(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0042629
(43) 공개일자 2015년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2006.01) *C12N 15/11* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0121517
(22) 출원일자 2013년10월11일
심사청구일자 2013년10월11일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
장헌수
서울 성북구 길음로 119, 204동 1203호 (길음동, 대우푸르지오아파트)
이민수
서울 송파구 양재대로 1218, 222동 1107호 (방이동, 올림픽선수기자촌아파트)
(74) 대리인
특허법인다나

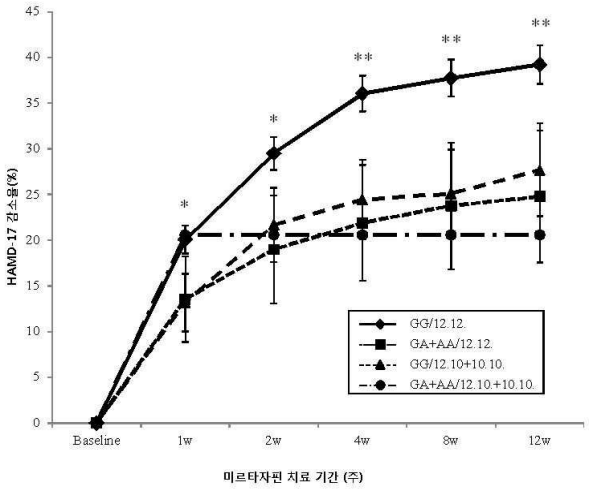
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트**

(57) 요 약

본 출원은 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트 및 정동 장애 치료제의 치료반응 예측을 위한 유전자 다형성 검출 방법에 관한 것이다. 본 출원에 따르면 정동 장애 환자에서의 정동 장애 치료제의 치료 효과를 예측하여, 개인별 맞춤 치료의 기초 정보를 제공하고, 과학적이고 효과적으로 정동 장애를 치료할 수 있다.

대 표 도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 HI12C0003030013
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 한국보건산업진흥원
연구사업명 보건의료연구개발사업
연구과제명 [2차년도]뇌영상-유전자 융합 연구를 이용한 우울증 진단 및 항우울제 치료반응 예측 생체지표 규명
기 여 율 1/1
주관기관 전남대학교병원
연구기간 2013.04.01 ~ 2014.03.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

세로토닌 1A 수용체(HTR1A)의 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브를 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 2

제1항에 있어서,

세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 두번째 인트론 중 연쇄 반복 서열(variable number tandem repeat; VNTR)의 다형성을 검출할 수 있는 프로브를 추가로 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 3

제2항에 있어서,

세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR의 다형성을 검출할 수 있는 프로브는, 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열을 포함하는 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 4

제1항에 있어서,

세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는, 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 폴리뉴클레오티드로서, 상기 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기는 A인 것을 특징으로 하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 5

제4항에 있어서,

폴리뉴클레오티드는 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기를 포함하는 20 내지 30개의 연속적인 DNA 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 폴리뉴클레오티드인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 6

제4항에 있어서,

세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 DNA 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 7

제1항에 있어서,

정동 장애 치료제는 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 플루옥세틴, 다폭세틴, 플루복사민, 서트랄린, 아토목세틴, 레복세틴, 빌록사진, 미안세린, 미르타자핀, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 밀나시프란, 벤라팍신, 에토페리돈, 네파조돈, 트라조돈, 부프로피온, 아고멜라틴, 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민, 트리미프라민, 데시프라민, 프로트립틸린, 노르트립틸린, 티아넵틴, 아미넵틴, 오피프라몰, 인달핀, 또는 지멜리딘인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 8

제1항에 있어서,

키트는 DNA 칩 키트 또는 RT-PCR(real time-polymerase chain reaction) 키트인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트.

청구항 9

세로토닌 1A 수용체(HTR1A)의 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브를 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이.

청구항 10

제9항에 있어서,

세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 두번째 인트론 중 연쇄 반복 서열(variable number tandem repeat; VNTR)의 다형성을 검출할 수 있는 프로브를 추가로 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이.

청구항 11

제10항에 있어서,

세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR의 다형성을 검출할 수 있는 프로브는, 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열을 포함하는 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이.

청구항 12

제9항에 있어서,

세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 DNA 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드인 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이.

청구항 13

정동 장애 치료제의 치료반응 예측을 위하여, 개체로부터 분리한 시료로부터, 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성 rs1800042을 검출하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR의 다형성을 추가로 검출하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트 및 정동 장애 치료제의 치료반응 예측을 위한 유전자 다형성 검출 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세로토닌 신경 전달 체계는 우울 장애의 발병과 치료 기전에 가장 중요한 부분 중 하나이다. 현재까지 최소 14종류의 세로토닌 수용체가 발견되었으며, 이들 수용체는 1 내지 7로 표시되는 서로 다른 군(family)과 a, b, c와 같은 아형(subtypes)으로 분류된다. 이러한 수용체들의 수는 다양한 정신 질환의 발병과 관련된다. 특히, 우울 장애와의 연관성이 가장 많이 연구된 수용체 중 하나는 세로토닌 1A 수용체(5-HT Receptor 1A; HTR1A) 이다. G단백 수용체(G-protein coupled receptor)인 HTR1A는 중추신경계에서 세로토닌 신호를 조절하는 핵심 단백으로, 중추 세로토닌 신경계는 뇌줄기(brain stem)의 솔기핵(raphe nuclei)에 위치한다. HTR1A는 솔기핵으로부터 발생한 세로토닌 신호를 받아들이는 전두엽(frontal cortex), 격막(septum), 편도체(amygdala), 해마(hippocampus), 시상하부(hypothalamus) 등의 부위에 광범위하게 존재한다. 또한, HTR1A는 솔기핵의 주된 세포체 수상돌기 자가수용체(somatodendritic autoreceptor)로, 신경 세포의 흥분 속도, 활동 전위에 의해 분비되는 세로토닌의 양, 신경 전달 물질들의 생성을 감소시켜 신경 세포의 돌출부(projection area)에서의 세로토닌 활성을 감소시킨다. 나아가, 세포체 수상 돌기의 HTR1A의 활성화는 타이로신 수산화효소(tyrosine hydroxylase)의 생성을 저해하고, 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex: mPFC)에서 시작되어 솔기핵으로 뻗은 흥분성 글루타메이트 경로(glutamatergic pathway)를 저해함으로써 세로토닌 신경전달을 간접적으로 감소시킨다. 이와 같이 HTR1A는 인지 및 감정 등 다양한 기능에 영향을 미치는 세로토닌 활성을 역동적으로 조절할 뿐 아니라, 신경 발달 과정에서의 신경 세포의 이동(neuronal migration), 신경 돌기(neurite)의 돌출, 시냅스 형성 등에서도 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각되고 있다.

[0003] 다양한 약리학적 연구, 사후 분석 연구, 신경 수용체 영상 연구, 유전학적 연구 등을 통해 주요 우울 장애에서 HTR1A의 역할이 밝혀져 왔다. 특히, 전 시냅스와 후 시냅스에서의 HTR1A의 발현은 각각 다르게 조절되는데, 이러한 발현의 변화가 주요 우울 장애의 병태생리와 세로토닌계의 조절에 중요하다고 생각된다. 즉, 주요 우울 장애에서 피질 변연계에 위치하는 후 시냅스 HTR1A의 양은 감소된 소견을 보이는 반면, 솔기핵의 세포체 수상돌기에 존재하는 HTR1A 자가수용체의 양은 증가하는 양상을 보인다. 이러한 HTR1A의 상반된 발현은 결국 세로토닌계의 활성을 종합적으로 감소시키며, 주요 우울 장애의 발병 기전에 중요한 역할을 함을 강력히 시사한다.

[0004] 한편, 세로토닌 수송체(5-HT Transporter; 5-HTT)는 시냅스 간극으로 분비된 세로토닌을 전 시냅스로 재흡수하는 역할을 담당하며, 우울 장애에서 뇌 영역의 세로토닌 수송체의 비정상적 감소 소견이 관찰된다. 또한 많은 항우울제가 이 세로토닌 수송체 활성을 저해함으로써 치료 효과를 나타낸다. 이에 많은 우울증 및 항우울제 약물유전학 연구가 세로토닌 수송체에 집중되어 왔다. 세로토닌 수송체의 유전자인 SLC6A4(Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4) 는 염색체 17q11.1-q12 부위에 존재하며, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 계열 약물의 주요 치료 목표이다. 몇몇 염기 서열의 다형성이 발견되었으며, 가장 집중적으로 연구된 것은 프로모터 부위의 43개 염기쌍이 삽입/삭제된 5-HTT LPR (5-Hydroxytriptamine transporter linked polymorphic region)로, S 대립유전자(Short 대립유전자)과 L 대립유전자 (Long 대립유전자)로 구분된다. STARD (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) 연구에서, 5-HTT LPR과 항우울제 치료 반응 간의 직접적인 연관성은 확인할 수 없었으나, S 대립유전자와 L 대립유전자의 조합군은 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)인 시탈로프람 (Citalopram)에 의한 부작용 가능성이 높음이 보고되었다. 또한, 최근에는 5-HTT LPR 뿐만 아니라, 세로토닌 수송체 인트론 2를 포함하는 추가적인 다형성들이 항우울제 치료반응과 연관됨이 보고된 바 있다.

[0005] 그러나, 현재까지 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성 또는 세로토닌 1A 수요체의 유전자 다형성과 세로토닌 수송체의 유전자 다형성의 조합이 항우울제 치료반응에 미치는 영향에 대하여는 알려진 바 없다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) 1. Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. Pharmacol Ther 2009 124(1): 57-73

(비특허문헌 0002) 2. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav 2002 Apr; 71(4): 533-554.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 출원의 목적은 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성 단독 또는 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성 및 세로토닌 수송체의 유전자 다형성을 조합하여 정동 장애 치료제의 치료반응에 미치는 영향을 예측하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 출원은 세로토닌 1A 수용체(HTR1A)의 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브를 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트를 제공한다.

[0009] 본 출원은 또한, 세로토닌 1A 수용체(HTR1A)의 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브를 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이를 제공한다.

[0010] 본 출원은 또한, 정동 장애 치료제의 치료반응 예측을 위하여, 개체로부터 분리한 시료로부터, 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성 rs1800042을 검출하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 출원에 따르면 정동 장애 환자에서의 정동 장애 치료제의 치료 효과를 예측하여, 개인별 맞춤 치료의 기초 정보를 제공하고, 과학적이고 효과적으로 정동 장애를 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 주요 우울 장애 치료제의 치료에 있어서, 5-HTT VNTR (1A) 및 HTR1A(1B) 다형성과 HAMD-17 점수의 퍼센트 감소율로 대표되는 우울 증상 감소율과의 연관성을 보여준다.

도 2는 주요 우울 장애 치료제의 치료에 있어서 5-HTT VNTR 및 HTR1A의 다형성의 조합과 HAMD-17 점수의 퍼센트 감소율로 대표되는 우울 증상 감소율과의 연관성을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 항우울제의 하나인 미르타자핀(Mirtazapine)을 비롯한 정동 장애 치료제에 대한 치료 반응율은 대개 60% 정도이다. 정동 장애 치료에서 어려운 점은, 이렇듯 치료제 사용시 치료 실패율과 이상 반응이 발생하는 비율이 다른 약물에 비하여 높고, 약물 반응의 개인차가 매우 크다는 점이다. 또한, 치료제의 치료 효과가 나타나기까지 최소 2-4주 이상의 지속적인 치료가 필요하고, 이에 따라 환자의 경제적, 신체적 부담 및 사회적 비용 증가가 수반된다.

[0014] 따라서 정동 장애 환자에서 치료 반응을 예측할 수 있는 지표를 찾아 개개인의 체질과 상황에 부합하는 약을 선택할 수 있는 지표에 대한 연구가 이루어지고 있으나, 대부분 단일 유전자 위주의 연구로써, 다양한 유전요인이 복합적으로 작용하는 우울증 치료에 기여하는 바가 적고, 연구 결과의 재현성이 낮아 실질적으로 활용되고 있는 지표는 없는 실정이다.

[0015] 이에 본 출원에서는 정동 장애의 하나인 우울증 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 유전자 다형성 간의 상호작용을 규명하기 위해 연구하였다. 구체적으로, 1) 세로토닌 수송체 유전자 다형성과 주요 우울 장애 치료제의 치료반응간의 연관성을 조사하고, 2) 세로토닌 수용체 1A 유전자 다형성과 주요 우울장애 치료제의 치료 반응간의 연관성을 탐색하며, 3) 이들 유전자상의 유전자 다형성의 상호작용이 주요 우울 장애 치료제의 치료 반응에 미치는 영향을 알아보았다.

[0016] 본 출원에서 용어 다형성은 엑손 및 인트론을 포함하는 핵산 또는 그 일부의 하나 이상의 형태가 공존하는 것을 일컫는다. 즉, 하나의 유전자 좌위(locus)에 두 가지 이상의 대립유전자(allele)가 존재하는 경우를 말하며 다형성 부위 중에서, 사람에 따라 단일 염기만이 다른 것을 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이라 한다. 다형성 영역은 또한 몇 개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0017] 본 출원에서 용어 대립유전자(allele)는 유전자 또는 그 일부와 관련된 인트론, 엑손, 인트론/엑손 접합(junction) 및 3' 및/또는 5' 비번역 영역을 포함하는 유전자의 대안적인 형태를 일컫는다. 일반적으로 대립유전자는 상동 염색체상의 동일한 유전자 좌위에 존재하는 한 유전자의 여러 타입을 말한다. 개체가 유전자의 2개의 동일한 대립유전자를 가지면 개체는 유전자 또는 대립유전자에 대해 동형접합성이라고 한다. 개체가 유전자의 2개의 상이한 대립유전자를 가지면 개체는 유전자에 대해 이형접합성이라고 한다. 특정 유전자의 대립유전자는 서로 단일 뉴클레오티드 또는 몇 개의 뉴클레오티드가 다를 수 있고 뉴클레오티드의 치환, 결실 및 삽입을 포함할 수 있다.

[0018] 본 출원에서 용어, 다형성 "rs1800042"은 SNP 데이터베이스(dbSNP, www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/)에서 그 접근번호에 의해 확인되는 SNP를 의미하고 HTR1A 유전자의 c.818G>A 로커스에 대응되는 로커스에 위치한다.

[0019] 본 출원에서 용어, 연쇄 반복 서열(variable number tandem repeat; VNTR)이란 9 내지 80개의 염기들이 반복되는 서열을 의미한다. 세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 두번째 인트론 중 연쇄 반복 서열(variable number tandem repeat; VNTR)은 인간 17번 염색체 25,570,101-25,570,300에 위치한다. 세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 두번째 인트론 중 연쇄 반복 서열의 다형성은 서열번호 1의 RP1부터 서열번호 12의 RP 12까지의 204개 뉴클레오티드로 이루어진 DNA 서열 (12-repeat allele) 및 이에 상보적인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드에서, 특정 연쇄 반복 서열 중 일부 반복 서열이 결손 되어 반복 서열의 길이에 변화가 생긴 것으로, 예를 들어 서열번호 9의 RP9와 서열번호 10의 RP10이 결손된 것을 의미한다.

[0020] 서열번호 1: GGCTGTGACCCAGGGTG (repeat number; RP1)

[0021] 서열번호 2: GGCTGTGACCCGGAGTG (repeat number; RP2)

[0022] 서열번호 3: GGCTGTGACCCGGGGTG (repeat number; RP3)

[0023] 서열번호 4: GGCTGTGACCCG GGTG (repeat number; RP4)

[0024] 서열번호 5: GGCTGCGACCTGGGGTG (repeat number; RP5)

[0025] 서열번호 6: GGCTGTGACCTGGGATG (repeat number; RP6)

[0026] 서열번호 7: GGCTGTGACCCG GGTG (repeat number; RP7)

[0027] 서열번호 8: GGCTGTGACCTGGGGTG (repeat number; RP8)

[0028] 서열번호 9: GGCTGTGACCCG GGTG (repeat number; RP9)

[0029] 서열번호 10: GGCTGTGACCTGGGGTG (repeat number; RP10)

[0030] 서열번호 11: GGCTGTGACCCG GGTG (repeat number; RP11)

[0031] 서열번호 12: GGCTGTGACCTGGGATG (repeat number; RP12)

[0032] 본 출원에서 용어 프로브란 유전자의 다형성 부위와 특이적으로 혼성화 반응을 통해 확인하여 상기 다형성의 존재 유무를 판정할 수 있는 조성물을 의미한다. 이와 같은 유전자 분석의 구체적 방법은 특별한 제한이 없으며, 알려진 모든 유전자 검출 방법에 의하는 것일 수 있다.

[0033] 이하에서 본 출원을 상세하게 설명한다. 주요 우울 장애 치료제로 미르타자핀을 선정하여, 1) 세로토닌 수송체 유전자 다형성과 미르타자핀 치료 반응간의 연관성을 50%를 기준으로 반응군과 비반응군을 나누어 분석한 결과, 12.12. 유전형을 가진 환자가 미르타자핀 치료에 의해 더 높은 반응성을 보임을 확인하였다(실시예 1).

[0034] 또한, 2) 세로토닌 수용체 1A 유전자 다형성과 미르타자핀 치료 반응 간의 연관성을 조사하였다. HAM-D17 감소율 50%를 기준으로 반응군과 비반응군을 나누어 분석한 결과, 전 치료기간 동안 HTR1A +272G>A유전형에 따라 유의한 연관성을 나타내었다. 이는 세로토닌 수용체 1A 유전자 다형성의 단일 유전자 마커가 주요 우울 장애 치료

제의 치료 반응을 예측하기 위한 유전자 마커로서 사용될 수 있음을 의미한다 (실시예 2).

[0035] 단일 유전자 마커에 더하여, 3) 세로토닌 수송체 및 세로토닌 수용체 1A 유전자상의 유전자 다형성의 상호작용이 미르타자핀 치료 반응에 미치는 영향을 알아보았다. 그 결과, 단일 유전자 다형성을 마커로 하는 경우보다 두 가지 유전자 다형성을 조합하여 판단하는 경우에 미르타자핀 치료반응을 훨씬 더 효율적으로 예측할 수 있음을 확인할 수 있었다. 즉, HTT VNTR에 12.12. 유전형을 가지면서, HTR1A +272에 GG를 동시에 가지는 주요 우울장애환자의 경우, 미르타자핀 치료에 있어서, 우수한 치료 효과를 나타내었다 (실시예 3).

[0036] 즉, 세로토닌 수송체 또는 세로토닌 수용체 1A의 유전자 다형성을 각각의 단일 지표로 하는 경우에도 주요 우울장애 치료제의 치료반응을 예측에서 유의한 효과를 얻을 수 있지만, 양자의 다형성을 조합하여 예측하는 경우, 주요 우울 장애 치료제에 대한 치료 반응을 훨씬 더 효과적으로 예측할 수 있음을 의미한다.

[0037] 따라서, 본 출원은 세로토닌 1A 수용체(HTR1A)의 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브를 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트를 제공한다.

[0038] 본 출원에서, 정동 장애란 주요 우울 장애와 양극성 장애를 모두 포함하는 의미로, 정동 장애 치료제는 주요 우울 장애 치료제와 양극성 장애 치료제를 포함한다. 본 출원에서 주요 우울 장애란 우울증과 동일한 의미로서 서로 혼용되어 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 정동 장애 치료제는 주요 우울 장애 치료제일 수 있다.

[0039] 한 구체예에서, 상기 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 키트는 세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 두번째 인트론 중 연쇄 반복 서열(variable number tandem repeat; VNTR)의 다형성을 검출할 수 있는 프로브를 추가로 포함할 수 있다.

[0040] 한 구체예에서, 세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR의 다형성을 검출할 수 있는 프로브는, 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열을 포함하는 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들어, 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열로 이루어진 반복 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0041] 한 구체예에서, 세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는, 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들어, 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기를 포함하는 5 내지 40, 10 내지 35, 또는 20 내지 30개의 연속적인 DNA 서열로 이루어진 폴리클레오티드 또는 이에 상보적인 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 이때, 상기 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기는 A인 것을 특징으로 한다.

[0042] 한 구체예에서, 세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 DNA 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0043] 서열번호 13: ctg ggc gtg gag agc aag gct ggg ga

[0044] 서열번호 14: cac cgc gcc att ggc gca cag agc at

[0045] 한 구체예에서, 정동 장애 치료제는 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 플루옥세틴, 다폭세틴, 플루복사민, 서트랄린, 아토목세틴, 레복세틴, 빌록사진, 미안세린, 미르타자핀, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 밀나시프란, 벤라팍신, 에토페리돈, 네파조돈, 트라조돈, 부프로피온, 아고멜라틴, 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민, 트리미프라민, 데시프라민, 프로트립틸린, 노르트립틸린, 티아넵틴, 아미넵틴, 오피프라몰, 인달핀, 또는 지멜리딘일 수 있다.

[0046] 본 출원에서, 키트는 상기 유전자 다형성의 존재 유무를 검출할 수 있는 키트이면 제한 없이 사용 가능하다. 예를 들어, 키트는 DNA 칩 키트 또는 RT-PCR(real time- polymerase chain reaction) 키트일 수 있다.

[0047] 본 출원은 또한, 본 출원은 세로토닌 1A 수용체(HTR1A)의 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브를 포함하는 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이를 제공한다.

[0048] 한 구체예에서, 상기 정동 장애 치료제의 치료반응 예측용 마이크로어레이는 세로토닌 수송체(5-HTT) 유전자의 두번째 인트론 중 연쇄 반복 서열(variable number tandem repeat; VNTR)의 다형성을 검출할 수 있는 프로브를 추가로 포함할 수 있다.

[0049] 한 구체예에서, 세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR의 다형성을 검출할 수 있는 프로브는, 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열을 포함하는 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들어, 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열로 이루어진 반복 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0050] 한 구체예에서, 세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는, 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 상보적인 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들어, 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기를 포함하는 5 내지 40, 10 내지 35, 또는 20 내지 30개의 연속적인 DNA 서열로 이루어진 폴리클레오티드 또는 이에 상보적인 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 이때, 상기 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기는 A인 것을 특징으로 한다.

[0051] 한 구체예에서, 세로토닌 1A 수용체 유전자 다형성 rs1800042을 검출할 수 있는 프로브는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 DNA 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0052] 본 출원에서 마이크로어레이는 공지된 마이크로어레이를 제한 없이 사용할 수 있으며, 마이크로어레이를 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 또한, 마이크로어레이 상에서의 핵산의 혼성화 및 혼성화 결과의 검출 또한 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 핵산 시료를 형광 물질과 같은 검출 가능한 신호를 발생시킬 수 있는 표지 물질로 표지한 다음, 마이크로어레이 상에 혼성화하고 상기 표지 물질로부터 발생하는 신호를 검출함으로써 혼성화 결과를 검출할 수 있다.

[0053] 본 출원은 또한, 정동 장애 치료제의 치료반응 예측을 위하여, 개체로부터 분리한 시료로부터, 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성 rs1800042을 검출하는 방법을 제공한다. 또한, 정동 장애 치료제의 치료반응 예측 효과를 향상시키기 위해서, 세로토닌 1A 수용체의 유전자 다형성에 더하여, 세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR의 다형성을 추가로 검출할 수 있다.

[0054] 여기에서, 세로토닌 1A 수용체 유전자의 32번째 염기가 A 이고, 세로토닌 수송체 유전자의 두번째 인트론 중 VNTR이 서열번호 1 내지 서열번호 12의 염기 서열로 이루어진 서열에서 서열번호 9 및 서열번호 10의 염기서열이 결손된 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드인 경우, 정동 장애 치료제의 치료반응이 낮은 군으로 판정할 수 있다.

[0055] 이하, 본 출원을 실시예를 통해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 출원을 예시하는 것일 뿐 본 출원의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 실시예들은 본 출원의 개시가 완전하도록 하고, 본 출원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 출원은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0056] **[실시예]**

[0057] **[실시예 1] HTT VNTR과 미르타자핀(Mirtazapine) 치료 반응의 연관성**

[0058] 총 283명의 주요 우울 장애 (우울증) 환자(고려대학교 암암병원 정신과)를 모집하였다. 숙련된 정신과 의사가 모든 환자를 검사하여 헤밀턴 우울척도(17-item Hamilton depression rating; HAMD-17)가 18 점 이상의 환자들을 대상으로 하였다.

[0059] 대상 환자 모두에게 미르타자핀 (상품명; 레메론)을 일일 투여량 15-60mg을 투여하였다. 대상 환자의 말초 혈액 단핵 세포로부터 DNA를 추출하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 유전자 다형성을 분석하였다. 미르타자핀 치료 후 12주간의 HAMD17 감소율과 HTT VNTR의 연관성을 분석한 결과, 유의한 결과를 보였다 (도 1A). 즉, 12.12. 반복 유전형을 가진 주요 우울 장애환자의 HAMD17 감소율은 미르타자핀 치료 4주 후 34.7±1.9%로, 10-반복 대립유전자(10-repeat 대립유전자)를 가진 환자군의 24.8±4.0 보다 유의하게 높아 ($p = 0.030$), 12.12. 유전형을 가진 환자가 미르타자핀에 대해 더 나은 치료 효과를 보임을 알 수 있었다. 이러한 연관성은 8주와 12주에서도 지속적으로 관찰되었다. 즉, 미르타자핀 치료 8주 후 12.12. 반복 유전형을 가진 환자의 HAM-D17 감소율은 36.4±2.0으로, 10-반복 대립유전자를 가진 환자의 25.3±4.4%보다 유의하게 높았으며 ($P = 0.020$), 12주에서도 12.12. 유전형을 가진 환자의 HAM-D17 감소율은 37.8±2.1%로 10-반복 대립유전자를 가진

환자군의 27.9±4.6% 보다 유의하게 높았다 (P = 0.046).

[0060] 위 결과를 바탕으로 HAMD17 감소율 50%를 기준으로 반응군과 비반응군을 나누어 분석한 결과, 미르타자핀 치료 8주 후 반응군 중 12.12. 유전형을 가진 환자의 비율은 90%인 반면, 10-반복 대립유전자를 가진 환자의 비율은 10.0%로 (오즈 비(odd ratio;OR) = 0.41, 95% 신뢰 구간(CI) = 0.195 ~ 0.862, P = 0.019), 12.12. 유전형을 가진 환자가 미르타자핀 치료에 의해 더 높은 반응성을 보임을 확인하였다(표 1).

[0061] [표 1]

[0062]

기간	치료반응	12.12	10. carrier	합계	P*	OR[95%CI]
1w	비 반응군	81.8%(207)	18.2%(46)	100%(253)	0.271	0.50 [0.15 - 1.72]
	반응군	90.0%(27)	10.0%(3)	100%(30)		
2w	비 반응군	81.5%(176)	18.5%(40)	100%(216)	0.339	0.68 [0.31 - 1.49]
	반응군	86.6%(58)	13.4%(9)	100%(67)		
4w	비 반응군	79.9%(151)	20.1%(38)	100%(189)	0.082	0.53 [0.26 - 1.09]
	반응군	88.3%(83)	11.7%(11)	100%(94)		
8w	비 반응군	78.7%(144)	21.3%(39)	100%(183)	0.019	0.41 [0.2 - 0.86]
	반응군	90.0%(90)	10.0%(10)	100%(100)		
12w	비 반응군	79.4%(139)	20.6%(36)	100%(175)	0.068	0.53 [0.27 - 1.05]
	반응군	88.0%(95)	12.0%(13)	100%(108)		

[0063] **[실시예 2] HTR1A +272G>A과 미르타자핀 치료 반응의 연관성**

[0064] 실시예 1에서와 동일한 환자를 대상으로 실험하였다. HTR1A +272G>A 유전자형 분석을 위해 PCR에 의해 증폭된 DNA에 제한효소 Fok I (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA)를 처리하였다. 미르타자핀 치료 후 12주간의 HAM-D17 감소율을 HTR1A +272G>A유전형에 따라 비교한 결과, 유의한 연관성을 나타내었다 (도 1B). 즉, GG 유전형을 가진 주요 우울 장애 환자의 HAMD17 감소율은 미르타자핀 치료 4주 후 34.1±1.8%로, A 대립유전자를 가진 환자군의 21.8±5.9 보다 유의하게 높아 (p = 0.042), GG 유전형을 가진 환자가 미르타자핀에 더 나은 치료 효과를 보임을 알 수 있었다. 이러한 연관성은 8주와 12주에서도 GG 유전형을 가진 환자가 HAM-D17 감소율이 더 높은 경향을 보였다. 즉, GG 유전형을 가진 주요 우울 장애 환자의 HAMD17 감소율은 미르타자핀 치료 8주 후 35.7±1.9%, 12주 후 37.3±2.0%로 A 대립유전자를 가진 환자군의 23.5±6.5% (8주) 및 24.5±6.7% (12주)보다 높은 경향을 보였다 (8주의 P = 0.056, 12주의 P = 0.053) (표 2 참조).

[0065] [표 2]

기간	치료반응	GG	A carrier	합계	P*	OR [95% CI]
1w	비 반응군	91.1%(226)	8.9%(22)	100%(248)	0.838	1.14 [0.32 - 4.07]
	반응군	90.0%(27)	10.0%(3)	100%(30)		
2w	비 반응군	90.0%(190)	10.0%(21)	100%(211)	0.326	0.57 [0.19 - 1.74]
	반응군	94.0%(63)	6.0%(4)	100%(67)		
4w	비 반응군	89.8%(167)	10.2%(19)	100%(186)	0.315	0.61 [0.24 - 1.59]
	반응군	93.5%(86)	6.5%(6)	100%(92)		
8w	비 반응군	89.4%(160)	10.6%(19)	100%(179)	0.209	0.54 [0.21 - 1.41]
	반응군	93.9%(93)	6.1%(6)	100%(99)		
12w	비 반응군	89.0%(153)	11.0%(19)	100%(172)	0.134	0.48 [0.19 - 1.25]
	반응군	94.3%(100)	5.7%(6)	100%(106)		

[0066]

[0067] **[실시예 3] HTT VNTR과 HTR1A +272G>A 조합에 따른 미르타자핀 치료 반응의 연관성**

[0068] 위 결과에서, HTT VNTR과 HTR1A+272G>A가 미르타자핀에 의한 HAM-D17 감소율과 유의한 연관성을 보였기 때문에, 이들 유전적 다형성들 사이의 상호작용을 평가하였다. 즉, 미르타자핀의 치료 반응에서 HTT와 HTR1A의 유전적 영향이 서로 상승 연관을 나타내는지 확인하고자 하였다. 그 결과, HTT VNTR에 12.12. 유전형을 가지면서, HTR1A+272에 GG를 동시에 가지는 주요 우울 장애 환자의 경우, 미르타자핀 치료 1주째의 HAM-D17 감소율은 20.1±1.5%로, HTT VNTR 10-반복 대립유전자와 HTR1A+272A 대립유전자를 가지는 환자의 13.5±2.6% 보다 유의하게 높았다 (도 2, P = 0.031), 또한 2주후 HTT VNTR에 12.12. 유전형과 HTR1A +272에 GG를 동시에 가지는 주요 우울 장애 환자의 HAM-D17 감소율은 29.5±1.8%로 그렇지 않은 환자들의 20.7±3.3%보다 유의하게 높았으며 (P = 0.018), 4주 후의 HAMD17 감소율도 12.12. 유전형과 GG 유전형을 가진 환자는 36.1±2.0%로 그렇지 않은 환자의 23.5±3.5% 에 비해 매우 유의하게 높았다 (P = 0.002). 더 나아가, 12.12. + GG 유전형 조합을 가지는 환자의 미르타자핀 치료 8주째 HAM-D17 감소율은 37.8±2.0%, 12주째는 39.2±2.12%로, 10-반복 + A 대립유전자 조합을 가지는 환자의 24.5±3.8% (8주), 26.5±4.0% (12주)보다 매우 유의하게 높았다 (8주째 P = 0.002, 12주째 P = 0.004).

[0069] HAMD17 감소율 50%를 기준으로 반응군과 비반응군을 나누어 분석한 결과 또한 동일한 결과를 보였다 (표 3). 미르타자핀 치료 1, 2주 후의 반응군과 비반응군 사이의 유전형 분포의 차이는 없었으나, 4주 후 반응군에서의 HTT VNTR에 12.12. 유전형을 가지면서, HTR1A +272에 GG를 동시에 가지는 주요 우울 장애 환자의 비율은 83.7%로, 다른 유전형의 조합을 가진 환자들, 즉, HTT VNTR 10 반복 대립유전자와 HTR1A +272A 대립유전자를 가지는 환자의 비율인 16.3%에 비해 유의하게 높았다 (오즈 비 = 0.50, 95% 신뢰 구간 = 0.23 ~ 0.83, P = 0.035). 이러한 차이는 8주 (84.8% 대 15.2%), 12주 (42.2% 대 25.8%)에도 지속적으로 관찰되었다 (8주 오즈 비 = 0.44, 95% 신뢰 구간 = 0.23 ~ 0.83, P = 0.011; 12주 오즈 비 = 0.47, 95% 신뢰 구간 = 0.25 ~ 0.86, P = 0.015).

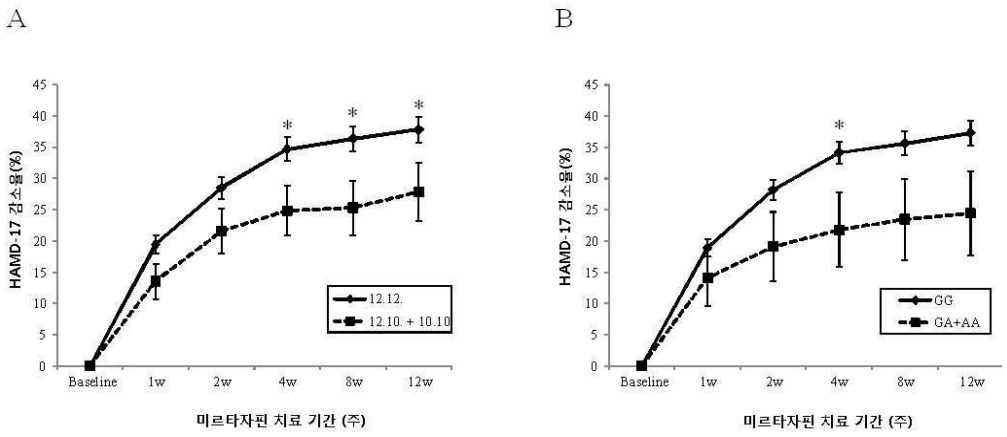
[0070] [표 3]

기간	치료반응	5-HITTVNTR 12.12 + HTR1A+272GG	그 외 유전형	합계	P*	OR [95% CI]
1w	비 반응군	75.4% (187)	24.6% (61)	100% (248)	0.579	0.77 [0.30 - 1.96]
	반응군	80.0% (24)	20.0% (6)	100% (30)		
2w	비 반응군	74.4% (157)	25.6% (54)	100% (211)	0.304	0.70 [0.36 - 1.38]
	반응군	80.6% (54)	19.4% (13)	100% (67)		
4w	비 반응군	72.0% (134)	28.0% (52)	100% (186)	0.035	0.50 [0.23 - 0.83]
	반응군	83.7% (77)	16.3% (15)	100% (92)		
8w	비 반응군	70.9% (127)	29.1% (52)	100% (179)	0.011	0.44 [0.23 - 0.83]
	반응군	84.8% (84)	15.2% (15)	100% (99)		
12w	비 반응군	71.3% (122)	28.7% (49)	100% (171)	0.015	0.47 [0.25 - 0.86]
	반응군	84.0% (89)	16.0% (17)	100% (106)		

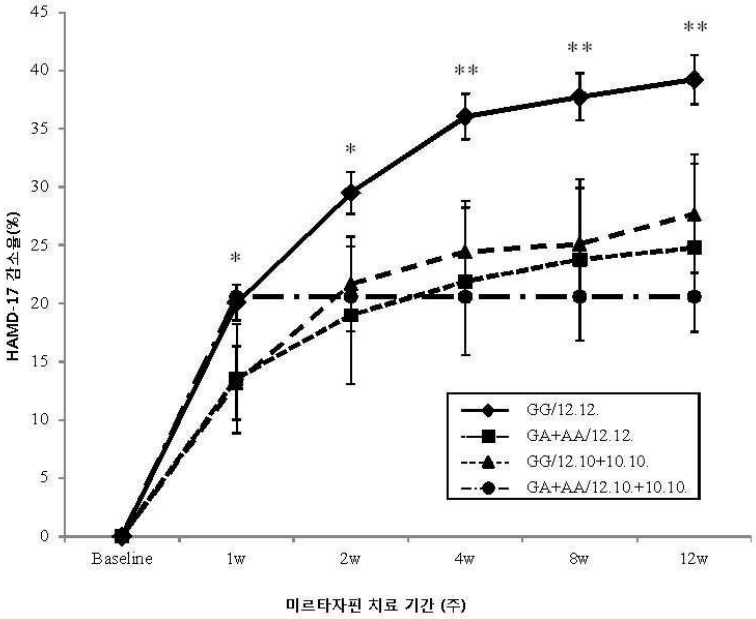
[0071]

도면

도면1



도면2



서 열 목 록

<110> KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION

<120> Kit for predicting of therapeutic effect of affective disorder medicine

<130> P130810

<160> 14

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 1

<400> 1

ggctgtgacc cagggtg 17

<210> 2

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 2

<400> 2

ggctgtgacc cggagtg 17

<210> 3

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 3

<400> 3

ggctgtgacc cggggtg 17

<210> 4

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 4

<400> 4

ggctgtgacc cgggtg 16

<210>

5

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 5

<400> 5

ggctgcgacc tggggtg 17

<210> 6

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 6

<400> 6

ggctgtgacc tgggatg 17

<210> 7

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 7

<400> 7

ggctgtgacc cgggtg 16

<210> 8

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 8

<400> 8

ggctgtgacc tggggtg 17

<210> 9

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 9

<400> 9

ggctgtgacc cgggtg 16

<210>

10

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 10

<400> 10

ggctgtgacc tggggtg 17

<210> 11

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 11

<400> 11

ggctgtgacc cgggtg 16

<210> 12

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5-HTT VNTR repeat number 12

<400> 12

ggctgtgacc tgggatg 17

<210> 13

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> rs1800042 probe

<400> 13

ctgggcgtgg agagcaaggc tgggga 26

<210> 14

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> rs1800042 probe

<400> 14

ggctgtgacc cagggtg 17