



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0065648
(43) 공개일자 2023년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/569 (2017.01) G01N 30/72 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/92 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/5695 (2013.01)
G01N 30/7233 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0151438
(22) 출원일자 2021년11월05일
심사청구일자 2021년11월05일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
사회복지법인 삼성생명공익재단
서울특별시 용산구 이태원로55길 48 (한남동)
성균관대학교산학협력단
경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)
(72) 발명자
신성재
서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 의과대학 미생물학교실
박지혜
서울특별시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 미생물학교실
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
파도특허법인유한회사

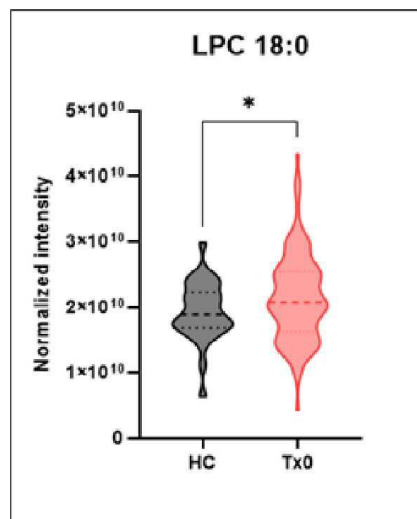
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 마이코박테리움 아비움 복합체 감염질환 진단용 지질대사체 마커

(57) 요약

본 발명은 혈액 내 특정 지질대사체를 측정함으로써, 비결핵 항산균의 감염 여부를 정확히 판정하는 진단용 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 비결핵 항산균(NTM), 특히 객관적이고 신뢰성 높은 진단 표지자가 부족한 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC)에 있어서, 상기 대사체들을 신속 정확하며 신뢰도 높은 측정을 위한 바이오마커로 적용함으로써, 비결핵 항산균 감염 질환의 보다 효율적인 진단에 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

G01N 33/6893 (2013.01)

G01N 33/92 (2013.01)

G01N 2405/00 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

김크은산

서울특별시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 미생물학교실

전병우

서울특별시 강남구 일원로 81

김수영

서울특별시 강남구 일원로 81

이원식

경기도 수원시 장안구 서부로 2066 약학대학 530518

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465033427

과제번호 HI20C0017

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 MAC 폐질환의 치료향상을 위한 항생제 관용 극복기술 검증과 새로운 치료기법의 적용근거 확립

기 여 율 1/2

과제수행기관명 삼성서울병원

연구기간 2021.01.01 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711129358

과제번호 NRF-2020M3A9H5104234

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 바이오 · 의료기술개발

연구과제명 Metabolic Remodeling 에 의한 다제내성균의 생성기전 규명과 대사조절을 통한 새로운 치료 타겟 발굴

기 여 율 1/2

과제수행기관명 성균관대학교(자연과학캠퍼스)

연구기간 2021.03.01 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC), 포스파티딜에탄올아민(Phosphatidylethanolamine; PE), 스펡고마이엘린(Sphingomyeline; SM) 및 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 비결핵 항산균의 감염 질환의 진단용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 리소포스파티딜콜린은 LPC (18:0) 및 LPC (20:5)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 리소포스파티딜콜린인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 리소포스파티딜에탄올아민은 LPE (18:2) 및 LPE (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 리소포스파티딜에탄올아민인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 포스파티딜콜린은 PC 36:5(20:5/16:0), PC 28:0(14:0/14:0), PC 30:0(14:0/16:0), PC 32:2(18:2/14:0), PC 33:2(18:2/15:0), PC 34:2(18:2/16:0), PC 34:3(16:1/18:2), PC 36:4(20:4/16:0), PC 0-36:3(0-18:1/18:2), PC 0-36:5(0-16:1/20:4) 및 PC 0-36:5(0-16:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 포스파티딜에탄올아민은 PE - NME 34:1(18:1/16:0)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 스펡고마이엘린은 SM d34:1(d18:1/16:0), SM d42:1(d18:1/24:0) 및 SM d42:2(d18:1/24:1)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 스펡고마이엘린인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 트리아실글리세롤은 TAG 54:5(18:1/18:1/18:3), TAG 55:7(21:5/18:2/16:0), TAG 58:11(22:6/20:5/16:0), TAG 60:11(22:6/20:4/18:1) 및 TAG 60:12(22:6/22:6/16:0)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 트리아실글리세롤인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 리소포스파티딜콜린, 포스파티딜콜린, 스펅고마이엘린 또는 트리아실글리세롤의 농도가 정상 대조군 대비 증가한 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 예측하는 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 리소포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민의 농도가 정상 대조군 대비 감소한 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 예측하는 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 대사체는 전혈(whole blood), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 내 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 비결핵 항산균은 마이코박테리움 아비움(*M. avium*), 마이코박테리움 암세수스(*M. abscessus*), 마이코박테리움 플라베센스(*M. flavescence*), 마이코박테리움 아프리카눔(*M. africanum*), 마이코박테리움 보비스(*M. bovis*), 마이코박테리움 첼로네(*M. chelonae*), 마이코박테리움 셀라툼(*M. celatum*), 마이코박테리움 포르투이툼(*M. fortuitum*), 마이코박테리움 고르도네(*M. gordonae*), 마이코박테리움 가스트리(*M. gastri*), 마이코박테리움 헤모필룸(*M. haemophilum*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 마이코박테리움 칸사시이(*M. kansasii*), 마이코박테리움 말모엔스(*M. malmoense*), 마이코박테리움 마리눔(*M. marinum*), 마이코박테리움 스줄가이(*M. szulgai*), 마이코박테리움 테레(*M. terrae*), 마이코박테리움 스크로폴라세움(*M. scrofulaceum*), 마이코박테리움 울서란스(*M. ulcerans*), 마이코박테리움 시미애(*M. simiae*) 및 마이코박테리움 제노피(*M. xenopi*)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 비결핵 항산균의 감염 질환은 폐 질환, 림프절염, 피부·연조직·골감염증 또는 파종성 질환인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine), 포스파티딜에탄올아민(Phosphatidylethanolamine), 스펅고마이엘린(Sphingomyeline) 및 트리아실글리세롤(Triacylglycerol)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 단계를 포함하는 비결핵 항산균의 감염 질환을 진단하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 대사체의 농도를 측정하는 단계는 크로마토그래피 또는 질량분석기인 정량 장치를 이용하여 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 마이코박테리움 아비움 복합체 감염질환 진단용 지질대사체 마커에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 마이코박테리움 (Mycobacterium) 종류에는 결핵, 우형결핵(Mycobacterium bovis), 나병(Mycobacterium leprae)과 같이 사람과 동물에 심각한 질병을 일으키는 균 종(species)뿐 아니라, 기회 감염균으로 일컬어지는 균 종, 그리고 자연환경에서 볼 수 있는 수포성 종(saprophytic species) 등 현재까지 약 72 종이 알려져 있으며, 그 중 인체 질환과 관련된 것이 25종에 이르는 것으로 알려져 있다. 이러한 마이코박테리움 속은 일반적으로 사용되는 염색액으로는 용이하게 염색되지 않지만 일단 염색되면 알코올이나 염산 등으로 처리시에도 용이하게 탈색되지 않기 때문에 항산균이라고도 불린다.

[0003] 비결핵 항산균(Nontuberculous mycobacteria; NTM)은 결핵균(Mycobacterium tuberculosis complex) 및 나균(Mycobacterium leprae)을 제외한 항산균을 의미한다. 한편, 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex; MAC)에 속하는 비결핵 항산균주 중 흔히 인간에게서 폐 질환을 일으키는 균주로는 공식적으로 대략 180 종 이상이 규명되었다. MAC는 주로 M. 아비움(M. avium)과 M. 인트라셀룰라(M. intracellulare)를 포함하고, 마이코박테리움 압세스스(Mycobacterium abscessus; MAB)는 주로 M. 압세스스 아종인 압세스스(M. abscessus subspecies abscessus)와 M. 압세스스 아종인 마실리엔스(M. abscessus subspecies massiliense)를 포함한다. 최근 전세계적으로 비결핵 항산균에 기인한 폐 감염 보고가 증가하고 있지만, 건강한 개체군으로부터 비결핵 항산균 폐 감염 질환자를 구별하기 위한 바이오마커나, 질환에 대한 병태 생리의 연구가 부족한 실정이다.

[0005] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 한국특허등록 제10-2276224호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명자들은 객관적이고 신뢰성 높은 진단 마커의 개발이 어려운 비결핵 항산균(Nontuberculous mycobacteria; NTM), 특히 인간에게 매우 흔하게 폐 질환을 일으키는 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex; MAC)에 감염된 환자를 건강한 대상체로부터 구별하기 위한 진단 표지자 발굴을 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 비결핵 항산균 감염환자와 비감염 대상체를 명확히 구분할 수 있는 진단 표지자로서 24종의 지질 대사체를 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0008] 따라서 본 발명의 목적은 비결핵 항산균 감염 질환의 진단용 조성물 및 이를 이용한 진단방법을 제공하는데 있다.

[0009] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC), 포스파티딜에탄올

아민(Phosphatidylethanolamine; PE), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM) 및 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 비결핵 항산균의 감염 질환의 진단용 조성물을 제공한다.

- [0011] 본 발명자들은 객관적이고 신뢰성 높은 진단 마커의 개발이 어려운 비결핵 항산균(Nontuberculous mycobacteria; NTM), 특히 인간에게 매우 흔하게 폐 질환을 마일시키는 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex; MAC)에 감염된 환자를 건강한 대상체로부터 구별하기 위한 진단 표지자 발굴을 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 비결핵 항산균 감염환자와 비감염 대상체를 명확히 구분할 수 있는 진단 표지자로서 24종의 지질 대사체를 발굴하였다.
- [0012] 본 명세서에서 용어 “비결핵 항산균”은 결핵균이 아닌 항산균을 의미하며 구체적으로는 결핵 및 나병을 유발하지 않는 모든 마이코박테리아를 포함하는 의미이다. 항산균은 일반적인 세균들과 달리 염색과정에서 산(acid)을 첨가해도 용해되지 않고 견딜 수 있는 능력을 가지는 균주를 의미한다. 이런 항산균들 중 대표적인 것이 바로 결핵균이며, 결핵균이 이외의 항산균을 비결핵항산균(Nontuberculous mycobacteria; NTM)이라고 하고, 거의 매년 새로운 비결핵항산균이 발견되고 있다.
- [0013] 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, 비결핵 항산균 감염), 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 객체의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링하는 것)을 포함한다. 구체적으로는 본 발명의 취지상 본 명세서의 용어 진단은 한 객체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것을 의미한다.
- [0014] 본 명세서에서 용어 “진단용 조성물”은 대상체의 비결핵 항산균의 감염질환의 발병 여부를 판단하거나 발병 가능성을 예측하기 위해 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine), 포스파티딜에탄올아민(Phosphatidylethanolamine), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline) 및 트리아실글리세롤(Triacylglycerol)의 대사체 농도 측정수단을 포함하는 통합적인 혼합물(mixture) 또는 장비(device)를 의미하며, 이에 “진단용 키트”로 표현될 수도 있다. 본 발명의 진단용 조성물은 본 발명에서 발굴된 대사체를 측정하기 위한 수단이 포함되므로, 용어 “진단용 조성물”은 대사체의 “정량 장치”로 표현될 수도 있다.
- [0015] 본 명세서에서 용어 “대사체(metabolite)”는 대사물질 또는 대사산물이라고도 불리우며, 물질 대사의 중간 생성물 또는 생성물이다. 이러한 대사체는 연료, 구조, 신호전달, 효소에 대한 촉진 및 저해 효과, 그 자신의 촉매 활성(일반적으로 효소에 대한 보조 인자로서), 방어, 다른 생물체와의 상호작용(예: 색소, 방향 화합물, 페로몬)을 포함하는 다양한 기능을 가지고 있다. 1차 대사체는 정상적인 생장, 발생 및 생식에 직접적으로 관여한다. 2차 대사체는 이러한 과정들에 직접적으로 관여하지 않지만, 대개 중요한 생태학적 기능을 가지고 있다.
- [0016] 본 발명에 따르면, 상기 대사체는 생체 기원의 시료, 즉 생물학적 시료로부터 수득한 대사 물질을 말하는 것으로, 상기 생물학적 시료는 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것이다.
- [0017] 본 발명에 따르면, 상기 대사체는 혈액, 구체적으로는 혈청 기원의 액상 시료로부터 수득한 대사물질일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 리소포스파티딜콜린은 LPC (18:0) 및 LPC (20:5)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 리소포스파티딜콜린이다.
- [0019] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 리소포스파티딜에탄올아민은 LPE (18:2) 및 LPE (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 리소포스파티딜에탄올아민이다.
- [0020] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 포스파티딜콜린은 PC 36:5(20:5/16:0), PC 28:0(14:0/14:0), PC 30:0(14:0/16:0), PC 32:2(18:2/14:0), PC 33:2(18:2/15:0), PC 34:2(18:2/16:0), PC 34:3(16:1/18:2), PC 36:4(20:4/16:0), PC 0-36:3(0-18:1/18:2), PC 0-36:5(0-16:1/20:4) 및 PC 0-36:5(0-16:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린이다.
- [0021] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 포스파티딜에탄올아민은 PE - NME 34:1(18:1/16:0)이다.
- [0022] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 스핑고마이엘린은 SM d34:1(d18:1/16:0), SM d42:1(d18:1/24:0) 및

SM d42:2(d18:1/24:1)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 스펅고마이엘린이다.

- [0023] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 트리아실글리세롤은 TAG 54:5(18:1/18:1/18:3), TAG 55:7(21:5/18:2/16:0), TAG 58:11(22:6/20:5/16:0), TAG 60:11(22:6/20:4/18:1) 및 TAG 60:12(22:6/22:6/16:0)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 트리아실글리세롤이다.
- [0024] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 리소포스파티딜콜린, 포스파티딜콜린, 스펅고마이엘린 또는 트리아실글리세롤의 농도가 정상 대조군 대비 증가한 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 예측한다.
- [0025] 본 발명에 따르면, 상기 "대조군"이란 비결핵 항산균에 의해 감염되지 않은 정상 개체를 의미한다.
- [0026] 본 발명의 구성 중 "진단용 조성물"을 언급하면서 사용되는 용어 "농도의 증가"는 마이코박테리움에 감염되지 않은 정상인에 비해 감염환자 혈청 내 대세체 농도가 유의하게 높은 경우를 의미하며, 구체적으로는 상기 정상인과 대조군과 비교하여 약 10% 이상 증가, 약 20% 이상 증가, 약 30% 이상 증가, 약 40% 이상 증가 또는 약 50% 이상 증가를 의미하고, 보다 구체적으로는 약 40% 이상 증가한 경우를 의미하며, 이를 벗어나는 범위를 제외하는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 리소포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민의 농도가 정상 대조군 대비 감소한 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 예측한다.
- [0028] 본 발명의 구성 중 "진단용 조성물"을 언급하면서 사용되는 용어 "농도의 감소"는 마이코박테리움에 감염되지 않은 정상인에 비해 감염환자 혈청 내 대세체 농도가 유의하게 낮은 경우를 의미하며, 구체적으로는 상기 정상인과 대조군과 비교하여 약 10% 이상 감소, 약 20% 이상 감소 또는 약 30% 이상 감소를 의미하고, 보다 구체적으로는 약 40% 이상 감소한 경우를 의미하며, 이를 벗어나는 범위를 제외하는 것은 아니다.
- [0029] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 대사체는 전혈(whole blood), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 내 존재한다. 구체적으로는 혈청일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0030] 보다 구체적으로는 상기 대사체를 검출하기 위해 전혈, 혈장 또는 혈청을 전처리할 수 있다. 예를 들어, 여과, 증류, 추출, 분리, 농축, 방해 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 대사체는 대사 및 대사 과정에 의해 생산된 물질 또는 생물학적 효소 및 분자에 의한 화학적 대사작용으로 발생한 물질 등을 포함할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 비결핵 항산균은 마이코박테리움 아비움(*M. avium*), 마이코박테리움 압세수스(*M. abscessus*), 마이코박테리움 플라베센스(*M. flavescence*), 마이코박테리움 아프리카눔(*M. africanum*), 마이코박테리움 보비스(*M. bovis*), 마이코박테리움 첼로네(*M. chelonae*), 마이코박테리움 셀라툼(*M. celatum*), 마이코박테리움 포르투이툼(*M. fortuitum*), 마이코박테리움 고르도네(*M. gordonae*), 마이코박테리움 가스트리(*M. gastri*), 마이코박테리움 헤모필룸(*M. haemophilum*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 마이코박테리움 칸사시이(*M. kansasii*), 마이코박테리움 말모엔스(*M. malmoense*), 마이코박테리움 마리눔(*M. marinum*), 마이코박테리움 스줄가이(*M. szulgai*), 마이코박테리움 테레(*M. terrae*), 마이코박테리움 스크로폴라세움(*M. scrofulaceum*), 마이코박테리움 울서란스(*M. ulcerans*), 마이코박테리움 시미에(*M. simiae*) 및 마이코박테리움 제노피(*M. xenopi*)로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0032] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 비결핵 항산균의 감염 질환은 폐 질환, 림프결핵, 피부·연조직·골 감염증 또는 파종성 질환인 것이다.
- [0033] 본 발명에 따르면, 상기 비결핵 항산균 감염 질환은 비결핵 항산균의 감염에 의해 나타나는 모든 임상적 증상을 포함한다.
- [0034] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine), 리소포스파티딜에탄

올아민(Lysophosphatidylethanolamine), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine), 포스파티딜에탄올아민(Phosphatidylethanolamine), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline) 및 트리아실글리세롤(Triacylglycerol)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 단계를 포함하는 비결핵 항산균의 감염 질환을 진단하기 위한 정보방법을 제공한다.

[0035] 본 발명에서 진단하고자 하는 비결핵 항산균 및 진단 표지자인 대사체에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재 생략한다.

[0036] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 대사체의 농도를 측정하는 단계는 크로마토그래피 또는 질량분석기인 정량 장치를 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] 본 발명에서 이용되는 크로마토그래피는 고성능 액체 크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography, HPLC), 액체-고체 크로마토그래피(Liquid-Solid Chromatography, LSC), 종이크로마토그래피(Paper Chromatography, PC), 박층 크로마토그래피(Thin-Layer Chromatography, TLC), 기체-고체 크로마토그래피(Gas-Solid Chromatography, GSC), 액체-액체 크로마토그래피(Liquid-Liquid Chromatography, LLC), 포말 크로마토그래피(Foam Chromatography, FC), 유화 크로마토그래피(Emulsion Chromatography, EC), 기체-액체 크로마토그래피(Gas-Liquid Chromatography, GLC), 이온 크로마토그래피(Ion Chromatography, IC), 겔 여과 크로마토그래피(Gel Filtration Chromatography, GFC) 또는 겔 투과 크로마토그래피(Gel Permeation Chromatography, GPC)를 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당업계에서 통상적으로 사용되는 모든 정량용 크로마토그래피를 사용할 수 있다.

[0038] 본 발명에서 상기 질량분석기는 특별한 제한없이 종래 공지된 질량 분석기를 이용할 수 있지만, 구체적으로 예를 들면, 푸리에 변환 질량분석기(FTMS, Fourier transform mass spectrometer), 말디토프 질량분석기(MALDI-TOF MS), Q-TOF MS 또는 LTQ-Orbitrap MS일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0039] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0040] (a) 본 발명은 혈액 내 특정 지질대사체를 측정함으로써, 비결핵 항산균의 감염 여부를 정확히 판정하는 진단용 조성물을 제공한다.

[0041] (b) 본 발명은 비결핵 항산균(NTM), 특히 객관적이고 신뢰도 높은 진단 표지자가 부족한 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC)에 있어서, 상기 대사체들을 신속 정확하게 신뢰도 높은 측정을 위한 바이오마커로 적용함으로써, 비결핵 항산균 감염 질환의 보다 효율적인 진단에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 18:0)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1b는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 20:5)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1c는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:5(20:5/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1d는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM d34:1(d18:1/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1e는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM d42:1(d18:1/24:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1f는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와

건강한 사람의 혈청 시료에서 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM d42:2(d18:1/24:1))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1g는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 54:5(18:1/18:1/18:3))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1h는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 55:7(21:5/18:2/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1i는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 58:11(22:6/20:5/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1j는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 60:11(22:6/20:4/18:1))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1k는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 60:12(22:6/22:6/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 18:2)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2b는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 20:4)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2c는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 28:0(14:0/14:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2d는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 30:0(14:0/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2e는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2f는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 33:2(18:2/15:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2g는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 34:2(18:2/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2h는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 34:3(16:1/18:2))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2i는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:4(20:4/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2j는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0 - 36:3(0 - 18:1/18:2))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2k는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0 - 36:5(0 - 16:1/20:4))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2l은 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0 - 38:5(0 - 18:1/20:4))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2m은 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 혈청 시료에서 포스파티딜에탄올아민(Phosphatidylethanolamine; PE - NME 34:1(18:1/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 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 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0045] 실시예

[0047] [실험예 1] MAC 감염 환자와 건강한 사람의 시료 수집

[0048] 2012년 1월부터 2016년 8월까지 기간 동안 대략 6년간 서울 삼성병원에서 수집한 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex) (avium : 80명, intracellulare : 65명, 총 145명) 감염 환자의 항생제 치료 전의 혈청 샘플 145개와 건강한 사람의 혈청 30개를 준비하였다.

[0050] [실험예 2] 시료에 대한 전처리

[0052] 먼저, 상기 실험예 1에서 얻어진 혈청 시료 (50 μ l)에 300 μ l 클로로포름, 150 μ l 메탄올 (chloroform-methanol, 2:1, v/v, 4 $^{\circ}$ C)을 첨가하고 30초 동안 섞어 주었다. 여기에 150 μ l 물을 첨가하고 30 초 동안 섞은 뒤 ICE에 넣어 10 분간 방치하여 추출하였다. 이후, 원심분리기기를 이용하여 10 분간 13,000 rpm, 4 $^{\circ}$ C에서 원심분리한 뒤 하층액(200 μ l) 분리해내어 Speed vacuum (full vacuum, no temp, 1-2hours)을 이용하여 건조하여 이하의 대사체 분석 전까지 -20 $^{\circ}$ C에서 보관하였다. 질량 분석기 분석을 위해 건조된 시료를 200 μ l 아이소프로판올:아세토니트릴:물(Isopropanol :Acetonitrile:Water)(2:1:1, v/v)에 재용해 후, 존재할 가능성이 있는 불순물 제거를 위하여 필터 튜브(Filter tube)(Costar 8169)를 이용하여 여과한 후 분석을 진행하였다. 기계 품질 관리(Machinery Quality Control; MQC)로, MS/MS 기기상태를 체크하기 위하여 혈청 샘플과 같은 전 처리 방법으로 건강한 사람의 혈청을 기계 품질 관리(MQC)의 샘플로 사용하여 배치 당 6회 반복 분석하였다. 시료 품질 관리(Sample Quality Control; SQC)를 위하여 각 배치 안에서 시료 간의 차이를 비교하기 위해 시료 당 10 μ l씩 모아 시료 품질 관리를 제작하여 배치 당 6회 반복 분석하였다.

[0054] [실험예 3] UHPLC-MS(Q-Exactive Orbitrap Plus)를 통한 대사체 분석

[0056] 혈청에서 처리한 분석 시료 내의 지질대사체를 분석하기 위하여 크로마토그래피-탠덤 질량분석기(UHPLC-MS)를 이용하여 분석을 진행하였다. 사용된 장비는 Thermo Scientific의 Ultimate 3000RS pump UHPLC와 Q-Exactive Orbitrap Plus MS를 이용하였다. 친수성 상호 작용을 위한 크로마토그래피 조건으로는 Acquity UPLC BEH

C18(2.1 x 100 mm, 1.7 μ m, Waters) 컬럼을 이용하여 35 °C에서 기울기 용리를 이용하여 지질대사체들을 분리하였다. 첫 번째 이동상으로는 (A) 10mM Ammonium formate in 50% ACN + 0.1% Formic acid (v/v) 및 (B) 2mM Ammonium formate in ACN/IPA/Water 10:88:2 + 0.02% Formic acid (v/v)을 이용하였으며, 다음 이동상의 기울기 용리는 총 분석 시간을 28분으로 하여 아래 표 1과 동일하게 수행하였다. 전기분무법(Electrospray Ionization, ESI)은 양(positive), 음(negative) 2가지 모드의 이온화방식으로 수행하였으며, Full scan 매스 범위(Mass range)는 250-1200 m/z로 70,000 해상도(Resolution)를 사용하였으며, 자동 이득 제어(Automatic gain control, AGC) target은 1×10^6 이온으로 최대 주입 시간(Injection time, IT)는 100ms로 분석하였다. 충돌 에너지(Collision energy, CE)는 20, 30, 40이며 이온화 소스 (Source ionization spray voltage)는 3.0kV, Capillary temperature는 370° C였다. 분석을 통해 얻어진 결과는 Thermo Scientific의 분석소프트웨어 (Compound Discoverer)를 통하여 로우 데이터(raw data)를 계산하여 유의성(p-value<0.05)이 높은 지질대사체를 산출하였다.

표 1

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)	유속(mL/min)
0	65	35	0.30
4	40	60	0.30
12	15	85	0.30
21	0	100	0.30
24	0	100	0.30
28	65	35	0.30

[실험예 4] 비결핵항산균 감염자의 혈청 시료 내 대사체 분석 결과

항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 대사체 농도를 비교하기 위해 다음의 통계 검정 2가지 방법으로 Metaboanalyst(data 통계사이트)와 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 그룹간 유의성 있는 (p-value<0.05) 지질대사체를 산출하였고, 그 결과를 이용하여 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람을 구분 할 수 있는 질병 관련 대사체 총 24 종(p-value<0.05)을 각각의 p-value와 건강한 사람 대비 발현 수준의 배수 변화(Fold change) 값을 토대로 선정하여 그 결과를 하기 표 2 및 도 1a 내지 2m에 나타내었다. 단, 도 1a 내지 2m에서, HC는 건강한 사람 30명의 혈청 샘플에서 각 대사체의 발현 수준을 나타낸 것이고, Tx0는 항생제 치료 시작전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 환자 145명의 혈청 샘플에서 각 대사체의 발현 수준을 나타낸 것이다. 또한, 유의성 unpaired t-test에서 *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001를 의미한다.

표 2

치료전 MAC환자 시료 대비 건강한 사람 시료에서 증가된 지질대사체		
대사체 종류(Compounds)	유의성 (p-value)	Fold Change
LPC 18:0	0.038	1.10
LPC 20:5	<0.001	1.63
PC 36:5(20:5/16:0)	<0.001	1.44
SM d34:1(d18:1/16:0)	0.003	1.16
SM d42:1(d18:1/24:0)	0.004	1.20
SM d42:2(d18:1/24:1)	<0.001	1.29
TAG 54:5(18:1/18:1/18:3)	0.025	1.31
TAG 55:7(21:5/18:2/16:0)	<0.001	1.96
TAG 58:11(22:6/20:5/16:0)	<0.001	2.43
TAG 60:11(22:6/20:4/18:1)	<0.001	1.96
TAG 60:12(22:6/22:6/16:0)	0.002	1.96
치료전 MAC환자 시료 대비 건강한 사람 시료에서 감소된 지질대사체		
LPE 18:2	0.011	0.76
LPE 20:4	<0.001	0.72

PC 28:0(14:0/14:0)	0.003	0.54
PC 30:0(14:0/16:0)	0.019	0.79
PC 32:2(18:2/14:0)	<0.001	0.65
PC 33:2(18:2/15:0)	0.048	0.87
PC 34:2(18:2/16:0)	0.032	0.92
PC 34:3(16:1/18:2)	0.049	0.84
PC 36:4(20:4/16:0)	<0.001	0.77
PE-NME 34:1(18:1/16:0)	0.002	0.87
PC 0-36:3(0-18:1/18:2)	<0.001	0.78
PC 0-36:5(0-16:1/20:4)	<0.001	0.69
PC 0-38:5(0-18:1/20:4)	<0.001	0.79

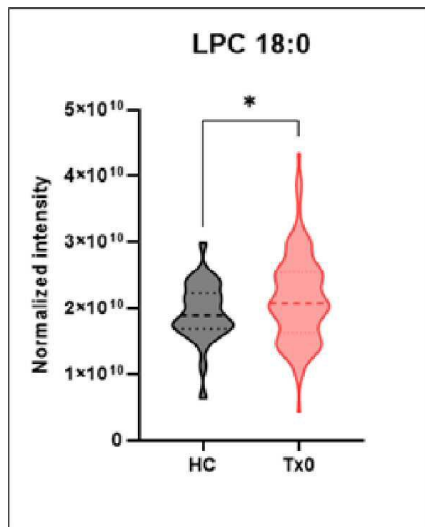
[0064] 상기 표 2 및 도 1a 내지 2m에서 보는 바와 같이, 혈액 대사체 중 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 18:0), 리소포스파티딜콜린(LPC 20:5), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:5(20:5/16:0)), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM d34:1(d18:1/16:0)), 스핑고마이엘린(SM d42:1(d18:1/24:0)), 스핑고마이엘린(SM d42:2(d18:1/24:1)), 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 54:5(18:1/18:1/18:3)), 트리아실글리세롤(TAG 55:7(21:5/18:2/16:0)), 트리아실글리세롤(TAG 58:11(22:6/20:5/16:0)), 트리아실글리세롤(TAG 60:11(22:6/20:4/18:1)) 및 트리아실글리세롤(TAG 60:12(22:6/22:6/16:0))은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 증가하였고, 그 외에 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 18:2), 리소포스파티딜에탄올아민(LPE 20:4), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 28:0(14:0/14:0)), 포스파티딜콜린(PC 30:0(14:0/16:0)), 포스파티딜콜린(PC 32:2(18:2/14:0)), 포스파티딜콜린(PC 33:2(18:2/15:0)), 포스파티딜콜린(PC 34:2(18:2/16:0)), 포스파티딜콜린(PC 34:3(16:1/18:2)), 포스파티딜콜린(PC 36:4(20:4/16:0)), 포스파티딜콜린(PC 0-36:3(0-18:1/18:2)), 포스파티딜콜린(PC 0-36:5(0-16:1/20:4)), 포스파티딜콜린(PC 0-36:5(0-16:1/20:4)) 및 포스파티딜에탄올아민(PE-NME 34:1(18:1/16:0))은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0066] 이를 통하여 지질대사체로, 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 18:0), 리소포스파티딜콜린(LPC 20:5), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:5(20:5/16:0)), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM d34:1(d18:1/16:0)), 스핑고마이엘린(SM d42:1(d18:1/24:0)), 스핑고마이엘린(SM d42:2(d18:1/24:1)), 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 54:5(18:1/18:1/18:3)), 트리아실글리세롤(TAG 55:7(21:5/18:2/16:0)), 트리아실글리세롤(TAG 58:11(22:6/20:5/16:0)), 트리아실글리세롤(TAG 60:11(22:6/20:4/18:1)), 트리아실글리세롤(TAG 60:12(22:6/22:6/16:0)), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 18:2), 리소포스파티딜에탄올아민(LPE 20:4), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 28:0(14:0/14:0)), 포스파티딜콜린(PC 30:0(14:0/16:0)), 포스파티딜콜린(PC 32:2(18:2/14:0)), 포스파티딜콜린(PC 33:2(18:2/15:0)), 포스파티딜콜린(PC 34:2(18:2/16:0)), 포스파티딜콜린(PC 34:3(16:1/18:2)), 포스파티딜콜린(PC 36:4(20:4/16:0)), 포스파티딜콜린(PC 0-36:3(0-18:1/18:2)), 포스파티딜콜린(PC 0-36:5(0-16:1/20:4)), 포스파티딜콜린(PC 0-36:5(0-16:1/20:4)) 및 포스파티딜에탄올아민(PE-NME 34:1(18:1/16:0))을 비결핵 항산균에 의한 감염 또는 감염 질환을 진단하기 위한 바이오마커로 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

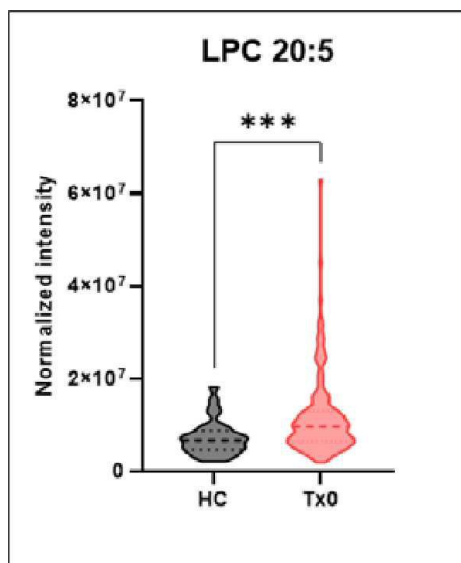
[0068] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

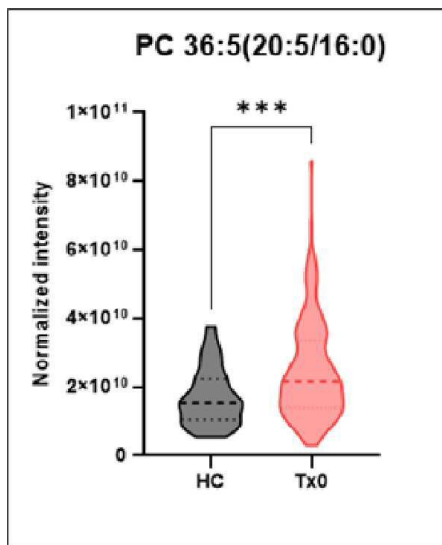
도면1a



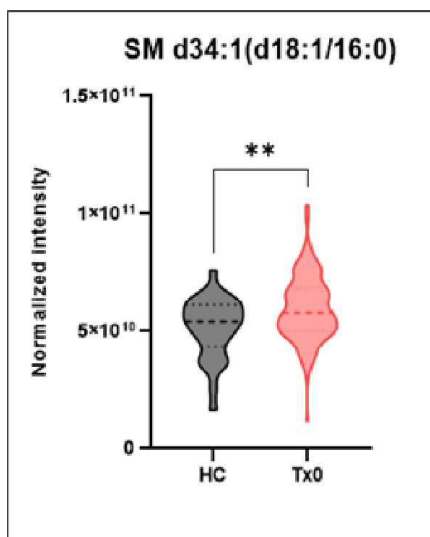
도면1b



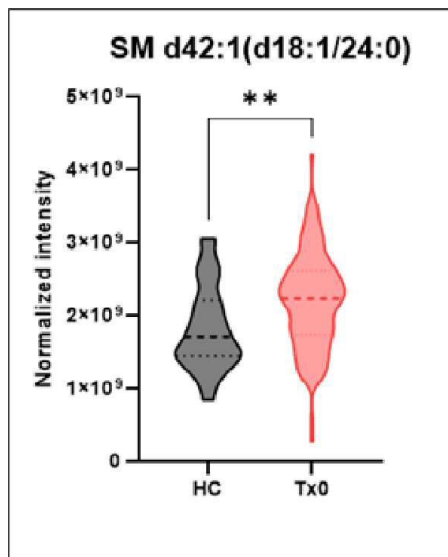
도면1c



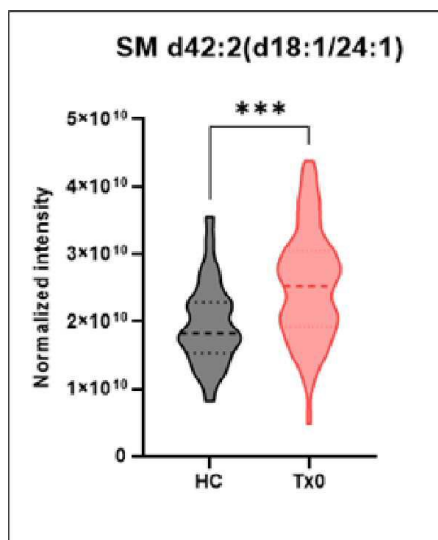
도면1d



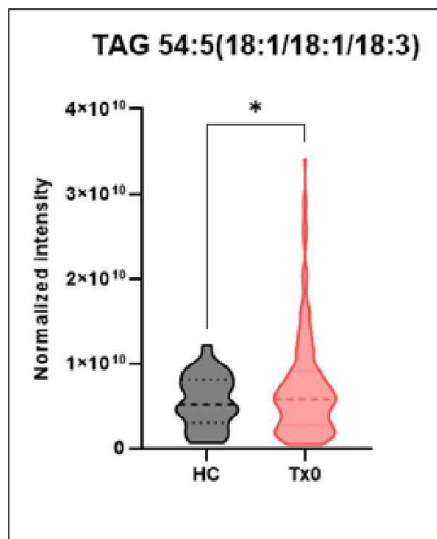
도면1e



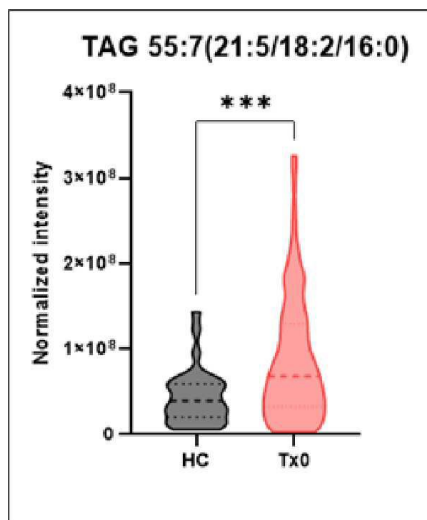
도면1f



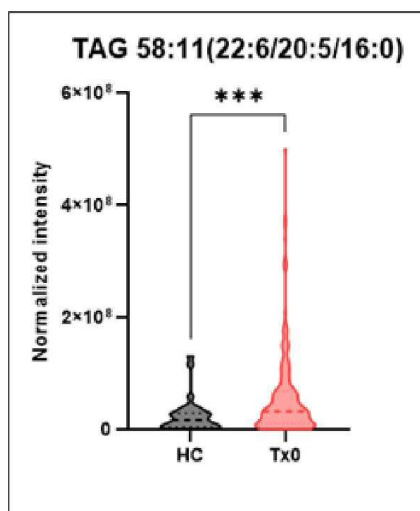
도면1g



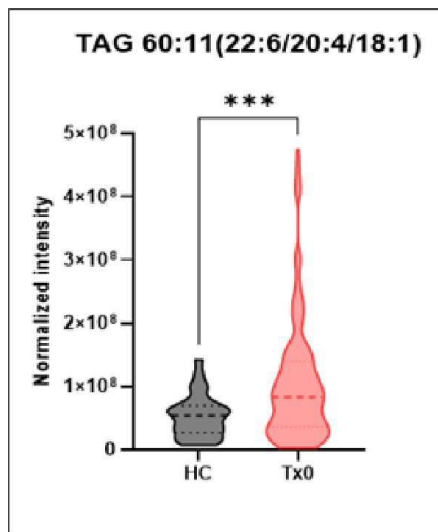
도면1h



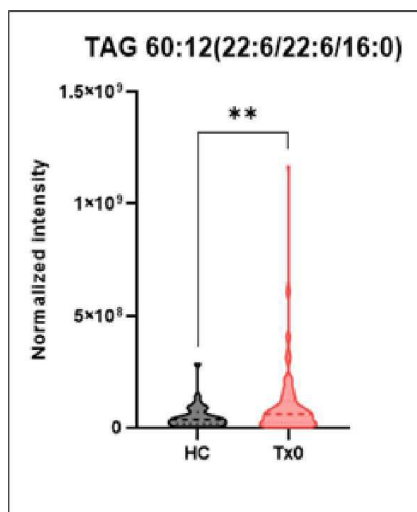
도면1i



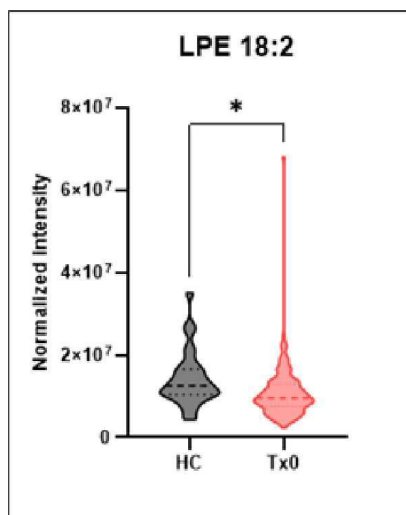
도면1j



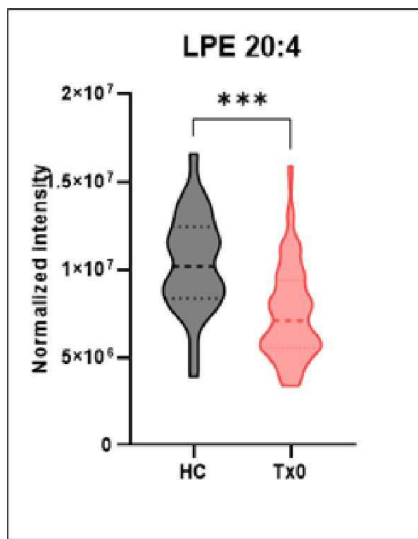
도면1k



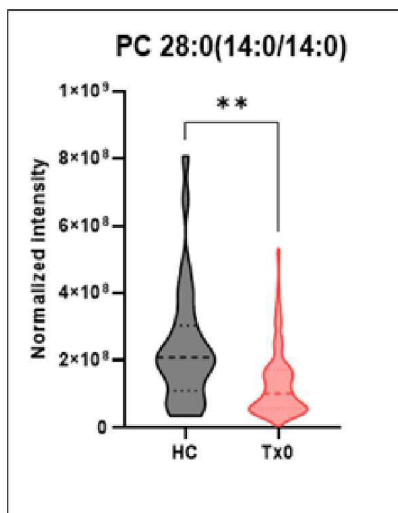
도면2a



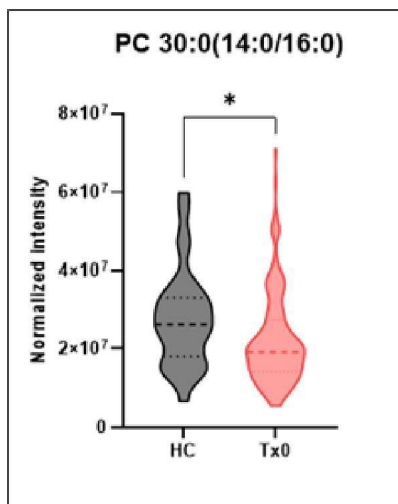
도면2b



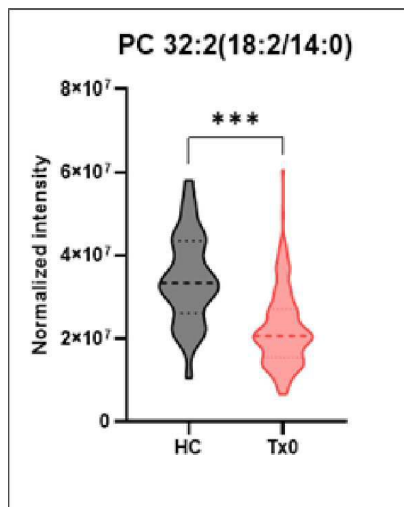
도면2c



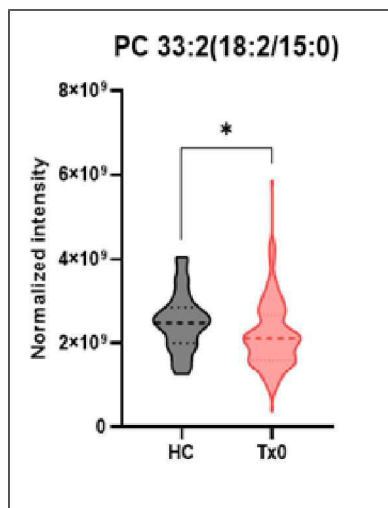
도면2d



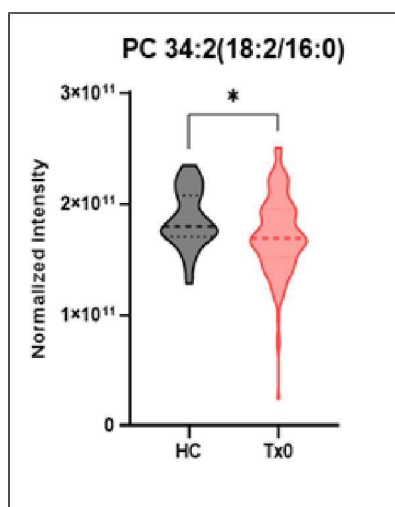
도면2e



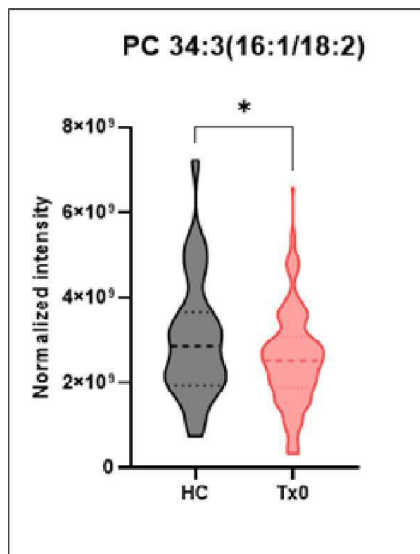
도면2f



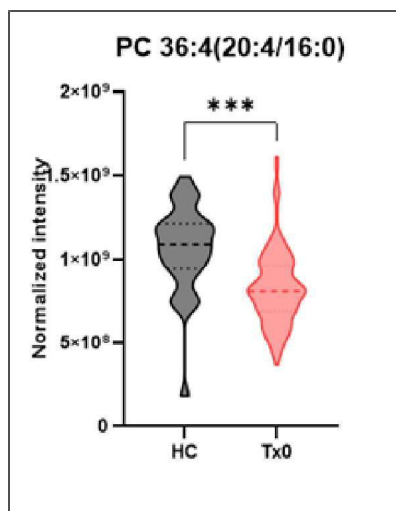
도면2g



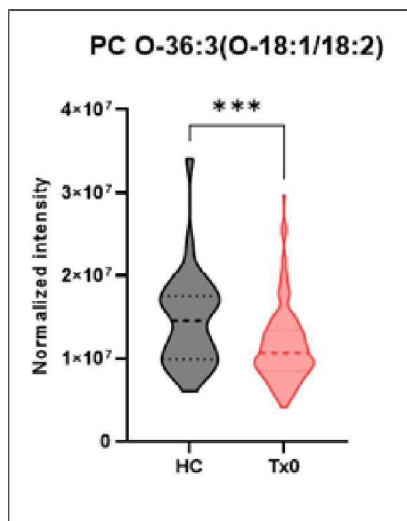
도면2h



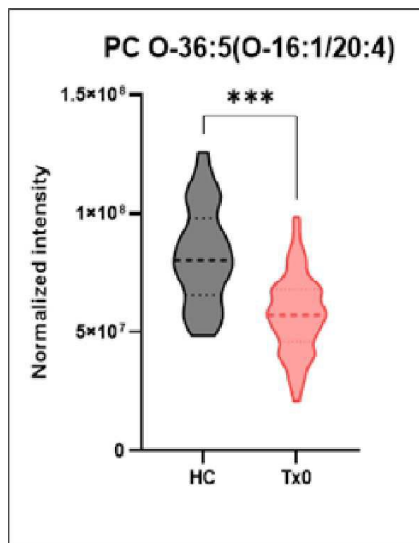
도면2i



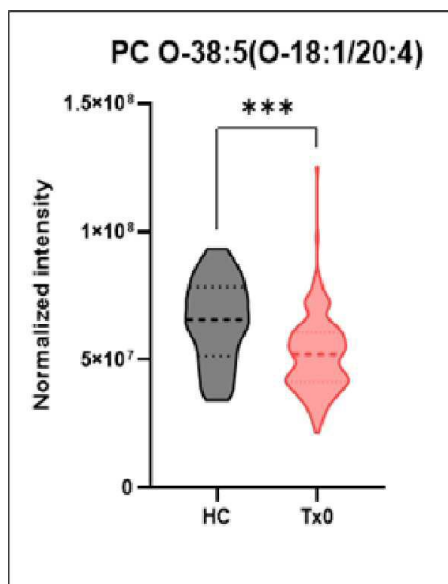
도면2j



도면2k



도면2l



도면2m

