	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0023786 (43) 공개일자 2014년02월27일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C12N 15/11</i> (2006.01) <i>C12Q 1/68</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-0090255 (22) 출원일자 2012년08월17일 심사청구일자 2012년08월17일	(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동) 관동대학교산학협력단 강원도 강릉시 범일로579번길 24, 관동대학내 (내곡동) (72) 발명자 천재희 서울 종로구 사직로8길 20, 101동 1203호 (내수동, 파크팰리스) 문창모 서울 서초구 신반포로 270, 137동 902호 (반포동, 반포자이) 신동직 서울특별시 영등포구 문래동6가 현대2차아파트 210-309 (74) 대리인 특허법인 정안	

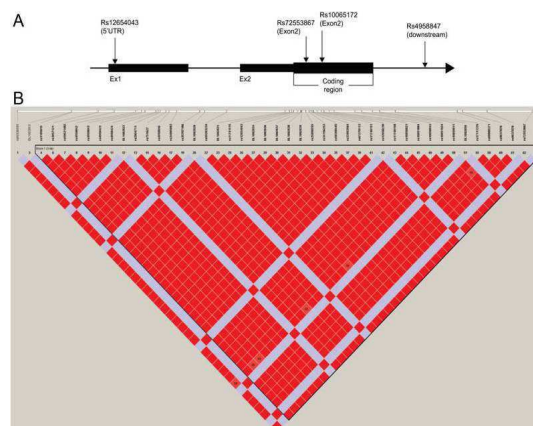
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **염증성 장 질환과 연관된 단일염기다형성 정보를 제공하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 염증성 장 질환과 연관된 단일염기다형성 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 보다 자세하게는 개체로부터 수득한 DNA에서 *IRGM* 단일염기다형성 rs72553867을 확인하여 크론병의 진단 또는 예측에 관한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 염증성 장 질환과 연관된 단일염기다형성 마커를 이용하면 크론병을 진단 또는 예측할 수 있고, 단일염기다형성 마커를 이용하여 얻어진 질병 관련 유전정보를 통해 맞춤의학, 예측 의학을 실현할 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0006490

부처명 교육과학기술부, 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업, 일반연구자지원사업(신진연구_연구비지원)

연구과제명 한국인 염증성 장질환 환자에서 IRGM(Immunity-related GTPase protein type M)의 유전자 다형성이 질환 감수성 및 표현형에 미치는 영향 분석

기 여 율 1/1

주관기관 연세의료원 신촌세브란스 병원

연구기간 2010.05.01 ~ 2012.01.23

특허청구의 범위

청구항 1

IRGM 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867에 대하여 상보적인 프라이머 세트를 포함하는 크론병 진단 또는 예측용 키트.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 진단 또는 예측은 한국인을 대상으로 하는 것을 특징으로 하는 크론병 진단 또는 예측용 키트.

청구항 3

개체로부터 수득한 DNA에서 *IRGM* 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867를 확인하여 크론병의 진단 또는 예측에 관한 정보를 제공하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 진단 또는 예측은 한국인을 대상으로 하는 것을 특징으로 하는 크론병의 진단 또는 예측에 관한 정보를 제공하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 염증성 장 질환과 연관된 단일염기다형성 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 보다 자세하게는 개체로부터 수득한 DNA의 유전자형 분석을 통해 immunity-related GTPase family M (*IRGM*) 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867을 확인하여 크론병의 진단 또는 예측에 관한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease; IBD)은 통상적으로 궤양성 대장염(ulcerative colitis; UC)과 크론병(Crohn's disease; CD)으로 대별되는 특발성 염증성 장 질환을 지칭하며 장에 발생하는 원인 불명의 만성적인 염증이다. 크론병의 발병에 기여하는 유전자로 NOD2/CARD15가 발견되고, 그 후 유전체 전체 연관성 분석(GWAS)은 염증성 장 질환에서 적응면역과 선천면역, 자가소화작용의 기작과 연관된 크론병과 궤양성 대장염에 대한 여러 유전적 좌를 밝혀왔다. 또한, 최근 GWAS의 메타분석은 71, 47 위치에서 많은 크론병, 궤양성 대장염 감수성 유전자좌를 확인하였다. 염색체 5q33.1 위치의 immunity-related GTPase family M(*IRGM*)은 세포내에 들어온 새롭게 확인된 병원균을 제거하는 메커니즘에 관여하는 p47 IRGs 패밀리의 하나이다.

[0003] 염증성 장 질환의 유전학적 요인을 밝히기 위하여 다양한 연관성 분석 등 연구가 활발히 진행되고 있으며, 본 발명자들은 크론병과 연관된 *IRGM* 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867를 새로이 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0004] 본 발명의 목적은 개체로부터 수득한 DNA에서 *IRGM* 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867을 확인하여 크론병의 진단 또는 예측에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0005] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 *IRGM* 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867에 대하여 상보적인 프라이머 세트를 포함하는 크론병 진단 또는 예측용 키트를 제공한다.
- [0006] 본 발명은 다른 구체 예에서, 개체로부터 수득한 DNA에서 *IRGM* 유전자 내 단일염기다형성 rs72553867를 확인하여 크론병의 진단 또는 예측에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0007] 본 발명에 있어서, 상기 진단 또는 예측은 한국인을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0008] 본 명세서에서, 용어 “연관(association)”은 특정한 유전자의 다형성과 당해 유전자 다형성을 가진 개체의 표현형 간의 관계가 통계학적으로 유의한 경우를 의미한다.
- [0009] 본 명세서에서 용어 “단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)”은 게놈에서 단일염기(A, T, C 또는 G)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체(individual)의 쌍 염색체 간에 다른 경우에 발생하는 DNA 서열의 다양성을 의미한다. 예를 들어, 서로 다른 개체의 세 개의 DNA 단편들(예: AAGT[A/A]AG, AAGT[A/G]AG, AAGT[G/G]AG)처럼 단일염기에서 차이를 포함하는 경우, 두 개의 대립 유전자(C 또는 T)라고 부르며, 일반적으로 거의 모든 SNPs는 두 개의 대립 유전자를 가진다. 한 집단(population)내에서, SNP는 소수 대립인자 빈도(minor allele frequency, MAF; 특정 집단에서 발견되는 유전자위치(locus)에서 가장 낮은 대립인자 빈도)로 할당될 수 있다. 인간 집단 내에서 변이성(variation)이 존재하며, 지질학적 또는 민족적 군에서 공통적인 하나의 SNP 대립 유전자는 매우 희귀하다. 단일염기는 폴리뉴클레오타이드 서열에 변화(대체), 제거(결실) 또는 첨가(삽입)될 수 있다. SNP는 번역 프레임의 변화를 유발할 수 있다.
- [0010] 단일염기다형성은 유전자의 코딩 서열, 유전자의 비-코딩 부위 또는 유전자 사이의 내부 지역(intergenic regions)에 포함될 수 있다. 유전자의 코딩 서열 내의 SNP는 유전암호의 중복성(degeneracy)으로 인해 반드시 타겟 단백질의 아미노산 서열 상에 변화를 일으키지는 않는다. 동일한 폴리펩타이드 서열을 형성하는 SNP는 동의적(synonymous)이라 하고(침묵 돌연변이라고도 불림), 다른 폴리펩타이드 서열을 형성하는 SNP의 경우 비-동의적(non-synonymous)이라고 한다. 비-동의적 SNP는 미스센스 또는 넌센스일 수 있으며, 미스센스 변화는 다른 아미노산을 발생시키는 반면에 넌센스 변화는 비정숙 종결코돈을 형성한다. 단백질-코딩 부위가 아닌 곳에 존재하는 SNP는 유전자 사일런싱, 전사인자 결합 또는 비-코딩 RNA 서열을 유발시킬 수 있다.
- [0011] 인간의 DNA 서열 상의 변이성은 병의 발병 및 인간이 어떻게 병원체, 화학물질, 약물, 백신 및 다른 시약에 반응하는가에 영향을 미칠 수 있다. 또한, SNP는 맞춤형 의학의 개념을 실현하기 위한 중요한 도구(key enabler)로 생각된다. 무엇보다도, 최근에 마커로서 활발하게 개발되고 있는 SNP는 질병을 가지거나 또는 가지지 않는 군들 간에 게놈 부위를 비교함으로써 질병을 진단하는 생의학적 연구에서 가장 중요하다. SNP는 인간 게놈의 가장 많은 변이이며, 1.9 kb 당 하나의 SNP 비율로 존재하는 것으로 추측되고 있다(Sachidanandam et al., 2001). SNP는 매우 안정된 유전적 마커이고, 때때로 표현형에 직접적인 영향을 미치며, 자동화된 유전자형규명 시스템에 매우 적합하다(Landegren et al., 1998; Isaksson et al., 2000).
- [0012] 본 명세서에서 용어 “진단”은 특정 질병 또는 질환에 대한 한 객체의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 한 객체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는 지 여부를 판정하는 것(예컨대, 대사 이상 또는 당뇨병의 동정), 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 객체의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링 하는 것)을 포함한다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 SNP를 마커로 하여 이들의 존재가 상술한 방법을 통해 확인되면 크론병의 위험도가 높은 것으로 판단된다.

발명의 효과

- [0013] 본 발명에 따른 염증성 장 질환과 연관된 단일염기다형성 마커를 이용하면 크론병을 진단 또는 예측할 수 있고, 단일염기다형성 마커를 이용하여 얻어진 질병 관련 유전정보를 통해 맞춤의학, 예측의학을 실현할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 태깅된 네 가지 SNP rs72553867, rs10065172, rs4958847 및 rs12654043의 위치를 나타내는 IGRM의 유전적 구조를 나타낸 것이다.
- 도 2는 네 가지 SNP rs72553867, rs10065172, rs4958847 및 rs12654043의 연관 불균형 패턴을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 이하, 본 발명을 하기의 실시 예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시 예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시 예에 의해 한정되는 것은 아니다.

연구 집단

- [0017] 한국인 개체로부터 510명의 염증성 장 질환 환자(크론병 253명, 궤양성 대장염 257명)와 520명의 정상 대조군을 대상으로 연구를 진행하였다. 염증성 장 질환 환자는 연세대학교 세브란스병원의 소화기내과의 환자를 대상으로 하였다. 대장염의 진단은 임상, 영상의학, 내시경 및 조직병리학적 발견에 기초하였다. 미확정성 대장염이나 류마티스 관절염, 루프스, 쇼그렌 증후군, 경피증, 소아당뇨, 천식과 같은 동반성 면역관련 질환 환자는 대상에서 제외되었다. 정상 대조군은 증상이 없거나 염증성 장 질환이나 다른 만성 질환의 이력이 없는 객체를 말하고 연세 심혈관 유전자 센터(Yonsei Cardiovascular Genome Center)에서 모아진 정상인들 중에서 임의로 선택하였다.
- [0018] 개체에 대한 구체적인 인구학 데이터 및 임상 데이터는 설문지와 진료 기록을 통해 얻었다. 크론병 환자들은 Montreal Classification에 따른 진단 당시의 나이, 침범 부위, 질병 양상에 따라 구별하였다. 질병 양상에 대해서는, 오직 임상적으로 5년 이상 추적하여 염증성 질환으로 관찰된 경우에만 염증성 유형에 포함하였다. 궤양성 대장염 환자에 있어서, 표현형은 진단 당시의 나이, 침범 범위, 심각성 정도를 기초로 평가하였다. 또한, 장관외 증상, 면역억제제의 사용 유무, 절제술의 필요성 및 전체 추적 기간과 같은 다른 질병의 특징을 아울러 평가하였다. 본 연구 집단의 인구학적, 임상적 특징들을 표 1에 나타내었다.

표 1

	크론병(n=253)	궤양성 대장염(n=257)	대조군(n=520)
진단당시의 평균 연령	25.9±10.4	37.1±12.4	39.3±15.8
진단당시의 평균 연령(%)			
16세	25(9.9)	7(2.8)	36(6.9)
17-40세	206(81.4)	155(60.3)	257(49.4)
40세	22(8.7)	95(37.0)	227(43.7)
20세	94(37.2)	21(8.2)	96(18.5)
20세	159(62.8)	236(91.8)	424(81.5)
성별(남성/여성)	159/94	130/127	294/226
추적 기간(개월)	81.1±51.0	103.6±61.2	
질병 부위(%)			
회장(L2)±L4	76(30.0)	직장염(E1) 65(25.3)	
결장(L2)+L4	29(11.5)	Left-sided (E2) 88(34.2)	
회결장(L3)+L4	148(58.5)	범결장염(E3) 104(40.5)	

질병 양상(%)			
염증성(B1)±p	116(45.9)		
협착성(B2)±p	45(17.8)		
관통성(B3)±p	92(36.4)		
EIMs(%)			
관절	21(8.3)	41(16.0)	
피부	17(6.7)	24(9.3)	
눈	15(5.9)	37(14.4)	
약물치료의 사용(%)			
스테로이드	169(66.8)	138(53.7)	
면역억제제	131(51.8)	67(26.1)	
인플릭시맙	41(16.2)	2(0.8)	
외과 수술의 개입(%)	94(37.2)	9(3.5)	

[0020] IRGM 유전자에서 단일염기다형성 스크리닝

[0021] *IRGM* 유전자 내의 가능한 주요 단일염기다형성(SNP)을 확인하기 위하여, 12 명의 염증성 장 질환 환자와 12명의 정상 대조군에서 직접염기서열분석법(direct sequencing)으로 모든 엑손, 엑손-인트론 경계부 및 프로모터 지역을 분석하였다. *IRGM*은 2.2kb 길이에 달하고 두 개의 엑손(5q33.1:150226085-150228231(hg19))으로 구성된다. 타겟 시퀀싱 지역을 전체 볼륨 10 µL에 대하여 10ng의 DNA, 0.5 µM의 각 프라이머 세트, 0.25mM의 dNTP, 3mM의 MgCl₂, 1 µL 버퍼 및 0.25U Taq DNA 중합효소(인트론 바이오테크놀로지, 한국)으로 PCR을 수행하여 증폭시켰다. PCR 반응은 94℃에서 5분간 초기 변성시킨 후, 94℃에서 30초간 35회 변성시킨 후, 60-65℃에서 30초 동안 어닐링시키고 72℃에서 30-60초 동안 초기 extension 및 72℃에서 10분 동안 마지막 extension을 수행하였다. PCR 산물은 MultiScreen384-PCR Filter Plate (Millipore, Billerica, MA)를 이용하여 정제하고 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 ABI 3730x1 자동 시퀀서로 분석하였다. 시퀀스를 모아서 SNP를 결정하는 데에 Phred/Phrap/Consed/Polyphred 5.04 소프트웨어(website:<http://droog.mbt.washington.edu/PolyPhred.html>)를 사용하였다. 이와 같은 *IRGM* 유전자의 직접염기서열분석법을 통하여, 프로모터 지역 내에서 25개, 엑손 1(5'UTR)에서 27개, 인트론 1에서 4개, 엑손 2(5'UTR)에서 5개, 엑손2(코딩 영역)에서 3개 및 다운스트림 영역에서 1개를 포함하는 총 65개의 SNP들이 확인되었다. 한국인 개체에서 관측된 *IRGM* 유전자 구조와 다형성 위치는 도 1에 나타내었다.

[0022] 해플로타입 SNP의 선별 및 유전자형 분석

[0023] 태깅된 SNP를 찾기 위해 염증성 장 질환 환자 및 정상 대조군으로부터 수득한 직접염기서열분석법 데이터를 이용하여 해플로타입 분석을 수행하였다. Haploview software v.4.0 (Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA)를 이용하여 연관 비평형(linkage disequilibrium) 블록을 확인하였다. 해플로타입-태깅된 SNP(Haplotype-tagging SNP)은 모든 소수 대립인자 빈도 (MAF)≥5%인 공통된 SNP(MAF≥5%) 가운데서 pairwise r² (≥0.8)에 기초하여 선택하였다. 그 후, 510명의 환자와 520명의 정상 대조군에서 3개의 선택된 태깅된 SNP (엑손 2의 rs72553867, 엑손 2의 rs10065172, 엑손1의 rs12654043)를 유전자형 분석하였다. 이들 세 가지 SNP와 다운스트림 영역의 rs4958847을 분석하였다. 각 개체로부터 혈액을 채취하고 지놈 DNA를 시판되는 키트(Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 추출하였다.

[0024] *IRGM* 다형성의 지노타이핑은 TaqMan fluorogenic 50-nuclease assay (Applied Biosystems, Foster City, CA)을 이용하여 수행하였다. PCR 반응은 전체 볼륨 5 µL에 대하여 지놈 DNA 10 ng, TaqMan Universal PCR master mix 2.5 lL 및 40 assay mix 0.13 lL을 포함한다. 열 사이클 조건은 50℃에서 2분, 95℃에서 10분, 그 후 95℃에서 15초 동안 45회, 60℃에서 1분으로 구성되었다. PCR은 Dual 384-Well GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems)에 의해 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 그 후, TaqMan assay 플레이트를 ABI PRISM 7900 HT Sequence Detection System (Applied Biosystems)으로 옮겨 종말점 형광 발광을 관측하였다. 각 플레이트에서 얻어진 데이터를 automated SDS software v. 2.3 (Applied Biosystems)를 이용하여 분석하였다.

[0025] rs12654043의 지노타입은 ABI PRISM SnaPShot Multiplex kit(Applied Biosystems)를 이용하여 single-base primer extension assay 기법으로 분석하였다. rs72553867, rs10065172 및 rs4958847은 TaqMan 프로빙을 수행하였고, rs12654043은 SNaPShot assay 기법으로 수행하였다. 그 결과는 Gene Mapper software (v. 4.0;Applied

Biosystems)로 분석하였고, TaqMan assay 및 SNaPShot assay를 위한 프라이머는 표 2에 기재되었다.

표 2

SNP 이름	Rs 번호	지노타이핑 방법	프라이머 서열
K94T	rs72553867	TaqMan assay	Forward : CCTCCTATTTCTCTCCCACTTTTCAAA Reverse : CGGTTGAAGTGCATTTCATCA VIC probe : CCTGGCAAAGGGTCT FAM probe : CTGGCACAGGGTCT
L105L	rs10065172	TaqMan assay	Forward : AGGGTCTGCCACCACAAC Reverse : TGATGAAGTCATACCGTTGAACTG VIC probe : CATTTCCATCAGGTAGTTC FAM probe : CATTTCCATCAAGTAGTTC
11902A/G	rs4958847	TaqMan assay	Commercially synthesized by ABI (Applied Biosystems) (assay ID : C_1398968_10)
-1591A/G	rs12654043	SNaPShot assay	Forward : CAGGAAACAGCTATGACCACAGGTATGAGTGGTgt Reverse : TGTAACACGACGCCAGTCTACTCTACCGAATTGGt Genotyping : CCAGCAGTGGTAACCTGCTC

통계 분석

본 발명에 있어서 모든 유전자 변이주는 Pearson's χ^2 -test를 이용하여 정상 대조군에서 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE)로 테스트하였다. SNP와 질병 감수성과의 관계를 결정하기 위하여, 성별, 연령별로 맞추어 로지스틱 회귀분석을 이용하여 환자와 정상 대조군 사이의 대립유전자 빈도와 유전적 분포를 비교하였다. 통계적 유의성은 오즈비(ORs), 95% 신뢰구간(CIs) 및 유의확률(p value) 값으로 계산되었다. 4가지 SNP를 통한 다중 검정을 위해 bonferroni correction이 적용되었고, 0.05/4=0.0125의 조절된 값을 나타내었다. 통계적 검증력은 Quanto v. 1.2.4 (website:http://hydra.usc.edu/gxe)을 이용하여 질병의 감수성과 IGRM 유전자변이주와의 관련성을 측정하여 평가되었다. 유전형-표현형의 연관성의 중요도는 공변량으로 성별, 연령을 포함하여 로지스틱 회귀분석을 CD 및 UC 환자에서 수행하여 평가하였다. 하위표현형에서의 직접적인 비교는 Pearson's χ^2 -test를 이용하여 수행하였다. LD pairwise value, 해플로타입 구조 및 해플로타입 프리퀀시는 Haploview software v. 4.0 (Broad Institute of MIT and Harvard)를 이용하여 결정되었고, 통계 분석은 SAS software v. 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC)를 이용하여 수행하였다.

실시예 1

IGRM 유전자변이주와 IBD 감수성 간의 연관성 분석

510명의 IBD 환자(CD 환자 253명, UC 환자 257명)와 520명의 정상 대조군을 대상으로 세가지 하플로타입 태깅된 SNP와 하나의 risk locus(rs72553867, rs10065172, rs4958847, rs12654043)에 대한 유전자형 분석을 시행하였다. SNP 각각은 정상 대조군에서 HWE로 테스트하였다(모든 p값 > 0.05). 대립유전자 빈도와 유전자형 빈도는 성별, 연령별로 로지스틱 회귀분석을 이용하여 정상 대조군과 CD 환자 간에 차이를 비교하였고, 다중비교를 위해 bonferroni 방법을 이용하였다. 대립유전자 빈도 분석에 있어서, IGRM SNP rs10065172는 CD 감수성에 대해 유의한 연관성을 나타내었고(aOR=1.42; 95% [CI], 1.12-1.80; P=0.004), 이러한 결과는 이러한 다형성이 CD 발생 위험성을 증가시킴을 의미한다. 또한, SNP rs72553867도 CD와 연관되어 있음을 확인하였다(aOR=0.67; 95% CI, 0.49-0.91; P=0.0117)(표 3). 다른 대립유전자 빈도는 CD환자와 정상 대조군 간에 차이가 없었다. IGRM SNP와 CD 간의 연관성에 관한 통계적 검증력은 rs72553867에 대하여 0.76, rs10065172에 대하여 0.88, rs4958847에 대하여 0.16, rs12654043에 대하여 0.16값을 나타내었다. 유전자형 빈도 분석에 있어서도, rs72553867 및 rs10065172는 CD 감수성과 크게 연관되어 있음을 확인하였다(rs72553867: OR=0.55; 95% CI, 0.39-0.80; P=0.002, rs10065172: OR=1.62; 95% CI, 1.13-2.31; P=0.008)(표 4).

또한, UC와의 연관성을 분석한 결과, rs10065172는 대립유전자 빈도(P=0.049)와 유전자형 빈도(P=0.040)에 있어

서 UC와 연관되어 있음을 확인하였고, rs72553867은 유전자형 빈도(P=0.034) 값을 통해 UC와 연관되어 있음을 확인하였다.

표 3

마커	소수 대립유전자	대조군 MAF	크론병			궤양성 대장염		
			MAF	P-value	aOR (95% CI)	MAF	P-value	aOR (95% CI)
rs72553867	A	0.189	0.151	0.012*	0.67 (0.49-0.91)	0.159	0.101	0.79 (0.59-1.05)
rs10065172	T	0.386	0.466	0.004*	1.42 (1.12-1.80)	0.436	0.049	1.24 (1.00-1.54)
rs4958847	G	0.423	0.384	0.370	0.90 (0.71-1.14)	0.405	0.542	0.94 (0.75-1.16)
rs12654043	A	0.422	0.384	0.412	0.90 (0.71-1.15)	0.403	0.528	0.93 (0.75-1.16)

[0032]

표 4

마커	모델	유전형	대조군(n=526)	크론씨병(n=253)			궤양성 대장염(n=257)		
				환자	p value	aOR(95% CI)	환자	p value	aOR(95% CI)
rs72553867	Dominant	AA/CA	181	68	0.002*	0.55 (0.39-0.80)	73	0.034	0.70 (0.50-0.97)
		CC	331	180			181		
	Recessive	AA	12	7	0.421	1.52 (0.55-4.16)	8	0.507	1.36 (0.55-3.39)
		CA/CC	500	241			246		
rs10065172	Dominant	TT/CT	323	177	0.008*	1.62 (1.13-2.31)	179	0.040	1.40 (1.02-1.93)
		CC	194	70			78		
	Recessive	TT	76	53	0.044	1.55 (1.01-2.37)	45	0.295	1.24 (0.83-1.86)
		CT/CC	441	194			212		
rs4958847	Dominant	GG/AG	338	154	0.398	0.86 (0.61-1.22)	175	0.586	1.09 (0.79-1.51)
		AA	171	96			82		
	Recessive	GG	93	38	0.563	0.88 (0.56-1.37)	33	0.067	0.67 (0.44-1.03)
		AG/AA	416	212			224		
rs12654043	Dominant	AA/GA	331	153	0.402	0.86 (0.61-1.22)	175	0.574	1.10(0.79-1.52)
		GG	168	96			82		
	Recessive	AA	90	38	0.656	0.90 (0.57-1.42)	32	0.057	0.65 (0.42-1.01)
		GA/GG	409	211			225		

[0033]

실시예 2

[0034]

IGRM 해플로타입과 IBD 감수성 간의 연관성 분석

[0035]

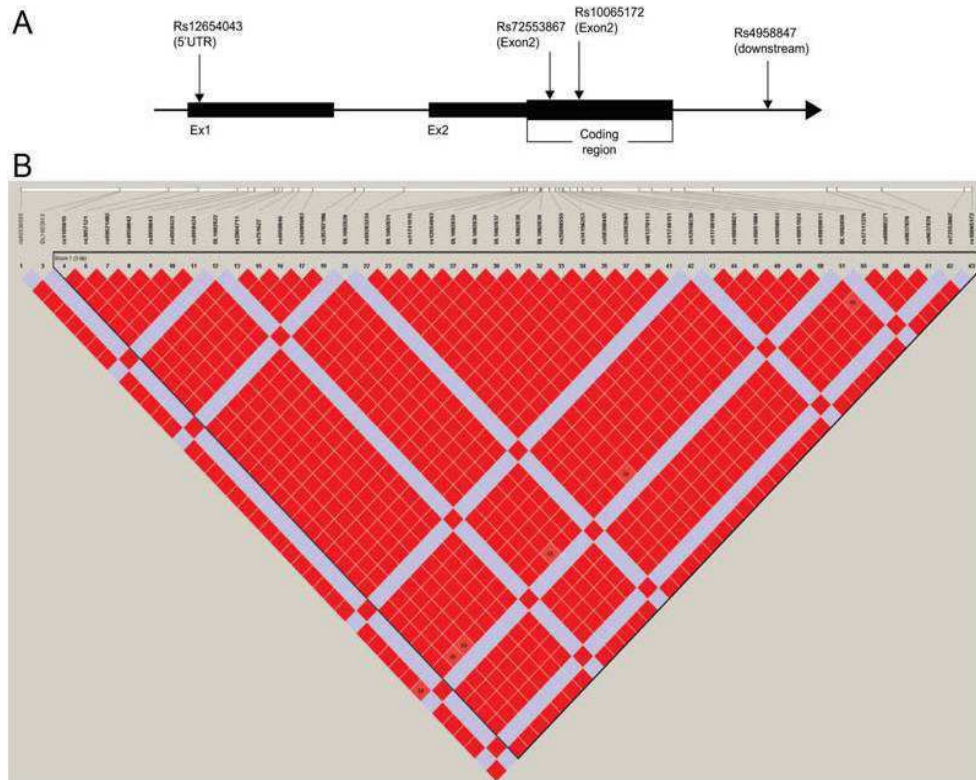
네 가지 SNP에 대한 pairwise 연관 불균형(LD:linkage disequilibrium) 패턴을 도 2에 나타내었다. 네 가지 SNP rs72553867, rs10065172, rs4958847 및 rs12654043는 타이트한 LD 패턴을 나타내었고, 하나의 해플로타입 블록(D'=1)에 위치하는 것을 확인하였다. 16가지의 가능한 해플로타입 가운데 우리는 빈도>0.01을 나타내는 세 가지 해플로타입을 찾아냈다. 하나의 위험 대립유전자(risk allele)와 세 개의 비위험 대립유전자를 갖는 해플로타입 A(G-C-T-A)(rs10065172의 T allele)는 CD 환자에서 가장 빈번히 관측되었고 정상 대조군에서는 두번째로 자주 관측되었다. 로지스틱 회귀분석에 따르면, 해플로타입 A의 빈도는 정상 대조군에 비하여 CD 환자에서 크게 증가한 것을 나타내고 이는 해플로타입 A와 CD 감수성 간의 연관성을 의미한다(46.5% vs. 38.8%; OR=1.37; 95% CI, 1.10-1.71; P= 0.005). 한편 해플로타입 B와 C는 CD와의 큰 연관성이 관측되지 않았고, 세 가지 해플로타입과 UC 감수성 간에는 연관성이 나타나지 않았다.

[0036]

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

도면

도면1



도면2

