



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0175764
(43) 공개일자 2024년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01)

(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
C12Q 2600/156 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0075676

(22) 출원일자 2023년06월13일
심사청구일자 2023년06월13일

(71) 출원인

서울대학교병원

서울특별시 종로구 대학로 101(연건동)

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

최병윤

경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82

김봉직

서울특별시 강남구 선릉로 221, 207동 504호

(74) 대리인

최우성

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **난청 예측 또는 진단용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 복수의 유전자에서의 점 돌연변이 또는 복제수 변이를 검출하는 체제를 포함하는 난청 장애 예측 또는 진단용 조성물, 시스템 및 정보제공방법에 관한 것으로, 본 발명은 일 측면에서, 복수의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTO4*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이를 검출할 수 있는 체제를 포함함으로써 NGS가 아닌 실시간 PCR을 기반으로 복수의 돌연변이를 동시에 스크리닝할 수 있어 저렴한 비용으로 빠른 시간에 난청을 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.

명세서

청구범위

청구항 1

난청 예측 또는 진단용 조성물로서,

상기 조성물은 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이(CNV, copy number variation)를 검출하는 제제를 포함하고,

상기 조성물은 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)용인, 난청 예측 또는 진단용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 *MPZL2*, *MT-RNR1*, *MT-TL1*, *OTOG*, *GSDME*, *PTPN11*, *ATP1A3*, *ILDR1*, *CD164*, *COL1A1*, *COL4A4*, *HARS2*, *MT-TS1*, *P2RX2*, *PJKV*, *POLD1*, *SLC26A5*, *TMEM43*, *TMTC4*, *TWINK*, *USH1C* 및 *USH1G*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이를 검출하는 제제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 점 돌연변이는 하기 표 A에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이인, 조성물:

[표 A]

제능 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18023292 A>AC	MYO15A	c.1185dup	p.Glu396ArgfsTer38
Chr17:18023013 AT>A	MYO15A	c.900del	p.Pro301ArgfsTer143
Chr10:73488774 GC>G	CDH23	c.3078del	p.Leu1026SerfsTer27
Chr13:20789149 A>T	G7B2	c.578T>A	p.Val189Glu
Chr13:20789886 A>AC	G7B2	c.36dup	p.Val19CysfsTer36
Chr15:44104809 GGA>G	LOXHD1	c.4800_4801del	p.Ser1534GlnfsTer18
Chr21:43809159 G>C	DMPS32	c.771C>G	p.His257Gln
Chr5:59939798 TAAATG>T	ADGMY2	c.2708_2710del	p.Asn902LysfsTer8
Chr5:59971943 TA>T	ADGMY2	c.5880del	p.Tyr1787Serfs*4
Chr5:90083557 G>A	ADGMY2	c.13854-1G>A	
Chr5:90159573 G>T	ADGMY2	c.17756-1G>T	
Chr10:73289980 A>T	CDH23	c.287A>T	p.Glu98Val
Chr10:73326548 CG>C	CDH23	c.475del	p.Asp160ThrfsTer30
Chr10:73453328 CGA>C	CDH23	c.3395_3399del	p.Glu1133ValfsTer12
Chr10:73455194 CT>C	CDH23	c.3487del	p.Leu1168ArgfsTer11
Chr10:73491983 T>G	CDH23	c.3835T>G	p.Tyr1278Asp
Chr10:73537444 C>A	CDH23	c.4853C>A	p.Thr1818Lys
Chr10:73538016 C>A	CDH23	c.5135C>A	p.Ala1718Asp
Chr10:73585813 T>A	CDH23	c.7923T>A	p.Asp2841Glu
Chr10:73586740 C>G	CDH23	c.8050C>G	p.Gln2854Glu
Chr10:73587615 AC>A	CDH23	c.8574del	p.Asp2858GlnfsTer5
Chr1:16377452 G>A	CLCN3B	c.1186G>A	p.Trp359Ter
Chr8:33134541 C>A	COL11A2	c.4294G>T	p.Gly1432Ter
Chr8:33152074 T>TG	COL11A2	c.986dup	p.Thr323HisfsTer18
Chr11:2808628_2808627ins GGGGATTCTTGCTCGGGGTTTGCCCTGAAGGTGCAGCAGAAGC AGAGGCAGAGCACTTCAACCGGCAGATCCCGCGGCAGCCT	ECV82	c.1032_1117dup	p.Ser373TrpfsTer10
Chr11:2889086 G>GC	ECV82	c.1899dup	p.Arg633GlnfsTer20
Chr15:44098100 C>CT	LOXHD1	c.5390dup	p.Lys1798GlnfsTer5
Chr15:44102148 CG>C	LOXHD1	c.5003del	p.Arg1868GlnfsTer27
Chr15:44109137 T>TA	LOXHD1	c.4530+3dup	
Chr15:44122774 CA>C	LOXHD1	c.3883del	p.Phe1221LeufsTer37
Chr15:44140384 TC>T	LOXHD1	c.2843del	p.Glu848LysfsTer39
Chr15:44153128 G>C	LOXHD1	c.1871-3C>G	
Chr15:44174286 TCA>T	LOXHD1	c.1270+8_1270+7del	
Chr11:71817267 G>T	LRFGMT	c.355+1G>T	
Chr7:118399956 T>A	MEF	c.215T>A	p.Leu73Ter
Chr7:118403354 C>G	MEF	c.2589C>G	p.Pro857Ala
Chr17:18023972 G>T	MYO15A	c.1555G>T	p.Glu820Ter

제뉴 위치 (GRCh37/gal19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18008894 C>G	MYO15A	c.3790C>G	p.Pro1264Ala
Chr17:18041427 A>G	MYO15A	c.4878-2A>G	
Chr17:18041483 C>G	MYO15A	c.4929C>G	p.Asn1843Lys
Chr17:18041508 T>A	MYO15A	c.4955T>A	p.Leu1850Gln
Chr17:18048079 T>G	MYO15A	c.5895T>G	p.Tyr1945Ter
Chr17:18062888 G>C	MYO15A	c.7186G>C	p.Asp2396His
Chr17:18066883 T>A	MYO15A	c.8398T>A	p.Leu2798His
Chr17:18087183 G>A	MYO15A	c.9787+1G>A	
Chr10:28414413 C>T	MYO13A	c.1990C>T	p.Arg984Ter
Chr11:7887057 G>GC	MYO7A	c.397dup	p.His133ProfsTer7
Chr11:78873258 T>A	MYO7A	c.1431T>A	p.Tyr477Ter
Chr11:78883799 CG>C	MYO7A	c.1804del	p.Glu803ArgfsTer30
Chr11:78888416 A>T	MYO7A	c.2095-2A>T	
Chr18:21709193 A>C	OTOF	c.774A>C	p.Leu358Phe
Chr2:28883898 C>T	OTOF	c.5534G>A	p.Gly1845Glu
Chr12:8083144 AGTTT>A	OTOF	c.951_954del	p.Gln317HisfsTer4
Chr10:5668149 C>CT	PCDH15	c.4875dup	p.Arg1658LysfsTer5
Chr10:56687285 G>A	PCDH15	c.4235C>T	p.Thr1410Ile
Chr10:56780014 C>A	PCDH15	c.2704G>T	p.Glu902Ter
Chr10:102775472 CG>C	PCDH7	c.1889del	p.Arg557GlyfsTer13
Chr10:102783253 A>T	PCDH7	c.482T>A	p.Met181Lys
Chr12:51014092 G>T	PTPRQ	c.5033G>T	p.Cys1878Phe
Chr12:51043449 G>A	PTPRQ	c.5508+1G>A	
Chr12:51072474 C>T	PTPRQ	c.8978C>T	p.Gln2128Ter
Chr6:2948778 TC>T	SDRP/SP9	c.925del	p.Glu210SerfsTer43
Chr7:107802165 A>C	SLC38A4	c.824>C	p.Ser25Arg
Chr7:107814818 C>G	SLC38A4	c.425C>G	p.Pro142Arg
Chr7:107840527 G>A	SLC38A4	c.1815-1G>A	
Chr7:107841552 T>C	SLC38A4	c.1714T>C	p.Phe572Leu
Chr7:107842484 C>CT	SLC38A4	c.2027dup	p.Arg877AlafsTer11
Chr15:43882354 CCA>C	STRC	c.5141_5143del	p.Val1714GlyfsTer5
Chr15:43882793 C>A	STRC	c.4933G>T	p.Gly1848Trp
Chr15:43908311 A>C	STRC	c.1453T>G	p.Cys486Gly
Chr9:75357411 C>G	TMC2	c.505C>G	p.Pro189Ala
Chr9:75404142 G>A	TMC2	c.1133G>A	p.Gly278Glu
Chr9:75408527 G>A	TMC2	c.1250G>A	p.Gly417Glu
Chr9:75407208 C>CT	TMC2	c.1513dup	p.Val505CysfsTer27
Chr21:43795983 G>GC	TMPY333	c.1210dup	p.Leu404ProfsTer83
Chr21:43805547 G>T	TMPY333	c.411C>A	p.Tyr127Ter
Chr22:38119434 A>AG	TNKGFP	c.574dup	p.Ala292GlyfsTer30
Chr22:38120417 AG>A	TNKGFP	c.1555del	p.Ala818ProfsTer280

제뉴 위치 (GRCh37/gal19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr1:215814032 CA>C	USH2A	c.14835del	p.Val4948TrpfsTer4
Chr1:215890406 G>T	USH2A	c.9504C>A	p.Cys3168Ter
Chr1:218081895 C>G	USH2A	c.8098G>C	p.Arg2898Pro
Chr1:218282382 G>A	USH2A	c.4558C>T	p.Gln1820Ter
Chr1:218485534 C>T	USH2A	c.1823G>A	p.Cys808Tyr
Chr1:218486714 T>G	USH2A	c.1845-2A>C	
Chr1:218592023 T>G	USH2A	c.488-2A>C	

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 점 돌연변이는 하기 표 B에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이인, 조성물:

[표 B]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:79478023 A>G	ACTG1	c.914T>C	p.Met306Thr
Chr1:16617984 T>C	LMY14	c.719A>G	p.Gln240Arg
Chr6:76599657 G>GA	MTOR	c.2751dup	p.Gln918ThrfsTer24
Chr1:247687988 T>C	ILKAP	c.1217T>C	p.Met408Thr
Chr6:146718739 TC>T	FOU4P3	c.88del	p.Ser23ValfsTer61
Chr11:100864347 C>T	TECTA	c.710C>T	p.Thr297Ile
Chr17:79479141 C>T	ACTG1	c.151G>A	p.Asp61Asn
Chr17:79477831 G>A	ACTG1	c.1013C>T	p.Ser338Leu
Chr17:79477991 C>T	ACTG1	c.948G>A	p.Glu316Lys
Chr17:79478078 C>T	ACTG1	c.859G>A	p.Val287Met
Chr17:79478089 A>G	ACTG1	c.848T>C	p.Met283Thr
ChrX:12928542 T>C	ATPW1	c.1832A>G	p.His611Arg
Chr3:10437008 C>CT	ATP2B2	c.945dup	p.Asp918ArgfsTer11
ChrX:162961141 G>GCVC	RCAP21	c.397_398insGAG	p.Asp192_Ala133insGly
Chr6:61854397 CA>C	CHD7	c.408del	p.Gln136HisfsTer75
Chr6:61795908 G>GGT	CHD7	c.3201+1_3201+2insGT	
Chr6:61798439 C>A	CHD7	c.3238C>A	p.Ala1078Asp
Chr6:61798550 T>A	CHD7	c.3253T>A	p.Leu1118Ter
Chr6:61742999 A>G	CHD7	c.3841A>G	p.Gln1214Arg
Chr6:61754202 G>A	CHD7	c.4534-1G>A	
Chr6:61766001 A>AAC	CHD7	c.6320_6321dup	p.Gly2108ThrfsTer37
Chr6:61773887 AT>A	CHD7	c.7814del	p.Met2806SerfsTer34
Chr14:91348118 T>C	COCH	c.341T>C	p.Leu114Pro
Chr14:91349796 G>A	COCH	c.456G>A	p.Cys182Tyr
Chr1:103379219 C>T	COL11A1	c.4008G>A	p.Gly1338Ser
Chr12:48378676 C>T	COL3A1	c.3084+1G>A	
ChrX:107614886 C>T	COL4A5	c.427C>T	p.Gln143Ter
ChrX:107644859 CG>C	COL4A5	c.1989del	p.Lys864SerfsTer14
ChrX:107938012 CA>C	COL4A5	c.4584del	p.Met1520CysfsTer22
Chr6:140980342 C>A	DIAFW1	c.793G>T	p.Ala265Ser
Chr17:42983952 C>T	EPHED2	c.271+1G>A	
Chr6:72128927 C>A	EYA1	c.1380G>T	p.Gly454Cys
Chr6:72158859 ATG>A	EYA1	c.1117_1118del	p.His373PhefsTer4
Chr6:72184107 T>TG	EYA1	c.851dup	p.Thr286AsnfsTer4
Chr6:72211872 C>A	EYA1	c.839+1G>T	
Chr6:133787891 AG>A	EYA4	c.208+1del	
Chr6:133827245 AT>A	EYA4	c.1184del	p.Met401TrpfsTer3
Chr10:6100424 AC>A	GATA2	c.404del	p.Prol135ArgfsTer60
Chr10:6108042 G>A	GATA2	c.865G>A	p.Gly289Arg
Chr10:6111628 T>C	GATA2	c.1016T>C	p.Cys339Arg

게놈 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr13:20788818 C>T	<i>GJES2</i>	c.100G>A	p.Met34Ile
Chr15:19021370 T>A	<i>GREM1</i>	c.1079T>A	p.Leu380Ter
Chr15:19086818 T>A	<i>GREM1</i>	c.2684T>A	p.Leu386Ter
Chr15:19102828 T>C	<i>GREM1</i>	c.5618T>C	p.Leu1873Pro
Chr5:102868450 C>T	<i>GRHL3</i>	c.1808C>T	p.Arg537Ter
Chr20:10826807 TC>T	<i>JAG1</i>	c.2210del	p.Gly737GlufsTer8
Chr1:41266118 TACGCC>T	<i>ECN3A</i>	c.811_816del	p.Ala271_Asp272del
Chr1:41300754 A>G	<i>ECN3A</i>	c.1728A>G	p.Lys577Glu
Chr12:58974054 A>T	<i>KITLG</i>	c.2T>A	p.Met1?
Chr1:186315808 TG>T	<i>LMY2A</i>	c.381del	p.Gln11ArgfsTer7
Chr1:186175201 T>TG	<i>LMY2A</i>	c.887dup	p.Gln287ThrfsTer41
Chr1:186179982 C>T	<i>LMY2A</i>	c.721G>A	p.Val241Met
Chr1:186182952 T>C	<i>LMY2A</i>	c.895A>G	p.Arg199Gly
Chr2:70000978 CAG>C	<i>MITF</i>	c.888_900del	p.Glu300ValfsTer3
Chr2:70001038 G>T	<i>MITF</i>	c.956+1G>T	
Chr2:70005611 CGAA>C	<i>MITF</i>	c.970_972del	p.Arg324del
Chr2:70005678 TG>T	<i>MITF</i>	c.1027del	p.Asp343IlefsTer12
Chr2:70008431 C>T	<i>MITF</i>	c.1038C>T	p.Arg347Cys
Chr2:70008491 G>T	<i>MITF</i>	c.1098G>T	p.Glu387Ter
Chr2:70008589 C>T	<i>MITF</i>	c.1177C>T	p.Gln393Ter
Chr19:80712896 C>T	<i>MYH14</i>	c.73C>T	p.Gln25Ter
Chr22:38702028 T>A	<i>MYH9</i>	c.2107A>T	p.Ile703Phe
Chr6:78542804 C>CTT	<i>MYO9</i>	c.438_439insTT	p.Ile147LeufsTer20
Chr6:78550948 G>A	<i>MYO9</i>	c.687G>A	p.Gly223Arg
Chr6:78580377 TG>T	<i>MYO9</i>	c.1868del	p.Leu353PhefsTer11
Chr6:78800988 GA>G	<i>MYO9</i>	c.2895del	p.Lys385AsnfsTer50
Chr11:78873297 A>G	<i>MYO7A</i>	c.1475A>G	p.Asn493Ser
Chr17:29889711 T>G	<i>NF2</i>	c.8208T>G	p.Leu2089Ter
Chr22:30035178 AC>A	<i>NF2</i>	c.341del	p.Thr114AsnfsTer9
Chr22:30084384 AGAAG>A	<i>NF2</i>	c.932_935del	p.Arg311LysfsTer10
Chr19:54912846 GC>G	<i>NLSP12</i>	c.1987del	p.Arg558ProfsTer60
Chr1:247587589 T>C	<i>NLSP9</i>	c.818T>C	p.Leu278Pro
Chr1:247587751 A>G	<i>NLSP9</i>	c.1000A>G	p.Ile334Val
Chr17:54872098 C>A	<i>NOG</i>	c.452C>A	p.Ser151Ter
Chr17:54872098 C>T	<i>NOG</i>	c.509C>T	p.Pro170Leu
Chr3:19333484 CT>C	<i>OPA1</i>	c.357del	p.Phe119LeufsTer7
Chr3:193355782 A>C	<i>OPA1</i>	c.1057A>C	p.Ser353Arg
Chr2:223088013 GA>G	<i>PAU3</i>	c.885del	p.Thr297LeufsTer84
Chr2:223088108 T>C	<i>PAU3</i>	c.793-1A>G	
ChrX:82783758 AC>A	<i>POU3F4</i>	c.458del	p.Pro156LeufsTer58
ChrX:82783871 C>A	<i>POU3F4</i>	c.540C>A	p.Cys180Ter

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 점 돌연변이는 하기 표 C에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이인, 조성물:

[표 C]

제노 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr7:107950577 A>G	SLC38A4	c.2188A>G	p.His723Arg
Chr13:20783485 AG>A	G/RJ	c.285del	p.Leu79Cysfs*3
Chr16:(?_43891761)-(43910996_?)del (STBC gene)	STBC		
Chr7:107823895 A>G	SLC38A4	c.919-2A>G	
Chr11:115139651 G>A	MPIL3	c.200C>T	p.Gln74Ter
Chr13:20783294 G>A	G/RJ	c.427C>T	p.Arg143Trp
Chr10:73390841 C>T	CDKL3	c.719C>T	p.Pro240Leu
Chr13:20783612 C>T	G/RJ	c.109G>A	p.Val97Ile
Chr13:20783629 GCACAGTTCCTGCAGC>G	G/RJ	c.178_181del	p.Gly59AlafsTer15
Chr13:20783420 CAT>C	G/RJ	c.299_300del	p.His100ArgfsTer14
Chr2:28861088 C>T	OTOF	c.5818G>A	p.Arg1939Gln
Chr21:43802210 C>T	TMPS33	c.918G>A	p.Ala306Thr
Chr7:107830845 C>T	SLC38A4	c.1229C>T	p.Thr410Met
Chr16:44114297 C>T	LOXHD1	c.4312+1G>A	
Chr16:21730782 TC>T	OTOF	c.1786del	p.Gln588ArgfsTer55
Chr10:102783245 G>A	FDUT7	c.490C>T	p.Arg184Trp
Chr17:18075498 GCTC>G	MYO15A	c.1025Q_1026Sdel	p.Ser3417del
Chr13:20783484 G>C	G/RJ	c.267C>G	p.Thr58Arg
ChrMT:1555 A>G	MT-RNR1	m.1555A>G	
Chr2:28897477 G>C	OTOF	c.3192C>G	p.Tyr1064Ter
Chr7:107829845 A>G	SLC38A4	c.1149+3A>G	
Chr13:20783209 G>GCGTT	G/RJ	c.508_511dup	p.Ala171GlyfsTer40
Chr7:107842495 T>A	SLC38A4	c.2027D>A	p.Leu676Gln
Chr2:28700042 C>T	OTOF	c.2621G>A	p.Glu841Lys
Chr14:31348805 C>T	COX7	c.113G>A	p.Gly98Asp
ChrMT:3243 A>G	MT-TL1	m.3243A>G	
Chr16:(?_218752389)-(21772060_?) del (OTOF gene)	OTOF		
Chr2:28833588 G>A	OTOF	c.5588C>T	p.Arg1858Trp
Chr11:17574887 C>G	OTOF	c.330C>G	p.Tyr110Ter
Chr7:107860571 C>T	SLC38A4	c.2182C>T	p.Thr731Met
Chr10:73601595 C>T	CDKL3	c.4782C>T	p.Arg1588Trp
Chr16:44101055 C>G	LOXHD1	c.5271+5G>C	
Chr2:28855035 CG>C	OTOF	c.5003del	p.Arg1735GlyfsTer25
Chr7:107814832 A>G	SLC38A4	c.438A>G	p.Met147Val
Chr7:107823798 T>TG	SLC38A4	c.918dup	p.Val306GlyfsTer24
Chr15:43898335 GACC>G	STBC	c.4227_4230del	p.Leu1406PhefsTer9
Chr15:43898915 G>A	STBC	c.4057C>T	p.Gln1353Ter

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr15:43910038 G>A	STAC	c.583C>T	p.Gln195Ter
Chr21:43808612 C>T	TNFRSS2	c.348G>A	p.Val118Met
Chr1:218051224 T>C	ISME4	c.8558-2A>G	
Chr4:6909573 C>T	AF31	c.2051C>T	p.Ala884Val
Chr10:73683112 G>A	CDK23	c.7807G>A	p.Asp2803Asn
Chr13:20789313 G>T	G/BJ	c.408C>A	p.Tyr138Ter
Chr7:24748007 GGA>G	GSOM2	c.991-15_991-15del	
Chr15:44137388 T>C	LOXRD1	c.3081A>G	p.Asp1094Gly
Chr17:18086540 G>T	MYO154	c.4322G>T	p.Gly1441Val
Chr10:26305820 C>A	MYO34	c.580C>A	p.Pro194Thr
Chr6:76560361 C>T	MYO9	c.813C>T	p.Arg205Ter
Chr2:26890228 C>G	OTUF	c.4227+6G>C	
Chr12:112891082 G>C	PTPN11	c.417G>C	p.Glu139Asp
Chr12:112910827 A>G	PTPN11	c.838A>G	p.Tyr279Cys
Chr12:112915623 A>G	PTPN11	c.922A>G	p.Asn308Asp
Chr7:107390881 A>C	SLC08A4	c.1282A>C	p.Gln421Pro
Chr7:107396429 G>A	SLC08A4	c.1489G>A	p.Gly497Ser
Chr15:43889097 A>AG	STAC	c.4818dup	p.Leu1806ProfsTer26
Chr11:121038773 C>T	TECTA	c.5697C>T	p.Thr188Met
Chr9:75309484 C>T	TMC1	c.100C>T	p.Arg34Ter
Chr9:75491077 G>A	TMC1	c.1714G>A	p.Asp572Asn
Chr1:215893077 C>T	ISME4	c.11158G>A	p.Arg9710His
Chr1:216419934 A>C	ISME4	c.2602T>G	p.Cys934Trp
Chr19:42474427 C>T	ATPLA3	c.2491G>A	p.Glu631Lys
Chr10:73545422 G>A	CDK23	c.5747G>A	p.Arg1916His
Chr8:61774803 C>T	CHD7	c.7879C>T	p.Arg2827Ter
Chr13:20789116 G>GCAAAATTCAGACACTGCAATCATGAACACTGTGAAGACAGT CTTCT	G/BJ	c.580_806dup	p.Cys202Ter
Chr3:121705881 G>T	ILDN1	c.208C>A	p.Pro89His
Chr15:44067510 CGCT>C	LOXRD1	c.5680_5682del	p.Ser1894del
Chr11:118130689 GC>G	MPZL3	c.483del	p.Ala155LeufsTer10
Chr17:18024533 C>T	MYO154	c.2419C>T	p.Gln807Ter
Chr17:18057204 CAA>C	MYO154	c.8084_8085del	p.Lys2895ArgfsTer16
Chr16:21721389 G>T	OTOF	c.1285G>T	p.Gly422Val
Chr2:26895821 A>G	OTOF	c.3032T>C	p.Leu1011Pro
Chr2:26710667_26708557del (skipped exon12, OTOF)	OTOF		
ChrX:(?_82789298)_82787128_?) del (POU3F4)	POU3F4		

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr12:112926890 A>G	PTF1L1	c.1610A>G	p.Met504Val
Chr7:107812690 G>C	SLC38A4	c.410G>C	p.Val138Leu
Chr7:107324160-107337583 del	SLC38A4	c.1001+185_c.1545-924del ((chr7:107324160-107337583)x1:13,413bp deletion)	
Chr7:107329801 A>G	SLC38A4	c.1105A>G	p.Lys389Glu
Chr7:107336489 T>A	SLC38A4	c.1629T>A	p.Val1610Asp
Chr7:107340826 G>A	SLC38A4	c.1707+6G>A	
Chr7:107342448 G>C	SLC38A4	c.1976G>C	p.Val186Leu
Chr15:(?_43890254)_43893199_?)del (CHMT1B exon8 ~ 9TRC exon25)	STRC		
Chr15:43892272 T>C	STRC	c.5125A>G	p.Thr1708Ala
Chr15:43893743 C>T	STRC	c.4552G>A	p.Gly1618Ser
Chr15:43905298 G>A	STRC	c.2814C>T	p.Pro872Ser
Chr9:75388775 G>T	TMC1	c.545G>T	p.Gly182Val
Chr21:43803181 G>A	TNFRSF33	c.743C>T	p.Thr248Met
Chr21:43810108 G>T	TNFRSF33	c.133C>A	p.Pro45Thr
Chr8:109890074 G>A	CD184	c.574C>T	p.Arg192Ter
Chr10:7320568 G>A	CDH23	c.484G>A	p.Gly165Asp
Chr10:7320823 G>A	CDH23	c.563G>A	p.Gly185Ser
Chr10:73277097 G>T	CDH23	c.1081G>T	p.Ala381Ser
Chr10:73406852 C>T	CDH23	c.1205C>T	p.Pro402Leu
Chr10:73537592 C>A	CDH23	c.5001C>A	p.Asn1867Lys
Chr10:73550108 C>A	CDH23	c.5885C>A	p.Tyr1996*
Chr10:73550880 G>A	CDH23	c.8050+9G>A	
Chr10:73550924 C>T	CDH23	c.8085C>T	p.Arg2029Trp
Chr10:73551093 G>A	CDH23	c.8253+1G>A	
Chr10:73552289 G>A	CDH23	c.8804G>A	p.Asp2202Asn
Chr10:73558955 G>A	CDH23	c.7145G>A	p.Arg2380Gln
Chr10:73587487 C>A	CDH23	c.8523C>A	p.Asp2841Glu
Chr10:73589882 C>T	CDH23	c.8828C>T	p.Thr2943Met
Chr8:81767971 A>G	ORD7	c.5210+3A>G	
Chr8:81783045 G>A	ORD7	c.5405-7G>A	
Chr8:81784727 C>T	ORD7	c.5815C>T	p.Arg1939Trp
Chr8:81784745 C>T	ORD7	c.5833C>T	p.Arg1946Ter
Chr1:16375683 GA>G	CLUDEF	c.118del	p.Arg40GlyfeTer4
Chr1:103444259 C>T	COL11A1	c.2754+6G>A	
Chr17:48275131 G>A	COL11A1	c.868C>T	p.Arg220Ter
Chr2:227878884 T>C	COL4A4	c.4333+3A>G	

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr2:227927257 T>C	COL4A4	c.2045A>G	p.Asp882Gln
Chr2:227958888 TGGTGCTCCAGGCAAGCCA>T	COL4A4	c.1228_1240del	p.Gly442_Pro447del
Chr8:72128988 C>T	ETFA1	c.1319G>A	p.Arg440Gln
Chr8:139789812 T>TA	ETFA4	c.575dup	p.Tyr193Ter
Chr8:139789875 C>T	ETFA4	c.897C>T	p.Gln232Ter
Chr8:133802808 C>G	ETFA4	c.975C>G	p.Phe326Leu
Chr10:5115750 C>T	GATA3	c.1099C>T	p.Arg367Ter
Chr13:20789245 T>A	G/BO	c.478A>T	p.Asp169Val
Chr13:20789293 C>T	G/BO	c.438G>A	p.Arg143Gln
Chr13:20789305 C>T	G/BO	c.418G>A	p.Ser138Asn
Chr13:20789484 G>A	G/BO	c.257C>T	p.Thr88Met
Chr13:20789492 A>G	G/BO	c.229T>C	p.Trp77Arg
Chr13:20789495 G>A	G/BO	c.229C>T	p.Arg75Trp
Chr13:20789625 A>G	G/BO	c.193T>C	p.Tyr65His
Chr13:20789652 C>A	G/BO	c.139G>T	p.Glu47Ter
Chr13:20789657 C>T	G/BO	c.134G>A	p.Gly45Glu
Chr13:20789712 C>T	G/BO	c.9G>A	p.Trp3Ter
Chr15:19020282 C>T	GRBPL1	c.983C>T	p.Arg325Ter
Chr5:14007886 C>T	HARNO	c.259C>T	p.Arg87Cys
Chr5:140078150 A>AC	HARNO	c.489dup	p.Ile164HisfsTer7
Chr11:(?_2904865)_(?_2810054_?)del (KCNQ1exon7-10del)	KCNQ1		
Chr11:2468422 A>T	KCNQ1	c.194A>T	p.Lys92Ter
Chr1:41265110 TCTC>T	KCNQ4	c.808_808del	p.Ser269del
Chr1:41265554 C>T	KCNQ4	c.872C>T	p.Pro291Leu
Chr1:41265547 G>A	KCNQ4	c.868G>A	p.Gly918Asp
Chr1:165182925 G>A	LMNA	c.823C>T	p.Arg208Ter
Chr15:44102273 C>T	LOXHD1	c.487T>1G>A	
Chr15:44102711 G>A	LOXHD1	c.972C>T	p.Arg1243Trp
Chr15:44139481 C>T	LOXHD1	c.3188G>A	p.Glu1068Lys
Chr15:44140244 C>A	LOXHD1	c.2883G>T	p.Glu955Ter
Chr15:44140488 C>G	LOXHD1	c.2841G>C	p.Gly951Arg
Chr11:71817052 C>T	LRTOMT	c.154C>T	p.Arg52Trp
Chr11:71817059 G>A	LRTOMT	c.161G>A	p.Arg54Gln
Chr11:71819880 AT>A	LRTOMT	c.568del	p.Ile159ThrfsTer5
Chr3:70008478 C>T	MTIF	c.1084C>T	p.Arg382Ter
Chr9:(?_89788616)_(?_70017483_?)del	MTIF		
ChrMI:7445 A>G	MT-TS1	m.7445A>G	
ChrMI:7485 A>AC	MT-TS1	m.7471dup	

제뉴 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18005718 G>A	MYO154	c.3802G>A	p.Arg1201Gln
Chr17:18030109 C>T	MYO154	c.3871C>T	p.Leu1291Phe
Chr17:18034828 G>A	MYO154	c.4109G>A	p.Arg1370His
Chr17:18035581 G>A	MYO154	c.4320+1G>A	
Chr17:18039557 G>A	MYO154	c.4686G>A	p.Ala1558Thr
Chr17:18044430 G>A	MYO154	c.5504G>A	p.Arg1838His
Chr17:18089877 C>T	MYO154	c.9790C>T	p.Gln2284Ter
Chr17:18075517 C>G	MYO154	c.10383C>G	p.Ile2421Met
Chr10:28241161 G>T	MYO34	c.112G>T	p.Val35Leu
Chr10:28355329 A>AT	MYO34	c.155dup	p.Tyr530LeufsTer9
Chr6:76544823 C>T	MYO6	c.828C>T	p.Arg278Ter
Chr6:76544938 C>T	MYO6	c.1159C>T	p.Arg287Ter
Chr6:7658545 C>T	MYO6	c.1256C>T	p.Arg420Cys
Chr6:76591425 T>C	MYO6	c.2309T>C	p.Met770Thr
Chr6:76591434 G>A	MYO6	c.2375G>A	p.Arg792His
Chr6:76595557 GA>G	MYO6	c.2751del	p.Lys917AsnfsTer10
Chr6:76804973 G>A	MYO6	c.3137+1G>A	
Chr6:76823838 C>T	MYO6	c.3486C>T	p.Arg1186Ter
Chr6:76823950 C>T	MYO6	c.3610C>T	p.Arg1204Trp
Chr11:78553755 C>T	MYO7A	c.52C>T	p.Gln18Ter
Chr11:78557125 G>A	MYO7A	c.455G>A	p.Cys153Tyr
Chr11:78558004 C>T	MYO7A	c.689C>T	p.Ala230Val
Chr11:78559039 C>G	MYO7A	c.721C>G	p.Arg241Gly
Chr11:78571281 G>A	MYO7A	c.1133G>A	p.Arg278His
Chr11:78585438 C>A	MYO7A	c.2115C>A	p.Cys705Ter
Chr11:78592417 A>G	MYO7A	c.2695-GA>G	
Chr11:78595732 G>A	MYO7A	c.3475G>A	p.Gly1159Ser
Chr11:78900445 G>T	MYO7A	c.3580G>T	p.Ser1187Ile
Chr11:78914122 C>T	MYO7A	c.5186C>T	p.Thr1728Met
Chr11:78918882 G>A	MYO7A	c.5638G>A	p.Arg1878Lys
Chr11:78917185 C>T	MYO7A	c.5680C>T	p.Pro1887Leu
Chr11:78924953 G>A	MYO7A	c.6457G>A	p.Gly2183Ser
Chr17:29543854 A>G	IFI	c.1655A>G	p.His553Arg
Chr22:30057318 C>G	IFI	c.798C>G	p.Tyr268Ter
Chr22:30070880 C>T	IFI	c.1398C>T	p.Arg468Ter
Chr19:54313530 C>CA	ILRP12	c.1352dup	p.Leu481PhefsTer17
Chr19:54314477 G>T	ILRP12	c.438C>A	p.Arg145Ser
Chr1:247557529 C>T	ILRP3	c.775C>T	p.Arg260Ter
Chr1:247557859 A>G	ILRP3	c.905A>G	p.Asp303Gly
Chr1:247557877 T>C	ILRP3	c.928T>C	p.Phe306Ser
Chr1:247557794 C>T	ILRP3	c.1043C>T	p.Thr348Met

제능 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr1:247588480 A>G	ALBP2	c.1709A>G	p.Tyr570Cys
Chr1:247588489 T>C	ALBP2	c.1718T>C	p.Phe573Ser
Chr1:247588736 T>C	ALBP2	c.1856T>C	p.Met582Thr
Chr1:247588813 G>A	ALBP2	c.2082G>A	p.Glu668Lys
Chr1:247807382 C>T	ALBP2	c.2752C>T	p.Arg618Ter
Chr18:21721429 G>C	OTD4	c.1820+5G>C	
Chr18:21780716 A>G	OTD4	c.1897A>G	p.Gln588Arg
Chr2:28897486 C>CGTCCTG	OTUF	c.3178_3183dup	p.Glu1082GlnfsTer88
Chr2:28898991 C>T	OTUF	c.2888+5G>A	
Chr2:28703781 G>A	OTUF	c.1898C>T	p.Arg588Trp
Chr11:17594714 C>C	OTUG	c.2207del	p.Gln796ArgfsTer78
Chr12:50872878 C>T	OTUX2	c.2638C>T	p.Arg845Ter
Chr12:50782458 CTG>C	OTUX2	c.8000_8001del	p.Ala2001ArgfsTer21
Chr12:50781364 C>T	OTUX2	c.8193C>T	p.Gln2066Ter
Chr12:133188121 G>A	P2XU2	c.1067G>A	p.Gly353Arg
Chr2:223088019 A>AC	P4U3	c.879dup	p.Phe294ValfsTer116
Chr2:223088091 G>A	P4U3	c.808C>T	p.Arg270Cys
Chr2:223088211 C>T	P4U3	c.888G>A	p.Arg228Gln
Chr2:(?_223088689)_(223189717_?)del	P4U3		
Chr10:55755609 G>A	PCH15	c.2786C>T	p.Pro923Leu
Chr10:55912552 C>A	PCH15	c.1799+1G>T	
Chr10:55944925 A>G	PCH15	c.1421T>C	p.Val474Ala
Chr10:102778181 C>T	P0SD7	c.1528G>A	p.Gly509Glu
Chr10:102781699 C>T	P0SD7	c.823G>A	p.Val275Met
Chr2:179318200 G>C	P71X	c.84G>C	p.Val22Leu
Chr2:179320878 C>T	P71X	c.547C>T	p.Arg183Trp
Chr19:50905378 CGA>C	PCLD1	c.589_589+1del	
Chr19:50821178 G>A	PCLD1	c.3286G>A	p.Gly1100Arg
ChrX:(?_82789298)_82787128_?) del (POU3F4 probe 1,2,3,4)	POU3F4		
ChrX:(?_82789298)_82787128_?) del (POU3F4 probe 5)	POU3F4		
ChrX:82789331 C>T	POU3F4	c.499C>T	p.Arg187Ter
ChrX:82784280 G>GT	POU3F4	c.950dup	p.Leu317PhefsTer12
ChrX:82784388 GA>G	POU3F4	c.1080del	p.Thr354GlnfsTer115
Chr6:145718951 GGCTGGCTGAGCCAA>G	P0U4F3	c.682_676del	p.Gly221GlufsTer77
Chr12:112858920 C>T	PTTN11	c.5C>T	p.Thr21Ile
Chr12:112858212 G>T	PTTN11	c.228G>T	p.Glu78Asp

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr12:80888970_81010045 del. (PTPRQ 유전자에서 앞>중간부분)	PTPRQ		
Chr12:80982292 G>A	PTPRQ	c.4099+1G>A	
Chr12:81004405 G>A	PTPRQ	c.4402+1G>A	
Chr12:81084144 C>T	PTPRQ	c.8475C>T	p.Arg2169Ter
Chr12:81088445 T>G	PTPRQ	c.8087-2T>G	
Chr8:2948894 C>T	SEPTIN8	c.772-1G>A	
Chr14:81115536 C>T	SLIT1	c.373G>A	p.Glu126Lys
Chr7:107902124 TC>T	SLC38A4	c.42del	p.Glu158erfsTer51
Chr7:107912812 C>T	SLC38A4	c.334C>T	p.Pro112Ser
Chr7:107323797 GT>G	SLC38A4	c.917del	p.Val198GlyfsTer3
Chr7:107390693 A>T	SLC38A4	c.1174A>T	p.Asn392Tyr
Chr7:107341841 G>A	SLC38A4	c.1803G>A	p.Lys801=
Chr7:109015015 C>T	SLC38A5	c.2086G>A	p.Arg689Gln
Chr7:109053496 G>T	SLC38A5	c.354C>A	p.Tyr118Ter
Chr22:38974143 C>T	SOM10	c.429-1G>A	
Chr22:(7_38988619)_(38970206_?)del (SOM10 exon4)	SOM10	exon4 deletion	
Chr15:43904577 G>A	STAC	c.2914C>T	p.Arg972Trp
Chr15:43908392 ACCTGCAGCTCC>A	STAC	c.2303_2313+1del	
Chr11:121038784 C>T	TERT	c.5618C>T	p.Thr1873Ile
Chr9:75387471 C>T	TMC1	c.854C>T	p.Ala296Val
Chr9:75406833 T>C	TMC1	c.1258T>C	p.Phe419Ser
Chr9:75407148 T>C	TMC1	c.1444T>C	p.Trp462Arg
Chr9:75441808 T>A	TMC1	c.2027T>A	p.Val878Asp
Chr8:14189206 C>T	TMEM43	c.1114C>T	p.Arg972Ter
Chr21:43796877 C>T	TNFR33P	c.1192G>A	p.Gly998Arg
Chr21:43796885 C>T	TNFR33P	c.1158G>A	p.Ala958Thr
Chr21:43802344 C>T	TNFR33P	c.789-1G>A	
Chr21:43808833 G>A	TNFR33P	c.325C>T	p.Arg109Trp
Chr21:43815481 G>A	TNFR33P	c.48C>T	p.Arg18Ter
Chr13:101308700 G>A	TNNT4	c.575C>T	p.Ala192Val
Chr13:101315223 C>T	TNNT4	c.547G>A	p.Glu183Lys
Chr22:38119802 C>T	TNRC18P	c.1039C>T	p.Arg347Ter
Chr22:38119758 C>T	TNRC18P	c.1195C>T	p.Arg399Ter
Chr10:102749139 G>A	TNRE	c.1172G>A	p.Arg391His
Chr10:102752968 A>G	TNRE	c.1754A>G	p.Asn535Ser
Chr11:17547897 C>T	USH1C	c.871G>A	p.Cys224Tyr
Chr11:17548832 C>T	USH1C	c.494G>A	p.Cys146Tyr
Chr17:72918379 G>T	USH1G	c.552C>A	p.Ser184Arg

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:72919000 C>T	USH1G	c.164+5G>A	
Chr1:215813967 G>A	USH2A	c.14911C>T	p.Arg4971Ter
Chr1:215848137 CATTTC>C	USH2A	c.13112_13115del	p.Gln4971ArgfsTer19
Chr1:215931998 A>C	USH2A	c.11328T>G	p.Tyr3778Ter
Chr1:216011438 C>T	USH2A	c.9285G>A	p.Val1989Ile
Chr1:216052432 C>G	USH2A	c.8232G>C	p.Trp2744Cys
Chr1:216081824 G>A	USH2A	c.8187C>T	p.Arg2729Ter
Chr1:216081850 C>T	USH2A	c.8141G>A	p.Trp2714Ter
Chr1:216420527 G>A	USH2A	c.2209C>T	p.Arg797Ter
Chr1:216436918 G>A	USH2A	c.1450C>T	p.Gln484Ter
Chr4:8208830 G>A	RP31	c.2108G>A	p.Arg703His

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 난청은 감각신경성 난청, 전음성 난청 또는 혼합성 난청인, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 난청은 중증도 난청인, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 난청은 유전자 복제수 변이 또는 점 돌연변이에 의한 난청인, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 검출 제제는 프라이머 또는 프로브인, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 프라이머는 유전자 복제수 변이 검출용 프라이머를 포함하고,

상기 유전자 복제수 변이 검출용 프라이머는 서열번호 1 및 2의 제1 프라이머 세트, 서열번호 3 및 4의 제2 프라이머 세트, 서열번호 5 및 6의 제3 프라이머 세트, 서열번호 7 및 8의 제4 프라이머 세트, 서열번호 9 및 10의 제5 프라이머 세트 및 서열번호 11 및 12의 제6 프라이머 세트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 프라이머 세트를 포함하는, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 난청 예측 또는 진단용 시스템.

청구항 12

난청 예측 또는 진단을 위한 정보제공방법으로서,

상기 정보제공방법은 피험자의 샘플로부터 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이(CNV, copy number variation)를 검출하는 단계를 포함하고,

상기 검출 단계는 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 수행하는 것을 포함하는, 정보제공방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 정보제공방법은 *MPZL2*, *MT-RNR1*, *MT-TL1*, *OTOG*, *GSDME*, *PTPN11*, *ATP1A3*, *ILDR1*, *CD164*, *COL1A1*, *COL4A4*, *HARS2*, *MT-TS1*, *P2RX2*, *PJKK*, *POLD1*, *SLC26A5*, *TMEM43*, *TMTC4*, *TWINK*, *USH1C* 및 *USH1G*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이를 검출하는 단계를 추가로 포함하는, 정보제공방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 점 돌연변이는 하기 표 A에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이인, 정보제공방법:

[표 A]

제뉴 퀴크 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18003392 A>AC	MYO15A	c.1185dup	p.Glu398ArgfsTer38
Chr17:18003013 AT>A	MYO15A	c.900del	p.Pro301ArgfsTer143
Chr10:73498774 GC>G	CDH23	c.3078del	p.Leu1028SerfsTer27
Chr13:20763149 A>T	GJB2	c.578T>A	p.Val193Glu
Chr13:20763866 A>AC	GJB2	c.36dup	p.Val19CysfsTer35
Chr13:44104509 GGA>G	LOXHD1	c.4800_4801del	p.Ser1534GlnfsTer18
Chr21:43803153 G>C	TMPS33P	c.771C>G	p.His257Gln
Chr5:89938788 TAAATG>T	ADPGV1	c.2706_2710del	p.Asn90CysfsTer8
Chr5:89971943 TA>T	ADPGV1	c.5380del	p.Tyr1787Serfs*4
Chr5:90083557 G>A	ADPGV1	c.13854-1G>A	
Chr5:90159573 G>T	ADPGV1	c.17756-1G>T	
Chr10:73269680 A>T	CDH23	c.287A>T	p.Glu98Val
Chr10:7326646 CG>C	CDH23	c.475del	p.Asp160ThrfsTer30
Chr10:73453838 CGA>C	CDH23	c.3398_3399del	p.Glu1133ValfsTer12
Chr10:73455184 CT>C	CDH23	c.3497del	p.Leu1166ArgfsTer11
Chr10:73491983 T>G	CDH23	c.3535T>G	p.Tyr1278Asp
Chr10:73537444 C>A	CDH23	c.4553C>A	p.Thr1818Lys
Chr10:73538016 C>A	CDH23	c.5135C>A	p.Ala1713Asp
Chr10:73586813 T>A	CDH23	c.7923T>A	p.Asp2841Glu
Chr10:73586740 C>G	CDH23	c.5050C>G	p.Gln2854Glu
Chr10:73587816 AC>A	CDH23	c.5574del	p.Asp2858GlufsTer8
Chr1:16377482 G>A	CLCN3B	c.1188G>A	p.Trp389Ter
Chr8:39134541 C>A	COL11A2	c.4294G>T	p.Gly1432Ter
Chr8:39152074 T>TG	COL11A2	c.986dup	p.Thr323HisfsTer19
Chr11:2808526_2808527ins GGGGATTCTTGGCTCGGGGTTTGCCCTGAAGGTTGCAGCAGAAGC AGAGGCAGAAGCACTTCAACCGGCAGATCCCGCGGCAGCCT	SLIT1	c.1082_1111dup	p.Ser373TrpfsTer10
Chr11:2889068 G>GC	SLIT1	c.1893dup	p.Arg633GlnfsTer20
Chr15:44095100 C>CT	LOXHD1	c.5390dup	p.Lys1798GlufsTer5
Chr15:44102148 CG>C	LOXHD1	c.5002del	p.Arg1868GlufsTer27
Chr15:44109137 T>TA	LOXHD1	c.4530+3dup	
Chr15:44122774 CA>C	LOXHD1	c.3883del	p.Phe1231LeufsTer37
Chr15:44140284 TC>T	LOXHD1	c.2842del	p.Glu948LysfsTer39
Chr15:44152128 G>C	LOXHD1	c.1871-3C>G	
Chr15:44174286 TCA>T	LOXHD1	c.1270+6_1270+7del	
Chr11:71817267 G>T	LRTXMT	c.355+1G>T	
Chr7:118339356 T>A	MEF	c.215T>A	p.Leu72Ter
Chr7:118403354 C>G	MEF	c.2589C>G	p.Pro357Ala
Chr17:18003972 G>T	MYO15A	c.1553G>T	p.Glu820Ter

제뉴 위치 (GRCh37/gal19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18008894 C>G	MYO15A	c.3790C>G	p.Pro1264Ala
Chr17:18041427 A>G	MYO15A	c.4878-2A>G	
Chr17:18041483 C>G	MYO15A	c.4929C>G	p.Asn1843Lys
Chr17:18041508 T>A	MYO15A	c.4955T>A	p.Leu1850Gln
Chr17:18048079 T>G	MYO15A	c.5895T>G	p.Tyr1945Ter
Chr17:18062888 G>C	MYO15A	c.7186G>C	p.Asp2396His
Chr17:18066883 T>A	MYO15A	c.8398T>A	p.Leu2788His
Chr17:18087183 G>A	MYO15A	c.9787+1G>A	
Chr10:28414418 C>T	MYO13A	c.1990C>T	p.Arg984Ter
Chr11:78887067 G>GC	MYO7A	c.397dup	p.His133ProfsTer7
Chr11:78879258 T>A	MYO7A	c.1431T>A	p.Tyr477Ter
Chr11:78883799 CG>C	MYO7A	c.1804del	p.Glu803ArgfsTer30
Chr11:78888416 A>T	MYO7A	c.2096-2A>T	
Chr18:21709190 A>C	OTOF	c.774A>C	p.Leu358Phe
Chr2:28883898 C>T	OTOF	c.5534G>A	p.Gly1845Glu
Chr12:8083144 AGTTT>A	OTOF	c.951_954del	p.Gln317HisfsTer4
Chr10:56689149 C>CT	PCDH15	c.4875dup	p.Arg1658LysfsTer5
Chr10:56687285 G>A	PCDH15	c.4236C>T	p.Thr1410Ile
Chr10:56780014 C>A	PCDH15	c.2704G>T	p.Glu902Ter
Chr10:102775472 CG>C	PCDH7	c.1889del	p.Arg567GlyfsTer13
Chr10:102783253 A>T	PCDH7	c.482T>A	p.Met181Lys
Chr12:81014092 G>T	PTPRQ	c.5033G>T	p.Cys1878Phe
Chr12:81043449 G>A	PTPRQ	c.5508+1G>A	
Chr12:81072474 C>T	PTPRQ	c.8978C>T	p.Gln2128Ter
Chr6:2948778 TC>T	SERPINC9	c.925del	p.Glu210SerfsTer43
Chr7:107802168 A>C	SLC38A4	c.824>C	p.Ser28Arg
Chr7:107814818 C>G	SLC38A4	c.425C>G	p.Pro142Arg
Chr7:107840527 G>A	SLC38A4	c.1815-1G>A	
Chr7:107841552 T>C	SLC38A4	c.1714T>C	p.Phe572Leu
Chr7:107842484 C>CT	SLC38A4	c.2027dup	p.Arg877AlafsTer11
Chr15:43892354 CCA>C	STX7	c.5141_5143del	p.Val1714GlyfsTer5
Chr15:43892793 C>A	STX7	c.4933G>T	p.Gly1848Trp
Chr15:43908311 A>C	STX7	c.1453T>G	p.Cys486Gly
Chr9:75367411 C>G	TMC2	c.505C>G	p.Pro189Ala
Chr9:75404142 G>A	TMC2	c.1133G>A	p.Gly278Glu
Chr9:75408627 G>A	TMC2	c.1250G>A	p.Gly417Glu
Chr9:75407208 C>CT	TMC2	c.1513dup	p.Val505CysfsTer27
Chr21:43795983 G>GC	TMPY333	c.1210dup	p.Leu404ProfsTer83
Chr21:43806547 G>T	TMPY333	c.411C>A	p.Tyr127Ter
Chr22:38119434 A>AG	TNRC18	c.574dup	p.Ala292GlyfsTer30
Chr22:38120417 AG>A	TNRC18	c.1555del	p.Ala818ProfsTer280

제뉴 위치 (GRCh37/gal19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr1:215814032 CA>C	USH2A	c.14835del	p.Val4948TrpfsTer4
Chr1:215890406 G>T	USH2A	c.9604C>A	p.Cys3168Ter
Chr1:218081895 C>G	USH2A	c.8098G>C	p.Arg2899Pro
Chr1:218282382 G>A	USH2A	c.4558C>T	p.Gln1820Ter
Chr1:218485534 C>T	USH2A	c.1823G>A	p.Cys808Tyr
Chr1:218486714 T>G	USH2A	c.1845-2A>C	
Chr1:218592023 T>G	USH2A	c.488-2A>C	

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 점 돌연변이는 하기 표 B에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이인, 정보제공방법:

[표 B]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:79478023 A>G	ACTG1	c.914T>C	p.Met306Thr
Chr1:16617984 T>C	LMY14	c.719A>G	p.Gln240Arg
Chr8:76699667 G>GA	MTOR	c.2751dup	p.Gln918ThrfsTer24
Chr1:247687988 T>C	ILKAP	c.1217T>C	p.Met408Thr
Chr6:146718739 TC>T	FOU4P3	c.88del	p.Ser23ValfsTer61
Chr11:100864347 C>T	TECTA	c.710C>T	p.Thr297Ile
Chr17:79479141 C>T	ACTG1	c.161G>A	p.Asp61Asn
Chr17:79477831 G>A	ACTG1	c.1013C>T	p.Ser338Leu
Chr17:79477991 C>T	ACTG1	c.948G>A	p.Glu316Lys
Chr17:79478078 C>T	ACTG1	c.869G>A	p.Val287Met
Chr17:79478069 A>G	ACTG1	c.848T>C	p.Met283Thr
ChrX:12928542 T>C	ATPW1	c.1832A>G	p.His611Arg
Chr3:10427008 C>CT	ATP2B2	c.945dup	p.Asp918ArgfsTer11
ChrX:162961141 G>GCVC	BCAP21	c.397_398insGAG	p.Asp192_Ala133insGly
Chr8:61864397 CA>C	CHD7	c.408del	p.Gln138HisfsTer76
Chr8:61796308 G>GGT	CHD7	c.3201+1_3201+2insGT	
Chr8:61796439 C>A	CHD7	c.3238C>A	p.Ala1078Asp
Chr8:61796560 T>A	CHD7	c.3265T>A	p.Leu1118Ter
Chr8:61742999 A>G	CHD7	c.3841A>G	p.Gln1214Arg
Chr8:61754202 G>A	CHD7	c.4534-1G>A	
Chr8:61766001 A>AAC	CHD7	c.6320_6321dup	p.Gly2108ThrfsTer37
Chr8:61773887 AT>A	CHD7	c.7814del	p.Met2806SerfsTer34
Chr14:91348118 T>C	COCH	c.341T>C	p.Leu114Pro
Chr14:91349796 G>A	COCH	c.456G>A	p.Cys182Tyr
Chr1:103379219 C>T	COL11A1	c.4008G>A	p.Gly1338Ser
Chr13:48378676 C>T	COL3A1	c.3084+1G>A	
ChrX:107614886 C>T	COL4A5	c.427C>T	p.Gln143Ter
ChrX:107644869 CG>C	COL4A5	c.1989del	p.Lys864SerfsTer14
ChrX:107938012 CA>C	COL4A5	c.4584del	p.Met1520CysfsTer22
Chr5:140960342 C>A	DIAPH1	c.793G>T	p.Ala265Ser
Chr17:42963962 C>T	EPHED2	c.271+1G>A	
Chr5:72128927 C>A	EYA1	c.1380G>T	p.Gly454Cys
Chr5:72158659 ATG>A	EYA1	c.1117_1118del	p.His373PhefsTer4
Chr5:72184107 T>TG	EYA1	c.851dup	p.Thr286AsnfsTer4
Chr5:72211872 C>A	EYA1	c.839+1G>T	
Chr6:133787891 AG>A	EYA4	c.208+1del	
Chr6:133827246 AT>A	EYA4	c.1184del	p.Met401TrpfsTer3
Chr10:6100424 AC>A	GATA2	c.404del	p.Prol136ArgfsTer60
Chr10:6108042 G>A	GATA2	c.865G>A	p.Gly289Arg
Chr10:6111628 T>C	GATA2	c.1016T>C	p.Cys339Arg

게놈 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr13:20788819 C>T	GJES2	c.103G>A	p.Met34Ile
Chr15:19021370 T>A	GREM1	c.1079T>A	p.Leu380Ter
Chr15:19086818 T>A	GREM1	c.2694T>A	p.Leu386Ter
Chr15:19102828 T>C	GREM1	c.5618T>C	p.Leu1873Pro
Chr5:102868450 C>T	GRHL3	c.1808C>T	p.Arg537Ter
Chr20:10826807 TC>T	JAG1	c.2210del	p.Gly737GlufsTer8
Chr1:41286118 TACGCC>T	ECN2A	c.811_818del	p.Ala271_Asp272del
Chr1:41300754 A>G	ECN2A	c.1728A>G	p.Lys577Glu
Chr12:58974054 A>T	KITLG	c.2T>A	p.Met1?
Chr1:166215808 TG>T	LMY14	c.331del	p.Gln111ArgfsTer7
Chr1:166175201 T>TG	LMY14	c.887dup	p.Gln297ThrfsTer41
Chr1:166179982 C>T	LMY14	c.721G>A	p.Val241Met
Chr1:166182952 T>C	LMY14	c.595A>G	p.Arg199Gly
Chr2:70000978 CAG>C	MITF	c.888_900del	p.Glu300ValfsTer3
Chr2:70001038 G>T	MITF	c.956+1G>T	
Chr2:70005611 CGAA>C	MITF	c.970_972del	p.Arg324del
Chr2:70005678 TG>T	MITF	c.1027del	p.Asp343IlefsTer12
Chr2:70008431 C>T	MITF	c.1039C>T	p.Arg347Cys
Chr2:70008491 G>T	MITF	c.1099G>T	p.Glu387Ter
Chr2:70008569 C>T	MITF	c.1177C>T	p.Gln393Ter
Chr19:60712896 C>T	MYH14	c.73C>T	p.Gln25Ter
Chr22:38702028 T>A	MYH9	c.2107A>T	p.Ile703Phe
Chr6:78542804 C>CTT	MYO9	c.438_439insTT	p.Ile147LeufsTer20
Chr6:78550948 G>A	MYO9	c.687G>A	p.Gly223Arg
Chr6:78560377 TG>T	MYO9	c.1959del	p.Leu558PhefsTer11
Chr6:78600988 GA>G	MYO9	c.2895del	p.Lys955AsnfsTer50
Chr11:78573297 A>G	MYO7A	c.1475A>G	p.Asn493Ser
Chr17:29689711 T>G	NF2	c.8208T>G	p.Leu2069Ter
Chr22:30035178 AC>A	NF2	c.341del	p.Thr114AsnfsTer9
Chr22:30084384 AGAAG>A	NF2	c.932_935del	p.Arg311LysfsTer10
Chr19:54912846 GC>G	NLSP12	c.1987del	p.Arg558ProfsTer60
Chr1:247587589 T>C	NLSP9	c.818T>C	p.Leu278Pro
Chr1:247587751 A>G	NLSP9	c.1000A>G	p.Ile334Val
Chr17:54872098 C>A	NOG	c.452C>A	p.Ser151Ter
Chr17:54872098 C>T	NOG	c.509C>T	p.Pro170Leu
Chr3:193333484 CT>C	OPA1	c.357del	p.Phe119LeufsTer7
Chr3:193355782 A>C	OPA1	c.1057A>C	p.Ser353Arg
Chr2:223088013 GA>G	PAUF	c.885del	p.Thr297LeufsTer84
Chr2:223088108 T>C	PAUF	c.793-1A>G	
ChrX:82783758 AC>A	POU3F4	c.458del	p.Pro156LeufsTer58
ChrX:82783872 C>A	POU3F4	c.540C>A	p.Cys180Ter

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 점 돌연변이는 하기 표 C에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이인, 정보제공방법:

[표 C]

제노 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr7:107950577 A>G	SLC38A4	c.2188A>G	p.His723Arg
Chr13:20783485 AG>A	G/RJ	c.285del	p.Leu79Cysfs*3
Chr16:(?_43891761)-(43910996_?)del (STBC gene)	STBC		
Chr7:107823895 A>G	SLC38A4	c.919-2A>G	
Chr11:115139651 G>A	MPIL3	c.200C>T	p.Gln74Ter
Chr13:20783294 G>A	G/RJ	c.427C>T	p.Arg143Trp
Chr10:73390841 C>T	CDKL3	c.719C>T	p.Pro240Leu
Chr13:20783612 C>T	G/RJ	c.109G>A	p.Val97Ile
Chr13:20783629 GCACAGTCTTCAGC>G	G/RJ	c.178_181del	p.Gly59AlafsTer15
Chr13:20783420 CAT>C	G/RJ	c.299_300del	p.His100ArgfsTer14
Chr2:26861088 C>T	OTOF	c.5818G>A	p.Arg1939Gln
Chr21:43802210 C>T	TMPS33	c.918G>A	p.Ala306Thr
Chr7:107830845 C>T	SLC38A4	c.1229C>T	p.Thr410Met
Chr16:44114297 C>T	LONRD1	c.4312+1G>A	
Chr16:21730782 TC>T	OTOF	c.1786del	p.Gln588ArgfsTer55
Chr10:102783245 G>A	FDUT7	c.490C>T	p.Arg184Trp
Chr17:18075498 GCTD>G	MTO154	c.10250_10253del	p.Ser3417del
Chr13:20783484 G>C	G/RJ	c.267C>G	p.Thr58Arg
ChrMT:1555 A>G	MT-TFSL	m.1555A>G	
Chr2:26897477 G>C	OTOF	c.3192C>G	p.Tyr1064Ter
Chr7:107829845 A>G	SLC38A4	c.1149+3A>G	
Chr13:20783209 G>GCGTT	G/RJ	c.508_511dup	p.Ala171GlyfsTer40
Chr7:107842495 T>A	SLC38A4	c.2027D>A	p.Leu676Gln
Chr2:26700042 C>T	OTOF	c.2621G>A	p.Glu841Lys
Chr14:91348805 C>T	COXV	c.113G>A	p.Gly98Asp
ChrMT:8243 A>G	MT-TL1	m.8243A>G	
Chr16:(?_218752389)-(21772060_?) del (OTOF gene)	OTOF		
Chr2:26883588 G>A	OTOF	c.5588C>T	p.Arg1858Trp
Chr11:17574887 C>G	OTOF	c.830C>G	p.Tyr110Ter
Chr7:107860571 C>T	SLC38A4	c.2182C>T	p.Thr731Met
Chr10:73601595 C>T	CDKL3	c.4782C>T	p.Arg1588Trp
Chr16:44101055 C>G	LONRD1	c.5271+5G>C	
Chr2:26855035 CG>C	OTOF	c.5008del	p.Arg1735GlyfsTer25
Chr7:107814832 A>G	SLC38A4	c.438A>G	p.Met147Val
Chr7:107823798 T>TG	SLC38A4	c.918dup	p.Val306GlyfsTer24
Chr15:43898335 GACCC>G	STBC	c.4227_4230del	p.Leu1408PhefsTer9
Chr15:43898915 G>A	STBC	c.4057C>T	p.Gln1353Ter

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr15:43910038 G>A	STAC	c.583C>T	p.Gln195Ter
Chr21:43808812 C>T	TNFRSS2	c.348G>A	p.Val118Met
Chr1:218051224 T>C	ISME4	c.8558-2A>G	
Chr4:6909573 C>T	AFB1	c.2051C>T	p.Ala684Val
Chr10:73563112 G>A	CDK23	c.7807G>A	p.Asp2803Asn
Chr13:20789313 G>T	G/BJ	c.408C>A	p.Tyr138Ter
Chr7:24748007 GGA>G	GSOMF	c.991-15_991-15del	
Chr15:44137388 T>C	LOIRD1	c.3081A>G	p.Asp1094Gly
Chr17:18086540 G>T	MYO154	c.4323G>T	p.Gly1441Val
Chr10:26305820 C>A	MYO34	c.580C>A	p.Pro194Thr
Chr6:78560381 C>T	MYO9	c.813C>T	p.Arg205Ter
Chr2:28890228 C>G	OTUF	c.4227+6G>C	
Chr12:112891082 G>C	PTTN11	c.417G>C	p.Glu139Asp
Chr12:112910827 A>G	PTTN11	c.838A>G	p.Tyr278Cys
Chr12:112915623 A>G	PTTN11	c.922A>G	p.Asn308Asp
Chr7:107390881 A>C	SLC08A4	c.1282A>C	p.Gln421Pro
Chr7:107398429 G>A	SLC08A4	c.1489G>A	p.Gly497Ser
Chr15:43889097 A>AG	STAC	c.4818dup	p.Leu1806ProfsTer26
Chr11:121038773 C>T	TECTA	c.5697C>T	p.Thr188Met
Chr9:75309484 C>T	TMC1	c.100C>T	p.Arg34Ter
Chr9:75491077 G>A	TMC1	c.1714G>A	p.Asp572Asn
Chr1:215893077 C>T	ISME4	c.11156G>A	p.Arg9710His
Chr1:218419934 A>C	ISME4	c.2602T>G	p.Cys934Trp
Chr19:42474437 C>T	ATPLA3	c.2491G>A	p.Glu631Lys
Chr10:73545422 G>A	CDK23	c.5747G>A	p.Arg1916His
Chr8:81774803 C>T	CHD7	c.7879C>T	p.Arg2827Ter
Chr13:20789116 G>GCAAAATTCAGACACTGCAATCATGAACACTGTGAAGACAGT CTTCT	G/BJ	c.580_806dup	p.Cys202Ter
Chr3:121705881 G>T	ILDN1	c.208C>A	p.Pro89His
Chr15:44087510 CGCT>C	LOIRD1	c.5680_5682del	p.Ser1894del
Chr11:118130689 GC>G	MPZL3	c.483del	p.Ala155LeufsTer10
Chr17:18024593 C>T	MYO154	c.2419C>T	p.Gln507Ter
Chr17:18057204 CAA>C	MYO154	c.8084_8085del	p.Lys2895ArgfsTer16
Chr16:21721389 G>T	OTOF	c.1285G>T	p.Gly422Val
Chr2:28895821 A>G	OTUF	c.3032T>C	p.Leu1011Pro
Chr2:28710667_28708557del (skipped exon12, OTUF)	OTUF		
ChrX:(?_82789298)_82787126_?) del (POUSP4)	POUSP4		

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr12:112926890 A>G	PTF1L1	c.1610A>G	p.Met504Val
Chr7:107812690 G>C	SLC38A4	c.410G>C	p.Val138Leu
Chr7:107824160-107837583 del	SLC38A4	c.1001+185_c.1545-924del ((chr7:107824160-107837583)x1:13,413bp deletion)	
Chr7:107829801 A>G	SLC38A4	c.1105A>G	p.Lys389Glu
Chr7:107836489 T>A	SLC38A4	c.1629T>A	p.Val1610Asp
Chr7:107840826 G>A	SLC38A4	c.1707+6G>A	
Chr7:107842448 G>C	SLC38A4	c.1876G>C	p.Val1866Leu
Chr15:(?_43890254)_43893199_?)del (CMT1B exon8 ~ 9TRC exon25)	STAC		
Chr15:43892272 T>C	STAC	c.5125A>G	p.Thr1708Ala
Chr15:43893743 C>T	STAC	c.4552G>A	p.Gly1518Ser
Chr15:43905298 G>A	STAC	c.2814C>T	p.Pro872Ser
Chr9:75388775 G>T	TMC1	c.545G>T	p.Gly182Val
Chr21:43809181 G>A	TNFRSF33	c.743C>T	p.Thr248Met
Chr21:43810108 G>T	TNFRSF33	c.133C>A	p.Pro45Thr
Chr8:109890074 G>A	CD184	c.574C>T	p.Arg192Ter
Chr10:7320568 G>A	CDH23	c.484G>A	p.Gly165Asp
Chr10:7320622 G>A	CDH23	c.563G>A	p.Gly185Ser
Chr10:73277097 G>T	CDH23	c.1081G>T	p.Ala381Ser
Chr10:73406652 C>T	CDH23	c.1205C>T	p.Pro402Leu
Chr10:73537592 C>A	CDH23	c.5001C>A	p.Asn1867Lys
Chr10:73550106 C>A	CDH23	c.5885C>A	p.Tyr1996*
Chr10:73550680 G>A	CDH23	c.8050+9G>A	
Chr10:73550824 C>T	CDH23	c.8085C>T	p.Arg2029Trp
Chr10:73551093 G>A	CDH23	c.8253+1G>A	
Chr10:73552289 G>A	CDH23	c.8804G>A	p.Asp2202Asn
Chr10:73558955 G>A	CDH23	c.7145G>A	p.Arg2380Gln
Chr10:73587487 C>A	CDH23	c.8523C>A	p.Asp2841Glu
Chr10:73589882 C>T	CDH23	c.5828C>T	p.Thr2943Met
Chr8:81767971 A>G	CRD7	c.5210+3A>G	
Chr8:81783045 G>A	CRD7	c.5405-7G>A	
Chr8:81784727 C>T	CRD7	c.5815C>T	p.Arg1939Trp
Chr8:81784745 C>T	CRD7	c.5832C>T	p.Arg1946Ter
Chr1:16375683 GA>G	CLCFEF	c.118del	p.Arg40GlyfsTer4
Chr1:103444259 C>T	COL11A1	c.2754+5G>A	
Chr17:48275131 G>A	COL11A1	c.868C>T	p.Arg220Ter
Chr2:227878884 T>C	COL4A4	c.4333+3A>G	

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr2:227927257 T>C	COL4A4	c.2045A>G	p.Asp882Gln
Chr2:227958888 TGGTGCTCCAGGCAAGCCA>T	COL4A4	c.1228_1240del	p.Gly442_Pro447del
Chr8:72128988 C>T	ETAF1	c.1319G>A	p.Arg440Gln
Chr8:139789812 T>TA	ETAF4	c.575dup	p.Tyr193Ter
Chr8:139789875 C>T	ETAF4	c.897C>T	p.Gln232Ter
Chr8:133802808 C>G	ETAF4	c.975C>G	p.Phe326Leu
Chr10:5115750 C>T	GATA3	c.1099C>T	p.Arg367Ter
Chr13:20789245 T>A	GZB2	c.478A>T	p.Asp169Val
Chr13:20789293 C>T	GZB2	c.438G>A	p.Arg143Gln
Chr13:20789305 C>T	GZB2	c.418G>A	p.Ser138Asn
Chr13:20789484 G>A	GZB2	c.257C>T	p.Thr88Met
Chr13:20789492 A>G	GZB2	c.229T>C	p.Trp77Arg
Chr13:20789495 G>A	GZB2	c.229C>T	p.Arg75Trp
Chr13:20789625 A>G	GZB2	c.193T>C	p.Tyr65His
Chr13:20789652 C>A	GZB2	c.139G>T	p.Glu47Ter
Chr13:20789657 C>T	GZB2	c.134G>A	p.Gly45Glu
Chr13:20789712 C>T	GZB2	c.9G>A	p.Trp3Ter
Chr15:19020282 C>T	GRB2L	c.983C>T	p.Arg325Ter
Chr5:14007886 C>T	HAR32	c.259C>T	p.Arg87Cys
Chr5:140078150 A>AC	HAR32	c.489dup	p.Ile184HisfsTer7
Chr11:(?_2904865)_(?_2810054_?)del (KCNQ1exon7-10del)	KCNQ1		
Chr11:2468422 A>T	KCNQ1	c.94A>T	p.Lys32Ter
Chr1:41265110 TCTC>T	KCNQ4	c.508_508del	p.Ser269del
Chr1:41265554 C>T	KCNQ4	c.572C>T	p.Pro291Leu
Chr1:41265547 G>A	KCNQ4	c.568G>A	p.Gly319Asp
Chr1:165182925 G>A	LMNA	c.623C>T	p.Arg208Ter
Chr15:44102273 C>T	LOXHD1	c.4877-1G>A	
Chr15:44102711 G>A	LOXHD1	c.3727C>T	p.Arg1243Trp
Chr15:44139481 C>T	LOXHD1	c.3186G>A	p.Glu1068Lys
Chr15:44140244 C>A	LOXHD1	c.2883G>T	p.Glu955Ter
Chr15:44140488 C>G	LOXHD1	c.2841G>C	p.Gly951Arg
Chr11:71817052 C>T	LRTXMT	c.154C>T	p.Arg52Trp
Chr11:71817059 G>A	LRTXMT	c.161G>A	p.Arg54Gln
Chr11:71819880 AT>A	LRTXMT	c.568del	p.Ile159ThrfsTer5
Chr3:70008478 C>T	MTF	c.1084C>T	p.Arg362Ter
Chr3:(?_89788616)_(?_70017483_?)del	MTF		
ChrMT:7445 A>G	MT-TS1	m.7445A>G	
ChrMT:7485 A>AC	MT-TS1	m.7471dup	

제뉴 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18005718 G>A	MYO154	c.3802G>A	p.Arg1201Gln
Chr17:18030109 C>T	MYO154	c.3871C>T	p.Leu1291Phe
Chr17:18034828 G>A	MYO154	c.4109G>A	p.Arg1370His
Chr17:18035581 G>A	MYO154	c.4320+1G>A	
Chr17:18039557 G>A	MYO154	c.4686G>A	p.Ala1558Thr
Chr17:18044430 G>A	MYO154	c.5504G>A	p.Arg1838His
Chr17:18089877 C>T	MYO154	c.9790C>T	p.Gln2284Ter
Chr17:18075517 C>G	MYO154	c.10383C>G	p.Ile2421Met
Chr10:28241161 G>T	MYO34	c.112G>T	p.Val35Leu
Chr10:28385329 A>AT	MYO34	c.155dup	p.Tyr530LeufsTer9
Chr6:76544823 C>T	MYO6	c.828C>T	p.Arg278Ter
Chr6:76544938 C>T	MYO6	c.1168C>T	p.Arg287Ter
Chr6:7658545 C>T	MYO6	c.1256C>T	p.Arg420Cys
Chr6:76591425 T>C	MYO6	c.2309T>C	p.Met770Thr
Chr6:76591434 G>A	MYO6	c.2375G>A	p.Arg792His
Chr6:76595557 GA>G	MYO6	c.2751del	p.Lys917AsnfsTer10
Chr6:76804973 G>A	MYO6	c.3137+1G>A	
Chr6:76823838 C>T	MYO6	c.3488C>T	p.Arg1186Ter
Chr6:76823950 C>T	MYO6	c.3610C>T	p.Arg1204Trp
Chr11:78553755 C>T	MYO7A	c.52C>T	p.Gln18Ter
Chr11:78567125 G>A	MYO7A	c.455G>A	p.Cys153Tyr
Chr11:78588004 C>T	MYO7A	c.689C>T	p.Ala230Val
Chr11:78589098 C>G	MYO7A	c.721C>G	p.Arg241Gly
Chr11:78571281 G>A	MYO7A	c.1133G>A	p.Arg278His
Chr11:78585438 C>A	MYO7A	c.2115C>A	p.Cys705Ter
Chr11:78592417 A>G	MYO7A	c.2895-GA>G	
Chr11:78595732 G>A	MYO7A	c.3475G>A	p.Gly1159Ser
Chr11:78900445 G>T	MYO7A	c.3580G>T	p.Ser1187Ile
Chr11:78914122 C>T	MYO7A	c.5188C>T	p.Thr1728Met
Chr11:78918882 G>A	MYO7A	c.5638G>A	p.Arg1878Lys
Chr11:78917185 C>T	MYO7A	c.5680C>T	p.Pro1887Leu
Chr11:78924953 G>A	MYO7A	c.6457G>A	p.Gly2183Ser
Chr17:29543884 A>G	IFI	c.1655A>G	p.His553Arg
Chr22:30057318 C>G	IFI	c.798C>G	p.Tyr268Ter
Chr22:30070880 C>T	IFI	c.1398C>T	p.Arg468Ter
Chr19:54213530 C>CA	ILRP12	c.1352dup	p.Leu481PhefsTer17
Chr19:54214477 G>T	ILRP12	c.438C>A	p.Arg145Ser
Chr1:247557529 C>T	ILRP3	c.778C>T	p.Arg260Ter
Chr1:247557859 A>G	ILRP3	c.905A>G	p.Asp303Gly
Chr1:247557877 T>C	ILRP3	c.928T>C	p.Phe306Ser
Chr1:247557794 C>T	ILRP3	c.1043C>T	p.Thr348Met

제능 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr1:247588480 A>G	ALBP2	c.1709A>G	p.Tyr570Cys
Chr1:247588489 T>C	ALBP2	c.1718T>C	p.Phe573Ser
Chr1:247588736 T>C	ALBP2	c.1886T>C	p.Met662Thr
Chr1:247588813 G>A	ALBP2	c.2082G>A	p.Glu688Lys
Chr1:247807382 C>T	ALBP2	c.2762C>T	p.Arg918Ter
Chr18:21721429 G>C	OTD4	c.1820+5G>C	
Chr18:21780716 A>G	OTD4	c.1897A>G	p.Gln588Arg
Chr2:28897486 C>CGTCCTG	OTUF	c.3178_3183dup	p.Glu1082GlnfsTer88
Chr2:28898991 C>T	OTUF	c.2888+5G>A	
Chr2:28703781 G>A	OTUF	c.1898C>T	p.Arg588Trp
Chr11:17594714 CA>C	OTUG	c.2207del	p.Gln736ArgfsTer78
Chr12:50872878 C>T	OTUX2	c.2633C>T	p.Arg845Ter
Chr12:50782458 CTG>C	OTUX2	c.8000_8001del	p.Ala2001ArgfsTer21
Chr12:50781384 C>T	OTUX2	c.8193C>T	p.Gln2066Ter
Chr12:123189121 G>A	P2XU2	c.1067G>A	p.Gly353Arg
Chr2:223088019 A>AC	PAU3	c.879dup	p.Phe294ValfsTer118
Chr2:223088091 G>A	PAU3	c.808C>T	p.Arg270Cys
Chr2:223088211 C>T	PAU3	c.888G>A	p.Arg228Gln
Chr2:(?)_223088683_(223189717_?)del	PAU3		
Chr10:55755509 G>A	PCH15	c.2786C>T	p.Pro923Leu
Chr10:55912858 C>A	PCH15	c.1799+1G>T	
Chr10:55944925 A>G	PCH15	c.1421T>C	p.Val474Ala
Chr10:102778181 C>T	PCHD7	c.1628G>A	p.Gly509Glu
Chr10:102781699 C>T	PCHD7	c.823G>A	p.Val275Met
Chr2:179318200 G>C	PJ1X	c.84G>C	p.Val22Leu
Chr2:179320878 C>T	PJ1X	c.547C>T	p.Arg183Trp
Chr19:50905378 CGA>C	POLD1	c.589_589+1del	
Chr19:50921178 G>A	POLD1	c.3286G>A	p.Gly1100Arg
ChrX:(?)_82789298_82787128_?) del (POU3F4 probe 1,2,3,4)	POU3F4		
ChrX:(?)_82789298_82787128_?) del (POU3F4 probe 5)	POU3F4		
ChrX:82789321 C>T	POU3F4	c.499C>T	p.Arg187Ter
ChrX:82784280 G>GT	POU3F4	c.950dup	p.Leu317PhefsTer12
ChrX:82784388 GA>G	POU3F4	c.1080del	p.Thr354GlnfsTer115
Chr6:145718951 GGCTGGCTGAGCCAA>G	POU4F3	c.682_676del	p.Gly221GlufsTer77
Chr12:112858920 C>T	PTFV11	c.5C>T	p.Thr21Ile
Chr12:112858212 G>T	PTFV11	c.228G>T	p.Glu78Asp

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr12:80888970_81010045 del. (PTPRQ 유전자에서 앞>중간부분)	PTPRQ		
Chr12:80982292 G>A	PTPRQ	c.4099+1G>A	
Chr12:81004405 G>A	PTPRQ	c.4402+1G>A	
Chr12:81084144 C>T	PTPRQ	c.8475C>T	p.Arg2169Ter
Chr12:81088445 T>G	PTPRQ	c.8087-3T>G	
Chr8:2948934 C>T	SEPTIN8	c.772-1G>A	
Chr14:81115535 C>T	SLIT2	c.373G>A	p.Glu126Lys
Chr7:107902124 TC>T	SLC38A4	c.42del	p.Glu158SerfsTer51
Chr7:107912812 C>T	SLC38A4	c.334C>T	p.Pro112Ser
Chr7:107323797 GT>G	SLC38A4	c.917del	p.Val190GlyfsTer3
Chr7:107390693 A>T	SLC38A4	c.1174A>T	p.Asn292Tyr
Chr7:107341841 G>A	SLC38A4	c.1808G>A	p.Lys801=
Chr7:109016016 C>T	SLC38A5	c.2086G>A	p.Arg689Gln
Chr7:109063495 G>T	SLC38A5	c.354C>A	p.Tyr118Ter
Chr22:38974143 C>T	SOX10	c.429-1G>A	
Chr22:(7_38988819)_1(38970006_7)del (SOX10 exon4)	SOX10	exon4 deletion	
Chr15:43904577 G>A	SYNT	c.2914C>T	p.Arg972Trp
Chr15:43908392 AACGTCAGCTCC>A	SYNT	c.2808_2818+1del	
Chr11:121038734 C>T	TERT	c.5618C>T	p.Thr1873Ile
Chr9:75367471 C>T	TMC2	c.854C>T	p.Ala296Val
Chr9:75406833 T>C	TMC2	c.1258T>C	p.Phe419Ser
Chr9:75407148 T>C	TMC2	c.1444T>C	p.Trp462Arg
Chr9:75441808 T>A	TMC2	c.2027T>A	p.Val187Asp
Chr8:14189206 C>T	TMEM43	c.1114C>T	p.Arg972Ter
Chr21:43796877 C>T	TNFR33F	c.1192G>A	p.Gly998Arg
Chr21:43796885 C>T	TNFR33F	c.1158G>A	p.Ala358Thr
Chr21:43802344 C>T	TNFR33F	c.769-1G>A	
Chr21:43808833 G>A	TNFR33F	c.325C>T	p.Arg109Trp
Chr21:43815481 G>A	TNFR33F	c.48C>T	p.Arg18Ter
Chr13:101308700 G>A	TNNT4	c.575C>T	p.Ala192Val
Chr13:101315223 C>T	TNNT4	c.547G>A	p.Glu183Lys
Chr22:38119802 C>T	TNACBP	c.1039C>T	p.Arg347Ter
Chr22:38119758 C>T	TNACBP	c.1195C>T	p.Arg399Ter
Chr10:102749139 G>A	TNFR	c.1172G>A	p.Arg391His
Chr10:102752968 A>G	TNFR	c.1754A>G	p.Asn553Ser
Chr11:17547897 C>T	USH1C	c.871G>A	p.Cys224Tyr
Chr11:17548832 C>T	USH1C	c.434G>A	p.Cys146Tyr
Chr17:72918379 G>T	USH1G	c.552C>A	p.Ser184Arg

청구항 17

제12항에 있어서,
상기 난청은 감각신경성 난청인, 정보제공방법.

청구항 18

제12항에 있어서,
상기 난청은 중증도 난청인, 정보제공방법.

청구항 19

제12항에 있어서,

상기 난청은 유전자 복제수 변이 또는 점 돌연변이에 의한 난청인, 정보제공방법.

청구항 20

제12항에 있어서,

상기 검출 단계는 서열번호 1 및 2의 제1 프라이머 세트, 서열번호 3 및 4의 제2 프라이머 세트, 서열번호 5 및 6의 제3 프라이머 세트, 서열번호 7 및 8의 제4 프라이머 세트, 서열번호 9 및 10의 제5 프라이머 세트 및 서열번호 11 및 12의 제6 프라이머 세트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 프라이머 세트를 이용하여 검출하는 것인, 정보제공방법.

청구항 21

제12항에 있어서,

상기 정보제공방법은 피험자의 샘플에서 상기 유전자의 점 돌연변이 또는 복제수 변이가 검출된 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 정보를 제공하는, 정보제공방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 복제수 변이 검출은 피험자의 샘플에서 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자, 및 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수를 측정하는 단계;

상기 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 상기 표준 유전자의 복제수로 나누어 값을 산출하는 단계; 및

상기 산출된 값이 0.8 미만 또는 1.2 초과인 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 정보를 제공하는 단계;를 포함하는, 정보제공방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서에는 복수의 유전자에서의 점 돌연변이 또는 복제수 변이를 검출하는 체제를 포함하는 난청 장애 예측 또는 진단용 조성물, 시스템 및 정보제공방법이 개시된다.

배경 기술

[0002] 감각신경성 난청은 나이가 들수록 매우 흔해져서 60대의 약 1/3 정도가 의미있는 정도의 난청을 갖게 된다. 감각신경성 난청을 방지할 경우 소아의 경우 언어발달과 두뇌발달에 어려움을 겪게 되고, 성인의 경우 우울증과 치매의 유병율이 높아지는 등 그 후유증과 사회적 손실이 상당하다. 감각신경성 난청의 경우 60% 정도가 유전자 돌연변이에 의해서 발생하는데, 인간에서 난청에 기여하는 유전자의 개수는 현재 알려진 것만 해도 100개가 넘어 매우 심한 다양성 또는 이질성(heterogeneity)이 특징이다.

[0003] 대부분의 난청의 치료는 청각 재활 수준에 머물러 있으며, 청각재활은 크게 보청기와 인공와우로 나뉘어져 있다. 난청의 원인이 되는 유전자를 밝혀내는 것은 이러한 청각재활의 적절한 타이밍과 인공와우 수술 결정에 중요한 역할을 담당하며, 곧 닥쳐올 난청 유전자 치료의 핵심이 된다.

[0004] 현재 차세대 염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS)이 임상적으로 시행되고 있다. NGS를 이용한 난청의 유전진단은 각 병원의 진단검사의학과와 사정에 따라 조금씩 차이가 있지만 환자 부담이 최소 70만원 이상이 되고, 평균 두 달 정도의 턴오버 시간이 필요하다. 또한, 분석에도 많은 인력이 필요하고, 오류가 필연적으로 존재하며, 결과 보고서를 보는 임상사들의 유전학에 대한 지식에 따라서 해석이 천차만별이 될 수 있는 위험이 존재한다. 따라서 경제력이 갖추어진 환자 풀이 있으면서, 상기 시스템에 완벽하게 갖추어진, 극히 일부 병원에서만 2~3달의 턴오버 시간 (검사 시행 후 결과 리포트까지의 시간)를 감수하고 검사가 진행되는 실정이다.

[0005] 따라서, NGS가 도입되었음에도 불구하고, 아직 난청 분야의 유전진단의 대중화는 이루어지지 않았다. 이에, 환자나 의료진 모두에게 손쉽게 시행할 수 있고 저렴하며 판독이 쉬운 돌연변이 스크리닝 시스템의 존재가 필요하다

다.

- [0006] 특히 단일 민족이라는 한국인의 특성상, 비록 난청 원인 유전자는 여전히 다양하지만 돌연변이의 스펙트럼은 다 인종 국가인 다른 나라들에 비하면 상당히 제한적이기에 돌연변이 스크리닝 키트가 성공할 유전학적 토양이 존재한다. 현재, 한국인 선천성 소아 난청의 흔한 원인 유전자 10개에서 22개 돌연변이에 대한 실시간 PCR 기반 스크리닝 키트가 존재하지만, 전체 난청 유전자 돌연변이의 대다수를 차지하는 다른 유전자 돌연변이에 대해서는 스크리닝 키트가 존재하지 않는다.
- [0007] 뿐만 아니라 한국인 중등도 난청의 가장 중요한 원인인 *STRC* 유전자의 유전자 복제수 변이 (CNV, copy number variation)에 대해서는 1) MLPA 방법을 따로 시행하거나 2) NGS 결과를 이용하여 매우 복잡한 소프트웨어를 통하여 분석하는 방법 밖에 없기에 임상적으로 적용이 용이하지 않고, 다른 난청 유전자들의 점 돌연변이들을 같이 살펴보기 위해서는 서로 다른 두 가지 검사 방법을 모두 사용해야 하는 한계가 있다.
- [0008] 한편, G-스캐닝이라는 신생아 염색체 이상 선별검사에서의 선택검사 항목으로 난청 유전자 선별검사가 있지만, 이 키트는 5개 난청 유전자의 270여개의 변이를 포함하는데, 난청 유전자의 개수에 심각한 제한이 있고, *STRC* 유전자의 유전자 복제수 변이에 대해서 확인할 수 없다. 또한, 발병능(pathogenic potential)이 불분명한 돌연변이가 다수 포함되어서 임상가들의 혼란을 초래하는 심각한 문제가 존재한다. 무엇보다도 이 G-스캐닝은 난청 환자에서 원인을 찾기 위한 목적이 아니라 모든 신생아에서 다른 선천성 대사질환과 더불어 난청 여부를 스크리닝하기 위한 목적이라는 점에서 더 큰 한계가 있다.
- [0009] 이에, 본 발명자들은 난청 유전진단의 대중화를 위해서 NGS보다 신속하고 저렴한 비용으로 난청과 관련된 점 돌연변이 및 유전자 복제수 변이를 한번에 검출함으로써 난청을 예측 또는 진단할 수 있는 방법에 대해서 연구를 수행하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명자들은 실시간 PCR에서 난청과 관련된 복수의 유전자에서의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이를 검출함으로써 난청을 예측 또는 진단할 수 있음을 확인하였다.
- [0012] 이에, 일 측면에서, 본 발명의 목적은, 난청을 예측 또는 진단하기 위한 조성물, 시스템 및 정보제공방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0013] 일 측면에서, 본 발명은, 난청 예측 또는 진단용 조성물로서, 상기 조성물은 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOG*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이(CNV, copy number variation)를 검출하는 제제를 포함하고, 상기 조성물은 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)용인, 난청 예측 또는 진단용 조성물을 제공한다.
- [0014] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 난청 예측 또는 진단용 조성물을 포함하는 난청 예측 또는 진단용 시스템을 제공한다.
- [0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 난청 예측 또는 진단을 위한 정보제공방법으로서, 상기 정보제공방법은 피험자의 샘플로부터 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOG*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*,

GATA3, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이 (CNV, copy number variation)를 검출하는 단계를 포함하고, 상기 검출 단계는 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 수행하는 것을 포함하는, 정보제공방법을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명은 일 측면에서, *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이를 검출할 수 있는 체제를 포함함으로써 NGS가 아닌 실시간 PCR을 기반으로 복수의 돌연변이를 동시에 스크리닝할 수 있어 저렴한 비용으로 빠른 시간에 난청을 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0020] 본 발명의 일 측면에서, "난청 예측"이란 피험자에 대하여 난청이 발병할 가능성이 있는지, 난청이 발병할 가능성이 상대적으로 높은지, 난청의 원인인자가 무엇인지, 또는 난청이 이미 발병하였는지 여부를 예측 또는 진단하는 것을 의미할 수 있다. 또한, 본 발명의 일 측면에서, "난청 진단"이란 피험자에 대하여 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미하며, 본 발명의 일 측면에 따른 목적상, 진단은 난청의 발병 여부를 확인하는 것을 의미할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 조성물 및 시스템은 임의의 특정 피험자, 구체적으로 동물 피험자, 보다 구체적으로 난청 발병 위험도가 높은 피험자에 대하여 특별하고 적절한 관리를 통하여 발병 시기를 늦추거나 발병하지 않도록 하는데 사용할 수 있다. 또한, "난청의 예측 또는 진단용"은 난청의 유전 원인을 예측 또는 진단을 포함하는 의미일 수 있다. 또한, 본 발명의 일 측면에 따른 조성물 및 시스템은 난청을 조기에 진단하여 가장 적절한 치료방식을 선택함으로써 치료를 결정하기 위해 임상적으로 사용될 수 있다.

[0022] 일 측면에서, 본 발명은 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이(CNV, copy number variation)를 검출하는 체제를 포함하고, 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)용인, 난청 예측 또는 진단용 조성물을 제공한다.

[0023] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이를 검출하는 체제를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 상기 피험자의 샘플에서 상기 유전자의 점 돌연변이가 검출되는 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다.

[0024] 본 발명의 일 측면에 따른 점 돌연변이는 하기 표 A에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이일 수 있다.

[0025]

[표 A]

제능 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18023292 A>AC	MYO15A	c.1185dup	p.Glu396ArgfsTer38
Chr17:18023013 AT>A	MYO15A	c.900del	p.Pro301ArgfsTer143
Chr10:73488774 GC>G	CDH23	c.3078del	p.Leu1028SerfsTer27
Chr13:20789149 A>T	GJB2	c.578T>A	p.Val189Glu
Chr13:20789886 A>AC	GJB2	c.36dup	p.Val13CysfsTer36
Chr15:44104509 GGA>G	LOXHD1	c.4800_4801del	p.Ser1534GlnfsTer18
Chr21:43809158 G>C	DMTR332	c.771C>G	p.His257Gln
Chr5:59939798 TAAATG>T	ADGMV2	c.2708_2710del	p.Asn902LysfsTer8
Chr5:59971942 TA>T	ADGMV2	c.5380del	p.Tyr1767Serfs*4
Chr5:90083557 G>A	ADGMV2	c.13854-1G>A	
Chr5:90159573 G>T	ADGMV2	c.17756-1G>T	
Chr10:73289980 A>T	CDH23	c.287A>T	p.Glu98Val
Chr10:73326548 CG>C	CDH23	c.475del	p.Asp160ThrfsTer30
Chr10:73483828 CGA>C	CDH23	c.3395_3399del	p.Glu133ValfsTer12
Chr10:73485184 CT>C	CDH23	c.3497del	p.Leu1188ArgfsTer11
Chr10:73491883 T>G	CDH23	c.3836T>G	p.Tyr1278Asp
Chr10:73587444 C>A	CDH23	c.4853C>A	p.Thr1818Lys
Chr10:73588016 C>A	CDH23	c.5135C>A	p.Alal1718Asp
Chr10:73588818 T>A	CDH23	c.7923T>A	p.Asp2841Glu
Chr10:73588740 C>G	CDH23	c.5050C>G	p.Gln2854Glu
Chr10:73587815 AC>A	CDH23	c.8574del	p.Asp2858GlufsTer5
Chr1:18377452 G>A	CLCN3B	c.1186G>A	p.Trp359Ter
Chr8:33134541 C>A	COL11A2	c.4294G>T	p.Gly1432Ter
Chr8:33152074 T>TG	COL11A2	c.988dup	p.Thr323HisfsTer18
Chr11:2808628_2808627ins GGGGATTCTTGCTCGGGGTTTGCCCTGAAGGTGCAGCAGAAGC AGAGGCAGAGCACTTCAACCGGCAGATCCCGCGGCAGGCT	ECV821	c.1032_11117dup	p.Ser373TrpfsTer10
Chr11:2889086 G>GC	ECV821	c.1899dup	p.Arg833GlnfsTer20
Chr15:44098100 C>CT	LOXHD1	c.5390dup	p.Lys1798GlufsTer5
Chr15:44102148 CG>C	LOXHD1	c.5002del	p.Arg1868GlufsTer27
Chr15:44109137 T>TA	LOXHD1	c.4530+3dup	
Chr15:44122774 CA>C	LOXHD1	c.3883del	p.Phe1221LeufsTer37
Chr15:44140384 TC>T	LOXHD1	c.2542del	p.Glu848LysfsTer39
Chr15:44150128 G>C	LOXHD1	c.1871-3C>G	
Chr15:44174286 TCA>T	LOXHD1	c.1270+8_1270+7del	
Chr11:71817257 G>T	LRT3MT	c.355+1G>T	
Chr7:118399956 T>A	MEF	c.215T>A	p.Leu73Ter
Chr7:118403354 C>G	MEF	c.2589C>G	p.Pro857Ala
Chr17:18023972 G>T	MYO15A	c.1555G>T	p.Glu820Ter

[0026]

제뉴 위치 (GRCh37/gal19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18002894 C>G	MYO15A	c.3790C>G	p.Pro1264Ala
Chr17:18041427 A>G	MYO15A	c.4878-2A>G	
Chr17:18041483 C>G	MYO15A	c.4929C>G	p.Asn1843Lys
Chr17:18041508 T>A	MYO15A	c.4955T>A	p.Leu1850Gln
Chr17:18048079 T>G	MYO15A	c.5895T>G	p.Tyr1945Ter
Chr17:18062388 G>C	MYO15A	c.7186G>C	p.Asp2396His
Chr17:18066883 T>A	MYO15A	c.8398T>A	p.Leu2798His
Chr17:18087183 G>A	MYO15A	c.9787+1G>A	
Chr10:28414413 C>T	MYO13A	c.1990C>T	p.Arg984Ter
Chr11:7887057 G>GC	MYO7A	c.397dup	p.His133ProfsTer7
Chr11:78873258 T>A	MYO7A	c.1431T>A	p.Tyr477Ter
Chr11:78883799 CG>C	MYO7A	c.1804del	p.Glu803ArgfsTer30
Chr11:78888416 A>T	MYO7A	c.2095-2A>T	
Chr18:21709130 A>C	OTOF	c.774A>C	p.Leu358Phe
Chr2:28883898 C>T	OTOF	c.5534G>A	p.Gly1845Glu
Chr12:8083144 AGTTT>A	OTOF	c.951_954del	p.Gln317HisfsTer4
Chr10:56689149 C>CT	PCDH15	c.4875dup	p.Arg1658LysfsTer5
Chr10:56687285 G>A	PCDH15	c.4236C>T	p.Thr1410Ile
Chr10:56780014 C>A	PCDH15	c.2704G>T	p.Glu902Ter
Chr10:102775472 CG>C	PCDH7	c.1889del	p.Arg557GlyfsTer13
Chr10:102783253 A>T	PCDH7	c.482T>A	p.Met181Lys
Chr12:81014092 G>T	PTPRQ	c.5033G>T	p.Cys1878Phe
Chr12:81043449 G>A	PTPRQ	c.5508+1G>A	
Chr12:81072474 C>T	PTPRQ	c.8978C>T	p.Gln2128Ter
Chr6:2948778 TC>T	SDRP/SP9	c.928del	p.Glu210SerfsTer43
Chr7:107802188 A>C	SLC38A4	c.824>C	p.Ser28Arg
Chr7:107814818 C>G	SLC38A4	c.425C>G	p.Pro142Arg
Chr7:107840527 G>A	SLC38A4	c.1815-1G>A	
Chr7:107841552 T>C	SLC38A4	c.1714T>C	p.Phe572Leu
Chr7:107842484 C>CT	SLC38A4	c.2027dup	p.Arg877AlafsTer11
Chr15:43892354 CCA>C	STX7	c.5141_5143del	p.Val1714GlyfsTer5
Chr15:43892793 C>A	STX7	c.4933G>T	p.Gly1848Trp
Chr15:43908311 A>C	STX7	c.1453T>G	p.Cys486Gly
Chr9:75357411 C>G	TMC2	c.505C>G	p.Pro189Ala
Chr9:75404142 G>A	TMC2	c.1133G>A	p.Gly278Glu
Chr9:75408827 G>A	TMC2	c.1250G>A	p.Gly417Glu
Chr9:75407208 C>CT	TMC2	c.1513dup	p.Val505CysfsTer27
Chr21:43795983 G>GC	TNFR33F	c.1210dup	p.Leu404ProfsTer83
Chr21:43805547 G>T	TNFR33F	c.411C>A	p.Tyr137Ter
Chr22:38119434 A>AG	TNRC1F	c.574dup	p.Ala292GlyfsTer30
Chr22:38120417 AG>A	TNRC1F	c.1855del	p.Ala819ProfsTer280

제뉴 위치 (GRCh37/gal19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr1:215814032 CA>C	USH2A	c.14836del	p.Val4948TrpfsTer4
Chr1:215890406 G>T	USH2A	c.9604C>A	p.Cys3168Ter
Chr1:216081895 C>G	USH2A	c.8098G>C	p.Arg2899Pro
Chr1:216282382 G>A	USH2A	c.4558C>T	p.Gln1820Ter
Chr1:216485534 C>T	USH2A	c.1823G>A	p.Cys808Tyr
Chr1:216486714 T>G	USH2A	c.1845-2A>C	
Chr1:216592023 T>G	USH2A	c.488-2A>C	

[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 상기 피험자의 샘플에서 상기 표 A의 점 돌연변이 중 하나 이상이 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다.

본 발명의 일 측면에 따른 점 돌연변이는 하기 표 B에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이일 수 있다.

[0031]

[표 B]

제능 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:79478023 A>G	ACTG1	c.914T>C	p.Met306Thr
Chr1:166179864 T>C	ZMY24	c.718A>G	p.Gln240Arg
Chr8:76599657 G>GA	MTOR	c.2751dup	p.Gln918ThrfsTer24
Chr1:247687988 T>C	ALOP9	c.1217T>C	p.Met408Thr
Chr6:146718739 TC>T	FOU4P9	c.88del	p.Ser23ValfsTer81
Chr11:100864347 C>T	TECTA	c.710C>T	p.Thr237Ile
Chr17:79479141 C>T	ACTG1	c.151G>A	p.Asp61Asn
Chr17:79477831 G>A	ACTG1	c.1013C>T	p.Ser338Leu
Chr17:79477991 C>T	ACTG1	c.948G>A	p.Glu316Lys
Chr17:79478078 C>T	ACTG1	c.859G>A	p.Val287Met
Chr17:79478089 A>G	ACTG1	c.845T>C	p.Met283Thr
ChrX:12928542 T>C	ATPW1	c.1832A>G	p.His611Arg
Chr3:10427008 C>CT	ATP2B2	c.945dup	p.Asp918ArgfsTer11
ChrX:162961141 G>GCVC	RCAP21	c.397_398insGAG	p.Asp192_Ala193insGly
Chr8:81864397 CA>C	CHD7	c.408del	p.Gln138HisfsTer75
Chr8:81796308 G>GGT	CHD7	c.3201+1_3201+2insGT	
Chr8:81798439 C>A	CHD7	c.3238C>A	p.Ala1078Asp
Chr8:81798560 T>A	CHD7	c.3253T>A	p.Leu1118Ter
Chr8:81742999 A>G	CHD7	c.3841A>G	p.Gln1214Arg
Chr8:81754202 G>A	CHD7	c.4534-1G>A	
Chr8:81766801 A>AAC	CHD7	c.6320_6321dup	p.Gly2108ThrfsTer37
Chr8:81773887 AT>A	CHD7	c.7814del	p.Met2806SerfsTer34
Chr14:91348118 T>C	COCH	c.341T>C	p.Leu114Pro
Chr14:91349796 G>A	COCH	c.456G>A	p.Cys182Tyr
Chr1:103379219 C>T	COL11A1	c.4008G>A	p.Gly1338Ser
Chr12:48378676 C>T	COL3A1	c.2084+1G>A	
ChrX:107814886 C>T	COL4A5	c.427C>T	p.Gln143Ter
ChrX:107844859 CG>C	COL4A5	c.1989del	p.Lys884SerfsTer14
ChrX:107938012 CA>C	COL4A5	c.4584del	p.Met1520CysfsTer32
Chr5:140980342 C>A	DIAPH1	c.793G>T	p.Ala265Ser
Chr17:42983952 C>T	EPTE2	c.271+1G>A	
Chr5:72128927 C>A	EYA1	c.1380G>T	p.Gly454Cys
Chr5:72158659 ATG>A	EYA1	c.1117_1118del	p.His373PhefsTer4
Chr5:72184107 T>TG	EYA1	c.851dup	p.Thr286AsnfsTer4
Chr5:72211872 C>A	EYA1	c.839+1G>T	
Chr8:133787891 AG>A	EYA4	c.208+1del	
Chr8:133827245 AT>A	EYA4	c.1184del	p.Met401TrpfsTer3
Chr10:8100424 AC>A	GATA2	c.404del	p.Pro136ArgfsTer60
Chr10:8108042 G>A	GATA2	c.865G>A	p.Gly289Arg
Chr10:8111628 T>C	GATA2	c.1015T>C	p.Cys339Arg

[0032]

게놈 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr13:2078819 C>T	<i>GJB2</i>	c.103G>A	p.Met34Ile
Chr15:19021370 T>A	<i>GREM1</i>	c.1079T>A	p.Leu380Ter
Chr15:19085618 T>A	<i>GREM1</i>	c.2694T>A	p.Leu386Ter
Chr15:19102828 T>C	<i>GREM1</i>	c.5618T>C	p.Leu1873Pro
Chr5:10286450 C>T	<i>GRHL3</i>	c.1808C>T	p.Arg537Ter
Chr20:10825807 TC>T	<i>JAG1</i>	c.2210del	p.Gly737GlufsTer8
Chr1:41266118 TACGCC>T	<i>ECM4</i>	c.811_816del	p.Ala271_Asp272del
Chr1:41300754 A>G	<i>ECM4</i>	c.1728A>G	p.Lys577Glu
Chr12:58974054 A>T	<i>KITLG</i>	c.2T>A	p.Met1?
Chr1:16615809 TG>T	<i>LAMU4</i>	c.381del	p.Gln111ArgfsTer7
Chr1:16617501 T>TG	<i>LAMU4</i>	c.887dup	p.Gln287ThrfsTer41
Chr1:16617992 C>T	<i>LAMU4</i>	c.721G>A	p.Val241Met
Chr1:16618292 T>C	<i>LAMU4</i>	c.895A>G	p.Arg199Gly
Chr2:70000978 CAG>C	<i>MITF</i>	c.889_900del	p.Glu300ValfsTer3
Chr2:70001038 G>T	<i>MITF</i>	c.956+1G>T	
Chr2:70005611 CGAA>C	<i>MITF</i>	c.970_972del	p.Arg324del
Chr2:70005678 TG>T	<i>MITF</i>	c.1027del	p.Asp343IlefsTer12
Chr2:70008431 C>T	<i>MITF</i>	c.1039C>T	p.Arg347Cys
Chr2:70008491 G>T	<i>MITF</i>	c.1099G>T	p.Glu387Ter
Chr2:70008569 C>T	<i>MITF</i>	c.1177C>T	p.Gln393Ter
Chr19:50712896 C>T	<i>MYH14</i>	c.73C>T	p.Gln25Ter
Chr22:28702028 T>A	<i>MYH9</i>	c.2107A>T	p.Ile708Phe
Chr6:78543804 C>CTT	<i>MYO9</i>	c.438_439insTT	p.Ile147LeufsTer20
Chr6:78550946 G>A	<i>MYO9</i>	c.687G>A	p.Gly223Arg
Chr6:78560377 TG>T	<i>MYO9</i>	c.1969del	p.Leu563PhefsTer21
Chr6:78600988 GA>G	<i>MYO9</i>	c.2895del	p.Lys965AsnfsTer50
Chr11:78573297 A>G	<i>MYO7A</i>	c.1475A>G	p.Asn493Ser
Chr17:29883711 T>G	<i>NF1</i>	c.8208T>G	p.Leu2069Ter
Chr22:30035178 AC>A	<i>NF1</i>	c.341del	p.Thr114AsnfsTer9
Chr22:30084384 AGAAG>A	<i>NF1</i>	c.932_935del	p.Arg311LysfsTer10
Chr19:54912946 GC>G	<i>NLGN3</i>	c.1987del	p.Arg568ProfsTer60
Chr1:247587589 T>C	<i>NLGN3</i>	c.818T>C	p.Leu278Pro
Chr1:247587751 A>G	<i>NLGN3</i>	c.1000A>G	p.Ile334Val
Chr17:54872098 C>A	<i>NOG</i>	c.452C>A	p.Ser151Ter
Chr17:54872098 C>T	<i>NOG</i>	c.509C>T	p.Pro170Leu
Chr3:19333484 CT>C	<i>OPA1</i>	c.357del	p.Phe119LeufsTer7
Chr3:193355782 A>C	<i>OPA1</i>	c.1057A>C	p.Ser353Arg
Chr2:223088013 GA>G	<i>PAUF</i>	c.885del	p.Thr297LeufsTer84
Chr2:223088108 T>C	<i>PAUF</i>	c.793-1A>G	
ChrX:82783758 AC>A	<i>POU3F4</i>	c.458del	p.Pro153LeufsTer58
ChrX:82783871 C>A	<i>POU3F4</i>	c.540C>A	p.Cys180Ter

[0033]

[0034]

본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 상기 피험자의 샘플에서 상기 표 B의 점 돌연변이 중 하나 이상이 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다.

[0035]

본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 *MPZL2*, *MT-RNR1*, *MT-TL1*, *OTOG*, *GSDME*, *PTPN11*, *ATP1A3*, *ILDR1*, *CD164*, *COL1A1*, *COL4A4*, *HARS2*, *MT-TS1*, *P2RX2*, *PJKV*, *POLD1*, *SLC26A5*, *TMEM43*, *TMT4*, *TWINK*, *USH1C* 및 *USH1G*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이를 검출하는 체제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 상기 피험자의 샘플에서 상기 유전자의 점 돌연변이가 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다.

[0036]

본 발명의 일 측면에 따른 점 돌연변이는 하기 표 C에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이일 수 있다.

[0037] [표 C]

제본 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr7:107860677 A>G	SLC38A4	c.2188A>G	p.His723Arg
Chr13:20783485 AG>A	G/RJ	c.285del	p.Leu79Cysfs*3
Chr16:(?_43891761)-(43910996_?)del (STRC gene)	STRC		
Chr7:107823898 A>G	SLC38A4	c.919-2A>G	
Chr11:118139661 G>A	MPXL3	c.200C>T	p.Gln74Ter
Chr13:20783294 G>A	G/RJ	c.427C>T	p.Arg143Trp
Chr10:73390841 C>T	CDKL3	c.719C>T	p.Pro240Leu
Chr13:20783612 C>T	G/RJ	c.109G>A	p.Val97Ile
Chr13:20783629 GCACACGTTCTTGCAGC>G	G/RJ	c.178_181del	p.Gly69AlafsTer15
Chr13:20783420 CAT>C	G/RJ	c.299_300del	p.His100ArgfsTer14
Chr2:28861088 C>T	OTOF	c.5818G>A	p.Arg1939Gln
Chr21:43802210 C>T	TMPS33	c.918G>A	p.Ala306Thr
Chr7:107830848 C>T	SLC38A4	c.1229C>T	p.Thr410Met
Chr16:44114297 C>T	LOXHD1	c.4312+1G>A	
Chr16:21730782 TC>T	OTOF	c.1786del	p.Gln588ArgfsTer55
Chr10:102783246 G>A	FDUT7	c.490C>T	p.Arg184Trp
Chr17:18075498 GCTC>G	MTO164	c.1025Q_1026Sdel	p.Ser3417del
Chr13:20783484 G>C	G/RJ	c.267C>G	p.Thr58Arg
ChrMT:1566 A>G	MT-TF1	m.1566A>G	
Chr2:28897477 G>C	OTOF	c.3192C>G	p.Tyr1064Ter
Chr7:107829848 A>G	SLC38A4	c.1149+3A>G	
Chr13:20783209 G>GCGTT	G/RJ	c.508_511dup	p.Ala1716IufsTer40
Chr7:107842495 T>A	SLC38A4	c.2027D>A	p.Leu678Gln
Chr2:28700042 C>T	OTOF	c.2621G>A	p.Glu841Lys
Chr14:31348806 C>T	COXV	c.113G>A	p.Gly98Asp
ChrMT:3243 A>G	MT-TL1	m.3243A>G	
Chr16:(?_21875289)-(21772060_?) del (OTOF gene)	OTOF		
Chr2:28883588 G>A	OTOF	c.5688C>T	p.Arg1868Trp
Chr11:17574887 C>G	OTOF	c.330C>G	p.Tyr110Ter
Chr7:107860671 C>T	SLC38A4	c.2182C>T	p.Thr721Met
Chr10:73601596 C>T	CDKL3	c.4782C>T	p.Arg1588Trp
Chr16:44101066 C>G	LOXHD1	c.5271+6G>C	
Chr2:28855038 CG>C	OTOF	c.5008del	p.Arg1736GlyfsTer25
Chr7:107814832 A>G	SLC38A4	c.438A>G	p.Met147Val
Chr7:107823798 T>TG	SLC38A4	c.918dup	p.Val96GlyfsTer24
Chr15:43898338 GACCC>G	STRC	c.4227_4230del	p.Leu1406PhefsTer9
Chr15:43898915 G>A	STRC	c.4057C>T	p.Gln1363Ter

[0038]

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr15:43910036 G>A	STAC	c.583C>T	p.Gln195Ter
Chr21:43808612 C>T	TMTC332	c.348G>A	p.Val118Met
Chr1:218051224 T>C	ISME4	c.8558-2A>G	
Chr4:6909573 C>T	AF31	c.2051C>T	p.Ala884Val
Chr10:73563112 G>A	CDK23	c.7807G>A	p.Asp2803Asn
Chr13:20789313 G>T	G/BJ	c.408C>A	p.Tyr138Ter
Chr7:24748007 GGA>G	GSOM2	c.991-15_991-15del	
Chr18:44137388 T>C	LOXRD1	c.3081A>G	p.Asp1094Gly
Chr17:18086540 G>T	MYO154	c.4922G>T	p.Gly1441Val
Chr10:26305820 C>A	MYO34	c.580C>A	p.Pro194Thr
Chr6:76560361 C>T	MYO9	c.813C>T	p.Arg205Ter
Chr2:26890228 C>G	OTOF	c.4227+6G>C	
Chr12:112891082 G>C	PTPN11	c.417G>C	p.Glu139Asp
Chr12:112910827 A>G	PTPN11	c.838A>G	p.Tyr278Cys
Chr12:112915623 A>G	PTPN11	c.922A>G	p.Asn308Asp
Chr7:107390861 A>C	SLC08A4	c.1282A>C	p.Gln421Pro
Chr7:107396429 G>A	SLC08A4	c.1489G>A	p.Gly497Ser
Chr15:43889097 A>AG	STAC	c.4818dup	p.Leu1806ProfsTer26
Chr11:121038773 C>T	TECTA	c.5597C>T	p.Thr188Met
Chr9:75309494 C>T	TMCI	c.100C>T	p.Arg34Ter
Chr9:75491077 G>A	TMCI	c.1714G>A	p.Asp572Asn
Chr1:215839077 C>T	ISME4	c.11158G>A	p.Arg9718His
Chr1:218419934 A>C	ISME4	c.2602T>G	p.Cys934Trp
Chr19:42474427 C>T	ATPLA3	c.2491G>A	p.Glu831Lys
Chr10:73545422 G>A	CDK23	c.5747G>A	p.Arg1916His
Chr8:81774803 C>T	CHD7	c.7879C>T	p.Arg2827Ter
Chr13:20789115 G>GCAAAATTCAGACACTGCAATCATGAACACTGTGAAGACAGT CTTCT	G/BJ	c.580_806dup	p.Cys202Ter
Chr3:121705681 G>T	ILDN1	c.208C>A	p.Pro89His
Chr18:44087510 CGCT>C	LOXRD1	c.5680_5682del	p.Ser1894del
Chr11:118130689 GC>G	MPZL3	c.483del	p.Ala155LeufsTer10
Chr17:18024533 C>T	MYO154	c.2419C>T	p.Gln807Ter
Chr17:18057204 CAA>C	MYO154	c.8084_8085del	p.Lys2885ArgfsTer16
Chr16:21721389 G>T	OTOF	c.1285G>T	p.Gly422Val
Chr2:26895821 A>G	OTOF	c.3032T>C	p.Leu1011Pro
Chr2:28710667_28708557del (skipped exon12, OTOF)	OTOF		
ChrX:(?_82782266)_82787126_?) del (POU3F4)	POU3F4		

[0039]

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr12:112926890 A>G	PTF1L1	c.1610A>G	p.Met504Val
Chr7:107312690 G>C	SLC38A4	c.413G>C	p.Val138Leu
Chr7:107324160-107337583 del	SLC38A4	c.1001+185_c.1545-924del ((chr7:107324160-107337583)x1:13,413bp deletion)	
Chr7:107329801 A>G	SLC38A4	c.1105A>G	p.Lys389Glu
Chr7:107336489 T>A	SLC38A4	c.1629T>A	p.Val1610Asp
Chr7:107340826 G>A	SLC38A4	c.1707+6G>A	
Chr7:107342448 G>C	SLC38A4	c.1976G>C	p.Val186Leu
Chr15:(?_43890254)_43893199_?)del (CHMT1B exon5 ~ STRC exon25)	STRC		
Chr15:43892272 T>C	STRC	c.5125A>G	p.Thr1708Ala
Chr15:43892743 C>T	STRC	c.4552G>A	p.Gly1518Ser
Chr15:43905298 G>A	STRC	c.2614C>T	p.Pro872Ser
Chr9:75388775 G>T	TMC1	c.545G>T	p.Gly182Val
Chr21:4380181 G>A	TNFR339	c.743C>T	p.Thr248Met
Chr21:43810106 G>T	TNFR339	c.133C>A	p.Pro45Thr
Chr8:109890074 G>A	CD184	c.574C>T	p.Arg192Ter
Chr10:7320568 G>A	CDH23	c.494G>A	p.Gly165Asp
Chr10:7320623 G>A	CDH23	c.563G>A	p.Gly185Ser
Chr10:73277097 G>T	CDH23	c.1081G>T	p.Ala381Ser
Chr10:73406652 C>T	CDH23	c.1205C>T	p.Pro402Leu
Chr10:73537592 C>A	CDH23	c.5001C>A	p.Asn1867Lys
Chr10:73550106 C>A	CDH23	c.5885C>A	p.Tyr1996*
Chr10:73550680 G>A	CDH23	c.8050+9G>A	
Chr10:73550824 C>T	CDH23	c.8085C>T	p.Arg2029Trp
Chr10:73551093 G>A	CDH23	c.8253+1G>A	
Chr10:73552289 G>A	CDH23	c.8804G>A	p.Asp2202Asn
Chr10:73558955 G>A	CDH23	c.7145G>A	p.Arg2380Gln
Chr10:73567487 C>A	CDH23	c.8523C>A	p.Asp2641Glu
Chr10:73569882 C>T	CDH23	c.8828C>T	p.Thr2943Met
Chr8:81757971 A>G	CRD7	c.5210+3A>G	
Chr8:81783045 G>A	CRD7	c.5405+7G>A	
Chr8:81784727 C>T	CRD7	c.5815C>T	p.Arg1939Trp
Chr8:81784745 C>T	CRD7	c.5833C>T	p.Arg1946Ter
Chr1:16375683 GA>G	CLCFEF	c.118del	p.Arg40GlyfsTer4
Chr1:103444259 C>T	CXL14L1	c.2754+5G>A	
Chr17:48275131 G>A	CXL14L1	c.868C>T	p.Arg220Ter
Chr2:227878884 T>C	CXL444	c.4332+3A>G	

[0040]

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr2:227927257 T>C	COL4A4	c.2045A>G	p.Asp682Gly
Chr2:227955889 TGGTGCTCCAGGCAAGCCA>T	COL4A4	c.1323_1340del	p.Gly442_Pro447del
Chr8:72128988 C>T	ETFA1	c.1319G>A	p.Arg440Gln
Chr8:139759812 T>TA	ETFA4	c.575dup	p.Tyr193Ter
Chr8:139759875 C>T	ETFA4	c.897C>T	p.Gln232Ter
Chr8:133802808 C>G	ETFA4	c.975C>G	p.Phe326Leu
Chr10:5115750 C>T	GATA3	c.1099C>T	p.Arg367Ter
Chr13:20769245 T>A	G/BO	c.478A>T	p.Asp159Val
Chr13:20769293 C>T	G/BO	c.438G>A	p.Arg143Gln
Chr13:20769305 C>T	G/BO	c.418G>A	p.Ser139Asn
Chr13:20769484 G>A	G/BO	c.257C>T	p.Thr86Met
Chr13:20769492 A>G	G/BO	c.229T>C	p.Trp77Arg
Chr13:20769495 G>A	G/BO	c.223C>T	p.Arg75Trp
Chr13:20769525 A>G	G/BO	c.193T>C	p.Tyr65His
Chr13:20769552 C>A	G/BO	c.139G>T	p.Glu47Ter
Chr13:20769557 C>T	G/BO	c.134G>A	p.Gly45Glu
Chr13:20769712 C>T	G/BO	c.9G>A	p.Trp3Ter
Chr15:19020282 C>T	GRBML	c.983C>T	p.Arg328Ter
Chr5:140073895 C>T	HARNO	c.259C>T	p.Arg87Cys
Chr5:140075150 A>AC	HARNO	c.459dup	p.Ile164HisfsTer7
Chr11:(?_2904865)_(?_2810054_?)del (KCNQ1exon7-10del)	KCNQ1		
Chr11:2468422 A>T	KCNQ1	c.94A>T	p.Lys32Ter
Chr1:41255110 TCTC>T	KCNQ4	c.808_808del	p.Ser269del
Chr1:41255554 C>T	KCNQ4	c.572C>T	p.Pro291Leu
Chr1:41255547 G>A	KCNQ4	c.558G>A	p.Gly319Asp
Chr1:165182925 G>A	LMYLA	c.823C>T	p.Arg208Ter
Chr15:44102273 C>T	LOXHD1	c.487T>1G>A	
Chr15:44102711 G>A	LOXHD1	c.3727C>T	p.Arg1243Trp
Chr15:44139481 C>T	LOXHD1	c.3186G>A	p.Glu1058Lys
Chr15:44140244 C>A	LOXHD1	c.2883G>T	p.Glu956Ter
Chr15:44140488 C>G	LOXHD1	c.2841G>C	p.Gly951Arg
Chr11:71817052 C>T	LRTOMT	c.154C>T	p.Arg52Trp
Chr11:71817059 G>A	LRTOMT	c.161G>A	p.Arg54Gln
Chr11:71819880 AT>A	LRTOMT	c.568del	p.Ile159ThrfsTer5
Chr3:70008478 C>T	MTTF	c.1084C>T	p.Arg382Ter
Chr9:(?_89785615)_(?_70017483_?)del	MTTF		
ChrMT:7445 A>G	MT-TS1	m.7445A>G	
ChrMT:7485 A>AC	MT-TS1	m.7471dup	

[0041]

제능 위치 (GRCh37/gsl9)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:18005718 G>A	MYO154	c.3802G>A	p.Arg1201Gln
Chr17:18030109 C>T	MYO154	c.3871C>T	p.Leu1291Phe
Chr17:18034828 G>A	MYO154	c.4109G>A	p.Arg1370His
Chr17:18035581 G>A	MYO154	c.4320+1G>A	
Chr17:18035587 G>A	MYO154	c.4686G>A	p.Ala1558Thr
Chr17:18044430 G>A	MYO154	c.5504G>A	p.Arg1838His
Chr17:18069877 C>T	MYO154	c.9790C>T	p.Gln2284Ter
Chr17:18075517 C>G	MYO154	c.10383C>G	p.Ile2421Met
Chr10:28241161 G>T	MYO34	c.1120G>T	p.Val35Leu
Chr10:2835329 A>AT	MYO34	c.1558dup	p.Tyr580LeufsTer9
Chr6:7654823 C>T	MYO6	c.828C>T	p.Arg278Ter
Chr6:7654838 C>T	MYO6	c.1158C>T	p.Arg287Ter
Chr6:7658548 C>T	MYO6	c.1258C>T	p.Arg420Cys
Chr6:76591428 T>C	MYO6	c.2309T>C	p.Met770Thr
Chr6:76591434 G>A	MYO6	c.2375G>A	p.Arg782His
Chr6:7659557 GA>G	MYO6	c.2751del	p.Lys917AsnfsTer10
Chr6:76804973 G>A	MYO6	c.3137+1G>A	
Chr6:76823838 C>T	MYO6	c.3498C>T	p.Arg1186Ter
Chr6:76823950 C>T	MYO6	c.3610C>T	p.Arg1204Trp
Chr11:78552735 C>T	MYO7A	c.52C>T	p.Gln18Ter
Chr11:78567125 G>A	MYO7A	c.455G>A	p.Cys153Tyr
Chr11:78588004 C>T	MYO7A	c.688C>T	p.Ala230Val
Chr11:78589038 C>G	MYO7A	c.721C>G	p.Arg241Gly
Chr11:78571281 G>A	MYO7A	c.1133G>A	p.Arg278His
Chr11:78585438 C>A	MYO7A	c.2115C>A	p.Cys705Ter
Chr11:78592417 A>G	MYO7A	c.2895-GA>G	
Chr11:78595732 G>A	MYO7A	c.3475G>A	p.Gly1159Ser
Chr11:78900445 G>T	MYO7A	c.3580G>T	p.Ser1187Ile
Chr11:78914122 C>T	MYO7A	c.5188C>T	p.Thr1728Met
Chr11:78918882 G>A	MYO7A	c.5638G>A	p.Arg1878Lys
Chr11:78917185 C>T	MYO7A	c.5880C>T	p.Pro1887Leu
Chr11:78924953 G>A	MYO7A	c.8457G>A	p.Gly2183Ser
Chr17:29543584 A>G	AF1	c.1655A>G	p.His553Arg
Chr22:30057318 C>G	AF2	c.798C>G	p.Tyr268Ter
Chr22:30070880 C>T	AF2	c.1398C>T	p.Arg468Ter
Chr19:54313530 C>CA	ALRF12	c.1352dup	p.Leu481PhefsTer17
Chr19:54314477 G>T	ALRF12	c.438C>A	p.Arg145Ser
Chr1:247557529 C>T	ALRF2	c.778C>T	p.Arg260Ter
Chr1:247557659 A>G	ALRF2	c.905A>G	p.Asp303Gly
Chr1:247557677 T>C	ALRF2	c.928T>C	p.Phe306Ser
Chr1:247557794 C>T	ALRF2	c.1043C>T	p.Thr348Met

[0042]

제능 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr1:247585480 A>G	ALBP2	c.1709A>G	p.Tyr570Cys
Chr1:247585489 T>C	ALBP2	c.1718T>C	p.Phe573Ser
Chr1:247588736 T>C	ALBP2	c.1855T>C	p.Met582Thr
Chr1:247588813 G>A	ALBP2	c.2082G>A	p.Glu585Lys
Chr1:247807382 C>T	ALBP2	c.2752C>T	p.Arg618Ter
Chr18:21721429 G>C	OTD4	c.1820+5G>C	
Chr18:21730716 A>G	OTD4	c.1897A>G	p.Gln588Arg
Chr2:28897486 C>CGTCTG	OTUF	c.3178_3183dup	p.Glu1082GlnfsTer88
Chr2:28898991 C>T	OTUF	c.2888+5G>A	
Chr2:28703781 G>A	OTUF	c.1898C>T	p.Arg588Trp
Chr11:17594714 CA>C	OTUG	c.2207del	p.Gln736ArgfsTer78
Chr12:80872878 C>T	OTUX	c.2838C>T	p.Arg845Ter
Chr12:80752458 CTG>C	OTUX	c.8000_8001del	p.Ala2001ArgfsTer21
Chr12:80781364 C>T	OTUX	c.8193C>T	p.Gln2066Ter
Chr12:133188121 G>A	P2X12	c.1067G>A	p.Gly353Arg
Chr2:223088019 A>AC	PAU3	c.879dup	p.Phe294ValfsTer118
Chr2:223088091 G>A	PAU3	c.808C>T	p.Arg270Cys
Chr2:223088201 C>T	PAU3	c.888G>A	p.Arg228Gln
Chr2:(?_223088683)_223183717_?)del	PAU3		
Chr10:55755509 G>A	PCH15	c.2788C>T	p.Pro923Leu
Chr10:55912552 C>A	PCH15	c.1799+1G>T	
Chr10:55944925 A>G	PCH15	c.1421T>C	p.Val474Ala
Chr10:102778181 C>T	PDIS7	c.1628G>A	p.Gly509Glu
Chr10:102781696 C>T	PDIS7	c.823G>A	p.Val275Met
Chr2:179318200 G>C	PJ1E	c.84G>C	p.Val22Leu
Chr2:179320878 C>T	PJ1E	c.547C>T	p.Arg183Trp
Chr19:50905375 CGA>C	POLD1	c.589_589+1del	
Chr19:50921178 G>A	POLD1	c.3286G>A	p.Gly1100Arg
ChrX:(?_82783286)_82787128_?) del (POU3F4 probe 1,2,3,4)	POU3F4		
ChrX:(?_82783286)_82787128_?) del (POU3F4 probe 5)	POU3F4		
ChrX:82783531 C>T	POU3F4	c.499C>T	p.Arg187Ter
ChrX:82784280 G>GT	POU3F4	c.950dup	p.Leu317PhefsTer12
ChrX:82784388 GA>G	POU3F4	c.1080del	p.Thr354GlnfsTer115
Chr6:145718951 GGCTGGCTGAGCCAA>G	POU4F2	c.882_876del	p.Gly221GlufsTer77
Chr12:112858920 C>T	PTPN11	c.5C>T	p.Thr21Ile
Chr12:112858212 G>T	PTPN11	c.228G>T	p.Glu78Asp

[0043]

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr12:80888970_81010045 del. (PTPRQ 유전자에서 앞>중간부분)	PTPRQ		
Chr12:80982292 G>A	PTPRQ	c.4098+1G>A	
Chr12:81004405 G>A	PTPRQ	c.4402+1G>A	
Chr12:81084144 C>T	PTPRQ	c.8475C>T	p.Arg2168Ter
Chr12:81088445 T>G	PTPRQ	c.8087-2T>G	
Chr6:2948834 C>T	SENP1/BSF	c.772-1G>A	
Chr14:81115535 C>T	SLIT1	c.373G>A	p.Glu126Lys
Chr7:107901124 TC>T	SLC38A4	c.42del	p.Glu158SerfsTer51
Chr7:107912812 C>T	SLC38A4	c.334C>T	p.Pro112Ser
Chr7:107323797 GT>G	SLC38A4	c.917del	p.Val198GlyfsTer3
Chr7:107390693 A>T	SLC38A4	c.1174A>T	p.Asn392Tyr
Chr7:107341841 G>A	SLC38A4	c.1803G>A	p.Lys801=
Chr7:103015015 C>T	SLC38A5	c.2086G>A	p.Arg686Gln
Chr7:103053495 G>T	SLC38A5	c.354C>A	p.Tyr118Ter
Chr22:38974143 C>T	SNR10	c.429-1G>A	
Chr22:(7_38988319)_(38970205_?)del (SNR10 exon4)	SNR10	exon4 deletion	
Chr15:43904577 G>A	STX7	c.2914C>T	p.Arg972Trp
Chr15:43908392 ACCTGCAGCTCC>A	STX7	c.2903_2913+1del	
Chr11:121038784 C>T	TTC7A	c.5618C>T	p.Thr1873Ile
Chr9:75387471 C>T	TMC1	c.854C>T	p.Ala296Val
Chr9:75408833 T>C	TMC1	c.1258T>C	p.Phe419Ser
Chr9:75407148 T>C	TMC1	c.1444T>C	p.Trp452Arg
Chr9:75441808 T>A	TMC1	c.2027T>A	p.Val878Asp
Chr8:14183206 C>T	TMEM43	c.1114C>T	p.Arg972Ter
Chr21:43796877 C>T	TNFR333	c.1192G>A	p.Gly998Arg
Chr21:43796885 C>T	TNFR333	c.1158G>A	p.Ala358Thr
Chr21:43802344 C>T	TNFR333	c.789-1G>A	
Chr21:4380833 G>A	TNFR333	c.325C>T	p.Arg109Trp
Chr21:43815481 G>A	TNFR333	c.48C>T	p.Arg18Ter
Chr18:101308700 G>A	TNNT4	c.575C>T	p.Ala192Val
Chr18:101315223 C>T	TNNT4	c.547G>A	p.Glu183Lys
Chr22:38119802 C>T	TNRC18F	c.1039C>T	p.Arg347Ter
Chr22:38119758 C>T	TNRC18F	c.1195C>T	p.Arg399Ter
Chr10:102749139 G>A	TNRE	c.1172G>A	p.Arg391His
Chr10:102752968 A>G	TNRE	c.1754A>G	p.Asn535Ser
Chr11:17547897 C>T	USH1C	c.871G>A	p.Cys224Tyr
Chr11:17548832 C>T	USH1C	c.434G>A	p.Cys146Tyr
Chr17:72918379 G>T	USH1G	c.552C>A	p.Ser184Arg

제능 위치 (GRCh37/gn19)	유전자명	cDNA 변이	단백질 변이
Chr17:72919000 C>T	USH1G	c.184+5G>A	
Chr1:215813957 G>A	USH2A	c.14911C>T	p.Arg4971Ter
Chr1:215848137 CATTTC>C	USH2A	c.13112_13115del	p.Gln4371ArgfsTer19
Chr1:215931995 A>C	USH2A	c.11328T>G	p.Tyr3778Ter
Chr1:216011438 C>T	USH2A	c.9285G>A	p.Val1989Ile
Chr1:216052432 C>G	USH2A	c.8232G>C	p.Trp2744Cys
Chr1:216061824 G>A	USH2A	c.8187C>T	p.Arg2723Ter
Chr1:216061850 C>T	USH2A	c.8141G>A	p.Trp2714Ter
Chr1:216420527 G>A	USH2A	c.2209C>T	p.Arg797Ter
Chr1:216438918 G>A	USH2A	c.1450C>T	p.Gln484Ter
Chr4:8205830 G>A	RP31	c.2108G>A	p.Arg703His

- [0046] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 상기 피험자의 샘플에서 상기 표 C의 점 돌연변이 중 하나 이상이 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다.
- [0047] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이(CNV, copy number variation)를 검출하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 일 면에 따른 조성물은 피험자의 샘플에서 측정된 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수로 나누어 산출된 값이 0.8 미만 또는 1.2 초과인 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다. 구체적으로, 피험자의 샘플에서 측정된 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수로 나누어 산출된 값이 0.8 미만, 0.7 이하, 0.6 이하, 0.5 이하, 0.4 이하, 0.3 이하, 0.2 이하 또는 0.1 이하이거나, 1.2 초과, 1.3 이상, 1.4 이상, 1.5 이상, 1.6 이상 또는 1.7 이상인 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 보다 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 피험자의 샘플에서 측정된 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수로 나누어 산출된 값이 또는 1.2 초과인 경우, 0.8 내지 1.2인 경우 정상이고, 0.3 내지 0.7인 경우 대립유전자 1 복제 손실(copy loss), 0 내지 0.2인 경우 대립유전자 2 복제 손실 (copy loss), 1.3 내지 1.7인 경우 대립유전자 1 복제 수득 (copy gain)으로 판독하였으며, 그 결과, 0.8 내지 1.2의 정상 범위의 값이 아닌 경우, 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 보다 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단할 수 있었다.
- [0049] 본 발명의 일 측면에 따른 난청은 감각신경성 난청, 전음성 난청 또는 혼합성 난청일 수 있다
- [0050] 본 발명의 일 측면에 따른 난청은 중증도 난청일 수 있다.
- [0051] 본 발명의 일 측면에 따른 난청은 유전자 복제수 변이 또는 점 돌연변이에 의한 난청, 또는 유전자 복제수 변이 또는 점 돌연변이를 원인으로 하는 난청일 수 있다.
- [0052] 본 발명의 일 측면에 따른 검출 제제는 프라이머 또는 프로브일 수 있다.
- [0053] 구체적으로, 상기 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 10내지 약 30 nt, 또는 약 10 내지 약 20 nt일 수 있다.
- [0054] 구체적으로, 상기 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.
- [0055] 상기 프로브 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.
- [0056] 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 피험자의 샘플에 적용하는 것일 수 있고, 상기 샘플은 본 발명의 일 측면에 따른 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOG*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*,

GATA3, GREB1L, GRHL2, JAG1, KCNQ4, KITLG, MITF, MYH14, MYH9, MPZL2, MT-RNR1, MT-TL1, OTOG, GSDME, PTPN11, ATP1A3, ILDR1, CD164, COL1A1, COL4A4, HARS2, MT-TS1, P2RX2, PJKV, POLD1, SLC26A5, TMEM43, TMTC4, TWNK, USH1C 및 *USH1G*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이를 검출할 수 있는 개체로부터 얻어지는 모든 샘플을 의미하며, 구체적으로, 상기 샘플은 타액(saliva), 생검(biopsy), 혈액, 조직, 액체 배양물, 분변 및 소변으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 본 발명의 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법으로 처리하여 준비될 수 있다.

[0057] 본 발명의 일 측면에 따른 프라이머는 유전자 복제수 변이 검출용 프라이머를 포함할 수 있다.

[0058] 본 발명의 일 측면에 따른 유전자 복제수 변이 검출용 프라이머는 서열번호 1 및 2의 제1 프라이머 세트, 서열번호 3 및 4의 제2 프라이머 세트, 서열번호 5 및 6의 제3 프라이머 세트, 서열번호 7 및 8의 제4 프라이머 세트, 서열번호 9 및 10의 제5 프라이머 세트 및 서열번호 11 및 12의 제6 프라이머 세트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 프라이머 세트를 포함할 수 있다.

[0060] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 난청 예측 또는 진단용 조성물을 포함하는 난청 예측 또는 진단용 시스템을 제공한다. 상기 난청 예측 또는 진단용 조성물에 대한 설명은 상기 시스템에 적용될 수 있다. 상기 난청, *MYO15A, CDH23, GJB2, LOXHD1, TMPRSS3, ADGRV1, CLCNKB, COL11A2, KCNQ1, LRTOMT, MET, MYO3A, MYO7A, OTOA, OTOF, OTOGL, PCDH15, PDZD7, PTPRQ, SERPINB6, SLC26A4, STRC, TMC1, TRIOBP, USH2A, NF1, NF2, NLRP12, NLRP3, NOG, OPA1, PAX3, POU3F4, POU4F3, PRPS1, RPS6KA3, SIX1, SOX10, TECTA, WFS1, ACTG1, LMX1A, MYO6, AIFM1, ATP2B2, BCAP31, CHD7, COCH, COL11A1, COL2A1, COL4A5, DIAPH1, EFTUD2, EYA1, EYA4, GATA3, GREB1L, GRHL2, JAG1, KCNQ4, KITLG, MITF, MYH14, MYH9, MPZL2, MT-RNR1, MT-TL1, OTOG, GSDME, PTPN11, ATP1A3, ILDR1, CD164, COL1A1, COL4A4, HARS2, MT-TS1, P2RX2, PJKV, POLD1, SLC26A5, TMEM43, TMTC4, TWNK, USH1C, USH1G*, 점 돌연변이, 유전자 복제수 변이, 검출 체제, 난청으로 예측 또는 진단에 대한 설명은 상술한 바와 같다.

[0061] 본 발명의 일 측면에 따른 시스템은 RT-PCR 시스템 또는 마이크로어레이 시스템 일 수 있다.

[0062] 구체적으로, 상기 RT-PCR 시스템은 상기 점 돌연변이 또는 유전자 복제수 변이 부위를 포함하는 핵산을 증폭할 수 있는 각각의 프라이머 쌍을 포함할 수 있으며, 그 외 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액, 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-중합효소 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제, DEPC-물(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다. 또한 정량 대조군으로 사용되는 유전자에 특이적인 프라이머 쌍을 포함할 수 있다.

[0063] 또는, 구체적으로, 상기 마이크로어레이 칩 시스템은 상기 점 돌연변이 또는 유전자 복제수 변이 부위를 포함하는 핵산이 고정화되어 있는 기판을 갖는 마이크로어레이를 포함할 수 있다. 상기 마이크로어레이는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 프라이머 또는 프로브를 포함하는 것을 제외하고는 통상적인 마이크로어레이로 이루어질 수 있다. 마이크로어레이 상에서의 핵산의 혼성화 및 혼성화 결과의 검출은 당업계에 잘 알려져 있다. 상기 검출은 예를 들면, 핵산 시료를 형광 물질, 예를 들면, Cy3 및 Cy5와 같은 물질을 포함하는 검출 가능한 신호를 발생시킬 수 있는 표지 물질로 표지한 다음, 마이크로어레이 상에 혼성화하고 상기 표지 물질로부터 발생하는 신호를 검출함으로써 혼성화 결과를 검출할 수 있다.

[0064] 본 발명의 일 측면에 따른 시스템은 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0065] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 설명서에는 피험자의 샘플로부터 *MYO15A, CDH23, GJB2, LOXHD1, TMPRSS3, ADGRV1, CLCNKB, COL11A2, KCNQ1, LRTOMT, MET, MYO3A, MYO7A, OTOA, OTOF, OTOGL, PCDH15, PDZD7, PTPRQ, SERPINB6, SLC26A4, STRC, TMC1, TRIOBP, USH2A, NF1, NF2, NLRP12, NLRP3, NOG, OPA1, PAX3, POU3F4, POU4F3, PRPS1, RPS6KA3, SIX1, SOX10, TECTA, WFS1, ACTG1, LMX1A, MYO6, AIFM1, ATP2B2, BCAP31, CHD7, COCH, COL11A1, COL2A1, COL4A5, DIAPH1, EFTUD2, EYA1, EYA4, GATA3, GREB1L, GRHL2, JAG1, KCNQ4, KITLG, MITF, MYH14, MYH9, MPZL2, MT-RNR1, MT-TL1, OTOG, GSDME, PTPN11, ATP1A3, ILDR1, CD164, COL1A1, COL4A4, HARS2, MT-TS1, P2RX2, PJKV, POLD1, SLC26A5, TMEM43, TMTC4, TWNK, USH1C* 및 *USH1G*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이가 검출되는 경우 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것이 기재될 수 있다.

[0066] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 설명서에는 피험자의 샘플로부터 상기 표 A 내지 C의 점 돌연변이 중 하나 이상

이 검출되는 경우 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것이 기재될 수 있다.

[0067] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 설명서에는 피험자의 샘플로부터 측정된 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수로 나누어 산출된 값이 0.8 미만 또는 1.2 초과인 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것이 기재될 수 있다. 구체적으로, 피험자의 샘플에서 측정된 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수로 나누어 산출된 값이 0.8 미만, 0.7 이하, 0.6 이하, 0.5 이하, 0.4 이하, 0.3 이하, 0.2 이하 또는 0.1 이하이거나, 1.2 초과, 1.3 이상, 1.4 이상, 1.5 이상, 1.6 이상 또는 1.7 이상인 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 보다 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 것이 기재될 수 있다.

[0068] 본 발명의 일 측면에 따른 시스템은 피험자의 샘플에 적용되는 것일 수 있고, 상기 샘플은 본 발명의 일 측면에 따른 점 돌연변이 또는 유전자 복제수 변이를 검출할 수 있는 개체로부터 얻어지는 모든 샘플을 의미하며, 구체적으로, 상기 샘플은 타액(saliva), 생검(biopsy), 혈액, 조직, 액체 배양물, 분변 및 소변으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 본 발명의 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법으로 처리하여 준비될 수 있다.

[0070] 또 다른 측면에서, 본 발명은 난청 예측 또는 진단을 위한 정보제공방법으로서, 상기 정보제공방법은 피험자의 샘플로부터 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이 (CNV, copy number variation)를 검출하는 단계를 포함하고, 상기 검출 단계는 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time PCR)을 수행하는 것을 포함하는, 정보제공방법을 제공한다. 상기 난청, *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14*, *MYH9*, *MPZL2*, *MT-RNR1*, *MT-TL1*, *OTOG*, *GSDME*, *PTPN11*, *ATP1A3*, *ILDR1*, *CD164*, *COL1A1*, *COL4A4*, *HARS2*, *MT-TS1*, *P2RX2*, *PJKV*, *POLD1*, *SLC26A5*, *TMEM43*, *TMTC4*, *TWINK*, *USH1C*, *USH1G*, 점 돌연변이, 유전자 복제수 변이, 검출 제제, 프라이머, 프로브, 난청으로 예측 또는 진단에 대한 설명은 상술한 바와 같다.

[0071] 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 샘플로부터 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOA*, *OTOF*, *OTOGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *TRIOBP*, *USH2A*, *NF1*, *NF2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOG*, *OPA1*, *PAX3*, *POU3F4*, *POU4F3*, *PRPS1*, *RPS6KA3*, *SIX1*, *SOX10*, *TECTA*, *WFS1*, *ACTG1*, *LMX1A*, *MYO6*, *AIFM1*, *ATP2B2*, *BCAP31*, *CHD7*, *COCH*, *COL11A1*, *COL2A1*, *COL4A5*, *DIAPH1*, *EFTUD2*, *EYA1*, *EYA4*, *GATA3*, *GREB1L*, *GRHL2*, *JAG1*, *KCNQ4*, *KITLG*, *MITF*, *MYH14* 및 *MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 샘플에서 상기 유전자의 점 돌연변이가 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0072] 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 *MPZL2*, *MT-RNR1*, *MT-TL1*, *OTOG*, *GSDME*, *PTPN11*, *ATP1A3*, *ILDR1*, *CD164*, *COL1A1*, *COL4A4*, *HARS2*, *MT-TS1*, *P2RX2*, *PJKV*, *POLD1*, *SLC26A5*, *TMEM43*, *TMTC4*, *TWINK*, *USH1C* 및 *USH1G*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이를 검출하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 샘플에서 상기 유전자의 점 돌연변이가 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명의 일 측면에 따른 점 돌연변이는 표 A 내지 C에서 선택되는 1개 이상의 돌연변이일 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 피험자의 샘플에서 상기 점 돌연변이가 검출되는 경우 피험자가 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

- [0074] 본 발명의 일 측면에 따른 정보제공방법은 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이(CNV, copy number variation)를 검출하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0075] 본 발명의 일 면에 따른 복제수 변이 검출은 피험자의 샘플에서 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자, 및 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수를 측정하는 단계; 상기 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 상기 표준 유전자의 복제수로 나누어 값을 산출하는 단계; 및 상기 산출된 값이 0.8 미만 또는 1.2 초과인 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 정보를 제공하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적으로, 피험자의 샘플에서 측정된 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수를 *EFTUD2*의 표준 유전자의 복제수로 나누어 산출된 값이 0.8 미만, 0.7 이하, 0.6 이하, 0.5 이하, 0.4 이하, 0.3 이하, 0.2 이하 또는 0.1 이하이거나, 1.2 초과, 1.3 이상, 1.4 이상, 1.5 이상, 1.6 이상 또는 1.7 이상인 경우 피험자가 유전자 복제수 변이를 가진 것으로 예측 또는 진단할 수 있으며, 보다 구체적으로 난청인 것으로 예측 또는 진단하는 정보를 제공하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 일 측면에 따른 난청은 감각신경성 난청, 전음성 난청 또는 혼합성 난청 일 수 있다.
- [0077] 본 발명의 일 측면에 따른 난청은 중증도 난청일 수 있다.
- [0078] 본 발명의 일 측면에 따른 난청은 유전자 복제수 변이 또는 점 돌연변이에 의한 난청, 또는 유전자 복제수 변이 또는 점 돌연변이를 원인으로 하는 난청일 수 있다.
- [0079] 본 발명의 일 측면에 따른 검출 단계는 서열번호 1 및 2의 제1 프라이머 세트, 서열번호 3 및 4의 제2 프라이머 세트, 서열번호 5 및 6의 제3 프라이머 세트, 서열번호 7 및 8의 제4 프라이머 세트, 서열번호 9 및 10의 제5 프라이머 세트 및 서열번호 11 및 12의 제6 프라이머 세트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 프라이머 세트를 이용하여 검출하는 것일 수 있다.
- [0080] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 피험자의 샘플은 피험자의 핵산을 포함할 수 있고, 상기 핵산은 DNA, mRNA, 또는 mRNA로부터 합성되는 cDNA를 포함할 수 있다.
- [0082] 이하, 실시예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 아래 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0084] **[실시예 1] 난청 환자에서의 점 돌연변이 검출**
- [0085] 2010년부터 2022년까지 13년간 분당서울대병원/세종충남대병원에서 연령에 관계 없이 실제 난청 환자들에게서 DNA를 추출하였다.
- [0086] 참고 서열과 비교하여 난청의 원인 유전자 및 돌연변이를 선별하였으며, 이는 하기 표 1 내지 표 14와 같다.

[0087] [표 1]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP +151)	유전	빈도 (총: 1248)	변이 빈도(%) (빈도/1248)
Chr7:107860677 A>G	SLC26A4	NM_000441.2	c.2188A>G	p.His723Arg	rs121908382	AR	139	10.674
Chr13:20786486 AG>A	G/ST	NM_004004.6	c.296del	p.Leu79Cysfs*2	rs80938948	AR	107	8.587
Chr18:(T_438917811_(43810985_?))del (STBC gene)	STBC	NM_158700.2				AR	102	8.188
Chr7:107828896 A>G	SLC26A4	NM_000441.2	c.918-2A>G		rs111093313	AR	47	3.772
Chr11:118133851 G>A	MFSD2	NM_005797.4	c.200C>T	p.Gln74Ter	rs148889038	AR	40	3.210
Chr19:20786394 G>A	G/ST	NM_004004.6	c.427C>T	p.Arg142Trp	rs80938948	AR	29	2.348
Chr10:78380841 C>T	CH22F	NM_002124.8	c.719C>T	p.Pro240Leu	rs121908384	AR	20	1.605
Chr13:20786812 C>T	G/ST	NM_004004.6	c.109G>A	p.Val27Ile	rs72474234	AR	19	1.529
Chr13:20786829 GCACACGTTCTTCACAG>G	G/ST	NM_004004.6	c.178_181del	p.Gly98AlafsTer15	rs760188782	AR	18	1.454
Chr19:20786420 CAG>C	G/ST	NM_004004.6	c.299_300del	p.His100ArgfsTer14	rs111093304	AR	15	1.204
Chr2:28681058 C>T	OTOF	NM_001287489.2	c.6818G>A	p.Arg199Gln	rs201328023	AR	15	1.204
Chr21:43802210 C>T	TM7SF3P	NM_001286917.3	c.918G>A	p.Ala90Thr	rs18194938	AR	15	1.204
Chr7:107860648 C>T	SLC26A4	NM_000441.2	c.1239C>T	p.Thr410Met	rs111093320	AR	14	1.134
Chr18:44114297 C>T	L03SDJ	NM_001384474.1	c.4212+1G>A		rs889110928	AR	13	1.043
Chr17:18003392 G>A	MOV10A	NM_018239.4	c.1158dup	p.Glu398ArgfsTer38	absent	AR	12	0.963
Chr18:21780782 TC>T	OTOF	NM_144872.4	c.1788del	p.Gln558ArgfsTer55	rs776778282	AR	12	0.963
Chr10:100783245 G>A	PDZP7	NM_001196089.2	c.490C>T	p.Arg184Trp	rs200664140	AR	10	0.803
Chr17:18075498 GTC>G	MOV10A	NM_018239.4	c.10380_10263del	p.Ser541Tdel	rs780069998	AR	8	0.642
Chr13:20786484 G>C	G/ST	NM_004004.6	c.267C>G	p.Thr98Arg	rs139151904	AR	7	0.562
ChrMT:1555 A>G	MT-RNR2	NC_012920.1	n.1555A>G		rs287806617	모계 유전	7	0.562
Chr2:28697477 G>C	OTOF	NM_001287489.2	c.2192C>G	p.Tyr1064Ter	rs786618324	AR	7	0.562
Chr7:107839648 A>G	SLC26A4	NM_000441.2	c.1149+2A>G		rs111093314	AR	7	0.562
Chr13:20786309 G>GGTT	G/ST	NM_004004.6	c.508_511dup	p.Ala171GlufsTer40	rs773628125	AR	6	0.482
Chr7:107842495 T>A	SLC26A4	NM_000441.2	c.2007T>A	p.Leu578Gln	rs111093315	AR	6	0.482
Chr2:28700042 C>T	OTOF	NM_001287489.2	c.2621G>A	p.Glu541Lys	rs772729866	AR	6	0.482
Chr14:21348808 C>T	OTOF	NM_001196089.1	c.113G>A	p.Gly88Asp	rs1991189182	AD	5	0.401
ChrMT:2043 A>G	MT-RLJ	NC_012920.1	n.2043A>G		rs199474667	모계 유전	5	0.401
Chr18:(T_51876389_(21772060_?)) del (OTOF gene)	OTOF	NM_144872.4				AR	5	0.401
Chr2:28688888 G>A	OTOF	NM_001287489.2	c.6668C>T	p.Arg186Trp	rs265166547	AR	5	0.401
Chr11:17674887 C>G	OTOF	NM_001277289.2	c.890C>G	p.Tyr110Ter	rs674007867	AR	5	0.401
Chr7:107860671 C>T	SLC26A4	NM_000441.2	c.2160C>T	p.Thr721Met	rs121908383	AR	5	0.401
Chr10:78601895 C>T	CH22F	NM_002124.8	c.4782C>T	p.Arg1588Trp	rs197937802	AR	4	0.321
Chr18:44101056 C>G	L03SDJ	NM_001384474.1	c.6071+5G>C		rs274926419	AR	4	0.321

[0088]

[0089] [표 2]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP +151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr2:2666038 C>C	CTCF	NM_001287489.2	c.5008del	p.Arg1786GlyfsTer28	rs727606982	AR	4	0.321
Chr7:107814882 A>G	SLC26A4	NM_000441.2	c.438A>G	p.Met147Val	rs780413427	AR	4	0.321
Chr7:107823798 T>TG	SLC26A4	NM_000441.2	c.918dup	p.Val308GlyfsTer34	rs788248266	AR	4	0.321
Chr16:43866395 GACCC>G	STX7	NM_153700.2	c.4227_4230del	p.Leu1409PhefsTer9	rs773267023	AR	4	0.321
Chr16:43866915 G>A	STX7	NM_153700.2	c.4067C>T	p.Gln1365Ter	rs774312182	AR	4	0.321
Chr16:43910098 G>A	STX7	NM_153700.2	c.583C>T	p.Gln195Ter	rs774990944	AR	4	0.321
Chr21:46806812 C>T	TNFRSF33	NM_001266117.3	c.348G>A	p.Val118Met	rs200090033	AR	4	0.321
Chr1:218061224 T>C	USH2A	NM_006939.4	c.8659-2A>G		rs297518039	AR	4	0.321
Chr4:8909673 C>T	MFSD1	NM_006005.3	c.2061C>T	p.Ala854Val	rs387908930	AD	4	0.321
Chr10:78662112 G>A	CDH23	NM_022124.8	c.7807G>A	p.Asp3903Asn	rs780640643	AR	3	0.241
Chr19:20769313 G>T	GSD2	NM_004004.5	c.408C>A	p.Tyr138Ter	rs758204890	AR	3	0.241
Chr7:24748007 GGAA>G	GSDMF	NM_004403.3	c.991-15_991-18del		rs727606273	AD	3	0.241
Chr18:44157286 T>C	LONSD2	NM_001284474.1	c.2381A>G	p.Asp1094Gly	rs649068958	AR	3	0.241
Chr17:18029019 ATT>A	MOV164	NM_016239.4	c.900del	p.Pro301ArgfsTer143	absent	AR	3	0.241
Chr17:18029540 G>T	MOV164	NM_016239.4	c.432G>T	p.Gly1441Val	rs772995805	AR	3	0.241
Chr10:26806820 C>A	MOV164	NM_016239.4	c.580C>A	p.Pro194Thr	rs782107412	AR	3	0.241
Chr8:78660381 C>T	MOV164	NM_004399.4	c.813C>T	p.Arg205Ter	rs657441143	AD	3	0.241
Chr2:26690235 C>G	CTCF	NM_001287489.2	c.4227+5G>C		rs671871530	AR	3	0.241
Chr12:112891083 G>C	PTPRJ1	NM_002834.5	c.417G>C	p.Glu138Asp	rs997607820	AD	3	0.241
Chr12:112910827 A>G	PTPRJ1	NM_002834.5	c.336A>G	p.Tyr276Cys	rs121818456	AD	3	0.241
Chr12:112916823 A>G	PTPRJ1	NM_002834.5	c.922A>G	p.Asn305Asp	rs28932386	AD	3	0.241
Chr7:107830881 A>C	SLC26A4	NM_000441.2	c.1262A>C	p.Gln421Pro	rs201660407	AR	3	0.241
Chr7:107838429 G>A	SLC26A4	NM_000441.2	c.1489G>A	p.Gly497Ser	rs111032305	AR	3	0.241
Chr16:43869097 A>AG	STX7	NM_153700.2	c.4818dup	p.Leu1808ProfsTer25	rs758815979	AR	3	0.241
Chr11:12108773 C>T	TECTA	NM_005422.4	c.5697C>T	p.Thr1588Met	rs140298998	AD	3	0.241
Chr9:78309494 C>T	TMC2	NM_138991.3	c.100C>T	p.Arg34Ter	rs121908073	AR	3	0.241
Chr8:75421077 G>A	TMC2	NM_138991.3	c.1714G>A	p.Asp872Asn	rs121908072	AD	3	0.241
Chr1:218229077 C>T	USH2A	NM_006939.4	c.11158G>A	p.Arg9719His	rs627236139	AR	3	0.241
Chr1:218419934 A>C	USH2A	NM_006939.4	c.3802T>G	p.Cys954Trp	rs201627862	AR	3	0.241
Chr17:78478023 A>G	ACTB1	NM_001199954.3	c.914T>C	p.Met308Thr	absent	AD	2	0.161
Chr18:42474427 C>T	ATP11A2	NM_001268214	c.2491G>A	p.Glu591Gly	rs657777771	AD	2	0.161
Chr10:72468774 G>G	CDH23	NM_022124.8	c.2076del	p.Leu1028SerfsTer27	absent	AR	2	0.161
Chr10:72545422 G>A	CDH23	NM_022124.8	c.6747G>A	p.Arg1918His	rs748971622	AR	2	0.161
Chr9:181774803 C>T	CDH23	NM_017750.4	c.7878C>T	p.Arg3827Ter	rs1064793348	AD	2	0.161

[0090]

[0091] [표 3]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP +151)	유전	좌수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (좌수/1248)
Chr13:20782115 G>GCAATTCACGACATGCAATCA7GACACTG TGAGACAGTCTTCT	G7E7	NM_004004.6	c.680_806dup	p.Cys202Ter	rs1688626185	AR	2	0.161
Chr13:20782143 A>T	G7E7	NM_004004.6	c.678T>A	p.Val199Glu	absent	AR	2	0.161
Chr13:20782886 A>AC	G7E7	NM_004004.6	c.86dup	p.Val19CysfsTer35	absent	AR	2	0.161
Chr3:121726861 G>T	ILDR1	NM_001199789.2	c.208C>A	p.Pro89His	rs754490545	AR	2	0.161
Chr1:186179984 T>C	LMD14	NM_177298.4	c.718A>G	p.Gln340Arg	absent	AD	2	0.161
Chr18:44067510 GGT>C	LQJSD1	NM_001384474.1	c.6880_6883del	p.Ser1894del	rs1307196924	AR	2	0.161
Chr18:44104809 GGA>G	LQJSD1	NM_001384474.1	c.4800_4801del	p.Ser1584GlnfsTer18	absent	AR	2	0.161
Chr11:118193889 GC>G	MPZL2	NM_008797.4	c.462del	p.Ala158LeufsTer10	rs759432278	AR	2	0.161
Chr17:18024833 C>T	MOV164	NM_018239.4	c.3419C>T	p.Gln507Ter	rs1333148763	AR	2	0.161
Chr17:18067204 CAA>C	MOV164	NM_018239.4	c.8084_8085del	p.Lys2998ArgfsTer18	rs781143782	AR	2	0.161
Chr8:78696657 G>GA	MOV16	NM_004999.4	c.2761dup	p.Gln918ThrsTer24	absent	AD	2	0.161
Chr1:247667985 T>C	LEBP9	NM_001243183.2	c.1217T>C	p.Met408Thr	absent	AD	2	0.161
Chr18:31721389 G>T	OTD4	NM_144972.4	c.1286G>T	p.Gly422Val	rs200689323	AR	2	0.161
Chr2:28666321 A>G	OTPF	NM_001287489.2	c.3032T>C	p.Leu1011Pro	rs90866666	AR	2	0.161
Chr2:28710697_28706657del (skipped exon12, OTPF)	OTPF	NM_001287489.2				AR	2	0.161
ChrX:(?_82763298)_82767128_?) del (POU3F4)	POU3F4	NM_000907.6			absent	HLR	2	0.161
Chr6:148718739 TC>T	POU4F3	NM_002700.2	c.86del	p.Ser23ValfsTer61	absent	AD	2	0.161
Chr12:112928890 A>G	PPTV21	NM_002834.6	c.1610A>G	p.Met304Val	rs997507847	AD	2	0.161
Chr7:107812890 G>C	SLC26A4	NM_000441.2	c.412G>C	p.Val185Leu	rs111033199	AR	2	0.161
Chr7:107824180-107827585 del	SLC26A4	NM_000441.2	c.1001+185_c.1545 -924del (chr7:107824180- 107827585)nt1:13, 412bp deletion)			AR	2	0.161
Chr7:107329801 A>G	SLC26A4	NM_000441.2	c.1108A>G	p.Lys369Glu	rs121908381	AR	2	0.161
Chr7:107386489 T>A	SLC26A4	NM_000441.2	c.1629T>A	p.Val510Asp	rs1554369973	AR	2	0.161
Chr7:107340825 G>A	SLC26A4	NM_000441.2	c.1707+5G>A		rs192386176	AR	2	0.161
Chr7:107342443 G>C	SLC26A4	NM_000441.2	c.1975G>C	p.Val858Leu	rs200466203	AR	2	0.161
Chr16:(?_43890394)_43896199_?)del (CEMT1B exon3 ~ STBC exon25)	STBC	NM_158700.2				AR	2	0.161
Chr16:43892272 T>C	STBC	NM_158700.2	c.6125A>G	p.Thr1708Ala	rs1338907615	AR	2	0.161
Chr16:43899743 C>T	STBC	NM_158700.2	c.4662G>A	p.Gly1618Ser	rs1596987603	AR	2	0.161
Chr16:43905298 G>A	STBC	NM_158700.2	c.2814C>T	p.Pro872Ser	rs1187842173	AR	2	0.161

[0092]

[0093] [표 4]

제논 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr11:10084347 C>T	TECTA	NM_005422.4	c.710C>T	p.Thr237Ile	absent	AD	2	0.161
Chr9:75887775 G>T	TM7L	NM_138991.3	c.545G>T	p.Gly182Val	rs19660971	AR	2	0.161
Chr11:43809153 G>C	TM7B3F	NM_00126817.2	c.771C>G	p.His257Gln	absent	AR	2	0.161
Chr11:43809151 G>A	TM7B3F	NM_00126817.2	c.748C>T	p.Thr248Met	rs768140718	AR	2	0.161
Chr11:43810108 G>T	TM7B3F	NM_00126817.2	c.123C>A	p.Pro45Thr	rs748168424	AR	2	0.161
Chr17:76479141 C>T	ACTG1	NM_001199954.3	c.161G>A	p.Asp51Asn	absent	AD	1	0.080
Chr17:76477831 G>A	ACTG1	NM_001199954.3	c.1013C>T	p.Ser358Leu	absent	AD	1	0.080
Chr17:76477991 C>T	ACTG1	NM_001199954.3	c.948G>A	p.Glu518Lys	absent	AD	1	0.080
Chr17:76478078 C>T	ACTG1	NM_001199954.3	c.889G>A	p.Val257Met	absent	AD	1	0.080
Chr17:76478089 A>G	ACTG1	NM_001199954.3	c.548T>C	p.Met252Thr	absent	AD	1	0.080
Chr8:89899788 TAAATG>T	AQ2V1	NM_032119.3	c.2708_2710del	p.Asn902LysfsTer8	absent	AR	1	0.080
Chr8:898971943 T>A	AQ2V1	NM_032119.3	c.6880del	p.Tyr1787Serfs*4	absent	AR	1	0.080
Chr8:90088887 G>A	AQ2V1	NM_032119.3	c.12684-1G>A		absent	AR	1	0.080
Chr5:90189673 G>T	AQ2V1	NM_032119.3	c.17768-1G>T		absent	AR	1	0.080
Chr17:12938542 T>C	ATP2J	NM_004208.3	c.1832A>G	p.His811Arg	absent	NLR	1	0.080
Chr3:10427008 C>CT	ATP2J2	NM_001001331.4	c.945dup	p.Asp318ArgfsTer11	absent	AD	1	0.080
ChrX:152981141 G>GCVC	BCA7D1	NM_001139487.2	c.397_398insGAG	p.Asp132_Ala133ins Gly	absent	NLR	1	0.080
Chr8:109890074 G>A	CD144	NM_009018.8	c.674C>T	p.Arg192Ter	rs78861402	AD	1	0.080
Chr10:73289990 A>T	CDH23	NM_002124.8	c.287A>T	p.Glu98Val	absent	AR	1	0.080
Chr10:73289548 CG>C	CDH23	NM_002124.8	c.478del	p.Asp180ThrfsTer30	absent	AR	1	0.080
Chr10:73289588 G>A	CDH23	NM_002124.8	c.494G>A	p.Gly186Asp	rs778954402	AR	1	0.080
Chr10:73289822 G>A	CDH23	NM_002124.8	c.668G>A	p.Gly155Ser	rs75466842	AR	1	0.080
Chr10:73277097 G>T	CDH23	NM_002124.8	c.1061G>T	p.Ala981Ser	rs774524441	AR	1	0.080
Chr10:73406852 C>T	CDH23	NM_002124.8	c.1205C>T	p.Pro402Leu	rs773166855	AR	1	0.080
Chr10:73488325 CG>C	CDH23	NM_002124.8	c.3398_3399del	p.Glu1139ValfsTer1 2	absent	AR	1	0.080
Chr10:73486194 CT>C	CDH23	NM_002124.8	c.3497del	p.Leu1188ArgfsTer1 1	absent	AR	1	0.080
Chr10:73491883 T>G	CDH23	NM_002124.8	c.3538T>G	p.Tyr1278Asp	absent	AR	1	0.080
Chr10:73657444 C>A	CDH23	NM_002124.8	c.4553C>A	p.Thr181Lys	absent	AR	1	0.080
Chr10:73657992 C>A	CDH23	NM_002124.8	c.6001C>A	p.Asn1987Lys	rs1309587963	AR	1	0.080
Chr10:7366018 C>A	CDH23	NM_002124.8	c.6138C>A	p.Ala1713Asp	absent	AR	1	0.080
Chr10:73660106 C>A	CDH23	NM_002124.8	c.6986C>A	p.Tyr199*	rs70762205	AR	1	0.080
Chr10:73660880 G>A	CDH23	NM_002124.8	c.8050-9G>A		rs987935892	AR	1	0.080
Chr10:73660924 C>T	CDH23	NM_002124.8	c.8085C>T	p.Arg2028Trp	rs760880909	AR	1	0.080
Chr10:73661093 G>A	CDH23	NM_002124.8	c.8262+1G>A		rs1554874373	AR	1	0.080
Chr10:73663299 G>A	CDH23	NM_002124.8	c.8604G>A	p.Asp2002Asn	rs121905349	AR	1	0.080
Chr10:73663958 G>A	CDH23	NM_002124.8	c.7148G>A	p.Arg2382Gln	rs769439655	AR	1	0.080

[0094]

[0095] [표 5]

제뉴 위치 (GRCh37/gli9)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr10:78686112 T>A	CH22F	NM_022124.8	c.7823T>A	p.Asp2841Glu	absent	AR	1	0.080
Chr10:78686740 C>G	CH22F	NM_022124.8	c.8060C>G	p.Gln2854Glu	absent	AR	1	0.080
Chr10:78687487 C>A	CH22F	NM_022124.8	c.8623C>A	p.Asp2841Glu	rs778716135	AR	1	0.080
Chr10:78687815 AC>A	CH22F	NM_022124.8	c.8674del	p.Asp2858GlufsTer8	absent	AR	1	0.080
Chr10:78688882 C>T	CH22F	NM_022124.8	c.8828C>T	p.Thr2943Met	rs378632111	AR	1	0.080
Chr8:81654397 CA>C	CHD7	NM_017780.4	c.408del	p.Gln198HisfsTer75	absent	AD	1	0.080
Chr8:81788308 G>GGT	CHD7	NM_017780.4	c.3201+1_3201+2insGGT		absent	AD	1	0.080
Chr8:81788433 C>A	CHD7	NM_017780.4	c.3238C>A	p.Ala1078Asp	absent	AD	1	0.080
Chr8:81788680 T>A	CHD7	NM_017780.4	c.3363T>A	p.Leu1118Ter	absent	AD	1	0.080
Chr8:81783999 A>G	CHD7	NM_017780.4	c.3841A>G	p.Gln1714Arg	absent	AD	1	0.080
Chr8:81784202 G>A	CHD7	NM_017780.4	c.4534-1G>A		absent	AD	1	0.080
Chr8:81787971 A>G	CHD7	NM_017780.4	c.8210+3A>G		rs1654802668	AD	1	0.080
Chr8:81789045 G>A	CHD7	NM_017780.4	c.8406-7G>A		rs998124321	AD	1	0.080
Chr8:81784727 C>T	CHD7	NM_017780.4	c.8818C>T	p.Arg1939Trp	rs992024213	AD	1	0.080
Chr8:81784745 C>T	CHD7	NM_017780.4	c.8833C>T	p.Arg1945Ter	rs757180222	AD	1	0.080
Chr8:81786601 A>AAC	CHD7	NM_017780.4	c.8920_8931dup	p.Gly2108ThrfsTer37	absent	AD	1	0.080
Chr8:81779687 AT>A	CHD7	NM_017780.4	c.7814del	p.Met2805SerfsTer34	absent	AD	1	0.080
Chr1:18276683 GA>G	CLYBF	NM_001189946.2	c.115del	p.Arg40GlyfsTer4	rs781808666	AR	1	0.080
Chr1:18277482 G>A	CLYBF	NM_000085.4	c.1186G>A	p.Trp339Ter	absent	AR	1	0.080
Chr14:91248118 T>C	CLYWF	NM_001189058.1	c.241T>C	p.Leu114Pro	absent	AD	1	0.080
Chr14:91248796 G>A	CLYWF	NM_001189058.1	c.485G>A	p.Cys162Tyr	absent	AD	1	0.080
Chr1:102279219 C>T	CLYLLJ	NM_0011854.4	c.4008G>A	p.Gly1238Ser	absent	AD	1	0.080
Chr1:103444269 C>T	CLYLLJ	NM_0011854.4	c.2754+5G>A		rs1067518668	AD	1	0.080
Chr8:93134841 C>A	CLYLLJ	NM_080680.3	c.4394G>T	p.Gly1432Ter	absent	AR	1	0.080
Chr8:93152074 T>TG	CLYLLJ	NM_080680.3	c.966dup	p.Thr322HisfsTer19	absent	AR	1	0.080
Chr17:48278121 G>A	CLYLLJ	NM_000088.3	c.668C>T	p.Arg220Ter	rs72897039	AD	1	0.080
Chr12:48378875 C>T	CLYLLJ	NM_0011844.4	c.2094+1G>A		absent	AD	1	0.080
Chr2:227878894 T>C	CLY444	NM_000092.4	c.4333+3A>G		rs1456106815	AR	1	0.080
Chr2:227927267 T>C	CLY444	NM_000092.4	c.2045A>G	p.Asp682Gly	rs142098418	AR	1	0.080
Chr2:227968889 TGGTGCTCCAGGCAAGCCG>T	CLY444	NM_000092.4	c.1322_1340del	p.Gly442_Fro447del	rs779081822	AR	1	0.080
ChrX:107814886 C>T	CLY446	NM_033380.2	c.427C>T	p.Gln149Ter	absent	XLD	1	0.080
ChrX:107844659 CG>C	CLY446	NM_033380.2	c.1289del	p.Lys864SerfsTer14	absent	XLD	1	0.080
ChrX:107898012 CA>C	CLY446	NM_033380.2	c.4584del	p.Met1522CysfsTer32	absent	XLD	1	0.080
Chr5:140960942 C>A	D14WU2	NM_005219.6	c.799G>T	p.Ala285Ser	absent	AD	1	0.080

[0096]

[0097] [표 6]

제뉴 위치 (GRCh37/gh19)	유전자명	알고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	발수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (발수/1248)
Chr17:42988962 C>T	PTEN	NM_001288988.1	c.271+10>A		absent	AD	1	0.080
Chr8:72128227 C>A	STAI	NM_000603.8	c.1260G>T	p.Gly454Cys	absent	AD	1	0.080
Chr8:72128288 C>T	STAI	NM_000603.8	c.1219G>A	p.Arg440Gln	rs121909198	AD	1	0.080
Chr8:72168889 ATG>A	STAI	NM_000603.8	c.1117_1118del	p.His378PhefsTer4	absent	AD	1	0.080
Chr8:72184107 T>TG	STAI	NM_000603.8	c.861dup	p.Thr258anfsTer4	absent	AD	1	0.080
Chr8:72211872 C>A	STAI	NM_000603.8	c.699+10>T		absent	AD	1	0.080
Chr8:132787891 AG>A	STAI	NM_004100.5	c.208+1del		absent	AD	1	0.080
Chr8:132788812 T>TA	STAI	NM_004100.5	c.678dup	p.Tyr197Ter	rs1554261974	AD	1	0.080
Chr8:132788878 C>T	STAI	NM_004100.5	c.897C>T	p.Gln232Ter	rs1553348885	AD	1	0.080
Chr8:132802908 C>G	STAI	NM_004100.5	c.978C>G	p.Phe326Leu	rs779095472	AD	1	0.080
Chr8:132827246 AT>A	STAI	NM_004100.5	c.1194del	p.Met401TrpfsTer3	absent	AD	1	0.080
Chr10:8100424 AC>A	GATF	NM_001002296.2	c.404del	p.Pro136ArgfsTer80	absent	AD	1	0.080
Chr10:8106042 G>A	GATF	NM_001002296.2	c.866G>A	p.Gly284Arg	absent	AD	1	0.080
Chr10:8111608 T>C	GATF	NM_001002296.2	c.1018T>C	p.Cys338Arg	absent	AD	1	0.080
Chr10:8115750 C>T	GATF	NM_001002296.2	c.1099C>T	p.Arg387Ter	rs104894184	AD	1	0.080
Chr13:20782445 T>A	GTR	NM_004004.5	c.478A>T	p.Asp159Val	rs28961592	AR	1	0.080
Chr13:20782398 C>T	GTR	NM_004004.5	c.428G>A	p.Arg149Gln	rs104894401	AD	1	0.080
Chr13:20782905 C>T	GTR	NM_004004.5	c.418G>A	p.Ser138Asn	rs78434861	AR	1	0.080
Chr13:20782484 G>A	GTR	NM_004004.5	c.357C>T	p.Thr88Met	rs1291519904	AR	1	0.080
Chr13:20782492 A>G	GTR	NM_004004.5	c.229T>C	p.Trp77Arg	rs104894387	AR	1	0.080
Chr13:20782498 G>A	GTR	NM_004004.5	c.222C>T	p.Arg78Trp	rs104894402	AD	1	0.080
Chr13:20782525 A>G	GTR	NM_004004.5	c.196T>C	p.Tyr65His	rs88037549	AR	1	0.080
Chr13:20782582 C>A	GTR	NM_004004.5	c.139G>C	p.Glu47Ter	rs104894395	AR	1	0.080
Chr13:20782687 C>T	GTR	NM_004004.5	c.134G>A	p.Gly45Glu	rs72661723	AR	1	0.080
Chr13:20782619 C>T	GTR	NM_004004.5	c.102G>A	p.Met341Le	absent	AD	1	0.080
Chr13:20782712 C>T	GTR	NM_004004.5	c.90>A	p.Trp3Ter	rs111032401	AR	1	0.080
Chr18:19020282 C>T	GTR	NM_001142988.2	c.982C>T	p.Arg238Ter	rs1556848043	AD	1	0.080
Chr18:19021270 T>A	GTR	NM_001142988.2	c.1079T>A	p.Leu380Ter	absent	AD	1	0.080
Chr18:19066618 T>A	GTR	NM_001142988.2	c.2694T>A	p.Leu385Ter	absent	AD	1	0.080
Chr18:19102625 T>C	GTR	NM_001142988.2	c.5618T>C	p.Leu1579Pro	absent	AD	1	0.080
Chr8:10286450 C>T	GTR	NM_024915.3	c.1809C>T	p.Arg537Ter	absent	AD	1	0.080
Chr8:140073996 C>T	ENSL	NM_004999.3	c.269C>T	p.Arg57Cys	rs754089618	AR	1	0.080
Chr8:140075180 AT>AC	ENSL	NM_004999.3	c.488dup	p.Ile184HisfsTer7	rs751549987	AR	1	0.080
Chr20:10625807 T>C>T	JAG1	NM_000214.3	c.2210del	p.Gly787GlufsTer6	absent	AD	1	0.080
Chr11:(?_2804885_(2810064_?)del (ECN21 exon7-10del)	ECN21	NM_000218.3			absent	AR	1	0.080
Chr11:2488423 A>T	ECN21	NM_000218.3	c.944>T	p.Lys22Ter	rs1554958043	AR	1	0.080

[0098]

[0099] [표 7]

제능 위치 (GRCh37/gli9)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr11:2886628_2886627ins GGGAGTTCTTGCTCGGGTTTGCCCTGAAGGTG CAGCAGAGAGCAGAGGCAGAGCCTTCAACCGGC AGATCCCGCGGACGCT	ECNM2	NM_000218.3	c.1082_1117dup	p.Ser272TrpfsTer10	absent	AS	1	0.080
Chr11:2886688 G>C	ECNM2	NM_000218.3	c.1898dup	p.Arg292IlefsTer20	absent	AS	1	0.080
Chr1:41285110 TCT>T	ECNM4	NM_004700.4	c.508_508del	p.Ser289del	rs797044968	AD	1	0.080
Chr1:41285118 TACGCC>T	ECNM4	NM_004700.4	c.511_518del	p.Ala271_Asp273del	absent	AD	1	0.080
Chr1:41285584 C>T	ECNM4	NM_004700.4	c.872C>T	p.Pro291Leu	rs797044970	AD	1	0.080
Chr1:41285847 G>A	ECNM4	NM_004700.4	c.968G>A	p.Gly318Asp	rs1305398992	AD	1	0.080
Chr1:41300754 A>G	ECNM4	NM_004700.4	c.1729A>G	p.Lys277Glu	absent	AD	1	0.080
Chr12:88974054 A>T	ETTLG	NM_000899.5	c.27>A	p.Met17	absent	AD	1	0.080
Chr1:18618809 TG>T	LMT1A	NM_177298.4	c.33del	p.Gln11ArgfsTer7	absent	AD	1	0.080
Chr1:186178301 T>TG	LMT1A	NM_177298.4	c.557dup	p.Gln297ThrfsTer41	absent	AD	1	0.080
Chr1:186179983 C>T	LMT1A	NM_177298.4	c.721G>A	p.Val124Met	absent	AD	1	0.080
Chr1:186183928 G>A	LMT1A	NM_177298.4	c.822C>T	p.Arg208Ter	rs1398051875	AD	1	0.080
Chr1:186182963 T>C	LMT1A	NM_177298.4	c.895A>G	p.Arg199Gly	absent	AD	1	0.080
Chr18:44098100 C>CT	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.5200dup	p.Lys1798GlufsTer5	absent	AS	1	0.080
Chr18:44102148 CG>C	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.8002del	p.Arg1686GlufsTer27	absent	AS	1	0.080
Chr18:44102278 C>T	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.4877-1G>A		rs1598909860	AS	1	0.080
Chr18:44109127 T>TA	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.4520+3dup		absent	AS	1	0.080
Chr18:44102711 G>A	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.2727C>T	p.Arg1242Trp	rs389896545	AS	1	0.080
Chr18:44102774 CA>C	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.2888del	p.Phe1221LeufsTer37	absent	AS	1	0.080
Chr18:44128481 C>T	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.2188G>A	p.Glu1058Lys	rs200280212	AS	1	0.080
Chr18:44140244 C>A	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.2883G>T	p.Glu958Ter	rs545859304	AS	1	0.080
Chr18:44140284 TD>T	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.2843del	p.Glu948LysfsTer39	absent	AS	1	0.080
Chr18:44140488 C>G	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.2841G>C	p.Gly951Arg	rs759587889	AS	1	0.080
Chr18:44152128 G>C	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.1971-3G>G		absent	AS	1	0.080
Chr18:44174288 TCA>T	LOC100138447.1	NM_001384474.1	c.1270+8_1270+7del		absent	AS	1	0.080
Chr11:71817082 C>T	LRTXMT	NM_001148308.5	c.154C>T	p.Arg50Trp	rs1372396805	AS	1	0.080
Chr11:71817089 G>A	LRTXMT	NM_001148308.5	c.161G>A	p.Arg54Gln	rs764268350	AS	1	0.080
Chr11:71817267 G>T	LRTXMT	NM_001148308.5	c.258+1G>T		absent	AS	1	0.080
Chr11:71819880 AT>A	LRTXMT	NM_001148308.5	c.566del	p.Ile189ThrfsTer5	rs1391956555	AS	1	0.080
Chr7:116339598 T>A	MTF	NM_001127500.1	c.218T>A	p.Leu73Ter	absent	AS	1	0.080
Chr7:116405254 C>G	MTF	NM_001127500.1	c.2589C>G	p.Pro557Ala	absent	AS	1	0.080
Chr9:70003978 CAG>C	MTF	NM_001354504.2	c.899_900del	p.Glu200ValfsTer2	absent	AD	1	0.080

[0100]

[0101] [표 8]

제능 위치 (GRCh37/g19)	유전자명	참조 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	발수 (종: 1248)	변이 빈도(%) (발수/1248)
Chr3:70001035 G>T	MTTF	NM_001954804.2	c.956+1G>T		absent	AD	1	0.080
Chr3:70006811 CGA>C	MTTF	NM_001954804.2	c.970_972del	p.Arg844del	absent	AD	1	0.080
Chr3:70006878 TG>T	MTTF	NM_001954804.2	c.1007del	p.Asp843IlefsTer12	absent	AD	1	0.080
Chr3:700068421 C>T	MTTF	NM_001954804.2	c.1038C>T	p.Arg847Cys	absent	AD	1	0.080
Chr3:70008478 C>T	MTTF	NM_001954804.2	c.1054C>T	p.Arg852Ter	rs1057517968	AD	1	0.080
Chr3:70008491 G>T	MTTF	NM_001954804.2	c.1099G>T	p.Glu857Ter	absent	AD	1	0.080
Chr3:70008689 C>T	MTTF	NM_001954804.2	c.1177C>T	p.Gln893Ter	absent	AD	1	0.080
Chr3:(7,89788815)_(70017488_?)del	MTTF	NM_001954804.2			absent	AD	1	0.080
ChrMT:7445 A>G	MT-TS1	NC_012920.1	m.7445A>G		rs199474815	모계 유전	1	0.080
ChrMT:7485 A>AC	MT-TS1	NC_012920.1	m.7471dup		rs111033319	모계 유전	1	0.080
Chr19:50718996 C>T	MTX14	NM_001145509.2	c.750C>T	p.Gln35Ter	absent	AD	1	0.080
Chr22:397030028 T>A	MTX9	NM_002473.8	c.2107A>T	p.Ile708Phe	absent	AD	1	0.080
Chr17:18032972 G>T	MTU164	NM_018239.4	c.1858G>T	p.Glu607Ter	absent	AR	1	0.080
Chr17:18032718 G>A	MTU164	NM_018239.4	c.2802G>A	p.Arg1201Gln	rs587393328	AR	1	0.080
Chr17:18032988 C>G	MTU164	NM_018239.4	c.2790C>G	p.Prol254Ala	absent	AR	1	0.080
Chr17:18032109 C>T	MTU164	NM_018239.4	c.2871C>T	p.Leu1291Phe	rs1391331735	AR	1	0.080
Chr17:18034825 G>A	MTU164	NM_018239.4	c.4109G>A	p.Arg1370His	rs771878245	AR	1	0.080
Chr17:18035551 G>A	MTU164	NM_018239.4	c.4320+1G>A		rs779543541	AR	1	0.080
Chr17:18035557 G>A	MTU164	NM_018239.4	c.4688G>A	p.Alal558Thr	rs199556057	AR	1	0.080
Chr17:18041427 A>G	MTU164	NM_018239.4	c.4878-2A>G		absent	AR	1	0.080
Chr17:18041483 C>G	MTU164	NM_018239.4	c.4929C>G	p.Asn1545Lys	absent	AR	1	0.080
Chr17:18041508 T>A	MTU164	NM_018239.4	c.4958T>A	p.Leu1552Gln	absent	AR	1	0.080
Chr17:18044430 G>A	MTU164	NM_018239.4	c.5604G>A	p.Arg1595His	rs752516535	AR	1	0.080
Chr17:18046079 T>G	MTU164	NM_018239.4	c.5855T>G	p.Tyr1945Ter	absent	AR	1	0.080
Chr17:18062385 G>C	MTU164	NM_018239.4	c.7156G>C	p.Asp3398His	absent	AR	1	0.080
Chr17:18063852 T>A	MTU164	NM_018239.4	c.8998T>A	p.Leu2799His	absent	AR	1	0.080
Chr17:18067155 G>A	MTU164	NM_018239.4	c.9757+1G>A		absent	AR	1	0.080
Chr17:18069877 C>T	MTU164	NM_018239.4	c.9790C>T	p.Gln3284Ter	rs1248052757	AR	1	0.080
Chr17:18075517 C>G	MTU164	NM_018239.4	c.10289C>G	p.Ile3411Met	rs745146442	AR	1	0.080
Chr10:26241151 G>T	MTU24	NM_017435.5	c.1120>T	p.Val35Leu	rs199597249	AR	1	0.080
Chr10:26365329 A>AT	MTU24	NM_017435.5	c.1555dup	p.Tyr330LeufsTer9	rs1564543555	AR	1	0.080
Chr10:26414413 C>T	MTU24	NM_017435.5	c.1990C>T	p.Arg354Ter	absent	AD	1	0.080
Chr8:78543804 C>CTT	MTU28	NM_004999.4	c.435_439insTT	p.Ile147LeufsTer20	absent	AD	1	0.080
Chr8:78560946 G>A	MTU28	NM_004999.4	c.667G>A	p.Gly223Arg	absent	AD	1	0.080
Chr8:78564823 C>T	MTU28	NM_004999.4	c.828C>T	p.Arg275Ter	rs727503328	AR	1	0.080
Chr8:78564928 C>T	MTU28	NM_004999.4	c.1159C>T	p.Arg357Ter	rs788700502	AD	1	0.080
Chr8:78565845 C>T	MTU28	NM_004999.4	c.1255C>T	p.Arg420Cys	rs785800355	AR	1	0.080

[0102]

[0103] [표 9]

제뉴 위치 (GRCh37/gli3)	유전자명	암기 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr8:76603877 T>T	MTOR	NM_004999.4	c.1959del	p.Leu659PhefsTer21	absent	AD	1	0.080
Chr8:76691428 T>C	MTOR	NM_004999.4	c.2309T>C	p.Met770Thr	rs20216801	AR	1	0.080
Chr8:76691494 G>A	MTOR	NM_004999.4	c.2375G>A	p.Arg792His	rs781458867	AR	1	0.080
Chr8:76699887 G>G	MTOR	NM_004999.4	c.2761del	p.Lys917AsnfsTer10	rs561348450	AR	1	0.080
Chr8:76600988 G>G	MTOR	NM_004999.4	c.2896del	p.Lys966AsnfsTer90	absent	AD	1	0.080
Chr8:76604978 G>A	MTOR	NM_004999.4	c.3127+1G>A		rs200713129	AD	1	0.080
Chr8:76623598 C>T	MTOR	NM_004999.4	c.3498C>T	p.Arg1188Ter	rs121912668	AD	1	0.080
Chr8:76623950 C>T	MTOR	NM_004999.4	c.3610C>T	p.Arg1204Trp	rs579857911	AD	1	0.080
Chr11:7668788 C>T	MTOR	NM_000280.4	c.50C>T	p.Gln15Ter	rs1556061455	AR	1	0.080
Chr11:7667057 G>G	MTOR	NM_000280.4	c.297dup	p.His133ProfsTer7	absent	AR	1	0.080
Chr11:7667125 G>A	MTOR	NM_000280.4	c.458G>A	p.Cys153Tyr	rs297618212	AR	1	0.080
Chr11:76688004 C>T	MTOR	NM_000280.4	c.689C>T	p.Ala20Val	rs797044512	AD	1	0.080
Chr11:76689098 C>G	MTOR	NM_000280.4	c.721C>G	p.Arg241Gly	rs782186619	AR	1	0.080
Chr11:76671281 G>A	MTOR	NM_000280.4	c.1133G>A	p.Arg97His	rs297618282	AR	1	0.080
Chr11:76672553 A>G	MTOR	NM_000280.4	c.1421T>A	p.Tyr477Ter	absent	AR	1	0.080
Chr11:76673297 A>G	MTOR	NM_000280.4	c.1475A>G	p.Asn492Ser	absent	AD	1	0.080
Chr11:76683799 CG>C	MTOR	NM_000280.4	c.1804del	p.Gln602ArgfsTer20	absent	AR	1	0.080
Chr11:7668418 A>T	MTOR	NM_000280.4	c.2095-2A>T		absent	AR	1	0.080
Chr11:76684358 G>A	MTOR	NM_000280.4	c.2116C>A	p.Cys706Ter	rs782355351	AR	1	0.080
Chr11:76692417 A>G	MTOR	NM_000280.4	c.2695-9A>G		rs1397029415	AR	1	0.080
Chr11:76695732 G>A	MTOR	NM_000280.4	c.3475G>A	p.Gly1153Ser	rs568495835	AR	1	0.080
Chr11:76690445 G>T	MTOR	NM_000280.4	c.3580G>T	p.Ser1157Ile	rs1556060914	AR	1	0.080
Chr11:766914122 C>T	MTOR	NM_000280.4	c.5188C>T	p.Thr1729Met	rs1387144830	AR	1	0.080
Chr11:76618881 G>A	MTOR	NM_000280.4	c.5638G>A	p.Arg157Lys	rs1397332108	AR	1	0.080
Chr11:76617185 C>T	MTOR	NM_000280.4	c.5660C>T	p.Pro1587Leu	rs139806150	AR	1	0.080
Chr11:76624958 G>A	MTOR	NM_000280.4	c.6457G>A	p.Gly2163Ser	rs747566445	AR	1	0.080
Chr17:29545884 A>G	NPJ	NM_001042492.2	c.1858A>G	p.His553Arg	rs1084794274	AD	1	0.080
Chr17:29685711 T>G	NPJ	NM_001042492.2	c.6208T>G	p.Leu2098Ter	absent	AD	1	0.080
Chr22:30095178 AC>A	NPJ	NM_000288.4	c.341del	p.Thr114AsnfsTer9	absent	AD	1	0.080
Chr22:30087318 C>G	NPJ	NM_000288.4	c.798C>G	p.Tyr286Ter	rs917267852	AD	1	0.080
Chr22:30084384 AGAG>A	NPJ	NM_000288.4	c.923_955del	p.Arg211LysfsTer10	absent	AD	1	0.080
Chr22:30070880 C>T	NPJ	NM_000288.4	c.1398C>T	p.Arg489Ter	rs74316604	AD	1	0.080
Chr19:54312945 GC>G	NSP12	NM_001277128.1	c.1987del	p.Arg598ProfsTer90	absent	AD	1	0.080
Chr19:54313530 C>CA	NSP12	NM_001277128.1	c.1382dup	p.Leu481PhefsTer17	rs763506182	AD	1	0.080
Chr19:54314477 G>T	NSP12	NM_001277128.1	c.438C>A	p.Arg148Ser	rs200736514	AD	1	0.080
Chr1:247657529 C>T	NSP9	NM_001243132.2	c.778C>T	p.Arg260Ter	rs121908150	AD	1	0.080
Chr1:247657569 T>C	NSP9	NM_001243132.2	c.818T>C	p.Leu279Pro	absent	AD	1	0.080
Chr1:247657659 A>G	NSP9	NM_001243132.2	c.905A>G	p.Asp303Gly	rs160177447	AD	1	0.080
Chr1:247657877 T>C	NSP9	NM_001243132.2	c.928T>C	p.Phe309Ser	rs121908154	AD	1	0.080

[0104]

[0105] [표 10]

제형 위치 (GRCh37/g19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP-r151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr1:247687761 A>G	ALOPF	NM_001243139.2	c.1000A>G	p.Tle334Val	absent	AD	1	0.080
Chr1:247687794 C>T	ALOPF	NM_001243139.2	c.1043C>T	p.Thr248Met	rs161944639	AD	1	0.080
Chr1:247688460 A>G	ALOPF	NM_001243139.2	c.1709A>G	p.Tyr970Cys	rs180177438	AD	1	0.080
Chr1:247688469 T>C	ALOPF	NM_001243139.2	c.1718T>C	p.Phe973Ser	rs121908162	AD	1	0.080
Chr1:247688739 T>C	ALOPF	NM_001243139.2	c.1988T>C	p.Met982Thr	rs180177438	AD	1	0.080
Chr1:247688818 G>A	ALOPF	NM_001243139.2	c.2062G>A	p.Glu986Lys	rs104896414	AD	1	0.080
Chr1:247807382 C>T	ALOPF	NM_001243139.2	c.2782C>T	p.Arg918Ter	rs1388781090	AD	1	0.080
Chr17:54872098 C>A	NOG	NM_005450.8	c.482C>A	p.Ser151Ter	absent	AD	1	0.080
Chr17:54872098 C>T	NOG	NM_005450.8	c.509C>T	p.Prol170Leu	absent	AD	1	0.080
Chr3:193939454 CT>C	CPAL	NM_130887.3	c.387del	p.Phe119LeufsTer7	absent	AD	1	0.080
Chr3:193939762 A>C	CPAL	NM_130887.3	c.1087A>C	p.Ser253Arg	absent	AD	1	0.080
Chr18:21709139 A>C	OTON	NM_144872.4	c.774A>C	p.Leu258Phe	absent	AR	1	0.080
Chr18:21721439 G>C	OTON	NM_144872.4	c.1320>50>C		rs786458612	AR	1	0.080
Chr18:21730718 A>G	OTON	NM_144872.4	c.1697A>G	p.Glu588Arg	rs1897839250	AR	1	0.080
Chr2:28683898 C>T	OTOF	NM_001287489.2	c.5634G>A	p.Gly1545Glu	absent	AR	1	0.080
Chr2:28697455 C>GGCTG	OTOF	NM_001287489.2	c.3179_3183dup	p.Glu1033GlnfsTer8	rs773706610	AR	1	0.080
Chr2:28698991 C>T	OTOF	NM_001287489.2	c.2866>50>A		rs1872426865	AR	1	0.080
Chr2:28702781 G>A	OTOF	NM_001287489.2	c.1898C>T	p.Arg568Trp	rs780654389	AR	1	0.080
Chr11:17564714 C>A	OTOG	NM_001277289.2	c.2207del	p.Gln784ArgfsTer79	rs1190867844	AR	1	0.080
Chr12:30823144 AGTTT>A	OTOG	NM_001388082.1	c.951_954del	p.Gln217HiefsTer4	absent	AR	1	0.080
Chr12:30872875 C>T	OTOG	NM_001388082.1	c.2823C>T	p.Arg948Ter	rs572886405	AR	1	0.080
Chr12:30762485 CTG>C	OTOG	NM_001388082.1	c.8000_8001del	p.Ala2001ArgfsTer21	rs754134495	AR	1	0.080
Chr12:30761384 C>T	OTOG	NM_001388082.1	c.6123C>T	p.Gln2085Ter	rs1343148883	AR	1	0.080
Chr12:139195121 G>A	PTN15	NM_170883.3	c.1067G>A	p.Gly954Arg	rs202139002	AD	1	0.080
Chr2:223088013 G>G	PAU2	NM_181459.4	c.585del	p.Thr297LeufsTer54	absent	AD	1	0.080
Chr2:223088019 A>AC	PAU2	NM_181459.4	c.879dup	p.Phe294ValfsTer118	rs1663672967	AD	1	0.080
Chr2:223088091 G>A	PAU2	NM_181459.4	c.808C>T	p.Arg270Cys	rs1238590199	AD	1	0.080
Chr2:223088108 T>C	PAU2	NM_181459.4	c.799>2A>G		absent	AD	1	0.080
Chr2:223088921 C>T	PAU2	NM_181459.4	c.888G>A	p.Arg229Gln	rs578867717	AD	1	0.080
Chr3:(?_232088883)_((23183717_?)de1	PAU2	NM_181459.4			absent	AD	1	0.080
Chr10:56589149 C>CT	PTN15	NM_001142789.1	c.4875dup	p.Arg1568LysfsTer5	absent	AR	1	0.080
Chr10:56587285 G>A	PTN15	NM_001142789.1	c.4238C>T	p.Thr1412Tle	absent	AR	1	0.080
Chr10:56756509 G>A	PTN15	NM_001142789.1	c.2786C>T	p.Pro902Leu	rs191677774	AR	1	0.080
Chr10:56780014 C>A	PTN15	NM_001142789.1	c.2704G>T	p.Glu902Ter	absent	AR	1	0.080
Chr10:56912559 C>A	PTN15	NM_001142789.1	c.1799>1G>T		rs761866629	AR	1	0.080

[0106]

[0107] [표 11]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	종수 (종수/1248)	변이 빈도(%) (빈수/1248)
Chr10:56944925 A>G	PCD2F	NM_001142789.1	c.1421T>C	p.Val1474Ala	rs748504805	AB	1	0.080
Chr10:102776472 CG>C	PCD27	NM_001195289.2	c.1888del	p.Arg597GlyfsTer13	absent	AB	1	0.080
Chr10:102776181 C>T	PCD27	NM_001195289.2	c.1838G>A	p.Gly509Glu	rs918653128	AB	1	0.080
Chr10:102761599 C>T	PCD27	NM_001195289.2	c.523G>A	p.Val278Met	rs149735478	AB	1	0.080
Chr10:102783298 A>T	PCD27	NM_001195289.2	c.482T>A	p.Met181Lys	absent	AB	1	0.080
Chr2:179818200 G>C	P11E	NM_001042702.6	c.649>C	p.Val122Leu	rs1214018581	AB	1	0.080
Chr2:179820878 C>T	P11E	NM_001042702.6	c.647C>T	p.Arg189Trp	rs111708834	AB	1	0.080
Chr19:50905975 CG>C	PCD1	NM_001298449.1	c.589_589+1del		rs1080501829	AB	1	0.080
Chr19:50921178 G>A	PCD1	NM_001298449.1	c.828G>A	p.Gly1100Arg	rs1080501837	AB	1	0.080
ChrX:(?_82783298)_82787128_?) del (POU3F4 probe 1,2,3,4)	POU3F4	NM_000907.5			absent	NLR	1	0.080
ChrX:(?_82783298)_82787128_?) del (POU3F4 probe 5)	POU3F4	NM_000907.5			absent	NLR	1	0.080
ChrX:82783788 AC>A	POU3F4	NM_000907.5	c.458del	p.Pro158LeufsTer38	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82783831 C>T	POU3F4	NM_000907.5	c.499C>T	p.Arg187Ter	rs111038345	NLR	1	0.080
ChrX:82783872 C>A	POU3F4	NM_000907.5	c.540C>A	p.Cys180Ter	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82783958 T>A	POU3F4	NM_000907.5	c.628T>A	p.Leu208Ter	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82783964 C>T	POU3F4	NM_000907.5	c.632C>T	p.Thr211Met	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82784018 A>G	POU3F4	NM_000907.5	c.686A>G	p.Gln228Arg	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82784182 TC>T	POU3F4	NM_000907.5	c.652del	p.Ile235SerfsTer3	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82784240 C>A	POU3F4	NM_000907.5	c.908C>A	p.Pro302His	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82784280 G>GT	POU3F4	NM_000907.5	c.980dup	p.Leu317PhefsTer12	rs395122618	NLR	1	0.080
ChrX:82784290 G>T	POU3F4	NM_000907.5	c.965G>T	p.Glu320Ter	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82784321 G>A	POU3F4	NM_000907.5	c.989G>A	p.Arg333Lys	absent	NLR	1	0.080
ChrX:82784388 GA>G	POU3F4	NM_000907.5	c.1080del	p.Thr354GlnfsTer115	rs395122617	NLR	1	0.080
ChrX:82784418 T>C	POU3F4	NM_000907.5	c.1084T>C	p.Ter382ArgenTer113	absent	NLR	1	0.080
Chr5:148719342 G>A	POU4F3	NM_002700.3	c.352G>A	p.Asp118Asn	absent	AD	1	0.080
Chr5:148719488 TG>T	POU4F3	NM_002700.3	c.478del	p.Gly190AlafsTer3	absent	AD	1	0.080
Chr5:148719552 G>GA	POU4F3	NM_002700.3	c.564dup	p.Ala189SerfsTer28	absent	AD	1	0.080
Chr5:148719551 GGCTGCTGAGGCA>G	POU4F3	NM_002700.3	c.662_676del	p.Gly211GlnfsTer77	rs1084782854	AD	1	0.080
Chr5:148719739 T>C	POU4F3	NM_002700.3	c.742T>C	p.Leu248Pro	absent	AD	1	0.080
Chr5:148719889 C>A	POU4F3	NM_002700.3	c.879C>A	p.Phe293Leu	absent	AD	1	0.080
Chr5:148719942 G>A	POU4F3	NM_002700.3	c.952G>A	p.Val318Met	absent	AD	1	0.080
ChrX:106852818 A>G	POF31	NM_002784.3	c.214A>G	p.Ile72Val	absent	NLR	1	0.080
ChrX:106852848 G>C	POF31	NM_002784.3	c.244G>C	p.Ala82Pro	absent	NLR	1	0.080
Chr12:11265920 C>T	PTN11	NM_002884.6	c.5C>T	p.Thr21Ile	rs287808990	AD	1	0.080

[0108]

[0109] [표 12]

제뉴 위치 (GRCh37/gb19)	유전자명	참조 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP +151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr12:11288212 G>T	PTPRU	NM_002894.6	c.228G>T	p.Glu78Asp	rs297507614	AD	1	0.080
Chr12:80688970_S1010045 del (PTPR2 유전자에서 읽-출간부분)	PTPR2	NM_001145238.2			absent	AR	1	0.080
Chr12:80682332 G>A	PTPR2	NM_001145238.2	c.408A>G>A		rs754976665	AR	1	0.080
Chr12:81004405 G>A	PTPR2	NM_001145238.2	c.440T>G>A		rs1281408484	AR	1	0.080
Chr12:81014092 G>T	PTPR2	NM_001145238.2	c.503G>T	p.Cys167Ser	absent	AR	1	0.080
Chr12:81043449 G>A	PTPR2	NM_001145238.2	c.568A>G>A		absent	AR	1	0.080
Chr12:81064144 C>T	PTPR2	NM_001145238.2	c.647C>T	p.Arg169Ter	rs1445287184	AR	1	0.080
Chr12:81068945 T>G	PTPR2	NM_001145238.2	c.687T>G>G		rs1195598420	AR	1	0.080
Chr12:81072474 C>T	PTPR2	NM_001145238.2	c.687C>T	p.Gln128Ter	absent	AR	1	0.080
Chr12:80184558 C>T	PTPR2	NM_004588.9	c.985C>A	p.Trp332Ter	absent	ILD	1	0.080
Chr8:2948779 T>C	PTPR2	NM_001271822.1	c.925A>I	p.Glu105SerfsTer43	absent	AR	1	0.080
Chr8:2948894 C>T	PTPR2	NM_001271822.1	c.772T>G>A		rs1223476137	AR	1	0.080
Chr14:81118407 C>G	PTPR2	NM_005982.4	c.501G>C	p.Gln187His	absent	AD	1	0.080
Chr14:81118535 C>T	PTPR2	NM_005982.4	c.278G>A	p.Glu125Lys	rs797044980	AD	1	0.080
Chr14:81118800 A>G	PTPR2	NM_005982.4	c.307A>G	p.Leu108ProfsTer51	absent	AD	1	0.080
Chr14:81118888 C>A	PTPR2	NM_005982.4	c.21del	p.Phe7LeufsTer52	absent	AD	1	0.080
Chr7:107801124 T>C	SLC9A4	NM_000441.2	c.43del	p.Glu158SerfsTer61	rs1582817224	AR	1	0.080
Chr7:107801188 A>C	SLC9A4	NM_000441.2	c.82A>C	p.Ser35Arg	absent	AR	1	0.080
Chr7:107812812 C>T	SLC9A4	NM_000441.2	c.354C>T	p.Pro112Ser	rs1409566645	AR	1	0.080
Chr7:107814818 C>G	SLC9A4	NM_000441.2	c.425C>G	p.Pro143Arg	absent	AR	1	0.080
Chr7:107828797 G>G	SLC9A4	NM_000441.2	c.917del	p.Val186GlyfsTer3	rs1584317722	AR	1	0.080
Chr7:107830599 A>T	SLC9A4	NM_000441.2	c.1174A>T	p.Asn392Tyr	rs201562865	AR	1	0.080
Chr7:107840527 G>A	SLC9A4	NM_000441.2	c.1818T>G>A		absent	AR	1	0.080
Chr7:107841552 T>C	SLC9A4	NM_000441.2	c.1714T>C	p.Phe57Leu	absent	AR	1	0.080
Chr7:107841841 G>A	SLC9A4	NM_000441.2	c.1808G>A	p.Lys80Le	rs780262570	AR	1	0.080
Chr7:107842494 C>CT	SLC9A4	NM_000441.2	c.2027dup	p.Arg877AlafsTer11	absent	AR	1	0.080
Chr7:108015015 C>T	SLC9A4	NM_188999.9	c.2088G>A	p.Arg88Gln	rs201060425	AR	1	0.080
Chr7:108059498 G>T	SLC9A4	NM_188999.9	c.364C>A	p.Tyr118Ter	rs1276184827	AR	1	0.080
Chr22:8888818 G>GCC	SLC9A4	NM_008941.4	c.1058_1058dup	p.Pro389GlyfsTer140	absent	AD	1	0.080
Chr22:88879981 G>A	SLC9A4	NM_008941.4	c.810C>T	p.Gln204Ter	absent	AD	1	0.080
Chr22:88879986 A>G	SLC9A4	NM_008941.4	c.424T>C	p.Trp142Arg	absent	AD	1	0.080
Chr22:88874143 C>T	SLC9A4	NM_008941.4	c.439T>G>A		rs1589189225	AD	1	0.080
Chr22:88879402 C>G	SLC9A4	NM_008941.4	c.390C>G	p.His130Gln	absent	AD	1	0.080
Chr22:(?_8888818)_1(8887005_?)del (SLC9A4 exon4)	SLC9A4	NM_008941.4	exon4 deletion		absent	AD	1	0.080
Chr15:43882294 CCA>C	SLC9A4	NM_163700.2	c.6141_6142del	p.Val1714GlyfsTer5	absent	AR	1	0.080
Chr15:43882793 C>A	SLC9A4	NM_163700.2	c.4938G>T	p.Gly1848Trp	absent	AR	1	0.080

[0110]

[표 13]

제논 위치 (GRCh37/gli19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr15:43904577 G>A	STRC	NM_159700.2	c.2914C>T	p.Arg97Trp	rs87868008	AB	1	0.080
Chr15:43906992 AACTGCGCTTC>A	STRC	NM_159700.2	c.2908_2919+1del		rs1021418948	AB	1	0.080
Chr15:43908911 A>C	STRC	NM_159700.2	c.14582>G	p.Cys458Gly	absent	AB	1	0.080
Chr11:120998997 T>C	TRC74	NM_005422.4	c.2011T>C	p.Cys97Lys	absent	AD	1	0.080
Chr11:121018718 G>T	TRC74	NM_005422.4	c.2998G>T	p.Cys122Phe	absent	AD	1	0.080
Chr11:121028900 T>C	TRC74	NM_005422.4	c.4992T>C	p.Cys188Arg	absent	AD	1	0.080
Chr11:12108091 TAGTG>T	TRC74	NM_005422.4	c.6283+5_5389+5del		absent	AD	1	0.080
Chr11:121088784 C>T	TRC74	NM_005422.4	c.6618C>T	p.Thr187Ile	rs143148914	AD	1	0.080
Chr9:76874711 C>G	TRC7	NM_138991.3	c.606C>G	p.Pro189Ala	absent	AB	1	0.080
Chr9:7687471 C>T	TRC7	NM_138991.3	c.834C>T	p.Ala299Val	rs780785189	AB	1	0.080
Chr9:76404142 G>A	TRC7	NM_138991.3	c.1133G>A	p.Gly97Glu	absent	AB	1	0.080
Chr9:76408827 G>A	TRC7	NM_138991.3	c.1280G>A	p.Gly417Glu	absent	AB	1	0.080
Chr9:76408833 T>C	TRC7	NM_138991.3	c.1288T>C	p.Phe418Ser	rs780846924	AD	1	0.080
Chr9:76407148 T>C	TRC7	NM_138991.3	c.1444T>C	p.Trp482Arg	rs784142954	AB	1	0.080
Chr9:76407208 C>CT	TRC7	NM_138991.3	c.1615dup	p.Val506CysfsTer27	absent	AB	1	0.080
Chr9:76441808 T>A	TRC7	NM_138991.3	c.2027T>A	p.Val878Asp	rs78492978	AB	1	0.080
Chr9:14182206 C>T	TRC46	NM_004394.3	c.1114C>T	p.Arg97Ter	rs773234817	AD	1	0.080
Chr21:43799982 G>G	TRF333	NM_00108917.3	c.1210dup	p.Leu404ProfsTer86	absent	AB	1	0.080
Chr21:43799977 C>T	TRF333	NM_00108917.3	c.1192G>A	p.Gly998Arg	rs1272138060	AB	1	0.080
Chr21:43799888 C>T	TRF333	NM_00108917.3	c.1188G>A	p.Ala398Thr	rs781278204	AB	1	0.080
Chr21:43802344 C>T	TRF333	NM_00108917.3	c.783-1G>A		rs123796848	AB	1	0.080
Chr21:43808847 G>T	TRF333	NM_00108917.3	c.411C>A	p.Tyr137Ter	absent	AB	1	0.080
Chr21:43808868 G>A	TRF333	NM_00108917.3	c.826C>T	p.Arg109Trp	rs201892189	AB	1	0.080
Chr21:43815481 G>A	TRF333	NM_00108917.3	c.48C>T	p.Arg18Ter	rs87886958	AB	1	0.080
Chr18:101808700 G>A	TRC74	NM_082813.6	c.875C>T	p.Ala192Val	rs1884086211	AB	1	0.080
Chr18:101818223 C>T	TRC74	NM_082813.6	c.847G>A	p.Glu183Lys	rs770073741	AB	1	0.080
Chr22:38118434 A>AG	TRC39P	NM_001099141.3	c.874dup	p.Ala292GlyfsTer30	absent	AB	1	0.080
Chr22:38119802 C>T	TRC39P	NM_001099141.3	c.1099C>T	p.Arg94Ter	rs118204028	AB	1	0.080
Chr22:38119768 C>T	TRC39P	NM_001099141.3	c.1195C>T	p.Arg99Ter	rs760073958	AB	1	0.080
Chr22:38120411 AG>A	TRC39P	NM_001099141.3	c.1855del	p.Ala818ProfsTer28	absent	AB	1	0.080
Chr10:100749139 G>A	TRC7	NM_021880.6	c.1172G>A	p.Arg99His	rs868448821	AB	1	0.080
Chr10:100782988 A>G	TRC7	NM_021880.6	c.1754A>G	p.Asn553Ser	rs872801260	AB	1	0.080
Chr11:17647897 C>T	TRC7C	NM_001097784.2	c.871G>A	p.Cys224Ter	rs1284880608	AB	1	0.080
Chr11:17548382 C>T	TRC7C	NM_001097784.2	c.434G>A	p.Cys145Ter	rs1401389818	AB	1	0.080
Chr17:72918379 G>T	TRC7F	NM_173477.6	c.662C>A	p.Ser154Arg	rs781010285	AB	1	0.080
Chr17:72919000 C>T	TRC7F	NM_173477.6	c.184+5G>A		rs1397540865	AB	1	0.080
Chr1:218812957 G>A	TRC24	NM_008933.4	c.14911C>T	p.Arg497Ter	rs997517994	AB	1	0.080

[0112]

[0113]

[표 14]

제논 위치 (GRCh37/gli19)	유전자명	참고 서열	cDNA 변이	단백질 변이	dbSNP ID (dbSNP v151)	유전	횟수 (총: 1248)	변이 빈도(%) (횟수/1248)
Chr1:218614092 C>C	TRC24	NM_008933.4	c.14335del	p.Val4948TrpfsTer4	absent	AB	1	0.080
Chr1:218648197 CATT>C	TRC24	NM_008933.4	c.12112_12115del	p.Gln437ArgfsTer13	rs788181313	AB	1	0.080
Chr1:218921998 A>C	TRC24	NM_008933.4	c.11238T>G	p.Tyr977Ser	rs749728810	AB	1	0.080
Chr1:218990406 G>T	TRC24	NM_008933.4	c.9604C>A	p.Cys318Ter	absent	AB	1	0.080
Chr1:218011439 C>T	TRC24	NM_008933.4	c.9266G>A	p.Val809Ile	rs748940430	AB	1	0.080
Chr1:218062482 C>G	TRC24	NM_008933.4	c.8230C>C	p.Trp2744Cys	rs1424839717	AB	1	0.080
Chr1:218081824 G>A	TRC24	NM_008933.4	c.8187C>T	p.Arg272Ser	rs200712780	AB	1	0.080
Chr1:218081850 C>T	TRC24	NM_008933.4	c.8141G>A	p.Trp2714Ter	rs1238086981	AB	1	0.080
Chr1:218081896 C>G	TRC24	NM_008933.4	c.8098G>C	p.Arg299Pro	absent	AB	1	0.080
Chr1:218282382 G>A	TRC24	NM_008933.4	c.4858C>T	p.Gln1820Ter	absent	AB	1	0.080
Chr1:218420627 G>A	TRC24	NM_008933.4	c.2209C>T	p.Arg737Ter	rs11023334	AB	1	0.080
Chr1:218488583 C>T	TRC24	NM_008933.4	c.1829G>A	p.Cys905Tyr	absent	AB	1	0.080
Chr1:218488714 T>G	TRC24	NM_008933.4	c.1845-2A>C		absent	AB	1	0.080
Chr1:218489918 G>A	TRC24	NM_008933.4	c.1450C>T	p.Gln454Ter	rs788970708	AB	1	0.080
Chr1:218692023 T>G	TRC24	NM_008933.4	c.456-2A>C		absent	AB	1	0.080
Chr4:8909088 D>TA	TRC2	NM_008006.3	c.1544_1545insA	p.Phe515LeufsTer25	absent	AD	1	0.080
Chr4:8909670 T>G	TRC2	NM_008006.3	c.2043T>G	p.Met853Arg	absent	AD	1	0.080
Chr4:8909890 G>A	TRC2	NM_008006.3	c.2108G>A	p.Arg708His	rs123865227	AD	1	0.080

[0114]

[0116]

[실시예 2] 난청 환자에서의 복제 수 변이 검출

[0118]

상기 실시예 1의 난청 환자에서 추출된 DNA를 이용하여 STRC 및 OTOA에서의 복제수 변이 검출을 위한 프라이머

세트를 제작하였다.

- [0119] 실시간 PCR 수행에 대하여 사용한 키트는 QuantiNovaTMSYBR® Green PCR kit (QIAGEN, Cat. nos. 208054) 제품이고, 실시간 PCR 장비는 Applied Biosystems ViiA®7 Real-Time PCR System 이고, 장비의 프로그램에서 실험설계의 선택 메뉴는 [Setup 의 Experiment Properties] 탭에서 유형을 96-Well Block(0.2ml), Comparative Ct ($\Delta\Delta Ct$), SYBR® Green Reagents, Fast 로 설정하였다.
- [0120] [Setup 의 Define] 탭에서 Targets 위치에는 유전자 exon 들을 실험 종류별로 입력하고, Samples 위치에는 실험 샘플 즉 gDNA의 ID를 입력하였다. 그리고 Reference sample로 기준샘플의 ID를 선택하고 Endogenous control로 *EFTUD2* 유전자를 선택하였다.
- [0121] 복제수 변이 검출을 위한 비교 기준 샘플 (변이가 없는 gDNA 샘플)과 검사 대상 샘플은 PCR 키트와 혼합을 위해 50ng/ul 로 정확하게 농도를 맞추었다.
- [0122] PCR 키트의 구성물과 gDNA의 혼합은 다음과 같다. 2x SYBR Green PCR Master Mix 10ul, QN ROX Reference Dye : (1:200) 0.1ul, forward primer (10pmol/ul) 1ul, reverse primer (10pmol/ul) 1ul, RNase-free water 6.9ul, Template gDNA (50ng/ul) 1ul 를 섞는다. 0.2ml PCR tube에 넣고, 장비에 삽입 후 장비프로그램의 Run Method에서 Hold Stage : 95℃에서 2분, PCR Stage : 95℃에서 5초, 59℃에서 20초로 맞추고, Number of Cycles : 40으로 입력하였다. 데이터 수집을 켜고 Start Run 실행하였다. 작동이 완료되면 분석보고서를 확인하고 Export 를 눌러서 데이터를 원하는 위치로 옮겨서 결과 값을 분석하였다.
- [0123] 기준샘플의 RQ (Relative Quantity) 값이 1이고, 실험 샘플의 RQ 값을 확인하여 1을 기준으로 0.8~1.2 범위의 값이 나올 때 정상으로 판독하고, 0.3~0.7 범위의 값이 나올때 대립유전자 1 copy loss 로 판독하고, 0~0.2 범위의 값이 나올 때 대립유전자 2 copy loss로 판독하였다.
- [0124] 만약 1.3~1.7 범위의 값이 나올때는 대립유전자 1 copy gain 으로 판독하였다.
- [0125] 정상 범위의 값이 아닌 피험자는 해당 유전자에 복제수 변이를 가진것으로 구분할 수 있다.
- [0126] 이 때, 표준 유전자를 *EFTUD2*로 하여 실시간 PCR을 수행하였다. 프라이머 세트 및 PCR 수행 산물의 크기는 하기 표 15와 같다.
- [0127] [표 15]

유전자명	Accession number	표적	프라이머 서열 (5' to 3')	산물 크기 (bp)	비율
<i>EFTUD2</i>	NM_001258353.1	exon3	(전방향) 5' -atggatgatgatgacgacga-3' (서열번호 13)	150	
			(역방향) 5' -tctctctgatgtacctgtgaga-3' (서열번호 14)		
<i>STRC</i>	NM_153700.2	exon4	(전방향) 5' -gtctctctgtccagctcttg-3' (서열번호 1)	234	1.30
			(역방향) 5' -gtgtctctctcatctgttcc-3' (서열번호 2)		
<i>STRC</i>	NM_153700.2	exon17-18	(전방향) 5' -ggggcatgtccctgttggtt-3' (서열번호 3)	252	1.57
			(역방향) 5' -ctggccctacagttgtccat-3' (서열번호 4)		
<i>STRC</i>	NM_153700.2	exon27-28	(전방향) 5' -gacctggctctttcagcact-3' (서열번호 5)	311	1.73
			(역방향) 5' -ggctctctcttccctcatgt-3' (서열번호 6)		
<i>OTOF</i>	NM_144672.4	exon5	(전방향) 5' -tcaaacctgacctggcttct-3' (서열번호 7)	255	1.60
			(역방향) 5' -gttcggagggaacctcaca-3' (서열번호 8)		
<i>OTOF</i>	NM_144672.4	exon13	(전방향) 5' -ccctgcttctctgtcacact-3' (서열번호 9)	270	1.50
			(역방향) 5' -tccagctgaccttctcatgg-3' (서열번호 10)		
<i>OTOF</i>	NM_144672.4	exon20	(전방향) 5' -gacgactccattgctgagga-3' (서열번호 11)	194	1.05
			(역방향) 5' -caccataactgtccagagg-3' (서열번호 12)		

- [0128]
- [0129] 본 발명의 *STRC* 또는 *OTOF* 유전자의 복제수를 표준 유전자(*EFTUD2*)의 복제수로 나눈 값은 상기 표 15의 비율과 같다.
- [0130] 상기 표 15에 나타난 바와 같이, 난청 환자의 경우 *STRC* 및 *OTOF* 유전자에서 복제수 변이가 검출되었는바, *STRC* 및 *OTOF*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이를 검출하는 경우 난청을 예측 또는 진단할 수 있음을 확인하였다.
- [0132] 이를 통해, 본 발명의 일 측면에 따른 조성물은 *MYO15A*, *CDH23*, *GJB2*, *LOXHD1*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *CLCNKB*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *LRTOMT*, *MET*, *MYO3A*, *MYO7A*, *OTOF*, *OTOF*, *OTOFGL*, *PCDH15*, *PDZD7*, *PTPRQ*, *SERPINB6*, *SLC26A4*,

*STRC, TMC1, TRIOBP, USH2A, NF1, NF2, NLRP12, NLRP3, NOG, OPA1, PAX3, POU3F4, POU4F3, PRPS1, RPS6KA3, SIX1, SOX10, TECTA, WFS1, ACTG1, LMX1A, MYO6, AIFM1, ATP2B2, BCAP31, CHD7, COCH, COL11A1, COL2A1, COL4A5, DIAPH1, EFTUD2, EYA1, EYA4, GATA3, GREB1L, GRHL2, JAG1, KCNQ4, KITLG, MITF, MYH14 및 MYH9*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 점 돌연변이; 또는 *STRC* 및 *OTOA*로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 복제수 변이를 검출할 수 있는 제제를 포함함으로써 NGS가 아닌 실시간 PCR을 기반으로 복수의 돌연변이를 동시에 스크리닝할 수 있어 저렴한 비용으로 빠른 시간에 난청을 예측 또는 진단할 수 있는 우수한 효과가 있음을 확인하였다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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