

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0132213 (43) 공개일자 2014년11월17일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C12Q 1/68 (2006.01)		(71) 출원인 이화여자대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(21) 출원번호	10-2013-0051451	(72) 발명자 김영주 서울 양천구 목동서로 38, 120동 902호 (목동, 목동1단지아파트)
(22) 출원일자	2013년05월07일	서영주 서울 서초구 서초중앙로2길 21, 더샵 101-1902 (서초동)
심사청구일자	2013년05월07일	하은희 서울 양천구 목동동로 189, A동 906호 (신정동, 삼성쉐르빌아파트)
		(74) 대리인 남정길

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **조산 위험도 진단 방법 및 진단 장치**

(57) 요약

본 발명은 산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 통해 산모의 조산의 위험도를 진단하는 방법 및 진단 키트를 제공하는 것으로, 산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 결정하고, 결정된 유전자형에 따라 조산 위험도를 분석하는 것을 특징으로 하되, 상기 유전자형은 ADRB2-rs1042714 (Q27E) 다형성에 따른 유전자형인 조산 위험도 진단 방법을 제공한다. 상기 ADRB2-rs1042714(Q27E) 다형성은 GC 또는 GG 유전자형인 경우 상기 조산 위험도가 증가되는 것을 특징으로 한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345176785

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업-일반연구자지원사업-기본연구(유형1)

연구과제명 태아프로그래밍 동물모델의 확립과 기전 연구

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교

연구기간 2010.05.01 ~ 2013.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 결정하고, 결정된 유전자형에 따라 조산 위험도를 분석하는 것을 특징으로 하되,

상기 유전자형은 ADRB2-rs1042714 (Q27E) 다형성에 따른 유전자형인 조산 위험도 진단 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 ADRB2-rs1042714(Q27E) 다형성은 GC 또는 GG 유전자형인 경우 상기 조산 위험도가 증가되는 조산 위험도 진단 방법.

청구항 3

산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 결정하고, 결정된 유전자형에 따라 조산 위험도를 분석하는 것을 특징으로 하되,

상기 유전자형은 ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형인 조산 위험도 진단 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형은 G/G 타입인 조산 위험도 진단 방법.

청구항 5

a) 산모 혈액에서 DNA 샘플 수집 수단; 및

b) 상기 DNA 샘플에서 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형의 rs1042714 (Q27E) 다형성 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 증폭할 수 있는 프라이머; 및

c) 상기 ADRB2 유전자형의 rs1042714 (Q27E) 다형성 부위의 염기가 GC 또는 GG인 것을 검출하는 수단을 포함하는 조산 위험도 진단 장치.

청구항 6

a) 산모 혈액에서 DNA 샘플 수집 수단; 및

b) 상기 DNA 샘플에서 ADRB2-rs1042713/rs1042714 G/G 일배체형을 검출하기 위한 수단을 포함하는 조산 위험도 진단 장치.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 산모의 혈액 샘플에서 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 이용하여 조산 위험도를 진단하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 임신 37주 이전에 분만하는 조산의 발생 빈도는 약 8 내지 10%로 우리나라에서는 매년 약 5만명의 신생아가 조산되는 것으로 추산되고 있다. 조산은 조산아 폐혈증, 조산아 호흡부전, 폐렴, 기관지폐이형성증, 뇌실질내 출혈 및 괴사성 장염과 같은 신생아 합병증과 뇌성마비 등과 같은 심각한 질병을 유발하는 경우가 많다. 조산의 시기가 빠를수록 이러한 후유증을 남길 가능성이 높고 후유증의 정도도 심하기 때문에 조산을 예방하고 치료할 수 있다면 미숙아와 그로 인한 장애아의 발생률을 현저하게 줄일 수 있을 것으로 추론되고 있다.

[0003] 의학계에서는 조산(조기분만, preterm birth)이나 양막파쇄(rupture of fetal membranes)를 방지하는 것이 그

이후에 치료를 수행하는 것보다 더 바람직한 것으로 인식되어 왔지만, 여러 가지 다양한 원인에 의해 조산이나 양막 파쇄가 유발되기 때문에 그 문제의 해결이 쉽지 않았다. 현재 조산을 방지하기 위한 일반적인 접근방법은 산부인과학적으로, 인구통계학적으로 및 여러 가지 증후군에 따라 특별한 주의를 기울여야하는 여성군을 확인하는 것이었으나(Mainet al., Am. J. Obstet. Gynecol., 151:892-898, 1985), 이러한 접근 방법은 그 방식이 민감하거나 특이적이지 않다는 문제점이 지적되어 왔다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여, 갑작스런 조산이나 양막파쇄를 예견하기 위한 생화학적인 표지자를 발견하기 위하여 많은 연구가 시행되어 왔는데, 플라스마 에스트라디올-17 베타(plasma estradiol-17 beta), 프로게스테론(progesterone), C-반응성 단백질(C-reactive protein)과 같은 물질들이 후보로 지명되었으나 이 역시 그 정확도가 떨어지는 것으로 나타났다.

[0004] 이러한 생화학적인 표지자의 개발 이외에도 조기양막 파쇄의 연구를 통하여 용모막 구조가 결합조직 구조로 이루어져 있고 콜라겐(collagen)의 함량이 섬유성 결합 조직(fibrous connective tissue)의 장력을 결정한다는 사실을 바탕으로 콜라겐의 생화학적 기작을 연구하는 데에도 상당한 관심이 모아졌다. 일부 연구자들은 조기에 파쇄되는 양막을 정상막과 비교하였을 때 파쇄된 막에서 콜라겐 함량이 매우 낮은 것을 발견하였고, 이러한 현상은 파쇄된 양막의 장력이 정상막보다 낮기 때문이라고 보고한 바 있다(Obstet. Gynecol., 57:487-489, 1981). 또 다른 연구에 의하면, 조기 파쇄된 양막과 조산한 여성의 혈청에서 콜라겐 분해효소의 활성이 높게 나타나는 것이 알려져 있으나(Obstet. Gynecol., 75:84-88, 1990), 아직까지 이러한 생화학적인 변화에 대한 정확한 기작은 밝혀지지 않았다(FEBBs Letters, 244(2):315-318, 1989).

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2002-0039458호
(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허 제10-2012-0082844호

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Hoffman JD, Ward K의 "Genetic factors in preterm delivery". Obstetrical & gynecological survey 1999;54:203-210

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 통해 산모의 조산의 위험도를 진단하는 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 결정하고, 결정된 유전자형에 따라 조산 위험도를 분석하는 것을 특징으로 하되, 상기 유전자형은 ADRB2-rs1042714 (Q27E) 다형성에 따른 단일 염기 다형성에 따른 유전자형인 조산 위험도 진단 방법을 제공한다. 상기 ADRB2-rs1042714(Q27E) 다형성은 GC 또는 GG 유전자형인 경우 상기 조산 위험도가 증가된다.

[0009] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 산모의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 결정하고, 결정된 유전자형에 따라 조산 위험도를 분석하는 것을 특징으로 하되, 상기 유전자형은 ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형인 조산 위험도 진단 방법을 제공한다. 상기 ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형은 G/G 타입인 경우 상기 조산 위험도가 증가된다.

[0010] 한편, 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, a) 산모 혈액에서 DNA 샘플 수집 수단; 및 b) 상기 DNA 샘플에서 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형의 rs1042714 (Q27E) 다형성 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 증폭할 수 있는 프라이머와 상기 ADRB2 유전자형의 rs1042714 (Q27E) 다형성 부위의 염기가 GC 또는 GG인 경우 중 어느 한 경우의 DNA를 절단할 수 있는 제한효소를 포함하는 조산 위험도 진단 장치를 제공한다.

[0011] 또 다른 실시예에 따르면, a) 산모 혈액에서 DNA 샘플 수집 수단; 및 b) 상기 DNA 샘플에서 ADRB2-rs1042713/rs1042714 G/G 일배체형을 검출하기 위한 수단을 포함하는 조산 위험도 진단 장치를 제공한다.

발명의 효과

[0012] 상기와 같이, 본 발명에 따른 조산 위험도 진단 방법에 따르면, 산모의 조산 위험도를 산모의 혈액으로 효과적으로 예측 및 조기 진단할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명에 따른 조산 위험 진단 방법은 다음과 같다. 먼저, 산모의 혈액 샘플을 채취하고, 채취한 혈액 샘플에서 서열목록 1의 β -2 아드레날린 수용기(ADRB2) 유전자형을 결정하고, ADRB2-rs1042713 다형성(polymorphism)과 ADRB2-rs1042714 다형성을 지노타이핑(genotyping)하고, PCR (polymerase chain reaction)을 실행한다. 여기서 지노 타이핑 프라이머는 서열번호 6의 염기서열을 가지고, 포워드 리버스 프라이머는 각각 서열번호 4 및 5와 같다. 그리고, 형광 발광을 측정하여 시퀀스를 검출하는 데, TaqMan Probe 는 서열번호 2 3과 같다. 샘플 복제와 네거티브 제어를 통해 유전자형의 정확도를 제고할 수 있다.

[0014] ADRB2-rs1042714 다형성의 GC 또는 GG 유전자형과 ADRB2-rs1042713 (R16G) 및 ADRB2-rs1042714 (Q27E)의 G/G 일배체형(16Gly/27Glu type)을 통해 조산 위험도를 진단한다. 즉, 일배체형1(ADRB2 148186633 A / 148186666 C), 일배체형 2(ADRB2 148186633 A / 148186666 G), 일배체형 3(ADRB2 148186633 G / 148186666 G)을 통해 조산 위험도를 진단하는 것이다.

[0015] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0016] <실시예>

[0017] 혈액 샘플 채취는 표준 프로토콜을 따른다.

[0018] ADRB2-rs1042713 다형성의 유전자형 분석은 TaqMan 불화유전자 5' 뉴클레아제 분석(캘리포니아, 포스터 시티, ABI사제)을 사용하여 수행할 수 있다. PCR(폴리머라아제 연쇄 반응, polymerase chain reaction)은 10ng의 게놈 DNA, TaqMan Universal PCR Master Mix의 2.5 μ l와, 40X Assay Mix 0.13 μ l를 포함하는 5 μ l 반응 믹스에서 수행되, PCR 가열 사이클은 우라실 N-글리코실라아제(uracil N-glycosylase)를 활성화시키고 오염 방지를 위해 50℃에서 2분, DNA 폴리머라아제를 활성화시키기 위하여 95℃에서 10분 가열한 후, 95℃ 15초와 60℃ 1분을 45회 반복하는 것이다. PCR은 384-웰 플레이트와 듀얼 384-웰 GeneAmp PCR 시스템 9700(미국 캘리포니아 포스터 ABI사제)를 사용하여 수행할 수 있다. PCR 후, ABI PRISM 7900 HT Sequence Detection System 을 사용하여, 형광 발광을 측정하여 시퀀스를 검출할 수 있다. 복제 샘플 및 네가티브 제어는 유전자형의 정확도를 보증하기 위해 포함하는 것이 바람직하다.

[0019] ADRB2-rs1042714 다형성의 유전자형 분석은 ABI PRISM SNaPshot Multiplex kit (ABI사제)을 사용하여 수행할 수 있다. 간단히, 게놈 DNA SNP 측면 우회의 이익은 10ng의 게놈 DNA, 0.5pM의 각각의 올리고뉴클레오타이드 프라이머(oligonucleotide primer), 1 μ l의 10X PCR buffer, 250 μ M dNTP(각각 2.5mM), 및 0.25 유닛의 i-StarTaq DNA 폴리머라아제(5 units/ μ l)(대한민국, iNtRON Biotechnology사)을 포함하는, 10 μ l의 반응 부피 내의 포워드 및 리버스 프라이머 쌍 및 표준 PCR 시약을 사용하는 PCR에 의해 증폭될 수 있다. PCR 제품은 증폭된 제품의 불순물을 없애기 위하여 1유닛의 SAP(shrimp alkaline phosphatase)(미국, 오하이오, 클리블랜드, USB Corporation제)와 1유닛의 엑소뉴클레아제 I(USB Corporation)로 37℃에서 75분 그리고 72℃에서 15분 동안 처리된다. 정화된 증폭 제품의 1 마이크로리터가 프라이머 증폭을 위한 유전자형 프라이머 0.15pmol을 포함하는 SNaPshot Multiplex Ready reaction mixture 에 혼합하고, 96℃에서 10초, 50℃에서 5초, 60℃에서 30초 사이클을 25회 반복하여 수행한다. 반응 생성물은 과다 형광 염료 터미네이터를 제거하기 위하여 37℃에서 1시간 그리고 72℃에서 15분동안 1 유닛의 SAP로 처리된다. 확장 제품을 포함하는 최종 반응 샘플 1 마이크로리터는 그 다음 Hi-Di 포름아미드(ABI, Foster City, CA) 9 μ l에 추가한다. 혼합액은 95℃에서 5분, 얼음 위에서 5분 동안 배양한 다음 ABI Prism 3730xl DNA 분석기에서 전기이동으로 분석된다. 분석은 Genemapper 소프트웨어를 사용하여 수행할 수 있다.

[0020] 일배체형 빈도 및 개조 분석은 PHASE를 사용하여 실행된다. 통계적 의의는 P-values < 0.05 에 대하여 수용된다.

[0021] <결과>

표 1

[0022]

		N (%)		P-값
		조산	정상 출산	
태아 성별				0.7692
	남	94 (56.6)	159 (55.0)	
	여	72 (43.4)	130 (45.0)	
산모연령 중간값(年)		31(28-34)	32 (29-35)	0.0004
산전 BMI		22 (19-24)	20 (19-22)	0.0018
산모 교육정도(年)				<0.0001
	12년	68 (44.4)	49 (21.5)	
	12년 초과	85 (55.6)	179 (78.5)	
출산 이력				0.2433
	초산	72 (43.4)	142 (49.3)	
	1명	68 (41.0)	115 (39.9)	
	2명	26 (15.7)	31 (10.8)	
임신성 진성 당뇨				0.2165
	Yes	155 (93.4)	260 (90.0)	
	No	11 (6.6)	29 (10.0)	
조산 이력				
	Yes	15 (9.0)	4 (1.4)	<0.0001
	No	151 (91.0)	285 (98.6)	
계		166 (36.5)	289 (63.5)	

[0023] 표 1은 조산과 정상 출산 경험한 산모의 특성을 나타내는 표이다.

표 2

유전자	Cytoband	SNP rs # (SNP name)	Position (bp)	Genotype	N (%)	정상제어	P-value	Genotype	로지스틱 회귀 분석 OR ^b 95% CI P-value
ADRB2	5q31-q32	rs1042713 (R16G)	148,186,633	AA GA GG	38 (23.9) 85 (53.5) 36 (22.6)	81 (28.2) 150 (52.3) 56 (19.5)	0.5406	AA GA또는GG	1.00 1.31 0.78-2.19
		rs1042714 (Q27E)	148,186,666	CC GC GG	125 (76.7) 36 (22.1) 2 (1.2)	239 (84.2) 45 (15.9) 0 (0.0)	0.0313	CC GC또는GG	1.00 1.86 1.04-3.32
iNOS	17q11.2-q12	rs2297518 (L608S)	23,120,724	CC CT TT	126 (76.8) 38 (23.2) 0 (0.0)	223 (77.7) 63 (22.0) 1 (0.4)	0.8821	CC CT또는TT	1.000 0.93 0.54-1.59
eNOS	7q36	rs1799983 (E298D)	150,327,044	GG GT TT	135 (81.3) 31 (18.7) 0 (0.0)	229 (79.2) 57 (19.7) 3 (1.0)	0.5524	GG GT또는TT	1.000 0.68 0.38-1.20

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

표 2는 ADRB2-rs1042713, ADRB2-rs1042714, iNOS 및 eNOS 다형성의 분산을 나타낸 표이다.

정상 제어 그룹에서 ADRB2-rs1042713 A 및 G, ADRB2-rs1042714 C 및 G 대립 유전자 빈도는 각각 0.544, 0.456, 0.921, 0.079이다. iNOS C와 T 및 eNOS G와 T 대립 유전자 빈도는 각각 0.887, 0.113, 0.891, 0.109이다. ADRB2-rs1042713, ADRB2-rs1042714, iNOS, 및 eNOS의 유전자형 빈도는 정상 제어 그룹에서 Hardy-Weinberg 평형을 이룬다(Pearson의 χ^2 테스트에 의한 모든 P-값 > 0.05).

조산에 대한 ADRB2-rs1042713, ADRB2-rs1042714, iNOS, 및 eNOS의 영향은 표 2에 요약된다. 조산 그룹과 정상 제어 그룹은 ADRB2-rs1042714 다형성에 대하여 현저하게 상이하다. 그러나 두 그룹은 ADRB2-rs1042713, iNOS, 또는 eNOS 유전자형에 대하여는 상이하지 않다. 조산에 대한 ADRB2-rs1042713, ADRB2-rs1042714, iNOS, 및 eNOS의 영향은 태아 성별, 임신부 연령, 임신전 BMI, 교육 수준, 출산경력, 임신성 진성 당뇨, 및 조산력에 대하여 조정한 후 논리 회귀 분석을 사용한 우세 모델로 연구되었다. ADRB2-rs1042714 GC 또는 GG 유전자형에 의

해 참조된 조산 위험은 CC 유전자형에 비해 현저한 것으로 판단된다. 한편, ADRB2-rs1042713, iNOS-rs2297518 또는 eNOS 유전자형은 조산 위험과 연관된 것으로 판단되지 않는다.

[0028] 정상 제어 그룹 내의 ADRB2-rs1042713와 ADRB2-rs1042714 다형성 사이에서 현저한 연쇄 불균형이 발견되었다.

표 3

rs1042713/rs1042714 일배 체형	예측 빈도(%)		P 값
	조산	정상 제어 출산	
A/C	160 (51.0)	312 (54.4)	0.0655
G/C	115 (36.6)	218 (38.0)	
G/G	39 (12.4)	44 (7.7)	
전체 (2N)	314	574	

[0030] 표 3은 일배체형(haplotype) 재조합 방법을 사용하여 예측되는 ADRB2-rs1042713 와 ADRB2-rs1042714 유전자형의 일배체형 빈도를 상세히 나타낸다.

[0031] 여러 일배체형 중, ADRB2-rs1042713 및 ADRB2-rs1042714의 레퍼런스 대립형질을 포함하는 A/C 일배체형은 조산 그룹(51%)와 정상 제어 그룹(54.4%) 모두에서 최대 추정 빈도를 갖는다. 주요 일배체형은 A/C, G/C, G/G 타입이고, 이들이 양 그룹에서 모든 일배체형을 차지한다. ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형의 빈도는 두 그룹에서 다르지 않다(P-value = 0.0655, χ^2 테스트).

표 4

rs1042713/rs1042714		N (%)		논리 회귀 분석		
일배체형		조산	정상	OR	95% CI	P 값
A/C 일배체형						0.9269
	무	35 (22.3)	56 (19.5)	1.00	Reference	
	유	122 (77.7)	231 (80.5)	1.03	0.59-1.79	
G/C 일배체형						0.5473
	무	59 (37.6)	106 (36.9)	1.00	Reference	
	유	98 (62.4)	181 (63.1)	0.87	0.54-1.39	
G/G 일배체형						0.0257
	무	120 (76.4)	243 (84.7)	1.00	Reference	
	유	37 (23.6)	44 (15.3)	1.94	1.08-3.49	

[0032]

[0033] 표 4는 ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형에 대한 조산 비율을 나타낸 표이다. 표 4에서 보여주는 바와 같이, ADRB2-rs1042713/rs1042714 일배체형에 대한 태아 성별, 출산 연령, 산전 BMI, 교육 정도, 출산 경력, 임신 진성 당뇨, 및 조산 이력을 조정한 후 논리 회귀 분석을 분리하여 실행하였다. 표 4에서 보여주는 바와 같이 G/G 일배체형은 조산의 현저한 위험을 나타내는 것을 알 수 있다(OR = 1.94, 95% CI = 1.08-3.49, P-값= 0.0257).

[0034] <분석>

[0035] 조산은 복수의 유전 및 환경 요인 사이의 상호 작용의 결과로 보이지만, 임의의 멘델 유전 방식은 분명히 따르지 않는다. 여러 연구자들은 염증성 세포 분열 및 자궁 수축을 포함하는 것으로 알려진 조산에 대한 유전적 다

형성의 영향을 연구해 왔다.

- [0036] 상기 실시예에서, 조산의 위험에 대한 ADRB2-rs1042713 (R16G), ADRB2-rs1042714 (Q27E), iNOS-rs2297518 (L608S) 및 eNOS-rs1799983 (E298D)의 유전적 영향에 대하여 연구하고, ADRB2-rs1042714 다형성과 조산 위험 사이의 연관성을 찾았다. 그러나, 본 발명자는 조산 위험과 iNOS 또는 eNOS 다형성 사이의 어떠한 연관도 발견하지 못하였다.
- [0037] ADRB2 유전자는 염색체 5에 위치하고, G 단백질-공역형 수용체 슈퍼패밀리의 멤버이다. ADRB2 단백질은 교감 신경계와 면역 시스템 사이의 연결과 연관되어 있는 수용체이다. 또한, 교감 신경 우세 상태는 산소와 영양을 태아에 제공하는 것으로 임신 유지에 영향을 미친다는 것을 알려주고 있다. 또한, ADRB2 길항근은 조산 위험을 증가시키는 자궁 축소 방지에 사용되고, ADRB2는 임신 유지에 주요 역할을 하는 것으로 보여진다. 따라서, ADRB2 다형성은 조산에 영향을 미칠 수 있다.
- [0038] 본 발명은 ADRB2 다형성에서, ADRB2-rs1042713 (R16G)와 ADRB2-rs1042714 (Q27E)를 실험하였다.
- [0039] 본 발명은 ADRB2-rs1042713 (R16G)와 ADRB2-rs1042714 (Q27E)간의 연쇄 불균형을 연구하였다. 본 발명의 실시예에 따르면, ADRB2-rs1042713 (R16G) 및 ADRB2-rs1042714 (Q27E)의 G/G 일배체형 (16Gly/27Glu type)에 대하여 현저한 일배체형 효과가 조산 위험이 있다는 것을 알 수 있다. ADRB2-rs1042713 (R16G)과 조산 사이에는 현저한 연관이 없다는 것을 알 수 있다.
- [0040] 본 발명은 몇 가지 강점이 있다. 첫째, ADRB2-rs1042714 다형성의 GC 또는 GG 유전자형이 조산 위험을 나타낸다는 것을 제시한다. 둘째, ADRB2-rs1042713 (R16G) 및 ADRB2-rs1042714 (Q27E)의 G/G 일배체형은 조산의 위험 인자라는 것을 제시하였다. 또한, 본 발명에 따르면 아드레날린 활성화에 관한 모계 유전자에서의 변형이 자궁 수축을 감소시키는 메커니즘을 제시할 수 있다.

서열 목록

<110> Ewha University - Industry Collaboration Foundation

<120> Preterm Delivery Risk Dignosis Method and Apparatus

<130> pd13-018

<160> 6

<170> Kopatent In 2.0

<210> 1

<211> 262

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 1

gttgaatgag gcttccaggc gtccgctcgc ggcccgcaga gcccgcgcgt gggtccgccc 60

gttgaggcgc cccagccag tgcgtcacc tgccagactg cgcgcatgg ggcaaccgg 120

gaacggcagc gccttcttgc tggcaccaca tggaagccat gcgccggacc acgacgtcac 180

gcaggaaagg gacgaggtgt gggtgggtggg catgggcac gtcatgtctc tcatgtctct 240

ggccatcgtg tttggcaatg tg 262

<210> 2

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADRB2 148186633 A/G TaqMan probe

<400> 2

cagcgccttc ttgctggcac ccaatagaag ccatgcgccg gaccacgacg t 51

<210> 3

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADRB2 148186633 A/G TaqMan probe

<400> 3

cagcgccttc ttgctggcac ccaatggaag ccatgcgccg gaccacgacg t 51

<210> 4

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADRB2 148186666 C/G forward primer

<400> 4

gctgaatgag gcttcag 18

<210> 5

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADRB2 148186666 C/G reverse primer

<400> 5

cacattgcca aacacgat 18

<210> 6

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADRB2 148186666 C/G genotyping primer

<400> 6

cccaccacc acacctcgtc ccttt 25