(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0160602
(43) 공개일자 2022년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) *C12Q 1/6837* (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
C12Q 1/6837 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2022-7034809
(22) 출원일자(국제) 2021년03월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월06일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/013807
(87) 국제공개번호 WO 2021/201092
국제공개일자 2021년10월07일
(30) 우선권주장
JP-P-2020-064383 2020년03월31일 일본(JP)

(71) 출원인
도레이 카부시키가이샤
일본국 도오교오도 쥬우오오구 니혼바시 무로마찌 2쪼메 1-1
고꾸리쯔 켄큐카이하츠호진 고꾸리쯔 장수의료 연구센터
일본국 아이치켄 오부시 모리오카초 7-430
(72) 발명자
카시무라 치오리
일본국 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10반 1고 도레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센타 나이
스도 히로코
일본국 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10반 1고 도레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센타 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
하영욱

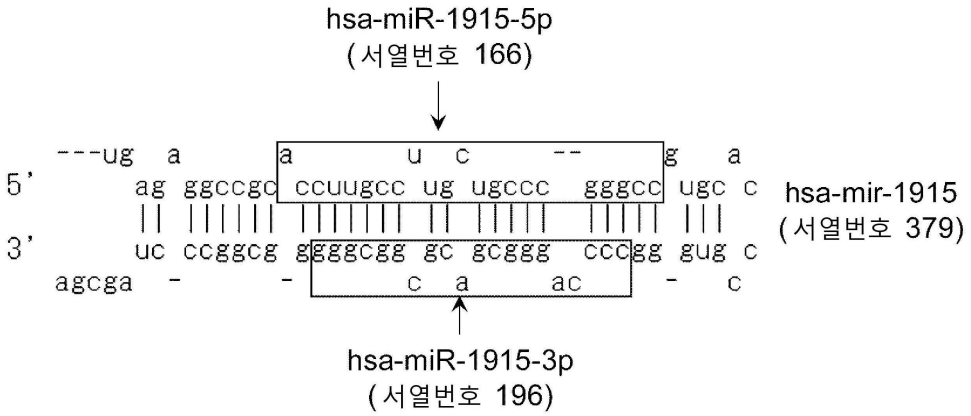
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **해마 위축을 검출하기 위한 키트 또는 디바이스 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 해마 위축 마커인 소정 miRNA 또는 그 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 해마 위축 검출용 키트 또는 디바이스, 및 상기 miRNA를 in vitro에서 측정하는 것을 포함하는 해마 위축을 검출하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C12Q 2600/158 (2013.01)
C12Q 2600/178 (2013.01)
(72) 발명자
요시모토 마키코
일본국 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10반 1고 도레이 카부시키가이샤 키소 켄큐 센타 나이
니이다 슙페이
일본국 아이치켄 오부시 모리오카초 7-430 고꾸리쯔 켄큐카이하츠호진 고꾸리쯔 장수의료 연구센터 나이
이토 켄고
일본국 아이치켄 오부시 모리오카초 7-430 고꾸리쯔 켄큐카이하츠호진 고꾸리쯔 장수의료 연구센터 나이
시게미즈 다이치
일본국 아이치켄 오부시 모리오카초 7-430 고꾸리쯔 켄큐카이하츠호진 고꾸리쯔 장수의료 연구센터 나이
카토 타카시
일본국 아이치켄 오부시 모리오카초 7-430 고꾸리쯔 켄큐카이하츠호진 고꾸리쯔 장수의료 연구센터 나이
나카무라 아키노리
일본국 아이치켄 오부시 모리오카초 7-430 고꾸리쯔 켄큐카이하츠호진 고꾸리쯔 장수의료 연구센터 나이

명 세 서

청구범위

청구항 1

해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 해마 위축의 검출용 키트.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 키트.

(a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

(e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 키트가 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p,

miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 키트.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 키트.

(f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

(j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드

청구항 5

해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 해마 위축의 검출용 디바이스.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 디바이스.

(a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도

체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

(e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

상기 디바이스가 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 디바이스.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 디바이스.

(f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

(j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드

청구항 9

제 5 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 디바이스가 하이브리다이제이션 기술에 의한 측정을 위한 디바이스인 디바이스.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 하이브리다이제이션 기술이 핵산어레이 기술인 디바이스.

청구항 11

피험체의 검체에 있어서 해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정하고, 상기 측정된 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 기재된 키트 또는 제 5 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 기재된 디바이스를 사용하여 상기 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정한 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

측정된 상기 폴리뉴클레오티드의 상기 발현량을 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체 유래의 검체에 있어서의 상기 폴리뉴클레오티드의 발현량과 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험체 유래의 검체에 있어서의 상기 폴리뉴클레오티드의 발현량을 교사 샘플로서 작성된 해마의 위축 또는 비위축을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식에 대입하고, 그것에 의해 해마의 위축 또는 비위축을 평가하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 방법.

(a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

(e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드

청구항 15

제 12 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키트 또는 디바이스가 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 핵산이 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 방법.

(f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

(i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

(j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드

청구항 17

제 11 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체가 인간인 방법.

청구항 18

제 11 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 검체가 혈액, 혈청 또는 혈장인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 피험체의 뇌의 해마 위축의 검사를 위해 사용 가능한 특정 miRNA 또는 그 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 해마 위축의 검출용 키트 또는 디바이스, 및 상기 miRNA의 발현량을 측정하는 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 해마는 대뇌변연계에 존재하는 해마체라고 불리는 영역의 일부이며, 대뇌피질측두엽의 깊숙이 위치하는 뇌의 기관이다. 해마의 생리학적인 기능은 지적 기능이나 기억, 공간 파악 능력에 관련된다. 해마는 새로운 기억(근사 기억)이 장기 기억으로서 정착하기까지의 동안 기억을 저장하는 역할이 있다. 그 때문에 해마가 위축 또는 손상되면 기억의 형성에 지장을 초래하고, 인지 기억 장애가 일어난다.

[0003] 해마 위축은 해마를 구성하는 신경 세포의 탈락에 의해 야기된다. 가령에 의해 해마를 포함하여 뇌는 전체적으로 위축되는 것이 알려져 있지만, 가령 이외의 원인에 의해, 특히 해마가 현저하게 위축되는 질환으로서 알츠하이머형 인지증, 전두측두엽변성증, 우울증, 심적외상후 스트레스장애, 통합실조증 등을 들 수 있다.

[0004] 해마 영역의 위축도의 검사 결과는 알츠하이머형 인지증의 진단의 1정보(N: Neurodegeneration)로서 취급된다. 해마를 검사하는 일반적인 방법으로서 뇌 MRI 등에 의한 화상 진단을 들 수 있다. 또한, 뇌에서의 당대사를 측정하는 화상 진단법인 FDG-PET는 해마 위축의 원인인 신경세포사를 측정하는 방법으로서 이용할 수 있을 가능성이 있다(비특허문헌 1).

[0005] 해마 위축을 특징으로 하는 질환인 알츠하이머형 인지증의 진단을 목적으로 한 마커 검사의 개발도 진행되고 있다. 예를 들면, 알츠하이머형 인지증의 발병 원인으로 여겨지고 있는 아밀로이드β를 면역침강법 및 질량분석법에 의해 소량의 혈장 중으로부터 저침습적으로 측정하는 방법이 보고되어 있다(비특허문헌 2). 또한, 동일하게 혈액 검사로서 혈청검체 중의 451종(hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-4525, hsa-miR-4741 등)의 miRNA 발현량을 측정함으로써 알츠하이머병 환자를 감도 81%, 특이도 79%로 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 1).

[0006] 마찬가지로 핵산을 사용한 알츠하이머형 인지증 등의 신경변성질환의 생화학적 진단 방법으로서는 혈액 성분 중에 포함되는 hsa-miR-486-3p 등의 miRNA 발현량을 측정함으로써 알츠하이머병 환자를 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 2).

[0007] 또한, 알츠하이머병 환자를 혈액 검체 중의 hsa-miR-6805-5p 등의 측정에 의해 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 3).

[0008] 알츠하이머병 및 경도 인지증 환자를 혈액 검체 중의 hsa-miR-320b 등의 측정에 의해 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 4).

[0009] 마찬가지로 혈청 중에 포함되는 hsa-miR-663a 등의 miRNA 발현량이 건상인에 비해 알츠하이머병 환자에서 유의하게 감소하고 있다는 보고가 있다(비특허문헌 3).

[0010] 뇌척수액 중에 포함되는 hsa-miR-760이나 hsa-miR-887-3p 등의 측정에 의해 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 5).

[0011] 인지증 환자를 검체 중의 hsa-miR-4463 등의 측정에 의해 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 6).

[0012] 마찬가지로 알츠하이머형 인지증 등의 신경변성질환의 진단을 목적으로 해서 체액 중의 미소소포 중에 포함되는 hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-328-5p 등의 miRNA 발현량을 측정함으로써 알츠하이머병 환자를 검출하는 것이 가능하다는 보고가 있다(특허문헌 7).

[0013] 마찬가지로 뇌 조직 중에 포함되는 hsa-miR-4674, hsa-miR-6722-3p 등의 miRNA 발현량이 알츠하이머병 환자에서 유의하게 변동한다는 보고가 있다(비특허문헌 4).

[0014] 또한, 핵산이 신경 세포에 주는 영향에 대해서 hsa-miR-204-3p가 신경 세포의 형성에 중요한 단백질의 발현에 관여한다는 보고가 있다(비특허문헌 5).

[0015] 또한, 아밀로이드β와 마찬가지로 알츠하이머형 인지증과의 관련이 나타내어져 있는 타우 단백질에 대해서 뇌척수액 중의 총 타우량은 MRI에서 촬영한 화상을 소프트웨어(Free Surfer)에서 정량한 해마/편도체 영역의 용적과 높은 상관($p<0.001$)을 나타낸다는 보고가 있다(비특허문헌 6).

[0016] 인지증은 일반적으로 진행성이며, 뇌신경세포의 불가역적인 변성을 따르는 점에서 인지증 진단에 있어서 해마

위축도의 측정은 중요한 검사 항목이 된다. 인지증 치료 때문에 환자의 증상에 맞춘 의료 개입을 행하기 위해서는 병리 소견에 의거하여 인지증형마다 환자의 층별화를 행하는 것이 중요하며, 따라서 객관적 또한 정량적인 해마 위축도의 측정이 가능한 진단 마커가 요구된다. 그러나 특허문헌 1~7 및 비특허문헌 1~6에 기재된 방법은 이하에서 설명하는 바와 같이 해마 위축도의 진단 방법으로서 충분한 성능을 갖는다고는 말할 수 없다.

[0017] 우선, 일반적인 뇌의 화상 검사인 MRI 검사는 그 촬영 장치나 촬영 방법, 또한 진단하는 의사에 의해 정량값의 오차가 발생하기 때문에 해마 용적의 정량값에 대해서 일반화된 해마 위축 지표값은 없다. 또한, MRI 검사는 널리 보급되어 있지만, 뇌 MRI 촬영의 환경이 없는 시설도 있으며, 또한 체내에 자성의 금속이 있는 사람이나 폐소공포증자 등은 MRI를 수진하는 것이 곤란한 점에서 보편적으로 누구나 수진할 수 있는 것은 아니고, 간편함이 결여된다는 결점도 갖는다. 비특허문헌 1에서는 뇌 화상 검사로서 FDG-PET 검사가 소개되어 있지만, FDG-PET 검사를 실시할 수 있는 시설은 설비상 한정되어 있으며, 또한 안전성은 보장되어 있지만 방사선 물질을 사용한다는 위험성이 있다. 이상과 같이 해마 위축이나 시냅스 변성을 검출하는 뇌 화상 진단법에서는 주로 환자에게 있어서의 간편성, 안전성, 정량성에 문제가 있다.

[0018] 비특허문헌 2에 기재된 검사법은 질량 분석 기기에 의한 측정에 한정되기 때문에 고도인 측정 기술이 필요하다. 또한, 측정하는 APP669-771(아밀로이드β단백질)이 어떤 작용 기서에 의해 변동하는 것인지는 불분명하여 해마 위축과의 직접적인 관련성을 발견할 수 없다.

[0019] 특허문헌 1에서는 환자의 임상 소견에 의거한 의사의 진단에 의해 구분된 알츠하이머병 환자를 양성으로 하고 있기 때문에 층별화한 검사는 할 수 없고, 그래서 해마 위축과의 직접적인 관련성을 발견할 수 없다. 특허문헌 2~4, 특허문헌 6~7, 및 비특허문헌 3에 대해서도 마찬가지이며, 해마 위축을 직접적으로 검출 가능한 마커를 개시하고 있지 않다.

[0020] 비특허문헌 4에 기재된 방법에서는 뇌 조직을 검체로서 사용할 필요가 있고, 간편한 검사로서 이용할 수 없다.

[0021] 비특허문헌 5에서는 해당 핵산과 해마 위축의 관련이 직접적으로 나타내어져 있지 않고, 개시된 miRNA를 해마 위축의 마커로서 이용할 수 있다고는 말할 수 없다.

[0022] 특허문헌 5 및 비특허문헌 6에 기재된 방법에서는 뇌척수액의 채취는 침습성이 높아 환자로의 부담이 크다.

[0023] 해마의 위축을 직접적으로 나타내는 방법은 뇌 화상 검사이지만, 현단계에서는 환자 부담이나 설비의 면으로부터 사용이 한정되어 간편성이나 범용성이 낮다. 이들 화상 진단을 행하는 전단계인 스크리닝에 있어서 침습성이 낮아 간편한 생화학적 진단으로서 혈액 검사 등이 바람직하지만, 현행의 마커 검사에 있어서 저침습적으로 해마 위축을 검출 가능한 방법은 없다. 혈액 검체를 사용하여 해마가 위축되어 있는지의 여부를 올바르게 판별할 수 있는 진단 마커의 개발이 요망되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0024] (특허문헌 0001) 국제공개 제2019/159884호

(특허문헌 0002) 일본 특허공개 2017-184642호 공보

(특허문헌 0003) 국제공개 제2019/014457호

(특허문헌 0004) 미국특허출원공개 제2019/136320호 명세서

(특허문헌 0005) 미국특허출원공개 제2014/272993호 명세서

(특허문헌 0006) 국제공개 제2019/048500호

(특허문헌 0007) 미국특허출원공개 제2019/249250호 명세서

비특허문헌

[0025] (비특허문헌 0001) Daniel H. S. et al., The Journal of Nuclear Medicine, 2004 Apr, vol.45, No.4

(비특허문헌 0002) Nakamura A. et al., Nature, 2018 Jan 31, vol.554, p.249-254

(비특허문헌 0003) Grasso M. et al., Neurobiol. Aging., 2019 Dec; 84: 240.e1-240.e12.

(비특허문헌 0004) Kumar S. et al., Hum. Mol. Genet., 2017 Oct, 1; 26(19): 3808-3822

(비특허문헌 0005) Bhagat R. et al., Cell Death Differ., 2018 Nov,: (10): 1837-1854

(비특허문헌 0006) Emrah Duzel et al., Alzhemer's & Dementia Monitoring, 2018, 10, 782-790

발명의 내용

해결하려는 과제

[0026] 본 발명의 과제는 MRI를 촬영하지 않아도 해마의 위축을 검출 가능하게 하는 해마 위축 마커와, 그 마커를 사용하여 해마의 위축을 객관적 또한 효과적으로 검출할 수 있는 수단 및 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, 인지증과도 관련이 깊은 해마 영역의 위축도를 검출할 수 있는 해마 위축 마커를 발견하고, 그것에 의거하여 본 발명을 완성하는 것에 도달했다.

[0028] 즉, 본 발명은 이하의 양태를 포함한다.

[0029] (1) 해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 해마 위축의 검출용 키트.

[0030] (2) 상기 핵산이 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드:

[0031] (a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0032] (b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0033] (c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0034] (d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0035] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 (1)에 기재된 키트.

[0036] (3) 상기 키트가 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-

6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 (1) 또는 (2)에 기재된 키트.

[0037] (4) 상기 핵산이 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드:

[0038] (f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0039] (g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0040] (h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0041] (i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0042] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 (3)에 기재된 키트.

[0043] (5) 해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함하는 해마 위축의 검출용 디바이스.

[0044] (6) 상기 핵산이 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드:

[0045] (a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0046] (b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0047] (c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에

상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0048] (d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0049] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 (5)에 기재된 디바이스.

[0050] (7) 상기 디바이스가 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 (5) 또는 (6)에 기재된 디바이스.

[0051] (8) 상기 핵산이 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드:

[0052] (f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0053] (g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0054] (h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0055] (i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0056] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 (7)에 기재된 디바이스.

[0057] (9) 상기 디바이스가 하이브리다이제이션 기술에 의한 측정을 위한 디바이스인 (5) 내지 (8) 중 어느 하나에 기재된 디바이스.

[0058] (10) 상기 하이브리다이제이션 기술이 핵산어레이 기술인 (9)에 기재된 디바이스.

[0059] (11) 피험체의 검체에 있어서 해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-

6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정하고, 상기 측정된 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법.

[0060] (12) (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 키트 또는 (5) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 디바이스를 사용하여 상기 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정하는 (11)에 기재된 방법.

[0061] (13) 측정된 상기 폴리뉴클레오티드의 상기 발현량을 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체 유래의 검체에 있어서의 상기 폴리뉴클레오티드의 발현량과 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험체 유래의 검체에 있어서의 상기 폴리뉴클레오티드의 발현량을 교사 샘플로서 작성된 해마의 위축 또는 비위축을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식에 대입하고, 그것에 의해 해마의 위축 또는 비위축을 평가하는 것을 포함하는 (12)에 기재된 방법.

[0062] (14) 상기 핵산이 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드:

[0063] (a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0064] (b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0065] (c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0066] (d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0067] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 (12) 또는 (13)에 기재된 방법.

[0068] (15) 상기 키트 또는 디바이스가 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함하는 (12) 내지 (14) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0069] (16) 상기 핵산이 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드:

[0070] (f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0071] (g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0072] (h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에

상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0073] (i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0074] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드인 (15)에 기재된 방법.

[0075] (17) 상기 피험체가 인간인 (11) 내지 (16) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0076] (18) 상기 검체가 혈액, 혈청 또는 혈장인 (11) 내지 (17) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0077] <용어의 정의>

[0078] 본 명세서 중에서 사용하는 용어는 이하의 정의를 갖는다.

[0079] 뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드, DNA, RNA 등의 약호에 의한 표시는 「염기서열 또는 아미노산 서열을 포함하는 명세서 등의 작성을 위한 가이드라인」(일본국 특허청편) 및 당기술분야에 있어서의 관용에 따르는 것으로 한다.

[0080] 본 명세서에 있어서 「폴리뉴클레오티드」란 RNA, DNA, 및 RNA/DNA(키메라) 중 어느 것이나 포함하는 핵산에 대해서 사용된다. 또한, 상기 DNA에는 cDNA, 게놈 DNA, 및 합성 DNA 중 어느 것이나 포함된다. 또한, 상기 RNA에는 totalRNA, mRNA, rRNA, miRNA, siRNA, snoRNA, snRNA, non-coding RNA 및 합성 RNA 중 어느 것이나가 포함된다. 본 명세서에 있어서 「합성 DNA」 및 「합성 RNA」는 소정 염기서열(천연형 서열 또는 비천연형 서열 중 어느 것이어도 좋다)에 의거하여, 예를 들면 자동 핵산 합성기를 사용하여 인공적으로 제작된 DNA 및 RNA를 말한다. 본 명세서에 있어서 「비천연형 서열」은 광의의 의미로 사용하는 것을 의도하고 있으며, 천연형 서열과 상이한, 예를 들면 1 이상의 뉴클레오티드의 치환, 결실, 삽입 및/또는 부가를 포함하는 서열(즉, 변이 서열), 1 이상의 수식 뉴클레오티드를 포함하는 서열(즉, 수식 서열) 등을 포함한다. 또한, 본 명세서에서는 폴리뉴클레오티드는 핵산과 호환적으로 사용된다. 본 명세서에 있어서의 폴리뉴클레오티드는 2염기 이상의 뉴클레오티드를 포함한다.

[0081] 본 명세서에 있어서 「단편」이란 폴리뉴클레오티드의 연속된 일부분의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오티드이며, 15염기 이상, 바람직하게는 17염기 이상, 보다 바람직하게는 19염기 이상의 길이를 갖는 것이 바람직하다.

[0082] 본 명세서에 있어서 「유전자」란 RNA 및 2개쇄 DNA뿐만 아니라 그것을 구성하는 정쇄(또는 센스쇄) 또는 상보쇄(또는 안티센스쇄) 등의 각 1개쇄 DNA를 포함하는 것을 의도해서 사용된다. 또한, 그 길이에 의해 특별히 제한되는 것은 아니다.

[0083] 따라서, 본 명세서에 있어서 「유전자」는 특별히 언급하지 않는 한 인간 게놈 DNA를 포함하는 2개쇄 DNA, 1개쇄 DNA(정쇄), 상기 정쇄와 상보적인 서열을 갖는 1개쇄 DNA(상보쇄), cDNA, 마이크로 RNA(miRNA), 및 이들의 단편, 인간 게놈, 및 그들의 전사 산물 중 어느 것이나 포함한다. 또한, 상기 「유전자」는 특정 염기서열(또는 서열번호)로 나타내어지는 「유전자」뿐만 아니라 이들에 의해 코드되는 RNA와 생물학적 기능이 동등한 RNA, 예를 들면 동족체(즉, 호몰로그 또는 오솔로그), 유전자다형 등의 변이체 및 유도체를 코드하는 「핵산」이 포함된다. 이러한 동족체, 변이체 또는 유도체를 코드하는 「핵산」으로서는 구체적으로는 후에 기재한 스트린젠트한 조건하에서 서열번호 1~740 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열의 상보서열과 하이브리다이즈하는 염기서열을 갖는 「핵산」을 들 수 있다. 또한, 「유전자」는 기능 영역의 구별을 묻는 것은 아니고, 예를 들면 발현 제어 영역, 코드 영역, 엑손 또는 인트론을 포함할 수 있다. 또한, 「유전자」는 세포에 포함되어 있어도 좋고, 세포 외로 방출되어 단독으로 존재하고 있어도 좋고, 또한 엑소좀이라고 불리는 소포에 내포된 상태로 있어도 좋다.

[0084] 본 명세서에 있어서 「엑소좀」 또는 「에쿠소좀」이란 세포로부터 분비되는 지방질 2중막으로 둘러싸인 소포이다. 엑소좀은 다포 엔도솜으로부터 유래되고, 세포외 환경에 방출될 때에 RNA, DNA 등의 「유전자」나 단백질 등의 생체 물질을 내부에 포함하는 경우가 있다. 엑소좀은 혈액, 혈청, 혈장, 뇌척수액, 림프액 등의 체액에 포함되는 것이 알려져 있다.

[0085] 본 명세서에 있어서 「전사 산물」이란 유전자의 DNA서열을 주형으로 해서 합성된 RNA를 말한다. RNA 폴리메라

아제가 유전자의 상류에 있는 프로모터라고 불리는 부위에 결합하고, DNA의 염기서열에 상보적으로 되도록 3'말단에 리보뉴클레오티드를 결합시켜 가는 형태로 RNA가 합성된다. 이 RNA에는 유전자 그 자체뿐만 아니라 발현 제어 영역, 코드 영역, 엑손 또는 인트론을 비롯한 전사 개시점으로부터 폴리A서열의 말단에 도달할 때까지의 전체 서열이 포함된다.

[0086] 또한, 본 명세서에 있어서 「마이크로 RNA(miRNA)」는 특별히 언급하지 않는 한 헤어핀 모양 구조의 RNA 전구체로서 전사되고, RNase III 절단 활성을 갖는 dsRNA 절단 효소에 의해 절단되고, RISC라고 칭하는 단백질 복합체에 도입되고, mRNA의 번역 억제에 관여하는 전형적으로는 15~25염기의 비코딩 RNA를 의도해서 사용된다. 또한, 본 명세서에서 사용하는 「miRNA」는 특정 염기서열(또는 서열번호)로 나타내어지는 소위 「miRNA」뿐만 아니라, 상기 「miRNA」의 전구체(pre-miRNA, pri-miRNA), 그 특정 염기서열(또는 서열번호)로 나타내어지는 miRNA와 생물학적 기능이 동등한 miRNA, 예를 들면 그 동족체(즉, 호몰로그 또는 오솔로그), 유전자다형 등의 변이체 및 유도체인 「miRNA」도 포함한다. 이러한 전구체, 동족체, 변이체 또는 유도체인 「miRNA」로서는 구체적으로는, 예를 들면 「miRBase」(version 21)에 의해 동정할 수 있고, 후에 기재한 스트린젠트한 조건하에서 서열번호 1~740 중 어느 하나로 나타내어지는 어느 하나의 특정 염기서열의 상보서열과 하이브리다이즈하는 염기서열을 갖는 「miRNA」를 들 수 있다. 또한, 「miRBase」(version 21)은 miRNA의 염기서열이나 어노테이션, 타겟 유전자의 예측 등을 제공하는 웹상의 데이터베이스이다(http://www.mirbase.org/). 「miRBase」에 등록되어 있는 miRNA는 모두 클로닝되어 있거나, 그 miRNA가 생체중에서 발현되어 있고, 또한 프로세싱을 받고 있는 것이 나타내어져 있는 것에 한정된다. 또한, 본 발명에 있어서의 「miRNA」는 miR 유전자의 유전자 산물이어도 좋고, 그와 같은 유전자 산물은 성숙 miRNA(예를 들면, 상기와 같은 mRNA의 번역 억제에 관여하는 15~25염기 또는 19~25염기의 비코딩 RNA) 또는 miRNA 전구체(예를 들면, 상기와 같은 pre-miRNA 또는 pri-miRNA)를 포함한다.

[0087] 본 명세서에 있어서 「프로브」란 폴리뉴클레오티드, 예를 들면 유전자의 발현에 의해 발생한 RNA 또는 그것으로부터 유래되는 폴리뉴클레오티드를 특이적으로 검출하기 위해서 사용되는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그것에 상보적인 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0088] 본 명세서에 있어서 「프라이머」란 폴리뉴클레오티드, 예를 들면 유전자의 발현에 의해 발생한 RNA 또는 그것으로부터 유래되는 폴리뉴클레오티드를 특이적으로 인식하고(즉, 그것과 특이적으로 결합), 증폭 가능한 연속하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그것에 상보적인 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0089] 여기에서 「상보적인 폴리뉴클레오티드」(역쇄)란 서열번호 1~740 중 어느 하나에 의해 정의되는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 전체 길이서열 또는 그 부분서열(여기에서는 편의상 이것을 정쇄라고 부른다)에 대하여 A:T(U), G:C라는 염기쌍 관계에 의거하여 염기적으로 상보적인 관계에 있는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 단, 이러한 「상보적인 폴리뉴클레오티드」는 대상으로 하는 정쇄의 염기서열과 완전히 상보서열을 형성하는 경우에 한정되지 않고, 대상으로 하는 정쇄와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈할 수 있는 정도의 상보 관계를 갖는 것이어도 좋다.

[0090] 본 명세서에 있어서 「상보쇄」란 특정 1개쇄 폴리뉴클레오티드에 대하여 완전히(100%의 레벨에서) 상보적인 염기서열로 이루어지는 1개쇄 폴리뉴클레오티드를 의미한다.

[0091] 본 명세서에 있어서 「스트린젠트한 조건」이란 핵산 프로브나 핵산 프라이머 등의 폴리뉴클레오티드가 다른 폴리뉴클레오티드에 대한 것보다, 검출 가능하게 보다 큰 정도(예를 들면, 백그라운드 측정값의 평균+백그라운드 측정값의 표준 오차×2 이상의 측정값)이며, 그 표적 폴리뉴클레오티드에 대하여 하이브리다이즈하는 조건을 말한다. 스트린젠트한 조건은 염기서열 의존성이며, 하이브리다이제이션이 행해지는 환경에 따라 상이하다. 하이브리다이제이션 및/또는 세정 조건의 스트린젠시를 제어함으로써 폴리뉴클레오티드에 대하여 상보적(예를 들면, 100% 상보적)인 표적 폴리뉴클레오티드가 규정될 수 있다. 「스트린젠트한 조건」의 구체예는 후술한다.

[0092] 본 명세서에 있어서 「Tm값」이란 폴리뉴클레오티드의 2개쇄 부분이 1개쇄로 변성되고, 2개쇄와 1개쇄가 1:1의 비로 존재하는 온도를 의미한다.

[0093] 본 명세서에 있어서 「변이체」란 핵산의 경우 다형성, 돌연변이 등에 기인한 천연의 변이체 또는 서열번호(본 발명에서는, 예를 들면 서열번호 1~740 중 어느 하나)로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 부분서열에 있어서 1, 2 또는 3 또는 그 이상(예를 들면, 1~수 개)의 염기의 결실, 치환, 부가 또는 삽입을 포함하는 변이체 또는 상기 서열번호의 염기서열의 전구체 RNA(premature miRNA)의 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 부분서열에 있어서 1 이상의 염기의 결실, 치환,

부가 또는 삽입을 포함하는 변이체 또는 상기 염기서열 각각 또는 그 부분서열과 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상의 %동일성을 나타내는 변이체 또는 상기 염기서열 또는 그 부분서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드와 상기 정의의 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 핵산인 변이체일 수 있다. 또한, 본 명세서에 있어서 올리고뉴클레오티드는 2~100염기 길이의 폴리뉴클레오티드를 의미한다.

[0094] 본 명세서에 있어서 「수개」 또는 「수종」이란 약 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개 또는 종의 정수를 의미한다.

[0095] 본 명세서에 있어서 변이체는 부위 특이적 돌연변이 유발법, PCR법을 이용한 돌연변이 도입법 등의 주지의 기술을 사용하여 제작 가능하다.

[0096] 본 명세서에 있어서 「%동일성」은 BLAST(https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)나 FASTA(http://www.genome.jp/tools/fasta/)에 의한 단백질 또는 유전자의 검색 시스템을 사용하여 갭을 도입하거나, 또는 갭을 도입하지 않고 결정할 수 있다(Zheng Zhang 등, 2000년, J. Comput. Biol., 7권, p203-214; Altschul, S.F. 등, 1990년, Journal of Molecular Biology, 제 215권, p403-410; Pearson, W.R. 등, 1988년, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 제 85권, p2444-2448).

[0097] 본 명세서에 있어서 「유도체」란 수식 핵산, 비한정적으로, 예를 들면 형광단 등에 의한 라벨화 유도체, 수식 뉴클레오티드(예를 들면, 할로겐, 메틸 등의 알킬, 메톡시 등의 알콕시, 티오, 카르복시메틸 등의 기를 포함하는 뉴클레오티드 및 염기의 재구성, 2중 결합의 포화, 탈아미노화, 산소 분자의 황 분자로의 치환 등을 받은 뉴클레오티드 등)를 포함하는 유도체, PNA(peptide nucleic acid; Nielsen, P.E. 등, 1991년, Science, 254권, p1497-500), LNA(locked nucleic acid; Obika, S. 등, 1998년, Tetrahedron Lett., 39권, p5401-5404) 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0098] 본 명세서에 있어서 해마 위축 마커인 miRNA의 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 「핵산」은 합성 또는 조제된 핵산이며, 구체적으로는 「핵산 프로브」 또는 「프라이머」를 포함한다. 상기 핵산은 피험체의 해마 위축의 유무를 검출하기 위해서 해마 위축의 개선의 유무나 개선의 정도, 해마 위축의 치료에 대한 감수성을 진단하기 위해서 또는 해마 위축의 예방, 개선 또는 치료에 유용한 후보 물질을 스크리닝하기 위해서 직접 또는 간접적으로 이용될 수 있다. 상기 핵산은 생체 내, 특히 혈액, 오줌 등의 체액 등의 검체에 있어서 해마 위축에 관련된 서열번호 1~740 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 전사 산물 또는 그 cDNA 합성 핵산 또는 이들의 상보쇄를 특이적으로 인식하여 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 및 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 이들 폴리뉴클레오티드는 상기 성질에 의거하여 생체 내, 조직이나 세포 내 등에서 발현된 상기 유전자/miRNA를 검출하기 위한 프로브로서 또한 생체 내에서 발현된 상기 유전자/miRNA를 증폭하기 위한 프라이머로서 유효하게 이용할 수 있다.

[0099] 본 명세서에서 사용하는 「검출」이라는 용어는 검사, 측정, 검출 또는 판정 지원이라는 용어로 치환할 수 있다. 또한, 본 명세서에 있어서 「평가」라는 용어는 검사 결과 또는 측정 결과에 의거하여 진단 또는 평가를 지원하는 것을 포함하는 의미에서 사용된다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 「피험체」는 인간, 침팬지나 고릴라 등의 원숭이를 포함하는 영장류, 개, 고양이 등의 애완동물, 소, 말, 양, 염소 등의 가축동물, 마우스, 쥐 등의 설치류, 동물원에서 사육되는 동물 등의 포유동물을 의미한다. 바람직한 피험체는 인간이다. 또한, 「해마 정상자」, 「해마가 위축되어 있는 피험자」, 및 「해마가 위축되어 있지 않은 피험자」도, 또한 특기하지 않는 한 이러한 포유 동물이며, 검출하고자 하는 해마 위축이 없는 동물을 의미한다. 바람직한 해마 정상자, 해마가 위축되어 있는 피험자, 및 해마가 위축되어 있지 않은 피험자는 인간이다. 또한, 용어 「피험체」와 「환자」는 호환적으로 사용할 수 있지만 보다 전형적인 「환자」는 인간이다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 「해마」는 대뇌측두엽의 내측부에서 측뇌실 하각저부에 위치하고, 에피소드 기억 등의 현재성 기억의 형성에 불가결한 피질 부위이다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 「위축」은 정상인 용적으로 발육한 장기나 조직의 용적이 여러 가지 원인에 의해 감소한 상태를 말한다. 본 명세서에서 사용되는 「해마 위축」은 해마의 사이즈가 해마의 기능에 악영향을 미치게 하는 정도까지 축소하는 것을 의미한다. 해마 위축이란 전형적으로는 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율(%)이 0.6% 이하가 될 때까지 해마의 용적이 감소하는 것을 말한다. 해마 위축은 상기와 같이 일반적으로 가령과 함께 점차적으로 진행된다. 가령 이외에 해마 위축을 따르는 질환에는 이하에 한정되지 않지만 알츠하이머형 인지증,

전두측두엽변성증, 우울증, 심적외상후 스트레스장애, 통합실조증 등이 포함된다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 「해마 위축도」는 환자에게 있어서의 해마 위축의 정도를 의미하고, 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율(%)을 지표로 해서 판정할 수 있다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 「해마 비위축 환자」는 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율(전체 뇌용적에 차지하는 해마 용적의 비율)이 0.63% 이상인 자, 0.64% 이상인 자, 0.68% 이상인 자, 또는 0.86% 이상인 자를 포함한다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 「해마 위축 환자」는 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율(전체 뇌용적에 차지하는 해마의 용적 비율)이 0.60% 이하인 자, 0.59% 이하인 자, 0.57% 이하인 자, 또는 0.38% 이하인 자를 포함한다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 「알츠하이머형 인지증」 및 「알츠하이머병」은 뇌에서 아밀로이드β의 축적 및 인산화타우의 축적이 확인되고, 또한 해마 위축을 특징으로 하는 신경변성이 야기되는 인지증이다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 「경도인지증 환자」는 인지증을 발병하고 있지 않지만 징후가 보이는 환자이며, 구체적으로는 인지증 검사 시험(MMSE)의 스코어가 25 이하인 환자를 가리킨다.

[0108] 본 명세서에서 사용되는 「P」 또는 「P값」이란 통계학적 검정에 있어서 귀무가설하에서 실제로 데이터로부터 계산된 통계량보다 극단적인 통계량이 관측되는 확률을 나타낸다. 따라서, 「P」 또는 「P값」이 작을수록 비교 대상간에 유의차가 있다고 간주할 수 있다.

[0109] 본 명세서에 있어서 「감도」는 (진양성의 수)/(진양성의 수+위음성의 수)의 값을 의미한다. 감도가 높으면 해마 위축을 조기에 발견하는 것이 가능해지고, 조기 의료 개입이 가능해진다.

[0110] 본 명세서에 있어서 「특이도」는 (진음성의 수)/(진음성의 수+위양성의 수)를 의미한다. 특이도가 높으면 인지기능 정상자 등의 해마 비위축 환자(건상자)를 해마 위축 환자로 오판별하는 것에 의한 쓸데 없는 추가 검사의 실시를 방지하여 환자의 부담의 경감이나 의료비의 삭감으로 연결된다.

[0111] 본 명세서에 있어서 「정밀도」는 (진양성의 수+진음성의 수)/(전체 증례수)의 값을 의미한다. 정밀도는 전체 검체에 대해서의 판별 결과가 옳았던 비율을 나타내고 있으며, 판별 성능을 평가하는 제 1 지표가 된다.

[0112] 본 명세서에 있어서 「R^2」는 상관 계수 R의 제곱의 값이다. 상관 계수 R은 2개의 변수간의 상관성을 나타내는 지표이다.

[0113] 본 명세서에 있어서 「RMSE」는 root mean squared error(제곱 평균 평방근 오차)의 약어이며, 회귀식의 모델의 오차를 평가하는 지표 중 하나이다. 관측값과 예측값이 가까울수록 RMSE는 작아진다.

[0114] 본 명세서에 있어서 「MAE」는 mean absolute error(평균 절대 오차)의 약어이며, RMSE와 마찬가지로 회귀식의 모델의 오차를 평가하는 지표 중 하나이다. 관측값과 예측값이 가까울수록 작아진다.

[0115] 본 명세서에 있어서 판정, 검출 또는 진단의 대상이 되는 「검체」란 해마 위축의 유무, 해마 위축의 진행, 및 해마 위축에 대한 치료 효과의 발휘 등에 따라 본 발명의 해마 위축 마커의 유전자/miRNA의 발현량이 변화될 수 있는 조직 및 생체 재료를 가리킨다. 구체적으로는 검체는 뇌 조직 및 신경 세포, 신경 조직, 뇌척수액, 골수액, 장기, 피부, 및 혈액, 오줌, 타액, 땀, 조직 침출액 등의 체액, 혈액으로부터 조제된 혈청, 혈장, 변, 모발 등일 수 있다. 또한, 이들로부터 추출된 시료는 구체적으로는 RNA나 miRNA 등이어도 좋다.

[0116] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3131 유전자」 또는 「hsa-miR-3131」이라는 용어는 서열번호 1에 기재된 hsa-miR-3131 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0014996)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3131 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3131」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3131」(miRBase Accession No.MI0014151, 서열번호 201)이 알려져 있다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6757-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6757-5p」라는 용어는 서열번호 2에 기재된 hsa-miR-6757-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027414)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6757-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6757-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6757」(miRBase Accession No.MI0022602, 서열번호 202)이 알려져 있다.

[0118] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4706 유전자」 또는 「hsa-miR-4706」이라는 용어는 서열번호 3에 기재된 hsa-miR-4706 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019806)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한

다. hsa-miR-4706 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4706」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4706」(miRBase Accession No.MI0017339, 서열번호 203)이 알려져 있다.

[0119] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5001-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-5001-5p」라는 용어는 서열번호 4에 기재된 hsa-miR-5001-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0021021)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5001-5p 유전자는 Hansen TB 등, 2011년, RNA Biol, 8권, p378-383에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5001-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5001」(miRBase Accession No.MI0017867, 서열번호 204)이 알려져 있다.

[0120] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3180-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-3180-3p」라는 용어는 서열번호 5에 기재된 hsa-miR-3180-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015058)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3180-3p 유전자는 Creighton CJ 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9637에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3180-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3180-1, hsa-mir-3180-2, hsa-mir-3180-3」(miRBase Accession No.MI0014214, MI0014215, MI0014217, 서열번호 205, 206, 207)이 알려져 있다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-642b-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-642b-3p」라는 용어는 서열번호 6에 기재된 hsa-miR-642b-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018444)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-642b-3p 유전자는 Witten D 등, 2010년, BMC Biol, 8권, p58에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-642b-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-642b」(miRBase Accession No.MI0016685, 서열번호 208)가 알려져 있다.

[0122] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4655-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4655-5p」라는 용어는 서열번호 7에 기재된 hsa-miR-4655-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019721)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4655-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4655-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4655」(miRBase Accession No.MI0017283, 서열번호 209)가 알려져 있다.

[0123] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6819-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6819-5p」라는 용어는 서열번호 8에 기재된 hsa-miR-6819-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027538)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6819-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6819-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6819」(miRBase Accession No.MI0022664, 서열번호 210)가 알려져 있다.

[0124] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-937-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-937-5p」라는 용어는 서열번호 9에 기재된 hsa-miR-937-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022938)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-937-5p 유전자는 Lui WO 등, 2007년, Cancer Res, 67권, p6031-6043에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-937-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-937」(miRBase Accession No.MI0005759, 서열번호 211)이 알려져 있다.

[0125] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4688 유전자」 또는 「hsa-miR-4688」이라는 용어는 서열번호 10에 기재된 hsa-miR-4688 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019777)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4688 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4688」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4688」(miRBase Accession No.MI0017321, 서열번호 212)이 알려져 있다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6741-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6741-5p」라는 용어는 서열번호 11에 기재된 hsa-miR-6741-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027383)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6741-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6741-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6741」(miRBase Accession No.MI0022586, 서열번호 213)이 알려져 있다.

[0127] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7107-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7107-5p」라는 용어는 서열번호 12에 기재된 hsa-miR-7107-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028111)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7107-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에

의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7107-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7107」(miRBase Accession No.MI0022958, 서열번호 214)이 알려져 있다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4271 유전자」 또는 「hsa-miR-4271」이라는 용어는 서열번호 13에 기재된 hsa-miR-4271 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016901)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4271 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4271」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4271」(miRBase Accession No.MI0015879, 서열번호 215)이 알려져 있다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1229-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1229-5p」라는 용어는 서열번호 14에 기재된 hsa-miR-1229-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022942)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1229-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1229-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1229」(miRBase Accession No.MI0006319, 서열번호 216)가 알려져 있다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4707-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4707-5p」라는 용어는 서열번호 15에 기재된 hsa-miR-4707-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019807)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4707-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4707-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4707」(miRBase Accession No.MI0017340, 서열번호 217)이 알려져 있다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6808-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6808-5p」라는 용어는 서열번호 16에 기재된 hsa-miR-6808-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027516)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6808-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6808-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6808」(miRBase Accession No.MI0022653, 서열번호 218)이 알려져 있다.

[0132] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4656 유전자」 또는 「hsa-miR-4656」이라는 용어는 서열번호 17에 기재된 hsa-miR-4656 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019723)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4656 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4656」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4656」(miRBase Accession No.MI0017284, 서열번호 219)이 알려져 있다.

[0133] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6076 유전자」 또는 「hsa-miR-6076」이라는 용어는 서열번호 18에 기재된 hsa-miR-6076 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023701)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6076 유전자는 Voellenkle C 등, 2012년, RNA, 18권, p472-484에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6076」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6076」(miRBase Accession No.MI0020353, 서열번호 220)이 알려져 있다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6762-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6762-5p」라는 용어는 서열번호 19에 기재된 hsa-miR-6762-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027424)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6762-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6762-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6762」(miRBase Accession No.MI0022607, 서열번호 221)가 알려져 있다.

[0135] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7109-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7109-5p」라는 용어는 서열번호 20에 기재된 hsa-miR-7109-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028115)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7109-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7109-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7109」(miRBase Accession No.MI0022960, 서열번호 222)가 알려져 있다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6732-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6732-5p」라는 용어는 서열번호 21에 기재된 hsa-miR-6732-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027365)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6732-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6732-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6732」(miRBase Accession No.MI0022577, 서열번호 223)가 알려져 있다.

[0137] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3195 유전자」 또는 「hsa-miR-3195」라는 용어는 서열번호 22에 기재된 hsa-miR-3195 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015079)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3195 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3195」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3195」(miRBase Accession No.MI0014240, 서열번호 224)가 알려져 있다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7150 유전자」 또는 「hsa-miR-7150」이라는 용어는 서열번호 23에 기재된 hsa-miR-7150 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028211)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7150 유전자는 Oulas A 등, 2009년, Nucleic Acids Res, 37권, p3276-3287에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7150」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7150」(miRBase Accession No.MI0023610, 서열번호 225)이 알려져 있다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-642a-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-642a-3p」라는 용어는 서열번호 24에 기재된 hsa-miR-642a-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0020924)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-642a-3p 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci USA, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-642a-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-642a」(miRBase Accession No.MI0003657, 서열번호 226)가 알려져 있다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1249-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1249-5p」라는 용어는 서열번호 25에 기재된 hsa-miR-1249-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0032029)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1249-5p 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1249-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1249」(miRBase Accession No.MI0006384, 서열번호 227)가 알려져 있다.

[0141] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3185 유전자」 또는 「hsa-miR-3185」라는 용어는 서열번호 26에 기재된 hsa-miR-3185 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015065)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3185 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3185」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3185」(miRBase Accession No.MI0014227, 서열번호 228)가 알려져 있다.

[0142] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4689 유전자」 또는 「hsa-miR-4689」라는 용어는 서열번호 27에 기재된 hsa-miR-4689 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019778)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4689 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4689」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4689」(miRBase Accession No.MI0017322, 서열번호 229)가 알려져 있다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3141 유전자」 또는 「hsa-miR-3141」이라는 용어는 서열번호 28에 기재된 hsa-miR-3141 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015010)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3141 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3141」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3141」(miRBase Accession No.MI0014165, 서열번호 230)이 알려져 있다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6840-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6840-3p」라는 용어는 서열번호 29에 기재된 hsa-miR-6840-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027583)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6840-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6840-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6840」(miRBase Accession No.MI0022686, 서열번호 231)이 알려져 있다.

[0145] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3135b 유전자」 또는 「hsa-miR-3135b」라는 용어는 서열번호 30에 기재된 hsa-miR-3135b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018985)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3135b 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3135b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3135b」(miRBase Accession No.MI0016809, 서열번호 232)가 알려져 있다.

[0146] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1914-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1914-3p」라는 용어는 서열번호 31에 기재된 hsa-miR-1914-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007890)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을

포함한다. hsa-miR-1914-3p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1914-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1914」(miRBase Accession No.MI0008335, 서열번호 233)가 알려져 있다.

[0147] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4446-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4446-3p」라는 용어는 서열번호 32에 기재된 hsa-miR-4446-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018965)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4446-3p 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4446-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4446」(miRBase Accession No.MI0016789, 서열번호 234)이 알려져 있다.

[0148] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4433b-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4433b-3p」라는 용어는 서열번호 33에 기재된 hsa-miR-4433b-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030414)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4433b-3p 유전자는 Ple H 등, 2012년, PLoS One, 7권, e50746에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4433b-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4433b」(miRBase Accession No.MI0025511, 서열번호 235)가 알려져 있다.

[0149] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6877-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6877-5p」라는 용어는 서열번호 34에 기재된 hsa-miR-6877-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027654)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6877-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6877-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6877」(miRBase Accession No.MI0022724, 서열번호 236)이 알려져 있다.

[0150] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6848-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6848-5p」라는 용어는 서열번호 35에 기재된 hsa-miR-6848-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027596)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6848-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6848-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6848」(miRBase Accession No.MI0022694, 서열번호 237)이 알려져 있다.

[0151] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3620-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3620-5p」라는 용어는 서열번호 36에 기재된 hsa-miR-3620-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022967)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3620-5p 유전자는 Witten D 등, 2010년, BMC Biol, 8권, p58에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3620-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3620」(miRBase Accession No.MI0016011, 서열번호 238)이 알려져 있다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6825-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6825-5p」라는 용어는 서열번호 37에 기재된 hsa-miR-6825-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027550)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6825-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6825-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6825」(miRBase Accession No.MI0022670, 서열번호 239)가 알려져 있다.

[0153] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5739 유전자」 또는 「hsa-miR-5739」라는 용어는 서열번호 38에 기재된 hsa-miR-5739 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023116)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5739 유전자는 Yoo JK 등, 2011년, Biochem Biophys Res Commun., 415권, p258-262에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5739」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5739」(miRBase Accession No.MI0019412, 서열번호 240)가 알려져 있다.

[0154] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3663-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-3663-3p」라는 용어는 서열번호 39에 기재된 hsa-miR-3663-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018085)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3663-3p 유전자는 Liao JY 등, 2010년, PLoS One, 5권, e10563에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3663-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3663」(miRBase Accession No.MI0016064, 서열번호 241)이 알려져 있다.

[0155] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4695-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4695-5p」라는 용어는 서열번호 40에 기재된 hsa-miR-4695-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019788)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4695-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4695-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4695」

(miRBase Accession No.MI0017328, 서열번호 242)가 알려져 있다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3162-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3162-5p」라는 용어는 서열번호 41에 기재된 hsa-miR-3162-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015036)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3162-5p 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3162-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3162」(miRBase Accession No.MI0014192, 서열번호 243)가 알려져 있다.

[0157] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3679-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3679-5p」라는 용어는 서열번호 42에 기재된 hsa-miR-3679-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018104)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3679-5p 유전자는 Creighton CJ 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9637에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3679-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3679」(miRBase Accession No.MI0016080, 서열번호 244)가 알려져 있다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8059 유전자」 또는 「hsa-miR-8059」라는 용어는 서열번호 43에 기재된 hsa-miR-8059 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030986)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8059 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8059」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8059」(miRBase Accession No.MI0025895, 서열번호 245)가 알려져 있다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7110-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7110-5p」라는 용어는 서열번호 44에 기재된 hsa-miR-7110-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028117)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7110-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7110-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7110」(miRBase Accession No.MI0022961, 서열번호 246)이 알려져 있다.

[0160] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1275 유전자」 또는 「hsa-miR-1275」라는 용어는 서열번호 45에 기재된 hsa-miR-1275 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005929)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1275 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1275」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1275」(miRBase Accession No.MI0006415, 서열번호 247)가 알려져 있다.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6779-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6779-5p」라는 용어는 서열번호 46에 기재된 hsa-miR-6779-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027458)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6779-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6779-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6779」(miRBase Accession No.MI0022624, 서열번호 248)가 알려져 있다.

[0162] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-197-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-197-5p」라는 용어는 서열번호 47에 기재된 hsa-miR-197-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022691)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-197-5p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2003년, RNA, 9권, p175-179에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-197-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-197」(miRBase Accession No.MI0000239, 서열번호 249)이 알려져 있다.

[0163] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6845-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6845-5p」라는 용어는 서열번호 48에 기재된 hsa-miR-6845-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027590)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6845-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6845-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6845」(miRBase Accession No.MI0022691, 서열번호 250)가 알려져 있다.

[0164] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4327 유전자」 또는 「hsa-miR-4327」이라는 용어는 서열번호 49에 기재된 hsa-miR-4327 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016889)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4327 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4327」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4327」(miRBase Accession No.MI0015867, 서열번호 251)이 알려져 있다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4723-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4723-5p」라는 용어는 서열번호 50에 기재

된 hsa-miR-4723-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019838)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4723-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4723-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4723」(miRBase Accession No.MI0017359, 서열번호 252)이 알려져 있다.

[0166] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4530 유전자」 또는 「hsa-miR-4530」이라는 용어는 서열번호 51에 기재된 hsa-miR-4530 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019069)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4530 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4530」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4530」(miRBase Accession No.MI0016897, 서열번호 253)이 알려져 있다.

[0167] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6771-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6771-5p」라는 용어는 서열번호 52에 기재된 hsa-miR-6771-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027442)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6771-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6771-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6771」(miRBase Accession No.MI0022616, 서열번호 254)이 알려져 있다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-614 유전자」 또는 「hsa-miR-614」라는 용어는 서열번호 53에 기재된 hsa-miR-614 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003282)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-614 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci USA, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-614」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-614」(miRBase Accession No.MI0003627, 서열번호 255)가 알려져 있다.

[0169] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-92a-2-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-92a-2-5p」라는 용어는 서열번호 54에 기재된 hsa-miR-92a-2-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004508)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-92a-2-5p 유전자는 Mourelatos Z 등, 2002년, Genes Dev, 16권, p720-728에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-92a-2-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-92a-2」(miRBase Accession No.MI0000094, 서열번호 256)가 알려져 있다.

[0170] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6891-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6891-5p」라는 용어는 서열번호 55에 기재된 hsa-miR-6891-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027682)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6891-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6891-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6891」(miRBase Accession No.MI0022738, 서열번호 257)이 알려져 있다.

[0171] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6124 유전자」 또는 「hsa-miR-6124」라는 용어는 서열번호 56에 기재된 hsa-miR-6124 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0024597)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6124 유전자는 Smith JL 등, 2012년, J Virol, 86권, p5278-5287에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6124」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6124」(miRBase Accession No.MI0021258, 서열번호 258)가 알려져 있다.

[0172] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4687-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4687-3p」라는 용어는 서열번호 57에 기재된 hsa-miR-4687-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019775)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4687-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4687-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4687」(miRBase Accession No.MI0017319, 서열번호 259)이 알려져 있다.

[0173] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4442 유전자」 또는 「hsa-miR-4442」라는 용어는 서열번호 58에 기재된 hsa-miR-4442 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018960)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4442 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4442」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4442」(miRBase Accession No.MI0016785, 서열번호 260)가 알려져 있다.

[0174] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7977 유전자」 또는 「hsa-miR-7977」이라는 용어는 서열번호 59에 기재된 hsa-miR-7977 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0031180)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7977 유전자는 Velthut-Meikas A 등, 2013년, Mol Endocrinol, 온라인판에 기재되는 방법에 의해

얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7977」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7977」(miRBase Accession No.MI0025753, 서열번호 261)이 알려져 있다.

[0175] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6785-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6785-5p」라는 용어는 서열번호 60에 기재된 hsa-miR-6785-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027470)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6785-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6785-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6785」(miRBase Accession No.MI0022630, 서열번호 262)가 알려져 있다.

[0176] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4497 유전자」 또는 「hsa-miR-4497」이라는 용어는 서열번호 61에 기재된 hsa-miR-4497 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019032)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4497 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4497」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4497」(miRBase Accession No.MI0016859, 서열번호 263)이 알려져 있다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8071 유전자」 또는 「hsa-miR-8071」이라는 용어는 서열번호 62에 기재된 hsa-miR-8071 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030998)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8071 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8071」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8071-1, hsa-mir-8071-2」(miRBase Accession No.MI0025907, MI0026417, 서열번호 264, 265)가 알려져 있다.

[0178] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-663b 유전자」 또는 「hsa-miR-663b」라는 용어는 서열번호 63에 기재된 hsa-miR-663b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005867)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-663b 유전자는 Takada S 등, 2008년, Leukemia, 22권, p1274-1278에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-663b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-663b」(miRBase Accession No.MI0006336, 서열번호 266)가 알려져 있다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3180 유전자」 또는 「hsa-miR-3180」이라는 용어는 서열번호 64에 기재된 hsa-miR-3180 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018178)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3180 유전자는 Creighton CJ 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9637에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3180」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3180-4, hsa-mir-3180-5」(miRBase Accession No.MI0016408, MI0016409, 서열번호 266, 268)가 알려져 있다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4251 유전자」 또는 「hsa-miR-4251」이라는 용어는 서열번호 65에 기재된 hsa-miR-4251 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016883)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4251 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4251」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4251」(miRBase Accession No.MI0015861, 서열번호 269)이 알려져 있다.

[0181] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1285-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1285-3p」라는 용어는 서열번호 66에 기재된 hsa-miR-1285-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005876)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1285-3p 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1285-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1285-1, hsa-mir-1285-2」(miRBase Accession No.MI0006346, MI0006347, 서열번호 270, 271)가 알려져 있다.

[0182] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6870-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6870-5p」라는 용어는 서열번호 67에 기재된 hsa-miR-6870-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027640)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6870-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6870-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6870」(miRBase Accession No.MI0022717, 서열번호 272)이 알려져 있다.

[0183] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4484 유전자」 또는 「hsa-miR-4484」라는 용어는 서열번호 68에 기재된 hsa-miR-4484 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019018)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4484 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4484」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4484」(miRBase Accession No.MI0016845, 서열번호 273)가 알려져 있다.

[0184] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4476 유전자」 또는 「hsa-miR-4476」이라는 용어는 서열번호 69에 기재된 hsa-miR-4476 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019003)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4476 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4476」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4476」(miRBase Accession No.MI0016828, 서열번호 274)이 알려져 있다.

[0185] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6749-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6749-5p」라는 용어는 서열번호 70에 기재된 hsa-miR-6749-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027398)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6749-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6749-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6749」(miRBase Accession No.MI0022594, 서열번호 275)가 알려져 있다.

[0186] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4454 유전자」 또는 「hsa-miR-4454」라는 용어는 서열번호 71에 기재된 hsa-miR-4454 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018976)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4454 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4454」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4454」(miRBase Accession No.MI0016800, 서열번호 276)가 알려져 있다.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6893-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6893-5p」라는 용어는 서열번호 72에 기재된 hsa-miR-6893-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027686)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6893-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6893-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6893」(miRBase Accession No.MI0022740, 서열번호 277)이 알려져 있다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6085 유전자」 또는 「hsa-miR-6085」라는 용어는 서열번호 73에 기재된 hsa-miR-6085 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023710)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6085 유전자는 Voellenkle C 등, 2012년, RNA, 18권, p472-484에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6085」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6085」(miRBase Accession No.MI0020362, 서열번호 278)가 알려져 있다.

[0189] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4787-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4787-5p」라는 용어는 서열번호 74에 기재된 hsa-miR-4787-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019956)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4787-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4787-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4787」(miRBase Accession No.MI0017434, 서열번호 279)이 알려져 있다.

[0190] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-149-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-149-3p」라는 용어는 서열번호 75에 기재된 hsa-miR-149-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004609)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-149-3p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-149-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-149」(miRBase Accession No.MI0000478, 서열번호 280)가 알려져 있다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7704 유전자」 또는 「hsa-miR-7704」라는 용어는 서열번호 76에 기재된 hsa-miR-7704 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030019)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7704 유전자는 Swaminathan S 등, 2013년, Biochem Biophys Res Commun, 434권, p228-234에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7704」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7704」(miRBase Accession No.MI0025240, 서열번호 281)가 알려져 있다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6125 유전자」 또는 「hsa-miR-6125」라는 용어는 서열번호 77에 기재된 hsa-miR-6125 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0024598)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6125 유전자는 Smith JL 등, 2012년, J Virol, 86권, p5278-5287에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6125」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6125」(miRBase Accession No.MI0021259, 서열번호 282)가 알려져 있다.

[0193] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6090 유전자」 또는 「hsa-miR-6090」이라는 용어는 서열번호 78에 기재된 hsa-miR-6090 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023715)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한

다. hsa-miR-6090 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6090」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6090」(miRBase Accession No.MI0020367, 서열번호 283)이 알려져 있다.

[0194] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3197 유전자」 또는 「hsa-miR-3197」이라는 용어는 서열번호 79에 기재된 hsa-miR-3197 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015082)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3197 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3197」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3197」(miRBase Accession No.MI0014245, 서열번호 284)이 알려져 있다.

[0195] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6850-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6850-5p」라는 용어는 서열번호 80에 기재된 hsa-miR-6850-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027600)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6850-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6850-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6850」(miRBase Accession No.MI0022696, 서열번호 285)이 알려져 있다.

[0196] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4467 유전자」 또는 「hsa-miR-4467」이라는 용어는 서열번호 81에 기재된 hsa-miR-4467 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018994)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4467 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4467」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4467」(miRBase Accession No.MI0016818, 서열번호 286)이 알려져 있다.

[0197] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6885-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6885-5p」라는 용어는 서열번호 82에 기재된 hsa-miR-6885-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027670)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6885-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6885-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6885」(miRBase Accession No.MI0022732, 서열번호 287)가 알려져 있다.

[0198] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6803-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6803-5p」라는 용어는 서열번호 83에 기재된 hsa-miR-6803-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027506)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6803-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6803-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6803」(miRBase Accession No.MI0022648, 서열번호 288)이 알려져 있다.

[0199] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6798-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6798-5p」라는 용어는 서열번호 84에 기재된 hsa-miR-6798-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027496)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6798-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6798-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6798」(miRBase Accession No.MI0022643, 서열번호 289)이 알려져 있다.

[0200] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6780b-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6780b-5p」라는 용어는 서열번호 85에 기재된 hsa-miR-6780b-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027572)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6780b-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6780b-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6780b」(miRBase Accession No.MI0022681, 서열번호 290)가 알려져 있다.

[0201] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6768-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6768-5p」라는 용어는 서열번호 86에 기재된 hsa-miR-6768-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027436)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6768-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6768-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6768」(miRBase Accession No.MI0022613, 서열번호 291)이 알려져 있다.

[0202] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5100 유전자」 또는 「hsa-miR-5100」이라는 용어는 서열번호 87에 기재된 hsa-miR-5100 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022259)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5100 유전자는 Tandon M 등, 2012년, Oral Dis, 18권, p127-131에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5100」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5100」(miRBase

Accession No.MI0019116, 서열번호 292)이 알려져 있다.

[0203] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6724-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6724-5p」라는 용어는 서열번호 88에 기재된 hsa-miR-6724-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025856)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6724-5p 유전자는 Li Y 등, 2012년, Gene, 497권, p330-335에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6724-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6724-1, hsa-mir-6724-2, hsa-mir-6724-3, hsa-mir-6724-4」(miRBase Accession No.MI0022559, MI0031516, MI0031517, MI0031518, 서열번호 293, 294, 295, 296)가 알려져 있다.

[0204] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6879-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6879-5p」라는 용어는 서열번호 89에 기재된 hsa-miR-6879-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027658)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6879-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6879-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6879」(miRBase Accession No.MI0022726, 서열번호 297)가 알려져 있다.

[0205] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7108-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7108-5p」라는 용어는 서열번호 90에 기재된 hsa-miR-7108-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028113)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7108-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7108-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7108」(miRBase Accession No.MI0022959, 서열번호 298)이 알려져 있다.

[0206] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4649-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4649-5p」라는 용어는 서열번호 91에 기재된 hsa-miR-4649-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019711)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4649-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4649-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4649」(miRBase Accession No.MI0017276, 서열번호 299)가 알려져 있다.

[0207] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4739 유전자」 또는 「hsa-miR-4739」라는 용어는 서열번호 92에 기재된 hsa-miR-4739 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019868)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4739 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4739」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4739」(miRBase Accession No.MI0017377, 서열번호 300)가 알려져 있다.

[0208] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6089 유전자」 또는 「hsa-miR-6089」라는 용어는 서열번호 93에 기재된 hsa-miR-6089 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023714)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6089 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6089」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6089-1, hsa-mir-6089-2」(miRBase Accession No.MI0020366, MI0023563, 서열번호 301, 302)가 알려져 있다.

[0209] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1908-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1908-5p」라는 용어는 서열번호 94에 기재된 hsa-miR-1908-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007881)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1908-5p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1908-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1908」(miRBase Accession No.MI0008329, 서열번호 303)이 알려져 있다.

[0210] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4516 유전자」 또는 「hsa-miR-4516」이라는 용어는 서열번호 95에 기재된 hsa-miR-4516 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019053)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4516 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4516」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4516」(miRBase Accession No.MI0016882, 서열번호 304)이 알려져 있다.

[0211] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-2861 유전자」 또는 「hsa-miR-2861」이라는 용어는 서열번호 96에 기재된 hsa-miR-2861 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0013802)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-2861 유전자는 Li H 등, 2009년, J Clin Invest, 119권, p3666-3677에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-2861」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-2861」(miRBase Accession No.MI0013006, 서열번호 305)이 알려져 있다.

[0212] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4492 유전자」 또는 「hsa-miR-4492」라는 용어는 서열번호 97에 기재된 hsa-miR-4492 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019027)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4492 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4492」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4492」(miRBase Accession No.MI0016854, 서열번호 306)가 알려져 있다.

[0213] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4294 유전자」 또는 「hsa-miR-4294」라는 용어는 서열번호 98에 기재된 hsa-miR-4294 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016849)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4294 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4294」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4294」(miRBase Accession No.MI0015827, 서열번호 307)가 알려져 있다.

[0214] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6791-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6791-5p」라는 용어는 서열번호 99에 기재된 hsa-miR-6791-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027482)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6791-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6791-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6791」(miRBase Accession No.MI0022636, 서열번호 308)이 알려져 있다.

[0215] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1469 유전자」 또는 「hsa-miR-1469」라는 용어는 서열번호 100에 기재된 hsa-miR-1469 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007347)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1469 유전자는 Kawaji H 등, 2008년, BMC Genomics, 9권, p157에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1469」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1469」(miRBase Accession No.MI0007074, 서열번호 309)가 알려져 있다.

[0216] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6752-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6752-5p」라는 용어는 서열번호 101에 기재된 hsa-miR-6752-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027404)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6752-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6752-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6752」(miRBase Accession No.MI0022597, 서열번호 310)가 알려져 있다.

[0217] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4730 유전자」 또는 「hsa-miR-4730」이라는 용어는 서열번호 102에 기재된 hsa-miR-4730 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019852)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4730 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4730」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4730」(miRBase Accession No.MI0017367, 서열번호 311)이 알려져 있다.

[0218] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6126 유전자」 또는 「hsa-miR-6126」이라는 용어는 서열번호 103에 기재된 hsa-miR-6126 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0024599)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6126 유전자는 Smith JL 등, 2012년, J Virol, 86권, p5278-5287에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6126」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6126」(miRBase Accession No.MI0021260, 서열번호 312)이 알려져 있다.

[0219] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6869-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6869-5p」라는 용어는 서열번호 104에 기재된 hsa-miR-6869-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027638)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6869-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6869-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6869」(miRBase Accession No.MI0022716, 서열번호 313)가 알려져 있다.

[0220] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1268a 유전자」 또는 「hsa-miR-1268a」라는 용어는 서열번호 105에 기재된 hsa-miR-1268a 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005922)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1268a 유전자는 Morin RD 등, 2008년, Genome Res, 18권, p610-621에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1268a」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1268a」(miRBase Accession No.MI0006405, 서열번호 314)가 알려져 있다.

[0221] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6799-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6799-5p」라는 용어는 서열번호 106에 기재된 hsa-miR-6799-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027498)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등

을 포함한다. hsa-miR-6799-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6799-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6799」(miRBase Accession No.MI0022644, 서열번호 315)가 알려져 있다.

[0222] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8069 유전자」 또는 「hsa-miR-8069」라는 용어는 서열번호 107에 기재된 hsa-miR-8069 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030996)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8069 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8069」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8069-1, hsa-mir-8069-2」(miRBase Accession No.MI0025905, MI0031519, 서열번호 316, 317)가 알려져 있다.

[0223] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3621 유전자」 또는 「hsa-miR-3621」이라는 용어는 서열번호 108에 기재된 hsa-miR-3621 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018002)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3621 유전자는 Witten D 등, 2010년, BMC Biol, 8권, p58에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3621」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3621」(miRBase Accession No.MI0016012, 서열번호 318)이 알려져 있다.

[0224] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4763-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4763-3p」라는 용어는 서열번호 109에 기재된 hsa-miR-4763-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019913)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4763-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4763-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4763」(miRBase Accession No.MI0017404, 서열번호 319)이 알려져 있다.

[0225] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1228-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1228-5p」라는 용어는 서열번호 110에 기재된 hsa-miR-1228-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005582)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1228-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1228-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1228」(miRBase Accession No.MI0006318, 서열번호 320)이 알려져 있다.

[0226] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-760 유전자」 또는 「hsa-miR-760」이라는 용어는 서열번호 111에 기재된 hsa-miR-760 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004957)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-760 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-760」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-760」(miRBase Accession No.MI0005567, 서열번호 321)이 알려져 있다.

[0227] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-187-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-187-5p」라는 용어는 서열번호 112에 기재된 hsa-miR-187-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004561)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-187-5p 유전자는 Lim LP 등, 2003년, Science, 299권, p1540에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-187-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-187」(miRBase Accession No.MI0000274, 서열번호 322)이 알려져 있다.

[0228] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7111-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7111-5p」라는 용어는 서열번호 113에 기재된 hsa-miR-7111-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028119)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-7111-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7111-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7111」(miRBase Accession No.MI0022962, 서열번호 323)이 알려져 있다.

[0229] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6088 유전자」 또는 「hsa-miR-6088」이라는 용어는 서열번호 114에 기재된 hsa-miR-6088 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023713)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6088 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6088」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6088」(miRBase Accession No.MI0020365, 서열번호 324)이 알려져 있다.

[0230] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6805-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6805-3p」라는 용어는 서열번호 115에 기재된 hsa-miR-6805-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027511)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6805-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6805-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-

6805」(miRBase Accession No.MI0022650, 서열번호 325)가 알려져 있다.

[0231] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4640-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4640-5p」라는 용어는 서열번호 116에 기재된 hsa-miR-4640-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019699)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4640-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4640-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4640」(miRBase Accession No.MI0017267, 서열번호 326)이 알려져 있다.

[0232] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6721-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6721-5p」라는 용어는 서열번호 117에 기재된 hsa-miR-6721-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025852)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6721-5p 유전자는 Li Y 등, 2012년, Gene, 497권, p330-335에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6721-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6721」(miRBase Accession No.MI0022556, 서열번호 327)이 알려져 있다.

[0233] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6880-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6880-5p」라는 용어는 서열번호 118에 기재된 hsa-miR-6880-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027660)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6880-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6880-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6880」(miRBase Accession No.MI0022727, 서열번호 328)이 알려져 있다.

[0234] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-711 유전자」 또는 「hsa-miR-711」이라는 용어는 서열번호 119에 기재된 hsa-miR-711 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0012734)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-711 유전자는 Artzi S 등, 2008년, BMC Bioinformatics, 9권, p39에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-711」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-711」(miRBase Accession No.MI0012488, 서열번호 329)이 알려져 있다.

[0235] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-128-1-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-128-1-5p」라는 용어는 서열번호 120에 기재된 hsa-miR-128-1-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0026477)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-128-1-5p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-128-1-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-128-1」(miRBase Accession No.MI0000447, 서열번호 330)이 알려져 있다.

[0236] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4525 유전자」 또는 「hsa-miR-4525」라는 용어는 서열번호 121에 기재된 hsa-miR-4525 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019064)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4525 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4525」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4525」(miRBase Accession No.MI0016892, 서열번호 331)가 알려져 있다.

[0237] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-486-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-486-3p」라는 용어는 서열번호 122에 기재된 hsa-miR-486-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004762)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-486-3p 유전자는 Fu H 등, 2005년, FEBS Lett, 579권, p3849-3854에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-486-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-486-1, hsa-mir-486-2」(miRBase Accession No.MI0002470, MI0023622, 서열번호 332, 333)가 알려져 있다.

[0238] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6756-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6756-5p」라는 용어는 서열번호 123에 기재된 hsa-miR-6756-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027412)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6756-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6756-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6756」(miRBase Accession No.MI0022601, 서열번호 334)이 알려져 있다.

[0239] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1260b 유전자」 또는 「hsa-miR-1260b」라는 용어는 서열번호 124에 기재된 hsa-miR-1260b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015041)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1260b 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1260b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1260b」(miRBase Accession No.MI0014197, 서열번호 335)가 알려져 있다.

[0240] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3184-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3184-5p」라는 용어는 서열번호 125에 기

재된 hsa-miR-3184-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015064)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3184-5p 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3184-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3184」(miRBase Accession No.MI0014226, 서열번호 336)가 알려져 있다.

[0241] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6075 유전자」 또는 「hsa-miR-6075」라는 용어는 서열번호 126에 기재된 hsa-miR-6075 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023700)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6075 유전자는 Voellenkle C 등, 2012년, RNA, 18권, p472-484에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6075」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6075」(miRBase Accession No.MI0020352, 서열번호 337)가 알려져 있다.

[0242] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-204-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-204-3p」라는 용어는 서열번호 127에 기재된 hsa-miR-204-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022693)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-204-3p 유전자는 Lim LP 등, 2003년, Science, 299권, p1540에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-204-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-204」(miRBase Accession No.MI0000284, 서열번호 338)가 알려져 있다.

[0243] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4728-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4728-5p」라는 용어는 서열번호 128에 기재된 hsa-miR-4728-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019849)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4728-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4728-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4728」(miRBase Accession No.MI0017365, 서열번호 339)이 알려져 있다.

[0244] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4534 유전자」 또는 「hsa-miR-4534」라는 용어는 서열번호 129에 기재된 hsa-miR-4534 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019073)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4534 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4534」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4534」(miRBase Accession No.MI0016901, 서열번호 340)가 알려져 있다.

[0245] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4758-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4758-5p」라는 용어는 서열번호 130에 기재된 hsa-miR-4758-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019903)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4758-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4758-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4758」(miRBase Accession No.MI0017399, 서열번호 341)이 알려져 있다.

[0246] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8063 유전자」 또는 「hsa-miR-8063」이라는 용어는 서열번호 131에 기재된 hsa-miR-8063 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030990)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8063 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8063」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8063」(miRBase Accession No.MI0025899, 서열번호 342)이 알려져 있다.

[0247] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6836-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6836-3p」라는 용어는 서열번호 132에 기재된 hsa-miR-6836-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027575)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6836-3p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6836-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6836」(miRBase Accession No.MI0022682, 서열번호 343)이 알려져 있다.

[0248] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6789-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6789-5p」라는 용어는 서열번호 133에 기재된 hsa-miR-6789-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027478)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6789-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6789-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6789」(miRBase Accession No.MI0022634, 서열번호 344)가 알려져 있다.

[0249] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-744-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-744-5p」라는 용어는 서열번호 134에 기재된 hsa-miR-744-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004945)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-744-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법

에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-744-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-744」(miRBase Accession No.MI0005559, 서열번호 345)가 알려져 있다.

[0250] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1909-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1909-3p」라는 용어는 서열번호 135에 기재된 hsa-miR-1909-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007883)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1909-3p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1909-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1909」(miRBase Accession No.MI0008330, 서열번호 346)가 알려져 있다.

[0251] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-887-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-887-3p」라는 용어는 서열번호 136에 기재된 hsa-miR-887-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004951)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-887-3p 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-887-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-887」(miRBase Accession No.MI0005562, 서열번호 347)이 알려져 있다.

[0252] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4745-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4745-5p」라는 용어는 서열번호 137에 기재된 hsa-miR-4745-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019878)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4745-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4745-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4745」(miRBase Accession No.MI0017384, 서열번호 348)가 알려져 있다.

[0253] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4433a-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4433a-3p」라는 용어는 서열번호 138에 기재된 hsa-miR-4433a-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018949)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4433a-3p 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4433a-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4433a」(miRBase Accession No.MI0016773, 서열번호 349)가 알려져 있다.

[0254] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5090 유전자」 또는 「hsa-miR-5090」이라는 용어는 서열번호 139에 기재된 hsa-miR-5090 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0021082)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5090 유전자는 Ding N 등, 2011년, J Radiat Res, 52권, p425-432에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5090」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5090」(miRBase Accession No.MI0017979, 서열번호 350)이 알려져 있다.

[0255] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-296-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-296-5p」라는 용어는 서열번호 140에 기재된 hsa-miR-296-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0000690)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-296-5p 유전자는 Houbaviy HB 등, 2003년, Dev Cell, 5권, p351-358에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-296-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-296」(miRBase Accession No.MI0000747, 서열번호 351)이 알려져 있다.

[0256] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-939-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-939-5p」라는 용어는 서열번호 141에 기재된 hsa-miR-939-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0004982)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-939-5p 유전자는 Lui WO 등, 2007년, Cancer Res, 67권, p6031-6043에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-939-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-939」(miRBase Accession No.MI0005761, 서열번호 352)가 알려져 있다.

[0257] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3648 유전자」 또는 「hsa-miR-3648」이라는 용어는 서열번호 142에 기재된 hsa-miR-3648 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018068)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3648 유전자는 Meiri E 등, 2010년, Nucleic Acids Res, 38권, p6234-6246에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3648」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3648-1, hsa-mir-3648-2」(miRBase Accession No.MI0016048, MI0031512, 서열번호 353, 354)가 알려져 있다.

[0258] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3196 유전자」 또는 「hsa-miR-3196」이라는 용어는 서열번호 143에 기재된 hsa-miR-3196 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015080)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3196 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3196」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3196」(miRBase Accession No.MI0014241, 서열번호 355)이 알려져 있다.

[0259] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6722-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-6722-3p」라는 용어는 서열번호 144에 기재된 hsa-miR-6722-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0025854)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6722-3p 유전자는 Li Y 등, 2012년, Gene, 497권, p330-335에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6722-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6722」(miRBase Accession No.MI0022557, 서열번호 356)가 알려져 있다.

[0260] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6805-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6805-5p」라는 용어는 서열번호 145에 기재된 hsa-miR-6805-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027510)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6805-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6805-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6805」(miRBase Accession No.MI0022650, 서열번호 325)가 알려져 있다.

[0261] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1202 유전자」 또는 「hsa-miR-1202」라는 용어는 서열번호 146에 기재된 hsa-miR-1202 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005865)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1202 유전자는 Marton S 등, 2008년, Leukemia, 22권, p330-338에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1202」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1202」(miRBase Accession No.MI0006334, 서열번호 357)가 알려져 있다.

[0262] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6775-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6775-5p」라는 용어는 서열번호 147에 기재된 hsa-miR-6775-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027450)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6775-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6775-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6775」(miRBase Accession No.MI0022620, 서열번호 358)가 알려져 있다.

[0263] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6087 유전자」 또는 「hsa-miR-6087」이라는 용어는 서열번호 148에 기재된 hsa-miR-6087 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023712)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6087 유전자는 Yoo JK 등, 2012년, Stem Cells Dev, 21권, p2049-2057에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6087」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6087」(miRBase Accession No.MI0020364, 서열번호 359)이 알려져 있다.

[0264] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6765-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6765-5p」라는 용어는 서열번호 149에 기재된 hsa-miR-6765-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027430)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6765-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6765-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6765」(miRBase Accession No.MI0022610, 서열번호 360)가 알려져 있다.

[0265] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6875-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6875-5p」라는 용어는 서열번호 150에 기재된 hsa-miR-6875-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027650)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6875-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6875-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6875」(miRBase Accession No.MI0022722, 서열번호 361)가 알려져 있다.

[0266] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4674 유전자」 또는 「hsa-miR-4674」라는 용어는 서열번호 151에 기재된 hsa-miR-4674 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019756)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4674 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4674」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4674」(miRBase Accession No.MI0017305, 서열번호 362)가 알려져 있다.

[0267] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1233-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1233-5p」라는 용어는 서열번호 152에 기재된 hsa-miR-1233-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022943)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1233-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1233-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1233-1, hsa-mir-1233-2」(miRBase Accession No.MI0006323, MI0015973, 서열번호 363, 364)가 알려져 있다.

[0268] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-7114-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-7114-5p」라는 용어는 서열번호 153에 기재된 hsa-miR-7114-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0028125)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등

을 포함한다. hsa-miR-7114-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-7114-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-7114」(miRBase Accession No.MI0022965, 서열번호 365)가 알려져 있다.

[0269] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-5787 유전자」 또는 「hsa-miR-5787」이라는 용어는 서열번호 154에 기재된 hsa-miR-5787 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0023252)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-5787 유전자는 Yoo H 등, 2011년, Biochem Biophys Res Commun, 415권, p567-572에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-5787」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-5787」(miRBase Accession No.MI0019797, 서열번호 366)이 알려져 있다.

[0270] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-8072 유전자」 또는 「hsa-miR-8072」라는 용어는 서열번호 155에 기재된 hsa-miR-8072 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0030999)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-8072 유전자는 Wang HJ 등, 2013년, Shock, 39권, p480-487에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-8072」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-8072」(miRBase Accession No.MI0025908, 서열번호 367)가 알려져 있다.

[0271] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3619-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-3619-3p」라는 용어는 서열번호 156에 기재된 hsa-miR-3619-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019219)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3619-3p 유전자는 Witten D 등, 2010년, BMC Biol, 8권, p58에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3619-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3619」(miRBase Accession No.MI0016009, 서열번호 368)가 알려져 있다.

[0272] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4632-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4632-5p」라는 용어는 서열번호 157에 기재된 hsa-miR-4632-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022977)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4632-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4632-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4632」(miRBase Accession No.MI0017259, 서열번호 369)가 알려져 있다.

[0273] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6800-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6800-5p」라는 용어는 서열번호 158에 기재된 hsa-miR-6800-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027500)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6800-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6800-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6800」(miRBase Accession No.MI0022645, 서열번호 370)이 알려져 있다.

[0274] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4634 유전자」 또는 「hsa-miR-4634」라는 용어는 서열번호 159에 기재된 hsa-miR-4634 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019691)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4634 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4634」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4634」(miRBase Accession No.MI0017261, 서열번호 371)가 알려져 있다.

[0275] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4486 유전자」 또는 「hsa-miR-4486」이라는 용어는 서열번호 160에 기재된 hsa-miR-4486 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019020)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4486 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4486」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4486」(miRBase Accession No.MI0016847, 서열번호 372)이 알려져 있다.

[0276] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6727-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6727-5p」라는 용어는 서열번호 161에 기재된 hsa-miR-6727-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027355)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6727-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6727-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6727」(miRBase Accession No.MI0022572, 서열번호 373)이 알려져 있다.

[0277] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4505 유전자」 또는 「hsa-miR-4505」라는 용어는 서열번호 162에 기재된 hsa-miR-4505 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019041)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4505 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4505」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4505」(miRBase Accession

No.MI0016868, 서열번호 374)가 알려져 있다.

[0278] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4725-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-4725-3p」라는 용어는 서열번호 163에 기재된 hsa-miR-4725-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019844)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4725-3p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4725-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4725」(miRBase Accession No.MI0017362, 서열번호 375)가 알려져 있다.

[0279] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1538 유전자」 또는 「hsa-miR-1538」이라는 용어는 서열번호 164에 기재된 hsa-miR-1538 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007400)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1538 유전자는 Azuma-Mukai A 등, 2008년, Proc Natl Acad Sci USA, 105권, p7964-7969에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1538」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1538」(miRBase Accession No.MI0007259, 서열번호 376)이 알려져 있다.

[0280] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-320b 유전자」 또는 「hsa-miR-320b」라는 용어는 서열번호 165에 기재된 hsa-miR-320b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0005792)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-320b 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-320b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-320b-1, hsa-mir-320b-2」(miRBase Accession No.MI0003776, MI0003839, 서열번호 377, 378)가 알려져 있다.

[0281] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1915-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1915-5p」라는 용어는 서열번호 166에 기재된 hsa-miR-1915-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007891)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1915-5p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1915-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1915」(miRBase Accession No.MI0008336, 서열번호 379)가 알려져 있다.

[0282] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-328-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-328-5p」라는 용어는 서열번호 167에 기재된 hsa-miR-328-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0026486)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-328-5p 유전자는 Kim J 등, 2004년, Proc Natl Acad Sci USA, 101권, p360-365에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-328-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-328」(miRBase Accession No.MI0000804, 서열번호 380)이 알려져 있다.

[0283] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6820-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6820-5p」라는 용어는 서열번호 168에 기재된 hsa-miR-6820-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027540)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6820-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6820-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6820」(miRBase Accession No.MI0022665, 서열번호 381)이 알려져 있다.

[0284] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6726-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6726-5p」라는 용어는 서열번호 169에 기재된 hsa-miR-6726-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027353)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6726-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6726-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6726」(miRBase Accession No.MI0022571, 서열번호 382)이 알려져 있다.

[0285] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3665 유전자」 또는 「hsa-miR-3665」라는 용어는 서열번호 170에 기재된 hsa-miR-3665 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018087)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3665 유전자는 Xie X 등, 2005년, Nature, 434권, p338-345에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3665」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3665」(miRBase Accession No.MI0016066, 서열번호 383)가 알려져 있다.

[0286] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-638 유전자」 또는 「hsa-miR-638」이라는 용어는 서열번호 171에 기재된 hsa-miR-638 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003308)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-638 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci USA, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-638」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-638」(miRBase Accession No.MI0003653, 서열번호 384)이 알려져 있다.

[0287] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-762 유전자」 또는 「hsa-miR-762」라는 용어는 서열번호 172에 기재된 hsa-

miR-762 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0010313)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-762 유전자는 Berezikov E 등, 2006년, Genome Res, 16권, p1289-1298에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-762」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-762」(miRBase Accession No.MI0003892, 서열번호 385)가 알려져 있다.

[0288] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4466 유전자」 또는 「hsa-miR-4466」이라는 용어는 서열번호 173에 기재된 hsa-miR-4466 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018993)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4466 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4466」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4466」(miRBase Accession No.MI0016817, 서열번호 386)이 알려져 있다.

[0289] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3940-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-3940-5p」라는 용어는 서열번호 174에 기재된 hsa-miR-3940-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019229)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3940-5p 유전자는 Liao JY 등, 2010년, PLoS One, 5권, e10563에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3940-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3940」(miRBase Accession No.MI0016597, 서열번호 387)이 알려져 있다.

[0290] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1237-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1237-5p」라는 용어는 서열번호 175에 기재된 hsa-miR-1237-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022946)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1237-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1237-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1237」(miRBase Accession No.MI0006327, 서열번호 388)이 알려져 있다.

[0291] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-575 유전자」 또는 「hsa-miR-575」라는 용어는 서열번호 176에 기재된 hsa-miR-575 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003240)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-575 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci USA, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-575」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-575」(miRBase Accession No.MI0003582, 서열번호 389)가 알려져 있다.

[0292] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3656 유전자」 또는 「hsa-miR-3656」이라는 용어는 서열번호 177에 기재된 hsa-miR-3656 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018076)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3656 유전자는 Meiri E 등, 2010년, Nucleic Acids Res, 38권, p6234-6246에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3656」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3656」(miRBase Accession No.MI0016056, 서열번호 390)이 알려져 있다.

[0293] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4488 유전자」 또는 「hsa-miR-4488」이라는 용어는 서열번호 178에 기재된 hsa-miR-4488 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019022)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4488 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4488」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4488」(miRBase Accession No.MI0016849, 서열번호 391)이 알려져 있다.

[0294] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4281 유전자」 또는 「hsa-miR-4281」이라는 용어는 서열번호 179에 기재된 hsa-miR-4281 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0016907)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4281 유전자는 Goff LA 등, 2009년, PLoS One, 4권, e7192에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4281」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4281」(miRBase Accession No.MI0015885, 서열번호 392)이 알려져 있다.

[0295] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6781-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6781-5p」라는 용어는 서열번호 180에 기재된 hsa-miR-6781-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027462)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6781-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6781-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6781」(miRBase Accession No.MI0022626, 서열번호 393)이 알려져 있다.

[0296] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4532 유전자」 또는 「hsa-miR-4532」라는 용어는 서열번호 181에 기재된 hsa-miR-4532 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019071)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4532 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있

다. 또한, 「hsa-miR-4532」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4532」(miRBase Accession No.MI0016899, 서열번호 394)가 알려져 있다.

[0297] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4665-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-4665-5p」라는 용어는 서열번호 182에 기재된 hsa-miR-4665-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019739)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4665-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4665-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4665」(miRBase Accession No.MI0017295, 서열번호 395)가 알려져 있다.

[0298] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6816-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6816-5p」라는 용어는 서열번호 183에 기재된 hsa-miR-6816-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027532)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6816-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6816-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6816」(miRBase Accession No.MI0022661, 서열번호 396)이 알려져 있다.

[0299] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4508 유전자」 또는 「hsa-miR-4508」이라는 용어는 서열번호 184에 기재된 hsa-miR-4508 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019045)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4508 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4508」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4508」(miRBase Accession No.MI0016872, 서열번호 397)이 알려져 있다.

[0300] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6784-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6784-5p」라는 용어는 서열번호 185에 기재된 hsa-miR-6784-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027468)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6784-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6784-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6784」(miRBase Accession No.MI0022629, 서열번호 398)가 알려져 있다.

[0301] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6786-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6786-5p」라는 용어는 서열번호 186에 기재된 hsa-miR-6786-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027472)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6786-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6786-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6786」(miRBase Accession No.MI0022631, 서열번호 399)이 알려져 있다.

[0302] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4741 유전자」 또는 「hsa-miR-4741」이라는 용어는 서열번호 187에 기재된 hsa-miR-4741 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019871)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4741 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4741」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4741」(miRBase Accession No.MI0017379, 서열번호 400)이 알려져 있다.

[0303] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1343-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1343-5p」라는 용어는 서열번호 188에 기재된 hsa-miR-1343-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027038)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1343-5p 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1343-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1343」(miRBase Accession No.MI0017320, 서열번호 401)이 알려져 있다.

[0304] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1227-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-1227-5p」라는 용어는 서열번호 189에 기재된 hsa-miR-1227-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0022941)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1227-5p 유전자는 Berezikov E 등, 2007년, Mol Cell, 28권, p328-336에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1227-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1227」(miRBase Accession No.MI0006316, 서열번호 402)이 알려져 있다.

[0305] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4734 유전자」 또는 「hsa-miR-4734」라는 용어는 서열번호 190에 기재된 hsa-miR-4734 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019859)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4734 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4734」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4734」(miRBase Accession No.MI0017371, 서열번호 403)가 알려져 있다.

[0306] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3960 유전자」 또는 「hsa-miR-3960」이라는 용어는 서열번호 191에 기재된 hsa-miR-3960 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019337)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3960 유전자는 Hu R 등, 2011년, J Biol Chem, 286권, p12328-12339에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3960」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3960」(miRBase Accession No.MI0016964, 서열번호 404)이 알려져 있다.

[0307] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-128-2-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-128-2-5p」라는 용어는 서열번호 192에 기재된 hsa-miR-128-2-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0031095)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-128-2-5p 유전자는 Lagos-Quintana M 등, 2002년, Curr Biol, 12권, p735-739에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-128-2-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-128-2」(miRBase Accession No.MI0000727, 서열번호 405)가 알려져 있다.

[0308] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6743-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6743-5p」라는 용어는 서열번호 193에 기재된 hsa-miR-6743-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027387)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6743-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6743-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6743」(miRBase Accession No.MI0022588, 서열번호 406)이 알려져 있다.

[0309] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-663a 유전자」 또는 「hsa-miR-663a」라는 용어는 서열번호 194에 기재된 hsa-miR-663a 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0003326)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-663a 유전자는 Cummins JM 등, 2006년, Proc Natl Acad Sci USA, 103권, p3687-3692에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-663a」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-663a」(miRBase Accession No.MI0003672, 서열번호 407)가 알려져 있다.

[0310] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-6729-5p 유전자」 또는 「hsa-miR-6729-5p」라는 용어는 서열번호 195에 기재된 hsa-miR-6729-5p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0027359)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-6729-5p 유전자는 Ladewig E 등, 2012년, Genome Res, 22권, p1634-1645에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-6729-5p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-6729」(miRBase Accession No.MI0022574, 서열번호 408)가 알려져 있다.

[0311] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1915-3p 유전자」 또는 「hsa-miR-1915-3p」라는 용어는 서열번호 196에 기재된 hsa-miR-1915-3p 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0007892)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1915-3p 유전자는 Bar M 등, 2008년, Stem Cells, 26권, p2496-2505에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1915-3p」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1915」(miRBase Accession No.MI0008336, 서열번호 379)가 알려져 있다.

[0312] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-1268b 유전자」 또는 「hsa-miR-1268b」라는 용어는 서열번호 197에 기재된 hsa-miR-1268b 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018925)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-1268b 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-1268b」는 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-1268b」(miRBase Accession No.MI0016748, 서열번호 409)가 알려져 있다.

[0313] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4651 유전자」 또는 「hsa-miR-4651」이라는 용어는 서열번호 198에 기재된 hsa-miR-4651 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0019715)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-4651 유전자는 Persson H 등, 2011년, Cancer Res, 71권, p78-86에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4651」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4651」(miRBase Accession No.MI0017279, 서열번호 410)이 알려져 있다.

[0314] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-3178 유전자」 또는 「hsa-miR-3178」이라는 용어는 서열번호 199에 기재된 hsa-miR-3178 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0015055)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한다. hsa-miR-3178 유전자는 Stark MS 등, 2010년, PLoS One, 5권, e9685에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-3178」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-3178」(miRBase Accession No.MI0014212, 서열번호 411)이 알려져 있다.

[0315] 본 명세서에서 사용되는 「hsa-miR-4463 유전자」 또는 「hsa-miR-4463」이라는 용어는 서열번호 200에 기재된 hsa-miR-4463 유전자(miRBase Accession No.MIMAT0018987)나 그 타생물종 호몰로그 또는 오솔로그 등을 포함한

다. hsa-miR-4463 유전자는 Jima DD 등, 2010년, Blood, 116권, e118-e127에 기재되는 방법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 「hsa-miR-4463」은 그 전구체로서 헤어핀 모양 구조를 취하는 「hsa-mir-4463」(miRBase Accession No.MI0016811, 서열번호 412)이 알려져 있다.

[0316] 성숙형의 miRNA는 헤어핀 모양 구조를 취하는 RNA 전구체로부터 성숙형 miRNA로서 잘라내어질 때에 서열의 전후 1~수염기가 짧거나 또는 길게 잘라내어지는 것이나, 염기의 치환이 발생하여 변이체가 되는 경우가 있고, 그들은 isomiR이라고 불린다(Morin RD. 등, 2008년, Genome Res., 제 18권, p.610-621). miRBase(version 21)에서는 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열의 외에 그들에 대응하는 수많은 isomiR로 불리는 서열번호 413~740 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열의 변이체 및 단편도 나타내어져 있다. 이들의 변이체도 또한 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열의 miRNA의 변이체로서 얻을 수 있다.

[0317] 즉, 본 발명의 서열번호 1~17, 19~22, 24~27, 39~42, 44~48, 50~52, 54~64, 66, 68,69, 71, 72, 74~77, 79~92, 94~97,99, 102, 104~106, 109~125, 127, 128, 130, 132~143, 145, 150~153, 155, 156, 158~170, 173~176, 178, 180, 182~184, 187, 188, 190~200으로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 변이체 중, 예를 들면 miRBase(Version 21)에 등록되어 있는 가장 긴 변이체로서 서열번호 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, 555, 557, 559, 561, 563, 565, 567, 569, 571, 573, 575, 577, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 및 739로 나타내어지는 폴리뉴클레오티드를 들 수 있다. 또한, 마찬가지로 가장 짧은 변이체로서 각각 서열번호 414, 416, 418, 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458, 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 540, 542, 544, 546, 548, 550, 552, 554, 556, 558, 560, 562, 564, 566, 568, 570, 572, 574, 576, 578, 580, 582, 584, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 630, 632, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 686, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 700, 702, 704, 706, 708, 710, 712, 714, 716, 718, 720, 722, 724, 726, 728, 730, 732, 734, 736, 738, 및 740으로 나타내어지는 서열의 폴리뉴클레오티드를 들 수 있다. 또한, 이들의 변이체 및 단편 이외에도 miRBase에는 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열의 miRNA에 대응하는 수많은 isomiR인 폴리뉴클레오티드가 등록되어 있다. 또한, 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 예로서는 각각 전구체인 서열번호 201~412 중 어느 하나로 나타내어지는 폴리뉴클레오티드를 들 수 있다.

[0318] 서열번호 1~740으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 유전자/miRNA의 명칭과 miRBase Accession No.(등록번호)를 표 1에 기재했다.

[0319] 본 명세서에 있어서 「특이적으로 결합 가능한」이란 본 발명에서 사용하는 핵산 프로브 또는 프라이머가 특정 표적 핵산과 결합하고, 다른 핵산과 실질적으로 결합할 수 없는 것을 의미한다.

[0320] [표 1]

서열번호	유전자명	miRBase 등록번호
1	hsa-miR-3131	MIMAT0014996
2	hsa-miR-6757-5p	MIMAT0027414
3	hsa-miR-4706	MIMAT0019806
4	hsa-miR-5001-5p	MIMAT0021021
5	hsa-miR-3180-3p	MIMAT0015058
6	hsa-miR-642b-3p	MIMAT0018444
7	hsa-miR-4655-5p	MIMAT0019721
8	hsa-miR-6819-5p	MIMAT0027538
9	hsa-miR-937-5p	MIMAT0022938
10	hsa-miR-4688	MIMAT0019777
11	hsa-miR-6741-5p	MIMAT0027383
12	hsa-miR-7107-5p	MIMAT0028111
13	hsa-miR-4271	MIMAT0016901
14	hsa-miR-1229-5p	MIMAT0022942
15	hsa-miR-4707-5p	MIMAT0019807
16	hsa-miR-6808-5p	MIMAT0027516
17	hsa-miR-4656	MIMAT0019723
18	hsa-miR-6076	MIMAT0023701
19	hsa-miR-6762-5p	MIMAT0027424
20	hsa-miR-7109-5p	MIMAT0028115
21	hsa-miR-6732-5p	MIMAT0027365
22	hsa-miR-3195	MIMAT0015079
23	hsa-miR-7150	MIMAT0028211
24	hsa-miR-642a-3p	MIMAT0020924
25	hsa-miR-1249-5p	MIMAT0032029
26	hsa-miR-3185	MIMAT0015065
27	hsa-miR-4689	MIMAT0019778
28	hsa-miR-3141	MIMAT0015010
29	hsa-miR-6840-3p	MIMAT0027583
30	hsa-miR-3135b	MIMAT0018985
31	hsa-miR-1914-3p	MIMAT0007890
32	hsa-miR-4446-3p	MIMAT0018965
33	hsa-miR-4433b-3p	MIMAT0030414
34	hsa-miR-6877-5p	MIMAT0027654

[0321]

35	hsa-miR-6848-5p	MIMAT0027596
36	hsa-miR-3620-5p	MIMAT0022967
37	hsa-miR-6825-5p	MIMAT0027550
38	hsa-miR-5739	MIMAT0023116
39	hsa-miR-3663-3p	MIMAT0018085
40	hsa-miR-4695-5p	MIMAT0019788
41	hsa-miR-3162-5p	MIMAT0015036
42	hsa-miR-3679-5p	MIMAT0018104
43	hsa-miR-8059	MIMAT0030986
44	hsa-miR-7110-5p	MIMAT0028117
45	hsa-miR-1275	MIMAT0005929
46	hsa-miR-6779-5p	MIMAT0027458
47	hsa-miR-197-5p	MIMAT0022691
48	hsa-miR-6845-5p	MIMAT0027590
49	hsa-miR-4327	MIMAT0016889
50	hsa-miR-4723-5p	MIMAT0019838
51	hsa-miR-4530	MIMAT0019069
52	hsa-miR-6771-5p	MIMAT0027442
53	hsa-miR-614	MIMAT0003282
54	hsa-miR-92a-2-5p	MIMAT0004508
55	hsa-miR-6891-5p	MIMAT0027682
56	hsa-miR-6124	MIMAT0024597
57	hsa-miR-4687-3p	MIMAT0019775
58	hsa-miR-4442	MIMAT0018960
59	hsa-miR-7977	MIMAT0031180
60	hsa-miR-6785-5p	MIMAT0027470
61	hsa-miR-4497	MIMAT0019032
62	hsa-miR-8071	MIMAT0030998
63	hsa-miR-663b	MIMAT0005867
64	hsa-miR-3180	MIMAT0018178
65	hsa-miR-4251	MIMAT0016883
66	hsa-miR-1285-3p	MIMAT0005876
67	hsa-miR-6870-5p	MIMAT0027640
68	hsa-miR-4484	MIMAT0019018
69	hsa-miR-4476	MIMAT0019003
70	hsa-miR-6749-5p	MIMAT0027398
71	hsa-miR-4454	MIMAT0018976

[0322]

72	hsa-miR-6893-5p	MIMAT0027686
73	hsa-miR-6085	MIMAT0023710
74	hsa-miR-4787-5p	MIMAT0019956
75	hsa-miR-149-3p	MIMAT0004609
76	hsa-miR-7704	MIMAT0030019
77	hsa-miR-6125	MIMAT0024598
78	hsa-miR-6090	MIMAT0023715
79	hsa-miR-3197	MIMAT0015082
80	hsa-miR-6850-5p	MIMAT0027600
81	hsa-miR-4467	MIMAT0018994
82	hsa-miR-6885-5p	MIMAT0027670
83	hsa-miR-6803-5p	MIMAT0027506
84	hsa-miR-6798-5p	MIMAT0027496
85	hsa-miR-6780b-5p	MIMAT0027572
86	hsa-miR-6768-5p	MIMAT0027436
87	hsa-miR-5100	MIMAT0022259
88	hsa-miR-6724-5p	MIMAT0025856
89	hsa-miR-6879-5p	MIMAT0027658
90	hsa-miR-7108-5p	MIMAT0028113
91	hsa-miR-4649-5p	MIMAT0019711
92	hsa-miR-4739	MIMAT0019868
93	hsa-miR-6089	MIMAT0023714
94	hsa-miR-1908-5p	MIMAT0007881
95	hsa-miR-4516	MIMAT0019053
96	hsa-miR-2861	MIMAT0013802
97	hsa-miR-4492	MIMAT0019027
98	hsa-miR-4294	MIMAT0016849
99	hsa-miR-6791-5p	MIMAT0027482
100	hsa-miR-1469	MIMAT0007347
101	hsa-miR-6752-5p	MIMAT0027404
102	hsa-miR-4730	MIMAT0019852
103	hsa-miR-6126	MIMAT0024599
104	hsa-miR-6869-5p	MIMAT0027638
105	hsa-miR-1268a	MIMAT0005922
106	hsa-miR-6799-5p	MIMAT0027498
107	hsa-miR-8069	MIMAT0030996
108	hsa-miR-3621	MIMAT0018002

[0323]

109	hsa-miR-4763-3p	MIMAT0019913
110	hsa-miR-1228-5p	MIMAT0005582
111	hsa-miR-760	MIMAT0004957
112	hsa-miR-187-5p	MIMAT0004561
113	hsa-miR-7111-5p	MIMAT0028119
114	hsa-miR-6088	MIMAT0023713
115	hsa-miR-6805-3p	MIMAT0027511
116	hsa-miR-4640-5p	MIMAT0019699
117	hsa-miR-6721-5p	MIMAT0025852
118	hsa-miR-6880-5p	MIMAT0027660
119	hsa-miR-711	MIMAT0012734
120	hsa-miR-128-1-5p	MIMAT0026477
121	hsa-miR-4525	MIMAT0019064
122	hsa-miR-486-3p	MIMAT0004762
123	hsa-miR-6756-5p	MIMAT0027412
124	hsa-miR-1260b	MIMAT0015041
125	hsa-miR-3184-5p	MIMAT0015064
126	hsa-miR-6075	MIMAT0023700
127	hsa-miR-204-3p	MIMAT0022693
128	hsa-miR-4728-5p	MIMAT0019849
129	hsa-miR-4534	MIMAT0019073
130	hsa-miR-4758-5p	MIMAT0019903
131	hsa-miR-8063	MIMAT0030990
132	hsa-miR-6836-3p	MIMAT0027575
133	hsa-miR-6789-5p	MIMAT0027478
134	hsa-miR-744-5p	MIMAT0004945
135	hsa-miR-1909-3p	MIMAT0007883
136	hsa-miR-887-3p	MIMAT0004951
137	hsa-miR-4745-5p	MIMAT0019878
138	hsa-miR-4433a-3p	MIMAT0018949
139	hsa-miR-5090	MIMAT0021082
140	hsa-miR-296-5p	MIMAT0000690
141	hsa-miR-939-5p	MIMAT0004982
142	hsa-miR-3648	MIMAT0018068
143	hsa-miR-3196	MIMAT0015080
144	hsa-miR-6722-3p	MIMAT0025854
145	hsa-miR-6805-5p	MIMAT0027510

[0324]

146	hsa-miR-1202	MIMAT0005865
147	hsa-miR-6775-5p	MIMAT0027450
148	hsa-miR-6087	MIMAT0023712
149	hsa-miR-6765-5p	MIMAT0027430
150	hsa-miR-6875-5p	MIMAT0027650
151	hsa-miR-4674	MIMAT0019756
152	hsa-miR-1233-5p	MIMAT0022943
153	hsa-miR-7114-5p	MIMAT0028125
154	hsa-miR-5787	MIMAT0023252
155	hsa-miR-8072	MIMAT0030999
156	hsa-miR-3619-3p	MIMAT0019219
157	hsa-miR-4632-5p	MIMAT0022977
158	hsa-miR-6800-5p	MIMAT0027500
159	hsa-miR-4634	MIMAT0019691
160	hsa-miR-4486	MIMAT0019020
161	hsa-miR-6727-5p	MIMAT0027355
162	hsa-miR-4505	MIMAT0019041
163	hsa-miR-4725-3p	MIMAT0019844
164	hsa-miR-1538	MIMAT0007400
165	hsa-miR-320b	MIMAT0005792
166	hsa-miR-1915-5p	MIMAT0007891
167	hsa-miR-328-5p	MIMAT0026486
168	hsa-miR-6820-5p	MIMAT0027540
169	hsa-miR-6726-5p	MIMAT0027353
170	hsa-miR-3665	MIMAT0018087
171	hsa-miR-638	MIMAT0003308
172	hsa-miR-762	MIMAT0010313
173	hsa-miR-4466	MIMAT0018993
174	hsa-miR-3940-5p	MIMAT0019229
175	hsa-miR-1237-5p	MIMAT0022946
176	hsa-miR-575	MIMAT0003240
177	hsa-miR-3656	MIMAT0018076
178	hsa-miR-4488	MIMAT0019022
179	hsa-miR-4281	MIMAT0016907
180	hsa-miR-6781-5p	MIMAT0027462
181	hsa-miR-4532	MIMAT0019071
182	hsa-miR-4665-5p	MIMAT0019739

[0325]

183	hsa-miR-6816-5p	MIMAT0027532
184	hsa-miR-4508	MIMAT0019045
185	hsa-miR-6784-5p	MIMAT0027468
186	hsa-miR-6786-5p	MIMAT0027472
187	hsa-miR-4741	MIMAT0019871
188	hsa-miR-1343-5p	MIMAT0027038
189	hsa-miR-1227-5p	MIMAT0022941
190	hsa-miR-4734	MIMAT0019859
191	hsa-miR-3960	MIMAT0019337
192	hsa-miR-128-2-5p	MIMAT0031095
193	hsa-miR-6743-5p	MIMAT0027387
194	hsa-miR-663a	MIMAT0003326
195	hsa-miR-6729-5p	MIMAT0027359
196	hsa-miR-1915-3p	MIMAT0007892
197	hsa-miR-1268b	MIMAT0018925
198	hsa-miR-4651	MIMAT0019715
199	hsa-miR-3178	MIMAT0015055
200	hsa-miR-4463	MIMAT0018987
201	hsa-mir-3131	MI0014151
202	hsa-mir-6757	MI0022602
203	hsa-mir-4706	MI0017339
204	hsa-mir-5001	MI0017867
205	hsa-mir-3180-1	MI0014214
206	hsa-mir-3180-2	MI0014215
207	hsa-mir-3180-3	MI0014217
208	hsa-mir-642b	MI0016685
209	hsa-mir-4655	MI0017283
210	hsa-mir-6819	MI0022664
211	hsa-mir-937	MI0005759
212	hsa-mir-4688	MI0017321
213	hsa-mir-6741	MI0022586
214	hsa-mir-7107	MI0022958
215	hsa-mir-4271	MI0015879
216	hsa-mir-1229	MI0006319
217	hsa-mir-4707	MI0017340
218	hsa-mir-6808	MI0022653
219	hsa-mir-4656	MI0017284

[0326]

220	hsa-mir-6076	MI0020353
221	hsa-mir-6762	MI0022607
222	hsa-mir-7109	MI0022960
223	hsa-mir-6732	MI0022577
224	hsa-mir-3195	MI0014240
225	hsa-mir-7150	MI0023610
226	hsa-mir-642a	MI0003657
227	hsa-mir-1249	MI0006384
228	hsa-mir-3185	MI0014227
229	hsa-mir-4689	MI0017322
230	hsa-mir-3141	MI0014165
231	hsa-mir-6840	MI0022686
232	hsa-mir-3135b	MI0016809
233	hsa-mir-1914	MI0008335
234	hsa-mir-4446	MI0016789
235	hsa-mir-4433b	MI0025511
236	hsa-mir-6877	MI0022724
237	hsa-mir-6848	MI0022694
238	hsa-mir-3620	MI0016011
239	hsa-mir-6825	MI0022670
240	hsa-mir-5739	MI0019412
241	hsa-mir-3663	MI0016064
242	hsa-mir-4695	MI0017328
243	hsa-mir-3162	MI0014192
244	hsa-mir-3679	MI0016080
245	hsa-mir-8059	MI0025895
246	hsa-mir-7110	MI0022961
247	hsa-mir-1275	MI0006415
248	hsa-mir-6779	MI0022624
249	hsa-mir-197	MI0000239
250	hsa-mir-6845	MI0022691
251	hsa-mir-4327	MI0015867
252	hsa-mir-4723	MI0017359
253	hsa-mir-4530	MI0016897
254	hsa-mir-6771	MI0022616
255	hsa-mir-614	MI0003627
256	hsa-mir-92a-2	MI0000094

[0327]

257	hsa-mir-6891	MI0022738
258	hsa-mir-6124	MI0021258
259	hsa-mir-4687	MI0017319
260	hsa-mir-4442	MI0016785
261	hsa-mir-7977	MI0025753
262	hsa-mir-6785	MI0022630
263	hsa-mir-4497	MI0016859
264	hsa-mir-8071-1	MI0025907
265	hsa-mir-8071-2	MI0026417
266	hsa-mir-663b	MI0006336
267	hsa-mir-3180-4	MI0016408
268	hsa-mir-3180-5	MI0016409
269	hsa-mir-4251	MI0015861
270	hsa-mir-1285-1	MI0006346
271	hsa-mir-1285-2	MI0006347
272	hsa-mir-6870	MI0022717
273	hsa-mir-4484	MI0016845
274	hsa-mir-4476	MI0016828
275	hsa-mir-6749	MI0022594
276	hsa-mir-4454	MI0016800
277	hsa-mir-6893	MI0022740
278	hsa-mir-6085	MI0020362
279	hsa-mir-4787	MI0017434
280	hsa-mir-149	MI0000478
281	hsa-mir-7704	MI0025240
282	hsa-mir-6125	MI0021259
283	hsa-mir-6090	MI0020367
284	hsa-mir-3197	MI0014245
285	hsa-mir-6850	MI0022696
286	hsa-mir-4467	MI0016818
287	hsa-mir-6885	MI0022732
288	hsa-mir-6803	MI0022648
289	hsa-mir-6798	MI0022643
290	hsa-mir-6780b	MI0022681
291	hsa-mir-6768	MI0022613
292	hsa-mir-5100	MI0019116
293	hsa-mir-6724-1	MI0022559

[0328]

294	hsa-mir-6724-2	MI0031516
295	hsa-mir-6724-3	MI0031517
296	hsa-mir-6724-4	MI0031518
297	hsa-mir-6879	MI0022726
298	hsa-mir-7108	MI0022959
299	hsa-mir-4649	MI0017276
300	hsa-mir-4739	MI0017377
301	hsa-mir-6089-1	MI0020366
302	hsa-mir-6089-2	MI0023563
303	hsa-mir-1908	MI0008329
304	hsa-mir-4516	MI0016882
305	hsa-mir-2861	MI0013006
306	hsa-mir-4492	MI0016854
307	hsa-mir-4294	MI0015827
308	hsa-mir-6791	MI0022636
309	hsa-mir-1469	MI0007074
310	hsa-mir-6752	MI0022597
311	hsa-mir-4730	MI0017367
312	hsa-mir-6126	MI0021260
313	hsa-mir-6869	MI0022716
314	hsa-mir-1268a	MI0006405
315	hsa-mir-6799	MI0022644
316	hsa-mir-8069-1	MI0025905
317	hsa-mir-8069-2	MI0031519
318	hsa-mir-3621	MI0016012
319	hsa-mir-4763	MI0017404
320	hsa-mir-1228	MI0006318
321	hsa-mir-760	MI0005567
322	hsa-mir-187	MI0000274
323	hsa-mir-7111	MI0022962
324	hsa-mir-6088	MI0020365
325	hsa-mir-6805	MI0022650
326	hsa-mir-4640	MI0017267
327	hsa-mir-6721	MI0022556
328	hsa-mir-6880	MI0022727
329	hsa-mir-711	MI0012488
330	hsa-mir-128-1	MI0000447

[0329]

[0330]

331	hsa-mir-4525	MI0016892
332	hsa-mir-486-1	MI0002470
333	hsa-mir-486-2	MI0023622
334	hsa-mir-6756	MI0022601
335	hsa-mir-1260b	MI0014197
336	hsa-mir-3184	MI0014226
337	hsa-mir-6075	MI0020352
338	hsa-mir-204	MI0000284
339	hsa-mir-4728	MI0017365
340	hsa-mir-4534	MI0016901
341	hsa-mir-4758	MI0017399
342	hsa-mir-8063	MI0025899
343	hsa-mir-6836	MI0022682
344	hsa-mir-6789	MI0022634
345	hsa-mir-744	MI0005559
346	hsa-mir-1909	MI0008330
347	hsa-mir-887	MI0005562
348	hsa-mir-4745	MI0017384
349	hsa-mir-4433a	MI0016773
350	hsa-mir-5090	MI0017979
351	hsa-mir-296	MI0000747
352	hsa-mir-939	MI0005761
353	hsa-mir-3648-1	MI0016048
354	hsa-mir-3648-2	MI0031512
355	hsa-mir-3196	MI0014241
356	hsa-mir-6722	MI0022557
357	hsa-mir-1202	MI0006334
358	hsa-mir-6775	MI0022620
359	hsa-mir-6087	MI0020364
360	hsa-mir-6765	MI0022610
361	hsa-mir-6875	MI0022722
362	hsa-mir-4674	MI0017305
363	hsa-mir-1233-1	MI0006323
364	hsa-mir-1233-2	MI0015973
365	hsa-mir-7114	MI0022965
366	hsa-mir-5787	MI0019797
367	hsa-mir-8072	MI0025908

368	hsa-mir-3619	MI0016009
369	hsa-mir-4632	MI0017259
370	hsa-mir-6800	MI0022645
371	hsa-mir-4634	MI0017261
372	hsa-mir-4486	MI0016847
373	hsa-mir-6727	MI0022572
374	hsa-mir-4505	MI0016868
375	hsa-mir-4725	MI0017362
376	hsa-mir-1538	MI0007259
377	hsa-mir-320b-1	MI0003776
378	hsa-mir-320b-2	MI0003839
379	hsa-mir-1915	MI0008336
380	hsa-mir-328	MI0000804
381	hsa-mir-6820	MI0022665
382	hsa-mir-6726	MI0022571
383	hsa-mir-3665	MI0016066
384	hsa-mir-638	MI0003653
385	hsa-mir-762	MI0003892
386	hsa-mir-4466	MI0016817
387	hsa-mir-3940	MI0016597
388	hsa-mir-1237	MI0006327
389	hsa-mir-575	MI0003582
390	hsa-mir-3656	MI0016056
391	hsa-mir-4488	MI0016849
392	hsa-mir-4281	MI0015885
393	hsa-mir-6781	MI0022626
394	hsa-mir-4532	MI0016899
395	hsa-mir-4665	MI0017295
396	hsa-mir-6816	MI0022661
397	hsa-mir-4508	MI0016872
398	hsa-mir-6784	MI0022629
399	hsa-mir-6786	MI0022631
400	hsa-mir-4741	MI0017379
401	hsa-mir-1343	MI0017320
402	hsa-mir-1227	MI0006316
403	hsa-mir-4734	MI0017371
404	hsa-mir-3960	MI0016964

[0331]

405	hsa-mir-128-2	MI0000727
406	hsa-mir-6743	MI0022588
407	hsa-mir-663a	MI0003672
408	hsa-mir-6729	MI0022574
409	hsa-mir-1268b	MI0016748
410	hsa-mir-4651	MI0017279
411	hsa-mir-3178	MI0014212
412	hsa-mir-4463	MI0016811
413	서열번호 1의isomeR 서열1	-
414	서열번호 1의isomeR 서열2	-
415	서열번호 2의isomeR 서열1	-
416	서열번호 2의isomeR 서열2	-
417	서열번호 3의isomeR 서열1	-
418	서열번호 3의isomeR 서열2	-
419	서열번호 4의isomeR 서열1	-
420	서열번호 4의isomeR 서열2	-
421	서열번호 5의isomeR 서열1	-
422	서열번호 5의isomeR 서열2	-
423	서열번호 6의isomeR 서열1	-
424	서열번호 6의isomeR 서열2	-
425	서열번호 7의isomeR 서열1	-
426	서열번호 7의isomeR 서열2	-
427	서열번호 8의isomeR 서열1	-
428	서열번호 8의isomeR 서열2	-
429	서열번호 9의isomeR 서열1	-
430	서열번호 9의isomeR 서열2	-
431	서열번호 10의isomeR 서열1	-
432	서열번호 10의isomeR 서열2	-
433	서열번호 11의isomeR 서열1	-
434	서열번호 11의isomeR 서열2	-
435	서열번호 12의isomeR 서열1	-
436	서열번호 12의isomeR 서열2	-
437	서열번호 13의isomeR 서열1	-
438	서열번호 13의isomeR 서열2	-
439	서열번호 14의isomeR 서열1	-
440	서열번호 14의isomeR 서열2	-
441	서열번호 15의isomeR 서열1	-

[0332]

[0333]

442	서열번호 15의isomeR서열2	-
443	서열번호 16의isomeR서열1	-
444	서열번호 16의isomeR서열2	-
445	서열번호 17의isomeR서열1	-
446	서열번호 17의isomeR서열2	-
447	서열번호 19의isomeR서열1	-
448	서열번호 19의isomeR서열2	-
449	서열번호 20의isomeR서열1	-
450	서열번호 20의isomeR서열2	-
451	서열번호 21의isomeR서열1	-
452	서열번호 21의isomeR서열2	-
453	서열번호 22의isomeR서열1	-
454	서열번호 22의isomeR서열2	-
455	서열번호 24의isomeR서열1	-
456	서열번호 24의isomeR서열2	-
457	서열번호 25의isomeR서열1	-
458	서열번호 25의isomeR서열2	-
459	서열번호 26의isomeR서열1	-
460	서열번호 26의isomeR서열2	-
461	서열번호 27의isomeR서열1	-
462	서열번호 27의isomeR서열2	-
463	서열번호 28의isomeR서열1	-
464	서열번호 28의isomeR서열2	-
465	서열번호 29의isomeR서열1	-
466	서열번호 29의isomeR서열2	-
467	서열번호 30의isomeR서열1	-
468	서열번호 30의isomeR서열2	-
469	서열번호 31의isomeR서열1	-
470	서열번호 31의isomeR서열2	-
471	서열번호 32의isomeR서열1	-
472	서열번호 32의isomeR서열2	-
473	서열번호 33의isomeR서열1	-
474	서열번호 33의isomeR서열2	-
475	서열번호 34의isomeR서열1	-
476	서열번호 34의isomeR서열2	-
477	서열번호 35의isomeR서열1	-
478	서열번호 35의isomeR서열2	-

479	서열번호 36의isomeR서열1	-
480	서열번호 36의isomeR서열2	-
481	서열번호 37의isomeR서열1	-
482	서열번호 37의isomeR서열2	-
483	서열번호 39의isomeR서열1	-
484	서열번호 39의isomeR서열2	-
485	서열번호 40의isomeR서열1	-
486	서열번호 40의isomeR서열2	-
487	서열번호 41의isomeR서열1	-
488	서열번호 41의isomeR서열2	-
489	서열번호 42의isomeR서열1	-
490	서열번호 42의isomeR서열2	-
491	서열번호 44의isomeR서열1	-
492	서열번호 44의isomeR서열2	-
493	서열번호 45의isomeR서열1	-
494	서열번호 45의isomeR서열2	-
495	서열번호 46의isomeR서열1	-
496	서열번호 46의isomeR서열2	-
497	서열번호 47의isomeR서열1	-
498	서열번호 47의isomeR서열2	-
499	서열번호 48의isomeR서열1	-
500	서열번호 48의isomeR서열2	-
501	서열번호 50의isomeR서열1	-
502	서열번호 50의isomeR서열2	-
503	서열번호 51의isomeR서열1	-
504	서열번호 51의isomeR서열2	-
505	서열번호 52의isomeR서열1	-
506	서열번호 52의isomeR서열2	-
507	서열번호 54의isomeR서열1	-
508	서열번호 54의isomeR서열2	-
509	서열번호 55의isomeR서열1	-
510	서열번호 55의isomeR서열2	-
511	서열번호 56의isomeR서열1	-
512	서열번호 56의isomeR서열2	-
513	서열번호 57의isomeR서열1	-
514	서열번호 57의isomeR서열2	-
515	서열번호 58의isomeR서열1	-

[0334]

[0335]

516	서열번호 58의isomeR서열2	—
517	서열번호 59의isomeR서열1	—
518	서열번호 59의isomeR서열2	—
519	서열번호 60의isomeR서열1	—
520	서열번호 60의isomeR서열2	—
521	서열번호 61의isomeR서열1	—
522	서열번호 61의isomeR서열2	—
523	서열번호 62의isomeR서열1	—
524	서열번호 62의isomeR서열2	—
525	서열번호 63의isomeR서열1	—
526	서열번호 63의isomeR서열2	—
527	서열번호 64의isomeR서열1	—
528	서열번호 64의isomeR서열2	—
529	서열번호 66의isomeR서열1	—
530	서열번호 66의isomeR서열2	—
531	서열번호 68의isomeR서열1	—
532	서열번호 68의isomeR서열2	—
533	서열번호 69의isomeR서열1	—
534	서열번호 69의isomeR서열2	—
535	서열번호 71의isomeR서열1	—
536	서열번호 71의isomeR서열2	—
537	서열번호 72의isomeR서열1	—
538	서열번호 72의isomeR서열2	—
539	서열번호 74의isomeR서열1	—
540	서열번호 74의isomeR서열2	—
541	서열번호 75의isomeR서열1	—
542	서열번호 75의isomeR서열2	—
543	서열번호 76의isomeR서열1	—
544	서열번호 76의isomeR서열2	—
545	서열번호 77의isomeR서열1	—
546	서열번호 77의isomeR서열2	—
547	서열번호 79의isomeR서열1	—
548	서열번호 79의isomeR서열2	—
549	서열번호 80의isomeR서열1	—
550	서열번호 80의isomeR서열2	—
551	서열번호 81의isomeR서열1	—
552	서열번호 81의isomeR서열2	—

553	서열번호 82의isomeR 서열1	-
554	서열번호 82의isomeR 서열2	-
555	서열번호 83의isomeR 서열1	-
556	서열번호 83의isomeR 서열2	-
557	서열번호 84의isomeR 서열1	-
558	서열번호 84의isomeR 서열2	-
559	서열번호 85의isomeR 서열1	-
560	서열번호 85의isomeR 서열2	-
561	서열번호 86의isomeR 서열1	-
562	서열번호 86의isomeR 서열2	-
563	서열번호 87의isomeR 서열1	-
564	서열번호 87의isomeR 서열2	-
565	서열번호 88의isomeR 서열1	-
566	서열번호 88의isomeR 서열2	-
567	서열번호 89의isomeR 서열1	-
568	서열번호 89의isomeR 서열2	-
569	서열번호 90의isomeR 서열1	-
570	서열번호 90의isomeR 서열2	-
571	서열번호 91의isomeR 서열1	-
572	서열번호 91의isomeR 서열2	-
573	서열번호 92의isomeR 서열1	-
574	서열번호 92의isomeR 서열2	-
575	서열번호 94의isomeR 서열1	-
576	서열번호 94의isomeR 서열2	-
577	서열번호 95의isomeR 서열1	-
578	서열번호 95의isomeR 서열2	-
579	서열번호 96의isomeR 서열1	-
580	서열번호 96의isomeR 서열2	-
581	서열번호 97의isomeR 서열1	-
582	서열번호 97의isomeR 서열2	-
583	서열번호 99의isomeR 서열1	-
584	서열번호 99의isomeR 서열2	-
585	서열번호 102의isomeR 서열1	-
586	서열번호 102의isomeR 서열2	-
587	서열번호 104의isomeR 서열1	-
588	서열번호 104의isomeR 서열2	-
589	서열번호 105의isomeR 서열1	-

[0336]

590	서열번호 105의isomeR서열2	-
591	서열번호 106의isomeR서열1	-
592	서열번호 106의isomeR서열2	-
593	서열번호 109의isomeR서열1	-
594	서열번호 109의isomeR서열2	-
595	서열번호 110의isomeR서열1	-
596	서열번호 110의isomeR서열2	-
597	서열번호 111의isomeR서열1	-
598	서열번호 111의isomeR서열2	-
599	서열번호 112의isomeR서열1	-
600	서열번호 112의isomeR서열2	-
601	서열번호 113의isomeR서열1	-
602	서열번호 113의isomeR서열2	-
603	서열번호 114의isomeR서열1	-
604	서열번호 114의isomeR서열2	-
605	서열번호 115의isomeR서열1	-
606	서열번호 115의isomeR서열2	-
607	서열번호 116의isomeR서열1	-
608	서열번호 116의isomeR서열2	-
609	서열번호 117의isomeR서열1	-
610	서열번호 117의isomeR서열2	-
611	서열번호 118의isomeR서열1	-
612	서열번호 118의isomeR서열2	-
613	서열번호 119의isomeR서열1	-
614	서열번호 119의isomeR서열2	-
615	서열번호 120의isomeR서열1	-
616	서열번호 120의isomeR서열2	-
617	서열번호 121의isomeR서열1	-
618	서열번호 121의isomeR서열2	-
619	서열번호 122의isomeR서열1	-
620	서열번호 122의isomeR서열2	-
621	서열번호 123의isomeR서열1	-
622	서열번호 123의isomeR서열2	-
623	서열번호 124의isomeR서열1	-
624	서열번호 124의isomeR서열2	-
625	서열번호 125의isomeR서열1	-
626	서열번호 125의isomeR서열2	-

[0337]

627	서열번호 127의isomeR서열1	—
628	서열번호 127의isomeR서열2	—
629	서열번호 128의isomeR서열1	—
630	서열번호 128의isomeR서열2	—
631	서열번호 130의isomeR서열1	—
632	서열번호 130의isomeR서열2	—
633	서열번호 132의isomeR서열1	—
634	서열번호 132의isomeR서열2	—
635	서열번호 133의isomeR서열1	—
636	서열번호 133의isomeR서열2	—
637	서열번호 134의isomeR서열1	—
638	서열번호 134의isomeR서열2	—
639	서열번호 135의isomeR서열1	—
640	서열번호 135의isomeR서열2	—
641	서열번호 136의isomeR서열1	—
642	서열번호 136의isomeR서열2	—
643	서열번호 137의isomeR서열1	—
644	서열번호 137의isomeR서열2	—
645	서열번호 138의isomeR서열1	—
646	서열번호 138의isomeR서열2	—
647	서열번호 139의isomeR서열1	—
648	서열번호 139의isomeR서열2	—
649	서열번호 140의isomeR서열1	—
650	서열번호 140의isomeR서열2	—
651	서열번호 141의isomeR서열1	—
652	서열번호 141의isomeR서열2	—
653	서열번호 142의isomeR서열1	—
654	서열번호 142의isomeR서열2	—
655	서열번호 143의isomeR서열1	—
656	서열번호 143의isomeR서열2	—
657	서열번호 145의isomeR서열1	—
658	서열번호 145의isomeR서열2	—
659	서열번호 150의isomeR서열1	—
660	서열번호 150의isomeR서열2	—
661	서열번호 151의isomeR서열1	—
662	서열번호 151의isomeR서열2	—
663	서열번호 152의isomeR서열1	—

[0338]

664	서열번호 152의isomeR서열 2	-
665	서열번호 153의isomeR서열 1	-
666	서열번호 153의isomeR서열 2	-
667	서열번호 155의isomeR서열 1	-
668	서열번호 155의isomeR서열 2	-
669	서열번호 156의isomeR서열 1	-
670	서열번호 156의isomeR서열 2	-
671	서열번호 158의isomeR서열 1	-
672	서열번호 158의isomeR서열 2	-
673	서열번호 159의isomeR서열 1	-
674	서열번호 159의isomeR서열 2	-
675	서열번호 160의isomeR서열 1	-
676	서열번호 160의isomeR서열 2	-
677	서열번호 161의isomeR서열 1	-
678	서열번호 161의isomeR서열 2	-
679	서열번호 162의isomeR서열 1	-
680	서열번호 162의isomeR서열 2	-
681	서열번호 163의isomeR서열 1	-
682	서열번호 163의isomeR서열 2	-
683	서열번호 164의isomeR서열 1	-
684	서열번호 164의isomeR서열 2	-
685	서열번호 165의isomeR서열 1	-
686	서열번호 165의isomeR서열 2	-
687	서열번호 166의isomeR서열 1	-
688	서열번호 166의isomeR서열 2	-
689	서열번호 167의isomeR서열 1	-
690	서열번호 167의isomeR서열 2	-
691	서열번호 168의isomeR서열 1	-
692	서열번호 168의isomeR서열 2	-
693	서열번호 169의isomeR서열 1	-
694	서열번호 169의isomeR서열 2	-
695	서열번호 170의isomeR서열 1	-
696	서열번호 170의isomeR서열 2	-
697	서열번호 173의isomeR서열 1	-
698	서열번호 173의isomeR서열 2	-
699	서열번호 174의isomeR서열 1	-
700	서열번호 174의isomeR서열 2	-

[0339]

701	서열번호 175의isomeR서열1	-
702	서열번호 175의isomeR서열2	-
703	서열번호 176의isomeR서열1	-
704	서열번호 176의isomeR서열2	-
705	서열번호 178의isomeR서열1	-
706	서열번호 178의isomeR서열2	-
707	서열번호 180의isomeR서열1	-
708	서열번호 180의isomeR서열2	-
709	서열번호 182의isomeR서열1	-
710	서열번호 182의isomeR서열2	-
711	서열번호 183의isomeR서열1	-
712	서열번호 183의isomeR서열2	-
713	서열번호 184의isomeR서열1	-
714	서열번호 184의isomeR서열2	-
715	서열번호 187의isomeR서열1	-
716	서열번호 187의isomeR서열2	-
717	서열번호 188의isomeR서열1	-
718	서열번호 188의isomeR서열2	-
719	서열번호 190의isomeR서열1	-
720	서열번호 190의isomeR서열2	-
721	서열번호 191의isomeR서열1	-
722	서열번호 191의isomeR서열2	-
723	서열번호 192의isomeR서열1	-
724	서열번호 192의isomeR서열2	-
725	서열번호 193의isomeR서열1	-
726	서열번호 193의isomeR서열2	-
727	서열번호 194의isomeR서열1	-
728	서열번호 194의isomeR서열2	-
729	서열번호 195의isomeR서열1	-
730	서열번호 195의isomeR서열2	-
731	서열번호 196의isomeR서열1	-
732	서열번호 196의isomeR서열2	-
733	서열번호 197의isomeR서열1	-
734	서열번호 197의isomeR서열2	-
735	서열번호 198의isomeR서열1	-
736	서열번호 198의isomeR서열2	-
737	서열번호 199의isomeR서열1	-

[0340]

738	서열번호 199의isomeR서열2	-
739	서열번호 200의isomeR서열1	-
740	서열번호 200의isomeR서열2	-

[0341]

[0342] 본 명세서는 본원의 우선권의 기초가 되는 일본국 특허출원 번호 2020-064383호의 개시 내용을 포함한다.

[0343] (발명의 효과)

[0344] 본 발명에 의해 해마 위축을 높은 정밀도(또는 AUC), 감도, 특이도로 검출하고, 해마 위축자와 해마 정상자(해마 비위축자)를 판별하는 것이 가능해진다.

도면의 간단한 설명

[0345] 도 1은 전구체인 서열번호 379로 나타내어지는 hsa-mir-1915와, 거기에서 생성되는 서열번호 166으로 나타내어지는 hsa-miR-1915-5p 및 서열번호 196으로 나타내어지는 hsa-miR-1915-3p의 염기서열의 관계를 나타낸다.

도 2A 및 도 2B는 실시예 6에서 얻어진 학습 검체군(A) 및 교차 검증 검체군(B)의 판별 득점도이다. 도 2C 및

도 2D는 학습 검체군(C) 및 교차 검증 검체군(D)의 ROC 곡선이다.

도 3은 실시예 7-(2)에서 얻어진 해마 정량값과 설명 변수에 의한 회귀 직선이다. 도 3A는 학습·교차 검증 검체군, 도 3B는 독립 검증 검체군이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0346] 이하에 본 발명을 더 구체적으로 설명한다.

[0347] 1. 해마 위축의 표적 핵산

[0348] 본 발명의 상기 정의의 해마 위축 검출용의 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머를 사용하고, 해마 위축 또는 해마의 위축 또는 비위축을 검출하기 위한 해마 위축 마커로서의 표적 핵산은 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0349] 그와 같은 해마 위축 마커로서의 주요한 표적 핵산의 예에는 hsa-miR-3131, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-4706, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-4655-5p, hsa-miR-6819-5p, hsa-miR-937-5p, hsa-miR-4688, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7107-5p, hsa-miR-4271, hsa-miR-1229-5p, hsa-miR-4707-5p, hsa-miR-6808-5p, hsa-miR-4656, hsa-miR-6076, hsa-miR-6762-5p, hsa-miR-7109-5p, hsa-miR-6732-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-7150, hsa-miR-642a-3p, hsa-miR-1249-5p, hsa-miR-3185, hsa-miR-4689, hsa-miR-3141, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-3620-5p, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-5739, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-8059, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-1275, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-197-5p, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-4327, hsa-miR-4723-5p, hsa-miR-4530, hsa-miR-6771-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6124, hsa-miR-4687-3p, hsa-miR-4442, hsa-miR-7977, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-4497, hsa-miR-8071, hsa-miR-663b, hsa-miR-3180, hsa-miR-4251, hsa-miR-1285-3p, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-4484, hsa-miR-4476, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-6893-5p, hsa-miR-6085, hsa-miR-4787-5p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-7704, hsa-miR-6125, hsa-miR-6090, hsa-miR-3197, hsa-miR-6850-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-6803-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-5100, hsa-miR-6724-5p, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-4739, hsa-miR-6089, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-4516, hsa-miR-2861, hsa-miR-4492, hsa-miR-4294, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-1469, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4730, hsa-miR-6126, hsa-miR-6869-5p, hsa-miR-1268a, hsa-miR-6799-5p, hsa-miR-8069, hsa-miR-3621, 및 hsa-miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드가 포함된다.

[0350] 또한, 이들 miRNA로 조합해서 별도의 해마 위축 마커, 구체적으로는 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-

3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드도 표적 핵산으로서 바람직하게 사용할 수 있다.

[0351] 이러한 별도의 해마 위축 마커의 예에는 hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-7111-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6805-3p, hsa-miR-4640-5p, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6756-5p, hsa-miR-1260b, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6075, hsa-miR-204-3p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-4534, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6789-5p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-1909-3p, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-5090, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-3648, hsa-miR-3196, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-6805-5p, hsa-miR-1202, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-7114-5p, hsa-miR-5787, hsa-miR-8072, hsa-miR-3619-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-4634, hsa-miR-4486, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4505, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-1538, hsa-miR-320b, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-328-5p, hsa-miR-6820-5p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-3665, hsa-miR-638, hsa-miR-762, hsa-miR-4466, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-575, hsa-miR-3656, hsa-miR-4488, hsa-miR-4281, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4532, hsa-miR-4665-5p, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-4508, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-6786-5p, hsa-miR-4741, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-4734, hsa-miR-3960, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-6743-5p, hsa-miR-663a, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-1268b, hsa-miR-4651, hsa-miR-3178, 및 hsa-miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드가 포함된다.

[0352] 상기 miRNA에는 인간 miRNA 폴리뉴클레오티드/유전자인 hsa-miR-3131, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-4706, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-4655-5p, hsa-miR-6819-5p, hsa-miR-937-5p, hsa-miR-4688, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7107-5p, hsa-miR-4271, hsa-miR-1229-5p, hsa-miR-4707-5p, hsa-miR-6808-5p, hsa-miR-4656, hsa-miR-6076, hsa-miR-6762-5p, hsa-miR-7109-5p, hsa-miR-6732-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-7150, hsa-miR-642a-3p, hsa-miR-1249-5p, hsa-miR-3185, hsa-miR-4689, hsa-miR-3141, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-3620-5p, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-5739, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-8059, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-1275, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-197-5p, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-4327, hsa-miR-4723-5p, hsa-miR-4530, hsa-miR-6771-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6124, hsa-miR-4687-3p, hsa-miR-4442, hsa-miR-7977, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-4497, hsa-miR-8071, hsa-miR-663b, hsa-miR-3180, hsa-miR-4251, hsa-miR-1285-3p, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-4484, hsa-miR-4476, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-6893-5p, hsa-miR-6085, hsa-miR-4787-5p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-7704, hsa-miR-6125, hsa-miR-6090, hsa-miR-3197, hsa-miR-6850-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-6803-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-5100, hsa-miR-6724-5p, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-4739, hsa-miR-6089, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-4516, hsa-miR-2861, hsa-miR-4492, hsa-miR-4294, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-1469, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4730, hsa-miR-6126, hsa-miR-6869-5p, hsa-miR-1268a, hsa-miR-6799-5p, hsa-miR-8069, hsa-miR-3621hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-7111-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6805-3p, hsa-miR-4640-5p, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6756-5p, hsa-miR-1260b, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6075, hsa-miR-204-3p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-4534, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6789-5p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-1909-3p, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-5090, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-3648, hsa-miR-3196, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-6805-5p, hsa-miR-1202, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-7114-5p, hsa-miR-5787, hsa-miR-8072, hsa-miR-3619-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-4634, hsa-miR-4486, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4505, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-1538, hsa-miR-320b, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-328-5p, hsa-miR-6820-5p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-3665, hsa-miR-638, hsa-miR-762, hsa-miR-4466, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-575,

hsa-miR-3656, hsa-miR-4488, hsa-miR-4281, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4532, hsa-miR-4665-5p, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-4508, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-6786-5p, hsa-miR-4741, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-4734, hsa-miR-3960, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-6743-5p, hsa-miR-663a, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-1268b, hsa-miR-4651, hsa-miR-3178, 및 hsa-miR-4463에 각각 대응하는 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드/유전자 및 그 동족체, 그 전사 산물, 및 그 변이체 또는 유도체가 포함된다. 여기에서 유전자, 동족체, 전사 산물, 변이체, 및 유도체는 상기 정의와 같다.

[0353] 바람직한 표적 핵산은 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 인간 miRNA 폴리뉴클레오티드/유전자, 그 전사 산물, 보다 바람직하게는 상기 전사 산물, 즉 miRNA, 그 전구체 RNA인 pri-miRNA 또는 pre-miRNA이다.

[0354] 제 1 표적 유전자는 hsa-miR-3131 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0355] 제 2 표적 유전자는 hsa-miR-6757-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0356] 제 3 표적 유전자는 hsa-miR-4706 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0357] 제 4 표적 유전자는 hsa-miR-5001-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0358] 제 5 표적 유전자는 hsa-miR-3180-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0359] 제 6 표적 유전자는 hsa-miR-642b-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0360] 제 7 표적 유전자는 hsa-miR-4655-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0361] 제 8 표적 유전자는 hsa-miR-6819-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0362] 제 9 표적 유전자는 hsa-miR-937-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0363] 제 10 표적 유전자는 hsa-miR-4688 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0364] 제 11 표적 유전자는 hsa-miR-6741-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0365] 제 12 표적 유전자는 hsa-miR-7107-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져

있지 않다.

[0366] 제 13 표적 유전자는 hsa-miR-4271 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0367] 제 14 표적 유전자는 hsa-miR-1229-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0368] 제 15 표적 유전자는 hsa-miR-4707-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0369] 제 16 표적 유전자는 hsa-miR-6808-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0370] 제 17 표적 유전자는 hsa-miR-4656 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0371] 제 18 표적 유전자는 hsa-miR-6076 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0372] 제 19 표적 유전자는 hsa-miR-6762-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0373] 제 20 표적 유전자는 hsa-miR-7109-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0374] 제 21 표적 유전자는 hsa-miR-6732-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0375] 제 22 표적 유전자는 hsa-miR-3195 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0376] 제 23 표적 유전자는 hsa-miR-7150 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0377] 제 24 표적 유전자는 hsa-miR-642a-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0378] 제 25 표적 유전자는 hsa-miR-1249-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0379] 제 26 표적 유전자는 hsa-miR-3185 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0380] 제 27 표적 유전자는 hsa-miR-4689 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체

이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0381] 제 28 표적 유전자는 hsa-miR-3141 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0382] 제 29 표적 유전자는 hsa-miR-6840-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0383] 제 30 표적 유전자는 hsa-miR-3135b 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0384] 제 31 표적 유전자는 hsa-miR-1914-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0385] 제 32 표적 유전자는 hsa-miR-4446-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0386] 제 33 표적 유전자는 hsa-miR-4433b-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0387] 제 34 표적 유전자는 hsa-miR-6877-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0388] 제 35 표적 유전자는 hsa-miR-6848-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0389] 제 36 표적 유전자는 hsa-miR-3620-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0390] 제 37 표적 유전자는 hsa-miR-6825-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0391] 제 38 표적 유전자는 hsa-miR-5739 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0392] 제 39 표적 유전자는 hsa-miR-3663-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0393] 제 40 표적 유전자는 hsa-miR-4695-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0394] 제 41 표적 유전자는 hsa-miR-3162-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0395] 제 42 표적 유전자는 hsa-miR-3679-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0396] 제 43 표적 유전자는 hsa-miR-8059 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0397] 제 44 표적 유전자는 hsa-miR-7110-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0398] 제 45 표적 유전자는 hsa-miR-1275 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0399] 제 46 표적 유전자는 hsa-miR-6779-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0400] 제 47 표적 유전자는 hsa-miR-197-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0401] 제 48 표적 유전자는 hsa-miR-6845-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0402] 제 49 표적 유전자는 hsa-miR-4327 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0403] 제 50 표적 유전자는 hsa-miR-4723-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0404] 제 51 표적 유전자는 hsa-miR-4530 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0405] 제 52 표적 유전자는 hsa-miR-6771-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0406] 제 53 표적 유전자는 hsa-miR-614 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0407] 제 54 표적 유전자는 hsa-miR-92a-2-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0408] 제 55 표적 유전자는 hsa-miR-6891-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0409] 제 56 표적 유전자는 hsa-miR-6124 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있

지 않다.

[0410] 제 57 표적 유전자는 hsa-miR-4687-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0411] 제 58 표적 유전자는 hsa-miR-4442 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0412] 제 59 표적 유전자는 hsa-miR-7977 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0413] 제 60 표적 유전자는 hsa-miR-6785-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0414] 제 61 표적 유전자는 hsa-miR-4497 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0415] 제 62 표적 유전자는 hsa-miR-8071 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0416] 제 63 표적 유전자는 hsa-miR-663b 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0417] 제 64 표적 유전자는 hsa-miR-3180 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0418] 제 65 표적 유전자는 hsa-miR-4251 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0419] 제 66 표적 유전자는 hsa-miR-1285-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0420] 제 67 표적 유전자는 hsa-miR-6870-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0421] 제 68 표적 유전자는 hsa-miR-4484 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0422] 제 69 표적 유전자는 hsa-miR-4476 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0423] 제 70 표적 유전자는 hsa-miR-6749-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0424] 제 71 표적 유전자는 hsa-miR-4454 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체

이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0425] 제 72 표적 유전자는 hsa-miR-6893-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0426] 제 73 표적 유전자는 hsa-miR-6085 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0427] 제 74 표적 유전자는 hsa-miR-4787-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0428] 제 75 표적 유전자는 hsa-miR-149-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0429] 제 76 표적 유전자는 hsa-miR-7704 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0430] 제 77 표적 유전자는 hsa-miR-6125 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0431] 제 78 표적 유전자는 hsa-miR-6090 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0432] 제 79 표적 유전자는 hsa-miR-3197 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0433] 제 80 표적 유전자는 hsa-miR-6850-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0434] 제 81 표적 유전자는 hsa-miR-4467 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0435] 제 82 표적 유전자는 hsa-miR-6885-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0436] 제 83 표적 유전자는 hsa-miR-6803-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0437] 제 84 표적 유전자는 hsa-miR-6798-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0438] 제 85 표적 유전자는 hsa-miR-6780b-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0439] 제 86 표적 유전자는 hsa-miR-6768-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0440] 제 87 표적 유전자는 hsa-miR-5100 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0441] 제 88 표적 유전자는 hsa-miR-6724-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0442] 제 89 표적 유전자는 hsa-miR-6879-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0443] 제 90 표적 유전자는 hsa-miR-7108-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0444] 제 91 표적 유전자는 hsa-miR-4649-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0445] 제 92 표적 유전자는 hsa-miR-4739 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0446] 제 93 표적 유전자는 hsa-miR-6089 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0447] 제 94 표적 유전자는 hsa-miR-1908-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0448] 제 95 표적 유전자는 hsa-miR-4516 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0449] 제 96 표적 유전자는 hsa-miR-2861 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0450] 제 97 표적 유전자는 hsa-miR-4492 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0451] 제 98 표적 유전자는 hsa-miR-4294 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0452] 제 99 표적 유전자는 hsa-miR-6791-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0453] 제 100 표적 유전자는 hsa-miR-1469 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있

지 않다.

[0454] 제 101 표적 유전자는 hsa-miR-6752-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0455] 제 102 표적 유전자는 hsa-miR-4730 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0456] 제 103 표적 유전자는 hsa-miR-6126 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0457] 제 104 표적 유전자는 hsa-miR-6869-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0458] 제 105 표적 유전자는 hsa-miR-1268a 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0459] 제 106 표적 유전자는 hsa-miR-6799-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0460] 제 107 표적 유전자는 hsa-miR-8069 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0461] 제 108 표적 유전자는 hsa-miR-3621 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0462] 제 109 표적 유전자는 hsa-miR-4763-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축의 마커가 될 수 있다는 보고는 알려져 있지 않다.

[0463] 제 110 표적 유전자는 hsa-miR-1228-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0464] 제 111 표적 유전자는 hsa-miR-760 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 5).

[0465] 제 112 표적 유전자는 hsa-miR-187-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 7).

[0466] 제 113 표적 유전자는 hsa-miR-7111-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0467] 제 114 표적 유전자는 hsa-miR-6088 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0468] 제 115 표적 유전자는 hsa-miR-6805-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유

도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0469] 제 116 표적 유전자는 hsa-miR-4640-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0470] 제 117 표적 유전자는 hsa-miR-6721-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0471] 제 118 표적 유전자는 hsa-miR-6880-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0472] 제 119 표적 유전자는 hsa-miR-711 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 7).

[0473] 제 120 표적 유전자는 hsa-miR-128-1-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 7).

[0474] 제 121 표적 유전자는 hsa-miR-4525 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0475] 제 122 표적 유전자는 hsa-miR-486-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 2).

[0476] 제 123 표적 유전자는 hsa-miR-6756-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0477] 제 124 표적 유전자는 hsa-miR-1260b 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0478] 제 125 표적 유전자는 hsa-miR-3184-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0479] 제 126 표적 유전자는 hsa-miR-6075 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0480] 제 127 표적 유전자는 hsa-miR-204-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(비특허문헌 5).

[0481] 제 128 표적 유전자는 hsa-miR-4728-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0482] 제 129 표적 유전자는 hsa-miR-4534 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0483] 제 130 표적 유전자는 hsa-miR-4758-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0484] 제 131 표적 유전자는 hsa-miR-8063 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0485] 제 132 표적 유전자는 hsa-miR-6836-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0486] 제 133 표적 유전자는 hsa-miR-6789-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0487] 제 134 표적 유전자는 hsa-miR-744-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0488] 제 135 표적 유전자는 hsa-miR-1909-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0489] 제 136 표적 유전자는 hsa-miR-887-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 5).

[0490] 제 137 표적 유전자는 hsa-miR-4745-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0491] 제 138 표적 유전자는 hsa-miR-4433a-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0492] 제 139 표적 유전자는 hsa-miR-5090 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0493] 제 140 표적 유전자는 hsa-miR-296-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0494] 제 141 표적 유전자는 hsa-miR-939-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0495] 제 142 표적 유전자는 hsa-miR-3648 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0496] 제 143 표적 유전자는 hsa-miR-3196 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0497] 제 144 표적 유전자는 hsa-miR-6722-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환

의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(비특허문헌 4).

[0498] 제 145 표적 유전자는 hsa-miR-6805-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 3).

[0499] 제 146 표적 유전자는 hsa-miR-1202 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0500] 제 147 표적 유전자는 hsa-miR-6775-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0501] 제 148 표적 유전자는 hsa-miR-6087 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0502] 제 149 표적 유전자는 hsa-miR-6765-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0503] 제 150 표적 유전자는 hsa-miR-6875-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0504] 제 151 표적 유전자는 hsa-miR-4674 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(비특허문헌 4).

[0505] 제 152 표적 유전자는 hsa-miR-1233-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0506] 제 153 표적 유전자는 hsa-miR-7114-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0507] 제 154 표적 유전자는 hsa-miR-5787 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0508] 제 155 표적 유전자는 hsa-miR-8072 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0509] 제 156 표적 유전자는 hsa-miR-3619-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0510] 제 157 표적 유전자는 hsa-miR-4632-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0511] 제 158 표적 유전자는 hsa-miR-6800-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0512] 제 159 표적 유전자는 hsa-miR-4634 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체

이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0513] 제 160 표적 유전자는 hsa-miR-4486 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0514] 제 161 표적 유전자는 hsa-miR-6727-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0515] 제 162 표적 유전자는 hsa-miR-4505 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0516] 제 163 표적 유전자는 hsa-miR-4725-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0517] 제 164 표적 유전자는 hsa-miR-1538 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0518] 제 165 표적 유전자는 hsa-miR-320b 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 4).

[0519] 제 166 표적 유전자는 hsa-miR-1915-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0520] 제 167 표적 유전자는 hsa-miR-328-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 7).

[0521] 제 168 표적 유전자는 hsa-miR-6820-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0522] 제 169 표적 유전자는 hsa-miR-6726-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0523] 제 170 표적 유전자는 hsa-miR-3665 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0524] 제 171 표적 유전자는 hsa-miR-638 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0525] 제 172 표적 유전자는 hsa-miR-762 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0526] 제 173 표적 유전자는 hsa-miR-4466 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0527] 제 174 표적 유전자는 hsa-miR-3940-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0528] 제 175 표적 유전자는 hsa-miR-1237-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0529] 제 176 표적 유전자는 hsa-miR-575 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0530] 제 177 표적 유전자는 hsa-miR-3656 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0531] 제 178 표적 유전자는 hsa-miR-4488 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0532] 제 179 표적 유전자는 hsa-miR-4281 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0533] 제 180 표적 유전자는 hsa-miR-6781-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0534] 제 181 표적 유전자는 hsa-miR-4532 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0535] 제 182 표적 유전자는 hsa-miR-4665-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0536] 제 183 표적 유전자는 hsa-miR-6816-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0537] 제 184 표적 유전자는 hsa-miR-4508 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0538] 제 185 표적 유전자는 hsa-miR-6784-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0539] 제 186 표적 유전자는 hsa-miR-6786-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0540] 제 187 표적 유전자는 hsa-miR-4741 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0541] 제 188 표적 유전자는 hsa-miR-1343-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환

의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0542] 제 189 표적 유전자는 hsa-miR-1227-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0543] 제 190 표적 유전자는 hsa-miR-4734 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0544] 제 191 표적 유전자는 hsa-miR-3960 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0545] 제 192 표적 유전자는 hsa-miR-128-2-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 7).

[0546] 제 193 표적 유전자는 hsa-miR-6743-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0547] 제 194 표적 유전자는 hsa-miR-663a 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(비특허문헌 3).

[0548] 제 195 표적 유전자는 hsa-miR-6729-5p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0549] 제 196 표적 유전자는 hsa-miR-1915-3p 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0550] 제 197 표적 유전자는 hsa-miR-1268b 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0551] 제 198 표적 유전자는 hsa-miR-4651 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0552] 제 199 표적 유전자는 hsa-miR-3178 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 1).

[0553] 제 200 표적 유전자는 hsa-miR-4463 유전자, 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체이다. 지금까지 유전자 또는 그 전사 산물의 발현의 변화가 해마 위축이나 해마 위축을 특징으로 하는 질환의 마커가 될 수 있다는 보고가 알려져 있다(특허문헌 6).

[0554] 2. 해마 위축 검출용의 핵산

[0555] 본 발명에 있어서 해마 위축의 검출용의 핵산, 예를 들면 해마 위축을 진단하기 위해서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 해마 위축의 표적 핵산(해마 위축 마커)로서의 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-

1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합하는 핵산일 수 있다.

[0556] 일실시형태에서는 해마 위축을 검출하기 위한 또는 해마 위축을 진단하기 위해서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 인간 유래의 hsa-miR-3131, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-4706, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-4655-5p, hsa-miR-6819-5p, hsa-miR-937-5p, hsa-miR-4688, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7107-5p, hsa-miR-4271, hsa-miR-1229-5p, hsa-miR-4707-5p, hsa-miR-6808-5p, hsa-miR-4656, hsa-miR-6076, hsa-miR-6762-5p, hsa-miR-7109-5p, hsa-miR-6732-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-7150, hsa-miR-642a-3p, hsa-miR-1249-5p, hsa-miR-3185, hsa-miR-4689, hsa-miR-3141, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-3620-5p, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-5739, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-8059, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-1275, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-197-5p, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-4327, hsa-miR-4723-5p, hsa-miR-4530, hsa-miR-6771-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6124, hsa-miR-4687-3p, hsa-miR-4442, hsa-miR-7977, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-4497, hsa-miR-8071, hsa-miR-663b, hsa-miR-3180, hsa-miR-4251, hsa-miR-1285-3p, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-4484, hsa-miR-4476, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-6893-5p, hsa-miR-6085, hsa-miR-4787-5p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-7704, hsa-miR-6125, hsa-miR-6090, hsa-miR-3197, hsa-miR-6850-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-6803-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-5100, hsa-miR-6724-5p, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-4739, hsa-miR-6089, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-4516, hsa-miR-2861, hsa-miR-4492, hsa-miR-4294, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-1469, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4730, hsa-miR-6126, hsa-miR-6869-5p, hsa-miR-1268a, hsa-miR-6799-5p, hsa-miR-8069, hsa-miR-3621, 및 hsa-miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합하는 핵산일 수 있다. 상기 핵산이 프라이머일 경우, 그 핵산은 상기 miRNA인 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합하고, 그것을 증폭 가능한 핵산일 수 있다. 프라이머는 상기 miRNA인 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합하고, 그것을 증폭 가능한 프라이머 세트, 예를 들면 프라이머 페어이어도 좋다.

[0557] 상기 해마 위축 마커 miRNA는 별도의 해마 위축 마커인 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산과 조합하여 해마 위축을 검출하기 위해서 사용할 수 있다.

[0558] 예를 들면 hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-7111-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6805-3p, hsa-miR-4640-5p, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6756-5p, hsa-miR-1260b, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6075, hsa-miR-204-3p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-4534, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6789-5p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-1909-3p, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-5090, hsa-miR-296-

5p, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-3648, hsa-miR-3196, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-6805-5p, hsa-miR-1202, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-7114-5p, hsa-miR-5787, hsa-miR-8072, hsa-miR-3619-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-4634, hsa-miR-4486, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4505, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-1538, hsa-miR-320b, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-328-5p, hsa-miR-6820-5p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-3665, hsa-miR-638, hsa-miR-762, hsa-miR-4466, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-575, hsa-miR-3656, hsa-miR-4488, hsa-miR-4281, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4532, hsa-miR-4665-5p, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-4508, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-6786-5p, hsa-miR-4741, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-4734, hsa-miR-3960, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-6743-5p, hsa-miR-663a, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-1268b, hsa-miR-4651, hsa-miR-3178, 및 hsa-miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 상기 해마 위축 마커와 조합하여 해마 위축을 검출하기 위해서 사용할 수 있다.

[0559] 상기 해마 위축 검출용의 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 해마 위축 마커를 검출 가능하며, 단독으로 또한 그들을 2종 이상 조합하고, 해마 위축 마커인 상기 miRNA, 예를 들면 서열번호 1~200으로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드/유전자 및 그들의 동족체, 그들의 전사 산물 또는 그들의 변이체 또는 유도체의 존재, 발현량 또는 존재량을 정성적 및/또는 정량적으로 측정하는 것을 가능하게 한다.

[0560] 일실시형태에서는 본 발명에서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 서열번호 1~109 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산 프로브 또는 서열번호 1~109 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 증폭 가능한 프라이머이다.

[0561] 일실시형태에서는 본 발명에서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 또한 서열번호 110~200 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산 프로브 또는 서열번호 110~200 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 증폭 가능한 프라이머를 더 포함할 수 있다.

[0562] 일실시형태에서는 본 발명에서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 서열번호 1~740 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군 및 그 상보적인 폴리뉴클레오티드군, 상기 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 DNA와 스트린젠트한 조건(후술)에서 각각 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드군 및 그 상보적인 폴리뉴클레오티드군, 및 그들의 폴리뉴클레오티드군의 염기서열에 있어서 15 이상, 바람직하게는 17 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드군으로부터 선택된 1 또는 복수의 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함한다. 이들 폴리뉴클레오티드는 표적 핵산인 상기 해마 위축 마커인 miRNA를 검출하기 위한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머로서 사용할 수 있다.

[0563] 일실시형태에서는 본 발명에서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머의 예는 이하의 폴리뉴클레오티드 (a)~(e)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 복수의 폴리뉴클레오티드이다:

[0564] (a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0565] (b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0566] (c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0567] (d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0568] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드.

[0569] 이들 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열로 이루어지거나 또는 그것으로부터 유래되는 폴리뉴클레오티드이다.

[0570] 본 발명에서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 상기 폴리뉴클레오티드 (a)~(e)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 외에 하기 폴리뉴클레오티드 (f)~(j)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드를 더 포함할 수 있다:

[0571] (f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0572] (g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0573] (h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[0574] (i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[0575] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드.

[0576] 이들 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드는 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열로 이루어지거나 또는 그것으로부터 유래되는 폴리뉴클레오티드이다.

[0577] 본 발명에서 사용되는 상기 핵산은 DNA이어도 좋고 RNA이어도 좋다.

[0578] 본 발명에서 사용 가능한 상기 핵산은 DNA 재조합 기술, PCR법, DNA/RNA 자동 합성기에 의한 방법 등의 일반적인 기술을 사용하여 제작할 수 있다. DNA 재조합 기술 및 PCR법으로서는, 예를 들면 Ausubel 등, Current Protocols in Molecular Biology, John Willey & Sons, US(1993); Sambrook 등, Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, US(1989) 등에 기재되는 기술을 사용할 수 있다.

[0579] 서열번호 1~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 인간 유래의 hsa-miR-3131, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-4706, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-4655-5p, hsa-miR-6819-5p, hsa-miR-937-5p, hsa-miR-4688, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7107-5p, hsa-miR-4271, hsa-miR-1229-5p, hsa-miR-4707-5p, hsa-miR-6808-5p, hsa-miR-4656, hsa-miR-6076, hsa-miR-6762-5p, hsa-miR-7109-5p, hsa-miR-6732-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-7150, hsa-miR-642a-3p, hsa-miR-1249-5p, hsa-miR-3185, hsa-miR-4689, hsa-miR-3141, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-3620-5p, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-5739, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-8059, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-1275, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-197-5p, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-4327, hsa-miR-4723-5p, hsa-miR-4530, hsa-miR-6771-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6124, hsa-miR-4687-3p, hsa-miR-4442, hsa-miR-7977, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-4497, hsa-miR-8071, hsa-miR-663b, hsa-miR-3180, hsa-miR-4251, hsa-miR-1285-3p, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-4484, hsa-miR-4476, hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-4454, hsa-miR-6893-5p, hsa-miR-6085, hsa-miR-4787-5p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-7704, hsa-miR-6125, hsa-miR-6090, hsa-miR-3197, hsa-miR-6850-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-6803-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-5100, hsa-miR-6724-5p, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-4739, hsa-miR-6089, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-4516, hsa-miR-2861, hsa-miR-4492, hsa-miR-4294, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-1469, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4730, hsa-miR-6126, hsa-miR-6869-5p, hsa-miR-1268a, hsa-miR-6799-5p, hsa-miR-8069, hsa-miR-3621, hsa-miR-4763-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-7111-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6805-3p, hsa-miR-4640-5p, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6756-5p, hsa-miR-1260b, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6075, hsa-miR-204-3p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-4534, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6789-5p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-1909-3p, hsa-miR-887-3p, hsa-

miR-4745-5p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-5090, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-3648, hsa-miR-3196, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-6805-5p, hsa-miR-1202, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-7114-5p, hsa-miR-5787, hsa-miR-8072, hsa-miR-3619-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-4634, hsa-miR-4486, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4505, hsa-miR-4725-3p, hsa-miR-1538, hsa-miR-320b, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-328-5p, hsa-miR-6820-5p, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-3665, hsa-miR-638, hsa-miR-762, hsa-miR-4466, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-575, hsa-miR-3656, hsa-miR-4488, hsa-miR-4281, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4532, hsa-miR-4665-5p, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-4508, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-6786-5p, hsa-miR-4741, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-4734, hsa-miR-3960, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-6743-5p, hsa-miR-663a, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-1268b, hsa-miR-4651, hsa-miR-3178, 및 hsa-miR-4463은 공지이며, 상술한 바와 같이 그 취득 방법도 알려져 있다. 이 때문에 이 miRNA/유전자의 염기서열에 의거하여 본 발명에서 사용 가능한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머로서의 폴리뉴클레오티드를 제작할 수 있다.

[0580] 그와 같은 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머는 핵산 자동 합성 장치를 사용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이 합성에는 일반적으로 포스포아미다이트법이 사용되고, 이 방법에 의해 약 100염기까지의 1개쇄 DNA를 자동 합성할 수 있다. 핵산 자동 합성 장치는, 예를 들면 Polygen사, ABI사, Applied BioSystems사 등으로부터 시판되어 있다.

[0581] 또는, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 cDNA 클로닝법에 의해 제작할 수도 있다. cDNA 클로닝 기술은, 예를 들면 microRNA Cloning Kit Wako 등을 이용할 수 있다.

[0582] 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 검출하기 위한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 및 프라이머의 서열은 miRNA 또는 그 전구체로서는 생체 내에 존재하고 있지 않은 것이면 좋다. 예를 들면, 서열번호 166 및 서열번호 196으로 각각 나타내어지는 염기서열은 서열번호 379로 나타내어지는 전구체로부터 생성되지만, 이 전구체는 도 1에 나타내는 바와 같은 헤어핀 모양 구조를 갖고 있으며, 서열번호 166 및 서열번호 196으로 나타내어지는 염기서열은 서로 미스매치 서열을 갖고 있다. 이 때문에 서열번호 166 또는 서열번호 196으로 나타내어지는 염기서열에 대한, 완전히 상보적인 염기서열이 생체 내에서 자연히 생성되는 경우는 없다. 이렇게 서열번호 1~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 검출하기 위한 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 및 프라이머는 생체 내에 존재하지 않는 인공적인 염기서열을 갖는 것일 수 있다.

[0583] 3. 해마 위축 검출용 키트 또는 디바이스

[0584] 본 발명은 해마 위축 마커인 표적 핵산을 측정하기 위한 본 발명에 있어서의 해마 위축 검출용 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머로서 사용 가능한 폴리뉴클레오티드의 1개 또는 복수를 포함하는 해마 위축 검출용 키트 또는 디바이스를 제공한다.

[0585] 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 표적 핵산은 바람직하게는 이하의 군 A로부터 적어도 1개 선택된다.

[0586] 군 A:

[0587] miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p

[0588] 군 A로부터 선택되는 표적 핵산에 추가하여 경우에 따라 측정에 사용할 수 있는 추가 표적 핵산은 이하의 군 B로부터 선택된다.

[0589] 군 B:

[0590] miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463

[0591] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 해마 위축 마커인 표적 핵산 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산, 바람직하게는 상기 군에 기재한 miRNA인 폴리뉴클레오티드류로부터 선택되는 1 이상의 폴리뉴클레오티드 또는 그 변이체를 포함한다.

[0592] 상기 표적 핵산은 해마가 위축되어 있지 않은 정상자(본 명세서에 있어서 「해마 비위축 피험자(피험체)」 또는 「해마 비위축자」라고도 한다)의 검체와 비교했을 때, 해마가 위축되어 있는 환자(본 명세서에 있어서 「해마 위축 환자」, 「해마 위축 피험자(피험체)」 또는 「해마 위축자」라고도 한다)의 검체에 있어서 상기 표적 핵산의 종류에 따라 그들의 발현량이 증가 또는 저하한다(이하, 「증가/저하」라고 칭한다). 본 발명의 키트 또는 디바이스는 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체(예를 들면, 인간) 유래의 체액과 해마 비위축 피험자 유래의 체액에 대해서 상기 표적 핵산의 발현량을 측정하고, 그들을 비교해서 해마 위축을 검출하기 위해서 유효하게 사용할 수 있다.

[0593] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 해마 위축 검출용의 핵산, 예를 들면 핵산 프로브 또는 프라이머를 적어도 1개 포함할 수 있다.

[0594] 일실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스는 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는(또는 그것으로 이루어지는) 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열을 포함하는(또는 그것으로 이루어지는) 폴리뉴클레오티드, 그들의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드 또는 그들의 폴리뉴클레오티드 서열의 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체 또는 단편을 적어도 1개 포함할 수 있다.

[0595] 일실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스는 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열을 포함하는(또는 그것으로 이루어지는) 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열을 포함하는(또는 그것으로 이루어지는) 폴리뉴클레오티드, 그들의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드 또는 그들의 폴리뉴클레오티드 서열의 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체 또는 단편을 1개 이상 더 포함할 수 있다.

[0596] 일실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함할 수 있는 단편은, 예를 들면 하기 (1) 및 (2)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상, 바람직하게는 2개 이상의 폴리뉴클레오티드이다.

[0597] (1) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

[0598] (2) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그 상보적 서열에 있어서 15 이상의 연속된 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

[0599] 일실시형태에서는 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그들의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드 또는 그들의 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기서열을 포함하는 변이체이다.

[0600] 일실시형태에서는 상기 폴리뉴클레오티드가 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레

오티드, 그들의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드 또는 그들의 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기를 포함하는 변이체이다.

[0601] 바람직한 실시형태에서는 상기 단편은 15 이상, 바람직하게는 17 이상, 보다 바람직하게는 19 이상의 연속된 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0602] 본 발명에 있어서 폴리뉴클레오티드의 단편의 사이즈는 각 폴리뉴클레오티드의 염기서열에 있어서, 예를 들면 연속하는 15로부터 서열의 전체 염기 수 미만, 17로부터 서열의 전체 염기 수 미만, 19로부터 서열의 전체 염기 수 미만 등의 범위의 염기 수이다.

[0603] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 해마 위축 마커(표적 핵산)인 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합하는 핵산(폴리뉴클레오티드)을 1개 포함해도 좋고, 그 2개 이상의 조합을 포함해도 좋다.

[0604] 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 표적 핵산에 특이적으로 결합 가능한 상기 폴리뉴클레오티드의 조합으로서는 구체적으로는 상기 표 1에 나타내어지는 서열번호 1~740에 나타내어지는 염기서열로 이루어지거나 또는 그들로부터 유래되는 상기 폴리뉴클레오티드를 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상(예를 들면, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 70개 이상, 80개 이상, 90개 이상 또는 100개 이상)의 개수를 조합한 경우를 들 수 있지만, 그들은 어디까지나 예시이며, 다른 여러 가지의 가능한 조합의 전부가 본 발명에 포함되는 것으로 한다.

[0605] 일실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 핵산(예를 들면, 핵산 프로브 또는 프라이머)의 표적 핵산은 상기 군 A의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드(예를 들면, miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621 또는 miR-4763-3p의 폴리뉴클레오티드 또는 그들 중 2개 이상의 임의의 조합)와, 그 선택된 폴리뉴클레오티드를 제외하는 상기 군 A의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드의 조합이어도 좋다. 별도의 실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 핵산(예를 들면, 핵산 프로브 또는 프라이머)의 표적 핵산은 상기 군 A의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드와, 그 선택된 폴리뉴클레오티드를 제외하는 상기 군 A의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드와, 상기 군 B의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드의 조합이어도 좋다. 또 다른 실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 핵산(예를 들면, 핵산 프로브 또는 프라이머)의 표적 핵산은 상기 군 A의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드와, 상기 군 B의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드의 조합이어도 좋다. 일실시형태에서는 본 발명의 키트 또는 디바이스에 있어서의 표적 핵산은 상기 군 A의 해마 위축 마커로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드와, 그 선택된 폴리뉴클레오티드를 제외하는 상기 군 A의 해마 위축 마커 및 상기 군 B의 해마 위축 마커로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드의 조합이어도 좋다.

[0606] 일실시형태는, 예를 들면 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서는 표 1에 나타내어지는 서열번호 1~740으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 중 2개 이상 조합하는 것이 바람직하다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의

조합은 표 3~표 6에 나타내어지는 서열번호로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상(예를 들면, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 70개 이상, 80개 이상, 90개 이상 또는 100개 이상)의 조합인 것도 바람직하다.

[0607] 구체적으로는 해마 위축 마커(표적 핵산)로서 서열번호 1~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개 이상을 조합하면 좋다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 1~109로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것이 바람직하다.

[0608] 일실시형태에서는 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서 서열번호 1~3, 68, 110, 111, 114, 127, 135, 137, 142, 149, 152, 및 155로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개, 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 조합하는 것이 바람직하다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 1~3 및 68로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 포함하는 것이 바람직하다.

[0609] 일실시형태에서는 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서 서열번호 1, 26, 65, 66, 71, 110, 112, 114, 125~127, 162, 및 164~166으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 조합하는 것이 바람직하다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 1, 26, 65, 66, 및 71로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 포함하는 것이 바람직하다.

[0610] 일실시형태에서는 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서 서열번호 1~7, 9~14, 16~21, 23~26, 30~32, 34, 35, 37~48, 50~56, 58~63, 67~73, 75, 77~93, 95~106, 108~111, 113~121, 124, 125, 127~129, 132~138, 140~143, 145, 146, 148~150, 152~155, 159~161, 163, 167~169, 171, 172, 174~189, 191~194, 및 196~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 조합하는 것이 바람직하다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 1~7, 9~14, 16~21, 23~26, 30~32, 34, 35, 37~48, 50~56, 58~63, 67~73, 75, 77~93, 95~106, 및 108~109로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 포함하는 것이 바람직하다.

[0611] 일실시형태에서는 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서 서열번호 1~5, 9,10, 12, 13, 16~18, 20, 21, 24~26, 29~32, 37~39, 41, 42, 44, 45, 47~59, 61~63, 67~71, 73~75, 77~88, 90~94, 96~102, 104~111, 113, 114, 117, 118, 121, 123, 125, 127, 128, 133~138, 141~143, 145~150, 152~159, 161~163, 167~169, 171~180, 182, 183, 185~194, 및 196~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 조합하는 것이 바람직하다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 1~5, 9,10, 12, 13, 16~18, 20, 21, 24~26, 29~32, 37~39, 41, 42, 44, 45, 47~59, 61~63, 67~71, 73~75, 77~88, 90~94, 96~102, 104~109로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 포함하는 것이 바람직하다.

[0612] 일실시형태에서는 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서 서열번호 155, 188, 127, 5, 198, 189, 110, 176, 143, 102, 148, 101, 75, 109, 199, 145, 54, 174, 106, 152, 133, 2, 20, 51, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 조합하는 것이 바람직하다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 2, 5, 20, 51, 54, 75, 101, 102, 106, 및 109로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 포함하는 것이 바람직하다.

[0613] 일실시형태에서는 본 발명에 있어서 해마 위축자를 해마 비위축자와 판별하기 위한 키트 또는 디바이스에 관해서 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합으로서 서열번호 1~6, 9, 17, 21, 27, 34, 39, 43, 47~48, 51, 53~54, 59, 61~63, 71, 73~78, 80, 82~88, 90~92, 94, 96~98, 100, 102, 104, 106, 109~110, 113~114, 121, 123~125, 127, 131~133, 135~137, 142~143, 145, 147~150, 152~153, 155, 159~162, 168~169, 174~176, 179, 182, 185, 187~189, 192~193, 196~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 상기 폴리뉴클레오티드 중 어느 2개 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 조합하는 것이 바람직하다. 그 조합은 해마 위축 마커로서 신규로 발견된 서열번호 1~6, 9, 17, 21, 27, 34, 39, 43, 47~48, 51, 53~54, 59, 61~63, 71, 73~78, 80, 82~88, 90~92, 94, 96~98, 100, 102, 104, 106, 및 109로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 그것에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA를 포함하는 것이 바람직하다.

[0614] 상기 해마 위축을 판별하기 위한 해마 위축 마커(표적 핵산)인 폴리뉴클레오티드의 조합의 개수는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상(예를 들면, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 70개 이상, 80개 이상, 90개 이상 또는 100개 이상) 중 어느 것이어도 좋다. 바람직하게는 2개 이상의 조합이다.

[0615] 이하에 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 110으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[0616] (1) 서열번호 110, 114의 조합

[0617] (2) 서열번호 110, 114, 1의 조합

[0618] (3) 서열번호 110, 114, 135의 조합

[0619] (4) 서열번호 110, 114, 155의 조합

[0620] (5) 서열번호 110, 114, 137의 조합

[0621] (6) 서열번호 110, 114, 155, 135의 조합

[0622] (7) 서열번호 110, 114, 137, 111의 조합

[0623] (8) 서열번호 110, 114, 155, 2의 조합

[0624] (9) 서열번호 110, 114, 142, 2의 조합

[0625] (10) 서열번호 110, 114, 1, 149의 조합

[0626] (11) 서열번호 110, 114, 1, 135의 조합

[0627] (12) 서열번호 110, 114, 155, 68의 조합

[0628] (13) 서열번호 110, 114, 2, 135의 조합

[0629] (14) 서열번호 110, 114, 155, 135, 2의 조합

[0630] (15) 서열번호 110, 114, 155, 137, 2의 조합

[0631] (16) 서열번호 110, 114, 3, 2, 142의 조합

[0632] (17) 서열번호 110, 114, 142, 135, 3의 조합

[0633] (18) 서열번호 110, 114, 127, 1, 149의 조합

[0634] (19) 서열번호 110, 114, 127, 1, 135의 조합

[0635] (20) 서열번호 110, 114, 155, 68, 152의 조합

[0636] (21) 서열번호 110, 114, 68, 135, 2의 조합

[0637] (22) 서열번호 110, 114, 142, 1, 2의 조합

[0638] (23) 서열번호 127, 1, 162, 114, 110의 조합

[0639] (24) 서열번호 1, 126, 125, 114, 110의 조합

[0640] (25) 서열번호 66, 110, 165, 65, 166, 164의 조합

[0641] (26) 서열번호 66, 110, 165, 26, 112, 114의 조합

[0642] (27) 서열번호 1, 110, 165, 65, 164, 71의 조합

[0643] 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 39로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[0644] (1) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 5, 1, 110, 193, 175, 118, 152, 133, 39, 159, 149, 150, 114의 조합

[0645] (2) 서열번호 115, 188, 127, 85, 1, 16, 110, 41, 24, 200, 26, 193, 175, 108, 152, 113, 39, 159, 114의 조합

[0646] (3) 서열번호 155, 188, 127, 146, 5, 1, 16, 110, 200, 101, 193, 175, 145, 125, 152, 111, 39, 114의 조합

[0647] (4) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 1, 183, 196, 14, 189, 110, 24, 101, 193, 175, 118, 178, 152, 39, 150, 114의 조합

[0648] (5) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 146, 1, 189, 110, 4, 200, 193, 175, 118, 63, 152, 111, 180, 39, 114의 조합

[0649] (6) 서열번호 87, 188, 127, 85, 5, 1, 16, 196, 14, 38, 110, 4, 200, 193, 175, 109, 145, 152, 39, 159, 149, 114의 조합

[0650] (7) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 85, 5, 1, 189, 154, 110, 41, 193, 175, 167, 10, 152, 111, 133, 39, 171, 150, 114의 조합

[0651] (8) 서열번호 179, 188, 127, 5, 16, 154, 110, 193, 175, 118, 100, 109, 10, 88, 152, 39, 91, 159, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0652] (9) 서열번호 155, 188, 127, 1, 183, 187, 110, 185, 86, 193, 175, 109, 145, 88, 3, 120, 152, 133, 39, 149, 182, 114의 조합

[0653] (10) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 85, 1, 16, 110, 26, 193, 175, 118, 97, 174, 152, 111, 133, 113, 39, 159, 114의 조합

[0654] (11) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 110, 9, 24, 200, 193, 43, 109, 145, 125, 178, 135, 174, 152, 133, 39, 91, 149, 182, 114의 조합

[0655] (12) 서열번호 155, 87, 127, 5, 1, 198, 189, 110, 41, 200, 193, 175, 75, 31, 109, 59, 174, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 114의 조합

[0656] (13) 서열번호 155, 87, 188, 127, 5, 1, 16, 187, 110, 176, 193, 175, 145, 125, 88, 152, 89, 141, 133, 39, 149, 150, 114의 조합

[0657] (14) 서열번호 179, 95, 188, 127, 85, 5, 129, 16, 196, 154, 110, 200, 193, 175, 118, 63, 174, 108, 113, 39, 91, 159, 34, 114의 조합

[0658] (15) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 5, 1, 16, 196, 198, 38, 110, 24, 200, 193, 88, 96, 152, 111, 39, 159, 149, 182, 114의 조합

[0659] (16) 서열번호 179, 121, 155, 87, 188, 127, 5, 187, 14, 189, 194, 110, 58, 200, 193, 118, 145, 125, 59, 152, 111, 113, 39, 159, 149, 114의 조합

[0660] (17) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 189, 67, 110, 4, 176, 193, 75, 145, 125, 88, 59, 108, 152,

111, 39, 159, 149, 182, 114, 23의 조합

[0661] (18) 서열번호 155, 137, 87, 168, 188, 196, 189, 110, 41, 4, 24, 58, 101, 193, 175, 145, 152, 111, 113, 39, 91, 61, 51, 55, 182, 114의 조합

[0662] (19) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 1, 16, 84, 187, 110, 4, 26, 193, 175, 118, 109, 88, 108, 152, 111, 39, 159, 149, 182, 114의 조합

[0663] (20) 서열번호 179, 155, 132, 168, 188, 127, 5, 1, 14, 189, 110, 124, 4, 24, 200, 193, 175, 97, 145, 174, 108, 152, 133, 39, 114의 조합

[0664] (21) 서열번호 142, 188, 85, 146, 1, 196, 187, 189, 110, 58, 101, 193, 175, 25, 105, 54, 120, 152, 111, 113, 39, 91, 159, 149, 61, 182, 114의 조합

[0665] (22) 서열번호 121, 155, 95, 188, 127, 80, 198, 189, 110, 200, 101, 193, 175, 75, 145, 88, 120, 152, 133, 39, 91, 149, 34, 171, 140, 150, 114의 조합

[0666] (23) 서열번호 155, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 84, 53, 189, 110, 4, 68, 101, 193, 145, 178, 54, 108, 152, 111, 133, 39, 159, 182, 114의 조합

[0667] (24) 서열번호 121, 115, 155, 137, 188, 127, 5, 1, 196, 35, 187, 110, 193, 175, 118, 97, 178, 48, 37, 152, 133, 39, 91, 149, 182, 114의 조합

[0668] (25) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 187, 110, 24, 200, 185, 101, 175, 118, 192, 145, 88, 54, 108, 152, 133, 39, 91, 149, 182, 114의 조합

[0669] (26) 서열번호 115, 155, 87, 188, 127, 146, 5, 16, 161, 53, 198, 110, 143, 148, 193, 175, 25, 100, 109, 97, 48, 108, 152, 133, 39, 149, 114의 조합

[0670] (27) 서열번호 155, 87, 142, 188, 85, 1, 16, 196, 53, 110, 9, 41, 4, 185, 193, 175, 97, 135, 174, 73, 152, 111, 133, 113, 39, 149, 55, 182, 114의 조합

[0671] (28) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 1, 16, 198, 189, 110, 4, 86, 101, 193, 75, 199, 145, 108, 152, 111, 113, 39, 7, 91, 159, 149, 182, 114의 조합

[0672] (29) 서열번호 155, 142, 188, 127, 5, 129, 16, 14, 154, 110, 153, 193, 175, 118, 75, 109, 169, 97, 21, 10, 59, 152, 111, 133, 39, 149, 18, 114의 조합

[0673] (30) 서열번호 179, 155, 188, 127, 5, 196, 187, 14, 189, 154, 38, 110, 101, 175, 118, 25, 100, 174, 120, 108, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0674] (31) 서열번호 155, 188, 127, 79, 16, 198, 110, 68, 200, 102, 193, 175, 43, 100, 109, 167, 10, 59, 191, 152, 111, 133, 39, 159, 149, 82, 55, 182, 114의 조합

[0675] (32) 서열번호 155, 95, 87, 188, 127, 85, 1, 196, 198, 187, 189, 110, 200, 193, 175, 192, 109, 97, 145, 125, 59, 152, 133, 113, 39, 159, 149, 150, 114의 조합

[0676] (33) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 198, 187, 189, 154, 110, 193, 175, 118, 31, 109, 145, 59, 54, 174, 108, 152, 133, 113, 39, 91, 159, 149, 2, 55, 182, 114의 조합

[0677] (34) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 85, 1, 79, 16, 196, 187, 110, 176, 24, 101, 193, 175, 109, 199, 145, 178, 88, 152, 111, 133, 39, 149, 150, 182, 114, 23의 조합

[0678] (35) 서열번호 155, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 32, 41, 143, 185, 193, 175, 97, 145, 178, 54, 174, 108, 152, 111, 133, 39, 91, 149, 61, 18, 55, 182, 114의 조합

[0679] (36) 서열번호 121, 155, 95, 188, 127, 196, 53, 187, 189, 194, 110, 128, 101, 193, 175, 25, 109, 97, 145, 174, 152, 111, 113, 39, 91, 159, 149, 104, 182, 114의 조합

[0680] (37) 서열번호 155, 137, 168, 188, 127, 16, 196, 187, 154, 110, 6, 44, 9, 200, 148, 101, 193, 175, 109, 145, 178, 48, 152, 133, 113, 39, 77, 55, 182, 114의 조합

[0681] (38) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 84, 17, 14, 110, 176, 24, 200, 193, 175, 75, 109, 97,

145, 174, 108, 152, 141, 39, 159, 149, 182, 114의 조합

[0682] (39) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 14, 110, 176, 185, 193, 175, 118, 109, 199, 145, 48, 108, 152, 141, 133, 39, 159, 149, 55, 182, 114, 23의 조합

[0683] (40) 서열번호 179, 121, 155, 95, 188, 127, 85, 1, 129, 196, 187, 110, 176, 193, 175, 31, 145, 178, 48, 88, 47, 54, 174, 120, 108, 133, 39, 91, 149, 114의 조합

[0684] (41) 서열번호 179, 115, 155, 87, 188, 127, 85, 146, 5, 1, 45, 84, 187, 189, 110, 128, 56, 200, 185, 86, 193, 175, 118, 145, 48, 59, 152, 113, 39, 159, 149, 114의 조합

[0685] (42) 서열번호 179, 95, 142, 188, 127, 5, 1, 129, 16, 187, 110, 193, 175, 118, 100, 109, 97, 125, 63, 92, 152, 133, 180, 39, 91, 159, 149, 104, 171, 150, 182, 114의 조합

[0686] (43) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 85, 196, 189, 110, 136, 41, 143, 148, 193, 175, 118, 199, 97, 145, 178, 88, 117, 108, 133, 39, 91, 159, 149, 18, 182, 114의 조합

[0687] (44) 서열번호 13, 155, 137, 87, 188, 127, 85, 196, 187, 110, 136, 41, 24, 200, 101, 193, 175, 118, 97, 145, 48, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 149, 55, 182, 114의 조합

[0688] (45) 서열번호 155, 188, 127, 85, 5, 1, 79, 84, 187, 67, 110, 41, 176, 175, 118, 109, 97, 145, 54, 108, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 159, 149, 171, 182, 114의 조합

[0689] (46) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 146, 1, 16, 196, 187, 14, 110, 200, 26, 101, 193, 175, 97, 145, 48, 120, 108, 152, 141, 111, 39, 159, 149, 77, 182, 114의 조합

[0690] (47) 서열번호 155, 168, 188, 127, 85, 5, 1, 16, 196, 84, 187, 189, 110, 128, 136, 176, 200, 193, 175, 118, 109, 145, 125, 152, 89, 133, 39, 149, 46, 182, 114의 조합

[0691] (48) 서열번호 179, 121, 115, 155, 188, 127, 1, 16, 196, 161, 84, 67, 110, 124, 4, 176, 24, 148, 193, 175, 109, 145, 178, 48, 117, 152, 39, 159, 149, 182, 114의 조합

[0692] (49) 서열번호 115, 95, 87, 188, 127, 85, 5, 1, 16, 196, 198, 187, 110, 176, 101, 193, 175, 118, 109, 97, 125, 178, 120, 108, 152, 141, 39, 159, 149, 182, 114의 조합

[0693] (50) 서열번호 179, 87, 188, 127, 85, 30, 1, 84, 198, 187, 110, 193, 175, 109, 145, 125, 54, 174, 120, 163, 152, 133, 113, 39, 91, 159, 149, 82, 55, 182, 114의 조합

[0694] (51) 서열번호 115, 155, 137, 168, 188, 127, 5, 1, 79, 196, 187, 189, 194, 110, 136, 193, 175, 118, 109, 199, 145, 88, 152, 133, 39, 91, 149, 18, 46, 182, 114의 조합

[0695] (52) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 1, 196, 187, 110, 176, 24, 200, 26, 101, 193, 175, 118, 25, 100, 169, 145, 125, 178, 54, 92, 152, 111, 113, 39, 91, 159, 55, 114의 조합

[0696] (53) 서열번호 155, 95, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 187, 189, 110, 136, 176, 69, 101, 193, 175, 118, 25, 75, 109, 97, 167, 145, 108, 152, 111, 39, 159, 149, 171, 182, 114의 조합

[0697] (54) 서열번호 121, 115, 155, 168, 188, 127, 85, 5, 1, 84, 198, 187, 14, 189, 110, 193, 109, 97, 145, 54, 120, 152, 111, 113, 39, 91, 159, 149, 104, 150, 182, 114, 12의 조합

[0698] (55) 서열번호 155, 188, 127, 85, 146, 5, 1, 80, 183, 196, 189, 110, 177, 193, 175, 109, 169, 97, 167, 145, 59, 174, 152, 111, 133, 39, 91, 149, 82, 103, 52, 114의 조합

[0699] (56) 서열번호 121, 168, 188, 127, 85, 16, 45, 198, 187, 189, 110, 4, 176, 200, 148, 86, 193, 175, 97, 145, 125, 174, 152, 113, 39, 91, 159, 149, 70, 82, 182, 114의 조합

[0700] (57) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 5, 1, 129, 187, 194, 110, 176, 24, 86, 26, 193, 118, 100, 125, 54, 174, 120, 152, 133, 39, 91, 149, 104, 171, 150, 182, 114의 조합

[0701] (58) 서열번호 155, 142, 188, 127, 85, 1, 80, 183, 196, 187, 110, 124, 200, 101, 193, 25, 97, 145, 125, 59, 54, 174, 120, 108, 152, 133, 39, 91, 159, 82, 104, 61, 150, 114의 조합

[0702] (59) 서열번호 121, 155, 95, 87, 188, 127, 85, 16, 196, 187, 194, 110, 136, 176, 200, 185, 101, 193,

175, 109, 145, 59, 108, 152, 111, 113, 39, 91, 159, 149, 46, 55, 182, 114의 조합

[0703] (60) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 85, 146, 5, 1, 16, 45, 196, 67, 110, 101, 193, 175, 118, 25, 109, 145, 178, 63, 54, 174, 108, 152, 39, 91, 159, 149, 55, 182, 114의 조합

[0704] (61) 서열번호 155, 188, 127, 85, 5, 1, 138, 196, 84, 187, 110, 24, 148, 177, 101, 193, 175, 100, 145, 178, 88, 54, 71, 152, 133, 39, 91, 149, 82, 61, 51, 55, 182, 114의 조합

[0705] (62) 서열번호 115, 155, 87, 168, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 187, 110, 124, 41, 176, 24, 148, 153, 193, 175, 109, 145, 10, 88, 59, 120, 152, 133, 39, 91, 149, 2, 104, 182, 114의 조합

[0706] (63) 서열번호 87, 188, 127, 1, 79, 183, 196, 187, 189, 110, 6, 32, 24, 148, 86, 193, 175, 118, 100, 109, 88, 135, 108, 92, 152, 111, 113, 39, 149, 55, 150, 182, 114의 조합

[0707] (64) 서열번호 121, 155, 142, 188, 127, 85, 1, 16, 172, 53, 187, 110, 101, 193, 118, 75, 109, 199, 97, 145, 125, 63, 88, 54, 152, 42, 39, 159, 149, 82, 55, 114, 23의 조합

[0708] (65) 서열번호 155, 188, 127, 85, 146, 5, 1, 196, 84, 187, 110, 200, 193, 175, 118, 75, 97, 145, 125, 178, 59, 54, 106, 163, 152, 133, 39, 91, 159, 82, 34, 182, 114의 조합

[0709] (66) 서열번호 121, 95, 188, 127, 85, 5, 79, 84, 187, 189, 110, 4, 193, 175, 119, 25, 97, 145, 10, 88, 108, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 159, 149, 171, 150, 182, 114의 조합

[0710] (67) 서열번호 115, 155, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 161, 187, 189, 110, 176, 24, 101, 193, 175, 118, 31, 199, 145, 48, 54, 152, 111, 133, 39, 149, 82, 104, 51, 182, 114의 조합

[0711] (68) 서열번호 179, 13, 155, 87, 188, 127, 85, 1, 79, 183, 189, 110, 81, 24, 193, 175, 199, 167, 125, 88, 59, 174, 108, 152, 111, 113, 39, 159, 149, 70, 150, 114, 23의 조합

[0712] (69) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 161, 84, 187, 14, 38, 124, 109, 145, 178, 48, 54, 96, 174, 120, 108, 152, 141, 39, 91, 159, 149, 82, 77, 55, 182, 93, 114의 조합

[0713] (70) 서열번호 155, 87, 168, 188, 127, 85, 1, 196, 187, 110, 136, 24, 200, 148, 193, 175, 118, 109, 178, 120, 108, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 171, 18, 55, 182, 114의 조합

[0714] (71) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 85, 80, 161, 84, 187, 189, 194, 110, 101, 193, 175, 25, 199, 97, 145, 120, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 103, 77, 184, 182, 114, 23의 조합

[0715] (72) 서열번호 155, 95, 87, 188, 85, 5, 1, 196, 84, 53, 187, 110, 90, 176, 148, 193, 175, 118, 25, 145, 48, 88, 96, 174, 108, 152, 133, 39, 91, 149, 171, 55, 182, 114의 조합

[0716] (73) 서열번호 155, 95, 188, 127, 85, 146, 1, 45, 196, 187, 189, 194, 110, 128, 68, 200, 86, 177, 101, 193, 175, 118, 109, 199, 37, 92, 152, 133, 39, 159, 149, 104, 182, 114의 조합

[0717] (74) 서열번호 121, 155, 95, 168, 188, 127, 5, 16, 196, 172, 53, 187, 14, 189, 38, 67, 110, 68, 193, 175, 145, 178, 174, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 20, 182, 114, 12의 조합

[0718] (75) 서열번호 95, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 161, 14, 110, 32, 24, 175, 118, 100, 109, 97, 145, 178, 10, 59, 54, 108, 92, 111, 133, 180, 113, 39, 91, 159, 149, 184, 182, 114, 40의 조합

[0719] (76) 서열번호 155, 95, 87, 142, 188, 127, 85, 5, 1, 196, 84, 198, 187, 110, 41, 68, 200, 177, 101, 193, 175, 118, 25, 109, 97, 145, 152, 111, 133, 113, 39, 159, 149, 55, 182, 114의 조합

[0720] (77) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 1, 79, 16, 196, 187, 189, 110, 124, 193, 175, 75, 169, 97, 145, 178, 21, 63, 54, 108, 71, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 55, 114, 23의 조합

[0721] (78) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 5, 1, 79, 160, 84, 187, 14, 110, 32, 176, 200, 193, 175, 118, 109, 97, 145, 178, 63, 10, 88, 152, 111, 133, 39, 91, 149, 77, 182, 114의 조합

[0722] (79) 서열번호 13, 155, 87, 168, 188, 127, 85, 196, 187, 189, 194, 110, 78, 24, 200, 177, 101, 193, 175, 118, 109, 125, 174, 108, 73, 152, 111, 133, 39, 159, 149, 171, 52, 182, 114의 조합

[0723] (80) 서열번호 121, 137, 142, 188, 127, 85, 5, 1, 196, 84, 187, 189, 38, 110, 4, 185, 177, 101, 193,

199, 145, 88, 3, 174, 152, 111, 133, 180, 113, 39, 91, 159, 149, 171, 140, 182, 114의 조합

[0724] (81) 서열번호 121, 95, 188, 127, 85, 5, 1, 196, 187, 189, 194, 110, 128, 4, 26, 177, 101, 193, 175, 31, 109, 97, 145, 62, 88, 108, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 171, 182, 114의 조합

[0725] (82) 서열번호 121, 188, 127, 85, 30, 1, 16, 196, 187, 189, 11, 154, 194, 110, 58, 185, 101, 193, 175, 118, 25, 100, 88, 54, 152, 111, 180, 39, 91, 159, 61, 77, 20, 55, 182, 114, 23의 조합

[0726] (83) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 138, 16, 196, 187, 154, 38, 110, 200, 101, 193, 175, 25, 100, 199, 145, 178, 96, 174, 92, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 159, 149, 82, 77, 182, 114, 23의 조합

[0727] (84) 서열번호 87, 142, 188, 127, 85, 146, 5, 1, 196, 35, 189, 38, 67, 110, 9, 4, 177, 101, 193, 175, 118, 109, 145, 63, 88, 54, 108, 133, 39, 91, 159, 149, 72, 82, 51, 182, 114의 조합

[0728] (85) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 16, 196, 161, 35, 187, 189, 38, 67, 110, 181, 200, 148, 101, 193, 175, 118, 109, 145, 125, 174, 120, 152, 141, 111, 133, 39, 91, 159, 82, 55, 114의 조합

[0729] (86) 서열번호 155, 132, 87, 188, 127, 1, 196, 161, 53, 198, 187, 189, 110, 181, 136, 4, 176, 143, 200, 26, 193, 175, 75, 97, 145, 54, 174, 37, 163, 152, 111, 39, 70, 55, 182, 114의 조합

[0730] (87) 서열번호 179, 121, 155, 188, 127, 5, 1, 79, 16, 196, 187, 14, 67, 110, 176, 24, 143, 86, 175, 109, 145, 48, 88, 47, 54, 174, 120, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0731] (88) 서열번호 121, 87, 142, 188, 127, 85, 45, 196, 187, 189, 194, 110, 176, 24, 102, 86, 101, 193, 118, 100, 109, 145, 88, 174, 108, 71, 99, 152, 141, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 182, 114, 23의 조합

[0732] (89) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 16, 198, 187, 189, 38, 67, 194, 110, 4, 176, 24, 200, 185, 193, 175, 118, 192, 109, 167, 145, 125, 63, 120, 108, 152, 133, 180, 39, 91, 159, 149, 182의 조합

[0733] (90) 서열번호 121, 115, 155, 137, 168, 188, 127, 85, 1, 79, 138, 16, 196, 187, 67, 110, 136, 4, 101, 193, 175, 118, 109, 97, 145, 48, 54, 120, 108, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 18, 182, 114의 조합

[0734] (91) 서열번호 137, 188, 127, 85, 146, 1, 16, 196, 161, 189, 110, 56, 58, 148, 193, 175, 118, 25, 100, 109, 145, 178, 48, 174, 120, 108, 152, 141, 133, 39, 91, 149, 82, 77, 55, 150, 114의 조합

[0735] (92) 서열번호 155, 87, 168, 188, 127, 85, 1, 196, 84, 189, 110, 124, 176, 24, 200, 185, 69, 175, 25, 169, 145, 125, 178, 96, 120, 117, 108, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0736] (93) 서열번호 155, 95, 188, 127, 85, 5, 1, 16, 187, 194, 110, 9, 41, 4, 153, 193, 175, 100, 109, 145, 62, 21, 48, 10, 54, 152, 111, 133, 39, 91, 197, 159, 149, 104, 171, 182, 114의 조합

[0737] (94) 서열번호 87, 188, 127, 85, 5, 1, 80, 196, 189, 154, 110, 124, 78, 186, 90, 177, 193, 175, 118, 31, 109, 97, 145, 88, 59, 54, 120, 108, 134, 152, 111, 133, 39, 91, 149, 104, 140, 182, 114의 조합

[0738] (95) 서열번호 179, 155, 95, 188, 127, 146, 5, 129, 16, 196, 84, 187, 14, 189, 110, 32, 68, 26, 193, 175, 109, 145, 178, 59, 54, 174, 120, 152, 133, 39, 91, 149, 82, 104, 61, 182, 93, 114, 23의 조합

[0739] (96) 서열번호 121, 115, 155, 87, 188, 127, 85, 1, 80, 161, 187, 14, 110, 4, 24, 200, 193, 109, 97, 145, 125, 178, 63, 54, 174, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 70, 82, 61, 55, 182, 114의 조합

[0740] (97) 서열번호 155, 137, 95, 87, 188, 127, 85, 146, 1, 196, 189, 38, 194, 110, 32, 176, 193, 175, 118, 109, 125, 178, 63, 59, 54, 96, 191, 174, 120, 152, 141, 133, 39, 91, 149, 82, 55, 182, 114의 조합

[0741] (98) 서열번호 179, 155, 87, 142, 188, 127, 85, 1, 80, 189, 110, 6, 56, 185, 153, 26, 193, 175, 109, 62, 178, 10, 88, 59, 135, 54, 108, 92, 152, 111, 133, 180, 113, 39, 91, 159, 149, 150, 114, 60의 조합

[0742] (99) 서열번호 179, 115, 188, 127, 85, 1, 79, 183, 196, 53, 187, 189, 194, 110, 200, 185, 193, 175, 119, 105, 97, 145, 125, 88, 54, 120, 152, 113, 39, 91, 116, 159, 149, 34, 61, 150, 182, 114, 23의 조합

[0743] (100) 서열번호 87, 188, 127, 85, 16, 196, 84, 14, 189, 67, 110, 90, 24, 193, 175, 43, 100, 109, 145, 48, 63, 10, 88, 59, 54, 174, 108, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 104, 61, 182, 114의 조합

[0744] (101) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 85, 5, 1, 16, 196, 84, 53, 187, 38, 67, 110, 4, 176, 24, 177,

101, 193, 175, 100, 109, 145, 48, 88, 54, 71, 152, 89, 133, 39, 91, 159, 149, 104, 182, 93, 114의 조합

[0745] (102) 서열번호 87, 188, 127, 1, 80, 183, 45, 187, 189, 110, 128, 4, 200, 102, 26, 177, 101, 193, 175, 145, 178, 88, 96, 174, 117, 92, 152, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 171, 51, 55, 150, 182, 93, 114, 12의 조합

[0746] (103) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 146, 196, 53, 187, 189, 110, 32, 56, 26, 101, 193, 175, 100, 109, 199, 97, 145, 178, 48, 63, 10, 88, 59, 54, 108, 152, 111, 133, 39, 7, 197, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0747] (104) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 85, 1, 80, 84, 198, 187, 189, 194, 110, 200, 102, 86, 193, 175, 118, 75, 97, 145, 125, 178, 88, 59, 37, 92, 134, 152, 111, 39, 159, 149, 82, 20, 51, 150, 182, 114의 조합

[0748] (105) 서열번호 137, 95, 87, 142, 188, 127, 85, 1, 79, 196, 187, 189, 67, 110, 136, 41, 4, 24, 19, 177, 101, 193, 118, 100, 105, 97, 48, 54, 191, 174, 108, 152, 111, 133, 39, 159, 149, 171, 18, 182, 114의 조합

[0749] (106) 서열번호 95, 87, 188, 127, 146, 5, 196, 161, 84, 187, 14, 189, 154, 194, 110, 128, 176, 24, 68, 200, 185, 193, 175, 43, 109, 97, 145, 178, 48, 54, 174, 92, 152, 113, 39, 159, 149, 82, 55, 114, 23의 조합

[0750] (107) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 85, 79, 129, 16, 84, 14, 189, 67, 110, 124, 136, 41, 176, 24, 68, 185, 193, 175, 109, 97, 145, 178, 120, 73, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 159, 149, 150, 182, 114의 조합

[0751] (108) 서열번호 155, 137, 168, 188, 127, 85, 1, 80, 79, 183, 196, 172, 84, 187, 189, 110, 41, 68, 185, 175, 75, 100, 109, 97, 145, 178, 48, 98, 88, 135, 54, 108, 92, 73, 111, 133, 39, 91, 149, 82, 150, 114의 조합

[0752] (109) 서열번호 13, 155, 132, 87, 168, 188, 127, 5, 1, 196, 84, 110, 6, 124, 41, 90, 176, 81, 24, 143, 68, 200, 101, 193, 175, 100, 109, 169, 178, 47, 174, 152, 111, 133, 39, 91, 149, 82, 61, 18, 182, 114의 조합

[0753] (110) 서열번호 121, 115, 155, 168, 142, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 161, 187, 14, 189, 67, 110, 4, 176, 200, 193, 175, 25, 100, 167, 145, 178, 59, 54, 174, 108, 152, 111, 133, 113, 39, 91, 159, 82, 104, 182, 114, 23의 조합

[0754] (111) 서열번호 179, 115, 142, 188, 127, 146, 79, 196, 161, 187, 189, 194, 110, 4, 68, 177, 101, 193, 175, 100, 109, 145, 48, 59, 174, 108, 99, 152, 133, 113, 39, 149, 70, 82, 104, 140, 61, 103, 77, 55, 182, 114, 50의 조합

[0755] (112) 서열번호 13, 121, 155, 132, 95, 87, 168, 188, 127, 1, 16, 196, 84, 198, 189, 38, 110, 124, 4, 176, 24, 200, 102, 148, 185, 193, 175, 25, 109, 145, 125, 178, 10, 59, 37, 108, 141, 111, 133, 39, 159, 149, 82, 150, 182, 114의 조합

[0756] (113) 서열번호 179, 121, 95, 188, 127, 85, 1, 79, 16, 84, 53, 198, 187, 38, 194, 110, 136, 78, 4, 176, 193, 175, 75, 100, 109, 97, 145, 48, 88, 59, 54, 37, 152, 111, 113, 39, 91, 159, 149, 82, 171, 46, 150, 182, 114의 조합

[0757] (114) 서열번호 179, 115, 155, 87, 168, 188, 127, 85, 1, 16, 196, 198, 14, 110, 176, 24, 143, 68, 200, 193, 175, 118, 109, 97, 125, 178, 88, 83, 59, 47, 54, 120, 108, 163, 111, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 46, 55, 182, 114의 조합

[0758] 또한, 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[0759] (1) 서열번호 127, 1, 110의 조합

[0760] (2) 서열번호 1, 110, 3, 114의 조합

[0761] (3) 서열번호 137, 1, 110, 111, 114의 조합

[0762] (4) 서열번호 155, 127, 5, 1, 154, 110의 조합

[0763] (5) 서열번호 155, 87, 1, 154, 110, 73, 133, 149, 114의 조합

[0764] (6) 서열번호 30, 1, 110, 128, 145, 3, 159, 114의 조합

[0765] (7) 서열번호 127, 5, 1, 154, 110, 3, 73, 114의 조합

[0766] (8) 서열번호 155, 5, 1, 110, 100, 145, 54, 133, 114의 조합

[0767] (9) 서열번호 188, 5, 1, 38, 110, 152, 133, 159, 114의 조합

[0768] (10) 서열번호 155, 1, 110, 100, 145, 54, 152, 133, 159, 114의 조합

[0769] (11) 서열번호 137, 188, 127, 5, 1, 110, 145, 3, 152, 180, 114의 조합

[0770] (12) 서열번호 155, 188, 1, 110, 75, 3, 71, 152, 133, 159, 149, 114의 조합

[0771] (13) 서열번호 179, 121, 137, 5, 1, 183, 110, 185, 3, 54, 152, 114의 조합

[0772] (14) 서열번호 155, 188, 127, 30, 5, 1, 53, 110, 109, 145, 152, 159의 조합

[0773] (15) 서열번호 155, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 109, 71, 152, 133, 149, 114의 조합

[0774] (16) 서열번호 155, 137, 127, 1, 110, 193, 175, 109, 3, 152, 133, 180, 114의 조합

[0775] (17) 서열번호 155, 142, 1, 154, 110, 100, 109, 145, 152, 133, 39, 104, 114의 조합

[0776] (18) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 1, 187, 189, 110, 26, 109, 71, 152, 114의 조합

[0777] (19) 서열번호 155, 188, 127, 1, 189, 110, 78, 185, 100, 71, 152, 133, 149, 114의 조합

[0778] (20) 서열번호 121, 155, 188, 1, 79, 198, 154, 110, 100, 109, 54, 133, 104, 114의 조합

[0779] (21) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 175, 100, 109, 145, 3, 174, 114의 조합

[0780] (22) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 110, 4, 100, 109, 145, 71, 152, 133, 82, 114의 조합

[0781] (23) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 189, 110, 100, 109, 174, 71, 133, 57, 51, 114의 조합

[0782] (24) 서열번호 155, 188, 127, 1, 154, 110, 58, 100, 109, 54, 71, 73, 133, 149, 114의 조합

[0783] (25) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 189, 110, 100, 145, 174, 152, 133, 149, 51, 114의 조합

[0784] (26) 서열번호 179, 155, 137, 188, 127, 1, 138, 110, 193, 100, 145, 10, 152, 51, 114의 조합

[0785] (27) 서열번호 155, 142, 188, 30, 1, 53, 110, 109, 145, 54, 96, 174, 152, 2, 51, 114의 조합

[0786] (28) 서열번호 155, 188, 127, 30, 1, 189, 194, 110, 100, 109, 145, 3, 71, 152, 133, 82, 114의 조합

[0787] (29) 서열번호 155, 137, 188, 127, 85, 30, 1, 110, 175, 100, 145, 54, 71, 152, 159, 114의 조합

[0788] (30) 서열번호 155, 188, 127, 1, 110, 78, 185, 175, 100, 145, 152, 133, 149, 82, 51의 조합

[0789] (31) 서열번호 155, 188, 127, 1, 198, 110, 86, 175, 100, 109, 174, 152, 133, 159, 149, 93, 114의 조합

[0790] (32) 서열번호 155, 188, 127, 1, 110, 175, 145, 3, 152, 133, 180, 39, 159, 149, 77, 114의 조합

[0791] (33) 서열번호 155, 188, 127, 5, 1, 196, 53, 154, 110, 58, 54, 152, 133, 82, 114의 조합

[0792] (34) 서열번호 179, 188, 127, 1, 110, 102, 175, 75, 100, 109, 3, 54, 152, 190, 133, 159, 2의 조합

[0793] (35) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 109, 145, 3, 73, 152, 133, 2, 82, 114의 조합

[0794] (36) 서열번호 155, 188, 127, 1, 198, 110, 68, 175, 75, 100, 54, 71, 73, 133, 149, 77, 114의 조합

[0795] (37) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 30, 1, 161, 110, 193, 109, 145, 135, 71, 152, 82, 114의 조합

[0796] (38) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 198, 154, 110, 100, 174, 73, 152, 133, 159, 82, 51, 114의 조합

[0797] (39) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 110, 68, 101, 100, 109, 145, 54, 152, 149, 51, 114의 조합

[0798] (40) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 198, 110, 75, 109, 145, 54, 152, 133, 82, 104, 114의 조합

[0799] (41) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 110, 185, 175, 100, 145, 174, 152, 141, 133, 180의 조합

[0800] (42) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 189, 154, 110, 71, 73, 152, 159, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[0801] (43) 서열번호 155, 188, 127, 5, 1, 79, 154, 110, 75, 3, 54, 108, 71, 73, 152, 133, 114의 조합

[0802] (44) 서열번호 155, 142, 127, 1, 189, 154, 110, 109, 3, 174, 108, 71, 133, 91, 159, 82, 104, 114의 조합

[0803] (45) 서열번호 121, 137, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 175, 109, 3, 54, 191, 152, 133, 149, 82, 114의 조합

[0804] (46) 서열번호 142, 188, 127, 1, 198, 110, 175, 100, 109, 145, 133, 180, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0805] (47) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 85, 5, 1, 110, 100, 109, 3, 54, 73, 152, 133, 159, 114의 조합

[0806] (48) 서열번호 155, 188, 127, 1, 138, 198, 110, 68, 100, 109, 48, 3, 71, 152, 141, 133, 91, 182의 조합

[0807] (49) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 110, 109, 174, 71, 152, 111, 133, 180, 159, 149, 51, 114의 조합

[0808] (50) 서열번호 155, 137, 188, 127, 30, 1, 161, 154, 194, 110, 178, 10, 152, 111, 133, 180, 114의 조합

[0809] (51) 서열번호 179, 155, 188, 127, 1, 161, 110, 175, 109, 62, 125, 10, 54, 71, 152, 133, 180, 114의 조합

[0810] (52) 서열번호 155, 188, 127, 1, 110, 193, 175, 145, 48, 10, 71, 152, 141, 133, 180, 182, 114의 조합

[0811] (53) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 189, 194, 110, 193, 100, 10, 111, 133, 180, 159, 149, 114의 조합

[0812] (54) 서열번호 155, 188, 5, 1, 154, 110, 109, 3, 54, 71, 73, 163, 152, 133, 180, 82, 104, 114의 조합

[0813] (55) 서열번호 155, 137, 188, 127, 30, 1, 17, 110, 193, 145, 71, 152, 111, 133, 180, 77, 150, 114의 조합

[0814] (56) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 58, 175, 109, 10, 152, 133, 149, 82, 93, 114의 조합

[0815] (57) 서열번호 155, 188, 127, 5, 1, 196, 110, 68, 193, 109, 10, 54, 152, 133, 180, 82, 114의 조합

[0816] (58) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 110, 75, 109, 145, 10, 3, 71, 152, 133, 82, 51, 114의 조합

[0817] (59) 서열번호 121, 155, 142, 188, 127, 1, 161, 154, 110, 175, 109, 71, 73, 152, 133, 149, 51, 114의 조합

[0818] (60) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 1, 198, 154, 110, 193, 109, 3, 71, 152, 180, 159, 82, 104, 114의 조합

[0819] (61) 서열번호 121, 155, 137, 142, 188, 127, 1, 154, 110, 175, 109, 108, 133, 159, 149, 82, 77, 114의 조합

[0820] (62) 서열번호 155, 188, 127, 1, 189, 110, 26, 193, 175, 109, 145, 73, 152, 141, 133, 149, 82, 77, 114의 조합

[0821] (63) 서열번호 155, 188, 127, 1, 162, 198, 189, 154, 110, 75, 100, 109, 54, 71, 152, 133, 82, 104, 114

의 조합

[0822] (64) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 1, 110, 185, 69, 100, 109, 3, 174, 71, 133, 180, 159, 82, 114의 조합

[0823] (65) 서열번호 179, 155, 188, 127, 1, 154, 110, 86, 193, 175, 75, 109, 145, 71, 133, 159, 82, 114의 조합

[0824] (66) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 84, 110, 193, 175, 100, 109, 71, 152, 133, 149, 82, 104, 77, 114의 조합

[0825] (67) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 110, 175, 100, 145, 10, 135, 3, 71, 152, 133, 180, 149, 77, 114의 조합

[0826] (68) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 189, 154, 110, 175, 109, 145, 125, 174, 71, 152, 133, 91, 82, 114의 조합

[0827] (69) 서열번호 121, 142, 188, 127, 5, 1, 189, 154, 110, 100, 109, 145, 125, 174, 108, 71, 152, 82, 114의 조합

[0828] (70) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 110, 185, 175, 100, 109, 145, 92, 152, 133, 180, 149, 114의 조합

[0829] (71) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 110, 100, 109, 73, 152, 141, 133, 149, 182, 114의 조합

[0830] (72) 서열번호 155, 142, 188, 1, 79, 198, 154, 110, 78, 185, 175, 100, 10, 152, 133, 180, 159, 51, 114의 조합

[0831] (73) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 78, 143, 200, 185, 145, 152, 133, 180, 159의 조합

[0832] (74) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 198, 110, 41, 101, 109, 145, 174, 73, 152, 159, 82, 51, 182, 114의 조합

[0833] (75) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 80, 189, 110, 185, 153, 109, 145, 178, 174, 111, 133, 82, 104, 114의 조합

[0834] (76) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 1, 198, 194, 110, 68, 185, 101, 100, 109, 96, 152, 133, 180, 149의 조합

[0835] (77) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 5, 1, 198, 194, 110, 68, 193, 145, 152, 180, 159, 149, 182, 114의 조합

[0836] (78) 서열번호 155, 137, 127, 1, 198, 110, 175, 100, 109, 54, 152, 133, 180, 39, 91, 149, 2, 82, 114의 조합

[0837] (79) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 56, 193, 109, 10, 3, 152, 180, 104, 182, 114의 조합

[0838] (80) 서열번호 121, 137, 87, 188, 127, 1, 187, 189, 110, 193, 109, 145, 135, 3, 152, 133, 159, 2, 82, 114의 조합

[0839] (81) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 79, 198, 110, 86, 100, 109, 3, 174, 71, 152, 133, 91, 149, 82, 114의 조합

[0840] (82) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 198, 110, 193, 100, 109, 145, 98, 3, 71, 152, 133, 159, 82, 150, 114의 조합

[0841] (83) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 110, 153, 193, 75, 109, 88, 174, 71, 152, 133, 180, 149, 82, 51, 114의 조합

[0842] (84) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 110, 175, 109, 169, 145, 178, 10, 92, 133, 159, 82, 104,

114의 조합

[0843] (85) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 1, 154, 194, 110, 101, 75, 100, 109, 145, 152, 133, 180, 82, 114의 조합

[0844] (86) 서열번호 155, 137, 87, 127, 1, 110, 185, 175, 173, 109, 145, 133, 180, 91, 159, 149, 104, 77, 114의 조합

[0845] (87) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 196, 110, 58, 185, 175, 75, 100, 109, 145, 125, 3, 91, 2, 82, 114의 조합

[0846] (88) 서열번호 121, 137, 142, 188, 127, 1, 154, 110, 175, 100, 109, 145, 88, 3, 54, 174, 152, 133, 82, 182, 114의 조합

[0847] (89) 서열번호 121, 137, 87, 188, 127, 1, 53, 110, 185, 175, 109, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 104, 77, 150, 114의 조합

[0848] (90) 서열번호 155, 142, 188, 127, 30, 1, 196, 198, 189, 154, 110, 109, 145, 10, 174, 152, 133, 159, 82, 114의 조합

[0849] (91) 서열번호 179, 155, 188, 127, 1, 198, 110, 101, 175, 118, 109, 145, 3, 37, 73, 133, 91, 149, 82, 77, 114의 조합

[0850] (92) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 154, 110, 68, 26, 178, 71, 152, 133, 180, 91, 149, 82, 114의 조합

[0851] (93) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 1, 79, 198, 110, 86, 75, 100, 109, 3, 152, 133, 149, 2, 82, 182, 114의 조합

[0852] (94) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 1, 84, 198, 194, 110, 75, 100, 109, 145, 48, 71, 152, 133, 82, 114의 조합

[0853] (95) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 79, 196, 154, 110, 41, 31, 109, 145, 48, 54, 174, 108, 71, 133, 82, 114의 조합

[0854] (96) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 110, 78, 100, 178, 71, 152, 133, 159, 149, 104, 182, 114의 조합

[0855] (97) 서열번호 155, 188, 127, 1, 79, 189, 110, 176, 175, 109, 145, 48, 71, 73, 152, 133, 91, 159, 82, 77, 114의 조합

[0856] (98) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 1, 196, 17, 189, 110, 153, 101, 175, 100, 109, 133, 180, 149, 51, 114의 조합

[0857] (99) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 1, 198, 189, 154, 110, 109, 145, 125, 178, 71, 152, 141, 133, 180, 159, 114의 조합

[0858] (100) 서열번호 155, 188, 127, 1, 198, 187, 110, 68, 175, 100, 109, 145, 125, 10, 3, 71, 152, 133, 82, 182, 114의 조합

[0859] (101) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 84, 110, 26, 75, 100, 71, 106, 152, 180, 159, 149, 2, 114의 조합

[0860] (102) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 189, 154, 110, 78, 185, 153, 177, 109, 178, 54, 174, 92, 133, 82, 57, 114의 조합

[0861] (103) 서열번호 155, 142, 188, 127, 146, 1, 189, 154, 110, 185, 153, 175, 100, 109, 145, 92, 152, 133, 82, 104, 114의 조합

[0862] (104) 서열번호 155, 137, 188, 5, 1, 196, 198, 154, 110, 193, 109, 145, 135, 3, 152, 159, 104, 171, 182, 114의 조합

[0863] (105) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 198, 110, 175, 75, 109, 145, 3, 96, 71, 152, 133, 180, 104, 51,

182, 114의 조합

[0864] (106) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 30, 1, 79, 110, 58, 193, 109, 145, 156, 71, 152, 133, 149, 182, 114의 조합

[0865] (107) 서열번호 121, 155, 87, 127, 1, 158, 161, 84, 110, 175, 100, 109, 48, 3, 54, 190, 133, 91, 159, 82, 114의 조합

[0866] (108) 서열번호 155, 188, 127, 1, 196, 198, 110, 185, 175, 75, 100, 109, 145, 152, 133, 39, 91, 149, 82, 182, 114의 조합

[0867] (109) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 196, 161, 154, 110, 185, 109, 199, 145, 178, 3, 71, 133, 82, 114, 12의 조합

[0868] (110) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 5, 1, 198, 189, 194, 110, 75, 100, 109, 145, 3, 152, 159, 82, 114의 조합

[0869] (111) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 85, 1, 198, 154, 110, 128, 185, 101, 145, 10, 3, 152, 180, 159, 149, 51, 114의 조합

[0870] (112) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 161, 194, 110, 101, 100, 145, 178, 3, 54, 152, 133, 180, 149, 51, 182, 114의 조합

[0871] (113) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 110, 185, 193, 175, 109, 145, 73, 133, 159, 149, 82, 61, 18, 114의 조합

[0872] (114) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 16, 161, 198, 154, 110, 109, 145, 178, 10, 174, 71, 133, 159, 2, 82, 114의 조합

[0873] (115) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 161, 189, 110, 185, 177, 100, 109, 125, 71, 133, 159, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0874] (116) 서열번호 121, 137, 188, 127, 30, 1, 110, 128, 193, 175, 100, 199, 145, 10, 152, 133, 180, 159, 149, 104, 51, 114의 조합

[0875] (117) 서열번호 155, 188, 127, 85, 1, 161, 198, 154, 110, 175, 100, 109, 178, 54, 92, 152, 133, 82, 104, 77, 51, 114의 조합

[0876] (118) 서열번호 155, 142, 188, 127, 146, 1, 198, 189, 38, 110, 68, 193, 192, 100, 109, 145, 10, 152, 133, 159, 149, 82, 114의 조합

[0877] (119) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 198, 189, 154, 110, 68, 192, 100, 109, 145, 152, 133, 159, 149, 82, 114의 조합

[0878] (120) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 194, 110, 9, 200, 148, 86, 109, 145, 125, 174, 92, 163, 152, 159, 149, 82, 114의 조합

[0879] (121) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 1, 161, 198, 110, 86, 109, 135, 3, 71, 152, 133, 180, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0880] (122) 서열번호 155, 142, 188, 127, 146, 1, 189, 110, 143, 101, 175, 75, 109, 145, 135, 174, 152, 133, 159, 82, 182, 114의 조합

[0881] (123) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 30, 1, 196, 198, 110, 58, 193, 175, 109, 145, 73, 133, 180, 149, 182, 114의 조합

[0882] (124) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 189, 110, 78, 185, 175, 100, 109, 145, 178, 152, 133, 180, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0883] (125) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 1, 53, 198, 110, 193, 175, 109, 97, 3, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 93, 114의 조합

[0884] (126) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 84, 198, 110, 102, 175, 75, 100, 109, 145, 54, 152,

133, 149, 77, 114의 조합

[0885] (127) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 5, 1, 84, 189, 154, 194, 110, 75, 3, 152, 133, 180, 159, 149, 104, 77, 114의 조합

[0886] (128) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 161, 110, 143, 86, 175, 100, 109, 63, 71, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 114의 조합

[0887] (129) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 110, 9, 193, 100, 109, 135, 54, 71, 73, 111, 133, 149, 104, 182, 114의 조합

[0888] (130) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 53, 198, 189, 110, 153, 175, 100, 109, 145, 10, 88, 190, 133, 180, 91, 149, 114의 조합

[0889] (131) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 196, 198, 110, 128, 41, 101, 175, 100, 109, 145, 54, 152, 150, 182, 93, 114의 조합

[0890] (132) 서열번호 179, 155, 87, 142, 188, 127, 5, 1, 198, 154, 194, 110, 193, 175, 199, 145, 3, 71, 152, 133, 159, 82, 114의 조합

[0891] (133) 서열번호 121, 155, 87, 127, 1, 189, 154, 110, 193, 100, 109, 10, 3, 152, 133, 180, 159, 2, 82, 104, 182, 114의 조합

[0892] (134) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 162, 196, 154, 110, 200, 101, 193, 175, 109, 125, 71, 133, 180, 149, 82, 77, 114의 조합

[0893] (135) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 194, 110, 100, 145, 178, 3, 71, 73, 152, 133, 159, 149, 82, 114의 조합

[0894] (136) 서열번호 179, 155, 87, 188, 127, 5, 1, 154, 110, 200, 193, 175, 100, 109, 145, 3, 133, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0895] (137) 서열번호 179, 121, 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 143, 193, 175, 192, 100, 109, 71, 133, 149, 104, 182, 114의 조합

[0896] (138) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 189, 38, 194, 110, 175, 100, 109, 145, 10, 152, 133, 149, 82, 57, 114의 조합

[0897] (139) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 154, 194, 110, 193, 175, 145, 156, 54, 152, 133, 180, 159, 149, 77, 57, 114의 조합

[0898] (140) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 1, 84, 154, 110, 175, 192, 100, 109, 145, 10, 108, 152, 133, 180, 159, 149, 82, 114의 조합

[0899] (141) 서열번호 155, 188, 127, 146, 1, 196, 189, 194, 110, 200, 86, 193, 100, 109, 152, 39, 159, 149, 82, 77, 182, 114의 조합

[0900] (142) 서열번호 155, 188, 127, 146, 1, 196, 161, 154, 38, 194, 110, 56, 78, 68, 175, 100, 73, 152, 133, 159, 149, 182, 114의 조합

[0901] (143) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 5, 1, 84, 189, 154, 194, 110, 175, 75, 145, 152, 133, 180, 159, 77, 114의 조합

[0902] (144) 서열번호 121, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 154, 194, 110, 128, 185, 175, 100, 83, 71, 73, 152, 133, 149, 82, 182, 114의 조합

[0903] (145) 서열번호 155, 188, 127, 5, 1, 84, 154, 110, 176, 58, 102, 148, 109, 145, 135, 3, 54, 191, 152, 133, 180, 82, 114의 조합

[0904] (146) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 5, 1, 196, 84, 189, 154, 110, 109, 145, 135, 96, 174, 152, 133, 180, 91, 159, 82, 114의 조합

[0905] (147) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 189, 110, 26, 177, 175, 100, 109, 145, 48, 98, 54,

108, 133, 159, 82, 93, 114의 조합

[0906] (148) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 1, 154, 194, 110, 56, 175, 109, 145, 88, 3, 174, 73, 152, 133, 82, 171, 150, 114의 조합

[0907] (149) 서열번호 179, 155, 137, 142, 188, 127, 1, 84, 189, 110, 148, 193, 109, 145, 88, 3, 71, 152, 180, 159, 82, 150, 114의 조합

[0908] (150) 서열번호 179, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 5, 1, 161, 198, 110, 41, 100, 109, 145, 174, 71, 152, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0909] (151) 서열번호 155, 107, 188, 127, 1, 79, 198, 110, 58, 100, 109, 145, 125, 10, 54, 174, 106, 152, 133, 82, 57, 51, 114의 조합

[0910] (152) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 53, 198, 110, 41, 185, 175, 100, 109, 169, 49, 3, 54, 71, 133, 149, 182, 114의 조합

[0911] (153) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 110, 58, 100, 109, 3, 54, 191, 71, 133, 180, 91, 149, 2, 77, 182, 114의 조합

[0912] (154) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 26, 101, 175, 109, 145, 178, 152, 133, 180, 149, 61, 150, 182, 114의 조합

[0913] (155) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 162, 110, 86, 193, 175, 109, 145, 3, 71, 152, 133, 159, 149, 82, 77, 150, 114의 조합

[0914] (156) 서열번호 121, 142, 188, 127, 1, 196, 154, 110, 56, 153, 177, 109, 21, 10, 3, 54, 174, 71, 163, 159, 82, 104, 182, 114의 조합

[0915] (157) 서열번호 155, 137, 188, 127, 85, 1, 138, 110, 86, 26, 193, 175, 100, 145, 156, 10, 88, 3, 152, 111, 2, 51, 182, 114의 조합

[0916] (158) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 189, 110, 136, 68, 26, 193, 175, 100, 105, 145, 3, 71, 152, 111, 133, 82, 104, 77, 114의 조합

[0917] (159) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 110, 68, 185, 175, 100, 109, 178, 10, 54, 108, 71, 133, 82, 104, 114의 조합

[0918] (160) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 189, 194, 110, 186, 200, 100, 145, 3, 191, 108, 133, 91, 159, 149, 82, 114의 조합

[0919] (161) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 198, 154, 110, 185, 86, 193, 175, 109, 145, 178, 135, 3, 73, 152, 133, 159, 82, 182, 114의 조합

[0920] (162) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 1, 161, 53, 198, 110, 102, 175, 100, 109, 178, 54, 174, 71, 133, 82, 150, 182, 114의 조합

[0921] (163) 서열번호 155, 142, 188, 127, 85, 1, 161, 189, 154, 110, 185, 175, 109, 145, 178, 54, 174, 71, 133, 91, 82, 57, 93, 114의 조합

[0922] (164) 서열번호 121, 155, 137, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 193, 175, 100, 145, 174, 71, 106, 152, 159, 149, 82, 55, 182, 93, 114의 조합

[0923] (165) 서열번호 121, 155, 188, 127, 146, 30, 1, 189, 38, 110, 68, 193, 175, 192, 100, 145, 152, 133, 180, 159, 149, 150, 114의 조합

[0924] (166) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 84, 198, 154, 38, 110, 176, 109, 48, 71, 152, 111, 190, 133, 91, 159, 149, 182, 93, 114의 조합

[0925] (167) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 9, 175, 100, 109, 145, 54, 174, 152, 133, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0926] (168) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 196, 172, 198, 154, 110, 145, 48, 135, 3, 152, 133, 39, 159, 82,

104, 51, 182, 114의 조합

[0927] (169) 서열번호 155, 188, 127, 146, 5, 1, 189, 110, 200, 185, 26, 193, 100, 109, 145, 96, 71, 152, 133, 159, 82, 77, 114의 조합

[0928] (170) 서열번호 121, 155, 188, 127, 1, 198, 110, 123, 41, 58, 175, 100, 109, 145, 125, 21, 54, 147, 152, 133, 149, 82, 182, 114의 조합

[0929] (171) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 193, 175, 100, 109, 145, 178, 10, 3, 54, 174, 152, 133, 91, 149, 114의 조합

[0930] (172) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 196, 161, 198, 154, 110, 186, 68, 200, 175, 100, 109, 48, 73, 152, 133, 159, 77, 182, 114의 조합

[0931] (173) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 196, 189, 110, 200, 175, 109, 145, 48, 3, 54, 191, 71, 133, 159, 149, 82, 61, 77, 114의 조합

[0932] (174) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 79, 198, 154, 110, 75, 100, 109, 145, 178, 96, 174, 92, 152, 133, 180, 91, 159, 182, 114의 조합

[0933] (175) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 161, 154, 110, 175, 100, 109, 145, 62, 3, 174, 133, 180, 91, 159, 82, 114의 조합

[0934] (176) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 183, 196, 198, 189, 154, 38, 194, 110, 68, 175, 100, 109, 145, 152, 133, 159, 149, 82, 77, 114의 조합

[0935] (177) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 138, 196, 189, 154, 110, 185, 101, 175, 75, 100, 109, 145, 62, 178, 3, 133, 149, 82, 114의 조합

[0936] (178) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 198, 110, 175, 100, 109, 145, 3, 71, 152, 133, 159, 82, 77, 150, 182, 93, 114의 조합

[0937] (179) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 1, 189, 110, 193, 175, 109, 145, 62, 178, 3, 71, 133, 180, 91, 159, 149, 82, 104, 182, 93, 114의 조합

[0938] (180) 서열번호 179, 155, 137, 87, 188, 127, 30, 1, 161, 198, 189, 154, 110, 175, 100, 109, 145, 178, 71, 133, 39, 91, 159, 82, 114의 조합

[0939] (181) 서열번호 179, 121, 155, 142, 188, 127, 1, 161, 172, 53, 198, 110, 175, 100, 109, 105, 3, 54, 133, 149, 82, 77, 182, 93, 114의 조합

[0940] (182) 서열번호 179, 121, 155, 188, 127, 5, 1, 154, 110, 68, 193, 175, 100, 109, 145, 10, 3, 108, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 114의 조합

[0941] (183) 서열번호 179, 121, 155, 142, 188, 127, 1, 110, 128, 175, 100, 109, 125, 178, 10, 135, 3, 174, 92, 133, 42, 149, 82, 182, 114의 조합

[0942] (184) 서열번호 121, 155, 188, 127, 85, 5, 1, 79, 198, 154, 110, 145, 135, 54, 71, 73, 152, 133, 39, 82, 104, 51, 182, 114의 조합

[0943] (185) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 110, 185, 193, 109, 178, 48, 174, 152, 133, 159, 2, 82, 104, 114의 조합

[0944] (186) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 198, 189, 110, 193, 175, 100, 109, 62, 48, 191, 174, 71, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0945] (187) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 85, 30, 1, 198, 194, 110, 78, 58, 148, 105, 145, 3, 174, 152, 133, 180, 159, 149, 57, 114의 조합

[0946] (188) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 53, 198, 194, 110, 102, 175, 173, 100, 109, 3, 73, 133, 149, 82, 104, 93, 114의 조합

[0947] (189) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 198, 189, 154, 110, 185, 109, 178, 3, 54, 174, 71,

152, 133, 149, 82, 114의 조합

[0948] (190) 서열번호 155, 87, 188, 127, 5, 1, 196, 161, 198, 110, 68, 185, 100, 109, 145, 63, 54, 37, 108, 133, 159, 2, 82, 104, 114의 조합

[0949] (191) 서열번호 155, 142, 188, 85, 1, 138, 196, 53, 198, 189, 110, 44, 101, 175, 100, 145, 152, 180, 159, 149, 2, 82, 51, 182, 93, 114의 조합

[0950] (192) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 154, 194, 110, 143, 193, 175, 109, 145, 3, 111, 133, 39, 91, 149, 104, 93, 114의 조합

[0951] (193) 서열번호 179, 121, 155, 188, 127, 1, 198, 110, 200, 148, 175, 75, 100, 109, 145, 125, 63, 54, 174, 92, 190, 133, 91, 82, 104의 조합

[0952] (194) 서열번호 121, 155, 142, 188, 94, 1, 161, 154, 110, 185, 175, 75, 100, 109, 3, 96, 174, 108, 92, 152, 133, 180, 91, 2, 82, 114의 조합

[0953] (195) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 84, 198, 110, 148, 175, 75, 100, 109, 145, 178, 3, 54, 174, 152, 133, 180, 91, 149, 114의 조합

[0954] (196) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 196, 198, 110, 148, 185, 75, 109, 145, 3, 54, 96, 174, 71, 152, 133, 91, 159, 2, 82, 114의 조합

[0955] (197) 서열번호 155, 142, 188, 127, 94, 1, 84, 189, 194, 110, 9, 185, 175, 75, 109, 145, 88, 135, 71, 152, 190, 133, 180, 82, 182, 114의 조합

[0956] (198) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 1, 79, 161, 198, 154, 110, 100, 109, 178, 174, 92, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 55, 93, 114의 조합

[0957] (199) 서열번호 179, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 161, 198, 189, 110, 86, 175, 100, 109, 108, 152, 133, 39, 159, 149, 82, 77, 93, 114의 조합

[0958] (200) 서열번호 155, 188, 127, 1, 45, 194, 110, 157, 68, 200, 86, 193, 75, 109, 145, 125, 3, 152, 133, 159, 149, 2, 82, 51, 150, 114의 조합

[0959] (201) 서열번호 121, 155, 137, 87, 127, 1, 84, 198, 189, 110, 185, 177, 193, 100, 109, 62, 10, 88, 191, 133, 91, 159, 82, 104, 182, 114의 조합

[0960] (202) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 196, 172, 198, 110, 102, 26, 193, 175, 109, 145, 62, 71, 73, 133, 149, 82, 51, 114의 조합

[0961] (203) 서열번호 13, 121, 87, 142, 188, 127, 30, 1, 198, 154, 110, 175, 192, 109, 145, 178, 10, 174, 152, 180, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[0962] (204) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 79, 196, 84, 198, 110, 175, 100, 109, 145, 63, 152, 190, 133, 180, 91, 159, 149, 93, 114의 조합

[0963] (205) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 196, 84, 198, 110, 128, 56, 185, 175, 109, 178, 3, 174, 133, 180, 39, 159, 149, 82, 77, 182, 114의 조합

[0964] (206) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 5, 1, 79, 196, 161, 154, 110, 41, 58, 102, 175, 100, 109, 145, 48, 71, 133, 91, 82, 93, 114의 조합

[0965] (207) 서열번호 155, 188, 127, 1, 194, 110, 200, 86, 193, 175, 100, 109, 145, 125, 88, 3, 71, 152, 133, 180, 39, 159, 149, 77, 114, 50의 조합

[0966] (208) 서열번호 179, 155, 137, 87, 188, 127, 85, 1, 161, 84, 110, 148, 153, 101, 175, 109, 178, 63, 71, 152, 133, 91, 159, 149, 77, 114의 조합

[0967] (209) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 110, 193, 175, 100, 109, 97, 178, 48, 54, 174, 108, 152, 133, 159, 82, 61, 114의 조합

[0968] (210) 서열번호 179, 155, 137, 142, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 110, 58, 175, 100, 109, 10, 3, 108, 73,

152, 133, 159, 82, 77, 182, 114의 조합

[0969] (211) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 110, 193, 175, 192, 100, 109, 169, 73, 163, 133, 159, 149, 82, 77, 182, 93, 114의 조합

[0970] (212) 서열번호 179, 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 154, 194, 110, 68, 86, 175, 25, 199, 152, 133, 180, 149, 2, 104, 77, 114의 조합

[0971] (213) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 154, 110, 68, 86, 75, 100, 54, 174, 92, 152, 111, 190, 133, 180, 159, 57, 114의 조합

[0972] (214) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 196, 161, 198, 110, 26, 193, 175, 100, 109, 145, 178, 48, 71, 73, 152, 133, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0973] (215) 서열번호 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 110, 185, 175, 25, 100, 109, 178, 54, 108, 152, 141, 133, 91, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0974] (216) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 5, 1, 198, 154, 110, 148, 101, 193, 175, 109, 178, 48, 135, 73, 152, 133, 91, 159, 82, 51, 182, 114의 조합

[0975] (217) 서열번호 155, 87, 188, 127, 146, 30, 1, 196, 198, 154, 38, 110, 193, 175, 100, 167, 178, 54, 133, 180, 159, 2, 77, 18, 20, 182, 114의 조합

[0976] (218) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 146, 1, 196, 198, 189, 154, 38, 110, 177, 100, 109, 178, 174, 152, 133, 91, 159, 82, 182, 114의 조합

[0977] (219) 서열번호 87, 188, 127, 1, 196, 161, 84, 53, 198, 110, 200, 193, 175, 109, 48, 135, 54, 174, 71, 133, 180, 91, 159, 82, 104, 182, 114의 조합

[0978] (220) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 53, 110, 81, 185, 153, 101, 175, 173, 109, 117, 152, 133, 180, 39, 91, 159, 149, 2, 82, 182, 114의 조합

[0979] (221) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 196, 161, 198, 154, 110, 58, 175, 109, 145, 125, 178, 3, 191, 92, 152, 133, 149, 82, 93, 114의 조합

[0980] (222) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 154, 110, 175, 100, 109, 145, 178, 3, 47, 54, 133, 39, 91, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[0981] (223) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 5, 1, 161, 198, 154, 110, 143, 69, 193, 175, 173, 109, 145, 178, 10, 174, 71, 159, 82, 93, 114의 조합

[0982] (224) 서열번호 179, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 84, 194, 110, 185, 175, 109, 178, 63, 71, 152, 133, 180, 91, 159, 149, 82, 77, 182, 114의 조합

[0983] (225) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 30, 1, 198, 154, 110, 176, 100, 109, 145, 48, 135, 3, 71, 152, 180, 39, 149, 82, 51, 93, 114의 조합

[0984] (226) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 194, 110, 193, 175, 100, 109, 199, 145, 10, 3, 71, 133, 149, 2, 82, 77, 93, 114의 조합

[0985] (227) 서열번호 121, 155, 137, 87, 127, 1, 79, 198, 154, 110, 185, 175, 109, 145, 178, 10, 3, 152, 91, 159, 149, 82, 104, 52, 182, 114의 조합

[0986] (228) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 127, 1, 194, 110, 86, 26, 193, 175, 25, 75, 109, 145, 3, 174, 152, 133, 180, 39, 159, 82, 182, 114의 조합

[0987] (229) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 196, 161, 198, 110, 143, 185, 153, 175, 109, 145, 62, 178, 48, 174, 73, 152, 133, 159, 82, 104, 114의 조합

[0988] (230) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 30, 1, 198, 194, 110, 9, 58, 86, 175, 100, 167, 145, 98, 152, 133, 180, 159, 82, 104, 51, 150, 114의 조합

[0989] (231) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 79, 161, 198, 154, 110, 78, 175, 100, 109, 54, 174, 71, 152,

133, 180, 149, 82, 182, 93, 114의 조합

[0990] (232) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 1, 80, 161, 53, 187, 189, 154, 110, 175, 75, 31, 109, 62, 48, 54, 191, 92, 71, 133, 149, 82, 114의 조합

[0991] (233) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 5, 1, 161, 84, 198, 194, 110, 175, 100, 109, 145, 3, 133, 180, 159, 149, 82, 104, 150, 182, 114의 조합

[0992] (234) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 53, 198, 189, 154, 110, 175, 192, 100, 109, 145, 125, 178, 54, 174, 133, 159, 82, 182, 114의 조합

[0993] (235) 서열번호 155, 142, 188, 127, 146, 1, 53, 189, 154, 38, 194, 110, 185, 175, 100, 109, 145, 135, 3, 96, 174, 71, 133, 159, 82, 182, 114의 조합

[0994] (236) 서열번호 155, 188, 127, 5, 1, 198, 110, 176, 68, 175, 145, 125, 98, 10, 3, 71, 152, 111, 133, 39, 159, 149, 82, 104, 51, 150, 114의 조합

[0995] (237) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 146, 1, 189, 194, 110, 143, 200, 193, 175, 100, 109, 145, 156, 10, 152, 180, 91, 159, 82, 77, 182, 114의 조합

[0996] (238) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 1, 196, 198, 189, 110, 44, 78, 148, 185, 175, 100, 109, 105, 167, 145, 62, 152, 133, 39, 82, 114의 조합

[0997] (239) 서열번호 179, 87, 142, 188, 127, 1, 196, 161, 53, 198, 154, 110, 58, 153, 175, 109, 10, 3, 141, 133, 180, 91, 149, 82, 182, 114의 조합

[0998] (240) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 79, 158, 196, 161, 198, 38, 110, 102, 175, 100, 109, 135, 54, 108, 71, 133, 149, 82, 104, 114의 조합

[0999] (241) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 94, 1, 84, 194, 110, 148, 193, 175, 75, 100, 109, 145, 178, 3, 54, 152, 133, 149, 2, 82, 77, 114의 조합

[1000] (242) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 110, 185, 175, 109, 145, 178, 63, 108, 71, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 104, 77, 150, 114의 조합

[1001] (243) 서열번호 155, 142, 188, 127, 30, 1, 161, 189, 110, 153, 193, 175, 109, 145, 62, 178, 98, 3, 191, 71, 152, 133, 39, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[1002] (244) 서열번호 121, 155, 137, 142, 188, 127, 30, 1, 196, 161, 198, 110, 193, 175, 100, 109, 10, 174, 152, 133, 180, 91, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[1003] (245) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 196, 161, 198, 110, 78, 90, 193, 175, 100, 109, 145, 71, 73, 133, 159, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[1004] (246) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 79, 196, 161, 189, 110, 153, 175, 100, 109, 145, 62, 54, 191, 108, 71, 73, 133, 91, 159, 149, 82, 114의 조합

[1005] (247) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 1, 79, 158, 189, 154, 110, 4, 185, 175, 100, 109, 145, 54, 174, 71, 152, 133, 159, 82, 51, 93, 114의 조합

[1006] (248) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 1, 80, 198, 187, 189, 110, 148, 175, 100, 109, 97, 145, 135, 54, 174, 92, 152, 133, 149, 82, 51, 114의 조합

[1007] (249) 서열번호 179, 121, 155, 142, 188, 127, 5, 1, 194, 110, 9, 4, 75, 100, 109, 145, 125, 178, 3, 54, 92, 152, 133, 91, 82, 182, 114의 조합

[1008] (250) 서열번호 179, 155, 188, 127, 1, 161, 198, 154, 110, 58, 153, 26, 175, 192, 109, 97, 145, 178, 10, 174, 152, 133, 91, 159, 104, 93, 114의 조합

[1009] (251) 서열번호 155, 188, 127, 1, 79, 84, 189, 110, 78, 176, 58, 185, 175, 75, 100, 109, 145, 48, 3, 152, 141, 133, 39, 159, 82, 77, 51, 114의 조합

[1010] (252) 서열번호 179, 155, 87, 188, 127, 1, 79, 196, 198, 189, 110, 153, 193, 175, 100, 109, 3, 152,

190, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 61, 182, 114의 조합

[1011] (253) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 30, 1, 198, 189, 154, 194, 110, 68, 86, 193, 175, 100, 109, 97, 145, 10, 152, 133, 159, 77, 57, 182, 114의 조합

[1012] (254) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 110, 56, 193, 175, 192, 100, 109, 145, 178, 48, 10, 83, 71, 152, 133, 180, 159, 149, 182, 114의 조합

[1013] (255) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 154, 38, 110, 175, 109, 48, 108, 71, 73, 152, 133, 91, 159, 82, 77, 182, 114, 12의 조합

[1014] (256) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 198, 110, 176, 185, 175, 109, 48, 10, 3, 54, 73, 133, 180, 91, 159, 149, 82, 51, 182, 93, 114의 조합

[1015] (257) 서열번호 179, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 183, 53, 198, 189, 110, 68, 148, 175, 100, 109, 3, 99, 152, 133, 180, 39, 159, 149, 2, 82, 182, 114의 조합

[1016] (258) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 79, 196, 198, 189, 38, 110, 75, 109, 145, 10, 174, 92, 71, 152, 190, 133, 180, 91, 104, 182, 114의 조합

[1017] (259) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 172, 84, 194, 110, 200, 102, 86, 193, 75, 109, 3, 71, 133, 159, 149, 2, 82, 77, 182, 114의 조합

[1018] (260) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 94, 1, 196, 161, 198, 189, 110, 102, 175, 100, 109, 145, 48, 54, 174, 39, 91, 159, 82, 77, 182, 114의 조합

[1019] (261) 서열번호 155, 87, 188, 127, 30, 1, 79, 196, 161, 154, 38, 194, 110, 86, 26, 100, 145, 3, 54, 174, 71, 152, 133, 39, 159, 149, 104, 57, 114의 조합

[1020] (262) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 1, 196, 161, 53, 198, 189, 154, 38, 110, 68, 102, 175, 100, 109, 97, 98, 54, 133, 91, 149, 82, 182, 114의 조합

[1021] (263) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 85, 1, 79, 198, 189, 154, 110, 148, 185, 100, 109, 145, 135, 174, 71, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[1022] (264) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 146, 30, 1, 79, 53, 189, 154, 110, 192, 100, 109, 145, 48, 174, 71, 152, 133, 159, 82, 150, 182, 93, 114의 조합

[1023] (265) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 110, 177, 193, 175, 192, 100, 109, 178, 54, 73, 152, 111, 133, 180, 91, 159, 149, 104, 51, 150, 114의 조합

[1024] (266) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 198, 110, 41, 185, 193, 175, 109, 97, 167, 62, 178, 10, 54, 71, 152, 190, 133, 91, 149, 104, 182, 114의 조합

[1025] (267) 서열번호 121, 155, 137, 142, 188, 127, 1, 189, 194, 110, 58, 193, 175, 109, 169, 145, 125, 178, 54, 174, 133, 180, 91, 159, 82, 104, 51, 182, 114의 조합

[1026] (268) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 80, 196, 198, 189, 154, 194, 110, 41, 148, 177, 175, 100, 109, 145, 178, 48, 174, 133, 91, 2, 82, 93, 114의 조합

[1027] (269) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 1, 84, 198, 194, 110, 153, 193, 175, 100, 109, 48, 135, 3, 96, 174, 133, 39, 91, 149, 2, 82, 93, 114의 조합

[1028] (270) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 79, 198, 189, 154, 67, 110, 175, 75, 100, 109, 145, 62, 125, 174, 108, 190, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 55, 114의 조합

[1029] (271) 서열번호 155, 137, 188, 127, 1, 79, 53, 154, 110, 186, 143, 58, 86, 69, 100, 145, 178, 3, 54, 152, 133, 180, 91, 159, 149, 77, 57, 182, 114의 조합

[1030] (272) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 85, 1, 189, 110, 128, 157, 101, 193, 175, 118, 75, 31, 100, 145, 178, 88, 3, 54, 152, 133, 2, 82, 114의 조합

[1031] (273) 서열번호 179, 121, 155, 142, 188, 127, 1, 161, 53, 154, 110, 148, 193, 175, 31, 100, 109, 62,

48, 156, 88, 54, 71, 152, 111, 133, 149, 82, 182, 114의 조합

[1032] (274) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 110, 128, 200, 148, 185, 175, 192, 75, 100, 109, 145, 48, 174, 152, 133, 180, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[1033] (275) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 1, 196, 53, 198, 154, 110, 74, 68, 101, 175, 192, 109, 145, 10, 3, 108, 71, 133, 159, 149, 82, 77, 150, 182, 93, 114의 조합

[1034] (276) 서열번호 155, 137, 87, 127, 5, 1, 84, 198, 110, 185, 153, 175, 75, 100, 109, 145, 178, 10, 174, 71, 141, 190, 133, 180, 39, 91, 149, 182, 93, 114의 조합

[1035] (277) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 94, 1, 161, 198, 187, 110, 185, 175, 109, 167, 145, 178, 54, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 2, 82, 61, 51, 114의 조합

[1036] (278) 서열번호 121, 155, 137, 142, 188, 127, 5, 1, 161, 198, 189, 154, 110, 185, 153, 177, 175, 100, 109, 178, 10, 54, 174, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 104, 114의 조합

[1037] (279) 서열번호 179, 155, 137, 142, 188, 127, 1, 198, 187, 154, 110, 176, 143, 200, 175, 100, 109, 97, 145, 62, 178, 48, 108, 71, 152, 111, 133, 91, 159, 104, 114의 조합

[1038] (280) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 154, 110, 78, 143, 175, 100, 109, 178, 10, 3, 191, 174, 108, 71, 73, 152, 133, 149, 2, 82, 104, 182, 114의 조합

[1039] (281) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 1, 29, 161, 53, 198, 187, 110, 185, 153, 175, 100, 109, 145, 178, 48, 59, 152, 141, 133, 180, 91, 149, 82, 104, 114의 조합

[1040] (282) 서열번호 155, 142, 188, 127, 1, 189, 154, 110, 78, 193, 175, 75, 100, 109, 145, 62, 178, 96, 174, 108, 92, 71, 134, 152, 133, 159, 82, 104, 93, 114의 조합

[1041] (283) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 194, 110, 185, 193, 175, 75, 100, 109, 125, 54, 191, 174, 152, 190, 133, 91, 159, 82, 77, 182, 93, 114의 조합

[1042] (284) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 79, 198, 189, 110, 193, 175, 75, 109, 145, 178, 48, 98, 135, 3, 71, 133, 39, 91, 159, 149, 2, 82, 77, 93, 114의 조합

[1043] (285) 서열번호 179, 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 79, 196, 161, 198, 154, 110, 148, 86, 175, 100, 109, 145, 174, 92, 152, 133, 159, 149, 2, 82, 182, 93, 114의 조합

[1044] (286) 서열번호 179, 121, 87, 142, 188, 127, 5, 1, 183, 161, 154, 110, 153, 175, 109, 145, 125, 178, 156, 3, 54, 174, 71, 133, 159, 149, 82, 104, 150, 93, 114의 조합

[1045] (287) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 196, 198, 189, 194, 110, 68, 193, 175, 100, 109, 169, 145, 10, 3, 174, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 77, 57, 182, 114의 조합

[1046] (288) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 1, 80, 161, 198, 189, 110, 176, 102, 185, 175, 100, 109, 97, 145, 54, 92, 152, 133, 180, 91, 149, 104, 61, 18, 57, 93, 114의 조합

[1047] (289) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 161, 198, 189, 38, 110, 185, 175, 100, 109, 145, 62, 125, 178, 48, 10, 3, 108, 71, 152, 133, 91, 159, 104, 77, 182, 93, 114의 조합

[1048] (290) 서열번호 179, 121, 155, 87, 188, 127, 1, 79, 161, 172, 198, 110, 148, 185, 153, 175, 109, 145, 178, 48, 54, 191, 174, 71, 73, 152, 133, 39, 91, 149, 82, 51, 93, 114의 조합

[1049] (291) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 1, 79, 198, 189, 38, 194, 110, 143, 68, 26, 177, 101, 175, 25, 192, 100, 109, 63, 135, 54, 108, 71, 152, 133, 91, 82, 104, 171, 77, 182, 114의 조합

[1050] 또한, 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 1로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[1051] (1) 서열번호 155, 142, 188, 127, 198, 154, 110, 75, 100, 3, 133, 149, 82, 114의 조합

[1052] (2) 서열번호 155, 5, 198, 110, 75, 109, 54, 174, 71, 152, 133, 91, 82, 114의 조합

[1053] (3) 서열번호 155, 188, 127, 110, 9, 101, 175, 54, 71, 111, 133, 2, 82, 114의 조합

[1054] (4) 서열번호 155, 142, 188, 127, 154, 110, 100, 109, 96, 174, 71, 133, 2, 82, 114의 조합

[1055] (5) 서열번호 155, 142, 188, 127, 198, 154, 110, 68, 109, 3, 54, 71, 111, 82, 114의 조합

[1056] (6) 서열번호 155, 188, 127, 110, 68, 200, 109, 145, 10, 83, 71, 152, 180, 159, 82, 114의 조합

[1057] (7) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 194, 110, 100, 109, 156, 3, 71, 152, 133, 82, 150, 114의 조합

[1058] (8) 서열번호 155, 142, 188, 127, 154, 110, 75, 31, 100, 109, 3, 71, 152, 133, 2, 82, 114의 조합

[1059] (9) 서열번호 121, 155, 188, 127, 198, 110, 68, 175, 109, 135, 3, 174, 71, 133, 180, 149, 82, 114의 조합

[1060] (10) 서열번호 121, 155, 188, 127, 154, 110, 41, 100, 145, 71, 152, 133, 159, 2, 82, 51, 150, 114의 조합

[1061] (11) 서열번호 155, 142, 188, 127, 154, 110, 177, 100, 109, 125, 54, 71, 152, 2, 82, 104, 182, 114의 조합

[1062] (12) 서열번호 155, 188, 127, 30, 198, 189, 110, 193, 175, 100, 3, 71, 133, 159, 2, 82, 182, 114의 조합

[1063] (13) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 154, 110, 193, 175, 109, 88, 135, 3, 54, 152, 133, 82, 114의 조합

[1064] (14) 서열번호 155, 137, 188, 127, 110, 101, 193, 25, 109, 145, 10, 3, 152, 133, 180, 159, 2, 82, 114의 조합

[1065] (15) 서열번호 155, 87, 188, 127, 161, 198, 38, 110, 101, 175, 100, 109, 10, 54, 71, 133, 91, 82, 114의 조합

[1066] (16) 서열번호 121, 188, 127, 189, 154, 110, 102, 177, 100, 109, 3, 54, 174, 133, 159, 2, 82, 104, 114의 조합

[1067] (17) 서열번호 137, 142, 188, 127, 161, 110, 75, 109, 145, 178, 10, 96, 174, 133, 39, 159, 82, 104, 114의 조합

[1068] (18) 서열번호 87, 188, 127, 196, 161, 154, 110, 100, 109, 135, 71, 73, 152, 159, 2, 82, 182, 114의 조합

[1069] (19) 서열번호 155, 87, 188, 127, 196, 194, 110, 4, 193, 175, 109, 145, 178, 48, 10, 59, 71, 159, 82, 114의 조합

[1070] (20) 서열번호 155, 142, 188, 127, 196, 198, 154, 110, 101, 75, 109, 3, 174, 71, 152, 133, 159, 2, 82, 114의 조합

[1071] (21) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 198, 189, 154, 110, 128, 193, 100, 109, 3, 152, 133, 82, 182, 114의 조합

[1072] (22) 서열번호 121, 155, 188, 127, 5, 79, 198, 110, 100, 145, 59, 54, 108, 73, 152, 133, 159, 2, 82, 114의 조합

[1073] (23) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 196, 110, 175, 75, 145, 48, 3, 152, 159, 82, 104, 77, 57, 114의 조합

[1074] (24) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 198, 154, 110, 185, 109, 178, 54, 174, 152, 133, 159, 82, 77, 51, 114의 조합

[1075] (25) 서열번호 87, 142, 188, 127, 161, 198, 187, 110, 175, 100, 109, 145, 178, 174, 133, 159, 2, 82, 93, 114의 조합

[1076] (26) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 189, 154, 194, 110, 200, 148, 86, 193, 3, 152, 159, 82, 104, 77,

93, 114의 조합

[1077] (27) 서열번호 121, 155, 142, 188, 127, 196, 110, 185, 26, 175, 100, 109, 145, 88, 3, 71, 152, 2, 82, 114의 조합

[1078] (28) 서열번호 179, 155, 137, 142, 188, 127, 110, 109, 145, 125, 10, 88, 3, 174, 152, 180, 113, 82, 51, 150, 114의 조합

[1079] (29) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 198, 194, 110, 136, 68, 175, 109, 145, 3, 71, 73, 152, 159, 82, 77, 114의 조합

[1080] (30) 서열번호 121, 155, 142, 188, 127, 53, 189, 110, 200, 193, 75, 109, 145, 3, 152, 133, 180, 82, 104, 114의 조합

[1081] (31) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 5, 198, 154, 110, 193, 175, 100, 145, 178, 152, 91, 159, 2, 82, 77, 114의 조합

[1082] (32) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 196, 189, 110, 193, 100, 109, 48, 71, 73, 152, 133, 91, 159, 2, 82, 114의 조합

[1083] (33) 서열번호 155, 142, 188, 127, 53, 189, 154, 110, 78, 185, 75, 109, 145, 174, 152, 133, 2, 82, 93, 114의 조합

[1084] (34) 서열번호 155, 188, 127, 196, 154, 110, 176, 102, 69, 175, 75, 100, 109, 145, 54, 108, 73, 133, 159, 82, 114의 조합

[1085] (35) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 30, 196, 154, 110, 100, 109, 145, 135, 71, 152, 133, 149, 2, 82, 114의 조합

[1086] (36) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 196, 187, 110, 102, 193, 175, 100, 109, 145, 125, 152, 149, 2, 82, 104, 114의 조합

[1087] (37) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 196, 189, 194, 110, 68, 200, 175, 100, 145, 10, 152, 133, 180, 159, 82, 104, 114의 조합

[1088] (38) 서열번호 121, 155, 188, 127, 198, 110, 193, 75, 100, 109, 145, 48, 152, 133, 180, 159, 2, 82, 104, 182, 114의 조합

[1089] (39) 서열번호 155, 87, 188, 127, 110, 185, 193, 109, 145, 10, 3, 71, 73, 180, 91, 159, 149, 82, 51, 182, 93, 114의 조합

[1090] (40) 서열번호 155, 87, 188, 127, 196, 161, 198, 110, 193, 175, 109, 178, 174, 152, 133, 91, 159, 82, 51, 93, 114의 조합

[1091] (41) 서열번호 155, 87, 188, 127, 198, 110, 175, 109, 145, 178, 48, 10, 3, 152, 133, 91, 159, 2, 82, 51, 114의 조합

[1092] (42) 서열번호 121, 155, 188, 127, 196, 189, 110, 68, 193, 100, 109, 145, 135, 3, 71, 152, 133, 180, 159, 82, 182, 114의 조합

[1093] (43) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 53, 189, 194, 110, 101, 193, 175, 100, 109, 145, 3, 152, 133, 149, 82, 114의 조합

[1094] (44) 서열번호 155, 142, 188, 127, 154, 110, 68, 148, 193, 175, 145, 156, 10, 152, 133, 180, 159, 149, 82, 77, 182, 114의 조합

[1095] (45) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 198, 194, 110, 109, 135, 3, 191, 152, 133, 39, 159, 149, 82, 104, 51, 150, 114의 조합

[1096] (46) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 196, 198, 154, 110, 4, 175, 109, 167, 191, 73, 113, 159, 149, 2, 82, 182, 114의 조합

[1097] (47) 서열번호 179, 155, 137, 87, 188, 127, 196, 198, 194, 110, 86, 75, 100, 109, 152, 133, 180, 91,

149, 2, 82, 182, 114의 조합

[1098] (48) 서열번호 155, 87, 188, 127, 161, 198, 110, 153, 175, 192, 109, 145, 178, 10, 152, 133, 91, 149, 82, 104, 182, 114의 조합

[1099] (49) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 189, 154, 110, 175, 100, 109, 145, 178, 10, 3, 174, 152, 133, 91, 82, 93, 114의 조합

[1100] (50) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 94, 138, 189, 110, 193, 109, 145, 10, 135, 3, 71, 152, 133, 159, 2, 82, 182, 114의 조합

[1101] (51) 서열번호 142, 188, 127, 196, 189, 154, 110, 185, 193, 109, 145, 178, 88, 3, 152, 133, 180, 159, 82, 150, 182, 114의 조합

[1102] (52) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 85, 198, 154, 38, 110, 185, 193, 109, 145, 125, 178, 3, 152, 133, 159, 82, 182, 114의 조합

[1103] (53) 서열번호 179, 121, 155, 87, 142, 188, 127, 161, 172, 198, 110, 193, 175, 145, 54, 73, 152, 159, 149, 82, 93, 114의 조합

[1104] (54) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 138, 198, 110, 9, 56, 175, 100, 109, 145, 10, 54, 174, 141, 133, 82, 182, 114의 조합

[1105] (55) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 198, 110, 109, 167, 145, 21, 48, 3, 174, 71, 152, 133, 149, 2, 82, 182, 114의 조합

[1106] (56) 서열번호 179, 155, 87, 142, 188, 127, 79, 198, 110, 102, 175, 100, 109, 97, 145, 3, 174, 141, 91, 159, 149, 2, 82, 114의 조합

[1107] (57) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 5, 196, 198, 110, 102, 69, 175, 192, 109, 145, 88, 54, 174, 2, 82, 52, 114의 조합

[1108] (58) 서열번호 155, 142, 188, 127, 183, 198, 110, 128, 200, 185, 175, 75, 100, 178, 152, 133, 180, 159, 149, 82, 77, 51, 114의 조합

[1109] (59) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 79, 53, 198, 110, 193, 100, 109, 62, 135, 174, 152, 133, 39, 91, 82, 51, 182, 114의 조합

[1110] (60) 서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 198, 110, 68, 86, 193, 100, 109, 145, 88, 73, 152, 39, 159, 149, 2, 82, 182, 114의 조합

[1111] (61) 서열번호 155, 87, 188, 127, 30, 198, 110, 9, 175, 109, 48, 10, 3, 96, 73, 152, 133, 91, 159, 149, 2, 82, 51, 93, 114의 조합

[1112] (62) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 79, 196, 198, 110, 101, 175, 109, 178, 3, 54, 152, 133, 39, 159, 149, 82, 150, 182, 114의 조합

[1113] (63) 서열번호 155, 87, 188, 127, 196, 161, 198, 110, 68, 185, 86, 193, 175, 109, 145, 178, 10, 152, 141, 133, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[1114] (64) 서열번호 179, 155, 137, 188, 127, 5, 79, 198, 189, 154, 110, 177, 193, 100, 109, 145, 178, 3, 152, 133, 149, 82, 104, 150, 114의 조합

[1115] (65) 서열번호 155, 87, 188, 127, 5, 196, 161, 84, 198, 38, 110, 68, 175, 109, 145, 3, 73, 133, 180, 91, 159, 149, 82, 104, 114의 조합

[1116] (66) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 183, 196, 84, 189, 154, 110, 143, 145, 135, 71, 152, 91, 159, 2, 82, 182, 114의 조합

[1117] (67) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 161, 198, 154, 110, 69, 175, 100, 3, 71, 73, 152, 133, 91, 159, 82, 182, 93, 114의 조합

[1118] (68) 서열번호 179, 121, 155, 188, 127, 84, 198, 110, 78, 68, 148, 185, 175, 100, 109, 174, 108, 152,

141, 133, 91, 149, 82, 182, 93, 114의 조합

[1119] (69) 서열번호 155, 137, 87, 142, 127, 196, 198, 189, 38, 110, 68, 175, 100, 109, 145, 174, 71, 152, 133, 91, 159, 2, 82, 77, 182, 114의 조합

[1120] (70) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 198, 110, 68, 185, 177, 175, 100, 145, 63, 3, 174, 71, 152, 91, 159, 2, 82, 77, 51, 114의 조합

[1121] (71) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 198, 189, 110, 56, 176, 193, 175, 75, 100, 97, 145, 174, 73, 152, 133, 159, 82, 77, 182, 114의 조합

[1122] (72) 서열번호 179, 121, 155, 137, 87, 188, 127, 196, 198, 154, 110, 193, 175, 25, 100, 109, 178, 48, 3, 152, 133, 91, 82, 182, 114의 조합

[1123] (73) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 196, 84, 198, 154, 194, 110, 68, 175, 73, 152, 133, 180, 159, 149, 2, 82, 104, 77, 182, 114의 조합

[1124] (74) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 138, 53, 198, 110, 41, 175, 75, 109, 145, 3, 174, 71, 152, 133, 180, 159, 149, 2, 82, 51, 182, 114의 조합

[1125] (75) 서열번호 179, 155, 137, 87, 188, 127, 161, 198, 189, 110, 4, 100, 109, 145, 178, 10, 3, 54, 174, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 51, 114의 조합

[1126] (76) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 80, 198, 110, 101, 193, 175, 100, 109, 145, 54, 152, 111, 133, 159, 149, 82, 182, 93, 114의 조합

[1127] (77) 서열번호 121, 155, 137, 87, 188, 127, 161, 189, 38, 110, 56, 193, 175, 109, 62, 178, 3, 191, 133, 180, 91, 159, 149, 82, 77, 114의 조합

[1128] (78) 서열번호 121, 155, 142, 188, 127, 5, 196, 161, 198, 154, 110, 26, 175, 100, 109, 145, 63, 10, 54, 152, 133, 159, 2, 82, 104, 114의 조합

[1129] (79) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 146, 158, 196, 53, 198, 110, 68, 101, 25, 100, 109, 145, 3, 54, 152, 180, 91, 159, 82, 182, 114, 12의 조합

[1130] (80) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 30, 79, 161, 53, 198, 194, 110, 185, 175, 100, 109, 97, 174, 71, 133, 159, 149, 2, 82, 77, 182, 114의 조합

[1131] (81) 서열번호 121, 155, 137, 142, 188, 127, 161, 198, 187, 194, 110, 148, 26, 177, 175, 109, 145, 178, 10, 71, 152, 133, 91, 159, 149, 82, 182, 114의 조합

[1132] (82) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 196, 161, 198, 189, 38, 110, 200, 175, 75, 100, 109, 169, 125, 71, 152, 133, 91, 149, 82, 182, 114의 조합

[1133] (83) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 30, 161, 198, 187, 110, 101, 193, 175, 100, 109, 145, 178, 10, 152, 111, 133, 39, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[1134] (84) 서열번호 155, 142, 188, 127, 53, 198, 154, 110, 176, 69, 193, 192, 100, 109, 145, 48, 10, 152, 133, 39, 91, 159, 149, 82, 77, 182, 114의 조합

[1135] (85) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 198, 110, 102, 101, 175, 100, 109, 169, 145, 3, 174, 108, 71, 152, 133, 91, 159, 2, 82, 57, 182, 114의 조합

[1136] (86) 서열번호 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 196, 161, 198, 110, 41, 193, 175, 173, 75, 100, 109, 97, 71, 73, 133, 91, 159, 149, 82, 77, 114의 조합

[1137] (87) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 196, 198, 189, 110, 78, 185, 175, 100, 109, 145, 3, 174, 73, 152, 141, 133, 91, 159, 149, 82, 51, 182, 114의 조합

[1138] (88) 서열번호 179, 155, 87, 188, 127, 85, 79, 196, 198, 187, 154, 110, 86, 175, 109, 145, 88, 3, 174, 71, 134, 152, 39, 159, 82, 57, 114의 조합

[1139] (89) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 198, 110, 102, 185, 86, 175, 109, 145, 178, 96, 71, 190, 133,

180, 91, 159, 149, 82, 20, 93, 114, 12의 조합

[1140] (90) 서열번호 179, 155, 137, 188, 127, 5, 198, 154, 110, 68, 200, 148, 86, 175, 109, 145, 71, 152, 190, 180, 39, 159, 149, 2, 82, 150, 182, 114의 조합

[1141] (91) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 161, 84, 189, 110, 186, 24, 58, 175, 100, 109, 3, 96, 174, 133, 39, 91, 159, 2, 82, 104, 182, 93, 114의 조합

[1142] (92) 서열번호 155, 137, 87, 168, 188, 127, 161, 53, 198, 187, 110, 101, 193, 175, 100, 109, 10, 152, 141, 111, 133, 42, 91, 159, 82, 51, 93, 114의 조합

[1143] (93) 서열번호 155, 87, 188, 127, 85, 161, 84, 198, 154, 110, 68, 86, 193, 175, 109, 3, 191, 73, 152, 180, 39, 91, 159, 149, 82, 77, 182, 93, 114의 조합

[1144] (94) 서열번호 155, 87, 188, 127, 161, 53, 198, 189, 110, 193, 175, 109, 145, 48, 135, 174, 71, 152, 111, 133, 180, 39, 91, 159, 82, 104, 77, 182, 114의 조합

[1145] (95) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 94, 79, 196, 198, 189, 154, 110, 102, 175, 75, 109, 145, 62, 48, 3, 174, 108, 133, 197, 159, 82, 77, 150, 114의 조합

[1146] (96) 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 79, 196, 161, 53, 198, 189, 154, 110, 148, 69, 100, 109, 145, 54, 174, 92, 152, 180, 113, 91, 159, 149, 2, 82, 77, 57, 114의 조합

[1147] (97) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 146, 196, 161, 17, 198, 187, 194, 110, 56, 200, 148, 86, 193, 109, 54, 73, 152, 159, 149, 2, 82, 104, 77, 150, 182, 114의 조합

[1148] (98) 서열번호 179, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 172, 84, 53, 154, 38, 110, 86, 153, 193, 175, 75, 100, 109, 145, 125, 156, 3, 54, 133, 180, 39, 91, 159, 149, 2, 82, 77, 93, 114의 조합

[1149] 또한, 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 100으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[1150] (1) 서열번호 155, 87, 188, 127, 110, 68, 185, 100, 145, 152, 180, 114의 조합

[1151] (2) 서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 154, 110, 128, 100, 152, 133, 159, 114의 조합

[1152] (3) 서열번호 121, 155, 188, 196, 198, 110, 193, 100, 145, 3, 152, 133, 39, 182, 114의 조합

[1153] (4) 서열번호 121, 155, 137, 188, 194, 110, 100, 109, 145, 21, 71, 152, 180, 2, 182, 114의 조합

[1154] (5) 서열번호 155, 188, 127, 196, 154, 110, 193, 100, 109, 145, 62, 3, 54, 152, 133, 180, 114의 조합

[1155] (6) 서열번호 155, 137, 188, 127, 85, 154, 110, 68, 100, 109, 199, 145, 3, 152, 133, 114의 조합

[1156] (7) 서열번호 155, 137, 188, 5, 198, 110, 41, 100, 109, 145, 125, 96, 92, 71, 152, 133, 91, 114의 조합

[1157] (8) 서열번호 155, 142, 188, 127, 5, 154, 110, 175, 25, 100, 109, 54, 133, 180, 91, 159, 2, 114의 조합

[1158] (9) 서열번호 155, 137, 188, 127, 110, 68, 75, 100, 109, 145, 135, 152, 111, 133, 113, 182, 114의 조합

[1159] (10) 서열번호 121, 155, 142, 188, 127, 5, 198, 154, 110, 100, 109, 145, 54, 71, 163, 152, 2, 114의 조합

[1160] (11) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 85, 5, 154, 110, 128, 193, 175, 100, 145, 152, 133, 51, 182, 114의 조합

[1161] (12) 서열번호 155, 87, 142, 188, 127, 196, 154, 110, 193, 100, 109, 145, 3, 174, 71, 152, 159, 114의 조합

[1162] (13) 서열번호 155, 87, 188, 127, 198, 110, 68, 101, 25, 192, 100, 145, 3, 152, 180, 159, 149, 114의 조합

[1163] (14) 서열번호 155, 188, 127, 189, 110, 68, 86, 193, 192, 100, 135, 3, 71, 152, 133, 180, 159, 77, 114

의 조합

[1164] (15) 서열번호 121, 155, 87, 188, 127, 79, 53, 154, 110, 185, 175, 100, 3, 54, 73, 152, 133, 93, 114의 조합

[1165] (16) 서열번호 155, 137, 188, 127, 198, 189, 194, 110, 200, 175, 75, 100, 10, 152, 133, 180, 159, 149, 2, 182, 114의 조합

[1166] (17) 서열번호 121, 155, 137, 188, 127, 194, 110, 148, 100, 109, 145, 125, 88, 135, 3, 152, 91, 159, 149, 77, 114의 조합

[1167] (18) 서열번호 121, 155, 188, 127, 154, 194, 110, 176, 200, 69, 100, 145, 174, 71, 73, 152, 133, 159, 149, 77, 51, 114의 조합

[1168] (19) 서열번호 142, 188, 127, 138, 189, 154, 110, 26, 193, 100, 109, 178, 10, 88, 152, 133, 159, 104, 171, 77, 182, 114의 조합

[1169] (20) 서열번호 155, 137, 188, 127, 146, 183, 196, 198, 110, 200, 193, 25, 100, 109, 152, 133, 180, 91, 159, 149, 77, 114의 조합

[1170] (21) 서열번호 121, 155, 188, 127, 198, 154, 110, 26, 193, 175, 100, 109, 145, 88, 3, 54, 174, 71, 152, 159, 182, 114의 조합

[1171] (22) 서열번호 179, 155, 137, 142, 188, 127, 79, 196, 198, 154, 110, 102, 148, 101, 75, 100, 109, 145, 3, 54, 152, 2, 114의 조합

[1172] (23) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 85, 162, 196, 198, 110, 68, 175, 75, 100, 145, 3, 54, 71, 152, 133, 159, 55, 114, 12의 조합

[1173] (24) 서열번호 155, 137, 188, 127, 183, 196, 110, 68, 86, 193, 175, 100, 145, 135, 71, 73, 152, 133, 180, 159, 149, 2, 77, 51, 182의 조합

[1174] (25) 서열번호 155, 142, 188, 127, 5, 194, 110, 68, 86, 26, 193, 175, 75, 100, 145, 10, 3, 71, 152, 111, 133, 149, 77, 150, 114의 조합

[1175] (26) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 127, 138, 196, 161, 198, 189, 110, 56, 185, 101, 100, 10, 73, 152, 133, 180, 149, 70, 51, 182, 114의 조합

[1176] (27) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 146, 196, 53, 154, 110, 41, 68, 200, 175, 100, 109, 97, 145, 63, 152, 190, 180, 91, 159, 182, 114의 조합

[1177] (28) 서열번호 179, 155, 188, 127, 146, 198, 187, 38, 110, 200, 193, 175, 100, 109, 199, 178, 71, 152, 133, 180, 91, 159, 149, 77, 51, 93, 114의 조합

[1178] (29) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 53, 189, 110, 41, 200, 175, 25, 75, 31, 100, 125, 156, 54, 71, 106, 152, 133, 180, 159, 2, 77, 182, 114의 조합

[1179] (30) 서열번호 121, 155, 188, 127, 5, 196, 84, 198, 187, 189, 110, 78, 102, 148, 86, 177, 175, 100, 109, 145, 3, 174, 133, 180, 149, 2, 182, 114의 조합

[1180] (31) 서열번호 179, 121, 155, 137, 87, 142, 188, 127, 198, 189, 110, 148, 192, 100, 109, 145, 135, 174, 152, 133, 180, 113, 91, 159, 149, 77, 18, 182, 114의 조합

[1181] 또한, 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 3으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[1182] (1) 서열번호 110, 3, 114의 조합

[1183] (2) 서열번호 188, 5, 110, 3, 114의 조합

[1184] (3) 서열번호 155, 142, 110, 68, 3, 71, 114의 조합

[1185] (4) 서열번호 155, 188, 127, 110, 145, 3, 152, 180, 159, 114의 조합

[1186] (5) 서열번호 155, 188, 127, 110, 148, 193, 145, 3, 71, 152, 180, 159, 2, 114의 조합

[1187] (6) 서열번호 155, 137, 87, 188, 127, 196, 194, 110, 101, 145, 3, 152, 133, 149, 182, 114의 조합

[1188] (7) 서열번호 155, 142, 188, 127, 5, 196, 154, 110, 68, 193, 109, 3, 71, 133, 180, 77, 114의 조합

[1189] (8) 서열번호 155, 137, 142, 188, 127, 85, 30, 5, 196, 110, 193, 145, 135, 3, 152, 2, 182, 114의 조합

[1190] (9) 서열번호 155, 137, 87, 107, 188, 127, 198, 154, 110, 41, 185, 193, 109, 178, 3, 152, 133, 91, 149, 104, 51, 93, 114의 조합

[1191] (10) 서열번호 155, 87, 188, 127, 183, 198, 189, 154, 194, 110, 56, 58, 175, 75, 109, 199, 145, 3, 174, 73, 152, 133, 159, 149, 57, 93, 114의 조합

[1192] (11) 서열번호 121, 155, 87, 142, 188, 79, 53, 198, 154, 110, 185, 101, 175, 75, 109, 169, 125, 3, 174, 92, 71, 152, 141, 133, 91, 149, 104, 114의 조합

[1193] (12) 서열번호 155, 137, 87, 142, 188, 127, 146, 196, 198, 189, 154, 38, 110, 148, 177, 109, 135, 3, 108, 152, 180, 39, 91, 159, 149, 2, 182, 114의 조합

[1194] 또한, 비한정적으로 서열번호 5로 나타내어지는 염기 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다.

[1195] (1) 서열번호 137, 127, 5, 110, 145, 152, 114의 조합

[1196] (2) 서열번호 155, 137, 87, 188, 5, 194, 110, 68, 109, 145, 71, 152, 2, 114의 조합

[1197] (3) 서열번호 155, 137, 188, 127, 5, 110, 68, 145, 71, 73, 152, 159, 149, 114의 조합

[1198] (4) 서열번호 155, 137, 188, 127, 30, 5, 110, 193, 71, 152, 180, 159, 149, 2, 51, 182, 114의 조합

[1199] (5) 서열번호 155, 142, 188, 127, 5, 154, 194, 110, 32, 41, 152, 159, 2, 51, 150, 182, 114의 조합

[1200] (6) 서열번호 155, 188, 127, 5, 84, 198, 110, 185, 75, 109, 145, 71, 152, 180, 159, 2, 51, 114의 조합

[1201] (7) 서열번호 179, 121, 155, 142, 188, 127, 5, 84, 198, 189, 154, 194, 110, 78, 143, 175, 75, 145, 135, 47, 174, 71, 73, 152, 133, 104, 182, 114의 조합

[1202] 또한, 비한정적으로 서열번호 77로 나타내어지는 염기 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드 또는 그 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다.

[1203] (1) 서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 110, 75, 145, 71, 73, 152, 133, 2, 77, 114의 조합

[1204] (2) 서열번호 155, 142, 188, 127, 94, 196, 189, 110, 143, 68, 75, 71, 152, 133, 2, 77, 114의 조합

[1205] (3) 서열번호 155, 87, 188, 127, 161, 198, 38, 110, 185, 109, 10, 152, 180, 91, 159, 104, 77, 182, 114의 조합

[1206] 또한, 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 2로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[1207] (1) 서열번호 155, 188, 127, 5, 198, 189, 110, 176, 143, 102, 148, 101, 75, 109, 199, 145, 54, 174, 106, 152, 133, 2, 20, 51, 114의 조합

[1208] 또한, 본 발명에서 사용하는 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합의 비한정적인 예로서 서열번호 4로 나타내어지는 염기로 이루어지는 폴리뉴클레오티드와 표 3~표 6으로부터 선택되는 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드의 조합을 이하에 예시한다. 해마 위축 마커(표적 핵산)의 조합은 이하의 조합에 대응하는 miRNA 또는 인간 miRNA의 조합이어도 좋다.

[1209] (1) 서열번호 179, 121, 155, 137, 132, 87, 168, 142, 188, 127, 85, 94, 5, 1, 162, 80, 196, 161, 160, 84, 53, 17, 198, 187, 189, 110, 6, 124, 9, 123, 136, 74, 78, 4, 90, 176, 143, 200, 102, 148, 185, 86, 76, 153, 193, 175, 192, 43, 75, 100, 109, 169, 199, 97, 145, 62, 125, 21, 48, 63, 98, 88, 83, 59, 135, 3, 47, 54, 96, 174, 131, 92, 71, 73, 106, 147, 152, 27, 133, 113, 39, 91, 197, 159, 149, 2, 82, 34, 104, 61, 77, 51, 150, 182, 114의 조합

[1210] 일실시형태에 있어서 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 해마 위축 마커인 표적 핵산과 특이적으로 결합 가능한 핵산, 바람직하게는 상기 군 A 및 군 B에 기재한 해마 위축 마커의 폴리뉴클레오티드류로부터 선택되는 1 이상의 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함한다.

[1211] 본 발명의 키트 또는 디바이스에는 위에서 설명한 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산(해마 위축 검출용의 핵산)에 추가하여 해마 위축 검출을 가능하게 하는 다른 기지의 폴리뉴클레오티드 또는 장래 발견될 폴리뉴클레오티드 등의 시약도 포함시킬 수 있다.

[1212] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 위에서 설명한 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산에 추가하여 아밀로이드β단백질이나 타우 단백질 등의 공지의 인지증 검사용 마커를 포함해도 좋고, 그들의 마커를 가시화하는 MRI, CT, SPECT, PET, MIBG 심근 신티그래피 등의 화상 검사를 본 발명의 키트 또는 디바이스와 조합해서 사용할 수도 있다.

[1213] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 MMSE 등의 신경심리검사 또는 테스트와 조합해서 사용할 수도 있다.

[1214] 본 발명의 키트에 포함되는 해마 위축 검출용의 핵산은 개별적으로 또는 임의로 조합해서 상이한 용기에 포장될 수 있다.

[1215] 본 발명의 키트는 체액, 세포 또는 조직 등의 검체로부터 핵산(예를 들면, totalRNA)을 추출하기 위한 시약, 표지용 형광 물질, 핵산 증폭용 효소 및 배지, 사용 설명서 등으로부터 선택되는 적어도 1개를 포함해도 좋다.

[1216] 본 발명의 디바이스는 본 발명에 있어서의 해마 위축 검출용의 핵산이, 예를 들면 고상에 결합 또는 부착된 해마 위축 마커 측정 또는 검출을 위한 디바이스이어도 좋다. 고상의 재질의 예는 플라스틱, 종이, 유리 실리콘 등이어도 좋다. 가공의 용이함으로부터는, 바람직한 고상의 재질은 플라스틱일 수 있다. 고상의 형상은 임의이며, 예를 들면 사각형, 구형, 스트립형, 필름형 등이다. 본 발명의 디바이스는, 예를 들면 하이브리다이제이션 기술에 의한 측정을 위한 디바이스이어도 좋고, 구체적으로는 블로팅 디바이스, 핵산어레이(예를 들면, 마이크로어레이, DNA칩, RNA칩 등) 등이 예시된다.

[1217] 핵산어레이는 필요에 따라 L리신 코트나 아미노기, 카르복실기 등의 관능기 도입 등의 표면 처리가 실시된 고상(기판)의 표면에 스포터 또는 어레이어라고 불리는 고밀도 분주기를 사용하여 핵산(1개쇄 또는 2개쇄의 핵산 프로브)을 스폿하는 방법, 노즐보다 미소한 액적을 압전 소자 등에 의해 분사하는 잉크젯을 사용하여 핵산(1개쇄 또는 2개쇄의 핵산 프로브)을 고상에 블로잉하는 방법, 고상상에서 순차 뉴클레오티드 합성을 행하는 방법 등의 방법을 사용하여 핵산을 1개씩 결합 또는 부착시킴으로써 제작할 수 있다. 이 핵산어레이를 사용하여 하이브리다이제이션을 이용해서 표적 핵산을 측정할 수 있다.

[1218] 본 발명의 키트 또는 디바이스는 상기 군 A의 해마 위축 마커인 miRNA 중 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 더 바람직하게는 적어도 3개, 가장 바람직하게는 적어도 5개로부터 전부의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄 각각과, 특이적으로 결합 가능한 핵산을 포함한다. 본 발명의 키트 또는 디바이스는 경우에 따라 상기 군 B의 해마 위축 마커인 miRNA 중 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 더 바람직하게는 적어도 3개, 가장 바람직하게는 적어도 5개로부터 전부의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄 각각과, 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함할 수 있다.

[1219] 본 발명의 키트 또는 디바이스는, 예를 들면 하기 4.의 해마 위축의 검출 방법을 위해 적합하게 사용할 수 있다. 즉, 본 발명은 해마 위축의 검출용 또는 진단용의 키트 및 디바이스도 제공한다.

[1220] 또한, 본 발명의 키트 또는 디바이스에 관해서 상술된 해마 위축 마커(표적 핵산)나 그 조합은 본 발명에 의한 방법, 사용 등에도 적용된다.

[1221] 4. 해마 위축의 검출 방법

[1222] 본 발명은 피험체의 검체에 있어서 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정하고, 상기 측정된 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 것을 포함하는 해마

위축의 검출 방법을 제공한다.

[1223] 본 발명은 또한 피험체의 검체에 있어서 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정하고, 상기 측정된 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하거나 또는 해마의 위축 또는 비위축의 지표를 얻는 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법, 해마 위축의 검출을 보조하는 방법 또는 해마 위축의 지표를 얻는 방법을 제공한다.

[1224] 본 발명은 피험체의 검체에 있어서 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드의 발현량을 측정하고, 상기 측정된 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 것을 포함하는 해마 위축의 진단 방법을 제공한다.

[1225] 본 발명은 검체 중에 존재한 군 A로부터 선택되는 적어도 1개의 해마 위축 마커 유전자 또는 miRNA의 발현량, 및 경우에 따라 군 B로부터 선택되는 적어도 1개의 해마 위축 마커 유전자 또는 miRNA의 발현량을 측정하고, 그 발현량을 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부에 대해서 평가하는(예를 들면, in vitro에서 평가하는) 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법에 관한 것이다.

[1226] 본 발명의 해마 위축의 검출 방법은 해마에 있어서의 신경세포사의 검출 방법일 수도 있다.

[1227] 본 발명의 방법은 저침습적으로 감도 및 특이도가 높은 해마 위축의 정량적이며 또한 객관적인 진단을 가능하게 하고, 이에 따라 조기의 의료 개입 및 진행 억제를 초래하고, 또한 질병 증오의 모니터나 외과적, 및 투약 치료의 유효성의 모니터를 가능하게 하는 것이 바람직하다.

[1228] 본 발명의 방법에 있어서 해마 위축 마커 유전자 또는 miRNA의 발현량은, 예를 들면 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산(예를 들면, 프로브 또는 프라이머) 또는 본 발명의 키트 또는 디바이스를 사용하여 측정할 수 있지만, 그것에 한정되지 않는다.

[1229] 본 발명의 방법에 있어서 사용 가능한 상기 키트 또는 디바이스는 위에서 설명한 본 발명의 해마 위축 검출용의 핵산(예를 들면, 프로브 또는 프라이머)을 단독으로 또한 모든 가능한 조합 중 임의의 것을 포함하고 있어도 좋다.

[1230] 본 발명은 본 발명에 있어서의 해마 위축 마커인 폴리뉴클레오티드와 특이적으로 결합 가능한 핵산(해마 위축 검출용의 핵산; 예를 들면, 프로브 또는 프라이머) 또는 본 발명의 키트 또는 디바이스의 피험체 유래의 검체 중의 해마 위축 마커의 표적 핵산(예를 들면, miRNA 유전자의 발현 산물인 miRNA 전구체 또는 그것으로부터 유래되는 miRNA)의 in vitro에서의 검출을 위한 사용도 제공한다.

[1231] 본 발명의 방법은 해마 위축도의 진단 또는 해마 위축의 유무의 검출을 위해 유용하다. 본 발명의 해마 위축의 검출은 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체로부터 얻은 검체에 대해서 해마 위축 검출용의 핵산(예를 들면, 핵산 프로브 또는 프라이머), 예를 들면 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 해마 위축 검출용의 핵산(예를 들면, 핵산 프로브 또는 프라이머)를 사용하여 해마 위축 마커 유전자/miRNA의 발현량을 in vitro에서 검출함으로써 행할 수 있다.

[1232] 본 발명의 해마 위축의 검출 방법은, 예를 들면 해마 위축 피험체에 있어서 해마 위축 또는 그것을 따르는 질환의 치료 또는 개선을 목적으로 하여 기지의 또는 개발 단계의 치료약(비한정적인 예로서 아리셉트, GE 아리셉트, 메만틴, 갈란타민 또는 리바스티그민 또는 그들의 조합약 등)을 투여한 경우에 있어서의 해마 위축 또는 질환의 개선의 유무 또는 개선의 정도를 평가 또는 진단하기 위해서 사용할 수도 있다.

[1233] 일실시형태에서는 본 발명의 방법은, 예를 들면 이하의 (a), (b), 및 (c)의 스텝:

[1234] (a) 피험체 유래의 검체를 in vitro에서, 예를 들면 본 발명의 키트 또는 디바이스 중의 해마 위축 검출용의 핵산과 접촉시키는 스텝,

[1235] (b) 검체 중의 해마 위축 마커(표적 핵산)의 발현량을 상기 핵산을 핵산 프로브 또는 프라이머로서 사용해서 측정하는 스텝,

[1236] (c) (b)의 결과로부터 상기 피험체에 있어서의 해마 위축(신경세포사)의 유무(존재 또는 불존재)를 평가하거나 또는 그 평가의 지표를 얻는 스텝을 포함할 수 있다.

[1237] 본 발명은 피험체의 검체에 있어서 해마 위축 마커인 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-

4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드(예를 들면, 1 또는 2종 이상, 바람직하게는 3종 이상, 10종 이상, 보다 바람직하게는 3~30종의 폴리뉴클레오티드; 표적 핵산)의 발현량을 측정하고, 상기 측정된 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법을 제공한다.

[1238] 바람직한 실시형태에 있어서 본 발명의 방법은 miR-3131, miR-6757-5p, miR-4706, miR-5001-5p, miR-3180-3p, miR-642b-3p, miR-4655-5p, miR-6819-5p, miR-937-5p, miR-4688, miR-6741-5p, miR-7107-5p, miR-4271, miR-1229-5p, miR-4707-5p, miR-6808-5p, miR-4656, miR-6076, miR-6762-5p, miR-7109-5p, miR-6732-5p, miR-3195, miR-7150, miR-642a-3p, miR-1249-5p, miR-3185, miR-4689, miR-3141, miR-6840-3p, miR-3135b, miR-1914-3p, miR-4446-3p, miR-4433b-3p, miR-6877-5p, miR-6848-5p, miR-3620-5p, miR-6825-5p, miR-5739, miR-3663-3p, miR-4695-5p, miR-3162-5p, miR-3679-5p, miR-8059, miR-7110-5p, miR-1275, miR-6779-5p, miR-197-5p, miR-6845-5p, miR-4327, miR-4723-5p, miR-4530, miR-6771-5p, miR-614, miR-92a-2-5p, miR-6891-5p, miR-6124, miR-4687-3p, miR-4442, miR-7977, miR-6785-5p, miR-4497, miR-8071, miR-663b, miR-3180, miR-4251, miR-1285-3p, miR-6870-5p, miR-4484, miR-4476, miR-6749-5p, miR-4454, miR-6893-5p, miR-6085, miR-4787-5p, miR-149-3p, miR-7704, miR-6125, miR-6090, miR-3197, miR-6850-5p, miR-4467, miR-6885-5p, miR-6803-5p, miR-6798-5p, miR-6780b-5p, miR-6768-5p, miR-5100, miR-6724-5p, miR-6879-5p, miR-7108-5p, miR-4649-5p, miR-4739, miR-6089, miR-1908-5p, miR-4516, miR-2861, miR-4492, miR-4294, miR-6791-5p, miR-1469, miR-6752-5p, miR-4730, miR-6126, miR-6869-5p, miR-1268a, miR-6799-5p, miR-8069, miR-3621, 및 miR-4763-3p로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드(표적 핵산), 예를 들면 1종, 바람직하게는 2종 이상, 3종 이상 또는 10종 이상, 보다 바람직하게는 3종~30종의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산(해마 위축 검출용 핵산)을 사용하여 피험체의 검체에 있어서의 표적 핵산의 발현량을 측정하는 것을 포함하는 상기 방법일 수 있다.

[1239] 상기 본 발명의 방법의 바람직한 실시형태에 있어서 miR-3131이 hsa-miR-3131이며, miR-6757-5p가 hsa-miR-6757-5p이며, miR-4706이 hsa-miR-4706이며, miR-5001-5p가 hsa-miR-5001-5p이며, miR-3180-3p가 hsa-miR-3180-3p이며, miR-642b-3p가 hsa-miR-642b-3p이며, miR-4655-5p가 hsa-miR-4655-5p이며, miR-6819-5p가 hsa-miR-6819-5p이며, miR-937-5p가 hsa-miR-937-5p이며, miR-4688이 hsa-miR-4688이며, miR-6741-5p가 hsa-miR-6741-5p이며, miR-7107-5p가 hsa-miR-7107-5p이며, miR-4271이 hsa-miR-4271이며, miR-1229-5p가 hsa-miR-1229-5p이며, miR-4707-5p가 hsa-miR-4707-5p이며, miR-6808-5p가 hsa-miR-6808-5p이며, miR-4656이 hsa-miR-4656이며, miR-6076이 hsa-miR-6076이며, miR-6762-5p가 hsa-miR-6762-5p이며, miR-7109-5p가 hsa-miR-7109-5p이며, miR-6732-5p가 hsa-miR-6732-5p이며, miR-3195가 hsa-miR-3195이며, miR-7150이 hsa-miR-7150이며, miR-642a-3p가 hsa-miR-642a-3p이며, miR-1249-5p가 hsa-miR-1249-5p이며, miR-3185가 hsa-miR-3185이며, miR-4689가 hsa-miR-4689이며, miR-3141이 hsa-miR-3141이며, miR-6840-3p가 hsa-miR-6840-3p이며, miR-3135b가 hsa-miR-3135b이며, miR-1914-3p가 hsa-miR-1914-3p이며, miR-4446-3p가 hsa-miR-4446-3p이며, miR-4433b-3p가 hsa-miR-4433b-3p이며, miR-6877-5p가 hsa-miR-6877-5p이며, miR-6848-5p가 hsa-miR-6848-5p이며, miR-3620-5p가 hsa-miR-3620-5p이며, miR-6825-5p가 hsa-miR-6825-5p이며, miR-5739가 hsa-miR-5739이며, miR-3663-3p가 hsa-miR-3663-3p이며, miR-4695-5p가 hsa-miR-4695-5p이며, miR-3162-5p가 hsa-miR-3162-5p이며, miR-3679-5p가 hsa-miR-3679-5p이며, miR-8059가 hsa-miR-8059이며, miR-7110-5p가 hsa-miR-7110-5p이며, miR-1275가 hsa-miR-1275이며, miR-6779-5p가 hsa-miR-6779-5p이며, miR-197-5p가 hsa-miR-197-5p이며, miR-6845-5p가 hsa-miR-6845-5p이며, miR-4327이 hsa-miR-4327이며, miR-4723-5p가 hsa-miR-4723-5p이며, miR-4530이 hsa-miR-4530이며, miR-6771-5p가 hsa-miR-6771-5p이며, miR-614가 hsa-miR-614이며, miR-92a-2-5p가

hsa-miR-92a-2-5p이며, miR-6891-5p가 hsa-miR-6891-5p이며, miR-6124가 hsa-miR-6124이며, miR-4687-3p가 hsa-miR-4687-3p이며, miR-4442가 hsa-miR-4442이며, miR-7977이 hsa-miR-7977이며, miR-6785-5p가 hsa-miR-6785-5p이며, miR-4497이 hsa-miR-4497이며, miR-8071이 hsa-miR-8071이며, miR-663b가 hsa-miR-663b이며, miR-3180이 hsa-miR-3180이며, miR-4251이 hsa-miR-4251이며, miR-1285-3p가 hsa-miR-1285-3p이며, miR-6870-5p가 hsa-miR-6870-5p이며, miR-4484가 hsa-miR-4484이며, miR-4476이 hsa-miR-4476이며, miR-6749-5p가 hsa-miR-6749-5p이며, miR-4454가 hsa-miR-4454이며, miR-6893-5p가 hsa-miR-6893-5p이며, miR-6085가 hsa-miR-6085이며, miR-4787-5p가 hsa-miR-4787-5p이며, miR-149-3p가 hsa-miR-149-3p이며, miR-7704가 hsa-miR-7704이며, miR-6125가 hsa-miR-6125이며, miR-6090이 hsa-miR-6090이며, miR-3197이 hsa-miR-3197이며, miR-6850-5p가 hsa-miR-6850-5p이며, miR-4467이 hsa-miR-4467이며, miR-6885-5p가 hsa-miR-6885-5p이며, miR-6803-5p가 hsa-miR-6803-5p이며, miR-6798-5p가 hsa-miR-6798-5p이며, miR-6780b-5p가 hsa-miR-6780b-5p이며, miR-6768-5p가 hsa-miR-6768-5p이며, miR-5100이 hsa-miR-5100이며, miR-6724-5p가 hsa-miR-6724-5p이며, miR-6879-5p가 hsa-miR-6879-5p이며, miR-7108-5p가 hsa-miR-7108-5p이며, miR-4649-5p가 hsa-miR-4649-5p이며, miR-4739가 hsa-miR-4739이며, miR-6089가 hsa-miR-6089이며, miR-1908-5p가 hsa-miR-1908-5p이며, miR-4516이 hsa-miR-4516이며, miR-2861이 hsa-miR-2861이며, miR-4492가 hsa-miR-4492이며, miR-4294가 hsa-miR-4294이며, miR-6791-5p가 hsa-miR-6791-5p이며, miR-1469가 hsa-miR-1469이며, miR-6752-5p가 hsa-miR-6752-5p이며, miR-4730이 hsa-miR-4730이며, miR-6126이 hsa-miR-6126이며, miR-6869-5p가 hsa-miR-6869-5p이며, miR-1268a가 hsa-miR-1268a이며, miR-6799-5p가 hsa-miR-6799-5p이며, miR-8069가 hsa-miR-8069이며, miR-3621이 hsa-miR-3621이며, miR-4763-3p가 hsa-miR-4763-3p이어도 좋다.

[1240] 본 발명의 방법의 바람직한 실시형태에 있어서 발현량의 측정에 사용되는 해마 위축 검출용의 핵산(예를 들면, 프로브 또는 프라이머)은 하기 (a)~(e)의 폴리뉴클레오티드:

[1241] (a) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[1242] (b) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[1243] (c) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[1244] (d) 서열번호 1~109 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[1245] (e) 상기 (a)~(d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드이어도 좋다.

[1246] 일실시형태에 있어서 본 발명의 방법에 있어서 발현량의 측정에 사용되는 해마 위축 검출용의 핵산(예를 들면, 프로브 또는 프라이머)은 miR-1228-5p, miR-760, miR-187-5p, miR-7111-5p, miR-6088, miR-6805-3p, miR-4640-5p, miR-6721-5p, miR-6880-5p, miR-711, miR-128-1-5p, miR-4525, miR-486-3p, miR-6756-5p, miR-1260b, miR-3184-5p, miR-6075, miR-204-3p, miR-4728-5p, miR-4534, miR-4758-5p, miR-8063, miR-6836-3p, miR-6789-5p, miR-744-5p, miR-1909-3p, miR-887-3p, miR-4745-5p, miR-4433a-3p, miR-5090, miR-296-5p, miR-939-5p, miR-3648, miR-3196, miR-6722-3p, miR-6805-5p, miR-1202, miR-6775-5p, miR-6087, miR-6765-5p, miR-6875-5p, miR-4674, miR-1233-5p, miR-7114-5p, miR-5787, miR-8072, miR-3619-3p, miR-4632-5p, miR-6800-5p, miR-4634, miR-4486, miR-6727-5p, miR-4505, miR-4725-3p, miR-1538, miR-320b, miR-1915-5p, miR-328-5p, miR-6820-5p, miR-6726-5p, miR-3665, miR-638, miR-762, miR-4466, miR-3940-5p, miR-1237-5p, miR-575, miR-3656, miR-4488, miR-4281, miR-6781-5p, miR-4532, miR-4665-5p, miR-6816-5p, miR-4508, miR-6784-5p, miR-6786-5p, miR-4741, miR-1343-5p, miR-1227-5p, miR-4734, miR-3960, miR-128-2-5p, miR-6743-5p, miR-663a, miR-6729-5p, miR-1915-3p, miR-1268b, miR-4651, miR-3178, 및 miR-4463으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 상보쇄와 특이적으로 결합 가능한 핵산을 더 포함해도 좋다.

[1247] 일실시형태에 있어서 해마 위축 검출용의 그와 같은 추가 핵산은 하기 (f)~(j)의 폴리뉴클레오티드:

[1248] (f) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[1249] (g) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[1250] (h) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편,

[1251] (i) 서열번호 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열에 상보적인 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그 변이체, 그 유도체 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편, 및

[1252] (j) 상기 (f)~(i) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이즈하는 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드이어도 좋다.

[1253] 본 발명의 방법에서 사용되는 검체는 피험체의 임의의 검체이어도 좋고, 피험체 유래의 생체 조직(바람직하게는 뇌 조직 또는 신경 조직), 체액 또는 세포, 또는 그것으로부터 조제되는 검체를 포함한다. 검체는, 예를 들면 상기 생체 조직으로부터 조제되는 RNA 함유 검체, 그것으로부터 조제되는 폴리뉴클레오티드를 더 포함하는 검체, 혈액, 혈청, 혈장, 요 등의 체액, 피험체의 생체 조직의 일부 또는 전부를 바이옵시 등으로 채취하거나 수술에 의해 적출한 생체 조직 등이다. 이들 검체로부터 상법에 의해 측정에 제공하는 시료를 조제할 수 있다. 검체로부터 totalRNA를 조제해서 발현량의 측정에 사용해도 좋고, totalRNA 등의 RNA로부터 cDNA 등의 각종 폴리뉴클레오티드를 조제해서 발현량의 측정에 사용해도 좋다.

[1254] 본 발명의 방법에서는 검체로부터 해마 위축 마커의 유전자/miRNA를 추출해도 좋다. 본 발명에 있어서 검체, 예를 들면 혈액, 혈청, 혈장 등의 검체로부터의 해마 위축 마커의 유전자/miRNA의 추출에는, 예를 들면 3D-Gene(등록상표) RNA extraction reagent from liquid sample kit(Toray Industries, Inc.) 중의 RNA 추출용 시약을 사용하는 것이 특히 바람직하지만, 일반적인 산성 페놀법(Acid Guanidinium-Phenol-Chloroform(AGPC)법) 또는 Trizol(등록상표)(life technologies사)이나 Isogen(NIPPON GENE CO., LTD.) 등의 산성 페놀을 포함하는 RNA 추출용 시약을 사용해도 좋고, miRNeasy(등록상표) Mini Kit(Qiagen사) 등의 키트를 해도 좋지만, 이들에 한정되지 않는다.

[1255] 본 발명의 방법을 적용하는 피험체는 상기에서 정의한 바와 같은 포유 동물이며, 예를 들면 비한정적으로 인간, 원숭이, 마우스, 쥐 등이어도 좋고, 바람직하게는 인간이다.

[1256] 본 발명의 방법에서는 측정 대상의 폴리뉴클레오티드의 종류에 따라 스텝을 변경해도 좋다.

[1257] 측정 대상의 폴리뉴클레오티드가 RNA일 경우, 해마 위축(신경세포사)의 검출 방법은, 예를 들면 하기 스텝 (a), (b), 및 (c):

[1258] (a) 피험체의 검체로부터 조제된 RNA(여기에서 스텝 (b)의 정량 RT-PCR을 위해, 예를 들면 RNA의 3'말단은 폴리아데닐화되어 있어도 좋고, 또는 어느 한쪽 또는 양쪽의 말단에 임의의 서열이 라이게이션법 등으로 부가되어 있어도 좋다) 또는 그것으로부터 역사진이 의해 합성된 그 상보서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드(cDNA)를 해마 위축 검출용의 핵산, 예를 들면 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 해마 위축 검출용의 핵산과 접촉시켜 결합시키는 스텝,

[1259] (b) 상기 핵산에 결합한 검체 유래의 RNA 또는 상기 RNA로부터 합성된 cDNA를 상기 핵산을 핵산 프로브로서 사용하는 하이브리다이제이션에 의해, 또는 상기 핵산을 프라이머로서 사용하는 핵산 증폭, 예를 들면 정량 RT-PCR에 의해 측정(예를 들면, 정량)하는 스텝,

[1260] (c) 상기 (b)의 측정 결과에 의거하여 해마 위축(또는 해마 위축/신경세포사의 마커 유전자/miRNA)의 유무를 평가하는 스텝을 포함할 수 있다.

[1261] 본 발명에 의해 발현량을 측정하기 위해서, 예를 들면 여러 가지의 하이브리다이제이션 기술을 사용할 수 있다. 이러한 하이브리다이제이션 기술로서는 이하에 한정되지 않지만, 예를 들면 노던 블랏법(노던 하이브리다이제이션법), 서던 블랏법(서던 하이브리다이제이션법), DNA칩 해석법 등의 핵산어레이 기술, in situ 하이브리다이제이션법 등을 들 수 있다. 또한, 하이브리다이제이션 기술과 조합하거나 또는 그 대체법으로서 정량 RT-PCR 등의

PCR법, LAMP법 등의 핵산 증폭 기술 또는 차세대 시퀀스법을 사용할 수 있다.

[1262] 노던 블랏법을 이용하는 경우에는, 예를 들면 본 발명에서 사용 가능한 상기 핵산 프로브를 사용함으로써 그 핵산 프로브에 대응하는 해마 위축 마커 miRNA나 그 유전자의 발현의 유무나 그 발현량을 검출, 측정할 수 있다. 구체적으로는 본 발명의 핵산 프로브(예를 들면, 해마 위축 마커 miRNA에 대한 상보쇄)를 방사성 동위원소(^{32}P, ^{33}P, ^{35}S 등)나 형광 물질 등의 표지물로 표지하고, 그것을 상법에 따라서 나일론 멤브레인 등의 멤브레인으로 트랜스퍼한 피험자의 검체 유래의 RNA와 하이브리다이즈시켜서 형성된 DNA/RNA 2중쇄의 표지물(방사성 동위원소 또는 형광 물질 등)로부터 유래되는 시그널을 방사선 검출기(BAS-1800II(FUJIFILM Corporation) 등) 또는 형광 검출기(STORM 865(GE Healthcare사) 등)의 검출기로 검출하고, 측정하는 방법을 예시할 수 있다.

[1263] 정량 RT-PCR법을 이용할 경우에는, 예를 들면 본 발명에서 사용 가능한 상기 프라이머를 사용하여 그 프라이머에 대응하는 해마 위축 마커 miRNA나 그 유전자의 발현의 유무나 그 발현량을 검출하고, 측정할 수 있다. 예를 들면, 피험체의 검체 유래의 RNA를 회수하고, 3'말단을 폴리아데닐화하고, 폴리아데닐화 RNA로부터 상법에 따라서 cDNA를 조제하고, 이것을 주형으로 하여 본 발명의 검출용 키트 또는 디바이스에 포함될 수 있는 본 발명의 프라이머를 포함하는 프라이머 페어(각각의 프라이머가 상기 cDNA에 특이적으로 결합하는 정쇄서열과 역쇄서열로 이루어지는 것이 바람직하다)를 cDNA와 하이브리다이즈시켜서 상법에 의해 PCR법을 행하고, 얻어진 1개쇄 또는 2개쇄 DNA를 검출하는 방법을 예시할 수 있다. 또한, 1개쇄 또는 2개쇄 DNA의 검출법으로서는 상기 PCR을 미리 방사성 동위원소나 형광 물질 등으로 표지해 둔 프라이머를 사용해서 행하여 표지 시그널을 검출하는 방법, PCR 산물을 아가로스 겔로 전기영동하고, 에티듐 브로마이드 등으로 2개쇄 DNA를 염색해서 검출하는 방법, 얻어진 1개쇄 또는 2개쇄 DNA를 상법에 따라서 나일론 멤브레인 등의 멤브레인으로 트랜스퍼시켜서 핵산 프로브와 하이브리다이즈시켜 검출하는 방법(노던 블랏법) 등을 들 수 있다.

[1264] 핵산어레이 기술은, 예를 들면 본 발명의 해마 위축 검출용의 핵산, 예를 들면 본 발명의 키트 또는 디바이스에 포함되는 핵산 프로브(1개쇄 또는 2개쇄)를 고상(기판)에 고정한 핵산어레이를 사용한다. 핵산 프로브를 고정한 영역을 프로브 스폿, 핵산 프로브를 부착하고 있지 않은 영역을 블랭크 스폿이라고 칭한다. 핵산군을 고상(기판)에 고정한 것에는 일반적으로 핵산칩(DNA칩 또는 RNA칩), 핵산어레이(DNA어레이 또는 RNA어레이), 마이크로어레이(DNA마이크로어레이 또는 RNA마이크로어레이) 등의 명칭이 있지만, 본 발명에 있어서 용어 「핵산어레이」는 그들을 총칭하는 것으로 한다. 또한, DNA 또는 RNA어레이에는 DNA 또는 RNA매크로어레이와 DNA 또는 RNA마이크로어레이가 포함된다. 핵산어레이 기술에서는 DNA칩으로서, 예를 들면 3D-Gene(등록상표) Human miRNA Oligo chip(Toray Industries, Inc.)을 사용할 수 있지만, 이것에 한정되지 않는다.

[1265] DNA칩을 사용한 측정으로서는 이하에 한정되지 않지만, 예를 들면 해마 위축 검출용의 핵산의 표지물로부터 유래되는 시그널을 화상 검출기(Typhoon 9410(GE Healthcare사), 3D-Gene(등록상표) 스캐너(Toray Industries, Inc.) 등)로 검출하고, 측정하는 방법을 예시할 수 있다.

[1266] 본 명세서 중에서 사용하는 「스트린젠트한 조건」이란 소정 핵산(예를 들면, 본 발명의 해마 위축 검출용의 핵산)이 다른 핵산에 대한 것보다, 검출 가능하게 보다 큰 정도(예를 들면, 백그라운드 측정값의 평균+백그라운드 측정값의 표준 오차×2 이상의 측정값)이며, 그 표적 핵산에 대하여 하이브리다이즈하는 것을 가능하게 하는 조건이다.

[1267] 스트린젠트한 조건은 하이브리다이제이션과 그 후의 세정의 반응 조건에 의해 규정된다. 그 하이브리다이제이션 조건은 이하에 한정되지 않지만, 예를 들면 30℃~60℃에서 SSC, 계면활성제, 포름아미드, 덱스트란황산염, 블록킹제 등을 포함하는 용액 중에서 1~24시간 반응시키는 조건으로 한다. 여기에서 1×SSC는 150mM 염화나트륨 및 15mM 시트르산 나트륨을 포함하는 수용액(pH7.0)이며, 또한 계면활성제는 SDS(도데실황산 나트륨), Triton 또는 Tween 등을 포함한다. 하이브리다이제이션 조건으로서는 보다 바람직하게는 3~10×SSC, 0.1~1% SDS를 포함한다. 스트린젠트한 조건을 규정하는 또 하나의 조건인 하이브리다이제이션 후의 세정 조건으로서는, 예를 들면 30℃의 0.5×SSC와 0.1% SDS를 포함하는 용액, 및 30℃의 0.2×SSC와 0.1% SDS를 포함하는 용액, 및 30℃의 0.05×SSC 용액에 의한 연속된 세정 등의 조건을 들 수 있다. 상보적인 폴리뉴클레오티드는 이러한 조건하에서 세정해도 대상으로 하는 정쇄와 하이브리다이즈 상태를 유지하는 것이 바람직하다. 구체적으로는 이러한 상보적인 폴리뉴클레오티드로서 대상의 정쇄의 염기서열과 완전히 상보적인 관계에 있는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 및 상기 폴리뉴클레오티드와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90% 또는 적어도 95%의 상동성을 갖는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드를 예시할 수 있다.

[1268] 이들 하이브리다이제이션에 있어서의 「스트린젠트한 조건」의 다른 예에 대해서는, 예를 들면 Sambrook, J.&

Russel, D.저, Molecular Cloning, A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001년 1월 15일 발행의 제 1 권 7.42~7.45, 제 2 권 8.9~8.17 등에 기재되어 있으며, 본 발명에 있어서 이용할 수 있다.

[1269] 핵산 증폭 기술로서는 PCR법이나 LAMP법 등의 임의의 핵산 증폭법을 사용할 수 있고, 예를 들면 Life Technologies사의 TaqMan(등록상표) MicroRNA Assays, Qiagen사의 miScript PCR System, LAMP법 프라이머 등을 이용한 핵산 증폭법일 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다.

[1270] 본 발명의 해마 위축 검출용의 핵산인 프라이머를 사용하여 PCR을 실시할 때의 반응 조건의 예로서는, 예를 들면 10mM Tris-HCL(pH8.3), 50mM KCL, 1~2mM $MgCl_2$ 등의 조성의 PCR 버퍼를 사용하고, 상기 프라이머의 염기서열로부터 계산된 Tm값 +5~10℃에 있어서 15초부터 1분 정도 처리하는 것 등을 들 수 있다. 이러한 Tm값의 계산 방법으로서 Tm값=2×(아데닌 잔기수+티민 잔기수)+4×(구아닌 잔기수+사이토신 잔기수) 등을 들 수 있다.

[1271] 또한, 정량 RT-PCR법을 사용하는 경우에는 TaqMan(등록상표) MicroRNA Assays(Life Technologies사): LNA(등록상표)-based MicroRNA PCR(Exiqon사): Ncode(등록상표) miRNA qRT-PCT 키트(invitrogen사) 등의 miRNA를 정량적으로 측정하기 위해 특별히 고안된 시판 측정용 키트를 사용해도 좋다.

[1272] [0596]

[1273] 본 발명의 방법에 있어서 발현량의 측정은 상기 하이브리다이제이션법에 추가하거나 또는 그 대체법으로서 시퀀서를 사용하여 행해도 좋다. 시퀀서로서는 생어(Sanger)법에 의거한 제 1세대 DNA 시퀀서, 리드 사이즈가 짧은 제 2세대 시퀀서, 리드 사이즈가 긴 제 3세대 시퀀서 중 어느 것이나 이용할 수 있다. 본 명세서에서는 제 2세대 및 제 3세대의 시퀀서를 포함시켜서 「차세대 시퀀서」라고도 칭한다. 예를 들면, Miseq·Hiseq·NexSeq(Illumina K.K.), Ion Proton·Ion PGM·Ion S5/S5 XL(Thermo Fisher Scientific Inc.), Pac Bio RS II·Sequel(Pacific Biosciences of California, Inc.), 나노포어 시퀀서 등을 사용할 경우에는, 예를 들면 MinION(Oxford Nanopore Technologies Limited) 등을 이용하고, miRNA를 측정하기 위해서 특별히 고안된 시판 측정용 키트를 사용해도 좋다.

[1274] 차세대 시퀀스란 차세대 시퀀서를 사용한 염기서열 결정 기술이며, 생어법에 비해 방대한 수의 시퀀스 반응을 동시 병행하여 실행할 수 있는 것을 특징으로 한다(예를 들면, Rick Kamps et al., Int. J. Mol. Sci., 2017, 18(2), p.308 및 Int. Neurourol. J., 2016, 20(Suppl.2), S76-83을 참조하기 바란다). 이하에 한정하는 것은 아니지만, miRNA에 대한 차세대 시퀀스의 예에서는 검체 유래의 miRNA 또는 그 cDNA의 양단에 소정 염기서열을 갖는 어댑터 서열을 부가하는 스텝 및 그 어댑터 서열 부가 전 또는 후에 검체 유래의 totalRNA(전체 RNA)를 cDNA에 역사진하는 스텝을 포함한다. 역사진 후, 시퀀스 공정 전에 특정 표적 miRNA 유래의 cDNA를 PCR 등의 핵산 증폭법에 의해 증폭 또는 프로브 등을 사용하여 농축해도 좋다. 계속해서 행해지는 시퀀스 공정의 상세는 차세대 시퀀서의 종류에 의해 상이하지만 전형적으로는 어댑터 서열을 통해 cDNA를 기판에 연결하고, 또한 어댑터 서열을 시퀀싱 프라이머의 프라이밍 부위로서 사용해서 시퀀스 반응을 실시하고, 염기서열의 결정 및 해석을 행한다. 시퀀스 반응 등의 상세에 대해서는, 예를 들면 Rick Kamps et al.(상게)을 참조하기 바란다. 최후에 데이터 출력을 행한다. 이것에 의해 시퀀스 반응에서 얻어진 서열 정보(리드)의 집합과 그 해석 데이터가 얻어진다. 예를 들면, 차세대 시퀀스에서는 얻어진 서열 정보에 의거하여 표적 miRNA를 특정하고, 표적 miRNA의 염기서열을 갖는 리드의 수에 의거해서 그 발현량을 결정할 수 있다.

[1275] 본 발명에 있어서의 발현량(예를 들면, miRNA량 또는 유전자 발현량)의 결정 방법으로서 이하에 한정되지 않지만, 예를 들면 Statistical analysis of gene expression microarray data(Speed T.저, Chapman and Hall/CRC) 및 A beginner's guide Microarray gene expression data analysis(Causton H.C. 등 저, Blackwell publishing) 등에 기재된 통계학적 처리에 의거하는 방법을 들 수 있다. 예를 들면, 핵산어레이(DNA칩 등) 상의 블랭크 스폿의 측정값의 평균값에 블랭크 스폿의 측정값의 표준 편차의 2배, 바람직하게는 3배, 보다 바람직하게는 6배의 값을 가산하고, 얻어진 그 값 이상의 시그널값을 갖는 프로브 스폿을 검출 스폿으로 할 수 있다. 또한, 블랭크 스폿의 측정값의 평균값을 백그라운드로 하고, 프로브 스폿의 측정값으로부터 감산하여 얻어진 수치를 발현량으로 할 수 있다. 발현량의 결손값에 대해서는 해석 대상으로부터 제외하거나, 바람직하게는 각 핵산어레이(DNA칩 등) 상에서 얻어진 발현량의 최소값으로 치환하거나, 보다 바람직하게는 발현량의 그 최소값의 로그값으로부터 0.1을 감산한 값으로 치환할 수 있다. 또한, 저시그널의 유전자/miRNA를 제거하기 위해서 측정 샘플수의 20% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상에 있어서 2의 6승, 바람직하게는 2의 8승, 보다 바람직하게는 2의 10승 이상의 발현량을 갖는 유전자/miRNA만을 해석 대상으로 해서 선택할 수 있다. 발현량의 정규화(노멀라이제이션)로서는 한정되지 않지만, 예를 들면 global normalization이나 quantile

normalization(Bolstad, B.M. 등, 2003년, Bioinformatics, 19권, p185-193) 등에 기재된 방법을 들 수 있다.

[1276] 일실시형태에서는 본 발명의 방법은 상기와 같이 해서 측정된 발현량과, 마찬가지로 해서 측정된 해마가 위축되어 있지 않은 피험체의 대조 발현량을 사용하여 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 것을 포함하는 해마 위축의 검출 방법일 수 있다. 해마 위축의 검출 방법은, 예를 들면 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체와 해마가 위축되어 있지 않은 피험체(대조)로부터 각각 채취한 검체(예를 들면, 혈액, 혈청, 혈장 등의 검체)에 대해서 본 발명의 특정 해마 위축 마커(표적 핵산)의 유전자/miRNA의 발현량을 측정하고, 양 발현량을 비교하는 것을 포함하고, 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체에 있어서의 발현량과, 해마가 위축되어 있지 않은 피험체(대조)에 있어서의 대조 발현량에 차(예를 들면, 통계학적으로 유의한 차)가 있을 경우, 피험체에 있어서의 해마의 위축이 나타내어지는 점에서 피험체의 해마가 위축되어 있다고 평가할 수 있다.

[1277] 본 발명에 있어서 서로 비교되는 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체와, 해마가 위축되어 있지 않은 피험체(대조)는 바람직하게는 동일한 생물종이다.

[1278] 본 명세서에 있어서 해마가 위축되어 있는지의 여부를 「평가」한다란 의사에 의한 판정이 아닌 in vitro에서의 검사에 의한 결과에 의거한 평가 지원일 수 있다.

[1279] 일실시형태에서는 본 발명의 해마 위축의 검출 방법에 있어서 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체의 혈액, 혈청, 혈장, 요 등의 검체에 있어서의 서열번호 1~109 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열, 및 경우에 따라 서열번호 110~200 중 적어도 1개로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 발현량이 해마가 위축되어 있지 않은 피험체의 혈액, 혈청, 혈장, 요 등의 검체 중의 그 발현량과 비교해서 높거나 또한 낮을 경우(바람직하게는 통계학적으로 유의하게 높을 경우 또는 낮을 경우)(예를 들면, 표 3~표 6의 해마 비위축군의 해마 위축군에 대한 차분(Fold change) 참조)에 그 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 피험체, 예를 들면 해마 위축이 의심되는 피험체에서는 해마가 위축되어 있다고 평가할 수 있다.

[1280] 일실시형태에서는 피험체의 검체에 있어서 상기 해마 위축 마커의 발현량을 측정하고, 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체(또는 환자)의 검체에 있어서의 발현량과, 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험자의 검체에 있어서의 발현량을 교사 샘플로서 작성된 해마의 위축 또는 비위축을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식(판별 함수)에 상기에서 측정된 발현량을 대입하고, 그것에 의해 해마의 위축 또는 비위축(피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부)을 평가하거나 또는 해마의 위축 또는 비위축의 지표를 얻는 것을 포함하는 피험체에 있어서의 해마 위축의 검출 방법을 제공한다. 해마 위축 또는 비위축의 지표로서는, 예를 들면 해마 위축도(전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율(%)에 의거하는 것 등)와 상관하는 판별 득점을 들 수 있다. 판별식(판별 함수)의 작성에는 이하에 한정되지 않지만, 예를 들면 LASSO법이나 차분(Fold Change), p값 등의 통계적 유의차를 기본으로 마커 후보를 선정하고, 그들을 로지스틱 회귀 분석이나 피셔의 판별 분석법 등 을 사용하여 판별식으로서 구축하는 방법을 들 수 있다.

[1281] 일실시형태에서는 본 발명은 피험체의 검체에 있어서 상기 해마 위축 마커의 발현량을 측정하고, (예를 들면, icobrain 측정에 의해)해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체(또는 환자)의 검체와, 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험자의 검체 각각의 발현량을 교사 샘플로서 작성된 해마의 위축 또는 비위축을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식(판별 함수)에 상기에서 측정된 발현량을 대입하고, 그것에 의해 해마 위축도를 평가하는 것을 포함하는 피험체에 있어서의 해마 위축도를 판정하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 피험체의 검체에 있어서 상기 해마 위축 마커의 발현량을 측정하고, 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체(또는 환자)의 검체와, 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험자의 검체 각각의 발현량을 교사 샘플로서 작성된 해마의 위축 또는 비위축을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식(판별 함수)에 상기에서 측정된 발현량을 대입하고, 그것에 의해 해마 위축도의 지표를 얻는 것을 포함하는 피험체에 있어서의 해마 위축도의 판정을 보조하는 방법 또는 피험체에 있어서의 해마 위축도의 지표를 얻는 방법을 제공한다. 해마 위축도의 지표로서는, 예를 들면 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율(%)을 들 수 있다.

[1282] 일실시형태에서는 본 발명은 피험체의 검체에 있어서 상기 해마 위축 마커의 발현량을 측정하고, 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체(또는 환자)의 검체와, 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험자의 검체 각각의 발현량을 교사 샘플로서 작성된 해마의 용적을 예측하는 것이 가능한 회귀식에 상기에서 측정된 발현량을 대입하고, 그것에 의해 해마 용적을 평가하는 것을 포함하는 피험체에 있어서의 해마 용적을 예측하는 방법을 제공한다. 회귀식의 작성에는 이하에 한정되지 않지만, 예를 들면 LASSO 회귀 분석 또는 부분적 최소 제곱법을 사

용한 회귀 분석을 사용해도 좋다.

[1283] 본 발명은 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 복수의 피험체 및 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 복수의 피험체의 검체 중의 상기 해마 위축 마커의 발현량을 in vitro에서 측정하는 제 1 스텝, 상기 제 1 스텝에서 얻어진 상기 해마 위축 마커의 발현량을 교사 샘플로서 판별식을 작성하는 제 2 스텝, 피험체의 검체에 있어서의 상기 해마 위축 마커의 발현량을 제 1 스텝과 마찬가지의 방법으로 in vitro에서 측정하는 제 3 스텝, 상기 제 2 스텝에서 얻어진 판별식에 제 3 스텝에서 얻어진 상기 해마 위축 마커의 발현량을 대입하고, 판별식으로부터 얻어진 결과에 의거하여 제 3 스텝에서 발현량을 측정한 피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부를 평가하는 제 4 스텝을 포함할 수 있다.

[1284] 본 발명에 있어서 해마의 위축 또는 비위축을 구별적으로 판별하는 것이 가능한 판별식은 임의의 판별 분석법, 예를 들면 피셔의 판별 분석 등의 선형 판별 분석, 마할라노비스 거리에 의한 비선형 판별 분석, 뉴럴 네트워크, C-SVC 등의 Support Vector Machine(SVM), 로지스틱 회귀 분석(특히, LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)법, Ridge 회귀, Elastic net를 사용한 로지스틱 회귀를 사용한 로지스틱 회귀 분석이나 주성분 분석을 사용한 다중 로지스틱 회귀), k-근방법, 결정목, 부분적 최소제곱(PLS) 회귀 등을 사용하여 작성할 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다.

[1285] 선형 판별 분석은 군 분류의 경계가 직선 또는 초평면일 경우, 식 1을 판별식으로서 사용해서 군의 소속을 판별하는 방법이다. 여기에서 x는 설명 변수, w는 설명 변수의 계수, w_0은 정수항으로 한다.

$$f(x) = w_0 + \sum_{i=1}^{n} w_i x_i \qquad \text{식 1}$$

[1286]

[1287] 판별식으로 얻어진 값을 판별 득점이라고 부르고, 새롭게 부여된 데이터 세트의 측정값을 설명 변수로서 상기 판별식에 대입하고, 판별 득점의 부호에서 군 분류를 판별할 수 있다.

[1288] 선형 판별 분석의 일종인 피셔의 판별 분석은 클래스 판별을 행하는 데에 적합한 차원을 선택하기 위한 차원 삭감법이며, 합성 변수의 분산(variance)에 착안하여 동일한 라벨을 갖는 데이터의 분산을 최소화함으로써 식별력이 높은 합성 변수를 구성한다(Venables, W. N. 등 저 Modern Applied Statistics with S.Fourth edition., Springer., 2002년). 피셔의 판별 분석에서는 식 2를 최대로 하는 것 같은 사영 방향 w를 구한다. 여기에서 μ는 입력의 평균, n_g는 클래스 g에 속하는 데이터 수, μ_g는 클래스 g에 속하는 데이터의 입력의 평균이다. 분자·분모는 각각 데이터를 벡터 w의 방향으로 사영했을 때의 클래스 간 분산, 클래스 내 분산으로 되어 있으며, 이 비를 최대화함으로써 판별식 계수 wi를 구한다(카나모리 타카후미 등 저, 「패턴 인식」, 공립 출판(토쿄, 일본)(2009년), Richard O. 등 저, Pattern Classification Second Edition., Wiley-Interscience, 2000년).

$$J(w) = \frac{\sum_{g=1}^{G} n_g \left(w^T \mu_g - w^T \mu\right)\left(w^T \mu_g - w^T \mu\right)^T}{\sum_{g=1}^{G} \sum_{i:y_i=g} \left(w^T x_i - w^T \mu_g\right)\left(w^T x_i - w^T \mu_g\right)} \qquad \text{식 2}$$

$$subject\ to \quad \mu = \sum_{i=1}^{n} \frac{x_i}{n}, \quad \mu_g = \sum_{i:y_i=g}^{n} \frac{x_i}{n_g}$$

[1289]

[1290] 마할라노비스 거리는 데이터의 상관을 고려한 식 3으로 산출되고, 각 군으로부터의 마할라노비스 거리의 가까운 군을 소속 군으로서 판별하는 비선형 판별 분석으로서 사용할 수 있다. 여기에서 μ는 각 군의 중심 벡터, S^{-1}은 그 군의 분산 공분산 행렬의 역행열이다. 중심 벡터는 설명 변수 x로부터 산출되고, 평균 벡터나 중앙값 벡터 등을 사용할 수 있다.

$$D(x,\mu) = \left\{(x-\mu)' S^{-1} (x-\mu)\right\}^{\frac{1}{2}} \qquad \text{식 3}$$

[1291]

[1292] SVM은 V.Vapnik가 고안한 판별 분석법이다(The Nature of Statistical Leaning Theory, Springer, 1995년). 분

류해야 하는 군 분류가 기지의 데이터 세트의 특정 데이터 항목을 설명 변수, 분류해야 하는 군 분류를 목적 변수로 하고, 상기 데이터 세트를 기지의 군 분류를 올바르게 분류하기 위한 초평면이라고 불리는 경계면을 결정하고, 상기 경계면을 사용하여 데이터를 분류하는 판별식을 결정한다. 그리고 상기 판별식은 새롭게 부여되는 데이터 세트의 측정값을 설명 변수로서 상기 판별식에 대입함으로써 군 분류를 판별할 수 있다. 또한, 이때의 판별 결과는 분류해야 하는 군이어도 좋고, 분류해야 하는 군으로 분류될 수 있는 확률이어도 좋고, 초평면으로부터의 거리이어도 좋다. SVM에서는 비선형인 문제에 대응하기 위한 방법으로서 특징 벡터를 고차원으로 비선형 변환하고, 그 공간에서 선형의 식별을 행하는 방법이 알려져 있다. 비선형으로 사상한 공간에서의 2개의 요소의 내적이 각각의 원래의 공간에서의 입력만으로 표현되는 것 같은 식을 커널이라고 부르고, 커널의 일례로서 리니어 커널, RBF(Radial Basis Function) 커널, 가우시안 커널을 들 수 있다. 커널에 의해 고차원으로 사상하면서 실제로는 사상된 공간에서의 특징의 계산을 피해서 커널의 계산만으로 최적인 판별식, 즉 판별식을 구성할 수 있다(예를 들면, 아소 히데키 등 저, 통계과학의 프런티어 6 「패턴 인식과 학습의 통계학 새로운 개념과 방법」, 이와나미 서점(토쿄, 일본)(2004년), Nello Cristianini 등 저, SVM 입문, 공립 출판(토쿄, 일본)(2008년)).

[1293] SVM법의 일종인 C-support vector classification(C-SVC)은 2군의 설명 변수로 학습을 행하여 초평면을 작성하고, 미지의 데이터 세트가 어느 쪽의 군으로 분류되는지를 판별한다(C.Cortes 등, 1995년, Machine Learning, 20권, p273-297).

[1294] 본 발명의 방법에서 사용 가능한 C-SVC의 판별식의 산출예를 이하에 나타낸다. 우선, 전체 피험체를 해마 위축 환자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자의 2군으로 군 분류한다. 피험체의 해마가 위축되어 있다 또는 해마가 위축되어 있지 않다고 판단하는 기준으로서는, 예를 들면 뇌 화상 진단(MRI)의 결과를 icobrain에 의해 정량화한 수치를 사용할 수 있다.

[1295] 이어서, 나누어진 2군의 검체(예를 들면, 혈청 유래의 검체)의 망라적 발현량으로 이루어지는 데이터 세트(이하, 학습 검체군)를 준비하고, 상기 2군 사이에서 발현량에 명확한 차가 보이는 해마 위축 마커를 설명 변수, 상기 군 분류를 목적 변수(예를 들면, -1과 +1)로 한 C-SVC에 의한 판별식을 결정한다. 식 4는 최적화하는 목적 함수이며, 여기에서 e는 모든 입력 벡터, y는 목적 변수, a는 Lagrange 미정 승수 벡터, Q는 정정값 행렬, C는 제약 조건을 조정하는 파라미터를 나타낸다.

$$\min_{a} \quad \frac{1}{2}a^T Qa - e^T a \qquad \text{식 4}$$

[1296] $$subject\ to \quad y^T a = 0, \quad 0 \le a_i \le C, \quad i = 1,\ldots, l,$$

[1297] 식 5는 최종적으로 얻어진 판별식이며, 판별식에 의해 얻어진 값의 부호에 의해 소속하는 군을 결정할 수 있다. 여기에서 x는 서포트 벡터, y는 군의 소속을 나타내는 라벨, a는 대응하는 계수, b는 정수항, K는 커널 함수이다.

$$f(x) = \mathrm{sgn}\left(\sum_{i=1}^{l} y_i a_i K(x_i, x) + b\right) \qquad \text{식 5}$$

[1298]

[1299] 커널 함수로서는, 예를 들면 식 6에서 정의되는 RBF 커널을 사용할 수 있다. 여기에서 x는 서포트 벡터, γ는 초평면의 복잡함을 조정하는 커널 파라미터를 나타낸다.

$$K(x_i, x_j) = \exp\left(-r\left\|x_i - x_j\right\|^2\right), \quad r < 0 \qquad \text{식 6}$$

[1300]

[1301] 로지스틱 회귀는 1개의 카테고리 변수(2치 변수)를 목적 변수로 하고, 그 발생 확률을 복수의 설명 변수를 사용하여 예측하는 다변량 해석법이며, 하기 식 7로 나타내어진다.

$$\mathrm{logit}(\mathrm{prob}(y_i = 1)) = \beta_0 + \sum_{j=1}^{p} \beta_j \chi_j \qquad \text{식 7}$$

[1302]

[1303] LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)법이란 관측된 변수가 다수 존재할 경우의 변수 선택 및 조정의 방법 중 1개이며, Tibshirani에 의해 제안되었다(Tibshirani R., 1996년, J R Stat Soc Ser B,

58권, p267-88). Ridge 회귀란 가장 예로부터 제창되어 있는 정칙화의 방법이며, Hoerl에 의해 제안되었다(Hoerl, A.E., 1970년, Technometrics., 12권, p.55- 67). Elastic net란 LASSO법과 Ridge 회귀를 선형 결합한 모델이며, Zou에 의해 제안되었다(Zou, H., 2005년, J R Stat Soc Ser B, 67권, p.301- 320). LASSO법은 회귀 계수의 추정 시에 벌칙항을 도입함으로써 모델로의 과잉 적합을 억제하고, 몇 가지의 회귀 계수를 0으로 추정한다는 특징이 있다. Ridge 회귀도 모델의 계수의 추정을 행할 수 있고, 설명 변수가 표본수보다 클 경우에도, 표본수보다 많은 변수를 선택할 수 있다. 설명 변수 간에 강한 상관이 있을 경우, LASSO법에서는 상관이 높은 변수 중 1개만이 남고, 그 외에는 제로로 추정되지만, Ridge 회귀에서는 어느 쪽도 선택할 수 있다. Elastic net는 LASSO법에서 선택이 어려운 상관이 높은 설명 변수에 대해서도 변수 선택을 적절하게 행할 수 있고, 차원 삭감된 모델을 생성할 수 있다. LASSO법을 사용한 로지스틱 회귀에서는 식 8로 나타내어지는 로그 우도 함수를 최대화하도록 회귀 계수의 추정을 행한다.

[1304] $$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(y_i\left(\beta_0+x_j^T\beta\right)-\log\left(1+e^{\left(\beta_0+x_j^T\beta\right)}\right)\right)-\lambda\sum_{j=1}^{p}\left|\beta_j\right| \quad \text{식 8}$$

[1305] 주성분 분석(Principal Component Analysis)법이란 많은 변수에 의해 기술된 양적 데이터의 변수 간의 상관을 배제하고, 가능한 한 적은 정보의 손실로 소수개의 무상관한 합성 변수로 축약해서 분석을 행하는 방법이며, Pearson(PEARSON, K., 1901년, Philosophical Magazine, 시리즈6, 2(11)권, p559-572)과 Hotelling(HOTELLING, H., 1933년, Journal of Educational Psychology, 24권, p417-441, p498-520)에 의해 제안되었다. 주성분 분석의 결과, 얻어진 주성분 득점에 의해 어떤 데이터 점에 대한 기여의 크기를 나타낼 수 있다.

[1306] 본 발명의 방법은, 예를 들면 하기 스텝 (a), (b), 및 (c):

[1307] (a) 해마가 위축되어 있는 것이 기지인 피험체의 검체 및 해마가 위축되어 있지 않은 것이 기지인 피험체의 검체에 있어서의 상기 해마 위축 마커의 발현량을 본 발명의 해마 위축 검출용 핵산(예를 들면, 프로브 또는 프라이머), 키트 또는 디바이스를 사용하여 측정하는 스텝,

[1308] (b) (a)에서 측정된 발현량의 측정값로부터 상기 식 1~3, 5, 및 6의 판별식을 작성하는 스텝,

[1309] (c) 해마 위축에 대해서 시험해야 하는 (미지의)피험체의 검체에 있어서의 상기 해마 위축 마커의 발현량을 본 발명의 해마 위축 검출용 핵산(예를 들면, 프로브 또는 프라이머), 키트 또는 디바이스를 사용하여 측정하고, (b)에서 작성한 판별식에 그것을 대입해서 얻어진 결과에 의거하여 피험체의 해마가 위축되어 있는 것 또는 해마가 위축되어 있지 않은 것을 결정 또는 평가하거나, 또는 해마 위축이 의심되는 미지의 피험자 유래의 마커 발현량을 해마가 위축되어 있지 않은 피험자 유래의 대조와 비교해서 평가하는 스텝을 포함할 수 있다. 여기에서 식 1~3, 5 및 6의 식 중의 x는 설명 변수이며, 상기 해마 위축 마커의 발현량의 측정값을 포함한다. 구체적으로는 본 발명의 해마가 위축되어 있는 피험체와 해마가 위축되어 있지 않은 피험체를 판별하기 위한 설명 변수는 상기 해마 위축 마커의 발현량의 측정값이어도 좋고, 예를 들면 하기 발현량이어도 좋다:

[1310] 서열번호 1~109 및 110~200 중 어느 하나로 나타내어지는 염기서열 또는 상기 염기서열에 있어서 u가 t인 염기서열 또는 그것에 상보적인 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드 또는 그 변이체, 유도체, 또는 15 이상의 연속된 염기를 포함하는 그 단편(예를 들면, DNA)인 해마 위축 검출용 핵산을 사용하여 측정되는 해마가 위축되어 있는 피험체 및 해마가 위축되어 있지 않은 피험체의 검체(예를 들면, 혈청)에 있어서의 발현량.

[1311] 이상에 나타내는 방법에서는 피험체 유래의 검체에 대해서 상기 피험체가 해마 위축을 갖는지의 여부(피험체의 해마가 위축되어 있는지의 여부)를 결정 또는 평가하기 위해서 1개 이상의 상기 해마 위축 마커의 발현량을 설명 변수로서 사용한 판별식이 필요하다. 특히, 1개의 해마 위축 마커의 발현량만을 사용한 판별식의 판별 정밀도를 올리기 위해서는 해마 위축 환자군(해마 위축 피험체군)과 해마가 위축되어 있지 않은 피험자군(정상자군/해마 비위축 피험체군)으로 이루어지는 2군 간의 발현량에 명확한 차가 있는 해마 위축 마커를 판별식에 사용하는 것이 바람직하다.

[1312] 즉, 판별식의 설명 변수에 사용하는 해마 위축 마커의 결정은 다음과 같이 행하는 것이 바람직하다. 우선, 학습군으로 하는 해마 위축 환자군의 망라적 발현량과 해마가 위축되어 있지 않은 피험자군의 망라적 발현량을 데이터 세트로 하고, 파라메트릭 해석인 t 검정의 P값, 논파라메트릭 해석인 Mann-Whitney의 U 검정의 P값 또는 Wilcoxon 검정의 P값 등을 이용해서 상기 2군 간에 있어서의 각 해마 위축 마커의 발현량의 차의 크기를 구한다.

[1313] 검정에 의해 얻어진 P값의 위험률(유의 수준)이, 예를 들면 5%, 1% 또는 0.01%보다 작을 경우에 통계학적으로 유의로 간주할 수 있다.

[1314] 검정을 반복 행하는 것에 기인하는 제 1종의 과오의 확률의 증대를 보정하기 위해서 공지의 방법, 예를 들면 본페로니, 포름 등의 방법에 의해 보정할 수 있다(예를 들면, 나가타 야스시 등 저, 「통계적 다중 비교법의 기초」, scientist사(토쿄, 일본)(2007년)). 본페로니 보정을 예시하면, 예를 들면 검정에 의해 얻어진 P값을 검정의 반복 횟수, 즉 해석에 사용하는 해마 위축 마커수로 곱하고, 원하는 유의 수준과 비교함으로써 검정 전체에서의 제 1종의 과오를 발생하는 확률을 억제할 수 있다.

[1315] 또한, 검정이 아니라 해마 위축 환자군의 발현량과 해마가 위축되어 있지 않은 피험자군의 발현량 사이에서 각각의 발현량의 중앙값의 발현비의 절대값(Fold change)을 산출하고, 판별식의 설명 변수에 사용하는 해마 위축 마커를 선택해도 좋다. 또한, 해마 위축 환자군과 해마가 위축되어 있지 않은 피험자군의 발현량을 사용하여 ROC 곡선을 작성하고, AUROC값을 기준으로 해서 판별식의 설명 변수에 사용하는 해마 위축 마커를 선택해도 좋다.

[1316] 이어서, 여기에서 구한 발현량의 차가 큰 임의의 수의 해마 위축 마커를 사용하여 상기 여러 가지의 방법으로 산출할 수 있는 판별식을 작성한다. 최대의 판별 정밀도를 얻는 판별식을 구축하는 방법으로서, 예를 들면 P값의 유의 수준을 충족시킨 해마 위축 마커의 모든 조합으로 판별식을 구축하는 방법이나, 판별식을 작성하기 위해서 사용하는 해마 위축 마커를 발현량의 차가 큰 순서대로 1개씩 증가시키면서 반복해서 평가하는 방법 등이 있다(Furey TS. 등, 2000년, Bioinformatics., 16권, p906-14). 이 판별식에 대해서 별도의 독립된 해마 위축 환자 또는 해마가 위축되어 있지 않은 피험자의 발현량을 설명 변수에 대입하고, 이 독립의 해마 위축 환자 또는 해마가 위축되어 있지 않은 피험자에 대해서 소속하는 군의 판별 결과를 산출한다. 즉, 발견한 진단용 해마 위축 마커 세트 및 진단용 해마 위축 마커 세트를 사용하여 구축한 판별식을 독립된 검체군에서 평가함으로써 보다 불편적인 해마 위축을 검출할 수 있는 진단용 해마 위축 마커 세트 및 해마 위축을 판별하는 방법을 발견할 수 있다.

[1317] 또한, 복수의 해마 위축 마커의 발현량을 설명 변수로서 사용하는 판별식을 작성할 때에는 상기와 같이 해마 위축 환자군 및 해마가 위축되어 있지 않은 피험자군 사이에서 발현량에 명확한 차가 있는 해마 위축 마커를 선택할 필요는 없다. 즉, 단독의 발현량에 명확한 차가 없더라도 복수의 발현량을 조합함으로써 판별 성능이 높은 판별식이 얻어지는 경우가 있다. 그 때문에 판별식에 사용하는 해마 위축 마커의 선택을 사전에 행하지 않고, 판별 성능이 높은 판별식의 탐색을 직접 행하는 방법도 활용할 수 있다.

[1318] 또한, 판별식 작성할 때에는 설명 변수로서 상기 해마 위축 마커 이외의 적어도 1개의 해마 위축 관련 인자, 예를 들면 연령, 성별, ApoE4 알레르수 중 적어도 1개(예를 들면, 연령; 연령 및 성별; 연령 및 ApoE4 알레르수; 또는 연령, 성별, 및 ApoE4 알레르수)를 포함해도 좋다. 상기와 같이 해마는 연령에 따라 1년 간격으로 약 1% 정도 감소·위축되는 것이 알려져 있다. 또한, 뇌의 각 부위의 크기에는 남녀 차이가 있고, 해마는 여성 쪽이 크다는 보고도 있다. 또한, 알츠하이머병의 리스크 유전자인 ApoE4가 있으면 해마의 위축이 조기에 일어나고, 이것은 알레르수에 의존적인 현상이라는 보고도 있다. 따라서 해마 위축도에 관련되는 이들 인자를 miRNA와 조합함으로써 보다 환자의 해마 용적을 판별할 수 있는 마커가 가능하다고 생각된다.

[1319] 또한, 상기 판별식의 판별 성능(범화성)의 평가에는 Split-sample법을 사용하는 것이 바람직하다. 즉, 데이터 세트를 학습 검체군과 검증 검체군으로 분할하고, 학습 검체군에서 통계학적 검정에 의한 해마 위축 마커의 선택과 판별식 작성을 행하고, 상기 판별식으로 검증 검체군을 판별한 결과와 검증 검체군이 소속하는 진짜 군을 사용하여 정밀도, 감도, 및 특이도를 산출하고, 판별 성능을 평가한다. 한편, 데이터 세트를 분할하지 않고, 전체 검체를 사용하여 통계학적 검정에 의한 해마 위축 마커의 선택과 판별식 작성을 행하고, 신규로 준비한 검체를 상기 판별식으로 판별해서 정밀도, 감도, 및 특이도를 산출하고, 판별 성능을 평가할 수도 있다.

[1320] 본 발명은, 또한 상기 군 A로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드 및 경우에 의해 상기 군 B로부터 선택되는 적어도 1개의 miRNA인 폴리뉴클레오티드의 해마 위축의 검출을 위한 해마 위축 마커로서의 사용도 제공한다.

[1321] (실시예)

[1322] 본 발명을 이하의 실시예에 의해 더 구체적으로 설명한다. 그러나 본 발명의 범위는 이 실시예에 의해 제한되지 않는 것으로 한다.

[1323] [실시예 1]

[1324] <검체의 채취>

[1325] 국립장수의료연구 센터에서 인폼드 컨센트를 얻은 인간 피험자 합계 1,126인(표 2)으로부터 BD 베큐테이너 채혈관 219AFBZX00109000(Nippon Becton Dickinson Company, Ltd.)을 사용하여 각각 혈청을 채취했다.

[1326] [표 2]

[1327]

피험자형	검체수
알츠하이머병 환자	359
경도 인지증 환자	428
인지 기능 정상자	339
합계	1126

[1328] <totalRNA의 추출>

[1329] 검체로서 상기 합계 1,126명 각각으로부터 얻어진 혈청 300μL로부터 3D-Gene(등록상표) RNA extraction reagent from liquid sample kit(Toray Industries, Inc.(일본)) 중의 RNA 추출용 시약을 사용하여 동일 회사가 정하는 프로토콜에 따라서 totalRNA를 얻었다.

[1330] <발현량의 측정>

[1331] 검체로서 상기 합계 1,126명의 혈청 각각으로부터 얻은 totalRNA 중의 miRNA를 3D-Gene(등록상표) miRNA Labeling kit(Toray Industries, Inc.)를 사용하여 동일 회사가 정하는 프로토콜에 의거하여 형광 표지했다. 올리고 DNA칩으로서 miRBase release 21에 등록되어 있는 miRNA 중 2,565종의 miRNA 각각과 상보적인 서열을 갖는 프로브를 탑재한 3D-Gene(등록상표) Human miRNA Oligo chip(Toray Industries, Inc.)을 사용하고, 동일 회사가 정하는 프로토콜에 의거하여 스트린젠트한 조건하에서 하이브리다이제이션 및 하이브리다이제이션 후의 세정을 행했다. 올리고 DNA칩을 3D-Gene(등록상표) 스캐너(Toray Industries, Inc.)를 사용하여 스캔 하고, 화상을 취득해서 3D-Gene(등록상표) Extraction(Toray Industries, Inc.)에 의해 형광 강도를 수치화했다. 수치화된 형광 강도를 바닥을 2의 로그값으로 변환해서 발현량으로 하고, 블랭크값의 감산을 행하고, 결손값은 시그널값 0.1로 치환했다. 그 결과, 상기 1,126명의 혈청에 대한 망라적인 miRNA의 발현량을 얻었다.

[1332] 1,126 검체 중 본 연구용으로 사전에 규정한 표준 작업서에 따라 혈청 채취된 271 검체를 선별했다. 상기와 같이 해마는 가령과 함께 위축되는 것이 알려져 있기 때문에 이 안으로부터 연령의 이상치를 제거하기 위해서 범위를 60세로부터 90세까지 한정함으로써 해마 위축의 판별 분석에 사용하는 합계 264 검체를 추가로 선별했다.

[1333] 판별 분석을 행하는 경우에는 각 검체군을 이하의 각 실시예에서 나타내는 바와 같이 학습 검체군과 교차 검증 검체군, 독립 검증 검체군으로 나누었다. 수치화된 miRNA의 발현량을 사용한 계산 및 통계 해석은 R언어 3.5.2(R Core Team(2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.) 및 MASS 패키지 7. 3. 45(Venables, W. N. & Ripley, B. D.(2002) Modern Applied Statistics with S. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0)를 사용해서 실시했다.

[1334] <전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율의 산출>

[1335] 상기 264명의 피험자에 대해서 뇌의 MRI 화상을 취득하고, 이 화상을 뇌 화상 해석 프로그램 Icobrain(Icometrix사)을 사용하여 수치화하고, 뇌의 각 부위의 정규화된 용적(체적)의 정량값을 얻었다. 이 정량값에 의거하여 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율을 산출했다.

[1336] <ApoE4 알레르수의 결정>

[1337] 상기 264명의 피험자에 대해서 말초혈세포로부터 DNA를 추출하고, 차세대 시퀀서를 사용하여 전체 서열 해석을 실시했다. 이 중, APOE 유전자의 유전자 다형을 해석하고, 특히 ApoE4 알레르수를 측정했다.

[1338] [실시예 2]

[1339] <단일의 miRNA에 의한 해마 위축군과 비위축군의 비교>

[1340] 본 실시예에서는 해마 위축도(전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율을 지표로 한다)의 상이한 2군을 비교해서 발현량에 유의차가 보이는 단일의 miRNA를 해마 위축 마커로서 선정했다. 하기 실시예 2-(1)~2-(4)에서는 해마 위축도의 역치를 4가지로 나누어서 시행하고, 각각의 역치에 있어서 해마 위축군과 해마 비위축군을 설정해서 마커의 선정을 행했다.

[1341] 구체적으로는 각 마커에 대해서 상기 실시예 1에서 얻은 각 miRNA 발현량에 대해서 내인성 컨트롤(miR-149-3p, miR-2861, miR-4463)을 사용해서 보정했다. 또한, 보다 신뢰성이 높은 진단 마커를 획득하기 위해서 해마 위축군 또는 해마 비위축군 중 어느 하나에 있어서 90% 이상의 검체에서 2의 4승 이상의 발현량을 갖는 210종의 miRNA를 선택해서 해석 대상으로 했다.

[1342] (1) 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.60% 이하인 해마 위축군 1과 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.63% 이상인 해마 비위축군 1의 비교

[1343] 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.60% 이하인 해마 위축군 1(132검체)과 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.63% 이상인 해마 비위축군 1(132검체)의 2군 간의 발현량에 통계적 유의차가 있는 miRNA/유전자를 평가하기 위해서 등분산을 가정한 양측 t 검정을 행하여 P값을 산출했다. 마커로서 P값이 0.1 미만이 되거나 또는 해마 위축군과 해마 비위축군의 로그 변환한 유전자 발현량의 차분(Fold Change)의 절대값이 측정 오차로서 추정되는 0.2보다 큰 miRNA/유전자를 선택하고, 결과를 표 3에 기재했다.

[1344] 이렇게 해서 hsa-miR-3131, hsa-miR-6757-5p, hsa-miR-4706, hsa-miR-5001-5p, hsa-miR-3180-3p, hsa-miR-642b-3p, hsa-miR-4655-5p, hsa-miR-6819-5p, hsa-miR-937-5p, hsa-miR-4688, hsa-miR-6741-5p, hsa-miR-7107-5p, hsa-miR-4271, hsa-miR-1229-5p, hsa-miR-4707-5p, hsa-miR-6808-5p, hsa-miR-4656, hsa-miR-6076, hsa-miR-6762-5p, hsa-miR-7109-5p, hsa-miR-6732-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-7150, hsa-miR-642a-3p, hsa-miR-1249-5p, hsa-miR-3185, hsa-miR-4689, hsa-miR-3141, hsa-miR-6840-3p, hsa-miR-3135b, hsa-miR-1914-3p, hsa-miR-4446-3p, hsa-miR-4433b-3p, hsa-miR-6877-5p, hsa-miR-6848-5p, hsa-miR-3620-5p, hsa-miR-6825-5p, hsa-miR-5739, hsa-miR-3663-3p, hsa-miR-4695-5p, hsa-miR-3162-5p, hsa-miR-3679-5p, hsa-miR-8059, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-1275, hsa-miR-6779-5p, hsa-miR-197-5p, hsa-miR-6845-5p, hsa-miR-4327, hsa-miR-4723-5p, hsa-miR-4530, hsa-miR-6771-5p, hsa-miR-614, hsa-miR-92a-2-5p, hsa-miR-6891-5p, hsa-miR-6124, hsa-miR-4687-3p, hsa-miR-4442, hsa-miR-7977, hsa-miR-6785-5p, hsa-miR-4497, hsa-miR-8071, hsa-miR-663b, hsa-miR-3180, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-760, hsa-miR-187-5p, hsa-miR-7111-5p, hsa-miR-6088, hsa-miR-6805-3p, hsa-miR-4640-5p, hsa-miR-6721-5p, hsa-miR-6880-5p, hsa-miR-711, hsa-miR-128-1-5p, hsa-miR-4525, hsa-miR-486-3p, hsa-miR-6756-5p, hsa-miR-1260b, hsa-miR-3184-5p, hsa-miR-6075, hsa-miR-204-3p, hsa-miR-4728-5p, hsa-miR-4534, hsa-miR-4758-5p, hsa-miR-8063, hsa-miR-6836-3p, hsa-miR-6789-5p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-1909-3p, hsa-miR-887-3p, hsa-miR-4745-5p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-5090, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-939-5p, hsa-miR-3648, hsa-miR-3196, hsa-miR-6722-3p, hsa-miR-6805-5p, hsa-miR-1202, hsa-miR-6775-5p, hsa-miR-6087, hsa-miR-6765-5p, hsa-miR-6875-5p, hsa-miR-4674, hsa-miR-1233-5p, hsa-miR-7114-5p, hsa-miR-5787, hsa-miR-8072, hsa-miR-3619-3p, hsa-miR-4632-5p, hsa-miR-6800-5p, hsa-miR-4634, hsa-miR-4486, hsa-miR-6727-5p, hsa-miR-4505, 및 hsa-miR-4725-3p가 선택되었다. 이들에 대응하는 miRNA는 각각 서열번호 1~64 및 110~163의 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[1345] 이 중, 해마 위축의 유무를 검사하기 위한 마커로서 신규로 발견된 miRNA는 서열번호 1~64로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[1346] [표 3]

서열번호	유전자명	P값	해마 비위축군에 대한 해마 위축군의 차분 (Fold change)
1	hsa-miR-3131	1.44E-06	-1.35
2	hsa-miR-6757-5p	1.26E-05	-1.12
3	hsa-miR-4706	1.42E-05	-1.11
4	hsa-miR-5001-5p	3.21E-05	-0.81
5	hsa-miR-3180-3p	3.67E-05	-0.10
6	hsa-miR-642b-3p	9.68E-05	-0.81
7	hsa-miR-4655-5p	0.000128	-0.80
8	hsa-miR-6819-5p	0.000136	-0.78
9	hsa-miR-937-5p	0.000212	-0.67
10	hsa-miR-4688	0.000221	-1.04
11	hsa-miR-6741-5p	0.000234	-0.77
12	hsa-miR-7107-5p	0.000373	-0.82
13	hsa-miR-4271	0.000498	-0.78
14	hsa-miR-1229-5p	0.000601	-0.77
15	hsa-miR-4707-5p	0.000629	-0.70
16	hsa-miR-6808-5p	0.000645	-0.93
17	hsa-miR-4656	0.000707	-0.87
18	hsa-miR-6076	0.000741	-0.82
19	hsa-miR-6762-5p	0.000914	-0.58
20	hsa-miR-7109-5p	0.000938	-0.78
21	hsa-miR-6732-5p	0.000939	-0.42
22	hsa-miR-3195	0.001008	-0.55
23	hsa-miR-7150	0.001066	-0.77
24	hsa-miR-642a-3p	0.001138	-0.90
25	hsa-miR-1249-5p	0.001187	-0.88
26	hsa-miR-3185	0.001309	-0.75
27	hsa-miR-4689	0.001455	-0.43
28	hsa-miR-3141	0.001638	-0.71
29	hsa-miR-6840-3p	0.001859	-0.68
30	hsa-miR-3135b	0.001865	-0.63
31	hsa-miR-1914-3p	0.002234	-0.74
32	hsa-miR-4446-3p	0.002261	-0.56
33	hsa-miR-4433b-3p	0.002597	-0.54
34	hsa-miR-6877-5p	0.002994	-0.78
35	hsa-miR-6848-5p	0.003043	-0.74
36	hsa-miR-3620-5p	0.003078	-0.50
37	hsa-miR-6825-5p	0.004465	-0.74
38	hsa-miR-5739	0.004499	-0.79
39	hsa-miR-3663-3p	0.005218	-0.15
40	hsa-miR-4695-5p	0.005936	-0.41
41	hsa-miR-3162-5p	0.006461	-0.76
42	hsa-miR-3679-5p	0.010099	-0.71
43	hsa-miR-8059	0.01382	-0.47

[1347]

44	hsa-miR-7110-5p	0.014164	-0.58
45	hsa-miR-1275	0.016412	-0.63
46	hsa-miR-6779-5p	0.017319	-0.61
47	hsa-miR-197-5p	0.020443	-0.59
48	hsa-miR-6845-5p	0.02053	-0.12
49	hsa-miR-4327	0.027884	-0.29
50	hsa-miR-4723-5p	0.030133	-0.24
51	hsa-miR-4530	0.032121	0.14
52	hsa-miR-6771-5p	0.03329	-0.15
53	hsa-miR-614	0.034917	-0.61
54	hsa-miR-92a-2-5p	0.035431	-0.23
55	hsa-miR-6891-5p	0.037723	-0.60
56	hsa-miR-6124	0.03973	-0.59
57	hsa-miR-4687-3p	0.053084	-0.14
58	hsa-miR-4442	0.064082	-0.17
59	hsa-miR-7977	0.067554	-0.54
60	hsa-miR-6785-5p	0.068641	-0.19
61	hsa-miR-4497	0.068733	-0.10
62	hsa-miR-8071	0.080023	-0.46
63	hsa-miR-663b	0.083048	-0.41
64	hsa-miR-3180	0.086421	-0.18
110	hsa-miR-1228-5p	2.07E-08	0.15
111	hsa-miR-760	1.11E-06	-0.92
112	hsa-miR-187-5p	8.61E-05	-0.81
113	hsa-miR-7111-5p	0.000115	-0.89
114	hsa-miR-6088	0.00015	-0.14
115	hsa-miR-6805-3p	0.000246	-0.59
116	hsa-miR-4640-5p	0.000341	-0.77
117	hsa-miR-6721-5p	0.000502	-0.89
118	hsa-miR-6880-5p	0.000639	-0.72
119	hsa-miR-711	0.000646	-0.58
120	hsa-miR-128-1-5p	0.00065	-0.77
121	hsa-miR-4525	0.000698	-0.65
122	hsa-miR-486-3p	0.000796	-0.53
123	hsa-miR-6756-5p	0.000926	-0.48
124	hsa-miR-1260b	0.001009	-0.84
125	hsa-miR-3184-5p	0.001403	-0.45
126	hsa-miR-6075	0.001517	-0.51
127	hsa-miR-204-3p	0.001527	0.24
128	hsa-miR-4728-5p	0.001564	-0.93
129	hsa-miR-4534	0.001621	-0.81
130	hsa-miR-4758-5p	0.001631	-0.43
131	hsa-miR-8063	0.001716	-0.85
132	hsa-miR-6836-3p	0.002121	-0.38
133	hsa-miR-6789-5p	0.00237	-0.12
134	hsa-miR-744-5p	0.002462	-0.73
135	hsa-miR-1909-3p	0.003815	-0.09
136	hsa-miR-887-3p	0.005512	-0.70

[1348]

137	hsa-miR-4745-5p	0.006232	-0.20
138	hsa-miR-4433a-3p	0.006426	-0.75
139	hsa-miR-5090	0.006751	-0.54
140	hsa-miR-296-5p	0.007901	-0.77
141	hsa-miR-939-5p	0.008515	-0.72
142	hsa-miR-3648	0.00972	-0.21
143	hsa-miR-3196	0.011181	-0.07
144	hsa-miR-6722-3p	0.011562	-0.32
145	hsa-miR-6805-5p	0.012652	-0.07
146	hsa-miR-1202	0.019697	-0.70
147	hsa-miR-6775-5p	0.021518	-0.32
148	hsa-miR-6087	0.027508	-0.11
149	hsa-miR-6765-5p	0.031912	0.05
150	hsa-miR-6875-5p	0.033864	-0.10
151	hsa-miR-4674	0.040809	-0.12
152	hsa-miR-1233-5p	0.04355	0.08
153	hsa-miR-7114-5p	0.050684	-0.44
154	hsa-miR-5787	0.052306	0.06
155	hsa-miR-8072	0.059608	0.07
156	hsa-miR-3619-3p	0.06347	-0.26
157	hsa-miR-4632-5p	0.06537	-0.21
158	hsa-miR-6800-5p	0.075364	-0.19
159	hsa-miR-4634	0.07605	-0.08
160	hsa-miR-4486	0.079349	-0.44
161	hsa-miR-6727-5p	0.083474	-0.08
162	hsa-miR-4505	0.086658	-0.19
163	hsa-miR-4725-3p	0.089039	-0.16

[1349]

[1350] (2) 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.59% 이하인 해마 위축군 2와 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.64% 이상인 해마 비위축군 2의 비교

[1351] 해마 위축도가 보다 극단적으로 상이한 2군을 비교함으로써 실시예 2-(1)을 심화시킨 해석을 행했다. 역치를 보다 낮게 설정한 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.59% 이하인 해마 위축군 2(105검체)와, 역치를 보다 높게 설정한 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.64% 이상인 해마 비위축군 2(105검체)의 2군 간에서 비교를 행했다.

[1352] 실시예 2-(1)과 마찬가지로 2군 간의 비교에서 P값이 0.1 미만이 되거나 또는 Fold Change의 절대값이 0.2 이상이 되는 miRNA/유전자를 선택하고, 결과를 표 4에 기재했다.

[1353] 이렇게 해서 실시예 2-(1)에서 선택된 miRNA/유전자에 추가하여 새롭게 hsa-miR-4251, hsa-miR-1285-3p, hsa-miR-6870-5p, hsa-miR-4484, hsa-miR-4476, hsa-miR-4454, hsa-miR-1538, hsa-miR-320b, hsa-miR-1915-5p, hsa-miR-328-5p, 및 hsa-miR-6820-5p가 선택되었다. 이들에 대응하는 miRNA는 각각 서열번호 65~69, 71, 및 164~168의 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[1354] 이 중, 해마 위축의 유무를 검사하기 위한 마커로서 신규로 발견된 miRNA는 서열번호 65~69 및 71로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[1355] [표 4]

서열번호	유전자명	P값	해마 비위축군에 대한 해마 위축군의 차분 (Fold change)
65	hsa-miR-4251	6.25.E-11	1.27
66	hsa-miR-1285-3p	9.65.E-08	1.08
67	hsa-miR-6870-5p	5.24.E-02	-0.62
68	hsa-miR-4484	7.74.E-02	-0.08
69	hsa-miR-4476	1.47.E-01	-0.44
71	hsa-miR-4454	2.89.E-01	-0.25
164	hsa-miR-1538	9.01.E-12	1.47
165	hsa-miR-320b	9.69.E-11	1.27
166	hsa-miR-1915-5p	2.07.E-07	1.25
167	hsa-miR-328-5p	9.11.E-02	0.05
168	hsa-miR-6820-5p	1.25.E-01	-0.39

[1356]

[1357] (3) 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.57% 이하인 해마 위축군 3과 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.68% 이상인 해마 비위축군 3의 비교

[1358] 해마 위축도가 보다 극단적으로 상이한 2군을 비교함으로써 실시예 2-(2)를 심화시킨 해석을 행했다. 역치를 보다 낮게 설정한 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.57% 이하인 해마 위축군 3(88검체)과, 역치를 보다 높게 설정한 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.68% 이상인 해마 비위축군 3(88검체)의 2군 간에서 비교를 행했다.

[1359] 실시예 2-(1) 및 2-(2)와 마찬가지로 2군 간의 비교에서 P값이 0.1 미만이 되거나 또는 Fold Change의 절대값이 0.2 이상이 되는 miRNA/유전자를 선택하고, 결과를 표 5에 기재했다.

[1360] 이렇게 해서 실시예 2-(1) 및 2-(2)에서 선택된 miRNA/유전자에 추가하여 새롭게 hsa-miR-6749-5p, hsa-miR-6893-5p, hsa-miR-6085, hsa-miR-4787-5p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-7704, hsa-miR-6125, hsa-miR-6090, hsa-miR-3197, hsa-miR-6850-5p, hsa-miR-4467, hsa-miR-6885-5p, hsa-miR-6803-5p, hsa-miR-6798-5p, hsa-miR-6780b-5p, hsa-miR-6768-5p, hsa-miR-5100, hsa-miR-6724-5p, hsa-miR-6879-5p, hsa-miR-7108-5p, hsa-miR-4649-5p, hsa-miR-4739, hsa-miR-6089, hsa-miR-1908-5p, hsa-miR-4516, hsa-miR-2861, hsa-miR-4492, hsa-miR-4294, hsa-miR-6791-5p, hsa-miR-1469, hsa-miR-6752-5p, hsa-miR-4730, hsa-miR-6126, hsa-miR-6869-5p, hsa-miR-1268a, hsa-miR-6799-5p, hsa-miR-8069, hsa-miR-6726-5p, hsa-miR-3665, hsa-miR-638, hsa-miR-762, hsa-miR-4466, hsa-miR-3940-5p, hsa-miR-1237-5p, hsa-miR-575, hsa-miR-3656, hsa-miR-4488, hsa-miR-4281, hsa-miR-6781-5p, hsa-miR-4532, hsa-miR-4665-5p, hsa-miR-6816-5p, hsa-miR-4508, hsa-miR-6784-5p, hsa-miR-6786-5p, hsa-miR-4741, hsa-miR-1343-5p, hsa-miR-1227-5p, hsa-miR-4734, hsa-miR-3960, hsa-miR-128-2-5p, hsa-miR-6743-5p, hsa-miR-663a, hsa-miR-6729-5p, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-1268b, hsa-miR-4651, hsa-miR-3178, 및 hsa-miR-4463이 선택되었다. 이들에 대응하는 miRNA는 각각 서열번호 70, 72~107, 및 169~200의 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[1361] 이 중, 해마 위축의 유무를 검사하기 위한 마커로서 신규로 발견된 miRNA는 서열번호 70, 72~107로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

[1362] [표 5]

서열 번호	유전자명	P값	해마 비위축군에 대한 해마 위축군의 차분 (Fold change)
70	hsa-miR-6749-5p	0.029	-0.43
72	hsa-miR-6893-5p	0.043	0.59
73	hsa-miR-6085	0.051	-0.79
74	hsa-miR-4787-5p	0.656	-4.03
75	hsa-miR-149-3p	0.508	-3.67
76	hsa-miR-7704	0.523	-3.09
77	hsa-miR-6125	0.197	-3.00
78	hsa-miR-6090	0.647	-2.82
79	hsa-miR-3197	0.746	-2.45
80	hsa-miR-6850-5p	0.652	-2.39
81	hsa-miR-4467	0.768	-2.34
82	hsa-miR-6885-5p	0.915	-2.33
83	hsa-miR-6803-5p	0.666	-2.31
84	hsa-miR-6798-5p	0.800	-2.28
85	hsa-miR-6780b-5p	0.798	-2.19
86	hsa-miR-6768-5p	0.477	2.08
87	hsa-miR-5100	0.551	-1.92
88	hsa-miR-6724-5p	0.164	-1.75
89	hsa-miR-6879-5p	0.158	-1.73
90	hsa-miR-7108-5p	0.178	-1.66
91	hsa-miR-4649-5p	0.365	-1.65
92	hsa-miR-4739	0.276	-1.60
93	hsa-miR-6089	0.727	-1.57
94	hsa-miR-1908-5p	0.810	-1.48
95	hsa-miR-4516	0.602	-1.41
96	hsa-miR-2861	0.579	1.41
97	hsa-miR-4492	0.926	-1.37
98	hsa-miR-4294	0.732	-1.25
99	hsa-miR-6791-5p	0.795	-0.75
100	hsa-miR-1469	0.952	-0.68
101	hsa-miR-6752-5p	0.462	-0.62
102	hsa-miR-4730	0.819	0.47

[1363]

103	hsa-miR-6126	0.430	0.42
104	hsa-miR-6869-5p	0.182	-0.38
105	hsa-miR-1268a	0.591	-0.37
106	hsa-miR-6799-5p	0.282	0.26
107	hsa-miR-8069	0.474	-0.24
169	hsa-miR-6726-5p	0.068	-1.18
170	hsa-miR-3665	0.384	-3.99
171	hsa-miR-638	0.938	-3.82
172	hsa-miR-762	0.477	-3.39
173	hsa-miR-4466	0.786	-3.07
174	hsa-miR-3940-5p	0.224	-2.87
175	hsa-miR-1237-5p	0.289	-2.72
176	hsa-miR-575	0.380	-2.59
177	hsa-miR-3656	0.212	-2.50
178	hsa-miR-4488	0.348	-2.42
179	hsa-miR-4281	0.443	-2.34
180	hsa-miR-6781-5p	0.272	-2.33
181	hsa-miR-4532	0.802	-2.22
182	hsa-miR-4665-5p	0.381	2.16
183	hsa-miR-6816-5p	0.191	-2.12
184	hsa-miR-4508	0.780	-2.00
185	hsa-miR-6784-5p	0.442	-1.70
186	hsa-miR-6786-5p	0.756	-1.68
187	hsa-miR-4741	0.513	-1.66
188	hsa-miR-1343-5p	0.819	1.55
189	hsa-miR-1227-5p	0.380	-1.53
190	hsa-miR-4734	0.195	-1.52
191	hsa-miR-3960	0.349	-1.48
192	hsa-miR-128-2-5p	0.778	-1.31
193	hsa-miR-6743-5p	0.426	1.25
194	hsa-miR-663a	0.186	0.79
195	hsa-miR-6729-5p	0.840	-0.72
196	hsa-miR-1915-3p	0.475	0.70
197	hsa-miR-1268b	0.522	-0.63
198	hsa-miR-4651	0.857	-0.45
199	hsa-miR-3178	0.657	-0.43
200	hsa-miR-4463	0.864	-0.22

[1364]

[1365] (4) 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.38% 이하인 해마 위축군 4와 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.86% 이상인 해마 비위축군 4의 비교

[1366] 해마 위축도가 보다 극단적으로 상이한 2군을 비교함으로써 실시예 2-(3)을 심화시킨 해석을 행했다. 역치를 극단적으로 낮게 설정한 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.38% 이하인 해마 위축군 4(5검체)와, 역치를 극단적으로 높게 설정한 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.86% 이상인 해마 비위축군 4(5검체)의 2군 간에서 비교를 행했다.

[1367] 실시예 2-(1)~2-(3)과 마찬가지로 2군 간의 비교에서 P값이 0.1 미만이 되거나 또는 Fold Change의 절대값이 0.2 이상이 되는 miRNA/유전자를 선택하고, 결과를 표 6에 기재했다.

[1368] 이렇게 해서 실시예 2-(1)~2-(3)에서 선택된 miRNA/유전자에 추가하여 새롭게 hsa-miR-3621 및 hsa-miR-4763-3p가 선택되었다. 이들에 대응하는 miRNA는 각각 서열번호 108, 109의 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이며, 해마 위축의 유무를 검사하기 위한 마커(해마 위축 마커)로서 신규로 발견되었다.

[1369] [표 6]

서열번호	유전자명	P값	해마 비위축군에 대한 해마 위축군의 차분 (Fold change)
108	hsa-miR-3621	0.00430	0.29
109	hsa-miR-4763-3p	0.263	0.23

[1370]

[1371] 이상의 서열번호 1~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 모든 폴리뉴클레오티드는 각각 단독으로 해마가 위축되어 있는 피험자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자를 판별 가능한 마커이다.

[1372] [실시예 3]

[1373] <소수(2~5종)의 miRNA 마커의 조합에 의한 해마 위축 환자의 판별(로지스틱 회귀 분석에 의한 판별)>

[1374] 본 실시예에서는 2~5종의 miRNA 마커로 이루어지는 조합에 대해서 판별식을 작성한 후에 독립 검증 검체군(표 7)에 있어서 판별 성능을 평가하고, 성능이 높은 판별식에 사용할 수 있는 miRNA/유전자를 추출함으로써 해마 위축을 검출 가능한 miRNA 마커의 조합을 취득했다.

[1375] 보다 구체적으로는 실시예 2-(3)에서 사용한 해마 위축군 3(전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.57% 이하인 88검체)과, 해마 비위축군 3(전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.68% 이상인 88검체)을 사용하여 해마 위축도를 판별 가능한 miRNA 마커를 탐색했다. 이 중, 해마 위축군과 해마 비위축군 각각에 있어서 73검체를 학습·교차 검증 검체군으로, 나머지의 15검체를 독립 검증 검체군으로 나누었다(표 7).

[1376] [표 7]

피험자형	전체 검체	학습·교차 검증 검체군	독립 검증 검체군
해마 위축군	88	73	15
해마 비위축군	88	73	15
합계	176	146	30

[1377]

[1378] 학습·교차 검증 검체군에 대해서는 추가로 검체를 해마 위축군과 해마 비위축군의 양쪽을 각각 3분할하고, 분할한 3분의 2를 학습 검체군(학습군), 3분의 1을 교차 검증 검체군(교차 검증군)이라고 했다. 교차 검증 검체군은 3회 바꿔 넣고, 교차 검증 검체군을 바꿔 넣을 때마다 학습 검체군을 사용하여 판별식 구축을 행했다. 또한, 분할 방법은 10회 변경했다.

[1379] 2~5종의 miRNA 마커로 이루어지는 조합에 대해서 학습 검체군을 사용하여 LASSO법에 의한 로지스틱 회귀 분석을 행하고, 해마 위축을 판별하는 판별식을 구축했다. 구축한 판별식 중, 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에 있어서의 곡선하 면적(AUC; Area Under the Curve)이 0.8 이상인 판별식에 포함되는 miRNA 마커의 조합(서열번호로 나타낸다)과, 산출한 각 군에 있어서의 AUC, 감도, 및 특이도를 표 8에 나타냈다. 마커수 2종의 경우, 서열번호 110 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것이며, 학습·교차 검증 검체군에서 설정한 양 군(해마 위축군, 해마 비위축군)을 판별하는 역치(0.5)를 사용해서 해마 위축의 적중률을 산출한 결과, 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.862, 감도 80.0%, 특이도 86.7%가 얻어졌다. 마커수 3종의 경우, 예를 들면 서열번호 1, 110, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것이며, 마찬가지로 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.898, 감도 73.3%, 특이도 93.3%가 얻어졌다. 마커수 4종의 경우, 예를 들면 서열번호 1, 110, 114, 및 135로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것이며, 마찬가지로 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.92, 감도 80.0%, 특이도 86.7%가 얻어졌다. 마커수 5종의 경우, 예를 들면 서열번호 1, 110, 114, 127, 및 135로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것이며, 마찬가지로 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.902, 감도 86.7%, 특이도 73.3%가 얻어졌다.

[1380] [표 8]

마커수	서열번호	학습 · 교차 검증 검체군			독립 검증 검체군		
		AUC	감도 (%)	특이도 (%)	AUC	감도 (%)	특이도 (%)
2	110_114	0.826	72.0	72.0	0.862	80.0	86.7
3	110_114_1	0.828	64.0	83.3	0.898	73.3	93.3
	110_114_135	0.861	68.0	80.0	0.876	73.3	86.7
	110_114_155	0.825	87.5	52.0	0.867	86.7	66.7
	110_114_137	0.812	83.3	66.7	0.867	86.7	86.7
4	110_114_155_135	0.878	76.0	84.0	0.853	73.3	80.0
	110_114_137_111	0.845	79.2	79.2	0.876	86.7	86.7
	110_114_155_2	0.833	83.3	64.0	0.822	80.0	80.0
	110_114_142_2	0.824	80.0	72.0	0.876	80.0	86.7
	110_114_1_149	0.82	72.0	75.0	0.889	80.0	86.7
	110_114_1_135	0.812	79.2	66.7	0.92	80.0	86.7
	110_114_155_68	0.809	50.0	83.3	0.818	66.7	86.7
	110_114_2_135	0.804	62.5	70.8	0.88	73.3	86.7
5	110_114_155_135_2	0.888	80.0	80.0	0.844	66.7	86.7
	110_114_155_137_2	0.852	83.3	64.0	0.84	66.7	80.0
	110_114_3_2_142	0.826	80.0	76.0	0.88	80.0	80.0
	110_114_142_135_3	0.822	66.7	80.0	0.88	73.3	86.7
	110_114_127_1_149	0.815	72.0	70.8	0.889	86.7	86.7
	110_114_127_1_135	0.814	75.0	70.8	0.902	86.7	73.3
	110_114_155_68_152	0.809	54.2	87.5	0.853	60.0	86.7
	110_114_68_135_2	0.809	66.7	83.3	0.88	73.3	86.7
	110_114_142_1_2	0.808	76.0	75.0	0.893	73.3	86.7

[1381]

[1382] 이상으로부터 적어도 서열번호 1~3, 68, 110, 111, 114, 127, 135, 137, 142, 149, 152, 및 155로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드는 이들을 2종 이상 조합했을 때 해마가 위축되어 있는 피험자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자를 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

[1383] [실시예 4]

[1384] <소수(5, 6종)의 miRNA 마커의 조합에 의한 해마 위축 환자의 판별(피셔의 판별 분석에 의한 판별)>

[1385] 실시예 3에서는 LASSO법에 의해 2~5종의 miRNA 마커로 이루어지는 조합에 대해서 판별식을 작성했지만, 2군의 판별 성능을 보다 향상시키기 위해서 본 실시예에서는 피셔의 판별 분석을 사용하여 판별을 행했다.

[1386] 이하의 실시예 4-(1) 및 4-(2)에서는 실시예 2-(1)에서 사용한 해마 위축군 1(전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.60% 이하인 132검체)과 해마 비위축군(전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.64% 이상인 132검체)을 사용하여 해마 위축도를 판별 가능한 miRNA 마커를 탐색했다. 이 중, 해마 위축군과 해마 비위축군 각각에 있어서 전체의 6분의 5인 110검체를 학습 · 교차 검증 검체군으로, 나머지의 6분의 1인 22검체를 독립 검증 검체군으로 나누었다(표 9).

[1387] [표 9]

피험체형	전체 검체	실시예 4	
		학습 · 교차 검증 검체군	독립 검증 검체군
해마 위축군	132	110	22
해마 비위축군	132	110	22
합계	264	220	44

[1388]

[1389] 학습·교차 검증 검체군의 학습 검체군과 교차 검증 검체군으로의 분할·판별식 구축을 실시예 3과 마찬가지로 실시했다.

[1390] (1) 마커 5종을 사용한 경우

[1391] 상기 학습·교차 검증 검체군을 사용하여 LASSO법에 의해 miRNA 발현량의 상관성이 높은 유사 마커를 제외한 후에 P값 상위 20종의 miRNA 마커를 선택했다. 이 20종 중 5종의 miRNA의 조합을 전부 한 번에 사용해서 피셔 판별 방법에 의해 해마가 위축되어 있는지의 여부를 판별하는 판별식을 구축했다. 학습·교차 검증 검체군에서 구축한 판별식의 판별 성능을 평가하기 위해서 정밀도, 감도, 및 특이도를 산출하고, 또한 독립 검증 검체군을 사용하여 그 판별식의 판별 성능을 검증했다.

[1392] 구축한 판별식 중 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에 있어서의 AUC가 0.8 이상인 판별식에 포함되는 miRNA 마커의 조합(서열번호로 나타낸다)과, 산출한 각 군에 있어서의 AUC, 감도, 및 특이도를 표 10에 나타냈다. 마커수 5종의 경우, 예를 들면 학습·교차 검증 검체군에 있어서의 서열번호 1, 110, 114, 125, 및 126으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것으로서 그들 을 사용하여 구축한 판별식은 해마 위축군과 해마 비위축군을 판별하는 판별 득점의 역치를 0(제로)으로 설정하고 있으며, 이 식을 사용하여 해마 위축의 적중률을 산출하면 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.855, 감도 80.0%, 특이도 80.0%가 얻어졌다.

[1393] (2) 마커 6종을 사용한 경우

[1394] 또한, 마커수를 6종으로 증가시켰을 경우에 판별식의 판별 성능이 향상되는지 검증했다. 상기 학습·교차 검증 검체군을 사용하여 LASSO법에 의해 miRNA 발현량의 상관성이 높은 유사 마커를 제외한 후에 P값 상위 40종의 miRNA 마커를 선택했다. 그 외에는 실시예 4-(1)과 마찬가지로 행했다.

[1395] 구축한 판별식 중 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에 있어서의 AUC가 0.8 이상인 판별식에 포함되는 miRNA 마커의 조합(서열번호로 나타낸다)과, 산출한 각 군에 있어서의 AUC, 감도, 및 특이도를 표 10에 나타냈다. 마커수 6종의 경우, 예를 들면 학습·교차 검증 검체군에 있어서의 서열번호 26, 66, 110, 112, 114, 및 165로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것으로서 그들을 사용해서 구축한 판별식은 해마 위축군과 해마 비위축군을 판별하는 판별 득점의 역치를 0(제로)으로 설정하고 있으며, 이 식을 사용하여 해마 위축의 적중률을 산출한 결과, 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.945, 감도 80.0%, 특이도 95.0%가 얻어졌다.

[1396] [표 10]

[1397]

마커수	서열번호	학습·교차 검증 검체군			독립 검증 검체군		
		AUC	감도 (%)	특이도 (%)	AUC	감도 (%)	특이도 (%)
5	127_1_162_114_110	0.802	75.0	70.0	0.812	75.0	75.0
	1_126_125_114_110	0.818	75.0	70.0	0.855	80.0	80.0
6	66_110_165_65_166_164	0.942	85.0	85.0	0.898	70.0	90.0
	66_110_165_26_112_114	0.902	75.0	95.0	0.945	80.0	95.0
	1_110_165_65_164_71	0.935	85.0	95.0	0.92	60.0	100.0

[1398] 이상으로부터 적어도 서열번호 1, 26, 65, 66, 71, 110, 112, 114, 125~127, 162, 164~166으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드는 이들을 5종 이상 조합했을 때 해마가 위축되어 있는 피험자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자를 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

[1399] [실시예 5]

[1400] <5종 이상의 miRNA 마커와 해마 위축 관련 인자의 조합을 사용한 해마 위축 환자의 판별(로지스틱 회귀 분석에 의한 판별)>

[1401] 본 실시예에서는 판별에 사용하는 마커수를 한정하지 않을 경우의 베리에이션을 검토하는 것을 목적으로 해서 LASSO법을 사용한 로지스틱 회귀 분석을 행했다. 또한, 해마 위축 관련 인자로서 연령, 성별, 및 ApoE4 알레르 수를 설명 변수로서 판별식에 추가함으로써 판별 성능의 향상을 검토했다.

[1402] 실시예 4와 동일한 검체를 표 9와 마찬가지의 검체군 및 검체수로 나누어 사용했다. 단, 학습·교차 검증 검체

군과 독립 검증 검체군으로의 분할 나누기는 검체를 랜덤으로 바꿔 넣어 30가지 행했다. 실시예 2에서 해석 대상으로 한 210종의 miRNA의 발현량 측정값 및 피험자의 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 설명 변수로서 LASSO법을 사용한 로지스틱 회귀 분석을 행하고, 해마가 위축되어 있는지의 여부를 판별하는 판별식을 구축했다. 구축한 판별식은 학습·교차 검증 검체군을 사용하여 정밀도, 감도, 및 특이도를 산출해 판별 성능을 평가한 것에 추가하여 독립 검증 검체군을 사용하여 판별 성능을 더 검증했다.

[1403] 구축한 판별식 중 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에 있어서의 AUC가 0.9 이상인 판별식에 포함되는 miRNA 마커의 조합(서열번호로 나타낸다)과, 산출한 각 군에 있어서의 AUC, 감도, 특이도를 표 11에 나타냈다. 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 설명 변수로서 사용했을 경우, 예를 들면 학습·교차 검증 검체군에 있어서의 서열번호 179, 155, 142, 188, 127, 146, 1, 189, 110, 4, 200, 193, 175, 118, 63, 152, 111, 180, 39, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것이며, 그들을 사용하여 구축한 판별식은 해마 위축군과 해마 비위축군을 판별하는 판별 득점의 역치를 0(제로)으로 설정하고 있으며, 이 식을 사용하여 해마 위축의 적중률을 산출한 결과, 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 0.986, 감도 86.4%, 특이도 95.5%가 얻어졌다.

[1404] [표 11]

마커수	서열번호	학습·교차 검증 검체군			독립 검증 검체군			해마 위축 관련 인자
		AUC	감도 (%)	특이도 (%)	AUC	감도 (%)	특이도 (%)	
20	155_87_188_127_85_5_1_110_193_175_118_152_133_39_159_149_150_114	0.922	88.9	81.1	0.909	81.8	86.4	연령, ApoE4 알레르수
21	115_188_127_85_1_16_110_41_24_200_26_193_175_108_152_113_39_159_114	0.925	89.2	78.4	0.911	72.7	95.5	연령, ApoE4 알레르수
21	155_188_127_146_5_1_16_110_200_101_193_175_145_125_152_111_39_114	0.903	89.2	81.1	0.913	86.4	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_87_188_127_85_1_183_196_14_189_110_24_101_193_175_118_178_152_39_150_114	0.91	81.1	86.1	0.938	81.8	90.9	연령, ApoE4 알레르수
23	179_155_142_188_127_146_1_189_110_4_200_193_175_118_63_152_111_180_39_114	0.908	91.7	80.6	0.986	86.4	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	87_188_127_85_5_1_16_196_14_38_110_4_200_193_175_109_145_152_39_159_149_114	0.947	83.8	94.6	0.932	81.8	86.4	연령, ApoE4 알레르수
25	155_87_142_188_127_85_5_1_189_154_110_41_193_175_167_10_152_111_133_39_171_150_114	0.912	89.2	78.4	0.911	86.4	86.4	연령, ApoE4 알레르수
25	179_188_127_5_16_154_110_193_175_118_100_109_10_88_152_39_91_159_149_82_104_182_114	0.939	91.9	70.3	0.901	81.8	81.8	연령, ApoE4 알레르수
25	155_188_127_1_183_187_110_185_86_193_175_109_145_88_3_120_152_133_39_149_182_114	0.924	81.1	89.2	0.926	81.8	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_87_142_188_127_85_1_16_110_26_193_175_118_97_174_152_111_133_113_39_159_114	0.932	89.2	91.7	0.903	86.4	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_87_188_127_1_110_9_24_200_193_43_109_145_125_178_135_174_152_133_39_91_149_182_114	0.908	77.8	75.7	0.932	86.4	86.4	연령, ApoE4 알레르수

[1405]

26	155_87_127_5_1_198_189_110_41_200_193_175_75_31_109_59_174_152_111_133_113_39_91_114	0.914	80.6	86.5	0.903	90.9	81.8	연령, ApoE4 알레르수
26	155_87_188_127_5_1_16_187_110_176_193_175_145_125_88_152_89_141_133_39_149_150_114	0.901	81.1	75.7	0.924	81.8	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	179_95_188_127_85_5_129_16_196_154_110_200_193_175_118_63_174_108_113_39_91_159_34_114	0.911	62.2	97.2	0.963	90.9	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	155_87_188_127_85_5_1_16_196_198_38_110_24_200_193_88_96_152_111_39_159_149_182_114	0.915	83.3	91.9	0.913	77.3	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	179_121_155_87_188_127_5_187_14_189_194_110_58_200_193_118_145_125_59_152_111_113_39_159_149_114	0.941	91.7	78.4	0.919	81.8	86.4	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_87_188_127_1_189_67_110_4_176_193_75_145_125_88_59_108_152_111_39_159_149_182_114_23	0.917	80.6	80.6	0.913	81.8	90.9	연령, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_168_188_196_189_110_41_4_24_58_101_193_175_145_152_111_113_39_91_61_51_55_182_114	0.91	73.0	94.6	0.921	77.3	95.5	연령, ApoE4 알레르수
28	155_87_188_127_85_1_16_84_187_110_4_26_193_175_118_109_88_108_152_111_39_159_149_182_114	0.908	83.8	86.1	0.907	77.3	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	179_155_132_168_188_127_5_1_14_189_110_124_4_24_200_193_175_97_145_174_108_152_133_39_114	0.927	89.2	72.2	0.907	90.9	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	142_188_85_146_1_196_187_189_110_58_101_193_175_25_105_54_120_152_111_113_39_91_159_149_61_182_114	0.918	86.1	83.8	0.934	95.5	63.6	연령, ApoE4 알레르수
29	121_155_95_188_127_80_198_189_110_200_101_193_175_75_145_88_120_152_133_39_91_149_34_171_140_150_114	0.911	83.8	81.1	0.924	90.9	81.8	연령, ApoE4 알레르수

[1406]

[1407]

29	155_188_127_85_1_16_196_84_53_189_110_4_68_101_193_145_178_54_108_152_111_133_39_159_182_114	0.944	86.1	91.9	0.909	77.3	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_115_155_137_188_127_5_1_196_35_187_110_193_175_118_97_178_48_37_152_133_39_91_149_182_114	0.938	86.5	83.3	0.901	77.3	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	155_87_188_127_85_1_16_196_187_110_24_200_185_101_175_118_192_145_88_54_108_152_133_39_91_149_182_114	0.921	81.1	89.2	0.94	86.4	90.9	연령, ApoE4 알레르수
30	115_155_87_188_127_146_5_16_161_53_198_110_143_148_193_175_25_100_109_97_48_108_152_133_39_149_114	0.915	91.9	78.4	0.905	72.7	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_87_142_188_85_1_16_196_53_110_9_41_4_185_193_175_97_135_174_73_152_111_133_113_39_149_55_182_114	0.908	88.9	78.4	0.917	86.4	81.8	연령, ApoE4 알레르수
31	121_155_188_127_85_1_16_198_189_110_4_86_101_193_75_199_145_108_152_111_113_39_7_91_159_149_182_114	0.954	83.3	89.2	0.911	86.4	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_142_188_127_5_129_16_14_154_110_153_193_175_118_75_109_169_97_21_10_59_152_111_133_39_149_18_114	0.904	91.7	78.4	0.905	81.8	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
32	179_155_188_127_5_196_187_14_189_154_38_110_101_175_118_25_100_174_120_108_152_133_39_91_159_149_82_104_182_114	0.954	88.9	83.8	0.911	72.7	95.5	연령, ApoE4 알레르수
32	155_188_127_79_16_198_110_68_200_102_193_175_43_100_109_167_10_59_191_152_111_133_39_159_149_82_55_182_114	0.903	86.5	75.7	0.911	90.9	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
32	155_95_87_188_127_85_1_196_198_187_189_110_200_193_175_192_109_97_145_125_59_152_133_113_39_159_149_150_114	0.925	81.1	83.3	0.903	81.8	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수

33	121_155_188_127_1_198_187_189_154_110_193_175_118_31_109_145_59_54_174_108_152_133_113_39_91_159_149_2_55_182_114	0.957	81.1	94.6	0.907	68.2	90.9	연령, ApoE4 알레르수
33	121_155_87_188_127_85_1_79_16_196_187_110_176_24_101_193_175_109_199_145_178_88_152_111_133_39_149_150_182_114_23	0.914	80.6	83.8	0.917	81.8	77.3	연령, ApoE4 알레르수
33	155_188_127_1_196_189_110_32_41_143_185_193_175_97_145_178_54_174_108_152_111_133_39_91_149_61_18_55_182_114	0.937	89.2	80.6	0.959	81.8	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	121_155_95_188_127_196_53_187_189_194_110_128_101_193_175_25_109_97_145_174_152_111_113_39_91_159_149_104_182_114	0.923	83.8	91.9	0.919	81.8	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	155_137_168_188_127_16_196_187_154_110_6_44_9_200_148_101_193_175_109_145_178_48_152_133_113_39_77_55_182_114	0.901	75.7	86.5	0.901	77.3	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	155_87_188_127_85_1_16_196_84_17_14_110_176_24_200_193_175_75_109_97_145_174_108_152_141_39_159_149_182_114	0.907	70.3	86.5	0.926	68.2	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	155_87_188_127_85_1_16_196_14_110_176_185_193_175_118_109_199_145_48_108_152_141_133_39_159_149_55_182_114_23	0.93	86.5	91.9	0.955	86.4	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	179_121_155_95_188_127_85_1_129_196_187_110_176_193_175_31_145_178_48_88_47_54_174_120_108_133_39_91_149_114	0.936	86.5	88.9	0.905	77.3	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	179_115_155_87_188_127_85_146_5_1_45_84_187_189_110_128_56_200_185_86_193_175_118_145_48_59_152_113_39_159_149_114	0.953	86.1	91.9	0.917	77.3	81.8	연령, ApoE4 알레르수
34	179_95_142_188_127_5_1_129_16_187_110_193_175_118_100_109_97_125_63_92_152_133_180_39_91_159_149_104_171_150_182_114	0.903	77.8	81.1	0.928	81.8	90.9	연령, ApoE4 알레르수

[1408]

34	155_137_142_188_127_85_196_189_110_136_41_143_148_193_175_118_199_97_145_178_88_117_108_133_39_91_159_149_18_182_114	0.928	81.1	83.3	0.917	68.2	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	13_155_137_87_188_127_85_196_187_110_136_41_24_200_101_193_175_118_97_145_48_152_111_133_113_39_91_149_55_182_114	0.936	81.1	94.6	0.905	72.7	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	155_188_127_85_5_1_79_84_187_67_110_41_176_175_118_109_97_145_54_108_152_111_133_113_39_91_159_149_171_182_114	0.963	86.5	91.9	0.915	72.7	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	155_87_188_127_85_146_1_16_196_187_14_110_200_26_101_193_175_97_145_48_120_108_152_141_111_39_159_149_77_182_114	0.925	86.5	86.5	0.921	81.8	72.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	155_168_188_127_85_5_1_16_196_84_187_189_110_128_136_176_200_193_175_118_109_145_125_152_89_133_39_149_46_182_114	0.955	83.3	94.6	0.903	72.7	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	179_121_115_155_188_127_1_16_196_161_84_67_110_124_4_176_24_148_193_175_109_145_176_48_117_152_39_159_149_182_114	0.92	89.2	86.1	0.946	81.8	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	115_95_87_186_127_85_5_1_16_196_198_187_110_176_101_193_175_118_109_97_125_178_120_108_152_141_39_159_149_182_114	0.9	78.4	81.1	0.961	77.3	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	179_87_188_127_85_30_1_84_198_187_110_193_175_109_145_125_54_174_120_163_152_133_113_39_91_159_149_82_55_182_114	0.955	86.5	91.9	0.911	81.8	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	115_155_137_168_188_127_5_1_79_196_187_189_194_110_136_193_175_118_109_199_145_88_152_133_39_91_149_18_46_182_114	0.911	73.0	97.2	0.95	72.7	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1409]

[1410]

35	121_155_188_127_85_1_196_187_110_176_24_200_26_101_193_175_118_25_100_169_145_125_178_54_92_152_111_113_39_91_159_55_114	0.95	86.1	91.9	0.94	86.4	86.4	연령, ApoE4 알레르수
35	155_95_188_127_85_1_16_196_187_189_110_136_176_69_101_193_175_118_25_75_109_97_167_145_108_152_111_39_159_149_171_182_114	0.924	83.8	83.8	0.926	86.4	86.4	연령, ApoE4 알레르수
35	121_115_155_168_188_127_85_5_1_84_198_187_14_189_110_193_109_97_145_54_120_152_111_113_39_91_159_149_104_150_182_114_12	0.914	78.4	89.2	0.901	81.8	86.4	연령, ApoE4 알레르수
35	155_188_127_85_146_5_1_80_183_196_189_110_177_193_175_109_169_97_167_145_59_174_152_111_133_39_91_149_82_103_52_114	0.935	91.9	83.3	0.936	86.4	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
35	121_168_188_127_85_16_45_198_187_189_110_4_176_200_148_86_193_175_97_145_125_174_152_113_39_91_159_149_70_82_182_114	0.962	91.7	91.9	0.915	90.9	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
35	121_155_188_127_85_5_1_129_187_194_110_176_24_86_26_193_118_100_125_54_174_120_152_133_39_91_149_104_171_150_182_114	0.908	83.3	83.8	0.915	81.8	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
36	155_142_188_127_85_1_80_183_196_187_110_124_200_101_193_25_97_145_125_59_54_174_120_108_152_133_39_91_159_82_104_61_150_114	0.924	89.2	86.1	0.957	86.4	90.9	연령, ApoE4 알레르수
36	121_155_95_87_188_127_85_16_196_187_194_110_136_176_200_185_101_193_175_109_145_59_108_152_111_113_39_91_159_149_46_55_182_114	0.902	86.1	83.8	0.903	77.3	86.4	연령, ApoE4 알레르수

36	155_87_142_188_127_85_146_5_1_16_45_196_67_110_101_193_175_118_25_109_145_178_63_54_174_108_152_39_91_159_149_55_182_114	0.944	86.5	91.9	0.946	68.2	86.4	연령, ApoE4 알레르수
36	155_188_127_85_5_1_138_196_84_187_110_24_148_177_101_193_175_100_145_178_88_54_71_152_133_39_91_149_82_61_51_55_182_114	0.938	86.5	88.9	0.907	81.8	90.9	연령, ApoE4 알레르수
36	115_155_87_188_188_127_85_1_16_196_187_110_124_41_176_24_148_153_193_175_109_145_10_88_59_120_152_133_39_91_149_2_104_182_114	0.902	83.8	77.8	0.917	81.8	81.8	연령,
36	87_188_127_1_79_183_196_187_189_110_6_32_24_148_86_193_175_118_100_109_88_135_108_92_152_111_113_39_149_55_150_182_114	0.9	91.9	73.0	0.901	81.8	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
36	121_155_142_188_127_85_1_16_172_53_187_110_101_193_118_75_109_199_97_145_125_63_88_54_152_42_39_159_149_82_55_114_23	0.901	83.8	83.8	0.932	86.4	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
36	155_188_127_85_146_5_1_196_84_187_110_200_193_175_118_75_97_145_125_178_59_54_106_163_152_133_39_91_159_82_34_182_114	0.934	88.9	81.1	0.965	81.8	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
36	121_95_188_127_85_5_79_84_187_189_110_4_193_175_119_25_97_145_10_88_108_152_111_133_113_39_91_159_149_171_150_182_114	0.913	81.1	83.3	0.905	81.8	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
36	115_155_188_127_85_1_16_196_161_187_189_110_176_24_101_193_175_118_31_199_145_48_54_152_111_133_39_149_82_104_51_182_114	0.947	83.8	91.7	0.903	72.7	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1411]

36	179_13_155_87_188_127_85_1_79_183_189_110_81_24_193_175_199_167_125_88_59_174_108_152_111_113_39_159_149_70_150_114_23	0.904	81.1	86.1	0.907	77.3	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
37	155_87_188_127_85_1_16_196_161_84_187_14_38_124_109_145_178_48_54_96_174_120_108_152_141_39_91_159_149_82_77_55_182_93_114	0.912	83.8	86.5	0.928	90.9	81.8	연령, ApoE4 알레르수
37	155_87_168_188_127_85_1_196_187_110_136_24_200_148_193_175_118_109_178_120_108_152_111_133_39_91_159_149_82_171_18_55_182_114	0.951	83.8	89.2	0.94	72.7	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
37	155_87_142_188_127_85_80_161_84_187_189_194_110_101_193_175_25_199_97_145_120_152_111_133_39_91_159_149_103_77_184_182_114_23	0.905	75.7	86.1	0.901	95.5	72.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
37	155_95_87_188_85_5_1_196_84_53_187_110_90_176_148_193_175_118_25_145_48_88_96_174_108_152_133_39_91_149_171_55_182_114	0.932	78.4	77.8	0.911	77.3	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
37	155_95_188_127_85_146_1_45_196_187_189_194_110_128_68_200_86_177_101_193_175_118_109_199_37_92_152_133_39_159_149_104_182_114	0.914	83.8	94.6	0.932	77.3	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
37	121_155_95_168_188_127_5_16_196_172_53_187_14_189_38_67_110_68_193_175_145_178_174_152_133_39_91_159_149_82_20_182_114_12	0.936	81.1	91.7	0.928	77.3	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
38	95_188_127_85_1_16_196_161_14_110_32_24_175_118_100_109_97_145_178_10_59_54_108_92_111_133_180_113_39_91_159_149_184_182_114_40	0.909	81.1	86.5	0.934	86.4	81.8	연령, ApoE4 알레르수

[1412]

38	155_95_87_142_188_127_85_5_1_196_84_198_187_110_41_68_200_177_101_193_175_118_25_109_97_145_152_111_133_113_39_159_149_55_182_114	0.936	81.1	86.5	0.919	77.3	90.9	연령, ApoE4 알레르수
38	121_155_188_127_85_1_79_16_196_187_189_110_124_193_175_75_169_97_145_178_21_63_54_108_71_152_111_133_39_91_159_149_55_114_23	0.941	83.8	91.7	0.977	86.4	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
38	121_155_188_127_85_5_1_79_160_84_187_14_110_32_176_200_193_175_118_109_97_145_178_63_10_88_152_111_133_39_91_149_77_182_114	0.944	86.5	91.9	0.919	90.9	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
38	13_155_87_168_188_127_85_196_187_189_194_110_78_24_200_177_101_193_175_118_109_125_174_108_73_152_111_133_39_159_149_171_52_182_114	0.929	75.7	94.4	0.921	68.2	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
39	121_137_142_188_127_85_5_1_196_84_187_189_38_110_4_185_177_101_193_199_145_88_3_174_152_111_133_180_113_39_91_159_149_171_140_182_114	0.917	78.4	91.7	0.903	77.3	90.9	연령, ApoE4 알레르수
39	121_95_188_127_85_5_1_196_187_189_194_110_128_4_26_177_101_193_175_31_109_97_145_62_88_108_152_111_133_39_91_159_149_82_171_182_114	0.918	83.8	86.1	0.955	77.3	95.5	연령, ApoE4 알레르수
39	121_188_127_85_30_1_16_196_187_189_11_154_194_110_58_185_101_193_175_118_25_100_88_54_152_111_180_39_91_159_61_77_20_55_182_114_23	0.912	77.8	89.2	0.93	95.5	63.6	연령, ApoE4 알레르수
39	155_87_188_127_1_138_16_196_187_154_38_110_200_101_193_175_25_100_199_145_178_96_174_92_152_111_133_113_39_91_159_149_82_77_182_114_23	0.911	86.1	86.5	0.963	95.5	81.8	연령, ApoE4 알레르수

[1413]

39	87_142_188_127_85_146_5_1_196_35_189_38_67_110_9_4_177_101_193_175_118_109_145_63_88_54_108_133_39_91_159_149_72_82_51_182_114	0.932	89.2	86.5	0.921	72.7	95.5	연령, ApoE4 알레르수
39	155_137_188_127_1_16_196_161_35_187_189_38_67_110_181_200_148_101_193_175_118_109_145_125_174_120_152_141_111_133_39_91_159_82_55_114	0.921	81.1	86.1	0.965	95.5	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
39	155_132_87_188_127_1_196_161_53_198_187_189_110_181_136_4_176_143_200_26_193_175_75_97_145_54_174_37_163_152_111_39_70_55_182_114	0.91	86.5	75.0	0.905	86.4	68.2	연령, 성별, ApoE4 알레르수
39	179_121_155_188_127_5_1_79_16_196_187_14_67_110_176_24_143_86_175_109_145_48_88_47_54_174_120_152_133_39_91_159_149_82_182_114	0.907	81.1	86.5	0.938	77.3	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
40	121_87_142_188_127_85_45_196_187_189_194_110_176_24_102_86_101_193_118_100_109_145_88_174_108_71_99_152_141_111_133_39_91_159_149_182_114_23	0.944	86.5	91.9	0.903	81.8	86.4	연령, ApoE4 알레르수
40	121_155_87_188_127_1_16_198_187_189_38_67_194_110_4_176_24_200_185_193_175_118_192_109_167_145_125_63_120_108_152_133_180_39_91_159_149_182	0.918	78.4	86.5	0.944	81.8	95.5	연령, ApoE4 알레르수
40	121_115_155_137_168_188_127_85_1_79_138_16_196_187_67_110_136_4_101_193_175_118_109_97_145_48_54_120_108_152_133_39_91_159_149_18_182_114	0.915	81.1	91.9	0.94	81.8	86.4	연령, ApoE4 알레르수
40	137_188_127_85_146_1_16_196_161_189_110_56_58_148_193_175_118_25_100_109_145_178_48_174_120_108_152_141_133_39_91_149_82_77_55_150_114	0.936	86.5	83.8	0.957	81.8	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1414]

40	155_87_168_188_127_85_1_196_84_189_110_124_176_24_200_185_69_175_25_169_145_125_178_96_120_117_108_152_111_133_39_91_159_149_82_182_114	0.944	88.9	91.9	0.932	86.4	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
40	155_95_188_127_85_5_1_16_187_194_110_9_41_4_153_193_175_100_109_145_62_21_48_10_54_152_111_133_39_91_197_159_149_104_171_182_114	0.938	83.8	91.7	0.909	77.3	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
41	87_188_127_85_5_1_80_196_189_154_110_124_78_186_90_177_193_175_118_31_109_97_145_88_59_54_120_108_134_152_111_133_39_91_149_104_140_182_114	0.908	86.5	66.7	0.942	95.5	77.3	연령, ApoE4 알레르수
41	179_155_95_188_127_146_5_129_16_196_84_187_14_189_110_32_68_26_193_175_109_145_178_59_54_174_120_152_133_39_91_149_82_104_61_182_93_114_23	0.904	81.1	83.8	0.911	86.4	81.8	연령, ApoE4 알레르수
41	121_115_155_87_188_127_85_1_80_161_187_14_110_4_24_200_193_109_97_145_125_178_63_54_174_152_111_133_39_91_159_149_70_82_61_55_182_114	0.926	75.0	89.2	0.983	90.9	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
41	155_137_95_87_188_127_85_146_1_196_189_38_194_110_32_176_193_175_118_109_125_178_63_59_54_96_191_174_120_152_141_133_39_91_149_82_55_182_114	0.913	80.6	86.5	0.955	86.4	90.9	연령, 성별,
42	179_155_87_142_188_127_85_1_80_189_110_6_56_185_153_26_193_175_109_62_178_10_88_59_135_54_108_92_152_111_133_180_113_39_91_159_149_150_114_60	0.924	81.1	86.1	0.932	90.9	81.8	연령, ApoE4 알레르수

[1415]

42	179_115_188_127_85_1_79_183_196_53_187_189_194_110_200_185_193_175_119_105_97_145_125_88_54_120_152_113_39_91_116_159_149_34_61_150_182_114_23	0.905	86.1	63.8	0.903	81.8	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
42	87_188_127_85_16_196_84_14_189_67_110_90_24_193_175_43_100_109_145_48_63_10_88_59_54_174_108_152_111_133_39_91_159_149_82_104_61_182_114	0.962	97.3	91.9	0.983	77.3	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
43	155_137_142_188_127_85_5_1_16_196_84_53_187_38_67_110_4_176_24_177_101_193_175_100_109_145_48_88_54_71_152_89_133_39_91_159_149_104_182_93_114	0.925	89.2	81.1	0.93	77.3	95.5	연령, ApoE4 알레르수
44	87_188_127_1_80_183_45_187_189_110_128_4_200_102_26_177_101_193_175_145_178_88_96_174_117_92_152_111_133_39_91_159_149_82_171_51_55_150_182_93_114_12	0.942	83.8	94.4	0.911	86.4	86.4	연령, ApoE4 알레르수
44	121_155_188_127_85_146_196_53_187_189_110_32_56_26_101_193_175_100_109_199_97_145_178_48_63_10_88_59_54_108_152_111_133_39_7_197_159_149_82_182_114	0.935	91.9	80.6	0.955	90.9	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
44	121_155_87_188_127_85_1_80_84_198_187_189_194_110_200_102_86_193_175_118_75_97_145_125_178_88_59_37_92_134_152_111_39_159_149_82_20_51_150_182_114	0.941	81.1	91.9	0.934	86.4	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
44	137_95_87_142_188_127_85_1_79_196_187_189_67_110_136_41_4_24_19_177_101_193_118_100_105_97_48_54_191_174_108_152_111_133_39_159_149_171_18_182_114	0.939	86.1	91.9	0.911	77.3	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1416]

44	95_87_188_127_146_5_196_161_84_187_14_189_154_194_110_128_176_24_68_200_185_193_175_43_109_97_145_178_48_54_174_92_152_113_39_159_149_82_55_114_23	0.916	78.4	89.2	0.915	77.3	77.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
44	121_155_137_87_188_127_85_79_129_16_84_14_189_67_110_124_136_41_176_24_68_185_193_175_109_97_145_178_120_73_152_111_133_113_39_91_159_149_150_182_114	0.917	78.4	86.5	0.919	86.4	72.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
45	155_137_168_188_127_85_1_80_79_183_196_172_84_187_189_110_41_68_185_175_75_100_109_97_145_178_48_98_88_135_54_108_92_73_111_133_39_91_149_82_150_114	0.923	75.7	91.9	0.907	77.3	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
45	13_155_132_87_168_188_127_5_1_196_84_110_6_124_41_90_176_81_24_143_68_200_101_193_175_100_109_169_178_47_174_152_111_133_39_91_149_82_61_18_182_114	0.911	67.6	94.4	0.907	86.4	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수
46	121_115_155_168_142_188_127_85_1_16_196_161_187_14_189_67_110_4_176_200_193_175_25_100_167_145_178_59_54_174_108_152_111_133_113_39_91_159_82_104_182_114_23	0.932	83.3	91.7	0.973	81.8	95.5	연령, 성별, ApoE4 알레르수
46	179_115_142_188_127_146_79_196_161_187_189_194_110_4_68_177_101_193_175_100_109_145_48_59_174_108_99_152_133_113_39_149_70_82_104_140_61_103_77_55_182_114_50	0.909	83.8	83.8	0.909	72.7	86.4	연령, 성별, ApoE4 알레르수
48	13_121_155_132_95_87_168_188_127_1_16_196_84_198_189_38_110_124_4_176_24_200_102_148_185_193_175_25_109_145_125_178_10_59_37_108_141_111_133_39_159_149_82_150_182_114	0.913	83.3	83.8	0.913	86.4	86.4	연령, ApoE4 알레르수

[1417]

48	179_121_95_188_127_85_1_79_16_84_53_198_187_38_194_110_136_78_4_176_193_175_75_100_109_97_145_48_88_59_54_37_152_111_113_39_91_159_149_82_171_46_150_182_114	0.917	83.8	83.3	0.934	86.4	90.9	연령, 성별, ApoE4 알레르수
48	179_115_155_87_168_188_127_85_1_16_196_198_14_110_176_24_143_68_200_193_175_118_109_97_125_178_88_83_59_47_54_120_108_163_111_133_39_91_159_149_82_46_55_182_114	0.942	81.1	86.5	0.94	95.5	81.8	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1418]

[1419] 또한, 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에서의 판별 성능에 대해서 AUC가 0.8 이상인 판별식에 사용되는 miRNA 마커로서 서열번호 1~28, 30~64, 67~73, 75~122, 124, 125, 127~156, 158~163, 167~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드가 선택되고, 이들을 임의로 조합했을 때 해마 위축군과 해마 비위

축군을 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

[1420] 이상에서 적어도 서열번호 1~7, 9~14, 16~21, 23~26, 30~32, 34, 35, 37~48, 50~56, 58~63, 67~73, 75, 77~93, 95~106, 108~111, 113~121, 124, 125, 127~129, 132~138, 140~143, 145, 146, 148~150, 152~155, 159~161, 163, 167~169, 171, 172, 174~189, 191~194, 및 196~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드는 이들을 복수종 조합했을 때 해마가 위축되어 있는 피험자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자를 정밀도 좋게(AUC로 해서 0.9 이상) 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

[1421] [실시예 6]

[1422] <복수의 miRNA 마커와 해마 위축 관련 인자의 조합을 사용했다, 해마 용적이 보다 극단적으로 상이한 2군의 판별(로지스틱 회귀의 판별)>

[1423] 실시예 6에서는 이하의 두개를 목적으로 해서 해석을 행했다:

[1424] 목적 1: 해마 위축도가 실시예 5보다 극단적으로 상이한 2군을 비교함으로써 실시예 5를 심화시킨 해석을 행하는 것,

[1425] 목적 2: 판별식 구축에 있어서 학습, 검증에 사용하는 검체수를 줄였을 경우에도 AUC가 0.9를 초과하는 마커 세트가 얻어지는지 검토를 행하는 것.

[1426] 실시예 3과 동일한 검체, 즉 해마 위축군으로서 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.57% 이하인 88검체와, 해마 비위축군으로서 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율이 0.68% 이상인 88검체를 표 7과 마찬가지로 학습·교차 검증 검체군과 독립 검증 검체군으로 나누었다. 이 학습·교차 검증 검체군과 독립 검증 검체로의 나누기를 검체를 랜덤으로 바꿔 넣어 30회 행했다. 또한, 실시예 3과 마찬가지로 학습·교차 검증 검체군에 대해서 학습 검체군(학습군) 및 교차 검증 검체군으로의 분할을 행했다. 실시예 2에 있어서 해석 대상으로 한 210종의 miRNA의 발현량 측정값 및 피험자의 연령, 성별, 및 ApoE4 알레르수를 설명 변수로서 LASSO법을 사용한 로지스틱 회귀 분석을 행하고, 해마가 위축되어 있는지의 여부를 판별하는 판별식을 구축했다. 구축한 판별식은 학습·교차 검증 검체군을 사용하여 정밀도, 감도, 및 특이도를 산출해 판별 성능을 평가한 것에 추가하여 독립 검체 검증군을 더 사용하여 판별 성능을 검증했다.

[1427] 구축한 판별식 중 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에 있어서의 AUC가 0.9 이상인 판별식에 포함되는 miRNA 마커의 조합(서열번호로 나타낸다)과, 산출한 각 군에 있어서의 AUC, 감도, 특이도를 표 12에 나타냈다. 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 설명 변수로서 사용했을 경우, 예를 들면 학습·교차 검증 검체군에 있어서의 서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 154, 110, 128, 100, 152, 133, 159, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량에 관한 것이며, 그들을 사용하여 구축한 판별식은 해마 위축군과 해마 비위축군을 판별하는 판별 득점의 역치를 0.5로 설정하고 있으며, 이 식을 사용하여 해마 위축의 적중률을 산출한 결과, 독립 검증 검체군에 있어서의 판별 성능으로서 AUC 1.0, 감도 100.0%, 특이도 100.0%가 얻어졌다. 이 분석 결과로서의 판별 득점도(A, B)와 ROC(Receiver Operating Characteristic; 수신자 동작 특성) 곡선(C, D)을 도 2에 나타낸다. 여기에서 판별 득점(스코어; score)은 0~1의 수치를 취하고, 도면 중의 점선(판별 득점 0.5)은 해마가 위축되어 있는지의 여부를 판별하는 판별 경계를 나타낸다. 판별 득점도에 나타낸 판별 득점은 상기 13종의 miRNA(서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 154, 110, 128, 100, 152, 133, 159, 및 114)를 사용해서 작성한 판별식에 각 검체의 miRNA 발현량의 측정값과 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 대입함으로써 산출했다. 도 2A, 도 2B는 얻어진 판별 득점(score)을 세로축으로 하고, 검체군을 가로축으로 해서 나타낸 것이다. ROC 곡선은 miRNA 마커를 사용하여 산출한 감도를 세로축으로 하고, 특이도를 가로축으로 해서 나타냈다(도 2C, 도 2D).

[1428] [표 12]

마커수	서열번호	학습 · 교차 검증 검체군			독립 검증 검체군			해마 위축 관련 인자
		AUC	감도 (%)	특이도 (%)	AUC	감도 (%)	특이도 (%)	
5	110_3_114	0.907	76.0	87.5	0.92	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
5	127_1_110	0.903	83.3	83.3	0.947	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
6	1_110_3_114	0.933	62.5	100.0	0.92	73.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
7	137_1_110_111_114	0.948	91.7	83.3	0.987	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
7	188_5_110_3_114	0.901	84.0	92.0	0.96	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
8	137_127_5_110_145_152_114	0.902	87.5	88.0	0.907	66.7	86.7	연령,
9	155_142_110_68_3_71_114	0.922	76.0	87.5	0.92	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
9	155_127_5_1_154_110	0.9	84.0	79.2	0.902	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
10	155_87_1_154_110_73_133_149_114	0.905	79.2	92.0	0.902	80.0	93.3	연령,
10	30_1_110_128_145_3_159_114	0.907	68.0	87.5	0.92	73.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
10	127_5_1_154_110_3_73_114	0.9	87.5	84.0	0.902	80.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
11	155_5_1_110_100_145_54_133_114	0.93	80.0	91.7	0.92	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
11	188_5_1_38_110_152_133_159_114	0.922	83.3	83.3	0.907	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
12	155_1_110_100_145_54_152_133_159_114	0.927	87.5	83.3	1	100.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수

[1429]

[1430]

13	155_188_127_110_145_3_152_180_159_114	0.936	70.8	100.0	0.978	73.3	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
13	137_188_127_5_1_110_145_3_152_180_114	0.923	76.0	100.0	0.907	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
14	155_188_1_110_75_3_71_152_133_159_149_114	0.955	91.7	79.2	0.92	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
14	179_121_137_5_1_183_110_185_3_54_152_114	0.913	79.2	100.0	0.916	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
14	155_188_127_30_5_1_53_110_109_145_152_159	0.947	76.0	92.0	0.92	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
15	155_87_188_127_110_68_185_100_145_152_180_114	0.915	84.0	95.8	0.973	73.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
15	155_188_127_1_196_189_110_109_71_152_133_149_114	0.913	87.5	92.0	0.938	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
15	155_137_87_188_5_194_110_68_109_145_71_152_2_114	0.95	84.0	91.7	0.911	86.7	86.7	연령,
15	155_137_127_1_110_193_175_109_3_152_133_180_114	0.929	87.5	87.5	0.96	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
15	155_142_1_154_110_100_109_145_152_133_39_104_114	0.96	92.0	79.2	0.956	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
16	155_142_188_127_198_154_110_75_100_3_133_149_82_114	0.936	79.2	87.5	0.996	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
16	155_137_188_127_5_1_187_189_110_26_109_71_152_114	0.937	91.7	80.0	0.92	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
16	155_5_198_110_75_109_54_174_71_152_133_91_82_114	0.918	84.0	87.5	0.907	73.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
16	155_188_127_110_9_101_175_54_71_111_133_2_82_114	0.91	100.0	62.5	0.938	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
16	155_137_188_127_196_154_110_128_100_152_133_159_114	0.917	83.3	91.7	1	100.0	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수

16	155_188_127_1_189_110_78_185_100_71_152_133_149_114	0.903	87.5	75.0	0.933	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
16	121_155_188_1_79_198_154_110_100_109_54_133_104_114	0.92	75.0	91.7	0.92	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
16	155_137_188_127_5_110_68_145_71_73_152_159_149_114	0.932	80.0	87.5	0.973	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
17	155_142_188_127_1_196_189_110_175_100_109_145_3_174_114	0.944	87.5	87.5	0.942	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
17	121_155_188_127_1_110_4_100_109_145_71_152_133_82_114	0.943	91.7	83.0	0.907	93.3	66.7	연령, ApoE4 알레르수
17	155_142_188_127_1_189_110_100_109_174_71_133_57_51_114	0.939	87.5	87.5	0.929	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
17	155_188_127_1_154_110_58_100_109_54_71_73_133_149_114	0.965	87.5	83.0	0.973	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
17	155_142_188_127_154_110_100_109_96_174_71_133_2_82_114	0.944	75.0	91.7	0.942	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
17	121_155_188_196_198_110_193_100_145_3_152_133_39_182_114	0.941	80.0	100.0	0.924	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
17	155_142_188_127_198_154_110_68_109_3_54_71_111_82_114	0.901	79.2	79.2	0.942	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
17	155_142_188_127_1_189_110_100_145_174_152_133_149_51_114	0.941	87.5	91.7	0.956	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
17	155_188_127_110_148_193_145_3_71_152_180_159_2_114	0.97	83.3	91.7	0.924	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
17	155_137_188_127_196_110_75_145_71_73_152_133_2_77_114	0.938	91.7	79.2	0.942	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
17	179_155_137_188_127_1_138_110_193_100_145_10_152_51_114	0.938	83.3	91.7	0.911	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
18	155_142_188_30_1_53_110_109_145_54_96_174_152_2_51_114	0.908	79.2	79.2	0.929	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
18	121_155_137_188_194_110_100_109_145_21_71_152_180_2_182_114	0.925	80.0	96.0	0.902	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수

[1431]

18	155_137_87_188_127_196_194_110_101_145_3_152_133_149_182_114	0.918	79.2	88.0	0.929	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
18	155_188_127_30_1_189_194_110_100_109_145_3_71_152_133_82_114	0.911	79.2	83.3	1	93.3	100.0	연령,
18	155_137_188_127_85_30_1_110_175_100_145_54_71_152_159_114	0.945	92.0	87.5	0.996	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
18	155_188_127_1_110_78_185_175_100_145_152_133_149_82_51	0.92	88.0	79.2	0.982	100.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
18	155_188_127_1_198_110_86_175_100_109_174_152_133_159_149_93_114	0.988	84.0	100.0	0.991	80.0	100.0	연령,
18	155_188_127_1_110_175_145_3_152_133_180_39_159_149_77_114	0.922	76.0	96.0	0.951	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
18	155_188_127_110_68_200_109_145_10_83_71_152_180_159_82_114	0.962	87.5	96.0	0.938	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
18	155_188_127_5_1_196_53_154_110_58_54_152_133_82_114	0.928	87.5	80.0	0.973	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
19	179_188_127_1_110_102_175_75_100_109_3_54_152_190_133_159_2	0.931	83.3	87.5	0.956	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
19	155_137_188_127_1_196_189_110_109_145_3_73_152_133_2_82_114	0.943	95.8	79.2	0.96	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
19	155_188_127_1_198_110_68_175_75_100_54_71_73_133_149_77_114	0.917	75.0	79.2	0.987	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
19	155_188_127_196_154_110_193_100_109_145_62_3_54_152_133_180_114	0.918	84.0	83.3	0.96	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
19	155_137_188_127_5_194_110_100_109_156_3_71_152_133_82_150_114	0.923	88.0	88.0	1	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
19	155_137_188_127_30_5_110_193_71_152_180_159_149_2_51_182_114	0.904	76.0	92.0	0.969	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
19	155_142_188_127_154_110_75_31_100_109_3_71_152_133_2_82_114	0.938	88.0	79.2	0.933	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
19	121_155_87_188_127_30_1_161_110_193_109_145_135_71_152_82_114	0.905	70.8	88.0	0.987	73.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수

[1432]

19	155_87_188_127_1_198_154_110_100_174_73_152_133_159_82_51_114	0.958	87.5	87.5	0.987	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
19	155_137_87_188_127_1_198_110_68_101_100_109_145_54_152_149_51_114	0.91	76.0	87.5	0.956	86.7	93.3	연령,
19	155_137_188_127_85_154_110_68_100_109_199_145_3_152_133_114	0.965	92.0	95.8	0.924	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
19	121_155_188_127_1_198_110_75_109_145_54_152_133_82_104_114	0.975	96.0	87.5	0.924	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
19	155_142_188_127_94_196_189_110_143_68_75_71_152_133_2_77_114	0.917	92.0	68.0	0.911	86.7	86.7	연령, 성별,
19	155_137_87_142_188_127_1_110_185_175_100_145_174_152_141_133_180	0.927	87.5	83.3	0.924	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
19	155_142_188_127_1_189_154_110_71_73_152_159_149_82_51_182_114	0.942	70.8	92.0	0.942	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
19	155_188_127_5_1_79_154_110_75_3_54_108_71_73_152_133_114	0.924	91.7	70.8	0.911	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
19	155_142_188_127_5_154_194_110_32_41_152_159_2_51_150_182_114	0.915	79.2	87.5	0.924	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
20	121_155_188_127_198_110_68_175_109_135_3_174_71_133_180_149_82_114	0.927	83.3	84.0	0.978	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
20	155_142_127_1_189_154_110_109_3_174_108_71_133_91_159_82_104_114	0.939	87.5	83.3	0.942	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
20	121_155_188_127_154_110_41_100_145_71_152_133_159_2_82_51_150_114	0.965	83.3	87.5	0.916	66.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
20	155_142_188_127_154_110_177_100_109_125_54_71_152_2_82_104_182_114	0.972	88.0	95.8	0.902	86.7	73.3	연령, ApoE4 알레르수
20	155_137_188_5_198_110_41_100_109_145_125_96_92_71_152_133_91_114	0.908	79.2	79.2	0.907	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
20	121_137_188_127_1_196_189_110_175_109_3_54_191_152_133_149_82_114	0.927	91.7	83.3	0.902	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
20	142_188_127_1_198_110_175_100_109_145_133_180_91_159_149_82_182_114	0.917	79.2	84.0	0.978	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수

[1433]

20	155_188_127_30_198_189_110_193_175_100_3_71_133_159_2_82_162_114	0.977	91.7	95.8	0.947	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
20	121_155_137_188_127_85_5_1_110_100_109_3_54_73_152_133_159_114	0.925	80.0	95.8	1	100.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
20	155_137_142_188_127_154_110_193_175_109_88_135_3_54_152_133_82_114	0.908	84.0	87.5	0.982	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
20	155_142_188_127_5_154_110_175_25_100_109_54_133_180_91_159_2_114	0.918	83.3	83.3	0.96	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
20	155_142_188_127_5_196_154_110_68_193_109_3_71_133_180_77_114	0.93	88.0	79.2	0.947	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
20	155_188_127_1_138_198_110_68_100_109_46_3_71_152_141_133_91_182	0.915	70.8	95.8	0.964	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
20	155_137_142_188_127_1_110_109_174_71_152_111_133_180_159_149_51_114	0.96	87.5	91.7	0.956	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
20	155_137_188_127_30_1_161_154_194_110_178_10_152_111_133_180_114	0.912	88.0	84.0	0.987	86.7	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
20	179_155_188_127_1_161_110_175_109_62_125_10_54_71_152_133_180_114	0.94	87.5	80.0	0.996	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
20	155_188_127_1_110_193_175_145_48_10_71_152_141_133_180_182_114	0.96	87.5	91.7	0.991	93.3	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
20	155_137_87_188_127_1_189_194_110_193_100_10_111_133_180_159_149_114	0.925	83.3	83.3	0.956	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
20	155_188_5_1_154_110_109_3_54_71_73_163_152_133_180_82_104_114	0.923	87.5	88.0	0.902	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
20	155_137_188_127_30_1_17_110_193_145_71_152_111_133_180_77_150_114	0.949	88.0	92.0	0.964	93.3	73.3	연령, ApoE4 알레르수
20	155_137_188_127_110_68_75_100_109_145_135_152_111_133_113_182_114	0.908	84.0	91.7	0.969	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
20	155_137_87_142_188_127_1_198_110_58_175_109_10_152_133_149_82_93_114	0.945	91.7	92.0	0.969	86.7	93.3	연령,

[1434]

20	155_188_127_5_1_196_110_68_193_109_10_54_152_133_180_82_114	0.95	91.7	84.0	0.902	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
20	155_142_188_127_1_110_75_109_145_10_3_71_152_133_82_51_114	0.967	91.7	92.0	0.973	100.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
20	155_137_142_188_127_85_30_5_196_110_193_145_135_3_152_2_182_114	0.932	87.5	92.0	0.938	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
20	121_155_142_188_127_1_161_154_110_175_109_71_73_152_133_149_51_114	0.928	92.0	87.5	0.96	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_188_127_5_1_198_154_110_193_109_3_71_152_180_159_82_104_114	0.948	80.0	91.7	0.956	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
21	155_188_127_5_84_198_110_185_75_109_145_71_152_180_159_2_51_114	0.908	87.5	79.2	0.951	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	121_155_137_142_188_127_1_154_110_175_109_108_133_159_149_82_77_114	0.906	75.0	79.2	0.987	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	155_188_127_1_189_110_26_193_175_109_145_73_152_141_133_149_82_77_114	0.924	95.8	75.0	0.991	100.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_188_127_1_162_198_189_154_110_75_100_109_54_71_152_133_82_104_114	0.903	84.0	87.5	0.933	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
21	121_155_137_188_127_1_110_185_69_100_109_3_174_71_133_180_159_82_114	0.962	84.0	100.0	0.947	60.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
21	121_155_142_188_127_5_198_154_110_100_109_145_54_71_163_152_2_114	0.973	92.0	95.8	0.916	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	155_87_188_127_161_196_38_110_185_109_10_152_180_91_159_104_77_182_114	0.935	79.2	96.0	0.991	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_188_127_110_101_193_25_109_145_10_3_152_133_180_159_2_82_114	0.942	76.0	91.7	0.991	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
21	179_155_188_127_1_154_110_86_193_175_75_109_145_71_133_159_82_114	0.917	88.0	87.5	0.969	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1435]

21	155_87_188_127_1_84_110_193_175_100_109_71_152_133_149_82_104_77_114	0.952	83.3	92.0	0.978	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
21	155_87_188_127_161_198_38_110_101_175_100_109_10_54_71_133_91_82_114	0.925	79.2	87.5	0.969	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	121_188_127_189_154_110_102_177_100_109_3_54_174_133_159_2_82_104_114	0.927	95.8	58.3	0.956	100.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_142_188_127_85_5_154_110_128_193_175_100_145_152_133_51_182_114	0.967	72.0	95.8	0.996	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_188_127_1_110_175_100_145_10_135_3_71_152_133_180_149_77_114	0.925	88.0	92.0	0.938	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	137_142_188_127_161_110_75_109_145_178_10_96_174_133_39_159_82_104_114	0.942	87.5	84.0	0.978	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
21	155_87_142_188_127_196_154_110_193_100_109_145_3_174_71_152_159_114	0.993	95.8	96.0	0.902	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	87_188_127_196_161_154_110_100_109_135_71_73_152_159_2_82_182_114	0.903	83.3	87.5	0.942	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	155_142_188_127_1_189_154_110_175_109_145_125_174_71_152_133_91_82_114	0.943	100.0	79.2	0.96	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
21	121_142_188_127_5_1_189_154_110_100_109_145_125_174_108_71_152_82_114	0.906	83.3	79.2	0.978	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_87_188_127_1_198_110_185_175_100_109_145_92_152_133_180_149_114	0.984	95.8	87.5	0.973	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_87_188_127_1_161_198_110_100_109_73_152_141_133_149_182_114	0.905	70.8	88.0	0.92	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	155_142_188_1_79_198_154_110_78_185_175_100_10_152_133_180_159_51_114	0.915	84.0	87.5	0.982	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수

[1436]

21	155_87_188_127_198_110_68_101_25_192_100_145_3_152_180_159_149_114	0.958	91.7	83.3	0.938	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	155_188_127_189_110_68_86_193_192_100_135_3_71_152_133_180_159_77_114	0.993	92.0	100.0	0.929	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_137_142_188_127_1_196_189_110_78_143_200_185_145_152_133_180_159	0.923	92.0	79.2	0.942	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
21	155_137_188_127_1_198_110_41_101_109_145_174_73_152_159_82_51_182_114	0.938	88.0	83.3	0.973	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	155_142_188_127_1_80_189_110_185_153_109_145_178_174_111_133_82_104_114	0.932	92.0	83.3	0.982	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
21	179_155_142_188_127_1_198_194_110_68_185_101_100_109_96_152_133_180_149	0.913	83.3	83.3	0.96	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
21	121_155_87_188_127_5_1_198_194_110_68_193_145_152_180_159_149_182_114	0.923	76.0	100.0	0.916	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
22	155_87_188_127_196_194_110_4_193_175_109_145_178_48_10_59_71_159_82_114	0.912	79.2	80.0	0.916	86.7	66.7	연령, ApoE4 알레르수
22	155_137_127_1_198_110_175_100_109_54_152_133_180_39_91_149_2_82_114	0.939	79.2	91.7	0.982	100.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
22	121_155_137_87_142_188_127_1_198_110_56_193_109_10_3_152_180_104_182_114	0.928	80.0	92.0	0.956	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
22	155_142_188_127_196_198_154_110_101_75_109_3_174_71_152_133_159_2_82_114	0.918	92.0	83.3	0.978	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
22	121_137_87_188_127_1_187_189_110_193_109_145_135_3_152_133_159_2_82_114	0.912	79.2	88.0	0.911	80.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
22	155_137_188_127_1_79_198_110_86_100_109_3_174_71_152_133_91_149_82_114	0.957	92.0	91.7	0.982	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
22	155_137_188_127_1_198_1	0.948	95.8	79.2	0.964	93.3	80.0	연령,

[1437]

	10_193_100_109_145_98_3_71_152_133_159_82_150_114							ApoE4 알레르수
22	155_137_188_127_5_198_189_154_110_128_193_100_109_3_152_133_82_182_114	0.952	83.3	92.0	1	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
22	155_137_188_127_1_110_153_193_75_109_88_174_71_152_133_180_149_82_51_114	0.913	88.0	70.8	0.951	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
22	121_155_188_127_5_79_198_110_100_145_59_54_108_73_152_133_159_2_82_114	0.906	83.3	87.5	0.92	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
22	155_87_188_127_1_161_198_110_175_109_169_145_178_10_92_133_159_82_104_114	0.92	87.5	75.0	0.978	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
22	155_87_142_188_127_1_154_194_110_101_75_100_109_145_152_133_160_82_114	0.937	68.0	95.8	0.911	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
22	155_137_87_127_1_110_185_175_173_109_145_133_180_91_159_149_104_77_114	0.929	91.7	79.2	0.987	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
22	121_155_87_188_127_196_110_175_75_145_48_3_152_159_82_104_77_57_114	0.938	92.0	79.2	0.973	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
22	155_87_142_188_127_198_154_110_185_109_178_54_174_152_133_159_82_77_51_114	0.945	83.3	88.0	0.982	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
22	121_155_87_188_127_79_53_154_110_185_175_100_3_54_73_152_133_93_114	0.937	92.0	91.7	0.911	73.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	87_142_188_127_161_198_187_110_175_100_109_145_178_174_133_159_2_82_93_114	0.943	87.5	91.7	0.956	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_137_87_188_127_189_154_194_110_200_148_86_193_3_152_159_82_104_77_93_114	0.95	88.0	76.0	0.973	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수

[1438]

[1439]

23	121_155_142_188_127_196_110_185_26_175_100_109_145_88_3_71_152_2_82_114	0.95	83.3	92.0	0.924	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_142_188_127_1_196_110_58_185_175_75_100_109_145_125_3_91_2_82_114	0.927	84.0	79.2	0.938	100.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	121_137_142_188_127_1_154_110_175_100_109_145_88_3_54_174_152_133_82_182_114	0.933	88.0	79.2	0.978	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	121_137_87_188_127_1_53_110_185_175_109_152_133_91_159_149_82_104_77_150_114	0.903	92.0	79.2	0.982	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
23	155_142_188_127_30_1_196_198_189_154_110_109_145_10_174_152_133_159_82_114	0.976	92.0	88.0	0.956	73.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	179_155_137_142_188_127_110_109_145_125_10_88_3_174_152_180_113_82_51_150_114	0.913	87.5	75.0	0.933	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	155_87_142_188_127_198_194_110_136_68_175_109_145_3_71_73_152_159_82_77_114	0.987	91.7	96.0	0.902	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
23	179_155_188_127_1_198_110_101_175_118_109_145_3_37_73_133_91_149_82_77_114	0.924	95.8	75.0	0.924	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	121_155_142_188_127_53_189_110_200_193_75_109_145_3_152_133_180_82_104_114	0.923	92.0	84.0	0.973	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_137_87_188_127_1_196_154_110_68_26_178_71_152_133_180_91_149_82_114	0.901	80.0	84.0	1	100.0	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_137_87_188_127_5_198_154_110_193_175_100_145_178_152_91_159_2_82_77_114	0.981	80.0	96.0	0.973	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
23	121_155_137_188_127_1_79_198_110_86_75_100_109_3_152_133_149_2_82_182_114	0.962	87.5	91.7	1	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수

23	155_137_87_188_127_196_189_110_193_100_109_48_71_73_152_133_91_159_2_82_114	0.955	87.5	87.5	0.92	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	155_137_188_127_198_189_194_110_200_175_75_100_10_152_133_180_159_149_2_182_114	0.918	75.0	87.5	0.969	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
23	155_137_188_127_5_1_84_198_194_110_75_100_109_145_48_71_152_133_82_114	0.933	84.0	87.5	0.982	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_142_188_127_1_79_196_154_110_41_31_109_145_48_54_174_108_71_133_82_114	0.924	95.8	79.2	0.929	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	121_155_188_127_1_161_198_189_110_78_100_178_71_152_133_159_149_104_182_114	0.946	79.2	100.0	0.969	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_188_127_1_79_189_110_176_175_109_145_48_71_73_152_133_91_159_82_77_114	0.905	95.8	70.8	0.947	86.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
23	155_87_142_188_127_1_196_17_189_110_153_101_175_100_109_133_180_149_51_114	0.936	83.3	87.5	0.916	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	121_155_188_127_85_1_198_189_154_110_109_145_125_178_71_152_141_133_180_159_114	0.958	100.0	84.0	0.907	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
23	155_142_188_127_53_189_154_110_78_185_75_109_145_174_152_133_2_82_93_114	0.948	92.0	87.5	0.964	100.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_188_127_1_198_187_110_68_175_100_109_145_125_10_3_71_152_133_82_182_114	0.97	95.8	91.7	0.987	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	121_155_87_142_188_127_1_84_110_26_75_100_71_106_152_180_159_149_2_114	0.912	68.0	96.0	0.956	93.3	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	155_142_188_127_1_189_154_110_78_185_153_177_109_178_54_174_92_133_82_57_114	0.922	92.0	84.0	0.956	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수

[1440]

23	155_142_188_127_146_1_189_154_110_185_153_175_100_109_145_92_152_133_82_104_114	0.943	91.7	87.5	1	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
23	155_137_188_5_1_196_198_154_110_193_109_145_135_3_152_159_104_171_182_114	0.936	72.0	92.0	0.96	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
23	121_155_188_127_1_198_110_175_75_109_145_3_96_71_152_133_180_104_51_182_114	0.981	91.7	91.7	0.956	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
23	121_155_137_188_127_30_1_79_110_58_193_109_145_156_71_152_133_149_182_114	0.977	91.7	88.0	0.924	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	121_155_87_127_1_158_161_84_110_175_100_109_48_3_54_190_133_91_159_82_114	0.906	79.2	87.5	0.96	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_188_127_1_196_198_110_185_175_75_100_109_145_152_133_39_91_149_82_182_114	0.967	88.0	87.5	0.973	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_188_127_196_154_110_176_102_69_175_75_100_109_145_54_108_73_133_159_82_114	0.923	76.0	87.5	0.902	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_137_142_188_127_1_196_161_154_110_185_109_199_145_178_3_71_133_82_114_12	0.937	91.7	80.0	0.987	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	121_155_137_188_127_194_110_148_100_109_145_125_88_135_3_152_91_159_149_77_114	0.968	76.0	95.8	0.947	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	121_155_137_87_188_127_5_1_198_189_194_110_75_100_109_145_3_152_159_82_114	0.945	68.0	91.7	0.978	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_137_87_188_127_85_1_198_154_110_128_185_101_145_10_3_152_180_159_149_51_114	0.92	83.3	91.7	0.938	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
24	121_155_137_87_142_188_127_30_196_154_110_100_109_145_135_71_152_133_149_2_82_114	0.955	87.5	96.0	0.942	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수

[1441]

24	155_137_87_188_127_196_187_110_102_193_175_100_109_145_125_152_149_2_82_104_114	0.962	100.0	83.3	0.929	93.3	73.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_137_142_188_127_1_161_194_110_101_100_145_178_3_54_152_133_180_149_51_182_114	0.946	68.0	96.0	0.951	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
24	155_87_188_127_1_161_198_189_110_185_193_175_109_145_73_133_159_149_82_61_18_114	0.953	91.7	83.3	0.964	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
24	155_137_87_188_127_196_189_194_110_68_200_175_100_145_10_152_133_180_159_82_104_114	0.9	91.7	76.0	1	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
24	121_155_188_127_198_110_193_75_100_109_145_48_152_133_180_159_2_82_104_182_114	0.97	95.8	87.5	0.951	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	121_155_87_188_127_1_16_161_198_154_110_109_145_178_10_174_71_133_159_2_82_114	0.918	91.7	83.3	0.982	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
24	155_87_188_127_110_185_193_109_145_10_3_71_73_180_91_159_149_82_51_182_93_114	0.91	83.3	87.5	0.973	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
24	121_155_188_127_1_161_189_110_185_177_100_109_125_71_133_159_149_82_104_182_114	0.92	91.7	62.5	0.982	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_87_188_127_196_161_198_110_193_175_109_178_174_152_133_91_159_82_51_93_114	0.995	100.0	83.3	0.947	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_87_188_127_198_110_175_109_145_178_48_10_3_152_133_91_159_2_82_51_114	0.931	79.2	87.5	0.96	66.7	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	121_137_188_127_30_1_110_128_193_175_100_199_145_10_152_133_180_159_149_104_51_114	0.91	79.2	95.8	0.96	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
24	155_188_127_85_1_161_198_154_110_175_100_109_178_54_92_152_133_82_104_77_51_114	0.958	91.7	83.3	0.996	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수

[1442]

24	121_155_188_127_196_189_110_68_193_100_109_145_135_3_71_152_133_180_159_82_182_114	0.945	87.5	96.0	0.929	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
24	155_142_188_127_146_1_198_189_38_110_68_193_192_100_109_145_10_152_133_159_149_82_114	0.981	95.8	95.8	0.956	86.7	86.7	연령,
24	121_155_188_127_154_194_110_176_200_69_100_145_174_71_73_152_133_159_149_77_51_114	0.915	83.3	79.2	0.933	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
24	155_137_142_188_127_1_198_189_154_110_68_192_100_109_145_152_133_159_149_82_114	0.947	96.0	79.2	0.96	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_137_87_188_127_53_189_194_110_101_193_175_100_109_145_3_152_133_149_82_114	0.942	91.7	88.0	0.902	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
24	155_142_188_127_154_110_68_148_193_175_145_156_10_152_133_180_159_149_82_77_182_114	0.92	92.0	76.0	0.956	86.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
24	155_142_188_127_1_194_110_9_200_148_86_109_145_125_174_92_163_152_159_149_82_114	0.943	91.7	83.3	0.973	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
24	121_155_137_188_127_1_161_198_110_86_109_135_3_71_152_133_180_149_82_104_182_114	0.98	91.7	88.0	0.956	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
24	121_155_87_188_127_198_194_110_109_135_3_191_152_133_39_159_149_82_104_51_150_114	0.969	87.5	100.0	0.929	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
24	155_142_188_127_146_1_189_110_143_101_175_75_109_145_135_174_152_133_159_82_182_114	0.922	91.7	87.5	0.929	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
24	155_137_87_142_188_127_30_1_196_198_110_58_193_175_109_145_73_133_180_149_182_114	0.936	87.5	87.5	0.938	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
24	155_137_188_127_1_189_110_78_185_175_100_109_145_178_152_133_180_159_149_82_182_114	0.952	87.5	84.0	0.96	100.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수

[1443]

25	155_87_142_188_127_1_53_198_110_193_175_109_97_3_152_133_39_91_159_149_82_93_114	0.958	91.7	87.5	0.942	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_107_188_127_198_154_110_41_185_193_109_178_3_152_133_91_149_104_51_93_114	0.901	83.3	79.2	0.982	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
25	121_155_87_142_188_127_196_198_154_110_4_175_109_167_191_73_113_159_149_2_82_182_114	0.953	83.3	96.0	0.92	100.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
25	121_155_137_87_188_127_1_84_198_110_102_175_75_100_109_145_54_152_133_149_77_114	0.973	80.0	91.7	0.978	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	179_155_137_87_188_127_196_198_194_110_86_75_100_109_152_133_180_91_149_2_82_182_114	0.953	91.7	83.3	0.973	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
25	121_155_137_188_127_5_1_84_189_154_194_110_75_3_152_133_180_159_149_104_77_114	0.932	84.0	87.5	0.924	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_188_127_1_196_161_110_143_86_175_100_109_63_71_133_39_91_159_149_82_114	0.994	92.0	92.0	0.929	86.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
25	121_155_137_87_188_127_1_196_110_9_193_100_109_135_54_71_73_111_133_149_104_182_114	0.922	79.2	96.0	0.902	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_188_127_1_53_198_189_110_153_175_100_109_145_10_88_190_133_180_91_149_114	0.943	87.5	87.5	0.933	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
25	121_155_87_142_188_127_1_196_198_110_128_41_101_175_100_109_145_54_152_150_182_93_114	0.922	87.5	79.2	0.92	86.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
25	179_155_87_142_188_127_5_1_198_154_194_110_193_175_199_145_3_71_152_133_159_82_114	0.933	72.0	91.7	0.978	73.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
25	155_87_188_127_161_198_110_153_175_192_109_145_178_10_152_133_91_149_82_104_182_114	0.968	87.5	96.0	0.987	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1444]

25	121_155_87_127_1_189_154_110_193_100_109_10_3_152_133_180_159_2_82_104_182_114	0.96	83.3	88.0	0.951	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_142_188_127_1_162_196_154_110_200_101_193_175_109_125_71_133_180_149_82_77_114	0.905	84.0	87.5	0.982	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_142_188_127_189_154_110_175_100_109_145_178_10_3_174_152_133_91_82_93_114	0.953	95.8	88.0	1	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
25	155_87_142_188_127_94_138_189_110_193_109_145_10_135_3_71_152_133_159_2_82_182_114	0.91	70.8	88.0	1	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
25	142_188_127_138_189_154_110_26_193_100_109_178_10_88_152_133_159_104_171_77_182_114	0.94	100.0	83.3	0.916	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	142_188_127_196_189_154_110_185_193_109_145_178_88_3_152_133_180_159_82_150_182_114	0.953	100.0	84.0	0.938	86.7	73.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	121_155_87_188_127_85_198_154_38_110_185_193_109_145_125_178_3_152_133_159_82_182_114	0.973	91.7	88.0	0.956	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
25	155_137_188_127_146_183_196_198_110_200_193_25_100_109_152_133_180_91_159_149_77_114	0.948	79.2	100.0	0.982	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	179_121_155_87_142_188_127_161_172_198_110_193_175_145_54_73_152_159_149_82_93_114	0.945	79.2	88.0	0.978	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	121_155_188_127_198_154_110_26_193_175_100_109_145_88_3_54_174_71_152_159_182_114	0.972	88.0	95.8	0.911	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_137_188_127_1_161_198_154_194_110_100_145_178_3_71_73_152_133_159_149_82_114	0.972	88.0	87.5	0.964	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	179_155_87_188_127_5_1_154_110_200_193_175_100_109_145_3_133_91_159_149_82_182_114	0.941	91.7	83.3	0.987	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수

[1445]

[1446]

25	179_121_155_87_188_127_1_161_198_154_143_193_175_192_100_109_71_133_149_104_182_114	0.918	87.5	88.0	0.991	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_188_127_1_198_189_38_194_110_175_100_109_145_10_152_133_149_82_57_114	0.951	87.5	87.5	0.947	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_142_188_127_1_154_194_110_193_175_145_156_54_152_133_180_159_149_77_57_114	0.93	92.0	87.5	0.996	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
25	179_155_142_188_127_138_198_110_9_56_175_100_109_145_10_54_174_141_133_82_182_114	0.933	83.3	80.0	0.973	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_137_188_127_5_1_84_154_110_175_192_100_109_145_10_108_152_133_180_159_149_82_114	0.951	87.5	87.5	0.973	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
25	155_188_127_146_1_196_189_194_110_200_86_193_100_109_152_39_159_149_82_77_182_114	0.977	91.7	91.7	0.916	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	155_188_127_146_1_196_161_154_38_194_110_56_78_68_175_100_73_152_133_159_149_182_114	0.908	75.0	95.8	0.991	86.7	100.0	연령, 성별,
25	121_155_87_142_188_127_198_110_109_167_145_21_48_3_174_71_152_133_149_2_82_182_114	0.945	88.0	87.5	0.973	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
25	155_137_87_142_188_127_5_1_84_189_154_194_110_175_75_145_152_133_180_159_77_114	0.917	76.0	88.0	0.92	66.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
25	121_137_87_142_188_127_1_154_194_110_128_185_175_100_83_71_73_152_133_149_82_182_114	0.912	84.0	83.3	0.987	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
26	179_155_137_142_188_127_79_196_198_154_110_102_148_101_75_100_109_145_3_54_152_2_114	0.95	76.0	95.8	0.911	93.3	73.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_188_127_5_1_84_154_110_176_58_102_148_109_145_135_3_54_191_152_133_180_82_114	0.914	68.0	88.0	0.938	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수

26	155_137_142_188_127_5_1_196_84_189_154_110_109_145_135_96_174_152_133_180_91_159_82_114	0.918	72.0	88.0	0.987	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_137_87_188_127_1_198_189_110_26_177_175_100_109_145_48_98_54_106_133_159_82_93_114	0.938	83.3	84.0	0.951	86.7	66.7	연령,
26	179_155_142_188_127_1_154_194_110_56_175_109_145_68_3_174_73_152_133_82_171_150_114	0.942	91.7	88.0	0.947	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	179_155_137_142_188_127_1_84_189_110_148_193_109_145_68_3_71_152_180_159_82_150_114	0.933	84.0	84.0	0.964	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	179_155_87_142_188_127_79_198_110_102_175_100_109_97_145_3_174_141_91_159_149_2_82_114	0.958	87.5	87.5	0.964	73.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
26	179_155_137_87_142_188_127_5_1_161_198_110_41_100_109_145_174_71_152_159_149_82_182_114	0.928	87.5	92.0	0.951	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
26	155_107_188_127_1_79_198_110_58_100_109_145_125_10_54_174_106_152_133_82_57_51_114	0.96	100.0	79.2	0.973	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_142_188_127_1_53_198_110_41_185_175_100_109_169_49_3_54_71_133_149_182_114	0.942	83.3	88.0	0.924	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_137_87_188_127_1_198_110_58_100_109_3_54_191_71_133_180_91_149_2_77_182_114	0.95	87.5	87.5	0.947	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_87_142_188_127_5_196_198_110_102_69_175_192_109_145_88_54_174_2_82_52_114	0.974	91.7	87.5	0.911	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_142_188_127_1_198_110_26_101_175_109_145_178_152_133_180_149_61_150_182_114	0.95	87.5	84.0	0.929	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	121_155_87_188_127_1_162_110_86_193_175_109_145_3_71_152_133_159_149_82_77_150_114	0.937	79.2	92.0	0.982	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1447]

26	121_142_188_127_1_196_154_110_56_153_177_109_21_10_3_54_174_71_163_159_82_104_182_114	0.915	79.2	83.3	0.973	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
26	155_137_188_127_85_1_138_110_86_26_193_175_100_145_156_10_88_3_152_111_2_51_182_114	0.917	83.3	84.0	0.987	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
26	155_142_188_127_183_198_110_128_200_185_175_75_100_178_152_133_180_159_149_82_77_51_114	0.939	79.2	87.5	0.964	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_188_127_85_162_196_198_110_68_175_75_100_145_3_54_71_152_133_159_55_114_12	0.939	87.5	87.5	0.978	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_142_188_127_79_53_198_110_193_100_109_62_135_174_152_133_39_91_82_51_182_114	0.943	80.0	91.7	0.973	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
26	155_137_188_127_1_189_110_136_68_26_193_175_100_105_145_3_71_152_111_133_82_104_77_114	0.911	91.7	58.3	1	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_188_127_1_161_198_154_110_68_185_175_100_109_178_10_54_108_71_133_82_104_114	0.967	79.2	92.0	0.96	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_137_87_188_127_1_161_189_194_110_186_200_100_145_3_191_108_133_91_159_149_82_114	0.907	88.0	75.0	0.964	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_188_127_1_198_154_110_185_86_193_175_109_145_178_135_3_73_152_133_159_82_182_114	0.975	95.8	84.0	0.969	100.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_137_188_127_1_161_53_198_110_102_175_100_109_178_54_174_71_133_82_150_182_114	0.927	64.0	91.7	0.956	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_142_188_127_85_1_161_189_154_110_185_175_109_145_178_54_174_71_133_91_82_57_93_114	0.965	96.0	88.0	0.938	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_137_142_188_127_1_198_110_193_175_100_145_174_71_106_152_159_149_82_55_182_93_114	0.978	80.0	96.0	0.987	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수

[1448]

26	121_155_188_127_146_30_1_189_38_110_68_193_175_192_100_145_152_133_180_159_149_150_114	0.925	80.0	87.5	0.964	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_168_127_1_84_198_154_38_110_176_109_48_71_152_111_190_133_91_159_149_162_93_114	0.946	83.3	87.5	0.964	86.7	86.7	연령,
26	121_155_137_87_142_188_127_1_198_110_9_175_100_109_145_54_174_152_133_149_82_104_182_114	0.943	91.7	83.3	0.96	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
26	121_155_188_127_1_196_172_198_154_110_145_48_135_3_152_133_39_159_82_104_51_182_114	0.908	75.0	91.7	0.911	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_188_127_146_5_1_189_110_200_185_26_193_100_109_145_96_71_152_133_159_82_77_114	0.965	95.8	66.7	0.938	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	155_137_188_127_196_198_110_68_86_193_100_109_145_88_73_152_39_159_149_2_82_182_114	0.97	83.3	92.0	0.942	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
26	121_155_188_127_1_198_110_123_41_58_175_100_109_145_125_21_54_147_152_133_149_82_182_114	0.946	95.8	87.5	0.938	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
26	155_137_87_142_188_127_1_198_110_193_175_100_109_145_178_10_3_54_174_152_133_91_149_114	0.975	95.8	92.0	0.96	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
27	155_87_188_127_1_196_161_198_154_110_186_68_200_175_100_109_48_73_152_133_159_77_182_114	0.973	91.7	92.0	0.996	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	155_87_188_127_30_198_110_9_175_109_48_10_3_96_73_152_133_91_159_149_2_82_51_93_114	0.943	79.2	100.0	0.938	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	121_155_87_142_188_127_79_196_198_110_101_175_109_178_3_54_152_133_39_159_149_82_150_182_114	0.951	83.3	91.7	0.942	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
27	121_155_87_188_127_1_196_189_110_200_175_109_145_48_3_54_191_71_133_159_149_82_61_77_114	0.931	83.3	87.5	0.991	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수

[1449]

27	155_137_142_188_127_1_79_198_154_110_75_100_109_145_178_96_174_92_152_133_180_91_159_182_114	0.97	83.3	88.0	0.938	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
27	121_155_137_87_142_188_127_1_161_154_110_175_100_109_145_62_3_174_133_180_91_159_82_114	0.99	95.8	100.0	0.956	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	155_137_188_127_1_183_196_198_189_154_38_194_110_68_175_100_109_145_152_133_159_149_82_77_114	0.96	88.0	91.7	0.987	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	155_142_188_127_1_138_196_189_154_110_185_101_175_75_100_109_145_62_178_3_133_149_82_114	0.927	92.0	79.2	0.973	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	121_155_137_87_188_127_1_196_198_110_175_100_109_145_3_71_152_133_159_82_77_150_182_93_114	0.99	95.8	95.8	1	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	155_87_142_188_127_1_189_110_193_175_109_145_62_178_3_71_133_180_91_159_149_82_104_182_93_114	0.952	91.7	92.0	0.982	93.3	100.0	연령,
27	179_155_137_87_188_127_30_1_161_198_189_154_110_175_100_109_145_178_71_133_39_91_159_82_114	0.913	79.2	91.7	1	100.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
27	155_87_188_127_196_161_198_110_68_185_86_193_175_109_145_178_10_152_141_133_149_82_51_182_114	0.965	83.3	92.0	0.996	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
27	179_155_137_188_127_5_79_198_189_154_110_177_193_100_109_145_178_3_152_133_149_82_104_150_114	0.913	70.8	83.3	0.947	80.0	100.0	연령, 성별,
27	155_87_188_127_84_198_110_185_175_109_145_62_178_10_54_174_152_133_91_159_104_51_182_114	0.925	70.8	96.0	0.987	86.7	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	179_121_155_142_188_127_1_161_172_53_198_110_175_100_109_105_3_54_133_149_82_77_182_93_114	0.94	88.0	83.3	1	100.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수

[1450]

27	179_121_155_188_127_5_1_154_110_68_193_175_100_109_145_10_3_108_152_133_91_159_149_82_114	0.965	91.7	87.5	0.956	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	155_87_188_127_5_196_161_84_198_38_110_68_175_109_145_3_73_133_180_91_159_149_82_104_114	0.974	91.7	95.8	0.96	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	155_137_188_127_183_196_110_68_86_193_175_100_145_135_71_73_152_133_180_159_149_2_77_51_182	0.927	80.0	100.0	0.951	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
27	155_142_188_127_5_194_110_68_86_26_193_175_75_100_145_10_3_71_152_111_133_149_77_150_114	0.948	91.7	87.5	0.987	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
27	179_121_155_142_188_127_1_110_128_175_100_109_125_178_10_135_3_174_92_133_42_149_82_182_114	0.93	83.3	88.0	0.96	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
27	121_155_188_127_85_5_1_79_198_154_110_145_135_54_71_73_152_133_39_82_104_51_182_114	0.947	76.0	95.8	0.947	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	121_155_87_142_188_127_1_161_198_154_110_185_193_109_178_48_174_152_133_159_2_82_104_114	0.957	91.7	87.5	0.924	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	121_155_137_87_142_188_127_183_196_84_189_154_110_143_145_135_71_152_91_159_2_82_182_114	0.941	84.0	96.0	0.929	73.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
27	155_142_188_127_1_198_189_110_193_175_100_109_62_48_191_174_71_152_133_91_159_149_82_104_182_114	0.993	91.7	95.8	0.996	93.3	100.0	연령
27	155_87_142_188_127_85_30_1_198_194_110_78_58_148_105_145_3_174_152_133_180_159_149_57_114	0.922	88.0	95.8	0.907	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	121_155_137_87_188_127_1_161_53_198_194_110_102_175_173_100_109_3_73_133_149_82_104_93_114	0.976	95.8	95.8	0.947	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
27	121_155_137_87_188_127_161_198_154_110_69_175_100_3_71_73_152_133_91_159_82_182_93_114	0.983	87.5	91.7	0.942	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1451]

27	121_155_137_87_188_127_1_196_198_189_154_110_185_109_178_3_54_174_71_152_133_149_82_114	0.937	87.5	84.0	0.969	93.3	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	179_121_155_188_127_84_198_110_78_68_148_185_175_100_109_174_108_152_141_133_91_149_82_182_93_114	0.95	87.5	87.5	0.933	80.0	80.0	연령, 성별,
28	155_87_188_127_5_1_196_161_198_110_68_185_100_109_145_63_54_37_108_133_159_2_82_104_114	0.901	87.5	79.2	0.942	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	155_142_188_85_1_138_196_53_198_189_110_44_101_175_100_145_152_180_159_149_2_82_51_182_93_114	0.918	80.0	91.7	0.947	93.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_188_127_1_161_198_189_154_194_110_143_193_175_109_145_3_111_133_39_91_149_104_93_114	0.958	88.0	91.7	0.969	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	179_121_155_188_127_1_198_110_200_148_175_75_100_109_145_125_63_54_174_92_190_133_91_82_104	0.915	87.5	70.8	0.969	100.0	73.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	121_155_142_188_94_1_161_154_110_185_175_75_100_109_3_96_174_108_92_152_133_180_91_2_82_114	0.932	95.8	75.0	0.911	100.0	73.3	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_137_87_188_127_1_84_198_110_148_175_75_100_109_145_178_3_54_174_152_133_180_91_149_114	0.963	91.7	84.0	0.973	93.3	73.3	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_87_188_127_1_196_198_110_148_185_75_109_145_3_54_96_174_71_152_133_91_159_2_82_114	0.948	91.7	91.7	0.96	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
28	155_142_188_127_94_1_84_189_194_110_9_185_175_75_109_145_88_135_71_152_190_133_180_82_182_114	0.905	83.3	80.0	0.951	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
28	155_87_142_188_127_1_79_161_198_154_110_100_109_178_174_92_152_133_91_159_149_82_55_93_114	1	95.8	100.0	0.951	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1452]

28	179_155_137_87_188_127_1_196_161_198_189_110_86_175_100_109_108_152_133_39_159_149_82_77_93_114	0.998	100.0	95.8	0.956	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_87_142_188_127_138_196_161_198_189_110_56_185_101_100_10_73_152_133_180_149_70_51_182_114	0.925	70.8	95.8	0.951	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	155_188_127_1_45_194_110_157_68_200_86_193_75_109_145_125_3_152_133_159_149_2_82_51_150_114	0.967	91.7	75.0	0.982	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_137_87_127_1_84_198_189_110_185_177_193_100_109_62_10_88_191_133_91_159_82_104_182_114	0.953	79.2	91.7	0.978	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_87_142_188_127_1_196_172_196_110_102_26_193_175_109_145_62_71_73_133_149_82_51_114	0.908	70.8	87.5	0.973	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	13_121_87_142_188_127_30_1_198_154_110_175_192_109_145_178_10_174_152_180_91_159_149_82_182_114	0.917	75.0	84.0	0.991	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_142_127_196_198_189_38_110_68_175_100_109_145_174_71_152_133_91_159_2_82_77_182_114	0.974	87.5	95.8	0.987	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_188_127_196_110_68_185_177_175_100_145_63_3_174_71_152_91_159_2_82_77_51_114	0.912	68.0	87.5	0.978	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	155_137_142_188_127_198_189_110_56_176_193_175_75_100_97_145_174_73_152_133_159_62_77_182_114	0.937	84.0	83.3	0.929	73.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_142_188_127_1_79_196_84_198_110_175_100_109_145_63_152_190_133_180_91_159_149_93_114	0.96	91.7	92.0	1	100.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수

[1453]

28	155_87_188_127_1_196_84_198_110_128_56_185_175_109_178_3_174_133_180_39_159_149_82_77_182_114	0.953	79.2	96.0	0.982	93.3	93.3	연령, 성별,
28	179_121_155_137_87_188_127_196_198_154_110_193_175_25_100_109_178_48_3_152_133_91_82_182_114	0.977	100.0	88.0	0.978	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	155_87_142_188_127_5_1_79_196_161_154_110_41_58_102_175_100_109_145_48_71_133_91_82_93_114	0.96	88.0	91.7	0.982	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	155_188_127_1_194_110_200_86_193_175_100_109_145_125_88_3_71_152_133_180_39_159_149_77_114_50	0.957	84.0	87.5	0.991	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	179_155_137_87_188_127_85_1_161_84_110_148_153_101_175_109_178_63_71_152_133_91_159_149_77_114	0.938	95.8	84.0	0.982	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_188_127_1_161_198_110_193_175_100_109_97_178_48_54_174_108_152_133_159_82_61_114	0.988	92.0	87.5	0.982	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	179_155_137_142_188_127_1_161_198_189_110_58_175_100_109_10_3_108_73_152_133_159_82_77_182_114	0.978	87.5	92.0	1	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
28	121_155_87_142_188_127_1_161_198_154_110_193_175_192_100_109_169_73_163_133_159_149_82_77_182_93_114	0.962	91.7	84.0	0.96	80.0	100.0	연령,
28	179_155_87_188_127_1_161_198_189_154_194_110_68_86_175_25_199_152_133_180_149_2_104_77_114	0.957	87.5	100.0	0.964	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_142_188_127_1_198_154_110_68_86_75_100_54_174_92_152_111_190_133_180_159_57_114	0.935	88.0	87.5	0.973	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1454]

[1455]

28	155_87_188_127_1_196_161_198_110_26_193_175_100_109_145_178_48_71_73_152_133_149_82_104_182_114	0.958	75.0	96.0	0.947	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
28	155_87_188_127_1_161_198_110_185_175_25_100_109_178_54_108_152_141_133_91_149_82_104_182_114	0.986	91.7	100.0	0.969	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
28	155_87_142_188_127_5_1_198_154_110_148_101_193_175_109_178_48_135_73_152_133_91_159_82_51_182_114	0.973	87.5	92.0	1	100.0	100.0	연령,
28	155_87_188_127_146_30_1_196_198_154_38_110_193_175_100_167_178_54_133_180_159_2_77_18_20_182_114	0.913	79.2	84.0	0.951	73.3	100.0	연령,
28	121_155_87_142_188_127_146_1_196_198_189_154_38_110_177_100_109_178_174_152_133_91_159_82_182_114	0.985	91.7	96.0	0.987	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
28	155_137_87_188_127_196_84_198_154_194_110_68_175_73_152_133_180_159_149_2_82_104_77_182_114	0.912	87.5	80.0	0.951	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	155_137_142_188_127_138_53_198_110_41_175_75_109_145_3_174_71_152_133_180_159_149_2_82_51_182_114	0.946	87.5	79.2	0.951	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
29	87_188_127_1_196_161_84_53_198_110_200_193_175_109_48_135_54_174_71_133_180_91_159_82_104_182_114	0.91	91.7	75.0	0.964	86.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
29	155_142_188_127_1_53_110_81_185_153_101_175_173_109_117_152_133_180_39_91_159_149_2_82_182_114	0.951	95.8	91.7	0.956	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	155_87_188_127_183_196_189_154_194_110_56_58_175_75_109_199_145_3_174_73_152_133_159_149_57_93_114	0.94	76.0	95.8	0.907	66.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수

29	121_155_87_188_127_1_196_161_198_154_110_58_175_109_145_125_178_3_191_92_152_133_149_82_93_114	0.905	88.0	87.5	0.991	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	179_155_137_87_188_127_161_198_189_110_4_100_109_145_178_10_3_54_174_133_39_91_159_149_82_51_114	0.911	66.7	87.5	0.969	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
29	155_137_87_142_188_127_1_198_154_110_175_100_109_145_178_3_47_54_133_39_91_149_82_104_182_114	0.979	100.0	87.5	0.996	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	179_155_142_188_127_5_1_161_198_154_110_143_69_193_175_173_109_145_178_10_174_71_159_82_93_114	0.93	88.0	87.5	0.964	73.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	179_155_137_87_188_127_1_161_84_194_110_185_175_109_178_63_71_152_133_180_91_159_149_82_77_182_114	0.967	95.8	88.0	0.956	66.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
29	155_87_142_188_127_30_1_198_154_110_176_100_109_145_48_135_3_71_152_180_39_149_82_51_93_114	0.982	88.0	95.8	0.902	73.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_155_137_87_142_188_127_80_198_110_101_193_175_100_109_145_54_152_111_133_159_149_82_182_93_114	0.997	87.5	100.0	0.938	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_155_137_87_188_127_161_189_38_110_56_193_175_109_62_178_3_191_133_180_91_159_149_82_77_114	0.965	91.7	91.7	0.956	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_155_137_87_188_127_1_198_194_110_193_175_100_109_199_145_10_3_71_133_149_2_82_77_93_114	0.976	100.0	87.5	0.996	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_155_142_188_127_5_196_161_198_154_110_26_175_100_109_145_63_10_54_152_133_159_2_82_104_114	0.983	95.8	95.8	0.991	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1456]

29	121_155_137_87_127_1_79_198_154_110_185_175_109_145_178_10_3_152_91_159_149_82_104_52_182_114	0.925	75.0	84.0	0.991	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_155_137_87_142_127_1_194_110_86_26_193_175_25_75_109_145_3_174_152_133_180_39_159_82_182_114	0.99	87.5	95.8	0.951	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
29	155_137_142_188_127_1_196_161_198_110_143_185_153_175_109_145_62_178_48_174_73_152_133_159_82_104_114	0.966	96.0	76.0	0.973	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
29	155_137_142_188_127_30_1_198_194_110_9_58_86_175_100_167_145_98_152_133_180_159_82_104_51_150_114	0.905	79.2	87.5	0.942	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
29	121_155_87_188_127_1_79_161_198_154_110_78_175_100_109_54_174_71_152_133_180_149_82_182_93_114	0.958	84.0	88.0	0.978	93.3	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	155_87_142_188_127_1_80_161_53_187_189_154_110_175_75_31_109_62_48_54_191_92_71_133_149_82_114	0.928	84.0	80.0	0.911	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
29	155_87_142_188_127_146_158_196_53_198_110_68_101_25_100_109_145_3_54_152_180_91_159_82_182_114_12	0.911	79.2	87.5	0.924	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
29	155_137_87_188_127_5_1_161_84_198_194_110_175_100_109_145_3_133_180_159_149_82_104_150_182_114	0.943	91.7	87.5	0.942	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	155_137_87_142_188_127_1_53_198_189_154_110_175_192_100_109_145_125_178_54_174_133_159_82_182_114	0.955	92.0	87.5	0.973	93.3	73.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	155_142_188_127_146_1_53_189_154_38_194_110_185_175_100_109_145_135_3_96_174_71_133_159_82_182_114	0.939	95.8	83.3	0.973	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
29	155_188_127_5_1_198_110	0.906	75.0	87.5	0.973	100.0	80.0	연령,

[1457]

	_176_68_175_145_125_98_10_3_71_152_111_133_39_159_149_82_104_51_150_114							ApoE4 알레르수
29	155_137_142_188_127_146_1_189_194_110_143_200_193_175_100_109_145_156_10_152_160_91_159_82_77_182_114	0.948	92.0	83.3	0.938	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
29	155_137_142_188_127_146_196_53_154_110_41_68_200_175_100_109_97_145_63_152_190_180_91_159_182_114	0.922	83.3	87.5	0.942	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	155_137_87_188_127_30_79_161_53_198_194_110_185_175_100_109_97_174_71_133_159_149_2_82_77_182_114	0.912	76.0	79.2	0.991	93.3	93.3	연령, 성별,
29	179_155_142_188_127_1_196_198_189_110_44_78_148_185_175_100_109_105_167_145_62_152_133_39_82_114	0.935	92.0	83.3	0.964	100.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	179_87_142_188_127_1_196_161_53_198_154_110_58_153_175_109_10_3_141_133_180_91_149_82_182_114	0.903	91.7	80.0	0.92	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
29	121_155_87_188_127_1_79_158_196_161_198_38_110_102_175_100_109_135_54_108_71_133_149_82_104_114	0.939	100.0	62.5	0.942	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	121_155_137_87_188_127_94_1_84_194_110_148_193_175_75_100_109_145_178_3_54_152_133_149_2_82_77_114	0.974	95.8	87.5	0.969	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
30	155_137_87_188_127_1_161_198_154_110_185_175_109_145_178_63_108_71_152_133_91_159_149_82_104_77_150_114	0.982	95.8	92.0	0.938	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_137_142_188_127_161_198_187_194_110_148_26_177_175_109_145_178_10_71_152_133_91_159_149_82_182_114	0.988	95.8	84.0	0.933	86.7	80.0	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_87_142_188_127_196_161_198_189_38_110_	0.978	84.0	91.7	0.951	86.7	86.7	연령, 성별,

[1458]

	200_175_75_100_109_169_125_71_152_133_91_149_82_182_114							ApoE4 알레르수
30	155_142_188_127_30_1_161_189_110_153_193_175_109_145_62_178_98_3_191_71_152_133_39_149_82_51_182_114	0.969	87.5	91.7	0.902	73.3	80.0	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_87_142_188_127_30_161_198_187_110_101_193_175_100_109_145_178_10_152_111_133_39_149_82_51_182_114	0.957	83.3	88.0	0.916	80.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_137_142_188_127_30_1_196_161_198_110_193_175_100_109_10_174_152_133_180_91_149_82_51_182_114	0.908	83.3	76.0	0.907	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	155_142_188_127_53_196_154_110_176_69_193_192_100_109_145_48_10_152_133_39_91_159_149_82_77_182_114	0.971	80.0	100.0	1	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	121_155_87_142_188_127_198_110_102_101_175_100_109_169_145_3_174_108_71_152_133_91_159_2_82_57_182_114	0.94	88.0	87.5	1	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_137_87_142_188_127_196_161_198_110_41_193_175_173_75_100_109_97_71_73_133_91_159_149_82_77_114	0.969	95.8	87.5	0.996	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
30	179_155_188_127_146_198_187_38_110_200_193_175_100_109_199_178_71_152_133_180_91_159_149_77_51_93_114	0.915	88.0	88.0	0.951	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	155_137_142_188_127_196_198_189_110_78_185_175_100_109_145_3_174_73_152_141_133_91_159_149_82_51_182_114	0.955	75.0	92.0	0.982	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
30	155_137_87_142_188_127_1_196_161_198_110_78_90_193_175_100_109_145_71_73_133_159_149_82_51_182_114	0.918	79.2	84.0	1	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	179_155_87_188_127_85_79_196_198_187_154_110_86_175_109_145_88_3_174_	0.983	92.0	91.7	0.951	80.0	80.0	연령, 성별, ApoE4

[1459]

	71_134_152_39_159_82_57_114							알레르수
30	155_137_87_188_127_1_79_196_161_189_110_153_175_100_109_145_62_54_191_108_71_73_133_91_159_149_82_114	0.952	80.0	87.5	0.938	66.7	93.3	연령, 성별,
30	179_155_142_188_127_1_79_158_189_154_110_4_185_175_100_109_145_54_174_71_152_133_159_82_51_93_114	0.955	92.0	92.0	0.956	73.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	179_155_142_188_127_1_80_198_187_189_110_148_175_100_109_97_145_135_54_174_92_152_133_149_82_51_114	0.938	91.7	79.2	0.973	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	179_121_155_142_188_127_5_1_194_110_9_4_75_100_109_145_125_178_3_54_92_152_133_91_82_182_114	0.931	84.0	88.0	0.973	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	121_155_87_188_127_198_110_102_185_86_175_109_145_178_96_71_190_133_180_91_159_149_82_20_93_114_12	0.91	87.5	79.2	0.973	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	179_121_155_142_188_127_5_84_198_189_154_194_110_78_143_175_75_145_135_47_174_71_73_152_133_104_182_114	0.914	80.0	84.0	0.96	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
30	179_155_188_127_1_161_198_154_110_58_153_26_175_192_109_97_145_178_10_174_152_133_91_159_104_93_114	0.974	96.0	92.0	0.987	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	155_188_127_1_79_84_189_110_78_176_58_185_175_75_100_109_145_48_3_152_141_133_39_159_82_77_51_114	0.976	87.5	91.7	0.982	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
30	155_137_142_188_127_53_189_110_41_200_175_25_75_31_100_125_156_54_71_106_152_133_180_159_2_77_182_114	0.901	87.5	87.5	0.907	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수

[1460]

30	179_155_87_188_127_1_79_196_198_189_110_153_193_175_100_109_3_152_190_133_39_91_159_149_82_61_182_114	0.97	95.8	83.3	0.991	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
30	155_87_142_188_127_30_1_198_189_154_194_110_68_86_193_175_100_109_97_145_10_152_133_159_77_57_182_114	0.933	88.0	88.0	1	80.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_137_87_188_127_1_198_110_56_193_175_192_100_109_145_178_48_10_83_71_152_133_180_159_149_182_114	0.97	83.3	87.5	0.956	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
30	121_155_87_188_127_1_161_198_189_154_38_110_175_109_48_108_71_73_152_133_91_159_82_77_182_114_12	0.97	87.5	95.8	0.933	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
30	121_155_137_87_188_127_1_198_110_176_185_175_109_48_10_3_54_73_133_180_91_159_149_82_51_182_93_114	0.946	83.3	87.5	0.956	86.7	93.3	연령, ApoE4 알레르수
31	179_155_137_188_127_5_198_154_110_68_200_146_86_175_109_145_71_152_190_180_39_159_149_2_82_150_182_114	0.97	84.0	92.0	0.969	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_87_142_188_127_161_84_189_110_186_24_58_175_100_109_3_96_174_133_39_91_159_2_82_104_182_93_114	0.953	91.7	88.0	0.942	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	179_155_87_142_188_127_1_183_53_198_189_110_68_148_175_100_109_3_99_152_133_180_39_159_149_2_82_182_114	0.986	79.2	100.0	0.964	86.7	86.7	연령, 성별,
31	155_137_87_142_188_127_1_79_196_198_189_38_110_75_109_145_10_174_92_71_152_190_133_180_91_104_182_114	0.928	91.7	76.0	0.96	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	121_155_137_87_188_127_1_196_172_84_194_110_200_102_86_193_75_109_3_71_133_159_149_2_82_77_182_114	0.955	95.8	79.2	0.964	100.0	66.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_137_87_168_188_127_	0.965	83.3	91.7	0.942	73.3	93.3	연령,

[1461]

	161_53_198_187_110_101_193_175_100_109_10_152_141_111_133_42_91_159_82_51_93_114							성별, ApoE4 알레르수
31	121_155_87_142_188_127_94_1_196_161_198_189_110_102_175_100_109_145_48_54_174_39_91_159_82_77_182_114	0.917	96.0	79.2	0.951	80.0	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_87_188_127_30_1_79_196_161_154_38_194_110_86_26_100_145_3_54_174_71_152_133_39_159_149_104_57_114	0.927	87.5	83.3	0.991	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수
31	155_137_142_188_127_1_196_161_53_198_189_154_38_110_68_102_175_100_109_97_98_54_133_91_149_82_182_114	0.953	83.3	87.5	0.973	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_137_87_142_188_127_85_1_79_198_189_154_110_148_185_100_109_145_135_174_71_152_133_91_159_149_82_182_114	0.968	87.5	88.0	0.902	73.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
31	155_137_87_142_188_127_146_30_1_79_53_189_154_110_192_100_109_145_48_174_71_152_133_159_82_150_182_93_114	0.978	100.0	92.0	0.924	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
31	121_155_87_142_188_79_53_198_154_110_185_101_175_75_109_169_125_3_174_92_71_152_141_133_91_149_104_114	0.942	80.0	87.5	0.916	80.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	121_155_137_87_142_188_127_1_110_177_193_175_192_100_109_178_54_73_152_111_133_180_91_159_149_104_51_150_114	0.905	92.0	75.0	0.947	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
31	121_155_188_127_5_196_84_198_187_189_110_78_102_148_86_177_175_100_109_145_3_174_133_180_149_2_182_114	0.917	87.5	72.0	0.96	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_137_87_142_188_127_146_196_198_189_154_38_110_148_177_109_135_3_108_152_180_39_91_159_149_2_182_114	0.932	79.2	92.0	0.956	66.7	100.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
31	155_137_87_142_188_127_1_198_110_41_185_193_17	0.955	79.2	96.0	0.973	86.7	100.0	연령, ApoE4

[1462]

	5_109_97_167_62_178_10_54_71_152_190_133_91_149_104_182_114							알레르수
31	121_155_137_142_188_127_1_189_194_110_58_193_175_109_169_145_125_178_54_174_133_180_91_159_82_104_51_182_114	0.931	79.2	87.5	0.96	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
32	155_87_188_127_85_161_84_198_154_110_68_86_193_175_109_3_191_73_152_180_39_91_159_149_82_77_182_93_114	0.952	87.5	96.0	0.973	93.3	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
32	155_137_87_142_188_127_1_80_196_198_189_154_194_110_41_148_177_175_100_109_145_178_48_174_133_91_2_82_93_114	0.957	91.7	84.0	0.969	100.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
32	121_155_137_87_142_188_127_1_84_198_194_110_153_193_175_100_109_48_135_3_96_174_133_39_91_149_2_82_93_114	0.957	79.2	91.7	0.947	93.3	86.7	연령, ApoE4 알레르수
32	155_142_188_127_1_79_198_189_154_67_110_175_75_100_109_145_62_125_174_108_190_133_39_91_159_149_82_55_114	0.973	88.0	100.0	0.947	80.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
32	155_137_188_127_1_79_53_154_110_186_143_58_86_69_100_145_178_3_54_152_133_180_91_159_149_77_57_182_114	0.968	92.0	95.8	0.938	86.7	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
32	121_155_137_87_142_188_127_85_1_189_110_128_157_101_193_175_118_75_31_100_145_178_88_3_54_152_133_2_82_114	0.973	84.0	95.8	0.916	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
32	179_121_155_142_188_127_1_161_53_154_110_148_193_175_31_100_109_62_48_156_88_54_71_152_111_133_149_82_182_114	0.948	95.8	80.0	0.978	100.0	80.0	연령, ApoE4 알레르수
32	155_87_188_127_161_53_198_189_110_193_175_109_145_48_135_174_71_152_111_133_180_39_91_159_82_104_77_182_114	0.963	87.5	88.0	0.991	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
32	179_121_155_137_87_142_188_127_198_189_110_148_192_100_109_145_135_1	0.982	88.0	100.0	0.951	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4

[1463]

	74_152_133_180_113_91_159_149_77_18_182_114							알레르수
32	121_155_87_188_127_1_161_198_110_128_200_148_185_175_192_75_100_109_145_48_174_152_133_180_149_82_104_182_114	0.952	96.0	79.2	0.938	86.7	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	155_137_188_127_5_1_196_53_198_154_110_74_68_101_175_192_109_145_10_3_108_71_133_159_149_82_77_150_182_93_114	0.98	87.5	96.0	0.924	86.7	86.7	연령, 성별,
33	155_137_87_127_5_1_84_198_110_185_153_175_75_100_109_145_178_10_174_71_141_190_133_180_39_91_149_182_93_114	0.903	79.2	95.8	0.964	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	121_155_87_142_188_127_94_79_196_198_189_154_110_102_175_75_109_145_62_48_3_174_108_133_197_159_82_77_150_114	0.938	80.0	87.5	0.929	86.7	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	121_155_87_142_188_127_94_1_161_198_187_110_185_175_109_167_145_178_54_152_133_39_91_159_149_2_82_61_51_114	0.951	91.7	83.3	0.973	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	121_155_137_142_188_127_5_1_161_198_189_154_110_185_153_177_175_100_109_178_10_54_174_152_133_91_159_149_82_104_114	0.95	87.5	91.7	1	100.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
33	179_155_137_142_188_127_1_198_187_154_110_176_143_200_175_100_109_97_145_62_178_48_108_71_152_111_133_91_159_104_114	0.948	79.2	100.0	0.951	86.7	86.7	연령, ApoE4 알레르수
33	155_142_188_127_1_161_198_189_154_110_78_143_175_100_109_178_10_3_191_174_108_71_73_152_133_149_2_82_104_182_114	0.99	95.8	100.0	0.978	80.0	93.3	연령, ApoE4 알레르수
33	121_155_87_188_127_1_29_161_53_198_187_110_185_153_175_100_109_145_178_48_59_152_141_133_180_91_149_82_104_114	0.957	87.5	95.8	0.942	80.0	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수
33	155_142_188_127_1_189_154_110_78_193_175_75_10	0.924	91.7	87.5	0.987	93.3	93.3	연령, 성별,

[1464]

	0_109_145_62_178_96_174_108_92_71_134_152_133_159_82_104_93_114							ApoE4 알레르수
33	121_155_87_142_188_127_1_161_198_189_194_110_185_193_175_75_100_109_125_54_191_174_152_190_133_91_159_82_77_182_93_114	0.977	91.7	91.7	0.996	86.7	100.0	연령,
34	155_137_87_188_127_1_79_198_189_110_193_175_75_109_145_178_48_98_135_3_71_133_39_91_159_149_2_82_77_93_114	0.944	79.2	91.7	0.942	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	179_121_155_137_87_188_127_1_79_196_161_198_154_110_148_86_175_100_109_145_174_92_152_133_159_149_2_82_182_93_114	0.972	100.0	79.2	0.973	100.0	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
34	179_155_142_188_127_79_196_161_53_198_189_154_110_148_69_100_109_145_54_174_92_152_180_113_91_159_149_2_82_77_57_114	0.952	84.0	100.0	0.942	80.0	86.7	연령, ApoE4 알레르수
34	179_121_87_142_188_127_5_1_183_161_154_110_153_175_109_145_125_178_156_3_54_174_71_133_159_149_82_104_150_93_114	0.946	92.0	80.0	0.982	100.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
35	121_155_137_87_188_127_1_196_198_189_194_110_68_193_175_100_109_169_145_10_3_174_152_133_39_91_159_149_82_77_57_182_114	0.963	92.0	84.0	1	100.0	100.0	연령, ApoE4 알레르수
35	155_137_87_188_127_1_80_161_198_189_110_176_102_185_175_100_109_97_145_54_92_152_133_180_91_149_104_61_18_57_93_114	0.965	95.8	79.2	0.92	93.3	86.7	연령, 성별, ApoE4 알레르수
35	155_137_87_142_188_127_146_196_161_17_198_187_194_110_56_200_148_86_193_109_54_73_152_159_149_2_82_104_77_150_182_114	0.967	91.7	83.3	0.96	80.0	93.3	연령, 성별, ApoE4 알레르수
36	121_155_137_87_188_127_1_161_198_189_38_110_185_175_100_109_145_62_125_178_48_10_3_108_71_15	0.972	87.5	95.8	0.996	93.3	100.0	연령, ApoE4 알레르수

[1465]

	2_133_91_159_104_77_182_93_114							
36	179_121_155_87_188_127_1_79_161_172_198_110_148_185_153_175_109_145_178_48_54_191_174_71_73_152_133_39_91_149_82_51_93_114	0.933	84.0	87.5	0.982	86.7	100.0	연령, ApoE4 알레르수
39	121_155_137_87_188_127_1_79_198_189_38_194_110_143_68_26_177_101_175_25_192_100_109_63_135_54_108_71_152_133_91_82_104_171_77_182_114	0.944	91.7	87.5	0.987	93.3	93.3	연령, ApoE4 알레르수
39	179_155_137_87_142_188_127_172_84_53_154_38_110_86_153_193_175_75_100_109_145_125_156_3_54_133_180_39_91_159_149_2_82_77_93_114	0.92	91.7	80.0	0.933	93.3	80.0	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1466]

[1467] 또한, 교차 검증 검체군 및 독립 검증 검체군에서의 판별 성능에 관해서 AUC 0.8 이상인 판별식에 사용되는 마커로서 서열번호 1~5, 9~13, 16~18, 20, 21, 23~26, 29~32, 37~39, 41, 42, 44, 45, 47~63, 67~75, 77~88, 90~94, 96~102, 104~111, 113, 114, 117, 118, 120, 121, 123~125, 127~129, 133~138, 141~143, 145~150, 152~159, 161~163, 167~169, 171~183, 185~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드가 선택되어 이들을 임의로 조합했을 때 해마 위축 환자와 해마 비위축 환자를 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

[1468] 본 실시예에서는 해마 위축도가 극단적으로 상이한 2군의 검체를 사용하여 판별식을 구축했지만, 구축·검증된 판별식으로부터 얻어진 판별 득점은 실제로 뇌 MRI 화상으로부터 얻어진 전체 뇌에 대한 해마 용적의 비교적 높은 상관성을 갖고 회귀했다. 예를 들면, 학습·교차 검증 검체군에 있어서 서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 154, 110, 128, 100, 152, 133, 159, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량 및 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 조합해서 구축한 판별식으로부터 얻어진 판별 득점과, 해마 위축도는 상관하고 있었다. 구체적으로는, 예를 들면 그 판별식으로부터 얻어진 판별 득점이 -2 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.69% 이상이며, 판별 득점이 -2 이상 0 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.61% 이상 0.69% 미만이며, 판별 득점이 0 이상 2 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.53% 이상 0.61% 미만이며, 판별 득점이 2 이상 4 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.45% 이상 0.53 미만이며, 판별 득점이 4 이상의 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.45% 미만이라고 예측할 수 있다.

[1469] 이상으로부터 서열번호 1~5, 9,10, 12, 13, 16~18, 20, 21, 24~26, 29~32, 37~39, 41, 42, 44, 45, 47~59, 61~63, 67~71, 73~75, 77~88, 90~94, 96~102, 104~111, 113, 114, 117, 118, 121, 123, 125, 127, 128, 133~138, 141~143, 145~150, 152~159, 161~163, 167~169, 171~180, 182, 183, 185~194, 196~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드는 이들을 복수종 조합했을 때 해마가 위축되어 있는 피험자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자를 정밀도 좋게(AUC 0.9 이상) 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

[1470] 또한, 연령, 성별, ApOE4 알레르수 등 해마 위축에 관련이 깊은 인자를 설명 변수로서 장착함으로써 보다 적은 마커로 이루어지는 판별식이나, 보다 고성능인 판별식이 얻어지는 것이 나타내어졌다.

[1471] [실시예 7]

[1472] <회귀식 구축에 의한 해마 위축도의 판별 및 해마 용적의 예측>

[1473] 본 실시예에서는 해마의 용적을 예측 가능한 보다 정량성이 높은 마커를 선택했다. 구체적으로는 해마 위축군과 해마 비위축군의 2군 비교가 아니라, miRNA 발현량, 연령, 성별, 및 ApoE4 알레르수를 설명 변수로서 목적 변수인 해마의 용적값을 예측하기 위한 선형 회귀 분석을 행했다.

[1474] 실시예 1에서 선별해서 해마 위축의 판별 분석에 사용한 합계 264검체 중 전체의 2분의 1인 132검체를 학습·교차 검증 검체군으로, 나머지의 2분의 1인 132검체를 독립 검증 검체군으로 나누었다(표 13).

[1475] [표 13]

[1476]

전체 검체	실시예 7	
	학습·교차 검증 검체	독립 검증 검체
264	132	132

[1477] (1) LASSO 회귀 분석에 의한 해마 위축 마커 탐색

[1478] 상기 학습·교차 검증 검체군을 사용하여 LASSO 회귀에 의해 평균 제곱 오차(MSE)가 최소가 되는 것 같은 λ의 최적값을 구하고, 학습·교차 검증 검체군을 10분할한 중의 1분할에서 교차 검증을 행하고, 최적 λ를 취한 식을 독립 검증군에서 평가하고, 회귀식의 성능(상관 계수 R^2, RMSE, MAE)을 산출했다.

[1479] 우선, 실시예 2와 마찬가지로 miRNA 발현량을 보정했다. 이어서, 실시예 2에서 해석 대상으로 한 210종의 miRNA의 발현량, 연령, 성별, 및 ApoE4 알레르수에 대해서 LASSO 회귀 분석을 행하고, 해마의 용적을 예측 가능한 회귀식을 구축하고, 독립 검증 검체군을 사용하여 구축한 회귀식의 판별 성능을 검증했다.

[1480] 구축한 회귀식의 R^2, RMSE, MAE를 표 14에 나타냈다. 연령을 설명 변수로서 추가했을 경우, 서열번호 155, 188, 127, 5, 198, 189, 110, 176, 143, 102, 148, 101, 75, 109, 199, 145, 54, 174, 106, 152, 133, 2, 20, 51, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량을 사용하여 구축한 회귀식은 학습·교차 검증 검

체군에 있어서의 회귀 성능으로서 R^2가 0.621, RMSE가 1.187, MAE가 0.940이며, 독립 검증 검체군에 있어서의 회귀 성능은 R^2가 0.488, RMSE가 1.393, MAE가 1.117이었다.

[1481] 본 회귀식으로부터 얻어진 판별 득점은 실제로 뇌 MRI 화상으로부터 얻어진 해마 용적의 정량값과 높은 상관성을 갖고 회귀했다. 예를 들면, 학습 검체군에 있어서 서열번호 155, 137, 188, 127, 196, 154, 110, 128, 100, 152155, 188, 127, 5, 198, 189, 110, 176, 143, 102, 148, 101, 75, 109, 199, 145, 54, 174, 106, 152, 133, 2, 20, 51, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량 및 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 조합해서 구축한 판별식으로부터 얻어진 판별 득점과, 해마 용적의 정량값 및 해마 위축도는 상관하고 있었다.

[1482] 예를 들면, 그 판별식으로부터 얻어진 판별 득점이 6 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.44% 미만이며, 판별 득점이 6 이상 8 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.44% 이상 0.59% 미만이며, 판별 득점이 8 이상 10 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.59% 이상 0.75% 미만이며, 판별 득점이 10 이상인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.75% 이상이라고 예측할 수 있다.

[1483] [표 14]

[1484]

마커수	서열번호	학습 · 교차 검증 검체군			독립 검증 검체군			해마 위축 관련 인자
		R^2	RMSE	MAE	R^2	RMSE	MAE	
26	155_188_127_5_198_189_110_176_143_102_148_101_75_109_199_145_54_174_106_152_133_2_20_51_114	0.621	1.187	0.94	0.488	1.393	1.117	연령

[1485] (2) 부분적 최소 제곱법을 사용한 회귀 분석에 의한 해마 위축 마커 탐색

[1486] 본 실시예에서는 상기 학습 · 교차 검증 검체군을 사용하여 부분적 최소 제곱법(PLS)을 사용한 회귀 분석에 의한 좌표 변화를 행했다. 설명 변수의 값을 평균과 표준 편차를 사용하여 Z 스코어(Z-score)화하고, miRNA나 연령인자가 서로 무상관이 되도록 선형 변환한 변수를 사용해서 회귀했다. 설명 변수를 변수 중요도 사영(VIP)의 역치(=0.6)에 의해 선택하고, 학습 · 교차 검증 검체군 중 1검체로 교차 검증을 행하고, 최적인 변수를 사용한 모델을 독립 검증 검체군에서 평가하고, 회귀 성능(상관 계수 R^2, RMSE, MAE)을 산출했다.

[1487] 우선, 실시예 2와 마찬가지로 miRNA 발현량을 보정했다. 이어서, 마찬가지의 210종의 miRNA 발현량, 연령, 성별, 및 ApoE4 알레르수에 대해서 부분적 최소 제곱법에 의한 회귀 분석을 행하여 해마의 용적을 측정(예측)할 수 있는 회귀식을 구축하고, 독립 검증 검체군을 사용하여 그 회귀 성능을 검증했다.

[1488] 구축한 회귀식의 R^2, RMSE, MAE를 표 15에 나타냈다. 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 설명 변수로서 추가했을 경우, 서열번호 179, 121, 155, 137, 132, 87, 168, 142, 188, 127, 85, 94, 5, 1, 162, 80, 196, 161, 160, 84, 53, 17, 198, 187, 189, 110, 6, 124, 9, 123, 136, 74, 78, 4, 90, 176, 143, 200, 102, 148, 185, 86, 76, 153, 193, 175, 192, 43, 75, 100, 109, 169, 199, 97, 145, 62, 125, 21, 48, 63, 98, 88, 83, 59, 135, 3, 47, 54, 96, 174, 131, 92, 71, 73, 106, 147, 152, 27, 133, 113, 39, 91, 197, 159, 149, 2, 82, 34, 104, 61, 77, 51, 150, 182, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량을 사용한 회귀식은 학습 · 교차 검증 검체군에 있어서의 회귀 성능으로서 R^2가 0.763, RMSE가 0.975, MAE가 0.746이었다. 또한, 그 회귀식의 독립 검증 검체군에 있어서의 회귀 성능은 R^2가 0.508, RMSE가 1.307, MAE가 1.021이었다.

[1489] [표 15]

마커수	서열번호	학습 · 교차 검증 검체군			독립 검증 검체군			해마 위축 관련 인자
		R^2	RMSE	MAE	R^2	RMSE	MAE	
95	179_121_155_137_132_87_168_142_188_127_85_94_5_1_162_80_196_161_160_84_53_17_198_187_189_110_6_124_9_123_136_74_78_4_90_176_143_200_102_148_185_86_76_153_193_175_192_43_75_100_109_169_199_97_145_62_125_21_48_63_98_88_83_59_135_3_47_54_96_174_131_92_71_73_106_147_152_27_133_113_39_91_197_159_149_2_82_34_104_61_77_51_150_182_114	0.763	0.975	0.746	0.508	1.307	1.021	연령, 성별, ApoE4 알레르수

[1490]

[1491] 도 3에 실시예 7-(2)에서 얻어진 해마의 용적(정량값)과 설명 변수에 의한 회귀 직선을 나타냈다.

[1492] 본 항에서는 해마 위축의 정량값(해마의 용적)을 miRNA나 연령, 성별, ApoE4 알레르수에 의해 예측할 수 있는 회귀식을 얻었다. 또한, 본 회귀식으로부터 얻어진 판별 득점은 실제로 뇌 MRI 화상으로부터 얻어진 해마 용적의 정량값과 높은 상관성을 갖고 회귀했다.

[1493] 예를 들면, 학습 검체군에 있어서 서열번호 179, 121, 155, 137, 132, 87, 168, 142, 188, 127, 85, 94, 5, 1, 162, 80, 196, 161, 160, 84, 53, 17, 198, 187, 189, 110, 6, 124, 9, 123, 136, 74, 78, 4, 90, 176, 143, 200, 102, 148, 185, 86, 76, 153, 193, 175, 192, 43, 75, 100, 109, 169, 199, 97, 145, 62, 125, 21, 48, 63, 98, 88, 83, 59, 135, 3, 47, 54, 96, 174, 131, 92, 71, 73, 106, 147, 152, 27, 133, 113, 39, 91, 197, 159, 149, 2, 82, 34, 104, 61, 77, 51, 150, 182, 및 114로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 miRNA의 발현량 및 연령, 성별, ApoE4 알레르수를 조합해서 구축한 판별식으로부터 얻어진 판별 득점과, 해마 용적의 정량값 및 해마 위축도는 상관하고 있었다.

[1494] 구체적으로는, 예를 들면 상기 판별식으로부터 얻어진 판별 득점이 6 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.48% 미만이며, 판별 득점이 6 이상 8 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.48% 이상 0.60% 미만이며, 판별 득점이 8 이상 10 미만인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.60% 이상 0.71% 미만이며, 판별 득점이 10 이상인 경우의 전체 뇌에 대한 해마의 용적 비율은 0.71% 이상이라고 예측할 수 있다.

[1495] 이상으로부터 miRNA 측정에 의거하여 피험자의 해마 위축도를 예측하고, 해마 위축도가 비교적 작은 해마 위축의 예비군도 검출할 수 있는 가능성이 나타내어졌다.

[1496] 이상의 실시예 1~7의 결과로부터 해마 위축도의 판정 마커로서 서열번호 1~200으로 나타내어지는 염기서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드는 모두 유용하며, 또한 이들을 조합함으로써 해마가 위축되어 있는 피험자와 해마가 위축되어 있지 않은 피험자를 보다 정밀도 좋게 판별할 수 있는 것이 나타내어졌다.

산업상 이용가능성

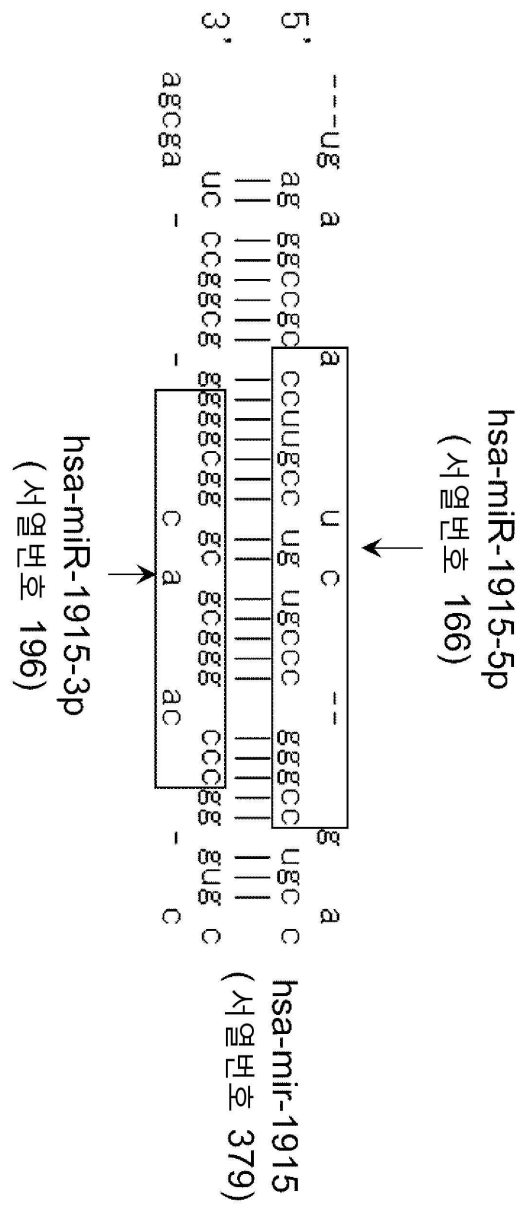
[1498] 본 발명의 해마 위축 마커에 특이적으로 결합 가능한 핵산을 사용하면 용이하게, 또한 의사나 의료기관의 시설간 차이 없이 객관적 또한 정량적으로 해마 위축의 검출을 할 수 있다. 예를 들면, 저침습적으로 채취할 수 있는 피험자의 혈액, 혈청, 및 또는 혈장 중의 1종 이상으로부터 수종의 miRNA의 발현량의 측정값을 지표로 하고, 용이하게 피험자의 해마 위축도의 판정을 할 수 있다. 또한, 본 발명의 키트, 디바이스, 및 방법에 의하면 기존의 해마 위축 검출법인 뇌 MRI 화상 검사나 뇌 PET 화상 검사보다 저침습하게 또한 간편하게 검출할 수 있기 때문에 그들은 해마 위축의 스크리닝 검사에 유용하다. 본 발명에 의해 해마 위축을 조기에 발견하는 것이 가능해지고, 인지증 등의 조기 진단에 연결된다. 본 발명의 진단 마커를 사용하면 혈액 검체를 사용하여 해마가 위축되어 있는지의 여부를 정확하게 판별할 수 있는 점에서 의료 개입에 의한 해마 위축의 진행 억제를 기대할 수 있다. 본 발명은 1. 검사 결과에 의료 시설이나 기기, 의사에 의한 차이가 없는 객관적인 방법이며, 2. MRI를 수진할 수 없는 환자에게 적응 가능하며, 3. 위축의 정도를 점차적으로 판정 가능하며, 4. 침습성이 낮아 유리

한 검사 방법을 제공할 수 있다.

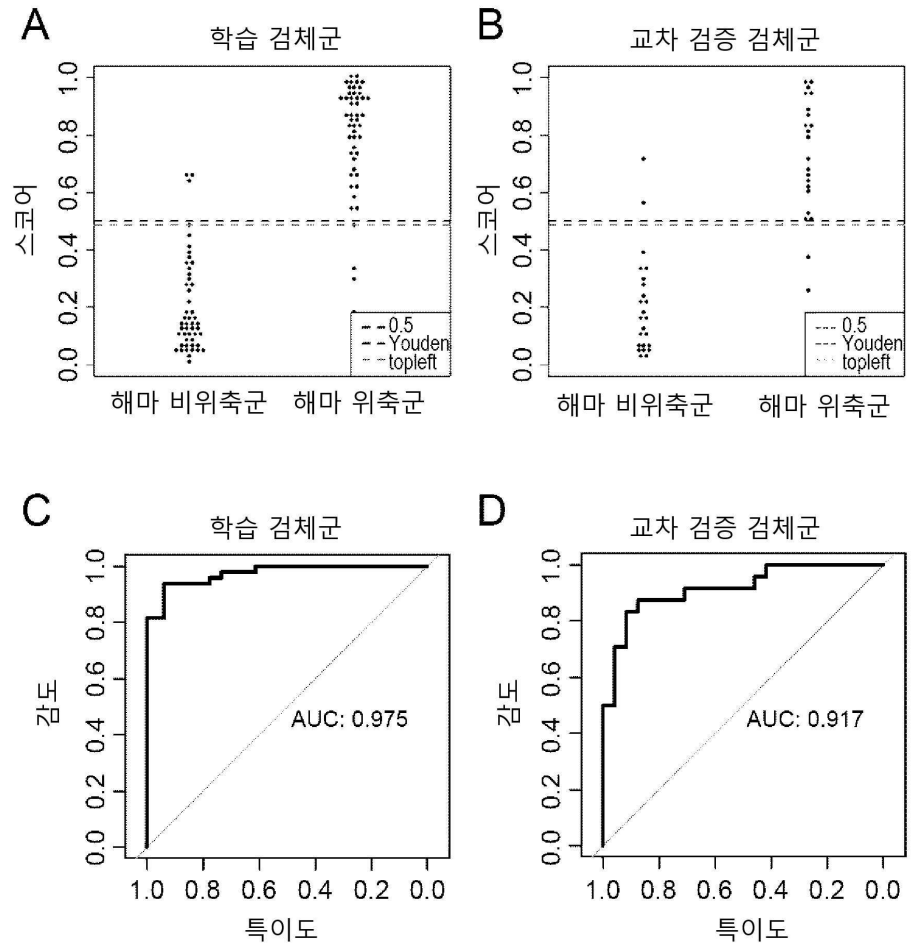
[1499] 본 명세서에서 인용한 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 그대로 인용에 의해 본 명세서에 원용되는 것으로 한다.

도면

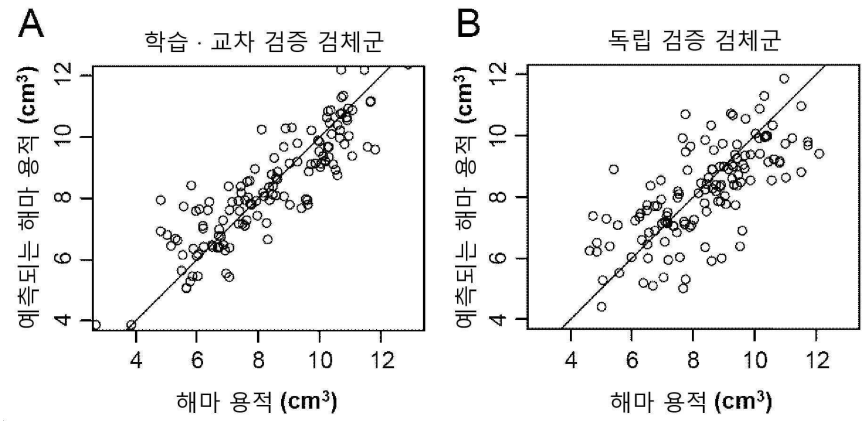
도면1



도면2



도면3



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Toray Industries, Inc.

National Center for Geriatrics and Gerontology

<120> Kit, device and method for detecting hippocampus atrophy

<130> PH-8760-PCT

<150> JP 2020-064383

<151> 2020-03-31

<160> 740

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ucgaggacug guggaagggc cuu 23

<210> 2

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

uagggauggg aggccaggau ga 22

<210> 3

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

agcggggagg aagugggcgc ugcuu 25

<210> 4

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

agggcuggac ucagcggcgg agcu 24

<210> 5

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

uggggcggag cuuccggagg cc 22

<210> 6

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

agacacauuu ggagagggac cc 22

<210> 7

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

caccggggau ggcagagggu cg 22

<210> 8

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

uuggggugga gggccaagga gc 22

<210> 9

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

gugagucagg gugggggcugg 20

<210> 10

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

uaggggcagc agaggaccug gg 22

<210> 11

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

gugggugcug gugggagccg ug 22

<210> 12

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

ucggccuggg gaggaggaag gg 22

<210> 13

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gggggaagaa aaggugggg 19

<210> 14

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

guggguaggg uuugggggag agcg 24

<210> 15

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

gccccggcgc gggcggguuc ugg 23

<210> 16

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

caggcaggga ggugggacca ug 22

<210> 17

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ugggcugagg gcaggaggcc ugu 23

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

agcaugacag aggagaggug g 21

<210> 19

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

cggggccaug gagcagccug ugu 23

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

cuggggggag gagacccugc u 21

<210> 21

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

uaggggugg caggcuggcc 20

<210> 22

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

cgcgccgggc ccggguu 17

<210> 23

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

cuggcagggg gagaggua 18

<210> 24

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

agacacauuu ggagagggaa cc 22

<210> 25

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

aggagggagg agaugggcca aguu 24

<210> 26

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

agaagaaggc ggucggucug cgg 23

<210> 27

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

uugaggagac augguggggg cc 22

<210> 28

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gagggcgggu ggaggagga 19

<210> 29

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

gcccaggacu uugugcgggg ug 22

<210> 30

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

ggcuggagcg agugcagugg ug 22

<210> 31

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

ggaggggucc cgcacuggga gg 22

<210> 32

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

cagggcuggc agugacaugg gu 22

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

caggaguggg ggugggacg u 21

<210> 34

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

agggccgaag gguggaagcu gc 22

<210> 35

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

uggggcugg gaugggccau ggu 23

<210> 36

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

gugggcuggg cugggcuggg cc 22

<210> 37

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

uggggaggug uggagucagc au 22

<210> 38

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

gcggagagag aaugggggagc 20

<210> 39

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

ugagcaccac acaggccggg cgc 23

<210> 40

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

caggaggcag ugggcgagca gg 22

<210> 41

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

uuagggagua gaaggguggg gag 23

<210> 42

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

ugaggauaug gcagggaagg gga 23

<210> 43

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

ggggaacugu agaugaaaag gc 22

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

ugggggugug gggagagaga g 21

<210> 45

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

guggggggaga ggcuguc 17

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

cugggagggg cuggguuugg c 21

<210> 47

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

cggguagaga gggcaguggg agg 23

<210> 48

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

cggggccaga gcagagagc 19

<210> 49

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

ggcuugcaug ggggacugg 19

<210> 50

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

uggggggagcc augagauaag agca 24

<210> 51

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

cccagcagga cgggagcg 18

<210> 52

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

cucgggaggg caugggccag gc 22

<210> 53

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

gaacgccugu ucuugccagg ugg 23

<210> 54

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

gggugggggau uuguugcauu ac 22

<210> 55

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

uaaggagggg gaugagggg 19

<210> 56

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

gggaaaagga agggggagga 20

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

uggcuguugg agggggcagg c 21

<210> 58

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

gccggacaag agggagg 17

<210> 59

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

uucccagcca acgcacca 18

<210> 60

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

ugggagggcg uggaugaugg ug 22

<210> 61

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

cuccgggacg gcugggc 17

<210> 62

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

cgguggacug gagugggugg 20

<210> 63

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

gguggcccgg ccgugccuga gg 22

<210> 64

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

uggggcggag cuuccggag 19

<210> 65

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

ccugagaaaa gggccaa 17

<210> 66

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

ucugggcaac aaagugagac cu 22

<210> 67

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

uggggagau ggggguuga 19

<210> 68

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

aaaaggcggg agaagcccca 20

<210> 69

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

caggaaggau uuagggacag gc 22

<210> 70

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

ucgggccugg gguuggggga gc 22

<210> 71

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

ggauccgagu cacggcacca 20

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

caggcaggug uaggguggag c 21

<210> 73

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

aaggggcugg gggagcaca 19

<210> 74

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

gcgggggugg cggcggcauc cc 22

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

agggagggac gggggcugug c 21

<210> 76

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

cggggucggc ggcgacgug 19

<210> 77

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

gcggaaggcg gagcggcgga 20

<210> 78

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

ggggagcgag gggcggggc 19

<210> 79

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

ggaggcgcag gcucggaaag gcg 23

<210> 80

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

gugcggaacg cuggccgggg cg 22

<210> 81

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

uggcggcggu aguuaugggc uu 22

<210> 82

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

agggggggcac ugcgcaagca aagcc 25

<210> 83

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

cuggggggugg ggggcugggc gu 22

<210> 84

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

ccaggggggau gggcgagcuu ggg 23

<210> 85

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

uggggaaggc uuggcaggga aga 23

<210> 86

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

cacacaggaa aagcggggcc cug 23

<210> 87

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

uucagauccc agcggugccu cu 22

<210> 88

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

cugggcccgc ggcgggcgug ggg 23

<210> 89

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

cagggcaggg aaggugggag ag 22

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

guguggccgg caggcgggug g 21

<210> 91

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

ugggcgaggg gugggcucuc agag 24

<210> 92

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

aagggaggag gagcggaggg gcccu 25

<210> 93

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

ggaggccggg gugggggcggg gcgg 24

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

cggcggggac ggcgauuggu c 21

<210> 95

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

gggagaaggg ucggggc 17

<210> 96

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

ggggccuggc ggugggcgg 19

<210> 97

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

ggggcugggc gcgcgcc 17

<210> 98

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

gggagucuac agcaggg 17

<210> 99

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

ccccuggggc ugggcaggcg ga 22

<210> 100

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

cucggcgcgg ggcgcgggcu cc 22

<210> 101

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

gggggugugg gagccagggg gc 22

<210> 102

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

cuggcggagc ccauuccaug cca 23

<210> 103

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

gugaaggccc ggcggaga 18

<210> 104

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

gugaguagug gcgcgcggcg gc 22

<210> 105

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 105

cgggcguggu gguggggg 18

<210> 106

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

ggggaggugu gcagggcugg 20

<210> 107

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

ggaugguugg gggcggucgg cgu 23

<210> 108

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

cgcgggucgg ggucugcagg 20

<210> 109

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 109

aggcaggggc uggugcuggg cggg 24

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

gugggcgggg gcaggugugu g 21

<210> 111

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 111

cggcucuggg ucugugggga 20

<210> 112

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 112

ggcuacaaca caggacccgg gc 22

<210> 113

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

ugggggagga aggacaggcc au 22

<210> 114

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

agagaugaag cgggggggcg 20

<210> 115

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

uugcucugcu cccccgcccc cag 23

<210> 116

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

ugggccaggg agcagcuggu ggg 23

<210> 117

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

ugggcagggg cuuauuguag gag 23

<210> 118

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

uggуggagga agagggcagc uc 22

<210> 119

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 119

gggacccagg gagagacgua ag 22

<210> 120

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

cggggccgua gcacugucug aga 23

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

ggggggaugu gcaugcuggu u 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

cggggcagcu caguacagga u 21

<210> 123

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

agggugggggc uggagguggg gcu 23

<210> 124

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

aucccaccac ugccaccau 19

<210> 125

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

ugaggggccu cagaccgagc uuuu 24

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 126

acggcccagg cggcauuggu g 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

gcugggaagg caaagggacg u 21

<210> 128

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

ugggagggga gaggcagcaa gca 23

<210> 129

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

ggauggagga ggggucu 17

<210> 130

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

gugaguggga gccgggggg cug 23

<210> 131

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 131

ucaaaaucag gagucggggc uu 22

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

augccucccc cggccccgca g 21

<210> 133

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 133

guaggggcgu cccgggcgcg cggg 24

<210> 134

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

ugcggggcua gggcuaacag ca 22

<210> 135

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

cgcaggggcc gggugcucac cg 22

<210> 136

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

gugaacgggc gccaucccga gg 22

<210> 137

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

ugaguggggc ucccgggacg gcg 23

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

acaggagugg gggugggaca u 21

<210> 139

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

ccggggcaga uugguguagg gug 23

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 140

agggccccc cucaauccug u 21

<210> 141

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

uggggagcug aggcucuggg ggug 24

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

agccgcgggg aucgccgagg g 21

<210> 143

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

cggggcggca ggggccuc 18

<210> 144

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

ugcaggggguc gggugggcca gg 22

<210> 145

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

uaggggcgg cuuguggagu gu 22

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

gugccagcug caguggggga g 21

<210> 147

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 147

ucggggcaug ggggagggag gcugg 25

<210> 148

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 148

ugaggcgggg gggcgagc 18

<210> 149

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 149

gugaggcggg gccaggaggg ugugu 25

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

ugagggaccc aggacaggag a 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 151

cugggcucgg gacgcgcggc u 21

<210> 152

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

agugggaggc cagggcacgg ca 22

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 153

ucuguggagu ggggugccug u 21

<210> 154

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 154

gggcuggggc gcggggaggu 20

<210> 155

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 155

ggcggcgggg agguaggcag 20

<210> 156

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

gggaccaucc ugccugcugu gg 22

<210> 157

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

gagggcagcg uggguguggc gga 23

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

guaggugaca gucaggggcg g 21

<210> 159

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 159

cggcgcgacc ggcccgggg 19

<210> 160

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 160

gcugggcgag gcuggca 17

<210> 161

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 161

cucggggcag gcggcuggga gcg 23

<210> 162

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 162

aggcugggcu gggacgga 18

<210> 163

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

uggggaaggc gucagugucg gg 22

<210> 164

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

cggcccgggc ugcugcuguu ccu 23

<210> 165

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

aaaagcuggg uugagagggc aa 22

<210> 166

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

accuugccuu gcugcccggg cc 22

<210> 167

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

ggggggggcag gaggggcuca ggg 23

<210> 168

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 168

ugcggcagag cuggggguca 19

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

cgggagcugg ggucugcagg u 21

<210> 170

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

agcaggugcg gggcggcg 18

<210> 171

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 171

agggaucgcg ggcggguggc ggccu 25

<210> 172

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

ggggcugggg ccggggccga gc 22

<210> 173

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

gggugcgggc cggcgggg 18

<210> 174

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

gugggguuggg gcgggcucug 20

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 175

cgggggcggg gccgaagcgc g 21

<210> 176

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

gagccaguug gacaggagc 19

<210> 177

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 177

ggcgggugcg ggggugg 17

<210> 178

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 178

aggggcggg cuccggcg 18

<210> 179

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 179

gggucccggg gaggggg 18

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 180

cgggccggag gucaagggcg u 21

<210> 181

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

ccccggggag cccggcg 17

<210> 182

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 182

cuggggacg cgugagcgcg agc 23

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 183

uggggcgggg caggucccug c 21

<210> 184

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 184

gcggggcugg gcgcgcg 17

<210> 185

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 185

gccggggcuu ugggugaggg 20

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

gcgguggggc cggaggggcg u 21

<210> 187

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 187

cgggcugucc ggaggggucg gcu 23

<210> 188

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 188

uggggagcgg cccccgggug gg 22

<210> 189

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 189

gugggccag gcggugg 17

<210> 190

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 190

gcugcgggcu gcggucaggg cg 22

<210> 191

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 191

ggcggcggcg gaggcggggg 20

<210> 192

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

gggggccgau acacuguacg aga 23

<210> 193

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

aaggggcagg gacggguggc cc 22

<210> 194

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

aggcggggcg ccgcgggacc gc 22

<210> 195

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

ugggcgaggg cggcugagcg gc 22

<210> 196

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 196

ccccagggcg acgcggcggg 20

<210> 197

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

cgggcguggu ggugggggug 20

<210> 198

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

cggggugggu gaggucgggc 20

<210> 199

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

ggggcgcggc cggaucg 17

<210> 200

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

gagacugggg uggggcc 17

<210> 201

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

gagucgagga cugguggaag ggccuuuccc cucagaccaa ggcccuggcc ccagcuucuu 60

cuc 63

<210> 202

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

gggcuuaggg augggaggcc aggaugaaga uuaaucccua auccccaaca cuggccuugc 60

uaucccccag 69

<210> 203

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

gcuacgggga gcggggagga agugggcgcu gcuucugcgu uaucuggaag gagcagccca 60

cuccuguccu gggcucugug gu 82

<210> 204

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

agcucagggc ggcugcgcag agggcuggac ucagcggcgg agcuggcugc uggccucagu 60

ucugccucug uccagguccu ugugacccgc ccgcucuccu 100

<210> 205

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

cagugcgacg ggcggagcuu ccagacgcuc cgccccacgu cgcaugcgcc ccgggaaagc 60

guggggcgga gcuuccggag gccccgcccu gcug 94

<210> 206

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

gcgacgggcg gagcuuccag acgcuccgcc ccacgucgca ugcgccccgg gaaagcgugg 60

ggcggagcuu ccggaggccc cgcccugc 88

<210> 207

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 207

cagugcgacg ggcggagcuu ccagacgcuc cgccccacgu cgcaugcgcc ccgggaaagc 60

guggggcgga gcuuccggag gccccgcccu gcug 94

<210> 208

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

gaguugggag guucccucuc caaaauguguc uugaucccccc accccaagac acauuuggag 60

agggacccuc ccaacuc 77

<210> 209

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

ccaagggcac accggggaug gcagaggguc gugggaaagu guugacccuc gucaggcccc 60

cggggagccc cugg 74

<210> 210

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

gaggguuggg guggagggcc aaggagcugg gugggggugcc aagccucugu ccccacccca 60

g 61

<210> 211

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

agcacugccc ccggugaguc agggugggggc uggccccccug cuucgugccc auccgcgcuc 60

ugacucucug cccaccugca ggagcu 86

<210> 212

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

gucuacuccc agggugccaa gcuguuucgu guucccuccc uaggggaucc cagguagggg 60

cagcagagga ccugggccug gac 83

<210> 213

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

aauggguggg ugcuggugggg agccgugccc uggccacuca uucggcucuc ucccucaccc 60

uag 63

<210> 214

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

ugccgucggc cuggggagga ggaagggcaa guccaaaggu auacaguugg ucuguucauu 60

cucucuuuuu ggccuacaag 80

<210> 215

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

aaaucucucu ccauaucuuu ccugcagccc ccaggugggg gggaagaaaa ggugggggaau 60

uagauuc 67

<210> 216

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

guggguaggg uuuggggggag agcgugggcu gggguucagg gacacccucu caccacugcc 60

cucccacag 69

<210> 217

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

gguuccggag ccccggcgcg ggcgggguucu gggguguaga cgcugcuggc cagcccgccc 60

cagccgaggu ucucggcacc 80

<210> 218

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

ggggccaggc agggaggugg gaccaugggg gccuugcugu gugaccaccg uuccugcag 59

<210> 219

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

aggcuggcgu gggcugaggg caggaggccu guggccgguc ccaggccucc ugcuuccugg 60

gcucaggcuc gguuu 75

<210> 220

<211> 113

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

agcaugacag aggagaggug gagguaggcg agaguaauau aauuucucca ggagaacauc 60

ugagagggga aguugcuuuc cugcccuggc ccuuucaccc uccugaguuu ggg 113

<210> 221

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

agagccgggg ccauggagca gccuguguag acggggaccu gcccugcaug ggcacccccu 60

cacuggcugc uucccuuggu cuccag 86

<210> 222

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

gucuccuggg gggaggagac ccugcucucc cuggcagcaa gccucuccug cccuuccaga 60

uuagc 65

<210> 223

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

aggccuaggg gguggcaggc uggccaucag uguggggcuaa cccuguccuc ucccucccag 60

<210> 224

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

ccgcagccgc cgcgccgggc ccggguuggc cgcugacccc cgcggggccc ccggcggccg 60

gggcgggggc gggggcugcc ccgg 84

<210> 225

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

cacggugucc ccugguggaa ccuggcaggg ggagagguaa ggucuuucag ccucuccaaa 60

gcccaugguc agguacucag gugggggagc ccug 94

<210> 226

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

aucugaguug ggaggguccc ucuccaaaug ugucuugggg ugggggauca agacacauuu 60

ggagagggaa ccucccaacu cggccucugc caucauu 97

<210> 227

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

gggaggaggg aggagauggg ccaaguuccc ucuggcugga acgcccuucc cccccuucuu 60

caccug 66

<210> 228

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

gaauggaaga agaaggcggu cggucugcgg gagccaggcc gcagagccau ccgccuucug 60

uccauguc 68

<210> 229

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

gguuucuccu ugaggagaca ugguggggggc cggucaggca gcccaugcca uguguccuca 60

uggagaggcc 70

<210> 230

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

ucacccggug agggcgggug gaggaggagg gucccccacca ucagccuuca cugggacggg 60

a 61

<210> 231

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

ugaccacccc cgggcaaaga ccugcagauc cccuguuaga gacgggccca ggacuuugug 60

cggggugccc a 71

<210> 232

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

ugcccaggcu ggagcgagug caguggugca gucaguccua gcucacugca gccucgaacu 60

ccugggcu 68

<210> 233

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

cgugugagcc cgcccugugc ccggcccacu ucugcuuccu cuuagcgcag gagggguccc 60

gcacugggag gggcccucac 80

<210> 234

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

cugguccauu ucccugccau ucccuuggcu ucaauuuacu cccagggcug gcagugacau 60

gggucaa 67

<210> 235

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

uguguucccu auccuccuua ugucccaccc ccacuccugu uugaauauuu caccagaaac 60

aggagugggg ggugggacgu aaggaggaug ggggaaagaa ca 102

<210> 236

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

aguucagggc cgaagggugg aagcugcugg ugcucaucuc agccucugcc cuuggccucc 60

ccag 64

<210> 237

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

gucccugggg gcugggaugg gccauggugu gcucugaucc cccugugguc ucuuggcccc 60

caggaacucc 70

<210> 238

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

gugagguggg ggccagcagg gagugggcug ggcugggcug ggccaaggua caaggccuca 60

cccugcaucc cgcacccag 79

<210> 239

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

gggcaugggg agguguggag ucagcauggg gcuaggaggc cccgcgcuga cccgccuucu 60

ccgcag 66

<210> 240

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

gguuggcuau aacuaucauu uccaagguug ugcuuuuagg aaauguuggc uguccugcgg 60

agagagaaug gggagccagg 80

<210> 241

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

cccgggaccu ugguccaggc gcuggucugc guggugcucg gguggauaag ucugaucuga 60

gcaccacaca ggccgggcgc cgggaccaag ggggcuc 97

<210> 242

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

ccugcaggag gcagugggcg agcaggcggg gcagcccaau gccaugggcc ugaucucacc 60

gcugccuccu uccc 74

<210> 243

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 243

cugacuuuuu uagggaguag aaggguggggg agcaugaaca auguuucuca cucccuaccc 60

cuccacuccc caaaaaaguc ag 82

<210> 244

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 244

cguggugagg auauggcagg gaaggggagu uucccucuau ucccuucccc ccaguaaucu 60

ucaucaug 68

<210> 245

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 245

uacaggugca ggggaacugu agaugaaaag gcuuggcacu ugagggaaag ccucaguuca 60

uucucauuuu gcucaccugu u 81

<210> 246

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

ggggcugggg gugugggggag agagagugca cagccagcuc agggauuaaa gcucuuucuc 60

ucucucucuc ucccacuucc cugcag 86

<210> 247

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

ccucugugag aaagggugug ggggagaggc ugucuugugu cuguaaguau gccaaacuua 60

uuuuccccaa ggcagaggga 80

<210> 248

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

gagcucuggg aggggcuggg uuuggcagga caguuuccaa gcccugucuc cucccaucuu 60

ccag 64

<210> 249

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

ggcugugccg gguagagagg gcagugggag guaagagcuc uucacccuuc accaccuucu 60

ccacccagca uggcc 75

<210> 250

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

aacugcgggg ccagagcaga gagcccuugc acaccaccag ccucuccucc cugugcccca 60

g 61

<210> 251

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

ggccugggua ggcuugcaug ggggacuggg aagagaccau gaacagguua guccagggag 60

uucucaucaa gccuuuacuc aguag 85

<210> 252

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

aguugguggg ggagccauga gauaagagca ccuccuagag aauguugaac uaaaggugcc 60

cucucuggcu ccuccccaaa g 81

<210> 253

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

cgaccgcacc cgcccgaagc ugggucaagg agcccagcag gacgggagcg cggcgc 56

<210> 254

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

ggugccucgg gagggcaugg gccaggccac auaaugagcc aaaccccugu cuacccgcag 60

<210> 255

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

ucuaagaaac gcaguggucu cugaagccug caggggcagg ccagcccugc acugaacgcc 60

uguucuugcc agguggcaga agguugcugc 90

<210> 256

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

ucaucccugg gugggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc 60

ccggccugug gaaga 75

<210> 257

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

guaaggaggg ggaugagggg ucauaucucu ucucagggaa agcaggagcc cuucagcagg 60

gucagggccc cucaucuucc ccuccuuucc cag 93

<210> 258

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

ggggagguag ggaaaaggaa gggggaggag aaggugagac caauguccug ggugccacuc 60

cugcccagug ccucccuucc ucguu 85

<210> 259

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

accugaggag ccagcccucc ucccgcaccc aaacuuggag cacuugaccu uuggcuguug 60

gagggggcag gcucgcgggu 80

<210> 260

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

gcgcccuccc ucucuccccg gugugcaaau gugugugugc gguguuaugc cggacaagag 60

ggaggug 67

<210> 261

<211> 49

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

uucccagcca acgcaccaaa aaugauaugg gucuguuguc uggagaaac 49

<210> 262

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

cucccuggga gggcguggau gaugguggga gaggagcccc acuguggaag ucugaccccc 60

acaucgcccc accuucccca g 81

<210> 263

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

accuccggga cggcugggcg ccggcggccg ggagauccgc gcuuccugaa ucccggccgg 60

cccgcccggc gcccguccgc ccgcggguc 89

<210> 264

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 264

cggccacaug gcccaggcuc uucuccgagu gaucucggug gacuggagug ggugguaggu 60

ggcag 65

<210> 265

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

cggccacaug gcccaggcuc uucuccgagu gaucucggug gacuggagug ggugguaggu 60

ggcag 65

<210> 266

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

ggugccgagg gccguccggc auccuaggcg ggucgcugcg guaccucccu ccugucugug 60

gcgggugggau cccguggccg uguuuuccug guggcccggc cgugccugag guuuc 115

<210> 267

<211> 153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

gcuccgcccc acgucgcaug cgccccggga acgcgugggg cggagcuucc ggaggccccg 60

cucugcugcc gacccugugg agcggagggu gaagccuccg gaugccaguc ccucaucgcu 120

ggccuggucg cgcuguggcg aaggggggcgg agc 153

<210> 268

<211> 153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

gcuccgcccc acgucgcaug cgccccggga acgcgugggg cggagcuucc ggaggccccg 60

cccugcugcc gacccugugg agcggagggu gaagccuccg gaugccaguc ccucaucgcu 120

ggcccggucg cgcuguggcg aaggggggcgg agc 153

<210> 269

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

cacguccucc agcuuuuuuc cuuaguggcc aauuccugag aaaagggcca acgugcuucc 60

a 61

<210> 270

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

uguagagaua ggaucucacu uuguugccca ggcuggucuc aaacuccugg ucugggcaac 60

aaagugagac cuuaucucua caag 84

<210> 271

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

uuugggaggc cgaggcuggu gcaucacuug agcccagcaa uuugagacca aucugggcaa 60

caaagugaga ccuccgucuc uacaaaga 88

<210> 272

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

caaggugggg gagaugggggg uugaacuuca uuucucaugc ucaucccccau cuccuuucag 60

<210> 273

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

ggguuuccuc ugccuuuuuu uccaaugaaa auaacgaaac cuguuauuuc ccauugaggg 60

ggaaaaaggc gggagaagcc cca 83

<210> 274

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 274

aaaagccugu cccuaagucc cucccagccu uccagaguug gugccaggaa ggauuuaggg 60

acaggcuuug 70

<210> 275

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 275

ggcccucggg ccuggggguug ggggagcucu guccugucuc acucauugcu ccucccccugc 60

cuggcccag 69

<210> 276

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

ccggauccga gucacggcac caaauuucau gcguguccgu gugaagagac cacca 55

<210> 277

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

ccgggcaggc agguguaggg uggagcccac uguggcuccu gacucagccc ugcugccuuc 60

accugccag 69

<210> 278

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

gucuaccagg ugugggccca gcuuuacaua guucaugcug aggccgggau uucaugcaga 60

aaacugguug caaaaggugc ugaaggggcu gggggagcac aagggagaag 110

<210> 279

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

cgguccagac guggcggggg uggcggcggc aucccggacg gccugugagg gaugcgccgc 60

ccacugcccc gcgccgccug accg 84

<210> 280

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

gccggcgccc gagcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gagggaggga 60

gggacggggg cugugcuggg gcagcugga 89

<210> 281

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

cggggucggc ggcgacgugc ucagcuuggc acccaaguuc ugccgcuccg acgcccggc 59

<210> 282

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 282

gcucuggggc gugccgccgc cgucgcugcc accucccccua ccgcuagugg aagaagaugg 60

cggaaggcgg agcggcggau cuggacaccc agcggu 96

<210> 283

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 283

cgcugggucc gcgcgcccug ggccgggcga uguccgcuug ggggagcgag gggcggggcg 60

<210> 284

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 284

ggcgagggga ggcgcaggcu cggaaaggcg cgcgaggcuc caggcuccuu cccgauccac 60

cgcucuccuc gcu 73

<210> 285

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 285

gugcggaacg cuggccgggg cgggagggga agggacgccc ggccggaacg ccgcacucac 60

g 61

<210> 286

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

ugguggcggc gguaguuaug ggcuucucuu ucucaccagc agccccuggg ccgccgccuc 60

ccu 63

<210> 287

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 287

ccuggagggg ggcacugcgc aagcaaagcc agggacccug agaggcuuug cuuccugcuc 60

cccuag 66

<210> 288

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

cuccucuggg ggugggggggc ugggcguggu ggacagcgau gcaucccucg ccuucucacc 60

cucag 65

<210> 289

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

ggcagccagg gggaugggcg agcuugggcc cauuccuuuc cuuacccuac cccccauccc 60

ccuguag 67

<210> 290

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

cagccugggg aaggcuuggc agggaagaca caugagcagu gccuccacuu cacgccucuc 60

ccuugucucc uuucccuag 79

<210> 291

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 291

ccaggcacac aggaaaagcg gggcccuggg uucggcugcu accccaaagg ccacauucuc 60

cugugcacac ag 72

<210> 292

<211> 119

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 292

ccaugaggag cuggcagugg gauggccugg ggguaggagc guggcuucug gagcuagacc 60

acauggguuc agaucccagc ggugccucua acuggccaca ggaccuuggg cagucagcu 119

<210> 293

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 293

cgcugcgcuu cugggcccgc ggcgggcgug gggcugcccg ggccggucga ccagcgcgcc 60

guagcucccg aggcccgagc cgcgacccgc gg 92

<210> 294

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 294

cgcugcgcuu cugggcccgc ggcgggcgug gggcugcccg ggccggucga ccagcgcgcc 60

guagcucccg aggcccgagc cgcgacccgc gg 92

<210> 295

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 295

cgcugcgcuu cugggcccgc ggcgggcgug gggcugcccg ggccggucga ccagcgcgcc 60

guagcucccg aggcccgagc cgcgacccgc gg 92

<210> 296

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

cgcugcgcuu cugggcccgc ggcgggcgug gggcugcccg ggccggucga ccagcgcgcc 60

guagcucccg aggcccgagc cgcgacccgc gg 92

<210> 297

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 297

cagagcaggg cagggaaggu gggagagggg cccagcugac ccuccuguca cccgcuccuu 60

gcccag 66

<210> 298

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 298

guguggccgg caggcgggug ggcgggggcg gccgguggga accccgcccc gccccgcgcc 60

cgcacucacc cgcccgucuc cccacag 87

<210> 299

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

ucugggcgag gggugggcuc ucagaggggc uggcaguacu gcucugaggc cugccucucc 60

ccag 64

<210> 300

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

gggaggaaga agggaggagg agcggagggg cccuugucuu cccagagccu cucccuuccu 60

ccccucccccc uccc 74

<210> 301

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

ccccgggccc ggcguucccu ccccuuccgu gcgccagugg aggccggggu ggggcggggc 60

gggg 64

<210> 302

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 302

ccccgggccc ggcguucccu ccccuuccgu gcgccagugg aggccggggu ggggcggggc 60

gggg 64

<210> 303

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

cgggaaugcc gcggcgggga cggcgauugg uccguaugug uggugccacc ggccgccggc 60

uccgccccgg cccccgcccc 80

<210> 304

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

agggagaagg gucggggcag ggagggcagg gcaggcucug gggugggggg ucugugaguc 60

agccacggcu cugcccacgu cucccc 86

<210> 305

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

ggcgccucug cagcuccggc ucccccuggc cucucgggaa cuacaagucc cagggggccu 60

ggcgggugggc ggcgggcgga agaggcgggg 90

<210> 306

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

cugcagcgug cuucuccagg ccccgcgcgc ggacagacac acggacaagu cccgccaggg 60

gcugggcgcg cgccagccgg 80

<210> 307

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

ccgaugccuc gggagucuac agcagggcca ugucugugag ggcccaaggg ugcauguguc 60

ucccagguuu cggugc 76

<210> 308

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

ccagaccccu ggggcugggc aggcggaaag aggucugaac ugccucugcc uccuuggucu 60

ccggcag 67

<210> 309

<211> 47

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

cucggcgcgg ggcgcgggcu ccggguuggg gcgagccaac gccgggg 47

<210> 310

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

auggaggggg guguggagcc agggggccca ggucuacagc uucucccccgc ucccugcccc 60

cauacuccca g 71

<210> 311

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

cgcaggccuc uggcggagcc cauuccaugc cagaugcuga gcgauggcug gugugugcug 60

cuccacaggc cuggug 76

<210> 312

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

agccuguggg aaagagaaga gcagggcagg gugaaggccc ggcggagaca cucugcccac 60

cccacacccu gccuaugggc cacacagcu 89

<210> 313

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

gugaguagug gcgcgcggcg gcucggagua ccucugccgc cgcgcgcauc ggcucagcau 60

gc 62

<210> 314

<211> 52

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

uagccgggcg ugguggguggg ggccuguggu cccagcuacu uuggaggcug ag 52

<210> 315

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

gaggagggga ggugugcagg gcugggguca cugacucugc uuccccugcc cugcauggug 60

uccccacag 69

<210> 316

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

cgccugagcg ugcagcagga caucuuccug accugguaau aauuagguga gaaggauggu 60

ugggggcggu cggcguaacu caggga 86

<210> 317

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 317

cgccugagcg ugcagcagga caucuuccug accugguaau aauuagguga gaaggauggu 60

ugggggcggu cggcguaacu caggga 86

<210> 318

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 318

gugagcugcu ggggacgcgg gucggggucu gcagggcggu gcggcagccg ccaccugacg 60

ccgcgccuuu gucugugucc cacag 85

<210> 319

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 319

ccugucccuc cugcccugcg ccugcccagc ccuccugcuc uggugacuga ggaccgccag 60

gcaggggcug gugcugggcg gggggcggcg gg 92

<210> 320

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

gugggcgggg gcaggugugu ggugggguggu ggccugcggu gagcagggcc cucacaccug 60

ccucgccccc cag 73

<210> 321

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

ggcgcgucgc cccccucagu ccaccagagc ccggauaccu cagaaauucg gcucuggguc 60

ugugggggagc gaaaugcaac 80

<210> 322

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

ggucgggcuc accaugacac agugugagac cucgggcuac aacacaggac ccgggcgcug 60

cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca 109

<210> 323

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

cuggggggagg aaggacaggc caucugcuau ucguccacca accugacuug auccucucuu 60

cccuccuccc ag 72

<210> 324

<211> 51

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

agagaugaag cgggggggcg gggucuugcu cuauugccua cgcugaucuc a 51

<210> 325

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 325

uggccuaggg ggcggcuugu ggaguguaug ggcugagccu ugcucugcuc ccccgccccc 60

ag 62

<210> 326

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

cugugggcug ggccagggag cagcuggugg gugggaagua agaucugacc uggacuccau 60

cccacccacc cccuguuucc uggcccacag 90

<210> 327

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

cccucaucuc ugggcagggg cuuauuguag gagucucuga agagagcugu ggacugaccu 60

gcuuuaaccc uuccccaggu ucccauu 87

<210> 328

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

gaggguggug gaggaagagg gcagcuccca ugacugccug accgccuucu cuccuccccc 60

ag 62

<210> 329

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

acugacuuug agucucuccu cagggugcug caggcaaagc uggggaccca gggagagacg 60

uaagugaggg gagaug 76

<210> 330

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac 60

cggucucuuu uucagcugcu uc 82

<210> 331

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 331

gucagagggg ggaugugcau gcugguuggg gugggcugcc uguggaccaa ucagcgugca 60

cuuccccacc cugaa 75

<210> 332

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 332

gcauccugua cugagcugcc ccgaggcccu ucaugcugcc cagcucgggg cagcucagua 60

caggauac 68

<210> 333

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

uccuguacug agcugccccg agcugggcag caugaagggc cucggggcag cucaguacag 60

gaug 64

<210> 334

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 334

acccuagggu ggggcuggag gugggggcuga ggcugagucu uccucccccuu ccucccugcc 60

cag 63

<210> 335

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 335

ucuccguuua ucccaccacu gccaccauua uugcuacugu ucagcaggug cugcuggugg 60

ugauggugau agucuggugg gggcggugg 89

<210> 336

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

aagcaagacu gaggggccuc agaccgagcu uuuggaaaau agaaaagucu cgcucucugc 60

cccucagccu aacuu 75

<210> 337

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

gacaccacau gcuccuccag gccugccugc ccuccagguc auguuccagu gucccacaga 60

ugcagcacca cggcccaggc ggcauuggug ucacc 95

<210> 338

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 338

ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuucccuuu gucauccuau gccugagaau 60

auaugaagga ggcugggaag gcaaagggac guucaauugu caucacuggc 110

<210> 339

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 339

gugggagggg agaggcagca agcacacagg gccugggacu agcaugcuga ccucccuccu 60

gccccag 67

<210> 340

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

ugugaaugac ccccuuccag agccaaaauc accagggaug gaggaggggu cuuggguacu 60

<210> 341

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

ggugaguggg agccgguggg gcuggaguaa gggcacgccc ggggcugccc caccugcuga 60

ccacccuccc c 71

<210> 342

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

uagaggcagu uucaacagau guguagacuu uugauaugag aaauugguuu caaaaucagg 60

agucggggcu uuacugcuuu u 81

<210> 343

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 343

ggcuccgcag ggcccuggcg caggcaucca gacagcgggc gaaugccucc cccggccccg 60

cag 63

<210> 344

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

cgagguaggg gcgucccggg cgcgcgggcg ggucccaggc ugggccccuc ggaggccggg 60

ugcucacugc cccgucccgg cgcccguguc uccuccag 98

<210> 345

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

uugggcaagg ugcggggcua gggcuaacag cagucuuacu gaagguuucc uggaaaccac 60

gcacaugcug uugccacuaa ccucaaccuu acucgguc 98

<210> 346

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 346

cauccaggac aauggugagu gccggugccu gcccuggggc cgucccugcg caggggccgg 60

gugcucaccg caucugcccc 80

<210> 347

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 347

gugcagaucc uugggagccc uguuagacuc uggauuuuac acuuggagug aacgggcgcc 60

aucccgaggc uuugcacag 79

<210> 348

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 348

gugagugggg cucccgggac ggcgcccgcc cuggcccugg cccggcgacg ucucacgguc 60

cc 62

<210> 349

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 349

cauccuccuu acgucccacc ccccacuccu guuucuggug aaauauucaa acaggagugg 60

gggugggaca uaaggaggau a 81

<210> 350

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 350

ucugagguac ccggggcaga uugguguagg gugcaaagcc ugcccgcccc cuaagccuuc 60

ugcccccaac uccagccugu cagga 85

<210> 351

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 351

aggacccuuc cagagggccc ccccucaauc cuguugugcc uaauucagag gguuugggugg 60

aggcucuccu gaagggcucu 80

<210> 352

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 352

ugugggcagg gcccugggga gcugaggcuc uggggguggc cggggcugac ccugggccuc 60

ugcucccag ugucugaccg cg 82

<210> 353

<211> 180

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 353

cgcgacugcg gcggcggugg ugggggggagc cgcggggauc gccgagggcc ggucggccgc 60

cccgggugcc gcgcggugcc gccggcggcg gugaggcccc gcgcgugugu cccggcugcg 120

gucggccgcg cucgaggggu ccccguggcg uccccuuccc cgccggccgc cuuucucgcg 180

<210> 354

<211> 180

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 354

cgcgacugcg gcggcggugg ugggggggagc cgcggggauc gccgagggcc ggucggccgc 60

cccgggugcc gcgcggugcc gccggcggcg gugaggcccc gcgcgugugu cccggcugcg 120

gucggccgcg cucgaggggu ccccguggcg uccccuuccc cgccggccgc cuuucucgcg 180

<210> 355

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 355

gggugggggc ggggcggcag gggccucccc cagugccagg ccccauucug cuucucuccc 60

agcu 64

<210> 356

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

ggccucaggc aggcgcaccc gaccacaugc auggcuggug gcggcgugca ggggucgggu 60

gggccaggcu gugggggcg 78

<210> 357

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

ccugcugcag aggugccagc ugcagugggg gaggcacugc cagggcugcc cacucugcuu 60

agccagcagg ugccaagaac agg 83

<210> 358

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 358

gaaccucggg gcaugggggа gggaggcugg acaggagagg gcucacccag gcccuguccu 60

cugccccag 69

<210> 359

<211> 49

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 359

ggugaggcgg gggggcgagc ccugaggggc ucucgcuucu ggcgccaag 49

<210> 360

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 360

gugaggcggg gccaggaggg uguguggcgu gggugcugcg gggccgucag ggugccugcg 60

ggacgcucac cuggcuggcc cgcccag 87

<210> 361

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

gagucugagg gacccaggac aggagaaggc cuauggugau uugcauucuu ccugcccugg 60

cuccauccuc ag 72

<210> 362

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 362

cccaggcgcc cgcucccgac ccacgccgcg ccgccggguc ccuccucccc ggagaggcug 60

ggcucgggac gcgcggcuca gcucggg 87

<210> 363

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 363

gugaguggga ggccagggca cggcaggggg agcugcaggg cuaugggagg ggccccagcg 60

ucugagcccu guccucccgc ag 82

<210> 364

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 364

gugaguggga ggccagggca cggcaggggg agcugcaggg cuaugggagg ggccccagcg 60

ucugagcccu guccucccgc ag 82

<210> 365

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 365

uccgcucugu ggagugggggu gccugucccc ugccacuggg ugacccaccc cucuccacca 60

g 61

<210> 366

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

gggggcuggg gcgcggggag gugcuagguc ggccucggcu cccgcgccgc acccc 55

<210> 367

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 367

gcgucaagau ggcggcgggg agguaggcag agcaggacgc cgcugcugcc gccgccaccg 60

ccgccuccgc uccagucgcc 80

<210> 368

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

acggcaucuu ugcacucagc aggcaggcug gugcagcccg ugguggggga ccauccugcc 60

ugcugugggg uaaggacggc ugu 83

<210> 369

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 369

gagggcagcg uggguguggc ggaggcaggc gugaccguuu gccgcccucu cgcugcucua 60

g 61

<210> 370

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 370

accuguaggu gacagucagg ggcggggugu ggugggggcug gggcuggccc ccuccucaca 60

ccucuccugg caucgccccc ag 82

<210> 371

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 371

ggacaagggc ggcgcgaccg gcccggggcu cuugggcggc cgcguuuccc cucc 54

<210> 372

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 372

gcaugcuggg cgaggcuggc aucuagcaca ggcgguagau gcuugcucuu gccauugcaa 60

uga 63

<210> 373

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 373

gggugcucgg ggcaggcggc ugggagcggc ccucacauug auggcuccug ccaccuccuc 60

cgcag 65

<210> 374

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

ggaggcuggg cugggacgga cacccggccu ccacuuucug uggcagguac cuccuccaug 60

ucggcccgcc uug 73

<210> 375

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 375

gugucucucu ggagacccug cagccuuccc acccaccagg gagcuuucca ugggcugugg 60

ggaaggcguc agugucgggu gagggaacac 90

<210> 376

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

gggaacagca gcaacauggg ccucgcuucc ugccggcgcg gcccgggcug cugcuguucc 60

u 61

<210> 377

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 377

auaaauuaau cccucucuuu cuaguucuuc cuagagugag gaaaagcugg guugagaggg 60

caaacaaauu aa 72

<210> 378

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 378

gucucuuagg cuuucucuuc ccagauuucc caaaguuggg aaaagcuggg uugagagggc 60

aaaaggaaaa a 71

<210> 379

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 379

ugagaggccg caccuugccu ugcugcccgg gccgugcacc cgugggcccc agggcgacgc 60

ggcgggggcg gcccuagcga 80

<210> 380

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 380

uggagugggg gggcaggagg ggcucaggga gaaagugcau acagccccug gcccucucug 60

cccuuccguc cccug 75

<210> 381

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 381

ccuucugcgg cagagcuggg gucaccagcc cucauguacu ugugacuucu ccccugccac 60

ag 62

<210> 382

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 382

gggggcggga gcuggggucu gcagguucgc acugaugccu gcucgcccug ucucccgcua 60

g 61

<210> 383

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 383

gcgggcggcg gcggcggcag cagcagcagg ugcggggcgg cggccgcgcu ggccgcucga 60

cuccgcagcu gcucguucug cuucuccagc uugcgcacca gcucc 105

<210> 384

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 384

gugagcgggc gcggcaggga ucgcgggcgg guggcggccu agggcgcgga gggcggaccg 60

ggaauggcgc gccgugcgcc gccggcguaa cugcggcgcu 100

<210> 385

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 385

ggcccggcuc cgggucucgg cccguacagu ccggccggcc augcuggcgg ggcuggggcc 60

ggggccgagc ccgcggcggg gcc 83

<210> 386

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 386

acgcgggugc gggccggcgg gguagaagcc acccggcccg gcccggcccg gcga 54

<210> 387

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 387

gcuuaucgag gaaaagaucg agguggguug gggcgggcuc uggggauuug gucucacagc 60

ccggauccca gcccacuuac cuugguuacu cuccuuccuu cu 102

<210> 388

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 388

gugggagggc ccaggcgcgg gcaggggugg ggguggcaga gcgcuguccc gggggcgggg 60

ccgaagcgcg gcgaccguaa cuccuucugc uccgucccc ag 102

<210> 389

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 389

aauucagccc ugccacuggc uuaugucaug accuugggcu acucaggcug ucugcacaau 60

gagccaguug gacaggagca gugccacuca acuc 94

<210> 390

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 390

cuuucggcca gcgggacggc auccgaggug ggcuaggcuc gggcccgugg cgggugcggg 60

ggugggagg 69

<210> 391

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 391

gguaggggggc gggcuccggc gcugggaccc cacuagggug gcgccuuggc cccgccccgc 60

cc 62

<210> 392

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 392

gcuggggguc ccccgacagu guggagcugg ggccgggucc cggggagggg gguucugggc 60

ag 62

<210> 393

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 393

aaccccgggc cggaggucaa gggcgucgcu ucucccuaau guugccucuu uuccacggcc 60

ucag 64

<210> 394

<211> 51

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 394

acagaccccg gggagcccgg cggugaagcu ccugguaucc ugggugucug a 51

<210> 395

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 395

cucgaggugc ugggggacgc gugagcgcga gccgcuuccu cacggcucgg ccgcggcgcg 60

uagcccccgc cacaucggg 79

<210> 396

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 396

ccgagugggg cggggcaggu cccugcaggg acugugacac ugaaggaccu gcaccuucgc 60

ccacag 66

<210> 397

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 397

aggacccagc ggggcugggc gcgcggagca gcgcugggug cagcgccugc gccggcagcu 60

gcaagggccg 70

<210> 398

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 398

uacaggccgg ggcuuugggu gagggacccc cggagucugu cacggucuca ccccaacucu 60

gccccag 67

<210> 399

<211> 113

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 399

gccggguggg gcggggcggc cucaggaggg gcccagcucc ccuggaugug cugcgguggg 60

gccggagggg cgucacgugc acccaaguga cgccccuucu gauucugccu cag 113

<210> 400

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 400

cgggcggggc ggguccggcc gccuccgagc ccggccggca gcccccggcc uuaaagcgcg 60

ggcuguccgg aggggucggc uuucccaccg 90

<210> 401

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 401

gcuggcgucg gugcugggga gcggcccccg ggugggccuc ugcucuggcc ccuccugggg 60

cccgcacucu cgcucugggc ccgc 84

<210> 402

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 402

gugggccag gcgguggugg gcacugcugg ggugggcaca gcagccaugc agagcgggca 60

uuugaccccg ugccacccuu uuccccag 88

<210> 403

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 403

cucgggcccg accgcgccgg cccgcaccuc ccggcccgga gcugcgggcu gcggucaggg 60

cgaucccggg 70

<210> 404

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 404

ggcgccccgg cuccccgcgc ccccgaucgg ggccgccgcu aguaguggcg gcggcggagg 60

cgggggcagc ggcggcggcg gcggaggcgc c 91

<210> 405

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 405

ugugcagugg gaaggggggc cgauacacug uacgagagug aguagcaggu cucacaguga 60

accggucucu uucccuacug uguc 84

<210> 406

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

ggguaaaggg gcagggacgg guggccccag gaagaagggc cugguggagc cgcucuucuc 60

ccugcccaca g 71

<210> 407

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 407

ccuuccggcg ucccaggcgg ggcgccgcgg gaccgcccuc gugucugugg cggugggauc 60

ccgcggccgu guuuuccugg uggcccggcc aug 93

<210> 408

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 408

gagggugggc gagggcggcu gagcggcucc aucccccggc cugcucaucc cccucgcccu 60

cucag 65

<210> 409

<211> 50

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 409

acccgggcgu ggugguggggg gugggugccu guaauuccag cuaguuggga 50

<210> 410

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 410

cggcgacggc ggggugggug aggucgggcc ccaagacucg ggguuugccg ggcgccucag 60

uucaccgcgg ccg 73

<210> 411

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 411

gaggcugggc ggggcgcggc cggaucgguc gagagcgucc uggcugauga cggucucccg 60

ugcccacgcc ccaaacgcag ucuc 84

<210> 412

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 412

aauagauuau uggucaccac cuccaguuuc ugaauuugug agacuggggu ggggccugag 60

aauuugc 67

<210> 413

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 413

ucgaggacug guggaagggc cuuuc 25

<210> 414

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 414

ucgaggacug guggaa 16

<210> 415

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 415

uuagggaugg gaggccagga ug 22

<210> 416

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 416

uagggauggg aggccag 17

<210> 417

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 417

agcggggagg aagugggcgc ugcuu 25

<210> 418

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 418

agcggggagg aagugg 16

<210> 419

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 419

gagggcugga cucagcggcg gagcugg 27

<210> 420

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 420

gcggcugcgc agaggg 16

<210> 421

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

cuuccagacg cuccgcccca cguc 24

<210> 422

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 422

cuuccagacg cuccgc 16

<210> 423

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 423

acacauuugg agagggaccc ucc 23

<210> 424

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 424

agacacauuu ggagag 16

<210> 425

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 425

caccggggau ggcagagggu cgu 23

<210> 426

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 426

caccggggau ggcagagg 18

<210> 427

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 427

uuggggugga gggccaagga gcu 23

<210> 428

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 428

uuggggugga gggcca 16

<210> 429

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 429

gugagucagg gugggcugg cc 22

<210> 430

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 430

gugagucagg gugggg 16

<210> 431

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 431

guaggggcag cagaggaccu ggg 23

<210> 432

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 432

aggggcagca gaggac 16

<210> 433

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 433

ggugggugcu ggugggagcc gu 22

<210> 434

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 434

gugcuggugg gagccg 16

<210> 435

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 435

ucggccuggg gaggaggaag gg 22

<210> 436

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 436

cggccugggg aggaggaa 18

<210> 437

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 437

ggugggggggg aagaaaa 17

<210> 438

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 438

ugggggggaa gaaaag 16

<210> 439

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 439

guggguaggg uuuggggggag agcg 24

<210> 440

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 440

guggguaggg uuuggggggag ag 22

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 441

gccccggcgc gggcgggguuc ugg 23

<210> 442

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 442

ggagccccgg cgcggg 16

<210> 443

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 443

aggcagggag gugggaccau 20

<210> 444

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 444

ggcagggagg ugggacc 17

<210> 445

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 445

ugggcugagg gcaggaggcc ug 22

<210> 446

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 446

ugggcugagg gcaggag 17

<210> 447

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 447

ccggggccau ggagcagccu gu 22

<210> 448

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 448

ccucacuggc ugcuuc 16

<210> 449

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 449

cuggggggag gagacccugc 20

<210> 450

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 450

ccuggggggа ggagac 16

<210> 451

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 451

cuaggggggug gcaggcuggc 20

<210> 452

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 452

uaggggggugg caggcu 16

<210> 453

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 453

cgcgccgggc ccggguu 17

<210> 454

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 454

ccgccgcgcc gggccc 16

<210> 455

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 455

agacacauuu ggagagggaa ccuc 24

<210> 456

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 456

gacacauuug gagagg 16

<210> 457

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 457

aggagggagg agaugggcca aguuc 25

<210> 458

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 458

agggaggaga ugggcc 16

<210> 459

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 459

agaagaaggc ggucggucug cg 22

<210> 460

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 460

gaagaagaag gcgguc 16

<210> 461

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 461

uugaggagac augguggggg cc 22

<210> 462

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 462

uugaggagac auggug 16

<210> 463

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 463

gagggcgggu ggaggagga 19

<210> 464

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 464

gagggcgggu ggagga 16

<210> 465

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 465

cccaggacuu ugugcggggu gc 22

<210> 466

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 466

gcccaggacu uugugc 16

<210> 467

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 467

gagugcagug gugcaguc 18

<210> 468

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 468

agugcagugg ugcagu 16

<210> 469

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 469

cccugugccc ggcccacuuc ugc 23

<210> 470

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 470

cccugugccc ggcccacuu 19

<210> 471

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 471

ucccagggcu ggcagugaca uggguc 26

<210> 472

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 472

cagggcuggc agugac 16

<210> 473

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 473

acaggagugg gggugggac gu 22

<210> 474

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 474

caggaguggg ggguggga 18

<210> 475

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 475

cagggccgaa ggguggaagc ugcu 24

<210> 476

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 476

ucagggccga agggugg 17

<210> 477

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 477

cuggggcug ggaugggcca uggu 24

<210> 478

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 478

uggggcugg gauggg 16

<210> 479

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 479

gugggcuggg cugggcuggg cca 23

<210> 480

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 480

gugggcuggg cugggc 16

<210> 481

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 481

uggggaggug uggagucagc augg 24

<210> 482

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 482

uggggaggug uggagu 16

<210> 483

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 483

ugagcaccac acaggccggg cgc 23

<210> 484

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 484

ugagcaccac acaggc 16

<210> 485

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 485

ugcaggaggc agugggcgag cagg 24

<210> 486

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 486

aucucaccgc ugccuc 16

<210> 487

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 487

agggaguaga agggugggga gca 23

<210> 488

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 488

uagggaguag aagggu 16

<210> 489

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 489

ugaggauaug gcagggaagg gga 23

<210> 490

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 490

ugaggauaug gcaggg 16

<210> 491

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 491

ggcuguggggu gugggagag ag 22

<210> 492

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 492

gggggugugg ggagag 16

<210> 493

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 493

gugugggga gaggcugucu 20

<210> 494

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 494

ugugggggag aggcug 16

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 495

ucugggaggg gcuggguuug g 21

<210> 496

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 496

cucugggagg ggcugg 16

<210> 497

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 497

cggguagaga gggcaguggg agguaa 26

<210> 498

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 498

ccggguagag agggca 16

<210> 499

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 499

ugcggggcca gagcagagag cc 22

<210> 500

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 500

cggggccaga gcagag 16

<210> 501

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 501

uggggagcc augagauaag agc 23

<210> 502

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 502

uuggugggg agccaug 17

<210> 503

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 503

cccagcagga cgggagcgcg gc 22

<210> 504

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 504

gcccagcagg acggga 16

<210> 505

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 505

cucgggaggg caugggccag 20

<210> 506

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 506

cucgggaggg caugggc 17

<210> 507

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 507

uauugcacuu gucccggccu gugga 25

<210> 508

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 508

guauugcacu ugucccc 16

<210> 509

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 509

uaaggagggg gaugaggggu ca 22

<210> 510

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 510

guaaggaggg ggaugag 17

<210> 511

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 511

aaaaggaagg gggaggag 18

<210> 512

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 512

aaggaagggg gaggag 16

<210> 513

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 513

uggcuguugg agggggcagg cuc 23

<210> 514

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 514

uggcuguugg aggggg 16

<210> 515

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 515

uguuaugccg gacaagaggg aggu 24

<210> 516

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 516

uguuaugccg gacaag 16

<210> 517

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 517

ucccagccaa cgcacca 17

<210> 518

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 518

ucccagccaa cgcacc 16

<210> 519

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 519

ccugggaggg cguggaugau ggugg 25

<210> 520

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 520

cugggagggc guggauga 18

<210> 521

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 521

cuccgggacg gcugggcg 18

<210> 522

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 522

ccuccgggac ggcugg 16

<210> 523

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 523

acauggccca ggcucuucuc 20

<210> 524

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 524

uggcccaggc ucuucuc 17

<210> 525

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 525

cugguggccc ggccgugccu gagguuuc 28

<210> 526

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 526

gccgagggcc guccgg 16

<210> 527

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 527

uggggcggag cuuccggagg ccc 23

<210> 528

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 528

uggggcggag cuuccg 16

<210> 529

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 529

guugcccagg cuggucucaa acuccug 27

<210> 530

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 530

ccaggcuggu cucaa 15

<210> 531

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 531

gaaaaaggcg ggagaagccc ca 22

<210> 532

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 532

gaaaaaggcg ggagaa 16

<210> 533

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 533

caggaaggau uuagggacag gcuu 24

<210> 534

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 534

caggaaggau uuaggg 16

<210> 535

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 535

auccgaguca cggcaccaaa uuuc 24

<210> 536

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 536

cggauccgag ucacgg 16

<210> 537

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 537

aggcaggugu aggguggagc cc 22

<210> 538

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 538

caggcaggug uagggugg 18

<210> 539

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 539

gcgggggugg cggcggcauc 20

<210> 540

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 540

gggguggcgg cggcauc 17

<210> 541

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 541

ggagggaggg acgggggcug ugcugg 26

<210> 542

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 542

gaggagggag ggaggg 16

<210> 543

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 543

cggggucggc ggcgacgugc 20

<210> 544

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 544

cggggucggc ggcgac 16

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 545

cuaguggaag aagauggcgg aag 23

<210> 546

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 546

cgcuagugga agaaga 16

<210> 547

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 547

ggaggcgcag gcucggaaag gcgc 24

<210> 548

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 548

aggcgcaggc ucggaaag 18

<210> 549

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 549

gugcggaacg cuggccgggg cg 22

<210> 550

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 550

gugcggaacg cuggccg 17

<210> 551

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 551

uggcggcggu aguuaugggc uucucu 26

<210> 552

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 552

uggcggcggu aguuau 16

<210> 553

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 553

gaggggggca cugcgcaagc aaagcc 26

<210> 554

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 554

gaggggggca cugcgca 17

<210> 555

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 555

cuggggggugg ggggcugggc g 21

<210> 556

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 556

ggcugggcgu ggugga 16

<210> 557

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 557

gccaggggga ugggcgagcu ug 22

<210> 558

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 558

caggggggaug ggcgagcu 18

<210> 559

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 559

ccuggggaag gcuuggcagg gaa 23

<210> 560

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 560

ccuggggaag gcuuggcag 19

<210> 561

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 561

acacaggaaa agcggggccc ug 22

<210> 562

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 562

cacacaggaa aagcggggcc 20

<210> 563

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 563

cauggguuca gaucccagcg gugccuc 27

<210> 564

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 564

gaucccagcg gugccu 16

<210> 565

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 565

cgcuucuggg cccgcggcgg gcgugggg 28

<210> 566

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 566

cugggcccgc ggcggg 16

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 567

cagggcaggg aaggugggag a 21

<210> 568

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 568

agggcaggga aggugggа 18

<210> 569

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 569

gugуggccgg caggcgggug gg 22

<210> 570

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 570

guguggccgg caggcgg 17

<210> 571

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 571

cgaggggugg gcucucagag gggcugg 27

<210> 572

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 572

ucugggcgag gggugggc 18

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 573

aagggaggag gagcggaggg gcc 23

<210> 574

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 574

aagggaggag gagcgga 17

<210> 575

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 575

cggcggggac ggcgauuggu cc 22

<210> 576

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 576

cggcggggac ggcgau 16

<210> 577

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 577

agggucgggg cagggagggc ag 22

<210> 578

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 578

agggagaagg gucggg 16

<210> 579

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 579

gggggccugg cgguggggcgg cgggcgg 27

<210> 580

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 580

ggcgggugggc ggcggg 16

<210> 581

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 581

cgccaggggc ugggcgc 17

<210> 582

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 582

aggggcuggg cgcgcg 16

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 583

ccccuggggc ugggcaggcg g 21

<210> 584

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 584

ccccuggggc ugggcagg 18

<210> 585

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 585

cuggcggagc ccauuccaug cca 23

<210> 586

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 586

uggcggagcc cauuccau 18

<210> 587

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 587

gugaguagug gcgcgcggcg gcuc 24

<210> 588

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 588

uggcgcgcgg cggcuc 16

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 589

gccgggcgug gugguggggg c 21

<210> 590

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 590

uagccgggcg uggugg 16

<210> 591

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 591

aggaggggag gugugcaggg cu 22

<210> 592

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 592

ggggaggugu gcaggg 16

<210> 593

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 593

ccaggcaggg gcuggugcug ggcgg 25

<210> 594

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 594

aggcaggggc uggugc 16

<210> 595

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 595

ugggcggggg caggugugug gug 23

<210> 596

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 596

ugggcggggg caggug 16

<210> 597

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 597

agaaauucgg cucugggucu gugggga 27

<210> 598

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 598

cucagaaauu cggcuc 16

<210> 599

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 599

gcuacaacac aggacccggg cg 22

<210> 600

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 600

gcuacaacac aggaccc 17

<210> 601

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 601

uggggggagga aggacaggcc auc 23

<210> 602

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 602

uggggggagga aggacag 17

<210> 603

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 603

gcgggggggc ggggucu 17

<210> 604

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 604

cgggggggcg gggucu 16

<210> 605

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 605

ugagccuugc ucugcucccc cgcccccc 27

<210> 606

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 606

ucugcucccc cgccccc 17

<210> 607

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 607

cugggccagg gagcagcugg uggg 24

<210> 608

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 608

ugggccaggg agcagc 16

<210> 609

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 609

ugggcagggg cuuauuguag gagucuc 27

<210> 610

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 610

cugaagagag cugugg 16

<210> 611

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 611

gugguggagg aagagggcag cu 22

<210> 612

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 612

ugguggagga agaggg 16

<210> 613

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 613

ggggacccag ggagagac 18

<210> 614

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 614

ggacccaggg agagac 16

<210> 615

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 615

cggggccgua gcacugucug agagguu 27

<210> 616

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 616

cggggccgua gcacug 16

<210> 617

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 617

aucagcgugc acuuccccac ccu 23

<210> 618

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 618

ggggggaugu gcaugc 16

<210> 619

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 619

uccuguacug agcugccccg aggc 24

<210> 620

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 620

uccuguacug agcugc 16

<210> 621

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 621

uagggugggg cuggaggugg ggc 23

<210> 622

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 622

agggugggggc uggaggu 17

<210> 623

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 623

aucccaccac ugccaccauu 20

<210> 624

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 624

aucccaccac ugccac 16

<210> 625

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 625

ugaggggccu cagaccgagc uuu 23

<210> 626

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 626

ugaggggccu cagaccga 18

<210> 627

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 627

augaaggagg cugggaaggc aaaggg 26

<210> 628

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 628

gcugggaagg caaagg 16

<210> 629

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 629

ugggagggga gaggcagcaa gc 22

<210> 630

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 630

gugggagggg agaggca 17

<210> 631

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 631

gugaguggga gccgggggg cugg 24

<210> 632

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 632

gugaguggga gccggug 17

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 633

aaaagcacuu uucugucucc c 21

<210> 634

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 634

agcacuuuuc ugucuc 16

<210> 635

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 635

guaggggcgu cccgggcgcg cg 22

<210> 636

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 636

uaggggcguc ccgggc 16

<210> 637

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 637

ugcggggcua gggcuaacag cagucuua 28

<210> 638

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 638

ugcggggcua gggcua 16

<210> 639

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 639

gcgcaggggc cgggugcuca ccgcau 26

<210> 640

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 640

gcgcaggggc cgggug 16

<210> 641

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 641

agugaacggg cgccaucccg aggcu 25

<210> 642

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 642

gugaacgggc gccauc 16

<210> 643

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 643

ugaguggggc ucccgggacg gcgc 24

<210> 644

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 644

gugagugggg cucccg 16

<210> 645

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 645

acaggagugg gggugggaca uaa 23

<210> 646

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 646

acaggagugg ggguggg 17

<210> 647

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 647

cccggggcag auugguguag ggugc 25

<210> 648

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 648

ccggggcaga uuggug 16

<210> 649

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 649

gagggccccc ccucaauccu guu 23

<210> 650

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 650

agggcccccc cucaau 16

<210> 651

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 651

ccuggggagc ugaggcucug gggg 24

<210> 652

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 652

cccuggggag cugagg 16

<210> 653

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 653

agccgcgggg aucgccgagg gccggucg 28

<210> 654

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 654

cgcgacugcg gcggcg 16

<210> 655

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 655

cggggcggca ggggccuc 18

<210> 656

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 656

gcggggcggc aggggc 16

<210> 657

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 657

uagggggcgg cuuguggagu guauggg 27

<210> 658

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 658

uaggggcgg cuugug 16

<210> 659

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 659

agucugaggg acccaggaca ggagaagg 28

<210> 660

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 660

gacccaggac aggaga 16

<210> 661

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 661

cugggcucgg gacgcgcggc uc 22

<210> 662

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 662

cugggcucgg gacgcgc 17

<210> 663

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 663

gugaguggga ggccagggca cggcagg 27

<210> 664

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 664

ugagugggag gccagg 16

<210> 665

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 665

ucuguggagu ggggugccug uccc 24

<210> 666

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 666

uguggagugg ggugcc 16

<210> 667

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 667

cugcugccgc cgccaccgcc gccuccg 27

<210> 668

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 668

gauggcggcg gggagg 16

<210> 669

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 669

gggggaccau ccugccugcu gugg 24

<210> 670

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 670

gggaccaucc ugccugcu 18

<210> 671

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 671

guaggugaca gucaggggcg ggg 23

<210> 672

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 672

guaggugaca gucagg 16

<210> 673

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 673

cggcgcgacc ggcccggggc ucu 23

<210> 674

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 674

ggcgcgaccg gcccgg 16

<210> 675

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 675

gcugggcgag gcuggca 17

<210> 676

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 676

cugggcgagg cuggca 16

<210> 677

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 677

cucggggcag gcggcuggga gcgg 24

<210> 678

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 678

gggcaggcgg cuggga 16

<210> 679

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 679

gaggcugggc ugggacggac acccgg 26

<210> 680

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 680

gaggcugggc ugggac 16

<210> 681

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 681

uggggaaggc gucagugucg ggu 23

<210> 682

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 682

uggggaaggc gucagu 16

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 683

gggaacagca gcaacauggg c 21

<210> 684

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 684

agcagcaaca ugggcc 16

<210> 685

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 685

gaaaagcugg guugagaggg caa 23

<210> 686

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 686

gaaaagcugg guugag 16

<210> 687

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 687

accuugccuu gcugcccggg cc 22

<210> 688

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 688

caccuugccu ugcugcc 17

<210> 689

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 689

gggggcagga ggggcucagg ga 22

<210> 690

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 690

gugggggggc aggagg 16

<210> 691

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 691

uucugcggca gagcuggggu cacca 25

<210> 692

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 692

ugcggcagag cugggg 16

<210> 693

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 693

cgggagcugg ggucugcagg u 21

<210> 694

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 694

ggcgggagcu gggguc 16

<210> 695

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 695

gcggcggcgg cggcagca 18

<210> 696

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 696

gcgggcggcg gcggcg 16

<210> 697

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 697

cgcgggugcg ggccggcggg gu 22

<210> 698

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 698

cgcgggugcg ggccgg 16

<210> 699

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 699

guggguuggg gcgggcucug gg 22

<210> 700

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 700

guggguuggg gcgggc 16

<210> 701

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 701

ucccgggggc ggggccgaag c 21

<210> 702

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 702

cccgggggcg gggccgaa 18

<210> 703

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 703

caaugagcca guuggacagg agcagug 27

<210> 704

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 704

augagccagu uggacaggag cagu 24

<210> 705

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 705

guagggggcg ggcuccggcg 20

<210> 706

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 706

uagggggcgg gcuccg 16

<210> 707

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 707

cgggccggag gucaagggcg ucg 23

<210> 708

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 708

cgggccggag gucaagg 17

<210> 709

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 709

cuggggacg cgugagcgcg agc 23

<210> 710

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 710

cuggggacg cgugagc 17

<210> 711

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 711

uggggcgggg caggucccug c 21

<210> 712

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 712

uggggcgggg cagguccc 18

<210> 713

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 713

cagcggggcu gggcgcgc 18

<210> 714

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 714

cagcggggcu gggcgc 16

<210> 715

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 715

gcgggcuguc cggagggguc ggcuuu 26

<210> 716

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 716

agcccggccg gcagcc 16

<210> 717

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 717

uggggagcgg cccccgggug gg 22

<210> 718

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 718

uggggagcgg ccccegg 17

<210> 719

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 719

gcugcgggcu gcggucaggg cga 23

<210> 720

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 720

cggcccggag cugcgg 16

<210> 721

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 721

ccgaucgggg ccgccgcuag uagu 24

<210> 722

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 722

gcucccgcg cccccg 16

<210> 723

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 723

gggggccgau acacuguacg agagugag 28

<210> 724

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 724

gggggccgau acacugua 18

<210> 725

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 725

aaggggcagg gacggguggc ccc 23

<210> 726

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 726

ggggcaggga cgggug 16

<210> 727

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 727

gucccaggcg gggcgccgcg ggaccgcc 28

<210> 728

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 728

ggcgucccag gcgggg 16

<210> 729

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 729

ugggcgaggg cggcugagcg gc 22

<210> 730

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 730

ugggcgaggg cggcug 16

<210> 731

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 731

ccccagggcg acgcggcggg ggcg 24

<210> 732

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 732

ccccagggcg acgcggc 17

<210> 733

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 733

cgggcguggu gguggggggug gg 22

<210> 734

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 734

ccgggcgugg uggugg 16

<210> 735

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 735

gcgggguggg ugaggucggg 20

<210> 736

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 736

cggggugggu gagguc 16

<210> 737

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 737

cggggcgcgg ccggauc 17

<210> 738

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400

> 738

gcggggcgcg gccgga 16

<210> 739

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 739

gagacugggg uggggccu 18

<210> 740

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 740

agacuggggu ggggcc 16