



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월04일
(11) 등록번호 10-1804671
(24) 등록일자 2017년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2013.01)
G01N 33/57407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0055193
(22) 출원일자 2016년05월04일
심사청구일자 2016년05월04일
(65) 공개번호 10-2017-0125493
(43) 공개일자 2017년11월15일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020160006673 A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 10 항

(73) 특허권자
가톨릭대학교 산학협력단
서울특별시 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교
성의교정내 (반포동)
(72) 발명자
임창임
경기도 고양시 덕양구 충장로 118-30, 224동 901
호
이정화
서울특별시 동작구 장승배기로4길 9, 102동 102
호(상도더샵 아파트)
(74) 대리인
위병갑

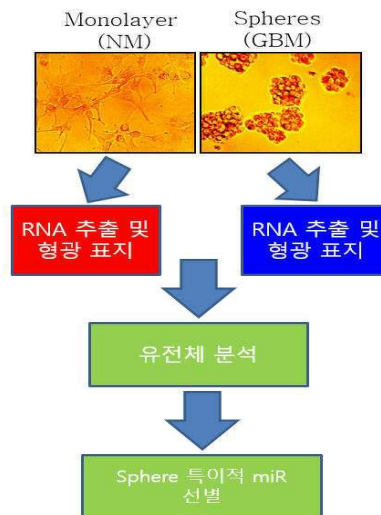
심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 **miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물 및 진단용 마커를 제공하고, 또한, 뇌암 의심 환자로부터 분리된 생물학적 시료로부터 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현 수준을 측정하는 단계 및 상기 miRNA의 발현 수준을 대조구 시료의 해당 miRNA의 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암을 예측 및 진단하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/158 (2013.01)

C12Q 2600/178 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

US20120108655 A1

WO2010102226 A1

J Natl Cancer Inst. 2014 Oct 13;106(11).

CNS Neurol Disord Drug Targets.

2015;14(2):222-38.

Cancers (Basel). 2013 Aug 22;5(3):1103-19

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014R1A1A1006961

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 BIS와 PPAR γ 리간드에 의한 암 줄기세포능 조절 기전 연구

연구과제명 신진연구지원사업

기여율 1/2

주관기관 가톨릭대학교

연구기간 2014.05.01 ~ 2017.04.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012R1A5A2047939

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터 (MRC)

연구과제명 암세포의 stemness 획득연구

기여율 1/2

주관기관 가톨릭대학교

연구기간 2015.09.01 ~ 2016.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 MIR181B1은 서열번호 1이고, 상기 MIR548I2은 서열번호 2이고, 상기 MIR4451는 서열번호 3이며, 상기 MIR4653는 서열번호 4이고, 상기 MIR891A는 서열번호 5인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 뇌암은 신경교종, 신경교모종, 신경교아종, 다형성 교모세포종, 뇌수막종, 뇌하수체선종 및 신경초종으로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물을 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 키트.

청구항 5

뇌암 의심 환자로부터 분리된 생물학적 시료로부터 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 miRNA의 발현 수준을 대조구 시료의 해당 miRNA의 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암을 예측 및 진단하기 위한 정보의 제공 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 MIR181B1은 서열번호 1이고, 상기 MIR548I2은 서열번호 2이고, 상기 MIR4451는 서열번호 3이며, 상기 MIR4653는 서열번호 4이고, 상기 MIR891A는 서열번호 5인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 뇌암은 신경교종, 신경교모종, 신경교아종, 다형성 교모세포종, 뇌수막종, 뇌하수체선종 및 신경초종으로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

상기 측정은 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 또는 실시간 중합효소 연쇄반응(real time-polymerase chain reaction)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 5 항에 있어서,

상기 MIR181B1, MIR548I2 및 MIR4451로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현이 증가하는 경우, 뇌암이 발병한 것으로 판정하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 5 항에 있어서,

상기 MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현이 감소하는 경우, 뇌암이 발병한 것으로 판정하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물에 관한 것으로서, 구체적으로 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암 조직에도 일반 장기처럼 암 조직을 유지하고 재생하는 암 줄기세포(cancer stem cells or tumor initiating cells)가 존재하며, 이것이 암의 최초 시작에 관여할 것으로 추측되고 있을 뿐 아니라, 암 치료 후 줄어든 암세포를 재생하는 데 관여함으로써 암의 재발이나 전이 및 항암치료 내성 유발에 깊은 영향을 미친다고 보고된 바 있다(BB Zhou et al. Nature Reviews Drug Discovery, 8:806-823(2009)). 따라서 암을 근본적으로 진단 및 치료하기 위해서는, 암 조직의 극히 일부만 차지하면서도 암의 발병과 유지, 재발에 핵심 구실을 하는 암 줄기세포에 초점을 맞추어야 하며, 암 줄기세포에 대한 더 많은 이해는 조기 진단을 위한 진단용 마커 개발에도 도움이 될 것이다.

[0003] 뇌종양(뇌암)은 발생하는 부위에 따라 원발성 뇌종양과 전이성 뇌종양으로 구분하며, 악성도에 따라 악성 뇌종양과 양성 뇌종양으로 나눌 수 있으며, 뇌종양을 구성하는 세포에 따라 신경교종, 뇌수막종, 신경초종, 뇌하수체종양 등으로 구분하기도 한다. 그 중에서 흔한 원발성 뇌종양으로는 신경교종이 가장 많다. 특히, 신경교종은 신경원, 신경교세포에서 기원하며, 신경교세포란 신경세포와 신경세포 사이, 신경세포와 혈관 사이에 있으며, 영양이나 산소를 신경세포에 공급하는 역할을 담당하는 세포이다. 신경교종은 전체적으로 악성이 많으며, 그 세포의 형태나 성질별로 자세하게 분류되어 있다.

[0004] 뇌종양(뇌암)의 발생은 방사선이나 전자파에 장시간 노출 후, 염색체 이상, 니트로사민(nitrosamine), 니트로스우레아(nitrosurea) 등 여러 가지 화학 약물과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 뇌종양의 치료는 외과요법, 감마나이프요법, 방사선조사요법, 테마졸로마이드 (temozolomide)와 같은 항암제를 사용하는 화학요법을 사용하고 있다. 일차적으로 수술 또는 수술과 방사선 치료를 주로 하지만, 최근 들어 항암 화학요법(항암제 치료)이 추가되면서 생존율이 향상되었고, 면역요법이 보조적으로 사용되면서 생존율을 향상시키는 데 진전이 있다. 현재의 뇌종양 진단은 방사선 진단과 수술로 얻은 검체에 대한 조직검사에 의존하고 있다. 조직 검사에 의한 진단은 뇌종양을 분류하고 뇌종양 등급을 평가하지만, 치료에 대한 반응성과 예후에 대하여 정확히 예측하지 못하는 한계가 있다. 따라서 이런 문제점을 극복하기 위한 진단체계의 필요성이 절실하다. 또한, 뇌종양 치료방법 개발의 큰 장애 요인은 치료 효과를 예측할 수 있는 실험모형 체계가 없고 종양생물학에 대한 이해가 부족하며, 뇌종양에만 선택적으로 작용할 수 있는 이용 가능한 치료 약제가 부족하다는 것이다. 따라서 향후 뇌종양의 치료 방법 개발의 큰 관건은 정상 뇌에 손상 없이 종양을 치료할 수 있는 효과적인 신기술의 개발이다.

[0005] 마이크로 RNA(miRNAs)는 22 bp 이하의 짧은 뉴클레오타이드로서, 단일가닥의 비-코딩 RNA 분자이다. miRNA는 전사 후 유전자 조절에서 중요한 역할을 하며, 특히, 상보적인 염기쌍 형성(base pairing)을 통해 메신저 RNA(mRNA) 분해 또는 번역 억제(translational repression)를 유도하는 것으로 알려져 있다. 인간 게놈에서는 1000개 이상의 miRNA가 동정되어 있으며(miRBase), 대부분의 miRNA는 하나 이상의 mRNA를 표적한다. 또한, 여러 miRNA는 동일한 mRNA를 표적하며, 이는 상승적 효과를 유도할 수 있다. miRNA는 분화, 증식, 세포자살, 대사 항상성, 종양형성 및 DNA 메틸화와 같은 다양한 세포 과정들에서 중요한 역할을 한다(Li H, et al., Hypertension 2003;42(5):895-900). 따라서 miRNA 발현의 프로파일링은 생리학적, 병리학적 상태의 조사에 대한 중요한 정보

를 제공할 수 있다.

[0006] 따라서, 본 발명자들은 뇌암, 특히 암줄기세포에서 발현이 증가하는 것으로 나타나는 특정 miRNA를 확인하여 암 줄기세포 특성의 뇌암을 진단할 수 있는 진단용 조성물을 제공함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 1. 한국등록특허 제10-1398074호
 (특허문헌 0002) 2. 미국등록특허 제8637241호

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) 1. Mol Neurobiol. 2013 Feb;47(1):131-44
 (비특허문헌 0002) 2. Journal of Oncology Volume 2012

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 키트를 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 뇌암 의심 환자로부터 분리된 생물학적 시료로부터 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 miRNA의 발현 수준을 대조구 시료의 해당 miRNA의 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암을 예측 및 진단하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 MIR181B1은 서열번호 1이고, 상기 MIR548I2은 서열번호 2이고, 상기 MIR4451는 서열번호 3이며, 상기 MIR4653는 서열번호 4이고, 상기 MIR891A는 서열번호 5인 것일 수 있다.

[0014] 본 발명에서의 표현, MIR181B1는 서열번호 1로서 진뱅크번호는 NR_029612이고, MIR548I2은 서열번호 2로서 진뱅크번호는 NR_031688이며, MIR4451는 서열번호 3으로서 진뱅크번호는 NR_039656이며, MIR4653은 서열번호 4로서 진뱅크번호는 NR_039797이고, MIR891A은 서열번호 5로서 진뱅크번호는 NR_030581이다.

[0015] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 뇌암은 신경교종, 신경교모종, 신경교아종, 다형성 교모세포종, 뇌수막종, 뇌하수체선종 및 신경초종으로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[0016] 본 발명의 용어, "뇌암"은 뇌 속에 암세포가 증식된 것을 말하고, 흔히 "뇌종양"과 동일하게 사용된다. "신경교종"은 뇌와 척수의 내부에 있으면 신경조직의 결합, 지지, 영양 등의 작용을 하는 신경교의 종양을 의미한다. 신경교종은 수아세포종, 교아세포종, 성세포종 등으로 분류되고 있다. "다형성신경교아종"은 신경교종에서 가장 악성정도가 높은 종양으로서, 조직학적으로 다형성을 나타내고 있다. "뇌수막종"은 뇌를 둘러싸고 있는 지주막 세포에서 기원하는 종양을 의미한다. "뇌하수체선종"은 뇌 조직 중 호르몬 분비를 담당하는 뇌하수체를 발생하는 모든 양성 종양을 의미한다. "신경초종"은 신경을 둘러싸서 받쳐주는 관상의 구조인 신경초에서 발생하는 종

양을 의미한다.

- [0017] 또한, 본 발명은 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA를 유효성분으로 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 키트 및 본 발명에 따른 상기 miRNA를 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암 진단용 마이크로어레이를 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 뇌암 의심 환자로부터 분리된 생물학적 시료로부터 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 miRNA의 발현 수준을 대조군 시료의 해당 miRNA의 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암을 예측 및 진단하는 방법을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 생물학적 시료는 대뇌피질 조직 또는 세포일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 MIR181B1은 서열번호 1이고, 상기 MIR548I2은 서열번호 2이고, 상기 MIR4451는 서열번호 3이며, 상기 MIR4653는 서열번호 4이고, 상기 MIR891A는 서열번호 5인 것일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 뇌암은 신경교종, 신경교모종, 신경교아종, 다형성 교모세포종, 뇌수막종, 뇌하수체선종 및 신경초종으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 측정은 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction), 실시간 중합효소 연쇄반응(real time-polymerase chain reaction), 웨스턴 블롯, 노던 블롯, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(RIA: radioimmunoassay), 방사 면역 확산법 (radioimmunoassay), 면역조직화학법(immunohistochemistry) 및 면역침전분석법(immunoprecipitation assay)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 MIR181B1, MIR548I2 및 MIR4451로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현이 증가하는 경우, 뇌암이 발병한 것으로 판정하는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 MIR4653 및 MIR891A 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 miRNA의 발현이 감소하는 경우, 뇌암이 발병한 것으로 판정하는 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0027] 본 발명에 따른 MIR181B1, MIR548I2, MIR4451, MIR4653 또는 MIR891A의 miRNA를 포함하는 암줄기세포 특성의 뇌암을 진단할 수 있는 진단용 조성물, 진단용 마커 및 상기에 의한 진단방법을 제공함으로써, 암의 재발이나 전이 및 항암치료 내성 유발에 깊은 영향이 있는 암줄기세포 특성을 가진 뇌암을 조기에 진단하는데 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 대조군과 신경교모 세포종의 sphere (실험군)으로부터 RNA를 추출하고 유전체를 분석하며, sphere에 특이적으로 나타나는 miRNA를 선별하는 실험과정을 나타낸 것이다.
- 도 2는 신경교모 세포종의 sphere에 특이적으로 나타나는 miRNA에 대한 계층적 클러스터 분석을 나타낸 것이다.
- 도 3은 대조군에 비해 신경교모 세포종의 sphere에서의 차이가 나타나는 miRNA에 대한 리스트를 나타낸 것이다.
- 도 4는 대조군에 비해 신경교모 세포종의 sphere에서의 차이가 나타나는 miRNA의 발현양의 증가 또는 감소를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 제한되지 않는다는 것은 이 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

[0031] 실시예 1. 세포배양

- [0032] 본 실험에서 사용된 세포는 인간 신경교모세포종 세포주인 A172이고, 이는ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 구매하였으며, 통상적으로는 10% 열-불활성된 FBS(Fetal Bovine Serum, Hyclone, Logan, UT, USA), 100 U/mL의 페니실린 및 100 mg/mL의 스트렙토마이신을 포함하는 DMEM (Dulbecco's

Modified Eagle Medium) 배지에서 배양되었다.

[0034] **실시예 2. sphere 형성 분석(formation assay)**

[0035] sphere 형성 분석에서는 트립신을 처리한 후 single-cell suspension을 혈청(serum)이 없고, 20 ng/mL의 EGF(epidermal growth factor, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 및 20 ng/mL의 bFGF(basic fibroblast growth factor, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)이 포함된 B27-첨가된 DMEM/F12 (Cellgro, Manassas, VA, USA) 배지를 사용하여 실험을 진행하였다. 세포수는 1×10^5 cells/mL로 하여 초저부착 배양접시(Corning, USA)에서 3일 동안 배양되었다.

[0037] **실시예 3. 마이크로에레이 분석(microarray analysis)**

[0038] sphere 형성 조건에서 배양된 sphere는 3일 후 모아지고, Affymetrix GeneChip human 2.0 ST arrays (Macrogen, Seoul, Korea)를 사용하여 마이크로에레이 분석이 수행되었다(도 1). QC(quality control)를 위해 RNA의 오염도는 OD 260/280 비에 의해 평가되고, Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)로 분석되었다. Affymetrix Whole Transcript Expression array 과정은 제조사의 프로토콜 (GeneChip Whole Transcript PLUS reagent Kit; Macrogen)에 따라 진행되었다. cDNA는 GeneChip WT Amplification kit (Macrogen)을 사용하여 합성되었고, 그 후 sense cDNA는 분절되고, GeneChip WT Terminal labeling kit (Macrogen)를 사용하여 terminal deoxynucleotidyl transferase에 의해 biotin으로 labeling 되었다. 16시간 동안 45° C의 조건에서 대략 5.5 µg의 labeling DNA 가 Affymetrix GeneChip Human 2.0 ST Array 에 혼성되었다. 혼성된 array는 세척되고 GeneChip Fluidics Station 450에서 염색되었으며, GCS3000 Scanner (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)에서 스캔되었다. Signal 값은 Affymetrix GeneChip Command Console 소프트웨어를 사용하여, 초기 데이터는 Affymetrix에서 제공된 소프트웨어의 데이터-추출 프로토콜에 따라 자동적으로 추출되었다. CEL 파일을 불러온 후, 데이터는 Affymetrix Expression Console Software (Affymetrix)에서 사용되는 RMA (robust multi-average) 방법으로 요약되고 정규화되었다. 본 발명자들은 유전자 수준의 RMA 분석 결과를 추출하였고, DEG(differentially expressed gene) 분석을 수행하였다. 대조군(control sample)과 실험군 사이의 비교 분석은 독립적인 t-test 를 사용하여 수행되었고, null hypothesis는 그룹 사이에 존재하지 않았다. false discovery rate은 Benjamini-Hochberg algorithm을 사용하여 p value를 조절함으로써 통제되었다. DEG(differentially expressed gene) 세트에 대하여, 계층적 클러스터 분석은 유사도의 측정으로서 완전연관과 유클리디안 거리를 사용하여 수행되었다(도 2).

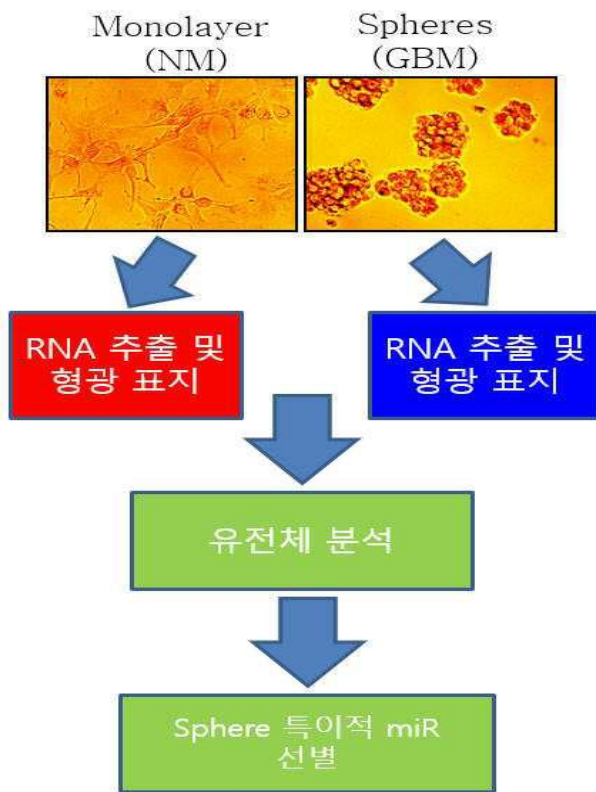
[0039] 모든 통계적 테스트와 DEG(differentially expressed gene)의 시각화는 statistical language v. 3.1.2.(www.r-project.org)을 사용하여 수행되었다.

[0041] **실시예 4. miRNA 발현량의 증가 또는 감소**

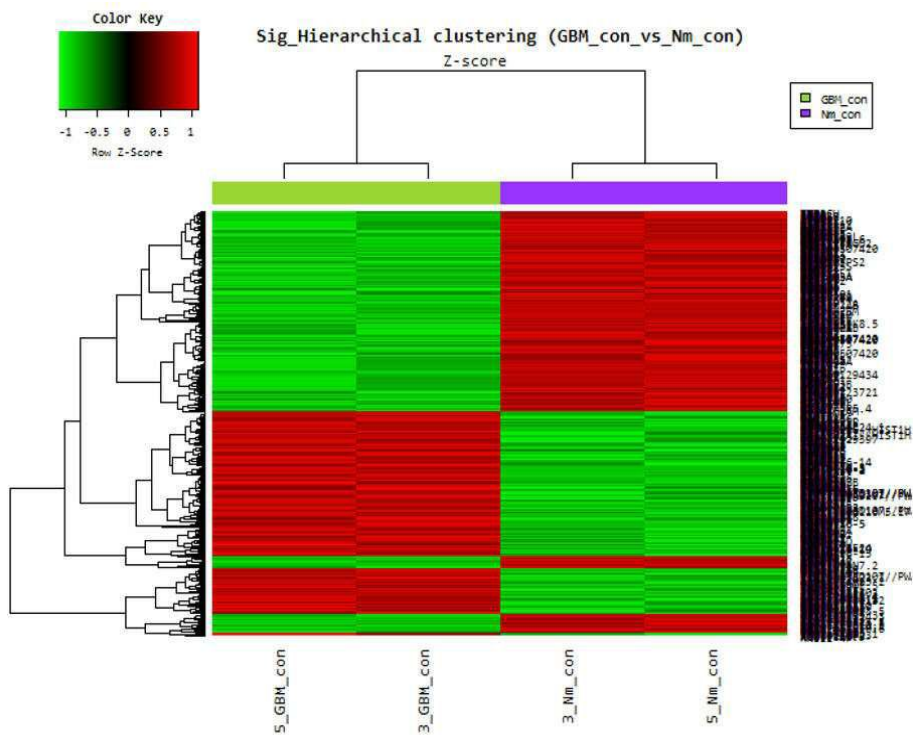
[0042] 인간 신경교모세포종 세포주인 A172를 sphere로 배양한 실험군과 통상적인 방법으로 배양된 대조군 사이의 miRNA의 발현을 비교하면, 도 3에서와 같은 miRNA에서 발현량의 차이가 있었다. 구체적으로 sphere로 배양된 실험군에서는 MIR181B1, MIR548I2 및 MIR4451 이 2배에서 3배로 발현량이 증가됨을 확인할 수 있었고, 반면 MIR4653 및 MIR891A이라는 miRNA는 그 발현량이 감소됨을 확인하였다(도 3 및 도 4). 상기 miRNA는 뇌암의 암줄기세포에서 발현되는 것으로 판단되며, 뇌암을 진단하는데 이용될 수 있다.

도면

도면1



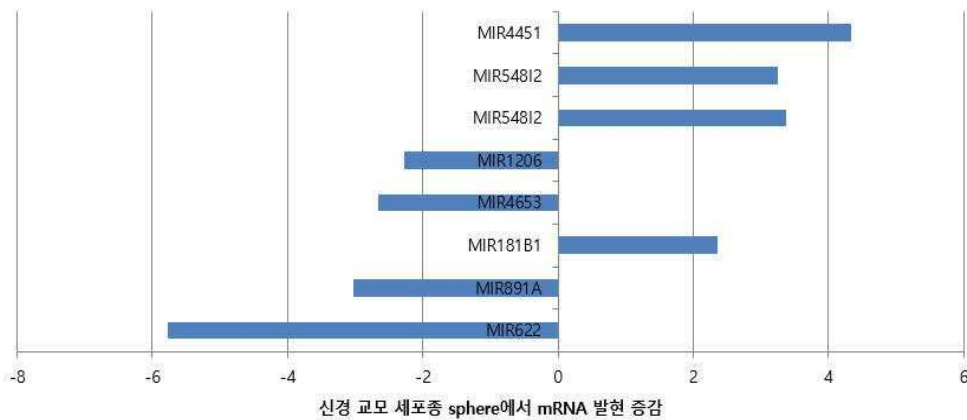
도면2



도면3

Gene Accession	Gene Symbol	GBM/Nm (Fold change)	Gene Description	RNA Description
NR_030581	MIR891A	-3.029441	microRNA 891a	Homo sapiens microRNA 891a (MIR891A), microRNA.
NR_029612	MIR181B1	2.364056	microRNA 181b-1	Homo sapiens microRNA 181b-1 (MIR181B1), microRNA.
NR_039797	MIR4653	-2.65816	microRNA 4653	Homo sapiens microRNA 4653 (MIR4653), microRNA.
NR_031688	MIR548I2	3.362893	microRNA 548i-2	Homo sapiens microRNA 548i-2 (MIR548I2), microRNA.
NR_031688	MIR548I2	3.240315	microRNA 548i-2	Homo sapiens microRNA 548i-2 (MIR548I2), microRNA.
NR_039656	MIR4451	4.335918	microRNA 4451	Homo sapiens microRNA 4451 (MIR4451), microRNA.

도면4



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation of Catholic University
- <120> Composition for diagnosing of brain cancer based on cancer stem cell characteristics comprising miRNA
- <130> PN1604-125
- <160> 5
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 23
- <212> RNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

aacaucauu gcugucggug ggu	23
<210> 2	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 2	
aaaaguaauu gcggauuuug cc	22
<210> 3	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 3	
ugguagagcu gaggaca	17
<210> 4	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 4	
uggaguuaag gguugcuugg aga	23
<210> 5	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 5	
ugcaacgaac cugagccacu ga	22