



등록특허 10-2755050



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월14일
(11) 등록번호 10-2755050
(24) 등록일자 2025년01월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/20 (2018.01) G01N 30/88 (2006.01)
G16H 10/40 (2018.01) G16H 10/60 (2018.01)
G16H 20/60 (2018.01) G16H 50/30 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
G16H 50/20 (2018.01)
G01N 30/88 (2020.05)
- (21) 출원번호 10-2023-0193305
(22) 출원일자 2023년12월27일
심사청구일자 2023년12월27일
- (56) 선행기술조사문헌
JP2022524850 A*
KR1020220164150 A*
KR1020230120357 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
- (72) 발명자
조진아
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 506동 201호
윤수인
세종특별자치시 보듬2로 42, 1414동 403호
이수진
대전광역시 서구 둔산남로 127, 305동 502호
- (74) 대리인
특허법인주원

전체 청구항 수 : 총 4 항

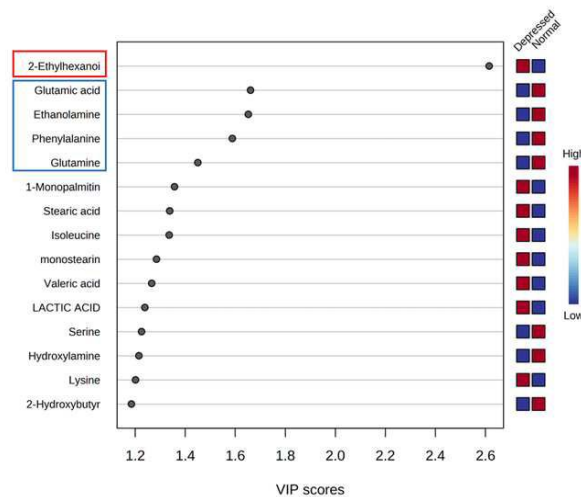
심사관 : 고재현

(54) 발명의 명칭 대사체 및 식사정보 분석을 통한 우울증 조기 진단정보 제공방법

(57) 요약

본 발명은 대사체 및 식사정보 분석을 통한 우울증 조기 진단용 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

G16H 10/40 (2021.08)
 G16H 10/60 (2021.08)
 G16H 20/60 (2021.08)
 G16H 50/30 (2018.01)
 G01N 2030/8818 (2013.01)
 G01N 2030/8836 (2013.01)
 G01N 2030/884 (2013.01)
 G01N 2800/304 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2022109157
과제번호	2022R1A2C10915701231482092640102
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구
연구과제명	우울증과 영양간의 상관관계 및 기작 분석을 통한 한국인 우울증 개선 솔루션 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2022.09.01 ~ 2027.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711185722
과제번호	2020R1A5A8017671
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기초연구사업 선도연구센터 지역혁신분야
연구과제명	마이크로바이옴 - 뇌신경질환 융합연구센터
기 여 율	1/2
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2020.07.01 ~ 2027.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

- 1) 한국판 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 통하여 대상자의 우울감 분석결과를 수집하는 단계;
- 2) 대상자의 혈액, 분변 및 식사정보를 분석하여 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보를 입력하는 단계; 및
- 3) 상기 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보가 기준값과 비교하여 차이 정도에 따라 우울증 수준(level) 값을 도출하는 단계;를 포함하고,

상기 혈액 대사체는 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid), 글루타민(glutamine), 글루탐산(glutamic acid), 페닐알라닌(phenylalanine), 세린(serine), 아스파라긴(asparagine), 프롤린(proline) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 혈액 염증인자는 IL-1 β , IL6 및 IL10으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이고,

상기 분변 대사체는 글루코스(glucose), 올레아미드(oleamide), 1-모노팔미틴(1-monopalmitin), 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol), 옥타노익산(octanoic acid) 및 알로콜릭산(allocholic acid)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 식사정보는 식품 및 영양소 섭취 분석 결과를 포함하는 것인 대상자의 우울증 진단정보 제공방법

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

- 1) 한국판 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 통하여 대상자의 우울감 분석결과를 수집하는 단계;
- 2) 대상자의 혈액, 분변 및 식사정보를 분석하여 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보를 입력하는 단계;
- 3) 상기 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보가 기준값과 비교하여 차이 정도에 따라 우울증 수준(level) 값을 도출하는 단계;
- 4) 우울증 관련 식품섭취패턴을 분석하는 단계; 및
- 5) 대상자에게 부족한 식품정보를 제공하는 단계;를 포함하고,

상기 혈액 대사체는 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid), 글루타민(glutamine), 글루탐산(glutamic acid), 페닐알라닌(phenylalanine), 세린(serine), 아스파라긴(asparagine), 프롤린(proline) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 혈액 염증인자는 IL-1 β , IL6 및 IL10으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이고,

상기 분변 대사체는 글루코스(glucose), 올레아미드(oleamide), 1-모노팔미틴(1-monopalmitin), 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol), 옥타노익산(octanoic acid) 및 알로콜릭산(allocholic acid)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 식사정보는 식품 및 영양소 섭취 분석 결과를 포함하는 것인 대상자의 우울 증상 완화를 위한 식단을 제공하는 방법

청구항 7

혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보를 측정하는 측정수단을 포함하고,

상기 혈액 대사체는 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid), 글루타민(glutamine), 글루탐산(glutamic acid), 페닐알라닌(phenylalanine), 세린(serine), 아스파라긴(asparagine), 프롤린(proline) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 혈액 염증인자는 IL-1B, IL6 및 IL10으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이고,

상기 분변 대사체는 글루코스(glucose), 올레아미드(oleamide), 1-모노팔미틴(1-monopalmitin), 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol), 옥타노익산(octanoic acid) 및 알로콜릭산(allocholic acid)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 식사정보는 식품 및 영양소 섭취 분석 결과를 포함하는 것인 우울증 진단용 키트

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

우울증 진단 장치에 있어서,

생물학적 시료로부터 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결과를 획득하는 측정부;

상기 측정부에서 획득한 결과를 입력하는 입력부; 및

상기 입력부에서 입력된 결과에 기초하여 우울증 여부를 판정하는 진단부;를 포함하고,

상기 혈액 대사체는 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid), 글루타민(glutamine), 글루탐산(glutamic acid), 페닐알라닌(phenylalanine), 세린(serine), 아스파라긴(asparagine), 프롤린(proline) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 혈액 염증인자는 IL-1B, IL6 및 IL10으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이고,

상기 분변 대사체는 글루코스(glucose), 올레아미드(oleamide), 1-모노팔미틴(1-monopalmitin), 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol), 옥타노익산(octanoic acid) 및 알로콜릭산(allocholic acid)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이며,

상기 식사정보는 식품 및 영양소 섭취 분석 결과를 포함하는 것인 우울증 진단 장치

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 대사체 및 식사정보 분석을 통한 우울증 조기 진단정보 제공방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 우울증은 양극성 장애, 조현병, 강박증과 함께 오늘날 많은 나라에서 가장 흔한 정신 질환 중 하나이며 심각한 공중 보건 문제이다. 세계보건기구(WHO)에 따르면 우울증은 전 세계적으로 장애의 주요 원인이며 전 세계 2억 8천만 명의 모든 연령대의 사람들에게 영향을 미치는 전체 세계 질병 부담의 주요 원인이다.

[0004] 한국 성인의 우울증 유병률은 2006년 5.6%, 2011년 6.7%, 2013년 10.3%로 추정되었다. 한국에서, 우울증은 특히 젊은 성인들 사이에서 증가하는 추세이다. 최근 국내 건강보험 자료에 따르면, 2019년에서 2022년 사이에 병원 방문은 25% 증가했고, 20대 환자는 거의 100% 증가했다. 1990년에서 2017년 사이에 27년 동안 전 세계적으로 우울증이 50% 증가한 것을 고려하면, 이는 한국 사회에서 젊은 층의 우울증이 빠르게 증가하는 것을 반증한다. 이 현상은 아마도 의료인과 환자에 대한 훈련 개선, 사람들이 정신 질환을 바라보는 관점의 변화, COVID-19 등에 의해 설명될 수 있다. 심각한 정신 질환으로 간주되는 조현병과 조울증에는 유전적, 생물학적 요인이 중요하지만, 우울증에는 스트레스와 환경적 요인과 같은 심리 사회적 요인이 중요한 역할을 한다. 최근 청소년 우울증의 증가와 한국의 10대와 30대의 자살이 주요 사망 원인이라는 사실은 이 질환의 환경적 원인을 나타낸다.

[0005] 항우울제가 우울증 치료의 가장 잘 정립된 형태임에도 불구하고 이에 대한 반응률은 약 60%에 달한다. 나아가 처방된 항우울제 사용과 관련된 부정적인 생리적 영향과 비용이 여전히 문제로 남아있다. 따라서 우울증 치료에 대한 접근은 우울증의 증상만을 예방하기보다는 효과적인 자기 주도적인 웰니스 기법을 개발하는 데 초점을 맞추고 있다.

[0006] 최근 몇 년 동안 영양은 질병을 예방하고 건강을 향상시키는 수단으로 많은 관심을 받고 있다. 영양과 임상 우울증과 그 증상 사이의 연관성이 점점 더 분명해지고 있으며, 이전의 연구들은 개인의 식이 태도와 영양 상태가 우울증의 시작, 강도, 기간과 관련이 있다고 보고했다. 식욕 부족, 식사 결식, 단 음식에 대한 갈망 등이 그 예가 될 수 있다. 반면 α-리놀렌산, 엽산, 오메가-3 불포화 지방산, 과일과 채소, 잦은 생선 섭취는 우울증의 위험을 낮췄다. 장내 미생물군집이 뇌 기능에 영향을 미치고 기분과 행동에도 영향을 미칠 가능성이 있다는 발견으로 인해 최근의 연구는 장과 뇌의 관계에 더욱 초점을 맞추고 있으며, 식단이 정신 건강과 장애에 영향을 미칠 수 있는 새로운 방법을 소개했다. 영양 신경과학은 염증, 산화 스트레스, 후생유전, 미토콘드리아 기능 장애, 장내 미생물군집, 트립토판-키누레닌 대사, HPA 축, 신경 발생 및 BDNF, 후생유전, 비만을 통해 영양 요인과 인간의 인지, 행동 및 감정 사이의 관계를 보여주는 새로운 연구 분야이다.

[0007] 성인기로 이행하는 동안 우울한 개인의 비율이 극적으로 증가하고 건강한 행동이 감소할 가능성이 매우 높음에도 불구하고, 젊은 성인은 식이 우울 연구에서 어린이와 노인에 비해 상대적으로 소외된 연령대이다. 더욱이, 체계적인 검토(meta-analysis)는 단지 성인이 되는 것이 낮은 식이의 질과 정신 건강 악화 모두의 위험 기간이라는 것을 강조했다. 우리나라 고등학교는 무상급식을 제공하고, 학교 영양사는 학생들의 식사의 질과 영양을 관리하지만, 학생들이 성인기에 접어들면서 식사의 대부분이 개인의 결정으로 구성되어 그들의 취약성을 드러낸다. 한국 젊은 성인의 식이 섭취와 우울 간의 관계에 대한 정보가 부족하기 때문에, 본 발명은 20대와 30대 젊은 성인을 중심으로 우울한 그룹과 연령 및 성별 매칭 대조군을 비교하여 식이 및 생체 시료의 대사체와 우울 간의 관계를 확인하기 위해 수행되었다.

[0008] 빠르게 증가하는 우울증의 현실과 조기 치료를 위해서는 조기 진단이 무엇보다 중요하다. 현재 선별 검사에는 설문지를 통한 자가 진단이 있으나, 이를 뒷받침할 객관적 자료가 부족한 현실이다. 이에 우울증의 선별 검사 및 진단에 응용할 수 있는 생화학적 방법을 제시하고자 한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2023-0102661호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 상기의 문제점을 해결하기 위해, 본 발명은 대사체 및 식사정보 분석을 통한 우울증 조기 진단정보 제공방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 1) 한국판 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 통하여 대상자의 우울감 분석결과를 수집하는 단계; 2) 대상자의 혈액, 분변 및 식사정보를 분석하여 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보를 입력하는 단계; 및 3) 상기 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이 기준값과 비교하여 차이 정도에 따라 우울증 수준(level) 값을 도출하는 단계;를 포함하는 대상자의 우울증 진단정보 제공방법을 제공한다.

[0014] 상기 기준값은 각 지표의 비교대상이 될 수 있는 수준을 의미하고, 바람직하게는 이전 단계의 측정값일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0015] 구체적으로, 혈액에서 정밀한 기준값은 각 지표의 혈액 농도를 측정하고 논문과 대사체 컨소시엄에 공개된 빅데이터를 기반으로 설정할 수 있고, 바람직하게는 기준값으로 사용된 GC-MS를 사용하여 혈액에서 탐색된 대사체에서, 2-에틸헥사노익산 4×10^6 이상; 프롤린 1×10^7 이하; 세린 5×10^6 이하; 트레오닌 3×10^5 이하; 글루탐산 1×10^6 이하; 페닐알라닌 4×10^6 이하; 아스파라긴 1×10^6 이하; 글루타민 1×10^7 이하; Sum of 15 AA 2.5×10^8 이하; Sum of 7AA 5×10^7 이하; 또는 Sum of 3 AA 2×10^7 이하일 때를 우울증으로 판단할 수 있으며, 더 많은 대사체가 이 범위에 해당하면 우울증을 좀더 정확하게 판단할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 분변에서 정밀한 기준값은 각 지표의 분변 농도를 측정하고 논문과 대사체 컨소시엄에 공개된 빅데이터를 기반으로 설정할 수 있고, 바람직하게는 기준값으로 사용된 GC-MS를 사용하여 분변에서 탐색된 대사체에서, 글루코스 1×10^7 이상; 또는 올레아미드 2×10^6 이상일 때 우울증으로 판단할 수 있으며, 옥타노익산 500000 이상; 또는 알로콜릭산 3×10^6 이상일 때 정상(우울증이 아닌 것)으로 판단할 수 있고, 더 많은 대사체가 이 범위에 해당하면 우울증을 좀더 정확하게 판단할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0017] 하루의 에너지 섭취량이 1626.8 kcal 이하이고 식품군으로 볼 때 쌀류를 275.2g 이하, 깨씨류 1g 이하, 종실류 4.6 g 이하, 버섯류 1.3 g 이하, 과일 및 가공품 23.2 g 이하, 육류 355.6 g 이하로 섭취할 때 우울증의 위험율을 높아지는 기준으로 설정할 수 있고, 식이섭취량의 기준치에 해당하는 지표가 많을수록 우울증의 판단에 정확성이 높아지나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 또한, 상기 기준값을 뒷받침하기 위하여 해밀턴 우울증 진단 설문지의 점수 (19점 이상)를 우울증 판정에 활용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0019] 상기 용어, "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상, 우울증의 발병 여부를 확인하는 것을 의미하며, 우울증의 발전 및 경감 등을 판단하는 것도 포함한다.

[0020] 상기 진단정보 제공방법은 도 12에 따른 조기 우울증 진단정보 제공방법의 순서도에 따라 수행될 수 있다.

[0021] 도 12는 본 발명에 따른 조기 우울증 진단정보 제공방법의 순서도를 나타낸 것이다.

[0022] 도 12에서 보는 바와 같이 본 발명에 따른 조기 우울증 진단정보 제공방법은 1) 한국판 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 통하여 대상자의 우울감 분석결과를 수집하는 단계(S100); 2) 대상자의 혈액, 분변 및 식사정보를 분석하여 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보를 입력하는 단계(S200); 및 3) 상기 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이 기준값과 비교하여 차이 정도에 따라 우울증 수준(level) 값을 도출하는 단계(S300);를 포함한다.

[0023] 상기 S100 단계에서, 대상자의 우울감은 훈련된 면담자가 한국어로 검증된 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 사용하여 우울증 증상을 직접 인터뷰하고 평가한다. 우울증 그룹은 KHDRS를 기준으로 19점 이상을 받으면 분류될 수 있다.

- [0024] HDRS는 0~52점 범위의 17개 항목 인벤토리로 가장 널리 사용되는 임상외가 관리하는 우울증 진단 척도이다. 우울증 증상의 증가는 높은 점수로 표시된다. 8개 항목에 대한 각 응답은 0~2점 리커트 척도(0 = '절대', 2 = '매우 자주')로, 마지막 9개 항목에 대한 응답은 0~4점 리커트 척도(0 = '절대', 4 = '매우 자주')로 등급이 매겨졌다. 한국판 HDRS의 신뢰성은 검증되었다. K-HDRS 점수가 19 이상이면 "사례성" (depressed 상태)을 나타내는 것으로 간주된다.
- [0025] 상기 S200 단계에서, 혈액 및 분변은 대사체를 분석할 수 있고, 정량기기, 즉 크로마토그래피/질량분석기에 의해 정량화될 수 있다. 상기 정량기기는 해당 분야에서 통상적으로 사용되는 모든 정량 목적의 크로마토그래피일 수 있고, 정량기기의 종류는 예를 들면 가스 크로마토그래피, 액체-고체 크로마토그래피(Liquid-Solid Chromatography, LSC), 종이 크로마토그래피(Paper Chromatography, PC), 박층 크로마토그래피(Thin-Layer Chromatography, TLC), 기체-고체 크로마토그래피(Gas-Solid Chromatography, GSC), 액체-액체 크로마토그래피(Liquid-Liquid Chromatography, LLC), 포말 크로마토그래피(Foam Chromatography, FC), 유화 크로마토그래피(Emulsion Chromatography, EC), 기체-액체 크로마토그래피(Gas-Liquid Chromatography, GLC), 이온 크로마토그래피(Ion Chromatography, IC), 겔 여과 크로마토그래피(Gel Filtration Chromatography, GFC) 또는 겔 투과 크로마토그래피(Gel Permeation Chromatography, GPC)일 수 있고, 바람직하게는 GC-TOF-MS(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry) 분석기기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0026] 상기 혈액 대사체는 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid), 글루타민(glutamine), 글루탐산(glutamic acid), 페닐알라닌(phenylalanine), 세린(serine), 아스파라긴(asparagine), 프롤린(proline) 및 트레오닌(threonine)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.
- [0027] 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid)은 화학식 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2\text{H}$ 의 유기 화합물이다. 비극성 유기 용매에 용해되는 친유성 금속 유도체를 제조하는 데 널리 사용되는 카르복실산이다.
- [0028] 글루타민(Glutamine, Gln, Q)은 단백질의 생합성에 사용되는 알파-아미노산이다. 글루타민은 비전하, 극성 아미노산으로 분류된다. 글루타민은 사람에게 필수적이지 않고 조건부로 필수적이다. 즉, 신체는 일반적으로 충분한 양의 글루타민을 합성할 수 있지만, 스트레스를 받는 경우 글루타민에 대한 신체의 요구량이 증가하고, 글루타민은 식단으로부터 공급받아야 한다.
- [0029] 글루탐산(glutamic acid, Glu, E)은 단백질의 생합성에 사용되는 알파-아미노산이다. 글루탐산은 사람에게 필수적이지 않으며, 인체에서 합성될 수 있다. 글루탐산은 또한 흥분성 신경전달물질로 척추동물의 신경계에 풍부하다. 글루탐산은 GABA작용성 뉴런에서 억제성 γ -아미노뷰티르산(GABA)의 합성을 위한 전구체 역할을 한다.
- [0030] 페닐알라닌(phenylalanine, Phe, F)은 단백질의 생합성에 사용되는 알파-아미노산이다. 페닐알라닌은 결사슬인 벤질기의 불활성 및 소수성으로 인해 중성 및 비극성으로 분류되는 방향족 아미노산이다. L-페닐알라닌은 DNA에 의해 암호화되는 단백질을 생화학적으로 생성하는 데 사용된다. 페닐알라닌은 티로신, 모노아민 신경전달물질인 도파민, 노르에피네프린(노르아드레날린), 에피네프린(아드레날린) 및 피부 색소인 멜라닌의 전구체이다.
- [0031] 세린(serine, Ser, S)은 단백질의 생합성에 사용되는 알파-아미노산이다. 세린은 극성 비전하 아미노산으로 분류된다. 세린은 비필수 아미노산으로 인체에서 합성될 수 있다. 세린은 다른 비필수 아미노산과 마찬가지로 다른 대사산물로부터 체내에서 합성되기 때문에 사람의 식단에 필수적이지 않다.
- [0032] 아스파라긴(asparagine, Asn, N)은 단백질의 생합성에 사용되는 알파-아미노산이다. 아스파라긴은 극성(생리학적 pH에서) 비전하 아미노산으로 분류된다. 아스파라긴은 비필수 아미노산으로 인체에서 합성될 수 있다. 아스파라긴은 아스파라거스 주스에 풍부하게 존재하며, 이로부터 분리되었기 때문에 붙여진 이름이다. 아스파라긴은 최초로 분리된 아미노산이다.
- [0033] 프롤린(proline, Pro, P)은 단백질생성 아미노산(단백질의 생합성에 사용됨)으로 분류되는 유기산으로 2차 아민이다. 알파 탄소의 결사슬은 질소와 연결되어 피롤리딘 고리를 형성하며, 지방족 아미노산으로 분류된다. 이는 인체에서 비필수 아미노산인 L-글루탐산으로부터 프롤린을 합성할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0034] 트레오닌(threonine, Thr, T)은 단백질의 생합성에 사용되는 알파-아미노산이다. 트레오닌은 극성 비전하 아미노산으로 분류된다. 트레오닌은 필수 아미노산으로 인체에서 합성되지 않으며 음식을 통해 섭취해야 한다. 트레오닌은 대장균과 같은 세균에서 아스파르트산으로부터 합성된다.
- [0035] 상기 혈액 염증인자는 IL-1 β , IL6 및 IL10으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.

- [0036] IL-1 β 는 인터루킨 1 계열 사이토카인이다. 이 사이토카인은 활성화된 대식세포, 단핵구 및 수지상세포의 하위 집합에 의해 프로단백질로 생산되며, 이는 카스파제 1 (CASP1/ICE)에 의해 단백질 분해 과정을 통해 활성 형태로 처리된다. 이 사이토카인은 염증반응의 중요한 매개체이며 세포 증식, 분화, 세포사멸 등 다양한 세포 활동에 관여한다. 중추신경계(CNS)에서 이 사이토카인에 의한 사이클로옥시게나제-2 (PTGS2/COX2)의 유도는 염증성 통증 과민증에 기여한다.
- [0037] IL-6은 전염증성 사이토카인과 항염증성 미오카인 역할을 모두 수행하는 인터루킨이다. 병원체 관련 분자 패턴 (PAMP)이라고 불리는 특정 미생물 분자에 반응하여 대식세포에 의해 분비된다. 이러한 PAMP는 Toll 유사 수용체 (TLR)를 포함하여 패턴 인식 수용체 (PRR)라고 불리는 선천성 면역체계의 중요한 검출 분자 그룹에 결합한다. 이들은 세포 표면과 세포내 구획에 존재하며 염증성 사이토카인 생산을 일으키는 세포내 신호 전달 계통을 유도한다. IL-6은 발열과 급성기 반응의 중요한 매개체이다.
- [0038] IL-10은 인간 사이토카인 합성억제 인자(CSIF)로도 알려진 항염증 사이토카인이다. IL-10은 면역조절 및 염증에 다중, 다발성 효과를 갖는 사이토카인이다. 이는 Th1 사이토카인, MHC 클래스 II 항원 및 대식세포의 공동 자극 분자의 발현을 하향 조절한다. 또한 B세포 생존, 증식 및 항체 생산을 향상시킨다. IL-10은 NF- κ B 활성을 차단할 수 있으며 JAK-STAT 신호 전달 경로 조절에 관여한다.
- [0039] 상기 분변 대사체는 글루코스(glucose), 올레아미드(oleamide), 1-모노팔미틴(1-monopalmitin), 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol), 옥타노익산(octanoic acid) 및 알로콜릭산(allocholic acid)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.
- [0040] 글루코스(glucose)는 알데하이드 기를 가지는 당의 일종으로 사슬 모양보다는 육각고리형 모양으로 흔히 존재한다. 뇌, 신경, 폐 조직에 있어서 글루코스는 에너지원으로 필수적이며 혈중 글루코스 농도에 민감하게 반응하여 결핍증이 되면 극각 경련을 일으키게 된다. 혈당량이 낮아지면 '글리코겐 부채'가 발생하거나, 포도당 쇼크로 사망할 수도 있다. 그러나 혈당량이 너무 높아지면 당뇨병에 걸린다.
- [0041] 올레아미드(oleamide)는 고급 불포화 지방산 아미드의 하나로, 지방산 올레산에서 추출한 아미드이다. 무색의 왁스 같은 고체이며 자연에서 발생한다. 자연 발생 측면에서 올레아미드는 인간 혈장에서 처음으로 검출되었습니 다. 나중에 수면이 부족할 때 뇌척수액에 축적되어 동물의 수면을 유도하는 것으로 나타났다.
- [0042] 1-모노팔미틴(1-monopalmitin)은 제2형 당뇨병의 잠재적인 바이오마커로서 bitter melon의 열매에서 분리될 수 있다.
- [0043] 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol)은 콜레스테롤 또는 코프로스타놀로도 알려진 디히드로콜레스테롤은 콜레스테롤 및 유도체로 알려진 유기 화합물 부류에 속한다. 콜레스테롤 및 유도체는 3-수산화 콜레스테인 코어를 포함하는 화합물이다. 콜레스탄-3-올은 자연적으로 발생하는 대사산물이 아니며 이 화합물이나 그 파생물에 노출된 개인에게서만 발견된다.
- [0044] 옥타노익산(octanoic acid)은 카프릴산(caprylic acid)으로도 알려져 있고, 포화지방산, 중쇄지방산이다. 향료 및 염료 제조에 사용된다. 체내 지방 분해를 촉진하여 다이어트 효과가 있으며 운동 전에 에너지 보충제로 사용되어 근육 성장과 피로 해소에 도움을 줄 수 있고, 뇌 기능 향상에도 효과적이다.
- [0045] 알로콜릭산(allocholic acid)은 담즙산이다. 담즙산은 주로 포유동물의 담즙에서 발견되는 스테로이드산이다. 서로 다른 담즙산 간의 구별은 3번, 7번, 12번 위치에 있는 수산기의 유무에 따라 아주 미미하다. 담즙산은 장과 간에서 지방과 스테롤의 배설, 흡수, 이동을 촉진하는 생리적 세제이다. 담즙산은 담즙 흐름과 지질 분비를 조절하고,식이 지방과 비타민의 흡수에 필수적이며, 콜레스테롤 항상성과 관련된 모든 주요 효소의 조절과 관련되어 있다. 담즙산은 강력한 독성 특성(예: 막 파괴)을 가지며 혈액과 조직에 축적되는 것을 제한하는 수많은 메커니즘이 있다.
- [0046] 또한, 상기 식사정보는 식품 및 영양소 섭취 분석 결과를 포함하는 것일 수 있다.
- [0047] 식이 섭취량은 3일 동안의 식품 기록을 사용하여 평가된다. 칼로리 및 다량 및 미량 영양소 섭취량을 계산하기 위해 식품 기록의 데이터를 can-pro 5.0 (한국영양학회, 서울, 2021)에 입력할 수 있다. 이 소프트웨어에는 한국에서 일반적으로 사용할 수 있는 일부 식품 목록이 포함되어 있으며, 여기에 다른 항목을 추가할 수 있다. 이러한 방식으로 식품 라벨에서 가져온 포장 식품의 영양 구성을 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 일 예에서, 본 발명은 1) 한국판 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 통하여 대상자의 우울감 분석결과를 수집하는 단계; 2) 대상자의 혈액, 분변 및 식사정보를 분석하여 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사

체 및 식사정보를 입력하는 단계; 3) 상기 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이 기준값과 비교하여 차이 정도에 따라 우울증 수준(level) 값을 도출하는 단계; 4) 우울증 관련 식품섭취패턴을 분석하는 단계; 및 5) 대상자에게 부족한 식품정보를 제공하는 단계;를 포함하는 대상자의 우울 증상 완화를 위한 식단을 제공하는 방법을 제공한다.

[0049] 본 발명의 다른 예에서, 본 발명은 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 측정하는 측정수단을 포함하는 우울증 진단용 키트를 제공한다.

[0050] 본 발명의 또 다른 예에서, 본 발명은 우울증 진단 장치에 있어서, 생물학적 시료로부터 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결과를 획득하는 입력부; 상기 입력부에서 획득한 결과를 계산하는 측정부; 및 상기 측정부에서 계산된 결과에 기초하여 우울증 여부를 판정하는 진단부;를 포함하는 우울증 진단 장치를 제공한다.

[0051] 본 발명의 우울증 진단 장치는 입력부, 측정부 및 진단부를 포함한다.

[0052] 입력부에서는 생물학적 시료에서 검출한 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체의 분석 결과를 획득한다. 또한, 대상자가 입력한 식사정보를 획득한다.

[0053] 측정부에서는 입력부에서 획득한 결과로부터 구체적인 농도를 측정(계산)한다. 또한, 대상자가 입력한 식사정보로부터 섭취한 식품의 종류, 영양소 및 열량으로 환산한다.

[0054] 진단부는 측정된 각 지표의 결과를 이용하여 우울증 양성 또는 음성을 판단한다. 이 과정에서 혈액 대사체, 혈액 염증인자, 분변 대사체 및 식사정보를 개별적으로 사용하거나 조합하여 사용할 수 있다.

[0055] 이 외에 상기 우울증 진단 장치는 진단 결과를 알려주는 출력부를 더 포함할 수 있으며, 출력부는 디스플레이 장치 또는 프린터 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0056] 이상에서 설명한 우울증 진단 장치는 다양하게 변형될 수 있다. 예를 들어, 외부에서 표지자의 농도가 바로 입력되는 경우에 측정부는 생략될 수 있다.

발명의 효과

[0058] 본 발명은 대상자가 온라인 플랫폼을 통해 접근하여 HDRS 설문과 식사정보를 입력하고, 생체시료(혈액 대사체, 혈액 염증인자 및 분변 대사체 분석)를 활용하여 우울 위험도를 진단할 수 있다. 우울군에서 파악된 식사의 문제점을 개선하는 건기식 혹은 밀키트를 제공하고, 새롭게 입력된 식사 정보를 바탕으로 위의 건기식 혹은 밀키트에 맞춤형 영양소를 추가 제공한 후 우울증 증상 완화 등을 재확인할 수 있다.

[0059] 또한, 이 기술을 상용화할 시, 병원을 찾지 않는 숨은 우울증 위험군을 접근성이 좋은 온라인 플랫폼을 통하여 우울 자가 진단 후, 적절한 조치를 받을 수 있는 새로운 라이프라인을 형성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 본 발명에 따른 Fold change 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명에 따른 Two sample t-test 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명에 따른 Volcano plot 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명에 따른 Hierarchical clustering heatmaps 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명에 따른 Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명에 따른 2-에틸헥사노익산과 우울점수와 상관성을 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명에 따른 우울점수와 혈액 아미노산 대사체의 상관성을 나타낸 것이다.

도 8은 본 발명에 따른 우울점수와 총 검출된 15가지, 유의성이 나오는 7가지 및 유의성이 큰 3가지 아미노산의 총합 비교 결과를 나타낸 것이다.

도 9는 본 발명에 따른 식품 기록에 기반한 단기간 영양소 섭취 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 본 발명에 따른 식품군에 의한 단기간 칼로리 섭취 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 11은 본 발명에 따른 식품섭취빈도설문조사(FFQ)에 기반한 장기간 식품군 섭취 분석 결과를 나타낸 것이다.
도 12는 본 발명에 따른 조기 우울증 진단정보 제공방법의 순서도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0062] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로서 본 발명의 범위가 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0064] <실시예 1> Study Participants and Design
- [0065] 본 발명은 우울증 증상이 있거나 없는 19-39명의 젊은이들을 대상으로 환자-대조군 연구를 수행했다. 연구 프로토콜은 대전에 있는 충남대학교 윤리위원회의 승인을 받았다 [202012-SB-169-01]. 윤리적 고려 사항과 관련하여, 모든 피험자들은 서명한 사전 동의를 제공했다. 표본 크기는 G-power V.3.1.9.4 (Heinrich-Heine-Universität Dusseldorf, Dusseldorf, Germany)를 사용하여 계산되었다. 이론적으로 큰 효과 크기 값인 0.8이 두 개의 독립적인 평균을 비교하는 데 사용되었다. 검정력 0.8과 유의 수준 0.05로 표본 크기 계산 결과 그룹당 최소 26명의 개인이 나타났다.
- [0066] 참가자들은 2021년 4월부터 2021년 12월까지 대전, 충남에서 진행된 우울증 연구에 참여하기 위해 병원 및 캠퍼스 전체 또는 소셜 미디어 마케팅을 통해 모집되었다. 사례는 우울증 증상이 있는 19세에서 39세 사이의 젊은 성인 (남성 46%)이었다. 훈련된 면담자는 한국어로 검증된 해밀턴 우울증 평가지표(K-HDRS)를 사용하여 우울증 증상을 직접 인터뷰하고 평가했다. 우울증 그룹은 K-HDRS를 기준으로 19점 이상을 받으면 분류되었다. 항우울제를 사용하는 사람들은 제외되었다.
- [0067] HDRS는 0~52점 범위의 17개 항목 인벤토리로 가장 널리 사용되는 임상외가 관리하는 우울증 진단 척도이다. 우울증 증상의 증가는 높은 점수로 표시된다. 8개 항목에 대한 각 응답은 0~2점 리커트 척도(0 = '절대', 2 = '매우 자주')로, 마지막 9개 항목에 대한 응답은 0~4점 리커트 척도(0 = '절대', 4 = '매우 자주')로 등급이 매겨졌다. 한국판 HDRS의 신뢰성은 검증되었다. K-HDRS 점수가 19 이상이면 "사례성" (depressed 상태)을 나타내는 것으로 간주된다.
- [0068] 본 발명에서는 우울의 정도가 중간인 (7점~18점) 대상자는 제외하여, 우울 증상이 심한 대상자(19점이상)인 31명과 대조군 (0~6점) 45명, 총 75명의 대사체를 비교하였다.
- [0070] <실시예 2> 대사체 추출법 (GC-MS 용)
- [0071] ① 200 μ l 사람 혈청(serum) 또는 분변(feces) + 1 mL of 100% methanol (IS 포함)
- [0072] ② Mixer mill을 이용하여 10분 동안 분쇄함.
- [0073] ③ Sonication을 10분 동안 진행함.
- [0074] ④ 추출물을 -20℃에서 60분 동안 incubation함.
- [0075] ⑤ 원심분리(20,000 xg, 10분, 4℃) 진행 후 상층액만 샘플링함.
- [0076] ⑥ 상층액 filtering 후 speed vacuum을 이용하여 말림.
- [0077] ⑦ 추출된 샘플에 100% methanol을 넣어 5,000 rpm으로 재용해함.
- [0078] ⑧ 유도체화를 위해 speed vacuum을 이용하여 다시 말림.
- [0079] ※ Internal standard (IS)는 2-chloro-phenylalanine을 사용함.
- [0081] <실시예 3> GC-TOF-MS 분석 전 유도체화 방법
- [0082] ① 건조된 샘플은 oximation을 위해서 methoxyamine hydrochloride (20 mg/mL in pyridine)를 50 μ l를 넣어 30℃에서 90분간 반응시킴.
- [0083] ② Oximation이 완료되면 silylation를 위해 N-Trimethylsilyl-N-methyl trifluoroacetamide (MSTFA) 50 μ l를 넣어 37℃에서 30분간 반응시킴.

- [0084] ③ 반응이 끝나면 filter 후 vial에 옮겨 담은 후, GC-TOF-MS 분석 수행함.
- [0085] - GC-TOF-MS는 GC system (Agilent 7890A), Auto-sampler (Agilent 7693), Mass spectrometer (Pegasus III), Column (Rtx-5MS; 30 m length $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μ m), Injection volume (1 μ l), Gas (Helium) flow rate (1.5 mL/min), Split ratio (15) 및 Mass range (50-600 m/z)로 구성됨.
- [0087] <실시예 4> General Characteristics and Covariates
- [0088] 약 40분 동안 각 피험자와 직접 인터뷰를 수행하여 K-HDRS, 생활 습관 및 반정량적 식이 빈도 설문지를 포함한 데이터를 수집했다. 사회 인구 통계학적 변수에는 성별, 연령(년), 결혼 상태(싱글 또는 기혼) 및 교육 상태(고등학교 또는 대학교 이상)가 포함되었다. 건강 행태에는 흡연 습관, 운동 (없음, 1-4/w 또는 5-7/w), 보충제 섭취, 프로바이오틱스 섭취가 포함되었다. 운동을 제외한 모든 건강 행태 공변량은 예 또는 아니오로 이분화되었다. 모든 설문지를 작성한 후, 연구 참가자들은 그들이 섭취한 음식과 음료를 평가하는 방법에 대해 배웠다. 그들은 섭취한 각 항목의 예상 부분 크기를 기록하고 식사 전후에 그것에 대해 사진을 찍도록 요청받았다. 부분 크기 추정치의 정확성을 향상시키기 위한 시각적 가이드가 제공되었다. 그들은 정보와 지원을 위한 전화 번호와 소셜 네트워크 서비스를 받았고, 이 서비스를 통해 음식 기록을 작성하는 동안 발생한 문제를 해결하는 데 도움을 받을 수 있었다.
- [0090] <실시예 5> Dietary Assessment
- [0091] 식이 섭취량은 3일 동안의 식품 기록을 사용하여 평가되었다. 칼로리 및 다량 및 미량 영양소 섭취량을 계산하기 위해 식품 기록의 데이터를 can-pro 5.0 (한국영양학회, 서울, 2021)에 입력했다. 이 소프트웨어에는 한국에서 일반적으로 사용할 수 있는 일부 식품 목록이 포함되어 있으며, 여기에 다른 항목을 추가할 수 있다. 이러한 방식으로 식품 라벨에서 가져온 포장 식품의 영양 구성을 포함할 수 있었다. 장기간의 다이어트 효과를 조사하기 위해 지난 12개월 동안 127개의 식품 항목으로 식이 섭취량도 FFQ로 계산되었으며, 이전에 설명한 대로 대부분의 항목의 부분 크기를 요청했다. 영양소 및 식품 소비 측면에서 FFQ의 유효성과 신뢰성은 다른 항목에 자세히 문서화되어 있다. FFQ의 127줄 항목은 이전 한국의 농촌진흥청에서 생성된 식품 그룹을 참고하여 20개의 식품 그룹으로 분류되었다. 대상자의 연령 범주를 고려하여, 패스트푸드 그룹을 추가했다. 이 데이터는 식품 그룹별 식품 섭취량과 알코올 소비량을 계산하는 데 사용되었다.
- [0093] <실시예 6> Estimate of Nutrient Adequacy/Deficiency
- [0094] 한국 식이 기준 섭취량 (KDRI)에는 에너지에 대한 예상 에너지 요구량 (EER) 및 다량 영양소에 대한 허용 가능한 다량 영양소 분배 범위 (AMDR) 뿐만 아니라 예상 평균 요구량 (EAR), 권장 영양소 섭취량 (RNI), 적절한 섭취량 (RNI), 적절한 섭취량 (AI), 허용 가능한 상한 섭취량 (UL) 및 만성 질환 위험 감소 섭취량 (CDR)의 값이 포함된다. 단백질, 지방 및 탄수화물이 제공하는 에너지의 백분율도 계산되어 AMDR과 비교되었다.
- [0095] 식단의 영양소 적정성을 추정하기 위해 에너지 섭취량과 14가지 영양소에 대해 영양소 적정성 비율(NAR)을 계산했다(표 5). 주어진 영양소에 대한 NAR은 대상자의 성별과 연령 범주에 대한 현재 권장 영양소 섭취량에 대한 대상자의 섭취량의 비율이다. NAR이 1 이상인 경우 1로 처리하여 NAR이 낮은 영양소가 각 그룹의 평균 NAR에 크게 기여할 수 있었다. 에너지의 NAR은 연령과 성별을 기준으로 한 평균 일일 에너지 요구량을 기반으로 한다. 영양소 적정성의 전반적인 측정으로 평균 적정성 비율(MAR)은 Madden et al. (1976)이 설명한 대로 NAR을 평균화하여 계산되었다. 이 지수는 관심 있는 영양소 그룹에 대한 현재 권장 허용량을 사용하여 개인의 식단을 기반으로 한 모집단의 전반적인 영양 적정성을 정량화한다. 우리는 표 5에 언급된 15개의 NAR의 평균을 사용했다.
- [0097] [수학식 1]
- [0098]
$$MAR \text{ (Mean Adequacy Ratio)} = \sum NAR \text{ (each truncated at 1)} / \text{Number of nutrients}$$
- [0100] <실시예 7> Anthropometric Measurements
- [0101] 키와 몸무게는 WHO가 설명한 표준 절차에 따라 동일한 사람이 맨발로 서서 (가벼운 옷을 입고, 신발 없이, 시계와 지갑 등 액세서리를 제거) 기록했다. 보정된 디지털 스타디오미터를 사용하여 키와 몸무게는 각각 0.1 cm와 0.05 kg에 가장 가깝게 측정되었다. BMI는 비만의 지표로 계산되었다. 비만은 세계보건기구 및 아시아인을 위한 NIH 지침에 따라 25 이상으로 정의되었다. 정상은 25 미만으로 정의되었다.
- [0103] [수학식 2]

[0104] Body mass index (BMI) (kg/m^2) = weight (kg)/height (m^2).

[0106] <실시예 8> Statistical Analysis

[0107] 연속형 변수는 평균 $\pm$ 표준 편차 (SD) 또는 중위수 (IQR)로 표시되는 반면, 범주형 변수는 빈도 (퍼센트, %)로 표시된다. Kolomogorov-Smirnov 검정은 검사된 변수 분포의 정규성을 결정하기 위해 수행되었다. t-검정 (나이, 키, 체중, BMI, KHDRS 점수 및 영양소 섭취)과 적절한 경우 비모수 Mann-Whitney U 검정 (알코올 섭취, 식품 그룹 소비, NAR 및 MAR)을 사용하여 그룹을 비교했다. 범주형 변수 간의 관계를 조사하기 위해 카이-제곱 검정을 수행했다. 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 설정되었고 통계 분석은 IBM SPSS 버전 26.0 소프트웨어 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 수행되었다.

[0109] <실험예 1> 혈청(serum) 대사체 분석 결과

[0110] 정상군(45명, HDRS 0-6)과 우울군(31명, HDRS 19점 이상)의 대사체를 비교하였다.

[0111] Fold change 분석에서 정상군과 우울군 76명 대상, Fold change 계산 후 $\log_2$ 취하고 비교할 때($\text{FC} = \text{우울군}/\text{정상군}$, Fold change threshold = 1.5), 우울군에서 정상군보다 2-에틸헥사노익산(2-ethylhexanoic acid) 값이 높고, 헤네이코산(Heneicosane), 만니톨(Mannitol) 및 1H-인돌-3-프로파닉산(1H-indole-3-propanic acid) 값이 유의적으로 낮았다(도 1).

[0112] Two sample t-test에서 정상군과 우울군 76명 대상, t-test 결과 23가지 대사체가 두 군간의 유의적인 차이를 보였고, $-\log_{10}$ 취한 값의 크기 순으로 배열하였다(도 2).

[0113] Volcano Plot에서 정상군과 우울군 76명 대상, $-\log_{10}(P)$ 값과 $\log_2(\text{FC})$ 값으로 각 대사체의 plot을 그릴 때, 2-에틸헥사노익산, 헤네이코산 및 만니톨 값이 유의미하게 두 군에서 차이가 남을 알 수 있었다($\text{FC threshold: } 1.5$)(도 3).

[0114] Hierarchical clustering heatmap에서 혈청(serum) 대사체의 상대적 농도값의 프로파일을 나타내었다. 정상군과 우울군 76명 대상, 우울군에서 2-에틸헥사노익산 수준이 높았다. 또한, 우울군에서 아미노산 대사체 수준이 낮고, 포화 지방산 대사체 수준이 높았다(도 4).

[0115] Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA)에서 variable importance in projection (VIP) plot을 나타내었다. VIP는 변수들의 중요도를 나타내며, 정상군과 우울군 76명 대상, 우울군에서 2-에틸헥사노익산은 가장 높은 수준의 중요한 혈청(serum) 대사체이다(도 5). 또한, 정상군과 우울군 76명 대상 시, 2-에틸헥사노익산은 우울점수와 강한 양의 관계를 보이며($r = 0.727$), 우울군이 정상군보다 2.4배 높은 결과를 얻었다($\text{effect size} = 2.7$, $p < 0.001$)(도 6).

[0116] 우울군의 아미노산 대사체 감소 여부를 확인하였다. 하기 표 1은 우울점수와 각 아미노산의 상관성 분석 결과를 나타낸 것이다. 혈청(serum)에서 확인된 대사체 15가지 아미노산 중 7가지 아미노산(Glutamin, Glutamic acid, Phenylalanine, Serine, Asparagine, Proline, Threonine)이 유의미하게 우울군에서 낮았다. 또한, 정상군과 우울군 76명 대상, 우울점수와 측정된 15가지 아미노산 중 7가지 아미노산(Glutamin, Glutamic acid, Phenylalanine, Serine, Asparagine, Proline, Threonine)이 유의적인 음의 관계를 이루었다(도 7).

표 1

[0118]

아미노산	Pearson 상관	유의확률(양측)	제곱합 및 교차곱	공분산	N
Alanine	-0.143	0.218	-2061727325	-27489697.66	76
Valine	0.06	0.609	622698416	8302645.547	76
Isoleucine	0.15	0.196	601493567.3	8019914.23	76
Proline	-0.297**	0.009	-3404142269	-45388563.59	76
Glycine	-0.053	0.651	-824256847	-10990091.29	76
Serine	-0.355**	0.002	-978721247.5	-13049616.63	76
Threonine	-0.271*	0.018	-418098294.5	-5574643.927	76
Methionine	-0.115	0.322	-5069481	-67593.08	76
Glutamic acid	-0.435**	0	-422696469.3	-5635952.923	76
Phenylalanine	-0.416**	0	-496833305	-6624444.067	76
Asparagine	-0.285**	0.012	-76732897	-1023105.293	76
Glutamine	-0.432**	0	-1822827763	-24304370.17	76

Ornithine	0.155	0.182	95336368.5	1271151.58	76
Lysine	0.2	0.083	322328933	4297719.107	76
Tyrosine	0.077	0.508	269192529.8	3589233.73	76
Tryptophan	0.084	0.471	332749827.5	4436664.367	76

[0120] 7가지 아미노산 총합을 이용할 경우 15가지 아미노산 전체를 사용한 경우와 비교하여 우울과의 상관성이 상승하였다.

[0121] 또한, 7가지 아미노산 중 유의성이 큰 3가지 아미노산(Glutamine, Glutamic acid, Phenylalanine)의 합을 이용할 경우 상관성이 더욱 증가하여 우울점수를 더욱 유의미하게 반영하였다(도 8, 표 2-3).

표 2

[0123]

		15 aa	7 aa	3 aa
depres_score	Pearson 상관	-0.335**	-0.500**	-0.669**
	유의확률 (양측)	0.003	0	0
	N	76	76	76

표 3

[0125]

	Metabolites	total_15aa	total_7aa	total_3aa
Normal(45)	Mean	299888927.4	81055432.58	26005772.33
	SD	66614811.63	23322559.22	6356039.216
Depressed(31)	Mean	258017193.6	54400862.48	16858021.77
	SD	57820382.51	18410882.62	4444741.1
	Fold change	0.860	0.671	0.648
	Effect size	-0.655819159	-1.229013983	-1.599908069
	abs(Effect size)	0.655819159	1.229013983	1.599908069
	p-value	0.006	0	0

[0127] <실험예 2> 혈액(serum) 염증인자 분석 결과

[0128] 정상군(45명, HDRS 0-6)과 우울군(31명, HDRS 19점 이상)의 염증인자를 비교하였다.

[0129] 우울군에서 Innate immune system에 관련한 IL-1 β , IL6 또는 IL10 값이 감소하였다(표 4).

표 4

[0131]

	정상(n=45)	우울(n=31)	p-value
Innate			
CRP (g/dl)	123.05 $\pm$ 207.06	77.07 $\pm$ 115.75	0.937
IL-1 beta (pg/ml)	0.17 $\pm$ 0.17	0.01 $\pm$ 0.06	<0.001
IL-6 (pg/ml)	0.77 $\pm$ 1.46	0.35 $\pm$ 0.37	0.019
IL-12p70 (pg/ml)	6.91 $\pm$ 32.75	10.45 $\pm$ 32.39	0.789
IL-13 (pg/ml)	0.62 $\pm$ 3.95	0 $\pm$ 0	0.237
IL-23 (pg/ml)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	*
CCL20/MIP-3 alpha (pg/ml)	1.8 $\pm$ 11.88	2.01 $\pm$ 11.17	0.723
Innate/adaptive			
IL-2 (pg/ml)	0.19 $\pm$ 0.96	0.01 $\pm$ 0.05	0.171
IL-4 (pg/ml)	0.01 $\pm$ 0.04	0 $\pm$ 0	0.145
IL-10 (pg/ml)	30.21 $\pm$ 95.8	27.73 $\pm$ 29.58	0.031
TNF-alpha (pg/ml)	3.22 $\pm$ 2.42	2.72 $\pm$ 1.6	0.349
Adaptive cytokine			
IFN-gamma (pg/ml)	0.77 $\pm$ 2.96	0.68 $\pm$ 1.67	0.196
IL-17A (pg/ml)	0.07 $\pm$ 0.31	0 $\pm$ 0	0.145

Innate and Adaptive Growth factors			
GM-CSF (pg/ml)	0.01±0.05	0±0	0.237

[0133] <실험예 3> 분변(feces) 대사체 분석 결과

[0134] 정상군(45명, HDRS 0-6)과 우울군(31명, HDRS 19점 이상)의 대사체를 비교하였다.

[0135] 우울군에서 글루코스(glucose), 올레아미드(oleamide) 및 1-모노팔미틴(1-monopalmitin)이 증가하였고, 콜레스탄-3-올(cholestan-3-ol), 옥타노익산(octanoic acid) 및 알로콜릭산(allocholic acid)가 감소하였다(표 5).

표 5

metabolites	Carbohydrate	Fatty acids and derivatives				
	Glucose	Oleamide	1-Monopalmitin	Cholestan-3-ol	Octanoic acid	Allocholic acid
정상 (n=45)	0.82±0.85	0.63±0.72	0.90±0.45	1.22±1.19	1.11±0.69	1.50±3.45
우울 (n=31)	1.26±0.88	1.54±1.29	1.14±0.50	0.68±0.97	0.84±0.31	0.28±0.70
Effect size	0.5	0.94	0.51	-0.47	-0.45	-0.42
p-value	0.03	0.001	0.032	0.035	0.025	0.025

[0139] <실험예 4> 단기간 또는 장기간 식사에서 영양소 섭취 분석

[0140] 정상군(45명, HDRS 0-6)과 우울군(31명, HDRS 19점 이상)의 식이 섭취를 비교하였다. 식사기록지와 식품섭취빈도조사를 통해서 단기간 또는 장기간 식이 섭취를 조사하였다.

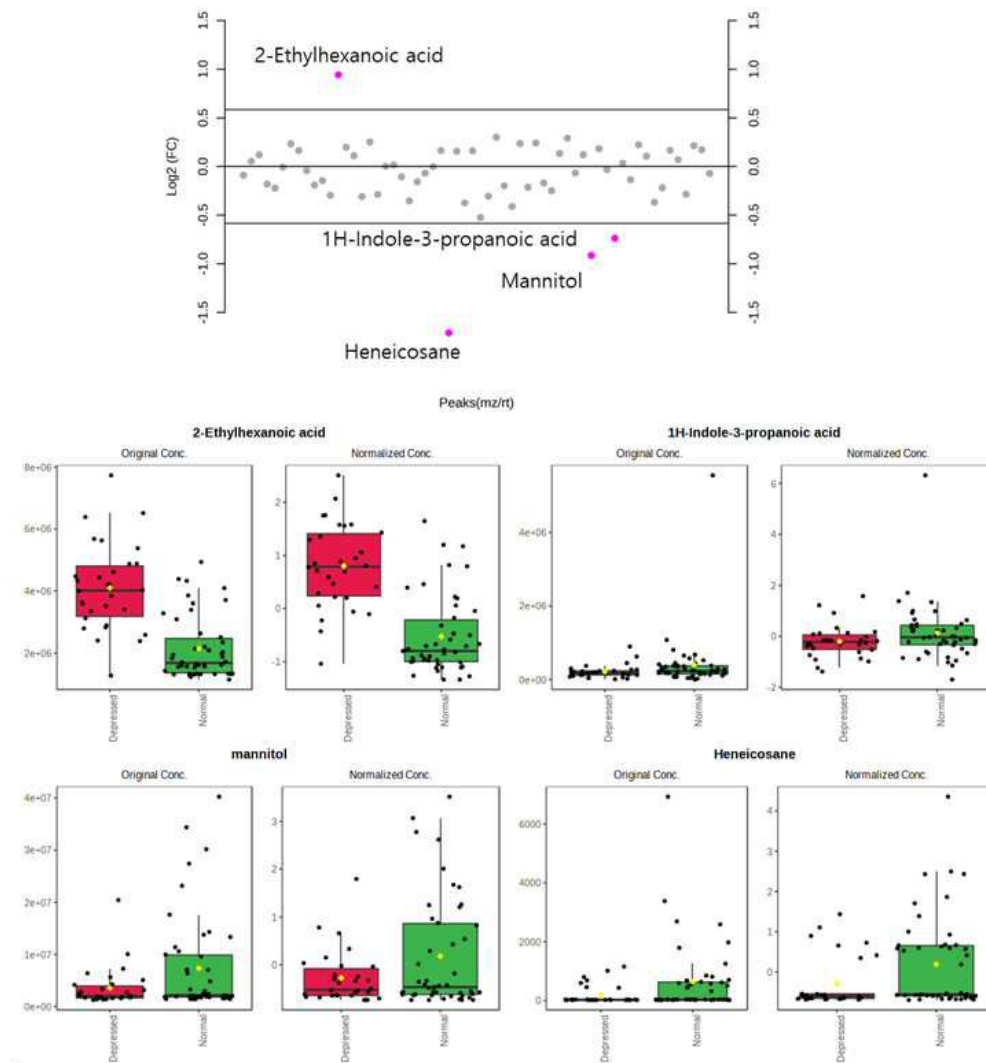
[0141] 단기간 식사를 분석한 경우 우울군에서 대부분의 영양소 섭취가 감소되었고, 특히 총 열량섭취가 감소되는 것을 확인하였다(도 9). 구체적인 식품군으로 곡류군 중 쌀, 종실류에서 깨, 버섯군, 과일군, 육류군, 유제품에서 치즈 및 유지류로부터 얻는 열량 섭취가 감소되는 결과를 확인하였다(도 10).

[0142] 반면, 장기간 식사에서는 차이가 나는 식품군이 없었다(도 11).

[0144] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

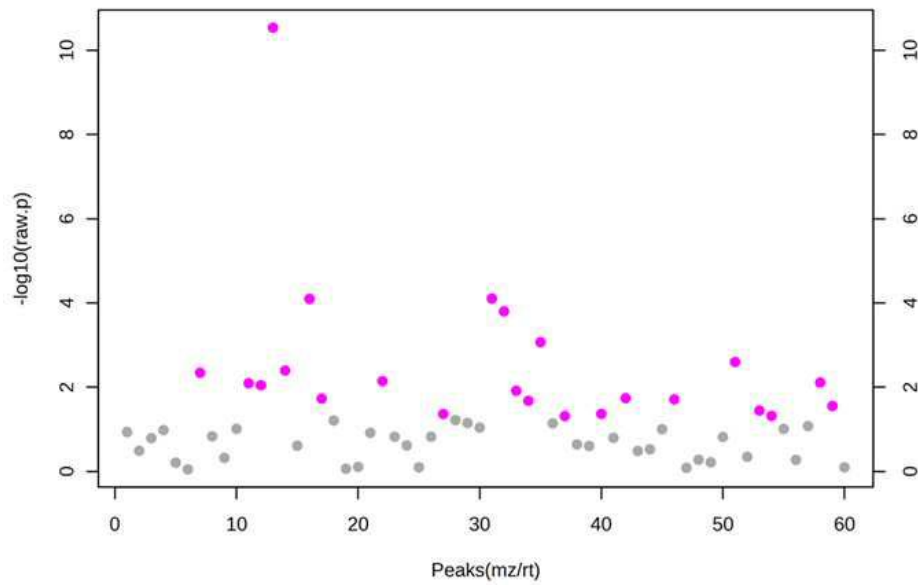
도면1



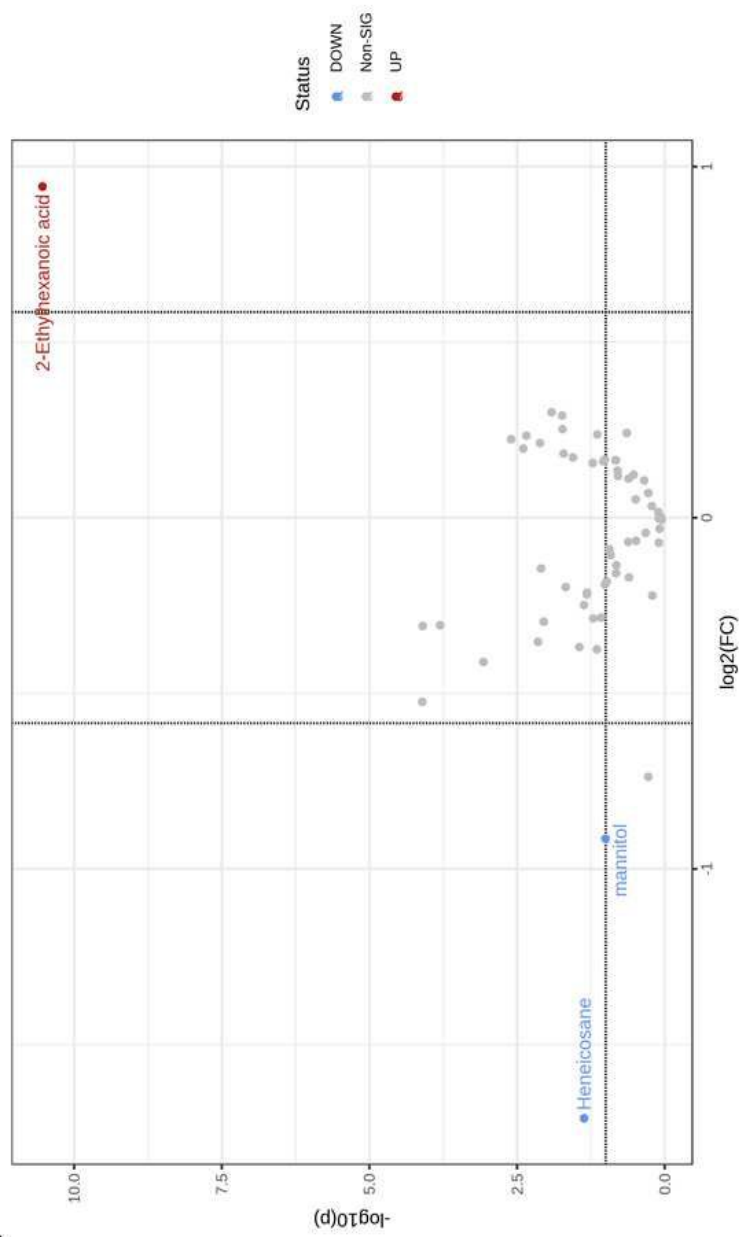
도면2

	t.stat	p.value	-log10(p)	FDR
2-Ethylhexanoic acid	7.8141	2.91E-11	10.536	1.75E-09
Glutamic acid	-4.1817	7.85E-05	4.1051	0.001599
Ethanolamine	-4.1766	8E-05	4.0972	0.001599
Phenylalanine	-3.9822	0.000158	3.801	0.002372
Glutamine	-3.4765	0.000854	3.0686	0.010245
Stearic acid	3.128	0.002517	2.5991	0.025169
Valeric acid	2.9688	0.004027	2.395	0.034082
Lactic acid	2.927	0.004544	2.3425	0.034082
Serine	-2.7652	0.007177	2.144	0.043979
1-Monopalmitin	2.7373	0.007753	2.1105	0.043979
Hydroxylamine	-2.7231	0.008063	2.0935	0.043979
2-Hydroxybutyric acid	-2.6841	0.008968	2.0473	0.044842
mono-Methyl isophthalate	2.5709	0.012151	1.9154	0.056083
Lysine	2.4134	0.018278	1.7381	0.073002
Isoleucine	2.4057	0.01864	1.7296	0.073002
Palmitic Acid	2.3885	0.019467	1.7107	0.073002
Asparagine	-2.357	0.021069	1.6763	0.074363
Monostearin	2.2423	0.02794	1.5538	0.093132
Arachidonic acid	-2.1373	0.035874	1.4452	0.11329
Galactose	-2.0597	0.042947	1.3671	0.12353
Heneicosane	-2.0568	0.043235	1.3642	0.12353
Eicosatrienoic acid	-2.0095	0.048133	1.3176	0.12646
Citric acid	-2.0063	0.048477	1.3145	0.12646

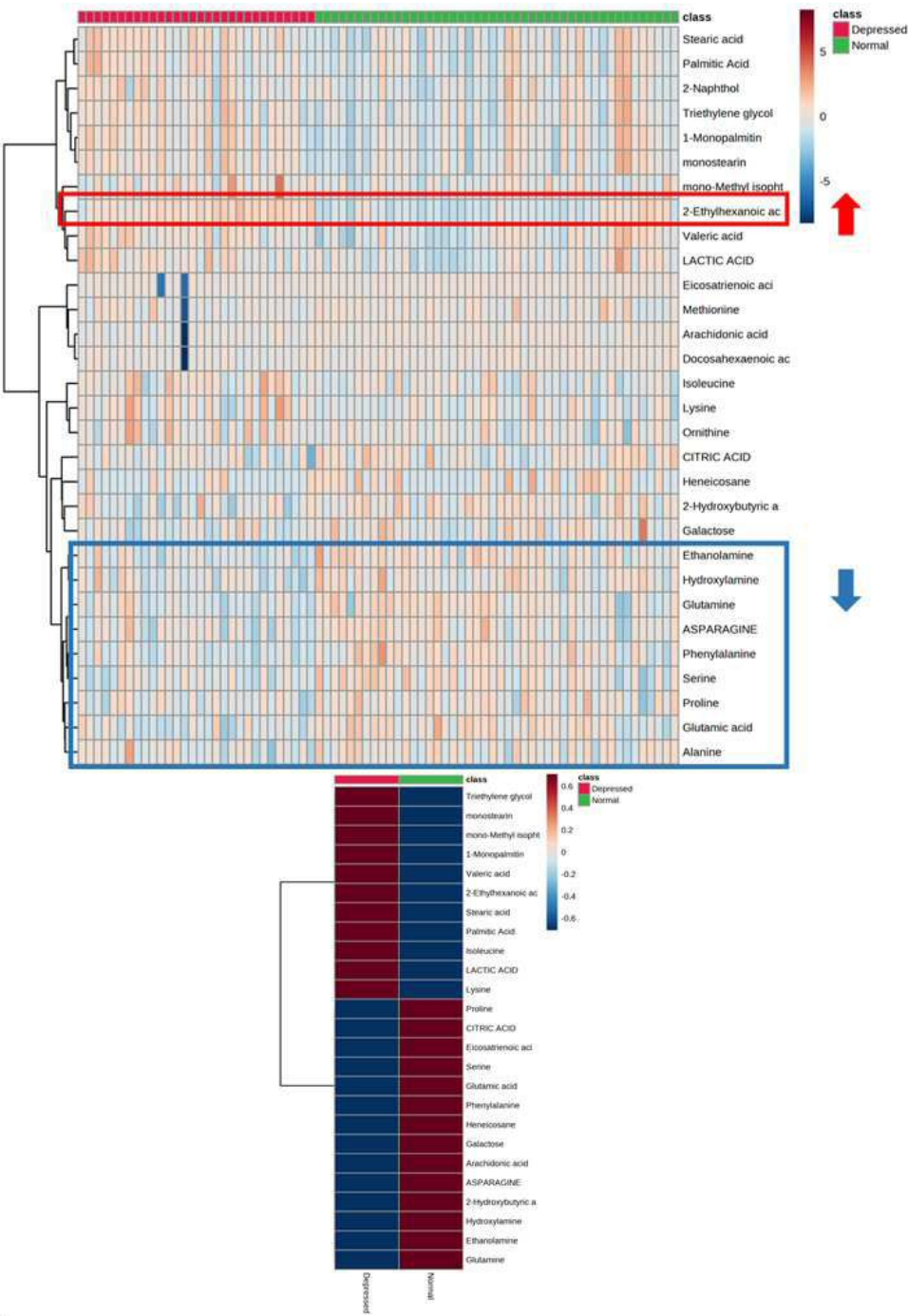
T-Tests



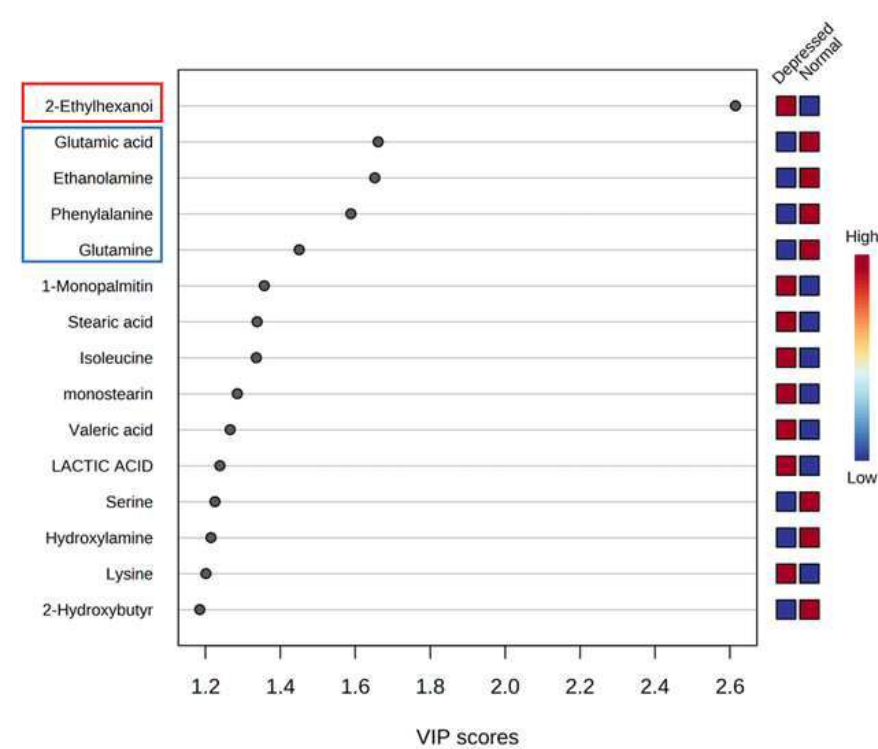
도면3



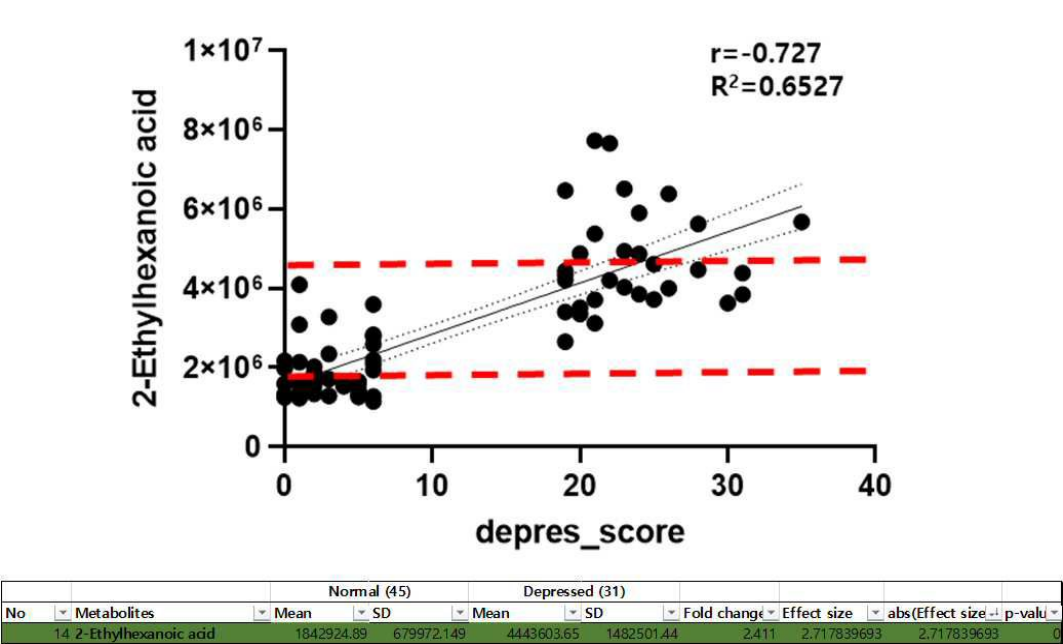
도면4



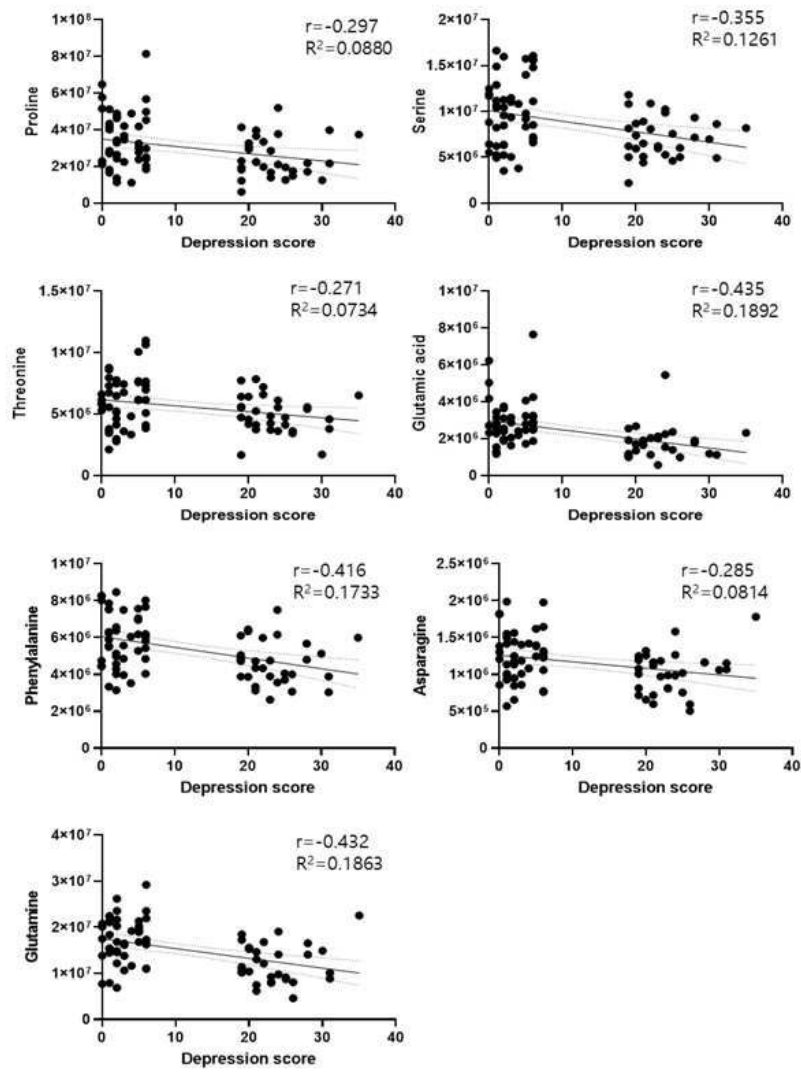
도면5



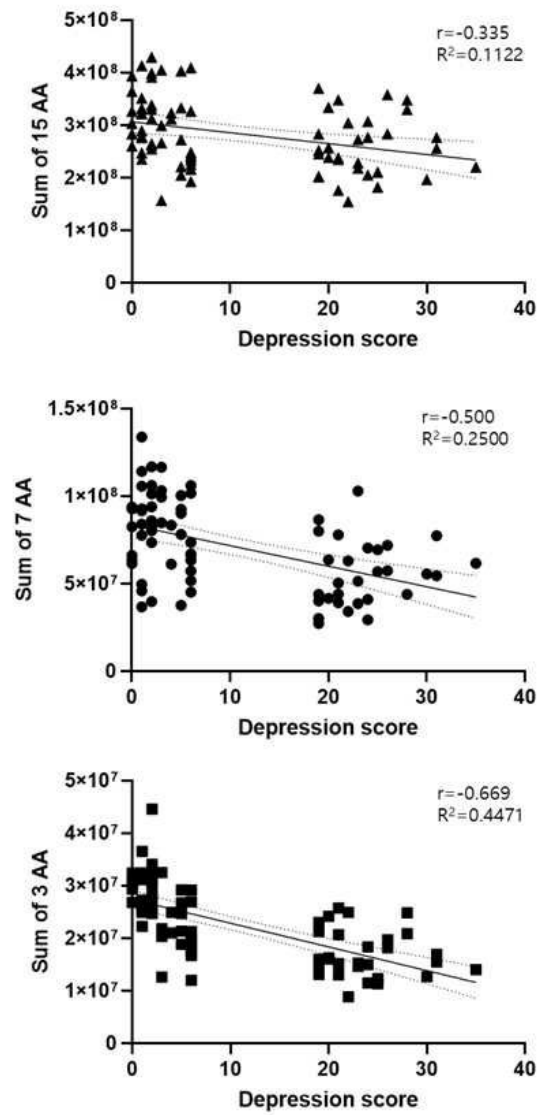
도면6



도면7



도면8



도면9

	Normal (n=45)	Depressed (n=31)	p-value
에너지(kcal)	2129.5 ± 612.2	1626.8 ± 557	<0.001
탄수화물(g)	246.5 ± 65.4	199.7 ± 73.6	0.005
지질(g)	77.6 ± 34.5	54.3 ± 22.8	0.002
단백질(g)	85.8 ± 29.9	63 ± 26.8	0.001
식이섬유(g)	17.4 ± 7.5	12.4 ± 6.2	0.003
비타민 A(ug RAE)	413.4 ± 249.8	308.2 ± 175.4	0.047
비타민 D(ug)	3.7 ± 4.5	5.1 ± 7.8	0.301
비타민 E(mg)	16.2 ± 7.8	11.1 ± 5.8	0.003
비타민 K(ug)	91.2 ± 70.9	70.1 ± 60.2	0.18
비타민 C(mg)	64.3 ± 61.2	36.3 ± 18.1	0.006
티아민(mg)	1.9 ± 0.7	1.5 ± 0.7	0.017
리보플라빈(mg)	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.013
니아신(mg)	16.3 ± 7.5	11.7 ± 5.7	0.004
비타민 B6(mg)	2.1 ± 1.3	1.6 ± 1.3	0.186
엽산(ug)	362.8 ± 158	272.8 ± 123.2	0.01
비타민 B12(ug)	6.9 ± 3.9	5 ± 4.2	0.049
칼슘(mg)	481.4 ± 198.9	393.9 ± 183.4	0.056
인(mg)	1145.3 ± 331.5	846.5 ± 334.3	<0.001
나트륨(mg)	3452.1 ± 1052.6	2745.5 ± 1180.5	0.008
염소(mg)	191.5 ± 184.1	153.2 ± 141.3	0.332
칼륨(mg)	2266.4 ± 780.4	1679.8 ± 630.8	0.001
마그네슘(mg)	92.8 ± 43.1	69.2 ± 39.8	0.018
철(mg)	15.2 ± 5.3	13.4 ± 6.7	0.198
아연(mg)	11.4 ± 4	8.5 ± 4.5	0.005
구리(ug)	596.1 ± 241.7	482.1 ± 232	0.043
망간(mg)	1.5 ± 0.7	0.9 ± 0.5	<0.001
요오드(ug)	148.4 ± 213.9	131.2 ± 274.2	0.76
셀레늄(ug)	83 ± 34.7	54.8 ± 25.1	<0.001
콜레스테롤(mg)	404.8 ± 184.9	287.6 ± 186.8	0.008
단일불포화지방산(g)	17.7 ± 9.7	11.9 ± 8.1	0.007
다불포화지방산(g)	12.1 ± 6.5	7.5 ± 4.9	0.001

도면10

종분류	Normal (n=45)	Depressed (n=31)	p-value
밀가루 잡곡류 시리얼류	43.1 ± 61.1	34.8 ± 50.4	0.537
쌀류	365.1 ± 181.9	275.2 ± 190.1	0.041
면류	202 ± 149.7	160.6 ± 141.3	0.23
만두류	15.2 ± 46.9	30.5 ± 47.5	0.167
스프류	1.3 ± 5.8	0.3 ± 1.9	0.383
형류	122.3 ± 159	121.6 ± 152	0.985
과자류	39.1 ± 72.6	33.4 ± 67.4	0.731
떡류	28.4 ± 48.9	28.7 ± 69.8	0.982
이유식 유아용 과자	0 ± 0	1 ± 5.4	0.325
곡류군	816.6 ± 248.9	686.3 ± 322.4	0.051
감자	3.6 ± 9.8	3.6 ± 7	0.987
감자 가공	16.3 ± 40.5	8.2 ± 26.4	0.326
고구마 기타감자류	10.9 ± 37.5	3.4 ± 12.3	0.217
전분류	9.8 ± 21.7	6.8 ± 11.6	0.49
감자류	40.6 ± 61.3	21.9 ± 29.8	0.082
꿀 설탕 시럽류	26.8 ± 27.2	19.4 ± 26.4	0.243
껌 사탕 엿 젤리 카라멜류	5.5 ± 11.6	13.3 ± 38.5	0.28
초콜렛류	8.2 ± 27.8	8.3 ± 21.3	0.975
당류	40.4 ± 39.4	41 ± 47.1	0.95
두류	0.5 ± 1.5	0.8 ± 2.2	0.376
팥류	1.5 ± 4.9	0.8 ± 4.3	0.524
대두류 및 두부류	18.8 ± 30.5	12.4 ± 18.3	0.298
두유류	4.9 ± 20.1	2.5 ± 9.5	0.531
두류	25.6 ± 34.5	16.4 ± 20.3	0.149
종실 및 종실가공품	11.1 ± 26.7	3.6 ± 9	0.085
깨 씨류	3.1 ± 6.6	1 ± 1.6	0.04
종실류	14.3 ± 26.9	4.6 ± 9.6	0.03
채소류	49.2 ± 32.5	37.3 ± 23.4	0.083
김치류	11.7 ± 11.9	9.4 ± 10.1	0.376
가공조리	0 ± 0	1.2 ± 6.6	0.31
채소류	60.9 ± 37	47.9 ± 28.4	0.101
버섯류	2.8 ± 4.2	1.3 ± 2.2	0.05
과실 및 가공품	46.6 ± 48.7	23.2 ± 28.2	0.01
식고기류	81.5 ± 195	31.9 ± 60.9	0.175
돼지고기류	265.7 ± 213.3	187 ± 163.6	0.088
닭고기류	134.4 ± 271	91.3 ± 143.8	0.373
기타육류	1.1 ± 7.2	17.7 ± 72	0.127
샌드위치 햄버거류	73.2 ± 135.2	27.6 ± 78.1	0.068
육류	555.8 ± 434.6	355.6 ± 262.9	0.025
달걀류	56.4 ± 52.6	39.4 ± 42.5	0.14
어류	26 ± 32.2	17.7 ± 30.4	0.26
패류	3.2 ± 6.5	1.4 ± 3.7	0.167
갑각류	9.7 ± 22.5	3.6 ± 10.4	0.161
연체류	7.5 ± 21.5	3.7 ± 8.6	0.355
기타어패류	0.1 ± 0.5	0 ± 0	0.41
어육가공품	3.8 ± 12.7	12.5 ± 25.3	0.085
어패류	50.3 ± 45.8	38.9 ± 43.3	0.278
해조류	2.8 ± 4.3	1.3 ± 2.9	0.074
우유류	56.2 ± 76	64.4 ± 78.4	0.653
크림류	14.7 ± 29.3	6.8 ± 14.2	0.124
아이스크림류	24.7 ± 53.2	26.3 ± 62	0.906
요구르트류	5.6 ± 22.1	17.8 ± 43.2	0.154
치즈류	27.3 ± 56.8	6.3 ± 11.3	0.02
우유류	128.5 ± 123.5	121.6 ± 105.8	0.802
유지류	3.9 ± 13.2	2.4 ± 6.3	0.564
기타유지류	84.5 ± 55.6	50.4 ± 41.3	0.005
유지류	88.4 ± 55	52.8 ± 42.5	0.003
음료류	62.9 ± 84.3	36.8 ± 58.2	0.139
차류	7.1 ± 22.6	5.6 ± 13.7	0.754
주류	78.1 ± 233.7	65.2 ± 110.7	0.776
음료	148.1 ± 249.9	107.7 ± 119.1	0.405
조미료 및 향신료류	56.4 ± 42.2	46.6 ± 30.4	0.27
기타	3.7 ± 14.8	6.8 ± 18.5	0.418

도면11

	Normal (n=45)	Depressed (n=31)	p-value
who_s	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.127
rice_s	1.6 ± 1.1	1.2 ± 1.3	0.244
rfg_s	1.3 ± 0.7	1.1 ± 0.8	0.18
swe_s	0.4 ± 0.4	0.6 ± 0.6	0.112
pot_s	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.619
fru_s	1.8 ± 1.7	2.1 ± 2.5	0.553
veg_s	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.5	0.337
sal_s	1.5 ± 1.5	1.5 ± 2	0.979
nut_s	0 ± 0.1	0 ± 0.1	0.699
leg_s	0.4 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.187
tea_s	0.7 ± 1	1 ± 1.5	0.33
sod_s	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.8	0.561
paste_s	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.476
fat_s	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.633
dar_s	0.9 ± 0.8	1.1 ± 1.3	0.336
egg_s	0.8 ± 0.7	0.6 ± 0.9	0.516
fis_s	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.659
mea_s	0.9 ± 0.9	0.9 ± 0.8	0.9
pmea_s	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.2	0.139
fast_s	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.3	0.491
alc_s	75.7 ± 141.5	90.9 ± 230.9	0.722

도면12

