(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0141403
(43) 공개일자 2020년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) *G01N 33/574* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2018.05)
G01N 33/57407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0070521
(22) 출원일자 2020년06월10일
심사청구일자 2020년06월10일
(30) 우선권주장
1020190067945 2019년06월10일 대한민국(KR)

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
김용배
서울특별시 강남구 압구정로 313, 62동 403호(압구정동, 한양아파트)
홍창기
서울특별시 강남구 도곡로 242, 2동 1102호(도곡동, 삼호아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이재영

전체 청구항 수 : 총 24 항

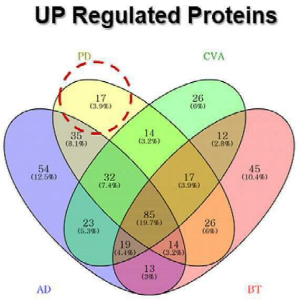
(54) 발명의 명칭 **뇌신경계 질환의 진단용 바이오마커**

(57) 요 약

본 발명은 다양한 뇌신경계 질환을 진단할 수 있는 바이오마커 및 이를 이용하여 뇌신경계 질환을 진단하기 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

본 발명은 안구의 방수에 있어서 본 발명의 바이오마커 단백질 또는 이를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정함으로써 뇌신경계 질환의 발병 여부 혹은 발병 가능성을 조기에 진단하거나, 상기 질환의 경과, 예후 또는 치료 효과에 대하여도 진단이 가능하다.

대 표 도 - 도9



CACHD1	AMY1A
PCDH9	GALNS
GAS1	ADA2
H3F3B	SMOC1
FUT11	ASPH
ATF6B	WFDC1
APCS	SFRP4
OPCML	NPVF
LRTM1	

(52) CPC특허분류
G01N 33/6896 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2800/2821 (2013.01)
G01N 2800/2871 (2013.01)
G01N 2800/60 (2013.01)

(72) 발명자
이형근
서울특별시 강남구 도곡로78길 22, 109동 203호 (대치동, 대치삼성아파트)
지용우
서울특별시 서초구 신반포로 267 신반포21차아파트 340동 601호
김광표
서울특별시 노원구 한글비석로 151, 3-602(한신동성아파트)
이형민
경기도 수원시 영통구 청명북로7번길 16-9, 102호 (영통동)
함승주
서울특별시 용산구 이촌로64길 15 LG한강자이아파트 105-902

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2019019674
과제번호 1711085209
부처명 한국연구재단-과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 원천기술개발사업
연구과제명 방수(aqueous humor) 액체생검을 이용한 뇌질환 바이오마커 탐색과 생체감응형 패턴화 하이드로젤 모듈 개발을 통한 마커 센싱 시스템 구축
기 여 율 1/2
과제수행기관명 한국기계연구원
연구기간 2019.02.01 ~ 2019.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465026268
과제번호 HI18C1159020018
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 국가치매극복기술개발(R&D)
연구과제명 눈물검체를 통한 알츠하이머병 특이 선도마커의 발굴 및 기능연구
기 여 율 1/2
과제수행기관명 연세대학교 산학협력단
연구기간 2018.04.30 ~ 2018.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질을 포함하는, 파킨슨병의 진단용 바이오마커.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 바이오마커는 안구의 방수(aqueous humor) 내에 존재하는 것인, 바이오마커.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 바이오마커는 APCS, OPCML, LRTM1, AMY1A, GALNS, ADA2, SMOC1, ASPH, WFDC1, SFRP4 및 NPVF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질을 더 포함하는, 바이오마커.

청구항 4

CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정할 수 있는 제제를 포함하는 파킨슨병의 진단용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 유전자 또는 상기 단백질은 안구의 방수(aqueous humor) 내에 존재하는 것인, 진단용 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 앱타머(aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 진단용 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 진단용 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 진단용 조성물은 APCS, OPCML, LRTM1, AMY1A, GALNS, ADA2, SMOC1, ASPH, WFDC1, SFRP4 및 NPVF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 더 포함하는, 진단용 조성물.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 진단용 조성물을 포함하는 파킨슨병의 진단용 키트.

청구항 10

제9항에 있어서,

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

청구항 11

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는 파킨슨병을 진단하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 안구의 방수(aqueous humor)인 것인, 정보 제공 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 앱타머(aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 정보 제공 방법.

청구항 14

제11항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 방법은 단백질 칩 분석, 면역측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDI-TOF(Sulface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역 분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS), LC-MS/MS(liquid chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏팅 또는 ELISA(enzyme linked immunosorbentassay)인, 정보 제공 방법.

청구항 15

제11항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 정보 제공 방법.

청구항 16

제11항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 방법은 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩인, 정보 제공 방법.

청구항 17

제11항에 있어서,

상기 발현 수준을 측정하는 단계는 APCS, OPCML, LRTM1, AMY1A, GALNS, ADA2, SMOC1, ASPH, WFDC1, SFRP4 및 NPVF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 정보 제공 방법.

청구항 18

제11항에 있어서,

상기 정보 제공 방법은, 측정된 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11 및 ATF6B로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군 대비 증가한 경우, 파킨슨병의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는, 정보 제공 방법.

청구항 19

제11항에 있어서,

상기 정보 제공 방법은, 측정된 SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군 대비 감소한 경우, 파킨슨병의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는, 정보 제공 방법.

청구항 20

분리된 생물학적 시료에 파킨슨병을 유도할 것으로 예상되는 후보 물질을 처리하는 단계; 및

상기 후보 물질이 처리된 생물학적 시료에서 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 파킨슨병을 유도하는 약물의 스크리닝 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 안구의 방수(aqueous humor)인 것인, 스크리닝 방법.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 발현 수준을 측정하는 단계는 APCS, OPCML, LRTM1, AMY1A, GALNS, ADA2, SMOC1, ASPH, WFDC1, SFRP4 및 NPVF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 스크리닝 방법.

청구항 23

제20항에 있어서,

상기 스크리닝 방법은 측정된 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11 및 ATF6B로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이, 상기 후보 물질의 처리 전에 비하여 증가된 경우, 상기 후보 물질을 파킨슨병의 유발제로 판별하는, 스크리닝 방법.

청구항 24

제20항에 있어서,

상기 스크리닝 방법은 측정된 SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이, 상기 후보 물질의 처리 전에 비하여 감소된 경우, 상기 후보 물질을 파킨슨병의 유발제로 판별하는, 스크리닝 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 다양한 뇌신경계 질환을 진단할 수 있는 바이오마커 및 이를 이용하여 뇌신경계 질환을 진단하기 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 뇌신경계는 뇌, 척수, 뇌신경, 척수신경, 자율신경계 등으로 구성된 신체 조절 시스템을 의미한다. 뇌신경계 질환은 뇌성마비, 뇌손상, 외상성 뇌손상, 허혈성 뇌손상, 뇌진탕, 뇌타박상, 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 중풍, 치매, 루게릭병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeld-Jakob)병, 근위축성축삭경화증, 원발성축삭경화증, 퇴행성 운동 실조증, 다발성경화증, 신경계 기능장애, 기억력 감퇴, 간질, 뇌염, 프리온병, 및 신경병증 등 다양하다. 뇌손상이란 내적 또는 외적인 여러 이유로 뇌의 신경조직에 이상이 생겨 행동 또는 기능상에 이상이 오는 상태를 의미한다. 뇌손상은 개방성 두부 손상, 폐쇄성 두부 손상, 감속손상, 독성 물질의 노출, 산소 부족, 종양, 감염, 뇌졸중과 같은 뇌혈관 질환에 의해 발생할 수 있다.

[0003] 한편, 상기 뇌신경계 질환 중 퇴행성 신경질환은 신경세포(뉴런)의 점진적인 구조적, 기능적인 손실을 의미하며 발병의 징후가 서서히 나타나며, 노화와 함께 발병되는 경우가 많다. 일단 발병하면 사망 시까지 수년 혹은 수십 년에 걸쳐 지속적으로 병이 진행되며, 가족력에 따른 유전적 영향이 상당히 있는 것으로 알려져 있다. 퇴행성 신경질환은 신경계의 특정부위를 주로 침범하여 치매, 추체외로 이상, 소뇌 이상, 감각 장애, 운동 장애 등의 증상을 동반하며, 동시에 여러 부위가 침범되어 복합적인 증상이 나타날 수도 있다. 환자가 보이는 임상 양상에 따라 진단을 하게 되는데, 이 경우 증상이 다양하고 서로 다른 질환들이 공통적인 임상 증상을 보이는 경우가 많아 진단이 어렵다.

[0004] 대표적인 퇴행성 신경질환의 하나인 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 베타-아밀로이드(β-amyloid)의 뇌내 축적과 그로 인한 신경독성이 발병의 중요한 원인으로 알려져 있다. 특히 베타-아밀로이드(β-amyloid)는 단백질이 뇌에 축적되어 엉키게 되는 플라그를 만들고 이로 인해 알츠하이머병이 발병하는 것으로 알려져 있다. 상기 알츠하이머병에 걸리게 되면, 뇌의 전반적인 위축, 뇌실의 확장, 신경 섬유의 다발성 병변(neurofibrillary tangle) 및 신경반(senile plaque) 등과 같은 병리조직학적 특징이 나타나고, 기억력, 판단력 및 언어능력 등의 지적 기능 감퇴와 행동 양상 장애가 나타나게 되며, 심하게 되면 우울증과 같은 정신의학적 증세도 동반된다. 또한, 상기와 같은 증세들이 점진적으로 진행되어 발병 후 6 내지 8년 정도가 지나면 죽음에 이를 수 있다.

[0005] 하지만, 현재 뇌신경계 질환의 진행을 늦춰주는 많은 방법이 개발되었기 때문에 초기 진단은 무엇보다 중요하다. 그러나 현재 신뢰할 수 있는 초기 진단 검사는 없으며, 환자가 사망 후 뇌조직 검사를 통해 확인하는 방법이 보편적이다. 따라서 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함하여 다양한 뇌신경계 질환을 초기에 정확하게 진단할 수 있는 조성물 또는 진단 방법에 대해 개발이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 일 목적은 뇌신경계 질환, 특히는 파킨슨병을 진단할 수 있는 조성물 또는 키트를 제공하고자 한다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 뇌신경계 질환, 특히는 파킨슨병을 진단하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하고자 한다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 뇌신경계 질환, 특히는 파킨슨병을 유도하는 물질을 스크리닝하는 방법을 제공하고자 한다.

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

과제의 해결 수단

[0010] 본 명세서에서 이하 "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상, 상기 진단은 뇌신경계 질환의 발병 여부 혹은 그 발병 가능성을 확인하는 것으로서, 이를 통해 다양한 뇌신경계 질환의 발병 여부를 조기에 예측할 수 있다.

[0011] 본 명세서에서 이하 뇌신경계 질환은 치매, 알츠하이머(Alzheimer's disease), 뇌졸중(stroke), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 피크병(Pick's disease), 근위축성 측색 경화증(Amyotrophic lateral sclerosis; ALS), 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD), 진행성 핵상마비(Progressive supranuclear palsy), 다계통 위축증(Multiple system strophy), 감람핵-뇌교-소뇌 위축증

(Olivopontocerebellar atrophy; OPCA), 샤이-드래거 증후군(Shy-Drager syndrome), 본태성 진전증(Essential tremor), 피질-기저핵 퇴행증(Cortico-basal ganlionic degeneration), 미만성 루이 소체 질환(Diffuse Lewy body disease), 선조체-흑질 퇴행증 (Striatonigral degeneration) 및 뇌종양으로 이루어진 군에서 선택되는 질환일 수 있고, 바람직하게는 파킨슨병일 수 있다.

[0012] 본 명세서에서 이하 바이오마커로 기재된 유전자는 인간(Homo sapiens) 유래 유전자로서, 유전자에 관한 정보는 https://www.uniprot.org/uniprot/P52566의 사이트에서 용이하게 검색할 수 있다.

[0014] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 표 1의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질을 포함하는, 뇌신경계 질환의 진단용 바이오마커에 관한 것이다:

표 1

[0015]

접근 번호 (Accession number)	유전자 명
Q5VU97	CACHD1
Q9HC56	PCDH9
P54826	GAS1
K7ES00	H3F3B
Q495W5	FUT11
Q99941	ATF6B
P02743	APCS
Q14982	OPCML
Q9HBL6	LRTM1
P04745	AMY1A
P34059	GALNS
Q9NZK5	ADA2
Q9H4F8	SMOC1
Q12797	ASPH
Q9HC57	WFDC1
Q6FHJ7	SFRP4
Q9HCQ7	NPVF
P14151	SELL
P06703	S100A6
P09382	LGALS1
P00390	GSR
Q8TDF5	NETO1
P29279	CTGF

[0016] 본 발명에서 상기 바이오마커는 안구의 방수(aqueous humor) 내에 존재하는 것이 뇌신경계 질환을 진단함에 있어 정확도를 높일 수 있다.

[0017] 본 발명에서 상기 "방수(aqueous humor)"는 물처럼 투명한 액체, 수정체와 각막에 영양을 공급하며 눈을 구조적으로 지지해 주며, 전안방(anterior chamber)과 후안방(posterior chamber)을 채우고 있다.

[0018] 본 발명의 바이오마커는 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질일 수 있다.

[0019] 본 발명의 바이오마커에서, 하기 표 2의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질은 정상 대조군 대비 그 발현 수준이 증가된 것일 수 있다:

표 2

[0020]

접근 번호 (Accession number)	유전자 명
Q5VU97	CACHD1
Q9HC56	PCDH9

P54826	GAS1
K7ES00	H3F3B
Q495W5	FUT11
Q99941	ATF6B
P02743	APCS
Q14982	OPCML
Q9HBL6	LRTM1
P04745	AMY1A
P34059	GALNS
Q9NZK5	ADA2
Q9H4F8	SMOC1
Q12797	ASPH
Q9HC57	WFDC1
Q6FHJ7	SFRP4
Q9HCQ7	NPVF

[0021] 본 발명의 바이오마커에서, 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11 및 ATF6B로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질은 정상 대조군 대비 그 발현 수준이 증가된 것일 수 있다.

[0022] 본 발명의 바이오마커에서, 하기 표 3의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질은 정상 대조군 대비 그 발현 수준이 감소된 것일 수 있다:

표 3

[0023]

접근 번호 (Accession number)	유전자 명
P14151	SELL
P06703	S100A6
P09382	LGALS1
P00390	GSR
Q8TDF5	NETO1
P29279	CTGF

[0025] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 표 1의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정할 수 있는 제제를 포함하는 뇌신경계 질환의 진단용 조성물에 관한 것이다.

[0026] 본 발명의 진단용 조성물은 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정할 수 있는 제제를 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명에서 상기 바이오마커 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 특별히 제한하지는 않으나, 예를 들면 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 앱타머(aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명에 상기 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하여 항원-항체 반응을 일으키는 물질을 가리킨다. 본 발명의 목적상, 항체는 상기 바이오마커 단백질에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 본 발명의 항체는 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 상기 항체는 당업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 다클론 항체는 상기 바이오마커 단백질의 항원을 동물에 주사하고 동물로부터 채혈하여 항체를 포함하는 혈청을 수득하는 과정을 포함하는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 생산될 수 있다. 이러한 다클론 항체는 염소, 토끼, 양, 원숭이, 말, 돼지, 소, 개 등의 임의의 동물로부터 제조될 수 있다. 또한, 단클론 항체는 당업계에 널리 공지된 하이브리도마 방법(hybridoma method; Kohler 및 Milstein (1976) European Journal of Immunology 6:511-519 참조), 또는 파지 항체 라이브러리 기술(Clackson et al, Nature, 352:624-628, 1991; Marks et al, J. Mol. Biol., 222:58, 1-597, 1991 참조)을 이용하여 제조될 수

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

[0029] 본 발명에 상기 "PNA(Peptide Nucleic Acid)"는 인공적으로 합성된, DNA 또는 RNA와 비슷한 중합체를 가리키며, 1991년 덴마크 코펜하겐 대학교의 Nielsen, Egholm, Berg와 Buchardt 교수에 의해 처음으로 소개되었다. DNA는 인산-리보스당 골격을 갖는데 반해, PNA는 펩타이드 결합에 의해 연결된 반복된 N-(2-아미노에틸)-글리신 골격을 가지며, 이로 인해 DNA 또는 RNA에 대한 결합력과 안정성이 크게 증가되어 분자 생물학, 진단 분석 및 안티센스 치료법에 사용되고 있다. PNA는 문헌[Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O (December 1991). "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide". Science 254 (5037): 1497-1500]에 상세하게 개시되어 있다.

[0030] 본 발명에서 상기 "앱타머"는 올리고핵산 또는 펩타이드 분자이며, 앱타머의 일반적인 내용은 문헌[Bock LC et al., Nature 355(6360):5646(1992); Hoppe-Seyler F, Butz K "Peptide aptamers: powerful new tools for molecular medicine". J Mol Med. 78(8):42630(2000); Cohen BA, Colas P, Brent R. "An artificial cell-cycle inhibitor isolated from a combinatorial library". Proc Natl Acad Sci USA. 95(24): 142727(1998)]에 상세하게 개시되어 있다.

[0031] 본 발명에서 상기 바이오마커 단백질을 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 바이오마커 단백질을 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명에서 상기 "프라이머"는 표적 유전자 서열을 인지하는 단편으로서, 정방향 및 역방향의 프라이머 쌍을 포함하나, 바람직하게는, 특이성 및 민감성을 가지는 분석 결과를 제공하는 프라이머 쌍이다. 프라이머의 핵산 서열이 시료 내 존재하는 비-표적 서열과 불일치하는 서열이어서, 상보적인 프라이머 결합 부위를 함유하는 표적 유전자 서열만 증폭하고 비특이적 증폭을 유발하지 않는 프라이머일 때, 높은 특이성이 부여될 수 있다.

[0033] 본 발명에서 상기 "프로브"란 시료 내의 검출하고자 하는 표적 물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 의미하며, 상기 결합을 통하여 특이적으로 시료 내의 표적 물질의 존재를 확인할 수 있는 물질을 의미한다. 프로브의 종류는 당업계에서 통상적으로 사용되는 물질로서 제한은 없으나, 바람직하게는 PNA(peptide nucleic acid), LNA(locked nucleic acid), 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, RNA 또는 DNA일 수 있으며, 가장 바람직하게는 PNA이다. 보다 구체적으로, 상기 프로브는 바이오 물질로서 생물에서 유래되거나 이와 유사한 것 또는 생체 외에서 제조된 것을 포함하는 것으로, 예를 들어, 효소, 단백질, 항체, 미생물, 동식물 세포 및 기관, 신경세포, DNA, 및 RNA일 수 있으며, DNA는 cDNA, 게놈 DNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, RNA는 게놈 RNA, mRNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 단백질의 예로는 항체, 항원, 효소, 펩타이드 등을 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명에서 상기 "LNA(Locked nucleic acids)"란, 2'-O, 4'-C 메틸렌 브릿지를 포함하는 핵산 아날로그를 의미한다 [J Weiler, J Hunziker and J Hall Gene Therapy (2006) 13, 496.502]. LNA 뉴클레오사이드는 DNA와 RNA의 일반적 핵산 염기를 포함하며, Watson-Crick 염기 쌍 규칙에 따라 염기 쌍을 형성할 수 있다. 하지만, 메틸렌 브릿지로 인한 분자의 'locking'으로 인해, LNA는 Watson-Crick 결합에서 이상적 형상을 형성하지 못하게 된다. LNA가 DNA 또는 RNA 올리고뉴클레오티드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오티드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다.

[0035] 본 발명에서 상기 "안티센스"는 안티센스 올리고머가 왓슨-크릭 염기쌍 형성에 의해 RNA 내의 표적 서열과 혼성화되어, 표적서열 내에서 전형적으로 mRNA와 RNA:올리고머 헤테로이중체의 형성을 허용하는, 뉴클레오티드 염기의 서열 및 서브유닛간 백본을 갖는 올리고머를 의미한다. 올리고머는 표적 서열에 대한 정확한 서열 상보성 또는 근사 상보성을 가질 수 있다.

[0036] 본 발명에 따른 바이오마커 단백질이나, 이를 코딩하는 유전자의 정보는 알려져 있으므로, 당업자라면 이를 바탕으로 상기 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 용이하게 디자인할 수 있을 것이다.

[0037] 본 발명의 진단용 조성물에서 상기 바이오마커 유전자 또는 이에 의해 코딩되는 단백질은 안구의 방수(aqueous humor)에 존재하는 것이 뇌신경계 질환의 발명 여부, 또는 그 발병 가능성을 진단함에 있어 정확도를 높일 수 있어 바람직하다.

[0038] 본 발명의 진단용 조성물에서 상기 표 2의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군 대비 증가된 경우, 뇌신경계 질환의 발병 가능성이 높은 것으로 진단할 수 있다.

[0039] 본 발명의 진단용 조성물에서, 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11 및 ATF6B로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군 대비 증가된 경우, 뇌신경계 질환의 발병 가능성이 높은 것으로 진단할 수 있다.

[0040] 본 발명의 진단용 조성물에서 상기 표 3의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군 대비 감소된 경우, 뇌신경계 질환의 발병 가능성이 높은 것으로 진단할 수 있다.

[0042] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에 따른 뇌신경계 질환의 진단용 조성물을 포함하는 뇌신경계 질환의 진단용 키트에 관한 것이다.

[0043] 본 발명에서는 상기 진단용 키트를 이용하여 뇌신경계 질환의 발병 여부, 발병 가능성을 조기에 진단할 수 있다.

[0044] 본 발명의 진단용 조성물과, 뇌신경계 질환에 관한 정의는 상기 본 발명의 진단용 조성물에 기재된 바와 중복되어 명세서의 과도한 혼잡을 피하기 위해 이하 그 기재를 생략한다.

[0045] 본 발명에서 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트 또는 MRM(Multiple reaction monitoring) 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 본 발명의 진단용 키트는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 더 포함할 수 있다.

[0047] 예를 들면, 본 발명의 진단용 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 더 포함할 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 마커 단백질을 코딩하는 유전자에 대해 특이적인 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 상기 유전자의 핵산서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오티드로서, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이를 가질 수 있다. 또한 대조군 유전자의 핵산 서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 용기, 반응 완충액(pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기판은 대조군 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0049] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. ELISA 키트는 상기 단백질에 대해 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한 ELISA 키트는 대조군 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2차 항체, 발색단(chromophores), 효소(예: 항체와 컨주게이트됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.

[0051] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 상기 표 1의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는 뇌신경계 질환을 진단하기 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

[0052] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 뇌신경계 질환의 발병 여부가 불확실한 개체로, 발병 가능성이 높은 개체를 의미한다.

[0053] 본 발명에서 상기 "생물학적 시료"는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 바람직하게는 안구 내 방수(aqueous humor)인 것이 뇌신경계 질환을 진단하는데 정확도를 높일 수 있어 바람직하다.

[0054] 본 발명에서는 상기와 같이 분리된 생물학적 시료에서 상기 표 1에서 열거된 바이오마커 단백질 또는 이를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0055] 본 발명의 정보 제공 방법에서 상기 발현 수준을 측정하는 단계는, 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.

[0056] 본 발명에서 상기 바이오마커 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 특별히 제한하지는 않으나, 바람직하게는 상기 바이오마커 유전자에 의해 코딩되는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 앱타머(aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명에 상기 바이오마커 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정 또는 비교 분석 방법으로는 단백질 칩 분석, 면역측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDI-TOF(Sulface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역 분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS), LC-MS/MS(liquid chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏팅 또는 ELISA(enzyme linked immunosorbentassay) 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] 본 발명에서 상기 바이오마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 바이오마커 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0059] 본 발명에 상기 바이오마커 유전자의 존재 여부와 발현 정도를 확인하는 과정으로, 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 분석 방법으로는 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 본 발명에서 목적하는 개체의 생물학적 시료에 대하여 측정된 상기 바이오마커 유전자 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가 또는 감소된 경우, 뇌신경계 질환의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는 단계를 포함할 수 있다.

[0061] 본 발명의 정보 제공 방법에서 상기 표 2의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가된 경우, 뇌신경계 질환, 바람직하게는 파킨슨병의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0062] 본 발명의 정보 제공 방법에서, 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11 및 ATF6B로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군 대비 증가된 경우, 뇌신경계 질환, 바람직하게는 파킨슨병의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0063] 본 발명의 정보 제공 방법에서 상기 표 3의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소된 경우, 뇌신경계 질환, 바람직하게는 파킨슨병의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0064] 더 나아가, 본 발명에서 상기와 같이 뇌신경계 질환, 특히는 파킨슨병의 가능성이 높은 것으로 예측 또는 진단하는 경우, 상기 목적하는 개체에 대하여 그 질환에 대한 약제 투여 등 적절한 치료를 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0065] 본 발명의 방법을 이용하는 경우 이용하여 뇌신경계 질환의 발병 여부 또는 발병 가능성을 진단할 수 있고, 질환의 경과, 예후 또는 치료 효과에 대하여도 추적할 수 있다.

[0067] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 분리된 생물학적 시료에 뇌신경계 질환을 유도할 것으로 예상되는 후보 물질을 처리하는 단계; 및

[0068] 상기 후보 물질이 처리된 생물학적 시료에서 상기 표 1의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 뇌신경계 질환을 유도하는 약물의 스크리닝 방법에 관

한 것이다.

[0069] 본 발명에서 상기 분리된 생물학적 시료는 뇌신경계 질환이 발병하였거나 발병하지 않은 개체로부터 분리된 생물학적 시료일 수 있으며, 구체적으로 안구의 방수(aqueous humor)인 것이 바람직하다.

[0070] 또한, 본 발명에서 상기 후보 물질은 임의의 물질(substance), 분자(molecule), 원소(element), 화합물(compound), 실재물(entity) 또는 이들의 조합을 포함한다. 예를 들어, 이들로 한정되지는 않으나, 단백질, 폴리펩티드, 소 유기분자(small organic molecule), 다당류(polysaccharide), 폴리뉴클레오티드 등을 포함한다. 또한, 천연 산물(natural product), 합성 화합물 또는 2개 이상의 물질의 조합일 수도 있다.

[0071] 본 발명의 스크리닝 방법에서, 상기 발현 수준을 측정하는 단계는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B, SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1 및 CTGF 로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준을 측정하며 수행될 수 있다.

[0072] 본 발명에서 상기 후보 물질의 처리 후 상기 생물학적 시료에서 상기 바이오마커 유전자 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이, 상기 후보 물질의 처리 전에 비하여 증가 또는 감소된 경우, 상기 후보 물질을 뇌신경계 질환의 유발제로 판별하는 단계를 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명의 스크리닝 방법에서, 상기 표 2의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이, 상기 후보 물질의 처리 전에 비하여 증가된 경우, 상기 후보 물질을 뇌신경계 질환의 유발제, 바람직하게는 파킨슨병의 유발제로 판별할 수 있다.

[0074] 본 발명의 스크리닝 방법에서, 바람직하게는 CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11 및 ATF6B로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이, 상기 후보 물질의 처리 전에 비하여 증가된 경우, 상기 후보 물질을 뇌신경계 질환의 유발제, 바람직하게는 파킨슨병의 유발제로 판별할 수 있다.

[0075] 본 발명의 스크리닝 방법에서, 상기 표 3의 군에서 선택된 1종 이상의 유전자; 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 발현 수준이, 상기 후보 물질의 처리 전에 비하여 감소된 경우, 상기 후보 물질을 뇌신경계 질환의 유발제, 바람직하게는 파킨슨병의 유발제로 판별할 수 있다.

[0076] 본 발명의 스크리닝 방법에서 발현 수준을 측정하는 제제 및 발현 수준의 측정 방법에 관한 기재는 본 발명의 진단을 위한 정보 제공 방법에 기재된 바와 중복되어 명세서의 과도한 복잡을 방지하기 위해 이하 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

[0077] 본 발명은 안구의 방수에 있어서 본 발명의 바이오마커 단백질 또는 이를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정함으로써 뇌신경계 질환 중에서도 특히 파킨슨병의 발병 여부 혹은 발병 가능성을 조기에 진단하거나, 상기 질환의 경과, 예후 또는 치료 효과에 대하여도 진단이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0078] 도 1은 본 발명의 실시예 1의 실험 설계도를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD), 파킨슨병(PD), 뇌졸중 (CVA) 및 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 변화된 바이오마커 단백질에 대하여 주성분 분석 (PCA)을 수행한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD), 파킨슨병(PD), 뇌졸중 (CVA) 및 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 변화된 바이오마커 단백질에 대하여 계층적 군집화 분석을 수행한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD), 파킨슨병(PD), 뇌졸중 (CVA) 및 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 변화된 바이오마커 단백질에 대하여 KEGG 및 GOBP 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD), 파킨슨병(PD), 뇌졸중(CVA) 및 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 증가된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 6은 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD), 파킨슨병(PD), 뇌졸중 (CVA) 및 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수

에서 특이적으로 발현 수준이 감소된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 7은 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 증가된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 8은 본 발명의 실시예 1에서 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 감소된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 9는 본 발명의 실시예 1에서 파킨슨병(PD) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 증가된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 10은 본 발명의 실시예 1에서 파킨슨병(PD) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 감소된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 11은 본 발명의 실시예 1에서 뇌졸중(CVA) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 증가된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 12는 본 발명의 실시예 1에서 뇌졸중(CVA) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 감소된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 13은 본 발명의 실시예 1에서 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 증가된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 14는 본 발명의 실시예 1에서 뇌종양(BT) 환자 유래의 방수에서 특이적으로 발현 수준이 감소된 바이오마커 단백질에 있어서, 각 군별 중복 여부를 나타낸 다이어그램이다.

도 15는 본 발명의 실시예 2에서 알츠하이머(AD) 환자와, 상기 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자 유래의 방수에서 공통적으로 발현 수준이 증가 또는 감소된 바이오마커 단백질의 분포를 나타낸 것이다.

도 16은 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 ACHE 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 17은 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 SPP1 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 18은 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 EEF2 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 19는 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 PRDX1 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 20은 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 CES1 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 21은 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 YWHAB 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 22는 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 CNTN4 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 23은 본 발명의 실시예 2에서 정상 대조군(CON), 알츠하이머 전단계인 경도인지장애(MCI) 환자, 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 BCHE 단백질의 발현 수준의 변화를 나타낸 것이다.

도 16 내지 도 23에서 *는 P-value<0.05, **는 P-value<0.01, ***는 P-value<0.001을 의미한다.

도 24는 본 발명의 실시예 2에서 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 SPP1, CNTN4, YWHAB 및 ACHE 상대적인 단백질 풍부도를 나타낸 것이다.

도 25는 본 발명의 실시예 2에서 알츠하이머를 진단하기 위한, 정상 대조군(CON) 대비 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수에서 발현되는 ACHE 및 SPP1에 대하여 ROC 커브를 나타낸 것이다.

도 26은 본 발명의 실시예 2에서 알츠하이머를 진단하기 위한, 정상 대조군(CON) 대비 경도인지장애(MCI) 환자

유래의 방수에서 발현되는 ACHE 및 SPP1에 대한 ROC 커브를 나타낸 것이다.

도 27은 본 발명의 실시예 2에서 알츠하이머를 진단하기 위한, 정상 대조군(CON) 대비 알츠하이머(AD) 환자 유래의 방수, 또는 정상 대조군(CON) 대비 경도인지장애(MCI) 환자 유래의 방수에서 발현되는 ACHE 및 SPP1에 대한 ROC 커브에 대하여 곡선 아래 면적(AUC) 값을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0081] **실시예**

[0083] [실시예 1] 뇌 신경계 질환 진단을 위한 방수 내 바이오마커의 선별

[0084] 뇌 신경계 질환 진단을 위한 방수 내 바이오마커를 선별하기 위하여 도 1의 실험 설계도에 따라 이하의 실험을 수행하였다.

[0086] 1. 환자모집

[0087] 본 연구는 강남세브란스병원 임상연구윤리심의위원회의 심의를 거친 후 전향적 연구로서 허가를 받았으며, 모든 환자들은 충분한 연구 설명을 들은 후 이에 동의한 자에 한하여 연구에 포함하였다. 뇌신경계 질환 환자들의 방수 (aqueous humor, AH) 내 존재하는 단백체 (proteome)에 대한 총체적인 검출 (global profiling) 프로파일링을 위하여, 알츠하이머병 (Alzheimer disease, AD) 및 이의 전단계인 경도인지장애 (Mild cognitive impairment, MCI)/파킨슨병 (Parkinson disease, PD)/뇌졸중 (Cerebrovascular attack, CVA)/뇌종양(교모세포종, Brain tumor, BT)이 확진된 환자들 각각 10명씩을 포함한 실험군을 우선적으로 모집하였다. 정상 대조군(Control, CON)은 일반적인 노년성 백내장 수술을 시행받는 기저질환이 없는 사람들 10명을 대상으로 하였다.

[0088] 프로파일링 단계에서 도출한 마커 후보물질들에 대해서 질환들 간의 공통된 단백질 또는 해당 질환만의 AH 단백질 등을 분석한 후, 나아가 개별 환자의 방수 시료 분석을 수행하여 특이적으로 AD 및 MCI를 진단할 수 있는 AH 단백질 마커를 선별하고자 하였다. 이를 위하여 MCI 또는 AD를 진단받은 환자 및 이에 대한 CON 그룹을 각각 20, 47, 52명씩 추가 모집하여 연구에 포함하였다.

[0089] AD 환자들은 본원 신경과에서 해당 질환을 확진받은 아밀로이드 양전자방출단촬영 검사 양성인 환자들을 대상으로 하였으며, 그 외 PD, CVA, BT 군의 환자들은 본원 신경과 및 신경외과에서 전문의의 진찰 및 뇌촬영 영상을 통하여 확진받은 환자들을 대상으로 하였다. 또한, MCI 환자들은 기억력 저하로 본원 신경과에서 전문의의 진료를 본 환자 중, 특이 뇌신경계 질환이 없으면서 MMSE 간이정신상태검사의 점수가 18~23점 사이인 사람들을 대상으로 하였다. 이들 중 본원 안과에서 백내장 수술을 하게 된 경우에 있어 방수를 채취하였다.

[0090] 모든 대상자들은 고혈압, 당뇨, 면역질환 등을 포함한 특이 전신 과거력은 없었으며, 안구외상, 포도막염 등 안과적 특이과거력 또한 없었다. 모든 환자에서 좌, 우안을 구분하지 않고, 성별비, 연령 등은 군 별 차이가 없도록 모집하였다.

[0091] 임상 데이터에 대한 통계 분석은 SPSS v.21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. Kolmogorov-Smirnov 테스트를 사용하여 데이터의 정상성을 확인한 후, 비정형 분포 데이터에 대해 Mann-Whitney U 테스트 또는 Wilcoxon signed rank 테스트를 사용하였다. 모든 통계 시험에서 0.05 미만의 P 값은 통계적으로 유의하다고 간주되었다.

[0093] 2. 방수 채취

[0094] 백내장 수술을 시행 시, 수술을 위한 완벽한 소독 후 일반적 수술과정과 동일하게, 제일 먼저 안구의 각막주변부로 0.5mm 크기의 보조 절개를 시행하였다. 이때 눈 속을 채우고 있는 방수가 안구 외부로 흘러나오게 되는데, 26-게이지 시린지를 이용하여 일차 절개창 부분에서 안구의 전방으로부터 방수를 채취한 후 원래 계획되어 있던

통상적인 안구수술을 진행하였다. 이 때 채취하는 양은 0.05 ~ 0.15cc 정도였으며, 채취된 방수는 1.5 ml 크기의 Eppendorf 튜브에 담아서 분석을 수행할 때까지 영하 80℃ 초저온 냉동고에 각각 보관하였다.

[0096] 3. 방수의 단백체 분석

[0097] 먼저 프로파일링을 위하여, 각 군의 방수 샘플에 포함되어 있는 단백질들을 아래와 같은 방법으로 펩티드로 분해시켰다. 100 mM 중탄산 암모늄 (Sigma, St. Louis, MO, USA) 중 8 M urea 를 최종 농도가 6 M 이상이 되도록 1:3 (샘플:urea) 비율로 혼합하고, 실온에서 20 분간 보관하였다. 그 다음, 환원을 위한 10 mM DTT (Dithiothreitol, Sigma) 및 30 mM IAA (Iodoacetamide, Sigma)를 사용하여 단백질을 알킬화하였다. 트립신을 샘플 (1:50=trypsin:샘플) 에 첨가 하고 37 É에서 밤새 보관하였다. 활성화된 트립신 반응을 0.4 % TFA로 켄칭시키고, 펩타이드를 C18 하버드 매크로 스핀 컬럼으로 탈염시켰다. 생성된 펩티드를 건조시키고 -80 ℃에서 저장하였다. 펩타이드를 0.1 % 포름산에 재현 탁하고 Nanoacquity UPLC (Waters, Manchester, UK) 와 결합된 Q Exactive TM orbitrap 하이브리드 질량 분석기를 사용하여 분석하였다. 단백질 확인을 위해서는 MaxQuant에서 'razor plus unique peptides' 설정을 사용하였다. MaxQuant에서 XIC 기반 LFQ (label-free quantification) 알고리즘을 사용하여 단백질을 정량화했다. 각 군의 데이터는 MaxQuant에서 'LFQ intensity'를 내보내고 모든 LFQ 강도는 로그2 값으로 변환하였다. 3회의 측정에서 모두 값을 표시하지 않은 단백질들은 제외하였다.

[0098] 검출된 총 단백질 중, 1.2배 (FC, fold change)의 증가 혹은 감소의 변화를 보이고, LFQ 강도 발현이 t -test 통계분석 상 0.05 미만의 P 값을 보이는 단백질들은 DEP (differentially expressed proteins)로 분류하였다. MCI 및 AD 특이적 마커 선별을 위한 검증 단계 개별분석에서는 펩티드 시료 중 2 ug 을 사용하여 프로파일링 실험과 동일한 전처리 과정을 거친 후, Q-Exactive plus interfaced with an EASY-nLC 1000 UHPLC System 으로 질량분석을 수행하였다. 선별된 DEP 들을 대상으로 정량화한 후 XXX spectral library를 사용하는 Spectronaut Pulsar에서 타겟분석을 하였다. 통계 분석을 위해 Perseus 소프트웨어 (v.1.5.0.31)가 사용되었다.

[0100] 4. 단백체의 생물정보학적 분석

[0101] Database for Annotation, Visualization 및 Integrated Discovery (DAVID) 생물정보학 데이터베이스를 사용하여 발굴된 단백체들과 관련된 유전자 온톨로지 생물학적 프로세스 (gene ontology biological process, GOBP) 용어를 분석했다. 기능적 클러스터링 및 교토 유전자게놈백과사전 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 경로 매핑 분석도 수행하였다. 각 생물정보학 기반의 기능 분류는 $P < 0.05$ 인 것으로 수행하였다. 네트워크 모델을 구성하기 위해 STRING 9.1 공개 데이터베이스에서 상호 작용 정보를 수집했다. 네트워크 모델은 Cytoscape 소프트웨어를 사용하여 구축되었다.

[0103] 5. 실험 결과

[0104] 본 발명자들은 뇌의 변화를 안구 내 AH의 단백체 변화를 통하여 관찰하고자 하였다. AH를 분석하는 연구는 국내외적으로 많이 않으며, 특히 안과적 질환이 아닌 뇌신경학적 질환에 대한 것은 전무하다. 따라서, 본 발명자들은 AH의 단백체 분석법에서부터 기존 연구 대비 우수한 효율을 보일 수 있도록 하였다. 즉, AH는 환자에게서 채취할 수 있는 량이 0.1cc 내외로 매우 적을 뿐만 아니라, AH 내에는 알부민 등의 비율이 높아 제거가 필수적이었다. 본 연구진은 동결건조를 이용한 Flow-Through 농축법을 확립하여 단백질 손실이 없으며 펩티드화가 가능한 전처리법을 완성하였다. 확립된 방법을 통해 비특이적 단백질들을 제거한 후 이를 전기영동 및 질량분석기 분석을 통해 검증하였다.

[0105] 그 결과, 본 발명자들은 AH에서 3배 이상의 단백질 동정률 향상을 가능케 하였고, 총 AH 내 1911개의 단백질을 검출함으로써 기존 연구 대비 2배 이상의 단백질들을 규명할 수 있었다.

[0106] 주성분 분석 (PCA)을 시행해 본 결과, 각 뇌신경계 질환에서 발현한 AH 내의 단백질들은 그룹 별로 서로 다른 발현 양상을 보였다. AH는 뇌신경 장기의 일부인 눈의 체액이긴 하나 뇌와 직접적으로 닿은 기관은 아님에도 불구하고, PCA 상에서 명확하게 그룹이 구분되었다. 경도의 기억력 감퇴 수준인 MCI가 정상 대조군인 CON과 유사하고 그 다음으로는 AD와 유사함이 확인되는 것으로 보아, 뇌신경계 질환에 따른 AH 내의 단백체 변화가 신빙성이 있음을 확인할 수 있었다 (도 2).

[0107] 발현한 단백질들 중에서 DEP 들의 계층적 군집화 분석을 수행하였다 (도 3). 그 결과, PCA와 동일하게 뇌신경계 질환 별 매우 다른 AH 단백질들의 발현 양상을 다시 확인할 수 있었다. AD, PD, CVA 및 BT 그룹에서 각각 유의하게 증가 또는 감소한 단백질들의 개수는 각각 하기 표 4 내지 7과 같았다.

표 4

[0108] AD 그룹에서 유의하게 증가 또는 감소한 단백질의 개수

DEP(Differentially Expressed Proteins)	
UP	DOWN
275	172

표 5

[0109] PD 그룹에서 유의하게 증가 또는 감소한 단백질의 개수

DEP(Differentially Expressed Proteins)	
UP	DOWN
240	148

표 6

[0111] CVA 그룹에서 유의하게 증가 또는 감소한 단백질의 개수

DEP(Differentially Expressed Proteins)	
UP	DOWN
228	198

표 7

[0113] BT 그룹에서 유의하게 증가 또는 감소한 단백질의 개수

DEP(Differentially Expressed Proteins)	
UP	DOWN
231	210

[0114] 각 뇌신경계 질환이 있는 상황에서 AH 내에서 발현하는 DEP들 및 전체 DEP들이 어떠한 단백질 간 상호작용을 보이는지 KEGG 및 GOBP를 분석하였다 (도 4). 그 결과, 전체 뇌 질환에서는 세포 접착(cell adhesion), 세포 자멸 신호 경로(apoptotic signaling pathway)의 프로세스를 보였으며, AD군에서는 신경계 발달(nervous system development), 시냅스 신호(synaptic signaling) 및 인지(cognition) 등과 관련된 경로에서 AH 단백질들이 관여하고 있었다. 또한, PD군의 AH 단백질들은 과립구 이동(granulocyte migration), 신경 펩타이드 신호 경로(neuropeptide signaling pathway) 등의 경로, CVA군의 AH 단백질들은 순환계(circulatory system), T 세포 증식(T cell proliferation), 맥관 구조 발달(vasculature development) 등의 경로, BT군의 AH 단백질들은 세포외 신호 조절 키네이즈 케스케이드(extracellular-signal-regulated kinase(ERK) cascade), 글루코사미노글리칸 프로세스(glycosaminoglycan process) 등에 관여하고 있었다. 각 뇌 신경계 질환의 일반적인 병태 생리에 미루어 보았을 때, AH 내의 단백질들이 관여하고 있는 생물학적 프로세스가 상당 부분 근거가 있음을 확인할 수 있었다.각 뇌신경계 질환에서 발현하는 AH DEP 들을 모두 확인하였고, 정상 대조군 대비 AD, PD, CVA 및 BT 각각에서 발현 수준이 증가하는 AH DEP는 하기 표 8 내지 11에 나타내었고, 발현 수준이 감소하는 AH DEP는 하기 표 12 내지 15에 나타내었다.

표 8

[0115] AD 그룹에서 유의하게 발현 수준이 증가한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
P02511	CRYAB	13.47
P04792	HSPB1	6.89
P31947	SFN	3.79
P19013	KRT4	3.75
P02745	C1QA	3.73
P01824	IGHV4-39	2.84
P51858	HDGF	2.79
O60883	GPR37L1	2.60
P05813	CRYBA1	2.58
P03950	ANG	2.54
P15559	NQO1	2.49
Q08257	CRYZ	2.48
Q86YZ3	HRNR	2.37
P13645	KRT10	2.36
H7C2N1	PTMA	2.32
P02538	KRT6A	2.30
Q9BX67	JAM3	2.28
P23490	LOR	2.20
P02489	CRYAA	2.20
P53673	CRYBA4	2.18
Q7Z794	KRT77	2.18
P53674	CRYBB1	2.16
P12109	COL6A1	2.05
P29401	TKT	2.05
P99999	CYCS	2.04
O75095	MEGF6	2.02
P13647	KRT5	1.99
P02461	COL3A1	1.95
Q5T749	KPRP	1.95
Q06830	PRDX1	1.93
P22735	TGM1	1.92
P23515	OMG	1.90
Q86UN3	RTN4RL2	1.89
P20962	PTMS	1.88
Q02747	GUCA2A	1.88
P45877	PPIC	1.87
P12645	BMP3	1.85
Q9BWQ8	FAIM2	1.85
P30838	ALDH3A1	1.85
Q5T750	XP32	1.84
P09493	TPM1	1.77
P02458	COL2A1	1.77
P06733	ENO1	1.77
P62258	YWHAE	1.76
O75368	SH3BGRL	1.75
Q08188	TGM3	1.75
Q5D862	FLG2	1.73
Q15847	ADIRF	1.73
P19438	TNFRSF1A	1.72
P48163	ME1	1.71
P05362	ICAM1	1.71
O75223	GGCT	1.70
P02533	KRT14	1.70
P10124	SRGN	1.69
P14618	PKM	1.68

P63104	YWHAZ	1.68
P47929	LGALS7	1.67
Q9ULI3	HEG1	1.67
P40394	ADH7	1.65
P02814	SMR3B	1.65
P62979	RPS27A	1.64
P04406	GAPDH	1.64
O14594	NCAN	1.64
Q8N1N4	KRT78	1.64
P04000	OPN1LW	1.63
P35908	KRT2	1.63
P35527	KRT9	1.62
P43320	CRYBB2	1.62
A0A0G2JIW1	HSPA1B	1.62
A0A0U1RRH7	H2A	1.61
P09211	GSTP1	1.61
P12273	PIP	1.60
Q96PQ0	SORCS2	1.59
Q14697	GANAB	1.59
P52566	ARHGDIB	1.59
P00352	ALDH1A1	1.57
Q6UXI7	VIT	1.57
P20810	CAST	1.56
P00558	PGK1	1.56
O75874	IDH1	1.55
P30041	PRDX6	1.55
Q04695	KRT17	1.54
Q9NZ53	PODXL2	1.54
P23435	CBLN1	1.53
P13639	EEF2	1.53
P62328	TMSB4X	1.52
Q9Y5Z4	HEBP2	1.51
A6NFX8	NUDT5	1.50
P08779	KRT16	1.50
P05089	ARG1	1.49
P20930	FLG	1.49
Q9BXJ4	C1QTNF3	1.49
Q9UBG0	MRC2	1.49
P42357	HAL	1.49
P13500	CCL2	1.48
P28074	PSMB5	1.48
X6R8A1	CTSA	1.48
P35754	GLRX	1.47
P07195	LDHB	1.46
O15118	NPC1	1.46
P02794	FTH1	1.46
Q01469	FABP5	1.46
Q13835	PKP1	1.46
Q8IVA1	PCP2	1.45
E9PK25	CFL1	1.45
A0A0A0MQU6	SEMA6A	1.45
P08253	MMP2	1.45
Q9NSB2	KRT84	1.45
Q14393	GAS6	1.44
Q9UFP1	FAM198A	1.44
P04264	KRT1	1.44
P55058	PLTP	1.44
P24592	IGFBP6	1.43

Q8TCZ2	CD99L2	1.43
P13521	SCG2	1.43
P04075	ALDOA	1.43
P0C6S8	LINGO3	1.43
O00754	MAN2B1	1.43
Q63HQ2	EGFLAM	1.42
P21246	PTN	1.42
P10523	SAG	1.41
Q9Y6X5	ENPP4	1.41
P30086	PEBP1	1.41
P02788	LTF	1.40
Q9GZZ8	LACRT	1.40
Q92743	HTRA1	1.40
Q92752	TNR	1.40
O43493	TGOLN2	1.40
O00292	LEFTY2	1.40
P29966	MARCKS	1.40
P07900	HSP90AA1	1.39
P22303	ACHE	1.39
P07737	PFN1	1.39
A0A087WWD4	NCAM1	1.39
P21333	FLNA	1.38
Q32Q12	NME1-NME2	1.38
P02792	FTL	1.38
Q9NZT1	CALML5	1.38
Q6UY11	DLK2	1.38
B4DPQ0	C1R	1.38
P14174	MIF	1.37
Q7Z5L0	VMO1	1.37
Q9H8J5	MANSC1	1.37
P02818	BGLAP	1.37
Q15904	ATP6AP1	1.37
Q14050	COL9A3	1.37
P15924	DSP	1.37
P32004	L1CAM	1.37
P15328	FOLR1	1.37
Q92765	FRZB	1.36
P48058	GRIA4	1.36
P10646	TFPI	1.35
Q9NZH8	IL36G	1.35
A0A0G2JLB3	GBA	1.35
Q9NX62	IMPAD1	1.35
P04156	PRNP	1.35
J3KRP0	CNDP1	1.35
Q6EMK4	VASN	1.34
P50395	GDI2	1.34
A0A0A0MS64	MEGF11	1.34
P28838	LAP3	1.33
P22792	CPN2	1.33
O95897	OLFM2	1.33
P00441	SOD1	1.33
Q9Y617	PSAT1	1.33
P22223	CDH3	1.33
Q96KG7	MEGF10	1.33
O95967	EFEMP2	1.33
P35579	MYH9	1.32
Q9NRN5	OLFML3	1.32
P16152	CBR1	1.32

P31025	LCN1	1.32
Q04760	GLO1	1.32
P40926	MDH2	1.32
O75973	C1QL1	1.31
H3BSR6	CX3CL1	1.31
Q14314	FGL2	1.31
P00338	LDHA	1.31
P07320	CRYGD	1.31
Q99519	NEU1	1.30
P23471	PTPRZ1	1.30
P22897	MRC1	1.30
P15090	FABP4	1.30
P03973	SLPI	1.30
Q53EL9	SEZ6	1.30
A0A1W2PRB8	MED17	1.30
Q16531	DDB1	1.29
P43251	BTD	1.29
Q04721	NOTCH2	1.29
P22314	UBA1	1.29
Q99523	SORT1	1.29
P06702	S100A9	1.29
O15335	CHAD	1.29
Q9Y6R7	FCGBP	1.29
P01036	CST4	1.29
Q6P9A2	GALNT18	1.28
Q9BY79	MFRP	1.28
A0A087WZM2	RNASET2	1.28
G3V5Z7	PSMA6	1.28
P14923	JUP	1.28
O14818	PSMA7	1.28
Q8WZA1	POMGNT1	1.28
O95206	PCDH8	1.28
P04083	ANXA1	1.28
Q5JRA6	MIA3	1.28
P05109	S100A8	1.28
Q99574	SERPINI1	1.28
Q96HF1	SFRP2	1.27
Q9H3G5	CPVL	1.27
P09871	C1S	1.27
P58546	MTPN	1.27
Q14019	COTL1	1.27
P31944	CASP14	1.27
Q99715	COL12A1	1.27
P08581	MET	1.26
P23468	PTPRD	1.26
P04278	SHBG	1.26
P07451	CA3	1.26
A1L4H1	SSC5D	1.26
Q9NT99	LRRC4B	1.26
O00462	MANBA	1.26
P10745	RBP3	1.26
P00533	EGFR	1.26
P01040	CSTA	1.26
P27797	CALR	1.26
Q9P2S2	NRXN2	1.25
Q96S96	PEBP4	1.25
P68104	EEF1A1	1.25
P36955	SERPINF1	1.25

P02766	TTR	1.25
Q9BRK5	SDF4	1.25
P56159	GFRA1	1.25
O43707	ACTN4	1.25
Q9Y5Y7	LYVE1	1.24
A0A1B0GV53	CLEC19A	1.24
Q5T1H1	EYS	1.24
O94919	ENDOD1	1.24
A0A0B4J1R4	HPD	1.24
Q9ULX7	CA14	1.24
P60709	ACTB	1.24
P07711	CTSL	1.24
P11021	HSPA5	1.24
P18669	PGAM1	1.23
H7BY58	PCMT1	1.23
Q9NS15	LTBP3	1.23
P16109	SELP	1.23
Q92729	PTPRU	1.23
B5MCX6	VSTM2A	1.23
Q9UHC6	CNTNAP2	1.22
P04066	FUCA1	1.22
G3V2W1	SERPINA10	1.22
Q03167	TGFBR3	1.22
Q92820	GGH	1.22
Q96IY4	CPB2	1.22
P08236	GUSB	1.22
P11117	ACP2	1.21
P04085	PDGFA	1.21
O76076	WISP2	1.21
P78324	SIRPA	1.21
O95841	ANGPTL1	1.21
P36222	CHI3L1	1.21
Q15818	NPTX1	1.21
P08123	COL1A2	1.21
Q99650	OSMR	1.21
Q14112	NID2	1.20
A0A087WUM0	SYNJ2BP-COX16	1.20
Q92876	KLK6	1.20
P16278	GLB1	1.20
P18206	VCL	1.20
A0A0A0MTS2	GPI	1.20
Q15323	KRT31	1.20
P12955	PEPD	1.20
Q9HC38	GLOD4	1.20
G8JLG2	CDSN	1.20
P16070	CD44	1.20

표 9

[0117] PD 그룹에서 유의하게 발현 수준이 증가한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
Q86UN3	RTN4RL2	10.88
P55058	PLTP	5.95
P04792	HSPB1	4.97

Q02383	SEMG2	4.79
P02745	C1QA	3.67
P04279	SEMG1	3.16
P45877	PPIC	3.13
P03950	ANG	2.71
Q02747	GUCA2A	2.52
O95206	PCDH8	2.50
P11684	SCGB1A1	2.42
E7EUW2	ADGRL3	2.38
Q13508	ART3	2.34
Q9NSB2	KRT84	2.27
P52566	ARHGDIB	2.24
P09493	TPM1	2.21
P02538	KRT6A	2.14
P01824	IGHV4-39	2.06
P01833	PIGR	2.03
Q9BXX0	EMILIN2	2.03
P10124	SRGN	2.02
Q5D862	FLG2	1.98
O60883	GPR37L1	1.98
Q9NZH8	IL36G	1.97
P19013	KRT4	1.94
P62979	RPS27A	1.92
O75368	SH3BGRL	1.89
P06702	S100A9	1.88
P51858	HDGF	1.84
Q86YZ3	HRNR	1.83
Q9NQ38	SPINK5	1.71
Q9BX67	JAM3	1.70
H3BSR6	CX3CL1	1.68
P35443	THBS4	1.68
P08236	GUSB	1.67
P15090	FABP4	1.65
Q9H299	SH3BGRL3	1.65
P52799	EFNB2	1.64
Q9NZT1	CALML5	1.64
Q6E0U4	DMKN	1.63
P13645	KRT10	1.63
A1L4H1	SSC5D	1.60
P13647	KRT5	1.60
Q5VU97	CACHD1	1.60
P07492	GRP	1.59
Q6UXB2	CXCL17	1.57
P02818	BGLAP	1.57
P19438	TNFRSF1A	1.55
P12273	PIP	1.55
P23490	LOR	1.54
P02461	COL3A1	1.53
P0C6S8	LINGO3	1.53
Q14315	FLNC	1.53
Q9BWQ8	FAIM2	1.53
Q9Y6X5	ENPP4	1.52
P99999	CYCS	1.52
P62328	TMSB4X	1.51
Q14050	COL9A3	1.50
P01040	CSTA	1.50
Q9NT99	LRRC4B	1.50
P35527	KRT9	1.50

O75095	MEGF6	1.50
P30041	PRDX6	1.49
Q13835	PKP1	1.49
P05089	ARG1	1.49
P12645	BMP3	1.49
P08779	KRT16	1.48
H7C2N1	PTMA	1.48
P35908	KRT2	1.48
P02766	TTR	1.48
P07320	CRYGD	1.47
Q6UXI7	VIT	1.47
Q86YW7	GPHB5	1.46
P16109	SELP	1.46
P42357	HAL	1.46
P02760	AMBP	1.46
P47929	LGALS7	1.45
P02533	KRT14	1.44
Q92820	GGH	1.43
P04156	PRNP	1.43
Q96HF1	SFRP2	1.42
P02775	PPBP	1.42
Q5T750	XP32	1.42
P22735	TGM1	1.42
Q09666	AHNAK	1.42
P19957	PI3	1.42
P04278	SHBG	1.41
Q7Z794	KRT77	1.41
P20930	FLG	1.41
P28074	PSMB5	1.40
P02792	FTL	1.40
Q9H8J5	MANSC1	1.39
P05362	ICAM1	1.39
B4DPQ0	C1R	1.39
X6R8A1	CTSA	1.39
P00995	SPINK1	1.39
Q15828	CST6	1.39
G3V2W1	SERPINA10	1.39
Q08188	TGM3	1.39
Q9HC56	PCDH9	1.38
Q9BY79	MFRP	1.38
A0A0B4J1R4	HPD	1.38
Q6UWP8	SBSN	1.38
Q8N1N4	KRT78	1.38
Q496H8	NRN1L	1.38
P04000	OPN1LW	1.37
P12109	COL6A1	1.37
A0A087WUM0	SYNJ2BP-COX16	1.37
P14618	PKM	1.37
P04406	GAPDH	1.37
O43493	TGOLN2	1.37
P05813	CRYBA1	1.37
P54826	GAS1	1.36
Q9Y5Y7	LYVE1	1.36
O00754	MAN2B1	1.36
P07148	FABP1	1.35
P48163	ME1	1.35
K7ES00	H3F3B	1.35

P29508	SERPINB3	1.35
O75223	GGCT	1.35
P10646	TFPI	1.34
P02452	COL1A1	1.34
Q15113	PCOLCE	1.34
P21333	FLNA	1.34
P13639	EEF2	1.34
P28300	LOX	1.34
P04080	CSTB	1.34
Q6P9A2	GALNT18	1.33
P07195	LDHB	1.33
P09211	GSTP1	1.33
Q04695	KRT17	1.33
P31947	SFN	1.33
A0A0A0MS64	MEGF11	1.33
Q495W5	FUT11	1.33
P14138	EDN3	1.32
G3XAI2	LAMB1	1.32
P29966	MARCKS	1.32
K7ERG9	CFD	1.32
Q9NZ53	PODXL2	1.32
Q9Y617	PSAT1	1.32
P35754	GLRX	1.32
P24592	IGFBP6	1.31
Q14112	NID2	1.31
P35579	MYH9	1.31
P15924	DSP	1.31
A0A087WVC6	PTPRJ	1.30
Q6EMK4	VASN	1.30
Q9NX62	IMPAD1	1.30
O00462	MANBA	1.30
Q99941	ATF6B	1.30
A0A0U1RRH7	H2A	1.30
Q9NPZ5	B3GAT2	1.30
P04155	TFF1	1.30
P00558	PGK1	1.30
P55001	MFAP2	1.29
Q7Z5L0	VMO1	1.29
Q16531	DDB1	1.29
P31944	CASP14	1.29
Q5T1H1	EYS	1.29
Q5T749	KPRP	1.29
Q08257	CRYZ	1.28
X6R8F3	LCN2	1.28
Q969H8	MYDGF	1.28
E9PK25	CFL1	1.28
P02743	APCS	1.28
P55000	SLURP1	1.28
P22223	CDH3	1.28
Q9NRN5	OLFML3	1.28
O43707	ACTN4	1.28
P16152	CBR1	1.28
O95967	EFEMP2	1.28
P09104	ENO2	1.27
G3V5Z7	PSMA6	1.27
Q14982	OPCML	1.27
O15041	SEMA3E	1.27
Q9ULX7	CA14	1.26

Q5JRA6	MIA3	1.26
O15335	CHAD	1.26
Q9UBG0	MRC2	1.26
Q99523	SORT1	1.26
P13521	SCG2	1.26
Q9HBL6	LRTM1	1.26
P20810	CAST	1.26
P22897	MRC1	1.26
A0A0A0MQU6	SEMA6A	1.25
Q96P63	SERPINB12	1.25
G8JLG2	CDSN	1.25
P14923	JUP	1.25
P04259	KRT6B	1.24
Q96PQ0	SORCS2	1.24
Q96IY4	CPB2	1.24
P08572	COL4A2	1.24
Q99650	OSMR	1.24
Q14393	GAS6	1.24
P04745	AMY1A	1.24
P31151	S100A7	1.23
Q8IVA1	PCP2	1.23
Q99674	CGREF1	1.23
Q8TCZ2	CD99L2	1.23
A6NFX8	NUDT5	1.23
P34059	GALNS	1.23
P00450	CP	1.23
Q08380	LGALS3BP	1.23
Q32Q12	NME1-NME2	1.23
P12277	CKB	1.23
P08253	MMP2	1.23
P05109	S100A8	1.23
Q9NZK5	ADA2	1.23
P04264	KRT1	1.22
Q9H4F8	SMOC1	1.22
Q9BRK5	SDF4	1.22
P62258	YWHAE	1.22
Q9H3G5	CPVL	1.22
O00292	LEFTY2	1.22
Q92743	HTRA1	1.22
Q99715	COL12A1	1.22
B7ZL91	MEP1A	1.22
P10153	RNASE2	1.22
Q12797	ASPH	1.22
Q14956	GPNMB	1.21
A0A0G2JLB3	GBA	1.21
Q9HC57	WFDC1	1.21
Q6FHJ7	SFRP4	1.21
P08581	MET	1.21
Q15847	ADIRF	1.21
Q9HCQ7	NPVF	1.21
P32004	L1CAM	1.21
P36955	SERPINF1	1.21
P07900	HSP90AA1	1.21
P04075	ALDOA	1.21
Q15323	KRT31	1.20
Q14055	COL9A2	1.20
P08833	IGFBP1	1.20
P14174	MIF	1.20

P04066	FUCA1	1.20
Q03167	TGFBR3	1.20
P07451	CA3	1.20
Q08554	DSC1	1.20
Q92729	PTPRU	1.20
Q14574	DSC3	1.20

표 10

[0119] CVA 그룹에서 유의하게 발현 수준이 증가한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
P45877	PPIC	56.49
P02511	CRYAB	12.10
E7EUW2	ADGRL3	8.32
P55058	PLTP	5.00
P31947	SFN	3.65
P51858	HDGF	3.34
P06733	ENO1	3.34
P19013	KRT4	2.74
P02792	FTL	2.70
P04066	FUCA1	2.66
P01824	IGHV4-39	2.64
P04792	HSPB1	2.46
Q08257	CRYZ	2.37
Q9NT99	LRRC4B	2.35
P02489	CRYAA	2.29
P52566	ARHGDIB	2.25
P00338	LDHA	2.08
P02538	KRT6A	2.05
O60883	GPR37L1	2.04
P07195	LDHB	1.94
P15559	NQO1	1.93
H7C2N1	PTMA	1.92
P00558	PGK1	1.89
P00352	ALDH1A1	1.86
P0C6S8	LINGO3	1.84
P20962	PTMS	1.83
P02814	SMR3B	1.83
P29401	TKT	1.83
P22314	UBA1	1.82
P02745	C1QA	1.82
P30041	PRDX6	1.81
Q7Z794	KRT77	1.81
P99999	CYCS	1.80
P62937	PPIA	1.80
Q9GZZ8	LACRT	1.80
P62979	RPS27A	1.80
P09211	GSTP1	1.80
O43653	PSCA	1.78
Q86YZ3	HRNR	1.77
P28300	LOX	1.76
P13645	KRT10	1.75
P35527	KRT9	1.74
P03950	ANG	1.74

P40926	MDH2	1.73
P30838	ALDH3A1	1.72
Q15847	ADIRF	1.69
P78417	GSTO1	1.68
P05813	CRYBA1	1.67
Q96LR4	FAM19A4	1.67
Q9BX67	JAM3	1.66
P12645	BMP3	1.65
E5RIM7	ATOX1	1.63
P13647	KRT5	1.62
P22897	MRC1	1.62
P14138	EDN3	1.60
O75368	SH3BGRL	1.60
P13646	KRT13	1.60
Q6UXI7	VIT	1.59
O75874	IDH1	1.58
P20810	CAST	1.58
P16152	CBR1	1.58
P12109	COL6A1	1.57
P02461	COL3A1	1.56
P40394	ADH7	1.55
P22735	TGM1	1.55
P08236	GUSB	1.54
B4DPQ0	C1R	1.54
P31025	LCN1	1.53
P63104	YWHAZ	1.53
Q5D862	FLG2	1.53
Q6UXB2	CXCL17	1.52
P07451	CA3	1.52
Q9NZH8	IL36G	1.52
P48163	ME1	1.51
P47929	LGALS7	1.51
O75095	MEGF6	1.51
P61604	HSPE1	1.51
P02533	KRT14	1.49
P04080	CSTB	1.49
O00292	LEFTY2	1.49
O43827	ANGPTL7	1.48
P04406	GAPDH	1.48
P35754	GLRX	1.48
A6NFX8	NUDT5	1.47
P29508	SERPINB3	1.47
P10124	SRGN	1.46
Q969H8	MYDGF	1.46
Q9NX62	IMPAD1	1.46
Q03167	TGFBR3	1.46
P23490	LOR	1.45
P19438	TNFRSF1A	1.44
P28074	PSMB5	1.44
P30086	PEBP1	1.44
Q9NPZ5	B3GAT2	1.44
P02766	TTR	1.44
P24592	IGFBP6	1.44
Q9BWQ8	FAIM2	1.42
A0A0G2JIW1	HSPA1B	1.42
A0A1W2PRB8	MED17	1.42
Q04760	GLO1	1.41
Q9BXX0	EMILIN2	1.41

P43320	CRYBB2	1.41
G3XAI2	LAMB1	1.41
P20930	FLG	1.41
P13639	EEF2	1.41
Q9NZ53	PODXL2	1.41
P12277	CKB	1.41
P13521	SCG2	1.40
P35443	THBS4	1.40
Q9UBG0	MRC2	1.40
P05362	ICAM1	1.40
P35908	KRT2	1.40
P07900	HSP90AA1	1.39
P14618	PKM	1.39
Q5T750	XP32	1.39
P53673	CRYBA4	1.39
Q08188	TGM3	1.39
P15924	DSP	1.38
Q8N1N4	KRT78	1.38
P08670	VIM	1.38
P07585	DCN	1.38
P10451	SPP1	1.38
P42357	HAL	1.38
Q96IY4	CPB2	1.38
P02452	COL1A1	1.37
Q99674	CGREF1	1.37
Q14697	GANAB	1.37
A0A0A0MRJ7	F5	1.37
P04259	KRT6B	1.36
P04179	SOD2	1.36
A0A0A0MTS2	GPI	1.36
P23435	CBLN1	1.36
Q9NZT1	CALML5	1.35
Q14574	DSC3	1.35
Q9NRN5	OLFML3	1.35
Q16531	DDB1	1.35
O43707	ACTN4	1.34
P09871	C1S	1.34
P31151	S100A7	1.34
P08779	KRT16	1.34
Q15582	TGFBI	1.33
P16109	SELP	1.33
P01040	CSTA	1.33
P12273	PIP	1.33
P22792	CPN2	1.32
P14174	MIF	1.32
Q9ULI3	HEG1	1.32
P09493	TPM1	1.32
P52799	EFNB2	1.32
B1B0D4	ADAMTSL2	1.32
P08493	MGP	1.32
Q9Y279	VSIG4	1.32
P05089	ARG1	1.31
Q53RD9	FBLN7	1.31
A1L4H1	SSC5D	1.31
P04264	KRT1	1.31
P15121	AKR1B1	1.31
P12955	PEPD	1.31
Q9HC38	GLOD4	1.30

Q9Y617	PSAT1	1.30
A6NC48	BST1	1.30
Q86YW7	GPHB5	1.30
P62258	YWHAE	1.30
Q5T1H1	EYS	1.30
X6R8A1	CTSA	1.29
P15090	FABP4	1.29
Q9Y5Z4	HEBP2	1.29
Q14112	NID2	1.29
Q5T749	KPRP	1.28
Q04695	KRT17	1.28
O60242	ADGRB3	1.28
Q96KG7	MEGF10	1.28
Q92765	FRZB	1.28
Q9BXJ4	C1QTNF3	1.28
P40925	MDH1	1.28
E9PDN6	CNTNAP4	1.28
Q9NRR1	CYTL1	1.27
P04156	PRNP	1.27
P00450	CP	1.27
Q32Q12	NME1-NME2	1.26
Q96KP4	CNDP2	1.26
P07737	PFN1	1.26
P04278	SHBG	1.26
Q02747	GUCA2A	1.25
G3V2W1	SERPINA10	1.25
P09104	ENO2	1.25
Q13835	PKP1	1.24
Q8IVA1	PCP2	1.24
P19320	VCAM1	1.24
Q9H299	SH3BGRL3	1.24
O95965	ITGBL1	1.24
O00754	MAN2B1	1.23
P07492	GRP	1.23
P04085	PDGFA	1.23
P10153	RNASE2	1.23
P15144	ANPEP	1.23
P35579	MYH9	1.23
Q496H8	NRN1L	1.23
Q14956	GPNMB	1.23
P08833	IGFBP1	1.23
Q6EMK4	VASN	1.23
P53674	CRYBB1	1.22
Q8TCZ2	CD99L2	1.22
O43493	TGOLN2	1.22
A0A0B4J1R4	HPD	1.22
E9PK25	CFL1	1.22
Q14315	FLNC	1.22
Q9NZ08	ERAP1	1.22
P55287	CDH11	1.22
Q99715	COL12A1	1.21
P05546	SERPIND1	1.21
Q14055	COL9A2	1.21
P18065	IGFBP2	1.21
P60174	TPI1	1.21
O43278	SPINT1	1.21
Q96HF1	SFRP2	1.21
O15118	NPC1	1.21

Q15113	PCOLCE	1.21
Q14520	HABP2	1.20
P02788	LTF	1.20
P10523	SAG	1.20
Q08380	LGALS3BP	1.20
P01036	CST4	1.20
P14384	CPM	1.20
Q6P9A2	GALNT18	1.20
P00742	F10	1.20
O95497	VNN1	1.20
A0A0A0MQU6	SEMA6A	1.20

표 11

[0121] BT 그룹에서 유의하게 발현 수준이 증가한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
A0A0G2JIW1	HSPA1B	4.72
P01824	IGHV4-39	4.72
P19013	KRT4	4.56
P01833	PIGR	4.29
Q13508	ART3	3.25
P78417	GSTO1	3.23
G3V2W1	SERPINA10	3.17
Q5T750	XP32	3.10
Q02747	GUCA2A	3.03
P11684	SCGB1A1	2.86
P45877	PPIC	2.77
P23490	LOR	2.62
P04066	FUCA1	2.59
Q5T749	KPRP	2.57
P35908	KRT2	2.54
Q9BXX0	EMILIN2	2.50
P13645	KRT10	2.39
P12109	COL6A1	2.38
A0A0B4J1R4	HPD	2.36
P02760	AMBP	2.32
Q9P121	NTM	2.30
Q9H299	SH3BGRL3	2.18
P55000	SLURP1	2.10
P31947	SFN	2.09
P10124	SRGN	2.06
P19957	PI3	2.03
Q5D862	FLG2	1.97
P15559	NQO1	1.96
P16070	CD44	1.96
Q9NQ38	SPINK5	1.94
P07585	DCN	1.94
O60883	GPR37L1	1.94
H7C2N1	PTMA	1.93
O75368	SH3BGRL	1.90
Q08257	CRYZ	1.90
P00995	SPINK1	1.89
E5RIM7	ATOX1	1.89
P62979	RPS27A	1.89

P62328	TMSB4X	1.88
P51858	HDGF	1.85
P02775	PPBP	1.83
P02745	C1QA	1.82
Q9BX67	JAM3	1.81
O75095	MEGF6	1.80
Q12841	FSTL1	1.79
O43653	PSCA	1.79
P02511	CRYAB	1.78
J3KRP0	CNDP1	1.78
P09493	TPM1	1.76
Q9Y5Y7	LYVE1	1.75
P04792	HSPB1	1.74
Q6UY11	DLK2	1.72
Q8N1N4	KRT78	1.72
P52566	ARHGDIB	1.71
P02671	FGA	1.71
P07333	CSF1R	1.70
Q6E0U4	DMKN	1.70
P13647	KRT5	1.69
P15090	FABP4	1.69
P36222	CHI3L1	1.68
Q14315	FLNC	1.66
B7ZL91	MEP1A	1.66
Q9NT99	LRRC4B	1.64
P02461	COL3A1	1.64
P06727	APOA4	1.63
Q08188	TGM3	1.63
Q7Z794	KRT77	1.62
P02538	KRT6A	1.62
O15335	CHAD	1.61
P16109	SELP	1.61
P29401	TKT	1.60
P22735	TGM1	1.60
Q9ULI3	HEG1	1.60
P30838	ALDH3A1	1.59
O15041	SEMA3E	1.59
Q09666	AHNAK	1.58
P40394	ADH7	1.58
P05362	ICAM1	1.58
P02741	CRP	1.58
P22792	CPN2	1.56
P14138	EDN3	1.56
P02452	COL1A1	1.56
P04155	TFF1	1.56
P19438	TNFRSF1A	1.56
P22897	MRC1	1.56
O95206	PCDH8	1.55
P24592	IGFBP6	1.54
P99999	CYCS	1.54
P07148	FABP1	1.53
P05089	ARG1	1.53
P0C6S8	LINGO3	1.53
Q9NZ53	PODXL2	1.52
P02533	KRT14	1.50
Q02383	SEMG2	1.49
P52799	EFNB2	1.49
G3XAI2	LAMB1	1.47

P19320	VCAM1	1.47
Q96HF1	SFRP2	1.47
Q14050	COL9A3	1.47
Q15828	CST6	1.46
P08493	MGP	1.46
B4DPQ0	C1R	1.46
A0A087WUM0	SYNJ2BP-COX16	1.45
E9PK25	CFL1	1.45
P05813	CRYBA1	1.45
Q9GZX9	TWSG1	1.45
Q9P0K1	ADAM22	1.44
P20930	FLG	1.44
P07195	LDHB	1.43
O00468	AGRN	1.43
P28074	PSMB5	1.42
O76076	WISP2	1.41
O43493	TGOLN2	1.41
P08572	COL4A2	1.41
Q15847	ADIRF	1.40
P02792	FTL	1.39
Q6UWP8	SBSN	1.39
P07737	PFN1	1.39
O43707	ACTN4	1.39
Q04721	NOTCH2	1.38
P04080	CSTB	1.37
P04264	KRT1	1.37
P11047	LAMC1	1.37
P20810	CAST	1.37
Q9UBX7	KLK11	1.37
P28838	LAP3	1.36
Q86YZ3	HRNR	1.36
Q9BWQ8	FAIM2	1.36
P04000	OPN1LW	1.36
Q9UBG0	MRC2	1.35
P98160	HSPG2	1.35
P48163	ME1	1.34
Q9GZP0	PDGFD	1.34
P10646	TFPI	1.34
P20774	OGN	1.34
P03950	ANG	1.34
Q9GZZ8	LACRT	1.33
Q9NX62	IMPAD1	1.33
P21246	PTN	1.33
P28300	LOX	1.33
Q496H8	NRN1L	1.33
P42357	HAL	1.33
P06733	ENO1	1.33
Q969H8	MYDGF	1.32
Q9H3G5	CPVL	1.32
P16930	FAH	1.32
Q92563	SPOCK2	1.31
Q14055	COL9A2	1.31
Q16270	IGFBP7	1.31
O75874	IDH1	1.31
G8JLG2	CDSN	1.31
P12955	PEPD	1.31
P35579	MYH9	1.31

P12645	BMP3	1.31
K7ERG9	CFD	1.31
O14672	ADAM10	1.31
Q969E1	LEAP2	1.30
P05109	S100A8	1.30
Q08380	LGALS3BP	1.30
Q5VZE7	SPINK4	1.30
P04085	PDGFA	1.30
Q9Y279	VSIG4	1.29
O00754	MAN2B1	1.29
P55001	MFAP2	1.28
Q13835	PKP1	1.28
Q03167	TGFBR3	1.28
Q6UXB2	CXCL17	1.28
P01040	CSTA	1.28
P00352	ALDH1A1	1.28
Q8NBJ4	GOLM1	1.28
Q6EMK4	VASN	1.28
P08779	KRT16	1.28
Q02985	CFHR3	1.28
P0DJI8	SAA1	1.27
Q15582	TGFBI	1.27
P08833	IGFBP1	1.27
P30043	BLVRB	1.27
P13639	EEF2	1.27
O95274	LYPD3	1.27
P00558	PGK1	1.27
P09871	C1S	1.26
G3V5Z7	PSMA6	1.26
Q08554	DSC1	1.26
P49788	RARRES1	1.25
P02750	LRG1	1.25
B1B0D4	ADAMTSL2	1.25
Q96P63	SERPINB12	1.25
P23142	FBLN1	1.25
P04179	SOD2	1.25
X6R8F3	LCN2	1.25
Q8IVA1	PCP2	1.24
P02766	TTR	1.24
P48745	NOV	1.24
Q14314	FGL2	1.23
Q9NRR1	CYTL1	1.23
P21333	FLNA	1.23
Q9NPY3	CD93	1.23
O15240	VGF	1.23
Q08174	PCDH1	1.23
Q96S96	PEBP4	1.23
Q9BRK5	SDF4	1.22
P04279	SEMG1	1.22
Q14112	NID2	1.22
P07225	PROS1	1.22
Q14847	LASP1	1.22
Q99983	OMD	1.22
P55289	CDH12	1.22
P27918	CFP	1.22
A0A087WVC6	PTPRJ	1.21
P12273	PIP	1.21
P31431	SDC4	1.21

P10153	RNASE2	1.21
P63104	YWHAZ	1.21
Q6UXI7	VIT	1.21
Q9Y6R7	FCGBP	1.21
P35754	GLRX	1.21
Q16531	DDB1	1.21
P24043	LAMA2	1.20
P12111	COL6A3	1.20
Q14515	SPARCL1	1.20
P18065	IGFBP2	1.20
P02794	FTH1	1.20
Q14766	LTBP1	1.20
P00338	LDHA	1.20
Q92752	TNR	1.20
Q8TCZ2	CD99L2	1.20
P02814	SMR3B	1.20
P08185	SERPINA6	1.20
Q15113	PCOLCE	1.20
Q13231	CHIT1	1.20
O14773	TPP1	1.20

표 12

[0123] AD 그룹에서 유의하게 발현 수준이 감소한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
P69905	HBA1	0.17
P02790	HPX	0.31
P02768	ALB	0.33
P19652	ORM2	0.35
P02763	ORM1	0.36
P31946	YWHAB	0.36
A0A286YEY1	IGHA1	0.36
Q6PCB0	VWA1	0.38
P00738	HP	0.38
P02787	TF	0.39
P54802	NAGLU	0.41
P07360	C8G	0.45
U3KQK0	HIST1H2BN	0.45
P14550	AKR1A1	0.45
P68871	HBB	0.47
Q06033	ITIH3	0.47
P01009	SERPINA1	0.48
V9GYM3	APOA2	0.48
Q14696	MESD	0.48
O15467	CCL16	0.48
P14543	NID1	0.49
P02042	HBD	0.52
O43505	B4GAT1	0.52
A0A286YEY4	IGHG2	0.52
O95428	PAPLN	0.52
P32119	PRDX2	0.52
P0DOY2	IGLC2	0.53
P02749	APOH	0.54
P01008	SERPINC1	0.54

P00915	CA1	0.54
P04004	VTN	0.54
D6RF35	GC	0.54
P13473	LAMP2	0.56
Q9UBX1	CTSF	0.56
P01871	IGHM	0.57
P01024	C3	0.57
Q03591	CFHR1	0.57
P01042	KNG1	0.58
P00747	PLG	0.58
P02743	APCS	0.59
P78504	JAG1	0.59
Q9NQ79	CRTAC1	0.60
Q92563	SPOCK2	0.60
Q9H1Z8	C2orf40	0.60
P25311	AZGP1	0.61
O00391	QSOX1	0.61
Q8WY21	SORCS1	0.61
A0A286YES1	IGHG3	0.61
O95715	CXCL14	0.61
P06681	C2	0.61
P02545	LMNA	0.61
A0A286YFJ8	IGHG4	0.61
Q9Y5W5	WIF1	0.62
P01591	JCHAIN	0.62
P02741	CRP	0.62
P06276	BCHE	0.64
A0A0B4J231	IGLL5	0.64
P02765	AHSG	0.64
P35858	IGFALS	0.64
P00748	F12	0.64
P98172	EFNB1	0.64
P02679	FGG	0.65
Q9NZP8	C1RL	0.65
P17181	IFNAR1	0.65
P08697	SERPINF2	0.65
P01834	IGKC	0.66
Q08629	SPOCK1	0.66
P07996	THBS1	0.66
P22352	GPX3	0.67
P01023	A2M	0.67
P15169	CPN1	0.67
Q8NFT8	DNER	0.68
B4E1Z4	CFB	0.68
P61812	TGFB2	0.69
Q86UN2	RTN4RL1	0.69
Q8TDQ0	HAVCR2	0.70
Q6ZMP0	THSD4	0.70
P04217	A1BG	0.70
O75882	ATRN	0.71
Q9NPH3	IL1RAP	0.71
P34096	RNASE4	0.71
Q13443	ADAM9	0.71
A0A2Q2TTZ9	IGKV1D-33	0.71
P55290	CDH13	0.71
Q8N3J6	CADM2	0.71
O00264	PGRMC1	0.72
P19827	ITIH1	0.72

P01031	C5	0.72
C9JF17	APOD	0.72
J3KPA1	CRISP3	0.72
P10643	C7	0.72
Q13867	BLMH	0.72
P02774	GC	0.72
Q2TAL6	VWC2	0.72
P80108	GPLD1	0.73
Q99435	NELL2	0.73
P01780	IGHV3-7	0.73
Q9UM22	EPDR1	0.74
O00339	MATN2	0.74
P36980	CFHR2	0.74
Q14624	ITIH4	0.74
Q04756	HGFAC	0.74
H0YAC1	KLKB1	0.74
P19823	ITIH2	0.74
P05787	KRT8	0.74
A0A096LPE2	SAA2-SAA4	0.74
O15204	ADAMDEC1	0.74
P02675	FGB	0.74
P05543	SERPINA7	0.74
Q13275	SEMA3F	0.74
P16519	PCSK2	0.75
Q13421	MSLN	0.75
P03951	F11	0.75
Q6YHK3	CD109	0.75
P02647	APOA1	0.75
Q13018	PLA2R1	0.75
O15537	RS1	0.75
P49788	RARRES1	0.75
P27169	PON1	0.76
P05155	SERPING1	0.76
P07108	DBI	0.77
Q9UBM4	OPTC	0.77
P30044	PRDX5	0.77
P16870	CPE	0.77
P98164	LRP2	0.77
O00451	GFRA2	0.77
P02748	C9	0.77
P08603	CFH	0.78
Q14118	DAG1	0.78
P02760	AMBP	0.78
P29622	SERPINA4	0.78
A0A0J9YY99	N/A	0.78
P06727	APOA4	0.78
O95185	UNC5C	0.78
Q8IWV2	CNTN4	0.79
O14793	MSTN	0.79
A0A0G2JLV7	LAIR1	0.79
O15394	NCAM2	0.79
Q9BTY2	FUCA2	0.79
O95980	RECK	0.79
P00734	F2	0.79
P0DJI8	SAA1	0.79
Q9BRA2	TXNDC17	0.79
P05546	SERPIND1	0.80
Q16627	CCL14	0.80

P07358	C8B	0.80
Q06828	FMOD	0.80
P35555	FBN1	0.80
O14498	ISLR	0.80
Q6UXB8	PI16	0.80
P00450	CP	0.81
P15291	B4GALT1	0.81
P22692	IGFBP4	0.81
P04196	HRG	0.81
P00740	F9	0.82
E7ETH0	CFI	0.82
Q9UHG2	PCSK1N	0.82
A0A0A0MS08	IGHG1	0.82
O95497	VNN1	0.82
P07315	CRYGC	0.82
Q9UGM5	FETUB	0.83
O60888	CUTA	0.83
Q96PD5	PGLYRP2	0.83
Q9NPZ5	B3GAT2	0.83
Q9HBL6	LRTM1	0.83
Q14847	LASP1	0.83
Q13740	ALCAM	0.83
J3KQ66	RELN	0.83
Q99941	ATF6B	0.83
P39059	COL15A1	0.83

표 13

[0125] PD 그룹에서 유의하게 발현 수준이 감소한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
P69905	HBA1	0.20
Q6PCB0	VWA1	0.40
A0A286YEY1	IGHA1	0.41
D6RF35	GC	0.43
P14550	AKR1A1	0.43
U3KQK0	HIST1H2BN	0.44
P02768	ALB	0.45
O43505	B4GAT1	0.47
P02790	HPX	0.47
P13473	LAMP2	0.48
P19652	ORM2	0.48
Q06033	ITIH3	0.48
P34096	RNASE4	0.49
P30044	PRDX5	0.49
P31946	YWHAB	0.50
Q8TDQ0	HAVCR2	0.51
P06681	C2	0.52
P02042	HBD	0.53
P02749	APOH	0.54
P05787	KRT8	0.54
P01871	IGHM	0.55
P07360	C8G	0.55
P02763	ORM1	0.55
P54802	NAGLU	0.56

P68871	HBB	0.56
P02787	TF	0.56
Q9H1Z8	C2orf40	0.57
Q03591	CFHR1	0.59
O15467	CCL16	0.60
A0A286YEY4	IGHG2	0.60
V9GYM3	APOA2	0.60
P14543	NID1	0.61
P00738	HP	0.61
P01008	SERPINC1	0.62
Q9UBX1	CTSF	0.62
Q9Y5W5	WIF1	0.63
O95428	PAPLN	0.63
P01024	C3	0.65
P36980	CFHR2	0.65
P07996	THBS1	0.65
P00915	CA1	0.65
Q9NQ79	CRTAC1	0.66
O14793	MSTN	0.66
P00748	F12	0.66
P02679	FGG	0.66
Q01459	CTBS	0.66
P04004	VTN	0.67
P01009	SERPINA1	0.68
Q8NFT8	DNER	0.68
P01042	KNG1	0.68
A0A0B4J231	IGLL5	0.69
P00747	PLG	0.69
A0A286YES1	IGHG3	0.69
Q9H3S1	SEMA4A	0.70
Q8WY21	SORCS1	0.70
P02545	LMNA	0.70
P15169	CPN1	0.70
Q9NZP8	C1RL	0.71
O14594	NCAN	0.71
P0DOY2	IGLC2	0.71
P25311	AZGP1	0.71
P32119	PRDX2	0.71
Q13421	MSLN	0.71
P02765	AHSG	0.72
Q04756	HGFAC	0.72
P06276	BCHE	0.72
Q8N3J6	CADM2	0.72
P02741	CRP	0.72
P02774	GC	0.73
Q86VB7	CD163	0.74
P53634	CTSC	0.74
A6NLU5	VSTM2B	0.74
Q14624	ITIH4	0.74
O00391	QSOX1	0.74
Q6ZMP0	THSD4	0.74
P16870	CPE	0.74
Q14118	DAG1	0.75
P07998	RNASE1	0.75
Q13867	BLMH	0.75
P23470	PTPRG	0.75
P08174	CD55	0.75
P05155	SERPING1	0.75

O00339	MATN2	0.75
P08603	CFH	0.75
B4E1Z4	CFB	0.75
P04217	A1BG	0.76
A0A2Q2TTZ9	IGKV1D-33	0.76
P01591	JCHAIN	0.76
P29622	SERPINA4	0.76
P01023	A2M	0.76
P10599	TXN	0.77
P27169	PON1	0.77
P01034	CST3	0.77
Q14696	MESD	0.77
P16519	PCSK2	0.77
Q14533	KRT81	0.77
P98172	EFNB1	0.77
Q13275	SEMA3F	0.78
P14151	SELL	0.78
O15537	RS1	0.78
P03951	F11	0.78
P06703	S100A6	0.78
P35858	IGFALS	0.78
P04196	HRG	0.79
P08697	SERPINF2	0.79
P07108	DBI	0.79
P22914	CRYGS	0.79
G3V3D1	NPC2	0.79
J3KPA1	CRISP3	0.80
P61278	SST	0.80
H0YAC1	KLKB1	0.80
P19823	ITIH2	0.80
P01834	IGKC	0.80
O95715	CXCL14	0.80
P98164	LRP2	0.80
Q9NPH3	IL1RAP	0.80
P09382	LGALS1	0.81
A0A0A0MS08	IGHG1	0.81
P13646	KRT13	0.81
P00734	F2	0.81
P01031	C5	0.81
Q13443	ADAM9	0.81
Q9BRA2	TXNDC17	0.81
P50895	BCAM	0.81
Q99538	LGMN	0.81
H3BLU2	LSAMP	0.81
P00390	GSR	0.81
P17643	TYRP1	0.81
P01780	IGHV3-7	0.81
C9JF17	APOD	0.82
P40189	IL6ST	0.82
Q99435	NELL2	0.82
K7ES70	MFAP4	0.82
O75882	ATRN	0.82
P19022	CDH2	0.82
P19827	ITIH1	0.82
P07355	ANXA2	0.82
P61812	TGFB2	0.83
O95185	UNC5C	0.83
P55290	CDH13	0.83

Q96MU8	KREMEN1	0.83
O76061	STC2	0.83
Q8TDF5	NETO1	0.83
P29279	CTGF	0.83
O15394	NCAM2	0.83
O14498	ISLR	0.83
P19021	PAM	0.83
O95980	RECK	0.83

표 14

[0127] CVA 그룹에서 유의하게 발현 수준이 감소한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
P69905	HBA1	0.16
P19652	ORM2	0.27
P02763	ORM1	0.35
Q6PCB0	VWA1	0.37
Q8TDQ0	HAVCR2	0.38
P02787	TF	0.38
O95428	PAPLN	0.39
P07998	RNASE1	0.41
Q14696	MESD	0.41
P02749	APOH	0.41
O43505	B4GAT1	0.41
P34096	RNASE4	0.41
P00915	CA1	0.41
P02768	ALB	0.42
P13473	LAMP2	0.42
U3KQK0	HIST1H2BN	0.44
O15467	CCL16	0.44
A0A286YEY1	IGHA1	0.44
P14550	AKR1A1	0.45
Q9H1Z8	C2orf40	0.46
P02042	HBD	0.46
Q9Y5W5	WIF1	0.48
P78504	JAG1	0.49
P36980	CFHR2	0.49
Q01459	CTBS	0.50
Q03591	CFHR1	0.51
P02790	HPX	0.51
P01008	SERPINC1	0.52
Q06033	ITIH3	0.52
Q9UBX1	CTSF	0.52
P01871	IGHM	0.53
P31946	YWHAB	0.53
P02743	APCS	0.55
P04155	TFF1	0.55
P98172	EFNB1	0.55
Q8N3J6	CADM2	0.56
P25311	AZGP1	0.57
P07360	C8G	0.57
V9GYM3	APOA2	0.57
P06681	C2	0.58
P68871	HBB	0.58

Q13201	MMRN1	0.58
Q8NFT8	DNER	0.59
Q8WY21	SORCS1	0.59
Q9HBL6	LRTM1	0.59
P80108	GPLD1	0.59
P01042	KNG1	0.59
Q9HCQ7	NPVF	0.60
Q08629	SPOCK1	0.61
O15204	ADAMDEC1	0.61
P02545	LMNA	0.61
O00339	MATN2	0.61
Q13275	SEMA3F	0.61
P00748	F12	0.62
P01591	JCHAIN	0.63
P05787	KRT8	0.63
G3V3D1	NPC2	0.64
A6NLU5	VSTM2B	0.64
O75882	ATRN	0.64
A0A286YEY4	IGHG2	0.64
P08603	CFH	0.64
A0A0G2JLV7	LAIR1	0.64
P02765	AHSG	0.64
P04217	A1BG	0.64
Q92954	PRG4	0.65
P14543	NID1	0.65
Q6UXB8	PI16	0.65
D6RF35	GC	0.65
O95185	UNC5C	0.65
Q9H3S1	SEMA4A	0.66
P02679	FGG	0.66
Q14533	KRT81	0.67
P00738	HP	0.67
P01009	SERPINA1	0.67
J3KPA1	CRISP3	0.67
P54802	NAGLU	0.67
P16519	PCSK2	0.67
P19022	CDH2	0.67
O14793	MSTN	0.67
P49257	LMAN1	0.68
O94910	ADGRL1	0.68
P16870	CPE	0.68
P01023	A2M	0.68
P27169	PON1	0.68
O15394	NCAM2	0.69
E9PLM6	MDK	0.69
Q14118	DAG1	0.70
Q6ZMP0	THSD4	0.70
Q14624	ITIH4	0.70
P06276	BCHE	0.70
P01024	C3	0.71
O95715	CXCL14	0.71
P17181	IFNAR1	0.71
Q16627	CCL14	0.71
P35555	FBN1	0.71
P02818	BGLAP	0.72
P25774	CTSS	0.72
P30044	PRDX5	0.72
P02675	FGB	0.72

Q99435	NELL2	0.73
Q13510	ASAH1	0.73
P50895	BCAM	0.73
P55290	CDH13	0.73
P81605	DCD	0.73
P00918	CA2	0.73
P15169	CPN1	0.74
P08174	CD55	0.74
Q96MU8	KREMEN1	0.74
P19957	PI3	0.74
P22304	IDS	0.74
P53634	CTSC	0.74
H3BLU2	LSAMP	0.74
Q2TAL6	VWC2	0.74
O95490	ADGRL2	0.74
A0A087WZ82	FXYD6-FXYD2	0.75
Q04756	HGFAC	0.75
P98155	VLDLR	0.75
A0A0G2JMH6	HLA-DRA	0.75
P01034	CST3	0.75
Q13740	ALCAM	0.75
A0A286YES1	IGHG3	0.75
P04004	VTN	0.75
P0DOY2	IGLC2	0.76
P01833	PIGR	0.76
Q13018	PLA2R1	0.76
P48745	NOV	0.76
P31431	SDC4	0.76
Q9BRA2	TXNDC17	0.76
Q9UM22	EPDR1	0.77
P05543	SERPINA7	0.77
H0YAC1	KLKB1	0.77
Q9NQ79	CRTAC1	0.77
Q9HAT2	SIAE	0.77
O00391	QSOX1	0.77
E7ETH0	CFI	0.77
A0A087WYL5	SEZ6L2	0.77
Q96AP7	ESAM	0.77
O15537	RS1	0.77
A0A2Q2TTZ9	IGKV1D-33	0.78
P29622	SERPINA4	0.78
P98164	LRP2	0.78
O95980	RECK	0.78
P49908	SELENOP	0.78
P19021	PAM	0.78
A0A0B4J231	IGLL5	0.78
Q14508	WFDC2	0.79
P10253	GAA	0.79
P02774	GC	0.79
P61812	TGFB2	0.79
Q9UBM4	OPTC	0.79
Q9UKB5	AJAP1	0.79
P40189	IL6ST	0.79
O75752	B3GALNT1	0.79
P02753	RBP4	0.79
P47972	NPTX2	0.79
B4E1Z4	CFB	0.79
P15291	B4GALT1	0.79

O14594	NCAN	0.79
P07996	THBS1	0.79
Q96HD1	CRELD1	0.80
O75787	ATP6AP2	0.80
P04196	HRG	0.80
E9PR17	CD59	0.80
O14498	ISLR	0.80
P02741	CRP	0.80
Q6MZW2	FSTL4	0.80
P20933	AGA	0.80
P21246	PTN	0.81
P03951	F11	0.81
P17643	TYRP1	0.81
A0A087WWT2	NRN1	0.81
Q9ULB1	NRXN1	0.81
Q8N3Z0	PRSS35	0.81
Q9NP84	TNFRSF12A	0.81
P10909	CLU	0.81
Q9Y287	ITM2B	0.81
Q13421	MSLN	0.81
O95206	PCDH8	0.81
P61278	SST	0.81
O95390	GDF11	0.82
P11684	SCGB1A1	0.82
P00747	PLG	0.82
Q9NZP8	C1RL	0.82
P33151	CDH5	0.82
P01780	IGHV3-7	0.82
Q14563	SEMA3A	0.82
O76061	STC2	0.82
P35318	ADM	0.82
O00115	DNASE2	0.82
Q9UGM5	FETUB	0.83
P23470	PTPRG	0.83
O43291	SPINT2	0.83
Q8NHP8	PLBD2	0.83
A8MV23	SERPINE3	0.83
Q13308	PTK7	0.83
P61626	LYZ	0.83
Q4KMG0	CDON	0.83
A0A1B0GV53	CLEC19A	0.83

표 15

[0129] BT 그룹에서 유의하게 발현 수준이 감소한 단백질의 종류 및 발현 배수

접근 번호 (Accession number)	유전자 명	배수 변화 (fold change)
P69905	HBA1	0.13
P19652	ORM2	0.31
Q6PCB0	VWA1	0.35
P30044	PRDX5	0.37
P02787	TF	0.38
P31946	YWHAB	0.40
O15467	CCL16	0.41
P02763	ORM1	0.41

P14550	AKR1A1	0.41
P68871	HBB	0.45
P00915	CA1	0.47
Q14696	MESD	0.48
P13473	LAMP2	0.49
Q9Y5W5	WIF1	0.49
P78504	JAG1	0.49
A0A286YEY1	IGHA1	0.49
P04004	VTN	0.49
Q06033	ITIH3	0.49
P02768	ALB	0.49
P01871	IGHM	0.51
P02790	HPX	0.52
D6RF35	GC	0.52
U3KQK0	HIST1H2BN	0.53
P02749	APOH	0.53
Q8TDQ0	HAVCR2	0.53
O95428	PAPLN	0.54
O43505	B4GAT1	0.54
P17181	IFNAR1	0.55
P02042	HBD	0.55
P01008	SERPINC1	0.55
P54802	NAGLU	0.55
Q9H1Z8	C2orf40	0.56
O14793	MSTN	0.57
P07360	C8G	0.57
P34096	RNASE4	0.58
Q01459	CTBS	0.58
Q8WY21	SORCS1	0.58
P14543	NID1	0.58
Q9UBX1	CTSF	0.58
P05787	KRT8	0.58
Q8NFT8	DNER	0.59
P00738	HP	0.59
P00748	F12	0.59
P01034	CST3	0.60
P15291	B4GALT1	0.61
A0A286YEY4	IGHG2	0.61
Q03591	CFHR1	0.61
P98172	EFNB1	0.61
J3KPA1	CRISP3	0.62
A0A087WZ82	FXYD6-FXYD2	0.63
Q9H3S1	SEMA4A	0.64
O95715	CXCL14	0.64
P02765	AHSG	0.65
P01591	JCHAIN	0.65
P04217	A1BG	0.65
O00339	MATN2	0.65
O15394	NCAM2	0.66
Q13275	SEMA3F	0.67
P01042	KNG1	0.67
P01024	C3	0.68
P00492	HPRT1	0.68
P10909	CLU	0.68
P25311	AZGP1	0.68
P08174	CD55	0.68
H3BLU2	LSAMP	0.69
Q6ZMP0	THSD4	0.69

O00391	QSOX1	0.70
Q8N3J6	CADM2	0.70
P07996	THBS1	0.70
Q04756	HGFAC	0.70
P08603	CFH	0.70
P81605	DCD	0.70
Q6UXB8	PI16	0.70
P80108	GPLD1	0.70
P0DOY2	IGLC2	0.71
Q96DR8	MUCL1	0.71
Q9NQ79	CRTAC1	0.71
P02545	LMNA	0.71
P98155	VLDLR	0.71
O60888	CUTA	0.71
P04196	HRG	0.71
O75752	B3GALNT1	0.71
P22304	IDS	0.72
P16519	PCSK2	0.72
O15537	RS1	0.72
P19021	PAM	0.72
O75787	ATP6AP2	0.72
P15121	AKR1B1	0.72
Q99969	RARRES2	0.72
P40189	IL6ST	0.72
A0A087WYL5	SEZ6L2	0.72
P61278	SST	0.72
P04075	ALDOA	0.72
P06396	GSN	0.73
Q16568	CARTPT	0.73
A6NLU5	VSTM2B	0.73
Q6MZW2	FSTL4	0.73
P61812	TGFB2	0.73
P26447	S100A4	0.73
Q13421	MSLN	0.73
P22914	CRYGS	0.73
O95980	RECK	0.74
Q14624	ITIH4	0.74
P14625	HSP90B1	0.74
Q8N3Z0	PRSS35	0.74
Q2TAL6	VWC2	0.74
P53634	CTSC	0.74
P32119	PRDX2	0.74
P08670	VIM	0.75
P36980	CFHR2	0.75
O95390	GDF11	0.75
Q86SF2	GALNT7	0.75
Q9UJJ9	GNPTG	0.75
Q9NZP8	C1RL	0.75
O14594	NCAN	0.75
Q86VB7	CD163	0.75
Q8NFY4	SEMA6D	0.76
P16870	CPE	0.76
P02743	APCS	0.76
P27169	PON1	0.76
Q7Z7H5	TMED4	0.76
P02679	FGG	0.76
P55290	CDH13	0.76
P25774	CTSS	0.77

P98164	LRP2	0.77
Q13018	PLA2R1	0.77
Q9UHG2	PCSK1N	0.77
G3V3D1	NPC2	0.77
Q9UGM5	FETUB	0.77
P29622	SERPINA4	0.77
Q13443	ADAM9	0.77
P13646	KRT13	0.77
Q9Y646	CPQ	0.77
V9GYM3	APOA2	0.77
Q9Y2I2	NTNG1	0.77
Q9UM22	EPDR1	0.77
P01834	IGKC	0.78
A0A2Q2TTZ9	IGKV1D-33	0.78
P40967	PMEL	0.78
P01009	SERPINA1	0.78
P07451	CA3	0.78
J3KNP4	SEMA4B	0.78
P49257	LMAN1	0.78
O95336	PGLS	0.78
Q14533	KRT81	0.78
P07998	RNASE1	0.78
P00441	SOD1	0.78
P01023	A2M	0.78
Q96HD1	CRELD1	0.78
O76061	STC2	0.78
Q4KMG0	CDON	0.78
P03951	F11	0.79
P01780	IGHV3-7	0.79
A0A0G2JMH6	HLA-DRA	0.79
P10586	PTPRF	0.79
Q86UD1	OAF	0.79
P41222	PTGDS	0.80
A6NGN9	IGLON5	0.80
P02774	GC	0.80
P42857	NSG1	0.80
A0A0A0MS08	IGHG1	0.80
Q9BRA2	TXNDC17	0.80
P47972	NPTX2	0.80
A0A286YES1	IGHG3	0.80
P19827	ITIH1	0.80
Q96AP7	ESAM	0.80
F5GWQ8	CLUL1	0.80
Q9UKB5	AJAP1	0.80
Q8N436	CPXM2	0.81
Q96FE5	LINGO1	0.81
A0A0J9YY99	N/A	0.81
P10599	TXN	0.81
Q495W5	FUT11	0.81
Q13740	ALCAM	0.81
K7ES70	MFAP4	0.81
Q99941	ATF6B	0.81
A0A286YFJ8	IGHG4	0.81
Q658N2	WSCD1	0.81
Q5JS37	NHLRC3	0.81
P10253	GAA	0.82
Q8IWV2	CNTN4	0.82
Q99784	OLFM1	0.82

Q14563	SEMA3A	0.82
P35858	IGFALS	0.82
Q8NFP4	MDGA1	0.82
O95490	ADGRL2	0.82
P08697	SERPINF2	0.82
Q99538	LGMN	0.82
P00740	F9	0.82
Q6YHK3	CD109	0.82
Q96JP9	CDHR1	0.82
P08758	ANXA5	0.82
Q92484	SMPDL3A	0.82
Q16849	PTPRN	0.82
Q8WXD2	SCG3	0.82
Q9NPZ5	B3GAT2	0.82
O14498	ISLR	0.83
P00918	CA2	0.83
Q99435	NELL2	0.83
O75326	SEMA7A	0.83
Q86VZ4	LRP11	0.83
P02649	APOE	0.83
Q17R60	IMPG1	0.83
Q9UNW1	MINPP1	0.83
Q08629	SPOCK1	0.83
P00734	F2	0.83
P08294	SOD3	0.83
P07355	ANXA2	0.83
P15848	ARSB	0.83
O15204	ADAMDEC1	0.83

[0130] 이 후, AD, PD, CVA 및 BT에서 유의적으로 발현 수준이 증가한 AH DEP에 있어서 그룹 별 중복 여부를 확인하여, 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5에서 각 군에 속하는 바이오마커 유전자의 리스트를 정리하여 그 결과를 하기 표 16에 나타내었다.

표 16

[0131]

유전자 명														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PRDX1	CRYAA	CRYAB	FTH1	OPN1LW	HSPB1	YWHAE	RTN4RL2	CACHD1	ADGRL3	EMILIN2	SEMG2	NTM	PSCA	PPIA
OMG	CRYBA4	NQO1	PTN	TMSB4X	SFN	PKM	GGCT	PCDH9	THBS4	SH3BGRL3	SEMG1	FSTL1	GSTO1	FAM19A4
COL2A1	CRYBB1	TKT	TNR	FLNA	KRT4	LGALS7	A0A0U1RRH7	GAS1	GRP	EFNB2	SCGB1A1	FGA	ATOX1	KRT13
NCAN	PTMS	ALDH3A1	DLK2	COL9A3	C1QA	GAPDH	SORCS2	H3F3B	GPHB5	CXCL17	ART3	CSF1R	DCN	HSPE1
CCL2	CRYBB2	ENO1	CNDP1	TFPI	IGHV4-39	KRT9	MMP2	FUT11	SERPINB3	FLNC	PIGR	APOA4	SOD2	ANGPTL7
FABP5	GANAB	YWHAZ	LAP3	CHAD	HDGF	GSTP1	KRT84	ATF6B	B3GAT2	NRN1L	SPINK5	CRP	TGFBI	VIM
FAM198A	CBLN1	HEG1	FGL2	PSMA6	GPR37L1	PRDX6	GAS6	APCS	ENO2	COL1A1	DMKN	TWSG1	ADAMTSL2	SPP1
EGFLAM	HEBP2	ADH7	NOTCH2	PCDH8	CRYBA1	KRT17	ALDOA	OPCML	KRT6B	PCOLCE	AMBP	ADAM22	MGP	F5
ACHE	C1QTNF3	SMR3B	FCGBP	S100A8	ANG	NUDT5	ENPP4	LRTM1	S100A7	LOX	PPBP	AGRN	VSIG4	FBLN7
NCAM1	NPC1	HSPA1B	PEBP4	CPVL	CRYZ	CTSA	HTRA1	AMY1A	CGREF1	CSTB	AHNAK	LAMC1	CYTL1	AKR1B1
ATP6AP1	SAG	ALDH1A1	WISP2	SDF4	HRNR	SEMA6A	MARCKS	GALNS	CP	EDN3	PI3	KLK11	VCAM1	BST1

FOLR1	PEBP1	IDH1	CHI3L1	LYVE1	KRT10	PLTP	VMO1	ADA2	CKB	LAMB1	SPINK1	HSPG2	IGFBP2	ADGRB3
GRIA4	LTF	LACRT	CD44	SYNJ2BP-COX16	PTMA	SCG2	MANSC1	SMOC1	GPNMB	MYDGF	CST6	PDGFD		MDH1
GDI2	FRZB	PFN1		CDSN	KRT6A	LEFTY2	BGLAP	ASPH	DSC3	LGALS3BP	SBSN	OGN		CNTNAP4
OLFM2	MEGF10	CPN2			JAM3	HSP90AA1	L1CAM	WFDC1		RNASE2	FABP1	FAH		CNDP2
SOD1	LCN1	LDHA			LOR	NME1-NME2	GBA	SFRP4		COL9A2	CFD	SPOCK2		ITGBL1
C1QL1	GLO1	C1S			KRT77	CALML5	MEGF11	NPVF		IGFBP1	PTPRJ	IGFBP7		ANPEP
NEU1	MDH2	PDGFA			COL6A1	MIF	CDH3				TFF1	ADAM10		ERAP1
PTPRZ1	MED17	PEPD			CYCS	DSP	EFEMP2				MFAP2	LEAP2		CDH11
SLPI	UBA1				MEGF6	IL36G	CX3CL1				LCN2	SPINK4		SERPIND1
SEZ6	CST4				KRT5	PRNP	CRYGD				SLURP1	GOLM1		TPI1
BTD	GPI				COL3A1	PSAT1	SORT1				SEMA3E	CFHR3		SPINT1
RNASET2	GLOD4				KPRP	OLFML3	S100A9				SERPINB12	SAA1		HABP2
PSMA7					TGM1	CBR1	MFRP				COL4A2	BLVRB		CPM
POMGNT1					GUCA2A	GALNT18	JUP				MEP1A	LYPD3		F10
ANXA1					PPIC	COL12A1	MIA3				DSC1	RARRES1		VNN1
SERPINI1					BMP3	SHBG	CASP14					LRG1		
MTPN					FAIM2	CA3	MET					FBLN1		
COTL1					XP32	SSC5D	MANBA					NOV		
PTPRD					TPM1	EYS	SERPINF1					CD93		
RBP3					SH3BGRL	CPB2	CA14					VGF		
EGFR					TGM3	GUSB	PTPRU					PCDH1		
CALR					FLG2		GGH					PROS1		
NRXN2					ADIRF		OSMR					LASP1		
EEF1A1					TNFRSF1A		KRT31					OMD		
GFRA1					ME1							CDH12		
CLEC19A					ICAM1							CFP		
ENDOD1					KRT14							SDC4		
ACTB					SRGN							LAMA2		
CTSL					RPS27A							COL6A3		
HSPA5					KRT78							SPARCL1		
PGAM1					KRT2							LTBP1		
PCMT1					PIP							SERPINA6		
LTBP3					ARHGDIB							CHIT1		
VSTM2A					VIT							TPP1		
CNTNAP2					CAST									
ACP2					PGK1									
SIRPA					PODXL2									

ANGPTL1					EEF2									
NPTX1					KRT16									
COL1A2					ARG1									
KLK6					FLG									
GLB1					MRC2									
VCL					HAL									
					PSMB5									
					GLRX									
					LDHB									
					PKP1									
					PCP2									
					CFL1									
					KRT1									
					IGFBP6									
					CD99L2									
					LINGO3									
					MAN2B1									
					TGOLN2									
					FTL									
					C1R									
					IMPAD1									
					VASN									
					MYH9									
					MRC1									
					FABP4									
					DDB1									
					SFRP2									
					LRRC4B									
					CSTA									
					TTR									
					ACTN4									
					HPD									
					SELP									
					FUCA1									
					SERPINA10									
					TGFBR3									
					NID2									

[0132] 또한, AD, PD, CVA 및 BT에서 유의적으로 발현 수준이 감소한 AH DEP에 있어서 그룹 별 중복 여부를 확인하여, 그 결과를 도 6에 나타내었다. 도 6에서 각 군에 속하는 바이오마커 유전자의 리스트를 정리하여 그 결과를 하기 표 17에 나타내었다.

표 17

[0133]

유전자 명														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
SPOCK2	FGB	APCS	IGHG4	PRDX2	HBA1	PLG	IL1RAP	SELL	PTPRG	CTBS	CD163	HPRT1	LMAN1	TFF1
GPX3	SERPINA7	JAG1	CD109	IGFALS	HPX	C2	C5	S100A6	BCAM	SEMA4A	TXN	MUCL1	CTSS	MMRN1
RTN4RL1	OPTC	IFNAR1	A0A0J9YY99	SERPINF2	ALB	CRP	APOD	LGALS1	TYRP1	NCAN	CRYGS	AKR1B1	DCD	NPVF
PGRMC1	LAIR1	SPOCK1	CNTN4	IGKC	ORM2	BCHE	BLMH	GSR	KREMEN1	CTSC	KRT13	RARRES2	CA2	PRG4
C7	CCL14	VWC2	F9	ADAM9	ORM1	IGLL5	ITIH2	NETO1		VSTM2B	LGMN	ALDOA	IDS	ADGRL1

SAA2-SAA4	FBN1	GPLD1	PCSK1N	ITIH1	YWHAB	CPN1	SERPING1	CTGF		RNASE1	MFAP4	GSN	ADGRL2	MDK
APOA1	CFI	EPDR1	CUTA	F2	IGHA1	CDH2	DBI			CD55	ANXA2	CARTPT	FXYD6-FXYD2	BGLAP
RARRES1	LRTM1	ADAMDEC1	B3GAT2	IGHG1	VWA1	B4E1Z4				CST3		S100A4	VLDLR	ASAH1
GFRA2		PLA2R1	ATF6B		HP	ATRN				KRT81		HSP90B1	HLA-DRA	PI3
C9		PI16			TF	KLKB1				NPC2		VIM	SEZ6L2	PIGR
AMBP		B4GALT1			NAGLU	DAG1				SST		GALNT7	ESAM	NOV
APOA4		FETUB			C8G	UNC5C				LSAMP		GNPTG	GAA	SDC4
FUCA2		ALCAM			HIST1H2BN					IL6ST		SEMA6D	AJAP1	SIAE
SAA1					AKR1A1					STC2		TMED4	B3GALNT1	SELENOP
SERPIND1					HBB					PAM		CPQ	NPTX2	WFDC2
C8B					ITIH3							NTNG1	CRELD1	RBP4
FMOD					SERPINA1							PMEL	ATP6AP2	CD59
CP					APOA2							CA3	FSTL4	AGA
IGFBP4					MESD							SEMA4B	PRSS35	PTN
VNN1					CCL16							PGLS	CLU	NRN1
CRYGC					NID1							SOD1	GDF11	NRXN1
PGLYRP2					HBD							PTPRF	SEMA3A	TNFRSF12A
LASP1					B4GAT1							OAF	CDON	ITM2B
RELN					IGHG2							PTGDS		PCDH8
COL15A1					PAPLN							IGLON5		SCGB1A1
					IGLC2							NSG1		CDH5
					APOH							CLUL1		ADM
					SERPINC1							CPXM2		DNASE2
					CA1							LINGO1		SPINT2
					VTN							FUT11		PLBD2
					GC							WSCD1		SERPINE3
					LAMP2							NHLRC3		PTK7
					CTSF							OLFM1		LYZ
					IGHM							MDGA1		CLEC19A
					C3							CDHR1		
					CFHR1							ANXA5		
					KNG1							SMPDL3A		
					CRTAC1							PTPRN		
					C2orf40							SCG3		
					AZGP1							SEMA7A		
					QSOX1							LRP11		
					SORCS1							APOE		
					IGHG3							IMPG1		
					CXCL14							MINPP1		

					LMNA							SOD3		
					WIF1							ARSB		
					JCHAIN									
					AHSG									
					F12									
					EFNB1									
					FGG									
					C1RL									
					THBS1									
					A2M									
					DNER									
					TGFB2									
					HAVCR2									
					THSD4									
					A1BG									
					RNASE4									
					IGKV1D-33									
					CDH13									
					CADM2									
					CRISP3									
					GC									
					NELL2									
					IGHV3-7									
					MATN2									
					CFHR2									
					ITIH4									
					HGFAC									
					KRT8									
					SEMA3F									
					PCSK2									
					MSLN									
					F11									
					RS1									
					PON1									
					PRDX5									
					CPE									
					LRP2									
					CFH									
					SERPINA4									
					MSTN									
					NCAM2									
					RECK									
					TXNDC17									
					ISLR									
					HRG									

[0134] 또한, 도 5 및 6을 토대로 각 뇌신경계 질환별로 특이적은 AH 바이오마커 단백질을 선별하였고, AD 관련한 AH 마커 중 54개의 UP-DEP 와 26개의 DN-DEP가 해당 뇌신경계 질환 그룹의 AH에서 특이적으로 발현하였다(도 7 및 8). 그 중 발현 차이가 큰 단백질들을 추가로 선별하였다(UP-DEP: PRDX1, DMG, COL2A1, NCAN, CCL2, FABP5, FAM198A, EGFLAM, CHE, NCAM1, NEU1, EEF1A1; DN-DEP: SPOCK2, GPX3, RTN4RL1, PGRMC1, C7, SAA2-SAA4, APOA1, RARRES1, GFRA2, C9, RELN).PD 관련한 AH 마커 중 17개의 UP-DEP 와 6개의 DN-DEP가 해당 뇌신경계 질환 그룹의 AH에서 특이적으로 발현하였다(도 9 및 10). 그 중 발현차가 큰 순서로 상위 6개를 선별하였다 (UP-DEP: CACHD1, PCDH9, GAS1, H3F3B, FUT11, ATF6B; DN-DEP: SELL, S100A6, LGALS1, GSR, NETO1, CTGF).

[0135] 또한, CVA 관련한 AH 마커 중 26개의 UP-DEP 와 34개의 DN-DEP가 해당 뇌신경계 질환 그룹의 AH에서 특이적으로 발현하였다(도 11 및 12). 그 중 발현차가 큰 순서로 상위 6개를 선별하였다 (UP-DEP: PPIA, FAM19A4, KRT13, HSPE1, ANGPTL7, VIM; DN-DEP: TFF1, MMRN1, NPVF, PRG4, ADGRL1, MDK).

[0136] 마지막으로, BT 관련한 AH 마커 중 45개의 UP-DEP 와 46개의 DN-DEP가 해당 뇌신경계 질환 그룹의 AH에서 특이적으로 발현하였다(도 13 및 14). 그 중 발현차가 큰 순서로 상위 6개를 선별하였다 (UP-DEP: NTM, FSTL1, FGA, CSF1R, APOA4, CRP; DN-DEP: HPRT1, MUCL1, AKR1B1, RARRES2, ALDOA, GSN).

[0138] [실시예 2] 알츠하이머 진단을 위한 방수 내 바이오마커의 선별

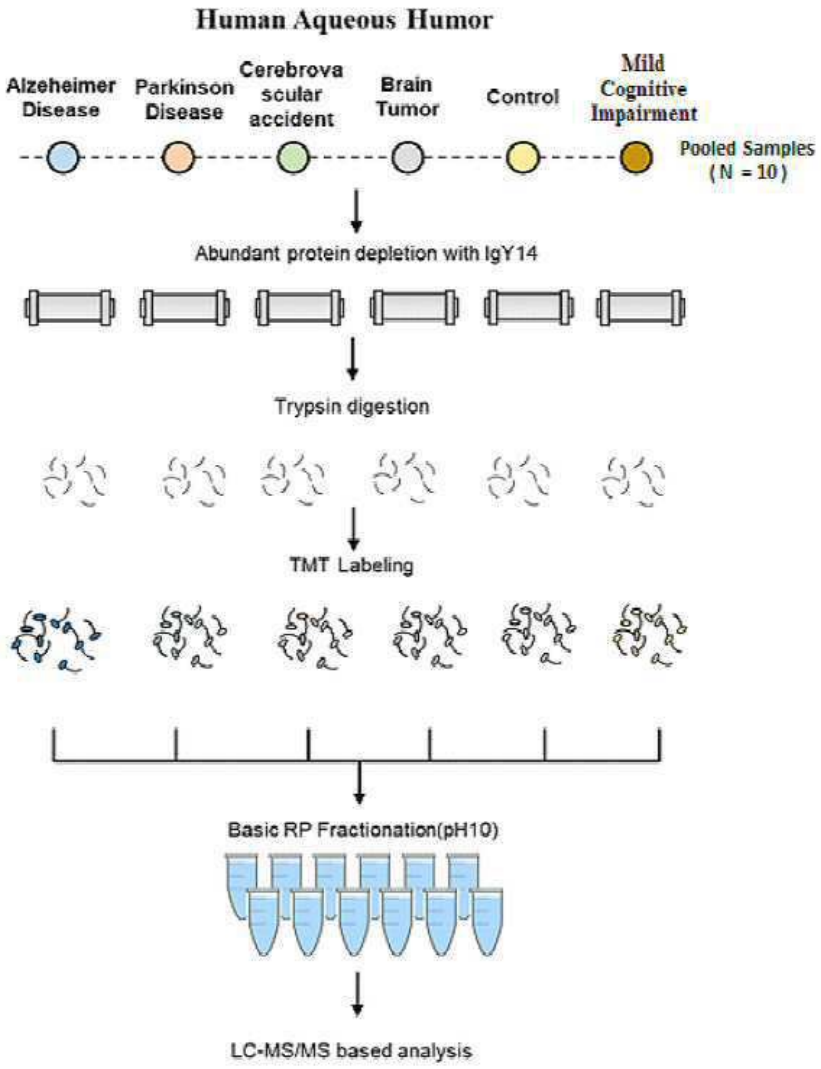
[0139] AD 관련해서는 좀더 다양하고 정밀한 AH 바이오마커 검증을 수행하였다. 먼저, AD의 전단계인 MCI의 DEP들과 AD의 DEP들의 연관성을 확인해보았다. 각각이 CON 대비 발현 차이를 보인 AH DEP들에서 같은 방향성을 갖는 UP-DEP, DN-DEP들을 확인해 보았다. 그 중 119개의 UP-DEP, 118개의 AH 내 DN-DEP들이 교차하였다(도 15).

[0140] AD 및 AD 전단계인 MCI 와 관련한 AH 마커를 검증하기 위하여, 극소량의 AH를 환자 개개인마다에서 검증하였다. 이를 위하여 병렬반응모니터링 (PRM) 분석법을 적용하여 1회 방수 분석 시 놓치는 단백질이 없도록 하였고, 본 검증실험을 위하여 AD, MCI, CON 그룹의 환자들을 추가적으로 각각 20, 47, 52 명 모집하였다. 개별 검증 분석을 수행한 결과, 최종적으로 도 16 내지 23과 같이, AH에서 발현 수준이 증가한 AH 마커 단백질로는 ACHE, SPP1, EEF2, PRDX1 및 CES1의 6종, 발현 수준이 감소한 AH 마커 단백질로는 YWHAB, CNTN4, BCHE의 3종을 도출할 수 있었다. 각각의 단백량은 크게 차이를 보이지 않았으며, 그 중 ACHE와 SPP1은 ROC 커브 분석 시 방수를 통한 AD 진단율이 각각 82.1% 및 80.6%를 보였다(도 24 내지 27).

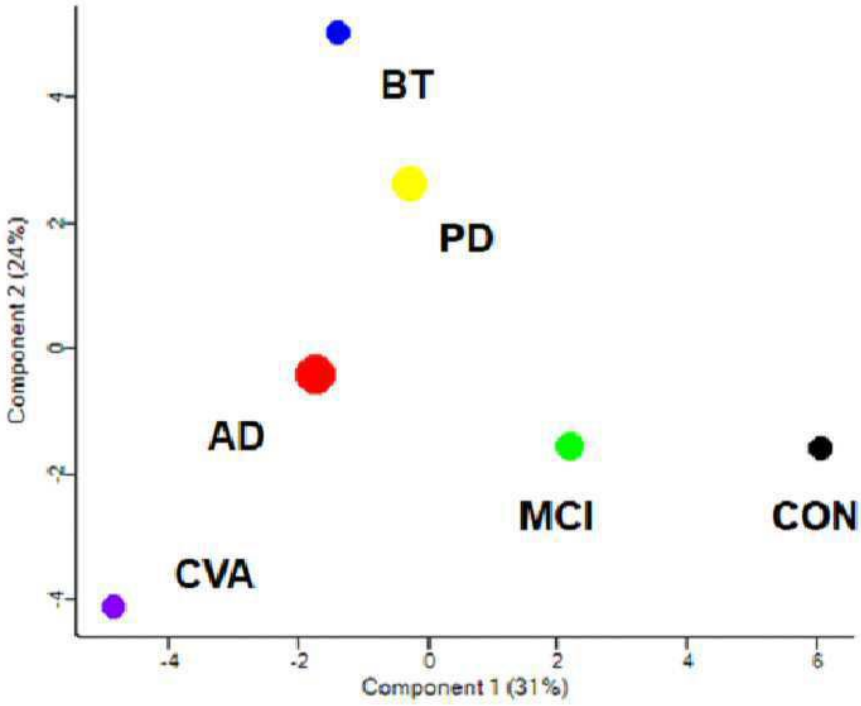
[0142] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

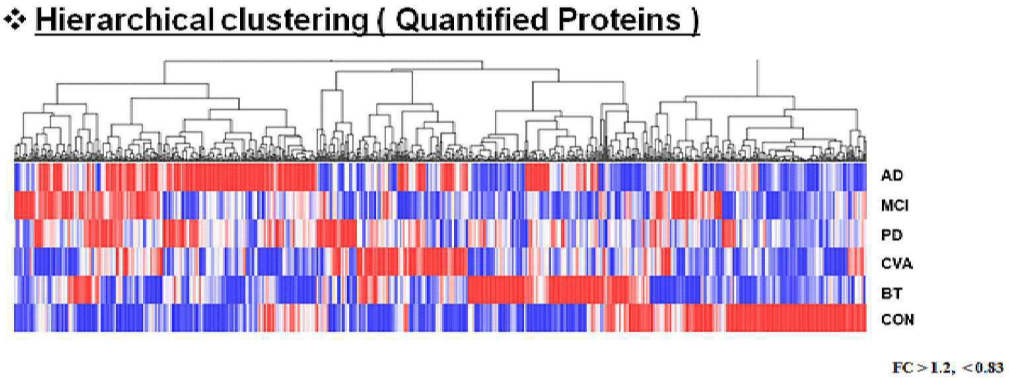
도면1


Human Aqueous Humor
Alzeheimer Disease
Parkinson Disease
Cerebrova scular accident
Brain Tumor
Control
Mild Cognitive Impairment
Pooled Samples (N = 10)
Abundant protein depletion with IgY14
Trypsin digestion
TMT Labeling
Basic RP Fractionation(pH10)
LC-MS/MS based analysis

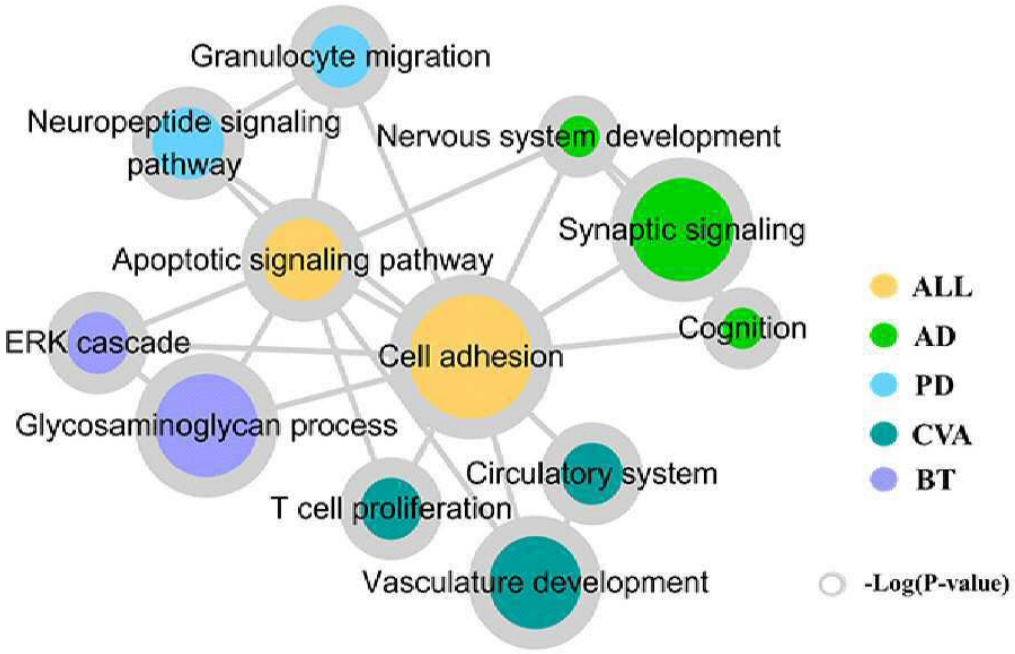
도면2


BT
PD
AD
MCI
CON
CVA
Component 2 (24%)
Component 1 (31%)
4
2
0
-2
-4
-4
-2
0
2
4
6

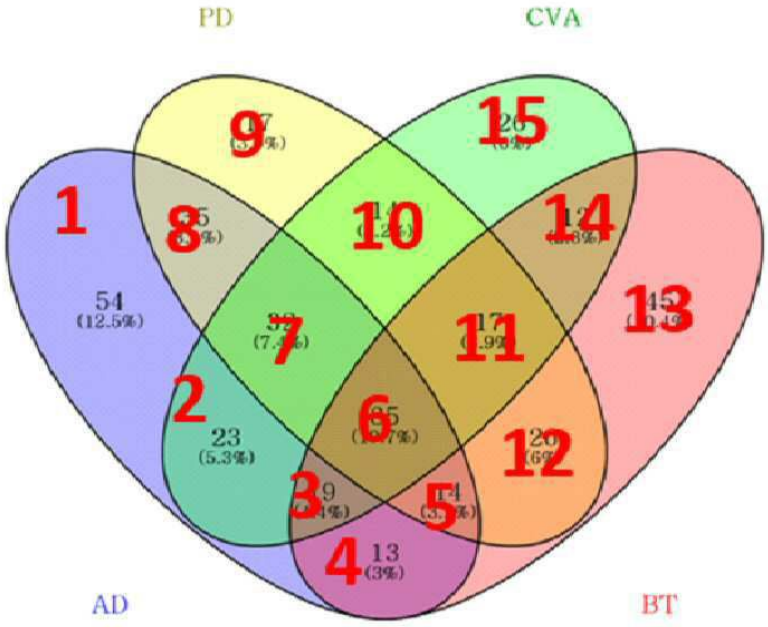
도면3


❖ Hierarchical clustering (Quantified Proteins)
AD
MCI
PD
CVA
BT
CON
FC > 1.2, < 0.83

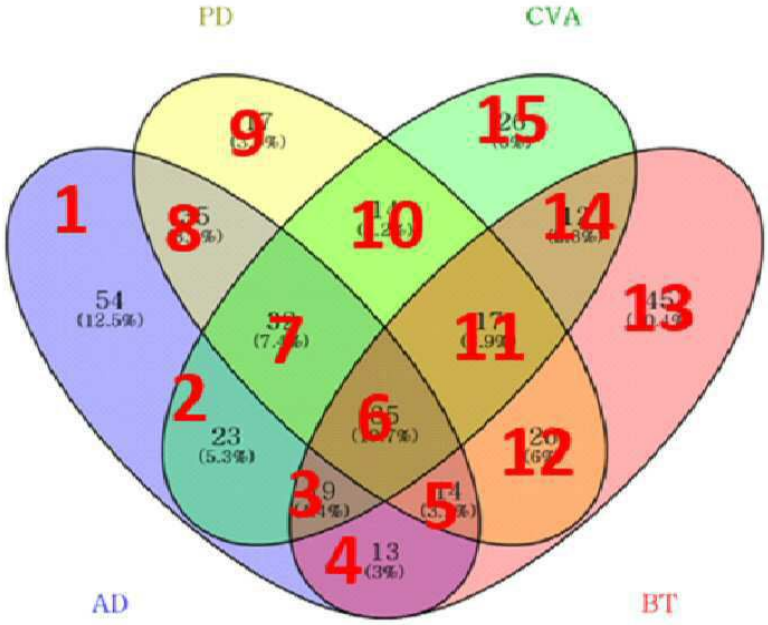
도면4


Granulocyte migration
Neuropeptide signaling pathway
Nervous system development
Synaptic signaling
Apoptotic signaling pathway
ERK cascade
Cell adhesion
Cognition
Glycosaminoglycan process
Circulatory system
T cell proliferation
Vasculature development
ALL
AD
PD
CVA
BT
-Log(P-value)

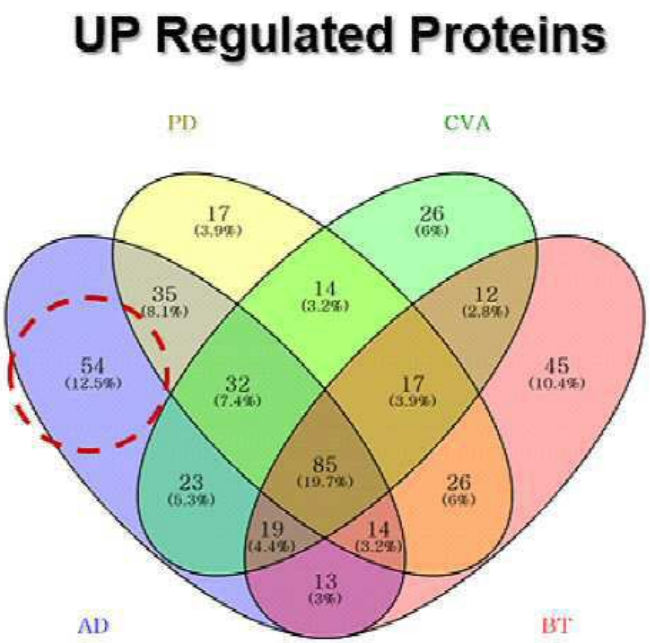
도면5


PD
CVA
AD
BT
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
54
(12.5%)
23
(5.3%)
13
(3%)

도면6

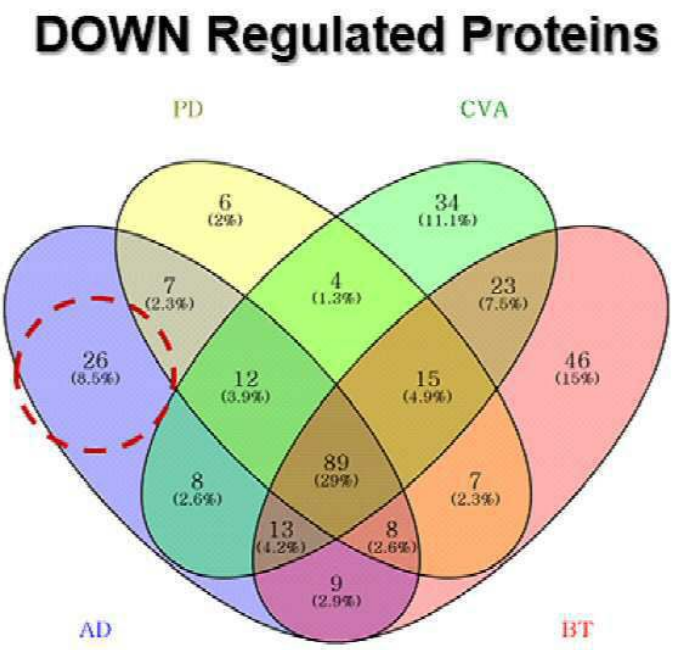


도면7



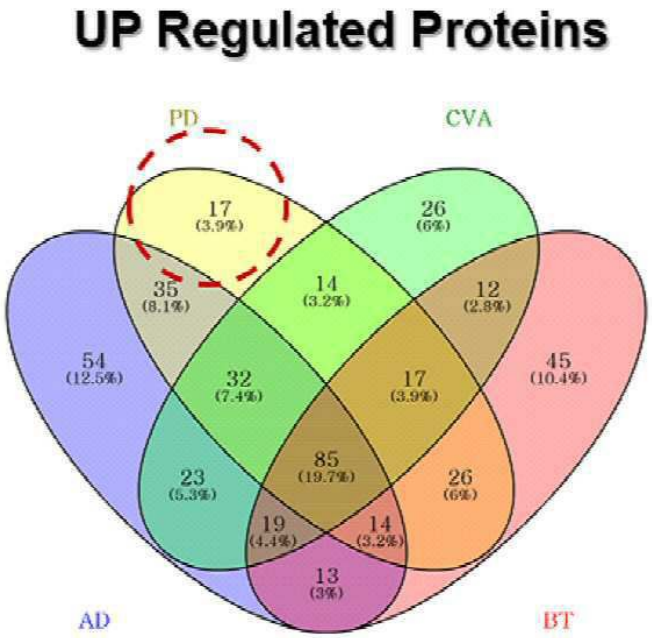
PRDX1	ATP6AP1	SEZ6	RBP3	HSPA5	COL1A2
OMG	FOLR1	BTD	EGFR	PGAM1	KLK6
COL2A1	GRIA4	RNASET2	CALR	PCMT1	GLB1
NCAN	GDI2	PSMA7	NRXN2	LTBP3	VCL
CCL2	OLFM2	POMGNT1	EEF1A1	VSTM2A	
FABP5	SOD1	ANXA1	GFRA1	CNTNAP2	
FAM198A	C1QL1	SERPINI1	CLEC19A	ACP2	
EGFLAM	NEU1	MTPN	ENDOD1	SIRPA	
ACHE	PTPRZ1	COTL1	ACTB	ANGPTL1	
NCAM1	SLPI	PTPRD	CTSL	NPTX1	

도면8



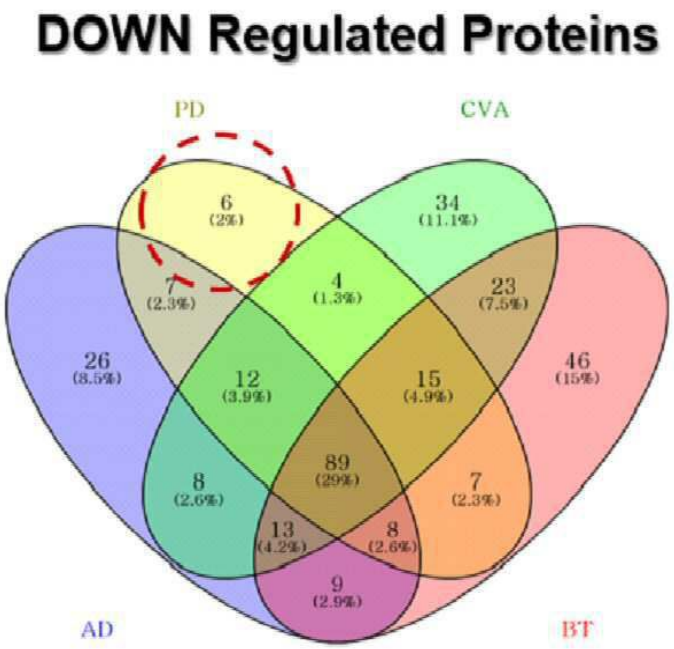
SPOCK2	AMBP	CRYGC
GPX3	APOA4	PGLYRP2
RTN4RL1	FUCA2	LASP1
PGRMC1	SAA1	SPP1
C7	SERPIND1	RELN
SAA2-4	C8B	COL15A1
APOA1	FMOD	
RARRES1	CP	
GFRA2	IGFBP4	
C9	VNN1	

도면9



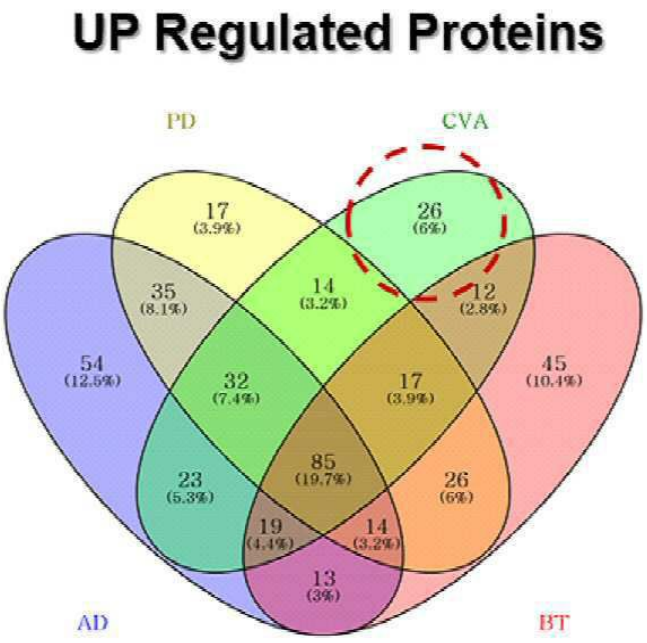
CACHD1	AMY1A
PCDH9	GALNS
GAS1	ADA2
H3F3B	SMOC1
FUT11	ASPH
ATF6B	WFDC1
APCS	SFRP4
OPCML	NPVF
LRTM1	

도면10



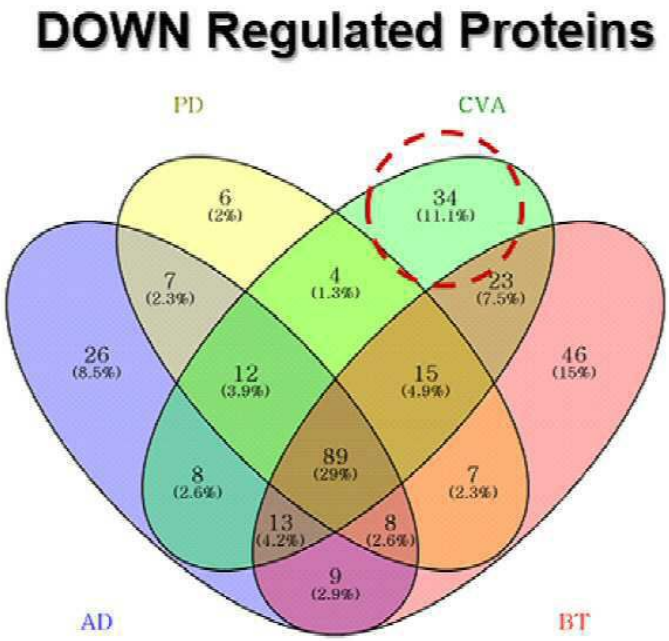
SELL
S100A6
LGALS1
GSR
NETO1
CTGF

도면11



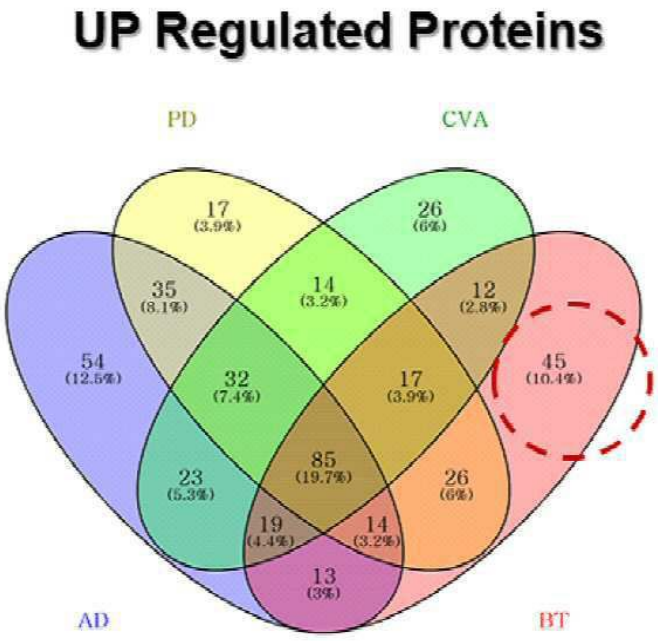
PPIA	FBLN7	ANPEP
FAM19A4	AKR1B1	ERAP1
KRT13	BST1	CDH11
HSPE1	ADGRB3	SERPIND1
ANGPTL7	MDH1	TPI1
VIM	CNTNAP4	SPINT1
SPP1	CNDP2	HABP2
F5	ITGBL1	CPM
		F10
		VNN1

도면12



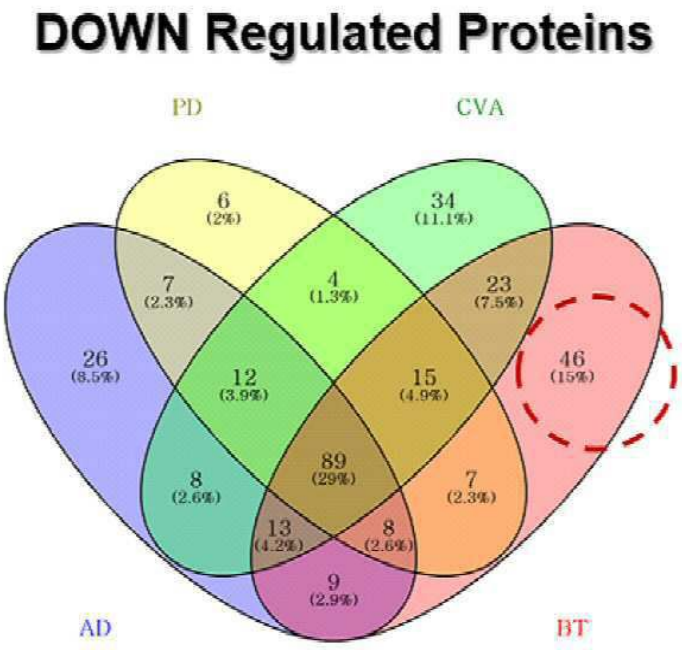
TFF1	PI3	CD59	SCGB1A1
MMRN1	PIGR	AGA	CDH5
NPVF	NOV	PTN	ADM
PRG4	SDC4	NRN1	DNASE2
ADGRL1	SIAE	NRXN1	SPINT2
MDK	SELENOP	TNFRSF12A	PLBD2
BGLAP	WFDC2	ITM2B	SERPINE3
ASAH1	RBP4	PCDH8	PTK7
			LYZ
			CLEC19A

도면13



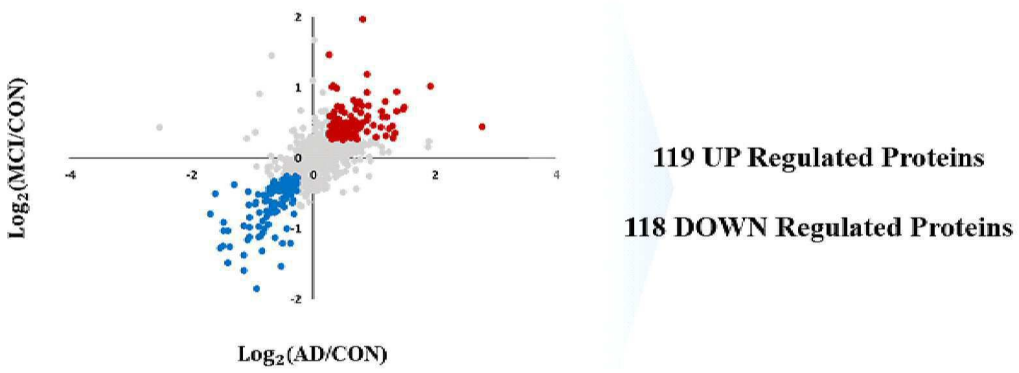
NTM	KLK11	GOLM1	VGF	SPARCL1
FSTL1	HSPG2	CFHR3	PCDH1	LTBP1
FGA	PDGFD	SAA1	PROS1	SERPINA6
CSF1R	OGN	BLVRB	LASP1	CHIT1
APOA4	FAH	LYPD3	OMD	TPP1
CRP	SPOCK2	RARRES1	CDH12	
TWSG1	IGFBP7	LRG1	CFP	
ADAM22	ADAM10	FBLN1	SDC4	
AGRN	LEAP2	NOV	LAMA2	
LAMC1	SPINK4	CD93	COL6A3	

도면14

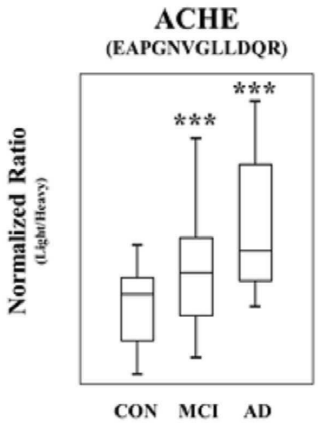


HPRT1	GALNT7	SOD1	WSCD1	LRP11
MUCL1	GNPTG	PTPRF	NHLRC3	APOE
AKR1B1	SEMA6D	OAF	OLFM1	IMPG1
RARRES2	TMED4	PTGDS	MDGA1	MINPP1
ALDOA	CPQ	IGLON5	CDHR1	SOD3
GSN	NTNG1	NSG1	ANXA5	ARSB
CARTPT	PMEL	CLUL1	SMPDL3A	
S100A4	CA3	CPXM2	PTPRN	
HSP90B1	SEMA4B	LINGO1	SCG3	
VIM	PGLS	FUT11	SEMA7A	

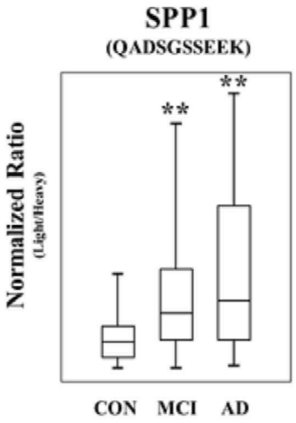
도면15



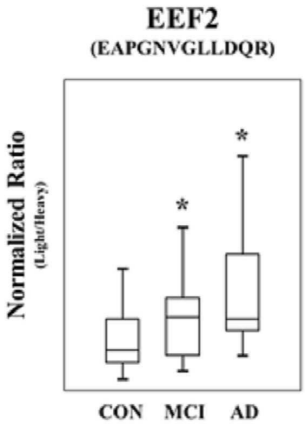
도면16



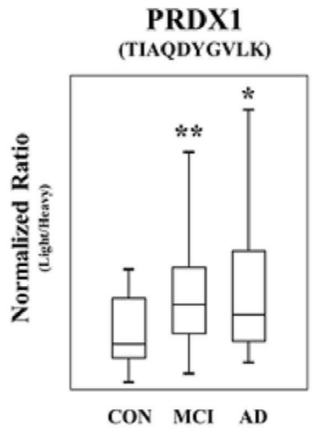
도면17



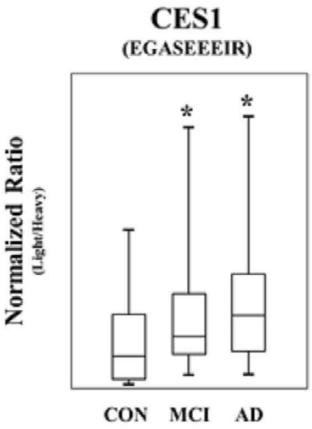
도면18



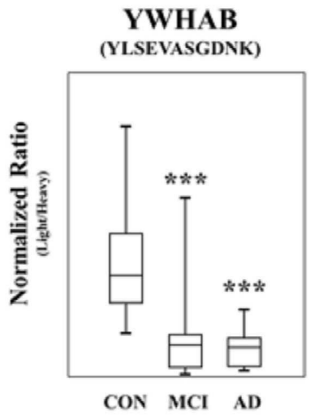
도면19



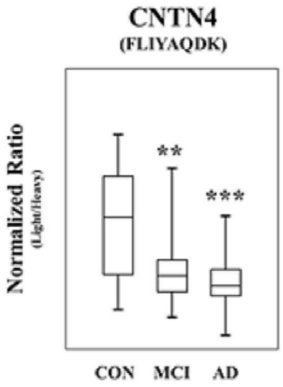
도면20



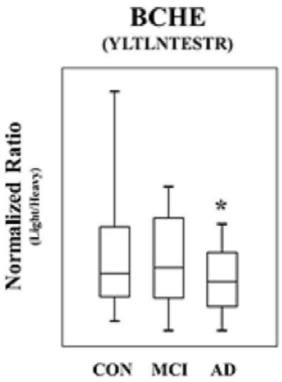
도면21



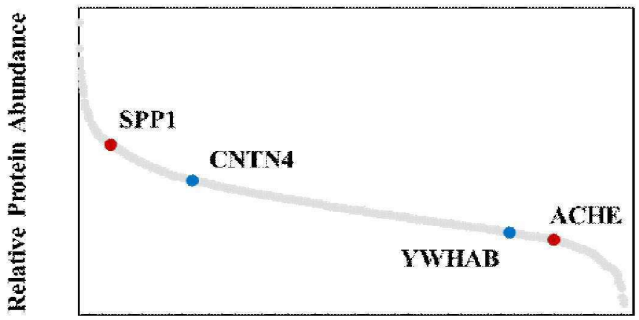
도면22



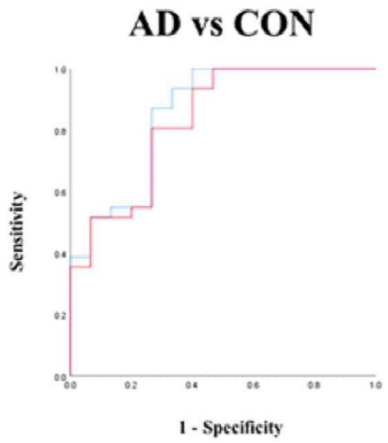
도면23



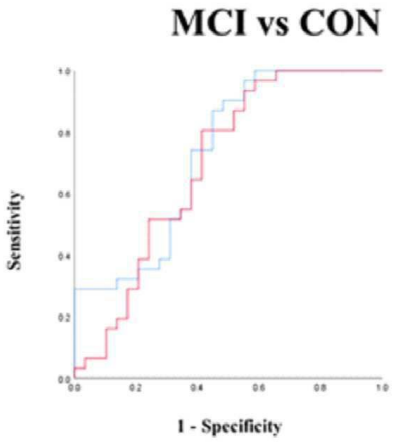
도면24



도면25



도면26



도면27

