(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0015570
(43) 공개일자 2022년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0095717
(22) 출원일자 2020년07월31일
심사청구일자 2020년07월31일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
오지연
서울특별시 서초구 반포대로 275 래미안퍼스티지 아파트, 120-2301
심재정
서울특별시 서초구 반포대로 275 래미안퍼스티지 아파트, 114동 702호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

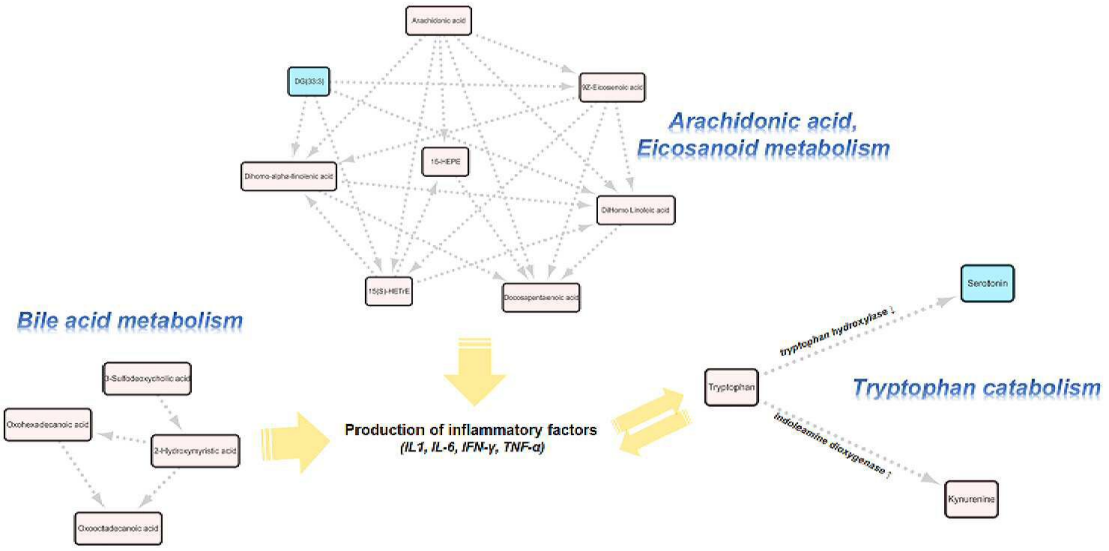
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **흡연 유래 COPD와 결핵 유래 COPD의 바이오마커 및 이의 이용**

(57) 요 약

본 발명은 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) 중에서도 흡연 유래 COPD(Smoking-associated COPD: S-COPD)와 결핵 유래 COPD(TB-associated COPD: T-COPD) 감별 진단용 바이오마커와 이를 이용한 S-COPD와 T-COPD 감별 진단을 위한 정보제공방법 등에 관한 것으로서, 본 발명은 COPD 환자의 혈청 샘플만으로 간편하고 빠르게 병인을 파악하여 T-COPD와 S-COPD를 감별하여 진단함으로써 적절한 치료와 관리가 가능하게 하고, T-COPD의 치료 타겟 연구의 기초를 제공할 수 있다.

대 표 도 - 도6



(72) 발명자

조주연

서울특별시 마포구 마포대로 195 마포 래미안 푸르지오, 104동 1701호

김다정

서울특별시 종로구 창경궁로16길 70, 511호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711105880
과제번호	2019M3E5D1A01068994
부처명	과학기술정보통신부, 보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	선도혁신형의사과학자공동연구
연구과제명	대사체를 이용한 결핵 환자의 진단 및 예후 예측을 위한 바이오마커 발굴
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2019.07.01 ~ 2022.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	8002019047
과제번호	800-20190477
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	재단법인 한국연구재단
연구사업명	원천기술개발사업
연구과제명	천식환자에서 대사체 바이오마커 발굴 및 검증
기 여 율	1/2
과제수행기관명	서울대학교
연구기간	2019.09.01 ~ 2020.05.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

인터루킨-6(interleukin-6: IL-6), C-반응 단백질(C-reactive protein: CRP), 아라키돈산(arachidonic acid), 에이코산산(eicosanoic acid), 키뉴레닌(kynurenin), 인돌아민 이산소화효소(indoleamine-dioxygenase: IDO), 및 세레토닌(serotonin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 사이토카인 또는 대사체를 포함하는 결핵 유래 만성 폐쇄성 폐질환(TB-associated COPD: T-COPD) 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 바이오마커는 흡연 유래 만성 폐쇄성 폐질환(Smoking-associated COPD: S-COPD)과 T-COPD를 감별 진단하기 위한 것을 특징으로 하는, 바이오마커 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 IL-6, CRP, 아라키돈산, 에이코산산, 키뉴레닌, 및 IDO는 T-COPD에서 상향 조절되고,

세레토닌은 하향 조절되는 것을 특징으로 하는, 바이오마커 조성물.

청구항 4

하기 단계를 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 병인을 판단하기 위한 정보제공방법:

(1) 병인 판단이 필요한 COPD 환자의 혈청 샘플을 준비하는 단계; 및

(2) 상기 혈청에서 인터루킨-6(interleukin-6: IL-6), C-반응 단백질(C-reactive protein: CRP), 아라키돈산(arachidonic acid), 에이코산산(eicosanoic acid), 키뉴레닌(kynurenin), 인돌아민 이산소화효소(indoleamine-dioxygenase: IDO), 및 세레토닌(serotonin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 사이토카인 및/또는 대사체의 수준을 측정하는 단계.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 방법은 (3) 결핵 이력이 없는 COPD 환자의 혈청에서 상기 (2) 단계에서 선택된 사이토카인 및/또는 대사체의 수준을 측정하고 병인 판단이 필요한 COPD 환자의 혈청 샘플과 비교하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 방법은 (4) 병인 판단이 필요한 COPD 환자의 혈청의 IL-6, CRP, 아라키돈산, 에이코산산, 키뉴레닌, 또는 IDO의 수준이 결핵 이력이 없는 COPD 환자보다 높거나, 혈청의 세레토닌이 결핵 이력이 없는 COPD 환자보다 낮은 경우 병인이 결핵인 것으로 판단하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) 중에서도 흡연 유래 COPD(Smoking-associated COPD: S-COPD)와 결핵 유래 COPD(TB-associated COPD: T-COPD) 감별 진단용 바이오마

커와 이를 이용한 S-COPD와 T-COPD 감별을 위한 정보제공방법 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)는 폐의 만성적, 진행성 하기도 감염질환이다. WHO의 2016년도 추정에 따르면, 현재 2억 5천 만명이 COPD를 앓고 있고 3 백만 여명이 COPD로 사망했으며, 이는 그 해의 세계 사망률의 5%에 해당한다. COPD는 이제 주요 질병의 원인이며, 미국에서 3번째 사망원인이다. 전체 COPD 사망자는 이후 10여 년 이상까지 점차 증가할 것으로 예측된다.

[0004] 흡연은 전신 호중구 백혈구의 수를 증가시키고 폐의 모세혈관 변형을 감소시켜 백혈구를 격리시킨다. 또한, 흡연은 인터루킨(interleukins), TNF-α(tumor necrosis factor-alpha), 및 CRP(C-reactive protein)과 같은 염증 관련 물질의 생산을 증가시키고 폐포에 점진적이고 비가역적인 기능 손상과 염증을 야기하여 COPD 유발 인자로 알려졌다.

[0005] 또한, 결핵(Mycobacterium tuberculosis: TB)은 COPD를 유발하는 또 다른 위험 인자로서 매년 천만명이 넘는 사람이 TB에 감염된다. 항생제의 이용으로 결핵의 치료는 가능하지만, 결핵 환자의 50% 이상이 비가역적인 폐기능 손상 및 만성 폐쇄성기도질환으로 고통받는다.

[0006] 흡연과 결핵, 즉 병인에 따라서 COPD는 구별될 수 있으며, 결핵 유래 COPD(T-COPD)는 비교적 늦게 발병하며, 흡연 유래 COPD(S-COPD)는 비교적 일찍 발병하고, T-COPD 환자는 S-COPD와 비교하여 폐 기능 검사에서 중증도가 더 높게 평가되는 차이가 있다. 또한, T-COPD는 parenchymal destruction만을 야기하는 정적인 질환으로 간주되었으나, 최근 T-COPD 치료 후에도 폐 재형성에 문제가 있고 만성 염증 반응이 발생할 수 있음이 알려져 있다. 즉, 치료적 접근 방법과 치료 후 관리를 위하여 T-COPD의 병인을 파악하고 염증 특성의 확인이 필요한바, T-COPD 통제를 위하여 S-COPD와 구별하여 T-COPD의 특징적인 마커를 측정하는 방법의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) KR 1020120140225

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 병인을 파악하기위한 것으로서 결핵 유래 COPD 진단용 바이오마커와 이를 이용한 만성 폐쇄성 폐질환의 병인을 진단하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 인터루킨-6(interleukin-6: IL-6), C-반응 단백질(C-reactive protein: CRP), 아라키돈산(arachidonic acid), 에이코산산(eicosanoic acid), 키뉴레닌(kynurenin), 인돌아민 이산소화효소(indoleamine-dioxygenase: IDO), 및 세레토닌(serotonin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 사이토카인 또는 대사체를 포함하는 결핵 유래 만성 폐쇄성 폐질환(TB-associated COPD: T-COPD) 진단용 바이오마커를 제공한다.

[0013] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 바이오마커는 흡연 유래 만성 폐쇄성 폐질환(Smoking-associated COPD: S-COPD)과 T-COPD를 감별 진단하기 위한 것일 수 있다.

[0014] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 IL-6, CRP, 아라키돈산, 에이코산산, 키뉴레닌, 및 IDO는 T-COPD에서 상향 조절되고, 세레토닌은 하향 조절되는 것일 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 COPD 병인을 판단하기 위한 정보제공방법을 제공한다:

[0016] (1) 병인 판단이 필요한 COPD 환자의 혈청 샘플을 준비하는 단계;

[0017] (2) 상기 혈청에서 인터루킨-6(interleukin-6: IL-6), C-반응 단백질(C-reactive protein: CRP), 아라키돈산(arachidonic acid), 에이코산산(eicosanoic acid), 키뉴레닌(kynurenin), 인돌아민 이산소화효소(indoleamine-dioxygenase: IDO), 및 세레토닌(serotonin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 사이토카인 및/또는 대사체의 수준을 측정하는 단계;

[0018] (3) 결핵 이력이 없는 COPD 환자의 혈청에서 상기 (2) 단계에서 선택된 사이토카인 및/또는 대사체의 수준을 측정하는 단계; 및

[0019] (4) 상기 (2) 단계의 측정값과 (3) 단계의 측정값을 비교하는 단계.

[0020] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 방법에서 상기 (2) 단계의 측정값이 IL-6, CRP, 아라키돈산, 에이코산산, 키뉴레닌, 또는 IDO이고, (3) 단계의 측정값보다 높은 경우 환자의 병인이 결핵인 것으로 판정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0021] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 방법에서 상기 (2) 단계의 측정값이 세레토닌이고 (3) 단계의 측정값보다 낮은 경우 환자의 병인이 결핵인 것으로 판정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 (3) 단계에서 결핵 이력이 없는 COPD 환자는 연 10갑 이상의 흡연 이력이 있거나, 기관지 확장증, 간질성 폐질환 이력이 없는 환자일 수 있다.

발명의 효과

[0024] 본 발명은 COPD 환자의 혈청 샘플만으로 간편하고 빠르게 병인을 파악하여 T-COPD와 S-COPD를 감별하여 진단함으로써 적절한 치료와 관리가 가능하게 하고, T-COPD의 치료 타겟 연구의 기초를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 대사산물 프로파일링 연구의 개략도이다.

도 2는 LC-QTOF-MS를 사용하여 대사 프로파일링 데이터를 이용한 3차원 주성분 분석을 수행한 결과이다. A 및 B에서 파란색과 빨간색 구는 각각 정상 대조군과 COPD 환자를 나타낸다. 또한, C에서 파란색과 빨간색 구는 각각 S-COPD와 T-COPD를 나타낸다.

도 3은 T-COPD와 COPD간에 유의한 관계가 있는 대사체를 간략하게 표시한 벤다이어그램이다.

도 4는 T-COPD와 COPD의 대사체 프로파일과 각 대사체 간에 상호작용을 시각화한 것이다. A는 NC(정상 대조군)과 T-COPD간의 비교를 나타내며, B는 NC와 COPD간에 비교이다. 원의 크기와 색은 정상 대조군과 비교한 것으로서 크기는 양을 의미하고, 빨간색 원은 상향 조절을 의미하며, 파란색 원은 하향 조절을 의미한다.

도 5는 T-COPD에서 트립토판 이화작용에 따른 대사산물의 양을 정상 대조군과 S-COPD와 비교한 그래프이다. 각 데이터는 평균 ± 표준 오차로 표시하였고, * P는 0.05 미만의 값을 나타내고 ** P는 0.01 미만의 값을 의미한다.

도 6은 결핵 감염에 의한 COPD 환자의 특징적인 대사 경로를 도식화한 도면이다. 빨간색은 COPD의 대사산물 수준이 높음을 의미하고, 파란색은 감소된 수준을 의미한다. 각 화살표는 KEGG 데이터베이스를 기반으로 대사 경로의 가능한 방향을 나타낸다.

도 7은 임상 매개 변수와 대사 산물의 상관 관계를 분석한 도면으로서 빨간색과 녹색 사각형은 각각 양의 상관관계와 음의 상관관계를 의미한다.

도 8은 질병의 중증도에 따른 대사산물의 변화를 비교한 도면이다(*p-value<0.05).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] COPD는 병인에 따라 T-COPD와 S-COPD로 구분할 수 있으며, 증상의 유사성에도 불구하고 구체적인 병태와 치료 방법과 치료 후 관리에 차이가 있다. 한편, T-COPD는 S-COPD보다 알려진 병태가 적고, 그 진단, 진료, 및 치료가 등한시되고 있는 실정이며, 이에, 본 발명자들은 S-COPD와 구별하여 T-COPD를 진단할 수 있는 바이오마커와 치료를 위한 타겟 선정을 위해 예의 연구하여 본 발명을 완성하였다.

[0028] 본 발명에서 대사산물의 글로벌 프로파일링은 S-COPD 및 T-COPD 환자를 특징짓고 질병 및 병인간의 대사 연관성을 확인하기 위하여 사용되었다.

[0029] 구체적으로, 본 발명자들은 정상 대조군 39명, 결핵 유래 COPD 환자 59명, 흡연 유래 COPD 환자 70명, 총 168명을 대상으로 수년간 코호트 연구를 수행하며 여러가지 임상지표와 혈청의 대사산물을 분석하였다. LC-QTOFMS(liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry)을 이용하여 수천 개의 대사체 프로파일을 제작하고, 유의적인 대사산물과 다사체의 변화 및 절대량 파악을 위하여 LC-MS/MS를 이용하여 표적 대사체 프로파일을 제작하였다. 그 결과, T-COPD 환자는 S-COPD 환자보다 IL-6, CRP 및 SGRQ의 수준이 높음을 확인하였다. 또한, 다양한 대사체 분석기술(multi-platform approach)에 의하여 T-COPD와 S-COPD를 구별할 수 있는 내인성 대사산물arachidonic acid 및 eicosanoic acid pathways 활성화)을 발견하였다. 특히, 코호트에서 확인되는 COPD subphenotype의 전신 염증과 일치하는 T-COPD는 트립토판 대사작용과 상관관계를 확인하였다.

[0030] T-COPD와 S-COPD의 대사산물 프로파일은 공통된 특징을 공유하였으며(도 3), 이는 양 그룹간에 호흡 곤란, 가래 생성, 및 급성 악화와 같은 유사한 표현형에 의한 것으로 판단된다. 또한, 양 그룹 모두 아실카르니틴(acylcarnitine) 및 인지질(phospholipid)에서 정상 대조군보다 높은 수준을 확인하였다. 아실카르니틴은 순환 지방산과 결합하여 미토콘드리아에서 에너지원으로 이용된다. 이러한 에너지 이용능력은 폐 손상에 의한 것으로 판단된다. 인지질 수준 차이는 COPD의 다른 대사적 특징으로서, COPD에서 인지질과 리소인지질(lysophospholipid) 사이의 불균형은 순환 인지질 과정 상승과 전-염증 매개체(pro-inflammatory mediators)의 생산과 밀접한 관련이 있다는 것을 뒷받침한다.

[0031] 한편, S-COPD와 T-COPD 사이에는 지방산 대사에 현저한 변화를 나타낸다. 특히, 아라키돈산(arachidonic acid)과 에이코산산(eicosanoic acid)은 S-COPD보다 T-COPD에서 높은 수준으로 확인되었다. 아라키돈산은 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid: PUFA)이며 ω-6 지방산에 속한다. 아라키돈산은 COX (cyclooxygenases)와 LOX (lipoxygenase)의 주요 표적 분자로서 전-염증 매개체인 prostaglandins과 eicosanoid의 산화 후 생성되는 부산물이다.

[0032] 또한, 대사체 프로파일링 분석 결과 oxylipins은 혈청에서 IL-6, CRP, 도코사헥사엔산 (docosapentanoic acid), 15-HEPE, 및 장쇄 지방산의 수준과 양의 상관관계를 보였으며, 상기 지표는 폐 기능 저하 및 급성 악화와 관련이 있음을 알 수 있었다. 지질 대사산물은 정상대조군과 비교하여 양 COPD 그룹에서 모두 상승하였으며, S-COPD보다 T-COPD에서 현저하게 높았다. 트립토판 이화작용은 S-COPD보다 T-COPD에서 현저하게 활성화되었으며, IL-6 및 CRP와 같은 염증 매개체도 T-COPD가 S-COPD보다 높은 수준으로 확인되었다. 한편 트립토판은 장내 미생물 유래의 아미노산으로 트립토판 이화작용은 장내 미생물균 총의 균형에 영향을 미친다. T-COPD에서 트립토판 이화작용의 활성화는 결핵균이 IDO 경로 활성화를 유도하여 키누레닌(kynurenine) 생산을 위한 것으로 판단된다. 이로부터 결핵 환자가 TB 감염으로부터 치료되었다고 하더라도 그 병태가 완전히 감염 이전으로 회복되는 것은 아님을 알 수 있었다. 한편, IDO 활성화의 억제는 폐 손상과 변역 반응의 임상 증상을 개선시킴을 알 수 있었다.

[0033] 본 발명자들은 T-COPD 환자의 대사체 프로파일링을 통하여 T-COPD에서 지방산 경로 및 트립토판 대사가 높은 염증 반응과 관련이 있음을 확인하였다. 이는 T -COPD의 염증 특성에 맞춘 치료에 접근 방법을 제시할 수 있다.

[0035] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0037] [실험 방법]

[0038] 1. 연구대상

[0039] 본 연구는 고려대학교 구로병원에서 진행되었으며, 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 수행되었다(KUGH 13246). 본 연구는 헬신키 선언을 충족하고 있으며, 사전에 환자들의 서면 동의를 받았다.

[0041] 아래의 조건을 충족한 경우 T-COPD 환자로 진단하였다.

[0042] 1) 결핵의 병력이 있고, 지난 1년 동안 흉부 영상의 변화가 없는 환자;

[0043] 2) 흉부 영상에서 폐손상이 하나 이상 발견된 환자 (lung volume loss, bronchovascular distortion, fibrosis, 또는 secondary bronchiectasis) 및 방사선사 또는 폐 전문의에게 모든 병변의 부피의 합이 폐의 1/3 이상이 됨을 확인받은 환자;

[0044] 3) 결핵 진단 전에 천식 또는 COPD 이력이 없고 기류제한(airflow limitation) (post-bronchodilator spirometry with forced expiratory volume in 1 second [FEV1]/forced vital capacity [FVC] < 70%)이 확인된 환자; 및

[0045] 4) 지난 6 주 이내에 호흡기 감염이 없는 환자.

[0047] S-COPD 환자는 미국흉부학회(American Thoracic Society) 및 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease의 가이드라인에 따라 연 10갑 이상의 흡연 이력이 있고, 기관지 확장증, 결핵 감염의 후유증, 간질성 폐질환 등 기류 방해로 이어질 수 있는 다른 병인이 없는 COPD 환자로 분류하였다.

[0048] 환자의 혈액 시료 및 정상 대조군의 데이터는 고려대학교 구로병원 바이오뱅크에서 제공받아 사용하였으며, 연령, 성별, 체질량지수(BMI), 흡연 이력 및 양, 기저질환의 데이터를 제공받았다. 성별에 따른 차이를 배제하기 위하여 대상은 남성으로 한정하였다. COPD 및 T-COPD 환자의 경우 흡연 이력과 양, 과거 병력, BMI, 증상점수(modified Medical Research Council dyspnea score, St. George Respiratory Questionnaire [SGRQ] score, COPD assessment test [CAT] score), 폐기능 검사 (spirometry, lung volume, and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide [DLCO]), 및 흉부 영상을 수집하였다.

[0049] CRP 및 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate: ESR) 등의 혈액 검사는 하루 동안 금식하고 약물의 영향을 배제할 수 있는 상태에서 수행되었다. 말초 정맥혈은 EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) 튜브에 수집하고, 4,500 rpm으로 10~15분 동안 원심분리하여 혈청을 분리하고, 분리된 혈청은 -80℃에서 보관하여 사용하였다. IL-6 수준은 ELISA 키트(IL-6: R&D Systems, Oxford, UK)를 이용하여 측정하였다.

[0050] 코호트 등록 1년 후에 FEV_1(1초간 강제날숨량) 감소율과 급성 악화(acute exacerbation) 이력을 결정하였다. FEV_1 감소율은 안정적인 상태에서 기준선(하기 표 1 참조)으로부터 FEV_1의 변화율을 계산하였고, 급성 악화는 안정적인 상태와 일상적인 변화가 아니고 정기적인 약물의 변화와 갑작스런 병원 방문이 필요한 급성 호흡기 증상의 지속적 악화로 정의하였다.

[0052] 2. LC-QTOFMS(liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry)를 이용한 글로벌 대사체학(global metabolomics)

[0053] 혈장 샘플은 아세토니트릴(acetonitrile):메탄올(methanol):물(water)을 3:3:4로 혼합한 혼합물(HPLC-grade, Millipore, Bedford, Massachusetts, USA)에 희석하고, 소변 샘플은 10% 메탄올로 희석하였다. 각 샘플 5 μL을 ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm × 100 mm; Waters Corp., Milford, MA, USA) 컬럼에 로딩하고 Agilent 6530 QTOF 질량 분석기 (Agilent Technologies)를 사용하여 분석하였다.

[0055] 3. LC-MS/MS(liquid chromatography with tandem mass spectrometry)를 이용한 표적 대사체학(Targeted

metabolomics)

[0056] 혈청 샘플에서 대사산물(metabolite)의 동시 처리량 검출과 정량화를 위하여, AbsoluteIDQ® p180 키트(Biocrates Life Science AG, Innsbruck, Austria)를 이용한 LC-MS/MS system을 통해서 총 188개 대사산물(21 amino acids, 21 biogenic amines, 1 monosaccharides, 40 acylcarnitines, 90 glycerophospholipids, 및 15 sphingolipids)을 정량화하였다.

[0058] 4. 통계 분석

[0059] 각 이온의 강도는 머무름 시간(retention time)에 따라 정규화, 스케일링, z-변환, 및 정렬되어 표준화 데이터로 제공되었다. 데이터 획득을 위하여 Mass Hunter Profinder B.08.00 및 Mass Profiler Professional (MPP) software package B.14.9 (Agilent Technologies)를 이용하였다. 정규화된 데이터는 머무름 시간, m/z value, 및 피크 영역(peak area)을 포함한다.

[0060] 이어서, PCA(principal component analysis)은 양성 및 음성 ESI 데이터를 MPP software를 이용하여 샘플 클러스터링(sample clustering)과 구별 이온을 결정하였다(filtered by $P<0.05$, adjusted for FDR using the Benjamini and Hochberg method between normal control and COPD). 다변량 및 단변량 분석 결과에 따르면, ESI 음성 모드로부터 얻은 대사 산물은 추가적인 통계처리를 위해서만 이용되었다(GraphPad Prism version 7 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) 및 SPSS 25.0 software (SPSS, Inc.) package). $P<0.05$는 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0061] 대사체 마커들 사이의 network analysis 분석은 Cytoscape v 3.8.0.를 이용하여 수행되었고, 선택된 대사산물은 Pubchem, KEGG, 및 환자 넘버와 함께 Cytoscape에 공유하였다. 또한, 각 데이터의 시각화는 yFiles Organic Layout 방법을 이용하였다.

[0063] [실험 결과]

[0064] 실시예 1. 코호트 대상 환자

[0065] 코호트 대상 환자는 총 175명 등록되었다. (T-COPD, n = 59, S-COPD; n = 70; NC, n = 39), T-COPD와 S-COPD 환자의 기준 특성(baseline characteristics)은 하기 표 1에 나타내었다.

[0066] S-COPD 환자는 T-COPD 환자보다 흡연 이력이 더 높았으며($P<0.001$), SGRQ를 제외하고 보고된 증상 및 삶의 질 점수는 양 그룹이 서로 유사하였다. FEV_1 감소율 및 AE의 백분율은 큰 차이를 보이지 않았고, CRP, ESR 및 IL-6 수준은 S-COPD 환자보다 T-COPD 환자에서 유의하게 높았다.

표 1

[0067]

	S-COPD (N=70)	T-COPD (N=59)	P-value
Age, years	66.0 (59.0-72.5)	68.0 (64.0-73.0)	0.165
Sex, male	70 (100)	59 (100)	-
BMI, kg/m2	23.1 (21.1-25.9)	22.9 (21.1-25.5)	0.519
Smoking amount (pack-year)	40.0 (30.0-50.0)	0.0 (0.0-30.0)	< 0.001
Comorbidities			
Heart disease	27 (38.6)	25 (42.4)	0.661
Cerebrovascular disease	9 (12.9)	5 (8.5)	0.425
Depression	2 (2.9)	1 (1.7)	0.663
Pulmonary function tests			
FEV1 % predicted	62.5 (45.8-71.0)	54.0 (45.0-73.0)	0.496
FVC % predicted	84.0 (74.0-93.3)	78.0 (66.0-89.0)	0.089
FEV1/FVC % predicted	54.5 (41.0-62.0)	53.0 (42.0-65.0)	0.465
DLCO %	80.5 (64.8-97.0)	75.0 (62.0-87.0)	0.180
Symptom scores			
mMRC	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.654
CAT	14.0 (10.0-19.0)	17.0 (11.0-21.0)	0.096
SGRQ	16.9 (9.0-29.2)	22.1 (13.8-34.5)	0.048

FEV1 decline ml/yr	0.5 (-50.0-170.0)	60.0 (-30.0-170.0)	0.335
Frequent AE n, (%)	7 (10.0%)	12 (20.3%)	0.099
Inflammatory markers			
IL-6 (pg/dL)	1.46 (0.43-2.46)	2.67 (1.52-6.80)	<0.001
ESR (mm/h)	10.00 (6.00-16.25)	15.00 (7.00-21.00)	0.040
CRP (mg/dL)	1.25 (0.63-2.30)	3.39 (1.49-6.74)	<0.001

[0068] 상기 표 1에서 각 용어는 아래와 같이 약자로 표시하였다.

[0069] AE, acute exacerbation; BMI, body mass index; CAT, chronic obstructive pulmonary disease assessment test; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; IL-6, interleukin-6; mMRC, modified Medical Research Council; S-COPD, smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease; SGRQ, St. George Respiratory Questionnaire; T-COPD, tuberculosis-associated COPD

[0071] 실시예 2. 폐 질환에 따른 글로벌 및 표적 대사 프로파일링

[0072] 대사 프로파일링 연구 흐름은 도 1과 같다. 2 가지 조건에서 기능이 알려지지 않은 수천 개의 대사체를 글로벌 대사체학 프로파일링을 수행하였으며, 검출된 대사 특징을 통계 분석에 적용하였다. 그 결과는 하기 표 2와 같다.

[0073] 도 2는 비교사 패턴 인식 분석(unsupervised pattern recognition analysis) 결과이다. 도 2의 A 내지 C는 각각 NC vs S-COPD, NC vs T-COPD 및 T-COPD vs S-COPD의 스코어 플롯을 나타낸다. 단변량 분석의 경우 FDR 조정 - 0.05 미만의 값 및 배수 변화 2.0이 마커 선택에 이용되었다. NC 대 S-COPD의 비교에서 단변량 분석 후에 16 개 대사산물이 남았고, NC 대 T-COPD 그룹에서 58 개의 대사산물이 남았다. 이 중 29 개 대사산물이 공통되며, 동일하게 조절하였다(도 3A).

[0074] 또한, 분자의 절대 농도가 측정되거나 분자의 변환율을 측정될 수 있게 하기 위하여 표적 대사산물 프로파일 분석을 추가로 수행하였다(도 3B). 표적 대사산물 분석을 위하여 LC-MS 분석에 기초하여 188개 대사산물을 정량화하여, 각 샘플에서 40 acylcarnitines; 42 amino acids, biogenic amines, 및 monosaccharides; 15 sphingolipids; 및 90 glycerophospholipids를 정량 데이터를 획득하였다. 각 샘플의 절대 농도는 p-value 0.05 미만이 되도록 조정하였다. 상기 데이터로부터 NC와 S-COPD의 비교에서 87 개(파란색 원), NC와 T-COPD의 비교에서 68개(빨간색 원)의 독특한 대사산물을 확인하였다(도 3B).

[0075] 이어서, 정량화된 대사산물 중에서 각 그룹간 차이가 큰 대사산물간에 알려진 생물학적 상호작용에 따라 맵핑하였다(도 4). S-COPD 환자는 장쇄 지방산 (특히 myristoleic acid, palmitic acid 및 oleic acid), 담즙산 관련 대사 산물 및 glycerophospholipids 및 acylcarnitines의 상향 조절을 확인할 수 있었고(도 4A), T-COPD 환자는 arachidonic 및 eicosanoic acid의 대사 경로 특정 변화를 확인할 수 있었다(도 4B). myristoleic acid, palmitic acid, oleic acid, Ethyl arachidonate alc prostaglandin E의 수준 변화는 정상 대조군과 비교하여 양 COPD 그룹에서 유의한 차이가 없었으나, arachidonic acid, eicosenoic acid, docosapentaenoic acid, dihomo-alpha-linolenic acid, dihomo linoleic acid, HETrE 및 HEPE의 수준은 T-COPD 환자가 정상 대조군 보다 약 2배 이상 높고 S-COPD 환자에서는 점진적 변화를 확인할 수 있었다.

[0076] 180 개의 타겟 대사산물의 절대량에서 59개가 COPD에서 동시에 공유되며, 공유되는 대사산물은 주로 acylcarnitines과 glycerophospholipids였다. 특히, biogenic amines (kynurenine 및 serotonin)과 아미노산 (aspartate 및 threonine)이 T-COPD 군에서 유의하게 높게 검출됨을 알 수 있었다.

[0077] 또한, COPD 병인에 따라 트리토판 대사를 조사한 결과, 혈청에서 트립토판의 총량은 각 그룹간에 유의한 차이가 없으나, T-COPD 환자에서 kynurenine 및 serotonin은 유의한 감소를 확인하였다(도 5). 또한, indoleamine-dioxygenase (IDO) 과 tryptophan hydroxylase (TDO)의 수준도 T-COPD에서 유의한 차이를 확인하였다. IDO 활성은 T-COPD가 정상 대조군과 비교하여 높게 확인되었으며, TDO 활성은 감소하였다.

[0078] 도 6은 T-COPD 환자에서 특이적으로 변화된 독특한 대사 경로를 개략적으로 나타낸 도면이다. S-COPD에서 중복 대사물질을 제외하고, arachidonic acid, eicosanoic acid, bile acid 및 tryptophan 대사 과정에 변화가 크게

관찰되었다.

[0080] 하기 표 2은 글로벌 및 타겟 대사체학 프로파일에서 확인되는 대사산물을 정리한 것이고, 하기 표 3는 글로벌 대사체학 프로파일링을 이용한 대사산물 리스트이다.

표 2

[0081]

Metabolite	Class	T-COPD vs NC		COPD vs NC	
		Fold change	p-value	Fold change	p-value
C12	Acylcarnitines	1.889	2.5755E-10	1.7815	2.5554E-11
C141	Acylcarnitines	2.1289	8.0279E-10	2.0571	2.0208E-10
C161	Acylcarnitines	1.8337	1.9668E-09	1.9556	1.6633E-10
C10	Acylcarnitines	1.9341	3.8618E-09	1.8095	1.289E-09
C121	Acylcarnitines	1.8973	7.2488E-09	1.8969	1.5373E-09
C8	Acylcarnitines	1.7185	2.1473E-08	1.6602	2.225E-09
C14	Acylcarnitines	1.4571	1.0948E-07	1.3826	4.7718E-06
C16	Acylcarnitines	1.3575	1.3388E-07	1.4352	2.5978E-09
C181	Acylcarnitines	1.4387	2.1473E-07	1.5144	7.1394E-09
C142	Acylcarnitines	1.699	1.3131E-06	1.6386	8.8834E-08
C7-DC	Acylcarnitines	1.8958	4.0679E-06	1.9596	9.922E-08
C101	Acylcarnitines	1.4649	0.000014934	1.4578	2.2256E-06
C182	Acylcarnitines	1.3537	0.000042431	1.4427	6.3679E-06
C2	Acylcarnitines	1.3436	0.000061632	1.3934	5.4068E-06
PC ae C425	Glycerophospholipids	1.2609	0.000081067	1.3652	1.4566E-06
C6 C41-DC	Acylcarnitines	1.3392	0.00014256	1.3484	0.00010104
Glu	Amino acids	1.3562	0.00049406	1.3637	0.000093536
PC ae C405	Glycerophospholipids	1.266	0.0014411	1.527	6.8658E-06
PC aa C321	Glycerophospholipids	1.4079	0.0016524	1.5545	0.00031406
PC ae C424	Glycerophospholipids	1.3005	0.0018242	1.5112	5.3222E-06
C9	Acylcarnitines	1.3351	0.0019484	1.2528	0.0098145
PC ae C420	Glycerophospholipids	1.15	0.0020108	1.2493	8.5572E-06
PC ae C403	Glycerophospholipids	1.3346	0.0023567	1.663	0.000012528
C162	Acylcarnitines	1.6451	0.0024062	1.5903	0.0014071
Spermidine	Biogenic amines	1.322	0.0026633	1.3214	0.016836
lysoPC a C161	Glycerophospholipids	1.2851	0.002721	1.4691	5.184E-07
C142-OH	Acylcarnitines	1.3492	0.0032184	1.2644	0.029303
PC aa C404	Glycerophospholipids	1.188	0.0035239	1.3476	0.00015661
PC aa C425	Glycerophospholipids	1.2787	0.0041444	1.4804	0.00007
PC aa C402	Glycerophospholipids	1.3153	0.0042888	1.7757	0.000021256
PC aa C424	Glycerophospholipids	1.5822	0.0043815	2.0511	0.000089924
PC aa C403	Glycerophospholipids	1.2569	0.0050839	1.5704	0.000021548
PC ae C422	Glycerophospholipids	1.2427	0.0050846	1.5659	0.000025888
PC ae C402	Glycerophospholipids	1.1906	0.0051982	1.4116	0.000063736
PC ae C404	Glycerophospholipids	1.2266	0.0054366	1.4656	8.5716E-06

C18	Acylcarnitines	1.2154	0.0091465	1.3164	0.0011929
PC aa C383	Glycerophospholipids	1.1556	0.010186	1.1478	0.031356
C102	Acylcarnitines	1.1597	0.01027	1.1644	0.0021388
PC ae C443	Glycerophospholipids	1.5847	0.010404	2.2065	0.000084434
C141-OH	Acylcarnitines	1.6604	0.018172	1.606	0.022566
PC ae C383	Glycerophospholipids	1.1962	0.022665	1.474	0.00016271
PC aa C426	Glycerophospholipids	1.2021	0.025862	1.333	0.00057059
PC ae C380	Glycerophospholipids	1.1527	0.027348	1.3259	0.00041959
PC aa C422	Glycerophospholipids	1.4057	0.030501	1.7888	0.0016146
PC aa C300	Glycerophospholipids	1.1589	0.032255	1.2472	0.0057356
PC ae C381	Glycerophospholipids	1.3326	0.032544	1.7354	0.00090278
PC ae C421	Glycerophospholipids	1.1853	0.033453	1.4081	0.00077086
PC aa C381	Glycerophospholipids	1.1923	0.033751	1.3044	0.0011312
Tyr	Amino Acids	1.1078	0.034363	1.1704	0.0020577
PC ae C423	Glycerophospholipids	1.1661	0.039261	1.3737	0.00093485
PC aa C401	Glycerophospholipids	1.1655	0.040322	1.329	0.00014328
C41	Acylcarnitines	1.2385	0.049281	1.2135	0.032826
lysoPC a C182	Glycerophospholipids	0.70291	7.9159E-06	0.77765	0.00018226
H1	Monosaccharides	0.7411	0.00011114	0.70993	0.000023466
PC aa C342	Glycerophospholipids	0.8673	0.00095784	0.89256	0.0035273
Pro	Amino acids	0.87776	0.0017567	0.86275	0.0030578
alpha-AAA	Biogenic amines	0.42142	0.0030451	0.46063	0.0013084
PC aa C362	Glycerophospholipids	0.89955	0.019999	0.896	0.017452
Ala	Amino acids	0.85022	0.0036924	0.8649	0.010553
C31	Acylcarnitines			0.60372	0.0024509
C3-DC C4-OH	Acylcarnitines			1.3248	0.011787
lysoPC a C140	Glycerophospholipids			1.1142	0.000077795
lysoPC a C160	Glycerophospholipids			1.2021	0.00034582
lysoPC a C170	Glycerophospholipids			1.1763	0.0087027
lysoPC a C180	Glycerophospholipids			1.2022	0.0058463
lysoPC a C240	Glycerophospholipids			1.1685	0.02382
lysoPC a C280	Glycerophospholipids			1.8943	0.033613
lysoPC a C281	Glycerophospholipids			1.8241	0.01241
Met-SO	Biogenic amines			1.5794	0.00029857
PC aa C260	Glycerophospholipids			1.1209	0.024016
PC aa C320	Glycerophospholipids			1.1383	0.023815
PC aa C323	Glycerophospholipids			1.3087	0.016298

PC aa C360	Glycerophospholipids			1.1536	0.035839
PC aa C366	Glycerophospholipids			1.4019	0.0062555
PC aa C420	Glycerophospholipids			1.2033	0.039279
PC aa C421	Glycerophospholipids			1.3246	0.040438
PC ae C301	Glycerophospholipids			1.4406	0.0057908
PC ae C302	Glycerophospholipids			1.1351	0.0037123
PC ae C321	Glycerophospholipids			1.1496	0.021928
PC ae C322	Glycerophospholipids			1.1945	0.0094533
PC ae C360	Glycerophospholipids			1.1302	0.033136
PC ae C361	Glycerophospholipids			1.1865	0.0077083
PC ae C382	Glycerophospholipids			1.2879	0.0027314
PC ae C401	Glycerophospholipids			1.2323	0.0078519
PC ae C406	Glycerophospholipids			1.1446	0.02286
PC ae C421	Glycerophospholipids			1.4081	0.00077086
PC ae C444	Glycerophospholipids			1.4518	0.0006401
SM C261	Glycerophospholipids			1.3596	0.014682
Asp	Amino acids	1.2196	0.016775		
C12-DC	Acylcarnitines	1.1003	0.024043		
Kynurenine	Biogenic amines	1.1555	0.00039572		
lysoPC a C204	Glycerophospholipids	0.85619	0.049607		
PC aa C364	Glycerophospholipids	0.8998	0.031666		
PC aa C406	Glycerophospholipids	1.1902	0.016125		
PC ae C445	Glycerophospholipids	1.1096	0.027861		
Serotonin	Biogenic amines	0.75599	0.002111		
Thr	Amino acids	0.89534	0.034943		
Myristoleic acid	Fatty acids	2.5872505	4.02E-11	2.5643601	1.12E-10
Palmitic acid	Fatty acids	2.1976414	3.74E-07	2.1628566	5.85E-07
Oleic acid	Fatty acids	2.3216546	2.78E-08	2.2500045	9.53E-08
Ethyl Arachidonate	Fatty acid esters	2.064736	6.03E-06	2.0095186	1.20E-05
PGE	Eicosanoids	2.2050905	3.29E-07	2.2478914	9.53E-08
Arachidonic acid	Fatty acids	2.002016	2.13E-05		
9Z-Eicosenoic acid	Fatty acids	2.0763113	5.01E-06		
Docosapentaenoic acid	Fatty acids	2.1420026	1.25E-06		
Dihomo-alpha-linolenic acid	Fatty acids	2.1537056	9.90E-07		
DiHomo Linoleic acid	Fatty acids	2.0840206	4.27E-06		
5-Oxooctadecanoic acid	Fatty acids	2.2185419	2.62E-07		
2-Hydroxymyristic acid	Fatty acids	2.3615763	1.53E-08		

15(S)-HETrE	Medium-chain hydroxy acids	2.1579776	9.18E-07		
3-Oxohexadecanoic acid	Fatty acids	2.3318772	2.36E-08		
DG(33:3)	Lineolic acids	-2.0186517	1.54E-05		
3-Sulfodeoxycholic acid	Bile acids	2.0665345	5.90E-06		
15-HEPE	Eicosanoids	2.1201723	1.97E-06		
Inosine	Purine nucleosides			-2.0192366	9.63E-06
(2'E,4'Z,7'Z,8E)-Colnelenic acid	Fatty acids			2.088976	2.65E-06
Pregnenolone	Pregnane steroids			2.2173703	1.72E-07
11b,21-Dihydroxy-5b-pregnane-3,20-dione	Pregnenolone			2.1234384	1.31E-06
4-cholesten-7α,12α,24-triol-3-one	Bile acids			2.0558696	4.90E-06
DG(38:8)	Lineolic acids			2.117313	1.46E-06
PE(29:1)	Glycerophospholipids			2.0679817	4.01E-06
PC(28:2)	Glycerophospholipids			2.435124	1.43E-09
PA(36:8)	Glycerophospholipids			2.1300838	1.14E-06

표 3

[0082]

Group	m/z	Retention Time	Regulation in COPD	Metabolite	FDR-adjusted p-value
NC vs T-COPD	304.2341	13.4319105	up	Arachidonic acid	2.13E-05
	310.2802	14.05789	up	9Z-Eicosenoic acid	5.01E-06
	330.2544	13.616902	up	Docosapentaenoic acid (22n-6)	1.25E-06
	306.249	13.616902	up	5,8,11-Eicosatrienoic acid	9.90E-07
	308.2653	13.827901	up	11Z,14Z-Eicosa-11,14-dienoic acid	4.27E-06
	298.2467	13.166914	up	5-Oxooctadecanoic acid	2.62E-07
	244.2019	12.414927	up	2-Hydroxymyristic acid	1.53E-08
	322.2121	13.321908	up	15(S)-HETrE	9.18E-07
	270.2148	12.613924	up	3-Oxohexadecanoic acid = oxo-palmitic acid	2.36E-08
	576.4658	14.115892	down	DG(33:3)	1.54E-05
	458.2363	13.726899	up	3-Sulfodeoxycholic acid	5.90E-06
	318.2206	12.601917	up	15-HEPE	1.97E-06
NC vs S-COPD	268.0774	1.7890009	down	Inosine	9.63E-06
	292.2003	12.257936	up	(2'E,4'Z,7'Z,8E)-Colnelenic acid	2.65E-06
	298.244	12.458928	up	Pregnenolone	1.72E-07
	300.2629	12.696922	up	2-Hydroxystearic acid	1.59E-07
	324.2209	13.655904	up	11b,21-Dihydroxy-5b-pregnane-3,20-dione	5.24E-06
	432.3248	13.728909	up	4-cholesten-7α,12α,24-triol-3-one	1.31E-06
NC vs COPD (S-COPD + T-COPD)	226.1892	12.795921	up	Myristoleic acid	<0.05
	256.2388	13.656902	up	Palmitic acid	
	282.2526	13.730904	up	Oleic acid	
	332.2689	13.739898	up	Ethyl Arachidonate	
	350.2367	13.730904	up	PGE	

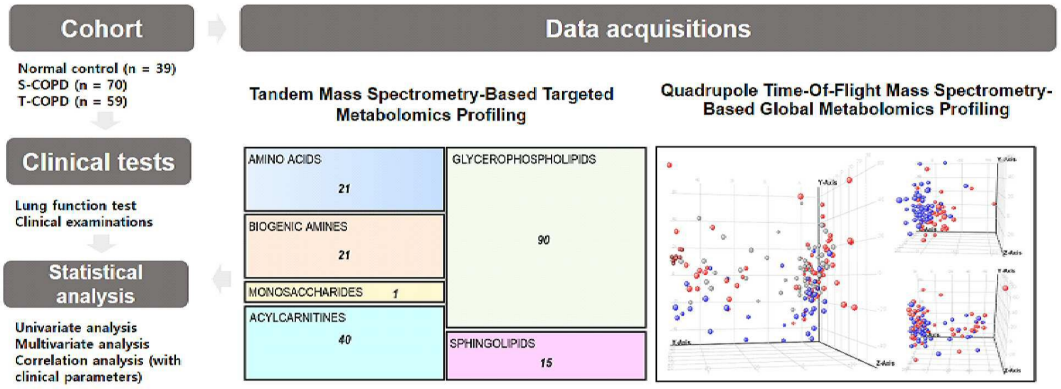
[0083] 이어서, 통계학적으로 선택된 대사산물과 질병 및 병인간의 변수 연관성을 확인하기 위하여 피어슨 상관관계 분석(pearson's correlation analysis)을 수행하였다. 상기 분석에서 정상 대조군은 폐 기능 검사 점수 및 사이토

카인 측정값이 없기 때문에 양 COPD 그룹의 정보를 이용하였다. 그 결과, HEPE, 15S-HETrE 및 Inosine은 interleukin-6 및 CRP과 양의 상관관계를 나타내었으며, diacylgyceride 및 colnelenic acid는 음의 상관관계를 나타내었다. 또한, FEV_1 감소와 같은 폐 기능 점수와 급성 악화는 docosapentanoic acid, 15-HEPE 및 long-chain fatty acids의 수준과 양의 상관관계를 확인할 수 있었다(도 7-8).

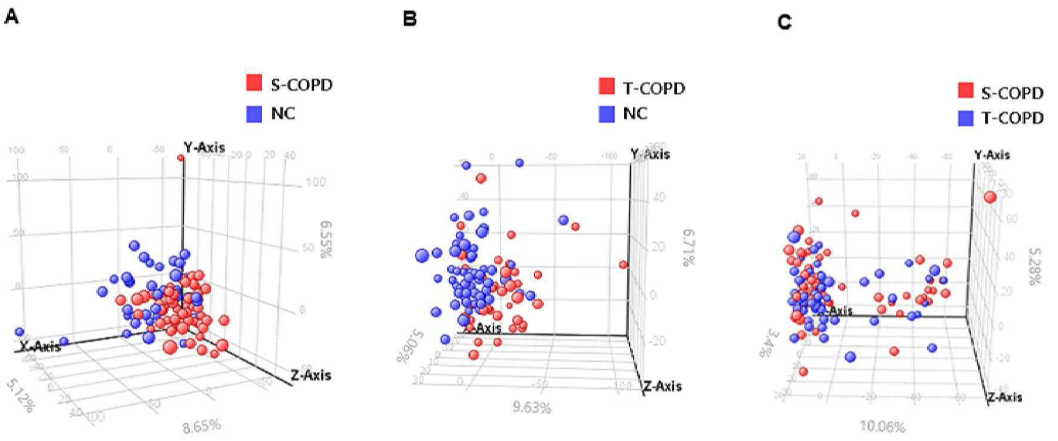
[0085] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

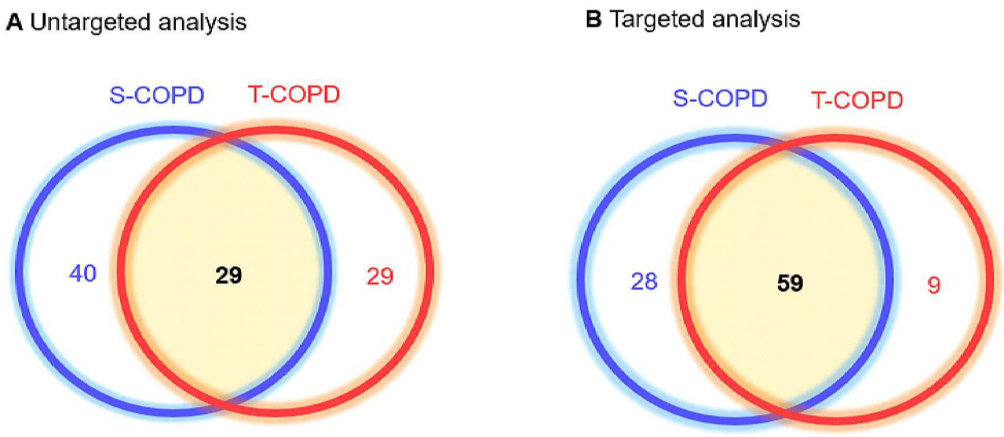
도면1



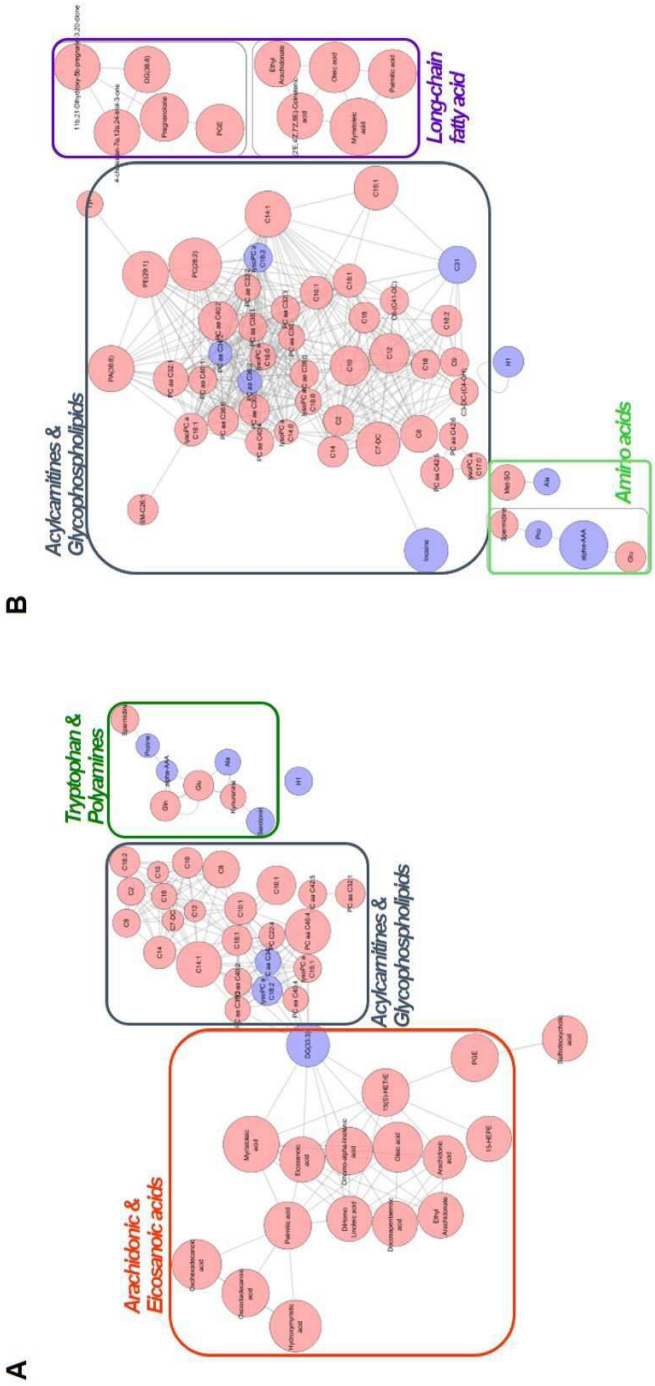
도면2



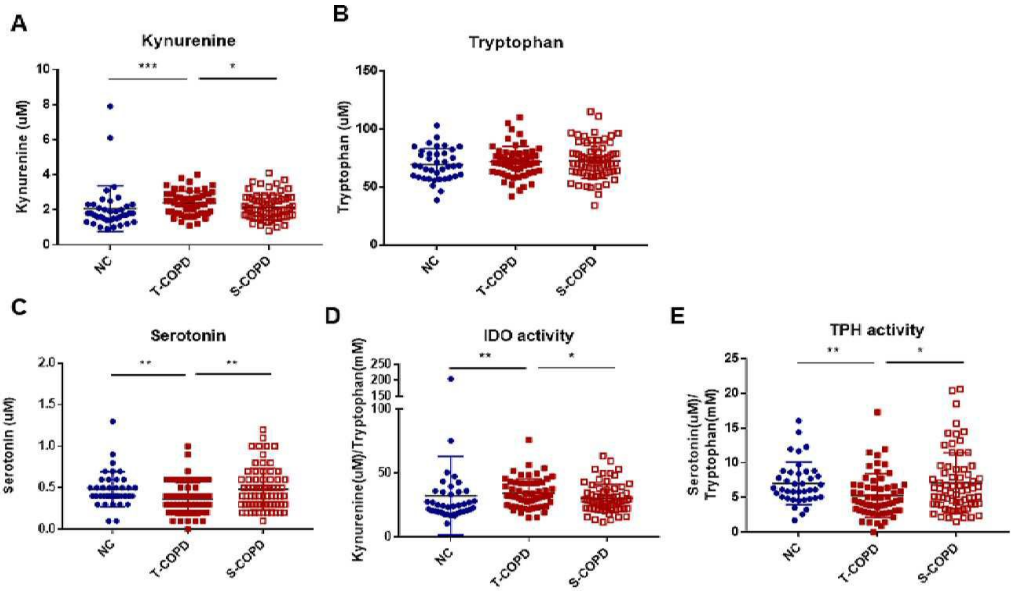
도면3


A Untargeted analysis
S-COPD
T-COPD
40
29
29
B Targeted analysis
S-COPD
T-COPD
28
59
9

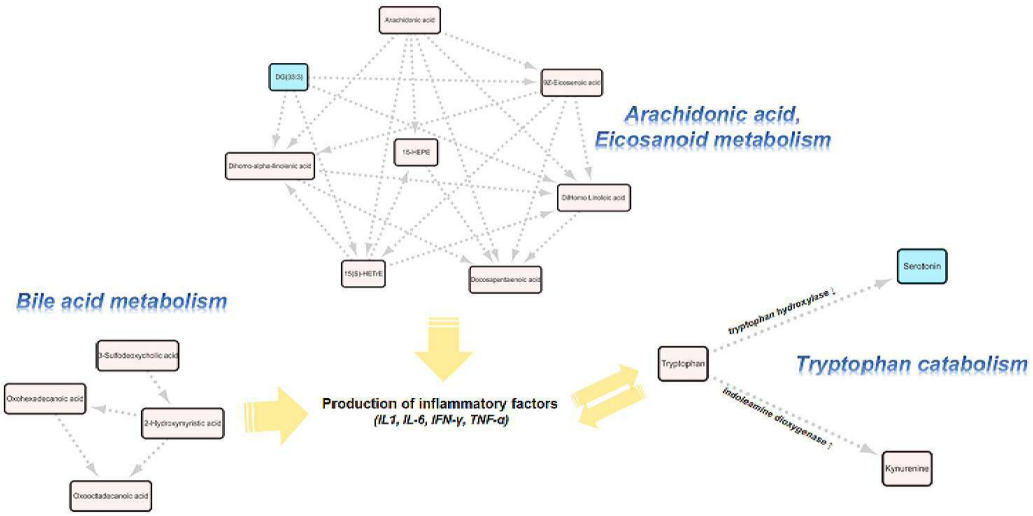
도면4


B
Long-chain fatty acid
Acylcarnitines & Glycophospholipids
Amino acids
A
Tryptophan & Polyamines
Acylcarnitines & Glycophospholipids
Arachidonic & Ecosanoic acids

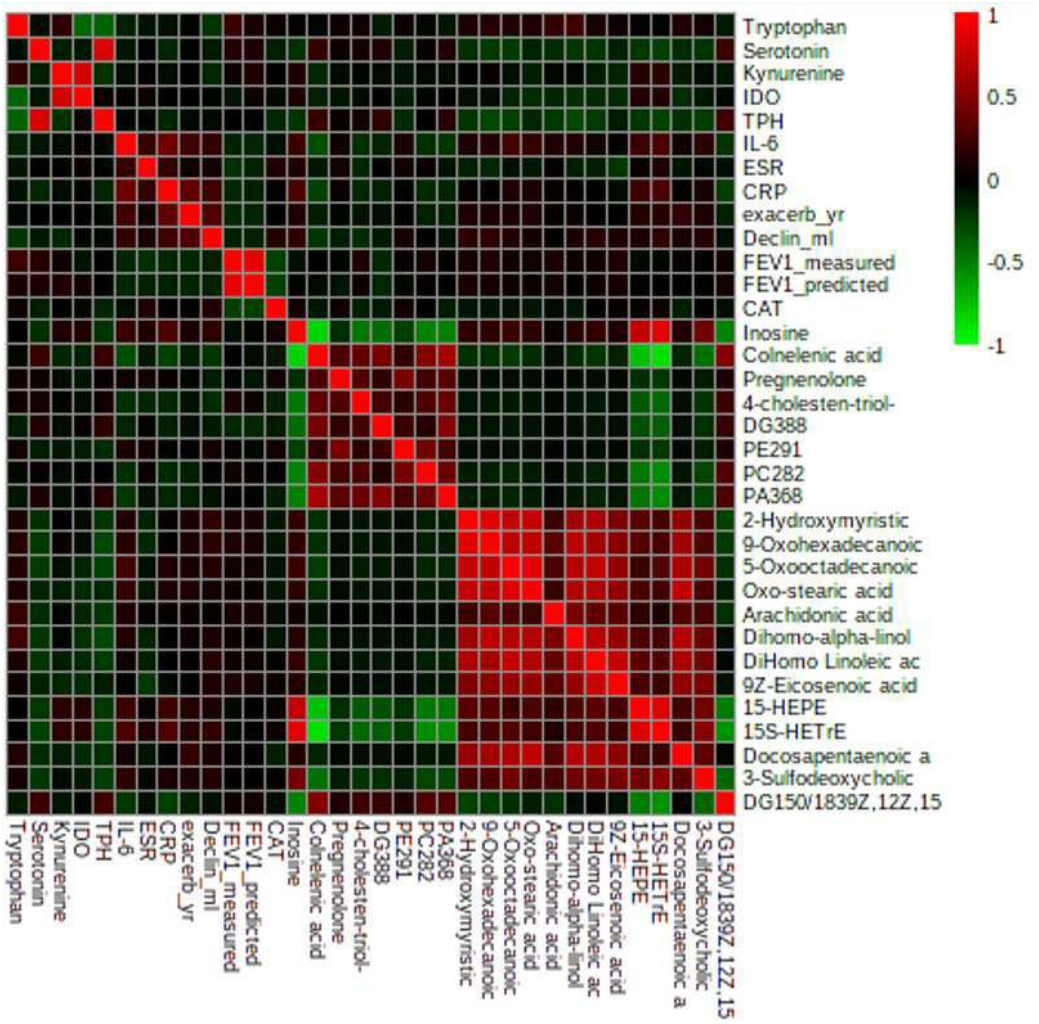
도면5


A
Kynurenine
Kynurenine (uM)
NC
T-COPD
S-COPD
B
Tryptophan
Tryptophan (uM)
C
Serotonin
Serotonin (uM)
D
IDO activity
Kynurenine(uM)/Tryptophan(mM)
E
TPH activity
Serotonin(uM)/Tryptophan(mM)

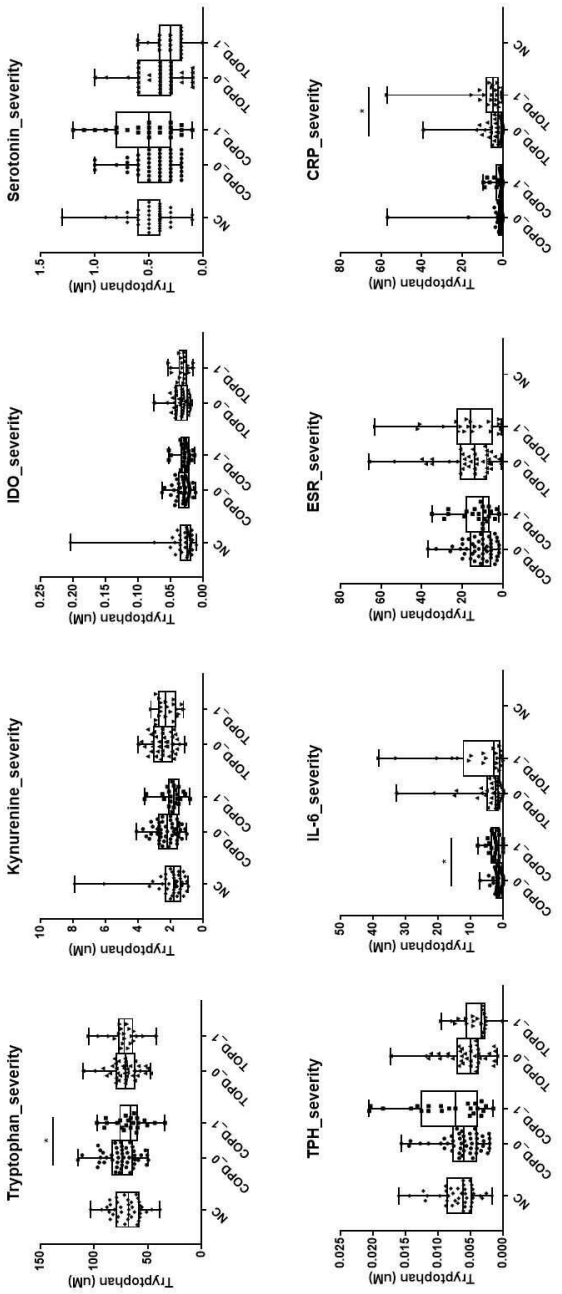
도면6


Arachidonic acid,
Eicosanoid metabolism
Bile acid metabolism
Production of inflammatory factors
(IL1, IL-6, IFN-γ, TNF-α)
Tryptophan catabolism
Tryptophan
Serotonin
Kynurenine
tryptophan hydroxylase 1
indoleamine dioxygenase 1

도면7


Tryptophan
Serotonin
Kynurenine
IDO
TPH
IL-6
ESR
CRP
exacerb_yr
Declin_ml
FEV1_measured
FEV1_predicted
CAT
Inosine
Colnelenic acid
Pregnenolone
4-cholesten-triol-
DG388
PE291
PC282
PA368
2-Hydroxymyristic
9-Oxohexadecanoic
5-Oxooctadecanoic
Oxo-stearic acid
Arachidonic acid
Dihomo-alpha-linol
DiHomo Linoleic ac
9Z-Eicosenoic acid
15-HEPE
15S-HETrE
Docosapentaenoic a
3-Sulfodeoxycholic
DG150/1839Z,12Z,15
1
0.5
0
-0.5
-1

도면8


Tryptophan_severity
Kynurenine_severity
IDO_severity
Serotonin_severity
IL-6_severity
ESR_severity
CRP_severity
TPH_severity
Tryptophan (uM)
NC
COPD_0
COPD_1
TOPD_0
TOPD_1