(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0124682
(43) 공개일자 2019년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 30/72 (2006.01) *G01N 30/88* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 30/72 (2013.01)
G01N 30/88 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0134821(분할)
(22) 출원일자 2019년10월28일
심사청구일자 2019년10월28일
(62) 원출원 특허 10-2017-0126559
원출원일자 2017년09월28일
심사청구일자 2017년09월28일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
권오란
서울특별시 용산구 서빙고로 69, 104동 2201호(용산동5가, 파크타워아파트)
임예니
서울특별시 강남구 삼성로 640, 305호(삼성동)
(74) 대리인
유미특허법인

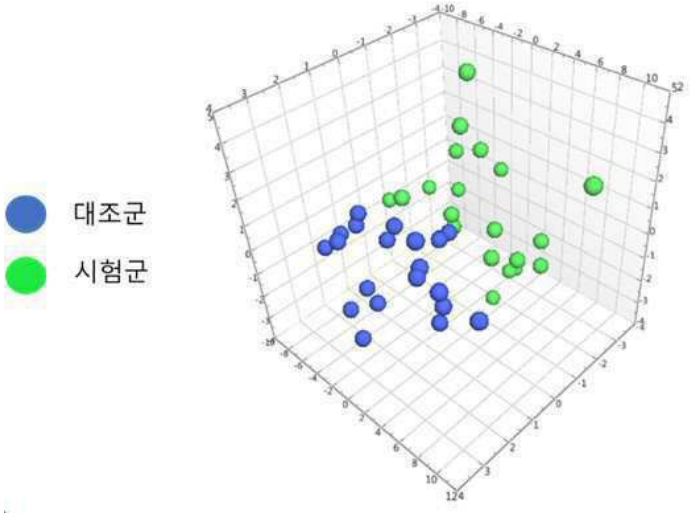
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **뇨 대사체를 이용한 혈관질환 진단용 바이오 마커**

(57) 요 약

본 발명은 대상의 뇨에 포함된 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 혈관질환의 진단용 키트, 및 대상으로부터 얻은 소변에서 상기 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 방법을 포함하는 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 2030/8813 (2013.01)
G01N 2800/32 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012M3A9C4048761
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 바이오의료기술개발
연구과제명 인체시험기반MC/MT효능검증기술개발
기 여 율 1/1
주관기관 이화여자대학교 산학협력단
연구기간 2012.09.01 ~ 2022.08.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상 (Subject)으로부터 분리된 뇨 시료에서 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)으로 이루어진 군에서 선택된 1 이상의 대사체의 농도를 정량장치로 측정하는 단계; 및

상기 단계에서 측정한 뇨 대사체의 농도를 버섯 추출물을 섭취한 흡연자로부터 분리된 뇨 시료의 상기 대사체의 농도와 비교하는 단계를 포함하는,

덱스트린을 섭취한 흡연자의 확인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 정량장치는 핵자기 공명 분광 분석기 (^{1}H-NMR) 또는 크로마토그래피/질량분석기인 것을 특징으로 하는, 덱스트린을 섭취한 흡연자의 확인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 덱스트린을 섭취한 흡연자는 뇨 시료의 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)로 이루어진 군에서 선택된 1 이상의 농도가 버섯 추출물을 섭취한 흡연자의 뇨 시료에 비하여 낮은 것을 특징으로 하는, 덱스트린을 섭취한 흡연자의 확인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대상은 인간을 포함하는 포유류 동물인, 덱스트린을 섭취한 흡연자의 확인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 대상의 뇨에 포함된 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 혈관질환의 진단용 키트, 및 대상으로부터 채취한 소변에서 상기 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 방법을 포함하는 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 혈관건강에 영향을 미치는 위험 인자 중 흡연은 혈관 내피 의존성 확장 기능을 손상시켜 혈관질환을 발생시키는 것으로 알려져 있고, 흡연율 증가로 인해 혈관질환 유병률은 계속 증가하고 있다.

[0003] 마커 분석을 위해 혈액 시료로 분석을 할 경우 과량의 혈액을 필요로 하며 채취 과정이 다른 시료에 비해 까다롭고, 시료의 보관에 있어 각별한 주의가 요구 되는 단점을 가진다. 시료로서 소변이 갖는 특징은 다른 생체 시료에 비해 쉽게 채취 가능하고, 다양한 특성을 가지며 신장 유래 단백질과(약 70%) 혈장 유래 단백질(약 30%)을 모두 포함하고 있고 다른 생체 시료보다 장기간 저장이 가능한 장점을 가지고 있다. 따라서 시료 채취가 용이할 뿐만 아니라 시료 전처리나 추출 과정이 간편한 소변을 생체 시료로 이용하는 것은 바이오 마커 발굴에 효과적인 방법이다.

[0004] 현재 심혈관 질환이나 심부전의 진단으로 GOT(glutamic oxaloacetic transaminase), LDH(lactate dehydrogenase), CK-MB(creatine kinase-MB), 트로포닌(troponin) I, 트로포닌 T, CRP(C-reative protein) 및 BNP(B-type natriuretic peptide)가 바이오 마커로 사용되고 있지만, 흡연에 의해서 손상된 혈관 내피에 발생하

는 혈관질환에 특이적인 바이오 마커 또는 뇨에서 발견되는 대사체를 진단 바이오 마커로 사용함에 대해서는 알려져 있지 않다.

[0005] 따라서, 뇨에서 발견되는 대사체를 이용하여 흡연에 의해서 발생하는 혈관질환에 대한 바이오 마커를 발굴하는 기술이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에, 본 발명의 하나의 목적은 대상의 뇨에 포함된 대사체를 포함하는 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 정량장치를 포함하는 혈관질환의 진단용 키트를 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 대상으로부터 얻은 뇨에서 상기 진단 마커의 농도를 측정하는 단계; 및 상기 단계에서 측정한 뇨 대사체의 농도를 정상인 개체 뇨의 상기 대사체의 농도와 대비하는 단계를 포함하는 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 뇨 대사체를 포함하는 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 정량 장치를 포함하는 혈관질환의 진단용 키트, 및 대상으로부터 얻은 뇨에서 상기 진단 마커의 농도를 측정하는 단계; 및 상기 단계에서 측정한 뇨 대사체의 농도를 정상인 개체 뇨의 상기 대사체의 농도와 대비하는 단계를 포함하는 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법을 제공하는 것에 관한 것이다.

[0009] 구체적으로, 본 발명자들은 흡연자에 대하여 시험식품 또는 대조식품을 섭취하도록 한 후 인체적용시험을 수행하여, 뇨 대사체 52종에 대해 대사체 분석을 진행한 결과, 8종의 대사체에서 유의적 변화를 확인함으로써, 상기 선별한 8종의 대사체가 혈관질환을 진단하기 위한 바이오 마커로 사용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0010] 본 명세서에서 용어 "뇨 대사체"는 뇨 (소변) 기원의 액상 시료로부터 수득한 대사물질을 말하며, 대상의 소변을 여과, 증류, 추출, 분리, 농축, 방해 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등을 포함하는 전처리 과정을 수행하여 얻은 것을 의미할 수 있으며, 상기 대사체는 대사 및 대사 과정에 의해 생산된 물질 또는 생물학적 효소 및 분자에 의한 화학적 대사작용으로 발생한 물질 등을 포함할 수 있다.

[0011] 본 명세서에서 용어 "대사체의 농도가 정상인 개체에 비하여 증가"는 혈관질환이 발생하지 않은 정상 성인의 상기 대사체의 농도에 비해서 대상 환자의 상기 대사체의 농도가 유의적으로 증가된 것을 의미하며, 구체적으로 유의확률 p 값이 0.05 미만인 것을 의미한다.

[0012] 본 명세서에서 용어 "대사체의 농도가 정상인 개체에 비하여 감소"는 혈관질환이 발생하지 않은 정상 성인의 상기 대사체의 농도에 비해서 대상 환자의 상기 대사체의 농도가 유의적으로 감소된 것을 의미하며, 구체적으로 유의확률 p 값이 0.05 미만인 것을 의미한다.

[0013] 본 명세서에서 용어 "진단"은 특정 질병 또는 질환에 대한 한 객체의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 한 객체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는 지 여부를 판정하는 것(예컨대, 혈관질환), 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 객체의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스 (therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링 하는 것)를 포함한다.

[0014] 본 명세서에서 "환자"라는 용어는 달리 언급하지 않는 한, 대상으로서의 인간의 의미로 함께 쓰일 수 있다.

[0015] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

[0016] 하나의 양태로서, 본 발명은 대상 (Subject)의 뇨에 포함된 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)으로 이루어진 군에서 선택된 1이상의 대사체를 포함하는 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 정량장치를 포함하는 혈관 질환의 진단용 키트에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에서, 1년 이상 일일 10개비 이상의 흡연을 하는 만 20세 이상 70세 미만의 건강한 흡연자 성인 남녀 70명에 대하여 대조식품 또는 시험식품 (혈관질환의 치료효능이 알려진 공지의 버섯추출물)을 4주 동

안 섭취시키고 뇨 샘플을 채취하고 상기 뇨에서 얻은 뇨 대사체를 분석하여 혈관질환의 바이오 마커로 사용가능한 8종의 뇨 대사체를 최종적으로 선별하였다.

[0018] 상기 실험에서 흡연자들에게 대조식품을 섭취시킨 집단을 대조군이라 하고, 시험식품을 섭취시킨 집단을 시험군이라 한다.

[0019] 상기 최종적으로 선별한 8종의 뇨 대사체는 대상 (Subject)의 뇨에 포함된 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)이다.

[0020] 상기 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)로 이루어진 군에서 선택된 1 이상은 혈관질환자에서의 농도가 정상인 개체에 비하여 증가된 것을 특징으로 할 수 있다.

[0021] 상기 대상은 인간, 원숭이 등의 영장류, 래트, 마우스 등의 설치류 등을 포함하는 포유동물, 또는 인간을 제외한 포유 동물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0022] 상기 혈관질환은, 바람직하게는 흡연에 의해 발생할 수 있는 혈관질환으로, 예를 들어 심근경색증, 심부전, 동맥경화증, 부정맥, 죽상경화증, 고혈압, 동맥류, 색전증, 뇌졸중, 뇌경색, 혈전증, 또는 협심증일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0023] 상기 정량장치는 핵자기 공명 분광 분석기(1H-NMR) 또는 크로마토그래피/질량분석기 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 정량장치는 핵자기 공명 분광 분석기 (^{1}H-NMR) 일 수 있다.

[0025] 상기 크로마토그래피는 액체-고체 크로마토그래피(Liquid-Solid Chromatography, LSC), 종이크로마토그래피(Paper Chromatography, PC), 박층 크로마토그래피(Thin-Layer Chromatography, TLC), 기체-고체 크로마토그래피(Gas-Solid Chromatography, GSC), 액체-액체 크로마토그래피(Liquid-Liquid Chromatography, LLC), 포말 크로마토그래피(Foam Chromatography, FC), 유화 크로마토그래피(Emulsion Chromatography, EC), 기체-액체 크로마토그래피(Gas-Liquid Chromatography, GLC), 이온 크로마토그래피(Ion Chromatography, IC), 겔 여과 크로마토그래피(Gel Filtration Chromatograhy, GFC) 또는 겔 투과 크로마토그래피(Gel Permeation Chromatography, GPC)를 포함하나, 이에 제한되지 않고 당업계에서 통상적으로 사용되는 모든 정량용 크로마토그래피를 사용할 수 있다.

[0026] 상기 질량분석기는 특별한 제한없이 종래 공지된 질량 분석기를 이용할 수 있지만, 구체적으로 예를 들면, MALDI-TOF MS, Q-TOF MS, LTQ-Orbitrap MS일 수 있다.

[0027] 상기 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)로 이루어진 군에서 선택된 1 이상은 혈관질환자에서의 농도가 정상인 개체에 비하여 감소된 상태인 경우에 상기 대상을 혈관질환으로 진단하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0028] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 대상 (Subject)으로부터 얻은 뇨에서 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)으로 이루어진 군에서 선택된 1이상의 대사체의 농도를 정량장치로 측정하는 단계; 및

[0029] 상기 단계에서 측정한 뇨 대사체의 농도를 정상인 개체 뇨의 상기 대사체의 농도와 대비하는 단계를 포함하는 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0030] 상기 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate), 말로네이트 (malonate), N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine), O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine), 숙시네이트 (succinate), 유레아 (urea), 발프로에이트 (valproate), 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate)로 이루어진 군에서 선택된 1 이상은 혈관질환자에서의 농도가 정상인 개체에 비하여 감소된 상태인 경우에 상기 대상을 혈관질환으로 진단할 수 있다.

[0031] 상기 혈관질환의 진단용 키트에 대한사항은 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법에 대하여 동일하게 적용될 수

있다.

발명의 효과

[0032] 본 발명은 대상의 뇨에 포함된 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 혈관질환의 진단용 키트, 및 대상으로부터 얻은 뇨에서 상기 혈관질환의 진단 마커의 농도를 측정하는 방법을 포함하는 혈관질환의 진단정보를 제공하는 방법에 관한 것으로서, 대상의 뇨에 존재하는 대사체를 이용하여 혈관질환을 간편하게 진단할 수 있는 유용성이 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 본 발명의 실시예에 흡연에 의한 혈관질환에서 뇨 대사체의 변화를 OPLS-DA 방법을 이용해 다변량 분석을 해 본 결과를 나타낸 그림이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따라서 OPLS-DA 분석상에서 대조군과 차이가 나는 시험군의 52종의 뇨 대사체를 변수중요척도(variable importance plots; VIP) 값이 1 이상을 가지는 21종의 대사체를 선별한 결과를 나타낸 그림이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따라서 선별한 8종의 뇨 대사체의 발현 변화를 ^{1}H-NMR 스펙트럼 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 4은 본 발명의 실시예에 따라서 선별한 변수중요척도(variable importance plots; VIP) 값이 1 이상을 가지는 21종의 대사체에 대하여 계층구조분석(hierarchy analysis)을 실시하여 히트맵(heat map)을 작성하여 대조군과 비교해서 시험군에서 통계적으로 유의적인 차이를 나타내는 8종의 대사체를 최종 선별한 결과를 나타낸 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0036] **실시예 1. 뇨 대사체를 이용하여 혈관질환 바이오 마커의 선별**

[0037] **1-1. 혈관질환의 치료효능이 알려진 식품 섭취 후 뇨 채취**

[0038] 뇨 대사체를 이용하여 혈관질환 바이오 마커를 선별하기 위해서 이화여자대학교목동병원(대한민국, 서울)에서 1년 이상 일일 10개비 이상의 흡연을 하는 만 20세 이상 70세 미만의 건강한 흡연자 성인 남녀 70명을 모집하고, 상기 70명의 실험 대상자를 무작위로 대조군 및 시험군으로 나누고, 대조군에 대해서는 대조식품 (덱스트린)를 500 mg 정도 4주간 섭취시키고, 시험군에 대해서는 혈관질환의 치료효능이 알려진 공지의 버섯추출물를 500 mg 정도 4주간 섭취시킨 후, 70명의 실험 대상자로부터 공복상태의 아침 소변을 시험관에 채집하여 분석시료로 얻고, 상기 시료는 분석 전까지 -80℃에 보관하였다.

[0040] **1-2. 뇨 대사체 분석**

[0041] 실시예 1-1에서 얻은 뇨 대사체 시료를 분석하기 위해서 하기와 같은 방법으로 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 사용한 분석을 수행하였다.

[0042] 실시예 1-1에서 얻은 뇨 샘플을 원심 분리하여 고형물을 제거 하고, 상층액 600 μL를 5 mM 2,2-dimethyl-2-silapentane-5-sulphonate와 100 mM imidazole을 포함한 D_2O 용액 (Sigma-Aldrich, 178837) 70 μL가 들어있는 튜브에 옮기고 0.42 % (w/v) sodium azide 30 μL를 첨가하고 혼합한 후 pH 6.8로 조정하여 분석을 위한 샘플로 만들고, Varian Unity Inova 600 MHz spectrometer (Varian, Palo Alto, A, USA)를 사용하여 26℃에서 모든 스펙트럼을 측정하였고, 1차원 ^{1}H-NMR 스펙트럼은 스펙트럼 폭 24,038.5 Hz, 3초의 획득 시간 및 128 nt의 획득 매개 변수를 사용하여 수집하였고, 1 초의 이완 지연 시간과 4의 포화력의 추가 조건을 설정하여 과도한 물의 피크를 억제시켰으며, ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Chenomx NMR Suit program ver. 7.6 (Chenomx Inc., Edmonton,

Alberta, Canada)을 사용하여 데이터로 축소시켰고, 대사체의 농도는 Chenomx NMR Suit Professional software package ver. 7.6 (Chenomx Inc.)를 사용하여 ^{1}H-NMR 스펙트럼에서 수동으로 주석을 달고 정량화하였다.

[0044] **1-3. 통계분석**

[0045] 실시예 1-2에서 뇨 대사체 ^{1}H-NMR 스펙트럼 분석결과를 해석하기 위해서, 각 시료의 피크 값에 대해 SIMCA-P 소프트웨어 버전 14.1(Umetrics, Umea, Sweden)을 이용하여 직교부분최소자승판별 분석(orthogonal partial least squares-discriminant analysis; OPLS-DA)를 수행 (도 1)하였고, 변수중요척도(variable importance plots; VIP) 값이 1.0 이상인 대사체를 대조군과 시험군간 차이를 나타내는데 기여하는 대사체로 선별 (도 2)하였으며, 선별한 피크에 대하여 계층구조분석(hierarchy analysis)을 실시하여 히트맵(heat map)을 작성 (도 4)하였고, 두 군에서의 대사체들에 대한 유의적 차이는 student's t-test를 실시하여 검증함 ($p<0.05$)하였다.

[0047] **실험결과 1. 흡연에 의한 혈관질환에서 뇨 대사체의 변화**

[0048] **1-1. OPLS-DA 분석상의 차이**

[0049] 실시예 1-3의 흡연에 의한 혈관질환에서 뇨 대사체의 변화를 OPLS-DA 방법을 이용해 다변량 분석을 해 본 결과는 도 1에 나타나 있다.

[0050] 도 1에 의하면, 대조군과 시험군 간에 뚜렷한 다변량 분석 결과를 얻을 수 있었고, 이를 통해 대조군에 비해서 혈관질환의 치료효능이 알려진 식품을 섭취한 시험군에서의 대사체가 확연하게 차이나는 52종의 대사체를 확인할 수 있었다.

[0052] **1-2. VIP 파리미터를 이용한 21종의 뇨 대사체의 선별**

[0053] OPLS-DA 분석상에서 대조군과 차이가 나는 시험군의 52종의 뇨 대사체 중에서, 변수중요척도(variable importance plots; VIP)를 통하여 VIP값이 1 이상인 것을 두 군의 차이를 가장 뚜렷하게 나타내는데 크게 기여하는 대사체라고 볼 수 있다. 도 2에 나타난 것과 같이, 52종의 대사체를 VIP 순서대로 나열하여 VIP 값이 1 이상을 가지는 21종의 대사체를 선별하였다.

[0055] **1-3. 8종의 뇨 대사체의 선별**

[0056] 도 4에 나타난 것과 같이, 선별한 변수중요척도(variable importance plots; VIP) 값이 1 이상을 가지는 21종의 대사체에 대하여 계층구조분석(hierarchy analysis)을 실시하여 히트맵(heat map)을 작성하여 대조군과 비교해서 시험군에서 통계적으로 유의적인 차이를 나타내는 8종의 대사체를 최종 선별하였다.

[0057] 상기 선별한 8종의 대사체는 표 1에 나타나 있고, 대조군 대비 시험군에서 8종의 대사체가(cis-Aconitate, malonate, N-Acetylglycine, O-Acetylcholine, succinate, urea, valproate, 2-Oxoglutarate) 유의적으로 증가하였다.

[0058] 상기 선별한 8종의 뇨 대사체의 발현 변화를 실시예 1-2와 같은 방법으로 ^{1}H-NMR 스펙트럼 분석한 결과는 도 3에 나타나 있다.

[0059] 도 3에 의하면, 시험군은 대조군에 비해서 뇨에 포함된 시스 아코니테이트 (cis-Aconitate)는 10.6배 증가, 말로네이트 (malonate)는 17.8배 증가, N-아세틸글리신 (N-Acetylglycine) 는 7.8배 증가, O-아세틸콜린 (O-Acetylcholine) 는 6.4배 증가, 숙시네이트 (succinate) 는 6.5배 증가, 유레아 (urea) 는 2.5배 증가, 발프로에이트 (valproate) 는 5.6배 증가, 및 2-옥소글루타레이트 (2-Oxoglutarate) 는 6.7배 증가함을 확인할 수 있었다.

[0060] 상기 결과를 통해, 상기 선별한 8종의 대사체는 흡연으로 인한 혈관질환 여부를 진단할 수 있는 바이오 마커임을 확인할 수 있었다.

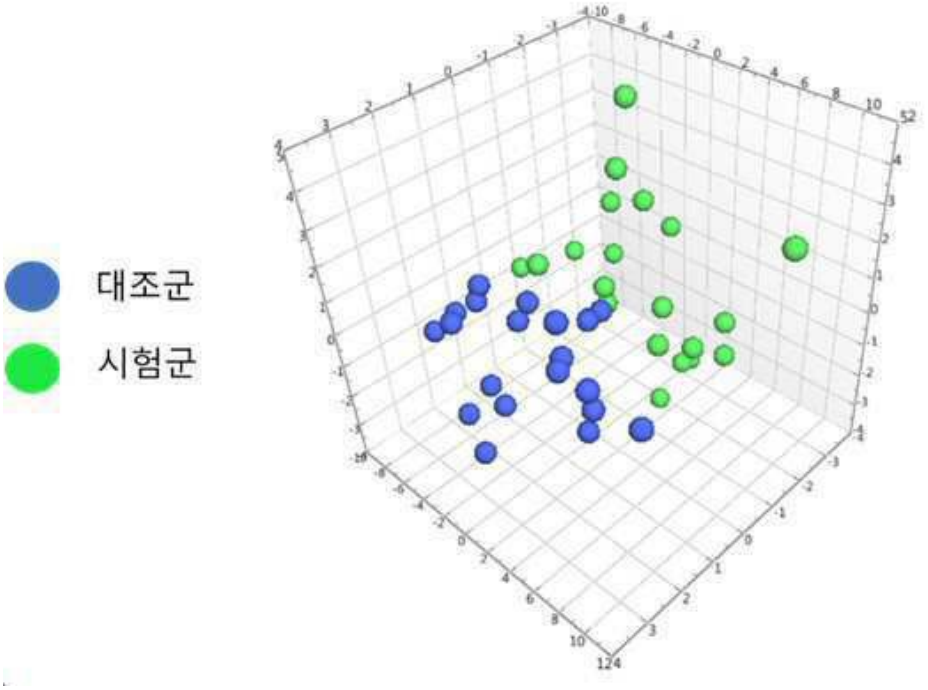
표 1

[0061]

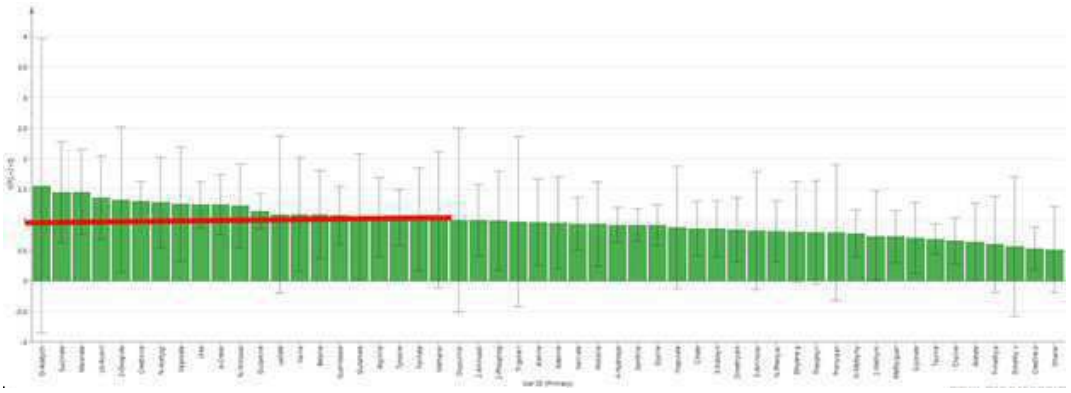
대사체	P-value
cis-Aconitate	0.0122
Malonate	0.0483
N-Acetylglycine	0.0231
O-Acetylcholine	0.0027
Succinate	0.0204
Urea	0.0040
Valproate	0.0300
2-Oxoglutarate	0.0184

도면

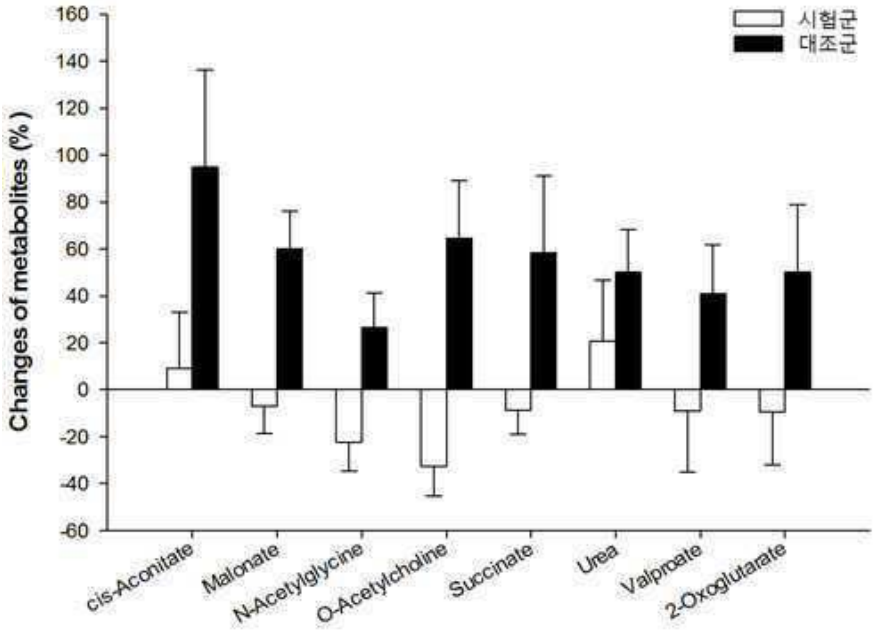
도면1



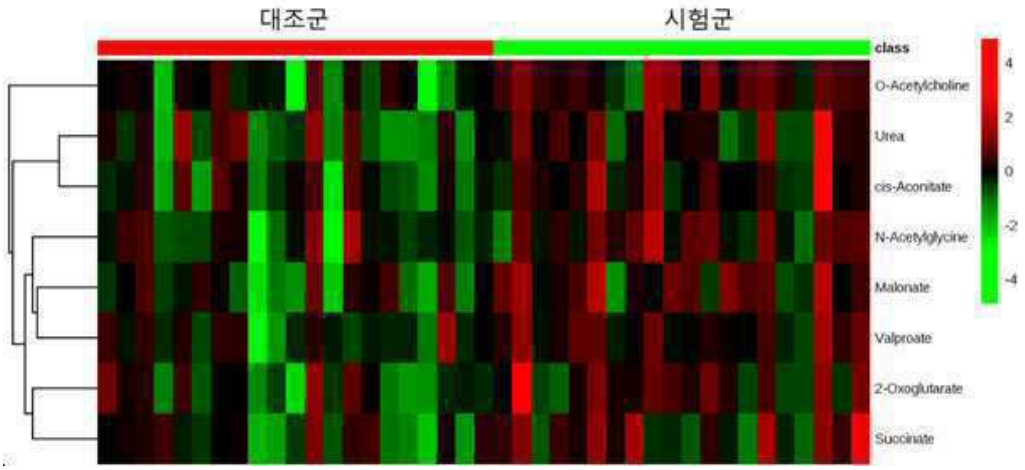
도면2



도면3


시험군
대조군
Changes of metabolites (%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
cis-Aconitate
Malonate
N-Acetylglycine
O-Acetylcholine
Succinate
Urea
Valproate
2-Oxoglutarate

도면4


대조군
시험군
class
O-Acetylcholine
Urea
cis-Aconitate
N-Acetylglycine
Malonate
Valproate
2-Oxoglutarate
Succinate
4
2
0
-2
-4