



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월16일  
(11) 등록번호 10-2567081  
(24) 등록일자 2023년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12Q 1/6883 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C12Q 1/6883 (2022.01)  
G01N 33/6896 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-0129095  
(22) 출원일자 2020년10월07일  
심사청구일자 2020년10월07일  
(65) 공개번호 10-2021-0041517  
(43) 공개일자 2021년04월15일  
(30) 우선권주장  
1020190123663 2019년10월07일 대한민국(KR)  
(56) 선행기술조사문헌  
Marllies Gijs 등, ARVO Annual Meeting  
Abstract,  
<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2742093> (2019.07)\*  
W02014135546 A1  
KR1020190030813 A  
JP2014071016 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
연세대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)  
(72) 발명자  
조한나  
서울특별시 강남구 도곡로 242  
류철형  
서울특별시 강남구 삼성로51길 37, 101동 1501호  
(래미안대치팰리스(1단지))  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
파도특허법인유한회사, 이재영

전체 청구항 수 : 총 11 항

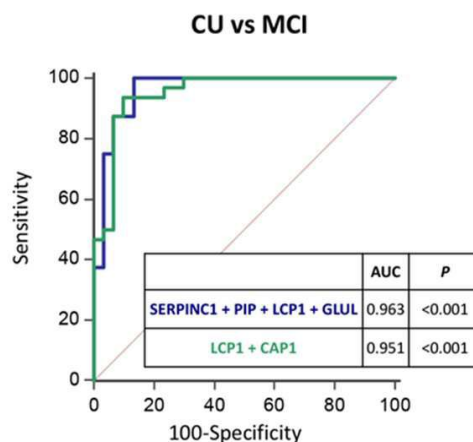
심사관 : 최수형

(54) 발명의 명칭 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커

(57) 요약

본 발명은 본 발명은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커에 관한 것으로서, 본 발명은 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 신경질환을 예측할 수 있다. 나아가, 상기 바이오마커는 정상 대조군과 비교하여 인지 정도 및 베타 아밀로이드 축적의 변화에 따라 그 발현 수준이 변화될 수 있기 때문에, 퇴행성 신경질환 중에서 특히 경도 인지 장애를 갖는 환자와 중증 인지 장애를 갖는 예를 들면 알츠하이머 환자를 효과적으로 구분할 수 있고, 경도 인지 장애에서 증상이 진행됨에 따라 질환의 중증도 여부를 예측해 낼 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/136 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2500/00 (2013.01)

G01N 2800/60 (2013.01)

(72) 발명자

**이형근**

서울특별시 강남구 도곡로78길 22, 109동 203호 (대치동, 대치삼성아파트)

**함승주**

서울특별시 용산구 이촌로64길 15 LG한강자이아파트 105-902

**정재훈**

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

**지용우**

서울특별시 서초구 신반포로 267 340동 601호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465028308

과제번호 HI18C1159

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 국가치매극복기술개발

연구과제명 코호트기반 알츠하이머병 눈물검체 획득과 임상/영상 데이터수집 및 유효성 검증

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 1군 및 2군의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 퇴행성 신경질환 진단용 조성물로서,

1군: GLUL 및 SERPINC1

2군: PIP 및 LCN1

상기 퇴행성 신경질환의 진단은 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment) 또는 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease) 중 적어도 하나를 판별하기 위한 것인, 조성물.

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

하기 1군 내지 3군의 유전자; 또는 이에 의해 암호화하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물로서,

1군: GLUL의 유전자

2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자

3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자

상기 퇴행성 신경질환의 진단은 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment) 또는 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease)을 판별하기 위한 것으로,

상기 1 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가하고, 상기 2 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소하며, 상기 3 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가한 경우에 퇴행성 신경질환 중 경도 인지 장애로 판별하고;

상기 1 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가하고, 상기 2 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소하며, 상기 3 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소한 경우에 퇴행성 신경질환 중 알츠하이머 질환으로 판별하는 것인, 조성물.

#### 청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것인, 조성물.

#### 청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고캡타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 아타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인

것인, 조성물.

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제 4항에 있어서,

상기 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준은 누액에서 측정되는 것인, 조성물.

#### 청구항 9

제 1항, 제 4항 내지 제 6항, 제 8항 중 어느 한 항의 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 키트로서,

상기 퇴행성 신경질환의 진단은 경도 인지 장애 또는 알츠하이머 질환 중 적어도 하나의 질환을 판별하기 위한 것인, 키트.

#### 청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트 또는 MRM(Multiple reaction monitoring) 키트인 것인, 키트.

#### 청구항 11

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 하기 1군 내지 3군의 유전자; 또는 이에 의해 암호화하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계;를 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법으로,

1군: GLUL의 유전자

2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자

3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자

상기 퇴행성 신경질환의 진단은 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment) 또는 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease)을 판별하기 위한 것으로,

상기 1 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가하고, 상기 2 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소하며, 상기 3 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가한 경우에 퇴행성 신경질환 중 경도 인지 장애로 판별하고;

상기 1 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가하고, 상기 2 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소하며, 상기 3 군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소한 경우에 퇴행성 신경질환 중 알츠하이머 질환으로 판별하는 것인, 방법.

#### 청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 누액인 것인, 방법.

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

제 11항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준은 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나 이상을 통해 측정되는 것인, 방법.

#### 청구항 15

제 11항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준은 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고핵타이드, 리간드, PNA 및 압타머로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상을 통해 측정되는 것인, 방법.

#### 청구항 16

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 전 세계적으로 인구 고령화가 빠르게 진행되면서 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌졸중 등과 같은 퇴행성 신경질환 환자가 급속도로 증가되고 있는 추세이다. 국내의 경우 2013년 65세 이상의 인구가 전체 12.2%를 차지하는 것으로 추산되어 이미 고령화 국가에 진입하였으며, 2030년에는 초고령 국가가 될 것으로 예상되고 있다. 이와 같이, 인구가 전반적으로 고령화가 될수록 퇴행성 신경질환 환자의 유병율이 급격하게 증가될 뿐만 아니라, 이에 따른 사회적 비용이 계속적으로 증가되어 사회적인 문제로 대두되고 있는 실정이다.

[0003] 퇴행성 신경질환은 현재까지 완치를 위한 치료제가 존재하지 않아, 질환의 초기에 진단하여 증상의 진행 속도를 늦추는 것이 현재로서는 최선의 방법에 해당한다. 그러나, 현재까지 퇴행성 신경질환을 초기에 진단하기 위한 다양한 방법의 연구가 진행되었음에도 불구하고 아직까지 이를 초기에 매우 정확하게 진단할 수 있는 방법에 사용되는 마커는 발견되지 않았다.

[0004] 퇴행성 신경질환 중에서 가장 연구가 많이 진행되고 있는 알츠하이머의 경우, 다양한 유형의 신경 영상 기법의 발전에도 불구하고 각각의 마커들은 인지 기능이 정상인 사람과, 약한 인지 손상을 가진 환자들을 구별해내기 매우 어렵다는 한계점이 존재한다. 구체적으로, MRI(magnetic resonance imaging) 또는 CT(computed tomography)를 이용한 뇌 영상 진단 방법; 뇌척수액(Cerebrospinal fluid, CSF) 또는 혈액에서 타우(tau) 단백질, 베타-아밀로이드(beta-amyloid)의 양을 측정하는 진단 방법; 또는 유전적 위험요소로서 APOE-e4 유전자 분석 방법 등이 알츠하이머 질환과 같은 퇴행성 신경질환의 진단 방법에 이용되고 있으나, 퇴행성 신경질환을 초기에 진단하는 데에는 임상적 결과와 대비하여 신뢰할 수 없다는 한계점이 여전히 존재한다. 또한, 현재까지 밝혀진 분자수준의 마커들은 뇌조직, 직장조직, 골수 또는 척수액 등 침습적인 방법에 의해 채취할 수 있는 시료에서 측정된다는 점에서 정기적인 진단에 적합하지 않는다.

[0005] 이에, 신경병리학적인 기본적 특성이 잘 반영되고, 경도 인지 장애에서 퇴행성 신경질환으로 점진적으로 증상이 악화되는 상황을 잘 반영할 수 있으며, 저비용, 비 침습성 등의 이점을 갖는 퇴행성 신경질환의 분자수준의 마커에 대한 연구가 필요한 실정이다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커; 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 퇴행성 신경질환 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환 진단용 키트를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[0009] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일 구현 예에서는 퇴행성 신경질환 진단용 바이오마커를 제공한다.

[0011] 본 발명의 상기 바이오마커는 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함한다:

[0012] 1군: CAP1(Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1), GLUL(Glutamate-Ammonia Ligase), SERPINC1(Serpin Family C Member 1), SCGB1D1(Secretoglobin Family 1D Member 1), AZGP1(Zinc-alpha-2-glycoprotein), SCGB2A1(Secretoglobin Family 2A Member 1), A2M(Alpha-2-macroglobulin), IGHM(Immunoglobulin heavy constant mu) 및 CST4(Cystatin-S)

[0013] 2군: PIP(Prolactin Induced Protein), LCN1(Lipocalin 1), LCP1(Lymphocyte Cytosolic Protein 1), LTF(Lactotransferrin) 및 APOA1(Apolipoprotein A-I)

[0014] 3군: TF(Serotransferrin), PKM(Pyruvate kinase PKM), GC(Vitamin D-binding protein), PRN3(Myeloblastin), ANXA2(Annexin A2), IGH1(Immunoglobulin heavy constant alpha 1) 및 ACTN4(Alpha-actinin-4)

[0015] 본 발명의 상기 바이오마커는 목적하는 개체의 생물학적 시료, 예를 들면 눈액(Tear fluid)에서 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본 발명의 상기 목적하는 개체는 퇴행성 신경질환 발생; 또는 진행 등의 증상이 불확실한 개체로서, 퇴행성 신경질환으로 진단될 가능성이 높은 개체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0017] 본 발명의 상기 생물학적 시료는 상기 목적하는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질로서, 본 발명의 목적상 눈액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이와 같이, 눈액에서 상기 바이오마커를 측정하는 경우에는 기존의 퇴행성 신경질환 진단시에 사용되는 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있다는 장점이 존재한다.

[0018] 본 발명의 상기 “바이오마커”는 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 특정 질환의 발병 여부; 발병 가능성; 질환의 경과 등을 예측할 수 있는 유전자 또는 단백질 등과 같은 지표를 지칭하는 것으로서, 본 발명의 목적상 상기 바이오마커는 퇴행성 신경질환을 진단할 수 있는 바이오마커를 의미한다.

[0019] 본 발명의 상기 1군에 포함되는 바이오마커는 정상 대조군(인지 장애가 없는 경우; 베타 아밀로이드 축적이 없고 인지 장애가 없는 경우; 및 베타 아밀로이드 축적이 있으나, 인지 장애가 없는 경우)을 기준으로 하여 퇴행성 신경질환 환자에서 그 발현 수준이 증가된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0020] 본 발명의 상기 1군에 포함되는 유전자에 의해 암호화되는 단백질에서, 상기 CAP1은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 GLUL은 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 SERPINC1은 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, SCGB1D1는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, AZGP1는 서열번호 5로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, SCGB2A1는 서열번호 6으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, A2M는 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, IGHM는 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, CST4는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0021] 본 발명의 상기 2군에 포함되는 바이오마커는 정상 대조군을 기준으로 하여 퇴행성 신경질환 환자에서 그 발현 수준이 감소된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0022] 본 발명의 상기 2군에 포함되는 유전자에 의해 암호화되는 단백질에서, 상기 PIP는 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 LCN1는 서열번호 11로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 LCP1는 서열번호 12로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 LTF는 서열번호 13으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 APOA1은 서열번호 14로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0023] 본 발명의 상기 3군에 포함되는 바이오마커는 정상 대조군을 기준으로 경도 인지 장애 환자에서 발현이 증가되나, 퇴행성 신경질환 환자 중에서 예를 들면 알츠하이머 환자에서 발현이 감소된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 즉, 상기 3군에 포함되는 바이오마커가 정상 대조군을 기준으로 증가된 경우에는 경도 인지 장애이나, 알츠하이머 질환은 아닌 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 상기 3군에 포함되는 유전자에 의해 암호화되는 단백질에서, 상기 TF는 서열번호 15로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 PKM은 서열번호 16으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 GC는 서열번호 17으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 PRTN3는 서열번호 18로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 ANXA2는 서열번호 19로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 IGHA1는 서열번호 20으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 ACTN4는 서열번호 21로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명의 상기 “단백질”은 그 단백질 자체뿐만 아니라, 스플라이싱 및 가변 프로모터에 의해 생성되거나, 돌연변이 또는 다형성과 같은 유전적 변화로 인해 생성될 수 있는 단백질 이성체(Isoform) 또는 단백질 변이체(Variant)를 포함한다.
- [0026] 본 발명의 일 구체 예에서 상기 진단용 바이오마커는 SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 다른 구체 예에서 상기 진단용 바이오마커는 LCP1 및 CAP1로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 상기 진단용 바이오마커에서 상기와 같이 특정 조합을 통해 퇴행성 신경질환을 진단하는 경우에는, 단일 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 이용한 경우와 비교하여 민감도 및 선택성이 매우 현저하게 증가시킬 수 있다.
- [0029] 본 발명의 상기 바이오마커는 정상 대조군과 비교하여 인지 정도 및 베타 아밀로이드 축적의 변화에 따라 그 발현 수준이 변화될 수 있기 때문에, 퇴행성 신경질환 중에서 특히 경도 인지 장애를 갖는 환자와 중증 인지 장애를 갖는 예를 들면 알츠하이머 환자를 효과적으로 구분할 수 있고, 경도 인지 장애에서 증상이 진행됨에 따라 질환의 중증도 여부를 예측해 낼 수 있다.
- [0030] 본 발명의 상기 퇴행성 신경질환은 신경세포의 퇴행성 변화로 인해 신경계의 기능이 손실되거나, 또는 상실하는 질환으로서, 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 전두측두 치매(frontotemporal dementia), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 피질기저 퇴행증(corticobasal degeneration), 파킨슨병(Parkinson's disease), 다계통 위축병(multiple system atrophy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 헌팅턴병(Huntington's disease), 치아적색창백핵 퇴체 위축병(dentato-rubro-pallido-luysian atrophy), 척수소뇌 실조병(spino-cerebellar ataxia), 근육위축 가쪽 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 원발성 가쪽 경화증(primary lateral sclerosis) 및 척수 근육 위축병(spinal muscular atrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 것일 수 있고, 예를 들면, 경도 인지 장애 또는 알츠하이머 질환일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 본 발명의 상기 “진단”이란 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것으로서, 본 발명의 목적상 상기 진단은 퇴행성 신경질환의 발병 여부; 발병 가능성; 질환의 경과; 및 치료로 인한 예후 또는 효과를 예측하는 것을 모두 포함한다.
- [0033] 본 발명의 다른 구현 예에서는 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함한다:
- [0035] 1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4
- [0036] 2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1
- [0037] 3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4
- [0039] 본 발명의 상기 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물에서, 1군 내지 3군의 발현 수준, 단백질, 목적하는 개체, 생물학적 시료, 누액, 퇴행성 신경질환 및 진단 등과 관련된 내용은 상기 바이오마커에 기재된 바와 동일하여 명



세서의 과도한 반복을 피하기 위해 생략한다.

- [0040] 본 발명의 일 구체 예에서 상기 진단용 조성물은 SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 다른 구체 예에서 상기 진단용 조성물은 LCP1 및 CAP1로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 생물학적 시료 내에 존재하는 DNA 또는 이에 의해 전사되는 mRNA의 발현 수준을 측정할 수 있는 것이라면 모두 포함될 수 있고, 예를 들면 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본 발명의 상기 "프라이머"란, 표적 유전자 서열을 인지하는 단편으로서, 정방향 및 역방향의 프라이머 쌍을 포함하나, 바람직하게는, 특이성 및 민감성을 가지는 분석 결과를 제공하는 프라이머 쌍이다. 프라이머의 핵산 서열이 시료 내 존재하는 비-표적 서열과 불일치하는 서열이어서, 상보적인 프라이머 결합 부위를 함유하는 표적 유전자 서열만 증폭하고 비특이적 증폭을 유발하지 않는 프라이머일 때, 높은 특이성이 부여될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 상기 "프로브"란, 시료 내의 검출하고자 하는 표적 물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 의미하며, 상기 결합을 통하여 특이적으로 시료 내의 표적 물질의 존재를 확인할 수 있는 물질을 의미한다. 프로브의 종류는 당업계에서 통상적으로 사용되는 물질로서 제한은 없으나, 바람직하게는 PNA(peptide nucleic acid), LNA(locked nucleic acid), 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, RNA 또는 DNA일 수 있으며, 가장 바람직하게는 PNA이다. 보다 구체적으로, 상기 프로브는 바이오 물질로서 생물에서 유래되거나 이와 유사한 것 또는 생체 외에서 제조된 것을 포함하는 것으로, 예를 들어, 효소, 단백질, 항체, 미생물, 동식물 세포 및 기관, 신경세포, DNA, 및 RNA일 수 있으며, DNA는 cDNA, 게놈 DNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, RNA는 게놈 RNA, mRNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 단백질의 예로는 항체, 항원, 효소, 펩타이드 등을 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 상기 "LNA(Locked nucleic acids)"란, 2'-O, 4'-C 메틸렌 브릿지를 포함하는 핵산 아날로그를 의미한다 [J Weiler, J Hunziker and J Hall Gene Therapy (2006) 13, 496.502]. LNA 뉴클레오사이드는 DNA와 RNA의 일반적 핵산 염기를 포함하며, 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍 규칙에 따라 염기 쌍을 형성할 수 있다. 하지만, 메틸렌 브릿지로 인한 분자의 'locking'으로 인해, LNA는 Watson-Crick 결합에서 이상적 형상을 형성하지 못하게 된다. LNA가 DNA 또는 RNA 올리고 뉴클레오티드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오티드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다.
- [0046] 본 발명의 상기 "안티센스"는 안티센스 올리고머가 왓슨-크릭 염기쌍 형성에 의해 RNA 내의 표적 서열과 혼성화되어, 표적서열 내에서 전형적으로 mRNA와 RNA:올리고머 헤테로이중체의 형성을 허용하는, 뉴클레오티드 염기의 서열 및 서브유닛간 백본을 갖는 올리고머를 의미한다. 올리고머는 표적 서열에 대한 정확한 서열 상보성 또는 근사 상보성을 가질 수 있다.
- [0047] 본 발명의 상기 유전자의 정보는 서열번호 1 내지 21에 표시된 아미노산 서열에 의해 통상의 기술자가 쉽게 도출해낼 수 있으므로, 통상의 기술자가 도출된 유전자 서열을 바탕으로 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 용이하게 제작할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 생물학적 시료 내에 존재하는 단백질의 양을 측정할 수 있는 것이라면 모두 포함될 수 있고, 예를 들면 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 aptamer(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 본 발명의 상기 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하여 항원-항체 반응을 일으키는 물질을 가리킨다. 본 발명의 목적상, 항체는 상기 바이오마커 단백질에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 본 발명의 항체는 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 상기 항체는 당업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 다클론 항체는 상기 단백질의 항원을 동물에 주사하고 동물로부터 채혈하여 항체를 포함하는 혈청을 수득하는 과정을 포함하는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 생산될 수 있다. 이러한 다클론 항체는 염소, 토끼, 양, 원숭이, 말, 돼지, 소, 개 등의 임의의 동물로부터 제조될 수 있다. 또한, 단클론 항체는 당업계에 널리 공지된 하이브리도마 방법(hybridoma method; Kohler 및 Milstein (1976) European Journal of Immunology 6:511-519 참조), 또는 파지 항체 라이브러리 기술(Clackson et al, Nature, 352:624-628, 1991; Marks et al, J. Mol. Biol., 222:58, 1-597, 1991 참조)을 이용하여 제조될 수 있다. 상기 방법으



로 제조된 항체는 겔 전기영동, 투석, 염 침전, 이온교환 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피 등의 방법을 이용하여 분리, 정제될 수 있다. 또한, 본 발명의 항체는 2개의 전장의 경쇄 및 2개의 전장의 중쇄를 갖는 완전한 형태뿐만 아니라, 항체 분자의 기능적인 단편을 포함한다. 항체 분자의 기능적인 단편이란, 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 의미하며, Fab, F(ab'), F(ab')<sub>2</sub> 및 Fv 등을 모두 포함하는 것을 의미한다.

[0050] 본 발명의 상기 “PNA”란, 인공적으로 합성된 DNA 또는 RNA와 비슷한 중합체를 가리키며, 1991년 덴마크 코펜하겐 대학교의 Nielsen, Egholm, Berg와 Buchardt 교수에 의해 처음으로 소개되었다. DNA는 인산-리보스당 골격을 갖는데 반해, PNA는 펩타이드 결합에 의해 연결된 반복된 N-(2-아미노에틸)-글리신 골격을 가지며, 이로 인해 DNA 또는 RNA에 대한 결합력과 안정성이 크게 증가되어 분자 생물학, 진단 분석 및 안티센스 치료법에 사용되고 있다. 상기 PNA는 문헌[Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O (December 1991). "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide". Science 254 (5037): 1497-1500]을 참고하여 더욱 구체화할 수 있다.

[0051] 본 발명의 상기 “아파트머”란, 올리고핵산 또는 펩타이드 분자이며, 앵타머의 일반적인 내용은 문헌[Bock LC et al., Nature 355(6360):5646(1992); Hoppe-Seyler F, Butz K "Peptide aptamers: powerful new tools for molecular medicine". J Mol Med. 78(8):42630(2000); Cohen BA, Colas P, Brent R. "Anartificial cell-cycle inhibitor isolated from a combinatorial library". Proc Natl Acad Sci USA. 95(24): 142727(1998)]을 참고하여 구체화할 수 있다.

[0052] 본 발명의 상기 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA 및 앵타머 등은 서열번호 1 내지 21로 표시되는 아미노산 서열을 바탕으로 통상의 기술자에 의해 용이하게 제작할 수 있다.

[0053] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 누액에 존재하는 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 측정하는 것으로서, 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있다는 장점이 존재한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 구현 예에서는 본 발명에 따른 상기 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 키트를 제공한다.

[0056] 본 발명의 상기 키트에서, 유전자, 단백질, 퇴행성 신경질환, 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제, 목적하는 개체, 생물학적 시료, 누액, 진단 등과 관련된 내용은 상기 바이오마커 및 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여 명세서의 과도한 반복을 피하기 위해 생략한다.

[0057] 본 발명의 상기 키트는 침습적 방법에 의존하지 않는 자연스레 방출되는 누액에서 상기 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하기 때문에, 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있을 뿐만 아니라 퇴행성 신경질환의 초기 상태와 그 증상이 유사한 경도 인지 장애와 퇴행성 신경질환을 매우 효과적으로 구분하여 진단해 낼 수 있다.

[0058] 본 발명의 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트 또는 MRM(Multiple reaction monitoring) 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0059] 본 발명의 상기 키트는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 더 포함할 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 구체 예에서, 상기 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 더 포함할 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 상기 유전자에 대해 특이적인 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 상기 유전자의 핵산서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오티드로서, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이를 가질 수 있다. 또한 대조군 유전자(예를 들면, 하우스 키핑 유전자)의 핵산서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 용기, 반응 완충액(pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0061] 본 발명의 다른 구체 예에서, 본 발명의 진단용 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기판은 대조군 유전자(예를 들면, 하우스 키핑 유전자) 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0062] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 본 발명의 진단용 키트는 ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. ELISA 키트는 상기 단백질에 대해 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한 상기 ELISA 키트는 대조군(예를 들면, 하우스 키팅 단백질) 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2차 항체, 발색단(chromophores), 효소(예: 항체와 컨주게이트됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 또 다른 구현 예에서는 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0065] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계;를 포함한다:
- [0066] 1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4
- [0067] 2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1
- [0068] 3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4.
- [0070] 본 발명의 상기 방법은 침습적 방법에 의존하지 않는 자연스레 방출되는 누액에서 상기 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하기 때문에, 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있다. 나아가, 상기 3군에 포함되는 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 경우에는 경도 인지 장애 또는 퇴행성 신경질환 중에서 특히 알츠하이머 질환의 발병 여부만을 특이적으로 선별해낼 수 있다.
- [0071] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법에서, 목적하는 개체, 생물학적 시료, 유전자, 단백질, 퇴행성 신경질환, 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제, 진단 등과 관련된 내용은 상기 바이오마커 및 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여 명세서의 과도한 반복을 피하기 위해 생략한다.
- [0072] 본 발명의 일 구체 예에서 상기 정보를 제공하는 방법은 SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0073] 본 발명의 다른 구체 예에서 상기 정보를 제공하는 방법은 LCP1 및 CAP1로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 이용하여, 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩 등을 통해 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 본 발명의 상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 압타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 이용하여, 단백질 칩 분석, 면역측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDI-TOF(Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역 분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatographyMass Spectrometry, LC-MS), LC-MS/MS(liquid chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏팅 또는 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay) 등을 통해 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0076] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법에서, 상기 1군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가된 경우; 또는 상기 2군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소된 경우; 퇴행성 신경질환으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0077] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법에서, 상기 3군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가된 경우 퇴행성 신경질환 중에서, 특히 경도 인지 장애로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0079] [서열목록]

[0080] 서열번호 1: CAP1 아미노산 서열

[0081] MADMQNLVER LERAVGRLEA VSHTSDMHRG YADSPSKAGA APYVQAFDSL LAGPVAEYLK ISKEIGGDVQ KHAEMVHTGL KLERALLVTA  
 SQCQQAENK LSDLLAPISE QIKEVITFRE KNRGSKLFNH LSAVSESIQA LGWVAMAPKP GPYVKEMNDA AMFYTNRVLK EYKDVDKHHV  
 DWVKAYLSIW TELQAYIKEF HTTGRAWSTK GPVAKELSLG PSGPSAGSCP PPPPPCPPPP PVSTISCSYE SASRSLFAQ INQGESITHA  
 LKHVSDDMTK HKNPALKAQS GPVRSQPKPF SAPKPQTSPS PKRATKKEPA VLELEGKKWR VENQENVSNL VIEDTELKQV AYIYKCVNTT  
 LQIKGKINSI TVDNCKKLGL VFDDVVGIVE IINSKDVQVQ VMGKVPTISI NKTDGCHAYL SKNSLDCEIV SAKSSEMNVL IPTEGGDFNE  
 FVPVEQFKTL WNGQKLVTTV TEIAG

[0082] 서열번호 2: GLUL 아미노산 서열

[0083] MTTASSHLN KGIKQVYMSL PQGEKVQAMY IWIDGTGEGE RCKTRTLDSE PKCVELPEW NFDGSSTLQS EGSNSDMYLV PAAMFRDPFR  
 KDPNKLVLCE VFKNRRPAE TNLRHTCKRI MDMVSNQHPW FGMEQEYTLG GTDGHPPFGWP SNGFPGPQGP YYCGVGADRA YGRDIVEAHY  
 RACLYAGVKI AGTNAEVMPA QWEFQIGPCE GISMGDHLWV ARFILHRVCE DFGVIATFDP KPIPGNWGA GCHTNFSTKA MREENGLKYI  
 EEAIEKLSKR HQYHIRAYDP KGGLDNARRL TGFHETSNIN DFSAGVANRS ASIRIPRTVG QEKKGYFEDR RPSANCDPFS VTEALIRTCL  
 LNETGDEPFQ YKN

[0084] 서열번호 3: SERPINC1 아미노산 서열

[0085] MYSNVIGTVT SGKRKYVLLS LLLIGFWDCV TCHGSPVDIC TAKPRDIPMN PMCIYRSPEK KATEDEGSEQ KIPEATNRRV WELSKANSRF  
 ATTFYQHLAD SKNDNDNIFL SPLSISTAFA MTKLGACNDT LQQLMEVFKF DTISEKTSQD IHFFFAKLNC RLYRKANKSS KLVSANRLFG  
 DKSLTFNETY QDISELVYGA KLQPLDFKEN AEQSRAAINK WVSNKTEGRI TDVIPSEAIN ELTVLVLVNT IYFKGLWWSK FSPENTRKEL  
 FYKADGESCS ASMMYQEGKF RYRRVAEGTQ VLELPFKGDD ITMVLILPKP EKSLAKVEKE LTPEVLQEWL DELEEMMLV HMPFRFIEDG  
 FSLKEQLQDM GLVDLFSPEK SKLPGIVAEG RDDLYVSDAF HKAFLEVNEE GSEAAASTAV VIAGRSLNPN RVTFKANRPF LVFIREVPLN  
 TIIFMGRVAN PCVK

[0086] 서열번호 4: SCGB1D1 아미노산 서열

[0087] MRLSVCLLLL TLALCCYRAN AVVCQALGSE ITGFLLAGKP VFQFLAKFK APLEAFAKM EVKKCVDTMA YEKRLITKT LGKIAEKCDR

[0088] 서열번호 5: AZGP1 아미노산 서열

[0089] MVRMPVLLS LLLLLGPAVP QENQDGRYSL TYIYTGLSKH VEDVPAFQAL GSLNDLQFFR YNSKDRKSQP MGLWRQVEGM EDWKQDSQLQ  
 KAREDFMET LKDIVYYND SNGSHVLQGR FGCEIENNRS SGAFWKYYD GKDYIEFNKE IPAWVPFDP AQTQKQWEA EPVYVQRAKA  
 YLEEECPATL RYLYKYSKNI LDRQPPSVV VTSHQAPGEK KKLKCLAYDF YPGKIDVHWT RAGEVQEPEL RGDVLHNGNG TYQSWVVAV  
 PPQDTAPYSC HVQHSSLAQP LVVPWEAS

[0090] 서열번호 6: SCGB2A1 아미노산 서열

[0091] MKLLMVLMLA ALLLHCYADS GCKLLEDMEV KTINSDISIP EYKELLQEFI DSDAAAEAMG KFKQCFLNQS HRTLKNFGLM MHTVYDSIWC  
 NMKSN

[0092] 서열번호 7: A2M 아미노산 서열

[0093] MGKNKLLHPS LVLLLLVLLP TDAVSGKPK YMVLPVSLH TETTEKGCVL LSYLNETVTV SASLESVRGN RSLFTDLEAE NDVLHCVAFA  
 VPKSSSNEEV MFLTQVKGPF TQEFKKRTTV MVKNEDSLVF VQTDKSIYKP GQTVKFRVVS MDENFHLPLNE LIPLVYIQDP KGNRIAQWQS  
 FQLEGGLKQF SFPLSSEPFQ GSYKVVVQKK SGGRTHEPFT VEEFVLPKFE VQVTPKIIIT ILEEMNVSV CGLTYTGKPV PGHVTVSICR  
 KYSDASDCHG EDSQAFCEKF SGQLNSHGCF YQQVKTKVFQ LKRKEYEMKL HTEAQIQEEG TVVELTGRQS SEITRTITKL SFVKVDSHFR  
 QGIPFFGQVR LVDGKGVPPI NKVIFIRGNE ANYYSNATTD EHGLVQFSIN TTNVMGTSLT VRVNYKDRSP CYGYQVWSEE HEEAHTAYL  
 VFSPSKSFVH LEPMSHELPC GHTQTVAHY ILNGGTLGL KLSFYLLIM AKGGIVRTGT HGLLVKQEDM KGHFSISIPV KSDIAPVARL  
 LIYAVLPTGD VIGDSAKYDV ENCLANKVDL SFSPSQSLPA SHAHLRVTA PQSVCALRAV DQSVLLMKPD AELSASSVYN LLPEKDLTGF  
 PGPLNDQDNE DCINRHNVIY NGITYTPVSS TNEKDMYSFL EDMGLKAFN SKIRKPKMCP QLQYEMHGP EGLRVGFYES DVMGRGHARL  
 VHVEEPHTET VRKYFPETWI WDLVVNSAG VAEVGVTPD TITEWKAGAF CLSEDAGLGI SSTASLRAFQ PFFVELTMPY SVIRGEAFTL

KATVLNLYPK CIRVSVQLEA SPAFLAVPVE KEQAPHCICA NGRQTVSWAV TPKSLGNVNF TVSAEALESQ ELCGTEVPSV PEHGRKDTV I  
KPLLVEPEGL EKETTNSLL CPSGGEVSEE LSLKLPPNVV EESARASVSV LGDILGSAMQ NTQNLQMPY GCGEQNMVLF APNIYVLDYL  
NETQQLTPEI KSKAIGYLNT GYQRQLNYKH YDGSYSTFGE RYGRNQGNW LTAFLVKTF A QARAYIFIDE AHITQALIWL SQRQKDNCGF  
RSSGSLNNA IKGGVEDEV L SAYITIAL EIP LTVTHPV VRNALFCLES AWKTAQEGDH GSHVYTKALL AYAFALAGN DKRKEVLKSL  
NEEAVKDNS VHVERPQPK APVGHFYEPQ APSAEVEMTS YVLLAYLTAQ PAPTSEDLS ATNIVKWITK QQNAQGGFSS TQDTVVALHA  
LSKYGAATFT RTGKAAQVTI QSSGTFSSKF QVDNNRLLL QQVSLPELPG EYSMKVTGEG CVYLQTSKY NILPEKEEF FALGVQTL PQ  
TCDEPKAHTS FQISLSVSYT GSRASNM AI VDKMVS GFI PLKPTVKMLE RSNHVS RTEV SSNHVLIYLD KVSNTLSLF FTVLQDVPVR  
DLKPAIVKVY DYYETDEFAI AEYNAPCSKD LGNA

[0094] 서열번호 8: IGHM 아미노산 서열

[0095] GSASAPTLFP LVSCENSPSD TSSVAVGCLA QDFLPDSITF SWKYKNSDI SSTRGFPSVL RGGKYAATSQ VLLPSKDV MQ GTDEHVCKV  
QHPNGNKEKN VPLPVIAELP PKVSFVPPR DGFFGNPRKS KLICQATGFS PRQIQVSWLR EGKQVGSVGT TDQVQAEAKE SGPTTYKVTS  
TLTIKESDWL GQSMFTCRVD HRGLTFQQA SSMCPVDQDT AIRVFAIPPS FASIFLTKST KLTCLVTDLT TYDSVTISWT RQNGEAVKTH  
TNISESHPN TFSAVGEASI CEDDWSGER FTCTVHTDL PSPLKQTISR PKGVALHRPD VYLLPPAREQ LNLRESATIT CLVTGFSPAD  
VFVQWMQRGQ PLSPEKYVTS APMPEPQAPG RYFAHSILTV SEEWNTGET YTCVVAHEAL PNRVTERTV D KSTGKPTLYN VSLVMSDTAG TCY

[0096] 서열번호 9: CST4 아미노산 서열

[0097] MARPLCTLLL LMATLAGALA SSSKEENRII PGGIYDADLN DEWVQRALHF AISEYNKATE DEYYRRPLQV LRAREQTFGG VNYFFDVEVG  
RTICTKSQPN LDTCAFHEQP ELQKKQLCSF EIYEV PWEDR MSLVNSRCQE A

[0098] 서열번호 10: PIP 아미노산 서열

[0099] MRLLQLLFRA SPATLLLVLC LQLGANKAQD NTRKIIKNF DIPKSVRPND EVTAVLAVQT ELKECMVVKT YLISSIP LQG AFNYKYTACL  
CDDNPKTFYW DFYTNRTVQI AAVVDVIREL GICPDAAVI PIKNNRFYTI EILKVE

[0100] 서열번호 11: LCN1 아미노산 서열

[0101] MKPLLLAVSL GLIAALQAHH LLASDEEIQD VSGTWYKAM TVDREFPEMN LESVTPMTLT TLEGGNLEAK VTMLISGR CQ EVKAVLEKTD  
EPGKYTADGG KHVAYIIRSH VKDHYIFYCE GELHGKPV RG VKLVGRDPKN NLEALEDFEK AAGARGLSTE SILIPRQSET CSPGSD

[0102] 서열번호 12: LCP1 아미노산 서열

[0103] MARGSVSDEE MMELREAF AK VDTDNGYIS FNELNDLFKA ACLPLPGYRV REITENLMAT GDLDQDGRIS FDEFIKIFHG LKSTDVAKTF  
RKAINKKEGI CAIGGTSEQS SVGTQHSYSE EEKYAFVNW I NKALENDPDC RHVIPMNPNT NDLFNAVGDG IVLCKMINLS VPDTIDERTI  
NKKKLTPTFI QENLNLALNS ASAIGCHVN IGAEDLKEGK PYLVGLLWQ VIKIGLFADI ELSRNEALIA LLREGESLED LMKLSPEELL  
LRWANYHLEN AGCNKIGNFS TDIKDSKAY H LLEQVAPKG DEEGVPAVVI DMSGLREKDD IQRAECMLQQ AERLGCRQFV TATDVVRGNP  
KLNLAFIANL FNRYPALHKP ENQDIDW GAL EGETREERTF RNWMNSLGVN PRVNHLYS DL SDALVIFQLY EKIKVPVDWN RVNKPYPYKL  
GGNMKKLENC NYAVELGKNQ AKFSLVGIGG QDLNEGRTL TLALIWLQMR RYTLNILEEI GGGQKVNDI IVNWNVETLR EAKKSSSISS  
FKDPKISTSL PVLDLIDAIQ PGSINYDLK TENLNDEKL NNAKYAISMA RKIGARVYAL PEDLVEVNP K MVMTVFACLM GKGMKRV

[0104] 서열번호 13: LTF 아미노산 서열

[0105] MKLVFLVLLF LGALGLCLAG RRRSVQWCAV SQPEATKCFQ WQRNMRKVRG PPVSCIKRDS PIQCIQAI AE NRADAVTL DG GFIEEAGLAP  
YKLRPVAAEV YGTERQPRTH YYAVAVVKKG GSFQLNELQG LKSCHTGLRR TAGWNP IGT LRPFLNWTGP PEPIEA AVAR FFSASCVPGA  
DKGQFPNLCR LCAGTGENKC AFSSQEPYFS YSGAFKCLRD GAGDVA FIRE STVFEDLSDE AERDEYELL C PDNTRKPV DK FDKCHLARVP  
SHAVVARSVN GKEDAIWLL RQAQEKFGKD KSPKFQLFGS PSGQKDL LFK DSAIGFSRVP PRIDSGLYLG SGYFTAIQNL RKSEEEVAAR  
RARVWCAVG EQELRKCQW SGLSEGSVTC SSASTTEDCI ALVLKGEADA MSLDGGYVYT AGKCGLPVL AENYKSQQSS DPDPNCVDRP  
VEGYLAVAVV RRSDTSLTWN SVKGKKSCHT AVDRTAGWNI PMGLLFNQTG SCKFDEYFSQ SCAPGSDPRS NLCALCIGDE QGENKCVNS  
NERYYGTGA FRCLAENAGD VAFVKDVTVL QNTDGNNEA WAKDLKLADF ALLCLDGKRK PVTEARSCHL AMAPNHAVVS RMDKVERLQK  
VLLHQAKFG RNSDCPDKF CLFQSETKNL LFNDNTECLA RLHGKTTYEK YLGPQYVAGI TNLKKCSTSP LLEACEFLRK

[0106] 서열번호 14: APOA1 아미노산 서열

[0107] MKA AVLTLAV LFLTGSQARH FWQQDEPPQS PWDRVKDLAT VYVDVLKDSG RDYVSQFEGS ALGQNLKL LDNWDVSTST FSKLREQLGP  
VTQEFWDNLE KETEGRLQEM SKDLEEVKAK VQPYLDDFQK KWQEEMELYR QKVEPLRAEL QEGARQKLHE LQEKLSPLGE EMRDRARAHV  
DALRTHLAPY SDELRLQAL RLEALKENG ARLAEYHAKA TEHLSTLSEK AKPAEDLRQ GLLPVLESFK VSFLSALEEY TKKLNTQ

[0108] 서열번호 15: TF 아미노산 서열

[0109] MRLAVGALLV CAVLGLCLAV PDKTVRWCAV SEHEATKCQS FRDHMKSVIP SDGPSVACVK KASYLDCIRA IAANEADAVT LDAGLVYDAY  
LAPNNLKPVV AEFYGSKEDP QTFYYAVAVV KKDSGFQMNQ LRGKKSCHTG LGRSAGWNIP IGLLYCDLPE PRKPLEKAVA NFFSGSCAPC  
ADGTDFFPQLC QLCPCGCGCST LNQYFGYSGA FKCLKDGAGD VAFVKHSTIF ENLANKADRD QYELLCLDNT RKPVDEYKDC HLAQVPSHTV  
VARSMGGKED LIWELLNQAQ EHFQKDKSKE FQLFSSPHGK DLLFKDSAAG FLKVPPRMDA KMYLGYEYVT AIRNLREGTC PEAPTDECKP  
VKWCALSHHE RLKCDSEWSVN SVGKIECVSA ETTEDCIAKI MNGEADAMSL DGGFVYIAGK CGLVPVLAEN YNKSDNCEDT PEAGYFAIAV  
VKKSASDLTW DNLKGKKSCH TAVGRTAGWN IPMGLLYNKI NHCRFDEFFS EGCAPGSKKD SSLCKLCMGS GLNLCEPNK EGYGYGTGAF  
RCLVEKGDVA FVKHQTVQPQN TGGKNPDPWA KNLNEKDYEL LCLDGTRKPV EEYANCHLAR APNHAVVTRK DKEACVHKIL RQQQHLFGSN  
VTDCSGNFCL FRSETKDLLF RDDTVCLAKL HDRNTYEKYL GEEYVKAVGN LKRCSTSSLL EACTFRRP

[0110] 서열번호 16: PKM 아미노산 서열

[0111] MSKPHSEAGT AFIQTQQLHA AMADTFLEHM CRLDIDSPPI TARNTGI ICT IGPASRSVET LKEMIKSGMN VARLNFSGHT HEYHAETIKN  
VRTATESFAS DPILYRPVAV ALDTKGPEIR TGLIKGSGTA EVELKKGATL KITLDNAYME KCDENILWLD YKNICKVVEV GSKIYVDDGL  
ISLQVKQKGA DFLVTEVENG GSLGSKKGVN LPGAAVDLPA VSEKDIQDLK FGVEQDVDMV FASFIRKASD VHEVRKVLGE KGKNIKIISK  
IENHEGVRRF DEILEASDGI MVARGDLGIE IPAQKVFLAQ KMMIGRCNRA GKPVICATQM LESMIKKPRP TRAEGSDVAN AVLGDADCIM  
LSGETAKGDY PLEAVRMQHL IAREAEAAIY HLQLFEELRR LAPITSDPTE ATAVGAVEAS FKCCSGAIIV LTKSGRSAHQ VARYRPRAPI  
IAVTRNPQTA RQAHLYRGIF PVLCKDPVQE AWAEDVDLRV NFAMNVGKAR GFFKKGDVVI VLTGWRPGSG FTNTMRVVPV P

[0112] 서열번호 17: GC 아미노산 서열

[0113] MKRVLVLLLA VAFGHALERG RDYEKNKVC EFSHLGKEDF TSLSLVLYSR KFPSGTFEQV SQLVKEVVSL TEACCAEGAD PDCYDTRTSA  
LSAKSCSSENS PFPVHPGTAE CCTKEGLERK LCMAALKHQP QEFPTYVEPT NDEICEAFRK DPKEYANQFM WEYSTNYGQA PLSLLVSYTK  
SYLSMVGSCC TSASPTVCFL KERLQLKHL LTTLSNRVC SQYAAAGEKK SRLSNLIKLA QKVPTADLED VLPLAEDITN ILSKCCESAS  
EDCMAKELPE HTVKLCDNLS TKNSKFEDCC QEKTAMDFV CTYFMPAAQL PELPDVELPT NKDVCDPGNT KVMDKYTFEL SRRTHLPEVF  
LSKVLEPTLK SLGECCDVED STTCFNAKGP LLKKELSSFI DKGQELCADCY SENTFTEYKK KLAERLKAKL PDATPTELAK LVNKHSDFAS  
NCCSINSPL YCDSEIDAEL KNIL

[0114] 서열번호 18: PRTN3 아미노산 서열

[0115] MAHRPPSPAL ASVLLALLS GAARAAEIVG GHEAQPHSRP YMASLQMRGN PGSHFCGGTL IHPSFVLTA HCLRDIPQRL VNVVLGAHNV  
RTQEPTQHF SVAQVFLNNY DAENKLNVL LIQLSSPANL SASVATVQLP QQDQVPVPHGT QCLAMGWGRV GAHDPPAQLV QELNVTVTF  
FCRPHNICTF VPRRKAGICF GDSGGPLICD GIIQGIDSFV IWGCATRLFP DFFTRVALYV DWIRSTLRRV EAKGRP

[0116] 서열번호 19: ANXA2 아미노산 서열

[0117] MSTVHEILCK LSLEGDHSTP PSAYGSVKAY TNFDAERDAL NIETAIKTKG VDEVTIVNIL TNRSNAQRQD IAFAYQRRTK KELASALKSA  
LSGHLETVIL GLLKTPAQYD ASELKASMKG LGTDEDSLIE IICSRNTEL QEINRVYKEM YKTDLEKDII SDTSGDFRKL MVALAKGRRRA  
EDGSVIDYEL IDQDARDLYD AGVKRKGTDV PKWISIMTER SVPHLQKVFD RYKSYSPYDM LESIRKEVKG DLENALNLV QCIQNKPLYF  
ADRLYDSMKG KGTDRKVLIR IMVSRSEVDM LKIRSEFKRK YGKSLYYYIQ QDTKGDYQKA LLYLCGGDD

[0118] 서열번호 20: IGHA1 아미노산 서열

[0119] ASPTSPKVPF LSLCSTQPDG NVVIACLVQG FFPQEPLSVT WSESGQGVTA RNFPSPQDAS GDLYTTSSQL TLPATQCLAG KSVTCHVKHY  
TNPSQDVTVP CPVPSTPPTP SPSTPPTPSP SCCHPRLSLH RPALEDLLG SEANLTCTLT GLRDASGVTF TWTPSSGKSA VQGPPERDLC  
GCYSVSSVLP GCAEPWNHGK TFTCTAAYPE SKTPLTATLS KSGNTFRPEV HLLPPPSEEL ALNELVTLC LARGFSPKDV LVRWLQGSQE  
LPREKYLTA SRQEPSQGT TFAVTSILRV AEDWKKGDT FSCMVGHEAL PLAFTQKTID RLAGKPTHVN VSVVMAEVDG TCY

[0120] 서열번호 21: ACTN4 아미노산 서열

[0121] MVDYHAANQS YQYGPSSAGN GAGGGGSMGD YMAQEDDWR DLLLPAWEK QQRKTFTAWC NSHLRKAGTQ IENIDEDFRD GLKLMLLLEV  
ISGERLPKPE RGKMRVHKIN NVNKALDFIA SKGVKLVSIG AEEIVDGNAL MTLGMIWTII LRFAIQDISV EETSAKEGLL LWCQRKTAPY  
KNVNVQNFHI SWKDLAFNA LIHRHRPELI EYDKLRKDDP VTNLNNAFEV AEKYLDIPKM LDAEDIVNTA RPDEKAIMTY VSSFYHAFSG  
AQKAETAANR ICKVLAVNQE NEHLMEDYEK LASDLLEWIR RTIPWLEDRV PQKTIQEMQQ KLEDFRDYRR VHKKPVQEK CQLEINFNTL  
QTKLRLSNRP AFMPSEGKMY SDINNGWQHL EQAEKGYEEW LLNEIRRLER LDHLAEKFRQ KASIHEAWTD GKEAMLKHRD YETATLSDIK  
ALIRKHEAFE SDLAHQDRV EQIAAIAQEL NELDYDYSN VNTRCQKICD QWDALGSLTH SRREALKTE KQLEAIDQLH LEYAKRAAPF  
NNWMESAMED LQDMFIVHTI EEIEGLISAH DQFKSTLPDA DREREAILAI HKEAQRIAES NHIKLSGNSP YTTVTPQIIN SKWEKVQQLV



PKRDHALLEE QSKQSQSNEHL RRQFASQANV VGPWIQTKME EIGRISIEMN GTLEDQLSHL KQYERSIVDY KPNLDLLEQQ HQLIQEALIF  
DNKHTNYTME HIRVGWEQLL TTIARTINEV ENQILTRDAK GISQEQMQEF RASFNHFDKD HGGALGPEEF KACLISLGVD VENDRQGEAE  
FNRIMSLVDP NHSGLVTFQA FIDFMSRETT DTDADQVIA SFKVLAGDKN FITAEELRRE LPPDQAEYCI ARMAPYQGPD AVPGALDYKS  
FSTALYGESD L

### 발명의 효과

[0122] 본 발명은 본 발명은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커에 관한 것으로서, 본 발명은 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 신경질환을 예측할 수 있다. 나아가, 상기 바이오마커는 정상 대조군과 비교하여 인지 정도 및 베타 아밀로이드 축적의 변화에 따라 그 발현 수준이 변화될 수 있기 때문에, 퇴행성 신경질환 중에서 특히 경도 인지 장애를 갖는 환자와 중증 인지 장애를 갖는 예를 들면 알츠하이머 환자를 효과적으로 구분할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0123] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오마커 패널을 이용하여, 제1 그룹(베타 아밀로이드 축적이 없는 정상 대조군; CU)을 기준으로 제2 그룹(경도 인지 장애; MCI)을 진단하기 위한 AUC 값을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오마커 패널을 이용하여, 제1 그룹을 기준으로 제3 그룹(알츠하이머; AC)을 진단하기 위한 AUC 값을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

### [0126] 실시예

#### [0128] [실시예 1] 단백질 샘플 준비를 위한 인-솔루션 분해(In-solution digestion)

[0129] 하기 표 1에서와 같이 각 그룹에 속하는 환자로부터 얻은 누액의 개별 분석을 위해 각각의 그룹에 포함된 시료를 대상으로 전 처리(Sample preparation)하였다. 그런 다음, 상기 100  $\mu$ g 단백질이 포함된 3개의 샘플 각각을 펩티드로 분해하기 위해 인-솔루션 분해를 수행하였다. 이후, 100 mM 중탄산 암모늄에 녹여진 8 M의 우레아를 상기 분해된 각각의 샘플과 1:1의 볼륨비로 혼합하고, 실온(Room temperature; RT)에서 20분 동안 배양하였다. 배양이 완료된 샘플들에 10 mM DTT(Dithiothreitol)를 넣어 펩타이드를 환원시킨 뒤에, 30 mM의 IAA(Iodoacetamide)를 넣어줌으로써 펩타이드의 알킬화를 유도하였다. 그런 다음, 상기 알킬화가 유도된 샘플들에 샘플 볼륨의 1/50에 해당하는 트립신을 첨가하고 37℃에서 밤새도록 배양한 뒤, 트립신 반응을 종결시키기 위해 0.4 % TFA를 넣고, C18 하버드 마크로 스핀 컬럼(C18 Harvard macro spin column)을 이용하여 펩티드의 염을 제거하였다. 상기 염이 제거된 펩티드를 완전히 건조시킨 뒤에 실험에 사용될 때까지 -80℃에 보관하였다.

표 1

그룹	특징	환자 수
제1 그룹	정상(CU*)	30
제2 그룹	경도인지장애(MCI)	32
제3 그룹	알츠하이머(AD)	41

\* CU(Cognitively impaired): 인지 기능 이상이 없는 정상인

#### [0132] [실시예 2] LC MS/MS를 이용한 글로벌 프로파일링(Global profiling)

[0133] 글로벌 프로파일링을 통해 얻어진 경도인지장애, 알츠하이머 특이적 발현차 단백질 중 Parallel reaction monitoring (PRM) 기법의 분석이 가능했던 단백질 72종을 개별 분석하였다. PRM 기법은 정량 분석하고자하는 타겟 펩타이드의 분자량과 Liquid chromatography 용출 시간을 기입하여 원하는 펩타이드만 선별적으로 정량분석하여 정량적 민감도(sensitivity) 및 선택성(selectivity)을 높이는 정량 분석법이다.



- [0134] 물에 녹인 0.1 % 포름산을 펩타이드 샘플에 넣어 재현탁 한 뒤, nanoAQUITY UPLC 시스템과 결합된 Q Exactive™ Orbitrap 하이브리드 질량 분석기(Waters, 미국)을 이용하여 PRM 정량 분석을 수행하였다.
- [0135] 또한, PRM 정량 분석을 위해, 상기 실시예 2의 샘플을 컬럼에 로딩하고, 60분 동안 5 ~ 40 %의 D 용매, 5분 동안 40 ~ 80 %의 D 용매, 10분 동안 80 % D 용매의 농도 구배 조건으로 컬럼의 이동상을 설정하였으며, 마지막으로 1%의 D 용매에서 10분 동안 평형이 될 수 있도록 하였다. 여기서, 상기 C 용매는 물을 이용하여 녹인 0.1 %의 포름산이고, 상기 D 용매는 0.1%의 포름산을 이용하여 녹인 아세트니트릴이다. 이후, 트랩 컬럼을 이용하여 상기 컬럼에서 펩티드를 용출시킨 뒤, 1.8 kV의 전위에서 2  $\mu$ m C18 입자로 채워진 EASY-스프레이 컬럼(50 cm  $\times$  75  $\mu$ m ID)를 이용하여 상기 펩티드를 이온화하였다.
- [0136] m/z 200, 해상도 70,000 및 스캔범위 400 ~ 2,000 Th에서 전체 질량 분석 데이터를 수집하였으며, AGC(Automatic Gain Control) 목표 값은  $1.0 \times 10^6$  이며, 최대 이온 주입은 120 ms로 하였다. MS/MS 최대 이온 주입 시간은 분해능 17,500에서 60 ms으로 설정하였고, 동적 배제 시간을 30초로 설정하였다.
- [0137] 상기와 같이 얻어진 각 타겟 펩타이드의 MS/MS 스펙트럼으로부터 정량 정보를 얻어내기 위해 Skyline 검색 엔진을 이용하여 각 펩타이드의 조각이온의 양을 추출하여 정량을 수행하였다. Normalization (정량성 표준화)을 위해서는 사람 눈물시료에는 존재하지 않는 e-coli beta-galactosidase peptide를 각 시료에 동량 spike-in 후 정량 정보의 값을 이용하여 표준화를 수행하였다.
- [0138] 질량 분석 결과값에서, 단백질의 비율은 그 단백질과 관련된 펩티드의 모든 정량 가능한 스펙트럼에 대한 비율의 중앙값으로 표현하였으며, 상기 제1 그룹(정상, CU)과 비교하여 제2 그룹(경도 인지 장애) 및 제3 그룹(알츠하이머)에서 그 발현 수준이 증가 또는 감소되는 단백질은 p 값이 0. 미만인 2보다 큰 배수로 변화되는 경우에 선별되도록 조건을 설정하였다. 나아가, 인지장애가 없는 정상군(CU)를 기준으로 제2 그룹 또는 제3 그룹에서 발현의 차이가 나타나는 단백질을 선별하였고, TMT 정성/정량 방법을 통해 얻어진 통계적으로 유의한 단백질 중 21개의 단백질에 대한 Fold change, AUC 값을 도출하여, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0140]

Uniprot ID	유전자	Fold change			AUC		
		CI/CU	MCI/CU	AD/CU	CU vs CI	CU vs MCI	MCI vs AD
P12273	PIP	0.33	0.19	0.43	0.874**	0.876**	0.689*
P31025	LCN1	0.14	0.14	0.14	0.853**	0.856**	0.547
P02787	TF	1.94	3.08	0.34	0.838**	0.840**	0.813**
Q01518	CAP1	2.24	3.30	1.42	0.825**	0.828**	0.757**
P15104	GLUL	2.86	3.48	2.37	0.806**	0.807**	0.574
P13796	LCP1	0.42	0.51	0.36	0.774**	0.774**	0.627*
P01008	SERPINC1	3.02	4.88	1.56	0.716**	0.715**	0.608
O95968	SCGB1D1	3.59	4.45	2.92	0.704**	0.703**	0.567
P25311	AZGP1	2.00	2.30	1.76	0.694**	0.693**	0.570
P14618	PKM	1.01	1.78	0.40	0.683**	0.685*	0.858
O75556	SCGB2A1	2.40	2.32	2.46	0.654*	0.655*	0.541
P02774	GC	0.94	1.60	0.43	0.648*	0.649*	0.773
P01023	A2M	1.87	2.46	1.41	0.645*	0.648*	0.583
P24158	PRTN3	3.17	5.88	1.05	0.627	0.632	0.584
P02788	LTF	0.78	0.77	0.78	0.614	0.617	0.563
P07355_2	ANXA2	1.46	2.06	1.00	0.613	0.604	0.609
P01876	IGHA1	1.28	2.01	0.72	0.600	0.573	0.660
P02647	APOA1	0.76	0.63	0.86	0.581	0.584	0.591

P01871	IGHM	1.34	1.34	1.33	0.554	0.568	0.633*
P01036	CST4	1.56	1.30	1.76	0.540	0.555	0.571
043707	ACTN4	0.85	1.05	0.71	0.465	0.556	0.579
* P < 0.05, ** P < 0.01, AUC: Area under curves 1. CU(Cognitively unimpaired): 인식이 손상되지 않은 경우 2. CI(Cognitively impaired): 경도 인지 장애 및 알츠하이머 3. MCI(mild cognitive impairment): 경도 인지 장애 4. AD: 알츠하이머							

[0141] 상기 표 2에서 보는 바와 같이, 인지장애가 없는 정상(CU)을 기준으로, 제2 그룹 및 제3 그룹 모두에서 발현이 증가된 1군; 제2 그룹(경도 인지 장애; MCI) 및 제3 그룹(알츠하이머; AD) 모두에서 발현이 감소된 2군; 및 제2 그룹(MCI)에서는 발현이 증가되었으나, 제3 그룹(AD)에서는 발현이 감소된 3군으로 21개의 유전자들을 분류할 수 있었다:

[0143] 1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4

[0144] 2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1

[0145] 3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4

[0147] 상기 결과를 통해, 상기 1군 및 2군에 포함되는 유전자를 이용하는 경우에는 퇴행성 신경질환(경도 인지 장애 및 알츠하이머 포함)을 효과적으로 선별해낼 수 있으며, 상기 3군에 포함되는 유전자를 이용하는 경우에는 퇴행성 신경질환 중에서도 알츠하이머와 같은 질환이 존재하지 않으나, 경도 인지 장애만 있는 경우를 특이적으로 선별해 낼 수 있음을 알 수 있다.

#### [0149] [실시예 3] 바이오마커 패널 구성에 따른 선택성 및 민감성 확인

[0150] 상기 실시예 2에서 정상군과 비교하여, 경도인지장애 또는 알츠하이머군에서 유의미하게 변화된 단백질을 이용하여 하기와 같이 바이오마커 패널을 구성하고, 이에 따라 ROC 커브, AUC 및 P-value를 도출하는 과정을 통해 선택성 및 민감성을 비교하여, 도 1 및 2에 나타내었다:

[0152] 제1 패널: SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL

[0153] 제2 패널: LCP1 및 CAP1

[0155] 도 1에서 보는 바와 같이, 제1 그룹(베타 아밀로이드 축적이 없는 정상 대조군; CU)을 기준으로 제2 그룹(경도 인지 장애; MCI)에 대해 상기 제1 패널 및 제2 패널을 이용하여 AUC 값을 측정한 경우, 그 값이 0.963(제1 패널) 및 0.951(제2 패널)에 해당하여 선택성 및 민감성이 매우 높았다.

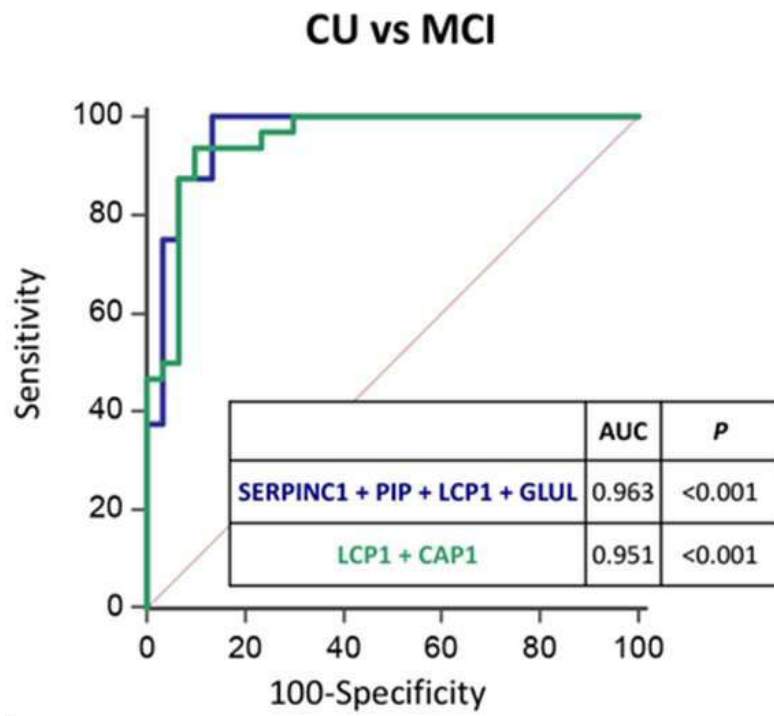
[0156] 또한, 도 2에서 보는 바와 같이, 제1 그룹을 기준으로 제3 그룹(알츠하이머; AD)에 대해 상기 제1 패널 및 제2 패널을 이용하여 AUC 값을 측정한 경우, 그 값이 0.946(제1 패널) 및 0.925(제2 패널)에 해당하여 선택성 및 민감성이 매우 높았다.

[0157] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 바이오마커에 해당하는 유전자의 조합에 해당하는 바이오마커 패널을 이용함으로써 정상 대조군과 비교하여 경도 인지 장애 및 알츠하이머를 매우 높은 수준의 선택성 및 민감성으로 진단해낼 수 있음을 알 수 있다.

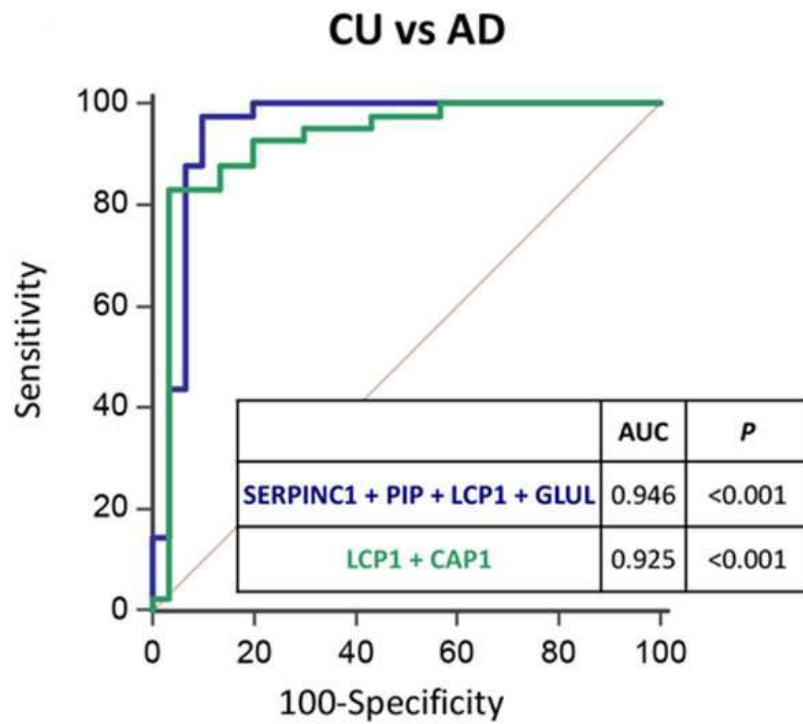
[0159] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



서열목록

<110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University  
 <120> A Biomarker for diagnosing of neurodegenerative disease  
 <130> PDPB194180k01  
 <150> KR 10-2019-0123663  
 <151> 2019-10-07  
 <160> 21  
 <170> KoPatentIn 3.0  
 <210> 1  
 <211> 475  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1

Met Ala Asp Met Gln Asn Leu Val Glu Arg Leu Glu Arg Ala Val Gly  
 1 5 10 15  
 Arg Leu Glu Ala Val Ser His Thr Ser Asp Met His Arg Gly Tyr Ala  
 20 25 30  
 Asp Ser Pro Ser Lys Ala Gly Ala Ala Pro Tyr Val Gln Ala Phe Asp  
 35 40 45  
 Ser Leu Leu Ala Gly Pro Val Ala Glu Tyr Leu Lys Ile Ser Lys Glu  
 50 55 60  
 Ile Gly Gly Asp Val Gln Lys His Ala Glu Met Val His Thr Gly Leu  
 65 70 75 80  
 Lys Leu Glu Arg Ala Leu Leu Val Thr Ala Ser Gln Cys Gln Gln Pro  
 85 90 95  
 Ala Glu Asn Lys Leu Ser Asp Leu Leu Ala Pro Ile Ser Glu Gln Ile  
 100 105 110  
 Lys Glu Val Ile Thr Phe Arg Glu Lys Asn Arg Gly Ser Lys Leu Phe  
 115 120 125  
 Asn His Leu Ser Ala Val Ser Glu Ser Ile Gln Ala Leu Gly Trp Val  
 130 135 140  
 Ala Met Ala Pro Lys Pro Gly Pro Tyr Val Lys Glu Met Asn Asp Ala  
 145 150 155 160

Ala Met Phe Tyr Thr Asn Arg Val Leu Lys Glu Tyr Lys Asp Val Asp

165 170 175

Lys Lys His Val Asp Trp Val Lys Ala Tyr Leu Ser Ile Trp Thr Glu

180 185 190

Leu Gln Ala Tyr Ile Lys Glu Phe His Thr Thr Gly Leu Ala Trp Ser

195 200 205

Lys Thr Gly Pro Val Ala Lys Glu Leu Ser Gly Leu Pro Ser Gly Pro

210 215 220

Ser Ala Gly Ser Cys Pro Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Pro Pro

225 230 235 240

Pro Val Ser Thr Ile Ser Cys Ser Tyr Glu Ser Ala Ser Arg Ser Ser

245 250 255

Leu Phe Ala Gln Ile Asn Gln Gly Glu Ser Ile Thr His Ala Leu Lys

260 265 270

His Val Ser Asp Asp Met Lys Thr His Lys Asn Pro Ala Leu Lys Ala

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Val Arg Ser Gly Pro Lys Pro Phe Ser Ala Pro Lys

290 295 300

Pro Gln Thr Ser Pro Ser Pro Lys Arg Ala Thr Lys Lys Glu Pro Ala

305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Glu Gly Lys Lys Trp Arg Val Glu Asn Gln Glu Asn

325 330 335

Val Ser Asn Leu Val Ile Glu Asp Thr Glu Leu Lys Gln Val Ala Tyr

340 345 350

Ile Tyr Lys Cys Val Asn Thr Thr Leu Gln Ile Lys Gly Lys Ile Asn

355 360 365

Ser Ile Thr Val Asp Asn Cys Lys Lys Leu Gly Leu Val Phe Asp Asp

370 375 380

Val Val Gly Ile Val Glu Ile Ile Asn Ser Lys Asp Val Lys Val Gln

385 390 395 400

Val Met Gly Lys Val Pro Thr Ile Ser Ile Asn Lys Thr Asp Gly Cys

405 410 415  
His Ala Tyr Leu Ser Lys Asn Ser Leu Asp Cys Glu Ile Val Ser Ala  
420 425 430  
Lys Ser Ser Glu Met Asn Val Leu Ile Pro Thr Glu Gly Gly Asp Phe  
435 440 445  
Asn Glu Phe Pro Val Pro Glu Gln Phe Lys Thr Leu Trp Asn Gly Gln

450 455 460  
Lys Leu Val Thr Thr Val Thr Glu Ile Ala Gly  
465 470 475

<210> 2  
<211> 373  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 2

Met Thr Thr Ser Ala Ser Ser His Leu Asn Lys Gly Ile Lys Gln Val  
1 5 10 15  
Tyr Met Ser Leu Pro Gln Gly Glu Lys Val Gln Ala Met Tyr Ile Trp  
20 25 30  
Ile Asp Gly Thr Gly Glu Gly Leu Arg Cys Lys Thr Arg Thr Leu Asp

35 40 45  
Ser Glu Pro Lys Cys Val Glu Glu Leu Pro Glu Trp Asn Phe Asp Gly  
50 55 60  
Ser Ser Thr Leu Gln Ser Glu Gly Ser Asn Ser Asp Met Tyr Leu Val  
65 70 75 80  
Pro Ala Ala Met Phe Arg Asp Pro Phe Arg Lys Asp Pro Asn Lys Leu  
85 90 95  
Val Leu Cys Glu Val Phe Lys Tyr Asn Arg Arg Pro Ala Glu Thr Asn  
100 105 110

Leu Arg His Thr Cys Lys Arg Ile Met Asp Met Val Ser Asn Gln His  
115 120 125  
Pro Trp Phe Gly Met Glu Gln Glu Tyr Thr Leu Met Gly Thr Asp Gly  
130 135 140



His Pro Phe Gly Trp Pro Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Gln Gly Pro  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Tyr Cys Gly Val Gly Ala Asp Arg Ala Tyr Gly Arg Asp Ile Val  
                          165                      170                      175  
 Glu Ala His Tyr Arg Ala Cys Leu Tyr Ala Gly Val Lys Ile Ala Gly  
                          180                      185                      190  
 Thr Asn Ala Glu Val Met Pro Ala Gln Trp Glu Phe Gln Ile Gly Pro  
                          195                      200                      205  
 Cys Glu Gly Ile Ser Met Gly Asp His Leu Trp Val Ala Arg Phe Ile  
                          210                      215                      220  
 Leu His Arg Val Cys Glu Asp Phe Gly Val Ile Ala Thr Phe Asp Pro  
 225                      230                      235                      240  
 Lys Pro Ile Pro Gly Asn Trp Asn Gly Ala Gly Cys His Thr Asn Phe  
                          245                      250                      255  
  
 Ser Thr Lys Ala Met Arg Glu Glu Asn Gly Leu Lys Tyr Ile Glu Glu  
                          260                      265                      270  
 Ala Ile Glu Lys Leu Ser Lys Arg His Gln Tyr His Ile Arg Ala Tyr  
                          275                      280                      285  
 Asp Pro Lys Gly Gly Leu Asp Asn Ala Arg Arg Leu Thr Gly Phe His  
                          290                      295                      300  
 Glu Thr Ser Asn Ile Asn Asp Phe Ser Ala Gly Val Ala Asn Arg Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Ala Ser Ile Arg Ile Pro Arg Thr Val Gly Gln Glu Lys Lys Gly Tyr  
                          325                      330                      335  
 Phe Glu Asp Arg Arg Pro Ser Ala Asn Cys Asp Pro Phe Ser Val Thr  
                          340                      345                      350  
 Glu Ala Leu Ile Arg Thr Cys Leu Leu Asn Glu Thr Gly Asp Glu Pro  
                          355                      360                      365  
 Phe Gln Tyr Lys Asn  
                          370  
 <210>     3  
 <211>     464

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg Lys Val

1 5 10 15

Tyr Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Gly Phe Trp Asp Cys Val Thr Cys

20 25 30

His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro

35 40 45

Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu

50 55 60

Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val

65 70 75 80

Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln

85 90 95

His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro

100 105 110

Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn

115 120 125

Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser

130 135 140

Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys

145 150 155 160

Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn

165 170 175

Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp

180 185 190

Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys

195 200 205

Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn

210 215 220

Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn

225 230 235 240

Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu

245 250 255

Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr

260 265 270

Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly

275 280 285

Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu

290 295 300

Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro

305 310 315 320

Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu

325 330 335

Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met

340 345 350

Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln

355 360 365

Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro

370 375 380

Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe

385 390 395 400

His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala

405 410 415

Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val

420 425 430

Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro

435 440 445

Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys

450 455 460

<210> 4

<211> 90

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Arg Leu Ser Val Cys Leu Leu Leu Leu Thr Leu Ala Leu Cys Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Ala Asn Ala Val Val Cys Gln Ala Leu Gly Ser Glu Ile Thr

20 25 30

Gly Phe Leu Leu Ala Gly Lys Pro Val Phe Lys Phe Gln Leu Ala Lys

35 40 45

Phe Lys Ala Pro Leu Glu Ala Val Ala Ala Lys Met Glu Val Lys Lys

50 55 60

Cys Val Asp Thr Met Ala Tyr Glu Lys Arg Val Leu Ile Thr Lys Thr

65 70 75 80

Leu Gly Lys Ile Ala Glu Lys Cys Asp Arg

85 90

<210> 5

<211> 298

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Val Arg Met Val Pro Val Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Pro Ala Val Pro Gln Glu Asn Gln Asp Gly Arg Tyr Ser Leu Thr Tyr

20 25 30

Ile Tyr Thr Gly Leu Ser Lys His Val Glu Asp Val Pro Ala Phe Gln

35 40 45

Ala Leu Gly Ser Leu Asn Asp Leu Gln Phe Phe Arg Tyr Asn Ser Lys

50 55 60

Asp Arg Lys Ser Gln Pro Met Gly Leu Trp Arg Gln Val Glu Gly Met

65 70 75 80

Glu Asp Trp Lys Gln Asp Ser Gln Leu Gln Lys Ala Arg Glu Asp Ile

85 90 95  
 Phe Met Glu Thr Leu Lys Asp Ile Val Glu Tyr Tyr Asn Asp Ser Asn  
 100 105 110  
 Gly Ser His Val Leu Gln Gly Arg Phe Gly Cys Glu Ile Glu Asn Asn  
 115 120 125  
 Arg Ser Ser Gly Ala Phe Trp Lys Tyr Tyr Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr  
 130 135 140  
 Ile Glu Phe Asn Lys Glu Ile Pro Ala Trp Val Pro Phe Asp Pro Ala  
  
 145 150 155 160  
 Ala Gln Ile Thr Lys Gln Lys Trp Glu Ala Glu Pro Val Tyr Val Gln  
 165 170 175  
 Arg Ala Lys Ala Tyr Leu Glu Glu Glu Cys Pro Ala Thr Leu Arg Lys  
 180 185 190  
 Tyr Leu Lys Tyr Ser Lys Asn Ile Leu Asp Arg Gln Asp Pro Pro Ser  
 195 200 205  
 Val Val Val Thr Ser His Gln Ala Pro Gly Glu Lys Lys Lys Leu Lys  
 210 215 220  
  
 Cys Leu Ala Tyr Asp Phe Tyr Pro Gly Lys Ile Asp Val His Trp Thr  
 225 230 235 240  
 Arg Ala Gly Glu Val Gln Glu Pro Glu Leu Arg Gly Asp Val Leu His  
 245 250 255  
 Asn Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Ser Trp Val Val Val Ala Val Pro Pro  
 260 265 270  
 Gln Asp Thr Ala Pro Tyr Ser Cys His Val Gln His Ser Ser Leu Ala  
 275 280 285  
 Gln Pro Leu Val Val Pro Trp Glu Ala Ser

290 295  
 <210> 6  
 <211> 95  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6

Met Lys Leu Leu Met Val Leu Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu His Cys  
 1 5 10 15  
 Tyr Ala Asp Ser Gly Cys Lys Leu Leu Glu Asp Met Val Glu Lys Thr  
 20 25 30  
 Ile Asn Ser Asp Ile Ser Ile Pro Glu Tyr Lys Glu Leu Leu Gln Glu  
 35 40 45  
 Phe Ile Asp Ser Asp Ala Ala Ala Glu Ala Met Gly Lys Phe Lys Gln

50 55 60  
 Cys Phe Leu Asn Gln Ser His Arg Thr Leu Lys Asn Phe Gly Leu Met  
 65 70 75 80  
 Met His Thr Val Tyr Asp Ser Ile Trp Cys Asn Met Lys Ser Asn  
 85 90 95

<210> 7  
 <211> 1474  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 7

Met Gly Lys Asn Lys Leu Leu His Pro Ser Leu Val Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Val Leu Leu Pro Thr Asp Ala Ser Val Ser Gly Lys Pro Gln Tyr Met  
 20 25 30  
 Val Leu Val Pro Ser Leu Leu His Thr Glu Thr Thr Glu Lys Gly Cys  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Ser Tyr Leu Asn Glu Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Leu  
 50 55 60  
 Glu Ser Val Arg Gly Asn Arg Ser Leu Phe Thr Asp Leu Glu Ala Glu  
 65 70 75 80  
 Asn Asp Val Leu His Cys Val Ala Phe Ala Val Pro Lys Ser Ser Ser

85 90 95  
 Asn Glu Glu Val Met Phe Leu Thr Val Gln Val Lys Gly Pro Thr Gln  
 100 105 110  
 Glu Phe Lys Lys Arg Thr Thr Val Met Val Lys Asn Glu Asp Ser Leu



115	120	125	
Val Phe Val Gln Thr Asp Lys Ser Ile Tyr Lys Pro Gly Gln Thr Val			
130	135	140	
Lys Phe Arg Val Val Ser Met Asp Glu Asn Phe His Pro Leu Asn Glu			
145	150	155	160
Leu Ile Pro Leu Val Tyr Ile Gln Asp Pro Lys Gly Asn Arg Ile Ala			
165	170	175	
Gln Trp Gln Ser Phe Gln Leu Glu Gly Gly Leu Lys Gln Phe Ser Phe			
180	185	190	
Pro Leu Ser Ser Glu Pro Phe Gln Gly Ser Tyr Lys Val Val Val Gln			
195	200	205	
Lys Lys Ser Gly Gly Arg Thr Glu His Pro Phe Thr Val Glu Glu Phe			
210	215	220	
Val Leu Pro Lys Phe Glu Val Gln Val Thr Val Pro Lys Ile Ile Thr			
225	230	235	240
Ile Leu Glu Glu Glu Met Asn Val Ser Val Cys Gly Leu Tyr Thr Tyr			
245	250	255	
Gly Lys Pro Val Pro Gly His Val Thr Val Ser Ile Cys Arg Lys Tyr			
260	265	270	
Ser Asp Ala Ser Asp Cys His Gly Glu Asp Ser Gln Ala Phe Cys Glu			
275	280	285	
Lys Phe Ser Gly Gln Leu Asn Ser His Gly Cys Phe Tyr Gln Gln Val			
290	295	300	
Lys Thr Lys Val Phe Gln Leu Lys Arg Lys Glu Tyr Glu Met Lys Leu			
305	310	315	320
His Thr Glu Ala Gln Ile Gln Glu Glu Gly Thr Val Val Glu Leu Thr			
325	330	335	
Gly Arg Gln Ser Ser Glu Ile Thr Arg Thr Ile Thr Lys Leu Ser Phe			
340	345	350	
Val Lys Val Asp Ser His Phe Arg Gln Gly Ile Pro Phe Phe Gly Gln			
355	360	365	

Val Arg Leu Val Asp Gly Lys Gly Val Pro Ile Pro Asn Lys Val Ile

370

375

380

Phe Ile Arg Gly Asn Glu Ala Asn Tyr Tyr Ser Asn Ala Thr Thr Asp

385

390

395

400

Glu His Gly Leu Val Gln Phe Ser Ile Asn Thr Thr Asn Val Met Gly

405

410

415

Thr Ser Leu Thr Val Arg Val Asn Tyr Lys Asp Arg Ser Pro Cys Tyr

420

425

430

Gly Tyr Gln Trp Val Ser Glu Glu His Glu Glu Ala His His Thr Ala

435

440

445

Tyr Leu Val Phe Ser Pro Ser Lys Ser Phe Val His Leu Glu Pro Met

450

455

460

Ser His Glu Leu Pro Cys Gly His Thr Gln Thr Val Gln Ala His Tyr

465

470

475

480

Ile Leu Asn Gly Gly Thr Leu Leu Gly Leu Lys Lys Leu Ser Phe Tyr

485

490

495

Tyr Leu Ile Met Ala Lys Gly Gly Ile Val Arg Thr Gly Thr His Gly

500

505

510

Leu Leu Val Lys Gln Glu Asp Met Lys Gly His Phe Ser Ile Ser Ile

515

520

525

Pro Val Lys Ser Asp Ile Ala Pro Val Ala Arg Leu Leu Ile Tyr Ala

530

535

540

Val Leu Pro Thr Gly Asp Val Ile Gly Asp Ser Ala Lys Tyr Asp Val

545

550

555

560

Glu Asn Cys Leu Ala Asn Lys Val Asp Leu Ser Phe Ser Pro Ser Gln

565

570

575

Ser Leu Pro Ala Ser His Ala His Leu Arg Val Thr Ala Ala Pro Gln

580

585

590

Ser Val Cys Ala Leu Arg Ala Val Asp Gln Ser Val Leu Leu Met Lys

595

600

605

Pro Asp Ala Glu Leu Ser Ala Ser Ser Val Tyr Asn Leu Leu Pro Glu

610                      615                      620  
 Lys Asp Leu Thr Gly Phe Pro Gly Pro Leu Asn Asp Gln Asp Asn Glu  
 625                      630                      635                      640  
 Asp Cys Ile Asn Arg His Asn Val Tyr Ile Asn Gly Ile Thr Tyr Thr  
                     645                      650                      655  
 Pro Val Ser Ser Thr Asn Glu Lys Asp Met Tyr Ser Phe Leu Glu Asp  
  
                     660                      665                      670  
 Met Gly Leu Lys Ala Phe Thr Asn Ser Lys Ile Arg Lys Pro Lys Met  
                     675                      680                      685  
 Cys Pro Gln Leu Gln Gln Tyr Glu Met His Gly Pro Glu Gly Leu Arg  
                     690                      695                      700  
 Val Gly Phe Tyr Glu Ser Asp Val Met Gly Arg Gly His Ala Arg Leu  
 705                      710                      715                      720  
 Val His Val Glu Glu Pro His Thr Glu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Pro  
                     725                      730                      735  
  
 Glu Thr Trp Ile Trp Asp Leu Val Val Val Asn Ser Ala Gly Val Ala  
                     740                      745                      750  
 Glu Val Gly Val Thr Val Pro Asp Thr Ile Thr Glu Trp Lys Ala Gly  
                     755                      760                      765  
 Ala Phe Cys Leu Ser Glu Asp Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr Ala  
                     770                      775                      780  
 Ser Leu Arg Ala Phe Gln Pro Phe Phe Val Glu Leu Thr Met Pro Tyr  
 785                      790                      795                      800  
 Ser Val Ile Arg Gly Glu Ala Phe Thr Leu Lys Ala Thr Val Leu Asn  
  
                     805                      810                      815  
 Tyr Leu Pro Lys Cys Ile Arg Val Ser Val Gln Leu Glu Ala Ser Pro  
                     820                      825                      830  
 Ala Phe Leu Ala Val Pro Val Glu Lys Glu Gln Ala Pro His Cys Ile  
                     835                      840                      845  
 Cys Ala Asn Gly Arg Gln Thr Val Ser Trp Ala Val Thr Pro Lys Ser  
                     850                      855                      860  
 Leu Gly Asn Val Asn Phe Thr Val Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ser Gln

865                      870                      875                      880

Glu Leu Cys Gly Thr Glu Val Pro Ser Val Pro Glu His Gly Arg Lys

885                      890                      895

Asp Thr Val Ile Lys Pro Leu Leu Val Glu Pro Glu Gly Leu Glu Lys

900                      905                      910

Glu Thr Thr Phe Asn Ser Leu Leu Cys Pro Ser Gly Gly Glu Val Ser

915                      920                      925

Glu Glu Leu Ser Leu Lys Leu Pro Pro Asn Val Val Glu Glu Ser Ala

930                      935                      940

Arg Ala Ser Val Ser Val Leu Gly Asp Ile Leu Gly Ser Ala Met Gln

945                      950                      955                      960

Asn Thr Gln Asn Leu Leu Gln Met Pro Tyr Gly Cys Gly Glu Gln Asn

965                      970                      975

Met Val Leu Phe Ala Pro Asn Ile Tyr Val Leu Asp Tyr Leu Asn Glu

980                      985                      990

Thr Gln Gln Leu Thr Pro Glu Ile Lys Ser Lys Ala Ile Gly Tyr Leu

995                                      1000                                      1005

Asn Thr Gly Tyr Gln Arg Gln Leu Asn Tyr Lys His Tyr Asp Gly Ser

1010                      1015                      1020

Tyr Ser Thr Phe Gly Glu Arg Tyr Gly Arg Asn Gln Gly Asn Thr Trp

1025                      1030                      1035                      1040

Leu Thr Ala Phe Val Leu Lys Thr Phe Ala Gln Ala Arg Ala Tyr Ile

1045                                      1050                                      1055

Phe Ile Asp Glu Ala His Ile Thr Gln Ala Leu Ile Trp Leu Ser Gln

1060                                      1065                                      1070

Arg Gln Lys Asp Asn Gly Cys Phe Arg Ser Ser Gly Ser Leu Leu Asn

1075                                      1080                                      1085

Asn Ala Ile Lys Gly Gly Val Glu Asp Glu Val Thr Leu Ser Ala Tyr

1090                      1095                      1100

Ile Thr Ile Ala Leu Leu Glu Ile Pro Leu Thr Val Thr His Pro Val

1105                      1110                      1115                      1120

Val Arg Asn Ala Leu Phe Cys Leu Glu Ser Ala Trp Lys Thr Ala Gln  
1125 1130 1135  
Glu Gly Asp His Gly Ser His Val Tyr Thr Lys Ala Leu Leu Ala Tyr  
1140 1145 1150  
Ala Phe Ala Leu Ala Gly Asn Gln Asp Lys Arg Lys Glu Val Leu Lys  
1155 1160 1165  
Ser Leu Asn Glu Glu Ala Val Lys Lys Asp Asn Ser Val His Trp Glu  
1170 1175 1180  
Arg Pro Gln Lys Pro Lys Ala Pro Val Gly His Phe Tyr Glu Pro Gln  
1185 1190 1195 1200  
Ala Pro Ser Ala Glu Val Glu Met Thr Ser Tyr Val Leu Leu Ala Tyr  
1205 1210 1215  
Leu Thr Ala Gln Pro Ala Pro Thr Ser Glu Asp Leu Thr Ser Ala Thr  
1220 1225 1230  
Asn Ile Val Lys Trp Ile Thr Lys Gln Gln Asn Ala Gln Gly Gly Phe  
1235 1240 1245  
Ser Ser Thr Gln Asp Thr Val Val Ala Leu His Ala Leu Ser Lys Tyr  
1250 1255 1260  
Gly Ala Ala Thr Phe Thr Arg Thr Gly Lys Ala Ala Gln Val Thr Ile  
1265 1270 1275 1280  
Gln Ser Ser Gly Thr Phe Ser Ser Lys Phe Gln Val Asp Asn Asn Asn  
1285 1290 1295  
Arg Leu Leu Leu Gln Gln Val Ser Leu Pro Glu Leu Pro Gly Glu Tyr  
1300 1305 1310  
Ser Met Lys Val Thr Gly Glu Gly Cys Val Tyr Leu Gln Thr Ser Leu  
1315 1320 1325  
Lys Tyr Asn Ile Leu Pro Glu Lys Glu Glu Phe Pro Phe Ala Leu Gly  
1330 1335 1340  
Val Gln Thr Leu Pro Gln Thr Cys Asp Glu Pro Lys Ala His Thr Ser  
1345 1350 1355 1360  
Phe Gln Ile Ser Leu Ser Val Ser Tyr Thr Gly Ser Arg Ser Ala Ser  
1365 1370 1375

Asn Met Ala Ile Val Asp Val Lys Met Val Ser Gly Phe Ile Pro Leu

1380 1385 1390  
Lys Pro Thr Val Lys Met Leu Glu Arg Ser Asn His Val Ser Arg Thr

1395 1400 1405  
Glu Val Ser Ser Asn His Val Leu Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser Asn

1410 1415 1420  
Gln Thr Leu Ser Leu Phe Phe Thr Val Leu Gln Asp Val Pro Val Arg

1425 1430 1435 1440  
Asp Leu Lys Pro Ala Ile Val Lys Val Tyr Asp Tyr Tyr Glu Thr Asp

1445 1450 1455

Glu Phe Ala Ile Ala Glu Tyr Asn Ala Pro Cys Ser Lys Asp Leu Gly

1460 1465 1470

Asn Ala

<210> 8

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn

1 5 10 15

Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp

20 25 30

Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Phe Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser

35 40 45

Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys

50 55 60

Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln

65 70 75 80

Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn

85 90 95

Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys

100	105	110	
Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg			
115	120	125	
Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile			
130	135	140	
Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr			
145	150	155	160
Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr			
165	170	175	
Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln			
180	185	190	
Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln			
195	200	205	
Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val			
210	215	220	
Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr			
225	230	235	240
Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr			
245	250	255	
Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn			
260	265	270	
Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala			
275	280	285	
Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr			
290	295	300	
Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg			
305	310	315	320
Pro Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro			
325	330	335	
Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu			
340	345	350	

Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg  
 355 360 365  
 Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro  
 370 375 380  
 Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val  
 385 390 395 400

Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala  
 405 410 415  
 His Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser  
 420 425 430  
 Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr  
 435 440 445  
 Ala Gly Thr Cys Tyr  
 450

<210> 9  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9

Met Ala Arg Pro Leu Cys Thr Leu Leu Leu Leu Met Ala Thr Leu Ala

1 5 10 15  
 Gly Ala Leu Ala Ser Ser Ser Lys Glu Glu Asn Arg Ile Ile Pro Gly  
 20 25 30  
 Gly Ile Tyr Asp Ala Asp Leu Asn Asp Glu Trp Val Gln Arg Ala Leu  
 35 40 45  
 His Phe Ala Ile Ser Glu Tyr Asn Lys Ala Thr Glu Asp Glu Tyr Tyr  
 50 55 60  
 Arg Arg Pro Leu Gln Val Leu Arg Ala Arg Glu Gln Thr Phe Gly Gly  
 65 70 75 80

Val Asn Tyr Phe Phe Asp Val Glu Val Gly Arg Thr Ile Cys Thr Lys  
 85 90 95  
 Ser Gln Pro Asn Leu Asp Thr Cys Ala Phe His Glu Gln Pro Glu Leu



100 105 110  
Gln Lys Lys Gln Leu Cys Ser Phe Glu Ile Tyr Glu Val Pro Trp Glu

115 120 125  
Asp Arg Met Ser Leu Val Asn Ser Arg Cys Gln Glu Ala

130 135 140

<210> 10

<211> 146

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Arg Leu Leu Gln Leu Leu Phe Arg Ala Ser Pro Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Leu Val Leu Cys Leu Gln Leu Gly Ala Asn Lys Ala Gln Asp Asn Thr

20 25 30

Arg Lys Ile Ile Ile Lys Asn Phe Asp Ile Pro Lys Ser Val Arg Pro

35 40 45

Asn Asp Glu Val Thr Ala Val Leu Ala Val Gln Thr Glu Leu Lys Glu

50 55 60

Cys Met Val Val Lys Thr Tyr Leu Ile Ser Ser Ile Pro Leu Gln Gly

65 70 75 80

Ala Phe Asn Tyr Lys Tyr Thr Ala Cys Leu Cys Asp Asp Asn Pro Lys

85 90 95

Thr Phe Tyr Trp Asp Phe Tyr Thr Asn Arg Thr Val Gln Ile Ala Ala

100 105 110

Val Val Asp Val Ile Arg Glu Leu Gly Ile Cys Pro Asp Asp Ala Ala

115 120 125

Val Ile Pro Ile Lys Asn Asn Arg Phe Tyr Thr Ile Glu Ile Leu Lys

130 135 140

Val Glu

145

<210> 11

<211> 176

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Lys Pro Leu Leu Leu Ala Val Ser Leu Gly Leu Ile Ala Ala Leu

1 5 10 15

Gln Ala His His Leu Leu Ala Ser Asp Glu Glu Ile Gln Asp Val Ser

20 25 30

Gly Thr Trp Tyr Leu Lys Ala Met Thr Val Asp Arg Glu Phe Pro Glu

35 40 45

Met Asn Leu Glu Ser Val Thr Pro Met Thr Leu Thr Thr Leu Glu Gly

50 55 60

Gly Asn Leu Glu Ala Lys Val Thr Met Leu Ile Ser Gly Arg Cys Gln

65 70 75 80

Glu Val Lys Ala Val Leu Glu Lys Thr Asp Glu Pro Gly Lys Tyr Thr

85 90 95

Ala Asp Gly Gly Lys His Val Ala Tyr Ile Ile Arg Ser His Val Lys

100 105 110

Asp His Tyr Ile Phe Tyr Cys Glu Gly Glu Leu His Gly Lys Pro Val

115 120 125

Arg Gly Val Lys Leu Val Gly Arg Asp Pro Lys Asn Asn Leu Glu Ala

130 135 140

Leu Glu Asp Phe Glu Lys Ala Ala Gly Ala Arg Gly Leu Ser Thr Glu

145 150 155 160

Ser Ile Leu Ile Pro Arg Gln Ser Glu Thr Cys Ser Pro Gly Ser Asp

165 170 175

<210> 12

<211> 627

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Arg Gly Ser Val Ser Asp Glu Glu Met Met Glu Leu Arg Glu

1 5 10 15

Ala Phe Ala Lys Val Asp Thr Asp Gly Asn Gly Tyr Ile Ser Phe Asn  
20 25 30  
Glu Leu Asn Asp Leu Phe Lys Ala Ala Cys Leu Pro Leu Pro Gly Tyr  
35 40 45  
Arg Val Arg Glu Ile Thr Glu Asn Leu Met Ala Thr Gly Asp Leu Asp  
50 55 60  
Gln Asp Gly Arg Ile Ser Phe Asp Glu Phe Ile Lys Ile Phe His Gly  
65 70 75 80  
  
Leu Lys Ser Thr Asp Val Ala Lys Thr Phe Arg Lys Ala Ile Asn Lys  
85 90 95  
Lys Glu Gly Ile Cys Ala Ile Gly Gly Thr Ser Glu Gln Ser Ser Val  
100 105 110  
Gly Thr Gln His Ser Tyr Ser Glu Glu Glu Lys Tyr Ala Phe Val Asn  
115 120 125  
Trp Ile Asn Lys Ala Leu Glu Asn Asp Pro Asp Cys Arg His Val Ile  
130 135 140  
Pro Met Asn Pro Asn Thr Asn Asp Leu Phe Asn Ala Val Gly Asp Gly  
  
145 150 155 160  
Ile Val Leu Cys Lys Met Ile Asn Leu Ser Val Pro Asp Thr Ile Asp  
165 170 175  
Glu Arg Thr Ile Asn Lys Lys Lys Leu Thr Pro Phe Thr Ile Gln Glu  
180 185 190  
Asn Leu Asn Leu Ala Leu Asn Ser Ala Ser Ala Ile Gly Cys His Val  
195 200 205  
Val Asn Ile Gly Ala Glu Asp Leu Lys Glu Gly Lys Pro Tyr Leu Val  
210 215 220  
  
Leu Gly Leu Leu Trp Gln Val Ile Lys Ile Gly Leu Phe Ala Asp Ile  
225 230 235 240  
Glu Leu Ser Arg Asn Glu Ala Leu Ile Ala Leu Leu Arg Glu Gly Glu  
245 250 255  
Ser Leu Glu Asp Leu Met Lys Leu Ser Pro Glu Glu Leu Leu Leu Arg  
260 265 270

Trp Ala Asn Tyr His Leu Glu Asn Ala Gly Cys Asn Lys Ile Gly Asn  
275 280 285

Phe Ser Thr Asp Ile Lys Asp Ser Lys Ala Tyr Tyr His Leu Leu Glu  
290 295 300

Gln Val Ala Pro Lys Gly Asp Glu Glu Gly Val Pro Ala Val Val Ile  
305 310 315 320

Asp Met Ser Gly Leu Arg Glu Lys Asp Asp Ile Gln Arg Ala Glu Cys  
325 330 335

Met Leu Gln Gln Ala Glu Arg Leu Gly Cys Arg Gln Phe Val Thr Ala  
340 345 350

Thr Asp Val Val Arg Gly Asn Pro Lys Leu Asn Leu Ala Phe Ile Ala  
355 360 365

Asn Leu Phe Asn Arg Tyr Pro Ala Leu His Lys Pro Glu Asn Gln Asp  
370 375 380

Ile Asp Trp Gly Ala Leu Glu Gly Glu Thr Arg Glu Glu Arg Thr Phe  
385 390 395 400

Arg Asn Trp Met Asn Ser Leu Gly Val Asn Pro Arg Val Asn His Leu  
405 410 415

Tyr Ser Asp Leu Ser Asp Ala Leu Val Ile Phe Gln Leu Tyr Glu Lys  
420 425 430

Ile Lys Val Pro Val Asp Trp Asn Arg Val Asn Lys Pro Pro Tyr Pro  
435 440 445

Lys Leu Gly Gly Asn Met Lys Lys Leu Glu Asn Cys Asn Tyr Ala Val  
450 455 460

Glu Leu Gly Lys Asn Gln Ala Lys Phe Ser Leu Val Gly Ile Gly Gly  
465 470 475 480

Gln Asp Leu Asn Glu Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Ala Leu Ile Trp  
485 490 495

Gln Leu Met Arg Arg Tyr Thr Leu Asn Ile Leu Glu Glu Ile Gly Gly  
500 505 510

Gly Gln Lys Val Asn Asp Asp Ile Ile Val Asn Trp Val Asn Glu Thr

515 520 525  
 Leu Arg Glu Ala Lys Lys Ser Ser Ser Ile Ser Ser Phe Lys Asp Pro  
 530 535 540  
 Lys Ile Ser Thr Ser Leu Pro Val Leu Asp Leu Ile Asp Ala Ile Gln  
 545 550 555 560  
 Pro Gly Ser Ile Asn Tyr Asp Leu Leu Lys Thr Glu Asn Leu Asn Asp  
 565 570 575  
 Asp Glu Lys Leu Asn Asn Ala Lys Tyr Ala Ile Ser Met Ala Arg Lys

580 585 590  
 Ile Gly Ala Arg Val Tyr Ala Leu Pro Glu Asp Leu Val Glu Val Asn  
 595 600 605  
 Pro Lys Met Val Met Thr Val Phe Ala Cys Leu Met Gly Lys Gly Met  
 610 615 620

Lys Arg Val

625

<210> 13

<211> 710

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Lys Leu Val Phe Leu Val Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu Gly Leu  
 1 5 10 15

Cys Leu Ala Gly Arg Arg Arg Ser Val Gln Trp Cys Ala Val Ser Gln

20 25 30

Pro Glu Ala Thr Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val

35 40 45

Arg Gly Pro Pro Val Ser Cys Ile Lys Arg Asp Ser Pro Ile Gln Cys

50 55 60

Ile Gln Ala Ile Ala Glu Asn Arg Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly

65 70 75 80

Gly Phe Ile Tyr Glu Ala Gly Leu Ala Pro Tyr Lys Leu Arg Pro Val

85 90 95

Ala Ala Glu Val Tyr Gly Thr Glu Arg Gln Pro Arg Thr His Tyr Tyr  
100 105 110

Ala Val Ala Val Val Lys Lys Gly Gly Ser Phe Gln Leu Asn Glu Leu  
115 120 125

Gln Gly Leu Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Arg Arg Thr Ala Gly Trp  
130 135 140

Asn Val Pro Ile Gly Thr Leu Arg Pro Phe Leu Asn Trp Thr Gly Pro  
145 150 155 160

Pro Glu Pro Ile Glu Ala Ala Val Ala Arg Phe Phe Ser Ala Ser Cys  
165 170 175

Val Pro Gly Ala Asp Lys Gly Gln Phe Pro Asn Leu Cys Arg Leu Cys  
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Glu Asn Lys Cys Ala Phe Ser Ser Gln Glu Pro Tyr  
195 200 205

Phe Ser Tyr Ser Gly Ala Phe Lys Cys Leu Arg Asp Gly Ala Gly Asp  
210 215 220

Val Ala Phe Ile Arg Glu Ser Thr Val Phe Glu Asp Leu Ser Asp Glu  
225 230 235 240

Ala Glu Arg Asp Glu Tyr Glu Leu Leu Cys Pro Asp Asn Thr Arg Lys  
245 250 255

Pro Val Asp Lys Phe Lys Asp Cys His Leu Ala Arg Val Pro Ser His  
260 265 270

Ala Val Val Ala Arg Ser Val Asn Gly Lys Glu Asp Ala Ile Trp Asn  
275 280 285

Leu Leu Arg Gln Ala Gln Glu Lys Phe Gly Lys Asp Lys Ser Pro Lys  
290 295 300

Phe Gln Leu Phe Gly Ser Pro Ser Gly Gln Lys Asp Leu Leu Phe Lys  
305 310 315 320

Asp Ser Ala Ile Gly Phe Ser Arg Val Pro Pro Arg Ile Asp Ser Gly  
325 330 335

Leu Tyr Leu Gly Ser Gly Tyr Phe Thr Ala Ile Gln Asn Leu Arg Lys  
340 345 350

Ser Glu Glu Glu Val Ala Ala Arg Arg Ala Arg Val Val Trp Cys Ala  
 355 360 365  
 Val Gly Glu Gln Glu Leu Arg Lys Cys Asn Gln Trp Ser Gly Leu Ser  
 370 375 380  
 Glu Gly Ser Val Thr Cys Ser Ser Ala Ser Thr Thr Glu Asp Cys Ile  
 385 390 395 400  
 Ala Leu Val Leu Lys Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly  
 405 410 415  
 Tyr Val Tyr Thr Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu  
 420 425 430  
 Asn Tyr Lys Ser Gln Gln Ser Ser Asp Pro Asp Pro Asn Cys Val Asp  
 435 440 445  
 Arg Pro Val Glu Gly Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Arg Arg Ser Asp  
 450 455 460  
 Thr Ser Leu Thr Trp Asn Ser Val Lys Gly Lys Lys Ser Cys His Thr  
 465 470 475 480  
 Ala Val Asp Arg Thr Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Leu Phe  
 485 490 495  
 Asn Gln Thr Gly Ser Cys Lys Phe Asp Glu Tyr Phe Ser Gln Ser Cys  
 500 505 510  
 Ala Pro Gly Ser Asp Pro Arg Ser Asn Leu Cys Ala Leu Cys Ile Gly  
 515 520 525  
 Asp Glu Gln Gly Glu Asn Lys Cys Val Pro Asn Ser Asn Glu Arg Tyr  
 530 535 540  
 Tyr Gly Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asn Ala Gly Asp  
 545 550 555 560  
 Val Ala Phe Val Lys Asp Val Thr Val Leu Gln Asn Thr Asp Gly Asn  
 565 570 575  
 Asn Asn Glu Ala Trp Ala Lys Asp Leu Lys Leu Ala Asp Phe Ala Leu  
 580 585 590  
 Leu Cys Leu Asp Gly Lys Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Arg Ser Cys

595 600 605  
 His Leu Ala Met Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Met Asp Lys  
 610 615 620  
 Val Glu Arg Leu Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Lys Phe Gly  
 625 630 635 640  
 Arg Asn Gly Ser Asp Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Gln Ser Glu  
 645 650 655  
 Thr Lys Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Arg Leu

660 665 670  
 His Gly Lys Thr Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Pro Gln Tyr Val Ala  
 675 680 685  
 Gly Ile Thr Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala  
 690 695 700  
 Cys Glu Phe Leu Arg Lys

705 710

<210> 14

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Lys Ala Ala Val Leu Thr Leu Ala Val Leu Phe Leu Thr Gly Ser

1 5 10 15

Gln Ala Arg His Phe Trp Gln Gln Asp Glu Pro Pro Gln Ser Pro Trp

20 25 30

Asp Arg Val Lys Asp Leu Ala Thr Val Tyr Val Asp Val Leu Lys Asp

35 40 45

Ser Gly Arg Asp Tyr Val Ser Gln Phe Glu Gly Ser Ala Leu Gly Lys

50 55 60

Gln Leu Asn Leu Lys Leu Leu Asp Asn Trp Asp Ser Val Thr Ser Thr

65 70 75 80

Phe Ser Lys Leu Arg Glu Gln Leu Gly Pro Val Thr Gln Glu Phe Trp

85 90 95



Asp Asn Leu Glu Lys Glu Thr Glu Gly Leu Arg Gln Glu Met Ser Lys  
100 105 110  
Asp Leu Glu Glu Val Lys Ala Lys Val Gln Pro Tyr Leu Asp Asp Phe  
115 120 125  
Gln Lys Lys Trp Gln Glu Glu Met Glu Leu Tyr Arg Gln Lys Val Glu  
130 135 140  
Pro Leu Arg Ala Glu Leu Gln Glu Gly Ala Arg Gln Lys Leu His Glu  
145 150 155 160

Leu Gln Glu Lys Leu Ser Pro Leu Gly Glu Glu Met Arg Asp Arg Ala  
165 170 175  
Arg Ala His Val Asp Ala Leu Arg Thr His Leu Ala Pro Tyr Ser Asp  
180 185 190  
Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Lys Glu Asn  
195 200 205  
Gly Gly Ala Arg Leu Ala Glu Tyr His Ala Lys Ala Thr Glu His Leu  
210 215 220  
Ser Thr Leu Ser Glu Lys Ala Lys Pro Ala Leu Glu Asp Leu Arg Gln

225 230 235 240  
Gly Leu Leu Pro Val Leu Glu Ser Phe Lys Val Ser Phe Leu Ser Ala  
245 250 255  
Leu Glu Glu Tyr Thr Lys Lys Leu Asn Thr Gln  
260 265

<210> 15  
<211> 698  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 15

Met Arg Leu Ala Val Gly Ala Leu Leu Val Cys Ala Val Leu Gly Leu  
1 5 10 15  
Cys Leu Ala Val Pro Asp Lys Thr Val Arg Trp Cys Ala Val Ser Glu  
20 25 30  
His Glu Ala Thr Lys Cys Gln Ser Phe Arg Asp His Met Lys Ser Val

35 40 45  
 Ile Pro Ser Asp Gly Pro Ser Val Ala Cys Val Lys Lys Ala Ser Tyr  
 50 55 60  
 Leu Asp Cys Ile Arg Ala Ile Ala Ala Asn Glu Ala Asp Ala Val Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Asp Ala Gly Leu Val Tyr Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Asn Asn Leu  
 85 90 95  
  
 Lys Pro Val Val Ala Glu Phe Tyr Gly Ser Lys Glu Asp Pro Gln Thr  
 100 105 110  
 Phe Tyr Tyr Ala Val Ala Val Val Lys Lys Asp Ser Gly Phe Gln Met  
 115 120 125  
 Asn Gln Leu Arg Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Gly Arg Ser  
 130 135 140  
 Ala Gly Trp Asn Ile Pro Ile Gly Leu Leu Tyr Cys Asp Leu Pro Glu  
 145 150 155 160  
 Pro Arg Lys Pro Leu Glu Lys Ala Val Ala Asn Phe Phe Ser Gly Ser  
  
 165 170 175  
 Cys Ala Pro Cys Ala Asp Gly Thr Asp Phe Pro Gln Leu Cys Gln Leu  
 180 185 190  
 Cys Pro Gly Cys Gly Cys Ser Thr Leu Asn Gln Tyr Phe Gly Tyr Ser  
 195 200 205  
 Gly Ala Phe Lys Cys Leu Lys Asp Gly Ala Gly Asp Val Ala Phe Val  
 210 215 220  
 Lys His Ser Thr Ile Phe Glu Asn Leu Ala Asn Lys Ala Asp Arg Asp  
 225 230 235 240  
  
 Gln Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Asn Thr Arg Lys Pro Val Asp Glu  
 245 250 255  
 Tyr Lys Asp Cys His Leu Ala Gln Val Pro Ser His Thr Val Val Ala  
 260 265 270  
 Arg Ser Met Gly Gly Lys Glu Asp Leu Ile Trp Glu Leu Leu Asn Gln  
 275 280 285  
 Ala Gln Glu His Phe Gly Lys Asp Lys Ser Lys Glu Phe Gln Leu Phe

290                      295                      300  
 Ser Ser Pro His Gly Lys Asp Leu Leu Phe Lys Asp Ser Ala His Gly  
  
 305                      310                      315                      320  
 Phe Leu Lys Val Pro Pro Arg Met Asp Ala Lys Met Tyr Leu Gly Tyr  
                          325                      330                      335  
 Glu Tyr Val Thr Ala Ile Arg Asn Leu Arg Glu Gly Thr Cys Pro Glu  
                          340                      345                      350  
 Ala Pro Thr Asp Glu Cys Lys Pro Val Lys Trp Cys Ala Leu Ser His  
                          355                      360                      365  
 His Glu Arg Leu Lys Cys Asp Glu Trp Ser Val Asn Ser Val Gly Lys  
                          370                      375                      380  
  
 Ile Glu Cys Val Ser Ala Glu Thr Thr Glu Asp Cys Ile Ala Lys Ile  
 385                      390                      395                      400  
 Met Asn Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly Phe Val Tyr  
                          405                      410                      415  
 Ile Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu Asn Tyr Asn  
                          420                      425                      430  
 Lys Ser Asp Asn Cys Glu Asp Thr Pro Glu Ala Gly Tyr Phe Ala Ile  
                          435                      440                      445  
 Ala Val Val Lys Lys Ser Ala Ser Asp Leu Thr Trp Asp Asn Leu Lys  
  
 450                      455                      460  
 Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val Gly Arg Thr Ala Gly Trp Asn  
 465                      470                      475                      480  
 Ile Pro Met Gly Leu Leu Tyr Asn Lys Ile Asn His Cys Arg Phe Asp  
                          485                      490                      495  
 Glu Phe Phe Ser Glu Gly Cys Ala Pro Gly Ser Lys Lys Asp Ser Ser  
                          500                      505                      510  
 Leu Cys Lys Leu Cys Met Gly Ser Gly Leu Asn Leu Cys Glu Pro Asn  
                          515                      520                      525  
  
 Asn Lys Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Val  
 530                      535                      540

Glu Lys Gly Asp Val Ala Phe Val Lys His Gln Thr Val Pro Gln Asn  
545 550 555 560  
Thr Gly Gly Lys Asn Pro Asp Pro Trp Ala Lys Asn Leu Asn Glu Lys  
565 570 575  
Asp Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Gly Thr Arg Lys Pro Val Glu Glu  
580 585 590  
Tyr Ala Asn Cys His Leu Ala Arg Ala Pro Asn His Ala Val Val Thr  
595 600 605  
Arg Lys Asp Lys Glu Ala Cys Val His Lys Ile Leu Arg Gln Gln Gln  
610 615 620  
His Leu Phe Gly Ser Asn Val Thr Asp Cys Ser Gly Asn Phe Cys Leu  
625 630 635 640  
Phe Arg Ser Glu Thr Lys Asp Leu Leu Phe Arg Asp Asp Thr Val Cys  
645 650 655  
Leu Ala Lys Leu His Asp Arg Asn Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Glu  
660 665 670  
675 680 685  
Leu Leu Glu Ala Cys Thr Phe Arg Arg Pro  
690 695  
<210> 16  
<211> 531  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 16  
Met Ser Lys Pro His Ser Glu Ala Gly Thr Ala Phe Ile Gln Thr Gln  
1 5 10 15  
Gln Leu His Ala Ala Met Ala Asp Thr Phe Leu Glu His Met Cys Arg  
20 25 30  
35 40 45  
Leu Asp Ile Asp Ser Pro Pro Ile Thr Ala Arg Asn Thr Gly Ile Ile  
35 40 45  
Cys Thr Ile Gly Pro Ala Ser Arg Ser Val Glu Thr Leu Lys Glu Met

50                      55                      60  
 Ile Lys Ser Gly Met Asn Val Ala Arg Leu Asn Phe Ser His Gly Thr  
 65                      70                      75                      80  
 His Glu Tyr His Ala Glu Thr Ile Lys Asn Val Arg Thr Ala Thr Glu  
                     85                      90                      95  
 Ser Phe Ala Ser Asp Pro Ile Leu Tyr Arg Pro Val Ala Val Ala Leu  
  
                     100                      105                      110  
 Asp Thr Lys Gly Pro Glu Ile Arg Thr Gly Leu Ile Lys Gly Ser Gly  
                     115                      120                      125  
 Thr Ala Glu Val Glu Leu Lys Lys Gly Ala Thr Leu Lys Ile Thr Leu  
                     130                      135                      140  
 Asp Asn Ala Tyr Met Glu Lys Cys Asp Glu Asn Ile Leu Trp Leu Asp  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Asn Ile Cys Lys Val Val Glu Val Gly Ser Lys Ile Tyr Val  
                     165                      170                      175  
  
 Asp Asp Gly Leu Ile Ser Leu Gln Val Lys Gln Lys Gly Ala Asp Phe  
                     180                      185                      190  
 Leu Val Thr Glu Val Glu Asn Gly Gly Ser Leu Gly Ser Lys Lys Gly  
                     195                      200                      205  
 Val Asn Leu Pro Gly Ala Ala Val Asp Leu Pro Ala Val Ser Glu Lys  
                     210                      215                      220  
 Asp Ile Gln Asp Leu Lys Phe Gly Val Glu Gln Asp Val Asp Met Val  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Ala Ser Phe Ile Arg Lys Ala Ser Asp Val His Glu Val Arg Lys  
  
                     245                      250                      255  
 Val Leu Gly Glu Lys Gly Lys Asn Ile Lys Ile Ile Ser Lys Ile Glu  
                     260                      265                      270  
 Asn His Glu Gly Val Arg Arg Phe Asp Glu Ile Leu Glu Ala Ser Asp  
                     275                      280                      285  
 Gly Ile Met Val Ala Arg Gly Asp Leu Gly Ile Glu Ile Pro Ala Glu  
                     290                      295                      300  
 Lys Val Phe Leu Ala Gln Lys Met Met Ile Gly Arg Cys Asn Arg Ala

305				310				315				320			
Gly	Lys	Pro	Val	Ile	Cys	Ala	Thr	Gln	Met	Leu	Glu	Ser	Met	Ile	Lys
				325				330				335			
Lys	Pro	Arg	Pro	Thr	Arg	Ala	Glu	Gly	Ser	Asp	Val	Ala	Asn	Ala	Val
340								345				350			
Leu	Asp	Gly	Ala	Asp	Cys	Ile	Met	Leu	Ser	Gly	Glu	Thr	Ala	Lys	Gly
355								360				365			
Asp	Tyr	Pro	Leu	Glu	Ala	Val	Arg	Met	Gln	His	Leu	Ile	Ala	Arg	Glu
370								375				380			
Ala	Glu	Ala	Ala	Ile	Tyr	His	Leu	Gln	Leu	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Arg
385				390				395				400			
Leu	Ala	Pro	Ile	Thr	Ser	Asp	Pro	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Val	Gly	Ala
				405								415			
Val	Glu	Ala	Ser	Phe	Lys	Cys	Cys	Ser	Gly	Ala	Ile	Ile	Val	Leu	Thr
420								425				430			
Lys	Ser	Gly	Arg	Ser	Ala	His	Gln	Val	Ala	Arg	Tyr	Arg	Pro	Arg	Ala
435								440				445			
Pro	Ile	Ile	Ala	Val	Thr	Arg	Asn	Pro	Gln	Thr	Ala	Arg	Gln	Ala	His
450								455				460			
Leu	Tyr	Arg	Gly	Ile	Phe	Pro	Val	Leu	Cys	Lys	Asp	Pro	Val	Gln	Glu
465				470								480			
Ala	Trp	Ala	Glu	Asp	Val	Asp	Leu	Arg	Val	Asn	Phe	Ala	Met	Asn	Val
				485								495			
Gly	Lys	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Lys	Lys	Gly	Asp	Val	Val	Ile	Val	Leu
500								505				510			
Thr	Gly	Trp	Arg	Pro	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Asn	Thr	Met	Arg	Val	Val
515								520				525			
Pro Val Pro															

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Lys Arg Val Leu Val Leu Leu Leu Ala Val Ala Phe Gly His Ala

1 5 10 15

Leu Glu Arg Gly Arg Asp Tyr Glu Lys Asn Lys Val Cys Lys Glu Phe

20 25 30

Ser His Leu Gly Lys Glu Asp Phe Thr Ser Leu Ser Leu Val Leu Tyr

35 40 45

Ser Arg Lys Phe Pro Ser Gly Thr Phe Glu Gln Val Ser Gln Leu Val

50 55 60

Lys Glu Val Val Ser Leu Thr Glu Ala Cys Cys Ala Glu Gly Ala Asp

65 70 75 80

Pro Asp Cys Tyr Asp Thr Arg Thr Ser Ala Leu Ser Ala Lys Ser Cys

85 90 95

Glu Ser Asn Ser Pro Phe Pro Val His Pro Gly Thr Ala Glu Cys Cys

100 105 110

Thr Lys Glu Gly Leu Glu Arg Lys Leu Cys Met Ala Ala Leu Lys His

115 120 125

Gln Pro Gln Glu Phe Pro Thr Tyr Val Glu Pro Thr Asn Asp Glu Ile

130 135 140

Cys Glu Ala Phe Arg Lys Asp Pro Lys Glu Tyr Ala Asn Gln Phe Met

145 150 155 160

Trp Glu Tyr Ser Thr Asn Tyr Gly Gln Ala Pro Leu Ser Leu Leu Val

165 170 175

Ser Tyr Thr Lys Ser Tyr Leu Ser Met Val Gly Ser Cys Cys Thr Ser

180 185 190

Ala Ser Pro Thr Val Cys Phe Leu Lys Glu Arg Leu Gln Leu Lys His

195 200 205

Leu Ser Leu Leu Thr Thr Leu Ser Asn Arg Val Cys Ser Gln Tyr Ala

210 215 220

Ala Tyr Gly Glu Lys Lys Ser Arg Leu Ser Asn Leu Ile Lys Leu Ala

225                      230                      235                      240  
 Gln Lys Val Pro Thr Ala Asp Leu Glu Asp Val Leu Pro Leu Ala Glu  
                          245                      250                      255  
 Asp Ile Thr Asn Ile Leu Ser Lys Cys Cys Glu Ser Ala Ser Glu Asp  
                          260                      265                      270  
  
 Cys Met Ala Lys Glu Leu Pro Glu His Thr Val Lys Leu Cys Asp Asn  
                          275                      280                      285  
 Leu Ser Thr Lys Asn Ser Lys Phe Glu Asp Cys Cys Gln Glu Lys Thr  
                          290                      295                      300  
 Ala Met Asp Val Phe Val Cys Thr Tyr Phe Met Pro Ala Ala Gln Leu  
 305                      310                      315                      320  
 Pro Glu Leu Pro Asp Val Glu Leu Pro Thr Asn Lys Asp Val Cys Asp  
                          325                      330                      335  
 Pro Gly Asn Thr Lys Val Met Asp Lys Tyr Thr Phe Glu Leu Ser Arg  
  
                          340                      345                      350  
 Arg Thr His Leu Pro Glu Val Phe Leu Ser Lys Val Leu Glu Pro Thr  
                          355                      360                      365  
 Leu Lys Ser Leu Gly Glu Cys Cys Asp Val Glu Asp Ser Thr Thr Cys  
                          370                      375                      380  
 Phe Asn Ala Lys Gly Pro Leu Leu Lys Lys Glu Leu Ser Ser Phe Ile  
 385                      390                      395                      400  
 Asp Lys Gly Gln Glu Leu Cys Ala Asp Tyr Ser Glu Asn Thr Phe Thr  
                          405                      410                      415  
  
 Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Ala Glu Arg Leu Lys Ala Lys Leu Pro Asp  
                          420                      425                      430  
 Ala Thr Pro Thr Glu Leu Ala Lys Leu Val Asn Lys His Ser Asp Phe  
                          435                      440                      445  
 Ala Ser Asn Cys Cys Ser Ile Asn Ser Pro Pro Leu Tyr Cys Asp Ser  
                          450                      455                      460  
 Glu Ile Asp Ala Glu Leu Lys Asn Ile Leu  
 465                      470  
 <210>      18



<211> 256  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <  
 400> 18  
 Met Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala Leu Ala Ser Val Leu Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Ser Gly Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ile Val Gly Gly His  
 20 25 30  
 Glu Ala Gln Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala Ser Leu Gln Met Arg  
 35 40 45  
 Gly Asn Pro Gly Ser His Phe Cys Gly Gly Thr Leu Ile His Pro Ser  
 50 55 60  
 Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Arg Asp Ile Pro Gln Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Val Asn Val Val Leu Gly Ala His Asn Val Arg Thr Gln Glu Pro Thr  
 85 90 95  
 Gln Gln His Phe Ser Val Ala Gln Val Phe Leu Asn Asn Tyr Asp Ala  
 100 105 110  
 Glu Asn Lys Leu Asn Asp Val Leu Leu Ile Gln Leu Ser Ser Pro Ala  
 115 120 125  
 Asn Leu Ser Ala Ser Val Ala Thr Val Gln Leu Pro Gln Gln Asp Gln  
 130 135 140  
 Pro Val Pro His Gly Thr Gln Cys Leu Ala Met Gly Trp Gly Arg Val  
 145 150 155 160  
 Gly Ala His Asp Pro Pro Ala Gln Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr  
 165 170 175  
 Val Val Thr Phe Phe Cys Arg Pro His Asn Ile Cys Thr Phe Val Pro  
 180 185 190  
 Arg Arg Lys Ala Gly Ile Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ile  
 195 200 205  
 Cys Asp Gly Ile Ile Gln Gly Ile Asp Ser Phe Val Ile Trp Gly Cys

210                      215                      220  
 Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu Tyr Val  
 225                      230                      235                      240  
 Asp Trp Ile Arg Ser Thr Leu Arg Arg Val Glu Ala Lys Gly Arg Pro  
                          245                      250                      255  
 <210>     19  
 <211>     339  
 <212>     PRT  
 <213>     Homo sapiens  
 <400>     19  
 Met Ser Thr Val His Glu Ile Leu Cys Lys Leu Ser Leu Glu Gly Asp  
       1                      5                      10                      15  
  
 His Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Ala Tyr Thr Asn  
                          20                      25                      30  
 Phe Asp Ala Glu Arg Asp Ala Leu Asn Ile Glu Thr Ala Ile Lys Thr  
                          35                      40                      45  
 Lys Gly Val Asp Glu Val Thr Ile Val Asn Ile Leu Thr Asn Arg Ser  
                          50                      55                      60  
 Asn Ala Gln Arg Gln Asp Ile Ala Phe Ala Tyr Gln Arg Arg Thr Lys  
                          65                      70                      75                      80  
 Lys Glu Leu Ala Ser Ala Leu Lys Ser Ala Leu Ser Gly His Leu Glu  
  
                          85                      90                      95  
 Thr Val Ile Leu Gly Leu Leu Lys Thr Pro Ala Gln Tyr Asp Ala Ser  
                          100                      105                      110  
 Glu Leu Lys Ala Ser Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Ser Leu  
                          115                      120                      125  
 Ile Glu Ile Ile Cys Ser Arg Thr Asn Gln Glu Leu Gln Glu Ile Asn  
                          130                      135                      140  
 Arg Val Tyr Lys Glu Met Tyr Lys Thr Asp Leu Glu Lys Asp Ile Ile  
                          145                      150                      155                      160  
  
 Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Lys Leu Met Val Ala Leu Ala Lys  
                          165                      170                      175

Gly Arg Arg Ala Glu Asp Gly Ser Val Ile Asp Tyr Glu Leu Ile Asp  
180 185 190  
Gln Asp Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Ala Gly Val Lys Arg Lys Gly Thr  
195 200 205  
Asp Val Pro Lys Trp Ile Ser Ile Met Thr Glu Arg Ser Val Pro His  
210 215 220  
Leu Gln Lys Val Phe Asp Arg Tyr Lys Ser Tyr Ser Pro Tyr Asp Met  
225 230 235 240  
Leu Glu Ser Ile Arg Lys Glu Val Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ala Phe  
245 250 255  
Leu Asn Leu Val Gln Cys Ile Gln Asn Lys Pro Leu Tyr Phe Ala Asp  
260 265 270  
Arg Leu Tyr Asp Ser Met Lys Gly Lys Gly Thr Arg Asp Lys Val Leu  
275 280 285  
Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Val Asp Met Leu Lys Ile Arg  
290 295 300  
Ser Glu Phe Lys Arg Lys Tyr Gly Lys Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ile Gln  
305 310 315 320  
Gln Asp Thr Lys Gly Asp Tyr Gln Lys Ala Leu Leu Tyr Leu Cys Gly  
325 330 335  
Gly Asp Asp

<210> 20

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr  
1 5 10 15  
Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe  
20 25 30  
Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val

35                                      40                                      45  
 Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr  
 50                                      55                                      60  
 Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp  
 85                                      90                                      95  
  
 Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro  
 100                                      105                                      110  
 Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser  
 115                                      120                                      125  
 Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn  
 130                                      135                                      140  
 Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu  
  
 165                                      170                                      175  
 Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys  
 180                                      185                                      190  
 Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr  
 195                                      200                                      205  
 Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn  
 210                                      215                                      220  
 Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu  
 225                                      230                                      235                                      240  
  
 Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser  
 245                                      250                                      255  
 Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro  
 260                                      265                                      270  
 Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly  
 275                                      280                                      285  
 Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp

290 295 300  
Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320  
Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro

325 330 335  
Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350  
Tyr

<210> 21  
<211> 911  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 21

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr Gln Tyr Gly Pro Ser  
1 5 10 15

Ser Ala Gly Asn Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Asp Tyr Met  
20 25 30

Ala Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu Asp Pro Ala Trp  
35 40 45

Glu Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Cys Asn Ser His Leu  
50 55 60

Arg Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu Asp Phe Arg Asp  
65 70 75 80

Gly Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser Gly Glu Arg Leu

85 90 95  
Pro Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys Ile Asn Asn Val

100 105 110

Asn Lys Ala Leu Asp Phe Ile Ala Ser Lys Gly Val Lys Leu Val Ser  
115 120 125

Ile Gly Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys Met Thr Leu Gly  
130 135 140

Met Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln Asp Ile Ser Val  
145 150 155 160

Glu Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp Cys Gln Arg Lys  
165 170 175

Thr Ala Pro Tyr Lys Asn Val Asn Val Gln Asn Phe His Ile Ser Trp  
180 185 190

Lys Asp Gly Leu Ala Phe Asn Ala Leu Ile His Arg His Arg Pro Glu  
195 200 205

Leu Ile Glu Tyr Asp Lys Leu Arg Lys Asp Asp Pro Val Thr Asn Leu  
210 215 220

Asn Asn Ala Phe Glu Val Ala Glu Lys Tyr Leu Asp Ile Pro Lys Met

225 230 235 240

Leu Asp Ala Glu Asp Ile Val Asn Thr Ala Arg Pro Asp Glu Lys Ala  
245 250 255

Ile Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe Ser Gly Ala Gln  
260 265 270

Lys Ala Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys Lys Val Leu Ala Val Asn  
275 280 285

Gln Glu Asn Glu His Leu Met Glu Asp Tyr Glu Lys Leu Ala Ser Asp  
290 295 300

Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile Pro Trp Leu Glu Asp Arg Val  
305 310 315 320

Pro Gln Lys Thr Ile Gln Glu Met Gln Gln Lys Leu Glu Asp Phe Arg  
325 330 335

Asp Tyr Arg Arg Val His Lys Pro Pro Lys Val Gln Glu Lys Cys Gln  
340 345 350

Leu Glu Ile Asn Phe Asn Thr Leu Gln Thr Lys Leu Arg Leu Ser Asn  
355 360 365

Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly Lys Met Val Ser Asp Ile Asn

370 375 380

Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala Glu Lys Gly Tyr Glu Glu Trp

385                      390                      395                      400  
 Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu Arg Leu Asp His Leu Ala Glu  
                          405                      410                      415  
 Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His Glu Ala Trp Thr Asp Gly Lys  
                          420                      425                      430  
 Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr Glu Thr Ala Thr Leu Ser Asp  
                          435                      440                      445  
  
 Ile Lys Ala Leu Ile Arg Lys His Glu Ala Phe Glu Ser Asp Leu Ala  
                          450                      455                      460  
 Ala His Gln Asp Arg Val Glu Gln Ile Ala Ala Ile Ala Gln Glu Leu  
 465                      470                      475                      480  
 Asn Glu Leu Asp Tyr Tyr Asp Ser His Asn Val Asn Thr Arg Cys Gln  
                          485                      490                      495  
 Lys Ile Cys Asp Gln Trp Asp Ala Leu Gly Ser Leu Thr His Ser Arg  
                          500                      505                      510  
 Arg Glu Ala Leu Glu Lys Thr Glu Lys Gln Leu Glu Ala Ile Asp Gln  
  
                          515                      520                      525  
 Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Arg Ala Ala Pro Phe Asn Asn Trp Met  
                          530                      535                      540  
 Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln Asp Met Phe Ile Val His Thr Ile  
 545                      550                      555                      560  
 Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser Ala His Asp Gln Phe Lys Ser Thr  
                          565                      570                      575  
 Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg Glu Ala Ile Leu Ala Ile His Lys  
                          580                      585                      590  
  
 Glu Ala Gln Arg Ile Ala Glu Ser Asn His Ile Lys Leu Ser Gly Ser  
                          595                      600                      605  
 Asn Pro Tyr Thr Thr Val Thr Pro Gln Ile Ile Asn Ser Lys Trp Glu  
                          610                      615                      620  
 Lys Val Gln Gln Leu Val Pro Lys Arg Asp His Ala Leu Leu Glu Glu  
 625                      630                      635                      640  
 Gln Ser Lys Gln Gln Ser Asn Glu His Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser

645 650 655  
Gln Ala Asn Val Val Gly Pro Trp Ile Gln Thr Lys Met Glu Glu Ile

660 665 670  
Gly Arg Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly Thr Leu Glu Asp Gln Leu Ser

675 680 685  
His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile Val Asp Tyr Lys Pro Asn Leu

690 695 700  
Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu Ile Gln Glu Ala Leu Ile Phe

705 710 715 720  
Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met Glu His Ile Arg Val Gly Trp

725 730 735

Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg Thr Ile Asn Glu Val Glu Asn  
740 745 750

Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly Ile Ser Gln Glu Gln Met Gln  
755 760 765

Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe Asp Lys Asp His Gly Gly Ala  
770 775 780

Leu Gly Pro Glu Glu Phe Lys Ala Cys Leu Ile Ser Leu Gly Tyr Asp  
785 790 795 800

Val Glu Asn Asp Arg Gln Gly Glu Ala Glu Phe Asn Arg Ile Met Ser

805 810 815  
Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val Thr Phe Gln Ala Phe Ile

820 825 830  
Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr Asp Thr Ala Asp Gln Val

835 840 845  
Ile Ala Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp Lys Asn Phe Ile Thr Ala

850 855 860  
Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp Gln Ala Glu Tyr Cys Ile

865 870 875 880

Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp Ala Val Pro Gly Ala Leu  
885 890 895



Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr Gly Glu Ser Asp Leu

900

905

910

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

【변경전】

제 1항, 제 2항, 제 4항 내지 제 6항, 제 8항 중 어느 한 항의 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 키트로서,

상기 퇴행성 신경질환의 진단은 경도 인지 장애 또는 알츠하이머 질환 중 적어도 하나의 질환을 판별하기 위한 것인, 키트.

【변경후】

제 1항, 제 4항 내지 제 6항, 제 8항 중 어느 한 항의 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 키트로서,

상기 퇴행성 신경질환의 진단은 경도 인지 장애 또는 알츠하이머 질환 중 적어도 하나의 질환을 판별하기 위한 것인, 키트.