



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0095051
(43) 공개일자 2024년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) C12Q 1/689 (2018.01)
G01N 33/569 (2017.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
C12Q 1/689 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2023-0182206
(22) 출원일자 2023년12월14일
심사청구일자 2023년12월14일
(30) 우선권주장
1020220174492 2022년12월14일 대한민국(KR)

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
김윤지
경기도 하남시 위례대로6길 20, 7107동 2302호
정진용
경기도 성남시 분당구 돌마로486번길 7, 202동 1802호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이명진

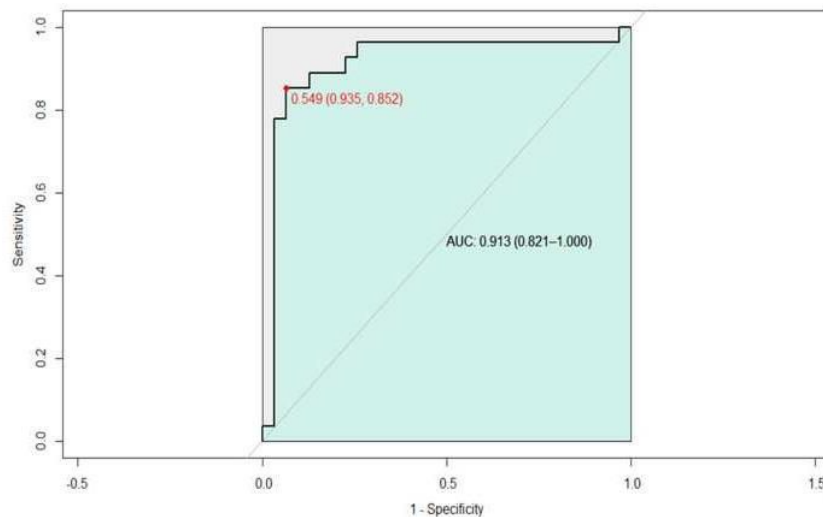
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 구강 마이크로바이옴을 이용한 턱관절 질환의 진단용 바이오 마커 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 구강 마이크로바이옴을 이용한 턱관절 질환의 진단용 바이오 마커 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 본 발명에서 턱관절 질환에 대한 특이적인 상관성(관련성)을 신규하게 규명한 특정 구강 미생물(oral microbiome)들을 검출하는 제제를 포함하는 턱관절 질환 진단용 조성물, 이를 포함하는 키트, 및 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 본 발명 특유의 미생물 바이오마커를 이용하면, 환자가 불편감을 느끼지 못하는 질환 초기에도 신속하고 간편하게 턱관절 질환의 발병을 진단할 수 있을 뿐만 아니라, 매우 높은 민감도 및 특이도로 우수한 진단 능력(턱관절 질환 진단 정보 제공 능력)을 가진다. 또한, 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier), 앙상블(Ensemble), 또는 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble)과 같은 머신 러닝 모델을 이용하여 높은 정확도로 턱관절 질환의 발병 여부를 진단할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도



(52) CPC특허분류

G01N 33/56911 (2013.01)

C12Q 2531/113 (2013.01)

C12Q 2535/122 (2019.08)

C12Q 2561/113 (2019.08)

G01N 2800/18 (2013.01)

(72) 발명자

김은실

서울특별시 서초구 청계산로7길 43, 501동 706호

백운봉

서울특별시 강남구 삼성로 150, 203동 1404호

김욱

서울특별시 노원구 섬밭로 232, 108동 1105호

장정권

서울특별시 은평구 통일로 660, 307동 302호

명세서

청구범위

청구항 1

피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준을 측정하고 정상 대조군과 비교하는 단계

를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 생물학적 구강 시료는, 타액(saliva), 구강 내 치태 및 구강 내 상피세포로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 턱관절 질환은 턱관절내장증, 턱관절잡음, 턱관절의 재발성 탈구 및 아탈구, 턱관절의 통증, 턱관절의 경직, 턱관절의 퇴행성 관절병, 저작근 장애, 및 특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption, ICR)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 것인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 미생물의 존재 수준의 측정은,

각 미생물 특이적인 유전체 또는 유전자 양을 측정하는 것인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 유전체 또는 유전자 양의 측정은,

차세대 염기서열 분석법(Next Generation sequencing, NGS)으로 측정되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 차세대 염기서열 분석법은, 미생물 유전체의 16S rRNA를 대상으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 차세대 염기서열 분석법은,

하기의 프라이머를 포함하는 유니버설 프라이머 세트(Universal primer set)를 이용하는 것을 특징으로 하는, 방법:

서열번호 1의 서열을 포함하는 프라이머, 및

서열번호 2의 서열을 포함하는 프라이머.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 유전체 양의 측정은,

역전사중합효소 연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(real-time RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 RT-PCR(Quantitative or semiQuantitative RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 실시간 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative real-time RT-PCR), 디지털 PCR(Digital PCR), 액적 디지털 PCR(Droplet Digital PCR), 인 시투 하이브리드화(in situ hybridization), 형광 인 시투 하이브리드화(FISH), RNase 보호 분석법(RNase protection assay, RPA), 노던 블랏팅(northern blotting), 서던 블랏팅(Southern blotting), RNA 염기서열분석(RNA sequencing) DNA 칩(chip) 및 RNA 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법을 이용하여 측정되는 것인, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 방법은

- (a) 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 게놈 DNA를 추출하는 단계;
- (b) 상기 추출된 게놈 DNA에 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물에 특이적인 프라이머를 반응시키는 단계; 및
- (c) 상기 반응물을 증폭시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 (c) 단계는 중합효소연쇄반응(PCR)을 통해 수행되는 것인, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 (c) 단계의 증폭산물의 양을 정상 대조군에서의 증폭산물과 비교하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물은

액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(*SR1* Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹([*Eubacterium*] *nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 페밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시예 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus*

aureus species), 스트렙토코쿠스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 턱관절 질환이 턱관절의 퇴행성 관절병인 경우, 상기 마이크로바이옴 미생물은

액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스탕필로코쿠스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코쿠스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 턱관절 질환이 특발성 과두 흡수증인 경우, 상기 마이크로바이옴 미생물은

헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 락노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코쿠스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 락크로스피라시예 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 및 바실러스 속(*Bacillus* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중

액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class)은,

턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 감소된 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중

SR1 문(SR1 Phylum)은 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중
 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species),
 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species),
 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species),
 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는
 스트렙토코커스 살리바리우스 종 (*Streptococcus salivarius* species)은
 턱관절 질환 환자에서만 검출되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중
 JX294356_s 종(JX294356_s species),
 PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 또는
 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)은
 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 마이크로바이옴은 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum)인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중
 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 및 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 증가된 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 21

제14항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중
 로치아 속(*Rothia* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 및 라크로스피라시예 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택

된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 감소된 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 22

제14항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중

바실러스 속(*Bacillus* genus)은 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중

스카르도비아 속(*Scardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), 및 *크립토파테리움* 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서만 검출되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 방법은,

- (i) 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 게놈 DNA를 추출하는 단계;
- (ii) 상기 추출된 게놈 DNA에 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물에 특이적인 프라이머를 반응시키는 단계;
- (iii) 상기 반응물을 증폭시키는 단계; 및
- (iv) 상기 DNA 증폭산물의 서열분석을 통하여, 정상 대조군과 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물의 함량을 비교하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 방법은,

- (v) 턱관절 질환 환자와 정상 대조군으로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서 통계적으로 유의한 함량 차이를 보이는 미생물군을 선별하고, 상기 선별된 미생물군 중 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물 함량의 컷오프(cut-off) 값을 도출하는 단계; 및

상기 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물 함량을 상기 도출된 컷오프 값과 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 컷오프(cut-off)는,

ROC 곡선 분석(receiver operating characteristic curve analysis), 선형 또는 비선형 회귀분석방법; 선형 또는 비선형 분류(classification) 분석방법; 분산분석(ANOVA) 방법; 계층 분석 또는 클러스터링 분석방법; 결정 트리를 이용한 계층 알고리즘, 커널 원리요소(Kernel principal components) 분석방법; 마코브 블랭킷(Markov Blanket) 분석방법; RFE(recursive feature elimination) 분석방법; 전방 또는 후방 FS(floating search) 분석 방법; t검정(t-test) 분석방법; 카이제곱검정(chi-square) 분석방법; 랜덤 포레스트(Random forest); 그래디언트 부스팅 머신(Gradient Boosting Machine) 계열 알고리즘; 및 이들의 2 이상의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된 어느 하나의 방법으로 결정되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 컷오프(cut-off)는

액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum)의 경우 7188이고,

박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum)의 경우 6061인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 미생물의 존재 수준의 측정은,

각 미생물 특이적인 단백질 양을 측정하는 것인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 미생물의 존재 수준의 측정은,

각 미생물 특이적인 바이오마커 단백질에 특이적으로 결합하는 물질을 사용하여 검출하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 미생물 단백질 양의 측정은,

웨스턴 블롯, ELISA(enzyme linked immunoassay), 캡처-ELISA, 억제 또는 경쟁 분석, 샌드위치 분석, 방사선면역분석법, 방사능면역분석, 방사면역확산법, 오우크테로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역형광염색, 면역침화성정제, 방사능면역침전, 면역침전분석, 보체고정분석, 유세포 분석법(FACS) 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법을 이용하여 측정되는 것인, 방법.

청구항 31

액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(*SR1* Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 페밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물을 포함하는 턱관절 질환 진단용 마커 조성

물.

청구항 32

액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(*SR1* Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 제제를 포함하는, 턱관절 질환 진단용 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 미생물의 검출 제제는,

상기 미생물에 특이적인 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 압타머 및 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환 진단용 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 프라이머는 미생물의 16S rRNA를 증폭할 수 있는 프라이머인 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환 진단용 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 항체는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체 또는 키메라(chimeric) 항체인, 턱관절 질환 진단용 조성물.

청구항 36

제32항에 있어서, 상기 조성물은 면역분석용 키트(kit) 또는 칩(chip) 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환 진단용 조성물.

청구항 37

제32항의 조성물을 포함하는, 구강 미생물을 이용하는 턱관절 질환 진단용 키트.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 키트는

RT-PCR(Reverse transcription polymerase chain reaction) 키트, DNA 칩 키트, ELISA(Enzymelinked immunosorbent assay) 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트, MRM(Multiple reaction monitoring) 키트, 디지털 PCR(digital polymerase chain reaction) 키트 또는 액적 디지털 PCR(droplet digital polymerase chain reaction) 키트인 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환 진단용 키트.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 키트는,

제1항의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 교시하는 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 40

피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준 정보를 입력으로 하는 머신러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델을 이용하여 턱관절 질환의 발생 여부에 대한 정보를 획득하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 마이크로바이옴 미생물은 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포르박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 및 바실러스 속(*Bacillus* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 42

제40항에 있어서,

상기 머신러닝은 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier), 앙상블(Ensemble), 및 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를

제공하는 방법.

청구항 43

제40항에 있어서,

상기 턱관절 질환은 턱관절내장증, 턱관절잡음, 턱관절의 재발성 탈구 및 아탈구, 턱관절의 통증, 턱관절의 경직, 턱관절의 퇴행성 관절병, 저작근 장애, 및 특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption, ICR)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 구강 마이크로바이옴을 이용한 턱관절 질환의 진단용 바이오 마커 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 본 발명에서 턱관절 질환에 대한 특이적인 상관성(관련성)을 신규하게 규명한 특정 구강 미생물(oral microbiome)들을 검출하는 제제를 포함하는 턱관절 질환 진단용 조성물, 이를 포함하는 키트, 및 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 턱관절은 우리 몸에서 유일하게 좌우 양쪽의 관절이 동시에 운동하는 관절이며, 가동성이 큰 복잡한 관절이다. 음식을 씹거나 말을 하고 하품을 하는 등 여러 가지 동작뿐만 아니라 삶의 질과 연관된 중요한 역할을 하며, 안면비대칭과도 밀접한 관련이 있다. 턱관절 질환은 타 관절 질환과는 다른 특성을 갖는다. 일례로 대표적 턱관절 질환인 턱관절염에 있어서, 신체 다른 부위의 관절염은 주로 노년층에 호발하지만, 턱관절염은 구조적 및 기능적 차이로 인해 특정 연령에 집중되지 않는다. 여러 연구에서 밝혀진 바에 따르면 턱관절염(턱관절 퇴행성관절염)은 20대 젊은 연령에서도 흔히 나타날 수 있다. 또한 턱관절염은, 일례로 류마티스 관절염과 같은 다른 관절염과도 다르며, 상기 류마티스 관절염은 자가면역이상이 주요 원인인 것으로 알려져 있다.

[0004] 턱관절 질환은, 이것이 발생되어도 초기에 환자가 병을 알아차리기 어려워 소홀히 넘기고, 병증이 상당히 진행되어 환자가 직접적인 통증이나 상당한 불편을 느끼면 비로소 병원에 방문하는 경우가 많다. 병증이 상당히 진행되면, 입이 벌어지지 않고, 씹는 것이 불편해 음식물 섭취가 어려워진다. 뿐만 아니라 턱관절의 통증은 머리, 목 및 어깨 통증과도 연관된다. 심지어 턱관절 질환은 종종 엉뚱한 곳에서 증상이 나타난다. 즉, 턱관절 질환이 발병했음에도 턱관절의 불편감 및 통증으로 증상이 나타나지 않고, 두통, 이명, 목 및 어깨 통증 등으로 증상이 나타나는 것이다. 이러한 경우 환자가 원인 모를 두통, 이명, 목 및 어깨의 통증 등에 이비인후과, 신경과, 내과 등을 방문해도 검사 결과에는 이상이 없어 원인 질환을 찾지 못하게 된다.

[0006] 턱관절 질환을 진단하기 위해 기존에 사용되어오고 있는 방법들이 몇가지 있는데, 먼저 1차적으로 턱관절 질환은 주로 청진기를 이용해 사람이 직접 듣고 이것을 주관적으로 분석함으로써 진단된다(한국등록특허 10-1503153). 그러나, 상기한 진단 방법은 질환에 대한 분석을 전적으로 의사의 경험에 의존해야 하므로 객관성이 떨어지고, 진료시 발생된 기록을 시각적으로 관찰하거나 저장 및 관리가 용이하지 않아 진료기간 동안 이를 분석하는데 어려움이 있을 뿐만 아니라 객관적인 신뢰도 역시 떨어지는 문제점이 있다. 일반 방사선 사진으로도 대략 진단할 수 있지만, 관절 상태를 더 정확히 관찰하기 위해선 전산화 단층촬영(CT촬영)을 해야 한다. 이러한 검사 결과를 통해서도, 상당히 진행된 병증과는 달리, 초기에 턱관절 질환 발병여부를 판단하기에는 어려움이 있는 실정이다.

[0007] 따라서, 턱관절 질환의 발병 초기에도 간편하고 신속하게 진단이 가능한 새로운 방법이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 한국등록특허 10-1503153

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이에 본 발명자들은, 환자가 불편감을 느끼지 못하는 질환 초기에도 신속하고 간편하게 턱관절 질환의 발병을 진단할 수 있는 새로운 방법을 연구하던 중, 구강 마이크로바이옴을 이용해 턱관절 질환 진단이 가능함을 최초로 규명하였을 뿐만 아니라, 턱관절 질환 진단에 특이적인 46개 종류의 바이오마커 미생물을 규명하고 이들을 이용하면 매우 높은 민감도 및 특이도로 진단 효과가 현저함을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0012] 이에, 본 발명의 목적은, 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준을 측정하고 정상 대조군과 비교하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은, 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(*SR1* Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 락노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 락크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 푸조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물을 포함하는 턱관절 질환 진단용 마커(바이오마커) 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은, 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(*SR1* Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 락노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속

(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토타테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시예 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 체계를 포함하는, 턱관절 질환 진단용 조성물 및, 상기 조성물을 포함하는 턱관절 질환 진단용 키트를 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 목적은, 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준 정보를 입력으로 하는 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델을 이용하여 턱관절 질환의 발생 여부에 대한 정보를 획득하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[0020] 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

[0022] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준을 측정하고 정상 대조군과 비교하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0023] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 생물학적 구강 시료는 타액(saliva), 구강 내 치태 및 구강 내 상피세포로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 턱관절 질환은, 턱관절내장증, 턱관절잡음, 턱관절의 재발성 탈구 및 아탈구, 턱관절의 통증, 턱관절의 경직, 턱관절의 퇴행성 관절병, 저작근 장애, 및 특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption, ICR)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0025] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 미생물의 존재 수준의 측정은, 각 미생물 특이적인 유전체 양을 측정하는 것일 수 있다.

[0026] 이러한 본 발명의 구체적 일 구현예에서, 상기 유전체(유전자) 양의 측정은, 차세대 염기서열 분석법(Next Generation sequencing, NGS)으로 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 차세대 염기서열 분석법은, 이에 제한되지 않으나 본 발명에서 미생물 유전체의 16S rRNA를 대상으로 수행되는 것을 특징으로 할 수 있고, 하기의 프라이머를 포함하는 유니버설 프라이머 세트(Universal primer set)를 이용하는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다: 서열번호 1의 서열을 포함하는 프라이머, 및 서열번호 2의 서열을 포함하는 프라이머.

[0027] 또한 본 발명의 다른 구체적 일 구현예에서, 상기 유전체(유전자) 양의 측정은, 역전사중합효소 연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(real-time RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 RT-PCR(Quantitative or semiQuantitative RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 실시간 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative real-time RT-PCR), 디지털 PCR(Digital PCR), 액적 디지털 PCR(Droplet Digital PCR), 인 situ 하이브리드화(in situ hybridization), 형광 인 situ 하이브리드화(FISH), RNase 보호 분석법(RNase protection assay, RPA), 노던 블랏팅(northern blotting), 서

던 블랏팅(Southern blotting), RNA 염기서열분석(RNA sequencing) DNA 칩(chip) 및 RNA 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법을 이용하여 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 그리고 본 발명의 또 다른 구체적 일 구현예에서, 유전체(유전자) 양을 측정하는 방식으로 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법은, 구체적으로 하기의 단계를 포함하여 수행되는 것일 수 있다:

[0029] (a) 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 게놈 DNA를 추출하는 단계;

[0030] (b) 상기 추출된 게놈 DNA에 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물에 특이적인 프라이머를 반응시키는 단계; 및

[0031] (c) 상기 반응물을 증폭시키는 단계.

[0032] 이에 제한되지 않으나, 상기 (c) 단계는 중합효소연쇄반응(PCR)을 통해 수행되는 것일 수 있다. 또한 상기 (c) 단계의 증폭산물의 양을 정상 대조군에서의 증폭산물과 비교하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명에서, 상기 마이크로바이옴 미생물은, 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹([*Eubacterium*] *nodatum* group), 락노아나 에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리 비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 락크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군(이하에서, '본 발명의 46개 종류 미생물군'으로도 칭함)에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 턱관절 질환이 턱관절의 퇴행성 관절병인 경우, 상기 마이크로바이옴 미생물은

[0036] 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0037] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 턱관절 질환이 특발성 과두 흡수증인 경우, 상기 마이크로바이옴 미생물은

[0038] 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹([*Eubacterium*] *nodatum* group), 락노아나 에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces*

genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 및 바실러스 속(*Bacillus* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 본 발명의 구체적 일 구현예에서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중

[0040] 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class)은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 감소된 것이고,

[0041] SR1 문(*SR1* Phylum)은 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않고,

[0042] 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species)은 턱관절 질환 환자에서만 검출되는 것이고,

[0043] JX294356_s 종(*JX294356_s* species), PAC001345_s 종(*PAC001345_s* species) 또는 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)는 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0044] 본 발명의 일 구현예에서, 전술한 본 발명의 46개 종류 미생물군은 2개 이상의 조합으로 사용될 수 있으며, 이에 제한되지 않으나 일례로 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum) 조합을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0045] 본 발명의 구체적 일 구현예에서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중

[0046] 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 및 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 증가된 것이고,

[0047] 로치아 속(*Rothia* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 및 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 감소된 것이고,

[0048] 바실러스 속(*Bacillus* genus)은 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않고,

[0049] 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 및 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서만 검출되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0050] 이러한 본 발명의 구체적 일 구현예에서, 상기 조합을 이용하는 방식으로 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법은, 구체적으로 하기의 단계를 포함하여 수행되는 것일 수 있다:

- [0051] (i) 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 게놈 DNA를 추출하는 단계;
- [0052] (ii) 상기 추출된 게놈 DNA에 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물에 특이적인 프라이머를 반응시키는 단계;
- [0053] (iii) 상기 반응물을 증폭시키는 단계; 및
- [0054] (iv) 상기 DNA 증폭산물의 서열분석을 통하여, 정상 대조군과 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물의 함량을 비교하는 단계.
- [0056] 상기 구체적 일 구현예에서, 상기 방법은,
- [0057] (v) 턱관절 질환 환자와 정상 대조군으로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서 통계적으로 유의한 함량 차이를 보이는 미생물군을 선별하고, 상기 선별된 미생물군 중 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물 함량의 컷오프(cut-off) 값을 도출하는 단계; 및
- [0058] 상기 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물 함량을 상기 도출된 컷오프 값과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0060] 상기 구체적 일 구현예에서, 상기 컷오프(cut-off)는, ROC 곡선 분석(receiver operating characteristic curve analysis), 선형 또는 비선형 회귀분석방법; 선형 또는 비선형 분류(classification) 분석방법; 분산분석(ANOVA) 방법; 계층 분석 또는 클러스터링 분석방법; 결정 트리를 이용한 계층 알고리즘, 커널 원리요소(Kernel principal components) 분석방법; 마코브 블랭킷(Markov Blanket) 분석방법; RFE(recursive feature elimination) 분석방법; 전방 또는 후방 FS(floating search) 분석방법; t검정(t-test) 분석방법; 카이제곱검정(chi-square) 분석방법; 랜덤 포레스트(Random forest); 그라디언트 부스팅 머신(Gradient Boosting Machine) 계열 알고리즘; 및 이들의 2 이상의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된 어느 하나의 방법으로 결정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0061] 상기 구체적 일 구현예에서, 상기 컷오프(cut-off)는 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum)의 경우 7188 이고, *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum)의 경우 6061인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.
- [0063] 본 발명의 다른 일 구현예에서, 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법 중 상기 미생물의 존재 수준의 측정은, 각 미생물 특이적인 단백질 양을 측정하는 것일 수 있다. 이러한 본 발명의 구체적 일 구현예에서 상기 미생물의 존재 수준의 측정은 각 미생물 특이적인 바이오마커 단백질에 특이적으로 결합하는 물질을 사용하여 검출하는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.
- [0064] 이러한 본 발명의 다른 구체적 일 구현예에서, 상기 단백질 양의 측정은, 일레로 웨스턴 블롯, ELISA(enzyme linked immunoassay), 캡처-ELISA, 억제 또는 경쟁 분석, 샌드위치 분석, 방사선면역분석법, 방사능면역분석, 방사면역확산법, 오우크테로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역형광염색, 면역친화성정제, 방사능면역침전, 면역침전분석, 보체고정분석, 유세포 분석법(FACS) 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법을 이용하여 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0066] 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum), *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum), *피르미쿠테스* 문(*Firmicutes* Phylum), *사카리박테리아* 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), *박테로이디아* 강(*Bacteroidia* Class), *헤모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *로치아* 속(*Rothia* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움]* 노다툼 그룹(*[Eubacterium]* nodatum group), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속

(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스 카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물을 포함하는 턱관절 질환 진단용 마커(바이오 마커) 조성물을 제공한다.

[0068] 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹([*Eubacterium*] *nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스 카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군(이하에서, '본 발명의 46개 종류 미생물군'으로도 칭함)에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 체제를 포함하는, 턱관절 질환 진단용 조성물 및, 상기 조성물을 포함하는 구강 미생물을 이용하는 턱관절 질환 진단용 키트를 제공한다.

[0069] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 미생물의 검출 체제(미생물 측정 체제)는, 상기 미생물에 특이적인 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 압타머 및 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 본 발명의 구체적인 구현예에서, 상기 프라이머는 미생물의 16S rRNA를 증폭할 수 있는 프라이머인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 본 발명의 다른 구체적인 구현예에서, 상기 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체 또는 키메라(chimeric) 항체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본 발명의 다른 일 구현예에서, 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 조성물은 면역분석용 키트(kit) 또는 칩(chip) 형태로 제공되는 것일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0071] 본 발명의 다른 일 구현예에서, 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 키트는, RT-PCR(Reverse transcription polymerase chain reaction) 키트, DNA 칩 키트, ELISA(Enzymelinked immunosorbent assay) 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트, MRM(Multiple reaction monitoring) 키트, 디지털 PCR(digital polymerase chain reaction) 키트 또는 액적 디지털 PCR(droplet digital polymerase chain reaction) 키트일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0072] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 키트는, 전술한 본 발명의 턱관절 질환의 진단을

위한 정보를 제공하는 방법을 교시하는 설명서를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0074] 또한, 본 발명은 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준 정보를 입력으로 하는 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델을 이용하여 턱관절 질환의 발생 여부에 대한 정보를 획득하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0075] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 마이크로바이옴 미생물은 *해모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *로치아* 속(*Rothia* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001*(Family XIII UCG-001), *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *모빌룬쿠스* 속(*Mobiluncus* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), *크립토박테리움* 속(*Cryptobacterium* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus), *라크로스피라시예 UCG-004*(*Lachnospiraceae* UCG-004), 및 *바실러스* 속(*Bacillus* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0076] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 머신 러닝은 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier), 앙상블(Ensemble), 및 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0078] 또한 본 발명은, 상기 본 발명의 46개 종류 미생물군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 턱관절 질환 진단 용도를 제공한다.
- [0079] 또한 본 발명은, 상기 본 발명의 46개 종류 미생물군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 제제의 조성물의 턱관절 질환 진단용 제제를 제조(생산)하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [0081] 본 발명 특유의 미생물 바이오마커를 이용하면, 환자가 불편감을 느끼지 못하는 질환 초기에도 신속하고 간편하게 턱관절 질환의 발병을 진단할 수 있을 뿐만 아니라, 매우 높은 민감도 및 특이도로 우수한 진단 능력(턱관절 질환 진단 정보 제공 능력)을 가진다. 또한, 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier), 앙상블(Ensemble), 또는 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble)과 같은 머신 러닝 모델을 이용하여 높은 정확도로 턱관절 질환의 발병 여부를 진단할 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0083] 도 1a는 턱관절염 환자군(TMJD, Temporomandibular joint disorders)과 정상 대조군(HC, healthy control)에서 '상대적 풍부도> 1%'를 만족하는 미생물 군집 내 문(phylum) 구성을 나타낸다.
- 도 1b는 도 1a의 문(phylum) 구성의 상대적 풍부도(Relative abundance (%))를 구체적 수치로 나타낸 표 자료이다.
- 도 1c는 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 '상대적 풍부도> 1%'를 만족하는 미생물 군집 내 종(species) 구성을 나타낸다.
- 도 1d는 도 1c의 종(species) 구성의 상대적 풍부도(Relative abundance (%))를 구체적 수치로 나타낸 표 자료

이다.

도 2a는 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 알파-다양성(alpha-diversity) 지표인 ACE(Abundance-based coverage estimators) index의 비교 결과를 나타낸다.

도 2b는 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 알파-다양성(alpha-diversity) 지표인 Chao 1 index의 비교 결과를 나타낸다.

도 2c는 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 알파-다양성(alpha-diversity) 지표인 Shannon index의 비교 결과를 나타낸다.

도 2d는 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 알파-다양성(alpha-diversity) 지표인 Simpson index의 비교 결과를 나타낸다.

도 3은 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 베타-다양성(beta-diversity)을 비교하기 위하여, UniFrac distance 기반의 주좌표 분석(PCoA)을 수행한 결과를 나타낸다.

도 4는 도 3의 UniFrac으로 생성된 PCoA 분석결과를 삼차원으로 나타낸, PCoA 3D plot이다.

도 5는 정상 대조군(HC)과 턱관절염 환자군(TMJD) 사이에서 유의한 차이를 보이는 미생물 군집별 풍부도의 수를 비교한 결과를 나타낸다(보정된 p-값 < 0.05).

도 6은 Actinobacteria 및 Bacteroidetes의 OTUs 기반 ROC 곡선을 나타낸다(AUC= 0.913, cut-off value = 7188(Actinobacteria Phylum), 6061(Bacteroidetes Phylum), 민감도 = 93.5%, 특이도 = 85.2%).

도 7은 정상 대조군과 특발성 과두 흡수증 환자에서 식별된 미생물 군집을 이용한 통계적 분석을 위한 데이터 구조를 나타낸 도면이다.

도 8a는 독립 이표본 t-검정방법을 이용하여 정상 대조군과 특발성 과두 흡수증 환자에서 유의미한 수준 차이(p-값<0.05)를 나타내는 미생물을 나타낸 도면이다.

도 8b는 맨-휘트니 U 검정방법을 이용하여 정상 대조군과 특발성 과두 흡수증 환자에서 유의미한 수준 차이(p-값<0.05)를 나타내는 미생물을 나타낸 도면이다.

도 9a는 독립 이표본 t-검정방법을 이용하여 정상 대조군과 특발성 과두 흡수증 환자에서 유의미한 수준 차이(p-값<0.1)를 나타내는 미생물을 나타낸 도면이다.

도 9b는 맨-휘트니 U 검정방법을 이용하여 정상 대조군과 특발성 과두 흡수증 환자에서 유의미한 수준 차이(p-값<0.1)를 나타내는 미생물을 나타낸 도면이다.

도 10은 도 8a 및 8b와 같이 선별된 변수들을 벤다이어그램으로 시각화하여 나타낸 도면이다.

도 11은 도 9a 및 9b와 같이 선별된 변수들을 벤다이어그램으로 시각화하여 나타낸 도면이다.

도 12는 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier) 모델을 이용하여 턱관절 질환 진단에 대해 검증한 결과를 나타낸 도면이다.

도 13a 및 13b는 앙상블(Ensemble) 모델을 이용하여 턱관절 질환 진단에 대해 검증한 결과로서, 도 13a는 p-값 < 0.1인 변수를 사용한 경우, 도 13b는 p-값 < 0.05인 변수를 사용한 경우를 나타낸 도면이다.

도 14는 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble) 모델을 이용하여 p-값 < 0.05인 변수를 사용한 경우 턱관절 질환 진단에 대해 검증한 결과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

다른 정의가 없는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자들에 의해 통상적으로 이해되는 동일한 의미를 가진다.

본 발명에서 용어 "턱관절(Temporomandibular Joint, TMJ)"이란 아래턱뼈(하악골)와 옆머리뼈(측두골) 사이에 위치하여 두 뼈를 연결하는 관절로, 양쪽 광대뼈 밑, 귀 바로 앞쪽에 위치한다. 턱관절은 모든 턱 운동의 중심

축으로 작용하고 턱근육과 인대에 의해 지지된다. 턱관절 사이에 있는 관절원판(디스크)은 뼈와 뼈 사이에 발생할 마찰과 자극을 완충해주는 역할을 한다. 이러한 근육과 인대, 관절원판, 턱뼈가 입 벌리기(개구), 씹는 행위(저작), 말하기, 삼키기 등과 같은 다양한 움직임을 담당하는데, 여러 요인에 의해 이러한 턱관절 기능에 이상이 생길 경우, 이를 턱관절 장애 또는 악관절 장애라고 칭한다. 본 발명에서 용어 '턱관절 질환'은 당업계에 공지된 바와 같은 의미로, 턱관절 장애를 주요 병태로 하는 질환이라면 본 발명에서 그 종류가 특별히 제한되지 않는다.

[0088] 본 발명의 일 실시 양태에서, 상기 턱관절 질환은 이에 제한되지 않으나, 바람직하게 턱관절내장증, 턱관절잡음, 턱관절의 재발성 탈구 및 아탈구, 턱관절의 통증, 턱관절의 경직, 턱관절의 퇴행성 관절병, 저작근 장애, 및 특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption, ICR)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 것일 수 있다.

[0089] 본 발명의 일 실시 양태에서, 본 발명의 상기 턱관절 질환은 예를 들어, 턱관절염 일 수 있으며, 특히 퇴행성 턱관절염(즉, 턱관절의 퇴행성 관절병) 일 수 있다. 또한, 본 발명의 상기 턱관절 질환은 특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption) 일 수 있다.

[0090] 본 발명에서 “특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption)”이란 특발성 하악 과두 흡수증이라고도 하며 10-20대에 발생하는 원인 불명의 질환으로 턱관절 염증으로 인한 하악 과두의 골 파괴가 진행되는 질환이다.

[0092] 본 발명에서 "액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Actinobacteria* Phylum으로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

[0093] 본 발명에서 "박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Bacteroidetes* Phylum으로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

[0094] 본 발명에서 "피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Firmicutes* Phylum으로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

[0095] 본 발명에서 "사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum)" 미생물은, 당업계에 TM7 Phylum으로도 알려져 있으며, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Saccharibacteria* Phylum으로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

[0096] 본 발명에서 "SR1 문(SR1 Phylum)" 미생물은, 당업계에 Absconditabacteria Phylum으로도 알려져 있으며, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 SR1 Phylum으로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

[0097] 본 발명에서 "박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Bacteroidia* Class로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

[0099] 본 발명에서 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹([*Eubacterium*] *nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 및 바실러스 속(*Bacillus* genus) 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 각각의 속(genus)으로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 종류가 제한되지 않는다.

다.

- [0101] 본 발명에서 "*퓨조박테리움 뉴클레아툼* 종(*Fusobacterium nucleatum* species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Fusobacterium nucleatum* species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 3의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0102] 본 발명에서 "*라우트로피아 미라빌리스* 종(*Lautropia mirabilis* species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Lautropia mirabilis* species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 4의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0103] 본 명세서에서 "*프레보텔라 난세이엔시스* 종(*Prevotella nanceiensis* species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Prevotella nanceiensis* species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 5의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0104] 본 명세서에서 "*스타필로코커스 아우레우스* 종(*Staphylococcus aureus* species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Staphylococcus aureus* species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 6의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0105] 본 명세서에서 "*스트렙토코커스 살리바리우스* 종(*Streptococcus salivarius* species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Streptococcus salivarius* species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 7의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0106] 본 명세서에서 "JX294356_s 종(JX294356_s species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 JX294356_s species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 8의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0107] 본 명세서에서 "PAC001345_s 종(PAC001345_s species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 PAC001345_s species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 9의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0108] 본 발명에서 "*프레보텔라 팔렌스* 종(*Prevotella pallens* species)" 미생물은, 당업계에 공지된 것 또는 당업계에 공지된 유전체 분석 수단에 의해 *Prevotella pallens* species로 판정(분류)되는 박테리아라면 그 구체적 균주(strain)가 제한되지 않으며, 본 발명에서는 바람직하게 서열번호 10의 16S rRNA 염기서열과 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 99.5% 이상, 99.9% 이상, 또는 99.99% 이상의 서열 상동성을 갖는 16S rRNA를 포함하는 박테리아(균주)를 총칭하는 것일 수 있다.
- [0109] 상기 서열번호 3 내지 서열번호 10의 16S rRNA(16S rDNA) 염기서열은 상기 종(species) 수준의 미생물 집단에 공통으로 존재하는 16S rRNA 염기서열 단편이다.
- [0111] 본 발명에서 "미생물에 특이적인 항체" 또는 "미생물에 대한 항체"는 목적하는 미생물(박테리아)의 항원성 부위

(또는 다른 개체와 구별되는 마커 단백질 등)에 대해서 지시되는 특이적인 단백질 분자를 의미한다. 본 발명의 목적상, 상기 항체는 미생물(박테리아)의 항원성 부위(또는 항원성 물질)에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 본 발명의 목적상 항체의 중쇄와 경쇄의 아미노산 서열이 실질적으로 동일한 항체의 집단인 단일클론 항체인 것이 바람직할 수 있다.

[0112] 상기한 바와 같은 항체를 생성하는 것은 당업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조할 수 있다. 다클론 항체는 항원을 동물에 주사하고 동물로부터 채혈하여 항체를 포함하는 혈청을 수득하는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 생산할 수 있다. 이러한 다클론 항체는 염소, 토끼, 양, 원숭이, 말, 돼지, 소 개 등의 임의의 동물 중 숙주로부터 제조 가능하다.

[0113] 단클론 항체는 당업계에 널리 공지된 하이브리도마 방법(hybridoma method), 또는 파지 항체 라이브러리 기술을 이용하여 제조될 수 있다.

[0114] 또한 본 발명에서 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태뿐만 아니라, 항체 분자의 기능적인 단편을 포함한다. 항체 분자의 기능적인 단편이란 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 뜻하며, 바람직하게 상기 단편은 모(母)항체의 항원에 대한 결합 친화도의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 또는 그 이상을 보유한다. 구체적으로는 Fab, F(ab)₂, Fab', F(ab')₂, Fv, 디아바디(diabody), scFv 등의 형태일 수 있다. Fab(fragment antigen-binding)는 항체의 항원 결합 단편으로, 중쇄와 경쇄 각각의 하나의 가변 도메인과 불변 도메인으로 구성되어 있다. F(ab')₂는 항체를 펩신으로 가수분해 시켜서 생성되는 단편으로, 두 개의 Fab가 중쇄 경첩(hinge)에서 이황결합(disulfide bond)으로 연결된 형태를 하고 있다. F(ab')는 F(ab')₂ 단편의 이황결합을 환원하여 분리시킨 Fab에 중쇄 경첩이 부가된 형태의 단량체 항체 단편이다. Fv(variable fragment)는 중쇄와 경쇄 각각의 가변영역으로만 구성된 항체 단편이다. scFv(single chain variable fragment)는 중쇄가변영역(VH)과 경쇄가변영역(VL)이 유연한 펩티드 링커로 연결되어 있는 재조합 항체 단편이다. 디아바디(diabody)는 scFv의 VH와 VL가 매우 짧은 링커로 연결되어 서로 결합하지 못하고, 동일한 형태의 다른 scFv의 VL 및 VH와 각각 결합하여 이량체를 형성하고 있는 형태의 단편을 의미한다.

[0115] 본 발명에 적용되는 항체는 이에 제한되지 않으나 일례로 IgG, IgA, IgM, IgE 및 IgD로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있다.

[0117] 본 발명에서 용어 "프로브"는 표적 핵산의 서열을 가지고, 상보적 염기쌍에 의해 이중 구조를 형성하는, 통상적으로 표지화된 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 프로브는 표적 서열의 지역에 해당하는, 바람직하게는 30개 이상의 뉴클레오타이드 및 일부 경우에, 50개 이상 뉴클레오타이드로 이루어진 "혼성화 지역"을 포함할 것이다. "상응하는"은 지정된 핵산과 동일하거나 상보적인 것을 의미한다. 프로브는, 바람직하게는, PCR을 준비하는데 사용된 서열(들)에 상보적인 서열을 함유하지 않을 수 있다. 일반적으로, 프로브의 3' 말단은 프라이머 신장 생성물 속으로 프로브의 일체화를 억제하도록 "차단될" 것이다. "차단"은 비-상보적 염기를 사용하거나 비오틴, 인산염기 또는 형광체와 같은 화학적 모이어티를 선택된 모이어티에 따라, 표지에 부착된 핵산의 후속 탐지 또는 포획을 위한 표지로서 작용함으로써 이중 목적을 만족시킬 수 있는 염기 뉴클레오타이드의 3' 하이드록실기에 첨가함으로써, 얻을 수 있다. 차단은 3'-OH를 제거하거나 다이데옥시뉴클레오타이드와 같은 3'-OH가 없는 뉴클레오타이드를 사용함으로써 성취될 수 있다.

[0119] 본 발명에서 용어 "프라이머(시발체)"는 짧은 자유 3' 말단 수산화기(free 3' hydroxyl group)를 가지는 염기 서열로 상보적인 템플레이트(template)와 염기쌍(base pair)을 형성할 수 있고 주형 가닥 복사를 위한 시작 지점으로 기능을 하는 짧은 서열을 의미한다. 본 발명에서 센스 프라이머 및 안티센스 프라이머가 한쌍(세트)으로 제공될 수 있다. 프라이머는 적절한 완충용액 및 온도에서 중합반응(즉, DNA 폴리머레이즈 또는 역전사효소)을 위한 시약 및 상이한 4가지 뉴클레오타이드 트리포스페이트의 존재하에서 DNA 합성을 개시할 수 있다. PCR 증폭을 실시하여 원하는 생성물의 생성 여부 또는/및 생성물 양의 증가 현상 여부를 통해 본 발명에서 대장선종 또는 대장암의 발생 여부(또는 위험도)를 판정(예측)할 수 있다. PCR 조건, 센스 및 안티센스 프라이머의 길이는 당업계에 공지된 것을 기초로 변형할 수 있다.

[0120] 본 발명에서 용어 "안티센스 올리고뉴클레오타이드"는 표적 핵산, 특히 표적 핵산 상의 연속 서열에 하이브리드화됨으로써 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있는 올리고뉴클레오타이드로서 정의된다. 본 발명에서 유사하게 기능

하는 비-자연 발생적인 단량체 또는 그의 부분을 포함하는 변형된 또는 치환된 올리고머를 포함한다. 치환된 올리고머의 혼입은 세포 흡수 증대 또는 뉴클레아제 내성 증가를 비롯한 인자에 기초하며, 당업계에 공지된 바와 같이 선택될 수 있다. 전체 올리고뉴클레오타이드 또는 그의 일부분이 치환된 올리고머를 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 이들의 표적에 대한 친화성을 증가 시 키고 표적 서열의 미스매치 (mismatch)에 대한 내성을 제공하도록 당업계에 공지된 방법으로 변형된 올리고머 모방체, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA) 및 고정(locked) 핵산(LNA)을 포함할 수 있다. 또한, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 천연형 올리고뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, 포스포로디 티오에이트형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, H-포스포네이트형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, 트리에스테르형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, 알파-아노머형 올리고데옥시리보뉴클레오타이드, 펩티드 핵산, 그외 인조 핵산 및 핵산-변형된 화합물을 포함한, 변형된 올리고뉴클레오타이드 형태일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0121] 상기 안티센스 올리고 뉴클레오타이드의 길이는 특별히 제한되지 아니하나, 바람직하게는 6 내지 100 염기일 수 있고, 보다 바람직하게는 8 내지 60 염기일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 10 내지 40 염기일 수 있다. 상기 안티센스 올리고 뉴클레오타이드는 당해 기술 분야에서 사용되는 통상의 방법에 따라 생체 내 (in vivo)에서 합성되거나, 시험관 내 (in vitro)에서 합성되어 생체 내로 투여될 수 있다. 생체 내에서 안티센스 RNA를 합성하는 방법의 비제한적인 예로 다중 클로닝 부위 (Multi-cloning site; MCS)의 기원 (origin)이 반대 방향에 있는 벡터를 사용하여 안티센스 RNA가 전사되도록 하는 방법을 들 수 있다. 시험관 내에서 안티센스 RNA를 합성하는 방법의 비제한적인 예로 RNA 중합효소 I를 이용하는 방법을 들 수 있다.

[0123] 본 발명에서 용어 "압타머 (aptamer)"는 특정 물질에 대해 높은 특이성과 친화도를 가지는 단일가닥 DNA(ssDNA) 또는 RNA를 말한다. 압타머는 특정 물질에 대한 친화도가 매우 높고 안정하고, 비교적 단순한 방법으로 합성할 수 있으며, 결합력을 높이기 위해 다양한 변형이 가능하고, 세포, 단백질, 및 작은 유기물질까지도 표적물질이 될 수 있기 때문에, 그 특이성 및 안정성이 이미 개발되어 있는 항체에 비해 매우 높은 특징이 있다. 이에 제한되지 않으나, 일례로 압타머는 당업계에 공지된 바와 같이 규정된 이차 및 삼차 구조, 예컨대 스템-루프구조로 접혀지는 15-50 염기 길이의 작은 핵산일 수 있다. 압타머는 10 6, 10-8, 10-10, 또는 10 -12 보다 적은 kd로 표적 분자와 결합하는 것이 바람직할 수 있다. 압타머는 매우 고도의 특이성을 가지는 표적 분자와 결합할 수 있다. 또한, 압타머는 다수의 리보뉴클레오타이드 단위, 데옥시리보뉴클레오타이드 단위, 또는 두 가지 유형의 뉴클레오타이드 잔기의 혼합물로 구성될 수 있다. 압타머는 하나 이상의 변형된 염기, 당 또는 포스포에이트 주쇄 단위를 추가로 포함할 수 있다.

[0125] 본 발명에서 '피험자(의심 개체, 피검체)' 또는 '개체'란 질병(본 발명에서, 턱관절 질환)이 발생되었거나 질병 발생이 의심되는 대상으로서, 후속하여 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 포함하는 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0126] 본 발명에서 용어 '측정'은, 분석, 검출 등의 의미를 모두 포함하며, 본 발명에서 상기 측정은 정성적인 방법과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한없이 수행될 수 있다.

[0128] 본 발명에서 용어 '미생물 존재 수준'은, 당업계에 알려진 바와 같이 미생물 존재 수준을 직접적으로 측정하는 방식 이외(일례로, 각 미생물 특이적 염색 후 광학현미경으로 타액 시료 분석, 세포계수(cell counting, cytometry 등)에도, 해당 미생물 특이적인 유전체(유전자) 또는 단백질의 존재 수준을 통해 간접적 방식에 의해서 존재 수준을 파악(측정)하여 비교(대조)가 가능하다. 미생물 존재 수준을 비교하는 직접적 방식 및 간접적 방식들에 대해서는 당업계에 주지되어 있다. 따라서 본 명세서에서 'DNA 증폭산물 양(DNA 증폭 수준, 측정값 등)' 또는 '단백질(본 발명에서 각 미생물 특이적인 마커 단백질) 검출 수준(검출량, 측정값 등)'의 용어가, 미생물 존재 수준을 나타내는 것임이 당업자에게 자명하게 이해될 것이며, 본 명세서에서는 상기 기재한 표현에 준하여 당업계에 미생물 존재 수준을 나타낼 수 있는 측정치 또는 표현으로, 본원 발명의 기술사상이 기술될 수 있다.

- [0130] 본 발명에서 유전체 양(유전체 존재 수준, 유전자 존재량)의 측정은, 당업계에 유전체 수준(양) 측정(분석)에 사용될 수 있는 것으로 공지된 것이라면 그 종류가 특별히 제한되지 않으며, 일례로 차세대 염기서열 분석법(Next Generation sequencing, NGS), 역전사중합효소 연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(real-time RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 RT-PCR(Quantitative or semiQuantitative RT-PCR), 정량적 또는 반정량적 실시간 RT-PCR(Quantitative or semi-Quantitative real-time RT-PCR), 디지털 PCR(Digital PCR), 액적 디지털 PCR(Droplet Digital PCR), 인 시투 하이브리드화(in situ hybridization), 형광 인 시투 하이브리드화(FISH), RNase 보호 분석법(RNase protection assay, RPA), 노던 블랏팅(northern blotting), 서던 블랏팅(Southern blotting), RNA 염기서열분석(RNA sequencing) DNA 칩(chip) 및 RNA 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법을 이용하여 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0131] 본 발명에서 단백질 양의 측정은, 당업계에 단백질 수준(양) 측정(분석)에 사용될 수 있는 것으로 공지된 것이라면 그 종류가 특별히 제한되지 않으며, 일례로 웨스턴 블롯, ELISA(enzyme linked immunoassay), 캡처-ELISA, 억제 또는 경쟁 분석, 샌드위치 분석, 방사선면역분석법, 방사능면역분석, 방사면역확산법, 오우크테로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색, 면역형광염색, 면역친화성정제, 방사능면역침전, 면역침전분석, 보체고정분석, 유세포 분석법(FACS) 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 방법을 이용하여 측정되는 것일 수 있다.
- [0133] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0135] 본 발명은, 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준을 측정하고 정상 대조군과 비교하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법 또는 진단 방법을 제공한다.
- [0137] 본 발명에서 상기 '생물학적 구강 시료'는 피험자의 구강 내에서 분리 획득할 수 있는 시료라면 그 종류가 특별히 제한되지 않으나, 일례로 타액(saliva), 구강 내 치태 및 구강 내 상피세포로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것을 이용할 수 있다.
- [0138] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 생물학적 구강 시료는 타액(saliva)일 수 있다. 당업계에 공지된 것과 같이, 상기 타액은 자극 채취법 또는/및 비자극 채취법으로 채취될 수 있으며, 이에 제한되지 않으나, 일례로 흘림 방식(draining method), 뱀는 방식(spitting method), 흡인 방식(suction method) 및 도말 방식(swabbing method)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 방법으로 채취될 수 있다.
- [0139] 상기, 흘림 방식(draining method)은 피험자가 머리를 숙이고 입을 벌린 상태로 아랫입술에서 멸균튜브로 타액이 수동적으로 떨어지게 하는 방식이며, 비자극 채취법이고 안정적이다.
- [0140] 상기 뱀는 방식(spitting method)은 피험자가 타액을 입 안에서 모은 후 멸균튜브에 침을 뱀는 방식이며, 약간의 자극 효과가 있을 수 있다. 이는 타액의 자극 채취법과 비자극 채취법 모두에서 권장된다.
- [0141] 상기 흡인 방식(suction method)은 피험자의 구강 바닥에 쌓인 타액을 흡인 장치를 이용하여 지속적으로 흡인하여 멸균튜브에 채취하는 방식이다. 이는 비자극 채취법에는 적절하지 않을 수 있다.
- [0142] 상기 도말 방식(swabbing method)은 타액을 흡수할 수 있는 스펀지, 거즈, 면 패드 등을 입에 삽입 후 회수하는 방식이다. 이는 비자극 채취법에는 적절하지 않을 수 있다.
- [0143] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 상기 타액은 비자극 채취법으로 획득되는 것일 수 있으며, 이에 제한되지 않으나 일례로 흘림 방식(draining method) 또는 뱀는 방식(spitting method)으로 획득될 수 있다.
- [0144] 본 발명의 더욱 바람직한 일 실시양태에서, 상기 타액은 흘림방식(draining method)으로 획득되는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.
- [0146] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 미생물의 존재 수준의 측정은, 각 미생물 특이적인 유전체 또는 유전자 양을 측

정하는 방식 또는 각 미생물 특이적인 단백질 양을 측정하는 방식으로 수행될 수 있으며(일례로, 각 미생물 특이적인 바이오마커 단백질에 특이적으로 결합하는 물질을 사용하여 검출), 각각의 방식에 대해서는 본 명세서의 다른 부분에 구체적으로 기술한 바를 참조로 한다.

- [0148] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 유전체 또는 유전자 양을 측정하는 방식으로 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법은, 차세대 염기서열 분석법(Next Generation sequencing, NGS)으로 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 차세대 염기서열 분석법은, 이에 제한되지 않으나 본 발명에서 미생물 유전체의 16S rRNA를 대상으로 수행되는 것을 특징으로 할 수 있고, 하기의 프라이머를 포함하는 유니버설 프라이머 세트(Universal primer set)를 이용하는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다: 서열번호 1의 서열을 포함하는 프라이머, 및 서열번호 2의 서열을 포함하는 프라이머.
- [0149] 이의 구체적인 일 실시양태에서, 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료 내 미생물의 16S rRNA 유전 정보를 분석하여, 미생물 바이오마커(본 발명의 46개 미생물군에서 선택된 하나 이상의 것)를 동정하고, 구강 내 미생물 군집들의 각 점유율 또는 존재비율을 얻는, 미생물 군집 분석을 수행한다. 이때 구강 내 미생물의 16S rRNA 유전 정보는, 16S rRNA에 대한 서열번호 1 및 서열번호 2의 PCR 프라이머쌍을 이용하여, 구강 내 미생물의 게놈 DNA에 대한 표적 서열분석(target sequencing)을 수행하여 획득될 수 있다. 상기 미생물 군집 분석은, 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료 내 16S rRNA 유전 정보와 16S rRNA 데이터베이스(당업계에 공지된 데이터베이스)를 이용하여, 미생물을 종(Species), 속(Genus), 과(Family), 목(Order), 강(Class), 또는 문(Phylum) 수준으로 동정 및 분류하는 단계와, 상기 동정 및 분류된 미생물의 장내 미생물 군집 내 점유율(population) 또는 존재비율을 분석하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0151] 본 발명의 다른 바람직한 일 실시양태에서, 유전체 또는 유전자 양을 측정하는 방식으로, 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법 또는 진단 방법은, 구체적으로 하기의 단계를 포함하여 수행되는 것일 수 있다:
- [0152] (a) 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 게놈 DNA(게놈 RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0153] (b) 상기 추출된 게놈 DNA에 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물(본 발명의 46개 종류 미생물군에서 선택된 하나 이상의 것)에 특이적인 프라이머를 반응시키는 단계; 및
- [0154] (c) 상기 반응물을 증폭시키는 단계.
- [0156] 이에 제한되지 않으나, 상기 (c) 단계는 중합효소연쇄반응(PCR)을 통해 수행되는 것일 수 있다. 상기 PCR은, 미생물의 게놈 DNA에 대한 표적 서열분석(target sequencing)에 있어서, 가장 잘 알려진 대표적인 방법이다.
- [0157] 상기 PCR 방법은 당업계에 공지된 것이라면, 그 종류가 특별히 제한되지 않으며, 본 명세서의 다른 부분에 구체적으로 기술된 종류 예시들을 참조로 한다.
- [0158] 또한 상기 (c) 단계의 증폭산물의 양을 정상 대조군에서의 증폭산물(양)과 비교하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0160] 본 발명의 또 다른 바람직한 일 실시양태에서, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 턱관절 질환의 진단을 위한 정보 제공방법 또는 진단 방법을 제공한다:
- [0161] (I) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0162] (II) 상기 추출한 DNA에 대하여 미생물의 16S rDNA(16s rRNA를 포함하는 의미)에 존재하는 유전자 서열에 기초하여 제작한 프라이머 쌍을 이용하여 PCR(Polymerase Chain Reaction)을 수행한 후, 각각의 PCR 산물을 획득하는 단계; 및
- [0163] (III) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재 수준을 산출하고 정상대조군(정상인 유래 생물학적 구강 시료)과 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준의 증감을 비교하는 단계.

- [0165] 본 발명의 또 다른 바람직한 일 실시양태에서, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 턱관절 질환의 진단을 위한 정보 제공방법 또는 진단 방법을 제공한다:
- [0166] (i) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0167] (ii) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머쌍을 이용하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 PCR 산물을 수득하는 단계; 및
- [0168] (iii) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재수준을 산출하고 정상대조군(정상인 유래 생물학적 구강 시료)과 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준의 증감을 비교하는 단계.
- [0170] 본 발명에서, 상기 마이크로바이옴 미생물은, 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이테테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 라크노아나 에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리 비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군(본 명세서에서 '본 발명의 46개 종류 미생물군'으로도 칭함)에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있다.
- [0172] 본 발명에서, 상기 턱관절 질환이 턱관절의 퇴행성 관절병인 경우, 상기 마이크로바이옴 미생물은
- [0173] 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이테테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스타필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스 종(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있다.
- [0174] 상기 마이크로바이옴 미생물 중,
- [0175] 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이테테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class)은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 감소된 것이고,
- [0176] SR1 문(SR1 Phylum)은 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않고,
- [0177] 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia*

mirabilis species), *프레보텔라 난세이엔시스* 종(*Prevotella nanceiensis* species), *스타필로코커스 아우레우스* 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는 *스트렙토코커스 살리바리우스* 종 (*Streptococcus salivarius* species)은 턱관절 질환 환자에서만 검출되는 것이고,

[0178] JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 또는 *프레보텔라 팔렌스* 종(*Prevotella pallens* species)는 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않을 수 있다.

[0179] 따라서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중,

[0180] 피험자의 생물학적 구강 시료에서 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum), *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum), *페르미쿠테스* 문(*Firmicutes* Phylum), *사카리박테리아* 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 *박테로이디아* 강(*Bacteroidia* Class)이 정상 대조군 대비 존재 수준(ex. 검출량, DNA 증폭산물의 양)이 감소되어 있는 경우(낮은 경우), 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.

[0181] 또한 피험자의 생물학적 구강 시료에서 SR1 문(SR1 Phylum)이 검출되지 않는(DNA 증폭산물 부재, 실질적으로 0(zero)) 경우, 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.

[0182] 또한 피험자의 생물학적 구강 시료에서 *퓨조박테리움 뉴클레아툼* 종(*Fusobacterium nucleatum* species), *라우트로피아 미라빌리스* 종(*Lautropia mirabilis* species), *프레보텔라 난세이엔시스* 종(*Prevotella nanceiensis* species), *스타필로코커스 아우레우스* 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는 *스트렙토코커스 살리바리우스* 종 (*Streptococcus salivarius* species)이 검출되는 경우(DNA 증폭산물 존재), 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.

[0183] 또한 피험자의 생물학적 구강 시료에서 JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 또는 *프레보텔라 팔렌스* 종(*Prevotella pallens* species)이 검출되지 않는(DNA 증폭산물 부재, 실질적으로 0(zero))는 경우, 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.

[0185] 본 발명에서, 상기 턱관절 질환이 특발성 과두 흡수증인 경우, 상기 마이크로바이옴 미생물은

[0186] *헤모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *로치아* 속(*Rothia* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움] 노다툼* 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001)*, *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *모빌룬쿠스* 속(*Mobiluncus* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), *크립토박테리움* 속(*Cryptobacterium* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus), *라크로스피라시에 UCG-004(Lachnospiraceae UCG-004)*, 및 *바실러스* 속(*Bacillus* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있다.

[0187] 상기 마이크로바이옴 미생물 중

[0188] *헤모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001)*, *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), 및 *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 증가된 것이고,

- [0189] 로치아 속(*Rothia* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 및 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서 정상 대조군 대비 존재 수준이 감소된 것이고,
- [0190] 바실러스 속(*Bacillus* genus)은 턱관절 질환 환자에서는 검출되지 않고,
- [0191] 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 및 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상은 턱관절 질환 환자에서만 검출되는 것일 수 있다.
- [0192] 따라서, 상기 마이크로바이옴 미생물 중,
- [0193] 피험자의 생물학적 구강 시료에서 해모필루스 속(*Haemophilus* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 및 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상이 정상 대조군 대비 존재 수준(ex. 검출량, DNA 증폭산물의 양)이 증가되어 있는 경우(낮은 경우), 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.
- [0194] 또한, 피험자의 생물학적 구강 시료에서 로치아 속(*Rothia* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 부티리비브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 및 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상이 정상 대조군 대비 존재 수준(ex. 검출량, DNA 증폭산물의 양)이 감소되어 있는 경우(낮은 경우), 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.
- [0195] 또한 피험자의 생물학적 구강 시료에서 바실러스 속(*Bacillus* genus)이 검출되지 않는(DNA 증폭산물 부재, 실질적으로 0(zero)) 경우, 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.
- [0196] 또한 피험자의 생물학적 구강 시료에서 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 및 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상이 검출되는 경우(DNA 증폭산물 존재), 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.
- [0198] 본 발명의 일 실시양태에서, 전술한 본 발명의 46개 종류 미생물군은 2개 이상의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0199] 이러한 구체적인 실시양태에 있어서, 이에 제한되지 않으나, 일례로 바람직하게 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum) 조합을 사용할 수 있다. 상기 조합을 이용하는 방식으로 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법은, 구체적으로 하기의 단계를 포함하여 수행되는 것일 수 있다:
- [0200] (i) 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 게놈 DNA를 추출하는 단계;
- [0201] (ii) 상기 추출된 게놈 DNA에 1개 이상의 마이크로바이옴 미생물에 특이적인 프라이머를 반응시키는 단계;
- [0202] (iii) 상기 반응물을 증폭시키는 단계; 및

- [0203] (iv) 상기 DNA 증폭산물의 서열분석을 통하여, 정상 대조군과 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물의 함량을 비교하는 단계.
- [0204] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 피험자의 생물학적 구강 시료에서 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum)이 정상 대조군 대비 존재 수준(ex. 검출량, DNA 증폭산물의 양)이 감소되어 있는 경우(낮은 경우), 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.
- [0206] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 방법은,
- [0207] (v) 턱관절 질환 환자와 정상 대조군으로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서 통계적으로 유의한 함량 차이를 보이는 미생물군을 선별하고, 상기 선별된 미생물군 중 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물 함량의 컷오프(cut-off) 값을 도출하는 단계; 및
- [0208] 상기 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum) 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum) 미생물 함량을 상기 도출된 컷오프 값과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0209] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 정상 대조군 대비 미생물의 함량이 증가 또는 감소한 경우, 이때 통계적으로 유의한 함량 차이는 독립 이표본 t-검정 및 Benjamini-Hochberg(BH) 교정을 통해 false discovery rate(FDR)을 보정한 p-값이 0.05 미만인 것을 의미한다. 또는 독립 이표본 t-검정(independent two sample t-test) 또는 맨-휘트니 U 검정(Mann-Whitney U test)으로 분석하여 p-값이 0.1 이하, 0.05 이하, 0.1 미만, 또는 0.05 미만인 것을 의미한다.
- [0210] 상기 컷오프(cut-off)는, 당업계에 알려진 컷오프 결정 방법이라면 그 종류가 제한없이 사용되어 상기 컷오프 값이 도출될 수 있으며, 이에 제한되지 않으나 일례로, ROC 곡선 분석(receiver operating characteristic curve analysis), 선형 또는 비선형 회귀분석방법; 선형 또는 비선형 분류(classification) 분석방법; 분산분석(ANOVA) 방법; 계층 분석 또는 클러스터링 분석방법; 결정 트리를 이용한 계층 알고리즘, 커널 원리요소(Kernel principal components) 분석방법; 마코브 블랭킷(Markov Blanket) 분석방법; RFE(recursive feature elimination) 분석방법; 전방 또는 후방 FS(floating search) 분석방법; t검정(t-test) 분석방법; 카이제곱검정(chi-square) 분석방법; 랜덤 포레스트(Random forest); 그래디언트 부스팅 머신(Gradient Boosting Machine) 계열 알고리즘; 및 이들의 2 이상의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된 어느 하나의 방법으로 결정되는 것일 수 있다.
- [0211] 구체적 일 실시양태에서, 상기 컷오프(cut-off)는 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum)의 경우 7188이고, *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum)의 경우 6061인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.
- [0212] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 피험자의 생물학적 구강 시료에서 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum)의 검출량이 7188 미만일 경우, 및 *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum)의 검출량이 6061 미만일 경우, 턱관절 질환이 발생 가능한 것으로 예측하거나 또는 턱관절 질환이 발생한 것으로 결정(판정, 지시, 의미)할 수 있다.
- [0214] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 비교를 통해 각 미생물의 존재비를 산출할 수 있다. 상기 존재비는 바람직하게 상대적 존재비를 의미하는 것일 수 있다.
- [0216] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 턱관절 질환으로 의심되는 피험자와 대조군에서 분리된 생물학적 구강 시료에서 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준을 측정한 후,
- [0217] 상기 마이크로바이옴 미생물 중 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum), *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum), *피르미쿠테스* 문(*Firmicutes* Phylum), *사카리박테리아* 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 *박테로이디아* 강(*Bacteroidia* Class)의 존재 수준이 정상 대조군 대비 감소하거나,
- [0218] SR1 문(SR1 Phylum)이 검출되지 않거나,

- [0219] *퓨조박테리움 뉴클레아툼* 종(*Fusobacterium nucleatum* species), *라우트로피아 미라빌리스* 종(*Lautropia mirabilis* species), *프레보텔라 난세이엔시스* 종(*Prevotella nanceiensis* species), *스타필로코커스 아우레우스* 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는 *스트렙토코커스 살리바리우스* 종 (*Streptococcus salivarius* species)이 검출되거나,
- [0220] JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 또는 *프레보텔라 팔렌스* 종(*Prevotella pallens* species)이 검출되지 않을 경우, 턱관절 질환의 발병 리스크가 큰 피험자임을 가리키는 것으로 보는, 턱관절 질환 발병에 대한 감수성이 높은 피험자인지 결정/분석하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0221] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 턱관절 질환으로 의심되는 피험자와 대조군에서 분리된 생물학적 구강 시료에서 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준을 측정 한 후,
- [0222] *헤모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001*(Family XIII UCG-001), *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올센렐라* 속(*Olsenella* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), 및 *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 존재 수준이 정상 대조군 대비 증가하거나,
- [0223] *로치아* 속(*Rothia* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움] 노다툼* 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *엑티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *모빌룬쿠스* 속(*Mobiluncus* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), 및 *라크로스피라시에 UCG-004*(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 존재 수준이 정상 대조군 대비 감소하거나,
- [0224] *바실러스* 속(*Bacillus* genus)이 검출되지 않거나,
- [0225] *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), 및 *크립토박테리움* 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상이 검출되는 경우, 턱관절 질환의 발병 리스크가 큰 피험자임을 가리키는 것으로 보는, 턱관절 질환 발병에 대한 감수성이 높은 피험자인지 결정/분석하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0227] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (i) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0228] (ii) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머쌍을 이용하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 PCR 산물을 수득하는 단계;
- [0229] (iii) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재수준을 산출하고 정상대조군(정상인 유래 생물학적 구강 시료)과 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준의 증감을 비교하는 단계;
- [0230] (iv) 상기 마이크로바이옴 미생물 중 *엑티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum), *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum), *페르미쿠테스* 문(*Firmicutes* Phylum), *사카리박테리아* 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 *박테로이디아* 강(*Bacteroidia* Class)의 존재 수준이 정상 대조군 대비 감소하거나,
- [0231] SR1 문(SR1 Phylum)이 검출되지 않거나,
- [0232] *퓨조박테리움 뉴클레아툼* 종(*Fusobacterium nucleatum* species), *라우트로피아 미라빌리스* 종(*Lautropia mirabilis* species), *프레보텔라 난세이엔시스* 종(*Prevotella nanceiensis* species), *스타필로코커스 아우레우스* 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는 *스트렙토코커스 살리바리우스* 종 (*Streptococcus salivarius* species)이 검출되거나,
- [0233] JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 또는 *프레보텔라 팔렌스* 종

(*Prevotella pallens* species)이 검출되지 않을 경우 상기 피험자가 턱관절 질환을 가진 것으로 판정(즉, 턱관절 질환이 발병한 것으로 판단)하는 단계; 및

- [0234] (v) 상기 피험자가 턱관절 질환을 가진 것으로 판정된 경우, 피험자의 턱관절 질환을 치료하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0235] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (i) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0236] (ii) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머쌍을 이용하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 PCR 산물을 수득하는 단계;
- [0237] (iii) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재수준을 산출하고 정상대조군(정상인 유래 생물학적 구강 시료)과 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준의 증감을 비교하는 단계;
- [0238] (iv) 상기 마이크로바이옴 미생물 중 *해모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001*(Family XIII UCG-001), *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), 및 *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 존재 수준이 정상 대조군 대비 증가하거나,
- [0239] *로치아* 속(*Rothia* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움]* *노다툼* 그룹(*[Eubacterium]* *nodatum* group), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *모빌룬쿠스* 속(*Mobiluncus* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), 및 *라크로스피라시예 UCG-004*(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 존재 수준이 정상 대조군 대비 감소하거나,
- [0240] *바실러스* 속(*Bacillus* genus)이 검출되지 않거나,
- [0241] *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), 및 *크립토박테리움* 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상이 검출되는 경우 상기 피험자가 턱관절 질환을 가진 것으로 판정(즉, 턱관절 질환이 발병한 것으로 판단)하는 단계; 및
- [0242] (v) 상기 피험자가 턱관절 질환을 가진 것으로 판정된 경우, 피험자의 턱관절 질환을 치료하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0243] 본 발명에 있어서, 상기 치료 단계에서는, 약물 치료(턱관절 질환 치료제 투여) 및 물리 치료 등이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0244] 또한, 본 발명은 턱관절 질환의 치료를 위한 턱관절 질환 치료제에 대한 반응자 특성화 방법으로서,
- [0245] 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다:
- [0246] (i) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0247] (ii) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머쌍을 이용하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 PCR 산물을 수득하는 단계;
- [0248] (iii) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재수준을 산출하고 정상대조군(정상인 유래 생물학적 구강 시료)과 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준의 증감을 비교하는 단계; 및
- [0249] (iv) 상기 마이크로바이옴 미생물 중 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum), *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum), *피르미쿠테스* 문(*Firmicutes* Phylum), *사카리박테리아* 문(*Saccharibacteria* Phylum) 또는 *박테로이디아* 강(*Bacteroidia* Class)의 존재 수준이 정상 대조군 대비 감소하거나,
- [0250] SR1 문(SR1 Phylum)이 검출되지 않거나,

- [0251] *퓨조박테리움 뉴클레아툼* 종(*Fusobacterium nucleatum* species), *라우트로피아 미라빌리스* 종(*Lautropia mirabilis* species), *프레보텔라 난세이엔시스* 종(*Prevotella nanceiensis* species), *스타필로코커스 아우레우스* 종(*Staphylococcus aureus* species) 또는 *스트렙토코커스 살리바리우스* 종 (*Streptococcus salivarius* species)이 검출되거나,
- [0252] JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 또는 *프레보텔라 팔렌스* 종(*Prevotella pallens* species)이 검출되지 않을 경우, 턱관절 질환 치료제에 대한 반응자로 판정하는 단계.
- [0253] 또한, 본 발명은 턱관절 질환의 치료를 위한 턱관절 질환 치료제에 대한 반응자 특성화 방법으로서,
- [0254] 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다:
- [0255] (i) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0256] (ii) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머쌍을 이용하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 PCR 산물을 수득하는 단계;
- [0257] (iii) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재수준을 산출하고 정상대조군(정상인 유래 생물학적 구강 시료)과 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준의 증감을 비교하는 단계; 및
- [0258] (iv) 상기 마이크로바이옴 미생물 중 *헤모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001*(Family XIII UCG-001), *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), 및 *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 존재 수준이 정상 대조군 대비 증가하거나,
- [0259] *로치아* 속(*Rothia* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움] 노다툼* 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *부티리브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *모빌룬쿠스* 속(*Mobiluncus* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), 및 *라크로스피라시예 UCG-004*(*Lachnospiraceae* UCG-004)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 존재 수준이 정상 대조군 대비 감소하거나,
- [0260] *바실러스* 속(*Bacillus* genus)이 검출되지 않거나,
- [0261] *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), 및 *크립토박테리움* 속(*Cryptobacterium* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상이 검출되는 경우, 턱관절 질환 치료제에 대한 반응자로 판정하는 단계.
- [0262] 상기 턱관절 질환 치료제는 진통 소염제, 근이완제 등을 포함하여 당업계에서 턱관절 질환의 치료를 위해 사용되는 약물을 사용할 수 있으며, 이의 종류에 제한은 없다.
- [0264] 본 발명은 *액티노박테리아* 문(*Actinobacteria* Phylum), *박테로이데테스* 문(*Bacteroidetes* Phylum), *피르미쿠테스* 문(*Firmicutes* Phylum), *사카리박테리아* 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(SR1 Phylum), *박테로이디아* 강(*Bacteroidia* Class), *헤모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *로치아* 속(*Rothia* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움] 노다툼* 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *부티리브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001*(Family XIII UCG-001), *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *스카*

르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물을 포함하는 턱관절 질환 진단용 마커(바이오마커) 조성물을 제공한다.

[0266]

구체적으로 본 발명은 액티노박테리아 문(*Actinobacteria* Phylum), 박테로이데테스 문(*Bacteroidetes* Phylum), 피르미쿠테스 문(*Firmicutes* Phylum), 사카리박테리아 문(*Saccharibacteria* Phylum), SR1 문(*SR1* Phylum), 박테로이디아 강(*Bacteroidia* Class), 헤모필루스 속(*Haemophilus* genus), 로치아 속(*Rothia* genus), 그라눌리카텔라 속(*Granulicatella* genus), 알로프레보텔라 속(*Alloprevotella* genus), TM7x 속, 아토포비움 속(*Atopobium* genus), [에우박테리움] 노다툼 그룹(*[Eubacterium] nodatum* group), 라크노아나에로바쿨럼 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), 펩토스트렙토코커스 속(*Peptostreptococcus* genus), 칸디다투스 사카리모나스 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), 솔로박테리움 속(*Solobacterium* genus), 카디오박테리움 속(*Cardiobacterium* genus), 액티노마이세스 속(*Actinomyces* genus), 디알리스터 속(*Dialister* genus), 부티리브리오 속(*Butyrivibrio* genus), 콘치포르미비우스 속(*Conchiformibius* genus), 미코플라스마 속(*Mycoplasma* genus), 센티페다 속(*Centipeda* genus), 프레티박테리움 속(*Fretibacterium* genus), 패밀리 XIII UCG-001(Family XIII UCG-001), 렌티마이크로비움 속(*Lentimicrobium* genus), 올세넬라 속(*Olsenella* genus), 스카르도비아 속(*Scardovia* genus), 모빌룬쿠스 속(*Mobiluncus* genus), 웨이셀라 속(*Weissella* genus), 알로스카르도비아 속(*Alloscardovia* genus), 디아포로박터 속(*Diaphorobacter* genus), 크립토박테리움 속(*Cryptobacterium* genus), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* genus), 콘세르바티박터 속(*Conservatibacter* genus), 라크로스피라시에 UCG-004(*Lachnospiraceae* UCG-004), 바실러스 속(*Bacillus* genus), 퓨조박테리움 뉴클레아툼 종(*Fusobacterium nucleatum* species), 라우트로피아 미라빌리스 종(*Lautropia mirabilis* species), 프레보텔라 난세이엔시스 종(*Prevotella nanceiensis* species), 스태필로코커스 아우레우스 종(*Staphylococcus aureus* species), 스트렙토코커스 살리바리우스 종(*Streptococcus salivarius* species), JX294356_s 종(JX294356_s species), PAC001345_s 종(PAC001345_s species) 및 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens* species)로 이루어지는 군(이하에서, '본 발명의 46개 종류 미생물군'으로도 칭함)에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 체제를 포함하는, 턱관절 질환 진단용 조성물 및, 상기 조성물을 포함하는 구강 미생물을 이용하는 턱관절 질환 진단용 키트를 제공한다.

[0267]

본 발명의 일 실시양태에서, 상기 미생물의 검출 체제(미생물 측정 체제)는, 당업계에 공지된 미생물 검출 체제라면 그 종류가 특별히 제한되지 않으나, 일례로 46 종류 각각의 미생물에 특이적인 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 압타머 및 항체(이에 제한되지 않으나, 구체적 일례로 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체 또는 키메라(chimeric) 항체)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 본 발명의 구체적 일 실시양태에서, 상기 검출 체제는 각 미생물을 구별할 수 있는 특이적인 핵산 분자(뉴클레오타이드) 또는 단백질(폴리펩타이드)를 표적(특이적으로 결합)하는 것일 수 있고, 이러한 표적의 구체적 종류는 각 미생물 별로 공지된 것을 당업자가 적절하게 임의 선택하여 사용할 수 있다. 일례로, 이에 제한되지 않으나, 본 발명에서 상기 프라이머는 미생물의 16s rRNA를 증폭할 수 있는 프라이머인 것일 수 있다.

[0268]

또한 미생물의 검출 체제는, 각 미생물을 구별할 수 있는 한, 유니버설(universal)한 측정체제도 본 발명에서 사용 가능하다. 일례로 유니버설 프라이머 세트 등이 사용될 수 있으며, 이에 대해서는 본 명세서 다른 부분에 구체적으로 기술한 내용을 참조로 한다.

[0269]

상기 검출 체제(측정 체제)들은 주어진 조건에서 이의 확인, 검출, 측정 및 정량을 용이하게 하기 위하여 검출 가능한 표지(detectable label)로 표지 될 수 있다. 예를 들어, 상기 검출 가능한 표지는, 화학적 표지(예컨대, 바이오틴), 효소 표지(예컨대, 호스래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼라인 포스파타아제, 퍼옥시다아제, 루시페라아제, 알파-글루쿠로니다제(*glucuronidase*), 알파-갈락토시다아제, 클로람페니콜 아세틸 전이효소, β 갈락토시다아제 및

β-글루코시다아제), 방사능 표지(예컨대, ^{14}C , ^{125}I , ^{32}P 및 ^{35}S), 형광 표지(예컨대, 쿠마린, 플루오레세인, FITC(fluorescein Isothiocyanate), 로다민(rhodamine) 6G, 로다민 B, TAMRA(6-carboxytetramethyl-rhodamine), Cy-3, Cy-5, Texas Red, Alexa Fluor, DAPI(4,6-diamidino-2-phenylindole), HEX, TET, Dabsyl 및 FAM), 발광 표지, 화학 발광(chemiluminescent) 표지, FRET(fluorescence resonance energy transfer) 표지 또는 금속 표지(예컨대, 금 및 은)이다. 유사하게, 상기 검출가능한 그룹은 기질(substrate), 보조인자(cofactor), 저해제 또는 친화 리간드일 수 있다.

[0270] 상기 검출 제제(측정 제제)의 확인, 검출, 측정 및 정량은 표지로부터 나오는 신호를 검출하여 분석할 수 있다. 예를 들어, 표지로서 알칼린 포스파타아제가 이용되는 경우에는, 브로모클로로인돌일 포스페이트(BCIP), 니트로블루 테트라졸리움(NBT), 나프톨-ASB1-포스페이트(naphthol-AS-B1-phosphate) 및 ECF(enhanced chemifluorescence)와 같은 발색반응 기질을 이용하여 시그널을 검출한다. 표지로서 호스 래디쉬 퍼옥시다아제가 이용되는 경우에는 클로로나프톨, 아미노에틸카바졸, 디아미노벤지딘, D-루시페린, 루시게닌(비스-N-메틸아크리디늄 니트레이트), 레소루핀 벤질 에테르, 루미놀, 암플렉스 레드 시약(10-아세틸-3,7-디하이드록시페녹사진), HYR(p-phenylenediamine-HCl 및 pyrocatechol), TMB(tetramethylbenzidine), ABTS(2,2'-Azine-di[3-ethylbenzthiazoline sulfonate]), o-페닐렌디아민(OPD) 및 나프톨/파이로닌과 같은 기질을 이용하여 시그널을 검출한다.

[0272] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 키트는, 본 발명의 46개 종류 미생물군에서 선택된 하나 이상의 구강 내 미생물의 검출 제제와 별도로, 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 전술한 표지, 이의 검출에 사용되는 물질, 및 장치가 포함될 수 있다.

[0273] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 조성물은 면역분석용 키트(kit) 또는 칩(chip) 형태로 제공되는 것일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0274] 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 키트는, 당업계에 공지된 유전체 분석 키트 또는 단백질 분석 키트 종류라면 그 구체적인 종류가 특별히 제한되지 않으며, 일례로 RT-PCR(Reverse transcription polymerase chain reaction) 키트, DNA 칩 키트, ELISA(Enzymelinked immunosorbent assay) 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트, MRM(Multiple reaction monitoring) 키트, 디지털 PCR(digital polymerase chain reaction) 키트 또는 액적 디지털 PCR(droplet digital polymerase chain reaction) 키트일 수 있다.

[0275] 구체적인 일 양태로서, 상기 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트일 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 마커 유전자에 대한 특이적인 각각의 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 각 마커 유전자의 핵산서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오타이드로서, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이일 수 있다. 또한 대조군(ex. 내부 대조군) 유전자의 핵산 서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액(pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.

[0276] 또 다른 양태로는, DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트일 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표식 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기판은 대조군(ex. 내부 대조군) 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0277] 또 다른 양태로는, ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트일 수 있다. ELISA 키트는 마커 단백질에 대한 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 각 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한 ELISA 키트는 대조군 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2차 항체, 발색단(chromophores), 효소(예: 항체와 컨주게이트됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.

[0278] 또한, 본 발명의 키트는 효소와 발색 반응할 기질 및 결합되지 않은 단백질 등은 제거하고 결합된 단백질 마커만을 보유할 수 있는 세척액 또는 용리액을 포함할 수 있다.

- [0280] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 본 발명의 턱관절 질환 진단용 키트는, 전술한 본 발명의 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 교시하는 설명서를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0282] 또한, 본 발명은 피험자로부터 분리된 생물학적 구강 시료에서의 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준 정보를 입력으로 하는 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델을 이용하여 턱관절 질환의 발생 여부에 대한 정보를 획득하는 단계를 포함하는, 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법 또는 진단 방법을 제공한다.
- [0283] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 턱관절 질환의 진단을 위한 정보 제공 방법 또는 진단 방법을 제공한다:
- [0284] (i) 피험자(피검자)로부터 분리된 생물학적 구강 시료로부터 DNA(RNA를 포함하는 의미)를 추출하는 단계;
- [0285] (ii) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머쌍을 이용하여 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하여 PCR 산물을 수득하는 단계;
- [0286] (iii) 상기 PCR 산물의 정량분석을 통하여 피험자의 마이크로바이옴 미생물 존재 수준을 산출하는 단계; 및
- [0287] (iv) 상기 산출된 마이크로바이옴 미생물 존재 수준 정보를 입력으로 하는 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델을 이용하여 턱관절 질환의 발생 여부에 대한 정보를 획득하는 단계.
- [0288] 본 발명에서, 상기 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델에서 마이크로바이옴 미생물의 존재 수준 정보를 변수로 입력할 수 있으며, 예를 들어 상기 변수로 *해모필루스* 속(*Haemophilus* genus), *로치아* 속(*Rothia* genus), *그라눌리카텔라* 속(*Granulicatella* genus), *알로프레보텔라* 속(*Alloprevotella* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움]* 노다툼 그룹(*[Eubacterium]* nodatum group), *라크노아나에로바쿨럼* 속(*Lachnoanaerobaculum* genus), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *솔로박테리움* 속(*Solobacterium* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *미코플라스마* 속(*Mycoplasma* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *프레티박테리움* 속(*Fretibacterium* genus), *패밀리 XIII UCG-001*(Family XIII UCG-001), *렌티마이크로비움* 속(*Lentimicrobium* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *모빌룬쿠스* 속(*Mobiluncus* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), *디아포로박터* 속(*Diaphorobacter* genus), *크립토박테리움* 속(*Cryptobacterium* genus), *아시네토박터* 속(*Acinetobacter* genus), *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus), *라크로스피라시에 UCG-004*(*Lachnospiraceae* UCG-004), 및 *바실러스* 속(*Bacillus* genus)으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상 또는 이들 모두의 존재 수준 정보를 입력할 수 있다.
- [0289] 본 발명의 일 실시예에서는 정상 대조군과 비교하여 턱관절 질환 환자에서 유의미한 존재 수준을 나타내는 미생물로서 $p\text{-값} < 0.1$ 을 만족하는 변수로 상기 32개의 미생물을 선별하였다.
- [0290] 본 발명의 일 실시예에서는 정상 대조군과 비교하여 턱관절 질환 환자에서 유의미한 존재 수준을 나타내는 미생물로서 $p\text{-값} < 0.05$ 를 만족하는 변수로 *로치아* 속(*Rothia* genus), *TM7x* 속, *아토포비움* 속(*Atopobium* genus), *[에우박테리움]* 노다툼 그룹(*[Eubacterium]* nodatum group), *펩토스트렙토코커스* 속(*Peptostreptococcus* genus), *칸디다투스 사카리모나스* 속(*Candidatus Saccharimonas* genus), *카디오박테리움* 속(*Cardiobacterium* genus), *액티노마이세스* 속(*Actinomyces* genus), *디알리스터* 속(*Dialister* genus), *부티리비브리오* 속(*Butyrivibrio* genus), *콘치포르미비우스* 속(*Conchiformibius* genus), *센티페다* 속(*Centipeda* genus), *올세넬라* 속(*Olsenella* genus), *스카르도비아* 속(*Scardovia* genus), *웨이셀라* 속(*Weissella* genus), *알로스카르도비아* 속(*Alloscardovia* genus), *콘세르바티박터* 속(*Conservatibacter* genus), 및 *바실러스* 속(*Bacillus* genus) 미생물을 선별하였다.
- [0291] 본 발명에서, 상기 머신 러닝은 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier), 앙상블(Ensemble), 및 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0292] 본 발명에서, 상기 “엑스트라 트리(Extra Trees Classifier)”는 극도로 무작위화(Extremely Randomized)된 머신 러닝 방법으로, 데이터 샘플 수와 특성 설정까지 랜덤이며, 랜덤 포레스트와 동일한 원리를 이용하기 때문에 많은 특성을 공유한다. 엑스트라 트리는 랜덤 포레스트에 비해 속도가 빠르고 성능도 미세하게 높으며, Bootstrap 샘플링을 사용하지 않고 전체 특성 중 일부를 랜덤하게 선택해 노드 분할에 사용한다. 즉, 후보 특성

을 이용해 랜덤하게 분할한 다음 그 중에서 최상의 분할을 선택하는 방법이다.

[0293] 본 발명에서, 상기 “앙상블(Ensemble)”은 여러 개의 개별 모델을 조합하여 최적의 모델로 일반화하는 방법으로, weak classifier 들을 결합하여 strong classifier 를 만드는 것을 의미한다. Test 데이터에 대해 다양한 의견(예측값)을 수렴하기 위해 overfitting이 잘 되는 모델을 기본적으로 사용하며, Tree 기반 모델(Boosting, Random Forest)을 자주 사용한다. 즉, 앙상블의 기본 알고리즘으로 일반적으로 사용하는 것은 결정트리이다. 앙상블은 과적합(overfitting) 감소 효과가 있으며, 개별 모델 성능이 잘 안 나올 때 앙상블 학습을 이용하면 성능이 향상될 수 있다. 앙상블 학습의 유형은 전통적으로 보팅(Voting), 배깅(Bagging)과 부스팅(Boosting)이 있다.

[0294] 본 발명에서, 상기 “스태킹 앙상블(Stacked Ensemble)”은 개별적인 여러 알고리즘을 서로 결합해 예측 결과를 도출한다는 점에서 배깅(Bagging) 및 부스팅(Boosting)과 공통점을 가지고 있다. 하지만 가장 큰 차이점은 개별 알고리즘으로 예측한 데이터를 기반으로 다시 예측을 수행한다는 점이다. 즉, 개별 알고리즘의 예측 결과 dataset을 최종적인 메타 dataset으로 만들어 별도 ML 알고리즘으로 최종 학습을 수행하고 테스트 데이터를 기반으로 다시 최종 예측을 수행하는 방식이다. 개별 모델의 예측된 dataset을 기반으로 학습하고 예측하는 방식을 메타 모델이라고 한다. 스캐팅엔 개별적인 기반 모델과 최종 메타 모델이 필요하다.

[0295] 본 발명에서, 상기 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델에서 턱관절 질환은 턱관절내장증, 턱관절잡음, 턱관절의 재발성 탈구 및 아탈구, 턱관절의 통증, 턱관절의 경직, 턱관절의 퇴행성 관절병, 저작근 장애, 및 특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption, ICR)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 특발성 과두 흡수증일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0296] 본 발명에서, 상기 머신 러닝 기반의 턱관절 질환 진단 모델을 이용한 턱관절 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법은 턱관절 질환 진단에 대한 정확도가 80 % 이상일 수 있으며, 예컨대 80 내지 100 %, 80 내지 95 %, 80 내지 90 %, 80 내지 85 %, 80 내지 82 %, 80 %, 81 %, 또는 81.82 %일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0298] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0300] 실험방법

[0301] 1. 대상자 모집 및 타액 채취

[0302] 턱관절 불편감을 주소로 치과에 내원한 한국인 58명(턱관절염 환자: 27명, 정상 대조군: 31명)을 대상으로 연구를 진행하였으며, 연구대상의 선정 기준은 턱관절 불편감을 동반하며 방사선 사진상에서 턱관절의 골관절염 양상을 보이는 경우였으며, 제외기준은 두개안면 증후군이 동반되었거나 턱의 외상을 받은 경우이다.

[0303] 타액은 연구 대상자 58명이 동일하게 흘림 방식(drainage method)을 통해 멸균튜브에 입을 대고 타액이 수동적으로 떨어지게 하여 채취하였다. 흘림 방식은 피험자가 머리를 숙이고 입을 벌린 상태로 아랫입술에서 멸균튜브로 타액이 수동적으로 떨어지게 하는 방식이며, 비자극 채취법이고 안정적이다. 채취한 타액 1mL을 1.5mL microtube에 담아 검사 전까지 -80℃ 냉동고에 보관하였다.

[0305] 2. DNA 추출, 16S rRNA 시퀀싱(NGS sequencing) 및 생물정보학 분석

[0306] FastDNA[®] SPIN Kit for Soil(MP BIO, Cat. No: 6560-200)를 제조사의 지침에 따라 사용하여, 58명의 타액 검체가 추출되었다.

[0307] PCR 증폭은 16S rRNA 유전자의 V4 영역을 표적으로 하는 515F(5'-GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3') 및 805R(5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3') 프라이머로 수행되었다. 증폭 과정은, 95℃에서 3분 동안 초기 변성 후, 95℃에서 30초 동안 변성, 55℃에서 30초 동안 프라이머 결합, 72℃에서 3분 동안 연장 단계의 25주기 조건과 72℃에서 5분 동안 최종 연장 단계로 수행되었다.

[0308] Nextera XT Index kit V2(illumine, Cat. No: 15052163)는 라이브러리 준비용 인덱스 프라이머로

테스트되었다. PCR 산물은 1% 아가로스 겔 전기영동을 이용하여 확인하고 Gel Doc 시스템에서 시각화하였다. 증폭 산물은 HiAccuBead(AccuGene, Cat. No: ACN01.50)로 정제하였다. 동일한 농도의 정제된 산물을 함께 모으고 HiAccuBead로 짧은 단편(비표적 산물)을 제거했다. 혼합 앰플리콘을 풀링하고 제조사의 지침에 따라 Illumina iSeq100 Sequencing system(Illumina, USA)을 사용하여 아산생명과학연구원(Seoul, Korea)에서 시퀀싱을 수행했다. 모든 분석은 천랩(ChunLab)의 생물정보학 클라우드 플랫폼인 EzBioCloud 16S 기반 MTP에서 수행되었다.

3. 통계 분석

천랩(ChunLab)의 EzBioCloud로 정제된 데이터를 R(version 4.0.5)을 이용하여 분석하였다. 상대적풍부도(relative abundance) 분석은 "dplyr", "reshape2" 패키지로 상대적 풍부도가 1% 초과인 미생물 군집을 선별하여 "ggplot2", "ggpubr" 패키지로 결과를 시각화하였다. 다양성(diversity) 분석의 경우, 생물정보학 분석으로 나온 알파-다양성(α -diversity) 지수는 "ggplot2", "ggpubr" 패키지를 사용하여 결과를 시각화하였으며, 베타-다양성(β 지수는 "ggplot2", "scatterplot3d" 패키지를 사용하여 결과를 시각화하였다. false discovery rate(FDR)는 하기 수학적 1에 의해 산출되었다. 독립 이표본 t-검정 및 Benjamini-Hochberg(BH) 교정을 통해 false discovery rate(FDR)을 보정한 p-값(하기 수학적 2 참조)을 이용하여 "reshape2", "rstatix" 패키지로 결과를 도출하였으며, 이를 통해 통계적으로 유의한 미생물 군집을 확인하였다.

[수학적 1]

FDR = 위양성(false positive)/{위양성 + 참양성(true positive)}

[수학적 2]

교정된 p-값(adjusted p-value) = 기존의 p-값 $\times$ (전체 p-값의 수/기존의 p-값의 오름차순 시 순서)

상기 수학적 2에서, 기존의 p-값 $\leq$ 교정된 p-값(adjusted p-value)

턱관절염 환자군과 건강 대조군 사이에서 선정된 통계적으로 유의한 차이를 보이는 미생물 군집은 "stats" 패키지로 로지스틱 회귀분석을 수행하여, 다시한번 통계적으로 유의한 미생물 군집을 선별하였고, 이들을 기반으로 "pROC" 패키지로 ROC(Receiver Operating Characteristic) curve를 만들고 AUC(Area Under the Curve)의 값이 가장 큰 모형을 선별하였다. 분산팽창요인(variance inflation factors, VIF)은 "car", 오즈비(odds ratio)는 "moonBook" 패키지를 통해 결과를 도출하였다.

실시예 1. 미생물 군집 분석

1-1. 상대적 풍부도(Relative abundance) 분석

총 58개의 타액 시료에서 1043개의 종(species) 및 24개의 문(Phylum)에 속하는 미생물 군집을 식별했다. 턱관절염 환자군(TMJD)과 정상 대조군(HC)에서 각각 상대적 풍부도(relative abundance)가 1% 초과인 문(phylum)과 종(species)을 확인하여, 이를 그래프 및 표로 나타낸 것을 도 1a 내지 도 1d에 나타내었다.

도 1a 및 도 1b에서 보는 바와 같이, 문(phylum) 수준에서는 *Proteobacteria*가 정상 대조군에서 25.53%, 턱관절염 환자군에서 27.56%로 Relative abundance가 가장 많은 비율을 차지하였으며, 그 다음으로는 *Firmicutes*가 정상 대조군에서 23.00%, 턱관절염 환자군에서 25.21%, *Actinobacteria*가 정상 대조군에서 18.97%, 턱관절염 환자군에서 19.10%, *Bacteroidetes*가 정상 대조군에서 19.26%, 턱관절염 환자군에서 17.45% 였으며, 이들이 평균 86% 이상을 차지하는 주요 문(phylum)이었다.

도 1c 및 도 1d에서 보는 바와 같이, 종(species) 수준에서는 턱관절염군에서 22종이 평균 미생물 군집의 68% 이상을 구성했으며, 정상 대조군에서 19종이 평균 미생물 군집의 70% 이상을 구성했다. 이 중에서 평균 5% 이상을 구성하는 종은, 턱관절염군에서 *Haemophilus parainfluenzae* group, KV831974_s group, *Neisseria subflava*

group이었으며, 정상 대조군에서는 Haemophilus parainfluenzae group, KV831974_s group, Neisseria subflava group, Prevotella melaninogenica였다.

1-2. 상대적 풍부도가 높은 미생물들 중, 질환 모집군 또는 정상 모집군에서만 나타나는 미생물 구별

상대적 풍부도가 1% 초과이면서 턱관절염에서만 검출된 미생물 군집은 종(species) 수준에서는 Fusobacterium nucleatum group, Lautropia mirabilis group, Prevotella nanceiensis group, Pseudomonas brassicacearum group, Staphylococcus aureus group, Streptococcus salivarius group이었다.

상대적 풍부도가 1% 초과이면서 정상 대조군에서만 검출된 미생물 군집은 문(phylum) 수준에서는 SR1이었고, 종(species) 수준에서는 JX294356_s, PAC001345_s group, Prevotella pallens였다.

하기 표 1은 '상대적 풍부도> 1%'를 만족하며, 턱관절염 환자군(TMJD) 또는 정상 대조군(HC)에서만 특이적으로 검출된 미생물 군집을 각각 문(phylum) 및 종(species)으로 구별하여 나타낸 것이다.

표 1

생물 분류 단계	모집군	검출된 미생물 군집
문(Phylum)	턱관절염 환자군(TMJD)	-
	정상 대조군(HC)	SR1
종(Species)	턱관절염 환자군(TMJD)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> group, <i>Lautropia mirabilis</i> group, <i>Prevotella nanceiensis</i> group, <i>Pseudomonas brassicacearum</i> group, <i>Staphylococcus aureus</i> group, <i>Streptococcus salivarius</i> group
	정상 대조군(HC)	JX294356_s, PAC001345_s group, <i>Prevotella pallens</i>

1-3. 다양성(Diversity) 분석

종의 풍부도를 판단하는 지표인 알파-다양성(α -diversity)의 ACE, Chao1, Shannon, Simpson은 통계적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 확인되었다(도 2a 내지 도 2d 참조). 하지만 도 2a 및 도 2b에서 보는 바와 같이, 발견되지 않거나 보이지 않은 종이 남아 있을 가능성을 고려하여 발견된 종의 정보를 바탕으로 종에 대한 richness를 추정하는 ACE와 Chao1에서, 턱관절염 환자군이 정상 대조군보다 1, 3사분면과 중위수가 상대적으로 아래에 위치하는 것을 확인할 수 있었다.

시료 및 그룹간의 다양성을 판단하는 지표인 베타-다양성(β 을, 생물학적 군집을 비교하는데 사용되는 거리측정법인 UniFrac을 통해 확인하였다. UniFrac 분석 결과를 도 3 및 도 4에 나타내었으며, 주좌표 분석(Principal Coordinate Analysis, PCoA)에서 육안상 유의미한 차이가 없는 것으로 확인되었다.

실시예 2. 특이적 미생물 선별

식별된 전체 미생물 군집에 대해 풍부도의 수를 기반으로 턱관절염 환자군과 정상 대조군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 미생물을 독립 이표본 t-검정방법(independent two sample t-test)으로 확인하였고, 다양한 미생물들 중에서도 특이적으로 마커로서 기능할 수 있는 것들을 선별하였다.

하기 표 2는, 본 발명에서 특이적으로 선별된, 문(Phylum) 수준에서 턱관절염 환자군과 정상 대조군 사이에서 유의한 차이를 나타내는 미생물 군집에 대한 측정 및 통계 데이터를 비교적으로 나타낸다. 하기 표 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 문(Phylum) 수준에서 Actinobacteria, Bacterioidetes, Firmicutes, Saccharibacteria_TM7가 p-값이 0.05미만으로 유의미한 차이를 나타내며, 뿐만아니라 FDR을 보정하는 BH 교정을 통해 나온 보정된 p-값도 0.05 미만으로 유의한 차이를 나타내었다(표 2). 하기 표 2에 기재된 문(Phylum)의 미생물 군집은 p-value와 FDR을 보정한 adjusted p-value 모두에서 유의한 차이를 나타냄을 확인할 수 있다.

표 2

독립변수	평균(표준편차)		p-값*	보정된 p-값*
	정상 대조군	턱관절염 환자군		
<i>Actinobacteria</i>	8150.39 (2554.87)	6064.07 (2202.74)	0.0015	0.0209
<i>Bacteroidetes</i>	8278.23 (3294.20)	5541.81 (2503.25)	0.0007	0.0209
<i>Firmicutes</i>	9881.42 (2442.96)	8003.04 (1969.72)	0.0020	0.0209
<i>Saccharibacteria</i> TM7	2536.68 (2062.59)	1205.59 (1294.12)	0.0044	0.0339

* : 소수점 다섯자리에서 반올림

하기 표 3은, 본 발명에서 특이적으로 선별된, 강(Class) 수준에서 턱관절염 환자군과 정상 대조군 사이에서 유의한 차이를 나타내는 미생물 군집에 대한 측정 및 통계 데이터를 비교적으로 나타낸다. 하기 표 3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 강(Class) 수준에서 *Bacteroidia*가 p-값이 0.05 미만으로 유의미한 차이를 나타내며, 뿐만 아니라 FDR을 보정하는 BH 교정을 통해 나온 보정된 p-값도 0.05 미만으로 유의한 차이를 나타내었다(표 3). 하기 표 3에 기재된 *Bacteroidia* 강(Class)의 미생물 군집은 p-value와 FDR을 보정한 adjusted p-value 모두에서 유의한 차이를 나타냄을 확인할 수 있다.

표 3

독립변수	평균(표준편차)		p-값*	보정된 p-값*
	정상 대조군	턱관절염 환자군		
<i>Bacteroidia</i>	7726.84 (3334.83)	5044.85 (2554.93)	0.0011	0.0483

* : 소수점 다섯자리에서 반올림

보정된 p-값이 0.05 미만으로 선별된 미생물 군집별 풍부도의 수를 비교한 결과를 도 5에 나타내었으며, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Saccharibacteria* TM7, *Bacteroidia*가 모두 육안상 턱관절염 환자군에서 정상 대조군보다 적게 검출됨을 확인할 수 있다.

실시예 3. 본 발명에 따른, 진단 예측력이 뛰어난 회귀모형

상기 실시예 2와 같이 통계 분석 프로그램인 R을 이용하여 독립 이표본 t-검정으로 p-값을 검정하고 Benjamini-Hochberg 교정을 통해 보정한 p-값을 검정하여 정상 대조군과 턱관절염 환자군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 나는 미생물군을 선별하였고, 선별된 미생물군의 각 군별 평균과 표준편차를 분석하였으며, 선정된 미생물 군집을 대상으로 단순 로지스틱 회귀분석(표 4)과 다중 로지스틱 회귀분석(표 5)을 실시하였다.

로지스틱 회귀분석으로 미생물군별 오즈비(Odds ration)와 각 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 나는 미생물 군을 선별하고, AUC(Area Under the Curve)를 구하여 진단 예측력이 높은 회귀모형을 선별하였다.

단순 로지스틱 회귀분석에서는 *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Saccharibacteria* TM7의 p-값이 0.05 미만으로 유의한 결과를 나타내었다(표 4). *Actinobacteria*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.993배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9989~0.9998이다. *Bacteroidetes*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9996배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9993~0.9999이다. *Firmicutes*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9996배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9993~0.9999이다. *Saccharibacteria* TM7가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9995배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9992~0.9999이다. *Bacteroidia*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9999배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9997~1.0000이다. 하기 표 4는, 본 발명에서, 턱관

절염에 영향을 미치는 요인(마커)으로서 특이적으로 선별된 미생물군집에 대한 단순 로지스틱 회귀분석 결과를 나타낸다.

표 4

독립변수	OR	CI(2.5%)	CI (97,5%)	p-값*
<i>Actinobacteria</i>	0.9996	0.9993	0.9999	0.0044
<i>Bacteroidetes</i>	0.9997	0.9995	0.9999	0.0028
<i>Firmicutes</i>	0.9996	0.9993	0.9999	0.0054
<i>Saccharibacteria_TM7</i>	0.9995	0.9992	0.9999	0.0112
<i>Bacteroidia</i>	0.9999	0.9997	1.0000	0.1350

* : 소수점 다섯자리에서 반올림

다중 로지스틱 회귀분석에서는 *Actinobacteria*와 *Bacteroidetes*의 p-값이 0.05미만으로 유의한 결과를 나타내었다(표 5). *Actinobacteria*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.993배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9989~0.9998이다. *Bacteroidetes*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9996배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9992~0.9999이다. *Firmicutes*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9998배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9994~1.0001이다. *Saccharibacteria_TM7*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 0.9995배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9990~1.0000이다. *Bacteroidia*가 1 증가할 때마다 턱관절염에 걸리는 인원은 1.0001배가 되며, 95% 신뢰구간은 0.9998~1.0003이다. 분산팽창요인은 모두 10 이하로 다중공선성이 있을 확률이 적다. 하기 표 5는, 본 발명에서, 턱관절염에 영향을 미치는 요인(마커)로서 특이적으로 선별된 미생물군집에 대한 다중 로지스틱 회귀분석 결과를 나타낸다.

표 5

독립변수	OR	CI(2.5%)	CI (97,5%)	VIF*	p-값*
<i>Actinobacteria</i>	0.9993	0.9989	0.9998	1.8176	0.0033
<i>Bacteroidetes</i>	0.9996	0.9992	0.9999	1.5455	0.0084
<i>Firmicutes</i>	0.9998	0.9994	1.0001	1.2083	0.2036
<i>Saccharibacteria_TM7</i>	0.9995	0.9990	1.0000	1.2423	0.0729
<i>Bacteroidia</i>	1.0001	0.9998	1.0003	1.2558	0.6026

* : 소수점 다섯자리에서 반올림

또한 다중 로지스틱 분석에서 통계적으로 유의한 결과를 도출한 *Actinobacteria* 및 *Bacteroidetes*를 조합하여 사용하여, 이들을 대상으로 ROC 곡선을 나타내었을 때(도 6 참조), AUC가 0.913으로 진단 예측력이 뛰어난을 확인하였으며, 컷오프 값(cut-off value)이 7188(*Actinobacteria* Phylum), 6061(*Bacteroidetes* Phylum) 일 때 민감도와 특이도가 최대가 됨을 확인하였다(민감도 = 93.5%, 특이도 = 85.2%).

실시에 4. 턱관절 질환 진단을 위한 머신 러닝 모델 구축

4-1. 통계적 분석을 통한 턱관절 질환 진단 바이오마커 선정

특발성 과두 흡수증(idiopathic condylar resorption, ICR) 환자 71명과 정상 대조군 31명으로부터 타액을 채취한 후, 상기 실험방법 및 실시예 1에 기재된 방법으로 식별된 전체 미생물 군집(194개)에 대해 풍부도의 수를 기반으로 ICR 환자군과 정상 대조군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 미생물을 독립 이표본 t-검정방

법(independent two sample t-test) 및 맨-휘트니 U 검정(Mann-Whitney U test)으로 확인하였고, 다양한 미생물들 중에서도 특이적으로 마커로서 기능할 수 있는 것들을 선별하였다. 이러한 실험군 102명 및 미생물 군집 194개를 대상으로 통계적 분석을 수행하였으며, 이들의 데이터 구조를 도 7에 나타내었다.

[0371] 독립 이표본 t-검정방법 및 맨-휘트니 U 검정방법을 통해 p -값 <0.05 미만을 만족시키는 변수를 선별하였으며, 그 결과 도 8a(독립 이표본 t-검정방법)에 나타난 바와 같이 *Rothia*, *TM7x*, [*Eubacterium*] *nodatum* group, *Peptostreptococcus*, *Candidatus Saccharimonas*, *Cardiobacterium*, *Actinomyces*, *Dialister*, *Butyrivibrio*, *Centipeda*, *Alloscardovia*, 및 *Conservatibacter* 속(genus) 세균의 수준이 유의미한 차이를 나타내었고, 8b(맨-휘트니 U 검정방법)에 나타난 바와 같이 *Rothia*, *TM7x*, *Atopobium*, [*Eubacterium*] *nodatum* group, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Dialister*, *Conchiformibius*, *Centipeda*, *Olsenella*, *Scardovia*, *Weissella*, *Alloscardovia*, *Conservatibacter*, 및 *Bacillus* 속(genus) 세균의 수준이 유의미한 차이를 나타내었다.

[0372] 또한, p -값 <0.1 미만을 만족시키는 변수를 선별한 결과, 도 9a(독립 이표본 t-검정방법)에 나타난 바와 같이 *Haemophilus*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Alloprevotella*, *TM7x*, [*Eubacterium*] *nodatum* group, *Peptostreptococcus*, *Candidatus Saccharimonas*, *Solobacterium*, *Cardiobacterium*, *Actinomyces*, *Dialister*, *Butyrivibrio*, *Centipeda*, *Lentimicrobium*, *Olsenella*, *Scardovia*, *Weissella*, *Alloscardovia*, *Conservatibacter*, 및 *Bacillus* 속(genus) 세균의 수준이 유의미한 차이를 나타내었고, 9b(맨-휘트니 U 검정방법)에 나타난 바와 같이 *Haemophilus*, *Rothia*, *Granulicatella*, *TM7x*, *Atopobium*, [*Eubacterium*] *nodatum* group, *Lachnoanaerobaculum*, *Peptostreptococcus*, *Candidatus Saccharimonas*, *Actinomyces*, *Dialister*, *Butyrivibrio*, *Conchiformibius*, *Mycoplasma*, *Centipeda*, *Fretibacterium*, *Family XIII UCG-001*, *Olsenella*, *Scardovia*, *Mobiluncus*, *Weissella*, *Alloscardovia*, *Diaphorobacter*, *Cryptobacterium*, *Acinetobacter*, *Conservatibacter*, *Lachnospiraceae UCG-004*, 및 *Bacillus* 속(genus) 세균의 수준이 유의미한 차이를 나타내었다.

[0373] 상기와 같이 선별된 변수들을 벤다이어그램으로 시각화하여 p -값 <0.05 미만인 경우 도 10에 나타내었고, p -값 <0.1 미만인 경우 도 11에 나타내었다.

[0375] 4-2. 머신 러닝 모델 구축

[0376] 상기 4-1에서 선별된 변수들을 이용하여 턱관절 질환 진단에 대한 머신 러닝 모델을 개발하였다.

[0377] 우선 샘플 수에 따라 데이터를 train data : test data = 9:1 비율로 분리하였다. 이때, train data와 test data 내의 건강 대조군과 질환군도 비율적으로 유지되며, 상기 train data는 모델을 학습하는 데이터이고, test data는 모델의 성능을 최종적으로 검증하는 데이터이다.

[0378] 데이터 분리 후 train data에 대하여 SMOTE(Synthetic Minority Over-sampling Technique)를 적용하여 부족한 건강 대조군을 oversampling하여 질환군의 샘플 수와 동일하게 만들었다. 상기 SMOTE 처리된 train data로 Pycaret을 이용하여 최적의 정확도를 지니는 모델을 도출하였으며, test data로 최종 검증하였다.

[0379] 그 결과, 도 12 내지 도 14에 나타난 바와 같이, 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier)(도 12), 앙상블(Ensemble)(도 13a 및 13b), 및 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble)(도 14)의 3가지 머신 러닝 모델에서 test data의 진단 정확도가 80 % 이상으로 나타나는 것을 확인하였다.

[0380] 구체적으로, 엑스트라 트리(Extra Trees Classifier) 모델의 경우, p -값 <0.05 를 만족하는 변수들로 모델링하였으며, 도 12에 나타난 바와 같이 train data 정확도(accuracy)가 0.9386으로 나타났으며, test data 정확도는 0.8182로 나타난 것을 확인하였다.

[0381] 앙상블(Ensemble) 모델의 경우, test data 정확도가 바로 도출되었으며, p -값 <0.1 및 p -값 <0.05 를 각각 만족하는 변수들로 모델링한 결과, 도 13a 및 13b에 나타난 바와 같이 모두 test data의 정확도가 0.8182로 나타난 것을 확인하였다.

[0382] 스택킹 앙상블(Stacked Ensemble) 모델의 경우, p -값 <0.05 를 만족하는 변수들로 모델링하였으며, 학습을 하면서 만들어졌던 다양한 모델들(GBM(Gradient Boosting Algorithm) 모델 1개, 딥러닝(Deep learning) 모델 1개, DRF(Distributed Random Forest) 모델 2개)을 메타(meta) 학습 시켜서 최종 결과를 도출하였다. 그 결과, 도 14에 나타난 바와 같이 train data 정확도는 0.9386, AUC는 0.962646이었으며, test data 정확도는 0.8182로

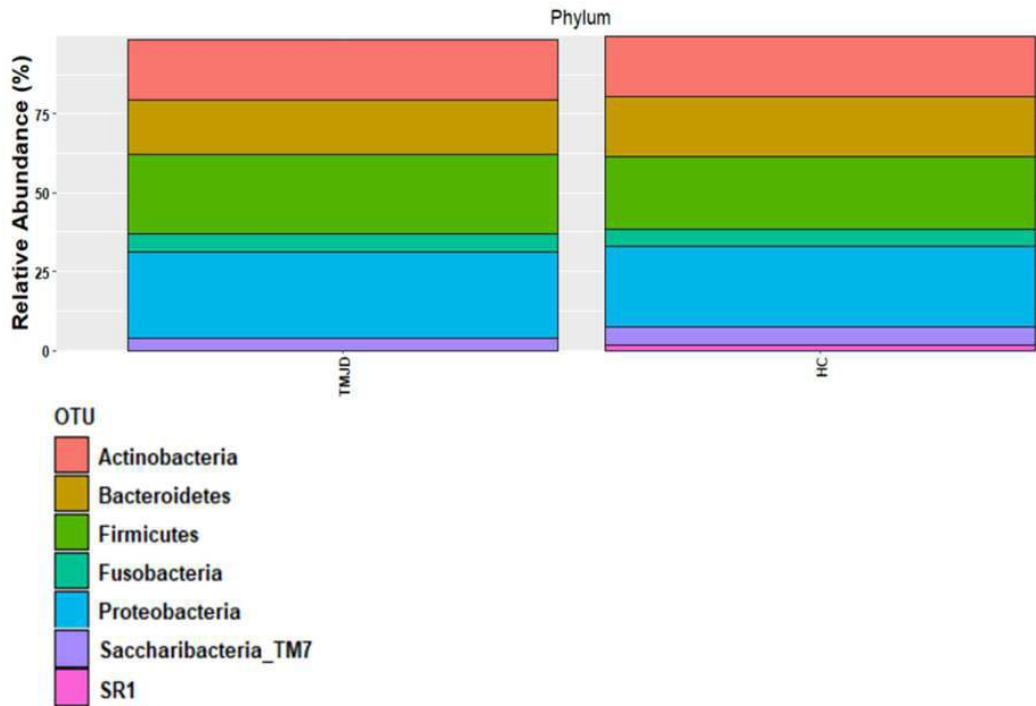
나타난 것을 확인하였다.

[0384]

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

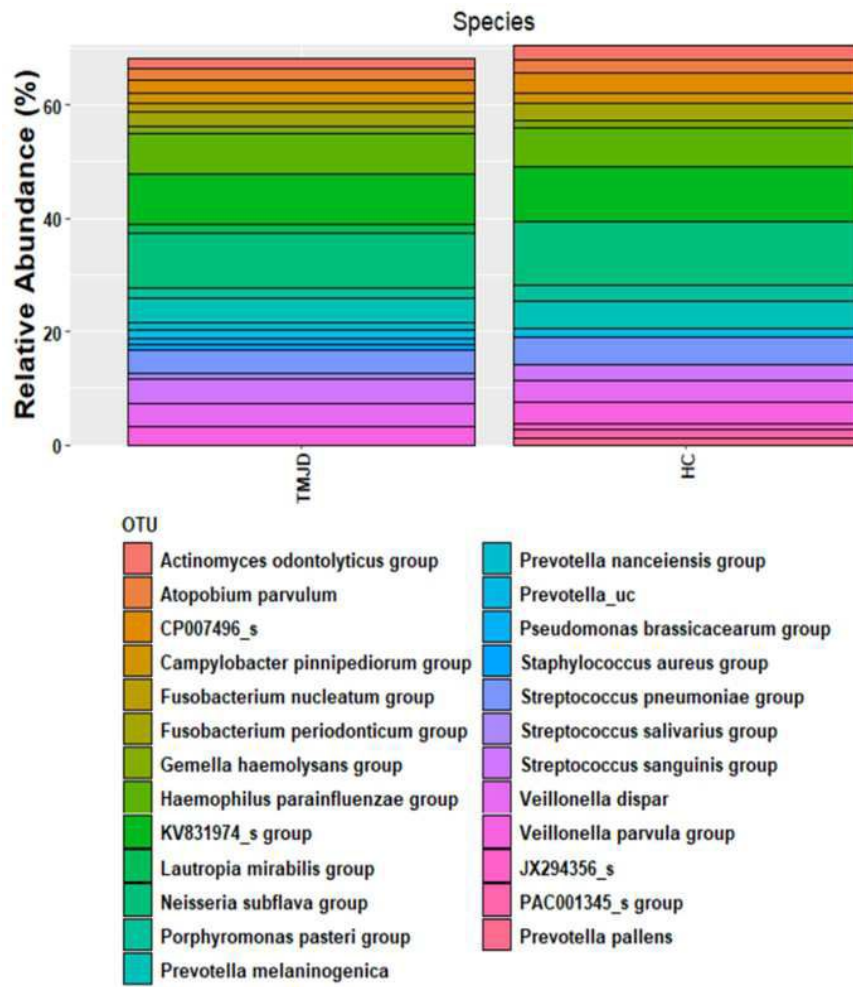
도면1a



도면1b

	Relative abundance (%)	
	TMJD	HC
Actinobacteria	19.103992	18.970043
Bacteroidetes	17.458689	19.267588
Firmicutes	25.212416	22.999024
Fusobacteria	5.444165	5.216533
Proteobacteria	27.560831	25.525039
Saccharibacteria_TM7	3.798046	5.904122
SR1	0.000000	1.697350

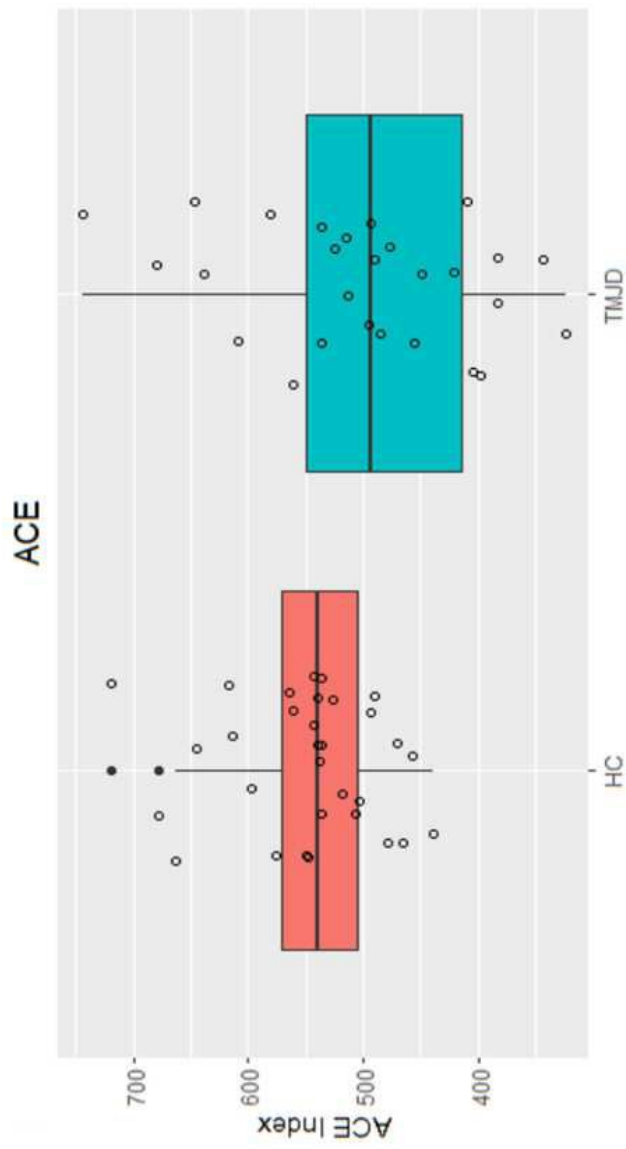
도면1c



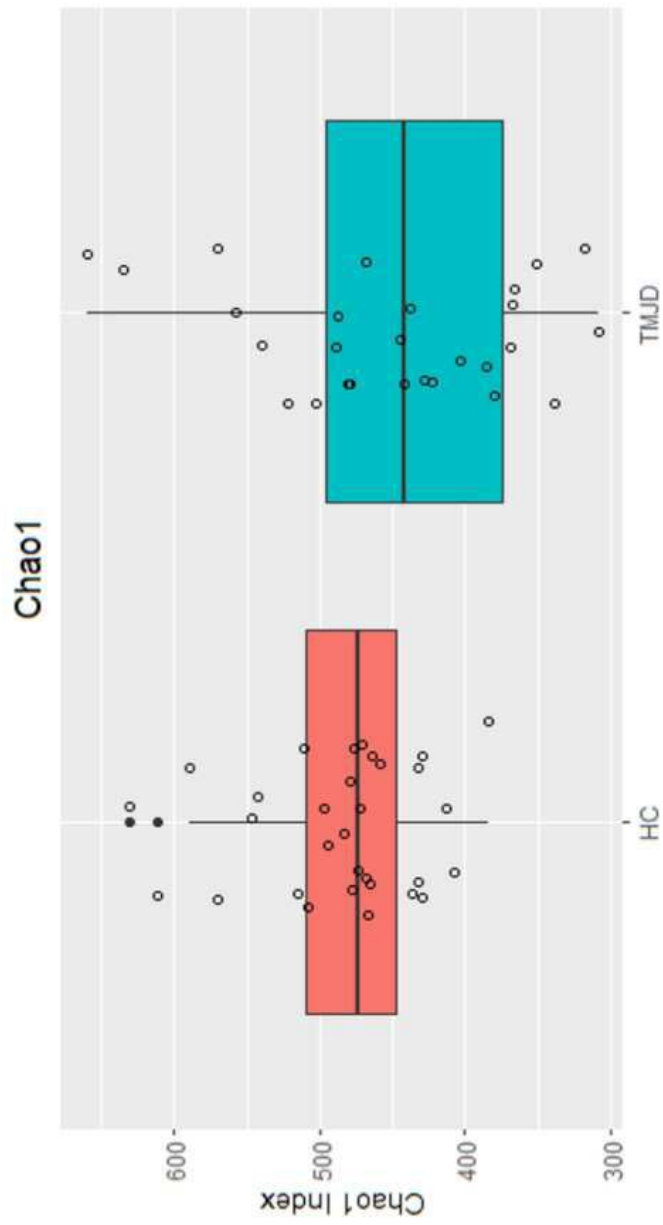
도면1d

	Relative abundance (%)	
	TMJD	HC
Actinomyces odontolyticus group	1.999309	2.501239
Atopobium parvulum	1.911916	2.263608
CP007496_s	2.231385	3.709663
Campylobacter pinnipediorum group	1.857427	1.788798
Fusobacterium nucleatum group	1.447764	0.000000
Fusobacterium periodonticum group	2.661817	3.124859
Gemella haemolysans group	1.182084	1.261656
Haemophilus parainfluenzae group	7.206848	6.822584
KV831974_s group	9.026470	9.737743
Lautropia mirabilis group	1.486735	0.000000
Neisseria subflava group	9.722699	11.148359
Porphyromonas pasteri group	1.685324	2.632105
Prevotella melaninogenica	4.208526	5.030032
Prevotella nanceiensis group	1.282778	0.000000
Prevotella_uc	1.517071	1.486748
Pseudomonas brassicacearum group	1.050702	0.000000
Staphylococcus aureus group	1.161898	0.000000
Streptococcus pneumoniae group	3.941562	4.718072
Streptococcus salivarius group	1.128644	0.000000
Streptococcus sanguinis group	4.299186	2.801336
Veillonella dispar	3.981817	3.881673
Veillonella parvula group	3.318025	3.739320
JX294356_s	0.000000	1.012914
PAC001345_s group	0.000000	1.730836
Prevotella pallens	0.000000	1.128613

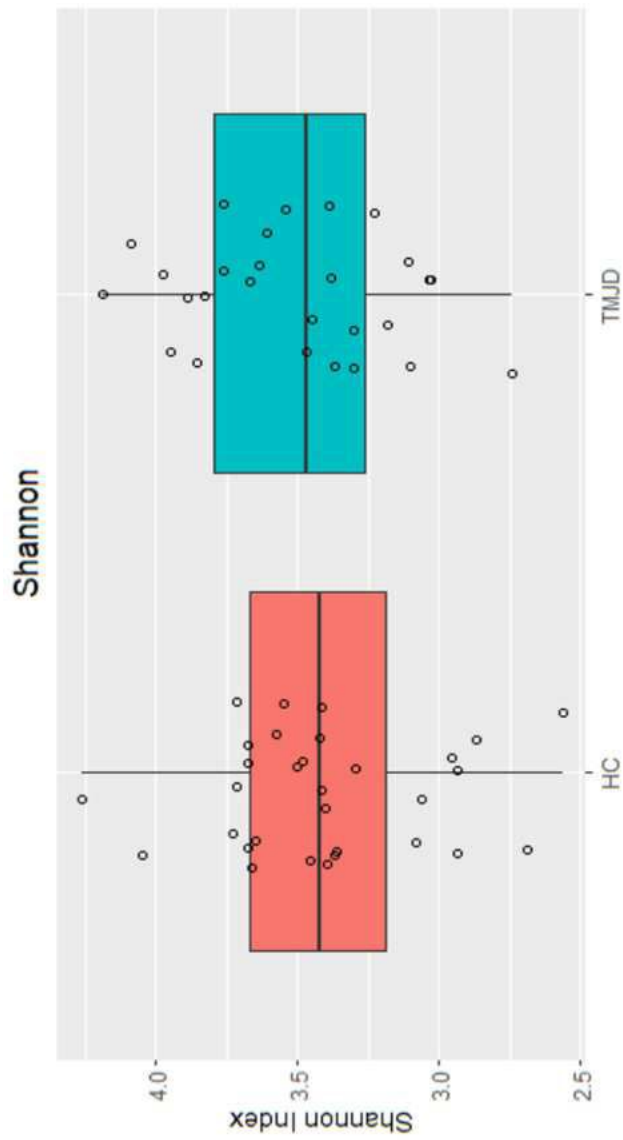
도면2a



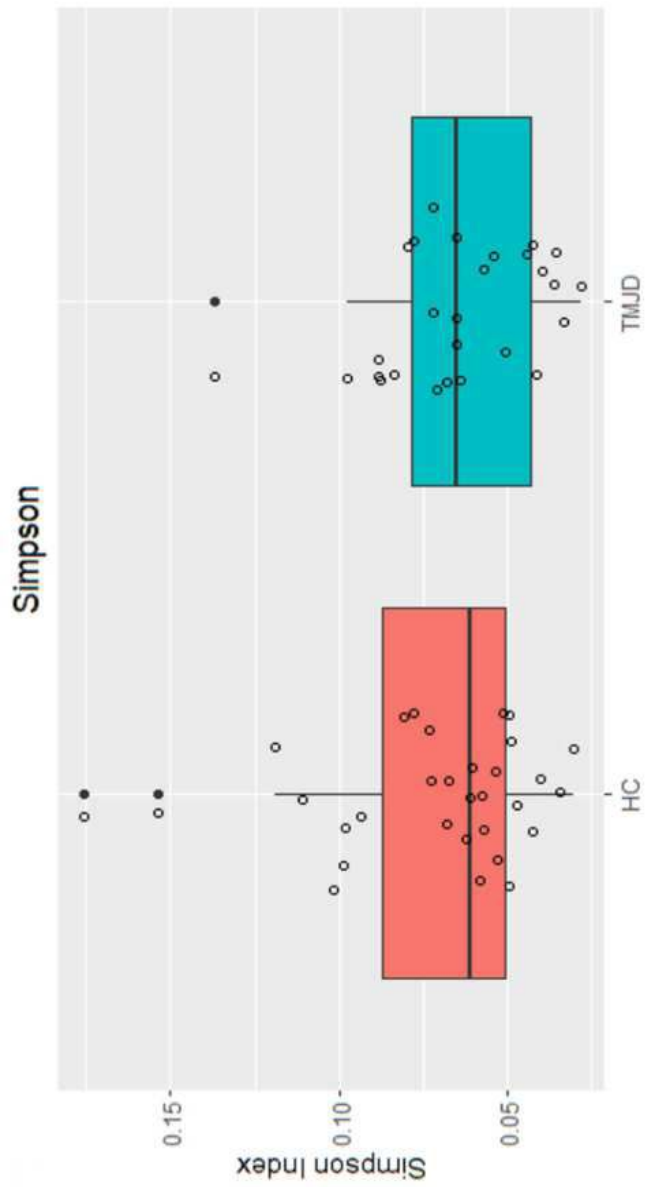
도면2b



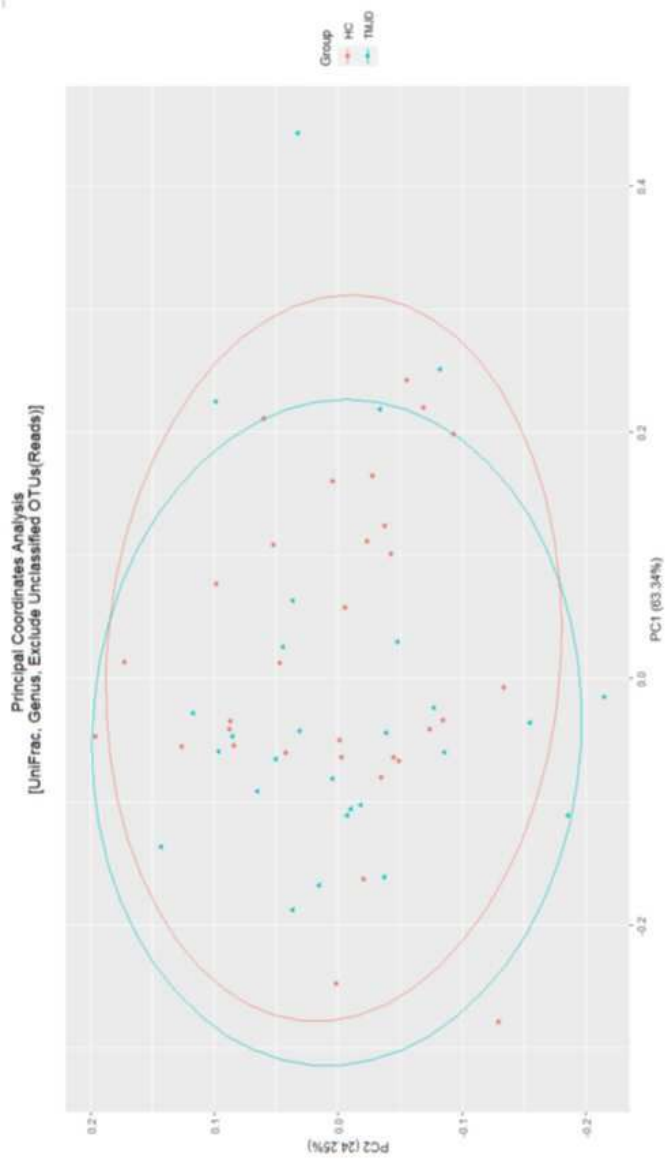
도면2c



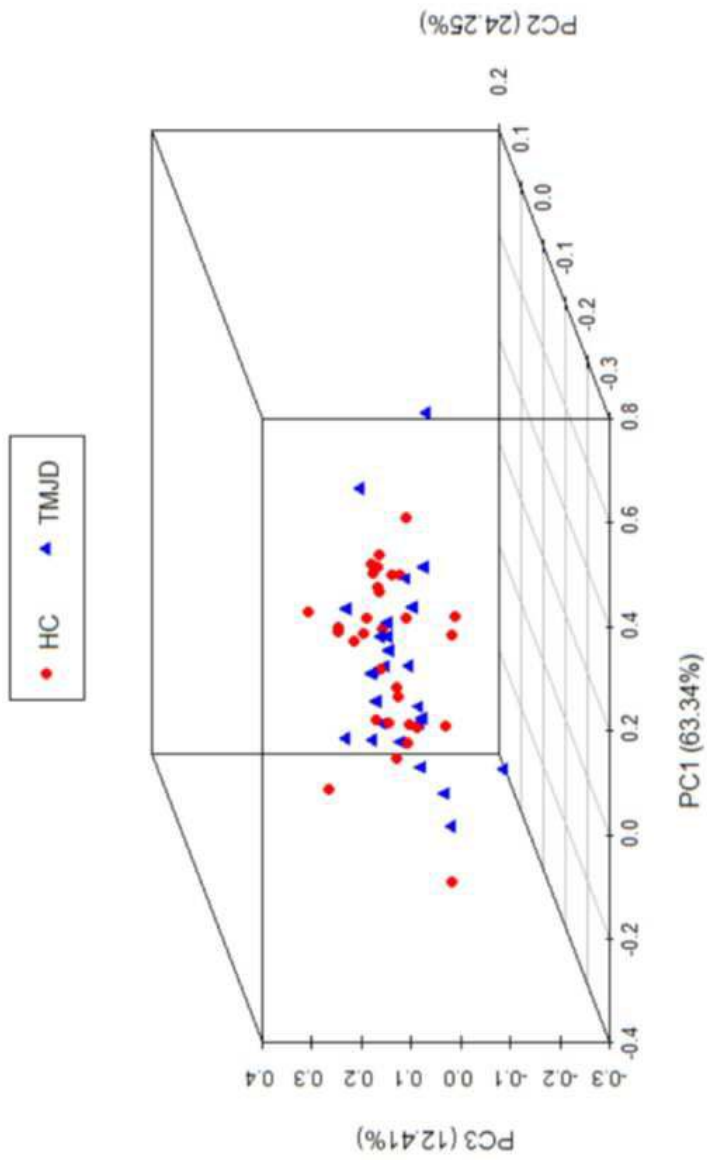
도면2d



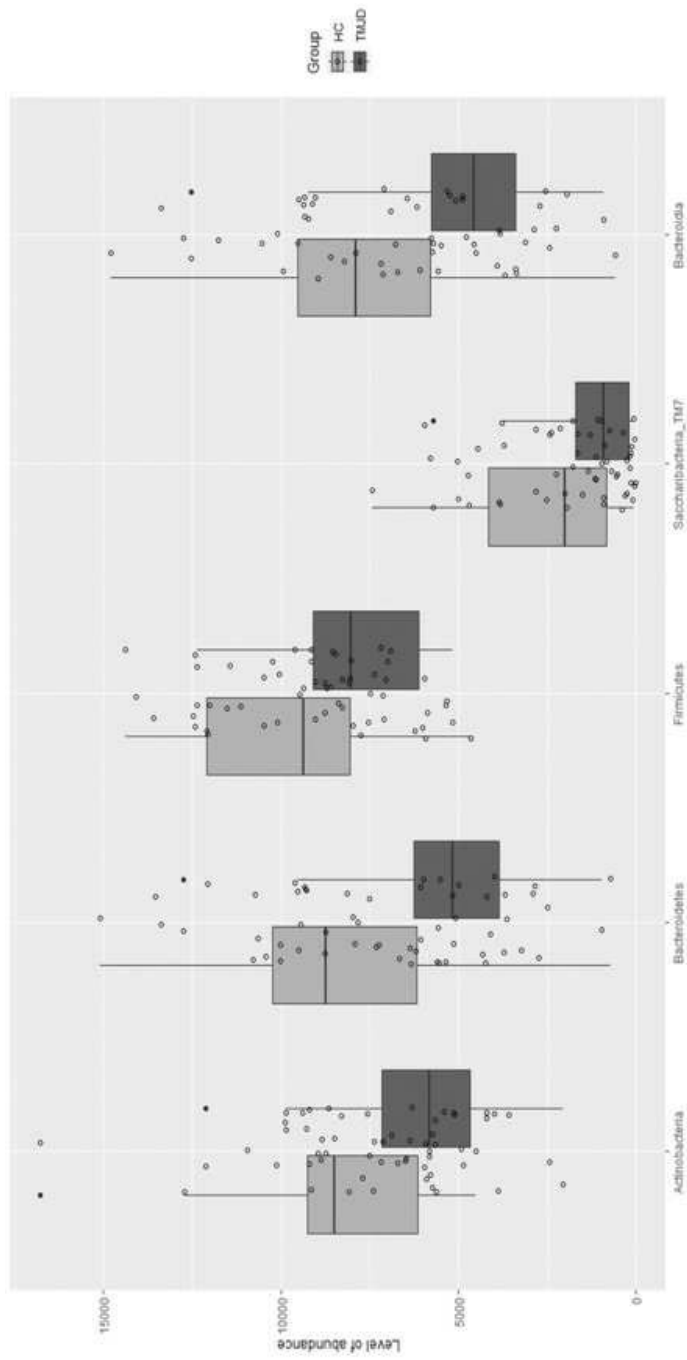
도면3



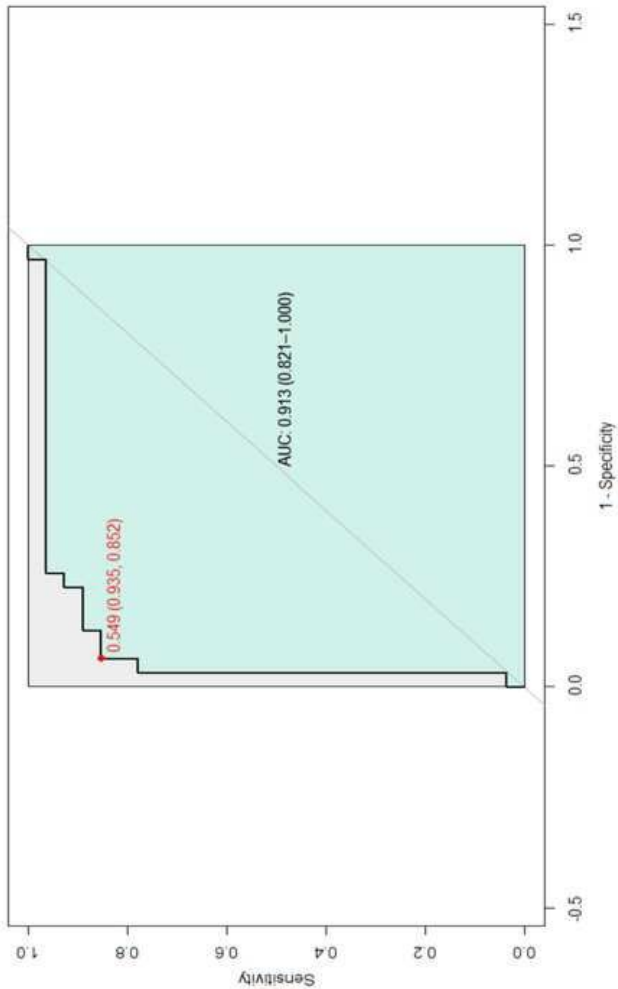
도면4



도면5



도면6



도면7

	group	Haemophilus	Streptococcus	Prevotella_7
0	Control	0.047130	0.123171	0.065778
1	Control	0.041138	0.055434	0.099949
2	Control	0.084852	0.177909	0.098196
3	Control	0.106663	0.052637	0.141828
4	Control	0.012433	0.087173	0.158182
...	...	...	...	...
97	ICR	0.196473	0.047129	0.105926
98	ICR	0.135200	0.353734	0.000359
99	ICR	0.099341	0.070017	0.247106
100	ICR	0.193709	0.203357	0.106988
101	ICR	0.076461	0.066208	0.044080

102 rows x 194 columns

	group	n
0	Control	31
1	ICR	71

도면8a

Variable	Control(n)	ICR(n)	Control(Mean(SD))	ICR(Mean(SD))	t-statistic	p-value	Significance
Rothia	31	71	0.08438622(0.06954717)	0.05281322(0.04205369)	2.794220	0.006237	*
TM7x	31	71	0.01121727(0.01119686)	0.00638334(0.01050767)	2.073683	0.040679	*
[Eubacterium] nodatum group	31	71	0.00346026(0.00368982)	0.00202359(0.00230312)	2.361479	0.020140	*
Peptostreptococcus	31	71	0.00121513(0.00091852)	0.00246229(0.00269384)	-2.489893	0.014427	*
Candidatus Saccharimonas	31	71	0.00402929(0.00432948)	0.00236627(0.00249936)	2.413404	0.017624	*
Cardiobacterium	31	71	0.00108274(0.00117942)	0.00222075(0.0028723)	-2.108000	0.037531	*
Actinomyces	31	71	0.02020667(0.01282277)	0.01381445(0.01046249)	2.617510	0.010232	*
Dialister	31	71	0.00050751(0.00083229)	0.00121384(0.00179444)	-2.074746	0.040578	*
Butyrivibrio	31	71	0.00165556(0.00327392)	0.00062425(0.00163939)	2.094650	0.038730	*
Centipeda	31	71	0.00046444(0.0006932)	0.00135835(0.00209728)	-2.295626	0.023785	*
Alloscardovia	31	71	4.937e-05(0.00016098)	2.94e-06(1.769e-05)	2.373749	0.019519	*
Conservatibacter	31	71	9.516e-05(0.00013273)	0.00020268(0.00020601)	-2.647280	0.009428	*

도면8b

Variable	Control(n)	ICR(n)	Control(Mean(SD))	ICR(Mean(SD))	t-statistic	p-value	Significance
Rothia	31	71	0.08438622(0.06954717)	0.05281322(0.04205369)	1455.0	0.010009	*
TM7x	31	71	0.01121727(0.01119686)	0.00638334(0.01050767)	1432.5	0.015848	*
Atopobium	31	71	0.00539173(0.00695976)	0.00365917(0.0109385)	1425.0	0.018404	*
[Eubacterium] nodatum group	31	71	0.00346026(0.00368982)	0.00202359(0.00230312)	1401.0	0.029060	*
Peptostreptococcus	31	71	0.00121513(0.00091852)	0.00246229(0.00269384)	829.0	0.048636	*
Actinomyces	31	71	0.02020667(0.01282277)	0.01381445(0.01046249)	1453.0	0.010438	*
Dialister	31	71	0.00050751(0.00083229)	0.00121384(0.00179444)	799.5	0.027483	*
Conchiformibius	31	71	0.00041494(0.00123862)	0.00041278(0.00190609)	1319.0	0.024785	*
Centipeda	31	71	0.00046444(0.0006932)	0.00135835(0.00209728)	799.0	0.024210	*
Olsenella	31	71	4.78e-06(2.62e-05)	9.102e-05(0.000254)	902.0	0.022855	*
Scardovia	31	71	0.0(0.0)	6.505e-05(0.00018277)	899.0	0.011606	*
Weissella	31	71	0.00012245(0.00056026)	1.66e-06(1.388e-05)	1262.0	0.004074	*
Alloscardovia	31	71	4.937e-05(0.00016098)	2.94e-06(1.769e-05)	1213.5	0.044742	*
Conservatibacter	31	71	9.516e-05(0.00013273)	0.00020268(0.00020601)	715.0	0.004549	*
Bacillus	31	71	5.96e-06(2.56e-05)	0.0(0.0)	1171.5	0.032707	*

도면9a

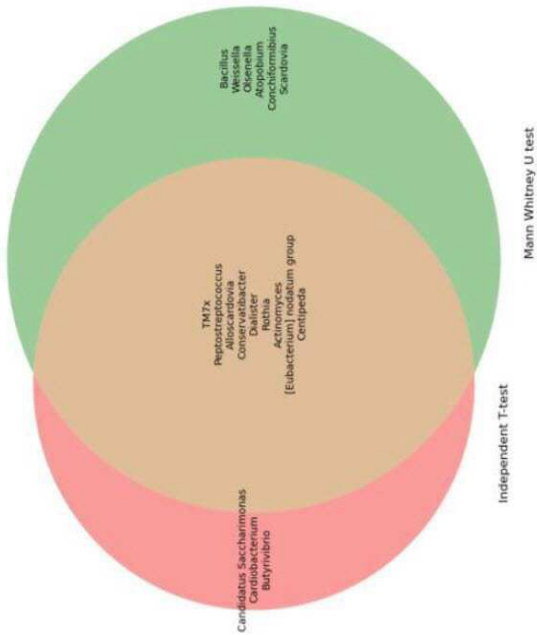
Variable	Control(n)	ICR(n)	Control(Mean(SD))	ICR(Mean(SD))	t-statistic	p-value
Haemophilus	31	71	0.10830463(0.05856737)	0.13729523(0.07072717)	-1.982355	0.050183
Rothia	31	71	0.08438622(0.06954717)	0.05281322(0.04205369)	2.794220	0.006237
Granulicatella	31	71	0.00920886(0.00591943)	0.01260102(0.00981934)	-1.769274	0.079897
Alloprevotella	31	71	0.03362935(0.02583662)	0.02448942(0.02063741)	1.881286	0.062842
TM7x	31	71	0.01121727(0.01119686)	0.00638334(0.01050767)	2.073683	0.040679
[Eubacterium] nodatum group	31	71	0.00346026(0.00368982)	0.00202359(0.00230312)	2.361479	0.020140
Peptostreptococcus	31	71	0.00121513(0.00091852)	0.00246229(0.00269384)	-2.489893	0.014427
Candidatus Saccharimonas	31	71	0.00402929(0.00432948)	0.00236627(0.00249936)	2.413404	0.017624
Solobacterium	31	71	0.00207454(0.00195273)	0.00143036(0.00129184)	1.945011	0.054582
Cardiobacterium	31	71	0.00108274(0.00117942)	0.00222075(0.0028723)	-2.108000	0.037531
Actinomyces	31	71	0.02020667(0.01282277)	0.01381445(0.01046249)	2.617510	0.010232
Dialister	31	71	0.00050751(0.00083229)	0.00121384(0.00179444)	-2.074746	0.040578
Butyrivibrio	31	71	0.00165556(0.00327392)	0.00062425(0.00163939)	2.094650	0.038730
Centipeda	31	71	0.00046444(0.0006932)	0.00135835(0.00209728)	-2.295626	0.023785
Lentimicrobium	31	71	0.00010052(0.00019578)	0.00030832(0.00066054)	-1.701907	0.091880
Olsenella	31	71	4.78e-06(2.62e-05)	9.102e-05(0.000254)	-1.867285	0.064791
Scardovia	31	71	0.0(0.0)	6.505e-05(0.00018277)	-1.961990	0.052543
Weissella	31	71	0.00012245(0.00056026)	1.66e-06(1.388e-05)	1.797483	0.075277
Alloscardovia	31	71	4.937e-05(0.00016098)	2.94e-06(1.769e-05)	2.373749	0.019519
Conservatibacter	31	71	9.516e-05(0.00013273)	0.00020268(0.00020601)	-2.647280	0.009428
Bacillus	31	71	5.96e-06(2.56e-05)	0.0(0.0)	1.943118	0.054814

도면9b

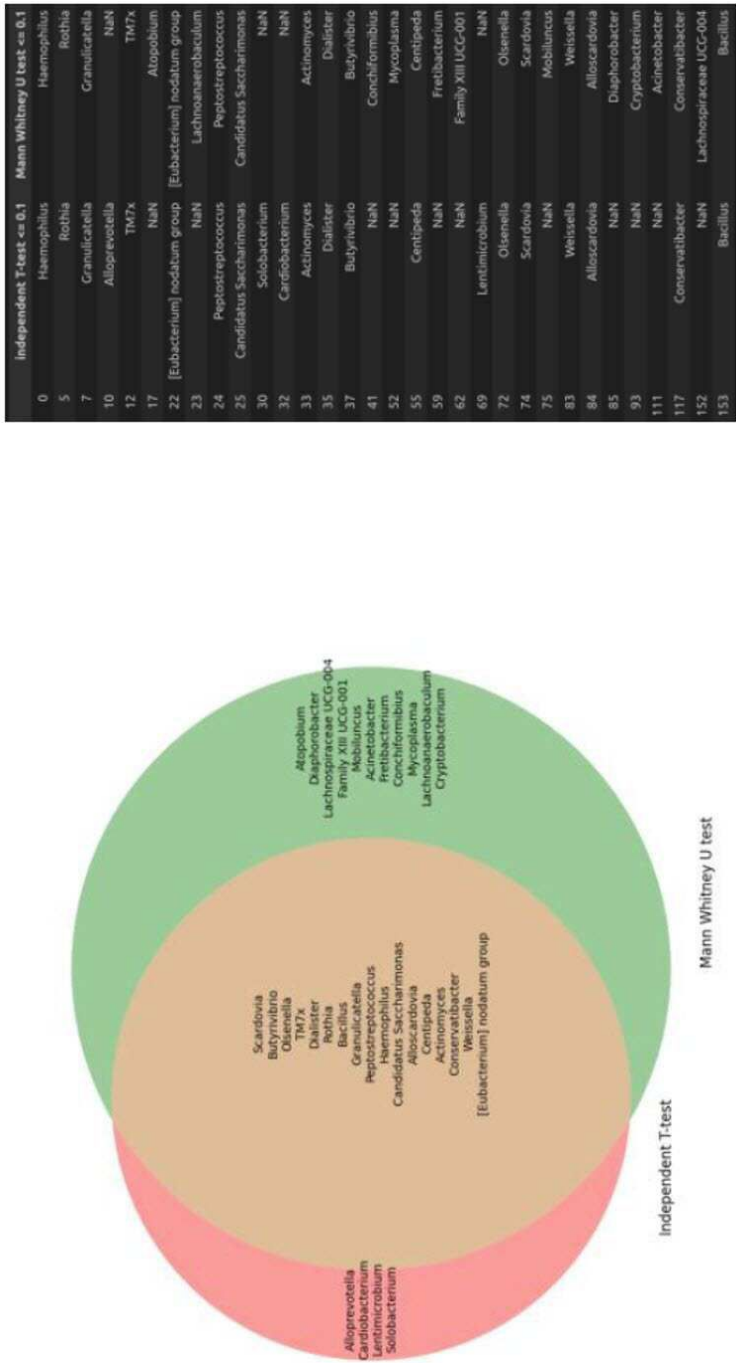
Variable	Control(n)	ICR(n)	Control(Mean(SD))	ICR(Mean(SD))	t-statistic	p-value
Haemophilus	31	71	0.10830463(0.05856737)	0.13729523(0.07072717)	863.0	0.084655
Rothia	31	71	0.08438622(0.06954717)	0.05281322(0.04205369)	1455.0	0.010009
Granulicatella	31	71	0.00920886(0.00591943)	0.01260102(0.00981934)	849.0	0.067828
TM7x	31	71	0.01121727(0.01119686)	0.00638334(0.01050767)	1432.5	0.015848
Atopobium	31	71	0.00539173(0.00695976)	0.00365917(0.0109385)	1425.0	0.018404
[Eubacterium] nodatum group	31	71	0.00346026(0.00368982)	0.00202359(0.00230312)	1401.0	0.029060
Lachnoanaerobaculum	31	71	0.00259128(0.00235385)	0.00373173(0.00372474)	859.5	0.080160
Peptostreptococcus	31	71	0.00121513(0.00091852)	0.00246229(0.00269384)	829.0	0.048636
Candidatus Saccharimonas	31	71	0.00402929(0.00432948)	0.00236627(0.00249936)	1357.0	0.062440
Actinomyces	31	71	0.02020667(0.01282277)	0.01381445(0.01046249)	1453.0	0.010438
Dialister	31	71	0.00050751(0.00083229)	0.00121384(0.00179444)	799.5	0.027483
Butyrivibrio	31	71	0.00165556(0.00327392)	0.00062425(0.00163939)	1356.0	0.059099
Conchiformibius	31	71	0.00041494(0.00123862)	0.00041278(0.00190609)	1319.0	0.024785
Mycoplasma	31	71	0.00014568(0.00028773)	0.00029801(0.00148786)	1308.0	0.077777
Centipeda	31	71	0.00046444(0.0006932)	0.00135835(0.00209728)	799.0	0.024210
Fretibacterium	31	71	9.226e-05(0.00024202)	0.00032737(0.00121982)	921.5	0.089896
Family XIII UCG-001	31	71	8.526e-05(0.00030268)	9.901e-05(0.00015852)	863.0	0.056312
Olsenella	31	71	4.78e-06(2.62e-05)	9.102e-05(0.000254)	902.0	0.022855
Scardovia	31	71	0.0(0.0)	6.505e-05(0.00018277)	899.0	0.011606
Mobiluncus	31	71	5.825e-05(0.00016075)	2.152e-05(8.197e-05)	1237.0	0.098118
Weissella	31	71	0.00012245(0.00056026)	1.66e-06(1.388e-05)	1262.0	0.004074
Alloscardovia	31	71	4.937e-05(0.00016098)	2.94e-06(1.769e-05)	1213.5	0.044742
Diaphorobacter	31	71	0.0(0.0)	1.972e-05(7.633e-05)	1007.5	0.098890
Cryptobacterium	31	71	0.0(0.0)	1.308e-05(5.209e-05)	1007.5	0.098890
Acinetobacter	31	71	2.47e-06(1.35e-05)	1.708e-05(4.792e-05)	951.0	0.061350
Conservatibacter	31	71	9.516e-05(0.00013273)	0.00020268(0.00020601)	715.0	0.004549
Lachnospiraceae UCG-004	31	71	9.01e-06(3.18e-05)	2.01e-06(1.678e-05)	1191.0	0.051532
Bacillus	31	71	5.96e-06(2.56e-05)	0.0(0.0)	1171.5	0.032707

도면10

	independent T-test <= 0.05	Mann Whitney U test <= 0.05
5	Rothia	Rothia
12	TM7x	TM7x
17	NaN	Atopobium
22	[Eubacterium] nodatum group	[Eubacterium] nodatum group
24	Peptostreptococcus	Peptostreptococcus
25	Candidatus Saccharimonas	NaN
32	Cardiobacterium	NaN
33	Actinomyces	Actinomyces
35	Dialister	Dialister
37	Butyrivibrio	NaN
41	NaN	Conchiformibius
55	Centipeda	Centipeda
72	NaN	Olsenella
74	NaN	Scardovia
83	NaN	Weissella
84	Alloscardovia	Alloscardovia
117	Conservatibacter	Conservatibacter
153	NaN	Bacillus



도면11



	Independent T-test <= 0.1	Mann Whitney U test <= 0.1
0	Haemophilus	Haemophilus
5	Rothia	Rothia
7	Granulicatella	Granulicatella
10	Alloprevotella	NaN
12	TH7A	TH7A
17	NaN	Atopobium
22	[Eubacterium] nodatum group	[Eubacterium] nodatum group
23	NaN	Lachnoanaerobaculum
24	Peptostreptococcus	Peptostreptococcus
25	Candidatus Saccharimonas	Candidatus Saccharimonas
30	Solobacterium	NaN
32	Cardiobacterium	NaN
33	Actinomyces	Actinomyces
35	Dialister	Dialister
37	Butyrvibrio	Butyrvibrio
41	NaN	NaN
52	NaN	Conchiformibus
55	Centipeda	Centipeda
59	NaN	Fretibacterium
62	NaN	Family XIII UCG-001
69	Lentimicrobium	NaN
72	Olsenella	Olsenella
74	Scardovia	Scardovia
75	NaN	Mobiluncus
83	Weissella	Weissella
84	Alloscardovia	Alloscardovia
85	NaN	Diaphorobacter
93	NaN	Cryptobacterium
111	NaN	Acinetobacter
117	Conservatibacter	Conservatibacter
152	NaN	Lachnospiraceae UCG-004
153	Bacillus	Bacillus

도면12

Train data accuracy : 0.9386

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
et	Extra Trees Classifier	0.9386	0.9367	0.8633	0.9107	0.8821	0.7780	0.7839	0.0000
gbc	Gradient Boosting Classifier	0.8894	0.9367	0.8633	0.9107	0.8821	0.7780	0.7839	0.0000
rf	Random Forest Classifier	0.8879	0.9453	0.8767	0.9038	0.8850	0.7741	0.7827	0.0000
ada	Ada Boost Classifier	0.8189	0.8994	0.7800	0.8679	0.8112	0.6360	0.6518	0.0000
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	0.8182	0.9200	0.7633	0.8705	0.8051	0.6383	0.6518	0.0000
nb	Naive Bayes	0.7818	0.9000	0.6433	0.8833	0.7242	0.5683	0.5993	0.0000
lda	Linear Discriminant Analysis	0.7629	0.7878	0.7033	0.8140	0.7410	0.5237	0.5386	0.0000
dt	Decision Tree Classifier	0.7220	0.7200	0.6900	0.7345	0.7040	0.4413	0.4466	0.0000
knn	K Neighbors Classifier	0.7015	0.8131	0.6467	0.7483	0.6835	0.4043	0.4157	0.0000
svm	SVM - Linear Kernel	0.5932	0.0000	0.4600	0.4911	0.4533	0.1886	0.1888	0.0000
ridge	Ridge Classifier	0.5659	0.0000	0.6967	0.5727	0.6093	0.1431	0.1598	0.0000
qda	Quadratic Discriminant Analysis	0.5455	0.2794	0.2967	0.2725	0.2580	0.1127	0.1397	0.0000
lr	Logistic Regression	0.5220	0.6856	0.8000	0.5398	0.6159	0.0659	0.0708	0.0000
dummy	Dummy Classifier	0.4773	0.5000	0.7000	0.3409	0.4583	0.0000	0.0000	0.0000

ExtraTreesClassifier

ExtraTreesClassifier(bootstrap=False, ccp_alpha=0.0, class_weight=None, criterion='gini', max_depth=None, max_features='sqrt', max_leaf_nodes=None, max_samples=None, min_impurity_decrease=0.0, min_samples_leaf=1, min_samples_split=2, min_weight_fraction_leaf=0.0, n_estimators=100, n_jobs=-1, oob_score=False, random_state=42, verbose=0, warm_start=False)

Test data accuracy : 0.8182

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC
0	Extra Trees Classifier	0.8182	0.8571	1.0000	0.7778	0.8750	0.5600	0.6236

도면13a

P-value ≤ 0.1 data

Accuracy: 0.81818181818182

Confusion Matrix:

```
[[2 2]
 [0 7]]
```

Classification Report:

	precision	recall	f1-score	support
Control	1.00	0.50	0.67	4
ICR	0.78	1.00	0.88	7
accuracy			0.82	11
macro avg	0.89	0.75	0.77	11
weighted avg	0.86	0.82	0.80	11

	True Label	Predicted Label
30	Control	ICR
67	ICR	ICR
62	ICR	ICR
47	ICR	ICR
42	ICR	ICR
40	ICR	ICR
90	ICR	ICR
45	ICR	ICR
10	Control	Control
0	Control	ICR
18	Control	Control

Best model : Ensemble
Accuracy : 0.8182

도면13b

P-value ≤ 0.05 data

Accuracy: 0.81818181818182

Confusion Matrix:

```
[[2 2]
 [0 7]]
```

Classification Report:

	precision	recall	f1-score	support
Control	1.00	0.50	0.67	4
ICR	0.78	1.00	0.88	7
accuracy			0.82	11
macro avg	0.89	0.75	0.77	11
weighted avg	0.86	0.82	0.80	11

	True Label	Predicted Label
30	Control	Control
67	ICR	ICR
62	ICR	ICR
47	ICR	ICR
42	ICR	ICR
40	ICR	ICR
90	ICR	ICR
45	ICR	ICR
10	Control	ICR
0	Control	ICR
18	Control	Control

Best model : Ensemble
Accuracy : 0.8182

도면14

Train data accuracy : 0.9386

	model_id	auc	logloss	aucpr	mean_per_class_error	rmse	mse
	StackedEnsemble_BestOfFamily_5_AutoML_16_20230728_202343	0.962646	0.254508	0.956754	0.0859375	0.276862	0.0766527
	DeepLearning_grid_2_AutoML_16_20230728_202343_model_2	0.957275	0.865817	0.947035	0.0859375	0.339758	0.115435
	StackedEnsemble_AllModels_5_AutoML_16_20230728_202343	0.955811	0.328548	0.960216	0.125	0.315884	0.0997825
	GBM_grid_1_AutoML_16_20230728_202343_model_80	0.954102	0.273633	0.95104	0.109375	0.300243	0.0901459
	GBM_grid_1_AutoML_16_20230728_202343_model_69	0.953369	0.277006	0.953201	0.101562	0.29364	0.0862245
	StackedEnsemble_BestOfFamily_7_AutoML_16_20230728_202343	0.953247	0.371368	0.955296	0.101562	0.326471	0.106583
	StackedEnsemble_BestOfFamily_3_AutoML_16_20230728_202343	0.95166	0.281652	0.93733	0.101562	0.289843	0.084009
	XRT_1_AutoML_16_20230728_202343	0.951416	0.357636	0.932756	0.101562	0.324009	0.104982
	GBM_grid_1_AutoML_16_20230728_202343_model_55	0.950195	0.290545	0.945048	0.109375	0.305372	0.0932519
	GBM_grid_1_AutoML_16_20230728_202343_model_123	0.949219	0.287664	0.949999	0.109375	0.307733	0.0946999

Test data accuracy : 0.8182

	results	predict	Control	ICR
0	Control	ICR	0.028272	0.971728
1	ICR	ICR	0.065565	0.934435
2	ICR	ICR	0.006300	0.993700
3	ICR	ICR	0.140074	0.859926
4	ICR	ICR	0.005563	0.994437
5	ICR	ICR	0.009927	0.990073
6	ICR	ICR	0.004840	0.995160
7	ICR	ICR	0.295413	0.704587
8	Control	Control	0.776279	0.223721
9	Control	ICR	0.021249	0.978751
10	Control	Control	0.661083	0.338917

모델 구조

Model Summary for Stacked Ensemble:		
	key	value
Stacking strategy	cross_validation	
	Number of base models (used / total)	4/6
	# GBM base models (used / total)	1/1
	# XGBoost base models (used / total)	0/1
	# DeepLearning base models (used / total)	1/1
Metalearner algorithm	# DRF base models (used / total)	2/2
	# GLM base models (used / total)	0/1
	Metalearner fold assignment scheme	Random
	Metalearner nolds	5
	Metalearner fold_column	None
Custom metalearner hyperparameters		None

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.