

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-89605

(P2009-89605A)

(43) 公開日 平成21年4月30日(2009.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 6 3

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2007-260213 (P2007-260213)	(71) 出願人	301032942
(22) 出願日	平成19年10月3日 (2007.10.3)		独立行政法人放射線医学総合研究所 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
		(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100114007 弁理士 平山 孝二
		(74) 代理人	100136249 弁理士 星野 貴光

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乳癌の放射線治療による晩期副作用の発症を予測する方法

(57) 【要約】

【課題】 乳癌の放射線治療による晩期副作用の発症を予測する方法を提供する。

【解決手段】 (1) 乳癌患者からゲノムDNAサンプルを得る工程、(2) 得られたゲノムDNAサンプルにおいて、ゲノム配列の所定の位置に存在する塩基の組み合わせを同定する工程、及び(3) 工程(2)で得られた情報に基づいて、晩期副作用の発症の危険性を予測する工程を含むことを特徴とする方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乳癌患者の放射線治療による晩期副作用の発症を予測する方法であって、

(1) 乳癌患者からゲノムDNAサンプルを得る工程、

(2) 得られたゲノムDNAサンプルにおいて、以下に示す塩基の組み合わせ a ~ j の一以上を同定する工程：

組み合わせ	ゲノムDNA配列名及び 当該配列における塩基の位置
a	ゲノムDNA配列名：NC_000007.12 塩基の位置：7239965番目 塩基の位置：7249542番目
b	ゲノムDNA配列名：NC_000003.10 塩基の位置：30661418番目 塩基の位置：30707825番目
c	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 塩基の位置：135424917番目 塩基の位置：135434557番目
d	ゲノムDNA配列名：NC_000011.8 塩基の位置：35145821番目 塩基の位置：35155484番目 塩基の位置：35207894番目
e	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 塩基の位置：46521446番目 塩基の位置：46526339番目 塩基の位置：46552136番目 塩基の位置：46556349番目
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 塩基の位置：115189788番目 塩基の位置：115192811番目
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 塩基の位置：216582933番目 塩基の位置：216609934番目 塩基の位置：216635452番目 塩基の位置：216655820番目 塩基の位置：216663084番目 塩基の位置：216671332番目
h	ゲノムDNA配列名：NC_000017.9 塩基の位置：7401241番目 塩基の位置：7403693番目
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 塩基の位置：55573981番目 塩基の位置：55613084番目
j	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 塩基の位置：159779450番目 塩基の位置：159781045番目 塩基の位置：159784323番目

10

20

30

40

(3) 工程 (2) で同定した組み合わせが、下記：

50

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類
a	ゲノムDNA配列名：NC_000007.12 7239965番目：A 7249542番目：T
b	ゲノムDNA配列名：NC_000003.10 30661418番目：A 30707825番目：A
c	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 135424917番目：T 135434557番目：G
d	ゲノムDNA配列名：NC_000011.8 35145821番目：T 35155484番目：T 35207894番目：T
d	35145821番目：C 35155484番目：T 35207894番目：C
e	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 46521446番目：G 46526339番目：G 46552136番目：A 46556349番目：T
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 216582933番目：T 216609934番目：G 216635452番目：G 216655820番目：C 216663084番目：G 216671332番目：T
h	ゲノムDNA配列名：NC_000017.9 7401241番目：G 7403693番目：A
j	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 159779450番目：T 159781045番目：T 159784323番目：A

10

20

30

40

のいずれかに該当する場合、副作用発症の危険性が高いと予測し、
工程(2)で同定した組み合わせが、下記：

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 115189788番目：T 115192811番目：C
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 216582933番目：T 216609934番目：G 216635452番目：A 216655820番目：C 216663084番目：G 216671332番目：T
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 55573981番目：A 55613084番目：T

10

のいずれかに該当する場合、副作用発症の危険性が低いと予測する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

20

前記組み合わせ a において、

ゲノムDNA配列NC_000007.12における7239965番目の塩基が配列番号 1 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ、

ゲノムDNA配列NC_000007.12における7249542番目の塩基が配列番号 2 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記組み合わせ b において、

ゲノムDNA配列NC_000003.10における30661418番目の塩基が配列番号 3 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ、

ゲノムDNA配列NC_000003.10における30707825番目の塩基が配列番号 4 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 4】

前記組み合わせ c において、

ゲノムDNA配列NC_000005.8における135424917番目の塩基が配列番号 5 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000005.8における135434557番目の塩基が配列番号 6 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記組み合わせ d において、

ゲノムDNA配列NC_000011.8における35145821番目の塩基が配列番号 7 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000011.8における35155484番目の塩基が配列番号 8 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000011.8における35207894番目の塩基が配列番号 9 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 6】

前記組み合わせ e において、

ゲノムDNA配列NC_000019.8における46521446番目の塩基が配列番号 10 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000019.8における46526339番目の塩基が配列番号 11 で表される塩基

50

配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000019.8における46552136番目の塩基が配列番号 1 2 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000019.8における46556349番目の塩基が配列番号 1 3 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組み合わせ f において、

ゲノムDNA配列NC_000009.10における115189788番目の塩基が配列番号 1 4 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000009.10における115192811番目の塩基が配列番号 1 5 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記組み合わせ g において、

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216582933番目の塩基が配列番号 1 6 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216609934番目の塩基が配列番号 1 7 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216635452番目の塩基が配列番号 1 8 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216655820番目の塩基が配列番号 1 9 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

20

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216663084番目の塩基が配列番号 2 0 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216671332番目の塩基が配列番号 2 1 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記組み合わせ h において、

ゲノムDNA配列NC_000017.9における7401241番目の塩基が配列番号 2 2 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000017.9における7403693番目の塩基が配列番号 2 3 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記組み合わせ i において、

ゲノムDNA配列NC_000019.8における55573981番目の塩基が配列番号 2 4 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000019.8における55613084番目の塩基が配列番号 2 5 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記組み合わせ j において、

ゲノムDNA配列NC_000005.8における159779450番目の塩基が配列番号 2 6 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、

ゲノムDNA配列NC_000005.8における159781045番目の塩基が配列番号 2 7 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基であり、かつ

ゲノムDNA配列NC_000005.8における159784323番目の塩基が配列番号 2 8 で表される塩基配列における 1 2 1 番目の塩基である、請求項 1 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、乳癌の放射線治療による晩期副作用の発症を正確に予測する方法に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

現在、外科治療、化学療法及び放射線治療は癌の代表的な治療方法である。このうち、放射線治療は、放射線を患部へ定位照射することができかつ侵襲性が低い点で優れた治療法である。しかし、一部の患者では放射線治療後に副作用が発症してQOLが低下することがあるので、治療開始前に副作用発症の危険性を予測できる方法の開発が求められていた。かかる要望に対して、本発明者等は、副作用発症の危険性を事前に予測できる種々の方法を開発してきた（特許文献1及び2参照）。

【 0 0 0 3 】

【特許文献1】特開2006-87375号公報

【特許文献2】特開2007-116905号公報

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

乳癌は、世界中の女性において高頻度で診断される癌であり、その患者数も増加してきている。放射線治療は乳癌治療においても有効な治療方法であり、一般的には乳房温存手術後に行われている。

しかし、一部の患者では放射線治療から長期間が経過した後に皮膚障害等の副作用（晩期の副作用）が発症することがあり、患者のQOLの点で問題となっていたが、有効な予測方法が存在していなかった。

【課題を解決するための手段】

20

【 0 0 0 5 】

本発明者等は、患者を遺伝的に個別化することを可能にする一塩基多型（SNP）に着目して鋭意探索したところ、10個の遺伝子のそれぞれに存在する複数のSNPが乳癌の放射線治療による晩期副作用の発症に関連していることを見いだした。本発明は、この知見に基づいてなされたものである。

【 0 0 0 6 】

すなわち、本発明は、

乳癌患者の放射線治療による晩期副作用の発症を予測する方法であって、

(1) 乳癌患者からゲノムDNAサンプルを得る工程、

(2) 得られたゲノムDNAサンプルにおいて、以下に示す塩基の組み合わせ a ~ j の一以上を同定する工程：

30

組み合わせ	ゲノムDNA配列名及び 当該配列における塩基の位置	
a	ゲノムDNA配列名：NC_000007.12 塩基の位置：7239965番目 塩基の位置：7249542番目	
b	ゲノムDNA配列名：NC_000003.10 塩基の位置：30661418番目 塩基の位置：30707825番目	
c	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 塩基の位置：135424917番目 塩基の位置：135434557番目	10
d	ゲノムDNA配列名：NC_000011.8 塩基の位置：35145821番目 塩基の位置：35155484番目 塩基の位置：35207894番目	
e	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 塩基の位置：46521446番目 塩基の位置：46526339番目 塩基の位置：46552136番目 塩基の位置：46556349番目	20
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 塩基の位置：115189788番目 塩基の位置：115192811番目	
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 塩基の位置：216582933番目 塩基の位置：216609934番目 塩基の位置：216635452番目 塩基の位置：216655820番目 塩基の位置：216663084番目 塩基の位置：216671332番目	30
h	ゲノムDNA配列名：NC_000017.9 塩基の位置：7401241番目 塩基の位置：7403693番目	
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 塩基の位置：55573981番目 塩基の位置：55613084番目	
j	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 塩基の位置：159779450番目 塩基の位置：159781045番目 塩基の位置：159784323番目	40

(3) 工程(2)で同定した組み合わせが、下記：

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類
a	ゲノムDNA配列名：NC_000007.12 7239965番目：A 7249542番目：T
b	ゲノムDNA配列名：NC_000003.10 30661418番目：A 30707825番目：A
c	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 135424917番目：T 135434557番目：G
d	ゲノムDNA配列名：NC_000011.8 35145821番目：T 35155484番目：T 35207894番目：T
d	35145821番目：C 35155484番目：T 35207894番目：C
e	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 46521446番目：G 46526339番目：G 46552136番目：A 46556349番目：T
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 216582933番目：T 216609934番目：G 216635452番目：G 216655820番目：C 216663084番目：G 216671332番目：T
h	ゲノムDNA配列名：NC_000017.9 7401241番目：G 7403693番目：A
j	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 159779450番目：T 159781045番目：T 159784323番目：A

10

20

30

40

のいずれかに該当する場合、副作用発症の危険性が高いと予測し、
工程(2)で同定した組み合わせが、下記：

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 115189788番目：T 115192811番目：C
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 216582933番目：T 216609934番目：G 216635452番目：A 216655820番目：C 216663084番目：G 216671332番目：T
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 55573981番目：A 55613084番目：T

10

のいずれかに該当する場合、副作用発症の危険性が低いと予測する工程を含むことを特徴とする方法に関するものである。

20

【発明の効果】

【0007】

本発明の方法は、後述する実施例で示されるように、乳癌患者のQOL低下につながる放射線治療による晩期副作用の発症リスクを正確に予測することができる。したがって、本発明の方法を用いることにより、個々の乳癌患者について放射線治療の適否を事前に予測して、当該患者に最適の治療方法を計画することが可能になる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の乳癌患者の放射線治療による晩期副作用の発症を予測する方法は、下記の工程

30

- ：
- (1) 乳癌患者からゲノムDNAサンプルを得る工程、
 - (2) 得られたゲノムDNAサンプルにおいて、ゲノム配列の所定の位置に存在する塩基の組み合わせを同定する工程、及び
 - (3) 工程(2)で得られた情報に基づいて、晩期副作用の発症の危険性を予測する工程を含んでいる。

【0009】

工程(1)

乳癌とは、乳房組織に発生する癌腫をいう。具体例としては、乳管癌及び小葉癌があげられる。本発明は、放射線治療が適用となる乳癌を対象とする。放射線治療が適用できる限り病期(ステージ)は問わない。ただし、浸潤癌、転移癌、再発癌は対象外であり、原発癌のみを対象とする。

40

乳癌患者とは、乳癌に罹患したヒトをいう。患者の性別は女性に限るが、年齢は問わない。

ゲノムDNAサンプルの採取は、後述する塩基の組み合わせ10種類のいずれかを測定できる限り乳癌患者のあらゆる部位から行うことができる。具体例としては、血液、皮膚、口腔粘膜、毛髪、手術等によって切除された組織等があげられる。ゲノムDNAサンプルの調製しやすさの点で血液が好ましい。

ゲノムDNAサンプルは、当該技術分野で一般的に用いられている方法にしたがい、採取した組織等より抽出したゲノムDNAから調製することができる。調製方法としては、例え

50

ば、キアゲン社の血液DNA抽出キット（QIAGEN DNA Blood Mini Kit）等の使用があげられる。

【0010】

工程（2）

同定対象となる塩基の組み合わせは下記表1に示すa～jの10種類である。

【表1】

表1

組み合わせ	ゲノムDNA配列名及び 当該配列における塩基の位置	
a	ゲノムDNA配列名：NC_000007.12 塩基の位置：7239965番目 塩基の位置：7249542番目	10
b	ゲノムDNA配列名：NC_000003.10 塩基の位置：30661418番目 塩基の位置：30707825番目	
c	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 塩基の位置：135424917番目 塩基の位置：135434557番目	
d	ゲノムDNA配列名：NC_000011.8 塩基の位置：35145821番目 塩基の位置：35155484番目 塩基の位置：35207894番目	20
e	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 塩基の位置：46521446番目 塩基の位置：46526339番目 塩基の位置：46552136番目 塩基の位置：46556349番目	
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 塩基の位置：115189788番目 塩基の位置：115192811番目	30
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 塩基の位置：216582933番目 塩基の位置：216609934番目 塩基の位置：216635452番目 塩基の位置：216655820番目 塩基の位置：216663084番目 塩基の位置：216671332番目	
h	ゲノムDNA配列名：NC_000017.9 塩基の位置：7401241番目 塩基の位置：7403693番目	40
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 塩基の位置：55573981番目 塩基の位置：55613084番目	
j	ゲノムDNA配列名：NC_000005.8 塩基の位置：159779450番目 塩基の位置：159781045番目 塩基の位置：159784323番目	

【 0 0 1 1 】

上記表において、「ゲノムDNA配列」とはヒトゲノムDNAの塩基配列をいう。各組み合わせにおける塩基の位置は、「NC_」で始まるアクセッション番号でGenBankに登録されているゲノムDNA配列における位置である。例えば、組み合わせ a は、アクセッション番号「NC_000007.12」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における7239965番目の塩基及び7249542番目を意味する。

【 0 0 1 2 】

組み合わせ a において、アクセッション番号「NC_000007.12」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における7239965番目の塩基及び7249542番目の塩基を同定する。

【 0 0 1 3 】

ゲノムDNA配列NC_000007.12の7239965番目の塩基について、当該7239965番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 1 に示す。

【 0 0 1 4 】

(配列番号 1)

GGGCATGGGTGTGTTCAAATAAACTCTATTTACAAAAACAGGTAGCAGGCCAGGTTTGGTCCATGGGTCTCAAACCTGT
GCTGACCCTAGTCCCTCCACAAGCTACAAGTGTTTTTTTAC

「A/G」

TTTATAAAGGATTGTTTAAGAAGAAGATGCAACAGAAACCACATGAGACCCAAAAAGCCAAAAATATTTTTATTTCTAGTT
CTTTACAGAAAAGGTTTGCTAACTTTTGGGTTGGAGAAGG

【 0 0 1 5 】

配列番号 1 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 1 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000007.12の7239965番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基が A 又は G であることを意味する。

【 0 0 1 6 】

ゲノムDNA配列NC_000007.12の7249542番目の塩基について、当該7249542番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 2 に示す。

【 0 0 1 7 】

(配列番号 2)

AGAGAATATTGTTTCATTTAAAAATACTTTCCACAGTTTCACTTGGTTTCACCAATTTCAATTGGTTTTAAATCATTAGG
ATGTCTAAGTAAACTATTGATTTCTTCCACAGGTCTAGTA

「C/T」

ATTAGGTTCTCTGCTTTACCTTGCCATCTTTAATGTTTGTATTCTTTTAAAAATTAGCTGGTCCTTTATAAGTATGTAAA
TATTGTAGCTAGCAATGTGCTGTTTATTAACAATACCTGT

【 0 0 1 8 】

配列番号 2 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 2 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000007.12の7249542番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基が C 又は T であることを意味する。

【 0 0 1 9 】

ゲノムDNA配列NC_000007.12における7239965番目の塩基及び7249542番目の塩基は、C1GALT1遺伝子に存在している。C1GALT1遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座7p14-p13に位置することが知られている遺伝子である。

【 0 0 2 0 】

組み合わせ b において、アクセッション番号「NC_000003.10」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における30661418番目及び30707825番目の塩基を同定する。

【 0 0 2 1 】

ゲノムDNA配列NC_000003.10の30661418番目の塩基について、当該30661418番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 3 に示す。

【 0 0 2 2 】

(配列番号 3)

GTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCT

10

20

30

40

50

GTGAGAAGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGTAAGC

「A/G」

AGCCTTTTAAGAAGTTATTCTTTCTTTTCCCCTTTTACATAATGTATTCTCATAGTACACACAGTCAGTGTATCTCTGT
CTCCTAAATGTAAACACCTGTTCCATTTCCCTTTTCCCTTTA

【0023】

配列番号3の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号3の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000003.10の30661418番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基がA又はGであることを意味する。

【0024】

ゲノムDNA配列NC_000003.10の30707825番目の塩基について、当該30707825番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号4に示す。

【0025】

（配列番号4）

AGCACAGCTGCCACCAGCACAAACCCCCACCACCCTTTCCACATGGAAGTGGCTGGCCTGCAGCAGCAGGCACTCAGTC
AGCACATGTTAAATGCACAGGCACTTTTGGACCCTGCTTG

「A/C」

ACTCACTATAGCAACAAGGTCAGCAGGCCACCTTGCCCTCCGCGGAGCCCACCAACTCATGGTGCCTTTGGATCTCTTT
CCCCTACAGGGCATCCAGATGGTGTGTGAGACGTTGACT

【0026】

配列番号4の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号4の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000003.10の30707825番目の塩基に該当する。「A/C」とは、当該位置における塩基がA又はCであることを意味する。

【0027】

ゲノムDNA配列NC_000003.10における30661418番目及び30707825番目の塩基は、TGFBR2遺伝子に存在している。TGFBR2遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座3p22に位置することが知られている遺伝子である。

【0028】

組み合わせcにおいて、アクセッション番号「NC_000005.8」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における135424917番目及び135434557番目の塩基を同定する。

【0029】

ゲノムDNA配列NC_000005.8の135424917番目の塩基について、当該135424917番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号5に示す。

【0030】

（配列番号5）

GCTGTCCGCGGATTCCCAGCACTCCTCTTACAGCATCTCACCTCAGTGTATGTTCCCTTGCCTCCAGTGCAGTTGAACCT
CAGTCCTGCCTCTCCTCATGTGTGCATTACCTTTCTTGG

「C/T」

GCTCTCTCCCCATGGGCCAAGTTCTACCATGAGTTATGAAACATTATGGAGAAAACATGTCTTTGGAAATGTGAGCCAGA
AAGCCCACCAGTGCCCTCAGTCACGGTTGTTATGAATGA

【0031】

配列番号5の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号5の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000005.8の135424917番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基がC又はTであることを意味する。

【0032】

ゲノムDNA配列NC_000005.8の135434557番目の塩基について、当該135434557番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号6に示す。

【0033】

（配列番号6）

TGCTTCATCTTTAGCAGGTGACTCCACCCTTAACCCCTTCTGGGGAGGAAGTTTCATGCTTGGAGGGTTTTTCCCCATTC
CCAGGATCCTAATTCTATTAGAAGAAAGTCTGAGATTTGG

10

20

30

40

50

「A/G」

AGTAGCAGAGACAGAGGGGAAAGACTTATGATTAAATGTCTCATTTGGGCGGAAATGAGTTTTTTGAGTGAACAGATGGA
AAACTACTCTCTTCTCCTGTCAAGTGGGGCGGGTGAGTCCC

【0034】

配列番号6の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号6の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000005.8の135434557番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基がA又はGであることを意味する。

【0035】

ゲノムDNA配列NC_000005.8における135424917番目の塩基及び135434557番目の塩基は、TGFB1遺伝子に存在している。TGFB1遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座5q31に位置することが知られている遺伝子である。

10

【0036】

組み合わせdにおいて、アクセッション番号「NC_000011.8」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における35145821番目、35155484番目及び35207894番目の塩基を同定する。

【0037】

ゲノムDNA配列NC_000011.8の35145821番目の塩基について、当該35145821番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号7に示す。

【0038】

（配列番号7）

ATAAACACTGTAAAAATAAAAAATTTGGAGAGCTTACCAGTGCCTTCTGGCTGCCCAAGTGGTTTTGTGTGGTTGACTCC
CAGGAGCTCAATCACTTTGGGTGCAGTCCACCCAGAGAGC

20

「C/T」

ATGTTCCAGCTACATCAACCTGGAGCCTTAGCTTGGTCAGTCTAGATTTTTGGGTTTGGCTGCAGACATCTCGTAATGTC
ACAAGGACAGCCTGTGTCCCTTGGTGACCCAACCCTGGGCC

【0039】

配列番号7の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号7の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000011.8の35145821番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基がC又はTであることを意味する。

【0040】

ゲノムDNA配列NC_000011.8の35155484番目の塩基について、当該35155484番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号8に示す。

30

【0041】

（配列番号8）

GAAAGTTATTAAGCTATATTATATTAAGATATATTATTTTTGGGAGCCCTGAGAGGGCTCCTACCAGTTATTCTAGAGCT
GCATAGAGCCTTCTCAAACCTATGGCTCCAAGCAAGATAA

「A/T」

CACAACAAGCAAGGACTTTATTTTTGAATTTCCAATGGCCTTGCAGTAAGCGGTGCACAAGAAGAGCAAGCCACGGTGG
CAATCACAGTGAATTGTTGTGGTTCGATTTGTTTTCACTA

【0042】

配列番号8の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号8の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000011.8の35155484番目の塩基に該当する。「A/T」とは、当該位置における塩基がA又はTであることを意味する。

40

【0043】

ゲノムDNA配列NC_000011.8の35207894番目の塩基について、当該35207894番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号9に示す。

【0044】

（配列番号9）

TGATCGCCAACCTTTCCCCACCAGCTAAGGACATTTCCAGGGTTAATAGGGCTGGTCCCTGGGAGGAAATTTGAATG
GGTCCATTTTGCCTTCCATAGCCTAATCCCTGGGCATTG

50

「C/T」

TTTCCACTGAGGTTGGGGGTTGGGGTGTACTAGTTACACATCTTCAACAGACCCCTCTAGAAATTTTTTCAGATGCTTCT
GGGAGACACCCAAAGGGTGAAGCTATTTATCTGTAGTAAA

【0045】

配列番号9の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号9の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000011.8の35207894番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基がC又はTであることを意味する。

【0046】

ゲノムDNA配列NC_000011.8における35145821番目の塩基、35155484番目の塩基及び35207894番目の塩基は、CD44遺伝子に存在している。CD44遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座11p13に位置することが知られている遺伝子である。

10

【0047】

組み合わせeにおいて、アクセッション番号「NC_000019.8」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における46521446番目、46526339番目、46552136番目及び46556349番目の塩基を同定する。

【0048】

ゲノムDNA配列NC_000019.8の46521446番目の塩基について、当該46521446番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号10に示す。

【0049】

（配列番号10）

20

CTTGAGTGTAGAGGGAGGGGGACTCTACCCCTTCTCAGCCCCACCAGCCCCCTCTGCCCAACCACAATTTTCCCTTCTCCT
CCGCCTTCTCTCCCTCTCCTGTTTACTACTCCCAAAATGC

「A/G」

CACAGGCTGTTATCATGGGTCCTGAGTCATCCCACACACAGCCTGCCCCAGCGTCCCTGCCCCAGCTGGCCGCAGGGCC
CGCCCCATGGAGCCCCCTGCCGCCCTGGGCTAATGGGAGC

【0050】

配列番号10の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号10の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000019.8の46521446番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基がA又はGであることを意味する。

【0051】

30

ゲノムDNA配列NC_000019.8の46526339番目の塩基について、当該46526339番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号11に示す。

【0052】

（配列番号11）

GGCTCCGAGGCTGGGTGGTGTTTACGTGATGGGCTGACACTTTTCTCTATTTGTATCTGTGTATATGTGGGCTGCAGCTGC
TGCCAAATGACACAGCCCATGTGTTACGGGCCCTGCAGGA

「A/G」

TCTCTGTGTGCCACGGCGGCTCTGAGAGGTGAATATTTGTGTAGTGTGGGACCCGTCCGTGTTTCCCGCCGTGTGAGT
GTGTCTGCATGTGTACACGCACCACATCCTCATAGGGCTG

【0053】

40

配列番号11の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号11の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000019.8の46526339番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基がA又はGであることを意味する。

【0054】

ゲノムDNA配列NC_000019.8の46552136番目の塩基について、当該46552136番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号12に示す。

【0055】

（配列番号12）

AGGAGGGGGACCCAGAACGGGAAGGAGAGTCAAGGCTGGGAAACAAGGTAGGAGAAGAGGGTCTGTCAACATGGGGGCCCTCC
GGAGGGTGTCAAGTGGGAGGAGGGGGCAACAGGACACCTGA

50

「A/G」

GGATGGAAGGGTCAGGAGGCAGACACCTGTAAGAAATTGCTCTCTTTACTGAGCACCTCCCATGTGGCTAAGCAGCCTCC
TGTCACCTCAACACCCTGCGACCCCATACATTTACTGTCCC

【0056】

配列番号12の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号12の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000019.8の46552136番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基がA又はGであることを意味する。

【0057】

ゲノムDNA配列NC_000019.8の46556349番目の塩基について、当該46556349番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号13に示す。

【0058】

（配列番号13）

CTTCCTCTCCCATGATAACCCACTAATCCATTAACCCATTAATCCATGAATGGGTAATGAGCATAGTGAGCACGGGATAA
GTCTTCAATATCATTATTATTACGATTCTCACCCATATTT

「A/T」

CAAGCCTAGTCCAAGGATTAAGATGGGGCCAAGGGTACCCTCCAGGAGCGCATCTGAAACACACATAACAATTTTCGATC
CTACTGAGGGTGATAATGATAGCTAAAAATGCACTGAGTG

【0059】

配列番号13の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号13の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000019.8の46556349番目の塩基に該当する。「A/T」とは、当該位置における塩基がA又はTであることを意味する。

【0060】

ゲノムDNA配列NC_000019.8における46521446番目の塩基、46526339番目の塩基、46552136番目の塩基及び46556349番目の塩基は、TGFB1遺伝子に存在している。TGFB1遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座19q13.1に位置することが知られている遺伝子である。

【0061】

組み合わせfにおいて、アクセッション番号「NC_000009.10」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における115189788番目及び115192811番目の塩基を同定する。

【0062】

ゲノムDNA配列NC_000009.10の115189788番目の塩基について、当該115189788番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号14に示す。

【0063】

（配列番号14）

GCTGTATTCCCAGGACCCAGCACTGAACCTAGGAACAGAGCAGAGATTCTCAAAAAGTATCTCCTGAATAAAAAGTGTTT
GTGGTGGTGGCACCTCTAGCAGTCAGGAACTCCCTCTTTG

「C/T」

CTCTGAGTTTTGATCCTCAGGCAGTATTTATGCTGGTTAATGAGTAATTCTTCTCTGGGTTTATGGTTCAGAGTAGAATA
GGAGACCTCAGGCAGCTGGCAACCTCTGGCCTCGTGGGA

【0064】

配列番号14の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号14の121番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000009.10の115189788番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基がC又はTであることを意味する。

【0065】

ゲノムDNA配列NC_000009.10の115192811番目の塩基について、当該115192811番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号15に示す。

【0066】

（配列番号15）

CACCTGCCTTGGCATAACGCAATGCCACCTCAGCCAGCCGCTGGCGGCTCTCCTCAGCCCGGAATGCTCCGTTTTCACTC
AGGAGCCCTCAGGACAGATGACTGGGTTTTGGGGAGCAC

「C/G」

10

20

30

40

50

TTGGGCCCTGGCCTGTCCCCACCCTGTTGAGAAAGTGGGCAGTAGGAGTGTGGGTGGCAGCAGGGCTGGTGGGAGGGAGGG
AACTCACCGCAGTGACCATGGGAGGTGTAGGGACACAGGC

【 0 0 6 7 】

配列番号 1 5 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 1 5 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000009.10の115192811番目の塩基に該当する。「C/G」とは、当該位置における塩基がC又はGであることを意味する。

【 0 0 6 8 】

ゲノムDNA配列NC_000009.10における115189788番目の塩基及び115192811番目の塩基は、ALAD遺伝子に存在している。ALAD遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座9q33.1に位置することが知られている遺伝子である。

【 0 0 6 9 】

組み合わせ g において、アクセッション番号「NC_000001.9」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における216582933番目、216609934番目、216635452番目、216655820番目、216663084番目及び216671332番目の塩基を同定する。

【 0 0 7 0 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9の216582933番目の塩基について、当該216582933番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 1 6 に示す。

【 0 0 7 1 】

（配列番号 1 6 ）

AGAGACCCCGGCACATAAGACCTCCATTAATATAGAGATGAAAAGGCATTATAAGAGCCATTTAATAGAAGAAATGATT
CATTTACGGTTACCAGGGAGACAGCTCTAGCAATCTTGCC

「G/T」

GTTAGGTCTTCAAAGAACTGATCATTGAGAGGTGGAAAAGGGGCTCCTCCTCTCCTGCTATACTCACTTACTGCACTTAC
CCATTCCAGAAGCTTTTACCAATACCTCCCGTCTTACCCT

【 0 0 7 2 】

配列番号 1 6 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 1 6 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000001.9の216582933番目の塩基に該当する。「G/T」とは、当該位置における塩基がG又はTであることを意味する。

【 0 0 7 3 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9の216609934番目の塩基について、当該216609934番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 1 7 に示す。

【 0 0 7 4 】

（配列番号 1 7 ）

TGAAATGAGGTCATAAGCCAGAGAATTTGTAACACTATGTCTCTTATCAGTCAAAAAGAATTTCTGTGGGACTGAAGTTT
GCTTTCTAATTCTTAAGCTTTGAACAGGAAGACTTTTACAC

「G/T」

GGGATGTTGGTGTATTCTTTCATCCATCTGTACAAGAAACATGAGTTGAGCCTACTGTGTGCCAGGTGATAGGTGTAAG
AAAACGCATAGATCCTGTCTCAGGGAGCCTGCACTTAG

【 0 0 7 5 】

配列番号 1 7 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 1 7 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000001.9の216609934番目の塩基に該当する。「G/T」とは、当該位置における塩基がG又はTであることを意味する。

【 0 0 7 6 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9の216635452番目の塩基について、当該216635452番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 1 8 に示す。

【 0 0 7 7 】

（配列番号 1 8 ）

CTTATCTCTAGTGGAGGAGGAGCTGCTGCCTTGTTATTTTATTTGTATTTTGTGTTGCCACCACGCTCCATTGCATGTGTTG
GTGTTTCTGCCTGGCGTGGTAGTCATACCTTCAACTCAGG

「A/G」

10

20

30

40

50

CTCCTTTGCACAGAAGGCAGGATATTATACTGAAAAGCTTTGGATTCAAAGGCTAGCCTCACTTCGACTTTAGCCCAAAG
TTATTTTACTTTCCTCACTCTTGATTTATTTTCTTTTCTT

【 0 0 7 8 】

配列番号 18 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 18 の 121 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000001.9の216635452番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基が A 又は G であることを意味する。

【 0 0 7 9 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9の216655820番目の塩基について、当該216655820番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 19 に示す。

【 0 0 8 0 】

（配列番号 19）

AGCATATCAGAGTGGGAAAAGGAGGAGACCTTTGCAGCCAGTCAGCCCTTTCTCTGAACCTCAGTTTTTTCATCTGAAACTG
GAGATAACATTTCTTGCCTAATGAGTTCCTGTGAGGAGAA

「C/T」

GCCTAGGTTAAGTGTCTGGCACACAAGATGCGGAAAGGAGTAGGTTACTGTCAGGATTTTTCTTGTGCATCTTGAACATGGT
TCATATTTCCCCTAAGGTTGGCTTGTGATTCTAAAACCCAC

【 0 0 8 1 】

配列番号 19 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 19 の 121 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000001.9の216655820番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基が C 又は T であることを意味する。

【 0 0 8 2 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9の216663084番目の塩基について、当該216663084番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 20 に示す。

【 0 0 8 3 】

（配列番号 20）

CTTTGAATGAGGGTAAAAGGCTCCTCCAAAGCCAATGAAAGCCTTCCAGAGTATGGATGTGGGAGTGATGTGTTGGAGAA
TCATTTGTTCTGCTGTAGGTAAGCCAAGAAAATGCTCACA

「A/G」

GAGTGTGTTCTCTGTGCCTGTCTGCCTGAGAGAAAAATCTTGGTCTTTAATAACACGGTTTTGACCTAGAGAGTCAGATTT
CTCCAAAATTAATCAATGAATATGTATTCTACCAGTGTCA

【 0 0 8 4 】

配列番号 20 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 20 の 121 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000001.9の216663084番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基が A 又は G であることを意味する。

【 0 0 8 5 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9の216671332番目の塩基について、当該216671332番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 21 に示す。

【 0 0 8 6 】

（配列番号 21）

AGTGCTCTGTGGTTGAGGAAGCTCTTATCGTAGTTCTCCTAGTAGGATTTAAAAGAGAAAAAGCTTCAGAGTCTCTTTGC
TGCTCTTTGGACTCTTTCCAAGTAAGATAATCTAAATGTA

「C/T」

TCCTTTTCTATAAGGTGGAAGATTTATATAGATTTGGCATTATGTGTCTTTTCTGCTTATTTGGTCGATATGGCCATAAT
TTTTAAAAATTCTGTGTCTTTAGTGAAACTGGACATATAT

【 0 0 8 7 】

配列番号 21 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 21 の 121 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000001.9の216671332番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基が C 又は T であることを意味する。

【 0 0 8 8 】

ゲノムDNA配列NC_000001.9における216582933番目の塩基、216609934番目の塩基、2166

10

20

30

40

50

35452番目の塩基、216655820番目の塩基、216663084番目の塩基及び216671332番目の塩基は、TGFB2遺伝子に存在している。TGFB2遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座1q41に位置することが知られている遺伝子である。

【0089】

組み合わせ h において、アクセッション番号「NC_000017.9」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における7401241番目及び7403693番目の塩基を同定する。

【0090】

ゲノムDNA配列NC_000017.9の7401241番目の塩基について、当該7401241番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号22に示す。

【0091】

(配列番号22)

CCTGTTGTCCCCACCCCAGGTGCACTTTGATGAGGGGAAGGCTGTCTACCTGAAGCTGGACTTGCTGGTGGATGGTGTGC
TGGCCCTGCCTGCCTGGAGGAATTCTCAGCCACTGCGGC

「C/G」

AGTTCCTCGGGCCCCAGCTCCGCCTCTGCCAGGTGTCTGGTCTGTTGGCCCTGCGGCCAGGGTCCCTGCGGATCCG
CACCTCCCCTGGGCCATCTCAAGGCTGCCCCCTTCCTC

【0092】

配列番号22の配列において「」で囲まれた塩基(配列番号22の121番目の塩基)が、ゲノムDNA配列NC_000017.9の7401241番目の塩基に該当する。「C/G」とは、当該位置における塩基がC又はGであることを意味する。

【0093】

ゲノムDNA配列NC_000017.9の7403693番目の塩基について、当該7403693番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号23に示す。

【0094】

(配列番号23)

TGAGGCATCTCGGGGCAGGGGAGGGCTGGGAAGGCAGGCTGGCTGGGACCCTCGCATCTTAACCTAACCTTGACCCTCT
TTCCATGAGCAGAGTTCCGATGCCCTGGAAGCCTGGGAGA

「A/G」

TGGGGAGAGATCCCGAAAAAGGAGAGCAGTGCTCACCCAAAAACAGAAGAGTGAGGCTTCCAGGGTGCAGCAGGGGTGGG
AGGTGATCAAGCAGCGTGGGGATTGTAAGCCCGAGTCAGG

【0095】

配列番号23の配列において「」で囲まれた塩基(配列番号23の121番目の塩基)が、ゲノムDNA配列NC_000017.9の7403693番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基がA又はGであることを意味する。

【0096】

ゲノムDNA配列NC_000017.9における7401241番目の塩基及び7403693番目の塩基は、TNFSF13遺伝子に存在している。TNFSF13遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座17p13.1に位置することが知られている遺伝子である。

【0097】

組み合わせ i において、アクセッション番号「NC_000019.8」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における55573981番目及び55613084番目の塩基を同定する。

【0098】

ゲノムDNA配列NC_000019.8の55573981番目の塩基について、当該55573981番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号24に示す。

【0099】

(配列番号24)

TCACGGTACTGCCCCCTCCACAACCTTGAGTGTGACGGTCCCAATGGGGTAGAGCCAGCTGGGCCATCACCCAGGGTGTG
GGAGAATGAGGCTCCAGAGGGCAGGGGCTTTGGGAAGAGG

「A/G」

TCCCCAGGGTGCAGGCTTGGCCTCAAGGTGGCCACCCAGACTTAGGCTCACAAAGACCTGGGAGTGACCCTGGTCTCCT

10

20

30

40

50

GTGTCCCAGCCCTGGCCCTGGGCGCAGACCCCCAGTCCC

【 0 1 0 0 】

配列番号 2 4 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 2 4 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000019.8の55573981番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基が A 又は G であることを意味する。

【 0 1 0 1 】

ゲノムDNA配列NC_000019.8の55613084番目の塩基について、当該55613084番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 2 5 に示す。

【 0 1 0 2 】

（配列番号 2 5 ）

ACCAGGAGCAGCTCCTGCGGCGCTTCGGACCCCTGGACCTGAGGCCCTGGTGACCTTGCAAGCATCCCATGGGGCGGGGG
CGGGACCAGGGAGAATTAATAAAGTTCTGGACTTTTGCTA

「C/T」

ATGGTGCTTTGTGGTCTCTGGGGGACACTGTCTGGTTTCATAAGCCCTGGCCTTGGCTGGGACCCCTCCTGAGGCCCGCAC
CGCCCTCATCCTCAGCAAAAAGCCCCGGACTCCACCTG

【 0 1 0 3 】

配列番号 2 5 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 2 5 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000019.8の55613084番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基が C 又は T であることを意味する。

【 0 1 0 4 】

ゲノムDNA配列NC_000019.8における55573981番目の塩基及び55613084番目の塩基は、POLD1遺伝子に存在している。POLD1遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座19q13.3に位置することが知られている遺伝子である。

【 0 1 0 5 】

組み合わせ j において、アクセッション番号「NC_000005.8」としてGenBankに登録されているゲノムDNA配列における159779450番目、159781045番目及び159784323番目の塩基を同定する。

【 0 1 0 6 】

ゲノムDNA配列NC_000005.8の159779450番目の塩基について、当該159779450番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 2 6 に示す。

【 0 1 0 7 】

（配列番号 2 6 ）

GTAGAATTTCTTGTGATTTTTTTTTTTCTTTGTGCTTTCTATTCTGGTTGTTCTCCCCCTCCCCCCATAACGTGTATCC
TTTTTGAATGTAAAAGTAAAAGTAGCTACCATTCTGCCT

「C/T」

AATAAAAATAGCCCAACATAATAGAATCTATTTTTTTTCGTATTAAGAATTTGCAATACCTGGAGTTTAGGAACATAAATAT
TAATTTTGCTTTTACAGGGCAGTAGATGAAGAAACAGTGT

【 0 1 0 8 】

配列番号 2 6 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 2 6 の 1 2 1 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000005.8の159779450番目の塩基に該当する。「C/T」とは、当該位置における塩基が C 又は T であることを意味する。

【 0 1 0 9 】

ゲノムDNA配列NC_000005.8の159781045番目の塩基について、当該159781045番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 2 7 に示す。

【 0 1 1 0 】

（配列番号 2 7 ）

GTCCTAAGATTAGGGAACGATCAGTTCGTTCTTAATCATAAGCATAAGAGAATGACTCAAACGCTGCTGTTTGTATCTACC
TGTAATTACATTTCTTCTAATTTTAAATTTCTTCTGCT

「A/C」

GTATTCTTTAGACCCAACATTGGTTGTTTCCCCTATTTCTTCAATATTTCTATTTATTTTCCATCCTTTTTTACAGGGTCA

10

20

30

40

50

TCTAAATAAAAAATATCTTAAAGCAATAAACCATTTGTTATT

【 0 1 1 1 】

配列番号 27 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 27 の 121 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000005.8の159781045番目の塩基に該当する。「A/C」とは、当該位置における塩基が A 又は C であることを意味する。

【 0 1 1 2 】

ゲノムDNA配列NC_000005.8の159784323番目の塩基について、当該159784323番目の塩基とその前後240bpの塩基配列を以下の配列番号 28 に示す。

【 0 1 1 3 】

（配列番号 28）

TGGACAGTCTTTCTCACAAAGGCTTTTAGAAGTGAGCTTTATGTCAAGTTGAGCAATGCCTGAGAGTAATTTGGTAGGATT
ATTTCTTTGGTTTGAAAAATCTACATAAGACAGTGAAGAC

「A/G」

TGTTTTTCAAATTTCTTCAACCTGCTACATGTATCTGAAGTATTTTCTGTTTTGAAAACAGCTTTTCAAGCTTTAATTTA
CTCAACCATTTTCAGGAGAAGCTACTGTGTGTCAGGCATCC

【 0 1 1 4 】

配列番号 28 の配列において「」で囲まれた塩基（配列番号 28 の 121 番目の塩基）が、ゲノムDNA配列NC_000005.8の159784323番目の塩基に該当する。「A/G」とは、当該位置における塩基が A 又は G であることを意味する。

【 0 1 1 5 】

ゲノムDNA配列NC_000005.8における159779450番目の塩基、159781045番目の塩基及び159784323番目の塩基は、PTTG1遺伝子に存在している。PTTG1遺伝子は、ヒト染色体上の遺伝子座5q35.1に位置することが知られている遺伝子である。

【 0 1 1 6 】

表 1 中、例えば、組み合わせ a については、ゲノムDNA配列NC_000007.12の7239965番目及び7249542番目に存在する塩基の種類を同定する。

【 0 1 1 7 】

本発明において、前記の組み合わせ a ~ j の 1 つについて同定すれば発症予測を行うことができるが、予測精度をより高める点で1以上の組み合わせを同定することが好ましい。

【 0 1 1 8 】

これらの組み合わせの中では、発症予測の正確性の点で、組み合わせ a（C1GALT1遺伝子）、組み合わせ b（TGFB2遺伝子）、組み合わせ c（TGFB1遺伝子）及び組み合わせ d（CD44遺伝子）が好ましく、組み合わせ a（C1GALT1遺伝子）が特に好ましい。

【 0 1 1 9 】

塩基を同定する手法としては、ゲノムDNA配列の特定部位における塩基の種類を正確に同定することができるものであれば当該技術分野で一般的に用いられているものを特に制限なく使用することができる。具体例としては、プライマー伸長に基づく手法、ハイブリダイゼーションに基づく手法、DNAの切断に基づく手法やライゲーションに基づく手法等があげられる。

【 0 1 2 0 】

プライマー伸長に基づく手法としては、例えば、1塩基プライマー伸長法（Syvanen, A.C. et al., Genomics, 8, 684-692(1990)）や、これを用いたMALDI-TOF/MS法（Ross, P., et al. Nat Biotechnol, 16, 1347-1351(1998)；Buetow, K.H. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 98, 581-584(2001)；SNP遺伝子多型の戦略、松原謙一・神佳之、中山書店、106～117頁）のほか、アレル特異的プライマーエクステンション法（Uggozzoli, L. et al., Genet Anal Tech Appl, 9, 107-112(1992)）、APEX法（in the arrayed primer extension, Shumaker, J.M. et al., Hum Mutat, 7, 346-354(1996)）等があげられる。これらの中は、MALDI-TOF/MS法は、簡易かつ大量のサンプルの処理を同時に行うことができるので好ましい。

10

20

30

40

50

プライマー伸長に基づく手法の具体例としては、MassARRAY system (Sequenom社)があげられる。

【0121】

ハイブリダイゼーションに基づく手法としては、例えば、TaqMan PCR法 (Livak, K.J. et al., PCR Methods Appl., 4, 357-362(1995); SNP遺伝子多型の戦略、松原謙一・榊佳之、中山書店、94-105頁)や、アレルト異的オリゴヌクレオチド (ASO: Allele Specific Oligonucleotide) ハイブリダイゼーション法 (Baner, J. et al., Nucleic Acids Res, 26, 5073-5078(1998))等があげられる。

【0122】

DNAの切断に基づく手法としては、例えば、Invader法 (Lyamichev, V. et al., Nat Biotechnol, 17,292-296(1999); SNP遺伝子多型の戦略、松原謙一・榊佳之、中山書店、94~105頁)があげられる。

【0123】

ライゲーションに基づく手法としては、例えば、RCA (rolling circle amplification)法 (Lizardi, P.M et al., Nat Genet, 19, 225-232(1998); Magnus J., TECHNOLOGY DEVELOPMENT FOR GENOME AND POLYMORPHISM ANALYSIS, 23-24(2003), Karolinska University Press, Stockholm, Sweden; SNP遺伝子多型の戦略、松原謙一・榊佳之、中山書店、118~127頁)があげられる。

【0124】

その他、PCR-SSCP (single-strand conformation polymorphism; 一本鎖高次構造多型)法 (Genomics, 12, 139-146(1992); Oncogene, 6, 1313-1318(1991); PCR Methods Appl, 4, 275-282(1995))、制限酵素断片長多型 (RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism)を利用した方法やPCR-RFLP法等があげられる。

【0125】

工程(3)

本工程では、工程(2)で得られた塩基情報に基づいて、乳癌患者の放射線治療による晩期副作用の発症の危険性を予測する。

放射線治療は、一般的には、外科手術後に乳房組織に対して行う術後放射線治療であるが、術前放射線治療や、病状の緩和を目的とする放射線治療も本発明の対象とすることができる。

放射線の種類としてはX線、γ線、重粒子線、α線、β線、中性子線等があげられる。X線、γ線及び重粒子線が好ましい。

線量は、患者の状態に応じて適宜決定されるものであるが、一般的には50Gyである。

晩期副作用とは、放射線治療施行後3ヶ月経過後以降に発症する副作用をいう。副作用の具体的な症状としては、皮膚障害、白血球減少や全身疲労等があげられる。本発明は皮膚障害の発症をより正確に予測することができる。

皮膚障害とは、放射性皮膚炎や脱毛等があげられる。本発明は、放射性皮膚炎の発症をより正確に予測することができる。

乳癌患者の放射線治療による晩期副作用の発症の判定は、RTOG/EORTC遅発性放射線反応システム(RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer)にしたがって行うことができる。

【0126】

副作用発症の予測は、具体的には下記の工程により行う。

工程(2)で同定した塩基の組み合わせが表1のa、b、c、d、e、g、h又はjである場合、同定された塩基の組み合わせが下記表2に示す塩基の組み合わせに該当するかどうかを判定する。該当する場合は、乳癌の放射線治療による晩期副作用の発症の危険性が高いと予測する。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 7 】

【 表 2 】

表 2

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類	
a	ゲノムDNA配列名 : NC_000007.12 7239965番目 : A 7249542番目 : T	
b	ゲノムDNA配列名 : NC_000003.10 30661418番目 : A 30707825番目 : A	10
c	ゲノムDNA配列名 : NC_000005.8 135424917番目 : T 135434557番目 : G	
d	ゲノムDNA配列名 : NC_000011.8 35145821番目 : T 35155484番目 : T 35207894番目 : T	20
d	35145821番目 : C 35155484番目 : T 35207894番目 : C	
e	ゲノムDNA配列名 : NC_000019.8 46521446番目 : G 46526339番目 : G 46552136番目 : A 46556349番目 : T	
g	ゲノムDNA配列名 : NC_000001.9 216582933番目 : T 216609934番目 : G 216635452番目 : G 216655820番目 : C 216663084番目 : G 216671332番目 : T	30
h	ゲノムDNA配列名 : NC_000017.9 7401241番目 : G 7403693番目 : A	
j	ゲノムDNA配列名 : NC_000005.8 159779450番目 : T 159781045番目 : T 159784323番目 : A	40

表中の塩基の表示につき、Aはアデニン、Tはチミン、Gはグアニン、Cはシトシンを意味する。

【 0 1 2 8 】

例えば、組み合わせ a について工程 (2) を実施した場合、ゲノムDNA配列NC_000007.12の7239965番目に存在する塩基がAであり、かつ、同配列の7249542番目に存在する塩基がTである場合、副作用の発症の危険性が高いと予測する。

なお、工程(2)で同定したゲノムDNAサンプルが組み合わせdであるときは、「ゲノムDNA配列NC_000011.8の35145821番目に存在する塩基がTであり、35155484番目に存在する塩基がTであり、かつ、35207894番目に存在する塩基がTである」場合、又は、「ゲノムDNA配列NC_000011.8の35145821番目に存在する塩基がCであり、35155484番目に存在する塩基がTであり、かつ、35207894番目に存在する塩基がCである」場合のいずれかに該当した場合、副作用の発症の危険性が高いと予測する。

【0129】

ここで、「晩期副作用の発症の危険性が高い」とは、ゲノムDNAサンプルが由来する被験者が晩期副作用を発症する危険性が、乳癌患者で最も出現頻度が高い塩基種の組み合わせ(後述の表4～表13の最上段の塩基の組み合わせ)を有する患者と比較して統計学的に高い場合をいう。

10

【0130】

工程(2)で同定した塩基の組み合わせが表1のf、g又はiである場合、同定された塩基の組み合わせが下記表3に示す塩基の組み合わせに該当するか否かを判定する。該当する場合は、乳癌の放射線治療による晩期副作用の発症の危険性が低い(「副作用を発症しにくい」又は「副作用発症に抵抗性がある」と解することもできる)と予測する。

【0131】

【表3】

表3

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 115189788番目：T 115192811番目：C
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 216582933番目：T 216609934番目：G 216635452番目：A 216655820番目：C 216663084番目：G 216671332番目：T
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 55573981番目：A 55613084番目：T

20

30

表中の塩基の表示は表2と同じ。

【0132】

ここで、「晩期副作用の発症の危険性が低い」とは、ゲノムDNAサンプルが由来する被験者が晩期副作用を発症する危険性が、乳癌患者で最も出現頻度が高い塩基種の組み合わせ(後述の表4～表13の最上段の塩基の組み合わせ)を有する患者と比較して統計学的に低い場合をいう。

40

【0133】

本発明にしたがい得られた晩期副作用発症に関する予測結果は、期待される治療効果等と勘案することにより、乳癌患者における放射線治療の適否についての最終的判断、ひいては当該患者に最適な治療方法の策定に資することができる。

【0134】

(実施例)

次に、実施例により本発明の効果を具体的に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

50

【 0 1 3 5 】

本実施例では、乳癌患者に対して、表 1 に示す複数の特定部位（SNP 部位）における塩基種の組み合わせと放射線治療後の晩期副作用発症との関係を統計学的に評価した。本実施例は、当該評価に関するインフォームド・コンセントを取得した397名の放射線治療を受けたヒト乳癌患者（女性）より採取したゲノムDNAサンプルを用いて行った。

はじめに診療データの解析を行い、放射線治療施行後8ヶ月を経過した後6ヶ月以内に発症した放射性皮膚炎の有無を指標として放射線治療による晩期副作用発症について2群（発症ありと発症なし）に分類した。放射性皮膚炎の判定はRTOG/EORTC遅発性放射線反応システムに基づいて行った。

各群の患者について、表 1 に示す組み合わせ a ~ j の塩基種を同定した。

DNAサンプルの調製は常法に基づいて行った。

塩基の同定は、質量分析法に基づく手法、具体的にはMassARRAY system（Sequenom社）により行った。

各組み合わせについての結果を、それぞれ表 4 ~ 表 1 3 に示す。

【 0 1 3 6 】

【表 4】

表 4

組み合わせ a（C1GALT1遺伝子）

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_000007.12における7239965番目の塩基と7249542番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
A-C	73	62	0.0057	1.00	—
A-T	20	34	0.0001	2.01	1.22~3.31
G-C	7	4	0.0957	0.54	0.22~1.33

【 0 1 3 7 】

【表 5】

表 5

組み合わせ b（TGFB2遺伝子）

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_000003.10における30661418番目の塩基と30707825番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
G-C	59	55	0.1451	1.00	—
A-C	36	38	0.3077	1.25	0.72~2.17
G-A	4	1	0.4508	0.30	0.04~2.24
A-A	1	6	0.0040	7.91	1.82~34.35

10

20

30

40

50

【 0 1 3 8 】

【 表 6 】

表 6

組み合わせ c (TGFBI遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_000005.8における135424917番目の塩基と135434557番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
C-G	46	33	0.0094	1.00	—
T-A	36	38	0.4389	1.67	0.96~2.90
C-A	17	24	0.0851	2.04	1.17~3.57
T-G	1	4	0.0204	5.85	1.56~21.89

10

20

【 0 1 3 9 】

【 表 7 】

表 7

組み合わせ d (CD44遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_000011.8における35145821番目の塩基と35155484番目の塩基と35207894番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
T-T-C	50	38	0.0346	1.00	—
T-T-T	24	36	0.0072	2.37	1.18~4.76
C-T-C	7	15	0.0345	3.40	1.49~7.78
C-T-T	8	4	0.8327	0.53	0.17~1.63
C-A-T	5	5	0.4649	0.93	0.37~2.33
C-A-C	5	1	0.0581	0.31	0.04~2.36

30

40

50

【 0 1 4 0 】

【 表 8 】

表 8

組み合わせ e (TGFB1遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_00019.8における46521446番目の塩基と46526339番目の塩基と46552136番目の塩基と46556349番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
G-A-A-T	42	37	0.2578	1.00	—
G-A-G-A	35	32	0.4653	1.34	0.67~2.69
A-G-G-A	10	17	0.0737	1.81	0.95~3.44
A-G-A-T	8	4	0.4662	0.67	0.20~2.27
G-G-G-A	5	3	0.3940	0.44	0.05~3.74
G-G-A-T	2	6	0.0347	6.03	1.68~21.57

10

20

【 0 1 4 1 】

【 表 9 】

表 9

組み合わせ f (ALAD遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_00009.10における115189788番目の塩基と115192811番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
C-C	74	84	0.0119	1.00	—
C-G	17	14	0.3475	0.76	0.43~1.33
T-C	9	3	0.0044	0.25	0.09~0.72

30

40

50

【 0 1 4 2 】

【 表 1 0 】

表 1 0

組み合わせ g (TGFB2遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_000001.9における216582933番目の塩基と216609934番目の塩基と216635452番目の塩基と216655820番目の塩基と216663084番目の塩基と216671332番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
G-G-A-C-G-T	31	30	0.6688	1.00	—
T-G-A-C-G-T	15	7	0.0294	0.37	0.15~0.92
G-G-G-C-G-C	10	14	0.0950	1.33	0.63~2.77
G-G-A-T-A-C	11	9	0.4651	0.63	0.28~1.42
T-G-A-T-A-C	6	5	0.5252	0.87	0.33~2.34
G-G-G-C-G-T	5	4	0.6065	0.82	0.27~2.49
G-G-G-C-A-C	3	7	0.1433	2.48	1.00~6.14
T-G-G-C-G-C	3	4	0.7365	0.75	0.22~2.52
T-T-A-T-A-C	4	NA	0.0271	0.00	0.00~0.00
G-G-A-T-G-C	2	6	0.0863	1.82	0.65~5.09
T-T-A-C-G-T	2	5	0.0727	3.16	1.02~9.81
T-T-G-C-G-T	2	3	0.4713	1.34	0.30~5.94
T-G-G-C-G-T	0	5	0.0183	—	—
T-G-G-C-A-C	2	0	0.9143	0.00	0.00~0.00

10

20

30

【 0 1 4 3 】

【表 1 1】

表 1 1

組み合わせ h (TNFSF13遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_00017.9における7401241番目の塩基と7403693番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
G-G	38	27	0.1040	1.00	—
C-G	32	36	0.9372	1.77	0.81~3.86
C-A	19	15	0.9507	0.98	0.51~1.89
G-A	11	22	0.0063	3.77	1.67~8.51

10

【 0 1 4 4 】

【表 1 2】

表 1 2

組み合わせ i (POLD1遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_00019.8における55573981番目の塩基と55613084番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
G-T	70	81	0.0107	1.00	—
G-C	19	15	0.2055	0.60	0.35~1.05
A-T	10	4	0.0225	0.38	0.17~0.87

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 1 3】

表 1 3

組み合わせ j (PTTG1遺伝子)

A欄	B欄	C欄	D欄	E欄	F欄
ゲノムDNA配列NC_000005.8における159779450番目の塩基と159781045番目の塩基と159784323番目の塩基との組み合わせ	非発症者における割合 (%)	発症者における割合 (%)	p 値	オッズ比	95%信頼区間
C-T-A	67	62	0.1989	1.00	—
C-G-G	16	13	0.3393	0.89	0.49~1.62
T-T-G	14	17	0.3837	1.35	0.77~2.38
C-T-G	2	5	0.0382	2.67	0.99~7.17
T-T-A	1	4	0.0098	3.79	1.22~11.77

10

【0146】

表 4 ~ 表 1 3 中の A 欄から F 欄は、以下の内容を示す。

A 欄：副作用発症予測の指標となるゲノム配列における特定部位 (SNP 部位) の塩基の組み合わせを示す。

例えば表 4 において「A-C」とは、ゲノムDNA配列NC_000007.12における7239965番目の塩基が A であり、かつ、7249542番目の塩基が C であることを示す。例えば、表 1 0 において「G-G-A-C-G-T」とは、ゲノムDNA配列NC_000001.9における216582933番目の塩基が G であり、216609934番目の塩基が G であり、216635452番目の塩基が A であり、216655820番目の塩基が C であり、216663084番目の塩基が G であり、かつ、216671332番目の塩基が T であることを示す。

20

【0147】

B 欄：副作用を発症しなかった患者における各塩基の組み合わせの割合 (%) を示す。割合とは、副作用を発症しなかった患者の染色体の総数 (ヒトは同一染色体を 2 本有している) に対する、該当する塩基の組み合わせを有する染色体数の割合をいう。

例えば、表 4 では、副作用を発症しなかった患者が有する染色体の総数を 100% としたとき、組み合わせ「A-C」を有する染色体の割合が 73%、組み合わせ「A-T」を有する染色体の割合が 20%、組み合わせ「G-C」を有する染色体の割合が 7% であることを意味する。

30

【0148】

C 欄：副作用を発症した患者における各塩基の組み合わせの割合 (%) を示す。割合とは、副作用を発症した患者の染色体の総数に対する、該当する塩基の組み合わせを有する染色体数の割合をいう。

例えば、表 4 では、副作用を発症した患者が有する染色体の総数を 100% としたとき、組み合わせ「A-C」を有する染色体の割合が 62%、組み合わせ「A-T」を有する染色体の割合が 34%、組み合わせ「G-C」を有する染色体の割合が 4% であることを意味する。

40

【0149】

D 欄：permutation法による p 値を示す。p 値が 0.05 以下である場合、それらには有意な差があるとして評価することができる。

【0150】

E 欄：オッズ比を表す。オッズ比は、要因を有する場合 (指標となる塩基の組み合わせより、副作用を発症する危険性が高いと判定される場合) に副作用を発症する危険性を、

50

要因を有さない場合（指標となる塩基の組み合わせより、副作用を発症する危険性が低いと判定される場合）に副作用を発症する危険性で除算した値である。オッズ比は、その値が高いほど副作用を発症する危険性が高いことを示す。一方、オッズ比が低いほど、副作用を発症する危険性が低いことを示す。本実施例では、各表の最上段の塩基の組み合わせを基準として、他の組み合わせのオッズ比を算出している。例えば、表 4 では、塩基の組み合わせ「A-C」を基準としている。

【 0 1 5 1 】

F 欄：95%信頼区間を示す。表中には、比較の基準としているため（各遺伝子について最上段の塩基種の組み合わせのデータ）、塩基の組み合わせの割合が「0」であるため（遺伝子TGFB2の塩基の組み合わせ「T-G-G-C-G-T」のデータ）、95%信頼区間が求めることができないデータもある（各表において「-」で示す）。

10

【 0 1 5 2 】

表 4～表 8、表 10、表 11 及び表 13 より、表 14 に示す塩基の組み合わせのいずれかを有する乳癌患者は、オッズ比が基準となる塩基の組み合わせ（各表の最上段の塩基の組み合わせ）よりも有意に高く、放射線治療後に副作用を発症する危険性が他の組み合わせを有する患者よりも高いことが理解される。なお、組み合わせ g（表 10）の塩基種の組み合わせ「T-G-G-C-G-T」についてオッズ比を計算していないのは、当該組み合わせを有する非発症者が存在しなかったためである。しかし、p 値は 0.05 以下であるので、当該組み合わせによる副作用発症に有意な差があると理解される。

20

30

【 0 1 5 3 】

【表 1 4】

表 1 4

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類	
a	ゲノムDNA配列名 : NC_000007.12 7239965番目 : A 7249542番目 : T	
b	ゲノムDNA配列名 : NC_000003.10 30661418番目 : A 30707825番目 : A	10
c	ゲノムDNA配列名 : NC_000005.8 135424917番目 : T 135434557番目 : G	
d	ゲノムDNA配列名 : NC_000011.8 35145821番目 : T 35155484番目 : T 35207894番目 : T	
d	35145821番目 : C 35155484番目 : T 35207894番目 : C	20
e	ゲノムDNA配列名 : NC_000019.8 46521446番目 : G 46526339番目 : G 46552136番目 : A 46556349番目 : T	
g	ゲノムDNA配列名 : NC_000001.9 216582933番目 : T 216609934番目 : G 216635452番目 : G 216655820番目 : C 216663084番目 : G 216671332番目 : T	30
h	ゲノムDNA配列名 : NC_000017.9 7401241番目 : G 7403693番目 : A	
j	ゲノムDNA配列名 : NC_000005.8 159779450番目 : T 159781045番目 : T 159784323番目 : A	40

【 0 1 5 4】

また、表 9、表 1 0 及び表 1 2 より、表 1 5 に示す塩基の組み合わせのいずれかを有する乳癌患者は、オッズ比が基準となる塩基の組み合わせ（各表の最上段の塩基の組み合わせ）よりも有意に低く、放射線治療後に副作用を発症する危険性が他の組み合わせを有する患者よりも低いことが理解される。

【 0 1 5 5】

【表 15】

表 15

組み合わせ	ゲノムDNA配列における塩基の位置及び種類
f	ゲノムDNA配列名：NC_000009.10 115189788番目：T 115192811番目：C
g	ゲノムDNA配列名：NC_000001.9 216582933番目：T 216609934番目：G 216635452番目：A 216655820番目：C 216663084番目：G 216671332番目：T
i	ゲノムDNA配列名：NC_000019.8 55573981番目：A 55613084番目：T

10

【産業上の利用可能性】

20

【0156】

本発明は、乳癌の放射線治療施行前に晩期副作用の発症を予測することができる。したがって、本発明は、個々の乳癌患者に最適な治療方法の策定に利用することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 今井 高志

千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

(72)発明者 岩川 真由美

千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

Fターム(参考) 4B024 AA11 CA01 HA11

4B063 QA01 QA12 QQ42 QR32 QR62 QS25 QS34