

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2018년 12월 27일 (27.12.2018) WIPO | PCT

WO 2018/236188 A1

(51) 국제특허분류:

G01N 33/50 (2006.01) G16H 50/50 (2018.01)
G01N 33/68 (2006.01) G16H 50/70 (2018.01)
G01N 33/543 (2006.01) G01N 24/08 (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01)

애 (JUNG, Youngae); 08701 서울시 관악구 난곡로75길 16, Seoul (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/007110

(22) 국제출원일:

2018년 6월 22일 (22.06.2018)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0079996 2017년 6월 23일 (23.06.2017) KR

(71) 출원인: 한국기초과학지원연구원 (KOREA BASIC SCIENCE INSTITUTE) [KR/KR]; 34133 대전시 유성구 과학로 169-148, Daejeon (KR).

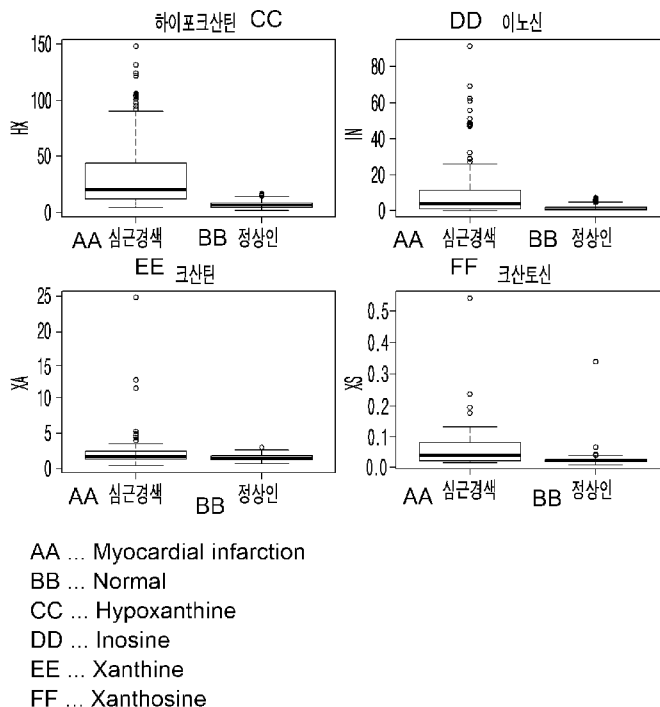
(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

(54) Title: METHOD FOR DIAGNOSING MYOCARDIAL INFARCTION OR PREDICTING PROGNOSIS OF SAME

(54) 발명의 명칭: 심근경색 진단 또는 예후 예측 방법



(57) Abstract: The present invention relates to a method for diagnosing myocardial infarction and predicting prognosis of the same. Myocardial infarction patients were confirmed to have high concentrations of metabolites consisting of hypoxanthine, inosine, xanthosine, and xanthine, and of proteins consisting of paralemmin, fatty acid binding protein 3 (FABP-3), and troponin I, and accordingly, diagnosis or risk prediction of myocardial infarction may be made by measuring the concentrations of the biomaterials.

[다음 쪽 계속]



WO 2018/236188 A1

럼 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 심근경색의 진단 및 예후 예측 방법에 관한 것으로, 심근경색 환자에서 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 대사체, 및 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 단백질의 농도가 높은 것을 확인하였으므로, 상기 바이오 물질들의 농도의 측정을 통해 심근경색 진단 또는 위험도 예측이 가능하다.

명세서

발명의 명칭: 심근경색 진단 또는 예후 예측 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 대사체, 및 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 단백질을 이용한 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 분석 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 심혈관질환(cardiovascular disease)은 전 세계적으로 산업화된 국가들에서 주요 사망 원인이고, 우리나라에서도 1970년대부터 주요 사망 원인이 되고 있으며 한국인의 10대 사망 원인 가운데 가장 빠른 속도로 증가하고 있는 질환 중 하나이다. 대표적인 심혈관질환인 관상동맥질환의 경우에 1983년 인구 10만 명당 2.2명에서 2001년 21.9명으로 20년이 채 안 되는 사이에 무려 10배나 증가했다. 오늘날 동맥경화 관련 질환자들의 발병률은 암에 걸리는 환자와 거의 맞먹는다. 관련 시장의 규모로서는 거의 수천억 원의 규모를 가지고 있는 실정이다.
- [4] 이러한 심혈관 질환은 심근경색증, 협심증, 죽상경화증, 고혈압, 심부전, 동맥류, 뇌졸중, 부정맥 등을 포함한다. 심혈관질환 중에 중요한 부분을 차지하는 관상동맥질환은 대개 동맥경화에 의해서 심장에 혈액을 공급하는 관상동맥이 막히거나 좁아져서 발생한다. 동맥경화에 의해 관상동맥이 완전히 막혀 심장 근육조직이 죽게 되는 질병이 심근경색증이고, 관상동맥이 좁아져서 흉부압박감 또는 흉통을 느끼는 것은 협심증이라고 한다.
- [5] 종래 심혈관질환은 어느 정도 진행되어야 물리적인 방법을 사용하여 진단할 수 있어 초기에 진단 혹은 예측하는데 한계가 있었다. 통상 심혈관질환의 경우 조영장비를 이용하여 심장 내부 및 관상동맥을 X-선 및 초음파 촬영하여 진단을 하고 있으나, 이는 발병 후이나 진단이 가능하다.
- [6] 심혈관질환을 예측하기 위하여 기본적인 지질관련 검사(총콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 중성지방) 및 hsCRP라는 염증에 대한 검사를 시행하게 된다. 이러한 피검사 자체가 그 사람의 동맥경화상태를 직접 반영하지는 못하고 동반된 감염질환이나 염증성 혈관 질환을 가지고 있을 경우에는 혼란인자로 작용하기도 한다. 이러한 까닭으로 초음파, 컴퓨터 단층촬영, 자기공명영상 등을 포함한 방사선학적 검사를 추가하거나 침습적인 검사를 통해서 그에 대한 예측을 확인하는데 있어서 기존의 혈액 내 마커가 담당하고 있는 부분은 매우 제한적이라고 할 수 있다.

- [7] 심혈관 관련 질병은 증상 없이 갑자기 나타나기 때문에, 사람의 생명 및 일생생활의 기능제한과 아주 밀접한 연관성이 있다. 이에 따라 이러한 진행된 심혈관질환을 사전에 예측, 진단하여 환자의 생명을 구하고 삶의 질을 높여야 할 필요가 있다. 하지만, 여러 가지 검사로 인해 의료비가 증가하고, 스크리닝 목적으로 이루어지는 검사가 모든 사람들을 대상으로 시행되기에는 한계점을 가지고 있으므로 간편하게 한번 채혈로 진단할 수 있는 바이오마커에 대한 필요성이 커지고 있다.
- [8] 지금까지 알려진 심혈관계 질병의 바이오마커로서는 CRP, IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 등이 있다. 그 외에도, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, eotaxin, M-CSF, IL-3, IP-10, TNF α , Ang-2, IL-5, IL-7, 그리고 IGF-1 등의 조합을 이용한 심혈관계 바이오마커 관련 특허가 출원되어 있다(US 2007/0099239). 그 외에도 TNF- α , LAMP1, IL-5 전구체(IL-5 precursor), IL-6 전구체(IL-6 precursor), CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), 카텡신 LI 전구체(cathepsin LI precursor), 아데닐레이트 키나아제 1(adenylate kinase 1), 류코트리엔 B4 수용체 1(leukotriene B4 receptor 1), 보체 요소 D(complement factor D), 오스테오폰틴(osteopontin), 작은 유도성사이토카인 AI 7 전구체(small inducible cytokine AI 7 precursor), CXCL10, RANKL/TRANCE, CCL18 전구체(CCL18 precursor), 타입 IV 콜라겐분해효소 전구체(Type IV collagenase precursor), 호중구 콜라겐분해효소전구체(neutrophil collagenase precursor), 지방산 결합 단백질 4(fatty acid binding protein 4), 카텡신S 전구체(cathepsin S precursor), IL-13 전구체(IL-13 precursor), sICAM-1 등이 심혈관계 질환 발생 위험인자 마커로 특허출원되어 있다.
- [9] 상기와 같이 동맥경화성 혈관질환 등을 예측할 수 있는 혈액 내 마커는 다양하게 제시되고 있으나 아직도 의료비 부담을 최소화하여 모든 사람을 대상으로 일괄적으로 적용시킬 수 있는 마커는 제한되어 있는 상태이다. 또한, 사용하는 약제에 따라 혈액 내 마커의 변화가 다양하게 나타날 수 있어 이에 대한 모니터링을 적절하게 할 수 있는 기술이 필요한 상태이다.
- [10] 이에, 본 발명자들은 심혈관 질환 마커를 개발하기 위해 노력한 결과, 정상인에 비해 심근경색 환자에서 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 대사체, 및 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 단백질의 농도가 높은 것을 확인, 상기 퓨린 대사체 및 단백질의 정량 분석을 통해 심근경색 환자의 진단 및 예후 예측을 수행하고자 하였으며 이에 본 발명을 완성하였다.

[11]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명의 목적은 하이포크산틴(Hypoxanthine) 및 이노신(Inosine)으로 구성된

대사체, 및 크산토신(Xanthosine), 크산틴(Xanthine), 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 또는 트로포닌 I(Troponin I) 단백질을 이용한 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법을 제공하는 것이다.

[13]

과제 해결 수단

[14] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은

[15] 1) 피검체로부터 분리된 시료에서 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴(Hypoxanthine) 및 이노신(Inosine) 대사체의 농도를 측정하는 단계;

[16] 2) 상기 단계 1)의 시료에서 측정된 대사체의 농도를 정상 대조군과 비교하는 단계; 및

[17] 3) 상기 단계 2)에서 측정된 농도가 정상대조군에 비해 증가하는 경우, 상기 피검체를 심근경색에 걸렸거나 심근경색 위험도가 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법을 제공한다.

[18] 또한, 본 발명은 크산토신 및 크산틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴 및 이노신 대사체 정량용 제제를 포함하는, 심근경색 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[19] 아울러, 본 발명은 크산토신 및 크산틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴 및 이노신 대사체 정량용 제제 또는 정량 분석 장치를 포함하는, 심근경색 진단용 키트를 제공한다.

[20]

발명의 효과

[21] 본 발명은 심근경색의 진단 및 예후 예측 방법에 관한 것으로, 심근경색 환자에서 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 대사체, 및 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 단백질의 농도가 높은 것을 확인하였으므로, 상기 바이오 물질들의 농도의 측정을 통해 심근경색 진단 또는 위험도 예측이 가능하다.

[22]

도면의 간단한 설명

[23] 도 1은 심근경색(myocardial infarction; MI) 환자에서의 퓨린 대사체 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine) 농도 변화를 Box-Whisker 도표로 나타낸 그림이다;

[24] 여기서, Box 내부의 선은 로그를 이용하여 표준화된 중앙값을 나타내었고 각 경계선은 1사분위수(25%) 및 3사분위수(75%)를 나타내었으며, Whisker의 각

경계선은 5% 백분위수와 95% 백분위수를 나타낸 것이다.

- [25] 도 2는 심근경색 환자에서의 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)의 농도 변화를 Box-Whisker 도표로 나타낸 그림이다.
- [26] 도 3은 대사체 및 단백질 조합으로 수행한 심근경색의 예측 정확도를 확인한 도이다.
- [27] 도 4 및 도 5는 금 나노입자를 이용한 대사체의 검출 방법을 개략적으로 나타내는 단면도이다.
- [28] 도 6은 성장된 금 나노입자의 크기에 따른 흡광도의 변화를 FDTD(finite difference time domain) 시뮬레이션을 통하여 예측하여 본 결과를 나타내는 그래프이다.
- [29] 도 7은 하이포크산틴의 농도를 변화시킴에 따른 금 나노입자의 흡광도의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [30] 도 8은 하이포크산틴의 농도를 변화시킴에 따른 금 나노입자의 SEM 이미지이다.
- [31] 도 9는 본 발명의 실시 예에 따른 질환 예측 장치를 보여주는 블록도이다.
- [32] 도 10은 도 9의 질환 예측 클라이언트의 구성을 보여주는 블록도이다.
- [33] 도 11은 도 9의 질환 예측 서버의 구성을 예시적으로 보여주는 블록도이다.
- [34] 도 12는 본 발명의 질환 예측 장치를 구성하는 장치들 간의 상호 동작을 보여주는 도면이다.
- [35] 도 13은 도 12의 농도 검출 센서(100)의 센싱 및 데이터 전송 방법을 보여주는 순서도이다.
- [36] 도 14는 본 발명의 질환 예측 클라이언트(200)의 동작 방법을 간략히 보여주는 순서도이다.
- [37] 도 15는 질환 예측 서비스를 제공하기 위한 질환 예측 서버(400)의 동작 방법을 보여주는 순서도이다.
- [38] 도 16은 도 15에서 언급된 질환 예측 모델을 생성하는 방법을 예시적으로 보여주는 순서도이다.
- [39] 도 17은 도 16에서 설명한 바이오 물질 농도 학습 데이터를 보여주는 테이블이다.
- [40] 도 18은 본 발명의 질환 예측 장치에서 수행되는 바이오 물질의 농도 기반의 질환 예측 서비스 제공 방법을 예시적으로 보여주는 도면이다.

[41]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [42] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명한다.
- [43] 본 발명은 하기의 단계를 포함하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법을 제공한다:

- [44] 1) 피검체로부터 분리된 시료에서 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴(Hypoxanthine) 및 이노신(Inosine) 대사체의 농도를 측정하는 단계;
- [45] 2) 상기 단계 1)의 시료에서 측정된 대사체의 농도를 정상 대조군과 비교하는 단계; 및
- [46] 3) 상기 단계 2)에서 측정된 농도가 정상대조군에 비해 증가하는 경우, 상기 피검체를 심근경색에 걸렸거나 심근경색 위험도가 높은 것으로 판정하는 단계.
- [47] 본 발명에 있어서, 상기 단계 1)에 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질의 농도를 측정하는 단계를 추가적으로 포함하는 것일 수 있다.
- [48] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 심근경색 환자 및 정상인 환자의 혈청 샘플로부터 퓨린 대사체 및 단백질을 분석한 결과, 퓨린 대사체 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산틴(Xanthine) 및 크산토신(Xanthosine)이 심근경색 환자에서 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(도 1 및 표 3 참조). 또한, 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I) 단백질이 심근경색 환자에서 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(도 2 참조).
- [49] 또한, 본 발명의 실시예에서 상기 심근경색 환자의 혈청 샘플에서 유의적으로 증가하는 대사체 및 단백질의 다양한 조합을 통해 보다 정확하게 심근경색을 진단하고자 서포트 벡터 머신(Support Vector Machine; SVM) 알고리즘을 통해 그 심근경색 진단의 정확도를 측정하였고, 그 결과 [하이포크산틴, 이노신 및 크산틴]의 조합에서 가장 정확도가 높았으며, [하이포크산틴, 이노신 및 크산토신]의 조합 또는 [하이포크산틴, 이노신, 크산틴 및 크산토신]의 조합의 경우 [파랄레민 및 트로포닌 I] 단백질을 추가적으로 분석하거나, [FABP-3, 파랄레민 및 트로포닌 I] 단백질을 추가적으로 분석할 경우 예측 정확도가 향상되는 것을 확인하였다(도 3 참조).
- [50] 본 발명에 있어서, 상기 단계 1)의 농도의 측정은 하기 단계로 수행되는 것일 수 있다:
- [51] i) 금 나노입자들이 분산되어 고정된 젤 매트릭스 상에 시료, 및 산화효소 및 금속 성장 용액으로 구성된 반응액을 제공하는 단계; 및
- [52] ii) 상기 단계 i)의 금 나노입자들 상에 성장된 금속 물질의 흡광도를 측정하는 단계.
- [53] 도 4를 참조하면, 상기 농도를 측정하기 위하여 금 나노입자들(120)이 고정된 젤 매트릭스(110)가 준비될 수 있다. 상기 금 나노입자들(120)은 상기 젤 매트릭스(110) 내에 균일하게 분산되어 있을 수 있다. 상기 젤 매트릭스(110)는 폴리-디메틸실록산(poly-dimethylsiloxane), 알지네이트(alginate), 아가로스(agarose), 키토산(chitosan) 또는 폴리아크릴아미드(polyacrylamide)을

이용하여 형성될 수 있다. 상기 겔 매트릭스(110)가 형성될 때 상기 금 나노입자들(120)을 동시에 첨가함으로써, 상기 금 나노입자들(120)이 상기 겔 매트릭스(110) 내에 고정될 수 있다.

- [54] 상기 겔 매트릭스(110)는 패드 형태를 갖도록 형성될 수 있다. 패드 형태로 준비된 상기 겔 매트릭스(110)는 웰 타입(well type)의 반응 용기(100)(예를 들어, 96 well plate) 내에 배치될 수 있고, 상기 겔 매트릭스(110)는 미세 유체 채널의 반응 챔버 내에 배치될 수 있다.
- [55] 본 발명에 따른 실시예들에 있어서, 상기 금 나노입자들(120)은 상기 겔 매트릭스(110) 내에 균일하게 고정되기 때문에, 상기 금 나노입자들(120)은 유실되지 않고 일정한 농도를 유지할 수 있다.
- [56] 상기 겔 매트릭스(110) 상에 목표물질(target material) 및 산화효소(140)를 함유하는 반응액(130)이 제공될 수 있다. 상기 목표물질은 당류, 단백질, 지방 및 대사물질로 이루어진 군에서 선택된 상기 산화효소(140)의 기질일 수 있다. 상기 당류는 글루코스 또는 갈락토오스를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 항원 또는 항체를 포함할 수 있고, 본 발명에서 사용되는 파랄레민(Paralemmen), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 또는 트로포닌 I(Troponin I) 단백질일 수 있다. 상기 지방은 콜레스테롤 및 지방산을 포함할 수 있고, 상기 대사물질은 하이포크산틴, 이노신, 크산토신, 크산틴, 아스코르빈산 또는 콜린을 포함할 수 있다.
- [57] 상기 산화효소(140)는 상기 목표물질과 반응하여 금속 환원제를 생성할 수 있는 효소일 수 있다. 상기 산화효소(140)는 글루코스 옥시다아제(glucose oxidase), 콜린 옥시다아제(choline oxidase), 싸이토크롬 옥시다아제(cytochrome oxidase), 아스코르베이트 옥시다아제(ascorbic oxidase), 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase), 폴리페놀 옥시다아제 (polyphenol oxidase), 카테콜 옥시다아제(catechol oxidase), 라이실 옥시다아제(lysyl oxidase), NADPH 옥시다아제 (NADPH oxidase), 모노아민 옥시다아제(monoamine oxidase), 라카아제(laccase), 호스라디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase), 글루타치온 퍼옥시다아제(glutathione peroxidase) 및 할로퍼옥시다아제(haloperoxidase)로 구성된 군에서 선택될 수 있다.
- [58] 상기 목표물질과 상기 산화효소(140)가 반응하여 상기 금속 환원제가 생성될 수 있다. 상기 금속 환원제는 H_2O_2 일 수 있으나, 상기 목표물질 및 상기 산화효소(140)에 따라 다양할 수 있다. 다른 예로, 상기 금속 환원제는 상기 산화효소에 의해 생성되는 H_2O_2 외에도, 생체 물질(예를 들어, 목표물질) 내에 존재하는 NADH, 하이드로퀴논(hydroquinone), 아드레날린(adrenaline), 노르아드레날린(noradrenaline), 도파민(dopamine), LDopa, 4-아미노페놀(4-aminophenol), 3-아미노페놀(3-aminophenol), 글리신(glycine) 또는 DL-트립토판(DLtryptophan)을 포함할 수 있다. 상기 생체 물질 내에 존재하는 상기 금속 환원제는, 상기 H_2O_2 에 의한 금속 성장물질의 환원 반응에 부가적으로

참여할 수 있다.

- [59] 이어서, 상기 반응액(130)에 금속 성장물질을 함유하는 금속 성장용액이 첨가될 수 있다. 상기 금속 성장물질은 상기 금속 환원제에 의해 환원되어 상기 금 나노입자들(120) 상에 성장될 수 있다. 상기 금속 성장물질은 금 이온을 포함하는 AuCl_4^- 일 수 있다. 상기 금속 성장물질은 상기 금 나노입자들(120)을 핵으로 하며 환원될 수 있다. 상기 금 나노입자들(120)이 성장됨으로써, 금을 함유하는 금속 입자들(125)이 형성될 수 있다.
- [60] 상기 금속 성장용액은 계면활성제를 더 함유할 수 있다. 상기 계면활성제는 CATC(cetyltrimethylammonium chloride) 또는 CATB(cetyltrimethylammonium bromide)를 포함할 수 있다. 상기 계면활성제는 상기 금 이온이 상기 금 나노입자들(120)을 핵으로하여 성장할 수 있도록, 상기 금 나노입자들(120)의 표면을 개질하는 역할을 수행할 수 있다.
- [61] 상기 금속 성장물질은 상기 반응액(130)과는 별도로 첨가되는 것이 아니라, 상기 금속 성장물질이 상기 반응액(130) 내에 추가로 함유될 수 있다. 즉, 상기 겔 매트릭스(110) 상에 상기 목표물질, 상기 산화효소(140) 및 상기 금속 성장물질을 모두 함유하는 반응액(130)이 한번에 제공될 수 있다. 즉, 상기 목표물질, 상기 산화효소(140) 및 상기 금속 성장물질을 상기 겔 매트릭스(110) 상에 제공하는 순서 및 방법은 특별히 제한되지 않는다.
- [62] 이어서, 상기 금속 입자들(125)에 대한 흡광도를 측정하여, 최대 흡광도를 보이는 파장에서의 세기 변화를 통해 상기 목표물질을 정성 및 정량적으로 검출할 수 있다. 즉, 상기 목표물질의 유무 및 상기 목표물질의 양에 따라 상기 금 나노입자들의 성장 정도가 결정될 수 있기 때문이다. 일 예로, 상기 금 나노입자들은 약 530nm의 파장에서 최대 흡광도를 나타낸다. 이때, AuCl_4^- 가 환원되어 상기 금 나노입자들(120)이 성장되어감에 따라 상기 최대 흡광도는 점차 증가될 수 있다(도 6 참조). 따라서, 본 실시예에 따른 목표물질의 정성 및 정량 검출은, 상기 금 나노입자들(즉, 금속 입자들(125))의 최대 흡광도 변화를 측정함으로써 달성될 수 있다.
- [63] 앞서 설명한 바와 같이, 상기 금속 입자들(125)은 상기 겔 매트릭스(110) 내에 고정되어 있기 때문에, 상기 반응액(130)이 제거되더라도 상기 금속 입자들(125)은 그대로 잔류할 수 있다. 즉, 상기 반응액(130)이 제거됨으로써 비특이적 반응에 의한 노이즈가 최소화되어, 상기 금속 입자들(125)에 대한 흡광도 측정이 용이할 수 있다. 이와 함께, 상기 금속 입자들(125)은 그 농도와 크기가 그대로 유지된 상태로 잔류하기 때문에, 정확한 데이터 측정이 가능할 수 있다.
- [64] 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 생체물질의 검출 방법을 개략적으로 나타내는 단면도이다. 도 4와는 다른 예로, 상기 금속 환원제는 NADH일 수 있다. 예를 들어, 상기 NADH는 NAD^+ 로 산화되면서 구리 이온과 같은 금속이온을 잘 환원시킬 수 있다.
- [65] 반응액(130) 내에 첨가된 금속 성장물질은 상기 금속 환원제에 의해 환원되어

상기 금 나노입자들(120) 상에 성장될 수 있다. 도 4와는 다른 예로, 상기 금속 성장물질은 구리 이온(Cu^{2+})일 수 있다. 상기 구리 이온(Cu^{2+})이 상기 금 나노입자들(120)을 핵으로 하여 상기 금 나노입자들(120)의 표면 상에 환원됨으로써, 금속 입자들(125)이 형성될 수 있다. 즉, 각각의 상기 금속 입자들(125)은 코어인 상기 금 나노입자 및 이를 둘러싸는 셸인 금속 물질(구리)을 포함할 수 있다. 상기 금속 입자들(125)은 상기 금속 물질(구리)의 특성을 나타낼 수 있다.

- [66] 이어서, 도 4를 참조하여 설명한 것과 동일하게, 상기 반응액(130)이 제거될 수 있다. 이후, 상기 금속 입자들(125)에 대한 최대 흡광도를 측정하여, 구리의 환원 정도를 측정할 수 있다. 이로써, 목표물질을 정성 및 정량적으로 검출할 수 있다.
- [67] 본 실시예에서는 금 이온을 제외한 금속 성장물질로 구리 이온(Cu^{2+})을 예시하였으나, 그 외에도 상기 금속 성장물질은 은 이온(Ag^+)일 수도 있다. 특히 상기 금속 성장물질로 은 이온(Ag^+)을 사용할 경우, 상기 효소는 호스라디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase), 글루타치온 퍼옥시다아제(glutathione peroxidase) 및 할로퍼옥시다아제(haloperoxidase)로 구성된 군에서 선택될 수 있다.
- [68] 본 발명에 있어서, 상기 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보 제공은 하기의 단계로 이루어지는 것일 수 있다:
- [69] i) 바이오 물질들의 조합 및 농도에 따른 질환 예측 모델들을 생성하는 단계;
- [70] ii) 시료로부터 검출된 바이오 물질의 종류 정보 및 상기 바이오 물질의 농도 정보를 질환 예측 클라이언트로부터 수신하는 단계;
- [71] iii) 상기 단계 i)의 질환 예측 모델들 중에서 예측 정확도가 가장 높은 하나를 선택하는 단계;
- [72] iv) 상기 단계 i)의 바이오 물질의 농도 정보를 참조하여 상기 단계 iii)에서 선택된 질환 예측 모델에 대응하는 질환 여부나 위험도를 결정하는 단계; 및
- [73] v) 상기 결정된 질환의 진단 여부나 위험도를 상기 질환 예측 클라이언트로 전송하는 단계.
- [74] 상기 단계로 구성된, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보 제공을 위해, 다음과 같은 시스템이 제공될 수 있다.
- [75] 도 9는 본 발명의 실시 예에 따른 질환 예측 장치 또는 시스템을 보여주는 블록도이다. 도 9를 참조하면, 본 발명의 질환 예측 장치(10)는 농도 검출 센서(100), 질환 예측 클라이언트(200), 네트워크(300), 그리고 질환 예측 서버(400)를 포함할 수 있다.
- [76] 상기 농도 검출 센서(100)는 혈액, 체액, 소변 등의 시료를 센싱한다. 농도 검출 센서(100)는 시료에 포함된 바이오 물질(단백질, 대사물질 등)의 종류별 농도 값을 측정할 수 있다. 농도 검출 센서(100)는 시료로부터 측정된 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 검출할 수 있다. 농도 검출 센서(100)는 검출된 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 QR 코드(Quick Response code)로

생성할 수 있다. 예를 들면, 농도 검출 센서(100)는 검출된 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 자바 스크립트 표준 객체 표기법(이하, JSON) 형태의 데이터로 작성할 수 있다. 그리고 농도 검출 센서(100)는 JSON 포맷으로 작성된 데이터를 QR 코드로 변환할 수 있을 것이다. 변환된 QR 코드는 농도 검출 센서(100)에 구비되는 디스플레이에 표시될 수 있을 것이다. 검출된 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값의 전송은 QR 코드 형태에 국한되지 않음은 잘 이해될 것이다. JSON 포맷의 데이터가 유무선 채널을 통해서 질환 예측 클라이언트(200)에 전달되도록 구성될 수도 있을 것이다.

- [77] 상기 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)로부터 제공되는 검출된 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 질환 예측 서버(400)로 전송한다. 그리고 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 서버(400)로부터 제공되는 질환 예측 정보를 사용자가 인지할 수 있는 데이터로 가시화할 수 있다. 예를 들면, 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)의 디스플레이 모듈에 표시되는 QR 코드를 읽어올 수 있다. 그리고 QR 코드를 파싱(Parsing) 또는 디코딩하여 유효한 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 질환 예측 서버(400)로 전송할 것이다. 그리고 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 서버(400)로부터 제공되는 질환 예측 정보를 사용자가 확인할 수 있는 형태의 정보로 디스플레이에 표시할 수 있다. 더불어, 질환 예측 클라이언트(200)는 수신된 질환 예측 결과를 저장하고, 사용자의 질환 예측 이력으로 관리할 것이다.

- [78] 여기서, 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)가 제공하는 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 인지할 수 있는 기능 및 구성을 포함할 수 있다. 즉, 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값이 QR 코드로 표시되는 경우, 이러한 QR 코드를 인식할 수 있는 카메라 모듈을 포함할 것이다. 농도 검출 센서(100)가 제공하는 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값이 유무선 채널(예를 들면, USB, WiFi, Bluetooth 등)을 통해서 제공되는 경우, 질환 예측 클라이언트(200)는 대응하는 유무선 채널의 인터페이스를 구비해야 할 것이다. 바람직하게는 질환 예측 클라이언트(200)는 유무선 통신이 가능하고, 카메라 모듈이 구비된 스마트폰, 태블릿, PDA 등과 같은 휴대형 통신 단말일 수 있다.

- [79] 상기 네트워크(300)는 질환 예측 클라이언트(200)와 질환 예측 서버(400) 사이에서 정보의 교환 채널을 제공한다. 네트워크(300)는 예를 들면, 코드 분할 다중화 접속(CDMA), 직교 주파수 분할 다중 접속(OFDMA), 3세대 표준화 프로젝트(3GPP), 롱텀 에볼루션(LTE, LTE-A), 또는 4세대 표준(4G) 등의 무선 통신 채널일 수도 있다. 네트워크(300)는 위성 통신, 블루투스, WiFi(Wireless Fidelity) 등의 무선 통신 채널을 포함할 수도 있을 것이다. 네트워크(300)를 구현하기 위한 유선 통신의 예로, 이더넷, 기가-비트 이더넷, 인피니밴드(InfiniBand™), 디지털 가입자 회선(DSL), FTTH(fiber to the home) 등이 포함될 수 있을 것이다.

- [80] 상기 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 클라이언트(200)로부터 제공된 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 미리 생성된 빅데이터(Big data) 형태의 질환 예측 모델을 기반으로 분석한다. 질환 예측 서버(400)는 바이오 물질의 종류 및 각 종류별 농도 값을 사용하여 사용자의 질환 여부 및 위험도를 예측할 수 있다. 그리고 질환 예측 서버(400)는 예측된 질환 여부나 위험도를 질환 예측 클라이언트(200)로 전송할 것이다. 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 모델을 생성하고 저장하기 위한 구성들을 포함할 것이다.
- [81] 이상에서 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 물질의 농도를 기반으로 하는 질환 예측 장치(10)가 간략히 설명되었다. 질환 예측 장치(10)는 유무선의 원거리 또는 근거리 네트워크(300)를 통해서 구성될 수도 있다. 여기서, 농도 검출 센서(100)와 질환 예측 클라이언트(200)는 별도의 장치로 구성될 수도 있지만, 하나의 장치로 제공될 수도 있음을 잘 이해될 것이다. 즉, 농도 검출 센서(100)와 질환 예측 클라이언트(200)는 사용자가 착용하는 웨어러블 디바이스(Wearable Device)와 같은 단일 장치로도 구현될 수 있을 것이다.
- [82] 도 10은 도 9에서의 질환 예측 클라이언트(200)의 구성을 간략히 보여주는 블록도이다.
- [83] 도 10을 참조하면, 질환 예측 클라이언트(200)는 프로세서(210), 워킹 메모리(220), 스토리지(230), 네트워크 인터페이스(240), 카메라 모듈(250), 디스플레이 장치(260), 그리고 시스템 버스(270)를 포함할 수 있다. 질환 예측 클라이언트(200)의 구성요소들은 도시된 구성 요소들에 국한되지 않음은 잘 이해될 것이다. 예를 들면, 질환 예측 클라이언트(200)는 영상 데이터를 처리하기 위한 하드웨어 코덱, 보안 블록 등을 더 포함할 수 있다.
- [84] 상기 프로세서(210)는 질환 예측 클라이언트(200)에서 수행될 소프트웨어(응용 프로그램, 운영 체제, 장치 드라이버들)를 실행할 수 있다. 프로세서(210)는 워킹 메모리(220)에 로드되는 운영 체제(OS, 미도시)를 실행할 것이다. 프로세서(210)는 운영 체제(OS) 기반에서 구동될 다양한 응용 프로그램들(Application Program)을 실행할 것이다. 특히, 프로세서(210)는 워킹 메모리(220)에 로드되는 질환 예측 클라이언트 모듈(225)을 실행할 수 있다. 프로세서(210)는 동종 멀티-코어 프로세서(Homogeneous Multi-Core Processor) 또는 이종 멀티-코어 프로세서(Heterogeneous Multi-Core Processor)로 제공될 수 있다.
- [85] 상기 워킹 메모리(220)에는 부팅시에 운영 체제(OS)나 기본 응용 프로그램들(Application Program)이 로드될 것이다. 예를 들면, 질환 예측 클라이언트(200)의 부팅시에 스토리지(230)에 저장된 OS 이미지가 부팅 시퀀스에 의거하여 워킹 메모리(220)에 로드된다. 운영 체제(OS)에 의해서 질환 예측 클라이언트(200)의 제반 입출력 동작들이 지원될 수 있다. 마찬가지로, 사용자의 의하여 선택되거나 기본적인 서비스 제공을 위해서 응용 프로그램들이 워킹 메모리(220)에 로드될 수 있다. 워킹 메모리(220)는 이뿐

아니라, 카메라와 같은 이미지 센서로부터 제공되는 영상 데이터를 저장하는 버퍼 메모리로 사용될 수도 있을 것이다. 워킹 메모리(220)는 SRAM(Static Random Access Memory)이나 DRAM(Dynamic Random Access Memory)과 같은 휘발성 메모리이거나, PRAM, MRAM, ReRAM, FRAM, NOR 플래시 메모리 등의 비휘발성 메모리일 수 있다.

[86] 특히, 워킹 메모리(220)에는 질환 예측 클라이언트 모듈(225)이 로드된다. 질환 예측 클라이언트 모듈(225)은 카메라 모듈(250)을 통해서 QR 코드 형태로 제공되는 바이오 물질 및 농도 정보를 검증하고 파싱(Parsing)하여 질환 예측 서버(400)로 전송하는 기능을 갖는다. 더불어, 질환 예측 클라이언트 모듈(225)에 의해서 질환 예측 서버(400)로부터 제공된 예측 결과를 디스플레이 장치(260)에 표시하도록 제어할 것이다.

[87] 상기 스토리지(230)는 질환 예측 클라이언트(200)의 저장 매체(Storage Medium)로서 제공된다. 스토리지(230)는 응용프로그램들(Application Program), 운영 체제 이미지(OS Image) 및 각종 데이터를 저장할 수 있다. 특히, 스토리지(230)는 질환 예측 서버(400)로부터 제공되는 질환 예측 결과 데이터를 저장할 수 있다. 누적된 질환 예측 결과 데이터는 질환 예측 클라이언트 모듈(225)에 의해서 사용자에게 대한 질환 이력으로 관리될 수 있다. 스토리지(230)는 메모리 카드(MMC, eMMC, SD, MicroSD 등)로 제공될 수도 있다. 스토리지(230)는 대용량의 저장 능력을 가지는 낸드 플래시 메모리(NAND-type Flash memory)를 포함할 수 있다. 또는, 스토리지(230)는 PRAM, MRAM, ReRAM, FRAM 등의 차세대 불휘발성 메모리나 NOR 플래시 메모리를 포함할 수도 있다.

[88] 상기 네트워크 인터페이스(240)는 질환 예측 클라이언트(200)와 네트워크(300) 사이에서 인터페이싱을 제공한다. 즉, 네트워크 인터페이스(240)는 검출된 바이오 물질 및 농도 정보를 질환 예측 서버(400)로 전송하기 위한 네트워크(300)와 질환 예측 클라이언트(200) 사이의 신호 경로를 제공한다. 더불어, 네트워크 인터페이스(240)는 질환 예측 결과를 질환 예측 서버(400)로부터 수신하기 위한 신호 경로도 제공할 것이다. 네트워크 인터페이스(240)는 질환 예측 클라이언트(200)가 휴대용 개인 단말로 제공되는 경우, 코드 분할 다중화 접속(CDMA), 직교 주파수 분할 다중 접속(OFDMA), 3세대 표준화 프로젝트(3GPP), 롱텀 에볼루션(LTE, LTE-A), 또는 4세대 표준(4G), 위성 통신, 블루투스, WiFi(Wireless Fidelity) 등의 무선 통신 인터페이스일 수 있다. 또는, 네트워크 인터페이스(240)는 이더넷, 기가-비트 이더넷, 인피니밴드(InfiniBand™), 디지털 가입자 회선(DSL), FTTH(fiber to the home) 등의 유선 통신 인터페이스일 수 있다. 네트워크 인터페이스(240)의 통신 방식은 상술한 방식들에 제한되지 않음은 잘 이해될 것이다.

[89] 상기 카메라 모듈(250)은 질환 예측 클라이언트(200)에 동영상이나 이미지를 센싱하여 제공한다. 특히, 카메라 모듈(250)은 농도 검출 센서(100)의

디스플레이에 표시되는 QR 코드 형태의 바이오 물질 및 그것들의 농도 정보를 캡처할 수 있다. 이미지 정보로 캡처된 QR 코드는 디코딩 또는 파싱에 의해서 JSON 포맷으로 변환되거나 일반적인 데이터 형태로 변환될 수 있다.

- [90] 상기 디스플레이 장치(260)는 질환 예측 클라이언트(200)의 다양한 표시 기능을 제공한다. 디스플레이 장치(260)에는 질환 예측 서비스를 받기 위한 사용자 인증이나 QR 코드의 검증 결과 등이 표시될 수 있다. 더불어, 디스플레이 장치(260)는 질환 예측 서버(400)에서 전송되는 질환 예측 결과를 다양한 표나 그래프 형태로 표시할 수 있다. 디스플레이 장치(260)는 예를 들면, 영상 정보를 디스플레이의 규격에 따라 변환하는 디스플레이 컨트롤러와 표시 패널을 포함할 수 있을 것이다. 더불어, 디스플레이 장치(260)는 사용자의 터치를 인식할 수 있는 터치 패드로 제공될 수도 있을 것이다.
- [91] 상기 시스템 버스(270)는 질환 예측 클라이언트(200)를 구성하는 기능 블록들 사이에서 네트워크를 제공한다. 시스템버스(270)는 예를 들면, 데이터 버스(Data bus), 어드레스 버스(Address bus) 및 컨트롤 버스(Control bus)를 포함할 것이다. 데이터 버스(Data bus)는 데이터가 이동하는 경로이다. 주로, 워킹 메모리(220)이나 스토리지(230)로의 메모리 접근 경로를 제공될 것이다. 어드레스 버스(Address bus)는 기능 블록들(IPs) 간의 어드레스 교환 경로를 제공한다. 컨트롤 버스(Control bus)는 기능 블록들(IPs) 간의 제어 신호를 전달하는 경로를 제공한다. 하지만, 시스템 버스(270)의 구성은 상술한 설명에만 국한되지 않으며, 효율적인 관리를 위한 중재 수단들을 더 포함할 수 있다.
- [92] 도시되지는 않았지만, 질환 예측 클라이언트(200)는 다양한 사용자 인터페이스들을 더 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스들은 사용자 입력 데이터 또는 출력 데이터를 시스템 버스(270)를 통해서 다른 구성들에 전달할 수 있다. 예를 들면, 사용자 인터페이스들은 프로세서(210)의 제어에 따라 디스플레이 장치(260)에 데이터를 입력하기 위한 키보드 화면이나, 대화형 정보 등을 표시할 수 있다. 이러한 사용자 인터페이스를 통해서 사용자는 질환 예측 클라이언트(200)에 인증 정보와 같은 데이터를 입력할 수 있다.
- [93] 이상의 설명에 따르면, 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)로부터 제공되는 바이오 물질 및 각각의 바이오 물질들의 농도 정보를 질환 예측 서버(400)로 전송할 수 있다. 더불어, 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 서버(400)로부터 제공되는 질환 예측 결과를 사용자에게 표시한다. 더불어, 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 결과를 스토리지(230)에 저장하여 사용자의 질환 정보의 이력으로 관리할 수 있다.
- [94] 여기서, 질환 예측 클라이언트 모듈(225)이 하나의 소프트웨어 모듈로서 질환 예측 클라이언트(200)에 제공되는 것으로 설명되었으나, 본 발명은 여기에 국한되지 않는다. 질환 예측 클라이언트 모듈(225)은 하나의 기능 블록으로 구성되는 하드웨어 모듈 형태로 질환 예측 클라이언트(200)에 장착될 수도 있을 것이다.

- [95] 도 11은 도 9의 질환 예측 서버의 구성을 예시적으로 보여주는 블록도이다.
- [96] 도 11을 참조하면, 질환 예측 서버(400)는 프로세서(410), 워킹 메모리(420), 스토리지(430), 네트워크 인터페이스(440), 사용자 인터페이스(450), 그리고 시스템 버스(460)를 포함할 수 있다.
- [97] 상기 프로세서(410)는 질환 예측 서버(400)가 수행하는 다양한 알고리즘들의 소프트웨어를 구동한다. 예를 들면, 프로세서(410)는 질환 예측 서버(400)의 주요 기능을 위해 응용 프로그램, 운영 체제, 장치 드라이버들을 워킹 메모리(420)나 스토리지(430)로부터 호출하여 실행할 수 있다. 특히, 프로세서(410)는 본 발명의 바이오 물질의 농도 기반의 질환 예측 기능을 제공하기 위한 질환 예측 서버 모듈(425)을 실행할 수 있다.
- [98] 상기 워킹 메모리(420)에는 운영 체제(OS), 응용 프로그램들(Application Program), 그리고 다양한 처리 데이터들이 로드될 수 있다. 특히, 워킹 메모리(420)는 질환 예측 클라이언트(200)로부터 제공된 바이오 물질 및 농도 정보를 처리하여 질환을 예측하기 위한 질환 예측 서버 모듈(425)을 로드할 수 있다. 질환 예측 서버 모듈(425)은 스토리지(430)에 저장되고, 사용자에게 의해서 실행 지시를 받으면 워킹 메모리(420)에 로드될 수 있을 것이다. 워킹 메모리(420)에 로드된 질환 예측 서버 모듈(425)은 프로세서(410)에 의해서 호출되고 실행될 것이다. 그러면, 질환 예측 서버 모듈(425)의 실행에 따라 사전에 생성된 빅데이터 형태의 질환 예측 모델(435)을 기반으로 수신된 바이오 물질 및 농도 정보가 처리될 것이다. 즉, 사용자의 바이오 물질 및 농도 정보가 질환 예측 모델(435)에서 유사한 항목들과 비교되고, 비교 결과에 따라 사용자의 질환 여부 및 위험도가 예측될 수 있다. 그리고 질환 예측 결과는 네트워크 인터페이스(440)를 통해서 다시 질환 예측 클라이언트(200)로 전송될 것이다. 워킹 메모리(420)에는 질환 예측 연산을 수행하는 동안에 질환 예측 모델(435)의 데이터가 로드될 수도 있을 것이다. 더불어, 질환 예측을 위한 질환 예측 모델(435)을 생성하기 위한 학습 연산시에도 워킹 메모리(420)에 데이터들이 로드되고 취합 또는 머지(Merge)될 수 있을 것이다.
- [99] 상기 스토리지(430)는 질환 예측 서버(400)의 저장 매체로 제공된다. 스토리지(430)에는 질환 예측 서버(400)가 수행하는 작업을 위해 제공되는 다양한 데이터 베이스(Data base)가 저장될 수 있다. 스토리지(430)는 질환 예측 서버(400)에 의해서 수행된 작업의 결과를 저장하기 위한 비휘발성 메모리 기능을 제공할 수 있다. 예를 들면, 스토리지(430)는 질환 예측 클라이언트(200)에서 제공된 바이오 물질 및 농도 정보를 비교하기 위한 질환 예측 모델(435)이 저장될 수 있다. 질환 예측 모델(435)은 사용자에게 의해서 새로운 바이오 물질들이나 그에 대한 징후, 그리고 새로운 질환에 대한 정보들이 주기적으로 또는 필요시에 업데이트될 수 있다. 스토리지(430)는 더불어 질환 예측을 위한 바이오 물질의 농도 학습 데이터가 저장될 수 있다. 바이오 물질의 농도 학습 데이터에 따라서 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 모델을 필요시에

업데이트하고 조정할 수 있을 것이다. 스토리지(430)는 예시적으로 대용량 데이터를 저장할 수 있는 하드 디스크(HDD), 솔리드 스테이트 드라이브(SSD) 등으로 제공될 수 있다.

- [100] 상기 네트워크 인터페이스(440)는 질환 예측 서버(400)와 질환 예측 클라이언트(200) 사이에 데이터 교환을 위한 통신 채널을 제공한다. 네트워크 인터페이스(440)를 통해서 질환 예측 서버(400)는 바이오 물질 및 농도 정보를 질환 예측 클라이언트(200)로부터 제공받을 수 있다. 그리고 네트워크 인터페이스(440)를 통해서 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 결과를 질환 예측 클라이언트(200)로 전송할 수 있다. 네트워크 인터페이스는 유선 또는 무선의 다양한 통신 규격에 따라 제공될 수 있음은 잘 이해될 것이다.
- [101] 상기 사용자 인터페이스(450)는 질환 예측 서버(400)와 사용자 사이에 인터페이스를 제공한다. 사용자 인터페이스(450)는 다양한 입출력 장치를 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스를 통해서 질환 예측 서버(400)로의 질환 예측 모델(435)을 생성하기 위한 바이오 물질 농도 학습 데이터를 제공받을 수 있다. 바이오 물질 농도 학습 데이터를 사용한 빅데이터 형태의 질환 예측 모델(435)의 구축 방법은 후술하는 도면에서 자세히 다루기로 한다.
- [102] 상기 시스템 버스(460)는 질환 예측 서버(400)를 구성하는 기능 블록들 사이에서 네트워크를 제공한다.
- [103] 이상에서의 설명에 따르면, 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 클라이언트(200)로부터 제공된 바이오 물질 및 농도 정보를 기반으로 질환 및 위험도 등을 예측할 수 있다. 그리고 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 결과를 질환 예측 클라이언트(200)로 전송할 수 있다. 더불어, 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 연산을 위해 제공되는 질환 예측 모델을 주기적으로 또는 필요시 업데이트할 수 있다. 따라서, 새로운 질병이나 새로운 바이오 물질에 의한 징후를 업데이트하여 바이오 물질의 농도 기반의 질환 예측 장치(10)의 범용성을 확장할 수 있다.
- [104] 도 12는 본 발명의 질환 예측 시스템을 구성하는 장치들 간의 상호 동작을 보여주는 도면이다.
- [105] 도 12를 참조하여, 농도 검출 센서(100), 질환 예측 클라이언트(200), 그리고 질환 예측 서버(400) 사이에서 바이오 물질 및 농도 정보의 전송과 질환 예측 결과의 전송 관계가 설명될 것이다.
- [106] S10 단계에서, 농도 검출 센서(100)에 의해서 사용자의 바이오 물질에 대한 센싱이 수행될 것이다. 예를 들면, 농도 검출 센서(100)는 사용자의 혈액 샘플이나 소변 샘플 등을 센싱하여 샘플 내에 포함된 대사 물질들의 종류와 농도를 검출할 수 있다. 이렇게 센싱된 바이오 물질 및 농도 정보는 농도 검출 센서(100)에 의해서 재처리되어 다양한 포맷의 정보로 표시될 수 있다.
- [107] S12 단계에서, 바이오 물질 및 농도 정보가 질환 예측 클라이언트(200)에 전송될 수 있다. 예를 들면, 바이오 물질 및 농도 정보는 농도 검출 센서(100)에서

QR 코드 형태로 변환되어 표시될 수 있다. 그리고 디스플레이에 표시된 QR 코드 형태의 바이오 물질 및 농도 정보는 질환 예측 클라이언트(200)의 카메라 모듈에 의해서 캡처되고, 인식될 수 있다.

- [108] S20 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)로부터 제공된 바이오 물질 및 농도 정보의 유효성을 체크할 수 있다. 여기서, 질환 예측 클라이언트(200)는 바이오 물질 및 농도 정보가 질환 예측이 가능한 의미있는 정보인지를 판단하여 유효성을 검증할 수도 있을 것이다.
- [109] S22 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 바이오 물질 및 농도 정보가 유효한 것으로 판단되면, 바이오 물질 및 농도 정보를 질환 예측 서버(400)로 전송한다.
- [110] S30 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 수신된 바이오 물질 및 농도 정보에 대해서 농도 기반의 질환 예측 연산을 수행할 것이다. 이러한 질환 예측 연산은 이미 질환 예측 서버(400)에 구축된 질환 예측 모델을 참조하여 수행될 수 있다.
- [111] S32 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 결과를 질환 예측 클라이언트(200)에 전송한다.
- [112] S34 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 수신된 질환 예측 결과를 디스플레이와 같은 정보 표시 장치를 통해서 사용자에게 알려준다. 그리고 질환 예측 클라이언트(200)는 수신된 질환 예측 결과를 사용자의 질환 예측 이력으로 저장할 수 있다.
- [113] 이상에서는 질환 예측 장치(10)에서 이루어지는 정보의 전달 관계가 간략히 설명되었다. 하지만, 바이오 물질 및 농도 정보의 전송 방식이나, 질환 예측 결과의 전송 방식은 상술한 예들에만 국한되지 않음은 잘 이해될 것이다. 농도 검출 센서(100)와 질환 예측 클라이언트(200)가 웨어러블 기기와 같이 하나의 장치로 구성될 수도 있기 때문이다. 이 경우, 바이오 물질 및 농도 정보는 QR 코드로의 변환 과정은 생략될 수 있을 것이다.
- [114] 도 13은 도 12의 농도 검출 센서(100)의 센싱 및 데이터 전송 방법을 보여주는 순서도이다.
- [115] 도 13을 참조하면, 농도 검출 센서(100)에 혈액이나 소변 등의 샘플이 입력되고, 바이오 물질 및 바이오 물질들의 농도를 측정하는 요청이 발생하면 본 발명의 바이오 물질의 농도 측정 및 표시 절차가 시작된다.
- [116] S110 단계에서, 농도 검출 센서(100)는 제공된 시료로부터 대사 물질들의 종류별 농도를 센싱한다. 농도 검출 센서(100)의 성능에 따라 측정 가능한 바이오 물질들의 종류 및 농도의 한계는 달라질 수 있다. 보다 정밀한 바이오 물질의 종류 및 농도를 측정하기 위해서는 높은 해상도의 센싱이 가능한 대형의 농도 검출 센서(100)가 적용될 수 있을 것이다.
- [117] S120 단계에서, 농도 검출 센서(100)는 측정된 바이오 물질들의 종류별 농도 정보를 JSON 포맷(JavaScript Object Notation Format)의 데이터로 변환할 수 있다. 여기서, 바이오 물질들의 종류별 농도 정보를 개방형 표준인 JSON 포맷으로

- 변환하는 예를 설명하였으나, 본 발명은 여기에 국한되지 않으며, 자바스크립트의 구문 형식이 아닌 다양한 포맷의 데이터로 변형 가능할 것이다.
- [118] S130 단계에서, 농도 검출 센서(100)는 JSON 포맷으로 변환된 바이오 물질의 종류별 농도 정보를 QR 코드로 변환한다. 이때, 바이오 물질의 종류별 농도 정보의 데이터 사이즈는 QR 코드에 수용 가능한 크기여야 할 것이다.
- [119] 다른 실시 예에서 상대적으로 작은 사이즈의 바이오 물질의 종류별 농도 정보의 경우, 바코드 형태로 변환될 수도 있음은 잘 이해될 것이다. 하지만, 바이오 물질의 종류별 농도 정보의 표시 방식은 상술한 예들에 국한되지 않으며 다양한 변형이 가능함을 잘 이해될 것이다.
- [120] S140 단계에서, 농도 검출 센서(100)는 생성된 QR 코드를 구비된 디스플레이에 표시할 것이다. 다른 실시 예에서, 농도 검출 센서(100)는 바코드로 생성된 바이오 물질의 종류별 농도 정보를 디스플레이(미도시)에 표시할 수도 있을 것이다.
- [121] 이상에서는 농도 검출 센서(100)에서 혈액이나 소변 샘플에 포함된 바이오 물질들의 종류별 농도를 센싱하여 정보로 표시하는 방법이 설명되었다. 하지만, 검출된 바이오 물질의 종류별 농도 정보는 디스플레이에 표시되지 않고 질환 예측 클라이언트(200)에 전송될 수도 있을 것이다. 더불어, 바이오 물질을 센싱하기 위한 샘플의 종류도 혈액이나, 소변에 국한되지 않는다. 예를 들면, 타액이나 눈물, 땀과 같은 다양한 생체 분비물들이 본 발명의 바이오 물질을 검출하기 위한 샘플로 제공될 수 있다.
- [122] 도 14는 본 발명의 질환 예측 클라이언트(200)의 동작 방법을 간략히 보여주는 순서도이다.
- [123] 도 14를 참조하면, 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 클라이언트 모듈(225, 도 10 참조)에 따라 바이오 물질의 종류별 농도 정보를 수신 및 전송하고, 질환 예측 결과를 수신 및 표시할 수 있다.
- [124] S210 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)의 질환 예측 클라이언트 모듈(225)이 실행될 것이다. 이러한 질환 예측 클라이언트 모듈(225)은 사용자에게 의해서 단말에 제공되는 애플리케이션의 실행 명령에 의해서 활성화될 수 있다.
- [125] S220 단계에서, 애플리케이션의 실행을 요청한 사용자 인증이 실시될 것이다. 개인의 생체 내 바이오 물질의 농도 정보 또는 질환 예측 결과 등은 개인의 의료 정보이다. 따라서, 이러한 사적인 개인 정보에 대한 접근에는 인증 절차를 통해서 적정 수준의 보안성이 제공되어야 할 것이다. 따라서, 질환 예측을 위한 질환 예측 클라이언트 모듈(225)의 구동을 위해서는 사용자 인증 과정이 먼저 수행되어야 할 것이다. 사용자 인증 방법에는 아이디/비밀번호(ID/Pass), 지문 인식 등의 다양한 방법이 적용될 수 있을 것이다.
- [126] S230 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)로부터 제공되는 바이오 물질의 종류별 농도 정보를 수신한다. 예를 들면, 질환 예측 클라이언트(200)는 농도 검출 센서(100)의 디스플레이에 표시되는 QR 코드를

카메라 모듈(250, 도 2 참조)을 통해서 제공받을 수 있다. 이러한 동작을 위해 사용자 인증 후에 사용자가 QR 코드 인식 메뉴를 선택하거나, 자동으로 QR 코드 인식 화면으로 이동하도록 질환 예측 클라이언트 모듈(225)이 설정될 수 있을 것이다. 바이오 물질의 종류별 농도 정보는 QR 코드나 바코드 외에 다양한 방식으로 질환 예측 클라이언트(200)에 전달될 수 있음을 잘 이해될 것이다.

- [127] S240 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 QR 코드 형태로 제공된 바이오 물질의 종류별 농도 정보의 유효성을 검증할 것이다. 질환 예측 클라이언트(200)에 의한 QR 코드의 인식은 카메라 모듈(250)이 사용된다. 농도 검출 센서(100)의 디스플레이에 표시된 QR 코드가 정상적으로 인식되었는지 판단될 것이다. 그리고 인식된 QR 코드를 분석하여 QR 코드 내 JSON 형식으로 작성된 질환 종류, 바이오 물질의 종류, 그리고 바이오 물질의 종류별 농도 정보가 존재하는지 체크될 것이다. 바이오 물질의 명칭이나 바이오 물질의 종류별 농도 정보는 필수적으로 바이오 물질 및 농도 정보에 포함되어야 할 요소이다. 예측하고자 하는 질환 종류는 사용자가 농도 검출 센서(100)에 탑재된 입력 인터페이스를 통해 입력하여, 농도 검출 센서(100)에서 질환 예측 클라이언트(200)로 보내줄 수 있을 것이다. 또는 질환의 종류는 질환 예측 클라이언트 모듈(225)의 구동시에 사용자가 직접 입력할 수 있을 것이다. 상술한 체크를 통해서 QR 코드에 문제가 있는 경우(No 방향), 절차는 S230 단계로 이동하고, QR 코드의 재인식이 진행될 것이다. 반면, QR 코드가 유효한 것으로 판단되는 경우(Yes 방향), 절차는 S250 단계로 이동한다.
- [128] S250 단계에서, 유효한 QR 코드에 대한 파싱(Parsing)이 이루어지고, 질환의 종류, 바이오 물질의 종류, 바이오 물질의 종류별 농도 정보가 추출된다. 더불어, 이 단계에서 네트워크(300)에 적합한 전송 포맷으로 추출된 질환의 종류, 바이오 물질의 종류, 바이오 물질의 종류별 농도 정보가 변조될 수도 있을 것이다.
- [129] S260 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 추출된 질환의 종류, 바이오 물질의 종류, 바이오 물질의 종류별 농도 정보를 질환 예측 서버(400)로 전송한다. 더불어, 질환 예측 클라이언트(200)는 전송된 정보를 기초로 사용자의 질환이나 질환에 걸릴 위험도에 대한 예측 결과를 질환 예측 서버(400)에 요청할 것이다.
- [130] S270 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 서버(400)의 응답이 수신되기까지 대기한다. 즉, 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 결과가 질환 예측 서버(400)로부터 수신되었는지 모니터링할 것이다. 질환 예측 결과가 미수신되는 경우(No 방향), 대기를 지속하고, 질환 예측 결과의 수신이 확인되는 경우(Yes 방향), 절차는 S280 단계로 진행한다.
- [131] S280 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 사용자에게 질환 예측 결과를 인식 가능한 형태의 이미지 정보로 표시한다. 예를 들면, 질환 예측 클라이언트(200)는 질환 예측 결과를 문자나 그래프 형태의 이미지로 디스플레이에 표시할 수 있을 것이다.

- [132] S290 단계에서, 질환 예측 클라이언트(200)는 수신된 질환 예측 결과를 스토리지(230)에 저장할 것이다. 그리고 질환 예측 클라이언트(200)는 누적된 질환 예측 결과들을 인증된 사용자의 질환 예측 이력으로 관리할 것이다.
- [133] 이상에서는 개인형 단말로 구현 가능한 질환 예측 클라이언트(200)에서의 질환 예측 서비스를 구현하는 방법이 설명되었다.
- [134] 도 15는 질환 예측 서비스를 제공하기 위한 질환 예측 서버(400)의 동작 방법을 보여주는 순서도이다.
- [135]
- [136] *도 15를 참조하여, 바이오 물질의 종류별 농도 정보를 이용한 본 발명의 질환 예측 방법이 설명될 것이다.
- [137] S310 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 모델을 생성한다. 질환 예측 연산의 전제 조건으로 질환 예측 서버(400)에는 미리 생성된 질환 예측 모델이 빅데이터 형태로 구비되어 있어야 할 것이다. 질환 예측 모델은 스토리지(430)에 저장되고, 워킹 메모리(420)로 로드될 수 있다. 질환 예측 서버(400)는 사전에 학습 데이터를 이용하여 다양한 질환들에 대응하는 다양한 바이오 물질 조합을 선별할 수 있다. 그리고 선별된 바이오 물질 조합을 기반으로 질병 예측 모델을 생성하고, 질환 예측 모델 빅데이터를 구축할 수 있다. 스토리지(430)에는 대용량의 질환 예측 모델을 저장하기 위한 질환 예측 모델 리포지터리(436)가 구비될 수 있을 것이다.
- [138] S320 단계에서, 질환 예측 서버(400)에서 질환 예측 서버 모듈(425)이 실행될 것이다. 질환 예측 서버 모듈(425)은 데몬(Daemon) 형태의 프로그램으로 제공될 수도 있을 것이다. 질환 예측 서버 모듈(425)은 질환 예측 서버(400)의 시동시에 구동될 수도 있고, 네트워크나 기타 프로그램의 동작에 반응하여 실행될 수도 있음은 잘 이해될 것이다. 질환 예측 서버 모듈(425)이 구동되면, 질환 예측 클라이언트(200)로부터의 질환 예측 요청의 수신이 가능하다.
- [139] S330 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 클라이언트(200)로부터 질환 예측 요청 및 바이오 물질 및 종류별 농도 정보를 수신했는지 모니터링 할 것이다. 만약, 질환 예측 클라이언트(200)로부터 질환 예측 요청이 존재하지 않으면(No 방향), 질환 예측 서버(400)는 지속적으로 질환 예측 요청의 수신 여부를 모니터링할 것이다. 질환 예측 클라이언트(200)로부터 질환 예측 요청과 바이오 물질의 농도 정보가 수신된 경우(Yes 방향), 절차는 S340 단계로 이동할 것이다.
- [140] S340 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 수신된 바이오 물질 및 농도 정보를 사용하여 미리 구축된 질환 예측 모델에 대한 검색을 수행한다. 질환 예측 서버(400)는 수신된 바이오 물질들 중 적어도 하나 또는 모두를 포함하는 바이오 물질 조합에 대응하는 질환 예측 모델들을 질환 예측 모델 리포지터리(436)에서 검색할 것이다.
- [141] S350 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 검색된 복수의 해당 질환에 대한 예측

모델들 중에서 해당 질환에 대한 예측 정확도가 가장 높은 하나의 질환 예측 모델을 선택한다. 예측 정확도는 예측 모델 생성 과정에서 결정된 값이다. 즉, 예측 모델 생성 과정에서 하나의 바이오 물질 또는 복수의 바이오 물질들의 조합에 의해서 구축된 질환 예측 모델들 각각에 대한 예측 정확도가 계산될 것이다. 그리고 계산된 질환 예측 모델들 각각에 대한 예측 정확도는 질환 예측 모델 리포지터리(436)에 저장된다. 예측 정확도에 대한 평가 과정은 후술하는 도 8에서 상세히 설명될 것이다.

- [142] S360 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 S350 단계에서 선택된 질환 예측 모델 조건에서 바이오 물질의 농도 기반의 예측 동작을 수행한다. 즉, 질환 예측 서버(400)는 수신된 바이오 물질들 각각의 농도 정보를 선택된 질환 예측 모델에 입력하여, 질환의 여부 및 질환의 진행 정도나 위험도를 판단할 수 있다. 예를 들면, 질환의 진행 정도와 상관 관계가 큰 특정 바이오 물질의 농도를 참조하여 예측된 질환의 진행 정도나 위험도가 결정될 수 있을 것이다.
- [143] S370 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 질환 예측 결과를 질환 예측 클라이언트(200)에 전송할 것이다. 질환 예측 결과가 전송되면, 질환 예측 클라이언트(200)로부터 요청된 작업은 완료된다.
- [144] 이상에서는 질환 예측 서버(400)에서 이루어지는 바이오 물질의 종류 및 농도 기반의 질환 예측 방법이 설명되었다. 질환 예측 모델 리포지터리(436)에 구축되는 질환의 종류, 질환별 예측 모델들, 각 예측 모델들의 예측 정확도, 바이오 물질의 종류 등은 주기적으로 또는 필요시에 학습에 의해서 업데이트될 수 있다. 따라서, 본 발명의 질환 예측 서버(400)에 따르면, 특정 바이오 물질이나 질환의 종류에 한정되지 않는다. 그리고 다양한 질환에 대한 예측이 가능하고, 질환 위험도를 적응적으로 제공하는 서비스의 범용성이 확보될 수 있다.
- [145] 도 16은 도 15에서 언급된 질환 예측 모델을 생성하는 방법을 예시적으로 보여주는 순서도이다.
- [146] 도 16을 참조하여, 바이오 물질에 따른 질환 예측 모델을 생성하는 방법이 예시적으로 설명될 것이다.
- [147] S311 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 바이오 물질 농도 학습 데이터 리포지터리(438)로부터 바이오 물질 농도 학습 데이터를 읽어온다. 바이오 물질 농도 학습 데이터는 특정 질환에 대해서 정상인 그룹(Control)과 질환자 그룹(Disease) 각각으로부터 추출한 체액이나 소변 등의 샘플을 분석하여, 복수의 바이오 물질의 농도 값을 추출한 데이터이다. 이러한 바이오 물질 농도 학습 데이터의 예가 도 9의 테이블로 도시되어 있다.
- [148] S312 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 바이오 물질 농도 학습 데이터를 읽어온 후에, 개별 바이오 물질별로 질환 예측 정확도를 평가한다. 질환 예측 정확도는 단일 바이오 물질을 이용해 질환 예측 모델을 생성하고, 교차 검증 방법들 기반으로 생성된 질환 예측 모델이 정상과 질병을 얼마나 정확하게 구분하는지를 평가하는 과정이다. 이 과정에서 질환 예측 모델을 생성하는 알고리즘은

KNN(K-Nearest Neighbors), SVM(Support Vector Machine), RF(Random Forest) 등 다양한 종류의 분류(Classification) 방법론이 적용될 수 있다. 예시적으로, 교차 검증법은 LOOCV(Leave One Out Cross-Validation), N-fold Cross-Validation 등의 다양한 교차검증 방법론이 적용될 수 있다.

- [149] S313 단계에서, 모든 바이오 물질들에 대해서 질환 예측 정확도 평가가 완료되면, 질환 예측 서버(400)는 기준치 이상의 정확도를 만족하는 바이오 물질들만 선별한다. 선별 기준은 교차 검증법을 통해 얻어진 정확도(Accuracy) 수치나 P-값(P-value)을 이용할 수 있다.
- [150] S314 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 선별된 모든 바이오 물질들을 사용한 바이오 물질 조합을 생성한다. 바이오 물질 조합에는 하나의 바이오 물질로부터 선별된 모든 바이오 물질들이 포함되는 조합까지 가능하다.
- [151] S315 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 생성된 모든 바이오 물질 조합에 대해서 질환의 예측 정확도 평가를 수행한다. 예측 정확도 평가는 S312 단계에서 수행된 개별 바이오 물질별 질환 예측 정확도 평가와 동일한 방법이 적용될 수 있을 것이다.
- [152] S316 단계에서, 질환 예측 서버(400)는 예측 정확도가 기준치 이상인 물질 조합에 대해서는 해당 질환의 예측 모델로 결정하고 질환 예측 모델 리포지터리(436)에 저장한다. 질환 예측 모델은 예측 알고리즘의 구동 방식에 따라 생성된 데이터가 파일, 데이터베이스 등 다양한 형태로 저장될 수 있다.
- [153] 이상에서는 바이오 물질 농도 학습 데이터를 이용한 질환 예측 모델의 생성 방법이 설명되었다. 바이오 물질 농도 학습 데이터는 새로운 질환이나 바이오 물질이 발생하는 경우에 업데이트될 수 있다. 따라서, 질환 예측 모델도 필요시 언제든지 업데이트 가능하다.
- [154] 도 17은 도 16에서 설명한 바이오 물질 농도 학습 데이터를 보여주는 테이블이다.
- [155] 도 17을 참조하면, 바이오 물질 농도 학습 데이터는 2차원 행렬 형태의 자료 구조를 가질 수 있다. 바이오 물질 농도 학습 데이터의 행과 열은 각각 단일 샘플 및 단일 바이오 물질을 나타내며, 행과 열의 정보는 서로 대치된 형태로도 표현될 수 있다. 각 단일 샘플은 클래스 정보(정상인 또는 질환자)가 태그(Tag)되어 있다. 그리고 하나의 데이터 셋에 복수의 질환이 존재할 수 있다. 바이오 물질 농도 학습 데이터는 텍스트 파일이나, 엑셀파일 등 파일 형태로 입력될 수도 있고, 데이터 베이스로부터 입력될 수도 있다.
- [156] 도 18은 본 발명의 질환 예측 장치(10)에서 수행되는 바이오 물질의 농도 기반의 질환 예측 서비스 제공 방법을 예시적으로 보여주는 도면이다.
- [157] 도 18을 참조하여, 대사 물질 농도에 기반한 심혈관 질환의 예측하기 위한 방법과 장치들이 예시적으로 설명될 것이다. 하지만, 이러한 예는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야

한다. 심혈관 질환을 예측하기 위한 질환 예측 시스템은, 농도 검출 센서(100), 질환 예측 클라이언트(200), 그리고 질환 예측 서버(400)를 포함할 수 있다. 농도 검출 센서(100), 질환 예측 클라이언트(200), 그리고 질환 예측 서버(400)는 앞서 도시된 도 9의 그것들과 실질적으로 동일하게 구성될 수 있다.

- [158] 농도 검출 센서(100)는 혈액 샘플을 이용해 혈액내 특정 대사 물질들의 농도를 측정할 수 있다. 농도 검출 센서(300)는 예를 들면, 광학적 방법의 일종인 LSPR(Local Surface Plasmon Resonance)을 이용한 고감도 바이오 센서일 수 있다. 농도 검출 센서(300)는 혈액 샘플에서 대사 물질의 특이적인 효소를 사용하여 반응(Reaction)시킨 후 타깃 대사 물질의 농도에 비례해서 변화하는 매질의 투과도를 측정할 수 있다. 그리고 측정된 수치를 농도로 환산하는 방법으로 대사 물질의 농도 값을 측정할 수 있다. 농도 검출 센서(300)는 예시적으로 미세 유체칩, 미세 유체 이동을 위한 펌프 및 밸브 등으로 구성된 반응부, 레이저 다이오드(Laser diode, LD)와 포토 다이오드(Photo diode, PD)로 구성된 측정부, 질환 정보 입력 및 QR 코드 표시를 위한 터치형 LCD 디스플레이 모듈, 제어를 위한 컨트롤 유닛 등을 포함할 수 있다.
- [159] 또한, 본 발명은 크산토신 및 크산틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴 및 이노신 대사체 정량용 제제를 포함하는, 심근경색 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [160] 상기 조성물에는 파랄레민, FABP-3 및 트로포닌 I으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질 정량용 제제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [161] 상기 정량용 제제는 대사체 또는 단백질의 농도를 측정할 수 있다고 알려진 물질이면 모두 포함될 수 있다. 상기 바이오마커 조성물은 검출시약을 더 포함할 수 있다. 상기 검출시약은 발색효소, 형광물질, 방사성 동위원소 또는 콜로이드 등의 검출체로 표시된 접합체일 수 있다. 발색효소는 퍼록시다제, 알칼라인 포스파타제 또는 산성 포스파타제일 수 있고, 형광물질은 플루오레신카복실산(FCA), 플루오레신 이소티오시아네이트(FITC), 플루오레신 티오우레아(FTH), 7-아세톡시쿠마린-3-일, 플루오레신-5-일, 플루오레신-6-일, 2',7'-디클로로플루오레신-5-일, 2',7'-디클로로플루오레신-6-일, 디하이드로 테트라메틸로사민-4-일, 테트라메틸로다민-5-일, 테트라메틸로다민-6-일, 4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-에틸 또는 4,4-디플루오로-5,7-디페닐-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-에틸, Cy3, Cy5, 폴리 L-라이신-플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민-B-이소티오시아네이트(RITC), PE(Phycoerythrin) 또는 로다민일 수 있다.
- [162] 상기 검출시약은 추가로 상기 검출시약에 특이적으로 결합할 수 있는 리간드를 포함할 수 있다. 상기 리간드는 발색효소, 형광물질, 방사성 동위원소 또는 콜로이드 등의 검출체로 표시된 접합체, 및 스트렙타비딘 또는 아비딘이 처리된 리간드일 수 있다.
- [163] 본 발명의 조성물은 상기 서술한 바와 같은 검출시약 외에도 이들의 구조를

안정하게 유지시키는 증류수 또는 완충액을 포함할 수 있다.

- [164] 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에서 본 발명자들은 심근경색 환자 및 정상인으로부터 얻은 혈청 시료에서 퓨린 대사체를 추출하여 정량 분석하였고, 퓨린 대사체 하이포크산틴, 이노신, 크산틴, 크산토신 및 요산은 심근경색 환자에서 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(도 1 및 표 3 참조).
- [165] 또한, 심근경색 환자 및 정상인으로부터 얻은 혈청 시료에서 단백질을 추출하여 정량 분석하였고, 파탈레민, FABP-3 및 트로포닌 I 단백질은 심근경색 환자에서 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(도 2 참조).
- [166] 또한, 상기 분석한, 심근경색 환자의 혈청 샘플에서 유의적으로 증가하는 대사체 및 단백질의 다양한 조합을 통해 보다 정확하게 심근경색을 진단하고자 서포트 벡터 머신(Support Vector Machine; SVM) 알고리즘을 이용하여 분석하였고, 대사물질 6종(하이포크산틴, 이노신, 크산틴, 크산토신, 요산) 및 단백질 3종(FABP3, 파탈레민1, 트로포닌 I)의 조합에 대한 진단 예측 정확도를 평가한 결과, 대사물질의 조합 하이포크산틴 및 이노신에서 약 84%이고, 이 조합에 크산틴을 추가하면 87%로 증가함을 확인하였다. 대사물질과 단백질을 동시에 조합하였을 경우 하이포크산틴, 이노신, 크산틴, 크산토신, 파탈레민1 및 트로포닌 I의 조합에서 87.85425%의 가장 큰 정확도를 나타냄을 확인하였다(도 3 참조).
- [167] 나아가, 본 발명은 크산토신 및 크산틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴 및 이노신 대사체 정량용 제제 또는 정량 분석 장치를 포함하는, 심근경색 진단용 키트를 제공한다.
- [168] 상기 키트에는 파탈레민, FABP-3 및 트로포닌 I으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질 정량용 제제 또는 정량 분석 장치를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [169] 상기 키트는 상술한 바와 같은 심근경색 진단에 필요한 정보를 제공하기 위한 바이오 물질 분석 방법과 동일한 원리로 심근경색을 진단하는데 사용될 수 있다.
- [170] 구체적으로, 상기 바이오 물질 분석 방법은 시료로부터 대사체 또는 단백질의 농도를 측정하고, 상기 측정된 농도를 정상개체의 농도와 비교함으로써, 심근경색을 진단할 수 있다. 상기 방법에 있어서, 시료는 소변, 혈액, 혈청, 혈장 또는 뇌척수액일 수 있다.
- [171] 상기 키트에 포함되는 대사체 또는 단백질의 정량용 제제는 대사체 또는 단백질의 농도를 측정할 수 있다고 알려진 물질이면 모두 포함될 수 있다. 한편, 상기 정량 분석 장치는 핵자기공명분광기, 크로마토그래피 및 질량분석기로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [172] 본 발명에 따른 키트를 사용하여 심근경색을 진단하는 경우, 크산토신, 크산틴, 하이포크산틴 및 이노신 대사체, 파탈레민, FABP-3 및 트로포닌 I 단백질의 농도가 정상개체에 비해 증가하는 경우 심근경색으로 판정할 수 있다.
- [173]

발명의 실시를 위한 형태

- [174] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.
- [175] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [176]
- [177] **실시예 1. 심근경색(myocardial infarction; MI) 환자에서 퓨린 대사체의 분석**
- [178] 심근경색 환자 및 정상인으로부터 얻은 혈청 시료에서 퓨린 대사체를 추출하여 하기와 같은 방법으로 정량 분석하였다.
- [179] 구체적으로, 혈청 샘플은 분석 전까지 -80°C에서 보관 후 4°C에서 녹였다. 혈청 샘플을 20분간 4°C에서 원심분리 후 50 uL의 혈청을 새로운 튜브에 옮겼다. 50 uL 혈청에 클로로포름과 메탄올의 혼합액(2:1, v/v) 500 uL를 넣고 1분간 vortexing하였다. Vortexing 후, 물 100 uL을 넣고 1분간 vortexing 하였다. 4°C에서 10분간 정치 후 20분 동안 13000 rpm, 4°C에서 원심분리하였다. 원심분리 후 수용성 대사체들이 녹아있는 상층액 200 uL를 새로운 튜브에 옮겨 vacuum evaporator에서 용매를 모두 건조시켰다. 건조된 샘플은 20% 메탄올 100 uL에 녹여 20분간 원심분리한 후 분석에 사용하였다.
- [180] 내부 표준물질로 phenylalanine-d6(Cambridge isotope laboratory, UK)을 사용했으며 20% 메탄올에 용해하여 25 uM의 농도로 준비하였다. 재용해 샘플 40 uL에 25 uM phenylalanine-d6 10 uL를 섞어 최종 5 uM이 되도록 하였다. 샘플은 LC/MS 바이알에 옮겨 분석하였다. 퓨린 대사체 정량분석은 Infinity 1290 I (Agilent Technologies)와 6490 triple quadrupole MS (Agilent Technologies)를 이용하였다. 액체 크로마토그래피에서 Scherzo SM C18 column (Imtakt, Japan, 100mm)를 이용하여 대사체를 분리하였다. 이동상은 0.1% formic acid의 물(A)과 메탄올(B)을 사용하였다. 분리 조건은 다음과 같다. 1.5분까지 7% B로 흘려준 후, 8분까지 90% B로 올려 9분까지 동일하게 흘려주었다. 10분까지 7% B로 B의 조성을 다시 내려준 후 2분간의 안정화 시간을 주었다. 총 12분의 분리방법이며 0.4 mL/min의 유속으로 진행되었다. Triple quadrupole에서 single reaction monitoring(SRM) 방법으로 대사체 정량을 진행하였다. 4개의 대사체, 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산틴(Xanthine), 크산토신(Xanthosine) 및 내부 표준물질의 SRM transition method는 아래 표 1과 같다.
- [181] 정량분석 시에 사용한 표준물질(Sigma Aldrich, USA)은 20% 메탄올에 용해되었으며 샘플과 동일한 방법으로 내부 표준물질을 첨가하였다. Standard curve의 조건은 아래표 2와 같다.
- [182] 대사체 농도를 비교하기 위하여 협심증 및 심근경색 질환 환자들은 로그를 이용하여 표준화된 농도를 사용하였으며 통계검사는 ANOVA와 post test로 Tukey's multiple comparison test를 이용하였다.

[183] [표1]

대사체	Precursor ion(m/z)	Product ion(m/z)	Retention Time (min)	Dwell Time (ms)	Fragment or Voltage (V)	Collision Energy (eV)	Cell Accelerator Voltage (V)	Polarity
크산토신(Xanthosine)	285	136	2.08	80	380	32	5	Positive
이노신(Inosine)	269.1	137.1	1.43	80	380	8	5	Positive
크산틴(Xanthine)	153	110	1.15	80	380	16	5	Positive
하이포크산틴(Hypoxanthine)	137.2	110	1.00	80	380	20	5	Positive
Phenylalanine_IS	172	126	1.69	80	380	10	5	Positive

[184] [표2]

대사체	Start point (uM)	End point (uM)	R2	Equation
크산토신(Xanthosine)	0.005	0.5	0.999	$Y=0.009598x + 1.325679E-005$
이노신(Inosine)	0.1	15	0.999	$Y=0.047521x + 8.004310E-005$
크산틴(Xanthine)	0.05	2.5	0.999	$Y=0.042930x + 2.375937E-004$
하이포크산틴(Hypoxanthine)	1	30	0.985	$Y=0.038417x + 0.013383$

[185] 그 결과, 도 1 및 표 3에 나타난 바와 같이 퓨린 대사체 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산틴(Xanthine), 크산토신(Xanthosine) 및 요산(Uric acid)은 심근경색 환자에서 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(도 1 및 표 3).

[186]

[187] [표3]

대사체 종류	정상인(uM)	심근경색 환자(uM)	유의성 (P value)
크산토신(Xanthosine)	0.0262	0.0623	0.000
이노신(Inosine)	1.659	11.363	0.000
크산틴(Xanthine)	1.764	2.354	0.014
하이포크산틴(Hypoxanthine)	7.273	35.9	0.000

[188]

[189] 실시예 2. 심근경색 환자에서 특정 단백질의 분석

[190] 심근경색 환자 및 정상인으로 부터 얻은 혈청 시료에서 파랄레민(Paralemmmin 1), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 Troponin I 단백질을 추출하여 하기와 같은 방법으로 정량 분석하였다.

[191] 구체적으로, 혈청 샘플은 분석 전까지 -80°C에서 보관 후 4°C에서 녹였다. 원심분리기를 이용하여 1,000 x g, 4°C 조건 하에서 20분 동안 원심분리를 시행하였다. 원심분리 후 혈액의 상층액을 효소면역측정법으로 측정하였다. Standard를 위해 20 ng/ml의 파랄레민 단백질에 대해 Phosphate-buffered saline (PBS) 용액을 이용하여 2배씩 희석(20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.625 ng/ml, 0.312 ng/ml, 0.156 ng/ml, 0 ng/ml)하고, 16 ng/ml의 FABP-3 단백질에 대해 Phosphate-buffered saline (PBS) 용액을 이용하여 2배씩 희석(16 ng/ml, 8 ng/ml, 4 ng/ml, 2 ng/ml, 1 ng/ml, 0.5 ng/ml, 0 ng/ml)하여 standard 단백질 용액을 준비하였다. Standard인 0 ng/ml은 blank로도 사용하였다.

[192] 효소면역측정법(ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)을 위해, 희석된 standard, blank, 희석된 혈액 시료를 파랄레민 또는 FABP-3 항체가 미리 코팅된 96 well 플레이트에 각각 100 µl씩 넣고 37°C에서 1시간 정도 배양(incubation)하였다. 배양 후 well 속에 있던 시료들을 제거한 후에 Detection reagent A를 각각의 well에 100 µl를 첨가한 후에 37°C에서 1시간 정도 배양하였다. 배양 후 Detection reagent A를 제거한 뒤, wash solution을 350 µl를 각각의 well에 넣고 1~2분 정도 well 세척을 하고 wash solution을 말끔히 제거하였다. 상기의 방식을 3번 반복을 수행하였다. Wash solution을 최종적으로 제거한 후에 Detection reagent B를 각각의 well에 100 µl를 첨가한 후에 37°C에서 30분 정도 배양하였다. Wash solution을 이용한 세척과정을 동일하게 5회 반복한 후에 TMB Substrate solution을 각각의 well에 90 µl를 첨가하고 빛의 노출을 삼가하면서 37°C에서 10~20분 정도 배양하였다. 적정한 시간이 지난 후에 50 µl의 Stop solution을 각각의 well에 넣으면서 빛의 노출을 삼가하였다. 96 well plate의 바닥에 지문, 공기, 혹은 이물질들을 주의하면서 microplate reader 장치에서

450 nm 파장대에서 흡광을 측정하였다.

- [193] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I) 단백질은 심근경색 환자에서 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(도 2).

[194]

[195] **실시예 3. 금속 나노입자를 이용한 퓨린 대사체의 검출**

[196] **<3-1> 겔 매트릭스의 제조**

- [197] $1.2 \times 10^{-8} \text{M}$ 의 금 나노입자 수용액 $40 \mu\text{l}$, 증류수 $230 \mu\text{l}$ 및 알지네이트 수용액 $200 \mu\text{l}$ 을 혼합한 알지네이트 혼합물을 준비하였다. 상기 알지네이트 혼합물과 100 mM CaCl_2 수용액을 혼합하여, 금 나노입자가 분산된 알지네이트 겔 매트릭스를 패드 형태로 제조하였다. 제조된 상기 알지네이트 겔 매트릭스를 96 well plate에 배치하였다.

[198]

[199] **<3-2> 알지네이트 겔 매트릭스 상에 하이포크산틴의 배양**

- [200] 하이포크산틴(hypoxanthine)이 농도별로 함유되어 있는 $1 \times$ phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) 와 2 U/mL 의 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase, XO) 용액을 각각 준비하고, 하이포크산틴 용액 $50 \mu\text{l}$ 와 잔틴 옥시다아제 $2.5 \mu\text{l}$ 혼합하여 반응액을 준비하였다. 상기 반응액을 앞서 실시예 1에서 제조된 알지네이트 겔 매트릭스 상에 적용하고, 공기 분위기 하 상온에서 5분 동안 배양하였다. 이 때, 상기 반응액의 하이포크산틴의 농도를 0 mM , 0.05 mM , 0.1 mM , 0.25 mM , 0.5 mM , 1 mM 및 2.5 mM 로 변화시켜가며 배양실험을 각각 실시하였다.

[201]

[202] **<3-3> 금 나노입자 성장**

- [203] 앞서 실시예 <3-2>에서 하이포크산틴이 배양된 반응액에, 금 성장용액으로서, HAuCl_4 (0.2 mM) 및 CTAC(cetyltrimethylammonium chloride)(2 mM)의 혼합 수용액(0.01 M , pH 7.0)을 첨가하고 상온에서 1시간 동안 두어, 알지네이트 겔 매트릭스 내에서의 금 나노입자 성장을 유도하였다.

[204]

[205] **<3-4> 하이포크산틴의 검출**

- [206] 성장된 금 나노입자의 크기에 따른 흡광도의 변화를 FDTD(finite difference time domain) 시뮬레이션을 통하여 예측되는 결과를 그래프로 나타내었다. 구체적으로, 알지네이트 겔 매트릭스 내의 금 나노입자들의 평균 직경을 약 10 nm 에서 약 16 nm 로 변화시켜가며 흡광도를 시뮬레이션하였다. 먼저, 금 나노입자의 경우 크기에 상관 없이 약 530 nm 에서 최대 흡광 파장을 가짐을 확인할 수 있다. 특히, 약 530 nm 에서의 최대 흡광도는 상기 금 나노입자의 크기에 비례하여 점진적으로 증가함을 확인할 수 있다. 따라서, 상기 알지네이트 겔 매트릭스 내의 금 나노입자의 평균 크기는, 이의 최대 흡광도를 측정함으로써 확인할 수 있다(도 6).

- [207] 상기 실시예 <3-3>에서 금 나노입자 성장을 유도한 뒤, 96 well plate 내의 알지네이트 겔 매트릭스를 세척하여 잔류하는 반응액을 모두 제거하였다. 이후, 상기 알지네이트 겔 매트릭스의 흡광도를 측정하였다. 이 때, 흡광도는 plate reader(Infinite M200, Tecan, Switzerland)를 이용하여 측정하였다. 하이포크산틴의 농도를 변화시킴에 따른 금 나노입자의 흡광도의 변화를 나타내었다.
- [208] 그 결과, 도 7에 나타낸 바와 같이 잔틴 옥시다아제(XO)의 기질인 하이포크산틴의 농도가 0 mM에서 2.5 mM로 증가함에 따라, 약 530nm에서의 최대 흡광도는 점진적으로 증가함을 확인할 수 있다. 즉, 상기 최대 흡광도의 변화를 통하여 생체물질인 하이포크산틴을 정성 및 정량적으로 검출할 수 있음을 확인할 수 있다.
- [209] 나아가, 상기 알지네이트 겔 매트릭스의 SEM 이미지를 주사전자현미경(SEM, Hitachi S-4800)을 이용해 확인하였고, 이를 도 8에 나타내었다.
- [210] 도 8에 나타낸 바와 같이, 잔틴 옥시다아제(XO)의 기질인 하이포크산틴의 농도가 0 mM인 경우, 상기 알지네이트 겔 매트릭스 내의 금 나노입자는 아무런 성장을 하지 않음을 확인할 수 있다. 반면, 하이포크산틴의 농도가 1 mM인 경우, 상기 알지네이트 겔 매트릭스 내의 금 나노입자가 성장됨을 확인할 수 있었다. 이는 잔틴 옥시다아제(XO)에 의한 하이포크산틴의 산화반응으로 인해 생성된 H_2O_2 가, 알지네이트 겔 매트릭스 내 금 나노입자의 성장을 유도하였기 때문이었다.
- [211]
- [212] 실시예 4. 대사체 및 단백질 조합으로 수행한 심근경색의 예측 정확도
- [213] 상기 실시예 1 및 실시예 2에서 분석한 심근경색 환자의 혈청 샘플에서 유의적으로 증가하는 대사체 및 단백질의 다양한 조합을 통해 보다 정확하게 심근경색을 진단하고자 다음과 같은 실험을 수행하였다.
- [214] 구체적으로, 서포트 벡터 머신(Support Vector Machine; SVM) 알고리즘을 이용하였다. SVM 알고리즘은 두 카테고리 중 어느 하나에 속한 데이터의 집합이 주어졌을 때, 주어진 데이터 집합을 바탕으로 하여 새로운 데이터가 어느 카테고리에 속할지 판단하는 비확률적 이진 선형 분류 모델을 만든다. 상기 알고리즘을 통해 분석된 데이터의 정확도를 판단하고자 10 cross-validation를 수행하였다.
- [215] R의 library(e1071) SVM 패키지를 사용하여 대사물질 6종(하이포크산틴, 이노신, 크산틴, 크산토신, 요산) 및 단백질 3종(FABP3, 파랄레민1, 트로포닌 I)의 조합에 대한 진단 예측 정확도를 평가하였다. 대사물질인 하이포크산틴 및 이노신, 단백질인 파랄레민1은 예측 결과 향상에 핵심 역할을 수행하고 있기 때문에 이들을 진단 예측 정확도 평가 조합에 항상 포함시켰다.
- [216] 먼저, SVM 진단 예측 정확도는 대사물질의 조합 하이포크산틴 및 이노신에서 약 84%이고, 이 조합에 크산틴을 추가하면 87%로 증가함을 확인하였다. 같은 방법으로 크산토신을 추가하여 평가할 경우 85%로 증가하였다.

[217] 단백질 조합도 같은 방법으로 FABP3, 파랄레민1 조합은 60%, 파랄레민1, 트로포닌 I 조합은 63%, 그리고 FABP3, 파랄레민1 및 트로포닌 I을 모두 사용하는 경우 62%로 각각 평가되었다. 그러나, 대사물질과 단백질을 동시에 조합하였을 경우 대체로 평균적인 정확도가 상승함을 볼 수 있다. 특히, 하이포크산틴, 이노신, 크산틴, 크산토신, 파랄레민1 및 트로포닌 I의 조합에서 87.85425%의 가장 큰 정확도를 나타냄을 확인하였다. 크산틴의 측정이 어려울 경우 크산토신 대사물질과 파랄레민1 및 트로포닌 I 단백질을 측정함으로써 하이포크산틴, 이노신 및 크산틴의 조합과 같은 87%의 정확도의 진단을 나타냄을 확인하였다(도 3).

[218]

청구범위

- [청구항 1] 1) 피검체로부터 분리된 시료에서 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴(Hypoxanthine) 및 이노신(Inosine) 대사체의 농도를 측정하는 단계;
2) 상기 단계 1)의 시료에서 측정된 대사체의 농도를 정상 대조군과 비교하는 단계; 및
3) 상기 단계 2)에서 측정된 농도가 정상대조군에 비해 증가하는 경우, 상기 피검체를 심근경색에 걸렸거나 심근경색 위험도가 높은 것으로 판정하는 단계;
를 포함하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 단계 1)에서 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질의 농도를 추가적으로 측정하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 단계 1)의 농도의 측정은 하기 단계로 수행되는 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법:
i) 금 나노입자들이 분산되어 고정된 겔 매트릭스 상에 시료, 및 산화효소 및 금속 성장 용액으로 구성된 반응액을 제공하는 단계; 및
ii) 상기 단계 i)의 금 나노입자들 상에 성장된 금속 물질의 흡광도를 측정하는 단계.
- [청구항 4] 제 3항에 있어서, 상기 겔 매트릭스는
폴리-디메틸실록산(poly-dimethylsiloxane), 알지네이트(alginate), 아가로스(agarose), 키토산(chitosan) 및
폴리아크릴아미드(polyacrylamide)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나로 구성된, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 5] 제 3항에 있어서, 상기 단계 i)의 산화효소는 글루코스 옥시다아제(glucose oxidase), 콜린 옥시다아제(choline oxidase), 싸이토크롬
옥시다아제(cytochrome oxidase), 아스코르베이트 옥시다아제(ascorbic oxidase), 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase), 폴리페놀 옥시다아제(polyphenol oxidase), 카테콜 옥시다아제(catechol oxidase), 라이실
옥시다아제(lysyl oxidase), NADPH 옥시다아제(NADPH oxidase), 모노아민 옥시다아제(monoamine oxidase), 라카아제(laccase), 호스라디시

- 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase), 글루타치온 퍼옥시다아제(glutathione peroxidase) 및 할로퍼옥시다아제(haloperoxidase)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 6] 제 3항에 있어서, 상기 단계 i)의 금속 성장 용액은 계면활성제 및 금속 성장 물질을 포함하는 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 7] 제 6항에 있어서, 상기 단계 i)의 계면활성제는 CATC(cetyltrimethylammonium chloride) 또는 CATB(cetyltrimethylammonium bromide)인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 8] 제 6항에 있어서, 상기 단계 i)의 금속 성장 물질은 금 이온, 은 이온 또는 구리 이온인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 9] 제 1항에 있어서, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보 제공은 하기의 단계로 이루어지는 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법:
- i) 바이오 물질들의 조합 및 농도에 따른 질환 예측 모델들을 생성하는 단계;
 - ii) 시료로부터 검출된 바이오 물질의 종류 정보 및 상기 바이오 물질의 농도 정보를 질환 예측 클라이언트로부터 수신하는 단계;
 - iii) 상기 단계 i)의 질환 예측 모델들 중에서 예측 정확도가 가장 높은 하나를 선택하는 단계;
 - iv) 상기 단계 i)의 바이오 물질의 농도 정보를 참조하여 상기 단계 iii)에서 선택된 질환 예측 모델에 대응하는 질환 여부나 위험도를 결정하는 단계; 및
 - v) 상기 결정된 질환의 진단 여부나 위험도를 상기 질환 예측 클라이언트로 전송하는 단계.
- [청구항 10] 제 9항에 있어서, 상기 질환 예측 클라이언트는 QR(quick response code) 코드를 파싱(parsing)하여 바이오 물질의 종류 정보 및 상기 바이오 물질의 농도 정보로 제공하는 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 11] 제 10항에 있어서, 상기 바이오 물질의 종류 정보 및 상기 바이오 물질의 농도 정보를 JSON 포맷의 데이터로 변환하고, 상기 JSON 포맷의 데이터를 상기 QR 코드로 변환하는 단계를 더 포함하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 12] 제 11항에 있어서, 상기 질환 예측 클라이언트는 카메라 모듈을 사용하여

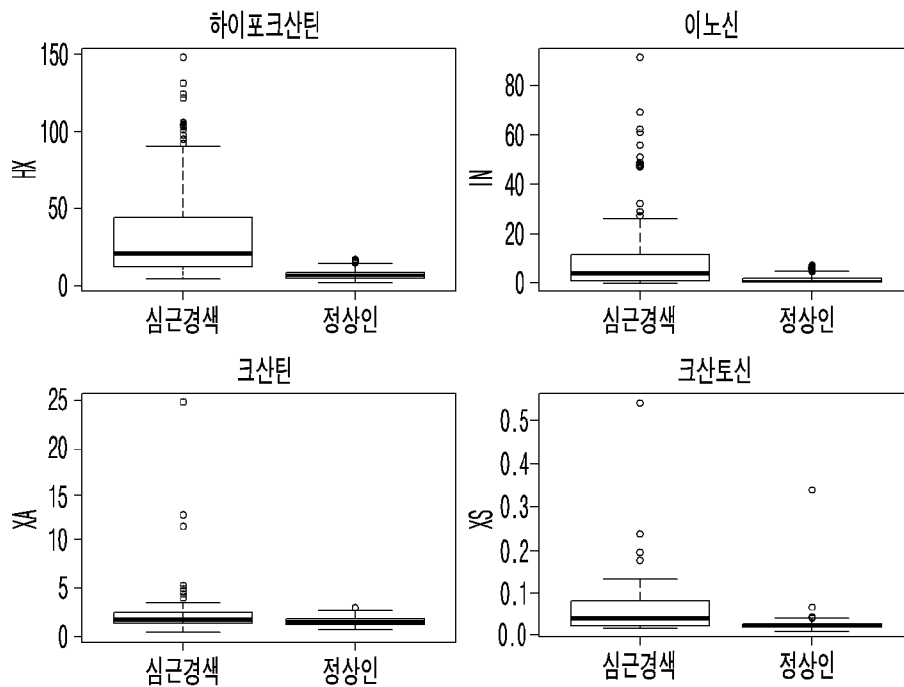
상기 QR 코드를 인식하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.

- [청구항 13] 제 9항에 있어서, 상기 단계 i)의 질환 예측 모델들을 생성하는 단계는:
- a) 바이오 물질 농도 학습 데이터를 읽어오는 단계;
 - b) 상기 바이오 물질 농도 학습 데이터에 등록된 바이오 물질들 각각의 예측 정확도를 평가하는 단계;
 - c) 상기 평가 결과를 참조하여 상기 예측 정확도가 기준치 이상인 바이오 물질들을 선택하는 단계;
 - d) 상기 선택된 바이오 물질들의 조합들을 생성하는 단계;
 - e) 상기 조합들 각각에 대한 예측 정확도를 평가하는 단계; 및
 - f) 상기 예측 정확도가 기준치 이상인 바이오 물질 조합을 선택하여 질환 예측 모델로 저장하는 단계를 포함하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 14] 제 13항에 있어서, 상기 단계 a)의 바이오 물질 농도 학습 데이터에는 정상인 그룹 및 질환자 그룹 각각에 대응하는 하이포크산틴(Hypoxanthine), 이노신(Inosine), 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 대사체, 및 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 단백질의 농도 데이터가 포함된 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 15] 제 13항에 있어서, 상기 단계 e)의 바이오 물질들 각각의 예측 정확도, 또는 상기 조합들 각각에 대한 예측 정확도를 평가하는 단계는:
- e-1) 질환 예측 모델을 생성하는 단계; 및
 - e-2) 상기 생성된 질환 예측 모델에 대한 정상과 질병의 구분 능력을 평가하는 교차 검증법을 적용하는 단계를 포함하는, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 16] 제 15항에 있어서, 상기 단계 e-1)의 질환 예측 모델을 생성하는 단계에서 KNN(K-Nearest Neighbors), SVM(Support Vector Machine), RF(Random Forest) 중 적어도 하나의 알고리즘이 적용되는 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 17] 제 15항에 있어서, 상기 단계 e-2)의 교차 검증법은 LOOCV(Leave One Out Cross-Validation) 또는 NCV(N-fold Cross-Validation)을 포함하는 것인, 심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.
- [청구항 18] 제 9항에 있어서,
- vi) 상기 질환 예측 클라이언트에서 상기 결정 결과를 디스플레이에 표시하는 단계; 및
 - vii) 상기 결정 결과를 질환 예측 이력으로 저장하는 단계를 더 포함하는,

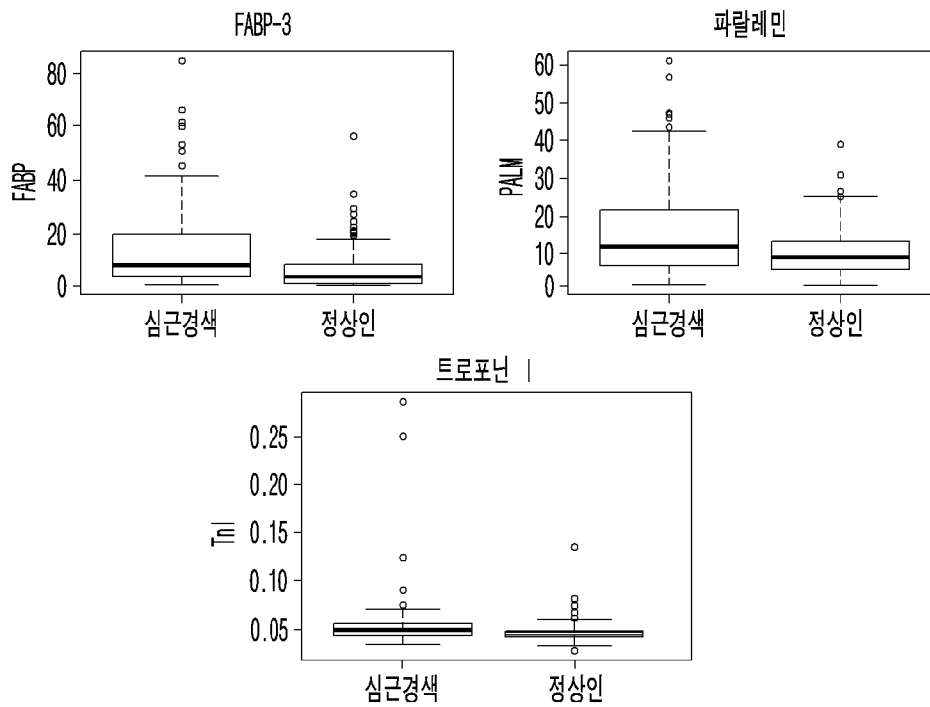
심근경색 진단 또는 예후 예측의 정보를 제공하기 위한 바이오 물질의 분석 방법.

- [청구항 19] 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴(Hypoxanthine) 및 이노신(Inosine) 대사체 정량용 제제를 포함하는, 심근경색 진단용 바이오마커 조성물.
- [청구항 20] 제 19항에 있어서, 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질 정량용 제제를 추가적으로 포함하는, 심근경색 진단용 바이오마커 조성물.
- [청구항 21] 크산토신(Xanthosine) 및 크산틴(Xanthine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 대사체, 및 하이포크산틴(Hypoxanthine) 및 이노신(Inosine) 대사체 정량용 제제 또는 정량 분석 장치를 포함하는, 심근경색 진단용 키트.
- [청구항 22] 제 21항에 있어서, 파랄레민(Paralemmmin), FABP-3(fatty acid binding protein 3) 및 트로포닌 I(Troponin I)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질 정량용 제제 또는 정량 분석 장치를 추가적으로 포함하는, 심근경색 진단용 키트.
- [청구항 23] 제 21항에 있어서, 상기 정량 분석 장치가 핵자기공명분광기, 크로마토그래피 및 질량분석기로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 심근경색 진단용 키트.

[도1]



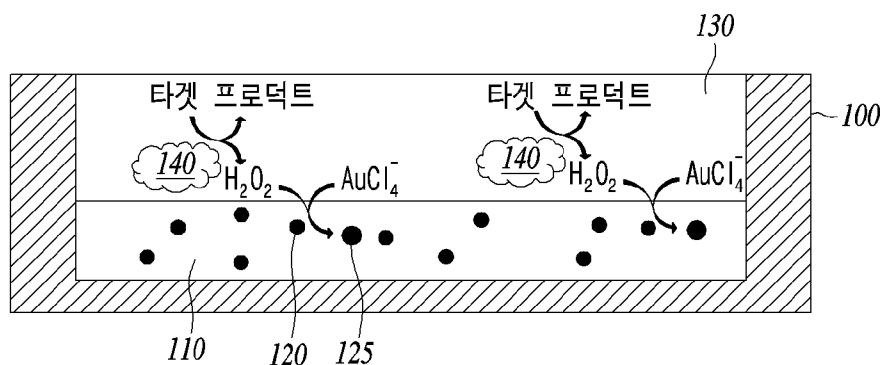
[도2]



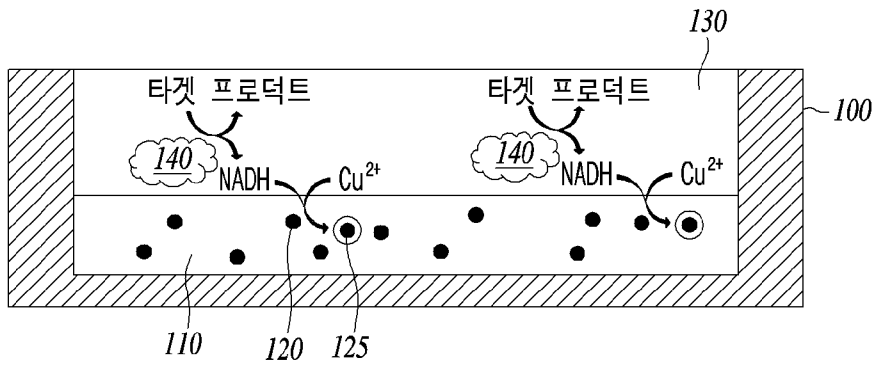
[도3]

예측에 사용된 대사물질/단백질 조합		예측 정확도
대사물질	하이포크산틴 이노신	84.61538
	하이포크산틴 이노신 크산틴	87.04453
	하이포크산틴 이노신 크산토신	85.82996
	하이포크산틴 이노신 크산틴 크산토신	86.23482
단백질	FABP3 파랄레민 1	60.32389
	FABP3 트로포닐_I	59.91903
	파랄레민 1 트로포닐_I	63.15789
	FABP3 파랄레민 1 트로포닐_I	62.34818
대사물질 + 단백질	하이포크산틴 이노신 FABP3	84.61538
	하이포크산틴 이노신 파랄레민 1	84.21053
	하이포크산틴 이노신 FABP3 파랄레민 1	84.61538
	하이포크산틴 이노신 파랄레민 1 트로포닐_I	83.80567
	하이포크산틴 이노신 FABP3 파랄레민 1 트로포닐_I	83.80567
	하이포크산틴 이노신 크산틴 FABP3	86.23482
	하이포크산틴 이노신 크산틴 파랄레민 1	85.4251
	하이포크산틴 이노신 크산틴 FABP3 파랄레민 1	83.80567
	하이포크산틴 이노신 크산틴 파랄레민 1 트로포닐_I	86.23482
	하이포크산틴 이노신 크산틴 FABP3 파랄레민 1 트로포닐_I	83.80567
	하이포크산틴 이노신 크산토신 FABP3	85.4251
	하이포크산틴 이노신 크산토신 파랄레민 1	85.4251
	하이포크산틴 이노신 크산토신 FABP3 파랄레민 1	84.21053
	하이포크산틴 이노신 크산토신 파랄레민 1 트로포닐_I	87.04453
	하이포크산틴 이노신 크산토신 FABP3 파랄레민 1 트로포닐_I	87.04453
	하이포크산틴 이노신 크산틴 크산토신 FABP3	85.4251
	하이포크산틴 이노신 크산틴 크산토신 파랄레민 1	86.23482
	하이포크산틴 이노신 크산틴 크산토신 FABP3 파랄레민 1	85.4251
	하이포크산틴 이노신 크산틴 크산토신 파랄레민 1 트로포닐_I	87.85425
	하이포크산틴 이노신 크산틴 크산토신 FABP3 파랄레민 1 트로포닐_I	87.04453

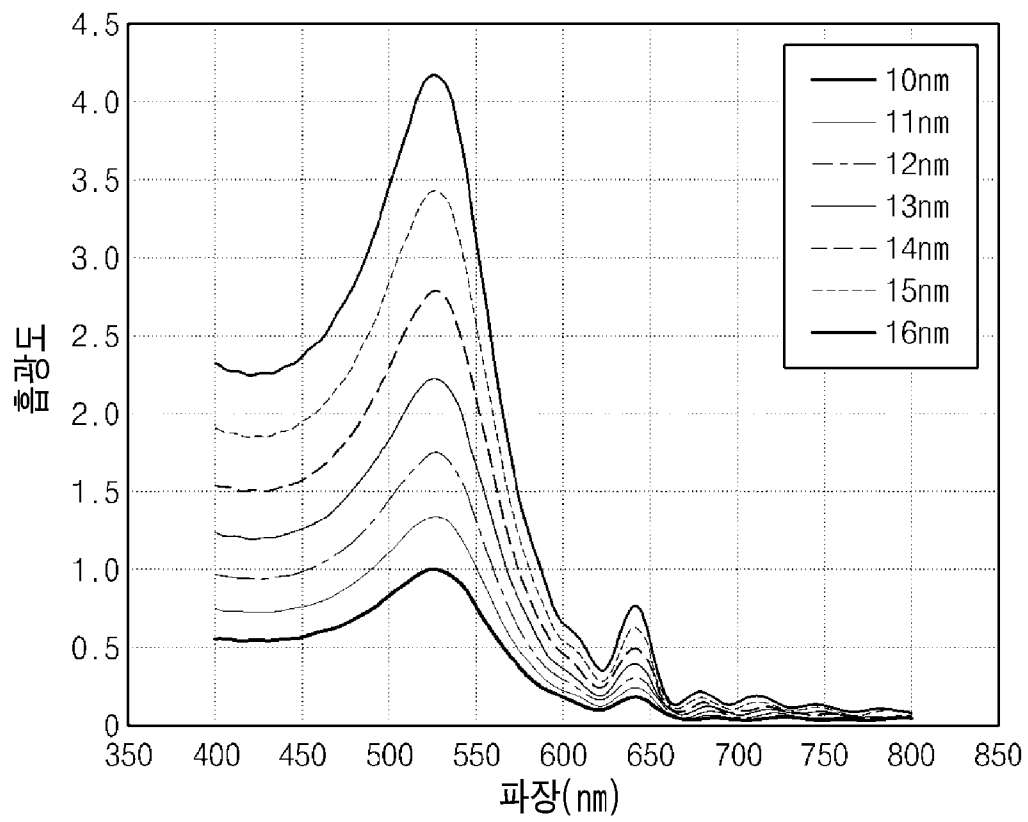
[도4]



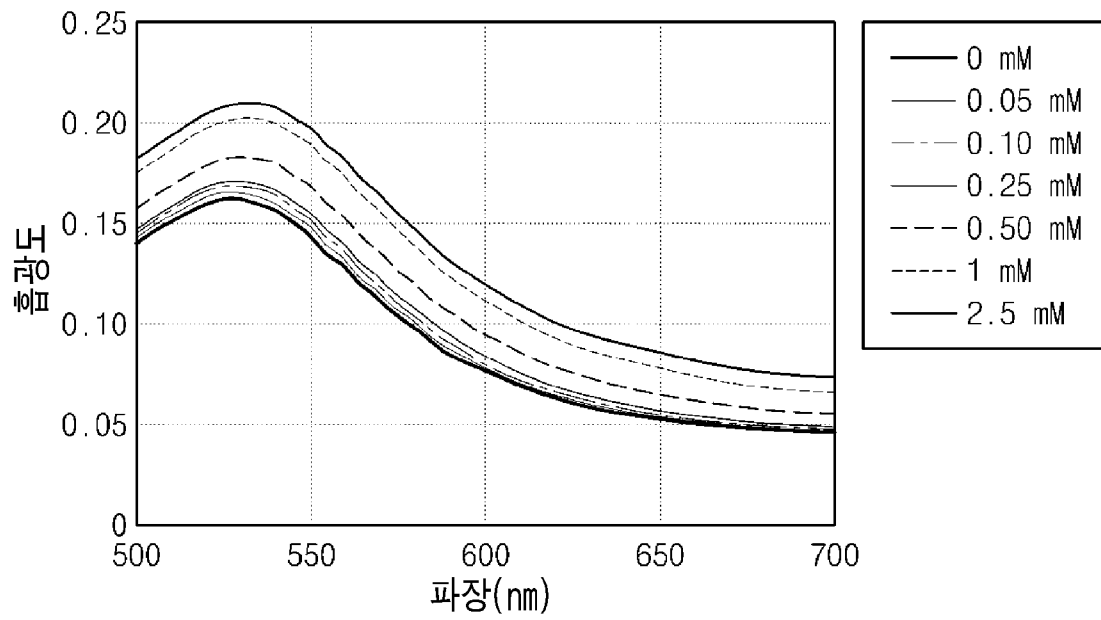
[도5]



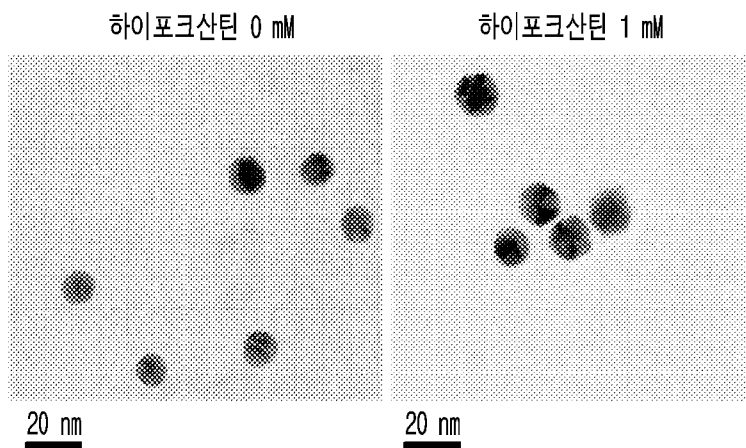
[도6]



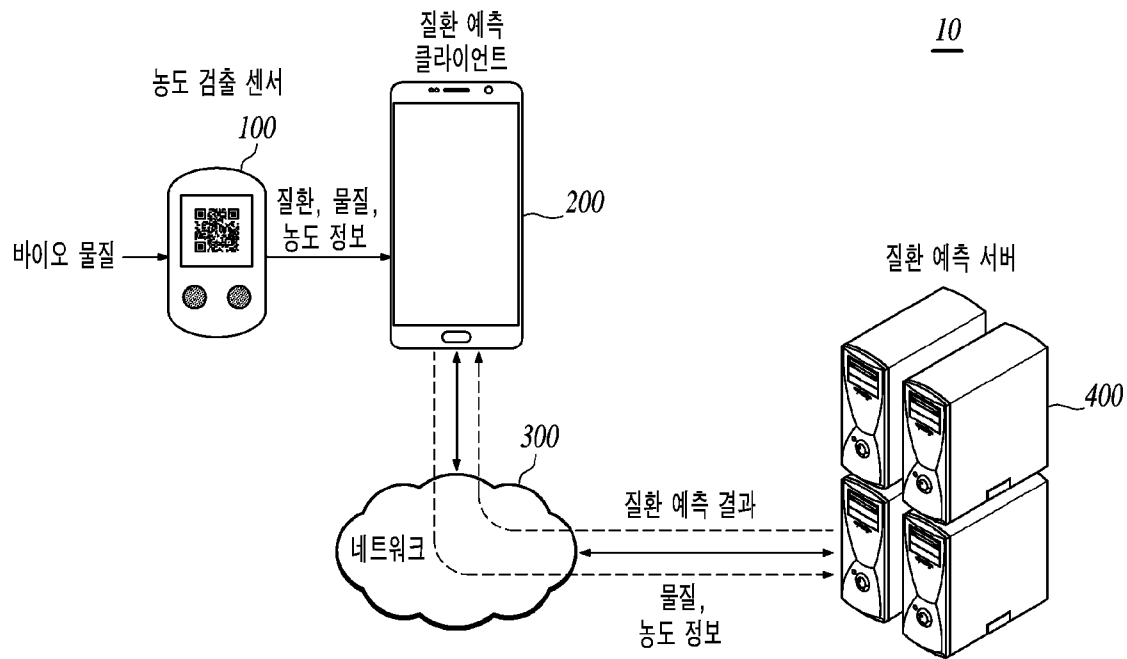
[도7]



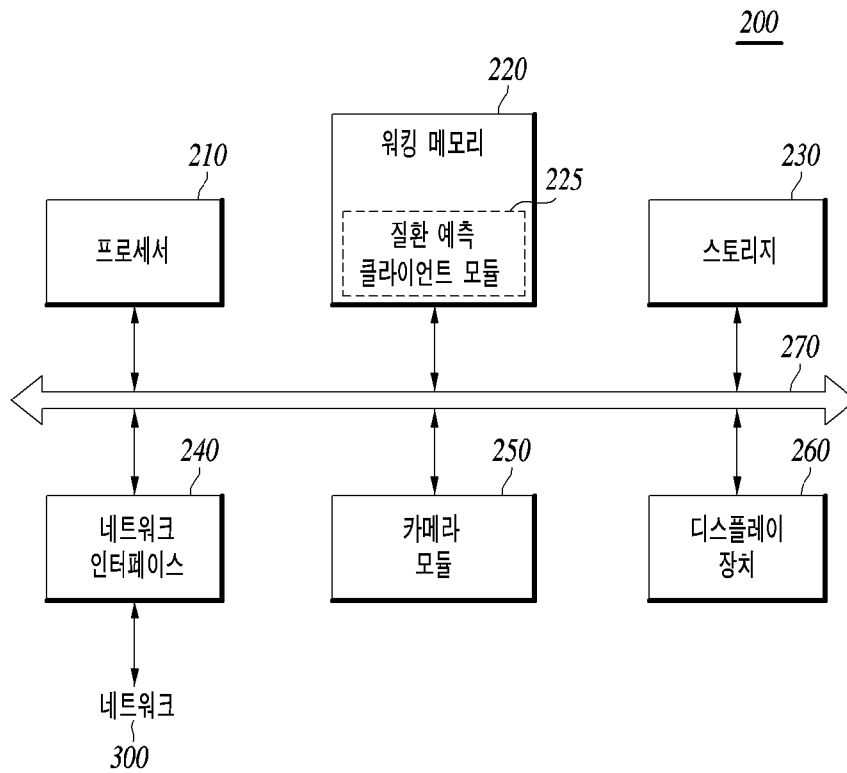
[도8]



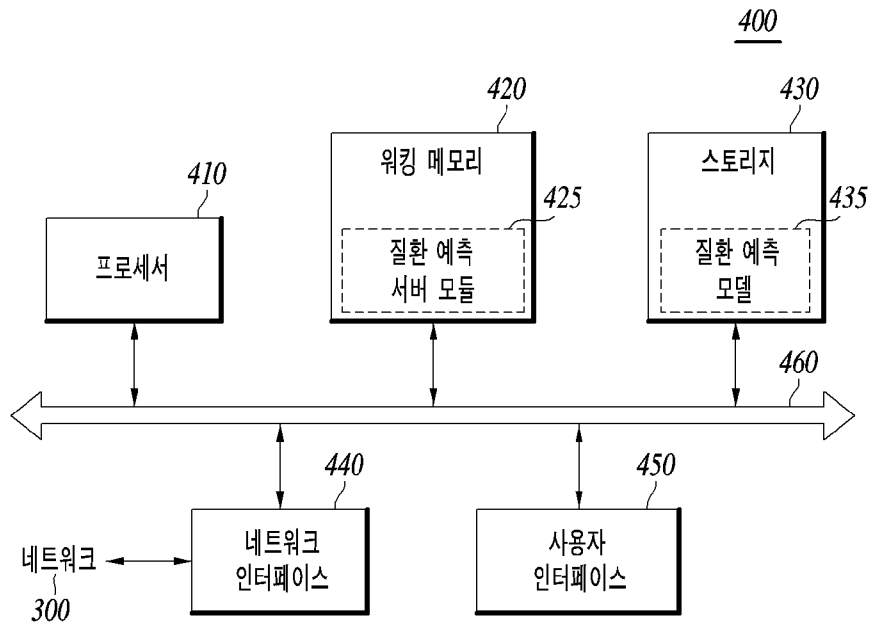
[도9]



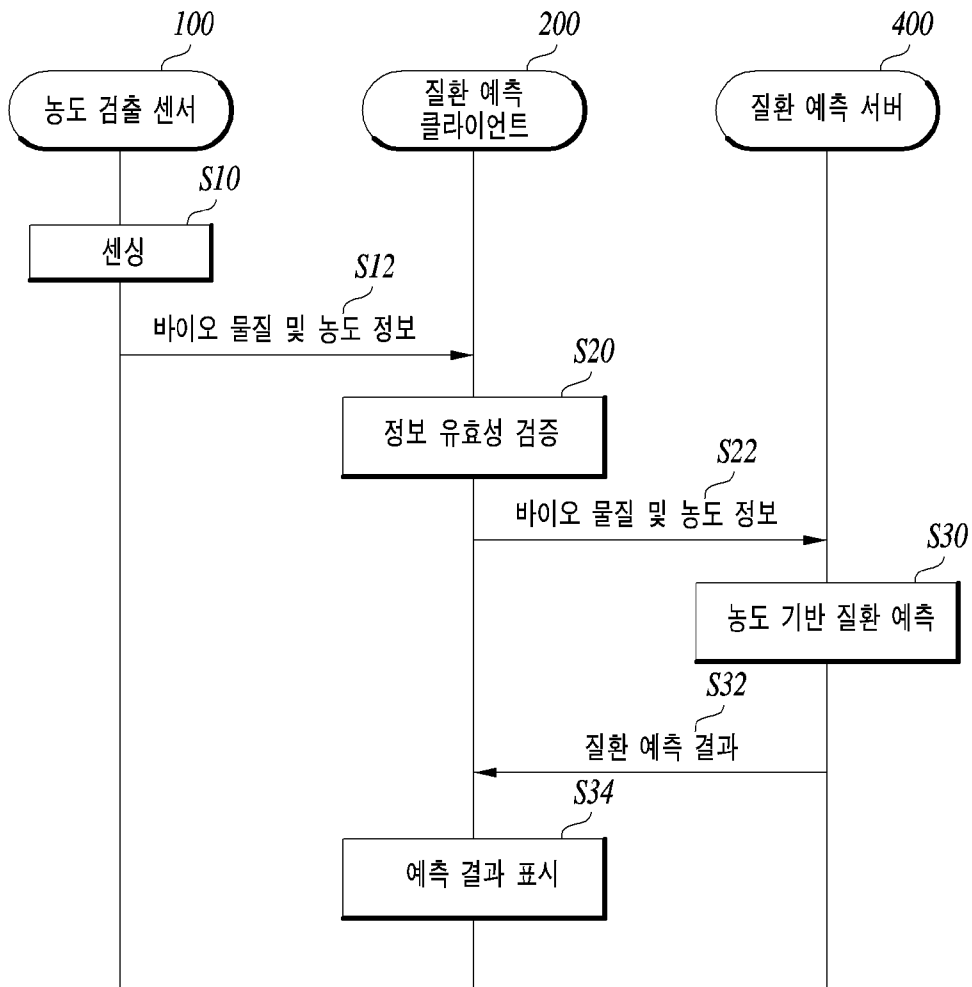
[도10]



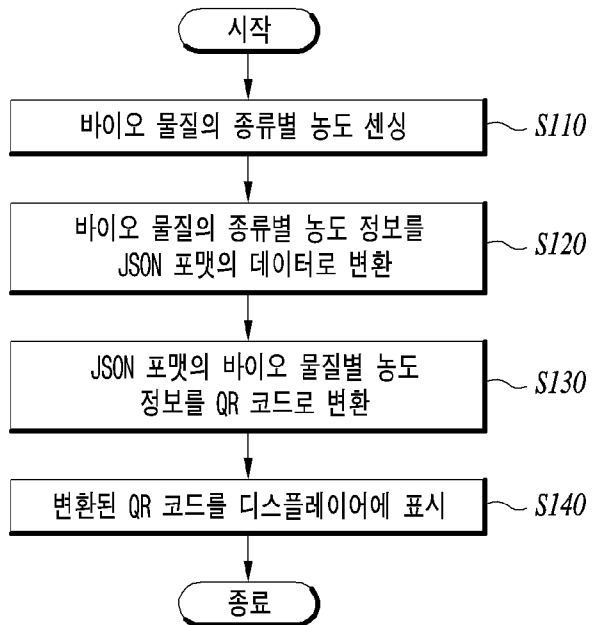
[도11]



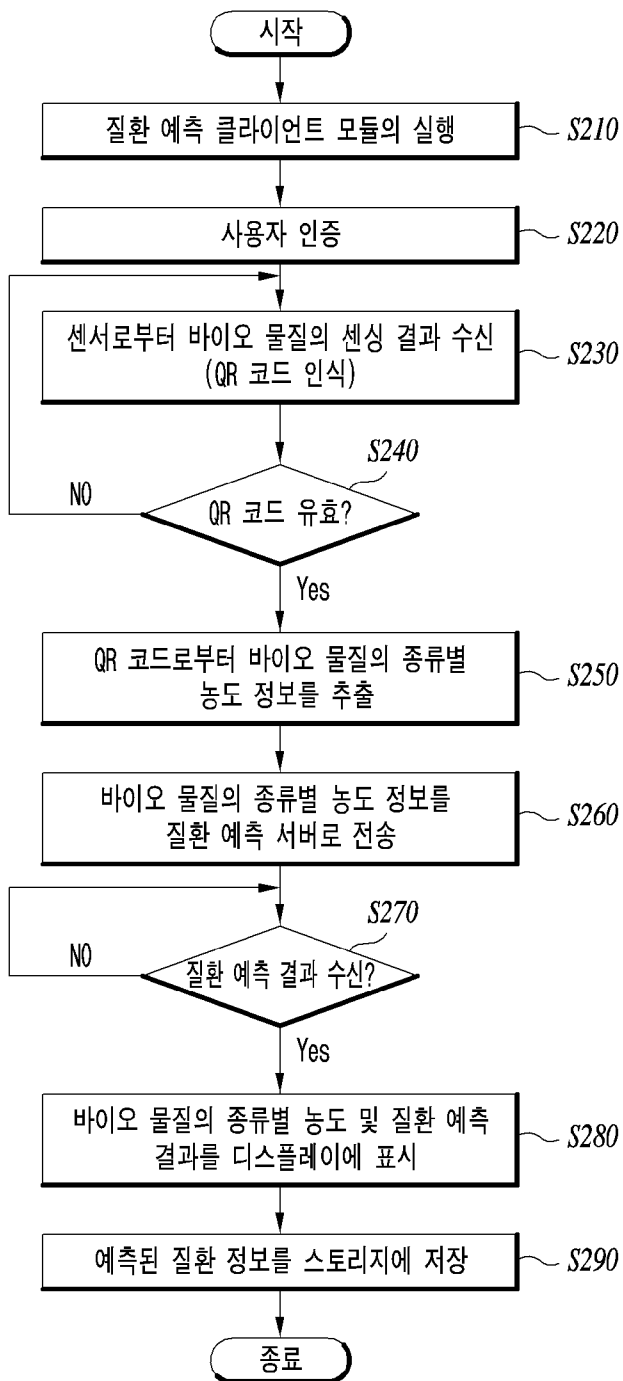
[도12]



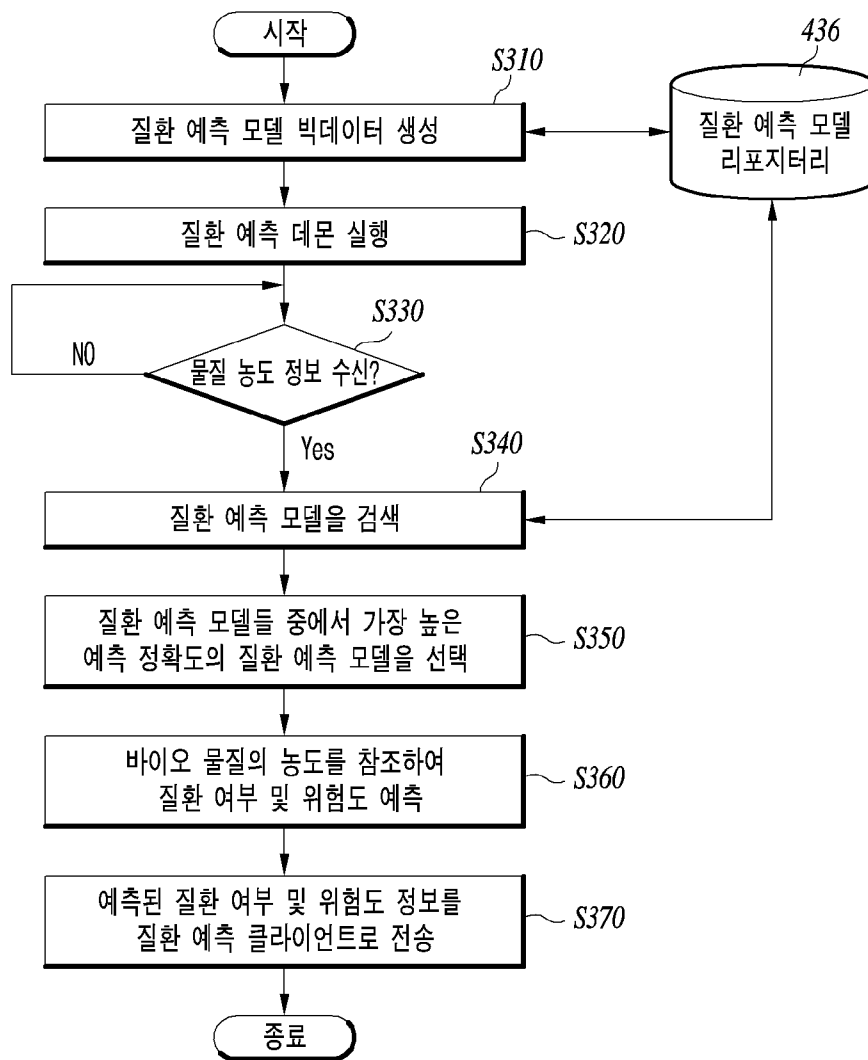
[도13]



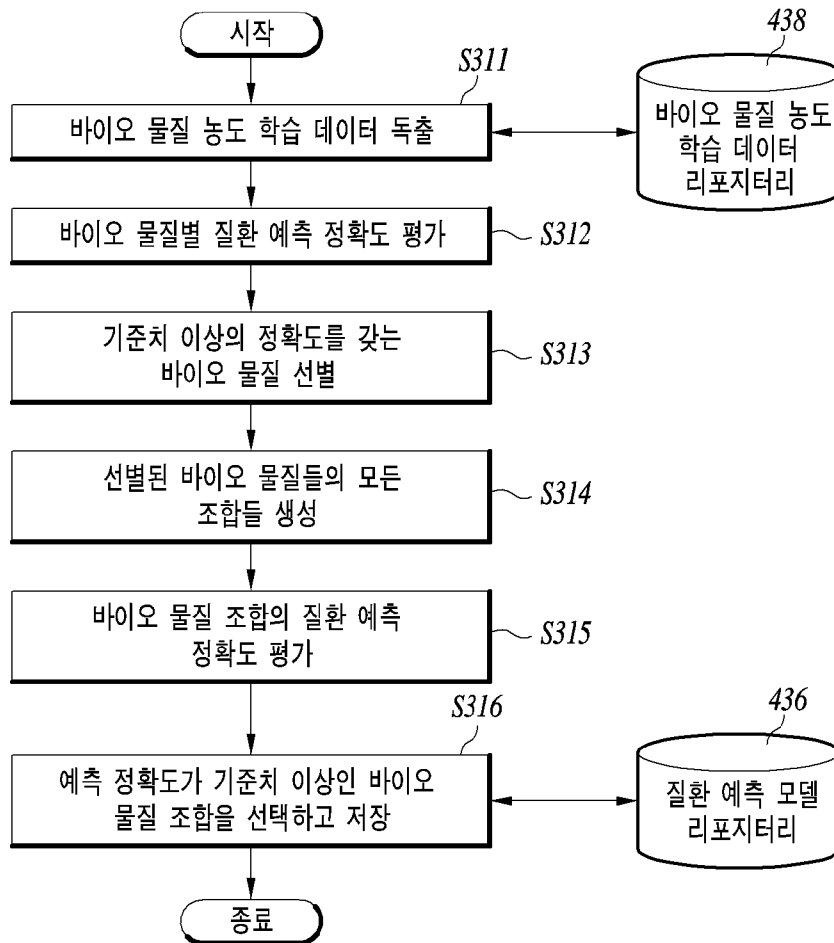
[도14]



[도15]



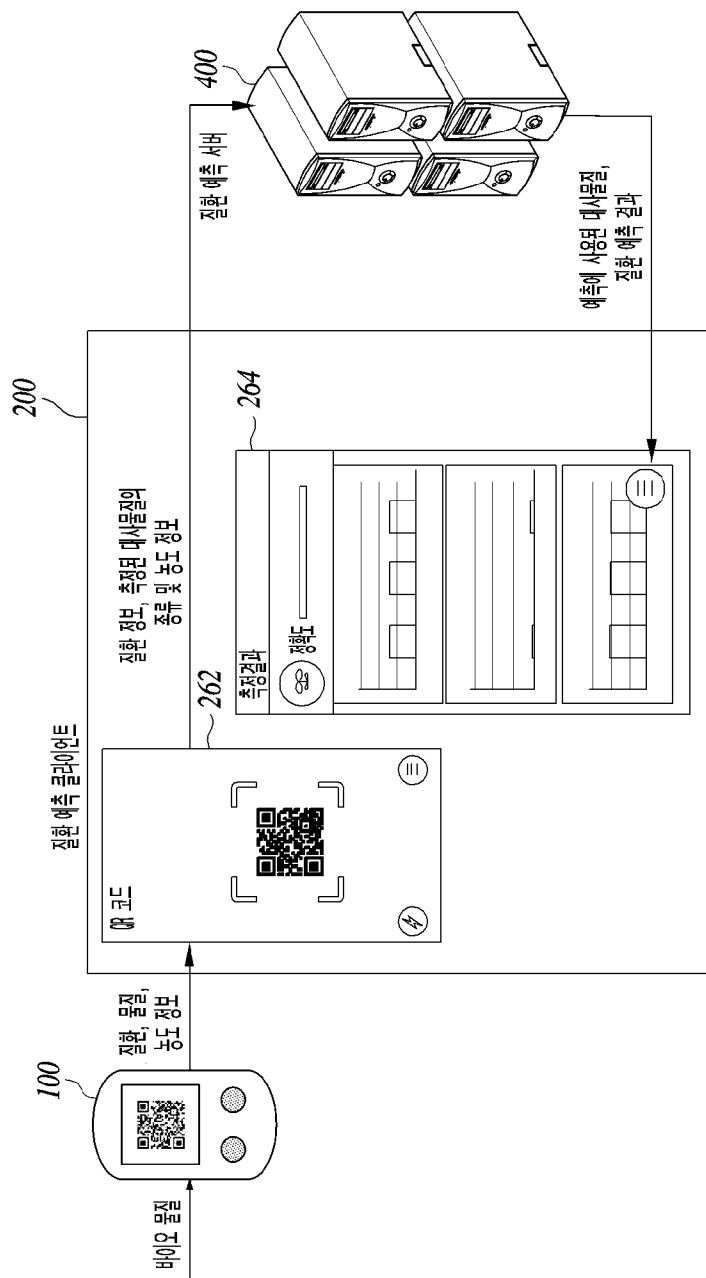
[도16]



[도17]

샘플	클래스	생체분자-1	생체분자-2	생체분자-3	생체분자-4	생체분자-5	생체분자-6	생체분자-2
샘플-1	정상군	0.00014	0.000121	0.000359	0.000931	0.000112	0.000424	0.000112
샘플-2	정상군	7.41E-05	0.000101	0.000458	0.000456	5.93E-05	0.000225	8.81E-05
샘플-3	정상군	0.000109	8.61E-05	0.000327	0.000718	0.000117	0.000352	0.000112
샘플-4	정상군	0.000132	8.30E-05	0.000303	0.000966	0.000116	0.000387	0.00013
샘플-5	정상군	0.00011	0.000423	0.000388	0.000737	8.71E-05	0.000504	0.000118
샘플-6	정상군	0.000117	0.000106	0.000328	0.00092	0.000134	0.000428	0.000108
샘플-7	정상군	0.00011	0.000266	0.000558	0.000483	7.00E-05	0.000235	0.000112
샘플-8	정상군	0.000137	8.16E-05	0.000333	0.000639	7.95E-05	0.000302	0.000122
샘플-9	정상군	0.000102	1.00E-04	0.000507	0.000451	6.19E-05	0.000315	0.000122
샘플-10	정상군	5.23E-05	0.00026	0.000701	0.000427	4.31E-05	0.000179	0.000107
샘플-11	질병군	0.000132	0.000206	0.000622	0.000993	0.000164	0.000471	0.000128
샘플-12	질병군	0.000167	0.000129	0.000142	0.000831	6.14E-05	0.000429	9.88E-05
샘플-13	질병군	0.000135	0.000161	0.000479	0.000718	0.000103	0.000433	0.000156
샘플-14	질병군	0.00015	0.000137	0.000432	0.000598	7.69E-05	0.000341	0.000166
샘플-15	질병군	9.68E-05	0.000163	0.000307	0.000815	6.76E-05	0.000269	8.77E-05
샘플-16	질병군	0.000133	9.27E-05	0.000384	0.00106	5.93E-05	0.000419	0.000123
샘플-17	질병군	6.13E-05	0.000176	0.000635	0.000401	3.48E-05	0.000216	0.000118
샘플-18	질병군	0.000317	0.000105	0.00107	0.000585	0.000126	0.000472	9.63E-05
샘플-19	질병군	6.13E-05	0.000134	0.00048	0.000407	5.58E-05	0.000232	0.000104
샘플-20	질병군	9.77E-05	0.000109	0.000387	0.000394	7.08E-05	0.000233	0.000102

[도 18]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/007110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/50(2006.01)i, G01N 33/68(2006.01)i, G01N 33/543(2006.01)i, G16H 50/30(2018.01)i, G16H 50/50(2018.01)i, G16H 50/70(2018.01)i, G01N 24/08(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/50; C07K 16/18; C12Q 1/00; C12Q 1/26; G01N 24/08; G01N 33/487; G01N 33/53; G06F 19/00; G01N 33/68; G01N 33/543; G16H 50/30; G16H 50/50; G16H 50/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: biomaterial analysis method, myocardial infarction diagnosis, metabolome, gold nano-particle, oxidative enzyme, metal growth solution, absorbance, prediction model, client, cross-validation method

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016-198839 A1 (SARISSA BIOMEDICAL LIMITED) 15 December 2016 See claims 1-3, 17, 18.	1,19,21,23
Y		2-18,20,22
Y	KR 10-1589285 B1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY) 27 January 2016 See claims 1, 13.	2,20,22
Y	KR 10-2016-0117688 A (ELECTRONICS AND TELECOMMUNICATIONS RESEARCH INSTITUTE) 11 October 2016 See claims 1, 3, 5, 7-9, 10.	3-8
Y	KR 10-2017-0023382 A (ELECTRONICS AND TELECOMMUNICATIONS RESEARCH INSTITUTE) 03 March 2017 See claims 1-10.	9-18
A	KR 10-2017-0013428 A (KOREA BASIC SCIENCE INSTITUTE) 07 February 2017 See the entire document.	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 OCTOBER 2018 (10.10.2018)

Date of mailing of the international search report

10 OCTOBER 2018 (10.10.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/007110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2016-198839 A1	15/12/2016	CN 108139389 A EP 3308165 A1 US 2018-155754 A1	08/06/2018 18/04/2018 07/06/2018
KR 10-1589285 B1	27/01/2016	CN 105445471 A CN 105445471 B	30/03/2016 26/06/2018
KR 10-2016-0117688 A	11/10/2016	NONE	
KR 10-2017-0023382 A	03/03/2017	NONE	
KR 10-2017-0013428 A	07/02/2017	KR 10-1730923 B1	02/05/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/50(2006.01)i, G01N 33/68(2006.01)i, G01N 33/543(2006.01)i, G16H 50/30(2018.01)i, G16H 50/50(2018.01)i, G16H 50/70(2018.01)i, G01N 24/08(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 33/50; C07K 16/18; C12Q 1/00; C12Q 1/26; G01N 24/08; G01N 33/487; G01N 33/53; G06F 19/00; G01N 33/68; G01N 33/543; G16H 50/30; G16H 50/50; G16H 50/70

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 바이오물질 분석방법, 심근경색 진단, 대사체, 금 나노입자, 산화효소, 금속 성장 용액, 흡광도, 예측 모델, 클라이언트, 교차 검증법

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2016-198839 A1 (SARISSA BIOMEDICAL LIMITED) 2016.12.15 청구항 1-3, 17, 18 참조.	1, 19, 21, 23
Y		2-18, 20, 22
Y	KR 10-1589285 B1 (한국생명공학연구원) 2016.01.27 청구항 1, 13 참조.	2, 20, 22
Y	KR 10-2016-0117688 A (한국전자통신연구원) 2016.10.11 청구항 1, 3, 5, 7-9, 10 참조.	3-8
Y	KR 10-2017-0023382 A (한국전자통신연구원) 2017.03.03 청구항 1-10 참조.	9-18
A	KR 10-2017-0013428 A (한국기초과학지원연구원) 2017.02.07 전체 문헌 참조.	1-23

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 10월 10일 (10.10.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 10월 10일 (10.10.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



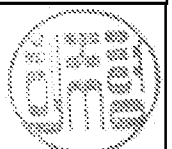
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2016-198839 A1	2016/12/15	CN 108139389 A EP 3308165 A1 US 2018-155754 A1	2018/06/08 2018/04/18 2018/06/07
KR 10-1589285 B1	2016/01/27	CN 105445471 A CN 105445471 B	2016/03/30 2018/06/26
KR 10-2016-0117688 A	2016/10/11	없음	
KR 10-2017-0023382 A	2017/03/03	없음	
KR 10-2017-0013428 A	2017/02/07	KR 10-1730923 B1	2017/05/02