

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0042682
(43) 공개일자 2023년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
G01N 33/689 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0034446(분할)
(22) 출원일자 2023년03월16일
심사청구일자 2023년03월16일
(62) 원출원 특허 10-2021-0017997
원출원일자 2021년02월09일
심사청구일자 2021년02월09일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
손가현
서울특별시 강남구 압구정로29길 71, 13-703
김영미
강원도 춘천시 국사봉길 7, 104동 301호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강성혜

전체 청구항 수 : 총 12 항

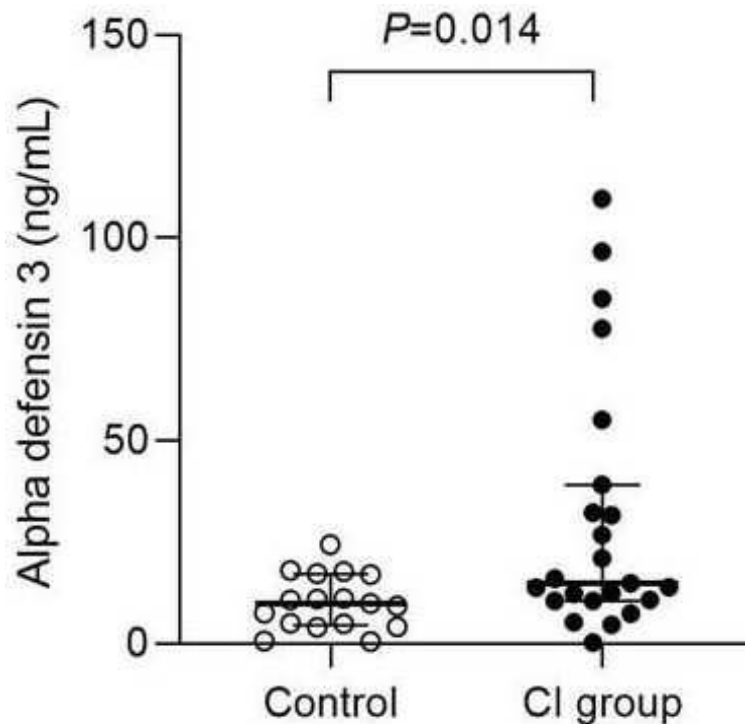
(54) 발명의 명칭 자궁경부 무력증 마커

(57) 요약

배경: 자궁경부는 임신 중 감염 상승에 대한 기계적 및 면역학적 장벽이다. 삼 분기 중반에 발생하는 통증 없는 자궁 경부 확장인 자궁경부 무력증 (CI)은 조산의 매우 중요한 원인이다. 우리는 CI를 가진 여성이 차등 전사 프로필을 가지고 있다고 가정했다. 따라서 우리는 CI를 가진 여성과 대조군의 말초 혈액의 전사 프로필을

(뒷면에 계속)

대표도 - 도4



비교했다.

방법: RNA 시퀀싱을 사용하여 11명의 CI 및 4명의 대조군 여성의 전체 유전자 발현 프로파일을 생성하고, 차별적 발현 분석을 수행하여 CI (n = 11)와 대조군 (n = 4) 사이에 현저한 발현 변화를 보이는 유전자를 확인했다. 또한, CI-조산 그룹 (CI-preterm) (n = 7)과 CI-정상분만 그룹 (CI-term) (n = 4) 간의 발현 차이를 보이는 유전자도 확인하였다. 유전자 세트 농축은 유전자 온톨로지 프로세스 측면에서 평가되었으며, CI에서 차별적으로 발현된 유전자의 하위 집합은 qRT-PCR 및 ELISA에 의해 다른 샘플 세트에서 검증되었다.

결과: 30개의 유전자가 CI 그룹과 대조군 사이에서 차별적으로 발현되었다. CI 그룹에서 차별적으로 상향조절된 유전자에는 호중구 매개 면역 관련 (DEFA3 및 ELANE) 및 중탄산염 수송 관련 유전자가 포함되었다. 알파 디펜신 3의 혈청 농도는 대조군보다 CI가 있는 여성에서 유의하게 높았다 (P = 0.014). 임신 결과에 따른 차별적 유전자 발현 분석을 통해 CI-term과 CI-preterm 군 간에 338개의 차별적으로 발현된 유전자가 밝혀졌다. 유기체 관련 유전자와 인플루엔자 A 및 NOD 유사 수용체 신호전달 경로에 대한 면역 및 방어 반응은 CI-term 그룹에서 상향 조절되었다.

결론: 우리의 결과는 대조군과 비교하여 CI를 가진 여성의 전혈 전사 프로파일에서 유의한 차이를 나타냈다. CI가 있는 여성의 다른 면역 반응은 임신 결과에 영향을 미칠 수 있다.

(52) CPC특허분류

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2800/36 (2013.01)

이재준

강원도 춘천시 삭주로 77, 춘천성심병원 마취통증의학과

(72) 발명자

박성택

서울특별시 서초구 신반포로16길 15-20, 102동 1103호

이근영

서울특별시 서초구 서초대로34길 34, 102동 1401호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711104075
과제번호	2019M3A9E8020538
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	임상의과학자연구역량강화사업
연구과제명	유전체분석을 통한 조산 바이오마커 발굴 및 조산예측시스템 개발
기 여 율	4/10
과제수행기관명	한림대학교
연구기간	2019.01.01 ~ 2021.03.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711103887
과제번호	2017M3A9E8033229
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	임상의과학자연구역량강화사업
연구과제명	자궁경부무력증 원인 유전자 및 단백질 규명을 통한 조기예방 시스템 구축
기 여 율	3/10
과제수행기관명	한림대학교
연구기간	2017.04.01 ~ 2021.03.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711103625
과제번호	2017M3A9E8049714
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	임상의과학자연구역량강화사업
연구과제명	임상의과학자 아이디어의 실용화를 위한 인프라 구축
기 여 율	3/10
과제수행기관명	한림대학교
연구기간	2017.04.01 ~ 2021.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

시험 대상 개체에서 분리된 혈액 시료로부터 중합효소 연쇄반응으로 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 1종 이상의 유전자 전사 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 2

시험 대상 개체에서 분리된 혈액 시료로부터 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 유전자로부터 생성되는 1종 이상의 단백질 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4 및 CFAP45 중 선택된 하나 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가하는 경우 자궁경부 무력증으로 판단하는, 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택된 하나 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소하는 경우 자궁경부 무력증으로 판단하는, 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 유전자 전사 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오타이드를 포함하는 것인, 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 6

청구항 2에 있어서,

상기 단백질 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자로부터 생성되는 단백질 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것인, 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 항체는 폴리클론 항체 또는 모노클론 항체인, 자궁경부 무력증 진단용 조성물.

청구항 8

시험 대상 개체에서 분리된 혈액 시료로부터 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 1종 이상의 유전자 전사 수준을 중합효소 연쇄반응을 이용하여 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 키트.

청구항 9

시험 대상 개체에서 분리된 혈액 시료로부터 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 유전자로부터 생성되는 1종 이상의 단백질 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 키트.

청구항 10

1) 시험 대상 개체에서 분리된 혈액 시료에서 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택된 1종 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 또는 이의 단편의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

2) 상기 측정된 전사 수준 또는 발현 수준을 정상 대조군의 전사 수준 또는 단백질 발현 수준과 비교하는 단계;를 포함하는 자궁경부 무력증 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 1) 단계는 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA: RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩을 이용하는, 자궁경부 무력증 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법.

청구항 12

청구항 10에 있어서,

상기 생물학적 시료는 혈액, 혈장, 혈소판, 혈청 중 1종 이상인, 자궁경부 무력증 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 자궁경부 무력증 및 자궁경부 봉축술 이후의 예후를 진단할 수 있는 마커 및 이의 이용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 임신 37주 이전에 분만하는 것으로 정의되는 조산 (Preterm birth; PTB)은 10명의 아기 중 1명 이상에서 발생하며, 조산과 관련된 합병증으로 인해 매년 약 백만명의 어린이가 사망한다 [1]. 더욱이 조산은 장기 시스템 미성숙과 관련된 미숙아의 즉각적인 합병증뿐만 아니라 신경발달 장애와 같은 장기 이환율로 인해 의료 시스템에 큰 부담이 된다 [2-4]. 조산으로 이어지는 한 가지 요인은 자궁경부 무력증 (cervical insufficiency; CI)으로, 임신 이삼분기에 통증이 있는 자궁 수축이 없는 자궁 경부의 자발적 확장 및 소멸을 특징으로 하며, 태아막이 부풀어 오르고, 태아막이 조기 파열되며, 궁극적으로 미숙 태아의 출산에 이르게 한다 [5]. 자궁경부 무력증은 모든 임신의 약 0.5~1%를 차지하며, 임신 중기 조산의 2~15% 또는 극심한 조산 (<28주)의 5~15%와 관련이 있다 [6, 7]. 자궁 경부 조작수술 (예: 루프 전기수술적 절제술, 확장 및 소파술, 냉도 원추절제술 (cold-knife conization), 자궁경 검사), 자궁 경부 열상 또는 산과 손상, 콜라겐 장애 (예: Ehlers-Danlos) 및 자궁 내 디에틸stilbestrol 노출과 같은 여러 요인이 자궁경부 무력증과 관련이 있으며 발생 원인은 아직 알려지지 않았다 [8]. 그리하여, 자궁경부 무력증은 고전적인 과거 산과 병력 (선행하는 자궁 수축이 없이 임신 이삼분기 또는 삼삼분기 초에 발생하는 연속적인 유산) 또는 산과 병력과 자궁 경부 길이 측정의 조합을 기반으로 진단된다 (Roman et al., 2016). 더욱이 자궁경부 무력증의 진단 또는 예측을 위한 실험실 테스트 또는 유용한 바이오마커는 상용화되지 않았다. 자궁 경부 봉축술은 자궁경부 무력증 환자를 위한 치료법이다. 그러나 자궁경부 봉축술 수행 여부를 결정하는 지침은 다르며 심지어는 수술 후의 지침도 다르고, 임신 결과를 예측하는 데 한계가 있다 [9].

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 한국특허 제1978401호 (2019.05.15. 공고) "자궁경부무력증 진단용 마커 및 이의 용도"

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Liu L. et al., The Lancet Global health 2019, 7(6):e721-e734
(비특허문헌 0002) Iams JD, The New England journal of medicine 2014, 370(3):254-261
(비특허문헌 0003) Mwaniki MK et al., Lancet (London, England) 2012, 379(9814):445-452
(비특허문헌 0004) Murray CJ et al., Lancet (London, England) 2012, 380(9859):2197-2223
(비특허문헌 0005) Vink J et al., Seminars in fetal & neonatal medicine 2016, 21(2):106-112
(비특허문헌 0006) Mann EC et al., American journal of obstetrics and gynecology 1961, 81:209-222
(비특허문헌 0007) Stromme WB et al., American journal of obstetrics and gynecology 1963, 85:223-233

- (비특허문헌 0008) Thakur M, Mahajan K: Cervical Incompetence. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020
- (비특허문헌 0009) ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstetrics and gynecology 2014, 123(2 Pt 1):372-379
- (비특허문헌 0010) Kukurba KR, Montgomery SB: RNA Sequencing and Analysis. Cold Spring Harbor protocols 2015, 2015(11):951-969
- (비특허문헌 0011) Wang Z et al., Nature reviews Genetics 2009, 10(1):57-63
- (비특허문헌 0012) Nagalakshmi U et al., RNA-Seq: a method for comprehensive transcriptome analysis. Current protocols in molecular biology 2010, Chapter 4: Unit 4.11.11-13
- (비특허문헌 0013) Jiang H et al., BMC bioinformatics 2014, 15:182
- (비특허문헌 0014) Dobin A et al., Bioinformatics (Oxford, England) 2013, 29(1):15-21
- (비특허문헌 0015) Trapnell C et al., Nature biotechnology 2010, 28(5):511-515
- (비특허문헌 0016) Cullum R et al., Respiriology (Carlton, Vic) 2011, 16(2):210-222
- (비특허문헌 0017) Reimand J, Arak T, Adler P, Kolberg L, Reisberg S, Peterson H, Vilo J: g:Profiler-a web server for functional interpretation of gene lists (2016 update). 2016, 44(W1):W83-89
- (비특허문헌 0018) Hein M et al., American journal of obstetrics and gynecology 2001, 185(3):586-592
- (비특허문헌 0019) Kawana K et al., Infection and immunity 2008, 76(7):3011-3018
- (비특허문헌 0020) Borregaard N et al., Trends in immunology 2007, 28(8):340-345
- (비특허문헌 0021) Stock AJ, Kasus-Jacobi A, Pereira HA: The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. 2018, 15(1):240.
- (비특허문헌 0022) Selsted ME et al., The Journal of clinical investigation 1985, 76(4):1436-1439
- (비특허문헌 0023) Aldred PM et al., Human molecular genetics 2005, 14(14):2045-2052
- (비특허문헌 0024) Prasad SV, Fiedoruk K: Expression and Function of Host Defense Peptides at Inflammation Sites. 2019, 21(1).
- (비특허문헌 0025) Heine RP et al., Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1998, 27(3):513-518
- (비특허문헌 0026) Lee SE et al., American journal of obstetrics and gynecology 2008, 198(6):633.e631-638
- (비특허문헌 0027) Canny G et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2002, 99(6): 3902-3907
- (비특허문헌 0028) Biggio JR et al., American journal of obstetrics and gynecology 2005, 192(1):109-113
- (비특허문헌 0029) Son GH et al., American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989) 2016, 75(2):155-161
- (비특허문헌 0030) Wehkamp J et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005, 102(50):18129-18134
- (비특허문헌 0031) Bryce J et al., Lancet (London, England) 2005, 365(9465):1147-1152

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 본 발명은 자궁경부 무력증에 대한 바이오마커를 발굴하고, 이를 이용하여 자궁경부 무력증을 진단하는 조성물, 진단키트 및 진단방법을 제공하고, 또한, 자궁경부 무력증을 치료하는 표적을 선정하는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은 자궁경부 무력증 (CI)과 관련된 유전자 발현 프로파일 및 생물학적 경로를 확인하여 CI에 대한 잠재적인 바이오 마커 또는 치료 표적을 탐색하였다. RNA 시퀀싱 (RNA-Seq)은 게놈의 포괄적인 전사체 분석을 가능하게 하는 기술이다 [10-12]. 마이크로 어레이와 비교하여 RNA 시퀀싱은 유전자 발현 데이터에 대해 편향되지 않은 프로브 독립적 검사를 가능하게 한다. 우리는 RNA 시퀀싱을 사용하여 CI 환자의 전사체 프로파일과 정상 대조군의 전사체 프로파일을 비교하여 CI에서 독특한 유전자 발현 프로파일을 확인했다. 또한, CI 환자의 임신 결과에 따라 유전자가 차별적으로 발현되는지 여부를 조사했다.

[0009] 우리는 CI 환자에서 전혈 RNA-Seq를 수행하고 전사체 프로파일을 정상 대조군의 프로파일과 비교했다. 그 결과, 대조군에 비해 CI 그룹에서 호중구 활성화 및 호중구 매개 면역과 관련된 유전자의 상향 조절을 확인했다. 자궁 경부는 풍부한 질 미생물 환경을 가진 질과 무균 상태로 추정되는 자궁 내 공간 사이에 위치한다. 따라서 자궁 경부는 출산까지 폐쇄를 유지하고 면역 세포 (수지상 세포, 호중구 및 대식세포)와 패턴 인식 수용체, Toll 유사 수용체, 고급 당화 최종 산물, 사이토카인 및 케모카인, 손상 관련 분자 패턴 및 항균 펩타이드에 대한 수용체를 포함하는 분자 구성 요소 등으로 면역학적 장벽을 유지함으로써 감염 상승에 대한 기계적 장벽으로 기능을 수행한다 [18, 19]. 따라서, 진행된 자궁 경부 확장과 같이 자궁 경부 장벽이 파괴된 여성의 경우, 양막 내 미생물 침입 위험이 증가했다. 본 발명에서 확인된 자궁 경부 확장과 같은 임상 증상을 보이는 CI 환자에서 상향 조절된 호중구 면역 관련 유전자는 아마도 감염 상승을 예방함으로써 태아를 보호하는 것으로 보인다. 호중구는 과립으로 조밀하게 포장된 특화된 선천성 식세포로, 1차 (아즈로필), 2차 (특이적), 젤라티나제 및 분비 과립으로 나뉘는 광범위한 항균 작용을 가진 여러 단백질을 포함한다 [20, 21]. 과립은 구조, 함량 및 기능면에서 이질적이며 쉽게 방출되어 감염 또는 염증에 대한 숙주 반응에 참여할 수 있다. 본 발명에서 우리는 대조군보다 CI를 가진 여성에서 훨씬 더 높은 수준으로 발현되는 광범위한 호중구 관련 유전자를 확인했다. 아조로필 과립으로 발현되는 알파 디펜신은 다양한 미생물에 대해 현저한 항균, 항진균 및 항바이러스 활성을 가진 항균 펩타이드로, 선천적 면역에서 그 역할을 암시하며, 또한 면역 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 한다 [22-24]. 이전 연구에서 막의 조기 파열 후 조직학적 용모양막염이 발생한 여성에게서 산모의 혈장 디펜신 수치가 증가했다고 보고된 바 있다 [25]. 따라서 본 발명에서 관찰된 CI 그룹의 모체 혈액에서 DEFA3 발현이 상향 조절된 것은 CI 환자의 80%에서 발견되는 양막 내 염증으로 설명될 수 있다 [26].

[0010] 그람 음성 유기체에 대한 살균 활성을 갖는 지질 다당류 결합 단백질인 BPI (bactericidal/permeability-increasing protein)는 지질 다당류에 의해 유도된 염증 반응을 중화시키고 식균 작용 조절을 강화하며 항진균 특성을 나타낸다 [27]. CI 그룹에서 DEFA3뿐만 아니라 광범위한 호중구 과립 관련 유전자 (ELANE, BPI, MMP8, CRISP3 및 CEACAM8)의 과발현을 고려하면 자궁 경부 장벽이 파괴된 후 질내 미생물 감염이 상승하여 자궁 내 염증/감염, 산모 전신 염증 반응 및 호중구 활성화가 일어날 수 있다. 알파 디펜신과 MMP8은 이전에 조산 산모의 양수에서 정상 출산보다 높은 농도로 인해 조산 (PTB)의 바이오마커로 제안되었다 [25, 28]. 그러나 CI에서 알파 디펜신과 MMP8 발현에 대한 정보는 없었다. 본 발명의 결과는 CI 그룹에서 알파 디펜신 3의 혈청 농도가 대조군보다 유의하게 높음을 보여주었다. 따라서 알파 디펜신 3은 CI에 대한 바이오마커가 될 수 있다.

[0011] 또한, 우리는 골수성 백혈구 활성화 및 호중구 매개 면역과 관련된 유전자가 대조군에 비해 CI 그룹에서 상향 조절되어 CI 환자에서 전신 및 자궁 내 염증이 발생한다는 것을 확인했다. 자궁 내 염증은 CI와 연관되어 있을 가능성이 있으며, 그 중증도는 CI 환자의 조산과 관련이 있다 [29]. 우리의 결과는 CI-만삭 분만 (CI-term; CI에 대한 자궁경부 봉축술 후 정상 기간에 출산) 그룹보다 CI-조산 (CI-preterm; CI에 대한 자궁경부 봉축술 후 조산) 그룹에서 더 높은 호중구 수를 보여 주어 더 심한 염증을 나타내었다. 알파 디펜신은 호중구에서 생성되기 때문에 알파 디펜신 3의 농도는 CI-만삭 분만 그룹보다 CI-조산 그룹에서 더 높을 것으로 예상되었다. 그러나 우리의 결과는 알파 디펜신 3의 농도가 CI-만삭 분만 그룹에서 더 높은 경향이 있음을 보여주었다. 이러한 경향은 RNA 시퀀싱 및 qRT-PCR 결과에서도 나타났다. DEFA3 발현은 CI-조산 그룹보다 CI-만삭 분만 그룹에서 더 높았다. 이러한 결과에 대해 다음을 추측할 수 있다. 알파 디펜신은 호중구의 아조로필 과립에 저장되지만 과립

은 일반적으로 분비가 제한되어 활성화된 호중구의 탈과립을 통해 세포외 환경으로 방출된다. 또한, 알파 디펜신은 호중구의 세포 사멸, 괴사 또는 NET-증 이후에 방출될 수 있다. 따라서 알파 디펜신의 발현 수준은 호중구의 수에 비례하지 않고, 호중구의 활성화 정도와 더 관련이 있다고 생각할 수 있다. 알파 디펜신은 대식세포의 전 염증성 사이토카인의 생합성을 억제함으로써 염증을 조절할 수 있다. 유사한 맥락에서, 본 발명의 결과는 DEFA3와 같은 다양한 숙주 방어 관련 유전자의 상향 조절된 발현이 CI 환자에서 유리한 임신 결과와 관련이 있음을 보여주었다.

[0012] 주로 말라리아, HIV 및 기생충으로 인한 감염은 전세계적으로 조산의 주요 원인으로 알려져 있다 [31]. 이와 관련되게, 본 발명자들은 말라리아와 아프리카 트리파노소마증 경로가 CI 그룹의 유전자에서 풍부하다는 것을 발견했다. 이러한 발견은 전통적인 미생물 배양에서 확인되지 않은 CI에 과소 평가된 감염이 많이 있음을 나타내며 현재 배양 기술은 양수 및 전신 수준의 감염에 대한 진단 테스트로 극히 제한적임을 말해준다. 더욱이, 임신 유지 유전자에서 풍부한 것으로 확인된 경로는 타고난 면역 반응과 관련된 NOD 유사 수용체 및 RIG-I 유사 수용체 신호 전달 경로였다. 따라서 우리의 연구 결과는 모체-태아 인터페이스 및 전신 수준에서의 면역 반응이 염증 반응을 조절하고 CI 감염을 예방하여 임신을 연장하는 데 중요한 역할을 함을 시사한다.

[0013] 우리가 아는 한 본 발명은 CI 환자의 전혈에 대한 최초의 RNA-seq 연구이다. 현재까지 CI에 대한 고 처리량 연구는 거의 없었으며, 분리된 CI는 비교적 드문 상태이고 객관적인 진단 기준이 없기 때문에 피험자 포함 여부를 결정하기 어렵고 임신 중 자궁 경부 조직을 분석하기가 어렵기 때문이다. 본 발명에서는 초음파 검사에서 자궁 경부가 짧은 여성을 제외하고 자궁 경부 확장이 있는 여성만 포함하였다. 자궁 수축 또는 질 출혈과 같은 증상의 존재는 CI 그룹에서 면밀히 관찰되었으며 증상이 의심되는 환자는 연구 그룹에서 제외하였다. 또한, 자궁경부 조직을 이용하여 CI의 병태생리나 병인을 조사할 수는 없었지만, 본 발명은 임신 결과에 따른 자궁경부 장벽 파괴 및 차별적 유전자 발현에 대한 고유한 전사체 프로파일을 밝혔다. 우리 연구에서 표본 크기는 특히 대조군에서 작았다. 그러나 우리는 CI 및 대조군 여성의 모성 및 임신 연령을 신중하게 일치시켰으며 정상 대조군의 동종 유전자 발현을 통해 작은 샘플 크기의 한계를 극복할 수 있었다.

[0014] 결론적으로, 우리는 대조군과 비교하여 CI 그룹에서 호중구 활성화 및 호중구 매개 면역 관련 유전자의 상향 조절을 나타내는 CI와 대조군 간의 유전자 발현의 잠재적 차이를 확인했다. 더욱이, 유기체 관련 유전자에 대한 면역 및 방어 반응과 면역 반응 신호전달 경로는 CI 환자의 임신 결과와 관련 가능성이 있다.

[0016] 본 발명은 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CRISP3, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 1종 이상의 유전자 전사 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.

[0017] 또한, 본 발명은 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CRISP3, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 유전자로부터 생성되는 1종 이상의 단백질 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.

[0018] 또한, 본 발명은 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CRISP3, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4 및 CFAP45 중 선택된 하나 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가하는 경우 자궁경부 무력증으로 판단하는, 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.

[0019] 또한, 본 발명은 OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택된 하나 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소하는 경우 자궁경부 무력증으로 판단하는, 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.

[0020] 또한, 본 발명은 상기 유전자 전사 수준을 측정하는 제제가 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로

브 또는 안티센스 뉴클레오타이드인, 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.

- [0021] 또한, 본 발명은 상기 단백질 발현 수준을 측정하는 제제가 상기 유전자로부터 생성되는 단백질 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 것인, 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 또한, 본 발명은 상기 항체가 폴리클론 항체 또는 모노클론 항체인, 자궁경부 무력증 진단용 조성물에 관한 것이다.
- [0023] 또한, 본 발명은 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CRISP3, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 1종 이상의 유전자 전사 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 키트에 관한 것이다.
- [0024] 또한, 본 발명은 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CRISP3, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택되는 유전자로부터 생성되는 1종 이상의 단백질 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 진단용 키트에 관한 것이다.
- [0025] 또한, 본 발명은
- [0026] 1) 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8), CEACAM8, CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1), ALAS2, BTNL3, SLC2A14, SELENBP1, HBA2, HBD, MPP6, THNSL2, SERINC2, GADD45G, CRISP3, CEACAM6, PGLYRP1, CHST13, CITED4, CFAP45, OSBPL1A, SIGLEC8, ALOX15 및 IDH3A 중 선택된 1종 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 또는 이의 단편의 발현 수준을 측정하는 단계; 및
- [0027] 2) 상기 측정된 전사 수준 또는 발현 수준을 정상 대조군의 전사 수준 또는 단백질 발현 수준과 비교하는 단계;를 포함하는 자궁경부 무력증 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0028] 또한, 본 발명은 상기 1) 단계가 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA: RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩을 이용하는, 자궁경부 무력증 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0029] 또한, 본 발명은 상기 생물학적 시료가 혈액, 혈장, 혈소판, 혈청, 복수액, 골수액, 림프액, 타액, 누액, 점막액, 양수 또는 이들의 조합인, 자궁경부 무력증 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0030] 또한, 본 발명은 DEFA3, CXCL10, RNASE3, CRISP3, FOLR3 (folate receptor gamma), MCEMP1 (mast cell-expressed membrane protein 1) 및 CD177 중 선택된 1종 이상의 유전자 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 수준을 측정하는 제제를 포함하는 자궁경부 무력증 환자의 만삭 분만 여부를 판별하는, 자궁경부 무력증 예후 진단용 조성물에 관한 것이다.
- [0031] 또한, 본 발명은 자궁경부 무력증 환자로부터 분리된 생물학적 시료로부터 DEFA3, CXCL10, RNASE3 및 CRISP3 중 선택된 하나 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 발현 수준을 측정하여 유전자 전사 수준 또는 단백질 발현 수준이 자궁경부 무력증 환자의 평균값보다 높은 경우 자궁경부 무력증 봉합 수술 후 만삭 분만 가능성이 큰 것으로 판단하는, 자궁경부 무력증 예후 진단용 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 또한, 본 발명은 자궁경부 무력증 환자로부터 분리된 생물학적 시료로부터 FOLR3 (folate receptor gamma), MCEMP1 (mast cell-expressed membrane protein 1) 및 CD177 중 선택된 하나 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 발현 수준을 측정하여 유전자 전사 수준 또는 단백질 발현 수준이 자궁경부 무력증 환자의 평균값보다 작은 경우 자궁경부 무력증 봉합 수술 후 만삭 분만 가능성이 큰 것으로 판단하는, 자궁경부 무력증 예후 진단용 조성물에 관한 것이다.

- [0033] 또한, 본 발명은 상기 자궁경부 무력증 예후 진단용 조성물을 포함하는 자궁경부 무력증 예후 진단용 키트에 관한 것이다.
- [0034] 이뿐만 아니라, 본 발명은
- [0035] 1) 자궁경부 무력증 환자로부터 분리된 생물학적 시료에서 DEFA3, CXCL10, RNASE3, CRISP3, FOLR3 (folate receptor gamma), MCEMP1 (mast cell-expressed membrane protein 1) 및 CD177 중 선택된 1종 이상의 유전자의 전사 수준 또는 이 유전자로부터 생성되는 단백질 또는 이의 단편의 발현 수준을 측정하는 단계; 및
- [0036] 2) 상기 측정된 전사 수준 또는 발현 수준을 자궁경부 무력증 환자들의 상기 해당 유전자 전사 수준 또는 단백질 발현 수준 평균값과 비교하는 단계;를 포함하는 자궁경부 무력증 예후 진단과 관련된 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

- [0038] 본 발명에 따르면, DEFA3 등의 유전자 전사 정도 또는 단백질 발현 정도를 정상 대조군과 비교하여 차이가 있는 경우 자궁경부 무력증 여부를 진단할 수 있다.
- [0039] 또한, 본 발명에 따르면, CRISP3 등의 유전자 전사 정도 또는 단백질 발현 정도를 자궁경부 무력증 환자들의 평균값과 대비하여 차이가 있는 경우 자궁경부 무력증 봉합 수술 이후 만삭 분만 또는 조산 여부를 진단할 수 있다.
- [0040] 이와 같은 진단을 통하여 임신부의 안전한 분만을 예측하거나 조기 치료할 수 있어 산모 및 태아의 건강을 제고할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0042] 도 1. 전혈 전사체의 전체 유전자 발현 및 차등 발현 분석. A. 자궁경부 무력증 및 정상 대조군을 나타내는 다차원 스케일링 (MDS). B. 자궁경부 무력증 여성과 정상 대조군의 전체 유전자 기반 차별적 발현을 나타내는 화산형 플롯. x 축은 군간 폴드 변경 차이의 로그에 해당하고 y 축은 P 값의 음의 로그에 해당한다. 조정된 P 값 < 0.05를 사용할 때 차별적으로 발현된 유전자 (빨간 점)가 30개 있었다.
- 도 2. 자궁경부 무력증 유전자의 강화된 유전자 온톨로지 (GO) 범주 (A-C) 및 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 경로 (D). 자궁경부 무력증 여성과 대조군에서 차별적으로 발현되는 유전자의 생물학적 과정 (A), 세포 (B) 및 분자 (C)에 대한 GO 비교. CI-조산 (CI-preterm) 대 CI-만삭 분만 (CI-term) 여성의 유전자에 대한 강화된 유전자 온톨로지 (GO) 범주 (D-F) 및 KEGG 경로 (G). CI-조산 (CI-preterm) 대 CI-만삭 분만 (CI-term) 여성 간에 차별적으로 발현된 유전자의 생물학적 과정 (A), 세포 (B) 및 분자 (C)의 GO 비교. 모든 제시된 GO 항은 조정된 P 값 < 0.01로 상당히 풍부하다. CI, 자궁경부 무력증.
- 도 3. CI 및 대조군 (A)의 전혈과 CI-만삭 분만 및 CI-조산 그룹 (B)의 전혈에서 선택된 DEGs 발현의 mRNA. * 대조군과 비교하여 유의한 차이 ($P < 0.05$). CI, 자궁경부 무력증.
- 도 4. CI 및 대조군 (A)에서 알파 디펜신 3의 혈청 농도. CI, 자궁경부 무력증.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 실시예의 기재에만 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0045] 연구 대상 환자

- [0046] 검정 검사에서 2차 삼분기에 태아막이 보이는 자궁 경부 확장을 나타내며, 증상이 거의 없거나 전혀 없는 환자는 자궁경부 무력증인 것으로 간주되어 연구에 포함되었다. 자궁 경부 확장, 소실 및 돌출 태아막은 초음파 검사로 평가하고 검정 검사로 확인했다. 막의 조기 파열을 배제하기 위해 나이트라진 테스트 및/또는 Actim PromTM 테스트 (Medix Biochemica, Kauniainen, Finland)를 수행했다. 자궁 수축은 환자의 지각, 심전도 및 복부

촉진에 의해 평가되었다. 자궁 경부 확장이 있는 환자는 최소 6시간 동안 관찰되었으며, 신체검사서 조기 진통과 용모양막염을 제외하면 자궁경부 봉축술을 시행한 것으로 나타났다. 임상 용모양막염의 진단 기준은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 산욕열 38℃ 이상, 산모 또는 태아 빈맥 (각각 분당 100회 이상, 분당 160회 이상) 또는 자궁 압통. 우리는 주요 기형 태아, 다태 임신, 지속적인 정기적 자궁 수축, 질 출혈, 막 파열, 임상 용모양막염 또는 사전 예방적 자궁경부 봉축술한 여성을 제외했다. 또한, 기침, 발열, 구토, 설사, 임신에 영향을 미칠 수 있는 바이러스 및 세균성 질환을 시사하는 비정상적인 피부 발진과 같은 전신 증상 및 징후가 있는 여성과 임상 화학 검사에서 비정상적인 간 및 신장 기능 검사를 받은 여성 및 소변 검사에서 요로 감염이 있는 여성을 제외했다.

[0047] 대조군의 여성 (n = 4)은 자궁 수축이나 체액 누출이 없고, 3cm 이상의 자궁 경부 길이, 자궁 경부 확장이 없는 외래 환자 클리닉 방문 환자 중에서 선택하였고, 초음파 촬영으로 확인하였다. 표본 이질성을 줄이기 위해 모성 연령과 제태 연령이 일치하는 환자를 선택했다. CI 진단 당일 여성에게서 전혈 샘플을 채취했다. 대조군의 경우, 연구 등록일에 샘플을 얻었다. RNA 서열결정 분석을 검증하기 위해, CI 및 대조군의 개별 샘플 세트를 사용하여 qRT-PCR 및 면역 분석 실험을 수행했다. qRT-PCR을 위한 혈액 샘플을 PAXgene™ RNA 안정화 튜브 (QIAGEN, Hilden, Germany)에 수집하고 혈액 샘플의 일부를 원심분리하여 혈청을 수집하고 혈액 및 혈청 샘플을 모두 -80℃에서 냉동 보존했다. 이 연구는 한림대학교 강남성심병원 윤리위원회의 승인을 받았다 (No. 2017-08-014). 연구 참여에 대한 서면 동의서는 모집 전에 각 개인으로부터 얻었다.

[0049] 라이브러리 준비 및 서열결정

[0050] RNA 서열결정 프로파일링을 위해 5mL 혈액을 EDTA 튜브에 수집했다. 총 RNA는 TRIzol® RNA Isolation Reagents (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)를 사용하여 분리하고 -80℃에서 보관했다. RNA 제품의 농도와 품질은 Agilent 2100 바이오 분석기 플랫폼 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)에서 결정되었다. mRNA 시퀀싱 라이브러리는 제조업체의 프로토콜에 따라 Illumina TruSeq Stranded mRNA 샘플 준비 키트 (Illumina, San Diego, CA, USA)를 사용하여 총 RNA를 준비하였다. 라이브러리의 품질과 크기는 Agilent 2100 바이오 분석기 DNA 키트를 사용하여 평가하였고, CFX96 Real Time System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 사용하여 qPCR에 의해 정량화되었으며 NextSeq500 시스템 (Illumina)에서 페어드 엔드 75 염기쌍과 단일 8 염기쌍 인덱스 실험으로 시퀀싱하였다.

[0052] 전처리 및 게놈 맵핑

[0053] 원시 데이터에 잠재적으로 존재하는 시퀀싱 어댑터와 원시 데이터 품질 기반은 Skewer [13]에 의해 조정되었다. -x AGATCGGAAGAGCACACGTCTGAACTCCAGTCA 및 -y AGATCGGAAGAGCGTCGTGTAGGGAAAGAGTGT 옵션은 Illumina TruSeq 어댑터의 공통 어댑터 서열에 사용되었으며 -q 0 -l 25 -k 3 -r 0.1 -d 0.1 옵션은 원시 데이터의 저품질 5' 및 3' 말단 트리밍에 사용되었다. 저품질 염기와 시퀀싱 어댑터를 트리밍한 후 완전한 고품질 데이터는 STAR 소프트웨어를 사용하여 참조 게놈에 맵핑되었다 [14]. 가닥-특이적 라이브러리 옵션 --library-type = fr-firststrand가 맵핑 프로세스에 적용되었다.

[0055] 유전자 발현 정량 및 차별적으로 발현된 유전자 (DEG) 분석

[0056] 가닥-특이적 라이브러리 옵션, --library-type = fr-firststrand 및 기타 기본 옵션을 포함하는 Cufflinks를 사용하여 참조 게놈에 대한 맵핑된 읽기 데이터를 유전자 발현 값으로 정량화했다 [15]. GTF 형식의 UCSC 게놈 브라우저 데이터베이스 (<https://genome.ucsc.edu>)에서 참조 게놈 hg19의 유전자 주석이 유전자 모델로 사용되었으며, 발현 값은 백만 단편의 맵핑된 읽기 데이터 당 전사체 길로베이스 당 단편으로 계산되었다. Cufflinks 패키지의 Cuffdiff 소프트웨어를 사용하여 CI와 대조군 간의 DEG, CI-조산 그룹 및 CI-만삭 분만 그룹 간의 DEG를 분석했다 [16]. 샘플 간의 발현 프로파일을 비교하기 위해 선택된 DEG의 정규화된 발현 값은 인하우스 R 스크립트로 클러스터링하였다. 발현 배수 (expression-fold) 변화와 두 그룹 사이의 조정된 P 값에 대한 화산형 플롯도 사내 R 스크립트를 사용하여 도시하였다.

[0058] **기능적 농축 분석 (Functional enrichment analysis)**

[0059] CI와 대조군 사이의 차별적 유전자 발현의 생물학적 기능적 역할을 검토하기 위해, 유전자 온톨로지의 생물학적 과정, KEGG 경로 및 g : Profiler 버전 0.6.7에 의한 기타 기능적 유전자 세트를 포함하여 DEG와 기능 범주화된 유전자 간에 유전자 세트 중복 테스트를 수행했다 [17]. Benjamini-Hochberg 절차는 다중 테스트를 조정하는 데 사용되었으며 조정된 P 값이 0.05 미만인 경우 농축이 정의되었다. CI와 관련된 DEG의 효율성을 조사하기 위해 MDS (Multi-dimensional scaling)가 사용되었다.

[0061] **DEG의 qRT-PCR 검증**

[0062] 제조업체의 프로토콜에 따라 PAXgene Blood RNA Isolation Kit (QIAGEN)를 사용하여 냉동 혈액 샘플에서 총 RNA를 추출했다. RNA 품질은 Agilent 2100 Bioanalyzer로 검증하였으며, RNA 정량은 NanoDrop® ND-1000 분광 광도계 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)를 사용하여 수행하였다. 더 높은 통계적 유의성, 더 큰 절대적 배수-변화 및 임상적 유의성을 기반으로 유전자를 선택하고 qRT-PCR로 테스트하여 RNA-Seq 분석 결과를 확인했다. DEFA3 (defensin alpha 3), JUN (jun proto-oncogene), ELANE (호중구 엘라 스타 제) 및 CD177 (CD177 분자)은 CI와 대조군 사이의 검증 실험을 위해 선택되었지만 CEACAM8 (CEA 세포 접착 분자 8), CRISP3 (시스테인이 풍부한 분비 단백질 3), DEFA3 및 RNASE3 (리보 뉴 클레아 제 A 패밀리 구성원 3)은 CI-조산 그룹과 CI-만삭 분만 그룹 간의 차별적인 발현을 확인하기 위하여 선택하였다. Maxime RT PreMix Kit (iNtRON Biotechnology, Seoul, South Korea)를 이용한 cDNA 합성에 4 마이크로그램의 RNA를 사용했다. PCR은 Rotor-Gene Q (QIAGEN)에서 2X Rotor-Gene SYBR Green PCR Master Mix (QIAGEN)를 사용하여 수행되었다. 프라이머 서열은 표 4에 나와 있다. 액틴은 하우스 키핑 대조군으로 사용되었다. 각 샘플은 세 번 실행되었으며 모든 샘플은 세 번의 수행 사이의 표준 편차가 0.5 미만이었다.

[0064] **혈청 알파 디펜신 3에 대한 ELISA**

[0065] 혈청 알파 디펜신 3의 수준은 제조업체의 지침에 따라 ELISA 키트 (Cusabio, Wuhan, China)를 사용하여 이중으로 결정되었다. 알파 디펜신 3의 농도는 표준 곡선에서 보간하여 결정되었다. 검출 분석의 한계는 1.87 ng/mL이었고, 계산된 분석 간 및 분석 내 변동 계수는 <10%였다.

[0067] **통계 분석**

[0068] 데이터는 연속 변수의 경우 평균 $\pm$ 표준 편차 또는 중앙값 (사 분위수 범위)으로 표시되고 범주형 변수의 경우 n (%)으로 표시된다. Mann-Whitney U 테스트를 사용하여 CI와 대조군 사이, CI-만삭 분만과 CI-조산 그룹 간의 비교를 수행했다. 비율은 Fisher의 정확한 검정을 사용하여 비교되었다. 통계 분석은 SPSS 소프트웨어 (버전 23.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 수행되었다. $P < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0070] **결과 1: 연구 대상**

[0071] RNA-Seq 분석에 포함된 15명의 시험자 (CI 군, $n = 11$; 대조군, $n = 4$)의 임상적 특징은 표 1에 나와 있다. 시료 채취 시점의 산모 연령과 제태 연령 (gestational age)은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. CI 군 중 4명의 여성이 조산했다 [CI-조산 그룹; 분만시 임신 주수, 19.8 (17.4-30.9)], 나머지는 임신 37주 후에 분만하였다 [CI-만삭 분만 그룹; 분만시 임신 주수, 38.0 (37.0-39.0)]. CI-조산 그룹의 백혈구 (WBC)와 호중구 수는 CI-만삭 분만 그룹보다 유의하게 높았다 (표 1).

[0073] **결과 2: CI와 대조군 사이에서 차별적으로 발현된 유전자**

[0074] 11개의 CI 및 4개의 대조군 샘플에 대해 RNA-Seq를 사용하여 혈액 샘플의 게놈 전체 전사체를 분석했다. 유전자 발현 데이터에 대해 MDS를 수행하여 CI와 대조군 사이의 유사성 패턴을 결정했다. MDS 플롯은 대조군 샘플이 CI 샘플과 명확하게 구별되고 CI 샘플이 더 큰 다양성을 나타냄을 보여준다 (도 1A). 30개의 유전자가 CI와 대조군

사이에서 유의하게 차별적으로 발현되는 것으로 확인되었다 (잘못된 발견률 <0.05 , 겹 변화 ≥ 2) (그림 1B, 표 2). 이 중 유전자 26개는 대조군에 비해 CI 군에서 크게 상향 조절되었고 4개는 하향 조절되었다. 상향 조절된 DEG에는 호중구 매개 면역 관련 유전자 [DEFA3, CD177, JUN, ELANE, BPI (bactericidal permeability increasing protein), MMP8 (matrix metalloproteinase 8) 및 CEACAM8)], 중탄산염 수송 관련 유전자 [(CA1 (carbonic anhydrase 1), HBA1 (hemoglobin subunit alpha 1), SLC4A1 (solute carrier family 4 member 1))]가 있었다. 두 그룹 간에 차별적으로 조절되는 근본적인 생물학적 경로를 이해하기 위해 기능적 농축 분석을 수행했다. 생물학적 과정의 범주에서 23개 용어가 농축되었고, 중탄산염 수송, 골수성 백혈구 활성화, 산소 수송, 호중구 탈과립 및 호중구 활성화가 DEGs에 대해 가장 유의하게 농축되었다. 이와 유사하게, DEGs는 세포 성분 범주에서 23개 용어로, 분자 기능 범주에서 5개 용어로 농축되었다 (도 2A-C). KEGG 경로 분석 결과 가장 농축된 경로는 말라리아와 아프리카 트리파노소마증이었다 (도 2D).

[0076] 결과 3: CI-조산 및 CI-만삭 분만 그룹 간의 DEG

[0077] 임신 결과를 바탕으로 CI 그룹의 환자를 CI-만삭 분만 ($n = 7$)과 CI-조산 ($n = 4$) 그룹으로 더 나누고 이들 사이의 DEG를 조사했다. 두 그룹 간의 임상 특성 비교는 표 1에 나와 있다. CI-만삭 분만과 CI-조산 그룹 간에 총 338개의 유전자가 차별적으로 발현되었다 (잘못된 발견률 <0.05 및 fold-change ≥ 2) (표 5 내지 표 26, 표의 크기가 과도하게 큰 관계로 표 5~ 표 26으로 나누어 표시함, 표 5와 표 6은 서로 연결된 표이고, 표 7, 표 8은 서로 연결된 표이며, 이후 표 25와 표 26까지 두 개의 표가 서로 연결된 표임). 이 중 194개의 유전자가 CI-조산 그룹에 비해 CI-만삭 분만 그룹에서 유의하게 상향 조절되었고 144개가 하향 조절되었다. DEFA3, CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10), RNASE3 및 CRISP3와 같은 유기체 관련 유전자에 대한 면역 반응 및 방어 반응은 CI-만삭 분만 그룹에서 상향 조절된 반면, 골수성 백혈구 매개 면역, 호중구 활성화에 관여하는 FOLR3 (folate receptor gamma), MCEMP1 (mast cell-expressed membrane protein 1) 및 CD177과 같은 유전자들은 CI-조산 그룹에서 상향 조절되었다. 기능적 농축 분석 결과, DEGs가 생물학적 과정 범주에서 84개 용어로 농축되었으며, 방어 반응 및 면역 반응 용어가 가장 유의하게 농축된 것으로 나타났다. DEG는 세포 성분 범주에서 32개 용어로, 분자 기능 범주에서 5개 용어로 농축되었다 (도 2D-F). 또한, KEGG 경로 분석에서 가장 유의하게 상향 조절된 경로는 인플루엔자 A, NOD 유사 수용체 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) 및 RIG-I 유사 수용체 (retinoic acid-inducible gene-I-like receptor) 신호 경로였다 (도 2G).

[0079] 결과 4: DEGs의 qRT-PCR 검증

[0080] RNA-Seq 결과에서 중요한 DEGs를 검증하기 위해 4개의 유전자 (DEFA3, JUN, ELANE 및 CD177)를 선택하고 CI ($n = 11$)와 대조군 ($n = 5$)의 개별 샘플 세트 간의 차별적인 발현을 qRT-PCR로 평가하였다. 환자 인구 통계 및 임상 특성은 표 27에 제시되어 있다. 4개의 유전자가 대조군보다 CI 그룹에서 더 높은 mRNA 발현을 나타내어 RNA-Seq 분석과 일치하였다 (도 3A). 또한, CI-만삭 분만과 CI-조산 그룹 간에 차이가 있는 네 가지 유전자 (DEFA3, RNASE3, CRISP3 및 CEACAM8)의 mRNA 발현을 평가하였다 (도 3B). 이들 유전자는 CI-조산 그룹에 비해 CI-만삭 분만 그룹에서 상당히 상향 조절되었으며 결과는 RNA-Seq 분석의 결과와 일치했다.

[0082] 결과 5: CI 환자의 알파 디펜신 3 발현

[0083] RNA-Seq 분석은 DEFA3를 대조군과 비교하여 CI 그룹에서 최고 상향조절된 DEG 중 하나인 것으로 확인했다. 또한, DEFA3는 CI-조산 그룹에 비해 CI-만삭 분만 그룹에서 상당히 상향조절되었다. 이뿐만 아니라, DEFA3 mRNA 발현 패턴은 RNA-Seq 분석 결과와 일치했다. 따라서, CI 환자 ($n = 25$)와 정상 대조군 ($n = 17$)에서 혈청 알파 디펜신 3의 차별적 발현을 확인하기 위해 면역 분석을 수행했다. 환자의 임상적 특징은 표 3에 나와 있다. 알파 디펜신 3은 대조군에 비해 CI 그룹에서 유의하게 상향 조절되었다 [CI 그룹 14.9 ng/mL (10.5 ~ 47.2 ng/mL) vs. 대조군 9.9 ng/mL (4.6 ~ 17.2 ng/mL), $p = 0.014$; 도 4].

표 1

	CI group (n=11)	Controls (n=4)	P value	CI-preterm group (n=4)	CI-term group (n=7)	P value
Maternal age (years)	34.0 (31.0-37.0)	32.0 (30.3-36.8)	0.66	35.0 (33.3-36.8)	33.0 (29.0-38.0)	0.79
Gestational age at blood collection (weeks)	19.4 (17.3-25.0)	23.0 (19.0-25.2)	0.41	17.8 (16.0-23.3)	21.1 (19.3-25.1)	0.23
Gestational age at delivery (weeks)	37.0 (21.2-38.1)	38.9 (38.2-39.9)	0.04	19.8 (17.4-30.9)	38.0 (37.0-39.0)	<0.01
Nulliparous, n (%)	4 (36.3)	1 (25.0)	1.00	2 (50.0)	2 (28.6)	0.58
WBC count (cell/mL)	8,450 (6,880-11,820)	-		12,275 (9,293-13,878)	7,010 (6,540-9,080)	0.02
Neutrophil count (cell/mL)	7,120 (4,620-10,080)	-		10,240 (8,055-11,734)	4,720 (4,600-7,120)	0.01
C-reactive protein (mg/L)	4.0 (3.2-5.8)			4.9 (3.4-15.9)	3.9 (2.8-5.5)	0.41
Cervical dilation, n (%)						
≥ 3 cm	7 (63.6)	-		3 (75.0)	4 (57.1)	1.00
< 3 cm	4 (36.4)	-		1 (25.0)	3 (42.9)	1.00

CI: Cervical insufficiency; WBC: White blood cell.

표 2

Variable	Symbol	log ₂ FoldChange	Adjusted P value
Up	DEFA3	3.67511723789818	2.E-02
	ALAS2	3.519309797177	2.E-02
	BTNL3	Inf	2.E-02
	CA1	3.47497905675555	2.E-02
	SLC2A14	3.25605684281671	2.E-02
	HBA1	2.7980605249831	2.E-02
	SELENBP1	2.72166266610296	2.E-02
	SLC4A1	2.71704488249167	2.E-02
	HBA2	2.69537791118106	2.E-02
	HBD	2.68541179635482	2.E-02
	MPP6	2.4833165221545	2.E-02
	CD177	2.42949208713447	2.E-02
	THNSL2	2.02084194732558	2.E-02
	SERINC2	1.98173439063116	2.E-02
	JUN	1.9533367220765	2.E-02
	ELANE	1.90527810295126	2.E-02
	BPI	1.77611402176362	2.E-02
	MMP8	1.72925635901305	2.E-02
	GADD45G	1.65078409116667	4.E-02
	CEACAM8	1.5983927504685	2.E-02
	CRISP3	1.53891127931527	2.E-02
	CEACAM6	1.50022217089997	2.E-02
	PGLYRP1	1.48532447007354	2.E-02
	CHST13	1.41818971026847	2.E-02
	CITED4	1.40404903094954	4.E-02
	CFAP45	1.31521033814004	2.E-02
Down	OSBPL1A	-6.87091809482961	2.E-02
	SIGLEC8	-1.8619380736046	2.E-02
	ALOX15	-1.8254376692933	2.E-02
	IDH3A	-1.417225618276	2.E-02

표 3

	CI group (n=25)	Normal controls (n=17)	P value	CI-term group (n=8)	CI-preterm group (n=17)	P value
Maternal age (years)	34.0 (31.0-37.0)	37.0 (31.5-38.0)	0.20	34.5 (32.3-37.0)	34.0 (30.5-36.5)	0.59
Nulliparous, n (%)	13 (52.0)	6 (35.3)	0.35	2 (25.0)	11 (64.7)	0.68
Gestational age at blood collection (weeks)	22.4 (18.5-25.0)	24.1 (18.0-24.5)	0.33	23.7 (22.3-25.2)	21.4 (19.1-23.8)	0.08
Gestational age at delivery (weeks)	26.4 (21.2-37.3)	38.1 (37.6-38.4)	<0.01	37.2 (37.0-37.5)	24.2 (20.8-26.9)	<0.01
Cervical dilation						
≥ 3 cm	18 (72.0)	-		3 (37.5)	15 (88.2)	0.02
< 3 cm	7 (28.0)	-		5 (62.5)	2 (11.8)	0.02
WBC count (cell/mL)	11,680 (9,340-14,085)	-		8,440 (8,250-12,498)	12,970 (10,320-14,280)	0.01
Neutrophil count	9,220 (6,835-11,495)	-		6,375 (5,770-9,765)	10,150 (7,810-12,140)	0.01
C-reactive protein (mg/L)	5.0 (3.9-20.4)	-		4.0 (1.5-4.2)	7.9 (4.7-29.5)	0.01

[0086]

표 4

Gene	Sense sequence (5' → 3')	Antisense sequence (5' → 3')
DEFA3	CTTGCTGCCATTCTCCTGGT	ATGCAGGTTCCATAGCGACG
JUN	CAAGAACTCGGACCTCCTCA	CTCATCTGTCACGTTCTTGGG
ELANE	CACTGCGTGGCGAATGTAA	CTCATCTGTCACGTTCTTGGG
CD177	TGGGCTGTCCACCAAAATGA	TAGCAGGAAGGGCAAACCAC
CEACAM8	GCCTTCACCTGTGAACCTGA	GCACTCGCTGGGTCTGTAT
CRISP3	AGCTCATGGTCACAAGCAATC	TAGGCATTCCACATCCAACG
RNASE3	GATGGCGTTGCAAAAACCAAA	AGTAAAGGCACCCGGAATCTA

DEFA3: defensin alpha 3; **JUN**: jun proto-oncogene; **ELANE**: neutrophil elastase; **CD177**: CD177 molecule; **CEACAM8**: CEA cell adhesion molecule 8; **CRISP3**: cysteine rich secretory protein 3; **RNASE3**: ribonuclease A family member 3.

[0087]

표 5

Species	Mapping to eProfiler	Official Gene Symbol	fullterm	preterm	Status	Log2FC	p-value	q-value	Full Description	Ensembl Gene ID	Significant Rank
hsapiens	Success	DEFA3	480.28	13.7281	OK	-5.1286718	0.00005	0.0049351	defensin alpha 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2762]	ENSG00000239839	1
hsapiens	Success	CXCL10	11.5668	0.862049	OK	-3.7460761	0.00005	0.0049351	C-X-C motif chemokine ligand 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1	ENSG00000169245	2
hsapiens	Success	FAM19A1	1.88339	0.143732	OK	-3.7118785	0.0003	0.0174902	family with sequence similarity 19 member A1, C-C motif chemokine	ENSG00000183662	3
hsapiens	Success	RSAD2	109.535	8.62263	OK	-3.6671201	0.00005	0.0049351	radical S-adenosyl methionine domain containing 2 [Source:HGNC S	ENSG00000134321	4
hsapiens	Success	USP18	6.62219	0.591428	OK	-3.4850335	0.00005	0.0049351	ubiquitin specific peptidase 18 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:126	ENSG00000184979	5
hsapiens	Success	IFI44L	68.7704	6.4898	OK	-3.4055418	0.00005	0.0049351	interferon induced protein 44 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:	ENSG00000137959	6
hsapiens	Success	LAMP3	5.86938	0.613908	OK	-3.2571137	0.00005	0.0049351	lysosomal associated membrane protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:	ENSG00000078081	7
hsapiens	Success	TRPM4	1.66544	0.174572	OK	-3.2544225	0.00005	0.0049351	transient receptor potential cation channel subfamily M member 4 [	ENSG00000130529	8
hsapiens	Success	IFI27	9.61377	1.07891	OK	-3.1555277	0.00005	0.0049351	interferon alpha inducible protein 27 [Source:HGNC Symbol;Acc:HG	ENSG00000165949	9
hsapiens	Success	OAS3	102.056	11.9302	OK	-3.0966708	0.00005	0.0049351	2'-5'-oligoadenylate synthetase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8	ENSG00000111331	10
hsapiens	Success	CMPK2	41.7085	5.51138	OK	-2.9196886	0.00005	0.0049351	cytidine/uridine monophosphate kinase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc	ENSG00000134326	11
hsapiens	Success	IFI44	174.02	27.5415	OK	-2.6595740	0.00005	0.0049351	interferon induced protein 44 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1693	ENSG00000137965	12
hsapiens	Success	OAS2	93.3902	14.7951	OK	-2.6581517	0.00005	0.0049351	2'-5'-oligoadenylate synthetase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8	ENSG00000111335	13
hsapiens	Success	G1B6	0.348093	2.19651	OK	-2.6576683	0.00005	0.0049351	gap junction protein beta 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4288]	ENSG00000121742	14
hsapiens	Success	SPATSL2L	6.47062	1.02579	OK	-2.6571685	0.00005	0.0049351	spermatogenesis associated serine rich 2 like [Source:HGNC Symbol	ENSG00000196141	15
hsapiens	Success	ISG15	728.493	115.679	OK	-2.6547881	0.00035	0.0189337	ISG15 ubiquitin-like modifier [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4053	ENSG00000187608	16
hsapiens	Success	AP3B2	0.45068	2.825	OK	-2.6309300	0.00005	0.0049351	adaptor related protein complex 3 subunit beta 2 [Source:HGNC Sy	ENSG00000103723	17
hsapiens	Success	DEFA4	34.9918	5.95766	OK	-2.5541991	0.00005	0.0049351	defensin alpha 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2763]	ENSG00000164821	18
hsapiens	Success	OTOF	2.41455	0.430101	OK	-2.4890064	0.00005	0.0049351	otoferrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8515]	ENSG00000115155	19
hsapiens	Success	ETV7	9.6282	1.72988	OK	-2.4765941	0.00005	0.0049351	ETS variant 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18180]	ENSG0000010030	20
hsapiens	Success	SIGLEC1	19.124	3.60936	OK	-2.4055693	0.00015	0.0107503	sialic acid binding Ig like lectin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11	ENSG00000088827	21
hsapiens	Success	ID1	0.990699	5.1525	OK	-2.3787538	0.00005	0.0049351	inhibitor of DNA binding 1, HLH protein [Source:HGNC Symbol;Acc	ENSG00000125968	22
hsapiens	Success	XKR3	0.404709	2.0906	OK	-2.3689602	0.00045	0.0215464	KX related 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28778]	ENSG00000127667	23
hsapiens	Success	OAS1	150.787	29.301	OK	-2.3634902	0.00005	0.0049351	2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8	ENSG00000089127	24
hsapiens	Success	CAT	8.30198	1.66756	OK	-2.3157167	0.00005	0.0049351	carbonic anhydrase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1368]	ENSG00000133742	25
hsapiens	Success	OLR1	2.93246	0.589272	OK	-2.3151058	0.00005	0.0049351	oxidized low density lipoprotein receptor 1 [Source:HGNC Symbol;A	ENSG00000173391	26
hsapiens	Success	HERC5	72.4476	14.6352	OK	-2.3074954	0.00005	0.0049351	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 5 [Sou	ENSG00000138646	27
hsapiens	Success	IDO1	4.40095	0.897819	OK	-2.2933184	0.00005	0.0049351	indoleamine 2,3-dioxygenase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:60	ENSG0000013203	28
hsapiens	Success	FOLR3	69.9541	318.979	OK	-2.1889692	0.00005	0.0049351	folate receptor 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3795]	ENSG00000110203	29
hsapiens	Success	XAF1	137.752	30.4735	OK	-2.171621	0.00005	0.0049351	XAP associated factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30932]	ENSG00000132530	30

표 6

Ensembl Gene ID	Significant Rank	Gene Ontology Biological Process	Gene Ontology Cellular Component	Gene Ontology Molecular Function	Pathway KEGG
ENSG00000239839	1	antibacterial humoral response, antimicrobial humoral imm	azurophil granule lumen, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000169245	2	cell activation, cellular response to chemical stimulus, cell	extracellular region	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000183662	3	cell activation, cellular response to chemical stimulus, cell	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, extracellular region, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000134321	4	cell activation, cellular response to chemical stimulus, cell	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, extracellular region, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000184979	5	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000137959	6	defense response, defense response to other organism, de	cytoplasm, intracellular, intracellular part, anion binding, carbohydrate derivative binding	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000078081	7	immune response, immune system process, interspecies in	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000130529	8	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, extracellular region, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000165949	9	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, extracellular, 2'-5'-oligoadenylate synthetase activity, ad influenza A, Measles, NOD-like receptor signaling pathway	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000111331	10	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, extracellular, 2'-5'-oligoadenylate synthetase activity, ad influenza A, Measles, NOD-like receptor signaling pathway	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000134326	11	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, anion binding, carbohydrate derivative binding	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000137965	12	multi-organism process, response to bacterium, response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000111335	13	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, 2'-5'-oligoadenylate synthetase activity, ad influenza A, Measles, NOD-like receptor signaling pathway	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000121742	14	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000136141	15	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000103723	16	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, extracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000103723	17	establishment of localization, transport, vesicle-mediated	cytoplasm, cytoplasmic part, extracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000164821	18	antibacterial humoral response, antimicrobial humoral imm	azurophil granule, cytoplasm, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000115155	19	establishment of localization, exocytosis, regulated exocyt	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000101030	20	establishment of localization, exocytosis, regulated exocyt	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000088827	21	defense response, establishment of localization, inflamma	extracellular region	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000122968	22	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000172967	23	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000089127	24	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000133742	25	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000173931	26	cell activation, cell activation involved in immune response	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000138646	27	cytokine production, defense response, defense response	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000131203	28	cell activation, cytokine production, defense response, imm	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000110203	29	cell activation, cell activation involved in immune response	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular organelle, intracellular part	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000132350	30	cellular response to chemical stimulus, cellular response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, ion binding	anion binding, carbohydrate derivative binding	Transcriptional misregulation in cancer

표 7

hsapiens	Success	RNASE3	8.88786	1.98862	OK	-2.1600684;0.00005	0.0049351	ribonuclease A family member 3 [Source:HGNC Symbol;ENS:G00000 31]
hsapiens	Success	CEACAM8	12.1964	2.80067	OK	-2.1226114;0.00005	0.0049351	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molec. ENS:G00000 32
hsapiens	Success	CAPN13	0.238672	1.03832	OK	2.12114990;0.0002	0.0131602	calpain 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16663] ENS:G00000 33
hsapiens	Success	CRIP3	13.3837	3.10558	OK	-2.1075423;0.00005	0.0049351	cysteine rich secretory protein 3 [Source:HGNC Symbol;ENS:G00000 34
hsapiens	Success	TMTC1	0.712456	3.0533	OK	2.09949652;0.00005	0.0049351	transmembrane and tetratricopeptide repeat contain ENS:G00000 35
hsapiens	Success	PNPT1	8.36805	2.02004	OK	-2.0505076;0.00005	0.0049351	polyribonucleotide nucleotidyltransferase 1 [Source:HGNC Symbol;ENS:G00000 36
hsapiens	Success	CRISP2	0.626125	0.200628	OK	-2.0418371;0.0007	0.0274439	cysteine rich secretory protein 2 [Source:HGNC Symbol;ENS:G00000 37
hsapiens	Success	GBP4	32.7848	8.04522	OK	-2.0268233;0.00005	0.0049351	guanylate binding protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENS:G00000 38
hsapiens	Success	TMEM119	0.762351	3.10149	OK	2.02443417;0.00005	0.0049351	transmembrane protein 119 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENS:G00000 39
hsapiens	Success	EPST11	46.4904	11.4518	OK	-2.0213584;0.00005	0.0049351	epithelial stromal interaction 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS:G00000 40
hsapiens	Success	Cacrf14	1.69575	0.423618	OK	-2.0010878;0.0016	0.0438034	chromosome 3 open reading frame 14 [Source:HGNC Symbol;ENS:G00000 41
hsapiens	Success	CTSG	3.78612	0.954033	OK	-1.9886090;0.00005	0.0049351	cathpsin G [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2332] ENS:G00000 42
hsapiens	Success	ALAS2	32.3561	8.1933	OK	-1.9815211;0.00135	0.0398693	5'-aminolevulinate synthase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENS:G00000 43
hsapiens	Success	LY6E	301.357	76.882	OK	-1.9707558;0.0001	0.008095	lymphocyte antigen 6 family member E [Source:HGNC Symbol;Acc: ENS:G00000 44
hsapiens	Success	ZNF80	1.02283	0.261089	OK	-1.9699527;0.00095	0.0321003	zinc finger protein 80 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENS:G00000 45
hsapiens	Success	MT2A	299.601	77.244	OK	-1.9536811;0.00005	0.0049351	metallothionein 2A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7;ENS:G00000 46
hsapiens	Success	SLFN12L	5.35218	1.38703	OK	-1.9481279;0.00005	0.0049351	schlafen family member 12 like [Source:HGNC Symbol;ENS:G00000 47
hsapiens	Success	LCN2	199.076	51.6471	OK	-1.9465600;0.00045	0.0215464	lipocalin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6526] ENS:G00000 48
hsapiens	Success	HPN	0.439796	1.63762	OK	1.8969423;0.0007	0.0274439	heparin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5155] ENS:G00000 49
hsapiens	Success	BPI	21.0553	5.68064	OK	-1.8900580;0.00005	0.0049351	bactericidal permeability increasing protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:329] ENS:G00000 50
hsapiens	Success	AGR1	4.42579	1.20092	OK	-1.8817949;0.00005	0.0049351	agrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:329] ENS:G00000 51
hsapiens	Success	AZU1	12.0042	3.28286	OK	-1.8706020;0.00005	0.0049351	azurocidin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:913] ENS:G00000 52
hsapiens	Success	SLFN5	18.898	5.16991	OK	-1.8700224;0.00005	0.0049351	schlafen family member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:ENS:G00000 53
hsapiens	Success	CENPK	4.71146	1.29182	OK	-1.8667691;0.0001	0.008095	centromere protein K [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENS:G00000 54
hsapiens	Success	FMN12	1.82608	0.501929	OK	-1.8613947;0.00005	0.0049351	formin like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18267] ENS:G00000 55
hsapiens	Success	EXOC3L1	2.17964	0.607443	OK	-1.8432689;0.00005	0.0049351	exocyst complex component 3 like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENS:G00000 56
hsapiens	Success	SAMD4A	2.04514	0.575623	OK	-1.8289984;0.00005	0.0049351	sterile alpha motif domain containing 4A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENS:G00000 57
hsapiens	Success	HBD	17.519	5.05229	OK	-1.7939110;0.00005	0.0049351	hemoglobin subunit delta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:ENS:G00000 58
hsapiens	Success	MCMP1	35.9144	123.889	OK	1.78641377;0.0006	0.023191	mast cell expressed membrane protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:ENS:G00000 59
hsapiens	Success	RTBP4	15.0221	4.37463	OK	-1.7796536;0.00005	0.0049351	receptor transporter protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:ENS:G00000 60
hsapiens	Success	SYN2	0.56109	1.89687	OK	1.75731670;0.00005	0.0229633	synapsin II [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11495] ENS:G00000 61
hsapiens	Success	SELENBP1	4.71154	1.4015	OK	-1.7492269;0.0001	0.008095	selenium binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENS:G00000 62
hsapiens	Success	SEW1	0.488667	1.64244	OK	1.74891708;0.00065	0.0267905	semenogelin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10742] ENS:G00000 63

Ⅴ 8

ENSG00000166937	31	antibacterial humoral response, antimicro azurophilic granule, azurophilic carbohydrate derivative binding
ENSG0000012469	32	cell activation, cell activation involved in anchored component of membrane, azurophilic granule, cytoplasm, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic membrane, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, extracellular region, intracellular, intracellular part
ENSG00000162949	33	cytoplasm, intracellular, intracellular ion binding
ENSG0000009606	34	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle lumen, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, extracellular region, intracellular, intracellular part
ENSG00000133687	35	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000138093	36	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000124490	37	extracellular region
ENSG00000162654	38	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carbohydrate derivative binding, NOD-like receptor signaling pathway
ENSG00000183160	39	multi-organism process
ENSG00000133106	40	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000114405	41	
ENSG00000100448	42	antibacterial humoral response, antimicro azurophilic granule, azurophilic anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000158578	43	immune system process, response to stim cytoplasm, cytoplasmic part, l1anion binding, ion binding
ENSG00000160932	44	response to stimulus
ENSG00000174255	45	intracellular, intracellular organelle, ion binding
ENSG00000125148	46	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, l1ion binding
ENSG00000205045	47	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000148346	48	antimicrobial humoral response, cell active cytoplasm, cytoplasmic part, c1ion binding
ENSG00000105707	49	establishment of localization, interspecies cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, extracellular region, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, vesicle
ENSG00000101425	50	antimicrobial humoral response, cell active azurophilic granule, azurophilic carbohydrate derivative binding
ENSG00000188157	51	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000172332	52	antimicrobial humoral response, cell active azurophilic granule, azurophilic anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000166750	53	intracellular, intracellular organelle, anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000232319	54	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000157827	55	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic part
ENSG00000179944	56	establishment of localization, exocytosis, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular vesicle, secretory granule
ENSG00000202577	57	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000232669	58	establishment of localization, response to cytoplasm, cytoplasmic part, e1ion binding
ENSG00000183019	59	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000138614	60	defense response, defense response to cell cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part
ENSG00000157152	61	establishment of localization, secretion, cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000143416	62	establishment of localization, transport, cytoplasm, cytoplasmic part, extracellular region, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, vesicle
ENSG00000124233	63	antibacterial humoral response, antimicro extracellular region, intracellular, ion binding

표 9

hsapiens	Success	CEACAM6	4.7162	1.40619	OK	-1.74583331;0.00005	0.0049351	carcinoembryonic antigen related cell adhesion molec	ENSG000000 64
hsapiens	Success	BATF2	16.7198	4.98665	OK	-1.7454147;0.00005	0.0049351	basic leucine zipper ATF-like transcription factor 2 [Sou	ENSG000000 65
hsapiens	Success	CD2AP	2.33665	0.69889	OK	-1.74142986;0.00005	0.0049351	CD2 associated protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000000 66
hsapiens	Success	BALP3	3.94437	13.0281	OK	1.72375990;0.00075	0.0284141	BAL1 associated protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HG	ENSG000000 67
hsapiens	Success	MPO	5.59809	1.69669	OK	-1.72221168;0.00005	0.0049351	myeloperoxidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:721	ENSG000000 68
hsapiens	Success	INSC	0.583418	1.91152	OK	1.71211849;0.00005	0.0049351	INSC, spindle orientation adaptor protein [Source:HGN	ENSG000000 69
hsapiens	Success	VSIG8	0.743795	2.43191	OK	1.70911288;0.00045	0.0215464	V-set and immunoglobulin domain containing 8 [Source	ENSG000000 70
hsapiens	Success	ELANE	12.6658	3.90501	OK	-1.6975400;0.00005	0.0049351	elastase, neutrophil expressed [Source:HGNC Symbol;E	ENSG000000 71
hsapiens	Success	KCNK7	2.57221	8.32231	OK	1.69397559;0.00025	0.0157151	potassium two pore domain channel subfamily K memt	ENSG000000 72
hsapiens	Success	ERAP2	21.4348	6.68843	OK	-1.6802154;0.00005	0.0049351	endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 [Source:HGN	ENSG000000 73
hsapiens	Success	IFI6	609.071	190.226	OK	-1.6788959;0.00005	0.0049351	interferon alpha inducible protein 6 [Source:HGNC Sym	ENSG000000 74
hsapiens	Success	CD177	112.985	361.148	OK	1.67645892;0.00005	0.0049351	CD177 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3007	ENSG000000 75
hsapiens	Success	MMP8	24.4831	7.67772	OK	-1.6730363;0.00005	0.0049351	matrix metalloproteinase 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:H	ENSG000000 76
hsapiens	Failed	HIST2H2AA	0.97694	3.10735	OK	1.66934288;0.00035	0.0189337	histone cluster 2, H2aa3 [Source:HGNC Symbol;Acc:473	ENSG000000 77
hsapiens	Success	DTHD1	2.22448	0.699758	OK	-1.6685401;0.00015	0.0107503	death domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:H	ENSG000000 78
hsapiens	Success	MYOF	3.40543	1.08466	OK	-1.6505940;0.00005	0.0049351	myoferlin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3656]	ENSG000000 79
hsapiens	Success	SERINC2	2.65626	8.33694	OK	1.65012158;0.00005	0.0049351	serine incorporator 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:	ENSG000000 80
hsapiens	Success	LAIR2	9.88103	3.15616	OK	-1.6464910;0.0003	0.0174902	leukocyte associated immunoglobulin like receptor 2 [E	ENSG000000 81
hsapiens	Success	AC09489.1	55.5155	173.545	OK	1.64434726;0.0001	0.008095	vitellinogenin [Source:NCBI gene;Acc:400499]	ENSG000000 82
hsapiens	Success	NOO2	62.044	189.874	OK	1.61367876;0.00075	0.0284141	N-ribosylhydronicotinamide:quinone reductase 2 [So	ENSG000000 83
hsapiens	Success	GBP5	233.537	76.6637	OK	-1.6070356;0.00005	0.0049351	guanylate binding protein 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:	ENSG000000 84
hsapiens	Success	PARP14	96.3085	31.6748	OK	-1.6043276;0.0008	0.0291314	poly(ADP-ribose) polymerase family member 14 [Sour	ENSG000000 85
hsapiens	Success	RORA	7.13647	2.35551	OK	-1.6032086;0.00005	0.0049351	RAR related orphan receptor A [Source:HGNC Symbol;A	ENSG000000 86
hsapiens	Success	SEPT4	2.44998	0.813067	OK	-1.5913238;0.0001	0.008095	septin 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9165]	ENSG000000 87
hsapiens	Success	LY6G6C	0.713383	2.13438	OK	1.58106831;0.00155	0.0427466	lymphocyte antigen 6 family member 6C [Source:HGN	ENSG000000 88
hsapiens	Success	HERC6	10.2014	3.43613	OK	-1.5699106;0.00005	0.0049351	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein	ENSG000000 89
hsapiens	Success	SLFN12	6.89097	2.32578	OK	-1.5669924;0.00005	0.0049351	schlafen family member 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:	ENSG000000 90
hsapiens	Success	MYOM2	4.02667	11.8701	OK	1.55960128;0.00005	0.0049351	myomesin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7614]	ENSG000000 91
hsapiens	Success	G0S2	244.777	719.831	OK	1.55619022;0.00125	0.0380135	G0/61 switch 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30229]	ENSG000000 92
hsapiens	Success	STARD4	3.73653	1.27314	OK	-1.5494418;0.0001	0.008095	STAR related lipid transfer domain containing 4 [Source	ENSG000000 93
hsapiens	Success	CST7	341.367	996.794	OK	1.54597178;0.00005	0.0049351	cystatin F [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2479]	ENSG000000 94
hsapiens	Success	ZDHHC21	1.15923	0.39645	OK	-1.5399903;0.00005	0.0049351	zinc finger DHHC-type containing 21 [Source:HGNC Sym	ENSG000000 95
hsapiens	Success	DHX58	29.3591	10.1185	OK	-1.5368123;0.00015	0.0107503	DEH1-box helicase 58 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:	ENSG000000 96

10

EHS00000168924	64	cell activation, cell activation involved in, anchored component of membrane, azurophilic granule, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, intracellular part, intracellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, extracytoplasmic part, ion binding
EHS00000168925	65	cell activation, defense response, defense response involved in, anchored component of membrane, azurophilic granule, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, intracellular part, intracellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, extracytoplasmic part, ion binding
EHS00000019807	66	cytokine production, establishment of loc/cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, extracellular region, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular vesicle, vesicle
EHS00000007516	67	cellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, cytoplasmic part, canon binding, ion binding
EHS00000008847	68	cell activation, cell activation involved in, azurophilic granule, azurophilic granion binding, carbohydrate derivative bin Transcriptional misregulation in cancer
EHS00000135828	69	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular part
EHS00000042434	70	intracellular
EHS00000197561	71	antibacterial humoral response, antimicro azurophilic granule, azurophilic granion binding, carbohydrate derivative bin Transcriptional misregulation in cancer
EHS00000173138	72	establishment of localization, transport
EHS00000164308	73	immune response, immune system proc/cytoplasm, cytoplasmic part, elion binding
EHS00000126790	74	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
EHS00000004939	75	cell activation, cell activation involved in, anchored component of membrane, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane sy
EHS00000101113	76	cell activation, cell activation involved in, cytoplasm, cytoplasmic part, cion binding
EHS00000138358	77	response to stimulus
EHS00000197057	78	cellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, cytoplasmic part, canon binding, ion binding
EHS00000138119	79	establishment of localization, transport
EHS00000166326	80	immune response, immune system proc/extracellular region, vesicle
EHS00000167613	81	establishment of localization, transport
EHS00000188697	82	cellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, cytoplasmic part, eanion binding, ion binding
EHS00000124588	83	cellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, cytoplasmic part, canon binding, carbohydrate derivative bin NOD-like receptor signaling pathway
EHS00000173193	84	cellular response to chemical stimulus, re/cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
EHS00000069667	86	cell activation, cell activation involved in, intracellular, intracellular orgion binding
EHS00000108387	87	cytoplasm, cytoplasmic part, canon binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
EHS00000000421	88	anchored component of membrane, extracellular region
EHS00000138642	89	immune system process, response to bact/cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
EHS00000172123	90	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
EHS00000003449	91	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
EHS00000125868	92	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
EHS00000164211	93	establishment of localization, transport
EHS000000077841	94	immune response, immune system proc/cytoplasm, extracytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular vesicle, vesicle
EHS00000175893	95	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular vesicle, vesicle
EHS00000019734	96	nucleation, nucleation, defense response, defense response involved in, anchored component of membrane, azurophilic granule, azurophilic granion binding, carbohydrate derivative bin BCR-1 like receptor protein kinase

표 11

hsapiens	Success	LETM2	2.60112	7.52017	OK	1.53163231 0.0004	0.0205516	leucine zipper and EF-hand containing transmembrane	ENSG000001 97
hsapiens	Success	GAP1	76.4942	26.5432	OK	-1.52708051 0.00005	0.0049351	guanylate binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000001 98	
hsapiens	Success	C4A	35.9046	103.024	OK	1.520739861 0.00005	0.0049351	carbonic anhydrase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENSG000001 99	
hsapiens	Success	CXCL6	0.817669	2.34494	OK	1.519962151 0.0009	0.0313523	C-X-C motif chemokine ligand 6 [Source:HGNC Symbol; ENSG000001 100	
hsapiens	Success	KCNMA3	6.96547	2.43805	OK	-1.514449236 0.00005	0.0049351	potassium voltage-gated channel subfamily A member	ENSG000001 101
hsapiens	Success	ENPP4	3.0512	1.06823	OK	-1.51415444 0.00005	0.0049351	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 4	ENSG000001 102
hsapiens	Success	NID1	1.54168	0.542717	OK	-1.50623131 0.0001	0.008095	nidogen 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7821]	ENSG000001 103
hsapiens	Success	IFIH1	32.7258	11.5296	OK	-1.50508399 0.00005	0.0049351	interferon induced with helicase C domain 1 [Source:HG	ENSG000001 104
hsapiens	Success	EIF3	0.543881	1.54244	OK	1.50385143 0.0003	0.0174902	EIF4 like ETS transcription factor 3 [Source:HGNC Symbol	ENSG000001 105
hsapiens	Success	TFFC	10.9565	3.87764	OK	-1.49853621 0.00005	0.0049351	transcription factor EC [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000001 106
hsapiens	Success	SEMA3B	1.08336	3.03445	OK	1.485922311 0.0001	0.008095	semaphorin 3B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10724]	ENSG000001 107
hsapiens	Success	NAPEPFD	1.35432	0.484218	OK	-1.48384004 0.00025	0.0157151	N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D [So	ENSG000001 108
hsapiens	Success	APOL6	33.1577	11.9215	OK	-1.47377816 0.00005	0.0049351	apolipoprotein L6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:110	ENSG000001 109
hsapiens	Success	PEKFB3	41.4808	115.264	OK	1.474426361 0.00005	0.0049351	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase	ENSG000001 110
hsapiens	Success	MBNL3	3.47534	1.25458	OK	-1.46994961 0.00005	0.0049351	muscleblind like splicing regulator 3 [Source:HGNC Sy	ENSG000001 111
hsapiens	Success	PROK2	184.462	510.872	OK	1.46963822 0.00005	0.0049351	prokinectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18455]	ENSG000001 112
hsapiens	Success	PKA2B	3.48436	1.25982	OK	-1.46767604 0.00005	0.0049351	phosphatidylinositol 4-kinase type 2 beta [Source:HGNC	ENSG000001 113
hsapiens	Success	GBP3	15.3348	5.56318	OK	-1.46282764 0.00005	0.0049351	guanylate binding protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:	ENSG000001 114
hsapiens	Success	HBB	16390.5	5964.89	OK	-1.45829244 0.0018	0.0468833	hemoglobin subunit beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HG	ENSG000001 115
hsapiens	Success	RRP12	16.8986	45.9918	OK	1.44447293 0.00005	0.0049351	ribosomal RNA processing 12 homolog [Source:HGNC Sy	ENSG000001 116
hsapiens	Success	VPS13A	3.35831	1.23875	OK	-1.43885031 0.00005	0.0049351	vacuolar protein sorting 13 homolog A [Source:HGNC Sy	ENSG000001 117
hsapiens	Success	NFKBIA	136.107	364.96	OK	1.422997081 0.0003	0.0174902	NF-kB inhibitor alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:	ENSG000001 118
hsapiens	Success	GALNT14	4.92977	13.1543	OK	1.41594223 0.00005	0.0049351	polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14 [Sou	ENSG000001 119
hsapiens	Success	IQCN	1.44427	3.84756	OK	1.41360335 0.00005	0.0049351	IQ motif containing N [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:	ENSG000001 120
hsapiens	Success	PRT14	1.60206	0.603288	OK	-1.40905721 0.00195	0.0497537	proline rich transmembrane protein 4 [Source:HGNC Sy	ENSG000001 121
hsapiens	Success	SAMD9L	89.0165	33.6237	OK	-1.40549428 0.0007	0.0274439	sterile alpha motif domain containing 9 like [Source:HG	ENSG000001 122
hsapiens	Success	TNMEM123	115.621	43.9077	OK	-1.39685735 0.00005	0.0049351	transmembrane protein 123 [Source:HGNC Symbol;Acc:	ENSG000001 123
hsapiens	Success	TGM3	4.74308	12.4849	OK	1.396288151 0.00005	0.0049351	transglutaminase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11	ENSG000001 124
hsapiens	Success	KIAA0319	2.13752	5.6251	OK	1.39594082 0.00005	0.0049351	KIAA0319 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21580]	ENSG000001 125
hsapiens	Success	VPS13C	10.3593	3.94776	OK	-1.39182031 0.00005	0.0049351	vacuolar protein sorting 13 homolog C [Source:HGNC Sy	ENSG000001 126
hsapiens	Success	BTNL3	7.97088	20.864	OK	1.388204861 0.00175	0.046223	butyrophilin like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:114	ENSG000001 127
hsapiens	Success	LACC1	1.54546	0.592016	OK	-1.38432824 0.00055	0.0243646	laccase domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:	ENSG000001 128
hsapiens	Success	TWIC4	2.73756	7.14188	OK	1.383413301 0.00015	0.0107503	transmembrane channel like 4 [Source:HGNC Symbol;A	ENSG000001 129

卣 12

ENSG00000165366	97	cytoplasm, intracellular part, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000112728	98	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carboxydrate derivative bin NOD-like receptor signaling pathway
ENSG00000167534	99	establishment of localization, transport anchored component of mem ion binding
ENSG00000128475	100	antimicrobial humoral immune response extracellular region
ENSG00000177222	101	establishment of localization, transport anion binding, carboxydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000001561	102	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding
ENSG00000115862	103	extracellular region, vesicle carboxydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000131697	104	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, lithium binding, carboxydrate derivative bin Pilius A, Measles, RIG-like receptor signaling pathway
ENSG00000165335	105	defense response, inflammatory response cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000105587	106	response to stress intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000101217	107	cellular response to chemical stimulus, re cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, extracellular region, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000161684	108	defense response, inflammatory response cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding
ENSG00000202169	109	establishment of localization, transport cytoplasm, extracellular region, intracellular, intracellular part
ENSG00000170525	110	establishment of localization, transport cytoplasm, cytoplasmic part, lithium binding, carboxydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000076770	111	cytoplasm, intracellular, intracellular part, intracellular part
ENSG00000163421	112	defense response, inflammatory response extracellular region
ENSG00000038310	113	cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carboxydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000112726	114	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carboxydrate derivative bin NOD-like receptor signaling pathway
ENSG00000204734	115	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding
ENSG00000005749	116	endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000107966	117	establishment of localization, transport, v cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part
ENSG00000195389	118	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000115869	119	cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding
ENSG00000131673	120	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000224940	121	establishment of localization, transport, w cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular vesicle, vesicle
ENSG00000113761	122	establishment of localization, transport, w cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular vesicle, vesicle
ENSG00000177409	123	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular vesicle, vesicle
ENSG00000132538	124	cytoplasm, intracellular, intracellular part, intracellular part, intracellular vesicle, vesicle
ENSG00000125780	125	cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, vesicle
ENSG00000168903	126	establishment of localization, response to cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, vesicle
ENSG00000179530	127	cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding
ENSG00000101808	128	cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding

표 13

hsapiens	Success	MYBL1	9.60147	3.69141	OK	-1.379083310.00005	0.0049351	MYB proto-oncogene like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 130
hsapiens	Success	MS4A3	9.77828	3.78453	OK	-1.369466510.00004	0.0205516	membrane spanning 4-domains A3 [Source:HGNC Synt ENSG000000 131
hsapiens	Success	ANPEP	170.037	435.986	OK	1.3584330910.00025	0.0157151	alanyl aminopeptidase, membrane [Source:HGNC Synt ENSG000000 132
hsapiens	Success	VNN2	515.036	1320.22	OK	1.3580331710.00045	0.0215464	vanin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12706] ENSG000000 133
hsapiens	Success	DPEP3	7.54873	19.3166	OK	1.3555353310.00005	0.0049351	dipeptidase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23029] ENSG000000 134
hsapiens	Success	SERPING1	49.648	19.4628	OK	-1.351016310.00002	0.0131602	serpin family G member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23029] ENSG000000 135
hsapiens	Success	SCN1B	4.51641	11.4551	OK	1.3427416810.00001	0.008095	sodium voltage-gated channel beta subunit 1 [Source:HGNC: ENSG000000 136
hsapiens	Success	EPB42	1.33405	0.526134	OK	-1.342310510.00007	0.0274439	erythrocyte membrane protein band 4.2 [Source:HGNC: ENSG000000 137
hsapiens	Success	NSUN7	3.33663	8.42835	OK	1.336858510.00005	0.0049351	NOP2/sun RNA methyltransferase family member 7 [Sc ENSG000000 138
hsapiens	Success	CEP57L1	1.4839	0.587796	OK	-1.3360006410.00002	0.0131602	centrosomal protein 57 like 1 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 139
hsapiens	Success	GCM1	1.07044	2.69217	OK	1.3305655810.00001	0.008095	glial cells missing transcription factor 1 [Source:HGNC: S ENSG000000 140
hsapiens	Success	CFAP45	4.74631	11.8631	OK	1.3216028110.00085	0.0305566	cilia and flagella associated protein 45 [Source:HGNC Sy ENSG000000 141
hsapiens	Success	NEXN	1.33456	0.534308	OK	-1.320620610.00015	0.0417772	nexilin F-actin binding protein [Source:HGNC Symbol;A ENSG000000 142
hsapiens	Success	CHST13	5.80355	14.4905	OK	1.320099810.00002	0.0131602	carbohydrate sulfotransferase 13 [Source:HGNC Symbol ENSG000000 143
hsapiens	Success	HSPA1B	4.76321	11.8836	OK	1.3189658810.00005	0.0049351	heat shock protein family A (Hsp70) member 1B [Source:ENSG000000 144
hsapiens	Success	DBT	1.28151	0.513814	OK	-1.318526610.00065	0.0267905	dihydroliipoamide branched chain transacylase E2 [Sour ENSG000000 145
hsapiens	Success	AKAP11	3.65066	1.46404	OK	-1.318202310.00005	0.0049351	A-kinase anchoring protein 11 [Source:HGNC Symbol;Ac ENSG000000 146
hsapiens	Success	IFIT5	30.6326	12.2985	OK	-1.316585410.00015	0.0107503	interferon induced protein with tetratricopeptide repe ENSG000000 147
hsapiens	Success	RAB36	1.43627	3.57526	OK	1.3157211710.00001	0.008095	RAB36, member RAS oncogene family [Source:HGNC Sy ENSG000000 148
hsapiens	Success	TRIM22	263.279	105.84	OK	-1.3147074610.00115	0.036044	tripartite motif containing 22 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 149
hsapiens	Success	EFCAB12	0.721131	1.79235	OK	1.3135191110.00008	0.0291314	EF-hand calcium binding domain 12 [Source:HGNC Syml ENSG000000 150
hsapiens	Success	PHACTR2	2.57017	1.03462	OK	-1.312762810.00025	0.0157151	phosphatase and actin regulator 2 [Source:HGNC symbc ENSG000000 151
hsapiens	Success	MSR1	2.68074	1.07968	OK	-1.312027510.00055	0.0243646	macrophage scavenger receptor 1 [Source:HGNC symbc ENSG000000 152
hsapiens	Success	CREBBP	30.3304	75.2756	OK	1.3114177710.00005	0.0049351	CREB binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENSG000000 153
hsapiens	Success	KIAA1671	1.19562	0.481964	OK	1.310761610.00002	0.0131602	KIAA1671 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23945] ENSG000000 154
hsapiens	Success	LRWD1	43.7681	108.072	OK	1.3040411210.00006	0.025191	leucine rich repeats and WD repeat domain containing ENSG000000 155
hsapiens	Success	ELOVL6	1.16078	0.470566	OK	-1.302625510.00003	0.0174902	ELOVL fatty acid elongase 6 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 156

卣 14

ENSG00000135697	130	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000145916	131	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular part
ENSG00000166832	132	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding
ENSG00000112303	133	anchored component of membrane
ENSG00000140913	134	defense response, establishment of local cytoplasm, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular part
ENSG00000105721	136	establishment of localization, transport
ENSG00000166947	137	cytoplasm, cytoplasmic part, ligand binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000179299	138	cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000181313	139	intracellular, intracellular origin binding
ENSG00000131720	140	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000131808	141	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000162614	142	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000108879	143	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000131793	145	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000023515	146	defense response, defense response to virus cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000152778	147	establishment of localization, transport
ENSG00000100228	148	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, epsilon binding, carbohydrate derivative binding, ion binding
ENSG00000132724	149	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, epsilon binding
ENSG00000127771	150	ion binding
ENSG00000114313	151	establishment of localization, exocytosis, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular part
ENSG00000003945	152	establishment of localization, transport, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular part
ENSG00000005333	153	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, intracellular part
ENSG00000119707	154	cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000161038	155	establishment of localization
ENSG00000170562	156	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part

표 15

hsapiens	Success	SACS	1.63494	0.663216	OK	-1.3016869; 0.00005	0.0049351	sacsin molecular chaperone [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 157
hsapiens	Success	HLA-DQA2	23.4231	9.51041	OK	-1.3003525; 0.00035	0.0189337	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 2 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 158
hsapiens	Success	ALOX15	3.99022	1.62125	OK	-1.2993617; 0.0006	0.025191	arachidonate 15-lipoxygenase [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 159
hsapiens	Success	JCHAIN	44.5319	18.1376	OK	-1.2958555; 0.00005	0.0049351	joining chain of multimeric IgA and IgM [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 160
hsapiens	Success	TPD52	2.94959	1.20163	OK	-1.2955216; 0.00015	0.0107503	tumor protein D52 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 161
hsapiens	Success	KIFC3	4.73368	11.5468	OK	-1.2864590; 0.00005	0.0049351	kinesin family member C3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 162
hsapiens	Success	BDP1	2.52629	1.03689	OK	-1.2847574; 0.00005	0.0049351	B double prime 1, subunit of RNA polymerase III transci ENSG000000 163
hsapiens	Success	CASD1	2.20709	0.906508	OK	-1.2837538; 0.00055	0.0243646	CAS1 domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 164
hsapiens	Success	ZNF300	0.954287	0.392955	OK	-1.2800591; 0.0015	0.0417772	zinc finger protein 300 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 165
hsapiens	Success	PPM1K	8.8307	3.63764	OK	-1.2795250; 0.00005	0.0049351	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1K [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000 166
hsapiens	Success	MSANTD4	3.61092	1.48813	OK	-1.2788658; 0.00035	0.0189337	Myb/SANT DNA binding domain containing 4 with coile ENSG000000 167
hsapiens	Success	RASGRP3	1.91209	0.788373	OK	-1.2782001; 0.0004	0.0205516	RAS guanyl releasing protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 168
hsapiens	Success	PLAU	1.82776	4.4261	OK	-1.2759594; 0.0001	0.008095	plasminogen activator, urokinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 169
hsapiens	Success	KLRC4	12.1242	5.01671	OK	-1.2730761; 0.0002	0.0131602	killer cell lectin like receptor C4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 170
hsapiens	Success	KIF21A	1.54685	0.641907	OK	-1.2688971; 0.0011	0.0352627	kinesin family member 21A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 171
hsapiens	Success	SESN2	6.23109	15.0048	OK	-1.2678676; 0.0001	0.008095	sestrin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20746] ENSG000000 172
hsapiens	Success	FHL3	21.4858	51.7355	OK	-1.26777107; 0.00005	0.0049351	four and a half LIM domains 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 173
hsapiens	Success	SFN	3.09971	7.463	OK	-1.2676224; 0.00035	0.0189337	stratifin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10773] ENSG000000 174
hsapiens	Success	NOP10	232.403	555.489	OK	-1.2571296; 0.00005	0.0049351	NOP10 ribonucleoprotein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10773] ENSG000000 175
hsapiens	Success	IL1R1	13.0751	31.2218	OK	-1.2557317; 0.00005	0.0049351	interleukin 1 receptor type 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 176
hsapiens	Success	PPP1R15A	107.539	256.481	OK	-1.2539919; 0.0007	0.0274439	protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 177
hsapiens	Success	KREMEN1	25.9988	61.9337	OK	-1.2522796; 0.00015	0.0107503	kringle containing transmembrane protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 178
hsapiens	Success	IKZF2	1.79114	0.75313	OK	-1.2495567; 0.0008	0.0291314	IKAROS family zinc finger 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 179
hsapiens	Success	NABP2	1.38399	0.582366	OK	-1.2488354; 0.00115	0.036044	NEDD4 binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 180
hsapiens	Success	HEG1	2.98993	1.25875	OK	-1.2481199; 0.00045	0.0215464	heart development protein with EGF like domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 181
hsapiens	Success	WLS	23.2048	55.0731	OK	-1.2469245; 0.0001	0.008095	Wnt ligand secretion mediator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 182
hsapiens	Success	OTX1	2.02237	4.76504	OK	-1.2364413; 0.0002	0.0131602	orthodenticle homeobox 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 183
hsapiens	Success	LTBP2	0.692863	1.63093	OK	-1.2350555; 0.0005	0.0229633	latent transforming growth factor beta binding protein ENSG000000 184
hsapiens	Success	TMCO3	20.4111	47.9713	OK	-1.2328176; 0.00015	0.0107503	transmembrane and coiled-coil domains 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 185
hsapiens	Success	HLCS	1.60501	0.683114	OK	-1.2323840; 0.0008	0.0291314	holocarboxylase synthetase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 186
hsapiens	Success	RIF1	3.47144	1.47864	OK	-1.2312633; 0.00005	0.0049351	replication timing regulatory factor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 187
hsapiens	Success	KAZN	5.33137	12.6256	OK	-1.2276212; 0.00005	0.0049351	kazrin, periplakin interacting protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 188
hsapiens	Success	MKI67	0.830683	0.355144	OK	-1.2258939; 0.00005	0.0049351	marker of proliferation Ki-67 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12; ENSG000000 189

표 16

ENSG00000121835	157	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000227541	158	cellular response to chemical stimulus, cell cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle, cytoplasmic membrane							
ENSG00000161905	159	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding, ion binding							
ENSG00000132465	160	defense response, establishment of localization, innate immune response, anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENSG00000076554	161	cell activation, establishment of localization, cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding							
ENSG00000140859	162	cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENSG00000145734	163	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000127955	164	cytoplasm, cytoplasmic part, endomembrane system, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000145908	165	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000163644	166	cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding							
ENSG00000170903	167	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000152689	168	cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding							
ENSG00000122861	169	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic transcriptional misregulation in cancer							
ENSG00000133542	170	defense response, response to stress							
ENSG00000139116	171	cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENSG00000130766	172	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding							
ENSG00000133366	173	cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding							
ENSG00000175793	174	establishment of localization, response to cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part							
ENSG00000182117	175	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000115594	176	cellular response to chemical stimulus, cytokine production, defense response, inflammatory response, leukocyte mediated immunity, positive regulation of cytokine production, regulation of cytokine production							
ENSG00000087074	177	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000183762	178								
ENSG00000009419	179	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000078177	180	cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding							
ENSG00000127706	181	cytokine production, positive regulation of cytokine production, regulation of ion binding							
ENSG00000137066	182	establishment of localization, secretion, cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, vesicle membrane							
ENSG00000115507	183	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000119681	184	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENSG00000150403	185	establishment of localization, transport							
ENSG00000159267	186	cytoplasm, cytoplasmic part, ion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENSG00000080845	187	cell activation, cell activation involved in cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000189337	188	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENSG00000148773	189	intracellular, intracellular organelle, intracellular part, ion binding							

표 17

hsapiens	Success	CYP2D6	1.91284	4.46785	OK	1.22386454;0.0008	0.0291314	cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6 [Source:ENSG000000190
hsapiens	Success	GPR174	7.5155	3.21825	OK	1.2235926;0.0001	0.008095	G protein-coupled receptor 174 [Source:HGNC Symbol; ENSG000000191
hsapiens	Success	SRXN1	35.2938	82.3548	OK	1.22243796;0.0005	0.0049351	sulfiredoxin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16132] ENSG000000192
hsapiens	Success	SILCA7	3.23572	1.39333	OK	-1.2155497;0.0005	0.0049351	solute carrier family 4 member 7 [Source:HGNC Symbol ENSG000000193
hsapiens	Success	CRABP2	2.15128	4.98672	OK	1.21289588;0.00125	0.0380135	cellular retinoic acid binding protein 2 [Source:HGNC Sy ENSG000000194
hsapiens	Success	DBN1	10.4282	24.1435	OK	1.21114467;0.00005	0.0049351	drebrin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2695] ENSG000000195
hsapiens	Success	BASP1	454.924	1005.67	OK	1.20932175;0.001	0.0331917	brain abundant membrane attached signal protein 1 [Sc ENSG000000196
hsapiens	Success	CEBPE	8.02881	3.47511	OK	-1.2081275;0.00165	0.0445223	CCAAT enhancer binding protein epsilon [Source:HGNC ENSG000000197
hsapiens	Success	ARRGEF40	27.8924	64.266	OK	1.20418360;0.0007	0.0274439	Rho guanine nucleotide exchange factor 40 [Source:HG ENSG000000198
hsapiens	Success	PANK3	4.61312	2.00349	OK	-1.20322751;0.00005	0.0049351	pantothenate kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC ENSG000000199
hsapiens	Success	PLK3	16.7175	38.4149	OK	1.20030688;0.0001	0.008095	polo like kinase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:215; ENSG000000200
hsapiens	Success	C3AR1	27.3009	11.9092	OK	-1.1968720;0.00015	0.0107503	complement C3a receptor 1 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000201
hsapiens	Success	FRA12	272.032	623.51	OK	1.19663632;0.00095	0.0321003	FRA12, WNT signaling pathway regulator [Source:HGNC ENSG000000202
hsapiens	Success	DDX11	3.62884	1.58473	OK	-1.1952713;0.00045	0.0215464	DEAD/H-box helicase 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HG ENSG000000203
hsapiens	Success	DHRS13	53.016	121.178	OK	1.19262807;0.00055	0.0243646	dehydrogenase/reductase 13 [Source:HGNC Symbol;Ac ENSG000000204
hsapiens	Success	NNT	7.33642	3.21847	OK	-1.1887012;0.00015	0.0107503	nicotinamide nucleotide transhydrogenase [Source:HG ENSG000000205
hsapiens	Success	TMEM88	14.62	33.2833	OK	1.18685517;0.00035	0.0189337	transmembrane protein 88 [Source:HGNC Symbol;Acc: ENSG000000206
hsapiens	Success	ZFAND2A	13.8155	31.4505	OK	1.18679517;0.0002	0.0131602	zinc finger AN1-type containing 2A [Source:HGNC Symb ENSG000000207
hsapiens	Success	CR1	38.1519	86.8067	OK	1.18605149;0.0006	0.025191	complement C3b/C4b receptor 1 (Knops blood group) [ENSG000000208
hsapiens	Success	CYSTM1	136.783	311.127	OK	1.18561466;0.0004	0.0205516	cysteine rich transmembrane module containing 1 [Sou ENSG000000209
hsapiens	Success	REM2	31.6169	71.8225	OK	1.18373395;0.00005	0.0049351	RRAD and GEM like GTPase 2 [Source:HGNC Symbol;Ac ENSG000000210
hsapiens	Success	BMX	6.97808	6.97808	OK	1.18316828;0.00005	0.0049351	BMX non-receptor tyrosine kinase [Source:HGNC Symb ENSG000000211
hsapiens	Success	CAMK1D	16.9414	38.4428	OK	1.18216031;0.00045	0.0215464	calcium/calmodulin dependent protein kinase ID [Sou ENSG000000212
hsapiens	Success	KLRG1	10.0306	4.42923	OK	-1.1792800;0.00035	0.0189337	killer cell lectin like receptor G1 [Source:HGNC Symbol; ENSG000000213
hsapiens	Success	VNN1	10.1728	23.0331	OK	1.17899176;0.00105	0.0343448	vanin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12705] ENSG000000214
hsapiens	Success	SAMD9	45.1697	20.0051	OK	-1.1749874;0.00045	0.0215464	sterile alpha motif domain containing 9 [Source:HGNC ENSG000000215
hsapiens	Success	KLF12	4.47709	1.98379	OK	-1.1743020;0.00005	0.0049351	Kruppel like factor 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC: ENSG000000216
hsapiens	Success	ASPRV1	13.0294	29.3895	OK	1.17353016;0.00005	0.0049351	aspartic peptidase retroviral like 1 [Source:HGNC Symb ENSG000000217
hsapiens	Success	SNCA	13.7047	6.08317	OK	-1.1717755;0.00055	0.0243646	synuclein alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11138 ENSG000000218
hsapiens	Success	FCER1G	956.309	2153.72	OK	1.17128194;0.0009	0.03133523	Fc fragment of IgE receptor Ig [Source:HGNC Symbol;Ac ENSG000000219
hsapiens	Success	ITGAD	0.924781	2.07713	OK	1.16740784;0.00105	0.0343448	Integrin subunit alpha D [Source:HGNC Symbol;Acc:HG ENSG000000220
hsapiens	Success	PARP12	53.3633	23.7955	OK	-1.1651591;0.00007	0.0274439	poly(ADP-ribose) polymerase family member 12 [Sourc ENSG000000221
hsapiens	Success	MIDN	94.0041	210.552	OK	1.16324394;0.00045	0.0215464	midnolin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16298] ENSG000000222
hsapiens	Success	CCNL1	28.524	63.848	OK	1.16246511;0.0001	0.008095	cyclin I like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25876] ENSG000000223

표 18

ENS60000100157	190	cellular response to chemical stimulus	cytoplasm, cytoplasmic part, il ion binding						
ENS60000147138	191								
ENS600000271303	192	cellular response to chemical stimulus, re cytoplasm, cytoplasmic part, il ion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENS60000033867	193	establishment of localization, transport	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part						
ENS60000143320	194		cytoplasm, cytoplasmic part, il ion binding, ion binding						
ENS60000113788	195		cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part						
ENS6000013788	196		cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part						
ENS60000092067	197	cellular response to chemical stimulus, cy intracellular, intracellular organelle, intracellular part	Transcriptional interregulation in cancer						
ENS60000165861	198		cytoplasm, intracellular, intracellular part						
ENS60000101517	199		cytoplasm, intracellular, intracellular part						
ENS60000173846	200	cellular response to chemical stimulus, es cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, secretory granule, ze							
ENS60000171860	201	cell activation, cell activation involved in cy cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, secretory granule, ze							
ENS60000181274	202		cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular part						
ENS60000013573	203	cellular response to chemical stimulus, re cytoplasm, intracellular, intracellular part							
ENS60000167536	204								
ENS6000012392	205	cellular response to chemical stimulus, es cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000167874	206		cytoplasm, intracellular, intracellular part						
ENS60000173361	207	cellular response to chemical stimulus	cytoplasm, intracellular, intracellular part						
ENS60000120370	208	cell activation, cell activation involved in cy cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, secretory granule, ze							
ENS6000013986	209	cell activation, cell activation involved in cy cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, secretory granule, ze							
ENS6000013890	210	establishment of localization, transport	an ion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding						
ENS60000120210	211	cell activation, defense response, in mate cy cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000139469	212		an ion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding						
ENS6000013947	213	defense response, inflammatory response intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000112299	214	cell activation, cell activation involved in cy cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, secretory granule, ze							
ENS60000205413	215	establishment of localization, transport, vi cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000118822	216		cytoplasm, cytoplasmic part, il ion binding						
ENS60000244617	217								
ENS60000143335	218	cell activation, cellular response to chemical stimulus, cy cytoplasm, cytoplasmic part, cation binding, ion binding							
ENS60000158869	219	cell activation, cell activation involved in cy cytoplasm, cytoplasmic part, cytoplasmic vesicle membrane, cytoplasmic vesicle part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part, secretory granule, ze							
ENS6000016886	220		ion binding						
ENS60000093978	221		intracellular, intracellular organelle, intracellular part						
ENS60000167470	222								
ENS60000135483	223	establishment of localization, secretion, vi cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	intracellular, intracellular organelle, intracellular part						

표 19

hsapiens	Success	ANKRD22	5.59978	2.51675	OK	-1.1538082;0.0001	0.008095	ankyrin repeat domain 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HK ENSG000000 224
hsapiens	Success	UFL1	4.74422	2.13578	OK	-1.1514078;0.00015	0.0107503	UFM1 specific ligase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC ENSG000000 225
hsapiens	Success	CCDC91	5.57248	2.51841	OK	-1.1458083;0.00025	0.0157551	coiled-coil domain containing 91 [Source:HGNC Symbol ENSG000000 226
hsapiens	Success	THEMIS	4.65935	2.10799	OK	-1.1442606;0.0003	0.0174902	thymocyte selection associated [Source:HGNC Symbol; ENSG000000 227
hsapiens	Success	ZNF185	14.886	32.874	OK	1.14299086;0.0003	0.0174902	zinc finger protein 185 with LIM domain [Source:HGNC; ENSG000000 228
hsapiens	Success	UHMK1	11.0618	5.01144	OK	-1.1422890;0.00005	0.0049351	U2AF homology motif kinase 1 [Source:HGNC Symbol;A ENSG000000 229
hsapiens	Success	NATD1	26.4379	58.2596	OK	-1.13988821;0.0001	0.008095	N-acetyltransferase domain containing 1 [Source:HGNC ENSG000000 230
hsapiens	Success	ZBTB33	4.31837	1.96446	OK	-1.1363540;0.0002	0.0131602	zinc finger and BTB domain containing 33 [Source:HGNC ENSG000000 231
hsapiens	Success	BCL2A1	383.137	840.814	OK	1.13392633;0.0003	0.0174902	BCL2 related protein A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC ENSG000000 232
hsapiens	Success	APMAP	141.512	310.15	OK	1.13204172;0.0007	0.0274439	adipocyte plasma membrane associated protein [Source ENSG000000 233
hsapiens	Success	WARS	122.624	55.9545	OK	-1.1319153;0.00025	0.0157151	tryptophanyl-tRNA synthetase [Source:HGNC Symbol;A ENSG000000 234
hsapiens	Success	SLC37A3	19.0949	41.7874	OK	1.12988063;0.0002	0.0131602	solute carrier family 37 member 3 [Source:HGNC Symbol; ENSG000000 235
hsapiens	Success	IFRD1	56.2991	123.165	OK	1.12940857;0.00115	0.036044	interferon related developmental regulator 1 [Source:HGNC ENSG000000 236
hsapiens	Success	ALKBH8	1.58369	0.725406	OK	-1.1264293;0.0009	0.0313523	alkB homolog 8, tRNA methyltransferase [Source:HGNC ENSG000000 237
hsapiens	Success	PPARGC1B	1.22532	0.561771	OK	-1.1251045;0.0006	0.025191	PPARG coactivator 1 beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC ENSG000000 238
hsapiens	Success	MANSC1	35.9166	78.1383	OK	1.12137908;0.0002	0.0131602	MANSC domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc ENSG000000 239
hsapiens	Success	FNIP2	1.81967	0.836836	OK	-1.1206600;0.0001	0.008095	folliculin interacting protein 2 [Source:HGNC Symbol;A ENSG000000 240
hsapiens	Success	SOC3A	3.89239	1.79323	OK	-1.1180957;0.00005	0.0049351	suppressor of cytokine signaling 4 [Source:HGNC Symbol; ENSG000000 241
hsapiens	Success	RAP2A	3.55912	1.65848	OK	-1.1177825;0.0005	0.0229633	RAP2A, member of RAS oncogene family [Source:HGNC ENSG000000 242
hsapiens	Success	RASGRP1	9.89897	4.56699	OK	-1.1160347;0.00015	0.0107503	RAS guanyl releasing protein 1 [Source:HGNC Symbol;A ENSG000000 243
hsapiens	Success	PIM3	106.741	230.831	OK	1.11272255;0.00035	0.0189337	Pim-3 proto-oncogene, serine/threonine kinase [Source ENSG000000 244
hsapiens	Success	PCGF5	7.17334	3.31816	OK	-1.1122615;0.0002	0.0131602	polycomb group ring finger 5 [Source:HGNC Symbol;Acc ENSG000000 245
hsapiens	Success	FRA11	60.6157	131.003	OK	1.11183643;0.0003	0.0174902	FRA11, WNT signaling pathway regulator [Source:HGNC ENSG000000 246
hsapiens	Success	TIGD3	6.38104	13.7718	OK	1.10985365;0.00035	0.0189337	tigger transposable element derived 3 [Source:HGNC Symbol; ENSG000000 247
hsapiens	Success	EIF2AK2	25.6762	11.9264	OK	-1.1062730;0.00075	0.0284141	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2 [ENSG000000 248
hsapiens	Success	SERPINB9	27.2004	12.6353	OK	-1.1061679;0.00015	0.0107503	serpin family B member 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HK ENSG000000 249
hsapiens	Success	HIP1	11.5954	24.9455	OK	1.10540048;0.0005	0.0229633	huntingtin interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol; ENSG000000 250
hsapiens	Success	CEBPB	377.618	811.36	OK	1.10341464;0.00095	0.0321003	CCAAT enhancer binding protein beta [Source:HGNC Symbol; ENSG000000 251
hsapiens	Success	CNTM2	145.848	313.318	OK	1.10316205;0.00135	0.0398693	CK1F like MARVEL transmembrane domain containing 2 ENSG000000 252
hsapiens	Success	PANX2	14.3448	30.7984	OK	1.10195275;0.0002	0.0131602	pannexin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8600] ENSG000000 253
hsapiens	Success	ISL2	3.05926	6.56129	OK	1.10079456;0.00085	0.0305566	ISL LIM homeobox 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1 ENSG000000 254
hsapiens	Success	ELK4	6.29338	2.9351	OK	-1.1000731;0.00005	0.0049351	ELK4, ETS transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc ENSG000000 255
hsapiens	Success	CAMK2D	4.02885	1.87964	OK	-1.0999117;0.0005	0.0229633	calcium/calmodulin dependent protein kinase II delta [ENSG000000 256

표 20

ENSG00000152786	224				
ENSG00000014123	225	cellular response to chemical stimulus, re	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000123106	226	establishment of localization, transport, v	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG0000012673	227	cell activation, leukocyte activation, regul	cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000147394	228		cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000152332	229	establishment of localization, transport	cytoplasm, cytoplasmic part, l	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding	
ENSG00000274180	230				
ENSG00000177485	231		cytoplasm, cytoplasmic part, l	ion binding	
ENSG00000140379	232	establishment of localization, response to	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part	intracellular transcriptional misregulation in cancer	
ENSG00000101474	233		cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000140105	234	establishment of localization, transport	cytoplasm, cytoplasmic part, l	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding	
ENSG00000157800	235		cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000006552	236	response to stress	cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000137760	237	response to stress	cytoplasm, cytoplasmic part, l	ion binding	
ENSG00000155846	238	cellular response to chemical stimulus, re	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG0000011261	239				
ENSG00000052795	240	response to stress	cytoplasm, intracellular, intracellular part		
ENSG00000189008	241	cellular response to chemical stimulus	cytoplasm, intracellular, intracellular part		
ENSG00000125249	242	cellular response to chemical stimulus, es	cytoplasm, cytoplasmic part, l	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding	
ENSG00000172575	243	cell activation, cell activation involved in	cytoplasm, cytoplasmic part, l	anion binding, ion binding	
ENSG00000198355	244	cellular response to chemical stimulus, es	cytoplasm, cytoplasmic part, l	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding	
ENSG00000186628	245		intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000165879	246		cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000178825	247		intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000055332	248	cellular response to chemical stimulus, cy	cytoplasm, cytoplasmic part, l	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding	
ENSG00000170542	249	cellular response to chemical stimulus, de	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000127946	250	establishment of localization, transport	cytoplasm, cytoplasmic part, c	anion binding, ion binding	
ENSG00000172216	251	cell activation, cellular response to chemi	cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		Transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000140932	252				
ENSG00000073150	253	establishment of localization, response to	cytoplasm, intracellular, intracellular part		
ENSG00000159556	254		intracellular, intracellular organelle, intracellular part		
ENSG00000158711	255		cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part		intracellular transcriptional misregulation in cancer
ENSG00000145349	256	cellular response to chemical stimulus, de	cytoplasm, cytoplasmic part, c	anion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding	

표 21

hsapiens	Success	JMUB6	20.1799	43.2157	OK	1.09863650;0.0003	0.0174902	jumonji domain containing 6, arginine demethylase ant	ENSG000000 257
hsapiens	Success	MAP2K3	86.4674	185.14	OK	1.09838841;0.00015	0.0107503	mitogen-activated protein kinase kinase 3 [Source:HGNC	ENSG000000 258
hsapiens	Success	BCI3	96.7721	207.134	OK	1.09790130;0.00045	0.0215464	BCI3, transcription coactivator [Source:HGNC Symbol;A	ENSG000000 259
hsapiens	Success	POK4	6.93197	3.23863	OK	-1.09788175;0.00045	0.0215464	pyruvate dehydrogenase kinase 4 [Source:HGNC Symbc	ENSG000000 260
hsapiens	Success	JAKMIP1	2.32383	1.08596	OK	-1.09753354;0.0017	0.0455438	janus kinase and microtubule interacting protein 1 [Sou	ENSG000000 261
hsapiens	Success	TRIM9	1.05482	2.25509	OK	1.09618818;0.00165	0.0445223	tripartite motif containing 9 [Source:HGNC Symbol;Acc	ENSG000000 262
hsapiens	Success	ARAP2	8.86212	4.14618	OK	-1.09586911;0.0001	0.008095	ArfGAP with RhogAP domain, ankyrin repeat and PH dc	ENSG000000 263
hsapiens	Success	ADM	196.929	420.878	OK	1.09572651;0.0008	0.0291314	adenomedullin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:259]	ENSG000000 264
hsapiens	Success	MIS18BP1	7.91618	3.70585	OK	-1.09499992;0.00005	0.0049351	MIS18 binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000000 265
hsapiens	Success	ZNF296	4.26888	9.11091	OK	1.09373754;0.0006	0.025191	zinc finger protein 296 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000000 266
hsapiens	Success	RL4	54.5456	116.186	OK	1.09090151;0.00015	0.0107503	ral guanine nucleotide dissociation stimulator like 4 [Sc	ENSG000000 267
hsapiens	Success	CLDN9	6.65343	14.1262	OK	1.08620324;0.0004	0.0205516	claudin 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2051]	ENSG000000 268
hsapiens	Success	TPD52L2	79.1313	167.801	OK	1.08443094;0.0006	0.025191	TPD52 like 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12007]	ENSG000000 269
hsapiens	Success	IPCAT3	22.9304	48.6015	OK	1.08373931;0.00045	0.0215464	lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 [Source:HGNC	ENSG000000 270
hsapiens	Success	LAP3	31.0334	14.6468	OK	-1.08323624;0.0006	0.025191	leucine aminopeptidase 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HI	ENSG000000 271
hsapiens	Success	TNNI2	12.925	27.3802	OK	1.08296870;0.00045	0.0215464	tropoin 12, fast skeletal type [Source:HGNC Symbol;Ac	ENSG000000 272
hsapiens	Success	STAT1	118.038	55.7379	OK	-1.0825208;0.00065	0.0267905	signal transducer and activator of transcription 1 [Sou	ENSG000000 273
hsapiens	Success	TP53I11	36.3593	76.9822	OK	1.08220047;0.0015	0.0417772	tumor protein p53 inducible protein 11 [Source:HGNC S	ENSG000000 274
hsapiens	Success	CYP27A1	23.0724	48.7686	OK	1.07978447;0.00025	0.0157151	cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1 [Sou	ENSG000000 275
hsapiens	Success	EPB41L3	7.21591	3.41978	OK	-1.0772778;0.0001	0.008095	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 3 [Source	ENSG000000 276
hsapiens	Success	QPCT	75.2015	158.53	OK	1.07592253;0.00015	0.0107503	glutaminyl-peptide cyclotransferase [Source:HGNC Syn	ENSG000000 277
hsapiens	Success	KIHL2	23.729	49.9866	OK	1.07489009;0.0005	0.0229633	kelch like family member 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:1	ENSG000000 278
hsapiens	Success	MILR1	8.46039	17.8046	OK	1.07345395;0.0018	0.0468833	mast cell immunoglobulin like receptor 1 [Source:HGNC	ENSG000000 279
hsapiens	Success	CDKN2D	151.707	319.068	OK	1.07257626;0.00075	0.0284141	cyclin dependent kinase inhibitor 2D [Source:HGNC Syn	ENSG000000 280
hsapiens	Success	MYB	1.57568	0.749324	OK	-1.07231304;0.0007	0.0274439	MYB proto-oncogene, transcription factor [Source:HGNC	ENSG000000 281
hsapiens	Success	TGFB3	4.48748	2.1363	OK	-1.07079125;0.0001	0.008095	transforming growth factor beta receptor 3 [Source:HGNC	ENSG000000 282
hsapiens	Success	TRIM58	5.67396	2.702	OK	-1.07032831;0.0002	0.0131602	tripartite motif containing 58 [Source:HGNC Symbol;Acc	ENSG000000 283
hsapiens	Success	NRIP1	2.82993	1.34826	OK	-1.0696676;0.00035	0.0189337	nuclear receptor interacting protein 1 [Source:HGNC Sy	ENSG000000 284
hsapiens	Success	RNF144A	4.58134	2.18359	OK	-1.0690676;0.0001	0.008095	ring finger protein 144A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000000 285
hsapiens	Success	ZNF441	1.63366	0.778755	OK	-1.0688663;0.0015	0.0417772	zinc finger protein 441 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000000 286
hsapiens	Success	PARP11	3.85315	1.84298	OK	-1.06339979;0.00145	0.0416209	poly(ADP-ribose) polymerase family member 11 [Sou	ENSG000000 287
hsapiens	Success	ZNF780B	2.98955	1.43003	OK	-1.0638829;0.0007	0.0274439	zinc finger protein 780B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC	ENSG000000 288
hsapiens	Success	BANK1	5.08281	2.43135	OK	-1.0635127;0.00055	0.0243646	B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1 [Source:HI	ENSG000000 289

표 22

ENS60000070495	257	cell activation, establishment of localization, cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding							
ENS60000034152	258	cellular response to chemical stimulus, cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding, carbohydrate derivative bin, influenza A							
ENS600000089399	259	cell activation, cell activation involved in i cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000004799	260	cellular response to chemical stimulus, re cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding, carbohydrate derivative binding, ion binding							
ENS600000152969	261	establishment of localization, transport							
ENS600000100505	262	establishment of localization, ecocytosis, cytoplasm, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000047465	263	cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding							
ENS600000148926	264	establishment of localization, secretion, s cytoplasm, intracellular, intracellular part							
ENS600000129534	265	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000170684	266	intracellular, intracellular org, ion binding							
ENS600000159496	267	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000213937	268	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000011150	269								
ENS600000111684	270	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000002349	271	cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding							
ENS600000130598	272	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS60000015453	273	cytokine production, interferon-gamma-π cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000175274	274								
ENS600000135929	275	cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding							
ENS600000082397	276	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000115828	277	cell activation, cell activation involved in i cytoplasm, cytoplasmic part, ilion binding							
ENS600000109466	278	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000271605	279	cell activation, cell activation involved in i cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000129355	280	cytoplasm, cytoplasmic part, intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000118313	281	cell activation, cell activation involved in i intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000069702	282	intracellular, intracellular part, ion binding							
ENS600000162722	283	establishment of localization, regulation i intracellular							
ENS600000180530	284	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000151692	285	cytoplasmic vesicle, membran ion binding							
ENS600000197044	286	intracellular, intracellular org, ion binding							
ENS600000111234	287	establishment of localization, transport							
ENS600000128400	288	intracellular, intracellular organelle, intracellular part							
ENS600000135804	289	cell activation, cytokine production, establishment of localization, leukocyte activation, regulation of cytokine production, regulation of immune system process, secretion, secretion by cell, transport							

표 23

hsapiens	Success	PHF6	2.6214	1.25727	OK	-1.06004300E+0.0005	0.02229633	PHD finger protein 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000290
hsapiens	Success	LTA4H	60.966	126.883	OK	1.05742138E+0.0004	0.0205516	leukotriene A4 hydrolase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000291
hsapiens	Success	PTCH1	1.82742	0.87816	OK	-1.0572525E+0.0003	0.0174902	patched 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9585] ENSG000000292
hsapiens	Success	ZFP3	2.0987	1.01029	OK	-1.0547264E+0.0006	0.025191	ZFP3 zinc finger protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000293
hsapiens	Success	GTF3C3	5.00945	2.41235	OK	-1.0542129E+0.0013	0.0389032	general transcription factor IIIc subunit 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000294
hsapiens	Success	LMAN1	5.28874	2.54897	OK	-1.0530096E+0.00015	0.0107503	lectin, mannose binding 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000295
hsapiens	Success	ZNF37A	1.95764	0.944234	OK	-1.0518991E+0.0006	0.025191	zinc finger protein 37A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000296
hsapiens	Success	RNF10	95.6395	198.206	OK	1.05132214E+0.001	0.0331917	ring finger protein 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000297
hsapiens	Success	LIRC58	2.54168	1.22684	OK	-1.0508332E+0.0006	0.025191	leucine rich repeat containing 58 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000298
hsapiens	Success	TIMM10	29.146	14.0693	OK	-1.0507473E+0.00105	0.03443448	translocase of inner mitochondrial membrane 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000299
hsapiens	Success	PARP15	19.3848	9.37279	OK	-1.0483753E+0.00055	0.0243646	poly(ADP-ribose) polymerase family member 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000300
hsapiens	Success	NCOA7	7.49161	3.62351	OK	-1.0478879E+0.001	0.0331917	nuclear receptor coactivator 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000301
hsapiens	Success	VPS9D1	43.297	89.3827	OK	1.04572855E+0.00075	0.0284141	VPS9 domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000302
hsapiens	Success	ZKSCAN8	4.48581	2.17426	OK	-1.04484440E+0.00075	0.0284141	zinc finger with KRAB and SCAN domains 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000303
hsapiens	Success	AKAP2	2.74664	1.33137	OK	-1.0447562E+0.0005	0.02229633	A-kinase anchoring protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000304
hsapiens	Success	CASP7	6.88222	3.33764	OK	-1.0440456E+0.00035	0.0189337	caspase 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000305
hsapiens	Success	PHF21A	50.5229	104.168	OK	1.04390279E+0.0004	0.0205516	PHD finger protein 21A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000306
hsapiens	Success	ZNF683	7.80505	3.79021	OK	1.0421300E+0.0015	0.0417772	zinc finger protein 683 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000307
hsapiens	Success	GLT1D1	106.483	219.23	OK	1.04182211E+0.0012	0.0372994	glycosyltransferase 1 domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000308
hsapiens	Success	ZNF260	1.51771	0.737412	OK	-1.0413533E+0.0018	0.0468833	zinc finger protein 260 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000309
hsapiens	Success	PLCXD2	1.85444	0.901698	OK	-1.0402673E+0.00155	0.0427466	phosphatidylinositol specific phospholipase C X domain 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000310
hsapiens	Success	ZNF675	3.42305	1.66756	OK	-1.0375436E+0.0018	0.0468833	zinc finger protein 675 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000311
hsapiens	Success	CD84	9.27377	4.51984	OK	-1.0368842E+0.00015	0.0107503	CD84 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000312
hsapiens	Success	ABCG1	5.67942	11.645	OK	1.03589512E+0.00035	0.0189337	ATP binding cassette subfamily G member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000313
hsapiens	Success	CMTR2	5.4673	2.66751	OK	-1.0353348E+0.00065	0.0267905	cap methyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000314
hsapiens	Success	LMNB1	51.4119	105.146	OK	1.03221973E+0.00035	0.0189337	lamin B1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000315
hsapiens	Success	MME	69.105	141.162	OK	1.03048977E+0.0009	0.0313523	membrane metalloendopeptidase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000316
hsapiens	Success	ST3GAL4	41.1696	83.9474	OK	1.02790621E+0.00075	0.0284141	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000317
hsapiens	Success	PIK3C2A	3.72577	1.82828	OK	-1.0270515E+0.0011	0.0352627	phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase catalytic subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000318
hsapiens	Success	ANXA3	82.9477	168.923	OK	1.02609189E+0.00095	0.0321003	annexin A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000319
hsapiens	Success	XPO4	2.32565	1.1428	OK	-1.0250610E+0.00025	0.0157151	exportin 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000320
hsapiens	Success	MS4A1	46.9337	23.0699	OK	-1.0246124E+0.00195	0.0497537	membrane spanning 4-domain A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000321
hsapiens	Success	MFS5D9	4.84709	2.38373	OK	-1.0238980E+0.0003	0.0174902	major facilitator superfamily domain containing 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1;ENSG000000322

卣 24

ENSG0000015831	290	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG0000011144	291	cell activation, cell activation involved in
ENSG00000135320	292	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000138787	293	cytoplasmic vesicle membran ion binding
ENSG00000119041	294	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG0000024655	295	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000075407	296	cytoplasmic vesicle membran ion binding
ENSG00000022340	297	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000163428	298	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000134469	299	establishment of localization, transport
ENSG00000173200	300	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000111312	301	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000075399	302	establishment of localization, transport
ENSG00000115813	303	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000241578	304	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000165806	305	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000133565	306	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000176983	307	cell activation, cell activation involved in
ENSG00000151348	308	intracellular, intracellular part
ENSG00000254004	309	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000140491	310	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000197172	311	regulation of immune system process
ENSG000000066294	312	cell activation, cell activation involved in
ENSG00000180917	313	intracellular, intracellular orgon binding
ENSG00000118913	314	establishment of localization, transport
ENSG00000113368	315	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000139649	316	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000110080	317	cell activation, cell activation involved in
ENSG00000139649	318	cytoplasmic vesicle membran ion binding
ENSG0000011405	319	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000138722	319	establishment of localization, transport
ENSG00000132353	320	cell activation, cell activation involved in
ENSG00000156739	321	intracellular, intracellular organelle, intracellular part
ENSG00000153531	322	cell activation, leukocyte activation
ENSG00000153531	322	establishment of localization, transport

표 25

hsapiens	Success	TSEN34	111.118	225.823	OK	1.02309989	0.0015	0.0417772	tRNA splicing endonuclease subunit 34 [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 323
hsapiens	Success	GRAMD1A	90.4241	183.495	OK	1.02096151	0.0015	0.0417772	GRAM domain containing 1A [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 324
hsapiens	Success	ARMC1	2.94305	1.45402	OK	-1.0172649	0.0014	0.0407049	armadillo repeat containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 325
hsapiens	Success	INPP4B	2.25775	1.11652	OK	-1.0158766	0.001	0.0331917	inositol polyphosphate-4-phosphatase type II B [Source:ENS000000 326
hsapiens	Success	GPRIN3	4.35744	2.15573	OK	-1.0153043	0.0004	0.0205516	GPRIN family member 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:327
hsapiens	Success	NHLRC2	1.9428	0.962269	OK	-1.0136252	0.0008	0.0291314	NHL repeat containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:328
hsapiens	Success	MYBP3	5.20951	10.515	OK	1.01322926	0.0065	0.0267905	myosin binding protein C, cardiac [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 329
hsapiens	Success	HCAR2	123.912	250.074	OK	1.01303916	0.00185	0.0480744	hydroxycarboxylic acid receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 330
hsapiens	Success	CCDC71L	39.9729	80.6453	OK	1.01256821	0.0013	0.0389032	coiled-coil domain containing 71 like [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 331
hsapiens	Success	TXN	124.067	249.923	OK	1.01036424	0.0004	0.0205516	thioredoxin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12435] ENS000000 332
hsapiens	Success	RUBCNL	32.6902	65.7998	OK	1.00922499	0.00125	0.0380135	rubicon like autophagy enhancer [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 333
hsapiens	Success	NLRP6	25.6417	51.5502	OK	1.00748611	0.00115	0.036044	NLR family pyrin domain containing 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 334
hsapiens	Success	PLIN5	27.2057	54.6326	OK	1.00585313	0.0009	0.0313523	perilipin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33196] ENS000000 335
hsapiens	Success	GADD45A	12.3443	24.7726	OK	1.00490026	0.00035	0.0189337	growth arrest and DNA damage inducible alpha [Source:ENS000000 336
hsapiens	Success	CLIC4	3.67604	1.83422	OK	-1.0029857	0.00135	0.0398693	chloride intracellular channel 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:ENS000000 337
hsapiens	Success	MFN2	22.6438	45.3261	OK	1.00128960	0.0009	0.0313523	mitofusin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16877] ENS000000 338

표 26

ENSG000000170892	323			
ENSG000000089351	324			
ENSG000000104442	325	establishment of localization, transport		
ENSG000000109452	326			
ENSG000000185477	327			
ENSG000000196865	328	establishment of localization, exocytosis, regulated exocytosis, secretion, secretion by cell, transport		
ENSG000000134571	329	establishment of localization, transport		
ENSG000000182782	330	establishment of localization, secretion, secretion by cell, transport		
ENSG000000253276	331			
ENSG000000136810	332	establishment of localization, transport		
ENSG000000102445	333			
ENSG000000174885	334	establishment of localization, secretion, transport		
ENSG000000214456	335			
ENSG000000116717	336			
ENSG000000169504	337	establishment of localization, transport		
ENSG000000116688	338	establishment of localization, transport		

표 27

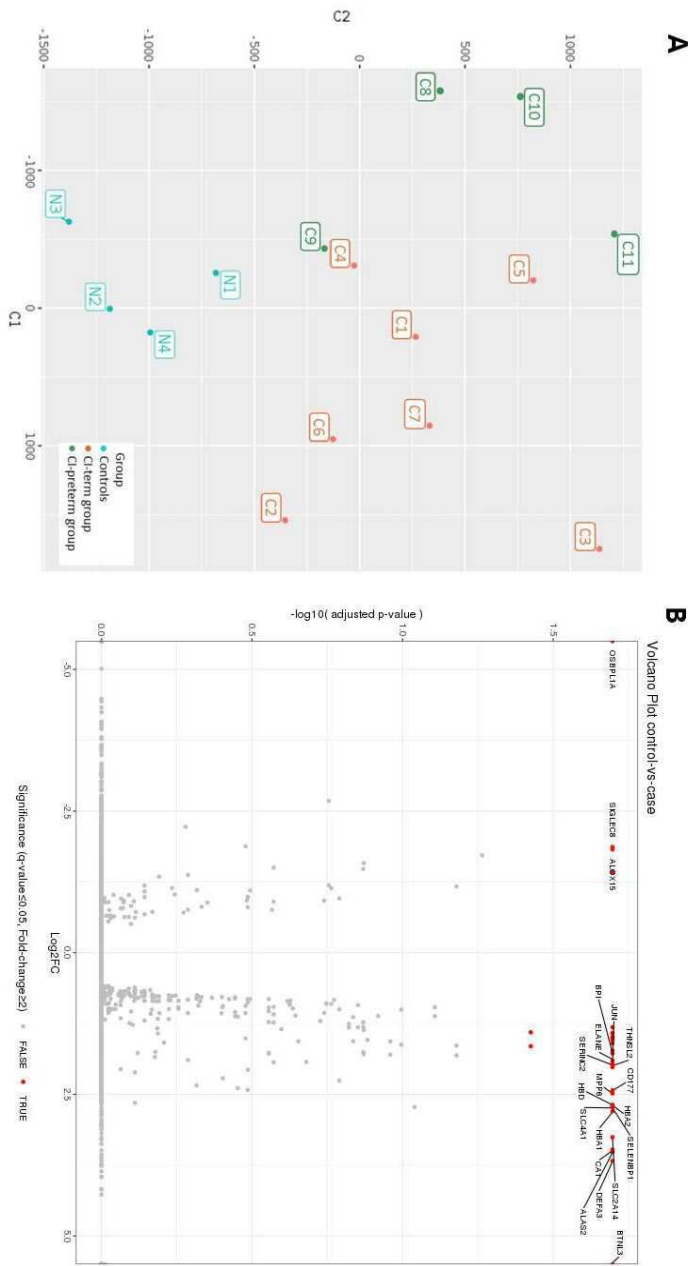
	CI group (n=11)	Controls (n=5)	P value
Maternal age (years)	33.0 (32.0-34.0)	35.0 (32.0-40.0)	0.22
Gestational age at blood collection (weeks)	21.4 (18.5-24.3)	16.4 (15.2-20.4)	0.04
Gestational age at delivery (weeks)	37.5 (25.3-38.0)	38.2 (38.1-39.8)	<0.01
Nulliparous, n (%)	3 (27.3)	2 (40.0)	1.00
Cervical dilation, n (%)			
≥ 3 cm	4 (36.4)	-	
< 3 cm	7 (63.6)	-	

CI: Cervical insufficiency.

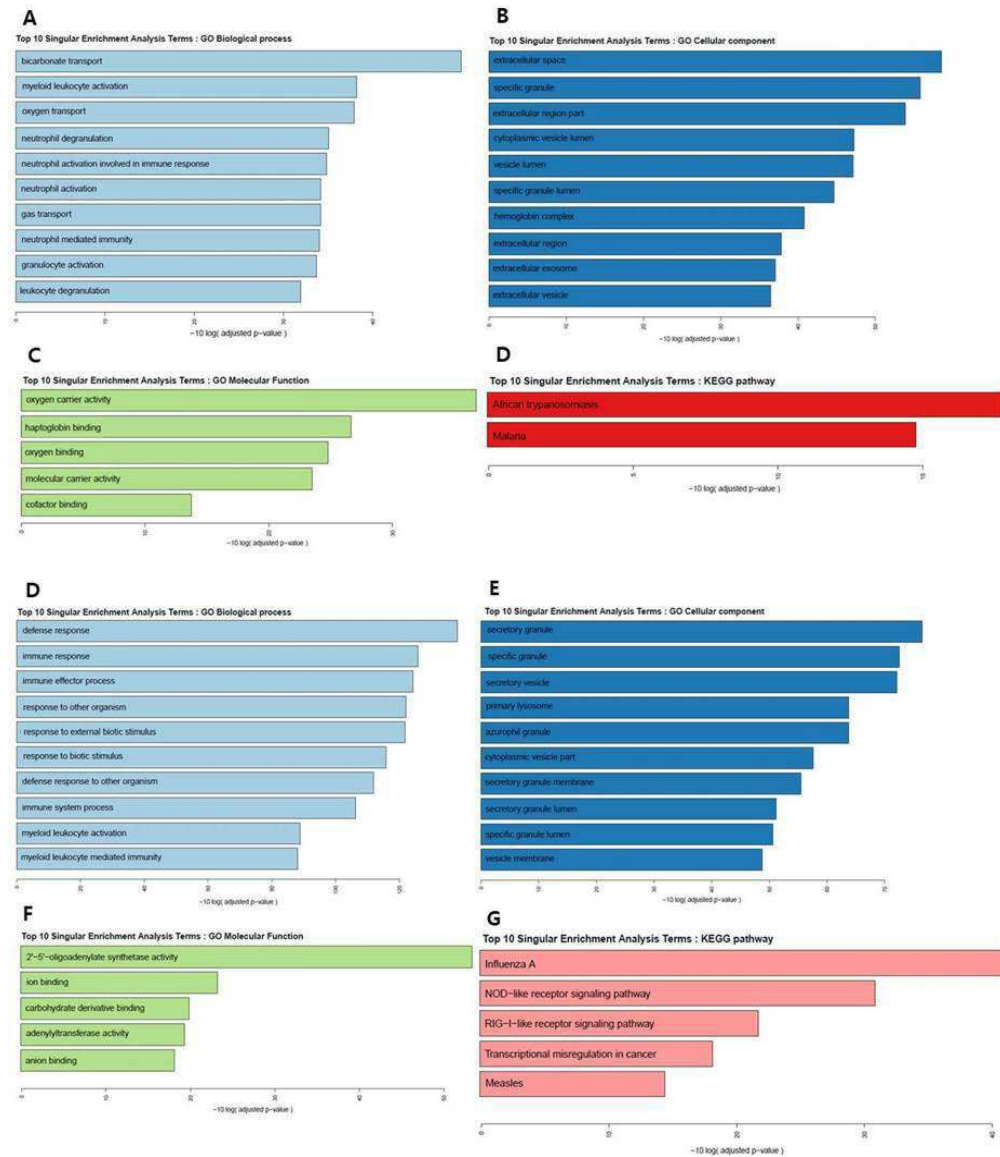
[0110]

도면

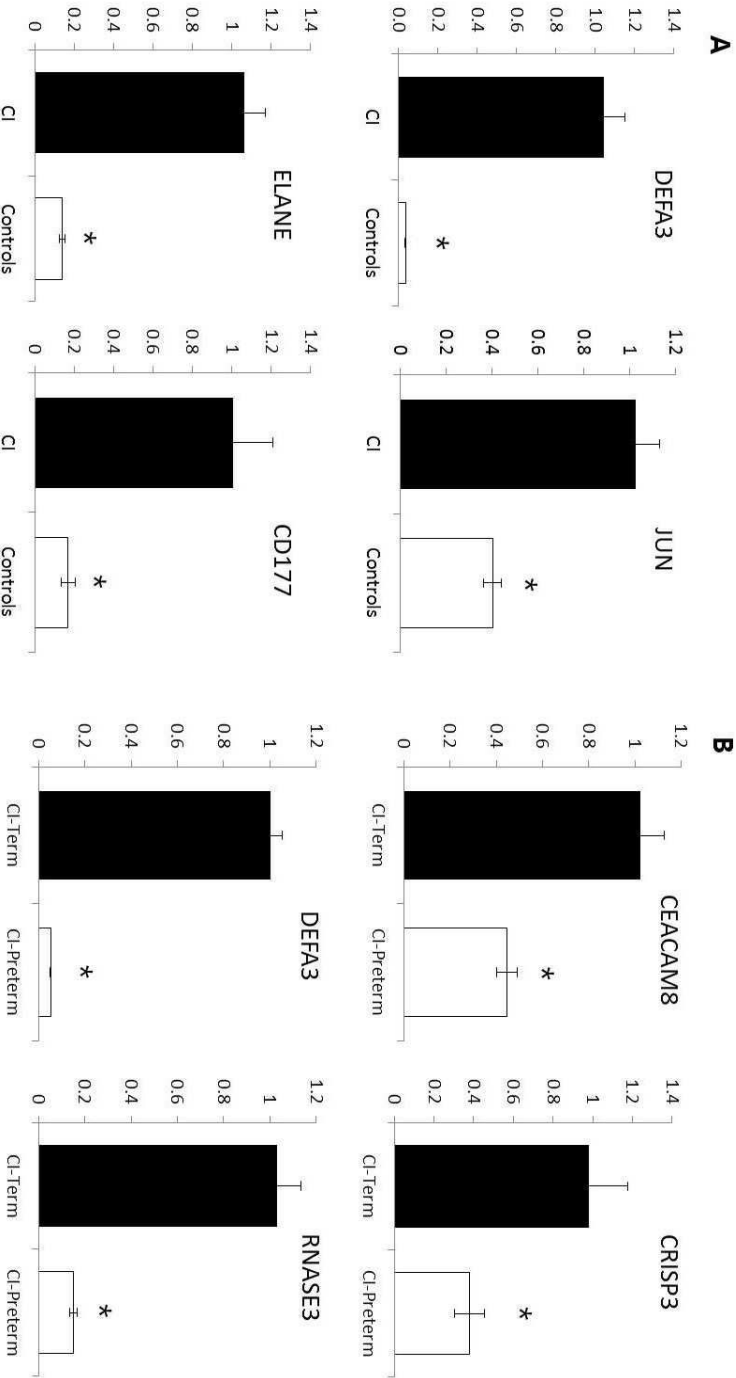
도면1



도면2



도면3



도면4

