



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0140383  
(43) 공개일자 2024년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/68 (2006.01) G01N 30/72 (2006.01)  
G01N 30/88 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
G01N 33/6848 (2013.01)  
G01N 30/72 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2023-0034696  
(22) 출원일자 2023년03월16일  
심사청구일자 2023년03월16일

(71) 출원인  
연세대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)  
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

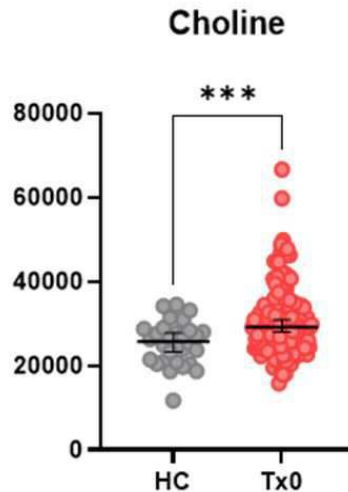
전체 청구항 수 : 총 22 항

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

### (57) 요약

본 발명은 혈액 내 특정 대사체를 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 2030/8813 (2013.01)

G01N 2800/26 (2013.01)

(72) 발명자

**김크은산**

서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 의과  
대학 미생물학교실

**이원식**

경기도 수원시 장안구 서부로 2066 약학대학  
530518

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711153851

과제번호 NRF-2020M3A9H5104234

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 바이오 · 의료기술개발

연구과제명 Metabolic Remodeling에 의한 다제내성균의 생성기전 규명과 대사조절을 통한 새로

운 치료타겟 발굴

기 여 율 1/2

과제수행기관명 성균관대학교 산학협력단

연구기간 2020.09.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 0000000000

과제번호 RS-2023-00208115

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구 (중견후속(1-2))

연구과제명 제1형 인터페론 매개 숙주 대사 변화에 따른 결핵의 병인적응 기전규명

기 여 율 1/2

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2023.03.01 ~ 2027.02.28

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는, 비결핵 항산균 감염 질환의 진단용 조성물로서,

상기 지질대사체는 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM), 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이고,

상기 아미노산은 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), N,N-디메틸글리신(N,N-Dimehtylglycine), 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트(Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상, 또는 이의 유도체인 것인, 조성물.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 리소포스파티딜콜린은 LPC (20:5)인 것인, 조성물.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 스핑고마이엘린은 SM d34:1(d18:1/16:0), SM d42:1(d18:1/24:0), 및 SM d42:2(d18:1/24:1)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 스핑고마이엘린인 것인, 조성물.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 트리아실글리세롤은 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 62:13(22:6/22:6/18:1)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 트리아실글리세롤인 것인, 조성물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 아실카르니틴은 AC (16:0), AC (16:0:0), AC (16:1), AC (17:0), AC (18:0), AC (18:1), AC (18:2), AC (20:0), 및 AC (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아실카르니틴인 것인, 조성물.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 리소포스파티딜에탄올아민은 LPE (18:2) 및 LPE (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 리소포

스파티딜에탄올아민인 것인, 조성물.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 포스파티딜콜린은 PC 28:0(14:0/14:0), PC 30:0(14:0/16:0), PC 32:2(18:2/14:0), PC 34:3(16:1/18:2), PC 36:4(20:4/16:0), PC 36:5(20:5/16:0), PC 0-36:3(0-18:1/18:2), PC 0-36:5(0-16:1/20:4), 및 PC 0-38:5(0-18:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것인, 조성물.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 리소포스파티딜콜린, 스펡고마이엘린 또는 트리아실글리세롤의 농도가 정상 대조군 대비 높은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서,

아실카르니틴, 리소포스파티딜에탄올아민, 또는 포스파티딜콜린의 농도가 정상 대조군 대비 낮은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물.

#### 청구항 10

제 1항에 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), 세 비액(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 존재하는 것인, 조성물.

#### 청구항 11

제 1항에 있어서,

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 스크로풀라세움(*M. scrofulaceum*), 마이코박테리움 울서란스(*M. ulcerans*), 마이코박테리움 시미애(*M. simiae*) 및 마이코박테리움 제노피(*M. xenopi*)로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

#### 청구항 12

제 1항에 있어서,

상기 비결핵 항산균의 감염 질환은 폐, 림프절, 피부, 연골, 또는 골에서의 비결핵 항산균 감염인 것인, 조성물.

#### 청구항 13

제 1항에 있어서,

상기 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), 또는 N,N-디메틸글리신(N,N-Dimethylglycine)의 농도가 정상 대조군 대비 높은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물.

#### 청구항 14

제 1항에 있어서,

상기 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트 (Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)의 농도가 정상 대조군 대비 낮은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물.

#### 청구항 15

제 1항에 있어서,

상기 지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)은 타우린, 락테이트, 말레이트, 아실카르니틴, 리소포스파티딜에탄올아민(LPE), 아실카르니틴(AC), 및 포스파티딜콜린(PC)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 조성물.

#### 청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 아실카르니틴(AC)는 AC (18:0), AC (18:1), AC (18:2), 및 AC (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아실카르니틴인 것인, 조성물.

#### 청구항 17

제 15항에 있어서,

상기 포스파티딜콜린(PC)는 PC 32:2(18:2/14:0) 및 PC 0-36:5(0-16:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것인, 조성물.

#### 청구항 18

지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 단계를 포함하는 비결핵 항산균 감염의 진단을 위한 정보 제공 방법으로서,

상기 지질대사체는 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM), 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이고,

상기 아미노산은 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), N,N-디메틸글리신(N,N-Dimehtylglycine), 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트 (Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상, 또는 이의 유도체인 것인, 방법.

#### 청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 대사체의 농도를 측정하는 단계는 크로마토그래피 또는 질량분석기인 정량 장치를 이용하여 수행되는 것인, 방법.

#### 청구항 20

제 18항에 있어서,

상기 지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)은 타우린, 락테이트, 말레이트, 아실카르니틴, 리소포스파티딜에탄올아민(LPE), 아실카르니틴(AC), 및 포스파티딜콜린(PC)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 방법.

#### 청구항 21

제 20항에 있어서,

상기 아실카르니틴(AC)는 AC (18:0), AC (18:1), AC (18:2), 및 AC (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아실카르니틴인 것인, 방법.

#### 청구항 22

제 20항에 있어서,

상기 포스파티딜콜린(PC)는 PC 32:2(18:2/14:0) 및 PC 0-36:5(0-16:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것인, 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

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

### 배경 기술

[0003] 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 탈색

되지 않기 때문에 항산균이라고도 불린다.

[0004] 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 압세수스(*Mycobacterium abscessus*; MAB)는 주로 *M. 압세수스* 아종인 압세수스(*M. abscessus subspecies abscessus*)와 *M. 압세수스* 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] 따라서 본 발명은 연구가 미비한, 비결핵 항산균 감염질환을 예측할 수 있는 대사체 바이오마커 발굴을 위하여 연구 노력하였다. 본 발명은 비결핵 항산균 감염질환을 높은 신뢰도로 진단할 수 있는 대사체 진단 표지자를 발굴함으로써, 비결핵 감염질환 환자의 효과적인 치료에 크게 이용될 것으로 기대된다.

## 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 41종의 대사체를 발견하였으며, 그 중 9종의 대사체를 병합 사용함으로써, 보다 높은 신뢰도로 비결핵 항산균 감염을 명확히 구분 가능한 바이오마커를 발굴함으로써, 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

[0011] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0012] 명세서에서 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0013] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0014] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 체제를 유효성분으로 포함하는, 비결핵 항산균 감염 질환의 진단용 조성물로서,

- [0015] 상기 지질대사체는 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM), 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이고,
- [0016] 상기 아미노산은 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), N,N-디메틸글리신(N,N-Dimehtylglycine), 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트(Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상, 또는 이의 유도체인 것인, 조성물을 제공한다.
- [0017] 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 41종의 대사체를 발견하였으며, 그 중 9종의 대사체를 병합 사용함으로써, 보다 높은 신뢰도로 비결핵 항산균 감염을 명확히 구분 가능한 바이오마커를 발굴하였다.
- [0018] 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.
- [0019] 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.
- [0020] 본 명세서에서 용어 “진단용 조성물”은 대상체의 비결핵 항산균의 감염질환의 발병 여부를 판단하거나 발병 가능성을 예측하기 위해 지질대사체(lipid metabolites), 아미노산(amino acid) 또는 아미노산 유도체의 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.
- [0021] 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.
- [0022] 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.
- [0023] 본 발명에 따르면, 상기 대사체는 혈액, 구체적으로는 혈청 기원의 액상 시료로부터 수득한 대사물질일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 리소포스파티딜콜린은 LPC (20:5)인 것인, 조성물이다.
- [0025] 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)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 스핑고마이엘린인 것인, 조성물이다.
- [0026] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 트리아실글리세롤은 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 62:13(22:6/22:6/18:1)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 트리아실글리세롤인 것인, 조성물이다.
- [0027] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 아실카르니틴은 AC (16:0), AC (16:0;0), AC (16:1), AC (17:0),



AC (18:0), AC (18:1), AC (18:2), AC (20:0), 및 AC (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아실 카르니틴인 것인, 조성물이다.

[0028] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 리소포스파티딜에탄올아민은 LPE (18:2) 및 LPE (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 리소포스파티딜에탄올아민인 것인, 조성물이다.

[0029] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 포스파티딜콜린은 PC 28:0(14:0/14:0), PC 30:0(14:0/16:0), PC 32:2(18:2/14:0), PC 34:3(16:1/18:2), PC 36:4(20:4/16:0), PC 36:5(20:5/16:0), PC 0-36:3(0-18:1/18:2), PC 0-36:5(0-16:1/20:4), 및 PC 0-38:5(0-18:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것인, 조성물이다.

[0030] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 리소포스파티딜콜린, 스핑고마이엘린 또는 트리아실글리세롤의 농도가 정상 대조군 대비 높은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물이다.

[0031] 본 발명에 따르면, 상기 "대조군"이란 비결핵 항산균에 의해 감염되지 않은 정상 개체를 의미한다.

[0032] 본 발명의 구성 중 "진단용 조성물"을 언급하면서 사용되는 용어 "농도의 높음"은 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.

[0033] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 아실카르니틴, 리소포스파티딜에탄올아민, 또는 포스파티딜콜린의 농도가 정상 대조군 대비 낮은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물이다.

[0034] 본 발명의 구성 중 "진단용 조성물"을 언급하면서 사용되는 용어 "농도의 낮음"은 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.

[0035] 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 존재하는 것인, 조성물이다. 구체적으로는 혈청일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0036] 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.

[0037] 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 스크로풀라세움(*M. scrofulaceum*), 마이코박테리움 울서란스(*M. ulcerans*), 마이코박테리움 시미아(*M. simiae*) 및 마이코박테리움 제노피(*M. xenopi*)로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 상기 비결핵 항산균의 감염 질환은 폐, 림프절, 피부, 연골, 또는

콜에서의 비결핵 항산균 감염인 것인, 조성물이다.

- [0039] 본 발명에 따르면, 상기 비결핵 항산균 감염 질환은 비결핵 항산균의 감염에 의해 나타나는 모든 임상적 증상을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 상기 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), 또는 N,N-디메틸글리신(N,N-Dimehtylglycine)의 농도가 정상 대조군 대비 높은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물이다.
- [0041] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트(Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)의 농도가 정상 대조군 대비 낮은 경우, 비결핵 항산균에 의해 감염된 것으로 진단하는 것인, 조성물이다.
- [0042] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)은 타우린, 락테이트, 말레이트, 아실카르니틴, 리소포스파티딜에탄올아민(LPE), 아실카르니틴(AC), 및 포스파티딜콜린(PC)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 조성물이다.
- [0043] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 아실카르니틴(AC)는 AC (18:0), AC (18:1), AC (18:2), 및 AC (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아실카르니틴인 것인, 조성물이다.
- [0044] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 포스파티딜콜린(PC)는 PC 32:2(18:2/14:0) 및 PC 0-36:5(0-16:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것인, 조성물이다.
- [0045] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 대사체를 측정하는 단계를 포함하는 비결핵 항산균 감염의 진단을 위한 정보 제공 방법으로서, 상기 지질대사체는 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC), 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM), 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이고,
- [0046] 상기 아미노산은 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), N,N-디메틸글리신(N,N-Dimehtylglycine), 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트(Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상, 또는 이의 유도체인 것인, 방법을 제공한다.
- [0047] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 대사체의 농도를 측정하는 단계는 크로마토그래피 또는 질량분석기인 정량 장치를 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0048] 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.
- [0049] 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.
- [0050] 본 발명에 따르면, 아미노산(amino acid) 및 아미노산 유도체는 극성 대사체를 의미한다.
- [0051] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 지질대사체(lipid metabolites), 및 아미노산(amino acid)은 타우린, 락테이트, 말레이트, 아실카르니틴, 리소포스파티딜에탄올아민(LPE), 아실카르니틴(AC), 및 포스파티딜콜린(PC)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 방법이다.

[0052] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 아실카르니틴(AC)는 AC (18:0), AC (18:1), AC (18:2), 및 AC (20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아실카르니틴인 것인, 방법이다.

[0053] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 포스파티딜콜린(PC)는 PC 32:2(18:2/14:0) 및 PC 0-36:5(0-16:1/20:4)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 포스파티딜콜린인 것인, 방법이다.

### 발명의 효과

[0055] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0056] (a) 본 발명은 혈액 내 특정 대사체를 측정함으로써, 비결핵 항산균의 감염 여부를 정확히 판정하는 진단용 조성물을 제공한다.

[0057] (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

[0059] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 극성대사체 콜린(Choline)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1b는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 극성대사체 아르기닌(Arginine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 1c는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 극성대사체 N,N-디메틸글리신(N,N-Dimethylglycine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 타우린(Taurine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2b는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 락테이트(Lactate)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2c는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 말레이트(malate)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2d는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 오르니틴(Ornithine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2e는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 하이포잔틴(Hypoxanthine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2f는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 호모세린(Homoserine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2g는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대

비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 세린(Serine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2h는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 트레오닌(Threonine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2i는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 글루타메이트 (Glutamate)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 2j는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 극성대사체 메티오닌(Methionine)의 발현 수준을 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

도 3a는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 20:5)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3b는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 스핑고마이엘린(Sphingomyeline; SM d34:1(d18:1/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3c는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 스핑고마이엘린(SM d42:1(d18:1/24:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3d는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 스핑고마이엘린(SM d42:2(d18:1/24:1))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3e는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 트리아실글리세롤(Triacylglycerol; TAG 55:7(21:5/18:2/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3f는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 트리아실글리세롤(TAG 58:11(22:6/20:5/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3g는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 트리아실글리세롤(TAG 60:11(22:6/20:4/18:1))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 3h는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 증가된 지질대사체 트리아실글리세롤(TAG 62:13(22:6/22:6/18:1))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4a는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:0)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4b는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:0;0)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4c는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:1)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4d는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 17:0)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4e는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:0)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4f는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:1)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4g는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:2)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4h는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:0)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4i는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:4)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4j는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 18:2)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4k는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 20:4)의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4l는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 28:0(14:0/14:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4m는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 30:0(14:0/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4n는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4o는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 34:3(16:1/18:2))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4p는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:4(20:4/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4q는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:5(20:5/16:0))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4r는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:3(0-



18:1/18:2))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4s는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:5(0-16:1/20:4))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 4t는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 대비 건강한 사람의 혈청 시료에서 감소된 지질대사체 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-38:5(0-18:1/20:4))의 발현 수준을 비교한 그래프이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 감염 질환을 잘 구별할 수 있는 AUC curve(0.8>이상) 극성대사체 타우린(taurine), 락테이트(lactate), 및 말레이트(malate) 3종의 AUC curve 결과값을 병합하여 산출된 값을 나타낸다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 감염 질환을 잘 구별할 수 있는 AUC curve(0.8>이상) 지질대사체 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:1), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:2), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:4), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0)), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:5(0-16:1/20:4)) 6종의 AUC curve 결과값을 병합하여 산출된 값을 나타낸다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에서 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 감염 질환을 잘 구별할 수 있는 0.8이상 AUC curve를 갖는 극성대사체 타우린(taurine), 락테이트(lactate), 및 말레이트(malate) 3종과 0.8이상 AUC curve를 갖는 지질대사체 아실카르니틴(AC 18:0), 아실카르니틴(AC 18:1), 아실카르니틴(AC 18:2), 아실카르니틴(AC 20:4), 포스파티딜콜린(PC 32:2(18:2/14:0)), 및 포스파티딜콜린(PC 0-36:5(0-16:1/20:4)) 6종의 AUC curve 결과값을 병합하여 산출된 값을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 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.

### [0062] 실시예

#### [0063] [실험예 1] MAC 감염 환자와 건강한 사람의 시료 수집

[0064] 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.

#### [0066] [실험예 2] 혈청 내 대사체 분석 실험 전 시료에 대한 전처리

[0067] ① 극성, 및 지질 대사체분석을 위한 시료 전처리 과정으로 혈청 샘플 (50  $\mu$ l)에 300  $\mu$ l 클로로포름, 150  $\mu$ l 메탄올 (chloroform-methanol, 2:1, v/v, 4  $^{\circ}$ C)을 첨가하고 30초 동안 섞어 주었다. 추가적으로 150  $\mu$ l H<sub>2</sub>O를 첨가하여 30 초 동안 섞은 후, 얼음 위에서 10분간 추출하였다. 이후, 원심분리기를 이용하여 10분간 13,000 rpm, 4  $^{\circ}$ C에서 원심 분리한 뒤 상층액(250  $\mu$ l)과 하층액(250  $\mu$ l)을 분리하여 새로운 Ep-tube에 보관한다

[0068] ② 극성대사체는 상층액 250  $\mu$ l를 Speed vacuum (Full vacuum mode, no temp, 5 hours)을 이용하여 건조한 후 250  $\mu$ l의 75% ACN (Acetonitrile-H<sub>2</sub>O, 3:1, v/v)에 재용해하고, 존재 가능성이 있는 불순물을 제거하기 위하여 filter tuber(Costar 8169)를 이용하여 여과한 후 HPLC-QQQ-MS기기를 통해 극성대사체 분석을 진행하였다.

[0069] ③ 지질대사체는 하층액 250  $\mu$ l를 액체질소 농축기(low temperature -195 $^{\circ}$ C, 30mins)를 이용하여 건조한 후 250  $\mu$ l의 IPA/ACN/H<sub>2</sub>O (Isopropanol-Acetonitrile-H<sub>2</sub>O, 2:1:1, v/v)에 재용해하고, 존재 가능성이 있는 불순물을 제거하기 위하여 filter tuber(Costar 8169)를 이용하여 여과한 후 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 기기를 통해 지질대사체 분석을 진행하였다.

[0070] ④ 기계 품질 관리(Machinery Quality Control, MQC)로 MS/MS 기기 상태를 체크하기 위하여 구입한 Human 혈청 샘플을 위의 혈청 샘플과 같은 전 처리방법으로 기계 품질 관리(MQC)의 샘플로 사용하였으며, 배치 당 6회 반복 분석하였다. 시료 품질 관리(Sample Quality Control; SQC)를 위하여 각 배치 안에서 시료 간의 차이를 비교하기 위해 샘플 당 10 µl씩 모아 시료 품질 관리(SQC)를 제작하여 배치 당 6회 반복 분석하였다.

[0072] [실험예 3] HPLC-Triple Quad-MS를 통한 분석 방법

[0073] 환자의 혈청으로부터 추출한 분석 시료내의 극성대사체를 분석하기 위해 크로마토그래피-탠덤 질량분석기(HPLC-QQQ-MS)를 이용하여 분석을 진행하였다. 사용된 장비는 Agilent 1200 HPLC와 Sciex API4000 triple quadrupole MS를 사용하였다. 친수성 상호작용을 위한 크로마토그래피 조건으로는 Luna PFPP(2.0 x 150 mm, 3 µm, Phenomenex) 컬럼을 이용하여 20℃에서 용매에 따른 2가지 방법으로 기울기 용리를 이용하여 극성 대사체들을 분리하였다. 첫 번째 이동상으로는 (A) H<sub>2</sub>O (v/v) 및 (B) Acetonitrile (v/v)를 이용하였고, 두 번째 이동상으로는 (A) H<sub>2</sub>O (v/v, 0.1% formic acid) 및 (B) Acetonitrile (v/v) 이용하였으며, 각각 조건의 기울기 용리는 총 분석 시간을 15분으로 하여 아래 표 1과 동일하게 수행하였다. 분무기 가스(Ion-Source Gas 1/2)단위는 50/50 arbitrary unit이었으며, 가스커튼(Curtain Gas)의 단위는 25 arbitrary unit이었다. 소스 온도(Source temperature)는 500℃였으며, 이온스프레이 부유 전압(Ion-spray Floating Voltage)는 5.5kV(negative -4.5kV)이었으며, 매스 범위(Mass range)는 50 내지 1000 m/z였다. 시료 주입은 HTC\_PAL system/CTC analytics auto-sampler를 이용하여 3 µl씩 주입하였으며, 예약 다중 반응 감지법; Scheduled Multiple Reaction Monitoring, sMRM은 아래 표 2, 내지 5와 같이 수행하였다. 표 2는 Water method(+)가 있는 21종대사체이며, 표 3은 Water method (-)가 포함되지 않은 12종의 대사체이고, 표 4는 Formic acid method(+)가 포함된 32종의 대사체를 의미하며, 표 5는 Formic acid method(-)가 포함되지 않은 24종의 대사체를 의미한다. 하기 표의 m/z는 mass to charge ratio를 의미하고, RT는 Retention time을 의미하며, CE는 Collision energy를 의미한다. 또한, (+)는 positive ion mode를 (-)는 negative ion mode를 의미하고, sMRM 분석을 통해 얻어진 결과는 Sciex의 Quantitative Analysis Software를 통하여 raw data를 계산하였고, MQC data 평균값을 이용하여 상대 표준편차(RSD<20)이하의 대사체를 산출하였다.

표 1

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)	유속(mL/min)
0	100	0	0.35
8	73	27	0.35
9	15	85	0.35
10	100	0	0.35
15	100	0	0.35

표 2

대사체 종류(Compounds)	m/z	Product ion	RT	CE
타이로신(L-Tyrosine)	182	77	2.8	41
시스타티오닌(L-Cystathionine)	223	134	0.9	11
베타인(Betaine)	118	58	1.32	39
티아민(Thymine)	127	110	5.43	21
오르니틴(Ornithine)	133	70	0.95	25
구아닌(Guanine)	152	110	2.2	27
히스티딘(Histidine)	156	110	1.32	12
아세틸오르니틴(N-Acetylornithine)	175	115	1.14	14
글루코사민(Glucosamine)	180	162	1.4	10
우라실(Uracil)	113	70	1.85	23
디옥시우리딘(Deoxyuridine)	229	113	6.21	11
씨티딘(Cytidine)	244	112	2.44	12
디옥시아데노신(Deoxyadenosine)	252	136	8.5	20
디옥시이노신(Deoxyinosine)	253	137	6.58	12
아데노신(Adenosine)	268	136	7.72	27

디옥시구아노신(Deoxyguanosine)	268	152	6.84	15
이노신(Inosine)	269	137	6.24	14
구아노신(Guanosine)	284	152	6.55	17
잔토신(Xanthosine)	285	153	6.97	20
싸이클릭 AMP(Cyclic AMP)	328	287	0.86	9
에스아데노실호모시스테인(SAH)	385	136	0.46	19

표 3

[0076]

대사체 종류(Compounds)	m/z	Product ion	RT	CE
글루코스(D-Glucose)	179	89	0.92	-12
하이드록시뷰티레이트(3-hydroxybutyric acid)	103	41	0.96	-32
타우린(Taurine)	124	80	0.9	-16
안트라닐레이트(Anthranilate)	136	92	3.68	-16
하이드록시벤조에이트(p-Hydroxybenzoate)	137	93	1.6	-21
시투릴린(Citrulline)	174	131	1.21	-13
하이드록시페닐파이루베이트(p-Hydroxybenzoate)	179	107	0.97	-11
마이오이노시톨(myo-Inositol)	179	161	0.94	-15
티미딘(Thymidine)	241	125	7.02	-10
우리딘(Uridine)	243	111	4.22	-12
니코티네이트(Nicotinate)	122	78	1.54	-14
우레이트(Uric acid)	167	124	1.35	-22

표 4

[0077]

대사체 종류(Compounds)	m/z	Product ion	RT	CE
세린(L-Serine)	106	60	0.9	15
프롤린(L-Proline)	116	70	1.13	21
발린(L-Valine)	118	72	1.41	15
트레오닌(L-Threonine)	120	74	0.96	15
이소류신(L-isoLeucine)	132	86	1.93	15
류신(L-Leucine)	132	86	2.3	15
아스파라긴(L-Asparagine)	133	74	0.9	17
글루타민(L-Glutamine)	147	84	0.95	23
라이신(L-Lysine)	147	84	0.74	23
글루타메이트(L-Glutamate)	148	84	1	23
메티오닌(L-Methionine)	150	104	1.8	11
페닐알라닌(L-Phenylalanine)	166	120	6.41	17
알지닌(L-Arginine)	175	70	0.8	35
트립토판(L-Tryptophan)	205	188	8.4	13
다이메틸글라이신(N,N-Dimethylglycine)	104	58	1.21	27
콜린(Choline)	104	60	0.9	19
글라이신(Glycine)	76	30	1.06	16
폴레이트(Folate)	442	295	9.58	19
아데닌(Adenine)	136	119	1.75	24
호모시스테인(Homocysteine)	136	90	1.26	15
하이포잔틴(Hypoxanthine)	137	110	2.8	29
잔틴(Xanthine)	153	110	2.5	23
알란토인(Allantoin)	159	99	1.17	13
사이토신(Cytosine)	112	95	0.98	17
호모세린(Homoserine)	120	56	1.03	27
티아민(Thiamine)	265	122	0.96	17
시스테인(Cysteine)	122	59	1.24	27
씨티딘모노포스페이트(CMP)	324	112	1.68	16
우리딘모노포스페이트(UMP)	325	97	3	49



아데노신모노포스페이트(AMP)	348	136	1.99	21
이노신모노포스페이트(IMP)	349	137	5.7	17
스펄민(Spermine)	203	112	0.53	27

표 5

[0078]

대사체 종류(Compounds)	m/z	Product ion	RT	CE
아스팔테이트(L-Aspartate)	132	88	0.96	-17
락테이트(L-Lactate)	89	43	1.74	-18
포스포글리세라이트(3-Phosphoglycerate)	185	97	2.11	-22
석시네이트(Succinate)	117	73	3.88	-18
말레이트(L-Malic acid)	133	115	1.78	-16
시트레이트(Citrate)	191	111	3.58	-12
하이드로글루타레이트(D-2-Hydroxyglutaric acid)	147	129	1.03	-14
구아노신트리포스페이트(GTP)	522	424	1.6	-30
아세틸포스페이트(Acetylphosphate)	139	79	1.65	-22
칼바모일포스페이트(Carbamoyl-phosphate)	140	79	0.9	-22
글리세라이트(Glycerate)	105	75	1.24	-15
포스포에놀피루베이트(Phosphoenolpyruvate)	167	79	2.3	-16
디하이드록시아세톤포스페이트(Dihydroxyacetone phosphate)	169	79	1.7	-38
글리세롤 3-포스페이트(Glycerol 3-Phosphate)	171	79	1.5	-22
시키메이트(Shikimate)	173	93	1.65	-16
알란토에이트(Allantoate)	175	132	1.05	-12
디옥시리보스 1-포스페이트(Deoxyribose 1-Phosphate)	213	79	1.6	-33
리불로스 5-포스페이트(D-Ribulose 5-Phosphate)	229	79	1.3	-48
글루코스 6-포스페이트(Glucose 6-Phosphate)	259	79	1.73	-40
프루토스 1,6-비스포스페이트(Fructose 1,6-Bisphosphate)	339	271	0.98	-18
디옥시구아노신모노포스페이트(dGMP)	346	79	2.02	-20
포스포리보실피로포스페이트(PRPP)	389	291	1.4	-18
이타코네이트(Itaconate)	129	85	6.4	-14
프루토스 6-포스페이트(Fructose 6-Phosphate)	259	79	1.23	-54

[0080] [실험예 4] UPLC-MS (Q-Exactive Orbitrap Plus)를 통한 분석 방법

[0081]

환자의 혈청으로부터 추출한 분석 시료내의 지질대사체를 분석하기 위해 크로마토그래피-탠덤 질량분석기(UPLC-MS)를 이용하여 분석을 진행하였다. 사용된 장비는 Thermo Scientific의 Ultimate 3000RS pump UPLC와 Q-Exactive Orbitrap Plus MS를 이용하였다. 친수성 상호작용을 위한 크로마토그래피 조건으로는 Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 100 mm, 1.7  $\mu$ m, Waters) 컬럼을 이용하여 35℃에서 기울기 용리를 이용하여 지질대사체들을 분리하였다. 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)를 이용하였고, 다음 이동상의 기울기 용리는 총 분석 시간을 28분으로 하여 아래 표 6과 동일하게 수행하였다.

[0082]

전기분무법 (Electrospray Ionization, ESI)는 positive, 또는 negative 2가지 모드의 이온화방식으로 수행하였으며, Full scan 매스 범위(Mass range)는 250-1200 m/z으로 70,000 해상도(Resolution)를 사용하였으며, 자동 이득 제어(Automatic gain control, AGC) target은  $1 \times 10^6$  ion으로 최대 주입 시간(Injection time, IT)는 100ms로 분석하였다. 충돌 에너지(Collision energy, CE)는 20, 30, 및 40이며 이온화 소스 (Source ionization spray voltage)는 3.0kV, Capillary temperature은 370℃였다. 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 6

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 5] 비결핵항산균 감염자의 혈청 시료 내 대사체 분석 결과

항생제 치료전의 MAC 폐질환 환자와 건강한 사람의 극성, 및 지질대사체의 Identification과 농도를 비교 분석하기 위해 다음의 통계검정방법으로 Metaboanalyst(data 통계사이트), metilin, lipidmaps 및 hmdb(통계사이트, Database)와 Compound Discoverer of Thermofisher, SPSS(통계 프로그램)의 Unpaired t-test, Fold change, AUC curve 검정을 통하여 그룹간 유의성이 높은 (p-value<0.05) 극성, 및 지질대사체들을 산출하였고, 그 결과를 이용하여 치료전의 MAC 폐질환 환자와 건강한 사람을 구분할 수 있는 극성대사체 13종과 지질대사체 총 28종을 각각의 p-value와 Fold change 값을 토대로 선정하였으며, 그 중 AUC 값이 높은 극성 대사체 3종과 지질 대사체 6종의 AUC curve로 나타내었다(표 7 내지 표 8)

표 7

치료전 MAC 폐질환 환자 대비 건강한 사람의 증가된 극성대사체			
대사체 종류(Compounds)	유의성(p-value)	FC(Tx0/HC)	AUC
Choline	0.0007	0.27	0.305
Arginine	0.0029	0.29	0.341
N,N-Dimehtylglycine	0.0087	0.26	0.317
치료전 MAC 폐질환 환자 대비 건강한 사람의 감소된 극성대사체			
Taurine	<0.0001	-1.10	0.949
Lactate	<0.0001	-0.89	0.939
Malate	<0.0001	-0.67	0.802
Ornithine	<0.0001	-0.45	0.734
Hypoxanthine	<0.0001	-1.49	0.714
Homoserine	0.0003	-0.26	0.719
Serine	0.0005	-0.21	0.707
Threonine	0.0006	-0.25	0.714
Glutamate	0.0086	-0.27	0.631
Methionine	0.0379	-0.21	0.641

표 8

치료전 MAC 폐질환 환자 대비 건강한 사람의 증가된 지질대사체			
대사체 종류(Compounds)	유의성(p-value)	FC(Tx0/HC)	AUC
LPC 20:5	0.0054	0.7	0.303
SM d34:1(d18:1/16:0)	0.0031	0.21	0.351
SM d42:1(d18:1/24:0)	0.0036	0.27	0.328
SM d42:2(d18:1/24:1)	0.0003	0.36	0.291
TAG 55:7(21:5/18:2/16:0)	0.0020	0.97	0.326
TAG 58:11(22:6/20:5/16:0)	0.0201	1.28	0.341
TAG 60:11(22:6/20:4/18:1)	0.0044	0.97	0.333
TAG 62:13(22:6/22:6/18:1)	0.007	1.87	0.746
치료전 MAC 폐질환 환자 대비 건강한 사람의 감소된 지질대사체			
AC 16:0	<0.0001	-0.52	0.797
AC 16:0;0	0.0160	-0.35	0.634
AC 16:1	0.0440	-0.31	0.606

AC 17:0	0.0014	-0.32	0.636
AC 18:0	<0.0001	-0.61	0.809
AC 18:1	<0.0001	-0.71	0.807
AC 18:2	<0.0001	-0.77	0.858
AC 20:0	<0.0001	-0.46	0.746
AC 20:4	<0.0001	-1.39	0.888
LPE 18:2	0.0112	-0.38	0.684
LPE 20:4	<0.0001	-0.46	0.775
PC 28:0(14:0/14:0)	<0.0001	-0.86	0.717
PC 30:0(14:0/16:0)	0.0191	-0.32	0.649
PC 32:2(18:2/14:0)	<0.0001	-0.61	0.813
PC 34:3(16:1/18:2)	0.0488	-0.24	0.586
PC 36:4(20:4/16:0)	<0.0001	-0.36	0.791
PC 36:5(20:5/16:0)	0.0059	0.52	0.338
PC 0-36:3(0-18:1/18:2)	0.0009	-0.34	0.675
PC 0-36:5(0-16:1/20:4)	<0.0001	-0.52	0.824
PC 0-38:5(0-18:1/20:4)	<0.0001	-0.32	0.735

[0090] **결과 1. MAC 감염 환자에서 극성 대사체의 발현 측정**

[0091] 상기 표 7 및 도 1a 내지 2j에서 보는 바와 같이, 혈액 대사체 중 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), 및 N,N-디메틸글리신(N,N-Dimethylglycine)은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 증가하였고, 그 외에 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트 (Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 감소한 것을 확인할 수 있다.

[0092] 이를 통하여 극성대사체 콜린(Choline), 아르기닌(Arginine), 및 N,N-디메틸글리신(N,N-Dimethylglycine), 타우린(Taurine), 락테이트(Lactate), 말레이트(malate), 오르니틴(Ornithine), 하이포잔틴(Hypoxanthine), 호모세린(Homoserine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 글루타메이트 (Glutamate), 및 메티오닌(Methionine)을 비결핵 항산균에 의한 감염 또는 감염 질환을 진단하기 위한 바이오마커로 사용할 수 있음을 알 수 있다.

[0094] **결과 2. MAC 감염 환자에서 지질 대사체의 발현 측정**

[0095] 상기 표 8 및 도 3a 내지 4t에서 보는 바와 같이, 혈액 대사체 중 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 20:5), 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 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 62:13(22:6/22:6/18:1))은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 증가하였고, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:0;0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:1), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 17:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:1), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:2), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:4), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 18:2), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 20:4), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 28:0(14:0/14:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 30:0(14:0/16:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 34:3(16:1/18:2)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:4(20:4/16:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:5(20:5/16:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:3(0-18:1/18:2)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:5(0-16:1/20:4)), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-38:5(0-18:1/20:4))은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 감소한 것을 확인할 수 있다.

[0096] 이를 통하여 지질대사체, 리소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine; LPC 20:5), 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(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 62:13(22:6/22:6/18:1))은 건강한 사람 대비 비결핵 항산균 감염자에서 유의적으로 그 발현이 증가하였고, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:0:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 16:1), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 17:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:1), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:2), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:0), 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:4), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 18:2), 리소포스파티딜에탄올아민(Lysophosphatidylethanolamine; LPE 20:4), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 28:0(14:0/14:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 30:0(14:0/16:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 34:3(16:1/18:2)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:4(20:4/16:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 36:5(20:5/16:0)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:3(0-18:1/18:2)), 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:5(0-16:1/20:4)), 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-38:5(0-18:1/20:4))을 비결핵 항산균에 의한 감염 또는 감염 질환을 진단하기 위한 바이오마커로 사용할 수 있음을 알 수 있다.

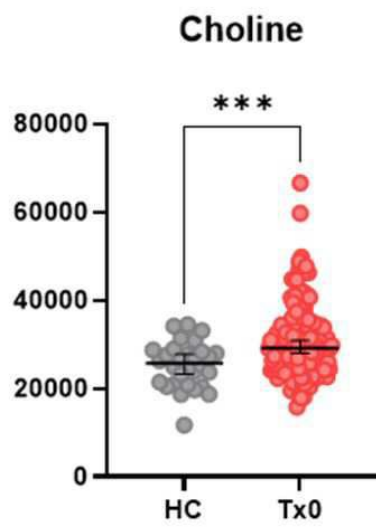
### [0098] 결과 3. 대사체들의 병합된 AUC curve 결과값의 대한 MAC 감염 질환 진단 능력 분석

[0099] 상기 도 5 내지 7에서 보는 바와 같이, 항생제 치료 전의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자와 건강한 사람의 감염 질환을 잘 구별할 수 있는 0.8이상 AUC curve를 갖는 3종의 극성 대사체와 6종의 지질 대사체의 AUC curve 결과값을 병합하여 그 결과 값을 산출하였다. 도 5에서는 0.8이상 AUC curve를 갖는 3종의 극성 대사체 AUC curve 결과값을 병합하여 산출된 값을 나타내며, 타우린 0.949, 락테이트 0.939 및 말레이트 0.802의 AUC 결과값을 병합하여 산출된 값은 0.965로 높은 유의성의 차이로 감염 질환을 보다 신뢰도 높고 정확하게 진단할 수 있었다. 도 6은 0.8이상 AUC curve를 갖는 6종의 지질 대사체 AUC curve 결과값을 병합하여 산출된 값을 나타내며, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:0) 0.809, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:1) 0.807, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:2) 0.858, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:4) 0.888, 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0)) 0.813, 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:5(0-16:1/20:4)) 0.824의 AUC 결과값을 병합하여 산출된 값은 0.966으로 매우 높은 유의성의 차이로 감염 질환을 보다 신뢰도 높고 정확하게 진단할 수 있었다. 도 7은 도 5에서는 0.8이상 AUC curve를 갖는 3종의 극성 대사체와 0.8이상 AUC curve를 갖는 6종의 지질 대사체 AUC curve 결과값을 병합하여 산출된 값을 나타내며, 타우린 0.949, 락테이트 0.939, 말레이트 0.802, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:0) 0.809, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:1) 0.807, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 18:2) 0.858, 아실카르니틴(acylcarnitine; AC 20:4) 0.888, 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 32:2(18:2/14:0)) 0.813, 및 포스파티딜콜린(Phosphatidylcholine; PC 0-36:5(0-16:1/20:4)) 0.824의 AUC 결과값을 병합하여 산출된 값은 0.966으로 매우 높은 유의성의 차이를 확인할 수 있었다. 비결핵 항산균에 의한 감염 또는 감염 질환을 매우 높은 신뢰도로 진단하기 위한 바이오마커로 사용할 수 있음을 알 수 있다.

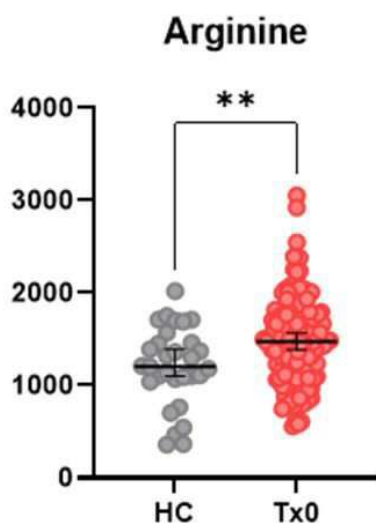
[0101] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

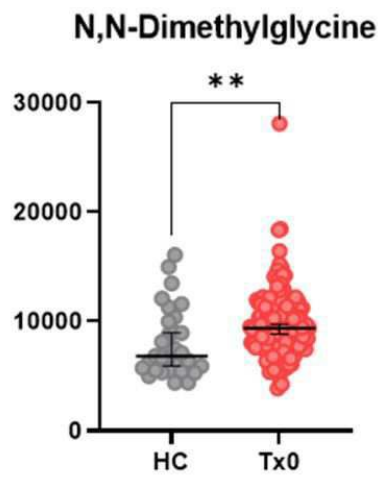
도면1a



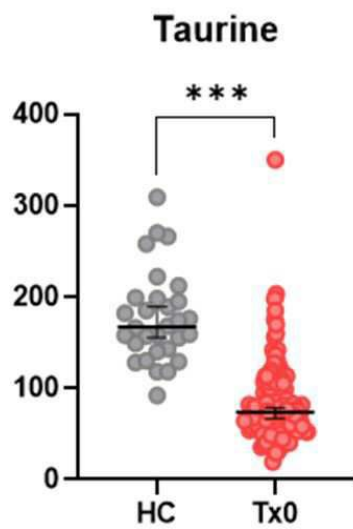
도면1b



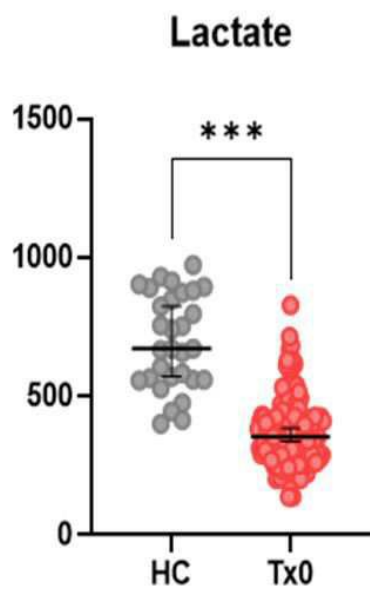
도면1c



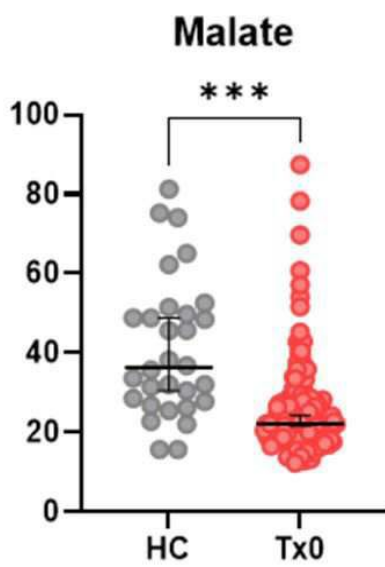
도면2a



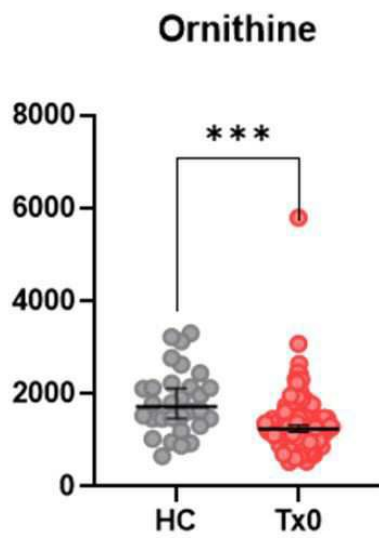
도면2b



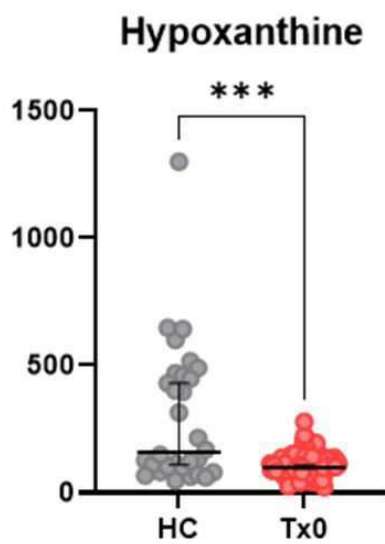
도면2c



도면2d

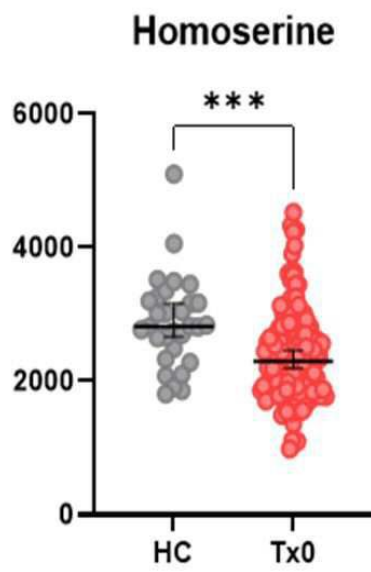


도면2e

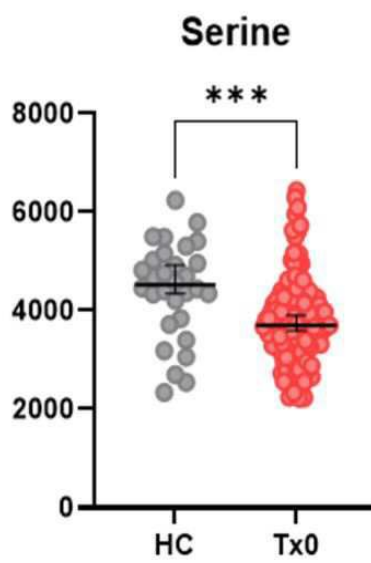




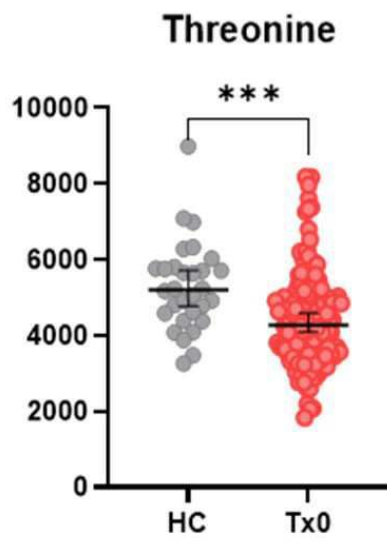
도면2f



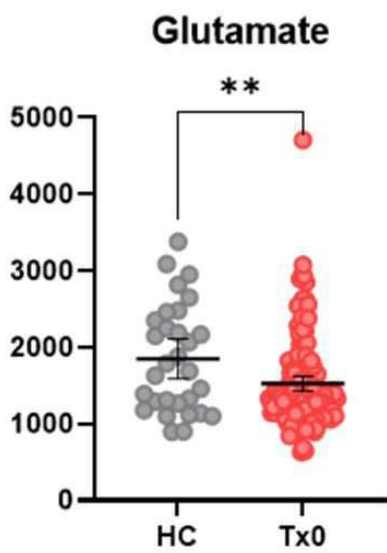
도면2g



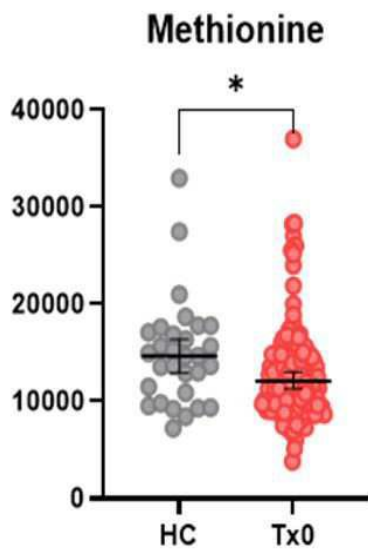
도면2h



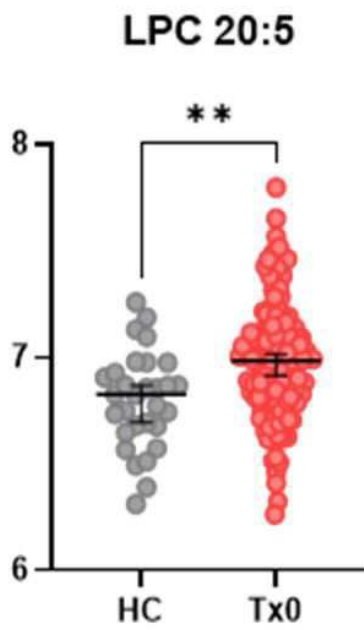
도면2i



도면2j

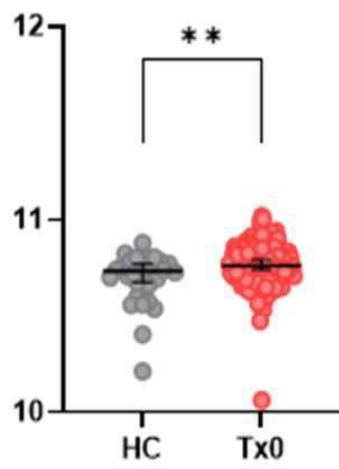


도면3a



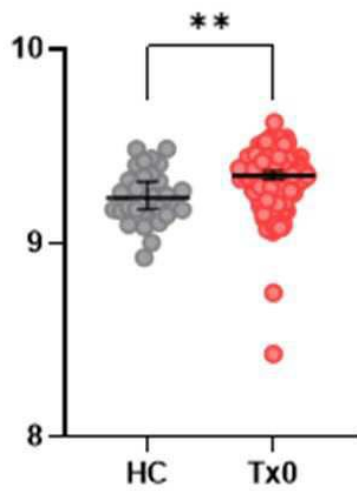
도면3b

**SM d34:1(d18:1/16:0)**



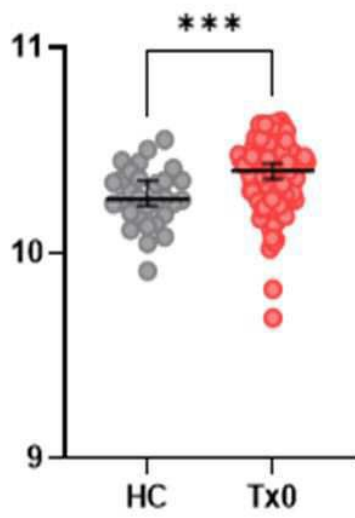
도면3c

**SM d42:1(d18:1/24:0)**



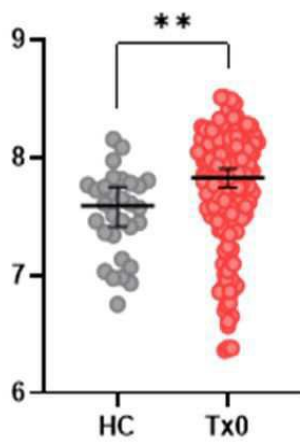
도면3d

**SM d42:2(d18:1/24:1)**



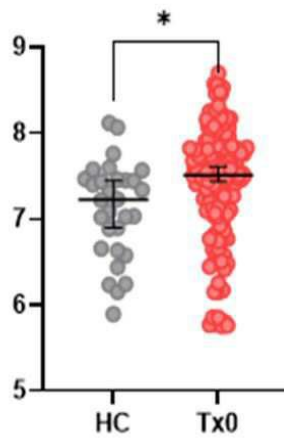
도면3e

**TAG 55:7(21:5/18:2/16:0)**



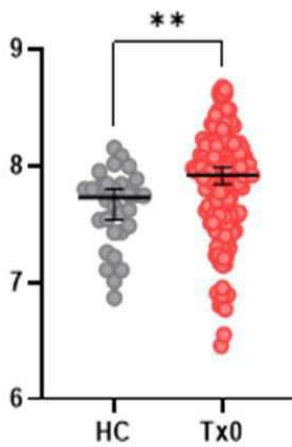
도면3f

**TAG 58:11(22:6/20:5/16:0)**



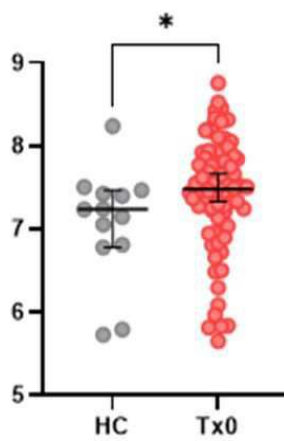
도면3g

**TAG 60:11(22:6/20:4/18:1)**

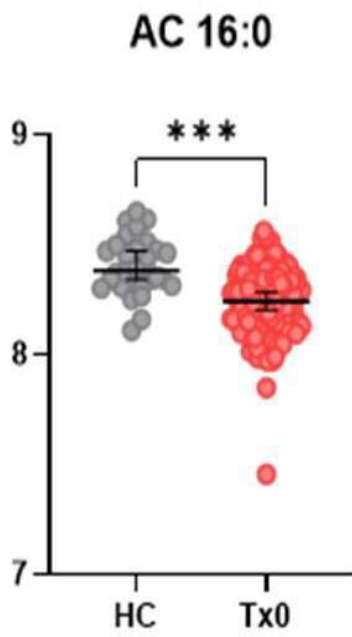


도면3h

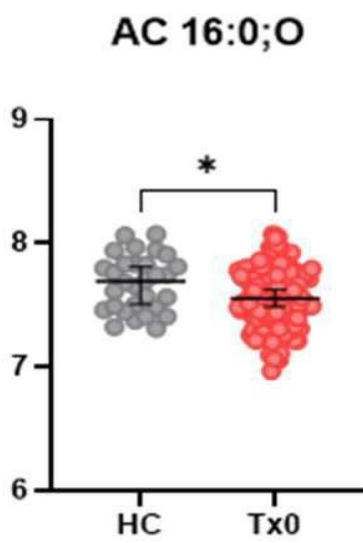
**TAG 62:13(22:6/22:6/18:1)**



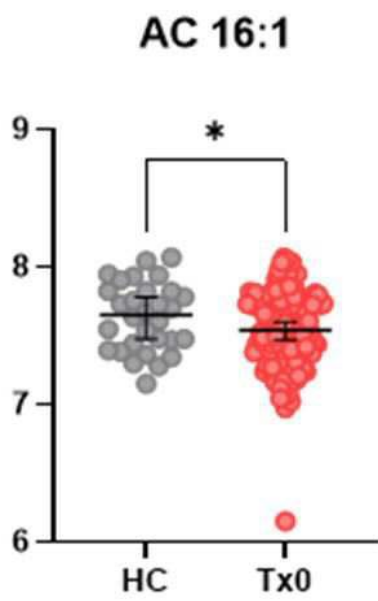
도면4a



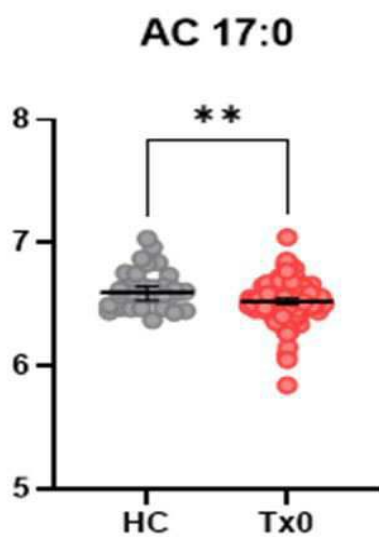
도면4b



도면4c

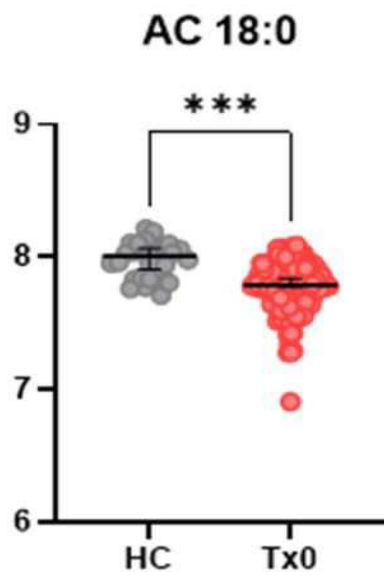


도면4d

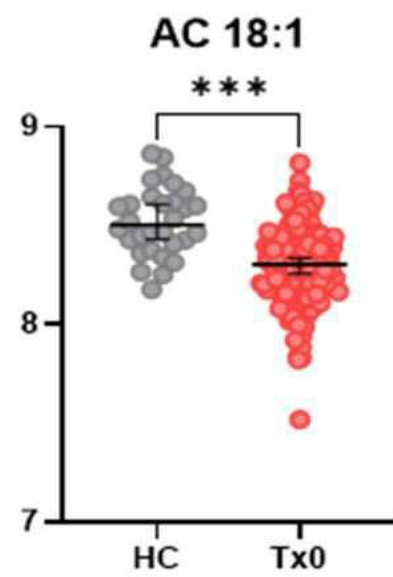




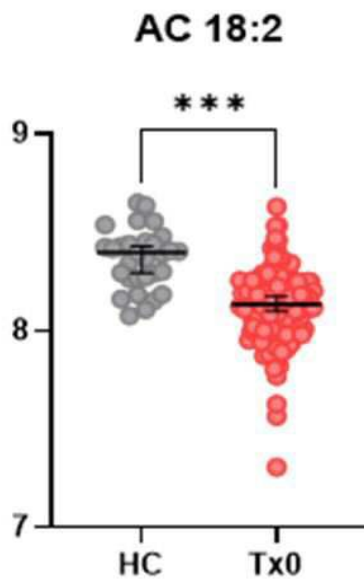
도면4e



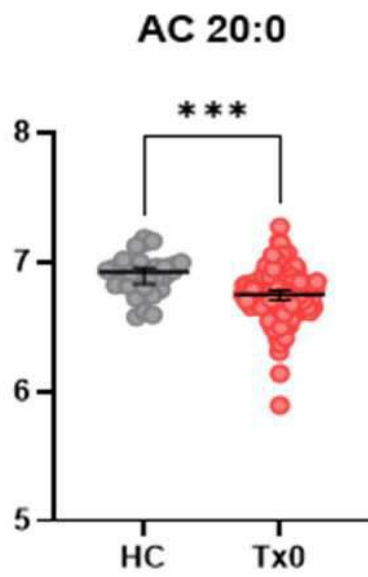
도면4f



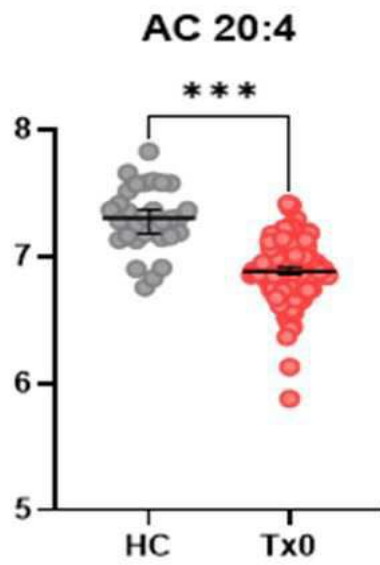
도면4g



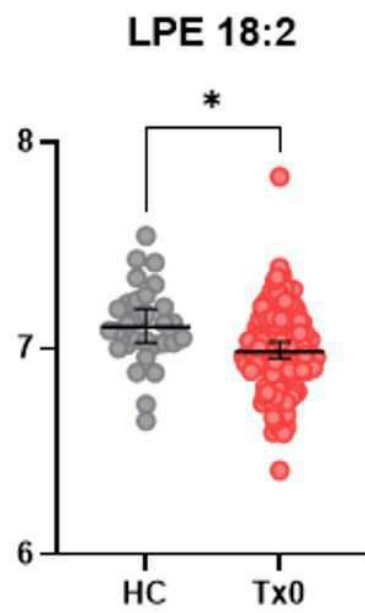
도면4h



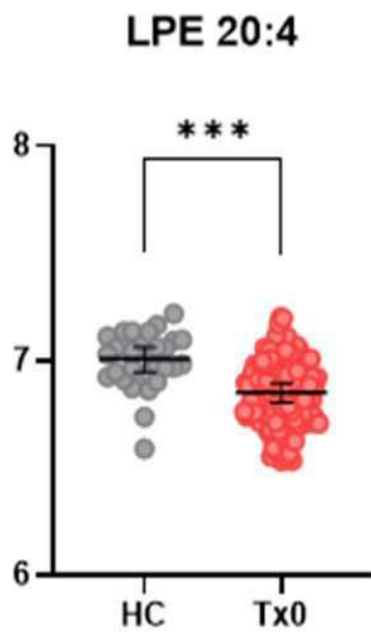
도면4i



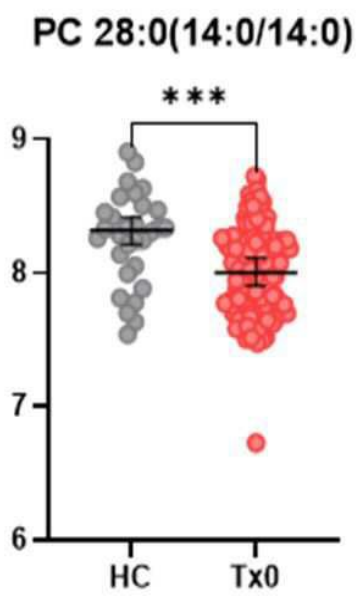
도면4j



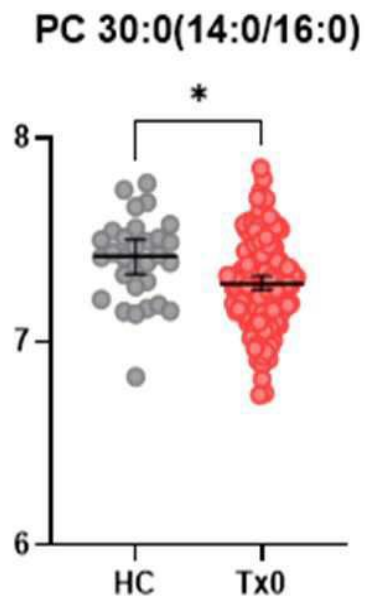
도면4k



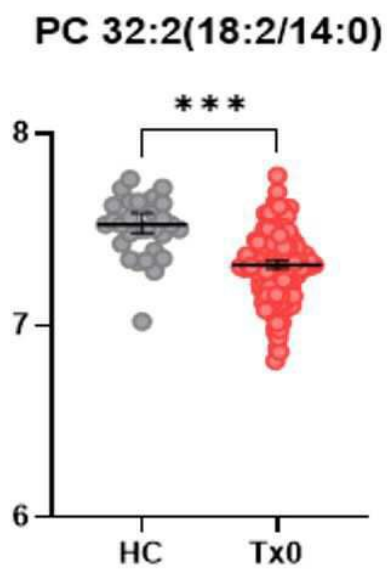
도면4l



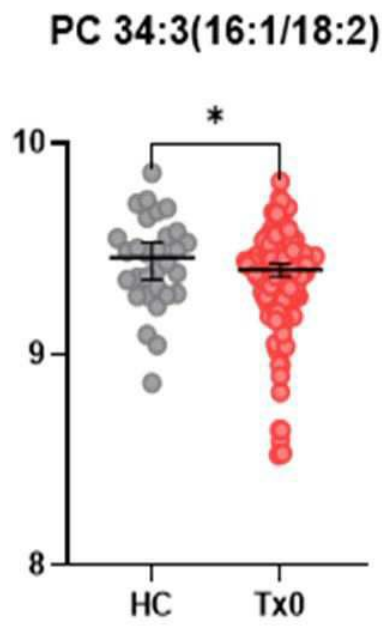
도면4m



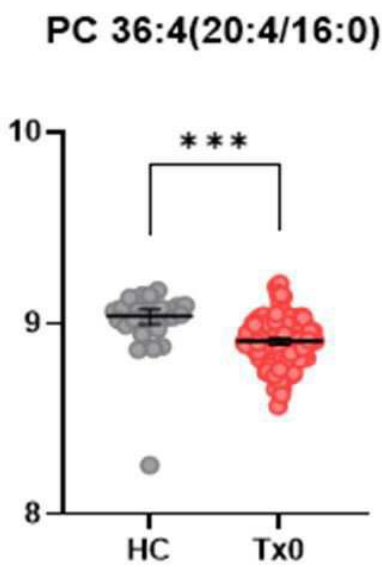
도면4n



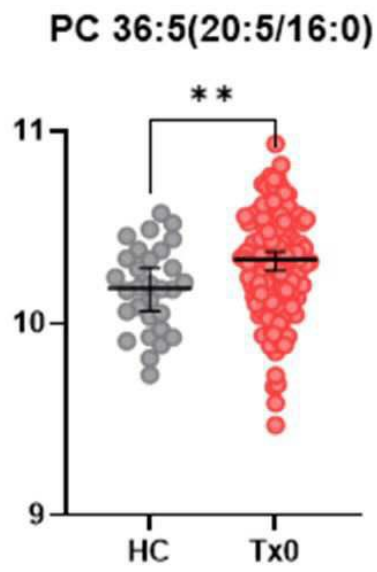
도면4o



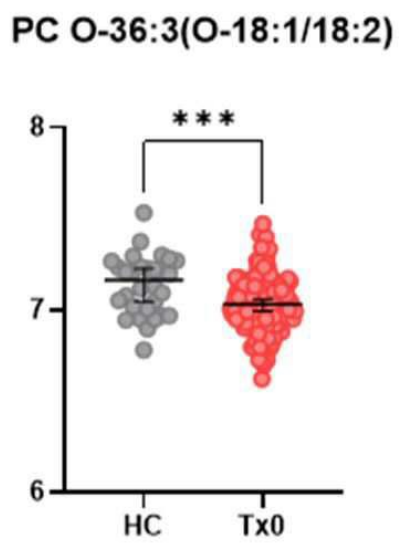
도면4p



도면4q

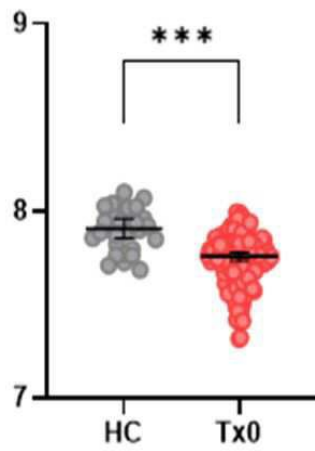


도면4r



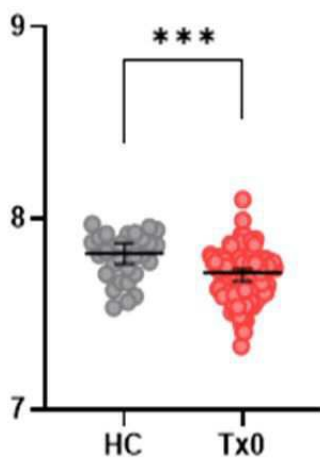
도면4s

PC O-36:5(O-16:1/20:4)



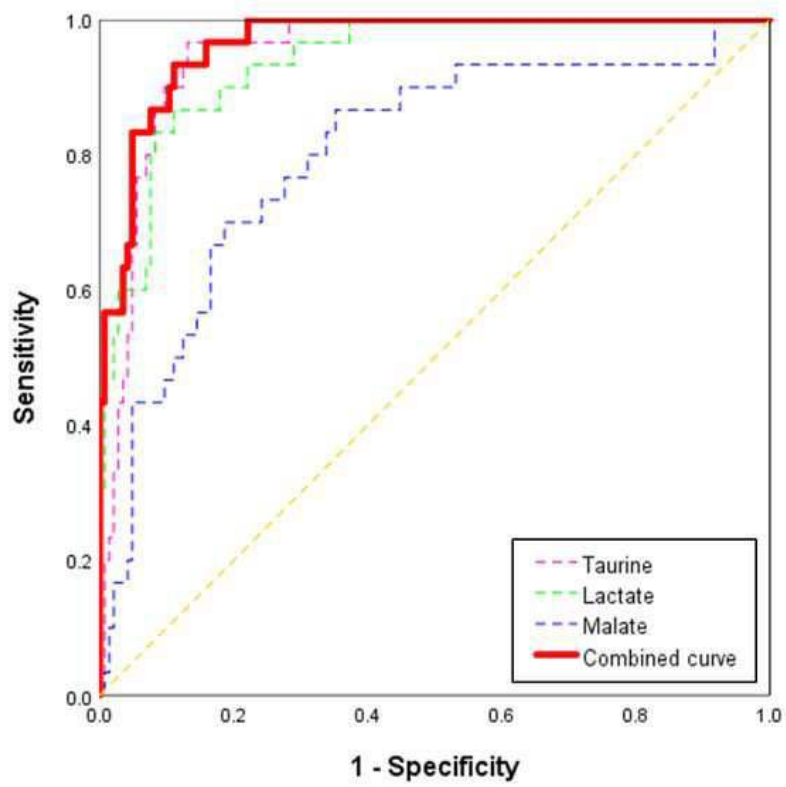
도면4t

PC O-38:5(O-18:1/20:4)





도면5

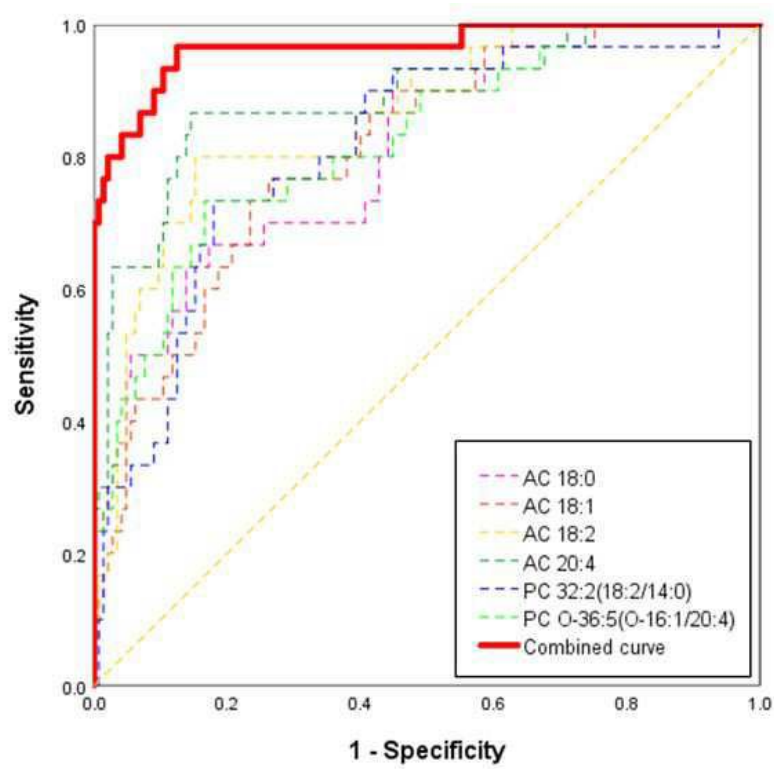


Variable	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
Taurine	0.949	0.016	0.905 to 0.976
Lactate	0.939	0.019	0.892 to 0.969
Malate	0.802	0.047	0.735 to 0.858
Combination	0.965	0.012	0.926 to 0.987

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988

<sup>b</sup> Binomial exact

도면6

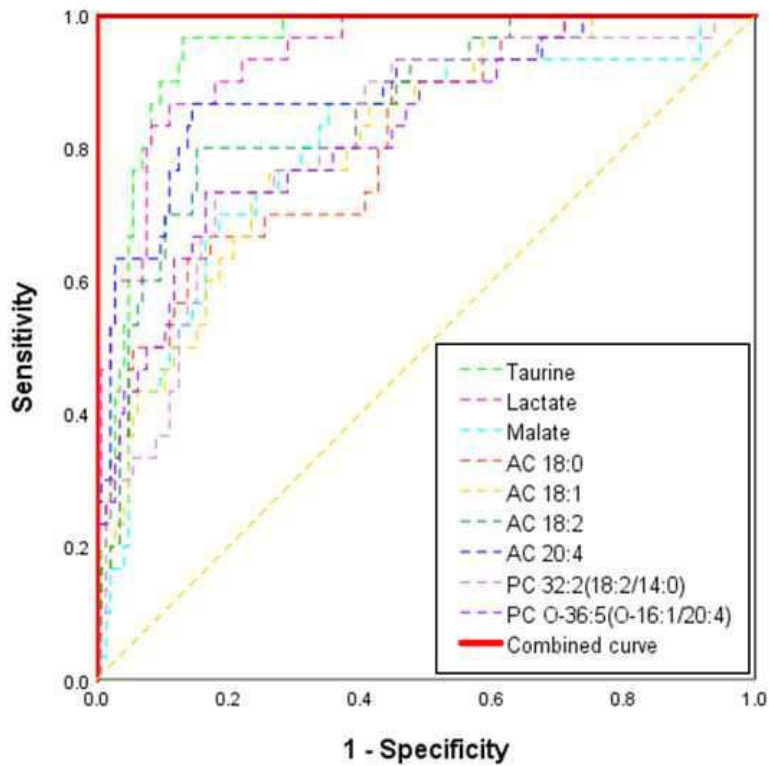


Variable	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
AC 18:0	0.809	0.043	0.724 to 0.894
AC 18:1	0.807	0.041	0.726 to 0.888
AC 18:2	0.858	0.037	0.787 to 0.930
AC 20:4	0.888	0.037	0.815 to 0.961
PC 32:2(18:2/14:0)	0.813	0.042	0.730 to 0.896
PC O-36:5(O-16:1/20:4)	0.824	0.043	0.740 to 0.907
<b>Combination</b>	<b>0.966</b>	<b>0.019</b>	<b>0.928 to 1.000</b>

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988

<sup>b</sup> Binomial exact

도면7



Variable	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
Taurine	0.949	0.016	0.905 to 0.976
Lactate	0.939	0.019	0.892 to 0.969
Malate	0.802	0.047	0.735 to 0.858
AC 18:0	0.809	0.043	0.724 to 0.894
AC 18:1	0.807	0.041	0.726 to 0.888
AC 18:2	0.858	0.037	0.787 to 0.930
AC 20:4	0.888	0.037	0.815 to 0.961
PC 32:2(18:2/14:0)	0.813	0.042	0.730 to 0.896
PC O-36:5(O-16:1/20:4)	0.824	0.043	0.740 to 0.907
<b>Combination</b>	<b>0.966</b>	<b>0.019</b>	<b>0.928 to 1.000</b>

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988

<sup>b</sup> Binomial exact