(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0132212
(43) 공개일자 2014년11월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2006.01) *C12N 15/11* (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0051450
(22) 출원일자 2013년05월07일
심사청구일자 2013년05월07일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
김영주
서울 양천구 목동서로 38, 120동 902호 (목동, 목동1단지아파트)
박미혜
서울 양천구 목동서로2길 22, 106동 403호 (목동, 한신청구아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
남정길

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **신생아의 출생 체중 예측 방법 및 장치**

(57) 요 약

본 발명은 제대혈에서 특정 유전자를 검출하여 신생아의 출생 체중 및 폰데랄 지수를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것으로, 제대혈 샘플에서 아디포네틴 유전자의 SNP를 결정하고, 결정된 상기 SNP에 따라 출생할 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 예측하되, 상기 SNP는 ADIPOQ rs182052 또는 rs 2241766 다형성에 따른 유전자형인 신생아 출생 사이즈 예측 방법 및 장치를 제공한다.

(72) 발명자

서영주

서울 서초구 서초중앙로2길 21, 더샵 101-1902 (서초동)

조수진

경기 고양시 덕양구 화중로 164, 542동 1201호 (화정동, 은빛마을5단지아파트)

공경애

서울특별시 송파구 잠실본동 올림픽로 12길 45, 503(삼성빌라트)

박은애

서울 양천구 목동서로2길 16, 202호 (목동, 한신빌라트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345176785
부처명	교육과학기술부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	기초연구사업-일반연구자지원사업-기본연구(유형1)
연구과제명	태아프로그래밍 동물모델의 확립과 기전 연구
기 여 율	1/1
주관기관	이화여자대학교
연구기간	2010.05.01 ~ 2013.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

제대혈 샘플에서 아디포네틴 유전자의 SNP를 결정하고, 결정된 상기 SNP에 따라 출생할 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 예측하되,

상기 SNP는 ADIPOQ rs182052 또는 rs 2241766 다형성에 따른 유전자형인 신생아 출생 체중 예측 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 ADIPOQ rs182052 또는 rs 2241766 다형성은 G 대립형질을 포함하는 신생아 출생 체중 예측 방법.

청구항 3

제대혈 샘플을 채취하는 단계;

상기 제대혈 샘플에서 아디포네틱 유전자의 SNP 결정하는 단계, 및

상기 단계에서 결정된 상기 SNP에 따라 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 예측하는 단계를 포함하고,

상기 SNP는 ADIPOQ rs182052 또는 rs2241766을 포함하는 신생아 출생 체중 예측 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 예측하는 단계는,

상기 ADIPOQ rs182052 또는 rs2241766에서 G 대립 형질을 검출하는 단계, 및

상기 검출 단계에서 G 대립형질을 검출한 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 50 백분위수 이상으로 판단하는 단계를 포함하는 신생아 출생 체중 예측 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 판단하는 단계는 상기 검출 단계에서 G 대립형질을 검출한 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 90 백분위수 이상으로 판단하는 신생아 출생 체중 예측 방법.

청구항 6

제대혈로부터 DNA 샘플 수집 수단; 및

상기 DNA 샘플에서 ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 증폭할 수 있는 프라이머; 및

상기 ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위에서 G 대립형질을 검출하는 검출수단을 포함하는 신생아 출생 체중 예측 장치.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 검출 수단이 G 대립 형질을 검출하는 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수가 50 백분위수 이상으로 판단하는 판단 수단을 추가로 포함하는 신생아 출생 체중 예측 장치.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 판단 수단은 상기 검출 수단이 G 대립 형질을 검출하는 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중

또는 출생 시 폰데랄 지수가 90 백분위수 이상으로 판단하는 신생아 출생 체중 예측 장치.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 제대혈의 아디포넥틴 유전자를 이용하여 신생아의 출생 체중을 예측하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아디포넥틴(Adiponectin)은 지방세포에서 분비되는 244개의 아미노산으로 구성된 30 kDa의 단백질로 아디포넥틴 encoding gene은 염색체 3q27에 위치한다. 아디포넥틴은 대사작용으로 항죽상경화 효과(Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H,Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999;100:2473-6.)와 대식세포의 포식 작용 억제 및 TNF-α의 생산 감소 등을 통한 항염증 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 2000;96:1723-323).

[0003] 한편, 아디포넥틴은 지방 세포에서 분비되는 다른 adipocytokine 들인 leptin, TNF-α, IL-6 와는 다르게 비만한 성인에서 낮은 혈중 농도를 보이는데Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79-83.) 체중 감량 시에는 혈중 농도가 증가하여 지방 질량과는 네가티브 피드백 관계를 갖는다고 한다.

[0004] 또, 정상 또는 비만한 쥐에서 아디포넥틴을 투여하면 당내성과 인슐린 감수성이 호전된다는 보고와 제 2형 당뇨병 성인의 경우 아디포넥틴 혈중 농도가 낮은데 아디포넥틴을 투여하면 혈당이 떨어지고 인슐린에 대한 감수성이 증가한다는 보고가 있다. 그러므로, 아디포넥틴은 인슐린 감수성의 중요한 조절 인자의 하나라고 할 수 있다.

[0005] 아디포넥틴에 영향을 미치는 유전자의 동정은 체질량지수 및 비만의 후유증에 영향을 미치는 유전자를 이해하는 데에 도움이 될 수 있다. 아디포넥틴은 몇가지 형태로 순환하며, 원칙적으로 저분자량의 헥사머(~180 kDa) 및 고분자량의 멀티머(~360 kDa)의 형태이다. 최근 몇몇 연구는 흡연자들에서 저아디포넥틴혈증이 발견됨을 보고하였다.

[0006] 최근에, 전장 유전체 연구(genome-wide association study)에서 Ling 등(2009)은 CDH13 내의 일부 SNP가 아디포넥틴의 발현량과 4번째로 강력한 연관($p < 2 \times 10^{-5}$)을 가진다고 보고하였다. 최근의 다른 두 유전자범위 연관 연구를 통해 CDH 13 내의 SNP들이 이완기 혈압($p < 5.55 \times 10-5$) 및 전립선 암($p < 5 \times 10-5$)과 연관되어 있음이 보고되었다. Hug 등은 2005년에 육량체(hexameric) 아디포넥틴 및 고분자량 아디포넥틴의 수용체로서 T-카드헤린을 동정하였으나, 삼량체(trimeric) 또는 구형의 아디포넥틴의 수용체는 밝혀내지 못했다. 진핵생물에서 발현되는 아디포넥틴만이 T-카드헤린과 결합하며, 이는 아디포넥틴의 번역후 변형(post-translational modification)이 결합에 중요한 영향을 미침을 시사한다. T-카드헤린은 내피세포 및 평활근 세포(smooth muscle cell)에서 발현되어 아디포넥틴과 상호작용을 한다. T-카드헤린은 glycosyl phosphatidyl inositol-고정 세포외 단백질이기 때문에, 아디포넥틴이 대사신호를 전송하는데 있어 co-receptor로 작용할 수도 있다.

[0007] 최근에, Herbbard 등(2008)은 T-카드헤린의 종양 혈관신생 촉진에 대해 역할을 제시함으로서 혈관-T-카드헤린-아디포넥틴 결합이 유방암에서의 종양세포와 stromal compartment 간의 분자 교차교감에 기여할 것이라는 가능성을 높였다.

[0008] CDH13 유전자를 통한 대부분의 암 연구가 CDH13 내의 개개의 SNP가 아닌 메틸레이션을 통한 유전자 발현 자체의 억제에 초점이 맞추어져 있다. 최근의 연구를 통해, James 등(2006)은 CDH13 내에서의 대립형질-특이적 메틸레이션 패턴을 발견하였다.

[0009] 몇몇 다른 연구들은 혈청 아디포넥틴 발현량이 특정형태의 암과 관련되어 있다고 보고하였다.

[0010] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문

헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 대한민국 공개 특허 제10-2011-0085436호

비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alokail, M. S., Alkharfy, K. M., & Hussain, T. (2011). Adiponectin gene variants and the risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. Molecular Biology Reports, 38(6), 3703-3708.

(비특허문헌 0002) Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. Bioinformatics, 21(2), 263-265.

(비특허문헌 0003) Bostrom, M. A., Freedman, B. I., Langefeld, C. D., Liu, L., Hicks, P. J., & Bowden, D. W. (2009). Association of adiponectin gene polymorphisms with type 2 diabetes in an African American population enriched for nephropathy. Diabetes, 58(2), 499-504.

(비특허문헌 0004) Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2010). The role of adipocytokines in fetal growth. Annals of the New York Academy of Sciences, 1205(1), 82-87.

(비특허문헌 0005) Bueno, A. C., Espineira, A. R., Fernandes-Rosa, F. L., de Souza, R. M., de Castro, M., Moreira, A. C., Bettiol, H., Barbieri, M. A., & Antonini, S. R. (2010). Adiponectin: serum levels, promoter polymorphism, and associations with birth size and cardiometabolic outcome in young adults born large for gestational age. European Journal of Endocrinology, 162(1), 53-60.

(비특허문헌 0006) Chung, H. K., Chae, J. S., Hyun, Y. J., Paik, J. K., Kim, J. Y., Jang, Y., Kwon, H. M., Song, Y. D., Lee, H. C., & Lee, J. H. (2009). Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin level and insulin resistance index in response to dietary intervention in overweight-obese patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care, 32(4), 552-558.

(비특허문헌 0007) Inami, I., Okada, T., Fujita, H., Makimoto, M., Hosono, S., Minato, M., Takahashi, S., Harada, K., & Yamamoto, T. (2007). Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. Pediatric Research, 61(5 Pt 1), 604-606.

(비특허문헌 0008) Jang, Y., Chae, J. S., Koh, S. J., Hyun, Y. J., Kim, J. Y., Jeong, Y. J., Park, S., Ahn, C. M., & Lee, J. H. (2008). The influence of the adiponectin gene on adiponectin concentrations and parameters of metabolic syndrome in non-diabetic Korean women. Clinica Chimica Acta, 391(1-2), 85-90.

(비특허문헌 0009) Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Czernichow, P., & Levy-Marchal, C. (2006). Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. International Journal of Obesity, 30(1), 83-87.

(비특허문헌 0010) Kamoda, T., Saitoh, H., Saito, M., Sugiura, M., Matsui, A. (2004). Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. Pediatric Research, 56(5), 690-693.

(비특허문헌 0011) Kiess, W., Petzold, S., 등 (2008). Adipocytes and adipose tissue. Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism, 22(1), 135-153.

(비특허문헌 0012) Kim, S. H., Kang, E. S., Hur, K. Y., Lee, H. J., Han, S. J., Kwak, J. Y., Nam, C. M., Ahn, C. W., Cha, B. S., & Lee, H. C. (2008). Adiponectin gene polymorphism 45T>G is associated

with carotid artery plaques in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism: Clinical and Experimental, 57(2), 274-279.

(비특허문헌 0013) Kotani, Y., Yokota, I., Kitamura, S., Matsuda, J., Naito, E., & Kuroda, Y. (2004). Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. Clinical Endocrinology, 61(4), 418-423.

(비특허문헌 0014) Lu, J. Y., Huang, K. C., Chang, L. C., Huang, Y. S., Chi, Y. C., Su, T. C., Chen, C. L., & Yang, W. S. (2008). Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. Journal of Biomedical Science, 15(5), 565-576.

(비특허문헌 0015) Mantzoros, C., Petridou, E., Alexe, D. M., Skalkidou, A., Dessypris, N., Papathoma, E., Salvanos, H., Shetty, G., Gavrila, A., Kedikoglou, S., Chrousos, G., & Trichopoulos, D. (2004). Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. European Journal of Endocrinology, 151(6), 741-746.

(비특허문헌 0016) Melistas, L., Mantzoros, C. S., Kontogianni, M., Antonopoulou, S., Ordovas, J. M., & Yiannakouris, N. (2009). Association of the +45T>G and +276G>T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women. European Journal of Endocrinology, 161(6), 845-852.

(비특허문헌 0017) Nathanielsz, P. W. (1999). Heart disease, obesity and diabetes. In P. W. Nathanielsz (Ed.), Life in the womb: the origin of health and disease (pp. 137-163). Ithaca, New York: Promethean Press.

(비특허문헌 0018) Ong, K. L., Li, M., Tso, A. W., Xu, A., Cherny, S. S., Sham, P. C., Tse, H. F., Lam, T. H., Cheung, B. M., & Lam, K. S. (2010). Association of genetic variants in the adiponectin gene with adiponectin level and hypertension in Hong Kong Chinese. European Journal of Endocrinology, 163(2), 251-257.

(비특허문헌 0019) Qiao, L., Maclean, P. S., Schaack, J., Orlicky, D. J., Darimont, C., Pagliassotti, M., Friedman, J. E., & Shao, J. (2005). C/EBPalpha regulates human adiponectin gene transcription through an intronic enhancer. Diabetes, 54(6), 1744-1754.

(비특허문헌 0020) Rasouli, N., & Kern, P. A. (2008). Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93(11 Supplement 1), s64-s73.

(비특허문헌 0021) Richardson, D. K., Schneider, J., Fourcaudot, M. J., Rodriguez, L. M., Arya, R., Dyer, T. D., Almasy, L., Blangero, J., Stern, M. P., Defronzo, R. A., Duggirala, R., & Jenkinson, C. P. (2006). Association between variants in the genes for adiponectin and its receptors with insulin resistance syndrome (IRS)-related phenotypes in Mexican Americans. Diabetologia, 49(10), 2317-2328.

(비특허문헌 0022) Siitonen, N., Pulkkinen, L., Lindstrom, J., Kolehmainen, M., Eriksson, J. G., Venojarvi, M., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Tuomilehto, J., & Uusitupa, M. (2011). Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. BMC Medical Genetics, 12, 5.

(비특허문헌 0023) Stephens, M., Smith, N. J., & Donnelly, P. (2001). A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. American journal of human genetics, 68(4), 978-989.

(비특허문헌 0024) Wang, J., Wang, S. H., Shang, L. X., Dong, X., Wang, X., Zhang, F., Wu, N., Xu, L. M., & Ye, Y. Y. (2010). Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical and maternal serum with fetal macrosomia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 36(3), 533-537.

(비특허문헌 0025) Wassel, C. L., Pankow, J. S., Jacobs, D. R., Jr., Steffes, M. W., Li, N., & Schreiner, P. J. (2010). Variants in the adiponectin gene and serum adiponectin: the Coronary Artery Development in Young Adults (CARDIA) Study. Obesity (Silver Spring), 18(12), 2333-2338.

(비특허문헌 0026) Woo, J. G., Dolan, L. M., Deka, R., Kaushal, R. D., Shen, Y., Pal, P., Daniels, S.

R., & Martin, L. J. (2006). Interactions between noncontiguous haplotypes in the adiponectin gene ACDC are associated with plasma adiponectin. Diabetes, 55(2), 523-529.

(비특허문헌 0027) Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2008). Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. International Journal of Obesity, 32 Suppl 7, S13-18.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 제대혈에서 특정 유전자를 검출하여 신생아의 출생 체중 및 폰데랄 지수를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 실시예에 따르면, 제대혈 샘플에서 아디포네틴 유전자의 SNP를 결정하고, 결정된 상기 SNP에 따라 출생할 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 예측하되, 상기 SNP는 ADIPOQ rs182052 또는 rs 2241766 다형성에 따른 유전자형인 신생아 출생 사이즈 예측 방법을 제공한다.

[0015] 상기 ADIPOQ rs182052 또는 rs 2241766 다형성은 G 대립형질을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0016] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 제대혈 샘플을 채취하는 단계; 상기 제대혈 샘플에서 아디포네틱 유전자의 SNP 결정하는 단계, 및 상기 단계에서 결정된 상기 SNP에 따라 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 예측하는 단계를 포함하고, 상기 SNP는 ADIPOQ rs182052 또는 rs2241766을 포함하는 신생아 출생 사이즈 예측 방법을 제공한다.

[0017] 상기 예측하는 단계는, 상기 ADIPOQ rs182052 또는 rs2241766에서 G 대립 형질을 검출하는 단계, 및 상기 검출 단계에서 G 대립형질을 검출한 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 50 백분위수 이상으로 판단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하고, 바람직하게, 상기 판단하는 단계는, 상기 검출 단계에서 G 대립형질을 검출한 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수를 90 백분위수 이상으로 판단한다.

[0018] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 제대혈로부터 DNA 샘플 수집 수단; 및 상기 DNA 샘플에서 ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 증폭할 수 있는 프라이머; 및 상기 ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위에서 G 대립형질을 검출하는 검출수단을 포함하는 신생아 출생 사이즈 예측 장치를 제공한다.

[0019] 바람직하게, 상기 신생아 출생 사이즈 예측 장치는 상기 검출 수단이 G 대립 형질을 검출하는 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수가 50 백분위수 이상으로 판단하는 판단 수단을 추가로 포함하고, 더욱 바람직하게, 상기 판단 수단은 상기 검출 수단이 G 대립 형질을 검출하는 경우, 상기 제대혈 수집 대상 신생아의 출생 체중 또는 출생 시 폰데랄 지수가 90 백분위수 이상으로 판단한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 신생아 출생 사이즈 예측 방법 및 장치는, 제대혈에서 아디포넥틴 유전자를 분리 증폭하고 ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위에서 G 대립형질을 검출하여 출생하는 신생아의 체중 및 폰데랄 지수를 예측할 수 있도록 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명에 따른 신생아 출생 체중 예측 방법은 다음과 같다. 먼저 제대혈 샘플을 채취하고, 채취한 샘플에서 서열목록의 서열번호 1, 4의 염기 서열을 가진 아디포넥틴 유전자를 분리 증폭하고, ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위를 지노타이핑하고, PCR(polymerase chain reaction)을 실행한다. 그리고, 형광 발광을 측정하여 시퀀스를 검출한다. ADIPOQ 유전자형의 rs182052 다형성 부위 또는 rs2241766 다형성 부위에 G 대립형질이 검출되면 신생아의 출생 체중 및 폰데랄 지수가 설정 백분위 이상이 될

것이라 예측한다.

[0022] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0023] 실시예

[0024] 연구대상 및 자료 수집 절차

[0025] 건강한 신생아를 대상으로 신생아 성별, 출산시 체중, 출산시 신장, 및 산모 임신 연령을 진료 기록으로부터 얻는다. 산모가 고혈압, 진성 당뇨 또는 태아의 성장을 방해하는 질병을 가지고 있거나 태아 성장과 연관되는 약품을 복용하였거나 선천적으로 비정상일 경우의 신생아는 제외하는 것이 바람직하다.

[0026] 폰데랄 지수(Ponderal index)(kg/m^3)는 체중을 신장의 세제곱으로 나누어 계산한다. 제대혈 샘플은 출산 후 즉시 채취하고, 정제되어 분석될 때까지 -70℃에서 저장한다.

[0027] 유전자형 분석

[0028] 제대혈 샘플에서 아포네틱 유전자의 4개의 SNP를 선택한다. 선택된 SNP는 당뇨와 같은 대사 결과 및 아포네틱 레벨과 연관된다고 보고될 뿐만 아니라, 한국에서 20% 이상의 마이너 대립형질 빈도를 갖는 다형성이 되는 것이다.

[0029] DNA는 DNeasy Blood & Tissue Kit(독일,Qiagen사제)를 사용하여 전체 혈액으로부터 추출된 후, ADIPOQ의 유전자형(rs182052, rs2241766, rs1501299, rs266729)은 TaqMan fluorogenic 5' 뉴클리아제 분석(미국, ABI)을 사용하여 스크리닝된다. rs2241766의 TaqMan probe는 서열번호 2,3과 같고, rs182052의 TaqMan probe는 서열번호 5,6과 같다.

[0030] PCR(polymerase chain reaction)의 최종 부피는 5㎕이고, 10ng의 게놈 DNA, 2.5㎕ TaqMan Universal PCR Master Mix와, 0.13㎕의 40X Assay Mix을 포함한다. 열공정은 다음과 같다. 우라실 N-글리코실라아제를 활성화시키고 오염 방지를 위해 50℃에서 2분간, DNA 폴리머라아제를 활성화시키기 위하여 95℃에서 10분간 가열한 다음 95℃에서 15초간 처리하고 60℃에서 1분 처리하는 사이클을 45회 반복한다. 본 실시예에서 PCR은 Dual 384-Well GeneAmp PCR System 9700 (ABI, Foster City, CA, USA)에 의해 384-웰 플레이트 사용하여 수행하고, 형광 판독은 ABI PRISM 7900 HT 시퀀스 검출 시스템(ABI, Foster City, CA, USA)을 이용하여 수행한다.

[0031] 통계적 분석

[0032] Hardy-Weinberg 균형을 가진 각 다형성의 유전자형 빈도의 정도는 χ^2 테스트로 분석한다. 결과는 연속 변수에 대한 중간 및 표준 분산으로 표현되고 카테고리 변수에 대해서는 빈도와 퍼센트로 표현한다.

[0033] 각 다형성과 출생 사이즈 사이의 일반적인 연관은 성별, 임신 연령, 출생 순서에 대하여 조정된 일반 리니어 모델을 사용하여 분석한다. 일반 연관 테스트가 유의미할 경우, 이들 연관을 우성, 열성, 그리고 부가 유전 모델로 추가로 테스트한다. 우성 유전자 모델은 하나 이상의 다형성 대립형질(allele)을 가진 신생아를 동형 접합 야생형(wild-type) 대립형질을 가진 신생아에 비교한다(Aa 및 AA 대 aa). 열성 유전자 모델은 동형 접합 변이 대립형질을 가진 신생아를 하나 이상의 야생형 대립형질을 가진 신생아에 비교한다(AA 대 Aa 또는 aa). 부가 유전 모델은 이들 유전자형 가운데 출생 크기에 선형 비례가 있다고 추정한다. 각 SNP에 대한 3가지 유전자 모델에 대한 복수의 테스트는 Bonferroni 수정으로 조정된다(p값에 3을 곱한다).

[0034] 또한, 본 실시예에서는 신생아를 성별 퍼센트에 따라 3 그룹으로 나누었다(<10 퍼센트는 더 작은 출생 사이즈, >90 퍼센트는 더 큰 출생 사이즈, 그리고, 10-90 퍼센트). 신장의 분류점(10번째 및 90번째 퍼센트)은 남아는 49.0 cm와 53.0cm이고, 여아는 48.0cm와 52.0cm이다. 출생 몸무게의 경우, 남아는 2,940g와 3,840g이고, 여아는 2,750g과 3,730g이다. 폰데랄 지수(ponderal index)의 경우, 남아는 24.0 kg/m^3 과 29.4 kg/m^3 이고, 여아는 24.2 kg/m^3 과 29.8 kg/m^3 이다.

[0035] 각 SNP 사이의 Pairwise 연쇄 불균형은 Haploview를 사용하여 예측하였다. 일배체형 재구축 분석에 PHASE를 사용하였다. 일반 리니어 모델을 실행하고 일배체형에 대한 다항식 논리 회귀 분석을 수행하였다. 본 실시예에서는 모든 분석에서 성별, 출산 연령, 신생아의 출생 순서가 변수로서 조절되었다. 모든 통계적 분석은 SAS 패키지(버전 9.2, SAS institute, Cary, NC)를 사용하여 수행하였다.

[0036] 결과

[0037] 다음은 237명의 건강한 만기 출생한 신생아를 대상으로한 상기 실험의 결과이다.

[0038] 4개의 SNP의 유전자형 분산과 유전자형 분석(genotyping)에 대한 성공율이 표 1에 도시된다. 유전자형 분산은 χ^2 테스트를 사용하는 Hardy-Weinberg 균형내의 개체군에 대하여 기대되는 것과 다르지 않다. 개체군 내의 rs266729 및 rs182052 (D' = 1, R^2 = 0.349)와 rs2241766 및 rs1501299(D'= 1, R^2 = 0.183) 다형성 사이에는 현저한 연관 불균형이 있다. 개체군 내에서, rs266729/rs182052에 대한 주요 일배체형(haplotype)은 C/G (53.6%), C/A (23.2%), 및 G/A (23.2%) 타입이고, rs2241766/rs1501299 에 대한 주요 일배체형은 T/G (39.8%), G/G (32.4%), 및 T/T (27.8%) 이다. rs266729/rs182052 일배체형 중 C/A의 동형 접합 일배체형(CA/CA)은 6.8%이고, 이형 접합 일배체형(CA/X)은 29.5%이고, C/A 없는 일배체형(X/X)은 63.7%이다. rs2241766/rs1501299 일배체형 중, T/G 의 일배체형은, 각각 동형 접합(TG/TG)이 15.6%, 이형 접합(TG/X)이 43.5%, 비T/G 일배체형(X/X)가 41.4%이다.

표 1

[0039]

SNP rs 번호 (위치)	Location	유전자형분석 성공율	유전자형	N (%)	주대립형질 빈도	H.W. *P* 값
rs182052	인트론1	98.3%	GG	68 (29.2)	0.528	0.43
(-10,066)			GA	110 (47.2)		
			AA	55 (23.6)		
rs2241766	엑손1	94.5%	TT	100 (44.6)	0.679	0.35
(+45)			TG	104 (46.4)		
			GG	20 (8.9)		
rs1501299	인트론2	96.2%	GG	123 (53.9)	0.728	0.47
(+276)			GT	86 (37.7)		
			TT	19 (8.3)		
rs 266729	프로모터	98.3%	CC	133 (57.1)	0.758	0.80
(-11,377)			CG	87 (37.3)		
			GG	13 (5.6)		

[0040] 대상의 특징이 표 2에 제시된다. 237명의 신생아 중 114명은 남아(48.1%)이고, 123명은 여아(51.9%)이다. 43%는 첫째이고, 29%는 제왕절개로 출산하였다. 임신 기간은 37.1주 에서 41.6주로 평균 39.4주이다. 출생 신장과 체중의 평균 및 표준 분산값은 49.9±1.6cm, 3,291±351 g이다. 4명의 신생아가 4kg 이상이었고, 2.5kg 이하의 신생아는 없었다.

표 2

	N (%)	평균(SD)	범위
성별			
남	114 (48.1)		
여	123 (51.9)		
출생 순서			
첫째	102 (43.0)		
둘째 또는 그 이후	135 (57.0)		
출산 타입			
자연분만	168 (70.9)		
제왕절개	69 (29.1)		
회임 기간(week)		39.4 (1.0)	37.1–41.6
출생 신장 (cm)		49.9 (1.6)	46.0–54.0
출생 체중 (g)		3,291 (351)	2,520–4,240
거대아 (>4 kg)	4 (1.7)		
출생 폰데랄 지수 (kg/m^3)		26.5 (2.2)	21.0–39.0

[0041]

[0042] 각 SNP와 출생 사이즈 사이의 관계가 도 3에 제시된다. 두 아디포넥틴 SNP(rs182052 및 rs2241766)가 출생 시 체중 및 폰데랄 지수(ponderal index)와 유의미하게 연관된다. rs182052의 공통 G 대립형질에 대한 신생아의 동형접합은 A 대립형질보다 출생 체중이 더 크고(GG: 3,393±387 g, GA: 3,241±27 g, AA: 3,278±36 g, 우성 유전 모델에서 P=0.061), 폰데랄 지수가 더 높다(GG: 27.1±2.6 kg/m^3, GA: 26.5±2.0 kg/m^3, AA: 26.0±1.9 kg/m^3, 부가 모델에서 P=0.028). rs2241766의 변수 G 대립형질 또한 더 큰 출생 체중과 연관된다(TT: 3,257±359 g, TG: 3,294±317 g, GG: 3,513±421 g, 열성 모델에서 P=0.016, 부가 모델에서 P=0.059). 본 실시예에서 어떤 아디포넥틴 SNP도 출생 신장과는 유의미하게 연관되지 않았다.

표 3

		신장 (cm)		체중 (g)		폰데랄 지수 (kg/m^3)	
SNP	Genotype	평균(SD)	P	평균(SD)	P	평균(SD)	P
rs 182052	GG (n=68)	50.0 (1.6)	0.12	3,393 (387)	0.043	27.1 (2.6)	0.034
	GA (n=110)	49.6 (1.6)		3,241 (327)	0.043[D]	26.5 (2.0)	0.028[A]
	AA (n=55)	50.1 (1.7)		3,278 (336)		26.0 (1.9)	
rs 2241766	TT (n=100)	49.8 (1.7)	0.60	3,257 (359)	0.016	26.4 (2.1)	0.07
	TG (n=104)	49.9 (1.5)		3,294 (317)	0.059[A]	26.5 (2.2)	
	GG (n=20)	50.3 (1.6)		3,513 (421)	0.016[R]	27.6 (2.8)	
rs 1501299	GG (n=123)	49.7 (1.6)	0.51	3,281 (385)	0.92	26.7 (2.2)	0.48
	GT (n=86)	50.1 (1.6)		3,312 (304)		26.3 (2.3)	
	TT (n=19)	49.6 (1.7)		3,275 (325)		26.8 (1.7)	
rs 266729	CC (n=133)	49.8 (1.5)	0.39	3,309 (359)	0.06	26.7 (2.4)	0.24
	CG (n=87)	49.8 (1.7)		3,238 (341)		26.2 (2.0)	
	GG (n=13)	50.2 (1.5)		3,406 (334)		26.8 (1.6)	

[0043]

[0044] 다항 로지스틱 회귀 분석에서, ADIPOQ rs182052의 변수 A 대립형질은 90 백분위 수 이상의 큰 출생 체중에 대하

여 현저하게 더 낮은 교차비(odds ratio)를 보여주고(표 4, 우성 유전 모델에서 OR 0.36, 95% CI 0.15-0.89), 공통 G 대립형질에 관하여 90 백분위수 이상의 높은 폰데랄 지수에 대하여 현저하게 낮은 교차비를 보여준다(우성 모델에서, OR 0.42, 95% CI 0.17-1.01, P=0.052). 다시 말해, GA 또는 AA 유전자형에 비해, rs182052의 공통 G 대립형질에 대한 신생아의 동형 접합은 90 백분위 이상의 큰 출생 체중과 현저하게 연관을 가지고(OR 2.75, 95% CI 1.13-6.70), 90 백분위 이상의 높은 폰데랄 지수와 거의 현저한 연관을 갖는다(OR 2.40, 95% CI 0.99-5.79). rs2241766의 변수 G 대립형질에 대한 동형 접합은 90 백분위 이상 크게 출생 체중과 현저한 연관을 갖는다(열성 모델에서 OR 5.15, 95% CI 1.66-15.99).

표 4

	Genotype	Birth size (%)			OR** (95% CI) for larger size (>90p*)		OR** (95% CI) for smaller size (<10p*)	
		>90p*	10-90p*	<10p*	우성모델	열성모델	우성모델	열성모델
출생 신장								
rs182052	GG	17.6	75.0	7.4	0.36 (0.15-0.89)†	0.71 (0.23-2.23)	1.29 (0.45-3.74)	1.34 (0.51-3.52)
	GA	6.4	83.6	10.0				
	AA	7.3	80.0	12.7				
rs2241766	TT	10.0	77.0	13.0	0.96 (0.40-2.34)	5.15 (1.66-15.99)	0.45 (0.18-1.17)	0.61 (0.07-5.11)
	TG	6.7	86.5	6.7				
	GG	30.0	65.0	5.0				
rs1501299	GG	11.4	78.9	9.8	0.61 (0.24-1.54)	1.06 (0.22-5.17)	1.02 (0.41-2.54)	1.17 (0.24-5.77)
	GT	7.0	83.7	9.3				
	TT	10.5	78.9	10.5				
rs 266729	CC	11.3	79.7	9.0	0.67 (0.27-1.67)	1.60 (0.33-7.87)	1.58 (0.65-3.82)	-
	CG	6.9	79.3	13.8				
	GG	15.4	84.6	0.0				
폰데랄 지수								
rs182052	GG	16.2	76.5	7.4	0.42 (0.17-1.01)‡	0.67 (0.22-2.09)	1.26 (0.44-3.61)	1.18 (0.43-3.21)
	GA	7.3	82.7	10.0				
	AA	7.3	81.8	10.9				
rs 2241766	TT	8.0	82.0	10	1.49 (0.59-3.73)	1.65 (0.44-6.28)	1.02 (0.42-2.50)	0.49 (0.06-3.89)
	TG	10.6	78.8	10.6				
	GG	15.0	80.0	5.0				
rs 1501299	GG	10.6	82.9	6.5	0.96 (0.40-2.30)	0.93 (0.20-4.43)	2.23 (0.89-5.62)	-
	GT	9.3	74.4	16.3				
	TT	10.5	89.5	0.0				
rs 266729	CC	12.0	78.9	9.0	0.55 (0.21-1.40)	0.68 (0.08-5.45)	1.08 (0.44-2.64)	-
	CG	6.9	81.6	11.5				
	GG	7.7	92.3	0.0				

[0045]

[0046] 우성 모델: 동형 접합 야생형 대립형질(Aa와 AA 대 aa) 대 하나 이상의 다형성 대립형질; 열성 모델: 하나 이상의 야생형 대립형질(AA 대 Aa 또는 aa)대 동형 접합체 변이 대립형질.

[0047] p*: 성별 퍼센티지; OR**: 성별, 임신 연령, 출생 순서에 대한 조정을 포함하는 다항 로지스틱 회귀 분석에서 더 크거나 더 작은 출생 사이즈에 대한 야생형 대립형질에 관한 변수 대립형질의 교차비; †: 변수 A 대립형질에 비해 큰 출생 체중(>90p)에 대한 공통 G 대립형질의 OR 2.75%(95% CI 1.13-6.70). ‡: 더 높은 폰데랄 지수

에 대한 공통 G 대립형질의 OR 2.401(95% CI 0.99-5.79).

[0048] 일배체형 분석에서, rs266729/rs182052 일배체형의 C/A 일배체형은 출생 체중과 현저하게 연관된다. C/A 일배체형을 갖는 신생아는 낮은 출생 체중을 가지고(C/A 유: 3,225±305 g, C/A 무: 3,328-371 g, p=0.048)) 더 낮은 폰데랄 지수를 갖는다(C/A 유: 26.0±3.0 kg/m^3, C/A 무:: 26.8±2.2 kg/m^3, p=0.014). C/A 일배체형의 존재는 C/A 일배체형이 없는 것에 비해 90 백분위 이상 더 큰 출생 체중에 대하여 현저하게 더 낮은 교차비를 보여준다(OR 0.26, 95%, CI 0.07-0.92) . 다른 일배체형은 출생 사이즈와 현저한 연관을 보여주지 않는다.

[0049] 결과 분석

[0050] 상기 실험 결과를 통해 ADIPOQ SNP rs182052와 rs2241766은 출생 시의 체중 및 폰데랄 지수와 연관된다는 것을 알 수 있다. SNP rs182052 공통 G 대립형질을 보유한 신생아는 높은 출생 체중과 높은 폰데랄 지수를 가지고 rs2241766 변수 G 대립형질은 높은 출생 체중을 갖는다. 본 실시예는 신생아의 ADIPOQs SNP rs182052 및 rs2241766 와 출생 사이즈의 현저한 연관을 보여준다.

[0051] ADIPOQ SNP rs182052 와 혈청 아디포넥틴 레벨 사이의 연관에 대하여 Woo 등에 의해 보고되었지만, 이 SNP의 변수 A 대립형질은 더 낮은 혈청 아디포넥틴 레벨, 높은 BMI와 같은 인슐린 저항 증후군과 관련된 표현형, 두꺼운 피부 주름 두께,더 높은 공복 인슐린, 인슐린 민감도의 더 낮은 항상성 모델 평가, 당뇨성 신장 장애와 연관됨을 보여주고 있다(Bostrom 등, 2009; Ong 등, 2010; Richardson 등, 2006; Wassel 등, 2010). 출생 사이즈와 ADIPOQ rs182052 의 연관은 본 발명에의해 처음으로 제시된다.

[0052] SNP rs182052는 인간의 아디포넥틴 유전자의 첫번째 인트론에 위치한다. 인트론은 유전자 내에서 비-단백질-코딩 영역이지만, mRNA 열화 또는 번역 억제에 영향을 끼친다는 것이 최근에 입증되었다(Wassel 등). 또한, 이 SNP는 전사 인자의 결합 부위에 임의의 변화를 포함한다. ADIPOQ의 제1 인트론은 유전자 표현 인핸서 요소를 포함하고, CCAAT/인핸서-결합 단백질(C/EBPα), 아디포넥틴에 대한 주요 전사 인자는 아디포넥틴 프로모터의 활성을 증가시킬 수 있다(Ong 등, 2010; Qiao 등, 2005).

[0053] ADIPOQ rs2241766와 혈청 아디포넥틴 레벨 사이의 관계에 대한 연구는 보다 일관성이 없다.

[0054] rs2241766 은 exon 2 에 위치하고 ADIPOQ의 가장 공통적인 다형성 중 하나인데, 동의변이(GGT->GGG, Gly->Gly)를 일으킨다. 즉, 아디포넥틴 내에 아미노산 시퀀스에 변화를 일으키지 않는다. 몇몇 질병 또는 생물학적 기능은 다른 기능성 ANP와 가능한 연쇄 불균형으로 표현되곤 한다(Al-Daghri et al., 2011; Melistas et al., 2009). 이 돌연변이는 mRNA의 스플라이싱 또는 안정화의 변경에 의해 ADIPOQ 표현에 영향을 미칠 수 있다 (Al-Daghri et al., 2011; Melistas et al., 2009; Yang et al., 2003). 양 등은 대립형질-측정 표현에 차이를 보여준다. G 대립형질로 전사된 더 높은 mRNA 레벨을 가지고 이형 접합체의 지방조직에 이 SNP의 T 대립형질에 의해 더 낮은 레벨을 가진다. 그러나, 이 다형성이 아디포넥틴 레벨과 다른 표현형 변수 또는 질병과 어떻게 관련되는 지 분명치 않다.

[0055] 아디포넥틴의 유전자형 변이와 출생 사이즈의 연관은 지금까지 충분히 연구되지 않고 있었다. 본 실시예에서, rs266729/rs182052의 C/A 일배체형은 출생 사이즈와 연관되지만 이는 rs182052 A 대립형질과 유사하다. 프로모터 영역 내의 SNP rs266729 은 출생 사이즈와 연관되지 않는다. ADIPOQ SNP rs1501299 는 또한, SNP rs2241766 의 현저한 결과에도 불구하고 출생 사이즈와 연관되지 않는다. SNPs rs1501299 및 rs2241766을 포함하는 일배체형은 인슐린 저항성, 대사 증후군, 및 T2DM과 연관되지만(Chung et al., 2009; Jang et al., 2008; Melistas et al., 2009), 다른 연구에서는 우리 연구와 유사하게 이들 두 SNP 사이에서 질병과 상이한 연관을 보여주고 있다(Al-Daghri et al., 2011; Kim et al., 2008; Siitonen et al., 2011). 이들 불일치는 개체군 중 연쇄 불균형 구조의 변형에 기인한다(Al-Daghri et al., 2011).

[0056] 제대혈 아디포넥틴 레벨이 없더라도, 아디포넥틱 레벨에 의해 조정되는 출생 사이즈에 대한 ADIPOQ 다형성의 영향을 추측할 수 있다. ADIPOQ SNP rs182052 G 대립형질 또는 rs2241766 G 대립형질을 가지는 신생아는 제대혈 아디포넥틴의 높은 농도로 인해 출생 체중 및 폰데랄 지수의 증가와 연관되는 것 같다.

[0057] 성인 중, 순환하는 아디포넥틴 레벨은 비만으로 감소한다. 그러나 신생아의 혈액 아디포넥틴 레벨은 성인보다 2배 또는 3배 높고 출생 체중 및 지방량과 긍정적으로 연관된다(Inami et al., 2007; Kadowaki et al., 2006; Kotani et al., 2004; C. S. Mantzoros et al., 2009; Saito et al., 2012). 이는 아디포넥틴 생산에 대한 네가티브 피드백의 부족에 기인하는 것일 수 있고, 비교적 적은 지방량, 낮은 비율의 내장 지방, 상이한 세포 개체군(Briana & Malamitsi-Puchner, 2010; Kotani et al., 2004; Saito et al., 2012) 및 아디포넥틴을 생성하

는 복수의 태아 조직(Briana & Malamitsi-Puchner; Kadowaki et al., 2006; Kotani et al., 2004)과 관련된 것일 수 있다.

[0058] 신생아의 아디포넥틴 농도가 성인보다 더 높고, 임신성 당뇨병 산모와 그 신생아의 아디포넥틴 레벨보다 더 낮은 것은 자궁내 성장과 발달 및 에너지 대사에 아디포넥틴이 중요한 역할을 하는 것을 의미한다(Kiess et al., 2008). 태아 성장에 대한 중요한 호르몬 조절자는 인슐린과 인슐린 유사 성장 인자(IGF)이고(Inami et al., 2007; C. Mantzoros et al., 2004), 아디포넥틴은 인슐린과 IGF 감수성을 강화하고 그 작용을 조절함으로써 태아 성장에 조절 효과를 가지는 것으로 추측될 수 있다(Briana & Malamitsi-Puchner, 2010; Inami et al., 2007; Kadowaki et al., 2006; Kotani et al., 2004; C. Mantzoros et al., 2004). 더 낮은 제대혈 아디포넥틴 농도는 유아기 체중 증가 및 인생 후반에 다른 대사성 질환 또는 인슐린 저항성 경향과 연관될 수 있다. 그러나 제대혈 레벨, 출생 사이즈, 및 인슐린 감수성 사이의 관계는 아직 분명하게 밝혀지지 않았고(Briana & Malamitsi-Puchner, 2010; Wang et al., 2010; Kotani et al., 2004; Jaquet et al., 2006), 제대혈 아디포넥틴 레벨은 태아 성장 그 자체의 단순한 반영으로 간주되기도 하였지만, 성인 비만 중 낮은 아디포넥틴 레벨은 원인이 아니고 비만과 지방 조직-특정 인슐린 저항의 결과이고, 주변 조직과 대사 시퀀스에서의 인슐린 저항성을 조절한다는 연구 결과가 있다(Lu et al., 2008; Yang, 2009).

[0059] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 당뇨병이나 다른 질병이 없는 산모에게서 태어난 적은 수의 거대아와 매우 작은 저체중아를 포함하는 건강한 신생아 중에서 ADIPOQs SNP rs182052 및 rs2241766와 출생 체중 및 출생시 폰데랄 지수가 서로 연관된다는 것을 알 수 있다. 즉, 건강한 신생아들의 제대혈에서 ADIPOQs SNP rs182052 공통 G 대립형질 및 rs2241766 변수 G 대립형질이 검출되면, 출산 시 평균 이상의 출생 체중과 폰데랄 인덱스를 갖는 신생아를 출산할 것을 예측할 수 있다. 즉, 출생 체중과 폰데랄 인덱스가 50 백분위수 이상, 바람직하게 90백분위수 이상이 될 것을 예측할 수 있다. 또한, 본 발명에 따르면, 태아 성장에 아디포넥틴이 역할을 한다는 것을 발견하였다.

[0060] 이상으로 본 발명의 특정 부분을 상세하게 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진자에게 있어서 상술한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그 균등 범위로 정의된다고 할 것이다.

서 열 목 록

<110> Ewha University - Industry Collaboration Foundation

<120> Neonates Birth Weight Prediction Method and Device

<130> pd13-017

<160> 6

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 600

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 1

aggctgttga ggctgggcca tctcctcctc acttccattc tgactgcagt ctgtggttct 60

gattccatac cagaggggct caggatgctg ttgctgggag ctgttctact gctattagct 120

ctgcccggtc atgaccagga aaccacgact caagggcccg gagtcctgct tcccctgccc 180

aaggggggcct gcacaggttg gatggcgggc atcccagggc atccgggcca taatggggcc 240

ccaggccgtg atggcagaga tggcacccct ggtgagaagg gtgagaaagg agatccaggt 300

cttattggtc ctaagggaga catcggtgaa accggagtac ccggggctga aggtccccga 360

ggctttccgg gaatccaagg caggaaagga gaacctggag aaggtgccta tgtataccgc 420

tcagcattca gtgtgggatt ggagacttac gttactatcc ccaacatgcc cattcgcttt 480

accaagatct tctacaatca gcaaaaccac tatgatggct ccactggtaa attccactgc 540

aacattcctg ggctgtacta ctttgcctac cacatcacag tctatatgaa ggatgtgaag 600

600

<210> 2

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADIPOQ rs2241766 G/T TaqMan probe

<400> 2

ttctactgct attagctctg cccgggcatg accaggaaac cacgactcaa g 51

<210> 3

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADIPOQ rs2241766 G/T TaqMan probe

<400> 3

ttctactgct attagctctg cccggtcatg accaggaaac cacgactcaa g 51

<210> 4

<211> 425

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 4

gtggcagagc tggattccta attccagtct gaagtcagtg ctcagcttga cttttctgaa 60

gctgccttca tatatgcttc ttcctttgcc ctacctggtc aagctaagag gcaatgtatt 120

cccttatccc ccttaatcga attggacttc atctgtggac agacccttcc accttactga 180

ccctaacttt ttctcaatag gtatcctgct acagagcgaa ctgggcaaaa ttcagaatgg 240

ttccatgcat cttagaagga atgtctgaaa taacccttc tctcttgggg ctgtgggaga 300

acggaggaag aagcccagtg catatctgcc tccaccagtg ctgctctgac cagagtatcc 360

acctgtatcc actcccacac tactacggac gggagagcct gggtgatccc agccagaggc 420

tatgc 425

<210> 5

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADIPOQ rs182052 A/G TaqMan probe

<400> 5

gatgcatgga accattctga attttaccca gttcgctctg tagcaggata c 51

<210> 6

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ADIPOQ rs182052 A/G TaqMan probe

<400> 6

gatgcatgga accattctga attttgccca gttcgctctg tagcaggata c 51