡）の保有者は、多発性原発性乳癌について増加したリスクを有する。多発性原発性乳癌の発生は、遺伝性の素因の指標であり、臨床的な関連性を有する。乳癌を有していた患者は、続発性原発腫瘍の発生について非常に増加したリスクを有する。遺伝的素因は、当該増加したリスクの実質的な構成要素を構成するかも知れない。本発明者らは、従って、多発性原発性乳癌（ＭＰＢＣ）が、非保有者よりも、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａ保有者において、予測される頻度よりも高く生じるかどうかについて検討した。イルミナチップ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ｃｈｉｐ）によるデータは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックの他のマーカーは、少なくともｒｓ４８４８５４３と同様にＭＰＢＣを予測し得ることを示した。本発明者らは、従って、このブロック内のマーカーについての一連の８アッセイを設計し、試験した。ロジスティック回帰分析および患者の追跡時間の長さの補正を使用する、ＭＰＢＣについてのリスクアセスメ

ントにおいては、単一の原発性乳癌（ＳＰＢＣ）診断のみを経験した患者と比較した場合、８分の７のＳＮＰが、保有者においてＭＰＢＣの増加したリスクを示した（表５）。本発明者らは、これらの７のＳＮＰアッセイは、患者がＭＰＢＣの増加したリスクを有するかどうかを判定できると結論付けた。

【０２８６】

１つの連鎖不平衡ブロックの複数のＳＮＰは、全ＢＣおよびＭｅｄＰｒｅ乳癌の表現型との関連を示す。ＳＮＰ　ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、連鎖不平衡（ＬＤ）ブロック（その配列の区切りは、ＮＣＢＩビルド３４に基づき、表６に示される）に見出される。ＬＤブロックは、（ＭｃＶｅａｎら、（２００４）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３０４、５８１～４；Ｗｉｎｃｋｌｅｒら、（２００５）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３０８、１０７～１１）に記載された尤度比検定を使用して、オックスフォード大学において、数学的遺伝的特徴群によって定義された組み換えホットスポット間の伸長として定義される。イルミナ　Ｈａｐ３００チップからのデータは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａと同様の連鎖不平衡ブロックにあり、試験した２つの乳癌素因と名目上有意な関連を示した、いくつかのＳＮＰを明らかにした。表７および表８は、イルミナ　Ｈａｐ３００チップ上に存在するＬＤブロックの全てのＳＮＰの一覧表、および２つの表現型についてこれらから得られた関連値を示す。本発明者らはまた、ＨａｐＭａｐ計画において分類されたさらなるＳＮＰのセットの効率の良い代替物（r^2＞０．８）として同定されたブロック内の２つのマーカーのハプロタイプを検討した（ＨａｐＭａｐデータについての全ての参照は、リリース２０に対する）。これらのさらなるＳＮＰは、ＵＴＡＨ　ＣＥＰＨ（ＣＥＵ）ＨａｐＭａｐ試料において、少ない対立遺伝子頻度（＞５％）を有し、Ｈａｐ３００　ＳＮＰチップ上にはなく、かつ、チップ上のＳＮＰによって効率的にタグされない（Ｐｅ’ｅｒら、（２００６）、Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ、３８、６６３～７）。これらのいわゆる「ダリー」ハプロタイプについての結果もまた、表７および表８に示す。ＭｅｄＰｒｅ乳癌については、２９個体のＳＮＰまたは２点「ダリー」ハプロタイプは、名目上有意なｐ値を示した。

【０２８７】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａに関連するリスクは、複数のハプロタイプの背景に存在する。

【０２８８】

ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａが相対的にまれな、高い浸透率の変異をタグするか、または他の高い浸透率決定要因の一般的な修飾因子として挙動するかを区別しようとするために、本発明者らはｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａが現れるハプロタイプの背景の多様性を検討した。★ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックは、、相対的に高い組み換え領域を含み、その遠位末端は、ヌクレオチド１２００３４１７４周辺に存在する。

名目上有意な乳癌のリスクを与えるＳＮＰは、当該組み換え領域の遠位（右方）に位置する。本発明者らは、従って、本発明者らのハプロタイプ多様性の分析を、当該右側のサブブロック領域に限定した。本発明者らは、ＮＥＭＯソフトウェアを、イルミナチップ上で分類したＳＮＰおよび試料を使用して、定められた領域（ｎｔ　１２００３４１７４～ｎｔ　１２０１２９００１）内のハプロタイプを同定するために使用した。ハプロタイプを区別するのに必要ではない重複性のＳＮＰは除外され、次いで、相対的なリスクおよび頻度を、各得られたハプロタイプについて評価した。結果を表９に示す。ｒｓ４８４８５４３Ａ対立遺伝子を有する全ての同定されたハプロタイプが、１より大きい相対的なリスク推定値を有し、大部分の症例でＲＲ推定値が１よりも有意に大きいことは明らかである。逆に、ｒｓ４８４８５４３Ｃ対立遺伝子を有するハプロタイプは、１より大きいＲＲ推定値を有するものはなく、全ての有意な推定値は、１未満である（すなわち、これらは保護的である）。従って、本発明者らは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａを保有するハプロタイプからリスクを分離することはできなかった。これは、病原性変異（すなわち、機構的にリスクを与える変異）は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａまたはｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａと強い連鎖不平衡の変異であることを示唆している。複数のハプロタイプの背景の病原性変異の存在は、その頻度が、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａのものと

密接に近似しているかも知れないことを示唆している（すなわち、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａと病原性変異との間のｒ^{2}値は高い）。当該知見は、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａは、ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック内のまれな高い浸透率の変異の存在を示さないが、むしろ、高い浸透率の決定要因（ＢＲＣＡ２および以前に定義されたＢＲＣＡｘなど）のある程度一般的な修飾因子を特徴付けるという概念を支持する。

【０２８９】

多数のマーカーは、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａとのその相関を通じてＢＣリスクの関連を示し得る。ＨａｐＭａｐ計画データ（リリース２０）への参照は、ＣＥＵ白色ヨーロッパ人の集団試料において、ｒ^{2}値が０．２より大きい、ｒｓ４８４８５４３と関連するいくつかの公知のＳＮＰを明らかにした。これらのＳＮＰは、ｒｓ４８４８５４３と有意に関連するため、ｒｓ４８４８５４３自体によって判定されるように、同様のＢＣリスクを判定するために使用され得る。これらのＳＮＰは表１０に記載されている。

【０２９０】

ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子は、認められた乳癌のリスクに関連する、最も可能性のある遺伝子である。３つの現在公知の遺伝子がｒｓ４８４８５４３ＬＤブロック領域にある。これらは、１．補完物の構成要素　１ｑ　小成分様２遺伝子　Ｃ１Ｑｌ２（ＮＭ＿１８２５２８）２．前立腺の６回膜貫通の上皮抗原３（ＳＴＥＡＰ３）遺伝子、別名、腫瘍抑制活性化経路６（ＴＳＡＰ６）、ｐＨｙｄｅ、およびデュデュリン（Ｄｕｄｕｌｉｎ）２として知られている。参照配列番号ＮＭ＿０１８２３４（アイソフォームｂ）、ＮＭ＿１８２９１５（アイソフォームａ）、およびＮＭ＿００１００８４１０（ＡＦ２６２３２２とも命名される）によって同定された３つの主要な公知の当該遺伝子の選択的転写物がある。当該遺伝子の４番目の転写物については、記載し、識別子ＡＫ０２４１６３．３を割り当てた。３．転写物、ＡＫ１２７７７３は、ＳＴＥＡＰ３遺伝子と重複し、逆の（左方）鎖から転写される。当該遺伝子は、仮定上のタンパク質ＦＬＪ４５８７４と命名されている。

【０２９１】

ｒｓ４８４８５４３ＬＤブロックは、相対的に高い組み換え領域を含み、その遠位末端はヌクレオチド１２００３４１７４の周辺に存在する。名目上有意な乳癌のリスクを与える、大部分のＳＮＰおよびダリー２点ハプロタイプは、当該組み換え領域に対して遠位（右方）に位置する。これは、Ｃ１Ｑｌ２中（または周辺）の変異は、関連シグナルの供給源ではないことを示唆している。リスクと強く関連している変異は、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子に対して５’かつその中に位置している。実際、名目上有意なＳＮＰのうちの２つ、ｒｓ８３８１００およびｒｓ３７３１６０３は、遺伝子の転写された配列内にあり、および別の２つ、ｒｓ８３８１０２およびｒｓ１２７１１９２４は、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６イントロン内に位置している。これらの２つのＳＮＰの後者は、ＩＶＳ４遺伝子の３’スプライシング部位の近くに位置している。これらの観察、およびＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子の公知の生物学（下記参照）によれば、乳癌について認められた増加したリスクに関連する、最も可能性のある遺伝子は、ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６である。

【０２９２】

セクション２：染色体２ｑ３５上のｒｓ１３３８７０４２

ｒｓ１３３８７０４２Ａ対立遺伝子は、アイスランドにおける増加した乳癌のリスクに関連する。ゲノム全体での関連分析は、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子ＡがＢＣ表現型のいずれにも関連することを示した（表１１）。当該ＳＮＰは、染色体２ｑ３５（ＳＴＥＡＰ３／ＴＳＡＰ６遺伝子座と異なる部位）に位置する。当該ＳＮＰのイルミナチップのデータは、１５９８の患者および４４７５の癌のない対照について得られた。症例および対照群の個体間の関連性について補正した場合、Ａ－ｒｓ１３３８７０４２についてのＲＲ推定値は１．１９であり、Ｐ値は４．０×１０$^{-5}$であった。ＲＲは、ＭｅｄＰｒｅ乳癌において同様でありＰ値は４．４×１０$^{-3}$であった。

【０２９３】

それ自体は、、当該結果は、試験された３１７，０８９のＳＮＰについてのボンフェロ

ーニ補正後、ゲノム全体で有意であるとみなされ得るレベルには達さなかった。本発明者らは、従って、ｒｓ４８４８５４３対立遺伝子Ａについて行ったように、アイスランド人の集団から得た別個の試料において結果を確かめようとした。本発明者らは、ケンタウルス　ＳＮＰアッセイ（ＳＧ０２Ｓ７２８と命名した）を、ｒｓ１３３８７０４２ＳＮＰについて試験するために設計し、試験した。ＳＧ０２Ｓ７２８アッセイを、さらなる５８３の患者、およびｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａについて分類された（イルミナチップまたはケンタウルス法のいずれかによる）７９６６の個体からなる別個の対照群について実施した。７９６６の対照群は、前立腺癌または結腸直腸癌と診断された個体を含むが、乳癌と診断された個体は含まなかった。これは、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａは、これらの癌について検出可能なリスクを与えなかったという本発明者らの暫定観察によって正当化される（データは示していない）。当該第２の群におけるいずれのＢＣと関連するｒｓ１３３８７０４２のＡ対立遺伝子についてのＲＲ推定値は、１．２０だった（Ｐ値$_{corr}$＝３．８×１０$^{-3}$）。従って、最初の発見は、まさに同様のＲＲ点推定で、別個のアイスランド人の試料において有意に再現された。最初の１５９８および５８３の複製試料が合わせられ、１２４４１の対照と比較された共同解析の結果を、表１１に示す。共同解析は、試験された３１７，０８９のＳＮＰについてのボンフェローニ補正後の有意性のレベルと近い、１．２０の著しい相対的なリスク推定値（Ｐ値$_{corr}$＝２．０×１０$^{-7}$）を示した。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの変異の認められた頻度および相対的なリスクは、アイスランド人の集団において、推定された集団に起因するリスクである１５．６％と対応した。

【０２９４】

ＩＣＲ記録が１９５５年まで遡るため、本発明者らが動員した一部の患者は、長期間の癌の生存者である。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの変異を有する患者が、非保有者よりも長期間の生存について異なる確率を有する場合、蔓延している症例の間の変異の頻度は影響され得る。このことを検討するため、本発明者らは、２０００年１月１日よりも後に診断され、診断から動員までの時間が５年未満である８３７の個体からなる患者のサブセットを同定した。近年診断された患者の当該コホートでは、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの頻度は、０．４９８であった。本発明者らはまた、２０００年１月１日よりも前に診断され、動員まで生存していた１３４４の患者の群を同定した。当該群間のｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの頻度は０．４９２であり、近年診断された患者間の頻度（Ｐ値＝０．７１）と有意差はなかった。従って、異なる生存率が、表１１に示したリスク推定値に影響するという説得力のあるエビデンスはなかった。

【０２９５】

ｒｓ１３３８７０４２Ａ対立遺伝子は、スペイン人の症例において、増加した乳癌のリスクと関連していた：対照試料。乳癌のリスクにおけるｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの役割をさらに検討するため、本発明者らはスペインで収集したＢＣ症例：対照試料の別個のセットを試験した。スペイン人の研究集団は、サラゴサ病院の癌科（スペイン、サラゴサ）から動員した４４６の乳癌の症例からなる。９７７の対照個体のセットは、スペイン、サラゴサの大学病院で入手し、これらを研究に含める前に、乳癌フリーであることを確認した。全ての被験者において、書面によるインフォームドコンセントが得られている。

【０２９６】

スペイン人の症例および対照試料は、ｒｓ１３３８７０４２について、ＳＧ０２Ｓ７２８　ケンタウルスアッセイを使用して、遺伝子型を同定した。結果を表１１に示す。ｒｓ１３３８７０４２の対立遺伝子Ａは、当該集団において、乳癌のリスクと有意な関連を示し、ＲＲ点推定は１．２１であった（Ｐ値　１．８×１０$^{-2}$）。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａの変異の頻度は、スペイン人の対照試料においてより高く、スペイン人の抽出集団において、当該変異はより蔓延しており、従ってより高い乳癌の負荷に寄与しているかも知れないことを示唆している。

【０２９７】

ｒｓ１３３８７０４２Ａ対立遺伝子は、スウェーデン人の症例／対照試料において、増加した乳癌のリスクと関連している。さらに、乳癌のリスクにおけるｒｓ１３３８７０４２変異のＡ対立遺伝子の役割の確認を求めるため、本発明者らはＳＮＰを２つのスウェーデン人のコホートに分類した。「スウェーデン家族性」コホートは、乳癌の家族歴の調査について、カロリンスカ研究所（ストックホルム）の癌遺伝子のカウンセリングクリニックに紹介された３４６のＢＣ患者を含んでいた。各患者は、異なる家族の生まれであった。「スウェーデン連続的」コホートは、カロリンスカ研究所の乳癌クリニックに通院した、４８２の連続して（ｃｏｎｓｅｃｔｉｖｅｌｙ）動員したＢＣ患者を含む。当該第２のコホートの選択において、家族歴は考慮しなかった。対照は、ストックホルム地方から得た１３００の血液提供者および４３４の癌のない結腸直腸癌症例の配偶者である。対照におけるＡ－ｒｓ１３３８７０４２の頻度の性別間の有意差はなく、また、血液提供者と癌のない対照セットとの間にも有意差はなかった。

【０２９８】

表１１に示すように、「スウェーデン連続的」コホートは、１．３１の有意な相対的な乳癌のリスクを示した（Ｐ値＝２．０×１０$^{-4}$）。恐らく、当該群はＡ－ｒｓ１３３８７０４２の効果を覆う高い浸透率の遺伝子を有するかも知れないため、「スウェーデン家族性」コホートの相対的なリスク推定値（１．１１）は有意でなかった。全体的な、合わせたスウェーデン人のコホートは、有意な相対的なリスク推定値が１．２２（Ｐ値＝８．１×１０$^{-4}$）に戻った。

【０２９９】

マンテル・ヘンツェルモデルを使用して、アイスランド人、スペイン人およびスウェーデン人のコホートについての推定値を共同解析において合わせた。当該結果は、推定される相対的なリスクが１．２０であり、Ｐ値は３．８×１０$^{-11}$であった。これは、ボンフェローニ法を使用して検討した３１７，０８９のＳＮＰについて補正した、ゲノム全体での有意性についての閾値をかなり下回った。従って、本発明者らは、Ａ－ｒｓ１３３８７０４２は、ヨーロッパ人の家系のいくつかの集団試料において有意かつ再現性のある乳癌のリスクを与える、と結論付けた。全体的な集団に起因するリスクは、１６．４％であると推定される。

【０３００】

ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａに関連したリスクは、複数のハプロタイプの背景に存在する。ｒｓ１３３８７０４２　ＳＮＰは、連鎖不平衡（ＬＤ）ブロック（その配列の区切りを、ｂＮＣＢＩビルド３４に基づき、表１２に示す）において見出された。ＬＤブロックは、（ＭｃＶｅａｎら、（２００４）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３０４、５８１～４；Ｗｉｎｃｋｌｅｒら、（２００５）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３０８、１０７～１１）に記載された尤度比検定を使用して、オックスフォード大学で、数学的遺伝的特徴群によって定義される、組み換えホットスポット間の伸張として定義される。マーカーｒｓ１３３８７０４２のＡ対立遺伝子が、相対的にまれな高い浸透率の変異、またはより一般的な低い浸透率の変異をタグするかどうかを区別しようとするため、本発明者らはｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａが現れるハプロタイプの背景の多様性を検討した。本発明者らは、イルミナチップ上で分類したＮＳＰおよび試料を使用し、ＬＤブロック内のハプロタイプを同定するため、ＮＥＭＯソフトウェアを使用した。ハプロタイプを区別するのに必要ではない重複性ＳＮＰは除外し、次いで、相対的なリスクおよび頻度を各得られたハプロタイプについて評価した。結果を表１３に示す。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子のＡ対立遺伝子を有するいくつかの同定されたハプロタイプは、１より大きい相対的なリスク推定値を与え、いくつかの症例では、ＲＲ推定値は１よりも有意に大きいことは明らかである。逆に、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子のＣ対立遺伝子を有する１のみのまれなハプロタイプは、１よりも大きいＲＲ推定値を示し、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ｃを有するハプロタイプについての２つの名目上有意なＲＲ推定値は、１未満（すなわち、これらは保護的である）であった。ｒｓ１３３８７０４２のＡ対立遺伝子を有する２つのハプロタイプは、１よりも大きいＲＲ推定値を生じず、これらの推定値の１つは名目上有意である。まと

めると、これらの観察は、病原性変異（すなわち、機構的にリスクを与える変異）は、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａと強いＬＤにあるが、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａ自体ではないかも知れないことを示唆する。

【０３０１】

ｒｓ１３３８７０４２ＬＤブロックにおける複数のＳＮＰは、ＢＣリスクとの関連を示す。イルミナＨａｐ３００チップによるデータは、ｒｓ１３３８７０４２と同一のＬＤブロックに存在するいくつかのＳＮＰを明らかにした。表１４は、イルミナ　Ｈａｐ３００チップ上に存在するＬＤブロックの全てのＳＮＰの一覧表ならびにこれらから得られる１点および２点の「ダリー」ハプロタイプ分析についての関連値を示す。被験者間の家族性関連性について補正された場合、２１のＳＮＰまたはダリーハプロタイプが名目上有意なＰ値を示すことが見出され得る。

【０３０２】

多数のマーカーは、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａとのその相関を通じて、ＢＣリスクとの関連を示し得る。ＨａｐＭａｐ計画データ（リリース２０）への参照により、ＣＥＵ白色ヨーロッパ人の集団試料において、r^2値が０．２より大きいｒｓ１３３８７０４２と関連するいくつかの公知のＳＮＰが明らかとなった。これらのＳＮＰは、ｒｓ１３３８７０４２と有意に関連するため、これらは、ｒｓ１３３８７０４２自体によって判定されるのと同じＢＣリスクの判定に使用され得る。これらのＳＮＰは表１５に記載されている。

【０３０３】

セクション３：染色体１６ｑ１２上のｒｓ３８０３６６２ｒｓ３８０３６６２のＴ対立遺伝子は乳癌に関連するリスクである。さらに、１６００の乳癌患者および１１５６３の対照から得たデータを使用したゲノム全体のＳＮＰ分析はＳＮＰ　ｒｓ３８０３６６２のＴ対立遺伝子を、いずれのＢＣについて、付与および推定される１．２３倍の増加したリスクとして同定した（表１６）。当該結果は、５９４のアイスランド人の乳癌患者および１４３３の対照の第２の、別個のコホートにおいて確認した。これらの２つのアイスランド人の試料から得た総合データは、個体間の関連性について補正した場合、１．２３の相対的なリスク推定値、および$2．８\times10^{-7}$のＰ値を与えた。これは、１０．１％の推定される集団に起因するリスクに相当する（表１６）。

【０３０４】

ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔと乳癌のリスクとの関連は、スウェーデン、スペイン、およびオランダからの別個の乳癌症例：対照のコホートにおいて再現された。ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔと乳癌のリスクとの関連を確認するため、本発明者らは３つの別個の、外国のコホートにおいて当該発見を再現することを試みた。本発明者らは、スウェーデン人およびスペイン人の上記コホートからの個体について遺伝子型を同定した。本発明者らはまた、オランダ、ナイミーヘンからの５５８の乳癌の症例および１３８４の対照の遺伝子型を同定した。当該コホートは、オランダ東部の診断された乳癌患者の集団に基づいた登録確認（２００５年～２００６年）から選ばれた。当該期間において７０歳未満の乳癌と診断された全ての患者は、本研究に参加するよう、招かれた。対照群は、集団登録の確率標本に基づき、２００２年～２００３年に行われた調査において収集された（ナイメーヘン（Ｎｉｊｍｅｎｇｅｎ）生物医学研究）。表１６に示したように、ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔについて有意に増加したリスクは、全ての３つのこれらの複製コホートにおいて認められた。これらの３つの非アイスランド人の複製コホートの複合解析において、全体的な相対的なリスク推定値は１．３５であり、Ｐ値は$5．1\times10^{-12}$であった。アイスランド人および複製コホート共同解析は、合わせた相対的なリスク推定値が１．２８であり、Ｐ値が$2．7\times10^{-17}$であることを示した。これは、試験されたＳＮＰ数を補正した場合、ゲノム全体での有意性の閾値をかなり下回っている。対応する全体的な集団に起因するリスクの推定値は１３．４％であった（表１６）。

【０３０５】

ｒｓ３８０３６６２を含むＬＤブロックの定義および有望な候補遺伝子の同定。ｒｓ３

８０３６６２　ＳＮＰは、連鎖不平衡（ＬＤ）ブロック（その配列の区切りは、ｂＮＣＢＩビルド３４に基づき、表１７に示している）において見出された。ＬＤブロックは、（ＭｃＶｅａｎら、（２００４）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３０４、５８１～４；Ｗｉｎｃｋｌｅｒら、（２００５）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３０８、１０７～１１）に記載された尤度比検定を使用してオックスフォード大学で、数学的遺伝的特徴群によって定義された組み換えホットスポット間の伸張として定義される。ｒｓ３８０３６６２は、ＬＯＣ６４３７１４と命名された仮定上のタンパク質の転写物に存在する。当該仮定上のタンパク質は、従って、有望な癌素因遺伝子として意味付けられる。公知の遺伝子ＴＮＲＣ９の５’末端もまた、当該ブロックに存在する。ＴＮＲＣ９は、染色質に関連する高い移動度群（ＨＭＧ）タンパク質ファミリー（転写因子および染色質の再構築剤を含むことが知られるタンパク質群）の一員である。ＴＮＲＣ９タンパク質の減少した発現は、原発性乳癌と比較して、転移性乳癌において認められる（Ｏｌｅｎｄｒｏｗｉｔｚ、Ｃ．２００６、Ｂａｃｈｅｌｏｒ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　Ｔｈｅｓｉｓ、ベルリン医科大学病院）。当該遺伝子の５’末端に近いＳＮＰ変異の同定は、当該変異は、増加した乳癌のリスクを導くＴＮＲＣ９タンパク質の機能の発現を変化させる遺伝要因と連鎖不平衡であるかも知れないことを示唆する。

【０３０６】

ｒｓ３８０３６６２ＬＤブロックの複数のＳＮＰは、ＢＣリスクとの関連を示す。イルミナＨａｐ３００チップからのデータは、ｒｓ３８０３６６２と同様のＬＤブロックにおけるいくつかのＳＮＰを明らかにした。表１８は、イルミナ　Ｈａｐ３００チップに存在するＬＤブロックの全てのＳＮＰの一覧表ならびに１点および２点の「ダリー」ハプロタイプ分析についてこれらから得られる関連値を示す。８０ＳＮＰまたはダリーハプロタイプが名目上有意なＰ値を示したことが見られる。

【０３０７】

多数のマーカーは、ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔとのその相関を通じて、ＢＣリスクの関連を示すことができた。ＨａｐＭａｐ計画データ（リリース２０）への参照は、ＣＥＵ白色ヨーロッパ人の集団の試料においてｒ^{2}値が０．２より大きいｒｓ３８０３６６２と関連するいくつかの公知のＳＮＰを明らかにした。これらのＳＮＰは、ｒｓ３８０３６６２と有意に関連するため、これらは、ｒｓ３８０３６６２自体によって判定されるのと同じのＢＣリスクを判定するのに使用され得る。これらのＳＮＰは、表１９に記載されている。

【０３０８】

ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔおよび／または関連するＳＮＰは、いくつかの異なる民族において乳癌のリスクを与える。異なる民族的背景からの患者におけるｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔに関する発見の一般性を検討するために、本発明者らは、多民族的コホート研究（ＭＥＣ）からの乳癌患者および対照の試料の関連についてＳＮＰを試験した。ＭＥＣは、ハワイおよびロサンゼルスにおける２１５，０００を超える男性および女性からなり（カリフォルニア各地からのさらなるアフリカ系アメリカ人を含む）、他で詳細に記載されている（Ｋｏｌｏｎｅｌら、（２０００）、Ａｍ　Ｊ　Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ、１５１、３４６～５７）。当該コホートは、食生活、人口統計因子、個人の行動、以前の医学的条件の履歴、一般的な癌の家族歴、ならびに女性については、出産歴および外因性ホルモンの使用についての詳細な情報について質問した、２６頁の自己管理された質問表を完成させることによって、１９９３年～１９９６年の間に研究に参加した、主にアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民、日系アメリカ人、ラテンアメリカ人、およびヨーロッパ系アメリカ人からなる。参加者は、登録時に４５歳～７５歳の間である。ＭＥＣにおける癌の発生は、ハワイおよびロサンゼルス郡を網羅した集団に基づいた癌の調査、疫学、および最終結果（ＳＥＥＲ）登録簿、ならびに全てのカリフォルニアを網羅したカリフォルニア州の癌登録とのコホートの連鎖によって同定された。１９９４年に開始し、血液試料は、発生した乳癌の症例およびＭＥＣ参加者の確率標本から収集され、コホートにおける遺伝的分析のための対照プールとして供した。コホート内乳癌症例と対照の研究において

適格がある症例は、２００２年１２月３１日までのＭＥＣへの登録後に湿潤性癌の発生が診断された女性からなる。対照は、乳癌のない参加者であり、それぞれ、当該コホートに参加する前および２００２年１２月３１日までの診断がない参加者である。対照は、人種／民族性および年齢（５年間隔）に基づく症例に頻度をマッチさせた。研究は、南カリフォルニア大学およびハワイ大学における機関審査委員会によって承認された。

【０３０９】

本発明者らは、ＭＥＣからのヨーロッパ系アメリカ人、ラテンアメリカ系女性、およびアフリカ系アメリカ人のｒｓ３８０３６６２と関連のあるリスクを検討しようと試みた。ｒｓ１３３８７０４２　ＳＮＰと他のＳＮＰとの間の相関は、異なる民族において異なり得るため、本発明者らはこれらの試料において試験するため、ＳＮＰの群を選択した。ヨーロッパ系アメリカ人およびヨルバ人（アフリカ人）についてのＨａｐＭａｐ計画データ（リリース２０）に由来するＳＮＰ、そのr^2値およびＤ’値を表２３に示す。ケンタウルスアッセイは、これらのＳＮＰについて生じ、遺伝子型の同定はＭＥＣ試料において行われた。ＳＮＰ間の結果をより良く比較できるようにするため、本発明者らは、ハプロタイプ分析によって、欠損した遺伝子型を考慮した一般化された尤度比検定を使用した。これは、症例および異なるＳＮＰについての対照の数を同等化する効果を有し、それらの間のより簡単な比較を可能にする。結果は表２４に示されている。第１に、ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔからのリスクは、ヨーロッパ系アメリカ人において有意に増幅されることが明らかである。関連したＳＮＰのうちの２つ、ｒｓ４７８４２２７対立遺伝子Ｔおよびｒｓ１７２７１９５１対立遺伝子Ｃは、ヨーロッパ系アメリカ人におけるｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔよりも名目上より高い相対的なリスク、およびより低いＰ値を示す。これは、最初に同定されたＳＮＰがより高い相対的なリスクを有し、従って、優れた疾病リスクマーカーを提供し得るということに関する概念を例証する。

【０３１０】

ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔシグナルもまた、ラテンアメリカ系女性において著しく増殖された。マーカーｒｓ３８０３６６２のＴ対立遺伝子は、アフリカ系アメリカ人においては有意に増殖せず、実際、Ｔ対立遺伝子は、アフリカ系アメリカ人の試料では、有意に保護的だった。これは、ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔと仮想の病原性変異との間のＬＤの関連は、アフリカ系アメリカ人では全く異なることを示唆している。本発明者らは、３つの関連するＳＮＰ対立遺伝子（ｒｓ１２９２２０６１対立遺伝子Ｔ、ｒｓ４７８４２２７対立遺伝子Ｔ、およびｒｓ１７２７１９５１対立遺伝子Ｃ）は、ヨーロッパ人ではｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔと強く関連するが、当該相関はヨルバのアフリカ人では維持されないことに注目した（表２４）。しかし、ｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔと異なり、関連するＳＮＰ対立遺伝子であるｒｓ１２９２２０６１対立遺伝子Ｔ、ｒｓ４７８４２２７対立遺伝子Ｔ、およびｒｓ１７２７１９５１対立遺伝子Ｃ全てが名目上乳癌に対して増加した相対的なリスクを示し、そのうち２つは片側レベルで統計的有意性を達成した（表２４）。これは、関連するＳＮＰのセットを使用することは、様々な民族における使用に適したリスクのマーカーを提供できることを示す。

【０３１１】

ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔは、エストロゲン受容体陽性の乳癌について増加したリスクを与える。本研究における患者の診療記録は、利用可能である場合は再検討した。組み合わせたサンプルセットを使用し、本発明者らは、ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔ、診断時の年齢、エストロゲン受容体（ＥＲ）およびプロゲステロン受容体（ＰＲ）の状態の間の関連を探した。いずれの変異も診断時の年齢との関連を示さなかった。ｒｓ１３３８７０４２対立遺伝子Ａおよびｒｓ３８０３６６２対立遺伝子Ｔに関連する有意な乳癌のリスクは、ＥＲ陽性の腫瘍と診断された患者に明瞭に限定されており、ＥＲ陽性の腫瘍のＯＲと、ＥＲ陰性の腫瘍のＯＲとの間の相違は有意であった（表２４）。同様に、ＰＲ陽性のＯＲと、ＰＲ陰性のＯＲとの間の相違は有意ではなかったが、ＰＲ陽性の腫瘍と診断された患者の間で選択的に乳癌のリスクに対して傾向があった。このことは、ＥＲ陽性の腫

瘍およびＥＲ陰性の腫瘍は、いくらか異なる遺伝的病因を有するかも知れないことを示唆する。

【０３１２】

【表２】

表1：**SNP SG02S738 (rs4848543)** 対立遺伝子Aと乳癌リスクとの関連性

	p-値	p_補正 *	r	95%CI	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度
MedPre イルミナ	6.70E-09	8.30E-08	1.42	(1.25,1.62)	653	0.423	4477	0.341
MedPre アイスランド 複製	2.90E-02	3.40E-02	1.26	(1.02,1.55)	198	0.399	7406	0.346
MedPre 結合	9.70E-10	3.00E-08	1.37	(1.23,1.53)	851	0.418	11883	0.344
全 イルミナ	7.10E-04	1.10E-03	1.16	(1.06,1.26)	1598	0.374	4477	0.341
全 アイスランド 複製	9.70E-02	1.00E-01	1.11	(0.98,1.26)	573	0.37	7406	0.346
全 結合	2.20E-04	3.50E-04	1.14	(1.06,1.22)	2171	0.373	11883	0.344
非MedPre 対 CTR	9.80E-01		1		1320	0.344	11883	0.344

＊個体間の関連性について補正した

【０３１３】

【表３】

表2：**SNP SG02S738 (rs4848543)** と診断時の年齢及び乳癌の家族歴との関連性

比較	P値（ウィルコクソン）
rs4848543 遺伝子型 対 診断時の年齢	0.5139
rs4848543 遺伝子型 対 家族歴スコア	<0.001
非 BRCA2 rs4848543 遺伝子型 対 家族歴スコア	0.0044

【０３１４】

【表４】

表3：**SNP SG02S738 (rs4848543)** と **BRCA2 999del5** 保有者間の乳癌リスクとの関連性

	p_補正 *	p-値	r	95%信頼区間	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度
BC BRCA2 保有者 対 CTR	3.67E-03	8.02E-04	1.65	(1.18,2.30)	94	0.463	9452	0.344
BC BRCA2非保有者 対 CTR	2.95E-03	2.19E-03	1.13	(1.04,1.22)	1621	0.371	9452	0.344
BC BRCA2 保有者 対 BC BRCA2 非保有者	3.06E-02	1.29E-02	1.46	(1.04,2.05)	94	0.463	1621	0.371
MedPre BRCA2 非保有者 対 CTR	4.71E-06	5.92E-07	1.35	(1.19,1.55)	622	0.414	9452	0.344
BC BRCA2保有者 対 MedPre BRCA2 非保有者	適用なし	2.08E-01	1.22	適用なし	94	0.463	622	0.414

＊個体間の関連性を補正した

【０３１５】

【表５】

表4：**rs4848543** 対立遺伝子Ａと**BRCA2 999del5**遺伝子型との相関

BRCA2 - STEAP3 遺伝子型相関（ピアソン検定）			
	P-値	相関係数	個体数
BC 患者	1.4E-02	0.059	1715
対照	8.0E-01	-0.0033	5938
男性の対照	6.7E-01	-0.0079	2925

【０３１６】

【表６】

表5：SNPと多発性原発性乳癌リスクとの関連性

MPBC数	MPBC頻度	SPBC数	SPBC頻度	P保有者	RR保有者	Ale Mrk	rs SNP	配列番号4における位置
128	0.258	1566	0.189	0.0111	1.615	4 SG02S733	rs895398	34898
160	0.409	2010	0.370	0.0433	1.419	1 SG02S738	rs4848543	37814
160	0.547	2019	0.488	0.0438	1.498	1 SG02S739	rs6759589	41694
163	0.414	2001	0.371	0.0389	1.427	4 SG02S753	rs895397	49118
162	0.645	2020	0.575	0.0072	1.928	3 SG02S740	rs838102	56596
160	0.650	2014	0.575	0.0050	2.012	3 SG02S741	rs838100	60428
127	0.445	1565	0.380	0.0176	1.602	1 SG02S734	rs12711924	84034
159	0.387	2004	0.343	0.1741	1.258	4 SG02S742	rs3731603	93780

【０３１７】

【表７】

表6：染色体2上の **rs4848543 LD**ブロックの定義

NCBIビルド	開始	末端
34	119,987,002	120,129,001
36	119,608,327	119,750,326

【０３１８】

【表８－１】

表7：SNPマーカーおよび**rs4848543 LD**ブロックの2つのマーカーのハプロタイプと乳癌（いずれの表現型の乳癌）リスクとの関連性

対立遺伝子コードは下記の通りである：　1=A, 2=C, 3=G, 4=T.

p 値	RR	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	H0.頻度	X2	Info_alt	対立遺伝子	マーカー	対立遺伝子	マーカー
0.0000825	1.1852	1557	0.377649	4626	0.33863	0.348455	15.5001	1	1	rs4848543		
0.00015	0.8545	1558	0.498176	4627	0.537411	0.527529	14.3718	0.999171	2	rs895398	3	rs6759589
0.0001842	1.1677	1558	0.500642	4626	0.461954	0.471701	13.9859	1	1	rs6759589		
0.0004919	1.2131	1558	0.18702	4627	0.159399	0.166396	12.1462	0.986913	2	rs4849765	4	rs895398
0.0006022	1.1539	1558	0.560738	4627	0.525225	0.534172	11.7693	0.994181	2	rs4849760	3	rs838102
0.0006816	1.1529	1558	0.587612	4625	0.552757	0.56154	11.5388	1	3	rs838102		
0.0007483	1.1517	1556	0.587082	4622	0.552466	0.561185	11.3653	1	3	rs838100		
0.0007856	0.8681	1558	0.401958	4627	0.436379	0.427706	11.2749	0.995483	3	rs6759589	1	rs838102
0.0009395	1.1929	1557	0.196853	4626	0.17045	0.177098	10.9433	1	4	rs895398		
0.0009835	1.1959	1556	0.204802	4619	0.177192	0.184711	10.8584	0.936107	2	rs4849765	4	rs2084154
0.0019878	1.1829	1558	0.187099	4626	0.162884	0.168984	9.5608	1	4	rs935361		
0.0039725	1.3609	1558	0.067214	4627	0.050286	0.054483	8.2963	0.668984	2	rs838086	1	rs12711924
0.0044063	1.1296	1558	0.387356	4627	0.358872	0.366047	8.1083	1	1	rs12711924		

【０３１９】

【表８－２】

p値	RR	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	H0.頻度	X2	info_alt	全	マーカー	全	マーカー
0.0053777	1.1574	1558	0.202503	4627	0.179922	0.18561	7.7478	1	2	rs7564432	2	rs11680207
0.0076689	1.1238	1558	0.349807	4627	0.323752	0.330315	7.1092	1	4	rs373[illegible]603		
0.0092636	0.895	1558	0.58833	4626	0.614901	0.608199	6.7713	0.984119	2	rs6542504	2	rs12711923
0.0119574	1.1118	1557	0.418433	4626	0.392888	0.399321	6.3172	1	4	rs1530561		
0.0120093	1.1289	1558	0.253591	4627	0.231338	0.236949	6.3095	0.996425	1	rs745888	2	rs838087
0.0127242	1.1276	1558	0.253851	4625	0.231784	0.237344	6.2071	1	1	rs745889		
0.0140734	0.8975	1554	0.330746	4621	0.355095	0.348951	6.0289	0.987772	3	rs2084154	4	rs838086
0.0143097	0.8986	1558	0.337519	4627	0.361823	0.355701	5.9995	0.993263	3	rs6759589	4	rs838086
0.0158735	0.9024	1558	0.586151	4627	0.610816	0.60459	5.8168	0.983893	2	rs6542504	2	rs4849760
0.0166389	1.1057	1558	0.432285	4627	0.407824	0.413985	5.7341	1	3	rs838069		
0.0199776	1.1096	1558	0.332002	4626	0.309345	0.315063	5.4138	0.982361	4	rs6542504	2	rs12711923
0.02322	0.9	1558	0.716624	4627	0.737523	0.732257	5.152	0.999896	2	rs4849760	3	rs745888
0.0234152	0.9054	1558	0.339147	4627	0.361769	0.356092	5.1374	0.982618	2	rs895398	4	rs838066
0.0236887	1.1011	1555	0.397106	4610	0.374295	0.380049	5.1173	1	4	rs6542504		
0.0346288	1.0972	1522	0.658673	4559	0.63753	0.642822	4.4634	1	2	rs838066		
0.0376797	0.9131	1558	0.444559	4627	0.467115	0.461494	4.3194	0.903903	1	rs838086	1	rs838069
0.0612227	0.9009	1558	0.161601	4627	0.176246	0.172556	3.5039	0.98925	3	rs6759589	2	rs838066
0.0675678	1.0805	1558	0.403402	4627	0.384915	0.389572	3.3411	1	2	rs11680207		
0.0742724	1.1028	1558	0.20821	4627	0.192542	0.196469	3.186	0.887553	3	rs1867750	2	rs11680207
0.1275005	1.0674	1511	0.527134	3962	0.510853	0.515348	2.3227	1	4	rs2084154		
0.1817962	0.9326	1558	0.209889	4627	0.221696	0.218727	1.7829	0.931297	1	rs10496555	3	rs745888
0.2193745	1.056	1542	0.679313	4602	0.667319	0.670329	1.5085	1	2	rs4849765		
0.2349078	1.0589	1548	0.251292	4614	0.240681	0.243346	1.4109	1	2	rs838086		
0.2688289	0.9532	1558	0.456896	4627	0.468807	0.465537	1.2227	0.919405	3	rs7562894	3	rs2084154
0.2941036	0.9538	1558	0.331602	4627	0.342173	0.339281	1.1007	0.945087	4	rs2084154	2	rs895398
0.455931	1.0331	1558	0.354244	4627	0.346821	0.34869	0.5559	0.98416	2	rs330763	3	rs725346
0.4591499	1.033	1558	0.358115	4627	0.350681	0.352554	0.548	0.971987	3	rs1439945	3	rs725346
0.4793247	1.0562	1557	0.079641	4622	0.075725	0.076711	0.5004	1	1	rs12711923		
0.497655	1.03	1558	0.356544	4627	0.349799	0.351497	0.4589	0.989528	2	rs330763	3	rs10496556
0.5015258	0.9669	1558	0.216303	4627	0.222066	0.220614	0.4517	1	2	rs11680207	2	rs935361
0.5315142	1.0273	1553	0.370573	4610	0.364317	0.365893	0.3915	1	3	rs725346		
0.5977098	1.0229	1557	0.376365	4619	0.371076	0.372409	0.2785	1	3	rs10496556		
0.6233236	1.0256	1558	0.799101	4627	0.795007	0.796039	0.2412	1	2	rs7564432		
0.7140552	1.0158	1558	0.33668	4627	0.333192	0.334071	0.1343	1.054416	3	rs10496555	3	rs725346
0.7338904	0.9756	1558	0.084777	4627	0.086711	0.086224	0.1156	1.040852	3	rs12711924	3	rs838089
0.7373932	1.0483	1554	0.977479	4049	0.976416	0.976709	0.1124	1	2	rs838087		
0.7425392	1.0407	1558	0.970475	4627	0.96931	0.969604	0.1079	1	2	rs4849760		
0.8144482	1.01	1558	0.341581	4627	0.339335	0.339901	0.0551	1.052093	3	rs10496555	3	rs10496556
0.8352386	0.9855	1558	0.092358	4627	0.093587	0.093277	0.0433	1.03608	4	rs330773	3	rs745888
0.8666485	1.0069	1558	0.421023	4627	0.419347	0.419769	0.0282	1.049887	3	rs10496555	1	rs725346
0.8876881	1.0095	1558	0.106083	4627	0.10519	0.105415	0.0199	1.01195	1	rs1867750	2	rs7564432
0.915614	1.0149	1557	0.977521	4626	0.977194	0.977276	0.0112	1	3	rs1545360		
0.9646863	0.998	1558	0.700899	4627	0.701318	0.701213	0.002	1	3	rs1867750		
0.9767802	0.9959	1558	0.021916	4627	0.022003	0.021981	0.0008	1.023095	1	rs1545360	1	rs10165398

【０３２０】

【表９－１】

表8 **rs4848543 LD**ブロックのSNPマーカーと２つのマーカーのハプロタイプと乳癌（中程度の素因の乳癌の表現型）リスクとの関連性

対立遺伝子コードは下記の通りである：1=A, 2=C, 3=G, 4=T.

p値	RR	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	H0.頻度	X2	info_alt	全	マーカー	全	マーカー
9.40E-10	1.4567	632	0.427215	4626	0.33863	0.349277	37.4465	1	1	rs4848543		
1.33E-06	0.748	632	0.464983	4627	0.537453	0.528745	23.3794	0.999257	2	rs895398	3	rs6759589
1.51E-06	1.3348	632	0.534019	4626	0.461954	0.470616	23.1388	1	1	rs6759589		
1.62E-06	1.3411	632	0.428798	4627	0.358872	0.367275	22.9946	1	1	rs12711924		
2.57E-06	1.4384	632	0.214003	4627	0.159157	0.165836	22.1127	0.970516	2	rs4849765	4	rs895398
4.01E-06	1.4104	632	0.224684	4626	0.17045	0.176958	21.2621	1	4	rs895398		
1.00E-05	1.3099	632	0.61788	4622	0.552466	0.560335	19.5116	1	3	rs838100		
0.0000126	1.3136	632	0.386076	4627	0.323752	0.331242	19.0859	1	4	rs3731603		
1.398E-05	1.3039	632	0.617089	4625	0.552757	0.560491	18.8713	1	3	rs838102		
0.0000142	0.7657	632	0.37216	4627	0.43636	0.428644	18.8419	0.985144	3	rs6759589	1	rs838102
1.579E-05	1.388	632	0.230115	4619	0.177183	0.184123	18.6401	0.943665	2	rs4849765	4	rs2084154
0.0000258	1.2911	632	0.588229	4627	0.525264	0.532625	17.7045	0.993478	2	rs4849760	3	rs838102
0.0004697	1.2366	631	0.444533	4626	0.392888	0.399087	12.2324	1	4	rs1530581		
0.0007986	0.7653	632	0.139112	4627	0.176242	0.171752	11.2444	0.995218	3	rs6759589	2	rs838066
0.0025521	1.2002	632	0.452532	4627	0.407824	0.413196	9.1029	1	3	rs838069		
0.0027736	1.2608	632	0.196994	4626	0.162884	0.166984	8.9507	1	4	rs935361		
0.0038501	1.5279	632	0.074928	4627	0.050342	0.053363	8.3532	0.690307	2	rs838086	1	rs12711924
0.0086964	0.8452	631	0.317499	4621	0.355011	0.350461	6.8641	0.989658	3	rs2084154	4	rs838066
0.0109182	1.1925	632	0.264011	4627	0.231241	0.235192	6.4786	0.998578	1	rs745888	2	rs838087
0.0116941	1.1903	632	0.264241	4625	0.231784	0.235686	6.3567	1	1	rs745888		
0.0125611	0.8469	632	0.704114	4627	0.737523	0.733507	6.2299	0.99995	2	rs4849760	3	rs745888
0.0140093	0.8557	632	0.328665	4627	0.361823	0.357582	6.037	0.997006	3	rs6759589	4	rs838066
0.0167713	1.1975	632	0.20807	4627	0.179922	0.183305	5.7202	1	2	rs7564432	2	rs11680207
0.0206458	0.8629	632	0.328403	4627	0.36172	0.357717	5.3565	0.986182	2	rs895398	4	rs838066
0.0250242	0.8675	632	0.431063	4627	0.466247	0.462051	5.0222	0.905031	1	rs838086	1	rs838069
0.0262532	0.772	632	0.068325	4627	0.086756	0.084542	4.9393	0.958473	3	rs12711924	3	rs838069
0.0331553	1.1454	621	0.668277	4559	0.63753	0.641216	4.5377	1	2	rs838066		
0.0420433	0.8752	632	0.312809	4627	0.342145	0.33827	4.1335	0.956363	4	rs2084154	2	rs895398
0.0490954	1.1279	632	0.413766	4627	0.384915	0.388382	3.8721	1	2	rs11680207		
0.0545878	1.1328	625	0.6944	4602	0.667319	0.670557	3.6946	1	2	rs4849765		
0.0565963	1.1614	632	0.216878	4627	0.19254	0.195451	3.6344	0.887609	3	rs1867750	2	rs11680207
0.1002333	1.1066	609	0.536125	3962	0.510853	0.51422	2.7018	1	4	rs2084154		
0.1098139	1.4252	630	0.983333	4049	0.976414	0.977345	2.5569	1	2	rs838087		
0.2444521	0.9289	632	0.460621	4627	0.46866	0.466267	1.3547	0.930417	3	rs7562894	3	rs2084154
0.2972591	1.0681	632	0.36608	4627	0.350928	0.352761	1.0865	0.9763	3	rs1439945	3	rs725346
0.324048	0.9409	632	0.600571	4626	0.615101	0.613351	0.9725	0.986757	2	rs6542504	2	rs12711923
0.3389162	1.0619	632	0.363391	4627	0.349823	0.351284	0.9145	0.992987	2	rs330763	3	rs10496556
0.3390482	0.9427	632	0.596933	4627	0.611053	0.609353	0.914	0.984363	2	rs6542504	2	rs4849760
0.3489783	1.0609	632	0.360144	4627	0.346846	0.348274	0.8772	0.98708	2	rs330763	3	rs725346
0.363347	1.0608	632	0.321891	4626	0.309141	0.310678	0.8263	0.984258	4	rs6542504	2	rs12711923
0.4496627	0.9444	632	0.212841	4627	0.222576	0.221424	0.5715	0.927154	1	rs10496555	3	rs745888
0.457771	1.047	631	0.385103	4610	0.374295	0.375596	0.5513	1	4	rs6542504		
0.4606554	0.9296	632	0.098529	4627	0.105201	0.104399	0.5443	1.01297	1	rs1867750	2	rs7564432
0.47764	1.0451	630	0.374603	4610	0.364317	0.365553	0.5042	1	3	rs725346		
0.4879223	1.1566	632	0.980221	4626	0.977194	0.977558	0.4811	1	3	rs1545360		
0.498098	1.045	632	0.343589	4627	0.333725	0.334913	0.459	0.948386	3	rs10496555	3	rs725346

【０３２１】

【表９－２】

p値	RR	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	H0.頻度	X2	info_alt	対立遺伝子	マーカー	対立遺伝子	マーカー
0.5144988	1.0412	632	0.380538	4619	0.371076	0.372215	0.4249	1	3	rs10496556		
0.5466543	1.0398	632	0.348742	4627	0.339941	0.341001	0.3633	0.950987	3	rs10496555	3	rs10496556
0.5484699	0.8812	632	0.019407	4627	0.021965	0.021657	0.3601	1.017257	1	rs1545360	1	rs10165398
0.6700167	0.9696	632	0.216772	4627	0.222066	0.22143	0.1816	1	2	rs11680207	2	rs935361
0.7411272	0.9806	632	0.413979	4627	0.41875	0.418177	0.1091	1.048229	3	rs10496555	1	rs725346
0.7734425	0.971	632	0.090995	4627	0.093457	0.093161	0.0829	1.032733	4	rs330773	3	rs745888
0.8205628	1.0258	632	0.07753	4622	0.075725	0.075942	0.0514	1	1	rs12711923		
0.8541421	0.9688	632	0.968355	4627	0.969313	0.969196	0.0338	1	2	rs4849760		
0.9360615	0.9844	628	0.23965	4614	0.240681	0.240557	0.0064	1	2	rs838086		
0.9536622	0.9857	632	0.794304	4627	0.795007	0.794923	0.0034	1	2	rs7564432		
0.9754573	1.002	632	0.70174	4627	0.701318	0.701369	0.0009	1	3	rs1867750		

【０３２２】

【表１０】

表9: **rs4848543**右半分サブブロックのハプロタイプの多様性

(対立遺伝子コードは下記の通りである: 1=A, 2=C, 3=G, 4=T)

p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	info_alt	
2.65E-02	1.23	653	0.131	4480	0.109	0.96	2 rs895398 1 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 1 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603
1.51E-02	1.26	653	0.123	4480	0.100	0.94	4 rs895398 1 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 1 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603
1.70E-02	1.43	653	0.051	4480	0.036	0.90	4 rs895398 1 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 2 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603
2.97E-01	1.17	653	0.043	4480	0.037	0.99	2 rs895398 1 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 1 rs838086 1 rs12711924 3 rs3731603
1.19E-02	1.55	653	0.039	4480	0.026	0.89	4 rs895398 1 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 2 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
3.10E-01	1.36	653	0.015	4480	0.011	0.76	2 rs895398 1 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 2 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603
2.08E-02	0.85	653	0.244	4480	0.274	0.97	2 rs895398 2 rs4848543 3 rs6759589 4 rs838066 1 rs838100 1 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
6.56E-03	0.77	653	0.107	4480	0.134	0.96	2 rs895398 2 rs4848543 3 rs6759589 2 rs838066 1 rs838100 1 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
5.95E-02	0.81	653	0.072	4480	0.088	0.96	2 rs895398 2 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 2 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
3.91E-01	0.88	653	0.043	4480	0.049	0.90	2 rs895398 2 rs4848543 3 rs6759589 4 rs838066 3 rs838100 2 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
3.00E-02	0.59	653	0.014	4480	0.024	0.83	2 rs895398 2 rs4848543 3 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 2 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
8.84E-01	1.03	653	0.022	4480	0.021	0.91	2 rs895398 2 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 1 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603
8.33E-01	1.05	653	0.022	4480	0.021	0.91	2 rs895398 2 rs4848543 3 rs6759589 4 rs838066 3 rs838100 1 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603
7.42E-01	1.09	653	0.015	4480	0.013	0.88	2 rs895398 2 rs4848543 1 rs6759589 2 rs838066 3 rs838100 1 rs838086 3 rs12711924 3 rs3731603
6.26E-01	0.86	653	0.010	4480	0.012	0.91	2 rs895398 2 rs4848543 3 rs6759589 2 rs838066 1 rs838100 1 rs838086 1 rs12711924 4 rs3731603

【０３２３】

【表１１－１】

表10：0.2よりも大きいr^2値でrs4848543と相関するHapMap SNPマーカー

代用のSNP	参照 SNP	D'	R^2	p値	ビルド34における位置	ビルド36における位置	配列番号4における位置
rs11680207	rs4848543	0.653174	0.309094	4.55E-09	120023583	119644908	301
rs7583824	rs4848543	0.655931	0.322684	3.29E-09	120027724	119649049	4442
rs4848541	rs4848543	0.656671	0.243502	8.45E-06	120032169	119653494	8887
rs1446128	rs4848543	0.628705	0.317935	8.08E-09	120032378	119653703	9096
rs4849766	rs4848543	0.851071	0.31689	7.16E-09	120034354	119655679	11072
rs6715243	rs4848543	0.923886	0.362632	3.83E-10	120034730	119656055	11448
rs4142753	rs4848543	0.934092	0.413776	2.96E-12	120051961	119673286	28679
rs10188745	rs4848543	0.934092	0.413776	2.96E-12	120057058	119678383	33776
rs895398	rs4848543	0.934092	0.413776	2.96E-12	120058180	119679505	34898
rs4848543	rs4848543	1	1	0	120061096	119682421	37814
rs11684731	rs4848543	1	0.319149	2.08E-12	120062319	119683644	39037
rs12464139	rs4848543	1	0.294118	1.69E-11	120062996	119684321	39714
rs6754664	rs4848543	1	0.963415	4.90E-33	120063070	119684395	39788
rs6754799	rs4848543	1	0.673648	6.09E-22	120063176	119684501	39894
rs6759589	rs4848543	1	0.534483	2.36E-19	120064976	119686301	41694
rs1562256	rs4848543	0.951061	0.50597	1.03E-15	120066318	119687643	43036
rs1446125	rs4848543	1	1	4.29E-31	120066620	119687945	43338
rs1446124	rs4848543	1	0.963415	4.90E-33	120066705	119688030	43423
rs11677262	rs4848543	1	0.30137	6.60E-12	120067290	119688615	44008
rs7565771	rs4848543	1	0.307692	2.81E-12	120070400	119691725	47118
rs7595954	rs4848543	1	0.289474	5.19E-12	120070666	119691991	47384
rs838066	rs4848543	1	0.3	2.40E-12	120071508	119692833	48226
rs895397	rs4848543	1	1	4.32E-35	120072400	119693725	49118
rs838059	rs4848543	0.841262	0.353861	2.97E-10	120075395	119696720	52113

【０３２４】

【表１１－２】

代用のSNP	参照 SNP	D'	R^2	p値	ビルド34における位置	ビルド36における位置	配列番号4における位置
rs838102	rs4848543	1	0.321918	4.92E-13	120079878	119701203	56596
rs3769659	rs4848543	0.849119	0.718225	2.57E-20	120081128	119702453	57846
rs865108	rs4848543	1	0.376923	4.62E-14	120081529	119702854	58247
rs708670	rs4848543	1	0.302817	4.27E-12	120082382	119703707	59100
rs708672	rs4848543	1	0.632075	3.65E-22	120082499	119703824	59217
rs708673	rs4848543	1	0.3125	1.13E-12	120082871	119704196	59589
rs838100	rs4848543	1	0.3	2.40E-12	120083710	119705035	60428
rs838098	rs4848543	1	0.3125	1.13E-12	120084226	119705551	60944
rs838096	rs4848543	1	0.310811	1.10E-12	120084741	119706066	61459
rs838092	rs4848543	1	0.321918	4.92E-13	120091298	119712623	68016
rs838090	rs4848543	0.780443	0.224773	5.57E-06	120092304	119713629	69022
rs12467944	rs4848543	0.865803	0.535809	9.44E-15	120094306	119715631	71024
rs10196144	rs4848543	0.84638	0.686857	4.46E-19	120095312	119716637	72030
rs6728660	rs4848543	0.872481	0.70845	3.68E-18	120095756	119717081	72474
rs10188946	rs4848543	0.74499	0.446479	2.07E-12	120098925	119720250	75643
rs895406	rs4848543	0.790753	0.304687	1.52E-09	120104365	119725690	81083
rs708675	rs4848543	0.707874	0.418005	1.81E-11	120104502	119725827	81220
rs1867856	rs4848543	0.77707	0.512514	2.87E-13	120104672	119725997	81390
rs3754847	rs4848543	0.717855	0.22469	4.70E-07	120105720	119727045	82438
rs12711924	rs4848543	0.792931	0.561965	3.43E-15	120107316	119728641	84034
rs1867749	rs4848543	0.75345	0.214069	6.37E-07	120109057	119730382	85775
rs838073	rs4848543	0.709981	0.247536	5.75E-07	120109754	119731079	86472
rs3731603	rs4848543	0.784597	0.392356	2.49E-10	120117062	119738387	93780

【０３２５】
【表１２】

表11：**SNP SG02S728 (rs13387042)**対立遺伝子と乳癌リスクとの関連性

コホート	p値_補正*	p値	r	95%信頼区間	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度
MedPre BC イルミナ	4.4E-03	2.1E-03	1.20		652	0.496	4475	0.451
MedPre BC アイスランド 複製	2.3E-03	1.8E-03	1.37		200	0.528	7966	0.449
MedPre BC 全てアイスランド人	8.5E-05	1.5E-05	1.24	(1.12,1.38)	852	0.504	12441	0.449
いずれかのBCアルミナ	4.0E-05	2.1E-05	1.19		1598	0.494	4475	0.451
いずれかのBCアイスランド人複製	3.8E-03	3.3E-03	1.20		583	0.493	7966	0.449
いずれかのBC全てアイスランド人	2.0E-07	5.0E-08	1.20	(1.12,1.28)	2181	0.494	12441	0.449
ウパイン		1.8E-02	1.21	(1.03,1.42)	446	0.581	977	0.533
スウェーデン家族性		2.2E-01	1.11		346	0.516	1734	0.490
スウェーデン連続性		2.0E-04	1.31		482	0.558	1734	0.490
全てのスウェーデン		8.1E-04	1.22	(1.09,1.37)	828	0.540	1734	0.490
全てのコホートを結合	3.8E-11		1.20	(1.14,1.27)	3455	0.516	15152	0.460

*個体間の関連性を補正した

【０３２６】
【表１３】

表12：染色体2上の**rs13387042 LD**ブロックの定義

NCBIビルド	開始	末端
34	218,062,001	218,141,002
36	217,567,902	217,646,679

【０３２７】
【表１４－１】

表13：**rs13387042 LD**ブロックのハプロタイプの多様性

対立遺伝子コードは下記の通りである：1=A, 2=C, 3=G, 4=T.

p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	info	84	7	45	2	9	30	4	9	3	42	44	60
8.4E-03	1.12	1599	0.283	11122	0.261	0.99	3	4	3	1	4	1	1	2	3	1	1	3
2.7E-03	1.18	1599	0.144	11122	0.125	0.98	3	4	3	3	4	1	2	4	3	1	3	3
3.0E-01	1.13	1599	0.031	11122	0.027	0.96	3	2	3	3	4	1	2	4	3	1	3	3
2.9E-01	0.85	1599	0.014	11122	0.017	1.00	3	4	3	3	4	1	1	2	3	1	3	3
6.4E-02	0.65	1599	0.006	11122	0.009	1.00	3	4	1	3	2	1	1	2	3	1	1	3
3.0E-02	2.24	1599	0.005	11122	0.002	0.72	3	4	3	3	4	1	2	4	3	1	3	1
3.2E-02	2.79	1599	0.004	11122	0.001	0.57	3	4	3	1	4	1	1	2	3	1	1	1
7.6E-01	1.13	1599	0.003	11122	0.003	0.75	3	2	3	1	4	1	1	2	3	1	1	3
1.6E-01	1.70	1599	0.003	11122	0.002	1.00	3	4	3	1	4	1	1	2	3	1	3	1
6.7E-01	1.27	1599	0.001	11122	0.001	0.99	3	2	3	3	4	1	1	2	3	1	1	3

【０３２８】

【表１４－２】

p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	info	84	7	45	2	9	30	4	9	3	42	44	60
4.3E-02	0.91	1599	0.242	11122	0.258	0.99	3	2	3	3	2	3	1	2	3	3	1	3
8.1E-02	0.91	1599	0.128	11122	0.139	0.99	3	4	3	3	4	1	1	4	1	3	3	1
1.4E-01	0.88	1599	0.049	11122	0.055	0.98	1	4	3	3	4	1	1	4	1	3	3	1
1.1E-01	0.84	1599	0.031	11122	0.036	0.95	3	2	3	3	2	3	1	2	3	3	1	1
9.2E-01	0.99	1599	0.016	11122	0.016	1.00	1	2	1	3	2	1	1	2	3	3	3	3
6.3E-01	0.93	1599	0.015	11122	0.016	0.96	3	4	3	3	4	1	1	4	1	3	3	3
6.3E-01	1.09	1599	0.012	11122	0.011	0.92	1	2	3	3	4	1	1	4	1	3	3	1
4.0E-01	0.80	1599	0.005	11122	0.006	0.98	3	4	3	3	4	1	1	2	3	3	1	3
6.4E-01	0.87	1599	0.004	11122	0.004	1.00	3	2	3	3	2	1	1	2	3	3	1	3
1.9E-01	0.49	1599	0.001	11122	0.002	0.86	1	2	3	3	2	3	1	2	3	3	1	3
2.9E-01	0.49	1599	0.001	11122	0.001	0.99	3	4	3	3	4	1	1	4	3	3	3	1

【０３２９】

【表１５－１】

表14：**rs13387042 LD**ブロックのSNPマーカーと2つのマーカーのハプロタイプと乳癌(いずれの乳癌の表現型)リスクとの関連性

対立遺伝子コードは下記の通りである：1=A, 2=C, 3=G, 4=T.

p値補正	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	対立遺伝子	マーカー	対立遺伝子	マーカー
7.58E-06	1.1913	1658	0.493969	11547	0.450377	1	rs13387042		
8.59E-04	1.1892	1660	0.178916	11556	0.154855	2	rs6735174		
8.04E-03	1.1216	1660	0.29247	11563	0.269307	1	rs6716542		
1.17E-02	1.1281	1660	0.796385	11561	0.776144	3	rs2372943		
1.24E-02	1.1214	1660	0.769879	11560	0.748962	3	rs13011060		
1.54E-02	1.1074	1659	0.6956	11560	0.673573	4	rs4491709		
2.65E-02	1.1007	1659	0.723026	11561	0.703399	1	rs12621130		
1.03E-01	1.0691	1660	0.655723	11563	0.640491	4	rs6435957		
2.37E-01	1.088	1659	0.920735	11560	0.91436	3	rs10191184		
7.63E-01	1.0122	1660	0.383133	11560	0.380277	4	rs6435959		
7.74E-01	1.0367	1660	0.975602	11555	0.974729	3	rs10171745		
8.45E-01	1.0078	1660	0.417169	11563	0.41529	3	rs10490444		
9.54E-06	0.8405	1660	0.489993	11563	0.533373	3	rs10171745	3	rs13387042
4.24E-03	0.8771	1659	0.22895	11562	0.25292	1	rs12621130	3	rs13387042
6.79E-03	1.1253	1660	0.288931	11563	0.265289	4	rs6435957	1	rs6716542
7.96E-03	1.1219	1660	0.29198	11563	0.268789	1	rs6716542	4	rs4491709
8.04E-03	1.1216	1660	0.29247	11563	0.269307	1	rs6716542	2	rs6435959
8.04E-03	1.1216	1660	0.29247	11563	0.269307	3	rs10171745	1	rs6716542
9.38E-03	0.8938	1660	0.286833	11563	0.310333	2	rs4491709	1	rs10490444
1.03E-02	1.118	1660	0.289694	11563	0.267286	1	rs6716542	1	rs10490444
1.29E-02	0.9003	1660	0.683133	11563	0.705426	3	rs10171745	3	rs6716542
1.80E-02	0.8986	1660	0.304278	11563	0.327368	4	rs2705593	3	rs13387042
2.92E-02	1.0966	1660	0.315096	11562	0.295536	1	rs6735174	1	rs13387042
3.27E-02	1.0947	1660	0.312348	11563	0.293242	4	rs4491709	2	rs6435959
3.40E-02	0.9119	1660	0.275355	11563	0.294127	3	rs10191184	3	rs12621130
3.60E-02	0.9128	1660	0.274287	11563	0.29282	4	rs2705593	3	rs12621130
6.69E-02	1.0758	1660	0.405656	11563	0.388167	3	rs10171745	1	rs4674132
1.08E-01	0.9339	1660	0.315371	11563	0.33033	3	rs10191184	2	rs6435957
1.27E-01	1.0702	1660	0.293447	11563	0.279572	4	rs6435957	1	rs10490444
1.53E-01	1.0653	1660	0.270411	11563	0.258112	4	rs2705593	4	rs6435957
3.74E-01	1.0381	1660	0.335709	11563	0.327421	2	rs2705593	3	rs10191184
6.52E-01	0.9825	1660	0.544171	11563	0.548548	1	rs12621130	1	rs6735174
6.88E-01	0.984	1660	0.61747	11563	0.621271	1	rs6735174	3	rs2372943
7.59E-01	0.958	1660	0.028119	11563	0.029317	1	rs10191184	2	rs6435957
8.45E-01	0.9923	1660	0.582831	11563	0.58471	1	rs6735174	1	rs10490444
8.97E-01	0.9947	1660	0.355026	11563	0.356245	2	rs2705593	3	rs10490444

【０３３０】

【表１５－２】

p値補正	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	対立遺伝子	マーカー	対立遺伝子	マーカー
9.07E-01	0.9954	1660	0.403688	11563	0.404807	3	rs6716542	4	rs4491709
9.61E-01	1.0068	1660	0.026373	11563	0.026199	4	rs2705593	1	rs10191184

【０３３１】

【表１６－１】

表15：０．２よりも大きい r^2 値で **rs13387042**と相関するHapMap SNPマーカー

代用の **SNP**	参照 **SNP**	**D'**	**R2**	p値	ビルド34における位置	ビルド36における位置	配列番号5における位置
rs1882419	rs13387402	0.692153	0.331807	1.92E-09	218059508	217565211	301
rs2252488	rs13387402	1	0.258085	5.60E-11	218059992	217565695	785
rs2272525	rs13387402	0.849123	0.271771	1.07E-08	218061250	217566904	1994
rs4396687	rs13387402	1	0.268293	1.29E-10	218063010	217568713	3803
rs12614767	rs13387402	0.785371	0.245063	1.01E-07	218063508	217569211	4301
rs4571035	rs13387402	1	0.344501	1.91E-13	218064351	217570054	5144
rs10195963	rs13387402	1	0.324895	7.05E-13	218065238	217570941	6031
rs10207736	rs13387402	0.573221	0.236068	4.26E-07	218066096	217571799	6889
rs12464018	rs13387402	0.847812	0.263762	1.33E-08	218067143	217572846	7936
rs10932689	rs13387402	0.880377	0.389159	5.54E-12	218068532	217574235	9325
rs12613030	rs13387402	0.917661	0.281049	3.18E-09	218068906	217574609	9699
rs2888450	rs13387402	1	0.323308	4.19E-13	218069383	217575086	10176
rs4254482	rs13387402	1	0.304413	5.14E-12	218069959	217575662	10752
rs2372932	rs13387402	1	0.268293	2.98E-11	218069975	217575678	10768
rs4255939	rs13387402	1	0.300466	2.28E-12	218070431	217576134	11224
rs10192415	rs13387402	1	0.33518	1.75E-13	218073196	217578899	13989
rs7595393	rs13387402	1	0.319631	7.19E-13	218073796	217579499	14589
rs2372935	rs13387402	1	0.331897	4.68E-13	218076131	217581834	16924
rs6733648	rs13387402	1	0.318182	6.69E-13	218077438	217583141	18231
rs6435957	rs13387402	0.586033	0.244261	1.46E-07	218080751	217586454	21544
rs12614773	rs13387402	0.911373	0.292062	1.74E-08	218084485	217590188	25278
rs17833842	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218087663	217593366	28456
rs10177578	rs13387402	1	0.331897	2.95E-13	218088201	217593904	28994
rs12623304	rs13387402	0.919746	0.300741	1.15E-09	218090342	217596045	31135
rs6716542	rs13387402	1	0.33518	1.75E-13	218093185	217598888	33978
rs17777330	rs13387402	1	0.33518	1.75E-13	218094234	217599937	35027
rs10211546	rs13387402	1	0.312977	1.07E-12	218094939	217600642	35732

【０３３２】

【表１６－２】

rs2372937	rs13387402	0.818494	0.335949	6.72E-10	218095256	217600959	36049
rs4315498	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218095412	217601115	36205
rs12998806	rs13387402	1	0.33395	1.54E-11	218096305	217602008	37098
rs12465515	rs13387402	1	0.347368	7.21E-14	218096945	217602648	37738
rs4491709	rs13387402	0.81627	0.334787	8.36E-10	218097298	217603001	38091
rs2372938	rs13387402	0.818494	0.335949	6.72E-10	218097651	217603354	38444
rs12621130	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218098168	217603871	38961
rs13399995	rs13387402	1	0.321168	7.70E-13	218100083	217605786	40876
rs12052807	rs13387402	0.788298	0.255063	4.96E-08	218100783	217606486	41576
rs10199394	rs13387402	1	0.347368	7.21E-14	218101273	217606976	42066
rs2372940	rs13387402	1	0.354179	2.00E-13	218101566	217607269	42359
rs4583440	rs13387402	0.818494	0.335949	6.72E-10	218101794	217607497	42587
rs2372941	rs13387402	1	0.315673	1.25E-12	218101850	217607553	42643
rs6721811	rs13387402	1	0.347368	7.21E-14	218102838	217608541	43631
rs12615418	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218104345	217610048	45138
rs12621884	rs13387402	1	0.340033	2.71E-11	218104452	217610155	45245
rs2372943	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218106318	217612021	47111
rs4522583	rs13387402	1	0.431818	1.56E-14	218106548	217612251	47341
rs2888451	rs13387402	1	0.33518	1.75E-13	218107055	217612758	47848
rs2270398	rs13387402	1	0.33395	1.84E-11	218107518	217613221	48311
rs13412666	rs13387402	1	1	5.65E-36	218108321	217614024	49114
rs13387402	rs13387402	1	1	0	218108374	217614077	49167
rs13426489	rs13387402	1	1	1.42E-35	218108788	217614491	49581
rs6713249	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218109630	217615333	50423
rs12620095	rs13387402	1	0.863636	3.14E-29	218110056	217615759	50849
rs4621152	rs13387402	0.782931	0.262305	4.22E-09	218111527	217617230	52320
rs6721996	rs13387402	1	0.964912	4.45E-34	218112005	217617708	52798
rs12622764	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218112403	217618106	53196
rs6723013	rs13387402	1	0.331897	4.68E-13	218113452	217619155	54245
rs2372945	rs13387402	1	0.385965	4.45E-15	218116654	217622357	57447
rs12694403	rs13387402	0.934804	0.388184	4.75E-12	218117956	217623659	58749
rs12613955	rs13387402	1	0.863636	4.73E-29	218118594	217624297	59387
rs11894340	rs13387402	0.781203	0.257717	6.21E-09	218119709	217625412	60502
rs17778329	rs13387402	1	0.35514	5.16E-12	218122353	217628056	63146
rs4442975	rs13387402	1	0.964912	4.45E-34	218123311	217629014	64104
rs10932693	rs13387402	1	0.324895	7.05E-13	218123663	217629366	64456
rs17778427	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218125555	217631258	66348

【０３３３】

【表１６－３】

rs17835044	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218126147	217631850	66940
rs7562029	rs13387402	1	0.33518	1.75E-13	218126803	217632506	67596
rs13000023	rs13387402	0.923607	0.31255	5.05E-10	218126936	217632639	67729
rs735361	rs13387402	1	0.345455	5.50E-12	218127665	217633368	68458
rs13409592	rs13387402	1	0.210526	2.27E-09	218128870	217634573	69663
rs2287289	rs13387402	0.856459	0.284427	2.96E-09	218134039	217639742	74832
rs12329133	rs13387402	0.722969	0.239375	1.69E-07	218137658	217643361	78451
rs13022815	rs13387402	0.722969	0.239375	1.69E-07	218138666	217644369	79459
rs13011060	rs13387402	0.849849	0.279401	1.41E-08	218140719	217646422	81512
rs13011326	rs13387402	0.853195	0.289251	9.17E-09	218140952	217646655	81745
rs4674132	rs13387402	0.725082	0.249037	1.45E-07	218141061	217646764	81854

【０３３４】

【表１７】

表16：**SNP SG16S299 (rs3803662)** 対立遺伝子Tと乳癌リスクとの関連性

16q12上の SNP rs3803662の対立遺伝子Tの関連性の結果。
アイスランド1は最初に発見したコホートであり、アイスランド2は別個の複製群である。
全てのP値は両側であり、アイスランド人の症例および対照の関連性および他の可能性のある層別人口について調整した。
合わせた非アイスランド人および全てのコホートについての合わせたOR値およびP値は、マンテル・ヘンツェル法を使用して算出され、示された頻度は、個々の群の頻度の単純な（算術的な）平均値として得られた。

rs3803662 (T)	頻度					
コホート（症例/対照）	症例	対照	**OR**	**(95%** 信頼区間**)**	***P***	**PAR**
アイスランド **1 (1600/11563)**	0.278	0.238	1.23	(1.13,1.34)	4.7E-06	
アイスランド **2 (594/1433)**	0.274	0.227	1.28	(1.08,1.52)	4.9E-03	
合わせたアイスランド **(2194/12996)**	0.276	0.237	1.23	(1.14,1.33)	2.8E-07	0.101
スウェーデン **(819/1723)**	0.333	0.250	1.50	(1.32,1.71)	8.3E-10	0.209
スペイン **(455/1002)**	0.348	0.308	1.20	(1.02,1.42)	3.1E-02	0.114
オランダ **(558/1384)**	0.306	0.255	1.29	(1.10,1.50)	1.4E-03	0.131
非アイスランド人 **(1832/4109)**	0.329	0.271	1.35	(1.24,1.47)	5.1E-12	0.166
全てのコホート **(4026/17105)**	0.316	0.262	1.28	(1.21,1.36)	2.7E-17	0.134

【０３３５】

【表１８】

表17：染色体16上の **rs3803662 LD**ブロックの定義

NCBI ビルド	開始	末端
34	52,291,041	52,436,127
36	51,069,957	51,215,026

【０３３６】

【表１９－１】

表18: **rs3803662 LD**ブロックのSNPマーカーと2つのマーカーのハプロタイプと乳癌(いずれの乳癌の表現型)との関連性

対立遺伝子コードは下記の通りである: 1=A, 2=C, 3=G, 4=T.

p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	info	rs1111480	rs187679	rs9302555	rs1420533	rs4783780	rs3803662	rs3104755	rs4784230	rs3112612
2.46E-06	1.23	1715	0.283	12971	0.242	1.00				1				4	
4.35E-06	1.23	1715	0.267	12970	0.228	1.00				1			1		
5.16E-06	1.25	1715	0.234	12972	0.196	0.93		4				4			
6.12E-06	1.23	1715	0.274	12972	0.235	0.99						4		4	
6.91E-06	1.22	1715	0.280	12971	0.241	0.99					2			4	
7.39E-06	1.23	1714	0.256	12967	0.228	0.98			4			4			
8.18E-06	1.23	1715	0.266	12970	0.228	0.99					2		1		
8.36E-06	1.23	1715	0.256	12973	0.218	0.95								4	4
9.13E-06	1.22	1713	0.273	12971	0.235	1.00				1		4			
9.86E-06	1.23	1713	0.244	12971	0.207	0.97						4			4
1.06E-05	1.24	1715	0.240	12967	0.203	0.93	1					4			
1.08E-05	0.82	1712	0.725	12953	0.763	1.00						2			
1.08E-05	1.22	1712	0.275	12953	0.237	1.00						4			
1.10E-05	1.22	1715	0.266	12972	0.229	0.98						4	1		
1.30E-05	1.22	1712	0.271	12965	0.234	1.00					2	4			
2.67E-05	1.22	1715	0.264	12973	0.218	0.94							1		4
3.31E-05	1.21	1715	0.324	12971	0.284	0.87		4		1					
6.62E-05	1.20	1715	0.322	12971	0.283	0.86		4			2				
1.04E-04	1.18	1715	0.358	12970	0.321	0.98	1			1					
1.05E-04	1.20	1715	0.292	12973	0.255	0.86		4							4
2.30E-04	1.17	1711	0.356	12952	0.321	0.98	1				2				
5.78E-04	0.87	1715	0.370	12972	0.404	0.94		2				2			
1.24E-03	1.15	1715	0.325	12973	0.295	0.94	1								4
1.39E-03	1.14	1714	0.458	12972	0.426	0.96			4	1					
1.89E-03	1.14	1714	0.390	12971	0.360	0.95			4						4
1.99E-03	1.13	1714	0.457	12962	0.426	0.96			4		2				
2.01E-03	1.13	1714	0.588	12958	0.558	0.99	1		4						
2.19E-03	1.13	1715	0.585	12971	0.555	1.00	1	4							
2.36E-03	0.89	1715	0.415	12960	0.445	1.00		2							
2.36E-03	1.13	1715	0.585	12960	0.555	1.00		4							
2.38E-03	1.13	1715	0.585	12970	0.555	1.00		4	4						
2.67E-03	1.13	1715	0.545	12972	0.515	0.96			4					4	
3.37E-03	0.87	1715	0.272	12973	0.301	0.86		2							2

【０３３７】

【表１９－２】

p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	info	rs1111480	rs187679	rs9302555	rs1420533	rs4783780	rs3803662	rs3104755	rs4784230	rs3112612
3.43E-03	0.86	1715	0.238	12971	0.266	0.84		2			1				
3.44E-03	1.13	1715	0.496	12973	0.467	0.93		4						4	
3.45E-03	0.86	1715	0.239	12971	0.266	0.84		2		3					
3.64E-03	0.89	1713	0.541	12971	0.570	0.97						2			2
4.13E-03	1.12	1712	0.492	12956	0.463	1.00				1					
4.13E-03	0.89	1712	0.508	12956	0.537	1.00				3					
4.51E-03	0.89	1713	0.508	12970	0.536	1.00				3	1				
4.58E-03	0.89	1713	0.506	12971	0.534	1.00				3		2			
4.71E-03	0.89	1713	0.492	12971	0.520	0.99				3					2
5.00E-03	0.89	1712	0.508	12965	0.533	0.99					1	2			
5.18E-03	0.90	1715	0.507	12970	0.535	1.00				3			1		
5.33E-03	0.90	1713	0.493	12972	0.520	0.99					1				2
5.63E-03	1.12	1713	0.490	12970	0.463	1.00				1	2				
5.70E-03	1.12	1713	0.411	12971	0.384	0.99				1					4
6.05E-03	0.90	1715	0.507	12971	0.534	1.00				3				4	
6.60E-03	0.90	1705	0.510	12922	0.537	1.00					1				
6.60E-03	1.11	1705	0.490	12922	0.463	1.00					2				
6.69E-03	0.89	1715	0.614	12967	0.641	0.94	1					2			
6.77E-03	1.12	1715	0.536	12971	0.509	0.95			4				1		
6.90E-03	0.90	1715	0.496	12970	0.523	0.98	1			3					
7.04E-03	0.90	1713	0.574	12967	0.600	1.00									2
7.04E-03	1.11	1713	0.426	12967	0.400	1.00									4
7.10E-03	1.12	1715	0.488	12972	0.461	0.92		4					1		
7.50E-03	0.90	1715	0.509	12970	0.535	0.99					1		1		
9.23E-03	1.11	1713	0.409	12972	0.384	0.99					2				4
9.69E-03	0.90	1715	0.509	12972	0.535	0.98						2	1		
1.04E-02	0.84	1715	0.117	12973	0.136	0.83		2						2	
1.07E-02	0.85	1715	0.124	12972	0.143	0.83		2					3		
1.09E-02	0.90	1715	0.509	12971	0.535	0.99					1			4	
1.13E-02	0.90	1715	0.516	12972	0.541	0.99						2		4	
1.20E-02	0.90	1711	0.498	12952	0.523	0.98	1				1				
1.47E-02	0.90	1714	0.267	12967	0.279	0.98			3			2			
1.75E-02	0.90	1715	0.267	12970	0.288	1.00		2	3						
1.80E-02	0.90	1713	0.267	12919	0.288	1.00			3						
1.80E-02	1.11	1713	0.733	12919	0.712	1.00			4						
1.85E-02	0.90	1714	0.266	12958	0.287	1.00	1		3						
1.87E-02	0.91	1715	0.535	12973	0.558	0.97								4	2

【０３３８】

【表１９－３】

p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度	info	rs1111480	rs187679	rs9302555	rs1420533	rs4783780	rs3803662	rs3104755	rs4784230	rs3112612
1.92E-02	0.90	1715	0.268	12971	0.289	1.00	1	2							
1.96E-02	0.91	1715	0.522	12973	0.545	0.96							1		2
2.25E-02	0.90	1714	0.231	12972	0.251	0.95			3	3					
2.47E-02	0.90	1714	0.231	12962	0.251	0.95			3		1				
2.59E-02	0.90	1714	0.228	12971	0.248	0.93			3						2
2.89E-02	0.81	1715	0.027	12971	0.033	1.40			3				3		
3.33E-02	0.79	1715	0.022	12972	0.027	1.40			3					2	
3.38E-02	3.50	1713	0.002	12970	0.001	0.99				1	1				
3.41E-02	0.87	1715	0.108	12967	0.122	0.87	2					2			
4.73E-02	0.92	1715	0.529	12973	0.549	0.95	1								2
5.76E-02	0.85	1715	0.043	12973	0.050	1.26	2								2
6.49E-02	0.92	1715	0.244	12972	0.261	0.95			3					4	
6.73E-02	0.88	1715	0.098	12967	0.109	0.94	2						3		
7.04E-02	0.89	1715	0.097	12971	0.108	0.94	2							2	

【０３３９】

【表２０－１】

表19：0．2よりも大きい r^2 値で **rs3803662**と相関するHapMap SNPマーカー

代用の SNP	参照 SNP	D'	R2	p値	ビルド34における位置	ビルド36における位置	配列番号6における位置
rs4784220	rs3803662	0.675773	0.314847	8.65E-09	52314403	51093311	301
rs12598982	rs3803662	0.939522	0.331013	2.84E-11	52315478	51094386	1376
rs4784222	rs3803662	0.93875	0.331747	4.06E-11	52316179	51095087	2077
rs17271951	rs3803662	0.959839	0.88572	9.27E-27	52316633	51095541	2531
rs9933638	rs3803662	0.935921	0.321096	2.07E-10	52318190	51097098	4088
rs9302556	rs3803662	0.936406	0.334336	1.07E-10	52322238	51101146	8136
rs7190749	rs3803662	0.939522	0.331013	2.84E-11	52322671	51101579	8569
rs12443621	rs3803662	0.939123	0.326882	4.01E-11	52326630	51105538	12528
rs9933556	rs3803662	0.937324	0.325388	9.50E-11	52326895	51105803	12793
rs1362546	rs3803662	0.935967	0.329172	9.67E-11	52328528	51107436	14426
rs1075367	rs3803662	0.939522	0.331013	2.84E-11	52333595	51112503	19493
rs8046979	rs3803662	0.932586	0.342705	3.56E-10	52334335	51113243	20233
rs1420529	rs3803662	0.931004	0.310285	1.29E-09	52337266	51116174	23164
rs11642645	rs3803662	0.936189	0.329297	5.09E-11	52337500	51116408	23398
rs1420533	rs3803662	1	0.362637	3.83E-14	52342219	51121127	28117
rs1362548	rs3803662	1	0.924812	8.14E-30	52342544	51121452	28442
rs2193094	rs3803662	1	0.362637	3.83E-14	52345047	51123955	30945
rs4783780	rs3803662	1	0.362637	3.83E-14	52350025	51128937	35927
rs3112581	rs3803662	1	0.358407	5.51E-14	52350122	51129034	36024

【０３４０】

【表２０－２】

rs3112580	rs3803662	1	0.370787	2.40E-14	52350194	51129106	36096
rs9931232	rs3803662	1	0.362637	3.83E-14	52351417	51130333	37323
rs1123428	rs3803662	1	0.366516	3.46E-14	52356420	51135336	42326
rs3095604	rs3803662	1	1	9.56E-34	52360562	51139480	46470
rs3803662	rs3803662	1	1	0	52364943	51143842	50832
rs4784227	rs3803662	1	0.812734	3.45E-25	52377790	51156689	63679
rs12922061	rs3803662	0.813366	0.393164	1.28E-08	52413602	51192501	99491

【０３４１】

【表２１－１】

表20：**rs4848543**連鎖不平衡ブロックの全ての**dbSNP125**マーカーの一覧表
（位置はNCBIビルド34からのもの）

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
119987193	rs11883887	119994803	rs1374121	120003189	rs11884636
119987218	rs7601379	119994954	rs1530522	120003199	rs4849760
119987236	rs10189928	119995078	rs10205049	120003758	rs7562612
119987488	rs17012230	119995182	rs1530523	120004530	rs745884
119987701	rs17798163	119995238	rs5018771	120004532	rs745885
119988214	rs6542503	119995420	rs13417283	120004821	rs745886
119988417	rs7606204	119995638	rs2860753	120005202	rs745887
119988662	rs17012243	119995975	rs4447611	120005459	rs745888
119988746	rs10174027	119996042	rs4485581	120005770	rs13395242
119988777	rs17012263	119996150	rs10864979	120005783	rs7560869
119988845	rs12623644	119996950	rs13433007	120005868	rs11885255
119988905	rs10184937	119996967	rs6748754	120005995	rs17012332
119989602	rs7570704	119997458	rs28574898	120006051	rs11900137
119989690	rs7573686	119998119	rs4848537	120006067	rs11884243
119990027	rs6542504	119998463	rs13409086	120006186	rs2197538
119990110	rs7557802	119998504	rs13411872	120006239	rs11889299
119990364	rs12987676	119998551	rs13420759	120006306	rs970013
119990863	rs12993619	119999028	rs11895163	120007130	rs7562248
119991237	rs6737956	119999114	rs7597287	120007189	rs12468740
119991499	rs10529569	120000098	rs13020121	120007959	rs6542507
119991618	rs6741215	120000215	rs9308770	120008874	rs4848538
119991739	rs11677153	120000292	rs13425098	120009246	rs6758051
119991908	rs6542505	120000559	rs895404	120010134	rs7593041
119991993	rs6728751	120000798	rs10207133	120010278	rs11308896
119992039	rs6542506	120000837	rs10207198	120010394	rs7556873
119992209	rs11386094	120000969	rs11898182	120010590	rs3980309
119993577	rs6721529	120001134	rs9308771	120010592	rs3980308
119993825	rs6739574	120001139	rs9308772	120010654	rs1317848
119993914	rs12711922	120001461	rs6146899	120010949	rs4643545
119993983	rs13397501	120001581	rs17012317	120011133	rs6705476
119994264	rs12711923	120001748	rs9308773	120011458	rs2121217
119994321	rs13017443	120001768	rs9308774	120011699	rs5833777
119994574	rs6740231	120002407	rs10202747	120011761	rs7600045
119994784	rs10716622	120002993	rs17190912	120012134	rs7563952

【０３４２】

【表２１－２】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
120012410	rs4849761	120023516	rs2901763	120037714	rs7584975
120012531	rs1446130	120023583	rs11680207	120037998	rs7598853
120012783	rs1446129	120024083	rs6722032	120038031	rs11123504
120013821	rs4849762	120024822	rs7592528	120038363	rs11384356
120014233	rs6542508	120024900	rs6542512	120038373	rs11464659
120014416	rs11299793	120025087	rs7371346	120038374	rs11393319
120014424	rs6724034	120025150	rs10864980	120038698	rs1446126
120014425	rs6706020	120026424	rs10188216	120038699	rs10168744
120014553	rs6542509	120026569	rs2044428	120039011	rs4848542
120014683	rs6542510	120026637	rs11123503	120039313	rs4277535
120015600	rs1867750	120026789	rs2044427	120039785	rs13416713
120015668	rs5019100	120027283	rs10203658	120040375	rs13417356
120015928	rs1867751	120027724	rs7583824	120040703	rs12614389
120016277	rs7420091	120028226	rs10174654	120040851	rs2084154
120016397	rs4390775	120028314	rs10186930	120040967	rs12621053
120016788	rs6732650	120028820	rs6542513	120041245	rs10167806
120016904	rs6742613	120028843	rs6542514	120041777	rs10641092
120017026	rs7579840	120029239	rs6542515	120041779	rs895400
120017542	rs2197539	120029586	rs10532262	120041797	rs7599963
120017573	rs10205385	120029885	rs4849764	120041798	rs10658512
120017765	rs6542511	120030487	rs17804511	120041840	rs7560645
120018695	rs6716071	120030834	rs935362	120041953	rs10551390
120018841	rs10597874	120030947	rs935361	120041983	rs7600179
120019534	rs13407241	120031161	rs2860752	120042110	rs13017664
120019716	rs4849763	120031486	rs11893808	120042545	rs10206284
120019836	rs4848539	120031828	rs12623976	120042980	rs3053193
120019839	rs4848540	120032169	rs4848541	120042985	rs5833778
120019852	rs1867752	120032367	rs28653619	120043240	rs13024716
120020267	rs10531839	120032378	rs1446128	120044181	rs7607939
120020619	rs2197540	120033081	rs1838763	120044182	rs13405317
120020703	rs6727359	120033129	rs1470474	120044735	rs13020459
120020806	rs2197541	120033135	rs4528761	120045023	rs13015999
120020814	rs6737324	120033150	rs1838762	120045027	rs12052957
120020831	rs2197542	120033268	rs2121216	120045116	rs12468083
120021103	rs7577922	120033353	rs3980311	120045623	rs963662
120021157	rs7575097	120033359	rs1446127	120046099	rs12472931
120021526	rs6713238	120033749	rs13024710	120046932	rs7579602
120021548	rs7564432	120034173	rs4849765	120047249	rs5833779
120021672	rs11682799	120034354	rs4849766	120047386	rs13030441
120021695	rs11687834	120034730	rs6715243	120047590	rs991844
120022550	rs2121218	120036029	rs10166010	120048218	rs13000062
120022556	rs2121219	120036225	rs7561309	120048226	rs13022674
120022644	rs13418186	120036417	rs11886602	120048234	rs28579959
120022871	rs2166408	120036954	rs6542516	120048244	rs28719630
120022882	rs2166409	120037241	rs7601541	120048434	rs13027917
120022986	rs6732687	120037242	rs7562256	120048457	rs13027932
120023118	rs12474874	120037469	rs7557444	120048632	rs12466475
120023404	rs6748897	120037538	rs6735202	120049031	rs4849767
120023422	rs4322838	120037631	rs7584874	120049111	rs4849768

【０３４３】

【表２１－３】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
120049158	rs4849769	120064976	rs6759589	120077721	rs838112
120049468	rs13017938	120065127	rs10221610	120077754	rs838111
120049808	rs11680905	120065310	rs11689491	120077769	rs838110
120049895	rs2028852	120066060	rs7560972	120077991	rs838109
120050448	rs2028851	120066128	rs7558272	120078174	rs838108
120050503	rs13410792	120066241	rs12463977	120078320	rs12373823
120050761	rs13402151	120066318	rs1562256	120078344	rs838107
120050907	rs7586792	120066453	rs1562255	120078395	rs865688
120051111	rs11675684	120066620	rs1446125	120078483	rs12373677
120051961	rs4142753	120066705	rs1446124	120078615	rs7578870
120052171	rs4849770	120066972	rs1838761	120078754	rs838106
120052802	rs2084155	120066974	rs7601127	120079222	rs838105
120053731	rs11691024	120067290	rs11677262	120079745	rs838104
120054452	rs11681612	120067736	rs10204391	120079819	rs838103
120054477	rs11692475	120067927	rs6753314	120079878	rs838102
120054484	rs13400379	120068051	rs6735649	120080519	rs10182677
120054490	rs11692479	120068477	rs28455610	120080542	rs10625730
120055083	rs4142752	120068761	rs6709777	120081128	rs3769659
120056573	rs11695796	120069635	rs10208455	120081529	rs865108
120057058	rs10188745	120069642	rs838067	120082110	rs838101
120057116	rs11685085	120069925	rs4848544	120082382	rs708670
120057332	rs12475875	120070154	rs12466050	120082432	rs708671
120057333	rs12463432	120070400	rs7565771	120082499	rs708672
120057493	rs5833780	120070666	rs7595954	120082585	rs6146900
120057623	rs746945	120070908	rs708666	120082871	rs708673
120057815	rs5833781	120071508	rs838066	120083300	rs1106771
120057816	rs3053192	120071996	rs708667	120083710	rs838100
120057829	rs5833782	120072367	rs708668	120084104	rs3223038
120058071	rs876062	120072376	rs708669	120084105	rs6146901
120058160	rs895399	120072400	rs895397	120084215	rs838099
120058174	rs10186657	120072476	rs838065	120084226	rs838098
120058180	rs895398	120072631	rs6755420	120084235	rs13410686
120058601	rs5833783	120072650	rs838064	120084331	rs3769656
120060148	rs10181114	120072686	rs838063	120084565	rs838097
120060448	rs2860751	120072737	rs838062	120084736	rs13400593
120060852	rs11693876	120073503	rs838061	120084741	rs838096
120061012	rs11683050	120073744	rs11683528	120084781	rs838095
120061029	rs10184332	120073904	rs10209847	120085360	rs13425946
120061096	rs4848543	120074221	rs1562310	120085486	rs838094
120061139	rs10184438	120074355	rs838060	120085502	rs13010169
120061708	rs11123505	120074581	rs7557910	120085910	rs12470404
120062319	rs11684731	120075395	rs838059	120086734	rs895396
120062891	rs6754436	120075418	rs838058	120086898	rs5833784
120062996	rs12464139	120076234	rs11676144	120086917	rs13432674
120063070	rs6754664	120076668	rs2289894	120086997	rs13408034
120063176	rs6754799	120076919	rs13003725	120087374	rs708674
120063963	rs12997936	120076920	rs13034799	120087538	rs2121358
120064284	rs10206700	120077150	rs3795927	120087544	rs1963247
120064289	rs10194572	120077389	rs3795926	120087718	rs12465926

【０３４４】

【表２１－４】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
120088448	rs7577784	120103130	rs12990907	120116464	rs3769653
120088805	rs13391380	120103529	rs7561146	120116484	rs10171408
120089829	rs838093	120103701	rs734846	120116695	rs7590206
120090797	rs10190429	120103880	rs734845	120116930	rs7581339
120090847	rs10182241	120104365	rs895406	120117062	rs3731603
120091298	rs838092	120104472	rs895405	120117527	rs6753005
120091323	rs13401854	120104502	rs708675	120117530	rs6753006
120091399	rs13386059	120104672	rs1867856	120117532	rs12476967
120091931	rs838091	120105219	rs838078	120117536	rs10571222
120092184	rs864505	120105720	rs3754847	120117768	rs10204553
120092304	rs838090	120105721	rs12467089	120118122	rs3731602
120092610	rs7567193	120105810	rs11888609	120118333	rs4849771
120092737	rs838089	120105981	rs838077	120118405	rs11694139
120092937	rs838088	120106044	rs7596511	120118612	rs11682650
120093034	rs10174436	120106433	rs838076	120119587	rs1530561
120093360	rs838087	120107316	rs12711924	120119648	rs6721852
120094306	rs12467944	120108033	rs838075	120119899	rs13016861
120095038	rs17804991	120108409	rs838074	120120260	rs13034803
120095312	rs10196144	120109057	rs1867749	120120268	rs13034810
120095426	rs13027072	120109148	rs12104548	120120378	rs13012570
120095756	rs6728660	120109236	rs1045623	120120617	rs6707849
120096263	rs13027293	120109381	rs3731604	120120725	rs12165162
120096647	rs838086	120109485	rs12104639	120121081	rs6723312
120096791	rs838085	120109754	rs838073	120121286	rs3054836
120096949	rs10600943	120109782	rs12619779	120122044	rs1545360
120096982	rs10526493	120109902	rs6742425	120122260	rs6740573
120097896	rs10196222	120110130	rs838072	120122331	rs6730921
120097915	rs838084	120110342	rs6542517	120122555	rs13004570
120097952	rs3731606	120110521	rs838071	120122566	rs5028235
120098787	rs838083	120111317	rs12991476	120122626	rs11395093
120098925	rs10188946	120111319	rs12991477	120123526	rs2860792
120099084	rs838082	120111544	rs12105674	120123689	rs1867855
120099515	rs838081	120111606	rs838070	120123862	rs5833787
120099779	rs10202732	120111771	rs838069	120124074	rs28497293
120099996	rs6738309	120111887	rs838068	120124123	rs12990281
120100457	rs17013371	120112630	rs13400106	120124221	rs12995866
120100570	rs1665025	120112767	rs13388672	120125144	rs11692352
120100571	rs1624263	120112793	rs7575387	120125454	rs13402922
120100714	rs17805141	120113041	rs1610469	120126304	rs6729196
120100985	rs5833785	120113297	rs11891374	120126843	rs13034935
120100993	rs1530524	120114676	rs6720040	120127261	rs7599282
120101012	rs4592854	120114755	rs6723169	120127470	rs7582316
120101809	rs2592075	120115056	rs3054837	120127897	rs11123506
120102502	rs838080	120115077	rs5833786	120128212	rs2084201
120102508	rs6735209	120115093	rs13014052	120128319	rs7592522
120102857	rs838079	120115134	rs1374314	120128879	rs10864981
120103067	rs17013379	120115780	rs11885203	120128983	rs11123507

【０３４５】

【表２２－１】

表21：**rs13387042**連鎖不平衡ブロックの全ての**dbSNP125**マーカーの一覧表
（位置はNCBIビルド34からのもの）

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
218062199	rs10191184	218070433	rs2372933	218086701	rs11677001
218063010	rs4396687	218070638	rs10200456	218086856	rs10171745
218063034	rs5838616	218071353	rs7426087	218087663	rs17833842
218063341	rs10932687	218071353	rs4542823	218087886	rs13393574
218063429	rs12614802	218071539	rs4456677	218087900	rs13406843
218063508	rs12614767	218071539	rs7422519	218088071	rs10198696
218063667	rs11889406	218071631	rs4264545	218088201	rs10177578
218063784	rs16856807	218071948	rs10169454	218088354	rs10177962
218064064	rs2888449	218073196	rs10192415	218089512	rs4435428
218064289	rs10192649	218073796	rs7595393	218089563	rs4276003
218064351	rs4571035	218073891	rs10169372	218089745	rs13425828
218064664	rs2372931	218074854	rs13430080	218089919	rs3084560
218065238	rs10195963	218075719	rs10175911	218089928	rs13414201
218065423	rs17833456	218075836	rs12165215	218090342	rs12623304
218065966	rs10207650	218076028	rs17833745	218091057	rs2372936
218066023	rs10932688	218076072	rs2372934	218092002	rs7425648
218066050	rs13403428	218076131	rs2372935	218092308	rs13410769
218066096	rs10207736	218076869	rs12612444	218092732	rs10191536
218066454	rs28663434	218076958	rs13423850	218092782	rs10203987
218067143	rs12464018	218077438	rs6733648	218093185	rs6716542
218067861	rs16856812	218077473	rs13389571	218093638	rs10207757
218068232	rs12477491	218077681	rs12165173	218093795	rs10173250
218068256	rs12477493	218077715	rs13389783	218094186	rs28525300
218068532	rs10932689	218078368	rs6737508	218094234	rs17777330
218068574	rs13413746	218078384	rs10209168	218094822	rs10211354
218068580	rs10932690	218079285	rs13383189	218094838	rs10187690
218068673	rs16856816	218079764	rs11884129	218094913	rs10211289
218068844	rs13414233	218080177	rs6714036	218094939	rs10211546
218068906	rs12613030	218080751	rs6435957	218095256	rs2372937
218069197	rs11903648	218081124	rs10192982	218095412	rs4315498
218069383	rs2888450	218082238	rs10932691	218096305	rs12998806
218069406	rs11688968	218082405	rs10932692	218096485	rs12999224
218069916	rs4994976	218082754	rs10188365	218096566	rs17833945
218069959	rs4254482	218083373	rs6723019	218096592	rs12465396
218069975	rs2372932	218083726	rs7349199	218096776	rs12465506
218070046	rs6723386	218083877	rs13404341	218096945	rs12465515
218070106	rs6435956	218084046	rs16856821	218097298	rs4491709
218070227	rs6713022	218084485	rs12614773	218097359	rs4674130
218070431	rs4255939	218086136	rs6732152	218097448	rs3084573

【０３４６】

【表２２－２】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
218097540	rs13417588	218105260	rs5838618	218111343	rs13423473
218097624	rs13392238	218105268	rs6711784	218111527	rs4621152
218097651	rs2372938	218105513	rs9973728	218111631	rs13386262
218098168	rs12621130	218105657	rs9973894	218111703	rs12329160
218098897	rs11387578	218105711	rs9973730	218111876	rs12329163
218099133	rs4471865	218105920	rs13402323	218112005	rs6721996
218099154	rs6435958	218106201	rs5838619	218112094	rs12329172
218099578	rs6722681	218106318	rs2372943	218112403	rs12622764
218100083	rs13399995	218106548	rs4522583	218112445	rs10206095
218100630	rs7564605	218106783	rs13431146	218112816	rs10206577
218100783	rs12052807	218107055	rs2888451	218113130	rs17778091
218101273	rs10199394	218107332	rs13383392	218113325	rs13411606
218101451	rs10210524	218107518	rs2270398	218113452	rs6723013
218101477	rs2372939	218107985	rs6734131	218113636	rs13386291
218101566	rs2372940	218108214	rs13386831	218113745	rs10685531
218101794	rs4583440	218108244	rs13412479	218113820	rs10192175
218101850	rs2372941	218108254	rs13412482	218113854	rs10192253
218101894	rs10187530	218108321	rs13412666	218113962	rs10192501
218101902	rs6760041	218108374	rs13387042	218114027	rs10204872
218102145	rs10190181	218108601	rs13426268	218114030	rs10192589
218102201	rs10190349	218108615	rs13387273	218114046	rs6708579
218102294	rs17834221	218108788	rs13426489	218114076	rs10192446
218102294	rs10202715	218108844	rs13413328	218114103	rs10192609
218102377	rs6705818	218108906	rs13413357	218114176	rs4672818
218102717	rs6706491	218108957	rs13387717	218114436	rs10195111
218102822	rs6735174	218108958	rs13426688	218114560	rs10171550
218102838	rs6721811	218109040	rs13413523	218114629	rs10195322
218102872	rs6735190	218109091	rs17777938	218114644	rs10195505
218102939	rs6735298	218109320	rs13416240	218114737	rs10195441
218103034	rs17777767	218109630	rs6713249	218114786	rs10207917
218103042	rs12464375	218109728	rs13391022	218115389	rs10198604
218103061	rs12476702	218109746	rs13416773	218115494	rs10198699
218103151	rs6435959	218109779	rs13416605	218115540	rs10198621
218103234	rs6435960	218109902	rs13430215	218115617	rs10174948
218103592	rs2372942	218109976	rs13416831	218115747	rs10175133
218104122	rs4594417	218109979	rs13416834	218115929	rs10198996
218104281	rs10709272	218110056	rs12620095	218116467	rs10167002
218104345	rs12615418	218110145	rs13433000	218116654	rs2372945
218104452	rs12621884	218110379	rs12327908	218116683	rs10201966
218104650	rs7572103	218110607	rs2372944	218116715	rs10201982
218104906	rs7421376	218110643	rs2888452	218116795	rs10178467
218105047	rs11681010	218110863	rs4618027	218117052	rs16856849
218105186	rs5838617	218111014	rs10490444	218117184	rs10204819
218105193	rs3084579	218111297	rs13397674	218117267	rs5838620

【０３４７】

【表２２－３】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
218117273	rs10566949	218126446	rs7561690	218134805	rs13018411
218117273	rs3084597	218126695	rs7561918	218134901	rs7599066
218117443	rs11901909	218126803	rs7562029	218135359	rs13415112
218117759	rs11901972	218126936	rs13000023	218135444	rs6754177
218117956	rs12694403	218127398	rs17835187	218135688	rs4361105
218118356	rs11892687	218127601	rs3085312	218135854	rs13025492
218118594	rs12613955	218127603	rs3085315	218136008	rs13025714
218118809	rs10208746	218127665	rs735361	218137327	rs12328709
218119095	rs10185401	218128212	rs17835248	218137594	rs16825209
218119709	rs11894340	218128870	rs13409592	218137658	rs12329133
218119744	rs6435961	218129396	rs16856867	218137683	rs12329135
218120136	rs10191172	218129599	rs2372957	218137973	rs6734010
218120424	rs2372946	218129616	rs2372958	218138557	rs12622536
218120624	rs10168238	218129746	rs5838621	218138666	rs13022815
218120863	rs7586158	218129748	rs3085335	218138690	rs12996888
218121113	rs7600412	218129820	rs16856873	218138928	rs12997141
218121293	rs10183545	218129963	rs17778798	218139101	rs12328842
218121786	rs7589722	218130041	rs16856877	218139274	rs12328926
218122009	rs6740850	218130142	rs7600279	218139288	rs13002378
218122107	rs17778299	218130798	rs11682933	218139595	rs16856893
218122353	rs17778329	218130803	rs4608489	218140109	rs12478570
218123052	rs10198784	218131549	rs13034362	218140238	rs12467063
218123311	rs4442975	218132117	rs10211044	218140453	rs11690147
218123663	rs10932693	218133211	rs16856888	218140482	rs13010040
218124158	rs11291245	218133717	rs5838622	218140537	rs12467163
218124274	rs2888456	218133723	rs5838623	218140719	rs13011060
218124419	rs2372956	218133948	rs2287288	218140839	rs4672819
218124426	rs2888457	218134039	rs2287289	218140888	rs4672820
218125505	rs11674902	218134273	rs16856890	218140952	rs13011326
218125555	rs17778427	218134618	rs7598618	218140976	rs11690464
218126147	rs17835044	218134620	rs7598805		
218126358	rs7588345	218134761	rs7598926		

【０３４８】

【表２３－１】

表22：**rs3803662**連鎖不平衡ブロックの全ての**dbSNP125**マーカーの一覧表
（位置はNCBIビルド34からのもの）

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
52291041	rs1076479	52293430	rs11454608	52295650	rs7198218
52292193	rs7188075	52293504	rs9937283	52295682	rs11337972
52292669	rs28720857	52294560	rs12921126	52295683	rs5816850
52293212	rs11642868	52295118	rs189851	52296050	rs7203597
52293398	rs5816849	52295192	rs28558853	52296074	rs11304815

【０３４９】

【表２３－２】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
52296100	rs7203778	52314189	rs11427470	52328944	rs12932707
52296956	rs4784218	52314348	rs16951213	52329434	rs9939775
52297566	rs12444429	52314403	rs4784220	52329968	rs8048043
52297574	rs12447254	52314941	rs8046985	52333201	rs3086693
52297595	rs12447113	52315230	rs28665779	52333595	rs1075367
52297649	rs28689711	52315478	rs12598982	52334335	rs8046979
52297698	rs3095662	52316033	rs10451108	52334886	rs1345388
52297718	rs28493012	52316119	rs4784221	52335310	rs9941100
52298081	rs4493036	52316179	rs4784222	52337266	rs1420529
52298807	rs7205259	52316601	rs7195542	52337322	rs1420530
52299817	rs11464652	52316633	rs17271951	52337427	rs1420531
52299822	rs10641032	52316669	rs12934513	52337486	rs10708737
52299825	rs11427655	52316689	rs12934308	52337500	rs11642645
52299952	rs1111480	52316930	rs7184835	52338806	rs12918816
52300224	rs12447430	52317345	rs10545412	52340832	rs4280232
52301045	rs43143	52317493	rs12600239	52341080	rs7197481
52301313	rs187679	52318190	rs9933638	52341404	rs12929984
52302076	rs42542	52318304	rs28530752	52342090	rs1420532
52302193	rs4784219	52318333	rs7186498	52342219	rs1420533
52302954	rs11649553	52318957	rs13337151	52342476	rs1362547
52303160	rs3086679	52321003	rs8063421	52342544	rs1362548
52303163	rs9923098	52321733	rs11326759	52342856	rs10538952
52303361	rs8061425	52321900	rs4541074	52343467	rs28555277
52303886	rs1978343	52321923	rs4517793	52343743	rs7193453
52304653	rs3095595	52322238	rs9302556	52344234	rs9926163
52304699	rs12102837	52322671	rs7190749	52345047	rs2193094
52305016	rs10637120	52322726	rs16951220	52345209	rs28580623
52305075	rs9931647	52323043	rs1362544	52345455	rs3095598
52305085	rs28484983	52323132	rs1819860	52346438	rs12929605
52305086	rs10637121	52323870	rs7500427	52346440	rs12929606
52305875	rs7188610	52325826	rs16951223	52347923	rs28750243
52305996	rs7186907	52326630	rs12443621	52349175	rs3112583
52306637	rs9923960	52326776	rs9923558	52349177	rs3112582
52306726	rs2193092	52326895	rs9933556	52349414	rs28435355
52306777	rs2216188	52327297	rs1362545	52349558	rs11648477
52306900	rs9939506	52327389	rs4538010	52350025	rs4783780
52307320	rs9926539	52327503	rs12922895	52350122	rs3112581
52307440	rs9302555	52327601	rs12923628	52350194	rs3112580
52308124	rs12597838	52327690	rs11415785	52350390	rs11431881
52308541	rs28562017	52327938	rs7198754	52350614	rs9921569
52309356	rs8064219	52328239	rs9936081	52351417	rs9931232
52309429	rs11287146	52328264	rs8051286	52352109	rs11075535
52309445	rs8044985	52328472	rs10647102	52353864	rs12597887
52310401	rs9928129	52328482	rs5816851	52354487	rs3112579
52310846	rs3086687	52328483	rs10645216	52354492	rs4784223
52310948	rs1111481	52328493	rs3086690	52355066	rs9933351
52311095	rs2077653	52328528	rs1362546	52355242	rs1548910
52312052	rs8061860	52328629	rs2193093	52355727	rs8052175
52312760	rs8051542	52328900	rs2160474	52355897	rs28523905

【０３５０】

【表２３－３】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
52356089	rs1420534	52371458	rs28595571	52381091	rs3104750
52356352	rs7195388	52372064	rs3104812	52381630	rs3104751
52356420	rs1123428	52372504	rs16951246	52381735	rs3104752
52356800	rs1420535	52372582	rs7201350	52381752	rs3112566
52357133	rs1477074	52372830	rs3104818	52381753	rs3112565
52358132	rs3891563	52373327	rs16951251	52381770	rs3112564
52358441	rs13336638	52373331	rs3104827	52381945	rs5011736
52358491	rs8044585	52373794	rs28715219	52382513	rs3104753
52358571	rs8045285	52373795	rs28759054	52382735	rs11864809
52358832	rs4784224	52373894	rs28491753	52382879	rs16951272
52358870	rs3095601	52374821	rs28397852	52382932	rs11859735
52359085	rs3095602	52375020	rs28561462	52383045	rs16951279
52359653	rs3095603	52375173	rs28366779	52383698	rs3481
52360007	rs12930156	52375215	rs28690015	52383902	rs16951281
52360562	rs3095604	52375335	rs28472996	52384112	rs3104754
52360995	rs9921056	52375668	rs28437002	52384265	rs3112563
52361357	rs1362549	52375894	rs3104743	52384839	rs3104755
52361398	rs1362550	52376140	rs9922732	52385009	rs3104756
52361636	rs28463809	52376155	rs3112576	52386865	rs3112562
52361725	rs4784226	52376446	rs4594251	52387168	rs3104757
52362126	rs13335680	52376504	rs28685217	52387274	rs10521267
52362449	rs3095605	52376699	rs3112575	52387635	rs3104758
52362775	rs3095606	52377560	rs3112574	52387700	rs9921358
52362897	rs3095607	52377659	rs9937101	52388131	rs3104759
52363302	rs12926842	52377665	rs16951253	52388189	rs3112561
52364042	rs3112578	52377790	rs4784227	52388416	rs3104760
52364943	rs3803662	52377970	rs16951254	52388424	rs3104761
52365079	rs3803661	52377996	rs3104744	52388458	rs3112560
52365170	rs3803660	52378688	rs3104745	52388606	rs3112559
52365183	rs3803659	52378902	rs3112573	52389436	rs3104762
52365510	rs8053294	52378941	rs13334992	52389606	rs8055502
52365977	rs12446056	52379032	rs28503301	52390581	rs5816853
52366465	rs4322659	52379049	rs3112572	52390586	rs5816854
52366478	rs28409238	52379220	rs4784228	52390646	rs1109951
52367399	rs13335398	52379400	rs12919508	52390740	rs8061255
52367692	rs7189773	52379702	rs3104746	52391109	rs28636558
52367823	rs7191347	52379713	rs3112571	52391155	rs5816855
52367830	rs13332085	52380052	rs11372822	52391221	rs3112638
52368150	rs3104771	52380131	rs11646414	52391267	rs9708611
52369037	rs28478483	52380217	rs8053784	52391639	rs12935019
52369057	rs28418561	52380227	rs11342984	52392183	rs3104763
52369268	rs8057406	52380243	rs3112570	52393309	rs5816856
52369377	rs7199494	52380252	rs9934281	52394968	rs5816857
52369741	rs28636082	52380383	rs3112569	52395219	rs5816858
52370476	rs11437687	52380473	rs3112568	52395420	rs11284113
52370482	rs3112577	52380526	rs3104747	52395423	rs11326465
52370737	rs28719661	52380961	rs3104748	52395448	rs6498958
52370774	rs28700577	52380977	rs3104749	52396694	rs3112637
52371185	rs3104808	52381045	rs3112567	52396715	rs4784230

【０３５１】

【表２３－４】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
52396799	rs13330592	52406977	rs7198019	52416037	rs4578643
52397331	rs5816859	52407020	rs11860998	52416145	rs3104787
52397555	rs11645620	52407095	rs7192828	52416382	rs12597685
52398233	rs3112636	52407116	rs7193515	52416795	rs11374841
52398720	rs3112635	52407139	rs11860769	52417105	rs3104788
52398860	rs3112634	52407166	rs11861036	52417150	rs3104789
52399117	rs16951316	52407928	rs3104772	52417212	rs12599893
52399179	rs3112633	52408038	rs3104773	52417265	rs3104790
52399652	rs28567699	52408105	rs3112622	52417361	rs4290467
52399807	rs3112632	52408239	rs10692294	52417477	rs4467067
52399850	rs3112631	52408304	rs3104774	52417564	rs3104791
52399948	rs5816861	52408429	rs3104775	52417836	rs4238749
52400091	rs13335960	52408504	rs7200735	52417838	rs4238750
52400138	rs3112630	52408747	rs7203671	52418217	rs8048809
52400341	rs3104764	52408951	rs3112621	52418357	rs4459541
52400714	rs11640537	52409006	rs7206289	52418357	rs1112135
52401021	rs3112629	52409053	rs7206313	52419612	rs3104792
52401314	rs3112628	52409255	rs7204612	52419788	rs3104793
52402239	rs6498960	52409498	rs3112620	52420562	rs3104794
52402254	rs5816863	52409610	rs3112619	52420628	rs3104795
52402438	rs4262942	52409628	rs8062962	52420979	rs3104796
52402568	rs3104765	52409779	rs12597100	52422526	rs8046994
52403048	rs2335	52409788	rs3112618	52422537	rs7193357
52403100	rs10653756	52410064	rs3104776	52422543	rs7186461
52403137	rs3104766	52410319	rs3112617	52423052	rs3104797
52403194	rs7201410	52410349	rs3112616	52423497	rs3104798
52403223	rs12934093	52410566	rs11075551	52424706	rs3104799
52403340	rs3104767	52410952	rs3112615	52424978	rs3104800
52403795	rs28400414	52411233	rs3104777	52425772	rs3112611
52403802	rs3112626	52411546	rs12929797	52427035	rs12921031
52404000	rs7190208	52411635	rs3112614	52427036	rs12921032
52404011	rs28379686	52412049	rs7202142	52427156	rs3112610
52404038	rs17292403	52412254	rs3104778	52427333	rs3112609
52404154	rs3112625	52412259	rs3104779	52427444	rs8045104
52404215	rs12920540	52412298	rs8044824	52427468	rs3112608
52404998	rs3104768	52412310	rs10665605	52427539	rs12921801
52405153	rs3112624	52412516	rs3104780	52427910	rs6498966
52405181	rs5816864	52412602	rs3104781	52428293	rs4488440
52405833	rs3104769	52412765	rs3112613	52428649	rs3112607
52405970	rs3104770	52412855	rs8044760	52429238	rs5816865
52406122	rs11645834	52413602	rs12922061	52429511	rs3112606
52406128	rs3112623	52413719	rs28709052	52429906	rs5002422
52406232	rs8046543	52413766	rs3112612	52429965	rs3112605
52406857	rs12930738	52413932	rs9925692	52430198	rs3112604
52406859	rs12926392	52414779	rs3104782	52430316	rs11075561
52406869	rs12926394	52414844	rs3104783	52430713	rs12599215
52406870	rs12930747	52414967	rs3104784	52431082	rs4640177
52406881	rs12102546	52415402	rs3104785	52431277	rs5816867
52406905	rs28642024	52415965	rs3104786	52431322	rs4638564

【０３５２】

【表２３－５】

ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前	ビルド34における位置	名前
52431382	rs11647405	52432454	rs3104802	52433898	rs12924425
52431582	rs11075562	52432459	rs3104803	52434496	rs28680336
52431715	rs3112603	52432718	rs7198792	52434497	rs5816868
52431739	rs4638563	52432830	rs13338987	52434960	rs7202932
52431878	rs4426347	52433165	rs11643841	52435190	rs3112600
52431941	rs3104801	52433198	rs3104804	52435864	rs3104806
52432313	rs3112602	52433468	rs3104805	52436127	rs3104807
52432373	rs11434012	52433888	rs3112601		
52432387	rs6498968	52433897	rs12924424		

【０３５３】

【表２４】

表23：多民族のコホートの検討に使用されたHapMap SNPマーカー

SNP	ヨーロッパ系アメリカ人		ヨルバ人（アフリカ人）	
	r^2*	D´	r^2	D´
rs12922061	0.39	0.81	0.03	1
rs4784227	0.81	1	0.03	1
rs17271951	0.88	0.96	0.03	1

* rs3803662 に関する r^2 値およびD´値

【０３５４】

【表２５】

表24：多民族のコホートからの乳癌の関連性のデータ

ヨーロッパ系アメリカ人

SNP	p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度
T-rs3803662	0.0214	1.23	534	0.3408	572	0.2951
T-rs12922061	0.0724	1.19	534	0.2799	572	0.2462
T-rs4784227	0.0036	1.32	534	0.3034	572	0.2480
C-rs17271951	0.0154	1.26	534	0.3096	572	0.2630

ラテンアメリカ系女性

SNP	p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度
T-rs3803662	0.0498	1.22	425	0.4190	426	0.3723
T-rs12922061	0.2487	1.13	425	0.3231	426	0.2972
T-rs4784227	0.1373	1.17	425	0.3429	426	0.3091
C-rs17271951	0.4867	1.08	425	0.2905	426	0.2753

アフリカ系アメリカ人

SNP	p値	r	罹患数	罹患頻度	対照数	対照頻度
T-rs3803662	0.0069	0.77	432	0.4747	457	0.5395
T-rs12922061	0.0358	1.41	432	0.1065	457	0.0777
T-rs4784227	0.0853	1.34	432	0.0972	457	0.0744
C-rs17271951	0.2060	1.24	432	0.0922	457	0.0755

【０３５５】

【表２６】

表25：エストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体陽性腫瘍および陰性腫瘍の**rs13387042**対立遺伝子Aおよび**rs3803662**対立遺伝子Tに関連する乳癌リスク

	rs13387042 (A)			**rs3803662 (T)**		
	症例	**OR**	***P***	症例	**OR**	***P***
エストロゲン受容体 **(ER)**						
ER 陽性	2124	1.22	4.3E-09	2128	1.32	5.8E-13
ER 陰性	589	1.06	0.37	589	1.07	0.30
ER 陽性 対 *ER* 陰性		1.15	0.036		1.21	0.0098
プロゲステロン受容体 **(PR)**						
PR 陽性	1802	1.23	2.8E-08	1805	1.30	9.3E-11
PR 陰性	816	1.12	0.036	817	1.16	0.015
PR 陽性 対 *PR* 陰性		1.09	0.150		1.13	0.057

【０３５６】

【表２７－１】

表26：**rs4848543**の隣接配列およびr^2＞0．2の相関性があるHapMap SNPマーカー

>rs4848543
GCACTAGAAGGGTTACATACAATGGGAAACTGAGGCCCAGAAGGAGGAAA
GATGAAGTGCCCAAAGTTAAGGAGATAAAAGCAGAAGTGCAGGTAAGAGA
AGGAGTATTCATATTACTGCAGGAATCCAAATTCTACAAGAACATACGCT
TGTTCTTTAAAGGGAGCCCTCGCTTTAAGCATTATTTGCCGATCAATACC
[A/C]
ATTAATAATTACAGGACATGGGCAAATATTCTAGCAAAGGTCCTGAGGT
CTTCCTAGATGTGCCCAAAATAACAAGGACTCCCCCCGCAGGTGGCACCA
AAAGTCGGAGGATGTGTTGGAAGCTGACCTTCCCCACCTGTCCCTGCCTC
ACCCACAGTCACCCACCCCTCTAGGATGTAATGGTGAATCATTCAACACAT

>rs11680207
GTGACACTAGGGACGTGGGGGGAATGCAAGTGGGTCCAGACCTGGGGGCC
ACCAGTGCAGGAGCAAGGGCAGGCCGGCCATCAGAGCTGGGCGGGGAGGG
GGGCGCTGAGCTTGGCGTGGGAGTTTCCCCAACGGACTGTGTCTTCCAGG
GACCCTCGCCCCTCATGCCCCTCTGCGTCCTGAAGGGAGGAGGCACCACC
[C/T]
CTCTGTGGCATCTGCTTTTTAGGGCTGACGATGGAACAAGCTCATGGAC
AGGAGTGAAGCCCCTGGCACATAGCAGGTGCCACAGAAGGGTGGTGAAGT
CTGCCCTAGATCAGAGATCATTCAGGGGGTCTGTTAACTTGGATGAAGAA
GAAATACACTCTTATCACTAACATCAGGAAGGTAAGCAAGGAACCACACAT

>rs7583824
AAAGGAAGGGATTTCTGGGCCTCAGAAAACCACATGCCAACGCATGGGGG
TATTAAGGATAGGGGCTCTTGAACGCCCAGGCTGGTAAAATCTAGAACGG
CAGAGGGAGGAGGGGTAATTTTTCTGGTTGGTAGAAATAAAGTGGGGATG

【０３５７】

【表２７－２】

AGGAAGAGCACGAAAGTCTGTCGGCAAACCTGAAAGTGGGAGCGAGCTTT
[C/T]
GTCAAATCCAGGGTCAACCTGAGCTCTCATTAATTGGGAAACTGGAGAG
TCAGATCCTCTAAAGAAAGTGGAAATATTTGTTCTAAAGAACCCCTGCCA
GGTCCCCGTTTACGTGACTCATAAAGAGGCCTTCAGGCAGAAAGGATCCC
AGTGCACCAGTAACAGAAGGGCTCCAGGACCAGAGGGAATGGACAGGGAAC

>rs4848541
TGGCCTATAGTCGAGTAGATAGAGGGAGGGCTGATAACTAAGTGACTACA
ACAGGACCTCCCTGTGTAAGGGTTCTAGCTTATTTCCACACTCTTCTGGC
ACAGACAGGTTGGCAGGGCAGCTGGTAGCAGGCACAGCAGATGGAATGTC
AGGAATGAAATCCACAAGACTCCAAGCCCCTCCCAGGGTGAGCTTGCCAC
[A/G]
GGCCACACCAGGAAGCTGAGCTCCTCACCCAAAGCCTGCCAGTGCCTAC
GTGGCAGTCATTCCCTTGTCAACAGACTTCCCACTGGCTTCTCTTGCTCC
ATTATTAAAAGCAAGAACCAAAAACTTCACTGAGGGGATAGAATCCCACT
AATAAGCATGTCCACGCTTTGGGTCATCTTAGGGGCACAGAAAATCTGAGT

>rs1446128
GAGACACTTTTCTGCCTGCCCAAAGTCACATAGCTCATTAGAGGCCAGGT
TGGGCCTGGAGTCTCTGGCAGGAATAATAGCTGAACTTTCATTCATTCCC
TAACCCACCTGTGTTGTGAGGGCCCTGAGGCCAGCATGTTCATGGCTGCA
GCCTCCAACCAACTGAGCTAATTGACAAGAAATCTGCTCTGCCTGATGCT
[A/G]
TGGGGGATACTCAGATTTTCTGTGCCCCTAAGATGACCCAAAGCGTGGA
CATGCTTATTAGTGGGATTCTATCCCCTCAGTGAAGTTTTTGGTTCTTGC
TTTTAATAATGGAGCAAGAGAAGCCAGTGGGAAGTCTGTTGACAAGGGAA
TGACTGCCACGTAGGCACTGGCAGGCTTTGGGTGAGGAGCTCAGCTTCCTG

>rs4849766
CCAGGCTCAAGAGAGAAAGCCAGACCCTCTCTCCTTCCACCTACCTGAGA
GAGGCCTGTCCTCAGGTGTCTGGCTCACAGATGGGGGACCCAACTGGGAG
TCACTCCCTTCTGGAAGCCCCAGGCCCTATAAACAGGTCCCCGGCCTCAC
TGCTGGGCCTCGGCCTGGAGACAGCGGCTCAGTGCAACACAACCACGCCA
[C/G]
AGCTGATCAGGGGAAACCCACGCAGCAGTTGAGGGGGCTGGGGCTTTGC
GGGTGCAGTGAGGGGACTGCTTCCCTTCAGTGGAGTTGCTGCCGCAGGTG
AGGGGAGGAAGATGAATCTGAAGGTTCTAACGTCAGCCCACAGGCTGAAG
CGAAGGCTGGCCTGAAGTGTTCCACCTGGGCCCCCACCTGAGCGGCTGAAG

>rs6715243
TGGGCCCCCACCTGAGCGGCTGAAGAGTTCTGTTTCCTCAAGGCCCACAG
AGCTCCTCAGAGGGAAGCTTTAGTAGCTATTTCCTTAGGAAGGCAAGTAT
GTGTGCAACATTTCCTAATAAAATGCAAAGGCTGTTGGAGGCACTCCAGC
CCCCTCATTTAGCTCTGAGGTGTAATTAATACATAAATTAAGCTCCTGCA
[G/T]
ACTCACAAATGTCCAAGAAAAAAAATGAAAAATATAATTAGTTTGCCCA
TCTGACTCCATCTGTCAGCTCTGAGCTCAATGCTCAACGTAGCAAATCCT
GAGGGCTTTGGTCTCGCATTGGCTGGGCCCGGCGCTGCTCCTGCCCTGCT
CCAGGGAAGTGGGCCCTCCGCAGCAGCTGCCCAGAGCCCGGGCTCTGGACT

>rs895398
TTACCAGCCCTCTCTCTCCCTTCTCCCCTTTGCCTTCCACACACAGCCTC
TTGTCCAGCCACTCCCTCTTCCTGGAAGGGCCTTACTGACAGAGTGCTGG
GGAGCCCTGTCAGCTGGCCACAGGTCTTAGCAAGGGCCACCCCCTCCTTC
AGGCCTTCACCGTGTCTTGGAACCTCCCACTGCCACAGCCTCAGCGACAC
[C/T]

【０３５８】

【表２７－３】

GTCCTTAGATCCAGGCAGGTGGGCTGTGACCCGGGACTGCACTTTGGAA
GGCCTTGCTATCCTCCTCTGGCCATCTCCTTCTCCAGGGCCCGAGGGATC
TGCAGAACCGGAGGAACATGCCAACCTGAAACCTGGGCTGTCTTTATCCG
GCTGTACTCCACCTGGGATTTTCTGCCCGGATGGCATCAAGATCGCTTCCA

>rs11684731
GCCTAAGCCAGAGGAGGCAGGAGGGTTTAGGGCACCAGCCAAGAAGTGCT
TTCCAGATGCTGAGTGGGATCCCGAATAAGGGAAAGGGCATCTAACATAG
AATGAGGAGGAGATAACACAAGGGTAGAAATAACCAAGAAAGGGGATTTC
TCTCAGATGGCTTTAGAGGTGCTCCCAGCCATTGCTGGGCTCACATGGCT
[C/T]
ACATGTCATAATTTTTGCCAAGGCGGTTTCACTGCCACCACCACCCCGC
TCAGCCTCCAGTGGCTTGTCCACCCATGGCTGTGGCCTCTAACTGGGCAG
GATTTTATAGGCTAGGAAGAAAAGTAGGGAATGTTAAGGGAGACGGAAGT
CAAGTTCAACTTGGAACCATCCCAGAATGTCCAGCAGGAAAGGCCCATGGA

>rs12464139
GACACCTCACCTTGACACGCAGCCACCTGCCAGTGTTCACAAATGTTGGT
TTTCAGCTTTATGCGAGGGTAGGATCCAACAAGCTCATTCTTTAATGAAA
AAGAATGAAATTGTAAAATATCAGATCTTATTACATGTCCTAAGGGTAAC
TTTTATCTCATAACACTTTTGCTTCAATCATGAGTGTATAATTTCTATTT
[G/T]
ATTTTGTGTCTATGGGGTTAGGTGTGCAATGTAGAAAAGCTTGAAAACC
ATTGCCTTATACCCATTTGAAAAATGAACCACCAAACAAAGGCTTAAAAA
CATGAATATTTGTCAACCAAAAGGAGAACTCCTGGGCCTGGAAGAAACAT
CACGATTCAAGTGCTGCAGCACGAAAGAAGTTGAGGCTGGATTTGTATTCA

>rs6754664
TCCAACAAGCTCATTCTTTAATGAAAAAGAATGAAATTGTAAAATATCAG
ATCTTATTACATGTCCTAAGGGTAACTTTTATCTCATAACACTTTTGCTT
CAATCATGAGTGTATAATTTCTATTTGATTTTGTGTCTATGGGGTTAGGT
GTGCAATGTAGAAAAGCTTGAAAACCATTGCCTTATACCCATTTGAAAAA
[G/T]
GAACCACCAAACAAAGGCTTAAAAACATGAATATTTGTCAACCAAAAGG
AGAACTCCTGGGCCTGGAAGAAACATCACGATTCAAGTGCTGCAGCACGA
AAGAAGTTGAGGCTGGATTTGTATTCAGCTTGACTGTTTGTAAAGCACCA
TGCACCATGCAACTGCCTTCAGTTCCTTTTTTTTTTCTTTCTTTTTTTTT

>rs6754799
TGAGTGTATAATTTCTATTTGATTTTGTGTCTATGGGGTTAGGTGTGCAA
TGTAGAAAAGCTTGAAAACCATTGCCTTATACCCATTTGAAAAATGAACC
ACCAAACAAAGGCTTAAAAACATGAATATTTGTCAACCAAAAGGAGAACT
CCTGGGCCTGGAAGAAACATCACGATTCAAGTGCTGCAGCACGAAAGAAG
[C/T]
TGAGGCTGGATTTGTATTCAGCTTGACTGTTTGTAAAGCACCATGCACC
ATGCAACTGCCTTCAGTTCCTTTTTTTTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTT
TTTTTTGAGATGGAGTTTCGTTCTTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGC
ACAATCTCGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCCAGGTTCAAGAGATTCTGCT

>rs6759589
GTGGGGGCAGCTCCTTGTTTTGTTCCTCACTGTCATTTTCCAAAAGGCAG
ACAAGCCCTGGCCGCCTTATGCCCAGGGCTGAGTCCACACCATGCTACAC
GAGCACCTGAGGGGAGGCTCCTCTCCAAAGTGCATTACCAGGGCCTGTGC
TAAATTTTTCAGCAGCCTCTTGTCTCACTAATGGTCCCGGGAAATAGACT
[A/G]
AGCCTCCATCCCCAACTAAGTGCTCAGGCCTCCCCCACCTCTGTCCTGC
CTGGGCAAGAAGCCCAGCGCCGCCCCACAGCCCAGCTCTCCATGCAGCCT

【０３５９】

【表２７－４】

CAGCTCCCAGTGGCCCTCTGCCAAGGACTTGCGCCTCTGCAGTGGGATGC
AGTGCCTCATTTTATCCATAATTGTACGTGGTCCCTGTGTGATGTCCGGGG

>rs1562256
GGCCAGACCACACTCTGTGGGGTGTTGGGAGTTGGGTTTTCTTGCTGCAA
GGAATATATGTTCTTTAAGGCAGTCATCTGCCTTAAAGATCCTAAGGTGA
GGAATTAGGGGAGCCTTATACTTGAAAGGGAGGTCCCCTTTGGGCCTGGG
GAGCATTGGTCTGAAGGCTCAGGTATGGAGGATGCAGGAATATCTGCTGG
[C/T]
GAGGATTGAGCTGGAACCTCCCTCCTTCCCACTCCCATCTTAGTCCCTC
CGGCCTTTAAAAAAATTTATTTTATTTTATTTTTATTTTTTAAGATAGAG
TTTCACTCTTGTCACCTAGGCTGGAGCGCAATGGCTCGATCTCGGCTCAC
TGCAATTTCCACCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCCTCCCTTAGCCTCCCAA

>rs1446125
GCTGGTCTCGAGCTGCAGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTCGGCCTCCCT
AAGTGCTGGGATTACAGGTGAGAGCCACCGCGCCCAGCAGACCAGACCCT
TTCTAATACCTTCTGACCCCAGCAGTGGGGCCCAGGCCCACCTAACATGG
CAGCCTGGATGCACCTCTCTGTTCCTAGGCCTGGTGCCTGGCTCAGTAAA
[C/T]
GTTTTTTTTTTTAATGATTGAAAGCTCATCTTTATGGTACTTAAAGTCT
GTTTCAATTACTAAGGGTCTTTGTCGCTTTTTTCTTAGGGCAGACTTGTC
CAGGCCAGACCACACTCTGTGGGGTGTTGGGAGTTGGGTTTTCTTGCTGC
AAGGAATATATGTTCTTTAAGGCAGTCATCTGCCTTAAAGATCCTAAGGTG

>rs1446124
GCTGGCTGGGATTACAGGTGCCCATCACTATGCCCAACTAATTTTTGTAT
TTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAGCTG
CAGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTCGGCCTCCCTAAGTGCTGGGATTAC
AGGTGAGAGCCACCGCGCCCAGCAGACCAGACCCTTTCTAATACCTTCTG
[A/T]
CCCCAGCAGTGGGGCCCAGGCCCACCTAACATGGCAGCCTGGATGCACC
TCTCTGTTCCTAGGCCTGGTGCCTGGCTCAGTAAACGTTTTTTTTTTTAA
TGATTGAAAGCTCATCTTTATGGTACTTAAAGTCTGTTTCAATTACTAAG
GGTCTTTGTCGCTTTTTTCTTAGGGCAGACTTGTCCAGGCCAGACCACACT

>rs11677262
TGATACATTATTTATGGATCAGGTGGCACAGCATTGCAGGCAGCAGCAGG
GCAAAGACAGTGTGGAATCAGAGTCGGGCAGCGTTGGATGGGATTCCGGT
TCTGCCACCACTGGCTATGTGATGGAAATCTACCACATCTCTCCAAGCCT
TGCTGTCCTGTTTTATCAAATGAGGACATTGTACTGAATCACAAGGTCTG
[C/T]
ACAATGCCCGTGCATGTGCCTGGAATCTTCCCCTCTGGTGTCCCCTCAA
TGCCCATGGTGCTTCCTGCACAGGGTGTACCATAGTTGCTTGCTGTCTCC
TGCTGAAGCCTGCTGTGAAGAGGGACTGTGTGGAGGTAAGGCAGTGGGCC
TCTCCCTGTGAGGTCCTCAGGGGGCTGAAGGCAAAGTCAGAAGTAAAAAAA

>rs7565771
TCTTCTTCAGTATTTCCCTTCCTCTCTGAACACCGTTTCTTTTCCTTTCA
GATTATCTGACAGCCTTTTAATGAACACCTACTAAGTGCCCAGCACTTTC
CTGGGAACTTAATTCTTACAACCTGTTAAGAGGTCTATACACTCATTTTA
CAGTGGAGGAAATGGAGACTTAGCGGAGATGTGAAATTTGAACCAGGTCC
[A/G]
TGTGGTTTCAAAGCCTGCGCATGTTCCTTTACCCTATGGAAGCCTCCAG
AAGCCAAGGTCTCATCTCCCCTCTTCCCTGGAGGCCCCAAACCTGGGTAG
CTGTGCCCCTAGACCTTTGAGGGAGGGTCTCGAGCCATTATCTCCCTTAC
CTTTTCTTGCAGTGACTTGGCTTCTCCCAGGCTGCCGTAACCAGCAAACGC

【０３６０】

【表２７－５】

>rs838066
TCACCTTTCGTGGTCGTGGCACGTCCTCTGCTGGATTTTTGAGCCAAGGA
CAGAGGGTTTGGGAGAAGGAGGCCTCCTTGGACTTCTGCCAGGAGTTACT
GAGAAAAGAAAACCCAACCAGCTGGGGGGCCAGTTGGGGGGAAATCTGCA
CAGGATGTTCACACTGTGCCCCTCCCTGCTTCTTTCCTGACCCCCAGAGC
[C/T]
CACCTCAACACATCTGGAGTGTAGGGTGTTGTCTGCCCTGTCAGACCAC
TCTCCACACACAGCCTGGGGCAGGAACAATGGGACAGGTGGCTGGTGCTC
ACTCAGCACAGCAGGGGTGGTGGAAAGACACATGTCAGCTGAGGCTTGGC
TTCAGGGCAGGCAAGTCACAGCCAAGTCACAGCCCAGCCCAGCATAGGCA

>rs895397
TCAACGGTCTTGGCTTGTGACTAGACCAAGATCGCCAACCAGAATGGAGG
GAGGCTGACCCAGCACATCCCGGAAGCATTTACAGAGCCAAGGAAGAGAT
TCTTCTTGCCCGTCTATGATAACATTGCATTGCCTTTCAGCTGGGGGCGA
TTAGAAAGGCACTCACTACTAGATCATGGGAGATGCCTGGGTTTTAACCC
[C/T]
TTGCTGCTCGGAAGGTGGTGATCATGATGGCCTGGGAGGGTTTTAGAAT
GGCAGAGTGTCAGGCCACCCCAAAGCTCCCAAATTAGAATGGCATTTTAA
CAAGACCCCCTAGGAGGTTGTATACGTGTTTAAGTTTGAGAAGCGCTGGT
CTACATTACAACTGAGGAAACTCACTACTCCCTGAACACCTGCATCAAGGT

>rs838059
ATAAGGAGCTTCAGGTTATTTTTAGGAAGTCTAAGAATCCTGTTTTCTGG
GGAGCCAGCCTCTGTTGGGGAGATAAGCCTCCGGAGGCCAGAGGCAGGAG
CTGGGCCTCAAGGAAGGCCCCACAACTGGACCCCAAAGGGCACGGTGGGG
AGGAAGAGGCAGAGCTCTGGTCTCCCTGTGGAGGGAGTGCTGCTGTAAAG
[C/G]
GCCTTTCCCTCCACCCCCAACTCCCGCCGAGAACCCCCCCACCCCCGCA
GGCAGTTTGCTTTCCCCCTCCACAGCTTTCCTCCTACCCGAATACCCACC
TCCCAGCTCTCTGCTCAGCCAGGGCCCAAGGCCAGAGCCTCTCTTCTCTT
GCAAGAACTTTCCTGTCCCACCTTGCCCCAGGGCAACACCTCTTATGGCAA

>rs838102
CTAACTAACTGCCACATTCTCCTGTCCAAATTCTGCCTCATCGGTTATTC
ATTCAACAAACACTTACCGAGCACTAACTTTGAGCCAGGCACTCTAAGAC
CAGCTGAGTCCCACTTCTGGCAGGATGAGTGTTGTTGTCATCAACCACCC
CACAAACACCCGTGCCCTCTGCGTACTTGCGAATCTGAGTGAGGAGACAC
[A/G]
GTGGCAGTAAGGCTCAGGACCTATAGCTCATGTGAGTGAGCAAGGATGC
AAAACCAAAGACACCCGCTCCCCTCACCCACTGAGCTGGAGGGATCAACC
ACTGTGCCTGCCATCAGGGCTGATGGGCGACTGCTTGTGGATCACAAACT
CTTGCGTTGTCACTTCAACCCAGGGGCAGAGTGTGTTCCTCTTCAGGTGTG

>rs3769659
GGGCCCAGCACTGTCTTGCTTCCTTCCCTTCCAGTTCCAGGCACCACCTT
CTTTCTGGCCAGTCCAGAGACATCTCCAAGGGCCAGAGGGTCATCTCCAG
AGGGCCTGGTGTCACTTCCCGCAGCTGCTCTGGCCTTTCACCCAGGTTGG
GGCGATTTGATGGACAGTGGTGGGTCCCCTCAAACTCCACTGCATTCAGC
[G/T]
TGCTACTGACTCATGTGCAGGCCTGGGCAGTCACCCAGAAAGCCCCCCT
GGATGCCAGCAAGCCCACTGTGGCAATGGGCAGGCCAGACCTCACCTGGA
GGGCCCAGCTCACAGCCACTGTATCCTCTAGCTGTGCACCCAGAGTTCAC
CTTCAGAGAGACACTTGCCCTGACTGGGGGTATACTGTTACTCTCTCAAGC

>rs865108

【０３６１】

【表２７－６】

AGCAGCCAGAAATCAGGGTGATGGGTGGGTGGAGGGGCAGGCATCTGGGA
AAGCCCTGCCCTCCTGGTGTTCCCAGATCTGAAGGCTGGAGGCTGGAAAC
CTTGTGTCACCTGTGCTGGTGTGAGTTCCATTGGGGCTGCCGCTTACCCT
CCCATGACCTTTAACATCTGGCATGGCTTGTGGGGGGTGCTGAGAGGAGG
[A/G]
GAAGTCTCAAGGCTGAGGGAGCTCAGGGTAGAGCCAAGGTCTCAGTGAG
AACCCCAGGGGGCAGCTGTCACAGCTGACCTGGAGCCCTCCAGGAACGCG
TACTCTCCAGCTCCTGTACTCTCAAAAGCAACAGAAAGGTTTGCTTTCCT
CAGGTGCGGTTTCCTCACAGTGCAGCTTCTCCAAAGAGATCTGGAGACCCC

>rs708670
GCAGGGACTGACTTCCACTACCCCTCCTTCCAGTCCCTGCCCACTCCACC
CCCCACCACAGCCAATGGCATTCTTTCCATCTCCAATCTTGACAACCTCC
TGGCCCATCCCAATCCCCCTTCCTTAAAGATCCAGCCCAAGGCCTTGGGC
ACTTAAGGCACCTGCCATCTCCCCCAACGCCCACCCCTGACAATCTCTCC
[C/T]
GGCTTTGAATTCAGACAGGCAGCTGTGTTAGTTGGGGGACCTAGCTGGA
CAGAGATGTGTGTGAATTCCGGTCCAGCCATGTGCTAGCTGTGTGACGTT
GGGTAGGTTGCTTTCCCTCTCTGTCCTGATGATTAAACAGTGAATATGAA
ACCCCTAAACACATGTCTTCCTTAGGACTGTTCTTGTGTGCACCTTTCCTT

>rs708672
CCTCATTGTTCTCTGACTGCTGTGGCCCCCTGGGTCTCCTCTCTTCTACT
GGAGTGAAAGCCCCTGTGGGCAGGGCTAGATTCCTGAATCTCCGCGGAGT
CTAACACAGGCCTGTAGGCAGGGACTGACTTCCACTACCCCTCCTTCCAG
TCCCTGCCCACTCCACCCCCCACCACAGCCAATGGCATTCTTTCCATCTC
[A/C]
AATCTTGACAACCTCCTGGCCCATCCCAATCCCCCTTCCTTAAAGATCC
AGCCCAAGGCCTTGGGCACTTAAGGCACCTGCCATCTCCCCCAACGCCCA
CCCCTGACAATCTCTCCCGGCTTTGAATTCAGACAGGCAGCTGTGTTAGT
TGGGGGACCTAGCTGGACAGAGATGTGTGTGAATTCCGGTCCAGCCATGTG

>rs708673
AAACAGATGACAGCACTTGTCTCCAGGGCAAAGCATGGACGGGGGCTGAA
GAAGACACAGGCATGTTTCTGCTGGCTGGGGATGGCTTTTCAGTGGACCT
TGGAGGCCACACCGGCAGCCCAAAGGAGGCTGGAGGTTTGGAAGCTTTTG
CATTGTTGAAGTGAATTATGTGCAAGCCCATTCTTAGGGATAAGTGTATT
[C/G]
TATTGTTTTCAACTTGTTTGGAACCTAGCGATCTTGGAATAGGGCACAT
CTAAGTATCCCGGGCATCTTTATCTCAAGCCCACATGCAGAACCTGTTTT
TCAGATCCCTGAGCATCTGATAAACAGGTTCTGGGCAGGTTTCCCCTATC
ATCACCAAACACCAAGCCAAGGCCTCATTGTTCTCTGACTGCTGTGGCCCC

>rs838100
ATCAGTCACCACTCCCGGTCCAGCCCCTGTGGCCAAGAGCTGGCGTGCAG
GCTGCGGGAGGCAGCTGGCTGTGCAAGACCCTGGCAGGGCCCTCGCCTCC
TGAGAAACCGAGAGTCAGAACCAAAGCCAGGCTGTCCTGGTTGGAGACTG
AGCCAGAAAGGGTGGCTCACCTCACGGTGAGGCTGTCGAGTGACCTGAGA
[A/G]
CCTCAGACCCTCACGTCAGCCGGATGTCGCACCAGCCTGCTGTTGGTAA
GTCTGGCTAGGACGCAGATCCAAGGGGGCATGGGTCGTGTGCAAACCCCT
CCCACCAGCTCCCTCACCACCTGACCCCTGCCCTGCTGGAGGGTGCCCCT
TGAATCTCCAGGAGGTCCGAGGAACTCGACACCTCCCAGAGATCTGTACTG

>rs838098
AAATTTCAGGGGTTCAAGGATTTATCACACACAGTTGCGTGTGTGTGTGT
GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAAGGATGTTAATGTTTAT

【０３６２】

【表２７－７】

GATGCATTTCTGTGGAATGCAGGCCCATTGGGAATTGTAAATTTTTCTTA
TTGGTAACCATTTCTGCATTGGTTTAGCACGGAACTGCTGCTGCAAGTAA
[A/T]
TGAACCAGATTTTTCTGGAATGATTCGAAAATCTAGCTGTTTGTAAAAA
GCTCTCTAAATTATTCATTCACTTTTATTTTGCACAGTTGTGTGACGGTA
AACTCTTTTCCATCAGACGAAACTTGCGCGCACGTGTATTTCTGCGGGGA
TTGGCTCGAGTGTGCTTGAGTTTTCTGTATTCTCTTTTGTAGGAACTTCTC

>rs838096
ATGCCCACAGAGAAAAATAGAAATCTACCAATTAGATGTGTGTGGCTATA
AGTGAGCTTTTAAACCATGATTTGAGACTGGCATCCTCTGGCCTCTCTGC
CCTCAGGTCAGCTGTGGGAGGCTAGGGGTGGGATAGCAAAAGGGACCTGG
GATCAGGTGGGGCTTCCTGGACCCCAGGCCCAGTAAGAATGAAGCCTAGG
[A/G]
GTTCTAGGATAGGGGGCAGCCCTGGATTTGCAGAAACAGCCTGAGAATG
AGGGGCTGGAAAGTATGAGTTGGAGCAGCTCAGTGAGGAGACAGAAAACT
GAAGCAGAAGAAAGCAGAAGACACCAGAGTCTGGTGCTGACTGGGTGACT
GGCTGTTACTCACATCCTGAGCAATGAGCCACAGACCCTCCCCACCCCAGA

>rs838092
CATTTCCCTGAGGGCTAATGATGCTGAACATCTTTTCATGTGCATTTGTA
TATCTTTTTTGGAGAAGTGTCTTTTCCAGTCTTTTGCCCACTTTATGTAG
GTTGTTTGTCTTTTTAATACCGAGGTGTAAGAGTTCTTCAGATATTTAGA
AACAGGTCCCCTTATCAGTTATATGATTTCCTGAACTTTTCTCCATTCTG
[A/T]
GTTGGCTTTGCACTTTCTCGATGCTGTGCTCTTTCGATTTCGTCAGCAG
CGAATTAGCAGGACCTGGGGGGCTTTAAGAGGTGAGCAGGCAGACAGACA
GCGCCCACAAAGTCCTGAGGATGAGAGAAGAGGCAGAGCTTACACAAAGG
CTCTGTGAAAACTGAAGATGGACCCCAGGCAGGTTGGGGTGATCCCTGGGG

>rs838090
TCAGCCTCCGGAGTAGCTGGGATTACAGGCACGTGCCAACACACCCAGGT
AATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTATCACCATGTTGGCCAGGCTG
TGTGCAAGAATTTATGTTTTCACTTGTGGCTTGCTGAGCCCTGGTGCTGG
CTGTGGGCACATACTCGTTCACCCAGGGACATGCACTGTTGATGGGTCCT
[C/T]
GCACTCTGGGCTATCTTGGGCCCCGTTTGCTCAATGCAGGCCCCTCTTT
CTGAAGCGCTTTTCTTGGGCTCACTCTCAATTCGTCAAAGTTCGGCTCAG
GCCCACCTCCTGCAGGAATCCTCCCAGTCCCCGCTGTCCGAAGTCAGTAC
CCTTGTCAGGAGACCTTAAACACTTTAGTCCACTGCCTGGCCCTCCCATGG

>rs12467944
AAGAGGCCGCCTAGGGAGCAGTACAAGGCAGCATTACAACCTGGCATTTT
CCTGTTGCAGACTGCATTTTGGTGGCAAGAGAAGCTTTGGAGGTGCTTAA
CGTTTAGTTTGCATTTATCCTACCGCTGAAAAGCAGGGACCCTTAGGACC
ATAAGTCTAGGACTTTTCATAGCACCCTAGACTGCTGGGGATGAAAGGGG
[C/T]
TTGGAGCTGAGCTGGTGCAGCAGCTCCTGTTAGAGAAGCCACCCAGAGA
GGCCCAGGGACCTCCTATGTCCCAGCGCCAGTTAGGGGCAGACGTGGGAC
CAGCTCCCCTCGGCTGCAGCGGCCTCCATATCAGCTCCCTGGAAGGGAGC
AGATGCCAAGTCAGGTTCTGAGCAACACCCTCAAGGCCCAGCCCTGGCAAT

>rs10196144
GACTTGGCCCTCCCGACCACAGGAGAAGAGGGATTTGAATTCACCTCGGC
CCAAATTGCAGATGCTGGCCTGCGAGCCCTGAGGCCATCTGCAAGGCTCC
TGGGCTGACATAACTGTCACCCAGCTCTTCATCCTCCTTCCCCGGGGCTG
AAGGGGTGCCTGCAGGGTCTTCTGCCCTCCCTCCACCTGGGCCCTACTGC

【０３６３】

【表２７－８】

[C/T]
GGCACGGAGCTTCATTTCTGTTGGCAGCCAGTGTTTGCTTAGTGATTAC
TGAATGCCGTTTGCTGGGTGCTTATGATGTGCTCAGCACTGTTCTAAGTG
CTTTACACAATTGACTTATTTACTCCTACAACCTGCCCATAAGGGAAGTG
CTGCCATGGTCTCCCTTTTATAGCTGAGAAAACTGAGGCACAGATAGGTCC

>rs6728660
AGGCGGACTGGCTCCAGAGCCCGGCTCCTGGACCGAGCAGCCTTGAGTAG
GGACCTGGTGCAGACCCGCCTGCCGTGGACTCACTATAGGATGGGTCAGG
AGGCCCGTTGTCACCTACAAAATGTAGCCCACCACCCAGGAAACGCTCCC
AGAACCAGGCAGAAAATACTGTCTCCTATTCACAGGGTGGCTGTGCCTGG
[C/T]
GTGAGTGTCTTGGCGGGTGCCTGCATGTCTGTGCAGGAGTGCCACCCCC
ATCTGTGGACTCGGAAAGCATGATCCCCACAAAAGCAACCCCTCAGAGTC
TCAGCTCAGCCAATCCCTGTTATCCTGTGACAGGCAGGGCCATGTTTCAA
AACCATGTTAAAGATGAGCAAGAGGCTAAGGAAGTTTCCCATGCTGGCAGA

>rs10188946
ATAATACCCATCGTAACAATAAATATAAATGGCTAATTTTCATCGAGTGC
TGCCAGCATGCTCTTTTTGATATGTTATCATAACTAATCCTGCATCACTG
CAAAATTCCATTTTACAGAACAGGAAATTGTGGCTCAAAGACATTAATGA
TCTTACTGAAAATTCCATAGCTGGTAAGTTGGGATTTGAACCCAGTTCCT
[A/G]
TGGATCTGAAACCCATGTTCTTTCTGCTATGGTAACAGGGTTTCCTAGA
GGGCAAGGAGGAAAAGGTTGATGGCTTTTTGCTATTTGGAGCCAAGAAGG
AGAGAGACTTGGCTTTTAGAATTGGACTCAGAAGGAGGAAAGTAACACAC
TTATGTACCCGGCCCTGAGGAAGGCAGGCATGTCTCAAATTTTATCGTATT

>rs895406
AGGAGGAATAGGAGTTTGCAAGCTGTCAAGGTGTCCTGGGGTGGGCGTTC
CAAGCCGAGAGGAATGAGCTCTGCCCATTTAGAGGACAGTATGGGACCCA
AGTGTTGACACGTCACAGGAGAAGGGGAGATGAGGCTGCGGAGGGAGTCT
AGCTGCATAGTGAGGGTTCTACCATTATCCCAAGGACACTGGGGTCACTG
[A/G]
ATCTTTTCAGCAGTGACATGGTCAGATGAGAGTTTCAGACCATCCTGTG
CCAGCCATGTGCAGATGTAGCTTGGGGTGAAGGTAATAGGAGAACGGGGT
GAAGGTAACAGGAGAACAGTGTGCAGGTTAAACATTTCTTTGATCTTGAT
CTTTGAGTTTGATGTTGAAATGTGTATTTCCAGGGAAATACACAAGCAAAT

>rs708675
TGGACCTCTGAGTCGGGTATGAAGTAGTGTGTAAGAAAAATAATAAAAAA
GTATTTACAAAATGCAACAGATTACAGAGGCAGGTATGGGGAAGTAAGGG
GATAGTCTGGGGGAGCTTAACAGAGGTAGGGTTTTGAAGGAGGAATAGGA
GTTTGCAAGCTGTCAAGGTGTCCTGGGGTGGGCGTTCCAAGCCGAGAGGA
[A/G]
TGAGCTCTGCCCATTTAGAGGACAGTATGGGACCCAAGTGTTGACACGT
CACAGGAGAAGGGGAGATGAGGCTGCGGAGGGAGTCTAGCTGCATAGTGA
GGGTTCTACCATTATCCCAAGGACACTGGGGTCACTGGATCTTTTCAGCA
GTGACATGGTCAGATGAGAGTTTCAGACCATCCTGTGCCAGCCATGTGCAG

>rs1867856
CCATACTGTCCTCTAAATGGGCAGAGCTCATTCCTCTCGGCTTGGAACGC
CCACCCCAGGACACCTTGACAGCTTGCAAACTCCTATTCCTCCTTCAAAA
CCCTACCTCTGTTAAGCTCCCCCAGACTATCCCCTTACTTCCCCATACCT
GCCTCTGTAATCTGTTGCATTTTGTAAATACTTTTTTATTATTTTTCTTA
[C/T]
ACACTACTTCATACCCGACTCAGAGGTCCATGACTGGGTCTTCTACACC

【０３６４】

【表２７－９】

TTGGGGTCCATGGTTCCTAACACAGGTTCACAGTGCATGCTCACTGAGTG
ACTGATTTTTAAATTGGCCACCACAGAGCCAATATCAGGCATCTTAAGAG
GAGTGCACGTAGAGCTTGGAGCAAGAACTAGTCTAACTGCCTTGCTGCCAC

>rs12711924
CCTGATCCCAGCTCTGCATCTGTTAGCTACATGTGACCTTGGGAAAGTGA
TTTGATCTTTGTGCCTCATTTCCTCCATCTCTAAAATGGGCTAATAGTGA
TCTCTACTTTGTGGGGTGGTTTTGAGGATTCGATGAGTTAATGCCTGAGA
AACGCTTATCACAGAGCCAGGTAGCGTCAGGTGCAGTGTGAGCGCCCGCC
[A/G]
TCTTGTCTTTCTTGTGTCCTTCATCATTGCCCTCCCGGGGCACCAGCCT
TTGCCACAGTGTTCATGGTTTTCCTTCCATCCATGTCAGGTCTTGGCCAA
CAAGAGCCACCTCTGGGTGGAGGAGGAGGTCTGGCGGATGGAGATCTACC
TCTCCCTGGGAGTGCTGGCCCTCGGCACGTTGTCCCTGCTGGCCGTGACCT

>rs1867749
GGACTCAGGGACAGTGACAGCGTAATGCTCTTACGTAATCCAAATTAATT
GCTCCTGACCAGGGATGCTTCACATCCATTGGAACAACACAGAGTTGTAG
CCGTGTGTTTTTTAAAGTGTGTCTGCCTCTGAATCTCCCTGGCTCTGCTC
ATCTCAGAAGGTCCCTGGAGGAGGGCTCATGGCTGACACATGTTAGCATA
[C/G]
GAGAAGGGGAAGAATTTTATTTATCTGCCACTAATCCCCATGTGTCTCA
TACCCAAATCTAGGATTTTCCTCTTCCCACCTGGAGTATCCGGCGTGCAT
GGTTTATCCACAATTAAAGCAGACTGCAGGCTGCTCCCCTCACCAGAAAG
CCGCTCCCTTAAGCAGCCATAGATTACATGCCCTGGCTCTGCCTGCCAGAG

>rs838073
TGCTCCAAGAGCCTCAGTTTACACCCCTGAAAAATGGAGTTAATGCCTTA
CAGGGATTTTATGAGCCACAGTAAGAGATTATGTGTGAAAGAAAAATAAA
AAGCATTTTGCTATTATTCTTAGGGTATCTGGCCACATTTCCATTATCTC
TGACTAAGGTACCAACCACCGATTTCTGAGTTCAGTAGGAGACAGTGAGA
[C/T]
AGAGGCCAAGGAACCCCAACCCTGGGCCTAAAAGTGGTCCAGTCAGTGT
TTGCAAACTGGCGGACACTCACTAGTGGGTCATGCAATTGATTCCATGGA
TCACAAGCAGCATTTTAAAAATGAAATAAAATAGAATGACAAAGAAAACA
GTGGAGTGTTTTGCATGGTGTCGGGATACTTTTTCAGTTATATGGAATTGC

>rs838069
CTGACCTCATGATCCGCCTGCCTCGGCCTTCCAAAGTGCTGGGATTATAG
GCGTGAGCCACCGCACCCAGCCTTCCTTTGGTATTTTTTTGTTATTGTTT
TGGTTTGGTTTGGGTTGTGCTAAGTGTTTCAATTCAGCCAGTTTTAACTG
GCTGTTAGATATTAGACTGCAAAATACTCCAGTCAGAGCAGCTCACCTGC
[A/G]
CAGAAAAATGAGGGTTCAGCTTTTAGAACCTAAGTTCTTTCCCAGAGTT
AGAGGAACTGCCTGTGACCTTGCCCACTCCAGCCACCTGCCTGAAATAAT
GACAAGACCAGCCTGACCCCAGCTTCATGAGCAATTGTCCAAAGCCCCTT
TGTGCCGTAGTAATTGAGCACCAGCAGGAGCTACAACGACCTGGCTGTTTC

>rs3731603
TCCTGTGGCCCCGGCGGTGCTCTTCCCTCTTGTGCTTTGGGGCAGCAGCA
TTTTAGGTTTGTAGCTTTGGTGGAAAAGTTGCTCCCCACTGTTTTGAAGT
GTAATGCCCCATGAGGAGGAAGTTGGAGCCAGTGTGGTTTTCTGGGTCCT
CTGCCAGAGGACATTTGGAGTCCCCAATATTTTTCCTCAGGACTGACTTC
[G/T]
TGAAGACAGTCCTTCAGCCCAGGCAGGGCTCAACTCTGACGCCCGGGGA
GCTTTACTCCCTAGAGTGTTTTCTCTTGCTCTCCCCCTTGGGCTGATTTC
TAAAGGGTCTGCTCTAGGCCTTCCTGGGAGTCATTCAAACTGAAGATGGA

【０３６５】

【表２７－１０】

AAGGGTGAGAAGGCACAGTGGTTTAAAGGACGCTCATCGCCAGGTTAAAGG

【０３６６】

【表２８－１】

表27：**rs13387042** の隣接配列および r^2> **0.2**の関連性がある **HapMap SNP** マーカー

>rs13387042
CTGGCATCCGAAGGTATAGGCTCAAATCCCAGCTCTCATGATTGCTAGCT
TTGAGGTTTCAGGTTCATTTCTTAAGTGCTCTGAGCTTTGGTGCCCTCCT
CTTCAAAATGGGAATGAGGAGCATGTCTAGCTCCCTGTTTTGTTGCAGTG
AATAGCTACATGAAGAACAGCTAAACCAGAACAGAAAGAAGGCAAATGGA
[A/G]
GCTACAGAAACCAAGGATTTCCTTGTTGAATCGAATCTTCCTTCAATCT
TCCTTCACCACACTAGTGGATCTCCCTGTGGGAGGGATGTTGAGAGTGCT
CCGTGTTTTTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGATGGAGTCTCACT
CTGTCACCCAGACTGGAATGCAGTGGTGCGATCTCGGCTCACTGCAACCTC

>rs1882419
AGCCATGGGGGTGACACAAACTCCAACAAGCACCAGGGTCAAGTAGAAGC
TAACTGACCCAGGAGAGAAAATAATTCTGTCAAGTTAAGTAATTTGCTGG
TGTTCTCTGCTAACTCACATCTGCGTCCTGGGTCTCCTTAGCTCTTCCTT
GAAAAAGCAATGAATGTTTTCTAACTGTAGCTACCCCTAGTTCTTCAGCA
[C/T]
GTCTGTGGCTGGCTGCTTGCCACCCAGGCATGAGAGGATGCTGTCCTCT
GGGAGTCCCAGCCTTGTGGTAAAGAATGCAGGCTGAGAAAGACTGTAAGA
TTCATATTCAGGATCTTCCACTTGGTGGGCAACCCTAAGAAACTCATTTA
ATCTTTATTAGCCTCCGTTTCCCCTTCTGTAATAGTACCTGCCTCACAGGG

>rs2252488
AGACATGGTCAGGGCCTCAGACCCTGTGTGTGGCCATTCAGCTTTGCCCT
GTTCTGTGGCCACAGTCCATGCTCTAAGTACTGACCAGATGTCTTACAAT
GCACACGGCACACAGTTATGGTCTCTGTGGGGATGGGGGAATAAGGTGTG
GACAAATCTGTTCAGCTCTAAATCCTTGACCAGAGGAGCAGCTCAGAGCA
[C/T]
GAATCCACAGGGCAGTGGAGCCATGTGCAGGATCAAGCACAGCGGCATC
ACTGACTTGCAGGACACTGGAGTGCTGGGGCGTGGTTCTAGAGAAATGCC
CTCAAGTCCTCGATAGATCCTAAATGTGGTTAGTTCTCTTCATTACAAAG
ACAGTGGAAGCTGAGGTCCATGCAGATTAAAAGGCTAAGCTGTACAGTAAT

>rs2272525
GGACCCTGGTCAGCCTTAACACAGGCTGTGATCATCTCAAACCTTTCGAG
ACCTTTATCCATAAGAAAATAAGAGGAAATTTTATTTCAAAGTAGCATGA
AGTGATATGCCAACTCACTTGAACAGCATGACTATTTTCTGGTTCTGTTT
TGTAGTTACTTTTCACGTGGAGGCCCCATCTGCAAAATAGGACAAAGGAA
[A/G]
ACTCACTGAGACCAAGTCTGGGATTCTGAACCCCAGACCACTTTCTTCC
TCCTTCCCTCAAACACACTCACTCTCTCTCACTCTCTTCTCTTTCTCTCT
CTCTTTTTTCTCTTTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCAGGTCCTGGGGCACTC
TGGACACAGTCTGAAAACCATTGAGGTACAGCAAGTACCACAGAATGGAAT

>rs4396687
TTTCCAAGGACTTAAGCAAACAGAGTCAACTCCTCTGTTTTCCTTGTTTG
GGTATATTTTTGAAAATGTCTCTTCTTCTTTCCTTTCATTTACATTTTAC
CGTTGTTTATCCACCTTTTCCTCTTCCTTCAAAGCTCTAGACCTGCCTCC
CTGCCTGTTCTTAGCCCACTTTTGAGAAAGGACTTTCCAACCCCATCCTC
[C/G]

【０３６７】

【表２８－２】

AAAGGGCAGGGTCTCTCTCCAGGGCTCCAACAGAGTTCTGAAAGAACAC
GGCTTCCACCATTGTGTCTTCTCTGTTTTGTCAACTGCTGAAAGACTGAC
ACAGTAGACAATGCTGCAGACCCCTTGGGAGATAGTCCAAGTTTAGGGTG
GGGAGGGAATGGTGCATTCTGGGTGTCCACATATTTGTTGTTGCTTTAGGA

>rs12614767
ACAAGAAAAGGGAGTGAAGTGTGTGGGGTTTTTAAAGTGGTGGTGGGGGG
GCATTAGGAGATACCCAGAAGCTCTCAAGATTCCAAACAGTCTGCTTTTC
TTTTCAGACATTACACTCCAAGAAAAGAAACTCTAGTGTATAACAGAGGG
GCTCTGTCAAAATTTAACAACATAAATATTGGGCAAATGAAGTTGTTTCT
[C/T]
TGGTGCTATCTCAACCTGCCAATGGAGAAATATCTCAAAAAGTCAAGAA
TTGAAGCCATTACTCAGAGACAGCATCCTATGGCATGGTGATCCAAAACA
AGTACACCTCTACCTTTTCCCTTTCAGCCCCAAACCCCAAAACACTGGAG
AATATTGGGGCAGGCAAGGCCCGTGAATAGGTGAGCAGAGCTGGAAGAAGA

>rs4571035
AAAGGCTTTGCCAGTAGTGCAGCCCTCTCCTCCCAAAGTCCTAGAGGCAA
TTACTCTGAAATATGGAAGAAAGAGGCACATCTGAAAGCCCAGTGCTGTC
TTCTTGTCCTCACATCCCTCAGGATCTCAAGGTCAGCCTAGTAGAGGCAT
TGCTTTACCATAGTAGCAACTCAGGGAATATCTGTGGAACTGGATTCCTC
[C/T]
GAAGTTGGACAGTTGCTTTATCCCTGCTAGAGGCTCTCACTACTTAGAC
CCACACAGTCCTATAGATAGAAGAAACCTAGAGAGAACCACCTCTCACAC
TTTTATTTTATACATGGAGAACCAAAGGCCTCAAATGGTGGAGTGATTTG
CTGGGGTGCTACAGTCATTGTCACAACTTACATTGTGACATGGGCTTCATA

>rs10195963
GCTGCAAGTCAAGTTCGACATTCAACTATTTCCTCGGGGTCCTTTTTTGG
GAGAAGCAAGGCTTTGAGTTCACTCTTTGACTTCAAGTGAAGTCCATTTT
CCTCTTAGACACTACCCCAGTGGTTCTCACACTCAAGGAAGCACCAAAGT
CCCTGGAGGACCCGTCTAAATGAAGGATGCTAAGCCCCACCTCACAGAGA
[G/T]
TGATGCAGTACGTCCCAGGAATCTGCATGTTAAAGGAGCTCTGCAGGTG
ATTCTGATGGAGGTGGCCCTTGCAGGATGCTTTGAGAAACTATATGTTCT
ATCCCTCGAACTCTGCCTGCAGAACAGCCTGAGATGGCTCTTCCATGCTT
TGACCATTTGGCCCTCCACAGTAGTCCCTGAGCTGCGTCTTCTTCGGACCA

>rs10207736
TGTCTAACCCCCCTTTCATCTGGTTATAATGAATGCCATTGCTTGTGTAT
AGTTGCCTACATTAATAGACAACAATGCAATATTCTCCTTATGGAAACCC
TACCTAGATTGGGAGGCACCATGAAGCCACTTTTTCTTCTTTCTCCATCT
CTACCCTGATTAGCAAACATCTCTAATTATTGTGACTCCCAACCCCAGTC
[A/T]
GATCATTTTATTCTTTTTCCAGTATCTATGCAGGGAAGCCTGGCAAAGG
CTTAAGGGATGGGGTGGGGTGTAGCATGTCAGCAGGATTTGGAACTATGG
GCCCCATACTTTTGGCACCTGCTGCATTTTCTCCCCACCTGCTGCACCAT
AATTCATCTGCTTGTATGAGTTTAGCAGAAAGAGCCCCCAGTTCCCTGTAA

>rs12464018
GGGAAATTTCAGTATACATAGAAGGCTTAATTCAAAATGATATAATGTCA
ACATTTGGTATAAGAAATTATTTATCTGGCAGAATATATACTCACAGATG
TCAAAATGGGTCTAGAGAGTAGAGAATGGAGGCAATTATCCAGACACTGA
GGCCCAAGGCACAATACTTTTAAGTAATCATGCCCTCAACTGGCATTTCC
[A/G]
TAGTCTTAAGCCCAAAAGCATTGGGTGGAACCATTCTATAAGCAAAGCC
TCAGCTATGAAAACAACTTTTAAAATTGACATTCAAAAGATAAGATCAAC

【０３６８】

【表２８－３】

AACAGGTGCCCTTTGCTTTCGGCAGTAGGTGTGTTCTTGAAAAGTTGGTT
GTCAATATTTCCTTTTCCCATTAATCTAATCACATTCTAAATATAACAGGG

>rs10932689
GGCTCGAATTATGCTTGCACTGAACAAGGCTAGTCTAAGGTATGCAATTG
CCCTGCTTCTTCACTACTTTCAAGTGTAAACAAATATGTCAGCATTATCC
CTAGAAGGAGGGTTTAGGGGTTTTAAGTTGAATACTCTTCAGCTGAAGAA
AATCCATTAATCTCCAGTTTTATTCTTGAGTTAGCTTTCAAATCTACATT
[G/T]
CGACAATAATTACTTTGGGATCTTTGAATTTTCTTTCATGCCTTTCTGT
TCTATGAAGCCCACATGCGTAGTTTATGCATTTTCCAATTTAGGCTAGAA
GTCCAATGTGCTGTCCATTGCACCACAGAGCCTGTTTGCTATGCATTTTT
AAGAGTAAAATTTTCAGAAAATACTTAAATTAAAAAGATAGATTTGGAAAG

>rs12613030
TTAAATTAAAAAGATAGATTTGGAAAGCATATCCAAAATGTTGCTTTGAA
CTTCTTATTCTGGACAATTCCTGGACTGGGGAGAAGGCATGCCCAAGTAC
ACATTGCTTGCAGTGGCACCTCCAAACCAATGCTGGTCGGGACTCTTCCT
ATTACCTCGCAACAGCAATGACTGGGCCCCATAATACAGCCACGGTCATT
[A/G]
TAAAAGATCATTACAAAGCATCAAATTAACTGCTATTAATGAAAGCCAG
AAACACGTCATTCAGGAGGTCGAATGGCTGGGATGGAACATACAGGGTTG
AATAATGGTAGGAGCCTGGGTTTGGAATTAGAAAACTGGGACAGGAATCC
TACTTCTGCTATGAATCCATTGCAAGTGACTGGGCAAGTTGTTCCTCACTC

>rs2888450
CAGATCTCAATCCGTCTTATCCTACCCTCTTCCTGACCTCTAGCTACAAG
AACAGCAAGGCACAGCCCCCTGGTTTTGAGAATGCTAATGCTTGCCAGCA
TTCTTGTCCTGCAGGGCATGAAGTATAGTCCTGCACAACCAGCAGGCTCT
GTGACTGCCTAACCTCATCCTTGGTCACTGACCTCTGTCTTAGTAGCAGT
[A/T]
CGTGCCATCCTACCTAGCTTTGCTGGGTCAAGTGCGTTCACATCTTAAA
ACCGTTTGAAGCGTTTGTCTAATTAACATGCAGAAAGCATATACTGATTT
TTATTTTCACCACCATGTATGTGAGGGCCTATTTTATGGCATGCAAAGCA
TCTCATTTTTATTTCAATTCTCTGTCTTGTAACTTTAAATGAGGCTGAAAT

>rs4254482
TTTTCCGGTTTGTGACTTACCTTTTAATTTTGCTCATAAATTACTTTTAA
CTTACAGATAGTAATATTTTTGAAAGGTTACATTCATCAGTCTTTGTATT
GTTAAAAAGAGTCTTTATTGTTATACTTTTAAAGTAGCTTTTCCACTCCT
AGTCAGATACTTTCACATATAATAGTTGTCTACTTTCCTCCTGAATTAAT
[A/G]
GGGATTTATTTTGGCATATGGTGTGAAGTAAGAAGCTAAATTCTTTTTC
TTTTCTCTGCATCATCAATGATCTCTTACACTGTTAAATAAACTAGTCTT
TTCCTTCTGCTTTCCACACCCATTTAACCTAGCCCACTGTTGACATCGTC
AGAGAAAACTTTTCATCAGAAAGTCTGAACAGCACAATTATACTGTATCAA

>rs2372932
TTACCTTTTAATTTTGCTCATAAATTACTTTTAACTTACAGATAGTAATA
TTTTTGAAAGGTTACATTCATCAGTCTTTGTATTGTTAAAAAGAGTCTTT
ATTGTTATACTTTTAAAGTAGCTTTTCCACTCCTAGTCAGATACTTTCAC
ATATAATAGTTGTCTACTTTCCTCCTGAATTAATGGGGATTTATTTTGGC
[A/G]
TATGGTGTGAAGTAAGAAGCTAAATTCTTTTTCTTTTCTCTGCATCATC
AATGATCTCTTACACTGTTAAATAAACTAGTCTTTTCCTTCTGCTTTCCA
CACCCATTTAACCTAGCCCACTGTTGACATCGTCAGAGAAAACTTTTCAT
CAGAAAGTCTGAACAGCACAATTATACTGTATCAATCCAGCTTAAATTACA

【０３６９】

【表２８－４】

>rs4255939
TGATCATCGATATACATGATGTCAAAAATTTGGGTATAACTGAAGAATTT
TAGTAATTTAAAGATTTCAGAATTTAAATAATGAAATATCTGATACATTC
AATTGGAAATTTGGTTGAGATCAGCTGACTTGTTAATTGGACTTCACTGA
TAAACATTTGCCTTAAAATCTGTAGAATCTAAAGCAGGGTATACCTAGTA
[G/T]
GCGAGTAAGACATCATTTCTGGAATCAAGGGGGCTTTTCAGTGTTGACC
AGATGTTTATCACTGCATGGGCAAATGGCCCAAGGAGTATGGTTGTGGCT
TGGCTTATTTCTTCTTAACGCAGATGCAGTTGCTTTCTTTCTGGGTGGCA
GTGTGGAGGATAACTGGGGTCGGTGGGGACATAAAGTCTCACAAGGGGAGG

>rs10192415
TTCTTTATTGTATCCAGTATAACATACTCGAAGATGTATATATACACATA
TATAGATATACAAAGCATCTATACATCTAGACATGTATATATACATATAT
ATATACACACACGTATATACTGTACTTCAATCATCTATATTAAATTGTGA
TAATATCACATTACCACATGTTGATGGCATTCTTGTAATCTGCCTGAAAT
[C/T]
CATGAAAACACATGCAGTGGTCTGGCTCATGTTGTCTCAGGGAGTGCAT
TCTGGCTCCCAGTGATCATCAATTACTTTTATAAAAGTTCACCAATCACT
TGTTGGTTTCCGGAAAACAAATTTAAAGCAAACATTATTAATGTCAAACT
TACACATTTTGCTTTCTGGAATCAACTTTTTTATTTTAAAAATTGAGAATA

>rs7595393
CAGGGTCCACGGTGTCCTTCGTGTCCCTCCCTGCCCAGCCTCAGCAGGAG
CCCCCTGCTCCTAGACCACTCCCTTACTGAGTCCTGTAGATGTTCCAGCA
CACACAGTGCCTCCCTTCTCAAGGCCCCAGCCCCAGCCCCTTCTCAGGTC
ATTTGGGGGCTTACATCACCTGCTACCTGTGTGGAGATGGAGGTCTGTTT
[C/G]
CCAGCACTGCCTTGCTTTTCCTCCTGCCCCACTGCATTTAATCACTGTG
ATAAGAGGAAACAAAGAGGGAACGTCATTGGTCCCATTCCTCTGAATCTT
GACCACGAAAATATCTTGAATTGCCTCCGTGTCCCCACCCAACATCGCCT
CTTGCACTGCTACCTCTGCCTGAGTGCACATCAGCCAAGAGCCAGGAACCA

>rs2372935
CCCAGCCTAATGTGTACTTTTAAAAGCACTTTTCAAATACTTCATCTTGT
TTAATCTTCTTGGCAGTTCTGTAAAGTGTGAAGCATTGTACAAAGTTAAC
TCTCATTATTATATTGGAACCCAGGGTTTTCAGAGGAGAATCCTCAAGGA
GATAGGGCTTTCCTGCCTTGTGCCCATATAAGGTTGTGGATCCCAAGGGA
[C/G]
GAAAGCATTTTCATCAGACTGGGAGAGGCAAGAAAAGGTCACTGGCAGT
ATAGATTCTTCTGGAGTTCACTGGCAACTTGTCCCACTTCAGTTCTCCCT
TAATCTTTCCAGATGTGCAGATGTATAGCCTGGGTGGATGAGCCAAAATG
AATTCAAGGCTAAACAGGTCAGCTGGCTCAGCCCATGGGAAGCATGCTCAT

>rs6733648
TGGAGAAACCAAGAGGTTGATTTCCTCAGCCTTCAAGAGAGCTCATCCTC
AGCTCTCTAAAGCTGACCAGAAAGAGGAGAGTGGGACCTATGAAAACAGC
AGGAGATGGGAGGGCTTGAATTCCTAATGCTATACCCATAGGTCATTGTG
CCATGGTCCTCTGCACCCCCAACACCCCCAACACTGATCCTGAAGGTCTC
[A/C]
ACAATCTTCATCTGCCTCTCTCCTTTCACCTTCTTTACACTCTCATTGA
TAGCCTTGGTTTTTTCTATACCTCCAGTATTCCCATTCCCATGATAGCCA
TTTAAGGACAGGGCACTTCCTGGTCACCATAAGGAATATTGTGGGAATGT
TCTGCTCATGGATATTGCATCAGAATAGGTCTGGAAATGAAACACACCAAC

>rs6435957

【０３７０】

【表２８－５】

GAGACAGATGGAGAGTGAGAGAAGGGAGGCAGGTAGGTAGGCAGAAGAAT
GAGGAAGAAAGCAAAGGAGTTGAGACTGGGAATGGACAGAAGGAAACCTG
TACATGCTGTGATCTGGGCTTTCTATGTTCCCTGATCCAGGGTCCTGAGA
TCTTGGGGTACTCGCCACTGCATTGTAAGTTTCTGTGGATGAAGCTGGCA
[C/T]
ATAAATACATCTGTAAAGCTGTAACTCCTGGGCATTGTCCCTGAAATTT
TACTGATGTCTAGATTCTAGGTATGGGATTAAATGGGTCCACATTTTGTG
TTTTTCTGAGTCACCAATTACAACAAAACTTGCTCATATACTTATGCCTA
TCTTAAAAAATAATTTATTTTAATAAAATAATAATAAGGCAAGAAAAAAG

>rs6723019
TCATTATCTCCAGAAAGCTTTTCCAGCTTCCAGTCACTGCTTCACTCCAG
TTTTCTTTCTTCTTTTTTCATCTTGGCTTATTTTAGTTGGCTTCTATGCC
CATGACTATCACCCTCAACCAAAGACAGAGAGGCTCCAATGCAGGAGGCA
GACAGATTTGGGCTTGAACCCAATGCCGCTTCCTTGCTGTGTGAGCTTTG
[G/T]
CAAGTTATTCTATTGCCTAATTTTTGGGGATTGTATTATGTTATGTTAC
ATGTTATGTTTTGTTACATGATATTGTGTTATATTACTATCTTCTTCATG
GTGTTATTATATTATTAAGATTGATGAGATAATGTGTGTCAGATTTCTAG
CAGGTTTCTTGGCATATTGCAACCACCAATACACTGAACATATACTGTCTA

>rs12614773
CCACATGTTTCTCATCCTCCTCCCAGGATTAGTGGGCAGCCCAAGCATGT
CTTTCTTCAAAATGATGCTGGATACATAAGAGAGCAAGCAAAAACATACA
TGGCTTCTTGAAGCCCAGGCTTGGAATTGGTATGCCATTGCTTTTACTGG
CCAAGCAAGTCACATGGGTGGCATCAGGGATGGGCTTATGCATCATCTAC
[C/T]
GTGGGAGGAGTTTTCTAAGTATGATGAGGGCACAGATACAGGGAGCGGT
GACCATTACGAACATTAATGCGAATCCTCCACACTGTGTTTCTTGATCTG
CCAGGACAGGGTTCTCTGAAGGCCAGTAGAGGTTCAGTGCTTCCAAAAAA
GGATGCTGGGCTCAGGTAGGTAGACAGAGTTCATCACCTCTATCATGACTG

>rs17833842
TAACTTATAAATTGACTACAATCCTAATAATCACATTAAAATTTTTTATA
GTGAAATTGATACTGAAGTTATATGGAAAAAATAAGAATAACTAGAGAAA
TATTAAGAAATTAAAAGAGAGCTACAATGAAAGATTAACTCTGCCTAAAT
TTAAAAGGCATTCTAAAGTTTCTGTGATTGAACTAGTAAGAACCTTGTGC
[A/G]
TAAGTGGAAAGACCAACTAATGAAATAAAATATGATCTGAAAGAGACCC
ATATGCATGTGAAAATTTAGTATATAATAAAAATGCAAGTTCTAATCACT
TGATAGTCATTCCTTTAAAGAGATACAATGAAATCCATACCTTAAACCAT
ATAAAAGAATAAACCTCAAATGTATGAAAGATAGTATATATAGAAAATAAA

>rs10177578
TGACTAGGTAAAGTTTAGAAACAACAAATTTGAATGTTCAAAAATATTAT
CAGCAGTAAAGTCAAAAGCCAAGTGACGAACTGGTAGAAAATGTTTCTAT
ATATATCAGAGATAAAAAGTTAATGTCCCCAAAGTATAAAGAATTTTTGA
AATTGAGAATAAGCGGAAAACCAAAAACCAATATAAATGGGCAAAAGATA
[C/T]
GTTCATATAATTTAAGTGGTCCCTAAATATATAAAAATATCTTCAACTT
TCAAATATCCTTAAACATATAAACATACATTCAAATATGTTTCTTGTAAT
AAGAGGAATGAAAATTAAATATAATGAGATACCATTTTTCACCTATCAGA
ATGGTAAAACAATTTTTTTTAAACTCTTAACACACTGTTGACAAAGCTGTG

>rs12623304
AAAAAAAAACTATGAAAAAATGATGGCGATATATCAAAAAGACTCAGGAT
CCAGTGTGAGCAGCTCTTATTGGGCAAGTCTTGGAAATTTGAACAACAAA

【０３７１】

【表２８－６】

ATCAACAACGGTTAGTTACACATTAACATGTTTGACAAAATAAGAATCCA
TGAGTCCAGACTGATATAAATTAATGAGTGAATAAATGAATAGGTGATTG
[A/G]
GAAGAAAGGAAAGCTTCTCTTCACAATAGAATGCCAATTAACAAATACA
AAAGGAACAATGGAGTTAGAAAAGAGTTAGAACACTACCATTTTGCAGCA
ATTACAATAATAATTAGTTTAGGTAAGAATCATGAATGGGTGATACATTT
ACGGAGACTGTTTGATGAGGAACTGGATATTACATAGCCTCACAGTGTTTC

>rs6716542
AGAACACCTTCCGCACAAGCTCTTCAAATATCTCAAGTTCTCTTTTCCAG
TATGGTGTTGCAGGGTGTAGTGAAAAATGCATGAGTTTGGAGTCAAACAG
ATTCCCGTTCCATTTCTGGTTGTATCCTATATTACCACTTGGAGTTGTTG
GCAGTCTTAGGTGAACACAGGAGGCAATTCTTTTTTTACAGTGACTGACA
[A/G]
AGAGGTGAGCAAGAAATGTGAGTCTCTTATTTATTCCCAGCCCCTCTAT
CTTAACTTGTTGAAGGTAAAGACCAGTGGATCTGAATTTAGATTATTTAC
CCTCCCATGTGTGGGGAACACACACACGTGCACACACACACCAGGCTGGA
ATTTCTTCAGTTTGTTCCTCCGGGTCTACTCTATACTTCATGGAAGCTGAT

>rs17777330
AGTCAGCAACATGTCTCCAATTAACATGACAGATTTTTTGGACCACAGAT
CTCTTTGGGAATCTTATGTAAGCTGTGAAACTTCTCCCTTAAAAAACCTA
CATATTTAATTCTGTCTGTAATTTTAGGACTTCACATATCCCCAAAGACC
ATTCATGATCCACCAGGGTTAAAGACTTGTTTTAAGTAAAGAAAATATTC
[A/G]
CAGCCTCTGGAGTAGTAGACATCTCCAGAGAAAGTCTGGCATTCTTTGG
TAACTCATGGCATTTATTACATTAGCTTTGGATGGAACAACCCCCAACCC
CCAAGTCTGAGCATGTGGTTTGATGCTGCTTCCTTTCCATTTTCACTCTG
CTCTCTTGGATTCTATGTAGCAAAAAGGTACCTTTTCTAGGGTCACATGTC

>rs10211546
ATATTTCTAGGGTAGTTTAGGTAACATAGAACTTTGTAGCTCAGCAGTCT
TGGAATCACTAGACTCTAAGCCCCATGTAGTCAGAGACTGCCTGCTTTTA
TAATTCATCCCCAACAGCAGGCTATTGCATAACACATTGTTACCACCCAC
ACCATTTTGTTGAGTAAATGAATGCATGCATGAACGAATCAGAGGATTCT
[A/G]
TTGTCTAAATAAACTTTGGAGGTGACTTAGTCTTCTCTTCCCTCTGATG
CTTAGATCTTCTTTATCTCTCAGTTCAACATATATTGCTCAAATGGTTCC
TAGGTGCAAGGGATCTGGAAGTTATTAAAATGAAATAGATTTTGGACCAT
GACCTTGACAAATTATGATCTACTAGGAGAGATAATATGGAAATCAGTATA

>rs2372937
GAAGTTATTAAAATGAAATAGATTTTGGACCATGACCTTGACAAATTATG
ATCTACTAGGAGAGATAATATGGAAATCAGTATAATACTACAGAGACAGT
AAAAAGGAAAAAGAAATGTTTGCACTTAATAATTATTCCACCATTGTTCC
AAAAGTTTCAATTATAGGGAACTAAGTTCCACTACTAATAAAAGTCAATA
[C/T]
GCATTGTATGCTTACTGCATGCTAAATATATTATGTCATTATAATATTT
ATGTTCAGGTGTATACTATGATTGTATGTATTTTACGACAAGGAAATTGA
GGCTCAGAGAGGTTAAAGAACTTGCTCAAGGTGACAGAGCCAGTAGGTGG
TAGAACAAAGACTCCTACATTCTGACCTAGTCCATATGTAAGCAGATTTAT

>rs4315498
TTCAATTATAGGGAACTAAGTTCCACTACTAATAAAAGTCAATACGCATT
GTATGCTTACTGCATGCTAAATATATTATGTCATTATAATATTTATGTTC
AGGTGTATACTATGATTGTATGTATTTTACGACAAGGAAATTGAGGCTCA
GAGAGGTTAAAGAACTTGCTCAAGGTGACAGAGCCAGTAGGTGGTAGAAC

【０３７２】

【表２８－７】

[A/G]
AAGACTCCTACATTCTGACCTAGTCCATATGTAAGCAGATTTATTGCTA
GAAATATCTTGATGTTGCATTGAAATCTGCCTCTCCTTATTTTCCATTTG
GAACTAATTCCACTCTCCCGAGCCAGAAAAACCAAGCCTCTCATTACTTG
AAAAACCAATTAATGAGTTAAATTACATCAAGTTAGTTTAACAGTCAGCAA

>rs12998806
TAGGTAAGTCTTCACAGAGAAACTGGTATTAGGGCTAAGATCTAGCGGAG
GACTAGGGGCTTTCTAGACAGACAATGGAGGCAGGACACTTCTGAGAGAG
GAATGAAGCCTTGAGGTGTGAGACAGCATGTGGTAGAGCATGGAGGGTTC
AGGCACTTGGAGGAGTTGGGTATGGGGAGAAATACAGAGCACCTGTGAGA
[A/G]
CCTGGGGCATGGCTGGAGAGGTAGGCAGGGGCCGGCTTGCAAAGGGCTT
TACCTGTCATGCTGAAGGGCTAACTGCTGTTCTGGAGAATTTGCAGAGCC
ACTGAAGGTTTTGAAGCATCCTAATGTTAGGATTCACTTCAAGTTTTAGA
AAGTTTAGTCTTTTGGCTCAAGGGTGGGGAGGGAATAAAAGAAGCGAGAGT

>rs12465515
CACCTACTCAGGAGGCTGAAGCGGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCGG
AGGTTGCAGTGAGCTGAGTTGGCACCACTGCACCCCAGCCTGGGCAAAAA
GAGTGAAACTCTGTCTCATAATAAATAAATAGAGTGGACAAGGAAATACT
GATGGGGGTGAGAAAACAATTTGAGAGACATTTGAGAAGTAGTGAGATAA
[C/G]
ATTTGGTTACTGATTGAATATGGAGTGTTAGGATAACCCTGGGATCCTC
ATTTTGGGCAATCACAAAGCTACTGGCTACAGCAAAAGGAGGGGAAGAAA
AGTGGTGGTGGGAGGGAGGCATGAGAAATTTGCTGCTGGCCATGTTAAGC
TCCACCTCCTGTCACCAAGTGGTGATGCTCAGGAGATGTTTGTGTCCACAG

>rs4491709
ACCTCCTGTCACCAAGTGGTGATGCTCAGGAGATGTTTGTGTCCACAGGA
GGAGAGTGATCTGGGTGGGAGGTTTACATGTCCCTCCTTCCATCTCCCGG
TCCTTCTTTCCCTCCTCCCTCTTTCTTTGTTTGGTACTTCCTTTCTTCTC
TCTTTTCTTTTTCTGCCTTCTTTTGAGAATGAAACCTAAGAGTGTTTATA
[C/T]
GTAGAGGGAAAAAGTGGAGCTAGAAGTTTAAGACACAGGAAAGGGAGGA
AAAATGTCCTAGTGTGAGATTCCAAGGAGGAAGAAGGGCCAGGATAAGGT
GGGGAGAGGGATGCCTCTTTTGCTCATTGCCTTTATCTGTCTTTGTCTGT
CCTGGATTGATTGTCCTATCCTTTTCTTCCACTTCGTGTCTTCTCCCGTAT

>rs2372938
GGATTGATTGTCCTATCCTTTTCTTCCACTTCGTGTCTTCTCCCGTATTT
CTACACAAGGCACAGTCAAATAAGGGCTGGCACGTGCGCATCTTTGTGCA
CACATGTGTGTGCACAAGCATTGAGGGATGCACAGGTGCACACACCTTGT
AGAGCCTCTAGTAGCTCAAGTCACATTTTTTCGCATTTCCAGATTGTAAG
[C/G]
CTTACTGAGGGGCAGATGGGACGTTCTCACAGGAAAAAGGCTGACCTCA
GGGAGAAAGATGTGGCCCCCACCTACAAACCAATGATGTCTACTCCCAAC
AGGGGACGTCTTTCCCCTGCGTGAAGCAACAGGACAGATTTGGTTAGGTG
TGGCATCGATGTCCTAATCTCCTATGAGCACACAATGAATGAAGGTGGGGG

>rs12621130
GATGGGGCTCTGACCCAGTTTCCATTTGGCCAGCCGACTGGAAACAGCTA
CTCACTGGGCCACTGGGTTCTTTCCAAAGAACAGTGAAGAACAGTGGTTT
GGGGTAGGTGGGGGCAGGGGCTGGTGGGGCAAGAATGTCAGAAGCAAATG
CAGGCGTGGCTGGTCCAGTAGTTCCAGTACCAAAGAAGCCGCTATCTGGA
[A/G]
GAGTGGGACAACCCATCCTAAACATGGGAAGAAGAAACAGGAAATTTCA

【０３７３】

【表２８－８】

AAAGATACAACTACTAATTAAATGAAAGCACTCCTTAACCACCCCTTTGA
TAATTAGATCATCTTCTCCTAGAATGAGAAGGAATATTAGTCTGACTTTG
CCCTCCATATGGAGAAACATGGCAGGCAGGCTCTCTGTGCCTGGAGGGTCT

>rs13399995
GAAGGACACTGCAGCCAAGCTGAGCCTGTGTCCAGCTGAACACGGACATT
TACTTCTGCTTCTGAGGGGAAATATTGTCATGTCTTATGGGTGTACCCAG
CAAAAGATGTTTCCACTAAAAGACTATAGAGAATTGCTTATTTCTAAGGA
CTGAATTCCGAATGTTTTTGGTCAGGTTCTCTCTGAACAGAGAACCATTG
[C/T]
CCCTGAGCAGAAGCGGTCTTCACACAACTAGCAACCATGTAGTGTTTTC
TCATTCAAATGGCGTTTGGTATTCACCTGCCTGTCCTGGAACAAATGCAA
AGTCAGGGTTGTTTCTAGCTCTCCCCCAATATTGGAAAAATGCTGATGAA
CTGAGCCTGGTTCCATTTTACACCTGACAAAAGGAACTCAGATGAGAGTGT

>rs12052807
TGCTCTCATGTGTCTCCAGGAGAGTGTGGCCTGGGTTAGCTTAAGACTAG
GAATGTGCTGACAGCTGGGAAGAAAGTCAAAAGAAGGCATGGCATGTGGT
TATGGGGCCGGAGGGACCGCTTGGGGGGAGAGGTGGAAGCGCTGACATGA
GCTTGCTCTGCATCGCTGGTTCCCAGAGGTGGCCTGATAGGAGAGTGCCA
[A/G]
CTGGTGGTATGCCGTGGGCTCTGGGGAAGGGGCTAGAATGTTGTTGCAG
CCCAGAGGGGCTGGGCTAGTGAGGAGCAAAAGAAAACATAAGCTGGGGGG
AAACTGCCTAATAGACCAATTAGGAGACAGGGTTGTGCCCTAAGGGATGG
GTGGGAGCAGGGGGTGCTAGAAGTAGACAGAGAGTAACTCTCAGCTCTGAA

>rs10199394
GCAAACTCATCTCATTTGCTACTTGTCCTATAGGTAAGGATGGACACCAA
ACCCAAAGAGACTTTTGGGATGTGGATAAAAATTGAAAACTTTGCCTCTC
ATTAATCCCTTGGAGAATATAGCATCTCCTTCAAACTGGACTGCTCTCCT
TGATCCCTTGTCTTTACCTGAAAATATCTTTCAAGGCCTAGCTCATGCTA
[C/T]
CTTGGCCATAGGAACTTTCCTTATCACCTCCATCAATGCTGTTTGTCCC
TCCACTAGAATCTTCTGTTTTGGTACTCCTCTTACTCAGCCTCAAGTTAA
ATTTATGTGTACTGGTTTTAACCCCAGTACCCAGTAAAGGTTCTGAATAC
ACGTGATGAAATAAGTCTCTCCTATCCCATGGCACCTAGTATAGCATTTAG

>rs2372940
AAGTTAAATTTATGTGTACTGGTTTTAACCCCAGTACCCAGTAAAGGTTC
TGAATACACGTGATGAAATAAGTCTCTCCTATCCCATGGCACCTAGTATA
GCATTTAGTTGCTATACTAATTATTATAATTAGCATTTATTACGGGCTTA
CTATGTGCAAAGTGCCATTATTCCATTTATTATTCACAAAAATATTTAGT
[C/T]
TCTACTATTCTCTAATTTATTAGATAACCTAATATAAATCTTTTTTGTT
TTGATTGTTGCTAGCTGATTGAAGGAAATAGAATTGTGGTGTGGTAGTAG
GGGATGTTGAGTGAGTCTTCCTCATTCTTAATATTTCCTTCCACTAGGAT
AACGCCCCTGGGCTCTCTTCATCAGGGGAGGAGGAGTGACTTCATCTGATA

>rs4583440
CCTAATATAAATCTTTTTTGTTTTGATTGTTGCTAGCTGATTGAAGGAAA
TAGAATTGTGGTGTGGTAGTAGGGGATGTTGAGTGAGTCTTCCTCATTCT
TAATATTTCCTTCCACTAGGATAACGCCCCTGGGCTCTCTTCATCAGGGG
AGGAGGAGTGACTTCATCTGATAGATTCGGAAGGGAAAATGTTACCCAGT
[C/G]
GCTTCTCAGTCCTCTTTCTCTTGGAGCGAGCCCATCTCTGGAGCACATA
CACTCTCCCCTGCTCCTGTAGGTCTCGAGTTCTCAGGGGAAGGGTTTGCC
CTGTAAGAGAGCTTGTCCTTCTCCAGTGAGGCCTGTCACTGGGAAGATAA

【０３７４】

【表２８－９】

TTCTGTACAGTGCTGGGATTCAAATTTAGAAAGCCCACTTGCCCCATAATT

>rs2372941
TGTGGTGTGGTAGTAGGGGATGTTGAGTGAGTCTTCCTCATTCTTAATAT
TTCCTTCCACTAGGATAACGCCCCTGGGCTCTCTTCATCAGGGGAGGAGG
AGTGACTTCATCTGATAGATTCGGAAGGGAAAATGTTACCCAGTCGCTTC
TCAGTCCTCTTTCTCTTGGAGCGAGCCCATCTCTGGAGCACATACACTCT
[C/G]
CCCTGCTCCTGTAGGTCTCGAGTTCTCAGGGGAAGGGTTTGCCCTGTAA
GAGAGCTTGTCCTTCTCCAGTGAGGCCTGTCACTGGGAAGATAATTCTGT
ACAGTGCTGGGATTCAAATTTAGAAAGCCCACTTGCCCCATAATTAAGCC
ACATTCACCAGCTTTAACAATGACAGAGGTGATATTGAGTTCTCCAGTGAT

>rs6721811
TACCAGGTCCTTCATTATCATATTCTACACATTGAAAATGAAGGTAAGAG
AGCAAGCAACTTGCCCTAGGCTACCCAGGGAATAGGGAGGAAAGTCTGGA
TTTGAACCTACTGCTGCCTGACTCCGAAGCCCTGTTCTTTCTCTCACCCT
GGAGGATGGATGAGGGTGGGATGGGGCAGTTAAAAGTTGAGGGGTATCTC
[C/T]
AGGAGAAAGATGAGACACATGACCATTGGGTCTAAGGAGCCAGAGAGAG
GCCATTGTGTCTGAGCCTGGACAGCCAAGCTTCCTAGAGACAGAGGATGG
GATGAGATGACTTCTGGCTGACTCTGCCTCCTTGAGCTCTTTAGGATCCC
CTGCAGAATCTCCCAAAATGATGCTCATTGGAAACAGAGAGAGCACATTCA

>rs12615418
TAGAGATGGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGCCTGTTCTCAAACTCCCGACC
TCAGATGATCCACCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGT
GAGCCACCACACCCGGCCAATTTTTTTTTTTTTTAAAATATGGCATTAAAA
TGGTATTTATCTTGACTACTGAGTTTTTGGTTAACCCCTTACATTTTGTG
[C/T]
CCAAGACATCTCACTCATGTTATCCTAGGCCCAGCATGGCTGGCCTTGT
CTCTTAAATTCAAATTTTTAAATTTTTCATTCCTCAGGCTTCTCACTTGT
AAAATAGAAATAATAATAGCATCTCCCCCACAGGCCTGTGCTGAGAGTGA
AATGTGTTACTACACGTGCCTCACCTTCATTTTCAACAGGACCTATTGCCA

>rs12621884
CACACCCGGCCAATTTTTTTTTTTTTTAAAATATGGCATTAAAATGGTATT
TATCTTGACTACTGAGTTTTTGGTTAACCCCTTACATTTTGTGCCCAAGA
CATCTCACTCATGTTATCCTAGGCCCAGCATGGCTGGCCTTGTCTCTTAA
ATTCAAATTTTTAAATTTTTCATTCCTCAGGCTTCTCACTTGTAAAATAG
[A/G]
AATAATAATAGCATCTCCCCCACAGGCCTGTGCTGAGAGTGAAATGTGT
TACTACACGTGCCTCACCTTCATTTTCAACAGGACCTATTGCCAGTAAGT
GCTCGTTAATGTTAGCCATTATTCTTGGCATTGCTGTTGTTATTAGTGTC
AGCCATCATTCTCTCAGCCAAGAGATCCTTCCAGAAGAGAAGTTCTCCATG

>rs2372943
CTTGAGTCTCAATTTCTTCAAGTTGGGAACATTACATGACAGGACAGGAC
TGTGAGGATTAAATGTAAACAACATTTTTTTTTTTTCTATAGAACATACT
GTGGGGCCAGCACCATGCAAGGTGCTTTTATCTACAATTTATTTCTTTCC
CTTCCCATGCCTTCTGCCTCTTTGAATAACTGCTGCAATGGCTGTAGAGA
[A/G]
ATAAATGCAGTAGACCAAGACTTTTAGTGATTTTTAAACAATGTTCTAG
GGCAAATACATGGGTATGTTTACATACTCCACAAAGTGAAAAAATTATGC
TAGTCAGTGTGCAAAGTGTGTTTTTCCAGACCTGCAAAAACTGAGATCAA
CTTCCATATTTCCAACTTCCATATTCCCTTCATCCCTTAAGCTACCAGGCA

【０３７５】

【表２８－１０】

>rs4522583
ATTTTTAAACAATGTTCTAGGGCAAATACATGGGTATGTTTACATACTCC
ACAAAGTGAAAAAATTATGCTAGTCAGTGTGCAAAGTGTGTTTTTCCAGA
CCTGCAAAAACTGAGATCAACTTCCATATTTCCAACTTCCATATTCCCTT
CATCCCTTAAGCTACCAGGCAGAGGATGGGAGATAAAATTTGGCCATAAA
[C/T]
TTGTCATGGGTCCATCTTGGTCCTAATTAGAATTATCTACTTCCTAATC
CATTAACTGCATGGATAGATAGTCTGAGGGCCTCAAGGGCAAGAGATGAC
TTCTACCCCTCCACCCATCCAGCCCTGACCCACCCTTCTCATATACATTG
GAGAAAGCTCTGCTCTGTGTAAAACACATCAAGTGCAGGACATGGTTCTTT

>rs2888451
GTAGAGTTTGGGAAATGAGTAACATGTAGATCTGTGAATAGATATGTCTG
AGGAAGCACCAGGCAGCGGAAATAGCTGGTTGCAGGAGCAGTTTGTCCTG
CCCACCTGAATCTTCAGGTTCCTTCAGCTAAGCCTTAGGAGAGGAGGCTG
GAGAGCTGCTTTGCTGGATCATCTCCTTTGGCCCCCCTCAGACTAGAACT
[C/G]
CACCTCCTCTCTACCTAGCTCTGTGCTCCACAGGCTGCCTCTGGGCTGC
ACTGATGGGCTCCCTTGACTGCTGGCTCCTGTTCAGGGTTGGAGGAGGAG
GATGAAGTCATGGAATAGTGTCCCCATGCTGGGCTGCAGGTACAGTTGCT
GCTTCTCTACTGAAGACCCCTGACAGCAACCCTGTCTTACAGCCAGGGTGT

>rs2270398
TCAGAGCAGGAGACATCATTTTCCCTTAATTCTATTCTGCCTTGTAACCC
CTTTCTTAGACTCTCTGCTGAGTCTCTGCTTATGTGTTGGGATTGCATTG
ATGCAGATGCTTTAGGGCCACGTTGTGGAGGATACAAGATGATGAGACAG
GAGGCAGCGTATGGTGAATCACTTCTCACAGCTCCTAACTAAGTTCTGGG
[C/T]
ACATGAATGGGTACTCAGCACATACCTACTGACCAAGCCTATGGAGAGC
TGAAAACTCATAGGCTGACTTTGAAGCGAGGCCTTTGAAACCATCGTCCC
AGGGGAAATAATCTAGGTCAAAGAGACGGCTGTGGCAAGGGTGCGAGCTG
GCAAGCATGAGGGCTGACAAAGCAGGCAGCACTCCTCCTGAGCAGATGACC

>rs13412666
TATTCCCAGGCTGGGCTGGAGCACCTGAGGCTACTATGGTTACAGAAAGG
AACCTGGCATCCGAAGGTATAGGCTCAAATCCCAGCTCTCATGATTGCTA
GCTTTGAGGTTTCAGGTTCATTTCTTAAGTGCTCTGAGCTTTGGTGCCCT
CCTCTTCAAAATGGGAATGAGGAGCATGTCTAGCTCCCTGTTTTGTTGCA
[A/G]
TGAATAGCTACATGAAGAACAGCTAAACCAGAACAGAAAGAAGGCAAAT
GGAAGCTACAGAAACCAAGGATTTCCTTGTTGAATCGAATCTTCCTTCAA
TCTTCCTTCACCACACTAGTGGATCTCCCTGTGGGAGGGATGTTGAGAGT
GCTCCGTGTTTTTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGATGGAGTCTCA

>rs13426489
CAAGTGATTCTCCTGCCTCAGCTTCCCAAGTAGCCAGGACTACAGGCATA
TGCCATCACACCCAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCA
CCATGTTGGCCAGGATGGTCTCGATTTCTTGACCTTGTGATCTGCGCACC
TCTGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTTAGCCACCACACCAGCCT
[G/T]
CTCTGTGTGTTTTTAATCAATAGCAATATGTACCATATTTAGTAGGGAC
TATAAAGAAATTGTGCTAGAAACACCTGGTTATTTTACAGAACTTTGCCA
GTGAGTACAAAAATATGCGTAGCCCACAACCTCTCTCCCCTAGAAAATAC
CTCCTGTGGGTAGAATGAAATGGGTAGGTGTTCTTACCATTCATTAGCATT

>rs6713249
ATTAAACCCCTTCCTTATACATTACCCAGTCTCAGCTAGTTCTTTATAGC

【０３７６】

【表２８－１１】

AGTGTGAAAACAGACTAACACACTCTTAAAAGTAAATGTTATTACCCACC
TTTTACAGATTAAGAAACTTAATATTACATCAAGGAATTAGTTTATAGCA
CTGGATGATCTGGCCTCAAATCTCCAGTGTGATCAGTATCAAGCTTTTCT
[C/G]
ACTGTATCAACAGAGTTTTCCTAACAAATCATAAGACACAAGTAGTTTC
TCCAACTTAATCTATTATACCCATAATTCACTTGCCTCCAGGGAAAAAAA
TTAGATGAAACAGACTGTAGTGGCTTTGTGTAAAACAGCAGCTCCATTCC
TTTAGCCCTATTCTAAAACAATAGACCATGTGCTGATAGCTAGCTAACCTC

>rs12620095
GCATTTGTTCCAAACACATTTTACATGGATTATCCCATTTAATCTTTACA
CTAAAGTATAATACTCTTATTACCCCATTTTAAAGAAGAGAAAACTGAGG
CACAGTGAGATTAAGGAATTCATCCAGTTTCTGCTGCAAGTAGGGTGGCT
AGCATTGTAATCTGGGCATTTGCCATGAAGCTGTGCCCTTAACCACTCCA
[C/G]
TATGTGCTATAAGGTGGAGCTGACTTCATGGGGGCTAATTCAACCAGGG
GAGTGTGCTCATATTAACAGATCTGTGAACTCCCTGGTTTGTTTGTGAGA
CAATTATCTATTTGCTTACCTGAATCACAGCAATAATAGTTATACCTCCC
ACTTACTGCATGCCTACTTGGTAGCATGTACCTGGACAGAAGGTTTTCATT

>rs4621152
GGCGTGAGCCACCCCGGCTGGTCGCATTCCTCTATTTAGTGTTAATACCC
TAAGACTCCCCAGCTGACCACCAAATGTAGGCAGGTGGAGGGACTGACCT
CCAGGGGGCACATGTCTCAGGTTGACAAACACATTTTCTCTTGATCCTTT
TTTTCAGTATGATGAAGTATTCTACAAGACTCTCATTGAACCTTCTGATA
[C/T]
CACATTCTAACCATTTATATAAAAGTCAAAAGCTCCTTGTCTTCAGGAT
TCCAAAGTTCTTAGCACAAAGGTCCAGGAAGTGTCTGAATTCTTTGGTGT
CTGGTTCAGTATGGATGTTCGGGTCCCTCTTAGACTTGAGATAGAACAGG
AAAGAGATGAATAGACAATGACAGAGGTAGAGAAAGTACCAACCCTTCCCA

>rs12622764
CCTCTCATCTCCTGAATGGCTGACCAGTGCTTGCTTCAAGTTAGATTAGA
GTTTGAGCTTTGTAACATAAGTCCCCTTCTGTCTGATCAATGAAATGAGG
GATAGGTACTTGCCCGAGAGTTATGGGACCTGGCATTTAACGTGAGAACA
TGCATCTTCAGAAGCACTGGTGAGACTTCAGAATTCCTGAAAGCACTATT
[C/G]
TTGCAAGGCTTGAATGTACCTTCTCCACTCCACCATGTCCTCTCCCAAC
CCTACTAGCATGATATCAAGCTTGGGTGGAGAGCTCGCTTGCAACTTTGT
CAGATACCCATGAGCCACTCTTTGAATTTCTGACAATGAACAAGTATGTG
GGAGGCCAACCCCATCCAACCTGACCCATCTGAACCCAATCACATGTTTTC

>rs6723013
AGAAGAGTCCTTTGTGACTCTGATTGGCTTTGTGACTTCCTTGGGGCTGG
TGTTGGTCTCAGGCTTGTGTCTCGCAGTCATCCAAAATGTGGGTGGGCCA
TGTCCCACCTTAACTGTGGTTGTGAACGCAGAGGATTCACTCAACTTTCA
GCATGCAACAATAATCAAATGCAGTTTTATGGTTCACAGAGGGCTCCACC
[G/T]
TCATGATTTCATTTGATCCTCCTAACAACCCTGGGAGCTCAGAGAGACT
AAGGAACTTGTCTCATATCACATACCCAGGAGTTGACTGCACGGCATCTG
ATGCCAGCTTCTGTACCACGTGTCCTCCTGGTGATACTAGAGTAAATAAA
ACATAACTAGACAAGTAAATATTTTGTACAAAGTAATCTGCTAAAAATGT

>rs2372945
GAGCATTTTCTCTTGGTAAGTTCTCATTTTCCCTTAATCATTAGAAGACA
CGGCACAGTAAACGCGAGCTCATGAGCAGAAGGCTACATAGTTGTATACA
TGTGTGTGCTTTTTTTCACACCAGAGTTTGATGAAGCAAAATACCCAAAG

【０３７７】

【表２８－１２】

GTCTTTTAAAAGTAAAGAGGTTTTAAGAGTAAAGAAATTTAAGAAAAAAA
[A/C]
CAAAAAGAAGTAAAGATGGTTAGGTCTCCTGTTTGCTCTCCTTTTGCAA
TCAGTCTGTCTCGCTCTGTGAGCTGACTATGCTGCAGACTTTTCTTTTAC
CTCCAGCCTTTCGCTTGTAGGGTTTGAGGCTAGGGGCGGGGAGAGAGAGT
TCAGCCCAGCAGGCAGCAAACCCTATGTGCAAACACGATGTGTGAACATT

>rs12694403
TCACTCTCTACCCCTGCTGCCCTCCCAATGCTCAGGTGGGCCCTAGATTC
ATCCAGAAGCCAGGGTGTTGTGCTTCATGAAAGGGCCAATACCCCTAATG
TGGGACCTATACAATAAAAGGCAAGGGCAGAAAGAGAGAAGAAATAAAAG
GAAAAGGGGTGTCTTGAGGGGAGTACATGATAGACTCCTGTGCCTGGAAG
[A/G]
GACTAGGAAACTTATACTGACTGGTTCACTGCATTTGCTCAAAGAGTAT
TCATCTTCTTGAGTTTGTCAGGTGACTGTAAGAGCTGGGTTCAAGTTCTT
TGGTTCACTATTATATGCCTAGCTGAGCACAATGCCTGGGACTTAGAGGG
AAGGTCTGGGACTTCACCAGGATTCCCAAAATAGAACAAAGCATTTGTTA

>rs12613955
TGAAATATGCCAGCCAGCTTAAATTAGCAAAGCTGGAACTGTGGCAGAAT
GAATAGCCCGTGTCTGAGTGAGAGGGAAGGAAAGGGTCTACTGTGTGATA
GGCAATGGTTCCAAAGTAGGAGTAGGGGCCTAGTGTGGTCATGCCTTCTG
ATATGTCAAGAAAAGGCAAAAAGTTGATATTTATTTGAAATATTCTGATT
[G/T]
TATAGGTTGGTGATCAATTAAAAAACTAACAAATACAGTTAACAAACAT
GTTTTAATGCTTGCAGACAGGATCCTTCCTGCCGATGTTTGGCCTTTGTC
TTTAATGGAATTTGGGCTGCCCCATAACAGCCCACCCTAAGCAAAACTTC
TTTTCTGCCTTTCTTTTATATTGTTTTTTATGGAATGTAGAGGGATTTTT

>rs11894340
CTGCTTCTATGCTGTATTCTAGTCATTAAAGGAGACCATCTCACACTCAA
GGGGAGAGACTACACAAGCCATAGTGCTGCCATGGCAACACAACCATTAG
GATGATGCCTTGAGCCTTCCTTCTTCATATTTCTTAGACTTCCTTTCTGA
CCTAGAGGAGCCAGAAGGACTTGGGACTTGTCATACCGTCCAATCCCAAG
[A/G]
AATGACAGGAATGAAGGAATTTTTAAAAATTCAACTCATTTCAACACAC
ACACAAAAAATGAGAGAAGTGAGTCAATTTGAGAACTGAAATTCTGGTAG
ACTTTTGGGGAGACACTAGAAGGGCCATGTTCATGAGTAGGAACCATAGA
TTCTGAGTCAATTGGGCATGAAAGTTTTTCTCCTGGTGTCCCGATCTTGG

>rs17778329
ATTGTGTTGGGGGAAGGGAGGCTTCTGAGACAGAGCTGAGAGTCCCCAGC
AATGCCATCCCTGGCTTCTGGCCCATCTGAATGCCTTACTCTTTCATGTA
AGCAAGACATGAGGTCCTGCTGTTTGAGTTGGCTTTGCCCTGCTCCGTGA
TTTCAGTTCCTTGTCTCTCCAGCGTGTGGGCTCATTTCCGTCCTCTGAGC
[A/G]
CTATTGTTTTTCTGACTTGAACAGTCATCCAGAAAACCTCAGTAATAAG
GCTTTTGTATCATTATTTACTTTGCTAATTATATATGTCTTTCCCATCCC
CAGTGCTTGAAGACATCAAATTGCAGTTGAAGTAACGGCAGAGGGAAAAG
CAAGGGCAACAACAACAAACCACTTCACTCCTCTGGGTGGAAACATGCAA

>rs4442975
AATTTTGGTGATGGGAGGTGTAGAGGGTAAACTCTTGATGATATCATTTG
TGTACCTGGGTCCAGCCATGCCTGAACTTTTCAATTACTTGACCCAGTAA
ATTTCCTTATTCATTTAAATGTTAGAGTTGAGTTTTGTCTCTTATAACTG
AAAGAGTGACATGTGTTTATATTAAGTGCAGGTCACTAATATAGTCTATT
[G/T]

【０３７８】

【表２８－１３】

GTTTCCCCAGGCTTGTTCTCCTTTTCTCAAATAGGACTGATCAGATAGT
AAGTGCTCCATACCTGTAGGATACATAAAAGAGCAAATGAACAAGGAGCA
GGAGATATGGTGGCTGACGGTTGGACTATAATTTTTTCTTGATTTTTCTG
ACTTTATTTTGGCTGTGATCTAGGAAGTGAAATCCAGGTCCTTCTAAACC

>rs10932693
TTTATTTTGGCTGTGATCTAGGAAGTGAAATCCAGGTCCTTCTAAACCCC
AATTTAACTGTGGCTCCTGAGGGAGATTTTCAGATCTCAAATGATCTGTA
AGTTTAAGGGAGGATGATTGGTCCCTGTACACTCTCTGTGAGAGTTCCTT
TGGAATACTGGTTTCAGAATGTACAGCCACACAGGTAACTGGATTAGGGA
[C/G]
GGCCAGTGGTTTTTTATGAATGCTATTGAAGACACTGAATGGAAGCAAT
TCTCACCAGAACTCTTTTTGCTGTCATCTTTCAGGGGCTAAGTTGACACT
AGAACCAATCAATGATCCCTGAACTGGGAGAAATGGGTGGCCTTGGCTGT
GATTTTTGGTTGTGCTGCACATTTCAAGATGACAATATTGTTTTAAATTA

>rs17778427
TCATCCTGTTATCCATAATGAAGGAAGATTTTAGGATATTCCAGCTTAGA
TCCAGGTGTCCCCAGCTTCTATACTCACTCTGAAGAAGTGTACTTTATCT
ACTCTTTTTACACCATTTATCCCATTTTGGCCATTTCTGAAAGGAAGATC
CTAGAAGCCAGGCCTCTTGGAAGAAGTTGGAGCTACAGCATTGATAGGAA
[A/T]
ACCTGACACCTAGAAAGGCAAGTCAGTTCTTCCCATGCAGTGGCTTTGG
GGACTGTAATTTAACAAAGCTCTTTTTTACTTGTGTAAAGTGATCTCCAT
TCCACTTTTTTCTTGCACTGATTCTAATTAAGTGGAAGCAATTGTTATCA
TCATTTAGGATTATAGTTAAAATACCCCTCAAATTGTTTCCATTTGGAAT

>rs17835044
AAATATTTCTCTTGGTCACTTGAGTCTAGCATCTAAGTCATATAATGCTA
TTATAGCCTTGTTTTGCTTTTGATTTAGGTCATATCTTCTTTTTCTGATC
TTTCTTAAAGTGAAGGGACCATTTGCTATGCTCACAAAAATTCTCAAGGC
TGGAACTACAGCATGCTCTGGTTTCTAAGCCATACACATCCAGGTAGAAG
[G/T]
GTCAATTTAATTGCCAATGATCTCAGCCTTTTCTAACACTGTTCCTTAA
GTTTCTTTGGCACTGCATGGCAAGCAACTGAGTCATGCATGAAAATTTCT
CTTCTAGACAACCCATACCTACAGAGGGAGGATTTGGTTTACTGCAGATG
CTGAGTGCTTCTGATGGCACACATTCCTTCTTATTAATATCCCCCTGGCC

>rs7562029
GAACAGTCAGCATTGTCTCCGCTTCCGCTCCACCCTGCAGTTCTGAGCTG
AACAGATAATTTATCTGTGGCACAACAAAGTATATGACTTGGAAGAATGT
TAAAGATCAAGTCCACCTTCTCCTTGTATTATATGGCTCTGAGAGCCAGA
GAGGGGAGGTGACCTTCCCAGAATGTGAATGTGGTAGAGCCTAGCTTACA
[A/G]
TTCATGTCCAACTTAGGTGTGAAGTTCTATGAGACTATGCTGCCCTCTG
CCTCACAATGCTTTCTCCCATGGGAGAGGAGGCTCAGAGGTACAAAGCAG
CTGCAGAAAGACTCTCTCAAGCTATTGACTCTTGGATGACAACAATTAAT
GTTCAACTTGGCTTTACCCCCAACATGCACTGCACAGATGCCTGCAGGTC

>rs13000023
TGGCTCTGAGAGCCAGAGAGGGGAGGTGACCTTCCCAGAATGTGAATGTG
GTAGAGCCTAGCTTACAATTCATGTCCAACTTAGGTGTGAAGTTCTATGA
GACTATGCTGCCCTCTGCCTCACAATGCTTTCTCCCATGGGAGAGGAGGC
TCAGAGGTACAAAGCAGCTGCAGAAAGACTCTCTCAAGCTATTGACTCTT
[A/G]
GATGACAACAATTAATGTTCAACTTGGCTTTACCCCCAACATGCACTGC
ACAGATGCCTGCAGGTCTACAATGCCGAGACCAAGTTTGGGGGGCATTTC

【０３７９】

【表２８－１４】

CGCAGCTCTGTCTATTGTCCTCCTTTCCTCTTCTGTGGTCATTCTTCCCA
AGGGATAGGCCTAGTCCAGGGTGGAGAAAAACAATTCTTGGTGGTAGGGG

>rs735361
GGTTTATAAGGCAACTCTTAGCTTGACCCACTCTACTCCTCCATCAAAAT
AAAGAAATAAATAAAGTTTTCAAACTAAAGAGCATTAAAGAATGATAACT
TTTCTTTTTCTTGGTACTATCTATTGACCTATACCTGGTTTTCACTGTAA
CACATTTGTGGTATGAAAAATGACAATATGATGTCAGAGAAAATGAGAGA
[C/G]
ACATTTTAGAATTTATCAGAATGTGACTATGGTCACTTAAAGTCCAACT
TTCTCATGTGGGTTTCAGCCTGTGCTGGAAACAAATAGCCTCTCTTACCT
CTAAAGTACTTGGTTCTGTGCTCAAAGTGGCATATTAAGTTCTGCTGATT
ACATCAGAATTTGGATGGTGTCTCAGGATCTCAGTTTCCTATCAGTGGAA

>rs13409592
TTAGAATAAGACTTCCCTAAGCAAATCAATGTGATGATTGATACAAACAG
CCATCACTGGGGCCTCCTCTATTTCCAATCTCTTCCTCAGTTTCCCAGTT
CTTTCAGAACCTCACTGGGAAGTTCAGGGATATATGCCTGCAGGCTGGCC
TGGCGCAGATGGATGATGAAGGGTCCTGCCTTGAGTGTAGGGTAGAGTGA
[C/T]
TCTGAGTGCTTTCCAACAGACTGTAAATTAAAGACACTCCAAAAAGCCC
CTGGTGGGGATAGATGGGGAGAAGGGGTATCACTAAGTCTTCATCTTTTC
TTCTAGGGCCAGGGTCAGTGGTTCAAATAAACATGGTGCCCCACAGAGAT
GGCCTGTGGCCAAGTAGCTCTCAGTGGGTTGACTCAAAGTCACCTGGACA

>rs2287289
GATCCGGGATCTGGTGATCCTCGGCAGGACAACTCACCATTCTGTTCGGT
TGCCCGCTTGCCTCCTCCCGCTGGCTCCAGCTTCTGTGCCTACAATGAAG
GCTGTGCCCATTCCCTCACGTGCCCGCCGTGGCCTGACACCTTCCTGGGC
CCACCCTAACACATTCCTCCGTTGCTTTTAACGACTGTTTACAGCTCGCT
[A/T]
CCTCTAGGACGTGGCTTCTGATGAAAACTGTCCAGACGCTCTGCCTCCG
GTGTAATTCAGAGCCCAGCTCTCCTCCTTAAAATTCTTTTACGCTATTTT
CCACAAGCATGTGCTTCTGTTGGCAGTGCCATAAGTGTGATTGATCTTTA
CCATAAGTTCCTTGAACTTTGCTGTGACCTGGATGCTAAGGTGGCGGGAG

>rs12329133
AAAGTCCACGGGAGACACAGCTTCAGCCACCACCGGGGCTGCGACCTGTC
CTCAGGATCCTCCTCAGCCCCCTCCAGGAGTCCTCAGCTTTCTGCTTTTA
GCCCCAAACCCAGATTCACTTTCCCAGGCCATTCACCGTCTGAGGCAGCC
CAGTCCGCTTTGTCCTTCCTCCTTCCCGAAGGCTCTCAGCCCCTGGGCAG
[C/T]
ATCAGAATTTCACTTTGATCTCCTTTTCCCTGGGAGCCAGAATAGCTTA
GTCTCTTCAAAAGGAGAGTTAGAAAGTGTGCCGTTCATCTAATAAAAATT
AACTCCTGAGAGTTATCCAATCCCAATACAGGTCATTTCGCTGGAGGCTA
CCCCGACTAGGAAACACATTTTAGGACATCAGCAGAGGTAAAGATGAGAG

>rs13011060
TAAATTTCAGCACATGCTATATAGTTTTCAGGATTAGTCCCTCTCTAGGT
ATTCATCTGGGGCTGGCGCCTCCTTGGCTGGCAGGGGCTGGTGATCGGGA
CTCCCCAGCGAGACAGATTGCACCCAGAGCAGTGAGGCCCCGAGCGCTTC
CTGGAGCCTGGGGAAGATGGCATTCATTTTTAAAGTCCATTTATTGTGCA
[A/G]
TTGTTGAAAGTGGGACACAGAAATTTGGACTGATATGCCTAGGCCACAT
GACTACTGATTGGGCCAGGGTAAATGCAGTCTTTTTGTTGATGGAGAAGG
TCTTTTCTGGGCCCAGCACAAAGCAATGGATCTTCAGTCTTAAGAAATGC
ATTGAAAACCATCCTTGTGCAGTTTGGGGTCCCTGGTAGGCCAAGAGCTG

【０３８０】

【表２８－１５】

>rs13011326
ATATGCCTAGGCCACATGACTACTGATTGGGCCAGGGTAAATGCAGTCTT
TTTGTTGATGGAGAAGGTCTTTTCTGGGCCCAGCACAAAGCAATGGATCT
TCAGTCTTAAGAAATGCATTGAAAACCATCCTTGTGCAGTTTGGGGTCCC
TGGTAGGCCAAGAGCTGGAAAGGCCCTTAGACTCTGAGTGCTGTAGCCCC
[C/T]
CTTCTAGGTGATGGTCAAAACTTGAAAACGGCTCTAGACTCTGGACAGA
AATGCATGAGAATTGAGTGTTCAAAGCTTGGTGCTTTGACTTCTTTTAAC
TTTCTGTAGACTGAAATATGAATAAGAGGAAGGCATGAGGCCCCTCTCAG
TTTATGGAGCCATAGCTCCAAACCTCCCACTTTCCAACCCAGCAACCCTG

>rs4674132
AGAAATGCATTGAAAACCATCCTTGTGCAGTTTGGGGTCCCTGGTAGGCC
AAGAGCTGGAAAGGCCCTTAGACTCTGAGTGCTGTAGCCCCCCTTCTAGG
TGATGGTCAAAACTTGAAAACGGCTCTAGACTCTGGACAGAAATGCATGA
GAATTGAGTGTTCAAAGCTTGGTGCTTTGACTTCTTTTAACTTTCTGTAG
[A/G]
CTGAAATATGAATAAGAGGAAGGCATGAGGCCCCTCTCAGTTTATGGAG
CCATAGCTCCAAACCTCCCACTTTCCAACCCAGCAACCCTGTGTGTCCTA
GGAATTGTAGCGGGTGTCCCAGAATGCAAAAATCACTCTGCTAGAACTGG
AAAAGGAGACGCCTGCCTTTTCTAGCACGATCTTTAGTAAATAGATTCAG

【０３８１】
【表２９－１】

表28：**rs3803662**の隣接配列および $r^2 > 0.2$の相関性がある**HapMap SNP**マーカー

>rs3803662
TTTTATTGTTCTATGGTTATTAAAAAATAACATGTCATATAAATTAAGCC
TAGAAACATGGATGTTTATCAAAGAAAGGATTGTCATCCAAAGCACCAAC
TATGAGAGATATCTATGTGCAATGGTATATAGATCTGTCATAGAAGGGTT
TAATTATATCTGCCTAATGATTTTCTCTCCTTAATGCCTCTATAGCTGTC
[C/T]
CTTAGCGAAGAATAAAACTGTGGACTGACCCCCACCCATTTGCGAAGAA
AGTACTGGGTCTTCAGCTTTCATTGTTCAGCCGGTGGTCTTTGTGGACAA
CACCAGGGGCCCCTCCTGCTGAAGACTGTCTGGACTTCCTGATTTTCACT
CCTGTATAAACCCCCTCCCCCATTACTACCTTTGTCTCCTTGGGGAAAAA

>rs4784220
AGAGAATTACTAATATTTTCTTCTCCAACCTTAATGCTCACTCCCTGAGC
TATGTGGATTATACTAGTGAAAGTACTGCCTTAACCCACTAATGTAAACA
GATTCCTTTTAAGAAGCCTCCCTATCGAGAATGGTCTGTAAGAGACAACC
ATGTCAACAAGTAAAGTTCCTTCTGCCTTCCCTCCTGGGGTGGGCTAAGA
[C/T]
GGACCCTTCTCACCATTCCCAATTACCTGCAGGAAGGCAGCAACAGAAT
AGAGAAGGAGGGTAACACAGTTTCCTGTACTTTAAATACCTCCCTGCCTC
CGCAAGTAAAACTTGAGCCATGCCAATGAGGGAAAAAGTGGCCGCGATTT
CCCAGGTGGCTTAGTAATACACAGTTTTCTGACACACTGCAACTCCATTC

>rs12598982
CACTACCAAATAATATTGCTTCTTGCATTAAGTATAGCATTGGTTTGCTA
GAATAATCCTAACAATGACAATGCAATGTACTTTAAATTGGGGTCAAAAA
ACTTTTTTCTTAAAGTACCAGATAGTCAAGCTTTTAAGCTCTATGGGTCA
TCCACAGACACACTGCAACTATACAAACTATATCACCCCTGTTGCAACTA
[C/T]

【０３８２】

【表２９－２】

ACGAAAAGCAGGAAAGCAACCACAGAAGACAGACAATACATAAACAAAT
GAGTATGACTGTGTTCCAATAACATTTTATTAATAAAAACAGGCAACTGG
CCCATGGGTGGTAATTTGCTGAAACTTGGTTTAAATTATTATTAGTATCT
ACCTTTTTTTAAAAGATGATGTTTTTTAGGGTCTTTCCATCATGAAAATT

>rs4784222
TAATGATACTATAAAAACACCCAGCATAACGCCAGCATAAGGATGTGAAT
GAATGAGCAAATGAAAGGAGGGAGGGCAATGGCAAAATTTTACCTTGGTT
TCCAAGCTAAAGTATAACCTGAGTTTTTTAATGCTTTACAAAAAGGAAAG
GCAATCAGAACCATAATTAATATTTAAGCTGTACTGACAGGTTTTCCAGG
[C/G]
AAAATTCTATAGAACTTGTTATTCTCCAACTTCCAAAAATAAGCAATAA
ATTTTTTTTAAAGAGCTGTTATTTTAAGACTTTATTTGAACCAAAGAATG
TGTTTATGGTAACAACATACATGTTGTAAATTAATCAGTTTCAATGTTAT
AAAATAATACTTCCAAGAATAAATGTATCATATAATCTATGTACCTCATG

>rs17271951
TCATTGTTTGTAAAATCCAATTGTCATACTCTGGTATTTGTTCTCCAAAA
GAATCATCACTTTCATATTCACTACAGCATGAGATGAGATATTTAATAAA
TAATAGGACATCATAATCCAGGGATTAAGTAGTTTCTTTTAGCAAAATTT
AATATGAGGGTAGCATATGCCAGCCGTTCCTAGTTGAGCAACAATTTCTG
[C/T]
GTTGGGAGAGGATAACAAAGCCAAGTATTTTCCCATAAGAAGTTCACAC
TCTAAAAGGCCAGGCGCGGTGGCTCACACCTATAATCCCAGCACTTTGGG
TGGCTGAGGCAGGCGGATCACTAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCT
AAGACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAATTAGCCAGGC

>rs9933638
GGAATAATTACAGATGATGCTAGGCAATATCACTAGATTGGGTTTTCATG
AAGCTCGTGACTGGATTTTGCCACAAAAATCACTAACTGCTTTGGCTTCC
AGAGAATGGCCTCATGGATAAGCCCCAAGTTCCAAAAACTACAAAATGTC
AAAATCACATTCAACTAATTAATAATTTTATGTCACAATAAGAATTAGGA
[A/G]
TCTCTAGAAGGCTGGGTACAGTAGCTCATGTCTGTGATCCCAGCACTTT
GGGAGATCGAGGCAGGCAGATCACTTAAGCCCAGCAGTTCAAGACCAGCC
TGGGCAACATAGGGAGACCCCGTCCTACAAAAAATATAAAAATCAGCTGG
GCATGGTGGCACATGCCTGTAGTCCCAGCTACCCAGGAGGCTGAGGTGGG

>rs9302556
AACACATAAGCCATTTTTTCCAAAGCTAGACAGCTTTTCTCTATCCACGT
TCTTTCAAATATTTTACCTAAGACAGAGAATCTCATATTAAATTCAATTT
CACACTTGCCAATCACACACGCCCACTCACAATTCCTCCAGATGATGCAA
TGTGGCCTAATGTGTATGCTTATGTATGTACATGTGCACACACAAACAGG
[A/C]
ATAATGTTTAAATACATATAAACACATTCATTGCTAGGTATTGGTTAAA
ACAAACAGGCTTACAGCATACCAACTTATTAAACATAATGATTGATATTA
GTAGTTTCATTAATGTAATTAACCTTTAGATTTGAATTATCAAGTTCAAA
GTCTAAGACCGAGAGCAGTGGTTCTCAGGCCGGTACAATAATGGCAAGTC

>rs7190749
CAGTCCTGCCCCTACCAGAAACCAGAGATATTTGCTGCTGGTAATAATGA
GGAGGGGGTTTCTAAGTACAAGATCAGCTCTATTCTTTCATTCCCTGGAA
ATCTGCCCTCGCCTCTGATACCTCAAAAAATATCTGTTGCATTTCCAAGG
GAAAGAACAATGATATAAGCCTTGCTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAATGCC
[A/G]
CTACTTACAAGATAAAAGGCAAGGTGTTTTGTTTTTTTCCCCTTTCTCT
TAGACTAGGCATGAATAATCTCAAAATATTTGTTTGTCAATAAAGTGATT

【０３８３】

【表２９－３】

AAAATAAAGTGATAGACAAGACATAATGATTAGAGAAATGAATCAAAGTA
ATATTTGGGACCAGGGTCTTACAAATCTAGAGTAAGTATGTTGAGCAGAA

>rs12443621
AGATCAAGATGTCTAGCATAATTTGAAAGTATGTTTCTATTTGACAGAAA
CCTTGGCTTGGAAAAGTTAAACTCTAAATATTTGTACAGAAAGAAGTATT
CTGGGTTTCATTCATTAAAAGTCATTGACCACTGCAGAAAAGGGAGAGCA
AGAGATTTACATATATTTTTCTTGACGTTTTATATGCATTAGGCCTGGCA
[A/G]
TGAACTTGAGGTAGGTATTACTATCTCCTTATTTCTAAGGGAATCAGAA
TACTGTAAACAAAGACATGGAGCTAAATAATGGAGTCAAATCCTGGCTTA
CTAGGCTCCACATCCATGTTGCTCCACTTATCAGACGGCCACCCAAACAT
ACAAGTTTAACAAATTCCAAATTATTGGGGCCTAAATAGACACTTTTTTG

>rs9933556
CATGGAGCTAAATAATGGAGTCAAATCCTGGCTTACTAGGCTCCACATCC
ATGTTGCTCCACTTATCAGACGGCCACCCAAACATACAAGTTTAACAAAT
TCCAAATTATTGGGGCCTAAATAGACACTTTTTTGTTTCAATATTGCCCT
TCTTCCCTTGTATTCTGAATATCATGTCAACCATGAATCATAAGCCAATG
[C/T]
TTACAAATTTAACTTCACATTATGAGTTTTGAGCCCAACTGATGCCTAA
CCACTAAACCATTCATATAACACACTGAAAAGAAGCCATTTAAGAAATGA
GAAAAATAGGTATTGTTTTCTCTGTATGGCTGTAAAAGCTGAGATAAGAA
CATTTTGGCAAGTTCAATAGAGCCGAAAGGCTTGTGAAGGCTATGGGAGG

>rs1362546
TCCACTATTTGCACTAGCATTAATCAACATCCAAAAAGTGTACAAATTAT
TTTATCTTTATAATCAATCTTCTGAAATGCTAACTTGAAAATATAAACAG
CACAATTACTTTTTTCTCTTTTCTTTCCCATTTGAAATGTGTGCTTGTGT
GTGTGTGTGTGTGTGTATCTGAATCTGTACATATAAATCAAATACACACA
[C/T]
ATATACTTGTTTTAAAAAAATCCTCAAAGAATCAATCACATATTACAGA
ACTGAAGGAATATTGGAGTTCATCTGGTCCAAAGTGTTGGTATTGTAAAA
TCACTTTCAAATTTCACAGTTATCCAAATGGTAATGAATATTAATACCTA
AGAAAATCAATCAAAGATTAACATTAAGACATTAGATTTTAAAAATCATT

>rs1075367
TTTTTAGCTACAAGGATATGTTTTTAAACCATATTGAATTACATAGAAAG
CATTTCCATTTTCCTTTCAGGCTTTCTTATTACATCAGTGAGAAAATCTC
AGTTTGGTGCGAATATGTCTTTAACACCTAATACTTGCTAATCTCTTTTT
TAGCAGAGAGATTGAGACACATTATAGGGGAAGAGAGAGAGAGGGAGAGA
[C/T]
GGAGGAGATCATACAGGACCCAGTTACAACCCTTCTGTAGCTTTGGTTT
GCTAGAATTAAATAGATTATTTTGTATTTATTGTATTTATTTTGATAGTT
ATGTGCTATTTATAGAAAGGAATACCAGTTTTCCATGTATGAAATAAAGT
GTCCTTTTGTTAACAAAAAAGCATATTAATTTTTATGCAAATGCATGAAT

>rs8046979
CAGCTTCAGTGGATGCAAGTATGATCTCTCCGATGATCCTGGGTCCCTTC
AGAGGCCTTTGGATGGTTCTGAGCAGTAGAACTCAAACTGTGATCCCAGG
AAGGCAGCATCAGCATCACCTAGCAACTTGTTAGAAATGCAAATTCTTGG
GCCCTACCCCAGACCTACTGAATCAGAAACTCTGGGTGTGGAGCGGCAAC
[A/G]
TGGATTCTAACAAGGCGTTCAGGTGACTCTCATGCTCAGTGAAGTTTGA
AAAGCCTGTGGGTAACGAGCACAGTCTCTGGAACCTGCCTGTTGATTTGA
AGGAATCCCAGATCAATCACCTCCTCACCTGAGACTTTGAACAAGTTATT
TAATTTCAGCCATGCTTCCATTTCCGTTTCTGTTAACTGGGACATTAATA

【０３８４】

【表２９－４】

>rs1420529
ATGAACTCTTCAGTGCCCTCCCCTTCCCACAGAGGGCTGAAAGGGACTCA
CTCTTGTTACAAGAACACGGCCACTCCTCCCTCTCTTCCTCTTCCCAGTC
CATCCCTCACCCCAGTTTCAGCCACCATCCAAAAAGAAATCGCAGCATGG
CCCTTGAAGCACATTGAGCTTAAAAGTGCCTAGAAGATAAAGCCTAAACT
[G/T]
CAGCACGACAGGCAAGACCTTTCAAAATCTGGCCTCGACCATCCTCTCT
GGGTCTCCTTTCTGAGAACCCCTATTTTCTGCCTTTTCACAACTCCACAC
TTATGCATGATGCTGTTTTCCCTCCCTGGCTCACCCACCCCAGTGTTCTT
CTTCTGTGATGGTAACCTCCCCAGAAAGTCTCTTGAGCTAGAGTGATCAT

>rs11642645
CTCGACCATCCTCTCTGGGTCTCCTTTCTGAGAACCCCTATTTTCTGCCT
TTTCACAACTCCACACTTATGCATGATGCTGTTTTCCCTCCCTGGCTCAC
CCACCCCAGTGTTCTTCTTCTGTGATGGTAACCTCCCCAGAAAGTCTCTT
GAGCTAGAGTGATCATTATTAAATTAAAAAAAAAAAAAATCCTACTTTGTT
[A/C]
TATTCTGATTTCAAAAACCTGAAAGGCAAGATATTTGAGGGAAAAAAGA
GAATATTGTTTTGTTGCTTTTTAAAAAATAAATTTGCAGGTCCTGACAAT
CCCGTGCTTTGTGTGTGCTGATCACACTGCAATCTAATCAGGTACAGTAA
ATAAAATGACTTGAGAACCTTTCTGACGAATGCAAAGGCTGATGATATTT

>rs1420533
TGTGATTTTTAAAAGGTAAGTAACAGGTGAATCAAAGCAAGGAAAAAGTA
AATTTGAGAAAATAATAAAGCCTAGATGGCCAGCACACAGGAATGCATAT
CCTACTGCCCTAGACAGCTACTAAATGGGTTTCCTGTTTGACTCCAAGCT
TCTTGGCCATCAATGCAAAGAAAGAACAAGAATGGTAAGATTAATGCCCA
[A/G]
TAAGATACAGCGAAGTGGATTTTTTTCAGTTCTTCTTGATATAGTAACC
TAAGAAGATTCTCTGTAAATCATCATTTAAAAAGACACCATGAGGTGTAA
TGAGCTATACATTGTAAATAGAACTTTTTAAAAAAAATGATGTTCACGAA
ACTATTACTCATAATCCTCTCAATACAAAGTGAAGCCTTAATCAGTGTGC

>rs1362548
TTTTAAAAAAAATGATGTTCACGAAACTATTACTCATAATCCTCTCAATA
CAAAGTGAAGCCTTAATCAGTGTGCAATTCAATAAAGCAGAGAGGGCCTG
TGAAGGCAACTGTGAAGTGGGGTGCCACATAATATGCCATCGTGAGCATT
CAGCTCTCTCACAAGTCTGGCAGAAATCTCTTATCAAATTAGGTTATCTG
[C/G]
ATGAACGGAAGGAAGCAAGGCATCTTCTTCATGCCATTCTCCTTAGATA
TATTATTTCTTCCAACAGATTTTATTAACACAAACTGGGCAGCAGGGACT
TCAAGAAGGACAAAAATCCTGTGTCAAAACCATTACATATGTTGGCAACA
TTTATCATCAGGAAAAGCGTCCCAGGAAGTTGAATTCTAATGTATGTGTG

>rs2193094
CTGGGCCTGGACTCAAGGGTTCTTGTGTACTTTCCTGCTGTCCGAAATAC
TGCCATCATGAACAAGCCCAGGCTGGCGTGCTGGAGGTGAAAGATACATG
CCAGAGAACTGAGGGACCCCGGTGGACAGCCAGCCAACCTCCTGAAGCAA
ACCCTCCCTGCCAATCTGCAGTTGACTGCAAACACATAAGAGACCCAGAA
[G/T]
AGGATAAGCACTGCCCTTCTGAGCCCAACCTAAATTGCTGACATGCAGA
ATCAGAAACAAAATATGTGTTTTTGAAGTCACAAAGTTTAGAGGCGGTTT
ATCACTCGCGATAGATAACTGGTACAGACAACACGGGTCTGCCTAGAAAG
TGAAAAACATACGAAGGCAAAACAGTAAGAGGTCAAGCTTTAGGAGGATA

>rs4783780

【０３８５】

【表２９－５】

TCTCATATCCATAGAATATCCAGGTGACCTATAGGTTTCTTGAAGGCAGA
CCACATCCAATCTCAGCCTCAACAAGAAGGGCGTTCCTAATATAAACAAT
ATTTATGATATTTACATTACATAAGCACAGGCTCATTTTGGTTTCCACAA
AGAATAATAATAAACATAGACAATGGAAATCCTCAGAAATCTTCAAAATC
[A/C]
TCAAGCTTCACTCCAGTTAGCCGTTTCAATGGACTTTGCTTTCCTATCC
TACACCCACATTCTCTCATTGTGACATCAGCACTTTGTTTTTCCTCCGAA
GAACCACTGCTCCATACTCTTAGCTCCTGTGGCTTCCAAGAAGATGACAG
TGTCCAGCTCCCCCACTGGCATGCCTACGTGGCTACGAGCCTGGGCATGG

>rs3112581
TTACATTCTCACAGCTCAGCCTCTTCAAGAGGGAGAGATTCTTTCTTGCA
TGTTTCAGCAGCTTTTCTGGATCAAGTCTCATTGGATAGACTTGGGTCCC
ATGCCCAGGCTCGTAGCCACGTAGGCATGCCAGTGGGGGAGCTGGACACT
GTCATCTTCTTGGAAGCCACAGGAGCTAAGAGTATGGAGCAGTGGTTCTT
[C/T]
GGAGGAAAAACAAAGTGCTGATGTCACAATGAGAGAATGTGGGTGTAGG
ATAGGAAAGCAAAGTCCATTGAAACGGCTAACTGGAGTGAAGCTTGATGA
TTTTGAAGATTTCTGAGGATTTCCATTGTCTATGTTTATTATTATTCTTT
GTGGAAACCAAAATGAGCCTGTGCTTATGTAATGTAAATATCATAAATAT

>rs3112580
TTTTTTTTTTTTTTTATCATATCAGCCAGGCTGTACTCAAGTAGTGGGAA
GTTGTCCAGCAGCAGCTCCAAGTTACATTCTCACAGCTCAGCCTCTTCAA
GAGGGAGAGATTCTTTCTTGCATGTTTCAGCAGCTTTTCTGGATCAAGTC
TCATTGGATAGACTTGGGTCCCATGCCCAGGCTCGTAGCCACGTAGGCAT
[A/G]
CCAGTGGGGGAGCTGGACACTGTCATCTTCTTGGAAGCCACAGGAGCTA
AGAGTATGGAGCAGTGGTTCTTCGGAGGAAAAACAAAGTGCTGATGTCAC
AATGAGAGAATGTGGGTGTAGGATAGGAAAGCAAAGTCCATTGAAACGGC
TAACTGGAGTGAAGCTTGATGATTTTGAAGATTTCTGAGGATTTCCATTG

>rs9931232
TTGAATTAAGATTAAAGATAGAATGTTAATCATACAAGAAGGGCCATTTT
CCAGGGCCTGGCATGTTTTACACAAGCATGAAACATATTTAAGAGAACAT
GGCCTCCCTGAGGAAGAGATTAAGGATACAAACCTAGGAAACAAAGAAAA
TAAAACGATCTACCTCAAAGGGATAAGATTAACCTGTGAGAAGCTCATGC
[A/G]
GACCTTAAATAAAAGCCTCTACTCCTTATATTTTTAAACAGGATTTTTC
TTTTTTTTTTAGAGCACTAATTCCACCTTCAAAATATATTTGAGTTTGTA
AGTATACTCAACAAAAATCCTGTCCTTTCTTATTAACCATACTCAAAACA
GATTCTCTAAAATAGTTATGACACCATTAACATTTCATGAAATCCAAAAC

>rs1123428
CCTGGCTATATTTTATTTGAAGTTATTCTCCTACTTGCAACGACTTTTGA
ACCCACAAAACTCTTTCATCCATTCTCCACAGACACAGTACACTTTCATG
AGCACTGACATTTGAAAAGGATCCATATACTCACAGAATGTAAAGATAAT
ACACATGCATATAATTGATACAAAGGACTCTGGTCATTTGTTAAAGAGAG
[A/T]
AATGAATGAAACCCTATTATTCACGGTTTGTAAATAAATTTAAAGATAA
GCGCTAACTTTCACTTGTTAAGCCTAGAGCCAAGAGTTCGGTGTTTCTTC
TAAAGTTTCCCAGATGGTCATTAAAACAAGAGAGGGAAGAAACATACTTT
CTTTGAAATCCATCATTTCCCATCCAGAAAGATAATACATGTCATCAAAA

>rs3095604
TCATTCACTGCTCTGGGAGAGAAAATGTCCCTATTTTCCTAAAAGGTCCT

【０３８６】

【表２９－６】

AGCTGATTAACTTCCCCACTCTACACTCACCCACCCCTCTTTATTTCTTT
ATCTTTCTTAAGCTCCATCTTTTTATTTAATTTTTTTTCTCATCGGCTTT
ATTGCTTTGAGTTAATCTGAGAGTTTGGCCTTCAGCCTTGGCGAAGGGAA
[C/G]
GGGCTTTATACTAAATGGGAACGTTGTGGAGAGGCCGTGAGATCTGCGC
CCTCCCCAGTTTAGTTATCTGCCAGCTACTTTAACCAGAGTGGCGACATT
CTGAAATATTTCCTATGACACTCGCTAACAGTTTCATCCCCTGGTCACAC
CTTGCTGGCCCAGGGCCTGAGCTTTTTCAGACAAGCATGACATGGGTTTT

>rs4784227
GAGTTGATCAGTAAATATTTGCTGAATGAAAGAATACATGAATGAAAAGT
CAGAGCCCTATAGGTCAGCATGGACGGCGGTAAAGGAACCTGGCTGAGCC
TGAAAGAGAATGTGATCTAAGATTAAATCCAGGATATGCTGGTAAATGTT
TAACAGCCAACTCTTTGGGGAGGAAAAAAGTCCCAATTTGTAGTGTTTGC
[C/T]
GATTATTGTGATGTAAATACTCCCATCATGACCAATTTCAAGCTACCAA
CATGCTGACACTGAACTTGGAGTTGGAAGGAGATGAACAGGCATAATCAG
GTCTCGTGAGATGGCCCAAGCCGGCCCCAGCACTCCACTGTTATATATGA
GGCTAGAATTACTACATAACTGGAATAGCAACTTTCTGGACCATATGCCT

>rs12922061
ACTTCATTTTGAGGAAAAGAACAGTTACTACCATTCATTCATTCACTCAT
CACACCAATATTACTGAATCCTACCCTGGACCAGCATTGTTATGGTAGAT
CTTGATAATATAGTGACAGACAATACCATCCTTCCCACCATTTACATAGT
AGACTGCCTGGGGCTCATAGTCTACTCACATCTCAGCACATGAGATAGTC
[C/T]
CATTATCACATTCTCTTCTATCTCTCTCACAGGCACTCACTCACCAGCC
ATGGAGAACTTAATGGGCATTAGGTTCTTAATCCTGCTGGGTATAATTGG
AGATAACCACCCTGGCTGACTGAGCACTATACCAGGCTACTCATGGATGA
TTTGGTTATTAGACGTAATCAGAGTGGCCCTTGTATGCTAAAAAGGAGAC

【０３８７】

【表３０】

表29：多民族のコホート

>rs4784227
GTAAATATTTGCTGAATGAAAGAATACATGAATGAAAAGTCAGAGCCCTA
TAGGTCAGCATGGACGGCGGTAAAGGAACCTGGCTGAGCCTGAAAGAGAA
TGTGATCTAAGATTAAATCCAGGATATGCTGGTAAATGTTTAACAGCCAA
CTCTTTGGGGAGGAAAAAAGTCCCAATTTGTAGTGTTTGC
[C/T]
GATTATTGTGATGTAAATACTCCCATCATGACCAATTTCAAGCTACCAA
CATGCTGACACTGAACTTGGAGTTGGAAGGAGATGAACAGGCATAATCAG
GTCTCGTGAGATGGCCCAAGCCGGCCCCAGCACTCCACTGTTATATATGA
GGCTAGAATTACTACATAACTGGAATAGCAACTTTCTGGAC

>rs17271951
TAAAATCCAATTGTCATACTCTGGTATTTGTTCTCCAAAAGAATCATCAC
TTTCATATTCACTACAGCATGAGATGAGATATTTAATAAATAATAGGACA
TCATAATCCAGGGATTAAGTAGTTTCTTTTAGCAAAATTTAATATGAGGG
TAGCATATGCCAGCCGTTCCTAGTTGAGCAACAATTTCTG
[C/T]
GTTGGGAGAGGATAACAAAGCCAAGTATTTTCCCATAAGAAGTTCACAC
TCTAAAAGGCCAGGCGCGGTGGCTCACACCTATAATCCCAGCACTTTGGG
TGGCTGAGGCAGGCGGATCACTAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCT
AAGACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAAT

【図１】

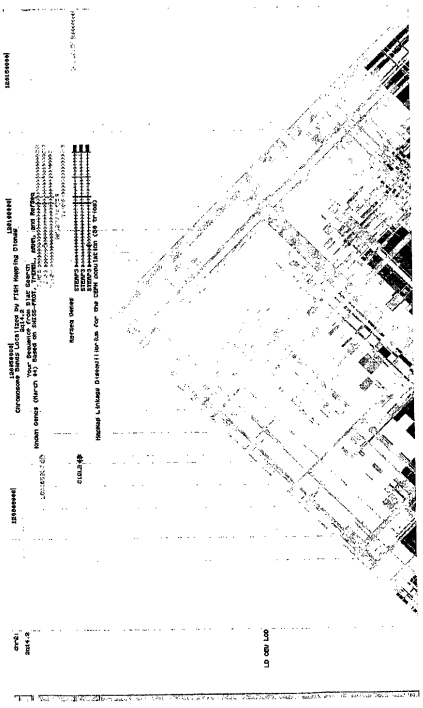

Fig. 1

【図２】

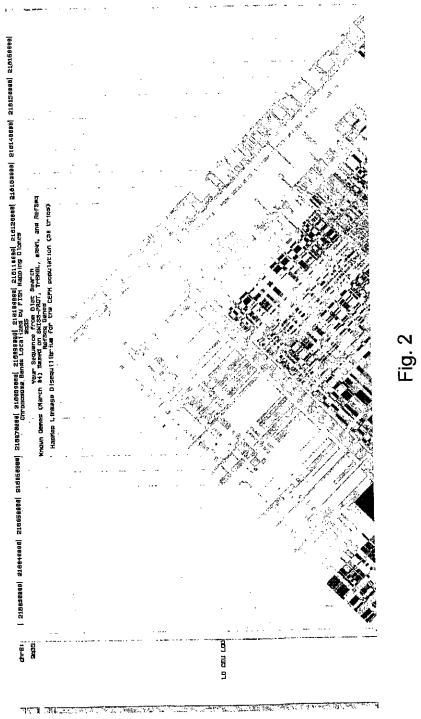

Fig. 2

【図３】

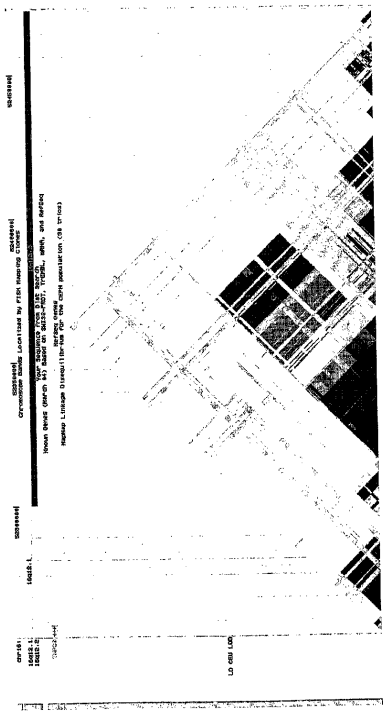

Fig. 3

【配列表】

2010522555000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68

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)
C12Q

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE DBSNP NCBI; 20 March 2004 (2004-03-20), "SNP: rs4848543. Submitted SNP details: ss21723729" XP002487596 Database accession no. rs4848543 abstract ----	23-27, 29-33, 41,52
X	GEIST T ET AL: "FLOPPY DISK COATING METHOD" IP.COM JOURNAL, IP.COM INC., WEST HENRIETTA, NY, US, 1 October 1986 (1986-10-01), XP013051410 ISSN: 1533-0001 abstract ----	53-56
	-/--	

[X] 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 document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 August 2008	04/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Costa Roldán, Nuria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SILVA JOSE M ET AL: "Abnormal frequencies of alleles in polymorphic markers of the 17q21 region is associated with breast cancer" CANCER LETTERS, vol. 138, no. 1-2, 26 April 1999 (1999-04-26), pages 209-215, XP002487593 ISSN: 0304-3835 abstract	1-56
A	RIO P G ET AL: "Loss of heterozygosity of BRCA1, BRCA2 and ATM genes in sporadic invasive ductal breast carcinoma" INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, ATHENS, vol. 13, no. 4, 1 October 1998 (1998-10-01), pages 849-853, XP009098684 ISSN: 1019-6439 abstract	1-56
A	YAMAGATA Z ET AL: "ASSOCIATION OF BREAST CANCER WITH VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM" AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, CHICAGO, IL, US, vol. 61, no. 4, 28 November 1997 (1997-11-28), page A.388, XP000901557 ISSN: 0002-9297 abstract	1-56
A	STACEY SIMON N ET AL: "The BARD1 Cys557Ser variant and breast cancer risk in Iceland." PLOS MEDICINE JUL 2006, vol. 3, no. 7, July 2006 (2006-07), page e217, XP002487594 ISSN: 1549-1676 abstract	1-56
A	NEXO B A ET AL: "A specific haplotype of single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-3 encompassing the gene RAI is indicative of post-menopausal breast cancer before age 55" CARCINOGENESIS, IRL PRESS, LONDON, GB, vol. 24, no. 5, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 899-904, XP002261349 ISSN: 0143-3334 abstract	1-56

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IS2008/000009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	STACEY SIMON N ET AL: "Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer" NATURE GENETICS, vol. 39, no. 7, July 2007 (2007-07), pages 865-869, XP002487595 ISSN: 1061-4036 the whole document	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IS2008/000009

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:

see additional sheet

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

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

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 to 36, 40 to 56 partial; claim 37 full

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 Application No. PCT/IS2008/000009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 to 36, 40 to 56 partial; claim 37 full

Methods for determining susceptibility of breast cancer comprising, determining the presence / absence of at least one allele of polymorphic marker rs4848543 with SEQ ID NO: 1 and located within the sequence as set forth in SEQ ID NO: 4 and the markers in linkage disequilibrium therewith as set forth in Table 10, wherein the presence of allele A-rs4848543 is indicative of increased susceptibility of breast cancer.
Methods for identifying markers for use in assessing susceptibility to breast cancer comprising, identifying one polymorphic marker as set forth in Table 20 which is in LD with marker rs4848543.
Methods for determining risk, genotyping, assessing, predicting and monitoring comprising determining polymorphic marker rs4848543 and polymorphic markers in LD therewith as set forth in Table 10.
Probes hybridizing to SEQ ID NO: 4, kits comprising reagents for determining polymorphic marker rs4848543, apparatus and computer-readable medium for the identification of the above mentioned marker.

---

2. claims: 1 to 36, 40 to 56 partial; claim 39 full

The same as for invention 1, however the polymorphic marker is rs3803662 (SEQ ID NO: 3) and located within the sequence as set forth in SEQ ID NO: 6, and markers in LD therewith are set forth in Table 19. Methods for identifying markers for use in assessing susceptibility to breast cancer comprising, identifying one polymorphic marker as set forth in Table 22 which is in LD with marker rs3803662.

---

3. claims: 1 to 36, 40 to 56 partial; claim 38 full

The same as for invention 1, however the polymorphic marker is rs13387042 (SEQ ID NO: 2) and located within the sequence as set forth in SEQ ID NO: 5, and markers in LD therewith are set forth in Table 15. Methods for identifying markers for use in assessing susceptibility to breast cancer comprising, identifying one polymorphic marker as set forth in Table 21 which is in LD with marker rs13387042.

フロントページの続き

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,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,AO,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

(72)発明者 マノレスク アンドレイ
アイスランド国 レイキャビク エスキーリッド ２２エー

Ｆターム(参考) 4B024 AA11 CA02 CA20 HA12
4B029 AA07 BB20 FA15
4B063 QA01 QA12 QA19 QQ43 QR32 QR56 QR62 QS25 QS34

专利名称(译)	chr 2和chr 16的遗传变异作为标志物用于乳腺癌的风险评估，诊断，预后和治疗		
公开(公告)号	JP2010522555A	公开(公告)日	2010-07-08
申请号	JP2010500445	申请日	2008-03-26
[标]申请(专利权)人(译)	解码遗传学私营有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	Dikode Jenetekusu Ieichiefu		
[标]发明人	ステイシーサイモン スレムパトリック マノレスクアンドレイ		
发明人	ステイシー サイモン スレム パトリック マノレスク アンドレイ		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 C12M1/00 G01N33/53 G01N33/542		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/172 Y02A90/26		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12N15/00.A C12M1/00.A G01N33/53.M G01N33/542.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA02 4B024/CA20 4B024/HA12 4B029/AA07 4B029/BB20 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA12 4B063/QA19 4B063/QQ43 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
优先权	8625 2007-03-26 IS 8648 2007-05-25 IS		
其他公开文献	JP5676245B2 JP2010522555A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及Chr16q12上的某些遗传变体作为乳腺癌的易感变体，特别是标记rs3803662和与其连锁不平衡的标记。描述了使用这些变体进行风险评估和诊断乳腺癌易感性增加和/或降低的方法。本发明还涉及用于诊断乳腺癌易感性的试剂盒。

IUB コード	意味
A	アデノシン
C	シチジン
G	グアニン
T	チミジン
R	GまたはA
Y	TまたはC
K	GまたはT
M	AまたはC
S	GまたはC
W	AまたはT
B	C GまたはT
D	A GまたはT
H	A CまたはT
V	A CまたはG
N	A C GまたはT (いずれかの塩基)