



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0008678
(43) 공개일자 2025년01월15일

(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 10-2024-0029010
(22) 출원일자 2024년02월28일
심사청구일자 2024년02월28일
(30) 우선권주장
1020230088531 2023년07월07일 대한민국(KR)

(71) 출원인
사회복지법인 삼성생명공익재단
서울특별시 용산구 이태원로55길 48 (한남동)
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경
희대학교 국제캠퍼스내)
국립공주대학교 산학협력단
충청남도 공주시 공주대학로 56 (신관동)
(72) 발명자
최병욱
서울특별시 강남구 일원로 81(일원동)
남수현
서울특별시 강남구 일원로 81(일원동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인정진

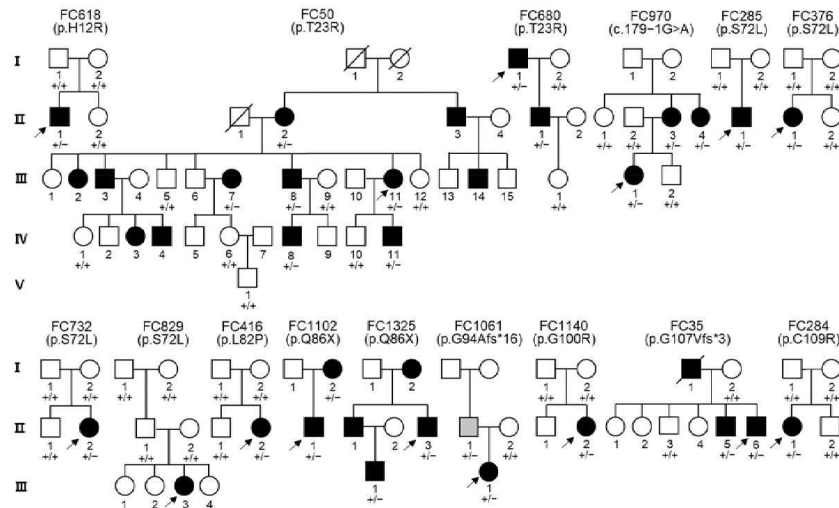
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 샤르코-마리-투스병 제1형 진단용 바이오마커 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 샤르코-마리-투스병 제1형(CMT1) 진단용 바이오마커 및 이의 용도에 관한 것으로, CMT1에 대한 새로운 원인 유전자로서 본 발명의 PMP22 변이 또는 INF2 변이를 포함하는 마커는 CMT1을 진단하는 데 유용하게 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 이러한 정확한 진단을 통하여 최근 개발되고 있는 치료 방법을 조기에 적용하여 치료 효과를 극대화할 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/136 (2013.01)

G01N 2500/00 (2013.01)

G01N 2800/2878 (2013.01)

G01N 2800/50 (2013.01)

(72) 발명자

김혜진

서울특별시 강남구 일원로 81(일원동)

정기화

서울특별시 영등포구 여의대방로35가길 19, 113동
704호(신길동, 보라매 SK VIEW)

김상범

서울특별시 강동구 동남로79길 26, 107동 1303호(
고덕동, 고덕아이파크)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711186928
과제번호	2020M3H4A1A03084611
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	나노소재기술개발
연구과제명	시한성 소재기반 신경자극의 생체 적합성 및 치료 유효성 검증
과제수행기관명	삼성서울병원
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465038914
과제번호	HR22C1363010023
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원육성
연구과제명	희귀·난치 유전 질환 데이터 베이스 기반 생체 내 유전자치료제 개발
과제수행기관명	삼성서울병원
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711200883
과제번호	2022M3E5E9016662
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	전자약기술개발
연구과제명	비만 치료를 위한 에너지마이닝 기술 기반 전자약 개발
과제수행기관명	(주)에너지마이닝
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465038467
과제번호	00215098
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	(재단)범부처재생의료기술개발사업단
연구사업명	범부처재생의료기술개발사업
연구과제명	줄기세포 EN001을 활용한 샤르코마리투스병 근육주사 치료제 개발
과제수행기관명	이엔셀 주식회사
연구기간	2023.04.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711188397
과제번호	2021R1A4A2001389
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	신경근 시냅스 기반 말초신경계 손상 네트워크 연구실
과제수행기관명	공주대학교
연구기간	2023.03.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는

INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 포함하는,

샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1) 진단용 마커 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 PMP22 유전자는 서열번호 1로 기재되는 염기서열로 구성되는 것을 특징으로 하는, CMT1 진단용 마커 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 PMP22 변이 유전자 또는 PMP22 변이 단백질은 샤르코-마리-투스병 제1E형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1E; CMT1E)의 진단 마커인 것을 특징으로 하는, CMT1 진단용 마커 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 INF2 유전자는 서열번호 2로 기재되는 염기서열로 구성되는 것을 특징으로 하는, CMT1 진단용 마커 조성물.

청구항 5

PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는

INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 특이적으로 검출할 수 있는 제제를 포함하는, 샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1) 진단용 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 변이 유전자를 검출할 수 있는 제제는, 상기 변이 유전자 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머(primer), 프로브(probe) 및 안티센스(anti-sense) 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는,

CMT1 진단용 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 변이 단백질을 검출할 수 있는 제제는, 상기 변이 단백질에 특이적으로 결합하는 올리고펩타이드, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 키메릭(chimeric) 항체, 리간드, PNA(Peptide nucleic acid) 및 앵타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는,

CMT1 진단용 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 PMP22 유전자는 서열번호 1로 기재되는 염기서열로 구성되는 것을 특징으로 하는, CMT1 진단용 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서,

상기 PMP22 변이 유전자 또는 PMP22 변이 단백질은 샤르코-마리-투스병 제1E형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1E; CMT1E)의 진단 마커인 것을 특징으로 하는, CMT1 진단용 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서,

상기 INF2 유전자는 서열번호 2로 기재되는 염기서열로 구성되는 것을 특징으로 하는, CMT1 진단용 마커 조성물.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1) 진단용 키트.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 키트는 RT-PCR 키트, 마이크로어레이 칩 키트 또는 단백질 칩 키트인 것을 특징으로 하는,

CMT1 진단용 키트.

청구항 13

대상으로부터 분리된 생물학적 시료에서, PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 검출하는 단계를 포함하는, 샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1)의 진단 또는 발병 위

험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 타액(saliva), 생검(biopsy), 혈액, 혈청, 혈장, 림프액, 뇌척수액, 복수, 피부 조직, 액체 배양물, 분변 및 소변으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는,

CMT1의 진단 또는 발병 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 변이 유전자를 검출하는 분석법은, 역전사 중합효소반응, 경쟁적 역전사 중합효소반응, 실시간 역전사 중합효소반응, RNase 보호 분석법(RPA), 노던 블랏팅 및 DNA 칩으로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 방법인 것을 특징으로 하는,

CMT1의 진단 또는 발병 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 변이 단백질을 검출하는 분석법은, 웨스턴 블랏팅, ELISA (Enzymelinked immunosorbent assay), ELLA (enzyme-linked lectin assay), 방사선 면역분석법, 방사선 면역확산법, 오우크테로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역침전분석, 보체고정분석, FACS 및 단백질 칩으로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 방법인 것을 특징으로 하는,

CMT1의 진단 또는 발병 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 17

다음 단계를 포함하는 샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1) 치료제의 스크리닝 방법:

(a) 대상 세포에 CMT1 치료제 후보물질을 처리하는 단계;

(b) 상기 (a) 단계의 세포에서 PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질의 검출 여부를 측정하는 단계; 및

(c) 상기 (b) 단계에서 측정된 세포에서의 변이 유전자 또는 변이 단백질이 검출되지 않은 경우 CMT1 치료제로 판단하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 샤르코-마리-투스병 제1형 진단용 바이오마커 및 이의 용도에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0003] 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) 또는 유전운동감각신경병은 운동신경 및 감각 신경이 특정한 유전자 돌연변이에 의해 손상되는 질환을 말한다. 유전되는 말초신경병에는 유전운동감각신경병(Hereditary motor and sensory neuropathies; HMSN), 유전운동신경병(Hereditary motor neuropathies; HMN) 및 유전감각신경병(Hereditary sensory neuropathies; HSN)의 3개로 분류되며 유전운동감각신경병은 이중 하나이다. 1886년에 샤르코, 마리 및 투스에 의해 처음으로 보고된 후 이들의 이름을 따서 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease), 또는 첫글자를 따서 CMT라고 줄여서 부른다. 20세기 후반에 Dyck, 등이 CMT를 유전운동감각신경병으로 바꾸어서 명명하였으며, 현재는 CMT와 HMSN을 함께 사용하고 있다.
- [0004] 상기 CMT의 발생 빈도는 2500 명당 한 명으로 유전되는 희귀질환 가운데 높은 빈도를 보인다. CMT 환자들은 발과 손의 근육들이 점점 위축되어 힘이 약해지며, 발 모양과 손 모양이 변형되거나 안면 마비 및 청력장애 등이 발생한다. 발병은 주로 10 세 전후에 일어나나 드물게는 30 대 이후에도 일어난다. 환자들의 증상은 유전자 돌연변이의 종류에 따라 거의 정상에 가까운 가벼운 상태에서부터 아주 심하여 보행에 도움이 필요하거나 또는 휠체어에 의존해야 하는 정도까지 다양하다.
- [0005] CMT는 유전되는 양상에 따라 상염색체 우성 및 열성유전을 하는 수초결손형(CMT1), 축삭형(CMT2), 중간형(IntCMT), 및 X-염색체 연관 유전을 하는 CMTX형으로 나누어진다. 그리고 같은 CMT 1형인 경우에는 유전자 변이 등이 보고된 순서에 따라 1A, 1B, 1C 등의 차례로 명명되었다. 보다 구체적으로, 조직병리학적 및 전기생리학적 결과에 따르면, CMT는 (1) 38 m/s 이하의 정중 운동 신경 전도 속도를 나타내는 탈수초성 CMT1; (2) 38 m/s 이상의 정중 운동 신경 전도 속도를 나타내는 축삭형 CMT2; 및 (3) 25 내지 45 m/s 사이의 정중 운동 신경 전도 속도를 나타내고, 축삭 및/또는 탈수초성 특징을 보이는 신경 병리를 나타내는 중간형 IntCMT로 분류할 수 있다.
- [0006] 현재까지 CMT의 발병 원인으로 130 여개 이상의 원인 유전자가 보고되었으며, 원인 유전자의 단일 유전자 돌연변이(single gene mutation)에 의해 발병하여, 증상의 정도는 차이가 있으나 멘델의 법칙을 따라 유전된다.
- [0007] 또한, 유전적 결함 및 발병이 직접적으로 연관되므로, CMT 원인 유전자 진단의 결과는 단순한 경향성 또는 발병의 가능성 제시가 아닌 확진의 의미를 가지므로, 유전자 진단 시스템을 활용하기에 매우 적절하다.
- [0008] 현재 전체 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing) 및 표적 유전자 패널 시퀀싱(targeted gene sequencing)을 포함한 차세대 시퀀싱 기술의 발전을 통해 많은 유전자가 CMT 및 기타 관련 장애에 연루된 것으로 보고되면서, CMT의 정확한 유전적 진단에 따라 발병의 억제 및 유전적 원인에 적합한 맞춤 치료가 가능하게 되었으나, 아직까지 효율적인 유전성 신경 질환의 진단 방법 개발은 미흡한 실정이다.
- [0009] 이에, 유전적으로 매우 이질적인 특성을 가진 운동 감각 신경병의 맞춤 치료를 위하여 먼저 정확한 유전적 진단법의 확립이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 등록특허 10-1967881

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 이러한 상황 하에서, 본 발명자들은 CMT1의 발병 원인을 규명하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 CMT1의 새로운 원인 유전자 변이로서, PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T, 및 INF2 (inverted formin-2)에서 c.311G>A(p.C104Y) 변이를 최초로 발견하였고, 상기 변이들이 CMT의 진단에 유용하게 이용될 수 있음을 규명함으로써, 본 발명을 완성하였다.
- [0013] 따라서, 본 발명의 일 목적은, CMT1 (Charcot-Marie-Tooth disease type 1) 진단용 바이오마커 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0014] 또한, 본 발명의 다른 목적은, PMP22 변이 유전자 또는 INF2 변이 유전자 또는 이들에 의해 코딩되는 변이 단백

질을 검출할 수 있는 제제를 포함하는, CMT1 (Charcot-Marie-Tooth disease type 1) 진단용 바이오마커 조성물을 제공하는 데 있다.

[0015] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은, PMP22 변이 유전자 또는 INF2 변이 유전자 또는 이들에 의해 코딩되는 변이 단백질을 검출할 수 있는 제제를 포함하는, CMT1 (Charcot-Marie-Tooth disease type 1)의 진단용 키트를 제공하는 데 있다.

[0016] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은, 생체외에서 CMT1 (Charcot-Marie-Tooth disease type 1)의 진단 또는 발병 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공하는 데 있다.

[0017] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은, CMT1 치료제의 스크리닝 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0020] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0022] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0024] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 포함하는, 샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1) 진단용 마커 조성물을 제공한다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 용어 "진단"은, 특정 질병 또는 질환에 대한 대상(subject)의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 대상이 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 대상의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링하는 것)을 포함한다. 본 발명의 목적상, 진단은 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease; CMT), 특히, CMT의 아형인 CMT1형의 발병 여부 또는 발병 가능성(위험성)을 확인하는 것이다.

[0026] "CMT1의 발병 위험"은 CMT1 발병 위험의 상대적인 위험일 수 있다. 예를 들면, 상기 위험은 발병의 확률이 건강한 정상인 군 또는 참조 유전체 서열을 갖고 있는 군에 비하여 증가되어 있는지를 나타내는 것일 수 있다. 또한, 상기 위험은 특정 대립인자 또는 유전형을 갖는 개체가 다른 특정 대립인자 또는 유전형을 갖는 개체에 비하여 CMT1의 발병의 확률이 증가되어 있는지를 나타내는 것일 수 있다.

[0027] 용어, "진단 마커(diagnosis marker)"는 상기 CMT1의 발병 여부 또는 발병 가능성을 진단할 수 있는 물질을 의미할 수 있다.

[0028] 유의성 있는 진단 마커의 선택과 적용은 진단 결과의 신뢰도를 결정할 수 있다. 유의성 있는 진단 마커란 진단하여 얻은 결과가 정확하여 타당도(validity)가 높고, 반복 측정 시에도 일관된 결과를 나타내도록 신뢰도(reliability)가 높은 마커를 의미할 수 있다. 상기 진단 마커로서 본 발명의 PMP22 변이 유전자 또는 상기 PMP22 변이 유전자에 의해 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 변이 유전자 또는 상기 INF2 변이 유전자에 의해 코딩되는 INF2 변이 단백질은 CMT1 환자에서만 검출이 되고, 정상인 대조군에서는 검출될 확률이 거의 없는 신뢰도가 높은 마커이다. 따라서 상기 변이체의 존재 여부를 검출하여 얻은 결과를 토대로 진단된 결과는 타당하게 신뢰할 수 있다.

[0029] 즉, 본 발명은 CMT1 진단용 발명은 PMP22 (peripheral myelin protein 22) 및 INF2 (inverted formin-2) 유전자의 유전적 원인 돌연변이 마커를 제공한다.

- [0030] 상기 유전적 원인 돌연변이 마커는 PMP22 유전자에서 c.319+1G>T(p.L108P)인 변이 및 INF2 유전자에서 c.311G>A(p.C104Y)인 변이인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0031] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 CMT 환자 중 기존에 알려진 주요 CMT 유전자 변이를 가지지 않는 CMT 환자를 선별하여, CMT 환자 및 가족의 게놈 DNA로부터 엑솜의 염기서열을 분석한 결과, 상기 CMT1 환자는 PMP22 유전자에서 c.319+1G>T 변이 및 INF2 유전자에서 c.311G>A 변이가 존재하여, 이로 인해 각각 p.L108P 및 p.C104Y의 단백질 변이가 일어나는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명자들은 CMT1의 원인 유전자 후보로서 PMP22 유전자의 신규 변이 c.319+1G>T 및 INF2 유전자의 신규 변이 c.311G>A를 최초로 발견하였다.
- [0032] 따라서, 본 발명의 PMP22 유전자의 c.319+1G>T 및/또는 INF2 유전자의 c.311G>A를 포함하는 돌연변이 마커는 CMT1을 진단하는 마커로 유용하게 사용할 수 있다.
- [0033] 따라서, 개체에서 분리된 시료로부터 본 발명의 변이 유전자 또는/및 상기 변이 유전자에 의해 코딩되는 변이 단백질이 검출되는 경우, CMT의 아형인 CMT1형으로 진단될 수 있다.
- [0034] 상기 "PMP22 유전자"는, 인간을 포함하는 모든 동물에서 발견되는 상동성이 있는 유전자를 모두 포함하며, 본 발명의 인간 PMP22 정상 유전자의 염기서열은 서열번호 1과 같으며, 본 발명의 인간 PMP22 정상 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 3과 같으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0035] 상기 "INF2 유전자"는, 인간을 포함하는 모든 동물에서 발견되는 상동성이 있는 유전자를 모두 포함하며, 본 발명의 인간 INF2 정상 유전자의 염기서열은 서열번호 2와 같으며, 본 발명의 인간 INF2 정상 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 4와 같으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 즉, 통상의 기술자라면 상기 등록 번호를 이용하여 변이의 위치, 뉴클레오티드 서열 및 아미노산 서열을 용이하게 확인할 수 있을 것이다. UCSC genome browser 또는 진뱅크(GenBank)에 등록되어 있는 번호에 해당하는 구체적인 서열은 시간이 지남에 따라 다소 변경될 수 있다. 본 발명의 범위가 상기 변경된 서열에도 미치는 것은 통상의 기술자에게 자명할 것이다.
- [0038] 또한, 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 특이적으로 검출할 수 있는 제제를 포함하는, 샤르코-마리-투스병 제1형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1) 진단용 조성물을 제공한다.
- [0039] 본 발명의 목적상, CMT1 진단이란 해당 질환의 발병 여부 또는 발병 가능성을 확인하거나 발병 위험도를 예측하는 것으로 생물학적 시료 또는 조직 샘플에서 본 발명의 변이 유전자 및/또는 이의 단백질의 존재(과발현) 또는 부재를 측정함으로써 상기 변이체의 발현과 관련된 질환의 발병 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다.
- [0040] 바람직하게는, PMP22 유전자의 염기서열 중 c.319+1G>T인 경우; 또는 INF2 유전자에서 c.311G>A인 경우, 샤르코-마리-투스병 제1형인 것으로 진단하는 것을 특징으로 한다.
- [0041] 또한, PMP22 단백질의 아미노산 서열 중 108번 위치의 류신(L)이 프롤린(P)으로 치환된 경우(p.L108P); 또는 INF2 단백질의 아미노산 서열 중 시스테인(C)이 티로신(Y)으로 치환된 경우(p.C104Y), 샤르코-마리-투스병 제1형, 특히, 샤르코-마리-투스병 제1E형(Charcot-Marie-Tooth disease type 1E; CMT1E)인 것으로 진단하는 것을 특징으로 한다.
- [0042] 상기 제제는 상기 돌연변이 부위를 포함하는, 10 내지 100개의 연속적인 DNA 서열로 구성되는 폴리뉴클레오티드 또는 이의 상보적인 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 혼성화(hybridization)하는 폴리뉴클레오티드일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 상기 변이 유전자를 검출할 수 있는 제제는, 상기 변이 유전자 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머(primer), 프로브(probe) 및 안티센스(anti-sense) 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는, 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 한, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0044] 상기 변이 단백질을 검출할 수 있는 제제는, 상기 변이 단백질에 특이적으로 결합하는 올리고펩타이드, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 키메라(chimeric) 항체, 리간드, PNA(Peptide nucleic acid) 및 앵타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 한, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0045] 본 발명에서 상기 변이 유전자의 검출은, "변이 유전자 mRNA 발현 수준 측정"을 포함하고, 이는 CMT1을 진단하기 위하여 생물학적 시료에서 변이 유전자의 mRNA 존재 여부 또는 발현 정도를 확인하는 과정으로, mRNA의 양을 측정함으로써 알 수 있다. 이를 위한 분석 방법으로는 역전사 중합효소반응, 경쟁적 역전사 중합효소반응, 실시간 역전사 중합효소반응, RNase 보호 분석법(RPA), 노던 블랏팅, DNA 칩 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 본 발명에서 상기 변이 단백질의 검출은, "변이 단백질 발현 수준 측정"을 포함하고, 이는 CMT1을 진단하기 위하여 생물학적 시료에서의 변이 유전자에서 발현된 변이 단백질의 존재 여부와 발현 정도를 확인하는 과정으로, 상기 단백질에 대하여 특이적으로 결합하는 항체를 이용하여 단백질의 양을 확인한다. 이를 위한 분석 방법으로는 웨스턴 블랏, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석 (RIA: Radioimmunoassay), 방사면역확산법 (radioimmunoassay), 오우크테로니 (Ouchterlony) 면역 확산법, 로켓(rocket) 면역전기영동, 조직면역 염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation assay), 보체고정분석법 (Complement Fixation Assay), FACS, 단백질 칩 (protein chip) 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 바람직하게 상기 mRNA 수준을 측정하는 제제는 본 발명의 변이 유전자 또는 이의 단편에 대한 프라이머 (primer) 쌍, 프로브 (probe), 또는 안티센스 뉴클레오티드 (anti-sense nucleotide)이며, 유전자 변이체의 뉴클레오티드 서열을 바탕으로, 당업자라면 프라이머, 프로브, 또는 안티센스 뉴클레오티드 서열을 용이하게 디자인할 수 있다.
- [0048] 본 발명에서 용어, "프라이머 (primer)"는 짧은 자유 3' 말단 수산화기 (free 3'-hydroxyl group)를 가지는 핵산 서열로 상보적인 템플레이트 (template)와 염기쌍 (base pair)을 형성할 수 있고 템플레이트 가닥 복사를 위한 시작 지점으로 기능을 하는 짧은 핵산 서열을 의미한다. 프라이머는 적절한 완충용액 및 온도에서 중합반응(즉, DNA 폴리머레이즈 또는 역전사효소)을 위한 시약 및 상이한 4가지 뉴클레오타이드 트리포스페이트의 존재 하에서 DNA 합성을 개시할 수 있다. 본 발명에서는 변이 폴리뉴클레오티드의 센스 및 안티센스 프라이머를 이용하여 PCR 증폭을 실시하여 원하는 생성물의 생성 여부를 통해 CMT1을 진단할 수 있다. PCR 조건, 센스 및 안티센스 프라이머의 길이는 당업계에 공지된 것을 기초로 하여 적절하게 변형할 수 있다.
- [0049] 본 발명에서 용어, "프로브 (probe)"란 mRNA와 특이적 결합을 이룰 수 있는, 짧게는 수 염기 내지 길게는 수백 염기에 해당하는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며, 라벨링 (labeling) 되어 있어 특정 mRNA의 존재 여부를 확인할 수 있다. 프로브는 올리고 뉴클레오타이드 (oligonucleotide) 프로브, 단일 사슬 DNA(single stranded DNA) 프로브, 이중 사슬 DNA(double stranded DNA) 프로브, RNA 프로브 등의 형태로 제작될 수 있다.
- [0050] 본 발명에서는, 본 발명의 폴리뉴클레오티드와 상보적인 프로브를 이용하여 혼성화를 실시하여, 혼성화 여부를 통해 CMT1의 발병 여부를 진단할 수 있다. 적당한 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 당업계에 공지된 것을 기초로 변형할 수 있다.
- [0051] 본 발명의 프라이머 또는 프로브는 포스포르아미다이트 고체 지지체 방법, 또는 기타 널리 공지된 방법을 사용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이러한 핵산서열은 또한 당해 분야에 공지된 많은 수단을 이용하여 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 비-제한적인 예로는 메틸화, 캡화, 천연 뉴클레오타이드 하나 이상의 동족체로의 치환, 및 뉴클레오타이드 간의 변형, 예를 들면, 하전되지 않은 연결체 (예: 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포로아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체 (예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)로의 변형이 있다.
- [0052] 상기 프라이머 또는 프로브는 8개 또는 그 이상의 뉴클레오티드를 포함하는 것이 바람직하며, 하이브리드화 방법은 본 발명의 변이 폴리뉴클레오티드에 상기 프라이머 또는 프로브를 노출 또는 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 바람직하게 이들 서열은, 비특이적 결합을 최소화 하도록 적절히 조절된 조건에서 혼성화 되며, 예를 들면 약 80% 내지 90%의 동일한 서열의 검출을 위한 적절한 조건은, 0.25M Na₂HPO₄, pH 7.2, 6.5% SDS, 10% 텍스트란 설페이트 내, 42℃에서 밤새 (overnight) 혼성화시키고, 0.1 Y SSC, 0.1% SDS 내, 55℃에서 최종 세척하는 것을 포함한다. 또한 약 90% 이상의 동일한 서열의 검출을 위한 적절한 조건은 0.25M Na₂HPO₄, pH 7.2, 6.5% SDS, 10% 텍스트란 설페이트 내, 65℃에서 밤새 혼성화시키고, 0.1 Y SSC, 0.1% SDS 내, 60℃에서 최종 세척하는 것을 포함할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 변이 단백질(이하 '변이 폴리펩티드'와 혼용) 수준을 측정하는 제제는 바람직하게는 항체이다. 본 발명에서 용어, "항체"란 당해 분야에서 공지된 용어로서 항원성 부위에 대해 지시되는 특이적인 단백질 분자를 의미한다. 본 발명의 목적상, 항체는 본 발명의 마커인 변이 폴리펩티드에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의

미하며, 이러한 항체는, 각 유전자를 통상적인 방법에 따라 발현벡터에 클로닝하여 상기 마커 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 얻고, 얻어진 단백질로부터 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 여기에는 상기 단백질에서 만들어질 수 있는 부분 펩티드도 포함되며, 본 발명의 부분 펩티드로는, 최소한 7개의 아미노산, 바람직하게는 9개 아미노산, 더욱 바람직하게는 12개 이상의 아미노산을 포함한다. 본 발명의 항체의 형태는 특별히 제한되지 않으며 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 또는 항원 결합성을 갖는 것이면 그의 일부도 본 발명의 항체에 포함되고 모든 면역 글로불린 항체가 포함된다. 나아가, 본 발명의 항체에는 인간화 항체 등의 특수 항체도 포함된다. 이러한 본 발명의 변이 단백질에 대한 항체는 당업계의 공지된 방법으로 제조될 수 있는 모든 항체를 포함한다.

[0054] 본 발명의 CMT1 진단 마커의 검출에 사용되는 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태뿐만 아니라 항체 분자의 기능적인 단편을 포함한다. 항체 분자의 기능적인 단편이란 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 뜻하며, Fab, F(ab'), F(ab')₂ 및 Fv 등이 있다.

[0056] 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 특이적으로 검출할 수 있는 체제를 포함하는 조성물을 포함하는, 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) 진단용 키트를 제공한다.

[0057] 상기 키트는 RT-PCR 키트, 마이크로어레이 칩 키트 또는 단백질 칩 키트일 수 있다.

[0058] 본 발명의 키트는 CMT1 진단 마커인 PMP22 또는 INF2 변이 폴리펩티드 또는 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 발현 수준을 확인함으로써 마커를 검출할 수 있다. 본 발명의 키트는 CMT1의 진단 마커의 발현 수준을 측정하기 위한 프라이머, 프로브 또는 선택적으로 마커를 인지하는 항체 또는 항원 결합능을 유지하는 이의 단편뿐만 아니라, 상기 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 분석 방법에 적합한 하나 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물 또는 장치가 포함될 수 있다.

[0059] 예를 들면, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 또는 유전자 정량 검출을 위한 진단 또는 예후 예측용 키트는 변이 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하는 1 종 이상의 올리고 뉴클레오티드를 포함할 수 있는데, 변이 뉴클레오티드 또는 일부 서열에 대응하는 프라이머, 역전사 효소, Taq 폴리머레이즈, PCR용 프라이머 및 dNTP를 포함할 수 있으며, 폴리뉴클레오티드 발현 수준을 측정하기 위해 상기 "mRNA 발현 수준 측정"과 관련하여 기술된 분석 방법을 이용한 키트를 이용할 수 있다.

[0060] 또한, 본 발명의 키트는 변이 단백질의 수준을 측정하는 CMT1 진단용 키트이고, 본 발명의 변이 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 또한 단백질 수준을 측정하는 키트는 "단백질 발현 수준 측정"을 위해 사용되는 상기 기술된 방법을 이용한 키트를 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 ELISA 키트 또는 단백질 칩 키트일 수 있다.

[0061] 항체를 이용한 단백질 발현 여부 측정은 변이 단백질 및 그의 항체 간의 항원-항체 복합체를 형성함으로써 측정되며, 다양한 방법에 의해 상기 복합체의 형성량을 측정함으로써 정량적으로 검출할 수 있게 된다.

[0062] 본 발명에서 용어 항원-항체 복합체란 CMT1의 마커 단백질과 이에 특이적인 항체의 결합물을 의미하고, 항원-항체 복합체의 형성량은 검출 라벨 (detection label)의 시그널의 크기를 통해서 정량적인 측정이 가능하다.

[0063] 또한, 본 발명의 키트는 마커 성분에 특이적으로 결합하는 항체, 기질과의 반응에 의해서 발색하는 표지체가 접합된 2차 항체 접합체(conjugate), 상기 표지체와 발색 반응할 발색 기질 용액, 세척액 및 효소반응 정지용액 등을 포함할 수 있으며, 사용되는 시약 성분을 포함하는 다수의 별도 패키징 또는 컴파트먼트로 제작될 수 있다.

[0064] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 CMT1의 진단을 위해 단독으로 사용될 수 있으며, 본 발명의 변이 유전자의 검출 이외에 CMT1의 진단 마커로 알려진 다른 유전자 또는 단백질의 검출을 위한 키트와 병용하여 사용될 수 있다. 또한, 임상적 증상, 환자의 과거력, 신경학적 진찰을 토대로 신경 전도 속도 검사(NCV), 근조직생검, 혈액검사, 소변검사, 뇌척수액검사, 경부 척추 X-선 및 자기공명영상 검사, 근전도검사(EMG)와 같은 비유전적 진단을 위한 키트와도 함께 사용될 수 있다.

[0066] 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상으로부터 분리된 생물학적 시료에서, PMP22 (peripheral myelin protein 22) 유전자에서 c.319+1G>T인 PMP22 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코

당되는 PMP22 변이 단백질; 또는 INF2 (inverted formin-2) 유전자에서 c.311G>A인 INF2 변이 유전자 또는 상기 변이 유전자로부터 코딩되는 INF2 변이 단백질을 검출하는 단계를 포함하는, 샤르코-마리-투스병 제1형 (Charcot-Marie-Tooth disease type 1: CMT1)의 진단 또는 발병 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.

- [0067] 본 명세서에서 사용되는 용어 "생물학적 시료"란 본 발명의 변이 유전자 또는 변이 단백질의 발현이 검출될 수 있는 대상 개체로부터 얻어지는 모든 시료를 의미한다.
- [0068] 바람직하게는, 상기 생물학적 시료는 타액(saliva), 생검(biopsy), 혈액, 혈청, 혈장, 림프액, 뇌척수액, 복수, 피부 조직, 액체 배양물, 분변 및 소변으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상일 수 있으며, 특별히 이에 제한되지 않고, 본 발명의 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법으로 처리하여 준비될 수 있다.
- [0069] 본 발명의 방법은, 대상으로부터 분리된 시료에서의 변이체의 존재 또는 부재를 확인함으로써 CMT1 의심 개체의 실제 CMT1 질환 발병 여부 진단 또는 발병 가능성 확인 또는 발병 위험도를 예측할 수 있다.
- [0070] 용어, "대상"은 CMT1의 발병 여부 또는 발병 가능성을 확인하거나 발병 위험도를 예측하고자 하는 개체를 의미한다. 상기 개체는 척추동물일 수 있고, 구체적으로 포유류, 양서류, 파충류, 조류 등일 수 있고, 보다 구체적으로 포유동물일 수 있으며, 예를 들어 인간(Homo sapiens)일 수 있다.
- [0071] 상기 PMP22 또는 INF2 변이 유전자에 있어서, 서열번호 1로 표시되는 PMP22 또는 INF2 유전자의 염기서열 중, 155번 위치의 티민(T)이 구아닌(G)으로 치환된 경우(c.155T>G), 358번 내지 360번 위치의 뉴클레오타이드가 결실된 경우(c.358_360del), 394번 위치의 시토신(C)이 티민(T)으로 치환된 경우(c.394C>T), 및/또는 398번 위치의 시토신(C)이 티민(T)으로 치환된 경우(c.398C>T), 상기 대상은 샤르코-마리-투스병 제1B형이 발병한 대상인 것으로 진단하거나, 또는 발병 위험도가 높다고 예측될 수 있다.
- [0072] 또한, 상기 PMP22 또는 INF2 변이 단백질에 있어서, 서열번호 2로 표시되는 PMP22 또는 INF2 단백질의 아미노산 서열 중, 52번 위치의 페닐알라닌(F)이 시스테인(C)으로 치환된 경우(p.F52C), 120번 위치의 세린(S)이 결실된 경우(p.S120del), 132번 위치의 프롤린(P)이 세린(S)으로 치환된 경우(p.P132S), 또는 133번 위치의 프롤린(P)이 류신(L)으로 치환된 경우(p.P133L), 상기 대상은 샤르코-마리-투스병 제1B형이 발병한 대상인 것으로 진단하거나, 또는 발병 위험도가 높다고 예측될 수 있다.
- [0073] 상기 PMP22 또는 INF2 변이 유전자를 검출하는 분석법은, 역전사 중합효소반응, 경쟁적 역전사 중합효소반응, 실시간 역전사 중합효소반응, RNase 보호 분석법(RPA), 노던 블랏팅 및 DNA 칩으로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 방법일 수 있으며, 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 한, 이에 제한되지 않는다.
- [0074] 상기 PMP22 또는 INF2 변이 단백질을 검출하는 분석법은, 웨스턴 블랏팅, ELISA (Enzymelinked immunosorbent assay), ELLA (enzyme-linked lectin assay), 방사선 면역분석법, 방사선 면역확산법, 오우크테로니 (Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역침전분석, 보체고정분석, FACS 및 단백질 칩으로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 방법일 수 있으며, 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 한, 이에 제한되지 않는다.
- [0076] 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 CMT (Charcot-Marie-Tooth disease) 치료제의 스크리닝 방법을 제공한다:
- [0077] (a) 대상 세포에 CMT 치료제 후보물질을 처리하는 단계;
- [0078] (b) 상기 (a) 단계의 세포에서 PMP22 또는 INF2 (myelin protein zero) 변이 유전자 또는 상기 PMP22 또는 INF2 변이 유전자에 의해 코딩되는 PMP22 또는 INF2 변이 단백질의 검출 여부를 측정하는 단계; 및
- [0079] (c) 상기 (b) 단계에서 측정된 세포에서의 PMP22 또는 INF2 변이 유전자 또는 PMP22 또는 INF2 변이 단백질이 검출되지 않은 경우 CMT 치료제로 판단하는 단계.
- [0080] 본 발명의 스크리닝 방법을 언급하면서 사용되는 용어 "후보물질"은 목적 변이 유전자의 발현량에 영향을 미치거나, 목적 변이 단백질의 발현 또는 활성에 영향을 미치는지 여부를 검사하기 위하여 스크리닝에서 이용되는 미지의 시험물질을 의미한다. 상기 후보물질은 예를 들어, 화합물, 뉴클레오타이드, 단백질, 항체 및 천연물 추출물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0081] 본 발명의 CMT1 치료제 스크리닝 방법은 후보 물질의 처리에 의해 PMP22 변이 유전자, INF2 변이 유전자 또는 이들의 변이 단백질 발현이 검출되지 않거나 감소(억제)되는 경우, 상기 후보 물질이 CMT1 치료제로 사용될 수

있을 것으로 판단할 수 있게 된다.

[0082] 본 발명의 방법은 상술한 PMP22 변이 유전자, INF2 변이 유전자 또는 이들의 변이 단백질의 발현 수준을 이용하여 하므로, 이와 중복된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

[0084] CMT1에 대한 새로운 원인 유전자로서 본 발명의 PMP22 변이 및 INF2 변이를 포함하는 마커는 CMT1을 진단하는데 유용하게 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 이러한 정확한 진단을 통하여 최근 개발되고 있는 치료 방법을 조기에 적용하여 치료 효과를 극대화할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0086] 도 1a(PMP22 변이) 및 1b(INF2 변이)는 본 발명의 변이를 가지는 샤르코-마리-투스 말초신경병(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT) 환자를 포함하는 가족의 가계도를 보여준다. 흰색 표식은 건강한 구성원을 나타내며, 검은 표식은 CMT 환자를 나타낸다. 흰색 및 검은색을 반으로 표시한 표식은 하나의 돌연변이 대립유전자를 가지는 보인자 구성원을 나타내고, 화살표는 CMT 유발자를 지시한다.

도 2a(PMP22 변이) 및 2b(INF2 변이)는 대조군 및 CMT 환자의 본 발명의 변이를 포함하는 염기서열 크로마토그램을 보여준다. 화살표는 변이의 위치를 지시한다.

도 3a(PMP22 변이) 및 3b(INF2 변이)는 CMT 환자가 가지는 본 발명의 변이의 위치가 종간에 잘 보존되는 것을 나타내는 아미노산 서열 분석을 보여준다.

도 4는 PMP22 변이의 인 실리코 분석 결과를 보여준다.

도 5는 INF2 변이의 인 실리코 분석 결과를 보여준다.

도 6은 CMT1 그룹 간 임상 표현형 비교 결과를 보여준다(**: p 0.01, ***: p 0.001, ****: p 0.0001). (A) 비교 발병 연령. (B) 발병 연령별 환자 분포. (C) CMTNS 비교. (D) 비교 FDS. (E) MNCV 중앙값 비교.

도 7은 본 발명의 PMP22 변이를 갖는 CMT1E 환자의 임상적 및 전기생리학적 특징을 보여준다.

1 상지 근력 약화(UEx): -: 정상, +: 의학연구위원회(MRC) 척도에서 4/5의 내재적 손 근력 약화, +++: 근위부 근력 약화 위원회(MRC) 척도, ++: MRC 척도에서 4/5 미만의 내재적 손 약화, +++: 근위부 약화. 근육 하지의 약점(LEx): +: 발목 배측 굴곡이 MRC 척도에서 4/5, ++: 발목 배측 굴곡이 4/5 미만, +++: 근위 약화. 2 심부 힘줄 반사(DTR): A: 부재, D: 감소, N: 정상 반사. 약어: A: 부재 활동 전위, CMAP: 복합근 활동 전위, CMTNS: 샤르코-마리-투스 신경병증 점수, CMES: CMT 검사 점수, HL: 청력 손실, MNCV: 운동 신경 전도 속도, ND: 미정 결정됨, SNAP: 감각 신경 활동 전위, SNCV: 감각 신경 전도 속도.

도 8a는 본 발명의 INF2 변이를 갖는 CMT1 환자의 임상적 특징을 보여준다(A, 부재; AAE, 말기 신장 질환 연령; AAN, 신경 증상 연령; AAP, 단백뇨 연령; AFO, 발목 발 보조기; CMT, 샤르코-마리-투스병; ESRD, 말기 신장 질환; FDS, 기능 장애 척도; FSGS, 국소 분절 사구체 경화증; MNCV, 모터 신경 전도 속도; N, 정상; P, 통증 감각; 및 V, 진동 감각. aFDS: 0: 정상, 1: 정상이지만 경련과 피로감 있음, 2: 달리기 불가능, 3: 보행이 어렵지만 도움 없이 가능. b상지: 상지: +: MRC 척도에서 4/5의 내재적 손 약화, ++: MRC 척도에서 4/5 미만의 내재적 손 약화. 하지 +발목 배측 굴곡 4/5 MRC 척도에서 ++: 발목 배측 굴곡 <4/5, +++: 근위부 약화).

도 8b는 본 발명의 INF2 변이를 갖는 전기생리학적 특징을 보여준다. 정상 값은 다음과 같다: 운동 DTL은 3.6ms 미만(중앙값), 2.5ms 미만(척골), 4.8ms 미만(비골), 5.1ms 미만(경골); 운동 NCV는 ≥ 50.5 m/s(중앙값), ≥ 51.1 m/s(척골), ≥ 41.2 m/s(비골), ≥ 41.1 m/s(경골); 감각 NCV는 ≥ 39.3 m/s(중앙값), ≥ 37.5 m/s(척골), ≥ 32.1 m/s(경골); 운동 진폭은 ≥ 6 mV(중앙값), ≥ 8 mV(척골), ≥ 1.6 mV(비골), ≥ 6 mV(경골); 감각 진폭은 $\geq 8.8 \mu$ V(중앙값), $\geq 7.9 \mu$ V(척골), $\geq 6.0 \mu$ V(경골).

(A, 부재; CMAP, 복합 근육 활동 전위; CMT, 샤르코-마리-투스병; DTL, 원위 말단 잠복기; FSGS, 국소 분절성 사구체 경화증; MNCV, 운동 신경 전도 속도; SNAP, 감각 신경 활동 전위; SNCV, 감각 신경 전도 속도)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 이하, 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게

있어서 자명할 것이다.

[0089] **실험방법**

[0090] **환자의 선별**

[0091] 본 발명자들은 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)의 원인이 되는 변이 유전자를 규명하기 위하여, CMT 신경병 환자를 선별하여 혈액으로부터 DNA를 추출하여 환자의 CMT 관련 유전자로서 PMP22 (peripheral myelin protein 22) 및 INF2 (inverted formin-2)의 변이형을 조사하였다. 레퍼런스 PMP22 유전자는 NCBI Reference Sequence NM_000304.4, 레퍼런스 PMP22 단백질은 NP_000295.1, 레퍼런스 INF2 유전자는 NCBI Reference Sequence NM_022489.4, 레퍼런스 INF2 단백질은 NP_071934.3을 이용하였다.

[0092] 구체적으로, PMP22 유전자를 포함한 17p12 염색체 영역의 복제 또는 결실에 대해 음성을 나타내는 샤르코-마리-투스병 환자와 환자의 정상인 부모로 구성된 한국인 가계를 대상으로 조사되었다. 모든 대상자는 본 검사에 참여하는 것에 대해 서면 동의하였다. 본 연구는 공주 대학교 (KNU_IRB_2018-06)와 성균관대학교 삼성 의료원 (2014-08-057-002)의 생명윤리위원회에 의해 승인되었다.

[0094] **임상 및 전기생리학적 검사**

[0095] 본 발명자들은 당업계에 공지된 방법으로 임상 및 전기생리학적 검사를 수행하였다.

[0096] 굴근 및 신근 근육의 강도는 표준 MRC(Medical Research Council) 척도를 사용하여 측정되었다. 신체 장애 상태는 CMT 신경병증 점수(CMTNS) 버전 2 및 기능 장애 척도(FDS)에 의해 결정되었다. 환자는 CMTNS 값에 따라 경증(CMTNS ≤10), 중등도(CMTNS 11-20), 중증(CMTNS ≥21)의 세 가지 범주로 분류되었다.

[0097] 운동 및 감각 NCV는 표면 자극 및 기록 전극에 의해 결정되었다. 정중 및 척골 신경의 운동 신경 전도 속도(MNCV; motor nerve conduction velocity) 및 복합근 활동 전위(CMAP; compound muscle action potential)는 각각 팔꿈치 및 손목과 외전근 및 내전근을 자극하여 측정되었다. 비골 및 경골 신경의 MNCV 및 CMAP는 각각 무릎 및 발목 및 신근 digitorum brevis 및 내전근을 자극하여 측정되었다. CMAP 진폭은 기준선에서 음의 피크 값까지 측정되었다. 감각 신경 활동 전위(SNAP; sensory nerve action potential)는 양의 피크에서 음의 피크까지 측정되었다. 감각 신경 전도 속도(sensory nerve conduction velocities, SNCVs)는 정중 및 척골 신경에서 손가락 손목 부분에 걸쳐 정위 점수로 결정되었다.

[0099] **전체 엑솜 시퀀싱 및 CMT 원인 변이 유전자의 동정**

[0100] 본 발명자들은 CMT 환자의 혈액 샘플에서 CMT1 원인 유전자로서 PMP22 및 INF2의 변이형을 확인하였다.

[0101] 구체적으로, 상기 가족 구성원으로부터 말초 혈액을 수득하고, QIAamp 혈액 DNA 정제 키트(Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 게놈 DNA(genomic DNA)를 추출하였다. 헥사플렉스 미소부수체(hexaplex microsatellite) 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR) 및 실시간(real-time) PCR을 이용하여, 환자 샘플에서 17p12(PMP22) 중복이 존재하는지 확인하였다. 자동 염기서열 분석기 ABI3130XL 및 Genemapper 소프트웨어(Life Technologies, Foster City, CA, USA)를 사용하여, 유전형을 분석하였다.

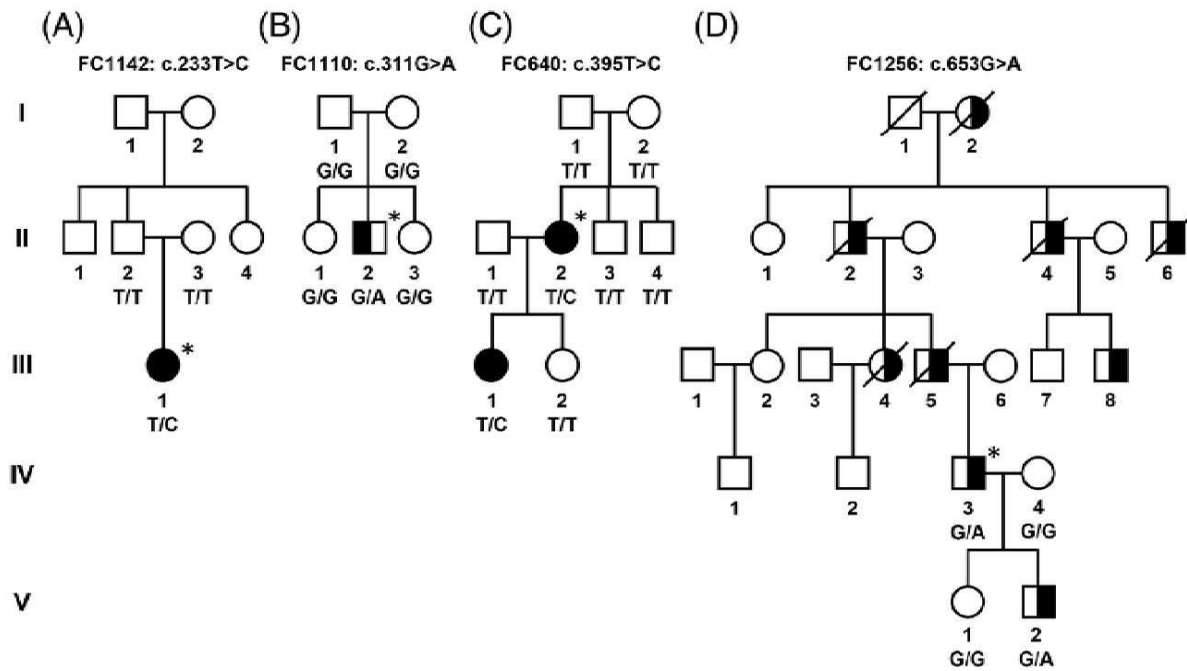
[0102] 17p12(PMP22) 중복 및 결실에 대해 음성인 환자의 경우, 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 또는 유전된 말초 신경병증 유전자의 표적 시퀀싱을 사용하여 PMP22 및 INF2 변이(mutations)를 스크리닝하였다.

[0103] SeqCap EZ v2.0(Roche-NimbleGen, Madison, WI, USA) 또는 SureSelect Human All Exon 50 M Kit(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여, 전체 엑솜을 캡처하고, 이어서 HiSeq2000 게놈 분석기(Illumina, San Diego, CA, USA)를 이용하여 표준 쌍-말단(paired-end) 모드의 서열분석 프로토콜에 따라 서열 분석하였다. 참조(reference) 서열로서 UCSC 어셈블리 hg19를 사용하였다.

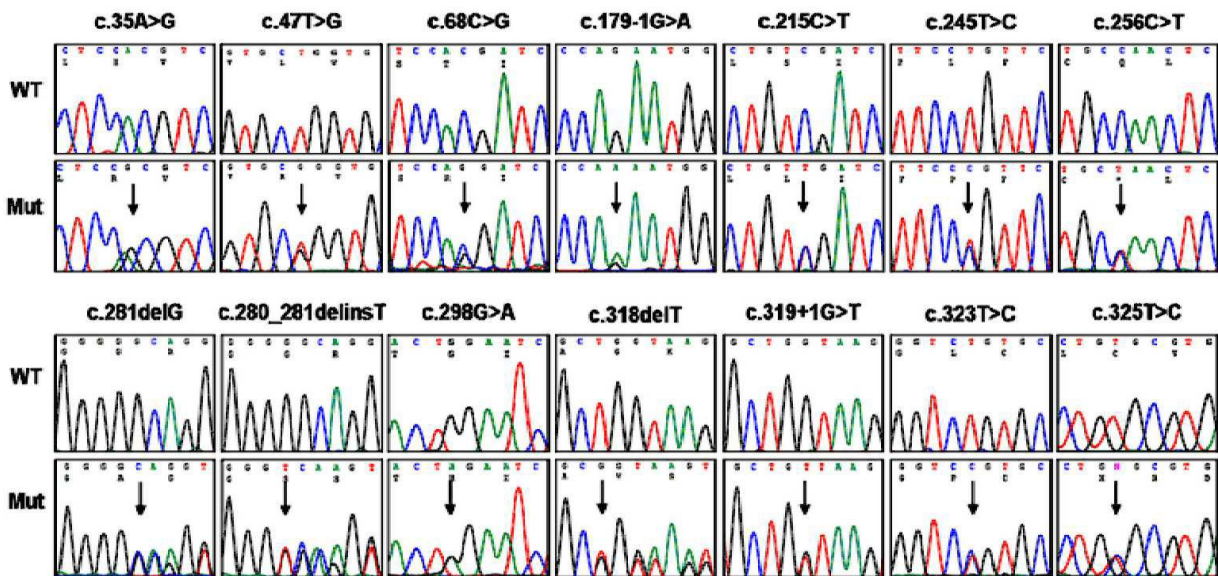
[0104] 미스센스(missense), 넌센스(nonsense), 엑손의 삽입-결실(exonic indel) 및 스플라이싱 부위 변이(splicing site variants)와 같은 기능적으로 중요한 변이들을 상기 WES 데이터로부터 일차적으로 선별한 후, 이 중 신규하거나 드문 변이(소수 대립유전자 빈도(minor allele frequency, MAF)가 0.01 이하)를, dbSNP154 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), 1000 게놈 프로젝트(<http://www.1000genomes.org/>), 엑솜 변이 서버(EVS, <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), 엑솜 집합 데이터베이스(gnomAD) v2.1.1 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), 및 한국 참조 게놈 데이터베이스 (KRGDB, <http://coda.nih.go.kr/coda/KRGDB/>)를 이용하여 추가적으로 변이를 확인하였다.

- [0105] 변이체의 병인성(pathogenic) 후보는 유전자 분석기 ABI3130XL 또는 SeqStudio(Life Technologies-Thermo Fisher Scientific, Foster City, CA, USA)를 사용하여 Sanger 시퀀싱에 의해 확인되었다.
- [0107] **보존성, 인 실리코(in silico) 예측 및 병인성(pathogenic) 결정**
- [0108] 단백질 서열의 보존성 분석은 MEGA6 ver 6.0 프로그램을 사용하였다. 변이에 의해 유도될 수 있는 추정 형태적 변화는 인간 PMP22 또는 INF2 의 크리스탈 구조를 조사함으로써 평가되었다. 병인성 변이의 인실리코 예측은 PROVEAN (http://provean.jcvi.org/seq_submit.php), PolyPhen-2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), MUpPro (<http://www.ics.uci.edu/~baldig/mutation>) 및 Fathmm (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>)의 알고리즘에 의해 수행되었다. 병인성은 기본적으로 ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics) 지침에 따라 결정되었다.
- [0110] **통계학적 분석**
- [0111] 모든 값은 각각 임상 및 전기 생리학적 특징에서 평균값(사분위수 범위) 또는 평균 $\pm$ 표준 편차(SD)로 표시하였다. 하위 그룹 간의 쌍별 비교는 스튜던트 t-검정 및 일원 분산 분석으로 평가하였다. Pearson의 상관 계수(r)를 사용하여 상관 관계를 결정하였다. 통계적 유의성을 $p < 0.05$ 수준에서 결정하였다.
- [0113] **실시예 1. 한국인 CMT 환자에서의 PMP22 및 INF2 변이 유전자 동정**
- [0114] 본 발명자들은 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)의 원인이 되는 변이 유전자를 규명하기 위하여, CMT 환자를 선별하여 혈액으로부터 DNA를 추출하여 환자의 CMT 관련 유전자로서 PMP22 또는 INF2의 변이형을 조사하였다. 정상 PMP22 유전자 염기 서열은 서열번호 1, 정상 PMP22 단백질 아미노산 서열은 서열번호 3, 정상 INF2 유전자 염기 서열은 서열번호 2, 정상 INF2 단백질 아미노산 서열은 서열번호 4에 나타내었다.
- [0115] WES 또는 CMT 또는 CMT 관련 유전자 패널을 사용한 표적 시퀀싱을 통해 PMP22 및 INF2 유전자를 분석한 결과, 도 1a(PMP22 변이) 및 1b(INF2 변이)에 나타난 바와 같이, 한국인 CMT 환자 가족의 다수의 변이들 중 PMP22 유전자에서 c.319+1G>T(p.L108P)인 변이 및 INF2 유전자에서 c.311G>A(p.C104Y)인 변이가 종래에 전혀 보고되지 않은 신규한 돌연변이인 것으로 확인되었다.
- [0116] 또한, 도 2a(PMP22 변이) 및 2b(INF2 변이)에 나타난 바와 같이, 상기 신규한 변이들은 Sanger 시퀀싱에 의해 확인되었다.
- [0117] 또한, 도 3a(PMP22 변이) 및 3b(INF2 변이)에 나타난 바와 같이, 대부분의 변이 부위는 다양한 척추동물 종(인간, 마우스, 소, 닭, 개구리 및 제브라피쉬)에서 고도로 보존되는 것을 알 수 있다.
- [0118] 또한, 도 4(PMP22 변이) 및 5(INF2 변이)에 나타난 바와 같이, 인 실리코 분석을 통해 이러한 돌연변이가 단백질 기능에 영향을 미치며, 이로 인해 상기 변이들이 병인성을 갖는다는 것을 알 수 있다.
- [0120] **실시예 2. CMT 환자의 임상 징후 및 전기생리학적 평가**
- [0121] 본 발명자들은 PMP22 변이 또는 INF2 변이가 CMT 환자의 아형 진단에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.
- [0122] PMP22 c.319+1G>T(p.L108P) 변이가 있는 환자들의 임상적 특징 및 CMTNS(CMT 병증 점수; Charcot-Marie-Tooth neuropathy score)와 FDS(기능 장애 등급; functional disability scale)를 측정하여 질병 장애를 판단한 결과, CMT1 유형으로 나타났으며, 그 중 CMT1E군이 유의하게 가장 심한 증상을 나타냈다(도 6).
- [0123] 이는, 본 발명의 PMP22 유전자에서의 c.319+1G>T(p.L108P) 변이가, CMT1, 특히 CMT1E 환자를 진단하는 마커가 될 수 있음을 의미한다.
- [0124] 이에, 본 발명자들은 CMT1E 환자가 가지는 임상 징후를 확인하기 위해, 본 발명의 PMP22 c.319+1G>T 변이가 있는 CMT1E 환자에 대해 임상 및 전기생리학적 특징을 관찰하였다.
- [0125] 그 결과, 조사된 모든 CMT1E 환자의 평균 발병 연령, 신체적 장애 수치로서 평균 CMTNS, CMT-E, CMTEs, CMTEs-R 및 FDS 점수, 평균 운동 신경 전도 속도(MNCV) 중앙값, 발 변형, 청력 손실은, CMT1E 환자가 가지는 임상 징후와 일치하였다(도 7).
- [0126] 따라서, 본 발명의 PMP22 유전자에서의 c.319+1G>T(p.L108P) 변이는, CMT1, 특히, CMT1E 환자를 진단하는 마커가 될 수 있음을 입증한다.
- [0128] 또한, INF2 c.311G>A(p.C104Y) 변이가 있는 환자들의 임상적 특징 및 전기생리학적 특징을 측정하여 질병 장애

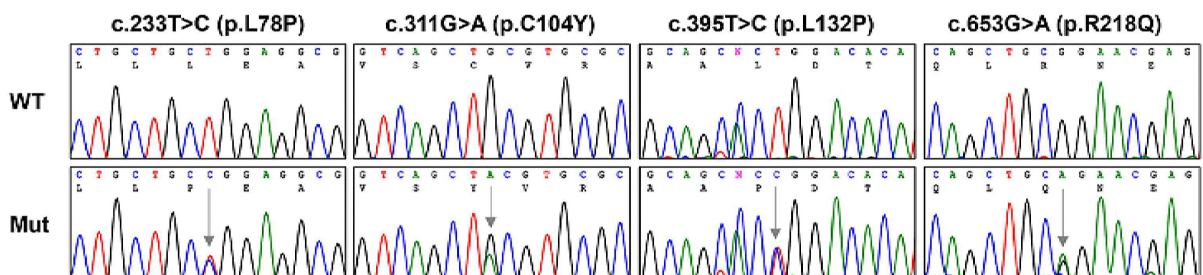
도면1b



도면2a



도면2b



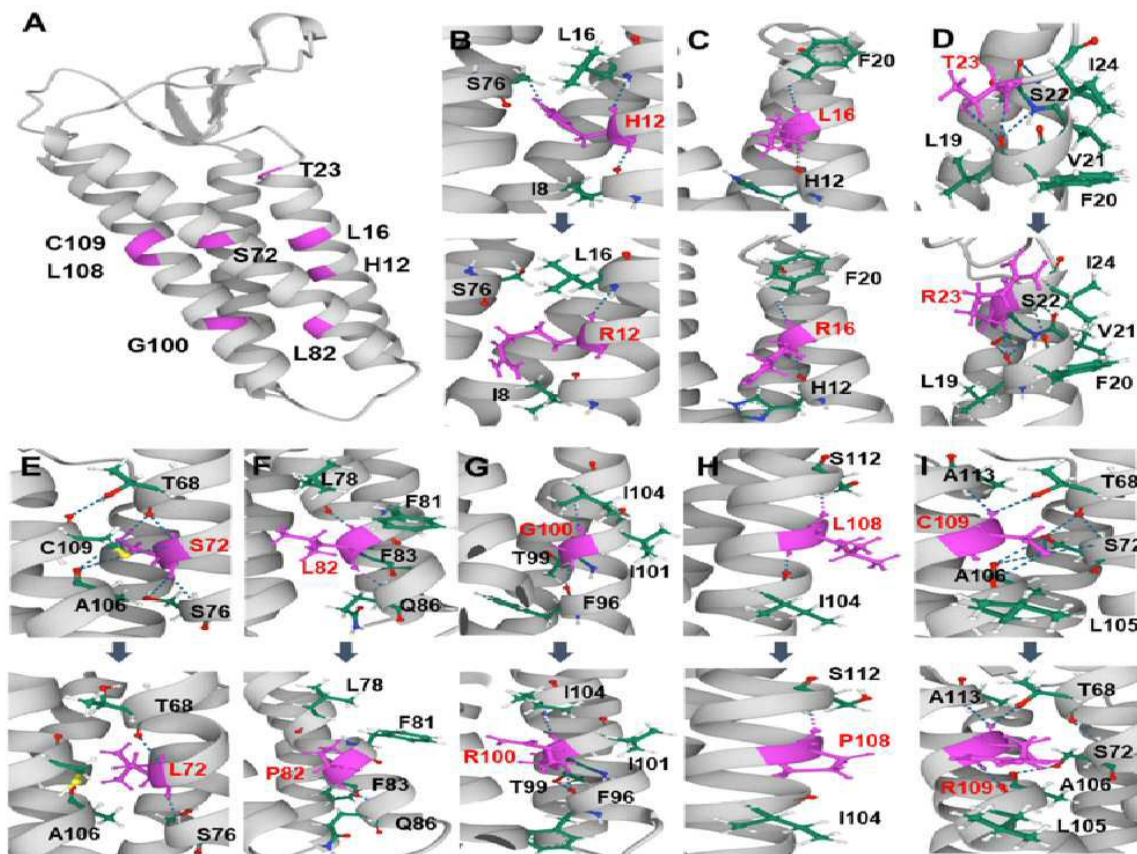
도면3a

	P.H12R	P.L16R	P.T23R	P.S72L	P.L82P	P.Q86X	P.G94Sfs*16 P.G94Afs*16	P.G100R	P.G107Vfs*3 P.L108P	P.C109R
<i>H. sapiens</i>	IVLHVAVLVLLFVSTIVS...MILSIIFSILSLFLFFCQLFTLTGGRFYITGIFQILAGLCVMS									
<i>M. musculus</i>	LFLHIAVLVLLFVSTIVS...MILSVIFSVLALFLFFCQLFTLTGGRFYITGFFQILAGLCVMS									
<i>G. gallus</i>	LFLHIAVLVLLFVSTIVS...MILSVIFSVLALFLFFCQLFTLTGGRFYITGFFQILAGLCVMS									
<i>X. tropicalis</i>	IVLHVAVLVLLFVSTIVS...MILSIIFSILSLFLFFCQLFTLTGGRFYITGFFQVLAACVMA									
<i>D. rerio</i>	IVLHLSLIIILFIATCAS...MVLATIFCLISFIIFLCQLFTLVKGRFFFTAVFQILASLFFVMS									

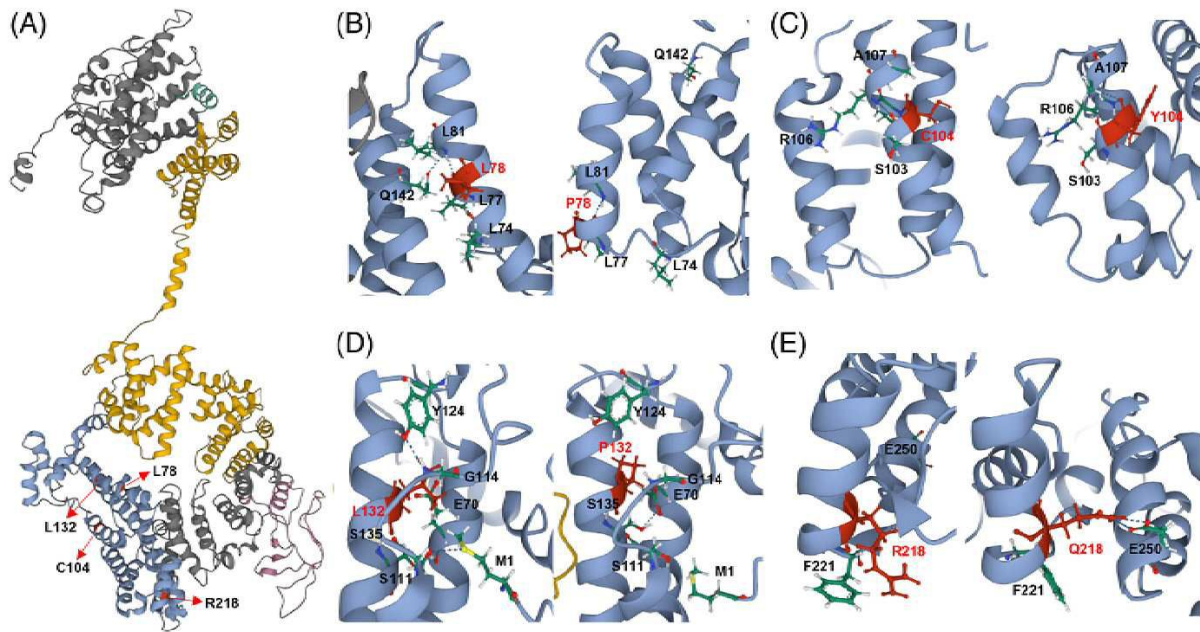
도면3b

	p.L78P	p.C104Y	p.L132P	p.R218Q
<i>H. sapiens</i>	...SGLDLLLEALARLSGRGVARISDALLQLTCVS...VRAYMNSRQGI EYILSNQGYVRQLSQA LDTSNVM...RARTQLRNEFIGL...			
<i>P. troglodytes</i>	...SGLDLLLEALARLSGRGVARISDALLQLTCVS...VRAYMNSRQGI EYILSNQGYVRQLSQA LDTSNVM...RVRTQLRNEFIGL...			
<i>M. musculus</i>	...SGLDLLLEALARLSGRGVARISDALLQLTCIS...VRAYMNSQGGI EYILSNQGYVRQLSQA LDTSNVM...RSRAQLRSEFIGL...			
<i>B. taurus</i>	...SGLDLLLEALARLSGRGVARISDALLQLTCVS...VRAYMNSQGGI EYILSNQGYVRQLSQA LDTSNMM...RARAQLRSEFIGL...			
<i>X. tropicalis</i>	...SGLDLLLEALDRLSGRGVARIADALLQLTCIN...VRTLMNSHRGIEYIVNNEGYVRKLSQA LDTSNVM...RKRVQLRNEFIGL...			
<i>D. rerio</i>	...SGLDLLLEALDRLSGRGCSRIADALLQLTCVS...VRAYMNSSAGIHFIVDNEGYVRKLSQA LDTSNMTM...QQRDKMRKEFIGL...			

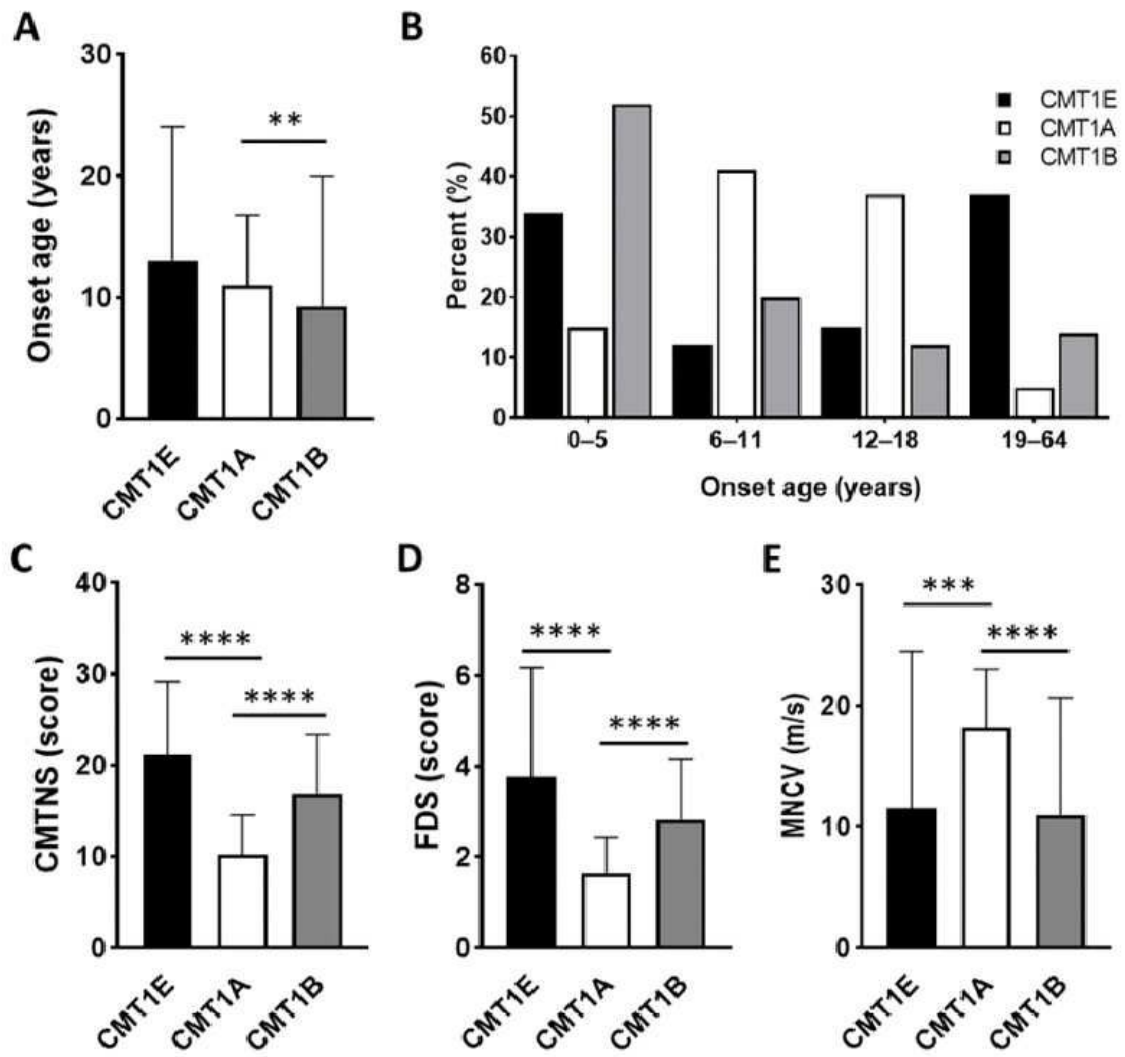
도면4



도면5



도면6



도면7

Patient ID	Sex	Age (yrs)		CMTNS	CMTES	FDS	MRC ¹		DTR ² Knee/Ankle	HL	Median Nerve Conduction Study			
		Exam.	Onset				UEx	LEx			CMAP (mV)	MNCV (m/s)	SNAP (μV)	SNCV (m/s)
FC618 (II-1)	M	1	1	31	23	7	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC541	M	13	12	ND	ND	1	+	++	A/A	Yes	ND	ND	ND	ND
FC50 (II-2)	F	84	31	24	20	4	++	++	A/A	Yes	A	A	A	A
FC50 (III-7)	F	64	25	20	16	4	++	+++	A/A	Yes	0.7	14.2	A	A
FC50 (III-8)	M	49	19	23	18	3	++	++	A/A	Yes	1.2	17.7	A	A
FC50 (III-11)	F	45	26	21	17	4	++	+++	A/A	Yes	4.1	14.3	A	A
FC50 (IV-8)	M	20	12	15	11	1	+	++	A/A	Yes	6.1	20.7	A	A
FC50 (IV-11)	M	15	11	15	11	2	+	++	A/A	Yes	8.9	21.4	A	A
FC303	M	20	10	13	9	1	+	+	D/A	No	11.6	24	A	A
FC680 (I-1)	M	70	27	21	17	3	++	++	A/A	Yes	8.1	18.8	2.4	18.2
FC680 (II-1)	M	34	9	20	16	2	+	+	A/A	Yes	3.3	17.7	A	A
FC970 (II-3)	F	40	29	9	9	1	+	+	D/D	No	19.0	46.8	28.6	35.3
FC970 (II-4)	F	39	34	14	11	1	+	+	D/D	Yes	12.3	29.9	9.4	26.2
FC970 (III-1)	F	13	12	7	6	0	-	+	N/D	No	17.4	35.5	20.9	29.2
FC285 (II-1)	M	16	<1	31	23	7	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC376 (II-1)	F	11	2	32	24	7	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC732 (II-2)	F	7	2	29	21	7	++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC829 (III-3)	F	12	<1	25	17	7	++	+++	A/A	No	A	A	1.8	20.8
FC895	M	7	<1	31	23	6	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC416 (II-2)	F	28	<1	30	22	7	++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC1102 (I-2)	F	47	16	ND	ND	2	+	++	D/A	No	ND	ND	ND	ND
FC1102 (II-1)	M	21	14	15	11	2	+	++	D/A	No	6.3	13.6	A	A
FC1325 (II-3)	M	34	8	13	15	3	+	++	A/A	Yes	1.8	11.4	A	A
FC1325 (III-1)	M	31	20	13	11	2	+	+	D/A	No	6.8	12.5	A	A
FC1061 (III-1)	F	26	<1	31	23	7	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC1088	F	48	3	30	22	7	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC1140 (II-2)	F	6	1	22	16	4	++	+++	A/A	No	A	A	A	A
FC35 (II-5)	M	34	20	ND	ND	3	+	++	A/A	Yes	ND	ND	ND	ND
FC35 (II-6)	M	32	19	15	12	3	+	++	A/A	Yes	10.0	29.5	A	A
FC608	M	39	31	19	12	2	+	++	A/A	No	0.5	6.0	A	A
FC1060	M	33	21	15	9	3	+	++	D/A	No	A	A	A	A
FC284 (II-1)	F	15	<1	34	26	7	+++	+++	A/A	No	A	A	A	A

도면8a

Family ID Affected individual	FC1142 III-1	FC1110 II-2	FC640 II-2	FC640 III-1	FC1256 IV-3	FC1256 V-2
Phenotype	FSGS, CMT1	CMT1	FSGS, CMTDIE	FSGS, CMTDIE	FSGS	FSGS
Mutation	p.L78P	p.C104Y	p.L132P	p.L132P	p.R218Q	p.R218Q
Sex	Female	Male	Female	Female	Male	Male
Age at exam (yrs)	21	11	45	18	52	18
AAP (yrs)	13	No	20	18	15	14
AAE (yrs)	15	No	45	19	35	No
AAN (yrs)	1	1	18	17	No	No
Severity						
FSGS (ESRD)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Not yet
CMT (FDS) ^a	3	3	2	1	0	0
Median MNCV (m/s)	17-19	18-19	43-46	36-37	61-62	Not done
Kidney transplantation	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
Hypertension	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Muscle weakness ^b						
Upper limb	++	++	+	+	-	-
Lower limb	+++	++	++	+	-	-
Muscle atrophy	Mild	Moderate	Mild	Minimal	No	No
Sensory impairment	Yes (V > P)	Yes (V > P)	Yes (V > P)	Yes (V > P)	No	No
Knee/ankle jerk	A/A	A/A	A/A	A/A	N/N	N/N
Foot deformity	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
AFO	Yes	Yes	No	No	No	No
Hearing loss	Yes	Yes	No	No	No	No
Tremor	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Cataract	Yes	No	No	No	No	No
Calf muscle damage	Anterolateral atrophy	Anterolateral atrophy	Anterolateral atrophy	Fatty streak	Normal	Normal

도면8b

Patient Examined age (yrs)	FC1142:III-1 21		FC1110:II-2 11		FC640:II-2 44		FC640(III-1) 18		FC1256(IV-3) 52	
Side	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
Motor median nerve										
DTL (ms)	6.0	5.7	7.5	6.0	4.7	3.9	3.8	4.1	2.6	2.8
CMAP (mV)	5.6	5.7	3.5	4.9	9.7	11.2	11.1	14.6	22.3	19.7
MNCV (m/s)	17.5	18.8	17.7	19.4	44.7	43.8	34.1	36.7	62.2	61.7
Motor ulnar nerve										
DTL (ms)	4.5	4.5	5.1	4.6	2.8	2.8	2.8	3.0	2.2	2.4
CMAP (mV)	7.2	6.1	4.6	4.3	16.3	16.9	14.6	12.2	21.9	17.4
MNCV (m/s)	21.2	19.2	19.8	20.3	56.8	55.3	35.5	36.7	62.2	62.2
Motor peroneal nerve										
DTL (ms)	A	A	A	A	A	A	A	A	4.1	3.3
CMAP (mV)	A	A	A	A	A	A	A	A	8.0	7.3
MNCV (m/s)	A	A	A	A	A	A	A	A	50.6	50.3
Motor tibial nerve										
DTL (ms)	9.8	10.3	A	A	A	A	4.7	4.6	3.4	3.3
CMAP (mV)	0.4	0.3	A	A	A	A	8.2	5.0	21.0	24.2
MNCV (m/s)	10.6	11.6	A	A	A	A	26.9	27.7	52.2	52.4
Sensory median nerve										
SNAP (μV)	A	A	A	A	A	A	A	A	38.1	38.8
SNCV (m/s)	A	A	A	A	A	A	A	A	51.7	50.8
Sensory ulnar nerve										
SNAP (μV)	A	A	A	A	A	A	A	A	14.7	19.9
SNCV (m/s)	A	A	A	A	A	A	A	A	51.7	49.6
Sensory sural nerve										
SNAP (μV)	A	A	A	A	A	A	A	A	21.7	17.1
SNCV (m/s)	A	A	A	A	A	A	27.3	23.9	46.7	45.2

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.