(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0176856
(43) 공개일자 2024년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2023-0076931
(22) 출원일자 2023년06월15일
심사청구일자 2023년06월15일

(71) 출원인
주식회사 지놈앤컴퍼니
경기도 수원시 영통구 창룡대로256번길 50, 7층, 8층(이의동)
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
충남대학교병원
대전광역시 중구 문화로 282 (대사동)
(72) 발명자
박창호
경기도 성남시 분당구 판교로255번길 35, B동 8층 (삼평동, 판교실리콘파크)
김기현
경기도 성남시 분당구 판교로255번길 35, B동 8층 (삼평동, 판교실리콘파크)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인주원

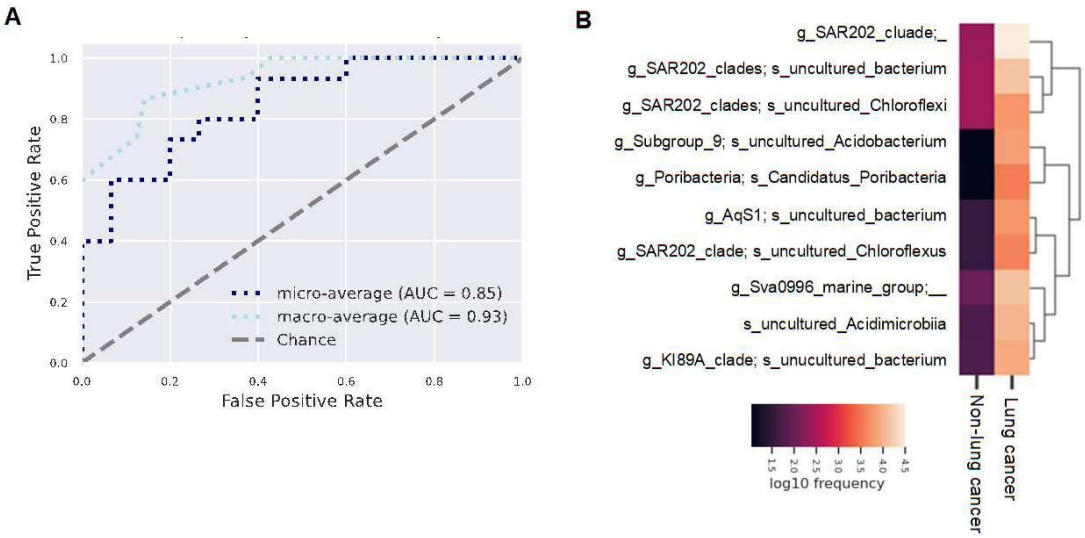
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **기관지폐포세척액의 마이크로바이옴을 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 기관지폐포세척액의 마이크로바이옴을 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물에 관한 것이다.

대 표 도



(72) 발명자

강다현

대전광역시 서구 둔산북로 215, 12동 1001호

정재욱

대전광역시 서구 둔산로 155, 113동 306호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465037340
과제번호	HR22C1734040022
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원 육성 R&D
연구과제명	Centennial-care Ubiquitous Hospital (CNUH) 플랫폼
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교병원
연구기간	2022.07.01 ~ 2022.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039463
과제번호	HR20C0025040023
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원 육성 R&D
연구과제명	암대사 리프로그래밍 · 유전자 · 면역 치료 플랫폼 구축
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교병원
연구기간	2020.07.16 ~ 2028.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711155524
과제번호	2022R1C1C1007301
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	기도 미생물에 의한 종양미세환경 변화 연구를 통한 폐암의 면역항암제 내성 극복 타겟 발굴
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2027.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 미분류 SAR202 클레이드는 클로로플렉시 문(Chloroflexi phylum)에 속하는 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 미분류 SAR202 클레이드는 부분 16S rRNA 서열인 서열번호 1 내지 86으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 바이오마커는 기관지폐포세척액의 바이오마커인 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물

청구항 5

미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 측정하는 제제를 포함하는 폐암 진단용 조성물

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제제는 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고 뉴클레오티드, 압타머 또는 항체인 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 조성물

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 조성물에 사용하는 분리된 시료는 기관지폐포세척액인 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 조성물

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 폐암은 비소세포폐암(non-small cell lung cancer), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 선암(adenocarcinoma), 편평상피암(squamous cell carcinoma) 및 대세포암(large cell carcinoma)으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 조성물

청구항 9

미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 측정하는 제제를 포함하는 폐암 진단용 조성물; 및 사용설명서를 포함하는 폐암 진단용 키트

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트 및 래피드(rapid) 키트로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 폐암 진단용 키트

청구항 11

1) 분리된 시료에서 추출된 DNA에 대하여 16S rRNA 유전자의 서열분석(sequencing)을 수행하는 단계; 및

2) 상기 서열분석을 통해 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)의 풍부도를 기준치와 비교하는 단계를 포함하는 폐암 진단정보 제공방법

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 분리된 시료는 기관지폐포세척액인 것을 특징으로 하는 폐암 진단정보 제공방법

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 기관지폐포세척액의 마이크로바이옴을 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 폐암은 가장 자주 진단되는 암 중 하나이며 전 세계적으로 암 관련 사망의 주요 원인이다. 표적치료제, 면역치료제 등 폐암치료의 혁신에도 불구하고 많은 환자들이 폐암의 재발과 진행을 겪고 있다. 폐암의 장기적인 예후를 개선하기 위해서는 폐암의 조기 발견이 가장 중요하다. 최근에는 고위험군에 저선량 컴퓨터단층촬영(CT)이 권장되고 있다. 폐암의 진단과 최적의 치료를 위해서는 폐생검이 필수적이다. 그러나 폐생검은 유방, 갑상선 등의 다른 장기에 비해 상대적으로 침습적이며 때때로 다량의 객혈, 치명적인 기흉 등 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 따라서 CT 스캔의 중간 결절은 임상의가 폐 생검을 수행할지 또는 몇 개월 동안 관찰할지 결정하기 어렵게 만든다. CEA 및 CYFRA 21-1과 같은 혈액 바이오마커는 때때로 폐암의 조기 발견을 위해 활용된다. 그러나 이들은 완전히 검증되지 않았다. 폐암 조기진단을 위한 바이오마커와 폐생검 결정기준에 대한 미충족 수요가 여전히 존재한다.

[0004] 마이크로바이옴은 박테리아, 진균, 원생동물, 바이러스를 포함하여 체내 또는 체내에 서식하는 모든 미생물의 유전 물질이다. 16S rRNA 시퀀싱의 발전으로 많은 장기에서 미생물 군집이 활발히 연구되었다. 많은 연구에서 장내 마이크로바이옴이 위장 장애뿐만 아니라 전신 질환, 각종 암 및 뇌 질환과 관련이 있음이 밝혀졌다. 초기 연구는 장내 미생물 군집에 초점을 맞추었는데, 이는 밀도가 높은 박테리아 개체군을 포함하고 호흡기관을 포함한 많은 다른 부위가 불임인 것으로 생각되었기 때문이다. 그러나 최근에는 위장관과 상부 호흡기관에서 미생물을 이동 및 제거함으로써 하부 호흡기관에도 역동적인 박테리아 개체군이 있다는 것이 분명해졌다. 폐 및 폐암의 미생물 군집에 대한 여러 연구가 있습니다. 비정상적인 폐 마이크로바이옴은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 특발성 폐 섬유증(IPF) 및 폐암을 포함한 폐 질환의 발생 및 진행과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.

[0005] 폐 마이크로바이옴은 점막 면역을 조절하고 면역 관용과 염증의 균형을 맞추는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 여러 연구에 따르면 하기도 미생물 군집은 숙주 염증, 박테리아 독소 생성, 암 촉진 대사 물질 방출을 포함한 다양한 메커니즘을 통해 폐 발암에 영향을 미칠 수 있다. 폐 마이크로바이옴 연구에서 연구자들은 침과 가래 표본, 또는 기관지폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 또는 폐암 조직에 의해 침습적으로 얻은 하기도 표본을 사용하여 분석했다. 타액과 가래 검체는 구강 microbiome을 방해할 수 있고 폐암 조직은 진행성 폐암 환자에게서 얻기 어려운 경우가 많기 때문에 BALF는 폐 microbiome을 얻기에 적합한 옵션이다.

[0006] 폐암과 양성 폐질환의 폐미생물군 차이를 확인하고 폐암 예측 모델을 찾기 위해 폐암 환자와 폐렴, 기관지확장증, 간질성 폐질환(ILD) 등의 다른 폐질환 환자로부터 BALF를 수집했다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1833503호

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제2143182호

(특허문헌 0003) 한국등록특허 제2143183호

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) ISME J. 2018 Mar;12(3):655-668.

(비특허문헌 0002) Front. Mar. Sci. 2018;5:383

(비특허문헌 0003) Microorganisms. 2023;11:779.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 상기의 문제점을 해결하기 위해, 본 발명은 기관지폐포세척액의 마이크로바이옴을 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0013] 상기 용어, "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상, 폐암의 발병 여부를 확인하는 것을 의미하며, 폐암의 발전 및 경감 등을 판단하는 것도 포함한다.

[0014] 상기 미분류 SAR202 클레이드는 클로로플렉시 문(Chloroflexi phylum)에 속하는 것이고, 상기 미분류 SAR202 클레이드는 부분 16S rRNA 서열인 서열번호 1 내지 86으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0015] 상기 바이오마커는 기관지폐포세척액의 바이오마커인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본 발명의 일 예에서, 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 측정하는 제제를 포함하는 폐암 진단용 조성물을 제공한다.

[0017] 상기 제제는 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 측정할 수 있는 모든 제제를 포함하고, 구체적으로 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고 뉴클레오티드, 압타머 또는 항체인 것일 수 있으며, 바람직하게는 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade) 16S rRNA에 특이적인 프라이머, 프로브 또는 안티센스 올리고뉴클레이티드인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 상기 용어, "프라이머"는 짧은 자유 3-말단 수산화기(free 3' hydroxyl group)를 가지는 염기서열로서, 상보적인 템플레이트(template)와 염기쌍을 형성할 수 있고, 템플레이트 가닥 복사을 위한 시작 지점으로서 작용하는 짧은 염기서열을 말한다. 프라이머는 적절한 완충용액 및 온도에서 중합반응을 위한 시약(즉, DNA 폴리머레이트 또는 역전사효소) 및 상이한 4 가지의 뉴클레오사이드 트리포스페이트의 존재 하에서 DNA 합성을 개시할 수 있다. PCR 조건, 센스 및 안티센스 프라이머의 길이는 본 발명이 속하는 분야에 공지된 기술에 따라 적절히 선택될 수 있다.

[0019] 상기 용어, "프로브"는 유전자에 특이적으로 결합을 이룰 수 있는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며, 표지되어 있어 특정 유전자의 존재 유무 및 발현양을 확인할 수 있다. 프로브는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 프로브, 단쇄 DNA(single strand DNA) 프로브, 이중쇄 DNA(double strand DNA)프로브, RNA 프로브 등의 형태로 제작될 수 있다. 적절한 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 본 발명이 속하는 분야에 공지된 기술에 따라 적절히 선택할 수 있다.

[0020] 상기 용어, "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 특정 mRNA의 서열에 상보적인 핵산 서열을 함유하고 있는 DNA 또는 RNA 또는 이들의 유도체로서, mRNA 내의 상보적인 서열에 결합하여 mRNA의 단백질로의 번역을 저해하는 작용을 한다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 서열은 상기 유전자들의 mRNA에 상보적이고 상기 mRNA에 결합할 수 있는 DNA 또는 RNA 서열을 의미한다.

[0021] 상기 용어, "압타머"는 그 자체로 안정된 삼차 구조를 가지면서 표적 분자에 높은 친화성과 특이성으로 결합할 수 있는 특징을 가진 특별한 종류의 단일가닥 핵산(DNA, RNA 또는 변형핵산)으로 구성된 폴리뉴클레오티드의 일종을 의미한다. 압타머는 항체와 동일하게 항원성 물질에 특이적으로 결합할 수 있으면서도, 단백질보다 안정성

이 높고, 구조가 간단하며, 합성이 용이한 폴리뉴클레오티드로 구성되어있으므로, 항체를 대체하여 사용될 수 있다. 압타머 생산은 본 발명이 속하는 분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조할 수 있고, 제조되어 상업적으로 판매되는 항체를 이용할 수 있다.

[0022] 상기 용어, "항체"는 항원성 부위에 대하여 지시되는 특이적인 면역 글로불린을 의미하며, 다클론 항체, 단클론 항체, 재조합 항체 및 이들의 조합을 모두 포함한다. 또한, 다클론 항체, 단클론 항체, 재조합 항체 및 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태뿐만 아니라 및 항체 분자의 기능적인 단편, 예를 들어, Fab, F(ab'), F(ab')2및 Fv를 모두 포함한다. 항체 생산은 본 발명이 속하는 분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조할 수 있고, 제조되어 상업적으로 판매되는 항체를 이용할 수 있다.

[0023] 상기 조성물에 사용하는 분리된 시료는 기관지폐포세척액인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 상기 폐암은 폐에서 발생하는 모든 종류의 암을 의미하는 것이고, 구체적으로 비소세포폐암(non-small cell lung cancer), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 선암(adenocarcinoma), 편평상피암(squamous cell carcinoma) 및 대세포암(large cell carcinoma)으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본 발명의 다른 예에서, 본 발명은 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 측정하는 제제를 포함하는 폐암 진단용 조성물; 및 사용설명서를 포함하는 폐암 진단용 키트를 제공한다.

[0026] 상기 키트는 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)를 측정할 수 있는 모든 제제를 포함하는 키트를 의미하고, 구체적으로 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트 및 래피드(rapid) 키트로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 상기 용어, "RT-PCR 키트"는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 프라이머, 반응 완충액, 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNAse 억제제, DEPC-수(DEPC-water), 또는 멸균수 등을 포함할 수 있다.

[0028] 상기 용어, "DNA 칩 키트"는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표식 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한, 기판은 대조군 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0029] 상기 용어, "ELISA 키트"는 단백질에 대한 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 각 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한, ELISA 키트는 대조군 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2차 항체, 발색단(chromophores), 효소(예: 항체와 컨주게이트 됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.

[0030] 상기 용어, "래피드(rapid) 키트"는 5분 이내 분석결과를 알 수 있는 신속한 테스트를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함하는 키트로서, 단백질에 대한 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 각 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한, 래피드 키트는 대조군 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 래피드 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 특이항체와 2차 항체가 고정된 나이트로 셀룰로오스 멤브레인, 항체가 결합된 비드에 결합된 멤브레인, 흡수패드와 샘플 패드 등 다른 물질 등을 포함할 수 있다.

[0031] 본 발명의 또 다른 예에서, 본 발명은 1) 분리된 시료에서 추출된 DNA에 대하여 16S rRNA 유전자의 서열분석(sequencing)을 수행하는 단계; 및 2) 상기 서열분석을 통해 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)의 풍부도를 기준치와 비교하는 단계를 포함하는 폐암 진단정보 제공방법을 제공한다.

[0032] 상기 분리된 시료는 미분류 SAR202 클레이드(unclassified SAR202 clade)가 포함된 인체 또는 동물에서 분리된 시료를 의미하고, 구체적으로 기관지폐포세척액인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0034] 본 발명은 기관지폐포세척액의 마이크로바이옴을 포함하는 폐암 진단용 바이오마커 조성물에 관한 것으로, 폐암 감별이 필요한 환자에서 폐암을 예측할 수 있는 인자로 활용이 가능하며 조직검사에 비하면 기관지세척액을 채

취하는 검사는 상대적으로 덜 침습적인 검사로 환자에게 큰 합병증 없이 폐암 가능성을 예측하는데 활용 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 양성 폐 질환 및 폐암 환자의 미생물 다양성 및 상대적 풍부도를 나타낸 것이다. (A) 양성 폐 질환 환자와 폐암 환자 사이의 알파 다양성을 나타낸 것이다. 균등성, 관찰된 특징 및 Shannon Index를 계산했다. (B) 양성 폐 질환 및 폐암 환자의 베타 다양성(Bray-Curtis 거리)을 나타낸 것이다. 알파 및 베타 다양성의 통계적 유의성은 각각 Wilcoxon-Mann-Whitney 테스트 및 PERMANOVA에 의해 999 순열로 계산되었다. 오차 막대는 다양성 점수 분포를 나타낸다. 그래프의 숫자는 그룹 간 알파 및 베타 다양성의 차이를 나타내는 P 값을 나타낸다. 색상은 그룹에 해당한다. 양성 폐 질환 및 폐암 환자의 (C) 문 수준 및 (D) 속 수준의 분류학적 프로필을 나타낸 것이다. n = 그룹당 24명.

도 2는 양성 폐 질환 환자와 폐암 환자의 BAL에서 Firmicutes와 Bacteroidota의 비율을 나타낸 것이다. 비율은 각 문의 상대적 존재비를 이용하여 계산하였다. 오차 막대는 비율의 분포를 나타낸다. 그래프의 숫자는 비율의 차이를 나타내는 P-값을 나타낸다. Wilcoxon-Mann-Whitney test를 이용하여 통계적 유의성을 계산하였다. 색상은 그룹에 해당한다.

도 3은 Biplot을 사용한 베타 다양성을 나타낸 것이다. (A) 양성 폐 질환 및 폐암 환자의 Bray-Curtis 거리의 Biplot. (B) 양성 폐질환 환자와 폐암 환자에서 연쇄상구균의 상대적 존재비를 보여주는 점도표. n = 그룹당 24명. 차이의 통계적 유의성은 Wilcoxon-Mann-Whitney 테스트로 계산했다. (C) 폐렴(n = 11) 및 폐암 환자(n = 24)의 Bray-Curtis 거리. (D) Bray-Curtis 거리 폐렴 및 폐암 환자의 Biplot. 베타 다양성의 통계적 유의성은 PERMANOVA에 의해 999 순열로 계산되었다.

도 4는 아형에 대한 폐암 환자의 베타 다양성을 나타낸 것이다. 베타 다양성의 통계적 유의성은 PERMANOVA에 의해 999 순열로 계산되었다. 색상은 폐암의 하위 유형에 해당한다. n = 24.

도 5는 양성 폐 질환과 폐암 환자 사이에 차별적으로 풍부한 미생물 군집을 나타낸 것이다. 차별적으로 풍부한 미생물 군집은 (A) 특정 분류 수준 (문 수준, 클래스 수준, 목 수준, 가족 수준, 속 수준 및 종 수준) 및 (B) ASV에서 분석되었다. X축은 clr(센터 로그 비율)을 나타내고 Y축은 W 통계를 나타낸다. 차등적으로 풍부한 미생물 군집은 빨간색 점으로 표시되었다.

도 6은 양성 폐 질환 및 폐암 환자에 대한 예측 모델을 나타낸 것이다. (A) 예측 모델에 대한 작동 특성 곡선을 수신한다. 미세 평균 및 거시 평균에 대한 곡선 아래 면적(AUC)이 표시되었다. (B) 예측 모델을 위한 상위 10개의 중요한 마이크로바이옴의 빈도.

도 7은 폐렴 및 폐암 환자의 예측 모델을 나타낸 것이다. (A) 예측 모델에 대한 작동 특성 곡선을 수신한다. 미세 평균 및 거시 평균에 대한 곡선 아래 면적(AUC)이 표시되었다. (B) 예측 모델을 위한 상위 10개의 중요한 마이크로바이옴의 빈도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로서 본 발명의 범위가 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0039] **<실시예 1> 연구대상 및 샘플 수집**

[0040] 본 연구는 2021년 6월부터 2022년 6월까지 충남대학교병원에서 기관지경 검사를 시행받은 환자를 등록하였다. 폐암 환자 24명과 양성 폐질환 환자 24명으로부터 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage, BAL)을 채취하였다. BAL은 멸균 기관지경을 사용하여 기관지경 전문가에 의해 폐 병변의 측면에서 수행되었다. 그런 다음 각 환자로부터 BALF 3 mL를 채취하여 4℃에서 30분간 원심분리(상대원심력 20,000)하였다. DNA/RNA shield 1mL를 첨가하여 micro centrifuge tube로 -80℃에 보관하였다. 이 연구는 Declaration of Helsinki 및 Good Clinical Practice 지침에 따라 수행되었으며 해당 기관의 Institutional Review Board(IRB No. 2021-06-007)의 승인을

받았다. 모든 환자는 이 연구에 참여하기 전에 서면 동의서를 제공해야 했다.

[0042] **<실시예 2> DNA 추출 및 박테리아 16S rRNA 유전자 시퀀싱**

[0043] 제조업체의 프로토콜에 따라 Mag-Bind Universal Pathogen Kit(Omega)를 사용하여 BAL 유체 샘플에서 DNA를 추출했다. Multiskan GO(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 DNA 순도와 양을 추정했다.

[0045] **<실시예 3> BALF 샘플의 박테리아 16S rRNA 시퀀싱**

[0046] 박테리아 16S rRNA V3-V4 영역은 Illumina 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation 가이드(Illumina)를 사용하여 어댑터 오버행 시퀀스가 추가된 프라이머를 사용하여 증폭되었다.

[0047] Forward primer:

[0048] 5'- TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG -3',

[0049] reverse primer:

[0050] 5'- GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC -3'

[0051] 25μL PCR에는 2μL의 게놈 DNA, 0.5μL의 각 프라이머, 12.5μL의 2× KAPA HiFi HotStart ReadyMix(Kapa Biosystems) 및 9.5μL의 증류수가 포함되어 있다. PCR 조건은 다음과 같다: 예비 변성 DNA의 경우 95℃에서 3분; DNA 변성을 위해 95℃에서 30초 동안, 어닐링을 위해 50℃에서 30초 동안, 연장을 위해 72℃에서 30초 동안 25 사이클; 및 최종 신장을 위해 72℃에서 5분 동안.

[0052] PCR 산물은 AMPure XP Beads(Beckman Coulter)를 사용하여 정제했다. 이중 인덱스 부착 및 Illumina 시퀀싱 어댑터는 PCR 제품(5μL), Illumina Nextera XT Index Primer 1(5μL, N7xx), Nextera XT Index Primer 2(5μL, S5xx), 2× KAPA HiFi HotStart Ready Mix(25μL) 및 다음 프로토콜을 사용하여 뉴클레아제가 없는 물(10 μL): 95℃에서 3분; 95℃에서 30초, 55℃에서 30초, 72℃에서 30초의 8주기; 및 72℃에서 5분 동안. PCR 산물은 AMPure XP 비드를 사용하여 세척하고 Agilent Technologies 2100 Bioanalyzer(Agilent)를 사용하여 16S metagenomic 라이브러리의 품질 관리를 수행했다. 표준 Illumina 시퀀싱 프로토콜에 따라 MiSeq 플랫폼(Illumina)에서 시퀀싱을 위해 라이브러리를 표준화하고 풀링했다.

[0054] **<실시예 4> 메타게놈 분석**

[0055] Cutadapt 버전 2.2(23)를 사용하여 페어드 엔드 읽기의 Illumina 어댑터 시퀀스를 제거했다. 트리밍된 시퀀스는 QIIME2 버전 2022.8을 사용하여 처리되었다. 간단히 말해서 고유 인덱스에 따라 각 샘플에 판독값을 할당하고 원본 DNA 조각의 판독값 쌍을 QIIME2의 가져오기 도구를 사용하여 병합했다. 정방향 및 역방향 판독에 대해 각각 270 bp 및 210 bp의 길이를 갖는 서열을 산출하기 위해 품질 관리 및 트리밍을 수행하였다. QIIME2로 포장된 DADA2 소프트웨어 패키지(25)를 사용하여 판독에서 저품질 염기를 제거했다. DADA2에서 구현된 합의 방법을 사용하여 FASTQ 파일에서 키메라를 제거했다. 알파 및 베타 다양성은 QIIME2 다양성 플러그인에서 핵심 메트릭스 계통 발생 분석을 사용하여 분석되었다. 알파 및 베타 다양성은 각각 QIIME2 다양성 플러그인에서 알파 및 베타 그룹 중요성을 사용하여 계산되었다. 알파 다양성은 관찰된 특징을 사용하여 계산되었으며 베타 다양성은 Bray-Curtis 거리를 사용한 주요 좌표 분석으로 비교되었다. 그룹 간의 유사성의 중요성은 999개의 순열이 있는 순열 다변량 분산 분석(PERMANOVA)을 사용하여 평가되었다. 훈련 참조 세트를 프라이머(정방향, 5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3'; 역방향, 5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3')로 매핑하고 Silva(버전 138.1)를 사용하여 V3-V4 영역을 추출하여 분류학적 주석을 수행했다. Qiime2 플러그인의 랜덤 포레스트를 이용하여 예측 모델을 설정하였다. 다음 변수가 사용되었다. 추정기 수 = 100, 무작위 상태 = 0709, 테스트 세트 크기 = 0.3, 교차 검증 = 10.

[0057] **<실시예 5> 통계 분석**

[0058] 인구통계학적 변수와 임상적 변수는 연속 변수에 대해 독립 t-검정을 사용하고 범주형 변수에 대해 카이제곱 검

정을 사용하여 비교했다. GraphPad (버전 9.4.1, Prism, La Jolla, CA, USA)를 사용하여 비모수 값에 대한 Wilcoxon-Mann-Whitney 검정에 의한 두 변수 간의 차이를 사용하여 통계 계산을 수행했다. P 값 <0.05는 유의한 것으로 간주되었다. 자세한 통계 방법은 각 그림 범례에 설명되어 있다.

[0060] **<실험예 1> 연구 대상의 임상 특성**

[0061] 2021년 6월부터 2022년 6월까지 총 48명의 환자가 이 연구에 등록했다. 24명의 환자가 병리학적으로 폐암으로 진단되었고 24명의 환자가 폐렴, 탄저 섬유증, 기관지염 및 기관지 확장증을 포함한 양성 폐 질환으로 진단되었다. 두 그룹의 기본 특성은 표 1에 나와 있다. 전체 환자의 평균 연령은 66.2세(범위 45-81세)였으며 남성 환자(77.1%)가 우세했다. 평균 체질량 지수(BMI)는 21.86 kg/m^2(범위 14.22-27.93)였다. 두 그룹 사이에 연령, BMI, 성별, 흡연 여부에는 유의한 차이가 없었다. 폐암 환자의 조직학적 아형은 선암이 29.2%, 편평세포암이 54.2%, 소세포암이 16.7%였다. 모든 환자는 III기 또는 IV기 폐암으로 진단되었다. 총 29.2%(7/24)의 환자가 PD-L1 발현이 높았고 58.3%(14/24)가 PD-L1 발현이 없거나 낮았다.

표 1

[0062]

Variable		Patients with lung cancer(N=24)	Patients with benign lung disease(N=24)	P value
Age, years		67.7±9.7	64.7±9.4	0.276
BMI		21.6±3.6	22.3±4.8	0.547
Sex	Male	20(83.3)	17(70.8)	0.494
	Female	4(16.7)	7(29.2)	
Smoking status	Never	5(20.8)	11(45.8)	0.125
	Former/Current	19(79.2)	13(54.2)	
Histology	Adenocarcinoma	7(29.2)		
	Squamous	13(54.2)		
	Small cell carcinoma	4(16.7)		
EGFR	Mutant	2(8.3)		
	Wild type	22(91.7)		
PD-L1 expression*	Unknown	3(12.5)		
	No/Low(TPS 0-49%)	14(58.3)		
	High(TPS≥50%)	7(29.2)		
Stage	III	10(41.7)		
	IV	14(58.3)		
Benign lung disease	Pneumonia		11(45.8)	
	Lung nodule		1(4.2)	
	Anthracofibrosis		2(8.3)	
	Bronchiectasis		3(12.5)	
	Bronchitis		2(8.3)	
	Interstitial lung disease		1(4.2)	
	Others		4(16.7)	

[0063] 약어: EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-L1, programmed death-ligand 1; TPS, tumor proportion score; *PD-L1 발현에 따른 하위군 분류는 22C3 pharmDx 분석 결과를 기준으로 하였고, 22C3 pharmDx 분석 결과가 없는 환자는 SP263 분석 결과를 기준으로 분류하였다.

[0065] **<실험예 2> 폐암의 BAL 액의 마이크로바이옴에서 높은 알파 다양성**

[0066] 폐 마이크로바이옴과 폐암의 연관성을 평가하기 위해 양성 폐 질환 환자 및 폐암 환자의 BAL에서 16S rRNA 시퀀싱을 수행했다. 첫째, 양성 폐 질환과 폐암 환자 사이에 상당히 다른 알파 다양성을 확인했다(도 1A). 양성 폐 질환 환자보다 폐암 환자의 BAL에서 균등성(P = 0.003), 관찰된 특징(P = 0.001) 및 Shannon Index(P < 0.001)가 더 높았다. 또한 베타 다양성의 상당히 다른 분포를 관찰했다(P = 0.001)(도 1B).

[0068] **<실험예 3> 폐암과 다른 폐질환 사이의 BAL 유체의 미생물 군집 프로파일의 차이**

[0069] 그런 다음 문 및 속 수준에서 분류 정보를 프로파일링했다. Firmicutes는 폐암 환자에서 가장 풍부한 문(33.377% ± 17.417)이었고 Bacteroidota는 양성 폐 질환 환자에서 가장 풍부한 문(32.128% ± 22.495)이었다(도 1C). Firmicutes 대 Bacteroidota의 비율은 양성 폐질환 환자보다 폐암 환자에서 더 높았다(P = 0.005)(도 2). Proteobacteria, Actinobacteriota 및 Fusobacteriota도 양성 폐 질환 환자와 폐암 환자 모두에서 관찰되었다(도 1C). 다음으로, 속 수준에서 Prevotella_7은 양성 폐질환 환자(15.075% ± 15.75)에서 가장 많았고, Streptococcus는 폐암 환자에서 가장 많았다(12.636% ± 15.237)(도 1D). 흥미롭게도 Streptococcus는 양성 폐질환 환자와 폐암 환자 사이의 베타 다양성에 가장 중요한 박테리아였다(도 3A). 또한 Streptococcus가 유의성이 약한 폐암 환자에서 더 높다는 것을 관찰했다(P = 0.125)(도 3B). 폐렴은 폐 마이크로바이옴과 밀접한 연관성이 있는 것으로 알려졌으며 양성 폐 질환 환자들 사이에서 가장 흔한 질병 유형이었다. 따라서 폐렴 환자와 폐암 환자의 미생물 군집을 비교하였다. 미생물 군집은 유의미하게 구별되었으며(P = 0.001)(도 3C) Streptococcus도 이 미생물 분포와 중요한 관련이 있었다(도 3D). 그러나 폐암 환자들 사이에서 미생물 군집의 유의미한 차이를 관찰할 수 없었다(도 4).

[0071] **<실험예 4> Chloroflexi 문의 SAR202 clade는 폐암에 풍부하다.**

[0072] 폐암과 관련된 특정 마이크로바이옴을 조사하기 위해 차별적으로 풍부한(differentially abundant, DA) 마이크로바이옴 분석을 수행했다. 다양한 분류학적 수준에서 마이크로바이옴의 풍부함을 비교하고 양성 폐질환 환자보다 폐암 환자에서 대부분의 마이크로바이옴이 매우 풍부하다는 것을 알아냈다(도 5A). 가장 다른 미생물은 Chloroflexi phylum에 속하는 unclassified_SAR202_clade였다(도 5A). Chloroflexus, Sav0996_marine 그룹 및 Dadabacteriales도 폐암 환자에서 상당히 풍부했다(결과 생략). 일관되게 Chloroflexus, Sav0996_marine 그룹 및 Dadabacteriales로 확인된 ASV가 폐암 환자에서 매우 풍부함을 관찰했다(도 5B). Chloroflexi phylum에 속하는 unclassified_SAR202_clade는 풍부하고 전 세계적으로 분포하는 무광 영역에 구체적으로 서식하는 것으로 발견된 최초의 미생물 계통이다(비특허문헌 1-3 참조).

[0073] Unclassified_SAR202_clade는 'Unclassified'에서 알 수 있듯이, 16S rRNA sequences (ASVs)가 Genbank를 포함하는 기존의 데이터베이스에서 16S rRNA sequences (ASVs)의 resolution에 한계로 인하여 species까지 정확하게 동정이 되어 있지 않은 상태이다. 본 발명의 unclassified_SAR202_clade는 다음의 16S rRNA 서열을 포함하는 것으로 정의할 수 있다.

[0074] - 서열번호 1: 01497bad0f6075147fd36869654a6c9e

[0075] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCTGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGACGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0076] - 서열번호 2: 019c00ded6d1acbcb9e52f8c9a5b1a6b

[0077] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACATCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGATGTAGCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0078] - 서열번호 3: 03c6d10aee9066bd004e4977984234fd

[0079] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACTCCTTTTCCCAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACTTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGATATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0080] - 서열번호 4: 045b5a25d6f20895cf8ac6502bd244c4

[0081] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGTCTTCGGATTGTAAACCCCTTTTCCAAGGGAAGAGAGAGGAC

GGTACCTTGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACTTAGCTAGAGGGCAGCAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0082] - 서열번호 5: 04cec3a41df33949a63c59457fb1e88e

[0083] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGCAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTGCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0084] - 서열번호 6: 05570da352ff8bd242da1548e1db25fc

[0085] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0086] - 서열번호 7: 10fd7dfda0c3f8257d43d61d26f61f8b

[0087] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATACAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTTTCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0088] - 서열번호 8: 1854b6766d0186383f8f6dff6f31b7d3

[0089] CAGGGAATTTTGCGCAATGGGCTAACGCCTGACGCAGCGACGCCGCGTGGGTGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAATCCCTTTTCTGGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCCAGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTGTCCGGAGTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGCCCAGGAAGTCCTCGGTGAAATCTCCCGGCTCAACCGGGAGCCGCCCGGGGATACTCCTGGACTTGAGGACAGCAGAGGAGGGTGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCCTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACC

[0090] - 서열번호 9: 197113967fc06328d4ab3b548355fc05

[0091] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0092] - 서열번호 10: 1c50e8f93d9e4dc18842f7bc2a7e5523

[0093] CAGGGAATTTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGCCGCGTGGGTGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAATCCCTTTTCTGGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCCAGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATAAGTAGGGGGCAAGCGTTGTCCGGAGTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGCCCAGGAAGTCCTCGGTGAAATCTCCCGGCTCAACCGGGAGCCGCCCGGGGATACTCCTGGACTTGAGGACAGCAGAGGAGGGTGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCCTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACC

[0094] - 서열번호 11: 1d9b14dfca582fd6e22ff3d4836e5b93

[0095] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGACGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0096] - 서열번호 12: 2423e91146e3a2349259dfe665ae3c7a

[0097] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0098] - 서열번호 13: 260b0ad122687a2321d69c1d99255588

[0099] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0100] - 서열번호 14: 26941357be2cf86674396da536cad447

[0101] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGAAGGAAGAAGGCTTTAGGGCTGTAAACTTCTTTTCCAAGGGAAGAGGAAGGAC
GGTACCTTGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGCTTGGAAAGTCTCTTTTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTGAGGAGAAACTTCCTGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGATATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0102] - 서열번호 15: 291ebf3db68104251865322d2dfd21ed

[0103] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGAAGGAAGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACTTCTTTTCCAAGGGAAGAGGAAGGAC
GGTACCTTGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGCTTGGAAAGTCTCTTTTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTGAGGAGAAACTTCCTGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0104] - 서열번호 16: 2c7e0e23ddbff0d71e157b01bd0fbee2

[0105] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAATGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTGTTTGGGGCGAAGTTCTGA
CGGTACCAAACGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCAGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGCCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCGCGTAG
GCGGCCTGGAAAGTCTTTTGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCAGAGGAAACTGCCAGGCTTGAGGGGAGCAGAGGAGAACGGAATTCCCGGTGT
AGCGGTGAAATGCATAGATATCGGGAGGAACACTTGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCTCTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0106] - 서열번호 17: 2e3861183b732d7902d08e9898f1885e

[0107] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATACAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTTTCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0108] - 서열번호 18: 3417acb9c1f2bceeb552618ed3b680b5

[0109] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTTGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGTGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGACGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0110] - 서열번호 19: 367480eef2e61af048adc86ce406ea84

[0111] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATACAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0112] - 서열번호 20: 3911986b1b462082d2c021696bc2ca8c

[0113] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGTCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0114] - 서열번호 21: 3ed791b3d38009ad9e223c9c01a4ec37

[0115] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG

CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0116] - 서열번호 22: 3f31e04738b19cf9237ada2a6b599214

[0117] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGCAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTGCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0118] - 서열번호 23: 4347e901f5eb2d5b7611321f82c172d3

[0119] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCCTCAGGGTTGTAAACCCCTTTTCTGTGGGAAGAGATAGGAC
GGTACCACAGGAATAAGCATCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGATGCAAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGTGTGTAGG
CGGCATGTTAAGTCTCATGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGCGGTCATGGGAAACTGGCAAGCTGGAGGGCAGCAGAGGAAAGCGGAATTCCGGGAGTA
GTGGTGGAATGCGTAGATACCCGGAGGAACACCAGAGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGACACGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0120] - 서열번호 24: 468187f2d047c1ccdf72686375009d9f

[0121] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTGTTCGACTTGAGGACAACAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGTTGTAGCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0122] - 서열번호 25: 4774fa329d013f098cfe45194a57621f

[0123] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTCGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGACGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0124] - 서열번호 26: 48e1545384fd09ca375e155ae254bc1c

[0125] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCCAAGGAAGAGAAAGGAC
GGTACTTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0126] - 서열번호 27: 4ba72ffb8b00ca8e40f7cfec9d6a9f25

[0127] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATATAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0128] - 서열번호 28: 4d5cbde81983356b1db3ffb0d9a08022

[0129] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAGGAAGGCTTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCTTGCCAAGTCTCATGTGGAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGGCAGGCTTGAGGTCAGCAGAGGAGAGTGGAATTCCCGGAGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCCGAGGCGAAGGCGACTCTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCATGGGGAGCAAACC

[0130] - 서열번호 29: 543878992928c7028b46a8383678e2eb

[0131] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCCCCAGGGTTGTAAACCCCTTTTCTGTGGGAAGAGATAGGAC
GGTACCACAGGAATAAGCATCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGATGCAAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGTGTGTAGG
CGGCATGTTAAGTCTCATGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGGCAAGCTGGAGGGCAGCAGAGGAAAGCGGAATTCCGGGAGTA
GTGGTGGAATGCGTAGATACCCGGAGGAACACCAGAGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGACACGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0132] - 서열번호 30: 548cc38ce65ebdd98a9d0f3f91276e54

[0133] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACATCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGATGTAGCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0134] - 서열번호 31: 5562e9f76c6174b033656f23d89774cb

[0135] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCCTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0136] - 서열번호 32: 5577a25c82e60ca33621d3a512364ffe

[0137] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGATGGCCCTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCCAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACTTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0138] - 서열번호 33: 5739abb396ff2b17a0d0973ad82ea585

[0139] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCCTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCCAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0140] - 서열번호 34: 599ea38c050818ea2dce0659fb478189

[0141] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGACGGCTTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCTTGGGGACGAGAACGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCCCGGCAAGTCTCATGTGAAATCTTCCGGCTCAACTGGAAGGGGTCATGGGAAACTGCCAGGCTTGAGGGCAGCAGAGGAAAGTGGAATTCCCGGAGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCAGTGGCGGAGGCGGCTTTCTGGGCTGTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCATGGGGAGCGAACC

[0142] - 서열번호 35: 6307680910f940532ec8e16fc22f5722

[0143] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCTTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGCAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAAGACGTAGGAGGCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCCCGCCAAGTCTCATGTGAAATCTCTCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGACGGGCTCGAGGGCAGTAGAGGAGAGTGGAATTCCCGGAGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCCGAGGCGAAGGCGACTCTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCATGGGGAGCGAACC

[0144] - 서열번호 36: 636289958feba17aec272c86ca697e8d

[0145] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCCAAGGAAGAGAAAGGAC
GGTACTTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0146] - 서열번호 37: 63e7ca04337bbd383bc141d8e40b14d8

[0147] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAATGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTGTTTGGGGCGAAGTTCTGA
CGGTACCAAACGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCAGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGCCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCGCGTAG
GCGGCCTGGAAAGTCTTTTGTGAAATCTCTCGGCTCAACTGGGAGGGGTCAGAGGAAACTGCCAGGCTTGAGGGGAGCAGAGGAGAACGGAATTCCCGGTGT
AGCGGTGAAATGCATAGATATCGGGAGGAACACTTGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCTCTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0148] - 서열번호 38: 645b32d1598ee6a3ef02ed3141b7ea21

[0149] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACACCGCGTGGAGGACGAAGGCTTTCGGGTCGTAAACTCCTTTTCCGAGGGAAGAGATAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAACACGTAGGGGGCGAGCGTTACCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGTTTGGCAAGTCTCCTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCGGGGGAAACTGCCAGGCTAGAGGGCAGCAGAGGAGAGTAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTCTCTGGGCTGTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGTAGCAAACC

[0150] - 서열번호 39: 6b6c94b169265396dd3b91f5eaf5939a

[0151] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACTCCTTTTCCGGGGGAAGATACAAGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGATAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTATAACTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0152] - 서열번호 40: 6c5921f519eb9053d8180b8a40f99418

[0153] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACACCGCGTGGAGGACGAAGGCTTTCGGGTCGTAAACTCCTTTTCCGAGGGAAGAGATAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAACACGTAGGGGGCGAGCGTTACCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGTTTGGCAAGTCTTCTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCGGGGGAAACTGCCAAGCTAGAGGGCAGCAGAGGAGAGTAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTCTCTGGGCTGTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGTAGCAAACC

[0154] - 서열번호 41: 6f2a1294c33e6ddc5f65edc55bb8c148

[0155] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCTTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGGTTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAACACGTAGGAACCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGTCAAGTCTCATGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGGCAGGCTGGAGGTCAGTAGAGGAAAGTGGAATTCCCGGAGTA
GTGGTGATATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCAGAGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCATGGGGAGCAAACC

[0156] - 서열번호 42: 6f2da74e6bfd94cb1cd0bd3a17dee664

[0157] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGATTTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTGCCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0158] - 서열번호 43: 70e89e3066742b307bad28452f182989

[0159] CAGGGAATTTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGCCGCGTGGGGGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAATCCCTTTTCTGGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCCAGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCGAGCGTTGTCCGGAGTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGCCCAGGAAGTCCTCGGTGAAATCTCCCGGCTCAACCGGGAGCCGCCCGGGGATACTCCTGGACTTGAGGACAGCAGAGGAGGGTGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCCTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0160] - 서열번호 44: 75881de22d17bdc6387d17143e83cd60

[0161] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACTCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTAACTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0162] - 서열번호 45: 75b6c4c9c295dc5ac0de284e055deaa6

[0163] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTGGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0164] - 서열번호 46: 7e1ff9bdffbd1dcc700c012d950c0f40

[0165] CAGGGAATCTTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGGGACGAAGGCTCTAGGGTTGTAAACCTCTTTTCTCAGGGAAGAGCAAGGAC
GGTACCTGAGGAATAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGTCCGTAGG
CTGTTTTGTAAGTCTCCTGTGAAAACTCCAGGCTCAACTTGGAGCGGTCGGGGGATACTGCAAGACTGGAGGCTGTCAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACATCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGACAGTTCTGACGCTGAGGGACGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0166] - 서열번호 47: 80d54d1730bf565891d737855a5b438d

[0167] CAGGGAATCTTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGGGACGAAGGCTCTAGGGTTGTAAACCTCTTTTCTCAGGGAAGAGCAAGGAC
GGTACCTGAGGAATAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGTCCGTAGG

CTGTTTTGTAAGTCTCCTGTGAAAACTCCAGGCTCAACCTGGAGCGGTCGGGGGATACTGCAAGACTGGAGGCTGTCAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACATCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGACAGTTCTGACGCTGAGGGACGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0168] - 서열번호 48: 875ca7c4fbe509f1e4dd0d82f202e61c

[0169] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTTTCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0170] - 서열번호 49: 89cc8f1594fc59d9685cf6839cffcb4d

[0171] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGACGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACTCCTTTTCCGAGGGAAGATACAAGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTAGCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0172] - 서열번호 50: 8a1ded2907c6b1759182569d257250fa

[0173] CAGGGAATTTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGCCGCGTGGGGGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAATCCCTTTTCTGGGGGAAGAGAATGGAC
GGTACCCCAGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCGAGCGTTGTCCGGAGTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGCCCAGGAAGTCCTCGGTGAAATCTCCCGGCTCAACCGGGAGCCGCCCGGGGATACTCCTGGACTTGAGGACAGCAGAGGAGGGTGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCCTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0174] - 서열번호 51: 8b580c769bec7c55044de51b614c6d39

[0175] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACTCCTTTTCCGGGGGAAGATACAAGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0176] - 서열번호 52: 91d05bbdc6373962a09f10a27b7bc834

[0177] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCGAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACATCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGATGTAGCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0178] - 서열번호 53: 9245400fef529ea60789f9e7a3eff0a4

[0179] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCCTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCACGTAGG
CGGCTTTGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACTCGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGTGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0180] - 서열번호 54: 9361a7833a81ffce05581c436a186229

[0181] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGACTCTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGGTTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAACCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCCTGTTAAGTCTCATGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGGCAGGCTCGAGGGTAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGAGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAATACCAGAGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGCCCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCGAACC

[0182] - 서열번호 55: 93651b2cda9f756ef51ed43a901b9c89

[0183] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCCTCGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGACGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0184] - 서열번호 56: 94fe060e5e65ddb7d08778fd85c4b383

[0185] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCTCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCTGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGACGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0186] - 서열번호 57: 9581aa801b619cdb6fe899bf895982c3

[0187] CAGGGAATTTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCTTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGGTTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAACCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCCCAGCAAGTCCCATGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGCTGGGCTGGAGGGCAGTAGAGGAAAGTGGAATTCCCGGAGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCCGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCATGGGGAGCAAACC

[0188] - 서열번호 58: 9cbddc6b6967c18789b97bc06536ed4f

[0189] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAATGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTGTTTGGGGCGAAGTTCTGA
CGGTACCAAACGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCAGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGCCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCGCGTAG
GCGGCTTGAAAAGTCCTTTGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGCGGTCAGAGGAAACTATCAGGCTTGAGGGGAGCAGAGGAGAACGGAATTCCCGGTGT
AGCGGTGAAATGCATAGATATCGGGAGGAACACTTGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCTCTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0190] - 서열번호 59: 9cd949f5751af6c252e4bd0bc2dc9566

[0191] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCCTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0192] - 서열번호 60: a4a2b3ac9ec1333d2c8b5c90e9717ac6

[0193] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0194] - 서열번호 61: a717f9c8a9d4db6158ef8513abbe20da

[0195] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCCCAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0196] - 서열번호 62: a7278bea7bf1478733364be9be08018d

[0197] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAGGAAGGCTTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCCTGTCGTGTCTCATGTGGAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGAGAAACTGGCAGGCTTGAGGTCAGCAGAGGAGAGTGGAATTCCCGGAGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCCGAGGCGAAGGCGACTCTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCATGGGGAGCAAACC

[0198] - 서열번호 63: b470375aac9f5c0af2170e7f9c43d6d8

[0199] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATATAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCTGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTTGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0200] - 서열번호 64: b6fb252a7251d179db282622a9284e3b

[0201] CAGGGAATCTTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGGGACGAAGGCTCTAGGGTTGTAAACCTCTTTTCTCAGGGAAGAGCAAGGAC
GGTACCTGAGGAATAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGTCCGTAGG
CTGTTTTGTAAGTCTCCTGTGAAAACTCCAGGCTCAACCTGGAGCGGTCGGGGGATACTGCGAGACTGGAGGCTGTCAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACATCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGACAGTTCTGACGCTGAGGGACGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0202] - 서열번호 65: b87de5e15540fdfa36c81f88ad7c15a2

[0203] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACTCCTTTTCCGGGGGAAGATACAAGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0204] - 서열번호 66: bc2002ce61ddf6bf718eb719e47ef61c

[0205] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGTCCTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0206] - 서열번호 67: c1194db04f999ac3abcfb0e80a569280

[0207] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCCAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACCTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0208] - 서열번호 68: c562c086785e10e67093954994142b78

[0209] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0210] - 서열번호 69: c59afbe51cbd2309856fb6f59550fd4c

[0211] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATACAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0212] - 서열번호 70: c6e66e277fe5276a752dbf5de4ae322e

[0213] CAGGGAATCTTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGGGACGAAGGCTTTAGGGTTGTAAACCTCTTTTCTCAGGGAAGAGCAAGGAC
GGTACCTGAGGAATAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGTCCGTAGG
CTGTTTTGTAAGTCTCCTGTGAAAACTCCAGGCTCAACCTGGAGCGGTCGGGGGATACTGCAAGACTGGAGGCTGTCAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACATCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGACAGTTCTGACGCTGAGGGACGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0214] - 서열번호 71: cc294454eb90f03e89f17b73b05f3206

[0215] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCCTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCACGTAGG
CGGCCTTGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACTTGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGTGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0216] - 서열번호 72: d4203e4ce59fea2eb05833b5d0b9cdfa

[0217] CAGGGAATTTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGCCGCGTGGGTGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAATCCCTTTTCTGGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCCAGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTGTCCGGAGTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG
CGGCCCAGGAAGTCCTCGGTGAAATCTCCCGGCTCAACCGGGAGCCGCCCGGGGATACTCCTGGACTTGAGGACAGCAGAGGAGGGTGGAATTCCCGGTGTA
GTGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCCTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACC

[0218] - 서열번호 73: d53bec6fa53aacad239f0442aed53ed5

[0219] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACACCGCGTGGAGGACGAAGGCTTTCGGGTCGTAAACTCCTTTTTCGAGGGAAGAGATAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAACACGTAGGGGGCGAGCGTTACCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGG

CGGTTTGGCAAGTCTTCTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCGGGGGAAACTGCCAAGCTAGAGGGCAGCAGAGGAGAGTAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTCTCTGGGCTGTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGTAGCAAACC

[0220] - 서열번호 74: d5c24d6810853d797cdcdf4ac8cdbf0e

[0221] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGAAGAAGGCTCTAGGGCTGTAAACTCCTTTTCCAGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCTTGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTTTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTGAGGGGAAACTACCTGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0222] - 서열번호 75: d8804f6c68c842c68e928d68dd41834b

[0223] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCCGAGGGAAGATACAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCGAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGACAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTGTATCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0224] - 서열번호 76: dc462ef8a2871bf14c0f1f57544931a4

[0225] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCTTTAGGGTTGTAAACCCCTTTTCTTGGGGAAGAGGAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGGTTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAACCGAGCGTTGTCCGAATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCTTGCCAAGTCTCATGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGGCAGGCTAGAGGGCAGCAGAGGAAAGTGGAATTCCCGGAGTA
GTGGTGGAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCTGTACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0226] - 서열번호 77: e052d31d60ecca8af63cb49ee830996d

[0227] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCTCTAGGGCTGTAAACTCCTTTTCCGGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGAGCACGTAGG
CGGCTTTGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGAGAAACTACATGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGCGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGTGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0228] - 서열번호 78: e2a230c80e7ba4024a4cb2cfb2f84ffa

[0229] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCCTTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGACCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0230] - 서열번호 79: e498539376c178fa6fde3023f45e5e41

[0231] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCTTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGCAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTGCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0232] - 서열번호 80: e51d2d6a135e400a9ba1bc4d5821f27a

[0233] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGACGAAGGCCTTAGGGTTGTAAACTCCTTTTTCGGGGGAAGATACAAGAC
GGTACCTCGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATCACTGGGCGTAAAGTGCGCGTAGG
CGGTTGGATAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTATTCGACTAGAGGATAGCAGAGGTAAGCAGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAATACCAGTGGCGAAAGCGGCTTACTGGGCTATAACTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0234] - 서열번호 81: ef625eaea65691f330edf4d32374f964

[0235] CAGGGAATCTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGAGGATGAAGGCCTTCGGGTTGTAAACTCCTTTTCCCAGGGAAGAGAGAGGAC
GGTACTTGGGGAATAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTAGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTTAACTGGGAGAGGTCAAGAGATACTACCTGGCTAGAGGGCAGTAGAGGAAGGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACA

[0236] - 서열번호 82: f25ddc5108205bfb99025b69d0aea749

[0237] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCCTCGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCGCGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTTTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGATACTACCTCGCTTGAGGGCGGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGGCCGTGCCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0238] - 서열번호 83: f5554aa1c55377b28aca105a2133be0e

[0239] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAATGCCTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTGTTTGGGGCGAAGTTCTGA
CGGTACCAAACGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCAGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGCCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCGCGTAG
GCGGCCTGGAAAGTCCTTTGTGAAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGTGGTCAGAGGAAACTGCCAGGCTTGAGGGGAGCAGAGGAGAACGGAATTCCCGGTGT
AGCGGTGAAATGCATAGATATCGGGAGGAACACTTGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCTCTTCCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACC

[0240] - 서열번호 84: f7761f70c3cc0ba3edcd9994f5640534

[0241] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAGGAAGGCTTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGTAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGAGGCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCCCGTCATGTCTCATGTGGAATCTCCCGGCTCAACTGGGAGGGGTCATGAGAAACTGGCAGGCTTGAGGTCAGCAGAGGAGAGTGGAATTCCCGGAGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCCGAGGCGAAGGCGACTCTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAAAGCATGGGGAGCAAACC

[0242] - 서열번호 85: f8319da7e57b5b4a5101772559ccd15f

[0243] CAGGGAATTTTGGGCAATGGGCGAAAGCCTGACCCAGCGACGTCGCGTGGGGGATGAAGGCCCTAGGGCTGTAAACCCCTTTTCCCGGGGAAGAGAAAGGAC
GGTACCCGGGGAATAAGCTCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCGAGCGTTACCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCACGTAGG
CGGCTTGGTAAGTCTCTTGTGAAAGCTCCCGGCTCAACTGGGAGAGGTCAAGGGAAACTGCTTGGCTTGAGGGCAGTAGAGGAAAGCGGAATTCCCGGTGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAAGCGGCTTTCTGGGCTGTGCCTGACGCTGAGGTGCGAGAGCGTGGGGAGCAAACT

[0244] - 서열번호 86: fa617b5ebdd905de9395c7a03a8a1632

[0245] CAGGGAATCTTGCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGCAGCGACACCGCGTGGGGGAAGAAGGCTTTCGGGTTGTAAACCCCTTTTCTCGGGGAAGAGCAAGGAC
GGTACCCGAGGAATAAGCCTCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAAGACGTAGGAGGCGAGCGTTGTCCGGATTTACTGGGCGTAAAGGGCGAGTAGG
CGGCCCGCCAAGTCTCATGTGAAATCTCTCGGCTTAACTGGGAGGGGTCATGGGAAACTGGCGGGCTCGAGGGCAGTAGAGGAGAGTGGAATTCCCGGAGTA
GCGGTGAAATGCGTAGATACCGGGAGGAACACCCGAGGCGAAGGCGACTCTCTGGGCTGCACCTGACGCTGAGGCGCGAGAGCATGGGGAGCGAACC

표 2

[0247]

ASV ID for Unclassified_SAR202_clade (서열번호)	ASV counts: Benign lung disease	ASV counts: Lung cancer	Prevalence
1	32	51	8.33
2	0	283	2.08
3	0	14	2.08
4	0	16	2.08
5	0	10	2.08
6	0	4667	31.25
7	0	92	4.17
8	0	670	12.50
9	0	1489	18.75
10	0	8	2.08
11	0	71	2.08
12	4	341	12.50
13	0	725	14.58
14	0	41	4.17
15	0	638	6.25
16	96	1827	20.83
17	0	244	2.08
18	0	936	22.92
19	6	0	2.08
20	0	206	6.25

21	0	8	2.08
22	0	629	12.50
23	6	517	18.75
24	0	356	8.33
25	0	140	4.17
26	0	50	2.08
27	0	992	16.67
28	0	52	4.17
29	0	590	10.42
30	0	1	2.08
31	0	309	6.25
32	0	11	2.08
33	0	25	2.08
34	0	7	2.08
35	8	237	16.67
36	0	553	16.67
37	0	260	4.17
38	0	75	2.08
39	0	549	10.42
40	0	181	6.25
41	5	383	18.75
42	18	885	22.92
43	0	435	16.67
44	0	1155	16.67
45	0	1875	20.83
46	0	49	4.17
47	0	864	18.75
48	28	125	6.25
49	0	15	2.08
50	22	143	8.33
51	0	142	6.25
52	26	132	10.42
53	0	11	2.08
54	0	89	4.17
55	0	308	10.42
56	0	276	2.08
57	0	144	6.25
58	0	6	2.08
59	0	26	2.08
60	16	920	20.83
61	10	0	2.08
62	0	91	12.50
63	0	260	8.33
64	0	3	2.08
65	0	907	12.50
66	0	30	2.08
67	0	209	12.50
68	0	29	2.08
69	0	25	2.08
70	0	39	2.08
71	0	25	2.08
72	0	709	14.58
73	0	126	6.25
74	37	1330	33.33
75	0	224	8.33
76	0	34	2.08
77	0	256	4.17
78	0	192	4.17

79	0	704	18.75
80	0	87	2.08
81	6	250	12.50
82	0	31	6.25
83	0	87	2.08
84	0	20	2.08
85	0	132	6.25
86	0	17	2.08

[0249] **<실험예 5> 랜덤 포레스트 모델을 이용한 폐암 예측**

[0250] 양성 폐질환 환자와 폐암 환자 간에 미생물 군집과 구성이 크게 다르기 때문에 랜덤 포레스트 모델을 사용하여 BAL(Lung Cancer by Lung) 마이크로바이옴에 의한 폐암 예측 모델을 수립했다. 총 42명의 환자로 구성된 하위 그룹으로 훈련을 실행했고 10개의 교차 검증(재료 및 방법의 세부 사항) 내에서 나머지 환자로 테스트했다. 그 결과, 예측 모델은 높은 정확도(마이크로 AUC = 0.85 및 매크로 AUC = 0.93)로 양성 폐질환 환자와 폐암 환자를 잘 구분했다(도 6A). 중요한 미생물은 SAR202_clade(미배양 세균, 미배양 Chloroflexi 및 미배양 Chloroflexus), 미배양 Acidobacterium이었으며, 이러한 미생물군은 양성 폐질환 환자보다 폐암 환자에서 더 높았다(도 6B). 또한 폐렴 및 폐암 환자에 대한 예측 모델도 수립했다. 결과적으로 예측 모델은 폐렴과 폐암 환자를 잘 구분했다(마이크로 AUC = 0.87 및 매크로 AUC = 0.87)(도 7A). SAR202_clade, Chloroflexus(미배양), Neissera(미배양) 및 Veillonella(미배양)는 이 예측 모델에서 중요한 미생물 군집이었다(도 7B).

[0252] **<실험예 6> 고찰**

[0253] 이 연구에서 폐암 및 양성 폐 질환 환자의 BAL 유체에서 폐 microbiome의 구성을 조사했다. 이 연구에서 폐암 환자의 폐 마이크로바이옴의 다양성은 양성 폐질환 환자보다 높았으며, 폐암 환자에서는 Firmicutes 문이 가장 많았고, 양성 폐질환 환자에서는 Bacteroidota 문이 가장 많았다. 또한 Chloroflexi 문의 SAR202 clade는 폐암 환자에서 훨씬 더 많았으며 이 결과를 기반으로 예측 모델을 설정했다.

[0254] 환자의 연령, 성별, BMI, 흡연 여부 등의 임상적 특성이 세균 군집에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 분석의 신뢰성을 확보하기 위해 먼저 두 집단 간에 이러한 요인에 유의미한 차이가 없음을 확인하였다. 알파-다양성 분석에서 양성 폐질환 환자에 비해 폐암 환자에서 균일성, 관찰된 특징, Shannon Index가 유의하게 높았다. 대조적으로, 몇몇 보고서는 폐암 환자와 대조군 사이에 미생물의 풍부함과 알파 다양성에 유의한 차이가 없다고 기술했다. 이러한 결과의 차이는 각 연구에서 암이 아닌 그룹의 질병의 다양성, 환경적 요인, 공기 노출, 환자의 식단, 미생물군 시퀀싱의 깊이 등 다양한 요인에 기인한다고 생각한다.

[0255] 폐암 환자의 BALF 샘플에서 Firmicutes의 상대적 풍부도가 유의하게 증가했으며 Fermicutes 대 Bacteroidota의 비율은 양성 폐 질환보다 폐암 환자에서 유의하게 높았다. Firmicutes와 Bacteroidetes는 주로 건강한 폐에 존재하는 두 개의 문으로 알려져 있다. 여러 연구에서 대조군에 비해 폐암 환자에서 더 높은 퍼미쿠테스 유병률이 보고되었다. 이전 연구에서도 Fermicutes의 비율이 양성 병변이 있는 환자에 비해 폐암 환자에서 유의하게 더 높으며, 특히 흡연력이 있는 폐암 환자에서 Firmicutes 대 Bacteroidetes의 비율이 유의하게 더 높은 것으로 나타났다. 이는 Firmicutes가 흡연과 관련될 수 있다. 본 연구에서는 양성폐질환군에 비해 폐암군에 흡연자가 상대적으로 더 많이 포함되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이것은 Firmicutes의 풍부함이 흡연에 대한 노출 때문일 뿐만 아니라 폐암의 결과일 수도 있음을 시사한다. 또한 본 연구에서는 속 수준에서 폐암 환자에서 Streptococcus가 가장 많은 것을 확인하였다. 타액과 객담을 이용한 일부 선행 연구에서 Streptococcus의 비율이 대조군에 비해 폐암 환자에서 더 낮은 것으로 보고되었다. 한편, 몇몇 문헌은 폐 조직 또는 기관지 칫솔질에서 얻은 샘플을 사용하는 대조군과 비교하여 암에서 연쇄상구균의 유병률이 더 높다고 보고했다. 본 연구는 BAL 샘플을 사용하여 폐 조직과 동일한 결과를 보여 BAL 샘플이 폐의 미생물 군집 상태를 나타낼 수도 있음을 보여주었다. 본 연구의 미생물 분석 결과에 따르면 Streptococcus가 폐암 발병에 영향을 미칠 수 있다고 생각된다. 최근 논문에서는 Streptococcus pneumoniae가 폐암 발병 및 진행을 촉진한다고 보고했다.

[0256] DA microbiome 분석에서는 Chloroflexi phylum에 속하는 unclassified_SAR202_clade가 폐암 환자와 양성 폐질환 사이에 가장 다른 미생물군이었다. 폐 선암종 종양 조직과 한 쌍의 인접 정상 조직의 미생물 군집을 비교한

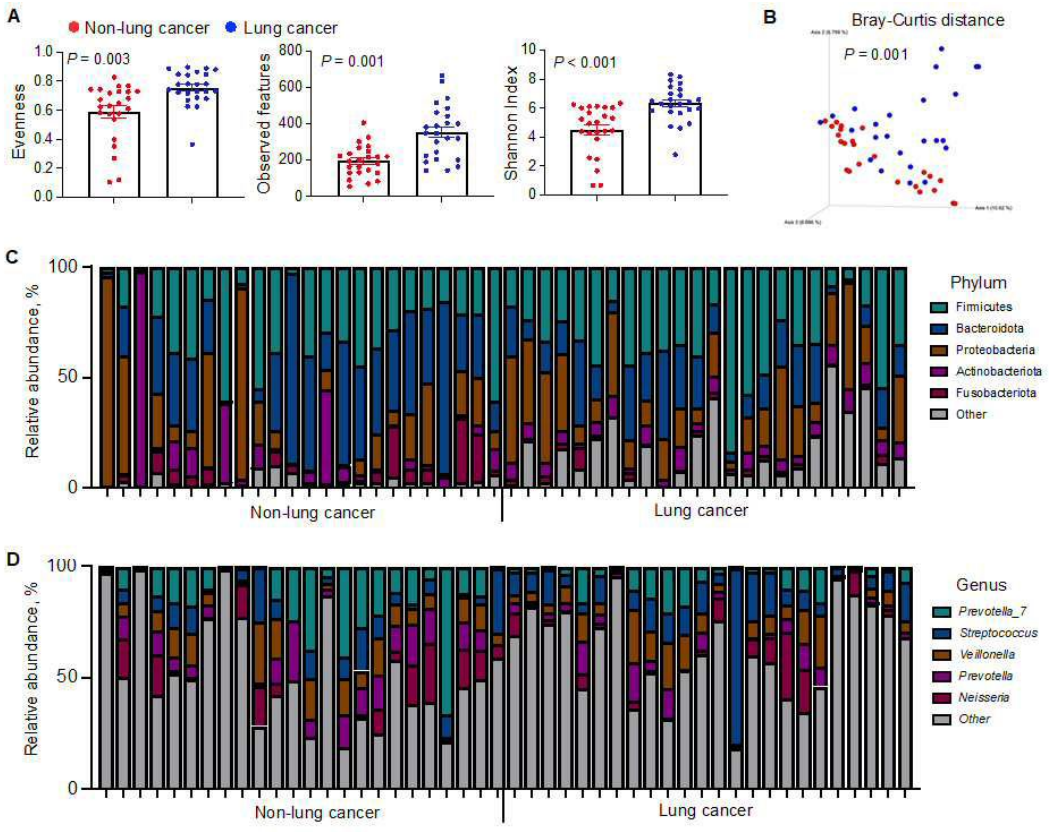
연구에서 고형 결절과 비교하여 아고형 결절의 Chloroflexi 문에서 상당한 차이가 있다고 보고했다. 그러나 정상조직과 종양조직 사이의 Chloroflexi 문 비율에는 유의한 차이가 없었고, Chloroflexi 문에 속하는 세균의 속이나 균주 수준에서도 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 본 연구는 폐암과 양성 폐 질환 사이의 Chloroflexi phylum에 속하는 SAR202_clade의 유의미한 차이를 처음으로 입증했다. Chloroflexi 문에 속하는 SAR202_clade는 북대서양의 박테리오 플랑크톤 초기 조사에서 해수에서 처음 발견된 것으로 알려져 있다. SAR202 종은 심해에서 가장 풍부한 박테리아 계통을 구성한다. SAR202 종은 폐암 환자의 BAL 샘플에서 검출되거나 보고되지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 폐암 예측 모델을 개발하였으며, AUC는 0.85~0.93으로 매우 높은 예측 정확도를 보였다. SAR202_clade는 이 예측 모델에서 폐암과 양성 폐 질환을 구별하는 데 특히 중요했다. Chloroflexi phylum에 속하는 SAR202_clade가 폐암 환자에게 풍부한 이유와 인간 호흡기의 BAL 샘플에 해양에서 유래한 마이크로바이옴이 존재하는 이유를 조사하기 위한 추가 연구가 필요하다.

[0257] 본 연구는 폐암과 다른 폐 질환 사이의 BAL 유체의 미생물 군집 프로필에서 상당한 차이를 발견했다. Chloroflexi 문의 SAR202_clade가 처음으로 폐암에서 뚜렷하게 풍부하다는 것을 확인했다. BAL microbiome 특성을 사용한 기계 학습 예측은 양성 질환과 폐암을 크게 구분했다. BAL 마이크로바이옴이 조기에 정확한 폐암 발견을 위한 새로운 바이오마커가 될 수 있다고 결론지었다.

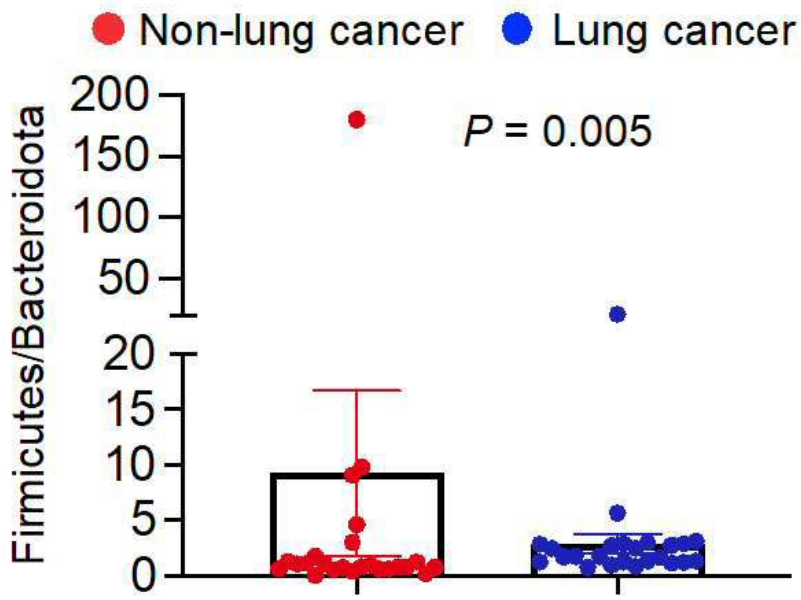
[0259] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

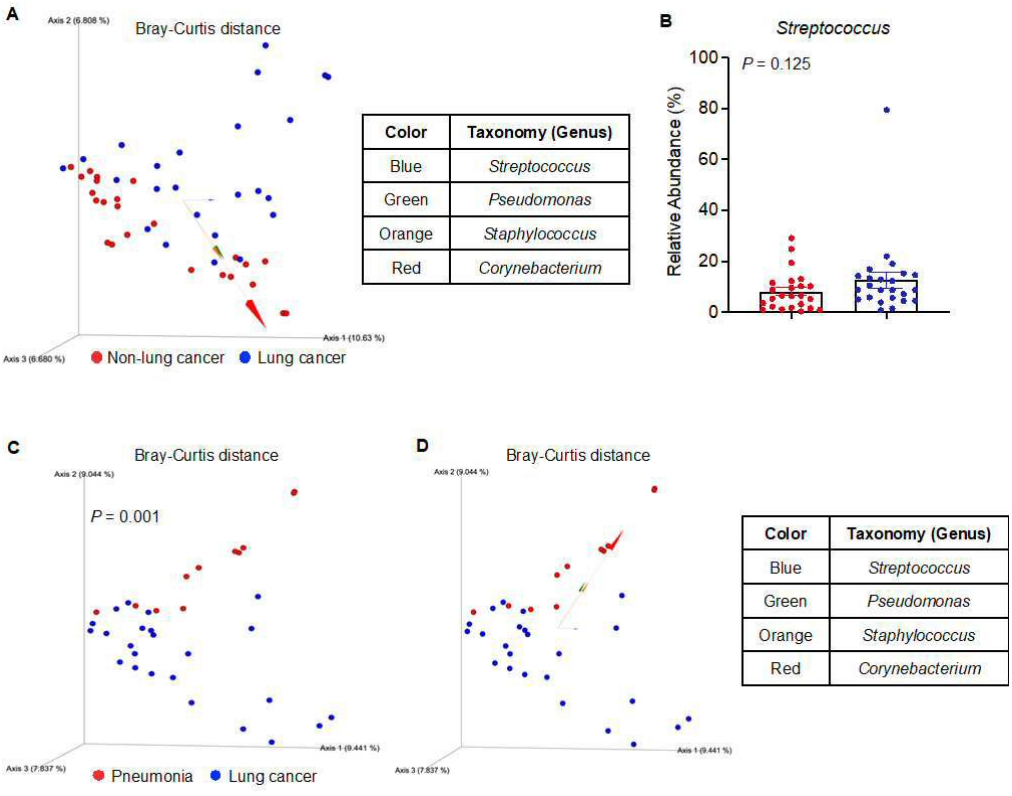
도면1



도면2



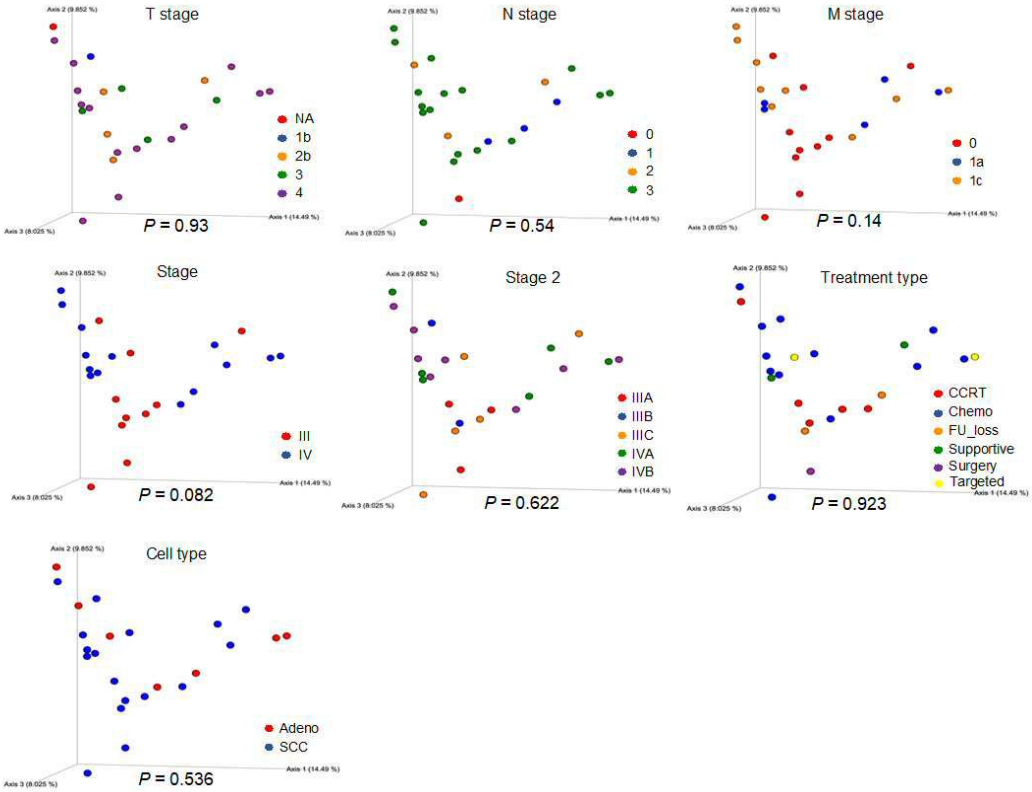
도면3



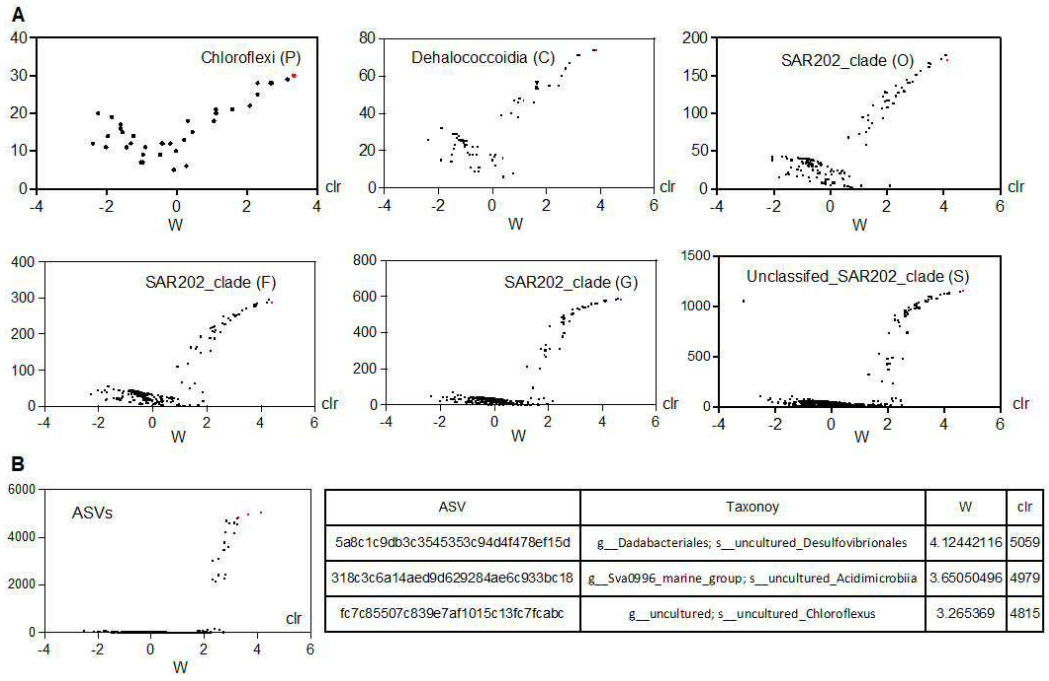
Color	Taxonomy (Genus)
Blue	*Streptococcus*
Green	*Pseudomonas*
Orange	*Staphylococcus*
Red	*Corynebacterium*

Color	Taxonomy (Genus)
Blue	*Streptococcus*
Green	*Pseudomonas*
Orange	*Staphylococcus*
Red	*Corynebacterium*

도면4

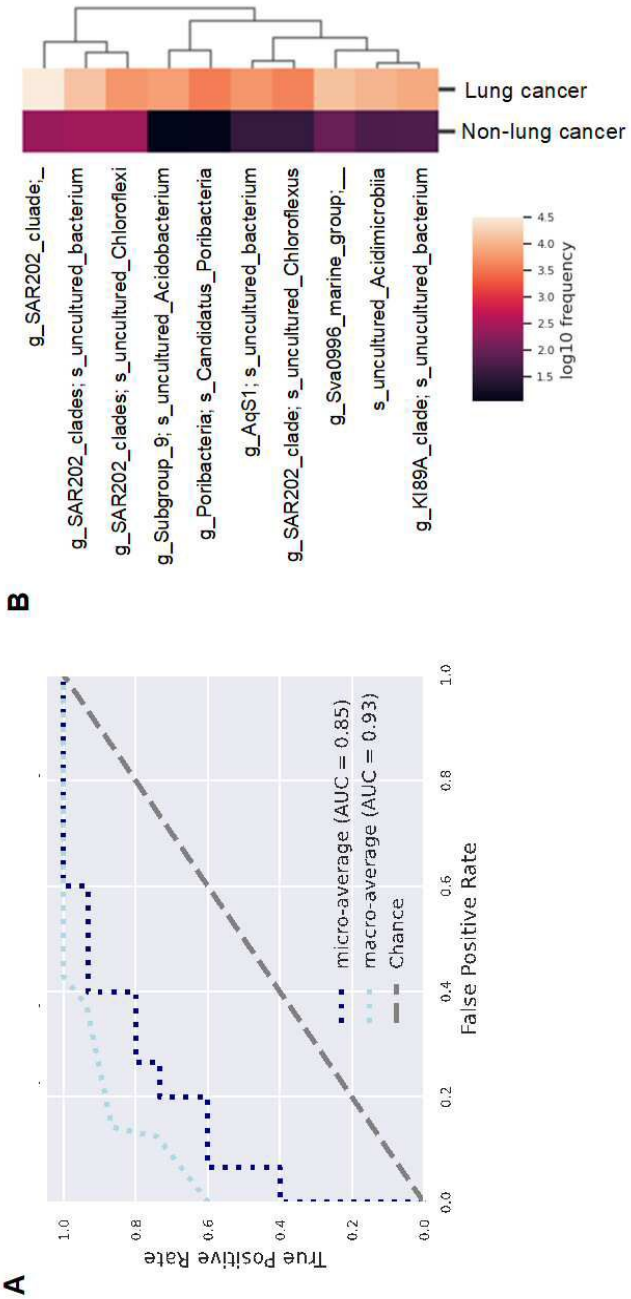


도면5

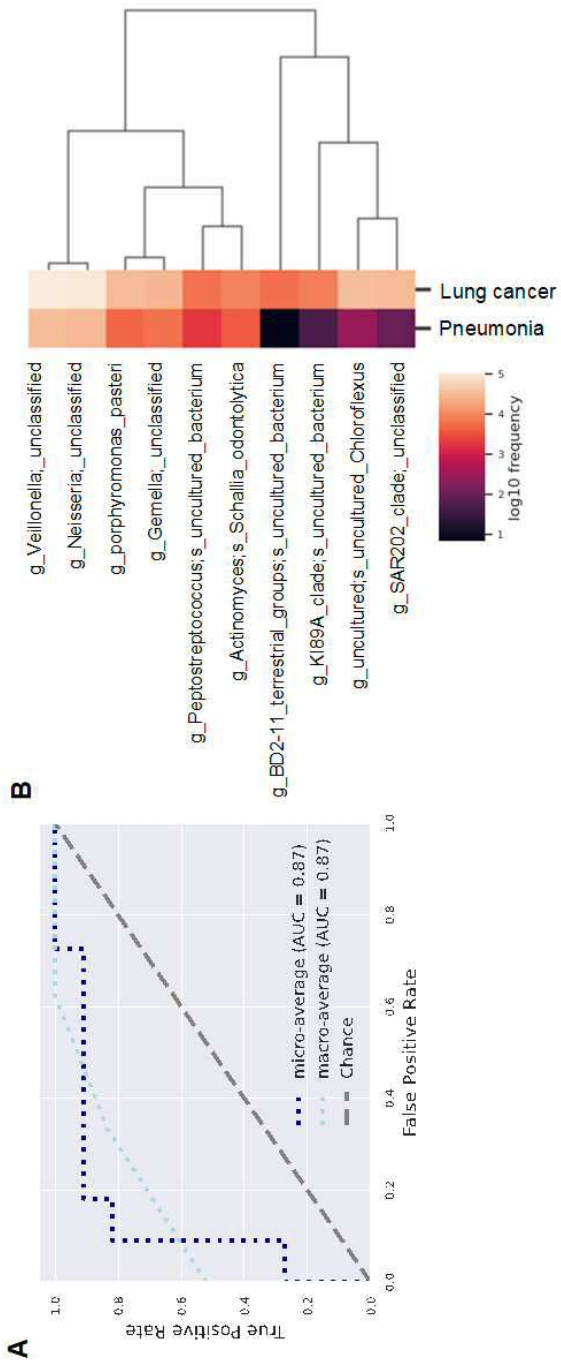


ASV	Taxonoy	W	clr
5a8c1c9db3c3545353c94d4f478ef15d	g__Dadabacteriales; s__uncultured_Desulfovibrionales	4.12442116	5059
318c3c6a14aed9d629284ae6c933bc18	g__Sva0996_marine_group; s__uncultured_Acidimicrobiia	3.65050496	4979
fc7c85507c839e7af1015c13fc7fcabc	g__uncultured; s__uncultured_Chloroflexus	3.265369	4815

도면6


B
Lung cancer
Non-lung cancer
g_SAR202_cluade;_
g_SAR202_clades; s_uncultured_bacterium
g_SAR202_clades; s_uncultured_Chloroflexi
g_Subgroup_9; s_uncultured_Acidobacterium
g_Poribacteria; s_Candidatus_Poribacteria
g_AqS1; s_uncultured_bacterium
g_SAR202_clade; s_uncultured_Chloroflexus
g_Sva0996_marine_group;__
s_uncultured_Acidimicrobiia
g_Kl89A_clade; s_unucultured_bacterium
log10 frequency
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
A
True Positive Rate
False Positive Rate
micro-average (AUC = 0.85)
macro-average (AUC = 0.93)
Chance
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0

도면7


B
g_Veillonella;_unclassified
g_Neisseria;_unclassified
g_porphyromonas_pasteri
g_Gemella;_unclassified
g_Peptostreptococcus;s_uncultured_bacterium
g_Actinomyces;s_Schallia_odontolytica
g_BD2-11_terrestrial_groups;s_uncultured_bacterium
g_KI89A_clade;s_uncultured_bacterium
g_uncultured;s_uncultured_Chloroflexus
g_SAR202_clade;_unclassified
Lung cancer
Pneumonia
log10 frequency
A
True Positive Rate
False Positive Rate
micro-average (AUC = 0.87)
macro-average (AUC = 0.87)
Chance

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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