



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0035790
(43) 공개일자 2022년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12Q 1/6886 (2018.01)

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6886 (2022.01)

C12Q 2600/112 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0117956

(22) 출원일자 2020년09월14일

심사청구일자 2020년09월14일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

김다함

서울특별시 서초구 잠원로8길 35, 106동 603호

남기현

서울특별시 강남구 압구정로 201, 87동 304호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

파도특허법인유한회사, 이재영

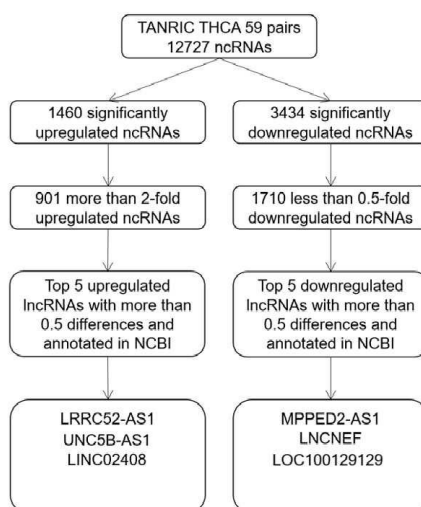
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 양성 종양 또는 결절로부터 암을 구분하기 위한 바이오마커

(57) 요약

본 발명은 양성 종양 또는 결절로부터 암을 구분하기 위한 바이오마커, 조성물, 진단용 키트 및 상기 조성물을 이용하여 양성 종양 또는 결절로부터 암을 구분하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/158 (2013.01)

C12Q 2600/178 (2013.01)

(72) 발명자

윤정현

서울특별시 서초구 서초대로65길 13-10, 105동
2403호

이은직

서울특별시 마포구 창전로 26, 103동 2103호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345317629

과제번호 2018R1D1A1B07050637

부처명 교육부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 이공학 개인기초연구지원사업 기본연구지원사업 기본연구(1년~5년)

연구과제명 난치성 갑상선암 진행에 관여하는 새로운 long non-coding RNA 발굴 및 역할 규명

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교

연구기간 2018.06.01 ~ 2021.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

류신 풍부 반복 함유 52 단백질의 안티센스 RNA 1(LRRC52-AS1), 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(LINC02082), Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(UNC5B-AS1), 메탈로포스포에스터라아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(MPPED2-AS1), FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LNCNEF) 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 바이오마커.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 암은 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성 폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(central nervous system; CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 바이오마커.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 양성 종양 또는 결절은 난소, 유방, 폐, 전립선, 결장, 신장, 피부, 갑상선, 뇌, 심장, 간, 위, 신경, 혈관, 뼈, 상부 소화관 또는 췌장의 부위에서 발생한 것인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 바이오마커.

청구항 4

류신 풍부 반복 함유 52 단백질의 안티센스 RNA 1(LRRC52-AS1), 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(LINC02082), Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(UNC5B-AS1), 메탈로포스포에스터라아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(MPPED2-AS1), FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LNCNEF) 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 조성물은, LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제;

LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제;

UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제;

LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제;

LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제;

UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제;

LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제;

LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제; 및

UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 조성물은, LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1로 이루어진 군에서 선택된 2종 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 조성물은, MPED2-AS1, LINCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 2종 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물.

청구항 9

제4항에 있어서,

상기 암은 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성 폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(central nervous system; CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물.

청구항 10

제4항 내지 제9항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 키트.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 키트는 RT-PCR 키트 또는 DNA 칩 키트인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 키트.

청구항 12

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, 류신 풍부 반복 함유 52 단백질의 안티센스 RNA 1(LRRC52-AS1), 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(LINC02082), Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(UNC5B-AS1), 메탈로프로테아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(MPED2-AS1), FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LINCNEF) 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 전혈(whole blood), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial

fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 또는 뇌척수액(cerebrospinal fluid)인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오타이드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 제제를 이용하여 수행되는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준의 측정은 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 칩에 의해 수행되는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 목적하는 개체는 종양 또는 결절이 발생한 개체인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 종양 또는 결절 조직에서 얻어지거나 유래된 조직 시료에 대하여 측정된 상기 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 증가한 경우, 상기 개체에 발생한 종양 또는 결절이 암일 가능성이 높은 것으로 예측하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 종양 또는 결절 조직에서 얻어지거나 유래된 조직 시료에 대하여 측정된 상기 MPPED2-AS1, LINCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소한 경우, 상기 개체에 발생한 종양 또는 결절이 암일 가능성이 높은 것으로 예측하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 19

제12항에 있어서,

상기 암은 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성 폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(central nervous system; CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종인, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 양성 종양 또는 결절로부터 암을 구분하기 위한 바이오마커, 조성물, 키트 및 상기 조성물을 이용하

[0001]

여 양성 종양 또는 결절로부터 암을 구분하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 암은 인류가 해결해야 할 난치병 중의 하나로, 전 세계적으로 이를 치유하기 위한 개발에 막대한 자본이 투자되고 있는 실정이며, 우리나라의 경우, 질병 사망원인 중 제1위의 질병으로서 연간 약 10만 명 이상이 진단되고, 약 6만 명 이상이 사망하고 있다.
- [0003] 이러한 암의 유발 인자인 발암물질로는 흡연, 자외선, 화학물질, 음식물, 기타 환경인자들이 있으나, 그 유발 원인이 다양하여 더욱 발전된 진단 방법 및 치료제의 개발이 절실히 필요하다.
- [0004] 그중예, 갑상선암은 남성보다는 특히 여성에게 많이 발병되는 암으로써 국가 암 정보센터의 암 발병률을 살펴보면 2002년 기준 여성 전체 암의 7.4%를 차지하고 있다. 최근 대한 갑상선 질병학회에 보고된 자료에 의하면 국내 암 발병률의 4위를 차지하고 있으며 여성의 경우는 1위를 차지하고 있다.
- [0005] 이러한 갑상선암은 내분비계의 가장 흔한 악성종양으로 유두암(Papillary carcinoma), 여포암(Follicular carcinoma), 허들세포암(여포 선암종, Hurthle cell neoplasm), 역형성암(저분화 갑상선암, Anaplastic carcinoma), 수질암(Medullary thyroid carcinoma) 등이 포함된다.
- [0006] 갑상선암의 원인으로는 방사선 노출, 성호르몬 등으로 알려져 있으나 아직 정확한 원인에 대한 규명은 이루어지지 않고 있다. 갑상선암은 다른 암에 비해 발병률이 높기는 하지만 조기에 수술을 할 수 있다면 생존률이 높은 편에 속하므로, 조기 발견이 중요하여 갑상선암을 조기에 탐지하기 위한 시도가 다양하게 이루어지고 있다.
- [0007] 반면, 갑상선의 양성 종양의 경우 간혹 아주 커졌을 때 주위 조직을 압박하여 음식물을 삼키기가 어렵거나 호흡 곤란을 느낄 수 있으나 이런 경우는 드물고, 미용상 문제가 될 뿐 몸에 해가 없다. 따라서, 갑상선 종양이 악성인 갑상선암인지 양성 종양인지 여부를 구별하는 것이 중요하다. 갑상선암과 갑상선의 양성 종양을 감별진단하기 위해서는 세침흡인세포검사(Fine needle aspiration; FNA)가 이용되는데, 이는 세포 형태가 병리학적으로 판별 불가능한 비진단적 또는 비정형인 경우가 존재하므로, 갑상선암을 양성 종양과 정확하게 구별하기 위해 분자표지자 검사가 이용될 수 있다.
- [0008] 지금까지 개발된 분자표지자 검사는 유전자 돌연변이 검사, mRNA발현검사, miRNA발현검사 등이 있으나, 유전자 돌연변이만으로 갑상선암을 설명할 수 없으며 mRNA의 경우 mRNA가 단백질 발현과 항상 일치하는 것은 아니며 전체 유전체의 2%만을 차지하여 진단 마커로서의 한계를 보인다.
- [0009] 반면 긴 비-코딩 RNA(Long non-coding RNA; lncRNA)는 단백질로 번역되지 않는 비암호화 RNA 분자 중 상대적으로 길이가 긴 200 뉴클레오타이드 이상의 크기를 가지는 RNA로, 최근 세포의 암화 과정에서 중요한 것으로 주목받고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 일 목적은 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 바이오마커를 제공하고자 한다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 암을 양성 종양 또는 결절과 구별할 수 있는 조성물을 제공하고자 한다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 암을 양성 종양 또는 결절과 구별할 수 있는 키트를 제공하고자 한다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하는 방법을 제공하고자 한다.
- [0014] 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

- [0015] 이하, 본원에 기재된 다양한 구현예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구현예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구현예" 또는 "구현예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구현예와 결부되

어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구현예에서" 또는 "구현예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구현예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

- [0016] 본 발명 내 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0018] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 류신 풍부 반복 함유 52 단백질의 안티센스 RNA 1(LRRC52-AS1), 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(LINC02082), Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(UNC5B-AS1), 메탈로포스포에스터라아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(MPPED2-AS1), FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LNCNEF) 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상으로 이루어진, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 바이오마커에 관한 것이다.
- [0019] 본 발명에서, 류신 풍부 반복 함유 52 단백질 안티센스 RNA 1(Leucine-rich repeat-containing protein 52 Antisense RNA 1; LRRC52-AS1)은 1번 염색체에 존재하는 긴 비-코딩 RNA로, 서열번호 1로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명에서, 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 2082; LINC02082)은 3번 염색체에 존재하는 긴 비-코딩 RNA로, 서열번호 2로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에서, Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(Unc-5 Netrin Receptor B Antisense RNA 1; UNC5B-AS1)은 10번 염색체에 존재하는 긴 비-코딩 RNA로, 서열번호 3으로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명에서, 메탈로포스포에스터라아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(Metallophosphoesterase Domain Containing 2 Antisense RNA 1; MPPED2-AS1)은 11번 염색체에 존재하는 긴 비-코딩 RNA로, 서열번호 4로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명에서, FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LncRNA Neighboring Enhancer Of FOXA2; LNCNEF)는, 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 1384 (Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 1384; LINC01384)라고도 하며, 20번 염색체에 존재하는 긴 비-코딩 RNA로, 서열번호 5으로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에서, LOC100129129은 8번 염색체에 존재하는 긴 비-코딩 RNA로, 서열번호 6으로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명에서, 용어 "종양(tumor)"은 체내의 세포가 개체의 전체성과는 관계없이 발육하는 것으로서, 상기 종양의 발육은 항상 종양 세포 자체의 분열 및 증식에 의한다. 상기 종양의 발육 형식은 주로 양성 종양에서 볼 수 있는 팽창성 또는 압박성 발육 또는 주로 악성 종양에서 볼 수 있는 침윤성 발육이 있다.
- [0026] 본 발명에서, 상기 "악성 종양(malignant tumor)", "악성 결절(malignant nodule)" 또는 "암(cancer)"은 세포 주기가 조절되지 않아 세포 분열을 계속하는 질병으로서, 발생 부위에 따라 암종(Carcinoma)과 육종(Sarcoma)으로 나뉜다. 암종(Carcinoma)은 점막, 피부 같은 상피성 세포에서 발생한 악성 종양을 뜻하고, 육종(Sarcoma)은 근육, 결합 조직, 뼈, 연골, 혈관 등의 비상피성 세포에서 발생한 악성 종양을 뜻한다. 상기 악성 종양은 양성 종양에 비하여 증식 속도, 침윤, 재발 및 전이 등의 악성도가 높다.
- [0027] 본 발명에서 상기 암은 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반 암종, 중추신경계(central nervous system; CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경 교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있으나, 바람직하게는 갑상선암일 수 있다.
- [0028] 본 발명에서, 상기 "양성 종양(benign tumor)" 내지 "양성 결절(benign nodule)"은 세포가 과도하게 증식해 덩어리가 된 것으로, 커지는 속도가 느릴 뿐 더러 일정한 크기 이상 자라지 않는다는 특징이 있다. 또한 상기 양

성 종양은 암처럼 다른 조직에 전이되지 않으며, 쉽게 치유될 수 있다. 상기 양성 종양은 인체에 해는 거의 없으나, 주요 기관에 압박을 가할 경우에는 문제가 될 수 있다.

[0029] 본 발명에서, 상기 양성 종양 또는 결절은 난소, 유방, 폐, 전립선, 결장, 신장, 피부, 갑상선, 뇌, 심장, 간, 위, 신경, 혈관, 뼈, 상부 소화관 또는 체장의 부위에서 발생한 것일 수 있고, 바람직하게는 갑상선 부위에서 발생한 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 본 발명에서, 용어 "마커" 내지 "바이오마커(bio-marker)"는 "생체표지자"라고도 하며, 생물학적인 상태를 객관적으로 측정 및 평가할 수 있는 지표로, 암을 비롯해 뇌졸중, 치매 등 각종 난치병을 진단하고 신약개발과정에도 반영할 수 있다. 상기 생물학적인 상태는 정상 상태, 병리 상태 및 약물에 대한 반응 정도를 제한없이 포함할 수 있다. 상기 지표의 예시로는 단백질, DNA, RNA, 대사 물질 등이 있으나 제한되지 않는다.

[0031] 본 발명의 바이오마커는 암의 진단을 위해서도 사용될 수 있다.

[0032] 본 발명에서 용어 "진단"은 특정 질병 또는 질환에 대한 대상(subject)의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 대상이 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 대상의 예후(prognosis)(예컨대, 전-전이성 또는 전이성 암 상태의 동정, 암의 단계 결정 또는 치료에 대한 암의 반응성 결정)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링하는 것)을 포함한다.

[0034] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 류신 풍부 반복 함유 52 단백질의 안티센스 RNA 1(LRRC52-AS1), 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(LINC02082), Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(UNC5B-AS1), 메탈로포스포에스터라아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(MPPED2-AS1), FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LNCNEF) 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[0035] 본 발명에 사용되는 용어 "발현" 또는 "발현하는"은 유전자의 전사를 포함하는 생성 과정을 지칭한다. 발현 수준 또는 발현량의 증가는 예를 들어, 비-코딩 RNA 내지 이를 코딩하는 유전자의 수의 증가, 유전자의 전사의 증가(예를 들어, 구성성 프로모터의 제어 하에 유전자를 배치함으로써), 경쟁 유전자의 낙아웃(knockout) 또는 이들 및/또는 다른 방법의 조합을 포함하는 다수의 방법에 의할 수 있고, 발현 수준 또는 발현량의 감소는 유전자 수의 감소, 유전자의 전사의 감소, 경쟁 유전자의 발현 등에 의할 수 있다.

[0036] 본 발명에서, 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오타이드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0037] 본 발명에서 상기 "프라이머"는 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.

[0038] 본 발명에서 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), 펩티드, 폴리펩티드, 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, 펩티드 등을 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명에 상기 "PNA(Peptide Nucleic Acid)"는 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 펩티드 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. 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]에 상세하게 개시되어 있다.

- [0040] 본 발명에서 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 뉴클레오타이드는 DNA와 RNA의 일반적 핵산 염기를 포함하며, 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 올리고뉴클레오타이드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오타이드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다. 본 발명에서 상기 "안티센스"는 안티센스 올리고머가 왓슨-크릭 염기쌍 형성에 의해 RNA 내의 표적 서열과 혼성화되어, 표적서열 내에서 전형적으로 mRNA와 RNA:올리고머 헤테로이중체의 형성을 허용하는, 뉴클레오타이드 염기의 서열 및 서브유닛간 백본을 갖는 올리고머를 의미한다. 올리고머는 표적 서열에 대한 정확한 서열 상보성 또는 근사 상보성을 가질 수 있다.
- [0041] 본 발명에 상기 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하여 항원-항체 반응을 일으키는 물질을 가리킨다. 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 방법으로 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')₂ 및 Fv 등이 있다.
- [0042] 본 발명에서, 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 lncRNA 서열은 알려져 있으므로, 당업자라면 이를 바탕으로 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오타이드를 용이하게 디자인할 수 있을 것이다.
- [0043] 본 발명의 일 예시에서 상기 조성물은 LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0051] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0052] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LINC02082의 발현

수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.

- [0053] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LRRC52-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LINC02082의 발현 수준을 측정하는 제제 및 UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 MPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 MPED2-AS1의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 조성물은 LNCNEF의 발현 수준을 측정하는 제제 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0058] 본 발명에서 진단의 대상이 되는 암은 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(central nervous system; CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있으나, 바람직하게는 갑상선암일 수 있다.
- [0059] 본 발명에서 상기 양성 종양 또는 결절은 난소, 유방, 폐, 전립선, 결장, 신장, 피부, 갑상선, 뇌, 심장, 간, 위, 신경, 혈관, 뼈, 상부 소화관 또는 췌장의 부위에서 발생한 것일 수 있고, 바람직하게는 갑상선 부위에서 발생한 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0060] 본 발명의 조성물을 이용하는 경우 암의 진단을 위해서도 사용될 수 있다.
- [0062] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 키트에 관한 것이다.
- [0063] 본 발명에서 상기 키트는 RT-PCR 키트 또는 DNA 칩 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0064] 본 발명의 상기 암의 진단용 키트는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 더 포함할 수 있다.
- [0065] 예를 들면, 본 발명에서 상기 암의 진단용 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 더 포함할 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 상기 LncRNA 또는 이를 전사하는 유전자에 대해 특이적인 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 상기 유전자의 핵산서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오타이드로서, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이를 가질 수 있다. 또한 대조군 유전자의 핵산 서열에 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 있다.
- [0066] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기판은 대조군 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0067] 본 발명의 키트를 이용하는 경우 암의 진단을 위해서도 사용될 수 있다.
- [0069] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 류신 풍부 반복 함유 52 단백질의 안티센스 RNA 1(LRRC52-AS1), 긴 유전자간 비-단백질 코딩 RNA 2082(LINC02082), Unc-5 네트린 수용체 B 안티센스 RNA 1(UNC5B-AS1), 메탈로프로테아제 도메인 함유 안티센스 RNA 1(MPED2-AS1), FOXA2의 LncRNA 인접 증강제(LNCNEF) 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준을

측정하는 단계를 포함하는 암을 양성 종양 또는 결절과 구별하기 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

- [0070] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체" 내지 "개체"란, 상기 암의 발병 여부가 불확실한 개체로, 발병 가능성이 높은 개체를 의미한다. 바람직하게는 종양 또는 결절이 발생한 개체로 상기 종양 또는 결절이 양성 종양인지 암인지의 여부가 불확실한 개체를 의미할 수 있다.
- [0071] 본 발명에서 상기 "생물학적 시료"는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를 들면, 전혈(whole blood), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 또는 뇌척수액(cerebrospinal fluid)을 포함할 수 있으나, 바람직하게는 조직 시료일 수 있고, 더욱 바람직하게는 개체의 상기 종양 또는 결절 조직에서 얻어지거나 유래된 조직 시료일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 또한 본 발명에서, 상기 생물학적 시료는 발병 가능성이 높은 환자의 피부를 절개하지 않고 중공침 등을 생체 내 기관에 자입하여 병리조직학적 검사용으로 채취한 샘플(예를 들면, 환자의 조직, 세포, 혈액, 혈청, 혈장, 타액, 객담 또는 복수(ascites) 등)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본 발명에서는 상기와 같이 분리된 생물학적 시료에서 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LINCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LRRC52-AS1의 발현 수준 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0075] 본 발명의 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LINC02082의 발현 수준 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0076] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 UNC5B-AS1의 발현 수준 및 MPPED2-AS1의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0077] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LRRC52-AS1의 발현 수준 및 LINCNEF의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LINC02082의 발현 수준 및 LINCNEF의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 UNC5B-AS1의 발현 수준 및 LINCNEF의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LRRC52-AS1의 발현 수준 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LINC02082의 발현 수준 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 UNC5B-AS1의 발현 수준 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LRRC52-AS1의 발현 수준 및 LINC02082의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0084] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LRRC52-AS1의 발현 수준 및 UNC5B-AS1의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LINC02082의 발현 수준 및 UNC5B-AS1의 발현

수준을 측정하며 수행될 수 있다.

- [0086] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 MPED2-AS1의 발현 수준 및 LNCNEF의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0087] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 MPED2-AS1의 발현 수준 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0088] 본 발명의 또 다른 일 예시에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 LNCNEF의 발현 수준 및 LOC100129129의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.
- [0089] 본 발명에서 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 제제를 이용하여 수행될 수 있다.
- [0090] 본 발명에서, 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 lncRNA 서열은 알려져 있으므로, 당업자라면 이를 바탕으로 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 용이하게 디자인할 수 있을 것이다.
- [0091] 본 발명에서, 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 유전자의 존재 여부와 발현 정도를 확인하는 과정으로 RNA의 양을 측정하는 분석 방법으로는 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 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0092] 본 발명에서, 목적하는 개체의 생물학적 시료에 대하여 측정된 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 증가하거나 감소한 경우, 상기 암의 발병 가능성이 높은 것, 즉 개체에 발생한 상기 종양 또는 결절이 암일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPED2-AS1, LNCNEF 또는 LOC100129129의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0093] 본 발명의 일 예시에서, 상기 측정된 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 증가한 경우, 상기 암의 발병 가능성이 높은 것, 즉 개체에 발생한 상기 종양 또는 결절이 암일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 LRRC52-AS1, LINC02082 또는 UNC5B-AS1 유전자의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0094] 본 발명의 다른 일 예시에서, 상기 측정된 MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소한 경우, 상기 암의 발병 가능성이 높은 것, 즉 개체에 발생한 상기 종양 또는 결절이 암일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 MPED2-AS1, LNCNEF 또는 LOC100129129 유전자의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0095] 본 발명의 또 다른 일 예시에서, 상기 측정된 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 증가하고, 상기 측정된 MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소하는 경우; 상기 암의 발병 가능성이 높은 것, 즉 개체에서 발생한 상기 종양 또는 결절을 암일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPED2-AS1, LNCNEF 또는 LOC100129129 유전자의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0096] 본 발명의 또 다른 일 예시에서, 상기 측정된 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 2종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 증가하는 경우, 상기 암의 발병 가능성이 높은 것, 즉 개체에서 발생한 상기 종양 또는 결절을 암일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 LRRC52-AS1, LINC02082 또는 UNC5B-AS1 유전자의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0097] 본 발명의 또 다른 일 예시에서, 상기 측정된 MPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된

2종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소하는 경우, 상기 암의 발병 가능성이 높은 것, 즉 개체에서 발생한 상기 종양 또는 결절을 암일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 MPPED2-AS1, LINCNEF 또는 LOC100129129 유전자의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0098] 본 발명의 또 다른 일 예시에서, 상기 측정된 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소하고, 상기 측정된 MPPED2-AS1, LINCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 발현 수준이 대조군에 비하여 증가한 경우; 상기 암의 발병 가능성이 낮은 것, 즉 개체에서 발생한 상기 종양 또는 결절을 양성 종양일 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 여기서 상기 대조군은 정상 조직, 또는 양성 종양 또는 결절에서의 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LINCNEF 또는 LOC100129129 유전자의 발현 수준, 이의 평균 값 또는 중앙 값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0099] 본 발명에서 상기 암은 유방암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반 암종, 중추신경계(central nervous system; CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있고, 바람직하게는 갑상선암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0100] 본 발명에서 상기 양성 종양 또는 결절은 난소, 유방, 폐, 전립선, 결장, 신장, 피부, 갑상선, 뇌, 심장, 간, 위, 신경, 혈관, 뼈, 상부 소화관 또는 췌장의 부위에서 발생한 것일 수 있고, 바람직하게는 갑상선 부위에서 발생한 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0101] 본 발명의 정보 제공 방법은 암의 진단을 위해서도 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0102] 본 발명의 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LINCNEF 및 LOC100129129로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 변화한 경우, 양성 종양 또는 결절로부터 암을 구분할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0103] 도 1은 갑상선암 진단을 위한 lncRNA 후보를 선정하기 위한 분석 과정을 나타낸 것이다.

도 2는 LRRC52-AS1의 갑상선암, 양성 결절 조직 및 주변 정상 갑상선 조직에서의 발현 수준을 확인한 것이다.

도 3은 LINC02082의 갑상선암, 양성 결절 조직 및 주변 정상 갑상선 조직에서의 발현 수준을 확인한 것이다.

도 4는 UNC5B-AS1의 갑상선암, 양성 결절 조직 및 주변 정상 갑상선 조직에서의 발현 수준을 확인한 것이다.

도 5는 MPPED2-AS1의 갑상선암, 양성 결절 조직 및 주변 정상 갑상선 조직에서의 발현 수준을 확인한 것이다.

도 6은 LINCNEF의 갑상선암, 양성 결절 조직 및 주변 정상 갑상선 조직에서의 발현 수준을 확인한 것이다.

도 7은 LOC100129129의 갑상선암, 양성 결절 조직 및 주변 정상 갑상선 조직에서의 발현 수준을 확인한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0104] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0106] 실시예

[0108] [실시예 1] 갑상선암 진단을 위한 lncRNA 후보 선정

[0109] 갑상선암 진단을 위한 lncRNA 후보를 선정하기 위하여, 도 1과 같이 ncRNA 데이터와 갑상선암 환자의 ncRNA 발

현을 비교분석 하였다. 구체적으로는 암에서의 ncRNA 아틀라스(The Atlas of ncRNA in Cancer; TANRIC) 갑상선암 데이터에서 갑상선암 환자 59명의 갑상선암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 12,727개의 ncRNA를 비교하여 갑상선암 조직에서 2배 이상으로 의미 있게 증가한 901개 ncRNA와 갑상선암 조직에서 0.5배 이하로 의미 있게 감소한 1710개 ncRNA를 선별하였다. 그중 갑상선암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 0.5 이상 차이가 나는 값을 가지고 미국 국가생물공학센터(National Center for Biotechnology Information; NCBI)에 주석이 달린 lncRNA를 후보로 선정하였다.

[0110] 그 중에서 도 1에 나타난 것처럼, 갑상선암 조직에서 발현이 의미 있게 증가한 ncRNA인 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1, 그리고 갑상선암 조직에서 발현이 의미 있게 감소한 ncRNA인 MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129를 갑상선암 진단을 위한 최종 후보로 선정하였다.

[0112] [실시예 2] lncRNA 후보에서 갑상선암 진단 능력 확인

[0113] [2-1] 갑상선암 조직에서 발현이 증가한 ncRNA 분석

[0114] 갑상선암 환자 59명으로부터 분리한 갑상선암 조직(암 조직)과 주변 정상 갑상선 조직(정상 조직)에 있어서, 상기 실시예 1에서 최종 선정된, 갑상선암 조직에서 발현이 의미 있게 증가한 3개의 lncRNA의 발현 수준을 측정하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다. 표 1에서, 'T59'는 갑상선암 조직에서 각 lncRNA의 평균 발현 수준 값이고, 'N59'는 주변 정상 갑상선 조직에서 각 lncRNA의 평균 발현 수준 값에 해당한다.

표 1

명칭	유전자 ID	P 값	N59	T59	T59-N59	T59/N59
LRRC52-AS1	ENSG00000237463.1	9.5782E-10	0.016932	2.76254	2.745608	163.1579
LINC02082	ENSG00000242268.2	1.31763E-05	0.016668	0.659175	0.642507	39.54662
UNC5B-AS1	ENSG00000237512.2	6.17203E-06	0.035556	1.38515	1.349594	38.95697

[0117] 상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 실시예 1에서 갑상선암 조직에서 발현이 의미 있게 증가한 것으로 확인된 lncRNA인 LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1은 모두 정상 조직에 비하여 갑상선암에서 평균 값이 높게 발현되는 바, 갑상선암을 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.

[0119] [2-2] 갑상선암 조직에서 발현이 감소한 ncRNA 분석

[0120] 갑상선암 환자 59명으로부터 분리한 갑상선암 조직(암 조직)과 주변 정상 갑상선 조직(정상 조직)에 있어서, 상기 실시예 1에서 최종 선정된, 갑상선암 조직에서 발현이 의미 있게 감소한 3개의 lncRNA의 발현 수준을 측정하여 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 표 2에서, 'T59'는 갑상선암 조직에서 각 lncRNA의 평균 발현 수준 값이고, 'N59'는 주변 정상 갑상선 조직에서 각 lncRNA의 평균 발현 수준 값에 해당한다.

표 2

명칭	유전자 ID	P 값	N59	T59	T59-N59	T59/N59
MPPED2-AS1	ENSG00000254489.1	1.24675E-21	1.42859	0.153562	-1.27503	0.107492
LNCNEF	ENSG00000237396.1	3.2035E-09	1.7388	0.201443	-1.53736	0.115852
LOC100129129	ENSG00000255020.1	6.71445E-13	4.23287	1.21616	-3.01671	0.287313

[0123] 상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 실시예 1에서 갑상선암 조직에서 발현이 의미 있게 감소된 것으로 확인된 lncRNA인 MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129는 모두 정상 조직에 비하여 갑상선암에서 평균 값이 낮게 발현되는 바, 갑상선암을 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.

[0125] [2-3] lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인

[0126] 갑상선암 환자 59명의 갑상선암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA들의 발현 수준 데이터를 확인하여 (1) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상일 때; (2) LINC02082 발현량이 기준치 이상일 때; (3) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상일 때; (4) MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하일 때; (5) LNCNEF 발현량이 기준치 이하일 때; 또는 (6) LOC100129129 발현량이 기준치 이하일 때; 각각에서 갑상선암으로 진단할 경우 상기 진단의 민감도 (Sensitivity), 특이도(Specificity), 음성 예측치(Negative predictive value; NPV) 및 양성 예측치(Positive predictive value; PPV)를 확인하여, 그 결과를 표 3에 나타내었다. 여기서 기준치는 최고 유덴 지수(the highest Youden's index)의 컷 오프값에 해당한다.

표 3

[0128]	진단 마커	RPKM 컷 오프값	민감도	특이도	음성 예측치	양성 예측치
(1)	LRRC52-AS1	0.035766786	88%	95%	89%	95%
(2)	LINC02082	0.066261671	81%	95%	84%	94%
(3)	UNC5B-AS1	0.089951671	88%	95%	89%	95%
(4)	MPPED2-AS1	0.577267417	95%	92%	95%	92%
(5)	LNCNEF	0.218394385	85%	100%	87%	100%
(6)	LOC100129129	1.914518473	81%	95%	84%	94%

[0129] 상기 표 3에서 나타낸 바와 같이, 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 또는 LOC100129129 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 갑상선암을 진단하는 경우, 진단의 민감도는 81% 내지 95%를 보였고, 특이도는 92% 내지 100%를 보였으며, 음성 예측치는 84% 내지 95%를 보였고, 양성 예측치가 92% 내지 100%를 보였다. 이를 통해, 상기 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129를 갑상선암 진단용 바이오마커로 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

[0131] [2-4] LRRC52-AS1 lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인

[0132] LRRC52-AS1의 갑상선암 여부 및 악성도에 대한 진단 능력을 확인하기 위하여, 병원에서 수술을 받은 9명의 갑상선 결절 환자에서 얻은 6개의 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직, 5개의 양성 결절 조직, 9개의 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0133] 도 2에서 나타난 것처럼, LRRC52-AS1은 갑상선 양성 결절 조직이나 주변 정상 갑상선 조직에 비하여 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직에서 발현 수준이 의미 있게 증가하였다. 이를 통하여 상기 LRRC52-AS1은 갑상선 종양 또는 결절이 갑상선암(악성)인지 여부를 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.

[0135] [2-5] LINC02082 lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인

[0136] LINC02082의 갑상선암 여부 및 악성도에 대한 진단 능력을 확인하기 위하여, 병원에서 수술을 받은 9명의 갑상선 결절 환자에서 얻은 6개의 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직, 5개의 양성 결절 조직, 9개의 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0137] 도 3에서 나타난 것처럼, LINC02082는 갑상선 양성 결절 조직이나 주변 정상 갑상선 조직에 비하여 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직에서 발현 수준이 의미 있게 증가하였다. 이를 통하여 상기 LINC02082는 갑상선 종양 또는 결절 조직이 갑상선암(악성)인지 여부를 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.

[0139] [2-6] UNC5B-AS1 lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인

[0140] UNC5B-AS1의 갑상선암 여부 및 악성도에 대한 진단 능력을 확인하기 위하여, 병원에서 수술을 받은 9명의 갑상선 결절 환자에서 얻은 6개의 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직, 5개의 양성 결절 조직, 9개의 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 그 결과를 도 4에 나타내었다.

- [0141] 도 4에서 나타난 것처럼, UNC5B-AS1은 갑상선 양성 결절 조직이나 주변 정상 갑상선 조직에 비하여 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직에서 발현 수준이 의미 있게 증가하였다. 이를 통하여 상기 UNC5B-AS1은 갑상선 종양 또는 결절 조직이 갑상선암(악성)인지 여부를 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.
- [0143] [2-7] MPPED2-AS1 lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인
- [0144] MPPED2-AS1의 갑상선암 여부 및 악성도에 대한 진단 능력을 확인하기 위하여, 병원에서 수술을 받은 9명의 갑상선 결절 환자에서 얻은 6개의 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직, 5개의 양성 결절 조직, 9개의 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0145] 도 5에서 나타난 것처럼, MPPED2-AS1은 갑상선 양성 결절 조직이나 주변 정상 갑상선 조직에 비하여 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직에서 발현 수준이 의미 있게 감소하였다. 이를 통하여 상기 MPPED2-AS1은 갑상선 종양 또는 결절 조직이 갑상선암(악성)인지 여부를 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.
- [0147] [2-8] LNCNEF lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인
- [0148] LNCNEF의 갑상선암 여부 및 악성도에 대한 진단 능력을 확인하기 위하여, 병원에서 수술을 받은 9명의 갑상선 결절 환자에서 얻은 6개의 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직, 5개의 양성 결절 조직, 9개의 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 그 결과를 도 6에 나타내었다.
- [0149] 도 6에서 나타난 것처럼, LNCNEF는 갑상선 양성 결절 조직이나 주변 정상 갑상선 조직에 비하여 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직에서 발현 수준이 의미 있게 감소하였다. 이를 통하여 상기 LNCNEF는 갑상선 종양 또는 결절 조직이 갑상선암(악성)인지 여부를 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.
- [0151] [2-9] LOC100129129 lncRNA의 갑상선암 진단 능력 확인
- [0152] LOC100129129의 갑상선암 여부 및 악성도에 대한 진단 능력을 확인하기 위하여, 병원에서 수술을 받은 9명의 갑상선 결절 환자에서 얻은 6개의 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직, 5개의 양성 결절 조직, 9개의 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA의 발현 수준을 확인하여 그 결과를 도 7에 나타내었다.
- [0153] 도 7에서 나타난 것처럼, LOC100129129는 갑상선 양성 결절 조직이나 주변 정상 갑상선 조직에 비하여 갑상선암(갑상선 악성 결절) 조직에서 발현 수준이 의미 있게 감소하였다. 이를 통하여 상기 LOC100129129는 갑상선 종양 또는 결절 조직이 갑상선암(악성)인지 여부를 진단하는데 유효한 마커임을 확인할 수 있었다.
- [0155] [실시예 3] 갑상선암 제외진단을 위한 lncRNA 진단 능력 확인(1)
- [0156] lncRNA 검사 결과를 조합할 경우, 갑상선암을 제외진단(rule out; R/O)을 할 수 있는지를 확인하기 위하여, 갑상선암 환자 59명으로부터 얻어진 갑상선암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 특정 조합의 lncRNA들의 발현 수준 데이터를 확인하였다. 구체적으로는, lncRNA의 발현량 데이터를 분석한 결과, (1) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상이고, MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (2) LINC02082 발현량이 기준치 이상이고, MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (3) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상이고, MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (4) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상이고, LNCNEF 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (5) LINC02082 발현량이 기준치 이상이고, LNCNEF 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (6) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상이고, LNCNEF 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (7) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상이고, LOC100129129 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; (8) LINC02082 발현량이 기준치 이상이고, LOC100129129 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; 또는 (9) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상이고, LOC100129129 발현량이 기준치 이하인 것을 모두 만족시킬 때; 각각에서 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 진단의 특이도(Specificity)와 양성 예측치(Positive predictive value; PPV)를 확인하여, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다. 여기서 기준치는 최고 유덴 지수(the highest Youden's index)의 컷 오프값에 해당한다.

표 4

[0158]

	진단 방법	특이도	양성 예측치
(1)	LRRC52-AS1 및 MPPED2-AS1	100%	100%
(2)	LINC02082 및 MPPED2-AS1	98%	98%
(3)	UNC5B-AS1 및 MPPED2-AS1	98%	98%
(4)	LRRC52-AS1 및 LNCNEF	100%	100%
(5)	LINC02082 및 LNCNEF	100%	100%
(6)	UNC5B-AS1 및 LNCNEF	100%	100%
(7)	LRRC52-AS1 및 LOC100129129	100%	100%
(8)	LINC02082 및 LOC100129129	100%	100%
(9)	UNC5B-AS1 및 LOC100129129	98%	98%

[0159]

상기 표 4에서 나타난 바와 같이, 상기 (1) 내지 (9)의 두가지 lncRNA 각각의 발현량 조건이 모두 만족될 때 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 진단의 특이도 및 양성 예측치가 모두 98% 내지 100%에 달하는 바, LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 2가지 lncRNA 조합을 사용함으로써 갑상선암의 제외진단(R/O) 능력이 매우 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[0161]

[실시예 4] 갑상선암 제외진단을 위한 lncRNA 진단 능력 확인(2)

[0162]

lncRNA 검사 결과를 조합할 경우, 갑상선암을 제외진단(rule out; R/O)을 할 수 있는지를 확인하기 위하여, 갑상선암 환자 59명으로부터 얻어진 갑상선암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 특정 조합의 lncRNA들의 발현 수준 데이터를 확인하였다. 구체적으로는, lncRNA의 발현량 데이터를 분석한 결과, (1) LRRC52-AS1 및 LINC02082 발현량이 모두 기준치 이상일 때; (2) LRRC52-AS1 및 UNC5B-AS1 발현량이 모두 기준치 이상일 때; (3) LINC02082 및 UNC5B-AS1 발현량이 모두 기준치 이상일 때; (4) MPPED2-AS1 및 LNCNEF 발현량이 모두 기준치 이하일 때; (5) MPPED2-AS1 및 LOC100129129 발현량이 모두 기준치 이하일 때; 또는 (6) LNCNEF 및 LOC100129129 발현량이 모두 기준치 이하일 때; 각각에서 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 상기 진단의 특이도(Specificity)와 양성 예측치(PPV)를 확인하여, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다. 여기서 기준치는 최고 유덴 지수(the highest Youden's index)의 컷 오프값에 해당한다.

표 5

[0164]

	진단 방법	특이도	양성 예측치
(1)	LRRC52-AS1 및 LINC02082	100%	100%
(2)	LRRC52-AS1 및 UNC5B-AS1	100%	100%
(3)	LINC02082 및 UNC5B-AS1	98%	98%
(4)	MPPED2-AS1 및 LNCNEF	100%	100%
(5)	MPPED2-AS1 및 LOC100129129	97%	96%
(6)	LNCNEF 및 LOC100129129	100%	100%

[0165]

상기 표 5에서 나타난 바와 같이, 상기 (1) 내지 (6)의 두가지 lncRNA 각각의 발현량 조건이 모두 만족될 때 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 진단의 특이도 및 양성 예측치가 96% 내지 100%에 달하는 바, LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1 중 2가지 lncRNA 조합을 사용하거나 MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 2가지 lncRNA 조합을 사용함으로써 갑상선암의 제외진단(R/O) 능력이 더욱 향상되는 것을 확인할 수 있었다.

[0167]

[실시예 5] 갑상선암 스크리닝 검사를 위한 lncRNA 진단 능력 확인(1)

[0168]

갑상선암에 대한 lncRNA의 스크리닝 검사 능력을 확인하기 위하여, 갑상선암 환자 59명으로부터 얻어진 갑상선

암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 특정 조합의 lncRNA들의 발현 수준 데이터를 확인하였다. 구체적으로는, lncRNA의 발현량 데이터를 분석한 결과, (1) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상 또는 MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (2) LINC02082 발현량이 기준치 이상 또는 MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (3) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상 또는 MPPED2-AS1 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (4) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상 또는 LNCNEF 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (5) LINC02082 발현량이 기준치 이상 또는 LNCNEF 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (6) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상 또는 LNCNEF 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (7) LRRC52-AS1 발현량이 기준치 이상 또는 LOC100129129 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; (8) LINC02082 발현량이 기준치 이상 또는 LOC100129129 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; 및 (9) UNC5B-AS1 발현량이 기준치 이상 또는 LOC100129129 발현량이 기준치 이하 중 적어도 한 가지를 만족할 때; 각각에서 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우 상기 진단의 민감도(Sensitivity)와 음성 예측치(Negative predictive value; NPV)를 확인하여, 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다. 여기서 기준치는 최고 유텐 지수(the highest Youden's index)의 컷 오프값에 해당한다.

표 6

[0170]

	진단 방법	민감도	음성 예측치
(1)	LRRC52-AS1 또는 MPPED2-AS1	97%	96%
(2)	LINC02082 또는 MPPED2-AS1	95%	95%
(3)	UNC5B-AS1 또는 MPPED2-AS1	98%	98%
(4)	LRRC52-AS1 또는 LNCNEF	93%	93%
(5)	LINC02082 또는 LNCNEF	90%	90%
(6)	UNC5B-AS1 또는 LNCNEF	95%	95%
(7)	LRRC52-AS1 또는 LOC100129129	90%	90%
(8)	LINC02082 또는 LOC100129129	85%	85%
(9)	UNC5B-AS1 또는 LOC100129129	92%	92%

[0171]

상기 표 6에서 나타낸 바와 같이, 상기 (1) 내지 (9)의 두가지 lncRNA 각각의 발현량 조건이 적어도 한 가지를 만족할 때 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 진단의 민감도 및 음성 예측치가 85% 내지 98%에 달하는 바, LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 2가지 lncRNA 조합을 사용하여 갑상선암의 스크리닝 진단 능력이 매우 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[0173]

[실시예 6] 갑상선암 스크리닝 검사를 위한 lncRNA 진단 능력 확인(2)

[0174]

갑상선암에 대한 lncRNA의 스크리닝 검사 능력을 확인하기 위하여, 갑상선암 환자 59명으로부터 얻어진 갑상선암 조직과 주변 정상 갑상선 조직에서 상기 lncRNA들의 발현 수준 데이터를 확인하였다. 구체적으로는, lncRNA의 발현량 데이터를 분석한 결과, (1) LRRC52-AS1 또는 LINC02082 발현량이 적어도 한 가지가 기준치 이상일 때; (2) LRRC52-AS1 또는 UNC5B-AS1 발현량이 적어도 한 가지가 기준치 이상일 때; (3) LINC02082 또는 UNC5B-AS1 발현량이 적어도 한 가지가 기준치 이상일 때; (4) MPPED2-AS1 또는 LNCNEF 발현량이 적어도 한 가지가 기준치 이하일 때; (5) MPPED2-AS1 또는 LOC100129129 발현량이 적어도 한 가지가 기준치 이하일 때; 또는 (6) LNCNEF 또는 LOC100129129 발현량이 적어도 한 가지가 기준치 이하일 때; 각각에서 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 상기 진단의 민감도(Sensitivity)와 음성 예측치(NPV)를 확인하여, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다. 여기서 기준치는 최고 유텐 지수(the highest Youden's index)의 컷 오프값에 해당한다.

표 7

[0176]

	진단 방법	민감도	음성 예측치
(1)	LRRC52-AS1 또는 LINC02082	88%	88%
(2)	LRRC52-AS1 또는 UNC5B-AS1	93%	93%
(3)	LINC02082 또는 UNC5B-AS1	93%	93%

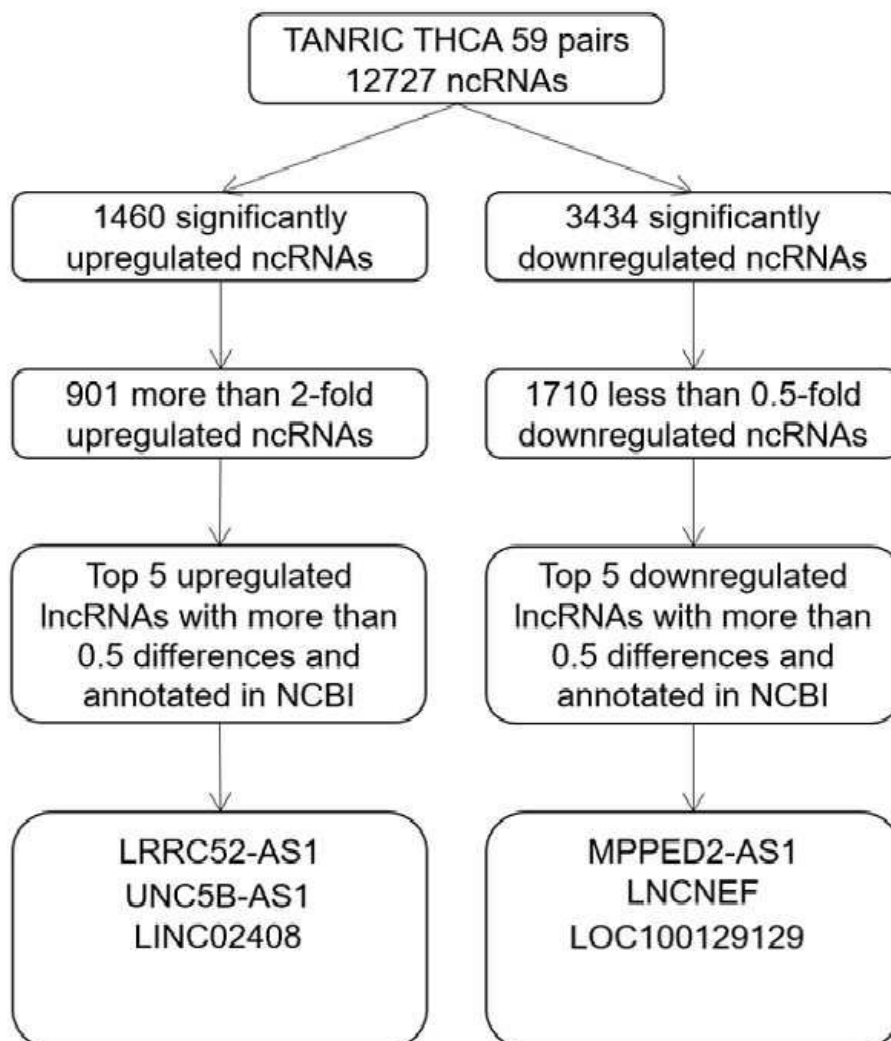
(4)	MPPED2-AS1 또는 LNCNEF	97%	96%
(5)	MPPED2-AS1 또는 LOC100129129	97%	96%
(6)	LNCNEF 또는 LOC100129129	92%	92%

[0177] 상기 표 7에서 나타난 것처럼, 상기 (1) 내지 (6)의 두가지 lncRNA 각각의 발현량 조건이 적어도 한 가지를 만족할 만족될 때 상기 갑상선 결절을 갑상선암으로 진단할 경우, 상기 진단의 민감도 및 음성 예측치가 88% 내지 97%에 달하는 바, LRRC52-AS1, LINC02082 및 UNC5B-AS1 중 2가지 lncRNA 조합을 사용하거나 MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129 중 2가지 lncRNA 조합을 사용함으로써 갑상선암의 스크리닝 진단 능력이 매우 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

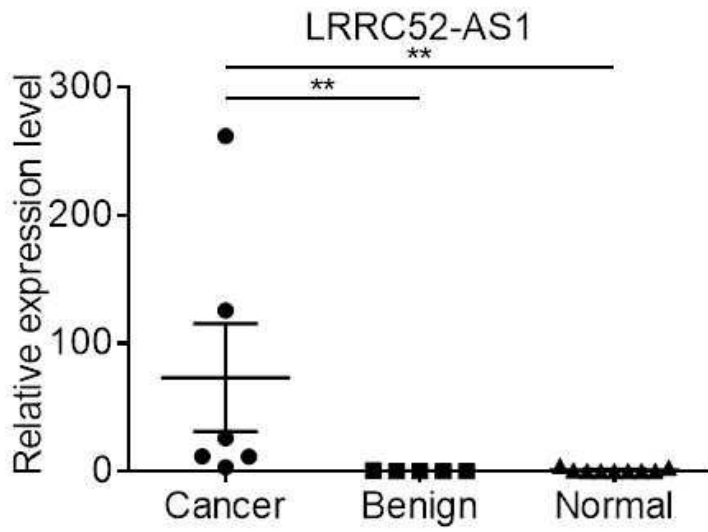
[0179] 이처럼 본 발명의 lncRNA인 LRRC52-AS1, LINC02082, UNC5B-AS1, MPPED2-AS1, LNCNEF 및 LOC100129129을 이용하는 경우 높은 정확도로 갑상선암 여부 및 갑상선 종양 또는 결절의 악성 여부를 진단할 수 있음을 알 수 있었다.

도면

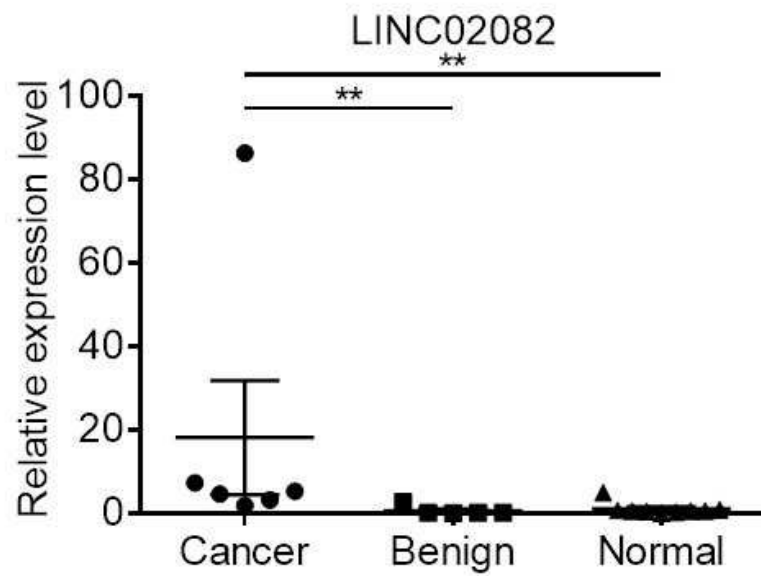
도면1



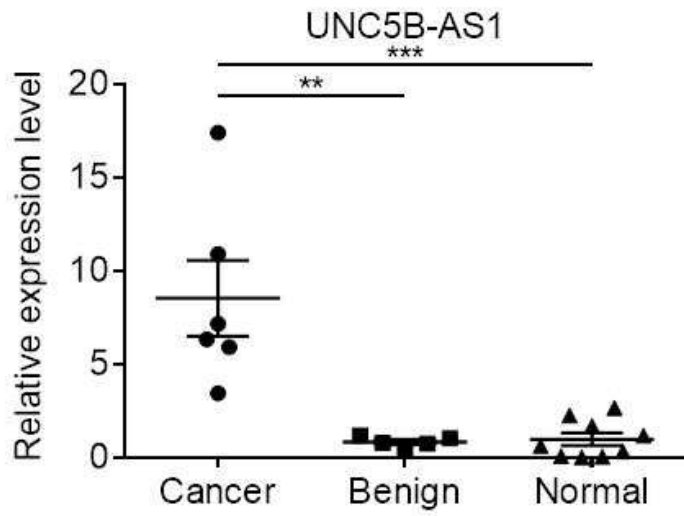
도면2



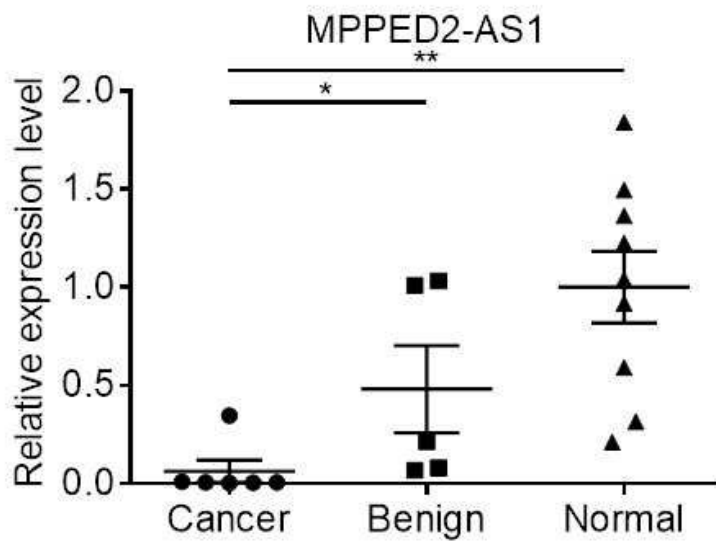
도면3



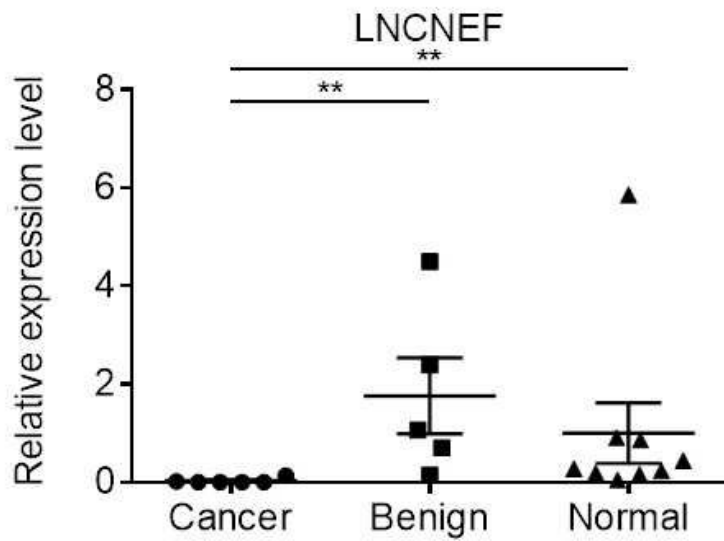
도면4



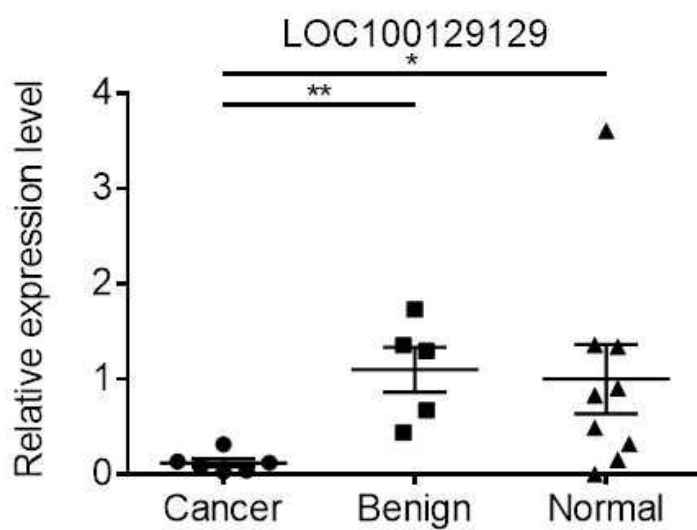
도면5



도면6



도면7



서열목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> Biomarker for distinguishing cancer from benign tumors or nodules
- <130> PDPB204065
- <160> 6
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 1803
- <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agcccggtcac cttgcaacgg atggtgtagg gcttgccgat cttgttcccc tagtaacctc	60
tgcgcatggg gacaatggag agctaggcca ggatgatggc cctgtggatg gcagtggcca	120
cctccttgga gcacttaaca cccagaccga cgtgaccgtt gtagcccgca atggccacaa	180
acgccttgaa cctggttcgc tggccggctc cggctctgctt ctgcaccggc ataactttca	240
aaaccttaggc ctcgagagag gccccccagg aaaaaatcaa tgatctcaga ttccgtgatg	300
ggcagggaga agagacagat ctctccagg gaagtgatct tcatgtgctt gaccaggcag	360
cccagcttgc tgacgggcat ccactcctta tccttggcct tgcctccgcg agctccgtgg	420
cttcggcccc agcctggctc acggcagtga ccccgccctc ggatgccact gccgaaacct	480
ccacggaagc caccatggtt ccccatccca gggccccggg gcctccggga ctccccccgc	540
aacccaatgc cggctgcgcc ggcgtcatcc gccatttggg gttttctcgg agaagaagct	600
acatgtggaa tatattaacg caacaaattg tgcgtacttg ctagacatta ggcatgatag	660
caagtgctag ggttacaag tattgctttt tggggaaccc atggttgttg gggagaaacc	720
agaagatcag tcatcacagt gcggcaagat cagacttgtg gtttgttcag gttctgggag	780
ccgtcactgc agtgagaatg gacccacaa tgtctcataa ggggatctgc aaggcagccc	840
taaattccaa gcaggacatg taactcctca atggacaaat ggacactgga ccctggttga	900
aggaacctgt tgttcttatg gtggagggca gaaaccaag agggctggag ccaatccata	960
actcaggcac gtggccacat ctaacagcaa gggagtctgg aaaacacagt tcagctgtgt	1020
gaaggatatt tataaacatt tagcaagatc caaaggaatg gaccatagca cagccctgtt	1080
ttcttttagac gctgactcct gctgtctacc agatcctcgt ggtacaatga ctggtgtaga	1140
ctggcttgtt gaagtcactc tctggatctg agcaacgctg gctgagccgt gatgaagtat	1200
tcctatccat ccactatgct tcacagtggg aatctctcac tgttcatcac cgctgccta	1260
gcagccgcag ggattcttca cccatggttg cttaggttta taagcaagga agctgaatga	1320
agtccttttc ctctctggat gagccccctg gtttctggaa gagtcttaaa atcaccccta	1380
aatggcttcc aagcactgaa gcccagatg ttagctggcc tgtgtgaggc cttgagacag	1440
aatgccacag ccacacccca aggatgctga aggggatttc cctcctctgt ggtttttctc	1500
ctttcttccc gcagcactcc tcctacgtgc taacatcttc tagtcaaaca actctccttt	1560
tcaaagggac caggcacagt ttctgcttat ccctgagtag cagtgttcag ttctctgcca	1620
gcctgtggag tttttcaaac aagccaatca cctcctcctg tgggaactga gaagcacccc	1680
accctctcga tactacaaag cccctgcttg ttccctagtg caactcccat gtggtcctgt	1740

ggagcatatg gtaatcttct cttctgggca gtgagcatat gtgactaata aactatctat 1800
ctc 1803

<210> 2

<211> 745

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

taccatcatg gctcactgca acctccgcct cccgggagaa ttgcttgaac cctggaggcg 60
gaggttgccg tgagctaaca ttgcgcccct acactccagc ctgccaacag agcaagactc 120
cgtctcaaaa ataaaaaag gatctacttt tgagaatact gtcatgtggtt gataaaatac 180
agcagaaaact tgtgaagaag ctatcttcca tttcacctg gcatgtttgg agatgattgc 240
catcaacttt gtgactgtga aggagaaacc tttgccacc caaaaactga aaaatgcctc 300
tgccccgtg ggagaactgg agccagatgt gatgctggtt agtctcctgt attgggcgtt 360

cagcatggat gttgcctttt tctgacctca agacaactat ccaactttcc ctgtgtcctt 420
cacgatgcaa cactaaagc tctactgaag tctctaattc tgagaaggca ccttaaaaat 480
ttgaatctaa taacttgctt ggatcatatg gctcctaagt ggagcagaac tcaggtttgc 540
ctcattccag aggccacgtt cttgactaca gcatgcatgc aattataaaa cactaccatc 600
gaggatgaaa atctataccc gtaaattttg gaaagtaata aaattttgat gaatccaagt 660
cagaatgagt tcatactcca gttgctaatac aagacacaca caggtagtca cattttcaac 720
cacctttatt ttgatgcat aaaaa 745

<210> 3

<211> 652

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ccctctcaa acacacatcc atcctccggc acacaccag tccatgcctc gccccacac 60
acactgaca cccagtga acaccacacc caccctccc tccctgcaa cteccacctc 120
cgccacctg cttaatacac attctaccc cccacacact ccttaataca tactctcaca 180
cccacaagcc tgccttcttg gagaagtgag ccgagccgtg cagcgccgcg aagggcattc 240
ccgaagaccg ggaggaacgc gcgggggacc tgtggcttag cgcgtccgc cgggcttgt 300
ctgcccgcgg gggcgacgcg gctgaggcgg ctccgggccc gagttccaat caagcgccac 360

ccaactccca gtcgggggcc gaggccagcg ccgggatgcc agcttcccc aaaaagatcc 420
 tgcctcaggg aaatgcatgg agccggcgga aaagcccgcg gcgccccgg cgcatcgag 480
 accctaaggg ggcgggaggt ggcgccccag tccaacctc ttgagccaac ccagtgggtg 540
 ggaagtgcc ttaccctagg ccttcgcga agtgttctt ccttgtatta ttctaattac 600
 ggtattttta atttccttaa aaaaataaga aacagaaaag cacagaaaa aa 652
 <210> 4
 <211> 4226
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 gtctccagca ctgcggacac ccgggtgaca cattctttcg gagaggagg gcaagacttt 60
 tctccggagc ctctggcaac tcgtggagtc tatataagat cttcaaagaa agagatatcc 120
 tttcgaggca acacaagaag ccaactacaa atgagaatat tattctcttg gtgcagggat 180
 tgttgcatgt ggaccccatc agccttgaaa agtccatgca atggagtga acttgacaaa 240
 gcagttgcag tcgttcacca gtgaagcaaa gtcttcttcc tagtcacgca ggaatttttt 300
 tgggggagat aacttgatgc ctggagctgc tgctgcatct tatgtaaatg acaactaagg 360
 ataaaaacca cacacattac ccaaggtgca gtaaaagaag atattttggg aggaagagag 420
 aaagcaagag agagaaacca cattttcata acttttgta cagtatatg ttataattgg 480
 tctattttta ttattattgt tgttcataat ttactttaat ttataaatta aacttcatta 540
 taggtatgta caggaaaaaa tatggtatta tatatgattt ggtactatcc ttggtttcag 600
 gcatccactg agggctcttg aacatatcac ctgggatagg ggagactact gacttcctta 660
 ctgctctatg tgacaaatga agtttggctt tatttgcagc caggaaaatt ttattatcaa 720
 gactttaata ttaatacaga aataggaact tccagggata gacaaaaatg aagagagcat 780
 ctgttcagc ttctttattt taaagatttg aggcctcagag aggagatata cttcttcaaa 840
 atcaacagcc tattagtcca caactgcgat tacaatttcg tctcctggct ctgggtttta 900
 taatatcccc ccacatcata aaaccttga actatcgaaa tgatagcttt gaggggaaaa 960
 ataggcaaag aagtaatatg ttaaactttc cctgggatgc aggccttaat cagggttcaa 1020
 attcttccaa cataatataa ttaaatggtg agagctcttg acattaagag gtgaaattta 1080
 tatttaaaag gctaagatcg tgacatatta aagcacttca aaaatgttgg caacaatac 1140
 caagagtaac tgatggttgt tattatacaa gaacaaagaa gttcatcctc tggaattaaa 1200
 ggtgtgttag tgcattgtt gctcatgggg aggagtaggc acctgacttt cttttttcc 1260

ttacgacagc tttatccaaa taaagcacgg tgtgtttcat cacccataat ggaaagtgcc	1320
tgtcactcct tgaacaacat catatggttg gtggccggtg gataatggac cactgagtgt	1380
caaggtgact ggctttcaat gcacacaaaa ctaaaaatta tagacctgtc attccacagg	1440
caggccacaa ttagctgtct atgcaacttg aaatttccat tttgccagct gagtaatcat	1500
ttgactagag tttttcattt ggaagcattt ctaagccttt tgtgtgcaag tcttttaaaa	1560
tgtggatcct gaagtaaata aacagtgcac ttaatcagat gtattctttt tagaaacacc	1620
ccttcggaaa cacacaggca aacccaaca ttgttgtaat agtaacaaca ataatgtgac	1680
aaaacaatat aagccttggg tattttattt agggatctta aaagttcaca gcgaaaggta	1740
agaatcattt cttaatacct cagagtgcag aatttagaaa aagaaactga gattttagca	1800
gtcagtaact agataaggtc accaaaggag aagtaaactc agagctaggg gtcaaaactt	1860
gggaatttca gtgtcagaaa cattcactga ttcaaaaacta tccatttacc agttttctat	1920
ttacatttgg ttccaactc catactgag tttctgtcatt tctctgattc tttagaggat	1980
agagaaaatg ataccaagtg gagtctgttg gaaaattgtg ttgtaatttc cattcagttg	2040
ctgtactgta agtaaaactc aggattctac aatcccagat cagattctag actgtctaat	2100
tgaacctgaa tcttctttta ccctcttctt gcctgtccc tggtcacat tactctctct	2160
ccttctccct cggatgattt atatctacac ttaaattgcc gagccacaag gatacaagtg	2220
aagttgacaa tcaatatgaa ttaaggaaaa aatcagaagt ctgagatcag aagtgtttga	2280
gtgaaattct ccctacaagt cttggcaacc tcatgatttt gtttaatttt ccaacatgtt	2340
ttggattatt ggaaagagtt acatgggata aaaaggattt gcctggcaga gtaaaagaac	2400
tgaatttggg ttgtactgaa gtaggtccia actaggctgt tgatggtgaa atattgacga	2460
ttctattgtt ttgaatgaat gagtgtcata ttttactggg aattgatttc tgaacttcag	2520
tcaaggagtg actgaatttg caattagagt cactctgttt tgtaactcag attatgcaag	2580
gatcattctg aaacagcaac caagatataa gcccttgttg catggctttt ctttaatttc	2640
taattttgtg tgtctgtgtt cagtttttaa aggacaaaa agtttttttt ccccatctc	2700
tctagaaaaa aaaggaacat accctaggat tacaaggggc ttgattatct gttttataag	2760
aatcttaacc caggaattgg ttaatatctt tttctccatt tagaaaaata gtaggctttg	2820
tcgttgattc ctaatgatta gcacaaaaag ggaaaggctt tttaaaacca agataaaatc	2880
actttaattc caaaagtgtc catttaagaa atataaactg tgaagataag caatggctat	2940
tttctctaaa ggaaagtatt ttcaaatgaa cagaacaggc aaatgtagac ttaattaggt	3000

ggagtcagat gggtattaat tattcacctt tccagggtga gaataatagc attgttgcta 3060
aagaaatgaa ataaggcatg acacttcttt cttcttcatt ctgtgaaagc tgctctgac 3120
tgaacagggt aaagatggga taacaggagg acagactgaa aatttgctct tcccttcaca 3180
attgagggtga gatagtcttt cgagagtgtg gtatcctcca ttgaaataaa atgttatga 3240
ctacctgctt ggagacataa aaaccttctc atgtttggaa tgtacatgta cttctctgtt 3300
ttgctctctt gaacatttcc aaaatagcta aataaaattt gtccctcatc ttagagtctt 3360
gtatattcta gacttgaaaa tagtggccaa cagtgagtag taattcacac tgatgataat 3420

cacaccagac taggtttgtt taattttgtt atagcctcta aaaagcattt gtttaagcatc 3480
tgctctgtta cacaggtaag atctcatgat ggatgtggag tctacaaatg aaaaatactt 3540
aaacgcactg cagtaaaaga tcaacactta ctctaataa atttgtagt accgagtgtc 3600
aaaaagtggg gtttgaaaaa acctaagggt aagatttagc aggtgtgggg tctagtcttg 3660
acactgatgg tgactacttg ttgcctacct caattctggt cataagagct atgagtgtga 3720
atgtgtatgt taagtagtgt gaggttgtgt gactggaagg ggctggagga aatagaggca 3780
gagaaactca gcaaccctga gttgcagaga agctttttta gtgtccctga gaagtgaaat 3840

gactctgtta ttatgtctgc atgctaatta tacctctact ctacatactt ttaactttag 3900
gtaacctcat gtttaactgcc tttttaagct gaggaacca atacccatgg agataaaatg 3960
acttgaccca aatcggacag cttgtcaata gcaaagctgg aaccagactg taaagcttct 4020
gctttcttgt gtaagatata ttttccct agatgacttc ttaaccaag gggtctgaa 4080
aataaacaat cttttcaaag tagcactgta tccctgtagg ttgttgcaa tagttcttca 4140
aaacttgaaa taattatata atcttaaaaa gtcccttata aattccaatt cagtataaaa 4200
atatgattta ggtatatgtt aattaa 4226

<210> 5

<211> 675

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atgaagaaac agagggatat actgccgtct taaaccaacc caaatgcctc tgccgcagtc 60
gcagttatctt aggttgaga agcgggctct ggcaactaga gaaggtggcc gcagcatggg 120
gacacccgaa ttgaggagct gtttgggcaa taagctgatt tagagaatta agacctccac 180
agatgggagt ggaatccgca actgtcfaat ccatccactg agaagtccca taaaagatgg 240
acaatccata actgaaaccc aaccttcggc acaacgatca aattctacat gcataaagca 300

agagatctgt gtgccagatc catcttaaag gcacccacc cagaggacag agtctgtctc 360

cttcccctaa acaatatgca gaaaccaccc tggattttca tgggtttctca cttaggaaaa 420

ttgagttctg ttcaatgatg ccccttctgc actggttggg ttcattgtgac aaagagagct 480

ctaggaggga cttttgctag gggaacgcag attgttccag caagatgaag gcctaggaga 540

cctggatggc ctgggtgttt ttttcccagg gagagcagag gaggcctgga tttgaactcg 600

agtcttatga ctttgccatt gaggcaacat ccaaaataaa aatagcatgc taaccccaaa 660

aaaaaaaaaaaa 675

<210> 6

<211> 1113

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

cagtcagggc cccgggagag tccgcgcgca tcgcccggct ccgcggcgcc agccatggcg 60

tccgtgcgtg gcccgcgag ggatggggcg acgcggtcag agccgcacgc gaccgaaatc 120

cgcactctgg agccgcagag cgcgcgggtc tgcgtgttag cggctccctg gcaagtgcg 180

tggggaagaa acgcaggcg caggagagac agctggaaag cgggctagcc agggcccgtt 240

ttcttcagct tctccctga cttgatccct gaagatggct ctgcctctgg cgcccttgaa 300

atatgtcgac taggtcatga tcaccgtgca tttctgtcag cgtagtctcc ccgcctgaag 360

tgttattaat gcagtctaaa atgactacgg tttctcggtc taccgaactg cccacggagg 420

taggggtttc agacttttgg catctcaaga gacttgagat taccgagacc acgatacccc 480

cagagacgtg acgagatggg atcaaggcca cgggggacca gaatgctgac ccaggcaacc 540

tgccctgcc tcgtgcctt ttgtaatact cttatcata tcatgaggag ctattttccg 600

ttctccaaa acttgggtgt ggatggaaga ggatatcaag ctacacttga gtgggattga 660

ggtaggaggc ggggctcaga caccagacca gattgaggac aaactaaagc aaggtcaggg 720

ccaaagcagc ttccaacag ataggaccac cagggtgcca cgtcagttta ccgttgccat 780

gtcaatacca gggagttacc gccctttcc gtggcagtaa ccaataatt accaccctt 840

ccctagaaat ttctgcataa accgcccctt aatctgtatg caattaaaag tgtgtgtgtg 900

tgagtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtata tatatatata 960

tatatatata tatatatata tatatatata tatatatata taaaactgca aaactgcct 1020

gagctgctcc tctctgccta tgggggagcc ctgctctgca ggagcagtca cggagctgta 1080

accctgcctc ttcaataaag ctgttttctt cta 1113