



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0045131
(43) 공개일자 2020년05월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
G01N 33/57446 (2019.01)
(21) 출원번호 10-2018-0125768
(22) 출원일자 2018년10월22일
심사청구일자 2018년10월22일

(71) 출원인
한국생명공학연구원
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
정재호
서울특별시 서대문구 연세로 50-1
원미선
대전광역시 유성구 과학로 125
(74) 대리인
특허법인태평양

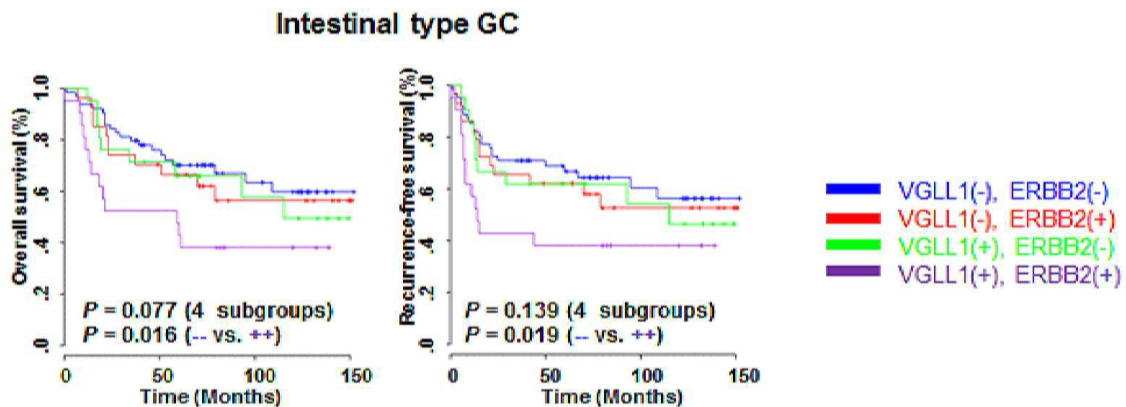
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 장형 위암의 예후 진단 마커

(57) 요약

본 발명은 VGLL1(Vestigial Like Family Member 1) 유전자 발현량을 측정하는 제제를 포함하는 장형(Intestinal type) 위암의 예후 예측용 조성물 및 이를 포함하는 키트, 그리고 장형 위암의 예후 예측에 관한 정보를 제공하는 방법에 관한 것으로, 상기 유전자의 발현량이 장형 위암 환자의 전체 생존율 및 재발 없는 생존율과 밀접한 상관관계를 가짐에 따라, 상기 유전자의 발현량을 측정함으로써 장형 위암 환자의 예후를 예측하여 진단과 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/118 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2333/46 (2013.01)
G01N 2333/71 (2013.01)
G01N 2800/52 (2013.01)

박정찬

대전광역시 유성구 과학로 125

(72) 발명자

김보경

대전광역시 유성구 과학로 125

김선규

대전광역시 유성구 과학로 125

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI13C-2162-020117
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 한국보건산업진흥원
연구사업명 보건의료연구개발사업
연구과제명 RNAi screening에 의한 난치암의 치료 타겟 발굴 및 항암 내성 극복 연구
기 여 율 70/100
주관기관 한국생명공학연구원
연구기간 2017.12.01 ~ 2018.11.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KGM4751814
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 국가과학기술연구회
연구사업명 주요사업(2015-2018)
연구과제명 유전체 빅데이터 기반 난치성 질환 맞춤치료 원천기술 개발사업
기 여 율 30/100
주관기관 한국생명공학연구원
연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

VGLL1(Vestigial Like Family Member 1) 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 포함하는, 장형 위암의 예후 예측용 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 더 포함하는, 장형 위암의 예후 예측용 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

MMP9(Matrix Metalloproteinase 9), *WNT7A*(Wnt Family Member 7A), *RTN3*(Reticulon 3), *EDA*(Ectodysplasin A), *ROPN1B*(Rhopilin Associated Tail Protein 1B), *WIPF3*(WAS/WASL Interacting Protein Family Member 3), *GCNT2*(Glucosaminyl (N-Acetyl) Transferase 2), *TM7SF3*(Transmembrane 7 Superfamily Member 3), *CRABP2*(Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2), *KLK7*(Kallikrein Related Peptidase 7), *DEFB1*(Defensin Beta 1), *RPS6*(Ribosomal Protein S6), *HNRPM*(Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein M), *AURKAIP1*(Aurora Kinase A Interacting Protein 1), *NASP*(Nuclear Autoantigenic Sperm Protein), *CPSF2*(Cleavage And Polyadenylation Specific Factor 2), *GFI1*(Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor), *SNORD31*(Small Nucleolar RNA, C/D Box 31), *RPSA*(Ribosomal Protein SA), *ELAVL1*(ELAV Like RNA Binding Protein 1) 및 *LRRC48*로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 더 포함하는, 장형 위암 예후 예측용 조성물.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3에 있어서,

상기 유전자의 발현량을 측정하는 제제는, 유전자의 mRNA의 양을 측정하는 제제, 유전자로부터 발현된 단백질의 양을 측정하는 제제 또는 이들 둘 모두인, 장형 위암 예후 예측용 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 유전자의 mRNA의 양을 측정하는 제제는 상기 유전자의 mRNA 또는 cDNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브를 포함하는 것인, 장형 위암 예후 예측용 조성물.

청구항 6

청구항 4에 있어서,

상기 유전자로부터 발현된 단백질의 양을 측정하는 제제는 상기 유전자로부터 발현된 단백질에 특이적인 항체 또는 앵타머를 포함하는 것인, 장형 위암 예후 예측용 조성물.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 장형 위암 예후 예측용 키트.

청구항 8

장형 위암 환자의 생물학적 시료로부터 *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정하는 단계; 및 상기 측정된 유전자의 발현

량을 정상인 개체에서의 발현량과 비교하는 단계;를 포함하는 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 유전자의 발현량을 측정하는 단계에서, 상기 *VGLL1* 유전자의 발현량에 더하여 *HER2* 유전자의 발현량을 더 측정하는 것인, 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 유전자의 발현량을 측정하는 단계에서, 상기 *VGLL1* 유전자 및 *HER2* 유전자의 발현량에 더하여, *MMP9*, *WNT7A*, *RTN3*, *EDA*, *ROPN1B*, *WIPF3*, *GCNT2*, *TM7SF3*, *CRABP2*, *KLK7*, *DEFB1*, *RPS6*, *HNRPM*, *AURKAIP1*, *NASP*, *CPSF2*, *GFI1*, *SNORD31*, *RPSA*, *ELAVL1* 및 *LRRC48*로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 더 측정하는 것인, 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 11

청구항 8 내지 청구항 10에 있어서,

상기 유전자의 발현량을 측정하는 단계는, 상기 유전자의 mRNA의 양, 상기 유전자로부터 발현된 단백질의 양, 또는 이들 둘 모두를 측정하는 것인, 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 유전자의 mRNA의 양을 측정하는 것은, 상기 유전자의 mRNA 또는 cDNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브를 이용하는 것인, 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 13

청구항 11에 있어서,

상기 유전자로부터 발현된 단백질의 양을 측정하는 것은, 상기 유전자로부터 발현된 단백질에 특이적인 항체 또는 앵타머를 이용하는 것인, 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 장형 위암(intestinal type gastric cancer)의 예후를 예측할 수 있는 예후 예측용 조성물 및 이를 포함하는 키트, 그리고 예후 예측과 관련된 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 위암은 한국인의 발병률이 세계 1위에 이르는 암으로 이에 대한 예방, 치료 및 예후 예측에 대한 필요성이 큰 질환 중 하나이다. 위암은 병리학적, 조직학적 기반의 로렌 분류(Lauren classification)에 따라 분류할 때 장형(Intestinal type)과 미만형(Diffuse type)으로 나눌 수 있다. 장형 위암의 경우 암세포가 덩어리를 형성하여 증식하는 특징이 있으며 침윤 속도가 느린 경향이 있다. 미만형 위암은 위의 점막 아래에서 퍼져나가는 형상으로 증식하며 암세포들이 위벽으로 침윤하는 특징을 가지는데, 20, 30대의 젊은 층에서 발병률이 높다.

[0004] 장형의 경우 미만형에 비하여 비교적 초기에 발견될 수 있어 치료의 예후가 좋을 수 있으나, 생존율과 재발률의 측면에서 환자를 사망에 이르게 하는 경우가 있어 발병을 조기에 발견해야 할 필요가 있다. 장형 환자 중에서도 예후가 나쁘게 될 환자나 재발 가능성이 높은 환자를 미리 파악하여 예측할 수 있다면 장차 치료 전략 등을 세

위 대응할 수 있어 치료가능성 및 생존율을 상승시킬 수 있는 가능성이 있다.

[0005] 암의 발병에는 여러 가지 유전자들의 발현이 비정상적으로 조절되는 것이 원인이 되므로, 암 발병의 진단이나 예후를 예측하는데 있어서 특정 암과 연관되어 있는 유전자의 발현량을 정상 세포에서의 발현량과 비교하여 분석할 수 있다. 이렇게 특정한 질병의 존재나 질병 상태의 심각성, 예후 등을 측정할 수 있는 지표가 되는 바이오마커(biomarker)를 찾아내고 이를 분석할 수 있는 조성물 및 방법을 발견함으로써, 질환의 치료에 있어 성공률과 생존가능성을 높여 환자들의 고통과 비용을 절감하는데 도움이 될 것이다.

[0006] *HER2*(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) 유전자는 세포의 분열과 관련된 조절 기작에 관여하는 기능을 가진 유전자로 과발현되거나 단백질 분자가 과활성되는 경우 암을 유발하는 것으로 알려져 있어, 각종 암의 진단에 있어 *HER2* 유전자의 발현량을 측정하여 확인하는 방법이 제시되어 있다. 장형 위암 환자에 있어서도 *HER2* 유전자의 발현량이 높게 나타나기는 하나, 분석에 따라 예후와 관련하여 악성 관련성이 불분명한 점이 있는 단점이 있다. 이에 장형 위암 환자의 예후를 예측하는데 있어 더 정확성을 갖춘 진단마커가 필요한 현실이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 위암 환자, 그 중에서도 장형(Intestinal type) 위암 환자의 예후를 보다 높은 정확도로 예측할 수 있는 조성물 및 키트, 그리고 이를 이용한 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 측면은 *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 포함하는 위암 예후 예측용 조성물을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 상기 조성물을 포함하는 위암 예후 예측용 키트를 제공한다.

[0012] 아울러, 본 발명의 또 다른 측면은 장형 위암 환자의 생물학적 시료로부터 *VGLL1* 유전자의 mRNA 또는 상기 유전자로부터 발현되는 단백질이 존재하는 양을 측정하여 정상인 개체의 시료로부터 측정한 양과 비교하는 단계를 포함하는 예후 예측 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에 따르면, *VGLL1* 유전자의 발현 정도가 장형 위암 환자의 예후와 높은 상관관계를 나타내는 것으로 확인되는바, *VGLL1* 유전자의 발현 정도를 측정함으로써 장형 위암 환자의 예후를 보다 정확하게 예측할 수 있는 효과가 있다.

[0015] 다만, 본 발명의 효과는 상기에서 언급한 효과로 제한되지 아니하며, 언급되지 않은 또 다른 효과들은 하기의 기재로부터 당업자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 장형 및 미만형 위암 환자 총 436명의 임상 데이터를 기반으로, 장형 위암과 미만형 위암에서 *VGLL1* 유전자의 발현량의 차이를 분석한 그래프이다.

도 2의 A 및 B는 장형(A) 239명 및 미만형(B) 197명 위암 환자의 임상 데이터를 기반으로, *VGLL1* 유전자의 발현량이 높은 환자(*VGLL1*-high)와 발현량이 낮은 환자(*VGLL1*-low) 간의 전체 생존율(overall survival, OS) 및 재발 없는 생존율(recurrence-free survival, RFS)의 차이를 분석하여 나타낸 그래프이다.

도 3의 A는 장형 위암 환자의 조직에서의 *HER2* 유전자(*ERBB2* 유전자)의 발현량과 *VGLL1* 유전자의 발현량의 상관

관계를 분석하여 나타낸 것이다. 도 3의 B 및 C는 장형(B) 239명 및 미만형(C) 197명 위암 환자의 임상 데이터를 기반으로 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량을 분석한 그래프이다. 도 3의 B는 장형 위암 환자 중 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량이 높은 환자(ERBB2-high)와 발현량이 낮은 환자(ERBB2-low) 간의 전체 생존율 및 재발 없는 생존율의 차이를 나타낸 것이고, 도 3의 C는 미만형 위암 환자 중 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량이 높은 환자(ERBB2-high)와 발현량이 낮은 환자(ERBB2-low) 간의 전체 생존율 및 재발 없는 생존율의 차이를 나타낸 것이다.

도 4는 장형 위암 환자의 전체 생존율 및 재발 없는 생존율과 VGLL1 유전자 및 HER2 유전자(ERBB2 유전자) 각각의 발현량과의 상관관계 분석을 통해 두 유전자 모두 발현량이 높은 환자군에서 예후가 나쁜 것을 나타낸 그래프이다.

VGLL1(-), ERBB2(-): VGLL1 및 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량이 모두 낮은 환자;

VGLL1(-), ERBB2(+): VGLL1 유전자의 발현량은 낮고 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량이 높은 환자;

VGLL1(+), ERBB2(-): VGLL1 유전자의 발현량이 높고 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량은 낮은 환자;

VGLL1(+), ERBB2(+): VGLL1 및 HER2 유전자(ERBB2 유전자)의 발현량이 모두 높은 환자.

도 5는 VGLL1 유전자의 발현량이 높은 장형 위암 조직에서 특이적으로 높은 수준 또는 특이적으로 낮은 수준의 발현량을 나타내는 다른 유전자들이 있는지를 확인하여, 환자의 예후에 관련되어 있을 것으로 예상되는 상위 21개 유전자를 선별한 표이다.

도 6의 A는 도 5의 상위 21개 유전자들의 발현량을 기초로, 장형 위암 환자의 위험 점수를 계산하여 고위험군과 저위험군으로 분류한 그래프이고, 도 6의 B는 두 군 간의 전체 생존율을 분석한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

먼저, 본 발명에서 이용된 용어를 정의한다.

[0020]

본 발명에서, "예후"는 환자의 질병에 대한 장래의 의학적인 귀추(예를 들어, 전체 생존율, 재발 없는 생존율 등)에 대해 전망하는 것을 의미하며, 질병의 차도(예를 들어, 질병의 회복 등), 질병의 개선되는 정도(예를 들어, 종양의 퇴행 등) 또는 질병의 안정화를 포함하는 양성적 예후를 포함하며, 질병의 재발, 질병의 진행 정도 또는 치명성(예를 들어, 종양의 성장, 전이, 약 저항성 등)을 포함하는 음성적 예후를 포함한다.

[0021]

본 발명에서, "예측"은 환자의 질병에 대한 장래의 의학적인 귀추를 미리 헤아려서 짐작하는 것을 의미하며, 환자의 질병의 경과(예를 들어, 질병의 차도, 개선되는 정도, 안정화, 재발, 진행 정도, 치명성, 악화 등)에 대한 예측을 포함한다.

[0022]

본 발명에서, "생물학적 시료"는 장형 위암 환자 또는 정상인 개체로부터 얻은 조직, 세포, 소변, 타액, 전혈, 혈청, 혈장, 뇌척수액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024]

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0026]

1. 장형 위암 예후 예측용 조성물 및 키트

[0027]

본 발명은 장형 위암 예후 예측용 조성물, 및 상기 조성물을 포함하는 장형 위암 예후 예측용 키트를 제공한다.

[0028]

본 발명의 상기 장형 위암 예후 예측용 조성물은 VGLL1(Vestigial Like Family Member 1) 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 포함한다.

[0029]

상기 장형 위암은 병리학적, 조직학적 특징 기반의 로렌(Lauren) 분류에 따라 위암을 분류하였을 때 미만형(Diffuse type) 위암과 구분되는 것으로, 암세포가 덩어리를 형성하여 한 곳에 몰려서 증식하는 특징을 가진 위암을 의미한다.

[0030]

상기 VGLL1(Vestigial Like Family Member 1) 유전자는 Vestigial Like Family Member 1 단백질을 암호화하는 유전자이다. 상기 VGLL1 유전자로부터 발현된 단백질은 포유동물에서 전사촉진인자 TEF(transcription enhancer

factor, TEAD)의 TEA 도메인 패밀리와 상호작용하여 결합함으로써 공동활성인자(coactivator)로 작용해 종양유전자(oncogene)의 발현을 증가시키고, 이에 따라 세포 증식을 유도하는 특징을 가진 것으로 알려져 있다. 상기 *VGLL1* 유전자의 염기서열 및 상기 *VGLL1* 유전자로부터 발현된 단백질의 아미노산 서열은 NCBI의 GenBank 등의 공개된 데이터베이스나 문헌에서 얻을 수 있다.

- [0031] 상기 *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정하는 제제는 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양 또는 상기 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제일 수 있다.
- [0032] 상기 *VGLL1* 유전자의 mRNA가 존재하는 양을 측정하는 제제는 상기 유전자의 mRNA에 특이적으로 결합하여 인식할 수 있도록 하거나 양을 증폭시킬 수 있는 제제를 의미한다. 구체적인 예로, 상기 mRNA 또는 mRNA를 역전사시켜 만든 cDNA의 염기서열에 특이적으로 결합하는 프라이머 쌍이나 프로브일 수 있다.
- [0033] 상기 프라이머는 자유 3' 말단 수산화기(free 3' hydroxyl group)을 가지는 짧은 길이의 핵산 서열로 상보적인 주형 가닥(template strand)과 염기쌍을 형성함으로써 핵산 중합효소가 주형 가닥을 복제하여 증폭할 때의 시작 지점을 제공하는 역할을 하는 핵산 서열이다. 그리고 상기 프로브는 mRNA 또는 cDNA와 특이적 결합을 이룰 수 있는 서열로 이루어진 수 염기 내지 수백 염기의 길이를 가지는 핵산 절편을 의미한다.
- [0034] 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양은 상기 유전자 서열의 센스 및 안티센스 프라이머를 이용하여 PCR, RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(Competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR) 등의 방법을 수행함으로써 측정할 수 있으며, 상기 유전자의 mRNA 또는 역전사하여 만들어진 cDNA에 특이적 결합을 이룰 수 있는 서열을 가진 프로브를 이용하여 노던 블롯(Northern blot), 마이크로 어레이(Microarray) 등의 방법을 수행함으로써 측정할 수 있으며, 나아가 RNase 보호 분석법(RNase protection assay), 염기서열 분석(sequencing) 등의 방법으로 측정할 수 있으나, 이에 한정하지 않고 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 방법을 사용하는데 필요한 제제이든 가능하다.
- [0035] 상기 *VGLL1* 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하여 인식할 수 있도록 하는 제제를 의미한다. 구체적인 예로, 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 앵타머(aptamer)일 수 있다.
- [0036] 상기 항체는 면역학적으로 상기 단백질의 에피토프(epitope)와 특이적 결합하여 반응성을 갖는 면역글로불린 분자를 의미하며, 단일클론항체, 다클론항체, 전체 길이의 사슬 구조를 가진 항체, 적어도 항원 결합 기능을 갖는 기능적인 단편의 항체 및 재조합 항체를 모두 포함할 수 있다. 상기 앵타머는 상기 단백질을 표적으로 하여 특이적인 결합을 형성할 수 있는 특징을 가지며 안정적인 3차 입체구조를 이루고 있는 단일가닥 핵산 분자를 의미하며, SELEX(Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment) 기술 등을 이용하여 상기 단백질에 특이성을 가진 앵타머를 합성할 수 있다.
- [0037] 상기 유전자로부터 발현된 단백질의 양은 상기 항체 또는 앵타머를 이용하여 웨스턴 블롯(Western blot), 단백질 마이크로 어레이(단백질 칩), ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay), 2차원 전기영동법(2-dimentional electrophoresis), 면역화학염색법(Immunohistochemistry, IHC), 면역형광법(immunofluorescence), 공동면역침전법(Co-Immunoprecipitation assay), FACS(Fluorescence activated cell sorter), 방사선면역분석(Radioimmunoassay, RIA), 방사면역확산법(Radioimmunodiffusion), MALDI-TOF 분석(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 등의 방법으로 측정할 수 있으나, 이에 한정하지 않고 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 방법을 사용하는데 필요한 제제이든 가능하다.
- [0038] 상기 *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 포함하는 조성물은 장형 위암 환자의 예후에 대한 예측 용도로 이용할 수 있다. *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정한 결과, 상기 유전자의 발현량이 높을 경우 장형 위암 환자의 예후가 나쁠 것이라는 예측을 가능하게 하게 하여, 치료를 위한 전략과 대책을 수립할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 구체적인 실시예 1 및 2에서는 *VGLL1* 유전자의 발현량은 위암 환자 중에서도 미만형 위암 환자에 비해 장형 위암 환자에게서 더 높게 나타나며, *VGLL1* 유전자의 발현량이 높은 장형 위암 환자의 전체 생존율(overall survival, OS) 및 재발 없는 생존율(recurrence-free survival, RFS)이 *VGLL1* 유전자의 발현량이 낮은 장형 위암 환자에 비해 더 높게 나타남을 확인하였다(도 1 및 2 참고).
- [0039] 상기 장형 위암 예후 예측용 조성물은 *HER2*(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)의 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 더 포함할 수 있다.
- [0040] 상기 *HER2*(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) 유전자는 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 단백질을 암호화하는 유전자이며, 사람의 경우 *ERBB2*로 명명한다. 원암유전자(proto-oncogene)에 해당하여 유전

자 수가 증폭되는 경우, 과발현되는 경우 또는 발현된 단백질이 과활성되는 경우 암을 유발할 수 있는 유전자이다. 막에 결합된 수용체 티로신 키나아제로 기능하여 세포의 분열과 관련된 조절 기작에 관여하는 특징이 있다. 상기 *HER2* 유전자의 염기서열 및 상기 *HER2* 유전자로부터 발현된 단백질의 아미노산 서열은 NCBI의 GenBank 등의 공개된 데이터베이스나 문헌에서 얻을 수 있다.

[0041] 상기 *HER2* 유전자의 발현량을 측정하는 제제는 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양 또는 상기 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제를 포함한다.

[0042] 상기 *HER2* 유전자의 mRNA가 존재하는 양을 측정하는 제제 또는 상기 *HER2* 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제의 종류는 상기 *VGLL1* 유전자의 mRNA 또는 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제와 관련하여 설명한 바와 동일하다.

[0043] *VGLL1* 유전자의 발현량에 더하여, *HER2* 유전자의 발현량을 함께 측정함으로써, *VGLL1* 유전자의 발현량만 측정하는 경우 또는 *HER2* 유전자의 발현량만 측정하는 경우에 비해 더 높은 정확도로 장형 위암 환자의 예후를 예측할 수 있는 효과를 가진다. 이와 관련하여, 본 발명의 구체적인 실시예 3에서는 *VGLL1* 유전자와 *HER2* 유전자의 발현량이 모두 높은 장형 위암 환자의 경우, 두 유전자 중 하나만 발현량이 높거나 두 유전자 모두 발현량이 낮은 환자에 비해 전체 생존율 및 재발 없는 생존율이 유의하게 낮다는 점을 확인하였다(도 4 참고).

[0044] 또한, 상기 장형 위암 예후 예측용 조성물은 *MMP9*(Matrix Metalloproteinase 9), *WNT7A*(Wnt Family Member 7A), *RTN3*(Reticulon 3), *EDA*(Ectodysplasin A), *ROPN1B*(Rhopilin Associated Tail Protein 1B), *WIPF3*(WAS/WASL Interacting Protein Family Member 3), *GCNT2*(Glucosaminyl (N-Acetyl) Transferase 2), *TM7SF3*(Transmembrane 7 Superfamily Member 3), *CRABP2*(Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2), *KLK7*(Kallikrein Related Peptidase 7), *DEFB1*(Defensin Beta 1), *RPS6*(Ribosomal Protein S6), *HNRPM*(Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein M), *AURKAIP1*(Aurora Kinase A Interacting Protein 1), *NASP*(Nuclear Autoantigenic Sperm Protein), *CPSF2*(Cleavage And Polyadenylation Specific Factor 2), *GFI1*(Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor), *SNORD31*(Small Nucleolar RNA, C/D Box 31), *RPSA*(Ribosomal Protein SA), *ELAVL1*(ELAV Like RNA Binding Protein 1) 및 *LRRC48*로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 더 포함할 수 있다. 상기 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 측정하는 제제는 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양 또는 상기 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제를 포함한다.

[0045] 상기 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 mRNA가 존재하는 양을 측정하는 제제 또는 상기 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제의 종류는 상기 *VGLL1* 유전자의 mRNA 또는 단백질이 존재하는 양을 측정하는 제제와 관련하여 설명한 바와 동일하다.

[0046] *VGLL1* 및 *HER2* 유전자의 발현량과 함께 상기 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 함께 측정함으로써, 장형 위암 환자의 예후를 예측하는 본 발명의 목적과 용도에 있어서 정확도를 더 높일 수 있는 효과가 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 구체적인 실시예 5에서는 상기 군의 유전자들의 발현량을 기초로 장형 위암 환자를 고위험군과 저위험군으로 분류하여 전체 생존율과의 상관관계를 분석한 결과 고위험군의 전체 생존율이 저위험군에 비해 유의하게 낮다는 점을 확인하였다(도 6 참고).

[0048] 상기 조성물은 키트의 형태로 제공될 수 있다.

[0049] 상기 키트는 *VGLL1* 유전자, *HER2* 유전자 및 상기 유전자 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 mRNA가 존재하는 양을 측정하는데 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 성분을 포함하는 조성물, 용액 또는 장치를 포함할 수 있다.

[0050] 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트일 수 있으나, 이에 한정하지 않고 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 방법을 사용하는데 필요한 키트이든 가능하다.

[0051] 구체적으로, 상기 키트는 RT-PCR을 수행하기 위해 필요한 필수적 구성을 포함하는 키트일 수 있다. 예를 들어, 상기 유전자의 mRNA에 특이적으로 결합할 수 있는 프라이머 쌍 외에도, 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, Taq-중합효소(Taq-Polymerase) 및 역전사효소(Reverse transcriptase)와 같은 효소, 반응 완충용액(pH 및 마그네슘 농도는 다양), 디옥시뉴클레오티드(dNTP), DNase 및 RNase 억제제, DEPC-물(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다. 또한, 정량 시 대조군으로 이용되는 유전자에 대하여 특이적으로 결합할 수 있는 프

라이머 쌍을 포함할 수 있다.

- [0052] 다른 구체적 예로, 상기 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수적 구성을 포함하는 키트일 수 있다. 상기 유전자의 mRNA 또는 역전사된 cDNA에 특이적 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드가 부착되어 있는 유리 기판 및 형광 표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 효소, 제제 등을 포함할 수 있다.
- [0053] 상기 키트는 *VGLL1* 유전자, *HER2* 유전자 및 상기 유전자 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는데 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 성분을 포함하는 조성물, 용액 또는 장치를 포함할 수 있다.
- [0054] 상기 키트는 ELISA 키트, 단백질 칩 키트일 수 있으나, 이에 한정하지 않고 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 방법을 사용하는데 필요한 키트이든 가능하다.
- [0055] 구체적으로, 상기 키트는 ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수적 구성을 포함하는 키트일 수 있다. 예를 들어, 항체의 면역학적 검출을 위한 기질, 적절한 반응 완충용액, 상기 유전자로부터 발현된 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 이용하는 항원-항체 복합체의 형성을 검출할 수 있는 시약을 포함할 수 있으며, 여기에는 발색 반응을 매개하는 효소, 형광물질 등으로 표지된 2차 항체 및 발색 기질 등을 포함할 수 있다. 상기 발색 반응을 매개하는 효소의 예로는, 알칼라인 포스파타제(alkaline phosphatase), 산성 포스파타제(acid phosphatase), 퍼옥시다제(oxidase)를 포함할 수 있고, 상기 형광물질의 예로는 콜로이드 골드(Coloid gold), 플루오레신카복실산(FCA), 플루오레신 이소티오시아네이트(FITC), RITC(Rhodamine-B-isothiocyanate), 플루오레신 티오우레아(FTH), 7-아세톡시쿠마린-3-일, 플루오레신-5-일, 플루오레신-6-일, 2',7'-디클로로플루오레신-5-일, 2',7'-디클로로플루오레신-6-일, 디하이드로테트라메틸로사민-4-일, 테트라메틸로다민-5-일, 테트라메틸로다민-6-일, 4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-인다센-3-에틸 또는 4,4-디플루오로-5,7-디페닐-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-에틸 등을 포함할 수 있다. 또한, 정량 시 대조군으로 이용되는 유전자로부터 발현된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 포함할 수 있다.
- [0056] 다른 구체적인 예로, 상기 키트는 단백질 칩을 수행하기 위해 필요한 필수적 구성을 포함하는 키트일 수 있다. 예를 들어, 상기 유전자로부터 발현된 단백질에 대해 특이적으로 결합할 수 있는 하나 이상의 항체가 기판 위의 정해진 위치에 고정되어 배열되어 있는 것일 수 있다. 또한, 정량 시 대조군으로 이용되는 유전자로부터 발현된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 포함할 수 있다.
- [0058] **2. 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보 제공 방법**
- [0059] 본 발명은 장형 위암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0060] 본 발명의 상기 방법은 장형 위암 환자의 생물학적 시료로부터 *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정하는 단계; 및 상기 측정된 유전자의 발현량을 정상인 개체에서의 발현량과 비교하는 단계;를 포함한다.
- [0061] 상기 *VGLL1* 유전자의 발현량을 측정하는 단계에서 *HER2* 유전자의 발현량을 더 측정할 수 있고, 여기에 *MMP9*, *WNT7A*, *RTN3*, *EDA*, *ROPN1B*, *WIPF3*, *GCNT2*, *TM7SF3*, *CRABP2*, *KLK7*, *DEFB1*, *RPS6*, *HNRP*, *AURKAIP1*, *NASP*, *CPSF2*, *GFI1*, *SNORD31*, *RPSA*, *ELAVL1* 및 *LRRC48*로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 더 측정할 수도 있다.
- [0062] 상기 유전자의 발현량을 측정하는 단계는 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양을 측정하거나, 또는 상기 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 것일 수 있다.
- [0063] 상기 정상인 개체에서의 발현량과 비교하는 단계는 상기 측정된 유전자의 발현량을 장형 위암 질환을 가지지 않은 사람으로부터 얻은 상기 유전자의 발현량 데이터와 비교하는 단계를 포함한다. 또한, 상기 장형 위암 질환을 가지지 않은 사람으로부터 얻은 상기 유전자의 발현량 데이터는 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양 또는 상기 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하여 얻은 것을 포함한다.
- [0064] 상기 유전자의 mRNA가 존재하는 양을 측정하는 단계는 상기 유전자의 mRNA에 특이적으로 결합하여 인식할 수 있도록 하거나 양을 증폭시킬 수 있는 체제를 이용하여 측정하는 단계를 의미한다. 구체적인 예로, 상기 mRNA 또는 mRNA를 역전사시켜 만든 cDNA의 염기서열에 특이적으로 결합하는 프라이머 쌍, 프로브를 이용하여 측정하는 것일 수 있으며, PCR, RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(Competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), 노던 블롯(Northern blot), 마이크로 어레이(Microarray), RNase 보호 분석법(RNase protection assay), 염기서열

분석(sequencing) 등의 방법으로 측정할 수 있으나, 이에 한정하지 않고 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 방법을 이용하여 측정하는 것이든 가능하다.

[0065] 상기 유전자로부터 발현된 단백질이 존재하는 양을 측정하는 단계는 상기 단백질에 특이적으로 결합하여 인식할 수 있도록 하는 제제를 이용하여 측정하는 단계를 의미한다. 구체적인 예로, 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 앵타머(aptamer)를 이용하여 측정하는 것일 수 있으며, 웨스턴 블롯(Western blot), 단백질 마이크로 어레이(단백질 칩), ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay), 2차원 전기영동법(2-dimensional electrophoresis), 면역화학염색법(Immunohistochemistry, IHC), 면역형광법(immunofluorescence), 공동면역침전법(Co-Immunoprecipitation assay), FACS(Fluorescence activated cell sorter), 방사선면역분석(Radioimmunoassay, RIA), 방사면역확산법(Radioimmunodiffusion), MALDI-TOF 분석(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 등의 방법으로 측정할 수 있으나, 이에 한정하지 않고 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 방법을 이용하여 측정하는 것이든 가능하다.

[0066] 상기 방법은, 상기 *VGLL1* 유전자의 발현량 또는 *VGLL1* 및 *HER2* 유전자의 발현량이 정상인 개체에서의 유전자 발현량에 비하여 더 높게 나타날 경우, 장형 위암 환자의 예후가 나쁠 것이라는 예측하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0067] 상기 유전자의 발현량 또는 *VGLL1* 및 *HER2* 유전자의 발현량과 함께, *MMP9*, *WNT7A*, *RTN3*, *EDA*, *ROPN1B*, *WIPF3*, *GCNT2*, *TM7SF3*, *CRABP2*, *KLK7*, *DEFB1*, *RPS6*, *HNRPM*, *AURKAIP1*, *NASP*, *CPSF2*, *GFI1*, *SNORD31*, *RPSA*, *ELAVL1* 및 *LRRC48*로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 더 측정하는 경우, 상기 장형 위암 환자의 예후를 예측하는 단계에서, 상기 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자의 발현량을 기반으로 위험 점수(risk score)를 계산함으로써 위험 점수가 정상인 개체에서의 위험 점수에 비해 높은 것으로 분석될 경우 보다 높은 신뢰도로 장형 위암 환자의 예후가 나쁠 것이라는 예측할 수 있다.

[0068] 상기 위험 점수는 상기 군의 유전자의 발현량에 콕스 비례위험모델(Cox proportional hazard model)을 적용해 각 유전자의 위험비(hazard ratio)를 계산하고, 각 유전자의 발현량 값 및 위험비 계수(hazard ratio coefficient)의 곱의 전체 합산으로 산정될 수 있다. 구체적으로, 상기 위험 점수는 하기의 식을 이용하여 계산될 수 있다.

[0069] 장형 위암의 위험 점수 = \sum (유전자 발현량 값) X (유전자 위험비 계수)

[0071] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[0072] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의해 한정되지 아니한다.

실시예 1

[0073] 위암 조직에서의 *VGLL1* 유전자의 발현량 분석

[0074] 연세대학교 세브란스 병원으로부터 제공받은 위암 환자 총 436명의 임상 데이터를 기반으로, 조직학적 분류에 따른 두 종류의 위암 환자에서 나타나는 *VGLL1* 유전자의 발현량 차이를 분석하였다. 장형(Intestinal type) 위암과 미만형(Diffuse) 위암으로 분류하여 두 종류의 위암 환자들의 *VGLL1* 발현량을 비교하였을 때, 위암 중에서도 특히 미만형 위암에 비하여 장형 위암에서 *VGLL1* 유전자의 발현량이 현저하게 높게 나타남을 확인하였다(도 1 참고). 이를 통해, 두 종류의 위암 중에서도 장형 위암과 *VGLL1* 유전자의 발현이 관련이 있음을 확인할 수 있었다.

실시예 2

[0075] 장형 및 미만형 위암 환자의 조직 내 *VGLL1* 유전자와 생존율의 상관관계 분석

[0076] 연세대학교 세브란스 병원으로부터 제공받은 장형 및 미만형 위암 환자 총 436명의 임상 데이터를 기반으로 생존율을 분석하였다. 그 결과, 장형 위암 환자의 조직 내 *VGLL1* 유전자의 발현량이 낮은 장형 위암 환자(*VGLL1*-low)와 *VGLL1* 유전자의 발현량이 높은 장형 위암 환자(*VGLL1*-high)를 비교할 때, 전체 생존율(overall survival, OS)과 재발 없는 생존율(recurrence-free survival, RFS)이 *VGLL1* 유전자의 발현량이 높은 장형 위암 환자(*VGLL1*-high)에게서 더 낮은 것으로 확인되었다(도 2의 A 참고).

[0077] 그러나, 미만형 위암 환자의 경우, 조직 내 *VGLL1* 유전자의 발현량이 낮은 환자와 *VGLL1* 유전자의 발현량이 높은 환자의 전체 생존율 또는 재발 없는 생존율에 큰 차이가 없어, *VGLL1* 유전자의 발현량과 큰 상관관계를 나타내지 않는 것으로 확인되었다(도 2의 B 참고).

[0078] 상기와 같은 결과를 통해, 장형 위암 환자의 경우 *VGLL1* 유전자의 발현량이 전체 생존율 및 재발 없는 생존율과 매우 밀접하게 연관되어 있으나, 미만형 위암 환자의 경우에는 그렇지 않음을 알 수 있었다. 따라서 장형 위암 환자의 조직 내 *VGLL1* 유전자의 발현량이 높게 측정되는 경우, 전체 생존율 및 재발 없는 생존율이 낮아 예후가 나쁠 것으로 예측될 수 있다.

실시예 3

[0079] 장형 위암 환자에서 *VGLL1* 유전자의 발현과 *HER2* 유전자의 발현 간의 상관관계 확인

[0080] 연세대학교 세브란스 병원으로부터 제공 받은 장형 및 미만형 위암 환자 총 436명의 임상 데이터를 기반으로 유전자 발현량을 분석하였다. 장형 위암 환자의 조직 내에서 발현되는 *VGLL1* 유전자와 *HER2* 유전자의 발현량을 비교하여 분석하였을 때, 상기 두 유전자의 발현량 사이에도 일정 수준의 상관관계가 있음을 확인하였다(도 3의 A 참고). 장형 위암 환자의 조직 내 *HER2* 유전자(*ERBB2* 유전자)의 발현량도 *VGLL1* 유전자의 발현량과 마찬가지로 장형 위암 환자의 전체 생존율 및 재발 없는 생존율과 어느 정도의 상관관계를 가지고 있음을 확인하였다(도 3의 B 참고). 그러나, 미만형 위암 환자의 조직 내 *HER2* 유전자(*ERBB2* 유전자)의 발현량은 전체 생존율과 상관관계가 없었다(도 3의 C 참고).

[0081] 나아가, 장형 위암 환자들 중에서 *VGLL1* 유전자와 *HER2* 유전자가 모두 발현량이 높은 경우, 어느 하나만이 과발현된 경우, 두 유전자가 모두 과발현되지 않은 경우로 나누어 생존율을 분석하였다. 그 결과, 상기 두 유전자의 발현량이 모두 높은 장형 위암 환자의 경우, 그렇지 않은 장형 위암 환자에 비하여 전체 생존율 및 재발 없는 생존율이 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(도 4 참고).

[0082] [실시예 2] 및 상기와 같은 결과로 볼 때, *VGLL1* 유전자 또는 *HER2* 유전자의 발현량을 통해 장형 위암 환자의 예후를 예측하는 것도 의미가 있으나, 상기 두 유전자의 발현량을 함께 측정하여 모두 과발현되었는지 여부를 확인하는 방법을 통하여 더 정확도 높은 생존율의 예측이 가능할 수 있다.

실시예 4

[0083] 장형 위암 조직에서의 다른 유전자들의 발현 패턴 확인

[0084] 상기 실시예들에서 확인된 것처럼 *VGLL1* 및 *HER2* 유전자의 발현량을 측정하여 장형 위암 환자의 예후를 예측할 수 있는데, 이 때, 생존율과 상관관계가 있는 추가적인 다른 유전자의 발현량도 함께 측정한다면 예측 정확도를 더 높일 수 있으므로, 장형 위암 조직에서 특이적인 발현량을 나타내는 다른 유전자들이 있는지 여부를 확인하였다.

[0085] 특이적으로 더 높은 수준으로 발현되거나, 특이적으로 더 낮은 수준으로 발현되는 다른 유전자들을 찾아내기 위해, 장형 위암 조직에서 발현되는 전체 유전자들을 대상으로 콕스 비례위험모델(Cox proportional hazard model)을 적용하여 위험비(hazard ratio)를 계산하였다. 이를 바탕으로 위험비 값이 높은 장형 위암 환자의 예후에 관련되어 있을 것으로 예상될 수 있는 상위 21개 유전자를 선별할 수 있었다(도 5 참고).

실시예 5

[0086] 장형 위암 환자에서 [실시예 4]의 유전자들의 발현량과 생존율의 상관관계 분석

[0087] 상기 [실시예 4]에서 추가로 선별한 21개 유전자(도 5 참고)의 발현량이 실제로 장형 위암 환자의 생존율과 어떤 상관관계를 나타내는지를 분석하기 위하여, *VGLL1* 유전자 및 *HER2* 유전자와 함께 상기 추가로 도출된 21개 유전자들의 발현량을 기초로 장형 위암 환자의 위험 점수(risk score)를 계산하여 고위험군과 저위험군으로 분류하였다(도 6의 A 참고).

[0088] 그런 다음, 고위험군과 저위험군 간의 전체 생존율을 분석한 결과, 저위험군에 비하여 고위험군에서 전체 생존율이 유의하게 낮게 나타나는 것을 확인할 수 있었다(도 6의 B 참고).

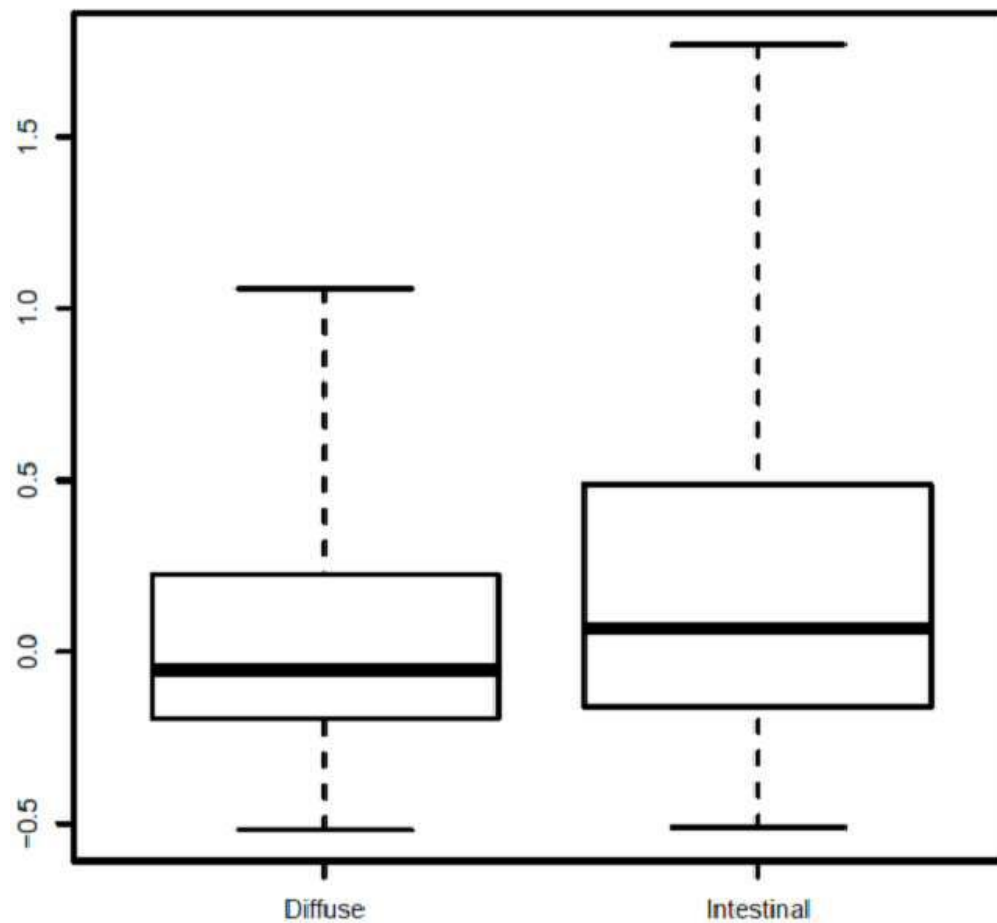
[0089] 상기와 같은 결과를 통해, *VGLL1* 및 *HER2* 유전자의 발현량 외에도 상기 21개 유전자의 발현량을 함께 측정하여 분석하면 장형 위암 환자의 생존율을 예측하는데 있어 더 정확도를 높일 수 있다. 따라서 본 발명에 포함된 조

성물 및 키트를 통해 상기 유전자들의 발현량을 측정하여 장형 위암 환자의 예후를 예측할 수 있고, 정상 환자의 상기 유전자들의 발현량 측정값과의 비교 단계를 거쳐 예후 예측에 대한 정확도 높은 정보를 제공할 수 있다.

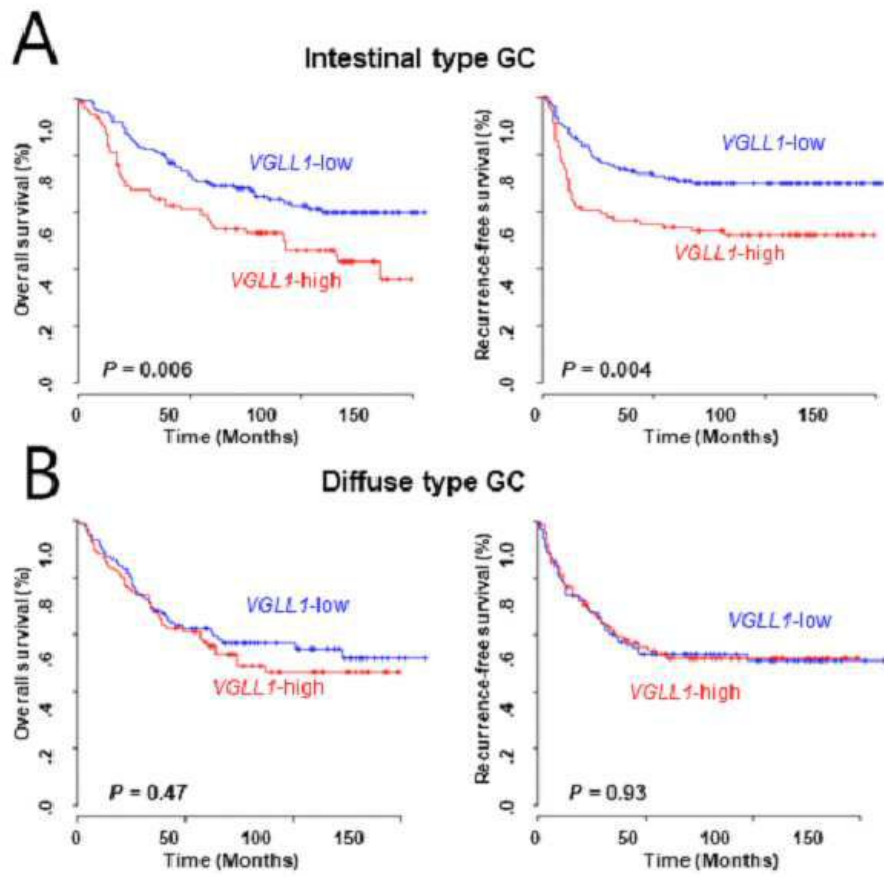
[0091] 이상에서 본 발명은 기재된 실시예에 대해서만 상세히 설명되었지만 본 발명의 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 청구범위에 속함은 당연한 것이다.

도면

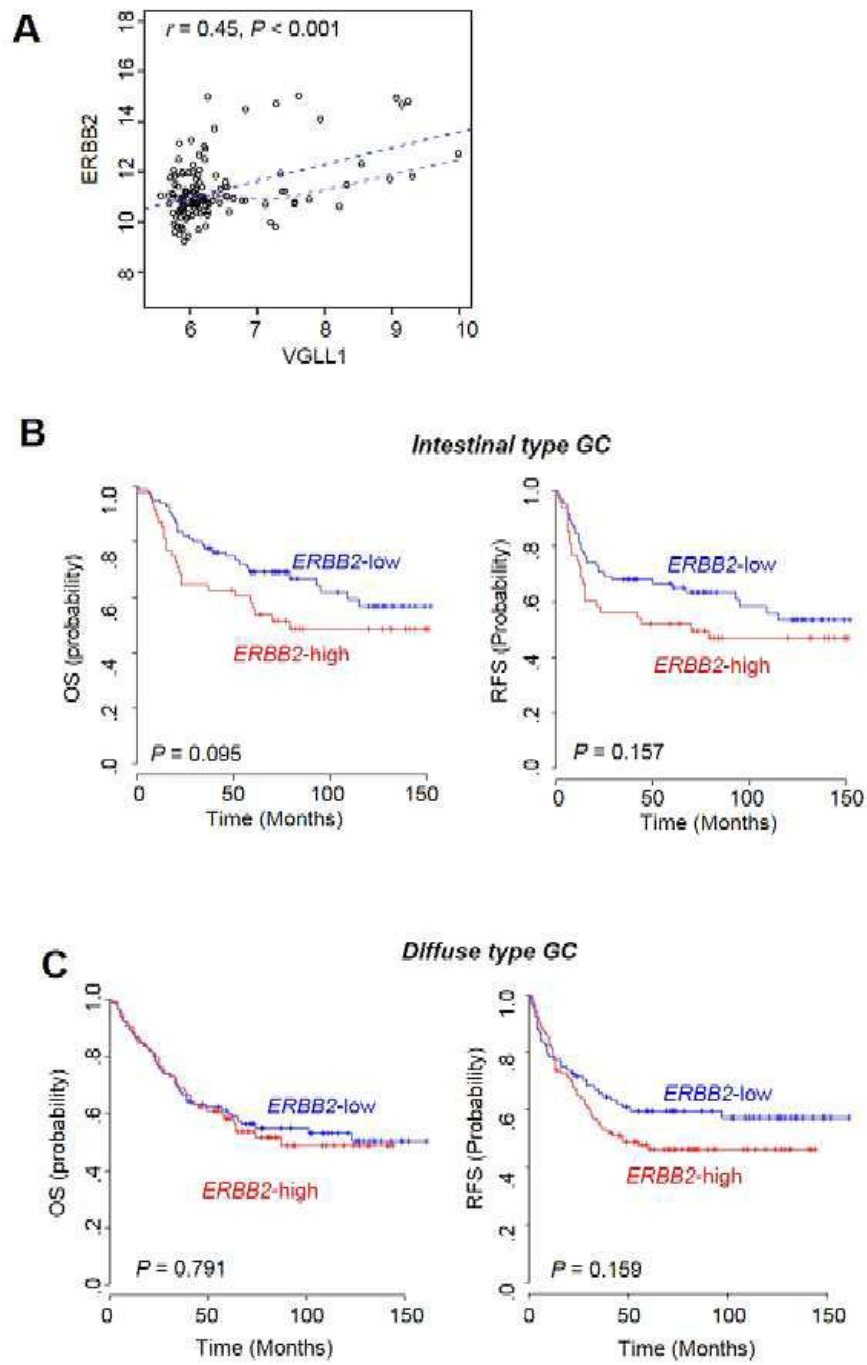
도면1



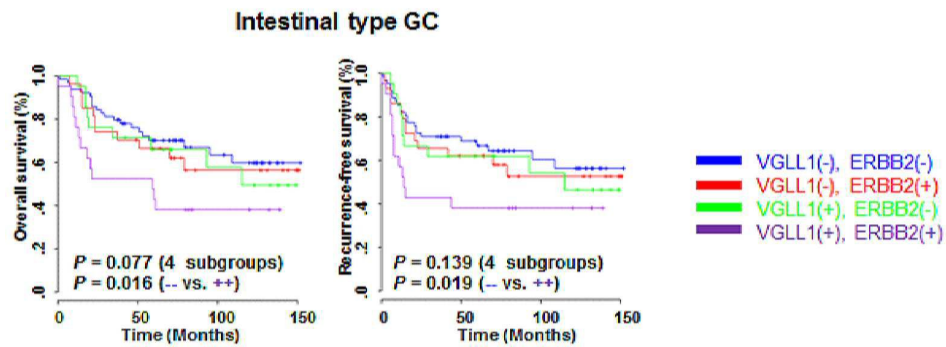
도면2



도면3



도면4



도면5

Probe_Id	Gene_symbol	z_score	p_value	Hazard ratio	CI.Lower	CI.Upper
ILMN_1719753	VGLL1	2.574	1.004E-02	1.268	1.058	1.519
ILMN_1717902	ERBB2	-0.628	5.297E-01	0.732	0.277	1.936
ILMN_1796316	MMP9	-0.575	5.653E-01	0.959	0.833	1.105
ILMN_1778575	WNT7A	4.930	8.211E-07	6.190	2.999	12.777
ILMN_1691001	RTN3	3.965	7.342E-05	5.146	2.290	11.564
ILMN_1671633	EDA	4.081	4.476E-05	4.004	2.057	7.795
ILMN_2344120	ROPN1B	4.480	7.463E-06	3.429	2.000	5.878
ILMN_2161971	WIPF3	4.071	4.684E-05	3.312	1.861	5.896
ILMN_1666986	GCNT2	4.269	1.967E-05	2.420	1.613	3.631
ILMN_1803995	TM7SF3	4.616	3.919E-06	1.628	1.324	2.002
ILMN_1690170	CRABP2	4.169	3.059E-05	1.346	1.171	1.548
ILMN_1745570	KLK7	3.945	7.975E-05	1.268	1.127	1.427
ILMN_1686573	DEFB1	3.945	7.994E-05	1.241	1.115	1.382
ILMN_1808939	RPS6	-3.699	2.162E-04	0.702	0.582	0.847
ILMN_1745385	HNRPM	-3.746	1.799E-04	0.693	0.572	0.839
ILMN_1768396	AURKAIP1	-3.666	2.466E-04	0.658	0.526	0.823
ILMN_2348975	NASP	-3.942	8.082E-05	0.577	0.439	0.759
ILMN_2144116	CPSF2	-3.829	1.286E-04	0.575	0.433	0.763
ILMN_1690420	GFI1	-3.724	1.959E-04	0.505	0.353	0.724
ILMN_2072391	SNORD31	-3.962	7.426E-05	0.495	0.350	0.701
ILMN_1664910	RPSA	-3.727	1.940E-04	0.474	0.320	0.702
ILMN_1764873	ELAVL1	-4.630	3.653E-06	0.376	0.249	0.569
ILMN_1666631	LRRC48	-3.732	1.899E-04	0.074	0.019	0.290

도면6

