



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월02일
(11) 등록번호 10-2736604
(24) 등록일자 2024년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
C12Q 1/6837 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2023-7031943(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년06월18일
심사청구일자 2023년10월19일
(85) 번역문제출일자 2023년09월19일
(65) 공개번호 10-2023-0136701
(43) 공개일자 2023년09월26일
(62) 원출원 특허 10-2023-7008644
원출원일자(국제) 2015년06월18일
심사청구일자 2023년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/067533
(87) 국제공개번호 WO 2015/194610
국제공개일자 2015년12월23일
(30) 우선권주장
JP-P-2014-125561 2014년06월18일 일본(JP)

(73) 특허권자
국립연구개발법인 고쿠리츠간켄큐센터
일본국 도쿄도 추오구 츠키지 5-1-1
도레이 카부시카이가이사
일본국 도오교오도 주우오오구 니혼바시 무로마찌
2조메 1-1
(72) 발명자
수도 히로코
일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6초메 10-1
도레이 카부시카이가이사 키소켄큐센터 나이
노부마사 히토시
일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6초메 10-1
도레이 카부시카이가이사 키소켄큐센터 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
하영욱

전체 청구항 수 : 총 17 항

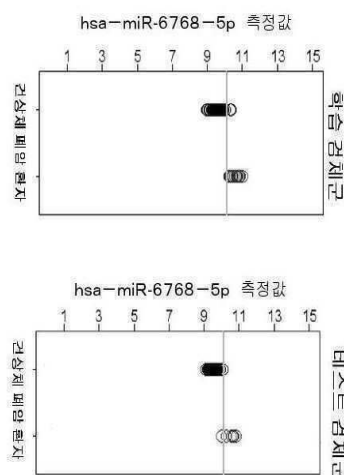
심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 폐암의 검출 키트 또는 디바이스 및 검출 방법

(57) 요약

폐암의 검출용 키트 또는 디바이스, 및 검출 방법을 제공한다. 피험체의 검체 중의 miRNA와 특이적 결합 가능한 핵산을 포함하는 폐암 검출용 키트 또는 디바이스, 및 그 miRNA를 in vitro에서 측정하는 것을 포함하는 폐암을 검출하는 방법.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/158 (2013.01)

C12Q 2600/178 (2013.01)

(72) 발명자

코조노 사토코

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

콘도우 사토시

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

카와우치 준페이

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키가이샤 키소켄큐센터 나이

오치아이 아츠시

일본 치바켄 카시와시 카시와노하 6쵸메 5-1 국립
연구개발법인 고쿠리츠간켄큐센터 히가시보우인 나
이

코지마 모토히로

일본 치바켄 카시와시 카시와노하 6쵸메 5-1 국립
연구개발법인 고쿠리츠간켄큐센터 히가시보우인 나
이

명세서

청구범위

청구항 1

폐암 마커인 miR-4258의 폴리뉴클레오타이드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는, 폐암의 검출용 키트.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (a)~(e)에 나타내는 폴리뉴클레오타이드:

(a) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(b) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드,

(c) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(d) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및

(e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오타이드,

로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오타이드인, 키트.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 키트가, 다른 폐암 마커인, miR-19b-3p, miR-1228-5p, miR-1307-3p, miR-4271, miR-642b-3p, miR-6075, miR-6125, miR-887-3p, miR-6851-5p, miR-6763-5p, miR-3928-3p, miR-4443, miR-3648, miR-149-3p, miR-4689, miR-4763-3p, miR-6729-5p, miR-3196, miR-8069, miR-1268a, miR-4739, miR-1268b, miR-5698, miR-6752-5p, miR-4507, miR-564, miR-4497, miR-6877-5p, miR-6087, miR-4731-5p, miR-615-5p, miR-760, miR-6891-5p, miR-6887-5p, miR-4525, miR-1914-3p, miR-619-5p, miR-5001-5p, miR-6722-3p, miR-3621, miR-4298, miR-675-5p, miR-4655-5p, miR-6768-5p, miR-6836-3p, miR-3663-3p, miR-1908-3p, miR-6726-5p, miR-1343-3p, miR-6875-5p, miR-4651, miR-6825-5p, miR-6840-3p, miR-6780b-5p, miR-6749-5p, miR-8063, miR-6784-5p, miR-3184-5p, miR-663b, miR-6880-5p, miR-1908-5p, miR-92a-2-5p, miR-7975, miR-7110-5p, miR-6842-5p, miR-6857-5p, miR-5572, miR-3197, miR-6131, miR-6889-5p, miR-4454, miR-1199-5p, miR-1247-3p, miR-6800-5p, miR-6872-3p, miR-4649-5p, miR-6791-5p, miR-4433b-3p, miR-3135b, miR-128-2-5p, miR-4675, miR-4472, miR-6785-5p, miR-6741-5p, miR-7977, miR-3665, miR-128-1-5p, miR-4286, miR-6765-3p, miR-4632-5p, miR-365a-5p, miR-6088, miR-6816-5p, miR-6885-5p, miR-711, miR-6765-5p, miR-3180, miR-4442, miR-4792, miR-6721-5p, miR-6798-5p, miR-3162-5p, miR-6126, miR-4758-5p, miR-2392, miR-486-3p, miR-6727-5p, miR-4728-5p, miR-6746-5p, miR-4270, miR-3940-5p, miR-4725-3p, miR-7108-5p, miR-3656, miR-6879-5p, miR-6738-5p, miR-1260a, miR-4446-3p, miR-3131, miR-4463, miR-3185, miR-6870-5p, miR-6779-5p, miR-1273g-3p, miR-8059, miR-4697-5p, miR-4674, miR-4433-3p, miR-4257, miR-1915-5p, miR-4417, miR-1343-5p, miR-6781-5p, miR-4695-5p, miR-1237-5p, miR-6775-5p, miR-7845-5p, miR-4746-3p, miR-7641, miR-7847-3p, miR-6806-5p, miR-4467, miR-4726-5p, miR-4648, miR-6089, miR-1260b, miR-4532, miR-5195-3p, miR-3188, miR-6848-5p, miR-1233-5p, miR-6717-5p, miR-3195, miR-6757-5p, miR-8072, miR-4745-5p, miR-6511a-5p, miR-6776-5p, miR-371a-5p, miR-1227-5p, miR-7150, miR-1915-3p, miR-187-5p, miR-614, miR-1225-5p, miR-451a, miR-939-5p, miR-223-3p, miR-125a-3p, miR-92b-5p, miR-22-3p, miR-6073, miR-6845-5p, miR-6769b-5p, miR-4665-3p, miR-1913, miR-1228-3p, miR-940, miR-296-3p, miR-4690-5p, miR-548q, miR-663a, miR-1249, miR-1202, miR-7113-

3p, miR-1225-3p, miR-4783-3p, miR-4448 및 miR-4534로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는, 키트.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (f)~(j)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:

(f) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(g) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,

(h) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(i) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,

(j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,

로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인, 키트.

청구항 5

폐암 마커인 miR-4258의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는, 폐암의 검출용 디바이스.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (a)~(e)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:

(a) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(b) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,

(c) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(d) 서열번호 7로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및

(e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,

로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인, 디바이스.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

상기 디바이스가, 다른 폐암 마커인, miR-19b-3p, miR-1228-5p, miR-1307-3p, miR-4271, miR-642b-3p, miR-6075, miR-6125, miR-887-3p, miR-6851-5p, miR-6763-5p, miR-3928-3p, miR-4443, miR-3648, miR-149-3p, miR-4689, miR-4763-3p, miR-6729-5p, miR-3196, miR-8069, miR-1268a, miR-4739, miR-1268b, miR-5698, miR-6752-5p, miR-4507, miR-564, miR-4497, miR-6877-5p, miR-6087, miR-4731-5p, miR-615-5p, miR-760, miR-

6891-5p, miR-6887-5p, miR-4525, miR-1914-3p, miR-619-5p, miR-5001-5p, miR-6722-3p, miR-3621, miR-4298, miR-675-5p, miR-4655-5p, miR-6768-5p, miR-6836-3p, miR-3663-3p, miR-1908-3p, miR-6726-5p, miR-1343-3p, miR-6875-5p, miR-4651, miR-6825-5p, miR-6840-3p, miR-6780b-5p, miR-6749-5p, miR-8063, miR-6784-5p, miR-3184-5p, miR-663b, miR-6880-5p, miR-1908-5p, miR-92a-2-5p, miR-7975, miR-7110-5p, miR-6842-5p, miR-6857-5p, miR-5572, miR-3197, miR-6131, miR-6889-5p, miR-4454, miR-1199-5p, miR-1247-3p, miR-6800-5p, miR-6872-3p, miR-4649-5p, miR-6791-5p, miR-4433b-3p, miR-3135b, miR-128-2-5p, miR-4675, miR-4472, miR-6785-5p, miR-6741-5p, miR-7977, miR-3665, miR-128-1-5p, miR-4286, miR-6765-3p, miR-4632-5p, miR-365a-5p, miR-6088, miR-6816-5p, miR-6885-5p, miR-711, miR-6765-5p, miR-3180, miR-4442, miR-4792, miR-6721-5p, miR-6798-5p, miR-3162-5p, miR-6126, miR-4758-5p, miR-2392, miR-486-3p, miR-6727-5p, miR-4728-5p, miR-6746-5p, miR-4270, miR-3940-5p, miR-4725-3p, miR-7108-5p, miR-3656, miR-6879-5p, miR-6738-5p, miR-1260a, miR-4446-3p, miR-3131, miR-4463, miR-3185, miR-6870-5p, miR-6779-5p, miR-1273g-3p, miR-8059, miR-4697-5p, miR-4674, miR-4433-3p, miR-4257, miR-1915-5p, miR-4417, miR-1343-5p, miR-6781-5p, miR-4695-5p, miR-1237-5p, miR-6775-5p, miR-7845-5p, miR-4746-3p, miR-7641, miR-7847-3p, miR-6806-5p, miR-4467, miR-4726-5p, miR-4648, miR-6089, miR-1260b, miR-4532, miR-5195-3p, miR-3188, miR-6848-5p, miR-1233-5p, miR-6717-5p, miR-3195, miR-6757-5p, miR-8072, miR-4745-5p, miR-6511a-5p, miR-6776-5p, miR-371a-5p, miR-1227-5p, miR-7150, miR-1915-3p, miR-187-5p, miR-614, miR-1225-5p, miR-451a, miR-939-5p, miR-223-3p, miR-125a-3p, miR-92b-5p, miR-22-3p, miR-6073, miR-6845-5p, miR-6769b-5p, miR-4665-3p, miR-1913, miR-1228-3p, miR-940, miR-296-3p, miR-4690-5p, miR-548q, miR-663a, miR-1249, miR-1202, miR-7113-3p, miR-1225-3p, miR-4783-3p, miR-4448 및 miR-4534로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는, 디바이스.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (f)~(j)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:

(f) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(g) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,

(h) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(i) 서열번호 1~2, 4~6, 8, 10~17, 19~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,

(j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,

로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인, 디바이스.

청구항 9

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

상기 디바이스가 하이브리디제이션 기술에 의한 측정을 위한 디바이스인, 디바이스.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 하이브리디제이션 기술이 핵산 어레이 기술인, 디바이스.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 키트 또는 제 5 항 또는 제 6 항에 기재된 디바이스를 이용해서 피험체의 검체에 있어서의 표적 핵산의 발현량을 비교하여 피험체에 있어서의 폐암의 검출을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 키트 또는 제 5 항 또는 제 6 항에 기재된 디바이스를 이용해서 피험체의 검체에 있어서의 표적 유전자의 발현량을 측정하고, 폐암을 갖는 것이 기지인 피험체 유래의 검체의 유전자 발현량과 건상체 유래의 검체의 유전자 발현량을 교차 샘플로 해서 작성되었으며 또한 폐암과 건상을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식에, 상기 피험체 유래의 검체 중의 유전자의 발현량을 대입하고, 그것에 의해 폐암의 존재 또는 부존재를 평가하는 것을 포함하는, 피험체에 있어서의 폐암을 검출하는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,
상기 피험체가 인간인, 방법.

청구항 14

제 11 항에 있어서,
상기 검체가 혈액, 혈청 또는 혈장인, 방법.

청구항 15

제 12 항에 있어서,
상기 피험체가 인간인, 방법.

청구항 16

제 12 항에 있어서,
상기 검체가 혈액, 혈청 또는 혈장인, 방법.

청구항 17

표적 유전자로서 miR-4258의 폴리뉴클레오티드를 이용해서 폐암의 검출을 위한 정보를 제공하는 방법으로서, 피험체의 검체에 있어서의 표적 유전자의 발현량을 측정하고, 그 측정된 발현량과, 마찬가지로 측정된 건상체의 대조 발현량을 비교해서, 피험체에 있어서의 폐암의 검출을 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피험체에 있어서 폐암으로의 이환의 유무의 검사를 위해서 사용되는 특정의 miRNA와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 폐암의 검출용 키트 또는 디바이스, 및 상기 핵산을 이용하여 상기 miRNA의 발현량을 측정하는 것을 포함하는 폐암의 검출 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐는 호흡에 의해서 신체 내에 산소를 받아들이고, 이산화탄소를 배출하는 중요한 역할을 하고 있다. 입이나 코로부터 받아들여진 공기는 기관, 기관지를 통해 좌우로 나뉘어서 왼쪽 폐, 오른쪽 폐에 들어가고, 보다 미세한 관을 통해서 폐 내 전체에 퍼져서 최종적으로는 폐포에 있어서 산소가 혈액으로 받아들여지고, 이산화탄소가 배출된다(비특허문헌 1).

[0003] 국립연구개발법인 고쿠리츠간켄큐센터 간타이사쿠조호센터가 개시하는 2012년의 일본국 내에 있어서의 부위별의 암의 통계에 따르면, 폐암 이환자수는 107,241명, 즉 남성에서는 10명에 1명, 여성에서는 22명에 1명이 폐암으로 이환되게 되고, 이환자수가 제 3위인 암 부위이다. 또한, 여성보다 남성쪽이 2배 가까이 이환될 가능성이 높다. 폐암에 의한 사망자수는 남녀 합쳐서 71,518명에 달하고, 사망자수가 제1위인 암 부위이다. 또한, 미국의

2014년의 추정 폐암 이환자수는 224,210명에 달하고, 그 중 약 159,260명이 사망하게 된다(비특허문헌 1).

- [0004] 폐암은 조직형이 복수종이며, 약 15%를 차지하는 소세포 폐암에 대해 나머지의 조직형을 비소세포 폐암이라고 부른다. 비소세포 폐암은 또한, 선암, 편평 상피암, 대세포암의 3가지로 크게 분류된다. 이들 조직형은 발생 부위, 진행 형식과 속도, 증상 등이 크게 달라지기 때문에 치료법도 달라진다.
- [0005] 폐암의 진행도는 종양의 퍼짐(T0, is, 1~4), 림프절 전이(N0~3), 원격 전이(M0, M1)의 정도에 따라서 스테이지 0~4로 분류된다. 특히, 종양의 퍼짐에 대해서는 T1은 종양의 최대 지름이 3cm 이하인 것, T2는 3cm를 초과하거나 7cm 이하인 것, T3은 7cm를 초과하거나 인접 부위에 침윤이 확인되는 것, T4는 크기에 관계없이 더 넓은 인접 부위에 침윤이 미치는 것을 나타낸다.
- [0006] 폐암의 생존률은 진행도에 따라 다르다. 비특허문헌 1에 의하면, 비소세포 폐암의 5년 상대 생존률은 스테이지 1에서는 45~49%, 스테이지 2에서는 30~31%, 스테이지 3에서는 5~14%, 스테이지 4에서는 1%라고 보고되어 있다. 따라서, 폐암을 조기 단계에서 발견하여 치료할 수 있다면 생존률의 향상에 크게 기여된다.
- [0007] 폐암의 치료는 절제 수술, 방사선 치료, 항암제 치료를 중심으로 행해진다. 특히, 조기의 폐암에서는 수술이 적용 가능해져서 완치될 가능성이 높다(비특허문헌 1). 또한, 조기의 폐암이라면 치료 선택지가 몇 가지 존재하고, 예를 들면 흉강경하 수술, 체간부 정위방사선 치료(SBRT), 광선 역학적 치료, 레이저 치료, 및 체내에서 방사선을 조사하는 소선원 치료 등, 환자에게 부담이 적은 치료도 적용할 수 있는 가능성이 있다(비특허문헌 1).
- [0008] 비특허문헌 1에 기재되어 있는 바와 같이, 폐암의 검사에는 기왕력 조사나 신체 검사에 추가하여 가장 보급되어 있는 것이 흉부 X선 검사이다. 흉부 X선 검사에서 의심이 있는 소견이 나온 경우에는 보다 정밀한 CT 검사, MRI 검사, PET 검사 등의 화상 진단을 실시한다. 또한, 검체를 이용한 검사로서 객담 세포진, 흉수 검사, 병변에 바늘을 찔러서 세포나 조직을 채취하여 현미경으로 조사하는 병리 검사가 있다. 또한, 폐암 검출을 위한 종양 마커로서는 CEA나 CYFRA21-1이 알려져 있다.
- [0009] 연구 단계이기는 하지만, 특허문헌 1~2에 나타내는 바와 같이 혈액을 비롯한 생체 샘플 중의 마이크로 RNA(miRNA)의 발현량, 또는 miRNA의 발현량과 다른 단백질 마커의 발현량을 조합함으로써 폐암을 검출한다고 하는 보고가 있다.
- [0010] 특허문헌 1에는 혈청 중의 miR-19b(miR-19b-3p) 등을 이용하여 폐암이나 그 밖의 폐질환을 검출하는 방법이 나타내어져 있다.
- [0011] 특허문헌 2에는 혈청이나 혈장 중의 miR-1268이나 miR-1228을 이용하여 폐암을 검출하는 방법이 나타내어져 있다.
- [0012] 특허문헌 3에는 혈액 세포 중의 miR-1307 등을 이용해서 폐암을 검출하는 방법이 나타내어져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 일본 특허 공표 2013-502931호 공보
(특허문헌 0002) 국제 공개 제2011/146937호
(특허문헌 0003) 미국 특허 출원 제13/376281호 명세서

비특허문헌

- [0014] (비특허문헌 0001) American Cancer Society 「Lung Cancer(Non-Small Cell)」, 2013년 감수, p. 2~7, 37~56
(비특허문헌 0002) Sobin, L. 외, 「TNM Classification of Malignant Tumours 제7판」, 2010년, p. 129-134

(비특허문헌 0003) Okamura, K. 외, Lung Cancer, 2013년, 제80(1)권, p. 45-9

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 본 발명의 과제는 신규한 폐암 종양 마커를 발견하고, 상기 마커에 특이적으로 결합 가능한 핵산을 이용하여 폐암을 효과적으로 검출할 수 있는 방법을 제공하는 것이다. 폐암의 검사로서는 흉부 X선 검사가 보급되어 있지만 폐암에 의한 사망자수는 해마다 증가 추세에 있고, 암 부위별 사망자수가 제 1위인 것으로부터도 X선 검사가 폐암을 억제하고 있다고는 반드시 말할 수 없다. 또한, CT 검사나 MRI 검사는 고성능으로 폐암을 검출하는 것이 가능하지만, 특수한 장치가 필요하며, 검사 비용도 고가이기 때문에 1차 검사로서 널리 보급하기에는 부적합하다.
- [0016] 폐암 검출을 위한 혈중 종양 마커에는, 예를 들면 CEA나 CYFRA21-1 등이 알려져 있지만(비특허문헌 3), 그 유용성은 확립되어 있지 않아 미국암협회의 폐암의 가이드에는 이들 마커에 관한 기재는 없다(비특허문헌 1). 비특허문헌 3에 의하면, 이들 혈중 종양 마커의 일반적인 폐암 검출 감도는 CEA는 69%, CYFRA21-1에서는 43%라고 보고되어 있다. 또한, CEA, CYFRA21-1 등의 종양 마커는 폐암 이외의 이유로도 상승하는 경우가 있기 때문에 폐암의 유무를 판정하는 것은 가능하지 않다고 언급되어 있다. 다른 암을 잘못해서 폐암으로 진단해 버리면, 적절한 치료의 기회를 놓치거나 잘못된 의료를 적용함으로써 환자에게 불필요한 경제적, 체력적 부담을 강요하게 된다.
- [0017] 또한, 연구 단계이기는 하지만 혈액을 비롯한 생체 샘플 중의 마이크로RNA(miRNA)의 발현량을 이용하여 폐암을 판별한다고 하는 보고가 하기와 같이 있지만, 실용화에 이르고 있지 않다.
- [0018] 특허문헌 1에는 혈청 중의 miR-19b(miR-19b-3p) 등을 이용해서 폐암이나 그 밖의 폐질환을 검출하는 방법이 나타내어져 있다. 그러나, 음성 대상으로서 이용된 건강체의 검체수는 십수 증례로 적기 때문에, 피검자 간의 차에 대한 마커의 보편성이 담보되어 있다고는 말하기 곤란하여 폐암을 검출하는 방법으로서 신뢰성이 낮다.
- [0019] 특허문헌 2에는 혈청이나 혈장 중의 miR-1268이나 miR-1228을 이용하여 폐암을 검출하는 방법이 나타내어져 있지만, 폐암 이외의 암으로서의 증례종 3증례밖에 확인되고 있지 않아 폐암 이외의 암도 검출해 버리는 위양성이 높은 마커일 가능성을 배제할 수 없다.
- [0020] 특허문헌 3에는 혈액 세포 중의 혈액 세포 중의 miR-1307 등을 이용해서 폐암을 검출하는 방법이 나타내어져 있지만, 하나의 증례군을 이용하여 얻어진 마커를 독립된 별도의 증례군에서 검증하고 있지 않기 때문에 폐암을 검증하는 방법으로서 신뢰성이 낮다.
- [0021] 이와 같이, 폐암의 검출에 있어서 기존의 종양 마커는 그 성능이 낮지만, 또한 연구 단계의 마커에 대해서는 성능이나 검출의 방법이 구체적으로 나타내어져 있지 않기 때문에, 이들을 이용한 경우에는 건강체를 폐암 환자라고 검출함에 따른 불필요한 추가 검사의 실시나, 폐암 환자를 간과함에 따른 치료 기회의 손실이 발생될 가능성이 있다. 또한, 수십 개~수백 개로 이루어지는 miRNA를 측정하는 것은 검사 비용을 증대시키기 때문에 건강 진단과 같은 대규모의 스크리닝에는 사용하기 곤란하다. 또한, 종양 마커를 측정하기 위해서 폐 조직을 채취하는 것은 환자에 미치는 침습성이 높아 바람직하지 않기 때문에 저침습에 채용할 수 있는 혈액으로부터의 검출이 가능하고, 폐암 환자를 폐암 환자, 건강체를 건강체로 옳게 판별할 수 있는 정밀도가 높은 폐암 마커가 요구되고 있다. 특히, 폐암은 조기에 발견하면 수술 적응의 가능성이 커서 생존률을 대폭 향상시킬 수 있다. 또한, 조기 폐암은 복수의 치료 선택지가 존재하고, 흉강경하 수술이나 체간부 정위방사선 치료 등, 환자에게 부담이 적은 치료에도 적용할 수 있는 가능성이 있기 때문에 진행도가 낮은 폐암에서도 검출할 수 있는 감도의 높은 폐암 마커가 요구되고 있다.
- [0022] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토의 결과, 저침습에 채취할 수 있는 혈액으로부터 폐암의 검출 마커에 사용 가능한 복수개의 유전자를 발견하고, 이것에 특이적으로 결합 가능한 핵산을 사용함으로써 폐암을 유의하게 검출할 수 있는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

과제의 해결 수단

- [0023] <발명의 개요>

[0024] 즉, 본 발명은 이하의 특징을 있다.

[0025] (1) 폐암 마커인 miR-6768-5p, miR-6836-3p, miR-6782-5p, miR-3663-3p, miR-1908-3p, miR-6726-5p, miR-4258, miR-1343-3p, miR-4516, miR-6875-5p, miR-4651, miR-6825-5p, miR-6840-3p, miR-6780b-5p, miR-6749-5p, miR-8063, miR-6784-5p, miR-3679-5p, miR-3184-5p, miR-663b, miR-6880-5p, miR-1908-5p, miR-92a-2-5p, miR-7975, miR-7110-5p, miR-6842-5p, miR-6857-5p, miR-5572, miR-3197, miR-6131, miR-6889-5p, miR-4454, miR-1199-5p, miR-1247-3p, miR-6800-5p, miR-6872-3p, miR-4649-5p, miR-6791-5p, miR-4433b-3p, miR-3135b, miR-128-2-5p, miR-4675, miR-4472, miR-6785-5p, miR-6741-5p, miR-7977, miR-3665, miR-128-1-5p, miR-4286, miR-6765-3p, miR-4632-5p, miR-365a-5p, miR-6088, miR-6816-5p, miR-6885-5p, miR-711, miR-6765-5p, miR-3180, miR-4442, miR-4792, miR-6721-5p, miR-6798-5p, miR-3162-5p, miR-6126, miR-4758-5p, miR-2392, miR-486-3p, miR-6727-5p, miR-4728-5p, miR-6746-5p, miR-4270, miR-3940-5p, miR-4725-3p, miR-7108-5p, miR-3656, miR-6879-5p, miR-6738-5p, miR-1260a, miR-4446-3p, miR-3131, miR-4463, miR-3185, miR-6870-5p, miR-6779-5p, miR-1273g-3p, miR-8059, miR-4697-5p, miR-4674, miR-4433-3p, miR-4257, miR-1915-5p, miR-4417, miR-1343-5p, miR-6781-5p, miR-4695-5p, miR-1237-5p, miR-6775-5p, miR-7845-5p, miR-4746-3p, miR-7641, miR-7847-3p, miR-6806-5p, miR-4467, miR-4726-5p, miR-4648, miR-6089, miR-1260b, miR-4532, miR-5195-3p, miR-3188, miR-6848-5p, miR-1233-5p, miR-6717-5p, miR-3195, miR-6757-5p, miR-8072, miR-4745-5p, miR-6511a-5p, miR-6776-5p, miR-371a-5p, miR-1227-5p, miR-7150, miR-1915-3p, miR-187-5p, miR-614, miR-1225-5p, miR-451a, miR-939-5p, miR-223-3p, miR-125a-3p, miR-92b-5p, miR-22-3p, miR-6073, miR-6845-5p, miR-6769b-5p, miR-4665-3p, miR-1913, miR-1228-3p, miR-940, miR-296-3p, miR-4690-5p, miR-548q, miR-663a, miR-1249, miR-1202, miR-7113-3p, miR-1225-3p, miR-4783-3p, miR-4448 및 miR-4534로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 폐암의 검출용 키트.

[0026] (2)(1)에 있어서,

[0027] miR-6768-5p가 hsa-miR-6768-5p이고, miR-6836-3p가 hsa-miR-6836-3p이고, miR-6782-5p가 hsa-miR-6782-5p이고, miR-3663-3p가 hsa-miR-3663-3p이고, miR-1908-3p가 hsa-miR-1908-3p이고, miR-6726-5p가 hsa-miR-6726-5p이고, miR-4258이 hsa-miR-4258이고, miR-1343-3p가 hsa-miR-1343-3p이고, miR-4516이 hsa-miR-4516이고, miR-6875-5p가 hsa-miR-6875-5p이고, miR-4651이 hsa-miR-4651이고, miR-6825-5p가 hsa-miR-6825-5p이고, miR-6840-3p가 hsa-miR-6840-3p이고, miR-6780b-5p가 hsa-miR-6780b-5p이고, miR-6749-5p가 hsa-miR-6749-5p이고, miR-8063이 hsa-miR-8063이고, miR-6784-5p가 hsa-miR-6784-5p이고, miR-3679-5p가 hsa-miR-3679-5p이고, miR-3184-5p가 hsa-miR-3184-5p이고, miR-663b가 hsa-miR-663b이고, miR-6880-5p가 hsa-miR-6880-5p이고, miR-1908-5p가 hsa-miR-1908-5p이고, miR-92a-2-5p가 hsa-miR-92a-2-5p이고, miR-7975가 hsa-miR-7975이고, miR-7110-5p가 hsa-miR-7110-5p이고, miR-6842-5p가 hsa-miR-6842-5p이고, miR-6857-5p가 hsa-miR-6857-5p이고, miR-5572가 hsa-miR-5572이고, miR-3197이 hsa-miR-3197이고, miR-6131이 hsa-miR-6131이고, miR-6889-5p가 hsa-miR-6889-5p이고, miR-4454가 hsa-miR-4454이고, miR-1199-5p가 hsa-miR-1199-5p이고, miR-1247-3p가 hsa-miR-1247-3p이고, miR-6800-5p가 hsa-miR-6800-5p이고, miR-6872-3p가 hsa-miR-6872-3p이고, miR-4649-5p가 hsa-miR-4649-5p이고, miR-6791-5p가 hsa-miR-6791-5p이고, miR-4433b-3p가 hsa-miR-4433b-3p이고, miR-3135b가 hsa-miR-3135b이고, miR-128-2-5p가 hsa-miR-128-2-5p이고, miR-4675가 hsa-miR-4675이고, miR-4472가 hsa-miR-4472이고, miR-6785-5p가 hsa-miR-6785-5p이고, miR-6741-5p가 hsa-miR-6741-5p이고, miR-7977이 hsa-miR-7977이고, miR-3665가 hsa-miR-3665이고, miR-128-1-5p가 hsa-miR-128-1-5p이고, miR-4286이 hsa-miR-4286이고, miR-6765-3p가 hsa-miR-6765-3p이고, miR-4632-5p가 hsa-miR-4632-5p이고, miR-365a-5p가 hsa-miR-365a-5p이고, miR-6088이 hsa-miR-6088이고, miR-6816-5p가 hsa-miR-6816-5p이고, miR-6885-5p가 hsa-miR-6885-5p이고, miR-711이 hsa-miR-711이고, miR-6765-5p가 hsa-miR-6765-5p이고, miR-3180이 hsa-miR-3180이고, miR-4442가 hsa-miR-4442이고, miR-4792가 hsa-miR-4792이고, miR-6721-5p가 hsa-miR-6721-5p이고, miR-6798-5p가 hsa-miR-6798-5p이고, miR-3162-5p가 hsa-miR-3162-5p이고, miR-6126이 hsa-miR-6126이고, miR-4758-5p가 hsa-miR-4758-5p이고, miR-2392가 hsa-miR-2392이고, miR-486-3p가 hsa-miR-486-3p이고, miR-6727-5p가 hsa-miR-6727-5p이고, miR-4728-5p가 hsa-miR-4728-5p이고, miR-6746-5p가 hsa-miR-6746-5p이고, miR-4270이 hsa-miR-4270이고, miR-3940-5p가 hsa-miR-3940-5p이고, miR-4725-3p가 hsa-miR-4725-3p이고, miR-7108-5p가 hsa-miR-7108-5p이고, miR-3656이 hsa-miR-3656이고, miR-6879-5p가 hsa-miR-6879-5p이고, miR-6738-5p가 hsa-miR-6738-5p이고, miR-1260a가 hsa-miR-1260a이고, miR-4446-3p가 hsa-miR-4446-3p이고, miR-3131이 hsa-miR-3131이고, miR-4463이 hsa-miR-4463이고, miR-3185가 hsa-miR-3185이고,

miR-6870-5p가 hsa-miR-6870-5p이고, miR-6779-5p가 hsa-miR-6779-5p이고, miR-1273g-3p가 hsa-miR-1273g-3p이고, miR-8059가 hsa-miR-8059이고, miR-4697-5p가 hsa-miR-4697-5p이고, miR-4674가 hsa-miR-4674이고, miR-4433-3p가 hsa-miR-4433-3p이고, miR-4257이 hsa-miR-4257이고, miR-1915-5p가 hsa-miR-1915-5p이고, miR-4417이 hsa-miR-4417이고, miR-1343-5p가 hsa-miR-1343-5p이고, miR-6781-5p가 hsa-miR-6781-5p이고, miR-4695-5p가 hsa-miR-4695-5p이고, miR-1237-5p가 hsa-miR-1237-5p이고, miR-6775-5p가 hsa-miR-6775-5p이고, miR-7845-5p가 hsa-miR-7845-5p이고, miR-4746-3p가 hsa-miR-4746-3p이고, miR-7641이 hsa-miR-7641이고, miR-7847-3p가 hsa-miR-7847-3p이고, miR-6806-5p가 hsa-miR-6806-5p이고, miR-4467이 hsa-miR-4467이고, miR-4726-5p가 hsa-miR-4726-5p이고, miR-4648이 hsa-miR-4648이고, miR-6089가 hsa-miR-6089이고, miR-1260b가 hsa-miR-1260b이고, miR-4532가 hsa-miR-4532이고, miR-5195-3p가 hsa-miR-5195-3p이고, miR-3188이 hsa-miR-3188이고, miR-6848-5p가 hsa-miR-6848-5p이고, miR-1233-5p가 hsa-miR-1233-5p이고, miR-6717-5p가 hsa-miR-6717-5p이고, miR-3195가 hsa-miR-3195이고, miR-6757-5p가 hsa-miR-6757-5p이고, miR-8072가 hsa-miR-8072이고, miR-4745-5p가 hsa-miR-4745-5p이고, miR-6511a-5p가 hsa-miR-6511a-5p이고, miR-6776-5p가 hsa-miR-6776-5p이고, miR-371a-5p가 hsa-miR-371a-5p이고, miR-1227-5p가 hsa-miR-1227-5p이고, miR-7150이 hsa-miR-7150이고, miR-1915-3p가 hsa-miR-1915-3p, miR-187-5p가 hsa-miR-187-5p이고, miR-614가 hsa-miR-614이고, miR-1225-5p가 hsa-miR-1225-5p이고, miR-451a가 hsa-miR-451a이고, miR-939-5p가 hsa-miR-939-5p이고, miR-223-3p가 hsa-miR-223-3p이고, miR-125a-3p가 hsa-miR-125a-3p이고, miR-92b-5p가 hsa-miR-92b-5p이고, miR-22-3p가 hsa-miR-22-3p이고, miR-6073이 hsa-miR-6073이고, miR-6845-5p가 hsa-miR-6845-5p이고, miR-6769b-5p가 hsa-miR-6769b-5p이고, miR-4665-3p가 hsa-miR-4665-3p이고, miR-1913이 hsa-miR-1913이고, miR-1228-3p가 hsa-miR-1228-3p이고, miR-940이 hsa-miR-940이고, miR-296-3p가 hsa-miR-296-3p이고, miR-4690-5p가 hsa-miR-4690-5p이고, miR-548q가 hsa-miR-548q이고, miR-663a가 hsa-miR-663a이고, miR-1249가 hsa-miR-1249이고, miR-1202가 hsa-miR-1202이고, miR-7113-3p가 hsa-miR-7113-3p이고, miR-1225-3p가 hsa-miR-1225-3p이고, miR-4783-3p가 hsa-miR-4783-3p이고, miR-4448이 hsa-miR-4448이고, 그리고 miR-4534가 hsa-miR-4534인 키트.

- [0028] (3)(1) 또는 (2)에 있어서,
- [0029] 상기 핵산이 하기 (a)~(e)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:
- [0030] (a) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0031] (b) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0032] (c) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0033] (d) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0034] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,
- [0035] 로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인 키트.
- [0036] (4)(1) 내지 (3) 항 중 어느 하나에 있어서,
- [0037] 상기 키트가 다른 폐암 마커인 miR-19b-3p, miR-1228-5p 및 miR-1307-3p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 키트.
- [0038] (5)(4)에 있어서,
- [0039] miR-19b-3p가 hsa-miR-19b-3p이고, miR-1228-5p가 hsa-miR-1228-5p이고, 그리고 miR-1307-3p가 hsa-miR-1307-3p인 키트.
- [0040] (6)(4) 또는 (5)에 있어서,

- [0041] 상기 핵산이 하기 (f)~(j)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:
- [0042] (f) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0043] (g) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0044] (h) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0045] (i) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0046] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,
- [0047] 로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인 키트.
- [0048] (7)(1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서,
- [0049] 상기 키트가 다른 폐암 마커인 miR-4271, miR-642b-3p, miR-6075, miR-6125, miR-887-3p, miR-6851-5p, miR-6763-5p, miR-3928-3p, miR-4443, miR-3648, miR-149-3p, miR-4689, miR-4763-3p, miR-6729-5p, miR-3196, miR-8069, miR-1268a, miR-4739, miR-1268b, miR-5698, miR-6752-5p, miR-4507, miR-564, miR-4497, miR-6877-5p, miR-6087, miR-4731-5p, miR-615-5p, miR-760, miR-6891-5p, miR-6887-5p, miR-4525, miR-1914-3p, miR-619-5p, miR-5001-5p, miR-6722-3p, miR-3621, miR-4298, miR-675-5p 및 miR-4655-5p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 키트.
- [0050] (8)(7)에 있어서,
- [0051] miR-4271이 hsa-miR-4271이고, miR-642b-3p가 hsa-miR-642b-3p이고, miR-6075가 hsa-miR-6075이고, miR-6125가 hsa-miR-6125이고, miR-887-3p가 hsa-miR-887-3p이고, miR-6851-5p가 hsa-miR-6851-5p이고, miR-6763-5p가 hsa-miR-6763-5p이고, miR-3928-3p가 hsa-miR-3928-3p이고, miR-4443이 hsa-miR-4443이고, miR-3648이 hsa-miR-3648이고, miR-149-3p가 hsa-miR-149-3p이고, miR-4689가 hsa-miR-4689이고, miR-4763-3p가 hsa-miR-4763-3p이고, miR-6729-5p가 hsa-miR-6729-5p이고, miR-3196이 hsa-miR-3196이고, miR-8069가 hsa-miR-8069이고, miR-1268a가 hsa-miR-1268a이고, miR-4739가 hsa-miR-4739이고, miR-1268b가 hsa-miR-1268b이고, miR-5698이 hsa-miR-5698이고, miR-6752-5p가 hsa-miR-6752-5p이고, miR-4507이 hsa-miR-4507이고, miR-564가 hsa-miR-564이고, miR-4497이 hsa-miR-4497이고, miR-6877-5p가 hsa-miR-6877-5p이고, miR-6087이 hsa-miR-6087이고, miR-4731-5p가 hsa-miR-4731-5p이고, miR-615-5p가 hsa-miR-615-5p이고, miR-760이 hsa-miR-760이고, miR-6891-5p가 hsa-miR-6891-5p이고, miR-6887-5p가 hsa-miR-6887-5p이고, miR-4525가 hsa-miR-4525이고, miR-1914-3p가 hsa-miR-1914-3p이고, miR-619-5p가 hsa-miR-619-5p이고, miR-5001-5p가 hsa-miR-5001-5p이고, miR-6722-3p가 hsa-miR-6722-3p이고, miR-3621이 hsa-miR-3621이고, miR-4298이 hsa-miR-4298이고, miR-675-5p가 hsa-miR-675-5p이고, 그리고 miR-4655-5p가 hsa-miR-4655-5p인 키트.
- [0052] (9)(7) 또는 (8)에 있어서,
- [0053] 상기 핵산이 하기 (k)~(o)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:
- [0054] (k) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0055] (l) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0056] (m) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0057] (n) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및

- [0058] (o) 상기 (k)~(n) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,
- [0059] 로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인 키트.
- [0060] (10)(1) 내지 (9) 중 어느 하나에 있어서,
- [0061] 상기 키트가 (1) 또는 (2)에 기재된 모든 폐암 마커로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 2개 이상의 폴리뉴클레오티드의 각각과 특이적으로 결합 가능한 적어도 2개 이상의 핵산을 포함하는 키트.
- [0062] (11) 폐암 마커인 miR-6768-5p, miR-6836-3p, miR-6782-5p, miR-3663-3p, miR-1908-3p, miR-6726-5p, miR-4258, miR-1343-3p, miR-4516, miR-6875-5p, miR-4651, miR-6825-5p, miR-6840-3p, miR-6780b-5p, miR-6749-5p, miR-8063, miR-6784-5p, miR-3679-5p, miR-3184-5p, miR-663b, miR-6880-5p, miR-1908-5p, miR-92a-2-5p, miR-7975, miR-7110-5p, miR-6842-5p, miR-6857-5p, miR-5572, miR-3197, miR-6131, miR-6889-5p, miR-4454, miR-1199-5p, miR-1247-3p, miR-6800-5p, miR-6872-3p, miR-4649-5p, miR-6791-5p, miR-4433b-3p, miR-3135b, miR-128-2-5p, miR-4675, miR-4472, miR-6785-5p, miR-6741-5p, miR-7977, miR-3665, miR-128-1-5p, miR-4286, miR-6765-3p, miR-4632-5p, miR-365a-5p, miR-6088, miR-6816-5p, miR-6885-5p, miR-711, miR-6765-5p, miR-3180, miR-4442, miR-4792, miR-6721-5p, miR-6798-5p, miR-3162-5p, miR-6126, miR-4758-5p, miR-2392, miR-486-3p, miR-6727-5p, miR-4728-5p, miR-6746-5p, miR-4270, miR-3940-5p, miR-4725-3p, miR-7108-5p, miR-3656, miR-6879-5p, miR-6738-5p, miR-1260a, miR-4446-3p, miR-3131, miR-4463, miR-3185, miR-6870-5p, miR-6779-5p, miR-1273g-3p, miR-8059, miR-4697-5p, miR-4674, miR-4433-3p, miR-4257, miR-1915-5p, miR-4417, miR-1343-5p, miR-6781-5p, miR-4695-5p, miR-1237-5p, miR-6775-5p, miR-7845-5p, miR-4746-3p, miR-7641, miR-7847-3p, miR-6806-5p, miR-4467, miR-4726-5p, miR-4648, miR-6089, miR-1260b, miR-4532, miR-5195-3p, miR-3188, miR-6848-5p, miR-1233-5p, miR-6717-5p, miR-3195, miR-6757-5p, miR-8072, miR-4745-5p, miR-6511a-5p, miR-6776-5p, miR-371a-5p, miR-1227-5p, miR-7150, miR-1915-3p, miR-187-5p, miR-614, miR-1225-5p, miR-451a, miR-939-5p, miR-223-3p, miR-125a-3p, miR-92b-5p, miR-22-3p, miR-6073, miR-6845-5p, miR-6769b-5p, miR-4665-3p, miR-1913, miR-1228-3p, miR-940, miR-296-3p, miR-4690-5p, miR-548q, miR-663a, miR-1249, miR-1202, miR-7113-3p, miR-1225-3p, miR-4783-3p, miR-4448 및 miR-4534로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 폐암의 검출용 디바이스.
- [0063] (12)(11)에 있어서,
- [0064] miR-6768-5p가 hsa-miR-6768-5p이고, miR-6836-3p가 hsa-miR-6836-3p이고, miR-6782-5p가 hsa-miR-6782-5p이고, miR-3663-3p가 hsa-miR-3663-3p이고, miR-1908-3p가 hsa-miR-1908-3p이고, miR-6726-5p가 hsa-miR-6726-5p이고, miR-4258이 hsa-miR-4258이고, miR-1343-3p가 hsa-miR-1343-3p이고, miR-4516이 hsa-miR-4516이고, miR-6875-5p가 hsa-miR-6875-5p이고, miR-4651이 hsa-miR-4651이고, miR-6825-5p가 hsa-miR-6825-5p이고, miR-6840-3p가 hsa-miR-6840-3p이고, miR-6780b-5p가 hsa-miR-6780b-5p이고, miR-6749-5p가 hsa-miR-6749-5p이고, miR-8063이 hsa-miR-8063이고, miR-6784-5p가 hsa-miR-6784-5p이고, miR-3679-5p가 hsa-miR-3679-5p이고, miR-3184-5p가 hsa-miR-3184-5p이고, miR-663b가 hsa-miR-663b이고, miR-6880-5p가 hsa-miR-6880-5p이고, miR-1908-5p가 hsa-miR-1908-5p이고, miR-92a-2-5p가 hsa-miR-92a-2-5p이고, miR-7975가 hsa-miR-7975이고, miR-7110-5p가 hsa-miR-7110-5p이고, miR-6842-5p가 hsa-miR-6842-5p이고, miR-6857-5p가 hsa-miR-6857-5p이고, miR-5572가 hsa-miR-5572이고, miR-3197이 hsa-miR-3197이고, miR-6131이 hsa-miR-6131이고, miR-6889-5p가 hsa-miR-6889-5p이고, miR-4454가 hsa-miR-4454이고, miR-1199-5p가 hsa-miR-1199-5p이고, miR-1247-3p가 hsa-miR-1247-3p이고, miR-6800-5p가 hsa-miR-6800-5p이고, miR-6872-3p가 hsa-miR-6872-3p이고, miR-4649-5p가 hsa-miR-4649-5p이고, miR-6791-5p가 hsa-miR-6791-5p이고, miR-4433b-3p가 hsa-miR-4433b-3p이고, miR-3135b가 hsa-miR-3135b이고, miR-128-2-5p가 hsa-miR-128-2-5p이고, miR-4675가 hsa-miR-4675이고, miR-4472가 hsa-miR-4472이고, miR-6785-5p가 hsa-miR-6785-5p이고, miR-6741-5p가 hsa-miR-6741-5p이고, miR-7977이 hsa-miR-7977이고, miR-3665가 hsa-miR-3665이고, miR-128-1-5p가 hsa-miR-128-1-5p이고, miR-4286이 hsa-miR-4286이고, miR-6765-3p가 hsa-miR-6765-3p이고, miR-4632-5p가 hsa-miR-4632-5p이고, miR-365a-5p가 hsa-miR-365a-5p이고, miR-6088이 hsa-miR-6088이고, miR-6816-5p가 hsa-miR-6816-5p이고, miR-6885-5p가 hsa-miR-6885-5p이고, miR-711이 hsa-miR-711이고, miR-6765-5p가 hsa-miR-6765-5p이고, miR-3180이 hsa-miR-3180이고, miR-4442가 hsa-miR-4442이고, miR-4792가 hsa-miR-4792이고, miR-6721-5p가 hsa-miR-6721-5p이고, miR-6798-5p가 hsa-miR-6798-5p이고, miR-3162-5p가 hsa-miR-3162-5p이고, miR-6126이 hsa-

miR-6126이고, miR-4758-5p가 hsa-miR-4758-5p이고, miR-2392가 hsa-miR-2392이고, miR-486-3p가 hsa-miR-486-3p이고, miR-6727-5p가 hsa-miR-6727-5p이고, miR-4728-5p가 hsa-miR-4728-5p이고, miR-6746-5p가 hsa-miR-6746-5p이고, miR-4270이 hsa-miR-4270이고, miR-3940-5p가 hsa-miR-3940-5p이고, miR-4725-3p가 hsa-miR-4725-3p이고, miR-7108-5p가 hsa-miR-7108-5p이고, miR-3656이 hsa-miR-3656이고, miR-6879-5p가 hsa-miR-6879-5p이고, miR-6738-5p가 hsa-miR-6738-5p이고, miR-1260a가 hsa-miR-1260a이고, miR-4446-3p가 hsa-miR-4446-3p이고, miR-3131이 hsa-miR-3131이고, miR-4463이 hsa-miR-4463이고, miR-3185가 hsa-miR-3185이고, miR-6870-5p가 hsa-miR-6870-5p이고, miR-6779-5p가 hsa-miR-6779-5p이고, miR-1273g-3p가 hsa-miR-1273g-3p이고, miR-8059가 hsa-miR-8059이고, miR-4697-5p가 hsa-miR-4697-5p이고, miR-4674가 hsa-miR-4674이고, miR-4433-3p가 hsa-miR-4433-3p이고, miR-4257이 hsa-miR-4257이고, miR-1915-5p가 hsa-miR-1915-5p이고, miR-4417이 hsa-miR-4417이고, miR-1343-5p가 hsa-miR-1343-5p이고, miR-6781-5p가 hsa-miR-6781-5p이고, miR-4695-5p가 hsa-miR-4695-5p이고, miR-1237-5p가 hsa-miR-1237-5p이고, miR-6775-5p가 hsa-miR-6775-5p이고, miR-7845-5p가 hsa-miR-7845-5p이고, miR-4746-3p가 hsa-miR-4746-3p이고, miR-7641이 hsa-miR-7641이고, miR-7847-3p가 hsa-miR-7847-3p이고, miR-6806-5p가 hsa-miR-6806-5p이고, miR-4467이 hsa-miR-4467이고, miR-4726-5p가 hsa-miR-4726-5p이고, miR-4648이 hsa-miR-4648이고, miR-6089가 hsa-miR-6089이고, miR-1260b가 hsa-miR-1260b이고, miR-4532가 hsa-miR-4532이고, miR-5195-3p가 hsa-miR-5195-3p이고, miR-3188이 hsa-miR-3188이고, miR-6848-5p가 hsa-miR-6848-5p이고, miR-1233-5p가 hsa-miR-1233-5p이고, miR-6717-5p가 hsa-miR-6717-5p이고, miR-3195가 hsa-miR-3195이고, miR-6757-5p가 hsa-miR-6757-5p이고, miR-8072가 hsa-miR-8072이고, miR-4745-5p가 hsa-miR-4745-5p이고, miR-6511a-5p가 hsa-miR-6511a-5p이고, miR-6776-5p가 hsa-miR-6776-5p이고, miR-371a-5p가 hsa-miR-371a-5p이고, miR-1227-5p가 hsa-miR-1227-5p이고, miR-7150이 hsa-miR-7150이고, miR-1915-3p가 hsa-miR-1915-3p, miR-187-5p가 hsa-miR-187-5p이고, miR-614가 hsa-miR-614이고, miR-1225-5p가 hsa-miR-1225-5p이고, miR-451a가 hsa-miR-451a이고, miR-939-5p가 hsa-miR-939-5p이고, miR-223-3p가 hsa-miR-223-3p이고, miR-125a-3p가 hsa-miR-125a-3p이고, miR-92b-5p가 hsa-miR-92b-5p이고, miR-22-3p가 hsa-miR-22-3p이고, miR-6073이 hsa-miR-6073이고, miR-6845-5p가 hsa-miR-6845-5p이고, miR-6769b-5p가 hsa-miR-6769b-5p이고, miR-4665-3p가 hsa-miR-4665-3p이고, miR-1913이 hsa-miR-1913이고, miR-1228-3p가 hsa-miR-1228-3p이고, miR-940이 hsa-miR-940이고, miR-296-3p가 hsa-miR-296-3p이고, miR-4690-5p가 hsa-miR-4690-5p이고, miR-548q가 hsa-miR-548q이고, miR-663a가 hsa-miR-663a이고, miR-1249가 hsa-miR-1249이고, miR-1202가 hsa-miR-1202이고, miR-7113-3p가 hsa-miR-7113-3p이고, miR-1225-3p가 hsa-miR-1225-3p이고, miR-4783-3p가 hsa-miR-4783-3p이고, miR-4448이 hsa-miR-4448이고, 그리고 miR-4534가 hsa-miR-4534인 디바이스.

- [0065] (13)(11) 또는 (12)에 있어서,
- [0066] 상기 핵산이 하기 (a)~(e)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:
- [0067] (a) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0068] (b) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0069] (c) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0070] (d) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0071] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,
- [0072] 로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인 디바이스.
- [0073] (14)(11) 내지 (13) 중 어느 하나에 있어서,
- [0074] 상기 디바이스가 다른 폐암 마커인 miR-19b-3p, miR-1228-5p 및 miR-1307-3p로 이루어지는 군에서 선택되는 적

어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 디바이스.

- [0075] (15)(14)에 있어서,
- [0076] miR-19b-3p가 hsa-miR-19b-3p이고, miR-1228-5p가 hsa-miR-1228-5p이고, 그리고 miR-1307-3p가 hsa-miR-1307-3p인 디바이스.
- [0077] (16)(14) 또는 (15)에 있어서,
- [0078] 상기 핵산이 하기 (f)~(j)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:
- [0079] (f) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0080] (g) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0081] (h) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0082] (i) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0083] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드,
- [0084] 로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드인 디바이스.
- [0085] (17)(11) 내지 (16) 중 어느 하나에 있어서,
- [0086] 상기 디바이스가 다른 폐암 마커인 miR-4271, miR-642b-3p, miR-6075, miR-6125, miR-887-3p, miR-6851-5p, miR-6763-5p, miR-3928-3p, miR-4443, miR-3648, miR-149-3p, miR-4689, miR-4763-3p, miR-6729-5p, miR-3196, miR-8069, miR-1268a, miR-4739, miR-1268b, miR-5698, miR-6752-5p, miR-4507, miR-564, miR-4497, miR-6877-5p, miR-6087, miR-4731-5p, miR-615-5p, miR-760, miR-6891-5p, miR-6887-5p, miR-4525, miR-1914-3p, miR-619-5p, miR-5001-5p, miR-6722-3p, miR-3621, miR-4298, miR-675-5p 및 miR-4655-5p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 디바이스.
- [0087] (18)(17)에 있어서,
- [0088] miR-4271이 hsa-miR-4271이고, miR-642b-3p가 hsa-miR-642b-3p이고, miR-6075가 hsa-miR-6075이고, miR-6125가 hsa-miR-6125이고, miR-887-3p가 hsa-miR-887-3p이고, miR-6851-5p가 hsa-miR-6851-5p이고, miR-6763-5p가 hsa-miR-6763-5p이고, miR-3928-3p가 hsa-miR-3928-3p이고, miR-4443이 hsa-miR-4443이고, miR-3648이 hsa-miR-3648이고, miR-149-3p가 hsa-miR-149-3p이고, miR-4689가 hsa-miR-4689이고, miR-4763-3p가 hsa-miR-4763-3p이고, miR-6729-5p가 hsa-miR-6729-5p이고, miR-3196이 hsa-miR-3196이고, miR-8069가 hsa-miR-8069이고, miR-1268a가 hsa-miR-1268a이고, miR-4739가 hsa-miR-4739이고, miR-1268b가 hsa-miR-1268b이고, miR-5698이 hsa-miR-5698이고, miR-6752-5p가 hsa-miR-6752-5p이고, miR-4507이 hsa-miR-4507이고, miR-564가 hsa-miR-564이고, miR-4497이 hsa-miR-4497이고, miR-6877-5p가 hsa-miR-6877-5p이고, miR-6087이 hsa-miR-6087이고, miR-4731-5p가 hsa-miR-4731-5p이고, miR-615-5p가 hsa-miR-615-5p이고, miR-760이 hsa-miR-760이고, miR-6891-5p가 hsa-miR-6891-5p이고, miR-6887-5p가 hsa-miR-6887-5p이고, miR-4525가 hsa-miR-4525이고, miR-1914-3p가 hsa-miR-1914-3p이고, miR-619-5p가 hsa-miR-619-5p이고, miR-5001-5p가 hsa-miR-5001-5p이고, miR-6722-3p가 hsa-miR-6722-3p이고, miR-3621이 hsa-miR-3621이고, miR-4298이 hsa-miR-4298이고, miR-675-5p가 hsa-miR-675-5p이고, 그리고 miR-4655-5p가 hsa-miR-4655-5p인 디바이스.
- [0089] (19)(17) 또는 (18)에 있어서,
- [0090] 상기 핵산이 하기 (k)~(o)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:
- [0091] (k) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

- [0092] (1) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드,
- [0093] (m) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0094] (n) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및
- [0095] (o) 상기 (k)~(n) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오타이드,
- [0096] 로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오타이드인 디바이스.
- [0097] (20)(11) 내지 (19) 중 어느 하나에 있어서,
- [0098] 상기 디바이스가 하이브리디제이션 기술에 의한 측정을 위한 디바이스인 디바이스.
- [0099] (21)(20)에 있어서,
- [0100] 상기 하이브리디제이션 기술이 핵산 어레이 기술인 디바이스.
- [0101] (22)(11) 내지 (21) 중 어느 하나에 있어서,
- [0102] 상기 디바이스가 (11) 또는 (12)에 기재된 모든 폐암 마커에서 선택되는 적어도 2개 이상의 폴리뉴클레오타이드의 각각과 특이적으로 결합 가능한 적어도 2개 이상의 핵산을 포함하는 디바이스.
- [0103] (23)(1) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 키트 또는 (11) 내지 (22) 중 어느 하나에 기재된 디바이스를 이용하여 피험체의 검체에 있어서의 표적 핵산의 발현량을 측정하고, 그 측정된 발현량과 마찬가지로 측정된 건상체의 대조 발현량을 이용하여 피험체가 폐암으로 이환되어 있는 것, 또는 폐암으로 이환되어 있지 않은 것을 in vitro에서 평가하는 것을 포함하는 폐암의 검출 방법.
- [0104] (24)(23)에 있어서,
- [0105] 상기 피험체가 인간인 방법.
- [0106] (25)(23) 또는 (24)에 있어서,
- [0107] 상기 검체가 혈액, 혈청 또는 혈장인 방법.
- [0108] <용어의 정의>
- [0109] 본 명세서 중에서 사용하는 용어는 이하의 정의를 갖는다.
- [0110] 뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드, DNA, RNA 등의 약호에 의한 표시는 「염기서열 또는 아미노산 서열을 포함하는 명세서 등의 작성을 위한 가이드 라인」(일본 특허청 편) 및 당기술분야에 있어서의 관용에 따르는 것으로 한다.
- [0111] 본 명세서에 있어서 「폴리뉴클레오타이드」란 RNA, DNA, 및 RNA/DNA(키메라) 중 어느 것이나 포함하는 핵산에 대하여 사용된다. 또한, 상기 DNA에는 cDNA, 게놈 DNA, 및 합성 DNA 중 어느 것이나 포함된다. 또한, 상기 RNA에는 total RNA, mRNA, rRNA, miRNA, siRNA, snoRNA, snRNA, 비코딩(non-coding) RNA, 및 합성 RNA 중 어느 것이나 포함된다. 본 명세서에 있어서 「합성 DNA」 및 「합성 RNA」는 소정의 염기서열(천연형 서열 또는 비천연형 서열 중 어느 것이라도 좋다.)에 의거해서, 예를 들면 자동 핵산 합성기를 이용하여 인공적으로 제작된 DNA 및 RNA를 말한다. 본 명세서에 있어서 「비천연형 서열」은 광의의 의미로 이용하는 것을 의도하고 있으며, 천연형 서열과 다른, 예를 들면 1 이상의 뉴클레오타이드의 치환, 결실, 삽입, 및/또는 첨가를 포함하는 서열(즉, 변이서열), 1 이상의 수식 뉴클레오타이드를 포함하는 서열(즉, 수식서열) 등을 포함한다. 또한, 본 명세서에서는 폴리뉴클레오타이드는 핵산과 호환적으로 사용된다.
- [0112] 본 명세서에 있어서 「단편」이란 폴리뉴클레오타이드의 연속된 부분의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드이며 15 염기 이상, 바람직하게는 17 염기 이상, 보다 바람직하게는 19 염기 이상의 길이를 갖는 것이 바람직하다.
- [0113] 본 명세서에 있어서 「유전자」란 RNA 및 2분쇄 DNA뿐 아니라, 그것을 구성하는 정쇄(또는 센스쇄) 또는 상보쇄(또는 안티센스쇄) 등의 각 1분쇄의 DNA를 포함하는 것을 의미하여 이용된다. 또한, 그 길이에 따라서 특별히

제한되는 것은 아니다.

- [0114] 따라서, 본 명세서에 있어서 「유전자」는 특별히 언급하지 않는 한 인간 게놈 DNA를 포함하는 2본쇄 DNA, 1본쇄 DNA(정쇄), cDNA를 포함하는 상기 정쇄와 상보적인 서열을 갖는 1본쇄 DNA(상보쇄), 마이크로RNA(miRNA) 및 이것들의 단편, 및 전사 산물 중 어느 것이나 포함한다. 또한, 상기 「유전자」는 특정의 염기서열(또는 서열번호)로 나타내어지는 「유전자」뿐만 아니라, 이것들에 의해서 코딩되는 RNA와 생물학적 기능이 동일한 RNA, 예를 들면 동족체(즉, 호몰로그 또는 오솔로그), 유전자 다형 등의 변이체, 및 유도체를 코딩하는 「핵산」을 포함한다. 이러한 동족체, 변이체, 또는 유도체를 코딩하는 「핵산」으로서, 구체적으로는 후에 기재된 스트린젠트한 조건 하에서 서열번호 1~618 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열의 상보서열과 하이브리다이징하는 염기서열을 갖는 「핵산」을 예시할 수 있다. 또한, 「유전자」는 기능 영역의 다름을 따지는 것이 아니라, 예를 들면 발현 제어 영역, 코드 영역, 엑손, 또는 인트론을 포함할 수 있다. 또한, 「유전자」는 세포에 포함되어 있어도 좋고, 세포 밖으로 방출되어서 단독으로 존재하고 있어도 좋고, 또한 엑소좀이라고 불리는 소포에 내포된 상태로 되어 있어도 좋다.
- [0115] 본 명세서에 있어서 「엑소좀」이란 세포로부터 분비되는 지질 이중막에 포함된 소포이다. 엑소좀은 다포 엔도솜으로부터 유래하고, 세포 밖 환경으로 방출될 때에 RNA, DNA 등의 「유전자」나 단백질 등의 생체 물질을 내부에 포함하는 경우가 있다. 엑소좀은 혈액, 혈청, 혈장, 림프액 등의 체액에 포함되는 것이 알려져 있다. 또한, 「엑소좀」은 일반적으로 「엑소좀」이라고 불리는 경우도 있다.
- [0116] 본 명세서에 있어서 「전사 산물」이란 유전자의 DNA 서열을 주형으로 하여 합성된 RNA인 것을 말한다. RNA 폴리머라아제가 유전자의 상류에 있는 프로모터라고 불리는 부위에 결합하고, DNA의 염기서열에 상보적으로 되도록 3' 말단에 리보 뉴클레오티드를 결합시켜 나가는 형태로 RNA가 합성된다. 이 RNA에는 유전자 그 자체뿐 아니라, 발현 제어 영역, 코드 영역, 엑손, 또는 인트론을 비롯한 전사 개시점에서 폴리 A 서열의 말단에 이르기까지의 전체 서열이 포함된다.
- [0117] 또한, 본 명세서에 있어서 「마이크로RNA(miRNA)」는 특별히 언급하지 않는 한, 헤어핀 모양 구조의 RNA 전구체로서 전사되고, RNase III 절단 활성을 갖는 dsRNA 절단 효소에 의해 절단되고, RISC라고 칭하는 단백질 복합체에 포함되고, mRNA의 번역 억제에 관여하는 15~25 염기의 비코딩 RNA를 의도하여 이용된다. 또한, 본 명세서에서 사용하는 「miRNA」는 특정의 염기서열(또는 서열번호)로 나타내어지는 「miRNA」뿐만 아니라, 상기 「miRNA」의 전구체(pre-miRNA, pri-miRNA), 및 이것들과 생물학적 기능이 동등한 miRNA, 예를 들면 동족체(즉, 호몰로그 또는 오솔로그), 유전자 다형 등의 변이체, 및 유도체도 포함한다. 이러한 전구체, 동족체, 변이체, 또는 유도체로서는, 구체적으로는 miRBase release 20(<http://www.mirbase.org/>)에 의해 동정할 수 있고, 이후에 기재된 스트린젠트한 조건 하에서 서열번호 1~618 중 어느 하나로 나타내어지는 하나의 특정 염기서열의 상보서열과 하이브리다이징하는 염기서열을 갖는 「miRNA」를 예시할 수 있다. 그리고, 또한 본 명세서에서 사용하는 「miRNA」는 miR 유전자의 유전자 산물이어도 좋고, 그러한 유전자 산물은 성숙 miRNA(예를 들면, 상기와 같은 mRNA의 번역 억제에 관여하는 15~25 염기, 또는 19~25 염기의 비코딩 RNA), 또는 miRNA 전구체(예를 들면, 상기와 같은 pre-miRNA 또는 pri-miRNA)를 포함한다.
- [0118] 본 명세서에 있어서 「프로브」란 유전자의 발현에 의해서 발생된 RNA 또는 그것으로부터 유래하는 폴리뉴클레오티드를 특이적으로 검출하기 위해서 사용되는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그것에 상보적인 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0119] 본 명세서에 있어서 「프라이머」란 유전자의 발현에 의해서 발생된 RNA 또는 그것으로부터 유래하는 폴리뉴클레오티드를 특이적으로 인식하여 증폭하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그것에 상보적인 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0120] 여기서, 상보적인 폴리뉴클레오티드(상보쇄, 역쇄)란 서열번호 1~618 중 어느 하나에 의해서 정의되는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 전장 서열, 또는 그 부분 서열(여기서는 편의상 이것을 정쇄라고 부른다)에 대하여 A:T(U), G:C와 같은 염기쌍 관계에 의거해서, 염기적으로 상보적인 관계에 있는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 단, 이러한 상보쇄는 대상으로 하는 정쇄의 염기서열과 완전히 상보서열을 형성하는 경우에 한정되지 않고, 대상으로 하는 정쇄와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징할 수 있는 정도의 상보 관계를 갖는 것이어도 좋다.
- [0121] 본 명세서에 있어서 「스트린젠트한 조건」이란 핵산 프로브가 다른 서열에 대한 보다 큰 정도(예를 들면, 백그라운드 측정값의 평균+백그라운드 측정값의 표준 오차×2 이상의 측정값)이고, 그 표적 서열에 대하여 하이브리

다이크하는 조건을 말한다. 스트린젠트한 조건은 서열 의존성이며, 하이브리다이제이션이 행해지는 환경에 따라서 다르다. 하이브리다이제이션 및/또는 세정 조건의 스트린젠스를 제어함으로써 핵산 프로브에 대하여 100% 상보적인 표적 서열이 동정될 수 있다. 「스트린젠트한 조건」의 구체에는 후술한다.

- [0122] 본 명세서에 있어서 「Tm값」이란 폴리뉴클레오타이드의 2분쇄 부분이 1분쇄로 변성되고, 2분쇄와 1분쇄이 1:1의 비로 존재하는 온도를 의미한다.
- [0123] 본 명세서에 있어서 「변이체」란 핵산의 경우, 다형성, 돌연변이 등에 기인 한 천연의 변이체, 또는 서열번호 1~618 중 어느 하나의 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열, 또는 그 부분 서열에 있어서 1, 2, 또는 3, 또는 그것 이상의 염기의 결실, 치환, 부가, 또는 삽입을 포함하는 변이체, 또는 서열번호 1~618 중 어느 하나의 서열의 전구체 RNA(premature miRNA)의 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열, 또는 그 부분 서열에 있어서 1 또는 2 이상의 염기의 결실, 치환, 부가, 또는 삽입을 포함하는 변이체, 또는 상기 염기서열의 각각 또는 그 부분 서열과 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상의 동일성을 나타내는 변이체, 또는 상기 염기서열 또는 그 부분 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드와 상기 정의의 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이제하는 핵산을 의미한다.
- [0124] 본 명세서에 있어서 「수 개」란 약 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개의 정수를 의미한다.
- [0125] 본 명세서에 있어서 변이체는 부위 특이적 돌연변이 유발법, PCR법을 이용한 돌연변이 도입법 등의 주지의 기술을 이용하여 제작 가능하다.
- [0126] 본 명세서에 있어서 「동일성」은 상기 BLAST나 FASTA에 의한 단백질 또는 유전자의 검색 시스템을 이용하여 겹을 도입하거나, 또는 겹을 도입하지 않고 결정할 수 있다(Zheng Zhang 등, 2000년, J. Comput. Biol., 7권, p203-214; Altschul, S. F. 외, 1990년, Journal of Molecular Biology, 제215권, p403-410; Pearson, W. R. 외, 1988년, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 제85권, p2444-2448).
- [0127] 본 명세서에 있어서 「유도체」란 수식 핵산, 비제한적으로 예를 들면 형광단 등에 의한 레이블화 유도체, 수식 뉴클레오타이드(예를 들면, 할로젠, 메틸 등의 알킬, 메톡시 등의 알콕시, 티오, 카르복시메틸 등의 기를 포함하는 뉴클레오타이드 및 염기의 재구성, 이중결합의 포화, 탈아미노화, 산소 분자의 황 분자로의 치환 등을 받은 뉴클레오타이드 등)를 포함하는 유도체, PNA(peptide nucleic acid; Nielsen, P. E. 외, 1991년, Science, 254권, p1497-500), LNA(locked nucleic acid; Obika, S. 외, 1998년, Tetrahedron Lett., 39권, p5401-5404) 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0128] 본 명세서에 있어서 상기 폐암 마커인 miRNA에서 선택되는 폴리뉴클레오타이드와 특이적으로 결합 가능한 「핵산」은 합성 또는 조제된 핵산이며, 구체적으로는 「핵산 프로브」 또는 「프라이머」를 포함하고, 피험체 중의 폐암의 존재의 유무를 검출하기 위해서, 또는 폐암의 이환의 유무, 이환의 정도, 폐암의 개선의 유무나 개선의 정도, 폐암의 치료에 대한 감수성을 진단하기 위해서, 또는 폐암의 예방, 개선, 또는 치료에 유용한 후보 물질을 스크리닝하기 위해서, 직접 또는 간접적으로 이용된다. 이것들에는 폐암의 이환에 관련하여 생체 내, 특히 혈액, 소변 등의 체액 등의 검체에 있어서 서열번호 1~618 중 어느 하나로 나타내어지는 전사 산물 또는 그 cDNA 합성 핵산을 특이적으로 인식하고 결합할 수 있는 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 및 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 이들 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 및 폴리뉴클레오타이드는 상기 성질에 의거해서 생체 내, 조직이나 세포 내 등에서 발현한 상기 유전자를 검출하기 위한 프로브로서, 또한 생체 내에서 발현된 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머로서 유효하게 이용할 수 있다.
- [0129] 본 명세서에서 사용되는 「검출」이라고 하는 용어는 검사, 측정, 검출, 또는 판정 지원이라고 하는 용어로 치환할 수 있다. 또한, 본 명세서에 있어서 「평가」라고 하는 용어는, 검사 결과 또는 측정 결과에 의거해서 진단 또는 평가를 지원하는 것을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0130] 본 명세서에서 사용되는 「피험체」는 인간, 침팬지를 포함하는 영장류, 개, 고양이 등의 애완동물, 소, 말, 양, 염소 등의 가축 동물, 마우스, 랫트 등의 설치류 등의 포유 동물을 의미한다. 또한, 「건상체」도 또한, 이와 같은 포유 동물이며, 검출하고자 하는 암으로 이환되어 있지 않은 동물을 의미한다.
- [0131] 본 명세서에서 사용되는 「P」 또는 「P값」이란 통계학적 검정에 있어서 귀무가설 하에서 실제로 데이터로부터 계산된 통계량보다 극단적인 통계량이 관측 될 확률을 나타낸다. 따라서, 「P」 또는 「P값」이 작을수록 비교 대상 사이에 유의차가 있는 것으로 간주된다.
- [0132] 본 명세서에 있어서 「감도」는 (진양성의 수)/(진양성의 수+위음성의 수)의 값을 의미한다. 감도가 높으면 폐

암을 조기에 발견하는 것이 가능해져서 완전한 암부의 절제나 재발물의 저하로 이어진다.

- [0133] 본 명세서에 있어서 「특이성」은 (진음성의 수)/(진음성의 수+위양성의 수)를 의미한다. 특이도가 높으면 건상체를 폐암 환자로 오판별함에 따른 쓸데없는 추가 검사의 실시를 막을 수 있어 환자의 부담의 경감이나 의료비의 삭감으로 이어진다.
- [0134] 본 명세서에 있어서 「정밀도」는 (진양성의 수+진음성의 수)/(전체 증례수)의 값을 의미한다. 정밀도는 전체 검체에 대한 판별 결과가 바른 비율을 나타내고 있으며, 검출 성능을 평가하는 제 1 지표가 된다.
- [0135] 본 명세서에 있어서 판정, 검출, 또는 진단의 대상이 되는 「검체」란 폐암의 발생, 폐암의 진행, 및 폐암에 대한 치료 효과의 발휘에 따른 본 발명의 유전자가 발현 변화하는 조직 및 생체 재료를 가리킨다. 구체적으로는 폐조직 및 그 주변의 혈관, 림프절, 및 장기, 또한 전이가 의심되는 장기, 피부, 및 혈액, 소변, 타액, 땀, 조직 침출액 등의 체액, 혈액으로부터 조제된 혈청, 혈장, 기타, 또한 모발 등을 가리킨다. 또한, 이것들로부터 추출된 생체 시료, 구체적으로는 RNA나 miRNA 등의 유전자를 가리킨다.
- [0136] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6768-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6768-5p」라고 하는 용어는 서열번호 1에 기재된 hsa-miR-6768-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027436)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6768-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6768-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6768」(miRBase Accession No.MI0022613, 서열번호 175)이 알려져 있다.
- [0137] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6836-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6836-3p」라고 하는 용어는 서열번호 2에 기재된 hsa-miR-6836-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027575)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6836-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6836-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6836」(miRBase Accession No.MI0022682, 서열번호 176)이 알려져 있다.
- [0138] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6782-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6782-5p」라고 하는 용어는 서열번호 3에 기재된 hsa-miR-6782-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027464)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6782-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6782-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6782」(miRBase Accession No.MI0022627, 서열번호 177)가 알려져 있다.
- [0139] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3663-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-3663-3p」라고 하는 용어는 서열번호 4에 기재된 hsa-miR-3663-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018085)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3663-3p 유전자는 Liao JY 등, 2010년, PLoS One, 5권, e10563에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3663-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3663」(miRBase Accession No.MI0016064, 서열번호 178)이 알려져 있다.
- [0140] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1908-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1908-3p」라고 하는 용어는 서열번호 5에 기재된 hsa-miR-1908-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0026916)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1908-3p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1908-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1908」(miRBase Accession No.MI0008329, 서열번호 179)이 알려져 있다.
- [0141] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6726-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6726-5p」라고 하는 용어는 서열번호 6에 기재된 hsa-miR-6726-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027353)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6726-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6726-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6726」(miRBase Accession No.MI0022571, 서열번호 180)이 알려져 있다.
- [0142] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4258 유전자」 또는 「hsa-miR-4258」이라고 하는 용어는 서열번호 7에 기재된 hsa-miR-4258 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016879)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4258 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4258」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4258」(miRBase Accession No.MI0015857, 서열번호 181)이 알려져 있다.

- [0143] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1343-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1343-3p」 라고 하는 용어는 서열번호 8에 기재된 hsa-miR-1343-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019776)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1343-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1343-3p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1343」 (miRBase Accession No.MI0017320, 서열번호 182)이 알려져 있다.
- [0144] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4516 유전자」 또는 「hsa-miR-4516」 이라고 하는 용어는 서열번호 9에 기재된 hsa-miR-4516 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019053)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4516 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4516」 은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4516」 (miRBase Accession No.MI0016882, 서열번호 183)이 알려져 있다.
- [0145] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6875-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6875-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 10에 기재된 hsa-miR-6875-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027650)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6875-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6875-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6875」 (miRBase Accession No.MI0022722, 서열번호 184)가 알려져 있다.
- [0146] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4651 유전자」 또는 「hsa-miR-4651」 이라고 하는 용어는 서열번호 11에 기재된 hsa-miR-4651 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019715)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4651 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4651」 은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4651」 (miRBase Accession No.MI0017279, 서열번호 185)이 알려져 있다.
- [0147] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6825-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6825-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 12에 기재된 hsa-miR-6825-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027550)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6825-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6825-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6825」 (miRBase Accession No.MI0022670, 서열번호 186)가 알려져 있다.
- [0148] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6840-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6840-3p」 라고 하는 용어는 서열번호 13에 기재된 hsa-miR-6840-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027583)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6840-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6840-3p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6840」 (miRBase Accession No.MI0022686, 서열번호 187)이 알려져 있다.
- [0149] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6780b-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6780b-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 14에 기재된 hsa-miR-6780b-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027572)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6780b-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6780b-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6780b」 (miRBase Accession No.MI0022681, 서열번호 188)가 알려져 있다.
- [0150] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6749-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6749-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 15에 기재된 hsa-miR-6749-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027398)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6749-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6749-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6749」 (miRBase Accession No.MI0022594, 서열번호 189)가 알려져 있다.
- [0151] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8063 유전자」 또는 「hsa-miR-8063」 이라고 하는 용어는 서열번호 16에 기재된 hsa-miR-8063 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030990)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8063 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8063」 은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8063」 (miRBase Accession No.MI0025899, 서열번호 190)이 알려져 있다.
- [0152] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6784-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6784-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 17에 기재된 hsa-miR-6784-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027468)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그

등을 포함한다. hsa-miR-6784-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6784-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6784」(miRBase Accession No.MI0022629, 서열번호 191)가 알려져 있다.

[0153] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3679-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3679-5p」라고 하는 용어는 서열번호 18에 기재된 hsa-miR-3679-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018104)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3679-5p 유전자는 Creighton CJ 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9637에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3679-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3679」(miRBase Accession No.MI0016080, 서열번호 192)가 알려져 있다.

[0154] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3184-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3184-5p」라고 하는 용어는 서열번호 19에 기재된 hsa-miR-3184-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015064)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3184-5p 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3184-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3184」(miRBase Accession No.MI0014226, 서열번호 193)가 알려져 있다.

[0155] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-663b 유전자」 또는 「hsa-miR-663b」라고 하는 용어는 서열번호 20에 기재된 hsa-miR-663b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005867)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-663b 유전자는 Takada S 등, 2008년, Leukemia, 22권, p1274-1278에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-663b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-663b」(miRBase Accession No.MI0006336, 서열번호 194)가 알려져 있다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6880-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6880-5p」라고 하는 용어는 서열번호 21에 기재된 hsa-miR-6880-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027660)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6880-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6880-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6880」(miRBase Accession No.MI0022727, 서열번호 195)이 알려져 있다.

[0157] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1908-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1908-5p」라고 하는 용어는 서열번호 22에 기재된 hsa-miR-1908-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007881)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1908-5p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1908-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1908」(miRBase Accession No.MI0008329, 서열번호 179)이 알려져 있다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-92a-2-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-92a-2-5p」라고 하는 용어는 서열번호 23에 기재된 hsa-miR-92a-2-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004508)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-92a-2-5p 유전자는 Mourelatos Z 등, 2002년, Genes Dev, 16권, p720-728에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-92a-2-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-92a-2」(miRBase Accession No.MI0000094, 서열번호 196)가 알려져 있다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7975 유전자」 또는 「hsa-miR-7975」라고 하는 용어는 서열번호 24에 기재된 hsa-miR-7975 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0031178)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7975 유전자는 Velthut-Meikas A 등, 2013년, Mol Endocrinol, 온라인판에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7975」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7975」(miRBase Accession No.MI0025751, 서열번호 197)가 알려져 있다.

[0160] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7110-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7110-5p」라고 하는 용어는 서열번호 25에 기재된 hsa-miR-7110-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028117)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7110-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7110-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7110」(miRBase Accession No.MI0022961, 서열번호 198)이 알려져 있다.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6842-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6842-5p」라고 하는 용어는 서열번호 26에 기재된 hsa-miR-6842-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027586)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6842-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6842-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-

mir-6842」(miRBase Accession No.MI0022688, 서열번호 199)가 알려져 있다.

- [0162] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6857-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6857-5p」라고 하는 용어는 서열번호 27에 기재된 hsa-miR-6857-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027614)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6857-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6857-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6857」(miRBase Accession No.MI0022703, 서열번호 200)이 알려져 있다.
- [0163] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5572 유전자」 또는 「hsa-miR-5572」이라고 하는 용어는 서열번호 28에 기재된 hsa-miR-5572 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022260)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5572 유전자는 Tandon M 등, 2012년, Oral Dis, 18권, p127-131에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5572」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5572」(miRBase Accession No.MI0019117, 서열번호 201)가 알려져 있다.
- [0164] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3197 유전자」 또는 「hsa-miR-3197」이라고 하는 용어는 서열번호 29에 기재된 hsa-miR-3197 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015082)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3197 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3197」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3197」(miRBase Accession No.MI0014245, 서열번호 202)이 알려져 있다.
- [0165] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6131 유전자」 또는 「hsa-miR-6131」이라고 하는 용어는 서열번호 30에 기재된 hsa-miR-6131 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0024615)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6131 유전자는 Dannemann M 등, 2012년, Genome Biol Evol, 4권, p552-564에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6131」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6131」(miRBase Accession No.MI0021276, 서열번호 203)이 알려져 있다.
- [0166] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6889-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6889-5p」라고 하는 용어는 서열번호 31에 기재된 hsa-miR-6889-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027678)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6889-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6889-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6889」(miRBase Accession No.MI0022736, 서열번호 204)가 알려져 있다.
- [0167] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4454 유전자」 또는 「hsa-miR-4454」라고 하는 용어는 서열번호 32에 기재된 hsa-miR-4454 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018976)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4454 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4454」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4454」(miRBase Accession No.MI0016800, 서열번호 205)가 알려져 있다.
- [0168] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1199-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1199-5p」라고 하는 용어는 서열번호 33에 기재된 hsa-miR-1199-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0031119)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1199-5p 유전자는 Salvi A 등, 2013년, Int J Oncol, 42권, p391-402에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1199-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1199」(miRBase Accession No.MI0020340, 서열번호 206)가 알려져 있다.
- [0169] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1247-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1247-3p」라고 하는 용어는 서열번호 34에 기재된 hsa-miR-1247-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022721)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1247-3p 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1247-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1247」(miRBase Accession No.MI0006382, 서열번호 207)이 알려져 있다.
- [0170] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6800-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6800-5p」라고 하는 용어는 서열번호 35에 기재된 hsa-miR-6800-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027500)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6800-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6800-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6800」(miRBase Accession No.MI0022645, 서열번호 208)이 알려져 있다.
- [0171] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6872-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6872-3p」라고 하는 용어는 서열번호 36에

기재된 hsa-miR-6872-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027645)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6872-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6872-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6872」(miRBase Accession No.MI0022719, 서열번호 209)가 알려져 있다.

[0172] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4649-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4649-5p」라고 하는 용어는 서열번호 37에 기재된 hsa-miR-4649-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019711)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4649-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4649-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4649」(miRBase Accession No.MI0017276, 서열번호 210)가 알려져 있다.

[0173] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6791-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6791-5p」라고 하는 용어는 서열번호 38에 기재된 hsa-miR-6791-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027482)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6791-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6791-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6791」(miRBase Accession No.MI0022636, 서열번호 211)이 알려져 있다.

[0174] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4433b-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4433b-3p」라고 하는 용어는 서열번호 39에 기재된 hsa-miR-4433b-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030414)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4433b-3p 유전자는 Ple H 등, 2012년, PLoS One, 7권, e50746에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4433b-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4433b」(miRBase Accession No.MI0025511, 서열번호 212)가 알려져 있다.

[0175] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3135b 유전자」 또는 「hsa-miR-3135b」라고 하는 용어는 서열번호 40에 기재된 hsa-miR-3135b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018985)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3135b 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3135b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3135b」(miRBase Accession No.MI0016809, 서열번호 213)가 알려져 있다.

[0176] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-128-2-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-128-2-5p」라고 하는 용어는 서열번호 41에 기재된 hsa-miR-128-2-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0031095)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-128-2-5p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-128-2-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-128-2」(miRBase Accession No.MI0000727, 서열번호 214)가 알려져 있다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4675 유전자」 또는 「hsa-miR-4675」라고 하는 용어는 서열번호 42에 기재된 hsa-miR-4675 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019757)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4675 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4675」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4675」(miRBase Accession No.MI0017306, 서열번호 215)가 알려져 있다.

[0178] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4472 유전자」 또는 「hsa-miR-4472」이라고 하는 용어는 서열번호 43에 기재된 hsa-miR-4472 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018999)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4472 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4472」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4472-1, hsa-mir-4472-2」(miRBase Accession No.MI0016823, MI0016824, 서열번호 216, 217)가 알려져 있다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6785-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6785-5p」라고 하는 용어는 서열번호 44에 기재된 hsa-miR-6785-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027470)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6785-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6785-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6785」(miRBase Accession No.MI0022630, 서열번호 218)가 알려져 있다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6741-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6741-5p」라고 하는 용어는 서열번호 45에 기재된 hsa-miR-6741-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027383)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6741-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는

방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6741-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6741」(miRBase Accession No.MI0022586, 서열번호 219)이 알려져 있다.

[0181] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7977 유전자」 또는 「hsa-miR-7977」이라고 하는 용어는 서열번호 46에 기재된 hsa-miR-7977 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0031180)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7977 유전자는 Velthut-Meikas A 등, 2013년, Mol Endocrinol, 온라인판에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7977」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7977」(miRBase Accession No.MI0025753, 서열번호 220)이 알려져 있다.

[0182] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3665 유전자」 또는 「hsa-miR-3665」라고 하는 용어는 서열번호 47에 기재된 hsa-miR-3665 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018087)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3665 유전자는 Xie X 등, 2005년, Nature, 434권, p338-345에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3665」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3665」(miRBase Accession No.MI0016066, 서열번호 221)가 알려져 있다.

[0183] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-128-1-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-128-1-5p」라고 하는 용어는 서열번호 48에 기재된 hsa-miR-128-1-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0026477)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-128-1-5p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-128-1-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-128-1」(miRBase Accession No.MI0000447, 서열번호 222)이 알려져 있다.

[0184] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4286 유전자」 또는 「hsa-miR-4286」이라고 하는 용어는 서열번호 49에 기재된 hsa-miR-4286 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016916)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4286 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4286」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4286」(miRBase Accession No.MI0015894, 서열번호 223)이 알려져 있다.

[0185] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6765-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6765-3p」라고 하는 용어는 서열번호 50에 기재된 hsa-miR-6765-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027431)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6765-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6765-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6765」(miRBase Accession No.MI0022610, 서열번호 224)가 알려져 있다.

[0186] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4632-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4632-5p」라고 하는 용어는 서열번호 51에 기재된 hsa-miR-4632-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022977)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4632-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4632-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4632」(miRBase Accession No.MI0017259, 서열번호 225)가 알려져 있다.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-365a-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-365a-5p」라고 하는 용어는 서열번호 52에 기재된 hsa-miR-365a-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0009199)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-365a-5p 유전자는 Xie X 등, 2005년, Nature, 434권, p338-345에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-365a-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-365a」(miRBase Accession No.MI0000767, 서열번호 226)가 알려져 있다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6088 유전자」 또는 「hsa-miR-6088」이라고 하는 용어는 서열번호 53에 기재된 hsa-miR-6088 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023713)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6088 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6088」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6088」(miRBase Accession No.MI0020365, 서열번호 227)이 알려져 있다.

[0189] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6816-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6816-5p」라고 하는 용어는 서열번호 54에 기재된 hsa-miR-6816-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027532)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6816-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6816-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6816」(miRBase Accession No.MI0022661, 서열번호 228)이 알려져 있다.

- [0190] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6885-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6885-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 55에 기재된 hsa-miR-6885-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027670)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6885-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6885-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6885」 (miRBase Accession No.MI0022732, 서열번호 229)가 알려져 있다.
- [0191] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-711 유전자」 또는 「hsa-miR-711」 이라고 하는 용어는 서열번호 56에 기재된 hsa-miR-711 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0012734)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-711 유전자는 Artzi S 등, 2008년, BMC Bioinformatics, 9권, p39에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-711」 은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-711」 (miRBase Accession No.MI0012488, 서열번호 230)이 알려져 있다.
- [0192] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6765-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6765-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 57에 기재된 hsa-miR-6765-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027430)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6765-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6765-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6765」 (miRBase Accession No.MI0022610, 서열번호 224)가 알려져 있다.
- [0193] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3180 유전자」 또는 「hsa-miR-3180」 이라고 하는 용어는 서열번호 58에 기재된 hsa-miR-3180 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018178)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3180 유전자는 Creighton CJ 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9637에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3180」 은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3180-4, hsa-mir-3180-5」 (miRBase Accession No.MI0016408, MI0016409, 서열번호 231, 232)가 알려져 있다.
- [0194] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4442 유전자」 또는 「hsa-miR-4442」 이라고 하는 용어는 서열번호 59에 기재된 hsa-miR-4442 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018960)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4442 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4442」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4442」 (miRBase Accession No.MI0016785, 서열번호 233)가 알려져 있다.
- [0195] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4792 유전자」 또는 「hsa-miR-4792」 이라고 하는 용어는 서열번호 60에 기재된 hsa-miR-4792 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019964)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4792 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4792」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4792」 (miRBase Accession No.MI0017439, 서열번호 234)가 알려져 있다.
- [0196] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6721-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6721-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 61에 기재된 hsa-miR-6721-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025852)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6721-5p 유전자는 Li Y 등, 2012년, Gene, 497권, p330-335에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6721-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6721」 (miRBase Accession No.MI0022556, 서열번호 235)이 알려져 있다.
- [0197] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6798-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6798-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 62에 기재된 hsa-miR-6798-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027496)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6798-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6798-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6798」 (miRBase Accession No.MI0022643, 서열번호 236)이 알려져 있다.
- [0198] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3162-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3162-5p」 라고 하는 용어는 서열번호 63에 기재된 hsa-miR-3162-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015036)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3162-5p 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3162-5p」 는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3162」 (miRBase Accession No.MI0014192, 서열번호 237)가 알려져 있다.
- [0199] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6126 유전자」 또는 「hsa-miR-6126」 이라고 하는 용어는 서열번호 64에 기재된 hsa-miR-6126 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0024599)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을

포함한다. hsa-miR-6126 유전자는 Smith JL 등, 2012년, J Virol, 86권, p5278-5287에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6126」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6126」(miRBase Accession No.MI0021260, 서열번호 238)이 알려져 있다.

[0200] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4758-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4758-5p」라고 하는 용어는 서열번호 65에 기재된 hsa-miR-4758-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019903)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4758-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4758-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4758」(miRBase Accession No.MI0017399, 서열번호 239)이 알려져 있다.

[0201] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-2392 유전자」 또는 「hsa-miR-2392」이라고 하는 용어는 서열번호 66에 기재된 hsa-miR-2392 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019043)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-2392 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-2392」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-2392」(miRBase Accession No.MI0016870, 서열번호 240)가 알려져 있다.

[0202] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-486-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-486-3p」라고 하는 용어는 서열번호 67에 기재된 hsa-miR-486-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004762)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-486-3p 유전자는 Fu H 등, 2005년, FEBS Lett, 579권, p3849-3854에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-486-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-486 hsa-mir-486-2」(miRBase Accession No.MI0002470, MI0023622, 서열번호 241, 242)가 알려져 있다.

[0203] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6727-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6727-5p」라고 하는 용어는 서열번호 68에 기재된 hsa-miR-6727-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027355)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6727-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6727-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6727」(miRBase Accession No.MI0022572, 서열번호 243)이 알려져 있다.

[0204] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4728-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4728-5p」라고 하는 용어는 서열번호 69에 기재된 hsa-miR-4728-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019849)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4728-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4728-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4728」(miRBase Accession No.MI0017365, 서열번호 244)이 알려져 있다.

[0205] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6746-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6746-5p」라고 하는 용어는 서열번호 70에 기재된 hsa-miR-6746-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027392)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6746-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6746-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6746」(miRBase Accession No.MI0022591, 서열번호 245)이 알려져 있다.

[0206] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4270 유전자」 또는 「hsa-miR-4270」이라고 하는 용어는 서열번호 71에 기재된 hsa-miR-4270 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016900)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4270 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4270」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4270」(miRBase Accession No.MI0015878, 서열번호 246)이 알려져 있다.

[0207] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3940-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3940-5p」라고 하는 용어는 서열번호 72에 기재된 hsa-miR-3940-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019229)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3940-5p 유전자는 Liao JY 등, 2010년, PLoS One, 5권, e10563에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3940-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3940」(miRBase Accession No.MI0016597, 서열번호 247)이 알려져 있다.

[0208] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4725-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4725-3p」라고 하는 용어는 서열번호 73에 기재된 hsa-miR-4725-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019844)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4725-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4725-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-

4725」(miRBase Accession No.MI0017362, 서열번호 248)가 알려져 있다.

- [0209] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7108-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7108-5p」라고 하는 용어는 서열번호 74에 기재된 hsa-miR-7108-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028113)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7108-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7108-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7108」(miRBase Accession No.MI0022959, 서열번호 249)이 알려져 있다.
- [0210] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3656 유전자」 또는 「hsa-miR-3656」이라고 하는 용어는 서열번호 75에 기재된 hsa-miR-3656 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018076)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3656 유전자는 Meiri E 등, 2010년, Nucleic Acids Res, 38권, p6234-6246에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3656」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3656」(miRBase Accession No.MI0016056, 서열번호 250)이 알려져 있다.
- [0211] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6879-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6879-5p」라고 하는 용어는 서열번호 76에 기재된 hsa-miR-6879-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027658)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6879-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6879-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6879」(miRBase Accession No.MI0022726, 서열번호 251)가 알려져 있다.
- [0212] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6738-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6738-5p」라고 하는 용어는 서열번호 77에 기재된 hsa-miR-6738-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027377)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6738-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6738-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6738」(miRBase Accession No.MI0022583, 서열번호 252)이 알려져 있다.
- [0213] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1260a 유전자」 또는 「hsa-miR-1260a」라고 하는 용어는 서열번호 78에 기재된 hsa-miR-1260a 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005911)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1260a 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1260a」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1260a」(miRBase Accession No.MI0006394, 서열번호 253)가 알려져 있다.
- [0214] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4446-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4446-3p」라고 하는 용어는 서열번호 79에 기재된 hsa-miR-4446-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018965)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4446-3p 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4446-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4446」(miRBase Accession No.MI0016789, 서열번호 254)이 알려져 있다.
- [0215] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3131 유전자」 또는 「hsa-miR-3131」이라고 하는 용어는 서열번호 80에 기재된 hsa-miR-3131 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0014996)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3131 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3131」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3131」(miRBase Accession No.MI0014151, 서열번호 255)이 알려져 있다.
- [0216] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4463 유전자」 또는 「hsa-miR-4463」이라고 하는 용어는 서열번호 81에 기재된 hsa-miR-4463 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018987)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4463 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4463」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4463」(miRBase Accession No.MI0016811, 서열번호 256)이 알려져 있다.
- [0217] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3185 유전자」 또는 「hsa-miR-3185」라고 하는 용어는 서열번호 82에 기재된 hsa-miR-3185 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015065)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3185 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3185」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3185」(miRBase Accession No.MI0014227, 서열번호 257)가 알려져 있다.
- [0218] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6870-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6870-5p」라고 하는 용어는 서열번호 83에

기재된 hsa-miR-6870-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027640)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6870-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6870-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6870」(miRBase Accession No.MI0022717, 서열번호 258)이 알려져 있다.

[0219] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6779-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6779-5p」라고 하는 용어는 서열번호 84에 기재된 hsa-miR-6779-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027458)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6779-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6779-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6779」(miRBase Accession No.MI0022624, 서열번호 259)가 알려져 있다.

[0220] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1273g-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1273g-3p」라고 하는 용어는 서열번호 85에 기재된 hsa-miR-1273g-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022742)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1273g-3p 유전자는 Reshmi G 등, 2011년, Genomics, 97권, p333-340에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1273g-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1273g」(miRBase Accession No.MI0018003, 서열번호 260)가 알려져 있다.

[0221] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8059 유전자」 또는 「hsa-miR-8059」라고 하는 용어는 서열번호 86에 기재된 hsa-miR-8059 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030986)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8059 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8059」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8059」(miRBase Accession No.MI0025895, 서열번호 261)가 알려져 있다.

[0222] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4697-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4697-5p」라고 하는 용어는 서열번호 87에 기재된 hsa-miR-4697-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019791)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4697-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4697-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4697」(miRBase Accession No.MI0017330, 서열번호 262)이 알려져 있다.

[0223] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4674 유전자」 또는 「hsa-miR-4674」라고 하는 용어는 서열번호 88에 기재된 hsa-miR-4674 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019756)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4674 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4674」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4674」(miRBase Accession No.MI0017305, 서열번호 263)가 알려져 있다.

[0224] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4433-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4433-3p」라고 하는 용어는 서열번호 89에 기재된 hsa-miR-4433-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018949)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4433-3p 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4433-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4433」(miRBase Accession No.MI0016773, 서열번호 264)이 알려져 있다.

[0225] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4257 유전자」 또는 「hsa-miR-4257」이라고 하는 용어는 서열번호 90에 기재된 hsa-miR-4257 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016878)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4257 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4257」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4257」(miRBase Accession No.MI0015856, 서열번호 265)이 알려져 있다.

[0226] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1915-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1915-5p」라고 하는 용어는 서열번호 91에 기재된 hsa-miR-1915-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007891)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1915-5p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1915-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1915」(miRBase Accession No.MI0008336, 서열번호 266)가 알려져 있다.

[0227] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4417 유전자」 또는 「hsa-miR-4417」이라고 하는 용어는 서열번호 92에 기재된 hsa-miR-4417 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018929)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4417 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻

을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4417」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4417」(miRBase Accession No.MI0016753, 서열번호 267)이 알려져 있다.

[0228] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1343-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1343-5p」라고 하는 용어는 서열번호 93에 기재된 hsa-miR-1343-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027038)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1343-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1343-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1343」(miRBase Accession No.MI0017320, 서열번호 182)이 알려져 있다.

[0229] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6781-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6781-5p」라고 하는 용어는 서열번호 94에 기재된 hsa-miR-6781-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027462)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6781-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6781-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6781」(miRBase Accession No.MI0022626, 서열번호 268)이 알려져 있다.

[0230] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4695-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4695-5p」라고 하는 용어는 서열번호 95에 기재된 hsa-miR-4695-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019788)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4695-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4695-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4695」(miRBase Accession No.MI0017328, 서열번호 269)가 알려져 있다.

[0231] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1237-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1237-5p」라고 하는 용어는 서열번호 96에 기재된 hsa-miR-1237-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022946)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1237-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1237-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1237」(miRBase Accession No.MI0006327, 서열번호 270)이 알려져 있다.

[0232] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6775-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6775-5p」라고 하는 용어는 서열번호 97에 기재된 hsa-miR-6775-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027450)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6775-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6775-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6775」(miRBase Accession No.MI0022620, 서열번호 271)가 알려져 있다.

[0233] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7845-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7845-5p」라고 하는 용어는 서열번호 98에 기재된 hsa-miR-7845-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030420)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7845-5p 유전자는 Ple H 등, 2012년, PLoS One, 7권, e50746에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7845-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7845」(miRBase Accession No.MI0025515, 서열번호 272)가 알려져 있다.

[0234] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4746-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4746-3p」라고 하는 용어는 서열번호 99에 기재된 hsa-miR-4746-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019881)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4746-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4746-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4746」(miRBase Accession No.MI0017385, 서열번호 273)이 알려져 있다.

[0235] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7641 유전자」 또는 「hsa-miR-7641」이라고 하는 용어는 서열번호 100에 기재된 hsa-miR-7641 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0029782)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7641 유전자는 Yoo JK 등, 2013년, Arch Pharm Res, 36권, p353-358에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7641」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7641-1, hsa-mir-7641-2」(miRBase Accession No.MI0024975, MI0024976, 서열번호 274, 275)가 알려져 있다.

[0236] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7847-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-7847-3p」라고 하는 용어는 서열번호 101에 기재된 hsa-miR-7847-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030422)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7847-3p 유전자는 Ple H 등, 2012년, PLoS One, 7권, e50746에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7847-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7847」(miRBase Accession No.MI0025517, 서열번호 276)이 알려져 있다.

- [0237] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6806-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6806-5p」라고 하는 용어는 서열번호 102에 기재된 hsa-miR-6806-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027512)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6806-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6806-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6806」(miRBase Accession No.MI0022651, 서열번호 277)이 알려져 있다.
- [0238] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4467 유전자」 또는 「hsa-miR-4467」이라고 하는 용어는 서열번호 103에 기재된 hsa-miR-4467 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018994)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4467 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4467」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4467」(miRBase Accession No.MI0016818, 서열번호 278)이 알려져 있다.
- [0239] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4726-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4726-5p」라고 하는 용어는 서열번호 104에 기재된 hsa-miR-4726-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019845)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4726-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4726-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4726」(miRBase Accession No.MI0017363, 서열번호 279)이 알려져 있다.
- [0240] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4648 유전자」 또는 「hsa-miR-4648」이라고 하는 용어는 서열번호 105에 기재된 hsa-miR-4648 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019710)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4648 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4648」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4648」(miRBase Accession No.MI0017275, 서열번호 280)이 알려져 있다.
- [0241] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6089 유전자」 또는 「hsa-miR-6089」라고 하는 용어는 서열번호 106에 기재된 hsa-miR-6089 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023714)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6089 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6089」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6089-1, hsa-mir-6089-2」(miRBase Accession No.MI0020366, MI0023563, 서열번호 281, 282)가 알려져 있다.
- [0242] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1260b 유전자」 또는 「hsa-miR-1260b」라고 하는 용어는 서열번호 107에 기재된 hsa-miR-1260b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015041)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1260b 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1260b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1260b」(miRBase Accession No.MI0014197, 서열번호 283)가 알려져 있다.
- [0243] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4532 유전자」 또는 「hsa-miR-4532」이라고 하는 용어는 서열번호 108에 기재된 hsa-miR-4532 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019071)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4532 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4532」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4532」(miRBase Accession No.MI0016899, 서열번호 284)가 알려져 있다.
- [0244] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5195-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-5195-3p」라고 하는 용어는 서열번호 109에 기재된 hsa-miR-5195-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0021127)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5195-3p 유전자는 Schotte D 등, 2011년, Leukemia, 25권, p1389-1399에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5195-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5195」(miRBase Accession No.MI0018174, 서열번호 285)가 알려져 있다.
- [0245] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3188 유전자」 또는 「hsa-miR-3188」이라고 하는 용어는 서열번호 110에 기재된 hsa-miR-3188 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015070)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3188 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3188」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3188」(miRBase Accession No.MI0014232, 서열번호 286)이 알려져 있다.
- [0246] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6848-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6848-5p」라고 하는 용어는 서열번호 111에 기재된 hsa-miR-6848-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027596)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그

그 등을 포함한다. hsa-miR-6848-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6848-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6848」(miRBase Accession No.MI0022694, 서열번호 287)이 알려져 있다.

[0247] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1233-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1233-5p」라고 하는 용어는 서열번호 112에 기재된 hsa-miR-1233-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022943)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1233-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1233-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1233-1, hsa-mir-1233-2」(miRBase Accession No.MI0006323, MI0015973, 서열번호 288, 289)가 알려져 있다.

[0248] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6717-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6717-5p」라고 하는 용어는 서열번호 113에 기재된 hsa-miR-6717-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025846)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6717-5p 유전자는 Li Y 등, 2012년, Gene, 497권, p330-335에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6717-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6717」(miRBase Accession No.MI0022551, 서열번호 290)이 알려져 있다.

[0249] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3195 유전자」 또는 「hsa-miR-3195」라고 하는 용어는 서열번호 114에 기재된 hsa-miR-3195 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015079)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3195 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3195」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3195」(miRBase Accession No.MI0014240, 서열번호 291)가 알려져 있다.

[0250] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6757-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6757-5p」라고 하는 용어는 서열번호 115에 기재된 hsa-miR-6757-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027414)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6757-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6757-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6757」(miRBase Accession No.MI0022602, 서열번호 292)이 알려져 있다.

[0251] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8072 유전자」 또는 「hsa-miR-8072」이라고 하는 용어는 서열번호 116에 기재된 hsa-miR-8072 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030999)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8072 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8072」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8072」(miRBase Accession No.MI0025908, 서열번호 293)가 알려져 있다.

[0252] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4745-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4745-5p」라고 하는 용어는 서열번호 117에 기재된 hsa-miR-4745-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019878)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4745-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4745-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4745」(miRBase Accession No.MI0017384, 서열번호 294)가 알려져 있다.

[0253] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6511a-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6511a-5p」라고 하는 용어는 서열번호 118에 기재된 hsa-miR-6511a-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025478)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6511a-5p 유전자는 Joyce CE 등, 2011년, Hum Mol Genet, 20권, p4025-4040에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6511a-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6511a-1, hsa-mir-6511a-2, hsa-mir-6511a-3, hsa-mir-6511a-4」(miRBase Accession No.MI0022223, MI0023564, MI0023565, MI0023566, 서열번호 295, 296, 297, 298)가 알려져 있다.

[0254] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6776-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6776-5p」라고 하는 용어는 서열번호 119에 기재된 hsa-miR-6776-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027452)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6776-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6776-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6776」(miRBase Accession No.MI0022621, 서열번호 299)이 알려져 있다.

[0255] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-371a-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-371a-5p」라고 하는 용어는 서열번호 120에 기재된 hsa-miR-371a-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004687)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그

그 등을 포함한다. hsa-miR-371a-5p 유전자는 Suh MR 등, 2004년, Dev Biol, 270권, p488-498에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-371a-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-371a」(miRBase Accession No.MI0000779, 서열번호 300)가 알려져 있다.

[0256] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1227-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1227-5p」라고 하는 용어는 서열번호 121에 기재된 hsa-miR-1227-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022941)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 그 등을 포함한다. hsa-miR-1227-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1227-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1227」(miRBase Accession No.MI0006316, 서열번호 301)이 알려져 있다.

[0257] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7150 유전자」 또는 「hsa-miR-7150」이라고 하는 용어는 서열번호 122에 기재된 hsa-miR-7150 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028211)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7150 유전자는 Oulas A 등, 2009년, Nucleic Acids Res, 37권, p3276-3287에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7150」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7150」(miRBase Accession No.MI0023610, 서열번호 302)이 알려져 있다.

[0258] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1915-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1915-3p」라고 하는 용어는 서열번호 123에 기재된 hsa-miR-1915-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007892)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 그 등을 포함한다. hsa-miR-1915-3p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1915-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1915」(miRBase Accession No.MI0008336, 서열번호 266)가 알려져 있다.

[0259] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-187-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-187-5p」라고 하는 용어는 서열번호 124에 기재된 hsa-miR-187-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004561)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 그 등을 포함한다. hsa-miR-187-5p 유전자는 Lim LP 등, 2003년, Science, 299권, p1540에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-187-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-187」(miRBase Accession No.MI0000274, 서열번호 303)이 알려져 있다.

[0260] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-614 유전자」 또는 「hsa-miR-614」라고 하는 용어는 서열번호 125에 기재된 hsa-miR-614 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003282)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-614 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci U S A, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-614」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-614」(miRBase Accession No.MI0003627, 서열번호 304)가 알려져 있다.

[0261] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-19b-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-19b-3p」라고 하는 용어는 서열번호 126에 기재된 hsa-miR-19b-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0000074)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 그 등을 포함한다. hsa-miR-19b-3p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2001년, Science, 294권, p853-858에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-19b-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-19b-1, hsa-mir-19b-2」(miRBase Accession No.MI0000074, MI0000075, 서열번호 305, 306)가 알려져 있다.

[0262] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1225-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1225-5p」라고 하는 용어는 서열번호 127에 기재된 hsa-miR-1225-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005572)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 그 등을 포함한다. hsa-miR-1225-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1225-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1225」(miRBase Accession No.MI0006311, 서열번호 307)가 알려져 있다.

[0263] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-451a 유전자」 또는 「hsa-miR-451a」라고 하는 용어는 서열번호 128에 기재된 hsa-miR-451a 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0001631)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-451a 유전자는 Altuvia Y 등, 2005년, Nucleic Acids Res, 33권, p2697-2706에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-451a」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-451a」(miRBase Accession No.MI0001729, 서열번호 308)가 알려져 있다.

[0264] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-939-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-939-5p」라고 하는 용어는 서열번호 129에 기재된 hsa-miR-939-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004982)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 그 등을 포함한다. hsa-miR-939-5p 유전자는 Lui WO 등, 2007년, Cancer Res, 67권, p6031-6043에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-939-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-939」

(miRBase Accession No.MI0005761, 서열번호 309)가 알려져 있다.

- [0265] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-223-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-223-3p」 라고 하는 용어는 서열번호 130에 기재된 hsa-miR-223-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0000280)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-223-3p 유전자는 Lim LP 등, 2003년, Science, 299권, p1540에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-223-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-223」(miRBase Accession No.MI0000300, 서열번호 310)이 알려져 있다.
- [0266] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1228-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1228-5p」라고 하는 용어는 서열번호 131에 기재된 hsa-miR-1228-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005582)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1228-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1228-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1228」(miRBase Accession No.MI0006318, 서열번호 311)이 알려져 있다.
- [0267] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-125a-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-125a-3p」라고 하는 용어는 서열번호 132에 기재된 hsa-miR-125a-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004602)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-125a-3p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-125a-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-125a」(miRBase Accession No.MI0000469, 서열번호 312)가 알려져 있다.
- [0268] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-92b-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-92b-5p」라고 하는 용어는 서열번호 133에 기재된 hsa-miR-92b-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004792)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-92b-5p 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci U S A, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-92b-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-92b」(miRBase Accession No.MI0003560, 서열번호 313)가 알려져 있다.
- [0269] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-22-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-22-3p」라고 하는 용어는 서열번호 134에 기재된 hsa-miR-22-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0000077)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-22-3p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2001년, Science, 294권, p853-858에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-22-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-22」(miRBase Accession No.MI0000078, 서열번호 314)가 알려져 있다.
- [0270] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4271 유전자」 또는 「hsa-miR-4271」이라고 하는 용어는 서열번호 135에 기재된 hsa-miR-4271 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016901)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4271 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4271」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4271」(miRBase Accession No.MI0015879, 서열번호 315)이 알려져 있다.
- [0271] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-642b-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-642b-3p」라고 하는 용어는 서열번호 136에 기재된 hsa-miR-642b-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018444)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-642b-3p 유전자는 Witten D 등, 2010년, BMC Biol, 8권, p58에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-642b-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-642b」(miRBase Accession No.MI0016685, 서열번호 316)가 알려져 있다.
- [0272] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6075 유전자」 또는 「hsa-miR-6075」라고 하는 용어는 서열번호 137에 기재된 hsa-miR-6075 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023700)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6075 유전자는 Voellenkle C 등, 2012년, RNA, 18권, p472-484에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6075」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6075」(miRBase Accession No.MI0020352, 서열번호 317)가 알려져 있다.
- [0273] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6125 유전자」 또는 「hsa-miR-6125」라고 하는 용어는 서열번호 138에 기재된 hsa-miR-6125 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0024598)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6125 유전자는 Smith JL 등, 2012년, J Virol, 86권, p5278-5287에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6125」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6125」(miRBase Accession No.MI0021259, 서열번호 318)가 알려져 있다.
- [0274] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-887-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-887-3p」라고 하는 용어는 서열번호 139에

기재된 hsa-miR-887-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004951)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-887-3p 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-887-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-887」(miRBase Accession No.MI0005562, 서열번호 319)이 알려져 있다.

[0275] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6851-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6851-5p」라고 하는 용어는 서열번호 140에 기재된 hsa-miR-6851-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027602)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6851-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6851-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6851」(miRBase Accession No.MI0022697, 서열번호 320)이 알려져 있다.

[0276] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6763-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6763-5p」라고 하는 용어는 서열번호 141에 기재된 hsa-miR-6763-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027426)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6763-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6763-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6763」(miRBase Accession No.MI0022608, 서열번호 321)이 알려져 있다.

[0277] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3928-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-3928-3p」라고 하는 용어는 서열번호 142에 기재된 hsa-miR-3928-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018205)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3928-3p 유전자는 Creighton CJ 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9637에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3928-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3928」(miRBase Accession No.MI0016438, 서열번호 322)이 알려져 있다.

[0278] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4443 유전자」 또는 「hsa-miR-4443」이라고 하는 용어는 서열번호 143에 기재된 hsa-miR-4443 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018961)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4443 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4443」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4443」(miRBase Accession No.MI0016786, 서열번호 323)이 알려져 있다.

[0279] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3648 유전자」 또는 「hsa-miR-3648」이라고 하는 용어는 서열번호 144에 기재된 hsa-miR-3648 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018068)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3648 유전자는 Meiri E 등, 2010년, Nucleic Acids Res, 38권, p6234-6246에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3648」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3648」(miRBase Accession No.MI0016048, 서열번호 324)이 알려져 있다.

[0280] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-149-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-149-3p」라고 하는 용어는 서열번호 145에 기재된 hsa-miR-149-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004609)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-149-3p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-149-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-149」(miRBase Accession No.MI0000478, 서열번호 325)가 알려져 있다.

[0281] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4689 유전자」 또는 「hsa-miR-4689」라고 하는 용어는 서열번호 146에 기재된 hsa-miR-4689 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019778)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4689 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4689」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4689」(miRBase Accession No.MI0017322, 서열번호 326)가 알려져 있다.

[0282] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4763-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4763-3p」라고 하는 용어는 서열번호 147에 기재된 hsa-miR-4763-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019913)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4763-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4763-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4763」(miRBase Accession No.MI0017404, 서열번호 327)이 알려져 있다.

[0283] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6729-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6729-5p」라고 하는 용어는 서열번호 148에 기재된 hsa-miR-6729-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027359)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6729-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되

는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6729-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6729」(miRBase Accession No.MI0022574, 서열번호 328)가 알려져 있다.

- [0284] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3196 유전자」 또는 「hsa-miR-3196」이라고 하는 용어는 서열번호 149에 기재된 hsa-miR-3196 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015080)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3196 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3196」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3196」(miRBase Accession No.MI0014241, 서열번호 329)이 알려져 있다.
- [0285] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8069 유전자」 또는 「hsa-miR-8069」라고 하는 용어는 서열번호 150에 기재된 hsa-miR-8069 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030996)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8069 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8069」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8069」(miRBase Accession No.MI0025905, 서열번호 330)가 알려져 있다.
- [0286] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1268a 유전자」 또는 「hsa-miR-1268a」라고 하는 용어는 서열번호 151에 기재된 hsa-miR-1268a 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005922)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1268a 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1268a」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1268a」(miRBase Accession No.MI0006405, 서열번호 331)가 알려져 있다.
- [0287] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4739 유전자」 또는 「hsa-miR-4739」라고 하는 용어는 서열번호 152에 기재된 hsa-miR-4739 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019868)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4739 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4739」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4739」(miRBase Accession No.MI0017377, 서열번호 332)가 알려져 있다.
- [0288] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1268b 유전자」 또는 「hsa-miR-1268b」라고 하는 용어는 서열번호 153에 기재된 hsa-miR-1268b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018925)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1268b 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1268b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1268b」(miRBase Accession No.MI0016748, 서열번호 333)가 알려져 있다.
- [0289] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5698 유전자」 또는 「hsa-miR-5698」이라고 하는 용어는 서열번호 154에 기재된 hsa-miR-5698 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022491)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5698 유전자는 Watahiki A 등, 2011년, PLoS One, 6권, e24950에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5698」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5698」(miRBase Accession No.MI0019305, 서열번호 334)이 알려져 있다.
- [0290] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6752-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6752-5p」라고 하는 용어는 서열번호 155에 기재된 hsa-miR-6752-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027404)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6752-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6752-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6752」(miRBase Accession No.MI0022597, 서열번호 335)가 알려져 있다.
- [0291] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4507 유전자」 또는 「hsa-miR-4507」이라고 하는 용어는 서열번호 156에 기재된 hsa-miR-4507 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019044)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4507 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4507」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4507」(miRBase Accession No.MI0016871, 서열번호 336)이 알려져 있다.
- [0292] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-564 유전자」 또는 「hsa-miR-564」라고 하는 용어는 서열번호 157에 기재된 hsa-miR-564 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003228)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-564 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci U S A, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-564」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-564」(miRBase Accession No.MI0003570, 서열번호 337)가 알려져 있다.

- [0293] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4497 유전자」 또는 「hsa-miR-4497」이라고 하는 용어는 서열번호 158에 기재된 hsa-miR-4497 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019032)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4497 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4497」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4497」(miRBase Accession No.MI0016859, 서열번호 338)이 알려져 있다.
- [0294] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6877-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6877-5p」라고 하는 용어는 서열번호 159에 기재된 hsa-miR-6877-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027654)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6877-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6877-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6877」(miRBase Accession No.MI0022724, 서열번호 339)이 알려져 있다.
- [0295] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6087 유전자」 또는 「hsa-miR-6087」이라고 하는 용어는 서열번호 160에 기재된 hsa-miR-6087 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023712)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6087 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6087」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6087」(miRBase Accession No.MI0020364, 서열번호 340)이 알려져 있다.
- [0296] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4731-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4731-5p」라고 하는 용어는 서열번호 161에 기재된 hsa-miR-4731-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019853)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4731-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4731-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4731」(miRBase Accession No.MI0017368, 서열번호 341)이 알려져 있다.
- [0297] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-615-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-615-5p」라고 하는 용어는 서열번호 162에 기재된 hsa-miR-615-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004804)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-615-5p 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci U S A, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-615-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-615」(miRBase Accession No.MI0003628, 서열번호 342)가 알려져 있다.
- [0298] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-760 유전자」 또는 「hsa-miR-760」이라고 하는 용어는 서열번호 163에 기재된 hsa-miR-760 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004957)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-760 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-760」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-760」(miRBase Accession No.MI0005567, 서열번호 343)이 알려져 있다.
- [0299] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6891-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6891-5p」라고 하는 용어는 서열번호 164에 기재된 hsa-miR-6891-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027682)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6891-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6891-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6891」(miRBase Accession No.MI0022738, 서열번호 344)이 알려져 있다.
- [0300] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6887-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6887-5p」라고 하는 용어는 서열번호 165에 기재된 hsa-miR-6887-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027674)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6887-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6887-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6887」(miRBase Accession No.MI0022734, 서열번호 345)이 알려져 있다.
- [0301] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4525 유전자」 또는 「hsa-miR-4525」라고 하는 용어는 서열번호 166에 기재된 hsa-miR-4525 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019064)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4525 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4525」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4525」(miRBase Accession No.MI0016892, 서열번호 346)가 알려져 있다.
- [0302] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1914-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1914-3p」라고 하는 용어는 서열번호 167에 기재된 hsa-miR-1914-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007890)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그

그 등을 포함한다. hsa-miR-1914-3p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1914-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1914」(miRBase Accession No.MI0008335, 서열번호 347)가 알려져 있다.

[0303] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-619-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-619-5p」라고 하는 용어는 서열번호 168에 기재된 hsa-miR-619-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0026622)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-619-5p 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci U S A, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-619-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-619」(miRBase Accession No.MI0003633, 서열번호 348)가 알려져 있다.

[0304] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5001-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-5001-5p」라고 하는 용어는 서열번호 169에 기재된 hsa-miR-5001-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0021021)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5001-5p 유전자는 Hansen TB 등, 2011년, RNA Biol, 8권, p378-383에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5001-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5001」(miRBase Accession No.MI0017867, 서열번호 349)이 알려져 있다.

[0305] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6722-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6722-3p」라고 하는 용어는 서열번호 170에 기재된 hsa-miR-6722-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025854)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6722-3p 유전자는 Li Y 등, 2012년, Gene, 497권, p330-335에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6722-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6722」(miRBase Accession No.MI0022557, 서열번호 350)가 알려져 있다.

[0306] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3621 유전자」 또는 「hsa-miR-3621」이라고 하는 용어는 서열번호 171에 기재된 hsa-miR-3621 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018002)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3621 유전자는 Witten D 등, 2010년, BMC Biol, 8권, p58에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3621」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3621」(miRBase Accession No.MI0016012, 서열번호 351)이 알려져 있다.

[0307] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4298 유전자」 또는 「hsa-miR-4298」이라고 하는 용어는 서열번호 172에 기재된 hsa-miR-4298 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016852)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4298 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4298」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4298」(miRBase Accession No.MI0015830, 서열번호 352)이 알려져 있다.

[0308] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-675-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-675-5p」라고 하는 용어는 서열번호 173에 기재된 hsa-miR-675-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004284)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-675-5p 유전자는 Cai X 등, 2007년, RNA, 13권, p313-316에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-675-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-675」(miRBase Accession No.MI0005416, 서열번호 353)가 알려져 있다.

[0309] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4655-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4655-5p」라고 하는 용어는 서열번호 174에 기재된 hsa-miR-4655-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019721)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4655-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4655-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4655」(miRBase Accession No.MI0017283, 서열번호 354)가 알려져 있다.

[0310] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6073 유전자」 또는 「hsa-miR-6073」이라고 하는 용어는 서열번호 561에 기재된 hsa-miR-6073 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023698)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-6073 유전자는 Voellenkle C 등, 2012년, RNA, 18권, p472-484에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6073」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6073」(miRBase Accession No.MI0020350, 서열번호 580)이 알려져 있다.

[0311] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6845-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6845-5p」라고 하는 용어는 서열번호 562에 기재된 hsa-miR-6845-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027590)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-6845-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6845-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「

hsa-mir-6845」(miRBase Accession No.MI0022691, 서열번호 581)가 알려져 있다.

- [0312] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6769b-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6769b-5p」라고 하는 용어는 서열번호 563에 기재된 hsa-miR-6769b-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027620)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-6769b-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6769b-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6769b」(miRBase Accession No.MI0022706, 서열번호 582)가 알려져 있다.
- [0313] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4665-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4665-3p」라고 하는 용어는 서열번호 564에 기재된 hsa-miR-4665-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019740)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-4665-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4665-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4665」(miRBase Accession No.MI0017295, 서열번호 583)가 알려져 있다.
- [0314] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1913 유전자」 또는 「hsa-miR-1913」이라고 하는 용어는 서열번호 565에 기재된 hsa-miR-1913 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007888)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-1913 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1913」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1913」(miRBase Accession No.MI0008334, 서열번호 584)이 알려져 있다.
- [0315] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1228-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1228-3p」라고 하는 용어는 서열번호 566에 기재된 hsa-miR-1228-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005583)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-1228-3p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1228-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1228」(miRBase Accession No.MI0006318, 서열번호 311)이 알려져 있다.
- [0316] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-940 유전자」 또는 「hsa-miR-940」이라고 하는 용어는 서열번호 567에 기재된 hsa-miR-940 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004983)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-940 유전자는 Lui WO 등, 2007년, Cancer Res, 67권, p6031-6043에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-940」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-940」(miRBase Accession No.MI0005762, 서열번호 585)이 알려져 있다.
- [0317] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-296-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-296-3p」라고 하는 용어는 서열번호 568에 기재된 hsa-miR-296-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004679)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-296-3p 유전자는 Houbaviy HB 등, 2003년, Dev Cell, 5권, p351-358에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-296-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-296」(miRBase Accession No.MI0000747, 서열번호 586)이 알려져 있다.
- [0318] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4690-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4690-5p」라고 하는 용어는 서열번호 569에 기재된 hsa-miR-4690-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019779)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-4690-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4690-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4690」(miRBase Accession No.MI0017323, 서열번호 587)이 알려져 있다.
- [0319] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-548q 유전자」 또는 「hsa-miR-548q」라고 하는 용어는 서열번호 570에 기재된 hsa-miR-548q 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0011163)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-548q 유전자는 Wyman SK 등, 2009년, PLoS One, 4권, e5311에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-548q」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-548q」(miRBase Accession No.MI0010637, 서열번호 588)가 알려져 있다.
- [0320] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-663a 유전자」 또는 「hsa-miR-663a」라고 하는 용어는 서열번호 571에 기재된 hsa-miR-663a 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003326)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-663a 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci U S A, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-663a」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-663a」(miRBase Accession No.MI0003672, 서열번호 589)가 알려져 있다.
- [0321] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1249 유전자」 또는 「hsa-miR-1249」라고 하는 용어는 서열번호 572에 기재

된 hsa-miR-1249 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005901)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-1249 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1249」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1249」(miRBase Accession No.MI0006384, 서열번호 590)가 알려져 있다.

[0322] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1202 유전자」 또는 「hsa-miR-1202」이라고 하는 용어는 서열번호 573에 기재된 hsa-miR-1202 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005865)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-1202 유전자는 Marton S 등, 2008년, Leukemia, 22권, p330-338에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1202」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1202」(miRBase Accession No.MI0006334, 서열번호 591)가 알려져 있다.

[0323] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7113-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-7113-3p」라고 하는 용어는 서열번호 574에 기재된 hsa-miR-7113-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028124)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-7113-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7113-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7113」(miRBase Accession No.MI0022964, 서열번호 592)이 알려져 있다.

[0324] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1225-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1225-3p」라고 하는 용어는 서열번호 575에 기재된 hsa-miR-1225-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005573)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-1225-3p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1225-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1225」(miRBase Accession No.MI0006311, 서열번호 307)가 알려져 있다.

[0325] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4783-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4783-3p」라고 하는 용어는 서열번호 576에 기재된 hsa-miR-4783-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019947)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-4783-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4783-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4783」(miRBase Accession No.MI0017428, 서열번호 593)이 알려져 있다.

[0326] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4448 유전자」 또는 「hsa-miR-4448」이라고 하는 용어는 서열번호 577에 기재된 hsa-miR-4448 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018967)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-4448 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4448」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4448」(miRBase Accession No.MI0016791, 서열번호 594)이 알려져 있다.

[0327] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4534 유전자」 또는 「hsa-miR-4534」라고 하는 용어는 서열번호 578에 기재된 hsa-miR-4534 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019073)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-4534 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4534」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4534」(miRBase Accession No.MI0016901, 서열번호 595)가 알려져 있다.

[0328] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1307-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1307-3p」라고 하는 용어는 서열번호 579에 기재된 hsa-miR-1307-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005951)나 기타 생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등이 포함된다. hsa-miR-1307-3p 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1307-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1307」(miRBase Accession No.MI0006444, 서열번호 596)이 알려져 있다.

[0329] 또한, 성숙형의 miRNA는 헤어핀 모양 구조를 취하는 RNA 전구체로부터 성숙 miRNA로서 절출(切出)될 때에, 서열의 전후 1~수 염기가 짧거나, 또는 길게 절출되는 경우나, 염기의 치환이 생겨서 변이체로 되는 경우가 있으며, isomiR이라고 칭한다(Morin RD. 외, 2008년, Genome Res., 제18권, p.610-621). miRBase Release20에서는 서열번호 1~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 외에, 수 개의 isomiR이라고 불리는 서열번호 355~560 및 597~618 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열의 변이체 및 단편도 나타내어져 있다. 이들 변이체도 또한, 서열번호 1~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 갖는 miRNA로서 얻을 수 있다. 즉, 본 발명의 서열번호 5, 8, 9, 11, 18, 20, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 32, 34, 37, 40, 41, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 73, 75, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 88, 89,

91, 92, 95, 96, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 117, 118, 120, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 138, 139, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 576, 577, 579로 나타내어지는 염기서열 또는 그 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드의 변이체 중, 예를 들면 miRBase Release 20에 등록되어 있는 가장 긴 변이체로서 각각 서열번호 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, 555, 557, 559, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 및 617로 나타내어지는 폴리뉴클레오타이드가 예시된다.

[0330] 또한, 본 발명의 서열번호 5, 8, 9, 11, 18, 20, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 32, 34, 37, 40, 41, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 73, 75, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 88, 89, 91, 92, 95, 96, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 117, 118, 120, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 138, 139, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 576, 577, 579로 나타내어지는 염기서열 또는 그 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드의 변이체 중, 예를 들면 miRBase Release 20에 등록되어 있는 가장 짧은 변이체로서 각각 서열번호 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 414, 416, 418, 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458, 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 540, 542, 544, 546, 548, 550, 552, 554, 556, 558, 560, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 및 618로 나타내어지는 서열의 폴리뉴클레오타이드가 예시된다.

[0331] 또한, 이들 변이체 및 단편 이외에도, miRBase에 등록된 서열번호 1~174 및 561~579의 수 개의 isomiR인 폴리뉴클레오타이드가 예시된다.

[0332] 또한, 서열번호 1~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 예로서는 각각 전구체인 서열번호 175~354 및 579~596 중 어느 하나로 나타내어지는 폴리뉴클레오타이드가 예시된다.

[0333] 서열번호 1~618로 나타내어지는 유전자의 명칭과 miRBase Accession No.(등록번호)를 표 1에 기재했다.

[0334] 본 명세서에 있어서 「특이적으로 결합 가능한」이란 본 발명에서 사용하는 핵산 프로브 또는 프라이머가 특정의 표적 핵산과 결합하고, 다른 핵산과 실질적으로 결합할 수 없다는 것을 의미한다.

[0335] (표 1)

서열번호	유전자명	miRBase 등록번호
1	hsa-miR-6768-5p	MIMAT0027436
2	hsa-miR-6836-3p	MIMAT0027575
3	hsa-miR-6782-5p	MIMAT0027464
4	hsa-miR-3663-3p	MIMAT0018085
5	hsa-miR-1908-3p	MIMAT0026916
6	hsa-miR-6726-5p	MIMAT0027353
7	hsa-miR-4258	MIMAT0016879
8	hsa-miR-1343-3p	MIMAT0019776
9	hsa-miR-4516	MIMAT0019053
10	hsa-miR-6875-5p	MIMAT0027650
11	hsa-miR-4651	MIMAT0019715
12	hsa-miR-6825-5p	MIMAT0027550
13	hsa-miR-6840-3p	MIMAT0027583
14	hsa-miR-6780b-5p	MIMAT0027572
15	hsa-miR-6749-5p	MIMAT0027398
16	hsa-miR-8063	MIMAT0030990
17	hsa-miR-6784-5p	MIMAT0027468
18	hsa-miR-3679-5p	MIMAT0018104
19	hsa-miR-3184-5p	MIMAT0015064
20	hsa-miR-663b	MIMAT0005867
21	hsa-miR-6880-5p	MIMAT0027660
22	hsa-miR-1908-5p	MIMAT0007881
23	hsa-miR-92a-2-5p	MIMAT0004508
24	hsa-miR-7975	MIMAT0031178
25	hsa-miR-7110-5p	MIMAT0028117
26	hsa-miR-6842-5p	MIMAT0027586
27	hsa-miR-6857-5p	MIMAT0027614
28	hsa-miR-5572	MIMAT0022260
29	hsa-miR-3197	MIMAT0015082
30	hsa-miR-6131	MIMAT0024615
31	hsa-miR-6889-5p	MIMAT0027678
32	hsa-miR-4454	MIMAT0018976
33	hsa-miR-1199-5p	MIMAT0031119
34	hsa-miR-1247-3p	MIMAT0022721

[0336]

35	hsa-miR-6800-5p	MIMAT0027500
36	hsa-miR-6872-3p	MIMAT0027645
37	hsa-miR-4649-5p	MIMAT0019711
38	hsa-miR-6791-5p	MIMAT0027482
39	hsa-miR-4433b-3p	MIMAT0030414
40	hsa-miR-3135b	MIMAT0018985
41	hsa-miR-128-2-5p	MIMAT0031095
42	hsa-miR-4675	MIMAT0019757
43	hsa-miR-4472	MIMAT0018999
44	hsa-miR-6785-5p	MIMAT0027470
45	hsa-miR-6741-5p	MIMAT0027383
46	hsa-miR-7977	MIMAT0031180
47	hsa-miR-3665	MIMAT0018087
48	hsa-miR-128-1-5p	MIMAT0026477
49	hsa-miR-4286	MIMAT0016916
50	hsa-miR-6765-3p	MIMAT0027431
51	hsa-miR-4632-5p	MIMAT0022977
52	hsa-miR-365a-5p	MIMAT0009199
53	hsa-miR-6088	MIMAT0023713
54	hsa-miR-6816-5p	MIMAT0027532
55	hsa-miR-6885-5p	MIMAT0027670
56	hsa-miR-711	MIMAT0012734
57	hsa-miR-6765-5p	MIMAT0027430
58	hsa-miR-3180	MIMAT0018178
59	hsa-miR-4442	MIMAT0018960
60	hsa-miR-4792	MIMAT0019964
61	hsa-miR-6721-5p	MIMAT0025852
62	hsa-miR-6798-5p	MIMAT0027496
63	hsa-miR-3162-5p	MIMAT0015036
64	hsa-miR-6126	MIMAT0024599
65	hsa-miR-4758-5p	MIMAT0019903
66	hsa-miR-2392	MIMAT0019043
67	hsa-miR-486-3p	MIMAT0004762
68	hsa-miR-6727-5p	MIMAT0027355
69	hsa-miR-4728-5p	MIMAT0019849
70	hsa-miR-6746-5p	MIMAT0027392
71	hsa-miR-4270	MIMAT0016900

[0337]

72	hsa-miR-3940-5p	MIMAT0019229
73	hsa-miR-4725-3p	MIMAT0019844
74	hsa-miR-7108-5p	MIMAT0028113
75	hsa-miR-3656	MIMAT0018076
76	hsa-miR-6879-5p	MIMAT0027658
77	hsa-miR-6738-5p	MIMAT0027377
78	hsa-miR-1260a	MIMAT0005911
79	hsa-miR-4446-3p	MIMAT0018965
80	hsa-miR-3131	MIMAT0014996
81	hsa-miR-4463	MIMAT0018987
82	hsa-miR-3185	MIMAT0015065
83	hsa-miR-6870-5p	MIMAT0027640
84	hsa-miR-6779-5p	MIMAT0027458
85	hsa-miR-1273g-3p	MIMAT0022742
86	hsa-miR-8059	MIMAT0030986
87	hsa-miR-4697-5p	MIMAT0019791
88	hsa-miR-4674	MIMAT0019756
89	hsa-miR-4433-3p	MIMAT0018949
90	hsa-miR-4257	MIMAT0016878
91	hsa-miR-1915-5p	MIMAT0007891
92	hsa-miR-4417	MIMAT0018929
93	hsa-miR-1343-5p	MIMAT0027038
94	hsa-miR-6781-5p	MIMAT0027462
95	hsa-miR-4695-5p	MIMAT0019788
96	hsa-miR-1237-5p	MIMAT0022946
97	hsa-miR-6775-5p	MIMAT0027450
98	hsa-miR-7845-5p	MIMAT0030420
99	hsa-miR-4746-3p	MIMAT0019881
100	hsa-miR-7641	MIMAT0029782
101	hsa-miR-7847-3p	MIMAT0030422
102	hsa-miR-6806-5p	MIMAT0027512
103	hsa-miR-4467	MIMAT0018994
104	hsa-miR-4726-5p	MIMAT0019845
105	hsa-miR-4648	MIMAT0019710
106	hsa-miR-6089	MIMAT0023714
107	hsa-miR-1260b	MIMAT0015041
108	hsa-miR-4532	MIMAT0019071

[0338]

109	hsa-miR-5195-3p	MIMAT0021127
110	hsa-miR-3188	MIMAT0015070
111	hsa-miR-6848-5p	MIMAT0027596
112	hsa-miR-1233-5p	MIMAT0022943
113	hsa-miR-6717-5p	MIMAT0025846
114	hsa-miR-3195	MIMAT0015079
115	hsa-miR-6757-5p	MIMAT0027414
116	hsa-miR-8072	MIMAT0030999
117	hsa-miR-4745-5p	MIMAT0019878
118	hsa-miR-6511a-5p	MIMAT0025478
119	hsa-miR-6776-5p	MIMAT0027452
120	hsa-miR-371a-5p	MIMAT0004687
121	hsa-miR-1227-5p	MIMAT0022941
122	hsa-miR-7150	MIMAT0028211
123	hsa-miR-1915-3p	MIMAT0007892
124	hsa-miR-187-5p	MIMAT0004561
125	hsa-miR-614	MIMAT0003282
126	hsa-miR-19b-3p	MIMAT0000074
127	hsa-miR-1225-5p	MIMAT0005572
128	hsa-miR-451a	MIMAT0001631
129	hsa-miR-939-5p	MIMAT0004982
130	hsa-miR-223-3p	MIMAT0000280
131	hsa-miR-1228-5p	MIMAT0005582
132	hsa-miR-125a-3p	MIMAT0004602
133	hsa-miR-92b-5p	MIMAT0004792
134	hsa-miR-22-3p	MIMAT0000077
135	hsa-miR-4271	MIMAT0016901
136	hsa-miR-642b-3p	MIMAT0018444
137	hsa-miR-6075	MIMAT0023700
138	hsa-miR-6125	MIMAT0024598
139	hsa-miR-887-3p	MIMAT0004951
140	hsa-miR-6851-5p	MIMAT0027602
141	hsa-miR-6763-5p	MIMAT0027426
142	hsa-miR-3928-3p	MIMAT0018205
143	hsa-miR-4443	MIMAT0018961
144	hsa-miR-3648	MIMAT0018068

[0339]

145	hsa-miR-149-3p	MIMAT0004609
146	hsa-miR-4689	MIMAT0019778
147	hsa-miR-4763-3p	MIMAT0019913
148	hsa-miR-6729-5p	MIMAT0027359
149	hsa-miR-3196	MIMAT0015080
150	hsa-miR-8069	MIMAT0030996
151	hsa-miR-1268a	MIMAT0005922
152	hsa-miR-4739	MIMAT0019868
153	hsa-miR-1268b	MIMAT0018925
154	hsa-miR-5698	MIMAT0022491
155	hsa-miR-6752-5p	MIMAT0027404
156	hsa-miR-4507	MIMAT0019044
157	hsa-miR-564	MIMAT0003228
158	hsa-miR-4497	MIMAT0019032
159	hsa-miR-6877-5p	MIMAT0027654
160	hsa-miR-6087	MIMAT0023712
161	hsa-miR-4731-5p	MIMAT0019853
162	hsa-miR-615-5p	MIMAT0004804
163	hsa-miR-760	MIMAT0004957
164	hsa-miR-6891-5p	MIMAT0027682
165	hsa-miR-6887-5p	MIMAT0027674
166	hsa-miR-4525	MIMAT0019064
167	hsa-miR-1914-3p	MIMAT0007890
168	hsa-miR-619-5p	MIMAT0026622
169	hsa-miR-5001-5p	MIMAT0021021
170	hsa-miR-6722-3p	MIMAT0025854
171	hsa-miR-3621	MIMAT0018002
172	hsa-miR-4298	MIMAT0016852
173	hsa-miR-675-5p	MIMAT0004284
174	hsa-miR-4655-5p	MIMAT0019721
175	hsa-mir-6768	MI0022613
176	hsa-mir-6836	MI0022682
177	hsa-mir-6782	MI0022627
178	hsa-mir-3663	MI0016064
179	hsa-mir-1908	MI0008329
180	hsa-mir-6726	MI0022571
181	hsa-mir-4258	MI0015857

[0340]

182	hsa-mir-1343	MI0017320
183	hsa-mir-4516	MI0016882
184	hsa-mir-6875	MI0022722
185	hsa-mir-4651	MI0017279
186	hsa-mir-6825	MI0022670
187	hsa-mir-6840	MI0022686
188	hsa-mir-6780b	MI0022681
189	hsa-mir-6749	MI0022594
190	hsa-mir-8063	MI0025899
191	hsa-mir-6784	MI0022629
192	hsa-mir-3679	MI0016080
193	hsa-mir-3184	MI0014226
194	hsa-mir-663b	MI0006336
195	hsa-mir-6880	MI0022727
196	hsa-mir-92a-2	MI0000094
197	hsa-mir-7975	MI0025751
198	hsa-mir-7110	MI0022961
199	hsa-mir-6842	MI0022688
200	hsa-mir-6857	MI0022703
201	hsa-mir-5572	MI0019117
202	hsa-mir-3197	MI0014245
203	hsa-mir-6131	MI0021276
204	hsa-mir-6889	MI0022736
205	hsa-mir-4454	MI0016800
206	hsa-mir-1199	MI0020340
207	hsa-mir-1247	MI0006382
208	hsa-mir-6800	MI0022645
209	hsa-mir-6872	MI0022719
210	hsa-mir-4649	MI0017276
211	hsa-mir-6791	MI0022636
212	hsa-mir-4433b	MI0025511
213	hsa-mir-3135b	MI0016809
214	hsa-mir-128-2	MI0000727
215	hsa-mir-4675	MI0017306
216	hsa-mir-4472-1	MI0016823
217	hsa-mir-4472-2	MI0016824
218	hsa-mir-6785	MI0022630

[0341]

219	hsa-mir-6741	MI0022586
220	hsa-mir-7977	MI0025753
221	hsa-mir-3665	MI0016066
222	hsa-mir-128-1	MI0000447
223	hsa-mir-4286	MI0015894
224	hsa-mir-6765	MI0022610
225	hsa-mir-4632	MI0017259
226	hsa-mir-365a	MI0000767
227	hsa-mir-6088	MI0020365
228	hsa-mir-6816	MI0022661
229	hsa-mir-6885	MI0022732
230	hsa-mir-711	MI0012488
231	hsa-mir-3180-4	MI0016408
232	hsa-mir-3180-5	MI0016409
233	hsa-mir-4442	MI0016785
234	hsa-mir-4792	MI0017439
235	hsa-mir-6721	MI0022556
236	hsa-mir-6798	MI0022643
237	hsa-mir-3162	MI0014192
238	hsa-mir-6126	MI0021260
239	hsa-mir-4758	MI0017399
240	hsa-mir-2392	MI0016870
241	hsa-mir-486	MI0002470
242	hsa-mir-486-2	MI0023622
243	hsa-mir-6727	MI0022572
244	hsa-mir-4728	MI0017365
245	hsa-mir-6746	MI0022591
246	hsa-mir-4270	MI0015878
247	hsa-mir-3940	MI0016597
248	hsa-mir-4725	MI0017362
249	hsa-mir-7108	MI0022959
250	hsa-mir-3656	MI0016056
251	hsa-mir-6879	MI0022726
252	hsa-mir-6738	MI0022583
253	hsa-mir-1260a	MI0006394
254	hsa-mir-4446	MI0016789
255	hsa-mir-3131	MI0014151

[0342]

256	hsa-mir-4463	MI0016811
257	hsa-mir-3185	MI0014227
258	hsa-mir-6870	MI0022717
259	hsa-mir-6779	MI0022624
260	hsa-mir-1273g	MI0018003
261	hsa-mir-8059	MI0025895
262	hsa-mir-4697	MI0017330
263	hsa-mir-4674	MI0017305
264	hsa-mir-4433	MI0016773
265	hsa-mir-4257	MI0015856
266	hsa-mir-1915	MI0008336
267	hsa-mir-4417	MI0016753
268	hsa-mir-6781	MI0022626
269	hsa-mir-4695	MI0017328
270	hsa-mir-1237	MI0006327
271	hsa-mir-6775	MI0022620
272	hsa-mir-7845	MI0025515
273	hsa-mir-4746	MI0017385
274	hsa-mir-7641-1	MI0024975
275	hsa-mir-7641-2	MI0024976
276	hsa-mir-7847	MI0025517
277	hsa-mir-6806	MI0022651
278	hsa-mir-4467	MI0016818
279	hsa-mir-4726	MI0017363
280	hsa-mir-4648	MI0017275
281	hsa-mir-6089-1	MI0020366
282	hsa-mir-6089-2	MI0023563
283	hsa-mir-1260b	MI0014197
284	hsa-mir-4532	MI0016899
285	hsa-mir-5195	MI0018174
286	hsa-mir-3188	MI0014232
287	hsa-mir-6848	MI0022694
288	hsa-mir-1233-1	MI0006323
289	hsa-mir-1233-2	MI0015973
290	hsa-mir-6717	MI0022551
291	hsa-mir-3195	MI0014240
292	hsa-mir-6757	MI0022602

[0343]

293	hsa-mir-8072	MI0025908
294	hsa-mir-4745	MI0017384
295	hsa-mir-6511a-1	MI0022223
296	hsa-mir-6511a-2	MI0023564
297	hsa-mir-6511a-3	MI0023565
298	hsa-mir-6511a-4	MI0023566
299	hsa-mir-6776	MI0022621
300	hsa-mir-371a	MI0000779
301	hsa-mir-1227	MI0006316
302	hsa-mir-7150	MI0023610
303	hsa-mir-187	MI0000274
304	hsa-mir-614	MI0003627
305	hsa-mir-19b-1	MI0000074
306	hsa-mir-19b-2	MI0000075
307	hsa-mir-1225	MI0006311
308	hsa-mir-451a	MI0001729
309	hsa-mir-939	MI0005761
310	hsa-mir-223	MI0000300
311	hsa-mir-1228	MI0006318
312	hsa-mir-125a	MI0000469
313	hsa-mir-92b	MI0003560
314	hsa-mir-22	MI0000078
315	hsa-mir-4271	MI0015879
316	hsa-mir-642b	MI0016685
317	hsa-mir-6075	MI0020352
318	hsa-mir-6125	MI0021259
319	hsa-mir-887	MI0005562
320	hsa-mir-6851	MI0022697
321	hsa-mir-6763	MI0022608
322	hsa-mir-3928	MI0016438
323	hsa-mir-4443	MI0016786
324	hsa-mir-3648	MI0016048
325	hsa-mir-149	MI0000478
326	hsa-mir-4689	MI0017322
327	hsa-mir-4763	MI0017404
328	hsa-mir-6729	MI0022574
329	hsa-mir-3196	MI0014241

[0344]

330	hsa-mir-8069	MI0025905
331	hsa-mir-1268a	MI0006405
332	hsa-mir-4739	MI0017377
333	hsa-mir-1268b	MI0016748
334	hsa-mir-5698	MI0019305
335	hsa-mir-6752	MI0022597
336	hsa-mir-4507	MI0016871
337	hsa-mir-564	MI0003570
338	hsa-mir-4497	MI0016859
339	hsa-mir-6877	MI0022724
340	hsa-mir-6087	MI0020364
341	hsa-mir-4731	MI0017368
342	hsa-mir-615	MI0003628
343	hsa-mir-760	MI0005567
344	hsa-mir-6891	MI0022738
345	hsa-mir-6887	MI0022734
346	hsa-mir-4525	MI0016892
347	hsa-mir-1914	MI0008335
348	hsa-mir-619	MI0003633
349	hsa-mir-5001	MI0017867
350	hsa-mir-6722	MI0022557
351	hsa-mir-3621	MI0016012
352	hsa-mir-4298	MI0015830
353	hsa-mir-675	MI0005416
354	hsa-mir-4655	MI0017283
355	서열번호5의 isomiR 예1	—
356	서열번호5의 isomiR 예2	—
357	서열번호8의 isomiR 예1	—
358	서열번호8의 isomiR 예2	—
359	서열번호9의 isomiR 예1	—
360	서열번호9의 isomiR 예2	—
361	서열번호11의 isomiR 예1	—
362	서열번호11의 isomiR 예2	—
363	서열번호18의 isomiR 예1	—
364	서열번호18의 isomiR 예2	—
365	서열번호20의 isomiR 예1	—
366	서열번호20의 isomiR 예2	—

[0345]

367	서열번호22의	isomiR 예1	—
368	서열번호22의	isomiR 예2	—
369	서열번호23의	isomiR 예1	—
370	서열번호23의	isomiR 예2	—
371	서열번호24의	isomiR 예1	—
372	서열번호24의	isomiR 예2	—
373	서열번호28의	isomiR 예1	—
374	서열번호28의	isomiR 예2	—
375	서열번호29의	isomiR 예1	—
376	서열번호29의	isomiR 예2	—
377	서열번호30의	isomiR 예1	—
378	서열번호30의	isomiR 예2	—
379	서열번호32의	isomiR 예1	—
380	서열번호32의	isomiR 예2	—
381	서열번호34의	isomiR 예1	—
382	서열번호34의	isomiR 예2	—
383	서열번호37의	isomiR 예1	—
384	서열번호37의	isomiR 예2	—
385	서열번호40의	isomiR 예1	—
386	서열번호40의	isomiR 예2	—
387	서열번호41의	isomiR 예1	—
388	서열번호41의	isomiR 예2	—
389	서열번호47의	isomiR 예1	—
390	서열번호47의	isomiR 예2	—
391	서열번호48의	isomiR 예1	—
392	서열번호48의	isomiR 예2	—
393	서열번호49의	isomiR 예1	—
394	서열번호49의	isomiR 예2	—
395	서열번호51의	isomiR 예1	—
396	서열번호51의	isomiR 예2	—
397	서열번호52의	isomiR 예1	—
398	서열번호52의	isomiR 예2	—
399	서열번호53의	isomiR 예1	—
400	서열번호53의	isomiR 예2	—
401	서열번호56의	isomiR 예1	—
402	서열번호56의	isomiR 예2	—
403	서열번호58의	isomiR 예1	—

[0346]

404	서열번호58의 isomiR 예2	— ²⁰
405	서열번호59의 isomiR 예1	— ²⁰
406	서열번호59의 isomiR 예2	— ²⁰
407	서열번호60의 isomiR 예1	— ²⁰
408	서열번호60의 isomiR 예2	— ²⁰
409	서열번호61의 isomiR 예1	— ²⁰
410	서열번호61의 isomiR 예2	— ²⁰
411	서열번호63의 isomiR 예1	— ²⁰
412	서열번호63의 isomiR 예2	— ²⁰
413	서열번호64의 isomiR 예1	— ²⁰
414	서열번호64의 isomiR 예2	— ²⁰
415	서열번호65의 isomiR 예1	— ²⁰
416	서열번호65의 isomiR 예2	— ²⁰
417	서열번호66의 isomiR 예1	— ²⁰
418	서열번호66의 isomiR 예2	— ²⁰
419	서열번호67의 isomiR 예1	— ²⁰
420	서열번호67의 isomiR 예2	— ²⁰
421	서열번호69의 isomiR 예1	— ²⁰
422	서열번호69의 isomiR 예2	— ²⁰
423	서열번호72의 isomiR 예1	— ²⁰
424	서열번호72의 isomiR 예2	— ²⁰
425	서열번호73의 isomiR 예1	— ²⁰
426	서열번호73의 isomiR 예2	— ²⁰
427	서열번호75의 isomiR 예1	— ²⁰
428	서열번호75의 isomiR 예2	— ²⁰
429	서열번호78의 isomiR 예1	— ²⁰
430	서열번호78의 isomiR 예2	— ²⁰
431	서열번호79의 isomiR 예1	— ²⁰
432	서열번호79의 isomiR 예2	— ²⁰
433	서열번호80의 isomiR 예1	— ²⁰
434	서열번호80의 isomiR 예2	— ²⁰
435	서열번호81의 isomiR 예1	— ²⁰
436	서열번호81의 isomiR 예2	— ²⁰
437	서열번호82의 isomiR 예1	— ²⁰
438	서열번호82의 isomiR 예2	— ²⁰
439	서열번호85의 isomiR 예1	— ²⁰
440	서열번호85의 isomiR 예2	— ²⁰

[0347]

441	서열번호88의 isomiR 예1	—
442	서열번호88의 isomiR 예2	—
443	서열번호89의 isomiR 예1	—
444	서열번호89의 isomiR 예2	—
445	서열번호91의 isomiR 예1	—
446	서열번호91의 isomiR 예2	—
447	서열번호92의 isomiR 예1	—
448	서열번호92의 isomiR 예2	—
449	서열번호95의 isomiR 예1	—
450	서열번호95의 isomiR 예2	—
451	서열번호96의 isomiR 예1	—
452	서열번호96의 isomiR 예2	—
453	서열번호103의 isomiR 예1	—
454	서열번호103의 isomiR 예2	—
455	서열번호104의 isomiR 예1	—
456	서열번호104의 isomiR 예2	—
457	서열번호105의 isomiR 예1	—
458	서열번호105의 isomiR 예2	—
459	서열번호106의 isomiR 예1	—
460	서열번호106의 isomiR 예2	—
461	서열번호107의 isomiR 예1	—
462	서열번호107의 isomiR 예2	—
463	서열번호108의 isomiR 예1	—
464	서열번호108의 isomiR 예2	—
465	서열번호109의 isomiR 예1	—
466	서열번호109의 isomiR 예2	—
467	서열번호110의 isomiR 예1	—
468	서열번호110의 isomiR 예2	—
469	서열번호112의 isomiR 예1	—
470	서열번호112의 isomiR 예2	—
471	서열번호113의 isomiR 예1	—
472	서열번호113의 isomiR 예2	—
473	서열번호114의 isomiR 예1	—
474	서열번호114의 isomiR 예2	—
475	서열번호117의 isomiR 예1	—
476	서열번호117의 isomiR 예2	—
477	서열번호118의 isomiR 예1	—

[0348]

478	서열번호118의 isomiR 예2	—
479	서열번호120의 isomiR 예1	—
480	서열번호120의 isomiR 예2	—
481	서열번호123의 isomiR 예1	—
482	서열번호123의 isomiR 예2	—
483	서열번호124의 isomiR 예1	—
484	서열번호124의 isomiR 예2	—
485	서열번호125의 isomiR 예1	—
486	서열번호125의 isomiR 예2	—
487	서열번호126의 isomiR 예1	—
488	서열번호126의 isomiR 예2	—
489	서열번호128의 isomiR 예1	—
490	서열번호128의 isomiR 예2	—
491	서열번호129의 isomiR 예1	—
492	서열번호129의 isomiR 예2	—
493	서열번호130의 isomiR 예1	—
494	서열번호130의 isomiR 예2	—
495	서열번호131의 isomiR 예1	—
496	서열번호131의 isomiR 예2	—
497	서열번호132의 isomiR 예1	—
498	서열번호132의 isomiR 예2	—
499	서열번호133의 isomiR 예1	—
500	서열번호133의 isomiR 예2	—
501	서열번호134의 isomiR 예1	—
502	서열번호134의 isomiR 예2	—
503	서열번호135의 isomiR 예1	—
504	서열번호135의 isomiR 예2	—
505	서열번호136의 isomiR 예1	—
506	서열번호136의 isomiR 예2	—
507	서열번호138의 isomiR 예1	—
508	서열번호138의 isomiR 예2	—
509	서열번호139의 isomiR 예1	—
510	서열번호139의 isomiR 예2	—
511	서열번호142의 isomiR 예1	—
512	서열번호142의 isomiR 예2	—
513	서열번호143의 isomiR 예1	—
514	서열번호143의 isomiR 예2	—

[0349]

515	서열번호144의	isomiR 예1	—
516	서열번호144의	isomiR 예2	—
517	서열번호145의	isomiR 예1	—
518	서열번호145의	isomiR 예2	—
519	서열번호146의	isomiR 예1	—
520	서열번호146의	isomiR 예2	—
521	서열번호147의	isomiR 예1	—
522	서열번호147의	isomiR 예2	—
523	서열번호149의	isomiR 예1	—
524	서열번호149의	isomiR 예2	—
525	서열번호151의	isomiR 예1	—
526	서열번호151의	isomiR 예2	—
527	서열번호152의	isomiR 예1	—
528	서열번호152의	isomiR 예2	—
529	서열번호153의	isomiR 예1	—
530	서열번호153의	isomiR 예2	—
531	서열번호154의	isomiR 예1	—
532	서열번호154의	isomiR 예2	—
533	서열번호156의	isomiR 예1	—
534	서열번호156의	isomiR 예2	—
535	서열번호157의	isomiR 예1	—
536	서열번호157의	isomiR 예2	—
537	서열번호158의	isomiR 예1	—
538	서열번호158의	isomiR 예2	—
539	서열번호160의	isomiR 예1	—
540	서열번호160의	isomiR 예2	—
541	서열번호161의	isomiR 예1	—
542	서열번호161의	isomiR 예2	—
543	서열번호162의	isomiR 예1	—
544	서열번호162의	isomiR 예2	—
545	서열번호163의	isomiR 예1	—
546	서열번호163의	isomiR 예2	—
547	서열번호166의	isomiR 예1	—
548	서열번호166의	isomiR 예2	—
549	서열번호167의	isomiR 예1	—
550	서열번호167의	isomiR 예2	—
551	서열번호168의	isomiR 예1	—

[0350]

552	서열번호 168의 isomiR 예 2	—
553	서열번호 169의 isomiR 예 1	—
554	서열번호 169의 isomiR 예 2	—
555	서열번호 172의 isomiR 예 1	—
556	서열번호 172의 isomiR 예 2	—
557	서열번호 173의 isomiR 예 1	—
558	서열번호 173의 isomiR 예 2	—
559	서열번호 174의 isomiR 예 1	—
560	서열번호 174의 isomiR 예 2	—
561	hsa-miR-6073	MIMAT0023698
562	hsa-miR-6845-5p	MIMAT0027590
563	hsa-miR-6769b-5p	MIMAT0027620
564	hsa-miR-4665-3p	MIMAT0019740
565	hsa-miR-1913	MIMAT0007888
566	hsa-miR-1228-3p	MIMAT0005583
567	hsa-miR-940	MIMAT0004983
568	hsa-miR-296-3p	MIMAT0004679
569	hsa-miR-4690-5p	MIMAT0019779
570	hsa-miR-548q	MIMAT0011163
571	hsa-miR-663a	MIMAT0003326
572	hsa-miR-1249	MIMAT0005901
573	hsa-miR-1202	MIMAT0005865
574	hsa-miR-7113-3p	MIMAT0028124
575	hsa-miR-1225-3p	MIMAT0005573
576	hsa-miR-4783-3p	MIMAT0019947
577	hsa-miR-4448	MIMAT0018967
578	hsa-miR-4534	MIMAT0019073
579	hsa-miR-1307-3p	MIMAT0005951
580	hsa-mir-6073	MI0020350
581	hsa-mir-6845	MI0022691
582	hsa-mir-6769b	MI0022706
583	hsa-mir-4665	MI0017295
584	hsa-mir-1913	MI0008334
585	hsa-mir-940	MI0005762
586	hsa-mir-296	MI0000747
587	hsa-mir-4690	MI0017323
588	hsa-mir-548q	MI0010637

[0351]

589	hsa-mir-663a	MI0003672
590	hsa-mir-1249	MI0006384
591	hsa-mir-1202	MI0006334
592	hsa-mir-7113	MI0022964
593	hsa-mir-4783	MI0017428
594	hsa-mir-4448	MI0016791
595	hsa-mir-4534	MI0016901
596	hsa-mir-1307	MI0006444
597	서열번호565의 isomiR 예1	—
598	서열번호565의 isomiR 예2	—
599	서열번호566의 isomiR 예1	—
600	서열번호566의 isomiR 예2	—
601	서열번호567의 isomiR 예1	—
602	서열번호567의 isomiR 예2	—
603	서열번호568의 isomiR 예1	—
604	서열번호568의 isomiR 예2	—
605	서열번호569의 isomiR 예1	—
606	서열번호569의 isomiR 예2	—
607	서열번호571의 isomiR 예1	—
608	서열번호571의 isomiR 예2	—
609	서열번호572의 isomiR 예1	—
610	서열번호572의 isomiR 예2	—
611	서열번호573의 isomiR 예1	—
612	서열번호573의 isomiR 예2	—
613	서열번호576의 isomiR 예1	—
614	서열번호576의 isomiR 예2	—
615	서열번호577의 isomiR 예1	—
616	서열번호577의 isomiR 예2	—
617	서열번호579의 isomiR 예1	—
618	서열번호579의 isomiR 예2	—

[0352]

[0353] 본 명세서는 본원의 우선권의 기초인 일본 특허 출원 2014-125561호의 명세서 및/또는 도면에 기재되는 내용을 포함한다.

발명의 효과

[0354] 본 발명에 의해, 폐암을 용이하게, 또한 높은 정밀도로 검출하는 것이 가능해진다.

[0355] 예를 들면, 저침습적으로 채취할 수 있는 환자의 혈액, 혈청, 및 또는 혈장 중의 수 개의 miRNA 발현량의 측정값을 지표로 하여 용이하게 환자가 폐암인지의 여부를 검출할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0356] 도 1은 전구체인 서열번호 179로 나타내어지는 hsa-mir-1908로부터 생성되는 서열번호 22로 나타내어지는 hsa-miR-1908-5p 및 서열번호 5로 나타내어지는 hsa-miR-1908-3p의 염기서열의 관계를 나타낸다.

도 2는 왼쪽 도면은 학습 검체군으로서 선택한 건강체(100명)와 폐암 환자(17명)의 hsa-miR-6768-5p(서열번호 1)의 발현량 측정값을 세로축으로 하여 각각 나타낸 것이다. 도면 중의 수평선은 피서의 판별 분석에 의해서 최적화된 양군을 판별하는 역치(10.08)를 나타낸다. 오른쪽 도면은 테스트 검체군으로서 선택한 건강체(50명)와 폐암 환자(8명)의 hsa-miR-6768-5p(서열번호 1)의 발현량 측정값을 세로축으로 하여 각각 나타낸 것이다. 도면 중의 수평선은 학습 검체군에서 설정한 양군을 판별하는 역치(10.08)를 나타낸다.

도 3은 왼쪽 도면은 학습 검체군으로서 선택한 건상체(100명, 동그라미)와 폐암 환자(17명, 삼각)의 hsa-miR-6768-5p(서열번호 1)의 발현량 측정값을 가로축으로 하고, hsa-miR-6836-3p(서열번호 2)의 발현량 측정값을 세로축으로 하여 각각 나타낸 것이다. 도면 중의 선은 피셔의 판별 분석에 의해서 최적화된 양군을 판별하는 판별 함수($0 = -1.42x + y + 4.7$)를 나타낸다. 오른쪽 도면은 테스트 검체군으로 선택한 건상체(50명, 동그라미)와 폐암 환자(8명, 삼각)의 hsa-miR-6768-5p(서열번호 1)의 발현량 측정값을 가로축으로 하고, hsa-miR-6836-3p(서열번호 2)의 발현량 측정값을 세로축으로 하여 각각 나타낸 것이다. 도면 중의 선은 학습 검체군에서 설정한 양군을 판별하는 역치($0 = -1.42x + y + 4.7$)를 나타낸다.

도 4A는 학습 검체군으로서 선택한 폐암 환자 17명, 건상체 99명, 췌장암 환자 75명, 담도암 환자 62명, 대장암 환자 32명, 위암 환자 35명, 식도암 환자 32명, 간암 환자 33명, 및 췌담도 양성 질환 환자 13명의 hsa-miR-6768-5p(서열번호 1), hsa-miR-6717-5p(서열번호 113), hsa-miR-19b-3p(서열번호 126), hsa-miR-6073(서열번호 561)의 발현량 측정값으로부터 피셔의 판별 분석을 이용하여 판별식($-1.86x_{\text{hsa-miR-6768-5p}} - 0.68x_{\text{hsa-miR-19b-3p}} + 0.43x_{\text{hsa-miR-6073}} - 0.87x_{\text{hsa-miR-6717-5p}} + 25.68$)을 작성하고, 그 판별식으로부터 얻어진 판별 득점을 세로축으로 하고, 검체군을 가로축으로 하여 나타낸 것이다. 도면 중의 점선은 판별 득점이 0으로 되는 양군을 판별하는 판별 경계를 나타낸다. 도 4B는 테스트 검체군으로서 선택한 폐암 환자 8명, 건상체 51명, 췌장암 환자 23명, 담도암 환자 38명, 대장암 환자 18명, 위암 환자 15명, 식도암 환자 18명, 간암 환자 19명, 및 췌담도 양성 질환 환자 8명을 hsa-miR-6768-5p(서열번호 1), hsa-miR-6717-5p(서열번호 113), hsa-miR-19b-3p(서열번호 126), hsa-miR-6073(서열번호 561)의 발현량 측정값에 대하여, 학습 검체군에서 작성한 그 판별식으로부터 얻어진 판별 득점을 세로축으로 하고, 검체군을 가로축으로 하여 나타낸 것이다. 도면 중의 점선은 판별 득점이 0으로 되는 양군을 판별하는 판별 경계를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0357] 이하에, 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

[0358] 1. 폐암의 표적 핵산

[0359] 본 발명의 상기 정의의 폐암 검출용 핵산 프로브 또는 프라이머를 사용하여 폐암 또는 폐암 세포의 존재 및/또는 부존재를 검출하기 위한, 폐암 마커로서의 주요한 표적 핵산에는 hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-6769b-5p, hsa-miR-4665-3p, hsa-miR-1913, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-296-3p, hsa-miR-4690-5p, hsa-miR-548q, hsa-miR-663a, hsa-miR-1249, hsa-miR-1202, hsa-miR-7113-3p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4448, 및 hsa-miR-4534로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 miRNA를

이용할 수 있다. 또한, 이들 miRNA와 조합시킬 수 있는 다른 폐암 마커, 즉 hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1228-5p 및 hsa-miR-1307-3p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 miRNA도 표적 핵산으로서 바람직하게 이용할 수 있다. 또한, 이들 miRNA와 조합할 수 있는 다른 폐암 마커, 즉 hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 및 hsa-miR-4655-5p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 miRNA도 표적 핵산으로서 바람직하게 이용할 수 있다.

[0360] 상기 miRNA에는, 예를 들면 서열번호 1~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 인간 유전자(즉, 각각 hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-6769b-5p, hsa-miR-4665-3p, hsa-miR-1913, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-296-3p, hsa-miR-4690-5p, hsa-miR-548q, hsa-miR-663a, hsa-miR-1249, hsa-miR-1202, hsa-miR-7113-3p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4448, 및 hsa-miR-4534, hsa-miR-1307-3p, hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 및 hsa-miR-4655-5p), 그 동족체, 그 전사 산물, 및 그것들의 변이체 또는 유도체가 포함된다. 여기서, 유전자, 동족체, 전사 산물, 변이체, 및 유도체는 상기 정의와 같다.

[0361] 바람직한 표적 핵산은 서열번호 1~618 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 인간 유전자, 또는 그 전사 산물이며, 보다 바람직하게는 상기 전사 산물, 즉 miRNA, 그 전구체 RNA인 pri-miRNA 또는 pre-miRNA이다.

[0362] 제 1 표적 유전자는 hsa-miR-6768-5p 유전자, 그것들의 동족체, 그것들의 전사 산물, 또는 그것들의 변이체 또는 유도체이다. 이제까지, 본 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 폐암의 마커로 될 수 있다고 하는 보고는 알려져 있지 않다.

[0363] 제 2 표적 유전자는 hsa-miR-6836-3p 유전자, 그것들의 동족체, 그것들의 전사 산물, 또는 그것들의 변이체 또

- [illegible]

고는 알려져 있지 않다.

- [illegible]

- [illegible]

알려져 있지 않다.

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

알려져 있지 않다.

- [illegible]

또는 유도체이다. 이제까지, 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 폐암의 마커로 될 수 있다고 하는 보고는 알려져 있지 않다.

- [illegible]

- [0554] 제 193 표적 유전자는 hsa-miR-1307-3p 유전자, 그것들의 동족체, 그것들의 전사 산물, 또는 그것들의 변이체 또는 유도체이다. 이제까지, 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 폐암의 마커로 될 수 있다고 하는 보고가 알려져 있다(특허문헌 3).
- [0555] 2. 폐암의 검출용 핵산 프로브 또는 프라이머
- [0556] 본 발명에 있어서는, 상기 폐암 마커로서의 표적 핵산에 특이적으로 결합 가능한 핵산을 폐암을 검출 또는 진단하기 위한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머로서 이용할 수 있다.
- [0557] 본 발명에 있어서, 폐암을 검출하기 위한, 또는 폐암을 진단하기 위해서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머는 상기 폐암 마커로서의 표적 핵산, 예를 들면 인간 유래의 hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-6769b-5p, hsa-miR-4665-3p, hsa-miR-1913, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-296-3p, hsa-miR-4690-5p, hsa-miR-548q, hsa-miR-663a, hsa-miR-1249, hsa-miR-1202, hsa-miR-7113-3p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4448, 또는 hsa-miR-4534, 또는 그것들의 조합, 또는 그것들의 동족체, 그것들의 전사 산물, 그것들의 변이체 또는 유도체, 및 그것들과 경우에 따라 조합할 수 있는 hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1228-5p, 또는 hsa-miR-1307-3p, 또는 그것들의 조합, 또는 그것들의 동족체, 그것들의 전사 산물, 그것들의 변이체 또는 유도체, 및 그것들과 경우에 따라 조합할 수 있는 hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 또는 hsa-miR-4655-5p, 또는 그것들의 조합, 또는 그것들의 동족체, 그것들의 전사 산물, 그것들의 변이체 또는 유도체의 존재, 발현량 또는 존재량을 정성적 및/또는 정량적으로 측정하는 것을 가능하게 한다.
- [0558] 상기 표적 핵산은 건상체와 비교하여 폐암으로 이환된 피험체에 있어서, 그 표적 핵산의 종류에 따라서 그것들의 발현량이 증가하는 것도 있고, 또는 감소하는 것도 있다(이하, 「증가/저하」라고 칭한다.). 따라서, 본 발명의 핵산은 폐암의 이환이 의심되는 피험체(예를 들면, 인간) 유래의 체액과 건상체 유래의 체액에 대해서 상기 표적 핵산의 발현량을 측정하고, 이것들을 비교하여 폐암을 검출하기 위해서 유효하게 사용할 수 있다.
- [0559] 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머는 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산 프로브, 또는

서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 증폭하기 위한 프라이머이다.

- [0560] 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머는 서열번호 126, 131 및 579 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드와 특이적으로 결합 가능한 핵산 프로브, 또는 서열번호 126, 131 및 579 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 증폭하기 위한 프라이머를 더 포함할 수 있다.
- [0561] 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머는 서열번호 135~174 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드와 특이적으로 결합 가능한 핵산 프로브, 또는 서열번호 135~174 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 증폭하기 위한 프라이머를 더 포함할 수 있다.
- [0562] 구체적으로는 상기 핵산 프로브 또는 프라이머는 서열번호 1~618 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드군 및 그 상보적 폴리뉴클레오타이드군, 상기 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 DNA와 스트린젠트한 조건(후술)에서 각각 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오타이드군 및 그 상보적 폴리뉴클레오타이드군, 및 그것들의 폴리뉴클레오타이드군의 염기서열에 있어서 15 이상, 바람직하게는 17 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오타이드군에서 선택된 1 또는 복수의 폴리뉴클레오타이드의 조합을 포함한다. 이들 폴리뉴클레오타이드는 표적 핵산인 상기 폐암 마커를 검출하기 위한 핵산 프로브 및 프라이머로서 사용할 수 있다.
- [0563] 더욱 구체적으로는 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머의 예는 이하의 폴리뉴클레오타이드 (a)~(e)로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 복수의 폴리뉴클레오타이드이다.
- [0564] (a) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0565] (b) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드,
- [0566] (c) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0567] (d) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및
- [0568] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오타이드.
- [0569] 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머는 상기 폴리뉴클레오타이드 (a)~(e)에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오타이드 이외에, 하기 (f)~(j)에 나타내는 폴리뉴클레오타이드로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오타이드를 더 포함할 수 있다.
- [0570] (f) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0571] (g) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드,
- [0572] (h) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0573] (i) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오타이드.
- [0574] 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머는 상기 폴리뉴클레오타이드 (a)~(j)에서 선택되는 적어도 1

개 이상의 폴리뉴클레오티드 이외에 하기 (k)~(o)에 나타내는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드를 더 포함할 수 있다.

- [0575] (k) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 해당 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0576] (l) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0577] (m) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0578] (n) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0579] (o) 상기 (k)~(n) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드.
- [0580] 상기 폴리뉴클레오티드에 있어서 「15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편」은 각 폴리뉴클레오티드의 염기서열에 있어서, 예를 들면 연속하는 15에서부터 서열의 전체 염기수 미만, 17에서부터 서열의 전체 염기수 미만, 19에서부터 서열의 전체 염기수 미만 등의 범위의 염기수를 포함할 수 있지만, 이것들에 한정되지 않는 것으로 한다.
- [0581] 본 발명에서 사용되는 상기 폴리뉴클레오티드류 또는 그 단편류는 모두 DNA여도 좋고 RNA여도 좋다.
- [0582] 본 발명에서 사용 가능한 상기 폴리뉴클레오티드는 DNA 재조합 기술, PCR법, DNA/RNA 자동 합성기에 의한 방법 등의 일반적인 기술을 이용하여 제작할 수 있다.
- [0583] DNA 재조합 기술 및 PCR법은, 예를 들면 Ausubel 등, Current Protocols in Molecular Biology, John Willey & Sons, US(1993); Sambrook 등, Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, US(1989) 등에 기재되는 기술을 사용할 수 있다.
- [0584] 서열번호 1~174 및 561~579로 나타내어지는 인간 유래의 hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-6769b-5p, hsa-miR-4665-3p, hsa-miR-1913, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-296-3p, hsa-miR-4690-5p, hsa-miR-548q, hsa-miR-663a, hsa-miR-1249, hsa-miR-1202, hsa-miR-7113-3p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4448, 및 hsa-miR-4534, hsa-miR-1307-3p, hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-

3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 및 hsa-miR-4655-5p는 공지이며, 상술한 바와 같이 그 취득 방법도 알려져 있다. 그 때문에, 이 유전자를 클로닝함으로써 본 발명에서 사용 가능한 핵산 프로브 또는 프라이머로서의 폴리뉴클레오티드를 제작할 수 있다.

[0585] 그러한 핵산 프로브 또는 프라이머는 DNA 자동 합성 장치를 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이 합성에는 일반적으로 포스포라미디트법이 사용되고, 이 방법에 의해서 약 100 염기까지의 1분쇄 DNA를 자동 합성할 수 있다. DNA 자동 합성 장치는, 예를 들면 Polygen사, ABI사, Applied BioSystems사 등에서 시판되고 있다.

[0586] 또는, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 cDNA 클로닝법에 의해 제작할 수 있다. cDNA 클로닝 기술은, 예를 들면 microRNA Cloning Kit Wako 등을 이용할 수 있다.

[0587] 여기서, 서열번호 1~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 검출하기 위한 핵산 프로브 및 프라이머의 서열은 miRNA 또는 그 전구체로서는 생체 내에서 존재하고 있지 않다. 예를 들면, 서열번호 5 및 서열번호 22로 나타내어지는 염기서열은 서열번호 179로 나타내어지는 전구체로부터 생성되지만, 이 전구체는 도 1에 나타내는 바와 같은 헤어핀 모양 구조를 갖고 있으며, 서열번호 5 및 서열번호 22로 나타내어지는 염기서열은 서로 미스매치 서열을 갖고 있다. 마찬가지로, 서열번호 5 또는 서열번호 22로 나타내어지는 염기서열에 대한 전체에 상보적인 염기서열이 생체 내에서 자연적으로 생성되는 것은 아니다. 이 때문에, 서열번호 1~174 및 561~579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 검출하기 위한 핵산 프로브 및 프라이머는 생체 내에 존재하지 않는 인공적인 염기서열을 갖게 된다.

[0588] 3. 폐암 검출용 키트 또는 디바이스

[0589] 본 발명은 폐암 마커인 표적 핵산을 측정하기 위한 본 발명에 있어서 핵산 프로브 또는 프라이머로서 사용 가능한 폴리뉴클레오티드(여기에는, 변이체, 단편, 또는 유도체를 더 포함할 수 있다. 이하, 검출용 폴리뉴클레오티드라고 칭하는 경우가 있다.)의 하나 또는 복수를 포함하는 폐암 검출용 키트 또는 디바이스를 제공한다.

[0590] 본 발명에 있어서의 폐암 마커인 표적 핵산은 바람직하게는 이하의 군 1에서 선택된다: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-6769b-5p, hsa-miR-4665-3p, hsa-miR-1913, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-296-

3p, hsa-miR-4690-5p, hsa-miR-548q, hsa-miR-663a, hsa-miR-1249, hsa-miR-1202, hsa-miR-7113-3p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4448, 및 hsa-miR-4534.

- [0591] 경우에 따라, 측정에 사용할 수 있는 추가의 표적 핵산은 이하의 군 2에서 선택된다: hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1228-5p 및 hsa-miR-1307-3p.
- [0592] 경우에 따라, 측정에 사용할 수 있는 추가의 표적 핵산은 이하의 군 3에서 더 선택된다: hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 및 hsa-miR-4655-5p.
- [0593] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 폐암 마커인 표적 핵산과 특이적으로 결합 가능한 핵산, 바람직하게는 상기 2에 기재된 핵산 프로브 또는 프라이머, 구체적으로는 상기 2에 기재된 폴리뉴클레오티드류에서 선택되는 1 또는 복수의 폴리뉴클레오티드 또는 그것들의 변이체 등을 포함한다.
- [0594] 구체적으로는, 본 발명의 키트 또는 디바이스는 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는(또는, 으로 이루어짐) 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열을 포함하는(또는, 으로 이루어짐) 폴리뉴클레오티드, 그들 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그들 폴리뉴클레오티드 서열의 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체 또는 단편을 적어도 1개 이상 포함할 수 있다.
- [0595] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 서열번호 126 및 131 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는(또는, 으로 이루어짐) 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열을 포함하는(또는, 으로 이루어짐) 폴리뉴클레오티드, 그들 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그것들의 폴리뉴클레오티드 서열의 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체 또는 단편을 1개 이상 더 포함할 수 있다.
- [0596] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는(또는, 으로 이루어짐) 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열을 포함하는(또는, 으로 이루어짐) 폴리뉴클레오티드, 그들 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그들 폴리뉴클레오티드 서열의 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체 또는 단편을 1개 이상 더 포함할 수 있다.
- [0597] 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함할 수 있는 단편은, 예를 들면 하기 (1)~(3)으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 이상, 바람직하게는 2개 이상의 폴리뉴클레오티드이다.
- [0598] (1) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0599] (2) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0600] (3) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0601] 바람직한 실시형태에서는 상기 폴리뉴클레오티드가 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그들 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그것들의 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체이다.
- [0602] 또한, 바람직한 실시형태에서는 상기 폴리뉴클레오티드가 서열번호 126, 134, 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그것들의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그것들의 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기를

포함하는 변이체이다.

- [0603] 또한, 바람직한 실시형태에서는 상기 폴리뉴클레오티드가 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기 서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그들 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그것들의 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체이다.
- [0604] 바람직한 실시형태에서는 상기 단편은 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다.
- [0605] 본 발명에 있어서, 폴리뉴클레오티드의 단편의 크기는 각 폴리뉴클레오티드의 염기서열에 있어서, 예를 들면 연속하는 15에서부터 서열의 전체 염기수 미만, 17에서부터 서열의 전체 염기수 미만, 19에서부터 서열의 전체 염기수 미만 등의 범위의 염기수이다.
- [0606] 본 발명의 키트 또는 디바이스를 구성하는 상기 폴리뉴클레오티드의 조합으로서는 구체적으로는 표 1에 나타내는 서열번호(표 1 중의 miRNA 마커에 대응하는 서열번호 1~174 및 561~579)의 조합에 관한 상기 폴리뉴클레오티드를 예시할 수 있지만, 그것들은 어디까지나 예시이며, 다른 각종 가능한 조합 모두가 본 발명에 포함되는 것으로 한다.
- [0607] 예를 들면, 본 발명에 있어서 폐암과 건상체를 판별하기 위한 키트 또는 디바이스를 구성하는 상기 조합으로서는 표 1에 나타내는 서열번호로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드를 2개 이상 조합하는 것이 바람직하고, 통상적으로는 2개의 조합으로 충분한 성능을 얻을 수 있다.
- [0608] 구체적으로 폐암과 건상체를 판별하기 위한 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 2개의 조합으로서는, 서열번호 1~174 및 561~579로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드로 구성되는 2개의 조합 중, 신규로 발견된 서열번호 1~125, 127~130, 132~174, 및 561~578로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 적어도 1개 이상 포함하는 조합이 바람직하다.
- [0609] 또한, 폐암을 건상체뿐만 아니라 다른 암과도 판별할 수 있는 암종 특이성이 있는 폴리뉴클레오티드의 조합으로서, 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 19, 21, 26, 29, 31, 52, 53, 63, 65, 69, 72, 87, 90, 113, 124, 125, 126, 128, 130, 143, 148, 160, 162, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 및 579의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군(이후, 본 군을 「암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1」이라고 한다)에서 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드와 그 밖의 서열번호의 폴리뉴클레오티드의 복수개의 조합이 바람직하다.
- [0610] 또한, 폐암을 건상체뿐만 아니라 다른 암과도 판별할 수 있는 암종 특이성이 있는 폴리뉴클레오티드의 조합으로서 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 복수개의 폴리뉴클레오티드의 조합이 보다 바람직하다.
- [0611] 또한, 폐암을 건상체뿐만 아니라 다른 암과도 판별할 수 있는 암종 특이성이 있는 폴리뉴클레오티드의 조합으로서 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 복수개의 폴리뉴클레오티드의 조합 중, 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에 포함되는 서열번호 1, 2, 3, 10, 63, 113, 124, 125, 126, 128, 130, 143, 160, 561, 568, 573, 및 578의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군(이후, 본 군을 「암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 2」라고 한다)에서 선택되는 폴리뉴클레오티드를 적어도 1개 이상 포함하는 조합이 보다 바람직하다.
- [0612] 상기 암종 특이성이 있는 폴리뉴클레오티드의 조합의 갯수로서는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 그것 이상의 갯수의 조합이 가능하지만, 보다 바람직하게는 4개 이상의 조합이 있으며, 통상적으로는 4개의 조합으로 충분한 성능을 얻을 수 있다.
- [0613] 이하에, 비한정적으로 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0614] (1) 서열번호 1, 53, 113, 125(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614)의 조합
- [0615] (2) 서열번호 1, 10, 63, 113(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0616] (3) 서열번호 1, 19, 113, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4443)의

조합

- [0617] (4) 서열번호 1, 10, 113, 126(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-19b-3p)의 조합
- [0618] (5) 서열번호 1, 2, 10, 113(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0619] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0620] (1) 서열번호 2, 19, 53, 113(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0621] (2) 서열번호 2, 72, 113, 125(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614)의 조합
- [0622] (3) 서열번호 2, 19, 72, 113(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0623] (4) 서열번호 2, 19, 113, 579(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-1307-3p)의 조합
- [0624] (5) 서열번호 1, 2, 19, 113(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0625] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0626] (1) 서열번호 3, 125, 128, 568(마커: hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-451a, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0627] (2) 서열번호 1, 3, 10, 113(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0628] (3) 서열번호 3, 113, 125, 126(마커: hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p)의 조합
- [0629] (4) 서열번호 1, 3, 126, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1202)의 조합
- [0630] (5) 서열번호 3, 126, 130, 561(마커: hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-6073)의 조합
- [0631] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 10으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0632] (1) 서열번호 1, 10, 113, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0633] (2) 서열번호 1, 10, 113, 569(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4690-5p)의 조합
- [0634] (3) 서열번호 1, 10, 113, 562(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-6845-5p)의 조합
- [0635] (4) 서열번호 1, 10, 113, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4534)의 조합
- [0636] (5) 서열번호 1, 7, 10, 113(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합

합

- [0637] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 63으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0638] (1) 서열번호 1, 63, 567, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-940, hsa-miR-4534)의 조합
- [0639] (2) 서열번호 1, 53, 63, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-4534)의 조합
- [0640] (3) 서열번호 1, 63, 162, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-1202)의 조합
- [0641] (4) 서열번호 1, 63, 162, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-4534)의 조합
- [0642] (5) 서열번호 1, 63, 576, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4534)의 조합
- [0643] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 113으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0644] (1) 서열번호 1, 10, 113, 567(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-940)의 조합
- [0645] (2) 서열번호 1, 53, 63, 113(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6717-5p)의 조합
- [0646] (3) 서열번호 1, 53, 113, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0647] (4) 서열번호 2, 19, 113, 125(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614)의 조합
- [0648] (5) 서열번호 2, 10, 113, 130(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-223-3p)의 조합
- [0649] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 124로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0650] (1) 서열번호 113, 124, 125, 126(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p)의 조합
- [0651] (2) 서열번호 124, 125, 128, 568(마커: hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-451a, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0652] (3) 서열번호 113, 124, 125, 162(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-615-5p)의 조합
- [0653] (4) 서열번호 52, 124, 126, 561(마커: hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073)의 조합
- [0654] (5) 서열번호 19, 113, 124, 126(마커: hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-19b-3p)의 조합
- [0655] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 125로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0656] (1) 서열번호 1, 113, 125, 160(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-6087)의 조합

합

- [0657] (2) 서열번호 31, 113, 125, 568(마커: hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0658] (3) 서열번호 2, 53, 113, 125(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614)의 조합
- [0659] (4) 서열번호 1, 10, 113, 125(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614)의 조합
- [0660] (5) 서열번호 1, 113, 125, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-4443)의 조합
- [0661] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 126으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0662] (1) 서열번호 1, 126, 561, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-1202)의 조합
- [0663] (2) 서열번호 113, 125, 126, 568(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0664] (3) 서열번호 113, 125, 126, 561(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073)의 조합
- [0665] (4) 서열번호 1, 113, 125, 126(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p)의 조합
- [0666] (5) 서열번호 1, 52, 126, 561(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073)의 조합
- [0667] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 128로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0668] (1) 서열번호 26, 113, 125, 128(마커: hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-451a)의 조합
- [0669] (2) 서열번호 1, 113, 125, 128(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-451a)의 조합
- [0670] (3) 서열번호 1, 10, 113, 128(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-451a)의 조합
- [0671] (4) 서열번호 31, 113, 125, 128(마커: hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-451a)의 조합
- [0672] (5) 서열번호 2, 19, 113, 128(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-451a)의 조합
- [0673] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 130으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0674] (1) 서열번호 1, 3, 130, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0675] (2) 서열번호 1, 10, 113, 130(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-223-3p)의 조합
- [0676] (3) 서열번호 1, 63, 130, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-4534)의

조합

- [0677] (4) 서열번호 124, 125, 130, 568(마커: hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0678] (5) 서열번호 2, 19, 113, 130(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-223-3p)의 조합
- [0679] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 143으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0680] (1) 서열번호 1, 3, 126, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0681] (2) 서열번호 1, 63, 130, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0682] (3) 서열번호 1, 10, 52, 143(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0683] (4) 서열번호 2, 19, 113, 143(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0684] (5) 서열번호 63, 124, 130, 143(마커: hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-4443)의 조합
- [0685] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 160으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0686] (1) 서열번호 1, 10, 113, 160(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-6087)의 조합
- [0687] (2) 서열번호 7, 113, 125, 160(마커: hsa-miR-4258, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-6087)의 조합
- [0688] (3) 서열번호 1, 113, 160, 567(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-940)의 조합
- [0689] (4) 서열번호 1, 113, 160, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4534)의 조합
- [0690] (5) 서열번호 2, 19, 113, 160(마커: hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-6087)의 조합
- [0691] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 561로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 암종 특이성 폴리뉴클레오티드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오티드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다.
- [0692] (1) 서열번호 113, 125, 130, 561(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-6073)의 조합
- [0693] (2) 서열번호 7, 126, 143, 561(마커: hsa-miR-4258, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-6073)의 조합
- [0694] (3) 서열번호 1, 113, 126, 561(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073)의 조합
- [0695] (4) 서열번호 1, 126, 561, 568(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0696] (5) 서열번호 7, 113, 126, 561(마커: hsa-miR-4258, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073)의 조합

- [0697] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 568로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드와 암종 특이성 폴리뉴클레오타이드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오타이드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드의 조합을 예시한다.
- [0698] (1) 서열번호 7, 125, 126, 568(마커: hsa-miR-4258, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0699] (2) 서열번호 124, 125, 126, 568(마커: hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0700] (3) 서열번호 7, 113, 125, 568(마커: hsa-miR-4258, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0701] (4) 서열번호 1, 113, 125, 568(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0702] (5) 서열번호 113, 125, 128, 568(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-451a, hsa-miR-296-3p)의 조합
- [0703] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 573으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드와 암종 특이성 폴리뉴클레오타이드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오타이드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드의 조합을 예시한다.
- [0704] (1) 서열번호 113, 125, 126, 573(마커: hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1202)의 조합
- [0705] (2) 서열번호 1, 113, 125, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-1202)의 조합
- [0706] (3) 서열번호 1, 53, 113, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-1202)의 조합
- [0707] (4) 서열번호 1, 124, 126, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1202)의 조합
- [0708] (5) 서열번호 1, 63, 130, 573(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-1202)의 조합
- [0709] 그리고 또한, 비한정적으로 서열번호 578로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드와 암종 특이성 폴리뉴클레오타이드군 1에서 선택되는 5개의 폴리뉴클레오타이드의 서열번호로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드의 조합을 예시한다.
- [0710] (1) 서열번호 1, 126, 567, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-4534)의 조합
- [0711] (2) 서열번호 1, 19, 113, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-4534)의 조합
- [0712] (3) 서열번호 31, 126, 561, 578(마커: hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-4534)의 조합
- [0713] (4) 서열번호 1, 126, 160, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4534)의 조합
- [0714] (5) 서열번호 1, 113, 125, 578(마커: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-4534)의 조합
- [0715] 본 발명의 키트 또는 디바이스에는 위에서 설명한 본 발명에 있어서의 폴리뉴클레오타이드(여기에는, 변이체, 단편, 또는 유도체를 포함할 수 있다.)에 추가하여 폐암 검출을 가능하게 하는 기존의 폴리뉴클레오타이드 또는 장래 발견될 수 있는 폴리뉴클레오타이드도 포함할 수 있다.
- [0716] 본 발명의 키트에는 위에서 설명한 본 발명에 있어서의 폴리뉴클레오타이드에 추가하여 CEA나 CYFRA21-1 등의 공지의 폐암 검사용 마커를 측정하기 위한 항체도 포함할 수 있다.
- [0717] 본 발명의 키트에 포함되는 상기 폴리뉴클레오타이드는 개별적으로 또는 임의로 조합하여 다른 용기에 포장될 수

있다.

- [0718] 본 발명의 키트에는 채액, 세포, 또는 조직으로부터 핵산(예를 들면, total RNA)을 추출하기 위한 키트, 표지용 형광 물질, 핵산 증폭용 효소 및 배지, 사용 설명서 등을 포함할 수 있다.
- [0719] 본 발명의 디바이스는 위에서 설명한 본 발명에 있어서의 폴리뉴클레오티드 등의 핵산이, 예를 들면 고상으로 결합 또는 부착된 암 마커 측정을 위한 디바이스이다. 고상의 재질의 예는 플라스틱, 종이, 유리, 실리콘 등이며, 가공이 용이함에서 바람직한 고상의 재질은 플라스틱이다. 고상의 형상은 임의이며, 예를 들면 사각형, 둥근형, 스트립형, 필름형 등이다. 본 발명의 디바이스에는, 예를 들면 하이브리다이제이션 기술에 의한 측정을 위한 디바이스가 포함되고, 구체적으로는 블롯팅 디바이스, 핵산 어레이(예를 들면, 마이크로어레이, DNA칩, RNA칩 등) 등이 예시된다.
- [0720] 핵산 어레이 기술은 필요에 따라서 L 리신 코팅이나 아미노기, 카르복실기 등의 관능기 도입 등의 표면 처리가 실시된 고상의 표면에 스폿터 또는 어레이어라고 불리는 고밀도 분주기를 이용하여 핵산을 스폿팅하는 방법, 노즐로부터 미소한 액적을 압전 소자 등에 의해 분사하는 잉크젯을 이용하여 핵산을 고상으로 분사하는 방법, 고상 위에서 순차 뉴클레오티드 합성을 행하는 방법 등의 방법을 이용하여, 상기 핵산을 하나씩 결합 또는 부착시킴으로써 칩 등의 어레이를 제작하고, 이 어레이를 이용하여 하이브리다이제이션을 이용하여 표적 핵산을 측정하는 기술이다.
- [0721] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 군 1의 폐암 마커인 miRNA 중 적어도 1개 이상, 바람직하게는 적어도 2개 이상, 더욱 바람직하게는 적어도 3개 이상, 가장 바람직하게는 적어도 5개 이상에서부터 전부의 폴리뉴클레오티드의 각각과 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함한다. 본 발명의 키트 또는 디바이스는 경우에 따라 상기 군 2의 폐암 마커인 miRNA 중 적어도 1개 이상, 바람직하게는 적어도 2개 이상, 더욱 바람직하게는 적어도 3개 이상, 가장 바람직하게는 적어도 5개 이상에서부터 전부의 폴리뉴클레오티드의 각각과 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함할 수 있다. 본 발명의 키트 또는 디바이스는 경우에 따라 상기 군 3의 폐암 마커인 miRNA 중 적어도 1개 이상, 바람직하게는 적어도 2개 이상, 더욱 바람직하게는 적어도 3개 이상, 가장 바람직하게는 적어도 5개 이상에서부터 전부의 폴리뉴클레오티드의 각각과 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함할 수 있다.
- [0722] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 하기 4의 폐암의 검출을 위해서 사용할 수 있다.
- [0723] 4. 폐암의 검출 방법
- [0724] 본 발명은 또한, 상기 3에서 설명한 본 발명의 키트 또는 디바이스(본 발명에서 사용 가능한 상기 핵산을 포함한다.)를 이용하여, 검체 중의 이하의 군 A: hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-6073, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-6769b-5p, hsa-miR-4665-3p,

hsa-miR-1913, hsa-miR-1228-3p, hsa-miR-940, hsa-miR-296-3p, hsa-miR-4690-5p, hsa-miR-548q, hsa-miR-663a, hsa-miR-1249, hsa-miR-1202, hsa-miR-7113-3p, hsa-miR-1225-3p, hsa-miR-4783-3p, hsa-miR-4448, 및 hsa-miR-4534에서부터 선택되는 폐암 유래의 유전자의 발현량, 및 경우에 따라 이하의 군 B: hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-1228-5p 및 hsa-miR-1307-3p에서 선택되는 폐암 유래의 유전자의 발현량, 및 경우에 따라 이하의 군 C: hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 및 hsa-miR-4655-5p에서 선택되는 폐암 유래의 유전자의 발현량 중 1개 이상으로 나타내어지는 폐암 유래의 유전자의 발현량을 in vitro에서 측정하고, 또한 폐암의 이환이 의심되는 피험체와 건상체(비폐암 환자를 포함함)로부터 채취한 혈액, 혈청, 혈장 등의 검체에 대해서 검체 중의 상기 유전자의 발현량과 건상체의 대조 발현량을 이용하여, 예를 들면 양 발현량을 비교하여 상기 검체 중의 표적 핵산의 발현량에 통계학적으로 유의하게 차이가 있는 경우, 피험체가 폐암으로 이환되어 있다고 평가하는 것을 포함하는 폐암의 검출 방법을 제공 한다.

[0725] 본 발명의 상기 방법은 저침습적으로 감도 및 특이성이 높은 암의 조기 진단을 가능하게 하고, 이것에 의해 조기의 치료 및 예후의 개선을 이끌어 내고, 또한 질병 악화의 모니터링이나 외과적, 방사선 요법적, 및 화학적인 치료의 유효성의 모니터링을 가능하게 한다.

[0726] 본 발명의 혈액, 혈청, 혈장 등의 검체로부터 폐암 유래의 유전자를 추출하는 방법에서는 3D-Gene(등록상표) RNA extraction reagent from liquid sample kit(도레이 카부시키가이샤) 중의 RNA 추출용 시약을 첨가하여 조제하는 것이 특히 바람직하지만, 일반적인 산성 페놀법(Acid Guanidinium-Phenol-Chloroform(AGPC)법)을 이용해도 좋고, Trizol(등록상표)(Life Technologies사)을 이용해도 좋고, Trizol(life technologies사)이나 Isogen(닛폰진사) 등의 산성 페놀을 포함하는 RNA 추출용 시약을 첨가하여 조제해도 좋다. 또한, miRNeasy(등록상표) Mini Kit(Qiagen사) 등의 키트를 이용할 수 있지만, 이들 방법에 한정되지 않는다.

[0727] 본 발명은 또한, 본 발명의 키트 또는 디바이스의 피험체 유래의 검체 중의 폐암 유래의 miRNA 유전자의 발현 산물의 in vitro에서의 검출을 위한 사용을 제공한다.

[0728] 본 발명의 상기 방법에 있어서, 상기 키트 또는 디바이스는 위에서 설명한 바와 같은 본 발명에서 사용 가능한 폴리뉴클레오티드를 단일로 또는 모든 가능한 한 조합으로 포함하는 것이 사용된다.

[0729] 본 발명의 폐암의 검출 또는 (유전자) 진단에 있어서, 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 폴리뉴클레오티드는 프로브 또는 프라이머로서 이용할 수 있다. 프라이머로서 이용하는 경우에는 Life Technologies사의 TaqMan(등록상표) MicroRNA Assays, Qiagen사의 miScript PCR System 등을 이용할 수 있지만, 이들 방법에 한정되지 않는다.

[0730] 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 폴리뉴클레오티드는 노던 블롯법, 서던 블롯법, in situ 하이브리디제이션법, 노던 하이브리디제이션법, 서던 하이브리디제이션법 등의 하이브리디제이션 기술, 정량 RT-PCR법 등의 정량 증폭 기술 등의 특정 유전자를 특이적으로 검출하는 공지의 방법에 있어서, 정상법에 따라서 프라이머 또는 프로브로서 이용할 수 있다. 측정 대상 검체로서는 사용하는 검출 방법의 종류에 따라서, 피험체의 혈액, 혈청, 혈장, 소변 등의 체액을 채취한다. 또는, 그러한 체액 상기 방법에 의해 제조한 total RNA를 이용해도 좋고, 또한 상기 RNA를 기초로 해서 조제되는 cDNA를 포함하는 각종 폴리뉴클레오티드를 이용해도 좋다.

[0731] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 폐암의 진단 또는 이환의 유무의 검출을 위해 유용하다. 구체적으로는, 상기 키트 또는 디바이스를 사용한 폐암의 검출은 폐암의 이환이 의심되는 피험체로부터 혈액, 혈청, 혈장, 소변 등의 검체를 이용하여, 상기 키트 또는 디바이스에 포함되는 핵산 프로브 또는 프라이머에 의해 검출되는 유전자의 발현량을 in vitro에서 검출함으로써 행할 수 있다. 폐암의 이환이 의심되는 피험체의 혈액, 혈청, 혈장, 소변 등의 검체 중의 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 적어도 1개 이상으로 나타내어지는 염기 서열 또는 그 상보적 서열, 및 경우에 따라 서열번호 126 및 131의 1개 이상으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열, 및 경우에 따라 서열번호 135~174 중 1개 이상으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드(그 변이체, 단편 또는 유도체를 포함한다.)에 의해서 측정되는 표적 miRNA 마커의 발현량이 건상체의 혈액, 혈청, 또는 혈장, 소변 등의 검체 중의 그것들의 발현량과 비교하여 통계학적으로 유의하게 차이가 있는 경우, 상기 피험체는 폐암으로 이환되고 있다고 평가할 수 있다.

- [0732] 본 발명의 방법은 흉부 X선 검사에 추가하여, CT 검사, MRI 검사, PET 검사 등의 화상 진단법과 조합할 수 있다. 본 발명의 방법은 폐암을 특이적으로 검출하는 것이 가능하며, 폐암 이외의 암에서 실질적으로 식별할 수 있다.
- [0733] 본 발명의 키트 또는 디바이스를 이용한 검체 중에 폐암 유래의 유전자의 발현 산물이 포함되지 않은 것, 또는 폐암 유래의 유전자의 발현 산물이 포함되는 것의 검출 방법은 피험체의 혈액, 혈청, 혈장, 소변 등의 체액을 채취하고, 거기에 포함되는 표적 유전자의 발현량을 본 발명의 폴리뉴클레오티드군에서 선택된 단수 또는 복수의 폴리뉴클레오티드(변이체, 단편, 또는 유도체를 포함한다.)를 이용하여 측정함으로써 폐암의 유무를 평가하는 것 또는 폐암을 검출하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명의 폐암의 검출 방법을 이용하여, 예를 들면 폐암 환자에 있어서 그 질환의 개선을 위해서 치료약을 투여한 경우에 있어서의 상기 질환의 개선의 유무 또는 개선의 정도를 평가 또는 진단할 수 있다.
- [0734] 본 발명의 방법은, 예를 들면 이하의 (a), (b), 및 (c)의 스텝:
- [0735] (a) 피험체 유래의 검체를 in vitro에서 본 발명의 키트 또는 디바이스 중의 폴리뉴클레오티드와 접촉시키는 스텝,
- [0736] (b) 검체 중의 표적 핵산의 발현량을 상기 폴리뉴클레오티드를 핵산 프로브 또는 프라이머로 해서 측정하는 스텝,
- [0737] (c)(b)의 결과를 기초로 상기 피험체 중의 폐암(세포)의 존재 또는 부존재를 평가하는 스텝을 포함할 수 있다.
- [0738] 구체적으로는, 본 발명은 miR-6768-5p, miR-6836-3p, miR-6782-5p, miR-3663-3p, miR-1908-3p, miR-6726-5p, miR-4258, miR-1343-3p, miR-4516, miR-6875-5p, miR-4651, miR-6825-5p, miR-6840-3p, miR-6780b-5p, miR-6749-5p, miR-8063, miR-6784-5p, miR-3679-5p, miR-3184-5p, miR-663b, miR-6880-5p, miR-1908-5p, miR-92a-2-5p, miR-7975, miR-7110-5p, miR-6842-5p, miR-6857-5p, miR-5572, miR-3197, miR-6131, miR-6889-5p, miR-4454, miR-1199-5p, miR-1247-3p, miR-6800-5p, miR-6872-3p, miR-4649-5p, miR-6791-5p, miR-4433b-3p, miR-3135b, miR-128-2-5p, miR-4675, miR-4472, miR-6785-5p, miR-6741-5p, miR-7977, miR-3665, miR-128-1-5p, miR-4286, miR-6765-3p, miR-4632-5p, miR-365a-5p, miR-6088, miR-6816-5p, miR-6885-5p, miR-711, miR-6765-5p, miR-3180, miR-4442, miR-4792, miR-6721-5p, miR-6798-5p, miR-3162-5p, miR-6126, miR-4758-5p, miR-2392, miR-486-3p, miR-6727-5p, miR-4728-5p, miR-6746-5p, miR-4270, miR-3940-5p, miR-4725-3p, miR-7108-5p, miR-3656, miR-6879-5p, miR-6738-5p, miR-1260a, miR-4446-3p, miR-3131, miR-4463, miR-3185, miR-6870-5p, miR-6779-5p, miR-1273g-3p, miR-8059, miR-4697-5p, miR-4674, miR-4433-3p, miR-4257, miR-1915-5p, miR-4417, miR-1343-5p, miR-6781-5p, miR-4695-5p, miR-1237-5p, miR-6775-5p, miR-7845-5p, miR-4746-3p, miR-7641, miR-7847-3p, miR-6806-5p, miR-4467, miR-4726-5p, miR-4648, miR-6089, miR-1260b, miR-4532, miR-5195-3p, miR-3188, miR-6848-5p, miR-1233-5p, miR-6717-5p, miR-3195, miR-6757-5p, miR-8072, miR-4745-5p, miR-6511a-5p, miR-6776-5p, miR-371a-5p, miR-1227-5p, miR-7150, miR-1915-3p, miR-187-5p, miR-614, miR-1225-5p, miR-451a, miR-939-5p, miR-223-3p, miR-125a-3p, miR-92b-5p, miR-22-3p, miR-6073, miR-6845-5p, miR-6769b-5p, miR-4665-3p, miR-1913, miR-1228-3p, miR-940, miR-296-3p, miR-4690-5p, miR-548q, miR-663a, miR-1249, miR-1202, miR-7113-3p, miR-1225-3p, miR-4783-3p, miR-4448 및 miR-4534로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상, 바람직하게는 적어도 2개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 이용하여, 피험체의 검체에 있어서의 표적 핵산의 발현량을 측정하고, 그 측정된 발현량과 마찬가지로 측정된 건강체의 대조 발현량을 이용하여 피험체가 폐암으로 이환되어 있는 것, 또는 폐암으로 이환되어 있지 않은 것을 in vitro에서 평가하는 것을 포함하는 폐암의 검출 방법을 제공한다.
- [0739] 본 명세서에 있어서 「평가」한다는 것은 의사에 의한 판정이 아니라 in vitro에서의 검사에 의한 결과에 의거한 평가 지원이다.
- [0740] 상기와 같이, 본 발명의 방법의 바람직한 실시형태에 있어서, 표적 핵산은 구체적으로는 miR-6768-5p가 hsa-miR-6768-5p이고, miR-6836-3p가 hsa-miR-6836-3p이고, miR-6782-5p가 hsa-miR-6782-5p이고, miR-3663-3p가 hsa-miR-3663-3p이고, miR-1908-3p가 hsa-miR-1908-3p이고, miR-6726-5p가 hsa-miR-6726-5p이고, miR-4258이 hsa-miR-4258이고, miR-1343-3p가 hsa-miR-1343-3p이고, miR-4516이 hsa-miR-4516이고, miR-6875-5p가 hsa-miR-6875-5p이고, miR-4651이 hsa-miR-4651이고, miR-6825-5p가 hsa-miR-6825-5p이고, miR-6840-3p가 hsa-miR-6840-3p이고, miR-6780b-5p가 hsa-miR-6780b-5p이고, miR-6749-5p가 hsa-miR-6749-5p이고, miR-8063이 hsa-miR-8063이고, miR-6784-5p가 hsa-miR-6784-5p이고, miR-3679-5p가 hsa-miR-3679-5p이고, miR-3184-5p가

hsa-miR-3184-5p이고, miR-663b가 hsa-miR-663b이고, miR-6880-5p가 hsa-miR-6880-5p이고, miR-1908-5p가 hsa-miR-1908-5p이고, miR-92a-2-5p가 hsa-miR-92a-2-5p이고, miR-7975가 hsa-miR-7975이고, miR-7110-5p가 hsa-miR-7110-5p이고, miR-6842-5p가 hsa-miR-6842-5p이고, miR-6857-5p가 hsa-miR-6857-5p이고, miR-5572가 hsa-miR-5572이고, miR-3197이 hsa-miR-3197이고, miR-6131이 hsa-miR-6131이고, miR-6889-5p가 hsa-miR-6889-5p이고, miR-4454가 hsa-miR-4454이고, miR-1199-5p가 hsa-miR-1199-5p이고, miR-1247-3p가 hsa-miR-1247-3p이고, miR-6800-5p가 hsa-miR-6800-5p이고, miR-6872-3p가 hsa-miR-6872-3p이고, miR-4649-5p가 hsa-miR-4649-5p이고, miR-6791-5p가 hsa-miR-6791-5p이고, miR-4433b-3p가 hsa-miR-4433b-3p이고, miR-3135b가 hsa-miR-3135b이고, miR-128-2-5p가 hsa-miR-128-2-5p이고, miR-4675가 hsa-miR-4675이고, miR-4472가 hsa-miR-4472이고, miR-6785-5p가 hsa-miR-6785-5p이고, miR-6741-5p가 hsa-miR-6741-5p이고, miR-7977이 hsa-miR-7977이고, miR-3665가 hsa-miR-3665이고, miR-128-1-5p가 hsa-miR-128-1-5p이고, miR-4286이 hsa-miR-4286이고, miR-6765-3p가 hsa-miR-6765-3p이고, miR-4632-5p가 hsa-miR-4632-5p이고, miR-365a-5p가 hsa-miR-365a-5p이고, miR-6088이 hsa-miR-6088이고, miR-6816-5p가 hsa-miR-6816-5p이고, miR-6885-5p가 hsa-miR-6885-5p이고, miR-711이 hsa-miR-711이고, miR-6765-5p가 hsa-miR-6765-5p이고, miR-3180이 hsa-miR-3180이고, miR-4442가 hsa-miR-4442이고, miR-4792가 hsa-miR-4792이고, miR-6721-5p가 hsa-miR-6721-5p이고, miR-6798-5p가 hsa-miR-6798-5p이고, miR-3162-5p가 hsa-miR-3162-5p이고, miR-6126이 hsa-miR-6126이고, miR-4758-5p가 hsa-miR-4758-5p이고, miR-2392가 hsa-miR-2392이고, miR-486-3p가 hsa-miR-486-3p이고, miR-6727-5p가 hsa-miR-6727-5p이고, miR-4728-5p가 hsa-miR-4728-5p이고, miR-6746-5p가 hsa-miR-6746-5p이고, miR-4270이 hsa-miR-4270이고, miR-3940-5p가 hsa-miR-3940-5p이고, miR-4725-3p가 hsa-miR-4725-3p이고, miR-7108-5p가 hsa-miR-7108-5p이고, miR-3656이 hsa-miR-3656이고, miR-6879-5p가 hsa-miR-6879-5p이고, miR-6738-5p가 hsa-miR-6738-5p이고, miR-1260a가 hsa-miR-1260a이고, miR-4446-3p가 hsa-miR-4446-3p이고, miR-3131이 hsa-miR-3131이고, miR-4463이 hsa-miR-4463이고, miR-3185가 hsa-miR-3185이고, miR-6870-5p가 hsa-miR-6870-5p이고, miR-6779-5p가 hsa-miR-6779-5p이고, miR-1273g-3p가 hsa-miR-1273g-3p이고, miR-8059가 hsa-miR-8059이고, miR-4697-5p가 hsa-miR-4697-5p이고, miR-4674가 hsa-miR-4674이고, miR-4433-3p가 hsa-miR-4433-3p이고, miR-4257이 hsa-miR-4257이고, miR-1915-5p가 hsa-miR-1915-5p이고, miR-4417이 hsa-miR-4417이고, miR-1343-5p가 hsa-miR-1343-5p이고, miR-6781-5p가 hsa-miR-6781-5p이고, miR-4695-5p가 hsa-miR-4695-5p이고, miR-1237-5p가 hsa-miR-1237-5p이고, miR-6775-5p가 hsa-miR-6775-5p이고, miR-7845-5p가 hsa-miR-7845-5p이고, miR-4746-3p가 hsa-miR-4746-3p이고, miR-7641이 hsa-miR-7641이고, miR-7847-3p가 hsa-miR-7847-3p이고, miR-6806-5p가 hsa-miR-6806-5p이고, miR-4467이 hsa-miR-4467이고, miR-4726-5p가 hsa-miR-4726-5p이고, miR-4648이 hsa-miR-4648이고, miR-6089가 hsa-miR-6089이고, miR-1260b가 hsa-miR-1260b이고, miR-4532가 hsa-miR-4532이고, miR-5195-3p가 hsa-miR-5195-3p이고, miR-3188이 hsa-miR-3188이고, miR-6848-5p가 hsa-miR-6848-5p이고, miR-1233-5p가 hsa-miR-1233-5p이고, miR-6717-5p가 hsa-miR-6717-5p이고, miR-3195가 hsa-miR-3195이고, miR-6757-5p가 hsa-miR-6757-5p이고, miR-8072가 hsa-miR-8072이고, miR-4745-5p가 hsa-miR-4745-5p이고, miR-6511a-5p가 hsa-miR-6511a-5p이고, miR-6776-5p가 hsa-miR-6776-5p이고, miR-371a-5p가 hsa-miR-371a-5p이고, miR-1227-5p가 hsa-miR-1227-5p이고, miR-7150이 hsa-miR-7150이고, miR-1915-3p가 hsa-miR-1915-3p, miR-187-5p가 hsa-miR-187-5p이고, miR-614가 hsa-miR-614이고, miR-1225-5p가 hsa-miR-1225-5p이고, miR-451a가 hsa-miR-451a이고, miR-939-5p가 hsa-miR-939-5p이고, miR-223-3p가 hsa-miR-223-3p이고, miR-125a-3p가 hsa-miR-125a-3p이고, miR-92b-5p가 hsa-miR-92b-5p이고, miR-22-3p가 hsa-miR-22-3p이고, miR-6073이 hsa-miR-6073이고, miR-6845-5p가 hsa-miR-6845-5p이고, miR-6769b-5p가 hsa-miR-6769b-5p이고, miR-4665-3p가 hsa-miR-4665-3p이고, miR-1913이 hsa-miR-1913이고, miR-1228-3p가 hsa-miR-1228-3p이고, miR-940이 hsa-miR-940이고, miR-296-3p가 hsa-miR-296-3p이고, miR-4690-5p가 hsa-miR-4690-5p이고, miR-548q가 hsa-miR-548q이고, miR-663a가 hsa-miR-663a이고, miR-1249가 hsa-miR-1249이고, miR-1202가 hsa-miR-1202이고, miR-7113-3p가 hsa-miR-7113-3p이고, miR-1225-3p가 hsa-miR-1225-3p이고, miR-4783-3p가 hsa-miR-4783-3p이고, miR-4448이 hsa-miR-4448이고, 그리고 miR-4534가 hsa-miR-4534이다.

[0741] 또한, 본 발명의 방법의 바람직한 실시형태에 있어서, 구체적으로는 핵산(구체적으로는 프로브 또는 프라이머)가 하기 (a)~(e)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:

[0742] (a) 서열번호 1~125, 및 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0743] (b) 서열번호 1~125, 및 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴

리뉴클레오티드,

- [0744] (c) 서열번호 1~125, 및 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0745] (d) 서열번호 1~125, 및 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0746] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군에서 선택된다.
- [0747] 본 발명의 방법에서는 또한, miR-19b-3p, miR-1228-5p 및 miR-1307-3p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 이용할 수 있다.
- [0748] 그러한 핵산은 구체적으로는 miR-19b-3p가 hsa-miR-19b-3p이고, miR-1228-5p가 hsa-miR-1228-5p 및 miR-1307-3p가 hsa-miR-1307-3p이다.
- [0749] 또한, 바람직한 실시형태에서는 구체적으로는 그러한 핵산은 하기 (f)~(j)에 나타내는 폴리뉴클레오티드,
- [0750] (f) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0751] (g) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0752] (h) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0753] (i) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0754] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군에서 선택된다.
- [0755] 본 발명의 방법에 있어서의 핵산은 또한 miR-4271, miR-642b-3p, miR-6075, miR-6125, miR-887-3p, miR-6851-5p, miR-6763-5p, miR-3928-3p, miR-4443, miR-3648, miR-149-3p, miR-4689, miR-4763-3p, miR-6729-5p, miR-3196, miR-8069, miR-1268a, miR-4739, miR-1268b, miR-5698, miR-6752-5p, miR-4507, miR-564, miR-4497, miR-6877-5p, miR-6087, miR-4731-5p, miR-615-5p, miR-760, miR-6891-5p, miR-6887-5p, miR-4525, miR-1914-3p, miR-619-5p, miR-5001-5p, miR-6722-3p, miR-3621, miR-4298, miR-675-5p 및 miR-4655-5p로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1개 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 이용할 수 있다.
- [0756] 그러한 핵산은 구체적으로는 miR-4271이 hsa-miR-4271이고, miR-642b-3p가 hsa-miR-642b-3p이고, miR-6075가 hsa-miR-6075이고, miR-6125가 hsa-miR-6125이고, miR-887-3p가 hsa-miR-887-3p이고, miR-6851-5p가 hsa-miR-6851-5p이고, miR-6763-5p가 hsa-miR-6763-5p이고, miR-3928-3p가 hsa-miR-3928-3p이고, miR-4443이 hsa-miR-4443이고, miR-3648이 hsa-miR-3648이고, miR-149-3p가 hsa-miR-149-3p이고, miR-4689가 hsa-miR-4689이고, miR-4763-3p가 hsa-miR-4763-3p이고, miR-6729-5p가 hsa-miR-6729-5p이고, miR-3196이 hsa-miR-3196이고, miR-8069가 hsa-miR-8069이고, miR-1268a가 hsa-miR-1268a이고, miR-4739가 hsa-miR-4739이고, miR-1268b가 hsa-miR-1268b이고, miR-5698이 hsa-miR-5698이고, miR-6752-5p가 hsa-miR-6752-5p이고, miR-4507이 hsa-miR-4507이고, miR-564가 hsa-miR-564이고, miR-4497이 hsa-miR-4497이고, miR-6877-5p가 hsa-miR-6877-5p이고, miR-6087이 hsa-miR-6087이고, miR-4731-5p가 hsa-miR-4731-5p이고, miR-615-5p가 hsa-miR-615-5p이고, miR-760이 hsa-miR-760이고, miR-6891-5p가 hsa-miR-6891-5p이고, miR-6887-5p가 hsa-miR-6887-5p이고, miR-4525가 hsa-miR-4525이고, miR-1914-3p가 hsa-miR-1914-3p이고, miR-619-5p가 hsa-miR-619-5p이고, miR-5001-5p가 hsa-miR-5001-5p이고, miR-6722-3p가 hsa-miR-6722-3p이고, miR-3621이 hsa-miR-3621이고, miR-4298이 hsa-miR-4298이고, miR-675-5p가 hsa-miR-675-5p이고, 그리고 miR-4655-5p가 hsa-miR-4655-5p이다.
- [0757] 또한, 바람직한 실시형태에서는 구체적으로는 그러한 핵산은 하기 (k)~(o)에 나타내는 폴리뉴클레오티드:

- [0758] (k) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0759] (l) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,
- [0760] (m) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,
- [0761] (n) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열, 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및
- [0762] (o) 상기 (k)~(n) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이징하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리뉴클레오티드이다.
- [0763] 본 발명 방법에서 이용되는 검체로서는 피험체의 생체 조직(바람직하게는, 폐 조직), 혈액, 혈청, 혈장, 소변 등의 체액 등으로부터 조제되는 검체를 예시할 수 있다. 구체적으로는, 상기 조직으로부터 조제되는 RNA 함유 검체, 그것으로부터 또한 조제되는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 검체, 혈액, 혈청, 혈장, 소변 등의 체액, 피험체의 생체 조직의 일부 또는 전부를 바이옴시 등에 의해 채취하거나 수술에 의해서 적출한 생체 조직 등이며, 이것들로부터 측정을 위한 검체를 조제할 수 있다.
- [0764] 본 명세서에서 피험체란 포유 동물, 예를 들면 비제한적으로 인간, 원숭이, 마우스, 랫트 등을 가리키고, 바람직하게는 인간이다.
- [0765] 본 발명의 방법은 측정 대상으로서 이용하는 검체의 종류에 따라서 스텝을 변경할 수 있다.
- [0766] 측정 대상물로서 RNA를 이용하는 경우, 폐암(세포)의 검출은, 예를 들면 하기 스텝 (a), (b), 및 (c):
- [0767] (a) 피험체의 검체로부터 조제된 RNA 또는 그것으로부터 전사된 상보적 폴리뉴클레오티드(cDNA)를 본 발명의 키트 또는 디바이스 중의 폴리뉴클레오티드와 결합시키는 스텝,
- [0768] (b) 상기 폴리뉴클레오티드에 결합된 검체 유래의 RNA 또는 상기 RNA로부터 합성된 cDNA를 상기 폴리뉴클레오티드를 핵산 프로브로서 이용하는 하이브리다이제이션에 의해서, 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 프라이머로서 이용하는 정량 RT-PCR에 의해서 측정하는 스텝,
- [0769] (c) 상기 (b)의 측정 결과에 의거해서 폐암(유래의 유전자의 발현)의 존재 또는 부존재를 평가하는 스텝을 포함할 수 있다.
- [0770] 본 발명에 의해서 폐암(유래의 유전자의 발현)을 in vitro에서 검출, 검사, 평가, 또는 진단하기 위해서, 예를 들면 각종 하이브리다이제이션법을 사용할 수 있다.
- [0771] 이러한 하이브리다이제이션법에는, 예를 들면 노던 블롯법, 서던 블롯법, RT-PCR법, DNA칩 해석법, in situ 하이브리다이제이션법, 노던 하이브리다이제이션법, 서던 하이브리다이제이션법 등을 사용할 수 있다.
- [0772] 노던 블롯법을 이용하는 경우에는 본 발명에서 사용 가능한 상기 핵산 프로브를 이용함으로써 RNA 중의 각 유전자 발현의 유무나 그 발현량을 검출, 측정할 수 있다. 구체적으로는, 핵산 프로브(상보체)를 방사성 동위 원소 (32P, 33P, 35S 등)나 형광 물질 등으로 표지하고, 그것을 정상법에 따라서 나일론 멤브레인 등에 트랜스퍼한 피검자의 생체 조직 유래의 RNA와 하이브리다이징시킨 후, 형성된 DNA/RNA 이중체의 표지물(방사성 동위 원소 또는 형광 물질)로부터 유래하는 시그널을 방사선 검출기(BAS-1800II(후지샤신필름 가부시기가이샤) 등을 예시할 수 있음) 또는 형광 검출기(STORM 865(GE헬스케어사) 등을 예시할 수 있음)에 의해 검출, 측정하는 방법을 예시할 수 있다.
- [0773] 정량 RT-PCR법을 이용하는 경우에는 본 발명에서 사용 가능한 상기 프라이머를 이용함으로써 RNA 중의 유전자 발현의 유무나 그 발현량을 검출, 측정할 수 있다. 구체적으로는, 피검체의 생체 조직 유래의 RNA로부터 정상법에 따라서 cDNA를 조제하고, 이것을 주형으로 해서 표적의 각 유전자의 영역이 증폭될 수 있도록 본 발명의 1쌍의 프라이머(상기 cDNA에 결합하는 정쇄와 역쇄로 이루어짐)를 cDNA와 하이브리다이징시켜서 정상법에 의해 PCR법을 행하고, 얻어진 2분쇄 DNA를 검출하는 방법을 예시할 수 있다. 또한, 2분쇄 DNA의 검출법으로서 상기의 PCR을 미리 방사성 동위 원소나 형광 물질로 표지해 둔 프라이머를 이용하여 행하는 방법, PCR 산물을 아가로스 겔에서 전기영동하고, 에티디움 브로마이드 등으로 2분쇄 DNA를 염색하여 검출하는 방법, 생산된 2분쇄 DNA를

정상법에 따라서 나일론 멤브레인 등에 트랜스퍼시키고, 표지된 핵산 프로브와 하이브리다이징시켜서 검출하는 방법을 포함할 수 있다.

[0774] 핵산 어레이 해석을 이용하는 경우에는 본 발명의 핵산 프로브(1본쇄 또는 2본쇄)를 기관(고상)에 부착한 RNA칩 또는 DNA칩을 이용한다. 핵산 프로브를 부착시킨 영역을 프로브 스폿, 핵산 프로브를 부착시키고 있지 않은 영역을 블랭크 스폿이라고 칭한다. 유전자군을 기관에 고상화 한 것에는 일반적으로 핵산 칩, 핵산 어레이, 마이크로어레이 등과 같은 명칭이 있고, DNA 또는 RNA 어레이에는 DNA 또는 RNA 마크로 어레이와 DNA 또는 RNA 마이크로어레이가 포함되지만, 본 명세서에서는 칩이라고 한 경우, 그것들 모두를 포함하는 것으로 한다. DNA칩으로서는 3D-Gene(등록상표) Human miRNA Oligo chip(도레이 카부시기가이샤)을 이용할 수 있지만, 이것에 한정되지 않는다.

[0775] DNA칩의 측정은 한정되지 않지만, 예를 들면 핵산 프로브의 표지물로부터 유래하는 시그널을 화상 검출기(Typhoon 9410(GE헬스케어사), 3D-Gene(등록상표) 스캐너(도레이 카부시기가이샤) 등을 예시할 수 있음)로 검출, 측정하는 방법을 예시할 수 있다.

[0777] *본 명세서 중에서 사용하는 「스트린젠트한 조건」이란 상술과 같이 핵산 프로브가 다른 서열에 대한 보다 큰 정도(예를 들면, 백그라운드 측정값의 평균+백그라운드 측정값의 표준 오차×2 이상의 측정값)에서 그 표적 서열에 대하여 하이브리다이징하는 조건이다.

[0778] 스트린젠트한 조건은 하이브리디제이션과 그 후의 세정의 조건에 따라서 규정된다. 그 하이브리디제이션의 조건은 한정되지 않지만, 예를 들면 30℃~60℃이고, SSC, 계면활성제, 포름아미드, 텍스트란 황산염, 블로킹제 등을 포함하는 용액 중에서 1~24시간의 조건으로 한다. 여기서, 1×SSC는 150mM 염화나트륨 및 15mM 구연산 나트륨을 포함하는 수용액(pH7.0)이며, 계면활성제는 SDS(도데실 황산나트륨), Triton, 또는 Tween 등을 포함한다. 하이브리디제이션 조건으로서는 보다 바람직하게는 3~10×SSC, 0.1~1% SDS를 포함한다. 스트린젠트한 조건을 규정하는 또 하나의 조건인 하이브리디제이션 후의 세정 조건으로서는, 예를 들면 30℃의 0.5×SSC와 0.1% SDS를 포함하는 용액, 및 30℃의 0.2×SSC와 0.1% SDS를 포함하는 용액, 및 30℃의 0.05×SSC 용액에 의한 연속된 세정 등의 조건을 예시할 수 있다. 상보체는 이러한 조건에서 세정해도 대상으로 하는 정쇄와 하이브리다이징 상태를 유지하는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 이러한 상보체로서 대상의 정쇄의 염기서열과 완전히 상보적인 관계에 있는 염기서열로 이루어지는 쇠, 및 상기 쇠와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90% 또는 적어도 95%, 예를 들면 적어도 98% 또는 적어도 99%의 동일성을 갖는 염기서열로 이루어지는 쇠를 예시할 수 있다.

[0779] 이들 하이브리디제이션에 있어서의 「스트린젠트한 조건」의 다른 예에 대해서는, 예를 들면 Sambrook, J. & Russel, D. 저, Molecular Cloning, A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001년 1월 15일 발행의 제1권 7.42~7.45, 제2권 8.9~8.17 등에 기재되어 있으며, 본 발명에 있어서 이용할 수 있다.

[0780] 본 발명의 키트 중의 폴리뉴클레오티드 단편을 프라이머로서 PCR을 실시할 때의 조건의 예로서는, 예를 들면 10mM Tris-HCl(pH8.3), 50mM KCl, 1~2mM MgCl₂ 등의 조성의 PCR 버퍼를 이용하고, 상기 프라이머의 서열로부터 계산된 Tm값+5~10℃에 있어서 15초에서 1분 정도 처리하는 것 등이 예시된다. 이러한 Tm값의 계산 방법으로서 Tm값=2×(아데닌 잔기수+티민 잔기수)+4×(구아닌 잔기수+사이토신 잔기수) 등이 예시된다.

[0781] 또한, 정량 RT-PCR법을 이용하는 경우에는 TaqMan(등록상표) MicroRNA Assays(Life Technologies사): LNA(등록상표)-based MicroRNA PCR(Exiqon사): Ncode(등록상표) miRNA qRT-PCT 키트(invitrogen사) 등의 miRNA를 정량적으로 측정하기 위해서 특별히 고안된 시판의 측정용 키트를 이용해도 좋다.

[0782] 유전자 발현량의 산출에는 한정되지 않지만, 예를 들면 Statistical analysis of gene expression microarray data(Speed T. 저, Chapman and Hall/CRC), 및 A beginner's guide Microarray gene expression data analysis(Causton H. C. 외저, Blackwell publishing) 등에 기재된 통계학적 처리를 본 발명에 있어서 이용할 수 있다. 예를 들면, DNA칩 상의 블랭크 스폿의 측정값의 평균값에 블랭크 스폿의 측정값의 표준 편차의 2배, 바람직하게는 3배, 보다 바람직하게는 6배를 가산하고, 그 값 이상의 시그널값을 갖는 프로브 스폿을 검출 스폿으로 간주할 수 있다. 또한, 블랭크 스폿의 측정값의 평균값을 백그라운드로 간주하고, 프로브 스폿의 측정값으로부터 감산하여 유전자 발현량으로 할 수 있다. 유전자 발현량의 결손값에 대해서는 분석 대상에서 제외하거나, 바람직하게는 각 DNA칩에 있어서의 유전자 발현량의 최소값으로 치환하거나, 보다 바람직하게는 유전자 발현량의 최소값의 대수값에서 0.1을 감산한 값으로 치환할 수 있다. 또한, 저시그널의 유전자를 제거하기 위해서 측정 샘플수의 20% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상에 있어서 2의 6승, 바람

직하게는 2의 8승, 보다 바람직하게는 2의 10승 이상의 유전자 발현량을 갖는 유전자만을 해석 대상으로서 선택할 수 있다. 유전자 발현량의 정규화(노멀라이제이션)로서는 한정되지 않지만, 예를 들면 global normalization이나 quantile normalization(Bolstad, B. M. 등, 2003년, Bioinformatics, 19권, p185-193) 등이 예시된다.

[0783] 본 발명은 또한, 본 발명의 검출용 폴리뉴클레오티드, 키트, 디바이스(예를 들면, 칩), 또는 그것들의 조합을 이용하여 피험체 유래의 검체 중의 표적 유전자 또는 유전자의 발현량을 측정하고, 폐암 환자 유래의 검체와 건강체 유래의 검체의 유전자 발현량을 교사 샘플로 해서 판별식(판별 함수)을 작성하고, 검체가 폐암 유래의 유전자를 포함하는 것 및/또는 포함하지 않는 것을 결정 또는 평가하는 방법을 제공한다.

[0784] 즉, 본 발명은 또한, 본 발명의 검출용 폴리뉴클레오티드, 키트, 디바이스(예를 들면, 칩), 또는 그들의 조합을 이용하여, 검체가 폐암 유래의 유전자를 포함하는 것 및/또는 폐암 유래의 유전자를 포함하지 않는 것을 결정 또는 평가하는 것이 이미 알려진 복수의 검체 중의 표적 유전자의 발현량을 in vitro에서 측정하는 제 1 스텝, 상기 제 1 스텝에서 얻어진 상기 표적 유전자(표적 핵산)의 발현량의 측정값을 교사 샘플로 한 판별식을 작성하는 제 2 스텝, 피험체 유래의 검체 중의 상기 표적 유전자의 발현량을 제 1 스텝과 마찬가지로 in vitro에서 측정하는 제 3 스텝, 상기 제 2 스텝에서 얻어진 판별식에 제 3 스텝에서 얻어진 상기 표적 유전자의 발현량의 측정값을 대입하고, 상기 판별식으로부터 얻어진 결과에 의거해서, 검체가 폐암 유래의 유전자를 포함하는 것/또는 폐암 유래의 유전자를 포함하지 않는 것을 결정 또는 평가하는 제 4 스텝을 포함하고, 여기서 상기 표적 유전자가 상기 폴리뉴클레오티드, 키트, 또는 디바이스(예를 들면, 칩)에 포함되는 검출용 폴리뉴클레오티드에 의해서 검출 가능한 것인 방법을 제공한다. 여기서, 피서의 판별 분석, 마할라노비스 거리에 의한 비선형 판별 분석, 뉴트럴 네트워크, Support Vector Machine(SVM) 등을 이용해서 판별식을 작성할 수 있지만, 이것들에 한정되지 않는다.

[0785] 선형 판별 분석은 군 분류의 경계가 직선 또는 초평면인 경우, 식 1을 판별식으로서 이용하여 군의 소속을 판별하는 방법이다. 여기서, x 는 설명 변수, w 는 설명 변수의 관계, w_0 은 정수항으로 한다.

$$f(x) = w_0 + \sum_{i=1}^n w_i x_i \quad \text{식 1}$$

[0786]

[0787] 판별식으로 얻어진 값을 판별 득점이라고 부르고, 새롭게 부여된 데이터 세트의 측정값을 설명 변수로 하여 상기 판별식에 대입하여 판별 득점의 부호로 군 분류를 판별할 수 있다.

[0788] 선형 판별 분석의 1종 피서의 판별 분석은 클래스 판별을 행하는데 적합한 차원을 선택하기 위한 차원 삭감법이며, 합성 변수의 분산에 착안하여 같은 레이블을 가진 데이터의 분산을 최소화함으로써 식별력이 높은 합성 변수를 구성하는(Venables, W. N. 외저, Modern Applied Statistics with S. Fourth edition. Springer., 2002년). 피서의 판별 분석에서는 식 2를 최대화 하는 투영 방향 w 를 구한다. 여기서, μ 는 입력의 평균, n_g 는 클래스 g 에 속하는 데이터수, μ_g 은 클래스 g 에 속하는 데이터의 입력의 평균으로 한다. 분자·분모는 각각 데이터를 벡터 w 의 방향에 투영했을 때의 클래스간 분산, 클래스내 분산으로 되어 있으며, 이 비를 최대화함으로써 판별식 계수 w_i 를 구하는(카나모리 히로후미 외저, 「패턴 인식」, 코리츠슈판(2009년), Richard O. 외저, Pattern Classification Second Edition., Wiley-Interscience, 2000년).

$$J(w) = \frac{\sum_{g=1}^G n_g (w^T \mu_g - w^T \mu) (w^T \mu_g - w^T \mu)^T}{\sum_{g=1}^G \sum_{i: y_i = g} (w^T x_i - w^T \mu_g) (w^T x_i - w^T \mu_g)^T} \quad \text{식 2}$$

$$\text{subject to } \mu = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}, \quad \mu_g = \sum_{i: y_i = g} \frac{x_i}{n_g}$$

[0789]

[0790] 마할라노비스 거리는 데이터의 상관을 고려한 식 3에 의해 산출되고, 각 군에서의 마할라노비스 거리가 가까운 군을 소속군으로서 판별하는 비선형 판별 분석으로서 이용할 수 있다. 여기서, μ 는 각 군의 중심 벡터, S^{-1} 은 그 군의 분산 공분산 행렬의 역행렬이다. 중심 벡터는 설명 변수 x 로부터 산출되고, 평균 벡터나 중앙값 벡터 등을 이용할 수 있다.

$$D(x, \mu) = \left\{ (x - \mu)^T S^{-1} (x - \mu) \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{식 3}$$

[0791]

[0792]

SVM이란 V. Vapnik이 고안한 판별 분석법이다(The Nature of Statistical Learning Theory, Springer, 1995년). 분류해야 할 군 분류가 이미 알려진 데이터 세트의 특징의 데이터 항목을 설명 변수, 분류해야 할 군 분류를 목적 변수로서 상기 데이터 세트를 이미 알려진 군 분류로 옳게 분류하기 위한 초평면이라고 불리는 경계면을 결정하고, 상기 경계면을 이용하여 데이터를 분류하는 판별식을 결정한다. 그리고, 상기 판별식은 새롭게 부여되는 데이터 세트의 측정값을 설명 변수로서 상기 판별식에 대입함으로써 군 분류를 판별할 수 있다. 또한, 이 때의 판별 결과는 분류해야 할 군이어도 좋고, 분류해야 할 군으로 분류될 수 있는 확률이어도 좋고, 초평면으로부터의 거리여도 좋다. SVM에서는 비선형인 문제에 대응하기 위한 방법으로서, 특징 벡터를 고차원으로 비선형 변환하고, 그 공간에서 선형의 식별을 행하는 방법이 알려져 있다. 비선형으로 사상한 공간에서의 두 가지 요소의 내적이 각각의 아래의 공간에서의 입력만으로 표현되는 바와 같은 식의 것을 커널이라고 부르고, 커널의 일례로서 리니어 커널, RBF(Radial Basis Function) 커널, 가우시안커널을 예시할 수 있다. 커널에 의해서 고차원으로 사상하면서 실제로는 사상된 공간에서의 특징의 계산을 회피하여 커널의 계산만으로 최적의 판별식, 즉 판별식을 구성할 수 있다(예를 들면, 아소 히데키 외저, 통계 과학의 프론티어 6 「패턴 인식과 학습의 통계학 새로운 개념과 방법」, 이와나미쇼텐(2004년), Nello Cristianini 외저, SVM 입문, 코리츠슈판(2008년)).

[0793]

SVM법의 1종인 C-support vector classification(C-SVC)은 2군의 설명 변수로 학습을 행하여 초평면을 작성하고, 알려지지 않은 데이터 세트가 어느 군으로 분류되는지를 판별한다(C. Cortes 외, 1995년, Machine Learning, 20권, p273-297).

[0794]

본 발명의 방법에서 사용 가능한 C-SVC의 판별식의 산출예를 이하에 나타낸다. 우선, 전체 피험체를 폐암 환자와 건상체의 2군으로 군 분류한다. 피험체가 폐암 환자이거나, 또는 건상체이라고 판단하기 위해서는, 예를 들면 폐 조직 검사를 이용할 수 있다.

[0795]

이어서, 분류된 2군의 혈청 유래의 검체의 망라적 유전자 발현량으로 이루어지는 데이터 세트(이하, 학습 검체군)를 준비하고, 상기 2군 사이에서 유전자 발현량에 명확한 차가 보이는 유전자를 설명 변수, 상기 군 분류를 목적 변수(예를 들면, -1과 +1)로 한 C-SVC에 의한 판별식을 결정한다. 식 4는 최적화하는 목적 함수이며, 여기서 e 는 모든 입력 벡터, y 는 목표 변수, a 는 Lagrange 미정 승수 벡터, Q 는 양의 정부호 행렬 C 는 제약 조건을 조정하는 파라미터를 나타낸다.

$$\min_a \quad \frac{1}{2} a^T Q a - e^T a \quad \text{식 4}$$

[0796]

subject to $y^T a = 0, \quad 0 \leq a_i \leq C, \quad i = 1, \dots, l,$

[0797]

식 5는 최종으로 얻어진 판별식이고, 판별식에 의해서 얻어진 값의 부호로 소속하는 군을 결정할 수 있다. 여기서, x 는 서포트 벡터, y 는 군의 소속을 나타내는 레이블, a 는 대응하는 계수, b 는 정수항, K 는 커널 함수이다.

$$f(x) = \text{sgn} \left(\sum_{i=1}^l y_i a_i K(x_i, x) + b \right) \quad \text{식 5}$$

[0798]

커널 함수로서는, 예를 들면 식 6에서 정의된 RBF 커널을 이용할 수 있다.

[0799]

여기서, x 는 서포트 벡터, γ 는 초평면의 복잡성을 조정하는 커널 파라미터를 나타낸다.

[0800]

$$K(x_i, x_j) = \exp \left(-r \|x_i - x_j\|^2 \right) \quad r < 0 \quad \text{식 6}$$

[0801]

이들 외에도 피험체 유래의 검체가 폐암 유래의 표적 유전자의 발현을 포함하는 것 및/또는 포함하지 않는 것을 결정 또는 평가하거나, 또는 그 발현량을 건상체 유래의 대조와 비교하여 평가하는 방법으로서 뉴트럴

[0802]

네트워크, k-최근접 이웃 알고리즘, 의사 결정 트리, 로지스틱 회귀 분석 등의 방법을 선택할 수 있다.

- [0803] 본 발명의 방법은, 예를 들면 이하의 스텝 (a), (b), 및 (c):
- [0804] (a) 폐암 환자 유래의 폐암 유래 유전자를 포함하는 조직 및/또는 건상체 유래의 폐암 유래 유전자를 포함하지 않는 조직인 것이 이미 알려져 있는 검체 중의 표적 유전자의 발현량을, 본 발명에 의한 검출용 폴리뉴클레오티드, 키트, 또는 디바이스(예를 들면, DNA칩)를 이용하여 측정하는 스텝,
- [0805] (b)(a)에서 측정된 발현량의 측정값에서 상기 식 1~3, 5 및 6의 판별식을 작성하는 스텝,
- [0806] (c) 피험체 유래의 검체 중의 상기 표적 유전자의 발현량을 본 발명에 의한 검출용 폴리뉴클레오티드, 키트, 또는 디바이스(예를 들면, DNA칩)를 이용하여 측정하고, (b)에서 작성한 판별식에 측정값을 대입하여 얻어진 결과에 의거해서 검체가 폐암 유래의 표적 유전자의 발현을 포함하는 것 및/또는 포함하지 않는 것을 결정 또는 평가하거나, 또는 그 발현량을 건상체 유래의 대조와 비교하여 평가하는 스텝을 포함할 수 있다. 여기서, 식 1~3, 5, 및 6의 식 중의 x는 설명 변수이며, 상기 2절에 기재된 폴리뉴클레오티드류에서 선택되는 폴리뉴클레오티드 또는 그 단편 등을 측정함으로써 얻어지는 값을 포함하고, 구체적으로는 본 발명의 폐암 환자 와 건상체를 판별하기 위한 설명 변수는, 예를 들면 하기 (1)~(3)에서 선택되는 유전자 발현량이다.
- [0807] (1) 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 DNA 중 어느 하나에 의해서 측정되는 폐암 환자 또는 건상체의 혈청에 있어서의 유전자 발현량.
- [0808] (2) 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 DNA 중 어느 하나에 의해서 측정되는 폐암 환자 또는 건상체의 혈청에 있어서의 유전자 발현량.
- [0809] (3) 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 DNA 중 어느 하나에 의해서 측정되는 폐암 환자 또는 건상체의 혈청에 있어서의 유전자 발현량.
- [0810] 이상에 나타내는 바와 같이, 피험체 유래의 검체가 폐암 유래의 유전자를 포함하는 것 및/또는 포함하지 않는 것을 결정 또는 평가하는 방법으로서, 판별식의 작성에는 학습 검체군으로부터 작성한 판별식이 필요하며, 상기 판별식의 판별 정밀도를 높이기 위해서는 학습 검체군 중 2군 사이에 명확한 차가 있는 유전자를 판별식에 이용하는 것이 필요하다.
- [0811] 또한, 판별식의 설명 변수에 이용되는 유전자의 결정은 다음과 같이 행하는 것이 바람직하다. 우선, 학습 검체군인 폐암 환자군의 망라적 유전자 발현량과 건상체군의 망라적 유전자 발현량을 데이터 세트로 하고, 파라메트릭 해석인 t 검정의 P값, 비파라메트릭 해석인 Mann-Whitney의 U 검정의 P값, 또는 Wilcoxon 검정의 P값 등을 이용하여 상기 2군 사이에 있어서의 각 유전자의 발현량의 차의 크기를 구한다.
- [0812] 검정에 의해서 얻어진 P값의 위험률(유의 수준)이, 예를 들면 5%, 1%, 또는 0.01%보다 작은 경우에 통계학적으로 유의하다고 간주할 수 있다.
- [0813] 검정을 반복하여 행하는 것에 기인하는 제 1 종의 과오의 확률의 증가를 보정하기 위해서 공지의 방법, 예를 들면 본페로니, 홀름 등의 방법에 의해서 보정할 수 있다(예를 들면, 나가타 야스시 외저, 「통계적 다중 비교법의 기초」, 사이엔티스트사(2007년)). 본페로니 보정을 예시하면, 예를 들면 검정에 의해서 얻어진 P값을 검정의 반복 횟수, 즉 해석에 이용하는 유전자수로 곱하고, 소정의 유의 수준과 비교함으로써 검정 전체에서의 제 1 종의 과오를 발생시킬 확률을 억제할 수 있다.
- [0814] 또한, 검정이 아니라 폐암 환자군의 유전자 발현량과 건상체군의 유전자 발현량의 사이에서 각각의 유전자 발현량의 중앙값의 발현비의 절대값(Fold change)을 산출하여 판별식의 설명 변수에 이용되는 유전자를 선택해도 좋다. 또한, 폐암 환자군과 건상체군의 유전자 발현량을 이용하여 ROC 곡선을 작성하고, AUROC값을 기준으로 하여 판별식의 설명 변수에 이용되는 유전자를 선택해도 좋다.
- [0815] 이어서, 여기서 구한 유전자 발현량의 차가 큰 임의의 수의 유전자를 이용하여 상기 각종 방법으로 산출할 수 있는 판별식을 작성한다. 최대의 판별 정밀도를 얻는 판별식을 구축하는 방법으로서, 예를 들면 P값의 유의 수준을 충족한 유전자의 전체 조합에 의해 판별식을 구축하는 방법이나, 판별식을 작성하기 위해서 사용하는 유전자를 유전자 발현량의 차가 큰 순서로 하나씩 증가시키면서 반복하여 평가하는 방법 등이 있다(Furey TS. 외,

2000년, Bioinformatics. 16권, p906 -14). 이 판별식에 대해, 다른 독립의 폐암 환자 또는 건상체의 유전자 발현량을 설명 변수에 대입하고, 이 독립의 폐암 환자 또는 건상체에 대해서 소속하는 군의 판별 결과를 산출한다. 즉, 발견된 진단 유전자 세트 및 진단용 유전자 세트를 이용하여 구축한 판별식을 독립의 검체군에서 평가함으로써 보다 보편적인 폐암을 검출할 수 있는 진단용 유전자 세트 및 폐암을 판별하는 방법을 발견할 수 있다.

[0816] 또한, 상기 판별식의 판별 성능(범화성)의 평가에는 Split-sample법을 이용하는 것이 바람직하다. 즉, 데이터 세트를 학습 검체군과 테스트 검체군으로 분할하고, 학습 검체군에 의해 통계학적 검정에 의한 유전자의 선택과 판별식 작성을 행하고, 그 판별식에 의해 테스트 검체군을 판별한 결과와 테스트 검체군이 소속하는 실제의 군을 이용하여 정밀도·감도·특이도를 산출하여 판별 성능을 평가한다. 한편, 데이터 세트를 분할하지 않고 전체 검체를 이용하여 통계학적 검정에 의한 유전자의 선택과 판별식 작성을 행하고, 신규로 준비한 검체를 그 판별식에 의해 판별하여 정밀도·감도·특이도를 산출하여 판별 성능을 평가할 수도 있다.

[0817] 본 발명은 폐암의 진단 및 치료에 유용한 검출용 또는 질환 진단용 폴리뉴클레오티드, 상기 폴리뉴클레오티드를 이용한 폐암의 검출 방법, 및 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 폐암의 검출 키트 및 디바이스를 제공한다. 특히, 기존의 종양 마커 CEA에 의한 폐암 진단법을 넘는 정밀도를 나타내는 진단용 유전자의 선정과 판별식의 작성을 실시하기 위해, 본 발명의 방법에 있어서 예를 들면 CEA에 의해 음성이라고 판단되었음에도 불구하고, 조영제를 이용한 컴퓨터 단층 촬영 등의 정밀 검사에 의해서 최종적으로 폐암이 존재하는 것이 명확해진 환자 유래의 혈청 중의 발현 유전자와, 폐암이 존재하지 않는 환자 유래의 혈청 중의 발현 유전자를 비교함으로써 CEA를 넘는 정밀도를 나타내는 진단용 유전자 세트 및 판별식을 구축할 수 있다.

[0818] 예를 들면, 위에 기재된 바와 같은 서열번호 1~125, 127~130, 132~134, 및 561~578 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열에 의거한 1 또는 2 이상의 상기 폴리뉴클레오티드, 및 경우에 따라 서열번호 126, 131 및 579 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열에 의거한 1 또는 2 이상의 상기 폴리뉴클레오티드, 및 경우에 따라 서열번호 135~174 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열에 의거한 1 또는 2 이상의 상기 폴리뉴클레오티드로부터의 임의의 조합을 진단용 유전자 세트로 한다. 또한, 조직 진단의 진단 결과가 클래스 I의 폐암 환자 유래의 검체와, 클래스 II의 건상체 유래의 검체에 있어서의 상기 진단용 유전자 세트의 발현량을 이용하여 판별식을 구축한다. 그 결과, 미지의 검체의 상기 진단용 유전자 세트의 발현량을 측정함으로써 미지의 검체가 폐암 유래 유전자를 포함하는 것 또는 폐암 유래 유전자를 포함하지 않는 것을 최고로 100%의 정밀도로 구분할 수 있다.

[0819] 실시예

[0820] 본 발명을 이하의 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위는 이 실시예에 의해서 제한되지 않는 것으로 한다.

[0821] [참고예]

[0822] <폐암 환자와 건상체의 검체의 채취>

[0823] 인폼드 콘센트를 얻은 건상체 100명과 폐암 이외의 원발암이 확인되어 있지 않은 폐암 환자 17명(폐선암은 8예이고, 그 중 6예가 T2N0M0, 1예가 T2N1M0, 1예가 T2N2M0. 편평 상피암은 8예이고, 그 중 5예가 T2N0M0, 1예가 T4N0M0, 1예가 T2N1M0, 1예가 T4N2M0)으로부터 베노펙트 II 진공 채혈관 VP-AS109K60(테르모 가부 시키가이샤)를 이용하여 각각 혈청을 채취하여 학습 검체군으로 했다. 마찬가지로, 인폼드 콘센트를 얻은 건상체 50명과 폐암 이외의 원발암이 확인되어 있지 않은 폐암 환자 8명(폐선암은 5예이고, 그 중 3예가 T2N0M0, 1예가 T3N0M0, 1예가 T4N2M0. 편평 상피암은 3예이고, 그 중 1예가 T2N0M0, 1예가 T4N0M0, 1예가 T2N1M0)으로부터 베노펙트 II 진공 채혈관 VP-AS109K60(테르모 가부시키가이샤)를 이용하여 각각 혈청을 채취하여 테스트 검체군으로 했다. 이들 폐암 검체의 조직형과 병기를 표 2-1, 표 2-2에 정리했다.

[0824] <total RNA의 추출>

[0825] 검체로서 상기 학습 검체군, 테스트 검체군 합하여 건상체 150명과 폐암 환자 25명의 합계 175명에서 각각 얻어진 혈청 300 μ L로부터, 3D-Gene(등록상표) RNA extraction reagent from liquid sample kit(도레이 카부시키가이샤) 중의 RNA 추출용 시약을 이용하여 동사의 정해진 프로토콜에 따라서 total RNA를 얻었다.

[0826] <유전자 발현량의 측정>

[0827] 검체로서 상기 학습 검체군, 테스트 검체군 합하여 건상체 150명과 폐암 환자 25명의 합계 175명의 혈청에서 얻

은 total RNA에 대하여, 3D-Gene(등록상표) miRNA Labeling kit(도레이 카부시킴가이샤)를 이용하여 동 사가 정한 프로토콜(ver2.20)에 의거해서 miRNA를 형광 표지했다. 올리고 DNA칩으로서, miRBase release 20에 등록된 miRNA의 중에서 2,555종의 miRNA와 상보적인 서열을 갖는 프로브를 탑재한 3D-Gene(등록상표) Human miRNA Oligo chip(도레이 카부시킴가이샤)을 이용하여 동 사가 정한 프로토콜에 의거해서 스트린젠트한 조건에서 total RNA 중의 miRNA와 DNA칩 상의 프로브의 하이브리디제이션 및 하이브리디제이션 후의 세정을 행했다. DNA 칩을 3D-Gene(등록상표) 스캐너(도레이 카부시킴가이샤)를 이용하여 스캔하고, 화상을 취득하여 3D-Gene(등록상표) Extraction(도레이 카부시킴가이샤)에서 형광 강도를 수치화 했다. 수치화된 형광 강도를 바닥이 2인 대수 값으로 변환하여 유전자 발현량으로 하여 블랭크값의 감산을 행하고, 결손값은 각 DNA칩에 있어서의 유전자 발현량의 최소값의 대수값으로부터 0.1을 감산한 값으로 치환했다. 그 결과, 폐암 환자 25명의 혈청 및 건상체 150명의 혈청에 대한 망라적인 miRNA의 유전자 발현량을 얻었다. 수치화된 miRNA의 유전자 발현량을 이용한 계산 및 통계 해석은 R 언어 3.0.2(R Development Core Team(2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, URL <http://www.R-project.org/>) 및 MASS 패키지 7.3-30(Venables, W.N. & Ripley, B.D(2002) Modern Applied Statistics with S. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0)을 이용하여 실시했다.

[0828] [참고예 2]

[0829] <폐암 이외의 암의 검체의 채취>

[0830] 인폼드 콘센트를 얻은 다른 장기에 암이 확인되고 있지 않은 채장암 환자 75명, 담도암 환자 62명, 대장암 환자 32명, 위암 환자 35명, 식도암 환자 32명, 간암 환자 33명, 및 췌담도 양성 질환 환자 13명으로부터 베노젝트 II 진공 채혈관 VP-AS109K60(테르모 가부시킴가이샤)을 이용하여 각각 혈청을 채취하고, 참고예 1의 폐암 환자 17명과 건상체 99명을 합하여 학습 검체군으로 했다. 마찬가지로, 인폼 드 콘센트를 얻은 다른 장기에 암이 확인되고 있지 않은 채장암 환자 28명, 담도암 환자 38명, 대장암 환자 18명, 위암 환자 15명, 식도암 환자 18명, 간암 환자 19명, 및 췌담도 양성 질환 환자 8명으로부터 베노젝트 II 진공 채혈관 VP-AS109K60(테르모 가부시킴가이샤)을 이용하여 각각 혈청을 채취하고, 참고예 1의 폐암 이외의 장기에 암이 확인되고 있지 않은 폐암 환자 8명, 건상체 51명을 합하여 검체군으로 했다. 이후의 조작은 참고예 1과 마찬가지로 행했다.

[0831] (표 2-1)

학습 검체군

	검체명	암의 병기
폐선암	LC01	T2N0M0
	LC02	T2N0M0
	LC03	T2N0M0
	LC05	T2N0M0
	LC07	T2N0M0
	LC08	T2N2M0
	LC11	T2N0M0
	LC12	T2N1M0
	LC14	T2N0M0
편평 상피암	LC15	T2N0M0
	LC18	T2N0M0
	LC20	T2N0M0
	LC21	T2N0M0
	LC22	T4N2M0
	LC23	T2N1M0
	LC24	T2N0M0
	LC25	T4N0M0

[0833] *

[0834] (표 2-2)

테스트 검체군

	검체명	암의 병기
폐선암	LC04	T2N0M0
	LC06	T2N0M0
	LC09	T3N0M0
	LC10	T4N2M0
	LC13	T2N0M0
편평 상피암	LC16	T2N1M0
	LC17	T2N0M0
	LC19	T4N0M0

[0835]

[0836] [실시예 1]

[0837] <학습 검체군의 검체를 이용한 유전자 마커의 선정과 테스트 검체군의 검체를 이용한 단독의 유전자 마커의 폐암 판별 성능의 평가 방법>

[0838] 본 실시예에서는 학습 검체군에서 폐암을 건상체와 판별하기 위한 유전자 마커를 선정하고, 학습 검체군과는 독립한 테스트 검체군의 검체에 있어서 선정된 유전자 마커에 대해서 각각 단독에서의 폐암 판별 성능을 평가하는 방법을 검토했다.

[0839] 구체적으로는, 우선 상기 참고예에서 얻은 학습 검체군과 테스트 검체군의 miRNA 발현량을 모두 quantile normalization으로 정규화했다.

[0840] 이어서, 학습 검체군을 이용하여 진단용 유전자의 선정을 행했다. 여기서, 보다 신뢰성이 높은 진단 마커를 획득하기 위해 학습 검체군의 폐암 환자군 또는 학습 검체군의 건상체군 중 어느 하나에 있어서 50% 이상의 검체에서 2의 6승 이상의 유전자 발현량을 갖는 유전자만을 선택했다. 또한, 폐암 환자군과 건상체군을 판별하기 위한 통계적 유의성이 있는 유전자로서 각각의 유전자 발현량에 대해서 등분산을 가정한 양측 t검정에 의해 얻어진 P값을 본페로니 보정하고, $p < 0.01$ 을 충족하는 유전자를 판별식의 설명 변수에 이용하는 유전자 마커로서 획득하여 표 3에 기재했다.

[0841] 이와 같이 하여, hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6782-5p, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-1908-3p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-4258, hsa-miR-1343-3p, hsa-miR-4516, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4651, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-663b, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-7975, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-6842-5p, hsa-miR-6857-5p, hsa-miR-5572, hsa-miR-3197, hsa-miR-6131, hsa-miR-6889-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-1199-5p, hsa-miR-1247-3p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-6872-3p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-4675, hsa-miR-4472, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-3665, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4286, hsa-miR-6765-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-365a-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-3180, hsa-miR-4442, hsa-miR-4792, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-6126, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-2392, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-6746-5p, hsa-miR-4270, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-3656, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-6738-5p, hsa-miR-1260a, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-3131, hsa-miR-4463, hsa-miR-3185, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-8059, hsa-miR-4697-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-4433-3p, hsa-miR-4257, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-7845-5p, hsa-miR-4746-3p, hsa-miR-7641, hsa-miR-7847-3p, hsa-miR-6806-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-4726-5p, hsa-miR-4648, hsa-miR-6089, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4532, hsa-miR-5195-3p, hsa-miR-3188, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-6717-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-8072, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-6511a-5p, hsa-miR-6776-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-7150, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-614, hsa-

miR-19b-3p, hsa-miR-1225-5p, hsa-miR-451a, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-125a-3p, hsa-miR-92b-5p 및 hsa-miR-22-3p 유전자와 이것들에 관련되는 서열번호 1~134의 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 발견했다.

[0842] 이 중, 폐암의 유무를 검사하는 마커로서 신규로 발견된 유전자는 서열번호 1~125, 127~130, 및 132~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[0843] 또한, 이들 유전자의 발현량을 지표로 해서 피서의 판별 해석에 의해 폐암의 유무를 판별하는 판별식을 작성했다. 즉, 학습 검체군에 있어서 신규로 발견된 서열번호 1~134 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 식 2에 입력하여 판별식을 작성하고, 산출한 정밀도·감도·특이도를 표 4에 나타냈다. 또한, 그 때의 판별식 관계와 정수항을 표 5에 나타냈다.

[0844] 상기에서 작성한 판별식을 이용하여 테스트 검체군에 있어서의 정밀도·감도·특이도를 산출하여 선정된 폴리뉴클레오티드의 판별 성능을 독립된 검체에서 검증했다(표 4). 예를 들면, 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열의 발현량 측정값을 학습 검체군의 건상체(100명)와 폐암 환자(17명)에서 비교한 경우, 건상체군에 대해 폐암 환자군의 유전자 발현량의 측정값이 유의하게 낮은 것이 나타내어지고(도 2 왼쪽 참조), 또한 이 결과는 테스트 검체군의 건상체(50명)와 폐암 환자(8명)에서도 재현할 수 있었다(도 2 오른쪽 참조). 마찬가지로 서열번호 2~134로 나타내어지는 다른 폴리뉴클레오티드에 있어서도, 건상체군에 대해 폐암 환자군의 유전자 발현량의 측정값이 유의하게 낮거나(-) 또는 높은(+) 결과(표 3)가 얻어지고, 이들 결과는 테스트 검체군에서 검증이 가능했다. 또한, 예를 들면 이 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열에 관해 학습 검체군에서 설정한 양군을 판별하는 역치(10.08)를 이용하여 폐암 검출의 적중률을 산출한 결과, 진양성 7예, 진음성 50예, 위양성 0예, 위음성 1예이며, 이들 값으로부터 검출 성능으로서 정밀도 98.3%, 민감도 87.5%, 특이도 100%가 얻어졌다. 이와 같이 하여 서열번호 1~134로 나타내어지는 모든 폴리뉴클레오티드의 검출 성능을 산출하여 표 4에 기재했다.

[0845] 예를 들면, 서열번호 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 26, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 41, 42, 44, 65, 124, 125, 및 133으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 33개의 폴리뉴클레오티드는 테스트 검체군에 있어서 각각 민감도 87.5%, 100%, 100%, 75%, 75%, 75%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 100%, 75%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 87.5%, 75%, 87.5%, 75%, 75%, 75%, 75%, 75%, 75%, 및 75%를 나타냈다(표 4). 여기서, 폐암의 혈중 종양 마커인 CEA나 CYFRA21-1의 일반적인 폐암 검출 감도는 CEA는 69%, CYFRA21-1에서는 43%로 보고되고 있다(비특허문헌 3). 따라서, 테스트 검체군에 있어서, 서열번호 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 26, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 41, 42, 44, 65, 124, 125, 및 133으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 33개의 폴리뉴클레오티드는 단독으로 기존 마커인 CEA나 CYFRA21-1을 상회하는 감도로 폐암을 판별하는 것이 증명될 수 있었다.

[0846] 또한, 예를 들면 서열번호 2, 3, 11, 13, 20, 21, 22, 30, 31, 37로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 10개의 폴리뉴클레오티드는 테스트 검체군에 포함되어 있던 폐선암 및 편평 상피암에서 종양 지름이 7cm 미만이며 또한 림프절 전이가 없는 검체 4예를 모두 옳게 폐암이라고 판별할 수 있었다. 따라서, 이들 폴리뉴클레오티드는 비교적 조기의 폐암도 검출할 수 있어 폐암의 조기 진단에 공헌한다.

[0847] (표 3)

서열번호	유전자명	본페로니	건강체에 대한
		보정 후의 P 값	폐암 환자의 발현량
1	hsa-miR-6768-5p	6.71E-24	+
2	hsa-miR-6836-3p	1.44E-20	-
3	hsa-miR-6782-5p	2.89E-20	+
4	hsa-miR-3663-3p	2.77E-18	-
5	hsa-miR-1908-3p	3.58E-18	-
6	hsa-miR-6726-5p	1.02E-17	-
7	hsa-miR-4258	3.38E-17	-
8	hsa-miR-1343-3p	7.45E-17	-
9	hsa-miR-4516	7.91E-17	-
10	hsa-miR-6875-5p	3.69E-16	+
11	hsa-miR-4651	5.14E-16	-
12	hsa-miR-6825-5p	1.28E-14	+
13	hsa-miR-6840-3p	2.69E-14	-
14	hsa-miR-6780b-5p	3.47E-14	+
15	hsa-miR-6749-5p	3.82E-14	-
16	hsa-miR-8063	3.58E-13	-
17	hsa-miR-6784-5p	7.06E-13	+
18	hsa-miR-3679-5p	7.64E-13	+
19	hsa-miR-3184-5p	1.78E-12	+
20	hsa-miR-663b	5.72E-12	-
21	hsa-miR-6880-5p	9.41E-12	+
22	hsa-miR-1908-5p	1.84E-11	+
23	hsa-miR-92a-2-5p	1.85E-11	+
24	hsa-miR-7975	2.06E-11	-
25	hsa-miR-7110-5p	2.64E-11	+
26	hsa-miR-6842-5p	2.66E-11	+
27	hsa-miR-6857-5p	5.09E-11	+
28	hsa-miR-5572	7.39E-11	+
29	hsa-miR-3197	8.45E-11	+
30	hsa-miR-6131	1.51E-10	-
31	hsa-miR-6889-5p	2.73E-10	+
32	hsa-miR-4454	2.92E-10	-
33	hsa-miR-1199-5p	6.01E-10	-

[0848]

34	hsa-miR-1247-3p	7.10E-10	+
35	hsa-miR-6800-5p	8.76E-10	+
36	hsa-miR-6872-3p	1.18E-09	-
37	hsa-miR-4649-5p	1.37E-09	-
38	hsa-miR-6791-5p	1.51E-09	+
39	hsa-miR-4433b-3p	1.57E-09	+
40	hsa-miR-3135b	1.78E-09	-
41	hsa-miR-128-2-5p	2.59E-09	-
42	hsa-miR-4675	2.65E-09	-
43	hsa-miR-4472	3.21E-09	+
44	hsa-miR-6785-5p	3.84E-09	-
45	hsa-miR-6741-5p	6.85E-09	-
46	hsa-miR-7977	8.90E-09	-
47	hsa-miR-3665	2.49E-08	-
48	hsa-miR-128-1-5p	3.03E-08	+
49	hsa-miR-4286	3.07E-08	-
50	hsa-miR-6765-3p	3.14E-08	-
51	hsa-miR-4632-5p	4.02E-08	+
52	hsa-miR-365a-5p	4.58E-08	+
53	hsa-miR-6088	7.80E-08	-
54	hsa-miR-6816-5p	1.19E-07	+
55	hsa-miR-6885-5p	1.59E-07	-
56	hsa-miR-711	1.93E-07	+
57	hsa-miR-6765-5p	2.99E-07	+
58	hsa-miR-3180	3.65E-07	+
59	hsa-miR-4442	3.89E-07	-
60	hsa-miR-4792	3.97E-07	+
61	hsa-miR-6721-5p	6.66E-07	+
62	hsa-miR-6798-5p	8.81E-07	+
63	hsa-miR-3162-5p	1.07E-06	+
64	hsa-miR-6126	1.26E-06	+
65	hsa-miR-4758-5p	1.35E-06	-
66	hsa-miR-2392	1.58E-06	+
67	hsa-miR-486-3p	3.01E-06	-
68	hsa-miR-6727-5p	3.06E-06	-
69	hsa-miR-4728-5p	3.61E-06	-
70	hsa-miR-6746-5p	5.00E-06	-

[0849]

71	hsa-miR-4270	5.64E-06	-
72	hsa-miR-3940-5p	6.33E-06	+
73	hsa-miR-4725-3p	6.79E-06	+
74	hsa-miR-7108-5p	7.35E-06	+
75	hsa-miR-3656	1.20E-05	+
76	hsa-miR-6879-5p	1.22E-05	+
77	hsa-miR-6738-5p	1.25E-05	-
78	hsa-miR-1260a	1.51E-05	-
79	hsa-miR-4446-3p	1.67E-05	-
80	hsa-miR-3131	1.91E-05	-
81	hsa-miR-4463	2.63E-05	+
82	hsa-miR-3185	3.31E-05	+
83	hsa-miR-6870-5p	3.95E-05	+
84	hsa-miR-6779-5p	4.61E-05	-
85	hsa-miR-1273g-3p	4.73E-05	-
86	hsa-miR-8059	5.08E-05	-
87	hsa-miR-4697-5p	5.16E-05	-
88	hsa-miR-4674	7.31E-05	-
89	hsa-miR-4433-3p	8.12E-05	+
90	hsa-miR-4257	9.79E-05	-
91	hsa-miR-1915-5p	1.18E-04	-
92	hsa-miR-4417	1.36E-04	+
93	hsa-miR-1343-5p	1.45E-04	+
94	hsa-miR-6781-5p	1.54E-04	+
95	hsa-miR-4695-5p	1.57E-04	+
96	hsa-miR-1237-5p	1.80E-04	+
97	hsa-miR-6775-5p	2.34E-04	-
98	hsa-miR-7845-5p	2.40E-04	+
99	hsa-miR-4746-3p	2.62E-04	+
100	hsa-miR-7641	4.57E-04	-
101	hsa-miR-7847-3p	5.01E-04	-
102	hsa-miR-6806-5p	5.86E-04	-
103	hsa-miR-4467	6.28E-04	+
104	hsa-miR-4726-5p	6.35E-04	-
105	hsa-miR-4648	6.87E-04	+
106	hsa-miR-6089	8.08E-04	+
107	hsa-miR-1260b	8.29E-04	-

[0850]

108	hsa-miR-4532	8.69E-04	-
109	hsa-miR-5195-3p	1.02E-03	-
110	hsa-miR-3188	1.12E-03	+
111	hsa-miR-6848-5p	1.36E-03	+
112	hsa-miR-1233-5p	1.41E-03	-
113	hsa-miR-6717-5p	1.63E-03	+
114	hsa-miR-3195	1.95E-03	+
115	hsa-miR-6757-5p	2.65E-03	-
116	hsa-miR-8072	3.49E-03	+
117	hsa-miR-4745-5p	4.17E-03	-
118	hsa-miR-6511a-5p	4.77E-03	-
119	hsa-miR-6776-5p	5.08E-03	+
120	hsa-miR-371a-5p	6.92E-03	-
121	hsa-miR-1227-5p	7.47E-03	+
122	hsa-miR-7150	8.50E-03	+
123	hsa-miR-1915-3p	9.50E-03	+
124	hsa-miR-187-5p	1.56E-18	-
125	hsa-miR-614	2.22E-14	-
126	hsa-miR-19b-3p	1.77E-13	+
127	hsa-miR-1225-5p	2.30E-08	+
128	hsa-miR-451a	5.96E-08	+
129	hsa-miR-939-5p	1.29E-07	+
130	hsa-miR-223-3p	4.79E-06	+
131	hsa-miR-1228-5p	5.66E-06	+
132	hsa-miR-125a-3p	1.47E-04	-
133	hsa-miR-92b-5p	2.51E-04	+
134	hsa-miR-22-3p	6.49E-04	+

[0851]

[0852] [실시예 2]

[0853] <테스트 검체군 검체를 이용한 복수의 유전자 마커의 조합에 의한 폐암 판별 성능의 평가 방법>

[0854] 본 실시예에서는 실시예 1에서 선정된 유전자 마커를 조합시켜 폐암 판별 성능을 평가하는 방법을 검토했다. 구체적으로는, 실시예 1에 있어서 선택된 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중, 신규로 발견된 서열번호 1~125, 127~130, 및 132~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나의 발현량 측정값을 적어도 1개 이상 포함하는 2개의 폴리뉴클레오티드의 조합 8,910종류에 대하여 피서의 판별 분석을 행하고, 폐암의 존재의 유무를 판별하는 판별식을 구축했다. 이어서, 상기에서 작성한 판별식을 이용하여 테스트 검체군에 있어서의 정밀도·감도·특이도를 산출하여 선정된 폴리뉴클레오티드의 판별 성능을 독립된 검체에서 검증했다.

[0855] 예를 들면, 서열번호 1과 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열의 발현량 측정값을 학습 검체군의 건상체(100명)와 폐암 환자(17명)에서 비교한 경우, 건상체 군과 폐암 환자군의 유전자 발현량의 측정값이 유의하게 분리하는 분산도가 얻어지고(도 3 왼쪽 참조), 또한 이 결과는 테스트 검체군의 건상체(50명)와 폐암 환자(8명)에서도 재현할 수 있었다(도 3 오른쪽 참조). 마찬가지로, 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중, 신규로 발견된 서열번호 1~125, 127~130, 및 132~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나의 발현량 측정값을 적어도 1개 이상 포함하는 2개의 다른 조합에 있어서도, 건상체군과 폐암 환자군의 유전자 발현량의 측정값을 유의하게 분리하는 분산도가 얻어지고, 이들 결과는 테스트 검체군에서 검증이 가능하였다. 또한, 예를 들면 이 서열번호 1과 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열에 관해 학습 검체군에서 설정한 양군을 판별하는 함수($0 = -1.42x + y + 4.7$)를 이용하여 폐암 검출의 적중률을 산출한 결과, 진양성 7예, 진음성 50예, 위양성 0예, 위음성 1예이며, 이들 값으로부터 검출 성능으로서 정밀도 98.3%, 민감도 87.5%, 특이도 100%가 얻어졌다. 이와 같이 하여 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중, 신규로 발견된 서열번호 1~125, 127~130, 및 132~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나의 발현량 측정값을 적어도 1개 이상 포함하는 2개의 조합 전체

종류의 검출 성능을 산출했다. 이 중, 예로서 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 발현량 측정값을 포함하는 조합 133종류와 그 검출 성능에 대해서 표 6에 기재했다. 예를 들면, 서열번호 1과 서열번호 6, 서열번호 1과 서열번호 11, 서열번호 1과 서열번호 19, 서열번호 1과 서열번호 34, 서열번호 1과 서열번호 38, 서열번호 1과 서열번호 52, 서열번호 1과 서열번호 53, 서열번호 1과 서열번호 56, 및 서열번호 1과 서열번호 113으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 발현량 측정값의 조합 9종류에 대해서는 모두 테스트 검체군에 있어서 감도 100%를 나타냈다. 마찬가지로 서열번호 1과 서열번호 2~134로 나타내어지는 2개의 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합 133종류에 대해서는 모두 감도 75% 이상을 나타냈다. 이 감도는 기존의 혈중 종양 마커인 CEA(69%)나 CYFRA21-1(43%)(비특허문헌 3)보다 높은 감도였다. 마찬가지로, 기존 마커인 CEA나 CYFRA21-1을 상회하는 폴리뉴클레오티드의 측정값의 조합은 테스트 검체군에서 5,742종류 얻어지고, 그 조합에는 실시예 1에서 얻어진 표 3에 기재된 염기서열 1~134 모두가 적어도 1회는 사용되었다. 따라서, 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드는 2개 조합한 경우에 있어서도 우수한 폐암의 검출 감도가 얻어졌다.

[0856] 또한, 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 발현량 측정값을 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 그것 이상의 갯수를 조합함으로써, 또한 우수한 감도로 폐암을 검출하는 마커가 얻어진다. 예를 들면, 실시예 1에서 선택된 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드에 대해서 테스트 검체군에 있어서의 건상체군과 폐암군의 사이에서 측정된 발현량값을 얻고, 군사이의 차의 통계적 유의성을 나타내는 Student's의 t-test에 의한 P값의 내림차순으로 전체 폴리뉴클레오티드를 순위화하고(P값이 가장 낮은 것이 1위가 된다), 상위의 폴리뉴클레오티드로부터 1개씩 조합에 추가함으로써 1개에서부터 복수개의 폴리뉴클레오티드의 조합의 폐암 검출 감도를 평가했다. 즉, 이 평가에 있어서의 폴리뉴클레오티드의 조합의 순서는 서열번호로 나타내면, 표 3에 나타내는 서열번호 134에서부터 133, 132로 순서대로 거슬러 올라간 순서로 된다. 그 결과, 테스트 검체군에 있어서의 감도는 1개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 134)에서 62.5%, 3개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 132~134)에서 75%, 5개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 130~134)에서 87.5%, 6개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 129~134)에서 100%, 10개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 125~134)에서 100%, 20개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 115~134)에서 100%, 30개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 105~134)에서 100%, 50개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 85~134)에서 100%, 80개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 55~134)에서 100%, 120개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 15~134)에서 100%, 134개의 폴리뉴클레오티드(서열번호 1~134)에서 100%였다.

[0857] 즉, 단독의 폴리뉴클레오티드, 또는 보다 적은 수의 폴리뉴클레오티드보다 복수의 폴리뉴클레오티드를 조합한 경우의 쪽이 높은 폐암 판별 성능을 얻는 것이 가능한 것이 나타내어졌다. 여기서, 복수의 폴리뉴클레오티드의 조합은 상기와 같이 통계적 유의차의 순서로 조합하는 경우에 한정되지 않고, 어떤 복수개의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이용해도 폐암의 검출에 이용할 수 있다.

[0858] 이러한 결과로부터, 서열번호 1~134로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 모든 폴리뉴클레오티드는 우수한 폐암의 검출용 마커라고 할 수 있다.

[0859] (표 4)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)
1	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
2	94.9	82.4	97	100	100	100
3	97.4	82.4	100	96.6	100	96
4	94	70.6	98	93.1	62.5	98
5	95.7	76.5	99	96.6	75	100
6	92.3	64.7	97	93.1	62.5	98
7	94.9	76.5	98	94.8	75	98
8	94.9	94.1	95	94.8	75	98
9	97.4	82.4	100	98.3	87.5	100
10	96.6	82.4	99	91.4	87.5	92
11	94.9	76.5	98	96.6	87.5	98
12	96.6	88.2	98	93.1	87.5	94
13	92.3	64.7	97	94.8	87.5	96
14	92.3	70.6	96	98.3	87.5	100
15	95.7	82.4	98	98.3	87.5	100
16	91.5	76.5	94	94.8	87.5	96
17	94	82.4	96	93.1	87.5	94
18	94.9	70.6	99	100	100	100
19	89.7	64.7	94	93.1	75	96
20	93.2	58.8	99	98.3	87.5	100
21	93.2	64.7	98	93.1	62.5	98
22	91.5	64.7	96	94.8	87.5	96
23	94	70.6	98	87.9	37.5	96
24	93.2	58.8	99	91.4	50	98
25	89.7	64.7	94	91.4	62.5	96
26	93.2	64.7	98	94.8	87.5	96
27	93.2	76.5	96	94.8	87.5	96
28	92.3	82.4	94	93.1	87.5	94
29	89.7	52.9	96	96.6	87.5	98
30	89.7	35.3	99	93.1	62.5	98
31	90.6	47.1	98	94.8	62.5	100
32	93.2	58.8	99	91.4	50	98
33	92.3	64.7	97	96.6	87.5	98

[0860]

34	89.7	41.2	98	93.1	75	96
35	89.7	52.9	96	93.1	50	100
36	92.3	64.7	97	89.7	50	96
37	88.9	41.2	97	93.1	50	100
38	87.2	47.1	94	96.6	87.5	98
39	90.6	58.8	96	84.5	50	90
40	91.5	47.1	99	91.4	37.5	100
41	91.5	52.9	98	96.6	75	100
42	90.6	47.1	98	96.6	75	100
43	94	64.7	99	91.4	50	98
44	88	47.1	95	93.1	75	96
45	91.5	47.1	99	87.9	37.5	96
46	89.7	47.1	97	87.9	50	94
47	92.3	52.9	99	93.1	50	100
48	88	41.2	96	87.9	62.5	92
49	87.2	41.2	95	89.7	62.5	94
50	88.9	47.1	96	87.9	37.5	96
51	92.3	47.1	100	94.8	62.5	100
52	91.5	47.1	99	94.8	62.5	100
53	91.5	47.1	99	91.4	62.5	96
54	86.3	41.2	94	94.8	62.5	100
55	90.6	41.2	99	94.8	62.5	100
56	90.6	58.8	96	94.8	62.5	100
57	91.5	52.9	98	93.1	62.5	98
58	88.9	35.3	98	93.1	62.5	98
59	86.3	41.2	94	87.9	50	94
60	89.7	47.1	97	89.7	37.5	98
61	90.6	52.9	97	86.2	37.5	94
62	87.2	29.4	97	87.9	62.5	92
63	88.9	41.2	97	82.8	0	96
64	89.7	35.3	99	93.1	50	100
65	89.7	41.2	98	94.8	75	98
66	89.7	29.4	100	91.4	37.5	100
67	90.6	41.2	99	94.8	62.5	100
68	88	47.1	95	87.9	25	98
69	88	35.3	97	91.4	50	98
70	87.2	41.2	95	86.2	25	96

[0861]

71	88	35.3	97	84.5	25	94
72	88	23.5	99	89.7	37.5	98
73	88	35.3	97	86.2	12.5	98
74	89.7	35.3	99	87.9	37.5	96
75	88	41.2	96	93.1	62.5	98
76	89.7	35.3	99	94.8	62.5	100
77	88.9	35.3	98	87.9	37.5	96
78	88	35.3	97	87.9	50	94
79	88.9	29.4	99	93.1	50	100
80	88.9	29.4	99	87.9	25	98
81	88	23.5	99	87.9	12.5	100
82	83.8	11.8	96	87.9	37.5	96
83	88.9	23.5	100	87.9	12.5	100
84	87.2	23.5	98	87.9	12.5	100
85	89.7	47.1	97	94.8	62.5	100
86	87.2	29.4	97	86.2	12.5	98
87	88	23.5	99	86.2	37.5	94
88	85.5	29.4	95	91.4	37.5	100
89	87.2	29.4	97	86.2	25	96
90	88.9	35.3	98	87.9	50	94
91	89.7	41.2	98	91.4	62.5	96
92	86.3	23.5	97	84.5	12.5	96
93	89.7	41.2	98	94.8	62.5	100
94	87.2	17.6	99	81	0	94
95	89.7	41.2	98	94.8	62.5	100
96	87.2	29.4	97	89.7	37.5	98
97	86.3	17.6	98	81	0	94
98	89.7	35.3	99	87.9	37.5	96
99	87.2	17.6	99	94.8	62.5	100
100	84.5	18.8	95	86.2	25	96
101	83.8	11.8	96	84.5	0	98
102	86.3	5.9	100	91.4	37.5	100
103	83.8	11.8	96	86.2	12.5	98
104	84.6	17.6	96	86.2	25	96
105	85.5	11.8	98	89.7	25	100
106	89.7	41.2	98	89.7	37.5	98
107	87.2	23.5	98	91.4	50	98

[0862]

108	88	23.5	99	91.4	37.5	100
109	87.2	17.6	99	87.9	25	98
110	86.3	23.5	97	89.7	25	100
111	85.5	11.8	98	86.2	25	96
112	86.3	17.6	98	86.2	0	100
113	84.6	23.5	95	89.7	25	100
114	86.3	23.5	97	84.5	25	94
115	82.9	0	97	89.7	25	100
116	88	23.5	99	89.7	25	100
117	88	17.6	100	89.7	25	100
118	84.6	11.8	97	86.2	0	100
119	85.5	5.9	99	89.7	25	100
120	84.6	0	99	84.5	0	98
121	88.9	23.5	100	87.9	12.5	100
122	88	17.6	100	89.7	25	100
123	84.6	5.9	98	94.8	62.5	100
124	99.1	94.1	100	96.6	75	100
125	94	76.5	97	93.1	75	96
126	95.7	82.4	98	93.1	62.5	98
127	89.7	52.9	96	93.1	50	100
128	93.2	58.8	99	89.7	37.5	98
129	91.5	58.8	97	86.2	50	92
130	94	58.8	100	94.8	62.5	100
131	84.6	17.6	96	87.9	25	98
132	89.7	35.3	99	89.7	25	100
133	89.7	35.3	99	96.6	75	100
134	87.2	23.5	98	86.2	12.5	98

[0863]

[0864] (표 5)

서열번호	판별식 계수	정수항
1	3.665	36.958
2	3.482	28.279
3	3.305	21.564
4	3.967	46.907
5	2.921	18.418
6	3.258	31.351
7	2.321	19.901
8	2.482	17.979
9	5.340	69.250
10	3.780	34.781
11	6.053	65.389
12	2.169	14.787
13	3.363	28.960
14	3.278	29.867
15	4.768	47.106
16	2.668	21.511
17	3.933	49.822
18	2.781	19.688
19	2.340	19.400
20	3.173	27.138
21	2.395	19.027
22	4.481	51.987
23	1.923	18.732
24	2.221	21.483
25	1.879	15.097
26	3.449	21.201
27	1.940	10.546
28	2.467	16.896
29	3.381	32.369
30	1.883	19.278
31	2.995	22.556
32	2.257	25.609
33	2.593	16.685
34	4.054	25.898

[0865]

35	4. 316	37. 567
36	2. 347	13. 660
37	2. 787	28. 233
38	4. 929	45. 747
39	3. 956	32. 281
40	2. 822	21. 631
41	2. 892	30. 757
42	3. 016	22. 359
43	2. 179	11. 954
44	2. 956	26. 296
45	4. 228	28. 830
46	2. 347	22. 562
47	7. 619	102. 957
48	2. 849	21. 598
49	2. 506	18. 167
50	1. 885	16. 130
51	4. 534	36. 471
52	3. 307	19. 440
53	3. 370	33. 776
54	4. 473	45. 416
55	3. 058	33. 429
56	4. 044	33. 691
57	4. 924	52. 340
58	4. 740	41. 821
59	3. 556	33. 458
60	2. 051	13. 913
61	4. 118	31. 479
62	2. 848	30. 006
63	2. 967	23. 118
64	3. 094	33. 898
65	6. 747	57. 639
66	3. 115	18. 546
67	2. 952	23. 150
68	6. 267	79. 386
69	5. 244	36. 656
70	3. 634	23. 502
71	5. 682	45. 289

[0866]

72	4.756	58.458
73	3.941	38.866
74	4.639	42.673
75	4.686	54.180
76	3.379	28.223
77	3.897	27.668
78	2.497	17.033
79	2.622	18.728
80	2.639	18.344
81	4.764	52.837
82	2.582	18.301
83	3.517	26.318
84	6.525	46.333
85	2.880	21.133
86	3.254	24.541
87	4.996	39.036
88	3.508	36.118
89	3.944	29.161
90	3.193	21.619
91	1.406	8.631
92	5.754	47.280
93	3.850	40.213
94	5.850	61.192
95	4.464	33.686
96	4.601	58.630
97	6.817	56.624
98	3.273	21.990
99	2.934	19.283
100	1.405	10.220
101	3.974	25.352
102	3.294	21.365
103	2.273	22.405
104	4.014	26.327
105	1.371	8.370
106	5.947	79.958
107	2.441	20.646
108	3.287	38.733

[0867]

109	3. 026	20. 705
110	3. 417	20. 796
111	5. 205	38. 779
112	2. 897	32. 216
113	2. 584	17. 226
114	3. 934	32. 685
115	3. 076	22. 309
116	5. 228	64. 304
117	2. 180	25. 963
118	2. 566	14. 847
119	3. 282	19. 125
120	3. 663	26. 980
121	6. 563	62. 775
122	4. 018	31. 312
123	4. 220	46. 687
124	2. 174	20. 711
125	1. 889	11. 995
126	1. 102	5. 734
127	3. 626	27. 002
128	0. 979	9. 798
129	2. 534	19. 444
130	1. 051	6. 668
131	3. 974	47. 286
132	1. 456	9. 155
133	3. 272	26. 342
134	1. 514	8. 925

[0868]

[0869] (표 6)

서열번호	학습 세트			테스트 세트		
	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)
1_2	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_3	100	100	100	98.3	87.5	100
1_4	97.4	88.2	99	98.3	87.5	100
1_5	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_6	99.1	100	99	100	100	100
1_7	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_8	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_9	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_10	100	100	100	98.3	87.5	100
1_11	98.3	100	98	100	100	100
1_12	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_13	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_14	100	100	100	98.3	87.5	100
1_15	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_16	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_17	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_18	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_19	99.1	100	99	100	100	100
1_20	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_21	98.3	94.1	99	96.6	87.5	98
1_22	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_23	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_24	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_25	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_26	99.1	100	99	96.6	87.5	98
1_27	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_28	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_29	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_30	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_31	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_32	97.4	94.1	98	96.6	75	100
1_33	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_34	99.1	100	99	100	100	100

[0870]

1_35	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_36	97.4	94.1	98	96.6	75	100
1_37	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_38	98.3	100	98	100	100	100
1_39	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_40	98.3	100	98	96.6	75	100
1_41	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_42	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_43	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_44	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_45	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_46	96.6	88.2	98	96.6	75	100
1_47	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_48	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_49	97.4	94.1	98	96.6	75	100
1_50	97.4	94.1	98	96.6	75	100
1_51	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_52	99.1	100	99	100	100	100
1_53	99.1	100	99	100	100	100
1_54	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_55	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_56	100	100	100	100	100	100
1_57	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_58	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_59	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_60	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_61	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_62	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_63	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_64	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_65	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_66	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_67	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_68	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_69	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_70	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_71	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100

[0871]

1_72	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_73	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_74	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_75	97.4	100	97	98.3	87.5	100
1_76	99.1	94.1	100	98.3	87.5	100
1_77	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_78	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_79	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_80	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_81	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_82	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_83	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_84	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_85	97.4	88.2	99	98.3	87.5	100
1_86	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_87	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_88	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_89	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_90	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_91	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_92	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_93	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_94	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_95	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_96	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_97	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_98	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_99	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_100	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_101	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_102	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_103	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_104	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_105	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_106	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_107	96.6	88.2	98	96.6	75	100
1_108	98.3	100	98	98.3	87.5	100

[0872]

1_109	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_110	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_111	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_112	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_113	99.1	100	99	100	100	100
1_114	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_115	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_116	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_117	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_118	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_119	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_120	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_121	98.3	94.1	99	98.3	87.5	100
1_122	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_123	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_124	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_125	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_126	99.1	100	99	98.3	87.5	100
1_127	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_128	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_129	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_130	98.3	100	98	98.3	87.5	100
1_131	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_132	98.3	88.2	100	98.3	87.5	100
1_133	97.4	94.1	98	98.3	87.5	100
1_134	98.3	100	98	98.3	87.5	100

[0873]

[0874] (실시예 3)

[0875] <전체 검체를 이용한 경우의 유전자 마커의 선정과 채취된 유전자 마커의 폐암 판별 성능의 평가 방법>

[0876] 본 실시예에서는 상기 실시예 1 및 실시예 2에서 이용한 학습 검체군 및 테스트 검체군의 검체를 통합하여 전체 검체를 이용하고, 유전자 마커의 선정 및 그 폐암 판별 성능 평가를 행했다.

[0877] 구체적으로는, 상기 참고예에서 얻은 폐암 환자 25명의 혈청 및 건강체 150명에서 혈청에 대한 miRNA 발현량에 대해서, quantile normalization에 의해 정규화했다. 보다 신뢰성이 높은 진단 마커를 획득하기 위해 유전자 마커의 선정에서는 폐암 환자군 또는 건강체군 중 어느 하나에 있어서 50% 이상의 검체에서 2의 6승 이상의 유전자 발현량을 갖는 유전자만을 선택했다. 또한, 폐암 환자군과 건강체군을 판별하기 위한 통계적 유의성을 얻기 위해서, 각각의 유전자 발현량에 대해서 등분 산을 가정한 양측 t 검정에 의해 얻어진 P값을 본페로니 보정하고, $p < 0.01$ 을 충족하는 유전자를 판별식의 설명 변수에 이용하는 유전자 마커로서 선택하여 표 7에 기재했다. 이와 같이 하여, 표 3에 기재된 유전자에 추가하여 hsa-miR-4271, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-6075, hsa-miR-6125, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-6851-5p, hsa-miR-6763-5p, hsa-miR-3928-3p, hsa-miR-4443, hsa-miR-3648, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-4689, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-3196, hsa-miR-8069, hsa-miR-1268a, hsa-miR-4739, hsa-miR-1268b, hsa-miR-5698, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4507, hsa-miR-564, hsa-miR-4497, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-615-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6887-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-619-5p, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-3621, hsa-miR-4298, hsa-miR-675-5p 및 hsa-miR-4655-5p 유전자, 이것들에 관련하는 서열번호 135~174의 염기서열을 발견했다. 서열번호 1~134의 염기서열과 마찬가지로 서열번호 135~174로 나타내어지는 폴리뉴클레오티드에 있어서도 건강체군에 대해 폐암 환자군의 측정값이 유의하게 낮거나(-), 또는 높은(+) 결과(표 7)가 얻어지고, 이들 결과는 테스트 검체군에서 검증이 가능했다. 따라서, 표 7에 기재된 유전자의 발현량 측정값을 단독 또는 표 3에 기재된 유전자 발현량의 측정값과 조합하여 사용함으로써 실시예 1 및 실시예 2에 기재된 방법에 의해 신규로 얻은 검체를 판별할 수 있다.

[0878] (표 7)

서열번호	유전자명	본페로니 보정 후의 P 값	건강체에 대한 폐암 환자의 발현량
1	hsa-miR-6768-5p	6.12E-37	+
2	hsa-miR-6836-3p	4.68E-36	-
3	hsa-miR-6782-5p	7.67E-29	-
4	hsa-miR-3663-3p	4.91E-29	-
5	hsa-miR-1908-3p	2.76E-30	-
6	hsa-miR-6726-5p	1.23E-26	+
7	hsa-miR-4258	6.12E-28	-
8	hsa-miR-1343-3p	7.70E-26	-
9	hsa-miR-4516	1.71E-29	-
10	hsa-miR-6875-5p	1.59E-18	-
11	hsa-miR-4651	6.58E-26	+
12	hsa-miR-6825-5p	2.30E-22	-
13	hsa-miR-6840-3p	4.47E-24	+
14	hsa-miR-6780b-5p	7.12E-26	-
15	hsa-miR-6749-5p	3.83E-25	-
16	hsa-miR-8063	7.83E-21	-
17	hsa-miR-6784-5p	1.37E-17	+
18	hsa-miR-3679-5p	2.70E-25	-
19	hsa-miR-3184-5p	5.58E-19	+
20	hsa-miR-663b	2.07E-22	-
21	hsa-miR-6880-5p	4.49E-19	+
22	hsa-miR-1908-5p	7.91E-21	+
23	hsa-miR-92a-2-5p	6.69E-15	+
24	hsa-miR-7975	3.32E-17	+
25	hsa-miR-7110-5p	2.07E-16	+
26	hsa-miR-6842-5p	3.25E-19	-
27	hsa-miR-6857-5p	7.70E-16	+
28	hsa-miR-5572	1.14E-17	+
29	hsa-miR-3197	7.43E-21	+
30	hsa-miR-6131	8.81E-19	+
31	hsa-miR-6889-5p	7.76E-18	+
32	hsa-miR-4454	6.20E-15	-
33	hsa-miR-1199-5p	1.10E-16	-

[0879]

34	hsa-miR-1247-3p	2.61E-15	-
35	hsa-miR-6800-5p	1.65E-14	-
36	hsa-miR-6872-3p	3.40E-13	+
37	hsa-miR-4649-5p	2.50E-16	-
38	hsa-miR-6791-5p	2.29E-18	-
39	hsa-miR-4433b-3p	1.12E-12	+
40	hsa-miR-3135b	7.14E-09	+
41	hsa-miR-128-2-5p	3.95E-17	+
42	hsa-miR-4675	3.41E-17	-
43	hsa-miR-4472	1.34E-15	-
44	hsa-miR-6785-5p	7.27E-16	+
45	hsa-miR-6741-5p	1.57E-11	+
46	hsa-miR-7977	4.98E-13	+
47	hsa-miR-3665	1.23E-11	+
48	hsa-miR-128-1-5p	6.12E-11	+
49	hsa-miR-4286	8.20E-12	+
50	hsa-miR-6765-3p	3.54E-12	+
51	hsa-miR-4632-5p	1.23E-14	-
52	hsa-miR-365a-5p	3.37E-12	-
53	hsa-miR-6088	2.65E-13	-
54	hsa-miR-6816-5p	3.35E-14	+
55	hsa-miR-6885-5p	1.83E-13	-
56	hsa-miR-711	2.81E-14	+
57	hsa-miR-6765-5p	1.37E-11	+
58	hsa-miR-3180	1.69E-14	+
59	hsa-miR-4442	2.64E-12	-
60	hsa-miR-4792	2.35E-11	+
61	hsa-miR-6721-5p	1.63E-09	+
62	hsa-miR-6798-5p	9.64E-11	-
63	hsa-miR-3162-5p	1.05E-08	-
64	hsa-miR-6126	3.64E-14	+
65	hsa-miR-4758-5p	3.51E-15	-
66	hsa-miR-2392	2.75E-12	+
67	hsa-miR-486-3p	2.02E-11	-
68	hsa-miR-6727-5p	3.30E-09	+
69	hsa-miR-4728-5p	9.06E-11	-
70	hsa-miR-6746-5p	1.45E-08	+

[0880]

71	hsa-miR-4270	1. 52E-08	+
72	hsa-miR-3940-5p	3. 98E-09	+
73	hsa-miR-4725-3p	2. 40E-08	-
74	hsa-miR-7108-5p	5. 64E-10	+
75	hsa-miR-3656	6. 69E-13	+
76	hsa-miR-6879-5p	3. 97E-13	+
77	hsa-miR-6738-5p	1. 60E-09	+
78	hsa-miR-1260a	1. 22E-08	+
79	hsa-miR-4446-3p	3. 23E-10	-
80	hsa-miR-3131	2. 40E-09	+
81	hsa-miR-4463	1. 54E-08	-
82	hsa-miR-3185	5. 62E-10	-
83	hsa-miR-6870-5p	3. 81E-08	+
84	hsa-miR-6779-5p	3. 02E-07	+
85	hsa-miR-1273g-3p	2. 06E-09	+
86	hsa-miR-8059	2. 01E-06	-
87	hsa-miR-4697-5p	1. 86E-08	+
88	hsa-miR-4674	4. 38E-10	-
89	hsa-miR-4433-3p	2. 20E-07	-
90	hsa-miR-4257	1. 87E-08	+
91	hsa-miR-1915-5p	4. 76E-10	-
92	hsa-miR-4417	2. 14E-07	-
93	hsa-miR-1343-5p	1. 06E-10	+
94	hsa-miR-6781-5p	4. 10E-05	-
95	hsa-miR-4695-5p	3. 31E-11	-
96	hsa-miR-1237-5p	3. 95E-10	+
97	hsa-miR-6775-5p	4. 09E-05	+
98	hsa-miR-7845-5p	2. 84E-07	-
99	hsa-miR-4746-3p	9. 11E-11	-
100	hsa-miR-7641	1. 14E-06	-
101	hsa-miR-7847-3p	5. 71E-05	+
102	hsa-miR-6806-5p	1. 87E-09	-
103	hsa-miR-4467	2. 48E-08	-
104	hsa-miR-4726-5p	8. 08E-07	+
105	hsa-miR-4648	1. 15E-08	+
106	hsa-miR-6089	1. 19E-07	+
107	hsa-miR-1260b	1. 62E-05	+

[0881]

108	hsa-miR-4532	8.30E-09	+
109	hsa-miR-5195-3p	2.03E-07	+
110	hsa-miR-3188	4.84E-08	-
111	hsa-miR-6848-5p	6.01E-07	+
112	hsa-miR-1233-5p	3.76E-06	+
113	hsa-miR-6717-5p	2.38E-05	+
114	hsa-miR-3195	7.67E-06	-
115	hsa-miR-6757-5p	1.58E-06	-
116	hsa-miR-8072	1.17E-05	-
117	hsa-miR-4745-5p	5.89E-07	+
119	hsa-miR-6776-5p	1.26E-07	-
120	hsa-miR-371a-5p	9.22E-05	+
121	hsa-miR-1227-5p	9.64E-05	-
122	hsa-miR-7150	0.000252	-
123	hsa-miR-1915-3p	2.18E-09	-
124	hsa-miR-187-5p	2.81E-27	-
125	hsa-miR-614	1.65E-21	-
126	hsa-miR-19b-3p	1.33E-19	+
127	hsa-miR-1225-5p	6.67E-13	-
128	hsa-miR-451a	2.23E-10	-
129	hsa-miR-939-5p	1.89E-11	+
130	hsa-miR-223-3p	9.32E-11	-
131	hsa-miR-1228-5p	1.49E-09	+
132	hsa-miR-125a-3p	1.07E-05	+
133	hsa-miR-92b-5p	1.09E-11	+
134	hsa-miR-22-3p	9.71E-07	+
135	hsa-miR-4271	5.64E-07	+
136	hsa-miR-642b-3p	6.99E-06	-
137	hsa-miR-6075	1.17E-05	+
138	hsa-miR-6125	1.63E-05	+
139	hsa-miR-887-3p	1.68E-05	+
140	hsa-miR-6851-5p	1.97E-05	-
141	hsa-miR-6763-5p	3.54E-05	-
142	hsa-miR-3928-3p	4.67E-05	-
143	hsa-miR-4443	5.36E-05	+
144	hsa-miR-3648	6.01E-05	+
145	hsa-miR-149-3p	9.80E-05	-

[0882]

146	hsa-miR-4689	1.01E-04	+
147	hsa-miR-4763-3p	1.20E-04	+
148	hsa-miR-6729-5p	1.28E-04	+
149	hsa-miR-3196	1.31E-04	+
150	hsa-miR-8069	1.84E-04	+
151	hsa-miR-1268a	2.58E-04	+
152	hsa-miR-4739	2.68E-04	+
153	hsa-miR-1268b	3.37E-04	+
154	hsa-miR-5698	4.34E-04	-
155	hsa-miR-6752-5p	5.63E-04	+
156	hsa-miR-4507	6.34E-04	+
157	hsa-miR-564	6.68E-04	-
158	hsa-miR-4497	8.11E-04	-
159	hsa-miR-6877-5p	8.21E-04	-
160	hsa-miR-6087	8.91E-04	-
161	hsa-miR-4731-5p	1.15E-03	-
162	hsa-miR-615-5p	1.25E-03	-
163	hsa-miR-760	1.42E-03	-
164	hsa-miR-6891-5p	1.71E-03	+
165	hsa-miR-6887-5p	1.82E-03	-
166	hsa-miR-4525	2.09E-03	-
167	hsa-miR-1914-3p	2.11E-03	-
168	hsa-miR-619-5p	2.61E-03	-
169	hsa-miR-5001-5p	3.01E-03	-
170	hsa-miR-6722-3p	3.88E-03	+
171	hsa-miR-3621	4.02E-03	-
172	hsa-miR-4298	7.88E-03	-
173	hsa-miR-675-5p	8.33E-03	-
174	hsa-miR-4655-5p	9.06E-03	+

[0883]

[0884]

(실시예 4)

[0885]

<테스트 검체군 검체를 이용한 복수의 유전자 마커의 조합에 의한 폐암 특이적인 판별 성능의 평가 방법>

[0886]

본 실시예에서는 실시예 1에서 선정된 유전자 마커를 사용하고, 참고예 2에 기재된 검체군의 학습 검체군을 대상으로 하여 실시예 1에 기재된 방법과 마찬가지로의 방법에 의해 폐암 환자와 건강체, 췌장암 환자, 담도암 환자, 대장암 환자, 위암 환자, 간암 환자, 및 췌담도 양성 질환 환자로 이루어지는 대조군의 혈청 중의 miRNA의 유전자 발현량의 비교를 행하여 진단용 유전자를 선택했다. 그 결과, 선택된 서열번호 561~579로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 더 조합하여 폐암 특이적인 판별 성능을 평가하는 방법을 검토했다.

[0887]

구체적으로는, 우선 상기 참고예 2에서 얻은 학습 검체군과 테스트 검체군의 miRNA 발현량을 모두 quantile normalization에 의해 정규화했다. 이어서, 서열번호 1~174 및 561~579로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나의 발현량 측정값을 적어도 1개 이상 포함하는 1~4개의 조합에 대해서 피셔의 판별 분석을 행하여 폐암의 존재의 유무를 판별하는 판별식을 구축했다. 이어서, 폐암 환자군을 양성 검체군, 한편 건강체군, 췌장암 환자군, 담도암 환자군, 대장암 환자군, 위암 환자군, 간암 환자군, 및 췌담도 양성 질환 환자군을 음성 검체군으로 해서, 상기에서 작성한 판별식을 이용하여 테스트 검체군에 있어서의 정밀도·감도·특이도를 산출하고, 선정된 폴리뉴클레오티드의 판별 성능을 독립된 검체에서 검증했다.

[0888]

상기 서열번호(표 1의 miRNA 마커에 대응하는 서열번호 1~174 및 561~579)로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 대부분이 폐암의 존재의 유무의 판별에 있어서 비교적 높은 정밀도, 감도, 특이도를 제공할 수 있는 데다가, 폐암을 그 밖의 암으로부터 특이적으로 식별 가능했다. 표적 마커와 특이적으로 결합 가능한 폴리뉴클레오티드로서, 예를 들면 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 19,

21, 26, 29, 31, 52, 53, 63, 65, 69, 72, 87, 90, 113, 124, 125, 126, 128, 130, 143, 148, 160, 162, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 및 579로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드로 이루어지는 군(암종 특이성 폴리뉴클레오타이드군 1)에서 선택되는 복수개의 폴리뉴클레오타이드의 조합 중, 암종 특이성 폴리뉴클레오타이드군 1에 포함되는 서열번호 1, 2, 3, 10, 63, 113, 124, 125, 126, 128, 130, 143, 160, 561, 568, 573, 및 578로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드로 이루어지는 군(암종 특이성 폴리뉴클레오타이드군 2)에서 선택되는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 이상 포함하는 조합에 있어서 고정밀도로 폐암을 그 밖의 암으로부터 특이적으로 식별 가능했다.

[0889] 상기 암종 특이성이 있는 폴리뉴클레오타이드의 조합의 갯수로서는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 그 이상의 갯수를 조합이 가능하지만, 4개 이상의 조합에 있어서 판별 정밀도 90% 이상을 나타낼 수 있었다.

[0890] 구체적으로 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 이용하여 측정한 경우의 판별 정밀도를 표 8-1에 나타낸다. 예를 들면, 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 1개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 94.2%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 91.4%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 2개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 98.7%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 97.5%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 3개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 99.2%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 98.5%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 4개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 99.7%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 99.0%를 나타냈다.

[0891] 그리고 또한, 구체적으로 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 이용하여 측정한 경우의 판별 정밀도를 표 8-2에 나타낸다. 예를 들면, 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 1개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 94.0%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 92.4%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 2개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 97.2%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 96.0%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 3개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 99.5%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 98.0%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 4개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 100%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 98.0%를 나타냈다.

[0892] 그리고 또한, 구체적으로 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 이용하여 측정한 경우의 판별 정밀도를 표 8-3에 나타낸다. 예를 들면, 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 1개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 85.7%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 84.3%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 2개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 97.0%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 97.0%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 3개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 99.0%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 98.5%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 4개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 99.5%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 100%를 나타냈다.

[0893] 그리고 또한, 구체적으로 서열번호 10으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 이용하여 측정한 경우의 판별 정밀도를 표 8-4에 나타낸다. 예를 들면, 서열번호 10으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도 1개 포함하는 1개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 64.0%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 61.6%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 10으로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오타이드를 적어도

측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 52.8%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 53.5%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 578로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 적어도 1개 포함하는 2개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 96.2%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 94.9%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 578로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 적어도 1개 포함하는 3개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 98.5%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 96.5%를 나타냈다. 또한, 예를 들면 서열번호 578로 나타내어지는 염기서열 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 적어도 1개 포함하는 4개의 조합을 이용하여 측정한 경우, 학습 검체군에 있어서 정밀도 99.2%, 테스트 검체군에 있어서 정밀도 99.0%를 나타냈다.

[0907] 그리고 또한, 서열번호 1, 113, 126, 561로 나타내어지는 염기서열의 측정 값을 이용하여 학습 검체군의 폐암 환자 17명, 건상체 99명, 췌장암 환자 75명, 담도암 환자 62명, 대장암 환자 32명, 위암 환자 35명, 식도암 환자 32명, 간암 환자 33명, 및 췌담도 양성 질환 환자 13명을 비교한 경우, 학습 검체군에서는 폐암 환자군과 그 밖의 군의 판별 득점이 유의하게 분리되는 분산도가 얻어지고(도 4A 도면 참조), 또한 그 결과는 테스트 검체군에서도 재현이 가능했다(도 4B 도면 참조).

[0908] (표 8-1)

서열번호	학습 검체군			검증 검체군		
	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)
1	94.2	100	94.0	91.4	87.5	91.6
1_113	98.7	100	98.7	97.5	100	97.4
1_52_126	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_53_113_125	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_10_63_113	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_19_113_143	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9
1_10_113_126	99.7	100	99.7	99.0	100	98.9
1_2_10_113	99.7	100	99.7	98.5	100	98.4

[0909]

[0910] (표 8-2)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)	정밀도(%)	감도(%)	특이도(%)
2	94.0	94.1	94.0	92.4	100	92.1
2_126	97.2	100	97.1	96.0	100	95.8
1_2_113	99.5	100	99.5	98.0	100	97.9
2_19_53_113	99.2	100	99.2	97.5	100	97.4
2_72_113_125	99.0	100	99.0	96.5	100	96.3
2_19_72_113	99.0	100	99.0	97.0	100	96.8
2_19_113_579	98.5	100	98.4	96.5	100	96.3
1_2_19_113	100	100	100	98.0	100	97.9

[0911]

[0912] (표 8-3)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
3	85.7	94.1	85.3	84.3	100	83.7
3_126	97.0	94.1	97.1	97.0	100	96.8
1_3_113	99.0	100	99.0	98.5	100	98.4
3_125_128_568	98.5	100	98.4	97.0	100	96.8
1_3_10_113	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9
3_113_125_126	99.5	94.1	99.7	100	100	100
1_3_126_573	98.5	100	98.4	98.0	100	97.9
3_126_130_561	98.2	94.1	98.4	98.0	100	97.9

[0913]

[0914] (표 8-4)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
10	64.0	82.4	63.2	61.6	75.0	61.1
2_10	94.0	100	93.7	92.4	100	92.1
1_10_113	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9
1_10_113_143	99.0	100	98.9	99.5	100	99.5
1_10_113_569	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9
1_10_113_562	98.7	100	98.7	99.0	100	98.9
1_10_113_578	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_7_10_113	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9

[0915]

[0916] (표 8-5)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
63	79.4	94.1	78.7	80.8	75.0	81.1
63_126	95.7	94.1	95.8	97.5	100	97.4
1_63_113	98.2	100	98.2	98.0	100	97.9
1_63_567_578	99.5	100	99.5	97.5	100	97.4
1_53_63_578	98.2	100	98.2	98.0	100	97.9
1_63_162_573	98.0	100	97.9	97.5	87.5	97.9
1_63_162_578	98.5	100	98.4	98.0	100	97.9
1_63_576_578	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9

[0918] *

[0919] (표 8-6)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
113	67.8	76.5	67.5	69.2	100	67.9
2_113	97.7	100	97.6	95.5	100	95.3
1_19_113	99.5	100	99.5	99.0	100	98.9
1_10_113_567	99.5	100	99.5	99.0	100	98.9
1_53_63_113	99.0	100	99.0	98.0	100	97.9
1_53_113_143	99.0	100	99.0	98.0	100	97.9
2_19_113_125	99.0	100	99.0	98.0	100	97.9
2_10_113_130	99.2	100	99.2	99.5	100	99.5

[0920]

[0921] (표 8-7)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
124	79.6	94.1	79.0	76.8	100	75.8
2_124	95.0	100	94.8	91.4	100	91.1
1_113_124	98.5	100	98.4	97.5	100	97.4
113_124_125_126	99.0	94.1	99.2	99.0	100	98.9
124_125_128_568	98.0	100	97.9	94.9	100	94.7
113_124_125_162	99.0	100	99.0	98.0	100	97.9
52_124_126_561	98.0	94.1	98.2	98.0	100	97.9
19_113_124_126	98.0	94.1	98.2	99.0	100	98.9

[0922]

[0923] (표 8-8)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
125	77.6	82.4	77.4	73.7	87.5	73.2
113_125	94.7	100	94.5	93.4	100	93.2
2_113_125	99.0	100	99.0	96.5	100	96.3
1_113_125_160	99.5	100	99.5	98.5	100	98.4
31_113_125_568	99.0	100	98.9	98.0	100	97.9
2_53_113_125	99.2	100	99.2	98.0	100	97.9
1_10_113_125	99.5	100	99.5	99.0	100	98.9
1_113_125_143	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9

[0924]

[0925] (표 8-9)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
126	90.4	94.1	90.3	92.4	100	92.1
1_126	96.7	100	96.6	95.5	100	95.3
1_113_126	99.7	100	99.7	98.0	100	97.9
1_126_561_573	98.5	100	98.4	97.5	100	97.4
113_125_126_568	98.5	100	98.4	98.5	100	98.4
113_125_126_561	99.0	94.1	99.2	98.5	100	98.4
1_113_125_126	99.7	100	99.7	99.0	100	98.9
1_52_126_561	99.5	100	99.5	98.0	100	97.9

[0926]

[0927] (표 8-10)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
128	81.4	82.4	81.4	81.3	87.5	81.1
1_128	96.2	100	96.1	94.9	100	94.7
1_113_128	98.7	100	98.7	97.5	100	97.4
26_113_125_128	97.7	94.1	97.9	98.5	100	98.4
1_113_125_128	99.0	100	99.0	99.0	100	98.9
1_10_113_128	99.2	100	99.2	99.5	100	99.5
31_113_125_128	97.5	94.1	97.6	99.0	100	98.9
2_19_113_128	99.0	100	99.0	97.0	100	96.8

[0928]

[0929] (표 8-11)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
130	83.4	88.2	83.2	87.4	100	86.8
1_130	96.2	100	96.1	94.4	100	94.2
1_113_130	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_3_130_143	97.7	100	97.6	99.0	100	98.9
1_10_113_130	99.5	100	99.5	99.5	100	99.5
1_63_130_578	98.7	100	98.7	98.5	100	98.4
124_125_130_568	98.5	100	98.4	96.5	100	96.3
2_19_113_130	99.0	100	99.0	98.0	100	97.9

[0930]

[0931] (표 8-12)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
143	64.6	58.8	64.8	66.2	62.5	66.3
1_143	96.0	100	95.8	93.9	87.5	94.2
1_113_143	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9
1_3_126_143	99.0	100	98.9	98.0	100	97.9
1_63_130_143	97.7	100	97.6	98.0	100	97.9
1_10_52_143	98.0	100	97.9	100	100	100
2_19_113_143	98.5	100	98.4	96.5	100	96.3
63_124_130_143	96.2	94.1	96.3	96.0	100	95.8

[0932]

[0933] (표 8-13)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
160	70.9	70.6	70.9	67.2	37.5	68.4
2_160	96.0	100	95.8	92.4	100	92.1
1_113_160	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_10_113_160	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9
7_113_125_160	99.0	100	99.0	97.5	100	97.4
1_113_160_567	99.5	100	99.5	98.0	100	97.9
1_113_160_578	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9
2_19_113_160	99.5	100	99.5	98.0	100	97.9

[0934]

[0935] (표 8-14)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
561	84.9	88.2	84.8	81.8	87.5	81.6
126_561	96.5	94.1	96.6	97.5	100	97.4
1_113_561	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9
113_125_130_561	97.7	94.1	97.9	99.5	100	99.5
7_126_143_561	98.5	100	98.4	98.5	100	98.4
1_113_126_561	100	100	100	99.0	100	98.9
1_126_561_568	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9
7_113_126_561	99.2	94.1	99.5	98.5	100	98.4

[0936]

[0937] (표 8-15)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
568	60.2	58.8	60.3	67.2	100	65.8
1_568	97.0	100	96.8	96.0	100	95.8
1_2_568	99.0	100	98.9	96.0	100	95.8
7_125_126_568	99.2	100	99.2	98.0	100	97.9
124_125_126_568	98.5	100	98.4	98.0	100	97.9
7_113_125_568	98.5	100	98.4	98.0	100	97.9
1_113_125_568	99.5	100	99.5	98.0	100	97.9
113_125_128_568	97.5	100	97.4	98.5	100	98.4

[0938]

[0939] (표 8-16)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
573	53.0	35.3	53.8	53.5	12.5	55.3
1_573	96.5	100	96.3	95.5	100	95.3
1_113_573	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9
113_125_126_573	98.2	94.1	98.4	99.5	100	99.5
1_113_125_573	99.2	100	99.2	98.5	100	98.4
1_53_113_573	98.7	100	98.7	97.5	100	97.4
1_124_126_573	97.7	100	97.6	96.5	100	96.3
1_63_130_573	98.7	100	98.7	98.0	100	97.9

[0940]

[0941] (표 8-17)

서열번호	학습 검체군			테스트 검체군		
	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)	정밀도 (%)	감도 (%)	특이도 (%)
578	52.8	52.9	52.8	53.5	50.0	53.7
1_578	96.2	100	96.1	94.9	100	94.7
1_113_578	98.5	100	98.4	96.5	100	96.3
1_126_567_578	98.5	100	98.4	97.5	100	97.4
1_19_113_578	99.2	100	99.2	99.0	100	98.9
31_126_561_578	97.5	94.1	97.6	97.5	100	97.4
1_126_160_578	98.7	100	98.7	97.0	100	96.8
1_113_125_578	98.7	100	98.7	98.5	100	98.4

[0942]

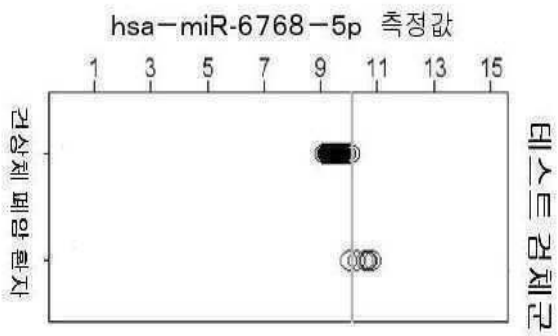
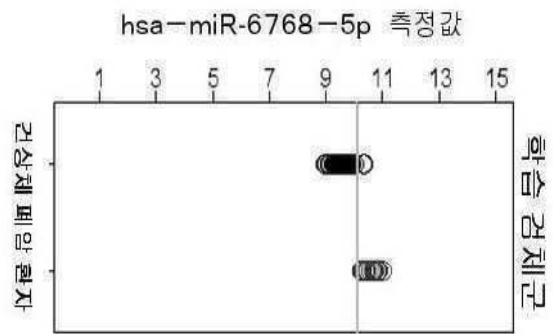
산업상 이용가능성

[0943] 산업상 이용 가능성

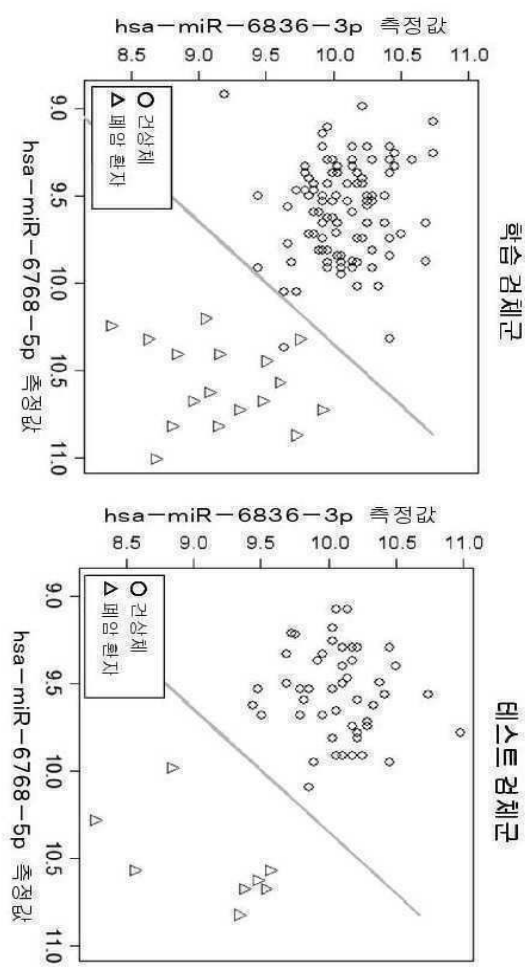
[0944] 본 발명에 의해, 간이하고 또한 저렴한 방법으로 폐암을 효과적으로 검출할 수 있기 때문에 폐암의 조기 발견, 진단, 및 치료가 가능해진다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 환자 혈액을 이용하여 폐암을 저침습적으로 검출할 수 있기 때문에 폐암을 간편하고 또한 신속하게 검출하는 것이 가능해진다.

[0945] 본 명세서에서 인용한 모든 간행물, 특허, 및 특허출원을 그대로 참고로서 본 명세서에 포함하는 것으로 한다.

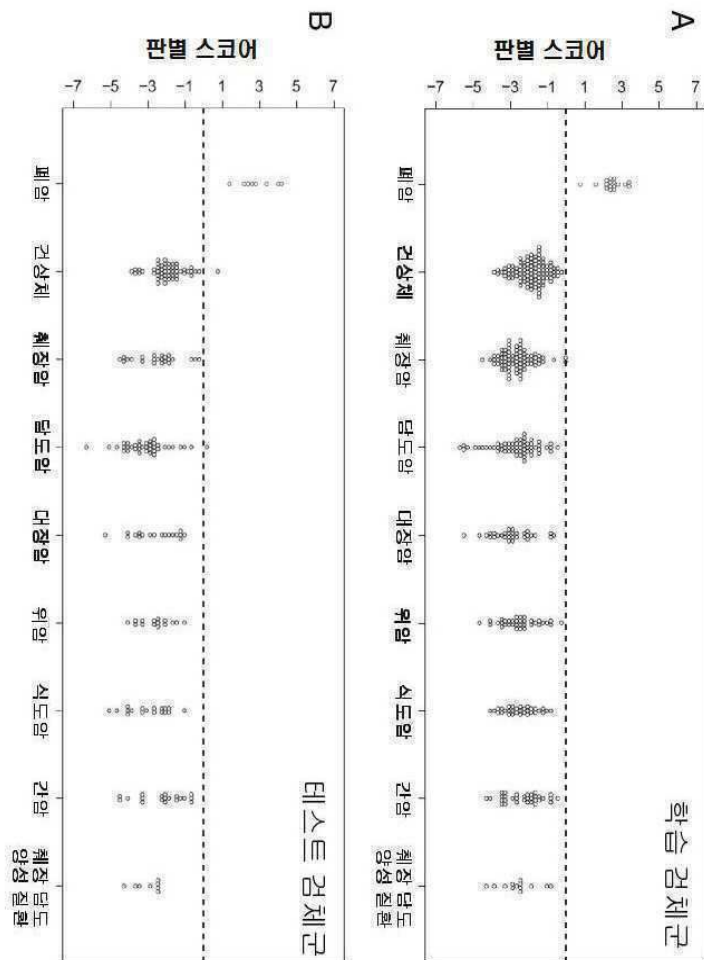
도면2



도면3



도면4



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Toray Industries, Inc.

National Cancer Center

<120> Kit and method for detecting lung cancer

<130> PH-6239-PCT

<150> JP 2014-125561

<151> 2014-06-18

<160> 618

<170> PatentIn version 3.5

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens
 <400> 1
 cacacaggaa aagcggggcc cug 23
 <210> 2
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 augccucucc cgccccgca g 21

 <210> 3
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 uagggguggg ggaauucagg ggugu 25
 <210> 4
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 ugagcaccac acaggccggg cgc 23
 <210> 5
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 ccggccgccc gcuccgcccc g 21
 <210> 6
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 cgggagcugg ggucugcagg u 21

<210> 7
 <211> 17
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 ccccgccacc gccuugg 17
 <210> 8
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 8
 cuccuggggc ccgcacucuc gc 22
 <210> 9
 <211> 17
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 gggagaaggg ucggggc 17
 <210> 10
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 10
 ugagggaccc aggacaggag a 21
 <210> 11
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 cggggugggu gaggucgggc 20
 <210> 12
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 12	
uggggaggug uggagucagc au	22
<210> 13	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 13	
gcccaggacu uugugcgggg ug	22
<210> 14	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 14	
uggggaaggc uugcaggga aga	23
<210> 15	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 15	
ucgggccugg gguuggggga gc	22
<210> 16	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 16	
ucaaaaucag gagucggggc uu	22
<210> 17	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 17	
gccggggcuu ugggugaggg	20
<210> 18	
<211> 23	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 18	
ugaggauaug gcagggaagg gga	23
<210> 19	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 19	
ugaggggccu cagaccgagc uuuu	24
<210> 20	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 20	
ggugggcccg ccgugccuga gg	22
<210> 21	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 21	
ugguggagga agagggcagc uc	22
<210> 22	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 22	
cggcggggac ggcgauuggu c	21
<210> 23	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 23	

ggguggggau uuguugcauu ac	22
<210> 24	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 24	
auccuaguca cggcacca	18
<210> 25	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 25	
ugggggugug gggagagaga g	21
<210> 26	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 26	
uggggguggu cucuagccaa gg	22
<210> 27	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 27	
uuggggauug ggucaggcca gu	22
<210> 28	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 28	
guuggggugc aggggucugc u	21
<210> 29	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 29
 ggaggcgag gcucggaag gcg 23
 <210> 30
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 ggcuggucag augggagug 19

 <210> 31
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 ucggggaguc uggggucgg aa 23
 <210> 32
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 ggaucgagu cacggacca 20
 <210> 33
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 ccugagccc ggccgcgag 20
 <210> 34
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 34
 ccccggaac gucgagacug gagc 24

<210> 35
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 35
 guaggugaca gucaggggcg g 21
 <210> 36
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 36
 cccaugccuc cugccgcggu c 21
 <210> 37
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 37
 ugggcgaggg gugggcucuc agag 24
 <210> 38
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 ccccuagggc ugggcaggcg ga 22
 <210> 39
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 39
 caggaguggg gggugggacg u 21
 <210> 40
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 40	
ggcuggagcg agucagugg ug	22
<210> 41	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 41	
gggggccgau acacuguacg aga	23
<210> 42	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 42	
ggggcuguga uugaccagca gg	22
<210> 43	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 43	
gguggggggu guuuuuu	18
<210> 44	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 44	
ugggagggcg uggaugagg ug	22
<210> 45	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 45	
gugggugcug guggagccg ug	22
<210> 46	
<211> 18	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 46	
uucccagcca acgcacca	18
<210> 47	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 47	
agcaggugcg gggcggcg	18
<210> 48	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 48	
cggggccgua gcacugucug aga	23
<210> 49	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 49	
acccacucc ugguacc	17
<210> 50	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 50	
ucaccuggcg ggcccgccca g	21
<210> 51	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 51	

gagggcagcg uggguguggc gga	23
<210> 52	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 52	
aggggacuuuu gggggcagau gug	23
<210> 53	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
agagaugaag cgggggggcg	20
<210> 54	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 54	
uggggcgggg cagguccug c	21
<210> 55	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 55	
aggggggcac ugcgcaagca aagcc	25
<210> 56	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 56	
gggacccagg gagagacgua ag	22
<210> 57	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 57	
gugaggcggg gccaggagg ugugu	25
<210> 58	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 58	
uggggcggag cuuccggag	19
<210> 59	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 59	
gccggacaag agggagg	17
<210> 60	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 60	
cggugagcgc ucgcuggc	18
<210> 61	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 61	
ugggcagggg cuuauuguag gag	23
<210> 62	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 62	
ccagggggau gggcgagcuu ggg	23

<210> 63	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 63	
uuagggagua gaaggguggg gag	23
<210> 64	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 64	
gugaaggccc ggcggaga	18
<210> 65	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 65	
gugaguggga gccggugggg cug	23
<210> 66	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 66	
uaggaugggg gugagaggug	20
<210> 67	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 67	
cggggcagcu caguacagga u	21
<210> 68	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 68	
cucggggcag gcggcuggga gcg	23
<210> 69	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 69	
ugggagggga gaggcagcaa gca	23
<210> 70	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 70	
ccgggagaag gagguggccu gg	22
<210> 71	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 71	
ucagggaguc aggggagggc	20
<210> 72	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 72	
guggguuggg gcgggcucug	20
<210> 73	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 73	
uggggaaggc gucagugucg gg	22
<210> 74	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 74	
guguggccgg caggcgggug g	21
<210> 75	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 75	
ggcgggugcg ggggugg	17
<210> 76	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 76	
cagggcaggg aaggugggag ag	22
<210> 77	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 77	
cgagggguag aagagcacag ggg	23
<210> 78	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 78	
auccaccuc ugccacca	18
<210> 79	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 79	

cagggcuggc agugacaugg gu	22
<210> 80	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 80	
ucgaggacug guggaagggc cuu	23
<210> 81	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 81	
gagacugggg uggggcc	17
<210> 82	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 82	
agaagaaggc ggucggucug cgg	23
<210> 83	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 83	
ugggggagau gggguuga	19
<210> 84	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 84	
cugggagggg cuggguuugg c	21
<210> 85	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 85
 accacugcac uccagccuga g 21
 <210> 86
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 86
 ggggaacugu agauggaaaag gc 22
 <210> 87
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 87
 agggggcgca gucacugacg ug 22
 <210> 88
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 88
 cugggcucgg gacgcgcggc u 21
 <210> 89
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 89
 acaggagugg gggugggaca u 21
 <210> 90
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 90
 ccaggagugg ggacugag 18

<210> 91
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 91
 accuugccuu gcugcccggg cc 22
 <210> 92
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 92
 ggugggcuuc ccggaggg 18
 <210> 93
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 93
 uggggagcgg cccccgggug gg 22
 <210> 94
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 94
 cgggccggag gucaagggcg u 21
 <210> 95
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 95
 caggaggcag ugggcgagca gg 22
 <210> 96
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 96	
cgggggcggg gccgaagcgc g	21
<210> 97	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 97	
ucggggcgaug ggggaggag gcugg	25
<210> 98	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 98	
aaggacagg gaggucgug g	21
<210> 99	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 99	
agcggugcuc cugcgggccg a	21
<210> 100	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 100	
uugaucucgg aagcuaagc	19
<210> 101	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 101	
cguggaggac gaggaggagg c	21
<210> 102	
<211> 24	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 102	
uguaggcaug aggcagggcc cagg	24
<210> 103	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 103	
uggcggcggu aguuaugggc uu	22
<210> 104	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 104	
agggccagag gagccuggag ugg	23
<210> 105	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 105	
ugugggacug caaaugggag	20
<210> 106	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 106	
ggaggccggg guggggcggg gcgg	24
<210> 107	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 107	

aucccaccac ugccaccau	19
<210> 108	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 108	
ccccggggag cccggcg	17
<210> 109	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 109	
auccaguucu cugagggggc u	21
<210> 110	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 110	
agaggcuuug ugcggauacg ggg	23
<210> 111	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 111	
ugggggcugg gaugggccau ggu	23
<210> 112	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 112	
agugggaggc cagggcacgg ca	22
<210> 113	
<211> 22	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 113	
aggcgaugug gggauaguaga ga	22
<210> 114	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 114	
cgcgccgggc ccggguu	17
<210> 115	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 115	
uagggauuggg aggccaggau ga	22
<210> 116	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 116	
ggcggcgggg agguaggcag	20
<210> 117	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 117	
ugaguggggc ucccgggacg gcg	23
<210> 118	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 118	
caggcagaag uggggcugac agg	23

<210> 119	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 119	
ucugggugca guggggguu	19
<210> 120	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 120	
acucaaacug ugggggcacu	20
<210> 121	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 121	
guggggccag gcggugg	17
<210> 122	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 122	
cuggcagggg gagaggua	18
<210> 123	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 123	
ccccagggcg acgcggcggg	20
<210> 124	
<211> 22	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 124
 ggcuacaaca caggaccgg gc 22
 <210> 125
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 gaacgccugu ucuugccagg ugg 23
 <210> 126
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 126
 ugugcaaauc caugcaaac uga 23
 <210> 127
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 guggguacgg ccagugggg gg 22
 <210> 128
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 aaaccguuac cauucugag uu 22
 <210> 129
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 129
 uggggagcug aggcucuggg ggug 24
 <210> 130

<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 130	
ugucaguuug ucaaaauaccc ca	22
<210> 131	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 131	
gugggcgggg gcaggugugu g	21
<210> 132	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 132	
acaggugagg uucuugggag cc	22
<210> 133	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 133	
agggacggga cgcggugcag ug	22
<210> 134	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 134	
aagcugccag uugaagaacu gu	22
<210> 135	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 135	
gggggaagaa aaggugggg	19
<210> 136	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 136	
agacacauuu ggagaggac cc	22
<210> 137	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 137	
acggcccagg cggcauuggu g	21
<210> 138	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 138	
gcggaaggcg gagcggcgga	20
<210> 139	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 139	
gugaacgggc gccauccga gg	22
<210> 140	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 140	
aggagguggu acuaggggcc agc	23
<210> 141	

<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	141	
cuggggagug gcuggggag		19
<210>	142	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	142	
ggaggaaccu uggagcuucg gc		22
<210>	143	
<211>	17	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	143	
uuggaggcgu ggguuuu		17
<210>	144	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	144	
agccgcgggg aucgccgagg g		21
<210>	145	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	145	
agggagggac gggggcugug c		21
<210>	146	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	146	

uugaggagac augguggggg cc	22
<210> 147	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 147	
aggcaggggc uggugcuggg cggg	24
<210> 148	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 148	
ugggcgaggg cggcugagcg gc	22
<210> 149	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 149	
cggggcggca ggggccuc	18
<210> 150	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 150	
ggaugguugg gggcggucgg cgu	23
<210> 151	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 151	
cgggcguggu gguggggg	18
<210> 152	
<211> 25	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 152	
aagggaggag gagcggaggg gcccu	25
<210> 153	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 153	
cgggcguggu ggugggggug	20
<210> 154	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 154	
ugggggagug cagugauugu gg	22
<210> 155	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 155	
ggggggugug gagccagggg gc	22
<210> 156	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 156	
cuggguuggg cugggcuggg	20
<210> 157	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 157	
aggcacggug ucagcaggc	19

<210> 158	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 158	
cuccgggacg gcugggc	17
<210> 159	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 159	
agggccgaag gguggaagcu gc	22
<210> 160	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 160	
ugaggcgggg gggcgagc	18
<210> 161	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 161	
ugcugggggc cacaugagug ug	22
<210> 162	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 162	
gggggucccc ggugcucgga uc	22
<210> 163	
<211> 20	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 163	
cggcucuggg ucugugggga	20
<210> 164	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 164	
uaaggagggg gaugagggg	19
<210> 165	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 165	
uggggggaca gaugagagg aca	23
<210> 166	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 166	
gggggggaugu gcaugcuggu u	21
<210> 167	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 167	
ggaggggucc cgcacuggga gg	22
<210> 168	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
gcugggauua caggcaugag cc	22

<210> 169	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
agggcuggac ucagcggcgg agcu	24
<210> 170	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
ugcagggguc gggugggcca gg	22
<210> 171	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	
cgcgggucgg ggucugcagg	20
<210> 172	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
cugggacagg aggaggaggc ag	22
<210> 173	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 173	
uggugcggag agggcccaca gug	23
<210> 174	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 174	
caccggggau ggcagagggu cg	22
<210> 175	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 175	
ccaggcacac aggaaaagcg gggcccuggg uucggcugcu accccaaagg ccacauucuc	60
cugugcacac ag	72
<210> 176	
<211> 63	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 176	
ggcuccgcag ggcccuggcg caggcaucca gacagcgggc gaaugccucc cccggccccg	60
cag	63
<210> 177	
<211> 69	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 177	
uggggguaggg gugggggaau ucaggggugu cgaacucaug gcugccaccu uugugucucc	60
auccugcag	69
<210> 178	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 178	
cccgggaccu ugguccaggc gcuggucugc guggugcucg gguggauaag ucugaucuga	60
gcaccacaca ggccgggcgc cgggaccaag ggggcuc	97
<210> 179	
<211> 80	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 179
 cgggaauGCC gcggcgggga cggcgauugg uccguaugug uggugccacc ggccgccggc 60
 uccgccccgg cccccgcccc 80
 <210> 180
 <211> 61
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400>
 > 180
 gggggcggga gcuggggucu gcagguucgc acugaugccu gcucgccug ucuccgcua 60
 g 61
 <210> 181
 <211> 91
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 181
 acgcccccg ccccgccacc gccuuggagg cugaccucu acuuucgguc ggucuucuuc 60
 ccugggcuug guuugggggc gggggagugu c 91
 <210> 182
 <211> 84
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 182
 gcuggcgucg gucugggga gcggccccc ggugggccuc ugcucuggcc ccuccgggg 60

 cccgcacucu cgcucugggc ccgc 84
 <210> 183
 <211> 86
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 183
 agggagaagg gucggggcag ggagggcagg gcaggcucug ggguggggg ucugugaguc 60
 agccacggcu cugcccacgu cucccc 86
 <210> 184

<211> 72
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 184
 gagucugagg gaccaggac aggagaaggc cuauggugau uugcauucuu ccugcccugg 60
 cuccauccuc ag 72

 <210> 185
 <211> 73
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 185
 cggcgcacggc ggggugggug aggucgggcc ccaagacucg ggguuugccg ggcgccucag 60
 uucaccgcgg ccg 73
 <210> 186
 <211> 66
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 186
 gggcaugggg aggugaggag ucagcauggg gcuaggaggc cccgcgcuga cccgccuucu 60
 ccgcag 66
 <210> 187
 <211> 71
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400>
 > 187
 ugaccacccc cgggcaaaga ccugcagauc ccuguuaga gacgggccca ggacuuugug 60
 cggggugccc a 71
 <210> 188
 <211> 79
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 cagccugggg aaggcuuggc aggggaagaca caugagcagu gccuccacuu cacgccucuc 60

ccuugucucc uuucccuag	79
<210> 189	
<211> 69	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 189	
ggcccucggg ccuggggguug ggggagcucu guccugucuc acucauugcu ccuccccugc	60
cuggcccag	69
<210> 190	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 190	
uagaggcagu uucaacagau guguagacuu uugauaugag aaauugguuu caaaucagg	60
agucggggcu uuacugcuu u	81
<210> 191	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 191	
uacaggccgg ggcuuugggu gagggacccc cggagucugu cacggucuca ccccaacucu	60
gccccag	67
<210> 192	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 192	
cguggugagg auauggcagg gaaggggagu uucccucua ucccuucucc ccaguaaucu	60
ucaucaug	68
<210> 193	
<211> 75	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 193
aagcaagacu gagggggccuc agaccgagcu uuuggaaaau agaaaagucu cgcucucugc 60
cccucagccu aacuu 75
<210> 194
<211> 115
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400>
> 194
ggugccgagg gccguccggc auccuaggcg ggucgcugcg guaccuccu ccugucugug 60
gcggugggau cccguggccg uguuuuccug guggcccgcc cgugccugag guuuc 115
<210> 195
<211> 62
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 195
gaggguggug gaggaagagg gcagcucca ugacugccug accgccuucu cuccucuccc 60
ag 62
<210> 196
<211> 75
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 196
ucaucccugg guggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc 60
ccggccugug gaaga 75
<210> 197
<211> 68
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 197
gugcaaagag caggaggaca ggggauuuau cucccaaggg aggucccccug auccuaguca 60
cggcacca 68
<210> 198
<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

ggggcugggg guguggggag agagagugca cagccagcuc agggauuaaa gcucuuucuc 60

ucucucucuc uccacuucc cugcag 86

<210> 199

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

agcccugggg guggucucua gccaaggcuc uggggucua ccuuggcug gucucugcuc 60

cgcag 65

<210> 200

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

gcuuguggg gauuggguca ggccaguguu caagggcccc uccucuagua cucccuguuu 60

guguucugcc acugacugag cuucuccca cag 93

<210> 201

<211> 137

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

> 201

agccagacaa gagggucaug gggagucacu gucaaccag agcaggcacu gccccugcga 60

ccagccuggg gcaucggguug gggugcaggg gucugcuggu gaugcuuucc aucucuugc 120

uuuguccuga uuguagc 137

<210> 202

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

ggcgagggga ggcgaggcu cggaaggcg cgcgaggcuc caggcuccuu cccgauccac 60

cgucuccuc gu	73
<210> 203	
<211> 109	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
ucccgcauuc ccucugcuu ggucaggugg ugcccuccu ccauggguag agccagagau	60
gguggguucu ggcuggucag augggagugg acagagaccc gggguccuc	109
<210> 204	
<211> 59	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 204	
cugugucggg gagucuggg uccggaauuc uccagagccu cugugcccu acuucccag	59
<210> 205	
<211> 55	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 205	
ccggauccga gucacggcac caaauuuc ggcuguccu gugaagagac cacca	55
<210> 206	
<211> 119	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 206	
agccugcgcc ggagccgggg ccugagcccg ggccgcgcag gccgugaacu cgucgagcug	60
cgcgugcggc cggugcucaa ccugccgggu ccuggcccg cgcucccgcg cgccugga	119
<210> 207	
<211> 136	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 207	
ccgcuugccu cgccagcgc agccccggcc gcugggcgca ccgucccggu ucgucccg	60

acguugcucu cuaccccgagg aacgucgaga cuggagcgcc cgaacugagc caccuucgcg 120

gaccccgaga gcggcg 136

<210> 208

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

accuguaggu gacagucagg ggcggggugu gguggggcug gggcuggccc ccuccucaca 60

ccucuccugg caugccccc ag 82

<210> 209

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

gugggucucg caucaggagg caaggccagg acccgugac ccaugccucc ugccgcgguc 60

ag 62

<210> 210

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

ucugggcgag gggugggcuc ucagaggggc uggcaguacu gcucugagc cugccucucc 60

ccag 64

<210> 211

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

ccagacccu ggggcugggc aggcggaaag aggucugaac ugccucugc uccuuggucu 60

ccggcag 67

<210> 212

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

uguguucccu auccuccuua ugucccaccc ccacuccugu uugaauuuu caccagaaac 60

aggagugggg ggugggacgu aaggaggau ggggaaagaa ca 102

<210> 213

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

ugcccaggcu ggagcgagug caguggugca gucaguccua gcucacugca gccucgaacu 60

ccugggcu 68

<210> 214

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

ugugcagugg gaaggggggc cgauacacug uacgagagug aguagcaggu cucacaguga 60

accggucucu uucccuacug uguc 84

<210> 215

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

caugagaaau ccugcugguc aaccuagcc cuggucagac ucuccggggc ugugauugac 60

cagcaggacu ucuaug 77

<210> 216

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

uggcagacc uugcucucuc acucuccua auggggcuga agacagcuca ggggcagggu 60

gggggguguu guuuuuguuu 80

<210> 217

<211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 217
 uggugggggu gggggguguu guuuuuguuu uugagacaga gucuugcucc gucgcccagg 60

 ccggagu 67
 <210> 218
 <211> 81
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 cuccugggga gggcguggau gaugguggga gaggagcccc acuguggaag ucugaccccc 60
 acaucgcccc accuucccca g 81
 <210> 219
 <211> 63
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 219
 aauggguggg ugcugguggg agccgugccc uggccacuca uucggcucuc ucccucaccc 60
 uag 63

 <210> 220
 <211> 49
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 220
 uucccagcca acgcacaaa aaugauaugg gucuuguuguc uggagaaac 49
 <210> 221
 <211> 105
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 221
 gcgggcggcg gcggcggcag cagcagcagg ugcggggcgg cggccgcgcu ggccgcucga 60
 cuccgcagcu gcucguucug cuucuccagc uugcgacca gcucc 105

<210> 222
 <211> 82
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 222
 ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac 60

 cggucucuuu uucagcugcu uc 82
 <210> 223
 <211> 93
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 223
 uacuuauaggc accccacucc ugguaccaua gucauaaguu aggagauguu agagcuguga 60
 guaccaugac uuaagugugg ugguuuuuaac aug 93
 <210> 224
 <211> 87
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 224
 gugaggcggg gccaggaggg uguguggcgu ggugcugcg gggccgucag ggugccugcg 60
 ggacgcucac cuggcuggcc cgcccag 87

 <210> 225
 <211> 61
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 225
 gagggcagcg ugguuguggc ggaggcaggc gugaccguuu gccgcccucu cgcugcucua 60
 g 61
 <210> 226
 <211> 87
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 226

accgcaggga aaaugaggga cuuuuggggg cagauguguu uccauuccac uaucauaaug 60

ccccuaaaaa uccuuauugc ucuugca 87

<210> 227

<211> 51

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

> 227

agagaugaag cgggggggcg gggucuugcu cuauugccua cgcugaucuc a 51

<210> 228

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

ccgagugggg cggggcaggu ccugcaggg acugugacac ugaaggaccu gcaccuucgc 60

ccacag 66

<210> 229

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

ccuggagggg ggcacugcgc aagcaaagcc agggacccug agaggcuug cuuccugcuc 60

cccuag 66

<210> 230

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

acugacuuug agucucuccu cagggugcug caggcaaagc uggggacca gggagagacg 60

uaagugaggg gagaug 76

<210> 231

<211> 153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231
 gcuccgcccc acgucgcaug cgcggcgga acgugggg cggagcuucc ggaggccccg 60
 cucugcugcc gaccugugg agcgagggu gaagccuccg gaugccaguc ccucaucgu 120
 ggccuggucg cgcugggcg aagggggcg agc 153

<210> 232

<211> 153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

gcuccgcccc acgucgcaug cgcggcgga acgugggg cggagcuucc ggaggccccg 60
 ccugcugcc gaccugugg agcgagggu gaagccuccg gaugccaguc ccucaucgu 120
 gggcgugc cgcugggcg aagggggcg agc 153

<210> 233

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

gcggccccc ucucucccg gugugcaau gugugugc gguguuagc cggacaagag 60
 ggaggug 67

<210> 234

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

gcagcccg gaggcucgc ugccugga ggcgucga agaagggc ggguggggcc 60
 gcgcacau cu gc 74

<210> 235

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

ccucaucuc ugggcaggg cuuauuguag gagucucga agagagcugu ggacugaccu 60
 gcuuuaacc uucccaggu ucccau 87

<210> 236
 <211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400>
 > 236
 ggccagccagg gggaugggcg agcuugggcc cauuccuuuc cuuacccuac cccccauecc 60
 ccuguag 67
 <210> 237
 <211> 82
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 237
 cugacuuuuu uagggaguag aaggguuggg agcaugaaca auguuucua cucccuaccc 60
 cuccacuccc caaaaaaguc ag 82
 <210> 238
 <211> 89
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 238
 agccuguggg aaagagaaga gcagggcagg gugaaggccc ggcgagaca cucugcccac 60
 cccacacccu gccuaugggc cacacagcu 89
 <210> 239
 <211> 71
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 239
 ggugaguggg agccgguggg gcuggaguua gggcacgccc ggggcugccc caccugcuga 60
 ccaccuccc c 71
 <210> 240
 <211> 84
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 240

augguccuc ccaauccagc cauuccucag accagguggc ucccagagcca cccagggcug	60
uaggaugggg gugagaggug cuag	84
<210> 241	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 241	
gcauccugua cugagcugcc ccgaggcccu ucaugcugcc cagcucgggg cagcucagua	60
caggauac	68
<210> 242	
<211> 64	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 242	
uccuguacug agcugccccc agcugggcag caugaagggc cucggggcag cucaguacag	60
gaug	64
<210> 243	
<211> 65	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 243	
gggugcucgg ggcaggcggc ugggagcggc ccucacauug auggcuccug ccaccuccuc	60
cgcag	65
<210> 244	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 244	
gugggagggg agaggcagca agcacacagg gccugggacu agcaugcuga ccuccuccu	60
gccccag	67
<210> 245	
<211> 63	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 245
 cuugccccggg agaaggaggu ggccuggaga gcugcugucu ccagccgccg ccugucucca 60

 cag 63
 <210> 246
 <211> 70
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 246
 acaaaauagcu ucagggaguc aggggagggc agaaauagau ggccuucucc ugcugggaag 60
 aaaguggguc 70
 <210> 247
 <211> 102
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 247
 gcuuauagag gaaaagaucg agggugguug gggcgggcuc uggggauuug gucucacagc 60
 ccggaucucc gccacuuac cuugguuacu cuccuuccuu cu 102

 <210> 248
 <211> 90
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 248
 gugucucucu ggagaccug cagccuuccc acccaccagg gagcuuucca ugggcugugg 60
 ggaaggcguc agugucgggu gaggaacac 90
 <210> 249
 <211> 87
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 249
 gugugccgg caggcgggug ggccggggcg gccgguggga accccgcccc gccccgcgcc 60
 cgcacucacc cgcccgucuc cccacag 87
 <210> 250

<211> 69
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400>
 > 250
 cuuucggcca gcgggacggc auccgaggug ggcuaggcuc gggcccugg cgggugcggg 60
 ggugggagg 69
 <210> 251
 <211> 66
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 251
 cagagcaggg cagggaaggu gggagagggg cccagcugac ccuccuguca cccgcuccuu 60
 gccag 66
 <210> 252
 <211> 64
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 252
 gaagcgagg gguagaagag cacagggguu cugauaaacc cuucugccug cauucucac 60
 ccag 64
 <210> 253
 <211> 73
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 253
 accuuuccag cucauccac cucugccacc aaaacacuca ucgcgggguc agagggagug 60
 ccaaaaaagg uaa 73
 <210> 254
 <211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 254
 cugguccau ucccugccau ucccuuggcu ucaauuuacu cccagggcug gcagugacau 60

gggucaa	67
<210> 255	
<211> 63	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 255	
gagucgagga cugguggaag ggccuuucc cucagaccaa ggcccuggcc ccagcuucu	60
cuc	63
<210> 256	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 256	
aaauagauau uggucaccac cuccaguuuc ugaauuugug agacuggggu ggggccugag	60
aaauugc	67
<210> 257	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 257	
gaauggaaga agaaggcggu cggucugcgg gagccaggcc gcagagccau ccgccuucug	60
uccauguc	68
<210> 258	
<211> 60	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 258	
caaggugggg gagauggggg uugaacuuca uuucucaugc ucauccccau cuccuuucag	60
<210> 259	
<211> 64	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 259	

gagcucuggg aggggcuggg uuuggcagga caguuucaa gccugucuc cucccaucuu	60
ccag	64
<210> 260	
<211> 100	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 260	
gaggugggag gauugcuuga gucagggugg uugaggcugc aguaaguugu gaucauacca	60
cugcacucca gccugaguga cagagcaaga ccuugucuca	100
<210> 261	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 261	
uacaggugca ggggaacugu agaugaaaag gcuuggcacu ugagggaaag ccucaguuca	60
uucucauuuu gcucaccugu u	81
<210> 262	
<211> 78	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 262	
gggccagaa gggggcgag ucacugacgu gaagggacca caucccgcuu caugucagug	60
acuccugccc cuugucu	78
<210> 263	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 263	
cccaggcgcc cgucuccgac ccacgccgag ccgccgguc ccuccucucc ggagaggcug	60
ggcucgggac gcgcggcuca gcucggg	87
<210> 264	
<211> 81	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens

<400> 264

cauccuccuu acguccacc cccacuccu guuucuggug aaauaucaa acaggagugg 60

gggugggaca uaaggaggau a 81

<210> 265

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

ggcuuagaaa cagucccuag guaggauuug gggaggagcu aagaagcccc uacaggggccc 60

agaggugggg acugagccuu aguugg 86

<210> 266

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

ugagaggccg caccuugccu ugcugcccgg gccgugcacc cgugggcccc agggcgacgc 60

ggcgggggcg gcccuagcga 80

<210> 267

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

gaaaacaacc aggugggcuu cccggagggc ggaacacca gccccagcau ccagggcuca 60

ccuaccacgu uug 73

<210> 268

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

aaccccgggc cggaggucuaa gggcgucgcu ucuccuaau guugccucu uuccacggcc 60

ucag 64

<210> 269

<211> 74
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 269

 ccugcaggag gcagugggcg agcaggcggg gcagcccaau gccaugggcc ugaucucacc 60
 gcugccuccu uccc 74
 <210> 270
 <211> 102
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 270

 gugggagggc ccaggcgcgg gcaggggugg ggguggcaga gcgcuguccc gggggcgggg 60
 ccgaagcgcg gcgaccguaa cuccuucugc uccguccccc ag 102
 <210> 271
 <211> 69
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 271

 gaaccucggg gcauggggga gggaggcugg acaggagagg gcucaccag gccucuguccu 60

 cugccccag 69
 <210> 272
 <211> 99
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 272

 gcaagggaca gggagggucg uggcgacacu cgcgccagcu cccgggacgg cugggcucgg 60
 gcuggucgcc gaccuccgac ccuccacuag augccuggc 99
 <210> 273
 <211> 71
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 273

 gugucugugc cgguccagga agaaccugca gaggcaucgg gucagcggug cuccugcggg 60

ccgacacuca c	71
<210> 274	
<211> 61	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 274	
ucucguuuga ucucggaagc uaagcagggg ugggccuggu uaguacuugg augggaaacu	60
u	61
<210> 275	
<211> 53	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 275	
guuugaucuc ggaagcuaag cagggucggg ccugguuagu acuuggaugg gag	53
<210> 276	
<211> 103	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 276	
gugucggcug uggcgugacu gucccucugu gucccccacu aggccccacug cucaguggag	60
cguggaggac gaggaggagg ccguccacga gcaaugccag cau	103
<210> 277	
<211> 64	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 277	
ugcucuguag gcaugaggca gggcccaggu uccaugugau gcugaagcuc ugacauuccu	60
gcag	64
<210> 278	
<211> 63	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 278	

ugguggcggc gguaguuaug ggcucucuu ucucaccagc agccccuggg cgcgccuc	60
ccu	63
<210> 279	
<211> 58	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 279	
agggccagag gagcuggag uggucggguc gacugaaccc agguucccuc uggccgca	58
<210> 280	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 280	
ugugggacug caaaugggag cucagcaccu gccugccacc cacgcagacc agccccugcu	60
cuguucccac ag	72
<210> 281	
<211> 64	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 281	
ccccgggccc ggcguuccu ccccuuccgu gcgccagugg aggccggggu ggggcggggc	60
gggg	64
<210> 282	
<211> 64	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 282	
ccccgggccc ggcguuccu ccccuuccgu gcgccagugg aggccggggu ggggcggggc	60
gggg	64
<210> 283	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 283
ucuccguuuu ucccaccacu gccaccauua uugcuacugu ucagcaggug cugcuggugg 60
ugauggugau agucuggugg gggcggugg 89

<210> 284
<211> 51
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 284
acagaccccg gggagcccgg cggugaagcu ccugguaucc ugguugucug a 51
<210> 285
<211> 115
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 285
gagcaaaaac cagagaacaa caugggagcg uuccuaaccc cuaaggcaac uggaugggag 60
accugaccca uccaguucuc ugagggggcu cuuguguguu cuacaagguu guuca 115
<210> 286
<211> 85
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 286
ggcgccuccu gcucugcugu gccgcaggg ccucccuag cgcgccuucu ggagaggcuu 60
ugugcggaua cggggcugga ggccu 85
<210> 287
<211> 70
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 287
gucccuuggg gcugggaugg gccauggugu gcucugauc cccugugguc ucuuggcccc 60
caggaacucc 70
<210> 288
<211> 82
<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

gugaguggga ggccaggga cggcaggggg agcugcaggg cuaugggagg ggccccagcg 60

ucugagcccu guccuccgc ag 82

<210> 289

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

gugaguggga ggccaggga cggcaggggg agcugcaggg cuaugggagg ggccccagcg 60

ucugagcccu guccuccgc ag 82

<210> 290

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

cugguguuug aggcgaugug gggauguaga gacaacuucc cagucucauu uccucauccu 60

gccaggccac cau 73

<210> 291

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

> 291

ccgcagccgc cgcgccgggc ccggguuggc cgcugacccc cgcggggccc ccggcggccg 60

gggcgggggc gggggcugcc ccgg 84

<210> 292

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 292

gggcuuaggg augggaggcc aggaugaaga uaaauccua auccccaaca cuggccuugc 60

uaucuccag 69

<210> 293

<211> 80
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 293
 gcgucaagau ggcgggcggg agguaggcag agcaggacgc cgcugcugcc gccgccaccg 60

 ccgccuccgc uccagucgcc 80
 <210> 294
 <211> 62
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 294
 gugagugggg cuccgggac ggcgcccgcc cuggcccugg cccggcgacg ucucacgguc 60
 cc 62
 <210> 295
 <211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 295
 ccugcaggca gaaguggggc ugacagggca gagggguugcg ccccccucacc aucccuucug 60
 ccugcag 67

 <210> 296
 <211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 296
 ccugcaggca gaaguggggc ugacagggca gagggguugcg ccccccucacc aucccuucug 60
 ccugcag 67
 <210> 297
 <211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 297
 ccugcaggca gaaguggggc ugacagggca gagggguugcg ccccccucacc aucccuucug 60

ccugcag	67
<210> 298	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 298	
ccugcaggca gaaguggggc ugacagggca gagggguugcg ccccccacac aucccuucug	60
ccugcag	67
<210> 299	
<211> 59	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 299	
cgggcucugg gucaguggg gguuccacg ccgcggcaac caccacuguc ucuccccag	59
<210> 300	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 300	
guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugccgc caucuuuuga	60
guguuac	67
<210> 301	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 301	
guggggccag gcgguggugg gcacugcugg ggugggcaca gcagccaugc agagcgggca	60
uuugaccccg ugccacccuu uuccccag	88
<210> 302	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 302	

cacggugucc ccugguggaa ccuggcaggg ggagagguaa ggucuuucag ccucuccaaa 60

gcccaugguc agguacucag gugggggagc ccug 94

<210> 303

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

ggucgggcuc accaugacac agugugagac cucgggcuac aacacaggac ccgggcgcug 60

cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca 109

<210> 304

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

ucuaagaaac gcaguggucu cugaagccug caggggcagg ccagcccugc acugaacgcc 60

uguucuugcc agguugcaga agguugcugc 90

<210> 305

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa 60

auccaugcaa aacugacugu gguagug 87

<210> 306

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

acauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg 60

cugugcaaa ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu 96

<210> 307

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

guggguacgg cccagugggg gggagaggga cacgcccugg gcucugcca gggugcagcc 60

ggacugacug agccccugug ccgccccag 90

<210> 308

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

cuugggaug gcaaggaaac cguuaccuu acugaguua gaaugguua ugguucuu 60

gcuauacca ga 72

<210> 309

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

uguggcagg gcccuggga gcugaggcuc uggggguggc cggggcugac ccugggccuc 60

ugcucuccag ugucugaccg cg 82

<210> 310

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

ccuggccucc ugcagugcca cgcuccugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu 60

gguagagugu caguuuuca aaauacccaa gugcggcaca ugcuuaccag 110

<210> 311

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

gugggcgggg gcaggugugu gguggguggu ggccugcggu gagcagggcc cucacaccug 60

ccucgcccc cag 73

<210> 312

<211> 86
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 312
 ugccagucuc uagguccug agacccuua accugugagg acauccaggg ucacagguga 60

 gguucuuggg agccuggcgu cuggcc 86
 <210> 313
 <211> 96
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 313
 cgggccccgg gcggcgggga gggacgggac gcggugcagu guuguuuuuu cccccgcaa 60
 uauugcacuc gucccggccu ccggcccccc cggccc 96
 <210> 314
 <211> 85
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 314
 ggcugagccg caguaguuc uacaguggcaa gcuuuuguc cugaccagc uaaagcugcc 60
 aguugaagaa cuguugcccu cugcc 85

 <210> 315
 <211> 67
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 315
 aaaucucucu ccauauuuu ccugcagccc ccaggugggg gggaagaaaa gguggggaau 60
 uagauuc 67
 <210> 316
 <211> 77
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 316
 gaguugggag guuccucuc caaauuguc uugauccccc accccaagac acuuuggag 60

agggaccuc ccaacuc	77
<210> 317	
<211> 95	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 317	
gacaccacau gcuccuccag gccugccugc ccuccagguc auguuccagu guccacaga	60
ugcagcacca cggcccaggc ggcauuggug ucacc	95
<210> 318	
<211> 96	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 318	
gcucuggggc gugccgccgc cgucgcugcc accuccccua ccgcuagugg aagaagaugg	60
cggaaggcgg agcggcggau cuggacaccc agcggg	96
<210> 319	
<211> 79	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 319	
gugcagauc uugggagccc uguuagacuc uggauuuuac acuuggagug aacgggcgcc	60
aucccagggc uuugcacag	79
<210> 320	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 320	
cagggaggag gugguacuag gggccagcaa ccugauuacc ccucuuggc ccuuuguacc	60
ccuccag	67
<210> 321	
<211> 65	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 321
uucuccuggg gaguggcugg ggagcagaca gacccaaccu caugcucucc gccucugcc 60
cccag 65

<210> 322
<211> 58
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 322
gcugaagcuc uaagguuccg ccugcgggca ggaagcggag gaaccuugga gcuucggc 58
<210> 323
<211> 53
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 323
gguggggguu ggagcgcugg guuuuagaac cuaucuuuu cuagcccuga gca 53
<210> 324
<211> 180
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 324
cgcgacugcg gcggcggugg uggggggagc cgcggggauc gccgagggcc ggucggccgc 60
cccgggugcc gcgcggugcc gccggcggcg gugaggcccc gcgcgugugu cccggcugcg 120

gucggccgcg cucgaggggu ccccuggcg ucccuuccc cgccggccgc cuuucucgcg 180
<210> 325
<211> 89
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 325
gccggcgccc gaggcucggc uccgugucu cacucccgug cuuguccgag gagggaggga 60
gggacggggg cugugcuggg gcagcugga 89
<210> 326
<211> 70
<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

gguuucuccu ugaggagaca uggugggggc cggucaggca gcccaugcca uguguccuca 60

uggagaggcc 70

<210> 327

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

ccugucccuc cugcccugcg ccugcccagc ccuccugcuc uggugacuga ggaccgccag 60

gcagggggcug gugcuggggcg gggggcggcg gg 92

<210> 328

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

gagggugggc gagggcggu gagcggcucc aucccccggc cugcucaucc ccucgcccc 60

cucag 65

<210> 329

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

> 329

gggugggggc ggggcggcag gggccuccc cagugccagg ccccauucug cuucucucc 60

agcu 64

<210> 330

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

cgccugagcg ugcagcagga caucuuccug accugguaau aauuagguga gaaggauggu 60

ugggggcggu cggcguaacu caggga 86

<210> 331

<211> 52	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 331	
uagccgggcg uggugguggg gccuguggu cccagcuacu uggaggcug ag	52
<210> 332	
<211> 74	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 332	
gggaggaaga agggaggagg agcggagggg ccuugucuu cccagagccu cucccuuccu	60
ccccucccc uccc	74
<210> 333	
<211> 50	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 333	
acccgggcgu gguggugggg gugggugccu guaaauccag cuaguuggga	50
<210> 334	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 334	
cugugcaccu gggggagugc agugauugug gaaugcaaag ucccacaau acuguacucc	60
ccaggugcac ag	72
<210> 335	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 335	
auggaggggg guguggagcc agggggccca ggucuacagc uucuccccgc ucccugcccc	60
cauacuccca g	71
<210> 336	

<211> 52
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 336
 ucugggcuga gccgagcugg guuaagccga gcuggguugg gcugggcugg gu 52
 <210> 337
 <211> 94
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 337

 cgggcagcgg gugccaggca cggugucagc aggcaacaug gccgagaggc cggggccucc 60
 gggcggcgcc guguccgca ccgcguaccc ugac 94
 <210> 338
 <211> 89
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 338
 accuccggga cggcugggcg ccggcggccg ggagauccgc gcuuccugaa ucccggccgg 60
 cccgcccggc gcccguccgc ccgcggguc 89
 <210> 339
 <211> 64
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 339
 aguucagggc cgaagggugg aagcugcugg ugcucaucuc agccucugcc cuuggccucc 60

 ccag 64
 <210> 340
 <211> 49
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 340
 ggugaggcgg gggggcgagc ccugaggggc ucucgcuucu ggcgccaag 49
 <210> 341

<211> 70
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 341
 ccugccagu gcugggggcc acaugagugu gcagucucc acacacaagu ggcccccaac 60
 acuggcaggg 70
 <210> 342
 <211> 96
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 342

 cucgggaggg gcgggagggg ggucggggu gcucggau cuaggggugcu uauuguucgg 60
 uccgagccug ggucuccuc uccccccaa ccccc 96
 <210> 343
 <211> 80
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 343
 ggcgcgucgc cccccucagu ccaccagagc ccggauaccu cagaaauucg gcucuggguc 60
 uguggggagc gaaaugcaac 80
 <210> 344
 <211> 93
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 344
 guaaggaggg ggaugagggg ucauauucu ucucaggga agcaggagcc cuucagcagg 60

 gucagggcc cucaucuucc ccuccuuucc cag 93
 <210> 345
 <211> 65
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 345
 gagaauaggg ggacagaugg agaggacaca ggucggcacu gaggucccu ccacuuuccu 60

ccuag	65
<210> 346	
<211> 75	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 346	
gucagagggg ggaugugcau gcugguuggg gugggcugcc uguggaccaa ucagcgugca	60
cuuccccacc cugaa	75
<210> 347	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 347	
cgugugagcc cgcccugugc ccggcccacu ucugcuuccu cuuagcgag gagggguc	60
gcacugggag gggcccucac	80
<210> 348	
<211> 99	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 348	
cgcccaccuc agccuccaa aaugcuggga uuacaggcau gagccacugc ggucgacc	60
gaccuggaca uguuugugcc caguacuguc aguuugcag	99
<210> 349	
<211> 100	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 349	
agcucagggc ggcugcgag agggcuggac ucagcgcgagg agcuggcugc uggccucagu	60
ucugccucug uccagguccu ugugacccgc ccgcucuccu	100
<210> 350	
<211> 78	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 350
ggccucaggc aggcgcaccc gaccacaugc auggcuggug gcggcgugca ggggucgggu 60
gggccaggcu guggggcg 78
<210> 351
<211> 85
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 351
gugagcugcu ggggacgcgg gucggggucu gcagggcggu gcggcagccg ccaccugacg 60
ccgcgccuuu gucugugucc cacag 85
<210> 352
<211> 73
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 352
ggggagguac cugggacagg aggaggaggc agccuugccu cagaaaccaa acugucaaaa 60
guguagguuc cac 73
<210> 353
<211> 73
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 353
cccaggguu gguccggaga gggccacag uggacuuggu gacgcuguau gccucaccg 60
cucagcccu ggg 73
<210> 354
<211> 74
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 354
ccaaggcac accggggaug gcagaggguu gugggaaagu guugaccuc gucagguccc 60
cggggagccc cugg 74
<210> 355
<211> 21

<212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 355
 ccggccgccg gcuccgcccc g 21
 <210> 356
 <211> 17
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 356
 ccggccgccg gcuccgc 17

 <210> 357
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 357
 cuccuggggc ccgcacucuc gu 23
 <210> 358
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 358
 cuccuggggc ccgcacuc 18
 <210> 359
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 359
 agggucgggg caggagggc agg 23
 <210> 360
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 360

gggagaaggg ucggg	15
<210> 361	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 361	
ggugggugag gucgggcccc aag	23
<210> 362	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 362	
cggggugggu gaggucgggc	20
<210> 363	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 363	
ugaggauaug gcagggaagg gga	23
<210> 364	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 364	
ugaggauaug gcagggaag	19
<210> 365	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 365	
ggcccgccg ugccugaggu uuc	23
<210> 366	
<211> 15	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 366	
ggcgguggga ucccg	15
<210> 367	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 367	
cgcgcgggg acggcgauug gu	22
<210> 368	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 368	
cgcgggggac ggcgauu	17
<210> 369	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 369	
ggguggggau uuguugcauu acuug	25
<210> 370	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 370	
ggguggggau uuguugcauu	20
<210> 371	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 371	
uccuagucac ggcacca	17

<210> 372
 <211> 17
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 372
 uccuagucac ggcacca 17
 <210> 373
 <211> 16
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 373
 ugcuggugau gcuuuc 16
 <210> 374
 <211> 16
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 374
 ugcuggugau gcuuuc 16
 <210> 375
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 375
 ggaggcgag gcucggaaag gcg 23
 <210> 376
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 376
 gcaggcucgg aaagg 15
 <210> 377
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 377	
ggcuggucag augggagugg	20
<210> 378	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 378	
ggcuggucag augggagugg	20
<210> 379	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 379	
cggauccgag ucacggcacc a	21
<210> 380	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 380	
ggauccgagu cacgg	15
<210> 381	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 381	
ccgggaacgu cgagacugga gc	22
<210> 382	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 382	
cggggaacguc gagac	15
<210> 383	

<211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 383
 ucugggcgag gggug 15
 <210> 384
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 384
 ucugggcgag gggug 15

 <210> 385
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 385
 cccaggcugg agcgagugca g 21
 <210> 386
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 386
 agcucacugc agccu 15
 <210> 387
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 387
 gggggccgau acacuguacg aga 23
 <210> 388
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 388	
gggggccgau acacuguacg	20
<210> 389	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 389	
gcggcgccgg cggcagca	18
<210> 390	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 390	
gcggcgccgc gcggc	15
<210> 391	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 391	
cggggccgua gcacugucug aga	23
<210> 392	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 392	
cggggccgua gcacugucug	20
<210> 393	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 393	
acccacucc ugguaccaua gu	22
<210> 394	

<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 394	
acccacacucc uggua	15
<210> 395	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 395	
gagggcagcg uggguguggc g	21
<210> 396	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 396	
gagggcagcg uggguguggc g	21
<210> 397	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 397	
ugagggacuu ugggggcag auguguu	27
<210> 398	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 398	
ggacuuuugg gggcaga	17
<210> 399	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 399	
ugaagcgggg gggcg	15
<210> 400	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 400	
ugaagcgggg gggcg	15
<210> 401	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 401	
ggaccaggagg agagac	16
<210> 402	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 402	
ggaccaggagg agagac	16
<210> 403	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 403	
uggggcggag cuuccggagg ccc	23
<210> 404	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 404	
aucgcuggcc uggucg	16
<210> 405	
<211> 20	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 405	
cucccccgug ugcaaaugug	20
<210> 406	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 406	
gugugcggug uuaug	15
<210> 407	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 407	
ggugagcgcg cgcuggc	17
<210> 408	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 408	
cggugagcgc ucgcu	15
<210> 409	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 409	
ugggcagggg cuuauuguag gaguc	25
<210> 410	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 410	

ugggcagggg cuuauugua	19
<210> 411	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 411	
agggaguaga agggugggga gca	23
<210> 412	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 412	
uagggaguag aagggg	16
<210> 413	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 413	
gugaaggccc ggcgga	16
<210> 414	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 414	
gugaaggccc ggcgg	15
<210> 415	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 415	
gugaguggga gccggugggg cugg	24
<210> 416	
<211> 15	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 416	
ggggcuggag uaagg	15
<210> 417	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 417	
uaggaugggg gugagaggug	20
<210> 418	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 418	
uaggaugggg gugagagg	18
<210> 419	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 419	
cggggcagcu caguacagga uac	23
<210> 420	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 420	
agcucaguac aggau	15
<210> 421	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 421	
ugggagggga gaggcagcaa gc	22

<210>	422	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	422	
ugggagggga gaggcagcaa gc		22
<210>	423	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	423	
guggguuggg gcgggcucu		19
<210>	424	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	424	
guggguuggg gcgggcucu		19
<210>	425	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	425	
uggggaaggc gucagugucg ggu		23
<210>	426	
<211>	16	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	426	
uggggaaggc gucagu		16
<210>	427	
<211>	19	
<212>	RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 427
 uggcgggugc ggggguggg 19
 <210> 428
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 428
 uggcgggugc ggggg 15
 <210> 429
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 429
 auccaccuc ugccacaaa 20
 <210> 430
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 430

 auccaccuc ugcca 15
 <210> 431
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 431
 ccagggcugg cagugacaug ggu 23
 <210> 432
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 432
 cagggcuggc agugacaug 19
 <210> 433

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 433	
ucgaggacug guggaagggc cuuu	24
<210> 434	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 434	
ucgaggacug guggaa	16
<210> 435	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 435	
gagacugggg uggggccu	18
<210> 436	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 436	
agacuggggu ggggcc	16
<210> 437	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 437	
agaagaaggc ggucggucug cgg	23
<210> 438	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 438	
aagaaggcgg ucggucugcg g	21
<210> 439	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 439	
cagccugagu gacagagcaa g	21
<210> 440	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 440	
acugcacucc agccu	15
<210> 441	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 441	
cugggcucgg gacgcgcggc uc	22
<210> 442	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 442	
cugggcucgg gacgcgcgg	19
<210> 443	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 443	
acaggagugg gggugggaca uaa	23
<210> 444	
<211> 20	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 444	
acaggagugg gggugggaca	20
<210> 445	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 445	
caccuugccu ugcugcccgg gcc	23
<210> 446	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 446	
caccuugccu ugcugcccgg gc	22
<210> 447	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 447	
ggugggcuuc ccggaggg	18
<210> 448	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 448	
ggugggcuuc ccgga	15
<210> 449	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 449	

aggaggcagu gggcgagcag g	21
<210> 450	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 450	
aggaggcagu gggcgagcag g	21
<210> 451	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 451	
uggcagagcg cuguc	15
<210> 452	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 452	
uggcagagcg cuguc	15
<210> 453	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 453	
uggcggcggg aguuauagggc uucuc	25
<210> 454	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 454	
uggcggcggg aguuauagggc uucuc	25
<210> 455	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 455	
agggccagag gagccuggag uggucgg	27
<210> 456	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 456	
agggccagag gagccuggag ugg	23
<210> 457	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 457	
ugugggacug caaaugggag cu	22
<210> 458	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 458	
ugugggacug caaaugggag cu	22
<210> 459	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 459	
cgggcccggc guuccc	16
<210> 460	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 460	
ccgggcccg cguuc	15

<210> 461	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 461	
auccaccac ugccaccauu	20
<210> 462	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 462	
auccaccac ugcca	15
<210> 463	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 463	
ccccggggag cccggcgug	20
<210> 464	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 464	
accccgggga gcccg	15
<210> 465	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 465	
auccaguucu cugaggggc u	21
<210> 466	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 466
 auccaguucu cugagggggc u 21
 <210> 467
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 467
 ccuucuggag aggcuuugug cggaua 26
 <210> 468
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 468
 ccuucuggag aggcu 15
 <210> 469
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 469
 agugggaggc cagggcacg 19
 <210> 470
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 470
 agggggagcu gcagg 15
 <210> 471
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 471
 gaggcgaugu ggggauguag a 21
 <210> 472

<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 472	
cccagucuca uuuccucauc	20
<210> 473	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 473	
ggggcggggg cgggggc	17
<210> 474	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 474	
cgcgccgggc ccggg	15
<210> 475	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 475	
ugaguggggc ucccgggacg	20
<210> 476	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 476	
ugaguggggc ucccgggacg	20
<210> 477	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 477	
ugcaggcaga aguggggcug acagg	25
<210> 478	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 478	
cugcaggcag aaguggggcu	20
<210> 479	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 479	
acucaaacug ugggggcacu uu	22
<210> 480	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 480	
acucaaacug ugggggcac	19
<210> 481	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 481	
ccccaggcg acgcggcggg	20
<210> 482	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 482	
cgcggcgggg gcggc	15
<210> 483	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 483	
ggcuacaaca caggacccgg gcg	23
<210> 484	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 484	
ggcuacaaca caggacccgg g	21
<210> 485	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 485	
ugcaggggca ggccagc	17
<210> 486	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 486	
ugcaggggca ggccagc	17
<210> 487	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 487	
cugugcaaa ccaugcaaaa cuga	24
<210> 488	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 488	

ugugcaaauc caugc	15
<210> 489	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 489	
aaaccguuac cauucugag uuugua	27
<210> 490	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 490	
gaaaccguua ccauu	15
<210> 491	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 491	
uggggagcug aggcucuggg ggug	24
<210> 492	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 492	
ggcccugggg agcug	15
<210> 493	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 493	
ugucaguug ucaaaauacc caagu	25
<210> 494	
<211> 15	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 494	
uccauguggu agagu	15
<210> 495	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 495	
gugggcgggg gcaggugugu gg	22
<210> 496	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 496	
cgggggcagg ugugu	15
<210> 497	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 497	
cacaggugag guucuuggga gcc	23
<210> 498	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 498	
acaggugagg uucuu	15
<210> 499	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 499	
agggacggga cgcggugcag uguugu	26

<210> 500	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 500	
ggcgggcggg aggga	15
<210> 501	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 501	
aagcugccag uugaagaacu guugc	25
<210> 502	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 502	
aagcugccag uugaa	15
<210> 503	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 503	
ugggggggaa gaaaag	16
<210> 504	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 504	
ugggggggaa gaaaag	16
<210> 505	
<211> 20	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 505	
aagacacauu uggagaggga	20
<210> 506	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 506	
agacacauuu ggagag	16
<210> 507	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 507	
cuaguggaag aagauggcgg aag	23
<210> 508	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 508	
uaguggaaga agaug	15
<210> 509	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 509	
gugaacgggc gccauccga ggcuuug	27
<210> 510	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 510	
gugaacgggc gccauc	16

<210> 511	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 511	
ggcaggaagc ggaggaaccu ug	22
<210> 512	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 512	
ggaggaaccu uggagcu	17
<210> 513	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 513	
guuggaggcg uggguuuuag a	21
<210> 514	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 514	
guuggaggcg uggu	15
<210> 515	
<211> 29	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 515	
gggagccgcg gggaucgccg agggccggu	29
<210> 516	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 516	
ggcggcggug guggg	15
<210> 517	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 517	
gagggaggga cgggggcugu gcu	23
<210> 518	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 518	
gaggaggag ggagg	15
<210> 519	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 519	
uugaggagac auggugggg c	21
<210> 520	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 520	
uugaggagac auggu	15
<210> 521	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 521	
aggcaggggc uggugcuggg cggg	24
<210> 522	

<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 522	
gggcgggggg cggcg	15
<210> 523	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 523	
gcggggcggc aggggcc	17
<210> 524	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 524	
gggggcgggg cggca	15
<210> 525	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 525	
gccgggcgug gugguggggg c	21
<210> 526	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 526	
uagccgggcg uggug	15
<210> 527	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 527	

aagggaggag gagcggaggg gcc	23
<210> 528	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 528	
gggaggagga gcgga	15
<210> 529	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 529	
cgggcguggu ggugggggug ggug	24
<210> 530	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 530	
cgggcguggu ggugg	15
<210> 531	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 531	
ugggggagug cagugauugu ggaa	24
<210> 532	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 532	
ugggggagug cagugauug	19
<210> 533	
<211> 29	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 533	
gcuggguuaa gccgagcugg guugggcug	29
<210> 534	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 534	
cuggguuggg cugggcugg	19
<210> 535	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 535	
cuccgggcgg cgccgugu	18
<210> 536	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 536	
cuccgggcgg cgccgugu	18
<210> 537	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 537	
ccuccgggac ggcuggg	17
<210> 538	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 538	

cuccgggacg gcugg	15
<210> 539	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 539	
gaggggcucu cgcuucuggc gccaaag	26
<210> 540	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 540	
ggugaggcgg ggggg	15
<210> 541	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 541	
ugcugggggc cacaugagug u	21
<210> 542	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 542	
gcugggggcc acaugagugu	20
<210> 543	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 543	
gggggucccc ggugcucgga ucu	23
<210> 544	
<211> 16	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 544	
ucgggagggg cgggag	16
<210> 545	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 545	
ucggcucugg gucugugggg agc	23
<210> 546	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 546	
gcccggauac cucag	15
<210> 547	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 547	
ggggggaugu gcaugcuggu ugg	23
<210> 548	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 548	
aucagcgugc acuuc	15
<210> 549	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 549	

aggagggguc ccgcacuggg agg	23
<210> 550	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 550	
ugggaggggc ccuca	15
<210> 551	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 551	
cccaaaaugc ugggauuaca ggca	24
<210> 552	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 552	
gcccaccuca gccuc	15
<210> 553	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 553	
agggcuggac ucagcggcgg agcugg	26
<210> 554	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 554	
gcggcggagc uggcugc	17
<210> 555	
<211> 15	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 555	
aggaggagga ggcag	15
<210> 556	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 556	
aggaggagga ggcag	15
<210> 557	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 557	
uggugcggag agggcccaca gug	23
<210> 558	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 558	
gggucuggug cggag	15
<210> 559	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 559	
acaccgggga uggcagaggg uc	22
<210> 560	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 560	
caccggggau ggcagaggu	20

<210> 561
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 561
 gguagugagu uaucagcuac 20
 <210> 562
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 562
 cggggccaga gcagagagc 19
 <210> 563
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 563
 uggugggugg ggaggagaag ugc 23
 <210> 564
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 564
 cucggccgcg gcgcguagcc cccgcc 26
 <210> 565
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 565
 ucugccccc cgcugcugc ca 22
 <210> 566
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 566
ucacaccugc cugccccc 20

<210> 567
<211> 21
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 567
aaggcagggc cccgcucucc c 21
<210> 568
<211> 22
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 568
gagggguuggg uggaggcucu cc 22
<210> 569
<211> 22
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 569
gagcaggcga ggcugggcug aa 22
<210> 570
<211> 22
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 570
gcuggugcaa aaguaauggc gg 22
<210> 571
<211> 22
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 571
aggcggggcg ccgcgggacc gc 22
<210> 572

<211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 572
 acgcccucc ccccuucuu ca 22
 <210> 573
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 573
 gugccagcug caguggggga g 21

 <210> 574
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 574
 ccucccugcc cgccucucug cag 23
 <210> 575
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 575
 ugagccccug ugccgcccc ag 22
 <210> 576
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 576
 ccccgguuu ggggcgcguc ugc 23
 <210> 577
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 577

ggcuccuugg ucuaggggua 20

<210> 578

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 578

ggauggagga ggggucu 17

<210> 579

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 579

acucggcgug gcgucggucg ug 22

<210> 580

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 580

uagauguugg uccaaacuga aaguugauga gucacugugc cucucggggu agugaguau 60

cagcuacagu gagagagcag uguuuggcc 89

<210> 581

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 581

aacugcgggg ccagagcaga gagcccuugc acaccaccag ccucuccucc cugugcccca 60

g 61

<210> 582

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 582

cuuccuggug gguggggagg agaagugccg uccucaugag cccucucug ucccacccau 60
ag 62

<210> 583
<211> 79
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 583

cucgaggugc ugggggacgc gugagcgcga gccgcuuccu cacggcucgg ccgcggcgcg 60
uagccccgc cacaucggg 79

<210> 584
<211> 80
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 584

accucuaccu cccggcagag gaggcugcag aggcuggcuu uccaaaacuc ugccccucc 60
gcugcugcca aguggcuggu 80

<210> 585
<211> 94
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 585

gugaggugug ggcccggccc caggagcggg gccugggcag ccccgugugu ugaggaagga 60
aggcagggcc cccgcucucc gggccugacc ccac 94

<210> 586
<211> 80
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 586

aggacccuuc cagaggggccc cccucaauc cuguugucc uaaucagag gguugggugg 60
aggcucuccu gaagggcucu 80

<210> 587
<211> 60
<212> RNA

<213> Homo sapiens
 <400> 587
 gagcaggcga ggcugggcug aacccguggg ugaggagugc agcccagcug aggccucugc 60

<210> 588
 <211> 100
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 588
 auauuaggcu ggugcaaaag uaauggcggu uuugccauu acuuuucuu uuaccuuu 60
 aaaguaaugg caaaaagcau gauuacuuu ucaccaaccu 100

<210> 589
 <211> 93
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 589
 ccuuccggcg ucccaggcgg ggcgcccgg gaccgccuc gugucugugg cggugggauc 60
 ccgcgccgu guuuuccugg uggcccgcc aug 93

<210> 590
 <211> 66
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 590

gggaggaggg aggagaugg ccaaguucc ucuggcugga acgccuucc ccccuucuu 60
 caccug 66

<210> 591
 <211> 83
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 591
 ccugcugcag aggugccagc ugcagugggg gaggcacugc cagggcugcc cacucugcuu 60
 agccagcagg ugccaagaac agg 83

<210> 592
 <211> 59

<212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 592
 cuccaggag acagugug aggccucuug ccauggccuc ccugcccgcc ucucugcag 59

<210> 593
 <211> 82
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 593
 gggaaagcgg agggcgcgcc cagcucccg gcugauugcg cuaacagugg ccccgguuu 60
 gggcgcguc ugccgcugcc cc 82

<210> 594
 <211> 86
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 594
 aggagugacc aaaagacaag agugcgagcc uucuauuaug cccagacagg gccaccagag 60
 ggcuccuugg ucuaggggua augcca 86

<210> 595
 <211> 60
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 595

ugugaaugac ccccuuccag agccaaauc accagggaug gaggggggu cuuggguacu 60

<210> 596
 <211> 149
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 596
 caucaagacc cagcugaguc acugucacug ccuaccaauc ucgaccggac cucgaccggc 60
 ucgucugugu ugccaauca cucggcgugg cgucggucgu gguagauagg cggucaugca 120
 uacgaauuuu cagcucuugu ucuggugac 149

<210> 597

<211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 597
 ccggcagagg aggcugcaga gg 22

<210> 598
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 598
 ccggcagagg aggcugcag 19

<210> 599
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 599
 ccucacaccu gccucgcccc cc 22

<210> 600
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 600
 ucacaccugc cugc 15

<210> 601
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 601

aaggcagggc ccccgucucc cgggc 25
 <210> 602
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 602	
guguguugag gaagg	15
<210> 603	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 603	
gagggguuggg uggaggcucu cc	22
<210> 604	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 604	
gagggguuggg uggag	15
<210> 605	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 605	
gcaggcgagg cugggcuga	19
<210> 606	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 606	
aggcgaggcu gggcug	16
<210> 607	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 607	
cggugggauc ccgcggccgu guuuuc	26
<210> 608	
<211> 15	

<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 608

ggggcgccgc gggac 15

<210> 609
<211> 26
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 609

aggagggagg agaugggcca aguucc 26

<210> 610
<211> 15
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 610

gggaggaggg aggag 15

<210> 611
<211> 16
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 611

agcugcagug ggggag 16

<210> 612
<211> 15
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 612

gcugcagugg gggag 15

<210> 613
<211> 22
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 613

ccccgguguu gggcgcguc ug	22
<210> 614	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 614	
cccgguguug gggcgcguc g	21
<210> 615	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 615	
ggcuccuugg ucuaggggua	20
<210> 616	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 616	
cuuggucuag gggua	15
<210> 617	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 617	
acucggcgug gcgucggucg uggua	25
<210> 618	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 618	
acucggcgug gcguc	15