



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0001767
(43) 공개일자 2025년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01)

(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
C12Q 2600/112 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0084440

(22) 출원일자 2023년06월29일
심사청구일자 2023년06월29일

(71) 출원인

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

(72) 발명자

김태범

서울특별시 서초구 잠원로8길 35, 101동 3202호

김선

서울특별시 관악구 관악로 1, 서울대학교 301동 421호

정다빈

서울특별시 관악구 관악로 1, 서울대학교 220동 653호

(74) 대리인

이명진

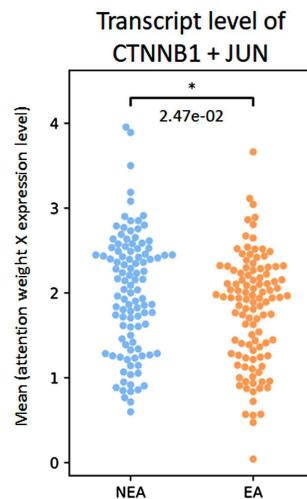
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 천식의 분류를 위한 바이오마커 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 천식의 분류를 위한 바이오마커 및 이의 용도에 관한 것으로서, 구체적으로 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)을 이용하여 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 분류하는 방법 등에 관한 것이다.

대표도 - 도3



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711192518
과제번호	2019M3E5D3073367
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	오믹스기반정밀의료기술개발사업
연구과제명	COREA 천식 코호트기반 정밀의료 실현
기 여 율	1/1
과제수행기관명	서울아산병원
연구기간	2019.09.01 ~ 2024.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 천식 환자로부터 수득한 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 단계;
- b) 상기 전사량에 어텐션 가중치(attention weight)를 곱하여 가중치 전사량을 계산하는 단계; 및
- c) 상기 계산된 가중치 전사량을 비호산구성 천식의 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 가중치 전사량과 비교하여 감소되었을 때, 호산구성 천식 환자인 것으로 분류하는 단계를 포함하는, 천식의 분류에 관한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 소변, 대변, 타액, 객담, 혈액, 혈장 또는 혈청인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 전사량을 측정하는 방법은 전사체(transcriptome) 정량, 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소연쇄반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블롯팅(Northern blotting), 및 DNA 마이크로어레이 칩으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 4

CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는, 천식 분류용 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 조성물은 CTNNB1 또는 JUN의 mRNA에 결합하는 프라이머 세트 또는 프로브 세트를 유효성분으로 포함하는, 천식 분류용 조성물.

청구항 6

제 4 항의 천식 분류용 조성물을 포함하는, 천식 분류용 진단기기.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 천식 분류용 진단기기는 a) 천식 환자로부터 수득한 생물학적 시료를 첨가하는 입구, b) CTNNB1 및/또는 JUN의 전사량을 측정할 수 있는 본체, 및 c) 상기 측정된 전사량에 어텐션 가중치를 곱하여 가중치 전사량을 계산하고 측정된 결과를 보여주는 출력부를 포함하는 것을 특징으로 하는, 천식 분류용 진단기기.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 천식의 분류를 위한 바이오마커 및 이의 용도에 관한 것으로서, 구체적으로 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)을 이용하여 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 분류하는 방법 등에 관한

[0001]

것이다.

배경 기술

[0002] 천식(asthma)은 여러 가지 자극에 대한 기도의 과민반응성(bronchial hyperresponsiveness)을 그 특징으로 하는 질환으로 만성 기도 염증(chronic airway inflammation)을 일으키며 기도의 광범위한 협착에 의해 발생하는 천명, 호흡곤란, 기침 등의 임상 증세들이 나타나는데 이는 자연적으로 또는 치료에 의해 가역적으로 호전될 수 있다. 그리고 이러한 천식에는 호산구성 천식(eosinophilic asthma; EA)과 비호산구성 천식(non-eosinophilic asthma; NEA)이 포함되는데, 이중 호산구성 천식은 일반적으로 지속적으로 발병하고, 중증 천식으로 갈 확률이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 호산구성 천식에는 일반적으로 흡입용 코르티코스테로이드를 이용하여 일차적으로 치료를 진행하고, 이에 대한 효과가 미비한 경우, 오말리주맵(Omalizumab), 메폴리주맵(mepolizumab), 레슬리주맵(reslizumab), 벤라리주맵(benralizumab), 듀필루맵(dupilumab) 등의 생물학적 제제를 사용한다. 반면, 비호산구성 천식에는 흡입 코르티코스테로이드가 치료 효과를 나타내지 않는 경우가 대부분이기 때문에, 다른 치료 방법을 필요로 한다.

[0003] 따라서, 천식이 발병되었을 때, 천식의 종류를 정확하게 분류할 수 있다면, 신속하게 적절한 치료 진행 방법을 선택하고, 치료를 진행함으로써 환자의 비용 부담 및 고통을 감소시키는데 매우 중요하다. 또한, 본인에게 맞는 치료 방법을 선택함으로써 치료 효과를 현저히 높일 수 있을 것으로 기대된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 국내공개특허 10-2023-0067604

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Sutskever, Ilya, Oriol Vinyals, and Quoc V. Le. "Sequence to sequence learning with neural networks." Advances in neural information processing systems 27 (2014).

(비특허문헌 0002) Yunsheng Shi, Zhengjie Huang, Shikun Feng, Hui Zhong, Wenjing Wang, and Yu Sun "Masked Label Prediction: Unified Message Passing Model for Semi-Supervised Classification." Proceedings of the Thirtieth International Joint Conference on Artificial Intelligence Main Track. p. 1548-1554 (2021)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, a) 천식 환자로부터 수득한 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 단계; b) 상기 전사량에 어텐션 가중치(attention weight)를 곱하여 가중치 전사량을 계산하는 단계; 및 c) 상기 계산된 가중치 전사량을 비호산구성 천식의 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 가중치 전사량과 비교하여 감소되었을 때, 호산구성 천식 환자인 것으로 분류하는 단계를 포함하는, 천식의 분류에 관한 정보를 제공하는 방법 등을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0007] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 a) 천식 환자로부터 수득한 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun

Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 단계; b) 상기 전사량에 어텐션 가중치(attention weight)를 곱하여 가중치 전사량을 계산하는 단계; 및 c) 상기 계산된 가중치 전사량을 비호산구성 천식의 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 가중치 전사량과 비교하여 감소되었을 때, 호산구성 천식 환자인 것으로 분류하는 단계를 포함하는, 천식의 분류에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 생물학적 시료는 소변, 대변, 타액, 객담, 혈액, 혈장, 혈청 등이나, 전사체를 포함하고 있는 비침습적으로 획득될 수 있는 시료라면 이에 제한되지 않는다.

[0010] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 전사량을 측정하는 방법은 바람직하게는 전사체(transcriptome) 정량, 역전사 증합효소연쇄반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 증합효소연쇄반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 증합효소연쇄반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블롯팅(Northern blotting), DNA 마이크로어레이 칩 등이나, 전사체, 즉, mRNA의 양을 측정할 수 있는 방법이라면 이에 제한되지 않는다.

[0011] 본 발명의 또 다른 구체예에 있어서, 상기 천식 환자는 바람직하게는 한국인이나, 이에 제한되지 않는다.

[0012] 또한, 본 발명은 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 천식 분류용 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 조성물은 CTNNB1 또는 JUN의 mRNA에 결합하는 프라이머 세트 또는 프로브 세트를 유효성분으로 포함할 수 있다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 천식 분류용 조성물을 유효성분으로 포함하는 천식 분류용 진단기기를 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 천식 분류용 진단기기는 a) 천식 환자로부터 수득한 생물학적 시료를 첨가하는 입구, b) CTNNB1 및/또는 JUN의 전사량을 측정할 수 있는 본체, 및 c) 상기 측정된 전사량에 어텐션 가중치를 곱하여 가중치 전사량을 계산하고 측정된 결과를 보여주는 출력부 등을 더 포함할 수 있다.

[0016] 또한, 본 발명은 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 제제의 천식 분류용 용도를 제공한다.

[0017] 또한 본 발명은 a) 천식 환자로부터 수득한 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량(transcription level)을 측정하는 단계; b) 상기 전사량에 어텐션 가중치(attention weight)를 곱하여 가중치 전사량을 계산하는 단계; c) 상기 계산된 가중치 전사량을 비호산구성 천식의 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 가중치 전사량과 비교하여 감소되었을 때, 호산구성 천식 환자인 것으로 분류하는 단계; 및 d) 상기 호산구성 천식 환자로 분류된 환자에게 흡입용 코르티코스테로이드 또는 지속성 베타-2 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 천식의 예방, 개선 또는 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 따른 천식의 분류에 관한 정보를 제공하는 방법은 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 정확하게 분류함으로써, 신속하게 적절한 치료 진행 방법을 선택하고, 치료를 진행함으로써 환자의 비용 부담 및 고통을 감소시킬 수 있다. 또한, 환자에게 맞는 생물학적 제제를 선택함으로써 치료 효과를 현저히 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 천식의 임상형 진단을 위한 바이오마커 확인을 위한, 통합 오믹스 분석 방법을 간략하게 나타낸 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 통합 오믹스 분석 결과와 단일 오믹스 분석 결과(전사체 또는 단백질체)의 천식의 임상형 분석 정확성 정도를 확인한 비교 결과를 나타낸 도면이다. ** 는 p value가 0.01 이하인 것을 나타내며, ****는 p value가 0.00005 이하인 것을 나타낸다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 CTNNB1과 JUN의 다중 바이오마커를 이용하여 비호산구성 천식과 호산구성 천식을 비교한 결과를 나타낸 도면이다. *는 p value가 0.05 이하인 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 발명의 천식의 분류에 관한 정보를 제공하는 방법은 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)을 바이오마커로 이용하여 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 분류함으로써, 환자에 맞춰 적절한 치료 방법을 선택하여 치료 효과를 향상시킬 수 있는 방법이다.
- [0022] 본 명세서에 있어서, “천식(asthma)”이란 폐로 연결되는 통로인 “기관지”의 질환으로서, 기관지의 염증에 의하여 기관지가 심하게 좁아져, 기침, 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함 등이 반복적으로 발생하는 질환이다. 천식에는 호산구성 천식과 비호산구성 천식 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 호산구성 천식은 일반적으로 혈중 호산구의 수가 300/ μ L 이상일 때를 의미하며, 비호산구성 천식은 일반적으로 혈중 호산구의 수가 300/ μ L 미만일 때를 의미하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 “호산구(eosinophil)”는 호산구 파립구를 총칭하며, 이에 인간 호산구 전구체(human eosinophil progenitor, hEoP), 호산구 계통 결정된 전구체(eosinophil lineage-committed progenitor, EoP), 인간 공통 골수 전구체(human common myeloid progenitor, hCMP), CD34+ CD125+ 전구세포 등이 포함될 수 있다.
- [0023] 상기 호산구성 천식에는 표준 치료 방식으로 흡입용 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids; ICS), 지속성 베타-2 작용제(long-acting beta2-agonist; LABA), 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다. 상기 흡입용 코르티코스테로이드의 예로는 베클로메타손, 플루티카손, 시클레소니드, 모메타손, 부데소니드, 플루니솔리드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 이는 저용량, 중용량, 또는 고용량으로 사용될 수 있다. 상기 지속성 베타-2 작용제(LABA)의 예로는 알부테롤 설페이트, 포르모테롤 푸마레이트, 살메테롤, 살메테롤 시나포에이트, 아르포르모테롤 타르트레이트, 올로다테롤, 빌란테롤, 인다카테롤 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0024] 또한, 상기 호산구성 천식에는 천식의 증상을 조절하는 약물들을 추가로 사용할 수 있으며, 일례로 텍스프라미펙솔 등이 있으며, 경구용 코르티코스테로이드인 코르티손 아세테이트, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 또는 이들의 조합을 추가로 사용할 수도 있다. 이외에도 천식의 치료제로 사용되는 “생물학적 제제(biological agent)”를 사용할 수도 있다. 상기 생물학적 제제란 생물을 재료로 해서 만든 의학용 제제를 통칭하며, 그 예로는 혈청, 항원, 항체, 비타민, 호르몬, 사이토카인, 세포, 혈장 등이 있으며, 바람직하게는 오말리주맵(Omalizumab), 메폴리주맵(mepolizumab), 레슬리주맵(reslizumab), 벤라리주맵(benralizumab), 듀필루맵(dupilumab)이나, 천식의 치료제로 사용될 수 있는 생물학적 제제라면 이에 제한되지 않는다.
- [0025] 상기 천식 치료제들의 투여량은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 500 mg/kg 또는 0.001 내지 500 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0026] 본 명세서에 있어서, “생물학적 시료(biological sample)”란, 체내의 CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량을 확인할 수 있는 모든 시료를 의미하며, 바람직하게는 혈액, 혈장, 혈청, 골수, 조직, 세포, 타액, 객담, 복막액, 머리카락, 소변, 대변, 뇌척수액, 각종 분비물 등일 수 있으나, 전사체를 포함하고 있는 비침습적인 방법으로 획득될 수 있는 시료라면 이에 제한되지 않는다. 상기 시료는 검출 또는 진단에 사용하기 전에 균질화(homogenization), 여과, 증류, 추출, 농축, 방해 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등의 방법을 통하여 전처리할 수 있다.
- [0027] 본 명세서에 있어서, CTNNB1(Catenin Beta 1) 또는 JUN(Jun Proto-Oncogene)의 전사량은 전사체, 즉, mRNA의 농도를 측정하여 확인할 수 있으며, 그 방법으로는 전사체 정량, 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소연쇄반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블롯팅(Northern blotting), DNA 마이크로어레이 칩 등이 있으나, mRNA의 발현량을 측정할 수 있는 방법이라면 이에 제한되지 않는다.
- [0028] 본 명세서에 있어서, “CTNNB1”은 Catenin beta-1 단백질을 코딩하는 유전자로서, cell-cell adhesion과 gene transcription을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. NCBI에 공개된 유전자 서열로는 Gene ID: 1499(NC_000003.12)이 있다. CTNNB1의 전사량을 측정할 수 있는 프라이머 또는 프로브로는 상기 공개된 유전자

서열에 대한 상보적인 서열, 또는 상기 서열에 결합하는 서열이라면 제한이 없다. 본 명세서에 있어서, “JUN”은 transcription factor Jun 단백질을 코딩하는 유전자로서, gene transcription을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. NCBI에 공개된 유전자 서열로는 Gene ID: 3725(NC_000001.11)이 있다. JUN의 전사량을 측정할 수 있는 프라이머 또는 프로브로는 상기 공개된 유전자 서열에 대한 상보적인 서열, 또는 상기 서열에 결합하는 서열이라면 제한이 없다.

[0029] 본 명세서에 있어서, “어텐션 가중치(attention weight)”란 어텐션 메커니즘에 의해 주어지는 값으로서, 딥러닝에서 출력 결과의 정확도가 감소되는, 즉, long-term problem을 방지하기 위해 개발된 방법인 어텐션 메커니즘은 인코더에 입력된 전체 문장(구성) 중에서 예측해야 할 단어(구성성분)와 연관이 있는 입력 단어 부분(입력 구성 부분)에 중요도를 주어, 그 부분을 집중(attention)해서 분석하게 되며, 그 집중된 부분에 대해 중요도에 따라 주어진 값을 어텐션 가중치, 또는 α 라고 한다. 어텐션 가중치는 소프트 맥스(soft max) 등 기존에 알려져있는 소프트웨어들을 통해 계산될 수 있으며, 계산 방법에는 제한이 없다. 본 발명에서는 상기 어텐션 가중치를 이용하여 CTNNB1 및/또는 JUN의 전사량에 CTNNB1 및/또는 JUN에 의하여 발현이 조절되는 유전자들(mediator gene)의 발현 변화량을 고려한 어텐션 가중치를 곱하여 계산된 가중치 전사량을 이용하여 천식을 분류할 수 있다.

[0030] 본 명세서에 있어서, “예방(prevention)”이란 천식의 발생을 차단하는 광의의 개념을 말하며, 바람직하게는 발생 이전에 미리 방지하는 1차 예방과, 발생을 조기에 발견하고 적시에 치료하는 2차 예방을 모두 포함하나, 천식 발생 이전에 대처하는 과정 및/또는 활동이라면 이에 제한되지 않는다. “치료(treatment)”란 천식의 발생에 대처하는 광의의 개념을 말하며, 천식의 치료, 치유, 완화, 감소 등을 시키기 위한 과정 및/또는 활동이라면 제한이 없다. 상기 “개선(improvement)”이란, 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면, 증상의 정도를 적어도 감소시키는 행위를 의미한다.

[0031] 본 명세서에 있어서, “정보를 제공하는 방법”, 즉, “정보제공방법(정보제공방법(method for providing information))”이란, 천식 중에서 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 분류할 수 있는 방법을 의미한다. 더 넓게는 이를 통하여, 환자 맞춤 치료 방법을 선택할 수 있는 정보 제공을 의미하기도 한다.

[0032] 본 명세서에 있어서, “진단기기(diagnosis instrument)”란 혈액, 침, 소변 등 인체에서 생성된 생물학적 시료를 기반으로 체외에서 생물학적 체제에 대한 치료 반응성 측정이 가능한 장비를 의미하며, 바람직하게는 생물학적 시료를 첨가하는 입구, CTNNB1 및/또는 JUN의 전사체 양을 측정할 수 있는 본체, 측정된 결과를 보여주는 출력부 등을 포함할 수 있으나, 생물학적 시료 내에 포함되어 있는 CTNNB1 및/또는 JUN의 전사체 양을 측정할 수 있는 형태의 장비라면 제한이 없다.

[0034] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0036] [실시예]

[0037] 실시예 1: 천식 환자의 통합 오믹스 분석

[0038] 진단 정확성을 현저히 증가시킬 수 있는 천식의 임상형 진단을 위한 바이오마커를 확인하기 위하여, 천식 환자 코호트인 COREA(cohort for reality and evolution of adult asthma in korea)를 이용하여 통합 오믹스 분석을 진행하였다. 보다 자세하게는, 300명의 통합 오믹스, 즉, 메틸롬(methylome), 전사체(transcriptome), 단백질체(proteome), 그리고 대사체(metabolome)를 함께 gene-gene interaction network를 기반으로 하는 그래프 딥러닝 모델을 이용하여 분석하였다. 그리고 분석대상자인 300명을 혈중 호산구의 수가 $300/\mu\text{L}$ 이상인 호산구성 천식(eosinophilic asthma; EA)와 혈중 호산구의 수가 $300/\mu\text{L}$ 미만인 비호산구성 천식(non-eosinophilic asthma; NEA) 환자를 분류하였다. 통합 오믹스 분석 방법에 대해서는 도 1에 간략하게 나타내었다. 본 모델은 천식의 임상형 구분에서 각 유전자 중요도를 유전자의 발현량에 어텐션 가중치(attention weight)의 곱, 즉, 가중치 전사량으로서 계산한다. 상기 어텐션 가중치는 어텐션 메커니즘(Advances in neural information processing systems, 2014)에 의하여 계산되는 값으로서, 본 바이오마커 발굴에서 사용한 어텐션 가중치는 그래프에 어텐션을 적용한 결과로서, 천식의 임상형(subtype)에 따라 바이오마커에 의해 발현이 조절되는 유전자들(mediator gene)의 변화를 함께 고려하여 계산되는 값이다. 본 발명에서는 대표적으로 사용되고 있는 Proceedings of the Thirtieth International Joint Conference on Artificial Intelligence(2021)에 개시되

어 있는 방법에 따라 어텐션 가중치를 계산하였다. 그래프 어텐션 뉴럴 네트워크에서는 layer I와 head c (c)가 여러 층으로 쌓여 구성되며, 각 layer와 head에서 attention weight (α)가 계산된다. 본 발명에서는 유전자들을 각각의 node로, 그리고 유전자들의 관계를 edge로 구성한 그래프로부터 유전자 i와 유전자 j의 관계성을 의미하는 attention weight α 를 계산하게 된다. α 는 query embedding인 “q”와 key embedding인 “k”의 곱으로 계산되는데, q와 k는 관계성 추출을 위한 벡터이고 v는 유전자 노드 자체의 정보를 추출하기 위한 벡터이다. 그리고 대조군으로는 단일 오믹스, 즉, 전사체를 이용한 분석 또는 단백질 분석을 이용한 방법을 이용하여, 본 발명의 통합 오믹스 분석 방법에 대한 정확성 정도를 확인하였다. 보다 자세하게는, 무작위 유전자 선별을 1,000회 실시한 후, 선별된 유전자의 가중치 발현이 호산구성 천식과 비호산구성 천식 사이에 차이를 나타내는 지, Student's t-test를 이용하여 확인하였다. 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[0039] 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 통합 오믹스 분석을 이용할 경우, 단일 오믹스를 이용한 경우와 비교하여 천식의 임상형 분류 정확성이 현저히 증가되는 것을 확인하였다. 또한, 통합 오믹스 분석을 통하여 확인한 다양한 유전자 중에서 전사 인자인 CTNNB1(Catenin Beta 1)과 JUN(Jun Proto-Oncogene), 두 개의 유전자에 의하여 조절되는 유전자들의 발현량이 현저히 변화되는 것을 확인되었고, 이를 통하여, 통합 오믹스 분석 결과, CTNNB1과 JUN이 높은 바이오마커 스코어(어텐션 가중치)를 나타내는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, CTNNB1 또는 JUN을 이용하여 비호산구성 천식과 호산구성 천식을 비교할 수 있다는 것을 확인하였다.

[0041] 실시예 2: 천식의 임상형 진단 정확성 확인

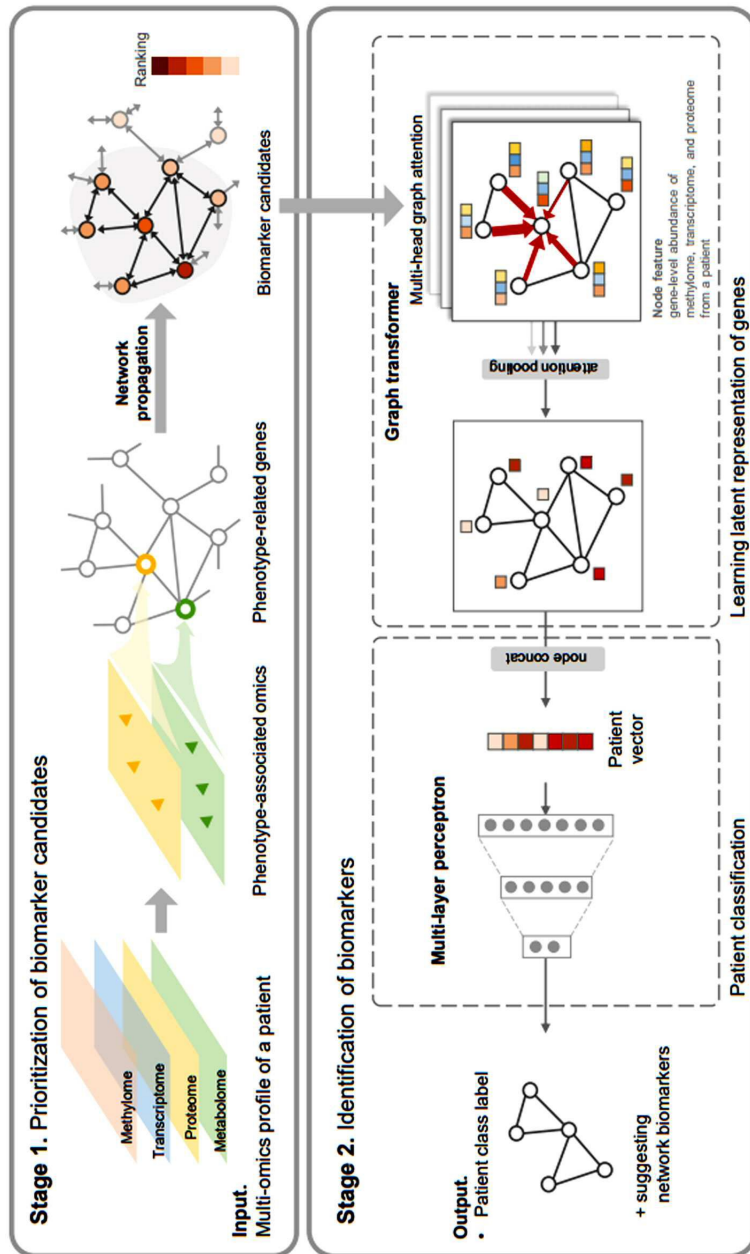
[0042] 상기 실시예 1에서 확인된 CTNNB1과 JUN을 이용하여 천식 임상형을 정확히 진단할 수 있는지 확인하기 위하여, 비호산구성 천식 환자와 호산구성 천식 환자에서 CTNNB1 및 JUN의 전사체의 양(transcript level)을 확인하였다. 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[0043] 도 3에 나타난 바와 같이, CTNNB1 및 JUN의 전사량을 비교하여 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 분류할 수 있다는 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 통합 오믹스 분석 방법을 이용하여 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 정확하게 분석할 수 있는 바이오마커인 CTNNB1과 JUN을 확인하였으며, 이를 이용하여 천식의 임상형을 정확하게 진단할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

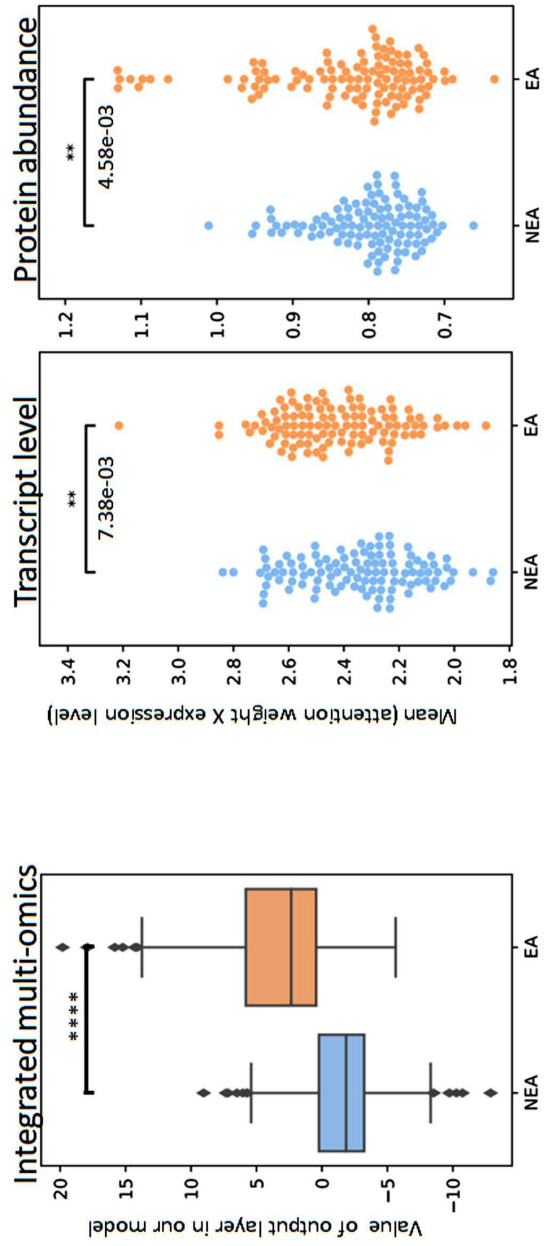
[0045] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

