



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0036489  
(43) 공개일자 2024년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G16B 40/20 (2019.01) G06N 20/00 (2019.01)  
G06N 3/08 (2023.01) G16B 20/20 (2019.01)  
G16B 20/40 (2019.01) G16H 10/60 (2018.01)  
G16H 50/50 (2018.01) G16H 50/70 (2018.01)  
(52) CPC특허분류  
G16B 40/20 (2019.02)  
G06N 20/00 (2021.08)  
(21) 출원번호 10-2023-0121566  
(22) 출원일자 2023년09월13일  
심사청구일자 2023년09월13일  
(30) 우선권주장  
1020220115222 2022년09월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인  
조선대학교산학협력단  
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)  
(72) 발명자  
이건호  
광주광역시 동구 경양로 234, 108동 906호(계림동, 그랜드센트럴)  
김정수  
광주광역시 서구 무진대로 919, 101동 3901호(광천동, 호반 씨밋 광주)  
(74) 대리인  
제일특허법인(유)  
(뒷면에 계속)

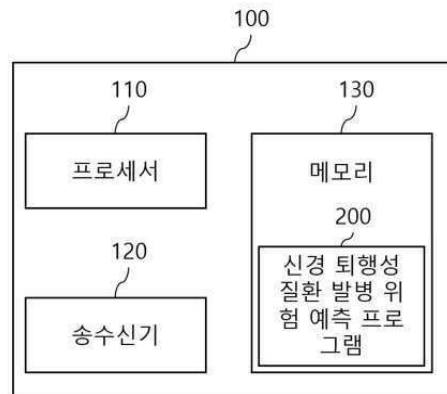
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 신경퇴행성 질환 발병 위험을 예측하는 방법 및 장치

(57) 요약

본 출원에 의해 개시되는 기술의 일 양태에 따르면, 본 발명은 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 단계; 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사 개체의 유전자 변이가 신경퇴행성 질환에 미치는 효과 크기로써 우도비(Likelihood Ratio, LR) 및 회귀모형의 베타 값(beta value) 중에서 적어도 하나를 계산하는 단계; 및 상기 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법으로서, 우수한 민감도, 정확도 및 특이도로 신경 퇴행성 질환 발병 위험을 예측하는데 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

G06N 3/08 (2023.01)  
G16B 20/20 (2019.02)  
G16B 20/40 (2019.02)  
G16H 10/60 (2021.08)  
G16H 50/50 (2018.01)  
G16H 50/70 (2018.01)

김윤태

광주광역시 광산구 월계로 117-22, 202동 104호(월계동, 첨단두산2차아파트)

(72) 발명자

강사랑

광주광역시 서구 풍암1로 53, 103동 203호(풍암동, 현대·삼환아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                    |
|-------------|------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711196566                         |
| 과제번호        | S0102-23-1010                      |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                          |
| 과제관리(전문)기관명 | 정보통신산업진흥원                          |
| 연구사업명       | 인공지능중심산업융합집적단지조성(R&D)              |
| 연구과제명       | 노화 질환 예측 및 진단을 위한 유전체 기반 AI 시스템 개발 |
| 기 여 율       | 70/100                             |
| 과제수행기관명     | 서울대학교 산학협력단                        |
| 연구기간        | 2023.01.01 ~ 2023.12.31            |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 과제고유번호      | 1711102299              |
| 과제번호        | 20220065                |
| 부처명         | 과학기술정보통신부               |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국뇌연구원                  |
| 연구사업명       | 허브-스포크 기반 융합 뇌연구        |
| 연구과제명       | 서남권치매협력연구               |
| 기 여 율       | 30/100                  |
| 과제수행기관명     | 한국뇌연구원                  |
| 연구기간        | 2022.01.01 ~ 2022.12.31 |

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 단계;

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사 개체의 유전변이와 신경퇴행성 질환 연관 표현형과의 분석을 통해 도출한 통계량인 우도비(likelihood ratio, LR) 및 회귀모형의 베타 값(beta value) 중에서 적어도 하나를 계산하는 단계; 및

상기 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 회귀 분석 알고리즘을 기반으로 선정된 단일염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 유전 정보를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 예측 정보의 결정에 이용되는 SNP 유전 정보는 서로 연관 불균형(Linkage disequilibrium)이 있는 SNP 유전 정보를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 유전 정보를 포함하고,

상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는,

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보의 제1 우도비를 유전자 내 유전자 변이 순서대로 계산하는 단계; 및

상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제 1 우도비에 기초하여, 제2 우도비를 계산하는 단계를 포함하고,

상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

상기 제2 우도비에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함하고,

상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는,

상기 피검사 개체의 연령 및 성별 등을 공변량으로 하면서 신경퇴행성 질환 표현형과 관련된 유전자의 1 이상의 유전자 변이 순서대로 유전자 변이 정보 및 소수 대립 유전자 수치 정보에 기초하여 제 1 베타 값을 계산하는 단계; 및

상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 수치 정보, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제 1 베타 값에 기초하여, 제2 베타 값을 계산하는 단계를 포함하고,

상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

상기 제2 베타 값에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함하고,

상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는,

제1 유전 정보 및 제2 유전 정보 내의 1 이상의 SNP 정보를 대상으로 상기 유전자 내 SNP 순서대로 제1 우도비를 계산하는 단계; 및

상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제 1 우도비에 기초하여, 제2 우도비를 계산하는 단계를 포함하고,

상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

상기 제2 우도비에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는,

신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함하고,

상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는,

상기 피검사 개체의 연령 및 성별을 공변량으로 하면서 신경퇴행성 질환 표현형과 관련된 유전자의 1 이상의 SNP 순서대로 SNP 정보를 생성하는 단계;

상기 SNP 정보 및 소수 대립 유전자 수치 정보에 기초하여 제 1 베타 값을 계산하는 단계; 및

상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 수치 정보, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제 1 베타 값에 기초하여, 제2 베타 값을 계산하는 단계를 포함하고,

상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

상기 제2 베타 값에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는,

신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 8

제4항 또는 제6항에 있어서,

상기 제1 우도비는 피검사 개체의 k개 유전변이를 갖는 n개의 유전자를 대상으로 하기 [수학식 1]에 기초하여 계산되고, n개의 유전자에 대한 상기 제2 우도비는 하기 [수학식 2]에 기초하여 계산되되,

[수학식 1]

$$\text{제 1 우도비} = \frac{\text{피검사 개체가 k 번째 유전자 변이를 가질 확률}}{\text{신경퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체에서 k 번째 유전자 변이를 가질 확률}}$$

[수학식 2]

$$\text{제 2 우도비} = \sum_{i=1}^k w_i * \text{제 1 우도비}_i \quad (w_i = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{MAF_i}})$$

상기  $w$ 는  $i$ 번째 유전변이의 가중치 값이고 MAF의 함수로 나타낼 수 있으며 MAF는 소수 대립 유전자 빈도이며, 상기  $n$  및  $k$ 는 1 이상인, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 9

제5항 또는 제7항에 있어서,

상기 제1 베타 값은 사용자의  $k$ 개 유전변이를 갖는  $n$ 개의 유전 정보를 대상으로 하기 [수학식 3]에 기초하여 계산되되,

상기 제2 베타 값은 하기 [수학식 4]에 기초하여 계산되되,

[수학식 3]

$$\text{제 1 베타 값} = \alpha + \text{마이너 대립 유전자 수} \times \beta_{\text{k번째 유전변이}} + L/O \times \beta_{L/O} + \text{성별} \times \beta_{\text{성별}}$$

[수학식 4]

$$\text{제 2 베타 값} = \sum_{i=1}^k w_i \times \text{마이너 대립 유전자 수} \times \text{제 1 베타 값}_i \quad (w_i = \frac{\frac{1}{MAF_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{MAF_i}})$$

상기  $\alpha$ 는  $p$ -값을 측정하는 임계값이며, MAF는 소수 대립 유전자 빈도이고, 상기  $n$  및  $k$ 는 1 이상인, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,

상기 제2 우도비에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

상기 제2 우도비를 하기 [수학식 5]에 입력하여 우도 다유전자 위험 스코어(Likelihood Polygenic Risk Score, LR PRS)를 계산하는 단계; 및

상기 LR PRS를 이용하여 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법:

[수학식 5]

$$LR\ PRS = \prod_{i=1}^n \text{제 2 우도비}_i$$

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

상기 제2 베타 값에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

상기 제2 베타 값을 하기 [수학식 6]에 입력하여 베타 값 다유전자 위험 스코어( $\beta$  PRS)를 계산하는 단계; 및

상기  $\beta$  PRS를 이용하여 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법:

[수학식 6]

$$\beta\ PRS = \sum_{i=1}^n \text{제 2 베타 값}_i$$

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

상기 예측 정보를 결정하는 단계는,

기본 인구학적 요인, 사회학적 요인, 질병 및 가족력 요인, 환경적 행태 관련 요인, 혈액적 이상인지 지표 요인, 신경 퇴행성 질환 표현형 관련 정보 및 기저상태의 질병 이환 상태요인 중 하나 이상의 정보를 추가로 고려하여, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법.

### 청구항 13

피검사자의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 획득부;

상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사자의 유전자 변이에 대한 우도비 및 상기 피검사자의 베타 값 중에서 적어도 하나를 계산하는 계산부; 및

상기 우도비 및 상기 베타 값 중에서 계산된 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 예측 정보 결정부를 포함하는

신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 장치.

### 청구항 14

컴퓨터 프로그램을 저장하고 있는 컴퓨터 판독 가능 기록매체로서,

상기 컴퓨터 프로그램은,

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 방법을 프로세서가 수행하도록 하기 위한 명령어를 포함하는

컴퓨터 판독 가능한 기록매체.

### 청구항 15

컴퓨터 판독 가능한 기록매체에 저장되어 있는 컴퓨터 프로그램으로서,

상기 컴퓨터 프로그램은, 프로세서에 의해 실행되면,

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 방법을 상기 프로세서가 수행하도록 하기 위한 명령어를 포함하는

컴퓨터 프로그램.

### 청구항 16

피검사 개체의 생물학적 시료 내에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제; 또는

상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제를 포함하는, 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물.

### 청구항 17

제16항에 있어서,

상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자는 PRDM16, SLC5A9, IL6R, FCRL6, IGFN1, CR1, PSEN2, CTNNA2, ANKRD36C, TBC1D8, INPP5D, TBC1D5, PTPRG, LRIG1, VPS8, MIR572, DCAF4L1, CEP135, VCAN, SLC6A1, APC, PFDN1, TNIP1, KDM1B, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMB, ADGRF5, FIG4, PDE7B, SHARPIN, GLIS3, PTPRD, SH3GL2, ADAMTSL1, TRPM3, FKBP15, NUP214, FBH1, ANK3, OR6Q1, CNTF, PIK3C2G, KMT2D, MYO16, ADCY4, FERMT2, PLEK2, PTGR2, RIN3, CLMN, ALDH1A2, TPSD1, RBFOX1, GRIN2A, CES1, TERB1, HYDIN, NOS2, PTGES3L, MAGI2, CNTNAP2, ZNF746, CSMD3, LINC00861, PVT1, PLEC, TBKBP1, C5AR1, NDUFA3, TGM6, CST8, TOM1, PLA2G6, NCK2, TCF7L2, SORL1, PTK2B, ABCA7, APOE, APP, ADAM10, ADAMTS1, AKAP9, APOC1, BIN1, BZRAP1, CACNA1A, CD33, CLNK, CSF1, DSG2, ECHDC3, GPR141, IQCK, MEF2C, PICALM, PLCG2, NECTIN2(PVRL2), SLC24A4, SPPL2A, TCN2, TOMM40, TREML2, UNC5C, UNC5CL, USP6NL, WWOX, ZCWPW1, LINC02275, ZNF385D, PRKN, SGCG, FSHB, CACNA2D3, FBXL17 및 LINC01262으로 이루어진 군에서 선택되는 유전자인, 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물.

### 청구항 18

제16항에 있어서, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP가 rs4648451, rs138090028, rs61812598, rs3818361, rs6701713, rs2861905, rs7569996, rs2276658, rs78178577, rs116402789, rs6708103, rs143787907, rs283930, rs144302406, rs77250429, rs75983524, rs201340555, rs377176971, rs185327147,

rs4958880, rs184577384, rs2395166, rs9268589, rs9268606, rs7773756, rs9268615, rs14004, rs535022414, rs72850244, rs9270420, rs34855541, rs9270935, rs615672, rs2858867, rs3021304, rs9271165, rs532965, rs9271178, rs9271209, rs17533167, rs17288946, rs565096937, rs4476926, rs10485896, rs77039220, rs78273124, rs851734, rs10435204, rs855914, rs725788, rs1388372, rs80120848, rs77359862, rs10973818, rs61423212, rs10976698, rs7875477, rs35721506, rs72700310, rs6475189, rs12350694, rs10868890, rs12552966, rs72735830, rs10821660, rs11196173, rs138150965, rs6266, rs74685827, rs182154009, rs35662241, , rs11769606, rs1895065, rs13285314, rs11596260, rs369934938, rs7984522, rs9520974, rs2025634, rs554726733, rs138428400, rs56152605, rs58674922, rs147036386, rs572554430, rs145840716, rs10852675, rs12443697, rs142846439, rs116809124, rs1427859, rs143802684, rs201538952, rs6036281, rs185302857, rs116912627, rs72972252, rs3101943, rs75121245, rs7001051, rs1329774, rs10116502, rs2070653, rs80159841, rs4844600, rs3737002, rs2296160, rs9287567, rs117721706, rs3754604, rs117475536, rs12617835, rs6605277, rs72972231, rs72972236, rs140102880, rs148924241, rs2280575, rs997219, rs6856210, rs142611131, rs118064954, rs141283537, rs6448495, rs11944172, rs1355967, rs56196848, rs917684, rs12504841, rs1542616, rs6830741, rs17386118, rs7686209, rs74846151, rs147639485, rs9293505, rs4714375, rs9380999, rs79867306, rs145036712, rs2718078, rs1450177, rs2718037, rs143066338, rs149367938, rs74967156, rs149881572, rs10500143, rs17392818, rs151269903, rs12703704, rs4333507, rs17169763, rs10952625, rs10277243, rs144028019, rs9690167, rs117585891, rs117326809, rs11972997, rs118001158, rs189848438, rs7790896, rs74951557, rs12666318, rs80286437, rs2972102, rs62473475, rs10952735, rs6969422, rs10282246, rs17616888, rs79943528, rs12570211, rs79080923, rs76142532, rs116966073, rs11234560, rs7128259, rs11605778, rs147022571, rs78890084, rs141530649, rs17125327, rs7116734, rs1784933, rs17125606, rs150524982, rs150637002, rs75661138, rs79602877, rs17125944, rs17125983, rs17126000, rs61094873, rs73292059, rs117091239, rs72631611, rs191546346, rs17645935, rs72740493, rs59685680, rs76523702, rs12595082, rs76899459, rs8024247, rs28470808, rs12593469, rs116923065, rs117711608, rs138488369, rs147740824, rs34626702, rs12598336, rs116918653, rs78637400, rs2859627, rs142634587, rs80194648, rs149089201, rs11150093, rs17795223, rs80097930, rs7185984, rs137903339, rs1504885, rs76086447, rs2134998, rs2550731, rs60586777, rs184368613, rs150453302, rs139586090, rs12050933, rs12445467, rs73584762, rs11644539, rs7189539, rs12924284, rs143562972, rs9927953, rs139454374, rs8050970, rs41463547, rs74370148, rs56226199, rs8056205, rs7193093, rs147418552, rs12448089, rs4508413, rs8056564, rs9938764, rs9938835, rs77266413, rs77280154, rs2526378, rs2155949, rs1042769, rs3764650, rs3752246, rs189753894, rs3786502, rs403155, rs519113, rs6859, rs3852860, rs34342646, rs7254892, rs148665049, rs157580, rs2075650, rs157581, rs440446, rs429358, rs7412, rs439401, rs4420638, rs1710398, rs2455069, rs138355996, rs2830414, rs465253, rs1801198, rs10119, rs769449, rs10414043, rs7256200, rs12972156, rs12972970, rs483082, rs438811, rs11556505, rs34404554, rs6857, rs71352238, rs412776, rs283815, rs404935, rs157582, rs184017, rs71352237, rs35879138, rs34224078, rs395908, rs3865427, rs34278513, rs75627662, rs5117, rs45383061, rs45380970, rs45382966, rs45382034, rs4803766, rs45367777, rs584007, rs384653, rs405697, rs45367473, rs45368320, rs45368424, rs7259620, rs1160985, rs760136, rs741780, rs1038025, rs1038026, rs405509, rs41290098, rs769450, rs113765515, rs545072500, rs147484702, rs118151858, rs113152070, rs145265520, rs115339798, rs189486978, rs72716861, GRCh37 또는 hg19 기준으로 인간 1번 염색체의 위치 159779420에서의 SNP, 인간 1번 염색체의 위치 201182721에서의 SNP, 인간 1번 염색체의 위치 227083195에서의 SNP, 인간 3번 염색체의 위치 184644423에서의 SNP, 인간 5번 염색체의 위치 82835820에서의 SNP, 인간 5번 염색체의 위치 112157625에서의 SNP, 인간 5번 염색체의 위치 139680082에서의 SNP, 인간 6번 염색체의 위치 32408527에서의 SNP, 인간 8번 염색체의 위치 113349030에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 17986287에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 134103546에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 115946583에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 5948000에서의 SNP, 인간 10번 염색체의 위치 5948000에서의 SNP, 인간 12번 염색체의 위치 49436060에서의 SNP, 인간 13번 염색체의 위치 109792850에서의 SNP, 인간 14번 염색체의 위치 24800239에서의 SNP, 인간 15번 염색체의 위치 58249834에서의 SNP, 인간 16번 염색체의 위치 66835509에서의 SNP, 인간 16번 염색체의 위치 70954787 에서의 SNP, 인간 17번 염색체의 위치 26105757에서의 SNP, 인간 17번 염색체의 위치 41131270에서의 SNP, 인간 19번 염색체의 위치 47823089에서의 SNP, 인간 19번 염색체의 위치 54609266에서의 SNP 또는 인간 22번 염색체의 위치 38508209에서의 SNP인, 피검자 개체의 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 피검자 및 신경퇴행성 질환의 증상을 보이지 않는 정상 개체의 신경퇴행성 질환 발병 위험을 예측하기 위한 유전적 구조변이, 이를 신경퇴행성 질환 발병 위험 예측에 이용하는 방법과 이를 위한 장치, 컴퓨터 판독 가능한 기록매체 및 컴퓨터 프로그램과 신경퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물 및 키트에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 현재 IT 시장의 추세는 구글(Google), 페이스북(facebook), 아마존(amazon), 클라우드컴퓨팅 및 유비쿼터스(ubiquitous) 순으로 변화하고 있고, 이와 동시에 바이오메디컬, 생물정보 및 유전체 영역도 바이오 구글, 시스템 바이오, 개인별 맞춤의학 그리고 정밀의학(precision medicine) 순으로 새로운 트렌드에 맞춰 바뀌어 가고 있다. 특히 차세대 시퀀싱 기술이 급격하게 발전하면서 저비용으로도 개별 개체의 전장 유전 정보를 용이하게 취득할 수 있게 되었고, 취득한 전장 유전 정보 및/또는 특정 유전자 정보를 이용하여 질환 발병 위험 예측 정확도를 개선하고자 하는 노력이 진행되고 있다.

[0003] 한편, 개별 개체가 갖는 유전자는 모두 동일한 유전 정보로 이루어진 것이 아니고, 단일 염기 수준에서 발생하는 변이인 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)과 단일 염기 변이(single nucleotide variant, SNV), 약 50 bp 미만의 DNA 염기서열의 삽입 및 결실(insertion and deletion, InDel), 유전자 숫자 변이(copy number variation, CNV) 등 다양한 크기와 형태의 DNA 염기서열의 구조변이(structural variation)를 가진다. 또한, 동일 유전자 내에서 1 이상의 유전자 변이가 발생할 수 있고, 동일 유전자 내에서 발생하는 여러 유전자 변이는 일반적으로 서로 높은 연관불균형(linkage disequilibrium, LD) 상태에 있기 때문에 높은 상관관계를 갖는다.

[0004] 현재까지 개발된 개체의 유전 정보를 이용하여 질환 발병 위험을 예측하는 방법은 높은 연관불균형(혹은 높은 상관관계)을 갖는 유전자 변이들 중 낮은 빈도로 나타나는 변이를 분석에서 제외하는 프루닝(pruning), 또는 높은 연관 불균형을 갖는 여러 유전자 변이 중에서 가장 유의한 유전자 변이만을 선정하는 클럼핑(clumping) 등을 통해 분석 대상이 갖는 유전 정보의 연관불균형을 보정하여 분석하고 있다. 그러나, 연관 불균형을 이유로 유전자 변이 정보 분석 대상에서 제외해오던 낮은 빈도로 발생하는 유전자 변이를 포함해 개체의 유전 정보를 모두 질병 발병 위험 예측에 활용하는 경우 예측의 민감도 및 특이도를 높일 수 있는 가능성이 있다.

[0005] 한편, 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disorders)은 전형적으로 신경 기능의 점진적 저하를 유발하는 장애로, 신경계의 한 부분 혹은 여러 부분에서 서서히 끊임없이 진행되는 신경세포의 사멸로 인한 병들을 통칭한다. 신경퇴행성 질환은 노화에 따른 신경퇴화, 유전적 요인, 환경적 요인들로 인한 단백질 응집으로 신경 세포가 사멸되어 야기될 수 있으나, 아직 정확한 원인 규명 및 근본적인 치료제 개발은 이루어지지 않았으며 신경퇴행성 질환의 발병 기전과 원인 규명을 위한 노력이 계속되고 있다. 그럼에도 불구하고, 세계적인 인구 고령화에 따라 신경퇴행성 질환 유병률 및 관련 의료비용이 지속적으로 증가할 것으로 예상되고 있다. 더욱이, 현재 시판되는 신경 퇴행성 질환 치료제는 신경 퇴행성 질환의 진행을 근본적으로 억제하기보다는 인지기능 및 운동능력 유지 등의 증상 완화 및 진행 속도 지연 효과를 가질 뿐이어서, 질환 발병 초기 단계에서의 신속한 진단 및 치료가 매우 중요하다.

[0006] 따라서, 개체의 신경퇴행성 질환 발병 위험을 보다 정확하게 예측하고 해당 개체의 건강 관리, 조기 진단 및/또는 치료 개시를 위하여 프루닝 또는 클럼핑 없이 개체가 갖고 있는 모든 유전 정보를 분석하여 보다 높은 민감성을 갖는 신경퇴행성 질환 발병 위험을 예측하는 방법 및 이를 위한 장치, 컴퓨터 판독 가능한 기록매체 및 컴퓨터 프로그램의 개발이 요구된다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 프루닝이나 클럼핑 과정 없이 피검자 개체가 갖는 질병연관 유전 정보를 이용한 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측모델 개발 과정에서 유전변이와 신경퇴행성 질환 분석을 통해 얻을 수 있는 우도비(likelihood ratio, LR), 소수 대립 유전자 빈도(minor allele frequency, MAF), 회귀모형식의 효과크기(effect size)와 유의확률(p-value) 등의 통계량을 이용하여 발병 위험을 예측하면 예측 모델의 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측의 정확도, 민감도 및 특이도를 높일 수 있다는 점을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0008] [선행기술문헌]

[0009] (특허문헌 1) 한국 등록특허 제1972355호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0010] 본원은 유전자 변이 정보의 보정을 위한 프루닝 또는 클리핑과 같은 보정 없이 피검사 개체의 유전 정보를 분석함으로써 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 정확도, 민감도 및 특이도가 우수한 신경퇴행성 질환 발병 위험을 예측하기 위한 방법, 이를 위한 장치, 컴퓨터 판독 가능한 기록매체 및 컴퓨터 프로그램과 신경퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물 및 신경퇴행성 질환 발병 위험 예측용 키트를 제공하는데 있다.

### 과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 측면에 따르면, 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 단계; 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사 개체의 유전자 변이 우도비(likelihood ratio, LR) 및 상기 피검사 개체의 유전자 변이 및 신경퇴행성 질환 회귀모형의 베타 값(설명변수의 효과크기) 중에서 적어도 하나를 계산하는 단계; 및 상기 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 획득부; 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사 개체의 유전자 변이에 대한 우도비 및 상기 피검사 개체의 베타 값 중에서 적어도 하나를 계산하는 계산부; 및 상기 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 예측 정보 결정부를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 장치를 제공한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 컴퓨터 프로그램을 저장하고 있는 컴퓨터 판독 가능 기록매체로서, 상기 컴퓨터 프로그램은 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 프로세서가 수행하도록 하기 위한 명령어를 포함하는 컴퓨터 판독 가능한 기록매체를 제공한다.

[0014] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 프로세서에 의해 실행되면, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 상기 프로세서가 수행하도록 하기 위한 명령어를 포함하는 컴퓨터 프로그램으로서, 컴퓨터 판독 가능한 기록매체에 저장되어 있는 컴퓨터 프로그램을 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 측면에 따르면, 피검사 개체의 생물학적 시료 내에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제; 또는 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제를 포함하는, 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명의 다른 측면은 피검사 개체의 생물학적 시료 내에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제; 및/또는 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험을 예측하기 위한 키트에 관한 것이다.

## 발명의 효과

[0017] 본 발명은 피검사 개체의 유전자 정보에 대한 프루닝 또는 클리핑 없이 신경퇴행성 질환 발병 위험을 조기에 예측하고/거나 진단하는데 유용하며, 질병 위험 예측 정보를 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 위험 관리를 위한 기초 정보로서 활용할 수 있고, 신경 퇴행성 질환의 진행을 억제하는 약제 치료를 개시하기 위한 보조자료로서 활용함으로써 피검사 개체의 삶의 질(quality of life, QoL)을 향상시키고 질환 예후를 개선할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경퇴행성 질환 발병 위험을 예측하는 장치를 나타내는 블록도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램의 기능을 개념적으로 나타내는 블록도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 나타내는 흐름도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 퇴행성 질환 예측 모델의 알츠하이머병 예측 성능 검증시 사용한 SNP

의 종류를 나타낸다. 이때, SNP 위치는 GRCh37 또는 hg19를 기준으로 한다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 베타 값을 이용한 신경 퇴행성 질환 예측 모델의 알츠하이머병 예측 성능 검증시 사용한 SNP의 종류를 나타낸다. 이때, SNP 위치는 GRCh37 또는 hg19를 기준으로 한다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 퇴행성 질환 예측 모델의 알츠하이머병 예측 성능 검증에 사용될 수 있는 SNP의 종류를 나타낸다. 이때, SNP 위치는 GRCh37 또는 hg19를 기준으로 한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [0020] 본 발명의 일 측면은, 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 단계; 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사 개체의 유전자 변이 우도비(likelihood ratio, LR) 및 상기 피검사 개체의 유전자 변이 및 신경퇴행성 질환 사이의 베타 값(beta value) 중에서 적어도 하나를 계산하는 단계; 상기 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법에 관한 것이다.
- [0021] 상기 피검사 개체 및 정상 개체는 인간을 포함한 동물일 수 있으며, 보다 구체적으로는 인간일 수 있다.
- [0022] 상기 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보는 각각 피검사 개체 및 정상 개체의 DNA 유전 정보 및/또는 RNA 유전 정보일 수 있다. 이때, 상기 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보는 시퀀싱 분석, 자동염기서열분석기를 사용한 시퀀싱 분석, 파이로시퀀싱(pyrosequencing), 마이크로어레이에 의한 혼성화, PCR-RELP법 (restriction fragment length polymorphism), PCR-SSCP법(single strand conformation polymorphism), PCR-SSO법(specific sequence oligonucleotide), PCR-SSO법과 도트 하이브리드화법을 조합한 ASO(allele specific oligonucleotide) 하이브리드화법, TaqMan-PCR법, MALDI-TOF/MS법, RCA법(rolling circle amplification), HRM(high resolution melting)법, 프라이머 신장법, 서던 블롯 하이브리드화법, 도트 하이브리드화법 등의 공지된 방법에 의하여 수득한 정보일 수 있다. 또한, 상기 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보는 DNA 유전 정보일 수 있다. 또한, 상기 제1 유전 정보는 단일 염기 수준에서 발생하는 다형성인 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP), 약 50bp 미만의 아주 짧은 삽입(insertion) 및 결실(deletion)인 small InDel, 다양한 크기의 DNA 염기 서열상 변화인 구조적인 변이(Structural variation) 등의 다양한 유전자 변이 정보를 포함한다.
- [0023] 또한, 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 자료분석 알고리즘을 기반으로 선정된 단일염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 유전 정보를 포함할 수 있다. 상기 자료 분석 시 로지스틱, 혼합모델 등과 같은 통계학 회귀모델(regression model) 기반의 분석, 랜덤포레스트, SVM(support vector machine), 인공신경망회로 딥러닝과 같은 기계학습모델 기반의 분석 등 다양한 분석 방법을 사용할 수 있다.
- [0024] 상기 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)은 게놈에서 단일염기(A, T, C 또는 G)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체(individual)의 쌍 염색체 간에 다른 경우에 발생하는 DNA 서열의 다양성으로서, DNA에서 한 개의 뉴클레오타이드의 삽입, 소실, 또는 치환이 일어나는 것을 지칭한다.
- [0025] 한편, "다형성"이라는 용어는 군집 내에서 변하는 유전자의 서열에서의 배치를 지칭한다. 다형성은 상이한 "대립유전자"로 구성된다. 이러한 다형성의 배치는 유전자에서의 그의 위치 및 그에서 발견되는 상이한 아미노산 또는 염기에 의해 확인될 수 있다. 이러한 아미노산 변이는 2개의 상이한 대립유전자인, 2개의 가능한 변이체 염기의 결과이다. 유전자형은 2개의 다른 별개의 대립유전자로 구성되기 때문에, 여러 가능한 변이체 중 임의의 변이체가 어느 한 개체에서 관찰될 수 있다(예를 들어, CC, CT 또는 TT). 개개의 다형성은 또한 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들면, NCBI 웹사이트 상에서 이용가능한 뉴클레오타이드 염기변이의 단일 뉴클레오타이드 다형성 데이터베이스(Single Nucleotide Polymorphism Database(dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation)에서 사용되는 것인, 지정된 독특한 식별자("기준 SNP", "refSNP" 또는 "rs#")이다.
- [0026] 상기 "대립 유전자"란 같은 염색체 위치(same chromosomal locus)를 점유하는 한 유전자의 둘 또는 그 이상의 선택적인 형태(alternative forms) 중 하나를 뜻한다.
- [0027] 상기 우도비(likelihood ratio) 및 베타 값은 의약통계학 또는 기계학습분야에서 통용되는 상기 용어에 대한 정

의를 따른다.

- [0028] 구체적으로, 상기 용어 우도비는 진단 또는 스크리닝 시험에서 정확도를 측정하는 수단으로서, 진단 분야에서는 특정 타깃 조건을 갖는 개체에서 해당 진단 결과가 나타날 확률을 분자로 하고, 특정 타깃 조건을 갖지 않는 개체에서 동일한 진단 결과가 나타날 확률을 분모로 하여 계산된 수치를 의미할 수 있다.
- [0029] 또한, 상기 용어 베타 값은 회귀모형에서 통계 분석 시 얻어지는 설명변수의 반응변수에 미치는 효과크기(effect size)를 의미할 수 있다.
- [0030] 상기 신경 퇴행성 질환은 신경계의 한 부분 혹은 여러 부분에서 서서히 끊임없이 진행되는 신경세포의 사멸로 인한 질환으로서, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 전두측두엽치매(frontotemporal dementia), 전염성 해면양뇌증(transmissible spongiform encephalopathy), 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis) 등을 포함한다. 신경 퇴행성 질환 중 발병 빈도가 가장 높은 질환은 알츠하이머병이며, 다음으로 파킨슨병이다.
- [0031] 상기 용어 "예측"이란 환자가 질환이 발병할 가능성이 있는지를 판별하고, 약물요법 등의 치료법에 대해 선호적으로 또는 비선호적으로 반응하여 환자의 치료, 예를 들어 특정 치료제, 및/또는 수술로 제거, 및/또는 질환 재발 없이 특정 시기 동안 약물요법 등의 치료법으로 치료된 후 생존할 여부 및/또는 가능성과 관련된다. 본 발명의 예측 방법은 임의의 특정 환자에 대한 질환 발병 위험성이 높은 환자로서 특별하고 적절한 관리를 통하여 발병 시기를 늦추거나 발병하지 않도록 하거나, 질환 발병 환자에 대한 가장 적절한 치료 방식을 선택함으로써 치료 결정을 하기 위해 임상적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 예측 방법은 환자가 예를 들어 소정 치료제 또는 조합물, 외과적 개입, 화학요법 등의 투여를 비롯한 소정 치료 처방과 같은 치료 처방에 선호적으로 반응하는지를 확인하거나, 치료 처방 후 환자의 장기 생존이 가능한지 여부를 예측할 수 있다.
- [0032] 상기 용어 "위험"은 특정 다형성 대립유전자를 보유하지 않은 개체의 구성원에서의 질환 또는 상태의 발생 빈도에 비교하여, 특정 다형성 대립유전자를 보유한 개체에서의 질환 또는 상태의 발생 빈도가 통계적으로 높음을 나타낸다.
- [0033] 본 발명의 다른 측면에서, 본 발명에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보 결정에 이용되는 SNP 유전 정보는 서로 연관 불균형(Linkage disequilibrium)이 있는 SNP 유전 정보를 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일 측면에서, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보가 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 유전 정보를 포함하고, 상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는, 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보의 제1 우도비를 유전자 내 유전자 변이 순서대로 계산하는 단계; 및 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제1 우도비에 기초하여, 제2 우도비를 계산하는 단계를 포함하고, 상기 예측 정보를 결정하는 단계는, 상기 제2 우도비에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보가 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함하고, 상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는, 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보 내의 1 이상의 SNP 정보를 대상으로 상기 유전자 내 SNP 순서대로 제1 우도비를 계산하는 단계; 및 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제1 우도비에 기초하여, 제2 우도비를 계산하는 단계를 포함하고, 상기 예측 정보를 결정하는 단계는, 상기 제2 우도비에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 또다른 측면에서, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보가 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함하고, 상기 우도비 및 상기 베타 값 중 적어도 하나를 계산하는 단계는, 상기 피검자 개체의 연령 및 성별을 공변량으로 하면서 신경퇴행성 질환 표현형과 관련된 유전자의 1 이상의 유전자 변이 순서대로 유전자 변이 정보 및 소수 대립 유전자 수치 정보에 기초하여 제1 베타 값을 계산하는 단계; 및 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 수치 정보, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제1 베타 값에 기초하여, 제2 베타 값을 계산하는 단계를 포함하고, 상기 예측 정보를 결정하는 단계는, 상기 제2 베타 값에 기초하여, 상기 예측 정보를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0037] 상기 "대립유전자 빈도"는 대립유전자가 개체 내, 계통 내, 또는 계통의 집단 내에 존재하는 빈도(비율 또는 백분율)을 지칭한다. 계통 또는 집단 내에서의 대립 유전자 빈도를, 계통 또는 집단으로부터의 개체들의 샘플의

대립유전자 빈도를 평균화함으로써 추정할 수 있다.

- [0038] 상기 용어 "소수 대립 유전자 빈도(minor allele frequency, MAF)"는 특정 집단에서 발견되는 유전자위치(locus)에서 가장 낮은 대립 유전자 빈도를 의미한다.
- [0039] 상기 용어 "표현형"은 임상적 세팅, 또는 임상적 인터뷰, 또는 환자력에서 관찰될 수 있는 형질을 의미한다. 예를 들어, 뇌 조직내에 존재하는 아밀로이드 베타 단백질, 뇌 조직 내에 존재하는 타우 단백질, 뇌 조직 손상, 인지능력 저하, 언어능력, 성격 변화 등이 신경 퇴행성 질환의 표현형이 될 수 있다.
- [0040] 상기 용어 "소수 대립 유전자 수"는 단일염기다형성과 같은 유전자 변이에서 유전자형(genotype)에 포함된 소수 대립유전자의 개수를 의미하며 다수 대립유전자 동형접합체(major allele homozygote), 이형접합체(heterozygote), 소수 대립유전자 동형접합체(minor allele homozygote)를 각각 AA, AB, BB로 가정했을때, AA=0, AB=1, BB=2로 변환하여 산출될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 일 측면은, 피검사자의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 획득부; 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보를 이용하여, 상기 피검사자의 유전자 변이에 대한 우도비 및 상기 피검사자의 베타 값 중에서 적어도 하나를 계산하는 계산부; 및 상기 우도비 및 상기 베타 값 중에서 계산된 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 예측 정보 결정부를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 장치에 관한 것이다.
- [0042] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 신경퇴행성 질환 발병 위험을 예측하는 장치를 나타내는 블록도이다.
- [0043] 도 1을 참조하면, 장치(100)는 프로세서(110), 송수신기(120) 및 메모리(130)를 포함할 수 있다.
- [0044] 프로세서(110)는 장치(100)의 동작을 전반적으로 제어할 수 있다.
- [0045] 프로세서(110)는, 송수신기(120)를 이용하여, 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득할 수 있다.
- [0046] 본 명세서에서는, 설명의 편의를 위해, 프로세서(110)는 송수신기(120)를 이용하여 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득하는 것으로 기재하였지만, 이에 한정되지 않는다. 즉, 프로세서(110)는 입출력기(미도시)를 이용하여 상기 제1 유전 정보 및/또는 상기 제2 유전 정보를 획득할 수도 있으며, 장치(100) 내에서 상기 제1 유전 정보 및/또는 상기 제2 유전 정보를 생성하여 획득할 수도 있다.
- [0047] 프로세서(110)는 획득한 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 이용하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정할 수 있다.
- [0048] 메모리(130)에는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200) 및 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)의 실행에 필요한 정보가 저장될 수 있다.
- [0049] 프로세서(110)는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)을 실행하기 위하여 메모리(130)에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200) 및 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)의 실행에 필요한 정보를 로드할 수 있다.
- [0050] 본 명세서에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)은 획득된 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 이용하여, 피검사 개체의 유전자 변이 우도비(likelihood ratio, LR) 및 피검사 개체의 유전자 변이 및 신경퇴행성 질환 사이의 베타 값(beta value) 중에서 적어도 하나를 계산하고, 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하도록 프로그램된 명령어들을 포함하는 소프트웨어를 의미할 수 있다.
- [0051] 즉, 프로세서(110)는, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)을 실행하여, 획득된 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 상기 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 이용하여, 피검사 개체의 유전자 변이 우도비 및 피검사 개체의 유전자 변이 및 신경퇴행성 질환 사이의 베타 값 중에서 적어도 하나를 계산하고, 계산된 우도비 및 상기 베타 값 중에서 적어도 하나에 기초하여, 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정할 수 있다.
- [0052] 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)의 기능 및/또는 동작에 대하여는 도 2를 통해 상세하게 살펴보기로 한다.

- [0053] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램의 기능을 개념적으로 나타내는 블록도이다.
- [0054] 도 1 및 도 2를 참조하면, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)은 유전 정보 획득부(210), 우도비 계산부(220), 베타 값 계산부(230) 및 예측 정보 결정부(240)를 포함할 수 있다.
- [0055] 도 2에 도시된 유전 정보 획득부(210), 우도비 계산부(220), 베타 값 계산부(230) 및 예측 정보 결정부(240)는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)의 기능을 쉽게 설명하기 위하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 프로그램(200)의 기능을 개념적으로 나눈 것으로서, 이에 한정되지 않는다. 실시예들에 따라, 유전 정보 획득부(210), 우도비 계산부(220), 베타 값 계산부(230) 및 예측 정보 결정부(240)의 기능은 병합/분리 가능하며, 하나의 프로그램에 포함된 일련의 명령어들로 구현될 수도 있다.
- [0056] 유전 정보 획득부(210)는 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득할 수 있다.
- [0057] 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함할 수 있고, 이때 유전자는 표 1 및 표 3에 기재된 유전자일 수 있으며, SNP 유전 정보는 도 4 및 도 5에 기재된 SNP일 수 있다.
- [0058] 우도비 계산부(220)는 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보를 이용하여 제1 우도비를 계산하고, 계산한 제1 우도비를 이용하여 제2 우도비를 계산할 수 있다.
- [0059] 보다 자세하게는, 우도비 계산부(220)는 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보 내의 1 이상의 SNP 정보를 대상으로 유전자 내 SNP 순서대로 제1 우도비를 계산하고, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제1 우도비에 기초하여, 제2 우도비를 계산할 수 있다.
- [0060] 실시예에 따라, 우도비 계산부(220)는 피검사 개체의 k개 유전자 변이를 갖는 n개의 유전 정보를 대상으로 하기 [수학식 1]로 제1 우도비를 계산하고, 하기 [수학식 2]로 n개의 유전자의 제2 우도비를 계산할 수 있다.
- [0061] [수학식 1]
- [0062] 제 1 우도비 = 
$$\frac{\text{피검사 개체가 k 번째 유전자 변이를 가질 확률}}{\text{신경퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체에서 k 번째 유전자 변이를 가질 확률}}$$
- [0063] [수학식 2]
- [0064] 제 2 우도비 = 
$$\sum_{i=1}^k w_i * 제1 우도비_i \quad (w_i = \frac{\frac{1}{MAF_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{MAF_i}})$$
- [0065] 여기서, w는 i번째 SNP의 가중치를 의미하고 상기 MAF는 소수 대립 유전자 빈도이다. 가중치 w는 상기 형태가 아닌 MAF의 함수 형태로 구성될 수 있으며 상기 n 및 k는 1 이상일 수 있다.
- [0066] 베타 값 계산부(230)는 SNP 정보와 소수 대립 유전자 수치 정보에 기초하여 제1 베타 값을 계산하고, 상기 제1 베타 값을 이용하여 제2 베타 값을 계산할 수 있다.
- [0067] 보다 자세하게는, 베타 값 계산부(230)는 피검사 개체의 연령 및 성별을 공변량으로 하면서 신경퇴행성 질환 표현형과 관련된 유전자의 1 이상의 SNP 순서대로 SNP 정보를 생성하고, 상기 SNP 정보 및 소수 대립 유전자 수치 정보에 기초하여 제1 베타 값을 계산하고, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 수치 정보, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제1 베타 값에 기초하여, 제2 베타 값을 계산할 수 있다.
- [0068] 실시예에 따라, 베타 값 계산부(230)는 사용자의 k개 유전자 변이를 갖는 n개의 유전 정보를 대상으로 하기 [수학식 3]으로 제1 베타 값을 계산하되 p-값(p-value)가 0.05 미만인 경우 베타 값을 NA 처리하고, 하기 [수학식 4]로 제2 베타 값을 계산하되,
- [0069] [수학식 3]
- [0070] 제 1 베타 값 = 
$$\alpha + \text{마이너 대립 유전자 수치}_{k\text{번째 유전자변이}} * \beta_{k\text{번째 유전자변이}} + Lf0 * \beta_{Lf0} + \text{성별} * \beta_{성별}$$

[0071] [수학식 4]

$$\text{제2 베타값} = \sum_{i=1}^k w_i \cdot \text{마이너 대립 유전자 수지} \cdot \text{제1 베타값}_i \quad (w_i = \frac{\frac{MAF_i}{1-MAF_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{MAF_i}{1-MAF_i}})$$

[0072]

[0073] 여기서, 상기 a는 p-값을 측정하는 임계값이며, MAF는 소수 대립 유전자 빈도이고, 상기 n 및 k는 1 이상일 수 있다.

[0074] 예측 정보 결정부(240)는 제2 우도비 및 제2 베타 값 중에서 적어도 하나 이상을 이용하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정할 수 있다.

[0075] 실시예에 따라, 예측 정보 결정부(240)는 우도비 계산부(220)에서 계산한 제2 우도비를 [수학식 5]에 입력하여 우도 기반 다유전자 위험 스코어(likelihood ratio-based polygenic risk score, 또는 LR-PRS)를 계산하며, 상기 LR PRS를 이용하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 위험도를 결정할 수 있다

[0076] [수학식 5]

$$LR\ PRS = \prod_{i=1}^n \text{제2 우도비}_i$$

[0077]

[0078] 또한, 실시예에 따라, 예측 정보 결정부(240)는 베타 값 계산부(230)에서 계산한 제2 베타 값을 [수학식 6]에 입력하여 베타 값 다유전자 위험 스코어( $\beta$  PRS)를 계산하며, 상기  $\beta$  PRS를 이용하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 위험도를 결정할 수 있다

[0079] [수학식 6]

$$\beta\ PRS = \sum_{i=1}^n \text{제2 베타값}_i$$

[0080]

[0081] 실시예에 따라, LR PRS 및/또는  $\beta$  PRS가 수치로 나타내어지는 경우, 예측 정보 결정부(240)는 LR PRS 및/또는  $\beta$  PRS 자체를 예측 위험도로 이용할 수 있다. 또는, 실시예에 따라, 예측 정보 결정부(240)는 LR PRS 및  $\beta$  PRS 중에서 적어도 하나를 기 설정된 기준과 비교하고, 비교 결과에 따라 예측 위험도를 결정할 수도 있다.

[0082] 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 나타내는 흐름도이다.

[0083] 도 1, 도 2 및 도 3을 참조하면, 유전 정보 획득부(210)는 피검사 개체의 제1 유전 정보 및 신경 퇴행성 질환을 갖지 않는 정상 개체의 제2 유전 정보를 획득할 수 있다(S300).

[0084] 우도비 계산부(210)는 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보를 이용하여 제1 우도비를 계산하고, 계산한 제1 우도비를 이용하여 제2 우도비를 계산할 수 있다(S310).

[0085] 베타 값 계산부(220)는 SNP 정보와 소수 대립 유전자 수지 정보에 기초하여 제 1 베타 값을 계산하고, 상기 제 1 베타 값을 이용하여 제2 베타 값을 계산할 수 있다(S320).

[0086] 예측 정보 결정부(240)는 제2 우도비 및 제2 베타 값 중에서 적어도 하나를 이용하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정할 수 있다(S330).

[0087] 본 발명의 일 측면에서, 상기 제1 유전 정보 및 상기 제2 유전 정보는 신경 퇴행성 질환과 관련된 1 이상의 유전자에 대한 SNP 유전 정보를 포함하고, 상기 우도비 및 상기 베타 값을 계산하는 단계에서, 상기 우도비를 계산하는 단계는 제1 유전 정보 및 제2 유전 정보 내의 1 이상의 SNP 정보를 대상으로 상기 유전자 내 SNP 순서대로 제1 우도비를 계산하는 단계; 및 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제 1 우도비에 기초하여, 제2 우도비를 계산하는 단계를 포함하고, 상기 베타 값을 계산하는 단계는 상기 피검사 개체의 연령 및 성별을 공변량으로 하면서 신경퇴행성 질환 표현형과 관련된 유전자의 1 이상의 SNP 순서대로 SNP 정보를 생성하고, 상기 SNP 정보 및 소수 대립 유전자 수지 정보에 기초하여 제 1 베타 값을 계산하는 단계; 및 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 수지 정보, 상기 유전자에서 나타나는 소수 대립 유전자 빈도 및 상기 제 1 베타 값에 기초하여, 제2 베타 값을 계산하는 단계를 포함하고, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계는, 1 이상의 유전자에 대한 제2 우도비 및 제2 베타 값 중 적어도 하나를 이용하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험에 대한 예측 정보를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0088] 본원의 일 실시예에서, 상기 [수학식 1], [수학식 2] 및 [수학식 5]를 이용하여 계산한 LR PRS의 알츠하이머병

위험 예측 성능을 검증하기 위하여, 훈련자료(알츠하이머병을 갖고 있는 환자 990명의 유전 정보 및 알츠하이머 병이 없는 990명의 유전 정보), 검증자료(알츠하이머병을 갖고 있는 환자 130명의 유전 정보 및 알츠하이머 병이 없는 환자 128명의 유전 정보) 및 최종 테스트 자료(알츠하이머병을 갖고 있는 환자 135명의 유전 정보 및 알츠하이머병이 없는 133명의 유전 정보)를 이용하였고, 이 때 사용된 유전 정보는 74개 유전자의 116개 SNP를 사용하였다. 사용된 74개 유전자 정보는 표 1에 기재되어 있으며, 116개 SNP 정보 및 이를 측정하기 위해 사용한 프로브(Probe) 정보는 도 4에 기재되어 있다.

표 1

[0089]

검증을 위하여 사용한 유전자 정보

| Gene      | NCBI Gene ID | Gene     | NCBI Gene ID |
|-----------|--------------|----------|--------------|
| PRDM16    | 63976        | SHARPIN  | 81858        |
| SLC5A9    | 200010       | GLIS3    | 169792       |
| IL6R      | 3570         | PTPRD    | 5789         |
| FCRL6     | 343413       | SH3GL2   | 6456         |
| IGFN1     | 91156        | ADAMTSL1 | 92949        |
| CR1       | 1378         | TRPM3    | 80036        |
| PSEN2     | 5664         | FKBP15   | 23307        |
| CTNNA2    | 1496         | NUP214   | 8021         |
| ANKRD36C  | 400986       | FBH1     | 84893        |
| TBC1D8    | 11138        | ANK3     | 288          |
| INPP5D    | 3635         | OR6Q1    | 219952       |
| TBC1D5    | 9779         | CNTF     | 1270         |
| PTPRG     | 5793         | PIK3C2G  | 5288         |
| LRIG1     | 26018        | KMT2D    | 8085         |
| VPS8      | 23355        | MYO16    | 23026        |
| MIR572    | 693157       | ADCY4    | 196883       |
| DCAF4L1   | 285429       | FERMT2   | 10979        |
| CEP135    | 9662         | PLEK2    | 26499        |
| VCAN      | 1462         | PTGR2    | 145482       |
| SLC06A1   | 133482       | RIN3     | 79890        |
| APC       | 324          | CLMN     | 79789        |
| PFDN1     | 5201         | ALDH1A2  | 8854         |
| TNIP1     | 10318        | TPSD1    | 23430        |
| KDM1B     | 221656       | RBFOX1   | 54715        |
| HLA-DRA   | 3122         | GRIN2A   | 2903         |
| HLA-DRB1  | 3123         | CES1     | 1066         |
| HLA-DMB   | 3109         | TERB1    | 283847       |
| ADGRF5    | 221395       | HYDIN    | 54768        |
| FIG4      | 9896         | NOS2     | 4843         |
| PDE7B     | 27115        | PTGES3L  | 100885848    |
| MAGI2     | 9863         | TBKBP1   | 9755         |
| CNTNAP2   | 26047        | C5AR1    | 728          |
| ZNF746    | 155061       | NDUFA3   | 4696         |
| CSMD3     | 114788       | TGM6     | 343641       |
| LINC00861 | 100130231    | CST8     | 10047        |
| PVT1      | 5820         | TOM1     | 10043        |
| PLEC      | 5339         | PLA2G6   | 8398         |

[0090]

또한, 상기 훈련자료, 검증자료 및 최종 테스트 자료에 대하여 계산된 LR PRS를 100으로 나눈 최고 임계값(Best threshold), 정확도(ACC), 민감도(SEN), 특이도(SPC) 및 AUC는 하기 표 2와 같다.

표 2

[0091]

LR PRS를 이용한 알츠하이머병 위험 예측 성능 검증 결과

| SNP | Gene | Best<br>threshold | Training** |        |       | Validation*** |        |        | Test**** |        |        | AUC*****<br>(Train/Val/Test) |
|-----|------|-------------------|------------|--------|-------|---------------|--------|--------|----------|--------|--------|------------------------------|
|     |      |                   | ACC        | SEN    | SPC   | ACC           | SEN    | SPC    | ACC      | SEN    | SPC    |                              |
| 183 | 35   | 1.316             | 0.6611     | 0.7212 | 0.601 | 0.6512        | 0.7923 | 0.5978 | 0.6754   | 0.8045 | 0.5481 | 0.718/0.693/0.746            |

[0092]

\*Best threshold: 가장 높은 ACC(정확도)성능을 보인 모델 예측 임계값으로서, LR PRS를 100으로 나눈 값

[0093]

\*\* Training: 모델의 threshold 값을 정하기 위한 훈련자료와 그 자료를 이용한 성능

[0094]

\*\*\* Validation: Best threshold의 검증자료 적용시 모델성능

[0095]

\*\*\*\* Test: 최종 테스트자료 적용시 모델성능

[0096]

\*\*\*\*\* AUC: 훈련/검증/테스트 자료에 적용한 모델의 AUC값

[0097]

본 발명의 일 측면에서, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 시 신경 퇴행성 질환 발병 위험 여부를 판정하는 단계에서 사용되는 LR PRS의 임계값이 1.316 이상일 수 있으나, 이러한 수치로 제한되지 않는다.

[0098]

본원의 일 실시예에서, 상기 [수학식 3], [수학식 4] 및 [수학식 6]을 이용하여 계산한  $\beta$  PRS의 알츠하이머병 위험 예측 성능을 검증하기 위하여, 훈련자료(알츠하이머병 환자 990명의 유전 정보 및 알츠하이머병이 없는 건강한 정상인 990명의 유전 정보), 검증자료(알츠하이머병 환자 130명의 유전 정보 및 알츠하이머병이 없는 건강한 정상인 128명의 유전 정보) 및 최종 테스트 자료(알츠하이머병 환자 135명의 유전 정보 및 알츠하이머병이 없는 건강한 정상인 133명의 유전 정보)를 이용하였고, 이 때 사용된 유전 정보는 57개 유전자의 99개 SNP를 사용하였다. 사용된 57개 유전자 정보는 하기 표 3에 기재되어 있으며, 99개 SNP 정보 및 이를 측정하기 위해 사용한 프로브(Probe) 정보는 도 5에 기재되어 있다.

[0099]

또한, 상기 훈련자료, 검증자료 및 최종 테스트 자료에 대하여 계산된  $\beta$  PRS를 100으로 나눈 최고 임계값(Best threshold), 정확도(ACC), 민감도(SEN), 특이도(SPC) 및 AUC는 하기 표 4과 같다.

표 3

[0100]

검증을 위하여 사용한 유전자 정보

| Gene      | NCBI Gene ID | Gene     | NCBI Gene ID |
|-----------|--------------|----------|--------------|
| SLC5A9    | 200010       | PTPRD    | 5789         |
| IL6R      | 3570         | SH3GL2   | 6456         |
| CR1       | 1378         | ADAMTSL1 | 92949        |
| CTNNA2    | 1496         | TRPM3    | 80036        |
| ANKRD36C  | 400986       | FKBP15   | 23307        |
| TBC1D8    | 11138        | FBH1     | 84893        |
| NCK2      | 8440         | ANK3     | 288          |
| INPP5D    | 3635         | TCF7L2   | 6934         |
| TBC1D5    | 9779         | OR6Q1    | 219952       |
| PTPRG     | 5793         | CNTF     | 1270         |
| LRIG1     | 26018        | SORL1    | 6653         |
| DCAF4L1   | 285429       | KMT2D    | 8085         |
| CEP135    | 9662         | MYO16    | 23026        |
| SLC06A1   | 133482       | ADCY4    | 196883       |
| PFDN1     | 5201         | FERMT2   | 10979        |
| TNIP1     | 10318        | PTGR2    | 145482       |
| KDM1B     | 221656       | CLMN     | 79789        |
| HLA-DRA   | 3122         | ALDH1A2  | 8854         |
| HLA-DRB1  | 3123         | TPSD1    | 23430        |
| ADGRF5    | 221395       | RBFox1   | 54715        |
| FIG4      | 9896         | GRIN2A   | 2903         |
| MAGI2     | 9863         | NOS2     | 4843         |
| CNTNAP2   | 26047        | PTGES3L  | 100885848    |
| ZNF746    | 155061       | ABCA7    | 10347        |
| PTK2B     | 2185         | APOE     | 348          |
| LINC00861 | 100130231    | TGM6     | 343641       |

|         |        |      |       |
|---------|--------|------|-------|
| PLEC    | 5339   | CST8 | 10047 |
| SHARPIN | 81858  | APP  | 351   |
| GLIS3   | 169792 |      |       |

#### 표 4

$\beta$  PRS를 이용한 알츠하이머병 위험 예측 성능 검증 결과

| Type | SNP | Gene | Best threshold | Training |        |        | Validation |        |        | Test   |        |        | AUC (Train/Val/Test) |
|------|-----|------|----------------|----------|--------|--------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|
|      |     |      |                | ACC      | SEN    | SPC    | ACC        | SEN    | SPC    | ACC    | SEN    | SPC    |                      |
| BETA | 60  | 20   | 0.6323         | 0.6419   | 0.5919 | 0.6919 | 0.624      | 0.6923 | 0.5547 | 0.7015 | 0.7594 | 0.6444 | 0.696/0.664/0.733    |

- [0102] \*Best threshold: 가장 높은 ACC(정확도)성능을 보인 모델 예측 임계값으로서, LR PRS를 100으로 나눈 값
- [0103] \*\* Training: 모델의 threshold 값을 정하기 위한 훈련자료와 그 자료를 이용한 성능
- [0104] \*\*\* Validation: Best threshold의 검증자료 적용시 모델성능
- [0105] \*\*\*\* Test: 최종 테스트자료 적용시 모델성능
- [0106] \*\*\*\*\* AUC: 훈련/검증/테스트 자료에 적용한 모델의 AUC값
- [0107] 본 발명의 일 측면에서, 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측시 신경 퇴행성 질환 발병 위험 여부를 판정하는 단계에서 사용되는  $\beta$  PRS의 임계값이 0.6323 이상일 수 있으나, 이러한 수치로 제한되지 않는다.
- [0108] 용어 "임계값"은 환자가 신경 퇴행성 질환을 갖거나 갖지 않는 것 둘 중 하나라고 판정할 수 있는 임계값을 말한다. 임계값은 일반적으로 집단, 유병률 및 가능한 임상적 결과와 같은 인자들에 따른, 원하는 민감도 및 특이도를 달성하기 위하여 설정된다. 일반적으로 임계값은 알고리즘, 및/또는 컴퓨터화된 데이터 분석을 이용하여 계산 및/또는 구축될 수 있다. 정확한 임계값은 상기 집단 및 또한 질병을 예측하기 위하여 사용된 임의의 모델(예측 모델)에 따라 것이다. 사용된 예측 모델에 따라서, 임계값은 최대의 민감도, 또는 최대의 특이도, 또는 최소한의 오류(최대한의 분류 비율)를 달성하도록 설정된다. 예를 들면, 임계값이 더 높을 수록, 최소한의 오류를 달성하도록 조정될 수 있지만, 이는 민감도를 더 낮출 수 있게 된다.
- [0109] 또한, 본 발명의 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 기존에 보고된 프루닝 또는 클럼핑을 이용하여 SNP 유전 정보를 분석 대상에서 제외하여 질환 발병 위험을 예측하는 방법보다 민감도 및 특이도가 높고, 통상적으로 질환 위험 예측 방법 또는 모델의 성능을 평가하는 AUC로 예측 성능을 평가하더라도 매우 우수한 예측 효과를 갖는다.
- [0110] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 기본 인구학적 요인, 사회학적 요인, 질병 및 가족력 요인, 환경적 행태 관련 요인, 혈액적 이상인지 지표 요인, 신경 퇴행성 질환 표현형 관련 정보 및 기저상태의 질병 이환 상태요인 중 하나 이상의 정보를 추가로 고려하여 신경 퇴행성 질환 발병 위험을 예측하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0111] 한편, 상술한 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성 가능하고, 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 또한, 상술한 본 발명의 실시예에서 사용된 데이터의 구조는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 여러 수단을 통하여 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 본 발명을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 본 발명의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.
- [0112] 본 발명의 일 측면은 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 프로세서가 수행하도록 하기 위한 명령어를

포함하는 프로그램을 저장하고 있는 컴퓨터 판독 가능 기록매체에 관한 것이다.

- [0113] 본 발명의 다른 측면은 컴퓨터 판독 가능한 기록매체에 저장되어 있는 컴퓨터 프로그램으로서, 상기 컴퓨터 프로그램은, 프로세서에 의해 실행되며, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법을 상기 프로세서가 수행하도록 하기 위한 명령어를 포함하는 컴퓨터 프로그램에 관한 것이다.
- [0114] 또한, 전술한 신경퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법은 기록 매체에 저장되는 컴퓨터에 의해 실행되는 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션의 형태로도 구현될 수 있다.
- [0115] 본 발명의 일 측면은 피검사 개체의 생물학적 시료 내에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제; 및/또는 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제를 포함하는, 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측용 바이오마커 조성물에 관한 것이다. 상기 용어 "피검사 개체", "신경 퇴행성 질환", "위험" 및 "SNP"는 앞서 정의된 바와 같다.
- [0116] 본 발명에서 사용된 용어 "바이오마커"는 단백질, DNA, RNA 또는 대사 물질 등을 이용해 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는 지표이다. 바이오마커를 활용하면 생명체의 정상 또는 병리적인 상태, 약물에 대한 반응 정도 등을 객관적으로 측정할 수 있으며, 바이오마커는 치매 등 각종 신경 퇴행성 질환을 진단하기 위한 효과적 방식으로 각광받고 있다.
- [0117] 본 발명에서 사용된 용어 "생물학적 시료"는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 판정, 검출 또는 진단의 대상이 되는 검체로서, 바람직하게는 인체 또는 동물로부터 얻어진 생체시료 또는 그 가공시료일 수 있다. 생체시료는 혈액, 소변, 침, 정액, 양수, 림프액, 객담, 조직 등 검출하고자 하는 표적분자를 포함하거나 포함하고 있을 것으로 의심되어 검출의 필요성을 가지는 인체 또는 동물로부터 얻어진 것일 수 있다. 가공시료는 예컨대 혈장, 혈청, 생체시료에 단백질 추출 키트를 적용하여 단백질 농도를 높인 시료, 조직 추출물, 조직에서 얻어진 세포, 세포 용해물, 세포 배양물 등일 수 있다. 또한, 가공시료는 생체시료에서 그 생체시료 중에 많은 양으로 존재하고 표적 단백질로서의 유용성(예컨대 특정 질병에 대한 바이오마커로 사용될 가능성 등)이 떨어지는 단백질을 제거한 가공시료일 수 있다.
- [0118] 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자는 표 1 및 표 3에 열거된 유전자 중 하나 일 수 있으며, PRDM16, SLC5A9, IL6R, FCRL6, IGFN1, CR1, PSEN2, CTNNA2, ANKRD36C, TBC1D8, INPP5D, TBC1D5, PTPRG, LRIG1, VPS8, MIR572, DCAF4L1, CEP135, VCAN, SLC6A1, APC, PFDN1, TNIP1, KDM1B, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMB, ADGRF5, FIG4, PDE7B, SHARPIN, GLIS3, PTPRD, SH3GL2, ADAMTSL1, TRPM3, FKBP15, NUP214, FBH1, ANK3, OR6Q1, CNTF, PIK3C2G, KMT2D, MYO16, ADCY4, FERMT2, PLEK2, PTGR2, RIN3, CLMN, ALDH1A2, TPSD1, RBFOX1, GRIN2A, CES1, TERB1, HYDIN, NOS2, PTGES3L, MAGI2, CNTNAP2, ZNF746, CSMD3, LINC00861, PVT1, PLEC, TBKBP1, C5AR1, NDUFA3, TGM6, CST8, TOM1, PLA2G6, NCK2, TCF7L2, SORL1, PTK2B, ABCA7, APOE, APP, ADAM10, ADAMTS1, AKAP9, APOC1, BIN1, BZRAP1, CACNA1A, CD33, CLNK, CSF1, DSG2, ECHDC3, GPR141, IQCK, MEF2C, PICALM, PLCG2, NECTIN2(PVRL2), SLC24A4, SPPL2A, TCN2, TOMM40, TREML2, UNC5C, UNC5CL, USP6NL, WWOX 및 ZCWPW1으로 이루어진 군에서 선택되는 유전자이거나, PRDM16, SLC5A9, IL6R, FCRL6, IGFN1, CR1, PSEN2, CTNNA2, ANKRD36C, TBC1D8, INPP5D, TBC1D5, PTPRG, LRIG1, VPS8, MIR572, DCAF4L1, CEP135, VCAN, SLC6A1, APC, PFDN1, TNIP1, KDM1B, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMB, ADGRF5, FIG4, PDE7B, SHARPIN, GLIS3, PTPRD, SH3GL2, ADAMTSL1, TRPM3, FKBP15, NUP214, FBH1, ANK3, OR6Q1, CNTF, PIK3C2G, KMT2D, MYO16, ADCY4, FERMT2, PLEK2, PTGR2, RIN3, CLMN, ALDH1A2, TPSD1, RBFOX1, GRIN2A, CES1, TERB1, HYDIN, NOS2, PTGES3L, MAGI2, CNTNAP2, ZNF746, CSMD3, LINC00861, PVT1, PLEC, TBKBP1, C5AR1, NDUFA3, TGM6, CST8, TOM1, PLA2G6, NCK2, TCF7L2, SORL1, PTK2B, ABCA7, APOE, APP, ADAM10, ADAMTS1, AKAP9, APOC1, BIN1, BZRAP1, CACNA1A, CD33, CLNK, CSF1, DSG2, ECHDC3, GPR141, IQCK, MEF2C, PICALM, PLCG2, NECTIN2(PVRL2), SLC24A4, SPPL2A, TCN2, TOMM40, TREML2, UNC5C, UNC5CL, USP6NL, WWOX, ZCWPW1, LINC02275, ZNF385D, PRKN, SGCG, FSHB, CACNA2D3, FBXL17 및 LINC01262로 이루어진 군 전체일 수 있다.
- [0119] 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제는 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 특이적인 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 압타머 및 상기 유전자에 의해 코딩되는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나 이로 제한되지 않는다.
- [0120] 또한, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP는 도 4 및 도 5에 열거된 SNP 유전자일 수 있으며, rs4648451, rs138090028, rs61812598, rs3818361, rs6701713, rs2861905, rs7569996, rs2276658,

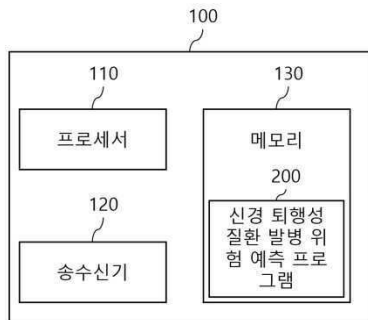
rs78178577, rs116402789, rs6708103, rs143787907, rs283930, rs144302406, rs77250429, rs75983524, rs201340555, rs377176971, rs185327147, rs4958880, rs184577384, rs2395166, rs9268589, rs9268606, rs7773756, rs9268615, rs14004, rs535022414, rs72850244, rs9270420, rs34855541, rs9270935, rs615672, rs2858867, rs3021304, rs9271165, rs532965, rs9271178, rs9271209, rs17533167, rs17288946, rs565096937, rs4476926, rs10485896, rs77039220, rs78273124, rs851734, rs10435204, rs855914, rs725788, rs1388372, rs80120848, rs77359862, rs10973818, rs61423212, rs10976698, rs7875477, rs35721506, rs72700310, rs6475189, rs12350694, rs10868890, rs12552966, rs72735830, rs10821660, rs11196173, rs138150965, rs6266, rs74685827, rs182154009, rs35662241, , rs11769606, rs1895065, rs13285314, rs11596260, rs369934938, rs7984522, rs9520974, rs2025634, rs554726733, rs138428400, rs56152605, rs58674922, rs147036386, rs572554430, rs145840716, rs10852675, rs12443697, rs142846439, rs116809124, rs1427859, rs143802684, rs201538952, rs6036281, rs185302857, rs116912627, rs72972252, rs3101943, rs75121245, rs7001051, rs1329774, rs10116502, rs2070653, rs80159841, rs4844600, rs3737002, rs2296160, rs9287567, rs117721706, rs3754604, rs117475536, rs12617835, rs6605277, rs72972231, rs72972236, rs140102880, rs148924241, rs2280575, rs997219, rs6856210, rs142611131, rs118064954, rs141283537, rs6448495, rs11944172, rs1355967, rs56196848, rs917684, rs12504841, rs1542616, rs6830741, rs17386118, rs7686209, rs74846151, rs147639485, rs9293505, rs4714375, rs9380999, rs79867306, rs145036712, rs2718078, rs1450177, rs2718037, rs143066338, rs149367938, rs74967156, rs149881572, rs10500143, rs17392818, rs151269903, rs12703704, rs4333507, rs17169763, rs10952625, rs10277243, rs144028019, rs9690167, rs117585891, rs117326809, rs11972997, rs118001158, rs189848438, rs7790896, rs74951557, rs12666318, rs80286437, rs2972102, rs62473475, rs10952735, rs6969422, rs10282246, rs17616888, rs79943528, rs12570211, rs79080923, rs76142532, rs116966073, rs11234560, rs7128259, rs11605778, rs147022571, rs78890084, rs141530649, rs17125327, rs7116734, rs1784933, rs17125606, rs150524982, rs150637002, rs75661138, rs79602877, rs17125944, rs17125983, rs17126000, rs61094873, rs73292059, rs117091239, rs72631611, rs191546346, rs17645935, rs72740493, rs59685680, rs76523702, rs12595082, rs76899459, rs8024247, rs28470808, rs12593469, rs116923065, rs117711608, rs138488369, rs147740824, rs34626702, rs12598336, rs116918653, rs78637400, rs2859627, rs142634587, rs80194648, rs149089201, rs11150093, rs17795223, rs80097930, rs7185984, rs137903339, rs1504885, rs76086447, rs2134998, rs2550731, rs60586777, rs184368613, rs150453302, rs139586090, rs12050933, rs12445467, rs73584762, rs11644539, rs7189539, rs12924284, rs143562972, rs9927953, rs139454374, rs8050970, rs41463547, rs74370148, rs56226199, rs8056205, rs7193093, rs147418552, rs12448089, rs4508413, rs8056564, rs9938764, rs9938835, rs77266413, rs77280154, rs2526378, rs2155949, rs1042769, rs3764650, rs3752246, rs189753894, rs3786502, rs403155, rs519113, rs6859, rs3852860, rs34342646, rs7254892, rs148665049, rs157580, rs2075650, rs157581, rs440446, rs429358, rs7412, rs439401, rs4420638, rs1710398, rs2455069, rs138355996, rs2830414, rs465253, rs1801198, rs10119, rs769449, rs10414043, rs7256200, rs12972156, rs12972970, rs483082, rs438811, rs11556505, rs34404554, rs6857, rs71352238, rs412776, rs283815, rs404935, rs157582, rs184017, rs71352237, rs35879138, rs34224078, rs395908, rs3865427, rs34278513, rs75627662, rs5117, rs45383061, rs45380970, rs45382966, rs45382034, rs4803766, rs45367777, rs584007, rs384653, rs405697, rs45367473, rs45368320, rs45368424, rs7259620, rs1160985, rs760136, rs741780, rs1038025, rs1038026, rs405509, rs41290098, rs769450, rs113765515, rs545072500, rs147484702, rs118151858, rs113152070, rs145265520, rs115339798, rs189486978, rs72716861, GRCh37, 또는 hg19 기준으로 인간 1번 염색체의 위치 159779420에서의 SNP, 인간 1번 염색체의 위치 201182721에서의 SNP, 인간 1번 염색체의 위치 227083195에서의 SNP, 인간 3번 염색체의 위치 184644423에서의 SNP, 인간 5번 염색체의 위치 82835820에서의 SNP, 인간 5번 염색체의 위치 112157625에서의 SNP, 인간 5번 염색체의 위치 139680082에서의 SNP, 인간 6번 염색체의 위치 32408527에서의 SNP, 인간 8번 염색체의 위치 113349030에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 17986287에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 134103546에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 115946583에서의 SNP, 인간 9번 염색체의 위치 5948000에서의 SNP, 인간 10번 염색체의 위치 5948000에서의 SNP, 인간 12번 염색체의 위치 49436060에서의 SNP, 인간 13번 염색체의 위치 109792850에서의 SNP, 인간 14번 염색체의 위치 24800239에서의 SNP, 인간 15번 염색체의 위치 58249834에서의 SNP, 인간 16번 염색체의 위치 66835509에서의 SNP, 인간 16번 염색체의 위치 70954787 에서의 SNP, 인간 17번 염색체의 위치 26105757에서의 SNP, 인간 17번 염색체의 위치 41131270에서의 SNP, 인간 19번 염색체의 위치 47823089에서의 SNP, 인간 19번 염색체의 위치 54609266에서의 SNP 또는 인간 22번 염색체의 위치 38508209에서의 SNP일 수 있다.

- [0121] 상기 GRCh37 또는 hg19는 NCBI([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))에서 제공하는 Genome Reference Consortium Human Build 37을 지칭하며, 그 세부적인 정보는 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF\\_000001405.13/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.13/)에서 수득할 수 있다.
- [0122] 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제는 SNP를 증폭할 수 있는 제제를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제는 프라이머, 프로브, 올리고뉴클레오타이드 또는 이들의 조합일 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 상기 프로브는 도 4 및 도 5에 기재된 프로브 중 하나일 수 있다.
- [0123] 또한, 본 발명에서 용어 "프라이머(primer)"는 중합효소에 의한 뉴클레오타이드의 중합반응에서, 개시점으로 작용할 수 있는 단일가닥의 폴리뉴클레오타이드를 말한다. 예를 들면, 상기 프라이머는 적합한 온도 및 적합한 완충액 내에서 적합한 조건, 즉, 4종의 다른 뉴클레오타이드 트리포스페이트 및 중합효소의 존재 하에서 주형-지시(template-directed) DNA 합성의 개시점으로 작용할 수 있는 단일가닥의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 프라이머의 적합한 길이는 다양한 인자, 예를 들어, 온도와 프라이머의 용도에 따라 달라질 수 있다. 상기 프라이머는 길이가 15 내지 30 뉴클레오타이드인 것일 수 있다. 예를 들어, 프라이머의 길이가 짧을수록, 낮은 어닐링(annealing) 온도에서 주형과 충분히 안정된 혼성화 복합체를 형성할 수 있다. 상기 프라이머의 길이는 약 5 내지 약 100 뉴클레오타이드(이하, 'nt'라고 함), 약 10 내지 약 80 nt, 약 10 내지 약 60 nt, 약 10 내지 약 50 nt, 약 10 내지 약 40 nt, 약 10 내지 약 30 nt, 또는 약 10 내지 약 20 nt일 수 있다.
- [0124] 본 발명에서 용어 "프로브(probe)"는 표적 핵산에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드를 말한다. 상기 프로브는 표지 물질에 결합된 것일 수 있다. 상기 프로브는 길이가 약 50 nt 내지 약 400 nt, 약 100 nt 내지 약 350 nt, 약 150 nt 내지 약 300 nt, 또는 약 200 nt 내지 약 250 nt일 수 있다.
- [0125] 본 발명에서 용어 "올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)"는 유전자 검사 또는 연구에 사용되는 짧은 DNA, RNA 분자 또는 올리고머이다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 사용자가 지정한 서열을 갖는 단일 가닥 분자일 수 있다.
- [0126] 상기 프로브 올리고뉴클레오타이드 또는 프라이머는 포스포르아미다이트 고체 지지체 방법, 또는 기타 널리 공지된 방법을 사용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이러한 핵산 서열은 또한 당해 분야에 공지된 많은 수단을 이용하여 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 비-제한적인 예로는 메틸화, "캡화", 천연 뉴클레오타이드 하나 이상의 동족체로의 치환, 및 뉴클레오타이드 간의 변형, 예를 들면, 하전되지 않은 연결체(예: 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포로아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체(예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)로의 변형이 있다.
- [0127] 본 발명의 다른 측면은 피검사 개체의 생물학적 시료 내에서 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제; 및/또는 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제를 포함하는 신경 퇴행성 질환 발병 위험을 예측하기 위한 키트에 관한 것이다. 상기 용어 "피검사 개체", "신경 퇴행성 질환", "위험", "SNP" 및 "생물학적 시료"는 앞서 정의된 바와 같고, 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 발현량을 검출하는 제제 및 신경 퇴행성 질환 발병 위험과 관련된 유전자의 SNP를 검출하는 제제는 전술한 바와 같다.
- [0128] 상기 키트는 RT-PCR 키트 또는 DNA 칩 키트일 수 있고, 중합 반응에 필요한 시약, 예를 들면 dNTP, 중합효소 및 발색제 등을 더 포함할 수 있다. 상기 키트는 전술한 바이오마커를 증폭을 통해 확인하거나, 전술한 바이오마커의 발현 수준을 mRNA의 발현 수준을 통해 확인할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 일 측면에서, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 예측 방법, 장치, 프로그램, 바이오마커 조성물, 키트 등에 의하여 수득되는 신경 퇴행성 질환 발병 위험 정보는 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 조기 진단 및/또는 조기 치료 개시 결정을 위한 정보로서 사용될 수 있다. 또한, 상기 신경 퇴행성 질환 발병 위험 정보는 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 치료 시 약제 선정에 참고자료가 될 수 있으며, 피검사 개체의 신경 퇴행성 질환 치료 이전, 도중 및/또는 이후의 예후 판단에도 적용될 수 있다.
- [0130] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

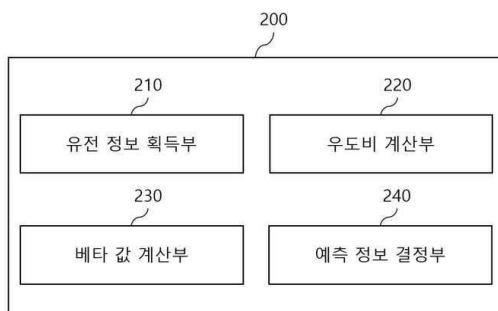
[0131] 본원의 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

## 도면

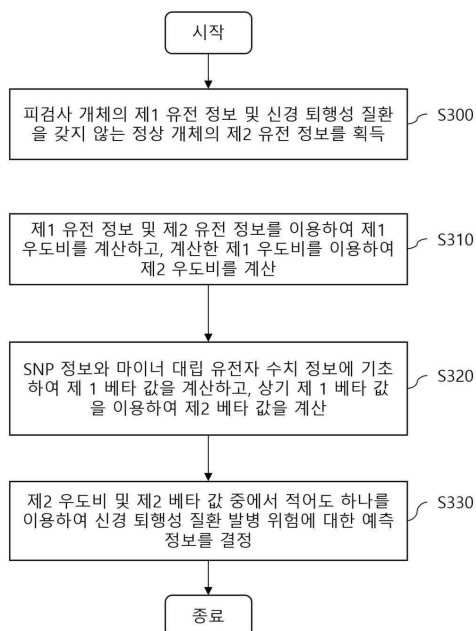
### 도면1



### 도면2



### 도면3



## 도면4

| Probe ID     | rsID        | Chromosome | Position  | Minor allele | Major allele | Probe ID     | rsID        | Chromosome | Position  | Minor allele | Major allele |
|--------------|-------------|------------|-----------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------|--------------|--------------|
| AX-39358407  | rs4848451   | 1          | 2994711   | A            | C            | AX-112974533 | ---         | ---        | ---       | ---          | ---          |
| AX-11483537  | rs13899028  | 1          | 40718016  | C            | C            | AX-10855434  | rs1388372   | 8          | 12693412  | T            | C            |
| AX-30121171  | rs61812598  | 1          | 154420087 | A            | G            | AX-42330495  | rs7001051   | 8          | 12899510  | C            | T            |
| AX-112940147 | ---         | 1          | 159779420 | T            | C            | AX-38533493  | rs80120848  | 8          | 144884345 | A            | C            |
| AX-11394494  | ---         | 1          | 201772721 | T            | C            | AX-86532251  | rs10975918  | 9          | 3855482   | C            | T            |
| AX-16799374  | rs3818361   | 1          | 207784968 | A            | G            | AX-37008925  | rs10975918  | 9          | 385482    | C            | T            |
| AX-83584998  | rs6701713   | 1          | 207786289 | A            | G            | AX-16234942  | rs61423212  | 9          | 4165691   | G            | T            |
| AX-113624909 | ---         | 1          | 227061191 | T            | C            | AX-11153786  | rs10976698  | 9          | 7977611   | G            | A            |
| AX-11620539  | rs7569996   | 2          | 804675791 | T            | C            | AX-42645333  | rs35721506  | 9          | 7890064   | A            | G            |
| AX-41044905  | rs2276658   | 2          | 80256677  | C            | G            | AX-42651579  | rs35721506  | 9          | 8469879   | A            | G            |
| AX-112954389 | rs7817877   | 2          | 96521640  | C            | T            | AX-16287339  | rs72700310  | 9          | 8646823   | A            | G            |
| AX-13385870  | rs116402789 | 2          | 101603032 | A            | G            | AX-42681259  | rs6475189   | 9          | 1787472   | A            | G            |
| AX-113389568 | rs143787907 | 2          | 233982181 | A            | G            | AX-11134798  | ---         | 9          | 17986287  | G            | C            |
| AX-13627701  | rs7297231   | 2          | 234081286 | T            | C            | AX-11201788  | rs12350694  | 9          | 18802529  | T            | C            |
| AX-113577542 | rs7297236   | 2          | 234081515 | C            | T            | AX-16252464  | rs7895065   | 9          | 73600171  | G            | A            |
| AX-113075535 | rs7297252   | 2          | 234089149 | T            | C            | AX-42632123  | rs12552966  | 9          | 73651855  | T            | C            |
| AX-14201121  | rs283930    | 3          | 17360961  | A            | T            | AX-12455706  | rs1292774   | 9          | 7376132   | C            | T            |
| AX-113155327 | rs14430406  | 3          | 17965791  | G            | A            | AX-42632883  | rs18116502  | 9          | 73762014  | A            | G            |
| AX-14348047  | rs77250429  | 3          | 62248825  | T            | C            | AX-161253692 | rs13285314  | 9          | 7383495   | T            | C            |
| AX-114352593 | rs75983524  | 3          | 66532766  | G            | A            | AX-114026188 | ---         | 9          | 115946583 | A            | G            |
| AX-11284981  | ---         | 3          | 18664422  | C            | C            | AX-111426733 | ---         | 9          | 134103546 | A            | G            |
| AX-41325349  | rs917684    | 4          | 11520311  | G            | A            | AX-112947847 | ---         | 10         | 5948000   | A            | G            |
| AX-112942466 | rs201340555 | 4          | 41983886  | T            | C            | AX-11124579  | rs10821660  | 10         | 61796546  | T            | G            |
| AX-113449030 | rs377176971 | 4          | 50865480  | T            | C            | AX-16321714  | rs11596360  | 10         | 61847401  | T            | C            |
| AX-112965201 | ---         | 5          | 80816400  | C            | T            | AX-81305151  | rs138150965 | 11         | 57789902  | A            | G            |
| AX-83214564  | rs185327147 | 5          | 101795417 | C            | A            | AX-12597650  | rs6266      | 11         | 58391937  | G            | A            |
| AX-113048823 | ---         | 5          | 112157425 | A            | G            | AX-11515998  | rs39934938  | 12         | 36909324  | A            | G            |
| AX-113420951 | ---         | 5          | 119466030 | A            | G            | AX-114004128 | ---         | 12         | 49436060  | A            | G            |
| AX-41635579  | rs4958880   | 5          | 150438477 | C            | A            | AX-11658012  | rs7984522   | 13         | 109347659 | T            | C            |
| AX-114297038 | rs148577884 | 6          | 18172490  | G            | A            | AX-11697174  | rs920974    | 13         | 109364317 | A            | G            |
| AX-11389360  | rs2395166   | 6          | 32382020  | C            | T            | AX-113984478 | ---         | 13         | 109728562 | A            | G            |
| AX-11676648  | rs9268189   | 6          | 32388202  | A            | G            | AX-113052548 | ---         | 14         | 24800239  | A            | G            |
| AX-11676650  | rs9268606   | 6          | 32400070  | A            | G            | AX-39777003  | rs2025634   | 14         | 53336017  | T            | C            |
| AX-11644623  | rs7773756   | 6          | 3240464   | C            | T            | AX-11340866  | rs14745733  | 14         | 6738766   | A            | G            |
| AX-11676653  | rs9268615   | 6          | 3240889   | A            | G            | AX-113934299 | rs138423400 | 14         | 74346529  | T            | A            |
| AX-15356302  | ---         | 6          | 32408827  | G            | C            | AX-31508365  | rs56152605  | 14         | 93031325  | A            | G            |
| AX-15356601  | rs53502414  | 6          | 32519621  | G            | A            | AX-31519629  | rs58674932  | 14         | 95705165  | T            | C            |
| AX-35744751  | rs72850244  | 6          | 32549638  | A            | G            | AX-113671749 | rs147036386 | 15         | 58214101  | G            | A            |
| AX-35744807  | rs35662241  | 6          | 32550580  | T            | C            | AX-42811225  | ---         | 15         | 58249834  | T            | G            |
| AX-115142597 | rs9270409   | 6          | 32558869  | C            | A            | AX-86708681  | rs57254439  | 16         | 1508508   | A            | G            |
| AX-35745247  | rs48555491  | 6          | 32598261  | A            | A            | AX-114146758 | rs145849716 | 16         | 6249716   | G            | A            |
| AX-11561308  | rs615672    | 6          | 32574171  | G            | C            | AX-13085700  | rs10852675  | 16         | 6340645   | C            | A            |
| AX-11420116  | rs2588867   | 6          | 32575325  | A            | G            | AX-11206604  | rs12443697  | 16         | 6773673   | G            | A            |
| AX-15356760  | rs3021304   | 6          | 32575658  | C            | A            | AX-114151110 | rs142846439 | 16         | 7352763   | C            | A            |
| AX-106715931 | rs532965    | 6          | 32577973  | T            | A            | AX-13018511  | rs116809124 | 16         | 10120232  | T            | C            |
| AX-15356844  | rs17533167  | 6          | 3259844   | C            | G            | AX-13019109  | rs1427859   | 16         | 10200902  | T            | C            |
| AX-16708083  | rs7107943   | 6          | 3269562   | A            | G            | AX-11412537  | rs14580264  | 16         | 5386033   | T            | C            |
| AX-15382054  | rs17288946  | 6          | 46953008  | A            | G            | AX-113932907 | ---         | 16         | 66835509  | A            | G            |
| AX-100090870 | rs565096937 | 6          | 110059539 | G            | A            | AX-115325328 | ---         | 16         | 79954787  | A            | G            |
| AX-15356897  | rs71213145  | 6          | 12619621  | T            | A            | AX-113443209 | ---         | 17         | 26105757  | T            | C            |
| AX-11507213  | rs4476926   | 7          | 7792996   | G            | A            | AX-113945868 | ---         | 17         | 41132170  | A            | G            |
| AX-11293005  | rs10485896  | 7          | 78103473  | G            | A            | AX-112931552 | rs201538952 | 17         | 45776072  | G            | A            |
| AX-3632471   | rs7703928   | 7          | 7872400   | A            | G            | AX-112947847 | ---         | 19         | 4362809   | A            | G            |
| AX-36075341  | rs78273124  | 7          | 146228009 | T            | C            | AX-111947989 | ---         | 19         | 5486006   | C            | A            |
| AX-15604927  | rs857134    | 7          | 14782105  | C            | G            | AX-32888935  | rs6036281   | 20         | 2352852   | A            | G            |
| AX-36081085  | rs18453204  | 7          | 14802675  | T            | C            | AX-13489804  | rs185302857 | 20         | 23495090  | C            | A            |
| AX-42141245  | rs855914    | 7          | 14919843  | G            | T            | AX-36020087  | rs189189267 | 22         | 35778301  | A            | G            |
| AX-42141289  | rs1769606   | 7          | 14922759  | A            | C            | AX-114019164 | ---         | 22         | 38508009  | T            | C            |

## 도면5

| Probe ID     | rsID        | Chromosome | Position  | Minor allele | Major allele | Probe ID     | rsID        | Chromosome | Position  | Minor allele | Major allele |
|--------------|-------------|------------|-----------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------|--------------|--------------|
| AX-31483537  | rs13899028  | 1          | 48713615  | G            | C            | AX-11617184  | rs1257588   | 8          | 27265371  | C            | T            |
| AX-30121171  | rs61812598  | 1          | 154420087 | A            | G            | AX-15855434  | rs1388372   | 8          | 126936152 | T            | C            |
| AX-16799374  | rs3818361   | 1          | 207784968 | A            | G            | AX-36531493  | rs80120848  | 8          | 144894345 | A            | C            |
| AX-83584998  | rs6701713   | 1          | 207786289 | A            | G            | AX-38532251  | rs77359862  | 8          | 145154282 | A            | G            |
| AX-11420725  | rs2681905   | 2          | 79890533  | G            | T            | AX-37008925  | rs10975918  | 9          | 3852482   | C            | T            |
| AX-11620539  | rs7569996   | 2          | 80457817  | T            | C            | AX-16234942  | rs61423212  | 9          | 4156591   | G            | T            |
| AX-41044905  | rs2276658   | 2          | 80256677  | C            | G            | AX-11135786  | rs10976698  | 9          | 7977831   | G            | A            |
| AX-11294389  | rs7817877   | 2          | 96521640  | C            | T            | AX-42645333  | rs35721506  | 9          | 7980064   | A            | G            |
| AX-13385870  | rs116402789 | 2          | 101602789 | A            | G            | AX-42651579  | rs35721506  | 9          | 8469879   | A            | G            |
| AX-11579746  | rs6708103   | 2          | 106080179 | T            | C            | AX-16287339  | rs72700310  | 9          | 8646823   | A            | G            |
| AX-113389568 | rs143787907 | 2          | 233982181 | A            | G            | AX-42581259  | rs6475189   | 9          | 1787472   | A            | G            |
| AX-14201121  | rs283930    | 3          | 17360961  | A            | T            | AX-11134798  | ---         | 9          | 17986287  | G            | C            |
| AX-113155327 | rs14430406  | 3          | 17965791  | G            | A            | AX-11201788  | rs12350694  | 9          | 18802529  | T            | C            |
| AX-14348047  | rs77250429  | 3          | 62248825  | T            | C            | AX-11128220  | rs10668990  | 9          | 73428018  | T            | G            |
| AX-114335293 | rs75983524  | 3          | 66532766  | A            | G            | AX-42632123  | rs12552966  | 9          | 73651855  | T            | C            |
| AX-112934266 | rs201340555 | 4          | 41983886  | T            | C            | AX-16254160  | rs72735830  | 9          | 73978868  | T            | C            |
| AX-113449030 | rs377176971 | 4          | 50865480  | A            | G            | AX-114026188 | ---         | 9          | 115946583 | A            | G            |
| AX-83214564  | rs185327147 | 5          | 101795417 | C            | A            | AX-112947847 | ---         | 10         | 59480024  | A            | G            |
| AX-113470951 | ---         | 5          | 119466030 | A            | G            | AX-11124579  | rs10821660  | 10         | 61796546  | T            | G            |
| AX-41635579  | rs4958880   | 5          | 150438477 | C            | A            | AX-11150073  | rs11196173  | 10         | 114727067 | C            | T            |
| AX-114291008 | rs184577384 | 6          | 18172409  | G            | A            | AX-83305151  | rs138150965 | 11         | 57789992  | A            | G            |
| AX-11389360  | rs2395166   | 6          | 32388275  | C            | T            | AX-12597650  | rs6266      | 11         | 58391937  | G            | A            |
| AX-11676648  | rs9268189   | 6          | 32388202  | A            | G            | AX-16500795  | rs74883827  | 11         | 12133077  | T            | C            |
| AX-11676650  | rs9268606   | 6          | 32400070  | A            | G            | AX-11413124  | rs182154009 | 11         | 121569778 | C            | T            |
| AX-11644623  | rs7773756   | 6          | 32402468  | C            | T            | AX-114004128 | ---         | 12         | 49436060  | A            | G            |
| AX-11676653  | rs9268615   | 6          | 3240889   | A            | G            | AX-11658012  | rs7984522   | 13         | 109347659 | T            | C            |
| AX-11280030  | rs3407709   | 6          | 3240770   | A            | C            | AX-11691714  | rs920974    | 13         | 109364317 | A            | G            |
| AX-15356302  | ---         | 6          | 32406537  | G            | C            | AX-11621839  | rs7329573   | 13         | 109602684 | C            | T            |
| AX-15356601  | rs53502414  | 6          | 32548469  | A            | G            | AX-113052548 | ---         | 14         | 24800239  | A            | G            |
| AX-35744751  | rs72850244  | 6          | 32549638  | A            | G            | AX-39777003  | rs2025634   | 14         | 53336017  | T            | C            |
| AX-115142597 | rs9270409   | 6          | 32558869  | C            | A            | AX-113934299 | rs138423400 | 14         | 74346529  | T            | A            |
| AX-35745247  | rs48555491  | 6          | 32598261  | A            | A            | AX-31519629  | rs58674932  | 14         | 95705165  | T            | C            |
| AX-115617687 | rs9270935   | 6          | 32572701  | G            | C            | AX-118677409 | rs147036386 | 15         | 58214110  | T            | C            |
| AX-11561308  | rs6156782   | 6          | 32574171  | G            | C            | AX-42811225  | ---         | 15         | 58249834  | T            | G            |
| AX-11420116  | rs2588867   | 6          | 32575325  | A            | G            | AX-86708681  | rs57254439  | 16         | 1300565   | A            | G            |
| AX-15356760  | rs3021304   | 6          | 32575658  | C            | A            | AX-114146758 | rs145849716 | 16         | 6249716   | G            | A            |
| AX-51300801  | rs9271165   | 6          | 32577785  | A            | G            | AX-13085700  | rs10852675  | 16         | 6340645   | C            | A            |
| AX-106715931 | rs532965    | 6          | 32577973  | T            | A            | AX-1206604   | rs12443697  | 16         | 6773673   | G            | A            |
| AX-11676841  | rs9271178   | 6          | 32578191  | C            | T            | AX-114151110 | rs142846439 | 16         | 7352763   | C            | A            |
| AX-35746025  | rs9271209   | 6          | 32579039  | G            | A            | AX-13018511  | rs116809124 | 16         | 10120232  | T            | C            |
| AX-15356844  | rs17533167  | 6          | 3259844   | C            | G            | AX-13019109  | rs1427859   | 16         | 10200902  | T            | C            |
| AX-15382054  | rs17288946  | 6          | 46953008  | A            | G            | AX-113443203 | ---         | 17         | 26105757  | T            | C            |
| AX-100090870 | rs565096937 | 6          | 110059539 | G            | A            | AX-113945868 | ---         | 17         | 41132170  | A            | G            |
| AX-11507213  | rs4476926   | 7          | 77929939  | G            | A            | AX-40491915  | rs764645    | 19         | 5428009   | A            | G            |
| AX-11293005  | rs10485896  | 7          | 78103473  | G            | A            | AX-8686135   | rs429558    | 19         | 4541194   | C            | T            |
| AX-3632321   | rs7703920   | 7          | 78724029  | A            | G            | AX-5987693   | rs17412     | 19         | 45412079  | T            | C            |
| AX-36075341  | rs8727314   | 7          | 74822084  | C            | A            | AX-32888935  | rs6036281   | 20         | 235282    | A            | G            |
| AX-15049027  | rs817734    | 7          | 74762105  | C            | A            | AX-13498004  | rs18503287  | 20         | 23459090  | A            | G            |
| AX-3608106   | rs1453524   | 7          | 74862975  | A            | G            | AX-1369323   | rs2766523   | 21         | 27263931  | A            | G            |
| AX-4214312   | rs59594     | 7          | 74862975  | A            | G            |              |             |            |           |              |              |

도면6

| rsID       | Chrom | Position  | Minor allele | Major allele | Official Gene Symbol | NCBI Gene ID | rsID        | Chrom    | Position   | Minor allele | Major allele | Official Gene Symbol | NCBI Gene ID |
|------------|-------|-----------|--------------|--------------|----------------------|--------------|-------------|----------|------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|
| r2296180   | 1     | 207795320 | A            | G            | CR1                  | 1378         | r9938835    | 16       | 81999513   | G            | A            | PLCG2                | 5336         |
| r3737002   | 1     | 20776077  | T            | C            | CR1                  | 1378         | r9938764    | 16       | 81999406   | G            | A            | PLCG2                | 5336         |
| r844600    | 1     | 20767937  | A            | G            | CR1                  | 1378         | r9956564    | 16       | 81990019   | C            | T            | PLCG2                | 5336         |
| r80159841  | 1     | 110376067 | C            | T            | CSF1                 | 1435         | r4508413    | 16       | 81978470   | C            | A            | PLCG2                | 5336         |
| r148924241 | 2     | 234119985 | C            | A            | INPP5D               | 3635         | r12448089   | 16       | 81962627   | G            | A            | PLCG2                | 5336         |
| r140102880 | 2     | 234063545 | A            | G            | INPP5D               | 3635         | r147419552  | 16       | 81930937   | G            | C            | PLCG2                | 5336         |
| r28272236  | 2     | 23403513  | C            | T            | INPP5D               | 3635         | r7783089    | 16       | 81863377   | G            | C            | PLCG2                | 5336         |
| r72972231  | 2     | 234081286 | T            | C            | INPP5D               | 3635         | r8056205    | 16       | 81862419   | T            | C            | PLCG2                | 5336         |
| r6605277   | 2     | 233978212 | C            | A            | INPP5D               | 3635         | r56226199   | 16       | 81841183   | A            | T            | PLCG2                | 5336         |
| r12617855  | 2     | 12788416  | A            | C            | BIN1                 | 274          | r15270148   | 16       | 81754183   | A            | G            | PLCG2                | 5336         |
| r117475536 | 2     | 12785167  | C            | A            | BIN1                 | 274          | r41463547   | 16       | 79553995   | C            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r3754604   | 2     | 127830703 | T            | C            | BIN1                 | 274          | r8050970    | 16       | 79460628   | C            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r117721706 | 2     | 12781818  | T            | C            | BIN1                 | 274          | r129434374  | 16       | 79467792   | T            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r4037567   | 2     | 12777067  | A            | G            | BIN1                 | 274          | r9857953    | 16       | 79353233   | T            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r113765515 | 3     | 6653846   | G            | T            | LRIG1                | 26018        | r143562972  | 16       | 79330871   | T            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r2280975   | 3     | 66480439  | A            | G            | LRIG1                | 26018        | r12934284   | 16       | 79308897   | T            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r115339798 | 3     | 54521820  | A            | C            | CACNA2C              | 57799        | r7199529    | 16       | 79307232   | G            | A            | WWOX                 | 51741        |
| r147484702 | 3     | 22215864  | A            | G            | ZNF385D              | 79750        | r11644539   | 16       | 79305710   | G            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r545072500 | 4     | 17084612  | G            | C            | UNC0227              | 10506085     | r73584762   | 16       | 79230450   | T            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r72716861  | 4     | 19641631  | A            | G            | UNC0228              | 101928971    | r14545467   | 16       | 79229451   | C            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r74846151  | 4     | 96472669  | G            | T            | UNC5C                | 8633         | r13200983   | 16       | 79182070   | G            | A            | WWOX                 | 51741        |
| r7686209   | 4     | 96464197  | A            | UNC5C        | 8633                 | r139586000   | 16          | 79157181 | T          | C            | WWOX         | 51741                |              |
| r17386118  | 4     | 96456602  | A            | UNC5C        | 8633                 | r135431302   | 16          | 79149214 | C          | A            | WWOX         | 51741                |              |
| r6880741   | 4     | 96307215  | T            | C            | UNC5C                | 8633         | r184868818  | 16       | 79121944   | C            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r1542616   | 4     | 96302381  | A            | UNC5C        | 8633                 | r60506777    | 16          | 79054239 | G          | T            | WWOX         | 51741                |              |
| r12504841  | 4     | 96327271  | C            | A            | UNC5C                | 8633         | r2550731    | 16       | 79044449   | G            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r1871584   | 4     | 11352010  | A            | C            | CLNK                 | 116449       | r2114498    | 16       | 79032810   | G            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r56196848  | 4     | 112788107 | T            | C            | CLNK                 | 116449       | r76086447   | 16       | 78912919   | T            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r1355967   | 4     | 11227687  | T            | G            | CLNK                 | 116449       | r1504885    | 16       | 78903268   | T            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r11944172  | 4     | 11112497  | A            | C            | CLNK                 | 116449       | r17903339   | 16       | 78901467   | A            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r4644495   | 4     | 11099650  | G            | T            | CLNK                 | 116449       | r783584     | 16       | 78829504   | A            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r141283337 | 4     | 10970183  | C            | T            | CLNK                 | 116449       | r80097930   | 16       | 78716159   | G            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r11804954  | 4     | 10881275  | A            | G            | CLNK                 | 116449       | r17795233   | 16       | 78708986   | G            | A            | WWOX                 | 51741        |
| r142811131 | 4     | 1062620   | C            | T            | CLNK                 | 116449       | r11150089   | 16       | 78687887   | G            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r8855210   | 4     | 10583154  | A            | C            | CLNK                 | 116449       | r94908001   | 16       | 78635484   | A            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r997219    | 4     | 10524671  | G            | A            | CLNK                 | 116449       | r80194648   | 16       | 78630541   | T            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r18948978  | 5     | 10758934  | C            | T            | PBL17                | 64839        | r142634587  | 16       | 78588216   | C            | T            | WWOX                 | 51741        |
| r4920595   | 5     | 88184687  | G            | T            | MEP2C                | 4208         | r8599627    | 16       | 78586607   | T            | C            | WWOX                 | 51741        |
| r147634885 | 5     | 88168795  | A            | G            | MEP2C                | 4208         | r78637400   | 16       | 78520283   | G            | A            | WWOX                 | 51741        |
| r11815188  | 6     | 16197346  | A            | C            | PRKN                 | 5071         | r116918653  | 16       | 78484140   | A            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r7868726   | 6     | 41158467  | C            | T            | TRIML2               | 78685        | r15288536   | 16       | 78309004   | A            | G            | WWOX                 | 51741        |
| r9380999   | 6     | 40775383  | A            | G            | UNC5CL               | 222843       | r34626702   | 16       | 78254860   | G            | A            | WWOX                 | 51741        |
| r471478    | 6     | 40724131  | G            | T            | UNC5CL               | 222843       | r147740824  | 16       | 78184167   | C            | A            | WWOX                 | 51741        |
| r1761688   | 7     | 156804    | A            | G            | CNTNAP2              | 26047        | r124868989  | 16       | 19762628   | T            | C            | IGCC                 | 124152       |
| r1023246   | 7     | 14805178  | C            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r1526379    | 16       | 19648449   | G            | A            | IGCC                 | 8191         |
| r698942    | 7     | 147926134 | T            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r1042769    | 16       | 19125854   | G            | A            | DSG2                 | 1829         |
| r10952735  | 7     | 147908210 | G            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r2155949    | 16       | 19297598   | G            | T            | DSG2                 | 1829         |
| r42473475  | 7     | 14782607  | G            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r769450     | 16       | 19454104   | A            | G            | APOE                 | 348          |
| r2972102   | 7     | 147881158 | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r41290088   | 19       | 194530278  | T            | A            | NECTIN2              | 5819         |
| r80286437  | 7     | 147702391 | A            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r4605509    | 19       | 194540886  | G            | T            | APOE                 | 348          |
| r12846518  | 7     | 147632715 | A            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r1038028    | 19       | 194540542  | G            | A            | TOMM40               | 10452        |
| r74951557  | 7     | 14754676  | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r1038025    | 19       | 194540497  | C            | T            | TOMM40               | 10452        |
| r7978096   | 7     | 147334153 | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r5471780    | 19       | 194540443  | C            | T            | APOE                 | 348          |
| r18984458  | 7     | 147254649 | A            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r760119     | 19       | 194540358  | G            | A            | TOMM40               | 10452        |
| r118001158 | 7     | 147134753 | A            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r1160985    | 19       | 194540341  | T            | C            | TOMM40               | 10452        |
| r11972997  | 7     | 147072584 | C            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r2259620    | 19       | 194540778  | A            | G            | APOE                 | 348          |
| r117236069 | 7     | 146972694 | C            | T            | CNTNAP2              | 26047        | r1943384424 | 19       | 1945388424 | C            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r117358581 | 7     | 146715732 | G            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r1945386320 | 19       | 1945386320 | C            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r9960187   | 7     | 146489326 | C            | T            | CNTNAP2              | 26047        | r1945367473 | 19       | 1945367473 | A            | G            | NECTIN2              | 5819         |
| r144028019 | 7     | 145968233 | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r405697     | 19       | 194540491  | G            | A            | TOMM40               | 10452        |
| r10277249  | 7     | 145780864 | G            | T            | CNTNAP2              | 26047        | r1846633    | 19       | 194570353  | G            | C            | NECTIN2              | 5819         |
| r10952625  | 7     | 145345378 | A            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r548007     | 19       | 194541647  | B            | C            | APOC1                | 341          |
| r17169763  | 7     | 145280663 | G            | T            | CNTNAP2              | 26047        | r1945367777 | 19       | 1945367777 | C            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r4933507   | 7     | 145261973 | T            | C            | CNTNAP2              | 26047        | r46803766   | 19       | 194537118  | A            | G            | NECTIN2              | 5819         |
| r12732704  | 7     | 145248674 | A            | G            | CNTNAP2              | 26047        | r1945382304 | 19       | 1945382304 | G            | C            | NECTIN2              | 5819         |
| r151299903 | 7     | 145174910 | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r194538266  | 19       | 194538266  | C            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r17392818  | 7     | 144652292 | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r1945380970 | 19       | 1945380970 | G            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r10500143  | 7     | 144608993 | G            | A            | CNTNAP2              | 26047        | r1945380661 | 19       | 1945380661 | G            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r149861572 | 7     | 144646138 | C            | T            | CNTNAP2              | 26047        | r51177      | 19       | 1945418790 | C            | T            | APOC1                | 341          |
| r74967156  | 7     | 144653511 | C            | T            | CNTNAP2              | 26047        | r75627662   | 19       | 1945413576 | T            | C            | APOC1                | 341          |
| r14597838  | 7     | 144513600 | A            | C            | ZCWPV1               | 55063        | r34278513   | 19       | 194527814  | T            | C            | NECTIN2              | 5819         |
| r145265328 | 7     | 81545644  | G            | A            | AKAP9                | 10145        | r34565427   | 19       | 1945428084 | G            | C            | NECTIN2              | 5819         |
| r2718037   | 7     | 37777846  | C            | G            | GPR141               | 353345       | r395908     | 19       | 194537955  | A            | G            | NECTIN2              | 5819         |
| r1450177   | 7     | 37736834  | A            | G            | GPR141               | 353345       | r34224078   | 19       | 1945383115 | G            | A            | NECTIN2              | 5819         |
| r2718078   | 7     | 37735930  | C            | G            | GPR141               | 353345       | r35267918   | 19       | 1945383129 | A            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r145036712 | 7     | 37580443  | C            | G            | GPR141               | 353345       | r7135237    | 19       | 1945383079 | C            | T            | NECTIN2              | 5819         |
| r79943528  | 8     | 27220806  | A            | G            | PTK2B                | 2185         | r184017     | 19       | 1945384869 | G            | T            | TOMM40               | 10452        |
| r76142532  | 10    | 11722135  | T            | G            | ECHDC3               | 79746        | r1975782    | 19       | 1945396219 | T            | C            | TOMM40               | 10452        |
| r76092923  | 10    | 11523801  | T            | C            | USP6L1               | 9712         | r644935     | 19       | 1945372744 | A            | G            | NECTIN2              | 5819         |
| r12570211  | 10    | 11504752  | C            | T            | USP6L1               | 9712         | r283815     | 19       | 1945393363 | G            | A            | NECTIN2              | 5819         |
| r145265520 | 11    | 30186790  | A            | G            | PSH                  | 2488         | r412776     | 19       | 1945379516 | A            | G            | NECTIN2              | 5819         |
| r155837002 | 11    | 12162460  | A            | C            | SORL1                | 6653         | r71552238   | 19       | 1945394295 | C            | T            | TOMM40               | 10452        |
| r150524982 | 11    | 12157605  | G            | T            | SORL1                | 6653         | r6857       | 19       | 1945392547 | C            | C            | NECTIN2              | 5819         |
| r17125606  | 11    | 121517405 | A            | G            | SORL1                | 6653         | r34404554   | 19       | 1945395909 | G            | C            | TOMM40               | 10452        |
| r1784933   | 11    | 121489416 | G            | A            | SORL1                | 6653         | r11556055   | 19       | 1945396144 | C            | C            | TOMM40               | 10452        |
| r4711474   | 11    | 121451940 | C            | T            | SORL1                | 6653         | r4458811    | 19       | 194541617  | T            | C            | APOC1                | 341          |
| r17125227  | 11    | 121301375 | G            | T            | SORL1                | 6653         | r4833082    | 19       | 1945416178 | T            | C            | APOC1                | 341          |
| r141530649 | 11    | 121262076 | A            | C            | SORL1                | 6653         | r12972970   | 19       | 1945387596 | A            | G            | NECTIN2              | 5819         |
| r7890084   | 11    | 12126047  | A            | C            | SORL1                | 6653         | r11297216   | 19       | 1945387439 | G            | C            | NECTIN2              | 5819         |
| r147022571 | 11    | 121269107 | A            | C            | SORL1                | 6653         | r7256200    | 19       | 1945415935 | T            | G            | APOC1                | 341          |
| r11805778  | 11    | 121264738 | A            | G            | SORL1                | 6653         | r10414048   | 19       | 1945415713 | A            | G            | APOC1                | 341          |
| r1712829   | 11    | 8994747   | T            | C            | PICALM               | 8301         | r7679449    | 19       | 1945410024 | G            | A            | APOE                 | 348          |
| r11234560  | 11    | 85862892  | T            | C            | PICALM               | 8301         | r10119      | 19       | 1945406673 | A            | G            | TOMM40               | 10452        |
| r118666073 | 11    | 8565562   | A            | C            | PICALM               | 8301         | r2455069    | 19       | 1945172841 | G            | A            | CD33                 | 945          |
| r113152070 | 13    | 2366616   | G            | A            | SLC6                 | 6445         | r1710398    | 19       | 1945172891 | C            | A            | CD33                 | 945          |
| r191546346 | 14    | 9291477   | T            | C            | SLC24A4              | 123041       | r4432638    | 19       | 1945422846 | G            | A            | APOC1                | 341          |
| r72831611  | 14    | 92895923  | C            | T            | SLC24A4              | 123041       | r4          |          |            |              |              |                      |              |