



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0126512
(43) 공개일자 2022년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12Q 1/6883 (2018.01)

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6883 (2022.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0030874

(22) 출원일자 2021년03월09일

심사청구일자 2021년03월09일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

차정열

서울특별시 강남구 도곡로 320, 105동 502호(도곡동, 래미안도곡카운티)

이윤주

서울특별시 성북구 길음로 33, 809동 2501호(길음동, 길음뉴타운)

이지현

서울특별시 종로구 송월길 99, 206동 1303호(홍파동, 경희궁자이 2단지)

(74) 대리인

파도특허법인유한회사, 특허법인충현

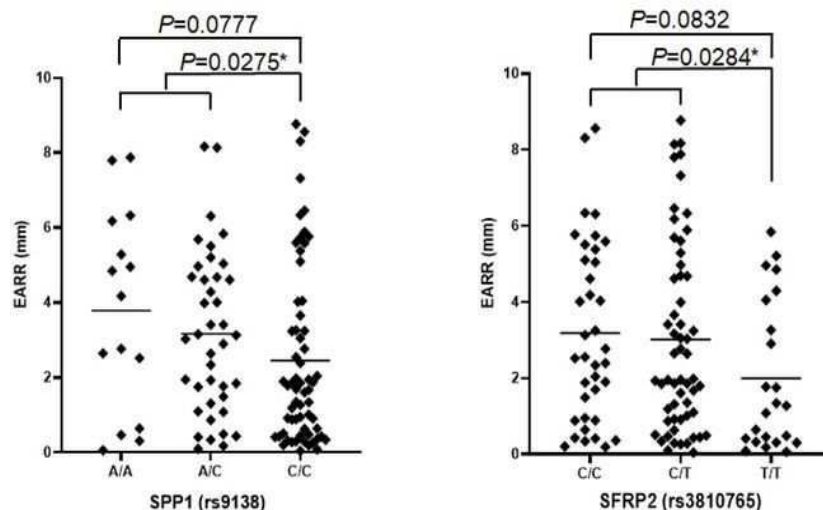
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 치근외흡수와 관련된 단일염기다형성 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 치근 질환, 구체적으로는 치근외흡수의 진단 또는 예측용 조성물 및 이를 이용한 진단 방법에 관한 것이다. 본 발명은 치근외흡수와 *SFRP2* 유전자의 단일염기다형성(rs3810765) 간의 유의한 상관관계를 최초로 규명함으로써 상기 SNP를 공지된 방법으로 검출하는 간단한 과정만으로 치근외흡수 발생 가능성을 높은 신뢰도로 예측할 수 있다. 이에, 본 발명은 아시아인, 특히 한국인에서 교정적 치아 이동 시 치근 조직의 손상이 수반될 유전적 위험성에 대한 중요한 임상정보를 제공함으로써, 교정치료를 받고 있거나 향후 교정치료가 예정된 환자에 대한 맞춤형 예방·치료 전략을 조기에 수립하는 데에 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도3b



명세서

청구범위

청구항 1

SFRP2 유전자 상의 rs3810765 단일염기다형성(SNP) 부위를 검출하는 제제를 포함하는 치근 질환의 진단 또는 예측용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제제는 *SFRP2* 유전자 상의 rs3810765 단일염기다형성(SNP) 부위를 포함하는 10-100개의 연속 뉴클레오타이드 서열에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 서열목록 제2서열의 321번째 뉴클레오타이드 위치에 T를 가지는 단일염기다형성(SNP) 부위(rs4754), 서열목록 제2서열의 789번째 뉴클레오타이드 위치에 C를 가지는 단일염기다형성 부위(rs1126616) 및 서열목록 제2서열의 294번째 뉴클레오타이드 위치에 A를 가지는 단일염기다형성 부위(rs9138)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 *SPP1* 유전자 상의 단일염기다형성 부위를 검출하는 제제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 제제는 서열목록 제2서열의 321번째 뉴클레오타이드, 789번째 뉴클레오타이드 및 294번째 뉴클레오타이드로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 뉴클레오타이드 위치를 포함하는 10-100개의 연속 뉴클레오타이드 서열에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 치근 질환은 치근외흡수(External apical root resorption, EARR)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 아시아인에게 적용되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

개체로부터 분리된 생물학적 시료 내 *SFRP2* 유전자 상의 rs3810765 단일염기다형성(SNP) 부위를 검출하는 단계를 포함하는, 치근 질환의 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 방법은 서열목록 제2서열의 321번째 뉴클레오타이드 위치에 T를 가지는 단일염기다형성(SNP) 부위(rs4754), 서열목록 제2서열의 789번째 뉴클레오타이드 위치에 C를 가지는 단일염기다형성 부위

(rs1126616) 및 서열목록 제2서열의 294번째 뉴클레오타이드 위치에 A를 가지는 단일염기다형성 부위(rs9138)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 *SPP1* 유전자 상의 단일염기다형성 부위를 검출하는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 치근 질환은 치근외흡수(External apical root resorption, EARR)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 7 항에 있어서, 상기 개체는 아시아인인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 *SFRP2* 유전자 상의 단일염기다형성(SNP)을 검출함으로써 교정치료 등으로 인해 환자에게 치근외흡수가 발생할 유전적 위험성을 예측하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 치근외흡수(External apical root resorption, EARR)는 교정치료로 인하여 가장 빈번하게 발생하는 부작용 중 하나로 치아 구조의 상실을 일으킨다. 교정치료를 받은 환자의 약 3분의 1에서 중간 정도(moderate)의 치근외흡수(3-5 mm)를 보이며, 2-5%에서 심각한(severe) 치근외흡수(5 mm이상)를 보이는 것으로 알려져 있다(Killiany, 1999). EARR과 관련된 임상적 특징은 다양하며, 교정력 정도, 힘의 방향, 치근 형태, 알러지, 외상력, 교정치료 시작 나이, 과도한 수평피개(overjet), 발치여부, 성별, 치료기간 등이 교정치료 중 발생하는 EARR의 위험인자로 알려져 있다(Acar et al., 1999; Martins et al., 2012; Nanekrunsan et al., 2012; Parker and Harris, 1998; Picanco et al., 2013; Segal et al., 2004; Weltman et al., 2010). 교정치료와 관련된 EARR에 있어서 상당한 개인적인 차이가 발생하는 것은 개개의 성향과 다중적인 병인이 관여함을 의미한다(Harris et al., 1997; Hartsfield et al., 2004). 교정치료에 대한 반응은 환자의 유전적 특성에 따라 달라지는데, 환자가 가지고 있는 유전 정보가 교정치료 동안 일어나는 시멘트질과 상아질의 흡수 및 복구 과정과 관련된 단백질들과 신호처리 과정을 결정하기 때문이다(Abass and Hartsfield, 2007; Harris, 2008).

[0004] EARR에 영향을 주는 유전적인 요인에 대한 연구 결과는 계속해서 보고되고 있는데, 초기 연구는 주로 유전 가능성과 관련된 것이었다. 교정치료에서 수반되는 EARR와 유전적 변이가 가족집적현상을 보인다고 보고된 바 있다(Newman, 1975). 연구에 따르면 교정적인 치아 이동에 있어서 필요한 염증 반응과 관련된 유전자들에서 변이가 관찰된다고 하였다. 아울러, Sib-pair model을 이용하여 EARR의 유전적인 관련성을 조사한 결과 높은 유전성을 가지는 것으로 나타나(Harris et al., 1997), EARR에서 유전적인 소인의 중요성을 보여주었다.

[0005] 최근에는 타액 추출을 통한 유전적 분석 방법을 이용하여 EARR과 관련된 구체적인 유전자 밝혀내기 위한 논문이 보고되고 있다. Iglesias-Linares 등(2012)은 스페인에서 54명의 코카시안 교정 환자를 대상으로 IL-1 β 와 IL-1 수용체 길항제(IL-1RN) 유전자의 변이와 치근외흡수 간 유의한 관련성이 있음을 보고하였고(Iglesias-Linares et al., 2012a), IL-1 β 경로와 관련된 푸린 수용체 P2X (P2RX7) 유전자의 변이와 치근외흡수의 관련성이 미국 134명의 환자에서 보고되기도 하였다(Sharab et al., 2015). 또한, 염증반응과 관련된 IL-1 수용체 관련 키나아제 1(IRAK1) 유전자의 변이와 치근외흡수의 관련성이 포르투갈 195명의 교정환자에서 보고되기도 하였다(Pereira et al., 2016; Sharab et al., 2015). 124명의 미국 코카시안 교정환자를 대상으로 오스테오포로테제린(OPG)/RANKL(Receptor activator nuclear factor kappa B ligand) 경로가 시멘트질 형성에 영향을 주고 이에 따라 치근 흡수에 관여한다는 연구 결과도 있다(Al-Qawasmi et al., 2003).

[0006] 지금까지 교정치료에 의해 발생하는 치근외흡수의 유전적 요인에 대한 연구는 서양인에 한정되어 있고 아직 한국인을 포함한 아시아인에서는 거의 연구가 이루어진 바 없다. 이에 본 발명자들은 교정치료에 의해 발생하는

치근외흡수와 관련된 인자들(나이, 성별, angle 분류, 교정기간, 견인량) 간의 연관성을 규명하고, 치근외흡수와 관련된 유전적 변이를 탐색하고자 하였다.

[0008] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1. Journal of Bone and Mineral Research 35(11): 2252-2264 (2013)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명자들은 교정치료에서 수반되는 높은 빈도의 부작용인 치근외흡수(EARR)의 발생 가능성을 미연에 예측함으로써 교정치료 진행 시 치근 구조가 손상될 가능성이 있는 환자를 사전에 선별하는 방법을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, *SFRP2* 유전자 상의 단일염기다형성인 rs3810765의 존재가 치근흡수와 유의한 관련성이 있으며, 이의 검출을 통해 치근흡수가 발생할 유전적 위험성을 높은 신뢰도로 예측함으로써 환자 맞춤형 치료전략을 조기에 수립할 수 있음을 발견하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0012] 따라서 본 발명의 목적은 치근 질환, 구체적으로는 치근외흡수의 진단 또는 예측용 조성물을 제공하는 데 있다.

[0014] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 *SFRP2* 유전자 상의 rs3810765 단일염기다형성(SNP) 부위를 검출하는 제제를 포함하는 치근 질환의 진단 또는 예측용 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명자들은 교정치료에서 수반되는 높은 빈도의 부작용인 치근외흡수(EARR)의 발생 가능성을 미연에 예측함으로써 교정치료 진행 시 치근 구조가 손상될 가능성이 있는 환자를 사전에 선별하는 방법을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, *SFRP2* 유전자 상의 단일염기다형성인 rs3810765의 존재가 치근흡수와 유의한 관련성이 있으며, 이의 검출을 통해 치근흡수가 발생할 유전적 위험성을 높은 신뢰도로 예측함으로써 환자 맞춤형 치료전략을 조기에 수립할 수 있음을 발견하였다.

[0018] 본 명세서에서 용어 “치근 질환(dental root disorder)”은 치아 뿌리의 조직의 양적 소실 또는 기능 이상을 직접적 또는 간접적 원인으로 하는 일련의 질환을 의미한다. 치근 질환은 치근 조직의 발달 결함, 물리 화학적 스트레스 자극, 염증 자극에 의한 조직의 손상 등이 원인이 될 수 있으며, 치근 조직의 손상 또는 양적 소실은 대부분 비가역적으로 일어나기 때문에 일단 발생할 경우 대증적 치료나 이식 치료 등에 의존할 뿐 근원적인 치료 방법이 없으므로, 조기 진단 또는 사전 예측을 통한 예방이 무엇보다 중요하다.

[0019] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 진단 또는 예측될 수 있는 치근 질환은 치근외흡수(External apical root resorption, EARR)이다.

[0020] 본 명세서에서 용어 “진단”은 특정 질환에 대한 개체의 감수성(susceptibility)의 판정, 특정 질환을 현재 개체가 가지고 있는 지 여부의 판정, 특정 질환에 걸린 한 개체의 예후(prognosis)의 판정 및 개체가 향후 특정 질환에 걸릴 위험성의 예측을 포함한다. 본 발명의 취지 상, 본 발명의 진단은 개체가 현재 치근 질환, 예를 들어 치근외흡수가 발생했거나 혹은 현재 치근 질환이 임상적으로 확진되지는 않았으나 향후 치근 질환이 발생

할 위험성을 예측하는 것을 의미할 수 있다.

- [0021] 본 명세서에서 용어 “진단용 조성물”은 대상체의 치근 질환 발병 여부를 판단하거나 발병 가능성을 예측하기 위해 SNP(rs3810765)의 검출 수단을 포함하는 통합적인 혼합물(mixture) 또는 장비(device)를 의미하며, 이에 “진단용 키트”로 표현될 수도 있다.
- [0022] 본 명세서에서, 용어 “뉴클레오타이드”는 단일가닥 또는 이중가닥 형태로 존재하는 DNA(gDNA 및 cDNA) 그리고 RNA 분자를 포괄적으로 포함하는 의미를 갖으며, 핵산 분자에서 기본 구성 단위인 뉴클레오타이드는 자연의 뉴클레오타이드뿐만 아니라, 당 또는 염기 부위가 변형된 유사체(analogue)도 포함한다(Scheit, *Nucleotide Analogs*, John Wiley, New York(1980); Uhlman 및 Peyman, *Chemical Reviews*, 90:543-584(1990)).
- [0023] 본 명세서에서 용어 “단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)”은 게놈에서 단일염기(A, T, C, G)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체의 쌍 염색체 간에 상이한 경우에 발생하는 DNA 서열의 다양성을 의미한다. 예를 들어, 서로 다른 개체의 세 개의 DNA 단편들(예: AAGT[A/A]AG, AAGT[A/G]AG, AAGT[G/G]AG)처럼 단일염기에서 차이를 포함하는 경우, 두 개의 대립 유전자라고 부르며, 일반적으로 거의 모든 SNP는 두 개의 대립 유전자를 가진다. 한 집단(population)내에서, SNP는 소수 대립인자 빈도(minor allele frequency, MAF; 특정 집단에서 발견되는 유전자위치(locus)에서 가장 낮은 대립인자 빈도)로 할당될 수 있다. 인간 집단 내에서 변이성(variations)이 존재하며, 지질학적 또는 민족적 군에서 공통적인 하나의 SNP 대립 유전자는 매우 희귀하다.
- [0024] SNP의 존재는 번역 프레임의 변화를 통해 단백질 아미노산 서열의 변화를 유발할 수 있으나, 유전자의 코딩 서열 내의 SNP는 코던 축퇴성(degeneracy)으로 인해 반드시 타겟 단백질의 아미노산 서열 상에 변화를 일으키는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 SNP 부위를 검출하는 제제는 *SFRP2* 유전자 상의 rs3810765 단일염기다형성, 즉 인간 4번 염색체의 153,788,328 번째 염기의 위치를 포함하는 10-100개의 연속 뉴클레오타이드 서열에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브이다.
- [0027] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 SNP는 유전자 증폭 방식, 예를 들어 프라이머를 이용한 PCR(polymerase chain reaction)에 따라 검출될 수 있다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 용어 “프라이머”는 핵산쇄(주형)에 상보적인 프라이머 연장 산물의 합성이 유도되는 조건, 즉, 뉴클레오타이드와 DNA 중합효소와 같은 중합제의 존재, 적합한 온도와 pH의 조건에서 합성의 개시점으로 작용하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 구체적으로는, 프라이머는 디옥시리보뉴클레오타이드 단일쇄이다. 본 발명에서 이용되는 프라이머는 자연(naturally occurring) dNMP(즉, dAMP, dGMP, dCMP 및 dTMP), 변형 뉴클레오타이드 또는 비-자연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있으며, 리보뉴클레오타이드도 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 프라이머는 타겟 핵산에 어닐링 되어 주형-의존성 핵산 중합효소에 의해 타겟 핵산에 상보적인 서열을 형성하는 연장 프라이머(extension primer)일 수 있으며, 이는 고정화 프로브가 어닐링 되어 있는 위치까지 연장되어 프로브가 어닐링 되어 있는 부위를 차지한다.
- [0030] 본 발명에서 이용되는 연장 프라이머는 타겟 핵산, 예를 들어 *SFRP2* 유전자의 rs3810765 단일염기다형성 부위를 포함하는 10-100개의 연속 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 혼성화 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 용어 “상보적”은 소정의 어닐링 또는 혼성화 조건하에서 프라이머 또는 프로브가 타겟 핵산 서열에 선택적으로 혼성화할 정도로 충분히 상보적인 것을 의미하며, 실질적으로 상보적(substantially complementary)인 경우 및 완전히 상보적(perfectly complementary)인 경우를 모두 포괄하는 의미이며, 구체적으로는 완전히 상보적인 경우를 의미한다. 본 명세서에서 용어 “실질적으로 상보적인 서열”은 완전히 일치되는 서열뿐만 아니라, 특정 서열에 어닐링하여 프라이머 역할을 할 수 있는 범위 내에서, 비교 대상의 서열과 부분적으로 불일치되는 서열도 포함되는 의미이다.
- [0031] 프라이머는, 중합제의 존재 하에서 연장 산물의 합성을 프라이밍시킬 수 있을 정도로 충분히 길어야 한다. 프라이머의 적합한 길이는 다수의 요소, 예컨대, 온도, pH 및 프라이머의 소스(source)에 따라 결정되지만 전형적으로 15-30 뉴클레오타이드이다. 짧은 프라이머 분자는 주형과 충분히 안정된 혼성 복합체를 형성하기 위하여 일반적으로 보다 낮은 온도를 요구한다. 이러한 프라이머의 설계는 타겟 뉴클레오타이드 서열을 참조하여 당업자가 용이하게 실시할 수 있으며, 예컨대, 프라이머 디자인용 프로그램(예: PRIMER 3 프로그램)을 이용하여 할 수 있다.

- [0033] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 SNP는 고상 표면에 고정화된 프로브를 이용한 마이크로어레이 방식에 따라 검출될 수 있다.
- [0034] 본 명세서에서 용어 “프로브”는 특정 뉴클레오타이드 서열에 혼성화될 수 있는 디옥시리보뉴클레오타이드 및 리보뉴클레오타이드를 포함하는 자연 또는 변형되는 모노머 또는 결합을 갖는 선형의 올리고머를 의미한다. 구체적으로, 프로브는 혼성화에서의 최대 효율을 위하여 단일가닥이며, 더욱 구체적으로는 디옥시리보뉴클레오타이드이다. 본 발명에 이용되는 프로브로서, 상기 *SFRP2* 유전자의 타겟 영역에 완전하게(perfectly) 상보적인 서열이 이용될 수 있으나, 특이적 혼성화를 방해하지 않는 범위 내에서 실질적으로(substantially) 상보적인 서열이 이용될 수도 있다. 일반적으로, 혼성화에 의해 형성되는 듀플렉스(duplex)의 안정성은 말단의 서열의 일치에 의해 결정되는 경향이 있기 때문에, 타겟 서열의 3' -말단 또는 5' -말단에 상보적인 프로브를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0035] 혼성화에 적합한 조건은 Joseph Sambrook, et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.(2001) 및 Haymes, B. D., et al., *Nucleic Acid Hybridization, A Practical Approach*, IRL Press, Washington, D.C.(1985)에 개시된 사항을 참조하여 결정할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 서열목록 제2서열의 321번째 뉴클레오타이드 위치에 T를 가지는 단일염기다형성(SNP) 부위(rs4754), 서열목록 제2서열의 789번째 뉴클레오타이드 위치에 C를 가지는 단일염기다형성 부위(rs1126616) 및 서열목록 제2서열의 294번째 뉴클레오타이드 위치에 A를 가지는 단일염기다형성 부위(rs9138)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 *SPP1* 유전자 상의 단일염기다형성 부위를 검출하는 제제를 추가적으로 포함한다.
- [0038] 보다 구체적으로는, 상기 제제는 서열목록 제2서열의 321번째 뉴클레오타이드, 789번째 뉴클레오타이드 및 294번째 뉴클레오타이드로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 뉴클레오타이드 위치를 포함하는 10-100개의 연속 뉴클레오타이드 서열에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브이다.
- [0040] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 아시아인에게 적용된다.
- [0041] 본 발명에서 용어 “아시아”는 한국, 중국 및 일본 등을 비롯한 몽골계 인종이 거주하는 극동 지역을 의미한다. “아시아인”이란 조상이 아시아인인 개체군을 의미하며, 바람직하게는 적어도 10대 이상의 조상이 아시아인인 개체군을 의미한다. 보다 구체적으로는, 상기 아시아인은 한국인이다.
- [0042] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 개체로부터 분리된 생물학적 시료 내 *SFRP2* 유전자 상의 rs3810765 단일염기다형성(SNP) 부위를 검출하는 단계를 포함하는, 치근 질환의 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0043] 본 발명에서 이용되는 진단 마커로서의 단일염기다형성과 이를 이용하여 진단 또는 예측할 수 있는 치근 질환에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재 생략한다.
- [0044] 본 명세서에서 용어 “개체”는 본 발명의 상술한 단일염기다형성을 검출하기 위한 시료를 제공하고, 궁극적으로 치근 질환의 진단 또는 발병 가능성 예측의 분석 대상이 되는 개체를 의미한다. 개체는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함하며, 구체적으로는 인간이다. 본 발명의 조성물은 현재 치근 질환, 구체적으로는 치근외흡수의 발병 여부 뿐 아니라 향후 치아 교정 등에 의해 치근외흡수가 일어나고 치근 조직의 양적 소실 및 기능 상실이 초래될 유전적 위험성을 예측하기 위한 정보도 제공하기 때문에, 본 발명의 개체는 치근 질환 환자일 수도 있고 아직 발병하지 않은 정상개체(healthy subject)일 수도 있다.
- [0045]
- 발명의 효과**
- [0046] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0047] (a) 본 발명은 치근 질환, 구체적으로는 치근외흡수의 진단 또는 예측용 조성물 및 이를 이용한 진단 방법을 제

공한다.

[0048] (b) 본 발명은 치근외흡수와 *SFRP2* 유전자의 단일염기다형성(rs3810765) 간의 유의한 상관관계를 최초로 규명함으로써 상기 SNP를 공지된 방법으로 검출하는 간단한 과정만으로 치근외흡수 발생 가능성을 높은 신뢰도로 예측할 수 있다.

[0049] (c) 본 발명은 아시아인, 특히 한국인에서 교정적 치아 이동 시 치근 조직의 손상이 수반될 유전적 위험성에 대한 중요한 임상정보를 제공함으로써, 교정치료를 받고 있거나 향후 교정치료가 예정된 환자에 대한 맞춤형 예방·치료 전략을 조기에 수립하는 데에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1은 Linge의 연구에 따른 각 기준선 및 기준점을 도식화한 그림이다. 1, 치근단; 2, 말단 CEJ; 3, 중앙 CEJ; 4, 절단연(절단연). CEJ는 중앙 및 말단 CEJ의 두 점 간의 직선을 통해 결정하였다. 치관 길이(C)와 치근 길이(R)는 CEJ에 수직이면서 치근단과 절단연까지의 최장 거리로 측정하였다.

도 2는 두개골 계측 분석을 위한 랜드마크와 기준선을 나타낸 그림이다. 수평(HRP) 및 수직(VRP) 기준면을 사용하여 각각의 랜드마크의 이동을 측정하였다: sella(S), 비근점(N), A 포인트(A), A 포인트 3 mm 아래(A-3), B 포인트(B), 하악점(Pog), 망통(Me), 상악중절치의 치근단(U1r), 상악중절치의 경부점(U1c), 상악중절치의 말단(U1t), 하악중절치의 말단(L1t), 하악중절치의 경부점(L1c), 하악중절치의 치근단(L1r), 코의 최전방점(Pn), 코 밑점(Sn), 연조직 A 포인트(A'), 상순최점점(Hendrix et al.), 상순융합점(Stms), 하순융합점(Stmi), 하순최점점(Li), 연조직 B 포인트(B'), 연조직 하악점(Pog'), 연조직 망통(Me').

도 3은 rs4754 및 rs1126616(도 3a), rs9138 및 rs3810765(도 3b)의 각 SNP의 유전자형에 따른 EARR 수준을 보여주는 그림이다. y축은 EARR 값을 나타내고, 분산 플롯에서 수평 막대는 평균 값을 나타낸다. 통계적 분석을 수행하였다 통계적 분석은 크루스칼-왈리스 검정 또는 만-휘트니 U-검정을 통해 수행하였다. *P<0.05.

도 4는 타겟 시퀀싱을 위한 NGS 데이터 통계를 나타낸 그림으로, 타겟 영역의 평균 시퀀싱 깊이(도 4a)와 각 시료에서의 타겟 영역의 범위(cover연령)(도 4b)를 각각 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0054] 실시예

[0055] 실험방법

[0056] 연구대상

[0057] 본 연구는 후향적으로 시행되었으며, 연세대학교 치과병원 임상시험심사위원회(IRB: 2-2016-0023)로부터 승인을 받고 이루어졌다. 헬싱키 선언에 따라 모든 임상 검사가 행해졌고 모든 연구 대상자들을 등록하기 전 연구에 대한 설명과 함께 서면 동의서를 받았다. 2008년 2월부터 2020년 4월 사이 연세대학교 치과병원 교정과에서 교정치료를 완료한 122명의 환자가 선정되었고, 이 중 정기적인 내원이 이루어지지 않아 교정치료 기간이 과도하게 길어지거나 추출된 타액 오염으로 유전자 분석이 어려운 환자를 제외하고 평균 19.8±6.2세의 환자 118명(남자 25명, 여자 93명)이 선정되었다. 평균 교정치료 기간은 33.6±8.3개월이었으며, 선정 기준은 다음과 같았다:

[0058] (1) 12세 이상의 환자로 교정치료 전 상악 4전치의 치근형성이 완전할 것;

[0059] (2) 치료 전 후 파노라마 및 측모두부규격방사선사진이 촬영되어 있을 것;

[0060] (3) 상악 양측 소구치를 발치하고 상악 전치를 후방으로 견인한 증례일 것;

[0061] (4) EARR 측정대상 치아가 교정치료 전 후 방사선 및 임상적으로 정상적인 치근단의 해부학적 구조를 가질 것;

및

- [0062] (5) EARR 측정 대상 치아가 교정치료 전 후, cast 상에서 절단면 변화가 없고 교정치료 동안 충치치료 이력이 없을 것.
- [0063] 치근 흡수에 영향을 주는 전신질환 환자, 악안면 기형이 있거나 악교정 수술을 시행한 환자, 매복(impaction) 치아가 있는 환자는 제외되었다.
- [0064] 모든 118명의 환자는 .018 또는 .022 slot의 일반적 브라켓을 사용하여 0.016-in 니켈-티타늄에서 0.019 x 0.025-in 스테인레스 스틸(G&H Orthodontics, Franklin, Ind)까지 일반적 아치와이어 시퀀스로 치료되었다. 각 환자들의 임상적 검사 결과를 확인하기 위하여 차트를 리뷰하였다.
- [0065] 대상들은 방사선 측정에서 얻어진 EARR이 2 mm 이상인지 여부에 따라 두 그룹으로 나누어지는데, 그룹 1은 EARR 발생 그룹(EARR이 2 mm 이상), 그룹 2는 미발생 그룹(EARR이 2 mm 미만)으로 하였다(Bastos Lages et al., 2009; Iglesias-Linares et al., 2017; Iglesias-Linares et al., 2014; Iglesias-Linares et al., 2012b). 분류한 샘플 그룹은 다음과 같다.
- [0066] (1) 그룹 1(EARR 발생 그룹; $EARR \geq 2 \text{ mm}$): 59 명의 환자. 교정치료 시작 시기의 평균 나이는 19.8년, 평균 교정치료 기간은 33.7개월.
- [0067] (2) 그룹 2(EARR 미발생 그룹; $EARR < 2 \text{ mm}$): 59 명의 환자. 교정치료 시작 시기의 평균 나이는 19.7년, 평균 교정치료 기간은 33.5개월.
- [0068]
- [0069] *파노라마 방사선 사진 측정 및 계측*
- [0070] 연구 대상의 교정치료 전(T1), 치료 후(T2)에 촬영한 파노라마 방사선 사진을 통해 EARR을 측정하였다. 파노라마 방사선 사진은 연세대학교 치과대학병원 영상치의학과에서 Cranex3+(Soredex, Helsinki, Finland)를 이용하여 훈련된 방사선 기사에 의해 촬영되었다. 환자는 직립 자세로 정중시상면상이 바닥에 수직이 되고 Frankfurt 수평면은 바닥과 수평이 되도록 위치시켰다. 파노라마 방사선 사진에서 상악 4전치 중에서 가장 높은 EARR을 보이는 치아를 대상으로 치근흡수량을 계측하여 독립변수로 채택하였다. 치관과 치근 길이는 ZeTTA PACS Viewer 프로그램을 이용하여 측정하였다. 치료 전 후 기준점과 기준선들은 도 1에 표시하였다. 치관과 치근 길이의 측정은 Linge and Linge(도 1) 방법을 참조하였다(Linge and Linge, 1991; Lee and Lee, 2016). 먼저 근원심 CEJ의 두 지점을 연결한 직선을 CEJ (cemento-enamel junction)으로 설정하였다. 치관 길이는 절단면에서 CEJ까지 가장 긴 길이를 측정하였고, 치근 길이는 CEJ로부터 치근 정점까지 직선 거리로 측정하였다. EARR은 0.01 mm 단위로 다음과 같이 측정하였다:
- [0071] $EARR = \text{교정치료 전 치근 길이} - \text{교정치료 후 치근길이} \times (\text{교정치료 전 치관길이} / \text{교정치료 후 치관길이})$
- [0073] *측모 두부규격방사선사진 측정 및 계측*
- [0074] 측모 두부 방사선 사진은 초진시와 치료 종료 후 연세대학교 치과대학병원 영상치의학과에서 Cranex3+(Soredex, Helsinki, Finland)를 이용하여 훈련된 방사선 기사에 의해 촬영된 것으로 두부를 자연스러운 머리위치(natural head position, NHP)가 되도록 촬영하였으며, 촬영시 입술을 이완시켜 자연스럽게 다물도록 유도하였다. V-CephTM 5.5 (Osstem, Seoul, South Korea)을 사용하여 한 사람에 의해 계측되었고 길이 계측은 0.1 mm 단위로 계측하였다.
- [0075] 계측 시 기준선으로 Sella-비근점 선에서 Sella를 기준으로 7도 내린 선을 수평 기준선(HRP)으로 하였으며 (Burstone et al., 1978), Sella를 통과하면서 수평 기준선에 수직인 선을 수직 기준선(VRP)으로 하였다. 수평 견인량은 치료 전(T1) 측모 두부 방사선 사진과 치료 후(T2) 방사선 사진에서 치료 전후 HRP에 평행한 상악 전치 tip의 차이로 하였고 수직 견인량은 VRP에 평행한 상악 전치 tip의 차이로 하였다.
- [0077] *조사자 내 오차 및 방법 오차*
- [0078] 조사자 간 오차를 방지하기 위해 모든 계측 및 분석은 동일한 조사자에 의해 이루어졌으며, 조사자 내 오차를

확인하기 위해 무작위로 선택된 10명에 대해 EARR은 0.01 단위로, 견인량은 0.1 mm 단위로 ZeTTA PACS Viewer 프로그램과 V-ceph 5.5 (Osstem Inc., Korea) 프로그램으로 2회 반복하여 측정하였다.

[0080] 샘플 채취 및 DNA 추출

[0081] 대상자들은 물로 입을 한번 씻어낸 후 30초 후 OG-500 Oragene[®] DNA 수집 킷(DNA Genotek) 또는 Oragene DNA 자가-수집 킷(Genotek, Ottawa, Ontario, Canada)을 이용하여 제조사의 지시에 따라서 킷에 침(2ml)을 빨도록 하였다. 킷의 뚜껑을 닫고 대상자의 침이 고정액(DNA-보존 용액, 2 ml)과 섞이도록 하였다. Oragene 타액 시료는 DNA 추출 전까지 냉장 보관하였다. Genomic DNA는 prepIT-L2P DNA 추출 킷(Genotek, Ottawa, Ontario, Canada)을 사용하여 분리시켰다. DNA는 Qubit을 사용하여 정량화하였다.

[0083] 대상 유전자 선정 및 표적화 차세대 시퀀싱

[0084] 대상 유전자는 CDS(Coding Sequence) 영역의 유전자만 포함하였고 SNP(Single Nucleotide Polymorphism)들에 대한 추가적인 타겟 프로브를 설계하였다(표 1). 표적화 시퀀싱은 혼성화된 캡처-기반 차세대 시퀀싱에 기반을 두고 진행하였다. 차세대 시퀀싱 데이터는 평균 깊이(depth) 20 이상 위치에 대해 GATK(genome analysis tool kit)을 이용하여 유전자형 데이터를 획득하였다. 총 299개 변이를 발견하였고 그 중 대립형질 빈도가 0 또는 100은 단일형이므로 제외하였다. 소수 대립형질 빈도가 3% 미만인 변이들도 또한 분석 대상에서 제외하였다. 언급된 기준에 따라 각각 6개와 151개의 변이가 제외되었고, 최종 142개의 변이들이 본 발명에서 분석되었다.

표 1

[0085]

| 유전자 | 추가적 영역 |
|--------|---|
| ALPL | |
| CASP1 | rs530537 (인트론) |
| CASP5 | rs554344 (2KB 업스트림) |
| DKK1 | |
| DKK2 | |
| DKK3 | |
| FRZB | |
| FZD7 | |
| IL-17A | rs2275913 (2KB 업스트림) |
| IL1A | rs1800587 (5'-UTR) |
| IL1B | |
| IL1RN | |
| IL-6 | rs1800796 (인트론) |
| IL-8 | |
| IRAK1 | |
| LRP1 | |
| LRP5 | |
| LRP6 | |
| P2RX7 | |
| SFRP1 | rs16890444 (인트론) |
| SFRP2 | rs3242 (3' UTR) |
| SFRP4 | |
| SFRP5 | |
| SOST | rs1230399(업스트림), rs851054(2KB업스트림), rs851056(2KB업스트림) |
| SPP1 | rs11730582 (2KB 업스트림), rs9138 (3' UTR 영역) |
| TNF | rs1800629 (2KB 업스트림) |

| | |
|------------------|---|
| <i>TNFRSF11A</i> | rs12455775, rs12956925, rs12959396, rs12970081, rs17069845, rs17069898, rs17069902, rs17069904, rs17720953, rs3826620, rs4426449, rs4485469, rs4500848, rs4524034, rs4941125, rs4941129, rs6567272, rs7233197, rs7236060, rs7237982, rs7239667, rs8083511, rs8086340, rs8089829, rs8099222, rs9951012 (이상, 인트론) |
| <i>TNFRSF11B</i> | rs3102735(2KB 업스트림), rs1032128(이하 인트론), rs11573856, rs11573884, rs11573901, rs11573938, rs1485289, rs2875845, rs3102724, rs3102728, rs3134057, rs3134060, rs7010267 |
| <i>TNFSF11</i> | rs1038434, rs12585229, rs3742257, rs931273 (이상, 인트론) |
| <i>VDR</i> | |
| <i>WIF1</i> | |
| <i>WISP3</i> | |
| <i>WNT10B</i> | |
| <i>WNT3A</i> | rs4653533 (인트론), rs752107 (인트론) |
| <i>WNT7B</i> | |

[0087] 통계적 분석

[0088] R 3.5.2(R Foundation) 프로그램을 사용하여 통계 분석을 수행하였다. 임상 변수들의 EARR 발생 및 미발생 그룹간 비교는 x2 검정 또는 t-검정을 통해 분석하였다. EARR과 임상 변수들 간의 관련성은 선형 회귀분석을 사용하여 분석하였다. 유전자형과 대립형질 빈도의 EARR 발생 및 미발생 그룹 간 비교는 나이와 성별을 공변수로 하여 다중선형회귀분석을 통해 분석하였다. 각 SNP에 대한 유전자형 빈도는 하디-바인베르크 평형으로 검증하였다. SPP1(rs4754, rs1126616, rs9138), SFRP2(rs3810765)와 임상 변수들과의 관련성 정도는 로지스틱 회귀분석을 통해 얻어진 OR(odds ratio)로 평가하였다. SPP1(rs4754, rs1126616, rs9138), SFRP2(rs3810765) 변이에 따른 EARR 수치는 크루스칼-왈리스 검정 또는 만-휘트니 U-검정을 통해 분석하였다. 모든 P 값은 양측 비교(two-sided comparison)에 기반을 두었고 P<0.05인 경우 통계적 유의성을 가지는 것으로 간주하였다.

[0090] 실험결과

[0091] 조사자 내 오차 검정

[0092] 본 발명의 계측치 측정에 관한 신뢰도를 평가하기 위해 각 군에서 임의로 추출한 10명의 EARR과 견인량을 2주간격으로 재측정하였다. 급내상관계수(ICC)로 신뢰도를 시험한 결과 모두 0.9 이상으로 반복 측정의 일치도가 높았다.

[0094] 연구 대상의 임상 변수

[0095] 전체 환자 118명 중 93명이 여성, 25명이 남성으로 교정치료 시작 시기의 평균 나이는 19.8 년(12-47년)였다(표 2).

[0096] 평균 교정치료 기간은 33.6 ± 8.3 개월로, 평균 견인량은 4.4 ± 2.8 mm였고, 평균 EARR은 2.9 ± 2.4 mm였다. 앵글(Angle) 분류는 Class I이 45명(38.1%), Class II가 57 명(48.3%), Class III가 16명(13.6%)이었다. 연구대상은 두 그룹(EARR 발생 및 미발생 그룹)으로 나누어 분석하였고, 각 그룹의 분석 결과는 다음과 같다:

[0097] (1) 그룹 1(EARR에 걸린 환자, $EARR \geq 2$ mm): 59명의 환자(여성 43명, 남성 16명). 교정치료 시작 시기의 평균 나이는 19.8 년(12-37년), 평균 교정치료 기간은 33.7 ± 8.3 개월, 평균 견인량은 4.2 ± 3 mm였고, 평균 EARR은 4.8 ± 1.8 mm였다. 앵글 분류는 Class I이 19명(32.2%), Class II가 31명(52.5%), Class III가 9명(15.3%)이었다.

[0098] (2) 그룹 2(EARR 없는 환자, $EARR < 2$ mm): 59명의 환자(여성 50명, 남성 9명). 교정치료 시작 시기의 평균 나이는 19.7년(12-47년), 평균 교정치료 기간은 33.5 ± 8.4 개월, 평균 견인량은 4.6 ± 2.6 mm였고, 평균 EARR은 0.9 ± 0.6 mm였다. 앵글 분류는 Class I이 26명(44.1%), Class II가 26명(44.1%)명, Class III가 7명(11.9%)이었다. 임상변수들(나이, 성별, 앵글 분류, 교정기간, 견인량)에 대해서 EARR 그룹 간 유의한 차이는 없었다.

표 2

[0099]

| 임상 파라미터 | 모든 환자 (n=118) | EARR 발생 그룹 (n=59) | EARR 미발생 그룹 (n=59) | *P값(EARR 발생 vs 미발생) |
|---------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 시작 연령(년), 중앙값(범위) | 19.8 (12-47) | 19.8 (12-37) | 19.7 (12-47) | 0.91 |
| 성별, n(%) | | | | |
| 여성 | 93 (78.8) | 43 (72.9) | 50 (84.7) | 0.12 |
| 남성 | 25 (21.2) | 16 (27.1) | 9 (15.3) | |
| 앵글 분류, n(%) | | | | |
| Class I | 45 (38.1) | 19 (32.2) | 26 (44.1) | 0.41 |
| Class II | 57 (48.3) | 31 (52.5) | 26 (44.1) | |
| Class III | 16 (13.6) | 9 (15.3) | 7 (11.9) | |
| 치료 기간(월), 평균±표준편차 | 33.6±8.3 | 33.7±8.3 | 33.5±8.4 | 0.90 |
| 수평전치후퇴(mm), 평균± 표준편차 | 4.4±2.8 | 4.2±3.0 | 4.6±2.6 | 0.39 |
| EARR(mm), 평균±표준편차 | 2.9±2.4 | 4.8±1.8 | 0.9±0.6 | <0.01 |

[0101] EARR과 임상변수들과의 연관성 분석

[0102] 임상 변수들(나이, 성별, 앵글 분류, 교정기간, 견인량)에 대해서 EARR 과의 유의한 관련성은 없었다(표 3).

표 3

[0103]

| 임상 파라미터 | r | 관계 | P 값 |
|----------------|--------|---------|------|
| 연령 at start(년) | 0.0075 | 0.0865 | 0.36 |
| 성별 | 0.0048 | 0.0695 | 0.46 |
| Angle 분류 | 0.0198 | 0.1407 | 0.14 |
| 치료 기간(월) | 0.0069 | 0.0832 | 0.37 |
| 수평 전치 후퇴(mm) | 0.0000 | -0.0008 | 0.99 |

[0105] 표적화 시퀀싱 결과

[0106] 유전자 분석 결과 총 2개의 유전자 상의 총 4개의 SNP가 EARR 발생 그룹과 미발생 그룹에서 유의한 빈도 차이를 보였다(표 4). 이에, SPP1(rs4754, rs1126616, rs9138)와 SFRP2(rs3810765)가 EARR 그룹 간의 표지자가 될 수 있음을 알 수 있었다(P<0.05).

[0107] 추가적으로 각 유전자의 유전형에 대한 EARR 수준을 분석한 결과, SPP1 상의 rs9138은 AA 및 AC 유전자형에서 CC 유전자형보다 EARR이 더 높게 나타났고(P=0.0275), SFRP2 상의 rs3810765의 경우 CC 및 CT 유전자형에서 TT 유전형보다 EARR 정도가 더 높은 것으로 나타났다(P=0.0284)(도 3b). SPP1의 두 SNP(rs4754, rs1126616)에서는 EARR 수준이 각 유전형에 따라 유의한 차이가 없었다(도 3a).

표 4

[0108]

| 유전자 (rs no.) | *염기변화 (AA 변화) | 유전자 형 | 그룹, No. (%) | | **P 값 [OR (95% CI)] | | | | |
|-----------------|------------------|----------|-------------|-------------|---------------------|----|-----|----|------|
| | | | EARR 발생 | EARR 미발생 | 우성 | 열성 | 공우성 | | 대립형질 |
| | | | | | | | 이형 | 동형 | |

| | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-----|--------------|--------------|--|---------------------------------|---|---|--|
| SPP1 (rs4754) | c.321T>C (p.D107D) | T/T | 7 (11.9) | 4 (6.8) | 0.02 [2.4 5 (1.14-5. 26)] | 0.38 [1.79 (0.49-6.5 8)] | 0.03 [2.43 (1.07-5. 54)] | 0.18 [2.51 (0.66-9. 59)] | 0.03 [1.9 7 (1.08-3. 58)] |
| | | T/C | 25 (42.4) | 16 (27.1) | | | | | |
| | | C/C | 27 (45.8) | 39 (66.1) | | | | | |
| SPP1 (rs1126616) | c.789C>T (p.A263A) | C/C | 7 (11.9) | 4 (6.8) | 0.02 [2.4 5 (1.14-5. 26)] | 0.38 [1.79 (0.49-6.5 8)] | 0.03 [2.43 (1.07-5. 54)] | 0.18 [2.51 (0.66-9. 59)] | 0.03 [1.9 7 (1.08-3. 58)] |
| | | C/T | 25 (42.4) | 16 (27.1) | | | | | |
| | | T/T | 27 (45.8) | 39 (66.1) | | | | | |
| SPP1 (rs9138) | c.*294A>C | A/A | 11 (18.6) | 4 (6.8) | 0.003 [3. 16 (1.44-6. 90)] | 0.06 [3.25 (0.96-10.9 9)] | 0.02 [2.7 1 (1.16-6. 32)] | 0.01 [4.9 (1.36-1 7.56)] | 0.001 [2. 64 (1.46-4. 78)] |
| | | A/C | 24 (40.7) | 16 (27.1) | | | | | |
| | | C/C | 24 (40.7) | 39 (66.1) | | | | | |
| SFRP2 (rs3810765) | c.502+6C>T | C/C | 23 (39) | 14 (23.7) | 0.07 [2.49 (0.92-6. 7)] | 0.10 [2.00 (0.88-4.5 7)] | 0.17 [2.07 (0.73-5. 84)] | 0.03 [3.4 3 (1.1-10. 74)] | 0.04 [1.7 7 (1.04-3. 02)] |
| | | C/T | 28 (47.5) | 30 (50.8) | | | | | |
| | | T/T | 8 (13.6) | 15 (25.4) | | | | | |

[0109] *뉴클레오타이드 위치 번호는 SPP1 (Transcript ID: NM_001251830.1) 및 SFRP2 (Transcript ID: NM_003013.2) mRNA 서열에 근거하여 부여되었다. Minor allele 서열은 밑줄로 표시하였다.

[0111] 다변량 로지스틱 회귀분석

[0112] EARR과 임상변수(나이, 성별, 앵글 분류, 치료 기간, 견인량)의 각 SNP에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석 결과에서도 SPP1 상의 rs4754, rs1126616, rs9138와 SFRP2 상의 rs3810765의 EARR 발생 및 미발생 그룹 간 유의한 차이가 관찰되었다(표 5, P<0.05).

표 5

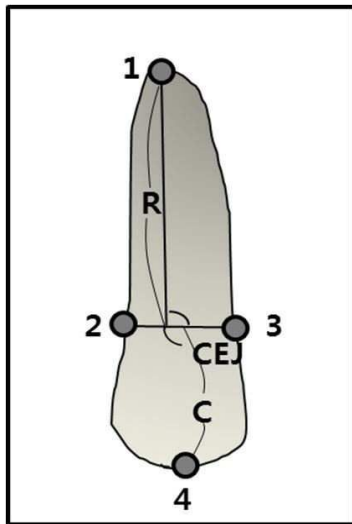
| 유전자(rs 번호) | | OR | *P 값 |
|-----------------|------------|--------------------|--------------|
| | T 대립형질의 존재 | 1.903(1.035-3.502) | 0.038 |
| | 성별 | 1.758(0.886-3.486) | 0.106 |
| | 연령 | 1.009(0.965-1.054) | 0.699 |
| SPP1(rs4754) | Angle 분류 | 1.215(0.799-1.846) | 0.362 |
| | 치료 기간 | 1.005(0.974-1.038) | 0.749 |
| | 수평 전치 후퇴 | 0.961(0.872-1.059) | 0.423 |
| | C 대립형질의 존재 | 1.903(1.035-3.502) | 0.038 |
| | 성별 | 1.758(0.886-3.486) | 0.106 |
| | 연령 | 1.009(0.965-1.054) | 0.699 |
| SPP1(rs1126616) | Angle 분류 | 1.215(0.799-1.846) | 0.362 |
| | 치료 기간 | 1.005(0.974-1.038) | 0.749 |
| | 수평 전치 후퇴 | 0.961(0.872-1.059) | 0.423 |
| | A 대립형질의 존재 | 2.595(1.42-4.743) | 0.002 |
| | 성별 | 1.859(0.929-3.717) | 0.08 |
| | 연령 | 1.004(0.96-1.05) | 0.865 |
| SPP1(rs9138) | Angle 분류 | 1.173(0.768-1.791) | 0.461 |
| | 치료 기간 | 1.006(0.974-1.04) | 0.699 |
| | 수평 전치 후퇴 | 0.959(0.869-1.059) | 0.407 |

| | | | |
|------------------|------------|--------------------|--------------|
| | T 대립형질의 존재 | 0.575(0.334-0.988) | 0.045 |
| | 성별 | 1.704(0.859-3.381) | 0.127 |
| | 연령 | 1.022(0.978-1.069) | 0.334 |
| SFRP2(rs3810765) | Angle 분류 | 1.255(0.828-1.901) | 0.285 |
| | 치료 기간 | 0.999(0.968-1.032) | 0.965 |
| | 수평 전치 후퇴 | 0.955(0.866-1.053) | 0.356 |

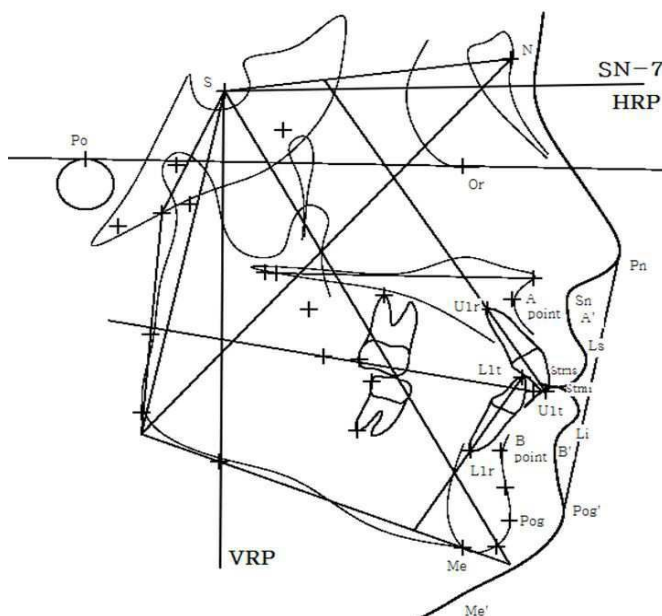
[0115] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

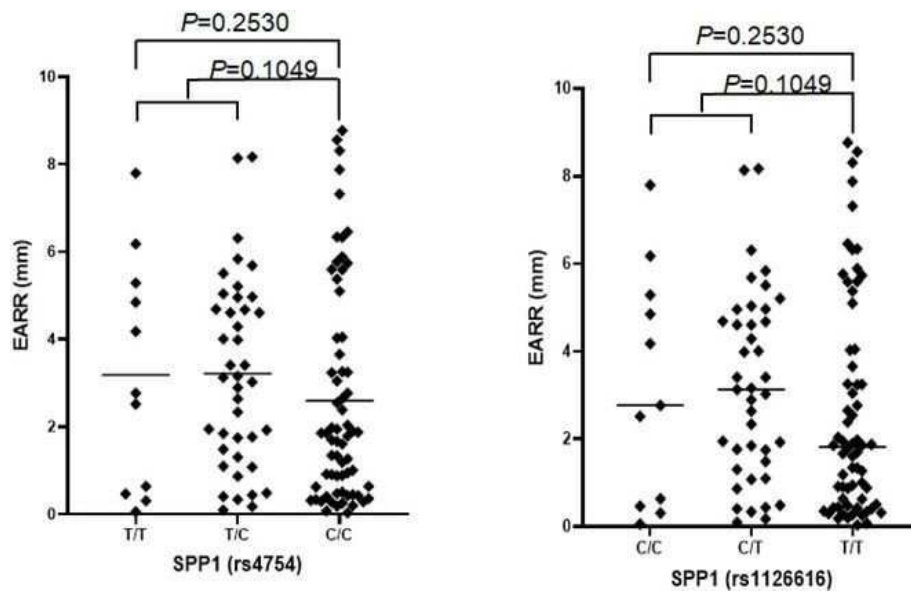
도면1



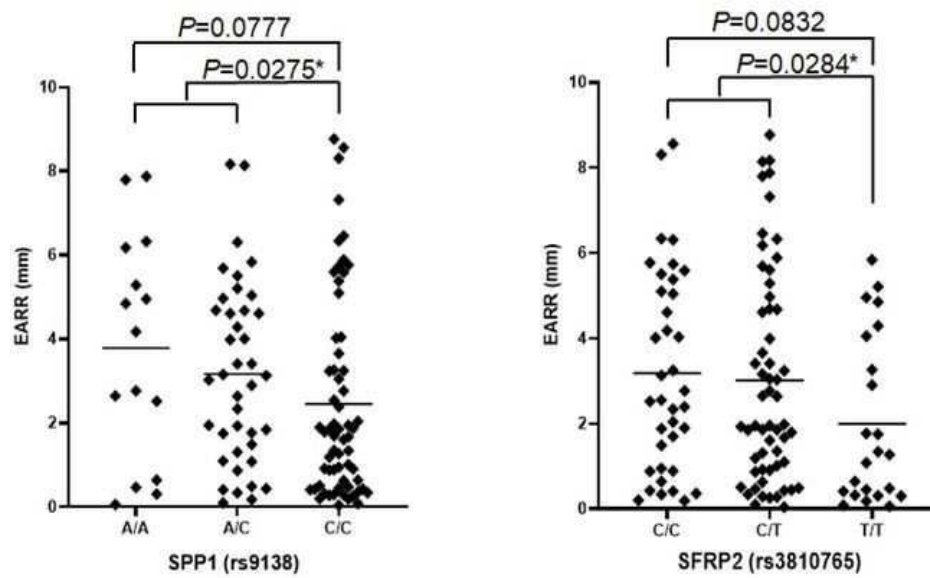
도면2



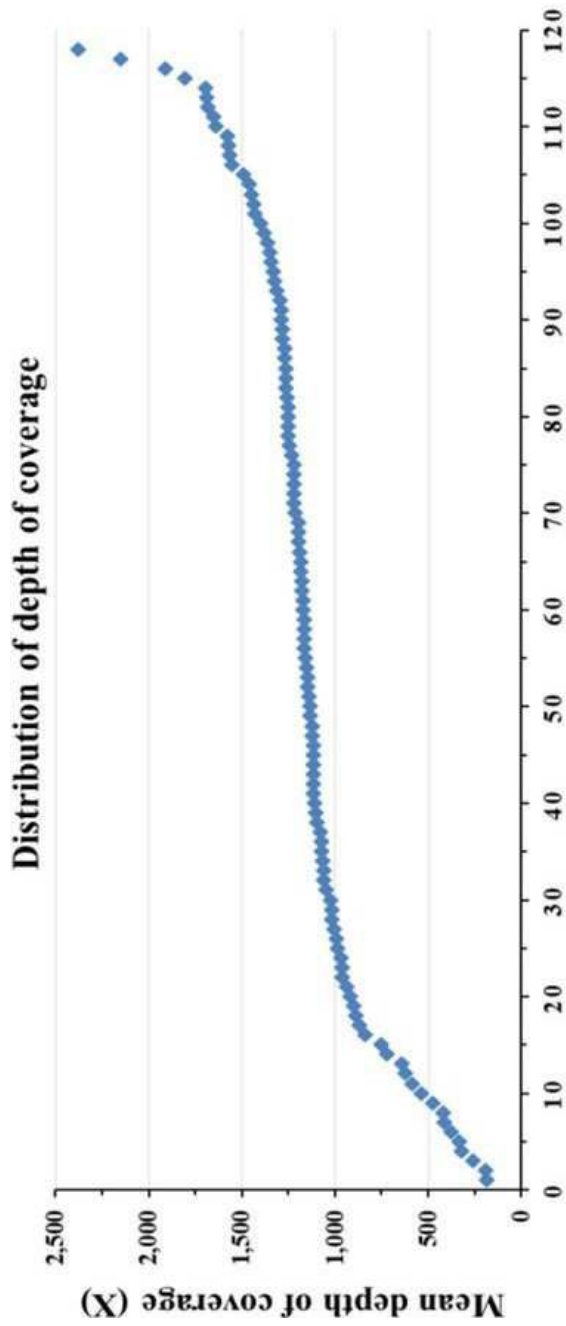
도면3a



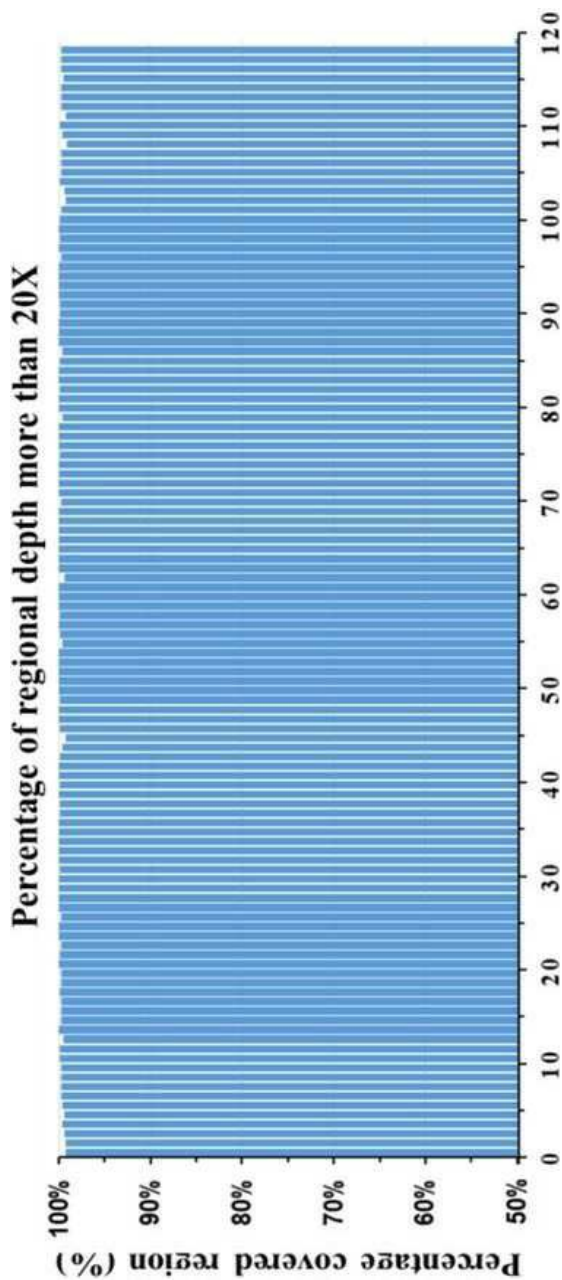
도면3b



도면4a



도면4b



서열 목록

- <110> Industry-academic cooperation foundation yonsei university
- <120> Single Nucleotide Polymorphisms Implicated in External Apical Root Resorption and Use Thereof
- <130> HPC9798
- <160> 2
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 2005
- <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

| | |
|--|------|
| caacggctca ttctgtccc ccgggtcgga gcccccgga gctgcgcgcg ggcttgcagc | 60 |
| gcctcgcgcg cgctgtcctc ccgggtgtccc gcttctccgc gcccagccg ccggctgcca | 120 |
| gcttttcggg gccccgagtc gcacccagcg aagagagcgg gcccgggaca agctcgaact | 180 |
| ccggcgcgct cgcccttccc cggtccgct cctctgtccc cctcggggtc gcgcgcccac | 240 |
| gatgtgcag ggccctggct cgctgtgtgt gctcttctc gcctcgact gctgcctggg | 300 |
| ctcggcgcgc gggtcttccc tctttggcca gcccacttc tctacaagc gcagcaattg | 360 |
| caagcccatc cctgccaacc tgcagctgtg ccacggcatc gaataccaga acatgcggct | 420 |
| gcccacactg ctgggccacg agaccatgaa ggaggtgtgt gagcaggccg gcgcttggat | 480 |
| cccgtgtgtc atgaagcagt gccacccgga caccaagaag ttctgtgtgt cgctcttccg | 540 |
| ccccgtctgc ctgatgacc tagacgagac catccagcca tgccactcgc tctgcgtgca | 600 |
| ggatgaaggac cgctgcgcgc cggtcatgtc cgcttccggc ttcccttgge ccgacatgct | 660 |
| tgagtgcgac cgcttccccc aggacaacga cctttgcac cccctcgcta gcagcgacca | 720 |
| cctctgtcca gccaccgagg aagctccaaa ggtatgtgaa gcctgcaaaa ataaaaatga | 780 |
| tgatgacaac gacataatgg aaacgctttg taaaaatgat ttgtcactga aaataaaagt | 840 |
| gaaggagata acctacatca accgagatac caaaatcatc ctggagacca agagcaagac | 900 |
| catttacaag ctgaacgggtg tgtccgaaag ggacctgaag aaatcggtgc tgtggctcaa | 960 |
| agacagcttg cagtgcacct gtgaggagat gaacgacatc aacgcgcctt atctggtcat | 1020 |
| gggacagaaa cagggtgggg agctggtgat cacctcgggtg aagcgggtgc agaaggggca | 1080 |
| gagagagttc aagcgcatct cccgcagcat ccgcaagctg cagtgttagt cccggcatcc | 1140 |
| tgatggctcc gacaggcctg ctccagagca cggctgacca tttctgtccc gggtatctcag | 1200 |
| ctcccgttcc ccaagcacac tcttagctgc tccagtctca gcctgggcag ctccccctg | 1260 |
| ccttttgca cgtttgcatc ccagcatttc ctgagttata aggccacagg agtggatagc | 1320 |
| tgttttcacc taaaggaaaa gccacccgga atctttaga aatattcaaa ctaataaaat | 1380 |
| catgaatatt tttatgaagt ttaaaaatag ctacttttaa agctagtttt gaataggctc | 1440 |
| aactgtgact tgggtctggt tgggtgtgtt ttgtgtttt ggtcagctg attttcactt | 1500 |
| cccactgagg ttgtcataac atgcaaattg cttcaatttt ctctgtggcc caaacttgtg | 1560 |
| ggtcacaaac cctgttgaga taaagctggc tgttatctca acatcttcat cagctccaga | 1620 |
| ctgagactca gtgtctaagt cttacaacaa ttcattcatt tataccttca atgggaactt | 1680 |
| aaactgttac atgtatcaca ttccagctac aatacttcca tttattagaa gcacattaac | 1740 |

| | |
|--|------|
| catttctata gcatgatttc ttcaagtaaa aggcaaaaga tataaatttt ataattgact | 1800 |
| tgagtacttt aagccttggt taaaacattt ctacttaac ttttgcaat taaaccatt | 1860 |
| gtagcttacc tgtaataac atagtagttt acctttaaaa gttgtaaaaa tattgcttta | 1920 |
| accaacactg taaatatttc agataaacat tatattcttg tatataaact ttacatcctg | 1980 |
| ttttacctat aaaaaaaaaa aaaaa | 2005 |
| <210> 2 | |
| <211> 1823 | |
| <212> DNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 2 | |
| ctccctgtgt tgggtggagga tgtctgcagc agcatttaaa ttctgggagg gcttggttgt | 60 |
| cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgctcgga ccagactcgt ctcaggccag | 120 |
| ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctaccatgag aattgcagtg | 180 |
| atttgetttt gctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaacaggc tgattctgga | 240 |
| agttctgagg aaaagcagca ctaaagatgt acctaccct ccacaacaga tgaaactgtg | 300 |
| ccagccaaac acaaatggg cattgtcccc agaagcttgg acaaaaaggc acacagagtt | 360 |
| caattccagt tgaacagaat aaaggccaaa atagagctgc cttgggggtc actgcaatta | 420 |
| gactgcttaa tgaagacatt aaaagaactt tacaacaaat acccagatgc tgtggccaca | 480 |
| tggctaaacc ctgaccatc tcagaagcag aatctcctag cccacagaa tgctgtgtcc | 540 |
| tctgaagaaa ccaatgactt taaacaagag acccttccaa gtaagtccaa cgaaagccat | 600 |
| gaccacatgg atgatatgga tgatgaagat gatgatgacc atgtggacag ccaggactcc | 660 |
| attgactcga acgactctga tgatgtagat gacactgatg attctacca gtctgatgag | 720 |
| tctcaccatt ctgatgaatc tgatgaactg gtcactgatt tttccacgga cctgccagca | 780 |
| accgaagttt tcaactcagt tgtccccaca gtagacacat atgatggccg aggtgatagt | 840 |
| gtggtttatg gactgaggtc aaaatctaag aagtttcgca gacctgacat ccagtaccct | 900 |
| gatgctacag acgaggacat caccacac atggaaagcg aggagttaa tggatgatac | 960 |
| aaggccatcc ccgttgccca ggacctgaac gcgcctcttg attgggacag ccgtgggaag | 1020 |
| gacagtatg aaacgagtca gctggatgac cagagtctg aaaccacag ccacaagcag | 1080 |
| tccagattat ataagcgga agccaatgat gagagcaatg agcattccga tgtgattgat | 1140 |
| agtcaggaac tttccaaagt cagccgtgaa ttccacagcc atgaatttca cagccatgaa | 1200 |
| gatatgctgg tttagaccc caaaagtaag gaagaagata aacacctgaa atttcgtatt | 1260 |

| | |
|---|------|
| tctcatgaat tagatagtc atcttctgag gtcaattaaa aggagaaaaa atacaatttc | 1320 |
| tcactttgca tttagtcaaa agaaaaaatg ctttatagca aaatgaaaga gaacatgaaa | 1380 |
| tgcttctttc tcagtttatt ggttgaatgt gtatctatct gagtctggaa ataactaatg | 1440 |
| | |
| tgtttgataa ttagtttagt ttgtggcttc atggaaactc cctgtaaact aaaagcttca | 1500 |
| gggttatgtc tatgttcatt ctatagaaga aatgcaaact atcactgtat tttaatatct | 1560 |
| gttattctct catgaataga aatttatgta gaagcaaaca aaatactttt acccacttaa | 1620 |
| aaagagaata taacatttta tgtcactata atcttttggt ttttaagtta gtgtatattt | 1680 |
| tgttgtgatt atctttttgt ggtgtgaata aatcttttat cttgaatgta ataagaattt | 1740 |
| ggtgggtgca attgcttatt tgttttccca cggttgtcca gcaattaata aaacataacc | 1800 |
| ttttttactg cctaaaaaaa aaa | 1823 |