



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0049684
(43) 공개일자 2021년05월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
C12Q 1/6886 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2020-0137014
(22) 출원일자 2020년10월21일
심사청구일자 2020년10월21일
(30) 우선권주장
1020190134064 2019년10월25일 대한민국(KR)

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
김원구
서울특별시 송파구 올림픽로 435, 109동 1802호(신천동, 파크리오)
김경곤
서울특별시 송파구 올림픽로 435, 113동 3401호(신천동, 파크리오)
전민지
서울특별시 송파구 올림픽로 435, 227동 902호(신천동, 파크리오)
(74) 대리인
이명진

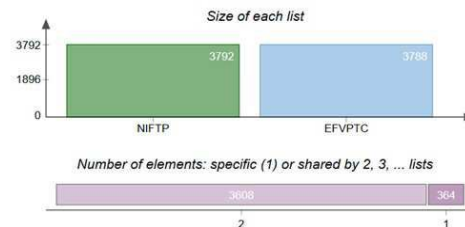
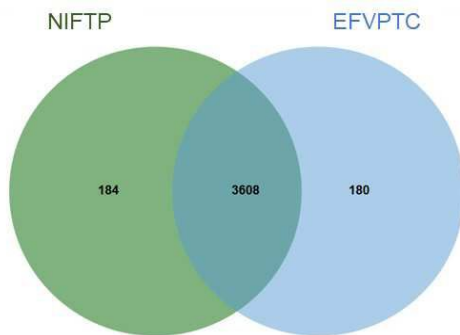
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **피막형 여포변이 갑상선 유두암과 유두암종유사핵모양비침습소포종양 분류용 조성물 및 이를 이용한 분류 방법**

(57) 요약

본 발명은 침윤성 피막형 여포 변이 갑상선 유두암과 유두암종유사핵모양비침습소포종양의 분류용 조성물 및 이를 이용한 분류 방법, 및 분류 키트 등에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

G01N 33/57407 (2013.01)

C12Q 2600/112 (2013.01)

G01N 2800/56 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 피막형 여포 변이 갑상선 유두암(EFVPTC, Encapsulated FVPTC)과 유두암종유사핵모양비침습소포종양(NIFTP)의 분류용 조성물.

[표 11]

Accession	Protein name
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II
P13612	Integrin alpha-4
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5
O75309	Cadherin-16
P06681	Complement C2
Q86UX7	Fermitin family homolog 3
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein
O00338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15
Q15382	GTP-binding protein Rheb
P15941	Isoform 2 of Mucin-1
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1
P20702	Integrin alpha-X
P08246	Neutrophil elastase
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO

[표 12]

Accession	Protein name
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1
P05413	Fatty acid-binding protein, heart
P07998	Ribonuclease pancreatic
P03950	Angiogenin
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2
Q99962	Endophilin-A1
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein
P25940	Collagen alpha-3(V) chain

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 하기 표 13 및 표 14에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

[표 13]

Accession	Protein Name	Gene Name
P30486	HLA class I histocompatibility antigen, B-48 alpha chain	HLA-B
Q2TB90	Putative hexokinase HKDC1	HKDC1
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	KRT85
Q8N4Q1-2	Isoform 2 of Mitochondrial intermembrane space import and assembly protein 40	CHCHD4
O95436	Sodium-dependent phosphate transport protein 2B	SLC34A2
P49863	Granzyme K	GZMK
Q14376	UDP-glucose 4-epimerase	GALE
Q8N4Q0	Prostaglandin reductase 3	ZADH2
Q9H0D2	Zinc finger protein 541	ZNF541
P83110	Serine protease HTRA3	HTRA3

Q4G0F5	Vacuolar protein sorting-associated protein 26B	VPS26B
Q53HC9	Protein TSSC1	EIPR1
A6NE02	BTB/POZ domain-containing protein 17	BTBD17
Q9BV23	Monoacylglycerol lipase ABHD6	ABHD6
Q92629-2	Isoform 2 of Delta-sarcoglycan	SGCD
P29323	Ephrin type-B receptor 2	EPHB2
Q3MHD2-2	Isoform 2 of Protein LSM12 homolog	LSM12
Q12788	<u>Transducin</u> beta-like protein 3	TBL3
Q9BUB7	Transmembrane protein 70, mitochondrial	TMEM70
Q68D85	Natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1	NCR3LG1
O95837	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-14	GNA14
Q9NRK6	ATP-binding cassette sub-family B member 10, mitochondrial	ABCB10

O95251	Histone acetyltransferase KAT7	KAT7
Q5TGZ0	MICOS complex subunit MIC10	MINOS1
Q8IWA4	Mitofusin-1	MFN1
Q6ZUX7	Lipoma HMGIC fusion partner-like 2 protein	LHFPL2
P00742	Coagulation factor X	F10
Q8N3V7	Synaptopodin	SYNPO
Q15800	Methylsterol monooxygenase 1	MSMO1
Q6ZRI8	Rho GTPase-activating protein 36	ARHGAP36
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	TBL1X
Q9NPA8	Transcription and mRNA export factor ENY2	ENY2
Q9Y2I8-2	Isoform 2 of WD repeat-containing protein 37	WDR37
Q5VTR2	E3 ubiquitin-protein ligase BRE1A	RNF20
Q8N2H3	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase domain-containing protein 2	PYROXD2

O00622	Protein CYR61	CYR61
P38571	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase	LIPA
P19387	DNA-directed RNA polymerase II subunit RPB3	POLR2C
Q92541	RNA polymerase-associated protein RTF1 homolog	RTF1
Q9HC16	DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G	APOBEC3G
Q9NRX1	RNA-binding protein PNO1	PNO1
Q7Z412	Peroxisome assembly protein 26	PEX26
Q7LFX5	Carbohydrate sulfotransferase 15	CHST15
A4D1E9	GTP-binding protein 10	GTPBP10
Q8N3G9	Transmembrane protein 130	TMEM130
Q07092	Collagen alpha-1(XVI) chain	COL16A1

Q95832	Claudin-1	CLDN1
Q9H788	SH2 domain-containing protein 4A	SH2D4A
Q9UBB5	Methyl-CpG-binding domain protein 2	MBD2
Q13616	Cullin-1	CUL1
Q8IZJ3	C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein 8	CPAMD8
O95258-3	Isoform 3 of Brain mitochondrial carrier protein 1	SLC25A14
Q9NVR2	Integrator complex subunit 10	INTS10
Q9H300	Presenilins-associated rhomboid-like protein, mitochondrial	PARL
Q8IWA0	WD repeat-containing protein 75	WDR75

[표 14]

Accession	Protein Name	Gene Name
P35579-2	Isoform 2 of Myosin-9	MYH9
P01889	HLA class I histocompatibility antigen, B-7 alpha chain	HLA-B
P61978-2	Isoform 2 of Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	HNRNPK
P50993	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2	ATP1A2
P30499	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-1 alpha chain	HLA-C
Q9H9G7	Protein argonaute-3	AGO3
P0CG39	POTE ankyrin domain family member J	POTEJ
Q96PK6-5	Isoform 5 of RNA-binding protein 14	RBM14
Q8NFP9	Neurobeachin	NBEA

Q8N474	Secreted frizzled-related protein 1	SFRP1
P63172	Dynein light chain Tctex-type 1	DYNLT1
Q16576-2	Isoform 2 of Histone-binding protein RBBP7	RBBP7
Q9UQP3	Tenascin-N	TNN
Q96F07	Cytoplasmic FMR1-interacting protein 2	CYFIP2
Q8IWL2-2	Isoform 2 of Pulmonary surfactant-associated protein A1	SFTPA1
P40855	Peroxisomal biogenesis factor 19	PEX19
Q92922	SWI/SNF complex subunit SMARCC1	SMARCC1
P51151	Ras-related protein Rab-9A	RAB9A
Q9BZF9	Uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats	UACA

Q8N5J2-3	Isoform 3 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase MINDY-1	MINDY1
P49006	MARCKS-related protein	MARCKSL1
A0A0C4DH31	Immunoglobulin heavy variable 1-18	IGHV1-18
O00142-6	Isoform 6 of Thymidine kinase 2, mitochondrial	TK2
Q96A49	Synapse-associated protein 1	SYAP1
O43924	Retinal rod rhodopsin-sensitive cGMP 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit delta	PDE6D
Q6I9Y2	THO complex subunit 7 homolog	THOC7
Q96SM3	Probable carboxypeptidase X1	CPXM1
Q86Y56	Dynein assembly factor 5, axonemal	DNAAF5
Q8NBK3	Sulfatase-modifying factor 1	SUMF1

P23588	Eukaryotic translation initiation factor 4B	EIF4B
Q13464	Rho-associated protein kinase 1	ROCK1
O15355	Protein phosphatase 1G	PPM1G
P07204	Thrombomodulin	THBD
Q6P4F2	Ferredoxin-2, mitochondrial	FDX2
Q96A19	Coiled-coil domain-containing protein 102A	CCDC102A
O60687	Sushi repeat-containing protein SRPX2	SRPX2
Q96IG2	F-box/LRR-repeat protein 20	FBXL20
Q9BWU0	Kanadaplin	SLC4A1AP
Q9H1Z4	WD repeat-containing protein 13	WDR13

Q9Y3A3	MOB-like protein <u>phocein</u>	MOB4
Q9HCU0	Endosialin	CD248
Q14247-2	Isoform 2 of Src substrate cortactin	CTTN
Q32P44-2	Isoform 2 of Echinoderm microtubule-associated protein-like 3	EML3
P35658-5	Isoform 5 of Nuclear pore complex protein Nup214	NUP214
P53367	Arfaptin-1	ARFIP1
Q9UGR2	Zinc finger CCH domain-containing protein 7B	ZC3H7B
O14974	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A	PPP1R12A
P61601	Neurocalcin-delta	NCALD
Q86SZ2	Trafficking protein particle complex subunit 6B	TRAPPC6B

Q9BX67	Junctional adhesion molecule C	JAM3
Q86VB8	ERO1-like protein beta	ERO1B
Q86VS8	Protein Hook homolog 3	HOOK3
Q96T51	RUN and FYVE domain-containing protein 1	RUFY1
Q14192	Four and a half LIM domains protein 2	FHL2
P60983	Glia maturation factor beta	GMFB
O75063	Glycosaminoglycan xylosylkinase	FAM20B
P82094-2	Isoform 2 of TATA element modulatory factor	TMF1
O60784-2	Isoform 2 of Target of Myb protein 1	TOM1
Q9H4A5	Golgi phosphoprotein 3-like	GOLPH3L

Q9NRN5	Olfactomedin-like protein 3	OLFML3
Q9H2P0	Activity-dependent neuroprotector homeobox protein	ADNP
Q9NUM4	Transmembrane protein 106B	TMEM106B
Q8TDD1-2	Isoform 2 of ATP-dependent RNA helicase DDX54	DDX54
Q9NZ43	Vesicle transport protein USE1	USE1
Q9NVM1	Protein eva-1 homolog B	EVA1B
P49407	Beta-arrestin-1	ARRB1
Q9HD15	Steroid receptor RNA activator 1	SRA1
P30566	Adenylosuccinate lyase	ADSL
Q9NPF4	Probable tRNA N6-adenosine threonylcarbamoyltransferase	OSGEP
P49902	Cytosolic purine 5'-nucleotidase	NT5C2

Q4U2R6	39S ribosomal protein L51, mitochondrial	MRPL51
Q9UPT5-4	Isoform 4 of Exocyst complex component 7	EXOC7
Q9UJA9	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 5	ENPP5
Q9H1X3-3	Isoform 3 of DnaJ homolog subfamily C member 25	DNAJC25
Q86U44	N6-adenosine-methyltransferase 70 kDa subunit	METTL3
Q96SU4-6	Isoform 6 of Oxysterol-binding protein-related protein 9	OSBPL9
Q8N201	Integrator complex subunit 1	INTS1
P61077-3	Isoform 3 of Ubiquitin-conjugating enzyme E2 D3	UBE2D3
O96014	Protein Wnt-11	WNT11
Q9Y6W3	Calpain-7	CAPN7

P08582	Melanotransferrin	MELTF
Q9NRF8	CTP synthase 2	CTPS2
Q13613	Myotubularin-related protein 1	MTMR1
A0MZ66-3	Isoform 3 of Shootin-1	SHTN1
Q9P2M7	Cingulin	CGN
Q9UBW8	COP9 signalosome complex subunit 7a	COP57A
O75716	Serine/threonine-protein kinase 16	STK16
Q5EBL8-2	Isoform 2 of PDZ domain-containing protein 11	PDZD11
Q9NS00	Glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1	C1GALT1
Q9H2U1	ATP-dependent RNA helicase DHX36	DHX36
O94880	PHD finger protein 14	PHF14

Q96C19	EF-hand domain-containing protein D2	EFHD2
Q9Y5K5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L5	UCHL5
O94911-3	Isoform 3 of ATP-binding cassette sub-family A member 8	ABCA8
Q96LT9	RNA-binding protein 40	RNPC3
O75152	Zinc finger CCCH domain-containing protein 11A	ZC3H11A
Q8N5I4	Dehydrogenase/reductase SDR family member on chromosome X	DHR5X
P23443	Ribosomal protein S6 kinase beta-1	RPS6KB1
Q6VY07-2	Isoform 2 of Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1	PACS1
O14772	Fucose-1-phosphate guanylyltransferase	FPGT

Q96N67	Dedicator of cytokinesis protein 7	DOCK7
Q7Z5Y6	Bone morphogenetic protein 8A	BMP8A
P54922	[Protein ADP-ribosylarginine] hydrolase	ADPRH
Q6IC98	GRAM domain-containing protein 4	GRAMD4
O00559-2	Isoform 2 of Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells	EBAG9
Q9HAS0	Protein Njmu-R1	C17orf75
Q99567	Nuclear pore complex protein Nup88	NUP88
Q05397-5	Isoform 5 of Focal adhesion kinase 1	PTK2
Q15654	Thyroid receptor-interacting protein 6	TRIP6

O14562	Ubiquitin domain-containing protein UBFD1	UBFD1
Q9BXW6	Oxysterol-binding protein-related protein 1	OSBPL1A
Q9P2I0	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 2	CPSF2
Q5VSL9	Striatin-interacting protein 1	STRIP1
Q9P0U4-2	Isoform 2 of CXXC-type zinc finger protein 1	CXXC1
Q969R5	Lethal(3)malignant brain tumor-like protein 2	L3MBTL2
Q12926	ELAV-like protein 2	ELAVL2
P20908	Collagen alpha-1(V) chain	COL5A1
Q9Y6F6-7	Isoform 7 of Protein MRV11	MRV11

Q8NGA1	Olfactory receptor 1M1	OR1M1
Q96S66	Chloride channel CLIC-like protein 1	CLCC1
Q9P2P5	E3 ubiquitin-protein ligase HECW2	HECW2
O43592	Exportin-T	XPOT
Q9H0R8-2	Isoform 2 of Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1	GABARAPL1
O43290	U4/U6.U5 tri-snRNP-associated protein 1	SART1
Q86U86	Protein polybromo-1	PBRM1
Q14728	Major facilitator superfamily domain-containing protein 10	MFSD10
P49914	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	MTHFS
Q68CP9	AT-rich interactive domain-containing protein 2	ARID2

Q8NCK7	Monocarboxylate transporter 11	SLC16A11
P48745	Protein NOV homolog	NOV
P06746	DNA polymerase beta	POLB
O43847-2	Isoform 2 of Nardilysin	NRDC
Q9Y385	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 J1	UBE2J1
Q96AA8-3	Isoform 3 of Janus kinase and microtubule-interacting protein 2	JAKMIP2
P98173	Protein FAM3A	FAM3A
P54278	Mismatch repair endonuclease PMS2	PMS2
Q9Y6Q3-2	Isoform 2 of Zinc finger protein 37 homolog	ZFP37
Q8N465	D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, mitochondrial	D2HGDH

Q15413	Ryanodine receptor 3	RYR3
P46821	Microtubule-associated protein 1B	MAP1B
Q86UV5-8	Isoform 8 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 48	USP48
Q6YHK3	CD109 antigen	CD109
O95182	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 7	NDUFA7
Q96BR1	Serine/threonine-protein kinase Sgk3	SGK3
Q9BRC7	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-4	PLCD4
Q05048	Cleavage stimulation factor subunit 1	CSTF1
O43670-4	Isoform 4 of BUB3-interacting and GLEBS motif-containing protein ZNF207	ZNF207
Q13501	Sequestosome-1	SQSTM1

Q05086	Ubiquitin-protein ligase E3A	UBE3A
Q95976	Immunoglobulin superfamily member 6	IGSF6
P57764	Gasdermin-D	GSDMD
O75223	Gamma-glutamylcyclotransferase	GGCT
Q15025	TNFAIP3-interacting protein 1	TNIP1
Q9BXM0	Periaxin	PRX
Q96PX9	Pleckstrin homology domain-containing family G member 4B	PLEKHG4B
A2RTX5	Probable threonine--tRNA ligase 2, cytoplasmic	TARSL2
P52948	Nuclear pore complex protein Nup98-Nup96	NUP98
Q09472	Histone acetyltransferase p300	EP300

Q7Z3K3	Pogo transposable element with ZNF domain	POGZ
Q8WVQ1	Soluble calcium-activated nucleotidase 1	CANT1
P48454-3	Isoform 3 of Serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit gamma isoform	PPP3CC
Q13367-4	Isoform 4 of AP-3 complex subunit beta-2	AP3B2
Q13114-2	Isoform 2 of TNF receptor-associated factor 3	TRAF3
Q96JE7	Protein transport protein Sec16B	SEC16B
P33240	Cleavage stimulation factor subunit 2	CSTF2
Q8N967	Leucine-rich repeat and transmembrane domain-containing protein 2	LRTM2
Q14667	Protein KIAA0100	KIAA0100
Q8IZU8	Dermatan-sulfate epimerase-like protein	DSEL

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 mRNA의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 mRNA에 특이적으로 결합하는 프로브 또는 프라이머인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적인 항체 또는 앵타머인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물은 갑상선 수술 여부와 수술 범위를 결정하기 위한 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 6

피검체의 시료에서 하기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류에 필요한 정보를 제공하는 방법.

[표 11]

Accession	Protein name
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II
P13612	Integrin alpha-4
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5
O75309	Cadherin-16
P06681	Complement C2
Q86UX7	Fermitin family homolog 3
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein
O00338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15
Q15382	GTP-binding protein Rheb
P15941	Isoform 2 of Mucin-1
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1
P20702	Integrin alpha-X
P08246	Neutrophil elastase
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO

[표 12]

Accession	Protein name
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1
P05413	Fatty acid-binding protein, heart
P07998	Ribonuclease pancreatic
P03950	Angiogenin
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2
Q99962	Endophilin-A1
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein
P25940	Collagen alpha-3(V) chain

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 방법은 상기 표 11에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA의 발현이 검출되거나 또는 증가된 경우, NIFTP로 판정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 방법은 상기 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA의 발현이 검출되거나 또는 증가된 경우, 침윤성 EFVPTC로 판정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 시료는 혈액, 전혈, 혈장, 소변, 조직, 세포, 기관, 골수, 미세침 흡인 검체, 미세침 세척액, 중심부 생검(core needle biopsy) 검체 및 타액으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 10

제6항에 있어서,

상기 단백질 발현 수준은 웨스턴 블랏, ELISA, 방사선면역분석, 방사선 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법(Ouchterlony immunodiffusion), 로케트 면역전기영동(Rocket immunoelectrophoresis), 면역염색법, 면역침전 분석법, 보체 고정 분석법, 질량분석법(Mass spectrometry), FACS 및 단백질칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법으로 측정되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

제6항에 있어서,

상기 mRNA 발현 수준은 PCR, RNase 보호 분석법, 노던 블랏팅(northern blotting), 사우던 블랏팅(southern blotting), In situ 교잡법 및 DNA 칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법으로 측정되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

하기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류용 키트.

[표 11]

Accession	Protein name
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II
P13612	Integrin alpha-4
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5
O75309	Cadherin-16
P06681	Complement C2
Q86UX7	Fermitin family homolog 3
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein
O00338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15
Q15382	GTP-binding protein Rheb
P15941	Isoform 2 of Mucin-1
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1
P20702	Integrin alpha-X
P08246	Neutrophil elastase
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO

[표 12]

Accession	Protein name
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1
P05413	Fatty acid-binding protein, heart
P07998	Ribonuclease pancreatic
P03950	Angiogenin
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2
Q99962	Endophilin-A1
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein
P25940	Collagen alpha-3(V) chain

발명의 설명

기술분야

- [0001] 본 발명은 피막형 여포 변이 갑상선 유두암과 유두암종유사핵모양비침습소포종양의 분류용 조성물 및 이를 이용한 분류 방법, 및 분류 키트 등에 관한 것이다.

배경기술

- [0003] 갑상선 유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC)은 10개 내외의 변종 혹은 아종을 가지고 있으며 가장 흔한 변종은 여포성 변종(follicular variant papillary thyroid carcinoma, FVPTC)으로 전체 갑상선 유두암의 약 10-20%를 차지한다. FVPTC는 다시 피막을 가지고 있는 FVPTC(Encapsulated FVPTC, EFVPTC)와 피막을 가지고 있지 않은 것 Infiltrative FVPTC로 분류가능하며 EFVPTC도 피막침윤, 혈관 침윤 등의 소견을 보이는 침윤성(invasive EFVPTC)과 비침윤성(non invasive EFVPTC)으로 다시 분류할 수 있다. 피막이 있는 경우 영상학적으로는 isoechoic한 균질성의 종양으로 주위에 hollow를 보이는 여포성종양의 소견을 보이는 경우가 많다. 병리학적으로 FVPTC는 일반적인 PTC의 핵의 모양을 가지고 있으면서 micro-follicular formation을 하고 있는, 즉 여포성종양과 유사한 cyto-pathologic architecture를 가지고 있는 종양으로 정의할 수 있는데 infiltrative PTC의 경우 일반적인 PTC와 동일한 예후를 보이는 반면 non invasive EFVPTC의 경우 굉장히 좋은 예후를 보인다는 사실은 잘 알려져 있다.
- [0004] 최근 미국 피츠버그 대학의 Yuri Nikiforov 교수 팀에서 non invasive EFVPTC의 경우 109명의 환자 중 수술 후 추적기간(10-26년, median 13년) 중 재발이나 사망이 한 건도 없었다고 보고하면서 non invasive EFVPTC를 Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear feature (NIFTP)로 개명하고 암 분류에서 제외하고 양성종양으로 분류하자는 주장을 하였고, 병리적인 진단 지침을 새롭게 제시하였다. 최근에 개정된 국제보건기구(World Health Organization, WHO) 내분비종양 분류 책에서는 NIFTP가 악성 종양이 아닌 갑상선 경계성 종양으로 분류되기 시작했다.
- [0005] NIFTP는 현재의 기술로는 수술 후 병리 검사에서 종양 전체를 정밀검사하고 때로는 면역조직화학까지 동반해야 진단할 수 있는 개념으로 진단하기 위해서는 수술에 의한 종양 적출이 전제 되어 있는 개념이다. 즉 불필요한 수술을 줄이기 위해서는 갑상선 결절 조직검사의 대중을 이루는 세침세포흡인검사나 중심부 생검에서 NIFTP를 진단할 수 있어야 되는데 대부분의 연구에서 최종적으로 NIFTP로 진단된 결절의 수술 전 진단은 반드시 수술이 필요하다고 인정되는 Bethesda 분류 IV 이상으로 진단되었고 일반적인 유두암을 의심하는 진단이 18%-27%나 되었다.
- [0006] 이와 같은 점에 비추어 볼 때, 현재까지는 결국 NIFTP를 진단하기 위해서는 수술이 필요하지만, NIFTP의 임상 진료형태를 변화시키기 위해서는 수술 전에 진단할 수 있는 방법이 확립되어야 하고, 이를 위해서는 보조적인 분자표지자 발굴 등의 노력이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Baloch ZW, Seethala RR, Faquin WC, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A changing paradigm in thyroid surgical pathology and implications for thyroid cytopathology. Cancer Cytopathol. 2016.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 이에, 본 발명자들은 수술 전 NIFTP 와 침윤성 EFVPTC의 조직 시료의 단백질을 분석함으로써, NIFTP와 침윤성 EFVPTC 조직 시료 내 차별적으로 발현되는 단백질을 밝혀 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0010] 따라서, 본 발명의 목적은 하기 표 11 및 표 12에 기재된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정

하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 피막형 여포 변이 갑상선 유두암 (EFVPTC, Encapsulated FVPTC)과 유두암중유사핵모양비침습소포종양 (NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary- like nuclear feature)의 분류용 조성물을 제공하는 것이다.

[표 11]

Accession	Protein name
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II
P13612	Integrin alpha-4
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5
O75309	Cadherin-16
P06681	Complement C2
Q86UX7	Fermitin family homolog 3
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein
O00338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15
Q15382	GTP-binding protein Rheb
P15941	Isoform 2 of Mucin-1
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1
P20702	Integrin alpha-X
P08246	Neutrophil elastase
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO

[표 12]

Accession	Protein name
Q96QR1	Secretoglobulin family 3A member 1
P05413	Fatty acid-binding protein, heart
P07998	Ribonuclease pancreatic
P03950	Angiogenin
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2
Q99962	Endophilin-A1
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein
P25940	Collagen alpha-3(V) chain

본 발명의 다른 목적은 피검체의 시료에서 상기 표 11 및 표 12에 기재된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA

발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류에 필요한 정보를 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 표 11 및 표 12에 기재된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류용 키트를 제공하는 것이다.

[0018] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 피막형 여포 변이 갑상선 유두암 (EFVPTC, Encapsulated FVPTC)과 유두암중유사핵모양비침습소포종양 (NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature)의 분류용 조성물을 제공한다.

[0021] [표 11]

Accession	Protein name
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II
P13612	Integrin alpha-4
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5
O75309	Cadherin-16
P06681	Complement C2
Q86UX7	Fermitin family homolog 3
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein
O00338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15
Q15382	GTP-binding protein Rheb
P15941	Isoform 2 of Mucin-1
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1
P20702	Integrin alpha-X
P08246	Neutrophil elastase
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO

[0022]

[0023] [표 12]

Accession	Protein name
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1
P05413	Fatty acid-binding protein, heart
P07998	Ribonuclease pancreatic
P03950	Angiogenin
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2
Q99962	Endophilin-A1
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein
P25940	Collagen alpha-3(V) chain

[0024]

[0025] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 하기 표 13 및 표 14에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 더 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0026] [표 13]

Accession	Protein Name	Gene Name
P30486	HLA class I histocompatibility antigen, B-48 alpha chain	HLA-B
Q2TB90	Putative hexokinase HKDC1	HKDC1
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	KRT85
Q8N4Q1-2	Isoform 2 of Mitochondrial intermembrane space import and assembly protein 40	CHCHD4
O95436	Sodium-dependent phosphate transport protein 2B	SLC34A2
P49863	Granzyme K	GZMK
Q14376	UDP-glucose 4-epimerase	GALE
Q8N4Q0	Prostaglandin reductase 3	ZADH2
Q9H0D2	Zinc finger protein 541	ZNF541
P83110	Serine protease HTRA3	HTRA3

[0027]

Q4G0F5	Vacuolar protein sorting-associated protein 26B	VPS26B
Q53HC9	Protein TSSC1	EIPR1
A6NE02	BTB/POZ domain-containing protein 17	BTBD17
Q9BV23	Monoacylglycerol lipase ABHD6	ABHD6
Q92629-2	Isoform 2 of Delta-sarcoglycan	SGCD
P29323	Ephrin type-B receptor 2	EPHB2
Q3MHD2-2	Isoform 2 of Protein LSM12 homolog	LSM12
Q12788	Transducin beta-like protein 3	TBL3
Q9BUB7	Transmembrane protein 70, mitochondrial	TMEM70
Q68D85	Natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1	NCR3LG1
O95837	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-14	GNA14
Q9NRK6	ATP-binding cassette sub-family B member 10, mitochondrial	ABC10

O95251	Histone acetyltransferase KAT7	KAT7
Q5TGZ0	MICOS complex subunit MIC10	MINOS1
Q8IWA4	Mitofusin-1	MFN1
Q6ZUX7	Lipoma HMGIC fusion partner-like 2 protein	LHFPL2
P00742	Coagulation factor X	F10
Q8N3V7	Synaptopodin	SYNPO
Q15800	Methylsterol monooxygenase 1	MSMO1
Q6ZRI8	Rho GTPase-activating protein 36	ARHGAP36
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	TBL1X
Q9NPA8	Transcription and mRNA export factor ENY2	ENY2
Q9Y2I8-2	Isoform 2 of WD repeat-containing protein 37	WDR37
Q5VTR2	E3 ubiquitin-protein ligase BRE1A	RNF20
Q8N2H3	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase domain-containing protein 2	PYROXD2

O00622	Protein CYR61	CYR61
P38571	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase	LIPA
P19387	DNA-directed RNA polymerase II subunit RPB3	POLR2C
Q92541	RNA polymerase-associated protein RTF1 homolog	RTF1
Q9HC16	DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G	APOBEC3G
Q9NRX1	RNA-binding protein PNO1	PNO1
Q7Z412	Peroxisome assembly protein 26	PEX26
Q7LFX5	Carbohydrate sulfotransferase 15	CHST15
A4D1E9	GTP-binding protein 10	GTPBP10
Q8N3G9	Transmembrane protein 130	TMEM130
Q07092	Collagen alpha-1(XVI) chain	COL16A1

Q95832	Claudin-1	CLDN1
Q9H788	SH2 domain-containing protein 4A	SH2D4A
Q9UBB5	Methyl-CpG-binding domain protein 2	MBD2
Q13616	Cullin-1	CUL1
Q8IZJ3	C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein 8	CPAMD8
O95258-3	Isoform 3 of Brain mitochondrial carrier protein 1	SLC25A14
Q9NVR2	Integrator complex subunit 10	INTS10
Q9H300	Presenilins-associated rhomboid-like protein, mitochondrial	PARL
Q8IWA0	WD repeat-containing protein 75	WDR75

[0031]

[0032]

[표 14]

Accession	Protein Name	Gene Name
P35579-2	Isoform 2 of Myosin-9	MYH9
P01889	HLA class I histocompatibility antigen, B-7 alpha chain	HLA-B
P61978-2	Isoform 2 of Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	HNRNPK
P50993	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2	ATP1A2
P30499	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-1 alpha chain	HLA-C
Q9H9G7	Protein argonaute-3	AGO3
P0CG39	POTE ankyrin domain family member J	POTEJ
Q96PK6-5	Isoform 5 of RNA-binding protein 14	RBM14
Q8NFP9	Neurobeachin	NBEA

[0033]

Q8N474	Secreted frizzled-related protein 1	SFRP1
P63172	Dynein light chain Tctex-type 1	DYNLT1
Q16576-2	Isoform 2 of Histone-binding protein RBBP7	RBBP7
Q9UQP3	Tenascin-N	TNN
Q96F07	Cytoplasmic FMR1-interacting protein 2	CYFIP2
Q8IWL2-2	Isoform 2 of Pulmonary surfactant-associated protein A1	SFTPA1
P40855	Peroxisomal biogenesis factor 19	PEX19
Q92922	SWI/SNF complex subunit SMARCC1	SMARCC1
P51151	Ras-related protein Rab-9A	RAB9A
Q9BZF9	Uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats	UACA

[0034]

Q8N5J2-3	Isoform 3 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase MINDY-1	MINDY1
P49006	MARCKS-related protein	MARCKSL1
A0A0C4DH31	Immunoglobulin heavy variable 1-18	IGHV1-18
O00142-6	Isoform 6 of Thymidine kinase 2, mitochondrial	TK2
Q96A49	Synapse-associated protein 1	SYAP1
O43924	Retinal rod rhodopsin-sensitive cGMP 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit delta	PDE6D
Q6I9Y2	THO complex subunit 7 homolog	THOC7
Q96SM3	Probable carboxypeptidase X1	CPXM1
Q86Y56	Dynein assembly factor 5, axonemal	DNAAF5
Q8NBK3	Sulfatase-modifying factor 1	SUMF1

[0035]

P23588	Eukaryotic translation initiation factor 4B	EIF4B
Q13464	Rho-associated protein kinase 1	ROCK1
O15355	Protein phosphatase 1G	PPM1G
P07204	Thrombomodulin	THBD
Q6P4F2	Ferredoxin-2, mitochondrial	FDX2
Q96A19	Coiled-coil domain-containing protein 102A	CCDC102A
O60687	Sushi repeat-containing protein SRPX2	SRPX2
Q96IG2	F-box/LRR-repeat protein 20	FBXL20
Q9BWU0	Kanadaplin	SLC4A1AP
Q9H1Z4	WD repeat-containing protein 13	WDR13

[0036]

Q9Y3A3	MOB-like protein <u>phocein</u>	MOB4
Q9HCU0	Endosialin	CD248
Q14247-2	Isoform 2 of Src substrate cortactin	CTTN
Q32P44-2	Isoform 2 of Echinoderm microtubule-associated protein-like 3	EML3
P35658-5	Isoform 5 of Nuclear pore complex protein Nup214	NUP214
P53367	Arfaptin-1	ARFIP1
Q9UGR2	Zinc finger CCCH domain-containing protein 7B	ZC3H7B
O14974	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A	PPP1R12A
P61601	Neurocalcin-delta	NCALD
Q86SZ2	Trafficking protein particle complex subunit 6B	TRAPPC6B

[0037]

Q9BX67	Junctional adhesion molecule C	JAM3
Q86VB8	ERO1-like protein beta	ERO1B
Q86VS8	Protein Hook homolog 3	HOOK3
Q96T51	RUN and FYVE domain-containing protein 1	RUFY1
Q14192	Four and a half LIM domains protein 2	FHL2
P60983	Glia maturation factor beta	GMFB
Q75063	Glycosaminoglycan xylosylkinase	FAM20B
P82094-2	Isoform 2 of TATA element modulatory factor	TMF1
Q60784-2	Isoform 2 of Target of Myb protein 1	TOM1
Q9H4A5	Golgi phosphoprotein 3-like	GOLPH3L

[0038]

Q9NRN5	Olfactomedin-like protein 3	OLFML3
Q9H2P0	Activity-dependent neuroprotector homeobox protein	ADNP
Q9NUM4	Transmembrane protein 106B	TMEM106B
Q8TDD1-2	Isoform 2 of ATP-dependent RNA helicase DDX54	DDX54
Q9NZ43	Vesicle transport protein USE1	USE1
Q9NVM1	Protein eva-1 homolog B	EVA1B
P49407	Beta-arrestin-1	ARRB1
Q9HD15	Steroid receptor RNA activator 1	SRA1
P30566	Adenylosuccinate lyase	ADSL
Q9NPF4	Probable tRNA N6-adenosine threonylcarbamoyltransferase	OSGEP
P49902	Cytosolic purine 5'-nucleotidase	NT5C2

[0039]

Q4U2R6	39S ribosomal protein L51, mitochondrial	MRPL51
Q9UPT5-4	Isoform 4 of Exocyst complex component 7	EXOC7
Q9UJA9	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 5	ENPP5
Q9H1X3-3	Isoform 3 of DnaJ homolog subfamily C member 25	DNAJC25
Q86U44	N6-adenosine-methyltransferase 70 kDa subunit	METTL3
Q96SU4-6	Isoform 6 of Oxysterol-binding protein-related protein 9	OSBPL9
Q8N201	Integrator complex subunit 1	INTS1
P61077-3	Isoform 3 of Ubiquitin-conjugating enzyme E2 D3	UBE2D3
Q96014	Protein Wnt-11	WNT11
Q9Y6W3	Calpain-7	CAPN7

[0040]

P08582	Melanotransferrin	MELTF
Q9NRF8	CTP synthase 2	CTPS2
Q13613	Myotubularin-related protein 1	MTMR1
A0MZ66-3	Isoform 3 of Shootin-1	SHTN1
Q9P2M7	Cingulin	CGN
Q9UBW8	COP9 signalosome complex subunit 7a	COP57A
O75716	Serine/threonine-protein kinase 16	STK16
Q5EBL8-2	Isoform 2 of PDZ domain-containing protein 11	PDZD11
Q9NS00	Glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1	C1GALT1
Q9H2U1	ATP-dependent RNA helicase DHX36	DHX36
O94880	PHD finger protein 14	PHF14

[0041]

Q96C19	EF-hand domain-containing protein D2	EFHD2
Q9Y5K5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L5	UCHL5
O94911-3	Isoform 3 of ATP-binding cassette sub-family A member 8	ABCA8
Q96LT9	RNA-binding protein 40	RNPC3
O75152	Zinc finger CCCH domain-containing protein 11A	ZC3H11A
Q8N5I4	Dehydrogenase/reductase SDR family member on chromosome X	DHR5X
P23443	Ribosomal protein S6 kinase beta-1	RPS6KB1
Q6VY07-2	Isoform 2 of Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1	PACS1
O14772	Fucose-1-phosphate guanylyltransferase	FPGT

[0042]

Q96N67	Dedicator of cytokinesis protein 7	DOCK7
Q7Z5Y6	Bone morphogenetic protein 8A	BMP8A
P54922	[Protein ADP-ribosylarginine] hydrolase	ADPRH
Q6IC98	GRAM domain-containing protein 4	GRAMD4
O00559-2	Isoform 2 of Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells	EBAG9
Q9HAS0	Protein Njmu-R1	C17orf75
Q99567	Nuclear pore complex protein Nup88	NUP88
Q05397-5	Isoform 5 of Focal adhesion kinase 1	PTK2
Q15654	Thyroid receptor-interacting protein 6	TRIP6

[0043]

O14562	Ubiquitin domain-containing protein UBFD1	UBFD1
Q9BXW6	Oxysterol-binding protein-related protein 1	OSBPL1A
Q9P2I0	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 2	CPSF2
Q5VSL9	Striatin-interacting protein 1	STRIP1
Q9P0U4-2	Isoform 2 of CXXC-type zinc finger protein 1	CXXC1
Q969R5	Lethal(3)malignant brain tumor-like protein 2	L3MBTL2
Q12926	ELAV-like protein 2	ELAVL2
P20908	Collagen alpha-1(V) chain	COL5A1
Q9Y6F6-7	Isoform 7 of Protein MRV11	MRV11

[0044]

Q8NGA1	Olfactory receptor 1M1	OR1M1
Q96S66	Chloride channel CLIC-like protein 1	CLCC1
Q9P2P5	E3 ubiquitin-protein ligase HECW2	HECW2
O43592	Exportin-T	XPOT
Q9H0R8-2	Isoform 2 of Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1	GABARAPL1
O43290	U4/U6.U5 tri-snRNP-associated protein 1	SART1
Q86U86	Protein polybromo-1	PBRM1
Q14728	Major facilitator superfamily domain-containing protein 10	MFSD10
P49914	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	MTHFS
Q68CP9	AT-rich interactive domain-containing protein 2	ARID2

[0045]

Q8NCK7	Monocarboxylate transporter 11	SLC16A11
P48745	Protein NOV homolog	NOV
P06746	DNA polymerase beta	POLB
O43847-2	Isoform 2 of Nardilysin	NRDC
Q9Y385	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 J1	UBE2J1
Q96AA8-3	Isoform 3 of Janus kinase and microtubule-interacting protein 2	JAKMIP2
P98173	Protein FAM3A	FAM3A
P54278	Mismatch repair endonuclease PMS2	PMS2
Q9Y6Q3-2	Isoform 2 of Zinc finger protein 37 homolog	ZFP37
Q8N465	D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, mitochondrial	D2HGDH

[0046]

Q15413	Ryanodine receptor 3	RYR3
P46821	Microtubule-associated protein 1B	MAP1B
Q86UV5-8	Isoform 8 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 48	USP48
Q6YHK3	CD109 antigen	CD109
O95182	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 7	NDUFA7
Q96BR1	Serine/threonine-protein kinase Sgk3	SGK3
Q9BRC7	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-4	PLCD4
Q05048	Cleavage stimulation factor subunit 1	CSTF1
O43670-4	Isoform 4 of BUB3-interacting and GLEBS motif-containing protein ZNF207	ZNF207
Q13501	Sequestosome-1	SQSTM1

[0047]

Q05086	Ubiquitin-protein ligase E3A	UBE3A
Q95976	Immunoglobulin superfamily member 6	IGSF6
P57764	Gasdermin-D	GSDMD
O75223	Gamma-glutamylcyclotransferase	GGCT
Q15025	TNFAIP3-interacting protein 1	TNIP1
Q9BXM0	Periaxin	PRX
Q96PX9	Pleckstrin homology domain-containing family G member 4B	PLEKHG4B
A2RTX5	Probable threonine--tRNA ligase 2, cytoplasmic	TARSL2
P52948	Nuclear pore complex protein Nup98-Nup96	NUP98
Q09472	Histone acetyltransferase p300	EP300

Q7Z3K3	Pogo transposable element with ZNF domain	POGZ
Q8WVQ1	Soluble calcium-activated nucleotidase 1	CANT1
P48454-3	Isoform 3 of Serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit gamma isoform	PPP3CC
Q13367-4	Isoform 4 of AP-3 complex subunit beta-2	AP3B2
Q13114-2	Isoform 2 of TNF receptor-associated factor 3	TRAF3
Q96JE7	Protein transport protein Sec16B	SEC16B
P33240	Cleavage stimulation factor subunit 2	CSTF2
Q8N967	Leucine-rich repeat and transmembrane domain-containing protein 2	LRTM2
Q14667	Protein KIAA0100	KIAA0100
Q8IZU8	Dermatan-sulfate epimerase-like protein	DSEL

[0048]

[0049]

[0051] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 mRNA의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 mRNA에 특이적으로 결합하는 프로브 또는 프라이머일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적인 항체 또는 앵타머일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0053] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 갑상선 수술 여부와 수술 범위를 결정하기 위한 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0054] 또한, 본 발명은 피검체의 시료에서 상기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0055] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 방법은 상기 표 11에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA의 발현이 검출되거나 또는 증가된 경우, NIFTP로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0056] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA의 발현이 검출되거나 또는 증가된 경우, 침윤성 EFVPTC로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 시료는 혈액, 전혈, 혈장, 소변, 조직, 세포, 기관, 골수, 미세침 흡인 검체, 미세침 세척액, 중심부 생검 (core needle biopsy) 검체 및 타액으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0058] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 단백질 발현 수준은 웨스턴 블랏, ELISA, 방사선면역분석, 방사선 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법(Ouchterlony immunodiffusion), 로케트 면역전기영동(Rocket immunoelectrophoresis), 면역염색법, 면역침전 분석법, 보체 고정 분석법, 질량분석법(Mass spectrometry), FACS 및 단백질칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법으로 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0059] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 mRNA 발현 수준은 PCR, RNase 보호 분석법, 노던 블랏팅(northern blotting), 사우던 블랏팅(southern blotting), In situ 교잡법 및 DNA 칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법으로 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0060] 또한, 본 발명은 상기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류용 키트를 제공한다.
- [0061] 또한, 본 발명은 상기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제의 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류 용도를 제공한다.
- [0062] 또한, 본 발명은 피검체의 시료에서 상기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0064] 본 발명은 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 분류 방법에 관한 것으로, 이러한 바이오마커 조성물을 이용하여 수술 전에 침윤성 EFVPTC와 NIFTP를 명확히 진단하는 방법을 확립함으로써, 수술 없이 여포 변이 갑상선 유두암을 진단하고, 불필요한 수술 시행을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0066] 도 1은 Multi-protease FASP 기법을 이용한 펩타이드 제조 공정을 나타낸 것이다.
- 도 2는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 조직시료 단백질체 분석 결과를 나타낸 것이다.
- 도 3은 4번의 LC-MS/MS 수행에 대한 log10 raw protein intensity box plot 및 technical variation을 나타낸 correlation plot을 나타낸 것이다.
- 도 4는 4개 분석결과에 대한 클러스터링 결과를 나타낸 것이다
- 도 5는 Volcano plot을 통해 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 차별적 단백질을 나타낸 것이다.
- 도 6은 NIFTP에서 유의미하게 높게 발현되는 169개의 단백질의 ClueGO를 이용한 GO(Gene Ontology) 분석 결과를 나타낸 것이다.
- 도 7은 침윤성 EFVPTC에 유의미하게 높게 발현되는 237개 단백질의 ClueGO를 이용한 GO 분석 결과를 나타낸 것이다.
- 도 8은 침윤성 EFVPTC/NIFTP에 특이적인 단백질을 선별하기 위한 workflow를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0067] 본 발명은 하기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 피막형 여포 변이 갑상선 유두암(EFVPTC, Encapsulated FVPTC)과 유두암중유사핵모양비침습소포종양(NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature)의 분류용 조성물 및 그를 이용한 분류 방법 등을 제공한다.

[0069] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0071] 본 발명은 하기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 피막형 여포 변이 갑상선 유두암(EFVPTC, Encapsulated FVPTC)과 유두암종유사핵모양비침습소포종양(NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear feature)의 분류용 조성물에 관한 것이다.

[0072] [표 11]

Accession	Protein name
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II
P13612	Integrin alpha-4
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5
O75309	Cadherin-16
P06681	Complement C2
Q86UX7	Fermitin family homolog 3
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein
O00338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15
Q15382	GTP-binding protein Rheb
P15941	Isoform 2 of Mucin-1
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1
P20702	Integrin alpha-X
P08246	Neutrophil elastase
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO

[0073]

[0074] [표 12]

Accession	Protein name
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1
P05413	Fatty acid-binding protein, heart
P07998	Ribonuclease pancreatic
P03950	Angiogenin
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2
Q99962	Endophilin-A1
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein
P25940	Collagen alpha-3(V) chain

[0075]

[0076] 본 발명에서, 상기 조성물은 하기 표 13 및 표 14에 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] [표 13]

Accession	Protein Name	Gene Name
P30486	HLA class I histocompatibility antigen, B-48 alpha chain	HLA-B
Q2TB90	Putative hexokinase HKDC1	HKDC1
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	KRT85
Q8N4Q1-2	Isoform 2 of Mitochondrial intermembrane space import and assembly protein 40	CHCHD4
O95436	Sodium-dependent phosphate transport protein 2B	SLC34A2
P49863	Granzyme K	GZMK
Q14376	UDP-glucose 4-epimerase	GALE
Q8N4Q0	Prostaglandin reductase 3	ZADH2
Q9H0D2	Zinc finger protein 541	ZNF541
P83110	Serine protease HTRA3	HTRA3

[0078]

Q4G0F5	Vacuolar protein sorting-associated protein 26B	VPS26B
Q53HC9	Protein TSSC1	EIPR1
A6NE02	BTB/POZ domain-containing protein 17	BTBD17
Q9BV23	Monoacylglycerol lipase ABHD6	ABHD6
Q92629-2	Isoform 2 of Delta-sarcoglycan	SGCD
P29323	Ephrin type-B receptor 2	EPHB2
Q3MHD2-2	Isoform 2 of Protein LSM12 homolog	LSM12
Q12788	Transducin beta-like protein 3	TBL3
Q9BUB7	Transmembrane protein 70, mitochondrial	TMEM70
Q68D85	Natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1	NCR3LG1
O95837	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-14	GNA14
Q9NRK6	ATP-binding cassette sub-family B member 10, mitochondrial	ABC10

O95251	Histone acetyltransferase KAT7	KAT7
Q5TGZ0	MICOS complex subunit MIC10	MINOS1
Q8IWA4	Mitofusin-1	MFN1
Q6ZUX7	Lipoma HMGIC fusion partner-like 2 protein	LHFPL2
P00742	Coagulation factor X	F10
Q8N3V7	Synaptopodin	SYNPO
Q15800	Methylsterol monooxygenase 1	MSMO1
Q6ZRI8	Rho GTPase-activating protein 36	ARHGAP36
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	TBL1X
Q9NPA8	Transcription and mRNA export factor ENY2	ENY2
Q9Y2I8-2	Isoform 2 of WD repeat-containing protein 37	WDR37
Q5VTR2	E3 ubiquitin-protein ligase BRE1A	RNF20
Q8N2H3	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase domain-containing protein 2	PYROXD2

O00622	Protein CYR61	CYR61
P38571	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase	LIPA
P19387	DNA-directed RNA polymerase II subunit RPB3	POLR2C
Q92541	RNA polymerase-associated protein RTF1 homolog	RTF1
Q9HC16	DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G	APOBEC3G
Q9NRX1	RNA-binding protein PNO1	PNO1
Q7Z412	Peroxisome assembly protein 26	PEX26
Q7LFX5	Carbohydrate sulfotransferase 15	CHST15
A4D1E9	GTP-binding protein 10	GTPBP10
Q8N3G9	Transmembrane protein 130	TMEM130
Q07092	Collagen alpha-1(XVI) chain	COL16A1

Q95832	Claudin-1	CLDN1
Q9H788	SH2 domain-containing protein 4A	SH2D4A
Q9UBB5	Methyl-CpG-binding domain protein 2	MBD2
Q13616	Cullin-1	CUL1
Q8IZJ3	C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein 8	CPAMD8
O95258-3	Isoform 3 of Brain mitochondrial carrier protein 1	SLC25A14
Q9NVR2	Integrator complex subunit 10	INTS10
Q9H300	Presenilins-associated rhomboid-like protein, mitochondrial	PARL
Q8IWA0	WD repeat-containing protein 75	WDR75

[0082]

[0083]

[표 14]

Accession	Protein Name	Gene Name
P35579-2	Isoform 2 of Myosin-9	MYH9
P01889	HLA class I histocompatibility antigen, B-7 alpha chain	HLA-B
P61978-2	Isoform 2 of Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	HNRNPK
P50993	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2	ATP1A2
P30499	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-1 alpha chain	HLA-C
Q9H9G7	Protein argonaute-3	AGO3
P0CG39	POTE ankyrin domain family member J	POTEJ
Q96PK6-5	Isoform 5 of RNA-binding protein 14	RBM14
Q8NFP9	Neurobeachin	NBEA

[0084]

Q8N474	Secreted frizzled-related protein 1	SFRP1
P63172	Dynein light chain Tctex-type 1	DYNLT1
Q16576-2	Isoform 2 of Histone-binding protein RBBP7	RBBP7
Q9UQP3	Tenascin-N	TNN
Q96F07	Cytoplasmic FMR1-interacting protein 2	CYFIP2
Q8IWL2-2	Isoform 2 of Pulmonary surfactant-associated protein A1	SFTPA1
P40855	Peroxisomal biogenesis factor 19	PEX19
Q92922	SWI/SNF complex subunit SMARCC1	SMARCC1
P51151	Ras-related protein Rab-9A	RAB9A
Q9BZF9	Uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats	UACA

[0085]

Q8N5J2-3	Isoform 3 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase MINDY-1	MINDY1
P49006	MARCKS-related protein	MARCKSL1
A0A0C4DH31	Immunoglobulin heavy variable 1-18	IGHV1-18
O00142-6	Isoform 6 of Thymidine kinase 2, mitochondrial	TK2
Q96A49	Synapse-associated protein 1	SYAP1
O43924	Retinal rod rhodopsin-sensitive cGMP 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit delta	PDE6D
Q6I9Y2	THO complex subunit 7 homolog	THOC7
Q96SM3	Probable carboxypeptidase X1	CPXM1
Q86Y56	Dynein assembly factor 5, axonemal	DNAAF5
Q8NBK3	Sulfatase-modifying factor 1	SUMF1

[0086]

P23588	Eukaryotic translation initiation factor 4B	EIF4B
Q13464	Rho-associated protein kinase 1	ROCK1
O15355	Protein phosphatase 1G	PPM1G
P07204	Thrombomodulin	THBD
Q6P4F2	Ferredoxin-2, mitochondrial	FDX2
Q96A19	Coiled-coil domain-containing protein 102A	CCDC102A
O60687	Sushi repeat-containing protein SRPX2	SRPX2
Q96IG2	F-box/LRR-repeat protein 20	FBXL20
Q9BWU0	Kanadaplin	SLC4A1AP
Q9H1Z4	WD repeat-containing protein 13	WDR13

[0087]

Q9Y3A3	MOB-like protein <u>phocein</u>	MOB4
Q9HCU0	Endosialin	CD248
Q14247-2	Isoform 2 of Src substrate cortactin	CTTN
Q32P44-2	Isoform 2 of Echinoderm microtubule-associated protein-like 3	EML3
P35658-5	Isoform 5 of Nuclear pore complex protein Nup214	NUP214
P53367	Arfaptin-1	ARFIP1
Q9UGR2	Zinc finger CCCH domain-containing protein 7B	ZC3H7B
O14974	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A	PPP1R12A
P61601	Neurocalcin-delta	NCALD
Q86SZ2	Trafficking protein particle complex subunit 6B	TRAPPC6B

[0088]

Q9BX67	Junctional adhesion molecule C	JAM3
Q86VB8	ERO1-like protein beta	ERO1B
Q86VS8	Protein Hook homolog 3	HOOK3
Q96T51	RUN and FYVE domain-containing protein 1	RUFY1
Q14192	Four and a half LIM domains protein 2	FHL2
P60983	Glia maturation factor beta	GMFB
Q75063	Glycosaminoglycan xylosylkinase	FAM20B
P82094-2	Isoform 2 of TATA element modulatory factor	TMF1
Q60784-2	Isoform 2 of Target of Myb protein 1	TOM1
Q9H4A5	Golgi phosphoprotein 3-like	GOLPH3L

[0089]

Q9NRN5	Olfactomedin-like protein 3	OLFML3
Q9H2P0	Activity-dependent neuroprotector homeobox protein	ADNP
Q9NUM4	Transmembrane protein 106B	TMEM106B
Q8TDD1-2	Isoform 2 of ATP-dependent RNA helicase DDX54	DDX54
Q9NZ43	Vesicle transport protein USE1	USE1
Q9NVM1	Protein eva-1 homolog B	EVA1B
P49407	Beta-arrestin-1	ARRB1
Q9HD15	Steroid receptor RNA activator 1	SRA1
P30566	Adenylosuccinate lyase	ADSL
Q9NPF4	Probable tRNA N6-adenosine threonylcarbamoyltransferase	OSGEP
P49902	Cytosolic purine 5'-nucleotidase	NT5C2

[0090]

Q4U2R6	39S ribosomal protein L51, mitochondrial	MRPL51
Q9UPT5-4	Isoform 4 of Exocyst complex component 7	EXOC7
Q9UJA9	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 5	ENPP5
Q9H1X3-3	Isoform 3 of DnaJ homolog subfamily C member 25	DNAJC25
Q86U44	N6-adenosine-methyltransferase 70 kDa subunit	METTL3
Q96SU4-6	Isoform 6 of Oxysterol-binding protein-related protein 9	OSBPL9
Q8N201	Integrator complex subunit 1	INTS1
P61077-3	Isoform 3 of Ubiquitin-conjugating enzyme E2 D3	UBE2D3
Q96014	Protein Wnt-11	WNT11
Q9Y6W3	Calpain-7	CAPN7

[0091]

P08582	Melanotransferrin	MELTF
Q9NRF8	CTP synthase 2	CTPS2
Q13613	Myotubularin-related protein 1	MTMR1
A0MZ66-3	Isoform 3 of Shootin-1	SHTN1
Q9P2M7	Cingulin	CGN
Q9UBW8	COP9 signalosome complex subunit 7a	COP57A
O75716	Serine/threonine-protein kinase 16	STK16
Q5EBL8-2	Isoform 2 of PDZ domain-containing protein 11	PDZD11
Q9NS00	Glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1	C1GALT1
Q9H2U1	ATP-dependent RNA helicase DHX36	DHX36
O94880	PHD finger protein 14	PHF14

[0092]

Q96C19	EF-hand domain-containing protein D2	EFHD2
Q9Y5K5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L5	UCHL5
O94911-3	Isoform 3 of ATP-binding cassette sub-family A member 8	ABCA8
Q96LT9	RNA-binding protein 40	RNPC3
O75152	Zinc finger CCCH domain-containing protein 11A	ZC3H11A
Q8N5I4	Dehydrogenase/reductase SDR family member on chromosome X	DHR5X
P23443	Ribosomal protein S6 kinase beta-1	RPS6KB1
Q6VY07-2	Isoform 2 of Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1	PACS1
O14772	Fucose-1-phosphate guanylyltransferase	FPGT

[0093]

Q96N67	Dedicator of cytokinesis protein 7	DOCK7
Q7Z5Y6	Bone morphogenetic protein 8A	BMP8A
P54922	[Protein ADP-ribosylarginine] hydrolase	ADPRH
Q6IC98	GRAM domain-containing protein 4	GRAMD4
O00559-2	Isoform 2 of Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells	EBAG9
Q9HAS0	Protein Njmu-R1	C17orf75
Q99567	Nuclear pore complex protein Nup88	NUP88
Q05397-5	Isoform 5 of Focal adhesion kinase 1	PTK2
Q15654	Thyroid receptor-interacting protein 6	TRIP6

[0094]

O14562	Ubiquitin domain-containing protein UBFD1	UBFD1
Q9BXW6	Oxysterol-binding protein-related protein 1	OSBPL1A
Q9P2I0	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 2	CPSF2
Q5VSL9	Striatin-interacting protein 1	STRIP1
Q9P0U4-2	Isoform 2 of CXXC-type zinc finger protein 1	CXXC1
Q969R5	Lethal(3)malignant brain tumor-like protein 2	L3MBTL2
Q12926	ELAV-like protein 2	ELAVL2
P20908	Collagen alpha-1(V) chain	COL5A1
Q9Y6F6-7	Isoform 7 of Protein MRV11	MRV11

[0095]

Q8NGA1	Olfactory receptor 1M1	OR1M1
Q96S66	Chloride channel CLIC-like protein 1	CLCC1
Q9P2P5	E3 ubiquitin-protein ligase HECW2	HECW2
O43592	Exportin-T	XPOT
Q9H0R8-2	Isoform 2 of Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1	GABARAPL1
O43290	U4/U6.U5 tri-snRNP-associated protein 1	SART1
Q86U86	Protein polybromo-1	PBRM1
Q14728	Major facilitator superfamily domain-containing protein 10	MFSD10
P49914	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	MTHFS
Q68CP9	AT-rich interactive domain-containing protein 2	ARID2

[0096]

Q8NCK7	Monocarboxylate transporter 11	SLC16A11
P48745	Protein NOV homolog	NOV
P06746	DNA polymerase beta	POLB
O43847-2	Isoform 2 of Nardilysin	NRDC
Q9Y385	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 J1	UBE2J1
Q96AA8-3	Isoform 3 of Janus kinase and microtubule-interacting protein 2	JAKMIP2
P98173	Protein FAM3A	FAM3A
P54278	Mismatch repair endonuclease PMS2	PMS2
Q9Y6Q3-2	Isoform 2 of Zinc finger protein 37 homolog	ZFP37
Q8N465	D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, mitochondrial	D2HGDH

[0097]

Q15413	Ryanodine receptor 3	RYR3
P46821	Microtubule-associated protein 1B	MAP1B
Q86UV5-8	Isoform 8 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 48	USP48
Q6YHK3	CD109 antigen	CD109
O95182	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 7	NDUFA7
Q96BR1	Serine/threonine-protein kinase Sgk3	SGK3
Q9BRC7	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-4	PLCD4
Q05048	Cleavage stimulation factor subunit 1	CSTF1
O43670-4	Isoform 4 of BUB3-interacting and GLEBS motif-containing protein ZNF207	ZNF207
Q13501	Sequestosome-1	SQSTM1

[0098]

Q05086	Ubiquitin-protein ligase E3A	UBE3A
Q95976	Immunoglobulin superfamily member 6	IGSF6
P57764	Gasdermin-D	GSDMD
O75223	Gamma-glutamylcyclotransferase	GGCT
Q15025	TNFAIP3-interacting protein 1	TNIP1
Q9BXM0	Periaxin	PRX
Q96PX9	Pleckstrin homology domain-containing family G member 4B	PLEKHG4B
A2RTX5	Probable threonine--tRNA ligase 2, cytoplasmic	TARSL2
P52948	Nuclear pore complex protein Nup98-Nup96	NUP98
Q09472	Histone acetyltransferase p300	EP300

Q7Z3K3	Pogo transposable element with ZNF domain	POGZ
Q8WVQ1	Soluble calcium-activated nucleotidase 1	CANT1
P48454-3	Isoform 3 of Serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit gamma isoform	PPP3CC
Q13367-4	Isoform 4 of AP-3 complex subunit beta-2	AP3B2
Q13114-2	Isoform 2 of TNF receptor-associated factor 3	TRAF3
Q96JE7	Protein transport protein Sec16B	SEC16B
P33240	Cleavage stimulation factor subunit 2	CSTF2
Q8N967	Leucine-rich repeat and transmembrane domain-containing protein 2	LRTM2
Q14667	Protein KIAA0100	KIAA0100
Q8IZU8	Dermatan-sulfate epimerase-like protein	DSEL

[0099]

[0100]

[0102]

본 발명에서, 상기 조성물은 갑상선 수술의 수행 여부와 수술 범위를 결정하는 용도로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0103]

본 발명에서, “갑상선 유두암”이란 갑상선 암 중에서 가장 흔한 종류로 전체 갑상선암 중 70% 정도를 차지하며 중년 여성에게 많이 발생하고, 비교적 치료에 잘 반응하며 예후도 좋은 것으로 알려져 있다. 유두암은 일반적으로 매우 천천히 자라며 예후도 좋은 편이다. 유두암은 갑상선의 한쪽엽(葉)에만 생길 수도 있지만 전체 유두암의 20~45%에서 양쪽 엽을 다 침범한 형태로 나타나고(다발성), 갑상선 주변 림프절(림프샘)로 번진 경우도 많게는 약 40%에서 관찰된다. 이런 경우 초기에 적절한 치료를 받으면 대부분 잘 치유되지만, 드물게는 폐나 뼈 등 다른 부위로 원격전이를 하는 예가 있으므로 조기 발견과 치료가 중요하다. 유두암의 경우, 갑상선의 한쪽 엽에서만 암이 발견되었더라도 수술전 초음파검사서 피막침범이나 림프절 전이가 의심될 때에는 갑상선 전체를 제거하는 갑상선전절제술을 시행하며, 암이 중앙경부림프절을 침범하는 경우가 많기 때문에 갑상선전절제술을 시행할 때 대체로 갑상선과 중앙경부림프절을 함께 제거한다.

[0104]

본 발명에서, “EFVPTC”는 “Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma”의 약어로 피막성 여포 변이 유두 갑상선암을 나타낸다.

[0105]

본 발명에서, “침윤성 EFVPTC”는 피막침윤, 혈관 침윤 등의 소견을 보이는 피막을 가지고 있는 FVPTC이다.

[0106]

본 발명에서, “NIFTP(Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear feature)”는 과거 비침윤성 EFVPTC로 알려져 있었으며, 굉장히 좋은 예후를 보인다고 보고되었다. non invasive EFVPTC의 경우 109명의 환자 중 수술 후 추적기간(10~26년, median 13년) 중 재발이나 사망이 한 건도 없었다고 보고됨에 따라 non invasive EFVPTC를 Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear feature (NIFTP)로 개명하고 최근에 암 분류에서 제외하고, 경계성 종양으로 분류되었다. 또한, NIFTP는 임상적

으로는 양성종양의 행동 양식을 따르고 매우 좋은 예후를 가지고 있어 단일결절의 경우 경과를 관찰하거나 갑상선반절제술로 충분한 치료가 되지만, 기본적으로 진단이 어렵고 대부분 수술 후에 세밀한 병리검사를 통해서만 진단이 이루어지므로 수술 전 수술 범위를 결정하기가 어렵다. 또한, NIFTP는 대부분 양호한 예후를 가지므로 외과의사의 관점에서 불필요한 갑상선전절제술을 피하는 것이 가장 중요한 점이 된다.

- [0107] 즉, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP는 유전적으로 구별이 어려워, 수술이 비교적 불필요한 NIFTP 환자에게도 수술을 시행한다는 문제점이 있었다. 따라서, 수술이 필요한 침윤성 EFVPTC와 수술할 필요성이 높지 않은 NIFTP를 명확히 구분하고자, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0108] 본 발명에서는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP를 분류하는 것이 목적이거나, 이에 제한되는 것은 아니다. 갑상선 결절의 최종진단이 NIFTP인지 침윤성 EFVPTC인지에 따라 시험 항목이 달라지고 이에 따른 수술 여부, 수술 범위, 수술 후 치료방법까지 달라지므로, 이를 수술 전에 간편하고 정확하게 분류하는 것이 요구된다.
- [0109] 본 발명에서, “단백질”은 “폴리펩타이드(poly peptide)” 또는 “펩타이드(peptide)”와 호환성 있게 사용되며, 예컨대, 자연 상태의 단백질에서 일반적으로 발견되는 바와 같이 아미노산 잔기의 중합체를 말한다.
- [0110] 본 발명에서, “발현(expression)”은 세포에서 단백질 또는 핵산이 생성되는 것을 의미한다. '단백질'은 '폴리펩타이드(poly peptide)' 또는 '펩타이드(peptide)'와 호환성 있게 사용되며, 예컨대, 자연 상태의 단백질에서 일반적으로 발견되는 바와 같이 아미노산 잔기의 중합체를 말한다. '폴리뉴클레오티드(polynucleotide)' 또는 '핵산'은 단일-또는 이중-가닥의 형태로 된 데옥시리보뉴클레오티드(DNA) 또는 리보뉴클레오티드(RNA)를 말한다. 다른 제한이 없는 한, 자연적으로 생성되는 뉴클레오티드와 비슷한 방법으로 핵산에 혼성화되는 자연적 뉴클레오티드의 공지된 아날로그도 포함된다. 'mRNA'는 단백질 합성 과정에서 특정 유전자로부터 아미노산 서열을 특정하게 되는 리보솜으로 유전 정보(유전자 특이적 염기 서열)를 전달하는 RNA를 의미한다.
- [0111] 본 발명에서 사용된 용어 “검출”은 목적하는 물질(본 발명에서의 마커 단백질)의 존재(발현) 여부를 측정 및 확인하는 것, 또는 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준)의 변화를 측정 및 확인하는 것을 모두 포함하는 의미이다. 같은 맥락에서, 본 발명에서 상기 단백질의 발현수준을 측정하는 것은 발현 여부를 측정하는 것(즉, 발현 유무를 측정하는 것), 또는 상기 단백질의 질적, 양적 변화 수준을 측정하는 것을 의미한다. 상기 측정은 정성적인 방법(분석)과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한 없이 수행될 수 있다. 단백질 수준의 측정에 있어서 정성적 방법과 정량적 방법의 종류는 당업계에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에서 기술한 실험법들이 이에 포함된다. 각 방법 별로 구체적 단백질 수준 비교 방식은 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서 상기 목적 단백질 검출은 표 1 내지 표 4의 단백질의 존재 여부 검출, 또는 상기 단백질 발현량의 증가(상향 조절) 또는 감소(하향 조절)를 확인하는 것을 포함하는 의미이다.
- [0112] 또한, 본 발명에서 사용된 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(therapeutics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링하는 것)을 포함한다.
- [0113] 본 발명의 조성물이 mRNA의 발현 수준을 측정하기 위한 것일 때에는 mRNA 발현 수준을 측정하는 체계는 mRNA에 특이적으로 결합하는 프로브 또는 프라이머 세트일 수 있다.
- [0114] 상기 단백질의 mRNA 특이적인 프로브 또는 프라이머 세트를 포함하는 본 발명의 조성물은 공지된 RNA를 감지하는 방법에 필요한 체계를 추가로 포함할 수 있다. 본 조성물을 이용하여 공지된 RNA를 감지하는 방법을 제한없이 사용하여 피검체에서 상기 마커들의 mRNA의 수준을 측정할 수 있다.
- [0115] 본 발명에서 “프라이머”는 짧은 자유 3'말단 수산화기를 가지는 핵산 서열로 상보적인 주형(template)과 염기쌍을 형성할 수 있고 템플레이트 가닥 복사를 위한 시작 지점으로 기능을 하는 짧은 핵산 서열을 의미한다. 프라이머는 적절한 완충용액 및 온도에서 중합반응(즉, DNA 중합효소 또는 역전사효소)을 위한 시약 및 상이한 4가지 뉴클레오타이드 트리포스페이트의 존재하에서 DNA 합성을 개시할 수 있다.
- [0116] 본 발명에서 “프로브”란 mRNA와 특이적 결합을 이룰 수 있는 짧은게는 수 염기 내지 길게는 수백 염기에 해당하는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며 표지(Labeling)되어 있어서 특정 mRNA의 존재 유무를 확인할 수 있다. 프로브는 올리고 뉴클레오티드 프로브, 단쇄 DNA(single stranded DNA) 프로브, 이중쇄 DNA(double stranded DNA) 프로브, RNA 프로브 등의 형태로 제작될 수 있다. 적당한 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 당업계에 공지된 것을 기초로 변형할 수 있다.

- [0117] 본 발명에서 상기 프라이머 또는 프로브는 포스포아미다이트(phosphoramidite) 고체지지체 합성법이나 기타 널리 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 또한 프라이머 또는 프로브는 mRNA와의 혼성화를 방해하지 않는 범위에서 당해 기술 분야에 공지된 방법에 따라 다양하게 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 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), 그리고 형광 또는 효소를 이용한 표지물질(labeling material)의 결합 등이 있다.
- [0118] 한편, 본 발명에서 상기 단백질 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 앵타머일 수 있다.
- [0119] 본 발명에서, "항체"란 항원성 부위에 대해서 지시되는 특이적인 단백질 분자를 의미한다. 본 발명의 목적상, 항체는 마커 단백질에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 또한 항원-항체 결합성을 갖는 것이면 전체 항체의 일부도 본 발명의 항체에 포함되며, 본 발명 단백질에 특이적으로 결합하는 모든 종류의 면역글로불린 항체가 포함된다. 예를 들어 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 갖는 완전한 형태의 항체뿐 아니라 항체 분자의 기능적인 단편, 즉 항원 결합 기능을 갖는 Fab, F(ab'), F(ab')₂ 및 Fv 등을 포함한다. 나아가 본 발명의 항체에는 본 발명 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 것이라면 인간화 항체, 키메라 항체 등의 특수 항체와 재조합 항체도 포함된다.
- [0120] 본 발명에서 용어 "앵타머"는 시료 내의 검출하고자 하는 분석물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질로 그 자체로 안정된 삼차 구조를 가지는 단일 가닥 핵산(DNA, RNA, 또는 변형 핵산)을 의미하는 것으로, 특이적으로 시료 내의 표적 단백질의 존재를 확인할 수 있다. 앵타머의 제조는 일반적인 앵타머의 제조 방법에 따라, 확인하고자 하는 표적 단백질에 대해 선택적이고 높은 결합력을 가지는 올리고뉴클레오타이드의 서열을 결정하여 합성한 후, 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단이나 3' 말단을 앵타머 칩의 관능기에 결합할 수 있도록, -SH, -COOH, -OH 또는 NH₂로 변형을 시킴으로써 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0121] 상기 단백질 특이적인 항체를 포함하는 본 발명의 조성물은 공지된 단백질을 감지하는 방법에 필요한 제제를 추가적으로 포함할 수 있으며, 본 조성물을 이용하여 공지된 단백질을 감지하는 방법을 제한없이 사용하여 피검체(본 발명에서는 피검체로부터 수득한 생물학적 시료)에서 단백질의 발현 수준을 측정할 수 있다.
- [0122] 본 발명의 유전자는 핵산 서열이 유전자 은행에 등록되어 있으므로 당업자는 상기 서열을 바탕으로 이들 유전자의 특정 영역을 특이적으로 증폭하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 프라이머 쌍 또는 프로브를 디자인할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 프라이머 또는 프로브는 포스포르 아미다이트 고체 지지체 방법, 또는 기타 널리 공지된 방법을 사용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이러한 핵산 서열은 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, 포스포로아미 데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체(예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)로의 변형이 있다.
- [0124] "기능적 증가물"이라는 용어는 예를 들어, 기준(reference) 서열로부터 하나 또는 그 이상의 치환, 결실 또는 부가, 기준(reference) 서열과 실험(subject) 서열 사이의 다양한 기능적 비유사성을 낳지 않는 실제 효과(net effect) 등 변화된 돌연변이 서열의 뉴클레오타이드와 핵산서열 모두를 의미한다. 통상적으로, 그런 실질적 증가물인 서열은 단지 약 35%(즉, 실질적으로 증가적인 서열에서의 각 잔기 치환, 부가 및 결실의 숫자는 상응하는 기준 서열과 비교하고 실질적으로 증가적인 서열에서의 나머지 전체 숫자로 나누었을 때 약 0.35 또는 그 이하이다) 정도로 본 명세서에 나열된 것에서부터 다양하다. 그런 서열은 나열된 서열과 65%의 서열 동일성을 갖는다. 본 발명에 따른 실질적 증가물인, 예를 들어 돌연변이, 아미노산 서열은 나열된 아미노산 서열과 바람직하게는 최소한 80%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 최소한 90%의 서열 동일성을 갖는다. 실질적 증가물인 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어, 유전자 암호의 중복(redundancy) 또는 축퇴(degeneracy)를 고려할 때, 더 낮은 백분율의 서열 동일성을 가질 수 있다. 바람직하게는, 뉴클레오타이드 서열은 최소한 약 65%의 동일성, 보다 바람직하게는 최소한 약 75%의 동일성, 가장 바람직하게는 약 95%의 동일성을 가져야 한다. 본 발명의 목적을 위해서는, 실질적으로 증가적인 생물학적 활성과 실질적으로 증가적인 합성 특징을 가지는 서열들은 실질적 증가물로 취급된다. 증가물을 결정하기 위해, 성숙 서열(예를 들어, 위(spurious) 종결코돈(stop codon)을

제조하는 돌연변이를 통한)의 절단(truncation)은 무시되어야 한다.

- [0126] 또한, 본 발명은 피검체의 시료에서 상기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0127] 본 발명에서, 상기 방법은 상기 표 11에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA의 발현이 검출되거나 또는 증가된 경우, NIFTP로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0128] 본 발명에서, 상기 방법은 상기 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는 이의 mRNA의 발현이 검출되거나 또는 증가된 경우, 침윤성 EFVPTC로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0129] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 피검체는 갑상선 결절 또는 갑상선암 환자일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0130] 본 발명에서 용어 ‘분석’은 바람직하게 ‘측정’을 의미하는 것일 수 있고, 상기 정성분석은 목적하는 물질의 존재 여부를 측정 및 확인하는 것을 의미하는 것일 수 있으며, 상기 정량분석은 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준) 또는 양의 변화를 측정 및 확인하는 것을 의미하는 것일 수 있다. 본 발명에서 분석 또는 측정은 정성적인 방법과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한없이 수행될 수 있으며, 바람직하게는 정량적인 측정이 수행되는 것일 수 있다.
- [0131] 상기 생물학적 시료는 갑상선 결절 또는 갑상선암 환자의 진단을 분류하고자 하는 피검체에서 채취된 것이면 제한 없이 사용할 수 있으며, 예를 들어 생검 등으로 얻어진 조직, 세포, 혈액, 혈장, 혈청, 타액, 비액, 객담, 관절낭액, 양수, 복수, 자궁경부 분비물, 질 분비물, 소변, 뇌척수액 등 생체 시료 뿐만 아니라 미세침 흡인 검체 및 미세침 세척액 또한 포함한다. 바람직하게는 생물학적 액체 시료, 예를 들어 혈액, 전혈, 혈장, 소변, 조직, 세포, 기관, 골수, 미세침 흡인 검체, 미세침 세척액, 중심부 생검 (core needle biopsy) 검체 및 타액으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상에서 측정될 수 있다. 본 발명은 갑상선 결절 또는 갑상선암이 발생한 직접적 갑상선 병변조직 외의 체액시료(일례로, 혈장)를 통해 진단이 가능하여, 진단의 효용성, 신속성, 편의성 및 안전성 등이 증가된다는 점에서 기술적 의의가 크다.
- [0132] 본 발명에서, “갑상선 미세침 흡인 검사(FNAC; fine needle aspiration cytology)”란 초음파를 보면서 의심되는 갑상선(경부) 결절을 미세한 주사바늘로 찔러 소량의 세포를 얻은 후 양성 혹은 악성의 세포 진단을 목적으로 시행되며, 가느다란 주사 바늘로 결절을 찔러 세포를 흡인함으로써 갑상선 수술의 진행 여부, 수술 범위 및 림프절 절제 범위 등을 결정하는 기준이 된다.
- [0133] 상기 시료는 검출 또는 진단에 사용하기 전에 전처리할 수 있다. 예를 들어, 균질화(homogenization), 여과, 증류, 추출, 농축, 방해 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등을 포함할 수 있다. 상기 시료는 단백질 마커의 탐지 감도를 증가시키도록 준비될 수 있는데 예를 들어 환자로부터 수득한 혈청 시료는 음이온 교환 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 크기별 배제 크로마토그래피(size exclusion chromatography), 액체 크로마토그래피, 연속추출(sequential extraction) 또는 젤 전기영동 등의 방법을 이용하여 전처리될 수 있다.
- [0134] 상기 단백질 발현 수준 측정은 당업계에 공지된 단백질 발현 측정 방법에 의한 것이라면 측정 방법이 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어 웨스턴 블랏, ELISA, 방사선면역분석, 방사선 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법(Ouchterlony immunodiffusion), 로케트 면역전기영동(Rocket immunoelectrophoresis), 면역염색법, 면역침전 분석법, 보체 고정 분석법, 질량분석법(Mass spectrometry), FACS 및 단백질칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0135] 상기 유전자 발현 수준 측정은 당업계에 공지된 유전자 발현 측정 방법에 의한 PCR, RNase 보호 분석법, 노던 블랏팅(northern blotting), 사우던 블랏팅(southern blotting), In situ 교잡법 및 DNA 칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0137] 또한, 본 발명은 상기 표 11 및 표 12에 기재된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 또는

이의 mRNA 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP의 분류용 키트를 제공한다.

[0138] 본 발명의 키트에는 표적 단백질을 마커로 인식하는 항체 또는 mRNA를 마커로 인식하는 프라이머, 프로브뿐만 아니라 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치가 포함될 수 있다.

[0139] 구체적인 양태로서 상기 진단 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 진단용 키트일 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 마커 유전자에 대한 특이적인 각각의 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 각 마커 유전자의 핵산서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오타이드로서, 약 7bp 내지 50bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10bp 내지 30bp의 길이이다. 또한 대조군 유전자의 핵산 서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액(pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.

[0140] 또 다른 양태로는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 진단 키트일 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표식 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기판은 대조군 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0141] 본 발명에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 관례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0142] 본 발명의 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명의 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본 발명의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0143] 본 발명의 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0145] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

실험 준비

1. 시료 준비

[0150] NIFTP와 침윤성 EFVPTC의 pooled 조직 시료에서 단백질체 분석을 수행하였으며, 조직 시료는 수술 직후 신선 동결 조직으로 보관된 것을 이용하였다.

[0151] 도 1에 나타난 바와 같이, 조직 시료를 30 KDa cutoff filter unit을 digestion unit로 사용하는 FASP (Filter-aided sample preparation) 기법과 digestion 효율이 매우 우수한 MS grade LysS/Trypsin mixture protease를 Protein:protease = 25:1를 이용하여 펩타이드를 제조하였다.

[0152] 펩타이드를 용해(lysis)한 후에 FASP (Filter-aided sample preparation) 기법을 이용하여 펩타이드를 제조 후 고분해능 질량분석기를 이용하여 spectrum을 획득하였으며, Database search 및 통계 분석을 수행하였다.

[0154] **2. LC-MS 분석**

[0155] MS장비는 Q-Exactive Plus BioPharm version (Thermo, USA)을, LC는 UltiMate™ 3000 RSLCnano System (Thermo, USA)를 사용하였다. 펩타이드 시료는 5ul씩 injection하여 350nl/min의 유속으로 NanoLC와 연동된 Ion trap mass spectrometer로 분석을 수행하였다.

[0156] LC는 Solution A (5% acetonitrile, 0.1% formic acid)와 solution B (95% acetonitrile, 0.1% formic acid)의 농도 구배 120분을 포함하여 총 150분 동안 분리하였다. 사용하는 분석 컬럼은 AQUA C18 (5um, 125A)을 충전한 내직경 75um, 외직경 360um, 길이 50cm fused silica capillary column를 사용하여 펩타이드 혼합체를 분리하였다.

[0157] 분리된 펩타이드는 2000V의 Electrospray ionization voltage을 이용하여 이온 분사하며 이온방출기(ion emitter)는 내직경 20um tapered ion spray emitter를 통해 질량분석기로 주입하여 스펙트럼 데이터를 획득하였다.

[0158] Orbitrap MS 분석은 400~2000 m/z 범위에 대해 Ion trap MS로 1번의 survey scan (resolution 30,000)후에 Higher energy collision dissociation (HCD, 25% energy level) 방식을 이용하여 Orbitrap MS를 이용하고, 8번의 MS/MS (resolution 60,000)분석을 수행하였다.

[0159] 5분의 dynamic exclusion option을 통해 중복된 펩타이드 ion 검출을 최소화하였으며, Ion trap의 Auto gain control target setting은 Full MS에 대해서는 3E04를, FT MS/MS에 대해서는 2E5을 사용하였다.

[0161] **3. 데이터베이스 분석**

[0162] 2번 반복 측정된 RAW file을 Sequest algorithm 기반의 데이터베이스 분석 software인 Proteome Discoverer (Thermo, USA, version 2.2)를 이용하여 정성 분석 및 Label free 정량 분석을 수행하였다.

[0163] 펩타이드 변형(modification)은 시스테인 카바미도메틸화(cystein carbamidomethylation)를 고정된 변형으로 설정하고 N-말단 아세틸화, 메티오닌 산화(methionine oxidation), 포스포-세린(phospho-serine), -트레오닌, 및 -티로신은 다양한 변형으로 설정하여 수행하였다.

[0164] 트립신 미스 절단(Trypsin miss cleavage)은 “1” 값을 이용하였으며,

[0165] 서열데이터베이스는 2017년 7월에 다운로드 받은 swissprot sequence DB를 사용하였다.

[0167] **4. Bioinformatics 및 통계 분석**

[0168] 동정된 단백질들을 Uniprot accession number를 query로 사용하여 ClueGO 프로그램을 이용하였으며, gene ontology (GO)를 분석하였다.

[0169] R 프로그램을 활용하여 heatmap 및 clustering 분석과 volcano plot 분석을 수행하였다.

[0171] **실시예 1. NIFTP와 침윤성 EFVPTC의 조직시료에서 차별적으로 발현되는 단백질 바이오마커 선별**

[0172] NIFTP와 침윤성 EFVPTC의 조직시료의 단백체를 고분해능 질량분석기를 이용하여 단백질을 정성, 정량 분석을 수행한 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, venn diagram의 형태로 총 3,972개의 갑상선 조직 단백질들을 발굴하였다.

[0173] NIFTP 조직에서는 3,792개, 침윤성 EFVPTC 조직에서는 3,788개의 단백질들이 동정되었다.

[0174] 이중 두 개의 조직에서 공통되게 3,608개가 동정되었고 NIFTP 조직 특이적으로 184개 단백질이, 침윤성 EFVPTC 조직 특이적으로 180개 단백질이 정성분석 되었다.

[0175] 침윤성 EFVPTC에서만 동정되고 NIFTP에서는 검출되지 않은 단백질들을 표 1에 기재하였으며,

[0176] NIFTP에서만 동정되고 침윤성 EFVPTC에서는 검출되지 않은 단백질들을 표 2에 기재하였다.

표 1

[0178]

침윤성 EFVPTC에서만 동정되고 NIFTP에서는 검출되지 않은 단백질

Information			Found in Sample Group	
Accession	ProteinName	GeneName	EFVPTC	NIFTP
P35579-2	Isoform 2 of Myosin-9	MYH9	High	Not Found
P01889	HLA class I histocompatibility antigen, B-7 alpha chain	HLA-B	High	Not Found
P61978-2	Isoform 2 of Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	HNRNPK	High	Not Found
P50993	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2	ATP1A2	High	Not Found
P30499	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-1 alpha chain	HLA-C	High	Not Found
Q9H9G7	Protein argonaute-3	AGO3	High	Not Found
POCG39	POTE ankyrin domain family member J	POTEJ	High	Not Found
Q96PK6-5	Isoform 5 of RNA-binding protein 14	RBM14	High	Not Found
Q8NFP9	Neurobeachin	NBEA	High	Not Found
Q8N474	Secreted frizzled-related protein 1	SFRP1	High	Not Found
P63172	Dynein light chain Tctex-type 1	DYNLT1	High	Not Found
Q16576-2	Isoform 2 of Histone-binding protein RBBP7	RBBP7	High	Not Found
Q9UQP3	Tenascin-N	TNN	High	Not Found
Q96F07	Cytoplasmic FMR1-interacting protein 2	CYFIP2	High	Not Found
Q8IWL2-2	Isoform 2 of Pulmonary surfactant-associated protein A1	SFTPA1	High	Not Found
P40855	Peroxisomal biogenesis factor 19	PEX19	High	Not Found
Q92922	SWI/SNF complex subunit SMARCC1	SMARCC1	High	Not Found
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1	SCGB3A1	High	Not Found
P05413	Fatty acid-binding protein, heart	FABP3	High	Not Found
P51151	Ras-related protein Rab-9A	RAB9A	High	Not Found
Q9BZF9	Uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats	UACA	High	Not Found
Q8N5J2-3	Isoform 3 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase MINDY-1	MINDY1	High	Not Found
P49006	MARCKS-related protein	MARCKSL1	High	Not Found
AOA0C4DH31	Immunoglobulin heavy variable 1-18	IGHV1-18	High	Not Found
O00142-6	Isoform 6 of Thymidine kinase 2, mitochondrial	TK2	High	Not Found
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1	CPPED1	High	Not Found
Q96A49	Synapse-associated protein 1	SYAP1	High	Not Found
O43924	Retinal rod rhodopsin-sensitive cGMP 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit delta	PDE6D	High	Not Found
Q6I9Y2	THO complex subunit 7 homolog	THOC7	High	Not Found
Q96SM3	Probable carboxypeptidase X1	CPXM1	High	Not Found
Q86Y56	Dynein assembly factor 5, axonemal	DNAAF5	High	Not Found
Q8NBK3	Sulfatase-modifying factor 1	SUMF1	High	Not Found
P23588	Eukaryotic translation initiation factor 4B	EIF4B	High	Not Found
Q13464	Rho-associated protein kinase 1	ROCK1	High	Not Found
O15355	Protein phosphatase 1G	PPM1G	High	Not Found
P07204	Thrombomodulin	THBD	High	Not Found
Q6P4F2	Ferredoxin-2, mitochondrial	FDX2	High	Not Found
P07998	Ribonuclease pancreatic	RNASE1	High	Not Found
Q96A19	Coiled-coil domain-containing protein 102A	CCDC102A	High	Not Found
O60687	Sushi repeat-containing protein SRPX2	SRPX2	High	Not Found
Q96IG2	F-box/LRR-repeat protein 20	FBXL20	High	Not Found
Q9BWU0	Kanadaptin	SLC4A1AP	High	Not Found
Q9H1Z4	WD repeat-containing protein 13	WDR13	High	Not Found
Q9Y3A3	MOB-like protein phocein	MOB4	High	Not Found
Q9HCU0	Endosialin	CD248	High	Not Found
Q14247-2	Isoform 2 of Src substrate cortactin	CTTN	High	Not Found

Q32P44-2	Isoform 2 of Echinoderm microtubule-associated protein-like 3	EML3	High	Not Found
P35658-5	Isoform 5 of Nuclear pore complex protein Nup214	NUP214	High	Not Found
P53367	Arfaptin-1	ARFIP1	High	Not Found
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate	HGS	High	Not Found
Q9UGR2	Zinc finger CCCH domain-containing protein 7B	ZC3H7B	High	Not Found
O14974	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A	PPP1R12A	High	Not Found
P61601	Neurocalcin-delta	NCALD	High	Not Found
Q86SZ2	Trafficking protein particle complex subunit 6B	TRAPPC6B	High	Not Found
Q9BX67	Junctional adhesion molecule C	JAM3	High	Not Found
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein	ITFG1	High	Not Found
Q86YB8	ERO1-like protein beta	ERO1B	High	Not Found
Q86VS8	Protein Hook homolog 3	HOOK3	High	Not Found
Q96T51	RUN and FYVE domain-containing protein 1	RUFY1	High	Not Found
Q14192	Four and a half LIM domains protein 2	FHL2	High	Not Found
P60983	Glia maturation factor beta	GMFB	High	Not Found
O75063	Glycosaminoglycan xylosylkinase	FAM20B	High	Not Found
P82094-2	Isoform 2 of TATA element modulatory factor	TMF1	High	Not Found
O60784-2	Isoform 2 of Target of Myb protein 1	TOM1	High	Not Found
Q9H4A5	Golgi phosphoprotein 3-like	GOLPH3L	High	Not Found
Q9NRN5	Olfactomedin-like protein 3	OLFML3	High	Not Found
Q9H2P0	Activity-dependent neuroprotector homeobox protein	ADNP	High	Not Found
Q9NUM4	Transmembrane protein 106B	TMEM106B	High	Not Found
Q8TDD1-2	Isoform 2 of ATP-dependent RNA helicase DDX54	DDX54	High	Not Found
Q9NZ43	Vesicle transport protein USE1	USE1	High	Not Found
P25940	Collagen alpha-3(V) chain	COL5A3	High	Not Found
Q9NVM1	Protein eva-1 homolog B	EVA1B	High	Not Found
P49407	Beta-arrestin-1	ARRB1	High	Not Found
Q9HD15	Steroid receptor RNA activator 1	SRA1	High	Not Found
P30566	Adenylosuccinate lyase	ADSL	High	Not Found
Q9NPF4	Probable tRNA N6-adenosine threonylcarbamoyltransferase	OSGEP	High	Not Found
P49902	Cytosolic purine 5'-nucleotidase	NT5C2	High	Not Found
Q4U2R6	39S ribosomal protein L51, mitochondrial	MRPL51	High	Not Found
Q99962	Endophilin-A1	SH3GL2	High	Not Found
Q9UPT5-4	Isoform 4 of Exocyst complex component 7	EXOC7	High	Not Found
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2	FBP2	High	Not Found
Q9UJA9	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 5	ENPP5	High	Not Found
Q9H1X3-3	Isoform 3 of DnaJ homolog subfamily C member 25	DNAJC25	High	Not Found
Q86U44	N6-adenosine-methyltransferase 70 kDa subunit	METTL3	High	Not Found
Q96SU4-6	Isoform 6 of Oxysterol-binding protein-related protein 9	OSBPL9	High	Not Found
Q8N201	Integrator complex subunit 1	INTS1	High	Not Found
P61077-3	Isoform 3 of Ubiquitin-conjugating enzyme E2 D3	UBE2D3	High	Not Found
O96014	Protein Wnt-11	WNT11	High	Not Found
Q9Y6W3	Calpain-7	CAPN7	High	Not Found
P08582	Melanotransferrin	MELTF	High	Not Found
Q9NRF8	CTP synthase 2	CTPS2	High	Not Found
Q13613	Myotubularin-related protein 1	MTMR1	High	Not Found
A0MZ66-3	Isoform 3 of Shootin-1	SHTN1	High	Not Found
Q9P2M7	Cingulin	CGN	High	Not Found
Q9UBW8	COP9 signalosome complex subunit 7a	COPS7A	High	Not Found
O75716	Serine/threonine-protein kinase 16	STK16	High	Not Found
Q5EBL8-2	Isoform 2 of PDZ domain-containing protein 11	PDZD11	High	Not Found
Q9NS00	Glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1	C1GALT1	High	Not Found
Q9H2U1	ATP-dependent RNA helicase DHX36	DHX36	High	Not Found

Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6	UBXN6	High	Not Found
094880	PHD finger protein 14	PHF14	High	Not Found
Q96C19	EF-hand domain-containing protein D2	EFHD2	High	Not Found
Q9Y5K5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L5	UCHL5	High	Not Found
094911-3	Isoform 3 of ATP-binding cassette sub-family A member 8	ABCA8	High	Not Found
Q96LT9	RNA-binding protein 40	RNPC3	High	Not Found
075152	Zinc finger CCCH domain-containing protein 11A	ZC3H11A	High	Not Found
Q8N5I4	Dehydrogenase/reductase SDR family member on chromosome X	DHRX	High	Not Found
P23443	Ribosomal protein S6 kinase beta-1	RPS6KB1	High	Not Found
Q6VY07-2	Isoform 2 of Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1	PACS1	High	Not Found
014772	Fucose-1-phosphate guanylyltransferase	FPGT	High	Not Found
Q96N67	Dedicator of cytokinesis protein 7	DOCK7	High	Not Found
P03950	Angiogenin	ANG	High	Not Found
Q7Z5Y6	Bone morphogenetic protein 8A	BMP8A	High	Not Found
P54922	[Protein ADP-ribosylarginine] hydrolase	ADPRH	High	Not Found
Q81ZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein	KIAA0319L	High	Not Found
Q6IC98	GRAM domain-containing protein 4	GRAMD4	High	Not Found
000559-2	Isoform 2 of Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells	EBAG9	High	Not Found
Q9HAS0	Protein Njmu-R1	C17orf75	High	Not Found
Q99567	Nuclear pore complex protein Nup88	NUP88	High	Not Found
Q05397-5	Isoform 5 of Focal adhesion kinase 1	PTK2	High	Not Found
Q15654	Thyroid receptor-interacting protein 6	TRIP6	High	Not Found
014562	Ubiquitin domain-containing protein UBFD1	UBFD1	High	Not Found
Q9BXW6	Oxysterol-binding protein-related protein 1	OSBPL1A	High	Not Found
Q9P2I0	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 2	CPSF2	High	Not Found
Q5VSL9	Striatin-interacting protein 1	STRIP1	High	Not Found
Q9POU4-2	Isoform 2 of CXXC-type zinc finger protein 1	CXXC1	High	Not Found
Q969R5	Lethal(3)malignant brain tumor-like protein 2	L3MBTL2	High	Not Found
Q12926	ELAV-like protein 2	ELAVL2	High	Not Found
P20908	Collagen alpha-1(V) chain	COL5A1	High	Not Found
Q9Y6F6-7	Isoform 7 of Protein MRVI1	MRVI1	High	Not Found
Q8NGA1	Olfactory receptor 1M1	OR1M1	High	Not Found
Q96S66	Chloride channel CLIC-like protein 1	CLCC1	High	Not Found
Q9P2P5	E3 ubiquitin-protein ligase HECW2	HECW2	High	Not Found
043592	Exportin-T	XPOT	High	Not Found
Q9H0R8-2	Isoform 2 of Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1	GABARAPL1	High	Not Found
043290	U4/U6.U5 tri-snRNP-associated protein 1	SART1	High	Not Found
Q86U86	Protein polybromo-1	PBRM1	High	Not Found
Q14728	Major facilitator superfamily domain-containing protein 10	MFS10	High	Not Found
P49914	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	MTHFS	High	Not Found
Q68CP9	AT-rich interactive domain-containing protein 2	ARID2	High	Not Found
Q8NCK7	Monocarboxylate transporter 11	SLC16A11	High	Not Found
P48745	Protein NOV homolog	NOV	High	Not Found
P06746	DNA polymerase beta	POLB	High	Not Found
043847-2	Isoform 2 of Nardilysin	NRDC	High	Not Found
Q9Y385	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 J1	UBE2J1	High	Not Found
Q96AA8-3	Isoform 3 of Janus kinase and microtubule-interacting protein 2	JAKMIP2	High	Not Found
P98173	Protein FAM3A	FAM3A	High	Not Found
P54278	Mismatch repair endonuclease PMS2	PMS2	High	Not Found
Q9Y6Q3-2	Isoform 2 of Zinc finger protein 37 homolog	ZFP37	High	Not Found
Q8N465	D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, mitochondrial	D2HGDH	High	Not Found
Q15413	Ryanodine receptor 3	RYR3	High	Not Found

P46821	Microtubule-associated protein 1B	MAP1B	High	Not Found
Q86UV5-8	Isoform 8 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 48	USP48	High	Not Found
Q6YHK3	CD109 antigen	CD109	High	Not Found
O95182	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 7	NDUFA7	High	Not Found
Q96BR1	Serine/threonine-protein kinase Sgk3	SGK3	High	Not Found
Q9BRC7	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-4	PLCD4	High	Not Found
Q05048	Cleavage stimulation factor subunit 1	CSTF1	High	Not Found
O43670-4	Isoform 4 of BUB3-interacting and GLEBS motif-containing protein ZNF207	ZNF207	High	Not Found
Q13501	Sequestosome-1	SQSTM1	High	Not Found
Q05086	Ubiquitin-protein ligase E3A	UBE3A	High	Not Found
O95976	Immunoglobulin superfamily member 6	IGSF6	High	Not Found
P57764	Gasdermin-D	GSDMD	High	Not Found
O75223	Gamma-glutamylcyclotransferase	GGCT	High	Not Found
Q15025	TNFAIP3-interacting protein 1	TNIP1	High	Not Found
Q9BXM0	Periaxin	PRX	High	Not Found
Q96PX9	Pleckstrin homology domain-containing family G member 4B	PLEKHG4B	High	Not Found
A2RTX5	Probable threonine--tRNA ligase 2, cytoplasmic	TARSL2	High	Not Found
P52948	Nuclear pore complex protein Nup98-Nup96	NUP98	High	Not Found
Q09472	Histone acetyltransferase p300	EP300	High	Not Found
Q7Z3K3	Pogo transposable element with ZNF domain	POGZ	High	Not Found
Q8WVQ1	Soluble calcium-activated nucleotidase 1	CANT1	High	Not Found
P48454-3	Isoform 3 of Serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit gamma isoform	PPP3CC	High	Not Found
Q13367-4	Isoform 4 of AP-3 complex subunit beta-2	AP3B2	High	Not Found
Q13114-2	Isoform 2 of TNF receptor-associated factor 3	TRAF3	High	Not Found
Q96JE7	Protein transport protein Sec16B	SEC16B	High	Not Found
P33240	Cleavage stimulation factor subunit 2	CSTF2	High	Not Found
Q8N967	Leucine-rich repeat and transmembrane domain-containing protein 2	LRTM2	High	Not Found
Q14667	Protein KIAA0100	KIAA0100	High	Not Found
Q8IZU8	Dermatan-sulfate epimerase-like protein	DSEL	High	Not Found

표 2

[0180]

NIFTP에서만 동정되고 침윤성 EFVPTC에서는 검출되지 않은 단백질

Information			Found in Sample Group	
Accession	ProteinName	GeneName	EFVPTC	NIFTP
P30486	HLA class I histocompatibility antigen, B-48 alpha chain	HLA-B	Not Found	High
Q2TB90	Putative hexokinase HKDC1	HKDC1	Not Found	High
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	KRT85	Not Found	High
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E	HLA-E	Not Found	High
Q96HN2	Adenosylhomocysteinase 3	AHCYL2	Not Found	High
Q8TDQ7	Glucosamine-6-phosphate isomerase 2	GNPDA2	Not Found	High
O75828	Carbonyl reductase [NADPH] 3	CBR3	Not Found	High
P11908-2	Isoform 2 of Ribose-phosphate pyrophosphokinase 2	PRPS2	Not Found	High
Q9NRK6	ATP-binding cassette sub-family B member 10, mitochondrial	ABCB10	Not Found	High
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4	KRT84	Not Found	High
O95837	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-14	GNA14	Not Found	High
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II	KRT33B	Not Found	High

A6NE02	BTB/POZ domain-containing protein 17	BTBD17	Not Found	High
P83110	Serine protease HTRA3	HTRA3	Not Found	High
P13612	Integrin alpha-4	ITGA4	Not Found	High
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	TBL1X	Not Found	High
Q9NX05	Constitutive coactivator of PPAR-gamma-like protein 2	FAM120C	Not Found	High
Q92629-2	Isoform 2 of Delta-sarcoglycan	SGCD	Not Found	High
P33241-3	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1	LSP1	Not Found	High
Q12788	Transducin beta-like protein 3	TBL3	Not Found	High
Q8N4Q1-2	Isoform 2 of Mitochondrial intermembrane space import and assembly protein 40	CHCHD4	Not Found	High
Q9BUB7	Transmembrane protein 70, mitochondrial	TMEM70	Not Found	High
Q8N4Q0	Prostaglandin reductase 3	ZADH2	Not Found	High
Q8IWT6	Volume-regulated anion channel subunit LRRC8A	LRRC8A	Not Found	High
Q6ZUX7	Lipoma HMGIC fusion partner-like 2 protein	LHFPL2	Not Found	High
Q9NRA1	Platelet-derived growth factor C	PDGFC	Not Found	High
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog	NUP188	Not Found	High
P00742	Coagulation factor X	F10	Not Found	High
Q9NVZ3-2	Isoform 2 of Adaptin ear-binding coat-associated protein 2	NECAP2	Not Found	High
Q8IYJ3	Synaptotagmin-like protein 1	SYTL1	Not Found	High
Q15382	GTP-binding protein Rheb	RHEB	Not Found	High
P62841	40S ribosomal protein S15	RPS15	Not Found	High
O00178	GTP-binding protein 1	GTPBP1	Not Found	High
Q8IWA4	Mitofusin-1	MFN1	Not Found	High
P08246	Neutrophil elastase	ELANE	Not Found	High
Q6ZR18	Rho GTPase-activating protein 36	ARHGAP36	Not Found	High
Q68D85	Natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1	NCR3LG1	Not Found	High
Q07092	Collagen alpha-1(XVI) chain	COL16A1	Not Found	High
O94804	Serine/threonine-protein kinase 10	STK10	Not Found	High
Q9NVR2	Integrator complex subunit 10	INTS10	Not Found	High
Q14694-2	Isoform 2 of Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 10	USP10	Not Found	High
Q92609-2	Isoform 2 of TBC1 domain family member 5	TBC1D5	Not Found	High
Q9NQL2	Ras-related GTP-binding protein D	RRAGD	Not Found	High
Q3MHD2-2	Isoform 2 of Protein LSM12 homolog	LSM12	Not Found	High
Q92673	Sortilin-related receptor	SORL1	Not Found	High
P08493-2	Isoform 2 of Matrix Gla protein	MGP	Not Found	High
Q8N4S9	MARVEL domain-containing protein 2	MARVELD2	Not Found	High
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6	KRT36	Not Found	High
P23458	Tyrosine-protein kinase JAK1	JAK1	Not Found	High
P06681	Complement C2	C2	Not Found	High
P16444	Dipeptidase 1	DPEP1	Not Found	High
Q9NYP7-2	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5	ELOVL5	Not Found	High
Q13018	Secretory phospholipase A2 receptor	PLA2R1	Not Found	High
Q99519	Sialidase-1	NEU1	Not Found	High
Q13951-2	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta	CBFB	Not Found	High
Q9Y316-3	Isoform 3 of Protein MEMO1	MEMO1	Not Found	High
P49863	Granzyme K	GZMK	Not Found	High
Q5TGZ0	MICOS complex subunit MIC10	MINOS1	Not Found	High
Q9HCE1	Putative helicase MOV-10	MOV10	Not Found	High
Q14376	UDP-glucose 4-epimerase	GALE	Not Found	High
Q4G0F5	Vacuolar protein sorting-associated protein 26B	VPS26B	Not Found	High
Q9NPH3-5	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein	IL1RAP	Not Found	High
Q8TEX9-2	Isoform 2 of Importin-4	IPO4	Not Found	High
Q96GM5	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily D member 1	SMARCD1	Not Found	High

Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15	KCNJ15	Not Found	High
Q95436	Sodium-dependent phosphate transport protein 2B	SLC34A2	Not Found	High
O75309	Cadherin-16	CDH16	Not Found	High
Q13469	Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 2	NFATC2	Not Found	High
P38571	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase	LIPA	Not Found	High
Q9H329	Band 4.1-like protein 4B	EPB41L4B	Not Found	High
O00622	Protein CYR61	CYR61	Not Found	High
Q86UX7	Fermitin family homolog 3	FERMT3	Not Found	High
Q15109-6	Isoform 6 of Advanced glycosylation end product-specific receptor	AGER	Not Found	High
Q53HC9	Protein TSSC1	EIPR1	Not Found	High
Q96JH7	Deubiquitinating protein VCIP135	VCPIP1	Not Found	High
Q9UBB5	Methyl-CpG-binding domain protein 2	MBD2	Not Found	High
Q8IZJ3	C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein 8	CPAMD8	Not Found	High
P15941-2	Isoform 2 of Mucin-1	MUC1	Not Found	High
Q9NWZ5	Uridine-cytidine kinase-like 1	UCKL1	Not Found	High
Q9BSJ2-4	Isoform 3 of Gamma-tubulin complex component 2	TUBGCP2	Not Found	High
Q12830	Nucleosome-remodeling factor subunit BPTF	BPTF	Not Found	High
Q15291	Retinoblastoma-binding protein 5	RBBP5	Not Found	High
Q92541	RNA polymerase-associated protein RTF1 homolog	RTF1	Not Found	High
Q9UER7	Death domain-associated protein 6	DAXX	Not Found	High
P19387	DNA-directed RNA polymerase II subunit RPB3	POLR2C	Not Found	High
Q96RL7	Vacuolar protein sorting-associated protein 13A	VPS13A	Not Found	High
O15379-2	Isoform 2 of Histone deacetylase 3	HDAC3	Not Found	High
O00154	Cytosolic acyl coenzyme A thioester hydrolase	ACOT7	Not Found	High
Q9H871	Protein RMD5 homolog A	RMND5A	Not Found	High
P20702	Integrin alpha-X	ITGAX	Not Found	High
P30520	Adenylosuccinate synthetase isozyme 2	ADSS	Not Found	High
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11	WDR11	Not Found	High
Q96D05-2	Isoform 2 of Uncharacterized protein C10orf35	C10orf35	Not Found	High
P78381-4	Isoform 4 of UDP-galactose translocator	SLC35A2	Not Found	High
Q9H6X2	Anthrax toxin receptor 1	ANTXR1	Not Found	High
P28068	HLA class II histocompatibility antigen, DM beta chain	HLA-DMB	Not Found	High
Q9H1B5	Xylosyltransferase 2	XYLT2	Not Found	High
Q9H788	SH2 domain-containing protein 4A	SH2D4A	Not Found	High
Q8N3V7	Synaptopodin	SYNPO	Not Found	High
Q9HC16	DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G	APOBEC3G	Not Found	High
P62068	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 46	USP46	Not Found	High
Q9UQB8	Brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2	BAIAP2	Not Found	High
Q9NPA8	Transcription and mRNA export factor ENY2	ENY2	Not Found	High
Q15269	Periodic tryptophan protein 2 homolog	PWP2	Not Found	High
O14976	Cyclin-G-associated kinase	GAK	Not Found	High
P29323	Ephrin type-B receptor 2	EPHB2	Not Found	High
Q9UQ52	Contactin-6	CNTN6	Not Found	High
Q32P28-3	Isoform 3 of Prolyl 3-hydroxylase 1	P3H1	Not Found	High
Q9H7B4	Histone-lysine N-methyltransferase SMYD3	SMYD3	Not Found	High
Q8N1G2	Cap-specific mRNA (nucleoside-2'-O-)-methyltransferase 1	CMTR1	Not Found	High
P08138	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 16	NGFR	Not Found	High
O75094-4	Isoform 4 of Slit homolog 3 protein	SLIT3	Not Found	High
Q96F10	Diamine acetyltransferase 2	SAT2	Not Found	High
Q7LFX5	Carbohydrate sulfotransferase 15	CHST15	Not Found	High
Q5VT52	Regulation of nuclear pre-mRNA domain-containing protein 2	RPRD2	Not Found	High
Q7L1V2	Vacuolar fusion protein MON1 homolog B	MON1B	Not Found	High

Q14975	Very long-chain acyl-CoA synthetase	SLC27A2	Not Found	High
Q7Z412	Peroxisome assembly protein 26	PEX26	Not Found	High
Q95251	Histone acetyltransferase KAT7	KAT7	Not Found	High
Q9BRP4	Proteasomal ATPase-associated factor 1	PAAF1	Not Found	High
P31994	Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-b	FCGR2B	Not Found	High
Q9ULU4-19	Isoform 19 of Protein kinase C-binding protein 1	ZMYND8	Not Found	High
Q13017	Rho GTPase-activating protein 5	ARHGAP5	Not Found	High
Q8N2H3	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase domain-containing protein 2	PYROXD2	Not Found	High
O00338-2	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2	SULT1C2	Not Found	High
Q9UJV3	Probable E3 ubiquitin-protein ligase MID2	MID2	Not Found	High
Q9BZM4	NKG2D ligand 3	ULBP3	Not Found	High
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO	AXL	Not Found	High
P01732-3	Isoform 3 of T-cell surface glycoprotein CD8 alpha chain	CD8A	Not Found	High
Q9BV23	Monoacylglycerol lipase ABHD6	ABHD6	Not Found	High
Q95832	Claudin-1	CLDN1	Not Found	High
Q13616	Cullin-1	CUL1	Not Found	High
Q9NRX1	RNA-binding protein PNO1	PNO1	Not Found	High
Q95460	Major histocompatibility complex class I-related gene protein	MR1	Not Found	High
P18440	Arylamine N-acetyltransferase 1	NAT1	Not Found	High
Q5VTL8	Pre-mRNA-splicing factor 38B	PRPF38B	Not Found	High
Q9NVH0	Exonuclease 3'-5' domain-containing protein 2	EXD2	Not Found	High
Q95258-3	Isoform 3 of Brain mitochondrial carrier protein 1	SLC25A14	Not Found	High
P52701	DNA mismatch repair protein Msh6	MSH6	Not Found	High
Q9H0D2	Zinc finger protein 541	ZNF541	Not Found	High
P41218	Myeloid cell nuclear differentiation antigen	MNDA	Not Found	High
Q9Y2G5	GDP-fucose protein O-fucosyltransferase 2	POFUT2	Not Found	High
Q99797	Mitochondrial intermediate peptidase	MIPEP	Not Found	High
Q8IWA0	WD repeat-containing protein 75	WDR75	Not Found	High
Q9NX52	Rhomboid-related protein 2	RHBDL2	Not Found	High
Q13315	Serine-protein kinase ATM	ATM	Not Found	High
Q5VTR2	E3 ubiquitin-protein ligase BRE1A	RNF20	Not Found	High
Q9Y218-2	Isoform 2 of WD repeat-containing protein 37	WDR37	Not Found	High
P19174-2	Isoform 2 of 1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-1	PLCG1	Not Found	High
A4D1E9	GTP-binding protein 10	GTPBP10	Not Found	High
Q8N3G9	Transmembrane protein 130	TMEM130	Not Found	High
Q8IY67-2	Isoform 2 of Ribonucleoprotein PTB-binding 1	RAVER1	Not Found	High
Q9COD5	Protein TANC1	TANC1	Not Found	High
Q00403	Transcription initiation factor IIB	GTF2B	Not Found	High
Q95625	Zinc finger and BTB domain-containing protein 11	ZBTB11	Not Found	High
Q12767-2	Isoform 2 of Transmembrane protein 94	TMEM94	Not Found	High
Q96ST3	Paired amphipathic helix protein Sin3a	SIN3A	Not Found	High
Q68DE3	Basic helix-loop-helix domain-containing protein USF3	USF3	Not Found	High
Q15800	Methylsterol monooxygenase 1	MSMO1	Not Found	High
O00187	Mannan-binding lectin serine protease 2	MASP2	Not Found	High
Q9UIL1	Short coiled-coil protein	SCOC	Not Found	High
Q76176	Protein phosphatase Slingshot homolog 2	SSH2	Not Found	High
Q9Y6X6	Unconventional myosin-XVI	MYO16	Not Found	High
Q9H0E9	Bromodomain-containing protein 8	BRD8	Not Found	High
Q5GLZ8	Probable E3 ubiquitin-protein ligase HERC4	HERC4	Not Found	High
Q15811	Intersectin-1	ITSN1	Not Found	High
Q96EK7	Constitutive coactivator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma	FAM120B	Not Found	High
Q9H300	Presenilins-associated rhomboid-like protein, mitochondrial	PARL	Not Found	High

Q92508	Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1	PIEZ01	Not Found	High
Q15223	Nectin-1	NECTIN1	Not Found	High
000408	cGMP-dependent 3',5'-cyclic phosphodiesterase	PDE2A	Not Found	High
Q8TDN4	CDK5 and ABL1 enzyme substrate 1	CABLES1	Not Found	High
Q8WZ69	Putative uncharacterized protein C11orf40	C11orf40	Not Found	High
Q15758	Neutral amino acid transporter B(0)	SLC1A5	Not Found	High
P25098	Beta-adrenergic receptor kinase 1	GRK2	Not Found	High
O14775	Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-5	GNB5	Not Found	High
Q96M86	Dynein heavy chain domain-containing protein 1	DNHD1	Not Found	High
P16870	Carboxypeptidase E	CPE	Not Found	High
Q96Q04	Serine/threonine-protein kinase LMTK3	LMTK3	Not Found	High
P49184	Deoxyribonuclease-1-like 1	DNASE1L1	Not Found	High
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D	NELFCD	Not Found	High
Q9Y5E8	Protocadherin beta-15	PCDHB15	Not Found	High
Q96KN7	X-linked retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein 1	RPGRIP1	Not Found	High
Q9H0T7	Ras-related protein Rab-17	RAB17	Not Found	High

[0182] 이 영역의 단백질은 2개의 조직에서 차별적으로 발현되어 바이오마커로 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

[0183] 또한, 도 3에 나타난 바와 같이, NIFTP와 침윤성 EFVPTC의 조직시료의 2번 반복 측정된 각 수행에 대한 정량화된 단백질의 abundance를 box plot으로 나타내었다. 도 3의 box plot 및 correlation plot을 통하여 전체적인 단백질의 정량 값의 분포를 볼 수 있고 유사한 수준의 값을 나타낸다. 또한 각 technical replication에서도 높은 재현성을 보이는 것으로 나타났다.

[0184] 또한, 도 4에 나타난 바와 같이, 총 3,696개 단백질의 4개 시료에 대한 Hierarchical clustering 분석 결과를 확인하였다. clustering 분석을 통해 두 시료간의 차이를 나타내는 단백질을 한눈에 확인할 수 있었으며, 이러한 정량적 차이가 생물학적 의미와 연결이 되어있을 것으로 예상하였다.

[0185] 또한, 도 5에 나타난 바와 같이, volcano plot 분석을 통해서 NIFTP에 유의미하게 높게 발현되는 169개 단백질과 침윤성 EFVPTC에 유의미하게 높게 발현되는 237개 단백질을 확인하였으며, 그를 표 3 및 표 4에 기재하였다.

표 3

[0187] 침윤성 EFVPTC에 유의미하게 높게 발현되는 237개 단백질

Accession	ProteinName	GeneName	Fc:(NIFTP)/(EFVPTC)	Adj_P-Value:
P54922	[Protein ADP-ribosylarginine] hydrolase	ADPRH	0.001	1.69E-16
Q4U2R6	39S ribosomal protein L51, mitochondrial	MRPL51	0.001	1.69E-16
P49914	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	MTHFS	0.001	1.69E-16
Q9H2P0	Activity-dependent neuroprotector homeobox protein	ADNP	0.001	1.69E-16
P03950	Angiogenin	ANG	0.001	1.69E-16
Q9H2U1	ATP-dependent RNA helicase DHX36	DHX36	0.001	1.69E-16
Q68CP9	AT-rich interactive domain-containing protein 2	ARID2	0.001	1.69E-16
P49407	Beta-arrestin-1	ARRB1	0.001	1.69E-16
Q7Z5Y6	Bone morphogenetic protein 8A	BMP8A	0.001	1.69E-16
O43866	CD5 antigen-like	CD5L	0.001	1.69E-16
Q96S66	Chloride channel CLIC-like protein 1	CLCC1	0.001	1.69E-16
Q9P2M7	Cingulin	CGN	0.001	1.69E-16
Q05048	Cleavage stimulation factor subunit 1	CSTF1	0.001	1.69E-16
P25940	Collagen alpha-3(V) chain	COL5A3	0.001	1.69E-16
Q9UBW8	COP9 signalosome complex subunit 7a	COPS7A	0.001	1.69E-16
Q9NRF8	CTP synthase 2	CTPS2	0.001	1.69E-16
P15954	Cytochrome c oxidase subunit 7C, mitochondrial	COX7C	0.001	1.69E-16

P49902	Cytosolic purine 5'-nucleotidase	NT5C2	0.001	1.69E-16
Q8N465	D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, mitochondrial	D2HGDH	0.001	1.69E-16
Q8N5I4	Dehydrogenase/reductase SDR family member on chromosome X	DHRX	0.001	1.69E-16
P06746	DNA polymerase beta	POLB	0.001	1.69E-16
Q9H3Z4	DnaJ homolog subfamily C member 5	DNAJC5	0.001	1.69E-16
Q86Y56	Dynein assembly factor 5, axonemal	DNAF5	0.001	1.69E-16
P63172	Dynein light chain Tctex-type 1	DYNLT1	0.001	1.69E-16
Q81ZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein	KIAA0319L	0.001	1.69E-16
Q9P2P5	E3 ubiquitin-protein ligase HECW2	HECW2	0.001	1.69E-16
Q96C19	EF-hand domain-containing protein D2	EFHD2	0.001	1.69E-16
Q5NDL2	EGF domain-specific O-linked N-acetylglucosamine transferase	EOGT	0.001	1.69E-16
Q99962	Endophilin-A1	SH3GL2	0.001	1.69E-16
Q86YB8	ERO1-like protein beta	ERO1B	0.001	1.69E-16
P23588	Eukaryotic translation initiation factor 4B	EIF4B	0.001	1.69E-16
O60841	Eukaryotic translation initiation factor 5B	EIF5B	0.001	1.69E-16
P05413	Fatty acid-binding protein, heart	FABP3	0.001	1.69E-16
Q6P4F2	Ferredoxin-2, mitochondrial	FDX2	0.001	1.69E-16
O00757	Fructose-1,6-bisphosphatase isozyme 2	FBP2	0.001	1.69E-16
Q2TAA5	GDP-Man:Man(3)GlcNAc(2)-PP-Dol alpha-1,2-mannosyltransferase	ALG11	0.001	1.69E-16
Q9NS00	Glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1	C1GALT1	0.001	1.69E-16
O75063	Glycosaminoglycan xylosylkinase	FAM20B	0.001	1.69E-16
O00461	Golgi integral membrane protein 4	GOLIM4	0.001	1.69E-16
Q9H4A5	Golgi phosphoprotein 3-like	GOLPH3L	0.001	1.69E-16
O14964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate	HGS	0.001	1.69E-16
A0A0C4DH31	Immunoglobulin heavy variable 1-18	IGHV1-18	0.001	1.69E-16
Q8N201	Integrator complex subunit 1	INTS1	0.001	1.69E-16
Q8TDD1-2	Isoform 2 of ATP-dependent RNA helicase DDX54	DDX54	0.001	1.69E-16
Q9H0R8-2	Isoform 2 of Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1	GABARAPL1	0.001	1.69E-16
O43847-2	Isoform 2 of Nardilysin	NRDC	0.001	1.69E-16
Q5EBL8-2	Isoform 2 of PDZ domain-containing protein 11	PDZD11	0.001	1.69E-16
Q6VY07-2	Isoform 2 of Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1	PACS1	0.001	1.69E-16
Q14558-2	Isoform 2 of Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 1	PRPSAP1	0.001	1.69E-16
Q8IWL2-2	Isoform 2 of Pulmonary surfactant-associated protein A1	SFTPA1	0.001	1.69E-16
O00559-2	Isoform 2 of Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells	EBAG9	0.001	1.69E-16
Q14247-2	Isoform 2 of Src substrate cortactin	CTTN	0.001	1.69E-16
O94911-3	Isoform 3 of ATP-binding cassette sub-family A member 8	ABCA8	0.001	1.69E-16
A0MZ66-3	Isoform 3 of Shootin-1	SHTN1	0.001	1.69E-16
P61077-3	Isoform 3 of Ubiquitin-conjugating enzyme E2 D3	UBE2D3	0.001	1.69E-16
Q6ICL3-4	Isoform 4 of Transport and Golgi organization protein 2 homolog	TANGO2	0.001	1.69E-16
Q05397-5	Isoform 5 of Focal adhesion kinase 1	PTK2	0.001	1.69E-16
P35658-5	Isoform 5 of Nuclear pore complex protein Nup214	NUP214	0.001	1.69E-16
O00142-6	Isoform 6 of Thymidine kinase 2, mitochondrial	TK2	0.001	1.69E-16
Q9Y6F6-7	Isoform 7 of Protein MRVI1	MRVI1	0.001	1.69E-16
Q9BWU0	Kanadaplin	SLC4A1AP	0.001	1.69E-16
Q16850	Lanosterol 14-alpha demethylase	CYP51A1	0.001	1.69E-16
Q14728	Major facilitator superfamily domain-containing protein 10	MFS10	0.001	1.69E-16

P01033	Metalloproteinase inhibitor 1	TIMP1	0.001	1.69E-16
Q94776	Metastasis-associated protein MTA2	MTA2	0.001	1.69E-16
Q9Y3A3	MOB-like protein phocein	MOB4	0.001	1.69E-16
Q13613	Myotubularin-related protein 1	MTMR1	0.001	1.69E-16
Q8NFP9	Neurobeachin	NBEA	0.001	1.69E-16
P61601	Neurocalcin-delta	NCALD	0.001	1.69E-16
Q9NRN5	Olfactomedin-like protein 3	OLFML3	0.001	1.69E-16
Q8NGA1	Olfactory receptor 1M1	OR1M1	0.001	1.69E-16
P40855	Peroxisomal biogenesis factor 19	PEX19	0.001	1.69E-16
Q9NW64	Pre-mRNA-splicing factor RBM22	RBM22	0.001	1.69E-16
Q96SM3	Probable carboxypeptidase X1	CPXM1	0.001	1.69E-16
Q9NPF4	Probable tRNA N6-adenosine threonylcarbamoyltransferase	OSGEP	0.001	1.69E-16
Q9NVM1	Protein eva-1 homolog B	EVA1B	0.001	1.69E-16
Q86VS8	Protein Hook homolog 3	HOOK3	0.001	1.69E-16
O14974	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A	PPP1R12A	0.001	1.69E-16
Q86U86	Protein polybromo-1	PBRM1	0.001	1.69E-16
Q9H0U4	Ras-related protein Rab-1B	RAB1B	0.001	1.69E-16
P51151	Ras-related protein Rab-9A	RAB9A	0.001	1.69E-16
O43924	Retinal rod rhodopsin-sensitive cGMP 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit delta	PDE6D	0.001	1.69E-16
P07998	Ribonuclease pancreatic	RNASE1	0.001	1.69E-16
Q96T51	RUN and FYVE domain-containing protein 1	RUFY1	0.001	1.69E-16
Q8N474	Secreted frizzled-related protein 1	SFRP1	0.001	1.69E-16
Q96QR1	Secretoglobin family 3A member 1	SCGB3A1	0.001	1.69E-16
Q13501	Sequestosome-1	SQSTM1	0.001	1.69E-16
O75716	Serine/threonine-protein kinase 16	STK16	0.001	1.69E-16
Q9BRF8	Serine/threonine-protein phosphatase CPPED1	CPPED1	0.001	1.69E-16
Q8WVQ1	Soluble calcium-activated nucleotidase 1	CANT1	0.001	1.69E-16
Q96SI9	Spermatid perinuclear RNA-binding protein	STRBP	0.001	1.69E-16
O60687	Sushi repeat-containing protein SRPX2	SRPX2	0.001	1.69E-16
Q96A49	Synapse-associated protein 1	SYAP1	0.001	1.69E-16
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein	ITFG1	0.001	1.69E-16
Q9UQP3	Tenascin-N	TNN	0.001	1.69E-16
Q6I9Y2	THO complex subunit 7 homolog	THOC7	0.001	1.69E-16
P35443	Thrombospondin-4	THBS4	0.001	1.69E-16
Q9NUM4	Transmembrane protein 106B	TMEM106B	0.001	1.69E-16
O14562	Ubiquitin domain-containing protein UBFD1	UBFD1	0.001	1.69E-16
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6	UBXN6	0.001	1.69E-16
Q5T6V5	UPF0553 protein C9orf64	C9orf64	0.001	1.69E-16
Q9BZF9	Uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats	UACA	0.001	1.69E-16
Q641Q2	WASH complex subunit 2A	WASHC2A	0.001	1.69E-16
Q9H1Z4	WD repeat-containing protein 13	WDR13	0.001	1.69E-16
O75152	Zinc finger CCCH domain-containing protein 11A	ZC3H11A	0.001	1.69E-16
Q9UGR2	Zinc finger CCCH domain-containing protein 7B	ZC3H7B	0.001	1.69E-16
O43414	ERI1 exoribonuclease 3	ERI3	0.019	1.69E-16
P62891	60S ribosomal protein L39	RPL39	0.024	1.69E-16
O75438-2	Isoform 2 of NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 beta subcomplex subunit 1	NDUFB1	0.026	1.69E-16
Q15366-2	Isoform 2 of Poly(rC)-binding protein 2	PCBP2	0.031	9.11E-11
Q10588	ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase 2	BST1	0.048	1.71E-11
P82909	28S ribosomal protein S36, mitochondrial	MRPS36	0.05	1.69E-16
Q8IWZ3-6	Isoform 6 of Ankyrin repeat and KH domain-containing protein 1	ANKHD1	0.056	5.75E-11
Q9Y241	HIG1 domain family member 1A, mitochondrial	HIGD1A	0.059	1.71E-08
Q96QR8	Transcriptional activator protein Pur-beta	PURB	0.059	4.53E-12

Q43294	Transforming growth factor beta-1-induced transcript 1 protein	TGFB1I1	0.069	6.76E-08
Q14657	EKC/KEOPS complex subunit LAGE3	LAGE3	0.07	1.47E-06
Q8NF91	Nesprin-1	SYNE1	0.075	5.62E-07
Q96S15	WD repeat-containing protein 24	WDR24	0.075	7.18E-06
Q05209	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 12	PTPN12	0.08	8.80E-06
P0C7P0	CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 3, mitochondrial	CISD3	0.085	6.18E-09
P19022	Cadherin-2	CDH2	0.094	4.61E-12
Q9BZC7-3	Isoform 3 of ATP-binding cassette sub-family A member 2	ABCA2	0.096	8.28E-05
AOA0A0MRZ8	Immunoglobulin kappa variable 3D-11	IGKV3D-11	0.104	2.96E-10
Q6ZU80	Centrosomal protein of 128 kDa	CEP128	0.106	9.32E-05
Q86TM6	E3 ubiquitin-protein ligase synoviolin	SYVN1	0.109	2.94E-05
Q94769	Extracellular matrix protein 2	ECM2	0.114	1.01E-05
Q75937	DnaJ homolog subfamily C member 8	DNAJC8	0.116	5.73E-06
Q66K66	Transmembrane protein 198	TMEM198	0.118	4.02E-09
Q15813-2	Isoform 2 of Tubulin-specific chaperone E	TBCE	0.121	1.11E-04
P15088	Mast cell carboxypeptidase A	CPA3	0.131	5.41E-09
Q96R05	Retinoid-binding protein 7	RBP7	0.133	2.23E-04
P13929	Beta-enolase	ENO3	0.135	8.77E-09
Q9Y3C8	Ubiquitin-fold modifier-conjugating enzyme 1	UFC1	0.14	1.46E-07
Q92959	Solute carrier organic anion transporter family member 2A1	SLCO2A1	0.141	8.20E-06
Q9BTE6-3	Isoform 3 of Alanyl-tRNA editing protein Aarsd1	AARSD1	0.143	9.36E-04
P19652	Alpha-1-acid glycoprotein 2	ORM2	0.144	1.84E-10
Q9UN86	Ras GTPase-activating protein-binding protein 2	G3BP2	0.145	8.97E-05
Q14684	Ribosomal RNA processing protein 1 homolog B	RRP1B	0.145	1.98E-03
Q9UKP4	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 7	ADAMTS7	0.15	1.56E-03
Q9NYQ6	Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 1	CELSR1	0.162	9.87E-04
P16104	Histone H2AX	H2AFX	0.164	3.81E-05
O00541	Pescadillo homolog	PES1	0.165	2.49E-04
P11279	Lysosome-associated membrane glycoprotein 1	LAMP1	0.166	1.14E-09
Q14061	Cytochrome c oxidase copper chaperone	COX17	0.169	9.08E-04
Q53EP0	Fibronectin type III domain-containing protein 3B	FNDC3B	0.184	5.31E-03
P02763	Alpha-1-acid glycoprotein 1	ORM1	0.189	6.50E-08
Q99442	Translocation protein SEC62	SEC62	0.191	3.10E-03
P13987	CD59 glycoprotein	CD59	0.193	4.96E-08
P51911	Calponin-1	CNN1	0.206	2.24E-03
P05534	HLA class I histocompatibility antigen, A-24 alpha chain	HLA-A	0.206	7.66E-07
Q969E2	Secretory carrier-associated membrane protein 4	SCAMP4	0.206	3.18E-05
Q9BSH4	Translational activator of cytochrome c oxidase 1	TACO1	0.214	3.16E-03
Q7L014	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX46	DDX46	0.216	3.79E-03
Q9H832	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 Z	UBE2Z	0.219	9.16E-03
Q04446	1,4-alpha-glucan-branching enzyme	GBE1	0.221	3.44E-03
P02750	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein	LRG1	0.221	7.43E-05
Q13564-4	Isoform 4 of NEDD8-activating enzyme E1 regulatory subunit	NAE1	0.222	3.12E-03
Q9NRY4	Rho GTPase-activating protein 35	ARHGAP35	0.226	2.79E-02
Q9UH65	Switch-associated protein 70	SWAP70	0.226	3.22E-03
Q5S007	Leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2	LRRK2	0.233	2.85E-02
Q9UK59	Lariat debranching enzyme	DBR1	0.235	6.09E-03
O60826	Coiled-coil domain-containing protein 22	CCDC22	0.238	6.55E-03
Q02539	Histone H1.1	HIST1H1A	0.238	1.97E-02

P55083-2	Isoform 2 of Microfibril-associated glycoprotein 4	MFAP4	0.242	7.50E-03
P07988	Pulmonary surfactant-associated protein B	SFTPB	0.245	5.45E-05
Q9H3U7-2	Isoform 2 of SPARC-related modular calcium-binding protein 2	SMOC2	0.246	1.28E-02
P52895	Aldo-keto reductase family 1 member C2	AKR1C2	0.251	9.92E-04
Q14766-4	Isoform 4 of Latent-transforming growth factor beta-binding protein 1	LTBP1	0.26	1.22E-02
Q13103	Secreted phosphoprotein 24	SPP2	0.261	2.27E-03
Q02952	A-kinase anchor protein 12	AKAP12	0.266	1.26E-02
P35659	Protein DEK	DEK	0.268	3.84E-04
000425	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3	IGF2BP3	0.271	3.02E-05
Q9NPH0	Lysophosphatidic acid phosphatase type 6	ACP6	0.278	1.79E-02
Q969G5	Protein kinase C delta-binding protein	PRKCDBP	0.289	2.90E-02
P00750	Tissue-type plasminogen activator	PLAT	0.295	2.42E-02
P50552	Vasodilator-stimulated phosphoprotein	VASP	0.296	1.36E-02
075348	V-type proton ATPase subunit G 1	ATP6V1G1	0.296	2.52E-03
P09936	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1	UCHL1	0.301	4.75E-02
Q86T03-2	Isoform 2 of Type 1 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 4-phosphatase	TMEM55B	0.304	2.72E-02
Q9NR12	PDZ and LIM domain protein 7	PDLIM7	0.308	4.36E-02
P53680	AP-2 complex subunit sigma	AP2S1	0.309	6.99E-03
P16519	Neuroendocrine convertase 2	PCSK2	0.31	3.43E-04
043570	Carbonic anhydrase 12	CA12	0.314	2.43E-03
P29762	Cellular retinoic acid-binding protein 1	CRABP1	0.321	2.87E-03
P29992	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11	GNA11	0.325	1.09E-02
Q99584	Protein S100-A13	S100A13	0.325	6.95E-04
P30711	Glutathione S-transferase theta-1	GSTT1	0.328	7.09E-03
Q01995	Transgelin	TAGLN	0.334	4.89E-04
P09493-6	Isoform 6 of Tropomyosin alpha-1 chain	TPM1	0.335	4.85E-03
P67936	Tropomyosin alpha-4 chain	TPM4	0.336	5.05E-03
Q9Y696	Chloride intracellular channel protein 4	CLIC4	0.339	1.64E-02
P03973	Antileukoprotease	SLPI	0.34	3.73E-02
Q9Y365	PTCP-like protein	STARD10	0.34	2.41E-02
075347	Tubulin-specific chaperone A	TBCA	0.342	1.03E-02
P80723	Brain acid soluble protein 1	BASP1	0.353	7.50E-03
P43652	Afamin	AFM	0.354	7.82E-03
095372	Acyl-protein thioesterase 2	LYPLA2	0.36	3.34E-02
Q13439-5	Isoform 5 of Golgin subfamily A member 4	GOLGA4	0.361	4.87E-02
Q9BXP5	Serrate RNA effector molecule homolog	SRRT	0.364	1.82E-02
P02768	Serum albumin	ALB	0.378	4.75E-03
P22413	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1	ENPP1	0.379	4.99E-03
P25311	Zinc-alpha-2-glycoprotein	AZGP1	0.381	1.92E-02
P02774-3	Isoform 3 of Vitamin D-binding protein	GC	0.384	5.69E-03
095994	Anterior gradient protein 2 homolog	AGR2	0.385	7.11E-03
P09493-5	Isoform 5 of Tropomyosin alpha-1 chain	TPM1	0.387	4.47E-02
P08240	Signal recognition particle receptor subunit alpha	SRPRA	0.387	3.54E-02
P19827	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1	ITIH1	0.391	7.05E-03
P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	AHSG	0.392	7.23E-03
P20231	Tryptase beta-2	TPSB2	0.399	4.60E-03
P06727	Apolipoprotein A-IV	APOA4	0.4	9.15E-03
Q96C23	Aldose 1-epimerase	GALM	0.405	4.98E-02
Q96BS2	Calcineurin B homologous protein 3	TESC	0.406	3.12E-02
P09467	Fructose-1,6-bisphosphatase 1	FBP1	0.406	2.70E-02
P09104	Gamma-enolase	ENO2	0.41	3.49E-02
Q9NVS9	Pyridoxine-5'-phosphate oxidase	PNPO	0.412	1.29E-02

P01009	Alpha-1-antitrypsin	SERPINA1	0.414	1.36E-02
P08962	CD63 antigen	CD63	0.416	1.92E-02
P02766	Transthyretin	TTR	0.417	1.48E-02
Q9UBI6	Guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(O) subunit gamma-12	GNG12	0.419	3.91E-02
A0A0C4DH25	Immunoglobulin kappa variable 3D-20	IGKV3D-20	0.419	1.67E-02
P01042	Kininogen-1	KNG1	0.423	1.72E-02
P43121	Cell surface glycoprotein MUC18	MCAM	0.426	1.20E-02
P27348	14-3-3 protein theta	YWHAQ	0.428	4.51E-02
P07951-2	Isoform 2 of Tropomyosin beta chain	TPM2	0.428	1.93E-02
P02647	Apolipoprotein A-I	APOA1	0.431	2.04E-02
Q9UBX5	Fibulin-5	FBLN5	0.432	1.39E-02
P08697	Alpha-2-antiplasmin	SERPINF2	0.433	4.49E-02
P51888	Prolargin	PRELP	0.434	2.22E-02
P22105-4	Isoform 5 of Tenascin-X	TNXB	0.435	1.50E-02
P80404	4-aminobutyrate aminotransferase, mitochondrial	ABAT	0.437	2.38E-02
P01008	Antithrombin-III	SERPINC1	0.444	2.85E-02
P09493	Tropomyosin alpha-1 chain	TPM1	0.446	2.90E-02
P04217	Alpha-1B-glycoprotein	A1BG	0.456	3.56E-02
P02787	Serotransferrin	TF	0.456	3.60E-02
P08123	Collagen alpha-2(I) chain	COL1A2	0.461	3.95E-02
P02790	Hemopexin	HPX	0.463	4.18E-02

표 4

[0189]

NIFTP에 유의미하게 높게 발현되는 169개 단백질

Accession	ProteinName	GeneName	Fc: (NIFTP)/(EFV PTC)	Adj_P-Value:
P16278	Beta-galactosidase	GLB1	2.41	0.043855273
P15291	Beta-1,4-galactosyltransferase 1	B4GALT1	2.426	0.040097105
P02549	Spectrin alpha chain, erythrocytic 1	SPTA1	2.482	0.042092029
P27487	Dipeptidyl peptidase 4	DPP4	2.511	0.028545379
O75964	ATP synthase subunit g, mitochondrial	ATP5L	2.522	0.035934856
P24821	Tenascin	TNC	2.554	0.032022177
P43251-2	Isoform 2 of Biotinidase	BTD	2.595	0.028984849
P23381	Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic	WARS	2.596	0.030710993
Q29963	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-6 alpha chain	HLA-C	2.63	0.024070999
P07919	Cytochrome b-c1 complex subunit 6, mitochondrial	UQCRH	2.689	0.014444347
P07996	Thrombospondin-1	THBS1	2.698	0.01913421
P26572	Alpha-1,3-mannosyl-glycoprotein 2-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	MGAT1	2.722	0.033717878
P12429	Annexin A3	ANXA3	2.865	0.009720861
P11277-2	Isoform 2 of Spectrin beta chain, erythrocytic	SPTB	2.887	0.006258275
P01892	HLA class I histocompatibility antigen, A-2 alpha chain	HLA-A	2.912	0.008017319
P54802	Alpha-N-acetylglucosaminidase	NAGLU	2.968	0.049208215
Q8WU39	Marginal zone B- and B1-cell-specific protein	MZB1	3.001	0.03690319
P13796	Plastin-2	LCP1	3.039	0.007084735
Q96S96	Phosphatidylethanolamine-binding protein 4	PEBP4	3.042	0.023014766
P02730	Band 3 anion transport protein	SLC4A1	3.079	0.004266896
P16157-14	Isoform Er13 of Ankyrin-1	ANK1	3.097	0.004451218

P03928	ATP synthase protein 8	MT-ATP8	3.107	0.02122442
P17405	Sphingomyelin phosphodiesterase	SMPD1	3.109	0.032665935
Q8IV08	Phospholipase D3	PLD3	3.13	0.031642649
Q6UXG2	UPF0577 protein KIAA1324	KIAA1324	3.141	0.016245437
P02743	Serum amyloid P-component	APCS	3.16	0.003124335
Q93073	Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2-like	SECISBP2L	3.165	0.003073281
P01877	Immunoglobulin heavy constant alpha 2	IGHA2	3.19	0.00153298
P01591	Immunoglobulin J chain	JCHAIN	3.271	0.013426967
P09917	Arachidonate 5-lipoxygenase	ALOX5	3.29	0.034712039
Q9BUN8	Derlin-1	DERL1	3.291	0.028693296
O00391	Sulfhydryl oxidase 1	QSOX1	3.42	0.003875565
P34897	Serine hydroxymethyltransferase, mitochondrial	SHMT2	3.437	0.001026491
P35556	Fibrillin-2	FBN2	3.554	0.012838339
Q03518	Antigen peptide transporter 1	TAP1	3.715	0.004176995
Q99643	Succinate dehydrogenase cytochrome b560 subunit, mitochondrial	SDHC	3.746	0.003899794
Q8NE62	Choline dehydrogenase, mitochondrial	CHDH	3.763	0.036612186
P05107	Integrin beta-2	ITGB2	3.802	0.00065356
Q7Z7M0	Multiple epidermal growth factor-like domains protein 8	MEGF8	3.91	0.022102209
P23378	Glycine dehydrogenase (decarboxylating), mitochondrial	GLDC	4.002	0.029891339
Q9BQ95	Evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll pathway, mitochondrial	ECSIT	4.045	0.02284406
Q6UB35	Monofunctional C1-tetrahydrofolate synthase, mitochondrial	MTHFD1L	4.154	0.019689314
O43272	Proline dehydrogenase 1, mitochondrial	PRODH	4.327	0.003222964
O75636	Ficolin-3	FCN3	4.546	0.013426967
P08575	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C	PTPRC	4.629	7.95E-05
Q6UX73	UPF0764 protein C16orf89	C16orf89	4.679	3.32E-06
P08519	Apolipoprotein(a)	LPA	4.721	3.06E-05
P04233-2	Isoform 2 of HLA class II histocompatibility antigen gamma chain	CD74	4.749	2.76E-06
Q9Y5X9	Endothelial lipase	LIPG	4.891	4.96E-06
O00462	Beta-mannosidase	MANBA	4.937	1.22E-05
Q9BY50	Signal peptidase complex catalytic subunit SEC11C	SEC11C	4.971	0.004259746
P61769	Beta-2-microglobulin	B2M	4.982	2.98E-06
Q4GOM1	Erythroferrone	ERFE	4.992	0.005069891
P10412	Histone H1.4	HIST1H1E	5.039	2.44E-06
Q9BZQ8	Protein Niban	FAM129A	5.062	0.003926719
P28330	Long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial	ACADL	5.506	0.000446474
P20039	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1-11 beta chain	HLA-DRB1	5.59	3.51E-07
P30501	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-2 alpha chain	HLA-C	5.902	0.00092498
O14498	Immunoglobulin superfamily containing leucine-rich repeat protein	ISLR	6.152	5.36E-08
P01903	HLA class II histocompatibility antigen, DR alpha chain	HLA-DRA	7.039	3.15E-09
Q9Y4X1-2	Isoform 2 of UDP-glucuronosyltransferase 2A1	UGT2A1	7.039	9.68E-07
P04233	HLA class II histocompatibility antigen gamma chain	CD74	7.101	0.000259498
P01911	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1-15 beta chain	HLA-DRB1	7.477	1.27E-07

075752	UDP-GalNAc:beta-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 1	B3GALNT1	8.205	0.000300412
Q6N022	Teneurin-4	TENM4	8.645	0.000467905
P28907	ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase 1	CD38	9.501	1.54E-09
P01909	HLA class II histocompatibility antigen, DQ alpha 1 chain	HLA-DQA1	9.697	7.63E-06
Q86WI1	Fibrocystin-L	PKHD1L1	11.098	1.50E-14
P20036	HLA class II histocompatibility antigen, DP alpha 1 chain	HLA-DPA1	13.415	3.35E-14
P16190	HLA class I histocompatibility antigen, A-33 alpha chain	HLA-A	16.666	1.69E-16
P56378-2	Isoform 2 of 6.8 kDa mitochondrial proteolipid	MP68	17.843	4.83E-09
P24310	Cytochrome c oxidase subunit 7A1, mitochondrial	COX7A1	20.685	1.69E-16
O95678	Keratin, type II cytoskeletal 75	KRT75	21.755	1.69E-16
P78540	Arginase-2, mitochondrial	ARG2	23.545	1.69E-16
P04440	HLA class II histocompatibility antigen, DP beta 1 chain	HLA-DPB1	34.065	1.69E-16
Q9NRK6	ATP-binding cassette sub-family B member 10, mitochondrial	ABCB10	1000	1.69E-16
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15	KCNJ15	1000	1.69E-16
A6NE02	BTB/POZ domain-containing protein 17	BTBD17	1000	1.69E-16
Q81ZJ3	C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein 8	CPAMD8	1000	1.69E-16
O75309	Cadherin-16	CDH16	1000	1.69E-16
Q7LFX5	Carbohydrate sulfotransferase 15	CHST15	1000	1.69E-16
O95832	Claudin-1	CLDN1	1000	1.69E-16
P00742	Coagulation factor X	F10	1000	1.69E-16
Q07092	Collagen alpha-1(XVI) chain	COL16A1	1000	1.69E-16
P06681	Complement C2	C2	1000	1.69E-16
Q13616	Cullin-1	CUL1	1000	1.69E-16
P00395	Cytochrome c oxidase subunit 1	MT-CO1	1000	1.69E-16
Q9HC16	DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G	APOBEC3G	1000	1.69E-16
P19387	DNA-directed RNA polymerase II subunit RPB3	POLR2C	1000	1.69E-16
Q5VTR2	E3 ubiquitin-protein ligase BRE1A	RNF20	1000	1.69E-16
P29323	Ephrin type-B receptor 2	EPHB2	1000	1.69E-16
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	TBL1X	1000	1.69E-16
Q86UX7	Fermitin family homolog 3	FERMT3	1000	1.69E-16
P17302	Gap junction alpha-1 protein	GJA1	1000	1.69E-16
Q9NZC3	Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1	GDE1	1000	1.69E-16
P49863	Granzyme K	GZMK	1000	1.69E-16
A4D1E9	GTP-binding protein 10	GTPBP10	1000	1.69E-16
Q15382	GTP-binding protein Rheb	RHEB	1000	1.69E-16
O95837	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-14	GNA14	1000	1.69E-16
O95251	Histone acetyltransferase KAT7	KAT7	1000	1.69E-16
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E	HLA-E	1000	1.69E-16
P30486	HLA class I histocompatibility antigen, B-48 alpha chain	HLA-B	1000	1.69E-16
Q9NVR2	Integrator complex subunit 10	INTS10	1000	1.69E-16
P13612	Integrin alpha-4	ITGA4	1000	1.69E-16
P20702	Integrin alpha-X	ITGAX	1000	1.69E-16
Q8TB37	Iron-sulfur protein NUBPL	NUBPL	1000	1.69E-16
Q13951-2	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta	CBFB	1000	1.69E-16
Q92629-2	Isoform 2 of Delta-sarcoglycan	SGCD	1000	1.69E-16

Q9NYP7-2	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5	ELOVL5	1000	1.69E-16
Q8N4Q1-2	Isoform 2 of Mitochondrial intermembrane space import and assembly protein 40	CHCHD4	1000	1.69E-16
P15941-2	Isoform 2 of Mucin-1	MUC1	1000	1.69E-16
Q3MHD2-2	Isoform 2 of Protein LSM12 homolog	LSM12	1000	1.69E-16
Q9Y2D2-2	Isoform 2 of UDP-N-acetylglucosamine transporter	SLC35A3	1000	1.69E-16
Q9Y2I8-2	Isoform 2 of WD repeat-containing protein 37	WDR37	1000	1.69E-16
O95258-3	Isoform 3 of Brain mitochondrial carrier protein 1	SLC25A14	1000	1.69E-16
P33241-3	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1	LSP1	1000	1.69E-16
Q9NPH3-5	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein	IL1RAP	1000	1.69E-16
P98194-7	Isoform 7 of Calcium-transporting ATPase type 2C member 1	ATP2C1	1000	1.69E-16
O00338-2	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2	SULT1C2	1000	1.69E-16
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II	KRT33B	1000	1.69E-16
O76013	Keratin, type I cuticular Ha6	KRT36	1000	1.69E-16
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4	KRT84	1000	1.69E-16
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	KRT85	1000	1.69E-16
Q6ZUX7	Lipoma HMGIC fusion partner-like 2 protein	LHFPL2	1000	1.69E-16
Q6PCB7	Long-chain fatty acid transport protein 1	SLC27A1	1000	1.69E-16
Q5K4L6	Long-chain fatty acid transport protein 3	SLC27A3	1000	1.69E-16
P38571	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase	LIPA	1000	1.69E-16
Q9UBB5	Methyl-CpG-binding domain protein 2	MBD2	1000	1.69E-16
Q15800	Methylsterol monooxygenase 1	MSMO1	1000	1.69E-16
Q5TGZ0	MICOS complex subunit MIC10	MINOS1	1000	1.69E-16
Q86VD7	Mitochondrial coenzyme A transporter SLC25A42	SLC25A42	1000	1.69E-16
Q9BT17	Mitochondrial ribosome-associated GTPase 1	MTG1	1000	1.69E-16
Q8IWA4	Mitofusin-1	MFN1	1000	1.69E-16
Q9BV23	Monoacylglycerol lipase ABHD6	ABHD6	1000	1.69E-16
Q68D85	Natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1	NCR3LG1	1000	1.69E-16
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D	NELFCD	1000	1.69E-16
P08246	Neutrophil elastase	ELANE	1000	1.69E-16
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog	NUP188	1000	1.69E-16
Q7Z412	Peroxisome assembly protein 26	PEX26	1000	1.69E-16
Q8WUK0	Phosphatidylglycerophosphatase and protein-tyrosine phosphatase 1	PTPMT1	1000	1.69E-16
O60831	PRA1 family protein 2	PRAF2	1000	1.69E-16
Q9H300	Presenilins-associated rhomboid-like protein, mitochondrial	PARL	1000	1.69E-16
Q8N4Q0	Prostaglandin reductase 3	ZADH2	1000	1.69E-16
O00622	Protein CYR61	CYR61	1000	1.69E-16
Q8N5M9	Protein jagunal homolog 1	JAGN1	1000	1.69E-16
Q53HC9	Protein TSSC1	EIPR1	1000	1.69E-16
Q2TB90	Putative hexokinase HKDC1	HKDC1	1000	1.69E-16
Q8N2H3	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase domain-containing protein 2	PYROXD2	1000	1.69E-16
Q6ZRI8	Rho GTPase-activating protein 36	ARHGAP36	1000	1.69E-16
Q92541	RNA polymerase-associated protein RTF1 homolog	RTF1	1000	1.69E-16
Q9NRX1	RNA-binding protein PN01	PN01	1000	1.69E-16
P83110	Serine protease HTRA3	HTRA3	1000	1.69E-16
Q9H788	SH2 domain-containing protein 4A	SH2D4A	1000	1.69E-16
O95436	Sodium-dependent phosphate transport protein 2B	SLC34A2	1000	1.69E-16

Q8N3V7	Synaptopodin	SYNPO	1000	1.69E-16
Q9NPA8	Transcription and mRNA export factor ENY2	ENY2	1000	1.69E-16
Q12788	Transducin beta-like protein 3	TBL3	1000	1.69E-16
Q9H061	Transmembrane protein 126A	TMEM126A	1000	1.69E-16
Q8N3G9	Transmembrane protein 130	TMEM130	1000	1.69E-16
Q9BUB7	Transmembrane protein 70, mitochondrial	TMEM70	1000	1.69E-16
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO	AXL	1000	1.69E-16
Q9GZZ9	Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5	UBA5	1000	1.69E-16
Q14376	UDP-glucose 4-epimerase	GALE	1000	1.69E-16
O15294	UDP-N-acetylglucosamine--peptide N-acetylglucosaminyltransferase 110 kDa subunit	OGT	1000	1.69E-16
B011T2	Unconventional myosin-Ig	MYO1G	1000	1.69E-16
Q4G0F5	Vacuolar protein sorting-associated protein 26B	VPS26B	1000	1.69E-16
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11	WDR11	1000	1.69E-16
Q8IWA0	WD repeat-containing protein 75	WDR75	1000	1.69E-16
Q9H0D2	Zinc finger protein 541	ZNF541	1000	1.69E-16

[0191] 상기에서 살펴본 바와 같이, 침윤성 EFVPTC와 NIFTP를 구분하기 위하여 상기 표에 나타난 단백질(들)을 이용할 수 있다. 아울러 본 발명자가 제공하는 키트로 제작되어 환자 샘플로부터 갑상선암 수술 진행 여부와 수술 범위를 빠르게 검토함에 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

[0193] 실시예 2. 차별 발현되는 단백질의 생물학적 의미 파악

[0194] 2개의 조직에서 차별되게 발현되는 단백질 리스트를 이용하여 생물학적 의미를 파악하기 위해서 ClueGo 프로그램을 통해서 GO 분석을 수행하였다.

[0195] 먼저, NIFTP에서 유의미하게 증가하는 단백질은 아래와 같은 특징을 가지는 것으로 확인되었다.

[0197] ▷ 세포질 성분(Cellular component)

[0198] - MHC 단백질 복합체(MHC protein complex), 소포체 망막의 내강 측(luminal side of endoplasmic reticulum membrane), 소포체 막의 루멘 측의 필수 구성 요소(integral component of luminal side of endoplasmic reticulum membrane), 소포체에서 골지로의 운반 소포막(ER to Golgi transport vesicle membrane), COPII 코팅된 소포체에서 골지 수송 소포(COPII-coated ER to Golgi transport vesicle), 클라트린-코팅된 세포 내 소포막(clathrin-coated endocytic vesicle membrane), 골지 관련 소포막(Golgi-associated vesicle membrane)에 존재함.

[0199] - MHC complex 관련 단백질과 소포체(ER) 및 골지(Golgi) 부근에서 단백질들의 발현양이 증가함(표 5 참조).

표 5

GOID	GO Term	Associated Genes Found
GO:0042612	MHC class I protein complex	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E]
GO:0042611	MHC protein complex	[B2M, CD74, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]
GO:0042613	MHC class II protein complex	[CD74, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0042613	MHC class II protein complex	[CD74, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0098553	luminal side of endoplasmic reticulum membrane	[CD74, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]
GO:0071556	integral component of luminal side of endoplasmic reticulum membrane	[CD74, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]
GO:0012507	ER to Golgi transport vesicle membrane	[B2M, CD74, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]
GO:0030134	COPII-coated ER to Golgi transport vesicle	[B2M, CD74, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]
GO:0030669	clathrin-coated endocytic vesicle membrane	[CD74, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0030669	clathrin-coated endocytic vesicle membrane	[CD74, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0030660	Golgi-associated vesicle membrane	[B2M, CD74, GJA1, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]

[0201]

[0203] ▷ 분자적 기능(Molecular function)

[0204] - MHC 관련 분자기작이 대부분을 차지함. TAP 바인딩, 펩티드 항원 결합, MHC 단백질 복합체 결합, MHC 클래스 II 수용체 활성화, 피브로넥틴 결합. (표 6 참조)

표 6

[0206]

GOID	GO Term	Associated Genes Found
GO:0046977	TAP binding	[HLA-A, HLA-B, HLA-C, TAP1]
GO:0042605	peptide antigen binding	[HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E, TAP1]
GO:0023023	MHC protein complex binding	[CD74, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0023023	MHC protein complex binding	[CD74, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0032395	MHC class II receptor activity	[HLA-DPA1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0032395	MHC class II receptor activity	[HLA-DPA1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0023026	MHC class II protein complex binding	[CD74, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0023026	MHC class II protein complex binding	[CD74, HLA-DRA, HLA-DRB1]
GO:0042288	MHC class I protein binding	[DERL1, HLA-E, TAP1]
GO:0001968	fibronectin binding	[ITGA4, LPA, THBS1]

[0208] ▷ 생물학적 과정

[0209] T 세포 매개 세포 독성, 신장 여과, 숙주 세포로의 바이러스 진입 조절, T 세포 매개 세포 독성의 조절, 단백질 분해의 조절, 알파-베타 T 세포 증식의 조절, 단백질 이종사량체화(protein heterotetramerization), 자연 살해 세포 매개 세포 독성으로부터의 보호, T 세포 매개 면역의 양성 조절, T 세포 매개 세포 독성의 양성 조절, 인지질 이화 과정, 자연 살해 세포 매개 면역 또는 세포 독성의 음성 조절, 백혈구 매개 세포 독성의 음성 조절, 세포 사멸의 음성 조절, 인터페론 감마 매개 신호 전달 경로, 인테그린 활성화, 히스톤 H3-K4 트리메틸화, 사구체 여과, 갈락토오스 대사 과정, 다른 유기체의 검출, 외부 바이오닉 자극의 검출, 바이오닉 자극의 검출, 박테리아의 검출, 아팜토시스 세포 제거, MHC 클래스 I을 통한 외인성 펩티드 항원의 항원 가공 및 제시, TAP-독립적, 내인성 펩티드 항원의 항원 처리 및 제시, 항균성 체액 반응, 알파-베타 T 세포 증식(alpha-beta T cell proliferation)(표 7 참조).

표 7

[0210]

GOID	GO Term	Associated Genes Found
GO:0001913	T cell mediated cytotoxicity	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-E, PTPRC]
GO:0097205	renal filtration	[GJA1, IGHA2, JCHAIN]
GO:0046596	regulation of viral entry into host cell	[APCS, CD74, FCN3, HLA-DRB1]
GO:0001914	regulation of T cell mediated cytotoxicity	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-E, PTPRC]
GO:0046565	regulation of monocyte differentiation	[APCS, CD74, HLA-DRB1]
GO:0046640	regulation of alpha-beta T cell proliferation	[ARG2, HLA-A, HLA-E]
GO:0051290	protein heterotetramerization	[CD74, HLA-A, HLA-DRB1]
GO:0051290	protein heterotetramerization	[CD74, HLA-A, HLA-DRB1]
GO:0042270	protection from natural killer cell mediated cytotoxicity	[HLA-A, HLA-B, HLA-E]
GO:0002711	positive regulation of T cell mediated immunity	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-E]
GO:0001916	positive regulation of T cell mediated cytotoxicity	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-E]
GO:0009395	phospholipid catabolic process	[ABHD6, GDE1, LIPG, SMPD1]
GO:0002716	negative regulation of natural killer cell mediated immunity	[HLA-A, HLA-B, HLA-E]
GO:0045953	negative regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity	[HLA-A, HLA-B, HLA-E]
GO:0001911	negative regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	[HLA-A, HLA-B, HLA-E, PTPRC]
GO:0031342	negative regulation of cell killing	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-E]
GO:0060333	interferon-gamma-mediated signaling pathway	[COL16A1, FERMT3, MZB1]
GO:0033622	integrin activation	[HIST1H1E, OGT, RTF1]
GO:0080182	histone H3-K4 trimethylation	[GJA1, IGHA2, JCHAIN]
GO:0003094	glomerular filtration	[B4GALT1, GALE, GLB1]
GO:0096012	galactose metabolic process	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0098543	detection of other organism	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0098543	detection of other organism	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0098581	detection of external biotic stimulus	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0098581	detection of external biotic stimulus	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0009595	detection of biotic stimulus	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0009595	detection of biotic stimulus	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0016045	detection of bacterium	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0016045	detection of bacterium	[HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1]
GO:0043277	apoptotic cell clearance	[AXL, C2, FCN3, THBS1]
	antigen processing and presentation of exogenous peptide antigen via MHC class I, TAP-independent	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E]
GO:0002480	MHC class I, TAP-independent	[B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E]
	antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen via MHC class I via ER pathway, TAP-independent	[HLA-A, HLA-B, HLA-C]
GO:0002486	MHC class I via ER pathway, TAP-independent	[HLA-A, HLA-B, HLA-C]
	antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen via MHC class I via ER pathway	[HLA-A, HLA-B, HLA-C]
GO:0002484	MHC class I via ER pathway	[HLA-A, HLA-B, HLA-C]

[0211] 또한, 침윤성 EFVPTC에서 유의미하게 증가하는 단백질은 아래와 같은 특징을 가지는 것으로 확인되었다.

[0213] ▷ 세포질 성분(Cellular component)

[0214] - 혈액 미세 입자, 혈소판 알파 과립, 혈소판 알파 과립 루멘(platelet alpha granule lumen), 수포체(multivesicular body), GTPase 복합체, 이중삼량체 G- 단백질 복합체, 이차 리소좀, 오토리소좀(autolysosome)에 존재함.

[0215] MHC complex 관련단백질과 소포체(ER) 및 골지(Golgi) 부근에서 단백질들의 발현량이 증가함(표 8 참조).

표 8

GOID	GOTerm	Associated Genes Found
GO:007262	blood microparticle	[A1BG, AFM, AHSG, ALB, APOA1, APOA4, CD6L, HPX, IGHV1-18, ITIH1, KNG1, ORM1, ORM2, SERPINC1, SERPINF2, TF]
GO:0031291	platelet alpha granule	[A1BG, AHSG, ALB, KNG1, ORM1, ORM2, SERPINA1, SERPINF2, TIMP1]
GO:0031293	platelet alpha granule lumen	[A1BG, AHSG, ALB, KNG1, ORM1, ORM2, SERPINA1, SERPINF2, TIMP1]
GO:005771	multivesicular body	[CD63, HGS, LAMP1, LRRK2, SFTPB]
GO:1905380	GTPase complex	[ARRB1, GNA11, GNG12]
GO:0005824	heterotrimeric G-protein complex	[ARRB1, GNA11, GNG12]
GO:0005787	secondary lysosome	[LAMP1, LRRK2, SQSTM1]
GO:0044754	autolysosome	[LAMP1, LRRK2, SQSTM1]

[0216]

[0218] ▷ 분자적 기능(Molecular function)

[0219] - 구리 이온 결합

표 9

GOID	GOTerm	Associated Genes Found
GO:000507	copper ion binding	[ADNP, ALB, ANG, APOA4, CCK17, S100A13]

[0220]

[0222] ▷ 생물학적 과정

[0223] - 과당 6-인산 대사 과정(fructose 6-phosphate metabolic process), 인테그린-매개 신호 전달 경로의 조절(regulation of integrin-mediated signaling pathway), 고밀도 지단백질 입자 리모델링(high-density lipoprotein particle remodeling), 신경 줄기 세포 집단 유지(neuronal stem cell population maintenance), Rho 단백질 신호 전달의 양성 조절(positive regulation of Rho protein signal transduction), 급성기 반응(acute-phase response), 나트륨 독립적 유기 음이온 수송(sodium-independent organic anion transport), 액틴 필라멘트 번들 어셈블리의 양성 조절(positive regulation of actin filament bundle assembly), 거대 분자 복합 리모델링(macromolecular complex remodeling), 혈장 지단백질 입자 리모델링(plasma lipoprotein particle remodeling), 단백질 지질 복합 리모델링(protein-lipid complex remodeling), Ras 단백질 신호 전달의 양성 조절(positive regulation of Ras protein signal transduction), 스트레스 섬유 어셈블리의 양성 조절(positive regulation of stress fiber assembly), 혈소판 탈과립(platelet degranulation), 증가된 산소 수준에 대한 반응(response to increased oxygen levels), 바이러스에 의한 바이러스에 대한 방어 반응의 조절(regulation of defense response to virus by virus), GTPase 활성의 음성 조절(negative regulation of GTPase activity), 음이온 항상성(canonical glycolysis), 작은 GTPase 매개 신호 전달의 양성 조절(positive regulation of small GTPase mediated signal transduction), 표준 당분해(canonical glycolysis), 피루브산에 대한 포도당 이화 과정(glucose catabolic process to pyruvate), NADH 재생(NADH regeneration), 트리글리세리드 이화 과정(triglyceride catabolic process), 포도당-6-인산을 통한 해당과정(glycolytic process through glucose-6-phosphate), 과당-6-인산을 통한 해당 과정(glycolytic process through fructose-6-phosphate)(표 10 참조).

표 10

GOID	GO Term	Associated Genes Found
GO:0006002	fructose 6-phosphate metabolic process	[FBP1, FBP2, SLP]
GO:2001044	regulation of integrin-mediated signaling pathway	[BST1, CD63, TIMP1]
GO:0034375	high-density lipoprotein particle remodeling	[ALB, APOA1, APOA4]
GO:0087150	neuronal stem cell population maintenance	[CDH2, HOOK3, SRR1]
GO:0035025	positive regulation of Rho protein signal transduction	[APOA1, ARRB1, RNASE1]
GO:0006953	acute-phase response	[AHSG, ORM1, ORM2, SERPINA1, SERPINF2, TIMP1]
GO:0043252	sodium-independent organic anion transport	[ALB, MFSO10, SLCO2A1]
GO:0032233	positive regulation of actin filament bundle assembly	[APOA1, RNASE1, SERPINF2, SFRP1, SWAP70, TPM1]
GO:0034367	macromolecular complex remodeling	[ALB, APOA1, APOA4]
GO:0034369	plasma lipoprotein particle remodeling	[ALB, APOA1, APOA4]
GO:0034368	protein-lipid complex remodeling	[ALB, APOA1, APOA4]
GO:0046579	positive regulation of Ras protein signal transduction	[APOA1, ARRB1, DYNLT1, RNASE1, TIMP1]
GO:0051406	positive regulation of stress fiber assembly	[APOA1, RNASE1, SERPINF2, SFRP1, TPM1]
GO:0002576	platelet degranulation	[AT1G, AHSG, ALB, APOA1, CD63, KNG1, ORM1, ORM2, SERPINA1, SERPINF2, SPP2, TF, TIMP1]
GO:0036296	response to increased oxygen levels	[ATPEV1G1, POLB, TIMP1]
GO:0050690	regulation of defense response to virus by virus	[AP2S1, HLA-A, RNASE1]
GO:0034260	negative regulation of GTPase activity	[ARRB1, LRRK2, PDE6D, RRP1B]
GO:0055081	anion homeostasis	[APOA1, CA12, ENPP1, FABP3]
GO:0051057	positive regulation of small GTPase mediated signal transduction	[APOA1, ARRB1, DYNLT1, RNASE1, TIMP1]
GO:0061621	canonical glycolysis	[ENO2, ENO3, HOOK3]
GO:0061718	glucose catabolic process to pyruvate	[ENO2, ENO3, HOOK3]
GO:0006735	NADH regeneration	[ENO2, ENO3, HOOK3]
GO:0019433	triglyceride catabolic process	[APOA1, APOA4, FABP3]
GO:0061620	glycolytic process through glucose-6-phosphate	[ENO2, ENO3, HOOK3]
GO:0061615	glycolytic process through fructose-6-phosphate	[ENO2, ENO3, HOOK3]

[0224]

[0226]

또한, 도 7에 나타난 바와 같이, GO분석을 통해 NIFTP는 면역반응과 관련된 단백질이 상대적으로 높게 발현되며 침윤성 EFVPTC의 경우는 warburg effect와 관련 기작이 활성화되는 것을 확인하였다.

[0228]

실시예 3. 최종 마커 단백질 선택

[0229]

도 8에 도시된 workflow에 따라, 표 1 내지 표 4에 기재된 단백질 중에서 유의미한 마커를 선별하였다.

[0230]

구체적으로, 상기 실시예 1 및 2에 따라 침윤성 EFVPTC 시료군 및 NIFTP 시료군에서만 검출되는 단백질 마커를 도출하였으며, p value가 0.05 미만인면서, 단백질의 펩타이드 count 수가 2 이상이고, 유전자 온톨로지(gene ontology) 결과 다음 범주에 하나 이상 해당되는 단백질을 분리하였다 : ①세포외 엑소솜에 존재, ②세포막에 존재, ③세포 표면에 존재, ④플라스마 단백질체 데이터베이스에 등록.

[0232]

그 결과, 최종 마커로 선택된 단백질체를 하기 표 11 및 표 12에 기재하였다.

표 11

[0233]

NIFTP에 유의미하게 높게 발현되는 단백질

Accession	Protein name	Abundance	# Peptides	Celluar Compartment	Plasma proteome database
P13747	HLA class I histocompatibility antigen, alpha chain E	6625008.843	5	extracellular exosome, membrane	HPRD_00877
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4	256141.7786	4	extracellular exosome	HPRD_09098
Q14525	Keratin, type I cuticular Ha3-II	12418371.3	4	membrane	HPRD_04136
P13612	Integrin alpha-4	739568.6997	3	extracellular exosome	HPRD_01894
Q5SRE5	Nucleoporin NUP188 homolog	356916.3218	1	extracellular exosome	HPRD_18582
Q9BZH6	WD repeat-containing protein 11	319888.7467	1	membrane	HPRD_16218
Q8IXH7	Negative elongation factor C/D	1133431.01	1	extracellular exosome	HPRD_16096
Q9NYP7	Isoform 2 of Elongation of very long chain fatty acids protein 5	807066.2489	1	extracellular exosome	HPRD_13268

075309	Cadherin-16	326339.7002	1	extracellular exosome	HPRD_11929
P06681	Complement C2	962996.0995	1	extracellular exosome	HPRD_08939
Q86UX7	Fermitin family homolog 3	672995.3977	1	extracellular exosome, membrane	HPRD_07440
076013	Keratin, type I cuticular Ha6	6384383.245	1	extracellular exosome	HPRD_05174
Q9NPH3	Isoform 4 of Interleukin-1 receptor accessory protein	1800895.358	1	extracellular exosome	HPRD_04021
000338	Isoform Long of Sulfotransferase 1C2	249463.4872	1	extracellular exosome	HPRD_03858
Q99712	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 15	311000.9826	1	extracellular exosome	HPRD_03659
Q15382	GTP-binding protein Rheb	748327.0861	1	extracellular exosome	HPRD_03188
P15941	Isoform 2 of Mucin-1	1667789.093	1	extracellular exosome	HPRD_01152
P33241	Isoform 3 of Lymphocyte-specific protein 1	441449.1374	1	extracellular exosome, membrane	HPRD_01083
P20702	Integrin alpha-X	250525.7256	1	extracellular exosome	HPRD_01051
P08246	Neutrophil elastase	185458.3693	1	extracellular exosome, membrane	HPRD_00554
Q13951	Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta	375101.0991	1	extracellular exosome	HPRD_00418
P30530	Tyrosine-protein kinase receptor UFO	549536.1945	1	extracellular exosome, membrane	HPRD_00171

표 12

[0235]

침윤성 EFVPTC에 유의미하게 높게 발현되는 단백질

Accession	Protein name	Abundance	# Peptides	Celluar Compartment	Plasma proteome database
Q96QR1	Secretoglobulin family 3A member 1	5849636.535	32	extracellular exosome	HPRD_05932
P05413	Fatty acid-binding protein, heart	6765365.246	21	extracellular exosome	HPRD_00613
P07998	Ribonuclease pancreatic	773105.639	13	extracellular exosome	HPRD_01591
P03950	Angiogenin	438181.128	9	extracellular exosome	HPRD_00105
Q9BRF8	Serine/threonine-pr otein phosphatase CPPED1	449476.036	5	extracellular exosome	HPRD_07735
Q9BZV1	UBX domain-containing protein 6	272971.764	5	extracellular exosome	HPRD_18253
014964	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate	3279125.378	3	extracellular exosome	HPRD_05085
000757	Fructose-1,6-bispho sphatase isozyme 2	2006825.520	3	extracellular exosome	HPRD_04322

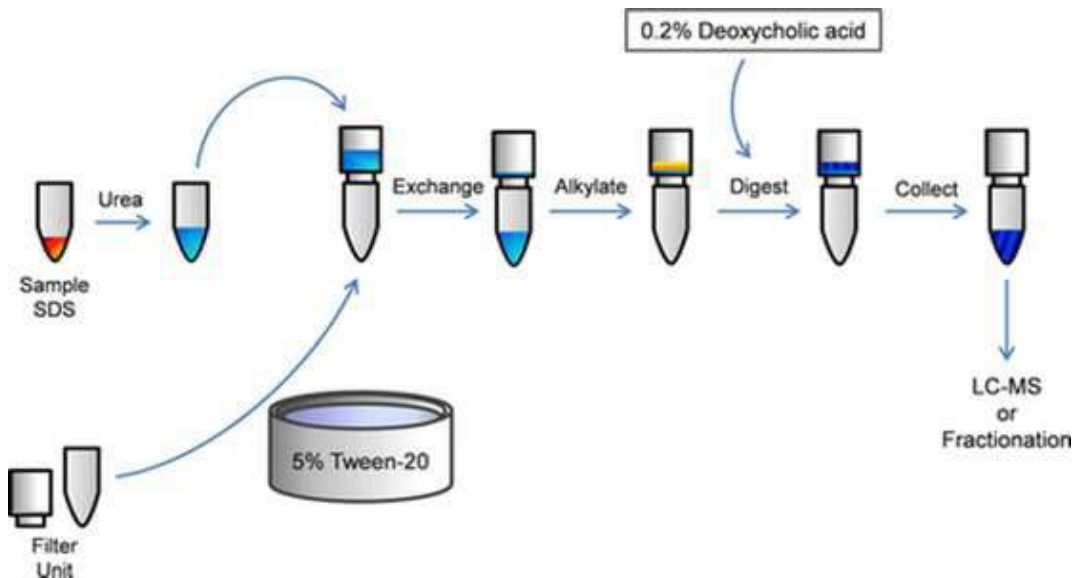
Q99962	Endophilin-A1	863853.742	3	extracellular exosome	HPRD_05125
Q8TB96	T-cell immunomodulatory protein	1163150.414	2	extracellular exosome	HPRD_16692
Q8IZA0	Dyslexia-associated protein KIAA0319-like protein	333361.447	2	extracellular exosome	HPRD_11164
P25940	Collagen alpha-3(V) chain	763118.892	1	extracellular exosome	HPRD_00369

[0237] 이상의 실시예를 종합하여, 본 발명자들은 상기한 본 발명의 단백질 마커를 이용하여 침윤성 EFVPTC와 NIFTP를 구분할 수 있어, 기존에 유전학적으로 구별이 어려웠던 악성 종양과 경계성 종양을 구분함으로써 수술이 꼭 필요한 침윤성 EFVPTC를 보다 정확히 진단할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명은 상기한 본 발명의 단백질을 검출하는 제제를 유효성분으로 포함하는 침윤성 EFVPTC와 NIFTP 구분용 조성물, 구분 방법 및 구분용 키트를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

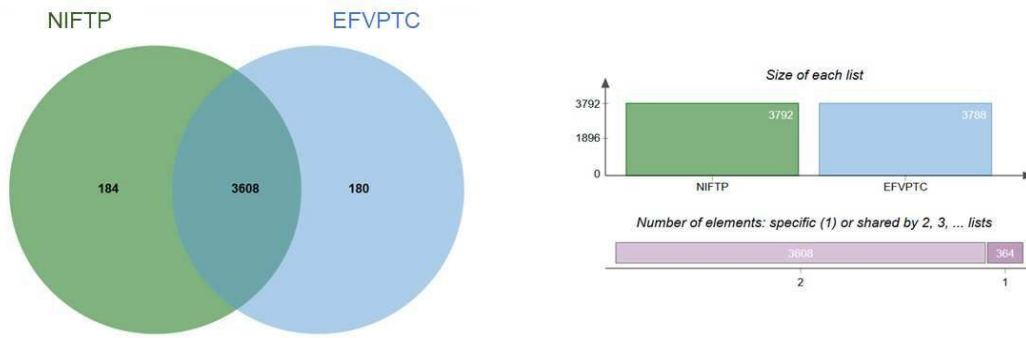
[0239] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

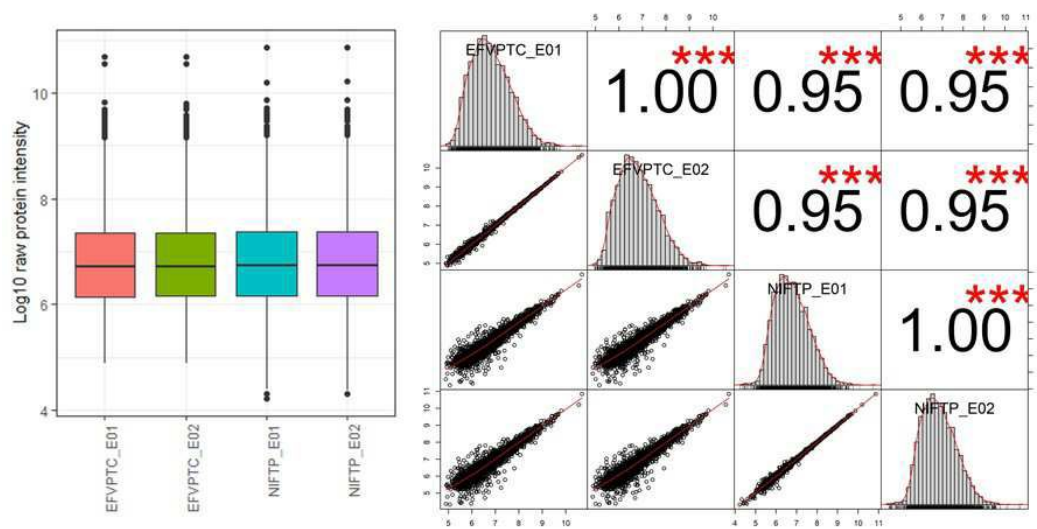
도면1



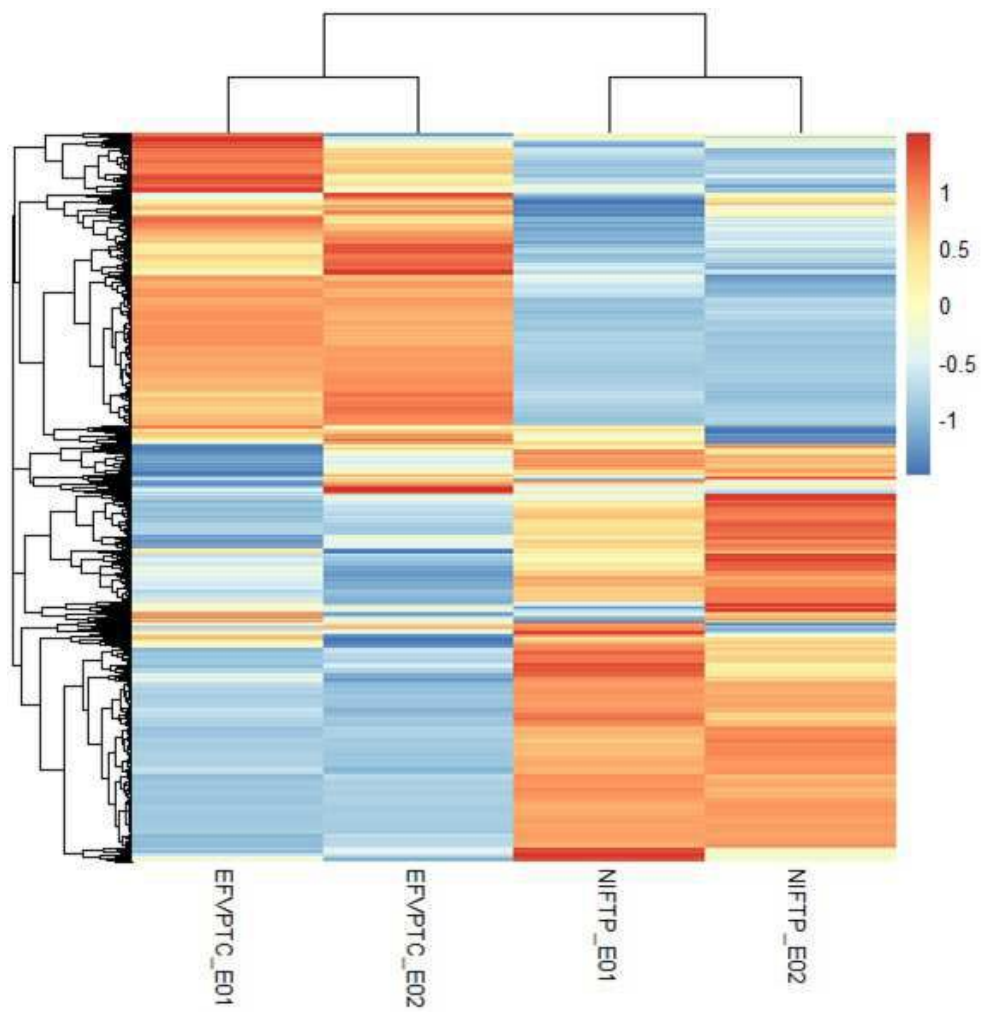
도면2



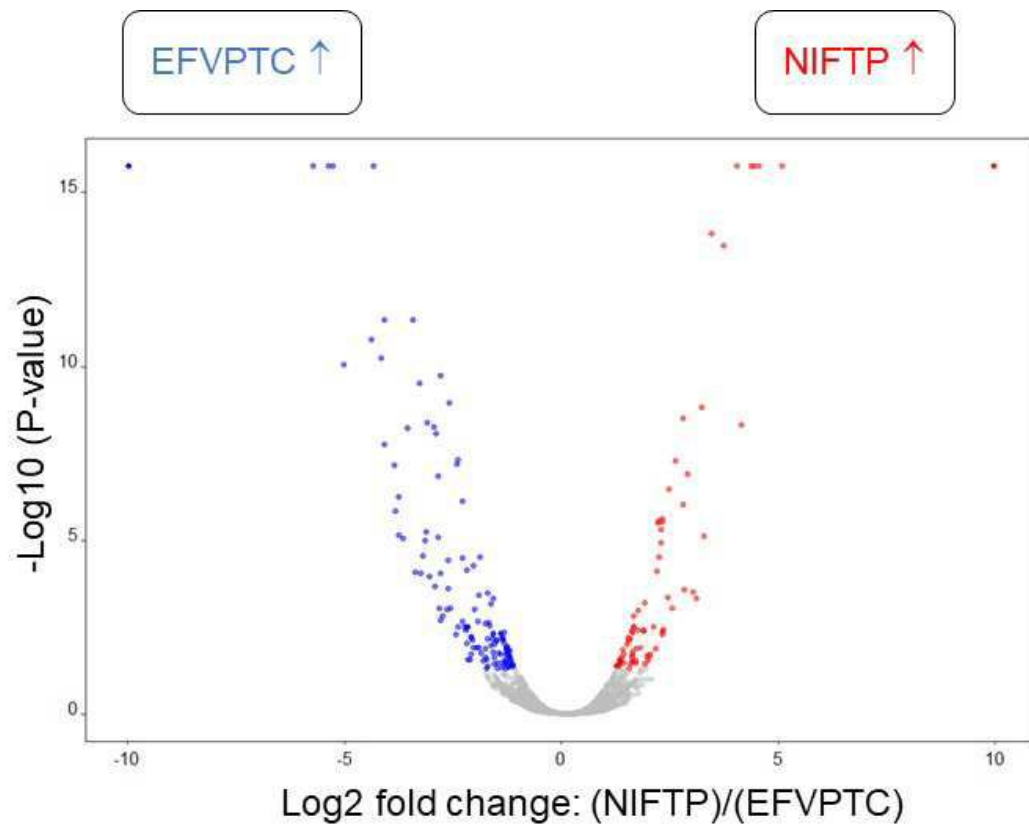
도면3



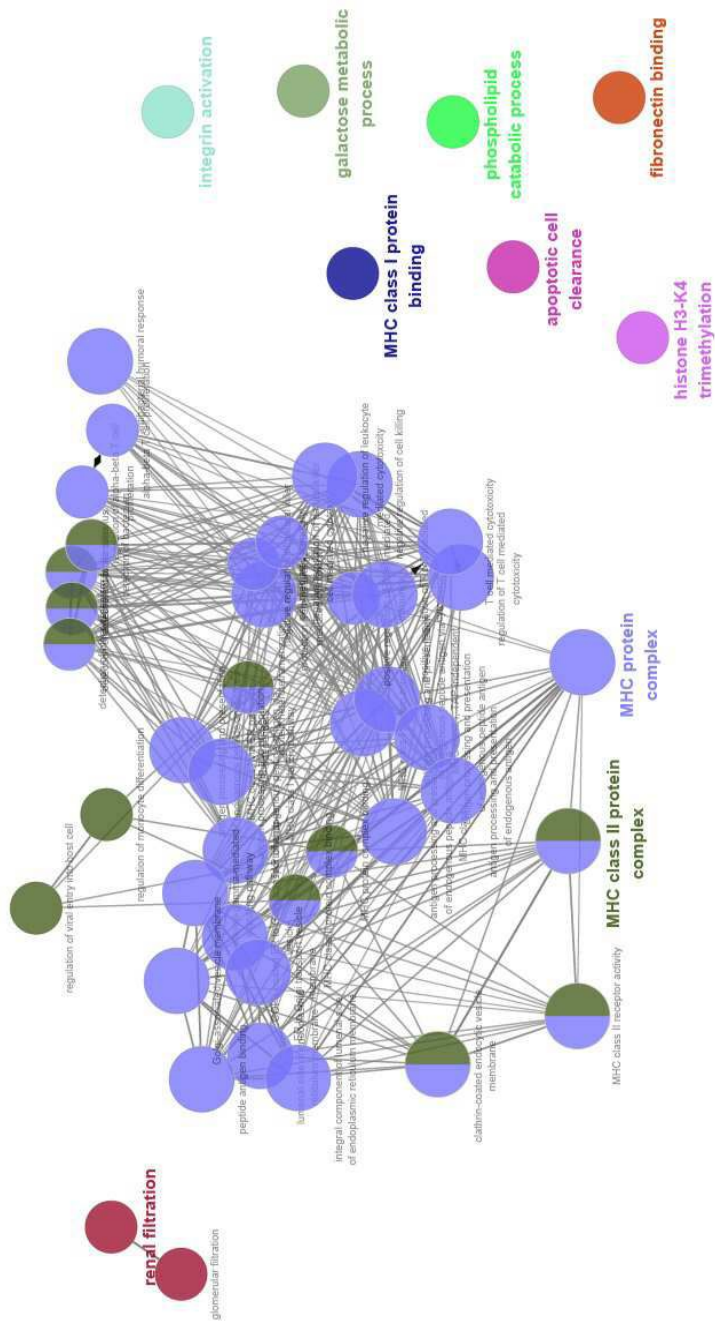
도면4



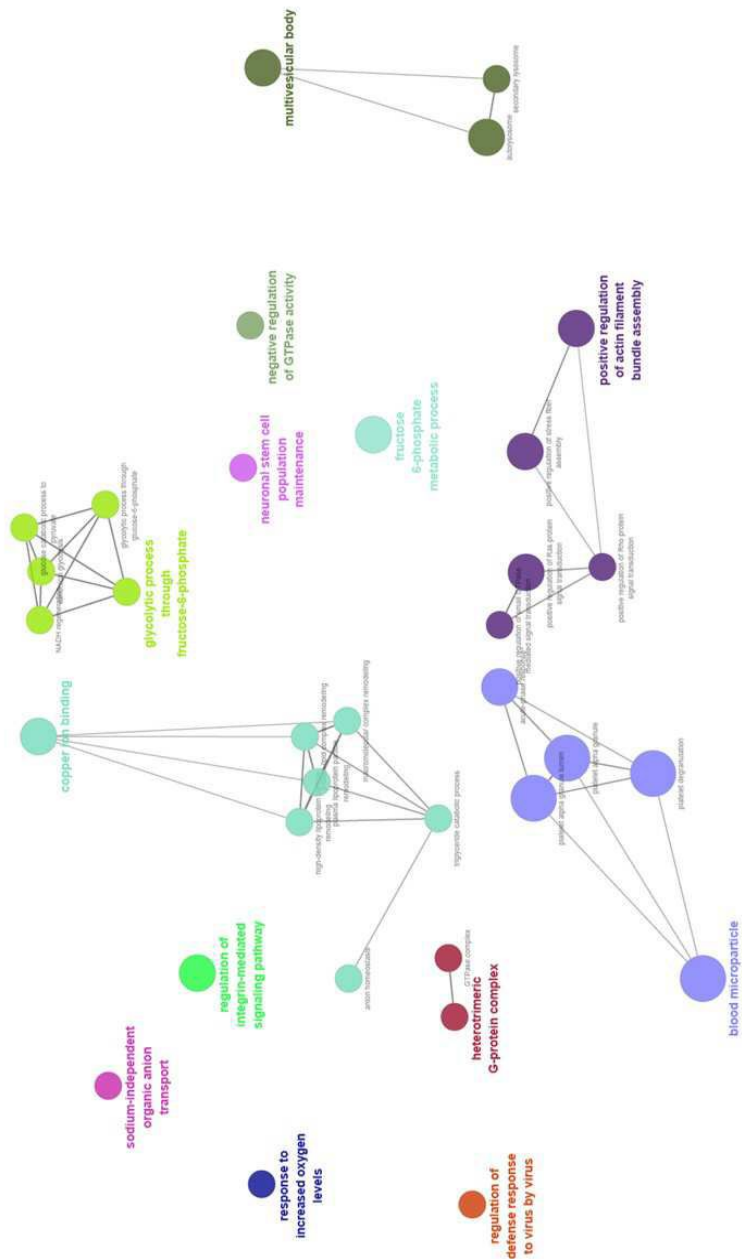
도면5



도면6



도면7



도면8

EFVPTC / NIFTP 특이적 단백질 선별 workflow

