(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017 년 5 월 26 일 (26.05.2017)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2017/086675 A1

(51) 국제특허분류:
G06F 19/00 (2011.01) *G06F 19/28* (2011.01)
G06F 19/22 (2011.01) *G01N 27/62* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/013131

(22) 국제출원일: 2016 년 11 월 15 일 (15.11.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2015-0162860 2015 년 11 월 19 일 (19.11.2015) KR

(71) 출원인: **연세대학교 산학협력단 (UNIVERSITY-INDUSTRY FOUNDATION(UIF), YONSEI UNIVERSITY)** [KR/KR]; 03722 서울시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR). **사회복지법인 삼성생명공익재단 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION)** [KR/KR]; 04348 서울시 용산구 이태원로 55 길 48, Seoul (KR). **에스디지노믹스 주식회사 (SD GENOMICS CO., LTD.)** [KR/KR]; 06336 서울시 강남구 개포로 619, 11 층, Seoul (KR).

(72) 발명자: **이경아 (LEE, Kyung A)**; 06273 서울시 강남구 언주로 211, 본관 3 동 4 층, Seoul (KR). **김종원 (KIM, Jong Won)**; 04392 서울시 용산구 장문로 27, 5 동 102 호, Seoul (KR). **박인호 (PARK, In Ho)**; 12945 경기도 하남시 대청로 79, 108 동 1203 호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **특허법인 우인 (WOOIN PATENT & LAW FIRM)**; 06246 서울시 강남구 역삼로 157, 2 층 (역삼동, 중평빌딩), Seoul (KR).

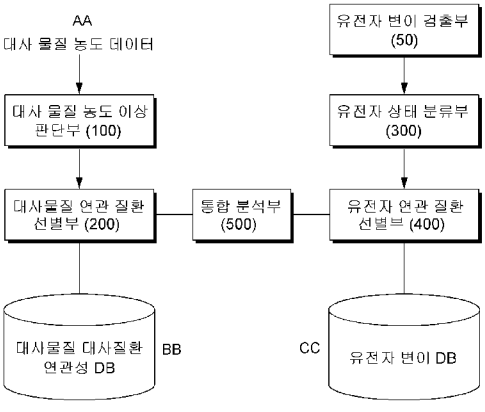
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, 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 역내 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), 유럽 (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).

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: APPARATUS FOR DIAGNOSING METABOLIC ABNORMALITIES AND METHOD THEREFOR

(54) **발명의 명칭** : 대사 이상 질환 진단 장치 및 그 방법



50 ... Gene mutation detection unit
100 ... Metabolite concentration abnormality determination unit
200 ... Metabolite-associated disease selection unit
300 ... Genetic condition classification unit
400 ... Gene-associated disease selection unit
500 ... Integrated analysis unit
AA ... Metabolite concentration data
BB ... Metabolite and metabolic disease association DB
CC ... Gene mutation DB

(57) **Abstract**: The present invention relates to an apparatus for diagnosing metabolic abnormalities and a method therefor. According to the present invention, an apparatus for testing for metabolic abnormalities can comprise: a metabolite concentration abnormality determination unit for determining whether a metabolite concentration is abnormal by receiving the metabolite concentration value for each metabolite with respect to a specimen and comparing the received metabolite concentration with the reference concentration for each metabolite; a metabolite-associated disease selection unit for selecting metabolite-associated diseases corresponding to the metabolite having been determined to have an abnormal metabolite concentration; a genetic condition classification unit for receiving gene mutation data comprising information on the gene mutation detected in the specimen, and classifying the gene mutation as any one of a plurality of predetermined genetic conditions; a gene-associated disease selection unit for selecting gene-associated diseases corresponding to the classified genetic condition; and an integrated analysis unit for establishing, as a candidate disease, the disease included in the selected metabolite-associated diseases or the gene-associated diseases, and determining information on whether the candidate disease corresponds to the metabolic abnormality, of the specimen, according to the type of genetic condition corresponding to the candidate disease.

(57) **요약서**:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/086675 A1

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 대사 이상 질환을 진단하는 장치와 그 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는, 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단부, 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별부, 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류부, 상기 분류된 유전자 상태에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별부, 및 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석부를 포함할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 대사 이상 질환 진단 장치 및 그 방법

기술분야

[1] 본 발명은 대사 이상 질환을 진단하는 장치와 그 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 선천성 대사 이상 질환은 특정 유전자의 돌연변이 등으로 인해 해당 유전자가 관여하는 생화학적 대사 경로에 문제가 발생하여, 독성 전구 물질이 체내에 축적되거나 필수 대사 물질을 충분히 생산해내지 못함으로 인해 발생하는 질환이다. 이와 같은 선천성 대사 이상 질환의 대부분은 진단이 늦어지면 인체에 치명적 문제를 일으키므로, 조기에 진단하여 예방할 수 있도록 검사할 필요가 있다.

[3] 기존에 이와 같은 선천성 대사 이상 질환을 검사하는 방법으로는 텐덤 질량분석법과 유전체 시퀀싱 방법 등이 존재하고 있다.

[4] 먼저 텐덤 질량 분석법은 신체에서 채취한 혈액 여과지 검체(dried blood spots)에서 추출한 샘플을 탠덤 질량분석기(MS/MS)에 넣어 샘플 내의 존재하는 대사 물질들의 농도를 측정하고, 각 대사 물질의 농도가 이상이 있는지를 확인하는 방법이다. 그러나 위 기존 방법에 있어서는, 특정 대사 물질의 농도 이상을 결정하는 기준 값(cut-offs)의 결정이 쉽지 않고, 특정 대사 물질의 농도가 기준 값 근처의 값이 나온 경우에 양성 및 음성을 판단하는데 어려움이 있다. 또한 농도 이상으로 판정된 하나의 대사 물질이 여러 종류의 대사 질환과 관련되어 있는 경우가 있어, 정확한 대사 질환 판단이 어렵다는 문제점이 있다.

[5] 한편 유전체 시퀀싱 방법은 대사 질환 또는 유전 질환과 관련된 여러 유전자들에 존재하는 유전자 변이들을 검출하고, 상기 검출된 유전자 변이들이 특정 대사 이상 질환과 관련이 있는지를 유전자 변이 데이터베이스를 검색하여 확인하는 방법이다. 하지만, 위 기존 방법의 경우는 검출된 많은 수의 유전자 변이들에 실제로 임상적 의미가 있는지 여부를 확정하기에 어려움이 있다. 많은 경우, 검출된 유전자 변이에 대하여 기존에 보고된 참고 자료를 찾을 수가 없어 임상적으로 의미가 불확실한 (Variant of Uncertain Significance) 상태로 보고가 될 수 밖에 없고, 하나의 유전자가 아니라 여러 유전자에서 유전자 변이가 검출되기 때문에 하나의 질환으로 특정하기가 어렵다는 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 질량분석 기반 검사가 이용하는 대사물질의 농도 정보와, 유전자 시퀀싱 방법이 이용하는 유전자 변이 정보를 통합적으로 이용하여, 검체에 대한 대사 이상 질환을 검사하는 장치 및 그에 관한 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[7] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 일 유형에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는, 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단부, 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별부, 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류부, 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별부, 및 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석부를 포함할 수 있다.

[8] 여기서 상기 대사 이상 질환 검사 장치는 유전자 서열 정보 데이터를 입력받아, 상기 유전자 변이를 검출하고 변이의 종류를 분류하여 상기 유전자 변이 자료를 생성하는 유전자 변이 검출부를 더 포함할 수 있다.

[9] 여기서 상기 대사물질 농도 이상 판단부는 상기 대사물질농도를 상기 기준 농도와 비교하여, 농도의 증감 여부 또는 증감의 정도에 따라 상기 대사물질농도의 이상 표지를 결정하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[10] 여기서 상기 대사물질 연관 질환 선별부는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스를 참조하여, 상기 결정한 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 상기 대사물질 연관 질환을 검색하여 선별할 수 있다.

[11] 여기서 상기 유전자 상태 분류부는 상기 입력받은 유전자 변이 자료에서 단순 다형성(polymorphism)에 해당하는 상기 유전자 변이를 제거하여, 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이에 대한 필터링을 수행하는 필터링부를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[12] 여기서 상기 유전자 상태 분류부는 사용자의 선택 입력을 수신하고, 그에 따라 상기 유전자 변이 자료 중 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이를 선택하는 선택부를 포함할 수 있다.

[13] 여기서 상기 유전자 상태 분류부는 상기 유전자 변이 자료에 포함된 각 상기 유전자 변이를 상기 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하되, 염기서열변이에 따른 유전자 상태 또는 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 적어도 어느 하나 이상을 분류하는 변이 분류부를 포함할 수 있다.

[14] 여기서 상기 변이 분류부는 상기 유전자 변이에 대하여 상기 염기서열변이에 따른 유전자 상태를 분류하되, 동형접합(homozygote), 이형접합(heterozygote),

이중 대립형질 변이(bi-allelic variants), 복합 이형접합(compound heterozygote) 중 적어도 어느 하나 이상으로 분류하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[15] 여기서 상기 변이 분류부는 상기 유전자 변이에 대하여 상기 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태를 분류하되, 복제 수 증가, 복제 수 변이 미발견, 이형접합 삭제(heterozygote deletion), 동형접합 삭제(homozygote deletion), 단가접합 삭제(hemizygote deletion) 중 적어도 어느 하나 이상으로 분류하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[16] 상기 유전자 연관 질환 선별부는 유전자 변이 데이터베이스를 참조하여, 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 상기 유전자 연관 질환을 검색하여 선별하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[17] 여기서 상기 유전자 연관 질환 선별부는 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 선별한 유전자 연관 질환의 선별 정확도를 설정하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[18] 여기서 상기 유전자 연관 질환 선별부는, 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류가 동형접합(homozygote), 복합 이형접합(compound heterozygote), 동형접합 삭제(homozygote deletion), 단가접합 삭제(hemizygote deletion) 중 적어도 어느 하나에 해당하는지 여부, 또는 상기 선별한 유전자 연관 질환의 개수에 따라, 상기 선별 정확도를 설정하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[19] 여기서 상기 통합 분석부는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[20] 여기서 상기 통합 분석부는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 매칭 점수를 산출하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[21] 여기서 상기 통합 분석부는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도를 설정하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[22] 여기서 상기 통합 분석부는 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보에 따라 상기 검체에 대한 상기 대사 이상 질환을 판단하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[23] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 일 유형에 따른 대사 이상 질환 검사 방법은, 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단 단계, 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별 단계, 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류 단계, 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별 단계, 및 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석 단계를 포함할 수 있다.

[24] 여기서 상기 대사물질 농도 이상 판단 단계는 상기 대사물질농도를 상기 기준 농도와 비교하여, 농도의 증감 여부 또는 증감의 정도에 따라 상기 대사물질농도의 이상 표지를 결정할 수 있다.

[25] 여기서 상기 대사물질 연관 질환 선별 단계는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스를 참조하여, 상기 결정한 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 상기 대사물질 연관 질환을 검색하여 선별할 수 있다.

[26] 여기서 상기 유전자 상태 분류 단계는 상기 입력받은 유전자 변이 자료에서 단순 다형성(polymorphism)에 해당하는 상기 유전자 변이를 제거하여, 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이에 대한 필터링을 수행하는 필터링 단계, 및 상기 유전자 변이 자료에 포함된 각 상기 유전자 변이를 상기 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하되, 염기서열변이에 따른 유전자 상태 또는 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 적어도 어느 하나 이상을 분류하는 변이 분류 단계를 포함할 수 있다.

[27] 여기서 상기 통합 분석 단계는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 매칭 점수 또는 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도 중 적어도 어느 하나 이상을 설정하는 것을 특징으로 할 수 있다.

발명의 효과

[28] 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치 및 그에 관한 방법에 의하면, 대사물질 농도 이상 기반 분석 방법과 유전체 변이 기반 분석 방법을 함께 이용하여,

보다 정확하게 검체의 대사 이상 질환 보유 여부를 보다 진단할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[29] 도 1은 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치의 블록도이다.

[30] 도 2는 대사 이상 질환이 대사물질 농도 이상 표지 및 유전자와 연관되어 있음을 나타내는 참고도이다.

[31] 도 3의 (a)는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)가 테이블의 형태로 각 대사물질 농도 이상 표지에 대응하는 대사물질 연관 질환을 저장하는 일 예를 나타내는 참고도이다.

[32] 도 3의 (b)는 유전자 변이 데이터베이스(10)가 테이블의 형태로 각 유전자에 대응하는 유전자 연관 질환을 저장하는 일 예를 나타내는 참고도이다.

[33] 도 4는 대사물질 농도 이상 판단부(100)와 대사물질 연관 질환 선별부(200)의 동작을 설명하기 위한 참고도이다.

[34] 도 5는 유전자 변이 검출부(50)의 세부 블록도이다.

[35] 도 6은 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 테이블 형태로 나타낸 참고도이다.

[36] 도 7은 유전자 상태 분류부(300)의 세부 블록도이다.

[37] 도 8은 유전자 상태 분류부(300), 유전자 연관 질환 선별부(400)의 동작을 설명하기 위한 참고도이다.

[38] 도 9는 통합 분석부(500)의 분석 결과의 일 예를 나타내는 참고도이다.

[39] 도 10는 상기 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 방법의 흐름도이다.

[40] 도 11은 유전자 상태 분류 단계(S300)의 세부 흐름도이다.

[41] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 유전자 연관 질환을 선별하는 데 있어서 사용되는 표를 도시한 도면이다.

[42] 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 대사물질 농도 이상과 변이 정보를 통합 분석하는 방법에 관련된 표를 도시한 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[43] 본 발명의 대사 이상 질환 검사 장치에 있어서, 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단부, 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별부, 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류부, 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별부 및 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을

후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석부를 포함할 수 있다.

[44] 본 발명의 대사 이상 질환 검사 방법에 있어서, 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단 단계, 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별 단계, 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류 단계, 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별 단계 및 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석 단계를 포함할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[45] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부된 도면들을 참조하여 상세히 설명한다. 우선 각 도면의 구성요소들에 참조 부호를 부가함에 있어서, 동일한 구성요소들에 대해서는 비록 다른 도면상에 표시되더라도 가능한 동일한 부호를 가지도록 하고 있음에 유의해야 한다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다. 또한, 이하에서 본 발명의 바람직한 실시예를 설명할 것이나, 본 발명의 기술적 사상은 이에 한정하거나 제한되지 않고 당업자에 의해 변형되어 다양하게 실시될 수 있음은 물론이다.

[46] 선천성 대사 이상 질환은 특정 유전자의 돌연변이 등으로 인해 해당 유전자가 관여하는 생화학적 대사 경로에 문제가 발생하여, 독성 전구 물질이 체내에 축적되거나 필수 대사 물질을 충분히 생산해내지 못함으로 인해 발생하는 질환이다. 이와 같은 선천성 대사 이상 질환의 대부분은 진단이 늦어지면 인체에 치명적 문제를 일으키므로, 조기에 진단하여 예방할 수 있도록 검사할 필요가 있다. 특히 신생아에 대한 선천성 대사이상 질환의 보유 유무에 대한 선별 검사가 정확하게 이루어지는 것이 중요하다.

[47] 기존에 이와 같은 선천성 대사 이상 질환을 검사하는 방법으로는 텐덤 질량분석법(MS/MS)과 유전체 시퀀싱 방법 등이 존재하고 있다.

[48] 먼저 텐덤 질량 분석법은 신체에서 채취한 혈액 여과지 검체(dried blood

spots)에서 추출한 샘플을 탠덤 질량분석기(MS/MS)를 이용하여 분석하여, 샘플 내의 존재하는 대사 물질들의 농도를 측정하고, 각 대사 물질의 농도가 이상이 있는지를 확인하는 방법이다. 그러나 텐덤 질량 분석법에 있어서는, 특정 대사 물질의 농도 이상을 결정하는 기준 값(cut-offs)의 결정이 쉽지 않고, 특정 대사 물질의 농도가 기준 값 근처의 값이 나온 경우에 양성 및 음성을 판단하는데 어려움이 있다. 또한 농도 이상으로 판정된 하나의 대사 물질이 여러 종류의 대사 질환과 관련되어 있는 경우가 있어, 정확한 대사 질환 판단이 어렵다는 문제점이 있다.

[49] 한편 유전체 시퀀싱 방법은 대사 질환 또는 유전 질환과 관련된 여러 유전자들에 존재하는 유전자 변이들을 검출하고, 상기 검출된 유전자 변이들이 특정 대사 이상 질환과 관련이 있는지를 HGMD 등의 유전자 변이 데이터베이스를 검색하거나 또는 참고 문헌을 검색하여 확인하는 방법이다. 예를 들면, Parabase Genomics 사의 NewbornDx™는 신생아 대사질환 및 유전질환과 관련되어 있는 약 500 여 개의 유전자들에 대한 유전자 변이들을 동시에 검출하는 서비스를 제공한다. 하지만, 유전체 시퀀싱 방법의 경우는 검출된 많은 수의 유전자 변이들에 실제로 임상적 의미가 있는지 여부를 확정하기에 어려움이 있다. 또한 검출된 유전자 변이 중 일반 인구에서 발견하기 어려운 희귀 변이(rare variants)에 대하여는 기존의 유전자 변이 데이터베이스 또는 참고 자료에서 관련 정보를 찾을 수가 없어 임상적으로 의미가 불확실한 (Variant of Uncertain Significance, VUS) 상태로 보고가 될 수 밖에 없다. 또한 하나의 유전자가 아니라 여러 유전자에서 유전자 변이가 검출되기 때문에 하나의 질환으로 특정하기가 어렵다는 문제점이 있고, 특히 여러 유전자에서 VUS 유전자 변이가 검출될 가능성이 높기 때문에 임상적 해석을 내리기가 더 어렵다는 문제점이 있다.

[50] 이에 본 발명은 질량분석 기반 검사가 이용하는 대사물질의 농도 정보와, 유전자 시퀀싱 방법이 이용하는 유전자 변이 정보를 통합적으로 이용하여, 검체에 대한 대사 이상 질환을 검사하는 장치 및 그에 관한 방법을 제공하고자 한다.

[51] 이하에서는 본 발명의 일 실시예에 따른 대사 이상 질환 검사 장치의 세부 구성에 대하여 보다 상세하게 설명한다.

[52] 도 1은 상기 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치의 블록도이다.

[53] 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는 대사물질 농도 이상 판단부(100), 대사물질 연관 질환 선별부(200), 유전자 상태 분류부(300), 유전자 연관 질환 선별부(400), 통합 분석부(500)를 포함할 수 있다.

[54] 여기서 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는 각 구성요소들의 그 일부 또는 전부가 선택적으로 조합되어 하나 또는 복수개의 하드웨어에서 조합된 일부 또는 전부의 기능을 수행하는 프로그램 모듈을 갖는 컴퓨터 프로그램으로서 구현될 수도 있다. 또한 필요에 따라 각 구성요소들은 각각

하나의 독립적인 하드웨어로 구현되거나 각 하드웨어에 포함될 수도 있다. 또한 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는 소프트웨어 프로그램으로 구현되어 프로세서 또는 신호 처리 모듈 위에서 동작할 수 있고, 또는 하드웨어의 형태로 구현되어 각종 프로세서, 칩(Chip), 반도체, 소자 등에 포함될 수도 있다. 또한 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는 컴퓨터, 각종 임베디드 시스템 또는 디바이스 상에서 하드웨어 또는 소프트웨어 모듈의 형태로 포함되어 동작할 수 있다. 바람직하게는 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는 네트워크와 연결된 서버에서 구현되거나 서버에 포함될 수 있고, 이하 설명할 대사물질-대사질환 연관선 데이터베이스 및 유전자 변이 데이터베이스와 연동하여 동작할 수 있다. 또는 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치는 독립적인 컴퓨터 장치에서 구현되거나 이에 포함될 수 있고, 상기 컴퓨터 장치가 대사물질-대사질환 연관선 데이터베이스 및 유전자 변이 데이터베이스를 내부 저장 장치에 저장할 수도 있다.

[55] 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단한다.

[56] 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별한다.

[57] 유전자 상태 분류부(300)는 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류한다.

[58] 유전자 연관 질환 선별부(400)는 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별한다.

[59] 통합 분석부(500)는 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정한다.

[60] 도 2는 대사 이상 질환(D)이 대사물질 농도 이상 표지(M) 및 유전자(G)와 모두 연관되어 있음을 나타내는 참고도이다. 예를 들면 Phenylalanine의 증가라는 대사물질 농도 이상 표지(M)는 Phenylkentonuria, GTP cyclohydrolase deficiency 등의 대사 이상 질환(D)과 연관될 수 있고, PAH 유전자와 관련성이 있는 대사 이상 질환(D)으로 Phenylkentonuria가 있을 수 있다.

[61] 통합 분석부(500)는 도 2와 같이 대사 이상 질환(D)이 대사물질 농도 이상 표지(M) 및 유전자(G)와 모두 연관되어 있다는 사실에 기초하여, 대사물질 농도 이상 판단부(100) 및 대사물질 연관 질환 선별부(200)의 동작에 따라 대사물질농도 이상이 발생한 대사물질에 관하여 선별된 대사물질 연관 질환과, 유전자 상태 분류부(300) 및 유전자 연고나 질환 선별부(400)의 동작에 따라 유전자 변이와 연관된 유전자 연관 질환 중에서, 대사물질 농도 이상과 유전자

변이의 상태에 관한 정보를 함께 이용하여 검체의 대사 이상 질환이 무엇인지를 판단할 수 있다.

[62] 이하에서는 대사물질 농도 이상 판단부(100)의 동작에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[63] 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단한다.

[64] 예를 들면 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 대사물질 Phenylalanine에 대한 대사물질농도가 150으로 입력되었고, 대사물질 Phenylalanine에 대하여 미리 설정된 기준 농도가 "≤ 120 μmol/L"인 경우, 상기 대사물질농도가 기준 농도보다 크기 때문에 상기 대사물질농도가 이상에 해당한다고 판단할 수 있다.

[65] 여기서 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 상기 대사물질농도를 상기 기준 농도와 비교하여, 농도의 증감 여부 또는 증감의 정도에 따라 상기 대사물질농도의 이상 표지를 결정할 수 있다.

[66] 여기서 대사물질농도의 이상 표지는 농도의 증가 또는 감소에 따라 미리 정해진 표지(marker)로써, 필요에 따라 미리 설정될 수 있다. 예를 들면 상기 대사물질농도의 이상 표지는 '증가', '약간 증가', '감소', '약간 감소'로 설정될 수 있고, 각 표지는 미리 설정된 임계치 또는 임계 비율에 따라 구분될 수 있다. 예를 들어 30% 이상 증가하는 경우를 '증가', 30% 이하로 증가하는 경우를 '약간 증가'로 구분할 수 있다.

[67] 위 예에서 대사물질 Phenylalanine의 대사물질농도가 150으로 기준 농도보다 30만큼 증가하였으므로, 이와 같은 경우 대사물질농도의 이상 표지는 '약간 증가'로 결정할 수 있다.

[68] 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 검체에 대한 복수개의 대사물질에 대하여 각 입력받은 대사물질농도의 이상 여부를 판단하여, 적어도 하나 이상의 대사물질에 있어서 대사물질농도의 이상을 판단할 수 있다. 예를 들면 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 대사물질 m1과 대사물질 m2에 대하여 각각 대사물질농도의 이상이 있음을 판단할 수 있고, 또한 그에 따라 대사물질 m1에 대한 대사물질농도의 이상 표지로 M1을, 대사물질 m2에 대한 대사물질농도의 이상 표지로 M2를 결정할 수 있다.

[69] 다음으로는 대사물질 연관 질환 선별부(200)의 동작에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[70] 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별한다.

[71] 예를 들면 대사물질 m1에 대하여 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 경우, 대사물질 m1에 대응하는 대사물질 연관 질환으로 D1을 선별할 수 있다. 또한 여기서 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 하나의 대사물질에 대하여 복수개의 대사 물질 연관 질환을 선별할 수도 있다. 이와 같은 경우 예를 들면

대사물질 m1에 대응하는 대사물질 연관 질환으로 D1, D2를 선별할 수도 있다.

[72] 여기서 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별할 수 있다. 위의 예에서 대사물질 m1에 대하여 대사물질농도의 이상 표지가 M1으로 결정된 경우, M1 표지에 대응하는 대사물질 연관 질환으로 D1이나 또는 D1, D2를 선별할 수 있다.

[73] 또한 여기서 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 복수개의 대사물질에 대하여 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 경우, 각 대사물질농도의 이상과 관련된 대사물질 연관 질환을 모두 선별할 수도 있다. 예를 들면 대사물질 m1, m2에 대하여 대사물질농도의 이상이 판단된 경우, m1과 관련된 대사물질 연관 질환으로 D1, D2를 선별하고, m2와 관련된 대사물질 연관 질환으로 D3을 선별할 수 있다.

[74] 여기서 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)를 참조하여, 상기 결정한 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 상기 대사물질 연관 질환을 검색하여 선별할 수 있다.

[75] 여기서 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)는 각 대사물질 농도 이상 표지에 대응하는 대사 이상 질환을 대사물질 연관 질환으로 하여 저장할 수 있다. 예를 들면 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)는 테이블의 형태로 각 대사물질 농도 이상 표지에 대응하는 대사물질 연관 질환을 저장할 수 있다.

[76] 도 3의 (a)는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)가 테이블(M2D 테이블)의 형태로 각 대사물질 농도 이상 표지에 대응하는 대사물질 연관 질환을 저장하는 일 예를 나타내는 참고도이다.

[77] 도 4는 대사물질 농도 이상 판단부(100)와 대사물질 연관 질환 선별부(200)의 동작을 설명하기 위한 참고도이다. 도 4와 같이 대사물질농도가 주어진 경우 대사물질 농도 이상 판단부(100)는 Phenylalanine에 대하여 대사물질농도의 이상 표지가 '약간 증가'임을 판단할 수 있고, 대사물질 연관 질환 선별부(200)는 Phenylalanine의 '약간 증가'에 해당하는 대사물질 연관 질환을 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)에서 검색하여 선별할 수 있다.

[78] 여기서 본 발명에 다른 대사 이상 질환 검사 장치는 필요에 따라 유전자 변이 검출부(50)를 더 포함할 수도 있다.

[79] 유전자 변이 검출부(50)는 유전자 서열 정보 데이터를 입력받아, 상기 유전자 변이를 검출하고 변이의 종류를 분류하여 상기 유전자 변이 자료를 생성한다.

[80] 여기서 유전자 서열 정보 데이터는 예를 들어 유전자 변이를 검출하기 위한 데이터로 복수개의 DNA 단편에 대한 서열 정보 데이터가 될 수 있다. 예를 들면 NGS(next generation sequencing) 기법으로 생산된 수만 내지 수백만 개의 짧은 DNA 단편에 대한 서열 정보 데이터가 될 수 있다. 여기서 유전자 서열 정보 데이터는 예를 들면 NGS 시퀀싱 장치에서 생산되어 fastq 형태 또는 bam 파일 형태로 저장된 데이터가 될 수 있다.

[81] 유전자 변이로는 유전자의 염기서열에 대한 변이가 있을 수 있고, 또는 유전자의 복제 수에 대한 변이가 있을 수 있다.

[82] 도 5는 유전자 변이 검출부(50)의 세부 블록도이다.

[83] 유전자 변이 검출부(50)는 염기서열 변이 검출부(51) 또는 유전자 복제수 변이 검출부(52) 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[84] 염기서열 변이 검출부(51)는 상기 입력받은 유전자 서열 정보 데이터에서 염기서열에 변이가 발생한 유전자 변이를 검출할 수 있다. 여기서 염기서열 변이 검출부(51)는 짧은 DNA 단편에 대한 서열 정보(sequencing reads)를 인간 참조 게놈(reference genome) (hg19 등)에 맵핑하고, 특정 영역에 맵핑된 서열 정보(sequencing reads)와 참조 게놈(reference genome)과의 불일치 부분을 찾아 염기서열의 변이를 검출할 수 있다.

[85] 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 다음과 같은 단계를 거쳐 유전자 복제수 변이를 검출할 수 있다.

[86] 여기서 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 PCR 기반의 target enrichment를 수행하여 인간 게놈에서 특정 관심 영역 (예, 대사 이상과 관련되어 있는 유전자들의 영역) 만을 선택적으로 증폭시킨 후 NGS를 수행하여 얻은 유전자 서열 정보 데이터에 대하여 유전자 복제수 변이를 검출할 수 있다.

[87] 먼저 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 각 샘플에 대한 amplicon 별 reads count 값 계산할 수 있다. 여기서 NGS 원시 데이터(fastq)를 bwa 또는 torrent suite 등의 S/W 활용하는 등의 통상의 방법으로 reference genome에 맵핑한 후, 특정 amplicon 영역에 mapping되는 sequencing reads의 개수를 계산할 수 있다. 이때 두 개 이상의 amplicons과 겹치는 read의 경우에는 두 amplicon 중 더 많은 부분이 겹치는 amplicon 에만 assign하여 계산할 수 있다.

[88] 다음으로 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 Normalized Reads Count 계산할 수 있다. 여기서 각 샘플 별로 amplicon에 대한 raw reads count 값을 해당 샘플의 전체 amplicons의 raw reads count 값에 대한 median 값 또는 mean 값 등의 대표 통계 값으로 나누어 각 amplicon에 대한 normalized reads count 값을 계산할 수 있다.

[89] 다음으로 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 Baseline construction을 수행할 수 있다. 여기서 3개 이상의 표준샘플들에 대한 시퀀싱 데이터를 활용하여 각 amplicon별로 normalized reads count에 대한 통계 모델을 구축할 수 있고, 이때 각 amplicon별로 구축한 통계 모델을 baseline 이라고 한다. 여기서 각 amplicon에 대한 통계 모델은 가장 간단하게는 평균과 분산으로 이루어진 정규분포를 생각할 수 있다.{Baseline(ampk) = N(μk,σk2)} 여기서 k 번째 amplicon은 평균 μk, 표준편차 σk 를 갖는 정규분포의 통계 모델을 보인다.

[90] 다음으로 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 유전자 복제수 변이 검출할 수 있다. 여기서 특정 검체의 시퀀싱 데이터로부터 각 amplicon 별로 normalized reads count 값을 구하고, 해당 amplicon의 baseline의 평균값과 대비한 log2 fold

change 값과 baseline으로부터 평균에서 벗어난 정도에 대한 통계적 유의 값인 p-value 계산할 수 있다. 다음으로 특정 Exon에 포함된 amplicon에 대한 log2 fold change 값과 p-value를 통합하여 해당 exon에 대한 복제 수 상태를 추론할 수 있고, 이때 각 exon 에 대하여 전체 exon에 포함된 amplicons의 50% 이상의 amplicon이 log2 fold change 값과 p-value 값이 특정 값 이하인 경우(예, Heterozygote Deletion: log2 fold change < -0.75 & p-value < 0.05, Homozygote Deletion: log2 fold change < - 1.5 & p-value < 0.05) 해당 엑손에 유전자 복제수 변이가 있다고 판단할 수 있다.

[91] 여기서 유전자 복제수 변이 검출부(52)는 특정 Gene에 포함된 amplicon에 대한 log2 fold 값과 p-value를 통합하여 해당 gene에 대한 복제 수 상태를 추론할 수 있고, 이때 각 gene 에 대하여 전체 gene에 포함된 amplicons의 50% 이상의 amplicon이 log2 fold change 값과 p-value 값이 특정 값 이하인 경우(예, Heterozygote Deletion: log2 fold change < -0.75 & p-value < 0.05, Homozygote Deletion: log2 fold change < - 1.5 & p-value < 0.05) 해당 유전자에 유전자 복제수 변이가 있다고 판단할 수 있다.

[92] 다음으로는 유전자 상태 분류부(300)의 동작에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[93] 유전자 상태 분류부(300)는 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류한다.

[94] 여기서 유전자 변이는 유전자 서열 정보를 표준 참조 서열과 비교하여 검체의 유전자가 다른 염기조성을 갖는 것을 의미할 수 있고, 여기서 포준 참조 서열은 예를 들면 hg19 또는 hg38 등이 될 수 있다.

[95] 도 6은 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 테이블 형태로 나타낸 참고도이다.

[96] 여기서 유전자 상태 분류부(300)는 유전자 변이 검출부(50)에서 상세히 설명한 바와 같이 유전자 서열 정보 데이터로부터 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 입력받을 수 있다.

[97] 도 7은 유전자 상태 분류부(300)의 세부 블록도이다.

[98] 여기서 유전자 상태 분류부(300)는 필요에 따라 필터링부(310)를 포함할 수 있다.

[99] 필터링부(310)는 상기 입력받은 유전자 변이 자료에서 단순 다형성(polymorphism)에 해당하는 상기 유전자 변이를 필터링하여 제거할 수 있다.

[100] 검체에 대한 유전자 서열 정보를 표준 참조 서열과 비교하여 유전자 변이를 검출하였다고 하더라도, 특정 유전자 변이가 질환의 원인이 되는 유전자 변이인지 아니면 단순한 다형성(polymorphism) 인지를 구분하여야, 검체의 질환 여부를 판단할 수 있다. 따라서 필터링부(310)는 유전자 변이 중 단순 다형성에 해당하는 것을 제거한다.

[101] 여기서 단순 다형성에 해당하는 유전자 변이는 특정 인구 집단에 대하여 유전자 변이가 소정의 비율 이상으로 발생하는 유전자 변이를 의미할 수 있다. 이와 같이 특정 인구 집단에 대하여 일반적으로 발생할 수 있는 다형성이고 질환과는 관계성이 없다고 볼 수 있기 때문에, 단순 다형성으로 분류하여 필터링하는 것이 바람직하다.

[102] 예를 들면 검체의 유전자 변이 데이터를 각 인종 별로 대립 형질 빈도수(allele frequency) 값이 계산되거나 계산할 수 있는 있는 유전자 변이 DB에서 어느 한 인구에서라도 대립 형질 빈도수 값이 소정의 임계 값 이상이 되는 유전자 변이들을 단순 다형성에 해당하는 것으로 정의할 수 있다. 여기서 유전자 변이 DB는 예를 들어 dbSNP, 1000 genomes, ESP6500, ExAC 등이 될 수 있다. 예를 들면 필터링부(310)는 대립 형질 빈도수가 3% 이상이 되는 유전자 변이들을 단순 다형성으로 사전에 정의하고, 이에 해당하는 유전자 변이들을 상술한 바와 같이 필터링하여 제거할 수 있다. 또한 여기서 상기 임계 값은 필요에 따라 3%가 아닌 1% 또는 5%등 다양한 값으로 설정될 수 있음은 물론이다.

[103] 여기서 유전자 상태 분류부(300)는 필요에 따라 선택부(320)를 포함할 수 있다.

[104] 선택부(320)는 사용자의 선택 입력을 수신하고, 그에 따라 상기 유전자 변이 자료 중 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이를 선택할 수 있다. 선택부(320)를 통하여 사용자는 이후 분석에 특정 유전자 변이를 포함시킬지 여부를 선택할 수 있다. 여기서 사용자의 선택 입력은 키보드, 마우스, 터치 스크린 등의 다양한 사용자 인터페이스 장치를 이용하여 장치에 입력된 정보가 될 수 있다. 그리고 선택부(320)는 유전자 변이에 관한 정보를 출력할 수 있고, 상기 출력된 정보는 디스플레이 장치 등을 통하여 사용자에게 제공될 수 있다.

[105] 여기서 사용자에게 제공되는 유전자 변이에 관한 정보는 일반 인구군에서의 발생 빈도에 관한 정보, 질환 원인 유전자 변이 DB (예, ClinVar, HGMD, KMD 등)에서의 등재 여부에 관한 정보, 내부 유전자 변이 DB 에서의 판단 여부에 관한 정보, in-silico tools (SIFT, Polyphen2, MutationTaster 등) 에서의 예측 값에 관한 정보 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 여기서 내부 유전자 변이 DB는 각 유전자의 염기서열 변이 별로 병원성(Pathogenic, VP), 병원성 가능(Likely Pathogenic, VLP), 양성(Benign, VB), 양성 가능(Likely Benign, VLB), 불확실(Uncertain Significance, VUS)으로 구분하여 저장해놓은 데이터베이스가 될 수 있다.

[106] 여기서 유전자 상태 분류부(300)는 필터링부(310)와 선택부(320) 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있고, 필터링부(310)의 필터링 결과 또는 선택부(320)의 선택 결과에 대하여 유전자 상태를 분류할 수 있다. 유전자 상태 분류부(300)는 필터링부(310)와 선택부(320) 모두를 포함하는 경우, 필터링부(310)의 필터링을 수행한 다음 선택부(320)에서의 선택에 따라 유전자 상태를 분류할 유전자 변이를 선택할 수도 있다.

[107] 여기서 유전자 상태 분류부(300)는 변이 분류부(330)를 포함할 수 있다.

[108] 변이 분류부(330)는 유전자 상태 분류부(300)가 입력받은 유전자 변이 자료에 포함된 유전자 변이에 대하여 유전자 상태를 분류할 수 있다. 여기서 유전자 상태 분류부(300)가 필터링부(310)를 포함하는 경우, 변이 분류부(330)는 필터링부(310)에서 필터링된 후의 유전자 변이 자료에 포함된 유전자 변이에 대하여 유전자 상태를 분류할 수 있다. 또한 여기서 유전자 상태 분류부(300)가 선택부(320)를 포함하는 경우, 변이 분류부(330)는 선택부(320)에 의하여 선택된 유전자 변이에 대하여 유전자 상태를 분류할 수 있다.

[109] 변이 분류부(330)는 상기 유전자 변이 자료에 포함된 각 상기 유전자 변이를 상기 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하되, 염기서열변이에 따른 유전자 상태 또는 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 적어도 어느 하나 이상을 분류할 수 있다. 즉 변이 분류부(330)는 유전자 변이가 염기서열 변이에 따른 유전자 상태 중 어느 상태에 해당하는지를 분류할 수 있고, 또는/또한 유전자 변이가 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 어느 상태에 해당하는지를 분류할 수도 있다.

[110] 여기서 변이 분류부(330)는 상기 유전자 변이에 대하여 상기 염기서열변이에 따른 유전자 상태를 분류하되, 동형접합(homozygote), 이형접합(heterozygote), 이중 대립형질 변이(bi-allelic variants), 복합 이형접합(compound heterozygote) 중 적어도 어느 하나 이상으로 분류할 수 있다.

[111] 여기서 염기서열 변이에 따른 유전자 상태는 동형접합(homozygote, HO), 이형접합(heterozygote, HE), 이중 대립형질 변이(bi-allelic variants, BI), 복합 이형접합(compound heterozygote, CE) 중 어느 하나가 될 수 있다.

[112] 상기 염기서열 변이에 따른 유전자 상태는 하기 표 1과 같이 정의될 수 있다.

[113] [표1]

유전자 상태	정 의
HO(Homozygote)	유전자에 포함된 최소 하나의 유전자 변이가 homozygote 변이인 경우.
CE(Compound Heterozygotes)	유전자에 두 개 이상의 heterozygotes 유전자 변이가 있는 경우, 또는 최소 두 개의 heterozygotes 유전자 변이가 서로 다른 두 대립 염색체 상에 존재하는지가 확인된 경우
BI(Bi-Allelic Heterozygotes)	유전자에 두 개 이상의 heterozygotes 유전자 변이가 있지만, 유전자 변이들의 서로 다른 두 대립 염색체 상에 존재하는지 여부가 확인되지 않았거나, 모든 유전자 변이들이 하나의 동일한 염색체 상에서만 존재하는 경우
HE (Heterozygote)	유전자에 단 하나의 유전자 변이만 있으며, 해당 유전자 변이가 heterozygote인 경우

[114] 여기서 변이 분류부(330)는 상기 유전자 변이에 대하여 상기 유전자 복제 수

변이에 따른 유전자 상태를 분류하되, 복제 수 증가(Gain), 복제수 변이 미발견(Neutral), 이형접합 삭제(heterozygote deletion, HED), 동형접합 삭제(homozygote deletion) 또는 단가접합 삭제(hemizygote deletion)(HOD) 중 적어도 어느 하나 이상으로 분류할 수 있다. 여기서 HOD는 동형접합 삭제(homozygote deletion) 또는 단가접합 삭제(hemizygote deletion) 중 어느 하나의 상태를 모두 지칭하는 약어로 사용한다.

[115] 상기 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태는 하기 표 2와 같이 정의될 수 있다.

[116] [표2]

유전자 상태	정의
HOD(Homozygote Deletion or Hemizygote Deletion)	유전자 전부 또는 유전자의 특정 부분이 두 개의 대립 염색체에서 모두 deletion 된 경우 (homozygote deletion) 또는 성 염색체처럼 하나의 세포 내에 하나의 염색체만 있는 경우에는 해당 염색체에서 유전자 전부 또는 유전자의 특정 부분이 deletion 된 경우(Hemizygote deletion)를 포함.
HED(Heterozygote Deletion)	유전자 전부 또는 유전자의 특정 부분이 두 개의 대립 염색체 중 하나의 대립 염색체상에서만 deletion 된 경우(heterozygote deletion).
Neutral	유전자에 대한 복제수 변이가 발견되지 않은 경우
Gain	유전자 전부 또는 유전자의 특정 부위에 대한 복제수가 증가한 경우

[117] 여기서 변이 분류부(330)는 유전자 변이 검출부(50)에서 유전자 변이의 유전자 상태 중 일부 또는 전부가 분류되어 유전자 변이 자료에 해당 분류 정보가 포함된 경우, 해당 유전자 변이에 대하여 기 분류된 유전자 상태에 관한 정보를 그대로 이용하여, 유전자 변이에 대한 유전자 상태를 결정할 수도 있다.

[118] 다음으로는 유전자 연관 질환 선별부(400)에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[119] 유전자 연관 질환 선별부(400)는 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별한다. 여기서 유전자 연관 질환 선별부(400)는 유전자 변이 자료에 포함된 유전자 변이 중에서 필터링부(310) 또는 선택부(320)에 의하여 필터링되거나 선택된 결과, 남은 유전자 변이 즉 남아서 유전자 상태가 분류된 유전자 변이에 대하여 유전자 연관 질환을 선별할 수 있다.

[120] 여기서 유전자 연관 질환 선별부(400)는 유전자 변이 데이터베이스(20)를 참조하여, 상기 유전자 상태가 분류된 유전자 변이에 대응하는 상기 유전자 연관 질환을 검색하여 선별할 수 있다.

[121] 예를 들어 유전자 연관 질환 선별부(400)는 유전자 변이 G1에 대응하는 유전자 연관 질환으로 D1을 유전자 변이 데이터베이스(20)에서 검색하여 선별할 수 있다. 또는 경우에 따라 유전자 연관 질환으로 복수 개를 선별할 수도 있다(D1, D2).

[122] 여기서 유전자 변이 데이터베이스(10)는 각 유전자 또는 유전자의 변이에 대응하는 대사 이상 질환을 유전자 연관 질환으로 하여 저장할 수 있다. 예를 들면 유전자 변이 데이터베이스(10)는 테이블의 형태로 각 유전자 또는 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 저장할 수 있다.

[123] 도 3의 (b)는 유전자 변이 데이터베이스(10)가 테이블(G2D 테이블)의 형태로 각 유전자에 대응하는 유전자 연관 질환을 저장하는 일 예를 나타내는 참고도이다.

[124] 여기서 유전자 연관 질환 선별부(400)는 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 선별한 유전자 연관 질환의 선별 정확도를 설정할 수 있다. 여기서 선별 정확도는 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환이 어느 정도의 정확도를 가지고 선별된 것인지를 나타내는 정도 또는 매칭된 정도를 나타내는 값으로, 미리 정의된 복수개의 값 중 어느 하나로 설정될 수 있다. 예를 들면 상기 선별 정확도는 1 내지 4단계를 가질 수 있고, 각 단계는 선별 정확도가 높은 순서대로 1 단계는 '일치'(Consistent with), 2 단계는 '가능성 상'(Most likely), 3 단계는 '의심'(Rule Out, R/O), 4 단계는 '가능성 하'(Less likely)로 설정될 수 있다. 여기서 상기 선별 정확도의 각 단계가 4단계가 아닌 다른 수의 단계가 될 수 있고, 각 단계의 이름이 필요에 따라 다른 이름으로 설정될 수 있음은 물론이다.

[125] 여기서 유전자 연관 질환 선별부(400)는, 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류가 동형접합(homozygote, HO), 복합 이형접합(compound heterozygote, CE), 동형접합 삭제(homozygote deletion) 또는 단가접합 삭제(hemizygote deletion)(HOD) 중 적어도 어느 하나에 해당하는지 여부, 또는 상기 선별한 유전자 연관 질환의 개수에 따라, 상기 선별 정확도를 설정할 수 있다.

[126] 여기서 유전자 연관 질환 선별부(400)는 유전자 상태 분류부(300)에 의하여 분류된 유전자 상태에 대응하는 유전자 변이

[127] 바람직하게는 유전자 연관 질환 선별부(400)는 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류와 유전자 연관 질환의 개수에 관하여, 도 12의 표 3에 기재된 것과 같은 기준 및 조건에 따라 선별된 유전자 연관 질환의 선별 정확도를 설정할 수 있다.

[128] 도 8은 유전자 상태 분류부(300), 유전자 연관 질환 선별부(400)의 동작을 설명하기 위한 참고도이다. 도 8과 같이 검체의 유전자 변이에 관한 정보가 입력되면 유전자 상태 분류부(300)가 유전자 변이의 종류에 따라 유전자 상태를 분류할 수 있고, 유전자 연관 질환 선별부(400)가 분류한 유전자 상태 정보를 이용하여 유전자 연관 질환을 선별할 수 있다.

[129] 다음으로는 통합 분석부(500)의 동작에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[130] 통합 분석부(500)는 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정한다.

[131] 여기서 통합 분석부(500)는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정할 수 있다.

[132] 여기서 통합 분석부(500)는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 매칭 점수를 산출할 수 있다. 여기서 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보는 상기 매칭 점수가 될 수 있다. 여기서 상기 매칭 점수는 소정의 범위를 가지는 점수가 될 수 있고, 또는 순위를 나타내는 순위 점수가 될 수 있고, 필요에 따라 기타 다양한 방식으로 표현될 수 있다. 예를 들면 상기 매칭 점수는 0 점 내지 M 점의 범위를 가지는 점수의 형태로 표현될 수 있고, 또는 1 순위 내지 N 순위의 범위를 가지는 순위 점수가 될 수도 있다.

[133] 예를 들면 통합 분석부(500)는 도 13의 표 4와 같이 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보와 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보에 따라 상기 매칭 점수를 1 내지 6 중에서 결정할 수 있다.

[134] 또한 통합 분석부(500)는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도를 설정할 수 있다.

[135] 여기서 대사 이상 질환의 선별 정확도는 상술한 바 유전자 연관 질환의 선별 정확도와 유사하게 정의될 수 있다. 즉 대사 이상 질환의 선별 정확도는 대사 이상 질환이 어느 정도의 정확도를 가지고 선별된 것인지를 나타내는 정도 또는 매칭된 정도를 나타내는 값으로, 미리 정의된 복수개의 값 중 어느 하나로 설정될 수 있다. 예를 들면 상기 선별 정확도는 1 내지 4단계를 가질 수 있고, 각 단계는 선별 정확도가 높은 순서대로 1 단계는 '일치'(Consistent with), 2 단계는 '가능성 상'(Most likely), 3 단계는 '의심'(Rule Out, R/O), 4 단계는 '가능성 하'(Less

likely)로 설정될 수 있다. 여기서 상기 선별 정확도의 각 단계가 4단계가 아닌 다른 수의 단계가 될 수 있고, 각 단계의 이름이 필요에 따라 다른 이름으로 설정될 수 있음은 물론이다.

[136] 바람직하게는 통합 분석부(500)는 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보와 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보에 따라 상기 매칭 점수를 결정한 다음, 상기 매칭 점수를 더 이용하여 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도를 설정할 수 있다.

[137] 예를 들면 통합 분석부(500)는 도 13의 표 4와 같이 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보와 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보에 따라 상기 매칭 점수를 1 내지 6 중에서 결정한 다음, 대사 이상 질환에 대한 선별 정확도를 최종적으로 설정할 수 있다.

[138] 여기서 통합 분석부(500)는 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보에 따라 상기 검체에 대한 상기 대사 이상 질환을 판단할 수 있다. 여기서 도 13의 표 4에서 매칭 점수가 소정의 기준 이하로 낮은(순위가 소정의 기준 이상으로 가장 높은) 후보 질환이 해당 검체의 대사 이상 질환이라고 판단할 수 있고, 또한 대사 이상 질환에 대한 선별 정확도에 따라 해당 검체에 대하여 대사 이상 질환이 어느 정도의 정확도를 가지고 선별되었는지 여부를 판단할 수 있다.

[139] 상기 표 4에서 상위순위 질환이라 함은, 후보 질환이 2개 이상 존재할 경우, 후보 질환 중 더 높은 매칭 점수를 갖는 질환을 상위순위 질환이라 지칭한다.

[140] 예를 들어 A라는 후보 질환이 매칭 점수 1을 갖고, B라는 후보 질환이 매칭 점수 2를 가질 경우, 매칭 점수 1을 갖는 후보 질환이 우선적으로 고려될 수 있는 질환이므로, 통합 분석부(500)는 매칭 점수 2를 갖는 B 질환에 대하여는 Less Likely 라는 대사 이상 질환의 선별 정확도를 설정할 수 있다. 여기서 만일 매칭 점수가 B보다 높은 질환이 없는 경우는 B 질환에 대하여 Most Likely라는 선별 정확도를 설정할 수 있다.

[141] 여기서 매칭 점수는 순위 점수의 형태로 나타나므로 더 작은 숫자가 더 높은 매칭 점수를 가지는 것으로 정의할 수 있다. 즉 예를 들면 매칭 점수 1이 매칭 점수 2 보다 상위 순위가 된다. 여기서 매칭 점수는 필요에 따라 다양한 값이나 순서를 가지도록 정의되어 사용될 수 있음은 물론이다.

[142] 여기서 만일 동률의 최고 높은 매칭 점수를 갖는 후보 질환이 2개 이상인 경우는 해당 후보 질환들에 대해서는 상위순위 질환이 없는 것으로 하여 선별 정확도를 설정할 수도 있다.

[143] 도 9는 통합 분석부(500)의 분석 결과의 일 예를 나타내는 참고도이다.

[144] 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 대사 이상 질환 검사 방법은 대사물질 농도 이상 판단 단계(S100), 대사물질 연관 질환 선별 단계(S200), 유전자 상태 분류

단계(S300), 유전자 연관 질환 선별 단계(S400), 통합 분석 단계(S500)를 포함할 수 있다. 여기서 상기 대사 이상 질환 검사 방법은 도 1 내지 도 8을 참조하면서 상세히 설명한 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치가 동작하는 방법과 동일한 방식으로 동작할 수 있다. 또한 상기 대사 이상 질환 검사 방법은 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 장치의 각 구성 부분에 의하여 상술한 바와 같이 수행될 수 있다. 이에 중복되는 부분은 생략하고 간략하게 설명한다.

[145] 도 10은 상기 본 발명에 따른 대사 이상 질환 검사 방법의 흐름도이다.

[146] 대사물질 농도 이상 판단 단계(S100)는 검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단한다.

[147] 대사물질 연관 질환 선별 단계(S200)는 상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별한다.

[148] 유전자 상태 분류 단계(S300)는 상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류한다.

[149] 유전자 연관 질환 선별 단계(S400)는 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별한다.

[150] 통합 분석 단계(S500)는 상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정한다.

[151] 여기서 대사물질 농도 이상 판단 단계(S100)는 상기 대사물질농도를 상기 기준 농도와 비교하여, 농도의 증감 여부 또는 증감의 정도에 따라 상기 대사물질농도의 이상 표지를 결정할 수 있다.

[152] 다음으로 대사물질 연관 질환 선별 단계(S200)는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스(10)를 참조하여, 상기 결정한 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 상기 대사물질 연관 질환을 검색하여 선별할 수 있다.

[153] 여기서 유전자 상태 분류 단계(S300)는 필터링 단계(S310), 변이 분류 단계(S320)를 포함할 수 있다.

[154] 도 11은 유전자 상태 분류 단계(S300)의 세부 흐름도이다.

[155] 필터링 단계(S310)는 입력받은 유전자 변이 자료에서 단순 다형성(polymorphism)에 해당하는 상기 유전자 변이를 필터링하여 제거하여, 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이에 대한 필터링을 수행할 수 있다.

[156] 변이 분류 단계(S320)는 상기 유전자 변이 자료에 포함된 각 상기 유전자 변이를 상기 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하되, 염기서열변이에 따른 유전자 상태 또는 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 적어도 어느 하나 이상을 분류한다.

[157] 유전자 연관 질환 선별 단계(S400)는 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는

상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 선별한 유전자 연관 질환의 선별 정확도를 설정할 수 있다.

[158] 통합 분석 단계(S500)는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 매칭 점수 또는 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도 중 적어도 어느 하나 이상을 설정할 수 있다.

[159] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 유전자 연관 질환을 선별하는 데 있어서 사용되는 표를 도시한 도면이다.

[160] 도 12에 도시된 바와 같이, 유전자 연관 질환을 선별하는 경우, 유전자와 관련된 유전자 질환에 대한 기준들인 유전자 연관 질환이 1개 선별된 경우, 유전자 연관 질환이 2개 이상 선별된 경우(HO, CE, HOD의 유전자 상태가 없는 경우), 유전자 연관 질환이 2개 이상 선별된 경우(HO, CE, HOD의 유전자 상태가 있는 경우)에 의하여 유전자 연관 질환 선별 정확도를 구분할 수 있다.

[161] 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 대사물질 농도 이상과 변이 정보를 통합 분석하는 방법에 관련된 표를 도시한 도면이다.

[162] 보다 상세하게는 특정 대사물질 농도이상 표지와 연결된 유전자 연관 질환 집합과 특정 유전자와 연결된 유전자 연관 질환 집합을 통해, 추출한 유전자 연관 질환들 사이에서 도 13과 같은 방법으로 접수화를 시킬 수 있다.

[163] 이상에서 설명한 본 발명의 실시예를 구성하는 모든 구성요소들이 하나로 결합하거나 결합하여 동작하는 것으로 기재되어 있다고 해서, 본 발명이 반드시 이러한 실시예에 한정되는 것은 아니다. 즉, 본 발명의 목적 범위 안에서라면, 그 모든 구성요소들이 하나 이상으로 선택적으로 결합하여 동작할 수도 있다.

[164] 또한, 그 모든 구성요소들이 각각 하나의 독립적인 하드웨어로 구현될 수 있지만, 각 구성요소들의 그 일부 또는 전부가 선택적으로 조합되어 하나 또는 복수개의 하드웨어에서 조합된 일부 또는 전부의 기능을 수행하는 프로그램 모듈을 갖는 컴퓨터 프로그램으로서 구현될 수도 있다. 또한, 이와 같은 컴퓨터 프로그램은 USB 메모리, CD 디스크, 플래쉬 메모리 등과 같은 컴퓨터가 읽을 수 있는 기록매체(Computer Readable Media)에 저장되어 컴퓨터에 의하여 읽혀지고 실행됨으로써, 본 발명의 실시예를 구현할 수 있다. 컴퓨터 프로그램의 기록매체로서는 자기 기록매체, 광 기록매체, 캐리어 웨이브 매체 등이 포함될 수 있다.

[165] 또한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함한 모든 용어들은, 상세한 설명에서 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 사전에 정의된 용어와 같이 일반적으로 사용되는 용어들은 관련 기술의 문맥상의 의미와 일치하는 것으로 해석되어야 하며, 본 발명에서 명백하게 정의하지 않는 한,

이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[166] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정, 변경 및 치환이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예 및 첨부된 도면들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예 및 첨부된 도면에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구 범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 대사 이상 질환 검사 장치에 있어서,
검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단부;
상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별부;
상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류부;
상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별부; 및
상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을 후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석부를 포함하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
유전자 서열 정보 데이터를 입력받아, 상기 유전자 변이를 검출하고 변이의 종류를 분류하여 상기 유전자 변이 자료를 생성하는 유전자 변이 검출부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 대사물질 농도 이상 판단부는 상기 대사물질농도를 상기 기준 농도와 비교하여, 농도의 증감 여부 또는 증감의 정도에 따라 상기 대사물질농도의 이상 표지를 결정하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 대사물질 연관 질환 선별부는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스를 참조하여, 상기 결정한 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 상기 대사물질 연관 질환을 검색하여 선별하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 유전자 상태 분류부는 상기 입력받은 유전자 변이 자료에서 단순 다형성(polymorphism)에 해당하는 상기 유전자 변이를 제거하여, 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이에 대한 필터링을 수행하는 필터링부를 포함하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 6] 제1항에 있어서,

상기 유전자 상태 분류부는 사용자의 선택 입력을 수신하고, 그에 따라 상기 유전자 변이 자료 중 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이를 선택하는 선택부를 포함하는 것을 특징으로 하는 대상 이상 질환 검사 장치.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 유전자 상태 분류부는 상기 유전자 변이 자료에 포함된 각 상기 유전자 변이를 상기 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하되,
염기서열변이에 따른 유전자 상태 또는 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 적어도 어느 하나 이상을 분류하는 변이 분류부를 포함하는 것을 특징으로 하는 대상 이상 질환 검사 장치.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 변이 분류부는 상기 유전자 변이에 대하여 상기 염기서열변이에 따른 유전자 상태를 분류하되, 동형접합(homozygote), 이형접합(heterozygote), 이중 대립형질 변이(bi-allelic variants), 복합 이형접합(compound heterozygote) 중 적어도 어느 하나 이상으로 분류하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 9] 제7항에 있어서,
상기 변이 분류부는 상기 유전자 변이에 대하여 상기 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태를 분류하되, 복제 수 증가, 복제 수 변이 미발견, 이형접합 삭제(heterozygote deletion), 동형접합 삭제(homozygote deletion), 단가접합 삭제(hemizygote deletion) 중 적어도 어느 하나 이상으로 분류하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 유전자 연관 질환 선별부는 유전자 변이 데이터베이스를 참조하여, 상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 상기 유전자 연관 질환을 검색하여 선별하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 유전자 연관 질환 선별부는 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 선별한 유전자 연관 질환의 선별 정확도를 설정하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 유전자 연관 질환 선별부는, 상기 선별한 유전자 연관 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류가 동형접합(homozygote), 복합 이형접합(compound heterozygote), 동형접합 삭제(homozygote deletion), 단가접합 삭제(hemizygote deletion) 중 적어도 어느 하나에 해당하는지 여부, 또는 상기 선별한 유전자 연관 질환의

개수에 따라, 상기 선별 정확도를 설정하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 통합 분석부는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 통합 분석부는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 매칭 점수를 산출하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 15] 제13항에 있어서,
상기 통합 분석부는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도를 설정하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 16] 제1항에 있어서,
상기 통합 분석부는 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보에 따라 상기 검체에 대한 상기 대사 이상 질환을 판단하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 장치.

[청구항 17] 대사 이상 질환 검사 방법에 있어서,
검체에 대한 각 대사물질 별 대사물질농도 값을 입력받고, 상기 입력받은 대사물질농도를 상기 대사물질 별 기준 농도와 비교하여 상기 대사물질농도의 이상 여부를 판단하는 대사물질 농도 이상 판단 단계;
상기 대사물질농도에 이상이 있는 것으로 판단된 상기 대사물질에 대응하는 대사물질 연관 질환을 선별하는 대사물질 연관 질환 선별 단계;
상기 검체에 대하여 검출된 유전자 변이에 관한 정보를 포함하는 유전자 변이 자료를 입력받고, 상기 유전자 변이를 미리 정해진 복수개의 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하는 유전자 상태 분류 단계;
상기 유전자 상태가 분류된 상기 유전자 변이에 대응하는 유전자 연관 질환을 선별하는 유전자 연관 질환 선별 단계; 및
상기 선별한 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 포함된 질환을

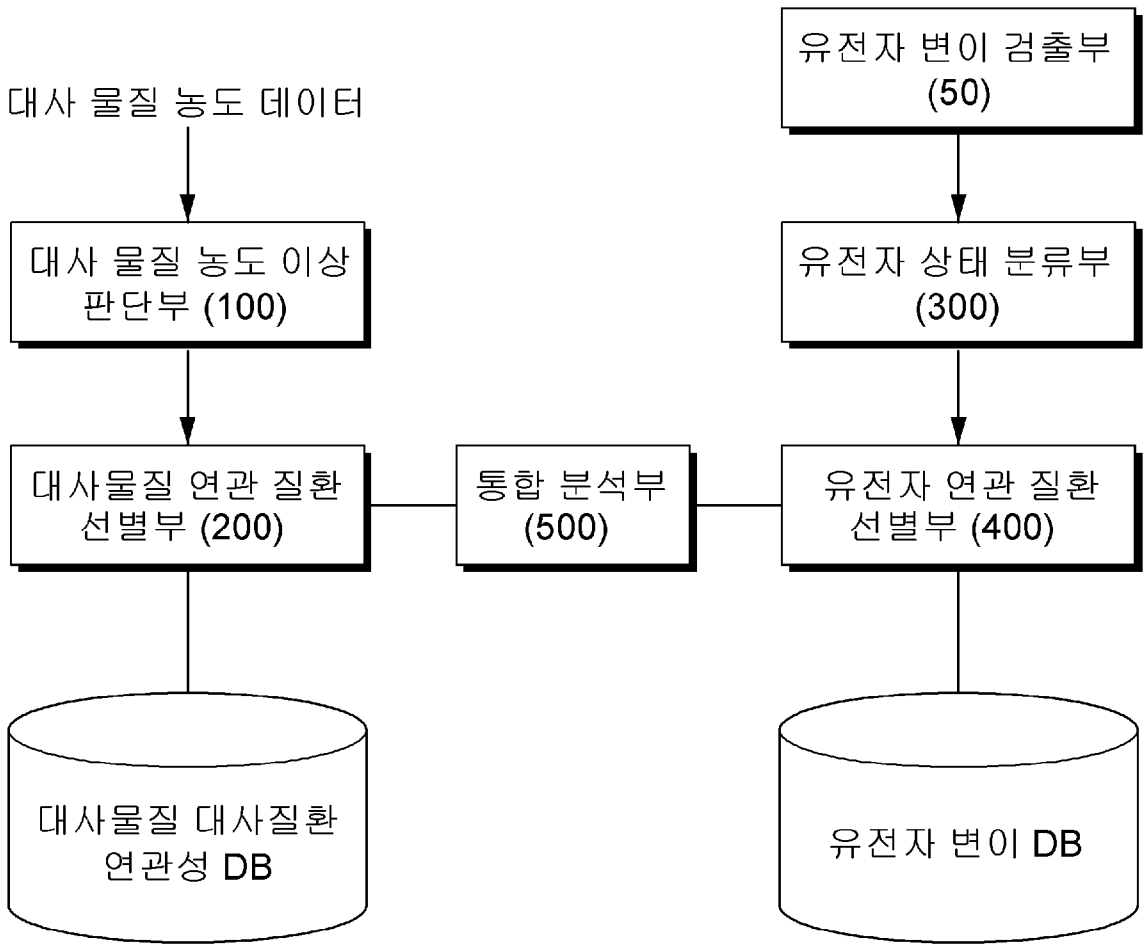
후보 질환으로 설정하고, 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 따라 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 정보를 결정하는 통합 분석 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 방법.

[청구항 18] 제17항에 있어서,
상기 대사물질 농도 이상 판단 단계는 상기 대사물질농도를 상기 기준 농도와 비교하여, 농도의 증감 여부 또는 증감의 정도에 따라 상기 대사물질농도의 이상 표지를 결정하고,
상기 대사물질 연관 질환 선별 단계는 대사물질-대사질환 연관성 데이터베이스를 참조하여, 상기 결정한 대사물질농도의 이상 표지에 대응하는 상기 대사물질 연관 질환을 검색하여 선별하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 방법.

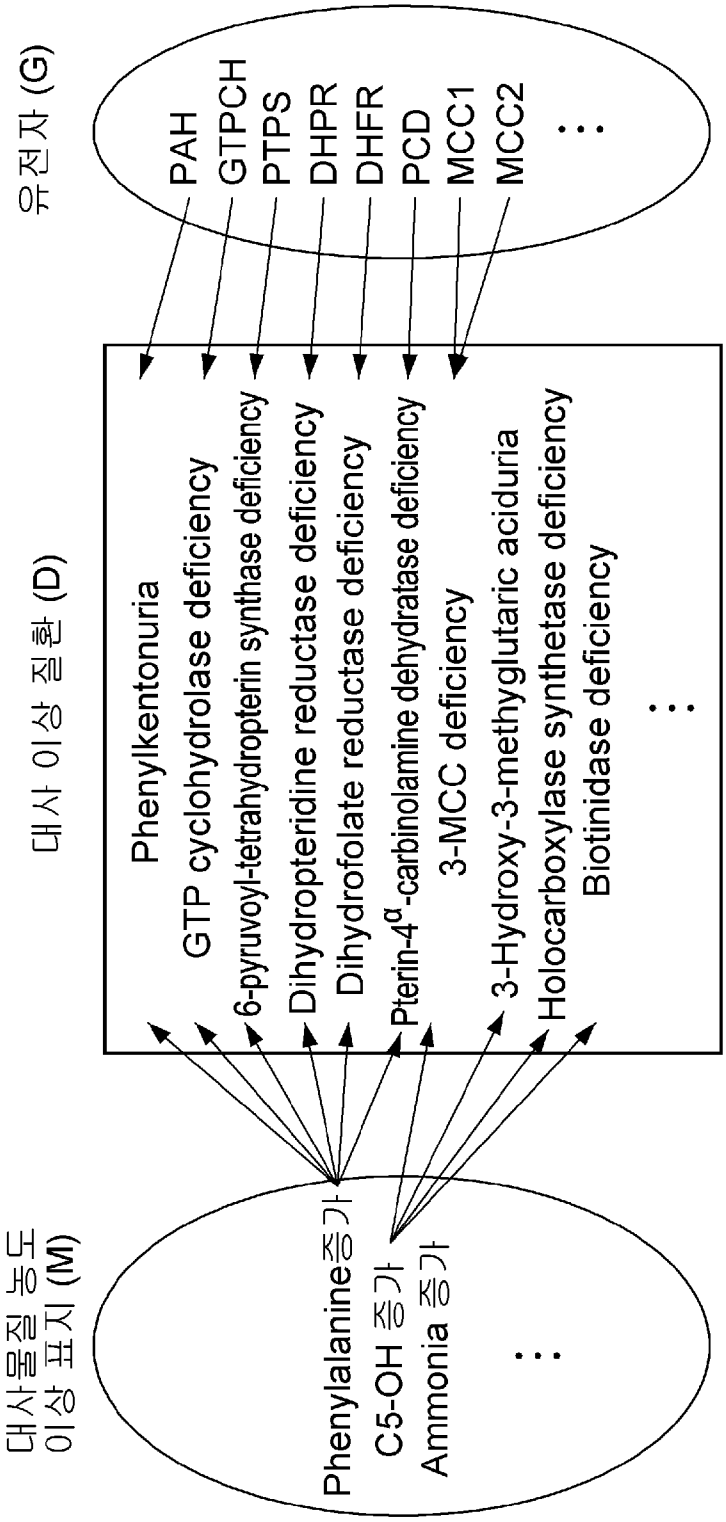
[청구항 19] 제17항에 있어서, 상기 유전자 상태 분류 단계는
상기 입력받은 유전자 변이 자료에서 단순 다형성(polymorphism)에 해당하는 상기 유전자 변이를 제거하여, 상기 유전자 상태를 분류할 상기 유전자 변이에 대한 필터링을 수행하는 필터링 단계; 및
상기 유전자 변이 자료에 포함된 각 상기 유전자 변이를 상기 유전자 상태 중 어느 하나로 분류하되, 염기서열변이에 따른 유전자 상태 또는 유전자 복제 수 변이에 따른 유전자 상태 중 적어도 어느 하나 이상을 분류하는 변이 분류 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 대상 이상 질환 검사 방법.

[청구항 20] 제17항에 있어서,
상기 통합 분석 단계는 상기 후보 질환에 대응하는 상기 유전자 변이의 상기 유전자 상태의 종류에 관한 정보와, 상기 후보 질환이 상기 대사물질 연관 질환 또는 유전자 연관 질환에 모두 해당하는지 또는 어느 하나에 해당하는지 여부에 관한 정보를 이용하여, 상기 후보 질환이 상기 검체의 대사 이상 질환에 해당하는지 여부에 관한 매칭 점수 또는 상기 대사 이상 질환의 선별 정확도 중 적어도 어느 하나 이상을 설정하는 것을 특징으로 하는 대사 이상 질환 검사 방법.

[도1]


대사 물질 농도 데이터
대사 물질 농도 이상 판단부 (100)
대사물질 연관 질환 선별부 (200)
대사물질 대사질환 연관성 DB
통합 분석부 (500)
유전자 변이 검출부 (50)
유전자 상태 분류부 (300)
유전자 연관 질환 선별부 (400)
유전자 변이 DB

[도2]


유전자 (G)
PAH
GTPCH
PTPS
DHPR
DHFR
PCD
MCC1
MCC2
...
대사 이상 질환 (D)
Phenylkentonuria
GTP cyclohydrolase deficiency
6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency
Dihydropteridine reductase deficiency
Dihydrofolate reductase deficiency
Pterin-4α-carbinolamine dehydratase deficiency
3-MCC deficiency
3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria
Holocarboxylase synthetase deficiency
Biotinidase deficiency
...
대사물질 농도
이상 표지 (M)
Phenylalanine증가
C5-OH 증가
Ammonia 증가
...

[도3]

M2D 테이블

대사물질 농도 이상 표지	대사물질 연관 질환

(a)

G2D 테이블

유전자	유전자 연관 질환

(b)

[도4]

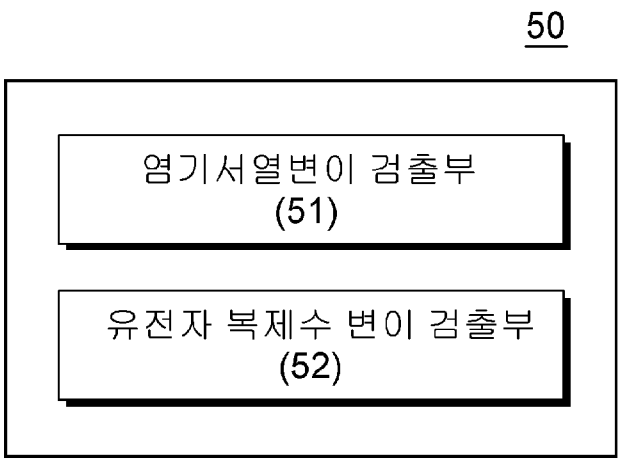
대사 물질 농도

Screening Marker	검사 결과	기준	판정
Arginine	30	≤54μmol/L	정상
Tyrosine	120	≤290μmol/L	정상
Phenylalanine	150	≤120μmol/L	약간 증가
...	...	...	...

대사물질 연관 질환 선별 결과

Phenylketonuria
Pterin Disorders
GTPCH deficiency
PTPS deficiency
DHPR deficiency
PCD deficiency

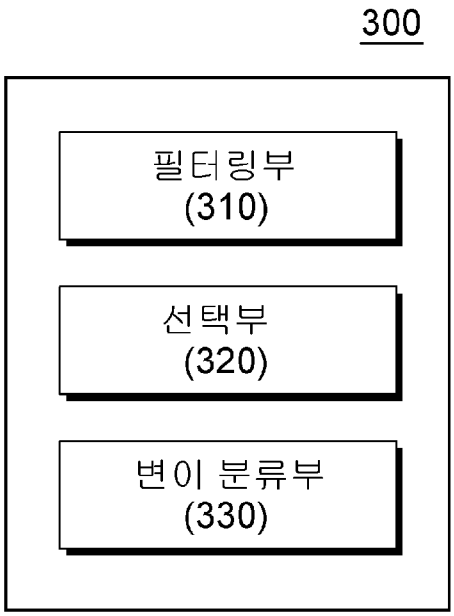
[도5]



[도6]

염색체	위치(BP)	표준 염기	대립 염기	Zygosity	유전자 이름	mRNA	cDNA변화	아미노산 변화
chr12	103234237	T	C	Heterozygote	PAH	NM_000277	c.1256A>G	p.Q419R
chr12	103260392	A	G	Heterozygote	PAH	NM_000277	c.491T>C	p.I164T

[도7]



[도8]

유전자 변이

유전자	복제수 변이	cDNA 변이	AA변이	Zgosity	변이분류
PAH	Neutral	c.194T>C	ile65Thr	Het	VUS
		c.715G>A	Gly239Ser	Het	VUS
GALT	Neutral	...	...	...	...
		...	...	...	...

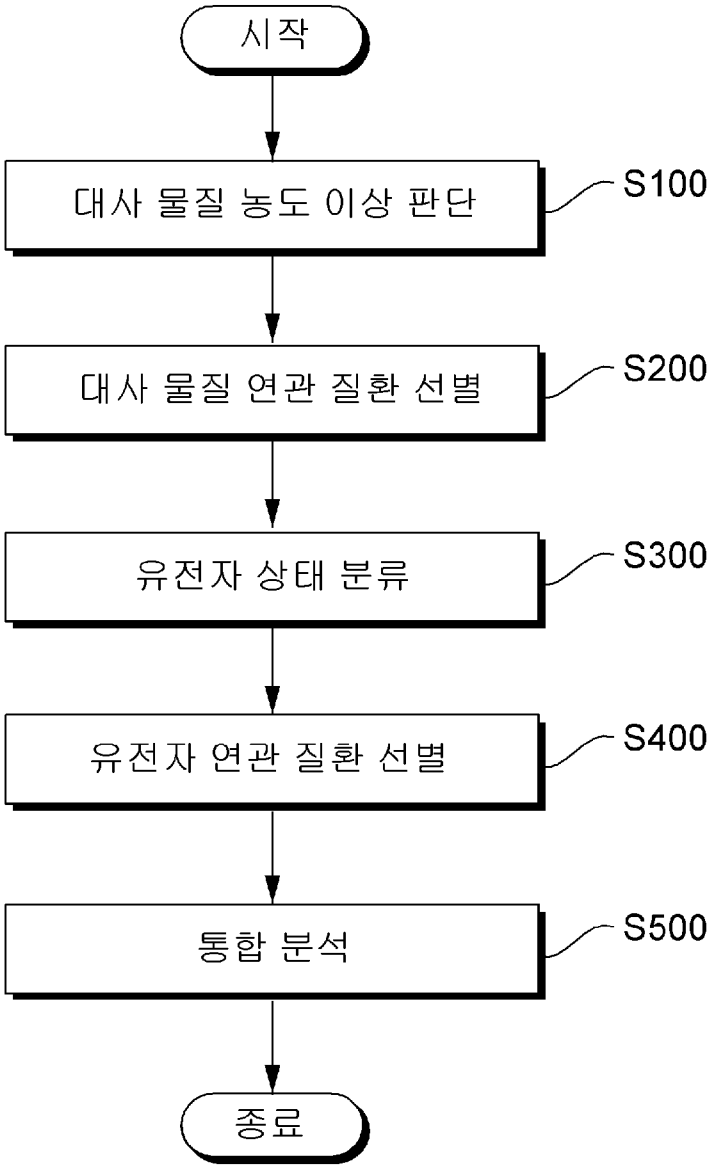
유전자 연관 질환 선별 결과

Most likely Galactosemia
Most likely PKU

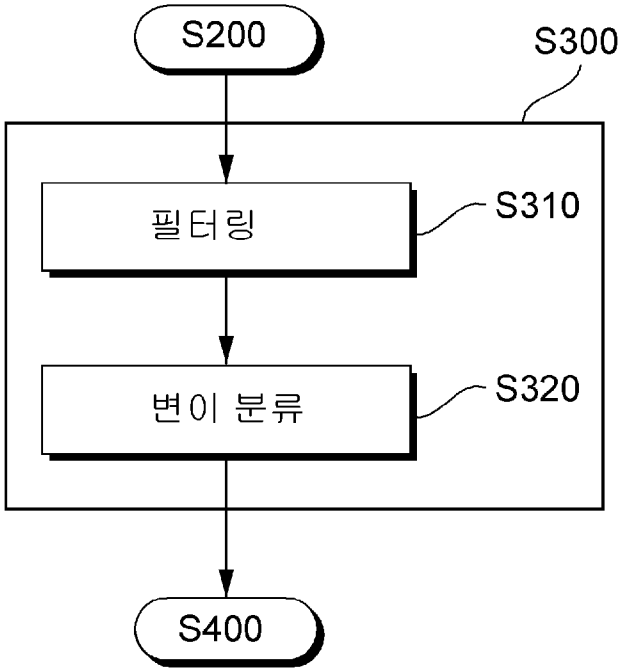
[도9]

통합 분석 결과
Consistent with PKU

[도10]


시작
대사 물질 농도 이상 판단
S100
대사 물질 연관 질환 선별
S200
유전자 상태 분류
S300
유전자 연관 질환 선별
S400
통합 분석
S500
종료

[도11]



[도12]

기준	유전자 상태에 대한 조건	유전자 연관 질환 선별 정확도
유전자 연관 질환이 1개 선별된 경우	염기서열변이 기준으로 HO 또는 CE인 경우 or 유전자 복제수 변이 기준으로는 HOD인 경우	Consistent with
	염기서열변이 기준으로 HE 또는 BI인 경우 or 유전자 복제수 변이 기준으로는 HED인 경우	Most likely
	N/A (해당없음)	R/O
	N/A	Less likely
유전자 연관 질환이 2개 이상 선별된 경우 (HO,CE,HOD의 유전자 상태가 없는 경우)	N/A	Consistent with
	N/A	Most likely
	염기서열변이 기준으로 HE 또는 BI or 유전자 복제수 변이 기준으로 HED 상태인 경우	R/O
	N/A	Less likely
유전자 연관 질환이 2개 이상 선별된 경우 (HO,CE,HOD의 유전자 상태가 있는 경우)	N/A	Consistent with
	염기서열변이 기준으로 HE 또는 BI or 유전자 복제수 변이 기준으로 HOD 상태인 경우	Most likely
	N/A	R/O
	염기서열변이 기준으로 HE 또는 BI or 유전자 복제수 변이 기준으로 HED 상태인 경우	Less likely

[도13]

대사물질 연관질환 해당 여부	유전자 연관질환 해당 여부	유전자 상태	매칭점수 (순위점수)	대사 이상 질환 선별 정확도
O	O	HO	1	Consistent with
		CE	1	Consistent with
		HOD	1	Consistent with
		BI	2	상위순위 질환 무 (Most Likely) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		HE	2	상위순위 질환 무 (Most Likely) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		HED	2	상위순위 질환 무 (Most Likely) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
X	O	HO	3	상위순위 질환 무 (Most Likely) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		CE	3	상위순위 질환 무 (Most Likely) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		HOD	3	상위순위 질환 무 (Most Likely) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		BI	4	상위순위 질환 무 (R/O) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		HE	5	상위순위 질환 무 (R/O) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
		HED	5	상위순위 질환 무 (R/O) 상위순위 질환 유 (Less Likely)
O	X	X	6	상위순위 질환 무 (R/O) 삭제

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2016/013131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G06F 19/00(2011.01)i, G06F 19/22(2011.01)i, G06F 19/28(2011.01)i, G01N 27/62(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)
G06F 19/00; C12Q 1/00; G06Q 50/22; C12Q 1/68; G06F 19/22; G06F 19/28; G01N 27/62

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: disorder, metabolite concentration, genetic variance, relative disease, test

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2002-0075265 A (ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS, INC.) 04 October 2002 See page 1, lines 20-25; page 4, lines 9-50; page 5, lines 27-36; page 6, lines 34-41; page 7, lines 13-18; claims 5, 10, 18, 20; and figure 1.	1-20
Y	KR 10-2009-0105921 A (NAVIGENICS INC.) 07 October 2009 See paragraphs [0058], [0107]; and figures 4a-4m.	1-20
A	GEBREGIWORGIS, Teklab et al., "Application of NMR Metabolomics to Search for Human Disease Biomarkers", Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2012, vol. 15, no. 6, pages 1-16. See page 3, left column, line 52-page 12, right column, line 9; and figures 1-9.	1-20
A	KR 10-2014-0134534 A (SOLGENT CO.) 24 November 2014 See paragraphs [0110]-[0117]; and figures 1-3.	1-20
A	KR 10-2004-0064275 A (SOURCE PRECISION MEDICINE, INC.) 16 July 2004 See claims 11-30; and figures 10-16.	1-20

☐ 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	Date of mailing of the international search report
21 FEBRUARY 2017 (21.02.2017)	**21 FEBRUARY 2017 (21.02.2017)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2016/013131

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2002-0075265 A	04/10/2002	AR 033055 A1	03/12/2003
		AU 2002-27540 A1	26/09/2002
		AU 2002-27540 B2	18/05/2006
		BR 0201823 A	10/12/2002
		CA 2377213 A1	20/09/2002
		CN 1385702 A	18/12/2002
		EP 1244047 A2	25/09/2002
		EP 1244047 A3	01/06/2005
		JP 2003-021630 A	24/01/2003
		MX PA02003027 A	20/08/2003
		US 2002-179097 A1	05/12/2002
KR 10-2009-0105921 A	07/10/2009	AU 2007-325021 A1	05/06/2008
		AU 2007-325021 B2	09/05/2013
		CA 2671267 A1	05/06/2008
		CN 101617227 A	30/12/2009
		CN 101617227 B	11/12/2013
		CN 103642902 A	19/03/2014
		CN 103642902 B	20/01/2016
		EP 2102651 A2	23/09/2009
		GB 2444410 A	04/06/2008
		JP 2010-522537 A	08/07/2010
		JP 2014-140387 A	07/08/2014
		TW 200847056 A	01/12/2008
		TW I363309 B	01/05/2012
		US 2008-0131887 A1	05/06/2008
		US 2010-0293130 A1	18/11/2010
		US 9092391 B2	28/07/2015
		WO 2008-067551 A2	05/06/2008
		WO 2008-067551 A3	11/12/2008
KR 10-2014-0134534 A	24/11/2014	NONE	
KR 10-2004-0064275 A	16/07/2004	AU 2000-58985 A1	10/05/2001
		AU 2000-58985 B2	23/02/2006
		AU 2006-259306 A1	28/12/2006
		AU 2006-259306 B2	16/02/2012
		CA 2378008 A1	12/04/2001
		CA 2466502 A1	15/05/2003
		CA 2612492 A1	28/12/2006
		CN 102402650 A	04/04/2012
		CN 1612936 A	04/05/2005
		EP 1198585 A1	24/04/2002
		EP 1198585 B1	13/06/2007
		EP 1451340 A1	01/09/2004
		EP 1451340 B1	08/01/2014
		EP 1910571 A2	16/04/2008
		EP 2062981 A1	27/05/2009
		EP 2062981 B1	25/09/2013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		IL 147349 B	29/12/2011
		JP 2004-528526 A	16/09/2004
		JP 2005-508505 A	31/03/2005
		JP 2011-067214 A	07/04/2011
		JP 5236856 B2	17/07/2013
		KR 10-2002-0079364 A	19/10/2002
		US 2003-0219771 A1	27/11/2003
		US 2003-0229455 A1	11/12/2003
		US 2004-0133352 A1	08/07/2004
		US 2004-0219568 A1	04/11/2004
		US 2004-0224322 A1	11/11/2004
		US 2004-0224333 A1	11/11/2004
		US 2004-0225445 A1	11/11/2004
		US 2004-0225446 A1	11/11/2004
		US 2004-0225447 A1	11/11/2004
		US 2004-0225448 A1	11/11/2004
		US 2004-0225449 A1	11/11/2004
		US 2005-0060101 A1	17/03/2005
		US 2005-0250148 A1	10/11/2005
		US 2005-0287576 A1	29/12/2005
		US 2006-0115826 A1	01/06/2006
		US 2007-0014650 A1	18/01/2007
		US 2008-0070243 A1	20/03/2008
		US 2008-0183395 A1	31/07/2008
		US 2010-0086935 A1	08/04/2010
		US 6692916 B2	17/02/2004
		US 6960439 B2	01/11/2005
		US 6964850 B2	15/11/2005
		US 7957909 B2	07/06/2011
		US 8055452 B2	08/11/2011
		WO 01-25473 A1	12/04/2001
		WO 03-040404 A1	15/05/2003
		WO 2006-138561 A2	28/12/2006
		WO 2006-138561 A3	28/06/2007

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2016/013131

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G06F 19/00(2011.01)i, G06F 19/22(2011.01)i, G06F 19/28(2011.01)i, G01N 27/62(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
G06F 19/00; C12Q 1/00; G06Q 50/22; C12Q 1/68; G06F 19/22; G06F 19/28; G01N 27/62

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: 이상 질환, 대사물질농도, 유전자 변이, 연관 질환, 검사

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2002-0075265 A (오르토-클리니칼 다이아그노스틱스 인코포레이션) 2002.10.04 페이지 1, 라인 20-25; 페이지 4, 라인 9-50; 페이지 5, 라인 27-36; 페이지 6, 라인 34-41; 페이지 7, 라인 13-18; 청구항 5, 10, 18, 20; 및 도면 1 참조.	1-20
Y	KR 10-2009-0105921 A (네이비제닉스 인크.) 2009.10.07 단락 [0058], [0107]; 및 도면 4a-4m 참조.	1-20
A	TEKLAB GEBREGIWORGIS 등. `Application of NMR Metabolomics to Search for Human Disease Biomarkers`, Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2012, 15권, 6호, 페이지 1-16. 페이지 3, 왼쪽 컬럼, 라인 52 - 페이지 12, 오른쪽 컬럼, 라인 9; 및 도면 1-9 참조.	1-20
A	KR 10-2014-0134534 A (솔젠트 (주)) 2014.11.24 단락 [0110]-[0117]; 및 도면 1-3 참조.	1-20
A	KR 10-2004-0064275 A (소스 프리시전 메디슨, 인코포레이티드) 2004.07.16 청구항 11-30; 및 도면 10-16 참조.	1-20

☐ 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

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

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

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

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2017년 02월 21일 (21.02.2017)	2017년 02월 21일 (21.02.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
진상범
전화번호 +82-42-481-8398

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2016/013131

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2002-0075265 A	2002/10/04	AR 033055 A1	2003/12/03
		AU 2002-27540 A1	2002/09/26
		AU 2002-27540 B2	2006/05/18
		BR 0201823 A	2002/12/10
		CA 2377213 A1	2002/09/20
		CN 1385702 A	2002/12/18
		EP 1244047 A2	2002/09/25
		EP 1244047 A3	2005/06/01
		JP 2003-021630 A	2003/01/24
		MX PA02003027 A	2003/08/20
		US 2002-179097 A1	2002/12/05
KR 10-2009-0105921 A	2009/10/07	AU 2007-325021 A1	2008/06/05
		AU 2007-325021 B2	2013/05/09
		CA 2671267 A1	2008/06/05
		CN 101617227 A	2009/12/30
		CN 101617227 B	2013/12/11
		CN 103642902 A	2014/03/19
		CN 103642902 B	2016/01/20
		EP 2102651 A2	2009/09/23
		GB 2444410 A	2008/06/04
		JP 2010-522537 A	2010/07/08
		JP 2014-140387 A	2014/08/07
		TW 200847056 A	2008/12/01
		TW I363309 B	2012/05/01
		US 2008-0131887 A1	2008/06/05
		US 2010-0293130 A1	2010/11/18
		US 9092391 B2	2015/07/28
		WO 2008-067551 A2	2008/06/05
		WO 2008-067551 A3	2008/12/11
KR 10-2014-0134534 A	2014/11/24	없음	
KR 10-2004-0064275 A	2004/07/16	AU 2000-58985 A1	2001/05/10
		AU 2000-58985 B2	2006/02/23
		AU 2006-259306 A1	2006/12/28
		AU 2006-259306 B2	2012/02/16
		CA 2378008 A1	2001/04/12
		CA 2466502 A1	2003/05/15
		CA 2612492 A1	2006/12/28
		CN 102402650 A	2012/04/04
		CN 1612936 A	2005/05/04
		EP 1198585 A1	2002/04/24
		EP 1198585 B1	2007/06/13
		EP 1451340 A1	2004/09/01
		EP 1451340 B1	2014/01/08
		EP 1910571 A2	2008/04/16
		EP 2062981 A1	2009/05/27
		EP 2062981 B1	2013/09/25

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2016/013131

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		IL 147349 B	2011/12/29
		JP 2004-528526 A	2004/09/16
		JP 2005-508505 A	2005/03/31
		JP 2011-067214 A	2011/04/07
		JP 5236856 B2	2013/07/17
		KR 10-2002-0079364 A	2002/10/19
		US 2003-0219771 A1	2003/11/27
		US 2003-0229455 A1	2003/12/11
		US 2004-0133352 A1	2004/07/08
		US 2004-0219568 A1	2004/11/04
		US 2004-0224322 A1	2004/11/11
		US 2004-0224333 A1	2004/11/11
		US 2004-0225445 A1	2004/11/11
		US 2004-0225446 A1	2004/11/11
		US 2004-0225447 A1	2004/11/11
		US 2004-0225448 A1	2004/11/11
		US 2004-0225449 A1	2004/11/11
		US 2005-0060101 A1	2005/03/17
		US 2005-0250148 A1	2005/11/10
		US 2005-0287576 A1	2005/12/29
		US 2006-0115826 A1	2006/06/01
		US 2007-0014650 A1	2007/01/18
		US 2008-0070243 A1	2008/03/20
		US 2008-0183395 A1	2008/07/31
		US 2010-0086935 A1	2010/04/08
		US 6692916 B2	2004/02/17
		US 6960439 B2	2005/11/01
		US 6964850 B2	2005/11/15
		US 7957909 B2	2011/06/07
		US 8055452 B2	2011/11/08
		WO 01-25473 A1	2001/04/12
		WO 03-040404 A1	2003/05/15
		WO 2006-138561 A2	2006/12/28
		WO 2006-138561 A3	2007/06/28