(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0037074
(43) 공개일자 2025년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/92 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/92 (2013.01)
G01N 2500/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0119438
(22) 출원일자 2023년09월08일
심사청구일자 2024년05월14일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
조기영
서울특별시 영등포구 여의동로3길 10, 101동 1503호
조주연
서울특별시 마포구 마포대로 195, 104동 1701호
이유진
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 봉산2길 46-7, 302호
(74) 대리인
위병갑

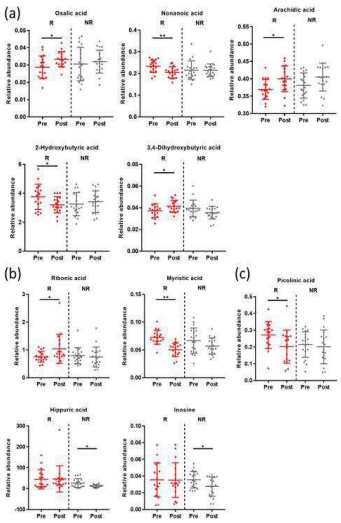
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 소아비만의 치료 반응성을 진단 또는 예측할 수 있는 바이오마커에 관한 기술로, 본 발명에 따르면, 소아비만 실험군의 경우 정상군대비 미리스트산 수준이 증가되었으며, 지방 또는 체중을 감소시키는 경우, 상기 미리스트산 수준이 유의미하게 감소됨을 확인한 바, 이를 소아비만의 치료 반응성을 진단 또는 예측하거나, 지방 감소 여부를 확인하는데 유용하게 활용할 수 있다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
G01N 2800/044 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711183973
과제번호 2021R1F1A1058240
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구
연구과제명 메타지놈 및 메타트랜스크립톰 통합정보를 이용한 비만 소아청소년 장내 미생물총 역할 규명
기 여 율 1/1
과제수행기관명 한림대학교
연구기간 2021.06.01 ~ 2024.02.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

미리스트산(myristic acid)을 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 비만은 소아비만인 것을 특징으로 하는, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 소아비만은 유박테리움 할리(Eubacterium hallii), 루미노코커스 그나부스(Ruminococcus gnavus) 그룹 및 도레아(Dorea)와 미리스트산이 음의 상관관계를 갖는 것을 특징으로 하는, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 미리스트산의 수준이 감소된 경우, 치료 반응성이 있는 것으로 판단하는 것을 특징으로 하는, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물.

청구항 5

미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물.

청구항 6

미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 키트.

청구항 7

미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는, 비만 치료제 스크리닝용 키트.

청구항 8

시료에 후보물질을 처리하고 미리스트산(myristic acid)의 발현 또는 활성을 억제시키는 후보물질을 선별하는 단계;를 포함하는 비만 치료제의 스크리닝 방법.

청구항 9

a) 검사 대상체로부터 분리된 시료에서 미리스트산(myristic acid)의 발현 수준을 확인하는 단계; 및

b) 비만이 유도된 대조군 시료의 미리스트산(myristic acid) 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 검사 대상체는 지방 또는 체중 감소를 유도한 것을 특징으로 하는, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 시료는 혈액, 조직, 세포, 혈장, 혈청, 대변, 소변 및 정액으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것인, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 12

제 9항에 있어서,

상기 a)의 시료내 미리스트산의 발현 수준이 b) 시료의 미리스트산 발현 수준 대비 감소된 경우 치료 반응성이 있는 것으로 판단하는 것을 특징으로 하는, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 13

a) 검사 대상체로부터 분리된 시료에서 미리스트산(myristic acid)의 발현 수준을 확인하는 단계; 및

b) 비만이 유도된 대조군 시료의 미리스트산(myristic acid) 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 소아비만의 지방 감소 여부 확인에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 a)의 시료내 미리스트산의 발현 수준이 b) 시료의 미리스트산 발현 수준 대비 감소된 경우 지방이 감소된 것으로 판단하는 것을 특징으로 하는, 소아비만의 지방 감소 여부 확인에 필요한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 비만, 특히 소아비만에 있어서, 치료 반응성을 가지고 있는지 여부를 진단 또는 예측할 수 있는 바이오마커 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 소아 비만은 이상증식(hyperplasia)(세포 수의 증가) 및 비대(hypertrophy)(세포 크기 증가)에 의해 특징지어지

는 심각한 의학 장애이다. 비만 및 과체중 아동의 전세계 유행은 서구화 및 산업화 국가에서 증가하고 있으며 소아 청소년시기 동안의 높은 체질량지수(body mass index)(BMI)는 고혈압, 제 2형 당뇨병 (T2D), 과지질혈증 및 관련된 대사 장애와 같은 심각한 건강 결과를 갖는 성인 비만을 추가적으로 유도한다.

[0003] 특히 소아비만은 성장에도 큰 영향을 미치는 바, 생활 습관 개선 등을 통한 치료가 도모되고 있으나, 자제력이 성인보다 저하된 소아 청소년 시기에는 효과적인 치료가 이루어지기 어렵다. 따라서 생활 습관 개선, 특정 약물의 처리 등을 통한 지방 또는 체중 감량 효과를 정확히 진단 또는 예측할 수 있는 기술을 통해 치료 효과의 유용성을 정확히 파악하여 소아비만 환자에게 정확한 치료 방법을 제시하는 것이 무엇보다 중요하다. 한편 현재 비만 치료를 위하여 장내 미생물 및 대사산물에 대한 많은 연구가 수행되고 있다. 인간 장내 미생물 조성에서 장내 미생물 유전자의 수와 그 풍부함에 대한 많은 연구가 수행되었고, 이에 따라 비만인 사람과 비만이 아닌 사람의 차이가 보고된 바 있다. 예로서 비만의 경우, 박테로이데테스(Bacteroidetes)의 풍부함은 감소하고 페르미쿠테스(Firmicutes)의 풍부함은 증가한다. 또한, 미생물군집과 마찬가지로 특정 대사산물은 비만에서 크게 변화한다. 혈장 글루타메이트(glutamic acid) 농도는 박테로이데스 테타이오타오미크론(Bacteroides thetaiotaomicron)의 풍부함과 반비례 상관관계가 있으며 체중 증가와 비례적으로 상관관계가 있다. 비만 환자에서는 증가된 아미노산과 팔미트산(palmitic acid), 스테아르산(stearic acid)과 같은 일부 지방산이 발견된다. 또한, 마이크로바이옴에 의해 생산되는 대사산물인 단쇄지방산도 체중변화와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 아세테이트(acetate)의 경우, 체중 감량이 되는 경우, 공복 인슐린과 역의 상관관계가 있다.

[0004] 그러나 이러한 연구들은 아동이 아닌 성인을 대상으로 수행된 바, 소아비만의 치료 효과에 대해 특이적이고 유용한 진단 지표가 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물을 제공하는 데 있다.

[0006] 또한, 본 발명의 다른 목적은 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물을 제공하는 데 있다.

[0007] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 키트를 제공하는 데 있다.

[0008] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 비만 치료제 스크리닝용 키트를 제공하는 데 있다.

[0009] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 비만 치료제의 스크리닝 방법을 제공하는 데 있다.

[0010] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 데 있다.

[0011] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 소아비만의 지방 감소 여부 확인에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0013] 또한 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물을 제공한다.

[0014] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 키트를 제공한다.

[0015] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는, 비만 치료제 스크리닝용 키트를 제공한다.

[0016] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 시료에 후보물질을 처리하고 미리스트산(myristic acid)의 발현 또는 활성을 억제시키는 후보물질을 선별하는 단계;를 포함하는 비만 치료제의 스크리닝 방법을 제공한다.

[0017] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 a) 검사 대상체로부터 분리된 시료에서 미리스트산

(myristic acid)의 발현 수준을 확인하는 단계; 및 b) 비만이 유도된 대조군 시료의 미리스트산(myristic acid) 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0018] 또한 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 a) 검사 대상체로부터 분리된 시료에서 미리스트산(myristic acid)의 발현 수준을 확인하는 단계; 및 b) 비만이 유도된 대조군 시료의 미리스트산(myristic acid) 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 소아비만의 지방 감소 여부 확인에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명은 소아비만의 치료 반응성 진단 또는 예측을 위한 바이오마커 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따르면 소아비만 실험군의 경우 정상군대비 미리스트산 수준이 증가되었으며, 지방 또는 체중을 감소시키는 경우 상기 미리스트산 수준이 유의미하게 감소됨을 확인한 바, 이를 소아비만의 치료 반응성을 진단 또는 예측하거나, 지방 감소 여부를 확인하는데 유용하게 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 8주 간의 본 발명의 연구 설계의 흐름도를 나타낸 도이다.

도 2는 정상군과 비만군 사이에 유의미한 차이가 있는, 혈청 샘플의 대사물질(a)와 소변 및 대변 샘플의 대사물질(b)을 보여주는 히트맵(heatmap) 결과이다. 유의성은 $p<0.05$ t-test로 설정되었으며, 각 색상의 셀은 비만/정상과 비교하여 대사산물 수준의 log2배 변화를 나타낸다. 도 2에 있어서, TDCA는 타우로데옥시콜린산(taurodeoxycholic acid)이고, TMCA (a + b)는 타우로무리콜릭산 (α + β)(tauromuricholic acid (α + β)) 이며, 2,3-diOH-butyrate는 2,3-디하이드록시부탄산(2,3-dihydroxybutanoic acid)이고, 2,4-diOH-butyrate는 2,4-디하이드록시부탄산(2,4-dihydroxybutanoic acid)이다.

도 3은 정상군과 비만군의 기준 스피어먼 상관관계(Baseline Spearman correlations)에 대한 결과로, 혈청(a), 소변 및 대변(b) 샘플의 결과를 나타낸다. 더불어 정상군과 비만군의 대사 경로(metabolic pathway)에 대한 결과로, 혈청(c), 소변 및 대변(d) 샘플의 결과를 나타낸다. Spearman 상관관계에서 원 크기는 상관계수 값(correlation coefficient value)을 나타내는 것으로, 파란색은 양의 상관관계를 나타내며, 빨간색은 음의 상관관계를 나타낸다. 대사 경로는 노드(node)와 선(line)으로 표시하였다. 노드에 있어서, 비만으로 인해 증가한 대사산물은 빨간색으로 표시하였고, 비만으로 인해 감소한 대사산물은 파란색으로 표시하였으며, 중요하지 않은 차이는 회색으로 표시하였다. 노드 크기는 배수 변화(fold change, (비만/정상))를 나타낸다. *는 $p<0.05$ 값을 의미하고, **는 $p<0.01$ 값을 의미하며, ***는 $p<0.001$ 값을 의미한다.

도 4는 체중 감량 프로그램 수행 후, 크게 변화된 대사산물의 상대적 강도를 보여주는 위스커 플롯(Whisker plots) 결과로, 혈청 샘플(a), 소변 샘플(b) 및 대변 샘플(c)의 결과를 나타낸다. 데이터는 표준 편차(standard deviation)이 있는 평균으로 표시하였고, 각 점은 샘플을 나타낸다. Pre는 체중 감량 프로그램 수행 전(pre-intervention)이고, Post는 체중 감량 프로그램 수행 후(post-intervention)이며, R은 체중 감량 프로그램 수행 후 체중이 감량된 반응군(responder)이고, NR은 체중 감량 프로그램 수행 후 변화가 없는 비반응군(non-responder)이다. 윌콕슨 부호순위 검정(Wilcoxon's signed-rank test)에서 *는 $p<0.05$ 값을 의미하고, **는 $p<0.005$ 값을 의미한다.

도 5는 체중 감량 프로그램 수행 후 Spearman 상관관계 분석 결과로, 반응군(a) 및 비반응군(b)의 결과를 나타낸다. 상관관계 분석에서 원 크기는 상관계수의 크기를 나타내는 것으로, 파란색은 양의 상관관계를 나타내고, 빨간색은 음의 상관관계를 나타낸다. 더불어 반응군(c) 및 비반응군(d) 및 대사 경로를 확인하였으며, 대사산물에 있어 증가한 경우는 빨간색, 감소된 경우는 파란색으로 나타내었고, 변화가 없는 경우는 회색으로 나타내었다. 노드 크기는 배수 변화를 나타낸다. 원은 체중 감량 프로그램 수행 후 크게 변화된 대사산물이고, 다이아몬드는 변화가 없는 대사산물을 나타낸다. *는 $p<0.05$ 값을 의미하고, **는 $p<0.01$ 값을 의미하며, ***는 $p<0.001$ 값을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세하게 설명하도록 한다.

[0022] 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커 조성물을

제공한다.

[0023] 본 발명에서 용어 “비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 바이오마커"는 지방 또는 체중 감소를 유도한 대상체의 이에 대한 반응성을 예측/진단할 수 있는 물질로, 이의 발현 양상이 지방 또는 체중 감소 유도후 개선되지 않는 증상/질환/상태와 유의미한 상관관계를 가지는, 폴리펩타이드 또는 핵산(예: mRNA 등), 지질 , 당지질, 당단백질, 당(단당류, 이당류, 올리고당류 등) 등과 같은 유기 생체 분자 등을 포함한다. 본 발명에서는 탄소수 14개의 일염기성 노르말 사슬 포화 지방산인 미리스트산을 의미한다.

[0024] 본 발명에 따른 바이오마커 조성물에 있어서, 상기 비만은 소아비만일 수 있으며, 상기 소아비만은 만 15세까지의 아동 중 체질량지수(BMI)가 95백분위수(percentile) 이상인 경우인 아동을 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 특히 본 발명의 일실시예에 따르면 BMI가 95% 이상인 소아비만 실험군의 경우, BMI가 85% 미만의 정상 실험군 대비 높은 미리스트산 수치를 보였다. 본 발명의 또다른 일실시예에 따르면 소아비만 실험군에 있어서, 체중이 감량된 경우, 증가된 미리스트산 수치가 감소됨을 확인하였다.

[0026] 더불어 본 발명의 또다른 일실시예에 따르면 비만이 유발된 아동의 경우, 비만 유발성 속인 유박테리움 할리(Eubacterium hallii), 루미노코커스 그나부스(Ruminococcus gnavus) 그룹 및 도레아(Dorea)는 BMI-Z 점수(BMIZ)와 유의미한 양의 상관관계를 나타냈고, 미리스트산은 BMIZ와 음의 상관관계를 나타냈다.

[0027] 그러므로 본 발명의 바이오마커 조성물에 있어서, 상기 소아비만은 박테리움 할리(Eubacterium hallii), 루미노코커스 그나부스(Ruminococcus gnavus) 그룹 및 도레아(Dorea)와 미리스트산이 음의 상관관계를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0028] 특히 본 발명의 바이오마커 조성물에 있어서, 상기 미르스트산의 수준이 감소된 경우, 치료 반응성이 있는 것으로 판단하는 것을 특징으로 한다.

[0029] 상기 치료 반응성이란 지방 또는 체중 감량 효과가 있는 물질의 투여, 지방 또는 체중 감량을 위한 특정 행위의 수행 등에 의하여, 지방 또는 체중이 감량되는 것을 의미한다.

[0030] 또한 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물을 제공한다.

[0031] 상기 검출하는 제제는 기체크로마토그래피, 액체크로마토그래피, 질량분석법, 형광크로마토그래피 및 형광화학센서로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 방법에 사용되는 물질인 것이 바람직하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 더불어 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는, 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 키트를 제공한다.

[0033] 또한 본 발명은 미리스트산(myristic acid)을 검출하는 제제를 포함하는, 비만 치료제 스크리닝용 키트를 제공한다.

[0034] 본 발명에 있어서, 상기 키트는 대상체 또는 환자로부터 생체 시료를 수집하기 위한 도구 및/또는 시약을 더 포함할 수 있다. 더불어 상기 키트는 형광물질 등의 표지 물질을 추가로 더 함유할 수 있다.

[0035] 본 발명에서 사용된 용어, “비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 키트”는 본 발명의 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물이 포함된 키트를 의미한다. 따라서, 상기 표현 “비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 키트”는 “비만의 치료 반응성 진단 또는 예측용 조성물”과 서로 교차 또는 혼용하여 사용이 가능하다.

[0036] 본 발명의 비만 치료제 스크리닝용 키트는 소아비만에 있어서, 지방 또는 체중 감량을 유도하는 미지의 물질, 또는 공지된 비만 치료제의 효과를 증진시키는 물질 등을 스크리닝하는 목적으로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] 더불어 본 발명은 시료에 후보물질을 처리하고 미리스트산(myristic acid)의 발현 또는 활성을 억제시키는 후보물질을 선별하는 단계;를 포함하는 비만 치료제의 스크리닝 방법을 제공한다.

[0038] 본 발명의 비만 치료제의 스크리닝 방법에 있어서, 상기 비만은 소아비만인 것이 바람직하다.

[0039] 본 발명은 이를 통해 소아비만에 있어서 지방 또는 체중 감량을 유도하는 미지의 물질, 또는 공지된 치료제의

효과를 증진시키는 물질 등을 스크리닝할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 상기 후보 물질은 화학물질, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 안티센스-RNA, siRNA, shRNA, miRNA, 상기 단백질에 특이적인 항체 또는 천연물 추출물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0041] 본 발명에 있어서 상기 "시료"는 가장 광범위한 의미로 사용된다. 한편으로 이는 검체 또는 배양물(예를 들어 미생물 배양물)을 포함하는 의미이다. 다른 한편으로는 생물학적 및 환경적 시료 양자 모두를 포함하는 의미이다. 더불어 시료는 합성 기원의 검체를 포함할 수 있다. 상기 생물학적 시료는 전혈(whole blood), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 상기 시료는 동물로부터 분리된 혈청, 대변 및 소변으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0042] 또한 본 발명은 a) 검사 대상체로부터 분리된 시료에서 미리스트산(myristic acid)의 발현 수준을 확인하는 단계; 및 b) 비만이 유도된 대조군 시료의 미리스트산(myristic acid) 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 비만의 치료 반응성 진단 또는 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0043] 더불어 본 발명은 a) 검사 대상체로부터 분리된 시료에서 미리스트산(myristic acid)의 발현 수준을 확인하는 단계; 및 b) 비만이 유도된 대조군 시료의 미리스트산(myristic acid) 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하는 소아비만의 지방 감소 여부 확인에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0044] 본 발명에 있어서, 상기 검사 대상체는 지방 또는 체중 감소를 유도한 대상체를 의미하는 것이며, 상기 지방 또는 체중 감소를 위한 방법은 당분야에 공지된 방법이라면 제한없이 적용 가능하다.

[0045] 더불어 상기 시료는 혈액, 조직, 세포, 혈장, 혈청, 대변, 소변 및 정액으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 혈청, 대변 및 소변으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 본 발명에 있어서, 상기 a)의 시료내 미리스트산의 발현 수준이 b) 시료의 미리스트산 발현 수준 대비 감소된 경우, 치료 반응성이 있는 것으로 판단할 수 있다.

[0047] 본 발명에 있어서, 상기 a)의 시료내 미리스트산의 발현 수준이 b) 시료의 미리스트산 발현 수준 대비 감소된 경우, 지방이 감소된 것으로 판단할 수 있다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 용어(Terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함”한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0050] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

[0051] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현 예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허 청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서

다양한 변형 및 응용이 가능하다.

[0053] **실험예 1. 연구 설계 및 실험군 설정**

[0054] 본 실험의 비무작위 임상시험(non-randomized clinical trial)은 헬싱키 선언에 따라 진행되었으며 한림대학교 강남성심병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다(No. 2018-06-026-003). 모든 참가자와 부모(연구 시작 전 18세 미만의 모든 참가자)로부터 서면 동의서를 얻었으며, TREND(Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs)의 지침을 따라 수행하였다.

[0055] 2018년 8월 7일부터 2019년 8월 21일까지 비만 아동 50명과 7~18세 정상 체중 아동 22명을 등록하고 2018년 10월 1일부터 2019년 11월 6일까지 추적 조사하였다. 데이터는 2020년 6월부터 2022년 11월까지 분석하였다. 한국의 연령별, 성별별 성장도표에서 체질량지수(BMI)가 95백분위수(percentile) 이상인 경우를 비만으로 정의하고, BMI가 85백분위수 미만인 경우를 정상체중으로 정의하는 바, 상기 기준을 기반으로 실험군을 분류하였다. 이때 선천성 심장질환, 만성간질환, 만성염증성 장질환 등 기저질환이 있는 참가자는 제외하였다. 더불어 폐렴, 급성 위장염, 인플루엔자 등 급성 염증성 질환이 있는 참가자의 경우 체중 감량 프로그램을 한 달 지연하여 적용하였다. 이때 참가자들은 한 달 동안 프로바이오틱스(probiotics), 항생제, 스테로이드를 복용하지 않도록 관리하였다. 분석을 위하여 첫 번째와 세 번째 방문 시 인체 계측(anthropometric), 생화학적 혈액 표지자 측정, 체성분 분석을 실시하였다. 더불어 8주간의 체중 감량 프로그램 전후에 대사체 및 메타게놈 분석을 위해 혈청, 소변 및 대변 샘플을 수집하고 -80℃에 보관했다.

[0056] 8주 동안 비만 참가자들은 병원의 연구 간호사, 영양사, 운동 전문가 및 소아과 의사의 관찰 하에 참고문헌 1에 기재된 체중 감량 프로그램(참고문헌 1: BMC Microbiology volume 21, Article number: 10 (2021))을 3차례 수행하였다. 이 프로그램에서 비만이 있는 모든 참가자는 소아 임상의, 영양사 및 운동 전문가가 설계한 개별화되고 실행 가능한 생활 방식 수정을 받았다. 더불어 본 발명의 발명자들은 2주마다 참가자들을 모니터링하여 권장사항을 따르도록 관리하였다. 본 연구에서 비만도는 InBody 770 분석기(Biospace Co., Ltd., 대한민국 서울)를 이용하여 체성분 분석을 통해 측정한 전체 체지방의 백분율(%)로 정의하였다. 참가자는 체중 감량 프로그램 수행 후 총 체지방(%)이 감소한 참가자는 반응 실험군(responder)으로 분류하였고, 증가하거나 변함이 없는 경우, 비반응 실험군(non-responder)으로 분류하였다. 본 발명의 연구 설계의 흐름도는 도 1에 나타내었다.

[0058] **실험예 2. 메타게노믹스(Metagenomics)**

[0059] 장내 미생물은 Illumina MiSeq 플랫폼(Illumina, San Diego, CA, USA)을 사용하여 V3-4 영역의 16S rRNA 유전자를 증폭하고 이를 시퀀싱해 특징지었다. 상기 원시 16S rRNA 유전자 시퀀싱 데이터는 NCBI Sequence Read Archive에 수탁 번호 SUB7459302(BioProject PRJNA633584)로 기탁되어 있다. 메타게노믹스 분석은 참고문헌 1에 기재된 방법과 동일하게 수행하였다.

[0061] **실험예 3. 비표적 대사체학(Untargeted Metabolomics)을 위한 샘플 준비**

[0062] 냉동된 혈청, 소변 및 대변 샘플을 얼음 위에서 해동한 후 동일한 용량(50 μL)의 혈청 및 소변 샘플과 분변 샘플의 첫 번째 추출 용액 50 μL를 모았다. 품질 관리(Quality contro, QC) 샘플을 사용하여 상기 샘플의 분석 성능의 안정성을 검증하고 데이터를 수행하고 필터링하였다. 혈청 및 소변 샘플의 경우 N_2 탈기된(degassed) 1차 추출 용액(3:3:2, 아세토니트릴(acetonitrile):이소프로판올(isopropanol):H_2O) 1mL를 사용하여 50 μL를 추출했다.

[0063] 대변 샘플의 경우, 첫 번째 추출 용액 1ml를 질량 대 용액 부피 비율(mass-to-solution volume ratio) 50mg를 통해 샘플에 첨가하였다. 그런 후, 샘플을 10분동안 혼합하고, 18,945 RCF(Relative Centrifugal Force) 및 4℃의 조건으로 10분동안 원심분리하였다. 상청액의 450 μL를 채취하고 SpeedVac를 사용하여 45℃ 및 5.1 진공 압력(vacuum pressure) 조건으로 6시간동안 건조하였다. 건조된 샘플을 450 μL의 N_2 탈기된 2차 추출 용액(1:1, 아세토니트릴:H_2O)으로 재추출한 후 1차 추출 단계와 동일한 조건으로 8시간동안 재건조하였다. 건조된 시료는 피리딘(pyridine) 중 20mg/ml의 메톡시아민(metoxyamine)으로 30℃에서 90분동안 유도체화(derivatized)하였으며, 이후 머무름 시간 지수(retention time index)로 사용된 지방산 메틸 에스테르(fatty acid methyl ester)

의 혼합물을 N-메틸-N(트리메틸실릴)-트리플루오로아세트아미드(N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide)에 넣고 70℃에서 45분동안 트리메틸실릴화하였다(trimethylsilylated). 마지막으로, 1μL의 샘플을 비표적 대사체학을 위한 time-of-flight mass spectrometer(LECO Corp., St. Joseph, MI, USA)가 연결된 Agilent 7890 series gas chromatography system (Agilent, Santa Clara, CA, USA)에 분할 주입하였다(split-injected).

[0065] **실험예 4. 혈청 담즙산(Bile Acids) 분석**

[0066] 각 실험군의 혈청을 기반으로, SCIEX 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석기(AB Sciex API 4000™)와 함께 Biocrates® 담즙산 키트(Biocrates Life Science AG, 오스트리아 인스브루크)를 사용하여 담즙산의 정량화를 수행하였다.

[0068] **실험예 5. 대사체학적 데이터 분석**

[0069] 피크 추출, 피크 정렬, 피크 디콘볼루션(deconvolution) 및 피크 식별을 위해 Chroma TOF 버전 4.72(LECO Corp.)를 사용했다. 데이터 처리 및 다변량 분석(multivariate analysis)은 MetaboAnalyst 4.0을 사용하여 수행하였다. 누락값(missing values)이 50%를 초과하는 검출된 대사 특징은 제거하였고, 나머지 누락값을 각 변수의 최소 양수값(positive value)의 1/5로 검출 한계로 대체하였다. QC 샘플에서 30% 이상의 상대 표준 편차에 따라 대사 특징을 필터링하였다. 필터링한 대사체의 특성은 합으로 정규화하였으며, 다변량 분석을 위해 Pareto scale을 적용했다. p-값 컷오프가 0.05 미만인 t-테스트를 사용하여 대사 마커를 선택했다. 더불어 GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 통계 분석을 수행했다.

[0071] **실험예 6. 대사체학 마커의 식별**

[0072] HMDB(Human Metabolome Database, https://hmdb.ca/)와 3개의 상용 라이브러리(NIST, LECO-Fiehn Rtx5 및 Wiley 9)를 사용하여 대사체학 마커를 식별하였다. 마커의 질량 조각(mass fragments)을 라이브러리와 일치시킨 후 실제 표준을 분석하여 질량 조각을 비교하였다. 마커와 표준 머무름 시간은 상대 유지 지수를 계산하여 비교했다.

[0074] **실험예 7. 상관관계 분석(Correlation Analysis)**

[0075] Spearman 상관 분석은 정량화 테스트 후에 수행하였다. R 소프트웨어(버전 4.1.1, http://www.R-project.org)의 Corrplot 패키지를 사용하여 분석을 수행하였으며, 이에 미생물군집의 미생물, 대사 지표 및 임상 매개변수(인체 측정 및 생화학적 혈액 지표)의 상대적 풍부함(Relative abundances)이 포함되었다. 이때 p-값 컷오프는 0.05였다. 더불어 MetaMapp 및 Cytoscape(버전 3.5, http://www.cytoscape.org/)를 사용하여 네트워크 다이어그램을 생성하였다.

[0077] **실험예 8. 시약**

[0078] 상대 유지시간 지수에 사용된 지방산 메틸 에스테르 혼합물(fatty acid methyl ester mixture)과 중요한 대사마커 식별에 사용된 실제 표준품은 Sigma-Aldrich(미국 미주리주 세인트루이스)에서 구입했다. 이소프로판올, 아세토니트릴, 물(HPLC 등급) 등 시료 준비에 사용되는 추출 용매는 J.T. Baker Chemical Co.(미국 뉴저지주 필립스버그)에서 구입했다. 피리딘, MeOX(methoxamine hydrochloride) 및 N-메틸-N-(트리메틸실릴) 트리플루오로아세트아미드(N-methyl-N-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide)는 유도체화에 사용하였으며 Sigma-Aldrich에서 구입했다. Biocrates® 담즙산 키트는 Biocrates Life Science AG에서 구입했다.

[0080] **실험예 9. 통계 분석**

[0081] 쌍을 이룬 정규 분포 데이터(normally distributed data)는 Shapiro-Wilk 테스트에 이어 쌍 t-테스트를 사용하

여 분석하였으며, 쌍을 이룬 비정규 분포 데이터(non-normally distributed data)는 Wilcoxon의 부호 순위 테스트(Wilcoxon's signed-rank test)를 사용하여 분석하였다. 독립정규분포 데이터는 t-test를 이용하여 분석하였고, 독립 치우친 연속데이터는 Wilcoxon's Rank-Sum Test를 이용하여 분석하였다. 독립적인 정규분포 데이터(independent normally distributed data)는 t-test를 이용하여 분석하였고, 비독립적인 편향된 연속 데이터(independent skewed continuous data)는 Wilcoxon's rank-sum test를 이용하여 분석하였다.

[0082] 범주형 변수(Categorical variables)는 카이제곱 검정(chi-square test)을 사용하여 분석하였고, 빈도(frequencies)와 백분율(percentages)로 표시하였다. MetaboAnalyst 4.0 및 GraphPad Prism 7(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 통계 분석을 수행하였다. 또한 Spearman 상관 분석은 정규성 테스트(normality test) 후에 수행하였다. 더불어 R(v. 4.1.1)의 Corrplot 패키지를 사용하여 미생물군집, 대사 마커 및 임상 매개변수의 상대적 존재비(relative abundances)에 대한 상관관계 분석을 수행하였다. 이때 p-값의 컷오프는 0.05였다. MetaMapp 및 Cytoscape(버전 3.5)을 사용하여 네트워크 다이어그램(network diagram)을 생성하였고, 위발견율 조정 p-값(FDR(false discovery rate) 조정 p-값) 및 p-값(p)에 대한 컷오프는 0.05였다.

[0084] **실시예 1. 실험군 특성 확인**

[0085] 검사 후 비만 아동 42명이 첫 번째 체중 감소 프로그램을 수행하였다. 그 중 36명이 수행 완료하였고, 6명은 추가적인 프로그램 수행을 거부하였다. 36명의 참가자는 프로그램 수행 후 총 체지방(%) 변화에 따라 반응 실험군(n=17), 비반응 실험군(n=19)으로 분류하였다. 각 실험군으로부터 공복 혈청, 소변 및 대변 샘플을 수득하였다. 22명의 정상 체중 실험군에 있어서, 한 참가자가 혈액 샘플 제공을 거부하여 21개의 혈청 샘플을 수집하였고, 소변 및 대변 샘플은 22개 모두 수집하였다(도 1).

[0086] 모든 참가자의 평균 연령은 약 10세였고, 각 실험군의 57~63%는 남성이었다(표 1). 비만 아동의 경우, BMI, 총 체지방(%), 포도당, ALT(alanine aminotransferase) 및 LDL(low-density lipoprotein) 콜레스테롤 수치가 유의적으로 높았다($p<0.05$, 표 1).

[0087] 그러나 HDL(high-density lipoprotein) 콜레스테롤 수치는 반대 경향을 보였다($p<0.05$, 표 1). 체중 감량 프로그램 전 반응 실험군 및 비반응 실험군은 인체 계측 및 혈액 생화학적 프로필에서 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나, 반응 실험군에서는 BMI, 총 체지방(%) 및 ALT가 프로그램 수행 후 크게 감소했다($p<0.05$, 표 1). 반대로 비반응 실험군의 체중과 BMI는 프로그램 수행후 크게 증가했으며, 인체 계측/생화학적 매개변수에서는 다른 유의미한 변화가 관찰되지 않았다(표 1).

표 1

[0088]

	Normal Weight (n = 22) [1]	Responder (n = 17)		Non-Responder (n = 19)	
		Pre	Post	Pre	Post
Male/Female	14/8	10/7		11/8	
Age (years)	10.24 ± 2.23	10.05 ± 2.29		10.34 ± 2.59	
Anthropometric measurements					
Weight (kg)	34.57 ± 8.68 [3]	57.5 ± 16.39	57.38 ± 16.22	61.03 ± 21.3	62.53 ± 21.49 [5]
Weight (z-score)	−0.48 ± 1.09 [1]	2.38 ± 0.74	2.29 ± 0.75 [5]	2.46 ± 0.97	2.49 ± 0.99
Height (cm)	143.7 ± 12.19	145.76 ± 14.35	146.78 ± 14.16 [3]	148.73 ± 14.23	149.75 ± 14.2 [5]
Height (z-score)	0.09 ± 0.87 [2]	0.99 ± 0.99	1.00 ± 1.00	1.29 ± 0.95	1.29 ± 0.86
BMI (kg/m^2)	16.82 ± 2.15 [3]	26.41 ± 3.92	26.01 ± 3.88 [5]	26.64 ± 5.03	26.94 ± 5.14 [4]
BMI (z-score)	−0.75 ± 1.05 [3]	2.65 ± 0.79	2.50 ± 0.80 [5]	2.60 ± 1.03	5.36 ± 11.54
Systolic BP (mmHg)	98.05 ± 9.19 [3]	119.71 ± 13.33	118.18 ± 9.06	121.05 ± 11.39	119.26 ± 11.64
Diastolic BP (mmHg)	60.38 ± 5.32 [3]	75.88 ± 7.81	75.29 ± 9.94	72.05 ± 10.04	73.63 ± 10.44
Waist circumference (cm)	58.94 ± 4.31 [3]	86.14 ± 11.02	84.31 ± 10.45 [5]	88.81 ± 12.9	90.07 ± 13.28 [4]
Waist-to-height ratio	0.45 ± 0.03 [1]	0.59 ± 0.05	0.57 ± 0.04 [5]	0.60 ± 0.05	0.60 ± 0.05
Total body fat (%)	20.69 ± 8.63 [3]	39.63 ± 4.99	38.35 ± 4.8 [5]	38.79 ± 5.03	39.34 ± 4.93
Skeletal muscle mass (kg)	10.12 ± 4.11 [3]	18.38 ± 5.96	24.16 ± 17	19.84 ± 7.63	20.25 ± 7.66 [4]
Blood biochemical profiles					
Glucose (mg/dL)	95.67 ± 5.51 [2]	100.53 ± 11.05	102.18 ± 9.28	106.74 ± 18.17	100.32 ± 7.4
AST (IU/L)	28.24 ± 5.14	26.65 ± 9.72	24.12 ± 7.21	26.26 ± 8.66	27.42 ± 12.49
ALT (IU/L)	15.76 ± 6.45 [3]	30.82 ± 24.51	25.94 ± 19.12 [4]	32.16 ± 21.46	33.95 ± 26.75
Triglyceride (mg/dL)	60.76 ± 27.78 [3]	110.82 ± 64.9	101.12 ± 57.48	95.47 ± 38.72	100.63 ± 45.09
HDL cholesterol (mg/dL)	61.52 ± 12.06 [3]	50.94 ± 10.84	51.18 ± 10.35	52.47 ± 9.84	53.37 ± 10.58
LDL cholesterol (mg/dL)	92.24 ± 18.03 [2]	108.29 ± 23.29	107.06 ± 26.23	102.32 ± 21.59	104.74 ± 18.82
hs-CRP (mg/L)	0.46 ± 0.53 [3]	2.45 ± 2.83	1.88 ± 1.91	1.59 ± 1.56	2.02 ± 2.26

[0089] 상기 표 1에 있어서, 데이터는 SD(means ± standard deviation)로서 표시하였다. BMI는 체질량 지수(body mass index)이고, AST는 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase)이며, ALT는 알라닌아미노

전달효소(alanine aminotransferase)이고, HDL 콜레스테롤(cholesterol)은 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol)이며, LDL 콜레스테롤은 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol)이고, hs-CRP는 고감도 C 반응성 단백질(high sensitivity C reactive protein)이며, Pre는 선중재(체중 감량 프로그램 수행 전)(pre-intervention)이고, Post는 중재후(체중 감량 프로그램 수행 후)(post-intervention)이다. $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$; 정상 실험군 vs. 비만 실험군. $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$; 비만 실험군의 체중 감량 프로그램 수행 전 및 수행 후.

[0091] **실시예 2. 기본 대사학적 프로필(Baseline Metabolic Profiles) 비교**

[0092] 정상 실험군과 비만 실험군간의 대사 프로필은 상이한 양상을 보였다($p<0.05$ t-test, 도 2). 비만 실험군은 혈청 L-이소류신(L-isoleucine), L-리신(L-lysine), 요산(uric acid) 및 이노신(inosine)의 높은 수치를 보였다. 담즙산 분석 결과, TDCA(taurodeoxycholic acid) 및 TMCA(α + β)(tauromuricholic acid α + β)는 낮은 수치를 보였다($p<0.05$ t-test, 도 2(a)). 더불어 소변 내 L-시스틴(L-systine) 및 2,3-디하이드록시부탄산(2,3-dihydroxybutanoic acid) 및 대변내 미리스트산 또한 높은 수치를 나타내었다($p<0.05$ t-test, 도 2(b)).

[0094] **실시예 3. 기준선 상관관계 분석(Baseline Correlation Analyses)**

[0095] 상관관계 분석 결과, 비만 유발성 속인 유박테리움 할리(Eubacterium hallii), 루미노코커스 그나부스(Ruminococcus gnavus) 그룹 및 도레아(Dorea)는 혈청 아미노산(amino acid), 이노신, 요산 및 BMI-Z 점수(BMIZ)와 유의미한 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 반면, 이들은 피멜산(pimelic acid), TDCA 및 TMCA(α + β)와는 음의 상관관계가 있는 것으로 확인되었다($p<0.05$, 도 3(a)). 크리스텐세넬라시에 R-7(Christensenellaceae R-7) 그룹의 경우, 소변내 2,3-디하이드록시부탄산 및 대변내 퓨트레신(putrescine)과 유의미한 음의 상관관계를 보였지만, 대변내 미르스트산과는 유의미한 양의 상관관계를 보였다($p<0.05$, 도 3(b)). 더불어 미리스트산의 수준은 BMIZ와 음의 상관관계를 보였다.

[0097] **실시예 4. 기본 대사 경로(Baseline Metabolic Pathways)**

[0098] 기본 대사 경로 분석 결과, 비만 실험군에서 아미노산 대사, BCAA(branched-chain amino acid) 대사, 리포산(lipoate) 대사 및 퓨린 대사가 두드러진다는 것을 확인했다(도 3(c)). 혈청 경로의 대부분의 대사물질은 비만 실험군에서 증가하였다. 소변 및 대변내 대사산물, 글리세로인지질(glycerophospholipid) 대사, 메티오닌-시스테인(methionine-cysteine) 대사 및 지방산 생합성(fatty acid biosynthesis) 또한 비만 실험군의 기준선에서 증가하였다(도 3(d)).

[0100] **실시예 5. 체중 감량 프로그램 수행 후 대사물질의 변화**

[0101] 반응 실험군 및 비반응 실험군은 상이한 대사 변화를 보여주었다($p<0.05$, Wilcoxon's signed-rank test, 도 4). 혈청 샘플의 옥살산(oxalic acid), 노난산(nonanoic acid), 아라키드산(arachidic acid), 2-하이드록시부티르산(2-hydroxybutyric acid) 및 3,4-하이드록시부티르산은 체중 감량 프로그램 수행 후 반응 실험군에서 유의미한 발현 변화를 나타내었다($p<0.05$, Wilcoxon's signed-rank test, 도 4(a)). 또한 반응 실험군의 소변 샘플의 리보닉산(ribonic acid) 및 미리스트산의 수준도 크게 변경되었다($p<0.05$, Wilcoxon's signed-rank test, 도 4(b)). 반면, 비반응 실험군에서는 프로그램 수행 후 히푸르산(hippuric acid)과 이노신 수치가 유의하게 감소하였다. 대변 대사산물 중 피콜린산(picolic acid)은 반응 실험군에서 크게 감소되었다($p<0.05$, Wilcoxon's signed-rank test, 도 4(c)). 혈청 담즙산은 프로그램 수행 후 반응 실험군과 비반응 실험군 사이에서 유의미한 변화를 나타내지 않았다. 이때 프로그램 수행 전에는 반응 실험군과 비반응 실험군 사이의 대사 프로필은 유의미한 차이를 나타내지 않았다.

[0103] **실시예 6. 체중 감량 프로그램 수행 후 상관관계 분석**

[0104] 체중 감량 프로그램 수행 후 각 실험군의 상관관계를 분석한 결과, 반응 실험군의 변경된 미생물군, 대사산물,

인체 계측/생화학적 매개변수는 서로 상관관계가 있었다(도 5). 박테로이데스(Bacteroides)는 반응 실험군에서 소변내 미리스트산과 유의미한 양의 상관관계를 보여 주었다. ALT는 박테로이데스 및 혈청 옥살산(oxalic acid)과 음의 상관관계가 있었지만, 혈청 2-하이드록시부티르산과는 양의 상관관계를 보였다. 비만 유발균인 피르미큐테스(Firmicutes) 문은 소변내 미리스트산 수준과 음의 상관관계를 보였다($p < 0.05$, 도 5(a)). 비반응 실험군에서 소변내 히푸르산(hippuric acid) 수치는 체중과 키 모두와 음의 상관관계가 있었다($p < 0.05$, 도 5(b)).

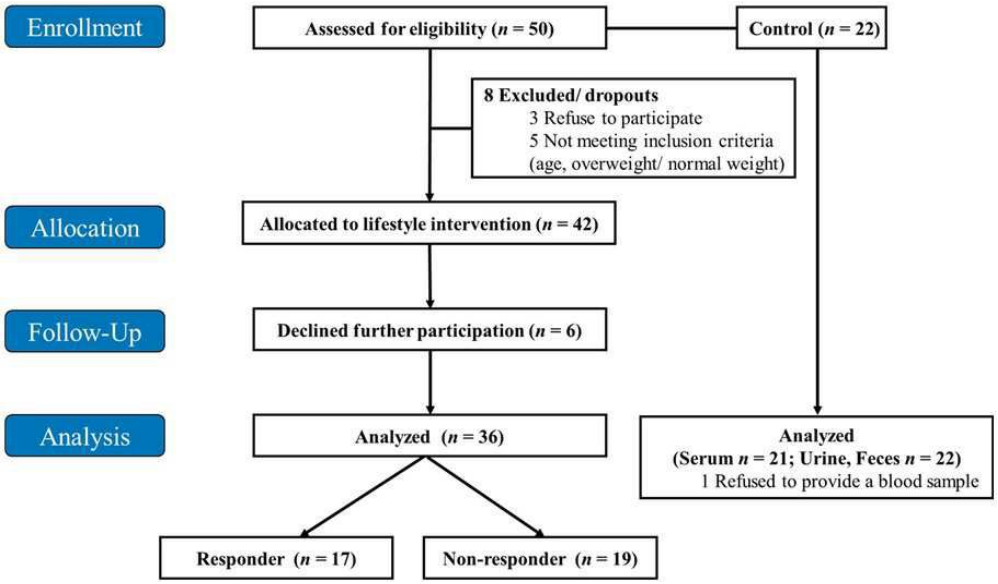
[0106] **실시예 7. 체중 감량 프로그램 수행 후 대사경로 변화**

[0107] 체중 감량 프로그램 수행 후, 부타노에이트(Butanoate) 대사, 새로운 지방산 생합성 및 퓨린 대사가 변경됨을 확인하였다(도 5). 부타노에이트 대사에 관여하는 2-하이드록시부티르산의 수준은 비반응 실험군에 비해 반응 실험군에서 유의하게 낮았다(도 5(c)). 두 실험군 모두 새로운 지방산 생합성에서 감소 추세를 나타내었다. 그러나 미리스트산과 이노신을 포함하는 대사산물은 반응 실험군과 비반응 실험군 간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(도 5(d)).

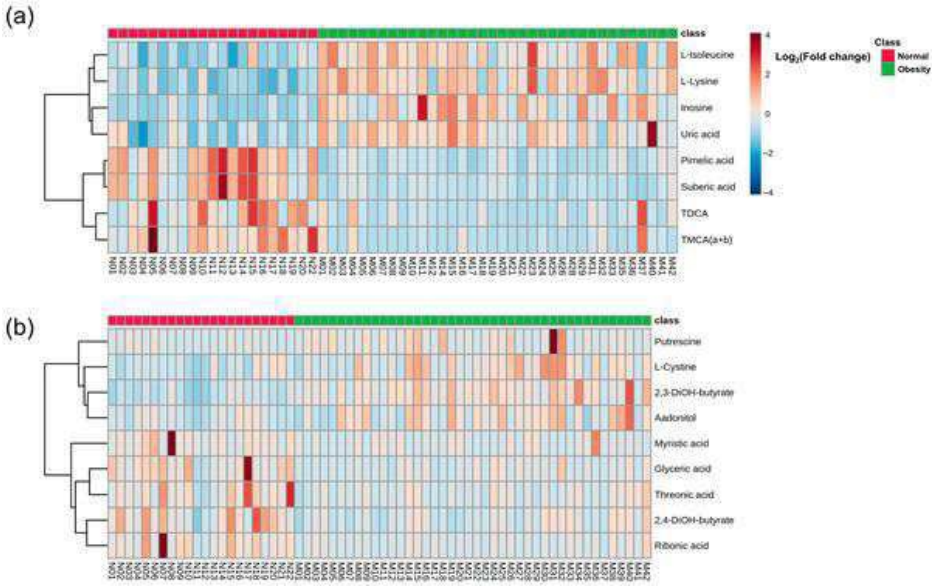
[0109] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 구체적인 실시예를 상세하게 설명되었으나, 본 발명의 사상을 이해하는 당업자는 동일한 사상의 범위 내에서 다른 구성요소를 추가, 변경, 삭제 등을 통하여, 퇴보적인 다른 발명이나 본 발명 사상의 범위 내에 포함되는 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상술한 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구의 범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구의 범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

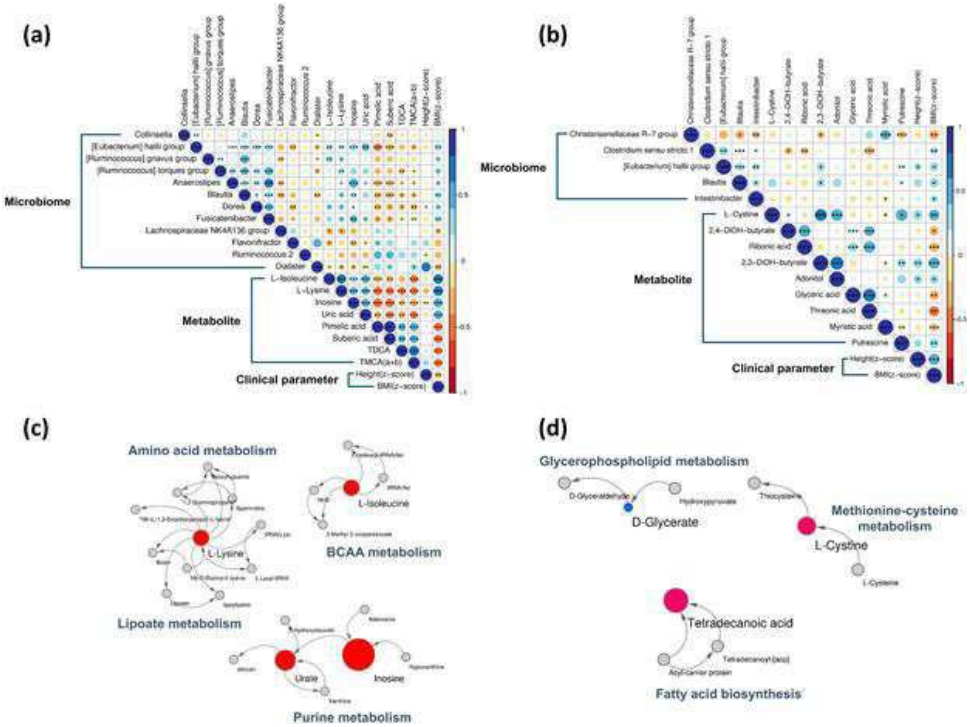
도면1



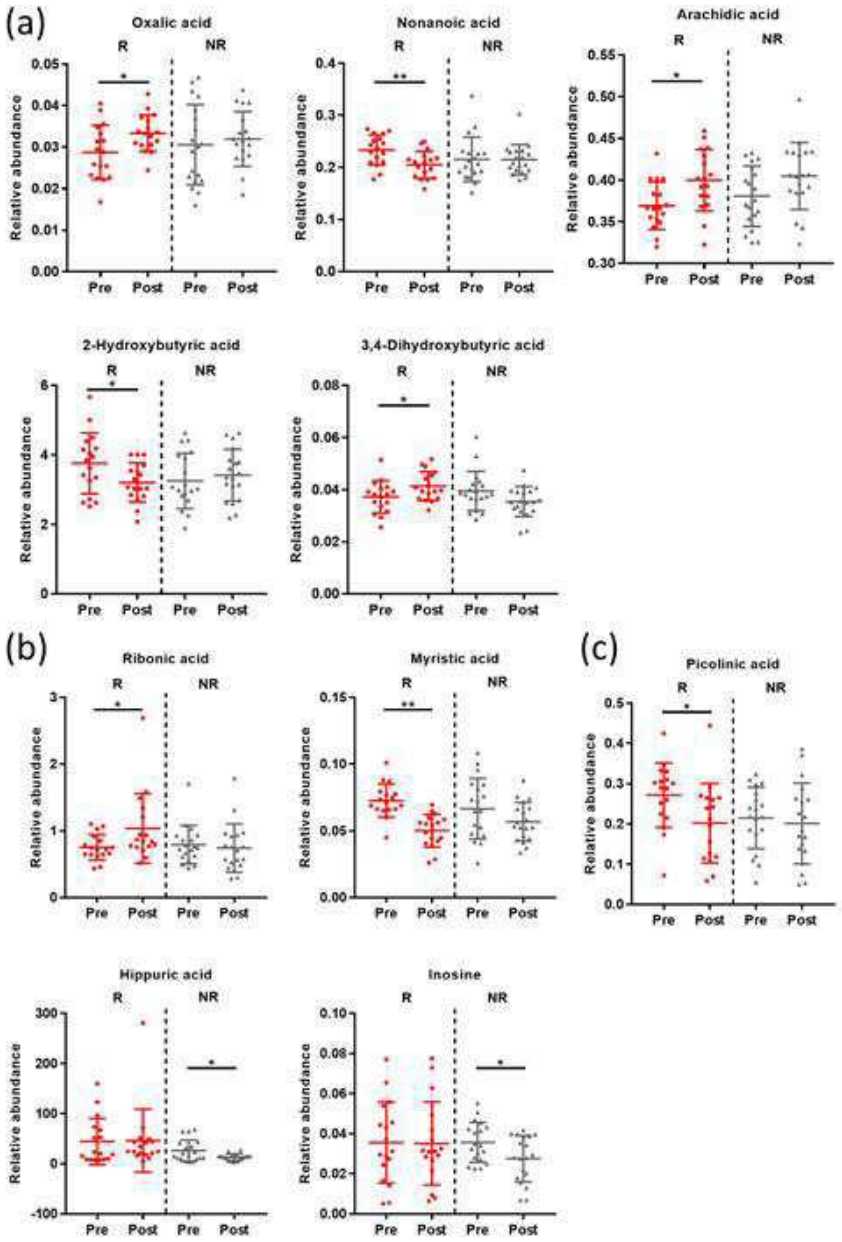
도면2


(a)
class
L-Isoleucine
L-Lysine
Inosine
Uric acid
Pimelic acid
Suberic acid
TDCA
TMCA(a+b)
Log2(Fold change)
Class
Normal
Obesity
(b)
class
Putrescine
L-Cystine
2,3-DiOH-butyrate
Aadonitol
Myristic acid
Glyceric acid
Threonic acid
2,4-DiOH-butyrate
Ribonic acid

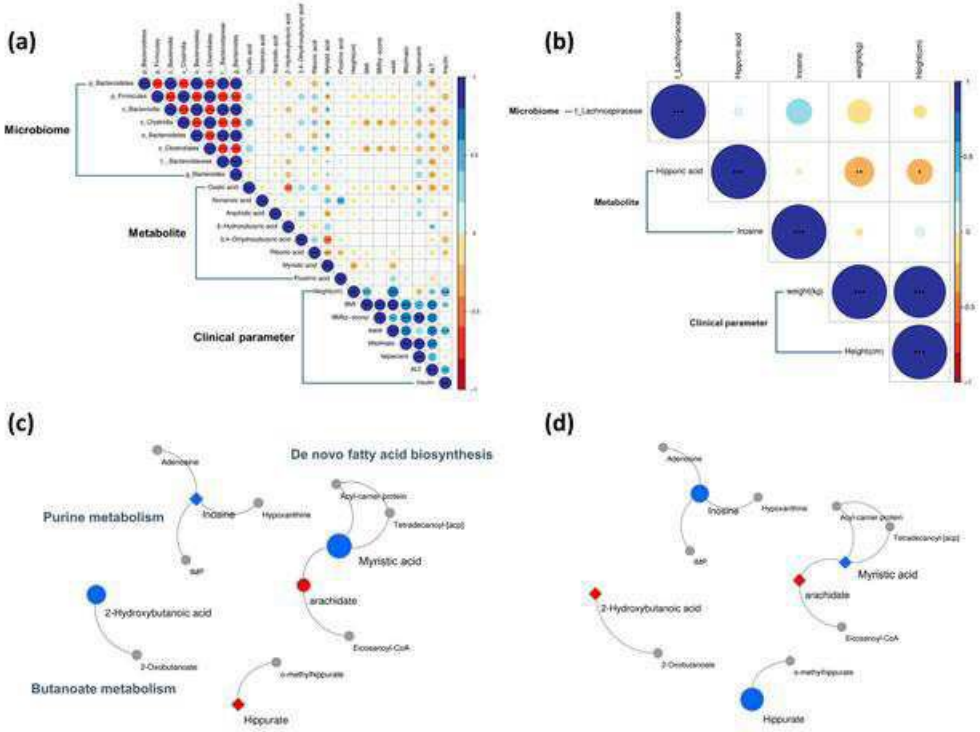
도면3


(a)
Microbiome
Metabolite
Clinical parameter
(b)
Microbiome
Metabolite
Clinical parameter
(c)
Amino acid metabolism
L-Isoleucine
BCAA metabolism
L-Lysine
Lipoate metabolism
Urate
Inosine
Purine metabolism
(d)
Glycerophospholipid metabolism
D-Glycerate
Methionine-cysteine metabolism
L-Cystine
Tetradecanoic acid
Fatty acid biosynthesis

도면4


(a)
Oxalic acid
Nonanoic acid
Arachidic acid
2-Hydroxybutyric acid
3,4-Dihydroxybutyric acid
(b)
Ribonic acid
Myristic acid
(c)
Picolinic acid
Hippuric acid
Inosine
R
NR
Pre
Post
Relative abundance

도면5


(a)
Microbiome
Metabolite
Clinical parameter
(b)
Microbiome
f_Lachnospiraceae
Hippuric acid
Inosine
weight(kg)
Height(cm)
Metabolite
Clinical parameter
(c)
De novo fatty acid biosynthesis
Purine metabolism
Adenosine
Inosine
Hypoxanthine
Acyl-carrier-protein
Tetradecanoyl-[acp]
Myristic acid
arachidate
Eicosenoyl-CoA
2-Hydroxybutanoic acid
2-Oxobutanoate
Butanoate metabolism
Hippurate
(d)
Adenosine
Inosine
Hypoxanthine
Myristic acid
arachidate
2-Hydroxybutanoic acid
Hippurate