



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월13일

(11) 등록번호 10-2768285

(24) 등록일자 2025년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12Q 1/6883 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C12Q 1/6883 (2022.01)  
G01N 33/6893 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7034107(분할)

(22) 출원일자(국제) 2014년02월14일

심사청구일자 2024년10월14일

(85) 번역문제출일자 2024년10월14일

(65) 공개번호 10-2024-0154677

(43) 공개일자 2024년10월25일

(62) 원출원 특허 10-2023-7019718

원출원일자(국제) 2014년02월14일

심사청구일자 2023년07월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/016601

(87) 국제공개번호 WO 2014/127290

국제공개일자 2014년08월21일

(30) 우선권주장  
61/764,986 2013년02월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
New England Journal of Medicine (2011)  
364(16):1503-1512\*  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 35 항

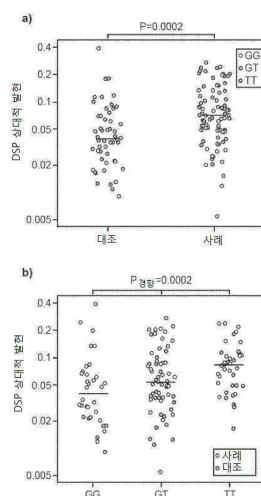
심사관 : 박정웅

(54) 발명의 명칭 간질 폐렴의 위험을 예측하는 방법

(57) 요약

간질 폐렴이 있는 것으로 의심되는 진단을 받은 개체에서 간질 폐렴 (폐 섬유증)의 나쁜 예후를 확인하기 위한 생물표지자, 방법들 및 분석 시스템이 공개된다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

*C12Q 2600/156* (2013.01)

*C12Q 2600/158* (2013.01)

*G01N 2800/12* (2013.01)

*G01N 2800/50* (2013.01)

*G01N 2800/52* (2021.08)

*G01N 2800/60* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02011094345 A1\*

US20020197646 A1\*

Nature Genetics (2013) 45(16):613-620

Annals of the Rheumatic Diseases (2012)  
71:1197-1202

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 개체 유래의 생물학적 시료에서 유전적 변종의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 인간 개체가 간질성 폐 질환을 가지고 있거나 간질성 폐 질환의 발생 위험에 처해있는지를 결정하는 방법으로서, 유전적 변종의 존재는 인간 개체가 간질성 폐 질환을 가지고 있거나 간질성 폐 질환의 발생 위험에 처해있음을 나타내고, 유전적 변종은

- (i) OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오타이드 다형성,
- (ii) OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는
- (iii) OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오타이드 다형성인 것인 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 유전적 변종은 OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오타이드 다형성인 것인 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오타이드 다형성은 GT 유전자형인 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 유전적 변종은 OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오타이드 다형성인 것인 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오타이드 다형성은 GA 유전자형인 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 유전적 변종은 OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오타이드 다형성인 것인 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오타이드 다형성은 GA 유전자형인 것인 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 유전적 변종의 존재가 결정되고 참조 세트와 비교되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 참조 세트는 위험 예측을 위한 통계학적 절차에 따라 결정되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 유전적 변종의 존재는 중합효소 쉘 반응 또는 포스터( Förster) 공명 에너지 전달에 의해 결정되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 간질성 폐 질환은 섬유증 폐 질환인 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 간질성 폐 질환은 특발성 폐 섬유증, 가족성 간질 폐렴, 또는 특발

성 간질 폐렴인 것인 방법.

### 청구항 13

제1항에 있어서,

a) 생물학적 시료 내의 유전적 변종의 존재를 간질성 폐 질환을 갖는 개체 또는 대조군 유래의 유전적 변종의 세트와 비교하는 단계, 및

b) (i) 생물학적 시료 내에 존재하는 유전적 변종이 상기 간질성 폐 질환을 갖는 개체 또는 대조군 유래의 유전적 변종과 동일하면, 그 개인을 간질성 폐 질환을 가지거나 간질성 폐 질환이 발생될 위험에 처해있는 것으로 선택하는 단계, 또는

(ii) 생물학적 시료 내에 존재하는 유전적 변종이 상기 간질성 폐 질환을 갖는 개체 또는 대조군 유래의 유전적 변종과 동일하지 않으면, 그 개인을 간질성 폐 질환을 가지거나 간질성 폐 질환이 발생될 위험에 처해있지 않은 것으로 선택하는 단계

를 더 포함하는 것인 방법.

### 청구항 14

유전적 변종을 검출하기 위한 핵산 프로브 또는 프라이머를 포함하는, 간질성 폐 질환을 예측 또는 진단하기 위한 키트로서, 유전적 변종은

(i) OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오타이드 다형성,

(ii) OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는

(iii) OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오타이드 다형성인 것인 키트.

### 청구항 15

제14항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오타이드 다형성을 검출하기 위한 핵산 프로브 또는 프라이머를 포함하는 것인 키트.

### 청구항 16

제15항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오타이드 다형성은 GT 유전자형인 것인 키트.

### 청구항 17

제14항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오타이드 다형성을 검출하기 위한 핵산 프로브 또는 프라이머를 포함하는 것인 키트.

### 청구항 18

제17항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오타이드 다형성은 GA 유전자형인 것인 키트.

### 청구항 19

제14항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오타이드 다형성을 검출하기 위한 핵산 프로브 또는 프라이머를 포함하는 것인 키트.

### 청구항 20

제19항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오타이드 다형성은 GA 유전자형인 것인 키트.

### 청구항 21

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 프라이머는 유전자 내의 핵산을 증폭하는 중합효소 체 반응 프라이머인 것인 키트.

### 청구항 22

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 프로브 또는 프라이머는 라벨된 것인 키트.

#### 청구항 23

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 포스터 공명 에너지 전달(FRET) 수용체로 라벨된 프로브 또는 프라이머, 및 FRET 제공체로 라벨된 프로브 또는 프라이머를 포함하는 것인 키트.

#### 청구항 24

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산 프로브 또는 프라이머는 어레이, 비드, 미세유동 표면, 또는 칩 상에 포함되는 것인 키트.

#### 청구항 25

유전적 변종 핵산에 혼성화되는 제1 핵산 프로브를 포함하는 시험관내 복합체로서, 유전적 변종 핵산은 OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오티드 다형성, OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오티드 다형성, 또는 OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오티드 다형성을 포함하고, 유전적 변종 핵산은 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 인간 개체로부터 추출되거나 또는 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 인간 개체로부터 추출된 핵산의 증폭 산물인 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 제2 라벨된 핵산 프로브를 더 포함하는 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 27

제25항에 있어서, 제1 핵산 프로브는 제1 라벨을 포함하고, 제2 라벨된 핵산 프로브는 제2 라벨을 포함하고, 제1 라벨 및 제2 라벨은 포스터 공명 에너지 전달(FRET)을 할 수 있는 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 28

유전적 변종 핵산에 결합되는 열안정적 중합효소를 포함하는 시험관내 복합체로서, 유전적 변종 핵산은 OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오티드 다형성, OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오티드 다형성, 또는 OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오티드 다형성을 포함하고, 유전적 변종 핵산은 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 인간 개체로부터 추출되거나 또는 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 인간 개체로부터 추출된 핵산의 증폭 산물인 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 핵산 프라이머를 더 포함하는 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적 변종은 OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오티드 다형성을 포함하는 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs10748858 단일 뉴클레오티드 다형성은 GT 유전자형인 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 32

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적 변종은 OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오티드 다형성을 포함하는 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 33

제32항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs2067832 단일 뉴클레오티드 다형성은 GA 유전자형인 것인 시험관내 복합체.

체.

#### 청구항 34

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적 변종은 OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오티드 다형성을 포함하는 것인 시험관내 복합체.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, OBFC1 유전자 내의 rs11191865 단일 뉴클레오티드 다형성은 GA 유전자형인 것인 시험관내 복합체.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참고

[0002] 본 출원은 2013년 2월 14일자로 제출된 미국 가출원 번호 61/764,986을 우선권으로 주장하며, 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0003] 정부 지원

[0004] 본 발명은 National Heart, Lung and Blood Institute가 제공하는 연구비 지원 번호 R01-HL095393, R01-HL097163, P01-HL092870, RC2-HL101715, U01-HL089897, U01-HL089856, U01-HL108642 그리고 P50-HL0894932 및 Veterans Administration에서 제공하는 연구비 지원 번호 1I01BX001534에 의해 이루어졌다. 정부는 본 발명의 특정 권리를 보유한다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 명세서는 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심이 되는 개체의 식별 및 개체의 예후를 평가하는 생물표지자(biomarkers), 이의 방법 및 분석 키트에 일반적으로 관계한다.

### 배경 기술

[0007] 특발성 간질 폐렴 (IIPs)은 폐 섬유증 또는 폐포 간질의 진행성 반흔을 공통 특징으로 하는 폐 질환의 일군으로써, 이는 저산소혈증 호흡 기능부전으로 인하여 상당한 이환율 및 사망율을 초래할 수 있다. 폐 섬유증의 일부 형태는 공지의 환경적 노출 (가령, 석면), 약물 독성, 방사능 노출, 또는 콜라겐 혈관 질환 (가령, 피부경화증)과 연관되지만, IIPs의 병인은 알려지지 않고 있다. 가장 흔한 그리고 심각한 IIP는 특발성 폐 섬유증 (IPF)이며, 진단후 중간 생존 기간(중앙 생존기간)은 2-3 년이다. 미국에서 사용 승인된 IPF 약리학적 치료법은 없으며, 폐 이식이 삶을 연장시키는 유일한 기술이다. 모든 IIPs는 가변적인 임상적 과정을 가지기는 하지만, 말기 폐 질환 및 사망으로 대개 진행된다. IIP의 위험이 다수의 유전적 변수 및 환경적 독소에 의해 결정되는 것으로 보이는 반면, IIP의 원인은 겨우 출현되기 시작하고 있다.

[0008] 상이한 조직학적 유형의 간질성 폐 질환을 나타내는 독립적으로 또는 조합적으로 작용하는 유전적 변종 (variants)의 식별이 필요하고, 뿐만 아니라 간질성 폐 질환으로 진단을 받은, 또는 간질성 폐 질환의 발생에 취약한 것으로 의심되는 개체에서 이들 유전적 변종을 식별해내는 방법들이 필요하다. 본 명세서에서는 이러한 것들과 관련 분야에서 기타 문제점을 해결하는 해법이 제시된다.

### 발명의 내용

[0009] 발명의 간단한 요약

[0010] 본 명세서에서 간질성 폐 질환 이를 테면 간질 폐렴 (가령, FIP, IPF, 또는 IIP)을 가진 또는 이의 발생 위험에 처한 개체(가령, 개인)를 확인하기 위한 방법 및 물질들이 제시된다. 간질성 폐 질환으로 진단을 받은, 또는 간질성 폐 질환의 발생이 의심되는 개인(가령, 간질 폐렴의 가족력을 가지고 있는 개인)의 예후를 결정하는 방법들 또한 제시된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 간질성 폐 질환은 섬유증 간질 폐렴, 이를 테면, 특발성 폐 섬유증 또는 가족성 간질 폐렴이다. 일부 구체예들에 있어서, 개체는 인간이다.

[0011] 간질성 폐 질환을 가진 인간 개체에서 유전적 변종 (가령, 단일 뉴클레오티드 다형성)을 탐지하는 방법들 또한

본 명세서에서 제시된다. 상기 방법은 인간 개체의 생물학적 시료에서 하기에서 설명된 다형성의 탐지를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 획득하고 및/또는 분석하는 것을 포함한다.

하기에서 설명된 바와 같이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 다형성은 rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2301160, rs3829223 또는 rs2857476이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종은 표 1과 2에서 열거된 SNPs중 임의의 하나로부터 선택된다.

[0012] 치료를 요하는 인간 개체에서 가령, 간질성 폐 질환을 가진 또는 간질성 폐 질환에 걸릴 가능성이 있는 개체에서 본 명세서에서 설명된 방법을 이용하여 이를 치료하는 방법들이 또한 본 명세서에서 제시된다. 상기 방법은 인간 개체의 생물학적 시료에서 하기에서 설명된 바와 같은 유전적 변종을 탐지하고, 간질성 폐 질환 치료의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 획득하고 및/또는 분석하는 것을 포함한다. 하기에서 설명된 바와 같이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종은 상기 다형성 rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2301160, rs3829223 및/또는 rs2857476이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종은 표 1과 2에서 열거된 SNPs중 임의의 하나로부터 선택된다.

[0013] 본 명세서의 한 구체예는 개체로부터 취득된 생물학적 시료에서 하나 또는 그 이상의 유전적 변종(가령, 하나의 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자에서 다형성)을 탐지하는 것을 포함하는 방법에 관계한다. 상기 다형성은 rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, rs2109069, rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430에서 선택된다.

[0014] 관련된 구체예에 있어서, 상기 다형성은 rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, 그리고 rs2109069로 구성된 집단에서 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 탐지는 이들 다형성중 임의의 조합에서 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19개를 탐지하는 것을 포함한다.

[0015] 관련된 구체예들에 있어서, 상기 다형성은 rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2301160, rs3829223, 그리고 rs2857476으로 구성된 집단에서 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 탐지는 이들 다형성중 임의의 조합에서 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개를 탐지하는 것을 포함한다.

[0016] 관련된 구체예들에 있어서, 상기 다형성은 rs2736100, rs868903, rs1881984 그리고 rs2853676으로 구성된 집단에서 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 탐지는 이들 다형성중 임의의 조합에서 최소한 1, 2, 3, 또는 4개를 탐지하는 것을 포함한다.

[0017] 관련된 구체예들에 있어서, 상기 다형성은 rs868903이다.

[0018] 관련된 구체예에 있어서, 상기 다형성은 rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430으로 구성된 집단에서 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 탐지는 이들 다형성중 임의의 조합에서 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29 개를 탐지하는 것을 포함한다.

[0019] 관련된 구체예들에 있어서, 상기 방법은 개체로부터 취득된 생물학적 시료에서 하나 또는 그 이상의 추가 다형성을 탐지하는 것을 포함하며, 이때 상기 다형성은 rs35705950이다.

[0020] 관련된 구체예들에 있어서, 상기 개체는 상기에서 언급된 상기 다형성중 하나 또는 그 이상에 대해 동형접합성(homozygous)일 수 있다. 기타 관련된 구체예들에 있어서, 상기 개체는 상기에서 언급된 상기 다형성중 하나 또는 그 이상에 대해 이형접합성(heterozygous)일 수 있다.

[0021] 이들 각 구체예에 있어서, 상기 다형성중 최소한 하나가 탐지된다는 것은 간질성 폐 질환 발생의 변형된 위험을

가진다는 것을 나타낸다 (가령, 상기 개체의 간질성 폐 질환 발생에 대한 위험은 증가 또는 감소된다).

- [0022] 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 산발성(sporadic) 간질성 폐 질환의 발생 위험이 증가된 상태에 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 가족성 간질성 폐 질환의 발생 위험이 증가된 상태에 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 특발성 폐 섬유증 (IPF)의 발생 위험이 증가된 상태에 있다. 기타 구체예들에 있어서, 상기 개체는 산발성 IIP의 발생 위험이 감소된 상태에 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 가족성 IIP의 발생 위험이 감소된 상태에 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 특발성 폐 섬유증 (IPF)의 발생 위험이 감소된 상태에 있다.
- [0023] 이들 구체예에 있어서, 상기 다형성중 최소한 하나가 탐지된다는 것은 상기 개체의 간질성 폐 질환의 진행을 나타낼 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 다형성중 최소한 하나가 탐지된다는 것은 상기 개체에서 상기 간질성 폐 질환의 진행이 없거나, 또는 상기 간질성 폐 질환의 느린 진행을 나타낼 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 다형성중 최소한 하나가 탐지된다는 것은 상기 개체에서 상기 간질성 폐 질환의 신속한 진행을 나타낼 수 있다.
- [0024] 이들 각 구체예에 있어서, 상기 다형성중 하나 또는 그 이상의 존재는 위험 예측을 위한 통계학적 과정에 의해 대조군, 이를 테면, 개체에서 간질성 폐 질환의 발생 위험, 특이적 간질성 폐 질환의 진단, 간질성 폐 질환의 진행, 간질성 폐 질환의 임상적 결과와 연관되었던 표준 또는 참고 집단과 비교되거나, 또는 간질성 폐 질환의 치료에 대한 반응성은 표준 또는 참고 집단과 비교될 수 있다.
- [0025] 이 방법의 한 구체예에 있어서, 상기 다형성의 존재는 상기 개체의 게놈 DNA 시료를 획득하고, 특정 유전자좌(locus)에서 상기 다형성의 존재 또는 부재를 결정함으로써 탐지될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 다형성의 존재 또는 부재는 복합된 유전자좌-특이적 PCR 증폭, 유전자좌-특이적 앰플리콘으로부터 복합된 단일-기반 연장 (SBE), 그리고 매트릭스-지원된 레이저 탈착/이온화 비행 시간 (MALDI-TOF) 질량 분광계를 이용한 SBE 산물의 복합 해리(multiplexed resolution)로부터 선택된 최소 한 가지 방법에 의해 결정된다.
- [0026] 이 방법의 또다른 구체예에 있어서, 상기 표지의 존재는 생물학적 시료 (가령, 조직 시료)로부터 RNA를 획득하고; 이 RNA로부터 cDNA를 생성시키고; 상기 다형성이 포함된 유전적 위치에 대한 프로브 또는 프라이머를 이용하여 이 cDNA를 임의선택적으로 증폭시키고; 이 생물학적 시료안에 최소한 하나의 다형성의 존재 또는 부재가 결정됨으로써, 확인된다.
- [0027] 이들 방법은 생물학적 시료에서 상기 다형성중 하나 또는 그 이상의 존재를 간질성 폐 질환의 발생 또는 진단을 받은 개체에서 이 질환의 진행과 관련된 하나 또는 그 이상의 다형성(들)의 표준 세트와 비교하거나(가령, 안정적 IIP 질환중 하나 또는 IIP의 느린, 심각한 또는 신속한 진행), 또는 간질성 폐 질환의 발생과 관련없는 또는 이 질환의 병리학적 증상, 이를 테면 폐 반흔형성 (섬유증) 발생과 관련없는 하나 또는 그 이상의 다형성(들)의 대조 또는 표준 세트와 비교하는 것을 포함할 수 있다. 이 구체예에 있어서, 상기 개체는 하나 또는 그 이상의 다형성의 존재가 간질성 폐 질환의 발생 위험 또는 상기 간질성 폐 질환의 진행의 심각성 또는 정도와 관련된 하나 또는 그 이상의 다형성(들) 표준 세트와 정합된다면, 상기 간질성 폐 질환의 발생 또는 상기 간질성 폐 질환의 병리학적 현시 (폐 반흔형성 (섬유증))의 발달 또는 진행(신속하게, 느리게 진행되거나 또는 진행되지 않는)되는 변형된 위험 (가령, 상승된 또는 감소된 위험)에 처한 것으로 확인된다. 대안으로, 상기 개체는 하나 또는 그 이상의 다형성의 존재가 하나 또는 그 이상의 다형성(들) 표준 세트와 정합되지 않는다면, 간질성 폐 질환의 발생 위험이 감소되거나 또는 발생되지 않거나, 또는 상기 간질성 폐 질환의 병리학적 현시를 가지도록 임상적으로 진행되지 않을 것으로 예측될 수 있다.
- [0028] 개체에서 간질성 폐 질환의 발생 위험이 상승된 또는 감소된 것인지, 또는 폐 반흔형성 (섬유증)의 발생과 함께 신속하게 진행될 위험이 상승된 또는 감소된 것인 지를 결정하는 이들 방법의 구체예는 상기 열거된 다형성(들), 이를 테면, 표 1 과 2에서 열거된 SNPs, 가령, rs35705950, rs868903, rs2736100, rs2853676, rs1881984, rs2736100, rs2609255, rs10484326, rs2076295, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs1278769, rs12610495, 그리고 rs2109069 중에서 선택된 최소한 하나의 다형성의 존재를 탐지하는 것이 포함된다. 상기 다형성중 최소한 하나의 존재는 개체에서 폐 반흔형성 (섬유증)의 발생과 함께 간질성 폐 질환의 발생 또는 진행(가령, 신속하게 진행)될 것인지를 나타낸다.
- [0029] 이들 구체예은 상기 개체에서 후속-단계, 이를 테면 임상적 평가, 흉부 컴퓨터 단층촬영(흉부의 CT 스캔) 및 방사선과의사의 검토 실시를 포함할 수 있다.
- [0030] 본 명세서의 또다른 구체예는 간질성 폐 질환으로 진단을 받은 개체에서 치료(가령, 일시적 요법 또는 폐 이식)

필요성을 예측하는 분석 시스템이다. 상기 분석 시스템은 rs35705950, rs868903, rs2736100, rs2853676, rs1881984, rs2736100, rs2609255, rs10484326, rs2076295, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs1278769, rs12610495, 그리고 rs2109069로 구성된 집단에서 선택된 최소한 하나의 다형성 존재를 탐지하는 수단을 포함한다. 분석 시스템의 한 구체예에서, 상기 다형성을 탐지하는 수단은 상기 다형성이 포함된 핵산 서열중 최소한 10-50개 연속 아미노산을 보유한 핵산 프로브를 포함한다. 상기 핵산 프로브는 칩, 어레이(array), 또는 유동성 카드(fluidity card)를 포함하는 분석 표면에 선택적으로 배치된다. 상기 분석 시스템은 사전결정된(predetermined) 다형성 또는 간질성 폐 질환 발생 위험과 관련되었던 또는 간질성 폐 질환의 진행과 관련되었던 또는 간질성 폐 질환 환자의 기대 수명의 증가 또는 감소와 관련되었던 다형성 세트가 포함된 정보로부터 선택된 대조군을 포함할 수 있다.

[0031] 본 명세서의 임의의 하나의 구체예에서, 탐지 단계는 상기 다형성이 포함된 최소한 하나의 유전적 위치에 혼성화되는 뉴클레오티드 프로브를 이용하는 것이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 한 측면에서, 상기 프로브는 키메라 프로브(가령, 하나 이상의 상기 다형성 위치에 혼성화되는)일 수 있다. 또다른 측면에서, 탐지 단계는 생물학적 시료내 하나 또는 그 이상의 세포에서 다수의 상기 다형성 복사체 탐지(가령, 상기 개체가 상기 다형성에 있어서 이형접합성 또는 동형접합성인지를 결정하는)를 포함할 수 있다.

[0032] 이 구체예의 한 측면에서, 비교 단계는 생물학적 시료에서 상기 다형성중 하나 또는 그 이상의 존재를 간질성 폐 질환이 신속하게 진행된 환자의 다형성 대조군 세트, 또는 간질성 폐 질환이 느리게 진행된 또는 진행되지 않은 환자의 다형성 대조군 세트와 비교하는 것을 포함한다.

[0033] 본 명세서의 임의의 하나의 구체예에서, 상기 개체의 폐 조직 안에 조직학적 외양이 포함된 임상적 공변량(covariate)의 평가를 통하여, 간질성 폐 질환의 발생 위험 또는 진단 또는 예후(가령, 진행이 안될 것으로 또는 간질성 폐 질환, 이를 테면 폐 반흔형성과 함께 신속하게 또는 느리게 진행될 것으로 예측)을 위하여 개체가 선택될 수 있다.

[0034] 간질성 폐 질환을 가진 인간 개체에서 하나 또는 그 이상의 표지 유전자(가령, 생물표지자)의 발현 수준을 탐지하는 방법들이 또한 본 명세서에서 제시된다. 상기 방법은 인간 개체의 생물학적 시료 안에서 하기에서 설명된 하나 또는 그 이상의 표지 유전자의 수준을 탐지하는 것이 포함된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 획득하고 및/또는 분석하는 것을 포함한다. 하기에서 설명된 바와 같이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지 유전자는 TERT, MUC2, TOLLIP, DSP, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체(homologs) 또는 이의 변종다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지 유전자는 TERT, MUC2, TOLLIP, 이의 상동체, 그리고 이의 변종으로부터 선택된다.

[0035] 간질성 폐 질환의 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 본 명세서에서 제시된다. 상기 방법은 인간 개체의 생물학적 시료 안에서 하기에서 설명된 하나 또는 그 이상의 표지 유전자의 수준을 탐지하고, 효과량의 간질성 폐 질환 치료를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 획득하고 및/또는 분석하는 것을 포함한다. 하기에서 설명된 바와 같이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지 유전자는 TERT, MUC2, TOLLIP, DSP, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체(homologs) 또는 이의 변종다.

[0036] 본 명세서의 한 구체예는 개체로부터 취득된 생물학적 시료에서 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 유전자 발현 수준(가령, RNA 또는 단백질의 발현)의 탐지가 포함된 방법에 관련된다. 상기 표지 유전자(들)은 다음에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다: TERT (텔로메라제 역 전사효소; NC\_000005.9; AY407349); TOLLIP (톨(tol1) 상호작용 단백질; NC\_000011.9; AY419805), MUC2 (뮤신 2, 올리고머 점액성/겔-형성; NC\_000011.9; DQ036653), DSP (데스모플라진; NC\_000006.11; DQ030635), DISP2 (디스패취된 호모로그 2; NC\_000015.9), MAPT (미세관-연합된 단백질 tau; NC\_000017.10; AY413628), DPP9 (이가펩티드-펩티다제 9; NC\_000019.9; DQ053109), CSMD1 (CUB 및 Sushi 다중 도메인 1; NC\_000008.10; DQ037810), MYNN (미오뉴린; NC\_000003.11; AY407169), LRRC34 (류신 풍부한 복제 함유 34; NC\_000003.11), FAM13A (서열 유사성 13을 가진 패밀리, 멤버 A; NC\_000004.11), OBFC1 (올리고뉴클레오티드/올리고사카라이드-결합 폴드 함유 1; NC\_000010.10), ATP11A (ATPase, 클래스 VI, 유형 11A; NC\_000013.10), IVD (이소발레리-CoA 탈수소효소; NC\_000015.9; AY418331), CRHR1 (코르티코트로핀 방출 호르몬 수용체 1; NC\_000017.10; AY414327), IMP5 (임포르틴 5; NC\_000013.10), LOC100128977 (MAPT 안티센스 RNA 1; NC\_000017.10), KIAA1267 (KAT8 조절 NSL 복합체

하위단위 1; NC\_000017.10; NG\_032784), NSF (N-에틸말레이미드-민감성 인자; NC\_000017.10), WNT3 (날개없는-유형 MMTV 통합 부위 패밀리, 멤버 3; NC\_000017.10; AY413892), C17orf69 (CRHR1 인트론 전사체 1 (비-단백질 코딩; NC\_000017.10). 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지 유전자는 선택된 유전자의 최소한 10, 15, 20, 25, 30, 50, 70, 80, 100, 200개, 또는 그 이상의 연속 뉴클레오티드 범위에 걸쳐 최소한 95% 서열 동일성을 보유한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지 유전자는 동일한 유전적 변이를 포함하나, 선택된 표지 유전자와는 구별되는, 상기 유전자들중 최소한 하나의 상동체 또는 변종이다.

[0037] 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)은 MUC5B가 포함된 다수의 표지 유전자로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 가진 표지 유전자와 TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 10, 15, 20, 25, 30, 50, 70, 80, 100, 200개, 또는 그 이상의 연속 뉴클레오티드의 범위에 걸쳐 최소한 95% 서열 동일성 (가령, 최소한 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일성)을 보유한 최소한 하나의 표지 유전자로부터 선택된다. 다시, 상기 표지 유전자는 동일한 유전적 변종이 포함된, 선택된 표지 유전자의 호모로그 또는 변종일 수 있다.

[0038] 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)은 TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, 또는 이의 상동체 또는 변종의 유전자 세트를 포함하는 다수의 표지 유전자로부터 선택된 서열과 최소한 10, 15, 20, 25, 30, 50, 70, 80, 100, 200개, 또는 그 이상의 연속 뉴클레오티드 범위에 걸쳐 최소한 95% 서열 동일성 (가령, 최소한 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일성)을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다. 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)은 TERT, MUC2, TOLLIP, 또는 이의 상동체 또는 변종의 유전자 세트를 포함하는 다수의 표지 유전자로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자로부터 선택된다.

[0039] 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)은 TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종의 유전자 세트를 포함하는 다수의 표지 유전자로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성(가령, 최소한 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일성)을 보유하는 표지 유전자로부터 선택된다. 관련된 구체예들에 있어서, 상기 방법들은 개체의 생물학적 시료 안에 하나 또는 그 이상의 추가 표지 유전자의 유전자 발현(가령, RNA 또는 단백질의 발현) 수준을 탐지하는 것을 더 포함할 수 있다. 상기 추가 표지 유전자(들)은 MUC5B와 TERC, SFTPC와 SFTPA2로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성 (가령, 최소한 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일성)을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다. 관련된 구체예들에 있어서, 상기 추가 표지 유전자는 MUC5B이다.

[0040] 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)의 발현 수준 탐지는 상기 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드 및/또는 상기 표지 유전자의 폴리펩티드의 단편들, 및/또는 상기 표지 유전자의 최소한 일부분에 충분히 상보적인 폴리뉴클레오티드 (가령, mRNA)의 탐지에 의해 실행될 수 있다.

[0041] 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지의 상승된 유전자 발현이 탐지된다는 것은 개체에서 간질성 폐 질환 발생에 대한 위험이 상승됨을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 산발성 IIP의 발생 위험에 처해 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 가족성 IIP의 발생 위험이 감소된 상태에 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체는 특발성 폐 섬유증 (IPF)의 발생 위험이 감소된 상태에 있다.

[0042] 일부 구체예들에 있어서, 이들 방법에서 탐지된 유전자는 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.

[0043] 이들 각 구체예에 있어서, 다수의 표지중 최소한 하나의 수준이 결정되고, 위험 예측을 위한 통계학적 절차에 따라 결정될 수 있는 유전자 발현의 표준 수준 또는 참조 범위와 비교될 수 있다.

[0044] 이 방법의 한 구체예에 있어서, 상기 폴리펩티드의 존재는 상기 폴리펩티드, 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 시약을 이용하여 탐지될 수 있다. 한 구체예에서, 상기 시약은 항체, 항체 유도체, 그리고 항체 단편으로 구성된 집단에서 선택된다.

[0045] 이 방법의 또다른 구체예에 있어서, 상기 표지의 존재는 개체의 조직 시료로부터 RNA를 획득하고; RNA로부터 cDNA를 표지 유전자의 프로브 또는 프라이머를 이용하여 증폭시키고; 증폭된 cDNA로부터 시료내 유전자의 발현 수준 또는 유전자 발현 산물을 획득함으로써 결정된다.

[0046] 이들 방법은 생물학적 시료에서 상기 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 발현 수준을 간질성 폐 질환의 진단 또는 발생 또는 진행과 관련되었던 표지 유전자의 대조 수준이 포함된, 표지 유전자(들)의 대조 수준과 비교

하는 것을 포함할 수 있다. 이들 구체예에 있어서, 상기 개체의 생물학적 시료 안에 표지 유전자의 발현 수준이 간질성 폐 질환의 발생 정도, 또는 간질성 폐 질환 또는 진행성 간질성 폐 질환의 발생과 관련되었던 표지 유전자의 대조 수준과 통계학적으로 유사하거나, 또는 대조 수준보다 클 경우, 상기 개체는 간질성 폐 질환의 병리학적인 현상 (이를 테면 폐 반흔형성 (섬유증))가 발생 또는 진행될 것으로 예상된다. 대안으로, 상기 개체의 생물학적 시료 안에 표지 유전자의 발현 수준이 간질성 폐 질환의 발생 정도, 또는 간질성 폐 질환 또는 진행성 간질성 폐 질환의 발생과 관련되었던 표지 유전자의 대조 수준보다 통계학적으로 적을 경우, 상기 개체는 간질성 폐 질환이 발생되지 않거나 또는 느리게 진행될 것으로 예상된다.

[0047] 추가적으로, 또는 대안으로, 이들 구체예는 생물학적 시료 안에 상기 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 발현 수준과 진행성 간질성 폐 질환이 발생된 또는 질환을 가진 제 2의 개체에서 상기 표지 유전자(들)의 수준과 비교하는 것을 포함될 수 있다. 이 구체예에 있어서, 상기 개체의 생물학적 시료 안에 표지 유전자의 발현 수준이 제 2 개체에서 표지 유전자(들)의 발현 수준과 통계학적으로 유사하거나, 또는 대조 수준보다 클 경우 상기 개체에서 진행성 간질성 폐 질환이 발생되거나 또는 이 개체는 이 질환을 가진 것으로 예측된다. 대안으로, 상기 개체의 생물학적 시료 안에 표지 유전자의 발현 수준이 제 2 개체에서 표지 유전자(들)의 발현 수준보다 적을 경우 상기 개체에서 진행성 간질성 폐 질환이 발생되지 않거나 또는 이 개체는 이 질환을 가지고 있지 않는 것으로 예측된다.

[0048] 개체에서 폐 반흔형성 (섬유증) 및 간질성 폐 질환의 발달될 것인지 또는 이 질환이 신속하게 진행될 것인지를 결정하는 이들 방법의 구체예는 개체로부터 취득된 생물학적 시료 안에 MUC5B, DSP 및 DPP9, 또는 이의 상동체 또는 변종 각각과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 유전자의 유전자 발현 수준을 탐지하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 탐지되는 유전자는 대응하는 표지 유전자와 바람직하게는 100% 서열 동일성을 공유한다. 상기 방법은 이들 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드, 및/또는 폴리펩티드의 단편들, 및/또는 이들 유전자에 충분히 상보적인 폴리뉴클레오티드의 수준을 탐지함으로써 또한 실행될 수 있다. 이 구체예에 있어서, 다수의 표지의 발현 수준의 상승은 폐 반흔형성 (섬유증)과 간질성 폐 질환이 발달하거나 또는 이 질환의 발생과 함께 신속하게 진행될 지를 나타낸다.

[0049] 본 명세서의 또다른 구체예는 상기 개체로부터 획득한 제 1 생물학적 시료 안에서 상기에서 제시된 하나 또는 그 이상(가령, 다수)의 표지 유전자의 발현 수준을 측정하고, 이 발현 수준을 대조군과 비교함으로써, 개체에서 간질성 폐 질환의 진행을 관찰하는 방법이다. 관련된 구체예들에 있어서, 상기 개체로부터 획득한 제 1 생물학적 시료 안에서 다수의 표지 유전자의 발현 수준을 측정하고, 상기 개체로부터 획득한 제 2 생물학적 시료 안에서 다수의 표지 유전자의 발현 수준을 측정하고, 제 1 시료에서 측정된 상기 표지의 수준과 제 2 시료에서 측정된 상기 표지의 수준을 비교함으로써, 개체에서 간질성 폐 질환의 진행을 관찰하는 방법이 제시된다. 이 구체예에 있어서, 상기 다수의 표지 유전자(들)은 상기에서 제시된 바와 같이, 표지 유전자로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다. 대안으로, 이 구체예에 있어서, 상기 다수의 표지 유전자(들)은 MUC5B, DSP 및 DPP9 또는 이의 상동체 또는 변종으로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다. 바람직하게는, 제 2 생물학적 시료는 제 1 생물학적 시료가 획득되는 시점 이후 시점에서 개체로부터 획득된다. 대안으로, 제 1 생물학적 시료와 제 2 생물학적 시료는 시간의 범위를 두고 1회 이상 개체로부터 획득된다.

[0050] 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)의 발현 수준 탐지는 상기 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드 및/또는 상기 표지 유전자의 폴리펩티드의 단편들, 및/또는 상기 표지 유전자의 최소한 일부분에 충분히 상보적인 폴리뉴클레오티드의 탐지에 의해 실행될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 이들 방법에서 탐지된 유전자는 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.

[0051] 이들 구체예는 후속-단계, 이를 테면, 흉부 컴퓨터 단층촬영(흉부의 CT 스캔) 및 방사선과의사의 검토 실시를 포함할 수 있다.

[0052] 본 명세서의 또다른 구체예는 개체로부터 획득된 제 1 시료 안에서 측정된 유전자 표지의 발현 수준과 간질성 폐 질환의 발생 또는 진행과 연관된 대조 값을 비교함으로써 개체에서 간질성 폐 질환의 치료 효과를 평가하는 방법이다. 본 명세서의 또다른 구체예는 개체로부터 획득된 제 1 시료 안에서 측정된 유전자 표지의 발현 수준과 후속 이 개체로부터 획득된 제 2 시료에서 상기 유전자 표지의 발현 수준을 비교하고, 후속-단계, 이를 테면, 흉부 컴퓨터 단층촬영(흉부의 CT 스캔)을 실행하거나 또는 폐 시료를 방사선과의사가 검토함으로써, 개체에서 간질성 폐 질환의 치료 효과를 평가하는 방법이다. 이 구체예에 있어서, 제 1 시료와 비교하여 제 2 시료 내 상기 표지 수준의 감소는 상기 개체에서 간질성 폐 질환을 치료하는데 이 치료가 효과적임을 나타낸다. 일부

구체예들에 있어서, 제 1 시료는 상기 개체에 치료가 제공되기 전에 수거되며, 제 2 시료는 상기 개체에 치료가 투여된 후에 수거된다. 또다른 구체예에서, 상기 시료들은 일정 범위의 시간을 두고 획득되고, 반복 비교된다. 이 구체예에 있어서, 상기 다수의 표지 유전자(들)은 상기에서 설명된 표지 유전자로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다. 대안으로, 이 구체예에 있어서, 상기 다수의 표지 유전자(들)은 MUC5B, DSP 및 DPP9 또는 이의 상동체 또는 변종으로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 표지 유전자로부터 선택된다.

- [0053] 관련된 구체예에 있어서, 상기 표지 유전자(들)의 발현 수준 탐지는 상기 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드 및/또는 상기 표지 유전자의 폴리펩티드의 단편들, 및/또는 상기 표지 유전자의 최소한 일부분에 충분히 상보적인 폴리뉴클레오티드의 탐지에 의해 실행될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 이들 방법에서 탐지된 유전자는 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.
- [0054] 본 명세서의 또다른 구체예는 간질성 폐 질환으로 진단을 받은 개체에서 치료 필요성을 예측하는 분석 시스템이다. 상기 분석 시스템은 MUC5B, DSP 및 DPP9, 또는 이의 상동체 또는 변종으로부터 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유한 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 발현을 탐지하는 수단을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 이들 방법에서 탐지된 유전자는 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.
- [0055] 분석 시스템의 한 구체예에서, 탐지 수단은 상기 표지 유전자(들), 또는 이의 상보적 핵산 서열의 최소한 10 내지 50개의 (가령, 10, 15, 20, 25, 30, 10-50, 20-40, 10-100, 50-100, 등) 연속 핵산을 보유한 핵산 프로브를 포함한다. 상기 분석 시스템의 또다른 구체예에서, 탐지 수단은 상기 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드를 특이적으로 탐지하는 결합 리간드를 포함한다. 이들 결합 리간드는 항체들, 항원-결합 항체 유도체들 또는 항원-결합 항체 단편들을 포함할 수 있다. 상기 핵산 프로브 및/또는 결합 리간드는 분석 표면, 이를 테면 비드, 미세유동 표면, 칩, 어레이, 또는 유동성 카드 상에 배치될 수 있다.
- [0056] 상기 분석 시스템은 간질성 폐 질환 환자에서 진행 또는 기대 수명과 관련된 표지 유전자의 사전 결정된 대조 수준이 포함된 정보로부터 선택된 대조를 포함할 수 있다.
- [0057] 본 명세서의 임의의 하나의 구체예에서, 탐지 단계는 상기 표지 유전자(들)중 최소한 하나에 혼성화되는 뉴클레오티드 프로브를 이용하는 것이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 한 측면에서, 상기 프로브는 키메라 프로브 (가령, 하나 이상의 생물표지자 유전자에 혼성화되는)일 수 있다. 또다른 측면에서, 탐지 단계는 생물학적 시료에서 하나 또는 그 이상의 세포에서 세포당 상기 생물표지자 유전자 복사체의 수를 탐지하거나, 및/또는 생물학적 시료에서 하나 또는 그 이상의 세포에서 세포당 표지 유전자 증폭을 탐지하는 것을 포함할 수 있다. 구체예들에 있어서, 유전자 발현을 탐지하는 단계는 미국 특허 번호 6,514,750, 6,942,837, 7,211,443 및 7,235,406에서 설명된 TaqMan® Gene Signature Array에 의해 실행되며, 이들 각 특허는 전문이 참고자료에 편입된다.
- [0058] 이 구체예의 한 측면에서, 비교 단계는 생물학적 시료에서 생물표지자 수준과 간질성 폐 질환이 신속하게 진행된 환자로부터 얻은 하나 또는 그 이상의 대조 시료내 상기 생물표지자의 대조 수준을 비교하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기 생물표지자의 대조 수준은 간질성 폐 질환의 느린 진행 또는 무진행과 관련된 수준이다.
- [0059] 본 명세서의 임의의 하나의 구체예에서, 진행성 간질성 폐 질환이 발생되거나 또는 이 질환이 있는 것으로 예측되는 개체의 선택은 상기 개체의 폐 조직에서 조직학적 외양 및/또는 표지(들)이 포함된 임상적 공변량의 평가를 포함할 수 있다.
- [0060] 인간 개체가 간질성 폐 질환의 발생 위험에 처해있는 지를 결정하는 방법이 더 제시되는데, 이 방법은 개체로부터 얻은 생물학적 시료에서 다음중 최소한 하나를 탐지하는 것을 포함한다:
- [0061] a) rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, rs2109069, rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430 으로 구성된 집단으로부터 선택된 유전적 변종의 존재;
- [0062] b) TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자에서 선택된 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의

유전자 발현 수준;

- [0063] c) 상기 b)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드;
- [0064] d) c)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0065] e) b)의 표지 유전자의 최소 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드;
- [0066] 이때 최소한 하나의 유전적 변종, 폴리펩티드, 단편, 및/또는 상보적 폴리뉴클레오티드의 존재, 및/또는 상기 표지 유전자의 발현 수준의 증가 또는 감소는 이 개체가 간질성 폐 질환을 가지고 있거나, 이 질환의 발생 위험에 처해있음을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 유전적 변종의 존재는 PCR에 의해 결정된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종의 존재는 Förster 공명에너지 전달 (FRET)의 탐지에 의해 결정된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종의 존재는 폴리펩티드에 특이적인 항체, 항원-결합 항체 유도체, 그리고 항원-결합 항체 단편을 이용하여 이 폴리펩티드의 존재 또는 발현 수준을 탐지함으로써 결정된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 간질성 폐 질환은 섬유증 폐 질환, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 가족성 간질 폐렴 (FIP), 또는 특발성 간질 폐렴 (IIP)이다.
- [0067] 인간 개체에서 간질성 폐 질환의 진행을 감시하는 방법들이 또한 제시되는데, 이 방법은 다음을 포함한다: i) 상기 개체로부터 획득한 제 1 생물학적 시료 안에 다수의 유전자 표지의 발현 수준을 측정하고, 이때 상기 다수의 표지는 다음으로 구성된 집단에서 선택된 다수의 표지를 포함하며:
- [0068] a) TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자;
- [0069] b) 상기 a)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드;
- [0070] c) b)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0071] d) a)의 표지 유전자의 최소 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드;
- [0072] ii) 상기 개체로부터 획득된 제 2 생물학적 시료 안에서 다수의 유전자 표지의 발현 수준을 측정하고; 그리고
- [0073] iii) 제 1 시료에서 측정된 상기 표지의 발현 수준을 제 2 시료에서 측정된 상기 표지의 수준과 비교한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 방법은 최소 추가 1회로 개체로부터 획득된 최소한 한 개의 추가 생물학적 시료 안에 상기 다수의 표지의 발현 수준을 측정하고, 그리고 제 1 및 제 2 시료에서 측정된 상기 표지의 발현 수준과 최소한 한 가지 추가 시료에서 측정된 상기 표지 수준을 비교하는 것을 더 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 제 2 시료 안의 상기 표지의 발현 수준이 제 1 시료의 수준보다 더 높을 때, 상기 방법은 간질성 폐 질환용 추천 치료를 더 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 간질성 폐 질환은 섬유증 폐 질환, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 가족성 간질 폐렴 (FIP), 또는 특발성 간질 폐렴이다.
- [0074] 인간 개체에서 간질성 폐 질환의 치료 효과를 평가하는 방법들이 또한 제시되는데, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0075] 시점  $t_0$ 에서 개체로부터 획득된 제 1 시료에서 측정된 표지의 발현 수준을 측정하고, 이때 상기 표지는 다음으로 구성된 집단에서 선택되며
- [0076] a) TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자;
- [0077] b) 상기 a)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드;
- [0078] c) b)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0079] d) a)의 표지 유전자의 최소 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드;
- [0080] ii) 나중 시점  $t_1$ 에서 상기 개체로부터 획득된 제 2 생물학적 시료 안에서 상기 표지의 발현 수준을 측정하고; 그리고
- [0081] iii) 흉부의 CT 스캔 실시 및 개체의 폐 조직의 병리학적 검사 실행중에서 선택된 후속-단계를 실시하고;

- [0082] 이때 제 1 시료과 비교하여 제 2 시료내 상기 표지의 발현 수준의 감소는 상기 개체에서 간질성 폐 질환을 치료 하는데 이 치료가 효과적임을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 시점  $t_0$ 는 상기 개체에 치료가 제공되기 전이며, 시점  $t_1$ 은 상기 개체에 치료가 투여된 이후가 된다. 일부 구체예들에 있어서, 시점  $t_0$ 는 상기 개체에 치료가 제공된 이후이며, 시점  $t_1$ 은 상기 개체에 치료가 투여된 시점인  $t_0$  이후의 시점이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 치료는 여러차례 제공된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 비교는 일정 범위의 시간을 두고 개체로부터 획득된 생물학적 시료에서 반복된다.
- [0083] 인간 개체에서 간질성 폐 질환용 치료요법에 반응을 예측하는 분석 시스템이 더 제시되는데, 이 시스템은 다음 중 최소한 하나를 탐지하는 수단을 포함한다:
- [0084] a) rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, rs2109069, rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430 으로 구성된 집단으로부터 선택된 유전적 변종의 존재;
- [0085] b) TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자에서 선택된 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 유전자 발현 수준;
- [0086] c) 상기 b)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드;
- [0087] d) c)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0088] e) b)의 표지 유전자의 최소 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드; 일부 구체예들에 있어서, 탐지 수단은 상기 표지 다형성 또는 유전자(들), 또는 이의 상보적 핵산 서열의 최소 10 내지 50개의 연속 핵산을 보유하는 핵산 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 탐지 수단은 (a)의 상기 유전적 변종(들)에 인접된 서열 또는 이를 포함하는 서열에 혼성화되는 핵산 프라이머 또는 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 프라이머 또는 프로브중 최소한 하나는 Förster 공명에너지 전달 (FRET) 수용체로 라벨되며, 프라이머 또는 프로브의 최소한 하나는 FRET 제공체로 라벨된다. 일부 구체예들에 있어서, 탐지 수단은 상기 표지 유전자에 의해 인코딩되는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 결합 리간드 (가령, 항체, 항원-결합 항체 유도체 또는 항원-결합 항체 단편)를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 탐지 수단은 분석 표면에 배치된 최소한 하나의 핵산 프로브 및/또는 결합 리간드(가령, 칩, 어레이, 비드, 미세유동 표면, 또는 유동성 카드)를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 프로브는 상기 표지 유전자의 최소한 10 내지 50개의 연속 핵산에 상보적인 핵산 서열을 포함한다.
- [0089] 간질성 폐 질환을 예측, 진단, 또는 예지하는 키트를 더 제시한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 다음으로 구성된 집단에서 선택된 유전자에서 유전자 변형을 탐지하기 위한 최소한 하나의 핵산 프로브 또는 프라이머를 포함한다: TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, MUC5B, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, C17orf69, 그리고 WNT3. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 선택된 유전적 변종(들)을 증폭시키는 시약, 가령, 선택된 유전자에서 핵산을 증폭시키는 프라이머, 중합효소 (가령, 열안정적 중합효소, 이를 테면 Taq 또는 기타 DNA 또는 RNA 중합효소), 완충제, 등등을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머는 상기 유전적 변종의 변종 뉴클레오티드 (가령, 열성(recessive) SNP)에 상보적이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머는 선택된 유전적 변종 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 증폭 산물에 상보적이다(혼성화된다). 일부 구체예들에 있어서, 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머는 라벨된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 라벨은 형광 라벨, 또는 FRET 수용체 또는 기증체다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 Förster 공명에너지 전달 (FRET) 수용체로 라벨된 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머, 그리고 FRET 기증체로 라벨된 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 상기 유전자의 임의의 조합의 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 또는 22개에서 유전적 변종을 각각 탐지하는 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머를 포함한다. 일부 구체예들

에 있어서, 상기 최소한 하나의 핵산 프로브 또는 프라이머는 어레이, 비드, 미세유동 표면, 또는 칩 상에 포함된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 최소한 하나의 대조군 시료, 가령, 상기 최소한 하나의 선택된 유전적 변종의 우성 대립형질을 가진 핵산을 포함하는, 또는 상기 최소한 하나의 선택된 유전적 변종의 다형성(polymorphic) 대립형질을 가진 핵산이 포함된 시료를 포함한다.

[0090] 간질성 폐 질환을 예측, 진단 또는 예후하기 위한 키트가 더 제시되는데, 이 키트는 rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, rs2109069, rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430으로 구성된 집단으로부터 선택된 유전적 변종을 탐지하기 위한 최소한 하나의 핵산 프로브 또는 프라이머를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 상기 유전적 변종이 포함된 상기 핵산을 증폭시키는 시약 (가령, 다형성 뉴클레오티드의 어느 한 측면 상에 있는 PCR 프라이머, 중합효소, 완충제, 등.)을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머는 상기 유전적 변종의 변종 뉴클레오티드 (가령, SNP)에 상보적이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머는 선택된 유전적 변종 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 증폭 산물에 상보적이다(혼성화된다). 일부 구체예들에 있어서, 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머는 라벨된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 라벨은 형광 라벨, 또는 FRET 수용체 또는 기증체다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 Förster 공명에너지 전달 (FRET) 수용체로 라벨된 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머, 그리고 FRET 기증체로 라벨된 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 상기 유전적 변이체의 임의의 조합의 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45개에서 유전적 변종을 각각 탐지하는 최소한 하나의 프로브 또는 프라이머를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 하나의 핵산 프로브 또는 프라이머는 어레이, 비드, 미세유동 표면, 또는 칩 상에 포함된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 최소한 하나의 대조군 시료, 가령, 상기 최소한 하나의 선택된 유전적 변종의 우성 대립형질을 가진 핵산을 포함하는, 또는 상기 최소한 하나의 선택된 유전적 변종의 다형성(polymorphic) 대립형질을 가진 핵산이 포함된 시료를 포함한다.

[0091] 간질성 폐 질환 (가령, 섬유증 폐 질환, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 가족성 간질 폐렴 (FIP), 또는 특발성 간질 폐렴 (IIP))과 연관된 생물표지자 (가령, 유전적 변종)의 탐지에서 형성된 시험관내 복합체가 더 제시된다. 상기 간질성 폐 질환은 섬유증 폐 질환일 수 있다. 상기 간질성 폐 질환은 IPF일 수 있다. 상기 간질성 폐 질환은 FIP일 수 있다. 상기 간질성 폐 질환은 IIP일 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 복합체는 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 제 1 핵산 프로브를 포함하고, 이때 상기 유전적 변종 핵산은 유전적 변종 TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, MUC5B, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, 또는 C17orf69 유전자 서열을 포함하고, 이때 전술한 유전적 변종 핵산은 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 인간 개체로부터 추출되거나 또는 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 인간 개체로부터 추출된 핵산의 증폭 산물이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 복합체는 전술한 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 제 2 라벨된 핵산 프로브를 더 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 제 1 라벨된 핵산 프로브는 제 1 라벨을 포함하고, 전술한 제 2 라벨된 핵산 프로브는 제 2 라벨을 포함하고, 이때 전술한 제 1 및 제 2 라벨은 Förster 공명에너지 전달 (FRET)을 할 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 복합체는 중합효소 (가령, 열안정적 중합효소, 또는 기타 DNA 또는 RNA 중합효소) 또는 라이게이스(ligase)를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 복합체는 상기 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 핵산 프라이머를 더 포함한다.

[0092] 본 명세서의 기타 특징 및 장점들은 다음에서 상세하게 설명된 것으로부터 당업자에게 자명해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0093] 도 1은 부가 모델에서 1616개 사례(cases)와 4683개의 대조군(controls)으로 439,828개의 SNPs에서 GWAS 결과를 보여준다. 상기 붉은 선의 SNPs는  $P < 5 \times 10^{-8}$ 에서 게놈-범위(wide) 유의적이다. 이들 SNPs와  $5 \times 10^{-8} < P < .0001$ 에 대응하는 적색과 청색 선 사이의 SNPs는 876개 사례와 1890개 대조군에서 추적(follow-up)을 위해 선택되었다.

도 2는 GWAS 발견 분석과 발견의 메타-분석 그리고 복제 결과에서 게놈-범위 유의성에 도달하는 모든 유전자좌에 대한 GWAS 결과의 발견에 대응하는 유전자-특이적 플롯을 나타낸다.

도 3은 상기 발견과 복제 결과의 메타-분석 후, 게놈-범위 유의성에 도달하는 4개의 추가 유전자좌에 대한 GWAS 결과의 발견에 대응하는 유전자-특이적 플롯을 나타낸다.

도 4는 100개의 사례와 94개의 대조군으로부터 폐 조직에서 DSP의 상대적 발현을 보여주는데, a) 사례/대조군 상태에 의한 상대적 발현 b) DSP에서 rs2076295에서 유전자유형에 의한 상대적 발현.

도 5는 439,828개 고품질 SNPs에 걸쳐 GWAS의 경우 기대된 p 값 분포와 비교하여 관찰된 값 분포의 Quantile-Quantile (Q-Q)을 보여준다.

도 6은 게놈 범위 유효 유전자좌에 대한 염색체 위치, SNPs 및 유전자를 보여준다.

도 7은 11p15, rs35705950에서 게놈-범위 유효 SNPs중에서 연계 불균형(Linkage Disequilibrium)을 보여준다. 색깔은 D' 추정치 = 1을 나타내고, 백색은 D' 추정치 = 0을 나타낸다. 제곱 수는  $r^2 \times 100$ 에 상응한다. 표 2 및 표 6의 분석에 이용된 합동 사례 및 대조군 유전자형에 근거하여 평가된다.

도 8은 간질성 폐 질환을 가진 폐밀리에서 게놈 범위 연계 스캔을 보여주는데, 여기에서 rs3570950 다형성이 예측가능한 것으로 발견되었다.

도 9는 간질성 폐 질환과 연관된 MUC2, MUC5AC, 그리고 MUC5B에서 SNPs의 교차비(odds ratios)를 나타낸다.

도 10은 다양한 연구 집단에서 MUC5B 프로모터 SNP rs3570950의 관련성이 확인됨을 보여준다.

도 11은 rs3570950 SNP를 가지고 있는 간질성 폐 질환 환자와 연관된 생존 시간이 증가됨을 보여준다.

도 12는 상이한 연구 집단에서 rs3570950 SNP를 가지고 있는 간질성 폐 질환 환자와 연관된 생존 시간이 증가됨을 보여준다.

도 13은 rs3570950 SNP를 가지고 있는 간질성 폐 질환 환자와 연관된 생존 시간의 증가에 대해 상이한 연구 집단을 비교한다.

도 14는 MUC5B 유전자의 구조와 rs3570950 SNP의 효과를 보여준다.

도 15는 정상 대(vs) IPF 폐 조직에서 MUC5B 발현을 비교한다.

도 16은 야생형 (GG) 대(vs) 변종 MUC5B (GT 또는 TT) 유전자를 가지는 개체들의 정상 대(vs) IPF 폐 조직에서 MUC5B 발현을 비교한다.

도 17은 MUC5B의 발현을 보여주는데, 계면활성제 단백질 C (SPC)는 IPF 폐 조직에서 상향조절된다.

도 18은 MUC5B rs3570950 SNP와 연관된 효과를 보여준다.

도 19는 폐 섬유증과 연관된 유전자에 대한 유전학 효과를 비교한다.

도 20은 rs3570950 SNP를 가지고 있는 환자의 섬유증 폐 조직을 보여준다.

도 21은 최소한 하나의 변종 rs3570950 대립유전자(allele)를 가지고 있는 환자에서 간질성 폐 질환의 증가된 가능성을 보여준다.

도 22는 폐 섬유증과 연관된 유전자에 대한 유전학 효과를 비교한다.

도 23은 유전적 표지와 다양한 간질성 폐 질환의 연합에 대한 게놈 범위 연구 (GWAS)를 나타낸다.

도 24는 연구에서 고려되는 개체들의 지리학적(geographic) 기원을 나타낸다.

도 25는 GWAS 결과의 개요를 보여준다.

도 26은 간질성 폐 질환과 연관된 SNPs의 유전적 위치를 보여준다.

도 27은 유전자형이 확인된 복제 집단에서 섬유증 상태의 상대적 빈도를 나타낸다.

도 28은 복제 집단에서 간질성 폐 질환과 연관된 SNPs의 유전적 위치를 보여준다.

도 29는 GWAS 연구와 간질성 폐 질환과 연관된 SNPs 위치와의 복합 결과를 보여준다.

도 30은 염색체 17q21에서 SNPs 상에 가계혈통(ancestry)의 효과를 나타낸다.

도 31은 염색체 17q21 상에서 다양한 SNPs에서 가계혈통 효과에 대한 교차비(ORs)와 P-값을 나타낸다.

도 32는 MUC5B 프로모터 SNP와 간질성 폐 질환의 연합에 대한 ORs와 P-값을 나타낸다.

도 33은 SNP 위치에 있어서 간질성 폐 질환 GWAS 발견을 요약한 것이다.

도 34는 SNP 위치에 있어서 간질성 폐 질환 GWAS 발견을 요약한 것이다.

도 35는 유전자 기능에 있어서 간질성 폐 질환 GWAS 발견을 요약한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0094] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 기술적 그리고 과학적 용어들은 당분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. *가령*, Lackie, Dictionary of Cell and Molecular Biology, Elsevier (4<sup>th</sup> ed. 2007); Sambrook *et al.*, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989) 참고. 용어 단수("a" 또는 "an")는 "하나 또는 그 이상"을 의미한다. 단계 또는 요소가 언급될 때 동반되는 용어 "포함하다(comprise)" 및 이의 변형, 이를 테면 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 단계 또는 요소들의 추가는 임의선택적이며, 배타적이지 아니라는 의미이다. 다음의 정의는 본 명세서에서 빈번히 사용되는 특정 용어들의 이해를 용이하게 하기 위하여 제공되는 것이지만, 본 명세서의 범위를 제한시키고자 함은 아니다.
- [0095] 용어 "대상", "환자", "개체", 등등은 제한적이지 않으며, 일반적으로 호환된다. 즉, "환자"로 설명된 개체는 반드시 주어진 질환을 가지고 있지 않고, 단순히 의학적 조언만을 찾고 있을 수 있다.
- [0096] "대조(control)", "대조 시료", "표준 대조", 또는 "대조 값"은 테스트 시료와 비교를 목적으로 기준으로 삼을 수 있는 시료, 보통 공지의 기준을 말한다. 예를 들면, 테스트 시료는 주어진 폐 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자에서 취할 수 있으며, 공지의 폐 질환 환자, 공지의 다형성 운반체, 또는 공지의 정상(비-질환) 개체로부터 취한 시료와 비교될 수 있다. 대조는 유사한 개체들의 집단, 가령, 유사한 의학적 배경, 동일한 나이 및 체중 등등을 가진 폐 질환 환자 또는 건강한 개체들의 집단에서 모집된 평균 값을 또한 나타낼 수 있다. 대조 값은 가령, 조기에-획득된 시료, 질환이 있기 전, 또는 치료 전, 동일한 개체로부터 또한 획득될 수 있다. 당업자는 임의의 수의 매개변수들의 평가를 위하여 대조가 기획될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0097] 당업자는 주어진 상황에서 대조는 유용하며, 대조값들과의 비교에 근거하여 데이터를 분석할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 대조값들은 데이터의 유의미성을 판단하는데 또한 유용하다. 예를 들면, 주어진 매개변수에 대한 값들이 대조군에서 상당히 가변적이라면, 테스트 시료에서 변이는 유의미한 것으로 간주되지 않을 것이다.
- [0098] 용어 "핵산"은 단일-가닥으로된 또는 이중-가닥으로된 형태 및 이의 보체에서 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이의 중합체를 지칭한다. "핵산" 또는 "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 본 명세서에서 이의 문법적인 등가물은 최소한 2개의 뉴클레오타이드가 공유적으로 연결된 것을 의미한다. 올리고뉴클레오타이드의 길이는 전형적으로 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드, 최대 약 100개 뉴클레오타이드가 된다. 핵산 및 폴리뉴클레오타이드는 가령, 200, 300, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000, 10,000개, 등등의 더 긴 것들을 포함하여 임의의 길이의 폴리머들이다. 용어 "뉴클레오타이드"는 폴리뉴클레오타이드의 단일 단위, 가령, 단량체를 일반적으로 지칭한다. 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 또는 이의 변형된 형태들이 될 수 있다.
- [0099] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "유전적 변종(variant)"은 돌연변이, 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP), 결손 변종, 미스센스(missense) 변종, 삽입 변종, 역전(inversion), 또는 복사(copy) 수 변종을 지칭한다. 유전적 변종은 생물표지자로 이용될 수 있으며, 그리고 증가된 또는 감소된 발현 수준, 또는 차등적 변형을 초래할 수 있다.
- [0100] 용어 "생물표지자(biomarker)"는 생물학적 시료 (또는 생물학적 시료에서 유도된 또는 가공된 시료)에서 탐지되고, 특정 상태를 나타내는 대조 시료와 비교될 수 있는 생물측정(biometric)을 지칭한다. 생물표지자의 예로는 유전적 변종, 증가된 또는 감소된 발현 수준(크로마틴 오프닝, 전사 산물, 또는 해독 산물의 탐지에 의해 결정된), 그리고 차등 변형 (가령, 핵산의 메틸화, 또는 단백질의 인산화, 당화, 또는 다량체화)을 포함한다. "표지 유전자(marker gene)"는 생물표지자에 의해 영향을 받는 유전자다. 즉, 표지 유전자는 더 높은 또는 더 낮

은 수준으로 발현되는 게놈 형태의 유전적 변이, 또는 특정 상태, 가령, 간질성 폐 질환의 지표로써 차등적으로 변형되는 유전적 변이를 포함한다.

[0101] 용어 "프로브" 또는 "프라이머"는 시료에 특이적으로 혼성화되는 것이 탐지될 수 있는 하나 또는 그 이상의 핵산 단편들을 지칭한다. 프로브 또는 프라이머는 이용되는 특정 기술에 따라 임의의 길이의 것이 될 수 있다. 예를 들면, PCR 프라이머의 길이는 일반적으로 10 내지 40개의 뉴클레오타이드이며, 가령, 서든 블랏을 위한 핵산 프로브는 길이가 백개 이상의 뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 프로브 또는 프라이머는 하기에서 설명된 바와 같이, 라벨안된 또는 표적 서열에 이의 결합이 탐지될 수 있도록 (가령, FRET 기증체 또는 수용체 라벨에 의해) 라벨될 수 있다. 상기 프로브 또는 프라이머는 염색체의 하나 또는 그 이상의 특정(사전선택된) 부분, 가령, 하나 또는 그 이상의 클론, 단리된 온전한 염색체 또는 염색체 단편, 또는 중합효소 쉘 반응 (PCR) 증폭 산물의 집합에 근거하여 기획될 수 있다. 표적 요소에 고정된 핵산의 길이 및 복잡성은 본 발명에서 중요한 것은 아니다. 당업자는 주어진 혼성화 및 탐지 절차를 위하여 최적의 혼성화 및 신호 생성을 제공하고, 그리고 상이한 유전자 또는 게놈 위치에서 요구되는 해상도를 제공하기 위하여 이들 인자를 조정할 수 있다.

[0102] 프로브 및 프라이머는 고체 표면 (가령, 니트로셀룰로오스, 유리, 규석, 융합된 규석 슬라이드)상에 고정되거나, 어레이 안에 있을 수도 있다. 고밀도 어레이를 만드는 기술 또한 본 목적을 위하여 이용될 수 있다 (가령, Fodor (1991) *Science* 767-773; Johnston (1998) *Curr. Biol.* 8: R171-R174; Schummer (1997) *Biotechniques* 23: 1087-1092; Kern (1997) *Biotechniques* 23: 120-124; U.S. 특허 5,143,854 참고). 당업자는 특정 프로브와 프라이머의 정확한 서열이 표적 서열과 "실질적으로 동일하거나" 또는 "실질적으로 상보적"이지만, 이들이 유도된 동일한 표적에 특이적으로 결합(가령, 특이적으로 혼성화)될 수 있는 능력은 유지되는 수준으로 표적 서열로부터 변형될 수 있음을 인지할 것이다.

[0103] 프로브 또는 프라이머는 상기 유전적 변종을 포함하는 또는 이에 인접한 영역에 상보적인 경우 유전적 변종을 "탐지할 수 있는" 능력을 가진다. 예를 들면, SNP를 탐지하기 위하여, 프라이머는 SNP의 측면과 SNP 위치에서 이 뉴클레오타이드의 동일성을 결정하는데 이용되는 프라이머 연장에서 기획될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, FRET-라벨된 프라이머는 두 프라이머의 혼성화 경우에서만 탐지될 수 있도록 FRET-라벨된 프라이머가 이용된다(최소한 하나는 FRET 기증체로 라벨되며, 최소한 하나는 FRET 수용체로 라벨된다). 일부 구체예들에 있어서, 프로브는 유전적 변종에만, 또는 우성(dominant) 서열에만 혼성화되는 조건에서 이용된다.

[0104] 다시, 핵산의 내용에서, 핵산, 용어 "혼성화 가능한"이란 상보적 서열과 Watson-Crick 결합을 형성할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 당업자는 혼성화를 위하여 상보성 핵분율은 폴리뉴클레오타이드의 길이, 상보적 영역의 길이(가령, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100개, 또는 그 이상의 염기), 그리고 조건의 엄격성(stringency)에 따라 반드시 100%일 필요가 없다는 것을 이해할 것이다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 (가령, 프라이머 또는 프로브)는 상보적 영역의 범위에 걸쳐서 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보성을 가지는 폴리뉴클레오타이드에 결합할 수 있다. 유전적 변종을 탐지하는 내용에 있어서, 용인되는 상보성 핵분율 또는 미스매치(mismatches) 수는 탐지에 이용되는 기술에 따라 가변적일 것이다 (하기 참고).

[0105] 핵산의 내용에 있어서, 용어 "증폭 산물"은 증폭 반응, 가령, PCR 및 이의 변이, rtPCR, 스트랜드 대체 반응 (SDR), 라이게이즈 쉘 반응 (LCR), 전사 증개된 증폭 (TMA), 또는 Qbeta 복제로부터 결과되는 핵산(가령, 폴리뉴클레오타이드)이다. 열적으로 안정적 중합효소, 가령, Taq는 순환 또는 극적인 온도가 관련된 증폭 절차(가령, PCR 및 이의 변종)를 통하여 복제적인 중합 효소의 추가를 피하기 위하여 이용될 수 있다.

[0106] 용어 "라벨", "탐지가 가능한 모이어티", "탐지가 가능한 물질", 그리고 이와 유사한 용어들은 분광기, 광화학, 생화학, 면역화학, 화학, 또는 기타 물리적 수단에 의해 탐지가 가능한 조성물을 지칭한다. 예를 들면, 유용한 라벨은 형광 염료, 발광 물질, 방사성 동위원소 (가령,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$ ), 전자-치밀 시약, 효소, 바이오틴, 디곡시게닌, 또는 헵텐 및 단백질들 또는 탐지가 가능한, 가령, 친화력에 의해 탐지될 수 있는 기타 엔터티를 포함한다. 라벨에 핵산 또는 기타 생물분자의 집합을 위한 당분야에 임의의 공지된 방법이 이용될 수 있는데, 가령, Hermanson, *Bioconjugate Techniques* 1996, Academic Press, Inc., San Diego에서 설명된 방법이 이용된다. 용어 "태그(tag)"는 용어 "라벨"과 동의어로 이용될 수 있지만, 일반적으로 친화력-기반 모이어티, 가령, 정제용으로 "His 태그", 또는 바이오틴과 상호작용하는 "스트렙타아비딘 태그"를 지칭한다.

[0107] "라벨된" 분자 (가령, 핵산, 단백질, 또는 항체)는 링커 또는 화학 결합을 통하여 라벨에 공유적으로 결합된, 또는 이온, van der Waals, 정전기, 또는 수소 결합에 의해 라벨에 비공유적으로 결합되어, 분자의 존재가 분자

에 결합된 라벨의 존재에 의해 탐지될 수 있는 것을 말한다.

- [0108] Förster 공명에너지 전달 (약어로 FRET)은 형광 공명에너지 전달로 또한 알려져 있는데, 두개의 발색단 간에에너지 전달을 설명하는 기전이다. 기증체 발색단 (FRET 기증체)은 최초 이의 전자 여기 상태(excited state)로써, 일반적으로 10 nm 이내에 있는 수용체 발색단 (FRET 수용체)으로 비방사적(nonradiative) 쌍극-쌍극 커플링을 통하여에너지를 전달할 수 있다. FRET 수용체로 전달된에너지는 FRET 기증체와 수용체가 근접해질 때 빛(에너지) 방출에 의해 탐지된다. 따라서 "FRET 신호"는 수용체로부터 빛의 방출에 의해 생성된 신호다. 거리 R을 두고 떨어져 있는 기증체와 수용체 염료 간에 Förster 공명에너지 전달 효율은  $E = 1/[1+(R/R_0)^6]$ 에 의해 제시되는데, 이때  $R_0$ 은  $E = 1/2$ 에서 기증체-수용체 쌍의 Förster 반경이다.  $R_0$ 는 일부 흔히 이용되는 염료 쌍(가령, Cy3-Cy5)의 경우 약 50-60 Å 이다. FRET 신호는 6번째 파워에 대한 거리로써 가변적이다. 기증체-수용체 쌍은  $R_0$  주변에 위치하며, 1 Å 내지 50 Å 범위의 거리에서 작은 변화는 노이즈에 대한 최대 신호로 측정될 수 있다. 현재 기술로, 많은 단일 FRET 쌍의 1 ms 또는 더 빠른 평행 이미지가 획득가능하다.
- [0109] "FRET 쌍"은 FRET 탐지가 가능한 FRET 기증체와 FRET 수용체 쌍을 지칭한다.
- [0110] 용어 "형광단(fluorophore)", "염료", "형광 분자", "형광 염료", "FRET 염료" 및 유사한 용어들은 다른 언급이 없는 한 동의어로 이용된다.
- [0111] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료하다(treat)" 및 "방지하다(prevent)"는 절대적인 용어로 의도되지 않는다. 치료는 증상의 개시 지연, 빈도 감소 또는 심각성의 감소, 증상의 완화, 환자의 편안함 및/또는 호흡 기능 개선, 등등을 지칭할 수 있다. 치료 효과는 주어진 치료를 받지 않은 개체 또는 개체 모듬과 비교되거나, 또는 동일한 환자의 치료 전 또는 중단 후와 비교될 수 있다.
- [0112] 용어 "방지하다"는 환자에서 폐 질환 증상의 발생 감소를 지칭한다. 상기에서 나타낸 바와 같이, 방지는 완전한(탐지가능한 증상이 없음) 또는 부분적인 방지가 될 수 있어서, 치료가 없을 때 발생될 수 있는 더 적은 증상이 관찰될 수 있다.
- [0113] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료요법적으로 효과량(therapeutically effective amount)"이란 상기에서 설명된 바와 같이, 질병을 개선시키는 치료 물질의 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 주어진 매개변수에서 치료요법적으로 효과량은 최소한 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 최소한 100%의 증가 또는 감소를 보여줄 것이다. 치료 효과는 "-배" 증가 또는 감소로 또한 표현될 수 있다. 예를 들면, 치료요법적으로 효과량은 대조와 비교하여 최소한 1.2-배, 1.5-배, 2-배, 5-배, 또는 그 이상의 효과를 가질 수 있다.
- [0114] 용어 "진단"이란 대상에서 폐 질환이 존재할 상대적 가능성을 말한다. 유사하게, 용어 "예후"는 대상에서 미래 특정 결과가 발생하는 상대적 가능성을 말한다. 예를 들면, 본 발명의 문맥에서, 예후는 개체에서 폐 질환의 발생, 또는 질환의 심각성 (가령, 증상의 심각성, 기능 감퇴의 속도, 생존 등등)의 발달 가능성을 지칭할 것이다. 상기 용어들은 의학적 진단 분야에서 당업자가 인지할 수 있는 바와 같이, 절대적인 것으로 의도되지는 않는다.
- [0115] 폐 질환 위험 인자의 결정과 관련하여 용어 "관련된(correlating)" 및 "연합된(associated)"이란 개체에게서 위험 인자의 존재 또는 위험 인자의 양 (가령, 유신 유전자에서 기능이상 또는 유전적 변이)을 폐 질환을 앓고 있는, 또는 폐 질환 위험에 처한 개인, 또는 폐 질환이 없는 사람에게서 위험인자의 존재 또는 위험 인자의 양과 비교하고, 그리고 상기 분석 결과(들)에 근거하여 개체에 폐 질환이 있는/발생 가능성의 증가 또는 감소를 배정하는 것을 말한다.
- [0116] 본 발명자들은 IIP의 위험에 대한 중요한 원인 제공자인 다형성 및 유전자 발현 프로파일을 발견하였다. 이들 발견은 8개의 신규한 유전적 위험 유전자좌 (4q22, 6p24, 7q22, 10q24, 13q34, 15q14-15, 17q21, 및 19p13), 그리고 이미 보고된 3가지 유전자/유전자좌 (TERC [3q26], TERT [5p15], 그리고 MUC5B [11p15])의 IIP에서 역할이 포함된다. 이 발견 이전에, 재생가능한 IIP-연합된 공통적인 변종을 가진 유일한 2개 유전자는 TERT와 MUC5B이다. 전체적으로, IIP와 연합된 공통적인 위험 변종은 이 질환이 숙주 방어에서 결함, 세포-세포 유착, 그리고 조기 세포 노화에 의해 주로 중개된다는 것을 암시한다. 이들 발견은 이 복합체 질환에서 중개 시도 및 치료를 유도하는데 이용될 수 있다.
- [0117] 한 가지 정의에 따르면, 생물학적 표지는 "치료요법적 중재에 대한 정상적인 생물학적 과정, 병인적 과정, 또는

약리학적 반응의 지표로서 객관적으로 측정되고 평가되는 특징"이다. NIH Biomarker Definitions Working Group (1998). 생물학적 표지는 특정 생물학적 과정을 나타내는 특징적인 패턴 또는 효과 ("표지의 패턴")를 또한 포함할 수 있다. 상기 표지 측정은 특정 생물학적 사건 또는 과정을 나타내기 위하여 증가되거나 또는 감소될 수 있다. 또한, 표지 측정은 특정 생물학적 과정이 없을 때 전형적으로 변화된다면, 불변적인 측정은 이 과정의 발생을 나타낼 수 있다.

[0118] 표지 측정은 절대적 값 (가령, 생물학적 시료 안에 분자의 물 농도 또는 다형성의 존재 또는 부재) 또는 상대적 값 (가령, 생물학적 시료 안에 2개 분자의 상대적인 농도)이 될 수 있다. 2개 또는 그 이상의 측정의 비율 또는 산물이 표지로 이용될 수도 있다. 예를 들면, 일부 의사들은 관상 동맥 질환의 발생 위험 표지로서 전체 혈중 콜레스테롤을 이용하고, 한편 다른 일부 의사들은 총 콜레스테롤에 대한 HDL 콜레스테롤의 비율을 이용한다.

[0119] 본 명세서에서, 상기 표지들은 진단 및 예후 목적에 주로 이용된다. 그러나, 이들이 치료, 약물 선별 그리고 개체 계층화(stratification) 목적 (가령, 평가를 위하여 개체들을 다수의 "하위집합"으로 분류), 뿐만 아니라 간질성 폐 질환 치료 효과 평가가 포함된 본 명세서에서 설명된 기타 목적을 위하여 또한 이용될 수 있다.

[0120] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서의 실시에서 분석 생화학, 미생물학, 분자 생물학 및 당분야에 일반적으로 공지된 재조합 DNA 기술을 이용한다. 이러한 기술은 문헌에서 상세하게 설명된다. (가령, Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 3rd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2000; DNA Cloning: A Practical Approach, Vol. I & II (Glover, ed.); Oligonucleotide Synthesis (Gait, ed., Current Edition); Nucleic Acid Hybridization (Hames & Higgins, eds., Current Edition); Transcription and Translation (Hames & Higgins, eds., Current Edition); CRC Handbook of Parvoviruses, Vol. I & II (Tijessen, ed.); Fundamental Virology, 2nd Edition, Vol. I & II (Fields and Knipe, eds.) 참고).

[0121] 본 명세서에서 이용된 용어는 특정 구체예들을 설명하기 위한 것이며, 이에 제한시키려는 의도는 없다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 단수("a", "그리고" 및 "the")는 다른 명시적인 언급이 없는 한 복수 개념을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "표지(marker)"의 언급에는 2개 또는 그 이상의 이러한 표지의 조합을 포함된다. 다른 언급이 없는 한, 모든 과학적 그리고 기술적 용어는 이들이 속하는 분야에 흔히 이용되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해된다. 본 발명의 목적을 위하여, 다음의 용어들은 하기에서 정의된다.

[0122] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "표지(marker)"는 폴리펩티드 표지와 폴리뉴클레오티드 표지를 포함한다. 내용의 명료함을 위하여, 본 명세서의 측면들은 "폴리펩티드 표지"와 "폴리뉴클레오티드 표지"에 대하여 설명될 것이다. 그러나, "폴리펩티드 표지"에 대하여 언급된 내용은 명세서의 다른 폴리펩티드에 적용된다. 유사하게, "폴리뉴클레오티드"에 대하여 언급된 내용은 명세서의 다른 폴리뉴클레오티드에 적용된다. 따라서, 예를 들면, "폴리펩티드 표지"를 인코딩하는 것으로 설명된 폴리뉴클레오티드는 폴리펩티드 표지, 폴리펩티드 표지에 실질적으로 동일한 서열을 보유한 폴리펩티드, 변형된 폴리펩티드 표지, 폴리펩티드 표지의 단편들, 폴리펩티드 표지의 전구물질들과 폴리펩티드 표지의 승계물질들(successors), 그리고 폴리펩티드 표지, 상동 폴리펩티드, 변형된 폴리펩티드 표지 또는 단편, 폴리펩티드 표지의 전구물질 또는 승계물질을 포함하는 분자 (가령, 융합 단백질)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 포함된다.

[0123] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 최소한 5개의 연속 아미노산 잔기, 가령, 각 정수에서 최대 폴리펩티드의 전장이 포함된, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개 또는 그 이상의 길이의 아미노산 잔기 중합체를 지칭한다. 폴리펩티드는 2개 또는 그 이상의 폴리펩티드 쇄로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는 단백질, 펩티드, 올리고펩티드, 그리고 아미노산을 포함한다. 폴리펩티드는 선형 또는 분기화될 수 있다. 폴리펩티드는 변형된 아미노산 잔기, 아미노산 유사체 또는 자연발생적이 아닌 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 비-아미노산 잔기에 의해 중단될 수 있다. 자연적으로 또는 개입, 가령, 이황화결합의 형성, 당화, 지질화, 메틸화, 아세틸화, 인산화에 의해 또는 라벨화 성분의 접합에 의한 조작에 의해 변형된 아미노산 중합체가 이 정의 안에 포함된다. 또한, 과다발현된 폴리펩티드 표지에 반응하여 대상에서 생산된 항체들이 포함된다.

[0124] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 폴리펩티드의 "단편"은 전장 폴리펩티드보다 더 짧은 다수의 아미노산 잔기를 지칭한다. 예를 들면, 주어진 폴리펩티드의 단편은 전장 폴리펩티드의 최소한 5개의 연속 아미노산 잔기, 최소한 10개의 연속 아미노산 잔기, 최소한 20개의 연속 아미노산 잔기 또는 최소한 30개의 연속 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 폴리뉴클레오티드의 "단편"은 해당 폴리뉴클레오티드의 최소한 5, 10, 또는 15개의 연속 핵산 잔기, 최소한 30개의 연속 핵산 잔기, 최소한 60개의 연속 핵산 잔기, 또는

해당 폴리뉴클레오티드 서열의 최소한 90%를 포함한 핵산 잔기 중합체를 지칭한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 단편은 전장 폴리펩티드의 도메인(가령, 기능적 도메인)을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 단편은 전장 폴리펩티드에서 주어진 도메인을 뺀 것을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 단편은 항원 단편이며, 그리고 상기 단편의 크기는 인자들, 이를 테면 항체에 의해 인지되는에피토프가 선형에피토프 또는 입체적에피토프인지에 따라 달라질 것이다. 따라서, 일부 항원 단편들은 더 긴 분절(segments)로 구성되며, 다른 단편들은 더 짧은 분절(가령, 각 정수에서 최대 폴리펩티드 전장까지 포함된, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개 또는 그 이상의 아미노산 길이)로 구성될 것이다. 당업자는 항원-결합 항체들, 항체 유도체들, 그리고 항체 단편들에 의해 결합되는 항원 단편들을 선별하기 위한 방법들을 잘 알고 있다.

[0125] 일부 구체예들에 있어서, 폴리펩티드 표지는 생물학적 경로의 구성성분이다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "전구물질(precursor)" 또는 "승계물질(successor)"은 생물학적 경로에서 상기 폴리펩티드 표지 또는 폴리뉴클레오티드 표지에 선행되는 또는 뒤이어 오는 분자들을 지칭한다. 따라서, 일단 폴리펩티드 표지 또는 폴리뉴클레오티드 표지가 하나 또는 그 이상의 생물학적 경로의 구성성분으로 확인된다면, 본 명세서는 이 생물학적 경로의 추가 전구물질 또는 승계물질 구성요소들을 포함할 수 있다. 생물학적 경로와 이들의 구성요소들의 이러한 확인은 당업자들의 기술 범위 안에 있다.

[0126] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 단일 뉴클레오티드 또는 임의 길이의 핵산 잔기의 중합체를 말한다. 상기 폴리뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 및/또는 이들의 유사체를 포함할 수 있으며, 이중-가닥으로 되거나 또는 단일 가닥으로 될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 핵산(가령, 메틸화된), 핵산 유사체 또는 자연발생적이 아닌 핵산을 포함할 수 있으며, 비-핵산 잔기에 의해 중단될 수 있다. 예를 들면, 폴리뉴클레오티드는 유전자, 유전자 단편, cDNA, 단리된 DNA, mRNA, tRNA, rRNA, 임의의 서열의 단리된 RNA, 재조합 폴리뉴클레오티드, 프라이머, 프로브, 플라스미드, 및 벡터들을 포함한다. 자연적으로 또는 중재에 의해 변형된 핵산 중합체가 이 정의 안에 포함된다.

[0127] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 한 성분(가령, 표지)은 한 시료 안에 이 성분을 탐지하는데 이용된 방법에서 또다른 시료와 비교하였을 때 상이한 수준을 제공하거나 또는 2개 시료에 적용될 때 상이한 수준 또는 활성을 제공할 때, "차등적으로 발현된다"라고 말한다. 한 성분은 이 성분을 탐지하는데 이용되는 방법에서 제 2 시료에서보다 제 1 시료에서 이 성분의 수준 또는 활성이 더 높다면(또는 이 성분이 제 2 시료에서는 탐지되지 않고, 제 1 시료에서 탐지된다면) 제 1 시료에서 이 성분은 "증가되었다"라고 말한다. 역으로, 한 성분은 이 성분을 탐지하는데 이용되는 방법에서 제 2 시료에서보다 제 1 시료에서 이 성분의 수준 또는 활성이 더 낮다면(또는 이 성분이 제 1 시료에서는 탐지되지 않고, 제 2 시료에서 탐지된다면) 제 1 시료에서 이 성분은 "감소되었다"라고 말한다. 특히, 한 표지는 이 표지의 수준 또는 활성이 비-간질성 폐 질환 대상, 또는 기준 값 또는 범위로부터 획득된 시료(또는 시료 세트) 안에 있는 상기 표지의 수준과 비교하였을 때 각각 더 높거나 또는 더 낮다면, 간질성 폐 질환 대상(또는 간질성 폐 질환을 가진 것으로 의심되는, 또는 간질성 폐 질환이 발생할 위험에 처한 대상)에서 획득된 시료(또는 시료 세트)에서 "증가되거나" 또는 "감소된" 것으로 지칭된다.

[0128] 간질성 폐 질환에서 발현되는 것을 확인되는 표지들은 유의미적인 생물학적 관심 대상이다. IIP에 대한 사례-대조 계층-범위 연합 연구(GWAS; 1616건의 사례 및 4683건의 대조)와 복제 연구(876건의 사례와 1890건의 대조)가 실행되었다. a) IIP 진단 간에 구별은 실질적인 임상적, 병인적 그리고 방사선적인 중첩으로 인하여 대개 문제가 되며; 그리고 b) 공유된 유전적 민감성(susceptibility)에 대한 강력한 증거가 있기 때문에, 섬유증 IIP의 모든 유형이 사례 집단에 포함되었다. 가족성 및 산발성 IIPs는 모두 사례 집단에 또한 포함되었는데, 그 이유는 MUC5B, TERT, TERC, 및 SFTPC 변종은 산발성 IIP가 이 질환의 가족성 형태에 유전적으로 유사하다는 증거를 제시하기 때문이다. 이 결과에서 독립적으로 또는 조합적으로 작용되는 다중 유전적 변종에 의해 야기되며, 동일한 유전적 변종이 상이한 조직학적 유형의 IIP를 유도할 수 있음을 나타낸다.

[0129] 하기에서 설명되는 바와 같이, 다형성 및 유전자 발현 프로파일이 IIP와 연합된 임상적 매개변수와 공통 위험 변종과 비교될 때, 상기 결과는 이 질환이 숙주 방어에서 결함, 세포-세포 유착, 그리고 조기 세포 노화에 의해 주로 중개된다는 것을 나타낸다. 이들 발견은 이 복합체 질환에서 중개 시도를 유도하는데 이용될 수 있다.

[0130] 간질성 폐 질환의 분석, 진단, 예후 또는 기타 평가 또는 연구를 위한 키트에 개별적으로 또는 임의 복합적으로 이용될 수 있는 생물표지자의 발현에 추가하여, 간질성 폐 질환의 질환 과정에 역할을 하는 것으로 기존에 인지되지 않은 생물 표지자들이 좀더 상세하게 연구될 수 있고 및/또는 질환의 기타 조절물질 또는 치료 물질의 발현을 위한 표적으로 이용될 수 있다. 본 명세서의 상기 표지들은 상기 다형성을 포함한다: rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832,

rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430. 본 명세서의 표지들은 하기 유전자에서 상승된 유전자 발현을 또한 포함한다: TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, 및 C17orf69.

[0131] 유전자의 이름이 제시되면, 단백질 (본 명세서에서 "온전한(full) 단백질"로도 또한 지칭됨; "단백질"로 지칭됨), 및 이러한 측정된 단백질의 기타 펩티드 단편들이 획득될 수 있으며(어떠한 수단에 의해서건), 그리고 이러한 기타 펩티드 단편들은 본 명세서의 범위 안에 포함된다. 본 명세서의 방법들은 열거된 유전자의 발현 산물의 단편들 뿐만 아니라 전체 열거된 분자, 또는 이의 최소한 유효 부분 (가령, 측정된 독특한에피토프)이 포함된 분자들, 그리고 상기 표지의 변형된 형태를 평가하는데 이용될 수 있다. 따라서, 이러한 단편들, 더 큰 분자들 그리고 변형된 형태들이 본 명세서의 범위 안에 포함된다.

[0132] 본 명세서의 표지의 상동체 및 대립유전자들은 통상적인 기술에 의해 확인될 수 있다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 가령, 인간 또는 기타 동물에서 얻은 유전자 또는 폴리펩티드에 대한 상동체는 확인된 유전자 또는 폴리펩티드에 높은 수준의 구조적 그리고 기능적 유사성을 가진다. 본 명세서에서 확인된 폴리펩티드 표지의 인간 및 기타 유기체 상동체 확인은 당업자에게 익숙할 것이다. 일반적으로, 핵산 혼성화는 기타 중 (가령, 인간, 소, 양)의 상동 서열의 확인에 적합한 방법이며, 이들 상동 서열은 공지의 서열에 상응한다. 표준 핵산 혼성화 절차를 이용하여 선택된 동일성 비율의 관련된 핵산 서열들을 확인할 수 있다. 예를 들면, 선택된 조직 (가령, 결장)의 mRNA로부터 역전사된 cDNAs의 라이브러리를 구축할 수 있고, 그리고 관련된 뉴클레오타이드 서열에 대한 라이브러리를 스크리닝하기 위하여 본 명세서에서 확인된 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 이용할 수 있다. 상기 스크리닝은 바람직하게는 서열 동일성에 의해 밀접하게 관련된 서열들을 확인하기 위하여 높은-엄격성 조건(본 명세서의 도처에서 설명되는)을 이용하여 실행된다. 이렇게 확인된 핵산은 폴리펩티드로 해독될 수 있으며, 상기 폴리펩티드는 활성에 대하여 테스트될 수 있다.

[0133] 추가적으로, 본 명세서는 본 명세서의 표지들에 대해 실질적으로 유사한 서열 동일성을 보유하는 폴리뉴클레오타이드와 폴리펩티드를 포함한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드가 이들 아미노산 서열 간에 최소한 약 70% 서열 동일성, 최소한 약 80% 서열 동일성, 최소한 약 90% 서열 동일성, 최소한 약 95% 서열 동일성, 최소한 약 99% 서열 동일성, 또는 100% 서열 동일성이 있을 때, 또는 폴리뉴클레오타이드 (가령, 이 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드)가 엄격한 혼성화 조건 하에 안정적인 듀플렉스를 형성할 수 있을 때, 2개의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드는 "실질적인 서열 동일성"을 가진다. 본 명세서의 내용에서, 상기 표지 유전자가 하나 이상의 유전적 변이 부위를 보유할 지라도, 표지 유전자에서 유전적 변종이 탐지될 수 있다. 즉, 선택된 유전적 변종은 가령, 간질성 폐 질환을 가진 것으로 의심되는 개체로부터 얻은 테스트 시료에서 상기 유전적 변종이 포함된 표지 유전자의 서열을 결정하고, 그리고 대조 또는 대조 집단에서 얻은 표지 유전자의 서열에 비교함으로써, 선택적 유전적 변종이 탐지될 수 있다. 테스트 및 대조 전장 표지 유전자 서열은 하나 이상의 유전적 변종을 포함할 것이며, 따라서 서로 상이할 수 있는데, 가령, 100% 동일하지 않을 수 있다. 당업자는 상기 유전적 변종은 가령, 상기 유전적 변종 부위가 포함된 표지 유전자의 단편 또는 상기 유전적 변종 부위가 포함된 서열에 상보적인 프로브를 증폭시키기 위하여 PCR을 이용하여, 전장의 표지 유전자 서열보다 짧은 서열에서 탐지될 수 있다. 여기에서 본 발명의 측면 또는 구체예들은 서열 동일성을 언급하는데, 이 서열 동일성은 본 명세서에서 공개된 서열의 일부분에 대한 것일 수 있다(가령, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100개, 또는 그 이상의 핵산 염기 또는 아미노산 길이).

[0134] 상기 폴리펩티드의 기능적으로 등가의 변종을 제공하기 위하여 폴리펩티드 안에 보존적 아미노산 치환이 만들어질 수 있으며, 가령, 이때 변종은 이 폴리펩티드의 기능적 능력을 유지한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "보존적 아미노산 치환(conservative amino acid substitution)"은 이 아미노산 치환이 만들어진 단백질의 상대적 전하 또는 크기 특징을 변화시키지 않는 아미노산 치환을 말한다. 변종은 당업자에게 공지된 폴리펩티드 서열을 변경시키기 위한 방법에 따라 만들어질 수 있다. 예를 들면, 한 펩티드가 간질성 폐 질환-연합된 폴리펩티드인지를 결정할 때, 당업자는 이 펩티드의 아미노산 서열에 보존적 아미노산 치환을 만들 수 있는데, 이의 특이적 항체-결합 특징은 여전히 유지된다. 추가적으로, 대립형질(allelic) 변종 및 SNPs는 실질적으로 유사한 폴리펩티드와 동일한 또는 실질적으로 유사한 폴리펩티드 단편들을 제공할 것이라는 것을 당업자는 인지할 것이다.

[0135] 다양한 집단의 간질성 폐 질환 및 비-간질성 폐 질환 (가령, "대조") 개체들을 이용하여 상기 표지들을 확인하기 위한 다수의 비교 연구가 실행되었다. 표에서 통계학적으로 유의미를 가지며 존재하는 또는 차등적으로 발

현되는 표지들이 열거된다. 따라서, 이들 생물표지자는 간질성 폐 질환 및 질환 진행의 지표들이다. 여기에서 다수의 연구에서 폴리펩티드 표지가 통계학적으로 유의한 것으로 밝혀졌으며, 최대 통계학적 유의미성을 가진 것과 연관된 데이터들이 제시된다. 따라서, 한 측면에서, 본 명세서는 간질성 폐 질환의 폴리펩티드 생물표지자를 제시한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서는 폴리펩티드 표지와 실질적인 서열 동일성을 가진 폴리펩티드를 제시한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서는 전술한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드가 포함된 분자를 제시한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 한 화합물이 이에 자연적으로 연합된 최소한 하나의 성분으로부터 분리되었을 때, 이 화합물은 "단리된(isolated)"것으로 지칭된다. 예를 들면, 폴리펩티드가 대사물질, 폴리뉴클레오티드 및 기타 폴리펩티드가 포함된 오염물질로부터 분리되어 있다면, 이 폴리펩티드는 단리된 것으로 간주될 수 있다. 단리된 분자들은 합성에 의해 만들어지거나 이들의 자연적 환경으로부터 정제될 수 있다. 당분야에 공지된 표준 정량화 방법을 이용하여 본 명세서의 분자들을 획득하고 단리시킬 수 있다.

[0136] 상기 표지들의 물리적 그리고 화학적 특징의 측정에서 일부 변이는 내재된(inherent) 것이다. 상기 변이의 크기는 분리 수단의 재생성 그리고 측정을 하는데 이용되는 탐지 수단의 특이성 및 민감성에 따라 달라진다. 바람직하게는, 상기 표지를 측정하는데 이용되는 방법 및 기술은 민감성 및 재생적이다.

[0137] 표에서 제시된 데이터들은 상기 표지들을 탐지하는데 이용된 방법들이 반영된다. 실시예에서 설명된 것과 같이 시료가 처리되고, 분석될 때, 상기 표지의 정체 시간(retention time)은 해당 표지에 대하여 언급된 대략적인 값; 즉, 명시된 값의 약 10% 이내, 명시된 값의 약 5% 이내, 또는 명시된 값의 약 1% 이내에 있으며, 그리고 상기 표지는 상기 표지에 대한 대략적인 명시된 값; 즉, 명시된 값의 약 10% 이내, 명시된 값의 약 5% 이내, 또는 명시된 값의 약 1% 이내의 전하 비율에 대한 질량을 가질 것이다.

[0138] 본 명세서의 또다른 구체예는 간질성 폐 질환을 가진 개체들에서 차등적으로 발현되는 생물표지자의 발현 탐지를 위한 다수의 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들, 또는 압타머(aptamers)가 포함된 분석 시스템에 관한 것이다. 상기 다수의 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들, 또는 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들로 구성된 압타머, 또는 간질성 폐 질환을 가진 개체들에서 차등적으로 발현되는 단백질에 선택적으로 결합하고, 그리고 항체들 또는 압타머를 이용하여 단백질 산물로서 탐지될 수 있는 압타머. 또한, 상기 다수의 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들, 또는 압타머는 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들, 또는 본 명세서에서 제시된 표에 있는 임의의 유전자에 의해 인코딩된 단백질 또는 이의 일부분들 (펩티드)에 선택적으로 결합되는 압타머를 포함한다.

[0139] 본 명세서의 특정 구체예들은 간질성 폐 질환을 가진 대상에 존재하는 또는 차등적으로 발현되는 것으로 본 명세서에서 확인된 다수의 생물표지자를 이용한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "환자", "간질성 폐 질환이 있는 대상", "간질 폐렴이 있는 대상", "간질성 폐 질환 환자", "간질 폐렴 대상", 등등은 간질성 폐 질환 (가령, IIP, IPF, FIP)을 가진 것으로 진단을 받은 대상을 지칭하는 것으로 의도된다. 용어 "비-대상", "정상 개체", "간질성 폐 질환이 없는 대상", 등등은 간질성 폐 질환이 없는 대상을 지칭하는 것으로 의도된다. 비-간질성 폐 질환 대상은 건강하고 기타 질환이 없을 수 있으며, 또는 간질성 폐 질환이외의 다른 질환을 가질 수 있다.

[0140] 상기-제한 범위내의 상기 다수의 생물표지자는 최소한 2개 또는 그 이상의 생물표지자 (가령, 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 및 등등, 최대 공개된 생물표지자 모두가 포함될 때까지 정수로 증분)를 포함하며, 이러한 생물표지자의 임의의 조합을 포함한다. 이러한 생물표지자는 본 명세서에서 제시된 표에 열거된 다형성 또는 폴리펩티드와 표에 열거된 임의의 유전자들에 의해 인코딩된 폴리펩티드로부터 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 이용된 다수의 생물표지자는 간질성 폐 질환 이를 테면 간질 폐렴으로 진단을 받은, 또는 간질성 폐 질환, 이를 테면 간질 폐렴에 걸린 것으로 의심되는 개체에서 이의 발생, 또는 진행 또는 임상적 결과의 예측으로 설명되는 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40개의 또는 모든 생물표지자를 포함한다.

[0141] 본 명세서의 폴리펩티드와 폴리뉴클레오티드 표지는 간질성 폐 질환의 진단, 이 질환의 정도 및/또는 심각성, 이 질환의 진행을 감시, 요법에 대한 반응, 및/또는 폐 이식의 필요성의 방법에 유용하다. 상기 표지들은 간질성 폐 질환을 치료하는 방법 및 이 질환을 위한 치료의 효과를 평가하는 방법에 또한 유용하다. 이러한 방법은 인간과 비-인간 개체들에서 실행될 수 있다. 상기 표지들은 또한 약학 조성물로서 또는 키트에서 또한 이용될 수 있다. 상기 표지들은 이들의 발현을 조절하는 후보 화합물들을 선별하는데 또한 이용될 수 있다. 상기 표지들은 간질성 폐 질환의 치료용 후보 약물을 선별하는데 또한 이용될 수 있다. 이러한 스크리닝 방법은 인간과 비-인간 개체들에서 실행될 수 있다.

- [0142] 폴리펩티드 표지는 당분야에 공지된 임의의 방법에 의해 분리될 수 있다. 고유 폴리펩티드 표지는 당분야에 공지된 표준 방법 (가령, 크로마토그래피, 원심분리, 차등 용해도, 면역분석)에 의해 천연 원료로부터 정제될 수 있다. 한 구체예에서, 폴리펩티드 표지는 본 명세서에서 공개된 크로마토그래피 방법을 이용하여 혈청 시료로부터 분리될 수 있다. 또다른 구체예에서, 폴리펩티드 표지는 상기 표지에 특이적으로 결합하는 기질-결합된 항체를 또는 애타머에 시료를 접촉시킴으로써, 이 시료로부터 분리될 수 있다.
- [0143] 상기 폴리뉴클레오티드 표지는 게놈 DNA, cDNA, 또는 mRNA 전사체들에서 발현될 수 있으며, 그리고 본 명세서의 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 본 명세서는 폴리펩티드 표지, 또는 이러한 폴리펩티드가 포함된 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서는 폴리펩티드 표지와 실질적인 서열 동일성을 가진 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드가 포함된 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제시한다.
- [0144] 또다른 구체예에서, 본 명세서는 표지의 단편, 전구물질, 승계물질 또는 변형된 형태인 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드가 포함된 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제시한다.
- [0145] 또다른 구체예에서, 본 명세서는 표지의 단편, 전구물질, 승계물질 또는 변형된 형태인 폴리펩티드 또는 이러한 폴리펩티드가 포함된 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 실질적인 서열 유사성을 보유하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 폴리뉴클레오티드가 이들 아미노산 서열 간에 최소한 약 70% 서열 동일성, 최소한 약 80% 서열 동일성, 최소한 약 90% 서열 동일성, 최소한 약 95% 서열 동일성, 최소한 약 99% 서열 동일성이 있을 때, 또는 폴리뉴클레오티드가 엄격한 혼성화 조건 하에 안정적인 듀플렉스를 형성할 수 있을 때, 2개의 폴리뉴클레오티드는 "실질적인 서열 동일성"을 가진다. 이러한 조건은 본 명세서 도처에서 설명된다. 폴리펩티드에 관하여 상기에서 설명된 것과 같이, 본 명세서는 대립형질 변종, SNPs의 결과, 또는 상기 유전적 코드의 축퇴(degeneracy)에서 내재된(inherent) 고유 물질안에 존재하는 것에 대하여 대체 코돈인 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0146] 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 폴리뉴클레오티드는 간질성 폐 질환의 대용(surrogate) 표지로 이용될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 폴리펩티드 표지의 수준이 간질성 폐 질환 대상에서 증가된다면, 상기 폴리펩티드 표지를 인코딩하는 mRNA의 증가는 이 폴리펩티드 표지 보다 더 정보를 제공하는 것일 수 있다 (가령, 대상에서 간질성 폐 질환을 진단하기 위하여).
- [0147] 폴리뉴클레오티드 표지는 당분야에 공지된 임의의 방법에 의해 분리될 수 있다. 고유 폴리뉴클레오티드 표지는 당분야에 공지된 표준 방법에 의해 천연 원료로부터 정제될 수 있다. 한 구체예에서, 폴리뉴클레오티드 표지는 혼성화 조건하에서 폴리뉴클레오티드 표지에 상보적인 기질 결합된 프로브에 혼합물을 접촉시킴으로써, 이 혼합물로부터 분리될 수 있다.
- [0148] 대안으로, 폴리뉴클레오티드 표지는 당분야에 공지된 임의의 적절한 화학 또는 재조합 방법에 의해 합성될 수 있다. 한 구체예에서, 예를 들면, 상기 표지들은 상기 방법들과 유기화학 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 또다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드 표지는 중합효소 체 반응 (PCR)에 의해 생성될 수 있다.
- [0149] 본 명세서는 본 명세서의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 표지에 특이적으로 결합하는 분자들을 또한 포괄한다. 한 측면에서, 본 명세서는 폴리펩티드 표지 또는 폴리뉴클레오티드 표지에 특이적으로 결합하는 분자를 제공한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합"한다는 것은 결합 쌍 (가령, 항체와 항원 또는 애타머와 이의 표적) 사이의 상호작용을 지칭한다. 일부 구체예들에 있어서, 상호작용은 최대  $10^{-6}$  몰/리터, 최대  $10^{-7}$  몰/리터, 또는 최대  $10^{-8}$  몰/리터의 친화력 상수를 가진다. 기타 구체예들에 있어서, 구절 "특이적으로 결합한다"란 한 단백질이 또다른 것 (가령, 항체, 이의 단편, 또는 항원에 대한 결합 짝)에 특이적으로 결합하는 것을 지칭하는데, 이때 임의의 표준 분석 (가령, 면역분석)에 의해 측정되었을 때 결합 수준은 상기 분석에 대한 배경 대조보다 통계학적으로 더 높다. 예를 들면, 면역분석을 실행할 때, 대조는 일반적으로 항체 또는 항원 결합 단편 만을 포함하는(가령, 항원 없이) 반응 웰/튜브를 포함하며, 이때 항원 없이 이 항체 또는 항원 결합 이의 단편에 의한 반응의 양(가령, 웰에 비-특이적 결합)이 배경으로 간주된다. 결합은 효소 면역분석 (가령, ELISA), 면역블롯 분석, 등.)이 포함된 다양한 표준 방법을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0150] 상기 결합 분자는 항체들, 애타머 그리고 항체 단편들을 포함한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "항체"는 항원에 존재하는에피토프에 결합할 수 있는 면역글로블린 분자를 지칭한다. 이 용어들에는 완전한(intact) 면역글로블린 분자들, 이를 테면 단일클론과 다중클론 항체들 뿐만 아니라, 이중-특이적 항체들, 인간화된 항체들, 키메라 항체들, 항-특발성 (항-ID) 항체들, 단일-쇄 항체들, Fab 단편들, F(ab') 단편들, 융합 단백질 그리고 요구되는 특이성의 항원 인지 부위를 포함하는 상기 임의의 변형 또한 포괄된다. 본 명세서에서

이용된 바와 같이, 압타머는 표적 상에서 바람직한 작용을 가지는 비-자연발생적 핵산이다. 바람직한 작용에는 상기 표적의 결합, 상기 표적을 촉매적으로 변화, 상기 표적 또는 상기 표적의 기능적 활성을 변형/변경시키는 방식으로 상기 표적과 반응, 상기 표적에 자살 저해제(suicide inhibitor)로써 공유적으로 부착, 상기 표적과 또다른 분자 간의 반응을 촉진시키는 것들이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 작용은 표적 분자에 대한 특이적 결합 친화력이며, 이러한 표적 분자는 Watson/Crick 염기 쌍형성 또는 삼중 나선 결합에 주로 의존되는 기전을 통하여 상기 핵산 리간드에 결합하는 폴리뉴클레오티드와 다른 3차원 화학 구조이며, 이때 상기 핵산 리간드는 상기 표적 분자에 의해 결합되는 공지의 생리적 기능을 가지는 핵산은 아니다.

- [0151] 한 측면에서, 본 명세서는 SNP 표지, 또는 전술한 성분이 포함된 분자 (가령, 표지 유전자에 의해 인코딩되는 폴리펩티드가 포함된 단백질)를 포함하는 분자에 특이적으로 결합되는 항체들 또는 압타머를 제공한다.
- [0152] 또다른 구체예에서, 본 명세서는 표지 유전자와 실질적으로 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드, 또는 전술한 폴리펩티드가 포함된 분자에 특이적으로 결합되는 항체들 또는 압타머를 제공한다.
- [0153] 또다른 구체예에서, 본 명세서는 본 명세서에서 제시된 표에서 특이적으로 확인된 표지와 구조적으로 상이하지만, 동일한 (또는 거의 동일한) 기능 또는 성질들을 보유하는 폴리펩티드 표지 또는 폴리뉴클레오티드 표지, 또는 전술한 성분이 포함된 분자에 특이적으로 결합되는 항체들 또는 압타머를 제공한다.
- [0154] 본 명세서의 또다른 구체예는 간질 폐렴을 가진 개체들에서 차등적으로 발현되는 생물표지자의 발현 탐지를 위한 다수의 압타머, 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들에 관한 것이다. 상기 다수의 압타머, 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들은 간질성 폐 질환을 가진 개체들에서 차등적으로 발현되는 단백질에 선택적으로 결합하고, 항체를 이용하여 단백질 산물로써 탐지될 수 있는 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들로 구성된다. 또한, 상기 다수의 압타머, 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들은 본 명세서에서 제시되는 표에 있는 임의의 유전자들에 의해 인코딩된 단백질 또는 이의 일부분들 (펩티드)에 선택적으로 결합하는 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들을 포함한다.
- [0155] 본 명세서에 따르면, 다수의 압타머, 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들은 최소한 2개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 3개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 4개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 5개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 6개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 7개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 8개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 9개 및 그 이상, 바람직하게는 최소한 10개 그리고 하나씩 증분되어 최대 임의의 적절한 수의 항체들, 또는 이의 항원 결합 단편들을 지칭하는데, 일부 구체예들에 있어서, 항체들은 본 명세서에서 설명된 모든 생물표지자, 또는 이의 항원 결합 단편들을 나타낸다.
- [0156] 본 명세서의 폴리펩티드 표지 폴리뉴클레오티드 표지에 특이적으로 결합하는 특정 항체들은 이미 공지된 것일 수 있거나 및/또는 상업적 출처로부터 구입가능하다. 임의의 경우에서, 본 명세서의 항체들은 당분야에 임의의 적절한 공지된 수단에 의해 준비될 수 있다. 예를 들면, 항체들은 동물 숙주에게 표지 또는 이의 면역원성 단편 (필요에 따라 운반체에 접합된)을 면역주사하여 만들어질 수 있다. 어쥬번트 (가령, Freund 어쥬번트)는 임의선택적으로 면역학적 반응을 증가시키는데 이용될 수 있다. 면역화된 동물로부터 항원 결정인자에 대한 높은 친화력을 가진 다중클론 항체들이 포함된 혈청을 분리시키고, 정제시킬 수 있다.
- [0157] 대안으로, 면역화된 숙주로부터 항체를 생산하는 조직을 수거하고, 이 장기에서 준비된 세포 균질물을 배양된 암 세포에 융합시킬 수 있다. 표지에 특이적인 단일클론 항체를 생산하는 혼성화(hybrid) 세포들이 선택될 수 있다. 대안으로, 본 명세서의 항체들은 화학 합성 또는 재조합 발현에 의해 생산될 수 있다. 예를 들면, 이 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 이용하여 이 항체 생산을 위한 발현 벡터를 구축시킬 수 있다. 본 명세서의 항체들은 당분야에 공지된 다양한 파아지(phage) 디스플레이 방법을 이용하여 또한 생성될 수 있다.
- [0158] 본 명세서의 표지에 특이적으로 결합하는 항체들 또는 압타머는 당분야에 공지된 방법 및 기술을 이용하여 예를 들면, 본 명세서에서 공개된 생물표지자를 탐지하기 위한 방법에 이용될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 예를 들면, 상기 항체들은 탐지 분자 또는 모이어티 (가령, 염료, 및 효소)에 접합되고, 그리고 본 명세서의 표지를 탐지하기 위한 ELISA 또는 샌드위치 분석에 이용될 수 있다.
- [0159] 또다른 구체예에서, 본 명세서의 폴리펩티드 표지 또는 폴리뉴클레오티드 표지에 대항하는 항체들 또는 압타머를 이용하여 상기 표지에 대하여 조직 시료(가령, 박층 피질 절편)를 분석할 수 있다. 상기 항체들 또는 압타머는 이 조직 단면에 있는 상기 표지(존재한다면)에 특이적으로 결합할 수 있고, 이 조직에서 상기 표지의 국소화를 허용한다. 유사하게, 방사능동위원소로 라벨된 항체들 또는 압타머는 생체내 영상촬영(imaging) 또는 치료

적용에 이용될 수 있다.

- [0160] 본 명세서의 기타 측면들은 본 명세서의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 표지, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 표지에 특이적인 결합 분자 (가령, 항체 또는 압타머), 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 표지의 저해제, 또는 폴리펩티드 표지 또는 폴리뉴클레오티드 표지의 수준 또는 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있는 분자가 포함된 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 치료제로 이용하기 위하여 제형화된 약학 조성물일 수 있다.
- [0161] 대안으로, 본 명세서는 본 발명의 표지의 단편, 변형, 전구물질 또는 승계물질인 성분, 또는 전술한 성분이 포함된 분자를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0162] 또다른 구체예에서, 본 명세서는 폴리펩티드에 결합하는 폴리뉴클레오티드 또는 전술한 폴리뉴클레오티드가 포함된 분자를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0163] 또다른 구체예에서, 본 명세서는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 압타머 또는 전술한 항체 또는 압타머가 포함된 분자를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0164] **유전적 변종을 탐지하는 방법**
- [0165] 본 명세서는 본 명세서의 생물표지자를 탐지하는 방법을 또한 제공한다. 본 명세서의 실시에서 다른 언급이 없는 한, 분석 생화학, 미생물학, 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술을 이용한다. 이러한 기술은 문헌에서 상계하게 설명된다. (가령, Sambrook, J. et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 3rd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2000; DNA Cloning: A Practical Approach, Vol. I & II (D. Glover, ed.); Oligonucleotide Synthesis (N. Gait, ed., Current Edition); Nucleic Acid Hybridization (B. Hames & S. Higgins, eds., Current Edition); Transcription and Translation (B. Hames & S. Higgins, eds., Current Edition); CRC Handbook of Parvoviruses, Vol. I & II (P. Tijessen, ed.); Fundamental Virology, 2nd Edition, Vol. I & II (B. N. Fields and D. M. Knipe, eds.) 참고).
- [0166] 본 발명의 상기 방법들은 유전적 변종 (가령, SNP)의 존재 또는 부재를 탐지하는 임의의 특정 방법에 제한되지 않으며, 그리고 변종(들)의 존재 또는 부재를 탐지하기 위한 임의의 적절한 방법을 이용할 수 있으며, 이들중 다양한 탐지 방법이 당분야에 공지되어 있다. 동적 대립유전자-특이적 혼성화 (DASH)를 이용하여 유전적 변종을 탐지할 수 있다. DASH 유전자형분석(genotyping)은 미스매치된 염기쌍의 불안정성으로 야기되는 DNA의 용융 온도에서 차이를 이용한다. 이 과정은 상당히 자동화될 수 있고, 많은 단순한 원리를 포괄한다. 따라서, 본 명세서에서 설명된 측면들과 구체예들은 간질성 폐 질환을 가진 또는 발생될 것으로 의심되는(가령, 가족력으로 인하여) 대상으로부터 얻은 시료(가령, 생물학적 시료) 안에 SNPs의 존재 또는 부재를 평가하기 위한 방법을 제시한다. 특정 구체예들에 있어서, 하나 또는 그 이상의 SNPs는 대상에서 얻은 하나 또는 그 이상의 시료에서 선별된다. 상기 SNPs는 하나 또는 그 이상의 유전자, 가령, 본 명세서에서 공개된 점액 분비와 연관된 하나 또는 그 이상의 유전자 또는 기타 유전자와 연관될 수 있다.
- [0167] 전형적으로, 상기 표적 게놈 분절이 증폭되며, 가령, 바이오틀화된 프라이머와 크로마토그래피의 사용을 통하여 비-표적 서열로부터 분리된다. 특정 대립유전자에 특이적인 프로브가 상기 증폭 산물에 추가된다. 상기 프로브는 변종 서열에 특이적으로 또는 우성 대립형질 서열에 특이적으로 혼성화되도록 기획될 수 있다. 상기 프로브는 이중-가닥으로 된 DNA에 결합될 때 형광을 발생시키는 분자로 라벨되거나, 또는 이들 분자 존재하에 추가될 수 있다. 그 다음 Tm이 결정될 때까지 온도가 증가될 때 신호 강도가 측정된다. 비-일치(matching) 서열은 예상 Tm보다 더 낮을 수 있을 것이다(유전적 변종 또는 우성 대립형질 서열, 프로브 디자인에 따라 달라짐).
- [0168] DASH 유전자형분석은 Tm에서 정량화할 수 있는 변화에 의존하며, 따라서 오로지 SNPs만이 아닌 많은 유형의 돌연변이를 측정할 수 있다. DASH의 다른 장점에는 라벨 없는 프로브, 단순한 디자인 및 실행 환경에서 작업할 수 있는 능력이 포함된다.
- [0169] 분자 비콘(beacons)을 이용하여 유전적 변종을 또한 탐지할 수 있다. 이 방법은 특이적으로 작제된 단일-가닥으로 된 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용한다. 이 올리고뉴클레오티드는 각 단부에 상보적 영역들과 이 사이에 프로브 서열이 위치되도록 기획된다. 이러한 디자인에 의해 자연적, 단리된 상태에서 상기 프로브가 헤어핀(hairpin), 또는 스템-루프(stem-loop) 구조를 가지도록 허용된다. 상기 프로브의 한 단부에는 형광단위, 그리고 다른 단부에는 형광 소광제(quencher)가 부착된다. 상기 프로브의 스템-루프 구조로 인하여, 상기 형광단위는 소광제에 근접하게 되어, 따라서 이 분자가 임의의 형광을 방출하는 것을 막는다. 상기 분자는 오직 프로브

서열만이 상기 표적이 되는 게놈 DNA 서열에 상보적이 되도록 또한 작제된다.

- [0170] 분자 비콘의 프로브 서열이 분석 동안 이의 표적 게놈 DNA 서열에 맞닥뜨리게 되면, 어닐(anneal)되고, 혼성화될 것이다. 상기 프로브 서열의 길이 때문에, 상기 프로브의 헤어핀 분절은 더 길고, 더 안정적인 프로브-표적 하이브리드 형성을 위하여 변성될 것이다. 이러한 입체적 변화에 의해 형광단과 소광제가 헤어핀 연합으로 인하여 밀착되지 않게 되고, 상기 분자의 형광이 허용된다.
- [0171] 한편, 상기 프로브 서열이 한 개와 같이 적은 수의 비-상보적 뉴클레오티드를 가진 표적 서열과 맞닥뜨리게 된다면, 상기 분자 비콘은 이의 자연적 헤어핀 상태로 유지되는 것을 선호할 것이며, 상기 형광단이 소광상태로 유지되기 때문에 형광은 관찰되지 않을 것이다. 이들 분자 비콘의 독특한 디자인으로 인하여 주어진 위치에서 SNPs를 확인하기 위한 단순한 진단 분석이 가능하다. 한 분자 비콘이 야생형 대립유전자에 일치되도록 기획되고, 또다른 것은 이 대립유전자의 돌연변이체에 일치되도록 기획된다면, 이 둘을 이용하여 개체의 유전자형을 확인할 수 있다. 상기 분석 동안 오직 제 1 프로브의 형광단 과장이 탐지된다면, 상기 개체는 이 야생형에 동형접합성이다. 상기 분석 동안 오직 제 2 프로브의 형광단 과장이 탐지된다면, 상기 개체는 돌연변이체 대립유전자에 동형접합성이다. 끝으로, 두 과장이 모두 탐지된다면, 두 분자 비콘은 이들의 보체에 혼성화될 것이고, 따라서 상기 개체는 대립유전자 모두를 포함해야 하며, 이형접합성이다.
- [0172] 마이크로어레이를 또한 이용하여 유전적 변종을 탐지할 수 있다. 수십만개의 프로브가 작은 칩 상에 어레이될 수 있어서, 많은 유전적 변종 또는 SNPs들이 동시에 정보를 제공할 수 있다. SNP 대립유전자는 한 개의 뉴클레오티드만 상이하기 때문에, 그리고 상기 어레이 상에 있는 모든 프로브에 대하여 최적의 혼성화 조건을 획득하는 것이 곤란하기 때문에, 상기 표적 DNA는 불일치된 프로브에 혼성화되는 능력을 보유한다. 이는 각 SNP에서 정보를 얻기 위하여 몇 개의 잉여(redundant) 프로브를 이용하여 해결될 수 있다. 프로브는 몇 가지 상이한 위치에서 SNP 부위를 가지고 뿐만 아니라 SNP 대립유전자에 대하여 불일치가 포함되도록 기획될 수 있다. 이들 잉여 프로브 각각에 대해 상기 표적 DNA의 차등적인 양을 비교함으로써, 특이적 동형접합성 및 이형접합성 대립유전자를 결정하는 것이 가능하다.
- [0173] 제한 단편 길이 다형성 (RFLP)을 이용하여 유전적 변종 및 SNPs를 탐지할 수 있다. RFLP는 상이한 많은 제한 엔도뉴클레아제와 독특하고, 특이적인 제한 부위에 대한 이들의 높은 친화력을 이용한다. 게놈 시료 상에서 절단(digestion)을 실행하고, 겔 분석을 통하여 단편 길이들이 결정됨으로써, 상기 효소에 의해 예상된 제한 부위들이 절단되는 지를 확인하는 것이 가능하다. 게놈 시료를 절단하지 못한 경우 예상된 단편보다 더 큰 단편이 확인되며, 이는 제한 부위에서 돌연변이가 있으며, 이로써 뉴클레아제 활성으로부터 보호되었음을 암시한다.
- [0174] PCR- 및 증폭-기반 방법을 이용하여 유전적 변종이 탐지될 수 있다. 예를 들면, 테트라-프라이머 PCR은 하나의 PCR 반응에서 2개의 대립 유전자를 증폭시키기 위하여 2개의 프라이머 쌍을 이용한다. 이 프라이머는 2개의 프라이머 쌍이 SNP 위치에서 중첩되지만, 각각은 가능한 대립유전자들중 오직 하나에만 완벽하게 일치되도록 기획된다. 그 결과, 주어진 대립유전자가 PCR 반응에 존재한다면, 이 대립유전자에 특이적인 프라이머 쌍은 상이한 대립형질 서열을 가진 대체 대립 유전자가 아닌 산물을 생산할 것이다. 상기 두 개의 프라이머 쌍은 이들의 PCR 산물이 유의미적인 상이한 길이를 가지며, 이로써 겔 전기영동에 의해 밴드가 쉽게 구별가능해지거나, 또는 이들이 상이하게 라벨되도록 기획될 수 있다.
- [0175] 프라이머 연장을 또한 이용하여 유전적 변종이 탐지될 수 있다. 프라이머 연장은 우선 SNP 뉴클레오티드의 바로 상류 염기에 프로브가 혼성화되고, 이어서 '미니-시퀀싱(mini-sequencing)' 반응이 관련되며, 이때 DNA 중합효소는 SNP 뉴클레오티드에 상보적인 염기를 첨가함으로써, 혼성화된 프라이머를 연장시킨다. 탐지된 통합된 염기는 SNP 대립유전자의 존재 또는 부재를 결정한다. 프라이머 연장은 매우 정확한 DNA 중합효소에 근거하였으며, 상기 방법은 일반적으로 매우 신뢰적이다. 프라이머 연장은 매우 유사한 반응 조건하에 대부분의 SNPs를 유전자분석할 수 있고, 이는 매우 신뢰성있다. 상기 프라이머 연장 방법이 다수의 분석 포맷에 이용되며, 가령, 형광 라벨 또는 질량 분광계를 이용하여 탐지될 수 있다.
- [0176] 프라이머 연장은 형광으로 라벨된 ddNTP 또는 형광으로 라벨된 데옥시뉴클레오티드 (dNTP)의 혼입과 관련될 수 있다. ddNTPs와 함께, 프로브는 SNP 뉴클레오티드의 바로 상류 표적 DNA에 혼성화되며, 그리고 SNP 대립유전자에 상보적인 단일, ddNTP가 상기 프로브의 3' 단부에 추가된다 (디데옥시뉴클레오티드에서 미성 3'-히드록실은 뉴클레오티드가 더 추가되는 것을 방지한다). 각 ddNTP는 상이한 형광 신호로 라벨되어, 동일한 반응에서 4개 대립 유전자 모두의 탐지가 허용된다. dNTPs와 함께, 대립유전자-특이적 프로브는 정보를 제공하는 SNP 대립유전자 각각에 상보적인 3' 염기를 가진다. 상기 표적 DNA가 상기 프로브의 3' 염기에 상보적인 대립유전자를 포함한다면, 상기 표적 DNA는 상기 프로브에 완벽하게 혼성화될 것이며, 상기 프로브의 3' 말단으로부터 DNA 중합

효소의 연장을 허용한다. 상기 프로브의 말단에 형광으로 라벨된 dNTPs의 혼입에 의해 탐지된다. 상기 표적 DNA가 상기 프로브의 3' 염기에 상보적인 대립유전자를 포함하지 않는다면, 상기 표적 DNA는 상기 프로브의 3' 말단에서 미스매치를 만들 것이며, DNA 중합효소는 상기 프로브의 3' 단부로부터 연장될 수 없을 것이다.

[0177] iPLEX® SNP 유전자형분석 방법은 약간 상이한 방법을 취하며, 질량 분광계에 의한 탐지에 의존한다. 연장 프로브는 상이한 많은 SNP 분석이 PCR 각테일에서 증폭되고, 분석되도록 기획된다. 상기 연장 반응은 상기에서와 같이 ddNTPs를 이용하지만, SNP 대립유전자의 탐지는 형광 분자가 아닌 연장 산물의 실질적인 중량에 의존한다. 이 방법은 낮은 내지 중간 수준의 높은 처리량(high throughput)에 적용되며, 온전한 게놈 스캐닝을 위한 것은 아니다.

[0178] 그러나, 프라이머 연장 방법은 높은 처리량 분석에도 적용가능하다. 프라이머 연장 프로브는 슬라이드 상에 어레이될 수 있고, 이는 한번에 많은 SNPs의 유전자형 추정이 가능하다. 어레이된 프라이머 연장 (APEX)으로 광범위하게 언급할 때, 이 기술은 프로브의 차등 혼성화에 근거한 방법들보다 몇 가지 장점들을 가진다. 비교하자면, APEX 방법은 차등 혼성화를 이용하는 방법보다 더 큰 식별력을 가지는데, DNA 마이크로어레이 상에서 수천 개의 프로브에 대하여 최적의 혼성화 조건을 획득하는 것은 대개 불가능하기 때문이다 (보통 상당한 잉여 프로브를 가짐으로써 이 문제는 해결된다).

[0179] 올리고뉴클레오타이드 결합 분석을 또한 이용하여 유전적 변종이 탐지될 수 있다. DNA 라이게아제는 직접적으로 인접된 DNA 단편의 5' 단부에 DNA 단편의 3' 단부가 결합되는 것을 촉매한다. 이러한 기전은 SNP 다형성 부위에 걸쳐 2개 프로브를 혼성화시키고, 이로 인하여 상기 프로브가 상기 표적 DNA와 동일하다면 결합이 일어날 수 있음으로써, SNP 정보를 얻는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 2개의 프로브가 기획될 수 있는데, 상기 표적 DNA에 혼성화되는 대립유전자-특이적 프로브는 이의 3' 염기가 SNP 뉴클레오타이드에 바로 위치되고, 제 2 프로브는 SNP 다형성 부위의 주형 상류(상보적 가닥에서 하류)에 혼성화되어, 결합 반응을 위한 5' 단부를 제공한다. 대립유전자-특이적 프로브가 상기 표적 DNA에 일치된다면, 상기 표적 DNA에 완전하게 결합될 것이며, 결합이 발생할 수 있다. 결합은 일반적으로 불일치된 3' 염기 존재하에서 일어나지 않는다. 결합된 또는 결합안된 산물은 겔 전기영동, MALDI-TOF 질량 분광계 또는 모세관 전기영동에 의해 탐지될 수 있다.

[0180] Taq DNA 중합효소의 5'-뉴클레아제 활성을 이용하여 유전적 변종을 탐지할 수 있다. 상기 분석은 PCR 반응과 동시에 실행되며, 그리고 그 결과는 실시간으로 판독될 수 있다. 상기 분석은 SNP 다형성 부위가 포함된 영역을 증폭시킬 수 있는 전방 및 역 PCR 프라이머를 요구한다. 대립형질 식별은 FRET, 그리고 SNP 다형성 부위에 혼성화되는 1개 또는 2개의 대립유전자-특이적 프로브를 이용하여 획득된다. 상기 프로브는 이들의 5' 단부에 연계된 형광단과 3' 단부에 연계된 소광제 분자를 보유한다. 상기 프로브는 완전한 상태인 반면, 소광제는 형광단에 매우 근접하게 남아있을 것이며, 형광단의 신호는 제거된다. PCR 증폭 단계 동안 대립유전자-특이적 프로브가 SNP 대립유전자에 완벽하게 상보적이라면, 상기 표적 DNA 가닥에 결합할 것이며, 그 다음 PCR 프라이머로부터 DNA를 연장시키기 때문에, Taq 중합효소의 5'-뉴클레아제 활성에 의해 분해된다. 상기 프로브의 분해는 소광제 분자로부터 형광단을 분리하기 때문에, 탐지가능한 신호가 생성된다. 대립유전자-특이적 프로브가 완전하게 상보적이지 않는다면, 더 낮은 용융 온도를 가질 것이며, 효과적으로 결합하지 않을 것이다. 이는 뉴클레아제가 상기 프로브에 작용하는 것을 막는다.

[0181] Förster 공명에너지 전달 (FRET) 탐지는 프라이머 연장 및 결합 반응의 탐지에 이용될 수 있으며, 여기에서 2개 라벨이 서로 매우 근접하게 된다. 5'-뉴클레아제 반응, 분자 비콘 반응, 그리고 침습 절단 반응에 또한 이용될 수 있으며, 여기에서 이웃하는 기증체/수용체 쌍은 이들을 함께 유지하는 스템-루프 구조의 절단 또는 파괴에 의해 분리된다. 2개 조건이 맞을 때 FRET가 발생된다. 첫째, 형광 기증체 염료의 방출 스펙트럼은 수용체 염료의 여기 파동 (excitation wave) 길이와 중첩되어야 한다. 둘째, 상기 2개 염료는에너지 전달이 거리에 의해 급격히 감소되기 때문에 서로 근접하게 있어야만 한다. 근접성 요구는 다수의 대립형질 식별 기전용으로 FRET가 우수한 탐지 방법이 되기 위한 것이다.

[0182] FRET를 위한 다양한 염료가 이용될 수 있으며, 당분야에 공지되어 있다. 가장 흔한 것으로 플루오레세인, 시아닌 염료 (Cy3 내지 Cy7), 로다민 염료 (가령, 로다민 6G), Alexa 염료 시리즈(Alexa 405 내지 Alexa 730)들이다. 이들 염료중 일부는 FRET 네트워크 (다중 기증체와 수용체와 함께)에 이용되었다. 이들 모두의 영상화를 위한 광학은 UV에서 근(near) IR (가령, Alex 405 내지 Cy7)의 탐지 및 Atto 염료 시리즈 (Atto-Tec GmbH)를 요구한다. Invitrogen의 Alexa 염료 시리즈는 온전한 스펙트럼 범위를 커버한다. 이들은 매우 밝고 광안정적이다.

[0183] FRET 라벨링을 위한 예시적인 염료 쌍에는 Alexa-405/Alex-488, Alexa-488/Alexa-546, Alexa-532/Alexa-594,

Alexa-594/Alexa-680, Alexa-594/Alexa-700, Alexa-700/Alexa-790, Cy3/Cy5, Cy3.5/Cy5.5, 및 Rhodamine-Green/Rhodamine-Red, 등이 포함된다. 형광 금속 나노입자, 이를 테면 은과 금 나노클러스터가 또한 이용될 수 있다 (Richards *et al.* (2008) *J Am Chem Soc* 130:5038-39; Vosch *et al.* (2007) *Proc Natl Acad Sci USA* 104:12616-21; Petty and Dickson (2003) *J Am Chem Soc* 125:7780-81. 이용가능한 필터, 이색성(dichroics), 다색성(multichroic) 거울 및 레이저가 염료 선택에 영향을 줄 수 있다.

[0184] **폴리폴리뉴클레오티드와 폴리펩티드 발현 수준을 포함하는 표지를 탐지하는 방법**

[0185] 본 명세서의 표지는 LC-MS, GC-MS, 면역분석, 혼성화 및 효소 분석을 포함하나, 이에 국한되지 않은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 탐지될 수 있다. 상기 탐지는 정량적 또는 정성적일 수 있다. 질량 분광계, 크로마토그래피 분리, 2-D 겔 분리, 결합 분석 (가령, 면역분석), 경쟁적 저해 분석, 및 기타 등등이 포함된 광범위한 통상적인 기술이 이용가능하다. 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 존재/부재, 수준 또는 활성을 측정하기 위한 방법에서 임의의 효과적인 방법이 본 명세서에 포함된다. 당업자의 능력 범위 안에서 특이적 표지를 측정하는데 있어서 어느 방법이 가장 적절한지를 결정할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 한 병원에서는 ELISA 분석이 사용하기에 가장 적합할 수 있지만, 좀더 정밀한 기구를 요구하는 측정은 임상 실험실에서 가장 적합할 수 있다. 선택된 방법과 무관하게, 측정의 재생가능성은 중요하다.

[0186] 본 명세서의 표지는 질량 분광계에 의해 측정가능할 수 있으며, 고감도 및 재생성을 가지고 피분석물(analytes)의 직접적인 측정이 가능하다. 다수의 질량 분광 방법들이 이용가능하다. 전자분무 전리 (ESI)는 예를 들면, 다른 시료에 대항하여 한 시료 안에 다양한 종의 상대적 농도 차이의 정량화가 가능하고; 정상화 기술에 의해 절대 정량화가 가능하다 (가령, 내부 표준을 이용하여). 매트릭스-지원된 레이저 탈착 전리 (MALDI) 또는 관련된 SELDI® 기술 (Ciphergen, Inc.)은 표지가 존재하는지, 그리고 상기 표지의 상대적 또는 절대적 수준을 결정하는데 또한 이용될 수 있다. 비행-시간 (TOF) 측정이 허용되는 질량 분광계는 높은 정확성 및 해상도를 가지며, 혈청 또는 CSF와 같은 복합체 매트릭스에서 조차도 풍부성이 낮은 종을 측정할 수 있다.

[0187] 단백질 표지의 경우, 정량화는 동위원소 라벨링과 복합된 유도화에 근거할 수 있는데, 이를 동위원소 코드된 친화력 태그("ICAT")로 지칭된다. 이 방법 및 기타 관련된 방법에서 두 시료 안에 특이적 아미노산이 차등적으로 그리고 동위원소에 의해 라벨되며, 고체 상 포획, 세척 및 방출에 의해 펩티드 배경으로부터 후속적으로 분리된다. 상이한 원천으로부터 상이한 동위원소 라벨을 가진 분자들의 강도는 서로에 대하여 정확하게 정량화될 수 있다. 정량화는 측정되는 것들과 유사한 동위원소에 의해 라벨된 펩티드 또는 단백질에 스파이킹(spiking)에 의해 동위원소 희석 방법에 또한 근거할 수 있다. 더욱이, 정량화는 유사한 매트릭스에서 표준의 또다른 측정과 비교하여 피분석물의 직접적인 강도를 이용함으로써 동위원소 표준 없이 측정될 수 있다.

[0188] 또한, 일차원 및 이차원 겔을 이용하여 단백질을 분리하고, 은 착색, 형광 또는 방사능활성 라벨링에 의해 겔 스팟을 정량화한다. 이들 상이하게 착색된 스팟은 질량 분광계를 이용하여 탐지되며, 텐덤(tandem) 질량 분광계 기술을 이용하여 확인된다.

[0189] 한 구체예에서, 상기 표지들은 분리 기술, 이를 테면 액체 크로마토그래피-질량 분광계 또는 기체 크로마토그래피-질량 분광계와 연계하여 질량 분광계를 이용하여 측정된다. 특히, 고해상, 높은 질량 정확성 ESI 비행-시간 (TOF) 질량 분석법에 역-상 액체 크로마토그래피를 결합시키면 상대적으로 적은 양의 임의의 복합체 생물 재료로부터 다수의 생물분자의 분광 강도 측정이 가능하다. 이러한 방식에서 시료를 분석하면, 표지가 측정되고 정량화된다(특이적 RT 및 m/z에 의해 특징화된다).

[0190] 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 많은 기타 분리 기술이 질량 분광계와 연계하여 이용될 수 있다. 예를 들면, 분리 컬럼의 광범위한 선택이 상업적으로 이용가능하다. 또한, 주문(custom) 크로마토그래피 표면 (가령, 표지 특이적 시약이 비드 상에 고정된 비드)을 이용하여 분리가 실행될 수 있다. 매체 상에 유지되는 분자는 후속적으로 분석을 위하여 질량 분광계에 의해 용리될 수 있다.

[0191] 액체 크로마토그래피-질량 분광계에 의한 분석으로 질량 강도 스펙트럼이 생성되며, 이의 피크는 시료의 다양한 성분을 나타내며, 각 성분은 특징적인 질량-대-전하 비율 (m/z)과 정체 시간 (RT)을 가진다. 표지의 m/z 및 RT를 가진 피크의 존재는 상기 표지가 존재한다는 것을 나타낸다. 상대적인 측정을 획득하기 위하여 표지를 나타내는 피크와 또다른 스펙트럼 (가령, 대조 시료에서)에서 대응하는 피크를 비교할 수 있다. 정량적 측정이 바람직할 때, 당분야에 임의의 정상화 기술 (가령, 내부 표준)을 이용할 수 있다. 중첩되는 피크를 분리하기 위하여 "디컨볼루팅(Deconvoluting)" 소프트웨어가 이용가능하다. 정체 시간은 액체 크로마토그래피 분리를 실행하는데 이용되는 조건에 어느 정도 의존적이다. 표에 나타난 정체 시간을 획득하는데 이용되는 적절한 조건

들은 실시예에서 제시된다. 질량 분광계는 바람직하게는 높은 질량 정확성 및 높은 질량 해상도를 제공한다. 철저히-산출된 Micromass TOF 기구의 질량 정확성은 예를 들면, 대략적으로 5 mDa로 보고되며, 해상도  $m/\Delta$ 는 5000를 넘는다.

- [0192] 일부 구체예들에 있어서, 상기 표지들의 수준은 이를 테면, 정합된(matched) 항체 쌍과 화학발광 탐지를 이용하여 샌드위치 ELISA를 이용하여 결정될 수 있다. 시판되는 이용가능한 또는 주문(custom) 단일클론 또는 다중클론 항체들이 일반적으로 이용된다. 그러나, 상기 분석은 상기 표지에 특이적으로 결합하는 다른 시약들을 이용하도록 조정될 수 있다. 표준 프로토콜과 데이터 분석은 상기 분석 데이터로부터 상기 표지 농도를 결정하기 위하여 이용된다.
- [0193] 상기에서 논의된 다수의 분석은 상기 표지에 특이적으로 결합하는 시약을 이용한다. 표지에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 분자가 본 명세서 내에 포함된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 결합 분자들은 항체들 또는 항체 단편들이다. 기타 구체예들에 있어서, 상기 결합 분자들은 비-항체 종, 이를 테면 압타머다. 따라서, 예를 들면, 상기 결합 분자는 상기 표지가 기질인 효소일 수 있다. 상기 결합 분자들은 표적이 되는 표지의 임의의 에피토프를 인지할 수 있다.
- [0194] 상기에서 설명된 바와 같이, 상기 결합 분자들은 당분야에서 수용되는 임의의 방법에 의해 확인되고, 생산될 수 있다. 피분석물에 특이적인 항체들 그리고 항체 단편들을 확인하고 생산하는 방법들은 잘 공지되어 있다. 상기 결합 분자를 확인하는데 이용되는 다른 방법의 예로는 랜덤 펩티드 라이브러리 (가령, 파아지 디스플레이)를 이용한 결합 분석과 상기 표지의 구조 분석에 근거한 기획 방법이 포함된다.
- [0195] 본 명세서의 표지는 당분야에 공지된 다수의 화학 유도 또는 반응 기술을 이용하여 탐지되거나 또는 측정될 수 있다. 이러한 기술에 이용되는 시약들은 당분야에 공지되어 있으며, 특정 부류의 표적 분자의 경우 상업적으로 이용가능하다.
- [0196] 끝으로, 상기에서 설명된 크로마토그래피 분리 기술은 질량 분광계 이외의 분석학적 기술, 이를 테면 태그된 분자들의 형광 탐지, NMR, 모세관 UV, 증발식 빛 산란 또는 전기화학 탐지에 결합될 수 있다.
- [0197] 본 명세서의 RNA 또는 단백질 표지의 상대적 양은 당분야에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다 (가령, Sambrook, J., Fritsh, E. F., and Maniatis, T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989; 그리고 Current Protocols in Molecular Biology, eds. Ausubel et al. John Wiley & Sons: 1992 참고). RNA 탐지를 위한 전형적인 방법은 세포 또는 조직 시료로부터 RNA 추출, 이어서 상기 표적 RNA에 특이적인 라벨된 프로브 (가령, 상보적 폴리뉴클레오티드)를 추출된 RNA에 혼성화시키고, 그리고 상기 프로브의 탐지 (가령, Northern 블랏팅)를 포함한다. 단백질 탐지를 위한 전형적인 방법은 세포 또는 조직 시료로부터 단백질의 추출, 상기 표적 단백질에 특이적인 라벨된 프로브(가령, 항체)를 이 단백질 시료에 후속적으로 혼성화시키고, 그리고 상기 프로브를 탐지하는 것을 포함한다. 라벨 집단은 방사능동위원소, 형광 화합물, 효소, 또는 효소 공-인자일 수 있다. 특이적 단백질과 폴리뉴클레오티드의 탐지는 당업자들에게 잘 공지된 많은 기타 기술중에서 겔 전기영동, 컬럼 크로마토그래피, 직접 시퀀싱, 또는 정량적 PCR (폴리뉴클레오티드의 경우)에 의해 평가될 수 있다.
- [0198] 본 명세서의 표지 유전자 전부 또는 일부분의 존재 또는 복사체 수의 탐지는 당분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 실행할 수 있다. 전형적으로, Southern 분석에 의해 DNA 또는 cDNA의 존재 및/또는 양의 평가가 편리한데, 이때 세포 또는 조직 시료로부터 총 DNA가 추출되며, 라벨된 프로브 (가령, 상보적 DNA 분자)와 혼성화되며, 그리고 상기 프로브가 탐지된다. 라벨 집단은 방사능동위원소, 형광 화합물, 효소, 또는 효소 공-인자일 수 있다. DNA 탐지 및/또는 정량화를 위한 기타 유용한 방법에는 당업자에게 공지된 바와 같이, 직접 시퀀싱, 겔 전기영동, 컬럼 크로마토그래피, 그리고 정량적 PCR이 포함된다.
- [0199] 폴리뉴클레오티드 유사성은 상보적 또는 부분적으로 상보적 서열을 가진 단일 가닥으로 된 핵산 사이에 혼성화에 의해 평가될 수 있다. 이러한 실험은 당분야에 잘 공지되어 있다. 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 높은 엄격성 혼성화 및 세척 조건은 혼성화 반응에서 프로브로 이용되는 핵산 분자와 최소한 약 80% 핵산 서열 동일성을 보유한 핵산 분자의 단리를 허용하는 조건 (가령, 뉴클레오티드의 약 20% 또는 미만의 미스매치를 허용하는 조건)을 지칭한다.
- [0200] 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 매우 높은 엄격성 혼성화 및 세척 조건은 혼성화 반응에서 프로브로 이용되는 핵산 분자와 최소한 약 90% 핵산 서열 동일성을 보유한 핵산 분자의 단리를 허용하는 조건 (가령, 뉴클레오티드

의 약 10% 또는 미만의 미스매치를 허용하는 조건)을 지칭한다. 이상기에서 논의된 바와 같, 당업자는 Meinkoth et al., *ibid.*에 있는 공식을 이용하여 이러한 특정 수준의 뉴클레오티드 미스매치를 획득하기 위한 적절한 혼성화 및 세척 조건을 산출할 수 있다. 이러한 조건은 DNA:RNA 또는 DNA:DNA 하이브리드가 형성되는지에 따라 변화될 것이다. DNA:DNA 하이브리드를 위한 산출된 용융 온도는 DNA:RNA 하이브리드의 경우보다 10°C 낮다. 특정 구체예들에서, DNA:DNA 하이브리드를 위한 엄격한 혼성화 조건은 약 20°C 내지 약 35°C (더 낮은 엄격성), 더 바람직하게는, 약 28°C 내지 약 40°C (더 높은 엄격한), 그리고 더욱 더 바람직하게는, 약 35°C 내지 약 45°C (더욱 더 높은 엄격한) 온도에서, 적절한 세척 조건과 함께 6X SSC (0.9 M Na<sup>+</sup>)의 이온 강도에서 혼성화되는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, DNA:RNA 하이브리드를 위한 엄격한 혼성화 조건은 약 30°C 내지 약 45°C, 더 바람직하게는, 약 38°C 내지 약 50°C, 그리고 더욱 더 바람직하게는, 약 45°C 내지 약 55°C에서, 유사하게 엄격한 세척 조건과 함께 6X SSC (0.9 M Na<sup>+</sup>)의 이온 강도에서 혼성화되는 것을 포함한다. 이들 값은 약 100개 뉴클레오티드, 0% 포름아미드 그리고 약 40% 이상의 G + C 함량 분자의 경우 용융 온도의 산출에 근거한다. 대안으로, T<sub>m</sub>은 Sambrook et al., *supra*, 페이지 9.31 ~ 9.62에서 제시된 바와 같이 실험적으로 산출될 수 있다. 일반적으로, 상기 세척 조건은 가능한 엄격해야 하고, 그리고 선택된 혼성화 조건에 적절해야 한다. 예를 들면, 혼성화 조건은 특정 하이브리드의 산출된 T<sub>m</sub> 보다 대략적으로 20-25°C 낮은 염 및 온도 조건의 조합이 포함될 수 있고, 그리고 세척 조건은 특정 하이브리드의 산출된 T<sub>m</sub> 보다 12-20°C 낮은 염 및 온도 조건의 조합을 일반적으로 포함한다. DNA:DNA 하이브리드에 이용하기에 적합한 한 가지 혼성화 조건의 예로는 약 42°C에서 6X SSC (50% 포름아미드)에서 2-24 시간 혼성화, 이어서 실온에서 약 2X SSC에서 1회 또는 그 이상의 세척이 포함된 세척 단계, 그리고 더 높은 온도와 더 낮은 이온 강도에서 추가 세척(가령, 약 37°C, 약 0.1X-0.5X SSC에서 최소한 한번의 세척에 이어서, 약 68°C, 약 0.1X-0.5X SSC에서 최소한 한번의 세척)이 포함된다. 기타 혼성화 조건, 예를 들면, 핵산 어레이를 이용한 가장 유용한 조건들은 당업자에게 알려진 것들일 것이다.

#### [0201] 간질성 폐 질환의 진단, 감시 및 치료

[0202] 본 명세서는 간질성 폐 질환, 이를 테면 간질 폐렴, 특발성 간질 폐렴, 가족성 간질 폐렴, 특발성 폐 섬유증, 등을 진단하고, 환자를 상이한 유형들의 간질성 폐 질환으로 계층화시키고, 및/또는 유사한 증상을 야기시키고, 단순흉부방사선사진, 및 관련된 방법들에서 유사한 비정성을 보이는 다른 유형의 폐 질환을 배제시키는 방법들을 포함한다. 일반적으로, 본 명세서에서 설명된 생물표지자는 간질성 폐 질환의 다른 징후, 증상들 그리고 임상적 테스트, 이를 테면 문헌에서 보고된 폐 조직, 또는 간질성 폐 질환 생물표지자의 방사선사진, 병리학적 평가와 복합되어 측정될 것으로 예상된다. 유사하게, 하나 이상의 본 명세서의 생물표지자가 복합되어 측정될 수 있다. 본 명세서에서 구체적으로 열거되지 않은 것들이 포함된, 당분야에 공지된 임의의 다른 표지자와 함께 본 명세서의 생물표지자의 측정은 본 명세서의 범위 안에 속한다. 이 구체예에 적절한 표지는 정상 시료 또는 대조 시료와 비교하였을 때, 생물학적 시료, 특히 폐 시료에서 획득된 시료 안에 존재하는 또는 증가된 것으로 확인된 것들을 포함한다. 이 구체예에 적절한 기타 표지는 이러한 표지의 단편들, 전구물질, 승계물질 및 변형된 형태, 이러한 표지에 실질적으로 동일성을 가진 서열을 보유한 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 구체예에 적절한 기타 표지는 본 명세서를 참고하여 당업자들에게 자명할 것이다.

[0203] 용어 "간질성 폐 질환(interstitial lung disease)" 또는 "ILD"는 본 명세서에서 당분야에서 있는 통상적인 의미 그대로 이용된다. 간질성 폐 질환은 간질(interstitium)에 영향을 주는 폐 질환이다. ILDs는 숨가쁨, 만성 기침, 피로 및 허약, 식욕 상실 및/또는 빠른 체중 감소(rapid weight loss)가 특징이 될 수 있다. 여기에서 본 명세서의 측면 또는 구체예는 ILD로 지칭하며, 상기 ILD는 IIP일 수 있다. 여기에서 본 명세서의 측면 또는 구체예는 ILD로 지칭하며, 상기 ILD는 FIP일 수 있다. 여기에서 본 명세서의 측면 또는 구체예는 ILD로 지칭하며, 상기 ILD는 IPF일 수 있다. 여기에서 본 명세서의 측면 또는 구체예는 ILD로 지칭하며, 상기 ILD는 IIP일 수 있다. 추가 섬유증 폐 질환은 급성 간질 폐렴 (AIP), 호흡 세기관지염-연합된 간질성 폐 질환 (RBILD), 박리성 간질 폐렴 (DIP), 비-특이적 간질 폐렴 (NSIP), 폐쇄성 세기관지 기질화 폐렴 (BOOP)을 포함한다. AIP는 신속한 진행성 및 조직학적으로 구별되는 형태의 간질 폐렴이다. 병리학적 패턴은 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)과 공지의 원인의 기타 급성 간질 폐렴에서도 또한 발견되는 미만성 폐포 손상 (DAD)의 기질화 형태다 (Clinical Atlas of Interstitial Lung Disease (2006 ed.) pp 61-63 참고).

[0204] RBILD는 흡연자들에게서 호흡 세기관지의 염증 병소로 특징화된다. RBILD의 조직학적 외양은 호흡 세기관지 안에 색소침착된 대식세포의 축적과 그리고 주변 공간, 가변적으로, 기관지주위 섬유증 폐포 중격의 두툼화, 그리고 최소 연합된 벽 염증으로 특징화된다 (Wells et al. (2003) Sem Respir. Crit. Care Med. vol. 24 참고).

- [0205] DIP는 간질성 염증 및/또는 섬유증과 연관된 폐포 공간에서 다수의 대식 세포 축적을 특징으로 하는 희귀 간질성 폐 질환이다. 상기 대식세포는 흔히 밝은 갈색 색소를 포함한다. 림프구 결절은 드물지만 분명한 호산구 침윤물(infiltrate)이기 때문에 공통적이다. DIP는 흡연자에서 가장 흔하다 (Tazelaar et al. (Sep. 21, 2010) Histopathology 참고).
- [0206] NSIP는 단기간에 걸쳐 나타나는 획일적인 간질성 염증과 섬유증에 의해 병리학적으로 특징화된다. NSIP는 일반적으로 양호한 예후를 가지기 때문에 다른 간질성 폐 질환과는 상이하다. 또한, NSIP에서 볼 수 있는 실질조직 변화의 일시적 균질성은 보통의 간질 폐렴의 일시적 이질성과 상당히 대조적이다 (Coche et al. (2001) Brit J Radiol74:189 참고).
- [0207] NSIP와는 달리, BOOP는 처음 급성 증상이 있는 수일 내에 치명적일 수 있다. 이는 급성 호흡 곤란 증후군의 신속한 개시에 의해 특징화되며; 따라서, 임상적으로 속성 진행성 BOOP는 급성 간질 폐렴과 구별되지 않을 수 있다. 조직학적 특징에는 단핵구 염증 세포들의 군집이 포함되어, 이는 육아(granulation) 조직을 형성하게 되며, 말단 기도와 폐포 공간을 막는다. 이와 같은 틀어막힌 육아 조직은 폴립을 형성할 수 있고, 이는 폐포 관 안에서 이동되거나 또는 벽에 집중적으로 부착될 수 있다. (White & Ruth-Saad (2007) Crit. Care Nurse 27:53 참고).
- [0208] 이들 질환의 특징 및 이용가능한 치료법에 대한 추가 상세한 내용은 American Lung Association의 웹 사이트, [lungusa.org/lung-disease/pulmonary-fibrosis](http://lungusa.org/lung-disease/pulmonary-fibrosis)에서 찾아볼 수 있을 것이다. 폐 장애의 진단학적 지표에는 생검 (가령, VATS 또는 외과술술에 의한 폐 생검), 고해상 컴퓨터단층촬영술 (HRTC) 또는 호흡 측정, 이를 테면 강제 호기량 (FEV1), 폐활량 (VC), 강제 폐활량 (FVC), 및 FEV1/FVC가 포함된다.
- [0209] 특발성 간질 폐렴 (IIP)은 특발성 폐 섬유증과 가족성 간질 폐렴 (FIP)을 포함할 수 있다. 특발성 간질 폐렴 (IIP)은 원인 불명의 미만성 간질성 폐 질환의 부분집단이다 (용어 "특발성(idiopathic)"이란 기원 불명임을 나타낸다). IIPs는 침윤물과 함께, 간질성 구획 (가령, 상피와 내피 기저막 사이에 끼어있는 폐 실질 부분)의 팽창을 특징으로 한다. 상기 침윤물은 비정상 콜라겐 침착 형태 또는 콜라겐 합성가능한 섬유모세포의 증식 형태의 섬유증과 수반될 수 있다.
- [0210] 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 전세계적으로 수천명에서 발생되며, 지난 10년간 유병률은 두배가 되었다. 대략 50 내지 70세에 IPF가 개시되며, 진행성 숨가쁨과 저산소혈증으로 시작된다. IPF 중앙 생존기간은 대략 3-5 년이다. 상기 질환의 병인과 발병기전은 잘 이해되지 않고 있다. 모든 경우의 IPF중 약 5-20%는 가족력을 가지며, 유전은 상염색체 우성인 것으로 보인다.
- [0211] 대상이 간질성 폐 질환을 가지고 있는지를 판단하는 방법들이 본 명세서에서 제시된다. 또다른 측면에서, 본 명세서는 대상에게서 간질성 폐 질환을 진단하는 방법들을 제시한다. 이들 방법은 간질 폐렴을 가진 것으로 의심되는 대상, 또는 간질성 폐 질환이 발생할 위험에 처한 대상으로부터 생물학적 시료를 획득하고, 시료 안에 하나 또는 그 이상의 생물표지자의 존재 또는 수준 또는 활성을 탐지하고, 그리고 대조 또는 정상 대상으로부터 획득된 시료 안에 상기 표지(들)의 존재, 수준 또는 활성에 대한 결과와 비교하거나, 또는 기준 범위 또는 값과 비교하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "생물학적 시료"는 임의의 신체 유체 또는 조직 (가령, 점액성, 온전한 혈액, 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs), 혈청, 혈장, 혈액, 뇌척수액, 소변, 타액, 폐 조직)으로부터 얻은 시료를 포함한다.
- [0212] 혈액 시료 또는 볼 면봉채취에는 폐 세포와 동일한 유전적 서열 정보를 가지는 것으로 기대되는 것으로 당업자는 이해할 것이다. 주어진 발현 수준의 탐지를 위하여, 폐 조직 시료 및 기타 생물학적 유체가 일반적으로 이용된다. 생물학적 시료는 폐 점막 시료 또는 생물학적 유체, 이를 테면 혈액 또는 혈액 성분들 (혈장, 혈청), 가래, 점액성, 소변, 타액, 등을 포함할 수 있다. 폐 점막 시료는 당분야의 공지된 방법, 가령, 기관지 상피 솔질 또는 내선 숨 응축물을 이용하여 획득될 수 있다. 추가 방법에는 기관지 생검, 기관지 세척, 기관지폐포세척, 온전한 폐 세척, 내시경을 통한 생검(transendoscopic biopsy), 후두경 카테테르(translaryngoscopic catheter), 그리고 경기관(transtracheal) 세척이 포함된다. 비교 및 안전성 문제가 포함된 공통적으로 이용되는 기술에 대한 검토는 Busse et al. (2005) Am J Respir Crit Care Med 172:807-816에서 제공된다. 세척 기술의 경우, 기관지경을 기도의 원하는 수준까지 삽입시킬 수 있다. 멸균된 생리학적으로 수용가능한 유체(가령, 완충 염수)가 방출되며, 즉각적으로 흡출된다. 상기 세척 물질에는 점막 및 상부 상피의 세포가 포함된다 (Riise et al. (1996) Eur Resp J9:1665). 기관지 상피 솔의 사용을 위하여, 멸균된, 비-자극 (가령, 나일론) 세포검사 솔이 이용될 수 있다. 대표적인 샘플링을 확보하기 위하여 여러차례 솔질이 취해질 수 있다. 그 다음 솔은 생리학적으로 수용가능한 유체 안에서 흔들어, 통상적인 방법을 이용하여 세포와 찌꺼기를 분리시킨다

(Riise et al. (1992) Eur Resp J 5:382). 세포 성분들은 당분야에 공지된 방법, 가령, 원심분리를 이용하여 분리될 수 있다. 유사하게, 하위세포 성분들 (가령, 엑소좀 또는 수포)은 공지의 방법 또는 상업적 분리 산물 (BioCat, System Bio, Bioscientific, 등.)을 이용하여 분리될 수 있다. 예시적인 방법은 가령, Thery et al. (2006) *Current Prot. Cell Biol*에서 설명된다.

- [0213] 전형적으로, 상기 표준 생물표지자 수준 또는 기준 범위는 정상 대조 세포에서 동일한 표지 또는 표지들을 측정함으로써 획득된다. 표준 생물표지자 수준 또는 기준 범위의 측정이 동시에 이루어질 필요는 없으며; 과거의 측정일 수 있다. 바람직하게는 상기 정상 대조는 일부 속성(들)(가령, 연령)에 있어서 개체와 일치된다. 측정된 점위와 표준 수준 또는 기준 범위 간의 차이에 따라, 상기 개체는 간질성 폐 질환을 가진 것으로 또는 간질성 폐 질환을 가지지 않은 것으로 진단받을 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 개체 시료 안에서 생물표지자 또는 생물표지자들의 발현이 정상 대조와 연관된 생물표지자 또는 생물표지자들의 발현 수준보다 간질성 폐 질환과 연관된 생물표지자 또는 생물표지자들의 발현 수준에 통계학적으로 더 유사하다면, 상기 개체는 간질성 폐 질환으로 진단을 받는다.
- [0214] 간질성 폐 질환으로 현재 지칭되는 것은 다수의 관련된, 그러나 구별가능한 상태를 포함한다. 분류가 될 수 있으며, 이들 유형은 하위유형으로 더 구별될 수 있다. 임의의 그리고 모든 다양한 형태의 간질성 폐 질환이 본 명세서 범위 안에 있다. 게다가, 생물표지자 측정 수준에 근거하여 개체들을 하위집합으로 세분하기 위한 방법이 제공됨으로써, 본 명세서의 조성물 및 방법을 이용하면 이 질환의 다양한 형태를 밝히고, 정의할 수 있다.
- [0215] 본 명세서의 방법을 이용하여 기타 정보, 이를 테면 상기 개체의 증상들 또는 기타 임상적 또는 임상증상부속 테스트의 결과와는 독립적으로 간질 폐렴 진단을 할 수 있다. 그러나, 본 명세서의 방법은 이러한 다른 데이터 점들과 함께 병용될 수 있다.
- [0216] 진단은 단일 테스트의 결과에 독점적으로 의존하지 않기 때문에, 상기 방법을 이용하여 생물표지자의 측정된 그리고 표준 수준 또는 기준 범위 간의 차이에 기초하여 간질성 폐 질환이 없는 것보다 있을 가능성이 더 있는지, 또다른 질환보다는 간질성 폐질환이 있을 가능성이 더 있는지를 판단할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 간질성 폐 질환의 추정 진단을 받은 개체는 본 명세서의 방법에서 제시되는 정보에 비추어 간질성 폐질환을 가질 "가능성이 더 높은" 또는 "가능성이 더 낮은" 것으로 진단받을 수 있다. 다수의 생물표지자가 측정될 때, 간질성 폐 질환을 가진(또는 가질 가능성이 더 높은) 것으로 진단을 받는 대상에 대해 최소한 하나의 그리고 최대 모든 측정된 생물표지자는 적절한 방향에서 상이해야 한다. 일부 구체예들에 있어서, 이러한 차이는 통계학적으로 유효하다.
- [0217] 상기 생물학적 시료는 혈청 또는 조직 시료가 포함된 임의의 조직 또는 유체일 수 있지만, 기타 생물학적 유체 또는 조직이 이용될 수 있다. 가능한 생물학적 유체에는 점액성, 온전한 혈액, 말초 혈액 단핵구 세포(PBMCs), 혈장, 소변, 타액 및 폐 조직이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예들에 있어서, 표지의 수준은 상이한 조직, 유체 또는 생물학적 "구획(compartment)" 안에 또다른 표지 또는 일부 다른 성분의 수준과 비교될 수 있다. 따라서, 차등 비교는 조직 및 혈청에서 표지로 만들어질 수 있다. 동일한 구획 안에 또다른 표지 또는 일부 기타 성분의 수준과 표지 수준을 비교하는 것 또한 본 명세서의 범위 안에 있다.
- [0218] 당업자에게 자명하겠지만, 상기 설명은 간질성 폐 질환의 초기 진단에 국한되지 않고, 간질성 폐 질환의 잠정적 진단을 확인하거나 또는 이러한 진단을 "배제(ruling out)" 하는데 적용될 수 있다. 더욱이, 간질성 폐 질환을 가진 것으로 의심되는, 또는 간질성 폐 질환이 발생할 위험에 처한 대상 (가령, 유전적 소질)으로부터 획득된 시료 안에 상기 표지(들)의 증가된 또는 감소된 수준 또는 활성은 간질성 폐 질환을 가지거나 또는 간질성 폐 질환 발생 위험에 처해 있음을 나타낸다.
- [0219] 진단에 근거하여, 진료의는 간질성 폐 질환에 대한 치료 과정을 추가 결정할 수 있다. 요법 선택은 제한되지만, 그러나 일시적 측정, 충혈제거제, 진통제, 면역억제, 폐 이식을 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에 근거하여, 치료는 공개된 생물표지자의 발현을 감소 또는 더 높은 정상 수준으로 교정되도록 지향된 표적이 되는 유전자 또는 항체 요법을 포함할 수 있다. 대상의 지속적인 모니터링, 가령, 현재 공개된 생물표지자의 발현 수준의 측정, 또는 기타 측정, 이를 테면 영상의학, 산소 용량, 편안함 수준 등등에 따라 시간을 두고 치료는 조정될 수 있다.
- [0220] 본 명세서는 대상이 간질성 폐 질환의 발행 위험에 처해있는지를 판단하는 방법을 또한 제공하는데, 상기 방법은 대상으로부터 생물학적 시료를 획득하고, 시료 안에 표지의 존재, 수준 또는 활성을 탐지하고, 그리고 상기

결과를 비-간질성 폐 질환 대상으로부터 획득된 시료 안에 상기 표지의 존재, 수준 또는 활성과 비교하거나, 또는 기준 범위 또는 값과 비교하는 것을 포함하며, 이때 상기 표지의 존재, 또는 증가 또는 감소는 간질성 폐 질환이 발행될 위험과 관련된다.

[0221] 본 명세서는 간질성 폐 질환의 단계 또는 중증도를 결정하는 방법을 또한 제공하는데, 상기 방법은 대상으로부터 생물학적 시료를 획득하고, 시료 안에 표지의 존재, 수준 또는 활성을 탐지하고, 그리고 상기 결과를 정상 또는 대조 대상으로부터 획득된 시료 안에 상기 표지의 존재, 수준 또는 활성과 비교하거나, 또는 기준 범위 또는 값과 비교하는 것을 포함하며, 이때 상기 표지의 존재, 또는 증가 또는 감소는 간질성 폐 질환의 단계 또는 중증도와 관련된다.

[0222] 또다른 측면에서, 본 명세서는 간질성 폐 질환이 있는 대상에서 이 질환의 진행을 감시하기 위한 방법들을 제공하는데, 상기 방법은 대상으로부터 제 1 생물학적 시료를 획득하고, 시료 안에 표지의 존재, 수준 또는 활성을 탐지하고, 그리고 상기 결과를 상기 대상으로부터 나중에 획득된 제 2 시료 안에 상기 표지의 존재, 수준 또는 활성과 비교하거나, 또는 기준 범위 또는 값과 비교하는 것을 포함하며, 이때 상기 표지의 증가는 이 질환의 진행과 관련된다.

[0223] 하나 또는 그 이상의 유전자 표지의 측정된 값의 상승에서 유효한 차이는 상기 개체가 간질성 폐 질환을 가진다는 것을 나타낸다(간질성 폐질환을 가질 가능성이 더 높거나, 또는 가질 위험에 있거나, 발생될 위험에 있거나, 진행성으로 발생될 위험이 증가된 상태에 있거나). 오직 하나의 생물표지자가 측정된다면, 이 값은 간질성 폐 질환을 나타내기 위하여 증가되어야만 한다. 하나 이상의 생물표지자가 측정된다면, 간질 폐렴의 진단은 오직 하나의 생물표지자, 모든 생물표지자, 또는 이들 사이의 임의의 수에서 변화에 의해 나타날 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 다중 표지가 측정되며, 간질성 폐 질환의 진단은 다중 표지의 변화에 의해 나타낸다. 예를 들면, 표지의 패널에는 비-간질성 폐 질환 대상 시료와 비교하였을 때, 간질성 폐 질환 대상 시료 안에 수준 또는 활성이 증가된 표지가 포함될 수 있다. 측정은 (i) 본 명세서의 생물표지자, (ii) 본 명세서의 생물표지자 및 간질성 폐 질환과 연관된 것으로 공지된 기타 인자(가령, CT 스캔); (iii) 본 명세서의 다수의 생물표지자, (iv) 최소한 하나의 본 명세서의 생물표지자와 문헌에서 보고된 최소한 하나의 생물표지자가 포함된 다수의 생물표지자; (v) 본 명세서의 생물표지자 또는 다수의 생물표지자 및 개체의 나이, 병리학적 평가 결과가 포함될 수 있는 최소한 하나의 임상적 공변량, 그리고 (vi) 상기 것들의 임의의 조합의 측정이 될 수 있다. 더욱이, 생물표지자 수준에서 변화량은 이 질환의 상대적 진행 가능성을 나타낼 수 있다.

[0224] 상기 표지(들)은 당분야에 공지된 임의의 적절한 방법(가령, 면역분석, 혼성화 분석)에 의해 대상으로부터 획득된 임의의 생물학적 시료 안에서 탐지될 수 있다. 바람직하게는, 상기 표지(들)은 개체로부터 획득된 온전한 혈액 시료에서 탐지된다.

[0225] 본 명세서의 대체 구체예에서, 간질성 폐 질환이 있는 개체에서 이 질환이 진행되는 지를 판단하기 위하여 시간을 두고 이 질환을 감시하는 방법이 제공된다. 이 구체예를 실행하는데 이용되는 특정 기술은 상기에서 설명된 구체예들에서 이용된 것들과 유사하다. 상기 방법은 생물학적 시료, 이를 태면 혈청 또는 폐 조직을 특정 시간( $t_1$ )에서 대상으로부터 획득하고; 생물학적 시료 안에 최소한 하나의 생물표지자 수준을 측정하고; 그리고 측정된 수준은 더 이른 시간( $t_0$ )에 상기 대상으로부터 획득된 생물학적 시료에서 측정된 수준과 비교함으로써, 실행된다. 측정된 수준들 간에 차이에 따라, 상기 표지 수준이 시격 ( $t_1-t_0$ )에 걸쳐 증가, 또는 감소, 또는 일정하게 유지되었는 지를 볼 수 있다. 간질 폐렴을 나타내는 방향에서 표지의 추가 편차(deviation), 또는 추가 증가된 간질성 폐 질환 표지의 측정은 시격 동안 이 질환의 진행을 암시하는 것일 수 있다. 후속적인 시료 획득 및 측정은 시간 범위  $t_2$  내지  $t_n$ 에 걸쳐 원하는 만큼의 횟수로 실행될 수 있다.

[0226] 일련의 표지 수준 측정함으로써 개체를 감시하는 능력은 유용한 임상적 도구다. 단일 테스트에 의해 제시되는 제한된 "스냅샷(snapshot)"보다, 이러한 감시에 의해 시간 경과에 따른 표지 수준의 경향이 드러날 수 있다. 이 질환의 진행을 나타내는 것에 추가적으로, 개체에서 상기 표지 수준의 추적은 이 질환의 악화를 예측하거나 또는 이 질환의 임상 과정을 나타내는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 당업자에게 자명하겠지만, 본 명세서의 생물표지자는 간질성 폐 질환의 임의의 또는 모든 공지의 형태 또는 이 질환의 나중에 설명되는 유형 또는 하위 유형 간을 구별하기 위하여 더 조사될 수 있다. 또한, 본 명세서의 임의의 방법의 민감성 및 특이성은 다른 질환으로부터 간질성 폐 질환을 구별하거나 또는 재발 또는 완화를 예측하기 위하여 추가 조사될 수 있다.

[0227] 유사한 방법에서, 약물 또는 약물 조합의 투여는 본 명세서의 분석 결과에 근거하여 평가 또는 재-평가될 수 있다. 예를 들면, 약물(들)은 상이한 대상 집단에게 상이하게 투여될 수 있으며, 그리고 본 발명의 생물표지자

신호가 약물 투여 전과 후에 차이가 유의한 것인지를 판단하기 위하여 투여에 대응하는 측정이 분석될 수 있다. 상기 상이한 약물 섭생의 결과는 서로 직접 비교될 수도 있다. 대안으로, 상기 분석 결과는 한 가지 약물 섭생이 또다른 섭생보다 바람직한 것을 나타낼 수 있거나, 또는 특이적 약물 섭생이 간질 폐렴 개체에게 투여되어야 하는지 또는 투여되어서는 안되는 지를 나타낸다. 한 구체예에서, 간질성 폐 질환개체에서 본 명세서의 표지 유전자의 상승된 수준이 발견되면 나쁜 예후를 나타낸다. 또다른 구체예에서, 간질성 폐 질환개체에서 본 명세서의 표지 유전자의 상승된 수준이 없다는 것은 좋은 예후를 나타낸다.

[0228] 또다른 측면에서, 본 명세서는 간질성 폐 질환의 치료에 치료 화합물로 이용하기 위한 후보 화합물들을 선별하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 간질성 폐 질환 환자에게 투여한 후, 본 명세서의 표지들의 수준이 상승된 것으로 나타난 폐 시료로부터 임상적 진행을 제시하는 후보 화합물들을 선별하는 것을 포함한다.

[0229] 유사한 방법에서, 본 명세서의 표지들은 대상에서 치료 중재의 효과를 평가하는데 이용될 수 있다. 상기에서 설명된 동일한 방법이 이용될 수 있고, 그 외에 적절한 치료가 시작될 수 있고, 또는 제 2 측정이 있기 전 (가령,  $t_0$  이후 그리고  $t_1$  이전까지)까지 진행 치료가 변화되어야 한다. 상기 치료는 임의의 치료요법적 중재, 이를 테면 약물 투여, 식이 제한 또는 외과술일 수 있으며, 상기 중재에 적절한 경우, 임의의 시간 간격에 걸쳐 임의의 적절한 과정을 따를 수 있다. 치료가 효과적인지 아닌지를 판단하기 위하여 이 치료 전과 후의 측정이 비교될 수 있다. 당업자에 의해 인지될 수 있는 바와 같이, 다른 중첩된 과정(가령, 동일한 기간 동안 이 질환의 악화)에 의해 상기 판단이 혼동될 수 있다.

[0230] 추가 구체예에서, 상기 표지들을 이용하여 예를 들면, 임상적 시험에서 약물 후보들을 선별하는데 이용되어, 후보 약물이 간질성 폐 질환의 치료에 효과적인지를 판단할 수 있다.  $t_0$  시점에서, 간질 폐렴으로 진단을 받은 대상 집단내 각 대상으로부터 생물학적 시료를 얻는다. 그 다음, 생물학적 표지의 수준을 측정하기 위하여 각 대상의 시료에서 분석이 실행된다. 일부 구체예들에 있어서, 오직 단일 표지만 감시되고, 한편 기타 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 제시된 최대로 모든 표지 전체의 표지의 조합이 감시된다. 그 다음, 사전결정된 투여량(dose)의 후보 약물이 동일한 대상 집단의 일부분 또는 하위-집단에 투여된다. 임의의 시간 간격을 두고 임의의 적절한 일정에 따라 약물이 투여될 수 있다. 일부 경우들에 있어서, 투여량을 변화시키면서 하위-집단내 상이한 대상들에게 투여되거나, 또는 상기 약물이 상이한 경로에 의해 투여된다. 시점  $t_1$ 에서, 약물 투여 후, 하위-집단으로부터 생물학적 시료가 획득되고, 측정 값을 얻기 위하여 기준에 실행된 것과 같이 생물학적 시료에서 동일한 분석이 실행된다. 전과 같이, 후속 시료 획득 및 측정은 시간 범위  $t_2$  내지  $t_n$ 에 걸쳐 원하는 만큼의 횟수로 실행될 수 있다. 이러한 연구에서 대상 집단의 상이한 하위-집단은 대조군으로 삼고, 대조군에는 플라시보가 투여된다. 그 다음 대조군에도 동일한 과정이 진행되는데: 생물학적 시료를 획득하고, 상기 시료를 처리하고, 그리고 상기 생물학적 표지를 측정하여 측정 기록을 얻는다.

[0231] 특이적 투여량 및 전달 경로 또한 검사될 수 있다. 상기 방법은 명시된 투여량의 후보 약물 또는 전달 경로를 통한 후보 약물을 간질성 폐 질환이 있는 대상에게 투여하고; 대상으로부터 생물학적 시료, 이를 테면 혈청 또는 조직을 획득하고; 각 생물학적 시료에서 최소한 하나의 생물표지자의 수준을 측정하고; 그리고 각 시료에 대한 측정된 수준과 기타 시료 및/또는 표준 수준을 비교함으로써 상기 방법이 실행된다. 전형적으로, 상기 표준 수준은 약물 투여 전 대상에서 동일한 표지 또는 표지들을 측정함으로써 획득된다. 상기 측정된 수준과 표준 수준 간의 차이에 따라, 상기 약물이 간질성 폐 질환에 영향을 주는 것으로 간주될 수 있다. 다중 생물표지자가 측정될 때, 최소한 하나의 그리고 최대 모든 생물표지자는 상기 약물이 효과적인 것으로 간주되기 위하여 예상된 방향에서 변화되어야 한다. 바람직하게는, 다중 표지는 상기 약물이 효과적인 것으로 간주되기 위하여 변화되어야 하고, 바람직하게는, 이러한 변화는 통계학적으로 유의미적이다.

[0232] 당업자에게 자명하겠지만, 상기 설명이 후보 약물에 국한되지 않고, 임의의 치료요법적 중재가 간질성 폐 질환에 효과적인지를 판단하는데 적용될 수 있다.

[0233] 전형적인 구체예에서, 연구를 위하여 간질성 폐 질환을 가진 대상이 선택된다. 상기 집단은 임상적 시험 대상들을 선택하기 위한 표준 프로토콜을 이용하여 일반적으로 선택된다. 예를 들면, 상기 대상들은 일반적으로 건강하며, 다른 약물을 복용하지 않으며, 나이 및 성별에 있어서 고르게 분포된다. 상기 대상 집단을 여러 집단으로 나눌 수 있는데; 예를 들면, 상이한 하위-집단들은 상기 후보 약물이 제시되는 상이한 유형의 질환 또는 이 질환의 상이한 정도를 앓고 있을 수 있다. 상기 개체 집단의 계층화(stratification)는 본 명세서의 생물표지자의 수준에 근거하여 이루어질 수 있다.

[0234] 일반적으로, 약물 투여 후, 생물표지자 측정에서 통계학적으로 유의 변화가 탐지될 수 있도록 시험을 기획함에

있어서 다수의 통계학적 고려사항이 있어야 할 것이다. 생물표지자에서 변화량은 약물 강도, 약물의 투여량, 그리고 치료 일정이 포함된 다수의 인자에 따라 달라진다. 통계전문가는 적절한 대상 집단 규모를 어떻게 결정하는지를 잘 알 것이다. 바람직하게는, 상기 연구는 상대적으로 작은 효과 규모를 탐지하도록 기획된다.

[0235] 상기 대상들은 임의의 기존 약물 이용으로부터 임의선택적으로 적절한 기간 동안 "휴식기(washed out)"를 가질 수 있다. 휴식기는 임의의 기존 약물들의 효과를 배제시키고, 정확한 기저수준 측정이 가능하다.  $t_0$  시점에서, 집단내 각 대상으로부터 생물학적 시료를 얻는다. 그 다음, 본 명세서의 특정 생물학적 표지의 수준을 측정하기 위하여 각 대상의 시료에서 분석 또는 다양한 분석이 실행된다. 상기에서 설명된 바와 같이, 상기 분석은 통상적인 방법 및 시약을 이용한다. 상기 시료가 혈액인 경우, 혈청 또는 혈장에서 일반적으로 상기 분석이 실행된다. 다른 유체 또는 조직의 경우, 상기 분석이 실행되기 전에, 추가 시료 준비 단계가 필요할 경우 포함된다. 상기 분석은 본 명세서에서 설명된 최소한 하나의 생물학적 표지의 값을 측정한다. 일부 구체예들에 있어서, 오직 단일 표지만 감시되고, 한편 기타 구체예들에 있어서, 최대 모든 표지 전체의 인자들의 조합이 감시된다. 상기 표지들은 간질성 폐 질환과 연관된 다른 측정 및 인자 (가령, MRI 영상촬영)과 병용하여 또한 감시될 수 있다. 다수의 생물학적 표지들의 측정된 값들은 예를 들면, 분석 시약의 이용성, 생물학적 유체, 그리고 기타 자료에 따라 달라진다.

[0236] 그 다음, 사전결정된 투여량의 후보 약물이 동일한 대상 집단의 일부분 또는 하위-집단에 투여된다. 임의의 시간 간격을 두고 임의의 적절한 일정에 따라 약물이 투여될 수 있고, 하위-집단은 상기 집단의 일부 또는 모든 대상들을 포함할 수 있다. 일부 경우들에 있어서, 투여량을 변화시키면서 하위-집단내 상이한 대상들에게 투여되거나, 또는 상기 약물이 상이한 경로에 의해 투여된다. 적절한 투여량과 투여 경로는 상기 약물의 특이적 성질에 따라 달라진다.  $t_1$  시점에서, 약물 투여 후, 또다른 생물학적 시료 (" $t_1$  시료")를 하위-집단으로부터 획득한다. 전형적으로, 상기 시료는 동일한 유형의 시료이며, 그리고 약물 투여 전 대상으로부터 획득된 시료 (" $t_0$  시료")와 동일한 방식으로 처리된다. 측정 값을 얻기 위하여  $t_0$  시료에서 실행된 동일한 분석이  $t_1$  시료에서 실행된다. 후속적인 시료 획득 및 측정은 시간 범위  $t_2$  내지  $t_n$ 에 걸쳐 원하는 만큼의 횟수로 실행될 수 있다.

[0237] 전형적으로, 대상 집단의 상이한 하위-집단을 대조군으로 삼고, 대조군에는 플라시보가 투여된다. 그 다음 대조군에도 동일한 과정이 진행되는데: 생물학적 시료를 획득하고, 상기 시료를 처리하고, 그리고 상기 생물학적 표지를 측정하여 측정 값을 얻는다. 추가적으로, 상이한 약물들이 다중 약물들의 효과를 비교하기 위하여 임의의 수의 상이한 하위-집단들에게 투여될 수 있다. 당업자에게 자명하겠지만, 상기 설명은 임상적 시험이 관련된 방법의 매우 단순화된 설명이다. 임상적 시험은 더 많은 절차적 요구사항들이 있으며, 상기 방법은 이러한 요구사항들에 따라 일반적으로 실행됨을 인지할 것이다.

[0238] 각 대상에서 다양한 생물표지자의 컬레 측정이 현재 이용가능하다. 상이한 측정 값들을 비교하고 분석하여 플라시보 집단이 아닌 약물 집단의 경우에서 상기 생물학적 표지들이 예상된 방향으로 변화되었는지를 판단하고, 이러한 변화는 상기 후보 약물이 이 질환의 치료에 효과적임을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 이러한 변화는 통계학적으로 유효하다. 상기 후보 약물을 제공받은 집단의 경우  $t_1$ 에서 측정 값들을 표준 측정 값, 바람직하게는 상기 약물이 상기 집단에 제공되기 전, 가령,  $t_0$  시점에서 측정된 값들과 비교된다. 전형적으로, 이러한 비교는 상기 약물 또는 플라시보의 투여 전과 후 전체 집단에서 측정된 값들의 통계학적 분석 형태를 취한다. 임의의 통상적인 통계학적 방법을 이용하여 생물학적 표지 값들의 변화가 통계학적으로 유효한 것인지를 판단할 수 있다. 예를 들면, 데이터의 분포에 따라 매개변수 컬레 t-테스트 또는 비-매개변수 신호 또는 신호 등급 테스트를 이용하여 각 생물표지자에 대한 컬레 비교(paired comparisons)가 만들어질 수 있다.

[0239] 또한, 약물군에서 발견된 통계학적으로 유효 변화가 상기 플라시보 군에서 또한 발견되지 않도록 하는 테스트들이 실행될 수 있다. 이러한 테스트가 없다면, 상기 관찰된 변화들이 모든 개체들에서 발생하는 지를 판단할 수 없고, 따라서 후보 약물 투여의 결과가 되지 못한다.

[0240] 간질성 폐 질환을 가진 개체들로부터 취한 시료에서 상기 유전자 표지 발현 값들은 더 높다. 하나 또는 그 이상의 유전자 발현 표지들의 측정된 값의 유의미적인 감소는 상기 약물이 효과적임을 나타낸다. 오직 하나의 생물표지자만이 측정된 경우, 이 값은 약물의 효과를 나타내기 위하여 감소되어야 한다. 하나 이상의 생물표지자만이 측정된 경우, 약물 효과는 오직 하나의 생물표지자, 모든 생물표지자, 또는 이들 사이의 임의의 수에서 변화에 의해 나타날 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 다중 표지가 측정되고, 그리고 약물 효과는 다중 표지에서 변화로 나타낸다. 본 명세서의 생물표지자 및 간질성 폐 질환과 연관된 다른 측정 및 인자들 모두에서 측정될

수 있다. 더욱이, 유전자 생물표지자 수준에서 감소량은 상기 약물의 상대적인 효과의 표시일 수 있다.

[0241] 특정 약물이 간질성 폐 질환의 치료에 효과적인지를 판단하는 것에 추가하여, 본 명세서의 생물표지자는 후보 약물의 투여량 효과를 검사하는데 이용될 수 있다. 투여량 변화를 검사하는 다수의 상이한 방식이 있다. 예를 들면, 약물의 상이한 투여량이 상이한 대상 집단에게 투여될 수 있고, 각 투여량에 대응하는 측정을 분석하여 약물 투여 전과 후에 본 발명의 생물표지자의 차이가 유의미적인지를 판단할 수 있다. 이와 같은 방식에서, 변화에 영향을 주는데 요구되는 최저 투여량이 추정될 수 있다. 또한, 상이한 투여량으로부터 얻은 결과는 서로 비교되어, 각 생물표지자가 투여량에 대한 함수로 작용하는지를 판단할 수 있다. 개인-, 개체- 약물 스크리닝의 결과에 근거하여, 본 명세서의 표지들은 치료진단(theragnostics)으로 이용될 수 있으며; 즉, 의학적 치료를 개별화시키는데 이용될 수 있다.

[0242] **키트**

[0243] 또다른 측면에서, 본 명세서는 본 명세서의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 표지(들)을 탐지하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 본 명세서의 표지(들)의 발현 수준을 평가하는 수단을 사용자에게 제공하도록 기획된 분석 시약, 분석 대조, 프로토콜, 예시적인 분석 결과, 또는 이들 성분의 조합중 임의의 하나가 포함된 분석 시스템으로 제공될 수 있다.

[0244] 또다른 측면에서, 본 명세서는 대상으로부터 취한 생물학적 시료 안에서 최소한 하나의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 표지를 탐지하기 위한 시약이 포함된 키트를 제공하며, 이 키트로 개체에서 간질성 폐 질환을 진단한다.

[0245] 본 명세서의 키트는 다음중 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다: 항체, 이때 상기 항체는 폴리펩티드 표지에 특이적으로 결합하며, 상기 항체에 대한 라벨된 결합 짝, 상기 항체 또는 이의 결합 짝이 고정된 고체 상, 폴리뉴클레오티드 표지에 혼성화될 수 있는 폴리뉴클레오티드 프로브, 적절한 반응 조건하에서 폴리뉴클레오티드 표지의 최소한 일부분 또는 폴리펩티드 표지를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 증폭(가령, PCR에 의해)을 프라이밍시킬 수 있는 프라이머 쌍, 상기 키트를 어떻게 사용하는지에 대한 지침, 그리고 진단 또는 치료요법적 용도에 대한 규제 승인이 포함된 라벨 또는 삽입물.

[0246] 본 명세서는 폴리뉴클레오티드 또는 본 명세서의 폴리펩티드가 포함된 폴리펩티드 마이크로어레이, 본 명세서의 폴리뉴클레오티드, 또는 분자, 이를 테면 항체들, 본 명세서의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하는 항체들을 더 포함한다. 본 명세서의 이러한 측면에서, 마이크로어레이 기술의 표준 기술을 이용하여 폴리펩티드 생물표지자의 발현을 평가하고 및/또는 이러한 폴리펩티드에 결합하는 생물학적 구성성분을 식별할 수 있다. 단백질 마이크로어레이 기술은 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 이 기술은 고정된 기질상에 식별된 펩티드 또는 단백질의 어레이를 획득하고, 상기 펩티드에 표적 분자 또는 생물학적 구성성분들이 결합되고, 그리고 이러한 결합을 평가하는 것이 포함되나, 이에 국한되지 않는 것들에 기초된다. 폴리뉴클레오티드 어레이, 특히 본 명세서의 폴리펩티드에 결합하는 어레이는 진단 용도로 이용될 수 있는데, 이를 테면 폴리펩티드 생물표지자의 발현에 의해 특징화되는 상태, 가령, 간질성 폐 질환을 가진 대상을 확인하기 위한 용도에 또한 이용될 수 있다.

[0247] 본 명세서의 분석 시스템은 폐 세포의 시료 안에 상기 표지 유전자(들)의 증폭 수준 및/또는 상기 표지 유전자(들)의 다염색체성(polysomy) 수준을 탐지하는 수단을 포함할 수 있다. 상기 분석 시스템은 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 대조를 또한 포함한다. 상기 대조는 (i) 개체에서 간질성 폐 질환을 탐지하기 위한 대조 시료; (ii) 간질성 폐 질환의 부재를 탐지하기 위한 대조 시료; 그리고, (iii) 간질성 폐 질환의 진단 또는 진행에 있어서 측정되는 유전자의 사전결정된 대조 수준이 포함된 정보를 포함할 수 있다.

[0248] 또다른 구체예에서, 본 명세서의 표지(들)의 발현 수준을 탐지하는 수단은 일반적으로 항체들과 이의 항원 결합 단편들, 펩티드, 결합 짝, 압타머, 효소, 그리고 소분자들이 포함되나, 이에 국한되지 않는 임의의 유형의 시약일 수 있다. 이러한 탐지를 위한 수단을 이용하여 분석을 실행하는데 유용한 추가 시약이 또한 포함될 수 있는데, 이를 테면 면역조직화학 또는 또다른 결합 분석을 실행하기 위한 시약이 포함될 수 있다.

[0249] 본 명세서의 분석 시스템을 탐지하기 위한 수단은 탐지가능한 태그 또는 탐지가능한 라벨과 접합될 수 있다. 이러한 태그는 관심 유전자 또는 단백질을 탐지하는데 이용되는 시약 탐지를 허용하는 임의의 적절한 태그가 될 수 있으며, 분광기, 광화학, 전기적, 광학적 또는 화학적 수단에 의해 탐지가능한 임의의 조성물 또는 라벨이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에서 유용한 라벨에는 다음의 것들이 포함된다: 라벨된 스트렙타아비딘 콘주게이트 착색용 바이오틴, 자석 비드 (가령, Dynabeads™), 형광 염료 (가령, 플루오레세인, 텍사스

레드, 로다민, 그린 형광 단백질, 및 이와 유사한 것들), 방사능라벨 (가령,  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$ , 또는  $^{32}\text{P}$ ), 효소 (가령, 양고추냉이 과산화효소, 알칼리인산분해효소 그리고 ELISA에서 흔히 이용되는 기타의 것들), 그리고 비색 라벨, 이를 테면 콜로이드성 금 또는 착색된 유리 또는 플라스틱 (가령, 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 라텍스, 등.) 비드.

[0250] 또한, 본 명세서의 분석 시스템을 탐지하기 위한 수단은 기질 상에 고정될 수 있다. 이러한 기질에는 탐지 시약의 고정을 위한 임의의 적절한 기질, 이를 테면 이미 설명된 임의의 탐지 방법에 이용될 수 있는 기질들이 포함될 수 있다. 간략하게 설명하자면, 탐지 수단의 고정에 적절한 기질은 임의의 고체 지지물, 이를 테면 원하는 표적 분자를 탐지하기 위한 탐지 수단의 활성 및/또는 능력에 심각한 영향을 주지 않으면서 탐지 수단과 결합을 형성할 수 있는 임의의 고체 유기, 생중합체 또는 무기 지지물을 포함한다. 예시적인 유기 고체 지지물은 중합체 이를 테면 폴리스티렌, 나일론, 페놀-포름알데히드 수지, 그리고 아크릴 공중합체 (가령, 폴리아크릴아미드)를 포함한다. 상기 키트는 상기 시약의 탐지용 및/또는 양성 또는 음성 대조의 라벨용 적절한 시약, 세척 용액, 희석 완충제 및 이와 유사한 것들을 또한 포함할 수 있다. 상기 분석 시스템은 시스템 사용을 위한 그리고 결과 해석을 위한 서면 지침들을 또한 포함할 수 있다.

[0251] 상기 분석 시스템은 시료채취된 세포 유형의 특징이 되는 대조 표지를 탐지하는 수단을 또한 포함할 수 있는데, 이는 시료 안에 공지의 표지의 존재(핵산 또는 단백질 수준에서)를 탐지하는 방법, 이를 테면 본 명세서의 생물표지자의 존재를 탐지하는 방법에 이용될 수 있는 임의의 유형의 시약이 될 수 있다. 특히적으로, 상기 수단은 분석되는 세포 유형의 특이적 표지로 세포 유형을 양성적으로 확인시켜 식별하는 것을 특징으로 한다. 예를 들면, 간질성 폐 질환 분석에서 생물표지자 발현 및/또는 생물학적 활성 수준에 대하여 폐 세포를 선별하는 것이 바람직하다. 따라서, 대조 표지를 탐지하는 수단에 의해 폐 세포의 특징인 표지가 확인되며, 이로써 상기 세포는 다른 세포 유형과 구별된다. 이러한 수단은 본 명세서의 분석의 정확성 및 특이성을 증가시킨다. 대조 표지를 탐지하는 이러한 수단에는 엄격한 혼성화 조건하에서 단백질 표지를 인코딩하는 핵산 분자에 혼성화되는 프로브; 이러한 핵산 분자를 증폭시키는 PCR 프라이머; 상기 표적 분자 상에서 입체적으로 구별되는 부위에 특이적으로 결합하는 압타머; 및/또는 상기 시료 안에서 대조 표지에 선택적으로 결합하는 항체, 항원 결합 이의 단편, 또는 항원 결합 펩티드가 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 많은 세포 표지에 대한 핵산 및 아미노산 서열이 당분야에 공지되어 있으며, 이들 서열은 탐지용 시약을 만드는데 이용될 수 있다.

[0252] 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 가령, 상기에서 설명된 바와 같이, 선택된 탐지 방법에 따라 유전적 변종을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다(또는 이들로 기본적으로 구성된다). 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 5p15, 6p24, 7q22, 11p15, 15q14-15, 17q21, 19p13, 및 8p23으로 구성된 군에서 선택된 영역내 유전적 변형을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 6p24에서 최소한 하나의 유전적 변종(가령, rs2076295 또는 rs3778337)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 7q22에서 최소한 하나의 유전적 변종(가령, rs4727443)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 11p15에서 최소한 하나의 유전적 변종 (가령, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs2334659, rs7122936)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 5p15에서 최소한 하나의 유전적 변종 (가령, rs2736100)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 15q14-15에서 최소한 하나의 유전적 변종 (가령, rs2034650, rs1992272)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 17q21에서 최소한 하나의 유전적 변종 (가령, rs1981997, rs17563986, rs8070723)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 19p13에서 최소한 하나의 유전적 변종 (가령, rs12610495, rs2109069)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 8p23에서 최소한 하나의 유전적 변종 (가령, rs1379326)을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 5p15, 6p24, 7q22, 11p15, 15q14-15, 17q21, 19p13, 및 8p23의 임의의 조합에서 하나 이상의 (가령, 2, 3, 4, 5, 5-10, 10-20개, 또는 그 이상의) 유전적 변종을 탐지할 수 있는 프라이머 또는 최소한 하나의 프로브를 포함한다.

[0253] 일부 구체예들에 있어서, 상기 프라이머 및/또는 프로브는 가령, 형광 라벨 또는 FRET 라벨에 의해 라벨된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 프라이머 및/또는 프로브는 라벨안된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 선택된 유전적 변종 부위에서 변종 대립형질 서열과 우성 대립형질 서열을 모두 탐지하는 상이하게 라벨된, 또

는 상이한 양으로 증폭 또는 프라이머 연장 산물을 생성시키도록 기획된 프라이머 및/또는 프로브를 포함한다.

- [0254] 일부 구체예들에 있어서, 상기 키트는 최소한 하나의 대조 시료, 가령, 선택된 유전적 변이 부위(들)에서 우성 대립형질을 가진 시료(들), 또는 선택된 유전적 변이 부위(들)에서 변종 대립유전자(들)을 가진 시료(들)을 더 포함한다.
- [0255] **시험관내 복합체들**
- [0256] 가령, 유전적 변종 서열의 존재를 나타내는 시험관내 분석에서 형성된 핵산 복합체들이 본 명세서에서 제공된다. 핵산 복합체는 가령, 동형접합성 대상과 이형접합성 대상을 구별하기 위한 분석에서 프로브 또는 프라이머의 디자인에 따라, 우성 대립형질 서열의 존재를 탐지하기 위하여 또한 형성될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.
- [0257] 일부 구체예들에 있어서, 상기 복합체는 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 제 1 핵산을 포함하며, 이때 상기 유전적 변종 핵산은 5p15, 6p24, 7q22, 11p15, 15q14-15, 17q21, 19p13, 및 8p23으로부터 선택된 영역내 유전적 변종, 또는 TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, MUC5B, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, 및 WNT3으로부터 선택된 유전자내 유전적 변종이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종 핵산은 증폭 산물이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유전적 변종 핵산은 가령, 간질성 폐 질환을 가진 또는 가진 것으로 의심되는 대상의 게놈 DNA 상에 있다. 일부 구체예들에 있어서, 제 1 핵산은 증폭 산물 또는 프라이머 연장 산물이다. 일부 구체예들에 있어서, 제 1 핵산은 라벨된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 핵산 복합체는 유전적 변종 핵산에 혼성화되는 제 2 핵산을 더 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 제 2 핵산은 가령, FRET 또는 기타 형광 라벨로 라벨된다. 일부 구체예들에 있어서, 제 1 핵산과 제 2 핵산은 유전적 변종 서열에 혼성화될 때 FRET 쌍을 형성한다.
- [0258] 일부 구체예들에 있어서, 상기 핵산 복합체는 효소, 이를 테면 DNA 중합효소 (가령, 표준 DNA 중합효소 또는 열안정적 중합효소 이를 테면 Taq) 또는 라이게아제를 더 포함한다.
- [0259] 본 명세서는 다음의 구체예들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:
- [0260] 1. 개체에서 간질 폐렴이 발생될 지 및/또는 간질 폐렴이 신속하게 진행되지를 판단하는 방법에 있어서, 이 방법은 개체로부터 취득된 생물학적 시료에서 다음중 최소한 하나를 탐지하는 것을 포함하는 방법:
- [0261] a) rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, rs2109069, rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430 으로 구성된 군에서 선택된 표지 다형성의 존재; 그리고,
- [0262] b) MUC5B, TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 군에서 선택된 최소한 하나의 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 가진 표지 유전자로 구성된 군에서 선택된 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 유전자 발현 수준;
- [0263] c) b)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드
- [0264] d) c)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0265] e) b)의 표지 유전자의 최소한 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드;
- [0266] 이때 상기 다수의 표지의 존재는 개체에게서 간질 폐렴 또는 진행성 IIP 질환이 발생되는지를 나타낸다.
- [0267] 2. 구체예 1의 방법에서, 이때 탐지된 유전자는 b)에서 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.
- [0268] 3. 구체예 1의 방법에서, 이때 최소한 하나의 상기 다수의 표지의 존재 또는 수준이 결정되고, 그리고 표준 수준 또는 참조 세트와 비교된다.
- [0269] 4. 구체예 1의 방법에서, 이때 상기 표준 수준 또는 참조 세트는 위험 예측을 위한 통계학적 절차에 따라 결정된다.

- [0270] 5. 구체예 4의 방법에서, 이때 위험 예측을 위한 통계학적 절차는 상기 표지 또는 표지들의 유전자 발현의 합 또는 Proportional Hazards 계수에 의해 결정되는 표지 세트의 존재 또는 부재를 이용한다.
- [0271] 6. 구체예 1의 방법에서, 이때 상기 최소한 하나의 표지의 존재는 폴리펩티드의 존재 또는 부재 또는 발현 수준의 탐지에 의해 결정된다.
- [0272] 7. 구체예 6의 방법에서, 이때 상기 방법은 폴리펩티드 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 시약을 이용하여 상기 폴리펩티드의 존재를 탐지하는 것을 더 포함한다.
- [0273] 8. 구체예 7의 방법에서, 이때 상기 시약은 항체, 항체 유도체, 그리고 항체 단편으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0274] 9. 구체예 1의 방법에서, 이때 상기 표지의 존재는 상기 다형성의 유전자 좌에서 게놈 DNA 서열을 획득함으로써 결정된다.
- [0275] 10. 구체예 1의 방법에서, 이때 상기 표지의 존재는 생물학적 시료로부터 RNA를 획득하고; RNA로부터 cDNA를 표지 유전자의 프로브 또는 프라이머를 이용하여 증폭시키고; 증폭된 cDNA로부터 시료내 유전자의 발현 수준 또는 유전자 발현 산물을 획득함으로써 결정된다.
- [0276] 11. 임의의 구체예 1의 방법에서, 이때 상기 개체는 인간이다.
- [0277] 12. 임의의 구체예 1의 방법에서, 다음이 더 포함된다:
- [0278] a) 생물학적 시료내 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 발현 수준과 다음으로 구성된 군에서 선택된 상기 표지 유전자(들)의 대조 수준을 비교하고:
- [0279] 간질성 폐 질환, IIP의 발생 위험, 또는 진행성 간질 폐렴이 있는 것과 관련된 표지 유전자의 대조 수준; 그리고
- [0280] 간질성 폐 질환 또는 간질 폐렴의 느린 진행 또는 무진행, 또는 IIP 발생 위험이 낮은 것과 관련된 표지의 대조 수준; 그리고
- [0281] b) 상기 개체의 생물학적 시료 안에 표지 유전자의 발현 수준이 간질성 폐 질환 또는 간질 폐렴의 신속한 진행과 관련된 표지 유전자의 발현의 대조 수준과 통계학적으로 유사하거나 또는 더 클 때, 상기 개체는 간질 폐렴의 발생에서 신속하게 진행될 것으로 예측되는 개체로 선택되며, 또는
- [0282] c) 상기 개체의 생물학적 시료 안에 표지 유전자의 발현 수준이 간질성 폐 질환 또는 간질 폐렴의 신속한 진행과 관련된 표지 유전자의 발현의 대조 수준보다 통계학적으로 적을 때, 상기 개체는 간질 폐렴이 발생되지 않거나 느리게 진행될 것으로 예측되는 개체로 선택된다.
- [0283] 13. 구체예 1의 방법에서, 다음이 더 포함된다:
- [0284] 생물학적 시료안에서 다형성의 존재는 간질 폐렴이 발생된 개체 또는 대조군의 유전적 변종 또는 다형성 표지와 비교되며, 그리고
- [0285] 생물학적 시료 안에 존재하는 다형성 표지가 상기 개체 또는 대조 군의 다형성 세트와 동일하거나 또는 통계학적으로 유사한 경우, 상기 개체는 간질 폐렴이 발생되거나 또는 진행되는 개체로 선택되며,
- [0286] 생물학적 시료 안에 존재하는 다형성 표지가 상기 개체 또는 대조 군의 다형성 세트와 동일하지 않거나 또는 통계학적으로 유사하지 않는 경우, 상기 개체는 간질 폐렴이 발생되거나 또는 신속하게 진행되는 개체로 선택된다.
- [0287] 14. 대상에게서 간질성 폐 질환 또는 간질 폐렴의 진행을 감시하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:
- [0288] i) 상기 개체로부터 획득한 제 1 생물학적 시료 안에서 다수의 유전자 표지의 발현 수준을 측정하고, 이때 상기 다수의 표지는 MUC5B, TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 군에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 가지는 표지 유전자로 구성된 군에서 선택된 다수의 표지를 포함하며;
- [0289] b) 상기 a)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드;
- [0290] c) d)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고

- [0291] e) b)의 표지 유전자의 최소한 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드;
- [0292] ii) 상기 개체로부터 획득된 제 2 생물학적 시료 안에서 다수의 유전자 표지의 발현 수준을 측정하고; 그리고
- [0293] iii) 제 1 시료에서 측정된 상기 표지의 발현 수준을 제 2 시료에서 측정된 상기 표지의 수준과 비교한다.
- [0294] 15. 구체예 14의 방법에서, 이때 탐지된 표지 유전자는 a)에서 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.
- [0295] 16. 구체예 14의 방법에서, 흉부의 CT 스캔 실시 및 개체의 폐 조직의 병리학적 검사로 구성된 군에서 선택된 후속-단계를 더 포함한다.
- [0296] 17. 구체예 14의 방법에서, 이때 대상으로부터 제 1 생물학적 시료는  $t_0$  시점에서 획득하고, 대상으로부터 제 2 생물학적 시료는 더 나중의  $t_1$  시점에서 획득된다.
- [0297] 18. 구체예 14의 방법에서, 이때 제 1 생물학적 시료와 제 2 생물학적 시료는 시간의 범위를 두고 1회 이상 개체로부터 획득된다.
- [0298] 19. 대상에서 간질성 폐 질환 또는 간질 폐렴의 치료 평가 방법에 있어서, 상기 방법은 다음의 비교를 포함한다:
- [0299] i) 시점  $t_0$ 에서 대상으로부터 획득된 제 1 시료에서 측정된 표지의 발현 수준을 측정하고, 이때 상기 표지는 다음으로 구성된 집단에서 선택되며
- [0300] a) TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1, IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자;
- [0301] b) 상기 a)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드;
- [0302] c) b)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0303] d) a)의 표지 유전자의 최소 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드;
- [0304] ii) 시점  $t_1$ 에서 상기 대상으로부터 획득된 제 2 생물학적 시료 안에서 상기 표지의 수준; 그리고,
- [0305] iii) 흉부의 CT 스캔 실시 및 대상의 폐 조직의 병리학적 검사 실행중에서 선택된 후속-단계를 실시하고;
- [0306] 이때 제 1 시료와 비교하여 제 2 시료내 상기 표지 수준의 감소는 상기 대상에서 간질 폐렴을 치료하는데 이 치료가 효과적임을 나타낸다.
- [0307] 20. 구체예 19의 방법에서, 이때 탐지된 유전자는 a)에서 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.
- [0308] 21. 구체예 19의 방법에서, 이때 시점  $t_0$ 는 상기 개체에 치료가 제공되기 전이며, 시점  $t_1$ 은 상기 개체에 치료가 투여된 이후가 된다.
- [0309] 22. 구체예 19의 방법에서, 이때 시간 범위를 두고 상기 비교는 반복된다.
- [0310] 23. 간질 폐렴에 대한 개별 치료 예후를 예측하는 분석 시스템에 있어서, 이 시스템은 다음중 최소한 하나를 탐지하는 수단을 포함한다:
- [0311] a) rs2736100, rs2076295, rs3778337, rs4727443, rs868903, rs7934606, rs6421972, rs7480563, rs7942850, rs4077759, rs2334659, rs7122936, rs2034650, rs1992272, rs1981997, rs17563986, rs8070723, rs12610495, rs2109069, rs1379326, rs1881984, rs10936599, rs1997392, rs6793295, rs2609255, rs2853676, rs10484326, rs10748858, rs2067832, rs11191865, rs2301160, rs3829223, rs2857476, rs1278769, rs1007177, rs10518693, rs393152, rs12373139, rs17690703, rs2532274, rs2532269, rs2668692, rs169201, rs199533, 그리고 rs415430으로 구성된 군에서 선택된 표지 다형성의 존재; 그리고,
- [0312] b) TERT, DSP, MUC2, DISP2, MAPT, DPP9, CSMD1, MYNN, LRRC34, FAM13A, OBFC1, TOLLIP, ATP11A, IVD, CRHR1,

IMP5, LOC100128977, KIAA1267, NSF, WNT3, C17orf69, 또는 이의 상동체 또는 변종으로 구성된 집단에서 선택된 서열과 최소한 95% 서열 동일성을 보유하는 표지 유전자에서 선택된 표지 유전자 또는 다수의 표지 유전자의 유전자 발현 수준;

- [0313] c) b)의 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드
- [0314] d) c)의 폴리펩티드의 단편들; 그리고
- [0315] e) b)의 표지 유전자의 최소한 일부분에 완전히 상보적인 폴리뉴클레오티드.
- [0316] 24. 구체예 23의 분석 시스템에서, 이때 상기 탐지 수단은 상기 표지 다형성 또는 유전자(들), 또는 이의 상보적 핵산 서열의 최소 10 내지 50개의 연속 핵산을 보유하는 핵산 프로브를 포함한다.
- [0317] 25. 구체예 23의 분석 시스템에서, 이때 탐지 수단은 상기 표지 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드를 특이적으로 탐지하는 결합 리간드를 포함한다.
- [0318] 26. 구체예 23의 분석 시스템에서, 이때 탐지된 유전자는 b)에서 대응하는 표지 유전자와 100% 서열 동일성을 공유한다.
- [0319] 27. 구체예 23의 분석 시스템에서, 이때 탐지 수단은 분석 표면에 배치된 최소한 하나의 핵산 프로브와 결합 리간드를 포함한다.
- [0320] 28. 구체예 27의 분석 시스템에서, 이때 상기 분석 표면은 칩, 어레이, 또는 유동성 카드를 포함한다.
- [0321] 29. 구체예 28의 분석 시스템에서, 이때 상기 프로브는 상기 표지 유전자의 최소한 10 내지 50개의 연속 핵산에 상보적인 핵산 서열을 포함한다.
- [0322] 30. 구체예 28의 분석 시스템에서, 이때 상기 결합 리간드는 항체들 또는 이의 결합 단편들을 포함한다.
- [0323] 31. 구체예 23의 분석 시스템에서, 사전결정된 대조 수준 또는 간질성 폐 질환 또는 IIP 환자의 진단, 발생, 진행 또는 기대 수명과 관련된 유전적 변종 또는 다형성 표지 세트가 포함된 정보로부터 선택된 대조를 더 포함한다.
- [0324] 32. 간질 폐렴을 가진 인간 개체에서 하나 또는 그 이상의 표지 유전자의 유전자 발현 수준을 탐지하는 방법에 있어서, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0325] 간질성 폐렴을 가진 인간 개체로부터 생물학적 시료를 획득하고;
- [0326] 개체로부터 얻은 생물학적 시료의 하나 또는 그 이상의 세포에서 TERT, MUC2, TOLLIP, MUC5B, DPP9, DSP, 및 이의 상동체 또는 변종에서 선택된 유전자의 발현 수준을 탐지한다.
- [0327] 33. 구체예 32의 방법에서, 상기 개체로부터 취득된 생물학적 시료내 하나 또는 그 이상의 세포에서 TERT, MUC2, TOLLIP, MUC5B, DPP9, DSP, 및 이의 상동체 또는 변종에서 선택된 유전자의 발현 수준을 탐지하는 것을 더 포함한다.
- [0328] 34. 구체예 32의 방법에서, 상기 개체로부터 취득된 생물학적 시료내 하나 또는 그 이상의 세포에서 MUC5B, TERC, SFTPC SFTPA2, 및 이의 상동체 또는 변종에서 선택된 유전자의 발현 수준을 탐지하는 것을 더 포함한다.
- [0329] 35. 간질 폐렴 치료를 요하는 대상에서 이를 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0330] 인간 개체로부터 생물학적 시료 안에서 TERT, MUC2, TOLLIP, MUC5B, DPP9, DSP 또는 이의 상동체 또는 변종에서 선택된 하나 또는 그 이상의 표지 유전자의 수준을 탐지하고; 그리고,
- [0331] 효과량의 간질 폐렴 치료제를 투여한다.
- [0332] 36. 구체예 35의 방법에서, 상기 개체로부터 취득된 생물학적 시료내 하나 또는 그 이상의 세포에서 TERT, MUC2, TOLLIP, MUC5B, DPP9, DSP, 및 이의 상동체 또는 변종에서 선택된 유전자의 발현 수준을 탐지하는 것을 더 포함한다.
- [0333] 37. 구체예 35의 방법에서, 상기 개체로부터 취득된 생물학적 시료내 하나 또는 그 이상의 세포에서 MUC5B, TERC, SFTPC SFTPA2, 및 이의 상동체 또는 변종에서 선택된 유전자의 발현 수준을 탐지하는 것을 더 포함한다.
- [0334] 다음의 실시예들은 본 명세서의 특이적 구체예들의 설명 및 이의 다용한 용도의 설명이다. 이들 실시예는 오직

설명을 목적으로 제시된 것이며, 본 명세서를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0335] 실시예

[0336] 모든 유형의 섬유증 IIP가 포함된 IIP 개체들에 대한 사례-대조 계층-범위 연합 연구 (GWAS; 1616건의 사례 및 4683건의 대조)와 복제 연구 (876건의 사례와 1890건의 대조)가 제공된다. a) IIP 진단 간에 구별은 실질적인 임상적, 병인적 그리고 방사선적인 중첩으로 인하여 대개 문제가 되며; 그리고 b) 공유된 유전적 민감성에 대한 강력한 증거가 있기 때문에(가령, 질병을 가진 패밀리 멤버들 중에 FIP를 가진 가족의 40% 이상이 하나 이상의 유형의 IIP를 가진다), 상이한 유형의 IIP들이 본 연구에 포함되었다. 가족성 및 산발성 IIP 개체 시료 모두 본 GWAS 연구에 포함되었는데, 그 이유는 *MUC5B*, *TERT*, *TERC*, 및 *SFTPC* 변종은 산발성 IIP가 이 질환의 가족성 형태에 유전적으로 유사하다는 증거를 제시하기 때문이다.

[0337] 총괄적으로 IIP에 대한 우리의 이해를 더 하기 위하여 추가 유전적 위험 인자들을 확인하려는 목적으로, 본 발명자들은 IIP에 대한 사례-대조 계층-범위 연합 연구 (GWAS; 1616건의 사례 및 4683건의 대조)와 복제 연구 (876건의 사례와 1890건의 대조)를 완성하였다. 사례 집단에 모든 유형의 섬유증 IIP가 포함되었다. 발명자들은 또한 가족성 및 산발성 IIPs를 모두 포함시켰다.

[0338] 연구 집단

[0339] 사례 정의. 발견 및 복제 단계에서 모든 환자의 진단 분류를 결정하기 위하여, American Thoracic Society/European Respiratory Society가 정립한 표준 기준을 이용하였다. 감염, 전신 장애, 또는 관련 노출(가령, 석면)이 포함된 섬유증 IIP의 발생에 대한 공지의 설명이 있는 사례들은 배제되었다. 검정력(power)을 최대화시키고, 가계혈통으로 혼돈되는 가능성을 최소화시키기 위하여, GWAS 및 복제에서 히스패닉계가 아닌 백인(NHW) 참가자들만을 포함시켰다. 모든 대상에게 이들의 모집에 대하여 IRB-승인된 프로토콜의 한 일환으로 서면 동의서가 제시되었으며, GWAS 연구는 National Jewish Health IRB and Colorado Combined Institutional Review Board (COMIRB)로부터 승인되었다.

[0340] GWAS 발견. 7개 코호트로부터 1914명의 IIP 환자 (가족성 간질 폐렴 [n=566], National Jewish Health IIP 집단 [n=238], InterMune IPF trials [n=720], UCSF [n=66], Vanderbilt University IIP 집단 [n=105], 그리고 National Heart Lung and Blood Institute Lung Tissue Research Consortium [n=219])의 유전자형을 조사하였으며, 그리고 연구 대조중 4683개의 유전자유형과 비교하였다. 유전자유형 품질 관리후, 1616개 사례를 분석에 포함시켰다.

[0341] 가족성 간질 폐렴 (FIP)을 가진 가족은 명확한 사례가 최소한 2가지 존재하거나, 또는 3차(degrees) 친족 이내에 유전적으로 관련된 개체들에서 개연적 IIP가 존재하는 것으로 정의된다. 3군데 주요 위탁 센터 (Vanderbilt University, Duke University 및 National Jewish Health)에서 기반을 둔 가족의 모집은 1999년 이후 진행중이다. 우리는 1차 친족중에서 오직 1 가지 IIP 사례를 포함시켰다. National Jewish Health IIP 코호트는 임상적으로 평가를 받았으며, National Jewish Health에 임상적 관리와 관련된 진행중인 연구 프로토콜의 일부로 등록된 산발성 IIP 환자로 구성된다. InterMune IPF  $\gamma$ -Interferon Intervention Trial으로부터 사례에 대한 상세 모집 기준은 상세하게 설명되어 있다. 간략하게 설명하자면, 적격 환자는 IPF를 가지고, 40 내지 79세 연령으로 최소 3개월 동안 임상적 증상들을 가지며, 이전 12개월 이내에 질환 진행의 증거를 가진 환자다. 치료 배당과는 무관하게 모든 이용가능한 사례를 포함시켰다. 연구 공동체를 위하여 폐 조직 및 DNA를 제공하도록 National Heart Lung and Blood Institute Lung Tissue Research Consortium (NHLBI LTRC)가 설립되었다. IIP 진단을 받은 대상으로부터 얻은 DNA를 포함시켰다.

[0342] 다른 연구의 일부분으로 Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH)에서 생성된 익명의 대조 유전자형을 이용하였다. 잠재적 대조는 NHW인 것으로, 우리의 사례와 동일한 플랫폼에서 유전자형이 조사되었으며, 다른 연구에서 대조로 이용을 위하여 적합하게 승인되었다. 우리의 유전자형분석 품질 역치를 통과한 사례와 유전적 유사성에 근거하여 (하기 통계학적 분석 참고) 1개의 사례에 대략적으로 3개의 대조가 상응되도록 대조의 하위 집단을 선택하였다.

[0343] 복제((Replication) GWAS으로부터 상위 SNPs의 복제를 위하여 총 1027개의 NHW IIP 사례와 2138개의 NHW 대조의 유전자형을 조사하였다. 복제 대조는 개체 복제 집단 (n=138)과 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Gene Study로부터 대조의 하위집단(n=2000)이다. 연령 및 성별에 근거하여 복제 사례에 대하여 빈도가 일치되는 대조를 선택하였다. 품질 관리후, 분석에 876개의 사례와 1890개의 대조가 포함되었다.

- [0344] 발현. Lung Tissue Research Consortium 및 National Jewish Health의 하위집단에서 GWAS로부터 IIP 사례 (n=100)와 National Jewish Health의 대조 (n=94)의 유전자 발현을 측정하였다. International Institute for the Advancement of Medicine (Edison, NJ)로부터 온전한-폐 시료를 구하였다. 적격한 사례 및 대조는 폐 조직 생검으로부터 분석에 이용가능한 충분한 RNA를 보유하고; IPF 사례는 다른 IIP 진단보다 선호적으로 선택되었다. National Jewish Health 대조는 또한 이용가능한 게놈-범위 SNP 데이터를 보유하고.
- [0345] DNA 준비, 보관, 및 품질 관리
- [0346] Autopure LS (Qiagen) 또는 Qiacube (Qiagen) 자동화 플랫폼에서 차례로 전혈 및 생검 폐조직으로부터 게놈 DNA가 단리되었다. DNAeasy 키트를 이용하여 Qiacube 상에서 추출 전, 섬유증 폐 조직은 Lysing Matrix D 튜브와 FastPrep-24 벤치탑 조직분쇄기 (MPBiomedicals)를 이용하여 우선 균질화되었다. 단리 후, NanoDrop ND-1000 분광광도계에서 농도 및 순도에 대하여 모든 DNA를 분석하였다. DNA가 < 50ng/ul 이거나 또는 A260/A280 비율이 1.7-2.0 범위를 벗어난 경우 이 시료는 배제되었다.
- [0347] CNG에 제출되기 전, Quant-iT PicoGreen dsDNA 분석 키트 (Invitrogen)를 이용하여 모든 시료를 재-정량화하였고, 1xTE로 표준화시키고, 그리고 개별적으로 바코드가 찍힌 돌여서 여는 뚜껑이 있는 튜브 안에 분액시켰다. 액체 취급 로봇의 용적 제한으로 인하여, CNG에 제출되는 절대 최소량은 50ng/ul에서 30ul이었다. 시료가 이러한 최소량을 맞추기 못한다면, 대체 추출이 실행되었으며, 또는 연구에서 상기 시료를 보류시켰다.
- [0348] 복제 시료의 수령시, 시료는 96-웰 로봇 호환가능한 플레이트로 이동되었으며, PicoGreen으로 정량화되었고, 그리고 1xTE로 표준화되었다. BMGC 제출 지침에 따라, GWAS 및 복제 코호트의 각 구성요소에 400ng의 DNA가 제출되었다. 배취(batch) 효과에 의한 혼돈을 최소화시키기 위한 노력으로, 모든 코호트에 대하여 무작위 방식으로 시료를 96-웰 플레이트에 할당하였고, Tecan Evo200 액체 취급 로봇을 이용하여 각 플레이트당 2개씩 중복되었다.
- [0349] 게놈-범위 유전자형분석
- [0350] 바코드가 찍힌 DNA 시료를 시료 정보가 함께 있는 표준 튜브에 넣고, 엄격한 품질 관리를 받게된다 (QC). 농도, 단편화(fragmentation) 및 PCR에 대한 반응이 측정되었다. 사례 및 대조의 시료는 96-웰 플레이트에 무작위로 분배된다. 8개의 Tecan 액체 취급 로봇, 6개의 Illumina BeadArray 판독기 그리고 2개의 Illumina iScans이 구비된 완전히 자동화된 Illumina BeadLab에서 완전한 LIMS 관리하에 과정이 실행되었다. Illumina Human610 쿼드(quad) 어레이를 이용하여 유전자형의 확인(Genotyping)이 실행되었다 복제 유전자형분석(Replication genotyping)
- [0351] 1027개의 독립적 사례와 2000개의 COPDgene 대조에서 P-값이 0.0001 미만(통계학적 분석 참고)인 198개 SNPs의 유전자형을 조사하였다. rs35705950의 경우 염색체 11p15 복제 SNPs의 조정을 위하여, Illumina 660 Quad 비드칩 상에 있지 않은 MUC5B 프로모터 SNP rs35705950의 유전자형을 또한 조사하였다. 또한, 연구 대조를 벗어나(out-of-study control) 이용하지 못하였던 공변량의 조정과 함께, 추적 통합 통계학적 테스트를 위하여 (GWAS 사례와 복제 사례 및 대조 모두로부터 미가공 유전자형을 이용), GWAS 사례의 하위집단의 유전자형 또한 조사하였다. 확증 분석(validation assays)은 하기에서 상세하게 설명된다. 품질 관리의 유전자형분석 후, 복제 분석에 879개의 사례 및 1890개의 대조를 그리고 통합 분석에 859개의 GWAS 사례가 포함되었다.
- [0352] 유전자형분석에 앞서, 모든 시료는 실시간 Q-PCR 정량화 ("QC1") 및 Taqman ("QC2")을 이용한 유니플렉스(uniplex) 유전자형 분석에 의해 품질 관리되었다. QC1 또는 QC2를 못 맞춘 시료들은 비록 유전자형분석을 통하여 전방으로 공수되었지만, 추후 분석에서 제거되었다.
- [0353] 확증 유전자형분석은 복합된 (Sequenom iPLEX) 그리고 유니플렉스 (Taqman) 분석의 조합에 의해 실행되었다. 우선, 복합된 Sequenom iPLEX 유전자형분석을 위한 분석 계획은 웹-기반 (AssayDesigner Suite, 웹사이트 sequenom.com) 및 테스트탑 (AssayDesigner) 소프트웨어 툴(Sequenom, San Diego)의 복합 이용을 통하여 198개 SNPs의 입력 세트(표 3)에서 실행되었다. 198개의 입력 SNPs중에 193개는 다음 플렉시티(plexities)의 6개 분석 세트상에 효과적으로 배치되었다: 35, 35, 35, 35, 31, 및 22 SNPs. Sequenom iPLEX 유전자형분석은 복합된 유전자좌-특이적 PCR 증폭, 유전자좌-특이적 앰플리콘으로부터 복합된 단일-기반 연장 (SBE), 그리고 매트릭스-지원된 레이저 탈착/이온화 비행 시간 (MALDI-TOF) 질량 분광계를 이용하여 SBE 산물 염기 콜링의 복합된 해상도에 기초하였다.
- [0354] Sequenom 분석용 프라이머는 IDT (Coralville, Iowa)에서 구입하였으며, iPLEX 과정의 모든 단계는 Sequenom

(San Diego, CA)의 지시에 따라 시약 및 방법을 이용하여 실행되었다. 반응은 384-웰 플레이트에서 실행되었으며, Sequenom MassARRAY Analyzer 4 시스템과 iPLEX Gold 시약 및 SpectroCHIP 어레이를 이용하여 분석되었다. 시판되는 소프트웨어 (Typer 4, Sequenom)와 데이터 조작을 위한 커스텀 툴의 조합을 통하여 결과가 분석되었다. 6개 멀티플렉스에서 193개 분석중 179개 분석이 유용한 유전자형분석 데이터를 발생시키는데 성공적이었다.

[0355] 원조 Sequenom iPLEX 디자인에 성공적으로 포함되지 못한 나머지 5개의 SNPs (rs2736100, rs35705950, rs13225346, rs10822856, rs10139381, rs10751635), 뿐만 아니라 조기 연구에서 공개된 6번째 SNP (rs35705950)는 시판되는 Taqman 분석 (Life Technologies, San Diego, CA)을 이용하여 유전자형이 분석되었다. 이들 SNPs의 dbSNP rs#s, 뿐만 아니라 이용된 분석에서 시판되는 산물 IDs는 표 3에 나타낸다. 반응은 384-웰 플레이트에서 실행되었으며, Applied Biosystems ABI 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA)을 이용하여 형광 판독되었다.

[0356] 유전자 발현

[0357] Ambion mirVana 키트(Life Technologies)를 이용하여 순간-냉동된 또는 RNA-추후(later) 보존된 폐 조직 대략 30mg으로부터 총 RNA가 분리되었다. RNA 농도는 Nanodrop ND-1000 (Thermo Scientific)에 의해 결정되었으며, RNA 통합성은 2100 Bioanalyzer (Agilent)에 의해 결정되었다. cDN단일 가닥 전환은 Superscript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen)을 이용하여 실행되었으며, 그리고 Viia7 Real-Time PCR 기구 (Life Technologies) 상에서 실행된 사전-기획된 Taqman 분석을 이용하여 발현 분석이 실행되었다. (DPP9: Hs00373589; DSP: Hs00189422 그리고 DSP 변종 1 분석은 Hs00950584이며; FAM13A: Hs00208453; IVD: Hs01064832; MUC5B: Hs00861588; MUC2: Hs00149374; OBFC1: Hs00998588; WNT3: Hs00902257; WNT9B: Hs00916642; GAPDH: 4333764F). 모든 분석은 내부(endogenous) 대조로 GAPDH를 이용하여 3중 실시되었다. 추가 대조로써, 플레이트 당 한 개의 시료가 cDNA 전환 단계로부터 반복 실행되었다.

[0358] 통계학적 분석

[0359] GWAS 발견을 위한 연구 대조 밖 범위 선택. EIGENSTRAT3.0 소프트웨어를 이용하여 가계혈통 분석이 실행되었다. HapMap 데이터 및 유럽인들의 참조 시료는 사례 및 대조 시료에 투여되는 가계혈통-정보 주요 성분들을 추정하기 위하여, 유럽, 서아프리카 및 동아시아 집단의 대표로 이용되었다. 비-유럽인 추정 시료는 가외치(outlier)로 표시되며, 후속 분석에서 제외되었다. 익명의 유럽인의 유전자형의 거대한 데이터베이스로부터 사례와 유전적으로 긴밀하게 일치되는 대조를 얻었다. 이 데이터베이스로부터, 지지물 벡터 기기로 클러스트 생성 (R 패키지 "e1071") 그리고 이어서 켄레 매칭 알고리즘의 적용 (R 패키지 "optmatch")에 기초한 방식을 이용하여, 사례별 3개의 매칭 대조를 획득하기 위하여 대조 유전자형 데이터의 하위집단이 선택되었다. 이러한 선택과 함께, 계층 팽창(inflation) 인자 (GEMMA 소프트웨어를 이용한 집단 구조의 조정으로 평가됨)는 0.99이었다.

[0360] 일차 친척의 추정된 제거 친족 계수  $\geq 0.45$ 를 근거하여 일차 친속중 오직 하나의 개체만이 포함되었다. 질환 위험에서 난해한(cryptic) 관련성에 민감한 GWAS SNPs에 의해 설명되는 변이 백분율을 추정하기 위하여, 추정된 친족 계수  $> 0.025$ 인 것들중에 오직 하나의 개체가 더 제거되었다.

[0361] GWAS의 발견을 위하여 개체들의 배제 및 SNPs의 우선순위화. 실험실에서 배제된 개체들에 추가하여, 1) 모든 쌍에 걸쳐 평균 쌍별(pairwise) IBS 추정치로부터  $>4$  표준 편차인 5번째 근접 이웃과 쌍별 아이덴티티-바이-스테이트(identity-by-state:IBS) 추정치에 근거하여 유전적 가외치임을 제시하는 증거를 가진 개체, 2) 임상적 데이터와 계층 데이터 사이에 미결(unresolve) 성별 믹스-매치(mix-match)를 가진 개체들, 3) 모든 개체들에 걸쳐 평균 이형접합성(heterozygosity)으로부터 4 수준의 표준편차인 SNPs에 있는 이형접합성을 가진 개체들, 그리고

[0362] 4) 실험실 품질 관리를 통과한 SNPs중 98% 미만에 있는 유전자형 세포를 가진 개체들은 배제되었다. 이러한 품질 관리에 기초하여, 298개의 사례와 165개의 대조를 배제시켰다. 실험실 품질 관리 측정에 추가하여, 다른 기준에 근거하여 추적하기 위하여 연합 신호를 우선적으로 처리하였다. 사례와 대조 사이에 미싱(missingness) 비율의 카이-제곱 검정(chi-squared test)를 통하여 차등 미싱에 대하여 테스트하였고, 1-df 적합도(goodness of fit) 테스트를 통하여 HWE로부터 이탈에 대하여 테스트하였다. 1) MAF  $> .05$ , 2) 각각 평가된 사례와 대조에서 HWE p-값  $> 0.0001$ , 3) 미싱이 2% 미만인 경우 사례와 대조 사이의 차등적 미싱에 대한 p-값은  $> 0.001$  이며, 그리고 2% 내지 5% 사이의 미싱인 경우,  $> 0.05$ 로 SNPs를 우선처리하였다.

[0363] GWAS 연합 테스트. 계층-범위 효과적인 혼합된-모델 연합 (GEMMA) 소프트웨어 패키지에서 실행된 사례와 대조들 중에서 미묘한 관련성과 집단 계층화를 모두 설명하기 위하여, 정확하게 혼합된 모델 방식을 이용하여, 각

SNP와 IIP 사이의 연합에 대하여 테스트하였다. 우리의 주요 분석을 위한 부가 모델에서 연합이 테스트되었고, 후속적으로 상기 시료들 중에서 독립적인 것으로 추정되는 선형회귀로부터 부가 모델에 대한 유의미적인 부적합 (lack of fit)이 있다면( $p < .05$ ) 열성과 우성 모델 최저 p-값을 취한다(이러한 테스트는 EMMA 소프트웨어에서 현재 이행가능하지 않다). 모든 모델에서 성별에 대해 조정되었다. 게놈에 걸쳐 무연합의 영가설(null hypothesis) 하에 예상된 것과 부가 모델에서 획득된 p-값의 분포가 비교되었고, 사분위수-사분위수(Q-Q 플롯)와 게놈 팽창 인자 ( $\lambda$ )를 보고하여, 실험적 또는 기타 혼동 인자들, 이를 테면 집단 계층화로 인하여 조직적 편향이 없음을 확인하였다. 복제 집단에서 추적을 위하여 p-값  $< 0.0001$ 인 모든 SNPs를 선택하였고, 유전자형 콜(call) 품질을 담보하기 위하여 모든 198개의 선택된 SNPs에 대한 유전자형 스펙트럼을 눈으로 점검하였다. GEMMA에서 선형 모델은 로그-오즈(log-odds) 링크 기능보다는 동일성 링크(identity link)를 이용하기 때문에, 사례와 대조 중에서 독립적인 것으로 추정되는 성별에 대해 보정된 로지스틱 회귀 모델로부터 교차비와 95% 신뢰구간(confidence intervals: CIs)이 산출되었다. 이러한 것과 같이, CIs는 온전한 혼합된 모델에 근거하는 것보다 약간 더 좁을 수 있다.

[0364] 복제 연합(Replication association). 자유로이 이용할 수 있는 SNP-GWA 소프트웨어 (URLs 참고)를 이용하여 복제 사례와 대조에서 각 복제 SNP와 IIP 사이의 연합에 대하여 테스트하였다. 최저 p-값 (부가 모델의 경우 143, 우성 모델의 경우 24, 그리고 열성 모델의 경우 31)을 제공하였던 GWAS로부터 상기 유전적 모델에 연합에 대하여 테스트하였다 p-값이  $< .0025$ 인 것은 20개의 게놈-범위 유효 GWAS SNPs에 있어서 통계학적으로 유의한 복제인 것으로 간주되었다. 다른 178개의 SNPs에 대한 p-값은 GWAS 및 복제 코호트의 메타(meta)-분석에 이용되었다.

[0365] 메타-분석(Meta-analysis). 복제 세트와 IIP에서 성공적으로 유전자형이 확인된 181개의 SNPs 각각 사이의 연합의 합동 측정을 얻기 위하여, GWAS와 복제 결과의 메타 분석이 실시되었다. 우리는 가중치 역 정상 방법(weighted inverse normal method)을 이용하였다.  $Z_i$  ( $i$ =GWAS 또는 복제)는  $i$ 번째 연구에서 연합 테스트의 테스트 통계가 되며,  $v_i$  ( $i$ = GWAS 또는 복제)는 대응하는 무게가 된다. GWAS 및 복제로부터 효과 추정치들은 동일한 척도에 있지 않기 때문에, 여기에서 무게는  $i$  번째 연구에서 총 시료 크기의 제곱근이 된다. 이 방법은 연합의 방향성(directionality)에 대하여 명확하게 설명한다. 따라서, 충돌성 방향(conflicting directions)을 가진 매우 유효한 연합은 강력한 통계학적 연합을 나타내지 않는다. 메타-분석을 실행하기 위하여 METAL (웹사이트 [sph.umich.edu/csg/abecasis/metal/](http://sph.umich.edu/csg/abecasis/metal/)에서 이용가능)이 이용되었다.  $P_{Joint} < 5 \times 10^{-8}$ 을 가진 SNPs는 게놈-범위에서 통계학적으로 유의한 것으로 간주되었다. 메타-분석에서 게놈-범위에서 유효한 모든 유전자좌의 경우 발견 GWAS 결과의 유전자좌-특이적 플롯을 만들었다.

[0366] 다중-SNP 모델(Multi-SNP models). 메타-분석으로부터 게놈-범위에서 유효 SNPs의 효과의 독립성을 평가하기 위하여, 복합된 사례 군 (GWAS 및 복제)과 복제 대조를 이용하여 각 유전자좌 내에 로지스틱 회귀 모델이 이용되었다. 구체적으로, 게놈-범위에서 유효한 SNP를 가진 각 유전자좌 내에서, 해당 유전자좌에서 가장 유효하게 연합된 SNP에 대해 조정한 후, 해당 유전자좌내에 다른 유효 패널 SNPs 각각과 IIP 사이의 연합에 대하여 테스트하였다 (염색체 11p15에서, rs35705950에 대하여 조정하였다). 성별에 추가하여 연령 효과에 대한 각 SNP 연합의 견고성(robustness)을 테스트하기 위하여, 나이와 성별에 대하여 보정된 각 SNP와 IIP 사이의 연합에 대하여 테스트하였다.

[0367] 발현 분석. 두(two)-시료 t-테스트를 이용하여 100개 사례와 94개 대조 사이 간에 폐에서의 차등-유전자 발현에 대하여 테스트하였다. 한 유전자형 군에서 개체들이  $< 5$  없다면, 3개 유전자형 집단에 걸쳐 ANOVA를 통하여 복합된 사례와 대조군을 이용하여 유전자형에 의해 차등 발현에 대하여 또한 테스트하였고; 이 사례에서 희귀한 동형접합체와 이형접합체 군으로 집단화되었다. p-값이  $< .05$ 인 것은 통계학적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0368] 결과

[0369] 게놈-범위 발견(Genome-wide Discovery)

[0370] Illumina 660 Quad 비드칩 상에서 1914건의 자체-보고된 비-히스패닉계 백인 섬유증 IIP 사례의 유전자형을 조사하였다. 이들중, 차례로 또다른 사례의 1차 친족인 증거, 높은 이형접합성, 또는 모든 SNPs에 걸쳐 유전자형의  $> 2\%$ 의 미상에 근거하여(통계학적 방법 참고) 14, 126, 8, 및 150가 배제되었으며; 1616개의 사례가 분석에 포함되었다. 15,352개의 연구의 대조가 Illumina 660 Quad 비드칩 상에서 또한 유전자형이 조사되고, 게놈-범위 아이덴티티-바이-스테이트(identity-by-state) 비교에 근거하여 우리의 사례에 가장 유전적으로 유사한 4683개 대조가 이용되었다.

- [0371] 1)  $MAF > .05$ , 2) 각각 평가된 사례와 대조에서 HWE  $p$ -값  $> 0.0001$ , 3) 미싱이 2% 미만인 경우 사례와 대조 사이의 차등 미싱에 대한  $p$ -값은  $> 0.001$  이며, 그리고 2% 내지 5% 사이의 미싱인 경우,  $> 0.05$ 인 439,828개 SNPs에서 IIP 사례와 대조가 비교되었다.  $p$ -값의 QQ-플롯 (도 5) 또는 추정된 계층 팽창 인자 0.99 어느 것도 임의의 시스템적 편향, 이를 테면 집단 계층화에 관련된 것들을 암시하지 않았다. 각 SNP에서 마이너 대립유전자의 부가 모델에서, 19개의 SNPs가 식별되었으며, 이는 계층-범위 유효성을 가진 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) 연합이 있는 7개 염색체 위치를 나타낸다(도 1 및 표 1). 열성 모델에서 독특한 유전자좌를 나타내는 또다른 계층-범위 유효한 SNP (rs1379326)가 식별되었다 (표 1).
- [0372] 복제 및 메타-분석(Replication and Meta-Analysis)
- [0373] 1027개의 IIP 사례의 복제 코호트와 2138개의 대조에서 20개의 계층-범위 유효한 SNPs와  $5 \times 10^{-8} < P$ -값  $< .0001$  을 가진 추가 178개의 SNPs가 선택되었다(도 1에서 위쪽 라인과 바닥 라인 사이에 있는 SNPs; SNP 위치, 유전자형 및 HWE 정보는 표 3과 4 참고, 198개의 모든 SNPs에 대한 연합 정보는 표 5 참고). 유전자형 품질 관리 후, 181개의 SNPs에서 성공적으로 유전자형이 분석된 876개의 사례와 1890의 대조가 포함되었다. 20개의 계층-범위 유효 SNPs중 13개는 복제 코호트에서  $P < 0.0025$ 에서 IIP와 연합되었고, 이는 20가지 테스트에 대한 보존적 Bonferroni 보정에 대응한다 (표 1, 중간 줄). GWAS로부터 7개 유전자좌를 나타내는 20개의 계층-범위 유효한 SNPs중 18개 (도 2)가 메타-분석에서 계층-범위 유효하였다 (표 1, 마지막 줄). 9개 염색체 위치 (GWAS 유전자좌와 중첩되는 5개와 4개의 추가 유전자좌 (도 3))를 나타내는 추가 25개 SNPs는 메타-분석에서 계층-범위 유효하였다 (표 1).
- [0374] GWAS 발견에서 가장 높게 연합된 SNP, rs868903 ( $PGWAS = 1.3 \times 10^{-22}$ ;  $PMeta = 9.2 \times 10^{-26}$ )는 염색체 11p15에서 MUC5B 유전자의 프로모터 안에 있으며, 이는 IPF 및 FIP와 연합된 것으로 보고되었으며, 다른 연구들에서 확인되었다. MUC2와 TOLLIP 유전자 내의 SNPs가 포함된 MUC5B 영역 내 10개의 추가 SNPs는 통합 분석에서 또한 계층-범위 유효하였으며, 그리고 rs868903와 강력한 LD 안에 있지 않았다 (도 2d). 염색체 5p15에서 SNPs rs2736100 ( $PMeta = 1.7 \times 10^{-19}$ ) 그리고 rs2853676 ( $PMeta = 3.3 \times 10^{-8}$ )는 TERT 유전자 안에 있으며 (도 2a) 그리고 rs1881984 ( $PMeta = 4.5 \times 10^{-8}$ )는 TERC 유전자 부근에 있으며 (도 3a); TERT 및 TERC에 있는 희귀 돌연변이는 FIP 및 IPF와 연합된 것으로 보고되었으며, 그리고 rs2736100은 TERT 유전자에서 이미 보고되었다. 나머지 8개의 계층-범위 유효한 유전자좌는 새로운 IIP 유전자좌들이다 (도 6). 염색체 4q22, 6p24, 10q24, 13q34, 및 19p13 상의 연합 신호중 5개는 단일 유전자에 국소화된 것으로 나타난다. SNP rs2609255 ( $PMeta = 2.2 \times 10^{-11}$ )는 염색체 4q22에서 FAM13A 유전자 (서열 유사성 13을 가진 패밀리, 멤버 A)에 있다(도 3b). SNPs rs10484326 ( $PMeta = 5.5 \times 10^{-9}$ ) 그리고 rs2076295 ( $PMeta = 1.1 \times 10^{-19}$ )는 염색체 6p24에서 DSP 유전자 (테스모플라킨)에 있다 (도 2b). SNPs rs10748858 ( $PMeta = 2.7 \times 10^{-8}$ ), rs2067832 ( $PMeta = 3.7 \times 10^{-8}$ ), 그리고 rs11191865 ( $PMeta = 2.4 \times 10^{-8}$ )는 염색체 10q24에서 OBFC1 유전자 (올리고뉴클레오티드-결합 폴드 함유 1)에 있다 (도 3c). SNP rs1278769 ( $PMeta = 6.7 \times 10^{-9}$ )는 염색체 13q34에서 ATP11A 유전자 (ATPase, 클래스 VI, 유형 11A)에 있다 (도 3d). SNPs rs12610495 ( $PMeta = 1.7 \times 10^{-12}$ ) 그리고 rs2109069 ( $PMeta = 2.4 \times 10^{-11}$ )는 염색체 19p13에서 DPP9 유전자 (이가펩티드-펩티다제 9)에 있다 (도 2g). 다른 3개 염색체 영역 (7q22, 15q14-15, 및 17q21)은 임의의 유전자에서 유효한 SNP를 보유하지 않거나 또는 다중 유전자에서 유효한 연합을 가진 SNPs를 보유하지 않는다 (표 1 및 도 2c, 2e, 2f). 모든 계층-범위 유효한 SNPs에서 추정된 교차비(OR)의 범위는  $\sim 1.1$  내지  $\sim 1.6$ 이다 (표 1; MAF의 1 미만의 ORs는 동일 범위에서 메이저 대립 유전자의 ORs에 대응한다).
- [0375] 계층-범위 유효한 SNPs에 대한 조정된 모델의 조사
- [0376] 이미 발견된 MUC5B 프로모터 SNP (rs35705950; Illumina 660 Quad 비드칩상에서는 아님)에 대한 조정을 위하여, 표 1에서 SNPs에 대한 복제 사례와 동일한 플랫폼에서, 동일한 횟수로 GWAS 발견 사례의 하위세트의 유전자형을 분석하였다. 이들 사례 ( $n=859$ )로부터 미가공 유전자형의 통합 분석을 위한 복제 사례와 대조에 복합시켰다.
- [0377] 각 영역내 다중 독립적 연합 신호들에 대한 증거를 평가하기 위하여, 메타-분석에 근거하여 가장 유효한 SNP에 대하여 조정 후 주어진 영역내 각 SNP와의 연합에 대하여 테스트하였다. 염색체 11p15 영역에 있어서, 우리의 기존 발견과 우리의 현재 연구 집단에서 rs35705950과 IIP 사이에서 관찰된 연합 강도를 고려하여, rs35705950에 대하여 조정하였다 (OR [95%CI]: 4.51 [3.91, 5.21],  $P_{Joint} = 7.21 \times 10^{-95}$ ). rs35705950에 대한 조정 후, 11p15에서 SNPs중 오직 하나(rs4077759)만이 IIP와 정상적으로 연합된 상태로 남아있으며( $P=.03$ ; 표 2), 한편 rs35705950은 모든 모델에서 상당히 유효한 것으로 남아있는데, 이것은 우리가 관찰한 기타 SNPs와의 연합이 rs35705950와 약한 LD 때문임을 암시한다(SNPs가운데 LD의 경우 도 6 참고). 상위 SNP에 대하여 조정한 후 다

른 영역에서 SNPs의 유효성의 감소는 SNPs들중에서 LD와 일관성있으며 (표 6), 그리고 다중 연합 신호에 대한 증거를 제시하지 않는다. TERC 유전자 부근의 SNP rs1881984는 LRRC34 유전자에서 SNP rs6793295에 대하여 조정된 후 더 이상 유효하지 않았다.

[0378] 끝으로, 염색체 11 상의 rs7942850를 제외하고 (Page-adjusted = 0.06) 모든 게놈-범위 유효한 SNPs에 대하여 성별에 추가하여 연령에 대하여 조정하였으며; 모든 SNPs는 조정 후에도 유효한 상태로 유지되었다 (표 6).

[0379] 폐 조직에서 주요 유전자의 발현

[0380] 사례와 대조 간의 차이를 테스트하고, 각 유전자에서 가장 높게 연합된 SNPs에서 유전자형과 이 유전자의 발현의 연합에 관하여 테스트하기 위하여, 정량적 PCR과 실증화된 Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster, City, CA)을 이용하여 100가지 IPF 사례와 94가지 대조의 폐 조직에서 DPP9, DSP, FAM13A, IVD, MUC5B, MUC2, DISP2, OBFC1, WNT3, 및 WNT9B의 발현이 측정되었다. 대조와 비교하였을 때, 사례의 폐 조직에서 MUC5B가 더 많이 발현되고 ( $P = 5.6 \times 10^{-11}$ ), IPF 사례중 rs35705950에 대한 우리의 기존 발현과 일치하며, rs868903은 MUC5B의 발현과 연합되지 않았음이 소규모 연구로부터 우리 결과가 확인되었다. DSP는 대조와 비교하였을 때, 사례에서 더 많이 발현되었고 ( $P = 0.0002$ ), 그리고 rs2076295에서 유전자형에 의해 발현이 상이하였으며 ( $P = 0.002$ ); DSP의 상대적 발현은 위험 대립유전자에서 추정 복사체 수와 함께 증가되었다 (도 4). 대체 스플라이싱(splicing)에 의해 생성된 데스모플라킨의 2개 동소체(isoforms)이 있다. rs2076295는 표적 유전자의 대체 스플라이싱에 연루된 전사 인자 PU.1에 대한 결합 부위 안에 포함되며; 그러나 대체 동소체와 비교하였을 때 주요 동소체의 발현에서 rs2076295 유전자형의 차등 효과에 대한 증거는 볼 수 없었다. 대조와 비교하여 사례에서 ( $P = 0.03$ ) DPP9의 더 높은 발현에 대한 명목적인 증거가 있었지만, rs12610495 ( $P = 0.46$ ) 또는 rs2109069 ( $P = 0.72$ )는 DPP9 발현과 연합되지 않았다. FAM13A, IVD, 또는 OBFC1은 사례와 대조 간의 발현에서 또는 유전자형에 의한 차이가 없었고 (모두  $P > 0.12$ ); MUC2, DISP2, WNT3, 및 WNT9B는 이들 폐 사료에서 거의 발현되지 않거나 또는 발현이 없는 것으로 나타났다.

[0381] GWAS SNPs에 의해 설명되는 질환 위험 변이 백분율

[0382] IIP에 대한 유병률 추정치 범위 (100,000명당 50명 내지 100,000명당 100명)에 걸쳐 변이 성분 모델을 이용하여 연합에 대하여 테스트된 439,828개의 GWAS SNPs 모두에 의해 설명되는 질환 위험 백분율을 추정하였다. GWAS SNPs는 IIP 위험에 있어서 30% (s.e. 2%) 내지 33% (s.e. 3%) 추정치로 설명된다는 것을 알았다. 이 분석에 MUC5B 프로모터 SNP (rs35705950)가 포함되지 않았기 때문에, IIP의 위험에 대한 공통 SNPs의 기여에 대한 보존적 추정치가 있다.

[0383] 논의

[0384] 이들 발견은 공통적 유전적 변이가 간질성 폐 질환 이를 테면 IIP의 위험에 대한 주요 기여인자라는 확실한 증거를 제공한다. 식별된 8개의 새로운 유전적 위험 유전자좌 (4q22, 6p24, 7q22, 10q24, 13q34, 15q14-15, 17q21, 및 19p13)가 식별되었고, IIP에서 이미 보고된 3개의 유전자/유전자좌 (TERC [3q26], TERT [5p15], 그리고 MUC5B [11p15])에서 위험 변종의 역할이 확인되었다. 이 보고 전에 재생가능한 IIP-연합된 공통적인 변종을 가진 유일한 2개 유전자는 TERT와 MUC5B이다. 전체적으로, IIP와 연합된 공통적인 위험 변종은 이 질환이 숙주 방어에서 결함, 세포-세포 유착, 그리고 조기 세포 노화에 의해 주로 중개된다는 것을 암시한다. 더욱이, 이들 발견은 이 복합체 질환에서 중개 시도를 유도하는데 이용될 수 있다.

[0385] 말단 작은 기도에 분비된 뮤신(MUC5B)은 IIP의 발생에 있어서 역할을 하는 것으로 보인다. 이 데이터에서 IIP에 대한 주요 위험 인자로 이미 확인된 MUC5B 프로모터 SNP rs35705950의 효과에 대한 설명 후, 11p15 영역에서 다른 유전자 (MUC2 또는 TOLLIP) 들에서 SNPs의 강력한 효과가 제시되지 않는다. GWAS, 복제, 및 메타-분석에서 가장 강력하게 연합된 SNPs중의 하나인 MUC5B 유전자의 프로모터에 있는 Rs868903 SNP는 rs35705950와 강력한 LD ( $r^2=0.13$ )에 있지 않으며, rs35705950보다는 MUC5B에 대한 전사 시작 부위에 더 근접해있다 (차례로 3 kb vs. 1.5 kb). IIP 환자의 폐 조직은 대조보다는 더 높은 농도의 MUC5B를 가지지만, 이들 MUC5B 프로모터 변종중 어느 것도 IIP 환자에서 MUC5B의 증가된 발현에 대한 전적인 책임을 가지는 것으로 보이지 않고, 이것은 이 질환에서 기타 유전자 변종 또는 환경적 독소가 역할을 한다는 것을 암시한다. 이상조절된 폐 뮤신은 다음 중 하나의 기전을 통하여 섬유 증식을 개시시키거나 악화시킬 가능성이 있다: 1) 변경된 점막 숙주 방어; 2) 폐포 복구 간섭; 또는 3) 폐 뮤신의 과다 생산에 의해 개시되는 섬유증식성 반응을 촉진시키는 직접적 세포 독성 (세포질세망 스트레스 또는 자가사멸(apoptosis)).

[0386] 텔로미어(telomeres)의 길이를 유지시키는 유전자가 IIP의 발생에 있어서 역할을 하는 것으로 보인다. 이 보고

이전에, 폐 섬유증과 TERT 및 TERC 사이의 연합은 TERT와 TERC의 희귀 변종 및 TERT의 공통 변종에 관련되었다. 이들 유전자에서 돌연변이는 폐포 상피 세포에서 단축된 텔로미어와 연합되며, 이들 유전자 변종은 강화된 자가사멸 또는 폐포 상피의 과사 위험을 증가시킬 수 있다. 더욱이, 조로를 닳고, 빈번하게 폐 섬유증이 관련된 선천적 장애인 선천성 이상각화증(dyskeratosis congenita)은 TERT 및 TERC에서 돌연변이와 연합된다. GWAS는 TERT에서 그리고 TERC 부근에서, 그리고 텔로미어 길이에 영향을 주는 또다른 유전자, OBFC1에서 공통 변종을 확인하였다 (PMeta =  $2.4 \times 10^{-08}$ ). OBFC1에서 공통 변종은 일반 집단에서 인간 백혈구 텔로미어 길이의 2가지 GWAS 연구에서 텔로미어 길이와 연합되었다. 이들 유전자와 연합된 위험은 희귀 변종에 국한되지 않으며, 공통 위험 변이를 나타낼 수 있는 것으로 보인다. 전체적으로, 이들 발견은 폐 섬유증의 발병기전에서 텔로미어 길이의 중요성과 조기 세포 노화의 중요성을 강조한다.

[0387] 이 결과는 IIP 발생 위험에서 세포-세포 유착 변화를 시사한다. DSP 유전자에서 변종은 IIP와 강력하게 연합되어 있으며, 그리고 IIP 환자의 폐 조직에서 DSP의 발현과 연합된다. DSP 유전자는 인접 세포를 단단히 연결시키고, 세포 막에 세포 골격을 묶어주는 다른 단백질 (플라코고빈(plakoglobin) 및 플라코필린(plakophilins))과 역동적 구조를 형성하는 유착성 세포간 분자인 데스모솜(desmosome)의 성분인 단백질 데스모플라킨을 인코딩한다. 데스모솜은 기계적인 스트레스를 겪는 조직 (이를 테면 폐의 말초 부분)의 통합성을 유지하는데 특히 중요하며, 데스모솜의 교란은 상피 항상성(homeostasis)을 파괴한다는 강력한 증거가 있다. DSP에서 돌연변이는 부정맥 유발성 우심실 이형성, 각질피부증, 그리고 탈모와 연합되며, 질환에서 조직 일체성 상실에 데스모플라킨의 직접적 연루를 나타낸다. 더 구체적으로, DSP에서 돌연변이는 마우스 심장 조직에서 과다발현에 근거하여 심장 간질섬유증과 연합되어 있다. DSP 관련에 대한 추가 가능한 기전은 폐 섬유증에서 일관되게 관찰되는 wnt/ $\beta$ -카테닌 신호생성 경로에서 변형을 통한 것이다. 데스모플라킨은 데스모솜의 또다른 성분,  $\gamma$ -카테닌의 조절을 통하여 wnt/ $\beta$ -카테닌 신호생성 경로에 영향을 주는 것으로 나타났다. IIP에서 DSP의 과다발현이 rs2076295의 변종 대립 유전자와 연합된다는 이들 연구 및 발견은 폐 섬유증에 기여하는 DSP의 유전적 변이의 역할에 대한 생물기계적인 또는 생물학적인 강력한 이론적 근거로 제시된다.

[0388] 상기 결과는 IIP 발생 위험에 다른 세포 유착 분자들이 연루됨을 나타낸다. DPP9 유전자는 IPF의 섬유모세포 좌에서 발현되지만, 인접 건강한 폐에서는 발현되지 않는 섬유모세포 활성화 단백질로써 동일한 단백질 패밀리에 속한다. DPP9는 상피에서 발현되며, 인간 배아 신장 세포에서 세포 유착을 변경시키는 것으로 보인다. 또한, 카테닌 캐드헤린-연합된 단백질 알파 3 (CTNNA3) 유전자는 통합 분석에서 거의 유효하였으며 (PMeta =  $9.8 \times 10^{-07}$ ), 10q22에 위치하며, 그리고  $\beta$ -카테닌과 물리적으로 상호작용하는 세포 유착 분자이며, 세포 유착을 증대한다. 전체적으로, 이들 발견은 폐 세포-세포 유착에서 결함에 의해 또는 폐의 기계적인 당김(stretch)과 연합된 스트레스를 수용할 수 없는 세포골격의 결함에 의한 것임을 암한다.

[0389] FAM13A는 저산소증에 반응하는 신호 변환 유전자이며, 그리고 이 유전자에서 SNP (rs7671167)는 만성 폐쇄성 폐 질환에서 보호성인 것으로 최근에 밝혀졌다. 다른 게놈-범위 유효한 유전자좌는 단일 유전자에 잘 국소화되지 않지만, 흥미로운 후보이기는 하다. IIP와 연합된, 염색체 17q21에서 1.14 Mb 범위의 강력한 LD에 모두 존재하는 몇 가지 표지가 있다. IIP에서 관찰된 wnt 신호 변화를 고려할 때, 이들 유전자중 명백한 후보는 WNT3 유전자이지만, 폐에서 WNT3 발현에 대한 증거는 찾지 못하였다. 17q21은 큰 (>1 Mb) 역전 다형성과 질환-연합된 더 적은 복수 수 변종 (CNVs)을 가진 구조적으로 복잡한 유전적 영역이다. 흥미로운 것은, 이 영역에서 유전자 LRRC37A와 LRRC37A2는 염색체 3에 있는 TERC 유전자에 인접한 LRRC34 유전자와 동일한 패밀리에 있으며, 복제 시료에서 가장 강력한 연합 신호중 하나를 가진다. 염색체 17q21 영역과 염색체 11p15에서 복잡한 유전 영역 모두에서, IIP와 이러한 관찰된 연합의 유전적 구성을 더 특징화하기 위하여 딥(deep) 시퀀싱 및 어레이-기반 복사 수 측정에 이어서, 가상 유전자/대립유전자/CNVs의 기능 테스트가 필수적일 것 같다. 폐 섬유증은 발달 경로 또는 이상 폐 복구 활성화로 인한 것이라고 제안되었지만, 이러한 발견은 이들 기전이 숙주 방어 또는 세포-세포 유착에서 주요 결함보다 2차적 원인이라는 것을 암시한다. 폐 상피의 통합성에 관련된 유전자 (DSP, DPP9, 및 CTNNA3) 그리고 폐 유신 (MUC5B)은 유전적 위험 변종이기 때문에, 이들 기전에서 결함이 폐 섬유증 발생의 주요 원인일 가능성이 있다. 간질성 폐 질환의 다른 형태의 발생에서 환경적 노출(가령, 담배 연기, 석면 및 규소에 노출)의 중요성을 고려할 때, 공통적인 흡입된 입자들, 이를 테면 수년에 걸쳐 흡연 또는 공기 오염과 연합된 입자들은 폐 숙주 방어 또는 세포-세포 유착에 결함이 있는 사람들에서 과장된 간질성 손상의 원인이 된다는 것이 논리적이다. 단축된 텔로미어와 후속적으로 조기 세포 노화는 숙주 방어를 변경시킬 가능성이 있고, 석면 또는 담배 연기와 유사하게 폐에게 "숙주 방어 공격"을 강화시킬 수 있다. 따라서, 수년에 걸쳐 강화된 환경적 노출을 통하여, 주요 항상성 기전에서 내생적 결함 또는 숙주 방어에 있어서 미묘한 결함을 통한 과도한 폐 손상이 폐 섬유증의 발달로 이어질 수 있다. 이러한 복합 질환에 대하여 약물가능한 표적으로 간주될

때, 숙주 방어 및 세포-세포 유착에 더 주의를 기울여야만 한다.

[0390] 본 발견은 IIP의 미래 유전적, 진단학적 그리고 약리학적 연구에 실질적으로 영향을 주어야 한다. 본 명세서에서 보고된 누적된 GWAS SNPs는 IIP 발생 위험에서 가변성의 1/3을 대략적으로 설명하며, 이는 희귀 변이, 후성 유전적 특징 및 유전자-환경 상호작용의 연구에 추가하여 더 큰 코호트에서 공통 변이의 추가 검사가 타당함을 제시한다. 이들 질환의 임상적 현시는 잘 정의되어 있지만, IIP의 각 유형이 별개의 예후를 가질 수 있는 다중 유전자 변종에 의한 것이며, 상이한 약리학적 중재에 반응할 것이라는 것이 점점 더 명확해지고 있다. 결론적으로, 앞으로의 치료요법적 시험에서 IIP 대상의 유전자형의 분석이 선택적 환자에서 효과적인 물질을 확인함으로써 약물 개발에 영향을 미칠 수 있다. 사실, IIP 시험에서 약리유전적 방법에 대한 집중의 부재가 이들 질환 과정을 변경시키는 물질이 거의 발견되지 않는 이유의 설명이 될 것이다. 더욱이, IIP의 유전적 이질성은 유전적 변종의 특징화가 IIP의 유형을 재정의하는데 유용하며, 따라서 환자와 그의 가족에게 좀더 정확한 예후 정보를 제공할 수 있는 것을 암시한다.

[0391] 명세서에서 설명된 실시예들 및 구체예들은 단지 설명을 목적으로 제시된 것이며, 이들에 근거하여 다양한 변형 또는 변화가 당업자들에게 암시될 것이며, 이는 본 출원의 사상 및 범위 그리고 첨부된 청구범위의 범위내에 포함된다. 본 명세서에서 언급된 모든 공개물, 특허, 특허 출원, 웹사이트 그리고 데이터베이스는 모든 목적을 위하여 이들의 전문이 참고자료에 편입된다.

표 1

				발견 GWAS				복제				메타분석	
	위치 <sup>a</sup>	유전자 <sup>b</sup>	다이너	MAF	MAF	OR	P-값 <sup>c</sup>	MAF	MAF	OR	P-값 <sup>c</sup>	P-값 <sup>c</sup>	
부가 모델 GWAS (P-값 < 5×10 <sup>-8</sup> )													
Chr. 5p15													
	rs2736100	1339516	TERT	C	0.43	0.51	0.73 (0.67, 0.79)	0.43	0.50	0.74 (0.66, 0.85)	5.59e-06	2.27e-18	
Chr. 6p24													
	rs2076295	7508231	DSP	T	0.54	0.44	1.43 (1.32, 1.55)	0.52	0.46	1.26 (1.11, 1.42)	3.00e-04	4.74e-19	
	rs3778337	7510684	DSP	A	0.35	0.28	1.31 (1.20, 1.43)	0.32	0.30	1.08 (0.95, 1.24)	0.25	4.01e-08	
Chr. 7q22													
	rs4727443	99431282	A	0.46	0.39	1.30 (1.20, 1.41)	0.42	0.40	1.12 (0.98, 1.27)	0.088	7.16e-09		
Chr. 11p15													
	rs668903	1199266	T	0.38	0.49	0.64 (0.59, 0.70)	0.40	0.48	0.74 (0.65, 0.84)	4.25e-06	9.27e-27		
	rs7934606	1083945	MUC2	C	0.52	0.42	1.52 (1.40, 1.65)	0.51	0.40	1.59 (1.40, 1.81)	9.38e-13	4.80e-33	
	rs6421972	1086494	MUC2	C	0.52	0.42	1.51 (1.39, 1.64)	0.51	0.40	1.59 (1.40, 1.80)	1.09e-12	1.70e-32	
	rs7480563	1091649	MUC2	C	0.42	0.51	0.69 (0.64, 0.75)	0.45	0.50	0.83 (0.73, 0.94)	0.0036	8.75e-19	
	rs7942850	1058900	C	0.46	0.38	1.38 (1.27, 1.50)	0.42	0.39	1.16 (1.02, 1.32)	0.026	8.87e-14		
	rs4077759	1095976	C	0.30	0.37	0.74 (0.67, 0.80)	0.33	0.36	0.87 (0.76, 0.99)	0.032	8.16e-13		
	rs2334659	1313639	A	0.12	0.16	0.71 (0.63, 0.80)	0.12	0.17	0.68 (0.56, 0.81)	3.67e-05	8.01e-13		
	rs7122936	1331032	C	0.33	0.40	0.76 (0.67, 0.85)	0.33	0.39	0.76 (0.67, 0.85)	6.18e-05	1.05e-11		

[0392]

[0393]

Chr. 15q14-15	38504594	G	발견 GWAS				복제				메타-분석
			0.42	0.49	0.77 (0.71,0.84)	1.86e-09	0.40	0.47	0.74 (0.65,0.83)	1.74e-06	
rs2034650											2.06e-14
rs1992272	38446262	DISP2	T	0.29	0.35	0.78 (0.71,0.85)	3.49e-08	0.27	0.33	0.77 (0.67,0.88)	2.90e-11
Chr. 17q21											
rs1981997	41412603	MAPT	A	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.78)	2.52e-08	0.17	0.22	0.72 (0.61,0.85)	7.95e-12
rs17563986	41347100	MAPT	G	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.78)	3.39e-08	0.17	0.22	0.68 (0.61,0.85)	1.39e-11
rs8070723	41436901	MAPT	G	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.79)	3.87e-08	0.18	0.22	0.74 (0.63,0.87)	4.21e-11
Chr. 19p13											
rs12610495	4668672	DPP9	G	0.34	0.29	1.29 (1.18,1.41)	9.57e-09	0.34	0.28	1.32 (1.15,1.51)	2.24e-12
rs2109069	4670443	DPP9	A	0.36	0.31	1.28 (1.18,1.40)	1.22e-08	0.35	0.30	1.24 (1.09,1.42)	6.49e-11
발상 보편 GWAS ( $P\text{-값} < 5 \times 10^{-9}$ )											
Chr. 8p23											
rs1379326	4605218	CSMD1	C	0.29	0.26	1.78 (1.45, 2.19)	5.74e-09	0.28	0.26	1.21 (0.87, 1.68)	3.75e-08

<sup>a</sup>NCBI Build 36에 근거, <sup>b</sup>SNP가 유전자의 코딩 영역안에 있을 때 유전자의 이름, <sup>c</sup>성별에 대하여 조정됨  
MAF: 마이너 대립유전자 빈도, 사례와 대조군의 복합에서 마이너 대립유전자로 정의된 마이너 대립 유전자, OR: 마이너 대립유전자에 대한 교차비;  
CI: 신뢰구간

표 2

메타-분석에서 계층-별 위 유전형 연관자력 (GWAS  $5 \times 10^{-8} < P\text{-값} < 0.0001$  및 메타-분석  $P\text{-값} < 5 \times 10^{-8}$ )

	위치 <sup>a</sup>	유전자 <sup>b</sup>	다이나미 대립형질 <sup>c</sup>	발견 GWAS			재-검			메타-분석	
				MAF 사례	MAF 효과	OR (95% CI)	$P\text{-값}^c$	MAF 사례	MAF 효과	OR (95% CI)	$P\text{-값}^c$
Chr. 3q26											
rs1881984	170647153		G	0.39	0.33	1.26 (1.16, 1.37)	3.80e-06	0.38	0.33	1.21 (1.06, 1.38)	0.0049
rs10938599	170674795	MYWN	T	0.30	0.24	1.30 (1.18, 1.43)	3.90e-07	0.30	0.24	1.35 (1.17, 1.55)	5.77e-11
rs1897392	170692346		T	0.32	0.26	1.30 (1.19, 1.42)	3.71e-07	0.33	0.26	1.34 (1.17, 1.53)	5.81e-11
rs8793295	171001149	LRRC34	C	0.32	0.26	1.30 (1.19, 1.42)	3.20e-07	0.33	0.26	1.37 (1.20, 1.56)	1.30e-11
Chr. 4q22											
rs2699255	90030218	FAM13A	G	0.28	0.21	1.29 (1.18, 1.42)	5.27e-06	0.28	0.21	1.47 (1.27, 1.70)	3.17e-11
Chr. 5p15											
rs2853978	1341547	TER7	T	0.23	0.28	0.77 (0.70, 0.84)	8.99e-07	0.24	0.28	0.88 (0.75, 0.99)	0.043
Chr. 6p24											
rs10484326	7503317	DSP	C	0.20	0.25	0.77 (0.70, 0.85)	3.41e-07	0.22	0.24	0.84 (0.73, 0.98)	0.026
Chr. 10q24											
rs10749858	105629504	OBFC1	G	0.36	0.41	0.81 (0.74, 0.88)	1.24e-05	0.35	0.40	0.80 (0.70, 0.91)	9.00e-4
rs2087832	105633124	OBFC1	G	0.45	0.5	0.80 (0.74, 0.87)	4.73e-07	0.46	0.49	0.95 (0.78, 0.97)	0.017
rs11191895	105682832	OBFC1	G	0.45	0.51	0.80 (0.74, 0.87)	2.82e-07	0.46	0.50	0.88 (0.76, 0.97)	0.017

[0395]

			대립형 allele	MAF 사레	발견 GWAS		복제		메타-분석
	위치 <sup>a</sup>	유전자 <sup>b</sup>		MAF 사레	MAF 사레	OR (95% CI) P <sup>c</sup>	MAF 사레	MAF 사레	P <sup>c</sup>
Chr. 11p15									
rs2301180	1063767		C	0.48	0.43	1.25 (1.16, 1.35)		0.42	0.0043
rs3829223	1266982	TOLLIP	C	0.43	0.49	0.78 (0.72, 0.84)		0.50	0.0015
rs2857476	1237710	MUC5B	C	0.44	0.50	0.78 (0.71, 0.84)		0.51	0.01
Chr. 13q34									
rs1278786	112564628	ATP11A	A	0.20	0.24	0.79 (0.72, 0.86)		0.24	0.0029
Chr. 15q14-16									
rs1007177	38438130	D/SP2	A	0.29	0.34	0.78 (0.71, 0.85)		0.33	7.94e-05
rs10518693	38487314	IVD	T	0.44	0.39	1.23 (1.14, 1.34)		0.41	8.62e-05
Chr. 17q21									
rs393152	41074926	CRHR1, C1 7orf69	G	0.17	0.23	0.72 (0.66, 0.80)		0.22	0.016
rs12373139	41276910	IMPS	A	0.17	0.22	0.71 (0.64, 0.79)		0.22	8.81e-05
rs17660703	41281077	LOC10012 8977	T	0.21	0.26	0.79 (0.71, 0.86)		0.25	0.0027
rs2532274	41602941	KIAA1267	G	0.17	0.23	0.72 (0.66, 0.80)		0.23	9.79e-05
rs2532269	41605885	KIAA1267	C	0.17	0.23	0.71 (0.64, 0.79)		0.22	2.71e-05

[0396]

	위치 <sup>a</sup>	유전자 <sup>b</sup>	다이너 대립형 질	발견 GWAS			복제			메타-분석	
				MAF 사해	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값 <sup>c</sup>	MAF 사해	MAF 대조		OR (95% CI)
rs2088092	41645797	K/A41267	A	0.17	0.22	0.71 (0.64, 0.76)	1.04e-07	0.17	0.22	0.72 (0.61,0.85)	7.64e-05
rs109201	42145388	NSF	G	0.16	0.21	0.71 (0.64, 0.79)	2.33e-07	0.16	0.20	0.74 (0.63,0.88)	0.00051
rs109533	42184068	NSF	A	0.16	0.21	0.72 (0.64, 0.80)	5.19e-07	0.16	0.20	0.74 (0.62,0.87)	0.00035
rs415430	42214305	WW73	C	0.16	0.21	0.72 (0.65, 0.80)	7.89e-07	0.17	0.21	0.77 (0.65,0.91)	0.0021

<sup>a</sup>NCBI Build 36에 근거, <sup>b</sup>SNP가 유전자의 코딩 영역안에 있을 때 유전자의 이름, <sup>c</sup>성별에 대하여 조정됨

MAF: 다이너 대립유전자 빈도; 사해와 대조군의 복합에서 다이너 대립유전자로 정의된 다이너 대립 유전자; OR: 다이너 대립유전자에 대한 교차비; CI: 신뢰구간

표 3

복제 세트에서 취한 198 개 모든 SNPs 에 대한 발견 세트내 사례와 대조중에서 유전자유형 카운트와 Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) P-값

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형 질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>
Chr. 1										
rs12128329	64698479	A/G	207	783	625	0.12	525	1983	1991	0.37
rs1995785	161599245	A/G	81	503	1031	0.06	127	1304	3065	0.43
rs6428467	196777745	C/A	62	532	1022	0.54	125	1250	3125	1.00
rs7525504	221934254	G/A	240	841	534	<0.01	879	2181	1437	0.32
rs3738383	221972155	G/A	41	556	1019	<0.01	239	1532	2728	0.21
Chr. 2										
rs17247006	2511991	A/G	30	423	1163	0.28	79	960	3459	0.19
rs10495536	6498196	A/G	49	458	1109	0.86	159	1496	2842	0.03
rs2354382	51680424	C/T	19	305	1287	0.79	30	679	3774	1.00
rs1879219	76771091	G/A	180	689	746	0.28	593	2068	1825	0.85
rs1369523	125855752	T/C	56	458	1101	0.35	204	1468	2815	0.47
rs1836676	125858674	A/G	57	458	1100	0.27	205	1468	2809	0.47
rs10174598	140429825	C/T	271	714	631	<0.01	580	2101	1815	0.48
rs12469218	148949526	A/G	97	522	996	0.01	162	1469	2868	0.12
rs7578722	169761122	C/T	154	613	848	0.01	274	1782	2442	0.03
rs4668123	169761751	T/C	154	613	849	0.01	274	1782	2441	0.03
rs2302696	169761826	T/C	158	620	838	0.01	284	1808	2408	0.02
rs11687903	169765968	G/T	167	635	813	0.01	310	1860	2326	0.02
rs2284675	169767205	A/G	166	632	814	0.01	303	1861	2333	0.01

[0397]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <i>P</i> <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <i>P</i> <sup>f</sup>
rs9646792	176546391	A/C	348	732	536	<0.01	773	2239	1487	0.17
rs13415895	240625254	C/A	67	540	1009	0.65	145	1333	3006	0.88
Chr. 3										
rs13091584	7380044	C/T	391	878	347	<0.01	1074	2212	1211	0.31
rs12638703	9227998	T/C	43	494	1078	0.15	93	1135	3268	0.68
rs1532898	44897145	C/A	189	674	753	0.05	346	1856	2298	0.29
rs6798211	69670985	T/C	26	409	1181	0.19	113	1303	3083	0.08
rs697954	109117605	G/A	374	774	468	0.12	1165	2248	1079	0.95
rs1881984	170947153	G/A	245	759	611	0.71	488	2013	1985	0.52
rs10936599	170974795	T/C	143	669	804	0.81	260	1668	2572	0.66
rs1997392	170992346	T/C	162	706	748	0.86	317	1735	2448	0.70
rs6793295	171001149	C/T	162	711	743	0.69	320	1740	2440	0.67
rs9844738	185664502	T/C	96	566	954	0.33	332	1760	2405	0.68
Chr. 4										
rs4518326	13069051	A/G	16	415	1183	<0.01	107	1078	3309	0.09
rs16877848	25584209	T/C	20	428	1168	<0.01	138	1173	3187	0.02
rs340199	86569707	C/A	216	678	722	0.01	632	2126	1730	0.61
rs2869358	86600804	G/A	180	681	754	0.17	528	2140	1826	0.01
rs4488910	87581858	C/T	27	363	1226	1.00	117	1188	3194	0.61
rs6830970	89996104	G/A	156	686	774	0.82	596	2053	1849	0.50
rs2609255	90030218	G/T	121	602	891	0.18	222	1445	2816	0.04
rs10019681	90051555	T/C	58	509	1047	0.75	251	1645	2602	0.71
rs2869967	90088355	C/T	210	707	699	0.14	769	2139	1592	0.27

[0398]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE P <sup>f</sup>
rs7671167	90103002	T/C	326	776	506	0.36	1177	2201	1114	0.19
rs1921679	90109807	T/C	124	681	811	0.27	494	1989	2017	0.92
rs16996143	90116382	A/G	124	679	810	0.27	501	1981	2010	0.71
rs11737182	90117499	T/C	124	682	810	0.25	499	1990	2011	0.84
rs6849143	90147512	T/C	219	726	671	0.31	790	2120	1589	0.07
rs12505696	90150093	T/C	277	754	585	0.22	584	2001	1911	0.10
rs6828137	90278457	T/G	300	780	536	0.58	1042	2169	1287	0.03
rs756345	90292237	A/G	167	669	779	0.20	587	2059	1850	0.72
rs11727778	102641245	C/T	88	581	947	1.00	169	1450	2881	0.45
rs2130910	187823204	C/T	378	764	474	0.04	1148	2279	1071	0.37
Chr. 5										
rs2736100	1339516	C/A	329	731	556	<0.01	1154	2287	1059	0.27
rs2853676	1341547	T/C	80	571	964	0.78	340	1803	2356	0.88
rs30364	55865133	T/G	319	790	507	0.72	1012	2264	1211	0.47
rs9326761	108497343	G/A	160	756	700	0.03	431	1830	2239	0.05
rs2217649	108502065	G/A	90	614	912	0.35	205	1490	2805	0.69
rs13385	139693062	A/G	75	523	1018	0.45	241	1677	2582	0.15
rs31874	140349502	C/T	135	601	880	0.03	416	1904	2180	1.00
rs702390	140422393	A/G	298	727	591	0.01	890	2264	1346	0.28
rs31850	140459806	G/A	367	759	490	0.03	1118	2256	1126	0.88
rs2963163	161634659	T/C	6	202	1408	0.84	28	727	3743	0.30
Chr. 6										
rs4959432	7336920	G/A	10	247	1359	0.87	23	531	3946	0.26

[0399]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>
rs10484325	7502047	C/T	52	513	1051	0.30	108	1208	3182	0.65
rs10484326	7503317	C/T	68	520	1028	0.82	288	1666	2546	0.50
rs2076295	7508231	G/T	479	777	359	0.19	889	2219	1385	1.00
rs3778337	7510884	A/G	200	718	698	0.47	346	1869	2285	0.19
rs2076302	7515962	A/G	65	474	1073	0.16	246	1561	2688	0.33
rs3134603	32233980	A/G	34	432	1150	0.45	72	949	3476	0.44
rs3134943	32255739	T/C	30	445	1139	0.09	76	973	3449	0.45
rs3132946	32298006	A/G	27	436	1152	0.05	71	944	3485	0.44
rs9267992	32328375	G/A	34	454	1128	0.14	81	1008	3410	0.51
rs3129860	32509057	A/G	38	464	1111	0.21	75	1006	3409	0.95
rs9271366	32694832	G/A	38	459	1119	0.28	76	1008	3415	0.84
rs6911621	35637003	T/C	125	687	803	0.20	488	2009	2000	0.64
rs2766535	35799760	A/G	422	803	390	0.84	984	2240	1274	1.00
rs961918	100762389	C/T	169	660	787	0.08	342	1711	2447	0.08
rs1932103	130461745	A/G	14	343	1259	0.09	46	746	3706	0.22
Chr. 7										
rs13225346	1833442	C/T	381	821	414	0.52	855	2252	1379	0.24
rs7783715	1889911	T/C	287	753	576	0.14	594	2162	1735	0.05
rs4994763	1895349	C/T	298	763	546	0.28	643	2176	1653	0.09
rs962060	31361662	C/T	41	504	1071	0.04	124	1157	3218	0.11
rs2283017	99412694	G/A	331	792	493	0.69	711	2109	1673	0.29
rs4727443	99431282	A/C	338	813	465	0.65	711	2121	1657	0.45
rs941289	99516427	G/A	184	710	722	0.65	397	1820	2282	0.22

[0400]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <i>P</i> <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <i>P</i> <sup>f</sup>
rs2261360	99530929	T/G	146	658	812	0.44	284	1633	2582	0.24
rs720547	123862730	G/A	104	632	880	0.56	226	1563	2707	1.00
Chr. 8										
rs1379326	4605218	C/T	164	621	831	<0.01	269	1824	2405	<0.01
rs9650356	15796632	A/G	54	548	1014	0.05	138	1273	3088	0.64
rs17577994	20930275	A/G	174	632	810	<0.01	354	1813	2331	0.97
rs10504290	60315650	A/G	62	397	1157	<0.01	91	1200	3203	0.09
rs6471845	61011882	T/G	215	706	695	0.10	672	2174	1652	0.33
rs979564	79738714	T/C	81	555	980	0.83	151	1403	2943	0.33
rs279968	94129515	C/A	396	750	470	0.01	891	2346	1262	<0.01
rs1467044	120956222	G/A	298	753	561	0.11	967	2211	1305	0.59
rs11781657	120958423	G/T	298	754	564	0.10	965	2218	1314	0.61
rs9987332	121003144	A/G	254	749	613	0.32	852	2179	1468	0.39
rs7005380	121023054	A/G	166	695	755	0.73	617	2051	1831	0.27
Chr. 9										
rs7022345	7163752	A/G	27	454	1135	0.01	158	1303	3038	0.21
rs2820917	7182313	A/G	19	432	1165	<0.01	125	1186	3188	0.24
rs10963084	17394464	T/C	152	607	857	<0.01	281	1824	2394	0.01
rs541131	137692055	G/A	278	804	534	0.41	627	2140	1732	0.43
Chr. 10										
rs2441727	67894892	G/A	6	217	1391	0.57	8	471	4010	0.15
rs10997263	68052141	C/A	232	791	593	0.23	601	1982	1917	0.01
rs10822856	68053979	C/T	231	788	595	0.27	600	1974	1920	0.01

[0401]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <i>P</i> <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <i>P</i> <sup>f</sup>
rs2901088	92431533	T/C	166	708	741	0.91	566	2141	1790	0.06
rs1936606	92432636	T/C	166	708	742	0.91	565	2139	1788	0.06
rs1936602	92435233	T/C	247	764	605	0.83	807	2277	1412	0.04
rs2902638	105626979	C/T	125	679	812	0.33	262	1670	2567	0.69
rs10748858	105629504	G/T	221	721	674	0.21	772	2145	1582	0.34
rs2067832	105633124	G/A	335	777	502	0.29	1138	2258	1103	0.81
rs1980653	105644154	A/G	334	778	501	0.31	1138	2256	1103	0.83
rs11191865	105662832	G/A	340	774	502	0.19	1159	2235	1105	0.68
rs9419958	105665936	T/C	18	319	1279	0.80	73	1125	3302	0.04
rs9420907	105666455	C/A	18	319	1279	0.80	73	1124	3302	0.04
rs7074532	105692032	G/T	167	680	769	0.36	327	1776	2395	0.97
rs7073827	105698783	C/T	183	704	728	0.54	361	1837	2287	0.80
Chr. 11										
rs10751635	1052990	G/A	380	804	431	0.92	824	2183	1483	0.69
rs2301160	1053767	C/T	379	808	429	1.00	826	2185	1482	0.69
rs7942850	1058900	C/T	346	801	469	0.92	642	2156	1702	0.34
rs2071174	1063712	C/T	121	677	818	0.25	497	2016	1979	0.64
rs7396030	1073364	A/G	41	431	1140	1.00	199	1423	2862	0.20
rs7103978	1078815	G/A	2	218	1396	0.03	42	764	3694	0.73
rs7934606	1083945	T/C	430	825	361	0.37	794	2179	1521	0.78
rs6421972	1086494	T/C	428	820	363	0.45	794	2178	1518	0.81
rs7480563	1091649	C/T	270	811	535	0.22	1165	2220	1092	0.59
rs4077759	1095976	C/T	153	675	788	0.64	614	2107	1775	0.80

[0402]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>
rs6421966	1116979	G/T	32	410	1174	0.69	140	1292	3044	0.84
rs868903	1199266	T/C	219	788	604	0.14	1057	2260	1172	0.63
rs2735727	1214035	A/G	232	773	611	0.64	885	2186	1415	0.45
rs2857476	1237710	C/T	296	836	484	0.06	1156	2219	1123	0.37
rs12417955	1240803	G/A	295	830	490	0.09	1151	2202	1130	0.24
rs3829223	1256982	C/T	298	800	517	0.72	1110	2211	1155	0.42
rs3793964	1258558	T/C	171	682	763	0.33	656	2081	1760	0.31
rs2334659	1313639	A/G	20	349	1247	0.48	127	1218	3153	0.48
rs7122936	1331032	C/A	168	733	713	0.34	710	2129	1653	0.57
rs7944761	1361414	C/T	256	775	585	1.00	891	2242	1362	0.59
rs4752744	1674842	G/A	13	286	1317	0.67	23	599	3878	1.00
rs11036021	40668015	T/G	438	818	360	0.58	1051	2206	1238	0.27
rs2736601	61462097	T/C	11	248	1357	1.00	19	539	3942	0.90
rs2727267	61462692	A/G	11	248	1357	1.00	19	539	3942	0.90
Chr. 12										
rs12310569	6567614	A/G	46	483	1087	0.44	113	1115	3270	0.13
rs10845459	12099918	G/A	335	844	436	0.05	1147	2193	1157	0.10
Chr. 13										
rs1278760	112579676	T/C	166	748	702	0.12	633	2073	1773	0.50
rs1278769	112584628	A/G	62	535	1018	0.44	270	1647	2565	0.81
Chr. 14										
rs12879458	45894992	T/C	58	476	1080	0.56	104	1157	3237	0.95
rs10139381	46152755	C/T	76	621	919	0.03	363	1736	2389	0.06

[0403]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE $P^f$	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE $P^f$
rs2781413	97038740	C/T	110	598	904	0.43	412	1807	2275	0.05
rs1552126	97063843	C/T	317	835	464	0.10	790	2147	1560	0.28
Chr. 15										
rs1007177	38439130	A/G	145	650	821	0.33	550	1997	1949	0.28
rs1992272	38446262	T/C	149	644	823	0.17	558	1994	1946	0.18
rs2289332	38471072	G/A	249	715	650	0.03	809	2149	1540	0.22
rs11636361	38475120	G/A	262	720	634	0.02	849	2174	1470	0.38
rs10518693	38487314	T/C	331	756	529	0.04	714	2073	1713	0.04
rs2034650	38504594	G/A	304	751	558	0.07	1090	2193	1215	0.11
rs603104	38544327	A/C	285	785	544	0.96	960	2235	1301	1.00
rs1849210	52413032	G/A	96	514	1006	0.01	159	1483	2856	0.05
rs351219	72276260	C/T	187	795	634	0.01	675	2063	1756	0.09
rs6496932	83626571	A/C	46	432	1136	0.52	178	1371	2938	0.25
rs1828481	83641916	C/A	315	763	538	0.14	637	2126	1735	0.75
rs7172789	83644521	C/T	315	761	539	0.12	636	2122	1732	0.75
rs11858744	83684068	T/C	315	758	539	0.10	636	2118	1736	0.82
rs16977252	83727844	G/A	152	660	804	0.34	286	1712	2502	0.78
rs6496044	83868310	G/A	260	729	627	0.05	491	2022	1986	0.50
rs10520597	83971259	A/G	228	730	658	0.26	439	1995	2065	0.18
rs11633855	96054298	C/T	246	722	648	0.06	528	2082	1887	0.21
rs1441479	96057306	C/T	241	724	651	0.09	516	2076	1890	0.14
Chr. 16										
rs17139255	6047175	G/T	61	498	1057	0.81	115	1233	3148	0.70

[0404]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE <sup>f</sup>
rs1548857	6576606	A/C	9	230	1375	1.00	19	493	3988	0.35
rs4843650	86240987	G/A	223	802	591	0.07	794	2172	1530	0.62
Chr. 17										
rs393152	41074926	G/A	56	439	1121	0.11	243	1549	2707	0.27
rs417968	41084159	G/A	72	541	1003	1.00	328	1688	2484	0.08
rs1635291	41107696	G/A	62	507	1047	0.94	298	1629	2570	0.07
rs7215239	41123556	C/T	60	506	1050	1.00	294	1629	2572	0.10
rs12373139	41279910	A/G	55	433	1127	0.11	240	1534	2721	0.21
rs17690703	41281077	T/C	78	523	1015	0.33	339	1638	2511	<0.01
rs17563986	41347100	G/A	54	434	1127	0.13	242	1539	2711	0.23
rs1981997	41412603	A/G	54	433	1128	0.13	241	1544	2715	0.27
rs8070723	41436901	G/A	54	436	1126	0.15	241	1546	2713	0.29
rs7225002	41544850	G/A	201	735	679	0.91	761	2164	1572	0.73
rs2532274	41602941	G/A	57	449	1107	0.17	247	1578	2664	0.50
rs2532269	41605885	C/T	55	439	1117	0.16	243	1551	2697	0.31
rs2668692	41648797	A/G	54	425	1121	0.09	241	1497	2704	0.08
rs183211	42143493	A/G	52	503	1061	0.46	277	1592	2631	0.08
rs169201	42145386	G/A	42	422	1152	0.64	216	1466	2814	0.17
rs7224296	42155230	G/A	89	556	971	0.44	379	1738	2381	0.02
rs199533	42184098	A/G	42	423	1147	0.71	212	1469	2817	0.24
rs415430	42214305	C/T	40	435	1139	0.93	207	1488	2797	0.62
Chr. 18										
rs367024	10388673	T/C	54	505	1057	0.57	128	1171	3201	0.10

[0405]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HWE P <sup>f</sup>
Chr. 19										
rs12610495	4668672	G/A	210	691	715	0.04	377	1875	2247	0.64
rs2109069	4670443	A/G	233	707	673	0.04	426	1944	2123	0.55
rs10417008	54895365	C/T	43	416	1157	0.45	156	1371	2966	0.92
rs306477	61181585	T/C	336	814	464	0.58	797	2165	1531	0.52
Chr. 20										
rs2145275	6521455	T/C	336	754	526	0.03	751	2190	1557	0.71
rs6088520	32596025	T/C	333	817	466	0.48	1070	2322	1106	0.03
rs4810223	59179191	T/G	88	564	964	0.62	168	1379	2950	0.66
Chr.21										
rs2823529	16271144	C/T	63	408	1144	<0.01	102	1208	3189	0.34
rs2830234	26754202	G/T	277	839	500	0.02	744	2111	1643	0.14
Chr.23										
rs7879375	79014847	A/G	9	122	395	1.00	26	415	1861	0.57
rs3903350	79032104	A/G	12	136	378	1.00	34	471	1797	0.61
rs5924874	150037033	G/A	104	264	158	0.79	391	1098	809	0.57

<sup>a</sup>NCBI Build 36 에 기초한 게놈 위치

<sup>b</sup>첫 열거된 사례에서 마이너 대립유전자

<sup>c</sup>마이너: 마이너 대립유전자 대상의 카운터

<sup>d</sup>Het: 이형접합성 대상의 카운터

<sup>e</sup>메이저: 메이저 대립유전자 (더 높은 빈도 대립유전자) 동형접합성 대상의 카운터

<sup>f</sup>HWE 적합도 테스트의 P-값

[0406]

표 4

복제 세트에서 성공적으로 유전자유형이 확인된 모든 모든 SNPs에 대한 복제 세트내 사례와 대조중에서 유전자유형 카운트와 Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) P-값

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형 질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
Chr. 1										
rs12128329	64698479	A/G	101	383	391	0.65	232	874	779	0.61
rs1995785	161599245	T/C	43	271	556	0.18	75	582	1202	0.66
rs64284675	196777745	C/A	45	257	572	0.03	67	593	1224	0.71
rs7525504	221934254	G/A	177	426	266	0.78	393	870	603	0.02
Rs17596	223905532	G/A	53	317	504	0.71	105	666	1116	0.65
Chr. 2										
rs17247006	2511991	T/C	17	178	654	0.27	34	404	1420	0.40
rs10495536	6498196	A/G	45	288	541	0.42	64	545	1280	0.53
rs2354382	51680424	C/T	11	147	715	0.25	19	321	1544	0.59
rs1879219	76771091	C/T	115	396	354	0.83	238	844	790	0.61
rs1369523	125855752	T/C	36	280	557	0.92	83	566	1237	0.08
rs1836676	125858674	T/C	36	280	559	0.92	83	566	1238	0.08
rs10174598	140429825	C/T	135	395	342	0.25	269	913	696	0.28

[0407]

Chr.	SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	사례				대조			
				마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
	rs12469218	148949526	A/G	36	295	541	0.68	79	606	1197	0.83
	rs7578722	169761122	C/T	62	323	482	0.43	126	738	991	0.51
	rs2302696	169761826	A/G	68	339	468	0.55	136	757	991	0.64
	rs11687903	169765968	G/T	71	354	446	0.93	140	770	973	0.49
	rs2284675	169767205	T/C	70	353	450	0.93	141	763	981	0.69
	rs9646792	176546391	A/C	183	415	275	0.27	337	953	596	0.21
	rs13415895	240625254	C/A	36	278	558	0.83	49	589	1242	0.04
Chr. 3											
	rs13091584	7380044	C/T	195	436	239	0.95	486	925	474	0.43
	rs12638703	9227998	T/C	18	242	612	0.38	34	500	1352	0.13
	rs1532898	44897145	C/A	77	326	328	0.80	155	678	804	0.48
	rs6798211	69670985	T/C	29	238	608	0.34	68	521	1299	0.09
	rs697954	109117605	T/C	194	449	231	0.42	427	954	496	0.46
	rs1881984	170947153	C/T	127	391	333	0.51	198	839	819	0.46
	rs10936599	170974795	T/C	97	331	448	<0.01	89	717	1078	0.03
	rs1997392	17099234	A/G	107	360	403	0.07	117	752	1014	0.17

[0408]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형 질 <sup>b</sup>	마이너 <sub>c</sub>	Hets <sub>d</sub>	메이저 <sub>e</sub>	HW E <sub>f</sub>	마이너 <sub>c</sub>	Hets <sub>d</sub>	메이저 <sub>e</sub>	HW E <sub>f</sub>
	6									
rs6793295	171001149	C/T	114	357	404	0.01	117	753	1018	0.17
rs9844738	185664502	T/C	51	331	494	0.72	137	732	1018	0.72
Chr. 4										
rs4518326	13069051	A/G	22	219	630	0.60	33	477	1372	0.30
rs16877848	25584209	T/C	26	225	625	0.31	59	534	1297	0.63
rs340199	86569707	C/A	130	395	347	0.31	237	940	707	0.01
rs4488910	87581858	C/T	22	217	637	0.50	45	483	1361	0.79
rs6830970	89996104	G/A	95	366	411	0.31	199	863	821	0.23
rs2609255	90030218	G/T	62	359	454	0.50	70	670	1148	0.02
rs10019681	90051555	T/C	36	313	527	0.24	98	659	1127	0.90
rs2869967	90088355	C/T	126	392	350	0.34	251	907	701	0.13
rs7671167	90103002	T/C	177	439	255	0.68	413	973	486	0.08
rs1921679	90109807	T/C	74	378	418	0.42	199	823	860	0.92
rs16996143	90116382	A/G	74	385	414	0.26	204	825	857	0.79
rs11737182	90117499	T/C	74	384	417	0.30	202	826	859	0.88
rs6849143	90147512	T/C	120	415	338	0.72	269	915	694	0.26
rs12505696	90150093	T/C	135	398	343	0.28	238	924	727	0.04
rs6828137	90278457	T/G	162	440	261	0.37	357	936	555	0.30

[0409]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
rs756345	90292237	T/C	96	376	396	0.64	196	876	802	0.06
rs11727778	102641245	C/T	30	274	570	0.74	75	645	1169	0.27
Chr. 5										
rs2736100	1339516	G/T	152	434	275	0.40	474	924	470	0.64
rs2853676	1341547	A/G	51	297	520	0.34	133	722	1020	0.72
rs30364	55865133	A/C	193	455	224	0.20	402	955	525	0.43
rs9326761	108497343	G/A	76	374	418	0.57	171	802	904	0.74
rs2217649	108502065	C/T	31	294	529	0.25	72	642	1132	0.11
rs13385	139693062	T/C	40	297	536	1.00	89	677	1121	0.32
rs31874	140349502	C/T	72	312	488	0.04	149	782	954	0.54
rs702390	140422393	T/C	176	398	299	0.04	345	935	605	0.64
rs31850	140459806	C/T	217	421	235	0.31	430	954	499	0.55
rs2963163	161634659	A/G	2	129	738	0.22	8	281	1581	0.27
Chr. 6										
rs4959432	7336920	G/A	9	133	729	0.28	8	259	1602	0.61
rs10484325	7502047	C/T	34	280	555	0.92	33	545	1302	<0.01
rs10484326	7503317	C/T	46	273	554	0.12	117	671	1097	0.28

[0410]

Chr.	SNP	대립형질 <sup>b</sup>	사례				대조			
			마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
	rs2076295	7508231 G/T	253	412	211	0.09	413	924	552	0.49
	rs3778337	7510884 A/G	80	391	404	0.31	165	792	922	0.83
	rs2076302	7515962 A/G	33	257	583	0.50	103	615	1169	0.07
	rs3134603	32233980 T/C	21	197	658	0.20	40	408	1442	0.08
	rs3134943	32255739 A/G	20	207	648	0.48	40	401	1446	0.06
	rs3132946	32298006 A/G	15	209	651	0.78	34	384	1469	0.13
	rs9267992	32328375 G/A	16	214	641	0.78	35	412	1435	0.41
	rs6911621	35637003 T/C	96	356	421	0.12	189	810	884	0.87
	rs961918	100762389 G/A	72	355	446	0.93	127	769	993	0.20
	rs1932103	130461745 T/C	10	161	704	0.85	19	343	1522	1.00
Chr. 7										
	rs13225346	1833442 C/T	198	408	260	0.12	373	941	559	0.54
	rs7783715	1889911 T/C	145	390	333	0.10	273	887	722	1.00
	rs4994763	1895349 C/T	143	404	329	0.32	295	900	692	0.92
	rs962060	31361662 G/A	21	228	620	1.00	55	497	1327	0.31
	rs2283017	99412694 G/A	173	388	314	0.01	269	940	679	0.05
	rs4727443	99431282 A/C	171	394	311	0.02	278	938	668	0.08
	rs941289	99516427 G/A	83	353	434	0.37	154	824	897	0.07
	rs2261360	99530929 A/C	65	313	495	0.13	111	713	1061	0.58
	rs720547	123862730 G/A	51	303	520	0.45	107	650	1131	0.30

[0411]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
Chr. 8										
rs1379326	4605218	G/A	70	344	457	0.67	135	709	1029	0.40
rs9650356	15796632	A/G	17	278	580	0.01	69	553	1267	0.36
rs17577994	20930275	A/G	83	345	447	0.17	149	746	985	0.65
rs10504290	60315650	A/G	14	236	626	0.15	35	490	1360	0.27
rs6471845	61011882	T/G	136	400	338	0.35	265	866	753	0.52
rs979564	79738714	A/G	28	288	557	0.24	77	597	1206	0.77
rs279968	94129515	C/A	190	444	240	0.59	378	962	548	0.25
rs1467044	120956222	G/A	164	416	292	0.49	400	940	538	0.82
rs9987332	121003144	A/G	143	336	320	<0.01	346	741	621	<0.01
rs7005380	121023054	A/G	87	395	389	0.40	259	856	771	0.40
Chr. 9										
rs7022345	7163752	A/G	24	250	600	0.81	57	567	1258	0.53
rs2820917	7182313	T/C	20	222	629	0.89	47	527	1306	0.50
rs10963084	17394464	T/C	72	323	476	0.10	153	709	1015	0.07
rs541131	137692055	C/T	142	386	326	0.13	294	905	648	0.47
Chr. 10										
rs2441727	67894892	G/A	14	127	731	0.01	15	228	1641	0.04
rs1099726	68052141	C/A	104	403	367	0.71	233	893	761	0.25

[0412]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
3										
rs10822856	68053979	C/T	103	397	362	0.76	232	888	756	0.27
rs2901088	92431533	T/C	122	381	371	0.14	239	881	768	0.62
rs1936606	92432636	A/G	122	382	370	0.14	237	884	765	0.48
rs1936602	92435233	A/G	177	410	286	0.19	344	933	605	0.67
rs2902638	105626979	C/T	56	329	472	0.93	123	667	1040	0.26
rs10748858	105629504	G/T	113	385	375	0.37	284	920	677	0.34
rs2067832	105633124	C/T	182	437	252	0.79	461	940	480	1.00
rs1980653	105644154	T/C	177	433	240	0.49	455	931	465	0.82
rs11191865	105662832	G/A	186	436	252	0.95	469	940	476	0.93
rs9420907	105666455	C/A	19	188	654	0.23	33	453	1384	0.63
rs7074532	105692032	G/T	67	364	440	0.51	139	789	953	0.17
rs7073827	105698783	C/T	85	377	412	1.00	169	808	910	0.62
Chr. 11										
rs10751635	1052990	G/A	188	415	260	0.37	357	895	612	0.37
rs2301160	1053767	C/T	186	424	256	0.68	342	909	628	0.67
rs7942850	1058900	G/A	144	427	294	0.62	274	909	685	0.36

[0413]

Chr.	SNP	대립형질 <sup>b</sup>	사례				대조			
			마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
	rs2071174	1063712 C/T	98	370	405	0.35	183	834	863	0.40
	rs7396030	1073364 T/C	38	270	562	0.46	79	604	1185	0.83
	rs7103978	1078815 C/T	6	121	746	0.63	12	308	1567	0.57
	rs7934606	1083945 A/G	220	450	204	0.42	295	920	673	0.53
	rs6421972	1086494 A/G	220	448	206	0.50	291	918	676	0.50
	rs7480563	1091649 G/A	195	406	266	0.10	462	936	476	0.96
	rs4077759	1095976 C/T	117	359	400	0.01	229	900	755	0.12
	rs6421966	1116979 C/A	34	236	593	0.10	63	562	1250	1.00
	rs868903	1199266 T/C	152	410	310	0.44	420	947	509	0.64
	rs2857476	1237710 C/T	186	435	250	0.95	490	922	468	0.41
	rs1241795 5	1240803 G/A	183	434	251	0.89	479	913	465	0.49
	rs3829223	1256982 C/T	171	438	266	0.73	471	935	470	0.89
	rs2334659	1313639 T/C	8	198	651	0.12	56	502	1285	0.40
	rs7122936	1331032 C/A	85	408	370	0.08	286	894	686	0.88
	rs7944761	1361414 C/T	137	435	294	0.29	385	942	555	0.71
	rs4752744	1674842 G/A	10	141	724	0.31	8	272	1605	0.41
	rs1103602 1	40668015 T/G	218	429	228	0.59	435	915	539	0.23
	rs2736601	61462097 A/G	4	124	745	0.81	16	251	1618	0.09
	rs2727267	61462692 A/G	5	111	684	0.80	17	223	1532	0.01
Chr. 12										
	rs1231056 9	6567614 A/G	25	236	606	0.71	48	477	1355	0.42

[0414]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
rs10845459	12099918	G/A	224	446	205	0.59	443	954	488	0.61
Chr. 13										
rs12787698	112584628	A/G	38	278	551	0.68	119	666	1096	0.19
Chr. 14										
rs12879458	45894992	T/C	19	261	591	0.12	45	494	1346	1.00
rs10139381	46152755	C/T	56	330	478	1.00	142	754	975	0.86
rs2781413	97038740	C/T	60	337	475	1.00	144	741	997	0.69
Chr. 15										
rs1007177	38439130	T/C	75	356	444	0.74	188	861	835	0.13
rs1992272	38446262	A/G	77	355	439	0.68	189	854	834	0.17
rs2289332	38471072	C/T	121	399	338	0.88	286	928	634	0.08
rs10518693	38487314	T/C	182	396	263	0.16	297	907	631	0.36
rs2034650	38504594	C/T	179	378	317	<0.01	422	933	533	0.75
rs1849210	52413032	C/T	36	278	549	0.92	89	615	1142	0.58
rs351219	72276260	C/T	133	417	325	1.00	268	845	775	0.12
rs6496932	83626571	A/C	34	271	569	0.83	58	606	1221	0.10
rs1828481	83641916	C/A	151	397	328	0.11	292	915	681	0.63
rs7172789	83644521	C/T	147	393	332	0.10	291	912	680	0.63
rs11858744	83684068	T/C	149	393	330	0.09	287	914	684	0.53

[0415]

			사례				대조			
Chr.										
SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
rs16977252	83727844	G/A	78	310	488	0.01	135	689	1057	0.13
rs6496044	83868310	G/A	130	378	365	0.05	214	831	834	0.76
rs10520597	83971259	A/G	116	358	399	0.02	202	805	871	0.43
rs11633855	96054298	C/T	107	364	401	0.09	209	889	783	0.08
rs1441479	96057306	C/T	103	360	410	0.09	211	878	790	0.17
Chr. 16										
rs17139255	6047175	G/T	26	251	587	1.00	49	555	1266	0.23
rs1548857	6576606	A/C	13	103	759	<0.01	10	233	1647	0.58
rs4843650	86240987	G/A	142	436	291	0.33	333	911	643	0.74
Chr. 17										
rs393152	41074926	G/A	35	259	579	0.38	79	672	1132	0.11
rs417968	41084159	C/T	47	308	494	1.00	107	731	1012	0.10
rs7215239	41123556	C/T	40	290	546	0.84	97	719	1071	0.10
rs12373139	41279910	A/G	26	233	617	0.46	81	668	1137	0.18
rs17690703	41281077	T/C	40	276	559	0.41	108	737	1040	0.14
rs17563986	41347100	G/A	26	233	617	0.46	82	668	1138	0.20
rs1981997	41412603	A/G	25	235	615	0.62	81	668	1134	0.18
rs8070723	41436901	G/A	28	240	605	0.47	85	662	1136	0.38

[0416]

Chr.	SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	사례				대조			
				마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
	rs7225002	41544850	G/A	111	377	380	0.26	309	892	680	0.56
	rs2532274	41602941	C/T	28	247	594	0.72	88	688	1108	0.17
	rs2532269	41605885	G/A	25	235	611	0.71	85	673	1122	0.23
	rs2668692	41648797	T/C	26	235	614	0.54	82	675	1131	0.14
	rs183211	42143493	A/G	37	264	535	0.52	98	643	1067	0.95
	rs169201	42145386	G/A	25	218	632	0.24	69	626	1194	0.25
	rs7224296	42155230	G/A	72	304	498	0.01	150	779	952	0.61
	rs199533	42184098	T/C	23	221	619	0.52	68	622	1161	0.20
	rs415430	42214305	G/A	25	230	619	0.53	69	641	1180	0.12
Chr. 18											
	rs367024	10388673	T/C	25	267	582	0.43	58	514	1310	0.36
Chr. 19											
	rs12610495	4668672	G/A	104	380	383	0.54	143	767	959	0.57
	rs2109069	4670443	A/G	107	401	367	0.94	175	793	917	0.87
	rs10417008	54895365	C/T	25	227	620	0.45	53	536	1298	0.87
	rs306477	61181585	A/G	165	429	282	0.95	368	928	591	0.93
Chr. 20											
	rs2145275	6521455	T/C	155	378	280	0.17	291	852	618	0.96
	rs6088520	32596025	T/C	181	419	268	0.49	441	910	522	0.27
	rs4810223	59179191	T/G	46	306	522	0.92	91	602	1195	0.18
Chr.21											

Chr.	SNP	위치 <sup>a</sup>	대립형질 <sup>b</sup>	사례				대조			
				마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>	마이너 <sup>c</sup>	Hets <sup>d</sup>	메이저 <sup>e</sup>	HW E P <sup>f</sup>
	rs2823529	16271144	C/T	25	241	609	0.81	47	490	1343	0.79
	rs2830234	26754202	G/T	146	430	299	0.73	307	916	666	0.81
Chr.23											
	rs7879375	79014847	A/G	1	49	223	0.49	8	184	781	0.60
	rs59248743	15003703	G/A	53	128	95	0.39	183	454	341	0.15

<sup>a</sup>NCBI Build 36 에 기초한 게놈 위치

<sup>b</sup>첫 열거된 사례에서 마이너 대립유전자

<sup>c</sup>마이너: 마이너 대립유전자 대상의 카운터

<sup>d</sup>Het: 이형접합성 대상의 카운터

<sup>e</sup>메이저: 메이저 대립유전자 (더 높은 빈도 대립유전자) 동형접합성 대상의 카운터

<sup>f</sup>HWE 적합도 테스트의 P-값

표 5

복제를 위하여 선택된 198 개 SNPs 모두에 대한 연합 정보. 복제 및 연합 킬럼의 빈 칸은 복제에서 성공적으로 유전자형이 확인되지 않는 것이다.

MAF: 마이너 대립유전자 빈도; 사례와 대조군의 복합에서 마이너 대립유전자로 정의된 마이너 대립 유전자; OR: 마이너 대립유전자에 대한 교차비; CI: 신뢰구간

Chr.	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
Chr. 1									
rs12128329	0.37	0.34	1.26 (1.12,1.41)	8.81e-05	0.33	0.35	0.87 (0.74,1.03)	0.10	0.024
rs1995785	0.21	0.17	1.22 (1.1,1.35)	4.05e-05	0.21	0.20	1.04 (0.91,1.21)	0.54	0.00021
rs6428467	0.20	0.17	1.25 (1.13,1.39)	6.45e-05	0.20	0.19	1.06 (0.92,1.22)	0.43	0.0002
rs7525504	0.41	0.44	0.72 (0.62,0.85)	6.21e-05	0.45	0.44	0.98 (0.8,1.2)	0.81	0.00065
rs3738383	0.20	0.22	0.46 (0.33,0.64)	3.75e-06					
Chr. 2									
rs17247006	0.15	0.12	1.30 (1.14,1.48)	4.76e-05	0.12	0.13	0.96 (0.79,1.17)	0.70	0.0019
rs10495536	0.17	0.20	0.81 (0.73,0.9)	4.30e-05	0.22	0.18	1.25 (1.09,1.45)	0.0018	0.12
rs2354382	0.11	0.08	1.34 (1.17,1.54)	4.54e-05	0.10	0.10	1.00 (0.83,1.22)	0.97	0.0008
rs1879219	0.32	0.36	0.84 (0.77,0.92)	9.17e-05	0.36	0.35	1.04 (0.93,1.18)	0.47	0.0054
rs1369523	0.18	0.21	0.80 (0.72,0.89)	1.31e-05	0.20	0.19	1.05 (0.91,1.21)	0.52	0.0014
rs1836676	0.18	0.21	0.80 (0.72,0.89)	1.33e-05	0.20	0.19	1.05 (0.91,1.21)	0.53	0.0014
rs10174598	0.39	0.36	1.41 (1.21,1.66)	2.74e-05	0.38	0.39	1.11 (0.89,1.4)	0.36	7.53e-05
rs12469218	0.22	0.20	1.74 (1.34,2.26)	5.06e-05	0.21	0.20	0.96 (0.64,1.45)	0.86	0.0013
rs7578722	0.29	0.26	1.65 (1.34,2.04)	7.16e-06	0.26	0.27	1.00 (0.73,1.39)	0.95	0.00021
rs4668123	0.28	0.26	1.65 (1.34,2.03)	7.42e-06					
rs2302696	0.29	0.26	1.63 (1.33,2.01)	1.02e-05	0.27	0.27	1.04 (0.77,1.42)	0.79	0.00017
rs11687903	0.30	0.28	1.59 (1.3,1.94)	3.61e-05	0.28	0.28	1.08 (0.8,1.47)	0.60	0.00024
rs2284675	0.30	0.27	1.62 (1.32,1.98)	1.75e-05	0.28	0.28	1.05 (0.78,1.43)	0.74	0.00022

[0419]

Chr. SNP	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
rs9646792	0.44	0.42	1.33 (1.15,1.53)	3.65e-05	0.45	0.43	1.16 (0.94,1.42)	0.16	2.92e-05
rs13415895	0.21	0.18	1.21 (1.09,1.34)	9.83e-05	0.20	0.18	1.13 (0.97,1.31)	0.11	3.93e-05
Chr. 3									
rs13091584	0.51	0.48	1.34 (1.17,1.53)	3.15e-05	0.47	0.50	0.88 (0.73,1.06)	0.17	0.0092
rs12638703	0.18	0.15	1.29 (1.15,1.44)	3.53e-06	0.16	0.15	1.06 (0.9,1.25)	0.48	2.67e-05
rs1532898	0.33	0.28	1.20 (1.1,1.31)	7.37e-05	0.33	0.30	1.14 (0.99,1.3)	0.061	1.58e-05
rs6798211	0.14	0.17	0.79 (0.7,0.88)	9.67e-05	0.17	0.17	1.00 (0.86,1.17)	0.97	0.0016
rs697954	0.47	0.51	0.86 (0.8,0.94)	6.14e-05	0.48	0.48	0.99 (0.88,1.11)	0.83	0.0016
rs1881984	0.39	0.33	1.26 (1.16,1.37)	3.60e-06	0.38	0.33	1.20 (1.06,1.36)	0.0035	4.53e-08
rs10936599	0.30	0.24	1.30 (1.19,1.43)	3.90e-07	0.30	0.24	1.34 (1.17,1.52)	1.17e-05	2.51e-11
rs1997392	0.32	0.26	1.30 (1.19,1.42)	3.71e-07	0.33	0.26	1.37 (1.21,1.55)	1.05e-06	3.20e-12
rs6793295	0.32	0.26	1.30 (1.19,1.42)	3.20e-07	0.33	0.26	1.39 (1.23,1.58)	2.37e-07	8.33e-13
rs9844738	0.23	0.27	0.82 (0.74,0.9)	4.99e-05	0.25	0.27	0.91 (0.8,1.04)	0.16	3.81e-05
Chr. 4									
rs4518326	0.14	0.14	0.39 (0.23,0.66)	7.79e-05	0.15	0.14	1.55 (0.88,2.7)	0.13	0.019
rs16877848	0.14	0.16	0.38 (0.23,0.61)	2.34e-05	0.16	0.17	0.98 (0.61,1.58)	0.93	0.00046
rs340199	0.34	0.38	0.77 (0.69,0.87)	3.52e-05	0.38	0.38	0.89 (0.76,1.06)	0.19	3.62e-05
rs2869358	0.32	0.36	0.78 (0.69,0.87)	3.35e-05					
rs4488910	0.13	0.16	0.80 (0.71,0.9)	8.68e-05	0.15	0.15	0.96 (0.82,1.13)	0.64	0.00051
rs6830970	0.31	0.36	0.80 (0.73,0.87)	6.66e-05	0.32	0.33	0.91 (0.8,1.03)	0.12	3.23e-05
rs2609255	0.26	0.21	1.29 (1.18,1.42)	5.27e-06	0.28	0.21	1.43 (1.25,1.64)	2.56e-07	2.20e-11
rs10019681	0.19	0.24	0.77 (0.7,0.85)	3.73e-05	0.22	0.23	0.94 (0.82,1.09)	0.42	0.00013
rs2869967	0.35	0.41	0.79 (0.73,0.86)	7.54e-06	0.37	0.38	0.95 (0.85,1.08)	0.45	4.28e-05
rs7671167	0.44	0.51	0.79 (0.73,0.85)	7.59e-07	0.46	0.48	0.89 (0.79,1.0)	0.06	2.96e-07
rs1921679	0.29	0.33	0.82 (0.75,0.89)	8.49e-05	0.30	0.32	0.89 (0.79,1.01)	0.082	2.52e-05

[0420]

Chr.	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
rs16996143	0.29	0.33	0.81 (0.74,0.89)	4.72e-05	0.31	0.33	0.90 (0.79,1.02)	0.088	1.64e-05
rs11737182	0.29	0.33	0.81 (0.74,0.89)	5.42e-05	0.30	0.33	0.89 (0.79,1.01)	0.08	1.65e-05
rs6849143	0.36	0.41	0.81 (0.75,0.88)	2.93e-05	0.38	0.39	0.94 (0.83,1.06)	0.31	6.26e-05
rs12505696	0.40	0.35	1.25 (1.15,1.36)	5.35e-06	0.38	0.37	1.04 (0.93,1.18)	0.49	3.81e-05
rs6828137	0.43	0.47	0.84 (0.77,0.91)	4.19e-05	0.44	0.45	0.97 (0.86,1.09)	0.63	0.00029
rs756345	0.31	0.36	0.81 (0.74,0.88)	5.73e-05	0.33	0.34	0.94 (0.83,1.07)	0.35	0.00013
rs11727778	0.23	0.20	1.24 (1.12,1.37)	6.16e-05	0.19	0.21	0.86 (0.74,1.0)	0.043	0.035
rs2130910	0.47	0.51	0.76 (0.67,0.86)	9.30e-05					
Chr. 5									
rs2736100	0.43	0.51	0.73 (0.67,0.79)	7.60e-14	0.43	0.50	0.74 (0.65,0.83)	4.05e-07	1.71e-19
rs2853676	0.23	0.28	0.77 (0.7,0.84)	8.93e-07	0.23	0.26	0.84 (0.73,0.96)	0.0088	3.31e-08
rs30364	0.44	0.48	0.85 (0.79,0.93)	3.80e-05	0.48	0.47	1.06 (0.94,1.19)	0.35	0.0047
rs9326761	0.33	0.30	1.28 (1.14,1.44)	2.68e-05	0.30	0.30	1.00 (0.85,1.18)	0.98	0.00057
rs2217649	0.25	0.21	1.21 (1.1,1.33)	7.65e-05	0.21	0.21	0.98 (0.85,1.14)	0.83	0.0019
rs13385	0.21	0.24	0.79 (0.7,0.89)	6.49e-05	0.22	0.23	0.88 (0.74,1.04)	0.12	3.27e-05
rs31874	0.27	0.30	0.78 (0.7,0.88)	7.08e-05	0.26	0.29	0.80 (0.68,0.94)	0.0077	1.73e-06
rs702390	0.41	0.45	0.74 (0.66,0.84)	2.96e-06	0.43	0.43	0.88 (0.74,1.04)	0.14	3.11e-06
rs31850	0.46	0.50	0.77 (0.67,0.87)	8.39e-05	0.49	0.48	0.97 (0.81,1.17)	0.75	0.00069
rs2963163	0.07	0.09	0.72 (0.62,0.85)	5.04e-05	0.08	0.08	0.96 (0.77,1.2)	0.72	0.00043
Chr. 6									
rs4959432	0.08	0.06	1.34 (1.15,1.56)	4.64e-05	0.09	0.07	1.23 (1.0,1.52)	0.052	8.56e-06
rs10484325	0.19	0.16	1.27 (1.15,1.42)	2.92e-05	0.20	0.16	1.32 (1.13,1.54)	0.00038	4.67e-08
rs10484326	0.20	0.25	0.77 (0.7,0.85)	3.41e-07	0.21	0.24	0.82 (0.71,0.94)	0.0038	5.45e-09
rs2076295	0.54	0.44	1.43 (1.32,1.55)	1.14e-16	0.52	0.46	1.26 (1.13,1.42)	6.28e-05	1.08e-19
rs3778337	0.35	0.28	1.31 (1.2,1.43)	6.41e-09	0.31	0.30	1.07 (0.95,1.22)	0.28	7.91e-08

[0421]

Chr.	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
rs2076302	0.19	0.23	0.79 (0.71,0.87)	1.54e-05	0.18	0.22	0.83 (0.72,0.95)	0.0094	4.96e-07
rs3134603	0.15	0.12	1.38 (1.21,1.57)	4.73e-05	0.14	0.13	1.04 (0.86,1.26)	0.67	0.00036
rs3134943	0.16	0.13	1.37 (1.2,1.56)	2.76e-05	0.14	0.13	1.12 (0.93,1.35)	0.25	4.29e-05
rs3132946	0.15	0.12	1.38 (1.21,1.57)	2.58e-05	0.14	0.12	1.19 (0.98,1.44)	0.077	8.36e-06
rs9267992	0.16	0.13	1.37 (1.2,1.55)	3.38e-05	0.14	0.13	1.16 (0.96,1.4)	0.12	1.85e-05
rs3129860	0.17	0.13	1.37 (1.23,1.54)	2.26e-06					
rs9271366	0.17	0.13	1.35 (1.21,1.51)	6.72e-06					
rs6911621	0.29	0.33	0.82 (0.75,0.89)	7.79e-06	0.31	0.32	0.98 (0.86,1.1)	0.70	0.00011
rs2766535	0.51	0.47	1.18 (1.09,1.28)	8.43e-05					
rs961918	0.31	0.27	1.22 (1.12,1.33)	1.38e-05	0.29	0.27	1.08 (0.95,1.23)	0.26	2.62e-05
rs1932103	0.11	0.09	1.31 (1.14,1.51)	6.11e-05	0.10	0.10	1.03 (0.84,1.26)	0.79	0.00061
Chr. 7									
rs13225346	0.49	0.44	1.23 (1.13,1.33)	3.96e-06	0.46	0.45	1.03 (0.92,1.16)	0.61	4.82e-05
rs7783715	0.41	0.37	1.43 (1.23,1.67)	8.71e-06	0.39	0.38	1.13 (0.9,1.41)	0.29	2.26e-05
rs4994763	0.42	0.39	1.38 (1.18,1.6)	7.92e-05	0.39	0.39	0.99 (0.8,1.24)	0.95	0.0014
rs962060	0.18	0.16	1.28 (1.13,1.45)	8.90e-05	0.16	0.16	0.97 (0.81,1.16)	0.71	0.0028
rs2283017	0.45	0.39	1.25 (1.16,1.36)	5.87e-07	0.42	0.39	1.12 (1.0,1.26)	0.051	1.91e-07
rs4727443	0.46	0.39	1.30 (1.2,1.41)	6.72e-09	0.42	0.40	1.11 (0.98,1.24)	0.093	1.17e-08
rs941289	0.33	0.29	1.20 (1.1,1.31)	5.10e-05	0.30	0.30	0.97 (0.86,1.1)	0.67	0.0022
rs2261360	0.29	0.24	1.26 (1.15,1.38)	1.02e-06	0.25	0.25	1.02 (0.9,1.17)	0.72	2.72e-05
rs720547	0.26	0.22	1.28 (1.14,1.44)	6.39e-05	0.23	0.23	1.01 (0.85,1.19)	0.95	0.00095
Chr. 8									
rs1379326	0.29	0.26	1.78 (1.45,2.19)	5.74e-09	0.28	0.26	1.17 (0.86,1.59)	0.32	9.56e-08
rs9650356	0.20	0.17	1.23 (1.11,1.36)	7.76e-05	0.18	0.18	0.95 (0.81,1.1)	0.47	0.005
rs17577994	0.30	0.28	1.42 (1.17,1.72)	5.97e-05	0.29	0.28	1.20 (0.9,1.59)	0.22	6.87e-05

[0422]

Chr.	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
rs10504290	0.16	0.15	1.96 (1.41,2.73)	8.65e-05	0.15	0.15	0.85 (0.45,1.6)	0.61	0.0036
rs6471845	0.35	0.39	0.77 (0.68,0.86)	6.35e-05	0.38	0.37	1.05 (0.89,1.25)	0.53	0.0036
rs979564	0.22	0.19	1.23 (1.11,1.36)	6.92e-05	0.20	0.20	1.00 (0.87,1.16)	0.99	0.0011
rs279968	0.48	0.46	1.35 (1.18,1.55)	1.18e-05	0.47	0.46	1.14 (0.93,1.39)	0.21	1.65e-05
rs1467044	0.42	0.46	0.84 (0.77,0.91)	1.90e-05	0.43	0.46	0.88 (0.78,0.99)	0.03	2.08e-06
rs11781657	0.42	0.46	0.84 (0.77,0.91)	1.83e-05					
rs9987332	0.39	0.43	0.84 (0.77,0.91)	2.50e-05	0.39	0.42	0.92 (0.81,1.03)	0.14	1.72e-05
rs7005380	0.32	0.37	0.80 (0.73,0.87)	2.92e-06	0.33	0.36	0.86 (0.76,0.97)	0.015	1.71e-07
Chr. 9									
rs7022345	0.16	0.18	0.45 (0.3,0.69)	3.54e-05	0.17	0.18	0.96 (0.59,1.58)	0.88	0.00054
rs2820917	0.15	0.16	0.42 (0.25,0.68)	9.57e-05	0.15	0.17	0.96 (0.56,1.64)	0.87	0.001
rs10963084	0.28	0.27	1.59 (1.29,1.95)	4.12e-05	0.27	0.27	1.00 (0.74,1.35)	0.99	0.00079
rs541131	0.42	0.38	1.19 (1.1,1.29)	1.99e-05	0.39	0.40	0.94 (0.84,1.06)	0.32	0.0036
Chr. 10									
rs2441727	0.07	0.05	1.35 (1.15,1.6)	7.33e-05	0.09	0.07	1.35 (1.1,1.66)	0.0041	9.80e-07
rs10997263	0.39	0.35	1.30 (1.16,1.46)	7.92e-05	0.35	0.36	0.93 (0.79,1.1)	0.38	0.0066
rs10822856	0.39	0.35	1.30 (1.15,1.46)	8.57e-05	0.35	0.36	0.93 (0.78,1.09)	0.37	0.0071
rs2901088	0.32	0.36	0.82 (0.75,0.9)	3.40e-05	0.36	0.36	0.99 (0.88,1.12)	0.92	0.00057
rs1936606	0.32	0.36	0.82 (0.75,0.9)	3.23e-05	0.36	0.36	1.00 (0.88,1.12)	0.97	0.00063
rs1936602	0.39	0.43	0.77 (0.68,0.87)	6.25e-05	0.44	0.43	0.97 (0.82,1.16)	0.75	0.00055
rs2902638	0.29	0.24	1.24 (1.13,1.36)	2.50e-05	0.26	0.25	1.03 (0.9,1.17)	0.71	0.00025
rs10748858	0.36	0.41	0.81 (0.74,0.88)	1.24e-05	0.35	0.40	0.81 (0.72,0.91)	0.00055	2.65e-08
rs2067832	0.45	0.50	0.80 (0.74,0.87)	4.73e-07	0.46	0.49	0.87 (0.77,0.97)	0.016	3.67e-08
rs1980653	0.45	0.50	0.80 (0.74,0.87)	4.65e-07	0.46	0.50	0.87 (0.77,0.98)	0.021	5.02e-08
rs11191865	0.45	0.51	0.80 (0.74,0.87)	2.82e-07	0.46	0.50	0.87 (0.77,0.97)	0.017	2.44e-08

[0423]

Chr.	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
rs9419958	0.11	0.14	0.75 (0.66,0.85)	8.46e-05					
rs9420907	0.11	0.14	0.75 (0.66,0.85)	9.32e-05	0.13	0.14	0.95 (0.8,1.13)	0.58	0.00045
rs7074532	0.31	0.27	1.22 (1.12,1.33)	6.47e-05	0.29	0.28	1.01 (0.89,1.15)	0.84	0.00072
rs7073827	0.33	0.29	1.22 (1.12,1.33)	4.01e-05	0.31	0.30	1.05 (0.93,1.19)	0.44	0.00014
Chr. 11									
rs10751635	0.48	0.43	1.25 (1.15,1.35)	1.86e-07	0.46	0.43	1.12 (1.0,1.26)	0.049	6.97e-08
rs2301160	0.48	0.43	1.25 (1.15,1.35)	1.90e-07	0.46	0.42	1.16 (1.03,1.3)	0.013	1.24e-08
rs7942850	0.46	0.38	1.38 (1.27,1.5)	9.29e-14	0.41	0.39	1.11 (0.98,1.25)	0.093	1.71e-12
rs2071174	0.28	0.34	0.79 (0.72,0.86)	3.10e-07	0.32	0.32	1.02 (0.9,1.16)	0.75	6.40e-05
rs7396030	0.16	0.20	0.74 (0.66,0.82)	5.90e-08	0.20	0.20	0.99 (0.86,1.15)	0.92	7.10e-06
rs7103978	0.07	0.09	0.71 (0.61,0.83)	1.69e-05	0.08	0.09	0.85 (0.68,1.05)	0.12	1.07e-05
rs7934606	0.52	0.42	1.52 (1.4,1.65)	5.46e-22	0.51	0.40	1.56 (1.39,1.76)	1.49e-13	6.87e-34
rs6421972	0.52	0.42	1.51 (1.39,1.64)	1.62e-21	0.51	0.40	1.57 (1.39,1.77)	9.94e-14	1.44e-33
rs7480563	0.42	0.51	0.69 (0.64,0.75)	4.17e-18	0.46	0.50	0.87 (0.78,0.98)	0.018	2.95e-17
rs4077759	0.30	0.37	0.74 (0.67,0.8)	8.47e-13	0.34	0.36	0.91 (0.81,1.03)	0.14	2.14e-11
rs6421966	0.15	0.18	0.79 (0.71,0.89)	4.73e-05	0.18	0.18	0.98 (0.84,1.14)	0.77	0.00048
rs868903	0.38	0.49	0.64 (0.59,0.7)	1.26e-22	0.41	0.48	0.77 (0.69,0.87)	1.49e-05	9.18e-26
rs2735727	0.38	0.44	0.79 (0.73,0.86)	8.58e-06					
rs2857476	0.44	0.50	0.78 (0.71,0.84)	1.62e-06	0.46	0.51	0.85 (0.76,0.96)	0.0074	4.68e-08
rs12417955	0.44	0.50	0.78 (0.71,0.84)	1.48e-06	0.46	0.50	0.85 (0.76,0.96)	0.0076	4.46e-08
rs3829223	0.43	0.49	0.78 (0.72,0.84)	7.52e-07	0.45	0.50	0.81 (0.72,0.91)	0.0003	9.07e-10
rs3793964	0.32	0.38	0.77 (0.71,0.84)	7.77e-07					
rs2334659	0.12	0.16	0.71 (0.63,0.8)	4.71e-09	0.12	0.17	0.70 (0.59,0.84)	5.84e-05	1.22e-12
rs7122936	0.33	0.40	0.76 (0.69,0.82)	3.69e-08	0.33	0.39	0.78 (0.69,0.88)	6.37e-05	1.02e-11
rs7944761	0.40	0.45	0.81	3.98e-	0.41	0.45	0.84	0.0042	5.55e-07

[0424]

Chr. SNP	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	P-값
			(0.74,0.88)	05			(0.75,0.95)		
rs4752744	0.10	0.07	1.36 (1.18,1.57)	4.42e-05	0.09	0.08	1.24 (1.01,1.52)	0.044	6.84e-06
rs11036021	0.52	0.48	1.20 (1.1,1.3)	2.85e-05	0.49	0.47	1.08 (0.96,1.21)	0.19	2.99e-05
rs2736601	0.08	0.06	1.37 (1.18,1.6)	4.66e-05	0.08	0.08	1.01 (0.81,1.25)	0.96	0.00079
rs2727267	0.08	0.06	1.37 (1.18,1.6)	4.21e-05	0.08	0.07	1.04 (0.83,1.3)	0.75	0.00042
Chr. 12									
rs12310569	0.18	0.15	1.29 (1.14,1.46)	8.70e-05	0.16	0.15	1.13 (0.94,1.35)	0.19	7.21e-05
rs10845459	0.47	0.50	0.75 (0.65,0.86)	5.05e-05	0.51	0.49	1.14 (0.94,1.38)	0.17	0.011
Chr. 13									
rs1278760	0.33	0.37	0.69 (0.58,0.83)	4.79e-05					
rs1278769	0.20	0.24	0.79 (0.72,0.88)	9.11e-07	0.20	0.24	0.80 (0.7,0.92)	0.002	6.72e-09
Chr. 14									
rs12879458	0.18	0.15	1.24 (1.11,1.38)	6.84e-05	0.17	0.15	1.14 (0.98,1.34)	0.096	2.52e-05
rs10139381	0.24	0.27	0.58 (0.45,0.75)	7.43e-05	0.26	0.28	0.82 (0.59,1.14)	0.24	9.11e-05
rs2781413	0.25	0.29	0.83 (0.76,0.91)	2.91e-05	0.26	0.27	0.95 (0.83,1.08)	0.42	0.00011
rs1552126	0.45	0.41	1.18 (1.09,1.28)	9.45e-05					
Chr. 15									
rs1007177	0.29	0.34	0.78 (0.71,0.85)	5.59e-08	0.29	0.33	0.83 (0.73,0.94)	0.0046	1.26e-09
rs1992272	0.29	0.35	0.78 (0.71,0.85)	3.49e-08	0.29	0.33	0.85 (0.75,0.96)	0.01	2.16e-09
rs2289332	0.38	0.42	0.84 (0.77,0.91)	2.14e-05	0.37	0.41	0.88 (0.78,0.99)	0.036	2.80e-06
rs11636361	0.38	0.43	0.83 (0.76,0.9)	6.53e-06					
rs10518693	0.44	0.39	1.23 (1.14,1.33)	2.93e-06	0.45	0.41	1.20 (1.07,1.36)	0.0022	2.32e-08
rs2034650	0.42	0.49	0.77 (0.71,0.84)	1.86e-09	0.42	0.47	0.82 (0.74,0.93)	0.00098	9.76e-12
rs603104	0.42	0.46	0.84 (0.77,0.91)	8.14e-05					
rs1849210	0.22	0.20	1.67 (1.29,2.17)	8.65e-05	0.20	0.21	0.84 (0.56,1.25)	0.39	0.0068
rs351219	0.36	0.38	0.71 (0.6,0.85)	3.91e-05	0.39	0.37	1.10 (0.88,1.39)	0.41	0.0039

[0425]

Chr. SNP	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	P-값
rs6496932	0.16	0.19	0.80 (0.72,0.89)	3.65e-05	0.19	0.19	1.04 (0.9,1.21)	0.58	0.0023
rs1828481	0.43	0.38	1.25 (1.15,1.36)	1.11e-06	0.40	0.40	1.00 (0.89,1.13)	0.93	5.56e-05
rs7172789	0.43	0.38	1.25 (1.15,1.36)	1.12e-06	0.39	0.40	0.98 (0.87,1.11)	0.79	0.00013
rs11858744	0.43	0.38	1.25 (1.15,1.36)	9.74e-07	0.40	0.39	1.00 (0.89,1.13)	0.98	5.97e-05
rs16977252	0.30	0.25	1.24 (1.14,1.36)	3.36e-05	0.27	0.25	1.04 (0.92,1.19)	0.50	0.00016
rs6496044	0.39	0.33	1.25 (1.15,1.36)	1.03e-05	0.37	0.34	1.13 (1.0,1.27)	0.045	1.95e-06
rs10520597	0.37	0.32	1.24 (1.14,1.35)	3.05e-05	0.34	0.32	1.04 (0.93,1.18)	0.49	0.00014
rs11633855	0.38	0.35	1.38 (1.17,1.63)	9.68e-05	0.33	0.35	1.08 (0.84,1.39)	0.56	0.00043
rs1441479	0.37	0.35	1.38 (1.17,1.63)	8.39e-05	0.32	0.35	1.02 (0.79,1.31)	0.89	0.00099
Chr. 16									
rs17139255	0.19	0.16	1.25 (1.12,1.38)	3.45e-05	0.18	0.17	1.02 (0.88,1.2)	0.76	0.00037
rs1548857	0.08	0.06	1.32 (1.13,1.54)	9.21e-05	0.07	0.07	1.11 (0.89,1.38)	0.35	0.00019
rs4843650	0.39	0.42	0.74 (0.63,0.87)	8.65e-05	0.41	0.42	0.94 (0.76,1.18)	0.61	0.00046
Chr. 17									
rs393152	0.17	0.23	0.72 (0.65,0.8)	9.26e-08	0.19	0.22	0.82 (0.71,0.95)	0.0075	3.50e-09
rs417968	0.21	0.26	0.77 (0.7,0.85)	1.57e-05	0.24	0.26	0.91 (0.79,1.04)	0.16	1.50e-05
rs1635291	0.20	0.25	0.75 (0.68,0.83)	1.49e-06					
rs7215239	0.19	0.25	0.75 (0.68,0.82)	9.18e-07	0.21	0.24	0.84 (0.73,0.97)	0.017	6.96e-08
rs12373139	0.17	0.22	0.71 (0.64,0.79)	7.07e-08	0.16	0.22	0.67 (0.58,0.79)	4.65e-07	2.68e-13
rs17690703	0.21	0.26	0.78 (0.71,0.86)	3.42e-05	0.20	0.25	0.75 (0.65,0.86)	4.98e-05	1.04e-08
rs17563986	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.78)	3.39e-08	0.16	0.22	0.68 (0.58,0.79)	4.95e-07	1.27e-13
rs1981997	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.78)	2.52e-08	0.16	0.22	0.67 (0.58,0.79)	4.74e-07	8.87e-14
rs8070723	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.79)	3.87e-08	0.17	0.22	0.71 (0.61,0.83)	8.06e-06	1.61e-12
rs7225002	0.35	0.41	0.79 (0.72,0.86)	7.60e-06	0.34	0.40	0.79 (0.7,0.89)	8.11e-05	3.04e-09
rs2532274	0.17	0.23	0.72 (0.65,0.8)	1.29e-07	0.17	0.23	0.70 (0.6,0.81)	2.99e-06	2.43e-12

[0426]

Chr. SNP	발견 GWAS				복제				연합
	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	MAF 사례	MAF 대조	OR (95% CI)	P-값	
rs2532269	0.17	0.23	0.71 (0.64,0.79)	9.61e-08	0.16	0.22	0.66 (0.57,0.77)	1.63e-07	1.61e-13
rs2668692	0.17	0.22	0.71 (0.64,0.79)	1.04e-07	0.16	0.22	0.67 (0.58,0.78)	3.35e-07	3.12e-13
rs183211	0.19	0.24	0.75 (0.68,0.83)	6.95e-06	0.20	0.23	0.84 (0.73,0.97)	0.019	4.96e-07
rs169201	0.16	0.21	0.71 (0.64,0.79)	2.33e-07	0.15	0.20	0.70 (0.6,0.82)	8.97e-06	1.16e-11
rs7224296	0.23	0.28	0.78 (0.71,0.86)	3.48e-05	0.26	0.29	0.87 (0.77,0.99)	0.038	4.71e-06
rs199533	0.16	0.21	0.72 (0.64,0.8)	5.19e-07	0.15	0.20	0.70 (0.59,0.81)	6.18e-06	1.99e-11
rs415430	0.16	0.21	0.72 (0.65,0.8)	7.86e-07	0.16	0.21	0.72 (0.62,0.84)	3.88e-05	1.48e-10
Chr. 18									
rs367024	0.19	0.16	1.23 (1.11,1.37)	8.30e-05	0.18	0.17	1.09 (0.94,1.27)	0.26	0.00011
Chr. 19									
rs12610495	0.34	0.29	1.29 (1.18,1.41)	9.57e-09	0.34	0.28	1.30 (1.15,1.47)	3.94e-05	1.68e-12
rs2109069	0.36	0.31	1.28 (1.18,1.4)	1.22e-08	0.35	0.30	1.25 (1.1,1.41)	0.00045	2.42e-11
rs10417008	0.16	0.19	0.79 (0.71,0.88)	1.92e-05	0.16	0.17	0.93 (0.8,1.09)	0.39	6.73e-05
rs306477	0.46	0.42	1.19 (1.1,1.29)	5.00e-05	0.43	0.44	0.96 (0.86,1.08)	0.51	0.0034
Chr. 20									
rs2145275	0.44	0.41	1.36 (1.18,1.57)	5.23e-05	0.42	0.41	1.18 (0.94,1.47)	0.15	3.43e-05
rs6088520	0.46	0.50	0.85 (0.78,0.92)	5.27e-05	0.45	0.48	0.90 (0.8,1.01)	0.067	1.31e-05
rs4810223	0.23	0.19	1.25 (1.13,1.38)	9.58e-05	0.23	0.21	1.13 (0.98,1.29)	0.089	3.08e-05
Chr.21									
rs2823529	0.17	0.16	1.86 (1.35,2.57)	9.90e-05	0.17	0.16	1.13 (0.68,1.86)	0.64	0.00055
rs2830234	0.43	0.40	1.29 (1.14,1.46)	9.42e-06	0.41	0.41	1.05 (0.89,1.25)	0.57	7.87e-05
Chr.23									
rs7879375	0.13	0.10	1.40 (1.21,1.63)	2.68e-05	0.11	0.10	1.05 (0.83,1.32)	0.68	0.00025
rs3903350	0.15	0.11	1.42 (1.23,1.63)	2.94e-06					
rs5924874	0.44	0.40	1.19 (1.07,1.31)	6.77e-05	0.43	0.42	1.08 (0.94,1.24)	0.30	0.00012

[0427]

표 6

GWAS 사례의 하위세트, 모든 복제 사례 그리고 모든 복제 대조로부터 통합 유전자형을 이용하여 성공적으로 유전자형이 확인된 181 개의 모든 SNPs 에 대한 조정된 연합 정보.

		통합 분석 <sup>a</sup>		상위 SNP <sup>b</sup> 에 대하여 조정된 통합 분석		나이에 대하여 조정된 통합 분석	
		OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값
Chr. 5p15	유전자 <sup>c</sup>						
rs2736100	TERT	0.75 (0.677,0.822)	3.39e-09	N/A	N/A	0.76 (0.685,0.839)	7.49e-08
Chr. 6p24							
rs2076295	DSP	1.30 (1.184,1.431)	5.33e-08	N/A	N/A	1.29 (1.170,1.425)	3.74e-07
Chr. 7q22							
rs4727443		1.19 (1.082,1.315)	4.06e-04	N/A	N/A	1.18 (1.068,1.308)	1.25e-03
Chr. 11p15							
rs868903		0.74 (0.666,0.810)	5.74e-10	1.04 (0.934,1.162)	0.46	0.75 (0.681,0.834)	4.25e-08
rs7934606	MUC2	1.61 (1.459,1.778)	3.47e-21	1.06 (0.944,1.182)	0.34	1.57 (1.413,1.735)	9.90e-18
rs6421972	MUC2	1.62 (1.464,1.784)	1.85e-21	1.06 (0.944,1.183)	0.34	1.57 (1.415,1.737)	8.51e-18
rs7480563	MUC2	0.82 (0.747,0.906)	7.10e-05	1.10 (0.988,1.225)	0.08	0.85 (0.772,0.942)	1.78e-03
rs7942850		1.15 (1.042,1.271)	5.63e-03	0.94 (0.846,1.054)	0.31	1.10 (0.995,1.224)	0.06
rs4077759		0.87 (0.782,0.957)	4.86e-03	1.13 (1.015,1.268)	0.03	0.90 (0.809,0.998)	0.05
rs2334659		0.72 (0.626,0.828)	3.99e-06	0.89 (0.766,1.034)	0.13	0.75 (0.649,0.869)	1.21e-04
rs7122936		0.79 (0.716,0.877)	7.23e-06	1.01 (0.905,1.130)	0.85	0.80 (0.719,0.888)	3.10e-05
Chr. 15q14-15							
rs2034650		0.84 (0.765,0.924)	3.38e-04	N/A	N/A	0.84 (0.756,0.921)	3.35e-04
rs1992272	DISP2	0.85 (0.763,0.940)	1.83e-03	0.93 (0.804,1.080)	0.35	0.84 (0.754,0.938)	1.79e-03
Chr. 17q21							
rs1981997	MAPT	0.69 (0.604,0.776)	2.90e-09	N/A	N/A	0.71 (0.621,0.805)	1.63e-07
rs17563986	MAPT	0.69 (0.605,0.776)	2.72e-09	0.68 (0.171,2.704)	0.58	0.71 (0.621,0.804)	1.37e-07
rs8070723	MAPT	0.70 (0.617,0.791)	1.38e-08	1.69 (0.720,3.939)	0.23	0.72 (0.636,0.822)	7.63e-07
Chr. 19p13							
rs12610495	DPP9	1.35 (1.214,1.495)	1.99e-08	N/A	N/A	1.32 (1.185,1.471)	4.34e-07
rs2109069	DPP9	1.31 (1.179,1.446)	3.01e-07	0.88 (0.641,1.208)	0.43	1.28 (1.154,1.427)	3.92e-06

[0428]

		통합 분석 <sup>a</sup>		상위 SNP <sup>b</sup> 에 대하여 조정된 통합 분석		나이에 대하여 조정된 통합 분석	
		OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값
Chr. 3q26							
rs1881984		1.21 (1.089,1.335)	3.07e-04	0.93 (0.794,1.081)	0.33	1.17 (1.052,1.300)	3.65e-03
rs10936599	MYNN	1.35 (1.212,1.507)	6.29e-08	0.94 (0.708,1.250)	0.67	1.34 (1.197,1.502)	3.93e-07
rs1997392		1.37 (1.231,1.524)	6.87e-09	0.52 (0.139,1.966)	0.34	1.37 (1.228,1.532)	2.08e-08
rs6793295	LRRC34	1.38 (1.242,1.535)	2.32e-09	N/A	N/A	1.38 (1.238,1.543)	8.26e-09
Chr. 4q22							
rs2609255	FAM13A	1.32 (1.179,1.481)	1.66e-06	N/A	N/A	1.29 (1.144,1.451)	2.90e-05
Chr. 5p15							
rs2853676	TERT	0.83 (0.742,0.928)	1.05e-03	0.94 (0.83,1.06)	0.32	0.86 (0.753,0.950)	4.61e-03
Chr. 6p24							
rs10484326	DSP	0.78 (0.699,0.880)	3.60e-05	0.90 (0.76,1.03)	0.11	0.79 (0.703,0.892)	1.23e-04
Chr. 10q24							
rs10748858	OBFC1	0.84 (0.761,0.929)	6.36e-04	0.88 (0.751,1.040)	0.14	0.84 (0.758,0.933)	1.04e-03
rs2067832	OBFC1	0.86 (0.781,0.947)	2.08e-03	1.25 (0.533,2.915)	0.61	0.88 (0.799,0.976)	0.02
rs11191865	OBFC1	0.86 (0.780,0.945)	1.80e-03	N/A	N/A	0.88 (0.798,0.974)	0.01
Chr. 11p15							
rs2301160		1.17 (1.062,1.288)	1.49e-03	1.02 (0.920,1.136)	0.68	1.13 (1.025,1.254)	0.01
rs3829223	TOLLIP	0.78 (0.706,0.858)	4.14e-07	1.03 (0.927,1.150)	0.56	0.79 (0.713,0.872)	3.78e-06
rs2857476	MUC5B	0.82 (0.747,0.907)	7.90e-05	1.10 (0.990,1.228)	0.07	0.84 (0.759,0.928)	6.27e-04
Chr. 13q34							
rs1278769	ATP11A	0.80 (0.708,0.893)	1.06e-04	N/A	N/A	0.78 (0.695,0.885)	7.90e-05
Chr. 15q14-15							
rs1007177	DISP2	0.84 (0.753,0.929)	8.26e-04	0.93 (0.80,1.07)	0.32	0.84 (0.749,0.930)	1.12e-03
rs10518693	IVD	1.14 (1.037,1.262)	7.12e-03	1.00 (0.87,1.17)	0.95	1.15 (1.041,1.276)	6.42e-03
Chr. 17q21							
rs393152	CRHR1, C17orf69	0.77 (0.683,0.872)	3.40e-05	4.29 (2.315,7.940)	3.67e-06	0.82 (0.721,0.930)	2.03e-03
rs12373139	IMP5	0.69 (0.604,0.776)	2.93e-09	0.71 (0.173,2.882)	0.63	0.71 (0.622,0.806)	1.79e-07
rs17690703		0.76 (0.676,0.853)	3.37e-06	1.18 (0.920,1.506)	0.19	0.77 (0.682,0.869)	2.20e-05

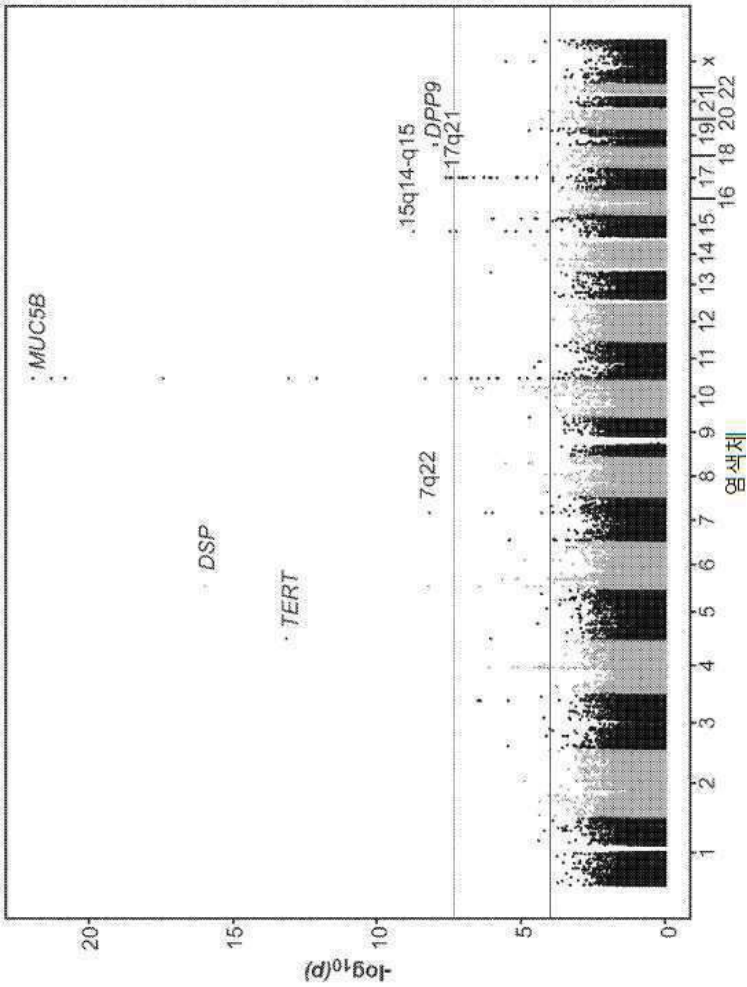
		통합 분석 <sup>a</sup>		상위 SNP <sup>b</sup> 에 대하여 조정된 통합 분석		나이에 대하여 조정된 통합 분석	
		OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값
rs2532274	KIAA1267	0.69 (0.613,0.784)	5.68e-09	0.90 (0.553,1.462)	0.67	0.72 (0.635,0.820)	5.61e-07
rs2532269	KIAA1267	0.67 (0.590,0.758)	2.63e-10	0.42 (0.190,0.938)	0.03	0.69 (0.607,0.786)	1.99e-08
rs2668692	KIAA1267	0.68 (0.599,0.769)	1.13e-09	0.37 (0.127,1.104)	0.07	0.70 (0.616,0.798)	7.20e-08
rs169201	NSF	0.71 (0.622,0.804)	1.23e-07	1.08 (0.778,1.507)	0.64	0.73 (0.639,0.834)	3.48e-06
rs199533	NSF	0.71 (0.625,0.809)	2.31e-07	1.09 (0.792,1.499)	0.60	0.74 (0.647,0.846)	1.00e-05
rs415430	WNT3	0.72 (0.633,0.817)	3.83e-07	1.05 (0.800,1.381)	0.72	0.75 (0.659,0.858)	2.20e-05

<sup>a</sup>rs35705950에 대한 조정을 위하여 대조와 비교하여 GWAS와 복제 사례의 통합 분석에 기초, 이는 GWAS 패널과 연관성에 있지 않으며; GWAS 사례는 복제 사례와 대조와 동일한 플랫폼을 동일한 시간에서 표 1 SNPs 그리고 rs35705950에 대하여 재-유전자형 조사되었다.

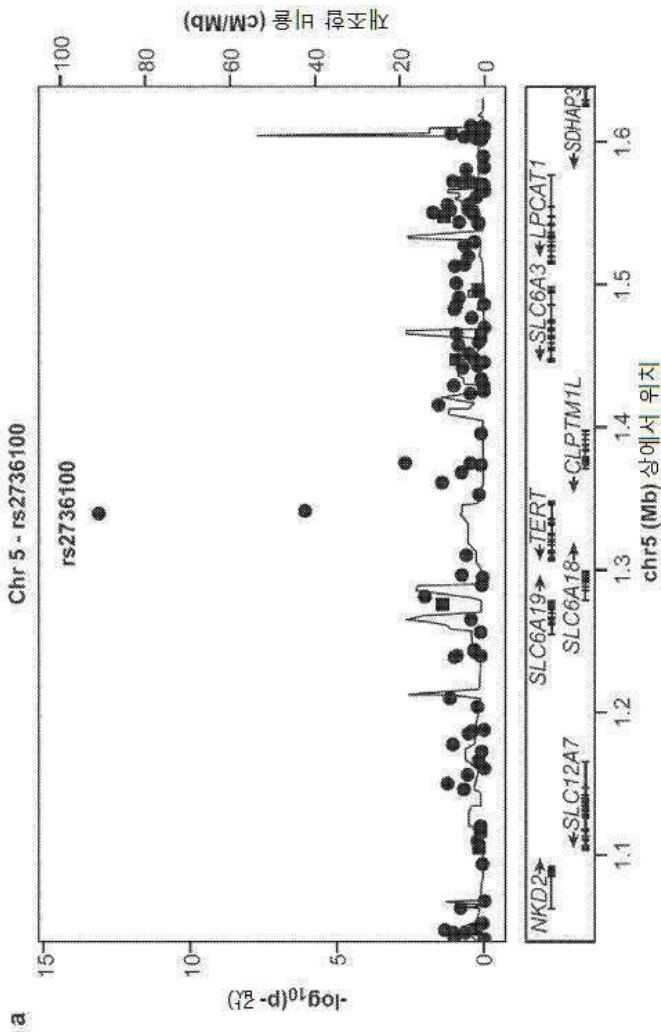
<sup>b</sup>각 SNP는 이 유전자좌에서 메타-분석으로부터 가장 많이 연관된 SNP를 또한 포함하는 로지스틱 회귀 모델에서 연함에 대하여 테스트되었다. 예외는 열색체 11p15이며, 여기에서 각 SNP는 rs35705950를 또한 포함하는 로지스틱 회귀 모델에서 연함에 대하여 테스트되었다.

도면

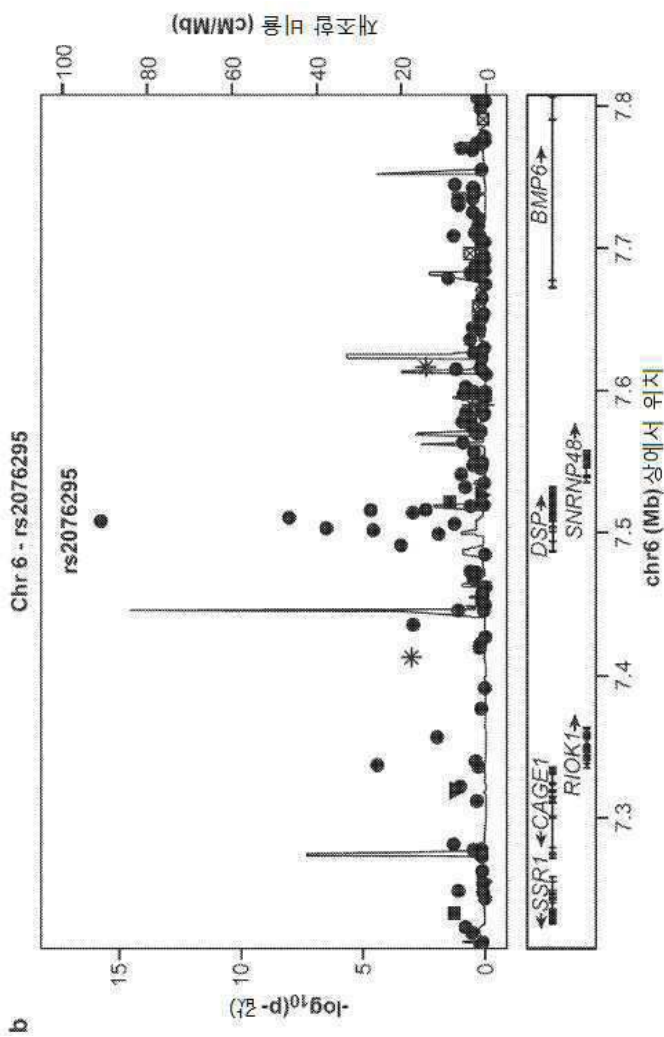
도면1



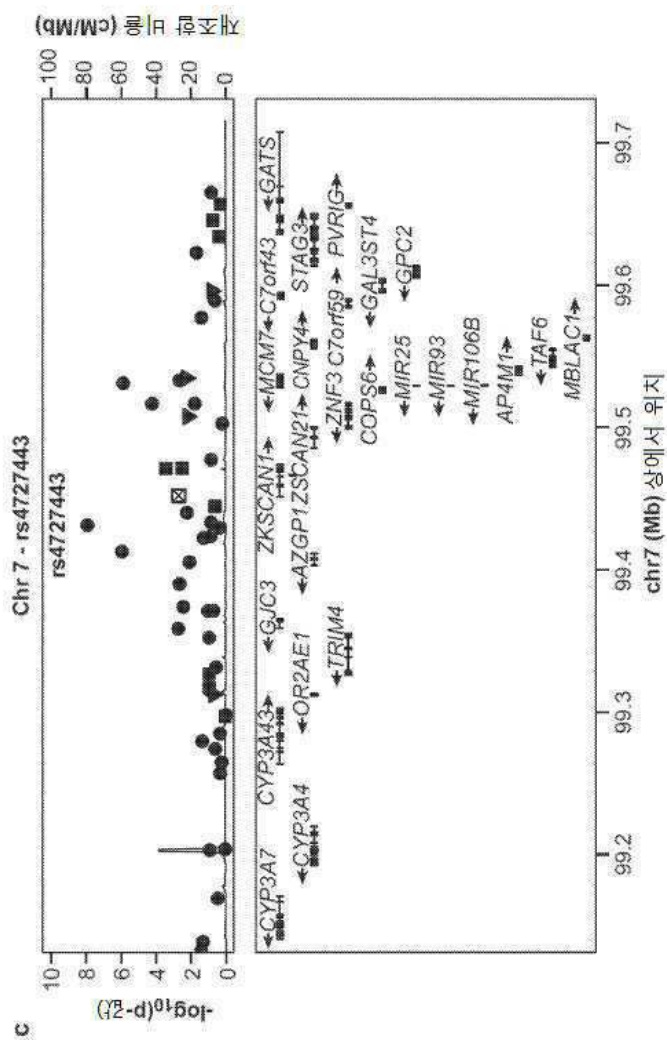
도면2a



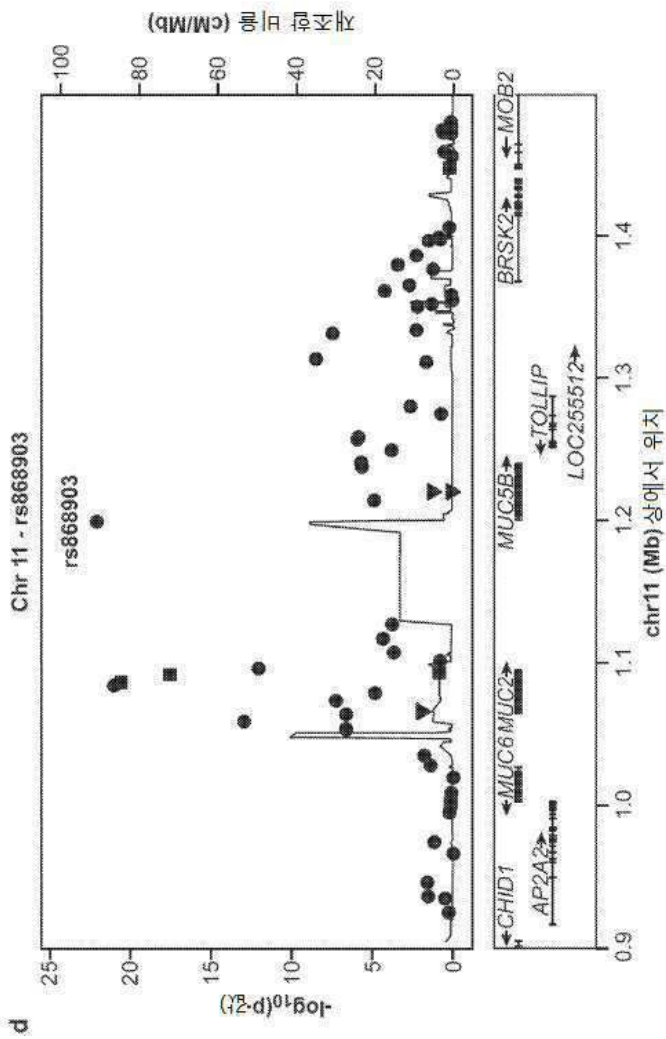
도면2b



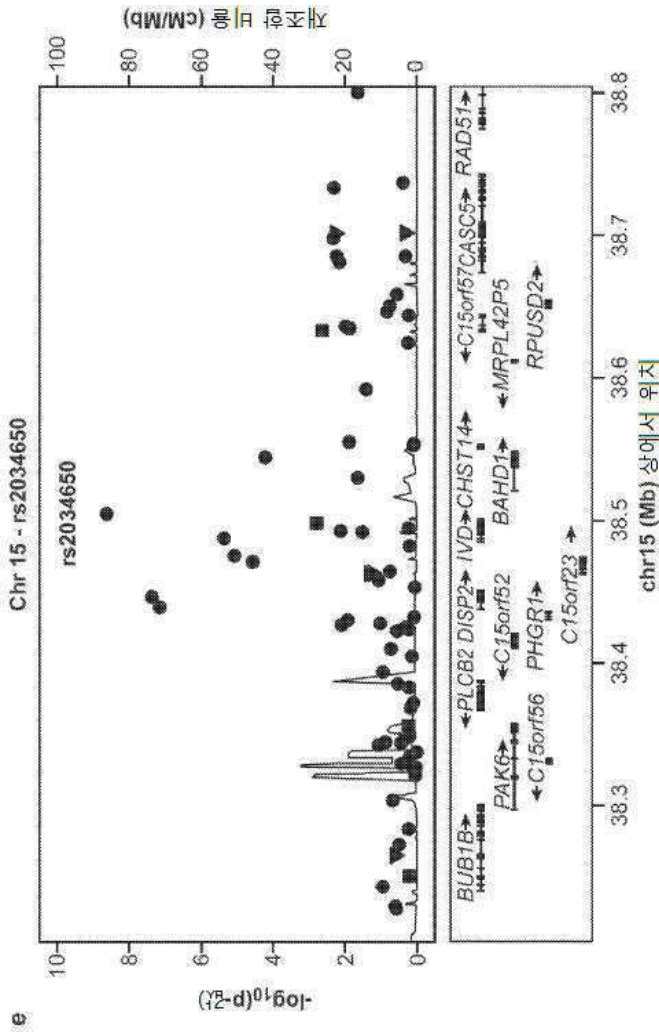
도면2c



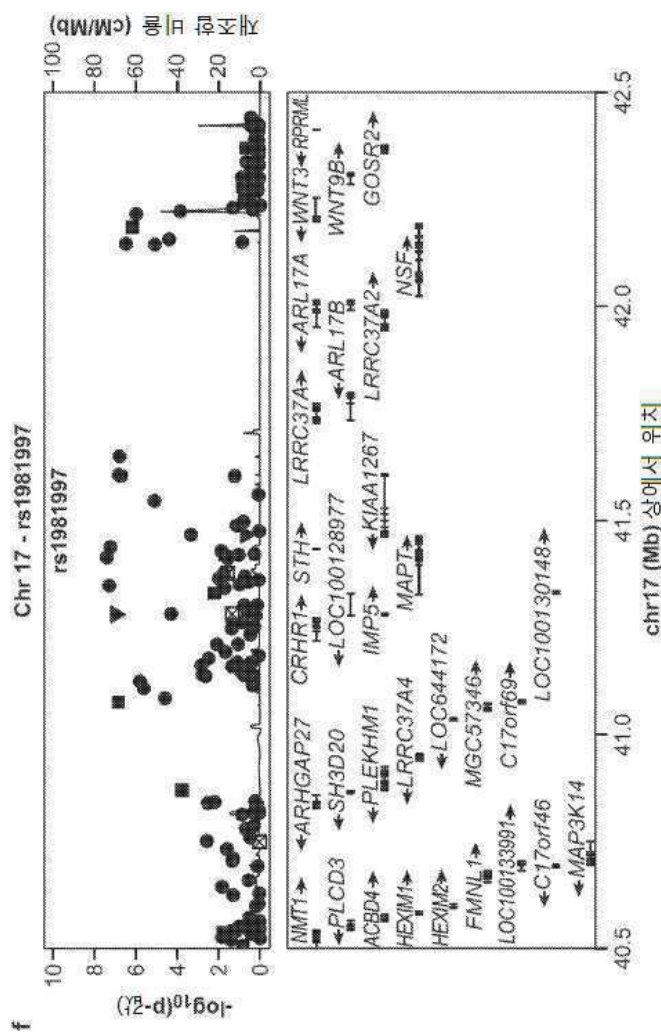
도면2d



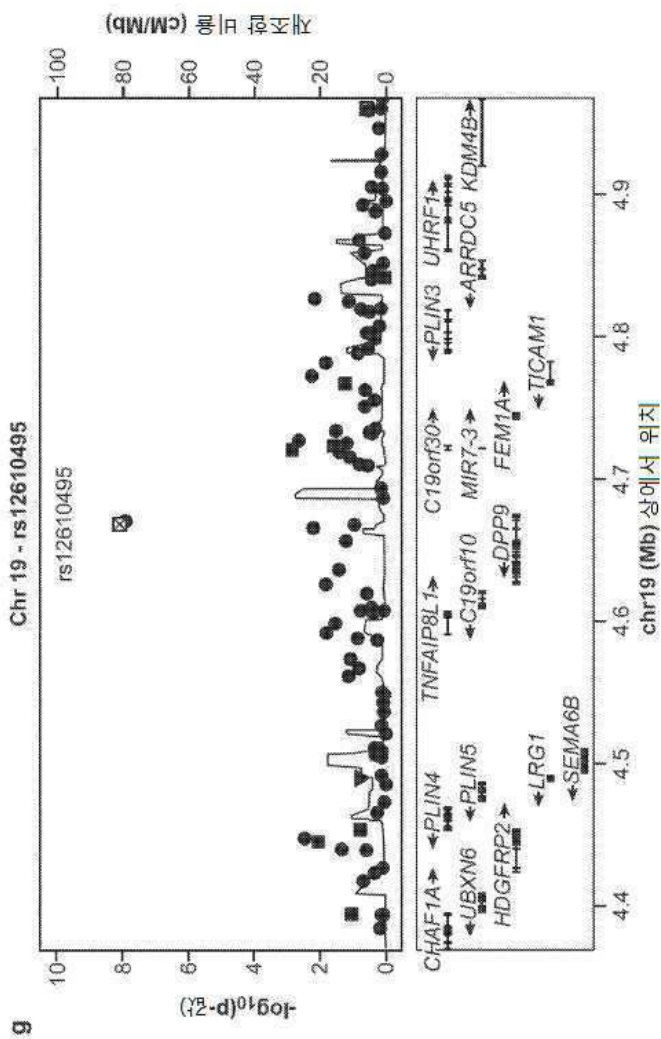
도면2e



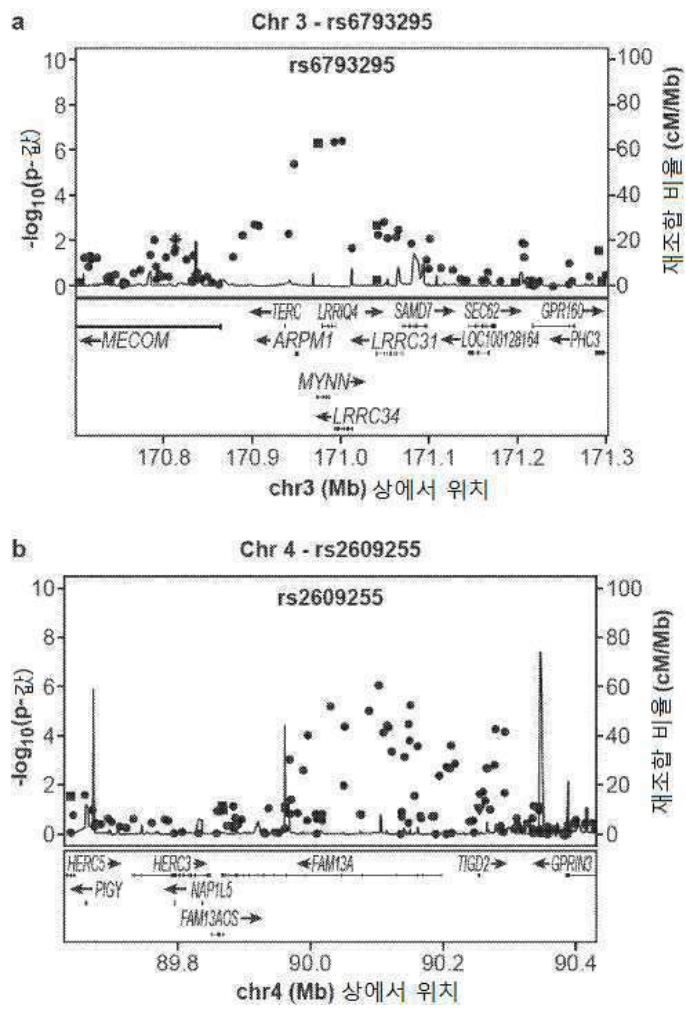
도면2f



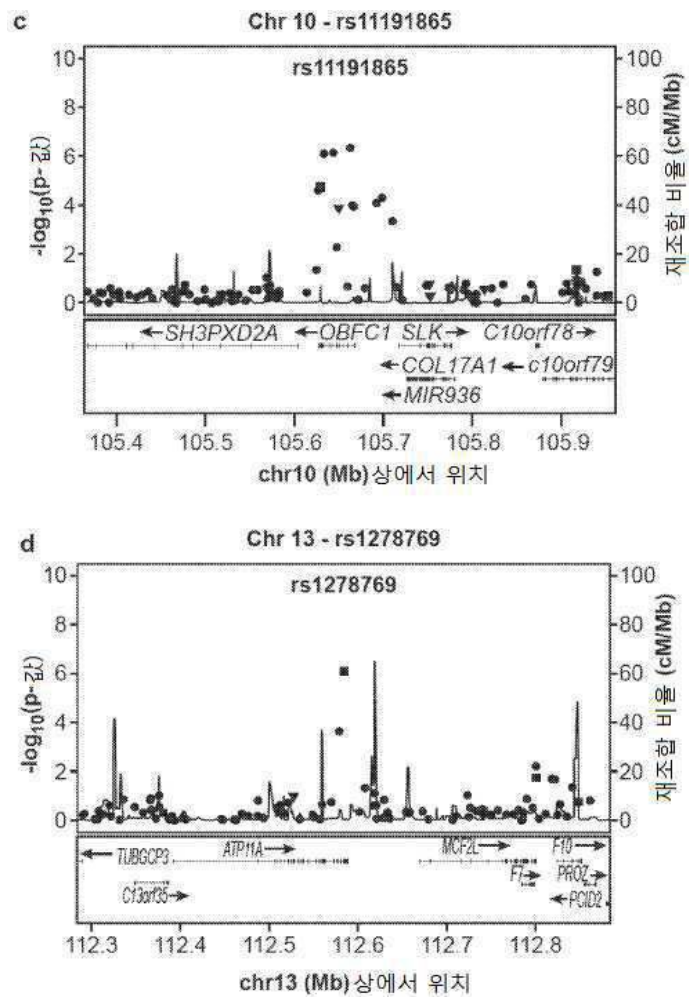
도면2g



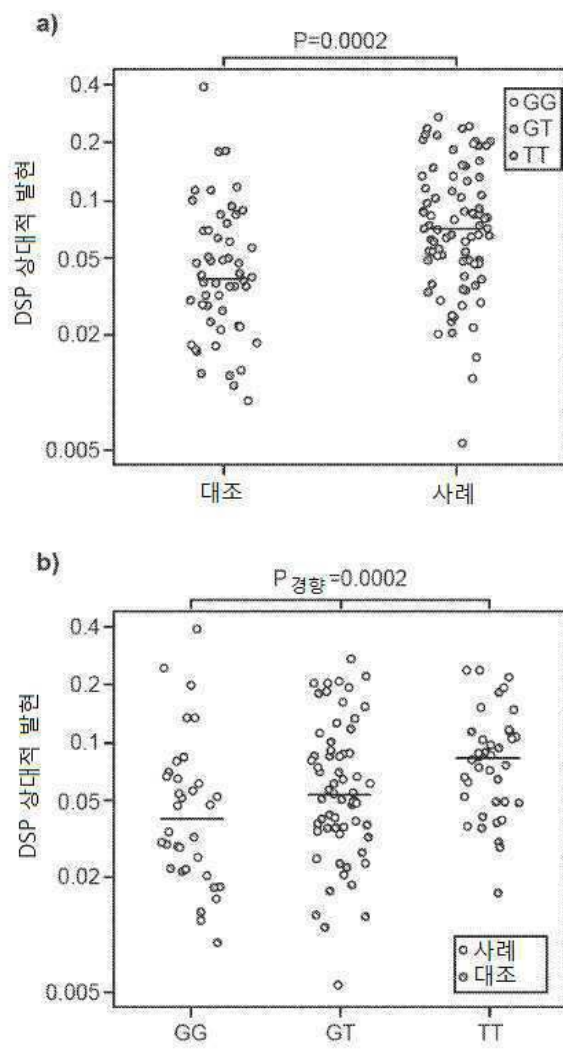
도면3ab



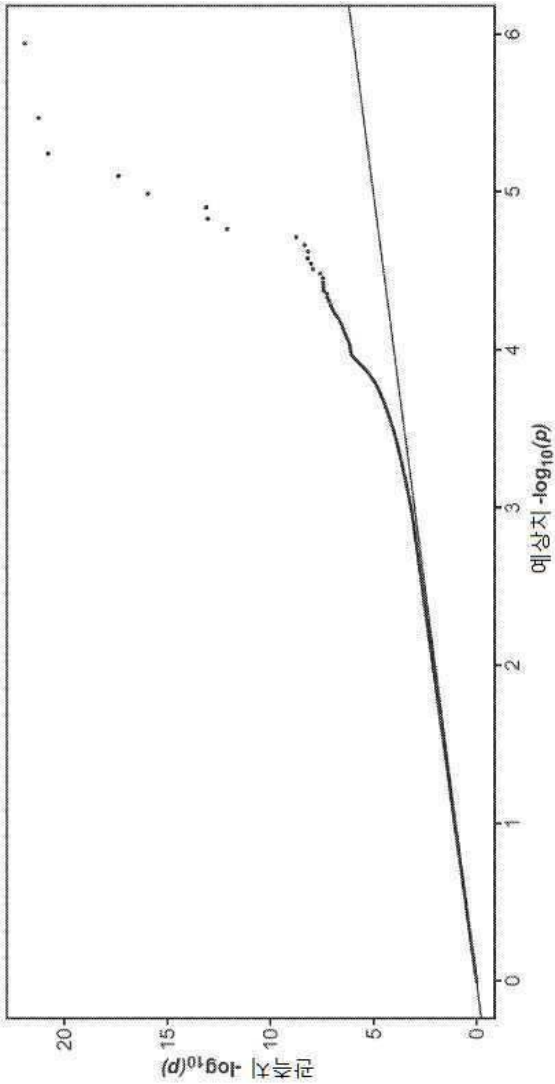
도면3cd



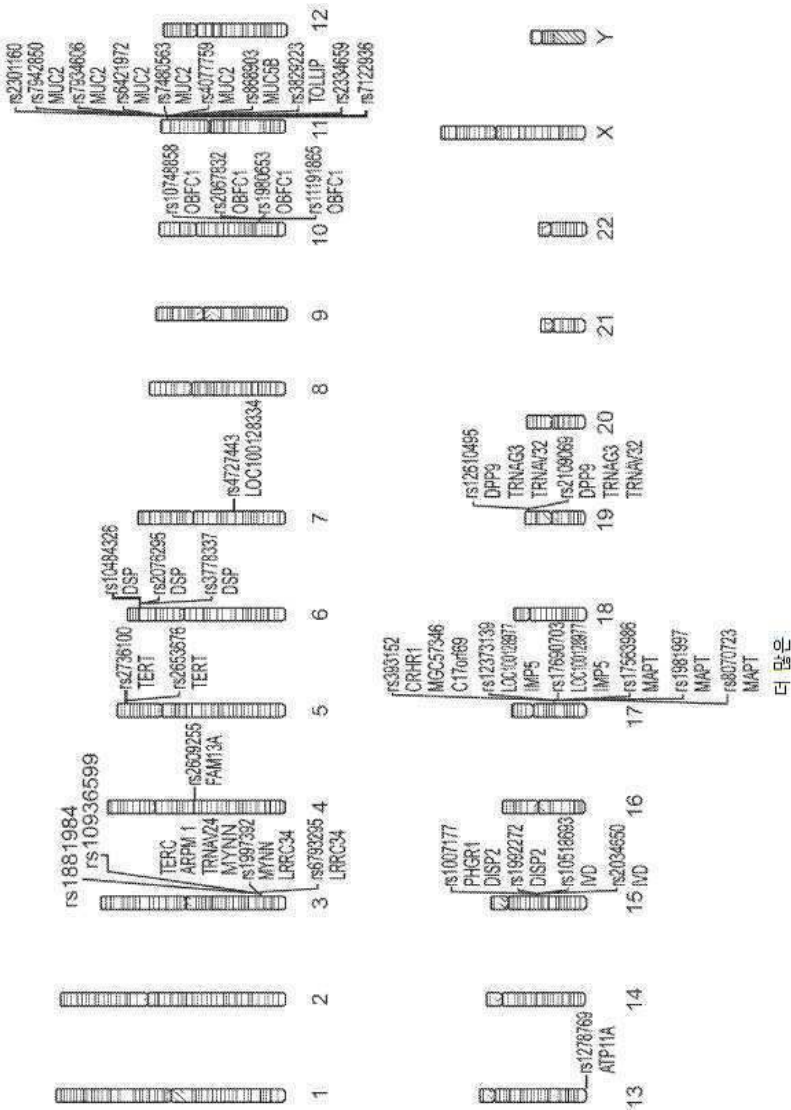
도면4



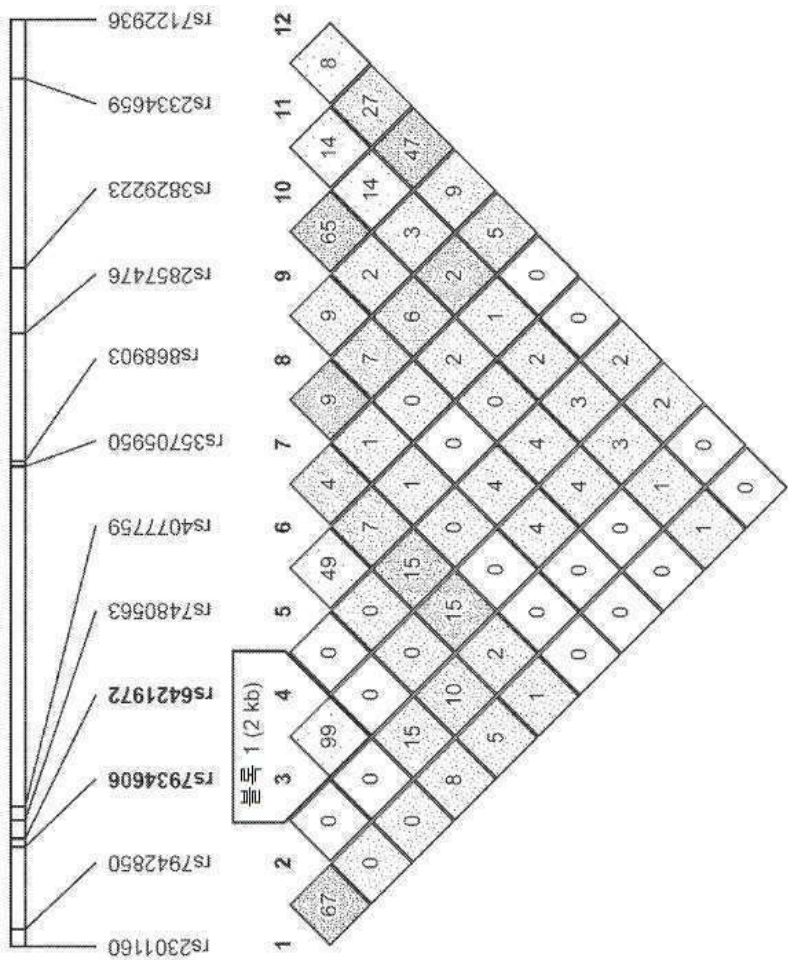
도면5



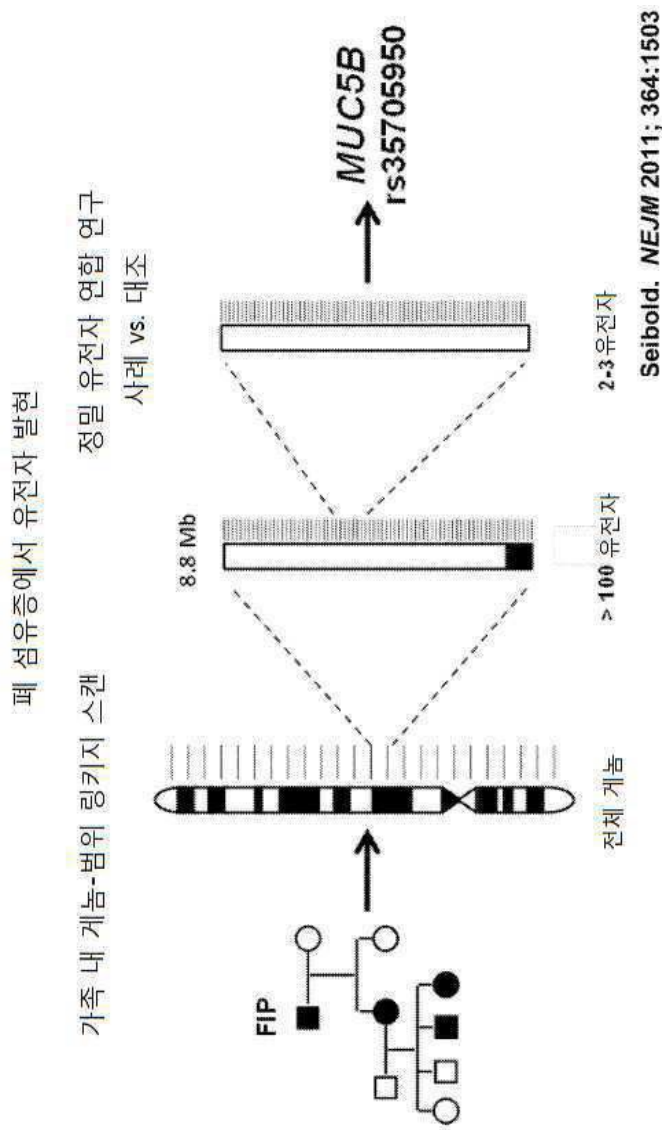
도면6



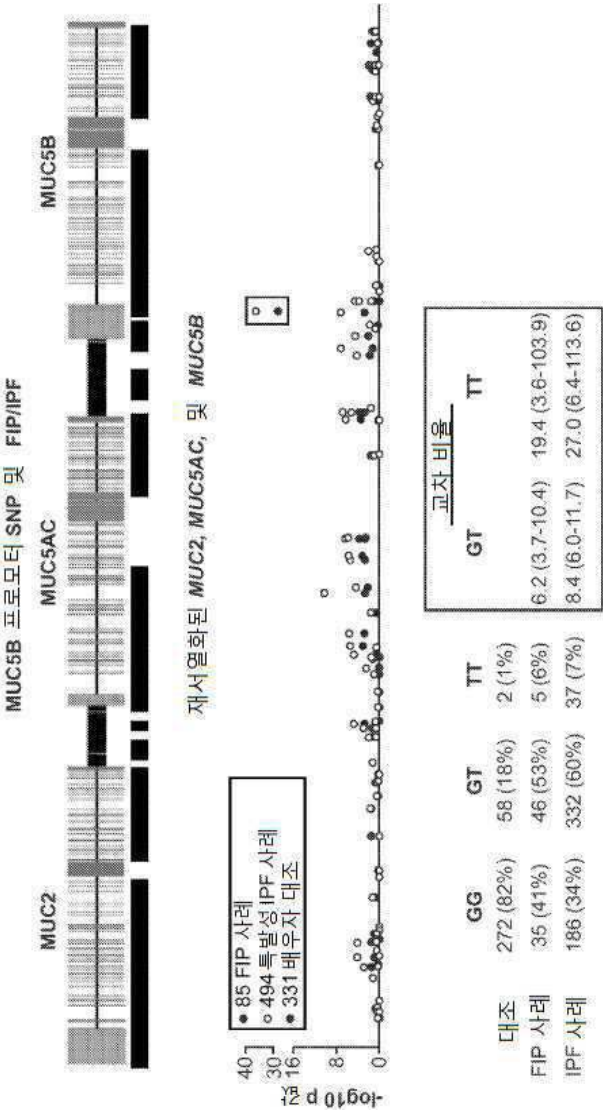
도면7



도면8



도면9



도면10

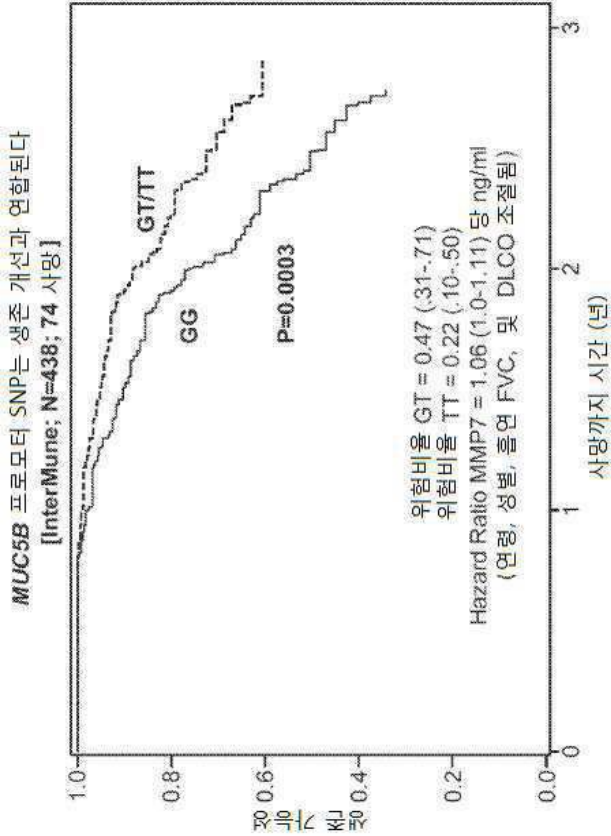
MUC5B 프로모터 SNP 및 IPF의 확인

	피츠버그			시카고			모든 대상	
	IPF (n=272)	대조 (n=166)		IPF (n=95)	대조 (n=636)		IPF (n=367)	대조 (n=803)
마이너 대립형질 (T)	33.27%	10.84%		35.79%	11.16%		33.90%	11.10%
대립형질 연합 (P-값)	8.6 x 10 <sup>-14</sup>			1.8 x 10 <sup>-19</sup>			4.1 x 10 <sup>-40</sup>	
유전자유형								
GG	108 (39.7%)	132 (79.5%)		36 (37.9%)	504 (79.3%)		144 (39.2%)	636 (79.3%)
GT	147 (54.0%)	32 (19.3%)		50 (52.6%)	122 (19.2%)		197 (53.7%)	154 (19.2%)
TT	18 (6.3%)	2 (1.2%)		9 (9.5%)	10 (1.5%)		26 (7.1%)	12 (1.5%)
유전자유형 연합 (P-값)	3.9 x 10 <sup>-15</sup>			1.0 x 10 <sup>-17</sup>			8.9 x 10 <sup>-41</sup>	
OR (95% CI)								
GT vs. GG	5.6 (3.5-8.9)			5.7 (3.6-9.2)			5.7 (4.3-7.5)	
TT vs GG	10.4 (2.3-46.0)			12.6 (4.8-33.0)			9.6 (4.7-19.4)	
HEW (p-값)	0.0003	0.9691		0.1572	0.407		0.0002	0.4472

Stock. Thorax 2013 (in press)  
OR=4.9 (3.4-7.0); P=2.0 x 10<sup>-17</sup>

Naftali Kaminski and Skip Garcia Zhang.  
NEJM 2011; 364:1576

도면11

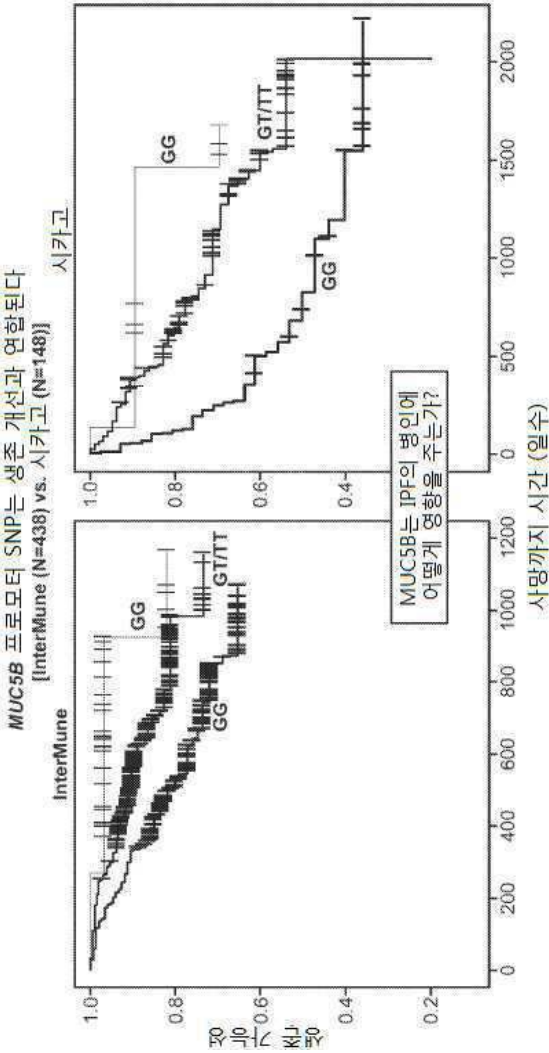


도면12

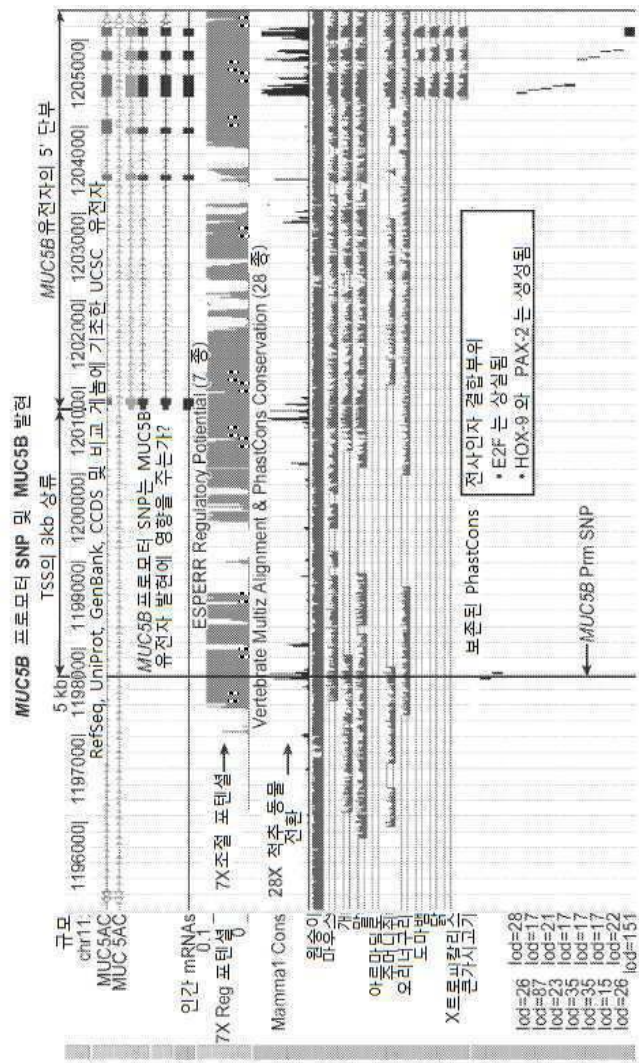
MUC5B 프로모터 SNP는 생존 개선과 연관된다  
[InterMune (N=438) vs. 시카고(N=148)]

	MUC5B	Intermune (17% 사망 )		시카고 (43% 사망 )	
통계변수		HR (95% CI)	P 값	HR (95% CI)	P 값
	GT	0.50 (0.2-0.8)	0.001	0.49 (0.3-0.8)	0.004
	TT	0.25 (0.1-0.6)		0.24 (0.1-0.6)	

도면13

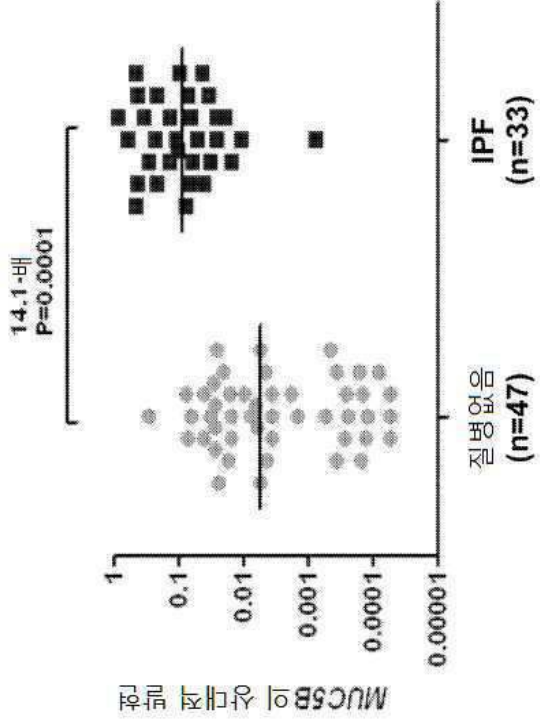


도면14



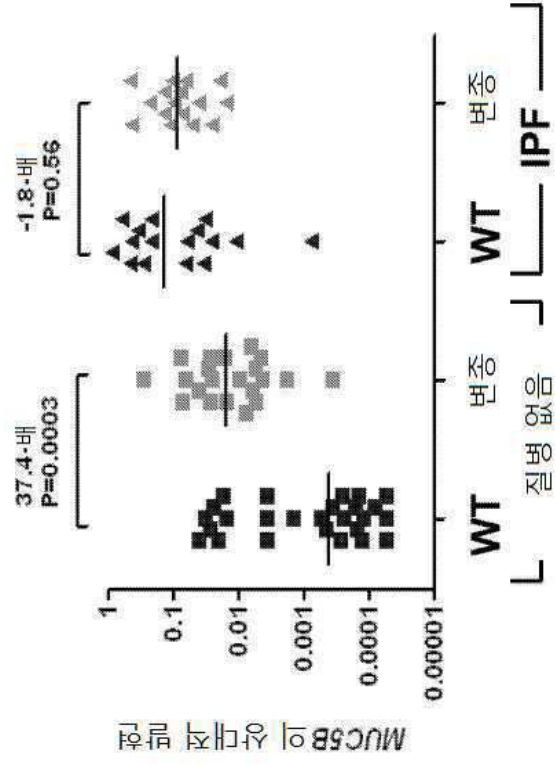
도면15

MUC5B 유전자 발현은 IPF 폐 조직에서 상향조절된다

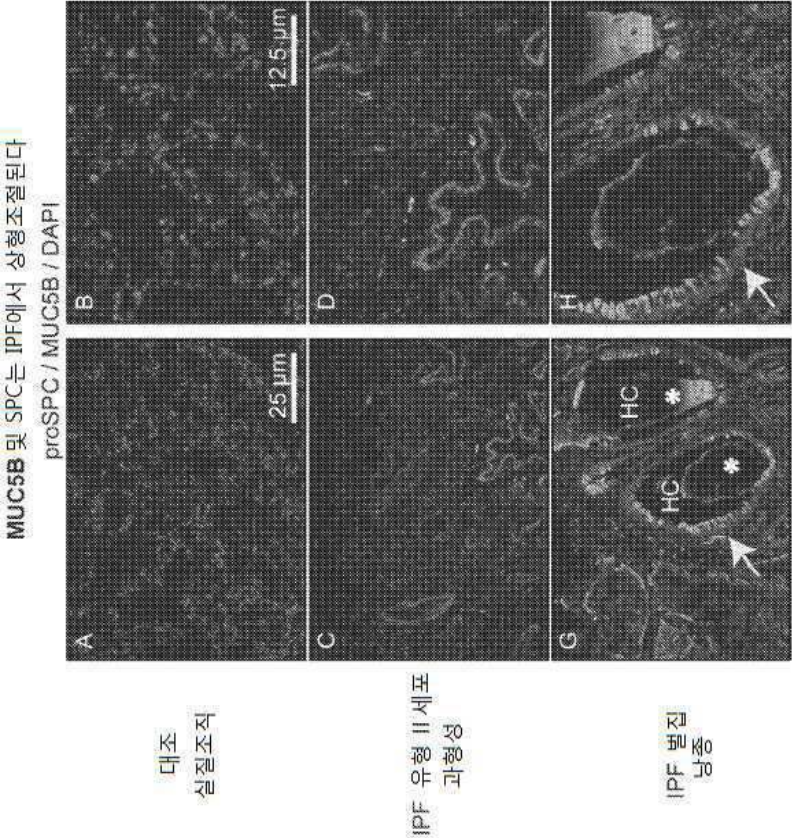


도면16

MUC5B 프로모터 SNP 유전자형에 의해 폐 조직에서 MUC5B 유전자 발현

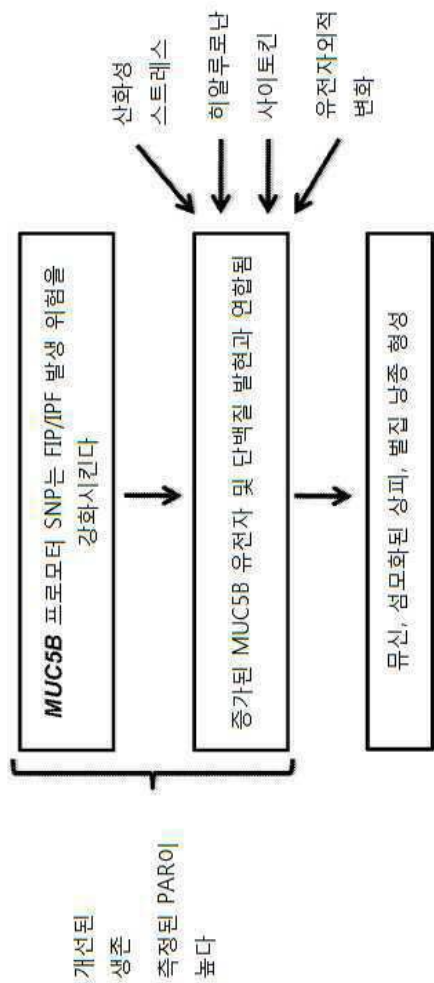


도면17

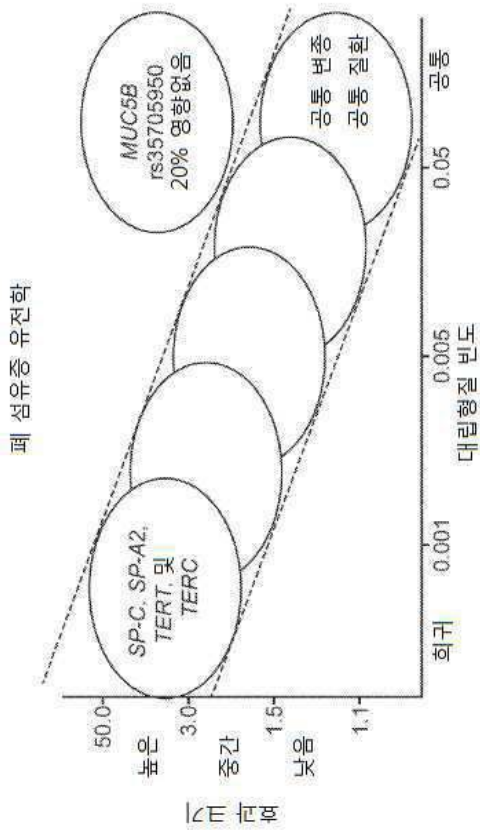


도면18

MUC5B 프로모터 SNP (rs35705950) 및 폐 섬유증

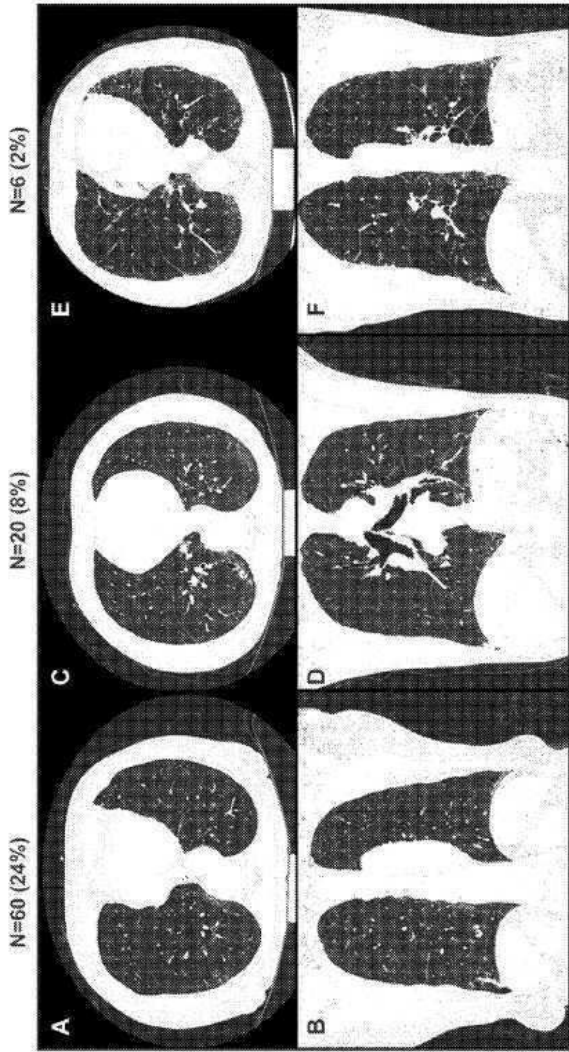


도면19



도면20

프레임당 횡단에서 MUC5B 프로모터 SNP와 폐 섬유증



도면21

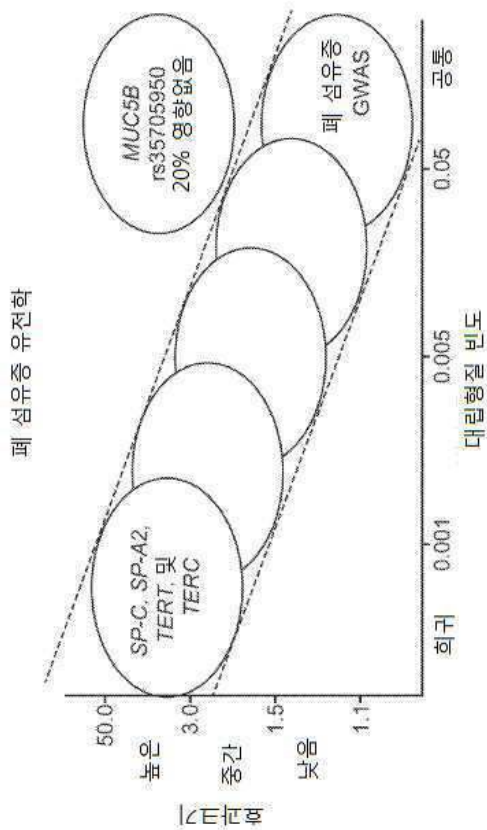
프레임িং해 집단에서 **MUC5B** 프로모터 SNP와 폐 섬유증

[ 50 y/o 이상 N=254 ]

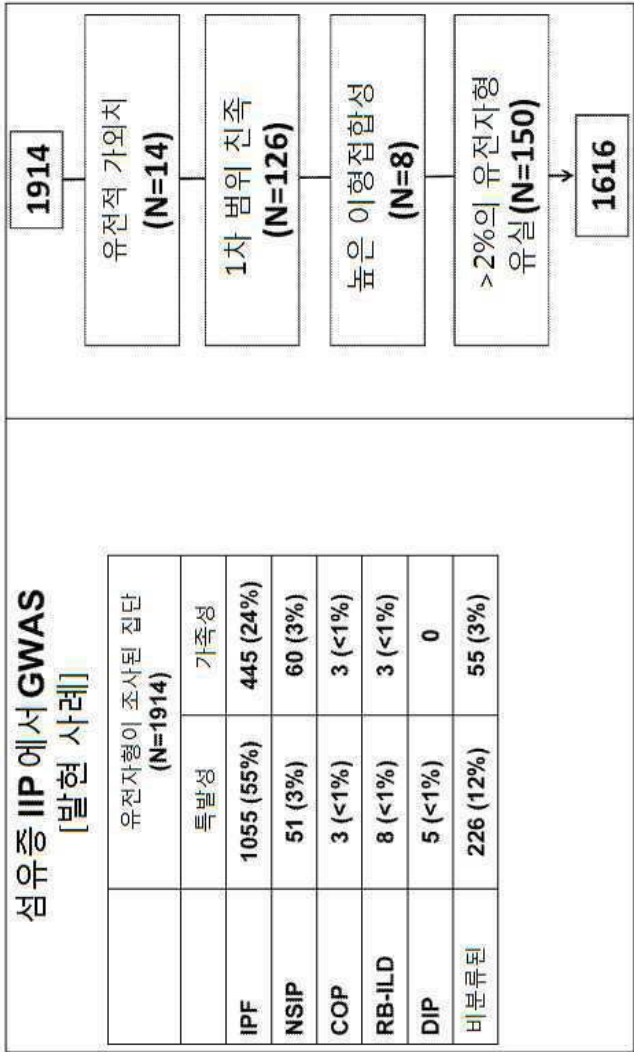
해상도 흉부 CT 스캔	야생형 (N=128)	이종접합체 (N=120)	동형접합체 (N=6)	변종 T 대립형질당 교차비 (95% CI)
간질성 폐이상	16%	29%	83%	2.5 (1.4-4.4)
명확한 폐 섬유증	4%	15%	50%	4.9 (1.7-13.8)
진행된 폐 섬유증	<1%	4%	33%	9.0 (1.0-81.8)

- 폐 섬유증을 가진 50세이상 ≈3%
- **MUC5B** 변종을 가진 개체 ≈15%는 일반집단에서 폐 섬유증을 가진다 (생물표지)
- **MUC5B** 변종은 폐 섬유증의 증가되는 방사능 증거와 연관된다

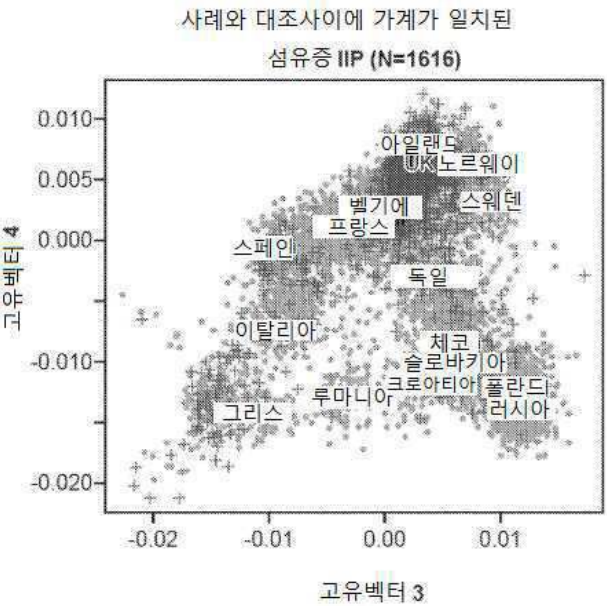
도면22



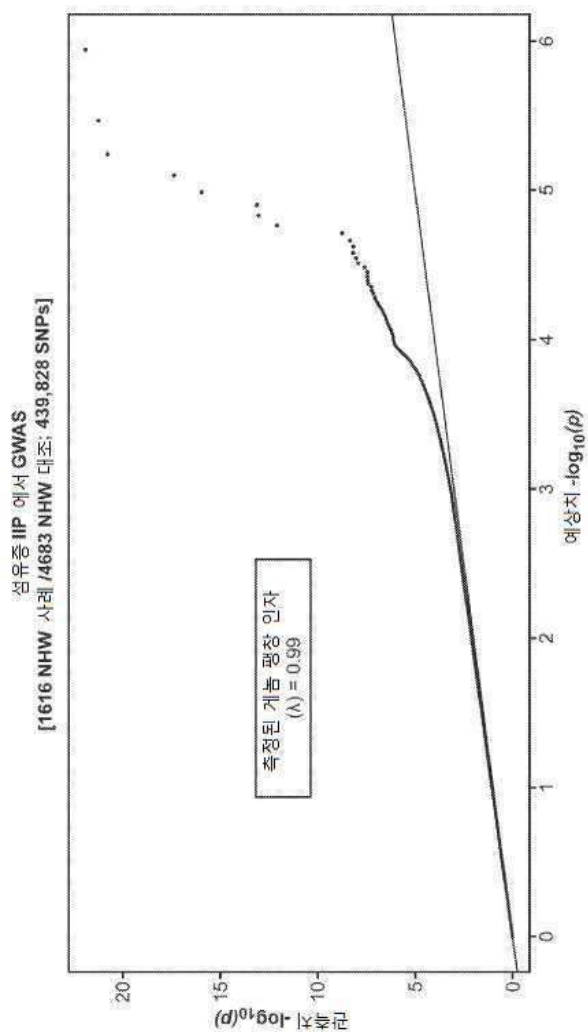
도면23



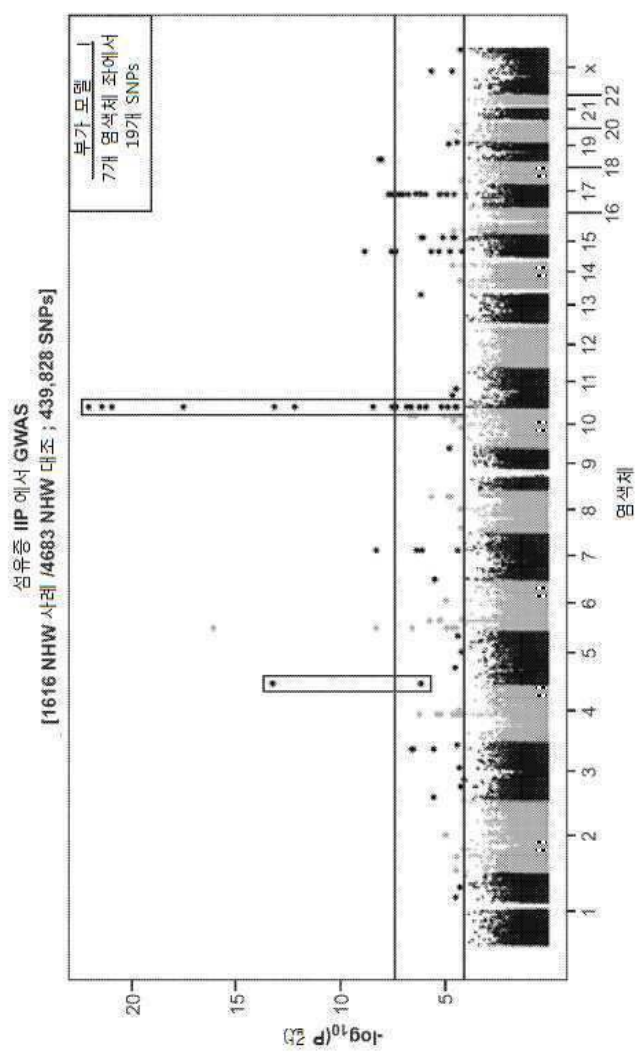
도면24



도면25



도면26

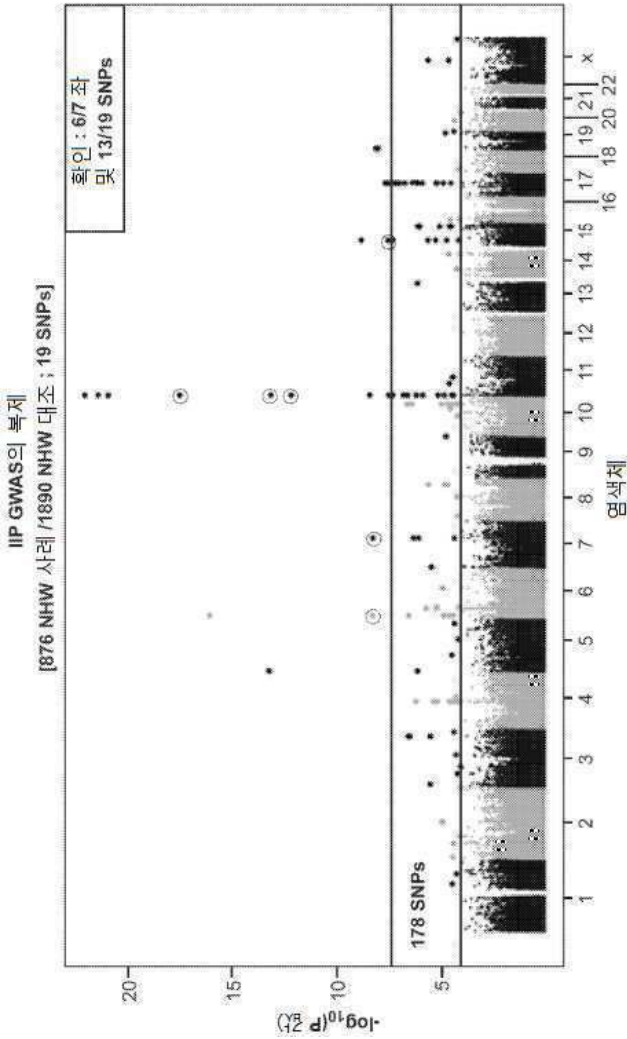


섬유증 IIP에서 GWAS  
[복제 집단]

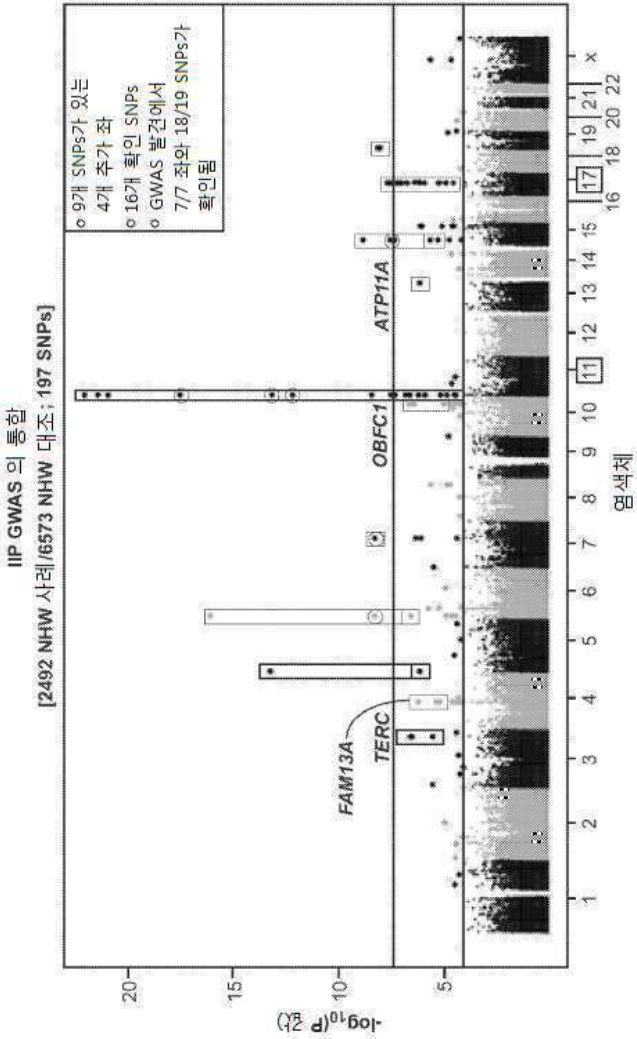
	유전자형 확인된 집단 (N=1027)		복제 집단 (N=876)	
	특발성	가족성	특발성	가족성
IPF	881 (86%)	32 (3%)	749 (86%)	25 (3%)
NSIP	66 (6%)	1 (<1%)	58 (7%)	1 (<1%)
COP	6 (1%)	0	5 (1%)	0
RB-ILD	3 (<1%)	0	2 (<1%)	0
DIP	6 (1%)	0	5 (1%)	0
미분류된	31 (3%)	1 (<1%)	30 (3%)	1 (<1%)

1890 NHW 대조 – COPDGene

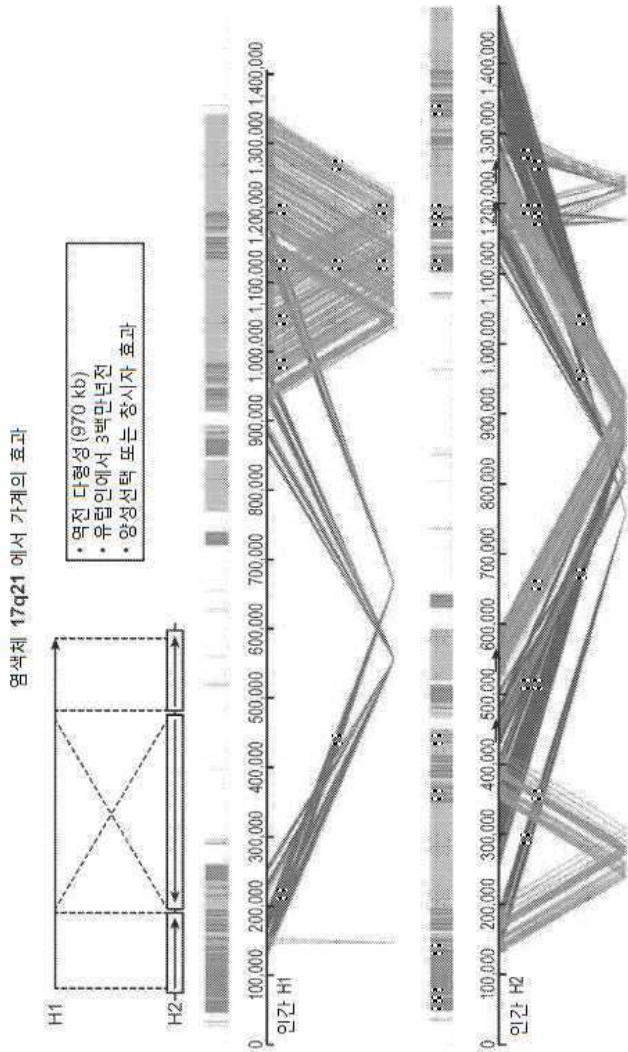
도면28



도면29



도면30



도면31

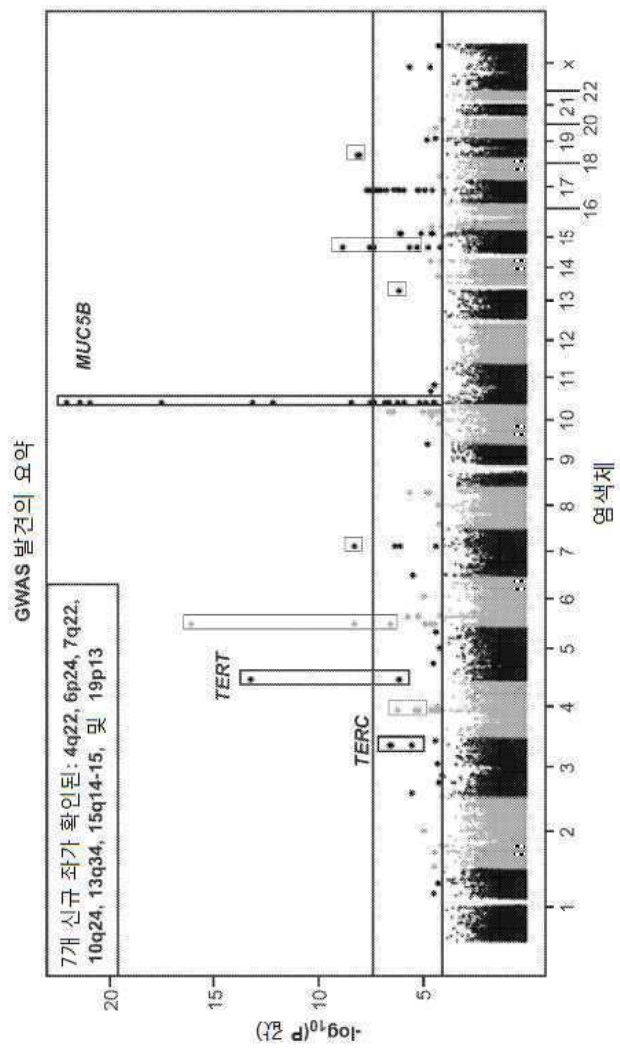
염색체 17q21 에서 가계 효과

SNP	발견 GWAS		복제 집단		H1/H2 일배체에 대하여 조절됨	
	OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값	OR (95% CI)	P-값
rs17690703	0.78 (0.71, 0.86)	3.4x10 <sup>-05</sup>	0.75 (0.65, 0.86)	5.0x10 <sup>-05</sup>	1.23 (0.98, 1.56)	0.08
rs415430	0.72 (0.65, 0.80)	7.9x10 <sup>-07</sup>	0.72 (0.62, 0.84)	3.9x10 <sup>-05</sup>	1.17 (0.79, 1.7)	0.35
rs1981997	0.71 (0.64, 0.78)	2.5x10 <sup>-08</sup>	0.67 (0.58, 0.79)	4.7x10 <sup>-07</sup>	1.97 (0.81, 1.58)	0.46
rs2532274	0.72 (0.65, 0.80)	1.3x10 <sup>-07</sup>	0.70 (0.60, 0.81)	3.0x10 <sup>-06</sup>	1.39 (0.79, 1.12)	0.49
rs2532269	0.71 (0.64, 0.79)	9.6x10 <sup>-06</sup>	0.66 (0.57, 0.77)	1.6x10 <sup>-07</sup>	0.62 (0.79, 2.45)	0.26
rs2668692	0.71 (0.64, 0.79)	1.0x10 <sup>-07</sup>	0.67 (0.58, 0.78)	3.4x10 <sup>-07</sup>	0.39 (0.20, 1.98)	0.42
rs169201	0.71 (0.64, 0.79)	2.3x10 <sup>-07</sup>	0.70 (0.60, 0.82)	9.0x10 <sup>-06</sup>	0.39 (1.09, 1.93)	0.01
rs199533	0.72 (0.64, 0.80)	5.2x10 <sup>-07</sup>	0.70 (0.59, 0.81)	6.2x10 <sup>-06</sup>	0.44 (1.08, 1.66)	0.01

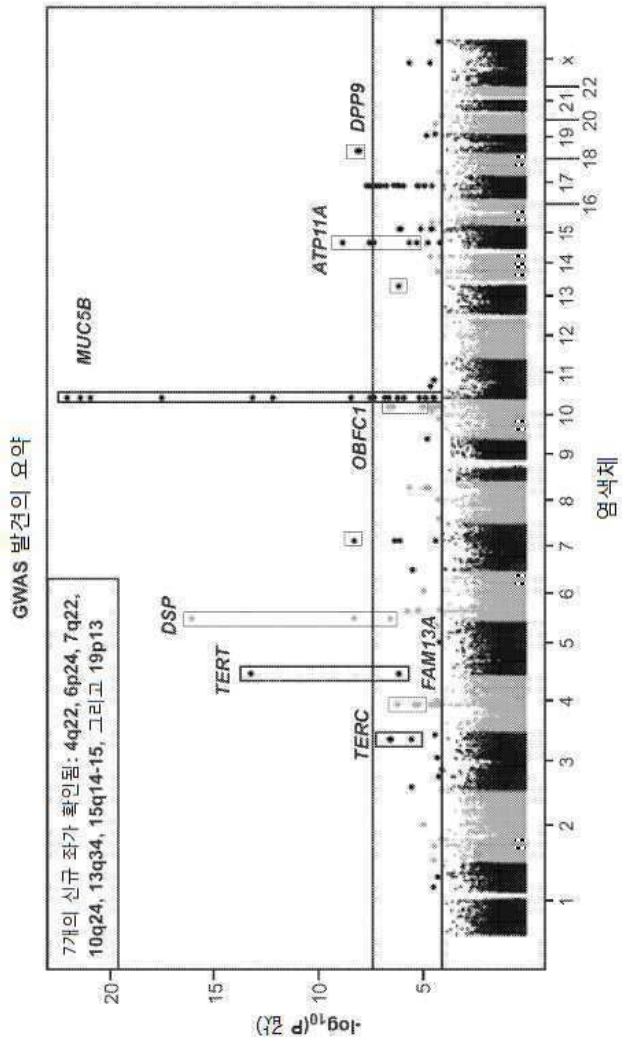
도면32

MUC5B 프로모터 SNP (rs35705950) 및 IIP		
SNP	통합 분석	
	OR (95% CI)	P-값
rs35705950	4.51 (3.91, 5.21)	7.2x10 <sup>-95</sup>

도면33



도면34



도면35

