



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0053953
(43) 공개일자 2014년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/53 (2006.01) *G01N 33/533* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7000928(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년02월13일
심사청구일자 2014년01월13일
(62) 원출원 특허 10-2008-7022364
원출원일자(국제) 2007년02월13일
심사청구일자 2012년02월13일
(85) 번역문제출일자 2014년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2007/000211
(87) 국제공개번호 WO 2007/093043
국제공개일자 2007년08월23일
(30) 우선권주장
2,536,698 2006년02월15일 캐나다(CA)
2,571,904 2006년12월19일 캐나다(CA)

(71) 출원인
피오 코포레이션
캐나다 온타리오 엠5씨 1에스2 토론토 스위트 500
퀸 스트리트 이스트 111
(72) 발명자
그린버그 마이클 모르던슨
캐나다 온타리오 엘4이 3엘8 리치몬드 힐 화이트
파인 트레일 75
찬 위렌 체 위
캐나다 온타리오 엠5브이 3이7 토론토 리치몬드
스트리트 웨스트 308 - 477
카인 케빈 찰스
캐나다 온타리오 엠4알 1케이5 토론토 코틀레이
블러바드 27
(74) 대리인
제일특허법인

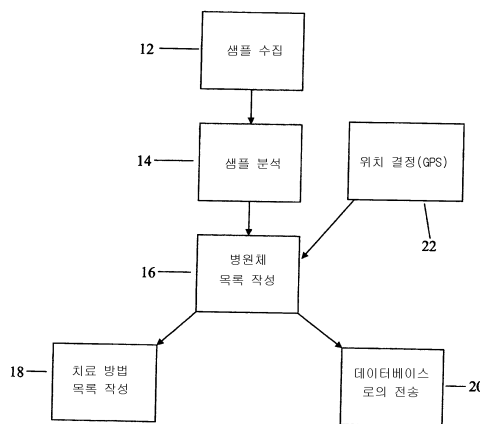
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **생체인식 분자에 접합된 마이크로비드를 사용하여 병원체를 검출하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 환자의 샘플에서 다수의 병원체를 동시에 검출하고 동정하기 위한 방법 및 시스템을 제공한다. 이 샘플을 마이크로비드와 조합시키는데, 이는 양자점 또는 형광 염료가 주입되어 있고, 병원체-특이적 생체인식 분자, 예컨대 항체 및 올리고뉴클레오타이드에 접합된다. 샘플에서 검출된 병원체의 동정에 기초하여 치료 방법을 결정할 수 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

a) 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체가 각각의 병원체-특이적/숙주 표지자 생체인식 분자(BRM)에 접합된 마이크로비드를 포함하고, 마이크로비드 각각이 양자점, 형광 염료 또는 이들의 조합을 함유하여, 각각의 마이크로비드가 제 1 신호로서 하나 이상의 스펙트럼을 방출하도록 되어있는 병원체 및 숙주 표지자 각각의 검출을 위한 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체를 함유하는 검출 매체로서, 이때 검출 매체가 임상 샘플 및 검출 분자와 조합되도록 작동되고, 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체가 존재하는 경우 임상 샘플 중에 표적 분자와 결합하게 되어, 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체, 검출 분자 및 표적 분자가 검출 복합체를 형성하게 되는, 검출 매체;

b) (i) 검출 복합체가 유동력의 영향하에 마이크로유체 채널내의 레이저-조명된 영역을 통해 구동되도록 작동되어, 생성된 스펙트럼 신호가 상이한 유형의 검출 복합체로부터 방출되고, 이때 생성된 스펙트럼 신호가 제 1 신호, 제 2 신호 또는 이들의 조합을 포함하는, 마이크로유체 플랫폼; 및 (ii) 생성된 스펙트럼 신호가 검출되도록 작동되고, 생성된 스펙트럼 신호에 직접 응답하여 전자를 방출시킴으로써 생성된 스펙트럼 신호를 수집하고 이를 상이한 유형의 검출 복합체 각각에 대해 변형된 광학 코드로 변형시키도록 되어있는 고상 광검출기를 갖는 검출 소자를 포함하는, 포켓용 진단 장치; 및

c) 각각의 상기 변형된 광학 코드를, 스펙트럼 기준 데이터베이스에서 상응하는 병원체-특이적/숙주 표지자 특이적 스펙트럼 중 하나와 부합시켜 임상 샘플내에 함유된 병원체의 목록 및 병원체/숙주 특성의 목록이 생성되도록 작동되는, 병원체-특이적/숙주 표지자 기준 스펙트럼의 스펙트럼 기준 데이터베이스

를 포함하는, 하나 이상의 표적 분자를 잠재적으로 함유하는 숙주로부터 수집된 임상 샘플을 사용하고, 존재하는 경우 임상 샘플 중에 표적 분자와 결합하고 제 2 신호로서 하나 이상의 스펙트럼을 방출하도록 된 검출 분자를 사용하는, 병원체의 검출, 병원체의 동정, 병원체의 특징규명 또는 병원체 숙주의 특징규명을 위한 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

마이크로비드 중 하나 이상이 양자점을 함유하여 제 1 신호를 제공하고, 임상 샘플로서 혈액 샘플, 혈장 샘플, 뇌척수액(CSF), 혈청 샘플, 기관지 폐포 세척물(BAL), 비강인두(NP) 스왑, NP 흡인물 또는 타액 샘플을 사용하는 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

각각의 마이크로비드가 각각의 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체에 대한 제 1 신호로서 독특한 스펙트럼의 방출을 위해 양자점의 독특한 조합을 함유하는 시스템.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

검출 분자 중 하나 이상의 성분으로서 제 2 신호를 효과적으로 방출하는 신호 생성 분자를 사용하는 시스템.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

신호 생성 분자로서 형광물질을 사용하는 시스템.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

형광물질에 접합된 항-인간 IgG 분자, 항-인간 IgM 분자, 항-병원체/숙주 표지자 검출 항체 또는 올리고뉴클레

오타이드 서열을 사용하는 시스템.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
고상 광검출기가 아발란체 광검출기의 수집을 포함하는 시스템.

청구항 8

제 7 항에 있어서,
아발란체 광검출기의 수집이 연속적으로 처리되는 시스템.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,
검출 소자가 생성된 스펙트럼 신호의 추가 분석을 위해 분광광도계/전하결합소자(Charge-Coupled Device: CCD) 결합 시스템, 광전자증배관 또는 이들의 조합을 포함하는 시스템.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,
진단 장치가 생성된 병원체의 목록에 기초하여 처리 방법의 목록을 표시하도록 작동되는 시스템.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
마이크로유체 채널내의 레이저-조명된 영역을 조명하도록 작동되는 레이저를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,
마이크로유체 채널이 플라즈마 처리되고 유리 슬라이드에 결합된 폴리다이메틸실록산(PDMS) 캐스트 채널을 포함하는 시스템.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,
유동력이 동전기력 또는 유체역학적인 시스템.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,
검출 소자가 생성된 스펙트럼 신호를 고상 광검출기, 분광계, 광전자증배관 또는 이들의 조합으로 향하게 하도록 작동되는 필터를 포함하는 시스템.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,
스펙트럼 기준 데이터베이스가 진단 장치에 내장되어 있는 시스템.

청구항 16

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,
상이한 병원체에 대한 데이터 및 병원체/숙주 특성에 대한 데이터를 함유하는 원격 데이터베이스, 및 진단 장치 상에 원격 데이터베이스와의 통신을 가능하게 하는 접속부를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 17

제 16 항에 있어서,
원격 데이터베이스로의 접속부가 무선 통신 네트워크에 의해 제공되는 시스템.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,
접속부가, 병원체의 목록 및/또는 병원체/숙주 특성의 목록이 원격 데이터베이스로 전송되도록 작동되는 전송 소자를 포함하는 시스템.

청구항 19

제 18 항에 있어서,
전송기가 병원체의 목록 및/또는 병원체/숙주 특성의 목록의 생성시에 자동적으로 원격 데이터베이스로의 전송을 시작하도록 작동되는 시스템.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,
진단 장치가, 임상 샘플과 관련된 지리학적 위치 데이터를 제공하는 위성 위치 확인 시스템(GPS) 위치 탐사 소자를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 21

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,
진단 장치, 및 병원체 및 숙주 중 하나 이상에 대한 지리학적 위치 데이터를 결정하도록 작동되는 위치 탐사 소자;
진단 장치로부터 지리학적으로 원격인 위치에서 제공되는 원격 데이터베이스;
임상 샘플내에 함유된 병원체에 대한 데이터, 병원체/숙주 특성에 대한 데이터 및 지리학적 위치 데이터가 원격 데이터베이스로 무선으로 전송되도록 작동되는 무선 전송 소자; 및
각각의 진단 장치로부터의 각각의 무선 전송에 있어서, 임상 샘플내에 함유된 병원체에 대한 데이터를 병원체/숙주 특성에 대한 데이터 및 지리학적 위치 데이터와 함께 원격 데이터베이스내에서 수용하고 대조확인하고 저장하도록 작동되는 무선 수신 소자
를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 22

제 21 항에 있어서,
위치 탐사 소자가, 지리학적 위치 데이터를 결정하는 위성 위치 확인 시스템(GPS) 위치 탐사 소자를 포함하는 시스템.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,
식별 복합체가 하나 이상의 동결 건조된 분말로서 제공되는 시스템.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,
BRM이 천연, 재조합 또는 합성 병원체, 및 숙주 특이적 항체 또는 항원 또는 해당 병원체 또는 숙주 유전자에 상보적인 올리고뉴클레오타이드 또는 이들의 조합을 포함하는 시스템.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

검출 매체가 각각의 상이한 병원체 및 숙주 표지자 중 하나의 검출을 위한 3개 이상의 식별 복합체를 함유하는 시스템.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

식별 복합체가 HIV, B형 간염 및 C형 간염의 검출용인 시스템.

청구항 27

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

식별 복합체가 HIV, B형 간염, C형 간염, 말라리아 및 뎅기 바이러스의 검출용인 시스템.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 검출 분자로서 동결 건조된 분말을 사용하는 시스템.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 병원체의 검출 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 병원체 및 숙주 표지자를 검출하고 동정하고 특징을 규명하고 감시하고, 상기 병원체 및 숙주의 숙주에 대한 정보를 실시간으로 본래의 위치로부터 수집하고 본래의 위치에 분배하고, 응급 치료법 및 교육 정보를 제공하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 감염성 질환의 검출 및 특징규명은 이상적으로는 병원체 물질(병원체)의 동정으로부터 시작하는 복잡한 과정이다. 이것은 전통적으로 적절한 임상 표본의 직접적인 조사 및 배양에 의해 달성되어 왔다. 그러나, 직접적인 조사는 존재하는 유기체의 수, 및 병원체를 성공적으로 인식하는 관찰자의 능력에 의해 제한된다. 유사하게, 병원체 물질의 시험관내 배양은 적절한 배양 배지의 선별 및 미생물의 특성에 달려 있다. 병원체 배양의 유용성은 긴 항온처리 기간 및 제한된 감수성, 정확성 및 특이성에 의해 더 제한된다.

[0003] 시험관내 배양이 적절한 방법인 경우, 미생물의 동정 및 분화는 미생물 형태; 및 일부 경우 균주 특징규명(즉, 이소효소(isoenzyme) 프로파일, 항생제 감수성 프로파일 및 지방산의 크로마토그래피 분석)에 충분한 성장 변수에 주로 의존한다.

[0004] 배양이 어렵거나 표본이 적절한 시기에 수집되지 않는 경우, 감염은 적어도 감염된 숙주에서 혈청 항체 반응을 확인함으로써 종종 소급적으로 검출된다. 항원 및 항체 검출 방법은 직접적인 면역형광 분석(DFA), 간접적인(IFA) 면역형광 분석 및 효소 면역분석(EIA)-기재 기법에서의 발달에 의존하지만, 이 방법들은 제한된 감수성을 가질 수도 있다.

[0005] 이 기존 방법들은 여러 단점을 갖는다. 첫째, 공정으로부터 결과를 얻는 데 수일이 소요될 수 있다. 전염성 및/또는 위험성이 높은 병원체의 경우, 병원체 종류는 숙주가 이미 노출된 다른 병원체를 갖거나 치료할 수 없을 때까지 확인될 수 없다. 둘째, 샘플을 배양 성장을 위한 실험실로 수송하는 것은 오류의 위험, 예컨대, 샘플의 동정오류(misidentifying) 또는 전염성이 높은 병원체를 함유하는 샘플에의 비보호 개체의 노출을 증가시킨다. 셋째, 병원체 시험은 관찰자(즉, 의사)에 의해 제공된 의심되는 병원체 목록에 기초하여 제한되는데, 이는 의심받지 않은 추가 병원체가 존재에 대해 시험되지 않으나 존재할 수 있다는 것을 의미한다.

[0006] 이 진단 방법은 감염성 질환의 발병에 대한 반응과 관련되어 있다. 발병이 의심되거나 검출되는 경우, 기존 반응은 수백년 된 검역 방법이다. 감염성 질환 발병에 대한 적절한 치료 및/또는 민감하고 특이적이며 신속한 스크리닝/진단 시험이 없는 경우, 검역은 질환의 비조절된 전염을 예방하는 수단일 뿐이다. 단순히 전염병학적

근거에 기초할 때 또는 심지어 필적할만한 질환 증상에 기초할 때 감염이 의심되는 경우, 건강한 또는 노출되지 않은 개체는 감염된 개체와 함께 검역을 받을 수 있고, 검역으로 인해 질환에 걸릴 가능성이 증가될 수 있다. 해당 병원체에 대한 신속하고 확실한 시험의 이용가능성은 검역에서 보내는 시간을 상당히 감소시킴으로써 실제 감염된 개체로부터 질환에 걸릴 가능성을 감소시킬 것이다.

- [0007] 검역이 공공의 건강을 보호하기 위한 마지막 수단으로 남아있지만, 정확한 진단 및 적절한 후속 치료의 제공에 있어서의 지연은 병원 및 진료실에서 매일 일어난다. 문제점은 많은 질환이 감염 초기에서 매우 유사한 임상적 증상을 가지며, 철저한 환자/여행 기록의 부재 하에 예컨대, 말라리아 또는 SARS가 잠재적으로 치명적인 결과를 갖고 있음에도 불구하고 평범한 감기(즉, 발열, 오한)로서 오진될 수 있다는 점에 기인한다. 유사한 증상을 가진 질환을 구별하는 다중-병원체 시험이 이용될 수 있다면, 이러한 문제점은 피할 수 있다.
- [0008] 형태학적 특징에 대한 의존과 반대로, 병원체의 유전체 특징 및 단백질체 특징은 일반적으로 감염성 물질의 검출 및 특징규명에 대한 신뢰가능하고 정량가능한 정보를 제공한다. 게다가, 미생물 DNA/RNA는 감염 물질을 정제하거나 분리할 필요 없이 임상 표본으로부터 직접 추출될 수 있다.
- [0009] 광범위한 규모 면에서, 분자적 기법은 질환 전염 및 분포, 제어 수단의 평가 및 발병의 확인을 모니터링하는 스크리닝 및 감시 연구에서 고 처리 방식으로 적용될 수 있다.
- [0010] 다수의 개체 감염성 질환을 위한 현장 검사 진단 장치(Point-of-care diagnostic device; PDD)가 개발되었다. 대부분의 경우, 이 분석법은 작은 부피의 혈액 또는 혈청 중의 단일 감염성 물질(병원체-특이적 항원 또는 하나에 대한 항체 반응)을 검출하도록 디자인된 면역크로마토그래피 단일 비색 스트립 시험이다.
- [0011] 이들 현행 분석법들 중 어느 것도 다수의 병원체를 검출하거나 다수의 병원체의 유전체 표지자 및 단백질체 표지자를 동시에 검출할 수 있는 능력을 갖지 않는다. 다른 신속한 진단 분석법에 대한 유사한 한계가 존재한다. 거의 모든 이 시험들이 그들의 판독에 대한 가시적인 단일 비색 변화에 의존하기 때문에, 다수의 병원체를 검출할 기회는 심각하게 방해받고 현행 PDD의 대부분이 단일 병원체의 검출로 한정된다. 결과적으로, 환자를 잠재적인 감염성 물질에 대해 평가하거나 1 유닛의 혈액을 통상의 전염성 물질에 대해 시험하는 것은 다수의 연속적인 현장 검사 시험이 수행될 것을 필요로 하여 임상적 관리를 복잡하게 하고 결과를 지연시키고 비용을 유의하게 증가시킨다.
- [0012] 많은 PDD가 하기 요건을 비롯한 필수적인 요건인 것으로 간주되는 것들을 충족하지 못한다: 실행 용이성, 최소한의 훈련의 필요, 모호한 결과의 발생, 높은 감수성 및 특이성, 동일한 기간 (바람직하게는 수분) 내에 결과의 수득, 비교적 낮은 비용, 및 냉동저장 또는 추가 전문 장비의 불필요.
- [0013] 요약하면, 많은 미생물 병원체에 대한 특정 표적을 인식하는 뛰어난 진단 시약(예컨대, 항체 및 핵산 프로브)이 현재 이용가능하다 하더라도, 현행 방법은 부적절한 실행 특성을 갖는다. 이것은 이 시약들이 단일 분자 수준에서 검출되기에 충분한 감수성을 갖지 않는 유기 염료, 금-표지 입자 또는 효소에 접합되어 있다는 사실 때문이다. 나아가, 현행 PDD 플랫폼 및 검출 절차는 전형적으로 거시적인 단일 비색 변화에 의존하고 다수의 병원체의 동시적인 검출에 그다지 적합하지 않다.
- [0014] 자동화된 표본 프로세싱과 병행된 실시간 PCR을 비롯한, 분자적 진단에서의 보다 최근의 진보는 초기 "인-하우스" 및 비-표준화된 유전자 증폭 분석법의 다수의 한계를 해결하였다. 이 분석법들은 많은 미생물을 검출하고, 정량하고 특징규명하는 데 있어서 상당한 진보를 대표하고 현재 다수의 병원체에 대한 감염성 질환 진단에 대한 "금" 또는 기준 표준물을 대표한다. 그러나, 이 분석법들은 여전히 복잡하고 값비싸며 전문 장비를 필요로 하므로 이들을 현장 검사에 잠재적으로 적용하는 데 있어서 다수의 장애가 있다.
- [0015] 마지막으로, 현행 유전체 또는 단백질체 검출 방법은 샘플 처리 및 한 방법 또는 다른 방법의 기술적 의존을 필요로 한다. 현재, 일부 병원체에 대한 항원성 표적 및 다른 병원체들에 대한 유전적 표적 둘다를 동시에 검출할 방법은 없다. 이것은 바람직한 병원체-특이적 표적의 동시적인 검출을 제한하고 두 방법의 상보적 힘을 완전히 활용하는 데 있어서 장애를 제공한다.
- [0016] 기존 방법보다 훨씬 더 시기적절한 방식으로 병원체 검출, 동정 및 특징규명뿐만 아니라 숙주 특징규명을 가능하게 하는 시스템이 필요하다. 바람직하게는, 장치(즉, 스크리닝 또는 진단을 위한 장치)가 사용된다는 면에서 주치의 또는 임상가가 구체적으로 필요하다는 점에 기초할 때, 상기 시스템은 모듈식 병원체 선별 플랫폼을 지지할 것이다. 또한, 상기 시스템은 단일 샘플에서 다수의 병원체의 동시적인 검출, 동정 및 특징규명을 가능하게 함으로써 상기 병원체가 기존 데이터베이스에 저장된 광학 병원체-특이적 프로파일에 의해 구별될 수 있게

한다.

발명의 내용

발명의 개요

- [0017] 발명의 개요
- [0018] 본 발명의 하나의 양태에 따라, 병원체 및 숙주에 대한 표지자를 사용하여 병원체를 검출하고, 동정하고 특징을 규명하고 병원체 숙주의 특징을 규명하는 것 중 하나 이상을 수행하는 방법으로서, a) 병원체 및 선택적으로 숙주의 본질 및 특성의 표지를 함유하는 표지자-검출 매체를 제조하는 단계; b) 숙주로부터 샘플을 수집하는 단계; c) 샘플을 표지자-검출 매체와 조합시키는 단계; 및 d) 상기 표지를 분석하여 병원체를 검출하고 동정하고 특징을 규명하고 선택적으로 숙주의 특징을 규명하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0019] 바람직하게는, 혈장, 혈청, 뇌척수액(CSF), 기관지 폐포 세척물(BAL), 비강 인두(NP) 스왑, NP 흡입물, 타액 및 다른 종류의 샘플도 사용될 수 있지만, 수집된 샘플은 혈액 샘플이고, 표지자 검출 시스템은 바람직하게는 생체 인식 분자(BRM)에 접합된 마이크로비드를 포함하는 병원체-검출 매체이고, 마이크로비드에는 양자점 또는 유사한 형광 입자 또는 화합물이 주입된다. 또한, 바람직하게는, 각 마이크로비드는 양자점의 독특한 조합을 함유함으로써 독특한 병원체-특이적 및/또는 숙주-특이적 표지를 검출하기 위한, 각 마이크로비드와 연결되어 있는 독특한 광학 바코드를 제공한다.
- [0020] 바람직하게는, 분석 단계는 마이크로비드-병원체 샘플이 마이크로유체 채널을 통해 흐를 때 레이저로 상기 샘플을 조명하고 생성된 스펙트럼을 분광광도계/CCD 카메라, 광전자증배관 및/또는 아발란체(avalanche) 광검출기(APD)의 수집을 이용하여 수집함을 포함한다. 각 스펙트럼은 미리 할당된 병원체와 상관관계를 갖는다.
- [0021] 선택적으로, 본 방법은 상기 숙주 샘플과 관련되어 있는 숙주 특징규명 표지자의 목록을 분석 단계 d)의 일부로서 생성함을 포함할 수 있다.
- [0022] 선택적으로, 본 방법은 분석 단계 d)에서 생성된 병원체 목록에 기초하여 치료 방법의 목록을 제공하는 부가적인 단계 e)를 포함할 수 있다.
- [0023] 선택적으로, 본 방법은 GPS 위치 탐사 장치(locator)를 통해 분석 단계 d)에서 생성된 병원체 및 숙주 표지자 목록과 지리학적 위치 정보 데이터를 상호관련시키는 단계 f)도 포함할 수 있다.
- [0024] 바람직하게는, 본 방법은 상기 병원체 표지자 목록, 상기 숙주 식별자 표지자 목록 및 상기 지리학적 위치 데이터를 원격 데이터베이스로 바람직하게는 무선으로 전송할 뿐만 아니라 치료 및 교육 정보를 상기 데이터베이스로부터 파일링된(filed) 장치로 전송하는 부가적인 단계 g)를 추가로 포함한다. 상기 방법의 단계들은 반드시 특정 순서로 수행될 필요가 없다는 것을 인식할 것이다.
- [0025] 본 방법은 마이크로유체 채널을 통한 동전기력 및 유체역학적 유동에 의해 추진된 유동 스트림 중에서 병원체-접합 마이크로비드를 검출함을 추가로 포함한다. 바코드 비드가 상기 채널의 한 단부에서 레이저 빔을 통과할 때, 비드 내부의 양자점에 의해 (바코드의 일부로서) 방출되거나 비드 외부의 양자점에 의해 (후술된 바와 같이 형광물질을 포함할 수 있는 비드-병원체 복합체 검출 기작의 일부로서) 방출되는 스펙트럼은 분광계/CCD 카메라 시스템, 광전자증배관 및/또는 APD의 수집에 의해 수집되고 적절한 소프트웨어에 의해 분석된다.
- [0026] 본 발명에 따라, 하나 이상의 병원체를 검출하는 방법, 하나 이상의 병원체를 동정하는 방법, 하나 이상의 병원체의 특징을 규명하는 방법 및/또는 병원체 숙주의 특징을 규명하는 방법이 개시되어 있다. 상기 방법은 하나 이상의 표적 분자를 잠재적으로 함유하는 숙주로부터 수집된 임상 샘플에 의해 사용된다. 상기 방법은 검출 매체 제공 단계, 검출 복합체 형성 단계, 스펙트럼 기준 데이터베이스 제공 단계 및 분석 단계를 포함한다. 검출 매체 제공 단계에서, 병원체 및 숙주 표지자 각각의 검출을 위해 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체를 함유하는 검출 매체가 제공된다. 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체는, 바람직하게는 각각의 병원체-특이적/숙주 표지자 생체인식 분자(BRM)에 접합된 마이크로비드를 포함한다. 마이크로비드 각각은, 바람직하게는 양자점, 형광 염료 또는 이들의 조합을 함유하여, 각각의 마이크로비드가 제 1 신호로서 하나 이상의 스펙트럼을 방출하도록 되어있다. 검출 복합체 형성 단계에서, 임상 샘플을 검출 매체 및 검출 분자와 조합시킨다. 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체 및 검출 분자 둘 다는 존재하는 경우 임상 샘플 중에 표적 분자와 결합하여 검출 복합체를 생성시키도록 되어있다. 각각의 검출 분자는 추가로 제 2 신호로서 하나 이상의 스펙트럼을 방출하도록 되어있다. 스펙트럼 기준 데이터베이스 제공 단계에서, 병원체-특이적/숙주 표지자 기준 스펙트럼의 스펙트럼 기준 데이터베이스가 제공된다. 분석 단계에서, 검출 복합체를 유동력의 영향하에 바람직하게는 마이크로유체 채널을 통해 그리고 바람직하게는 레이저 빔을 통해 흐르게 하여, 생성된 스펙트럼 신호가 상이한 유

형의 검출 복합체로부터 방출된다. 생성된 스펙트럼 신호는 제 1 신호, 제 2 신호 또는 이들의 조합을 포함한다. 분석 단계에서, (a) 생성된 스펙트럼 신호를 검출하고, (b) 바람직하게는 생성된 스펙트럼 신호에 직접 응답하여 전자를 방출하도록 된 검출 소자의 고상 광검출기를 사용하여, 생성된 스펙트럼 신호를 수집하고 이를 상이한 유형의 검출 복합체 각각에 대해 변형된 광학 코드로 변형시키고, (c) 각각의 상기 변형된 광학 코드를, 스펙트럼 기준 데이터베이스에서 상응하는 병원체-특이적/숙주 표지자 특이적 스펙트럼 중 하나와 부합시켜 임상 샘플내에 함유된 병원체 목록 및 병원체/숙주 특성 목록을 생성시킴으로써, 포켓용 진단 장치에서 검출 소자를 사용하여 생성된 스펙트럼 신호를 분석한다.

- [0027] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 방법은 바람직하게는 임상 샘플로서 혈액 샘플, 혈장 샘플, CSF(뇌척수액), 혈청 샘플, BAL(기관지 폐포 세척물), NP(비강인두) 스왑, NP 흡인물, 및/또는 타액에 의해 사용될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 고상 광검출기는 바람직하게는 아발란체(Avalanche) 광검출기의 수집을 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 아발란체 광검출기의 수집은 바람직하게는 연속적으로 정렬될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 각각의 마이크로비드는 바람직하게는 양자점의 색 및/또는 강도에 기초하여, 바람직하게는 각각의 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체에 대한 제 1 신호로서 독특한 스펙트럼의 방출을 위해, 바람직하게는 양자점의 독특한 조합을 함유할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 검출 복합체는 바람직하게는 생성된 스펙트럼 신호에 의해, 바람직하게는 검출 분자에 의해 방출된 제 1 신호 및 제 2 신호의 조합 형태로 바람직하게는 병원체/숙주 특성을 동정할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 검출 분자 중 하나 이상은 바람직하게는 제 2 신호를 방출하도록 형광물질(fluorophore)을 바람직하게는 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 형광물질은 바람직하게는 항-인간 IgG 분자, 항-인간 IgM 분자, 항-병원체/숙주 표지자 검출 항체, 및/또는 올리고뉴클레오타이드 서열에 접합될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 분석 단계에서, 생성된 스펙트럼 신호의 분석은 바람직하게는 조합된 분광광도계/CCD(전하결합소자) 시스템, 광전자증배관 또는 이들의 조합에 의해 추가적으로 수행될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 마이크로유체 채널은 바람직하게는 플라즈마 처리되고/되거나 유리 슬라이드에 결합된 PDMS(폴리다이메틸실록산) 캐스트 채널을 바람직하게는 포함할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 유동력은 바람직하게는 동전기력 및/또는 유체역학적일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 스펙트럼 기준 데이터베이스는 바람직하게는 진단 장치에 내장되어 있을 수 있다.
- [0038] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 방법은 바람직하게는 병원체 및/또는 숙주 중 하나 이상에 대해 바람직하게는 진단 장치로부터 바람직하게는 지리학적 위치 데이터를 수집하는 지리학적 위치 수집 단계를 또한 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 지리학적 위치 데이터는 바람직하게는 진단 장치내에 있는 바람직하게는 GPS-가능한(위성 위치 확인 시스템(Global Positioning System)) 소자를 통해 수집될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 방법은 바람직하게는 지리학적 위치 결정 단계, 원격 데이터베이스 제공 단계, 전송 단계 및/또는 수신 단계를 또한 포함할 수 있다. 지리학적 위치 결정 단계에서, 지리학적 위치 데이터는 바람직하게는 진단 장치에 대하여, 바람직하게는 병원체 및/또는 숙주 중 하나 이상에 대하여 결정된다. 원격 데이터베이스 제공 단계에서, 원격 데이터베이스는 바람직하게는 진단 장치로부터 지리학적 으로 원격인 위치에서 제공된다. 전송 단계에서, 임상 샘플내에 함유된 병원체의 목록, 병원체/숙주 특성의 목록, 및/또는 지리학적 위치 데이터가 바람직하게는 원격 데이터베이스로 무선으로 전송된다. 수신 단계에서, 각 상기 진단 장치 각각의 상기 전송 단계에서의 임상 샘플내에 함유된 병원체의 목록, 병원체/숙주 특성의 목

록, 및/또는 지리학적 위치 데이터가 바람직하게는 원격 데이터베이스내에서 바람직하게는 수용되고, 대조확인 되고/되거나 저장된다.

- [0041] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 방법은 바람직하게는 임상 샘플내에 함유된 병원체의 목록에 기초하여 바람직하게는 처리 방법의 목록을 제공하는 부가적인 단계를 또한 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 검출 매체는 바람직하게는 각각의 상이한 병원체 및/또는 숙주 표지자 중 하나의 검출을 위해 바람직하게는 3개 이상의 상술한 식별 복합체를 함유할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 식별 복합체는 바람직하게는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV), B형 간염 및/또는 C형 간염의 검출을 위한 것일 수 있다.
- [0044] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 식별 복합체는 바람직하게는 HIV, B형 간염 및/또는 C형 간염, 말라리아 및/또는 뎡기(Dengue) 바이러스의 검출을 위한 것일 수 있다.
- [0045] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 상기 방법들 중 임의의 방법을 수행할 수 있는 구성요소를 갖는 시스템이 제공된다.
- [0046] 따라서, 본 발명에 따라 병원체의 검출, 병원체의 동정, 병원체의 특징규명 및/또는 병원체 숙주의 특징규명을 위한 시스템이 추가적으로 개시되어 있다. 상기 시스템은 하나 이상의 표적 분자를 잠재적으로 함유하는 숙주로부터 수집된 임상 샘플에 의해 사용된다. 상기 시스템은 또한 존재하는 경우 임상 샘플 중에 표적 분자와 결합하고 제 2 신호로서 하나 이상의 스펙트럼을 방출하도록 된 검출 분자에 의해 사용된다. 상기 시스템은 검출 매체, 포켓용 진단 장치, 및 병원체-특이적/숙주 표지자 기준 스펙트럼의 스펙트럼 기준 데이터베이스를 포함한다. 검출 매체는 병원체 및 숙주 표지자 각각의 검출을 위한 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체를 함유한다. 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체는, 바람직하게는 각각의 병원체-특이적/숙주 표지자 생체인식 분자(BRM)에 접합된 마이크로비드를 포함한다. 마이크로비드 각각은, 바람직하게는 양자점, 형광 염료 또는 이들의 조합을 함유하여, 각각의 마이크로비드가 제 1 신호로서 하나 이상의 스펙트럼을 방출하도록 되어있다. 검출 매체가 임상 샘플 및 검출 분자와 조합되도록 작동한다. 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체는 존재하는 경우 임상 샘플 중에 표적 분자와 결합하여, 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체, 검출 분자 및 표적 분자가 검출 복합체를 형성한다. 포켓용 진단 장치는 바람직하게는 마이크로유체 플랫폼 및 검출 소자를 포함한다. 마이크로유체 플랫폼은 검출 복합체가 유동력의 영향하에 바람직하게는 마이크로유체 채널내의 레이저-조명된 영역을 통해 구동되도록 작동되어, 생성된 스펙트럼 신호는 상이한 유형의 검출 복합체로부터 방출된다. 생성된 스펙트럼 신호는 제 1 신호, 제 2 신호 또는 이들의 조합을 포함한다. 검출 소자는 생성된 스펙트럼 신호를 검출하도록 작동된다. 검출 소자는, 바람직하게는 생성된 스펙트럼 신호에 직접 응답하여 전자를 방출시킴으로써 생성된 스펙트럼 신호를 수집하고 이를 상이한 유형의 검출 복합체 각각에 대해 변형된 광학 코드로 변형되도록 된 고상 광검출기를 갖는다. 스펙트럼 기준 데이터베이스는 각각의 상기 변형된 광학 코드를, 스펙트럼 기준 데이터베이스에서 상응하는 병원체-특이적/숙주 표지자 특이적 스펙트럼 중 하나와 부합시켜 임상 샘플내에 함유된 병원체 목록 및 병원체/숙주 특성 목록이 생성되도록 작동된다.
- [0047] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 마이크로비드 중 하나 이상은 바람직하게는 제 1 신호를 제공하기 위해 양자점을 함유할 수 있다. 본 시스템은 임상 샘플로서 바람직하게는 혈액 샘플, 혈장 샘플, CSF(뇌척수액), 혈청 샘플, BAL(기관지 폐포 세척물), NP(비강인두) 스왑, NP 흡인물, 및/또는 타액에 의해 사용될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 각각의 마이크로비드는 바람직하게는 각각의 병원체-특이적/숙주 표지자 식별 복합체에 대한 제 1 신호로서 독특한 스펙트럼의 방출을 위해 바람직하게는 양자점의 독특한 조합을 함유할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 검출 분자 중 하나 이상의 성분으로서 신호 생성 분자에 의해 바람직하게는 사용될 수 있다. 신호 생성 분자는 바람직하게는 제 2 신호를 효과적으로 방출할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 신호 생성 분자로서 바람직하게는 형광물질에 의해 사용될 수 있다.
- [0051] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 형광물질에 접합된 항-인간 IgG 분자, 항-인간 IgM 분자, 항-병원체/숙주 표지자 검출 항체, 및/또는 올리고뉴클레오타이드 서열에 의해 바람직

하계는 사용될 수 있다.

- [0052] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 고상 광검출기는 바람직하게는 아발란체 광검출기의 수집을 포함할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 아발란체 광검출기의 수집은 바람직하게는 연속적으로 정렬될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 검출 소자는 바람직하게는 생성된 스펙트럼 신호의 추가 분석을 위해 바람직하게는 분광계/CCD(전하결합소자) 시스템, 광전자증배관 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 진단 장치는 바람직하게는 생성된 병원체의 목록에 기초하여 바람직하게는 처리 방법의 목록을 표시하도록 작동될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 마이크로유체 채널내의 레이저-조명된 영역을 조명하도록 작동되는 레이저를 바람직하게는 또한 포함할 수 있다.
- [0057] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 마이크로유체 채널은 바람직하게는 플라즈마 처리되고/되거나 유리 슬라이드에 결합된 PDMS(폴리다이메틸실록산) 캐스트 채널을 바람직하게는 포함할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 유동력은 바람직하게는 동전기력 및/또는 유체역학적일 수 있다.
- [0059] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 검출 소자는 바람직하게는 필터를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 필터는 생성된 스펙트럼 신호를 고상 광검출기, 분광계, 광전자증배관 및/또는 이들의 조합으로 향하게 하도록 작동된다.
- [0060] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 스펙트럼 기준 데이터베이스는 바람직하게는 진단 장치에 내장되어 있을 수 있다.
- [0061] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 진단 장치상에 원격 데이터베이스 및/또는 접속부를 또한 바람직하게는 포함하여 원격 데이터베이스와의 통신이 가능할 수 있다. 바람직하게는, 원격 데이터베이스는 상이한 병원체에 대한 데이터 및/또는 병원체/숙주 특성에 대한 데이터를 함유한다.
- [0062] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 접속부는 바람직하게는 무선 통신 네트워크에 의해 제공될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 접속부는 바람직하게는 병원체의 목록 및/또는 병원체/숙주 특성 목록이 바람직하게는 원격 데이터베이스로 전송되도록 작동되는 전송 소자를 바람직하게는 포함할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 전송기는 바람직하게는 병원체의 목록 및/또는 병원체/숙주 특성 목록의 생성시에 바람직하게는 자동적으로 원격 데이터베이스로의 전송을 시작하도록 작동될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 진단 장치는 바람직하게는 임상 샘플과 관련된 지리학적 위치 데이터를 바람직하게는 제공하는 GPS(위성 위치 확인 시스템) 위치 탐사 소자를 바람직하게는 또한 포함할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 위치 탐사 소자, 원격 데이터베이스, 무선 전송 소자 및 무선 수신 소자를 또한 포함할 수 있다. 위치 탐사 소자는 바람직하게는 진단 장치에 대한, 바람직하게는 병원체 및/또는 숙주 중 하나 이상에 대한 지리학적 위치 데이터를 결정하도록 바람직하게는 작동될 수 있다. 원격 데이터베이스는 바람직하게는 진단 장치로부터 지리학적으로 원격인 위치에서 제공된다. 무선 전송 소자는 임상 샘플내에 함유된 병원체에 대한 데이터, 병원체/숙주 특성에 대한 데이터 및/또는 지리학적 위치 데이터가 바람직하게는 원격 데이터베이스로 바람직하게는 무선으로 전송되도록 작동될 수 있다. 무선 수신 소자는 바람직하게는 각각의 상술한 진단 장치로부터의 바람직하게는 각각의 무선 전송을 위해, 임상 샘플내에 함유된 병원체에 대한 데이터, 병원체/숙주 특성에 대한 데이터 및/또는 지리학적 위치 데이터를 바람직하게는 원격 데이터베이스내에서 수용하고, 대조확인하고/하거나 저장하도록 바람직하게는 작동될 수 있다.
- [0067] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 위치 탐사 소자는 바람직하게는 지리학적 위치 데이터를 결정하기 위해 바람직하게는 GPS(위성 위치 확인 시스템) 위치 탐사 소자를 포함할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 식별 복합체는 바람직하게는 하나 이상의 동결 건조된 분말로서

제공될 수 있다.

- [0069] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, BRM은 바람직하게는 천연, 재조합 및/또는 합성 병원체 및/또는 숙주 특이적 항체 및/또는 항원 및/또는 해당 병원체 및/또는 숙주 유전자에 상보적인 올리고뉴클레오타이드 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0070] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 검출 매체는 바람직하게는 각각 상이한 병원체 및/또는 숙주 표지자 중 하나의 검출을 위해 바람직하게는 3개 이상의 상술한 식별 복합체를 함유할 수 있다.
- [0071] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 식별 복합체는 바람직하게는 HIV, B형 간염 및/또는 C형 간염의 검출을 위한 것일 수 있다.
- [0072] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 식별 복합체는 바람직하게는 HIV, B형 간염 및/또는 C형 간염, 말라리아 및/또는 Dengue 바이러스의 검출을 위한 것일 수 있다.
- [0073] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 시스템은 바람직하게는 하나 이상의 검출 분자로서 동결 건조된 분말에 의해 바람직하게는 사용될 수 있다.
- [0074] 본 발명의 이점은 현재 사용되는 대부분의 방법들과 비교할 때 환자 샘플에서 병원체를 동정하는 데 필요한 시간의 큰 감소뿐만 아니라 임의의 동정된 병원체에 대한 치료 및 검역 수단에 대한 신속한 현장 정보를 제공하는 능력을 포함한다. 또 다른 이점은 전체 데이터베이스에서 환자 및 병원체 데이터를 수집하고 다양한 병원체들 및 이들의 숙주들에 대한 경향 및 추적 수단을 생성하기 위해 상기 데이터베이스에 함유된 정보를 찾아내는 능력이고, 이때 상기 정보는 감시, 연구, 치료 설계 및 다른 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0075] 본 발명의 다른 및 추가 장점 및 특징은 첨부된 도면과 함께 하기 상세한 설명으로부터 당업자에게 자명할 것이다

도면의 간단한 설명

- [0076] 이하, 본 발명은 첨부된 도면을 참조하면서 예로써만 보다 상세히 기재될 것이고, 이때 유사한 번호는 유사한 부재를 지칭한다.
 도 1은 본 명세서에 개시된 본 방법에서 일련의 단계를 상세히 보여주는 순서도이고;
 도 2는 병원체 검출 장치에 대한 구역 도표이고;
 도 3은 중앙 데이터베이스와 통신하는 다수의 장치의 구역 도표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 도 1에 관하여, 본 발명의 방법은 순서도내에 제시된 일련의 단계로써 기술된다.
- [0078] 제 1 단계(12)는 숙주(예를 들어, 인간, 동물 또는 환경 샘플)로부터 샘플을 수집하는 단계로서, 비록 혈장 샘플, 혈청 샘플, CSF, BAL, NP 흡인물, NP 스왑, 타액 및 다른 유형의 신체 샘플이 적절하게 사용될 수 있지만, 혈액 샘플이 바람직하다. 이어서, 이러한 샘플을 분석하고(14), 샘플내에서 동정된 병원체의 목록이 생성된다(16). GPS 수신기(22)는 샘플 판독기, 및 이에 따라 샘플의 위치를 결정한다. 동정된 병원체의 목록 및 위치 정보를 둘 다 저장 및 처리를 위해 중앙 데이터베이스에 송신한다(20). 한편, 치료 방법의 목록은 동정된 병원체에 기초하여 조작자를 배려하기 위해 (18)에 표시된다.
- [0079] 도 2에 도시된 바와 같이, 병원체 검출 장치(30)에 의해 분석(14)을 수행한다. 이러한 장치(30)는 휴대가능하고, 바람직하게는 포켓용이고, 샘플 수신용 아울렛(32) 및 샘플내의 검출된 병원체의 목록을 나타내기 위한 디스플레이(36)를 가진다. 입력 장치(38), 예컨대 키보드가 또한 제공되어 디스플레이의 스크롤링(scrolling) 및 보기(viewing), 및 부가적인 정보(필드 노트, 등)의 입력을 가능하게 한다. 샘플내의 병원체는 스펙트럼 장치에 의해 제공된 각각의 병원체에 상응하는 이전에 저장된 데이터에 부합시킴으로써 동정된다. 스펙트럼 데이터베이스는 장치(30)상의 내부 데이터베이스이거나(플래시 메모리, 또는 업데이트가 가능한 유사한 저장 장치에 보관됨), 또는 외부 데이터베이스와 통신함으로써 검색될 수 있다. GPS 수신기(35)는 또한 GPS 좌표를 나타내는 디스플레이와 함께 장치(30)내에 바람직하게 위치될 수 있다. 이상적으로, 모든 통신은 최대 범위 및 휴대가능성을 위해 무선으로 수행된다. 병원체 검출 장치(30)는 단일 샘플내의 동일한 병원체 및 숙주 표지자, 및 바람직하게는 상이한 유형의 표지자, 예컨대 단백질계 표지자 및 유전자계 표지자로부터 다중 병원체, 다중 BRM

을 이상적으로 검출할 수 있다.

- [0080] 사용된 검출 방법은 이용가능한 적합한 방법중에서 다양할 수 있으나, 바람직한 방법은 양자점-도핑된 마이크로비드 또는 나노비드/나노입자에 접합된 생체인식 분자(BRM)의 사용이다. 대안은 BRM에 접합된 단일 양자점 또는 형광물질들을 포함한다. 반도체 나노결정으로서도 공지된 양자점은 2nm 내지 8nm의 크기 범위의 전자기적으로 활성인 나노기술계 입자이다. 양자점의 특히 유용한 특성은 이들이 형광성인 것, 즉, 레이저에 의한 짧은 조명 후 빛을 방출하는 것이다. 또한, 상이한 크기의 양자점은 상이한 색으로 형광하고, 형광 색은 입자의 형태, 크기 및 구성에 의해 개질될 수 있다. BRM은 다른 단일 생물학적 분자에만 결합하고, 병원체 특이적인 생물학적 분자이다. 예를 들어, "항체"는 단백질에 결합하는 BRM이고, "올리고뉴클레오타이드 프로브"는 상보성 유전자 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)에 결합하는 BRM이다. 병원체 및 숙주는 독특하고 공유된 유전자 및 단백질 표지자를 둘 다 갖고, 각각의 표지자는 특정 BRM에 의해 결합될 수 있다.
- [0081] 직경이 100nm 내지 10 μ m이고, 양자점의 수집으로 도핑된 폴리스타이렌(또는 유사한 중합체) 비드인 마이크로비드는 BRM에 물리적으로 접합된다. 상이한 크기(즉, 색) 및 상이한 농도의 양자점의 독특한 조합을 마이크로비드에 도입함으로써, 수천개의 양자점 색 및 강도의 특유의 조합을 갖는 마이크로비드가 생성될 수 있다. 레이저를 마이크로비드에 조명하는 경우, 양자점은 형광하여 특유의 조합의 색을 생성한다. 이러한 색 조합은 UPC 심볼과 유사한 바코드, 이 경우에는 광학적인 바코드, 및 유사한 공지된 유형의 인쇄된 바코드의 예이다. 각각의 BRM이 특유의 병원체 또는 숙주 표지자를 인식하고, 각각의 마이크로비드가 독특한 바코드를 가지므로, 각각의 BRM-접합된 마이크로비드는 이의 BRM에 의해 인식된 특이적 병원체 또는 숙주 표지자에 대한 바코드를 제공한다. 이러한 BRM-접합된 마이크로비드 및 BRM-접합된 양자점은 분말로 동결 건조되어, 샘플 분석 키트내에 제공될 수 있다.
- [0082] 병원체에 결합된 BRM-접합된 비드와 그렇지 않은 비드를 구별하기 위하여, 항-인간 IgG 및/또는 항-인간 IgM 분자, 또는 병원체-특이적 항체(즉, 항-X 항체), 또는 형광물질에 접합된 올리고뉴클레오타이드(해당 병원체 유전자와 상보적임)의 형태인 추가적인 보강 검출 신호가 포함된다. 성공적인 병원체 검출 시험의 판독은 비드 바코드 신호 및 형광물질에 의해 생성된 제 2 신호를 포함한다.
- [0083] 병원체 검출의 한가지 예는 항원 포획 시스템이다. 항원 포획 시스템은 샘플로부터 항원을 포획하기 위해 바코딩된 마이크로비드에 결합된 포획 항체(즉, BRM)를 포함한다. 이어서, 병원체 항원/단백질을 인식하는 제 2 항체(검출 항체)는 복합체에 결합한다. 이러한 검출 항체는 형광물질에 접합된다. 샘플이 분석되는 경우, 검출 항체에 대한 신호가 검출되지 않으면, 병원체는 검출된 것으로 등록되지 않는데, 이것이 샘플내에 존재하지 않거나 분석이 실패했기 때문이다. 양성 제어 샘플로부터의 정확한 신호가 검출되는 경우, 즉, 모든 임상적인 시험과 동시에 BRM-양자점-함유 마이크로비드 실행의 적절한 바코드가 검출되는 경우, 분석 실패의 사례는 제거된다.
- [0084] 병원체 검출의 다른 예는 항체 포획 시스템이다. 항체 포획 시스템에서, 바코딩된 마이크로비드에 결합하는 BRM은 병원체-특이적 항원 또는 단백질(천연, 재조합 또는 합성)이다. 임상 샘플에 존재하는 경우, 항원에 대해 상보적인 항체는 비드에 부착된 항원에 결합할 수 있다. 이러한 복합체는 제 2 (검출) 항-인간 항체(항-인간 IgM 또는 항-인간 IgG)의 첨가에 의해 인식된다. 이러한 검출 항체는 형광물질에 접합된다. 다시, 샘플이 분석되는 경우, 검출 항체에 대한 신호가 비드 바코드로부터의 신호와 함께 검출되지 않는다면, 병원체는 검출된 것으로 등록되지 않는데, 이것이 샘플내에 존재하지 않거나, 분석이 실패했기 때문이다. 상기한 바와 같이, 양성 제어 샘플로부터 기대되는 신호가 정확히 등록되는 경우, 분석 실패의 사례는 제거된다.
- [0085] 병원체 검출의 또 다른 예는 게놈 분석 시스템이다. 게놈 분석 시스템에서, 바코딩된 마이크로비드에 결합하는 BRM은 병원체-특이적 올리고뉴클레오타이드(RNA 또는 DNA)(1 내지 25개 염기 길이)이다. 샘플에 첨가되는 경우, 올리고뉴클레오타이드는 병원체 유전자상에서 이의 상보적인 서열로 하이브리드화될 것이다. 해당 유전자의 하향 부분에 대해 상보적인 제 2 올리고뉴클레오타이드 서열이 이어서 첨가되고, 존재하는 경우 유전자로 하이브리드화될 것이다. 이러한 제 2 서열은 형광물질에 접합된다. 다시, 샘플이 분석되는 경우, 제 2 서열에 대한 신호가 검출되지 않는다면, 병원체는 검출되는 것으로 등록되지 않는데, 이것이 샘플내에 존재하지 않거나 분석이 실패했기 때문이다. 상기한 바와 같이, 정확히 검출된 양성 제어 샘플은 분석이 실패한 시나리오를 제거한다.
- [0086] 생물학적(예를 들어, 혈액) 샘플이 바이알에 첨가되고, 상이한 병원체 표지자가 특이적인 병원체 BRM을 가지고 있는 다양한 마이크로비드에 결합한다. 이어서, 조합된 샘플을 세척하거나, 달리 처리하여 외래 물질 및 부착되지 않은 마이크로비드를 제거한다. 이어서, 형광물질에 접합된 검출 항체를 첨가하여 비드-샘플-검출자 복합

체를 생성한다.

- [0087] 비드-샘플-제 2 검출자 복합체를 유체역학적으로 또는 동전기적으로-구동된 흐름에 의하여 마이크로유체 채널을 통해 흐르게 하고, 채널의 한 말단에 위치한 레이저 빔을 통과하게 한다. 레이저 빔은 복합체내의 양자점을 조명하고, 방출된 파장은 분광광도계/CCD 시스템, 광전자증배관 및/또는 일련의 APD로 유도된다. 신호 디콘볼루션(deconvolution) 소프트웨어는 신호를 변형하고, 상응하는 광학 코드가 검출 장치에 의해 제공된 병원체 또는 숙주 특성의 데이터베이스에 저장된 병원체-특이적 스펙트럼과 비교된다. 이어서, 검출된 병원체 및 병원체와 숙주 특성의 목록이 생성된다. 원래의 생물학적 샘플의 선택으로부터 병원체 목록의 생성까지의 반응 시간은 분 단위로 측정될 수 있다.
- [0088] 이상적으로, 병원체 검출 장치(30)는 통합된 레이저 및 분광광도계, 광전자증배관 및/또는 일련의 APD 유니트, 구체적으로 고안된 PDMS 마이크로유체 채널 칩, 다양한 병원체 및 적절한 비드-병원체 복합체 검출 표지자(양자점, 형광물질, 작은 비드 표지된 IgG/IgM/항-병원체 항체 또는 올리고뉴클레오타이드)의 동정을 위한 BRM-접합된 바코딩된 비드의 공급을 갖춘, 휴대가능한 포켓용 장치이다. 이러한 장치(30)는 병원체 동정 데이터베이스를 내장하여 저장하거나, 바람직하게는 인터넷을 통해, 바람직하게는 무선으로 원격 데이터베이스에 액세스하여 원격의 중앙 데이터베이스로부터 병원체를 동정할 수 있다. 내장 데이터베이스를 사용하는 경우, 대형 중앙 데이터베이스와 접속하고 이로부터 업데이트를 수신하기 위한 통신 시스템(34)이 제공된다.
- [0089] 병원체 검출 장치(30)는 특이적인 지리학적 정보를 바람직하게는 무선으로 동일한 중앙 데이터베이스에 전송하는 GPS 추적 장치를 포함할 수 있다.
- [0090] 병원체 목록이 생성되면, 병원체 검출 장치(30)는 중요한 추가 정보를 진료 의사에게 부가적으로 제공할 수 있다. 이상적으로, 병원체의 전염을 피하기 위해 필요한 임의의 특별한 수단을 비롯한 치료 프로토콜이 제공된다(단계 18). 다른 정보, 예컨대 병리생리학, 병력 및 서지학적 참고 사항이 제공되어, 병원체 검출 장치(30)가 또한 적절한 시나리오로 교육적인 도구로서 사용되는 것을 가능하게 할 수 있다.
- [0091] 표준 병원체 검출 설정에서의 장치의 사용을 위한 발명 시나리오는 다음과 같다. 공항은 주요한 병원체 이동 벡터에 대표적일뿐만 아니라, 전통적인 검출 및 검역 방법을 이행하는 문제가 존재하는 진입 지점이다. 의료 요원으로 하여금 상기한 바와 같은 다수의 병원체 검출 장치, 및 여행객에 의해 전형적으로 전염되는 병원체를 검출할 수 있는 마이크로비드 샘플 바이알의 공급을 갖추게 함으로써, 현장에서 입국 승객의 혈액 샘플을 채취하여 이를 샘플 바이알에 주입할 수 있다. 병원체 검출 장치에 의해 수분내에 분석되어, 샘플을 채취한 승객을 신속히 억류 해제하거나, 필요에 따라, 치료 및 관찰을 위해 송치할 수 있다. 단일 장치는 처리 용량이 한정된 반면, 다수의 동일한 장치를 제공하는 능력은 수일이 아니라 수시간내의 승객의 처리를 가능하게 할 수 있다. 보다 신속한 처리는 적절한 치료 및 검역 수단이 조기에 선택되어, 더욱 효과적으로 검사되지 않은 병원체 유포의 가능성을 감소시키는 것을 가능하게 한다.
- [0092] 예로서, 병원체 검출 장치는 3개의 상이한 병원체, 즉, HIV, B형 간염 및 C형 간염을 검출하기 위한 BRM-접합된 바코딩된 마이크로비드를 함유할 수 있다. 각각의 병원체와 관련된 마이크로비드는 개별적으로 동정가능한 바코드를 가지는데, 예를 들어, HIV는 적색 비드(예를 들어, HIV 감염의 지표로서 항체 gp41을 검출함)를 가질 수 있고, B형 간염은 황색 비드(예를 들어, B형 간염 감염의 지표로서 항체 NSP₄를 검출함)를 가질 수 있고, C형 간염은 적황색 비드(예를 들어, C형 간염 감염의 지표로서 항체 항-NSP₄를 검출함)를 가질 수 있고, 바람직하게는 모두 주황색 프로브-병원체 복합체 검출 표지자, 또는 바코드의 색과는 스펙트럼이 상이한 임의의 색-프로브를 사용한다. 따라서, 검출 시스템은 단순히 파장(색을 확인함) 또는 비드 스펙트럼의 강도에 의해 임의의 검출된 병원체를 용이하게 동정할 수 있다.
- [0093] 이러한 모델로부터, 시스템은, 예를 들어, 말라리아 및 뎅기 바이러스에 대한 병원체 검출 마이크로비드를 추가하여, 예를 들어, 5개의 병원체로 용이하게 확장될 수 있다. 이로부터, 더욱 많은 병원체(10, 20, 100)로의 외삽은 주로 마이크로비드의 도핑 및 검출 기전의 한계에 기초한, 충분한 수의 바코드를 생성하는 능력에 의해 대부분 제한된다. 수가 증가함에 따라, 바코드는 강도 수준 및 파장에 기초할 수 있다.
- [0094] 병원체에 대한 치료 프로토콜을 검출하고 제공하는 것은 도 3에 도시된 바와 같은 병원체의 유포를 추적하고 제어하기 위한, 잠재적으로 더욱 더 큰 공정의 제 1 단계를 단순히 나타낸다. 장치를 모듈화하고 유사한 임상적인 표시를 갖는 병원체의 배열(즉, 다중 병원체를 위한 BRM)을 검출하고, 선별 도구(예를 들어, 선별된 질병에 대해 백신 접종된 개체를 동정하기 위함)로서 작용할 수 있도록 만들거나, 또는 의사 또는 임상의로 하여금 이들의 특정 집단에서 해당 병원체를 선별하도록 하는 것은 임상에서의 전례 없는 진단 유연성을 가능하게 한다.

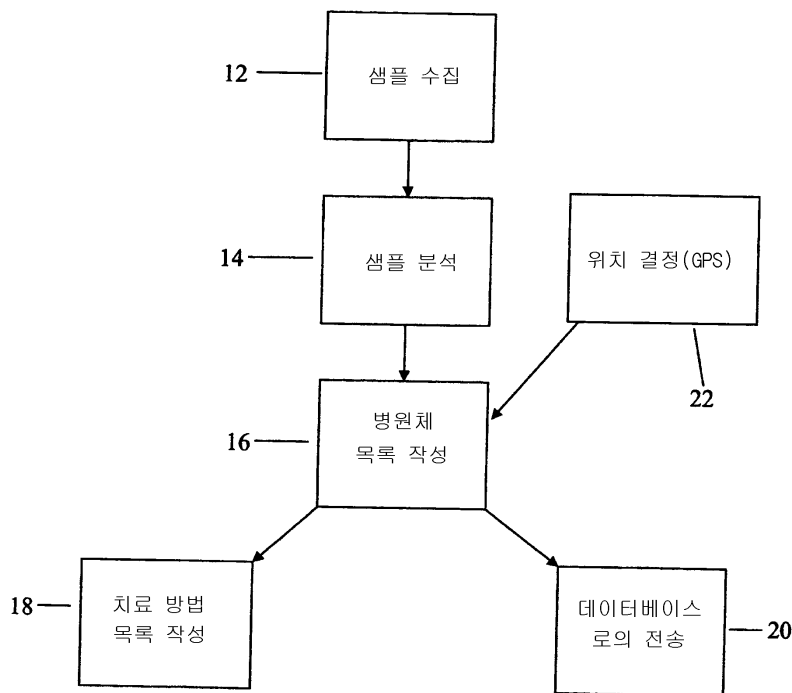
동일한 병원체에 대한 다중 BRM의 혼입은 검출 정확성을 강화시키고, 병원체 검출을 위한 단일 BRM의 사용과 관련된 제한(즉, 가음성 또는 가양성 결과를 야기할 수 있는 돌연변이 및 균주 차이)을 극복한다. GPS 유니트에 의해 제공된 지리학적 위치 데이터와 함께 시험 결과 데이터(그러나, 환자에 대한 어떠한 다른 정보, 예를 들어, 성명, 주소 및 다른 사생활 보호 데이터는 없음)가 중앙 데이터베이스(40)로 전송된다. 이러한 정보는 병원체 목록의 생성(단계 20) 즉시 바람직하게는 무선으로 송신된다. 중앙 데이터베이스(40)는 소정의 시간에 상당한 수의 병원체 검출 장치(30)와 접속한다.

[0095]

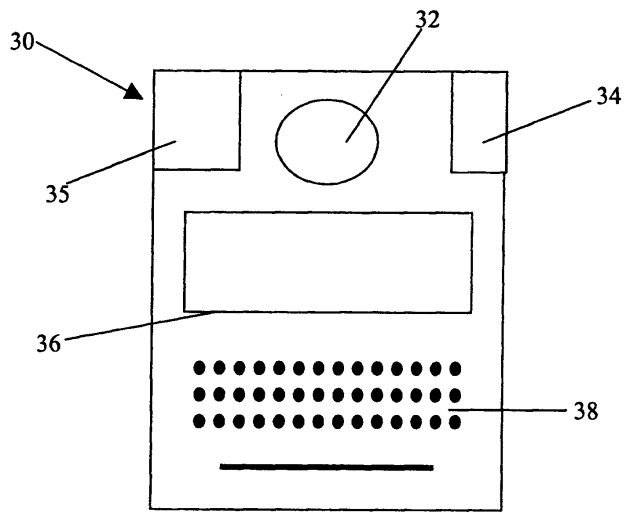
중앙 데이터베이스(40)는 지방 데이터베이스, 국가 데이터베이스 또는 세계 데이터베이스, 또는 이러한 유형의 상이한 데이터베이스의 조합일 수 있다. 이상적으로, 하나의 최고 수준 중앙 데이터베이스(40)가 제공되어 전 세계의 모든 장치(30)로부터 끊임없이 정보를 수신한다. 시간이 지남에 따라, 데이터베이스는, 다른 것들중에서, 병원체의 검출 빈도 및 검출의 세계적인 경향, 장기 병원체 동향(즉, 신규한 분야의 개척), 및 강화된 감수성 또는 질병에 대한 내성을 나타낼 수 있는 숙주 표지자와 병원체 사이의 관계를 조사하는데 적합한 검출 플랫폼에 의해 제공된 모든 병원체에 대한 정보의 저장소가 된다.

도면

도면1



도면2



도면3

