(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0033007
(43) 공개일자 2024년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) *C12Q 1/689* (2018.01)
G16H 20/60 (2018.01) *G16H 50/20* (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
C12Q 1/689 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2024-7004687
(22) 출원일자(국제) 2022년07월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/073735
(87) 국제공개번호 WO 2023/288273
국제공개일자 2023년01월19일
(30) 우선권주장
63/221,558 2021년07월14일 미국(US)
63/221,559 2021년07월14일 미국(US)

(71) 출원인
베이스파우스
미국 캘리포니아 90502 토랜스 더블유 카손 스트리트 1124 엘알엘 빌딩 써드 플루어
(72) 발명자
카오, 다미안
미국 캘리포니아 90094 플라야 비스타 선라이즈 플레이스 12656
미하일로바, 율리아나
미국 캘리포니아 90094 플라야 비스타 선라이즈 플레이스 12656
(74) 대리인
특허법인 무한

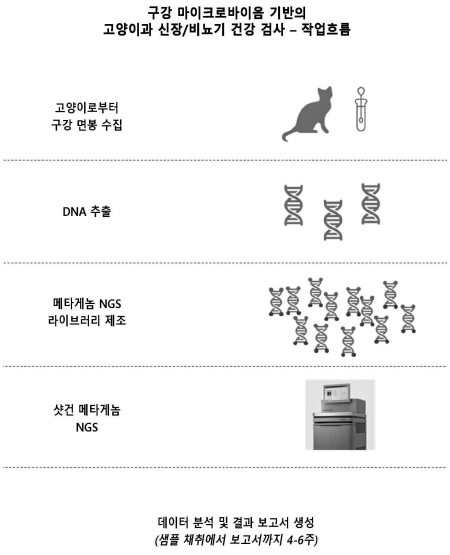
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **집고양이의 다양한 질병 상태를 감지하기 위한 구강 면봉-기반 검사**

(57) 요 약

집고양이의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환 상태를 스크리닝, 진단, 표시, 치료 및 확인하기 위한 시스템 및 방법.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
G16H 20/60 (2021.08)
G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

고양이의 신장/비뇨기 질환을 스크리닝, 감지 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법이

고양이의 구강 미생물 프로파일을 얻는 단계로서, 상기 구강 미생물 프로파일이 해당 고양이의 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들과 상기 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 풍부도(abundance)를 포함하는 것인, 단계;

상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 신장/비뇨기 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 (microbiome) 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 고양이를 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 발병하는 것으로 분류하고, 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환의 발병, 진행 또는 재발을 치료, 완화 또는 예방하는데 적절한 치료적 처치 프로토콜을 처방하는 단계

를 포함하는 것인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 고양이에게 치료적 처치 프로토콜을 실시하는 단계, 또는 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이에게 실시되었는지를 확인하는 단계를 추가로 포함하되, 이때 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이의 구강 미생물 프로파일을 변경하기에 충분한 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 고양이의 구강 미생물 프로파일을 얻는 단계가

구강 샘플로부터 얻은 미생물 핵산에 상응하는 핵산 서열 데이터를 수득하는 작업;

상기 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 작업; 및

상기 확인되어, 선택적으로 정량된 하나 이상의 미생물 종들에 기초하여 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 작업

을 포함하는 것인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계가

상기 구강 샘플의 미생물 핵산을 시퀀싱하는 작업; 및 선택적으로,

상기 구강 샘플에서 미생물 핵산을 분리하는 작업

을 포함하는 것인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 구강 샘플로부터 미생물 핵산을 분리하는 단계가

구강 샘플에 열처리를 수행하는 작업; 및

단백질 소화 시약과 계면활성제의 존재 또는 부재 하에, 상기 열처리된 구강 샘플에 대해 자성 SPRI 비드 기반의 핵산 추출을 수행하여, 상기 구강 샘플로부터 미생물 핵산을 추출하는 작업

을 포함하는 것인, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

상기 핵산 서열 데이터를 디멀티플렉싱 (demultiplexing)하는 작업;

상기 핵산 서열 데이터를 트리밍 (trimming)하는 작업;

하나 이상의 매핑되지 않은 리드 (read)를 고양이의 참조 게놈 및/또는 기존의 미생물 참조 게놈에 매핑하는 작업;

매핑 후 핵산 서열 데이터로부터 하나 이상의 리드를 고양이과로 분류하는 작업;

매핑 후 핵산 서열 데이터로부터 하나 이상의 리드를 미생물로 분류하는 작업;

상기 하나 이상의 미생물 리드를 정량하는 작업;

서열 적용범위 편향 (sequence coverage bias)을 파악하기 위해 쌍별 로그 비율 변환 (pairwise log ratio transformation)과 같은 방법을 사용하여 상기 정량된 하나 이상의 미생물 리드를 변환시키는 작업; 및

상기 변환된 하나 이상의 미생물 리드의 조성적 풍부도 패턴을, 신장/비뇨기 질환을 앓고 있지 않은 고양이의 샘플 뿐만 아니라 특정 신장/비뇨기 질환을 앓고 있는 고양이의 샘플도 포함하는 참조 데이터베이스의 변환된 데이터의 조성적 풍부도 패턴에 대하여 비교하는 작업.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 구강 미생물 프로파일을 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를 계산하는 작업;

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들을 확인하는 작업; 및

상기 구강 샘플 내에서 확인된 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를, 고양이의 구강 마이크로바이옴 내 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도와 비교하는 작업.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 위험 점수를 생성하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 조성적 풍부도 간에 하나 이상의 유사성을 확인하는 작업;

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 정체 (identity)와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 간에 하나 이상의 일치를 확인하는 작업;

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도 간에 확인된 하나 이상의 유사성을 정량하는 작업; 및

구강 샘플 내의 하나 이상의 예측 미생물 종들의 존재를 확인하는 작업.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환이 만성 신장 질환, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 스트루바이트 (struvite) 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염으로 이루어진 군으

로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

(i) 위험 점수, (ii) 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 발병하는 것에 대한 표시, (iii) 시기 권고, (iv) 선택적으로, 신장/비뇨기 건강을 개선하기 위한 하나 이상의 재택 실천 방법, (v) 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 진단하는 하나 이상의 진단 단계, 및 (vi) 선택적으로, 치료적 처치 프로토콜에 대한 처방을 제공하는 보고서를 생성하는 단계; 및 선택적으로,

상기 생성된 보고서를 고양이 소유자 및/또는 이들의 수의사에게 전자 문서로 전송하는 단계.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이의 구강 미생물 프로파일을 변경하기에 충분한 것인, 방법.

청구항 12

고양이의 신장/비뇨기 질환을 표시하거나 예측하도록 구성된 컴퓨터 시스템으로서,

하나 이상의 프로세서; 및

상기 컴퓨터 시스템을 아래와 같은 단계를 수행하도록 설정된, 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행가능한 명령이 저장되어 있는 하나 이상의 컴퓨터 판독가능한 하드웨어 저장 장치를 포함하는 것인, 컴퓨터 시스템:

- 고양이로부터 채취한 구강 샘플로부터 얻은 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 수취하는 단계;

- 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

- 상기 확인된 하나 이상의 미생물 종들과 이들의 각 풍부도에 기초하여 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

- 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 신장/비뇨기 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

- 상기 구강 미생물 프로파일과 데이터베이스의 정보 간에 하나 이상의 일치를 확인하는 단계;

- 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및 선택적으로,

- 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이를 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 "발병"하는 것으로 진단하는 단계;

- 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 치료 또는 예방하는데 적절한 치료적 처치 프로토콜을 처방하는 단계;

- (i) 위험 점수, (ii) 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 발병하는 것에 대한 표시, (iii) 시기 권고, (iv) 선택적으로, 신장/비뇨기 건강을 개선하기 위한 하나 이상의 재택 실천 방법, (v) 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 진단하는 하나 이상의 진단 단계, 및 (vi) 치료적 처치 프로토콜에 대한 처방을 표시하는 보고서를 생성하는 단계; 및/또는

- 상기 생성된 보고서를 고양이 소유자 및/또는 이들의 수의사에게 전자 문서로 전송하는 단계.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 명령이, 하나 이상의 매핑되지 않은 리드들을 고양이 참조 게놈에 매핑하고/하거나 하나 이상의 리드들을 미생물 참조 게놈에 매핑하고, 선택적으로, 상기 리드들을 미생물 또는 고양이과로 분류하도록, 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 명령이, 메타게놈 서열 데이터 중 적어도 하나의 매핑되지 않은 서열 리드를 확인하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 매핑되지 않은 리드들을 분류하도록, 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 15

제13항에 있어서, 확립된 미생물 프로파일의 데이터베이스에 대한 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일의 비교에서 10,000개 미만으로 분류된 미생물 리드 또는 500,000개 이상으로 분류된 미생물 리드를 갖는 고양이 구강 마이크로바이옴 샘플들은 제외되는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 명령이, 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를 계산하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 특정 미생물 종들의 풍부도가, 상기 하나 이상의 특정 미생물 종들이 특정 신장/비뇨기 질병에 대한 예측 미생물 종인지의 여부와 상관관계가 있는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 명령이, 해당 고양이 구강 샘플의 미생물 풍부도를 데이터베이스 내의 정보에 대해 쌍별 로그 비율 비교를 수행하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 19

제18항에 있어서, 하나 이상의 특정 미생물 종은, 질병 코호트와 대조군 코호트를 비교했을 때, 해당 미생물과 관련하여 최대로 가능한 쌍별 로그 비율 비교 중 50% 이상이 유의미하게 다른 경우에 예측 미생물 종이 되는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 20

고양이의 신장/비뇨기 질환의 발병을 예측하는 방법으로서, 상기 방법이

고양이로부터 하나 이상의 미생물 종을 포함하는 구강 샘플을 얻는 단계;

상기 구강 샘플에서 상기 하나 이상의 미생물 종의 미생물 핵산을 분리하는 단계;

상기 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계;

상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

상기 확인된 - 선택적으로, 정량된 - 하나 이상의 미생물 종들, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 포함하는 구강 미생물 프로파일 및, 선택적으로, 구강 샘플 내의 상기 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 상대적 풍부도에 기초하여, 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 신장/비뇨기 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이 분류의 동물에서 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 발병할 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이가 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 발병하는 것으로 표시하는 단계

를 포함하는 것인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 고양이의 구강 미생물 프로파일이 일정 비율의 그람 양성 미생물을 추가로 포함하고, 고양이 분류의 동물에서 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들이 일정 비율의 그람 양성 미생물을 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 22

고양이의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이

고양이로부터 하나 이상의 미생물 종을 포함하는 구강 샘플을 얻는 단계;

상기 구강 샘플에서 상기 하나 이상의 미생물 종의 미생물 핵산을 분리하는 단계;

상기 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계;

상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

상기 확인된 - 선택적으로, 정량된 - 하나 이상의 미생물 종들, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 포함하는 구강 미생물 프로파일 및, 선택적으로, 구강 샘플 내의 상기 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 상대적 풍부도에 기초하여, 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이 분류의 동물에서 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 발병할 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계;

상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이가 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 발병하는 것으로 진단하는 단계; 및

해당 고양이에게 상기 하나 이상의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 치료하기에 충분한 치료적 처치를 실시하는 단계

를 포함하는 것인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 하나 이상의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환이 염증성 장질환 (IBD), 진성 당뇨병 (DM), 만성 신장 질환, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 24

고양이의 하나 이상의 질환을 스크리닝, 감지 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법이

고양이의 구강 미생물 프로파일을 얻는 단계로서, 상기 구강 미생물 프로파일이 해당 고양이의 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들과 상기 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 풍부도를 포함하는 것인, 단계;

상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 질병의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 고양이를 상기 하나 이상의 질환을 발병하는 것으로 분류하고, 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 하나 이상의 질환의 발병, 진행 또는 재발을 치료, 완화 또는 예방하는데 적절한 치료적 처치 프로토콜을 처방하는 단계

를 포함하는 것인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 고양이에게 치료적 처치 프로토콜을 실시하는 단계, 또는 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이에게 실시되었는지를 확인하는 단계를 추가로 포함하되, 이때 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이의 구강 미생물 프로파일을 변경하기에 충분한 것인, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 고양이의 구강 미생물 프로파일을 얻는 단계가

구강 샘플로부터 얻은 미생물 핵산에 상응하는 핵산 서열 데이터를 수득하는 작업;

상기 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 작업; 및

상기 확인되어, 선택적으로 정량된 하나 이상의 미생물 종들에 기초하여 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 작업

을 포함하는 것인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계가

상기 구강 샘플의 미생물 핵산을 시퀀싱하는 작업; 및 선택적으로,

상기 구강 샘플에서 미생물 핵산을 분리하는 작업

을 포함하는 것인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 구강 샘플로부터 미생물 핵산을 분리하는 단계가

구강 샘플에 열처리를 수행하는 작업; 및

단백질 소화 시약과 계면활성제의 존재 또는 부재 하에, 상기 열처리된 구강 샘플에 대해 자성 SPRI 비드 기반의 핵산 추출을 수행하여, 상기 구강 샘플로부터 미생물 핵산을 추출하는 작업

을 포함하는 것인, 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

상기 핵산 서열 데이터를 디멀티플렉싱하는 작업;

상기 핵산 서열 데이터를 트리밍하는 작업;

하나 이상의 매핑되지 않은 리드를 고양이의 참조 게놈 및/또는 기존의 미생물 참조 게놈에 매핑하는 작업;

매핑 후 핵산 서열 데이터로부터 하나 이상의 리드를 고양이과로 분류하는 작업;

매핑 후 핵산 서열 데이터로부터 하나 이상의 리드를 미생물로 분류하는 작업;

상기 하나 이상의 미생물 리드를 정량하는 작업;

서열 적용범위 편향을 파악하기 위해 쌍별 로그 비율 변환과 같은 방법을 사용하여 상기 정량된 하나 이상의 미생물 리드를 변환시키는 작업; 및

상기 변환된 하나 이상의 미생물 리드의 조성적 풍부도 패턴을, 상기 하나 이상의 질환을 앓고 있지 않은 고양이의 샘플 뿐만 아니라 특정 질환을 앓고 있는 고양이의 샘플도 포함하는 참조 데이터베이스의 변환된 데이터의 조성적 풍부도 패턴에 대하여 비교하는 작업.

청구항 30

제24항에 있어서, 상기 구강 미생물 프로파일을 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를 계산하는 작업;

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들을 확인하는 작업; 및

상기 구강 샘플 내에서 확인된 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를, 고양이의 구강 마이크로바이옴 내 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도와 비교하는 작업.

청구항 31

제24항에 있어서, 상기 위험 점수를 생성하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 조성적 풍부도 간에 하나 이상의 유사성을 확인하는 작업;

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 정체와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 간에 하나 이상의 일치를 확인하는 작업;

구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도 간에 확인된 하나 이상의 유사성을 정량하는 작업; 및

구강 샘플 내의 하나 이상의 예측 미생물 종들의 존재를 확인하는 작업.

청구항 32

제24항에 있어서, 상기 하나 이상의 질환이 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 만성 신장 질환, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 33

제24항에 있어서, 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

(i) 위험 점수, (ii) 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질환을 발병하는 것에 대한 표시, (iii) 시기 권고, (iv) 선택적으로, 건강을 개선하기 위한 하나 이상의 재택 실천 방법, (v) 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질

환을 진단하는 하나 이상의 진단 단계, 및 (vi) 선택적으로, 치료적 처치 프로토콜에 대한 처방을 제공하는 보고서를 생성하는 단계; 및 선택적으로,

상기 생성된 보고서를 고양이 소유자 및/또는 이들의 수의사에게 전자 문서로 전송하는 단계.

청구항 34

제24항에 있어서, 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이의 구강 미생물 프로파일을 변경하기에 충분한 것인, 방법.

청구항 35

고양이의 하나 이상의 질병 상태를 표시하거나 예측하도록 구성된 컴퓨터 시스템으로서,

하나 이상의 프로세서; 및

상기 컴퓨터 시스템을 아래와 같은 단계를 수행하도록 설정된, 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행가능한 명령이 저장되어 있는 하나 이상의 컴퓨터 판독가능한 하드웨어 저장 장치를 포함하는 것인, 컴퓨터 시스템:

- 고양이로부터 채취한 구강 샘플로부터 얻은 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 수취하는 단계;

- 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

- 상기 확인된 하나 이상의 미생물 종들과 이들의 각 풍부도에 기초하여 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

- 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 질병 상태의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

- 상기 구강 미생물 프로파일과 데이터베이스의 정보 간에 하나 이상의 일치를 확인하는 단계;

- 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 질병 상태를 가질 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및 선택적으로,

- 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이를 상기 하나 이상의 질병 상태를 '발병'한 것으로 진단하는 단계;

- 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 하나 이상의 질병 상태를 치료 또는 예방하는데 적절한 치료적 처치 프로토콜을 처방하는 단계;

- (i) 위험 점수, (ii) 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질병 상태를 발병하는 것에 대한 표시, (iii) 시기 권고, (iv) 선택적으로, 건강을 개선하기 위한 하나 이상의 재택 실천 방법, (v) 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질병 상태를 진단하는 하나 이상의 진단 단계, 및 (vi) 치료적 처치 프로토콜에 대한 처방을 표시하는 보고서를 생성하는 단계; 및/또는

- 상기 생성된 보고서를 고양이 소유자 및/또는 이들의 수의사에게 전자 문서로 전송하는 단계.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 명령이, 하나 이상의 매핑되지 않은 리드들을 고양이 참조 게놈에 매핑하고/하거나 하나 이상의 리드들을 미생물 참조 게놈에 매핑하고, 선택적으로, 상기 리드들을 미생물 또는 고양이과로 분류하도록, 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 명령이, 메타게놈 서열 데이터 중 적어도 하나의 매핑되지 않은 서열 리드를 확인하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 매핑되지 않은 리드들을 분류하도록, 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 38

제36항에 있어서, 확립된 미생물 프로파일의 데이터베이스에 대한 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일의 비교에서 10,000개 미만으로 분류된 미생물 리드 또는 500,000개 이상으로 분류된 미생물 리드를 갖는 고양이 구강 마이크로바이옴 샘플들은 제외되는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 39

제35항에 있어서, 상기 명령이, 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를 계산하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 특정 미생물 종들의 풍부도가, 상기 하나 이상의 특정 미생물 종들이 특정 질병 상태에 대한 예측 미생물 종인지의 여부와 상관관계가 있는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 명령이, 해당 고양이 구강 샘플의 미생물 풍부도를 데이터베이스 내의 정보에 대해 쌍별 로그 비율 비교를 수행하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 42

제41항에 있어서, 하나 이상의 특정 미생물 종은, 질병 코호트와 대조군 코호트를 비교했을 때, 해당 미생물과 관련하여 최대로 가능한 쌍별 로그 비율 비교 중 50% 이상이 유의미하게 다른 경우에 예측 미생물 종이 되는 것인, 컴퓨터 시스템.

청구항 43

고양이의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환의 발병을 예측하는 방법으로서, 상기 방법이

고양이로부터 하나 이상의 미생물 종을 포함하는 구강 샘플을 얻는 단계;

상기 구강 샘플에서 상기 하나 이상의 미생물 종의 미생물 핵산을 분리하는 단계;

상기 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계;

상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

상기 확인된 - 선택적으로, 정량된 - 하나 이상의 미생물 종들, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 포함하는 구강 미생물 프로파일 및, 선택적으로, 구강 샘플 내의 상기 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 상대적 풍부도에 기초하여, 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

(i) 고양이의 하나 이상의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

(ii) 고양이 분류의 동물에서 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환을 발병할 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이가 상기 하나 이상의 신장/

비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환을 발병하는 것으로 표시하는 단계

를 포함하는 것인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 고양이의 구강 미생물 프로파일이 일정 비율의 그람 양성 미생물을 추가로 포함하고, 고양이 분류의 동물에서 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들이 일정 비율의 그람 양성 미생물을 추가로 포함하는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 인용

[0002] 본 출원은 2021년 7월 14일에 출원된 미국 가출원 63/221,559호의 이익과 이에 대한 우선권을 주장한다. 또한, 본 출원은 2021년 7월 14일에 출원된 미국 가출원 63/221,558호의 이익과 이에 대한 우선권도 주장한다. 전술한 각 문헌의 전문은 구체적인 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 집고양이의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환, 또는 내분비 질환 상태를 스크리닝, 감지, 진단 및 확인하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 질환 상태 뿐 아니라 영양적 및 환경적 요인들은 구강의 역학적인 미생물 조성 (즉, 구강 마이크로바이옴(microbiome))에 중요하게 작용한다. 입은 외부 미생물들의 끊임없는 공격으로부터 1차적인 방어선이기 때문에, 구강에서의 마이크로바이옴은 경쟁적으로 세력권을 지키려는 방향으로 진화해 왔다. 구강 마이크로바이옴의 상태는 치아 건강과 전신 건강에 모두 강한 상관관계를 나타냈다. 예컨대, 인간을 대상으로 한 기존의 연구에서는 인간의 구강 마이크로바이옴과 만성 신장 질환 (CKD)의 존재 간의 연관성이나 상관관계가 밝혀진 바 있다. 고양이와 같은 가축들도 신장 및/또는 비뇨기 질환, 예컨대 CKD가 발생할 위험이 있다.

[0006] 많은 고양이들은 정기적인 수의학 진료를 받지 않기 때문에, 신장 및/또는 비뇨기 질환의 초기 징후들을 놓칠 수 있는 경우가 많다. CKD와 같은 일부 질병들의 초기 징후 또는 증상들은 일반적으로 임상적 증상을 나타내지 않으므로, 간과되어 진단되지 않을 수 있다. 또한, 어떤 신장 및/또는 비뇨기 질환, 예컨대 CKD의 초기 증상들은 특이성이 없기 때문에 (무기력, 쇠약, 구토 등), 반려동물 보호자들은 해당 증상들이 수의사의 도움 및 진단이 필요한 질환으로 인식하지 못할 수 있다.

[0007] 이러한 문제를 악화시키는 것은, 고양이과 동물의 소변 샘플을 얻는 것이 쉽지 않기 때문에, 신장 및/또는 비뇨기 질환을 진단하는데 중요한 소변검사가 일상적인 동물병원 방문의 한 부분이 되는 경우는 거의 없다는 점에서 비롯된다. 소변 샘플을 얻으려면 소독한 바늘과 주사기를 사용하여 방광에서 소변을 수집하는 절차인 방광천자를 수행해야 한다. 방광천자가 항상 효과적이지 않은 이유는 동물병원을 방문하는 때에 고양이의 방광이 가득차지 않은 상태일 수도 있기 때문이다. 검사 중에 신장 및/또는 비뇨기 질환 발병의 초기 징후를 놓치지 않도록 하려면, 동물에 대한 정기적인 혈액 검사와 소변검사를 수행하는 것이 필요하다. 이미 언급한 소변검사의 어려움과 예방차원의 수의학적 관리 비용으로 인해, 정기적으로 이러한 절차를 받는 고양이는 드물다. 그 결과, 대부분의 만성 신장 질환 (CKD)의 경우들은 치료 선택지가 제한되고 질병 진행이 빠른 질환의 말기 단계에서 발견된다. 요로 결정과 요로 결석도 고양이가 심한 통증을 느낄 때까지 진단되지 않는 경우가 많아서, 수의사를 만나보기 전에 요도가 막힐 수도 있다.

[0008] 신장/비뇨기 질환의 조기 진단 또는 발견을 위한 현재의 방법으로는 반려동물의 보호자가 6 내지 12개월의 정기적인 동물병원 방문을 해야 하거나, 이에 의존하는 것 뿐이다. 이미 언급했듯이, 많은 애완동물 보호자들은 정기적인 동물병원 방문을 하지 않는다. 더군다나, 현재 방법에서는 동물병원 정기 방문시에 수의사가 혈청 및 소변 진단 스크리닝을 수행해야 할 필요도 있다. 이것은, 고양이의 나이가 약 6~8세 이상이거나 고양이가 이미 CKD 증상을 나타내지 않는 한, 현재 일반적인 업무는 아니다. 염증성 장질환 (IBD) 및 진성 당뇨병 (DM)과 같은 다른 질병들도 고양이에게 문제가 될 수 있다. 이러한 질병도 수의사가 놓칠 수 있으며, 해당 질병이 후기 단계

로 진행되어 치료 선택지가 충분치 않을 때까지도 진단되지 않을 수도 있다.

[0009] 따라서, 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환을 비롯한 다양한 고양이과 동물의 질환을 정기적으로 감지하는데 사용할 수 있는 견실하고 정확하면서도 안전하고 고통이 덜하며 가격도 적정한 수단이 필요한 실정이다.

발명의 내용

[0010] 본 발명의 실시형태에는 고양이의 하나 이상의 질병 상태를 스크리닝, 감지, 진단, 치료 및/또는 확인하기 위한 시스템 및 방법이 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 실시형태는 신장 질환, 비뇨기 질환, 염증성 질환 및/또는 내분비 질환을 스크리닝, 감지, 진단 및/또는 확인하기 위한 시스템 및 방법을 포함한다. 이러한 수단들을 사용하여 수의과 건강 평가를 안내하고 보완하면 신장 및/또는 비뇨기 건강 결과를 크게 향상시킬 수 있다. 본 발명의 실시형태는 동물병원 방문에만 의존하는 것에 비해 악화되는 신장 또는 비뇨기 기능을 조기에 발견하여 조기에 치료를 수행할 수 있다. 개시된 발명 대상의 실시형태들은 고양이의 구강 마이크로바이옴을 조사하는 방법에 대하여 설명하고 있다. 개시된 방법은 고양이의 신장 및/또는 비뇨기 질환과 연관될 수 있는 미생물의 조성적 풍부도 경향을 감지하기 위해 구강 마이크로바이옴을 조사한다. 미생물의 조성적 풍부도 경향을 감지, 확인 및/또는 정량을 통해, 전문의는 고양이가 어떤 신장 및/또는 비뇨기 질환 상태에 있는지를 스크리닝 및/또는 표시할 수 있다. 신장 및/또는 비뇨기 질환 상태를 감지하여 확인하게 되면, 전문의 및/또는 고양이의 보호자는 해당 신장/비뇨기 질환 상태를 치료 및/또는 예방할 수 있다.

[0011] 일부 실시형태에서, 고양이의 신장/비뇨기 질환의 감지 및/또는 표시 방법이 개시된다. 본 방법에는 고양이에게서 채취한 구강 면봉 샘플을 수취하는 단계; 상기 샘플을 조작하는 단계, 예컨대 상기 구강 샘플을 열처리하는 단계; 및 상기 열처리된 샘플로부터 미생물 데옥시리보핵산 (DNA)을 추출하는 단계를 포함한다. 본 방법은 상기 미생물 DNA를 시퀀싱하여 해당 구강 샘플에 어떠한 하나 이상의 특정 미생물이 존재하는지 (및 어떤 상대적 비율로 존재하는지)를 확인하는 단계로서, 상기 하나 이상의 특정 미생물에 대한 확인을 통해 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성할 수 있는 것인, 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 방법은 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들을 포함하는 참조 데이터베이스와 비교하는 단계로서, 상기 데이터베이스가 (i) 하나 이상의 미생물을 포함하는 프로파일과 (ii) 그에 상응하는 신장/비뇨기 질환 간의 상관관계를 확인하는 것인, 단계; 및 상기 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들의 데이터베이스와 비교한 결과에 기초하여, 해당 고양이가 특정 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0012] 본 방법은 특정 신장/비뇨기 질환을 치료하는 단계 및/또는 치료적 처치를 실시하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 치료 화합물, 예컨대 포유동물의 구강 마이크로바이옴에 존재하는 하나 이상의 특정 미생물들의 성장을 억제하거나 촉진하도록 고안된 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 화합물은 프리-바이오틱, 포스트-바이오틱, 프로-바이오틱, 약제 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 화합물은, 다른 치료 화합물들 중에서도 특히, 인산염 결합제, 항생제, 고양이의 고혈압 및/또는 혈압을 조절하는 화합물, 및 에리스로포이에틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 국소적 치료로 포유동물을 양치하는 것을 포함할 수 있다.

[0013] 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 신장/비뇨기 질환 상태를 해결 및/또는 완화하도록 고안된 식이 요법을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단백질, 인, 나트륨 함량이 제한되고 수용성 비타민, 섬유질, 항산화 농도가 높은 치료용 식이는 CKD를 앓고 있는 고양이의 수명을 연장하고 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 식이 요법은 고양이의 적절한 수분 공급을 유지하는데 도움이 되도록 습식 먹이로 전환하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 식이 요법은 IBD 및/또는 DM을 치료하거나 관리하도록 설계될 수 있다. 치료적 처치에는 칼륨 보충, 및 기타 영양분 또는 비타민 보충이 포함될 수 있다.

[0014] 일부 실시형태에서, 고양이의 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 표시하는 방법은 고양이로부터 채취한 구강 면봉 샘플을 수취하여 상기 구강 샘플에 대해 열 처리를 수행하는 것을 포함한다. 또한, 상기 방법은 열처리된 구강 샘플에 대해 자성 비드 기반의 데옥시리보핵산 (DNA) 추출을 수행하여 상기 구강 면봉 샘플에 존재하는 미생물 DNA를 추출하는 단계, 및 상기 미생물 DNA를 시퀀싱하여 상기 구강 샘플에 어떠한 하나 이상의 특정 미생물이 존재하는지 (및 어떠한 조성적 풍부도로 존재하는지)를 확인하는 단계로서, 상기 하나 이상의 특정 미생물(들)에 대한 확인을 통해 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성할 수 있는 것인, 단계도 포함할 수 있다. 본 방법은 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들의 데이터베이스와 비교하는 단계로서, 상기 데이터베이스가 (i) 하나 이상의 미생물 (및 이들의 조성적 풍부도)을 포함하는 프로파

일과 (ii) 해당 질환 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병) 간의 상관관계를 확인하고; 상기 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들의 데이터베이스와 비교한 결과에 기초하여, 해당 고양이가 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 것인, 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 방법은, 위험 점수를 생성하여 특정 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 확인한 것에 응답하여, 특정 질병을 치료하도록 고안된 치료적 처치를 실시하는 단계, 수의사의 주의 또는 추적 검사를 권고하는 단계, 및/또는 특정 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)에 대한 재택 관리를 권고하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 또한, 컴퓨터 시스템도 개시된다. 일부 실시형태에서, 컴퓨터 시스템은 고양이의 하나 이상의 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 표시하도록 설정되어 있고, 하나 이상의 프로세서 및 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행가능한 명령을 저장하는 하나 이상의 컴퓨터 판독가능한 하드웨어 저장 장치를 포함한다. 상기 명령은, 고양이로부터 채취한 구강 면봉 샘플의 시퀀싱된 미생물 DNA 데이터를 수취하고; 상기 시퀀싱된 미생물 DNA를 매핑 (mapping)하여 상기 구강 샘플에 어떠한 하나 이상의 특정 미생물 종들이 존재하는지를 확인 - 상기 하나 이상의 특정 미생물 종들의 확인을 통해 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성함 - 하며; 서로 다른 미생물 종들의 상대적 풍부도를 계산하여 상기 구강 미생물 프로파일을 추가로 구축하고; 상기 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일의 데이터베이스와 비교 - 상기 데이터베이스는 (i) 하나 이상의 미생물 종들 및 이들의 상대적 풍부도(들)을 포함하는 프로파일과 (ii) 그에 상응하는 하나 이상의 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병) 간의 상관관계를 확인시켜줌 - 하며; 상기 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들의 데이터베이스와 비교한 결과에 기초하여, 해당 고양이가 특정 질환 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하도록 컴퓨터 시스템을 설정할 수 있다. 상기 명령은, 위험 점수 생성에 응답하여, 상기 위험 점수를 개략화하고/하거나 제공하여 특정 질환을 해결 (예컨대, 치료, 저지 및/또는 방지)하는데 적절한 치료적 처치 및/또는 재택 치료 프로토콜을 처방하는 보고서를 생성하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정할 수도 있다. 치료 프로토콜은 질병 상태의 중증도 - 위험 점수로 나타나거나 위험 점수와 연관됨 - 에 따라 좌우될 수 있다.

[0016] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 위험 점수는 생성된 위험/확률 점수에 기초하여 대략 하기의 3개 (3)의 위험 평가 카테고리를 포함하거나 이들과 연관시킬 수 있다: 0.0 - 0.33 그룹은 신장 또는 비뇨기 질환에 대해 '저위험'으로 분류되고; >0.33 - 0.66은 신장 또는 비뇨기 질환에 대해 '중위 위험'으로 분류되며; >0.66 - 1.0은 신장 또는 비뇨기 질환에 대해 '고위험'으로 분류된다. 예를 들어, 위험 점수 0.34는 고양이를 신장 또는 비뇨기 질환에 대하여 중위 위험으로 분류하는 임계값을 충족할 것이다. 해당 시스템과 방법에 더 많은 데이터들이 추가됨에 따라서 위험 점수의 구체화 정도 (granularity) 및/또는 카테고리의 수는 변경될 수 있다.

[0017] 일부 실시형태에서, 치료적 처치 또는 재택 관리 프로토콜은 고양이의 구강 마이크로바이옴의 조성을 직접적으로 변화시키거나, 또는 고양이의 구강 마이크로바이옴의 조성을 특정 질환 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)에 대한 치료의 부차적인 결과로서 변화시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 고양이의 구강 마이크로바이옴 조성의 변경을 통해 특정 질병이나 질환을 치료 및/또는 해결한다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 고양이의 구강 마이크로바이옴을 복구시킨다. 일부 실시형태에서, 고양이의 구강 마이크로바이옴을 복구하면, 해당 고양이의 구강 마이크로바이옴이 건강한 고양이의 구강 마이크로바이옴 (또는 확립된 구강 마이크로바이옴)과 - 존재하는 하나 이상의 특정 미생물 종들과 이들의 상대적 풍부도 측면에서 모두 - 더 유사하게 된다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치 또는 재택 관리 프로토콜은 고양이의 구강 마이크로바이옴의 조성을 유지하도록 설계된다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치 프로토콜은 고양이의 구강 마이크로바이옴의 대사 생산량 (metabolic output)을 자극하도록 설계된다. 고양이의 구강 마이크로바이옴의 대사 생산량을 자극하는 것은, 공지된 효소 경로 분석 도구를 사용해 기존의 미생물 조성 데이터에 추가적인 관점을 제공하여 질병 시그니처를 더욱 특성화하여 예측 질병 모델을 개선하는 것을 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명의 예시적인 실시형태들과 비제한적인 실시예들은 다음을 포함한다:

[0019] 실시형태 1. 집고양이의 하나 이상의 질병을 스크리닝, 감지 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법이

[0020] 고양이의 구강 미생물 프로파일을 얻는 단계로서, 상기 구강 미생물 프로파일이 해당 고양이의 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들과 상기 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 풍부도를 포함하는 것인, 단계;

[0021] 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

[0022] (i) 고양이의 하나 이상의 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)의 발생 및/또는 유병률; 및

[0023] (ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 (여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함);

[0024] 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

[0025] 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 고양이를 하나 이상의 질병 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 발병하는 것으로 분류하고, 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 하나 이상의 질병의 발병, 진행 또는 재발을 치료, 완화 또는 예방하는데 적절한 치료적 처치 프로토콜을 처방하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

[0026] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 고양이에게 치료적 처치 프로토콜을 실시하는 단계, 또는 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이에게 실시되었는지를 확인하는 단계를 추가로 포함하되, 이때 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이의 구강 미생물 프로파일을 변경하기에 충분한 것인, 방법.

[0027] 실시형태 3. 실시형태 1에 있어서, 고양이의 구강 미생물 프로파일을 얻는 단계가

[0028] 구강 샘플로부터 얻은 미생물 핵산에 상응하는 핵산 서열 데이터를 수득하는 작업;

[0029] 상기 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 작업; 및

[0030] 상기 확인되어, 선택적으로 정량된 하나 이상의 미생물 종들에 기초하여 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 작업을 포함하는 것인, 방법.

[0031] 실시형태 4. 실시형태 3에 있어서, 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계가

[0032] 상기 구강 샘플의 미생물 핵산을 시퀀싱하는 작업; 및 선택적으로,

[0033] 상기 구강 샘플에서 미생물 핵산을 분리하는 작업을 포함하는 것인, 방법.

[0034] 실시형태 5. 실시형태 4에 있어서, 상기 구강 샘플로부터 미생물 핵산을 분리하는 단계가

[0035] 구강 샘플에 열처리를 수행하는 작업; 및

[0036] 단백질 소화 시약과 계면활성제의 존재 또는 부재 하에, 상기 열처리된 구강 샘플에 대해 자성 SPRI 비드 기반의 핵산 추출을 수행하여, 상기 구강 샘플로부터 미생물 핵산을 추출하는 작업을 포함하는 것인, 방법.

[0037] 실시형태 6. 실시형태 3에 있어서, 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

[0038] 상기 핵산 서열 데이터를 디멀티플렉싱 (demultiplexing)하는 작업;

[0039] 상기 핵산 서열 데이터를 트리밍 (trimming)하는 작업;

[0040] 하나 이상의 매핑되지 않은 리드 (read)를 고양이의 참조 게놈 및/또는 기존의 미생물 참조 게놈에 매핑하는 작업;

[0041] 매핑 후 핵산 서열 데이터로부터 하나 이상의 리드를 고양이과로 분류하는 작업;

[0042] 매핑 후 핵산 서열 데이터로부터 하나 이상의 리드를 미생물로 분류하는 작업;

[0043] 상기 하나 이상의 미생물 리드를 정량하는 작업;

[0044] 서열 적용범위 편향 (sequence coverage bias)을 파악하기 위해 쌍별 로그 비율 변환 (pairwise log ratio transformation)과 같은 방법을 사용하여 상기 정량된 하나 이상의 미생물 리드를 변환시키는 작업; 및

[0045] 상기 변환된 하나 이상의 미생물 리드의 조성적 풍부도 패턴을, 신장/비뇨기 질환을 앓고 있지 않은 고양이의 샘플 뿐만 아니라 특정 질환 (예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 앓고 있는 고양이의 샘플도 포함하는 참조 데이터베이스의 변환된 데이터의 조성적 풍부도 패턴에 대하여 비교하는 작업.

[0046] 실시형태 7. 실시형태 1에 있어서, 상기 고양이의 구강 미생물 프로파일을 데이터베이스의 정보와 비교하는 단

계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

[0047] 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를 계산하는 작업;

[0048] 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들을 확인하는 작업; 및

[0049] 상기 구강 샘플 내에서 확인된 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를, 상기 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도와 비교하는 작업.

[0050] 실시형태 8. 실시형태 1에 있어서, 상기 위험 점수를 생성하는 단계가 하기 중 하나 이상의 작업을 포함하는 것인, 방법:

[0051] 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도(들)과 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 조성적 풍부도(들) 간의 하나 이상의 유사성을 확인하는 작업;

[0052] 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 정체 (identity)와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 간에 하나 이상의 일치를 확인하는 작업;

[0053] 구강 샘플 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도와 데이터베이스에 포함된 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 하나 이상의 미생물 종들의 조성적 풍부도 간에 확인된 하나 이상의 유사성을 정량하는 작업; 및

[0054] 구강 샘플 내의 하나 이상의 예측 미생물 종들의 존재를 확인하는 작업.

[0055] 실시형태 9. 실시형태 1에 있어서, 상기 하나 이상의 질환이 IBD, DM, CKD, 스트루바이트 (struvite) 요로 결정 또는 결석, 요로 옥살산칼슘 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0056] 실시형태 10. 실시형태 1에 있어서, 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

[0057] (i) 위험 점수, (ii) 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질환(예컨대, 신장/비뇨기 질환, IBD 및/또는 당뇨병)을 발병하는 것에 대한 표시, (iii) 시기 권고, (iv) 선택적으로, 신장/비뇨기 건강을 개선하기 위한 하나 이상의 재택 실천 방법, (v) 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 진단하는 하나 이상의 진단 단계, 및 (vi) 선택적으로, 치료적 처치 프로토콜에 대한 처방을 제공하는 보고서를 생성하는 단계; 및 선택적으로,

[0058] 상기 생성된 보고서를 고양이 소유자 및/또는 이들의 수의사에게 전자 문서로 전송하는 단계.

[0059] 실시형태 11. 실시형태 1에 있어서, 상기 치료적 처치 프로토콜이 고양이의 구강 미생물 프로파일을 변경하기에 충분한 것인, 방법.

[0060] 실시형태 12. 고양이의 하나 이상의 질병 상태를 표시하거나 예측하도록 설정된 컴퓨터 시스템으로서,

[0061] 하나 이상의 프로세서; 및

[0062] 상기 컴퓨터 시스템을 아래와 같은 단계를 수행하도록 설정된, 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행가능한 명령이 저장되어 있는 하나 이상의 컴퓨터 판독가능한 하드웨어 저장 장치를 포함하는 것인, 컴퓨터 시스템:

[0063] - 고양이로부터 채취한 구강 샘플로부터 얻은 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 수취하는 단계;

[0064] - 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

[0065] - 상기 확인된 하나 이상의 미생물 종들과 이들의 각 풍부도에 기초하여 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

[0066] - 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

[0067] (i) 고양이의 하나 이상의 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

[0068] (ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미

생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

[0069] - 상기 구강 미생물 프로파일과 데이터베이스의 정보 간에 하나 이상의 일치를 확인하는 단계;

[0070] - 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및 선택적으로,

[0071] - 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이를 상기 하나 이상의 질병 상태를 '발병'한 것으로 진단하는 단계;

[0072] - 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 상기 하나 이상의 질병 상태를 치료 또는 예방하는데 적절한 치료적 처치 프로토콜을 처방하는 단계;

[0073] - (i) 위험 점수, (ii) 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질병 상태를 발병하는 것에 대한 표시, (iii) 시기 권고, (iv) 선택적으로, 건강을 개선하기 위한 하나 이상의 재택 실천 방법, (v) 선택적으로, 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 하나 이상의 질병 상태를 진단하는 하나 이상의 진단 단계, 및 (vi) 치료적 처치 프로토콜에 대한 처방을 표시하는 보고서를 생성하는 단계; 및/또는

[0074] - 상기 생성된 보고서를 고양이 소유자 및/또는 이들의 수의사에게 전자 문서로 전송하는 단계.

[0075] 실시형태 13. 실시형태 12에 있어서, 상기 명령이, 구강 샘플의 메타게놈 서열 데이터를 분석하여 하나 이상의 매핑되지 않은 서열 리드들을 고양이과 동물 참조 게놈에 매핑하고/하거나 하나 이상의 서열 리드들을 미생물 참조 게놈에 매핑하고, 선택적으로, 상기 리드들을 미생물 또는 고양이과로 분류하도록, 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0076] 실시형태 14. 실시형태 13에 있어서, 상기 명령이, 메타게놈 서열 데이터 중 적어도 하나의 매핑되지 않은 서열 리드를 확인하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 매핑되지 않은 리드들을 분류하도록, 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0077] 실시형태 15. 실시형태 13에 있어서, 확립된 미생물 프로파일의 데이터베이스에 대한 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일의 비교에서 10,000개 미만으로 분류된 미생물 리드 또는 500,000개 이상으로 분류된 미생물 리드를 갖는 고양이 구강 마이크로바이옴 샘플들은 제외되는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0078] 실시형태 16. 실시형태 12에 있어서, 상기 명령이, 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들의 풍부도를 계산하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0079] 실시형태 17. 실시형태 16에 있어서, 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 특정 미생물 종들의 풍부도가, 상기 하나 이상의 특정 미생물 종들이 특정 질병 상태에 대한 예측 미생물 종인지의 여부와 상관관계가 있는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0080] 실시형태 18. 실시형태 16에 있어서, 상기 명령이, 해당 고양이 구강 샘플의 미생물 풍부도를 데이터베이스 내의 정보에 대해 쌍별 로그 비율 비교를 수행하도록 컴퓨터 시스템을 추가로 설정하는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0081] 실시형태 19. 실시형태 18에 있어서, 하나 이상의 특정 미생물 종은, 질병 코호트와 대조군 코호트를 비교했을 때, 해당 미생물과 관련하여 최대로 가능한 쌍별 로그 비율 비교 중 50% 이상이 유의미하게 다른 경우에 예측 미생물 종이 되는 것인, 컴퓨터 시스템.

[0082] 실시형태 20. 고양이의 질병 상태의 발병을 예측하는 방법으로서, 상기 방법이

[0083] 고양이로부터 하나 이상의 미생물 종을 포함하는 구강 샘플을 얻는 단계;

[0084] 상기 구강 샘플에서 상기 하나 이상의 미생물 종의 미생물 핵산을 분리하는 단계;

[0085] 상기 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계;

[0086] 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

[0087] 상기 확인된 - 선택적으로, 정량된 - 하나 이상의 미생물 종들, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 포함하는 구강 미생물 프로파일 및, 선택적으로, 구강 샘플 내의 상기 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 상대적 풍부도에 기초하여, 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

[0088] 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

[0089] (i) 고양이의 하나 이상의 질병의 발생 및/또는 유병률; 및

[0090] (ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

[0091] 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 질병을 발병할 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

[0092] 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이가 상기 하나 이상의 질병을 발병하는 것으로 표시하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

[0093] 실시형태 21. 고양이의 질병을 진단하는 방법으로서, 상기 방법이

[0094] 고양이로부터 하나 이상의 미생물 종을 포함하는 구강 샘플을 얻는 단계;

[0095] 상기 구강 샘플에서 상기 하나 이상의 미생물 종의 미생물 핵산을 분리하는 단계;

[0096] 상기 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계;

[0097] 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

[0098] 상기 확인된 - 선택적으로, 정량된 - 하나 이상의 미생물 종들, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 포함하는 구강 미생물 프로파일 및, 선택적으로, 구강 샘플 내의 상기 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 상대적 풍부도에 기초하여, 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

[0099] 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단계:

[0100] (i) 고양이의 하나 이상의 질병의 발생 및/또는 유병률; 및

[0101] (ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

[0102] 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 질병을 발병할 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및

[0103] 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이가 상기 하나 이상의 질병을 발병하는 것으로 진단하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

[0104] 실시형태 22. 실시형태 21에 있어서, 상기 하나 이상의 질환이 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 만성 신장 질환, 스트루바이트 (struvite) 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

[0105] 실시형태 23. 고양이의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이

[0106] 고양이로부터 하나 이상의 미생물 종을 포함하는 구강 샘플을 얻는 단계;

[0107] 상기 구강 샘플에서 상기 하나 이상의 미생물 종의 미생물 핵산을 분리하는 단계;

[0108] 상기 미생물 핵산에 상응하는 미생물 핵산 서열 데이터를 얻는 단계;

[0109] 상기 미생물 핵산 서열 데이터를 분석하여 상기 구강 샘플에 존재하는 하나 이상의 미생물 종들을 확인하고, 선택적으로 상기 하나 이상의 미생물 종들을 정량하는 단계;

[0110] 상기 확인된 - 선택적으로, 정량된 - 하나 이상의 미생물 종들, 상기 하나 이상의 미생물 종들을 포함하는 구강 미생물 프로파일 및, 선택적으로, 구강 샘플 내의 상기 하나 이상의 미생물 종들의 양 또는 상대적 풍부도에 기초하여, 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 단계;

[0111] 상기 구강 미생물 프로파일을, 하기 항목들 간의 가중 상관관계를 확인하는 데이터베이스의 정보와 비교하는 단

계:

[0112] (i) 고양이의 하나 이상의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환의 발생 및/또는 유병률; 및

[0113] (ii) 고양이의 구강 마이크로바이옴 내의 다양한 미생물 종들의 존재 및/또는 풍부도 - 여기서, 상기 다양한 미생물 종들은 상기 구강 샘플 내 하나 이상의 미생물 종들을 포함함 -;

[0114] 상기 구강 미생물 프로파일과 상기 데이터베이스 내의 정보 간에 하나 이상의 일치에 기초하여, 해당 고양이가 하나 이상의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 발병할 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계;

[0115] 상기 위험 점수가 사전에 결정된 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 해당 고양이가 상기 하나 이상의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 발병하는 것으로 진단하는 단계; 및

[0116] 상기 하나 이상의 신장 및/또는 비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 치료하기에 충분한 치료적 처치를 실시하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

[0117] 본 요약은 본 발명의 개념들을 간략한 형태로 소개하기 위해 제공한 것이고, 이에 대해서는 하기 상세한 설명에서 보다 상세하게 설명할 것이다. 본 요약은 본 발명에서 청구하는 발명 대상의 중요한 특징 또는 필수적인 특징들을 확인하기 위한 것도 아니고, 청구하는 발명 대상의 범위를 표시하기 위해 사용하려한 것도 아니다.

도면의 간단한 설명

[0118] 본 발명의 다양한 목적, 특징, 특성 및 이점들은, 본 명세서의 일부를 구성하는 첨부된 도면 및 청구범위와 함께, 실시형태들에 대한 하기의 설명을 본다면 명백해지고 보다 쉽게 이해될 것이다. 도면에서, 유사한 참조 번호는 여러 도면들에서 상응하거나 유사한 부분을 지칭하는데 사용될 수 있으며, 도시된 다양한 구성요소들이 반드시 일정한 비율로 그려지는 것은 아니다.

도 1a-1b는 신장/비뇨기 건강 검사 작업흐름과 구강 마이크로바이옴 참조 데이터베이스 구축을 도시한 것이다.

도 2a-2e는 건강한 코호트와 (A) CKD, (B) 스트루바이트 결정 또는 결석, (C) 옥살산칼슘 결정 또는 결석, (D) 시스틴 결정 또는 결석, (E) 특발성 방광염과 관련된 쌍별 미생물 상호작용들 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포를 도시한 것이다.

도 3a-3e는 2-성분 가우스 혼합 모델을 기반으로 한 고양이 신장/비뇨기 건강 검사의 민감도와 특이성을 도시한 것이다. 민감도는 신장/비뇨기 질환을 앓고 있는 것으로 알려진 고양이를 탐지하는 개시된 실시형태들의 능력을 의미한다. 특이성이란 건강한 대조군 코호트의 고양이를 신장/비뇨기 질환을 앓고 있지 않는 것으로 탐지하는 개시된 실시형태의 능력을 의미한다.

도 4a-b는 (A) 고양이과 동물 CKD와 치주 질환 및 (B) 고양이과 동물 CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염의 특징을 갖는 구강 마이크로바이옴 예측 미생물의 공통부분을 도시한 것이다.

도 5는 시퀀싱 리드 수의 함수로서 미생물 종의 풍부도를 도시한 것으로, 여기서 시퀀싱 리드 수는 서로 다른 두 종류의 메타게놈 전체 게놈 시퀀싱 (WGS) 라이브러리 제작 - 결찰 기반의 접근 방식 vs. 태그먼테이션 기반의 접근 방식 (예컨대, Illumina Nextera DNA Flex 라이브러리 제조 키트) - 의 데이터가 비교되어 있다.

도 6은 진단에 대한 임상 기록 검증을 제공하여 해당 고양이들이 CKD로 진단을 받았거나 건강한 것 (과거 6개월 동안 만성 및 급성 건강 문제가 없음)으로 간주한, 시민 과학 주최로 모집된 코호트들의 구강 마이크로바이옴을 기반으로 한 CKD 위험도 평가를 도시한 것이다.

도 7은 구강 샘플 수집 당시 CKD의 단계가 알려진 임상적으로 모집된 5마리의 고양이에 대한 구강 마이크로바이옴을 기반으로 한 CKD 위험도 평가를 도시한 것이다.

도 8a-8b는 건강한 코호트와 (A) 진성 당뇨병 (DM) 및 (B) 염증성 장질환 (IBD)과 관련된 쌍별 미생물 상호작용 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포를 도시한 것이다.

도 9a-9b는 2-성분 가우스 혼합 모델에 기초한 (A) 고양이과 동물 진성 당뇨병 및 (B) IBD 검사에 대한 민감도와 특이성을 도시한 것이다. 민감도는 IBD 또는 당뇨병을 앓고 있는 것으로 알려진 고양이를 탐지하는 개시된

실시형태들의 능력을 의미한다. 특이성이란 건강한 대조군 코호트의 고양이를 IBD 또는 당뇨병을 앓고 있지 않는 것으로 탐지하는 개시된 실시형태의 능력을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0119] 입의 미생물 조성 (즉, 구강 마이크로바이옴)의 변화는 어떤 치과 질환 및 전신성 질환과 관련이 있을 수 있다. 본 연구 분야는 아직 초기 단계라서, 이러한 연관성을 포괄적으로 입증하는 인간 대상체에 대한 연구들도 과거 10년 내에 발표되었던 것이 전부이다. 고양이나 개와 같은 반려동물을 대상으로 한 본 주제에 관한 연구들도 제한적이었다. 현재 질환 상태 뿐 아니라 영양적 및 환경적 요인들은 고양이의 구강의 역학적인 미생물 조성 (즉, 이들의 구강 마이크로바이옴)에 중요하게 작용할 수 있다. 입은 외부 미생물들의 끊임없는 노출에 대한 1차적인 방어선이기 때문에, 구강 마이크로바이옴은 경쟁적으로 세력권을 지키려는 방향으로 진화해 왔다. 구강 마이크로바이옴은 자신들의 영역을 방어하는데 탁월한 미생물들로 구성되어서, 일반적으로 병원균을 비롯한 외부 침입자들에 의해 대체되는 것을 피할 수 있다. 그러나, 부적절한 식단, 청결치 못한 치아 위생, 전신성 질환의 발병 또는 환경 변화와 같은 장내세균불균형 (dysbiosis)을 유발하는 사건들로 인해, 병원성 미생물들이 구강의 많은 부분에 서식하게 되는데 (이에 따라, 구강 마이크로바이옴이 변화됨), 이는 병리학과 연관될 수 있다. 구강 마이크로바이옴의 조성을 이해하면, 구강 조직의 건강에 대해서 뿐만 아니라 동물이나 인간의 전반적인 건강에 대한 정보도 얻을 수 있다. 예를 들어, 구강 마이크로바이옴 특성은 특히 염증성 장질환 (IBD), 다양한 암, 만성 신장 질환 (CKD) 등과 같은 질병들과 관련되어 있다. 구강 마이크로바이옴의 상태가 제공하는 정보는 반려동물의 건강과 행복감을 관리하는 데에도 활용될 수 있다.

[0120] 반려동물의 구강 마이크로바이옴 연구 분야는 거의 조명을 받지 못했고 아직은 초기 단계이다. 기존 연구들은 소규모의 표본 크기와 마이크로바이옴의 진위를 확인하는 오래된 배양 기반 기술을 기반으로 해서 결론을 내렸었다. 기존의 모든 박테리아들 중 약 2%만이 실험실에서 배양될 수 있는 것으로 추정되는데, 이는 미생물 분류에 있어서 이러한 방법에 의존하는 연구들에서, 많은 중요한 미생물 유기체들이 누락될 가능성이 높고, 단순히 미생물들이 배양되어 측정될 수 있다는 것 때문에, 특정 종들에게 잘못 초점을 맞출 수도 있음을 의미한다. 실험실 배양이 마이크로바이옴에 대해서 매우 박테리아 중심적인 관점을 제공하여, 다른 미생물들, 예컨대 진균류, 원생동물, 고세균 및 바이러스이 무시되는 경우가 많다는 사실 때문에 이러한 문제점은 더 심각해진다.

[0121] 고양이의 구강 마이크로바이옴에 대한 조사는 구강 (타액) 샘플을 사용하여 수행될 수 있다. 타액 샘플링 키트는 계통 (ancestry) 및 미생물 감염에 대한 검사가 더욱 보편화되면서 최근 수년간 인기를 얻었다. 소비자들이 직접 이용가능한 마이크로바이옴 검사는 일반적으로 차세대 시퀀싱 (NGS, Next Generation Sequencing)을 활용하는 '16S rRNA 유전자 시퀀싱'이라는 기술에 의존한다. 이 기술은 초기의 박테리아 배양 노력들보다는 사실상 더 많은 정보를 제공해 주지만, 해당 마이크로바이옴에 존재하는 박테리아 종들 (및 일부 고세균)을 확인하는 데에만 사용할 수 있다. 대부분의 경우, 이러한 검사들은 분류학적 분류의 속 수준을 넘어서는 박테리아를 견실하고 일관되게 확인하는데 충분한 해답을 제공하지 않는다. 따라서, 대부분의 경우, 검사 결과는 마이크로바이옴을 포함하는 박테리아의 정확한 종이나 종류를 제공하지 않는다. 이러한 이유로, 이러한 결과들을 사용한 데이터 기반 결론은 모호하며 근사치에 의존한다. 더욱이, 신체의 다양한 부위의 마이크로바이옴은 박테리아와 고세균 외에도 바이러스, 원생동물, 진균류 종들로 구성될 수 있다는 것은 익히 알려져 있다. 이것은 16S rRNA 유전자 시퀀싱 접근법이 마이크로바이옴의 한 부분에 대해서만 확대하고 나머지 부분은 무시된다는 것을 의미한다. 본 발명의 실시형태들은 이러한 문제들과 다른 문제들에 대해서도 다루고 있다.

[0122] 본 발명의 다양한 실시형태들을 상세히 설명하기 전에, 본 발명이 특정 매개변수, 용어, 및 실시형태마다 다양할 수 있는 구체적으로 예시된 시스템, 방법 및/또는 제품에 대한 설명에만 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명의 특정 실시형태들을 구체적인 특징 (예컨대, 구성, 매개변수, 특성, 단계, 구성요소, 성분, 부재, 요소, 부품 및/또는 일부 등)을 참조하여 상세히 설명할 것이나, 이 설명은 예시적인 것일 뿐 본 발명 및/또는 청구된 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 본원에서 사용한 용어는 실시형태들을 설명하기 위해 사용된 것이지, 본 발명 및/또는 청구된 발명의 범위를 한정하려고 한 것은 아니다.

[0123] 본원에서는 고양이의 신장 및/또는 비뇨기 질환 상태의 확인, 스크리닝, 표시, 진단 및/또는 치료를 위한 컴퓨터 시스템, 시스템 및 방법이 개시된다. 개시된 발명 대상의 실시형태들은 고양이의 신장/비뇨기 질환과 관련된 미생물의 조성적 풍부도 경향을 감지할 목적으로 집고양이의 구강 마이크로바이옴을 조사하는 방법을 기술하고 있다. 미생물의 조성적 풍부도 경향을 감지, 확인 및/또는 정량을 통해, 전문의는 고양이가 어떤 신장 및/또는 비뇨기 질환 상태에 있는지를 스크리닝 및/또는 표시할 수 있다. 신장/비뇨기 질환 상태를 감지하여 확인하면, 전문의와 애완동물 주인이 해당 질병을 치료하여 그 진행을 지연시킬 수 있으며, 경우에 따라서는 심지어 잠재

적으로 신장/비뇨기 질환 상태의 향후 재발을 방지할 수도 있다.

[0124] 개시된 방법은, 예를 들어 고양이의 구강 마이크로바이옴을, 고양이 주인 및/또는 수의사에 의해 IBD, DM, CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염으로 진단되었다고 보고한 고양이의 구강 마이크로바이옴과 비교할 수 있다. 상기 비교는 확립된 미생물 프로파일이 포함된 참조 데이터베이스를 이용해 수행하여, 하나 이상의 미생물 종들과 이들의 각 조성적 풍부도(들)을 하나 이상의 신장/비뇨기 질환과 연관짓는다.

[0125] 개시된 시스템과 방법은 무통증의 구강 면봉 샘플 수집을 포함할 수 있다. 이에 따르면, 구강 마이크로바이옴은 협측, 치은연상 및/또는 치은연하 샘플링을 통해 조사할 수 있다. 이러한 샘플링은 해당 동물 마취가 필요치 않으며, 집에 있는 애완동물 주인이나 진료소의 수의사가 수행할 수 있다. 개시된 시스템과 방법은 잠재적으로는, 아직 공식적으로 진단되지 않았거나 임상적 징후를 나타내지 않는 신장/비뇨기 질환 관련 과정에 대한 초기 표지자 역할을 할 수 있다. 정기적으로 사용하면, 초기 단계의 신장/비뇨기 질환을 확인할 수 있어서, 더 많은 고양이들을 조기에 수의사 진료소로 데려갈 수 있고, 결국에는 동물병원 응급 방문 횟수를 줄일 수 있다. 신장/비뇨기, 염증 및/또는 내분비 질환 상태를 조기에 확인하면, 응급 방문 비용을 유익하게 절감하고 나아가 고양이의 생명도 구할 수 있다. 조기에 하나 이상의 질병 상태를 확인하는 것은, 상기 하나 이상의 질병(들)이 진단되어 확인되는 경우에 더 많은 치료 선택지를 활용할 수 있음에 의미가 있다.

[0126] 참조 데이터베이스에 포함된 확립된 미생물 프로파일

[0127] 입은 외부 미생물들의 끊임없는 노출에 대한 1차적인 방어선이기 때문에, 구강 마이크로바이옴은 경쟁적으로 세력권을 지키려는 방향으로 진화해 왔다. 구강 마이크로바이옴은 자신들의 영역을 방어하는데 탁월한 미생물들로 구성되어서, 일반적으로 병원균을 비롯한 외부 침입자들에 의해 대체되는 것에 저항한다. 이러한 미생물들은 일반적으로 고양이가 건강할 때 존재하며, 고양이의 구강 마이크로바이옴의 건강한 미생물 프로파일을 나타낸다. 고양이가 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 (예: IBD) 또는 내분비 질환 (예: DM)을 앓고 있는 경우, 구강 마이크로바이옴의 조성은 외래 또는 병원성 미생물 종의 존재 및/또는 다양한 미생물들 간의 풍부도 비율 변화로 인해 변경될 수 있다. 이러한 구강 마이크로바이옴 조성의 변화는 병원성 프로파일로 나타날 수 있다. 경우에 따라서는, 특정 외래 미생물 종 및/또는 병원성 미생물 종들의 존재와 구강 내 다른 미생물에 대한 이들의 풍부도는, 특정 신장/비뇨기 질환을 앓고 있는 고양이와 상관관계가 있다.

[0128] 특정 신장/비뇨기 질환 상태와 상관관계가 있는 특정한 (하나 이상의) 미생물 종들 (및 이들의 각 상대적인 풍부도)을 확인을 통해, 상기 확인된 (하나 이상의) 미생물 종들의 존재를 나타내는 고양이에 있어서 신장/비뇨기 질환 상태에 대한 사전 진단 스크리닝이 가능하다. 다시 말해, 신장/비뇨기 질환 상태의 확인 및/또는 표시는 특정 병원성 프로파일을 나타내는 고양이와 연관지을 수 있다.

[0129] 마이크로바이옴에 대한 포괄적인 연구를 위한 최적 표준은, 박테리아와 고세균뿐만 아니라 모든 생명체 영역에 걸쳐 유기체들의 전체 게놈 또는 거의 완전한 게놈을 포획할 수 있는 샷건 메타게놈 시퀀싱 (shotgun metagenomic sequencing)이다. 메타게놈 DNA 추출에 대한 최적 표준에는 비드-비팅 (bead-beating)이라는 과정이 포함된다. 이 과정은 마이크로바이옴의 풍부도와 조성 연구시, 완전한 미생물 세포 용해를 위해 권고된다. 이 과정은 그람 양성 박테리아의 세포벽과 같이 두꺼운 세포벽을 분쇄하는 데 도움이 된다. 이 과정은 비드 비터 (bead beater)에서 분쇄 매체 (볼 또는 비드)를 사용하여 샘플을 빠르게 교반하여 수행된다.

[0130] 본 발명의 한 예시적인 실시형태에서, 개시된 시스템과 방법은 메타게놈 DNA 추출을 위해 비드-비팅을 사용하지 않으며, 의도적으로 그러한 과정을 포기하였다. 그 이유는, 비드-비팅 역시 다운스트림 샘플 처리과정을 방해하는 DNA 분해를 상당 부분 도입하므로, 생성된 메타게놈 시퀀싱 라이브러리의 품질을 저하시킬 수 있기 때문이다. 한 실시형태에 따르면, 개시된 시스템과 방법은 비드-비팅을 사용하지 않기 때문에, 결과 분석에서 구강 마이크로바이옴 데이터는 그람 양성 박테리아가 과소 평가되는 문제를 겪을 가능성이 있다. 그렇기는 하지만, 질병의 특징적인 패턴을 인식할 수는 있다. 일부 실시형태에서, 개시된 시스템과 방법은 16S 유전자 시퀀싱과는 달리, 미생물 확인과 분류를 종의 수준까지, 또는 경우에 따라서는, 균주의 수준까지 가능케 한다.

[0131] 수의학 실무에서, 치주 질환과 같은 치과 질환은 CKD를 앓고 있는 고양이에게 흔한 동반질환이다. 그 이유는 잘 알려져 있진 않지만, 일부 이론에서는 치료되지 않은 치주 질환이 진행됨에 따라서 병원성 미생물이 치은을 통해 혈류로 유입되어 신체의 여러 장기들로 이동하는데, 해당 장기에서 이들의 존재가 병리와 관련이 되는 것으로 보고 있다. 상기 이론은 CKD 병리가 치료되지 않은 치주 질환으로부터 시작될 수 있는 경우가 많다는 사실을 시사하는 것이다. 이 이론은, 상기 각 두 가지 질환에 중요한 미생물 종들에서 일부 중복이 관찰된다는 사실에

의해 뒷받침된다. 다양한 고양이의 비뇨기/신장 질환과 관련된 미생물 종들 간에도 일부 중복이 존재한다. 그러나, 구강 마이크로바이옴의 조성적 풍부도가 특히 CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염을 예측하는 많은 미생물들도 확인되었다. 이러한 사실은 일반적으로 신장/비뇨기 질환과 관련된 핵심 미생물 세트의 존재 이외에도, 특정한 신장/비뇨기 병리와 관련된 미생물 프로파일들이 존재함을 시사하는 것이다. 또한, 이것은 IBD나 DM과 같은 다른 질병들과 관련된 미생물 프로파일이 있을 수 있음도 시사하는 것이다.

[0132] 38,000마리의 집고양이에 대한 샷건 메타게놈 구강 마이크로바이옴 시퀀싱과 조성 데이터 분석 기술을 사용하여, 고양이과 동물 구강 마이크로바이옴에 대한 포괄적인 조사를 실시해 고양이과 동물 구강 마이크로바이옴에 존재하는 8,344개의 미생물 종들을 확인하였다. 샷건 메타게놈 시퀀싱에 포함된 집고양이가 특정 신장/비뇨기 질환을 앓았는지의 여부는, 해당 고양이가 수의사에 의해서 특정 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환 (예컨대, IBD, DM, CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염 등)을 앓고 있는 것으로 공식적으로 진단되었던 적이 있었는지를 해당 고양이 소유자에게 설문을 통해 질의하여 결정하였다.

[0133] 참조 데이터베이스는 가중 상관관계 데이터베이스로서, 고양이과 동물 구강 마이크로바이옴에 존재하는, 적어도 상기 확인된 8,344개의 미생물 종들을 포함하고 있다. 평균적으로 고양이당 606개의 미생물 종이 확인되었으며, 그 중 97%는 박테리아와 고세균으로 분류되었고, 0.27%는 DNA 바이러스 (RNA 바이러스는 샷건 메타게놈 시퀀싱으로 감지할 수 없음)로, 0.02%는 파지로, <2%는 진균류로 분류되었다. 특정 신장/비뇨기 질환에 관여하여 그에 기여하는 것으로 확인된 다양한 미생물 종들을 "확립된 미생물 프로파일"로 정리한다. 상기 확립된 미생물 프로파일은, 특정 신장/비뇨기 질환 상태에 기여하고/하거나 관여하는 것으로 알려진, 확인된 하나 이상의 미생물 종들과 이들의 각 상대적 풍부도에 대한 목록 또는 수집본이다. 일부 실시형태에서, 확립된 미생물 프로파일은 미생물들의 정체 (즉, 속과 종) 이외에, 그람 양성 미생물의 백분율과 그람 양성 미생물 : 그람 음성 미생물의 비율을 포함할 수도 있다. 일부 실시형태에서, 확립된 미생물 프로파일은 하나 이상의 미생물 종들의 상대적 풍부도 (증가 또는 감소)를 나타낼 수 있다. (하기 표 1 내지 16을 참조한다).

[0134] 예를 들어, 확립된 미생물 프로파일에는 5가지의 신장/비뇨기 질환 (CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 특발성 방광염)을 예측하는 38개의 미생물들 뿐만 아니라, 5가지의 신장/비뇨기 질환 (CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 특발성 방광염) 중 하나를 특이적으로 예측하는 미생물들로 된 세트가 포함될 수 있다. "예측 미생물"에 대해서는 아래에서 더 자세히 설명한다. 상기 확립된 미생물 프로파일은, 참조 데이터베이스를 참조하여 추론시, 특정 신장/비뇨기 질환을 앓고 있는 고양이과 동물에서 특정 미생물이 얼마나 빈번하게 어떤 비율로 관찰되는지에 따라서 포함된 각 미생물 종들의 순위를 매기고/매기거나 그에 가중치를 부여할 수 있다. 임의의 한 미생물 종이 특정 신장/비뇨기 질환 상태에 기여하는 정도는 고양이과 동물이 특정 신장/비뇨기 질환 상태를 앓고 있는 동안 구강 마이크로바이옴에 미생물 종들이 얼마나 자주 나타나는지 (또는 존재하는지)와 상관관계가 있다. 또한, 임의의 한 미생물 종이 특정 신장/비뇨기 질환 상태에 기여하는 정도는 그러한 미생물 종들이 건강한 대조군 샘플과 비교하였을 때 다른 구강 미생물들과 얼마나 일관되고 유의하게 다른 상대적 풍부도를 나타내는지와도 상관관계가 있다.

[0135] 참조 데이터베이스에 포함된 확립된 미생물 프로파일에는 신장/비뇨기 질환을 앓고 있지 않은 건강한 고양이의 확립된 미생물 프로파일도 포함된다. 예를 들어, 건강한 고양이의 확립된 미생물 프로파일은, 신장/비뇨기 질환이 없을 경우에 구강 마이크로바이옴에 존재하는 미생물 종들과 이들의 상대적 풍부도를 나열하여 확인시켜 준다. 확립된 건강한 미생물 프로파일은 존재하는 미생물 종들과 이들의 상대적 풍부도에 대한 기준이나 대조군을 확립할 수 있다. 이 프로파일과의 편차를 통해, 전문의라면 예를 들어 고양이가 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 예측 및/또는 표시할 수 있다. 이와 유사하게, 확립된 건강한 미생물 프로파일과의 편차를 통해, 전문의라면 신장/비뇨기 질환에 대한 증상이 시작되기 전에 고양이가 해당 신장/비뇨기 질환을 앓고 있는 것으로 진단할 수 있다.

[0136] 각각의 신장/비뇨기 질환 상태에 대해 확립된 미생물 프로파일을 건강한 고양이에 대해 확립된 미생물 프로파일과 비교하여 해당 신장/비뇨기 질환 상태와 건강한 상태 간의 차이를 확인한다. 일부 실시형태에서, 상기 비교는 쌍별 로그 비율 비교이다. 예를 들어, 건강한 고양이와 CKD를 앓고 있는 고양이의 구강 마이크로바이옴에는 일부 중복이 있을 수 있다. 확립된 건강한 미생물 프로파일과 확립된 CKD 미생물 프로파일을 비교하면 둘 사이에 비슷한 풍부도로 나타나는 공통의 미생물 종들을 확인할 수 있다. 두 미생물 프로파일 간에 공통되지 않은 임의의 미생물 종, 또는 두 프로파일 간에 상당히 다른 비율로 나타나는 미생물 종들이 있다면, 그 미생물 종들

이 CKD의 발병에 관여함을 확인할 수 있다. 고양이의 구강 마이크로바이옴에서 그러한 미생물 종들에 대한 확인은 해당 고양이가 CKD를 앓고 있음을 보여주는 것이다.

[0137] 도 1a-1b는 신장/비뇨기 건강 검사 작업흐름과 고양이과 동물 대상체를 사용한 구강 마이크로바이옴 참조 데이터베이스의 구축을 도시한 것이다. 도 1a에서, 고양이 신장/비뇨기 건강 검사 작업흐름에는 DNA 보존 용액에 고양이의 구강 면봉을 수집하는 단계, 샷건 메타게놈 차세대 시퀀싱 (NGS)을 위한 DNA 추출 및 준비 단계, 상기 DNA를 시퀀싱하는 단계, 데이터 분석 단계, 및 구강 마이크로바이옴의 상태를 기초로 다양한 신장/비뇨기 질환에 대한 위험 평가를 제시하고, 해당 결과에 맞는 치료 권고사항을 제공하는 보고서를 생성하는 단계가 포함된다. 도 1b에서, 고양이 38,000마리의 초기 데이터베이스에 순차적 필터를 적용하여 고양이과 구강 마이크로바이옴 참조 데이터베이스를 구축하였다. 먼저, 태그먼테이션 기반의 NGS 라이브러리 제작 샘플들의 모든 데이터들을 제거하였다. 이 작업은 미생물 종 풍부도에 대한 라이브러리 제작 방법의 관찰된 효과 때문에 수행하였다 (도 5 참조). 샘플당 시퀀싱 리드 수는 감지된 미생물 종들의 수에 대해서 최소한으로 영향은 미치기 때문에, 결찰 기반 방법이 선호되었다. 또한, Tn5 유전자전이효소 (transposase) 보조 태그먼테이션은, 특히 메타게놈 연구 당업계에서는 GC 시퀀싱 편향을 도입하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 일부 실시형태에서는, 태그먼테이션 기반의 NGS 라이브러리 제작이 포함될 수 있다.

[0138] 다음으로, 고양이에 대한 관련 표현형/건강 이력 기록이 수반되지 않은 샘플들은 제외하였다. 샘플의 메타게놈 서열 데이터로부터 미생물 서열 데이터를 확인하고, 분류하여 매핑한다. KRAKEN2와 Bracken을 사용하여 각 샘플에서 미생물 리드들을 분류한 후, 분류된 미생물 리드가 10,000개 미만인 샘플과 500,000개 이상인 샘플들을 제거하였다. 나머지 고양이/샘플들을 코호트로 배치하였다. 이로써 만성 신장 질환 코호트 (CKD; n=201), 스트루바이트 요로 결정 또는 결석 코호트 (SUCS; n=207), 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석 코호트 (UCOCS; n=89), 시스틴 요로 결정 또는 결석 코호트 (CUCS; n=109), 특발성 방광염 코호트 (IC; n=178) 및 건강한 코호트 (n=3,081)가 생성되었다.

[0139] 도 1a-1b는 신장/비뇨기 건강 검사 작업흐름과 구강 마이크로바이옴 참조 데이터베이스의 구축을 도시하고 있지만, 동일한 건강 검사 작업흐름을 염증성 질환 (예: IBD) 및 내분비 질환 (예: DM)에 대해서도 수행하였다는 점을 이해해야 한다. 이에 따라, IBD 코호트 (n=279)와 DM 코호트 (n=33)를 얻고, 분류하여 매핑하고, 마찬가지로 구강 마이크로바이옴 참조 데이터베이스에 추가하였다. 개시된 컴퓨터 시스템, 시스템 및 방법과 함께 구강 마이크로바이옴 참조 데이터베이스를 사용을 통해, 전문의라면 고양이의 질병 상태를 스크리닝, 표시, 확인, 진단 및/또는 치료할 수 있다. 질병 상태에는 적어도 IBD, DM, CKD, SUCS, UCOCS, CUCS 및 IC가 포함된다.

[0140] 예측 미생물 확인

[0141] 각각의 신장 및/또는 비뇨기 질환과 유의미한 상관관계가 있는 미생물을 확인하기 위한 첫 단계로, Bracken이 출력한 종 수준의 리드 총수에 대해 쌍별 로그-비율 (PLR) 변환을 수행하였다. 다음으로, z-검사를 수행하여 대조군 (즉, 건강한 코호트)과 질환 사이의 유의미한 PLR 비교 (p-값 < 0.01)를 확인하였다. 건강한 코호트를 CKD, SUCS, UCOCS, CUCS 및 IC 코호트와 비교하였다. 건강한 코호트를 IBD 코호트와 DM 코호트와도 비교하였다 (도 8a-9b 참조).

[0142] 유의미한 모든 PLR 중에서 각 미생물 종들의 빈도를 평가하였다. 다른 종들과의 최대로 가능한 비교 중 50% 이상이 유의미했던 미생물 종들만 유지하였다. 이 척도는 관심대상인 5가지의 신장/비뇨기 질환에서 다양한 미생물 종들의 중요성에 대한 대용물로서 사용하였다. 이러한 미생물 종들은 각 신장/비뇨기 질환에 대한 "예측 미생물 종"이다.

[0143] CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염의 특징적인 개체군 전반에 걸친 미생물의 조성적 풍부도 패턴을 확인하기 위해, 각 샘플의 예측형 쌍별 로그 비율 (pPLR)을 대조군의 평균 pPLR과 비교함으로써 점수를 매겨, 그 차이의 방향과 크기를 고려해 넣었다. 도 2a-2e는 CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석과 특발성 방광염 및 건강한 코호트와 관련된 쌍별 미생물 상호작용들 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포를 도시한 것이다.

[0144] 다음으로, 우리는 각각 두 성분 - 건강한 코호트와 비뇨기 및/또는 신장 질환 코호트 - 을 포함하는 5개의 가우스 혼합 모델 (각 신장/비뇨기 질환당 한 모델)을 쌍별 미생물 상호작용들 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포에 피팅하였다. 이 모델링 접근법은 각 샘플에 대해 0 내지 1의 점수를 생성하는데, 이는 해당 샘플이 대조군 코호트에 속할 확률 또는 각 신장/비뇨기 질환 코호트에 속할 확률을 나타낸다. 도 3a-3e는 5가지의 신장/비뇨

기 질환 코호트 (CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염)에 속하는 샘플들과 대조군 샘플들이 각 샘플의 예측 미생물에 대한 조성적 풍부도를 기준으로 이들의 각 코호트에 속하는 것으로 분류될 가능성을 그래프로 나타낸 것이다. 모든 경우에서, 신장/비뇨기 질환과 대조군 간에 샘플 정체성과 일치하는 이원성 확률 분포가 관찰되었다. 0에 가까운 작은 피크를 형성하는 소수의 질병 샘플과 1에 가까운 약간의 피크를 형성하는 작은 세트의 대조군 샘플이 존재하였다.

[0145] 각 신장/비뇨기 질환 상태 (CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석 및 특발성 방광염)에 대해 확립된 미생물 프로파일을 건강한 고양이에 대해 확립된 미생물 프로파일과 비교하여, 미생물 종의 차이점과 공통점, 및 신장/비뇨기 질환 상태와 건강한 상태에서의 이들의 풍부도를 측정하여 정량한다. 또한, 각 신장/비뇨기 질환 상태에 대해 확립된 미생물 프로파일들도 서로 비교하여 각 신장/비뇨기 질환 상태에 공통적으로 나타나는 중복되는 미생물 종들도 확인한다. IBD 및 DM에 대해 확립된 미생물 프로파일들은 유사한 비교를 거쳐 미생물 종들의 차이점과 공통점, 및 IBD/DM과 건강한 상태에서의 이들의 풍부도를 측정하여 정량하고, 각 질병 상태에 공통적으로 중복되는 미생물 종들도 확인하였다.

[0146] 각 질병 상태와 건강한 대조군 상태에 대해 확립된 미생물 프로파일들에 쌍별 로그 비율 (PLR) 변환을 거치도록 한다. 상기 PLR 변환은 일정한 환산 계수 (scaling factor) 대신에 각 미생물에 대한 미생물 풍부도를 스케일링 (scaling)하여 샘플들 간의 잠재적인 시퀀싱 적용범위 차이를 보정한다. 다음으로, 각 질병 상태와 대조군 상태의 PLR 간에 z-검사를 수행한다. 약 0.01 미만의 p-값은 유의미한 PLR 비교를 위한 임계값 기능을 한다. 신장/비뇨기 질환 상태에 대해 확립된 미생물 프로파일에서 확인된 각 미생물 종들의 경우, 그 미생물 종들이 나타나는 유의미한 PLR 비교의 수 (p-값으로 정의됨)를 계수한다. 유의미한 PLR 비교의 수가 해당 미생물의 경우에 가능한 모든 PLR 비교의 적어도 50%인 경우라면, 해당 미생물 종을 "예측 미생물"로 간주한다. 이 과정을 관심대상인 각 신장/비뇨기 질환 상태에 대해 반복할 수 있다. 다시 말해, 유의미한 PLR 비교의 z-검사 확인을 통해서, IBD, DM, CKD, 스트루바이트 요로 결정/결석, 옥살산칼슘 요로 결정/결석, 시스틴 요로 결정/결석 및 특발성 방광염에 대한 예측 미생물이 확인될 수 있다. 표 1은 CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염에 대해 확인된 예측 미생물의 예를 제공하고 있다. 표 2는 IBD 및 DM에 대해 확인된 예측 미생물의 예를 제공하고 있다.

[0147] 표 1에 개괄된 바와 같이, 예측 미생물은 CKD의 경우 110개, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석의 경우 94개, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석의 경우 56개, 시스틴 요로 결정 또는 결석의 경우 90개, 그리고 특발성 방광염의 경우 94개가 확인되었다. 각 신장/비뇨기 질환에 대한 예측 미생물은, 건강한 대조군으로 확립된 미생물 프로파일과 5가지의 신장/비뇨기 질환 중 하나를 앓고 있는 고양이의 확립된 미생물 프로파일 간의 PLR 미생물 풍부도 비교를 기반으로 확인되었다 (도 4 참조). 38종의 미생물이 5가지의 신장/비뇨기 질환 (CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염)을 예측하는 것으로 확인되었으나, 각 질환에는 그 자체의 특이적인 예측 미생물 세트가 있어서 다른 질환들과 구별된다. 신장/비뇨기 질환 샘플과 대조군 샘플에서 유의미한 쌍별 미생물 상호작용들 간의 평균 로그 비율 차이를 플롯팅하였더니, 이들의 신장/비뇨기 질환 상태를 기초로 샘플 개체군을 분리할 수 있었다. (도 2a-2e 참조). 그러나, 개체군들 간에 일부 중복이 관찰되었는데, 이는 특정 샘플 세트의 경우, 예측 미생물들의 조성적 풍부도가 대조군 개체군 또는 각 신장/비뇨기 질환 개체군과 일치하는 것으로 해석될 수 있음을 의미하는 것이다.

[0148] 표 3 내지 9는 관심대상인 다양한 질병 상태 (예: IBD, DM, CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염)와 관련이 있거나 이로 확인된 미생물의 백분율을 개괄한 것이다. 표 10 내지 16은 관심대상인 각 질병 상태에 대한 각 예측 미생물의 상대적으로 증가 또는 감소된 풍부도를 개괄한 것이다. (존재하는 그람 양성 박테리아의 상대적 풍부도, 백분율 및 비율에 관한) 이 데이터들도 각 질병 상태에 대해 확립된 미생물 프로파일에 포함될 수 있다. 고양이의 구강 마이크로바이옴에서 하나 이상의 그람 양성 박테리아의 검출 (또는, 하나 이상의 이러한 그람 양성 박테리아의 비율 또는 백분율의 수득)을 통해, 본 시스템 및 방법은 해당 고양이가 특정 질병 (예: IBD, DM, CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석 및 특발성 방광염)을 앓고 있는 것으로 표시 또는 진단할 수 있다.

[0149] IBD 및 DM 코호트에 대해서는 동일한 절차 (비교, PLR 변환, z-검사 등)를 수행하였다. 도 8a-8b는 건강한 코호트와 (A) 진성 당뇨병 (DM) 및 (B) 염증성 장질환 (IBD)과 관련된 쌍별 미생물 상호작용 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포를 도시한 것이다. 도 9a-9b는 2-성분 가우스 혼합 모델에 기초한 고양이과 동물 IBD 및 진성 당뇨병 건강 검사에 대한 민감도와 특이성을 도시한 것이다. 표 2에는 IBD와 DM과 관련된 예측 미생물들을 나열하였다. 표 3과 4는 각각 DM 및 IBD와 관련이 있거나 이로 확인된 그람 양성 예측 박테리아의 백분율을 개괄한

것으로, 각기 다른 분류학적 분류 (다양한 박테리아, 진균류 및 바이러스의 속)에 속하는 예측 미생물들에 대한 질병별 설명도 함께 기재하였다. 표 10과 11은 각각 DM 및 IBD에 대한 각 예측 미생물에서 상대적으로 증가 또는 감소한 풍부도를 개괄한 것이다.

[0150] '(~을) 예측(하는) (predictive)'이라는 단어의 사용은 '~의 원인이 되는'으로 해석할 것이 아니라, 단순히 어떤 미생물이 대조군과 비교하였을 때 특정한 신장/비뇨기 질환에 있어서 유의미하게 다른 조성적 풍부도를 가진다라는 사실을 반영한다는 점에 유의하는 것이 중요하다. 이는 해당 미생물이 질병의 병리에서 적극적인 역할을 하거나, 또는 해당 미생물의 조성적 풍부도의 변화가 병리의 부산물이라는 것도 의미할 수 있다. 어떤 시나리오에서건, 다른 미생물에 비해 특정한 풍부도로 미생물이 존재하는 것은 신장/비뇨기 질환 상태와 직접적인 상관관계가 있는 것이다.

[0151] 예측 미생물들을 확인하는 알고리즘과 개시된 방법들은 지속적으로 발전할 수 있다. 확인된 예측 미생물들의 세트 또는 그룹화는 코호트 (건강한 고양이와 신장 또는 비뇨기 질환이 있는 고양이)의 개체군이 변화하고 진화함에 따라 조금씩 변화되고 진화할 수 있다. 미생물들과 이들의 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환 상태에 대한 존재 또는 기여와 관련한 더 많은 정보를 활용하는 것이 가능해짐에 따라, 확인된 예측 미생물들의 세트도 변화되고 진화할 것이다. 확인된 새로운 예측 미생물 세트는 초기 세트와 100% 다르지 않을 수 있으며, 오히려 약 25% 내지 85%의 차이가 예상될 수 있다. 예를 들어, 확인된 새로운 예측 미생물 세트는 확인된 초기 예측 미생물 세트와 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 또는 80% 다를 수 있거나, 또는 상기 값들 중 임의의 두 값으로 정의된 차이만큼 다를 수 있다. 더 많은 고양이들을 코호트에 추가함에 따라, 확인된 예측 미생물 세트는 변화되고 진화할 것이다.

[0152] 시퀀싱 및 추출 프로토콜

[0153] 적어도 하나의 고양이 구강 면봉을 채취하여 검사용 샘플을 제공할 수 있다. 구강 면봉은 동물의 잇몸선 (상부 및 하부)을 표적으로 삼을 수 있고/있거나, 동물의 입 전체를 표적으로 할 수도 있다. 구강 면봉 샘플에서 미생물 DNA를 추출하여 고양이의 구강 마이크로바이옴에 어떤 미생물 종들이 어느 정도의 상대적인 풍부도로 존재하는지를 확인할 수 있다.

[0154] 메타게놈 DNA는 비드-비팅을 하거나 하지 않고, 또는 단백질분해효소 K와 같은 단백질 분해 시약 및 계면활성제를 첨가하거나 첨가하지 않으면서, 진탕기에서 대략 1시간 동안 열 처리를 통해 구강 샘플로부터 추출될 수 있다.일부 실시형태에서, 구강 샘플은 대략 45℃ 내지 75℃, 예컨대 50℃, 55℃, 60℃, 65℃, 70℃ 또는 상기 값들 중 임의의 2개의 값으로 정의된 범위 내에서 열 처리한다.

[0155] 마이크로바이옴에 대한 포괄적인 연구를 위한 최적 표준은, 박테리아와 고세균뿐만 아니라 모든 생명체 영역에 걸쳐 유기체들의 전체 게놈 또는 거의 완전한 게놈을 포획할 수 있는 샷건 메타게놈 시퀀싱이다. 메타게놈 DNA 추출에 대한 최적 표준에는 비드-비팅이라는 과정이 포함된다. 이 과정은 마이크로바이옴의 풍부도와 조성 연구 시, 완전한 미생물 세포 용해를 위해 권고된다. 이 과정은 그람 양성 박테리아의 세포벽과 같이 두꺼운 세포벽을 분쇄하는 데 도움이 된다. 이 과정은 비드 비터에서 분쇄 매체 (볼 또는 비드)를 사용하여 샘플을 빠르게 교반하여 수행된다.

[0156] 한 예시적인 실시형태에서, 개시된 시스템과 방법은 메타게놈 DNA 추출을 위해 비드-비팅을 사용하지 않으며, 의도적으로 그러한 과정을 포기하였다. 그 이유는, 비드-비팅 역시 다운스트림 샘플 처리과정을 방해하는 DNA 분해를 상당 부분 도입하므로, 생성된 메타게놈 시퀀싱 라이브러리의 품질을 저하시킬 수 있기 때문이다. 한 실시형태에 따르면, 개시된 시스템과 방법은 비드-비팅을 사용하지 않기 때문에, 결과 분석에서 구강 마이크로바이옴 데이터는 그람 양성 박테리아가 과소 평가되는 문제를 겪을 가능성이 있다. 그렇기는 하지만, 질병의 특징적인 패턴을 인식할 수는 있다.

[0157] 구강 샘플을 열처리한 후, 정제용 80% 에탄올을 사용하는 SPRI 자기 비드 기반 DNA 추출 (MCLAB, MBC-200)을 통해 메타게놈 DNA를 추출할 수 있다. 상기 DNA를 GloMax 플레이트 판독기 (Promega)를 사용하여 정량할 수 있다. 메타게놈 DNA를 추출 및 정량한 후, 제조업체의 설명에 따라, LOTUS DNA 라이브러리 제조 키트 (IDT), Next Ultra II FS DNA 라이브러리 제작 키트 (NEB) 또는 또 다른 결찰 또는 태그먼테이션 기반의 DNA 라이브러리 제작 키트를 사용하여 NGS를 위한 구강 샘플을 제작할 수 있다. 구강 샘플에는 iTRU 색인을 사용한 이중 바코드를 표시할 수 있다. 준비된 시퀀싱 라이브러리는 GloMax 플레이트 판독기 (Promega)를 사용하여 정량하여 동질량으로 96개의 샘플 풀 (pool)에 모을 수 있다. 그런 다음, 상기 풀을 시각화하여 (단편 크기 분포를 평가하고) 2100 Bioanalyzer 기기 (Agilent)를 사용하여 정량할 수 있다. 표준 QC 단계에 따라, 상기 96개의 샘플 풀을

Illumina HiSeq X 또는 NovaSeq 6000 차세대 시퀀싱 기계에 로딩할 수 있다.

[0158] 원시 시퀀싱 데이터는, 예를 들어 Trimmomatic 0.32 프로그램을 사용하여 디멀티플렉싱하고 트리밍하여 저품질 데이터를 제거할 수 있다. 그런 다음, 상기 데이터를, 예를 들어 고양이과 게놈 Felis_catus_9.0의 가장 최신 버전에 매핑할 수 있다. 모든 구강 샘플에 있어서, 고양이과 게놈에 매핑되지 않는 약 5-7%의 시퀀싱 리드들이 있을 수 있다. 상기 매핑되지 않은 리드들은, 각 샘플에 존재하는 미생물 유기체를 확인하는 KRAKEN2 메타게놈 서열 분류기 (또는 적절한 대안)를 사용하여 분류될 수 있다. 메타게놈 샘플의 DNA 서열 분석 데이터에서 종 풍부도를 계산하기 위한 통계적 방법인 Bracken을 KRAKEN2 분석과 함께 시퀀싱된 데이터에 대하여 사용할 수 있다. Bracken은 종 수준의 리드 총수를 출력할 수 있다. KRAKEN2 메타게놈 서열 분류기 및 Bracken 계산의 결과를 기초로, 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성할 수 있다. 상기 생성된 구강 미생물 프로파일에는 존재하는 미생물 종들의 정체성과 이들의 상대적 풍부도에 관한 데이터가 포함될 수 있다. 상기 생성된 구강 미생물 프로파일에는 그람 양성균의 백분율에 관한 데이터도 포함될 수 있다.

[0159] 약 0.1 (예컨대, 0.08 내지 0.15)의 신뢰도 점수가 KRAKEN2 분류 알고리즘에 대한 컷오프 (또는 임계값)로서 사용될 수 있다. 분류된 미생물 리드가 10,000개 미만이거나 500,000개를 초과하는 모든 샘플들은 필터링되어 제거될 수 있다. 0이 아닌 평균 10개 미만의 리드를 갖는 미생물 종에 대한 리드들도 필터링되어 제거될 수 있다.

[0160] 표시 및 비교 방법

[0161] 고양이가 하나 이상의 질병 (예: 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환)을 앓고 있는지의 여부에 대한 표시는, 반려동물의 현재 구강 마이크로바이옴 상태와, 반려동물 보호자로부터 해당 고양이가 수의사 진단을 통해 IBD, DM, CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 또는 특발성 방광염이 있는 것으로 보고된 고양이의 구강 마이크로바이옴을 비교하는 방식에 의존한다. 이러한 비교는 각 질환을 예측할 수 있는 분석에 의해 측정된 미생물의 조성적 풍부도를 기초로 한다.

[0162] 구강 마이크로바이옴에 존재하는 다양한 미생물들의 조성적 풍부도에 대한 컴퓨터 분석에는, 다양한 질환들을 앓고 있는 것으로 알려진 고양이들 뿐만 아니라 알려진 임의의 신장/비뇨기 질환, IBD 또는 DM을 앓고 있지 않은 고양이들의 샘플 데이터베이스와 해당 샘플을 비교하는 작업이 수반된다. 다시 말해, 컴퓨터 분석은 구강 면봉 샘플에서 확인된 구강 마이크로바이옴을 참조 데이터베이스에 포함된 확립된 미생물 프로파일과 비교한다 (위에서 자세히 논의됨).

[0163] 일부 실시형태에서, 고양이의 신장/비뇨기 질환을 표시하는 방법은 고양이로부터 채취한 구강 면봉 샘플을 수취하는 단계; 상기 구강 샘플을 열처리하는 단계; 및 상기 열처리된 구강 샘플에 대해 자기 비드 기반의 데옥시리보핵산 (DNA) 추출을 수행하여 구강 면봉 샘플에 존재하는 미생물 DNA를 추출하는 단계를 포함한다. 또한, 상기 방법은 미생물 DNA를 시퀀싱하여 어떤 특정한 하나 이상의 미생물들이 상기 구강 샘플 중에 존재하는지와 어떤 비율(즉, 풍부도)로 존재하는지를 확인하는 단계로서, 상기 특정한 하나 이상의 미생물들과 이들의 풍부도에 대한 확인으로 해당 고양이의 미생물 프로파일을 생성하는 것인, 단계; 및 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일의 데이터베이스와 비교하는 단계로서, 상기 데이터베이스가 (i) 하나 이상의 미생물을 포함하는 프로파일과 (ii) 그에 상응하는 신장/비뇨기 질환 사이의 상관관계를 확인하는 것인, 단계도 포함한다.

[0164] 상기 고양이의 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일의 데이터베이스와 비교한 결과에 기초하여, 상기 방법은 고양이가 특정 신장/비뇨기 질환을 가질 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 위험 점수는 질병 상태의 단계 또는 중증도와 상관관계가 있을 수 있다 (예를 들어, 2기 CKD와 관련된 위험 점수가 더 높음).

[0165] 일부 실시형태에서, 고양이의 신장/비뇨기 질환을 표시하는 방법은 고양이로부터 채취한 구강 면봉 샘플을 수취하는 단계; 상기 구강 샘플을 열처리하는 단계; 및 상기 열처리된 구강 샘플에 대해 자기 비드 기반의 데옥시리보핵산 (DNA) 추출을 수행하여 구강 면봉 샘플에 존재하는 미생물 DNA를 추출하는 단계를 포함한다. 또한, 본 방법은 상기 미생물 DNA를 시퀀싱하여 해당 구강 샘플에 어떠한 하나 이상의 특정 미생물이 존재하는지를 확인하는 단계로서, 상기 하나 이상의 특정 미생물 및 이들의 풍부도에 대한 확인을 통해 고양이의 구강 미생물 프로파일을 생성하는 것인, 단계도 포함할 수 있다.

[0166] 본 방법은 해당 고양이의 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들의 데이터베이스와 비교하는 단계로서, 상기 데이터베이스가 (i) 하나 이상의 미생물을 포함하는 프로파일과 (ii) 그에 상응하는 신장/비뇨기 질환

간의 상관관계를 확인하는 것인, 단계; 상기 구강 미생물 프로파일을 확립된 미생물 프로파일들의 데이터베이스와 비교한 결과에 기초하여, 해당 고양이가 특정 신장/비뇨기 질환을 앓을 가능성을 나타내는 위험 점수를 생성하는 단계; 및 상기 위험 점수를 생성하여 특정 신장/비뇨기 질환을 확인한 것에 따라, 상기 특정 신장/비뇨기 질환을 치료하도록 설계된 치료적 처치를 실시하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0167] 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 치료 화합물, 예컨대 고양이의 구강 마이크로바이옴에 존재하는 하나 이상의 특정 미생물 종들의 성장을 억제하거나 촉진하도록 고안된 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 화합물은 프리-바이오틱, 포스트-바이오틱, 프로-바이오틱, 약제 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 국소적 치료로 고양이를 양치하는 것을 포함할 수 있다.

[0168] 일부 실시형태에서, 치료 화합물은, 다른 치료 화합물들 중에서도 특히, 인산염 결합제, 항생제, 고양이의 고혈압 및/또는 혈압을 조절하는 화합물, 및 에리스로포이에틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 신장/비뇨기 질환 상태를 해결 및/또는 완화하도록 고안된 식이 요법을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단백질, 인, 나트륨 함량이 제한되고 수용성 비타민, 섬유질, 항산화 농도가 높은 치료용 식이는 CKD를 앓고 있는 고양이의 수명을 연장하고 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 식이 요법은 고양이의 적절한 수분 공급을 유지하는데 도움이 되도록 습식 먹이로 전환하는 것을 포함할 수 있다. 치료적 처치에는 칼륨 보충이 포함될 수 있다.

[0169] 일부 실시형태에서, 치료적 처치 프로토콜은 고양이의 구강 마이크로바이옴의 조성을 변경하도록 설계된다. 일부 실시형태에서, 고양이의 구강 마이크로바이옴 조성의 변경을 통해 특정 신장/비뇨기 질환을 치료 및/또는 해결한다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치는 고양이의 구강 마이크로바이옴을 복구시킨다. 일부 실시형태에서, 고양이의 구강 마이크로바이옴을 복구하면, 해당 고양이의 구강 마이크로바이옴이 건강한 고양이의 구강 마이크로바이옴 (또는 확립된 구강 마이크로바이옴)과 - 존재하는 하나 이상의 특정 미생물 종들과 이들의 상대적 풍부도 측면에서 모두 - 더 유사하게 된다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치 프로토콜은 고양이의 구강 마이크로바이옴의 조성을 유지하도록 설계된다. 일부 실시형태에서, 치료적 처치 프로토콜은 고양이의 구강 마이크로바이옴의 대사 생산량을 자극하도록 설계된다. 고양이의 구강 마이크로바이옴의 대사 생산량을 자극하는 것은, 공지된 효소 경로 분석 도구를 사용해 기존의 미생물 조성 데이터에 추가적인 관점을 제공하여 질병 시그니쳐를 더욱 특성화하여 예측 질병 모델을 개선하는 것을 포함할 수 있다.

[0170] 실시예

[0171] 컴퓨터를 사용한 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 및 내분비 질환 분류 알고리즘 구축을 시작하기 위해, Bracken이 출력한 종 수준의 리드 총수에 대해 쌍별 로그 비율 (PLR) 변환을 수행하였다. Bracken은 메타게놈 샘플의 DNA 시퀀싱 데이터에서 종 풍부도를 계산하는 통계적 방법이다. 다음으로, z-검사를 수행하여 대조군과 질환군 사이의 유의미한 PLR 비교 (임계값 p-값 < 0.01)를 확인하였다. 변환된 데이터들은 데이터베이스에 저장될 수 있다. 건강한 코호트를 CKD, SUCS, UCOCS, CUCS 및 IC 코호트와 비교하였다. 건강한 코호트도 IBD 및 DM 코호트와 비교하였다 (도 8a-9b 참조).

[0172] 유의미한 모든 PLR 중에서 각 미생물 종들의 빈도를 평가하였다. 다른 종들과의 최대로 가능한 비교 중 50% 이상이 유의미했던 미생물 종들만 유지하였다. 이 척도는 관심대상인 5가지의 신장/비뇨기 질환 상태, 염증성 질환 (IBD) 및 내분비 질환 (DM)에서 다양한 미생물 종들의 중요성에 대한 대용물로서 사용하였다. 이러한 미생물 종들은 각 신장/비뇨기 질환에 대한 "예측 미생물 종"이다.

[0173] CKD, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석, 시스틴 요로 결정 또는 결석, 및 특발성 방광염의 특징적인 개체군 전반에 걸친 미생물의 조성적 풍부도 패턴을 확인하기 위해, 각 질환에 대해, 각 샘플의 예측형 쌍별 로그 비율 (pPLR)을 대조군의 평균 pPLR과 비교함으로써 점수를 매겨, 그 차이의 방향과 크기를 고려해 넣었다. 도 2a-2e는 CKD 및 건강한 코호트, 스트루바이트 요로 결정 또는 결석 및 건강한 코호트, 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석 및 건강한 코호트, 시스틴 요로 결정 또는 결석 및 건강한 코호트와 특발성 방광염 및 건강한 코호트와 관련된 쌍별 미생물 상호작용들 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포를 도시한 것이다. 도 8a-8b는 DM 및 건강한 코호트와 IBD 및 건강한 코호트와 관련된 쌍별 미생물 상호작용 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포를 도시한 것이다.

[0174] 다음으로, 우리는 각각 두 성분 - 건강한 코호트와 신장/비뇨기 질환 코호트 - 을 포함하는 5개의 가우스 혼합 모델 (각 신장/비뇨기 질환당 한 모델)을 쌍별 미생물 상호작용들 간의 평균 로그 비율 차이 점수의 분포에 피팅하였다. 이 모델링 접근법은 각 샘플에 대해 0 내지 1의 점수를 생성하는데, 이는 해당 샘플이 대조군 코호트

에 속할 확률 또는 각 신장/비뇨기 질환 코호트에 속할 확률을 나타낸다. 도 3a-3e는 5가지의 신장/비뇨기 질환 코호트에 속하는 샘플들과 대조군 샘플들이 각 샘플의 예측 미생물에 대한 조성적 풍부도를 기준으로 이들의 각 코호트에 속하는 것으로 분류될 가능성을 그래프로 나타낸 것이다. 모든 경우에서, 신장/비뇨기 질환과 대조군 간에 샘플 정체성과 일치하는 이원성 확률 분포가 관찰되었다. 5가지의 경우 모두에서, 0에 가까운 작은 피크를 형성하는 소수의 질병 샘플과 1에 가까운 약간의 피크를 형성하는 작은 세트의 대조군 샘플이 존재하였다. 도 9a-9b는 IBD 또는 DM 코호트에 속하는 샘플들과 대조군 샘플들이 각 샘플의 예측 미생물에 대한 조성적 풍부도를 기준으로 이들의 각 코호트에 속하는 것으로 분류될 가능성을 그래프로 나타낸 것이다.

[0175] 이 그래프는 신장/비뇨기 질환 코호트, IBD 코호트 및 DM 코호트의 고양이들 중 소수는 (애완동물 소유자가 제공한, 오래되었거나 잘못되었거나 불완전한 건강 정보로 인해서) 실제로는 건강한 상태에 있거나 차도가 있을 수 있음이 가능한 반면, 대조군 코호트의 일부 고양이들은 아직 진단 또는 발견되지 않은 신장/비뇨기 질환, 염증성 질환 또는 내분비 질환을 앓고 있을 수 있음을 시사하고 있다. 각 질환에 대한 위험 분류 방법의 민감도 (질병에 걸린 것으로 알려진 고양이를 감지하는 능력)와 특이성 (대조군 코호트의 고양이를 질병에 걸리지 않은 것으로 감지하는 능력)을 시험하였다 (도 3a-3e 및 9a-9b 참조). 본 방법의 민감도는 시스틴 요로 결정 또는 결석에 대해 가장 높고, IBD에 대해서는 가장 낮은 반면, 특이성은 DM에 대해 가장 높고, 시스틴 요로 결정 또는 결석에 대하여 가장 낮다.

[0176] 상당한 규모의 집고양이 코호트 (n=3,929)를 사용하여 참조 데이터베이스를 개발하였으나, 이러한 고양이들의 건강 이력 데이터는 애완동물 소유자에 의해 제공된 것이었다. 애완동물 소유자들에게 자신의 고양이가 수의사로부터 CKD, SUCS, CUCS, UCOCS 또는 IC 진단을 받았던 적이 있는지를 물었다고는 하지만, 진단 정밀도 중 일부는 애완동물 소유자에 의해 전달되었기 때문에, 진단 정확도 중 일부는 틀림없이 손상되었을 것이다. 이런 문제점을 완화하고 애완동물 주인이 건강한 것 (즉, 알려진 전신성 또는 신장/비뇨기 질환을 앓고 있지 않음)으로 보고한 고양이가 아직 진단되지 않은 질병을 실제로 발병하기 시작한 사례를 제한하기 위해, 대조군인 건강한 코호트에 1-3세의 연령 제한을 두었다. 이 제한은 연령과 신장/비뇨기 및 전신성 질환 사이의 잘 확립되어 있는 연관성 때문에 설정하였다. 새끼고양이 특유의 임의의 잠재적인 구강 마이크로바이옴 편향을 피하기 위한 목적으로, 1세 미만의 고양이들은 의도적으로 이 그룹에서 제외시켰다. 건강한 대조군 코호트는 어린 고양이들의 구강 마이크로바이옴에 편향될 가능성이 있어서, 신장/비뇨기 질환 또는 전신성 질환이 없는 나이든 고양이들을 대표하지 못할 수도 있다.

[0177] 대조군인 건강한 코호트에는 연령 제한을 설정하였지만, 본 발명의 일부 실시형태에서는 연령 제한을 설정하지 않는다. 일부 실시형태에서, 고양이의 연령은 해당 고양이가 신장/비뇨기 질환 상태를 갖거나 발병할 위험을 식별하는 인자로서 포함된다. 일부 실시형태에서, 연령은 해당 코호트들의 그룹화에 영향을 미칠 수 있어서, 나이든 고양이들은 동일한 신장/비뇨기 질환의 경우에도 어린 고양이들과 별도의 코호트에 속할 수 있다. 일부 실시형태에서, 연령은, 고양이의 구강 미생물 프로파일을 (건강한 및 병리적) 코호트들과 비교한 후에 고양이의 위험 평가에 적용되는 인자이다. 일부 실시형태에서, 연령은 해당 고양이에 대해 수득되고 생성된 구강 미생물 프로파일에 포함된다.

[0178] 전술한 것 외에도, 질병과 관련이 있거나 질병을 예측하는 것으로 확인된 미생물들은 해당 질병의 단계나 등급도 추가로 예측할 수 있다. 예를 들어, CKD에 대한 예측 미생물의 하위군은 2기 CKD의 지표가 될 수 있다. 질병 단계를 조기에 발견한다면 치료 선택지를 더욱 넓힐 수 있다. 따라서, 질병 단계의 조기 발견을 위한 예측 미생물의 하위군을 사용하면, 질병이 치료할 수 없는 수준으로 진행되기 전에 건강하지 않은 고양이를 병원으로 데려갈 수 있기 때문에 고양이와 그 소유자에게 유용하다. 또한, 이러한 방법을 사용하면 수의사도 질환의 단계나 등급에 따라 고양이와 그 소유자에게 치료 선택지를 더 잘 선택할 수 있게 해줄 수 있으므로 유용하다.

[0179] 연구 1

[0180] 애완동물 소유자로부터 (이메일을 통해) 서면 동의서를 받은 후, 다양한 병기의 CKD를 앓고 있는 고양이들로부터 32개의 고양이과의 구강 면봉 샘플을 수집하였는데, 상기 샘플들은 애완동물 소유자가 DNAGenotek PERFORMAGENE P-100 수집 장치를 사용하여 가정에서 채취하였다. 15마리의 건강한 고양이들로부터 구강 면봉 샘플을 수집하는 경우에도 동일한 접근 방식을 사용하였다. 이 시험에 참여하는 각 고양이들에게는 최근 수의학 기록이 동봉되어 있었다. 이 시험에 참여하려면, CKD 코호트의 고양이는 CKD 진단을 명확하게 언급하는 임상 기록이 있어야 했고, 건강한 코호트의 고양이는 만성 또는 급성 질환에 대한 어떠한 진단도 없음을 입증하는 과거 6개월 이내에 임상 기록이 있어야 했다.

[0181] 이러한 샘플들로부터 DNA를 추출한 후, 샷건 메타게놈 시퀀싱을 수행하고 이전에 설명한 컴퓨터를 사용한 신장/

비뇨기 질환 위험 평가 방법 및/또는 컴퓨터 시스템을 사용하여 데이터를 분석하였다. 이 알고리즘은 상기 두 코호트에 대한 CKD 위험 평가를 생성하였다.

[0182] 평균적으로 생성된 구강 마이크로바이옴 기반의 CKD 위험 평가 (즉, 위험 점수)는 건강한 코호트에 비해 CKD 코호트에서 상당히 더 높았다 ($p<0.05$). 도 6은 이러한 결과를 도시한 것이다. 수평선은 각 코호트의 평균 위험 점수를 나타내며 (위험 점수 범위는 0 내지 1이며, 값이 클수록 질병 위험이 증가함을 나타냄), 오차 막대는 평균의 표준 오차 (SEM)를 나타낸다. 각 비교에는 이분산 (unequal variance)을 가정하는 양측 t-검정이 사용되었다: *$p<0.05$.

[0183] 연구 2

[0184] 애완동물 소유자로부터 서면 동의서를 얻은 후, 면허를 취득한 수의 테크니션 (veterinary technician)은 1기 또는 2기 CKD 진단을 받은 고양이가 동물병원 방문 중에 구강 면봉 샘플을 수집하였다. DNAGenotek PERFORMAGENE P-100 수집 장치가 사용되었다. 이러한 샘플들로부터 DNA를 추출한 후, 샷건 메타게놈 시퀀싱을 수행하고 이전에 설명한 컴퓨터를 사용한 신장/비뇨기 질환 위험 평가 방법 및/또는 컴퓨터 시스템을 사용하여 데이터를 분석하였다. 이 알고리즘은 각 샘플에 대한 CKD 위험 평가를 생성하였다. 이 알고리즘은 1기 CKD 고양이를 해당 질병 위험이 낮은 것으로 분류하였고, 2기 CKD 고양이를 해당 질병 위험이 중등도이거나 높은 것으로 분류하였다. 그 결과를 도 7에 요약했다.

[0185] 전술한 것 외에도, 예를 들어 CKD와 관련이 있거나 CKD를 예측하는 것으로 확인된 미생물들은 CKD의 단계나 등급도 추가로 예측할 수 있다. 예를 들어, CKD에 대한 예측 미생물의 하위군은 2기 CKD의 지표가 될 수 있다. 신장/비뇨기 질환 단계를 조기에 발견한다면 치료 선택지를 더욱 넓힐 수 있다. 따라서, 신장/비뇨기 질환 단계의 조기 발견을 위한 예측 미생물의 하위군을 사용하면, 질병이 치료할 수 없는 수준으로 진행되기 전에 건강하지 않은 고양이를 병원으로 데려갈 수 있기 때문에 고양이와 그 소유자에게 유용하다. 또한, 이러한 방법을 사용하면 수의사도 질환의 단계나 등급에 따라 고양이와 그 소유자에게 치료 선택지를 더 잘 선택할 수 있게 해줄 수 있으므로 유용하다. 마찬가지로, IBD 및 DM에 대한 예측 미생물의 하위군을 사용해도 해당 질환의 다양한 단계 또는 중증도를 나타낼 수 있다.

[0186] 논의

[0187] 다양한 염증성 질환, 내분비 질환, 신장 및 비뇨기 질환은 단계나 등급을 거치면서 진행된다. IBD와 같은 질환들은 증상이 보다 심해지면서 점차 악화되어 치료가 더 어려워지는 것으로 알려져 있다. CKD는 일반적으로 4기로 되어 있으며, 보통 3기가 고양이가 해당 질병으로 공식적으로 진단되는 단계이다. CKD의 1기와 2기를 공식적으로 진단하기 위해, 수의사는 신체 검사를 실시하고 혈액 검사 또는 기타 검사들도 실시할 수 있다. 신체 검사에서, 수의사는 쉽게 알 수 있는 신장 이상, 체중 감소의 증거, 탈수, 창백한 점막, 요독성 궤양, 및 고혈압의 증거 (즉, 망막 출혈/박리)를 찾을 수 있다. 대칭 디메틸아르기닌 (symmetric dimethylarginine, SDMA)은 조기 발견 혈액 마커로 간주되므로, 수의사는 혈중 SDMA 수치를 측정할 수도 있다.

[0188] CKD의 후기 단계 (즉, 3기와 4기)를 공식적으로 진단하기 위해서, 수의사는 혈중 크레아틴과 SDMA 수치를 측정할 수 있다. 진단의 일부로서 고양이 소변의 비중을 측정할 수도 있다. 질병의 병기에 따라 치료 프로토콜은 다를 수 있다. 예를 들어, 1기 CKD로 진단되면, 다양한 치료 및 예방 선택지가 있다. 특히, SDMA 및 크레아틴 수치의 추세를 모니터링할 수 있고, 고혈압 및 인 수치를 관리하기 위해 식단을 조절할 수 있으며, 근본 원인에 대한 조사를 수행할 수 있다. 고양이가 CKD의 여러 병기를 거치면서 치료 선택지는 바뀔 수 있다.

[0189] 개시된 방법 및 시스템은 신장/비뇨기 또는 전신성 질환으로 진단되지 않은 고양이와 CKD로 진단된 고양이를 구별하는 데 성공적으로 사용되었다. 연구 1에서는 시민 과학 주최로 모집한 고양이과의 구강 샘플을 사용했지만, 모든 샘플의 질병 상태는 해당 고양이의 임상 기록을 통해 확인하였다. 개시된 알고리즘은, 건강한 고양이에 대해 생성된 CKD 위험 평가와 비교하였을 때, CKD로 진단된 고양이의 경우에 상당히 더 높은 평균 CKD 위험 평가 (즉, 위험 점수)를 생성하였다. 연구 1에서 소수의 CKD 샘플들이 저위험으로 분류되었고 소수의 건강한 샘플들이 고위험으로 분류되었다는 사실은, 아마도 질병 예측 알고리즘을 훈련하기 위해 시민 과학 데이터를 사용하는 것과 관련된 과오들 중 일부를 반영한 것으로 보인다. 이러한 과오들에는 애완동물 소유자가 자신의 고양이 질병 상태를 완전히 인식하지 못한채 진단되지 않은 질병 (예: 1기 CKD)이 있는 고양이를 건강한 것으로 보고하거나, 또는 차도가 있는 고양이를 특정 질병을 심하게 앓고 있는 것으로 보고할 가능성이 포함된다. 향후의 CKD 훈련 알고리즘의 반복에는 보고된 동물의 질병 상태가 수의사로부터 직접 제공되는 임상적으로 모집된 샘플들이 더 많이 포함될 것이다. 이로써 개시된 예측 알고리즘의 특이성과 민감도를 향상시키는 결과를 가져오게 될 것

이다.

[0190] 연구 2에서는 개시된 알고리즘이 1기 CKD를 앓고 있는 고양이를 질병에 걸릴 위험이 있는 것으로 분류하지 못했음을 입증하였다. 상기 논의한 바와 같이, 1기인 고양이를 CKD를 앓고 있는 것으로 분류하지 못했던 것은, 아마도 CKD 예측 알고리즘의 개발에 사용한 건강한 훈련용 코호트에, 고양이 소유자가 자신의 고양이가 신장 질환을 발병하고 있음을 아직 인식하지 못했던 초기 단계의 CKD 고양이가 포함되었을 수 있다는 사실과 관련이 있을 것이다. 그러나, 개시된 알고리즘은 2기 CKD를 앓고 있는 고양이는 해당 질병에 걸릴 위험이 있는 것으로 분류할 수 있었다. CKD를 앓고 있는 대부분의 고양이들이 3기의 질병에 대해서는 공식적으로 질병 진단을 받는다는 사실을 고려하면, 개시된 CKD 위험 예측 알고리즘은 애완동물 주인이 가정에서 질병을 스크리닝하는데 사용하거나, 또는 수의사에 의한 정기적인 동물병원 방문의 일부로서 사용되는 유용한 임상전 도구가 될 수 있다. 이 도구를 사용하면, CKD를 보다 조기에 발견할 수 있으므로, 질병 진행을 늦추는 시기 적절한 표적화 치료 계획을 구상하는데 도움을 줄 수 있다. 2기 CKD 진단을 받은 고양이들이 신장 처방 식단에 잘 반응한다는 것은 익히 알려져 있으며, 대부분의 경우 추가 치료 없이도 질병 진행을 상당히 늦출 수 있다.

[0191] 연구 1과 2는 사례 연구로서 CKD에 중점을 두었다. 연구 1 및 2의 결과들은 개시된 컴퓨터 시스템, 시스템, 알고리즘 및 방법이 질병 상태를 감지하여 해당 질병 상태 및/또는 해당 질병 상태의 중증도 또는 등급에 따라 고양이를 분류할 수 있음을 보여주는 것이다. 개시된 방법은 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 옥살산칼슘 요로 결정/결석, 스트루바이트 요로 결정/결석, 시스틴 요로 결정/결석 및 특발성 방광염이 있는 고양이들을 감지하여 분류하는데 있어서 유사한 활용도와 임상적 유용성을 가질 것으로 이해되어야 한다.

[0192] 본원에 개시된 위험 점수 생성 방법론은 구강 마이크로바이옴의 조성적 분석에 기초한다. 또한, 개시된 방법의 다른 실시형태들은 신장/비뇨기 질환의 위험을 예측할 목적에서 구강 마이크로바이옴의 조성적 풍부도 분석과 함께, 구강 마이크로바이옴의 대사 생산량 (효소적 경로 분석 도구 또는 대사체학에 의해 생성됨)에 대한 예측을 통합하는 것을 포함할 수도 있다. 개시된 방법의 다른 실시형태들은 위험 평가의 인자로서 연령을 포함할 수 있다.

[0193] 추가의 용어 및 정의

[0194] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 과학 기술 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0195] 시스템, 방법 및/또는 제품을 포함하는, 본 발명의 다양한 "측면들"은 성질상 대표적인 하나 이상의 "실시형태"를 참조하여 설명될 수 있다. 본원에서 사용된 "측면" 및 "실시형태"라는 용어들은 서로 교환하여 사용할 수 있다. "실시형태"라는 용어는 "예, 실례 또는 예시로서의 역할을 하는 것"을 의미할 수도 있으며, 반드시 본원에 개시된 다른 측면들보다 바람직하거나 유리한 것으로만 해석될 필요는 없다. 또한, 본 개시내용 또는 발명의 "실시형태"에 대한 언급은 첨부된 청구범위에 의해 나타나는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 예시적인 실시예를 제공하고자 한 것이다.

[0196] 본 명세서와 첨부된 청구범위에 사용된 단수형들 ("a", "an" 및 "the")은 각각, 문맥상 명백하게 달리 의미하지 않는 한, 해당 단수형과 복수형을 모두 고려하고, 포함하며, 구체적으로 개시한다. 예를 들어, "단백질"에 대한 언급은 하나의 단백질 뿐만 아니라 다수(예컨대, 2개 이상, 3개 이상 등)의 단백질을 고려하여 구체적으로 개시하는 것이다. 이와 유사하게, 복수의 지시대상의 사용은 그러한 지시대상의 복수를 꼭 필요로 하는 것은 아니지만, 문맥상 명백히 달리 의미하지 않는 한, 단일 지시대상 뿐만 아니라 복수의 그러한 지시대상을 고려하고, 포함하며, 구체적으로 개시하고/하거나 그를 뒷받침한다.

[0197] 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된 "~할 수 있다 (can 및 may)"라는 말은 의무적인 의미 (즉, 반드시 해야한다는 의미)보다는 허용적인 의미 (즉, ~할 가능성이 있다는 의미)로 사용된다. 추가로, "~를 포함하는", "~를 갖는", "~를 수반하는", "~를 함유하는", "~을 특징으로 하는"이라는 용어들과 이들의 변형태 (예: "~를 포함하다", "~을 가지다" 및 "~을 수반하다", "~을 포함하다" 등), 및 청구범위를 비롯하여 본원에 사용된 이와 유사한 용어들은 포괄적이고/이거나 개방형으로, "~을 포함하는" 및 그 변형태 (예컨대 "~을 포함하다")와 동일한 의미를 가지며, 예시로 언급하지 않은 추가의 구성요소 또는 방법 단계들을 배제하지 않는다.

[0198] "질환"이라는 용어는 당업자가 이해하는 바와 같이, 환자에게서 나타나거나 예상되는 임의의 장애, 질환, 손상 또는 병을 지칭한다. 이러한 질환의 징후는 질환전 증상, 징후 또는 마커를 비롯하여, 당업계에 공지된 바와 같은 초기, 중기 또는 말기 징후일 수 있다. 이러한 질환의 예상은, 과학적 또는 의학적 증거, 위험 평가 또는 단순한 우려나 두려움에 기초하였는지의 여부에 관계없이, 해당 질환에 대한 예측, 예상, 상정, 추정, 가정 및/또

는 추측된 발병일 수 있거나, 이를 포함할 수 있다.

[0199] 본원에 사용된 "환자"라는 용어는 "대상체"라는 용어와 동의어로서, 일반적으로 의료 전문가의 보살핌 하에 있는 임의의 동물을 가리키며, 상기 용어는 본원에 정의된 바와 같이, 특히 (i) (의사, 간호사 또는 의료 보조원 또는 자원봉사자의 관리 하에 있는) 인간 및 (ii) (수의사 또는 기타 수의학 전문가, 보조원 또는 자원봉사자의 관리 하에 있는) 인간이 아닌 동물, 예컨대 인간이 아닌 포유동물을 지칭한다.

[0200] 본원에 사용된 "~을 치료하는" 또는 "치료(처치)"는 관심대상인 질병 또는 질환이 있는 고양이의 관심대상인 질병 또는 질환의 치료를 망라하며, (i) 특히 고양이가 실제로 해당 질환을 발병하기는 시작했지만 아직 해당 질환에 걸린 것으로 진단되지 않은 경우에, 그러한 고양이에서 질병 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (ii) 상기 질병 또는 질환을 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; (iii) 상기 질병 또는 질환을 완화시키는 것, 즉 상기 질병 또는 질환의 퇴행을 유발하는 것; 또는 (iv) 상기 질병 또는 질환으로 인해 발생하는 증상을 완화하는 것, 즉 근본적인 질병 또는 질환에 대한 해결없이 통증을 완화하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "질병" 및 "질환"이라는 용어들은 서로 교환하여 사용될 수 있거나, 또는 특정 질병 또는 상태가 공지된 원인 물질을 갖지 않아서 (그래서 병인학이 아직 해결되지 않음), 그에 따라 하나의 질병으로 인식되지는 않지만, 임상의에 의해 정도의 차이는 있더라도 구체적인 일련의 증상들이 확인된 바 있는 바람직하지 않은 질환 또는 증후군으로만 인식된다는 점에서는 다를 수 있다.

[0201] 번잡함을 피하기 위해, 본 발명은 수치 값의 목록 또는 범위를 언급할 수 있다. 그러나, 이러한 수치 값의 목록이나 범위 (예컨대, ~ 초과, ~ 미만, 최대 ~, 적어도 ~, 및/또는 약 특정값 및/또는 언급된 두값 사이)가 개시 또는 언급되는 경우, 개시된 값 또는 해당 값의 목록 또는 범위 내에 속하는 임의의 특정 값 또는 해당 값의 범위도 마찬가지로 본원에 구체적으로 개시되어 고려된다.

[0202] 더 쉽게 이해할 수 있도록, 가능한 경우라면, 유사한 참조부호 (즉, 성분 및/또는 구성요소의 유사한 명칭)를 사용하여 본 발명의 서로 다른 실시형태에 공통적인 유사한 구성요소들을 지정하였다. 이와 유사하게, 유사한 구성요소 또는 유사한 기능을 갖는 성분들은 가능한 경우라면 유사한 참조 지정부호가 제공될 것이다. 본원에서는 예시적인 실시형태를 설명하기 위해 구체적인 언어가 사용될 것이다. 그렇지만, 그로써 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 오히려, 예시적인 실시형태들을 설명하기 위해 사용된 언어는 단지 예시적인 것일 뿐이지, (이러한 언어가 본원에서 필수적인 것으로 명백하게 기재되지 않는 한) 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0203] 상세한 설명을 섹션별로 분리하였으나, 각 섹션 내의 섹션 제목과 목차들은 구성 목적만을 위한 것일 뿐이지, 독립적으로 된 상세한 설명 및 실시형태이고자 한 것이거나, 또는 상세한 설명이나 청구항의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 오히려, 상세한 설명 내의 각 섹션의 내용들은, 한 섹션의 구성요소들이 다른 섹션과 관련이 있고/있거나 다른 섹션에 정보를 제공할 수 있는, 집합적인 전체로서 읽어서 이해시키고자 한다. 따라서, 한 섹션 내에서 구체적으로 개시된 실시형태들은 동일 및/또는 유사한 제품, 방법 및/또는 용어를 갖는 또 다른 섹션의 추가적 및/또는 대안적 실시형태들과 관련될 수 있고/있거나 그의 역할을 할 수도 있다.

[0204] 본 발명의 특정 실시형태들을 구체적인 구성, 매개변수, 성분, 구성요소 등을 참조하여 상세히 설명할 것이나, 이 설명은 예시적인 것일 뿐이지 청구된 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0205] 더욱이, 설명된 실시형태의 성분의 임의의 주어진 구성요소에 있어서, 해당 구성요소 또는 성분에 대하여 나열된 임의의 가능한 대안물들은, 묵시적으로 또는 명시적으로 달리 언급되지 않는 한, 일반적으로는 각기 따로 사용하거나, 또는 서로 조합하여 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0206] 또한, 달리 명시하지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 수량, 성분, 거리 또는 기타 측정값들을 나타내는 숫자들은 선택적으로 "약"이라는 용어 또는 그의 동의어들에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. "약", "대략", "실질적으로" 등의 용어들이 언급된 양, 값 또는 조건과 함께 사용되는 경우, 이것은 상기 언급된 양, 값 또는 조건의 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만, 0.1% 미만 또는 0.01% 미만으로 벗어나는 양, 값 또는 조건을 의미하는 것으로 간주될 수 있다. 최소한, 균등론의 적용을 청구항의 범위로 제한하려는 시도가 아니라, 각 수치 매개변수는 기록된 유효 숫자의 자리수를 고려하여 통상적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다.

[0207] 본원에 사용된 임의의 제목과 부제목은 구성적인 목적으로만 사용한 것이지, 상세한 설명이나 청구항의 범위를 제한하려 사용한 것이 아니다.

[0208] 또한, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")들은, 문맥상 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 복수의 지시대상도 배제하지 않는다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, 단일 지시대

상 (예: "위젯")을 언급하는 실시형태는 2개 이상의 그러한 지시대상을 포함할 수도 있다.

[0209] 또한, 본원에 설명된 실시형태들은 하나 이상의 개별 실시형태에서 설명된 속성 및/또는 특징들 (예컨대, 성분, 구성요소, 부재, 요소, 부품 및/또는 부분)도 포함할 수 있다는 것이고, 해당 특정 실시형태에서 명시적으로 설명된 특징들에 반드시 엄격하게 한정되는 것이 아님도 이해될 것이다. 따라서, 제공된 실시형태의 다양한 특징들은 본 발명의 다른 실시형태들과 조합 및/또는 그에 통합될 수도 있다. 따라서, 본 발명의 특정 실시형태에 대한 구체적인 특징들의 개시가 해당 특정 실시형태에 대한 상기 특징들의 응용이나 또는 포함하는 것을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 다른 실시형태들도 그러한 특징들을 포함할 수 있다는 점도 이해될 것이다.

[0210] [하기 표 1 내지 16]

【표 1】 만성 신장 질환 (CKD), 시스틴 요로 결정/결석 (CUCS), 스트루바이트 요로 결정/결석 (SUCS), 옥살산칼슘 요로 결정/결석 (UCOCS), 특발성 방광염 (IC)을 예측하는 미생물.

CKD	CUCS	SUCS	UCOCS	IC
프레데릭세니아 카니콜라:123824	프레데릭세니아 카니콜라:123824	프레데릭세니아 카니콜라:123824	파스퇴렐라 다그마티스:754	프레데릭세니아 카니콜라:123824
아비박테리움 파라갈리나룸:728	아비박테리움 파라갈리나룸:728	글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	아비박테리움 파라갈리나룸:728	스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	프레데릭세니아 카니콜라:123824	아비박테리움 파라갈리나룸:728
나이쎄리아 주데그마티스:326523	헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	아비박테리움 파라갈리나룸:728	헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	파스퇴렐라 다그마티스:754
파스퇴렐라 다그마티스:754	글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	헤모필루스 헤몰리티쿠스:726
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	파스퇴렐라 다그마티스:754	파스퇴렐라 다그마티스:754	스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	글라에쎄렐라 종 15-184:2030797
모락셀라 보보쿨리:386891	사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	콘키포르미비우스 스티다에:153493	사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	나이쎄리아 주데그마티스:326523
모락셀라 쿠니쿨리:34061	콘키포르미비우스 스티다에:153493	모락셀라 쿠니쿨리:34061	나이쎄리아 주데그마티스:326523	콘키포르미비우스 스티다에:153493
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	나이쎄리아 캐니스:493	모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	콘키포르미비우스 스티다에:153493	모락셀라 쿠니쿨리:34061
콘키포르미비우스 스티다에:153493	나이쎄리아 애니멀로리스:326522	모락셀라 보보쿨리:386891	모락셀라 쿠니쿨리:34061	모락셀라 카타랄리스 BBH18:480

[0211]

헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	나이쎄리아 무스쿨리:1815583	사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	모락셀라 보보쿨리:386891
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	나이쎄리아 주데그마티스:326523	나이쎄리아 주데그마티스:326523	모락셀라 보보쿨리:386891	히스토필루스 솜니 2336:731
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	나이쎄리아 위베리:28091	모락셀라 오슬로엔시스:34062	나이쎄리아 위베리:28091	푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009
나이쎄리아 위베리:28091	사카로마이세스 유바야누스:1080349	모락셀라 오비스:29433	나이쎄리아 애니멀로리스:326522	모락셀라 오비스:29433
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	나이쎄리아 애니멀로리스:326522	나이쎄리아 와즈워씨이:607711	나이쎄리아 위베리:28091
모락셀라 오슬로엔시스:34062	모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	나이쎄리아 위베리:28091	사카로마이세스 유바야누스:1080349	나이쎄리아 애니멀로리스:326522
모락셀라 오비스:29433	슈도모나스 종 TKP:1415630	나이쎄리아 무스쿨리:1815583	나이쎄리아 무스쿨리:1815583	사카로마이세스 유바야누스:1080349
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	사카로마이세스 유바야누스:1080349	슈도모나스 종 TKP:1415630	모락셀라 오슬로엔시스:34062
나이쎄리아 캐니스:493	모락셀라 쿠니쿨리:34061	나이쎄리아 캐니스:493	모락셀라 오슬로엔시스:34062	사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	모락셀라 보보쿨리:386891	나이쎄리아 와즈워씨이:607711	나이쎄리아 캐니스:493	푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	히스토필루스 솜니 2336:731	모락셀라 오비스 29433	푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211

[0212]

나이쎄리아 와즈워씨이:607711	나이쎄리아 와즈워씨이:607711	슈도모나스 종 TKP:1415630	알로프레보텔라 종 E39:2133944	나이쎄리아 와즈워씨이:607711
라우트로피아 미라빌리스:47671	캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	히스토필루스 솜니 2336:731	푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851
사카로마이세스 유바야누스:1080349	푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰2 663009	캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	푸소박테리움 페리오돈티쿰:860
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	바실러스 안트라시스 균주 볼룸:1392	큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747	사이코박터 종 PRwf-1:349106	나이쎄리아 무스쿨리: 1815583
리소박터 오큘리:2698 682	캄필로박터 종 CFSAN093226257206 5	알로프레보텔라 종 E39:2133944	푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188
나이쎄리아 덴티아에: 194197	비브리오 종 THAF191d2661922	푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	나이쎄리아 덴티아에:194197	파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747
히스토필루스 솜니 2 336:731	세라티아 종 JKS000 199:1938820	푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747
디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	세라티아 종 LS-1:24 85839	나이쎄리아 덴티아에:194197	캡노사이토파가 종 H2931:1945657	포르피로모나스 칸긴기발리스:36874
울리넬라 숙시노게네스 DSM 1740:844	박테리아:스피로카 에테스:트레포네마 팔리둠 하위종 페르테누 균주 사모아D:160	푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰: 2663009	파르비모나스 미크라:33033	캡노사이토파가 종 H4358:1945658
나이쎄리아 샤에가니이:607712	캡노사이토파가 스토마티스:1848904	악티노마이세스 이스라엘리이:1659	캡노사이토파가 종 H4358:1945658	캡노사이토파가 종 H2931:1945657

푸소박테리움 페리오돈티쿰:860	푸소박테리움 네크로포룸 하위종 네크로포룸:859	푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851	캄필로박터 종 CCUG 573102517362	나이쎄리아 캐니스:493
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	포르피로모나스 크레비오리카니스:393921	캡노사이토파가 종 H2931:1945657	포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	파르비모나스 미크라:33033
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	베르게엘라 카디움:1585976	캡노사이토파가 종 H4358:1945658	포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	알로프레보텔라 종 E39:2133944
포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	스트렙토코커스 슈도포르시누스:361101	사이코박터 종 PRwf-1:349106	크산토모나스 퍼포란스 91-118:442694	스트렙토코커스 에퀴 하위종 주에피데미쿠스 MGCS10565:1336
푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	캄필로박터 종 CCUG 57310:2517362	푸소박테리움 페리오돈티쿰:860	데술포비브리오 종 G11:631220	렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	프레보텔라 인터미디어 ATCC 25611 = DSM 20706:28131	살모넬라 엔테리카 하위종 살라마에 세로바르 57:z29:z42:28901	크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	스트렙토코커스 캐니스:1329
푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851	프레보텔라 오리스:28135	울리넬라 숙시노게네스 DSM 1740:844	[아르코박터] 포르시누스:1935204	포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123
코리네박테리움 무스텔라에:571915	크리세오박테리움 갈리나룸:1324352	아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334
캡노사이토파가 시노데그미:28189	카디오박테리움 호미니스:2718	포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	박테로이데스 인테스티날리스:329854	캡노사이토파가 시노데그미:28189

[0213]

말라쎄지아 레스트릭타:76775	필리팩터 알로시스 ATCC 35896:143361	렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357	박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	크산토모나스 종 gxlp162776703
사이코박터 종 PRwf-1:349106	게멜라 종 오랄 탁손 928:1785995	포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	박테로이데스 카카에:47678	살모넬라 종 S13:2686305
살모넬라 엔테리카 하위종 살라마에 세로바르 57:z29:z42:28901	슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	박테로이데스 유니포르미스:820	시트로박터 종 RHB36-C18:2742627
아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	에어로코커스 상귀니콜라:119206	파르비모나스 미크라:33033	슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	시트로박터 종 RHBSTW-01044:2742678
파르비모나스 미크라:33033	아에로모나스 살모니시다 하위종 스미시아:645	프레보텔라 푸스카 JCM 17724589436	박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	살모넬라 종 SSDFZ54:2500542
알로프레보텔라 종 E392133944	스트렙토코커스 안지노수스 하위종 휠레이 MAS624:1328	스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	오토비아 오리자에:2109914	[브레비박테리움] 플라붐 ZL-1:92706
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	캄필로박터 쇼와에:204	스트렙토코커스 에퀴 하위종 주에피데미쿠스 MGCS10565:1336	디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	슈도모나스 종 WCS374:1495331
사이코박터 종 P11G5:1699624	게멜라 모르빌로룸:29391	프레보텔라 에노에카:76123	데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	슈도모나스 종 J380:2605424
라크노아나에로바큘럼 우메아엔세:617123	스트렙토코커스 인터메디우스 JTH08:1338	악티노마이세스 오리스:544580	아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	크산토모나스 퍼포란스 91-118:442694

[0214]

엔테로클로스터 클로스트리디오포르미스:1531	플라보니프랙터 플라우티이:292800	스트렙토코커스 캐니스:1329	더마박터 진쥬엔시스:166716 8	아르코박터 테리우스 LMG 24486:544718
렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357	[아르코박터] 포르시누스:1935204	캄필로박터 종 CCUG 573102517362	랄스토니아 만니톨리라이티키:105219	크산토모나스 유록산테아:2259622
에어로코커스 상귀니콜라:119206	코마모나스 아쿠아티카:225991	스트렙토코커스 오랄리스 하위종 티구리누스:1303	포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	시겔라 소네이:624
아시네토박터 류오피이 WJ1062128090	크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	라크노아나에로바큘럼 우메아엔세:617123	박테리오데스 카에시무리스:1796613	탄네렐라 포르시티아 KS16:28112
스트렙토코커스 캐니스:1329	프레보텔라 덴티콜라 F028:28129	바실러스 안트라시스 균주 볼룸:1392	박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	에쉐리키아 콜라이 균주 상자:562
사이코박터 종 YP142:203895	디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	바실러스 종 FDAARGOS_527:2576356	데술포불부스 오랄리스:1986146	데술포비브리오 종 G11:631220
세라티아 파지 모아바이트:2587814	프레보텔라 덴탈리스 DSM 3688:52227	스트렙토마이세스 종 S1D4-14:2594461	박테로이데스 주글레오포르만스:28119	박테로이데스 종 A1C1:2528203
크산토모나스 종 gxlp16:2776703	탄네렐라 포르시티아 KS16:28112	에쉐리키아 종 SCLE84:2725997		프레보텔라 덴티콜라 F028:28129
스타필로코커스 피스시페르멘탄스:70258	데술포비브리오 종 G11:631220	아르코박터 테리우스 LMG 24486:544718		아에로모나스 살모니시다 하위종 스미시아:645
스트렙토마이세스 종 PVA_94-07:1225337	아시도보락스 카롤리넨시스:553814	캡노사이토파가 스토마티스:1848904		박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787

[0215]

엔테로박터 종 RHBSTW-00593:2742656	오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	스테노트로포모나스 니트리티레듀센스:83617		[아르코박터] 포르시누스:1935204
메틸리비움 종 T29-B:1437443	아시도보락스 종 T1:1858609	델프티아 츠루하텐시스:180282		코마모나스 아쿠아티카:225991
시트로박터 종 RHBSTW-00599:2742657	알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636	칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824		디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149
아에로모나스 종 ASNIH7:1920107	더마박터 진쥬엔시스:1667168	탄네렐라 포르시티아 KS16:28112		슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750
슈도모나스 종 ADPE:2774873	박테리아: 스피로카에테스: 트레포네마 페디스 균주 T A4:409322	박테로이데스 유니포르미스:820		박테로이데스 인테스티날리스:329854
시트로박터 종 RHBSTW-00570:2742655	캄필로박터 렉투스:203	코마모나스 종 NLF-7-7:2597701		박테로이데스 유니포르미스:820
살모넬라 종 SSDFZ692500543	박테로이데스 유니포르미스:820	[아르코박터] 포르시누스:1935204		코마모나스 종 NLF-7-7:2597701
클렙시엘라 종 MPUS7:2697371	칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824	박테로이데스 종 A1C1:2528203		박테로이데스 프라길리스 YCH46:817
세라티아 종 JKS00019 9:1938820	박테로이데스 인테스티날리스:329854	알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636		박테로이데스 카카에:47678
클렙시엘라 종 WP4-W18-ESBL-05:2675713	박테리아:스피로카에테스:트레포네마 종 OMZ 838:1539298	카디오박테리움 호미니스:2718		델프티아 츠루하텐시스:180282

[0216]

슈도모나스 종 WCS374:1495331	박테리아스피로카에테스트레포네마 종 OMZ 804:120683	박테로이데스 프라길리스 YCH46817		오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672
캄필로박터 종 CFSAN093260257208 5	멜라미니보라 종 SC2-9:2109913	아시도보락스 카롤리넨시스:553814		카디오박테리움 호미니스:2718
슈도모나스 종 J380:2605424	오토비아 오리자에:2109914	슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750		스테노트로포모나스 니트리티레듀센스:83617
테싸라코커스 라피디캡투스:1427523	박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	아에로모나스 종 ASNIH3:1636608		박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113
세라티아 종 LS-1:2485839	박테리아스피로카에테스트레포네마 파지데니스:162	오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672		리소박터 오큘리:2698682
크산토모나스 유록산테아:2259622	캄필로박터 종 RM16192:1660080	아시도보락스 종 T1:1858609		아시도보락스 카롤리넨시스:553814
박테로이데스 종 HF-162:2785531	박테리아스피로카에테스트레포네마 푸티둠:221027	박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787		아시도보락스 종 T1:1858609
코리네박테리움 산귀니스:2594913	아시도보락스 종 JS42:232721	크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343		크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343
박테로이데스 종 A1C12:528203	랄스토니아 만니톨리라이티카:105219	오토비아 오리자에:2109914		멜라미니보라 종 SC2-9:2109913
아르코박터 테리우스 LMG 24486:544718	박테리아스피로카에테스트레포네마 덴티콜라 OTK:158	멜라미니보라 종 SC2-9:2109913		아에로모나스 종 ASNIH3:1636608
프레보텔라 오리스:28135	박테로이데스 카카에:47678	랄스토니아 만니톨리라이티카:105219		스테노트로포모나스 아시다미니필라:128780

[0217]

칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824	박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	박테로이데스 인테스티날리스:329854		오토비아 오리자에:2109914
코마모나스 종 NLF-7-7:2597701	박테로이데스 프라길리스 YCH46817	박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113		더마박터 진쥬엔시스:1667168
오토비아 오리자에:2109914	포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	박테로이데스 카카에:47678		포르피로모나스 긴기발리스 W83:837
악티노마이세스 종 오랄 탁손 171 균주 F0337:706438	박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	데술포비브리오 종 G11:631220		데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132
코리네박테리움 마이세토이데스:38302	데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	더마박터 진쥬엔시스:1667168		알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636
디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	아시도보락스 종 JS42:232721		박테리오데스 카에시무리스:1796613
디아포로박터 종 JS3050:2735554	디아포로박터 종 JS3050:2735554	아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785		랄스토니아 만니톨리라이티카:105219
[아르코박터] 포르시누스:1935204	데술포불부스 오랄리스:1986146	박테리오데스 카에시무리스:1796613		데술포불부스 오랄리스:1986146
프레보텔라 덴티콜라 F0289:28129	박테로이데스 주글레오포르만스:28119	포르피로모나스 긴기발리스 W83:837		박테로이데스 자일라니솔벤스:371601
탄네렐라 포르시티아 KS16:28112	박테리오데스 카에시무리스:1796613	박테로이데스 자일라니솔벤스:371601		슈도모나스 데니트리피칸스(폐기명):43306
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785		데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132		아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785

[0218]

아시도보락스 종 T1:1858609		디아포로박터 종 JS3050:2735554		박테로이데스 주글레오포르만스:28119
데술포비브리오 종 G11:631220		데술포불부스 오랄리스:1986146		아시도보락스 종 JS42:232721
박테로이데스 프라길리스 YCH46:817		박테로이데스 주글레오포르만스:28119		디아포로박터 종 JS30502735554
악티노마이세스 종 오랄 탁손 169:712116				
아시도보락스 카롤리넨시스:553814				
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837				
아시도보락스 종 JS42:232721				
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113				
더마박터 진쥬엔시스:1667168				
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750				
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132				
박테로이데스 유니포르미스:820				
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787				

[0219]

박테로이데스 카카에:47678				
박테로이데스 인테스티날리스:329854				
데술포불부스 오랄리스:1986146				
박테리오데스 카에시무리스:1796613				
박테로이데스 주글레오포르만스:28119				
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601				

【표 2】 진성 당뇨병 (DM) 및 염증성 장질환 (IBD)을 예측하는 미생물.

제2형 당뇨병	**IBD**
프레데릭세니아 카니콜라:123824	프레데릭세니아 카니콜라:123824
아비박테리움 파라갈리나룸:728	스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	아비박테리움 파라갈리나룸:728
파스퇴렐라 다그마티스:754	파스퇴렐라 다그마티스:754
나이쎄리아 주데그마티스:326523	글라에쎄렐라 종 15-184:2030797
콘키포르미비우스 스티다에:153493	나이쎄리아 주데그마티스:326523
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	헤모필루스 헤몰리티쿠스:726
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	콘키포르미비우스 스티다에:153493
모락셀라 쿠니쿨리:34061	나이쎄리아 애니멀로리스:326522
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	나이쎄리아 위베리:28091
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	모락셀라 카타랄리스 BBH18:480

[0220]

나이쎄리아 애니멀로리스:326522	모락셀라 보보쿨리:386891
나이쎄리아 위베리:28091	나이쎄리아 와즈워씨이:607711
큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747	모락셀라 쿠니쿨리:34061
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	나이쎄리아 캐니스:493
사카로마이세스 유바야누스:1080349	나이쎄리아 무스쿨리:1815583
모락셀라 보보쿨리:386891	모락셀라 오슬로엔시스:34062
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	히스토필루스 솜니 2336:731
나이쎄리아 캐니스:493	사카로마이세스 유바야누스:1080349
모락셀라 오비스:29433	모락셀라 오비스:29433
모락셀라 오슬로엔시스:34062	푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747
말라쎄지아 레스트릭타:76775	울리넬라 숙시노게네스 DSM 1740:844
히스토필루스 솜니 2336:731	캡노사이토파가 종 H4358:1945658
나이쎄리아 덴티아에:194197	캡노사이토파가 종 H2931:1945657
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932
나이쎄리아 샤에가니이:607712	알로프레보텔라 종 E39:2133944
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	포르피로모나스 칸긴기발리스:36874
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	파르비모나스 미크라:33033
디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098
캡노사이토파가 시노데그미:28189	파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123
브레비박테리움 종 PAMC23299:2762330	말라쎄지아 레스트릭타:76775
세라티아 종 LS-1:2485839	렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357
살모넬라 종 SSDFZ69:2500543	디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870

[0221]

시트로박터 종 RHBSTW-00570:2742655	푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851
예르시니아 페스티스 비오바르 메디에발리스 균주 하얼빈 35:632	프레보텔라 푸스카 JCM 17724:589436
클렙시엘라 종 MPUS7:2697371	스트렙토코커스 에퀴 하위종 주에피데미쿠스 MGCS10565:1336
클렙시엘라 종 WP4-W18-ESBL-05:2675713	라크노아나에로바큘럼 우메아엔세:617123
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334
박테로이데스 인테스티날리스:329854	아시네토박터 존소니이 XBB1:40214
박테리오데스 카에시무리스:1796613	캄필로박터 종 CCUG 57310:2517362
데술포비브리오 종 G11:631220	나이쎄리아 덴티아에:194197
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	캄필로박터 렉투스:203
더마박터 진쥬엔시스:1667168	푸소박테리움 페리오돈티쿰:860
클로스트리디오이데스 디피실리 R20291:1496	나이쎄리아 샤에가니이:607712
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	캡노사이토파가 시노데그미:28189
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	스트렙토코커스 오랄리스 하위종 티구리누스:1303
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	사이코박터 종 PRwf-1:349106
데술포볼부스 오랄리스:1986146	프레보텔라 에노에카:76123
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	게멜라 종 오랄 탁손 928:1785995
	라우트로피아 미라빌리스:47671
	스트렙토코커스 캐니스:1329
	아시네토박터 류오피이 WJ10621:28090
	에어로코커스 상귀니콜라:119206
	푸소박테리움 네크로포룸 하위종 네크로포룸:859
	엔테로클로스터 클로스트리디오포르미스:1531

[0222]

	필리팩터 알로시스 ATCC 35896:143361
	포르피로모나스 크레비오리카니스:393921
	아에로모나스 종 ASNIH1:1636606
	엔테로박터 종 CRENT-193:2051905
	스트렙토마이세스 종 ICC4:2099584
	시트로박터 종 RHBSTW-01013:2742677
	바실러스 종 FDAARGOS_527:2576356
	디에트지아 종 DQ12-45-1b:912801
	시트로박터 종 RHBSTW-01044:2742678
	스트렙토마이세스 종 S1D4-14:2594461
	클렙시엘라 종 WP4-W18-ESBL-05:2675713
	세라티아 종 JKS000199:1938820
	슈도모나스 종 EGD-AKN5:1524461
	살모넬라 종 S13:2686305
	테싸라코커스 라피디캡투스:1427523
	크산토모나스 유록산테아:2259622
	크산토모나스 퍼포란스 91-118:442694
	데술포비브리오 종 G11:631220
	악티노마이세스 종 오랄 탁손 169:712116
	코리네박테리움 마이세토이데스:38302
	아에로모나스 종 ASNIH3:1636608
	카디오박테리움 호미니스:2718
	박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113
	코마모나스 아쿠아티카:225991
	박테로이데스 종 A1C1:2528203
	악티노마이세스 종 오랄 탁손 171 균주 F0337:706438
	에쉐리키아 콜라이 균주 상지:562
	디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149

[0223]

	포르피로모나스 긴기발리스 W83:837
	슈도모나스 데니트리피칸스(폐기명):43306
	칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824
	박테로이데스 프라길리스 YCH46:817
	오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672
	박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787
	코마모나스 종 NLF-7-7:2597701
	스테노트로포모나스 니트리티레듀센스:83617
	아시도보락스 카롤리넨시스:553814
	박테로이데스 유니포르미스:820
	박테로이데스 카카에:47678
	멜프티아 츠루하텐시스:180282
	알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636
	오토비아 오리자에:2109914
	랄스토니아 만니톨리라이티카:105219
	멜라미니보라 종 SC2-9:2109913
	크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343
	슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750
	박테로이데스 인테스티날리스:329854
	아시도보락스 종 T1:1858609
	데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132
	더마박터 진쥬엔시스:1667168
	아시도보락스 종 JS42:232721
	박테리오데스 카에시무리스:1796613
	디아포로박터 종 JS3050:2735554
	데술포불부스 오랄리스:1986146
	박테로이데스 주글레오포르만스:28119

[0224]

	아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785
	박테로이데스 자일라니솔벤스:371601

【표 3】 DM에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. DM에 대한 총 53개의 예측 미생물 (표 2 참조) 중에서, 약 9.43%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스 (candidatus)'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

박테리아	프로테오박테리아	60%
박테리아	푸소박테리아	4%
박테리아	피르미쿠테스	4%
박테리아	박테로이데테스	21%
박테리아	스피로카에테스	0%
박테리아	악티노박테리아	6%
박테리아	칸디다투스	0%
진균류		6%
바이러스		0%

【표 4】 IBD에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. IBD에 대한 총 116개의 예측 미생물 (표 2 참조) 중에서, 약 18.1%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

박테리아	프로테오박테리아	53.45%
박테리아	푸소박테리아	7%
박테리아	피르미쿠테스	9%
박테리아	박테로이데테스	18%
박테리아	스피로카에테스	0%
박테리아	악티노박테리아	9%
박테리아	칸디다투스	1%
진균류		3%
바이러스		0%

[0225]

【표 5】 스트루바이트 요로 결정/결석 (SUCS)에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. SUCS에 대한 총 94개의 예측 미생물 (표 1 참조) 중에서, 약 13.83%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

박테리아	프로테오박테리아	52%
박테리아	푸소박테리아	7%
박테리아	피르미쿠테스	9%
박테리아	박테로이데테스	22%
박테리아	스피로카에테스	0%
박테리아	악티노박테리아	6%
박테리아	칸디다투스	1%
진균류		2%
바이러스		0%

【표 6】 특발성 방광염 (IC)에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. IC에 대한 총 94개의 예측 미생물 (표 1 참조) 중에서, 약 8.51%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

박테리아	프로테오박테리아	61%
박테리아	푸소박테리아	7%
박테리아	피르미쿠테스	4%
박테리아	박테로이데테스	21%
박테리아	스피로카에테스	0%
박테리아	악티노박테리아	4%
박테리아	칸디다투스	0%
진균류		2%
바이러스		0%

【표 7】 시스틴 요로 결정 또는 결석 (CUCS)에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. CUCS에 대한 총 90개의 예측 미생물 (표 1 참조) 중에서, 약 12.22%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

[0226]

박테리아	프로테오박테리아	49%
박테리아	푸소박테리아	6%
박테리아	피르미쿠테스	10%
박테리아	박테로이데테스	22%
박테리아	스피로카에테스	8%
박테리아	악티노박테리아	2%
박테리아	칸디다투스	1%
진균류		2%
바이러스		0%

【표 8】 만성 신장 질환 (CKD)에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. CKD에 대한 총 110개의 예측 미생물 (표 1 참조) 중에서, 약 14.55%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

박테리아	프로테오박테리아	55%
박테리아	푸소박테리아	6%
박테리아	피르미쿠테스	6%
박테리아	박테로이데테스	20%
박테리아	스피로카에테스	0%
박테리아	악티노박테리아	8%
박테리아	칸디다투스	1%
진균류		3%
바이러스		1%

【표 9】 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석 (UCOCS)에 대한 예측 미생물과 이들의 분류학적 분류. UCOCS에 대한 총 56개의 예측 미생물 (표 1 참조) 중에서, 약 5.36%가 그람 양성 박테리아임. '칸디다투스'는 특성이 잘 알려져 있지만 아직 배양되지 않은 박테리아를 의미함.

박테리아	프로테오박테리아	63%
박테리아	푸소박테리아	4%
박테리아	피르미쿠테스	2%
박테리아	박테로이데테스	25%

[0227]

박테리아	스피로카에테스	0%
박테리아	악티노박테리아	4%
박테리아	칸디다투스	0%
진균류		4%

【표 10】 진성 당뇨병 (DM)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

미생물	상대적 풍부도 증가/감소
프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747	감소됨
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	감소됨
사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
모락셀라 오비스:29433	감소됨
모락셀라 오슬로엔시스:34062	감소됨
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	감소됨
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	감소됨
말라쎄지아 레스트릭타:76775	감소됨
히스토필루스 솜니 2336:731	감소됨

[0228]

나이쎄리아 덴티아에:194197	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	감소됨
나이쎄리아 샤에가니이:607712	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	감소됨
디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	감소됨
캡노사이토파가 시노데그미:28189	감소됨
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	감소됨
브레비박테리움 종 PAMC23299:2762330	증가됨
세라티아 종 LS-1:2485839	증가됨
살모넬라 종 SSDFZ69:2500543	증가됨
시트로박터 종 RHBSTW-00570:2742655	증가됨
예르시니아 페스티스 비오바르 메디에발리스 균주 하얼빈 35:632	증가됨
클렙시엘라 종 MPUS7:2697371	증가됨
클렙시엘라 종 WP4-W18-ESBL-05:2675713	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨
데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨
클로스트리디오이데스 디피실리 R20291:1496	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨

【표 11】 염증성 장질환 (IBD)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

미생물	**상대적 풍부도 증가/감소**
프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨

[0229]

스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
모락셀라 오슬로엔시스:34062	감소됨
히스토필루스 솜니 2336:731	감소됨
사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
모락셀라 오비스:29433	감소됨
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	감소됨
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	감소됨
큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747	감소됨
올리넬라 숙시노게네스 DSM 1740:844	감소됨
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	감소됨
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	감소됨
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
알로프레보텔라 종 E39:2133944	감소됨
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	감소됨
파르비모나스 미크라:33033	감소됨
푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	감소됨

[0230]

말라쎄지아 레스트릭타:76775	감소됨
렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357	감소됨
디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	감소됨
푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851	감소됨
프레보텔라 푸스카 JCM 17724:589436	감소됨
스트렙토코커스 에퀴 하위종 주에피데미쿠스 MGCS10565:1336	감소됨
라크노아나에로바큘럼 우메아엔세:617123	감소됨
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	감소됨
아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	감소됨
캄필로박터 종 CCUG 57310:2517362	감소됨
나이쎄리아 덴티아에:194197	감소됨
캄필로박터 렉투스:203	감소됨
푸소박테리움 페리오돈티큠:860	감소됨
나이쎄리아 샤에가니이:607712	감소됨
캡노사이토파가 시노데그미:28189	감소됨
스트렙토코커스 오랄리스 하위종 티구리누스:1303	감소됨
사이코박터 종 PRwf-1:349106	감소됨
프레보텔라 에노에카:76123	감소됨
게멜라 종 오랄 탁손 928:1785995	감소됨
라우트로피아 미라빌리스:47671	감소됨
스트렙토코커스 캐니스:1329	감소됨
아시네토박터 류오피이 WJ10621:28090	감소됨
에어로코커스 상귀니콜라:119206	감소됨
푸소박테리움 네크로포룸 하위종 네크로포룸:859	감소됨
엔테로클로스터 클로스트리디오포르미스:1531	감소됨
필리팩터 알로시스 ATCC 35896:143361	감소됨
포르피로모나스 크레비오리카니스:393921	감소됨
아에로모나스 종 ASNIH1:1636606	감소됨
엔테로박터 종 CRENT-193:2051905	증가됨
스트렙토마이세스 종 ICC4:2099584	증가됨
시트로박터 종 RHBSTW-01013:2742677	증가됨
바실러스 종 FDAARGOS_527:2576356	증가됨

[0231]

디에트지아 종 DQ12-45-1b:912801	증가됨
시트로박터 종 RHBSTW-01044:2742678	증가됨
스트렙토마이세스 종 S1D4-14:2594461	증가됨
클렙시엘라 종 WP4-W18-ESBL-05:2675713	증가됨
세라티아 종 JKS000199:1938820	증가됨
슈도모나스 종 EGD-AKN5:1524461	증가됨
살모넬라 종 S13:2686305	증가됨
테싸라코커스 라피디캡투스:1427523	증가됨
크산토모나스 유록산테아:2259622	증가됨
크산토모나스 퍼포란스 91-118:442694	증가됨
데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
악티노마이세스 종 오랄 탁손 169:712116	증가됨
코리네박테리움 마이세토이데스:38302	증가됨
아에로모나스 종 ASNIH3:1636608	증가됨
카디오박테리움 호미니스:2718	증가됨
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	증가됨
코마모나스 아쿠아티카:225991	증가됨
박테로이데스 종 A1C1:2528203	증가됨
악티노마이세스 종 오랄 탁손 171 균주 F0337:706438	증가됨
에쉐리키아 콜라이 균주 상지:562	증가됨
디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	증가됨
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨
슈도모나스 데니트리피칸스(폐기명):43306	증가됨
칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824	증가됨
박테로이데스 프라길리스 YCH46:817	증가됨
오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
코마모나스 종 NLF-7-7:2597701	증가됨
스테노트로포모나스 니트리티레듀센스:83617	증가됨
아시도보락스 카롤리넨시스:553814	증가됨
박테로이데스 유니포르미스:820	증가됨
박테로이데스 카카에:47678	증가됨
델프티아 츠루하텐시스:180282	증가됨
알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636	증가됨

[0232]

오토비아 오리자에:2109914	증가됨
랄스토니아 만니톨리라이티카:105219	증가됨
멜라미니보라 종 SC2-9:2109913	증가됨
크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	증가됨
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
아시도보락스 종 T1:1858609	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨
아시도보락스 종 JS42:232721	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨
디아포로박터 종 JS3050:2735554	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨

【표 12】 만성 신장 질환 (CKD)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

미생물	상대적 풍부도 증가/감소
프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	감소됨
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨

[0233]

모락셀라 오슬로엔시스:34062	감소됨
모락셀라 오비스:29433	감소됨
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	감소됨
나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
라우트로피아 미라빌리스:47671	감소됨
사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
리소박터 오큘리:2698682	감소됨
나이쎄리아 덴티아에:194197	감소됨
히스토필루스 솜니 2336:731	감소됨
디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	감소됨
울리넬라 숙시노게네스 DSM 1740:844	감소됨
나이쎄리아 샤에가니이:607712	감소됨
푸소박테리움 페리오돈티쿰:860	감소됨
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	감소됨
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	감소됨
포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	감소됨
푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	감소됨
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	감소됨
푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851	감소됨
코리네박테리움 무스텔라에:571915	감소됨
캡노사이토파가 시노데그미:28189	감소됨
말라쎄지아 레스트릭타:76775	감소됨
사이코박터 종 PRwf-1:349106	감소됨
살모넬라 엔테리카 하위종 살라마에 세로바르 57:z29:z42:28901	감소됨
아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	감소됨
파르비모나스 미크라:33033	감소됨
알로프레보텔라 종 E39:2133944	감소됨
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	감소됨

[0234]

사이코박터 종 P11G5:1699624	감소됨
라크노아나에로바큘럼 우메아엔세:617123	감소됨
엔테로클로스터 클로스트리디오포르미스:1531	감소됨
렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357	감소됨
에어로코커스 상귀니콜라:119206	감소됨
아시네토박터 류오피이 WJ10621:28090	감소됨
스트렙토코커스 캐니스:1329	감소됨
사이코박터 종 YP14:2203895	감소됨
세라티아 파지 모아바이트:2587814	증가됨
크산토모나스 종 gxlp16:2776703	증가됨
스타필로코커스 피스시페르멘탄스:70258	증가됨
스트렙토마이세스 종 PVA_94-07:1225337	증가됨
엔테로박터 종 RHBSTW-00593:2742656	증가됨
메틸리비움 종 T29-B:1437443	증가됨
시트로박터 종 RHBSTW-00599:2742657	증가됨
아에로모나스 종 ASNIH7:1920107	증가됨
슈도모나스 종 ADPE:2774873	증가됨
시트로박터 종 RHBSTW-00570:2742655	증가됨
살모넬라 종 SSDFZ69:2500543	증가됨
클렙시엘라 종 MPUS7:2697371	증가됨
세라티아 종 JKS000199:1938820	증가됨
클렙시엘라 종 WP4-W18-ESBL-05:2675713	증가됨
슈도모나스 종 WCS374:1495331	증가됨
캄필로박터 종 CFSAN093260:2572085	증가됨
슈도모나스 종 J380:2605424	증가됨
테싸라코커스 라피디캡투스:1427523	증가됨
세라티아 종 LS-1:2485839	증가됨
크산토모나스 유록산테아:2259622	증가됨
박테로이데스 종 HF-162:2785531	증가됨
코리네박테리움 산귀니스:2594913	증가됨
박테로이데스 종 A1C1:2528203	증가됨
아르코박터 테리우스 LMG 24486:544718	증가됨
프레보텔라 오리스:28135	증가됨
칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824	증가됨

[0235]

코마모나스 종 NLF-7-7:2597701	증가됨
오토비아 오리자에:2109914	증가됨
악티노마이세스 종 오랄 탁손 171 균주 F0337:706438	증가됨
코리네박테리움 마이세토이데스:38302	증가됨
디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	증가됨
디아포로박터 종 JS3050:2735554	증가됨
[아르코박터] 포르시누스:1935204	증가됨
프레보텔라 덴티콜라 F0289:28129	증가됨
탄네렐라 포르시티아 KS16:28112	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
아시도보락스 종 T1:1858609	증가됨
데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
박테로이데스 프라길리스 YCH46:817	증가됨
악티노마이세스 종 오랄 탁손 169:712116	증가됨
아시도보락스 카롤리넨시스:553814	증가됨
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨
아시도보락스 종 JS42:232721	증가됨
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
박테로이데스 유니포르미스:820	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
박테로이데스 카카에:47678	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨

【표 13】 스트루바이트 요로 결정/결석 (SUCS)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

미생물	상대적 풍부도 증가/감소
프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨

[0236]

글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
모락셀라 오슬로엔시스:34062	감소됨
모락셀라 오비스:29433	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
히스토필루스 솜니 2336:731	감소됨
슈도모나스 종 TKP:1415630	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	감소됨
큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747	감소됨
알로프레보텔라 종 E39:2133944	감소됨
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	감소됨
푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	감소됨
나이쎄리아 덴티아에:194197	감소됨
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	감소됨
악티노마이세스 이스라엘리이:1659	감소됨
푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851	감소됨
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	감소됨
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	감소됨

[0237]

사이코박터 종 PRwf-1:349106	감소됨
푸소박테리움 페리오돈티큠:860	감소됨
살모넬라 엔테리카 하위종 살라마에 세로바르 57:z29:z42:28901	감소됨
울리넬라 숙시노게네스 DSM 1740:844	감소됨
아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	감소됨
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	감소됨
렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357	감소됨
포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	감소됨
디켈로박터 노도수스 VCS1703A:870	감소됨
파르비모나스 미크라:33033	감소됨
프레보텔라 푸스카 JCM 17724:589436	감소됨
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	감소됨
스트렙토코커스 에퀴 하위종 주에피데미쿠스 MGCS10565:1336	감소됨
프레보텔라 에노에카:76123	감소됨
악티노마이세스 오리스:544580	감소됨
스트렙토코커스 캐니스:1329	감소됨
캄필로박터 종 CCUG 57310:2517362	감소됨
스트렙토코커스 오랄리스 하위종 티구리누스:1303	감소됨
라크노아나에로바큘럼 우메아엔세:617123	감소됨
바실러스 안트라시스 균주 볼룸:1392	감소됨
바실러스 종 FDAARGOS_527:2576356	증가됨
스트렙토마이세스 종 S1D4-14:2594461	증가됨
에쉐리키아 콜라이 종 SCLE84:2725997	증가됨
아르코박터 테리우스 LMG 24486:544718	증가됨
캡노사이토파가 스토마티스:1848904	증가됨
스테노트로포모나스 니트리티레듀센스:83617	증가됨
델프티아 츠루하텐시스:180282	증가됨
칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824	증가됨
탄네렐라 포르시티아 KS16:28112	증가됨
박테로이데스 유니포르미스:820	증가됨
코마모나스 종 NLF-7-7:2597701	증가됨
[아르코박터] 포르시누스:1935204	증가됨

[0238]

박테로이데스 종 A1C1:2528203	증가됨
알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636	증가됨
카디오박테리움 호미니스:2718	증가됨
박테로이데스 프라길리스 YCH46:817	증가됨
아시도보락스 카롤리넨시스:553814	증가됨
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	증가됨
아에로모나스 종 ASNIH3:1636608	증가됨
오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	증가됨
아시도보락스 종 T1:1858609	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	증가됨
오토비아 오리자에:2109914	증가됨
멜라미니보라 종 SC2-9:2109913	증가됨
랄스토니아 만니톨리라이티카:105219	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	증가됨
박테로이데스 카카에:47678	증가됨
데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨
아시도보락스 종 JS42:232721	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
디아포로박터 종 JS3050:2735554	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨

【표 14】 옥살산칼슘 요로 결정 또는 결석 (UCOCS)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

미생물	상대적 풍부도 증가/감소
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨

[0239]

프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
슈도모나스 종 TKP:1415630	감소됨
모락셀라 오슬로엔시스:34062	감소됨
나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
모락셀라 오비스:29433	감소됨
알로프레보텔라 종 E39:2133944	감소됨
히스토필루스 솜니 2336:731	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
사이코박터 종 PRwf-1:349106	감소됨
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	감소됨
나이쎄리아 덴티아에:194197	감소됨
아시네토박터 존소니이 XBB1:40214	감소됨
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	감소됨
파르비모나스 미크라:33033	감소됨
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	감소됨
캄필로박터 종 CCUG 57310:2517362	감소됨
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	감소됨
포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	감소됨
크산토모나스 퍼포란스 91-118:442694	증가됨

[0240]

데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	증가됨
[아르코박터] 포르시누스:1935204	증가됨
오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	증가됨
박테로이데스 카카에:47678	증가됨
박테로이데스 유니포르미스:820	증가됨
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
오토비아 오리자에:2109914	증가됨
디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨
랄스토니아 만니톨리라이티카:105219	증가됨
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨

【표 15】 시스틴 요로 결정 또는 결석 (CUCS)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

CUCS	**상대적 풍부도 증가/감소**
프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨

[0241]

나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
슈도모나스 종 TKP:1415630	감소됨
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	감소됨
푸소박테리움 슈도페리오돈티큠:2663009	감소됨
바실러스 안트라시스 균주 볼룸:1392	감소됨
캄필로박터 종 CFSAN093226:2572065	감소됨
비브리오 종 THAF191d:2661922	감소됨
세라티아 종 JKS000199:1938820	감소됨
세라티아 종 LS-1:2485839	감소됨
박테리아:스피로카에테스:트레포네마 팔리둠 하위종 페르테누 균주 사모아D:160	증가됨
캡노사이토파가 스토마티스:1848904	증가됨
푸소박테리움 네크로포룸 하위종 네크로포룸:859	증가됨
포르피로모나스 크레비오리카니스:393921	증가됨
베르게엘라 카디움:1585976	증가됨
스트렙토코커스 슈도포르시누스:361101	증가됨
캄필로박터 종 CCUG 57310:2517362	증가됨
프레보텔라 인터미디어 ATCC 25611 = DSM 20706:28131	증가됨
프레보텔라 오리스:28135	증가됨
크리세오박테리움 갈리나룸:1324352	증가됨
카디오박테리움 호미니스:2718	증가됨
필리팩터 알로시스 ATCC 35896:143361	증가됨

[0242]

게멜라 종 오랄 탁손 928:1785995	증가됨
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	증가됨
에어로코커스 상귀니콜라:119206	증가됨
아에로모나스 살모니시다 하위종 스미시아:645	증가됨
스트렙토코커스 안지노수스 하위종 휠레이 MAS624:1328	증가됨
캄필로박터 쇼와에:204	증가됨
게멜라 모르빌로룸:29391	증가됨
스트렙토코커스 인터메디우스 JTH08:1338	증가됨
플라보니프랙터 플라우티이:292800	증가됨
[아르코박터] 포르시누스:1935204	증가됨
코마모나스 아쿠아티카:225991	증가됨
크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	증가됨
프레보텔라 덴티콜라 F0289:28129	증가됨
디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	증가됨
프레보텔라 덴탈리스 DSM 3688:52227	증가됨
탄네렐라 포르시티아 KS16:28112	증가됨
데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
아시도보락스 카롤리넨시스:553814	증가됨
오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	증가됨
아시도보락스 종 T1:1858609	증가됨
알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨
박테리아: 스피로카에테스: 트레포네마 페디스 균주 T A4:409322	증가됨
캄필로박터 렉투스:203	증가됨
박테로이데스 유니포르미스:820	증가됨
칸디다투스 나노신박터 리티쿠스:2093824	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
박테리아:스피로카에테스:트레포네마 종 OMZ 838:1539298	증가됨
박테리아:스피로카에테스:트레포네마 종 OMZ 804:120683	증가됨
멜라미니보라 종 SC2-9:2109913	증가됨
오토비아 오리자에:2109914	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
박테리아:스피로카에테스:트레포네마파지데니스:162	증가됨
캄필로박터 종 RM16192:1660080	증가됨

[0243]

박테리아:스피로카에테스:트레포네마푸티둠:221027	증가됨
아시도보락스 종 JS42:232721	증가됨
랄스토니아 만니톨리라이티카:105219	증가됨
박테리아:스피로카에테스:트레포네마덴티콜라 OTK:158	증가됨
박테로이데스 카카에:47678	증가됨
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	증가됨
박테로이데스 프라길리스 YCH46:817	증가됨
포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
디아포로박터 종 JS3050:2735554	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨

【표 16】 특발성 방광염 (IC)에 대한 각 예측 미생물의 상대적 풍부도의 증가 또는 감소.

미생물	상대적 풍부도 증가/감소
프레데릭세니아 카니콜라:123824	감소됨
스트렙토바실러스 모닐리포르미스 DSM 12112:34105	감소됨
아비박테리움 파라갈리나룸:728	감소됨
파스퇴렐라 다그마티스:754	감소됨
헤모필루스 헤몰리티쿠스:726	감소됨
글라에쎄렐라 종 15-184:2030797	감소됨
나이쎄리아 주데그마티스:326523	감소됨
콘키포르미비우스 스티다에:153493	감소됨
모락셀라 쿠니쿨리:34061	감소됨
모락셀라 카타랄리스 BBH18:480	감소됨
모락셀라 보보쿨리:386891	감소됨
히스토필루스 솜니 2336:731	감소됨
푸소박테리움 슈도페리오돈티쿰:2663009	감소됨
모락셀라 오비스:29433	감소됨
나이쎄리아 위베리:28091	감소됨
나이쎄리아 애니멀로리스:326522	감소됨

[0244]

사카로마이세스 유바야누스:1080349	감소됨
모락셀라 오슬로엔시스:34062	감소됨
사카로마이세스 세레비시아에 S288C:4932	감소됨
푸소박테리움 화수키이 ChDC F300:1583098	감소됨
푸소박테리움 종 오랄 탁손 203:671211	감소됨
나이쎄리아 와즈워씨이:607711	감소됨
푸소박테리움 뉴클레아툼 하위종 빈센티이 ChDC F8:851	감소됨
푸소박테리움 페리오돈티큠:860	감소됨
나이쎄리아 무스쿨리:1815583	감소됨
캡노사이토파가 카니모르수스 Cc5:28188	감소됨
파스퇴렐라 멀토시다 하위종 셉티카:747	감소됨
큐티박테리움 아크네스 하위종 데펜덴스 ATCC 11828:1747	감소됨
포르피로모나스 칸긴기발리스:36874	감소됨
캡노사이토파가 종 H4358:1945658	감소됨
캡노사이토파가 종 H2931:1945657	감소됨
나이쎄리아 캐니스:493	감소됨
파르비모나스 미크라:33033	감소됨
알로프레보텔라 종 E39:2133944	감소됨
스트렙토코커스 에퀴 하위종 주에피데미쿠스 MGCS10565:1336	감소됨
렙토트리키아 종 오랄 탁손 212:712357	감소됨
스트렙토코커스 캐니스:1329	감소됨
포르피로모나스 아사카롤리티카 DSM 20707:28123	감소됨
스트렙토코커스 디스갈락티아에 하위종 에퀴시밀리스 RE378:1334	감소됨
캡노사이토파가 시노데그미:28189	감소됨
크산토모나스 종 gxlp16:2776703	증가됨
살모넬라 종 S13:2686305	증가됨
시트로박터 종 RHB36-C18:2742627	증가됨
시트로박터 종 RHBSTW-01044:2742678	증가됨
살모넬라 종 SSDFZ54:2500542	증가됨
[브레비박테리움] 플라붐 ZL-1:92706	증가됨
슈도모나스 종 WCS374:1495331	증가됨
슈도모나스 종 J380:2605424	증가됨

[0245]

크산토모나스 퍼포란스 91-118:442694	증가됨
아르코박터 테리우스 LMG 24486:544718	증가됨
크산토모나스 유록산테아:2259622	증가됨
시겔라 손네이:624	증가됨
탄네렐라 포르시티아 KS16:28112	증가됨
에쉐리키아 콜라이 균주 상지:562	증가됨
데술포비브리오 종 G11:631220	증가됨
박테로이데스 종 A1C1:2528203	증가됨
프레보텔라 덴티콜라 F0289:28129	증가됨
아에로모나스 살모니시다 하위종 스미시아:645	증가됨
박테로이데스 셀룰로실리티쿠스:246787	증가됨
[아르코박터] 포르시누스:1935204	증가됨
코마모나스 아쿠아티카:225991	증가됨
디아포로박터 폴리하이드록시부티라티보란스:1546149	증가됨
슈도프로피오니박테리움 프로피오니쿰 F0230a:1750	증가됨
박테로이데스 인테스티날리스:329854	증가됨
박테로이데스 유니포르미스:820	증가됨
코마모나스 종 NLF-7-7:2597701	증가됨
박테로이데스 프라길리스 YCH46:817	증가됨
박테로이데스 카카에:47678	증가됨
멜프티아 츠루하텐시스:180282	증가됨
오토비아 종 오랄 탁손 894:1658672	증가됨
카디오박테리움 호미니스:2718	증가됨
스테노트로포모나스 니트리티레듀센스:83617	증가됨
박테로이데스 헤파리놀리티쿠스:28113	증가됨
리소박터 오큘리:2698682	증가됨
아시도보락스 카롤리넨시스:553814	증가됨
아시도보락스 종 T1:1858609	증가됨
크산토모나스 트란스루센스 변종 운둘로사:343	증가됨
멜라미니보라 종 SC2-9:2109913	증가됨
아에로모나스 종 ASNIH3:1636608	증가됨
스테노트로포모나스 아시다미니필라:128780	증가됨
오토비아 오리자에:2109914	증가됨
더마박터 진쥬엔시스:1667168	증가됨

[0246]

포르피로모나스 긴기발리스 W83:837	증가됨
데술포미크로비움 오랄레 DSM 12838:132132	증가됨
알리싸이클리필루스 데니트리피칸스 K601:179636	증가됨
박테리오데스 카에시무리스:1796613	증가됨
랄스토니아 만니톨리라이티카:105219	증가됨
데술포불부스 오랄리스:1986146	증가됨
박테로이데스 자일라니솔벤스:371601	증가됨
슈도모나스 데니트리피칸스(폐기명):43306	증가됨
아시도보락스 에브레우스 TPSY:721785	증가됨
박테로이데스 주글레오포르만스:28119	증가됨
아시도보락스 종 JS42:232721	증가됨
디아포로박터 종 JS3050:2735554	증가됨

[0247]

[0248] 결론

[0249] 전술한 상세한 설명이 예시적인 특정 실시형태들을 언급하였으나, 본 발명은 그 개념 또는 본질적인 특징들을 벗어나지 않으면서 다른 특정한 형태들로도 구현될 수 있다. 따라서, 기술된 실시형태들은 모든 측면에서 예시적인 것으로만 간주되어야지, 제한적인 것은 아니다. 예를 들어, 본원에 기술되고/되거나 예시된 본 발명의 특징들에 대한 다양한 치환, 변경 및/또는 변형과, 본원에 기술되고/되거나 예시된 원리의 추가적인 응용은, 관련 기술 분야의 숙련자 및 본 발명의 소유자에게 이루어질 수 있으며, 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않으면서 상기 기술되고/되거나 예시된 실시형태들에 대해서 이루어질 수 있다. 이러한 치환, 변경 및/또는 변형은 본 개시내용의 범위 내인 것으로 고려될 것이다.

[0250] 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 상세한 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 나타난다. 청구범위에 언급된 한정사항들은 전술한 상세한 설명에 기술된 특정 실시예들에 한정되는 것이 아니라 해당 청구범위에 사용된 언어에 기초하여 광범위하게 해석되어야 하며, 이러한 실시예들은 배타적이지 않고 완전하지 않은 것으로 해석되어야 한다. 청구 범위와 균등한 의미와 범위 내에 있는 모든 변경들은 그 범위 내에 포함될 것이다.

[0251] 또한, 특정 실시형태들의 다양한 특징들이 본 발명의 다른 실시형태들과 양립가능하고, 그와 조합될 수 있으며, 거기에 포함될 수 있고/있거나 거기에 통합될 수 있음도 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시형태에 따른 시스템, 방법 및/또는 제품들은 본원에 개시 및/또는 기술된 다른 실시형태들에 기술된 특징들을 포함하거나, 통합하거나 또는 다르게는 구성할 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 실시형태에 대한 구체적인 특징들의 개시가 해당 특정 실시형태에 대한 상기 특징들의 응용이나 또는 포함하는 것을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0252] 또한, 어떠한 특징이 특정 실시형태에서 필요로 하는 것으로 설명되어 있지 않는 한, 다양한 실시형태들에서 기술된 특징들은 선택적일 수 있고, 본 발명의 다른 실시형태들에 포함되지 않을 수도 있다. 더욱이, 어떠한 특징이 그 조합에 있어서 또 다른 특징을 필요로 하는 것으로 설명되어 있지 않는 한, 본원의 임의의 특징은 본원에 개시된 동일하거나 상이한 실시형태의 임의의 다른 특징과 조합될 수도 있다. 특정 실시형태에서는 해당 특징들이 선택적일 수 있지만, 이러한 실시형태들에 해당 특징들이 포함되는 경우, 이들은 본 발명에 기술된 바와 같은 특정한 구성을 갖는 것이 필요할 수 있음도 알 수 있을 것이다.

[0253] 이와 마찬가지로, 본원에 기술되고/되거나 청구범위에 언급된 임의의 방법 또는 공정에 언급된 임의의 단계들은 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있으며, (명시적으로나 암묵적으로) 달리 언급하지 않는 한, 반드시 기술되고/되거나 언급된 순서로 한정되는 것은 아니다. 그러나, 이러한 단계들은 본 발명의 특정 실시형태에서 특정한 순서 또는 임의의 적절한 순서로 수행하는 것이 요구될 수도 있다.

[0254] 나아가, 예시적인 실시형태들의 측면을 모호하게 하는 것을 피하기 위해, 예시적 시스템, 방법, 제품 등의 익히 알려진 다양한 측면들은 본원에 특별히 상세하게 기술하지는 않는다. 그러나, 그러한 측면들도 본원에 고려된다.

도면

도면1a

구강 마이크로바이옴 기반의
고양이과 신장/비뇨기 건강 검사 – 작업흐름

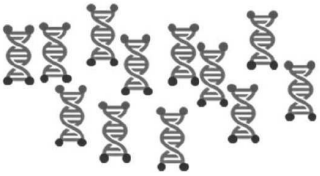
고양이로부터
구강 면봉 수집



DNA 추출



메타게놈 NGS
라이브러리 제조

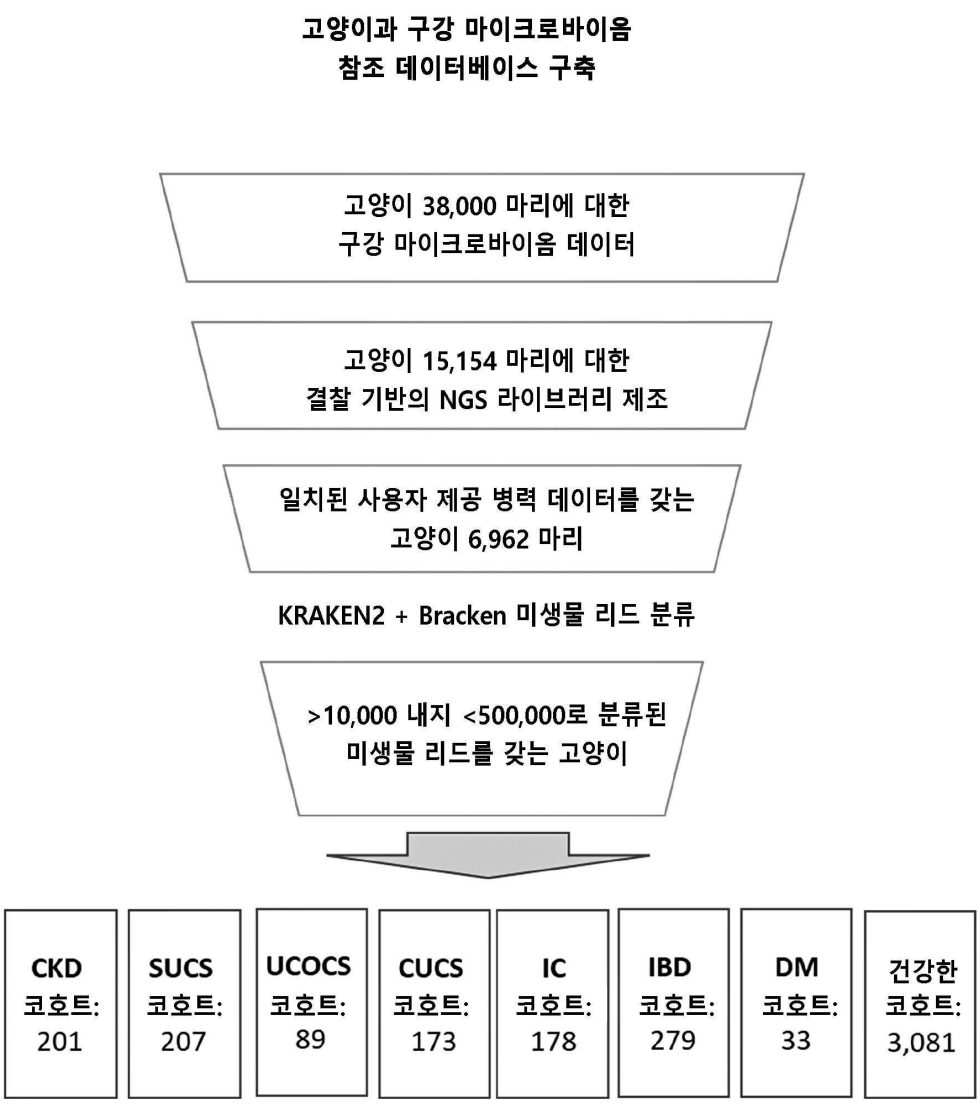


샷건 메타게놈
NGS

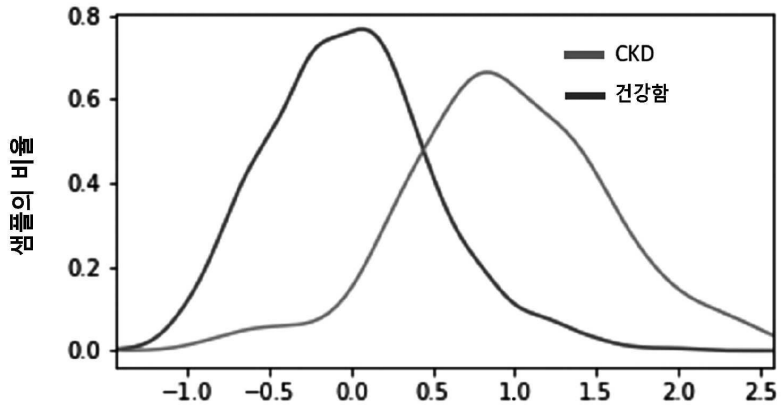


데이터 분석 및 결과 보고서 생성
(샘플 채취에서 보고서까지 4-6주)

도면1b

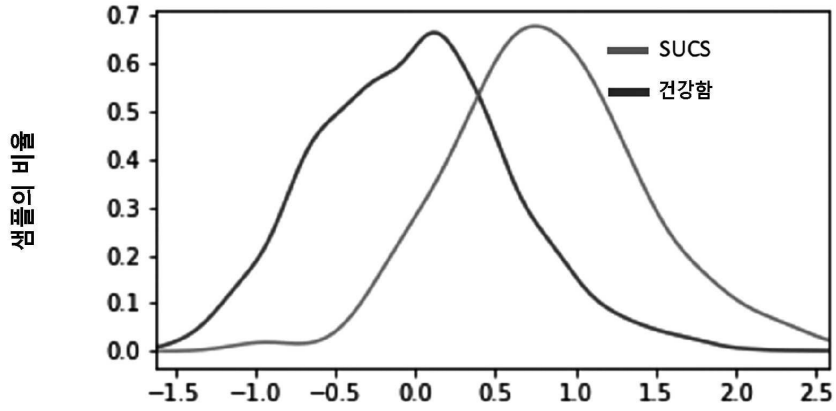


도면2a



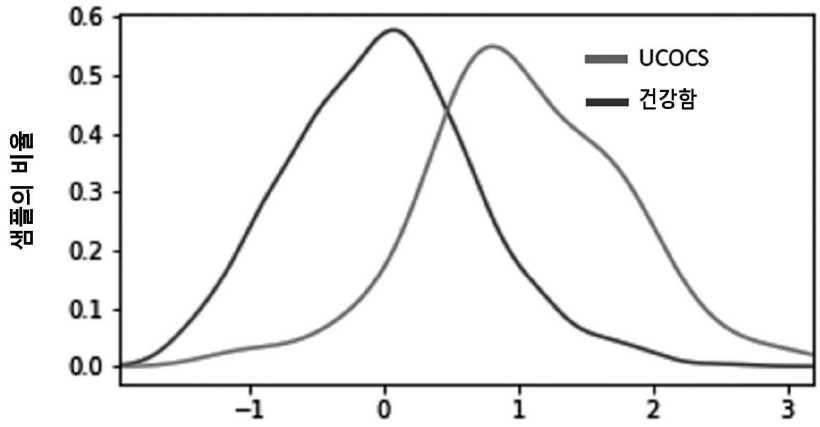
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면2b



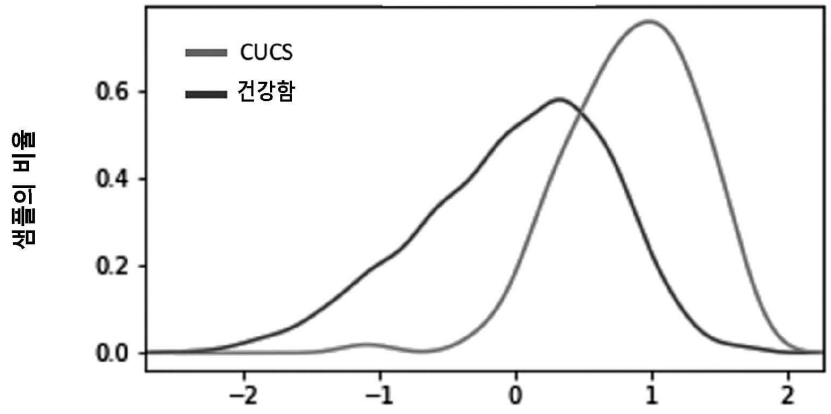
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면2c



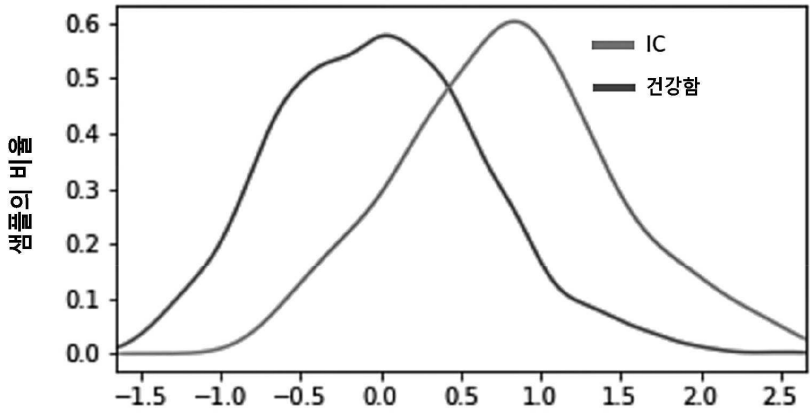
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면2d



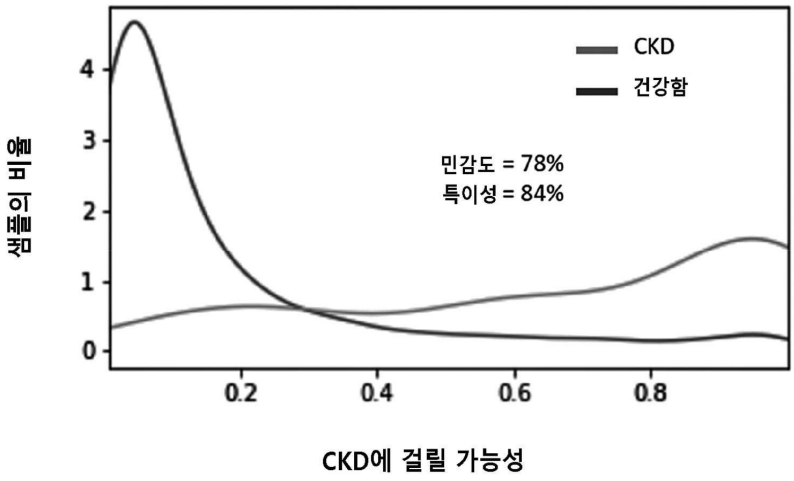
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면2e



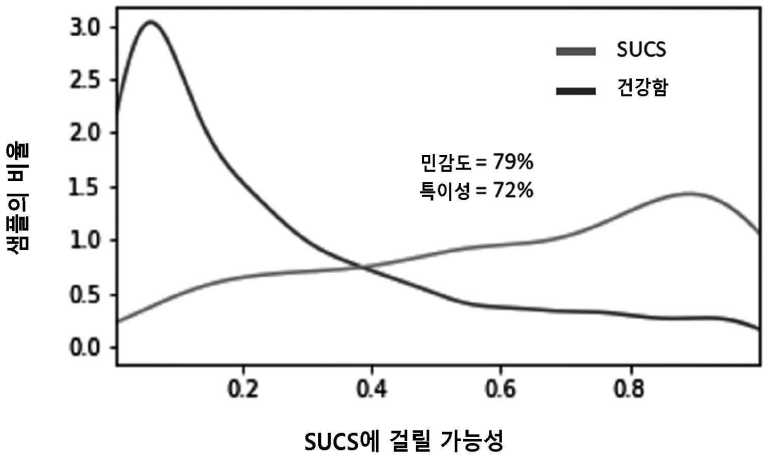
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면3a



민감도 = 중위 위험 또는 고위험으로 분류된 알려진 양성 샘플의 비율
특이성 = 저위험으로 분류된 알려진 음성 샘플의 비율

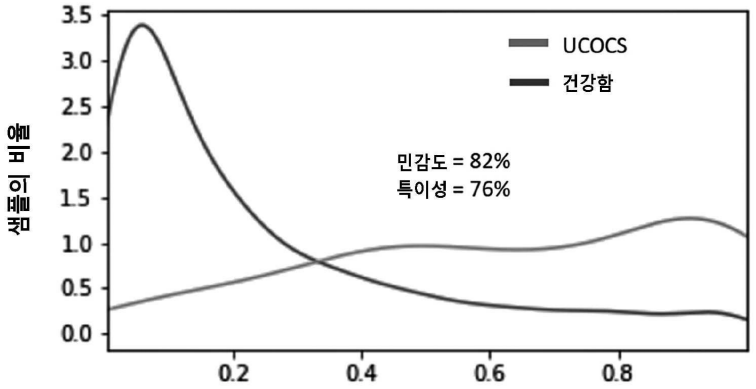
도면3b



민감도 = 중위 위험 또는 고위험으로 분류된 알려진 양성 샘플의 비율

특이성 = 저위험으로 분류된 알려진 음성 샘플의 비율

도면3c

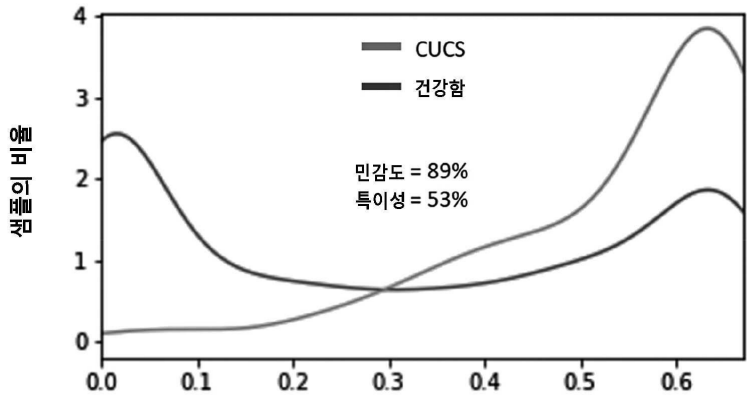


UCOCS에 걸릴 가능성

민감도 = 중위 위험 또는 고위험으로 분류된 알려진 양성 샘플의 비율

특이성 = 저위험으로 분류된 알려진 음성 샘플의 비율

도면3d

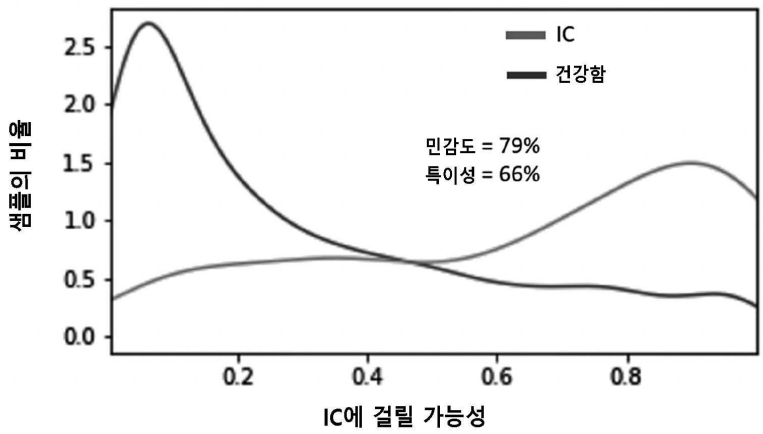


CUCS에 걸릴 가능성

민감도 = 중위 위험 또는 고위험으로 분류된 알려진 양성 샘플의 비율

특이성 = 저위험으로 분류된 알려진 음성 샘플의 비율

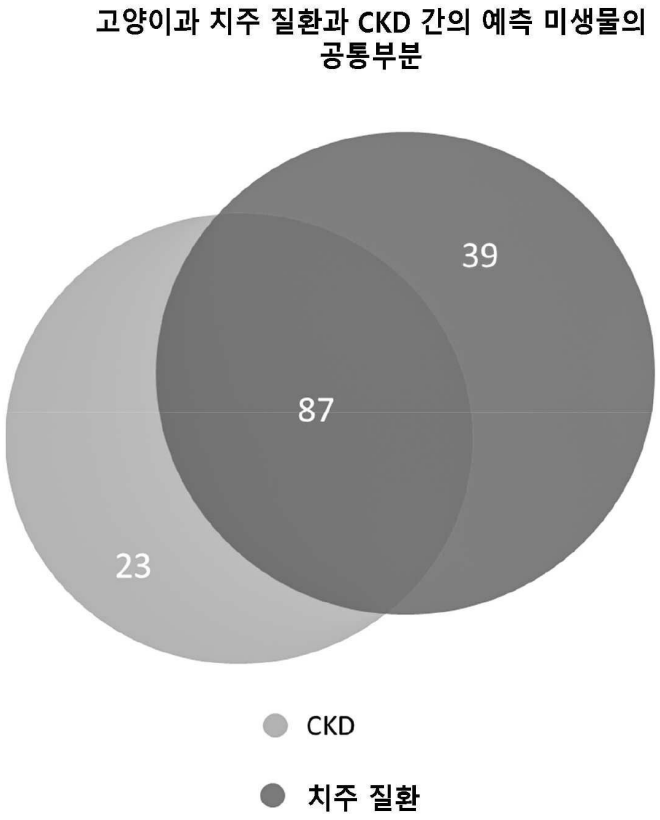
도면3e



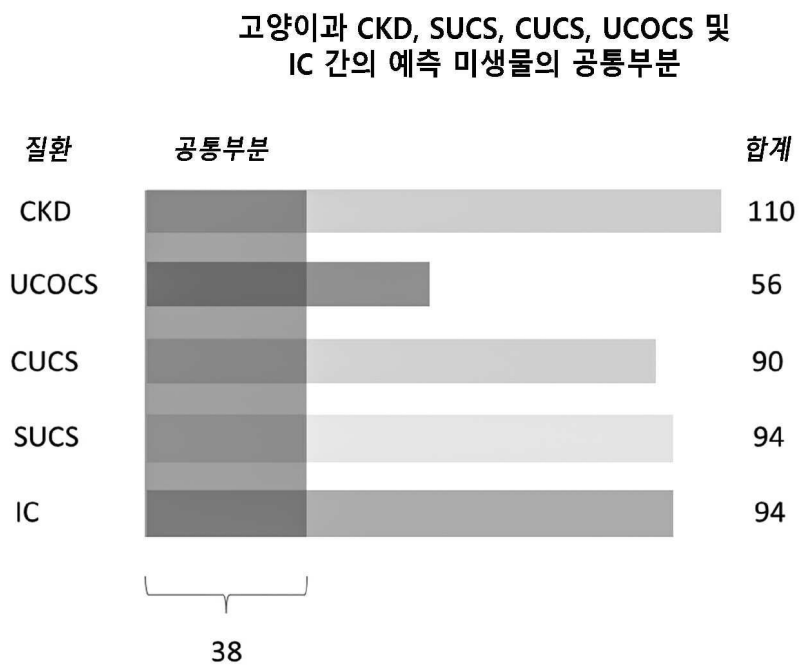
민감도 = 중위 위험 또는 고위험으로 분류된 알려진 양성 샘플의 비율

특이성 = 저위험으로 분류된 알려진 음성 샘플의 비율

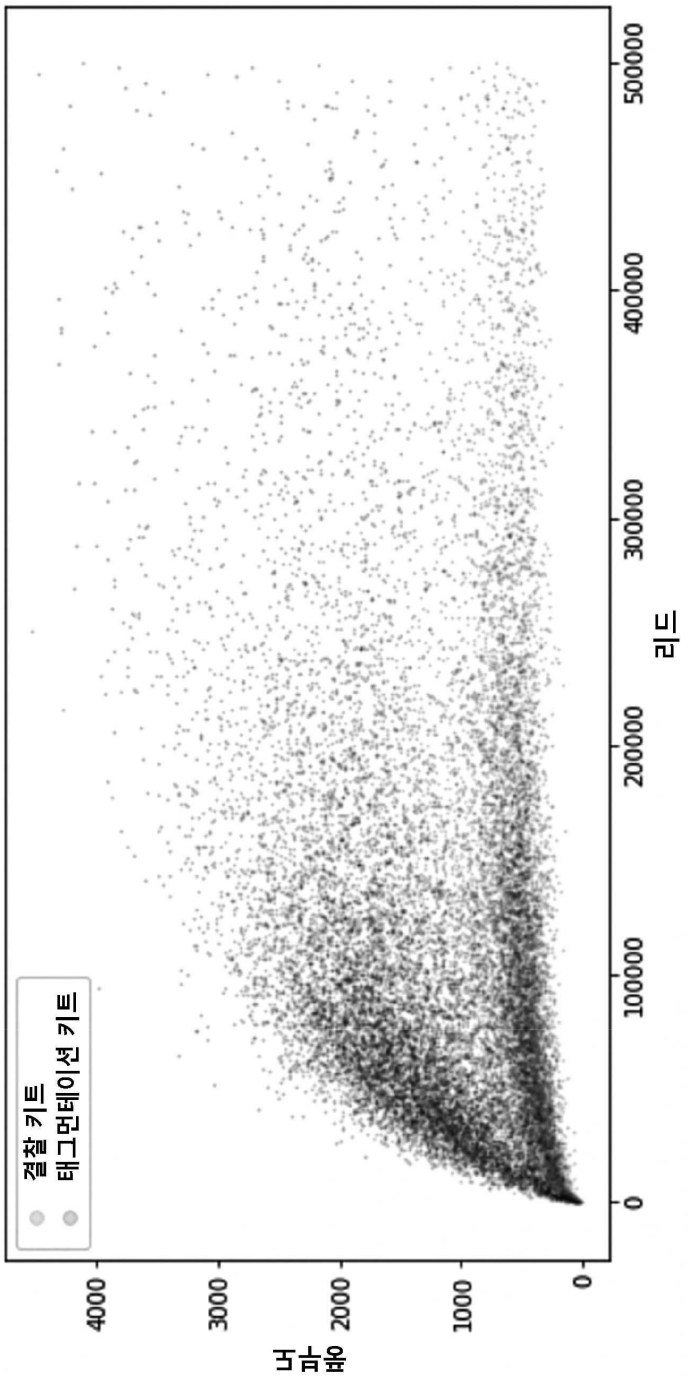
도면4a



도면4b

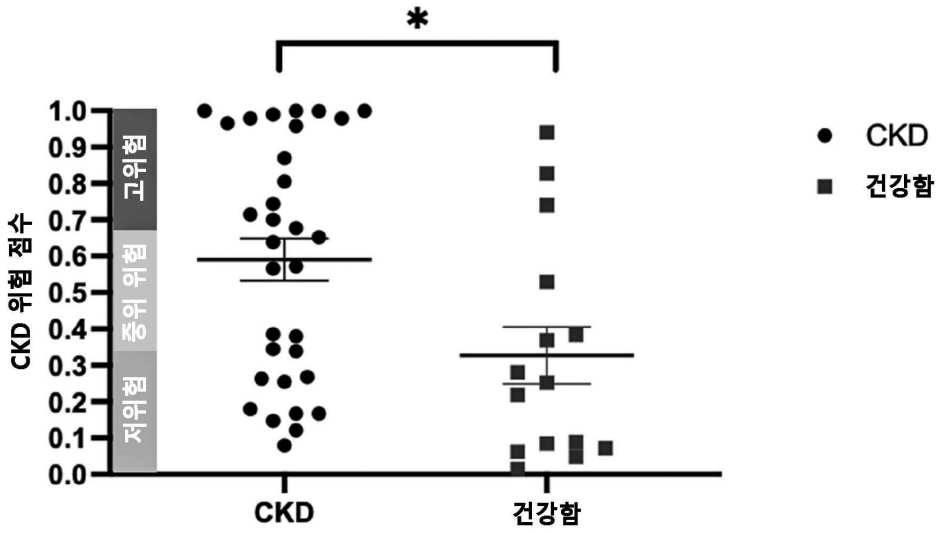

고양이과 CKD, SUCS, CUCS, UCOCS 및
IC 간의 예측 미생물의 공통부분
질환
공통부분
합계
CKD
UCOCS
CUCS
SUCS
IC
110
56
90
94
94
38

도면5


결찰 키트
태그먼테이션 키트
0
1000
2000
3000
4000
읽힘수
0
100000
200000
300000
400000
500000
리드

도면6

경구 마이크로바이옴을 기반으로 한 CKD 위험성 평가



도면7

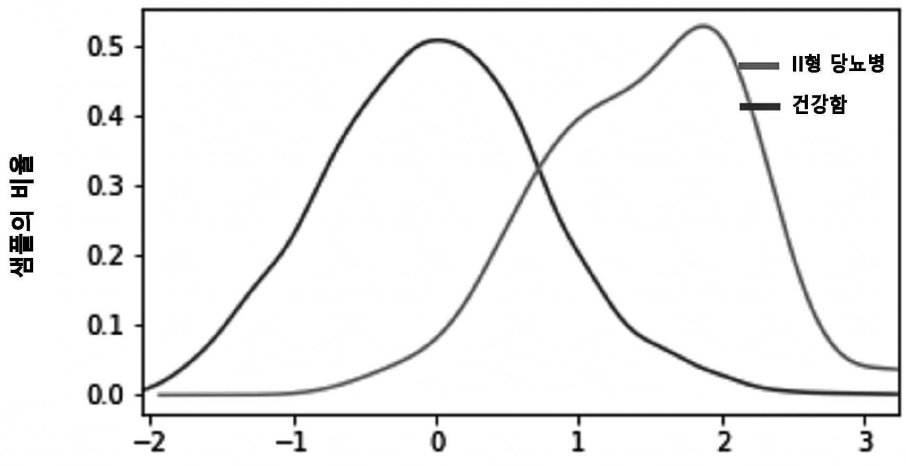
고양이	경구 샘플 수집시 CKD 단계	경구 마이크로바이옴을 기반으로 한 CKD 위험도 평가
익명의 고양이 #1	2	0.99
익명의 고양이 #2	1	0.056
익명의 고양이 #3	1	0.19
익명의 고양이 #4	2	0.65
익명의 고양이 #5	1	0.27

위험도 평가 범위

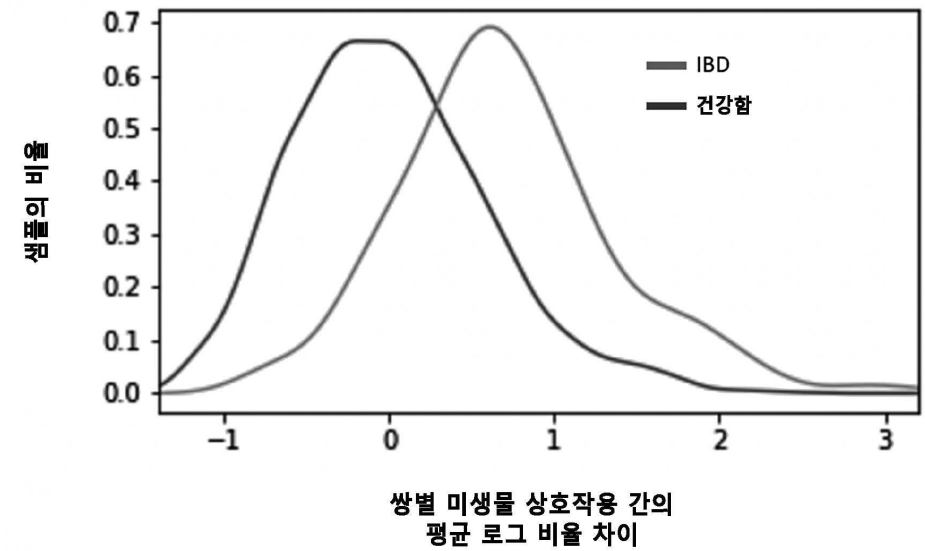
고위험	0.66 – 1
중위 위험	0.33 – 0.66
저위험	0 – 0.33

공개특허 10-2024-0033007

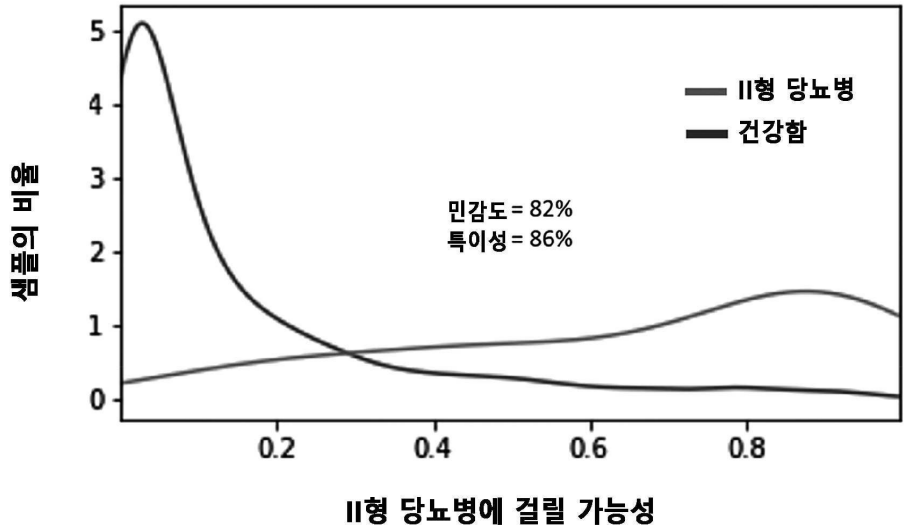
도면8a


II형 당뇨병
건강함
샘플의 비율
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
−2
−1
0
1
2
3
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면8b

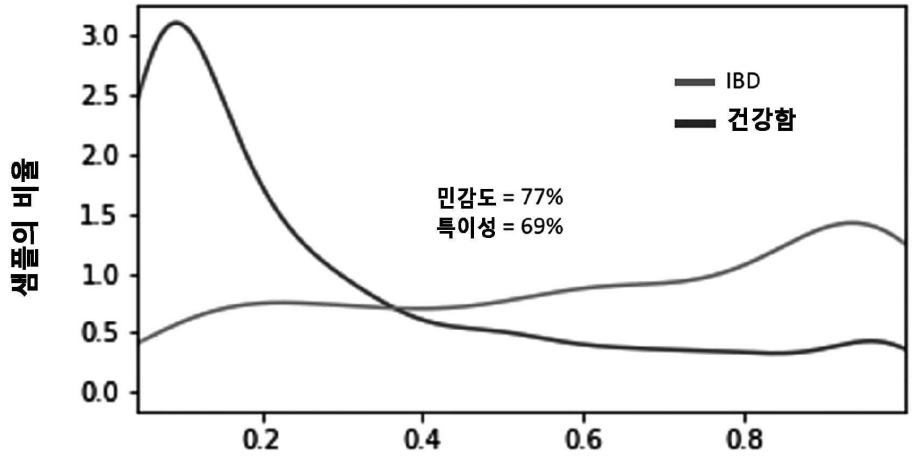

IBD
건강함
샘플의 비율
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
−1
0
1
2
3
쌍별 미생물 상호작용 간의
평균 로그 비율 차이

도면9a



II형 당뇨병에 걸릴 가능성

도면9b



IBD에 걸릴 가능성