

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

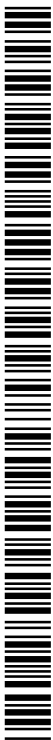
(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012年11月1日(01.11.2012)



(10) 国際公開番号  
WO 2012/147757 A1

- (51) 国際特許分類:  
C12N 15/09 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)  
C12Q 1/68 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061016
- (22) 国際出願日: 2012年4月25日(25.04.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2011-097651 2011年4月25日(25.04.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 学校法人埼玉医科大学(Saitama Medical University) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 Saitama (JP). 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 井上 聡(INOUE, Satoshi) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 学校法人埼玉医科大学内 Saitama (JP). 井上 公仁子(INOUE, Kuniko) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 学校法人埼玉医科大学内 Saitama (JP). 森 圭介(MORI, Keisuke) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 学校法人埼玉医科大学内 Saitama (JP). 米谷 新(YONEYA, Shin) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 学校法人埼玉医科大学内 Saitama (JP). 神田 将和(KOHDA, Masakazu) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 学校法人埼玉医科大学内 Saitama (JP). 岡崎 康司(OKAZA-KI, Yasushi) [JP/JP]; 〒3500451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 学校法人埼玉医科大学内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 廣田 浩一, 外(HIROTA, Koichi et al.); 〒1510053 東京都渋谷区代々木2-2-13 新宿TRビル4階 山の手合同国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告(条約第21条(3))  
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト(規則5.2(a))



WO 2012/147757 A1

(54) Title: METHOD AND KIT FOR DETERMINING AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION VULNERABILITY

(54) 発明の名称: 加齢黄斑変性易罹患性の判定方法及び判定キット

(57) Abstract: The present invention is, inter alia, a method for determining age-related macular degeneration vulnerability, the method comprising a detecting step (I) for detecting allele G or allele C in a complementary chain thereof in dbSNP ID No.: rs4075561 in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) SNP database which is single nucleotide polymorphism of a NTRK2 gene, within a DNA-containing sample taken from a subject, and a determining step for determining age-related macular degeneration vulnerability when the aforementioned rs4075561 has allele G.

(57) 要約: 被検体由来のDNA含有試料において、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNPID番号:rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する検出工程(I)と、前記rs4075561がアレルGを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程を含む加齢黄斑変性易罹患性の判定方法などである。

## 明 細 書

発明の名称： 加齢黄斑変性易罹患性の判定方法及び判定キット

### 技術分野

[0001] 本発明は、加齢黄斑変性易罹患性判定マーカーに基づく加齢黄斑変性易罹患性判定方法及び加齢黄斑変性易罹患性判定キットに関する。

### 背景技術

[0002] 加齢黄斑変性 (Age-related Macular Degeneration: AMD) は、高齢者の眼底において、網膜中心部の黄斑部に組織の変性や血管新生が起こり、視機能障害に至る加齢性眼科疾患であり、我が国を含む先進国において増加傾向にある疾患である。現在、50歳以上の人口の約0.9%が罹患していると考えられ、数百万人単位の高齢者のQOL (Quality of Life) が著しく損なわれる疾患として注目されている。

しかし、加齢黄斑変性に対する治療としては、視力低下発症後のものが主体であるため、病期進行してからの治療については効果が限られているのが現状である。

[0003] 加齢黄斑変性の発症リスク因子としては、近年、補体系の抑制因子である補体H因子 (CFH) (非特許文献1～3参照)、及びセリンプロテアーゼ遺伝子HTRA1近傍 (非特許文献4～5参照) の遺伝子多型が同定され、加齢黄斑変性が遺伝的背景により強く影響を受ける可能性が示唆されている。

しかしながら、これらの遺伝子多型が加齢黄斑変性発症に関与するメカニズムの詳細については不明な点が多く、加齢黄斑変性の診断及び治療の分子標的として必要充分であるか否かについては明らかではない。

[0004] これに対し、CFHをコードする遺伝子の多型部位における変異の存在又は非存在を、一塩基多型 (SNP) を用いて測定する加齢黄斑変性を発症する被検体の性向を決定するための診断方法が開示されている (特許文献1参

照)。

しかしながら、この方法を用いても加齢黄斑変性疾患易罹患性の判定の確立及び精度が十分ではない点で問題であった。

[0005] 加齢黄斑変性の発症は、前記遺伝的な要因だけでなく、喫煙や食生活等の疾患関連性が指摘されていることから、多数の遺伝子が関連する遺伝的要因と、環境要因との両者が関与する多因子疾患であると考えられる。

[0006] 日本人においては、白人種に比べて、特に新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性が多いことが知られている。

しかしながら、従来報告された遺伝子多型からだけでは日本人加齢黄斑変性の特徴は説明できず、特に滲出型加齢黄斑変性発症のメカニズムに特異的に関与する遺伝子多型及びそれを用いた判定用マーカーが診断・治療において必要とされている。

[0007] また、加齢黄斑変性には、遺伝因子の他、環境因子として、喫煙歴が関連することが報告されてきた。

しかしながら、加齢黄斑変性において喫煙歴との関連が示された遺伝子多型については、これまでに報告されていない。

[0008] したがって、著しい視力低下をきたす加齢黄斑変性の発症及び進行、喫煙感受性加齢黄斑変性や喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の易罹患性を高い確率で予測可能であり、加齢黄斑変性の早期予防や、既に発症した患者に対する最適な薬剤治療法の選択に好適に利用可能であり、加齢黄斑変性の罹患の難易を簡便に判定可能な加齢黄斑変性易罹患性判定方法及び加齢黄斑変性易罹患性判定キットの提供が強く望まれているのが現状である。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0009] 特許文献1：特表2008-529536号公報

### 非特許文献

[0010] 非特許文献1：Klein R J et al., Science, 2005, 308 (5720), 385-389

非特許文献2: Edwards AO et al., Science, 2005, 308 (5720), 421-424

非特許文献3: Haines JL et al., Science, 2005, 308 (5720), 419-421

非特許文献4: Yang Z et al., Science, 2006, 314 (5801), 992-993

非特許文献5: Dewan A et al., Science, 2006, 314 (5801), 989-992

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、従来における前記諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、著しい視力低下をきたす加齢黄斑変性の易罹患性を、高い精度及び確率で予測可能であり、加齢黄斑変性の早期予防や、既に発症した患者に対する最適な薬剤治療法の選択に好適に利用可能であり、加齢黄斑変性の罹患の難易を簡便に判定可能な加齢黄斑変性易罹患性判定方法及び加齢黄斑変性易罹患性判定キットを提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0012] 前記課題を解決するため、本発明者らは鋭意検討した結果、以下のような知見を得た。即ち、脳由来神経栄養因子 (BDNF) 受容体 NTRK2 / TrkB 遺伝子の一塩基多型 rs4075561 をマーカーとして用い、前記一塩基多型を検出することで、前記一塩基多型から高い確率及び精度で加齢黄斑変性、喫煙感受性加齢黄斑変性、及び喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であること、LRP1B 遺伝子の一塩基多型 rs9287326 をマーカーとして用い、前記一塩基多型を検出することで、前記一塩基多型から高い確率及び精度で加齢黄斑変性、喫煙感受性加齢黄斑変性、及び喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であること、前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型をマーカーとして用い、該一塩基多型を検出することで、前記一塩基多型から高い確率及び

精度で加齢黄斑変性、喫煙感受性加齢黄斑変性、及び喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であること、前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型をマーカーとして用い、該一塩基多型を検出することで、前記一塩基多型から高い確率及び精度で加齢黄斑変性、喫煙感受性加齢黄斑変性、及び喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であること、また、前記各一塩基多型間での組合せ、又は、前記各一塩基多型と、補体H因子（CFH）遺伝子の一塩基多型、AMD感受性遺伝子座2（ARMS2）の一塩基多型、及びセリンプロテアーゼ遺伝子HTRA1近傍の一塩基多型の少なくともいずれかの一塩基多型との組合せにより更に高い精度及び確立で判定可能であることを知見し、本発明の完成に至った。

[0013] 本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

<1> 被検体由来のDNA含有試料において、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する検出工程（1）と、

前記rs4075561がアレルGを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<2> 検出工程（1）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する工程である前記<1>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' （配列番号：1）

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T T G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' （配列番号：2）

<3> 被検体由来のDNA含有試料において、

LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルT、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAの少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程（i）を更に含み、

判定工程が、更に、前記rs9287326がアレルCを有する場合、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs9287326と連鎖不

平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 rs 11200638 がアレル A を有する場合、前記 rs 800292 がアレル C を有する場合、前記 rs 1410996 がアレル C を有する場合、前記 rs 1061170 がアレル C を有する場合、及び前記 rs 10490924 がアレル T を有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する前記<1>から<2>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<4> 追加の検出工程 (i) が、被検体由来の DNA 含有試料において、配列番号：3 及び配列番号：4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<3>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号：3)

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号：4)

<5> NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記 rs 4075561 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えである、米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 4075562、rs 4075274、rs 4504715、rs 4406490、rs 4358872、rs 4401950、rs 11795386、rs 17088001、rs 17088013、rs 17088022、rs 17088028、rs 1948308、rs 7036090、rs 4394479、rs 2378676、rs 10125141、rs 10115908、rs 17418241、rs 1387926、rs 3739570、rs 1387923、rs 11140830、rs 1073049、rs 1586681、rs 11140831、rs 972604、rs 10435949、rs 11791017、rs 9886759、rs 1

7334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、rs1982841、rs12000011、rs10868246、rs4419891、rs4242630、rs4305979、rs4631550、rs4394478、rs4242632、rs4142909、rs1490407、rs1490405、rs1490404、rs10116750、rs4142910、rs7853433、rs12378021、rs1490403、rs678654、及びrs474899から選択される少なくともいずれかである前記<3>から<4>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<6> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数（D'値）0.7を超えである、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、r



rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、及びrs1982841から選択される少なくともいずれかである前記<3>から<5>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<7> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D'値）0.5を超えである前記<3>から<6>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<8> 追加の検出工程（i）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：5及び配列番号：6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<3>から<7>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3'（配列番号：5）

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3'（配列番号：6）

<9> 追加の検出工程（i）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配

列を検出する処理を含む前記<3>から<8>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号: 7)

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号: 8)

<10> 追加の検出工程(i)が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 9及び配列番号: 10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<3>から<9>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号: 9)

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号: 10)

<11> 追加の検出工程(i)が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 11及び配列番号: 12で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<3>から<10>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAACTTTCTTCCATGATTTTGATTATATCCATTTTCCAAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA - 3' (配列番号: 11)

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAACTTTCTTCCATAATTTTGATTATATCCATTTTCCAAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA - 3' (配列番号: 12)

<12> 追加の検出工程(i)が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補

塩基配列を検出する処理を含む前記<3>から<11>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号: 13)

5' - TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号: 14)

<13> 被検体由来のDNA含有試料において、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する検出工程 (11) と、

前記rs9287326がアレルCを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<14> 検出工程 (11) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 3及び配列番号: 4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する工程である前記<13>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC - 3' (配列番号: 3)

5' - AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC - 3' (配列番号: 4)

<15> 被検体由来のDNA含有試料において、

NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルC、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノ

ロジック情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルT、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAの少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程（ii）を更に含み、

判定工程が、更に、前記rs4075561がアレルGを有する場合、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記rs11200638がアレルAを有する場合、前記rs800292がアレルCを有する場合、前記rs1410996がアレルCを有する場合、前記rs1061170がアレルCを有する場合、及び前記rs10490924がアレルTを有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する前記<13>から<14>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<16> 追加の検出工程 (ii) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<15>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTGGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号：1)

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTTGGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号：2)

<17> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えである、米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs

7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、rs1982841、rs12000011、rs10868246、rs4419891、rs4242630、rs4305979、rs4631550、rs4394478、rs4242632、rs4142909、rs1490407、rs1490405、rs1490404、rs10116750、rs4142910、rs7853433、rs12378021、rs1490403、rs678654、及びrs474899から選択される少なくともいずれかである前記<15>から<16>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<18> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数（D'値）0.7を超えては、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs

7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、及びrs1982841から選択される少なくともいずれかである前記<15>から<17>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<19> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D' 値）0.5を超えである前記<15>から<18>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<20> 追加の検出工程（ii）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：5及び配列番号：6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<15>から<19>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCC TTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3'（配列番号：5）

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCC TTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3'（配列番号：6）

<21> 追加の検出工程（ii）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<15>から<20>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3'（配列番号：7）

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAAT

AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：8)

<22> 追加の検出工程 (ii) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<15>から<21>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号：9)

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号：10)

<23> 追加の検出工程 (ii) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：11及び配列番号：12で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<15>から<22>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATGATTTTGTATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
：11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGTATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
：12)

<24> 追加の検出工程 (ii) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：13及び配列番号：14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<15>から<23>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号：13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA



AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号：14)

<25> 被検体由来のDNA含有試料において、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する検出工程 (111) と、

前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<26> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えである、米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs1235

0350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、rs1982841、rs12000011、rs10868246、rs4419891、rs4242630、rs4305979、rs4631550、rs4394478、rs4242632、rs4142909、rs1490407、rs1490405、rs1490404、rs10116750、rs4142910、rs7853433、rs12378021、rs1490403、rs678654、及びrs474899から選択される少なくともいずれかである前記<25>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<27> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数（D'値）0.7を超えては、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs

7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、及びrs1982841から選択される少なくともいずれかである前記<25>から<26>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<28> 被検体由来のDNA含有試料において、

NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルC、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルT、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補

鎖におけるアレルAの少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程（i i i）を更に含み、

判定工程が、更に、前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 がアレルGを有する場合、前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 がアレルCを有する場合、前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 r s 1 1 2 0 0 6 3 8 がアレルAを有する場合、前記 r s 8 0 0 2 9 2 がアレルCを有する場合、前記 r s 1 4 1 0 9 9 6 がアレルCを有する場合、前記 r s 1 0 6 1 1 7 0 がアレルCを有する場合、及び前記 r s 1 0 4 9 0 9 2 4 がアレルTを有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する前記<25>から<27>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<29> 追加の検出工程（i i i）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' （配列番号：1）

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T T G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' （配列番号：2）

<30> 追加の検出工程（i i i）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：3及び配列番号：4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>から<29>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - A G A T A A A G C A A A C T A T C T T T G A G G T A A C A C  
T A A C C C G G T G A A T A G G A A A T C - 3' （配列番号：3）

5' - A G A T A A A G C A A A C T A T C T T T G A G G T C A C A C  
T A A C C C G G T G A A T A G G A A A T C - 3' （配列番号：4）

<31> L R P 1 B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情

報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D' 値）0.5 超えである前記<28>から<30>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<32> 追加の検出工程（iii）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：5及び配列番号：6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>から<31>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3'（配列番号：5）

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3'（配列番号：6）

<33> 追加の検出工程（iii）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>から<32>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3'（配列番号：7）

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3'（配列番号：8）

<34> 追加の検出工程（iii）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>から<33>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3'（配列番号：9）

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号: 10)

<35> 追加の検出工程 (iii) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 11及び配列番号: 12で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>から<34>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATGATTTTGTATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTCTAA - 3' (配列番号  
: 11)

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGTATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTCTAA - 3' (配列番号  
: 12)

<36> 追加の検出工程 (iii) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<28>から<35>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号: 13)

5' - TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号: 14)

<37> 被検体由来のDNA含有試料において、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する検出工程 (IV) と、

前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性

易罹患性であると判定する判定工程とを含み、

前記 rs 9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記 rs 9287326 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えであることを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<38> 被検体由来の DNA 含有試料において、

NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 4075561 のアレル G 又はその相補鎖におけるアレル C、LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 9287326 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 800292 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、及び ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs 10490924 のアレル T 又はその相補鎖におけるアレル A の少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程 (iv) を更に含み、

判定工程が、更に、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 がアレル G を有する場合、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 がアレル C を有する場合、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 rs 1 1 2 0 0 6 3 8 がアレル A を有する場合、前記 rs 8 0 0 2 9 2 がアレル C を有する場合、前記 rs 1 4 1 0 9 9 6 がアレル C を有する場合、前記 rs 1 0 6 1 1 7 0 がアレル C を有する場合、及び前記 rs 1 0 4 9 0 9 2 4 がアレル T を有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する前記<37>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<39> 追加の検出工程 (iv) が、被検体由来の DNA 含有試料において、配列番号：1 及び配列番号：2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' (配列番号：1)

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T T G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' (配列番号：2)

<40> 追加の検出工程 (iv) が、被検体由来の DNA 含有試料において、配列番号：3 及び配列番号：4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>から<39>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' - A G A T A A A G C A A A C T A T C T T T G A G G T A A C A C  
T A A C C C G G T G A A T A G G A A A T C - 3' (配列番号：3)

5' - A G A T A A A G C A A A C T A T C T T T G A G G T C A C A C  
T A A C C C G G T G A A T A G G A A A T C - 3' (配列番号：4)

<41> NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記 rs 4 0 7 5 5



61に対する連鎖不平衡係数(D'値)0.5を超えては、米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、rs1982841、rs12000011、rs10868246、rs4419891、rs4242630、rs4305979、rs4631550、rs4394478、rs4242632、rs4142909、rs1490407、rs1490405、rs1490404、rs10116750、rs4142910、rs7853433、rs12378021、rs1490403、rs678654、及びrs474899から選択される少なくともいずれかである前記<38>から<40>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<42> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情

報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数（D' 値）0.7を超えては、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、及びrs1982841から選択される少なくともいずれかである前記<38>から<41>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<43> 追加の検出工程（iv）が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：5及び配列番号：6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>から<42>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG

CTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 6)

<44> 追加の検出工程 (iv) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 7 及び配列番号: 8 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>から<43>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAAT  
AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号: 7)

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAAT  
AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号: 8)

<45> 追加の検出工程 (iv) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 9 及び配列番号: 10 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>から<44>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号: 9)

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号: 10)

<46> 追加の検出工程 (iv) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 11 及び配列番号: 12 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>から<45>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATGATTTTGTATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号)

: 11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTCTAA-3' (配列番号  
: 12)

<47> 追加の検出工程 (iv) が、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理を含む前記<38>から<46>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 14)

<48> 加齢黄斑変性が、喫煙感受性加齢黄斑変性である前記<1>から<47>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<49> 喫煙感受性加齢黄斑変性が、喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性である前記<48>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法である。

<50> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段を含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<51> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段が、前記rs4075561を含む、配列番号: 1及び配列番号: 2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<50>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' (配列番号: 1)

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T T G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' (配列番号: 2)

<52> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段の少なくともいずれかを更に含む前記<50>から<51>のいずれかに記載の加

齡黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<53> LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs9287326 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs9287326 を含む、配列番号: 3 及び配列番号: 4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<52>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号: 3)

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号: 4)

<54> HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T を検出する手段が、前記 rs11200638 を含む、配列番号: 5 及び配列番号: 6 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<52>から<53>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 6)

<55> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs800292 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前

記 rs 800292 を含む、配列番号：7 及び配列番号：8 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<52>から<54>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号：7)

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号：8)

<56> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs1410996 を含む、配列番号：9 及び配列番号：10 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<52>から<55>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：9)

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：10)

<57> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs1061170 を含む、配列番号：11 及び配列番号：12 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<52>から<56>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAACTTTCTTCCATGATTTTGATTATATCCATTTTCC

AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
: 11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
: 12)

<58> ARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段が、前記rs10490924を含む、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<52>から<57>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 14)

<59> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<60> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前記rs9287326を含む、配列番号: 3及び配列番号: 4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<59>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。



5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号: 3)

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号: 4)

<61> NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 のアレル G 又はその相補鎖におけるアレル C を検出する手段、NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T を検出する手段、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs800292 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、及び ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs10490924 のアレル T 又はその相補鎖におけるアレル A を検出する手段の少なくともいずれかを更に含む前記 <59> から <60> のいずれかに記載の加

齡黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<62> NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 のアレル G 又はその相補鎖におけるアレル C を検出する手段が、前記 rs4075561 を含む、配列番号: 1 及び配列番号: 2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<61>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTGGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号: 1)

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTTGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号: 2)

<63> HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T を検出する手段が、前記 rs11200638 を含む、配列番号: 5 及び配列番号: 6 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<61>から<62>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 6)

<64> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs800292 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前

記 rs 800292 を含む、配列番号：7 及び配列番号：8 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<61>から<63>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号：7)

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号：8)

<65> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs 1410996 を含む、配列番号：9 及び配列番号：10 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<61>から<64>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：9)

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：10)

<66> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs 1061170 を含む、配列番号：11 及び配列番号：12 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<61>から<65>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAACTTTCTTCCATGATTTTGATTATATCCATTTTCC

AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
: 11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
: 12)

<67> ARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段が、前記rs10490924を含む、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<61>から<66>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 14)

<68> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<69> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NC

B I) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段の少なくともいずれかを更に含む前記<68>に記載の加齢黄斑変性易罹患者の判定キットである。

<70> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段が、前記rs4075561を含む、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>に記載の加齢黄斑変性易罹患者の判定キットである。

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTGGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号：1)

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTTGGGA

AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号: 2)

<71> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前記 rs rs9287326を含む、配列番号: 3及び配列番号: 4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>から<70>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号: 3)

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号: 4)

<72> HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する手段が、前記 rs11200638を含む、配列番号: 5及び配列番号: 6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>から<71>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 6)

<73> CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID番号: rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前

記 rs 800292 を含む、配列番号：7 及び配列番号：8 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>から<72>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号：7)

5' - CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA - 3' (配列番号：8)

<74> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs 1410996 を含む、配列番号：9 及び配列番号：10 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>から<73>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：9)

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：10)

<75> CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号：rs 1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段が、前記 rs 1061170 を含む、配列番号：11 及び配列番号：12 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>から<74>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAACTTTCTTCCATGATTTTGATTATATCCATTTTCC

AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
: 11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA-3' (配列番号  
: 12)

<76> ARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段が、前記rs10490924を含む、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<69>から<75>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 14)

<77> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を含み、  
前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えであることを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<78> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287



326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段の少なくともいずれかを更に含む前記<77>に記載の加齢黄斑変性易罹患者の判定キットである。

<79> NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段が、前記rs4075561を含む、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>に記載の加齢黄斑変性易罹患者の判定キットである。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G G G A

AACGAAAGTCAGGGTAGGGTGC-3' (配列番号：1)

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTTGGGA

AACGAAAGTCAGGGTAGGGTGC-3' (配列番号：2)

<80> LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前記rsrs9287326を含む、配列番号：3及び配列番号：4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>から<79>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号：3)

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号：4)

<81> HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する手段が、前記rs11200638を含む、配列番号：5及び配列番号：6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>から<80>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGGACG  
CTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号：5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号：6)

<82> CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報セ

ンター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前記rs800292を含む、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>から<81>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3'（配列番号：7）

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3'（配列番号：8）

<83> CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前記rs1410996を含む、配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>から<82>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3'（配列番号：9）

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3'（配列番号：10）

<84> CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段が、前記rs1061170を含む、配列番号：11及び配列番号：12で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>から<83>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATGATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTTCCTAA-3' (配列番号  
: 11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTTCCTAA-3' (配列番号  
: 12)

<85> ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs10490924 のアレル T 又はその相補鎖におけるアレル A を検出する手段が、前記 rs10490924 を含む、配列番号: 13 及び配列番号: 14 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む前記<78>から<84>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTTCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 14)

<86> 加齢黄斑変性が、喫煙感受性加齢黄斑変性である前記<50>から<85>のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

<87> 喫煙感受性加齢黄斑変性が、喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性である前記<86>に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットである。

## 発明の効果

[0014] 本発明によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、著しい視力低下をきたす加齢黄斑変性の易罹患性を、高い精度及び確率で予測可能であり、加齢黄斑変性の早期予防や、既に発症した患者に対する最適な薬剤治療法の選択に好適に利用可能であり、加齢黄斑変性の

罹患の難易を簡便に判定可能な加齢黄斑変性易罹患性判定方法及び加齢黄斑変性易罹患性判定キットを提供することができる。

### 図面の簡単な説明

[0015] [図1]図1は、第9番染色体長腕9q21.33領域におけるNTRK2遺伝子の位置(図1中、矢印で示す部分)を示す図である。

[図2]図2は、NCBI Build 36(hg 18)のchr9:86450000-87000000に含まれるNTRK2遺伝子のエクソン-イントロン構造と、NTRK2遺伝子SNP rs4075561の位置(図2中、下向きの矢印で示す部分)と、東アジア人(日本人+漢族中国人)における連鎖不平衡ブロックを示す図である。

[図3]図3は、NCBI Build 36(hg 18)のchr9:86763166-86844877に相当する領域における、NTRK2遺伝子座の3'側領域と、東アジア人(日本人+漢族中国人)における連鎖不平衡ブロックと、該連鎖不平衡ブロックに含まれる既知の一塩基多型のdbSNP IDとを示す図である。

### 発明を実施するための形態

[0016] (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法)

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法は、検出工程と、判定工程と、を少なくとも含み、必要に応じて、更に追加の検出工程などのその他の工程を含む。

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法の態様としては、前記検出工程が、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する検出工程(I)である態様(以下、「第1の態様」と称することがある。)、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する検出工程(II)である

態様（以下、「第2の態様」と称することがある。）、前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する検出工程（III）である態様（以下、「第3の態様」と称することがある。）、前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する検出工程（IV）である態様（以下、「第4の態様」と称することがある。）が挙げられる。

これらの態様の中でも、前記第1の態様、前記第2の態様が好ましく、前記第1の態様がより好ましい。前記好ましい態様であると、加齢黄斑変性易罹患性を高い確率及び精度で判定することができ、前記より好ましい態様であると、喫煙感受性加齢黄斑変性易罹患性、又は喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性を高い確率及び精度で判定することができる。

[0017] <検出工程>

前記第1の態様における前記検出工程は、被検体由来のDNA含有試料において、神経栄養性チロシン受容体キナーゼタイプ2（NTRK2）遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースの dbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する工程（以下、「検出工程（I）」と称することがある。）である。

前記第2の態様における前記検出工程は、被検体由来のDNA含有試料において、低比重リポタンパク質受容体ファミリーであるLRP1B（low-density lipoprotein receptor-related protein 1b）遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースの dbSNP ID番号：rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する工程（以下、「検出工程（II）」と称することがある。）である。

前記第3の態様における前記検出工程は、前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する工程（以下、「検出工程（III）」と称することがある。）である。

前記第4の態様における前記検出工程は、前記 rs9287326 と連鎖

不平衡関係にある一塩基多型を検出する工程（以下、「検出工程（I V）」と称することがある。）である。

[0018] 一塩基多型一

一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）とは、一般的には、遺伝子の塩基配列が1カ所だけ異なる状態及びその部位をいう。また、多型とは、一般的には、母集団中1%以上の頻度で存在する2以上の対立遺伝子（アレル）をいう。本発明において、「SNP」は、好ましくは、当業者が自由に利用可能な公開されたデータベースに登録されたSNPであって、そのリファレンス番号から特定できるSNPである。このようなデータベースとしては、例えば、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）のSNPデータベース、IMS-JST（東京大学、科学技術振興財団）のJ SNP（登録商標）データベースなどが挙げられる。本発明におけるSNPは、上記NCBIのSNPデータベースのリファレンス番号であるdbSNP IDにより特定できる。以下、本発明においては、特定のSNPを、このNCBIのSNPデータベースのdbSNP IDで記載する。

[0019] [NTRK2 遺伝子、及び rs4075561]

一NTRK2 遺伝子一

前記NTRK2 遺伝子は、脳由来神経栄養因子（BDNF）受容体をコードする遺伝子であり、別名、TrkB 遺伝子ともいう。前記NTRK2 遺伝子は、図1及び2に示す通り、第9番染色体の長腕q21.33領域に位置し、遺伝子向きは染色体方向に順向きである。

[0020] 一NTRK2 遺伝子の一塩基多型 rs4075561 一

NTRK2 遺伝子のSNPであるrs4075561（以下、「SNP1」と称することがある）は、前記NTRK2 遺伝子の3'側イントロン領域（例えば、NM\_001018065.2などの短型NTRK2 遺伝子では3'下流領域）に位置する一塩基多型であり、その存在位置は、chr9：86785591-86785591である。なお、rs4075561は

、NCBIのSNPデータベースのdbSNP ID番号である。

なお、NTRK2遺伝子イントロンのrs4075561は、複数の転写因子（例えば、FOXD1、NR2E3、RORAなど）が結合する転写因子結合部位における結合能変化に関与する塩基位置に相当すると予想され、転写調節に関連するSNPである可能性が考えられる。

[0021] 以下に示す配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列は、rs4075561（SNP1）を含む塩基配列であり、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列中、下線部を付した箇所がrs4075561（SNP1）の部位である。また、SNP1の易罹患性アレル（リスクアレル）は、「G」である。

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACT [G/T]  
GGGAAACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3'（配列番号：  
1及び配列番号：2）

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTGGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3'（配列番号：1）

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTIGGGA  
AACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3'（配列番号：2）

前記検出工程（1）は、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：1及び配列番号：2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する工程であることが好ましい。

[0022] [LRP1B遺伝子、及びrs9287326]

—LRP1B遺伝子—

前記LRP1B遺伝子は、低比重リポタンパク質受容体ファミリーに属するLRP1Bをコードする遺伝子である。前記LRP1B遺伝子は、第2番染色体の長腕q22.1-22.2領域に位置し、遺伝子向きは染色体方向に逆向きである。

[0023] —LRP1B遺伝子の一塩基多型rs9287326—

LRP1B遺伝子のSNPであるrs9287326（以下、「SNP2



」と称することがある)は、前記LRP1B遺伝子の第1イントロン領域に位置する一塩基多型であり、その存在位置は、chr2:142358643-142358643 (ヒトゲノムバージョン:hg18)である。なお、rs9287326は、NCBIのSNPデータベースのdbSNP ID番号である。

なお、LRP1B遺伝子イントロンのrs9287326は、複数の転写因子(例えば、CREB1、ESR1、PAX2など)が結合する転写因子結合部位における結合能変化に関与する塩基位置に相当すると予想され、転写調節に関連するSNPである可能性が考えられる。

[0024] 以下に示す配列番号:3及び配列番号:4で表される塩基配列は、rs9287326(SNP2)を含む塩基配列であり、配列番号:3及び配列番号:4で表される塩基配列中、下線部を付した箇所がrs9287326(SNP2)の部位である。また、SNP2の易罹患性アレル(リスクアレル)は、「C」である。

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGT [A/C]  
ACACTAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号:  
3及び配列番号:4)

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号:3)

5' -AGATAAAGCAA ACTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号:4)

前記検出工程(11)は、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号:3及び配列番号:4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する工程であることが好ましい。

[0025] [SNP1と連鎖不平衡関係にあるSNP]

—連鎖不平衡—

生物集団において2つの密に連鎖した遺伝子座における特定の対立遺伝子の組み合わせ出現頻度が、それぞれの遺伝子頻度から推定される期待値と異

なる場合を連鎖不平衡という。連鎖不平衡が起こるためには、2つの遺伝子座の物理的距離が非常に近いことが必須である。

本発明においては、2つのSNPにおける特定のアレルの組み合わせが、ある集団内で頻度が高く、2つのSNPの挙動が独立ではない関係を、「連鎖不平衡関係にあるSNP」という。また、ハプロタイプとは、一倍体染色体上の連続した遺伝子群又は遺伝子領域のことである。同一染色体上で統計学的に見て関連のある、つまり遺伝的に連鎖しているSNPなどの組合せをいう。

[0026] ここで、「前記 rs4075561 (SNP1) と連鎖不平衡関係にあるSNP」としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、2つのSNP間の連鎖不平衡係数(D'値)が、0.5を超えていることが好ましく、0.7を超えていることがより好ましい。

また、「連鎖不平衡係数(D'値)」は、同一染色体上に存在する遺伝子座AのSNP及び遺伝子座BのSNPについて、2つのSNPの間に関連性がある(連鎖不平衡が存在する)場合、2つのSNPのアレルの組合せにより生じる4つのハプロタイプ頻度が、各アレル頻度の積の値からどれだけずれるかの連鎖不平衡の尺度として定義されている連鎖不平衡係数:D値を規格化したものであり、D'値は組み換えの歴史を表す尺度として用いられる。

連鎖不平衡係数:D値は、下記数式(1)～(4)より導かれた下記数式(5)により算出される。D値の範囲は、-0.25～0.25である。

遺伝子座Aのアレル頻度： $P_A$   $P_a$

遺伝子座Bのアレル頻度： $P_B$   $P_b$

各ハプロタイプ頻度： $P_{AB}$ 、 $P_{Ab}$ 、 $P_{aB}$ 、 $P_{ab}$

$$D = P_{AB} - P_A P_B \quad P_{AB} = P_A P_B + D \quad \text{数式 (1)}$$

$$D = P_A P_b - P_{Ab} \quad P_{Ab} = P_A P_b - D \quad \text{数式 (2)}$$

$$D = P_a P_B - P_{aB} \quad P_{aB} = P_a P_B - D \quad \text{数式 (3)}$$

$$D = P_{ab} - P_a P_b \quad P_{ab} = P_a P_b + D \quad \text{数式 (4)}$$

$$D = P_{AB} \cdot P_{ab} - P_{Ab} \cdot P_{aB} \quad \text{数式 (5)}$$

連鎖不平衡係数 (D' 値) は、下記数式 (6) 及び (7) より導かれた下記数式 (8) 及び (9) により算出される。D' 値の範囲は、0~1である。

。

$$\begin{aligned} D_{\min} &= \max (-P_A P_B, -P_a P_b) \\ &= (-1) \times \min (P_A P_B, P_a P_b) \end{aligned} \quad \text{数式 (6)}$$

6)

$$D_{\max} = \min (P_A P_b, P_a P_B) \quad \text{数式 (7)}$$

7)

$$D' = |D / D_{\max}| \quad (D > 0 \text{ の場合}) \quad \text{数式 (8)}$$

)

$$D' = |D / D_{\min}| \quad (D < 0 \text{ の場合}) \quad \text{数式 (9)}$$

)

なお、連鎖不平衡係数 (D' 値) は、「国際HapMap計画 (International HapMap Project)」のホームページから入手することができる。例えば、日本人集団の連鎖不平衡 (LD) データ「JPT」は、<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja>、ゲノムバージョン: NCBI B38 assembly, dbSNP b126で入手することができる。

[0027] 前記 rs4075561 (SNP1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、rs4075561に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えである、rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs10

73049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs9886759、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、rs1982841、rs12000011、rs10868246、rs4419891、rs4242630、rs4305979、rs4631550、rs4394478、rs4242632、rs4142909、rs1490407、rs1490405、rs1490404、rs10116750、rs4142910、rs7853433、rs12378021、rs1490403、rs678654、及びrs474899から選択される少なくともいずれかであることが好ましい。

[0028] また、前記rs4075561 (SNP1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、rs4075561に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.7 超えである、rs4075562、rs4075274、rs4504715、rs4406490、rs4358872、rs4401950、rs11795386、rs17088001、rs17088013、rs17088022、rs17088028、rs1948308、rs7036090、rs4394479、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs17418241、rs1387926、rs3739570、rs1387923、rs11140830、rs1073049、rs1586681、rs11140831、rs972604、rs10435949、rs11791017、rs98867

59、rs17334250、rs587861、rs17088105、rs11140837、rs1038763、rs11140840、rs17419081、rs17334480、rs7019906、rs12338789、rs12555053、rs684006、rs1490402、rs7032009、rs555685、rs12683954、rs12350350、rs475335、rs596201、rs534196、rs7862675、rs1038762、rs2808708、rs2780931、rs614886、及びrs1982841から選択される少なくともいずれかであることがより好ましい。

[0029] また、2つのSNPが連鎖不平衡関係にあることを示す他の指標としては、「 $r^2$ 値」が挙げられる。

前記 $r^2$ 値は、変異の成り立ちを表す尺度として捉えられているものである。

前記 $r^2$ 値は、「国際HapMap計画(International HapMap Project)」のホームページから入手することができる。例えば、日本人集団の連鎖不平衡(LD)データ「JPT」は、<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja>、ゲノムバージョン:NCBI B38 assembly, dbSNP b126で入手することができる。

[0030] 前記rs4075561(SNP1)と連鎖不平衡関係にある一塩基多型のrs4075561に対する連鎖不平衡係数( $r^2$ 値)としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、0.2を超えていることが好ましい。

前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数( $r^2$ 値)が0.2を超えてある一塩基多型としては、例えば、rs4075562、rs4075274、rs4406490、rs4358872、rs10868246、rs1948308、rs7036090、rs2378676、rs10125141、rs10115908、rs3739570、rs22915

06、rs1387923、rs11140831が挙げられる。

また、前記rs4075561 (SNP1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「D' 値」及び「 $r^2$ 値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0031] [SNP2と連鎖不平衡関係にあるSNP]

前記rs9287326 (SNP2) と連鎖不平衡関係にあるSNPとしては、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が0.5を超えであれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記D' 値が0.7を超えていることが好ましい。

また、前記rs9287326 (SNP2) と連鎖不平衡関係にあるSNPの前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数 ( $r^2$ 値) としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、0.2を超えていることが好ましい。

前記rs9287326 (SNP2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「D' 値」及び「 $r^2$ 値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0032] 前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が0.5を超えである一塩基多型としては、例えば、rs6429927、rs4662555、rs13429414、rs1991997、rs1991998、rs13408365、rs12611558、rs12621414、rs10165154、rs11884984、rs7602677、rs7593594、rs2381167、rs13418027、rs1561019、rs13012265、rs10496906、rs4662557、rs1435598、rs10183142、rs10496907、rs1529869、rs1898018、rs10198650、rs9789430、rs16847640、rs1369542、rs13013316、rs12466188、rs13011272、rs956958、rs10205836、rs12623563、rs13031056

、rs2196353、rs12471235、rs12467014、rs10181838、rs1435616、rs1435612、rs16847729、rs7421755、rs16847733、rs1975248、rs1561022、rs1369540、rs7564502、rs10197277、rs16855095、rs1541974、rs1435607、rs1435609が挙げられる。

[0033] 前記rs9287326 (SNP2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、rs9287326に対する連鎖不平衡係数(D'値)0.7超えである、rs6429927、rs4662555、rs13429414、rs1991997、rs1991998、rs13408365、rs12611558、rs12621414、rs10165154、rs11884984、rs7602677、rs7593594、rs2381167、rs13418027、rs1561019、rs13012265、rs10496906、rs4662557、rs1435598、rs10183142、rs10496907、rs1529869、rs1898018、rs10198650、rs9789430、rs16847640、rs1369542、rs13013316、rs12466188、rs13011272、rs956958、rs10205836、rs12623563、rs13031056、rs2196353、rs12471235、rs12467014、rs10181838、rs1435616、rs1435612、rs16847729、rs7421755、rs16847733、rs1975248、rs1561022、rs1369540、rs7564502、及びrs10197277から選択される少なくともいずれかであることが好ましい。

[0034] 前記rs9287326 (SNP2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、rs9287326に対する連鎖不平衡係数( $r^2$ 値)0.2超えである、rs6429927、rs4662555、rs13429414、rs1991997、rs1991998、rs13408365、rs

12611558、rs12621414、rs10165154、rs11884984、rs7602677、rs7593594、rs2381167、rs13418027、rs1561019、rs13012265、rs10496906、rs4662557、rs1435598、rs10183142、rs10496907、rs1529869、rs1898018、rs10198650、rs9789430、rs16847640、rs1369542、rs13013316、rs12466188、rs13011272、rs956958、rs10205836、rs12623563、rs13031056、rs2196353、rs12471235、rs12467014、rs10181838、rs1435616、rs1435612、rs16847729、rs7421755、rs16847733、rs1975248、rs1561022、rs1369540、rs7564502、rs10197277、rs16855095、rs1541974、rs1435607、及びrs1435609から選択される少なくともいずれかであることが好ましい。

[0035] −DNA含有試料−

前記DNA含有試料は、前記第1の態様では被検体由来の前記NTRK2遺伝子領域を、前記第2の態様では被検体由来のLRP1B遺伝子領域を、前記第3の態様では前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が含まれる領域を、前記第4の態様では前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が含まれる領域を、少なくとも含み、後述する追加の検出工程を含む場合は、当該追加の検出工程で検出する一塩基多型が含まれる領域を更に含むものである。

前記検出工程において、前記DNA含有試料は、予めDNAとして調製されたものであってもよく、被検体から採取してDNA調製から行ってもよい。

また、前記DNA含有試料は、DNAの代わりにDNAの転写産物であってもよく、これらの混合溶液であってもよい。



[0036] 前記DNA含有試料を前記被検体から採取する際に用いる被検体由来の試料としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、細胞、組織、血液、血球成分、唾液、リンパ液、毛髪などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、前記被検体由来の試料は、血液及びその分画である血球成分が、採取が簡便であるため好ましい。

[0037] 前記被検体由来の試料からDNAを抽出する方法としては、特に制限はなく、公知の方法の中から、目的に応じて適宜選択することができる。

また、前記DNA含有試料は、前記抽出したDNAそのものであってもよく、配列番号：1から配列番号：14で表される塩基配列の少なくともいずれかを含む領域を予めPCRで増幅して得られた増幅産物であってもよい。

[0038] <判定工程>

前記第1の態様における前記判定工程は、前記rs4075561がアレルGを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記rs4075561の相補鎖がアレルCを有することと、前記rs4075561がアレルGを有することは同義である。

前記第2の態様における前記判定工程は、前記rs9287326がアレルCを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記rsrs9287326の相補鎖がアレルGを有することと、前記rs9287326がアレルCを有することは同義である。

前記第3の態様における前記判定工程は、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。

前記第4の態様における前記判定工程は、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあり、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数(D'値)0.5を超えである一塩基多型が、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工

程である。

なお、後述する追加の検出工程を行う場合、前記判定工程では、前記各態様におけるアレルの有無と、該追加の検出工程で検出するアレルの有無とを組み合わせることにより、加齢黄斑変性易罹患性の判定を行うことができる。

[0039] 下記の実施例から明らかな通り、NTRK2遺伝子のSNP rs4075561が、加齢黄斑変性罹患性と高い相関を示し、rs4075561が、「G」（アレルG；その相補鎖においてはアレルC）の場合、易罹患性アレル（リスクアレル）であり、「T」（アレルT；その相補鎖においてはアレルA）の場合、難罹患性アレルであり、rs4075561がアレルGを少なくとも1つ（即ち、ヘテロ又はホモで）有する場合に、高い確率及び精度で加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができ、アレルGを2つ（即ち、ホモで）有する場合に、更に高い確率及び精度で加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。

また、LRP1B遺伝子のSNP rs9287326が、加齢黄斑変性罹患性と高い相関を示し、rs9287326が、「C」（アレルC；その相補鎖においてはアレルG）の場合、易罹患性アレル（リスクアレル）であり、「A」（アレルA；その相補鎖においてはアレルT）の場合、難罹患性アレルであり、rs9287326がアレルCを少なくとも1つ（即ち、ヘテロ又はホモで）有する場合に、高い確率及び精度で加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができ、アレルCを2つ（即ち、ホモで）有する場合に、更に高い確率及び精度で加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。

そして、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、又は前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあり、前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D'値）0.5を超えである一塩基多型が、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合も高い確率及

び精度で加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。

[0040] <追加の検出工程、及び判定工程>

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法は、下記（１）～（９）に示す検出処理の少なくともいずれかを含む追加の検出工程と組み合わせることにより、前記検出工程単独の場合よりも、加齢黄斑変性易罹患性の難易を更に高い確率で判定することができる。

すなわち、本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法は、追加の検出工程を含むことが好ましく、前記追加の検出工程としては、後述する検出処理（１）～（９）の少なくともいずれかを含むことが好ましい。

前記追加の検出工程は、前記検出工程と同時に行ってもよいし、別々に行ってもよい。前記別々に行う場合、その順序は、目的に応じて適宜選択することができる。

また、前記追加の検出工程における各検出処理は、同時に行ってもよいし、別々に行ってもよい。前記別々に行う場合、その順序は、目的に応じて適宜選択することができる。

前記追加の検出工程を含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法の前記判定工程は、前記検出工程でリスクアレルが検出された場合に加え、更に前記追加の検出工程でもリスクアレルが検出された場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。

[0041] ー追加の検出工程（i）ー

前記追加の検出工程（i）は、前記検出工程が「検出工程（1）」の場合に好適に用いることができる。

前記追加の検出工程（i）は、下記（２）から（９）の少なくともいずれかの検出処理を含む。これらの中でも下記（２）、（５）、（６）、（７）、及び（９）の少なくともいずれかの検出処理であることが好ましく、（５）及び（６）、並びに（５）及び（７）のいずれかの検出処理であることがより好ましい。前記好ましい検出処理であると、更に高い確率で加齢黄斑変性易罹患性の難易を判定することができる点で、有利である。

## [0042] -追加の検出工程 ( i i ) -

前記追加の検出工程 ( i i ) は、前記検出工程が「検出工程 ( I I ) 」の場合に好適に用いることができる。

前記追加の検出工程 ( i i ) は、下記 ( 1 ) 、及び ( 3 ) から ( 9 ) の少なくともいずれかの検出処理を含む。これらの中でも下記 ( 1 ) の検出処理が、更に高い確率で加齢黄斑変性罹患性の難易を判定することができる点で、有利である。

## [0043] -追加の検出工程 ( i i i ) -

前記追加の検出工程 ( i i i ) は、前記検出工程が「検出工程 ( I I I ) 」の場合に好適に用いることができる。

前記追加の検出工程 ( i i i ) は、下記 ( 1 ) 、 ( 2 ) 、及び ( 4 ) から ( 9 ) の少なくともいずれかの検出処理を含む。

## [0044] -追加の検出工程 ( i v ) -

前記追加の検出工程 ( i v ) は、前記検出工程が「検出工程 ( I V ) 」の場合に好適に用いることができる。

前記追加の検出工程 ( i v ) は、下記 ( 1 ) から ( 3 ) 、及び ( 5 ) から ( 9 ) の少なくともいずれかの検出処理を含む。

## [0045] [ N T R K 2 遺伝子、及び r s 4 0 7 5 5 6 1 ]

N T R K 2 遺伝子、及び r s 4 0 7 5 5 6 1 は、上述した通りである。

## [0046] ( 1 ) N T R K 2 遺伝子の一塩基多型 r s 4 0 7 5 5 6 1 ( S N P 1 )

検出処理 ( 1 ) は、被検体由来のDNA含有試料において、N T R K 2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター ( N C B I ) SNPデータベースの d b S N P I D 番号 : r s 4 0 7 5 5 6 1 ( S N P 1 ) のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する処理である。

前記検出処理 ( 1 ) を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 ( S N P 1 ) がアレルGを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、

前記 rs4075561 (SNP1) の相補鎖がアレルCを有することと、前記 rs4075561 がアレルGを有することは同義である。

[0047] 前記検出処理(1)は、被検体由来のDNA含有試料において、前記配列番号:1及び前記配列番号:2で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する工程であることが好ましい。

[0048] [LRP1B遺伝子、及びrs9287326]

LRP1B遺伝子、及びrs9287326は、上述した通りである。

[0049] (2) LRP1B遺伝子の一塩基多型rs9287326 (SNP2)

検出処理(2)は、被検体由来のDNA含有試料において、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs9287326(SNP2)のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する処理である。

前記検出処理(2)を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記rs9287326(SNP2)がアレルCを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記rs9287326(SNP2)の相補鎖がアレルGを有することと、前記rs9287326がアレルCを有することは同義である。

[0050] 前記検出処理(2)は、被検体由来のDNA含有試料において、前記配列番号:3及び前記配列番号:4で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理であることが好ましい。

[0051] [SNP1と連鎖不平衡関係にあるSNP]

(3) SNP1と連鎖不平衡関係にあるSNP

検出処理(3)は、被検体由来のDNA含有試料において、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs4075561(SNP1)と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する処理である。

前記検出処理(3)を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法

においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。

[0052] 前記検出処理(3)における前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs4075561に対する連鎖不平衡係数(D'値)が、0.5を超えていることが好ましく、0.7を超えていることがより好ましい。

前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数(D'値)が0.5を超えているSNPとしては、上記<検出工程>の[SNP1と連鎖不平衡関係にあるSNP]に記載したものと同様のものが好ましい。前記rs4075561に対する連鎖不平衡係数(D'値)が0.7を超えているSNPとしては、上記<検出工程>の[SNP1と連鎖不平衡関係にあるSNP]に記載したものと同様のものが好ましい。

[0053] また、前記検出処理(3)における前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs4075561に対する連鎖不平衡係数( $r^2$ 値)が、0.2を超えていることが好ましい。

前記 $r^2$ 値が0.2を超えているSNPとしては、上記<検出工程>の[SNP1と連鎖不平衡関係にあるSNP]に記載したものと同様のものが好ましい。

また、前記rs4075561(SNP1)と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「D'値」及び「 $r^2$ 値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0054] [SNP2と連鎖不平衡関係にあるSNP]

(4) SNP2と連鎖不平衡関係にあるSNP

検出処理(4)は、被検体由来のDNA含有試料において、LRP1B遺

伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326（SNP 2）と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する処理である。

前記検出処理（4）を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。

[0055] 前記検出処理（4）における前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D'値）が、0.5を超えていることが好ましく、0.7を超えていることがより好ましい。

前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D'値）が0.5を超えているSNPとしては、上記<検出工程>の[SNP 2と連鎖不平衡関係にあるSNP]に記載したものと同様のものが好ましい。前記rs9287326に対する連鎖不平衡係数（D'値）が0.7を超えているSNPとしては、上記<検出工程>の[SNP 2と連鎖不平衡関係にあるSNP]に記載したものと同様のものが好ましい。

[0056] また、前記検出処理（4）における前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs9287326に対する連鎖不平衡係数（ $r^2$ 値）が、0.2を超えていることが好ましい。

前記 $r^2$ 値が0.2を超えているSNPとしては、上記<検出工程>の[SNP 2と連鎖不平衡関係にあるSNP]に記載したものと同様のものが好ましい。

また、前記rs9287326（SNP 2）と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「D'値」及び「 $r^2$ 値」のいずれもが

前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0057] [HTRA1 遺伝子、及び rs11200638]

セリンプロテアーゼ遺伝子 (HTRA1) は、第10番染色体長腕q26領域に位置する遺伝子であり、rs11200638 (以下、「SNP3」と称することがある) は、HTRA1 遺伝子のプロモータ領域に位置する一塩基多型である。

[0058] (5) HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型 rs11200638

検出処理 (5) は、被検体由来のDNA含有試料において、HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 (SNP3) のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する処理である。

前記検出処理 (5) を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記 rs11200638 (SNP3) がアレルAを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記 rs11200638 (SNP3) の相補鎖がアレルTを有することと、前記 rs11200638 がアレルAを有することは同義である。

[0059] 以下に示す配列番号: 5 及び配列番号: 6 で表される塩基配列は、rs11200638 (SNP3) を含む塩基配列であり、配列番号: 5 及び配列番号: 6 で表される塩基配列中、下線部を付した箇所が rs11200638 (SNP3) の部位である。また、SNP3 の易罹患性アレル (リスクアレル) は、「A」 (その相補対は「T」) である。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCC [A/G] GCCGCAGAGGCCCCCGCGGTTCAGGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5 及び配列番号: 6)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA



GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCCGCGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 6)

前記検出処理(5)は、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号: 5及び配列番号: 6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理であることが好ましい。

[0060] [CFH遺伝子、並びにrs800292、rs1410996及びrs1061170]

補体H因子(CFH)遺伝子は、第1番染色体長腕q31.3領域に位置する遺伝子であり、以下に示す、3種類の一塩基多型が特に加齢黄斑変性罹患性のマーカーとして知られている。

(a) エクソン2の蛋白質62番目のイソロイシンがバリンへ変異したアミノ酸変異(I62V)を伴うコーディング領域のミスセンスSNP: rs800292(以下、「SNP4」と称することがある)。

(b) イントロン14のSNP: rs1410996(以下、「SNP5」と称することがある)。

(c) エクソン9の蛋白質402番目のチロシンがヒスチジンに変異したアミノ酸変異(Y402H)を伴うコーディング領域のミスセンスSNP: rs1061170(以下、「SNP6」と称することがある)。

[0061] (6) CFH遺伝子の一塩基多型rs800292

検出処理(6)は、被検体由来のDNA含有試料において、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号rs800292(SNP4)のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する処理である。

前記検出処理(6)を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記rs800292(SNP4)がアレルCを

有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記 *rs800292* (SNP4) の相補鎖がアレルGを有することと、前記 *rs800292* がアレルCを有することは同義である。

[0062] 以下に示す配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列は、*rs800292* (SNP4) を含む塩基配列であり、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列中、下線部を付した箇所が *rs800292* (SNP4) の部位である。また、SNP4の易罹患性アレル(リスクアレル)は、「C」であり、配列番号：7で表される塩基配列では、その相補対である「G」である。

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAAT [G/A] TAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：7及び配列番号：8)

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：7)

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：8)

前記検出処理(6)は、被検体由来のDNA含有試料において、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理であることが好ましい。

[0063] (7) CFH遺伝子の一塩基多型 *rs1410996*

検出処理(7)は、被検体由来のDNA含有試料において、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号 *rs1410996* (SNP5) のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する処理である。

前記検出処理(7)を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記 *rs1410996* (SNP5) がアレルCを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、

前記 rs1410996 (SNP5) の相補鎖がアレルGを有することと、前記 rs1410996 がアレルCを有することは同義である。

[0064] 以下に示す配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列は、rs1410996 (SNP5) を含む塩基配列であり、配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列中、下線部を付した箇所がrs1410996 (SNP5) の部位である。また、SNP5の易罹患性アレル(リスクアレル)は、「C」であり、配列番号：9で表される塩基配列では、その相補対である「G」である。

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTG [G/A]  
CATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：  
9及び配列番号：10)

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：9)

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3' (配列番号：10)

前記検出処理(7)は、被検体由来のDNA含有試料において配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理であることが好ましい。

[0065] (8) CFH遺伝子の一塩基多型 rs1061170

検出処理(8)は、被検体由来のDNA含有試料において、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号rs1061170(SNP6)のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する処理である。

前記検出処理(8)を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程におけるSNPがリスクアレルを有する場合に加え、更に前記rs1061170(SNP6)がアレルCを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記rs1061170(SNP6)の相補鎖がアレルGを有することと、

前記 rs 1061170 がアレル C を有することは同義である。

[0066] 以下に示す配列番号：11 及び配列番号：12 で表される塩基配列は、rs 1061170 (SNP6) を含む塩基配列であり、配列番号：11 及び配列番号：12 で表される塩基配列中、下線部を付した箇所が rs 1061170 (SNP6) の部位である。また、SNP6 の易罹患性アレル (リスクアレル) は、「C」であり、配列番号：11 で表される塩基配列では、その相補対である「G」である。

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAAC  
CTTTCTTCCAT [G/A] ATTTTGATTATATCCATT  
TTCCAAATAAGGAAAATAACATTTTCCTAA-3' (配列番号：11 及び配列番号：12)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAAC  
CTTTCTTCCAT GATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCCTAA-3' (配列番号：11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAAC  
CTTTCTTCCAT AATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCCTAA-3' (配列番号：12)

前記検出処理 (8) は、被検体由来の DNA 含有試料において配列番号：11 及び配列番号：12 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理であることが好ましい。

[0067] [ARMS2 遺伝子、及び rs 10490924]

AMD 感受性遺伝子座 2 (ARMS2) は、第 10 番染色体長腕 q 26 領域に位置する遺伝子であり、rs 10490924 (以下、「SNP7」と称することがある) は、蛋白質 69 番目のアラニンがセリンに変異したアミノ酸変異 (A69S) を伴うコーディング領域のミスセンス一塩基多型である。

[0068] (9) ARMS2 遺伝子の一塩基多型 rs10490924

検出処理 (9) は、被検体由来の DNA 含有試料において、ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs10490924 (SNP7) のアレル T 又はその相補鎖におけるアレル A を検出する処理である。

前記検出処理 (9) を更に含む本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法においては、前記判定工程が、前記検出工程における SNP がリスクアレルを有する場合に加え、更に前記 rs10490924 (SNP7) がアレル T を有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する工程である。なお、前記 rs10490924 (SNP7) の相補鎖がアレル A を有することと、前記 rs10490924 がアレル T を有することは同義である。

[0069] 以下に示す配列番号: 13 及び配列番号: 14 で表される塩基配列は、rs10490924 (SNP7) を含む塩基配列であり、配列番号: 13 及び配列番号: 14 で表される塩基配列中、下線部を付した箇所が rs10490924 (SNP7) の部位である。また、SNP7 の易罹患性アレル (リスクアレル) は、「T」(その相補対は「A」) である。

5' - TTTATCACA CTCCATGATCCCAGCT [T/G]  
CTAAAATCCACA CTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号:  
13 及び配列番号: 14)

5' - TTTATCACA CTCCATGATCCCAGCT ICTAA  
AATCCACA CTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号: 13)

5' - TTTATCACA CTCCATGATCCCAGCT GCTAA  
AATCCACA CTGAGCTCTGCTT - 3' (配列番号: 14)

前記検出処理 (9) は、被検体由来の DNA 含有試料において、配列番号: 13 及び配列番号: 14 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する処理であることが好ましい。

[0070] 前記 SNP を解析する方法としては、特に制限はなく、公知の方法の中から、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、Mori K et

al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(11), 5315-5319に記載の方法や、特表2008-529536号公報に記載の方法などが挙げられる。

また、前記一塩基多型の検出方法としては、特に制限はなく、目的に応じて公知の方法を適宜選択することができ、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応法（PCR法）、塩基配列解析、DNAマイクロアレイ、インベータアッセイ、PCR-RETINA法（PCR-real-time invader assay；特開2008-263974号公報参照）、PCR-制限酵素断片多型法（PCR-RFLP法）などが挙げられる。

[0071] また、米国における唾液を用いた遺伝子解析キット（23andMe社）においては、糖尿病や関節リウマチ、各種悪性疾患、パーキンソン病などのリスク判定とともに、AMDに関する3遺伝子（補体系CFH、C2遺伝子、ARMS2遺伝子）のジェノタイピングを行い、AMD発症リスク情報を顧客に提供している。国内においては、京都大学などにおいて、外来診療におけるSmart Amp法を用いたARMS2遺伝子多型検出キットを臨床研究として用いており、迅速遺伝子型判定を実施している。本発明の加齢黄斑変性易罹患性判定方法は、このようなキットと組み合わせて用いることにより、より高い確率及び精度で加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能とするものである。

[0072] 喫煙感受性の加齢黄斑変性、及び喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性一

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法は、喫煙感受性の加齢黄斑変性、及び喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性の易罹患性の判定方法として好適に用いることができる。

即ち、前記rs4075561（SNP1）がアレルGを有する場合、又は前記rs9287326（SNP2）がアレルCを有する場合に喫煙感受性の加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。ここで、前記rs4075561がアレルGを少なくとも1つ（即ち、ヘテロ又はホモ）有する場合、又は前記rs9287326がアレルCを少なくとも1つ（即

ち、ヘテロ又はホモで) 有する場合に、高い確率及び精度で喫煙感受性の加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができ、前記 rs 4075561 がアレルGを2つ(即ち、ホモで) 有する場合、又は前記 rs 9287326 がアレルCを2つ(即ち、ホモで) 有する場合に、更に高い確率及び精度で喫煙感受性の加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。

さらに、前記 rs 4075561 がアレルGを有する場合、又は前記 rs 9287326 がアレルCを有する場合に喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。ここで、前記 rs 4075561 がアレルGを少なくとも1つ(即ち、ヘテロ又はホモで) 有する場合、又は前記 rs 9287326 がアレルCを少なくとも1つ(即ち、ヘテロ又はホモで) 有する場合に、高い確率及び精度で喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができ、前記 rs 4075561 がアレルGを2つ(即ち、ホモで) 有する場合、又は前記 rs 9287326 がアレルCを2つ(即ち、ホモで) 有する場合に、更に高い確率及び精度で喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性易罹患性であると判定することができる。

[0073] これまでに、加齢黄斑変性には、遺伝因子の他、環境因子として、喫煙歴が関連することが報告されてきた。しかしながら、加齢黄斑変性において喫煙歴との関連が示された遺伝子多型については、これまでに報告されておらず、よって、NTRK2 遺伝子の SNP rs 4075561、及びLRP1B 遺伝子の SNP rs 9287326 が、加齢黄斑変性において喫煙歴との関連が初めて示された遺伝子多型である。

また、日本人においては、白人種に比べて、特に新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性が多いことが知られているが、従来報告された遺伝子多型からだけでは日本人加齢黄斑変性の特徴は説明できるものではなかった。本発明において、新たにNTRK2 遺伝子の SNP rs 4075561、及びLRP1B 遺伝子の SNP rs 9287326 が、喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性に関与することが示され、よって、喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性罹患性の難易を判定する判定用マーカーとして利用することが示された。

ここで、「滲出型加齢黄斑変性」とは、血管新生を伴う、広義の滲出型の加齢黄斑変性を指し、ここには、狭義の滲出型加齢黄斑変性と、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）が含まれる。

[0074] また、前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、又は前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型は、rs4075561、又は前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にあるため、rs4075561、又は前記 rs9287326 と同様に、喫煙感受性の加齢黄斑変性及び／又は喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性についての易罹患性の判定に好適に用いることができる。

すなわち、前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、rs4075561 のアレルG 又はその相補鎖におけるアレルC と連鎖不平衡関係にある易罹患性アレル（リスクアレル）を少なくとも1つ（即ち、ヘテロ又はホモで）有する場合、又は前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、rs9287326 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG と連鎖不平衡関係にある易罹患性アレル（リスクアレル）を少なくとも1つ（即ち、ヘテロ又はホモで）有する場合に、高い確率及び精度で喫煙感受性の加齢黄斑変性及び／又は喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性であると判定することができ、また、該易罹患性アレルを2つ（即ち、ホモで）有する場合に、更に高い確率及び精度で喫煙感受性の加齢黄斑変性及び／又は喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性であると判定することができる。

[0075] <用途>

前記加齢黄斑変性易罹患性判定方法は、後述する本発明の加齢黄斑変性易罹患性判定用キットに好適に利用可能である。

本発明の加齢黄斑変性易罹患性判定方法によれば、加齢黄斑変性の発症及び進行、喫煙感受性加齢黄斑変性や喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性を予測可能であり、これにより発症の危険度が高い人に関しては、より頻回に眼科検査を受けることにより加齢黄斑変性の早期予防が可能となり、加齢黄斑変性を既に発症した患者に対しては、最適な薬剤治療法の選択が可能となる。



## [0076] (加齢黄斑変性易罹患性の判定キット)

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットの態様としては、前記NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs4075561(SNP1)のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段を少なくとも含む態様(以下、「第1の態様」と称することがある。)、前記LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)SNPデータベースのdbSNP ID番号:rs9287326(SNP2)のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を少なくとも含む態様(以下、「第2の態様」と称することがある。)、前記rs4075561(SNP1)と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を少なくとも含む態様(以下、「第3の態様」と称することがある。)、前記rs9287326(SNP2)と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を少なくとも含む態様(以下、「第4の態様」と称することがある。)が挙げられる。

これらの態様の中でも、前記第1の態様、前記第2の態様が好ましく、前記第1の態様がより好ましい。前記好ましい態様であると、加齢黄斑変性易罹患性を高い確率及び精度で判定することができ、前記より好ましい態様であると、喫煙感受性加齢黄斑変性易罹患性、又は喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性を高い確率及び精度で判定することができる。

これらのキットは、被検体由来のDNA含有試料を用い、PCR法などで簡便に加齢黄斑変性の罹患の難易を判定することができるものである。

## [0077] [NTRK2遺伝子の一塩基多型rs4075561(第1の態様)]

前記第1の態様の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、少なくとも、前記rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段を含み、更に必要に応じて、追加の検出セット、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

## [0078] 前記rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検

出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 4075561 を含む、配列番号：1 及び配列番号：2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号：1 及び配列番号：2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' (配列番号：1)

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T I G G G A  
A A C G A A A G T C A G G G T A G G T G C - 3' (配列番号：2)

[0079] [LRP1B 遺伝子の一塩基多型 rs 9287326 (第2の態様)]

前記第2の態様の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、少なくとも、前記 rs 9287326 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG を検出する手段を含み、更に必要に応じて、追加の検出セット、酵素、PCR 用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0080] 前記 rs 9287326 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG を検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 9287326 を含む、配列番号：3 及び配列番号：4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号：3 及び配列番号：4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' - A G A T A A A G C A A A C T A T C T T T G A G G T A A C A C  
T A A C C C G G T G A A T A G G A A A T C - 3' (配列番号：3)

5' - A G A T A A A G C A A A C T A T C T T T G A G G T C A C A C  
T A A C C C G G T G A A T A G G A A A T C - 3' (配列番号：4)

[0081] [SNP1 と連鎖不平衡関係にある SNP (第3の態様)]

前記第3の態様の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、少なくとも、前記 rs 4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を含み、更に必要に応じて、追加の検出セット、酵素、PCR 用バッファー、

容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0082] 前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 ( $D'$  値) が、0.5 を超えていることが好ましく、0.7 を超えていることがより好ましい。

前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 ( $D'$  値) が0.5 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 ( $D'$  値) が0.7 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

[0083] また、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 ( $r^2$  値) が、0.2 を超えていることが好ましい。

前記  $r^2$  値が0.2 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

また、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 (SNP 1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「 $D'$  値」及び「 $r^2$  値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0084] [SNP 2 と連鎖不平衡関係にある SNP (第4の態様)]

前記第4の態様の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、少なくとも、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を含み、更に必要に応じて、追加の検出セット、酵素、PCR用バッファー、

容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0085] 前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が 0.5 超えであれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 D' 値が、0.7 を超えていることが好ましい。

前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が 0.5 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の <検出工程> の [SNP 2 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが挙げられる。前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が 0.7 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の <検出工程> の [SNP 2 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

[0086] また、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs 9 2 8 7 3 2 6 に対する連鎖不平衡係数 ( $r^2$  値) が、0.2 を超えていることが好ましい。

前記  $r^2$  値が 0.2 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の <検出工程> の [SNP 2 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

また、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 (SNP 2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「D' 値」及び「 $r^2$  値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0087] 前記 PCR 法は、前記被検体由来の DNA 含有試料 (DNA 試料) に標識を有するプローブを結合させ、該 DNA 試料を増幅させ、前記標識のシグナルの有無により前記一塩基多型のアレルを検出する方法である。

前記 PCR において、例えば、前記第 1 の態様では、前記配列番号 : 1 で

表される塩基配列に対するプローブの標識と、前記配列番号：2で表される塩基配列に対するプローブの標識とで異なる標識を用いることで、これらのPCR増幅量を区別して検出することができ、他の態様でも同様にして検出することができる。

[0088] 前記加齢黄斑変性易罹患性判定用キットの使用方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、本発明の前記加齢黄斑変性易罹患性判定方法を用いることが好ましい。

[0089] プライマー及びプライマー対

前記PCRに用いるプライマー及びプライマー対としては、前記被検体由来のDNA含有試料を鋳型DNAとして、検出対象とするSNPを含むゲノム領域を増幅させるものであれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。そのようなプライマー及びプライマー対としては、鋳型DNA乃至その相補鎖の一部と全ての配列が一致していてもよく、鋳型DNA乃至その相補鎖の一部の配列に対し、1若しくは数個の塩基が欠失、置換、挿入された塩基配列からなるものであってもよい。

前記プライマーの塩基数としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、15塩基～30塩基が好ましく、17塩基～25塩基がより好ましく、18塩基～22塩基が特に好ましい。また、ある程度長いゲノム領域において、複数のプローブを用いたマルチPCRを行う場合は、プライマー対は、同等の温度で鋳型DNAにアニーリング可能なように設計されることが好ましい。

[0090] 前記プライマー配列を設計する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、Primer Express ver 3.0ソフトウェア（アプライドバイオシステムズ社製）、遺伝子相同性探索プログラムBLASTなどを用いて設計する方法などが挙げられる。

前記プライマーの入手方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、合成する方法、市販品を用いる方法などが挙

げられる。

[0091] プロローブ

前記プロローブとしては、例えば、前記第1の態様では、NTRK2遺伝子のSNP rs4075561の各アレルを検出するものであり、具体的には、前記配列番号：1で表される塩基配列のrs4075561部位を含む領域に相補的な配列を有するプロローブと、前記配列番号：2で表される塩基配列のrs4075561部位を含む領域に相補的な配列を有するプロローブとの組合せである。また、他の態様でも同様に、検出対象に合わせた組合せとすることができる。

[0092] 前記プロローブの蛍光標識としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、FAM、VIC、Cy3、Cy5、FITC、Texas Redなどが挙げられる。また、前記プロローブは、蛍光標識の代わりに放射性標識を有するものであってもよいが、安全性の点で蛍光標識が好ましい。

[0093] 前記プロローブを入手する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、合成する方法、市販品を用いる方法などが挙げられる。

前記市販品を用いる場合、例えば、TaqMan MGBプロローブ(Copy Number Assays：アプライドバイオシステムズ社製)などを用いることができる。

[0094] アレルの検出

前記各態様におけるSNPの各アレルを検出する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、PCR法、塩基配列解析、DNAマイクロアレイ、インベータアッセイ、PCR-RETINA法、PCR-RFLP法などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

これらの中でも、リアルタイムPCR法が簡便に測定できる点で好ましい。

[0095] 前記リアルタイムPCR法は、前記プローブの蛍光強度を経時的にモニターすることで前記アレルの有無を検出することができるが、該モニターする方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、インターカレーター法、TaqMan法、サイクリングプローブ法（Molecular Beacon法）などが挙げられる。これらの中でも、TaqMan法やサイクリングプローブ法が、標的配列に特異的なプローブを使用することにより極めて高い検出特異性を得ることができる点、また複数のプローブを用いたマルチカラー解析を行うことができる点で好ましい。

[0096] 前記TaqMan法で用いられるプローブは、その両端を蛍光物質と消光物質とで修飾され、標的核酸の増幅領域にハイブリダイズし得るオリゴヌクレオチドであり、アニーリング時に前記標的核酸にハイブリダイズするが消光物質の存在により蛍光を発せず、伸長反応時にDNAポリメラーゼのエキソヌクレアーゼ活性により分解されて蛍光物質が遊離することにより蛍光を発する。したがって、蛍光強度を測定することにより増幅産物の生成量をモニタリングすることができ、それによって元の鋳型DNAの有無を推定することができる。

[0097] 前記加齢黄斑変性易罹患性の判定キットにおいて、前記プライマー及び前記プローブは、乾燥した状態であってもよく、溶液の状態であってもよい。前記プライマー及び前記プローブが溶液の状態である場合、該溶液としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、水、エタノールなどが挙げられる。

前記プライマー及び前記プローブは、使用時に適宜前記溶液により所望の濃度に調製して用いることができる。前記プライマー及びプローブの濃度としては、特に制限はなく、反応条件などに応じて適宜選択することができる。

[0098] <<追加の検出手段>>

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、下記（１）～（９）に示

す追加の検出手段の少なくともいずれかと組み合わせることにより、前記検出手段単独の場合よりも、加齢黄斑変性罹患性の難易を更に高い確率で判定することができる。

すなわち、本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、後述する追加の検出手段（１）～（９）の少なくともいずれかを更に含むことが好ましい。

前記第１の態様では、前記追加の検出手段として、下記（２）から（９）の少なくともいずれかの検出手段を含むことが好ましい。これらの中でも下記（２）、（５）、（６）、（７）、及び（９）の少なくともいずれかの追加の検出手段であることが好ましく、（５）及び（６）、並びに（５）及び（７）のいずれかの追加の検出手段であることがより好ましい。前記好ましい追加の検出手段であると、更に高い確率で加齢黄斑変性罹患性の難易を判定することができる点で、有利である。

前記第２の態様では、前記追加の検出手段として、下記（１）、及び（３）から（９）の少なくともいずれかの検出手段を含むことが好ましい。これらの中でも下記（１）の追加の検出手段が、更に高い確率で加齢黄斑変性罹患性の難易を判定することができる点で、有利である。

前記第３の態様では、前記追加の検出手段として、下記（１）、（２）、及び（４）から（９）の少なくともいずれかの検出手段を含むことが好ましい。

前記第４の態様では、前記追加の検出手段として、下記（１）から（３）、及び（５）から（９）の少なくともいずれかの検出手段を含むことが好ましい。

[0099] （１）NTRK2 遺伝子の一塩基多型 rs4075561

追加の検出手段（１）は、前記 rs4075561 のアレルG 又はその相補鎖におけるアレルC を検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR 用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0100] 前記追加の検出手段（１）における前記 rs4075561 のアレルG 又



はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 (SNP 1) を含む、前記配列番号：1 及び前記配列番号：2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、前記配列番号：1 及び前記配列番号：2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

[0101] (2) LRP1B 遺伝子の一塩基多型 rs 9 2 8 7 3 2 6

追加の検出手段(2)は、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0102] 前記追加の検出手段(2)における前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 (SNP 2) を含む、前記配列番号：3 及び前記配列番号：4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、前記配列番号：3 及び前記配列番号：4 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

[0103] (3) SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP

追加の検出手段(3)は、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 (SNP 1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0104] 前記追加の検出手段(3)における前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 (SNP 1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記追加の検出手段(3)における前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 (SNP 1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数(D' 値)が、0.5 を超えていることが好ましく、0.7 を超えている

ことがより好ましい。

前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が 0. 5 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) が 0. 7 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

- [0105] また、前記追加の検出手段 (3) における前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs 4 0 7 5 5 6 1 に対する連鎖不平衡係数 ( $r^2$  値) が、0. 2 を超えていることが好ましい。

前記  $r^2$  値が 0. 2 を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

また、前記 rs 4 0 7 5 5 6 1 (SNP 1) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「D' 値」及び「 $r^2$  値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

- [0106] (4) SNP 2 と連鎖不平衡関係にある SNP

追加の検出手段 (4) は、前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 (SNP 2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR 用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

- [0107] 前記追加の検出手段 (4) における前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 (SNP 2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記追加の検出手段 (4) における前記 rs 9 2 8 7 3 2 6 (SNP 2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs 9 2 8 7 3 2 6 に対する連鎖不平衡係

数 ( $D'$  値) が、0.5を超えていることが好ましく、0.7を超えていることがより好ましい。

前記 rs9287326 に対する連鎖不平衡係数 ( $D'$  値) が0.5を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP2 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。前記 rs9287326 に対する連鎖不平衡係数 ( $D'$  値) が0.7を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP1 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

[0108] また、前記追加の検出手段 (4) における前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、rs9287326 に対する連鎖不平衡係数 ( $r^2$  値) が、0.2を超えていることが好ましい。

前記  $r^2$  値が0.2を超えている SNP としては、上記 (加齢黄斑変性易罹患性の判定方法) の<検出工程>の [SNP2 と連鎖不平衡関係にある SNP] に記載したものと同様のものが好ましい。

また、前記 rs9287326 (SNP2) と連鎖不平衡関係にある一塩基多型としては、前記連鎖不平衡係数「 $D'$  値」及び「 $r^2$  値」のいずれもが前記好ましい値を満たしていることが好ましい。

[0109] (5) HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型 rs11200638

追加の検出手段 (5) は、前記 HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型 rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T を検出する手段を含み、を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR 用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0110] 前記追加の検出手段 (5) における前記 rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T を検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs11200638 (SNP3) を含む、配列番号：5 及び配列番号：6 で表される塩基配列又は

それらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号：5及び配列番号：6で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCCGCGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号：5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACG  
CTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCCGCGGTCA  
GGGTCCCGCG-3' (配列番号：6)

[0111] (6) CFH遺伝子の一塩基多型 rs 800292

追加の検出手段(6)は、前記CFH遺伝子の一塩基多型 rs 800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0112] 前記追加の検出手段(6)における前記 rs 800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 800292 (SNP4)を含む、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号：7及び配列番号：8で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAAT  
AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：7)

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAAT  
AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：8)

[0113] (7) CFH遺伝子の一塩基多型 rs 1410996

追加の検出手段(7)は、CFH遺伝子の一塩基多型 rs 1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を含み、更に必

要に応じて、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

- [0114] 前記追加の検出手段（7）における前記 rs 1410996 のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 1410996（SNP 5）を含む、配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号：9及び配列番号：10で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3'（配列番号：9）

5' - TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA - 3'（配列番号：10）

- [0115]（8）CFH遺伝子の一塩基多型 rs 1061170

追加の検出手段（8）は、CFH遺伝子の一塩基多型 rs 1061170 のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

- [0116] 前記追加の検出手段（8）における前記 rs 1061170 のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs 1061170（SNP 6）を含む、配列番号：11及び配列番号：12で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号：11及び配列番号：12で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' - GGCAACGTCTATAGATTTACCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATGATTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTAA - 3'（配列番号

: 11)

5' -GGCAACGTCTATAGATTTACCCTGTACAAA  
CTTTCTTCCATAATTTTTGATTATATCCATTTTCC  
AAATAAGGAAAATAACATTTTCTCTAA-3' (配列番号  
: 12)

[0117] (9) ARMS2遺伝子の一塩基多型 rs10490924

追加の検出手段(9)は、ARMS2遺伝子の一塩基多型 rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段を含み、更に必要に応じて、酵素、PCR用バッファー、容器、使用説明書などのその他の要素を含む。

[0118] 前記追加の検出手段(9)における前記 rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記 rs10490924 (SNP7)を含む、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、配列番号: 13及び配列番号: 14で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する各プローブとのセットを含むことが好ましい。

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTICTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 13)

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3' (配列番号: 14)

[0119] 前記追加の検出手段(1)～(9)におけるプライマー、プローブなどについては、各検出手段の標的配列などの事項を除いて、本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットにおいて説明した前記プライマー、前記プローブなどと同様のものを適宜選択することができる。

[0120] 喫煙感受性の加齢黄斑変性、及び喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性一

本発明の加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、喫煙感受性の加齢黄斑変性、及び喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性の易罹患性の判定キットとして好

適に用いることができる。

[0121] <用途>

前記加齢黄斑変性易罹患性判定キットは、加齢黄斑変性の発症及び進行、喫煙感受性加齢黄斑変性や喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の易罹患性を予測するための診断キットとして好適に利用可能である。

これにより、発症の危険度が高い人に関してはより頻回に眼科検査を受けることにより加齢黄斑変性の早期予防が可能となり、また、加齢黄斑変性を既に発症した患者に対しては、最適な薬剤治療法の選択が可能となる。

**実施例**

[0122] 以下に本発明の実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

[0123] (実施例1：SNP1による加齢黄斑変性易罹患性の判定)

<DNA採取工程>

埼玉医科大学倫理委員会の承認の下、埼玉医科大学病院眼科で受診した加齢黄斑変性罹患者（以下、「AMD罹患者」又は「罹患者」と称することがある。）男女247名と、眼底疾患を有さない非罹患者（以下、「対照群」と称することがある。）男女123名の合計370名より、血液を採取し、DNAサンプルをWizard Genomic DNA Purification Kit（プロメガ社製）を用いて精製した。

[0124] <検出工程>

一塩基多型（以下、「SNP」と称することがある。）の解析には、TaqMan（登録商標）SNP Genotyping法（Applied Biosystems社）を用い、使用機器、キット及び試薬として、下記のものを用いた。

[0125] ー使用機器ー

(1) StepOnePlus（登録商標）リアルタイムPCRシステム（Applied Biosystems社製）、又は(2) GeneAmp（登録商標）PCR System 9700（Applied Biosystems社製）を用いた。

systems社製)で前記DNAサンプルをPCR増幅の上、Applied Biosystems 7000リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems社製)により解析を行った。

—PCR条件—

サイクル1 : 95℃、10分間

サイクル2~41 : 95℃、5秒間の後、60℃、1分間

—キット—

TaqMan (登録商標) SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems社製)

—試薬—

TaqMan (登録商標) Genotyping Master Mix (Applied Biosystems社製)

[0126] <<NTRK2 SNP (SNP1) 及びその標的配列>>

本実施例1では、NTRK2遺伝子のSNPであるrs4075561を検出対象のSNPとした。前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561(以下、「SNP1」と称することがある。)及びその標的配列(以下、「標的配列1」と称することがある。)は、以下の通りである。

なお、NTRK2 SNP rs4075561用検出キットとして、TaqMan (登録商標) SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems社製)のAssay ID:C\_\_\_27996879\_\_20を用いた。

[0127] —SNP1—

NTRK2遺伝子のイントロンに位置するSNP: rs4075561

—標的配列1—

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACT [G/T]  
GGGAAACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号:  
1及び配列番号:2)

5' -CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTGGGGA



AACGAAAGTCAGGGTAGGGTGC-3' (配列番号: 1)

5' -CAAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTIGGGA

AACGAAAGTCAGGGTAGGGTGC-3' (配列番号: 2)

[0128] なお、前記NTRK2 SNP rs4075561用検出キットでは、SNP塩基部位にある[G/T]のどちらかと結合(ハイブリダイズ)するよう、アレル1(G)又はアレル2(T)の2種類TaqManプローブが設定されている([G/T]を含む約15塩基対程度の長さのプローブであり、配列詳細は非公開)。また、PCRプライマー(配列詳細は非公開)は、上記SNP1の標的配列1の5'末端から約20塩基の配列がフォワードプライマーとして、3'末端から約20塩基の配列に対する相補的配列がリバースプライマーとして、一对のPCRプライマーが設定される。

[0129] 前記SNPのアレル検出メカニズムは、以下の通りである。アレル1用TaqManプローブの5'末端にはレポーターのVIC蛍光色素が、アレル2用TaqManプローブの5'末端にはFAM蛍光色素が結合している。また、両プローブの3'末端にレポーター色素からの蛍光を吸収する消光物質(Quencher)が結合しており、PCRが伸長するまではレポーター色素からの蛍光は検出されない。PCR反応が進行するに従い、TaqManプローブが分解され、Quencherから遊離したレポーター色素の蛍光が検出できる。

[0130] <SNP1によるAMD易罹患性の判定>

前記AMD罹患群及び対照群における、前記SNP1のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表1に示す。その結果、P値: 0.007128、95%信頼区間: 1.138~2.436、オッズ比: 1.667であった。

また、AMD罹患群及び対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、GG対GT+TTの2群間での比較を行った。結果を表2-1及び表2-2に示す。その結果、P値: 0.0114、95%信頼区間: 1.131~2.892、オッズ比: 1.808であった。

[0131] [表1]

	G	T	p(G)	p(T)
罹患群	405	89	0.820	0.180
対照群	180	66	0.732	0.268
			リスク	非リスク

[0132] [表2-1]

	GG	GT	TT	計
罹患群	169	67	11	247
対照群	67	46	10	123

[0133] [表2-2]

	GG	GT+TT
罹患群	169	78
対照群	67	56

[0134] 以上より、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561が、AMD罹患性と高い相関を示し、リスクアレルGを1つでも有する場合に、有意にAMD易罹患性が高いことが明らかとなり、更に、劣性遺伝モデル解析において、すなわち、リスクアレルGをホモで有する場合に、リスクアレルGをホモで有さない場合に対して、AMD易罹患性のオッズ比がアレル頻度解析におけるオッズ比よりも、更に高くなることが明らかとなった。したがって、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561から高い確率及び精度で加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であることが示された。

[0135] (実施例2：SNP1による喫煙感受性加齢黄斑変性易罹患性の判定)

実施例1におけるAMD罹患群及び対照群の中から、喫煙歴がある対象（AMD罹患群男女178名及び対照群男女48名の合計226名）について、実施例1と同様にAMD易罹患性を判定した。

[0136] <SNP1による喫煙感受性AMD易罹患性の判定>

前記喫煙歴ありのAMD罹患群及び対照群における、前記SNP1のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表3に示す。その結果、P値：0.007296、95%信頼区間：1.175～3.470、オッズ比：2.031であった。

また、喫煙歴ありのAMD罹患群及び対照群における、遺伝子型の罹患リ

スクを検討するため、GG対GT+TTの2群間での比較を行った。結果を表4-1及び表4-2に示す。その結果、P値：0.003847、95%信頼区間：1.308～5.341、オッズ比：2.631であった。

[0137] [表3]

	G	T	p(G)	p(T)
罹患群	291	65	0.817	0.183
対照群	66	30	0.688	0.313
			リスク	非リスク

[0138] [表4-1]

	GG	GT	TT	計
罹患群	123	45	10	178
対照群	22	22	4	48

[0139] [表4-2]

	GG	GT+TT
罹患群	123	55
対照群	22	26

[0140] 以上より、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561が、喫煙感受性のAMD罹患性と高い相関を示し、リスクアレルGを1つでも有する場合に、喫煙感受性のAMD易罹患性のオッズ比がAMD全体における易罹患性のオッズ比よりも高くなることが明らかとなり、更に、劣性遺伝モデル解析において、すなわち、リスクアレルGをホモで有する場合に、リスクアレルGをホモで有さない場合に対して、喫煙感受性のAMD易罹患性のオッズ比がAMD全体における易罹患性のオッズ比よりも、有意に高くなることが明らかとなった。したがって、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561から高い確率及び精度で喫煙感受性加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であることが示された。

また、後述する「SNP2による喫煙感受性加齢黄斑変性易罹患性の判定」の結果と比較して、前記SNP1では、P値が深く（値が小さく）、喫煙感受性加齢黄斑変性の易罹患性のマーカーとして好適であることが示された。

。

[0141] (実施例3：SNP1による喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性易罹患性の判定

)

<SNP 1による喫煙感受性滲出型AMD易罹患性の判定>

実施例1におけるAMD罹患群及び対象群の中から、以下の各対象を抽出し、実施例1と同様にAMD易罹患性を判定した。

(1) 喫煙歴ありの滲出型AMD罹患群（男女157名）及び喫煙歴ありの対照群（男女48名）における、前記SNP1のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表5に示す。その結果、P値：0.0035、95%信頼区間：1.27~3.88、オッズ比：2.23であった。

また、喫煙歴ありの滲出型AMD罹患群及び喫煙歴ありの対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、GG対GT+TTの2群間での比較を行った。結果を表6-1及び表6-2に示す。その結果、P値：0.0030、95%信頼区間：1.39~5.85、オッズ比：2.84であった。

[0142] [表5]

	G	T	p(G)	p(T)
罹患群	261	53	0.831	0.169
対照群	66	30	0.688	0.313
			リスク	非リスク

[0143] [表6-1]

	GG	GT	TT	計
罹患群	111	39	7	157
対照群	22	22	4	48

[0144] [表6-2]

	GG	GT+TT
罹患群	111	46
対照群	22	26

[0145] (2) また、喫煙歴5年を境界としたアレルGの滲出型AMD罹患リスクについて、喫煙歴5年以上の滲出型AMD罹患群（男女153名）及び喫煙歴5年以上の対照群（男女46名）における、前記SNP1のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表7に示

す。その結果、P値：0.0016、95%信頼区間：1.35～4.25、オッズ比：2.41であった。

また、喫煙歴5年以上の滲出型AMD罹患群及び喫煙歴5年以上の対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、GG対GT+TTの2群間での比較を行った。結果を表8-1及び表8-2に示す。その結果、P値：0.0014、95%信頼区間：1.46～6.35、オッズ比：3.03であった。

[0146] [表7]

	G	T	p(G)	p(T)
罹患群	257	49	0.840	0.160
対照群	63	29	0.685	0.315
			リスク	非リスク

[0147] [表8-1]

	GG	GT	TT	計
罹患群	110	37	6	153
対照群	21	21	4	46

[0148] [表8-2]

	GG	GT+TT
罹患群	110	43
対照群	21	25

[0149] 以上より、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561が、喫煙感受性の滲出型AMD罹患性と高い相関を示し、劣性遺伝モデル解析において、すなわち、リスクアレルGをホモで有する場合に、リスクアレルGをホモで有さない場合に対して、喫煙感受性の滲出型AMD易罹患性のオッズ比がアレル頻度解析におけるオッズ比よりも、更に高くなることが明らかとなった。また、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561は、喫煙歴5年を境界とした滲出型AMD易罹患性のほうが、喫煙歴ありを基準にした滲出型AMD易罹患性よりも、更に高い相関性を示した。したがって、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561から高い確率及び精度で喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であることが示された。

また、後述する「SNP 2による喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性易罹患性の判定」の結果と比較して、前記SNP 1では、P値が深く（値が小さく）、喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の易罹患性のマーカーとして好適であることが示された。

[0150]（実施例4：SNPの組合せによる加齢黄斑変性易罹患性の判定－1）

<DNA採取工程>

実施例1と同様に、埼玉医科大学倫理委員会の承認の下、埼玉医科大学病院眼科で受診したAMD罹患群の男女247名と、対照群の男女123名の合計370名より、血液を採取し、DNAサンプルをWizard Genomic DNA Purification Kit（プロメガ社製）を用いて精製した。

[0151] <検出工程及び追加の検出工程>

検出対象のSNPを、SNP 1に加えて、以下に示すSNP 3～5としたこと以外は、実施例1の検出工程と同様にして、検出工程及び追加の検出工程を行った。

[0152] <<SNP 3～5及びそれらの標的配列>>

Mori K et al., Ophthalmology, 2010, 117 (5), 928-938に記載の方法により、AMD罹患性との相関が明らかになっているHTRA1遺伝子のSNP rs11200638（以下、「SNP 3」と称することがある）、及びCFH遺伝子の2種類のSNP rs800292及びrs1410996（以下、「SNP 4」及び「SNP 5」と称することがある）について、TaqMan（登録商標）SNP Genotyping Assays（Applied Biosystems社製）を用いて遺伝子型を決定した。

[0153] 前記HTRA1遺伝子のSNP、及び前記CFH遺伝子の2種類のSNP並びにそれらの標的配列は、以下のSNP 3～SNP 5並びに標的配列3～5にそれぞれ示す通りである。

なお、SNP 3は、Applied Biosystems社にてカスタ

△製造した (Assay ID: RS11200638-RSNPM1) を用いて遺伝子型を決定した。また、SNP4及びSNP5は、TaqMan (登録商標) SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems社製) のAssay ID: C\_\_\_\_\_2530382\_\_10及びAssay ID: C\_\_\_\_\_2530294\_\_10をそれぞれ用いて遺伝子型を決定した。

[0154] -SNP3-

HTRA1遺伝子のプロモータ領域に位置するSNP: rs11200638

-標的配列3-

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCC [A/G] GCCGCAGAGGCCCCCGCGGTCAGGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5及び配列番号: 6)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCAGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 5)

5' -GGCGCGGGCTTTCTGCCAGCTCCGCGGACGCTGCCTTCGTCCGGCCGCAGAGGCCCCCGCGGGTCA GGGTCCCGCG-3' (配列番号: 6)

-PCRプライマー-

SNP3-Fw (フォワードプライマー): 5' -GGCGCGGGCTTTCTGTG-3' (配列番号: 15)

SNP3-Rv (リバースプライマー): 5' -CGCGGGACCCCTGACC-3' (配列番号: 16)

-プローブ-

SNP3-P1 (アレル1 (G) 用プローブ): 5' -CTTCGTCCGGCCGCA-3' (配列番号: 17)

SNP3-P2 (アレル2 (A) 用プローブ): 5' -CTTCGTCCA

GCCGCA-3' (配列番号：18)

[0155] -SNP4-

CFH遺伝子のエクソン2に位置し、CFH蛋白質62番目のイソロイシンがバリンへ変異したアミノ酸変異(162V)を伴うコーディング領域のミスセンスSNP：rs800292

-標的配列4-

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAAT [G/A]  
TAATAATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：  
7及び配列番号：8)

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATGTAAT  
AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：7)

5' -CCCTGGATATAGATCTCTTGGAAATATAAT  
AATGGTATGCAGGAAGGGAGA-3' (配列番号：8)

[0156] -SNP5-

CFH遺伝子のイントロン14に位置するSNP：rs1410996

-標的配列5-

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTG [G/A]  
CATGAGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号：  
9及び配列番号：10)

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGGCATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号：9)

5' -TCTACATCAGTGGTATAGCTGAGTGACATG  
AGGTAGTCAGGGACTGAGTCA-3' (配列番号：10)

[0157] <SNP1と、SNP3~5の少なくともいずれかとの組合せによるAMD  
易罹患性の判定>

SNP1、SNP3、SNP4、及びSNP5のリスクアレル、遺伝子型  
及び劣性遺伝モデルは、表9に示す通りである。また、AMD罹患群及び対  
照群の全人数におけるSNP1、SNP3、SNP4、及びSNP5の遺伝



子型の人数分布、及びこの結果から作成した劣性遺伝モデルによる分割表を表10に示す。

以下、(1) SNP1単独、(2) SNP1と、SNP3との組合せ、(3) SNP1と、SNP4との組合せ、(4) SNP1と、SNP5との組合せ、(5) SNP1と、SNP3と、SNP4との組合せ、並びに(6) SNP1と、SNP3と、SNP5との組合せについてAMD易罹患性を解析した結果を示す。

[0158] [表9]

標的遺伝子	NTRK2	HTRA1	CFH	CFH
SNP	SNP1	SNP3	SNP4	SNP5
	rs4075561	rs11200638	rs800292	rs1410996
アレル	G > T	G > A	C > T	C > T
リスクアレル	G	A	C	C
遺伝子型0	TT	GG	TT	TT
遺伝子型1	GT	AG	CT	CT
遺伝子型2	GG	AA	CC	CC
劣性遺伝1	TT+GT	GG+AG	TT+CT	TT+CT
劣性遺伝2	GG	AA	CC	CC

[0159] [表10]

標的遺伝子	NTRK2		HTRA1		CFH		CFH	
	SNP1		SNP3		SNP4		SNP5	
	rs4075561		rs11200638		rs800292		rs1410996	
	対照群	罹患群	対照群	罹患群	対照群	罹患群	対照群	罹患群
遺伝子型0	10	11	54	54	23	23	31	29
遺伝子型1	46	67	49	108	62	95	61	106
遺伝子型2	67	169	20	85	38	129	31	112
劣性遺伝1	56	78	103	162	85	118	92	135
劣性遺伝2	67	169	20	85	38	129	31	112

表中の数値は、N数を示す。

[0160] (1) SNP1によるAMD易罹患性の判定

AMD罹患群及び対照群と、SNP1の劣性遺伝1及び2との4グループ間でFisher正確検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。結果を表11に示す。その結果、P値：0.0114、95%信頼区間：1.131~2.892、オッズ比：1.808であった。

[0161]

[表11]

SNP1	対照群		罹患群	
	人数	%	人数	%
劣性遺伝 1	56	45.5	78	31.6
劣性遺伝 2	67	54.5	169	68.4
合計	123	100.0	247	100.0

[0162] (2) SNP 1 と、SNP 3 との組合せによるAMD易罹患性の判定

AMD罹患群及び対照群と、SNP 1 の劣性遺伝 1 及び 2 と、SNP 3 の劣性遺伝 1 及び 2 との 8 グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及びP値による有意差検定を行った。結果を表 1 2 に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群 (表 1 2 において、SNP 1 劣性遺伝 1 かつ SNP 3 劣性遺伝 1 の群) を 1 とする。

[0163] [表12]

SNP1	SNP3	対照群		罹患群		オッズ比
		人数	%	人数	%	
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	24	19.5	23	9.3	1.00
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	32	26.0	55	22.3	2.71
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	30	24.4	31	12.6	1.45
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	37	30.1	138	55.9	3.93
合計		123	100.0	247	100.0	—

カイ二乗値 = 25.74  
 自由度 = 3  
 P 値 =  $1.07 \times 10^{-5}$

[0164] 表 1 2 の結果から、SNP 1 及び SNP 3 の 2 つの SNP がリスクホモである場合には、SNP 1 単独の場合に比べ、オッズ比が上昇することから、AMD罹患性と相関することが判明しているHTRA 1 の SNP と SNP 1 とを組み合わせることで、SNP 1 単独よりもAMD罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0165] (3) SNP 1 と、SNP 4 との組合せによるAMD易罹患性の判定

AMD罹患群及び対照群と、SNP 1 の劣性遺伝 1 及び 2 と、SNP 4 の劣性遺伝 1 及び 2 との 8 グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及びP値による有意差検定を

行った。結果を表13に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群（表13において、SNP1劣性遺伝1かつSNP4劣性遺伝1の群）を1とする。

[0166] [表13]

SNP1	SNP4	対照群		罹患群		オッズ比
		人数	%	人数	%	
劣性遺伝1	劣性遺伝1	43	35.0	40	16.2	1.00
劣性遺伝1	劣性遺伝2	13	10.6	38	15.4	2.91
劣性遺伝2	劣性遺伝1	42	34.1	78	31.6	1.42
劣性遺伝2	劣性遺伝2	25	20.3	91	36.8	4.12
合計		123	100.0	247	100.0	—

カイ二乗値=21.58

自由度=3

P値=7.97×10<sup>-5</sup>

[0167] 表13の結果から、SNP1及びSNP4の2つのSNPがリスクホモである場合には、SNP1単独の場合に比べ、オッズ比が上昇することから、AMD罹患性と相関することが判明しているCFH遺伝子のSNPとSNP1とを組み合わせることにより、SNP1単独よりもAMD罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0168] (4) SNP1と、SNP5との組合せによるAMD易罹患性の判定

AMD罹患群及び対照群と、SNP1の劣性遺伝1及び2と、SNP5の劣性遺伝1及び2との8グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及びP値による有意差検定を行った。結果を表14に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群（表14において、SNP1劣性遺伝1かつSNP5劣性遺伝1の群）を1とする。

[0169]

[表14]

SNP1	SNP5	対照群		罹患群		オッズ比
		人数	%	人数	%	
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	45	36.6	46	18.6	1.00
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	11	8.9	32	13.0	2.56
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	47	38.2	89	36.0	1.44
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	20	16.3	80	32.4	3.69
合計		123	100.0	247	100.0	—

カイ二乗値 = 19.92

自由度 = 3

P 値 =  $1.77 \times 10^{-4}$

[0170] 表 14 の結果から、SNP 1 及び SNP 5 の 2 つの SNP がリスクホモである場合には、SNP 1 単独の場合に比べ、オッズ比が上昇することから、AMD 罹患性と相関することが判明している CFH 遺伝子の SNP と SNP 1 とを組み合わせることにより、SNP 1 単独よりも AMD 罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0171] (5) SNP 1 と、SNP 3 と、SNP 4 との組合せによる AMD 易罹患性の判定

AMD 罹患群及び対照群と、SNP 1 の劣性遺伝 1 及び 2 と、SNP 3 の劣性遺伝 1 及び 2 と、SNP 4 の劣性遺伝 1 及び 2 との 16 グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及び P 値による有意差検定を行った。結果を表 15 に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群（表 15 において、SNP 1 劣性遺伝 1 かつ SNP 3 劣性遺伝 1 かつ SNP 4 劣性遺伝 1 の群）を 1 とする。

[0172]

[表15]

SNP1	SNP3	SNP4	対照群		罹患群		オッズ比
			人数	%	人数	%	
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	17	13.8	14	5.7	1.00
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	18	14.6	13	5.3	1.32
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	26	21.1	26	10.5	2.82
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	24	19.5	65	26.3	3.73
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	7	5.7	9	3.6	3.00
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	12	9.8	18	7.3	3.96
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	6	4.9	29	11.7	8.44
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	13	10.6	73	29.6	11.16
合計			123	100.0	247	100.0	—

カイ二乗値=41.52

自由度=7

P値=6.45×10<sup>-7</sup>

[0173] 表15の結果から、SNP1、SNP3、及びSNP4の3つのSNPがリスクホモである場合には、SNP1単独又は2つのSNPの組合せの場合に比べ、オッズ比が上昇することから、AMD罹患性と相関することが判明しているHTRA1遺伝子のSNP及びCFH遺伝子のSNPとSNP1とを組み合わせることにより、SNP1単独又は2つのSNPの組合せよりもAMD罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0174] (6) SNP1と、SNP3と、SNP5との組合せによるAMD易罹患性の判定

AMD罹患群及び対照群と、SNP1の劣性遺伝1及び2と、SNP3の劣性遺伝1及び2と、SNP5の劣性遺伝1及び2との16グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及びP値による有意差検定を行った。結果を表16に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群(表16において、SNP1劣性遺伝1かつSNP3劣性遺伝1かつSNP5劣性遺伝1の群)を1とする。

[0175]

[表16]

SNP1	SNP3	SNP5	対照群		罹患群		オッズ比
			人数	%	人数	%	
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	18	14.6	16	6.5	1.00
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	18	14.6	17	6.9	1.34
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	27	22.0	30	12.1	2.78
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	29	23.6	72	29.1	3.74
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	6	4.9	7	2.8	2.62
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	12	9.8	14	5.7	3.52
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	5	4.1	25	10.1	7.27
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	8	6.5	66	26.7	9.78
合計			123	100.0	247	100.0	—

カイ二乗値=40.64

自由度=7

P値=9.48×10<sup>-7</sup>

[0176] 表16の結果から、SNP1、SNP3、及びSNP5の3つのSNPがリスクホモである場合には、SNP1単独又は2つのSNPの組合せの場合に比べ、オッズ比が上昇することから、AMD罹患性と相関することが判明しているHTRA1遺伝子のSNP及びCFH遺伝子のSNPとSNP1とを組み合わせることにより、SNP1単独又は2つのSNPの組合せよりもAMD罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0177] (実施例5：SNPの組合せによる加齢黄斑変性易罹患性の判定—II)

#### <DNA採取工程>

実施例1と同様に、埼玉医科大学倫理委員会の承認の下、埼玉医科大学病院眼科で受診したAMD罹患群の男女233名と、対照群の男女123名の合計370名より、血液を採取し、DNAサンプルをWizard Genomic DNA Purification Kit (プロメガ社製)を用いて精製した。

[0178] <検出工程及び追加の検出工程>

検出対象のSNPを、SNP1に加えて、以下に示すSNP7としたこと以外は、実施例1の検出工程と同様にして、検出工程及び追加の検出工程を行った。

[0179] <<SNP7及びその標的配列>>

Mori K et al., Ophthalmology, 2010, 117(5), 928-938に記載の方法により、AMD罹患性

との相関が明らかになっているARMS遺伝子のSNP rs10490924（以下、「SNP7」と称することがある）について、TaqMan（登録商標）SNP Genotyping Assays（Applied Biosystems社製）を用いて遺伝子型を決定した。

[0180] 前記ARMS遺伝子のSNP並びにその標的配列は、以下のSNP7並びに標的配列7にそれぞれ示す通りである。

なお、SNP7は、TaqMan（登録商標）SNP Genotyping Assays（Applied Biosystems社製）のAssay ID：C\_\_\_29934973\_\_20を用いて遺伝子型を決定した。

[0181] -SNP7-

ARMS2遺伝子の蛋白質69番目のアラニンがセリンへ変異したアミノ酸変異（A69S）を伴うコーディング領域のミスセンスSNP：rs10490924

-標的配列7-

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCT [T/G]  
CTAAAATCCACACTGAGCTCTGCTT-3'（配列番号：  
13及び配列番号：14）

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTICTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3'（配列番号：13）

5' -TTTATCACACTCCATGATCCCAGCTGCTAA  
AATCCACACTGAGCTCTGCTT-3'（配列番号：14）

[0182] <SNP1と、SNP7との組合せによるAMD易罹患性の判定>

SNP1、及びSNP7のリスクアレル、遺伝子型、及び劣性遺伝モデルは、表17に示す通りである。また、AMD罹患群及び対照群の全人数におけるSNP1、及びSNP7の遺伝子型の人数分布、及びこの結果から作成した劣性遺伝モデルによる分割表を表18に示す。

[0183]

[表17]

標的遺伝子	NTRK2	ARMS2
SNP	SNP1	SNP7
	rs4075561	rs10490924
アレル	G > T	G > T
リスクアレル	G	TT
遺伝子型 0	TT	GG
遺伝子型 1	GT	GT
遺伝子型 2	GG	TT
劣性遺伝 1	TT+GT	GG+GT
劣性遺伝 2	GG	TT

[0184] [表18]

標的遺伝子	NTRK2		ARMS2	
	SNP1		SNP7	
	rs4075561		rs10490924	
	対照群	罹患群	対照群	罹患群
遺伝子型 0	10	10	46	63
遺伝子型 1	46	64	66	80
遺伝子型 2	67	159	11	90
劣性遺伝 1	56	74	112	143
劣性遺伝 2	67	159	11	90

表中の数値は、N数を示す。

[0185] &lt;&lt;SNP 1 によるAMD易罹患性の判定&gt;&gt;

AMD罹患群及び対照群と、SNP 1の劣性遺伝 1 及び 2 との 4 グループ間でFisher正確検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。結果を表 19 に示す。その結果、P 値：0.0112、95%信頼区間：1.116~2.883、オッズ比：1.793であった。

[0186] [表19]

SNP1	対照群		罹患群	
	人数	%	人数	%
劣性遺伝 1	56	45.5	74	31.8
劣性遺伝 2	67	54.5	159	68.2
合計	123	100.0	233	100.0

[0187] &lt;&lt;SNP 1 と、SNP 7 との組合せによるAMD易罹患性の判定&gt;&gt;

AMD罹患群及び対照群と、SNP 1の劣性遺伝 1 及び 2 と、SNP 7の



劣性遺伝 1 及び 2 との 8 グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及び P 値による有意差検定を行った。結果を表 20 に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群（表 20 において、SNP 1 劣性遺伝 1 かつ SNP 7 劣性遺伝 1 の群）を 1 とする。

[0188] [表20]

SNP1	SNP7	対照群		罹患群		オッズ比
		人数	%	人数	%	
劣性遺伝 1	劣性遺伝 1	50	40.7	43	18.5	1.00
劣性遺伝 1	劣性遺伝 2	6	4.9	31	13.3	3.25
劣性遺伝 2	劣性遺伝 1	62	50.4	100	42.9	1.57
劣性遺伝 2	劣性遺伝 2	5	4.1	59	25.3	5.10
合計		123	100.0	233	100.0	—

カイ二乗値 = 41.91  
 自由度 = 3  
 P 値 =  $4.20 \times 10^{-9}$

[0189] 表 20 の結果から、SNP 1 及び SNP 7 の 2 つの SNP がリスクホモである場合には、SNP 1 単独の場合に比べ、オッズ比が上昇することから、両者を組み合わせることにより、SNP 1 単独よりも AMD 罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0190] (実施例 6 : SNP 1 と連鎖不平衡関係にある SNP)

NTRK2 遺伝子の SNP rs4075561 (SNP 1) と連鎖不平衡 (Linkage disequilibrium: LD) の関係にある SNP について以下の通り解析を行った。

NTRK2 の遺伝子は、図 1 及び 2 に示す通り、第 9 番染色体長腕 q21.33 領域に位置し、遺伝子向きは染色体方向に順向きであり、SNP 1 は遺伝子座の終わりに近い位置である 3' 側のイントロンに存在する (図 2 中、下向き矢印の位置)。なお、SNP 1 の dbSNP ID は、rs4075561 であり、その存在位置は、chr9:86785591-86785591 である。

[0191] 図 2 における NTRK2 遺伝子座の 3' 側領域を拡大し、SNP 1 を含む東アジア人 (日本人 + 漢族中国人) 集団における連鎖不平衡ブロック (LD

ブロック：図2中、下向き逆三角形で示す領域；このLDブロックの位置：  
chr9：86763166-86844877、このLDブロックの長さ：  
81,712bp)を模式的に示した図について、このLDブロックに含まれる既知の一塩基多型のdbSNP IDと共に、図3に示す。

日本人集団におけるこのLDブロック内のrs4075561と強い連鎖不平衡関係にあるSNPについて、表21-1~表21-3に示す。

なお、基となるヒトゲノム情報は、UCSC genome browserより、バージョンNCBI36/hg18として取得した。また、東アジア人又は日本人遺伝情報及び連鎖不平衡係数の情報は、International HapMap Projectから取得されたものを用いた。

[0192] また、表21-1~表21-3中、 $D'$ 値は、連鎖不平衡係数であり、0と1の間の値を取る。連鎖不平衡が無い場合は、 $D' = 0$ を示し、 $D'$ 値が高いSNP ( $D' > 0.5$ が好ましく、 $D' > 0.7$ がより好ましい)は、SNP1とより連鎖不平衡関係にあることを示す。

また、表21-1~表21-3中、 $r^2$ も、連鎖不平衡係数であり、0と1の間の値を取る。連鎖不平衡が無い場合は、 $r^2 = 0$ を示し、 $r^2$ 値が高いSNP ( $r^2 > 0.2$ が好ましい)は、SNP1とより連鎖不平衡関係にあることを示す。

連鎖不平衡関係にあるSNPは、そのSNPを解析することにより、SNP1と同様又はSNP1と相関したAMD罹患の難易を判定でき、よって、AMD罹患の難易を判定するマーカーとして利用できる。

[0193]

[表21-1]

marker1	marker2	D' 値	r <sup>2</sup>
rs4075561	rs4075562	1.000	1.000
rs4075561	rs4075274	1.000	1.000
rs4075561	rs4504715	1.000	0.007
rs4075561	rs4406490	1.000	1.000
rs4075561	rs4358872	1.000	1.000
rs4075561	rs4401950	1.000	0.019
rs4075561	rs11795386	1.000	0.045
rs4075561	rs12000011	0.517	0.180
rs4075561	rs10868246	0.524	0.228
rs4075561	rs4419891	0.501	0.199
rs4075561	rs17088001	1.000	0.019
rs4075561	rs4636281	0.469	0.158
rs4075561	rs4242630	0.517	0.180
rs4075561	rs4242631	0.340	0.107
rs4075561	rs4388524	0.456	0.156
rs4075561	rs17088013	1.000	0.019
rs4075561	rs4877895	0.469	0.158
rs4075561	rs4305979	0.517	0.180
rs4075561	rs17088022	1.000	0.019
rs4075561	rs4388525	0.370	0.111
rs4075561	rs4400465	0.433	0.145
rs4075561	rs17088028	1.000	0.019
rs4075561	rs7019555	0.469	0.158
rs4075561	rs4631550	0.517	0.180
rs4075561	rs4607698	0.025	0.000
rs4075561	rs6559844	0.469	0.158
rs4075561	rs7023492	0.456	0.156
rs4075561	rs1948308	0.800	0.395
rs4075561	rs923559	0.477	0.171
rs4075561	rs1565447	0.469	0.158
rs4075561	rs1565446	0.469	0.158
rs4075561	rs1565445	0.469	0.158
rs4075561	rs7036090	0.800	0.395
rs4075561	rs7035804	0.469	0.158
rs4075561	rs7036165	0.491	0.167
rs4075561	rs4394478	0.517	0.180
rs4075561	rs4556163	0.460	0.158

[0194]

[表21-2]

marker1	marker2	D' 値	r <sup>2</sup>
rs4075561	rs4394479	1.000	0.012
rs4075561	rs12238351	0.025	0.000
rs4075561	rs13440094	0.076	0.003
rs4075561	rs4242632	0.517	0.180
rs4075561	rs2378676	0.804	0.424
rs4075561	rs10125469	0.469	0.158
rs4075561	rs7045296	0.469	0.158
rs4075561	rs12553180	0.469	0.158
rs4075561	rs7030960	0.469	0.158
rs4075561	rs4142909	0.501	0.035
rs4075561	rs7857957	0.461	0.152
rs4075561	rs1490407	0.517	0.180
rs4075561	rs1490406	0.469	0.158
rs4075561	rs1490405	0.517	0.180
rs4075561	rs1490404	0.517	0.180
rs4075561	rs10125141	0.783	0.349
rs4075561	rs10115908	0.800	0.395
rs4075561	rs10116750	0.524	0.194
rs4075561	rs10123600	0.469	0.158
rs4075561	rs4142910	0.517	0.180
rs4075561	rs17418241	1.000	0.012
rs4075561	rs7853433	0.517	0.180
rs4075561	rs2378672	0.048	0.000
rs4075561	rs4877900	0.437	0.168
rs4075561	rs1387926	1.000	0.015
rs4075561	rs1387925	0.439	0.136
rs4075561	rs1387924	0.050	0.001
rs4075561	rs729560	0.439	0.136
rs4075561	rs12378021	0.523	0.071
rs4075561	rs3739570	0.710	0.251
rs4075561	rs1490403	0.517	0.180
rs4075561	rs7864264	0.456	0.184
rs4075561	rs2291506	0.482	0.218
rs4075561	rs1387923	0.804	0.424
rs4075561	rs11140830	1.000	0.004
rs4075561	rs10780695	0.179	0.017
rs4075561	rs1073049	1.000	0.015

[0195]

[表21-3]

marker1	marker2	D' 値	r <sup>2</sup>
rs4075561	rs1586681	1.000	0.015
rs4075561	rs11140831	0.797	0.392
rs4075561	rs972604	1.000	0.015
rs4075561	rs1565448	0.162	0.013
rs4075561	rs10435949	1.000	0.015
rs4075561	rs2200968	0.162	0.013
rs4075561	rs10780697	0.043	0.001
rs4075561	rs11791017	1.000	0.016
rs4075561	rs9886759	1.000	0.015
rs4075561	rs17334250	1.000	0.015
rs4075561	rs587861	1.000	0.032
rs4075561	rs17088105	1.000	0.048
rs4075561	rs11140837	1.000	0.015
rs4075561	rs678654	0.680	0.019
rs4075561	rs474899	0.680	0.019
rs4075561	rs1038763	0.796	0.013
rs4075561	rs11140840	1.000	0.016
rs4075561	rs17419081	1.000	0.015
rs4075561	rs17334480	1.000	0.015
rs4075561	rs7019906	1.000	0.015
rs4075561	rs12338789	1.000	0.016
rs4075561	rs12555053	1.000	0.050
rs4075561	rs684006	1.000	0.070
rs4075561	rs1490402	1.000	0.015
rs4075561	rs7032009	0.796	0.013
rs4075561	rs555685	1.000	0.040
rs4075561	rs12683954	1.000	0.026
rs4075561	rs12350350	1.000	0.029
rs4075561	rs475335	1.000	0.018
rs4075561	rs596201	1.000	0.079
rs4075561	rs534196	1.000	0.015
rs4075561	rs7862675	1.000	0.008
rs4075561	rs1038762	1.000	0.015
rs4075561	rs2808708	1.000	0.047
rs4075561	rs2780931	1.000	0.015
rs4075561	rs614886	1.000	0.070
rs4075561	rs1982841	1.000	0.015

[0196] (実施例7 : SNP 1 と、rs10868236 との連鎖不平衡解析)

これまでに、アムステルダム大学の研究チームによるゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、喫煙習慣に関連性のある SNP として、NTRK2 遺伝子のイントロンに存在する rs10868236 が報告されている (Vink et al., Am J Hum Genet. (2009) 84, 367-379)。

詳細には、この SNP rs10868236 について、今現在の喫煙習

慣との関連性を解析した結果、 $P = 9.64 \times 10^{-5}$ 、オッズ比 = 0.75 であった。したがって、NTRK2 遺伝子のイントロン SNP の 1 つが喫煙癖と相関することが Vink らによって示されている。

[0197] 前記 rs10868236 について、実施例 6 と同様に、SNP 1 に対する rs10868236 の連鎖不平衡係数情報を表 22 に示す。D' 値は 0.104、 $r^2$  値は 0.010 であり、rs10868236 は、SNP 1 と若干弱い連鎖不平衡関係にあることが明らかとなった。

[0198] [表22]

marker1	marker2	D' 値	$r^2$
rs4075561	rs10868236	0.104	0.010

[0199] (実施例 8 : SNP 2 による加齢黄斑変性易罹患性の判定)

<DNA 採取工程>

実施例 1 と同様に、埼玉医科大学倫理委員会の承認の下、埼玉医科大学病院眼科で受診した加齢黄斑変性罹患者（以下、「AMD 罹患者群」又は「罹患者群」と称することがある。）男女 247 名と、眼底疾患を有さない非罹患者（以下、「対照群」と称することがある。）男女 123 名の合計 370 名より、血液を採取し、DNA サンプルを Wizard Genomic DNA Purification Kit（プロメガ社製）を用いて精製した。

[0200] <検出工程>

一塩基多型（以下、「SNP」と称することがある。）の解析には、実施例 1 と同様に、TaqMan（登録商標）SNP Genotyping 法（Applied Biosystems 社）を用い、使用機器（PCR 条件を含む）、キット及び試薬も実施例 1 と同様のものを用いた。

[0201] <<LRP1B SNP (SNP 2) 及びその標的配列>>

本実施例 8 では、LRP1B 遺伝子の SNP である rs9287326 を検出対象の SNP とした。前記 LRP1B 遺伝子の SNP rs9287326（以下、「SNP 2」と称することがある。）及びその標的配列（以下

、「標的配列2」と称することがある。)は、以下の通りである。

なお、LRP1B SNP rs9287326用検出キットとして、TaqMan (登録商標) SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems社製)のAssay ID:C\_\_\_9067894\_\_10を用いた。

[0202] -SNP2-

LRP1B遺伝子のイントロンに位置するSNP:rs9287326  
-標的配列2-

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGT [A/C]  
ACACTAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号:  
3及び配列番号:4)

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGTAACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号:3)

5' -AGATAAAGCAAACCTATCTTTGAGGTCACAC  
TAACCCGGTGAATAGGAAATC-3' (配列番号:4)

[0203] なお、前記LRP1B SNP rs9287326用検出キットでは、SNP塩基部位にある[A/C]のどちらかと結合(ハイブリダイズ)するよう、アレル1(A)又はアレル2(C)の2種類TaqManプローブが設定されている([A/C]を含む約15塩基対程度の長さのプローブであり、配列詳細は非公開)。また、PCRプライマー(配列詳細は非公開)は、上記SNP2の標的配列2の5'末端から約20塩基の配列がフォワードプライマーとして、3'末端から約20塩基の配列に対する相補的配列がリバースプライマーとして、一对のPCRプライマーが設定される。

[0204] 前記SNPのアレル検出メカニズムは、前記実施例1と同様である。

[0205] <SNP2によるAMD易罹患性の判定>

前記AMD罹患群及び対照群における、前記SNP2のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表23に示す。その結果、P値:0.003348、95%信頼区間:1.162~2.

253、オッズ比：1.615であった。

また、AMD罹患群及び対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、AC+CC対AAの2群間での比較を行った（優性遺伝モデル）。結果を表24-1及び表24-2に示す。その結果、P値：0.0105、95%信頼区間：1.138~2.932、オッズ比：1.827であった。

[0206] [表23]

	A	C	p(A)	p(C)
罹患群	271	223	0.549	0.451
対照群	163	83	0.663	0.337
			非リスク	リスク

[0207] [表24-1]

	AA	AC	CC	計
罹患群	74	123	50	247
対照群	54	55	14	123

[0208] [表24-2]

	AA	AC+CC
罹患群	74	173
対照群	54	69

[0209] 以上より、前記LRP1B遺伝子のSNP rs9287326が、AMD罹患性と高い相関を示し、リスクアレルCを1つでも有する場合に、有意にAMD易罹患性が高いことが明らかとなり、更に、優性遺伝モデル解析において、すなわち、リスクアレルCを1つでも有する場合に、非リスクアレルAをホモで有する場合に対して、AMD易罹患性のオッズ比がアレル頻度解析におけるオッズ比よりも、更に高くなることが明らかとなった。したがって、前記LRP1B遺伝子のSNP rs9287326から高い確率及び精度で加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であることが示された。

[0210] (実施例9：SNP2による喫煙感受性加齢黄斑変性易罹患性の判定)

実施例8におけるAMD罹患群及び対照群の中から、喫煙歴がある対象（AMD罹患群男女178名及び対照群男女48名の合計226名）について、実施例8と同様にAMD易罹患性を判定した。



[0211] <SNP 2による喫煙感受性AMD易罹患性の判定>

前記喫煙歴ありのAMD罹患群及び対照群における、前記SNP 2のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表25に示す。その結果、P値：0.0357、95%信頼区間：1.029～2.824、オッズ比：1.690であった。

また、喫煙歴ありのAMD罹患群及び対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、AC+CC対AAの2群間での比較を行った。結果を表26-1及び表26-2に示す。その結果、P値：0.0374、95%信頼区間：1.006～4.135、オッズ比：2.043であった。

[0212] [表25]

	A	C	p(A)	p(C)
罹患群	197	159	0.553	0.447
対照群	65	31	0.677	0.323
			非リスク	リスク

[0213] [表26-1]

	AA	AC	CC	計
罹患群	52	93	33	178
対照群	22	21	5	48

[0214] [表26-2]

	AA	AC+CC
罹患群	52	126
対照群	22	26

[0215] 以上より、前記LRP1B遺伝子のSNP rs9287326が、喫煙感受性のAMD罹患性と高い相関を示し、リスクアレルCを1つでも有する場合に、喫煙感受性のAMD易罹患性のオッズ比がAMD全体における易罹患性のオッズ比よりも高くなることが明らかとなり、更に、優性遺伝モデル解析において、すなわち、リスクアレルCを1つでも有する場合に、非リスクアレルAをホモで有する場合に対して、喫煙感受性のAMD易罹患性のオッズ比がAMD全体における易罹患性のオッズ比よりも、有意に高くなることが明らかとなった。したがって、前記NTRK2遺伝子のSNP rs4075561から高い確率及び精度で喫煙感受性加齢黄斑変性の罹患の難易

を判定可能であることが示された。

[0216] (実施例10: SNP2による喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性易罹患性の判定)

<SNP2による喫煙感受性滲出型AMD易罹患性の判定>

実施例8におけるAMD罹患群及び対象群の中から、以下の各対象を抽出し、実施例8と同様にAMD易罹患性を判定した。

(1) 喫煙歴ありの滲出型AMD罹患群(男女157名)及び喫煙歴ありの対照群(男女48名)における、前記SNP2のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表27に示す。その結果、P値: 0.025、95%信頼区間: 1.06~4.25、オッズ比: 2.94であった。

また、喫煙歴ありの滲出型AMD罹患群及び喫煙歴ありの対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、AC+CC対AAの2群間での比較を行った。結果を表28-1及び表28-2に示す。その結果、P値: 0.0332、95%信頼区間: 1.051~4.446、オッズ比: 2.164であった。

[0217] [表27]

	A	C	p(A)	p(C)
罹患群	171	143	0.545	0.455
対照群	65	31	0.677	0.323
			非リスク	リスク

[0218] [表28-1]

	AA	AC	CC	計
罹患群	44	83	30	157
対照群	22	21	5	48

[0219] [表28-2]

	AA	AC+CC
罹患群	44	113
対照群	22	26

[0220] (2) また、喫煙歴5年を境界としたアレルCの滲出型AMD罹患リスクについて、喫煙歴5年以上の滲出型AMD罹患群(男女153名)及び喫煙

歴5年以上の対照群（男女46名）における、前記SNP2のアレル頻度を解析し、Fisher正確検定により有意差検定を行った。結果を表29に示す。その結果、P値：0.0110、95%信頼区間：1.138～3.315、オッズ比：1.923であった。

また、喫煙歴5年以上の滲出型AMD罹患群及び喫煙歴5年以上の対照群における、遺伝子型の罹患リスクを検討するため、AC+CC対AAの2群間での比較を行った。結果を表30-1及び表30-2に示す。その結果、P値：0.020、95%信頼区間：1.087～4.706、オッズ比：2.261であった。

[0221] [表29]

	A	C	p(A)	p(C)
罹患群	170	136	0.556	0.444
対照群	65	27	0.707	0.293
			非リスク	リスク

[0222] [表30-1]

	AA	AC	CC	計
罹患群	44	82	27	153
対照群	22	21	3	46

[0223] [表30-2]

	AA	AC+CC
罹患群	44	109
対照群	22	24

[0224] 以上より、前記LRP1B遺伝子のSNP rs9287326が、喫煙感受性の滲出型AMD罹患性と高い相関を示し、優性遺伝モデル解析において、すなわち、リスクアレルCを1つでも有する場合に、非リスクアレルAをホモで有する場合に対して、喫煙感受性の滲出型AMD易罹患性のオッズ比がアレル頻度解析におけるオッズ比よりも、更に高くなることが明らかとなった。また、前記LRP1B遺伝子のSNP rs9287326は、喫煙歴5年を境界とした滲出型AMD易罹患性のほうが、喫煙歴ありを基準にした滲出型AMD易罹患性よりも、更に高い相関性を示した。したがって、前記LRP1B遺伝子のSNP rs9287326から高い確率及び精度

で喫煙感受性の滲出型加齢黄斑変性の罹患の難易を判定可能であることが示された。

[0225] (実施例 11 : SNP の組合せによる加齢黄斑変性易罹患性の判定 - 111 )

<DNA 採取工程>

実施例 8 と同様に、埼玉医科大学倫理委員会の承認の下、埼玉医科大学病院眼科で受診した AMD 罹患群の男女 247 名と、対照群の男女 123 名の合計 370 名より、血液を採取し、DNA サンプルを Wizard Genomic DNA Purification Kit (プロメガ社製) を用いて精製した。

[0226] <検出工程及び追加の検出工程>

検出対象の SNP を、SNP 2 に加えて、SNP 1 としたこと以外は、実施例 8 の検出工程と同様にして、検出工程及び追加の検出工程を行った。

なお、SNP 1 及びその標的配列、並びに遺伝子型の決定は、実施例 1 と同様に行った。

[0227] <SNP 2 と、SNP 1 との組合せによる AMD 易罹患性の判定>

SNP 2、及び SNP 1 のリスクアレル、遺伝子型、及び劣性遺伝モデルは、表 31 に示す通りである。また、AMD 罹患群及び対照群の全人数における SNP 2、及び SNP 1 の遺伝子型の人数分布、及びこの結果から作成した劣性遺伝モデルによる分割表を表 32 に示す。

以下、SNP 2 と、SNP 1 との組合せについて AMD 易罹患性を解析した結果を示す。

[0228]

[表31]

標的遺伝子	LRP1B	NTRK2
SNP	SNP2	SNP1
	rs9287326	rs4075561
アレル	A > C	G > T
リスクアレル	C	G
遺伝子型 0	AA	TT
遺伝子型 1	AC	GT
遺伝子型 2	CC	GG
劣性遺伝 1	AA+AC	TT+GT
劣性遺伝 2	CC	GG

[0229] [表32]

標的遺伝子	LRP1B		NTRK2	
SNP	SNP2		SNP1	
	rs9287326		rs4075561	
	対照群	罹患群	対照群	罹患群
遺伝子型 0	54	74	10	11
遺伝子型 1	55	123	46	67
遺伝子型 2	14	50	67	169
劣性遺伝 1	109	197	56	78
劣性遺伝 2	14	50	67	169

表中の数値は、N数を示す。

[0230] &lt;&lt;SNP 2 によるAMD易罹患性の判定&gt;&gt;

AMD罹患群及び対照群と、SNP 2の劣性遺伝 1 及び 2 との 4 グループ間でFisher正確検定による加齢黄斑変性の罹患の難易の相関解析を行った。結果を表 33 に示す。その結果、P 値：0.0406、95%信頼区間：1.017~4.047、オッズ比：1.973であった。

[0231] [表33]

SNP2	対照群		罹患群	
	人数	%	人数	%
劣性遺伝 1	109	88.6	197	79.8
劣性遺伝 2	14	11.4	50	20.2
合計	123	100.0	247	100.0

[0232] &lt;&lt;SNP 2 と、SNP 1 との組合せによるAMD易罹患性の判定&gt;&gt;

AMD罹患群及び対照群と、SNP 2の劣性遺伝 1 及び 2 と、SNP 1の劣性遺伝 1 及び 2 との 8 グループ間でカイ二乗検定による加齢黄斑変性の罹

患の難易の相関解析を行った。また、オッズ比及びP値による有意差検定を行った。結果を表34に示す。なお、オッズ比は、最もリスクが低い群（表34において、SNP2劣性遺伝1かつSNP1劣性遺伝1の群）を1とする。

[0233] [表34]

SNP2	SNP1	対照群		罹患群		オッズ比
		人数	%	人数	%	
劣性遺伝1	劣性遺伝1	53	43.1	56	22.7	1.00
劣性遺伝1	劣性遺伝2	56	45.5	141	57.1	1.57
劣性遺伝2	劣性遺伝1	3	2.4	22	8.9	1.31
劣性遺伝2	劣性遺伝2	11	8.9	28	11.3	2.05
合計		123	100.0	247	100.0	—

カイ二乗値=19.21

自由度=3

P値=2.48×10<sup>-4</sup>

[0234] 表34の結果から、SNP2及びSNP1の2つのSNPがリスクホモである場合には、SNP2単独の場合に比べ、オッズ比が上昇することから、SNP2と、SNP1とを組み合わせることにより、SNP2単独よりもAMD罹患の難易を更に高い確率で判定できることがわかった。

[0235] (実施例12：SNP2と連鎖不平衡関係にあるSNP)

LRP1B遺伝子のSNP rs9287326 (SNP2)と連鎖不平衡(LD)の関係にあるSNPについて、検討した。

上記の通り、LRP1B遺伝子は、第2番染色体の長腕q22.1-22.2領域に位置し、遺伝子向きは染色体方向に逆向きであり、SNP2は第1イントロン領域に位置する。なお、SNP2のdbSNP IDは、rsrs9287326であり、その存在位置は、chr2:142358643-142358643である。

[0236] 対象を日本人集団とし、rs9287326と連鎖不平衡関係にあるSNPを探索した結果を表35-1及び表35-2に示す。

なお、基となるヒトゲノム情報は、UCSC genome browserより、バージョンNCBI36/hg18として取得した。また、日本人遺伝情報及び連鎖不平衡係数の情報は、International H

a p M a p P r o j e c t から取得されたものを用いた。

[0237] また、表35-1及び表35-2中、 $D'$  値は、連鎖不平衡係数であり、0と1の間の値を取る。連鎖不平衡が無い場合は、 $D' = 0$ を示し、 $D'$  値が高いSNP ( $D' > 0.5$ であり、 $D' > 0.7$ が好ましい)は、SNP 2とより連鎖不平衡関係にあることを示す。

また、表35-1及び表35-2中、 $r^2$ も、連鎖不平衡係数であり、0と1の間の値を取る。連鎖不平衡が無い場合は、 $r^2 = 0$ を示し、 $r^2$ 値が高いSNP ( $r^2 > 0.2$ が好ましい)は、SNP 2とより連鎖不平衡関係にあることを示す。

連鎖不平衡関係にあるSNPは、そのSNPを解析することにより、SNP 2と同様又はSNP 2と相関したAMD罹患の難易を判定でき、よって、AMD罹患の難易を判定するマーカーとして利用できる。

[0238] [表35-1]

marker1	marker2	$D'$ 値	$r^2$
rs9287326	rs6429927	1.000	1.000
rs9287326	rs4662555	1.000	1.000
rs9287326	rs13429414	1.000	1.000
rs9287326	rs1991997	1.000	1.000
rs9287326	rs1991998	1.000	1.000
rs9287326	rs13408365	1.000	1.000
rs9287326	rs12611558	0.943	0.888
rs9287326	rs12621414	1.000	0.895
rs9287326	rs10165154	1.000	1.000
rs9287326	rs11884984	1.000	0.948
rs9287326	rs7602677	1.000	0.819
rs9287326	rs7593594	1.000	0.952
rs9287326	rs2381167	1.000	0.459
rs9287326	rs13418027	1.000	1.000
rs9287326	rs1561019	1.000	1.000
rs9287326	rs13012265	1.000	1.000
rs9287326	rs10496906	1.000	1.000
rs9287326	rs4662557	1.000	1.000
rs9287326	rs1435598	1.000	1.000
rs9287326	rs10183142	1.000	1.000
rs9287326	rs10496907	1.000	0.459
rs9287326	rs1529869	1.000	1.000
rs9287326	rs1898018	1.000	1.000
rs9287326	rs10198650	1.000	1.000
rs9287326	rs9789430	1.000	1.000
rs9287326	rs16847640	1.000	0.778

[0239] [表35-2]

marker1	marker2	D' 値	r <sup>2</sup>
rs9287326	rs1369542	1.000	0.862
rs9287326	rs13013316	0.938	0.786
rs9287326	rs12466188	1.000	0.459
rs9287326	rs13011272	1.000	0.545
rs9287326	rs956958	1.000	0.399
rs9287326	rs10205836	1.000	0.212
rs9287326	rs12623563	1.000	0.906
rs9287326	rs13031056	1.000	0.906
rs9287326	rs2196353	1.000	0.862
rs9287326	rs12471235	1.000	0.862
rs9287326	rs12467014	1.000	0.862
rs9287326	rs10181838	1.000	0.891
rs9287326	rs1435616	1.000	0.862
rs9287326	rs1435612	1.000	0.906
rs9287326	rs16847729	1.000	0.357
rs9287326	rs7421755	0.944	0.768
rs9287326	rs16847733	0.880	0.336
rs9287326	rs1975248	0.920	0.523
rs9287326	rs1561022	0.852	0.480
rs9287326	rs1369540	0.852	0.480
rs9287326	rs7564502	0.852	0.480
rs9287326	rs10197277	0.837	0.450
rs9287326	rs16855095	0.569	0.308
rs9287326	rs1541974	0.641	0.371
rs9287326	rs1435607	0.650	0.383
rs9287326	rs1435609	0.650	0.383

### 産業上の利用可能性

[0240] 本発明で示したSNPであるrs4075561、rs9287326、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるSNP、及び前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるSNPは、著しい視力低下をきたす加齢黄斑変性の発症及び進行を予測可能であるため、加齢黄斑変性判定用のマーカーとして用いることができ、DNAアレイ、塩基配列解析、PCR法又はPCR法によらない迅速DNA増幅法（インベーターアッセイ）などに好適に利用可能である。

また、本発明の加齢黄斑変性易罹患の性判定方法及び加齢黄斑変性易罹患性の判定キットは、加齢黄斑変性の発症及び進行、喫煙感受性加齢黄斑変性や喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性の易罹患性を、予測可能であり、これによ



り発症の危険度が高い人に関しては、より頻回に眼科検査を受けることにより加齢黄斑変性の早期予防が可能となり、加齢黄斑変性を既に発症した患者に対しては、最適な薬剤治療法の選択に好適に利用可能である。これにより、高齢者の視機能の維持とQOL向上、ひいては高齢者の医療費の削減も期待され、社会全体にも利益還元が期待される。

## 請求の範囲

[請求項1] 被検体由来のDNA含有試料において、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する検出工程（1）と、  
前記rs4075561がアレルGを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項2] 被検体由来のDNA含有試料において、  
LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルT、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSN

P I D 番号 : r s 1 0 6 1 1 7 0 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、及び A R M S 2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター ( N C B I ) S N P データベースの d b S N P I D 番号 : r s 1 0 4 9 0 9 2 4 のアレル T 又はその相補鎖におけるアレル A の少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程 ( i ) を更に含み、

判定工程が、更に、前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 がアレル C を有する場合、前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 r s 1 1 2 0 0 6 3 8 がアレル A を有する場合、前記 r s 8 0 0 2 9 2 がアレル C を有する場合、前記 r s 1 4 1 0 9 9 6 がアレル C を有する場合、前記 r s 1 0 6 1 1 7 0 がアレル C を有する場合、及び前記 r s 1 0 4 9 0 9 2 4 がアレル T を有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する請求項 1 に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項3] 被検体由来の D N A 含有試料において、 L R P 1 B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター ( N C B I ) S N P データベースの d b S N P I D 番号 : r s 9 2 8 7 3 2 6 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する検出工程 ( i i ) と、  
前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 がアレル C を有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項4] 被検体由来の D N A 含有試料において、  
N T R K 2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター ( N C B I ) S N P データベースの d b S N P I D 番号 : r s 4 0 7 5 5 6 1 のアレル G 又はその相補鎖におけるアレル C、N

TRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs800292 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G、及び ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs10490924 のアレル T 又はその相補鎖におけるアレル A の少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程 (ii) を更に含み、

判定工程が、更に、前記 rs4075561 がアレル G を有する場合、前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 rs4075561 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 rs11200638 がアレル A を有する場合、前記 rs80029

2がアレルCを有する場合、前記 r s 1 4 1 0 9 9 6 がアレルCを有する場合、前記 r s 1 0 6 1 1 7 0 がアレルCを有する場合、及び前記 r s 1 0 4 9 0 9 2 4 がアレルTを有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する請求項3に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

## [請求項5]

被検体由来のDNA含有試料において、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する検出工程（111）と、

前記rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs4075561と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

## [請求項6]

被検体由来のDNA含有試料において、

NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルC、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルT、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs800292のアレ

ルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルG、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAの少なくともいずれかを検出する処理を含む追加の検出工程（iii）を更に含み、

判定工程が、更に、前記rs4075561がアレルGを有する場合、前記rs9287326がアレルCを有する場合、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記rs11200638がアレルAを有する場合、前記rs800292がアレルCを有する場合、前記rs1410996がアレルCを有する場合、前記rs1061170がアレルCを有する場合、及び前記rs10490924がアレルTを有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する請求項5に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項7]

被検体由来のDNA含有試料において、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する検出工程（IV）と、

前記rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記rs9287326と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する判定工程とを含み、

前記 rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が、前記 rs9287326 に対する連鎖不平衡係数 (D' 値) 0.5 超えであることを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項8]

被検体由来のDNA含有試料において、

NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 のアレルG 又はその相補鎖におけるアレルC、LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs9287326 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG、NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型、HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 のアレルA 又はその相補鎖におけるアレルT、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs800292 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1410996 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1061170 のアレルC 又はその相補鎖におけるアレルG、及び ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs10490924 のアレルT 又はその相補鎖におけるアレルA の少なくともいずれかを検出する処理を含む追

加の検出工程 (i v) を更に含み、

判定工程が、更に、前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 がアレルGを有する場合、前記 r s 9 2 8 7 3 2 6 がアレルCを有する場合、前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型が前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 と連鎖不平衡関係にあるアレルを有する場合、前記 r s 1 1 2 0 0 6 3 8 がアレルAを有する場合、前記 r s 8 0 0 2 9 2 がアレルCを有する場合、前記 r s 1 4 1 0 9 9 6 がアレルCを有する場合、前記 r s 1 0 6 1 1 7 0 がアレルCを有する場合、及び前記 r s 1 0 4 9 0 9 2 4 がアレルTを有する場合の少なくともいずれかの場合に加齢黄斑変性易罹患性であると判定する請求項7に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項9] 加齢黄斑変性が、喫煙感受性加齢黄斑変性である請求項1から8のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項10] 喫煙感受性加齢黄斑変性が、喫煙感受性滲出型加齢黄斑変性である請求項9に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定方法。

[請求項11] N T R K 2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (N C B I) S N P データベースの d b S N P I D 番号 : r s 4 0 7 5 5 6 1 のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段を含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定キット。

[請求項12] N T R K 2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (N C B I) S N P データベースの d b S N P I D 番号 : r s 4 0 7 5 5 6 1 のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段が、前記 r s 4 0 7 5 5 6 1 を含む、配列番号 : 1 及び配列番号 : 2 で表される塩基配列又はそれらの相補塩基配列を検出する共通プライマー対と、各プローブとのセットを含む請求項11に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キット。

5' - C A A A A T A G G A G T A A A T G C A T A A A C T G G



GGAAACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号: 1)

5'-CAAAATAGGAGTAAATGCATAAACTTG  
GGAAACGAAAGTCAGGGTAGGTGC-3' (配列番号: 2)

[請求項13]

LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs9287326 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、NTRK2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs4075561 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、LRP1B 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs9287326 と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、HTRA1 遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs11200638 のアレル A 又はその相補鎖におけるアレル T を検出する手段、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs800292 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1410996 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、CFH 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNP データベースの dbSNP ID 番号: rs1061170 のアレル C 又はその相補鎖におけるアレル G を検出する手段、及び ARMS2 遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (N

CB1) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段の少なくともいずれかを更に含む請求項11から12のいずれかに記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キット。

[請求項14]

LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段を含むことを特徴とする加齢黄斑変性易罹患性の判定キット。

[請求項15]

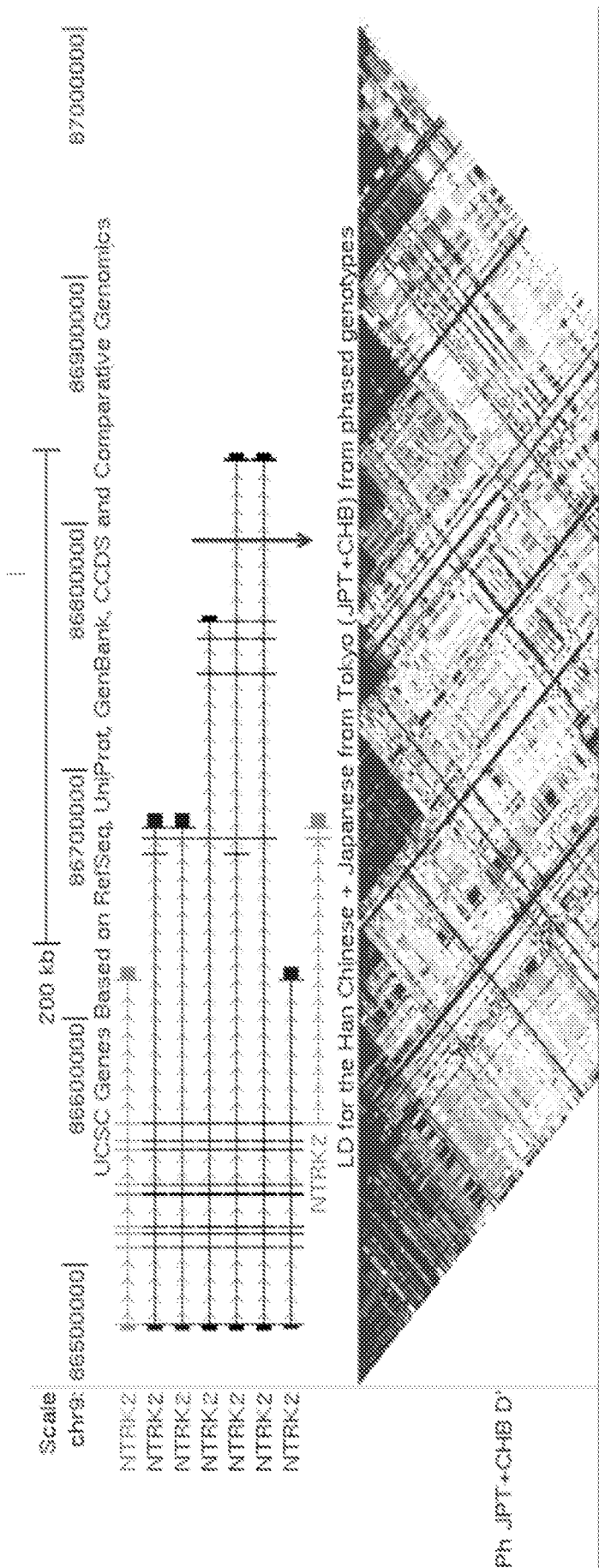
NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561のアレルG又はその相補鎖におけるアレルCを検出する手段、NTRK2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs4075561と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、LRP1B遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs9287326と連鎖不平衡関係にある一塩基多型を検出する手段、HTRA1遺伝子近傍の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs11200638のアレルA又はその相補鎖におけるアレルTを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs800292のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) SNPデータベースのdbSNP ID番号: rs1410996のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、CFH遺伝子の一塩基

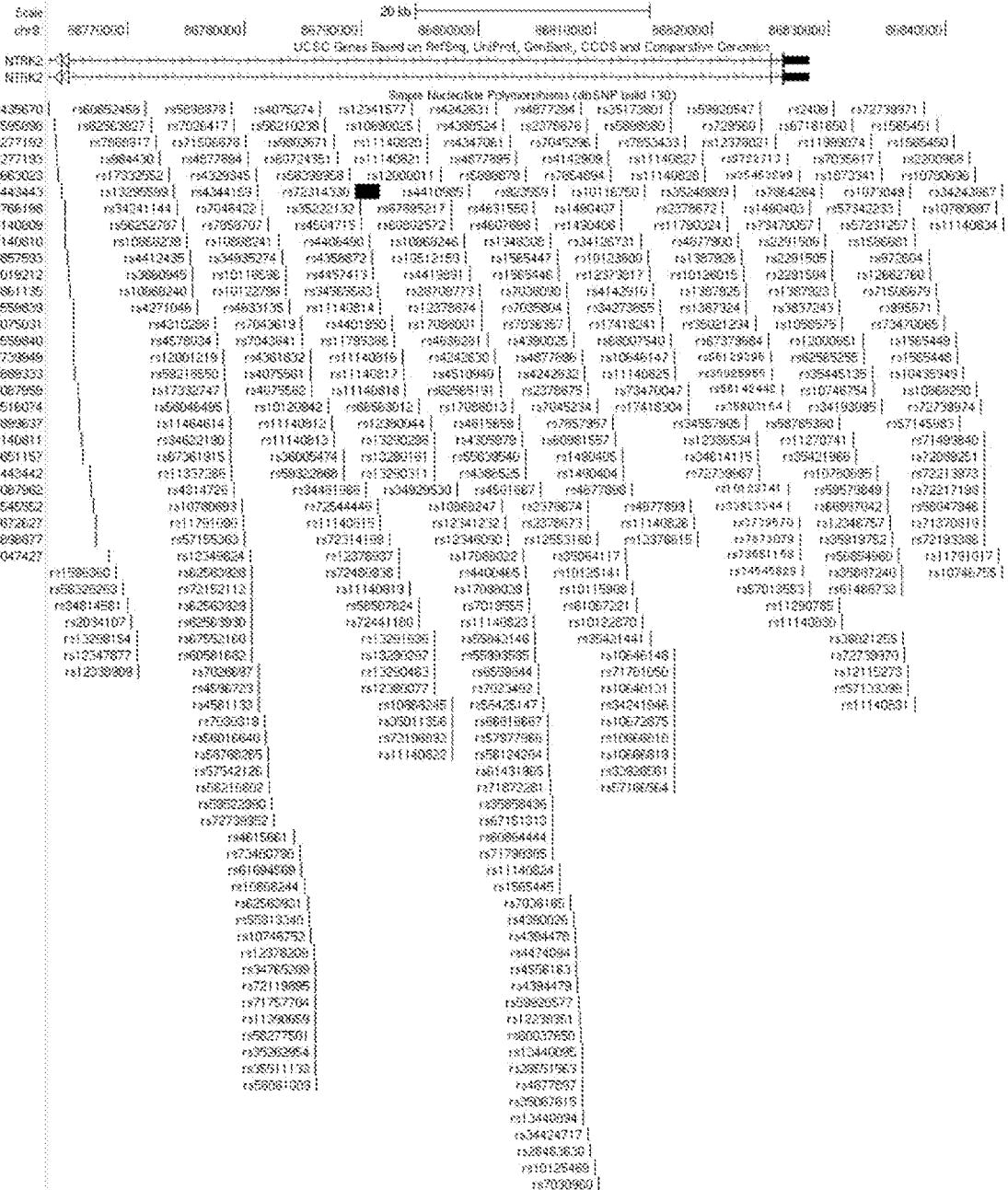
多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs1061170のアレルC又はその相補鎖におけるアレルGを検出する手段、及びARMS2遺伝子の一塩基多型である米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）SNPデータベースのdbSNP ID番号：rs10490924のアレルT又はその相補鎖におけるアレルAを検出する手段の少なくともいずれかを更に含む請求項14に記載の加齢黄斑変性易罹患性の判定キット。

[図1]



[圖2]





PH JPT+CHB D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061016

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/50

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

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

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Keisuke MORI, "Disease susceptibility genes and personalized medicine for age-related macular degeneration", Ganka, 2009, vol.51, no.12, pages 1647 to 1652	1-15
Y	Keisuke MORI et al., "Gannai Kekkan Shinseibyō no Idenshi Kaiseki to Ko Kekkan Shinsei Chiryō ni Taisuru Kobetsuka Iryo no Kakuritsu", Journal of Saitama Medical University, 2010, vol.37, no.1, pages 21 to 25	1-15
Y	MORI K., et al., Coding and noncoding variants in the CFH gene and cigarette smoking influence the risk of age-related macular degeneration in a Japanese population, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2007, vol.48, no.11, p.5315-5319	1-15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 July, 2012 (10.07.12)Date of mailing of the international search report  
17 July, 2012 (17.07.12)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061016

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MACHIDA S., et al., Monozygotic twins with polypoidal choroidal vasculopathy, Clin. Ophthalmol., 2010, vol.4, p.793-800	1-15
Y	JP 2009-027972 A (Nipro Corp.), 12 February 2009 (12.02.2009), (Family: none)	1-15
Y	JP 2010-119383 A (National Hospital Organization), 03 June 2010 (03.06.2010), & WO 2010/047240 A1	1-15
A	Submitted SNP(ss) Details: ss5454934 [online]. First entry to dbSNP 2002-Sep-21. [retrieved on 2012-Jul-09]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=5454934">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=5454934</a> >	1-15
A	Submitted SNP(ss) Details: ss14038385 [online]. First entry to dbSNP 2003-Nov-5. [retrieved on 2012-Jul-09]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=14038385">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=14038385</a> >	1-15



A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））  
 Int.Cl. C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））  
 Int.Cl. C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）  
 CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	森圭介, 加齢黄斑変性のリスク遺伝子と個別化医療の可能性, 眼科, 2009, vol.51, no.12, p.1647-1652	1 - 15
Y	森圭介ほか, 眼内血管新生病の遺伝子解析と抗血管新生治療に対する個別化医療 の確立, 埼玉医科大学雑誌, 2010, vol.37, no.1, p.21-25	1 - 15

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

\* 引用文献のカテゴリー  
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 10.07.2012	国際調査報告の発送日 17.07.2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 池上 文緒 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	MORI K., et al., Coding and noncoding variants in the CFH gene and cigarette smoking influence the risk of age-related macular degeneration in a Japanese population, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2007, vol.48, no.11, p.5315-5319	1 - 1 5  1 - 1 5
Y	MACHIDA S., et al., Monozygotic twins with polypoidal choroidal vasculopathy, Clin. Ophthalmol., 2010, vol.4, p.793-800	
Y	JP 2009-027972 A (ニプロ株式会社) 2009.02.12 (ファミリーなし)	1 - 1 5
Y	JP 2010-119383 A (独立行政法人国立病院機構) 2010.06.03 & WO 2010/047240 A1	1 - 1 5
A	Submitted SNP(ss) Details: ss5454934 [online]. First entry to dbSNP 2002-Sep-21. [retrieved on 2012-Jul-09]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=5454934">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=5454934</a> >	1 - 1 5
A	Submitted SNP(ss) Details: ss14038385 [online]. First entry to dbSNP 2003-Nov-5. [retrieved on 2012-Jul-09]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=14038385">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=14038385</a> >	1 - 1 5