(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0029645
(43) 공개일자 2021년03월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6812 (2013.01)
G01N 33/6893 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0005827
(22) 출원일자 2020년01월16일
심사청구일자 2020년01월16일
(30) 우선권주장
1020190110326 2019년09월05일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
박성수
서울특별시 서초구 서초중앙로 220, 105동 202호 (반포동, 반포 래미안아이파크)
권영근
서울특별시 성북구 개운사1길 54 웅지관 309호
장미
서울특별시 성북구 안암로 69-1 대성빌딩 506호
(74) 대리인
특허법인 다해

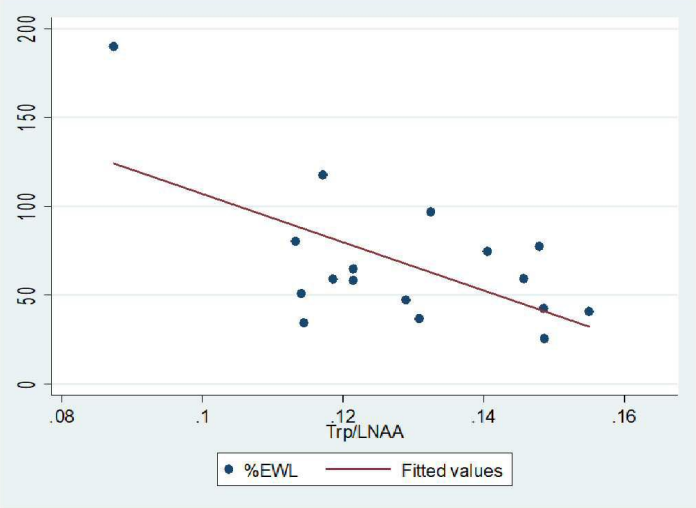
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **비만대사수술 이후 체중감소정도 예측용 바이오마커 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 비만대사수술 또는 위절제술 이후 체중 변화 정도를 예측할 수 있는 바이오마커 등에 관한 것으로서, 본 발명의 바이오마커는 비만대사수술 또는 위 절제술 대상 환자에게 수술 이후 체중감소 정도에 관한 정보를 제공할 수 있는바 의료행위에 대한 환자의 알 권리와 자기결정권 보장에 크게 기여할 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 2800/52 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

혈중 이소루이신(isoleucine) 농도, 이소루이신과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비, L-DOPA(l-3,4-dihydroxyphenylalanine)와 티로신의 비, 세로토닌(serotonin)의 농도, 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표를 이용하는, 체중감소정도 예측용 바이오마커 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제술 이후 예상되는 체중 감소 정도를 예측하기 위한 것을 특징으로 하는, 체중감소정도 예측용 바이오마커 조성물.

청구항 3

하기 단계를 포함하는 비만대사수술 전에 수술 후 체중감소정도 예측을 위한 정보 제공 방법:

(1) 환자의 혈액 샘플을 수득하는 단계;

(2) 상기 샘플의 아미노산 함량을 측정하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계; 및

(3) 상기 프로파일로부터 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도, 이소루이신과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비, L-DOPA(l-3,4-dihydroxyphenylalanine)와 티로신의 비, 세로토닌(serotonin)의 농도, 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표를 산출하는 단계.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 (1) 단계의 샘플은 혈청 샘플인 것을 특징으로 하는, 비만대사수술 전에 수술 후 체중감소정도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 방법은 (3) 단계 이후에 산출되는 지표가 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도인 경우 하기 수학식 1을 이용하고,

혈중 이소루이신과 총 BCAA의 비인 경우 하기 수학식 2를 이용하고,

혈중 루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 3을 이용하고,

혈중 이소루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 4를 이용하고,

혈중 트립토판과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 5를 이용하고,

혈중 티로신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 6을 이용하고,

혈중 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비인 경우 하기 수학식 7을 이용하고,

혈중 L-DOPA와 티로신의 비인 경우 하기 수학식 8을 이용하고,

혈중 세로토닌의 농도인 경우 하기 수학식 9를 이용하고,

혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도인 경우 하기 수학식 10을 이용하고,

혈중 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비인 경우 하기 수학식 11을 이용하고,

혈중 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비인 경우 하기 수학식 12을 이용하여 수술 후 체중감소정도를 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 비만대사수술 전에 수술 후 체중감소정도 예측을 위한 정보 제공 방법.

[수학식 1]

%EWL = 185.9 + (0.81 * Isoleucine) + (-5.18 * BMI)

[수학식 2]

%EWL = 116.25 + (670.2 * Isoleucine/BCAA) + (-5.48 * BMI)

[수학식 3]

%EWL = 137.53 + (828.34 * Isoleucine/LNAA) + (-5.09 * BMI)

[수학식 4]

%EWL = -181.48 + (1319.43 * Leucine/LNAA)

[수학식 5]

%EWL = 392.13 + (-1129.04 * Tryptophan/LNAA) + (-4.72 * BMI)

[수학식 6]

%EWL = 22.85 + (1936 * 5-hydroxytryptophan/tryptophan)

[수학식 7]

%EWL = 306.57 + (-523.1 * Tyrosine/LNAA) + (-4.73 * BMI)

[수학식 8]

%EWL = 10.56 + (157785 * L-DOPA/Tyrosine)

[수학식 9]

%EWL = 268.29 + (-39.78 * serotonin) + (-4.63 * BMI)

[수학식 10]

%EWL = 137.94 + (598.33 * 5-hydroxyindoleacetic acid) + (-2.90 * BMI)

[수학식 11]

%EWL = 252.34 + (-45.78 * serotonin/5-hydroxytryptophan) (-4.38 * BMI)

[수학식 12]

%EWL = 174.48 + (86.53 * 5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin) + (-3.22 * BMI)

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 비만대사수술 이후 체중 변화 정도를 예측할 수 있는 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 수술 전 예측 모델 개발 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 비만은 표준량보다 많은 양의 지방이 체내에 축적되어 건강을 위협하는 질병이며, 이러한 지방의 과도한 축적에 우리 몸이 적절하게 대처할 수 없는 한계에 도달하여 결국 생명을 위협하는 수 많은 질환을 일으킬 수 있는 상태이거나 이미 관련 질환이 발생한 경우를 고도비만 또는 병적비만으로 정의할 수 있다. 이러한 고도비만은 과체중 또는 경도비만에 비해 훨씬 심각하게 인류의 건강을 위협하며 막대한 사회적 비용을 발생시키는데 이러한 고도비만 환자가 과체중이나 경도비만에 비해 더 빠른 속도로 증가하고 있다.

[0004] 비만대사수술이란 외과적으로 위장관의 구조 변화를 일으켜 장기적이고 충분한 체중 감소를 유도하고 이를 통해 비만과 관련된 동반 질환을 치료 또는 개선하여 의료비를 절감하며 환자의 삶의 질을 향상시키고, 궁극적으로 비만으로 인한 생명의 단축을 예방하고자 하는 수술이다. 우리나라의 경우 2003년에 처음으로 비만대사수술이 시행되었으며, 2019년 비만대사수술이 국민건강보험 적용 대상에 포함된 이후로 수술시행이 가파르게 증가하는 추세이다.

[0005] 비만대사수술이 비만 치료에 효과적인 것은 틀림없으나, 수술 이후의 체중 감량의 정도가 환자의 기대에 미치지 못할 수도 있다. 이에, 환자의 비만대사수술 선택 여부 결정에 도움이 될 수 있도록 수술 전 체중 감량 예상치를 제공할 수 있는 임상지표에 관하여 연구가 진행되었으나, 그 예측값이 신뢰도가 낮아 널리 이용되지 못하는 실정이다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 비만대사수술 이후에 체중 감량의 정도를 수술 전에 보다 정확하게 예측하기 위한 지표에 관하여 예의 연구하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) Surg Obes Relat Dis. 2017 Nov;13(11):1914-1920.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 환자의 혈중 아미노산 프로파일을 비만대사수술 이후에 감소되는 체중을 예측할 수 있는 바이오마커로 제공하고, 상기 바이오마커를 이용하여 체중감소정도를 예측을 위한 정보제공 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 혈중 이소루이신(isoleucine)과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이드록시트립토판(5-

hydroxytryptophan)과 트립토판의 비, L-DOPA(l-3,4-dihydroxyphenylalanine)와 티로신의 비, 혈중 이소루이신의 농도, 혈중 세로토닌(serotonin)의 농도, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 체중감소정도 예측용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 조성물은 비만대사수술 또는 위 절제수술 전에 그 수술 이후에 예상되는 체중감소정도를 예측하기 위한 것일 수 있다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 바이오마커를 이용하여 비만대사수술 전에 그 수술 후 체중감소정도 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다.

[0015] 구체적으로, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 비만대사수술 전에 그 수술 후 체중감소정도 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다:

[0016] (1) 환자의 혈액 샘플을 수득하는 단계;

[0017] (2) 상기 샘플의 아미노산 함량을 측정하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계; 및

[0018] (3) 상기 프로파일로부터 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도, 이소루이신과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비, L-DOPA(l-3,4-dihydroxyphenylalanine)와 티로신의 비, 혈중 세로토닌(serotonin)의 농도, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표를 산출하는 단계.

[0019] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 방법은 (3) 단계 이후에 산출되는 지표가 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도인 경우 하기 수학식 1을 이용하고,

[0020] 혈중 이소루이신과 총 BCAA의 비인 경우 하기 수학식 2를 이용하고,

[0021] 혈중 루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 3을 이용하고,

[0022] 혈중 이소루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 4를 이용하고,

[0023] 혈중 트립토판과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 5를 이용하고,

[0024] 혈중 티로신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 6을 이용하고,

[0025] 혈중 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비인 경우 하기 수학식 7을 이용하고,

[0026] 혈중 L-DOPA와 티로신의 비인 경우 하기 수학식 8을 이용하고,

[0027] 혈중 세로토닌의 농도인 경우 하기 수학식 9를 이용하고,

[0028] 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도인 경우 하기 수학식 10을 이용하고,

[0029] 혈중 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비인 경우 하기 수학식 11을 이용하고,

[0030] 혈중 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비인 경우 하기 수학식 12을 이용하여 수술 후 체중감소정도를 예측하는 단계;를 추가로 포함할 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 환자의 (a) 혈청 샘플의 아미노산을 정량분석하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계;

[0032] (b) 상기 아미노산 프로파일에서 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도, 이소루이신과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비, L-DOPA(l-3,4-dihydroxyphenylalanine)와 티로신의 비, 혈중 세로토닌(serotonin)의 농도, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표를 산출하는 단계; 및

[0033] (c) 상기 산출된 지표가 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도인 경우 하기 수학식 1을 이용하고, 이소루이신과 총 BCAA의 비인 경우 하기 수학식 2를 이용하고, 루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 3을 이용하고, 이소루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 4를 이용하고, 트립토판과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 5를 이용

하고, 티로신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 6을 이용하고, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비인 경우 하기 수학식 7을 이용하고, L-DOPA와 티로신의 비인 경우 하기 수학식 8을 이용하고, 혈중 세로토닌의 농도인 경우 하기 수학식 9를 이용하고, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도인 경우 하기 수학식 10을 이용하고, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비인 경우 하기 수학식 11을 이용하고, 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비인 경우 하기 수학식 12을 이용하여 체중감소정도 계산하는 단계;를 포함하는 비만대사수술 전에 수술 후 체중감소정도를 예측하는 시스템을 제공한다.

[0034] 또한, 본 발명은 연산장치에 결합되어 환자의 혈청 샘플의 액체 크로마토그래피 질량분석(LC-MS) 결과로부터 각 아미노산을 정량분석하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계;

[0035] 상기 아미노산 프로파일에서 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도, 이소루이신과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비, L-DOPA(l-3,4-dihydroxyphenylalanine)와 티로신의 비, 혈중 세로토닌(serotonin)의 농도, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표를 산출하는 단계; 및

[0036] 상기 산출된 지표가 혈중 이소루이신(isoleucine) 농도인 경우 하기 수학식 1을 이용하고, 이소루이신과 총 BCAA의 비인 경우 하기 수학식 2를 이용하고, 루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 3을 이용하고, 이소루이신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 4를 이용하고, 트립토판과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 5를 이용하고, 티로신과 총 LNAA의 비인 경우 하기 수학식 6을 이용하고, 5-하이트록시트립토판과 트립토판의 비인 경우 하기 수학식 7을 이용하고, L-DOPA와 티로신의 비인 경우 하기 수학식 8을 이용하고, 혈중 세로토닌의 농도인 경우 하기 수학식 9를 이용하고, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도인 경우 하기 수학식 10을 이용하고, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비인 경우 하기 수학식 11을 이용하고, 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비인 경우 하기 수학식 12을 이용하여 체중감소정도 계산하는 단계;를 실행시키기 위하여 매체에 저장된 컴퓨터프로그램.

[0037] [수학식 1]

[0038] %EWL (수술 후 3개월) = 185.9 + (0.81 * Isoleucine) + (-5.18 * BMI)

[0039] [수학식 2]

[0040] %EWL (수술 후 3개월) = 116.25 + (670.2 * Isoleucine/BCAA) + (-5.48 * BMI)

[0041] [수학식 3]

[0042] %EWL (수술 후 3개월) = 137.53 + (828.34 * Isoleucine/LNAA) + (-5.09 * BMI)

[0043] [수학식 4]

[0044] %EWL (수술 후 3개월) = -181.48 + (1319.43 * Leucine/LNAA)

[0045] [수학식 5]

[0046] %EWL (수술 후 3개월) = 392.13 + (-1129.04 * Tryptophan/LNAA) + (-4.72 * BMI)

[0047] [수학식 6]

[0048] %EWL (수술 후 3개월) = 22.85 + (1936 * 5-hydroxytryptophan/tryptophan)

[0049] [수학식 7]

[0050] %EWL (수술 후 3개월) = 306.57 + (-523.1 * Tyrosine/LNAA) + (-4.73 * BMI)

[0051] [수학식 8]

[0052] %EWL (수술 후 3개월) = 10.56 + (157785 * L-DOPA/Tyrosine)

[0053] [수학식 9]

[0054] %EWL (수술 후 3개월) = 268.29 + (-39.78 * serotonin) + (-4.63 * BMI)

[0055] [수학식 10]

[0056] %EWL (수술 후 3개월) = 137.94 + (598.33 * 5-hydroxyindoleacetic acid) + (-2.90 * BMI)

[0057] [수학식 11]

[0058] %EWL (수술 후 3개월) = 252.34 + (-45.78 * serotonin/5-hydroxytryptophan) (-4.38 * BMI)

[0059] [수학식 12]

[0060] %EWL (수술 후 3개월) = 174.48 + (86.53 * 5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin) + (-3.22 * BMI)

발명의 효과

[0062] 본 발명은 환자의 혈중 아미노산의 농도 및 비율을 이용하여 비만대사수술 이후에 감소가 예상되는 체중 정도를 예측할 수 있는 바이오마커를 제공하여, 수술 전에 체중감소 정도에 관한 정보를 제공할 수 있는바 비만대사수술 환자의 알 권리와 자기결정권 보장에 기여할 수 있다. 또한 본 발명은 비만대사수술 환자의 수술 후 체중 변화를 미리 예측함으로서 수술 후 환자 관리에 있어 개별 환자 맞춤형 식이 및 운동 처방을 가능하게 한다.

도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 아미노산 프로파일 중 회귀모델의 설명력이 가장 높은 Tryptophan/LNAA 와 %EWL 사이의 회귀식을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 본 발명자들은 비만대사수술 이후에 체중 감량의 정도를 보다 정확하게 예측하기 위한 지표에 관하여 예의 연구하여 본 발명을 완성하였다.

[0066] 본 발명은 비만대사수술 환자의 혈장에 존재하는 특정 아미노산의 함량비 또는 그 농도를 수술 후 감소될 것으로 예측되는 체중의 정보를 제공할 수 있는 바이오마커로 제공할 수 있으며, 상기 바이오마커를 이용하여 수술 후 체중감소정도를 예측할 수 있다.

[0067] 본 발명에서 분지사슬아미노산(Branched Chain Amino Acid: BCAA)은 루이신(Leucine), 이소루이신(Isoleucine), 및 발린(Valine)을 포함하는 것으로서, 비만동물에서 섭취하는 음식에 따라 그 함량변화가 급격하게 변하며 지방조직의 대사에 따라 BCAA의 함량이 변함이 알려져 있으나, 총 BCAA와 이소루이신의 비율을 체중감소를 예측하기 위한 지표로 이용할 수 있음에 대해서는 알려진 바가 없다.

[0068] 또한, 본 발명에서 거대중성아미노산(large neutral amino acids: LNAA)는 총 분지사슬아미노산과 트립토판(Tryptophan), 페닐알라닌(Phenylalanine), 및 티로신(Tyrosine)을 포함하는 것으로서, Trp/LNAA의 함량이 신경전달물질의 분비와 관계가 있음에 대해서 알려져 있으나, 이를 이용하여 체중감소를 예측할 수 있음에 대해서는 알려진 바가 없다.

[0069] 한편, 비만대사수술은 조절형 위 밴드 수술, 위소매절제술, 및 루와이 위 우회술이 있으며, 위소매절제술은 위를 부분 절제하여 그 용량을 줄이는 수술이다. 이에, 본 발명의 체중감소정도 예측용 바이오마커는 위종양이나 위궤양 등을 이유로하는 위 절제술을 앞둔 환자의 체중감소정도를 예측하는데도 이용될 수 있다.

[0070] 따라서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 체중감소 정도 예측 방법을 제공한다:

[0071] (1) 환자의 혈액 샘플을 수득하는 단계; (2) 상기 샘플의 아미노산 함량을 측정하여 아미노산 프로파일을 제작하는 단계; 및 (3) 상기 프로파일로부터 혈중 이소루이신 농도, 혈중 이소루이신(isoleucine)과 총 BCAA(branched-chain amino acids)의 비, 루이신(leucine)과 총 LNAA(large neutral amino acids)의 비, 이소루이신과 총 LNAA의 비, 트립토판(trptophan)과 총 LNAA의 비, 티로신(tyrosine)과 총 LNAA의 비, 5-하이드록시트립토판 과 트립토판의 비, L-DOPA 와 티로신의 비, 혈중 세로토닌(serotonin)의 농도, 혈중 5-하이드록시인돌아세트산(5-hydroxyindoleacetic acid)의 농도, 세로토닌과 5-하이드록시트립토판의 비, 및 5-하이드록시인돌아세트산과 세로토닌의 비로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지표를 산출하는 단계.

[0072] 이어서, 상기 (3) 단계에서 산출된 지표를 본 발명의 회귀모델에 적용하여 수술 후 환자의 체중감소정도에 관한 정보를 제공할 수 있다.

[0073] 한편, 본 발명은 상기 아미노산 프로파일 제작 단계, 지표 산출 단계, 및 산출된 지표를 독립변수로 하는 회귀모델을 이용하여 체중감소정도를 예측하는 단계를 수행하는 컴퓨터프로그램을 제공할 수 있으며, 상기 컴퓨터프로그램은 연산장치에 저장되어 제공될 수 있다.

[0075] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0077] **[실시예]**

[0078] **실시예 1. 아미노산 프로파일 제작**

[0079] 비만대사수술을 앞둔 환자의 혈액 샘플을 멸균시험관(plain tube)에 수득하고 30분간 실온에서 응고(clotting)시킨 후, 원심분리 과정을 거쳐 혈청(serum)만 수득하였다. 상기 수득한 혈청에서 cold ACN(아세토나이트릴)을 사용하여, 단백질 침전 및 추출과정을 거친 후, 액체 크로마토그래피 질량분석(LC-MS)을 수행하여, 상기 샘플의 아미노산을 각각 정량하였다. 정량분석의 경우 40mg/ml BSA in PBS의 artificial serum matrix를 사용하였으며, 내부정량 표준물질은 13C tryptophan을 사용하였다. 정량분석 후, 아미노산의 절대값(absolute amount)과 비율(ratio)을 이용하여 아미노산 프로파일을 제작하였다.

[0081] **실시예 2. 회귀모델 구축**

[0082] 이어서, 상기 실시예 1에서 제작한 아미노산 프로파일에서 Leucine level; Isoleucine level; Valine level; Tryptophan level; Phenylalanine level; Tyrosine level; total BCAAs level; Leucine to total BCAA ratio; Isoleucine to total BCAA ratio; Valine to total BCAA ratio; total LNAAs level; Leucine to total LNAA ratio; Isoleucine to total LNAA ratio; Valine to total LNAA ratio; tryptophan to total LNAA ratio; tyrosine to total LNAA ratio; phenylalanine to total LNAA ratio; 5-hydroxytryptophan to tryptophan ratio; tyrosine to phenylalanine ratio; L-DOPA to tyrosine ratio; serotonin level; 5-hydroxyindoleacetic acid level; serotonin to 5-hydroxytryptophan ratio; 또는 5-hydroxyindoleacetic acid to serotonin ratio 을 독립변수로 하여 각각의 아미노산 지표에 의해 수술 후 3개월 체중감소정도 (%EWL) 예측을 위한 회귀모델을 제작하였다. %EWL은 아래와 같이 정의된다.

[0083] %EWL = (수술 전 체중,kg - 수술 후 체중,kg) / (수술 전 체중,kg - BMI 25에 해당하는 체중,kg) * 100

[0085] 제작된 회귀모델은 아래와 같다.

[0086] 1) Isoleucine

[0087] %EWL (수술 후 3개월) = 185.9 + (0.81 * Isoleucine) + (-5.18 * BMI)

[0088] (P value = 0.0001, Adjusted R2 = 0.71)

[0089] 2) Isoleucine/BCAA

[0090] %EWL (수술 후 3개월) = 116.25 + (670.2 * Isoleucine/BCAA) + (-5.48 * BMI)

[0091] (P value = 0.0001, Adjusted R2 = 0.69)

[0093] 3) Isoleucine/LNAA

[0094] %EWL (수술 후 3개월) = 137.53 + (828.34 * Isoleucine/LNAA) + (-5.09 * BMI)

[0095] (P value < 0.0001, Adjusted R2 = 0.78)

[0096] 4) Leucine/LNAA

[0097] %EWL (수술 후 3개월) = -181.48 + (1319.43 * Leucine/LNAA)

[0098] (P value = 0.014, R2 = 0.34)

[0100] 5) Tryptophan/LNAA

[0101] %EWL (수술 후 3개월) = 392.13 + (-1129.04 * Tryptophan/LNAA) + (-4.72 * BMI)

[0102] (P value < 0.0001, Adjusted R2 = 0.81)

[0104] 6) 5-hydroxytryptophan/tryptophan

[0105] %EWL (수술 후 3개월) = 22.85 + (1936 * 5-hydroxytryptophan/tryptophan)

[0106] (P value = 0.021, R2 = 0.31)

[0108] 7) Tyrosine/LNAA

[0109] %EWL (수술 후 3개월) = 306.57 + (-523.1 * Tyrosine/LNAA) + (-4.73 * BMI)

[0110] (P value = 0.0002, Adjusted R2 = 0.67)

[0112] 8) L-DOPA/Tyrosine

[0113] %EWL (수술 후 3개월) = 10.56 + (157785 * L-DOPA/Tyrosine)

[0114] (P value = 0.011, R2 = 0.36)

[0116] 9) serotonin

[0117] %EWL (수술 후 3개월) = 268.29 + (-39.78 * serotonin) + (-4.63 * BMI)

[0118] (P value = 0.009, Adjusted R2 =0.64)

[0120] 10) 5-hydroxyindoleacetic acid

[0121] %EWL (수술 후 3개월) = 137.94 + (598.33 * 5-hydroxyindoleacetic acid) + (-2.90 * BMI)

[0122] (P value < 0.001, Adjusted R2 =0.75)

[0124] 11) serotonin/5-hydroxytryptophan

[0125] %EWL (수술 후 3개월) = 252.34 + (-45.78 * serotonin/5-hydroxytryptophan) (-4.38 * BMI)

[0126] (P value =0.013, Adjusted R2 = 0.63)

[0128] 12) 5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin

[0129] %EWL (수술 후 3개월) = 174.48 + (86.53 * 5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin) + (-3.22 * BMI)

[0130] (P value = 0.002, Adjusted R2 =0.70)

[0132] 각 지표에 따라 비만대사수술 이후 체중 감소 정도(EWL%)를 예측하였다.

[0134] **실시예 3. 회귀모델 검정**

[0135] 비만대사수술 이후 각 환자를 3개월 동안 추적하면서 체중 변화를 관찰하였고, 상기 실시예 2에서 제작한 회귀모델에 따라 예측된 체중감소정도와 실제 감소된 체중을 비교하여 검정하였다(표 1 참조).

표 1

[0136] Table. Linear regression analysis between various weight loss measurements at 3 months after surgery and metabolites

	%EWL (n=16)		%EBMIL (n=16)		%AWL (n=16)		%TWL (n=16)	
	β(SE)	P value	β(SE)	P value	β(SE)	P value	β(SE)	P value
Leu	0.57 (0.37)	0.148	0.69 (0.38)	0.096	0.15 (0.07)	0.056	0.04 (0.04)	0.267
Ile	1.19 (0.43)	**0.015**	1.32 (0.43)	**0.009**	0.24 (0.08)	**0.013**	0.06 (0.05)	0.263
Val	0.20 (0.27)	0.452	0.25 (0.28)	0.90	0.07 (0.05)	0.163	0.00 (0.02)	0.891
BCAA, Sum	0.20 (0.12)	0.140	0.23 (0.13)	0.099	0.05 (0.02)	**0.044**	0.01 (0.01)	0.465
Tryp	-1.19 (0.60)	0.071	-1.18 (0.64)	0.088	-0.13 (0.13)	0.323	-0.09 (0.06)	0.184
Phe	-0.20 (0.94)	0.834	-0.13 (0.99)	0.893	0.03 (0.19)	0.877	-0.02 (0.10)	0.819
Tyr	-0.63 (0.39)	0.135	-0.62 (0.42)	0.164	-0.04 (0.08)	0.635	-0.02 (0.04)	0.542
Leu/BCAAs	166.53 (396.76)	0.681	212.0 (415.45)	0.618	20.78 (81.07)	0.801	40.61 (41.64)	0.346
Ile/BCAAs	1219.98 (519.12)	**0.034**	1292.87 (543.22)	**0.032**	183.16 (114.7)	0.133	71.71 (63.23)	0.276
Val/BCAAs	-703.69 (358.63)	0.070	-782.27 (370.34)	0.053	-101.30 (77.84)	0.214	-73.07 (39.03)	0.082
Leu/LNAAs	1203.63 (476.122)	**0.024**	1352.91 (483.13)	**0.014**	207.30 (102.99)	0.064	118.09 (53.29)	**0.044**
Ile/LNAAs	1397.23 (403.25)	**0.004**	1488.26 (418.26)	**0.003**	224.94 (94.33)	**0.032**	82.01 (55.03)	0.158
Val/LNAAs	256.860 (365.910)	0.494	263.79 (384.57)	0.504	63.34 (73.85)	0.406	-0.31 (40.12)	0.994
Tryp/LNAAs	-1589.07 (451.535)	**0.003**	-1722.64 (460.26)	**0.002**	-322.7 (92.07)	**0.004**	-128.34 (57.33)	**0.042**
Phe/LNAAs	-1385.97 (1213.44)	0.273	-1674.07 (1255.05)	0.204	-466.40 (226.14)	0.058	-103.89 (133.90)	0.451
Tyr/LNAAs	-787.538 (330.576)	**0.032**	-830.06 (346.66)	**0.031**	-107.50 (74.40)	0.171	-35.07 (41.18)	0.409
Kyn	-1.71 (9.40)	0.858	-3.68 (9.83)	0.714	-1.30 (1.88)	0.500	-0.11 (1.01)	0.914
Kyn/Tryptophan	525.79 (651.33)	0.433	408.28 (691.26)	0.564	-10.50 (135.59)	0.939	31.95 (71.31)	0.661
5-Htryp	19.62 (14.65)	0.202	17.50 (15.65)	0.283	1.13 (3.15)	0.724	1.08 (1.65)	0.523
5-Htryp/Tryp	1963.16 (829.43)	**0.033**	1873.13 (900.99)	0.056	171.91 (194.40)	0.391	108.35 (101.75)	0.305
L-DOPA	264.46 (1117.28)	0.816	213.39 (1174)	0.858	-168.21 (223.37)	0.464	-7.28 (120.65)	0.953
Dopamine	2806 (3399.66)	0.423	3361 (3544)	0.359	410.11 (700.05)	0.567	-48.61 (375.03)	0.899

Tyr/Phe	-68.93 (33.92)	0.062	-70.02 (35.96)	0.072	-6.11 (7.68)	0.440	-2.50 (4.10)	0.552
L-DOPA/Tyr	155065 (63087)	**0.028**	152743 (67952)	**0.041**	2074.32 (15352)	0.894	4768.38 (8035.75)	0.562
Dopamine/L-DOPA	19.17 (52.73)	0.722	22.23 (55.32)	0.694	7.85 (10.57)	0.470	2.06 (5.68)	0.722
serotonin	-39.78 (13.52)	0.009	-39.78 (13.52)	0.009	-11.57 (3.59)	0.005	-6.94 (2.30)	0.007
5-hydroxyindoleacetic acid	598.3 (134.1)	< 0.001	598.3 (134.1)	< 0.001	68.37 (50.88)	0.196	30.67 (32.60)	0.359
serotonin/5-hydroxytryptophan	-45.78 (16.67)	0.013	-45.78 (16.67)	0.013	-13.80 (4.36)	0.005	-8.40 (2.77)	0.007
5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin	86.53 (23.13)	0.002	86.53 (23.13)	0.002	18.69 (7.22)	0.019	10.20 (4.71)	0.044
%EWL = (수술 전 체중 - 현재체중) / (수술 전 체중 - BMI 25에 해당하는 체중) * 100 %EBMIL = (수술 전 BMI - 현재 BMI) / (수술 전 BMI - 25) * 100 %AWL = (수술 전 BMI - 현재 BMI) / (수술 전 BMI - 13) * 100 %TWL = (수술 전 BMI - 현재 BMI) / (수술 전 BMI) * 100								

[0138] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, Tryptophan to total LNAAs ratio에 따른 예측값이 가장 실측치와 일치하였으나, Isoleucine level; Isoleucine to total BCAA ratio; Leucine to total LNAA ratio; Isoleucine to total LNAA ratio; tyrosine to total LNAA ratio; 5-hydroxytryptophan to tryptophan ratio; L-DOPA to tyrosine ratio; serotonin; 5-hydroxyindoleacetic acid; serotonin/5-hydroxytryptophan; 및 5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin 도 상당히 높은 신뢰도의 예측값을 제공함을 확인할 수 있었다.

[0140] 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

