



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0064527
(43) 공개일자 2023년05월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) A61K 39/215 (2006.01)
G16H 50/80 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2022.01)
A61K 39/215 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-0066976
(22) 출원일자 2022년05월31일
심사청구일자 2022년05월31일
- (30) 우선권주장
1020210150035 2021년11월03일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
- (72) 발명자
성혜
서울특별시 종로구 사직로1나길 13, 2층 201호(행촌동, 행촌동 다세대 주택)
- 송준영
서울특별시 양천구 목동남로4길 80, 106동 1201호(신정동, 목동파크자이)
- (74) 대리인
특허법인 무한

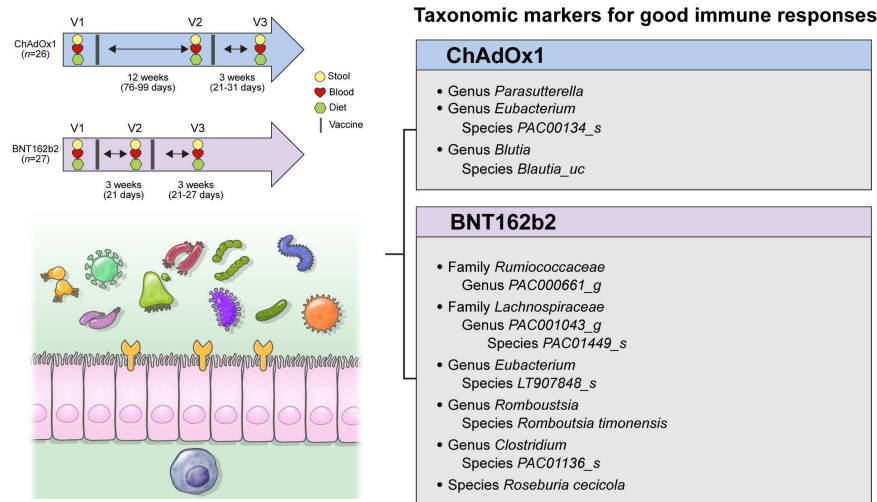
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 장내 기능적 바이오마커 프로파일을 통해 SARS-CoV-2 백신의 면역반응을 예측하기 위한 정보 제공방법 및 대상체 맞춤형 백신정보제공방법

(57) 요약

본 발명은 SARS-CoV-2 백신접종시의 면역반응을 예측하기 위한 정보제공방법 및 맞춤형 백신정보제공방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 장내 미생물에 의한 대사체 및 기능적 프로파일이 백신접종 후의 면역반응과 유의한 상관관계가 있음을 확인하여 SARS-CoV-2 백신접종 후의 면역반응을 예측하거나 대상체 맞춤형 백신정보제공을 할 수 있도록 한 것이다. 본 발명에 따르면 접종 전 대상체의 기능적 바이오마커를 파악하여 접종 후 대상체의 체액성 면역반응 정도를 예측할 수 있으며, 대상체에 면역반응을 효과적으로 일으키며 부작용이 적은 백신 투여를 위한 정보제공이 이루어질 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G16H 50/80 (2018.01)

C12Q 2600/118 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345332858

과제번호 2021R1I1A1A01050391

부처명 교육부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 이공학학술연구기반구축(R&D)

연구과제명 코로나바이러스-19 백신을 투여받은 사람의 면역원성에 영향을 미치는 마이크로바이

옴 요소 규명

기 여 율 70/100

과제수행기관명 고려대학교 산학협력단

연구기간 2021.06.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711128757

과제번호 2021M3E5D1A01015187

부처명 다부처

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 혁신형의사과학자공동연구(R&D)

연구과제명 코로나바이러스-19환자의 치료 경과 개선을 위한 핵심 마이크로바이옴 요소 규명과

이를 활용한 프로바이오틱스 개발

기 여 율 30/100

과제수행기관명 고려대학교 산학협력단

연구기간 2021.01.01 ~ 2022.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 엔도글루카나아제(endoglucanase, KEGG ortholog K01179), 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I(fumarate hydratase class I, KEGG ortholog K01676), 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제(two-component regulatory system, LytTR family, sensor kinase, KEGG ortholog K02478), 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그(anthranilate synthase component I orthologs, KEGG ortholog K01657), 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제(butyryl-CoA dehydrogenase, KEGG ortholog K00248), 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자 CpxR(two-component system, OmpR family, response regulator CpxR, KEGG ortholog K07662), 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질(peptide/nickel transport system permease protein, KEGG ortholog K02033), 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02003), 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제(aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase, KEGG ortholog K03392), 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질(iron complex transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02013), 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제(aromatic-L-amino-acid/L-tryptophan decarboxylase, KEGG ortholog K01593), 글리신 절단 시스템 전사억제인자(glycine cleavage system transcriptional repressor, KEGG ortholog K03567), 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질(cobalt/nickel transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02006), RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제(RNA 2',3'-cyclic 3'-phosphodiesterase, KEGG ortholog K01975), 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬(propionyl-CoA carboxylase beta chain, KEGG ortholog K01966), 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체(ferredoxin hydrogenase small subunit, KEGG ortholog K00534), 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리(betaine/carnitine transporter, BCCT family, KEGG ortholog K03451), HlyD 패밀리 분비 단백질(HlyD family secretion protein, KEGG ortholog K02022), 티오설파이트/3-머캡토피루베이트 설파트랜스퍼라아제(thiosulfate/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, KEGG ortholog K01011), 세린 팔미토일트랜스퍼라아제(serine palmitoyltransferase, KEGG ortholog K00654), CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 혐기성 조절 단백질(CRP/FNR family transcriptional regulator, anaerobic regulatory protein, KEGG ortholog K01420), 포도칼릭신-유사체(podocalyxin-like, KEGG ortholog K06817), 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제(ribosomal protein L11 methyltransferase, KEGG ortholog K02687), 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제(pyrroline-5-carboxylate reductase, KEGG ortholog K00286), 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제(23S rRNA (guanosine2251-2'-O)-methyltransferase, KEGG ortholog K03218), 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질(anaerobic ribonucleoside-triphosphate reductase activating protein, KEGG ortholog K04068), 에폭시퀴오신 리덕타아제(epoxyqueuosine reductase, KEGG ortholog K09765), 추정 시그마-54 조절 단백질(putative sigma-54 modulation protein, KEGG ortholog K05808), 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제(2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase, KEGG ortholog K09022), 막대 모양 결정 단백질 RodA(rod shape determining protein RodA, KEGG ortholog K05837), 역량 단백질 ComEA(competence protein ComEA, KEGG ortholog K02237) 및 아크릴아미노아실-펩티다아제(acylaminoacyl-peptidase, KEGG ortholog K01303)로 이루어진 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커를 검출하는 단계를 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 백신은 코로나 바이러스에 대한 백신인 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제 및 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 바이러스백터 백신에 대한 면역반응이 좋은 대상체로 판정하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질 및 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003)로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 바이러스백터 백신에 대한 면역반응이 나쁜 대상체로 판정하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제3항 또는 제 4항에 있어서, 상기 바이러스백터 백신은 아데노바이러스백터 백신인, 방법

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스테라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리, HlyD 패밀리 분비 단백질, 티오설페이트/3-머캅토퍼루베이트 설퍼트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 혐기성 조절 단백질 및 포도칼릭신-유사체로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 전령 리보핵산(mRNA) 백신에 대한 면역반응이 좋은 대상체로 판정하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 전령 리보핵산(mRNA) 백신에 대한 면역반응이 나쁜 대상체로 판정하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 8

엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제, 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그, 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자

CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질, 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003), 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리, HlyD 패밀리 분비 단백질, 티오설페이트/3-머캅토퍼루베이트 설퍼트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 험기성 조절 단백질, 포도칼릭신-유사체, 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신 2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 험기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제로 이루어진 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커를 검출하는 제제를 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보 제공용 조성물.

청구항 9

제 8항의 조성물을 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보 제공용 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SARS-CoV-2 백신접종시의 면역반응을 예측하기 위한 정보제공방법 및 맞춤형 백신정보제공방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 장내 미생물총에 의해 생성되는 대사체 및 이들을 포함하는 기능적 바이오마커가 백신접종 후의 면역반응과 유의한 상관관계가 있다는 점을 확인하고, 좋거나 나쁜 면역반응을 보여주는 장내 기능적 바이오마커를 확인하여 SARS-CoV-2 백신접종 후의 면역반응을 예측하거나 대상체 맞춤형 백신정보제공을 할 수 있도록 한 것이다.

배경 기술

[0003] 코로나바이러스 감염증 2019(COVID-19)는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의해 유발되는 새로운 호흡기 감염 질환이다. 2019년 12월 중국 우한에서 퍼졌고 현재 범유행(pandemic)을 일으키고 있으며 전 세계적으로 심각한 건강 위기를 초래하고 있다. 2022년 3월 3일을 기준으로 전 세계적으로 4억 4200만 명 이상의 코로나19 확진자와 590만 명 이상의 사망자가 기록되었다.

[0004] COVID-19 대유행을 극복하기 위한 세계적인 노력은 SARS-CoV-2에 대한 다양한 백신의 급속한 개발로 이어졌다. 백신 접종이 대유행을 극복하는 가장 좋은 수단으로 알려졌지만 백신의 면역원성은 사람마다 다를 수 있다. 백신 접종 후 면역 반응은 내재적 요인(예: 연령, 성별, 유전, 동반질환 및 기존 면역), 외적 요인(예: 영양, 환경, 행동 요인) 및 백신(예: 백신 유형, 항원보강제, 투여 경로)과 관련된 요인을 포함한 다양한 요인의 영향을 받을 수 있다.

[0005] 최근 연구에 따르면 인간의 장내 미생물군집은 기본 면역 상태와 백신 면역 반응의 중요한 결정 요인이다. 장내 미생물군집은 150종 이상의 100조 개 이상의 박테리아로 구성되어 있으며, 이는 면역 체계의 발달, 지시 및 프라이밍에 중요한 역할을 하여 선천 면역과 후천 면역 모두에 영향을 미친다. 국소 미생물군집-면역 시스템 상호작용은 주로 B 세포, T 세포 및 항원 제시 세포를 통해 소장 및 대장에서 발생하며, 이는 미생물군에 의해 생성되는 상당한 수의 생체 분자에도 반응할 수 있는 것으로 알려져 있다(de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. Cell Host Microbe 2020; 28: 169-179.).

[0006] 여러 연구에서 미생물군집이 콜레라 및 로타바이러스 백신과 같은 경구 백신뿐만 아니라 B형 간염, 파상풍, 인플루엔자 백신과 같은 비경구 백신을 포함하여 백신에 대한 면역 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 할 수 있다고 보고하고 있다(Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. Immunity 2014; 41: 478-492. 및

Harris VC, Armah G, Fuentes S, et al. Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. J Infect Dis 2017; 215: 34-41.). 최근 3가 인플루엔자 백신을 사용한 인간 미생물군집 개입 연구에서, 미생물 다양성의 감소는 염증을 증가시키고 백신 반응을 감소시키는 것으로 보고되었다(Hagan T, Cortese M, Rouphael N, et al. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. Cell 2019; 178: 1313-1328.e13.).

- [0007] 과거 동일 항원 노출이나 예방접종을 통해 기존 면역의 영향을 배제할 수 있는 코로나19 백신의 경우 장내 미생물군집 및 미생물군집에 의해 달라지는 대사체 프로파일이 백신 면역원성에 미치는 영향을 평가하는 것이 중요하다.
- [0008] 코로나19 팬데믹(세계적 대유행)에 대한 세계적인 노력의 성공을 위해서는 효과적인 새로운 백신 개발 못지않게 기존 백신의 효능을 높이는 것이 중요하다. 현재 이루어지는 백신 접종은 비개별적이고 획일적으로 이루어져 면역학적 반응의 개인 변동성을 고려하지 않고 있다. 이에 본 발명자들은 상술한 장내 대사체 및 기능적 바이오마커와 면역반응과의 상관관계를 통하여 백신효능을 높일 수 있는 정보제공방법에 관한 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 SARS-CoV-2 백신접종시 접종 전 대상체의 장내 대사체 및 기능적 바이오마커를 통해 면역반응을 예측하는 정보제공방법을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명이 이루고자 하는 또 다른 기술적 과제는, 대상체의 장내 대사체 및 기능적 바이오마커 구성을 통해 대상체에 가장 효율적으로 면역반응을 유도할 수 있는 백신을 판정하는 대상체 맞춤형 백신접종정보를 제공하는 것이다.
- [0012] 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

- [0014] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 엔도글루카나아제(endoglucanase, KEGG ortholog K01179), 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I(fumarate hydratase class I, KEGG ortholog K01676), 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리의 센서 키나아제(two-component regulatory system, LytTR family, sensor kinase, KEGG ortholog K02478), 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그(anthranilate synthase component I orthologs, KEGG ortholog K01657), 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제(butyryl-CoA dehydrogenase, KEGG ortholog K00248), 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리의 반응조절자 CpxR(two-component system, OmpR family, response regulator CpxR, KEGG ortholog K07662), 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질(peptide/nickel transport system permease protein, KEGG ortholog K02033), 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02003), 아미노카르복시뮤콘네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제(aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase, KEGG ortholog K03392), 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질(iron complex transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02013), 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제(aromatic-L-amino-acid/L-tryptophan decarboxylase, KEGG ortholog K01593), 글리신 절단 시스템 전사억제인자(glycine cleavage system transcriptional repressor, KEGG ortholog K03567), 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질(cobalt/nickel transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02006), RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스테라아제(RNA 2',3'-cyclic 3'-phosphodiesterase, KEGG ortholog K01975), 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬(propionyl-CoA carboxylase beta chain, KEGG ortholog K01966), 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체(ferredoxin hydrogenase small subunit, KEGG ortholog K00534), 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리의(betaine/carnitine transporter, BCCT family, KEGG ortholog K03451), HlyD 패밀리의 분비 단백질(HlyD family secretion protein, KEGG ortholog K02022), 티오설페이트/3-머캅토포루베이트 설퍼트랜스퍼라

아제(thiosulfate/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, KEGG ortholog K01011), 세린 팔미토일트랜스퍼라아제(serine palmitoyltransferase, KEGG ortholog K00654), CRP/FNR 패밀리의 전사 조절자 혐기성 조절 단백질(CRP/FNR family transcriptional regulator, anaerobic regulatory protein, KEGG ortholog K01420), 포도칼릭신-유사체(podocalyxin-like, KEGG ortholog K06817), 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제(ribosomal protein L11 methyltransferase, KEGG ortholog K02687), 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제(pyrraline-5-carboxylate reductase, KEGG ortholog K00286), 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제(23S rRNA(guanosine2251-2'-O)-methyltransferase, KEGG ortholog K03218), 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질(anaerobic ribonucleoside-triphosphate reductase activating protein, KEGG ortholog K04068), 에폭시퀴오신 리덕타아제(epoxyqueuosine reductase, KEGG ortholog K09765), 추정 시그마-54 조절 단백질(putative sigma-54 modulation protein, KEGG ortholog K05808), 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제(2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase, KEGG ortholog K09022), 막대 모양 결정 단백질 RodA(rod shape determining protein RodA, KEGG ortholog K05837), 역량 단백질 ComEA(competence protein ComEA, KEGG ortholog K02237) 및 아크릴아미노아실-펩티다아제(acylaminoacyl-peptidase, KEGG ortholog K01303)로 이루어진 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커를 검출하는 단계를 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0015] 일 측에 따르면, 상기 백신은 코로나 바이러스에 대한 백신일 수 있다.

[0016] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리의 센서 키나아제 및 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 바이러스백터 백신에 대한 면역반응이 좋은 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0017] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리의 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질 및 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003)로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 바이러스백터 백신에 대한 면역반응이 나쁜 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0018] 일 측에 따르면, 상기 바이러스백터 백신은 아데노바이러스 백터 백신일 수 있다.

[0019] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리의 HlyD 패밀리의 분비 단백질, 티오설페이트/3-머캅토피루베이트 설퍼트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리의 전사 조절자 혐기성 조절 단백질 및 포도칼릭신-유사체로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 전령 리보핵산(mRNA) 백신에 대한 면역반응이 좋은 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0020] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 전령 리보핵산(mRNA) 백신에 대한 면역반응이 나쁜 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0021] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리의 센서 키나아제, 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그, 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리의 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질, 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003), 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리의 HlyD 패밀리의 분비 단백질, 티오설페이트/3-

머캅토퍼루베이트 설퍼트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 험기성 조절 단백질, 포도칼릭신-유사체, 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 험기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제로 이루어진 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커를 검출하는 제제를 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보 제공용 조성물이 제공된다.

[0022] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 상기 조성물을 포함하는 대상체 맞춤형 백신접종 정보 제공용 키트가 제공된다.

발명의 효과

[0024] 상기 정보제공방법에 따르면 접종 전 대상체의 장내 대사체 및 기능적 바이오마커 구성을 파악하여 접종 후 대상체의 체액성 면역반응 정도를 예측할 수 있다.

[0025] 또한 이를 통해 대상체에 면역반응을 효과적으로 일으키며 부작용이 적은 백신 투여를 위한 정보제공이 이루어질 수 있다.

[0026] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 샘플수집 및 조사의 개략도이다.

도 2는 두 가지 다른 백신 플랫폼을 투여한 후 알파 다양성(Shannon), 베타 다양성 및 삼원플롯의 변화를 나타낸 것이다.

도 3은 백신 접종 후 ACE 및 CHAO 알파 다양성 지수의 변화를 나타낸 것이다.

도 4는 백신 접종 후 Jackknife 및 NP Shannon 알파 다양성 지수의 변화를 나타낸 것이다.

도 5는 백신 접종 후 Simpson 및 Phylogenetic Diversity 알파 다양성 지수의 변화를 나타낸 것이다.

도 6은 분류단계에 따른 삼원플롯(a: 문, b: 강)으로 미생물군 변화를 ChAdOx1 백신 접종 그룹 및 BNT162b2 백신 그룹에 대하여 나타낸 것이다.

도 7은 분류단계에 따른 삼원플롯(c: 목, d: 과)으로 미생물군 변화를 ChAdOx1 백신 접종 그룹 및 BNT162b2 백신 그룹에 대하여 나타낸 것이다.

도 8은 분류단계에 따른 삼원플롯(e: 종)으로 미생물군 변화를 ChAdOx1 백신 접종 그룹 및 BNT162b2 백신 그룹에 대하여 나타낸 것이다.

도 9는 두 가지 다른 백신 플랫폼의 면역원성과 관련해 미생물군 중 풍부도(ACE) 및 세트 간 거리의 기준선 차이를 나타낸 것이다.

도 10은 접종 후 우수한 면역반응군과 불량한 면역반응군을 나누어 CHAO 및 Jackknife 알파다양성 지수의 변화를 나타낸 것이다.

도 11은 접종 후 우수한 면역반응군과 불량한 면역반응군을 나누어 NP Shannon 및 Shannon 알파다양성 지수의 변화를 나타낸 것이다.

도 12는 접종 후 우수한 면역반응군과 불량한 면역반응군을 나누어 Simpson 및 Phylogenetic Diversity 알파다양성 지수의 변화를 나타낸 것이다.

도 13은 분류학적 바이오마커를 식별하기 위한 선형 판별 분석 효과 크기(LEfSe) 분석결과를 $p < 0.05$ 인 분류군에 대하여 나타낸 것이다.

도 14는 기능적 바이오마커를 식별하기 위한 선형 판별 분석 효과 크기(LEfSe) 분석결과를 $p < 0.05$ 인 대사체에 대하여 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 엔도글루카나아제(endoglucanase, KEGG ortholog K01179), 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I(fumarate hydratase class I, KEGG ortholog K01676), 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제(two-component regulatory system, LytTR family, sensor kinase, KEGG ortholog K02478), 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그(anthranilate synthase component I orthologs, KEGG ortholog K01657), 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제(butyryl-CoA dehydrogenase, KEGG ortholog K00248), 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자 CpxR(two-component system, OmpR family, response regulator CpxR, KEGG ortholog K07662), 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질(peptide/nickel transport system permease protein, KEGG ortholog K02033), 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02003), 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제(aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase, KEGG ortholog K03392), 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질(iron complex transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02013), 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제(aromatic-L-amino-acid/L-tryptophan decarboxylase, KEGG ortholog K01593), 글리신 절단 시스템 전사억제인자(glycine cleavage system transcriptional repressor, KEGG ortholog K03567), 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질(cobalt/nickel transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02006), RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제(RNA 2',3'-cyclic 3'-phosphodiesterase, KEGG ortholog K01975), 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬(propionyl-CoA carboxylase beta chain, KEGG ortholog K01966), 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체(ferredoxin hydrogenase small subunit, KEGG ortholog K00534), 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리(betaine/carnitine transporter, BCCT family, KEGG ortholog K03451), HlyD 패밀리 분비 단백질(HlyD family secretion protein, KEGG ortholog K02022), 티오설파이트/3-머캅토피루베이트 설파트랜스퍼라아제(thiosulfate/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, KEGG ortholog K01011), 세린 팔미토일트랜스퍼라아제(serine palmitoyltransferase, KEGG ortholog K00654), CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 혐기성 조절 단백질(CRP/FNR family transcriptional regulator, anaerobic regulatory protein, KEGG ortholog K01420), 포도칼릭신-유사체(podocalyxin-like, KEGG ortholog K06817), 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제(ribosomal protein L11 methyltransferase, KEGG ortholog K02687), 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제(pyrraline-5-carboxylate reductase, KEGG ortholog K00286), 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제(23S rRNA(guanosine2251-2'-O)-methyltransferase, KEGG ortholog K03218), 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성화 단백질(anaerobic ribonucleoside-triphosphate reductase activating protein, KEGG ortholog K04068), 에폭시퀴오신 리덕타아제(epoxyqueuosine reductase, KEGG ortholog K09765), 추정 시그마-54 조절 단백질(putative sigma-54 modulation protein, KEGG ortholog K05808), 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제(2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase, KEGG ortholog K09022), 막대모양 결정 단백질 RodA(rod shape determining protein RodA, KEGG ortholog K05837), 역량 단백질 ComEA(competence protein ComEA, KEGG ortholog K02237) 및 아크릴아미노아실-펩티다아제(acylaminoacyl-peptidase, KEGG ortholog K01303)로 이루어진 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커를 검출하는 단계를 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보를 제공하는 방법을 제공한다. 상기 생물학적 시료는 바람직하게는 대상체의 분변일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 상기 기능적 바이오마커를 정의하는 데 사용된 KEGG 오소로그(ortholog)는 교토 유전자 및 게놈 백과(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)에서 제공하는 게놈에서 상동성 유전자의 그룹을 의미한다.
- [0031] 본 명세서에서 사용된 용어 “기능적 바이오마커(functional biomarker)”란 대사물질의 대사경로에서의 기능에 기초하여 대상체의 면역반응을 예측할 수 있도록 선별된 바이오마커이며, 바람직하게는 장내 미생물의 대사경로와 관련한 대사체 바이오마커일 수 있다.
- [0032] 상기 기능적 바이오마커의 검출은 당 업계에 공지된 방법을 이용해 이루어질 수 있으며, 검출하고자 하는 성분이 아미노산인 경우 상보적 결합이 가능한 프라이머, 프로브, 압타머, 또는 항체일 수 있으며, 단백질인 경우 LC-MS(liquid chromatography-mass spectrometry) 기법을 통해 또는 ELISA(enzyme-linked immunosorbent

assay)를 통해 이루어질 수 있고, 이 외의 경우에 대해서는 이들을 정량화할 수 있는 시약 또는 화학 물질을 통해 검출될 수 있다.

- [0033] 본 명세서에서 사용되는 용어 “대상체 맞춤형 백신접종 정보의 제공”이란, 상기 미생물 분류군을 토대로 대상체가 특정 백신에 대한 면역반응이 우수할지 불량할지를 예측하여 대상체에 가장 우수한 면역반응을 보여줄 수 있는 백신접종 정보의 제공을 말한다. 상기 대상체는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있다.
- [0034] 상기 우수한 면역반응군 및 불량한 면역반응군은 백신 2차접종 완료 3주 후의 시점에서 혈액 내의 항-SARS-CoV-2-S IgG 역가로 구분될 수 있으며, 바람직하게는 항-SARS-CoV-2-S IgG 역가가 2500 U/mL 이상인 경우 우수한 면역반응군으로, 1000 U/mL 이하인 경우 불량한 면역반응군으로 구분될 수 있다. 본 발명에 따르면, 체액성 면역수치와 장내 대사체 프로파일과의 상관관계를 규명하여, 면역반응의 바이오마커 역할을 할 수 있는 장내 대사체 프로파일을 확보하였고, 이에 따라 대상체의 면역반응을 예측할 수 있는 정보제공방법을 제공한다.
- [0035] 일 측에 따르면, 상기 백신은 코로나 바이러스에 대한 백신일 수 있다. 바람직하게는 상기 코로나 바이러스 백신은 바이러스 벡터 백신 또는 mRNA 백신 중 어느 하나일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 상기 바이러스 벡터 백신은 ChAdOx1일 수 있고, 상기 mRNA 백신은 BNT162b2일 수 있다.
- [0036] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제 및 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 바이러스벡터 백신에 대한 면역반응이 좋은 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0037] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질 및 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003)로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 바이러스벡터 백신에 대한 면역반응이 나쁜 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 실시예 5에서 검증하는 바와 같이, 상기 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제 및 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그의 기능적 바이오마커가 접종 전 시점(V1)에 검출되는 경우 접종완료 후 3주의 시점(V3)에 우수한 면역반응을 보여, 우수한 면역반응의 바이오마커로 확인되었으며, 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질 및 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003)의 기능적 바이오마커가 접종 전 시점(V1)에 검출되는 경우 접종완료 후 3주의 시점(V3)에 불량한 면역반응을 보여, 불량한 면역반응의 바이오마커로 확인되었다. 상기 면역반응이 좋은 대상체란, 백신접종 완료 후 3주 뒤의 시점에서 체액성 면역반응이 우수한 대상체를 말하며, 바람직하게는 혈중 항-SARS-CoV-2 S IgG의 농도가 2500 U/mL 이상인 대상체일 수 있다. 상기 면역반응이 나쁜 대상체란, 백신접종 완료 후 3주 뒤의 시점에서 체액성 면역반응이 불량한 대상체를 말하며, 바람직하게는 혈중 항-SARS-CoV-2 S IgG의 농도가 1000 U/mL 이하인 대상체일 수 있다.
- [0039] 일 측에 따르면, 상기 바이러스벡터 백신은 아데노바이러스 벡터 백신일 수 있다.
- [0040] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 아미노카복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리, HlyD 패밀리 분비 단백질, 티오설페이트/3-머캅토피루베이트 설퍼트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 혐기성 조절 단백질 및 포도갈락틴-유사체로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 전령 리보핵산(mRNA) 백신에 대한 면역반응이 좋은 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0041] 일 측에 따르면, 상기 단계 이후에, 대상체로부터 분리된 생물학적 시료에서 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제로 이루어지는 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커가 검출되면, 전령 리

보핵산(mRNA) 백신에 대한 면역반응이 나쁜 대상체로 판정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 실시예 5에서 검증하는 바와 같이, 상기 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리를, HlyD 패밀리를, 티오설페이트/3-머캅토피루베이트 설파트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리를 전사 조절자 혐기성 조절 단백질 및 포도갈락신-유사체의 기능적 바이오마커가 접종 전 시점(V1)에 검출되는 경우 접종완료 후 3주 후 시점(V3)에서 우수한 면역반응을 보여, 우수한 면역반응의 바이오마커로 확인되었으며, 상기 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제의 기능적 바이오마커가 접종 전 시점(V1)에 검출되는 경우 접종완료 후 3주 후 시점(V3)에서 불량한 면역반응을 보여, 불량한 면역반응의 바이오마커로 확인되었다. 상기 면역반응이 좋은 대상체란, 백신접종 완료 후 3주 뒤의 시점에서 체액성 면역반응이 우수한 대상체를 말하며, 바람직하게는 혈중 항-SARS-CoV-2 S IgG의 농도가 2500 U/mL이상인 대상체일 수 있다. 상기 면역반응이 나쁜 대상체란, 백신접종 완료 후 3주 뒤의 시점에서 체액성 면역반응이 불량한 대상체를 말하며, 바람직하게는 혈중 항-SARS-CoV-2 S IgG의 농도가 1000 U/mL이하인 대상체일 수 있다.

[0043] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리를, 센서 키나아제, 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그, 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리를, 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질을, 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003), 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리를, HlyD 패밀리를, 분비 단백질, 티오설페이트/3-머캅토피루베이트 설파트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리를, 전사 조절자 혐기성 조절 단백질, 포도갈락신-유사체, 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질을, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실-펩티다아제로 이루어진 군 중 어느 하나 이상의 기능적 바이오마커를 검출하는 체제를 포함하는, 대상체 맞춤형 백신접종 정보 제공용 조성물이 제공된다. 상기 검출 체제는 상술한 기능적 바이오마커의 검출방법에 적합한 것일 수 있다.

[0044] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 상기 조성물을 포함하는 대상체 맞춤형 백신접종 정보 제공용 키트가 제공된다.

[0045] 상기 키트는 검출용 체제를 필수 구성요소로 포함할 수 있다. 비 제한적인 일 예로서 ELISA 키트의 경우, 캡처 항체, 검출항체, 완충액, 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액, 멸균수 등을 포함할 수 있다. 상기 키트에는 이외에 기능적 바이오마커의 측정을 용이하게 하는 당업계에 공지된 여러 도구, 시약, 예를 들어 적합한 담체, 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 표지 물질, 안정화제 등이 포함될 수 있다.

[0046] 본 발명자들은 하기 제1군과 제2군의 기능적 바이오마커 집단이 각각 백신접종 후 면역반응에 유의한 상관관계가 있음을 발견하였다.

[0047] 제 1군: 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리를, 센서 키나아제, 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그, 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리를, HlyD 패밀리를, 분비 단백질, 티오설페이트/3-머캅토피루베이트 설파트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리를, 전사 조절자 혐기

성 조절 단백질 및 포도칼릭신-유사체; 및

- [0048] 제 2군: 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리에 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질, 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003), 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실;
- [0049] 상기 제 1군에 속하는 기능적 마커는 하기 실시예 5에서 나타나듯이, 접종완료 후 면역반응이 우수했던 군의 접종 전 장내 미생물총의 상대적으로 우세한 기능적 바이오마커였다. 바람직하게는, ChAdOx1 접종자의 우수한 면역반응군에서 엔도글루카나아제, 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I, 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리에 센서 키나아제 및 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그가 상대적으로 우세하였으며, BNT162b2 접종자의 우수한 면역반응군에서는 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제, 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질, 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제, 글리신 절단 시스템 전사억제인자, 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질, RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제, 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체, 베타 인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리에 HlyD 패밀리에 분비 단백질, 티오설파이트/3-머캅토피루베이트 설파트트랜스퍼라아제, 세린 팔미토일트랜스퍼라아제, CRP/FNR 패밀리에 전사 조절자 혐기성 조절 단백질 및 포도칼릭신-유사체가 상대적으로 우세한 기능적 바이오마커에 속하였다.
- [0050] 상기 제 2군에 속하는 미생물은 하기 실시예 5에서 나타나듯이, 접종완료 후 면역반응이 불량했던 군의 접종 전 상대적으로 우세한 기능적 바이오마커였다. 바람직하게는, ChAdOx1 접종자의 불량한 면역반응군에서 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제, 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리에 반응조절자 CpxR, 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질 및 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(KEGG ortholog K02003)이 상대적으로 우세하였으며, BNT162b2 접종자의 불량한 면역반응군에서는 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제, 피롤린-5-카르복실레이트 리덕타아제, 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제, 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질, 에폭시퀴오신 리덕타아제, 추정 시그마-54 조절 단백질, 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제, 막대 모양 결정 단백질 RodA, 역량 단백질 ComEA 및 아크릴아미노아실이 상대적으로 우세한 기능적 바이오마커에 속하였다.
- [0052] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0054] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0056] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0058] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인

인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0060] 실시예 1: 실험 방법

[0061] 1-1: 실험 개요

[0062] 27명의 BNT162b2 및 26명의 ChAdOx1 접종자를 포함하여 성인 COVID-19 백신 접종자를 대상으로 코호트 연구를 수행하였다. 1개월 내에 항생제, 완하제, 운동성 약물 등 장내 미생물에 영향을 미칠 수 있는 약물의 병력이 있거나 비인두 PCR 검사로 SARS-CoV-2 양성의 병력이 있거나 양성 판정을 받은 참가자에 대한 시료는 제외되었다. 혈액 및 대변 샘플은 1차 접종 전(V1), 2차 접종 전(V2) 및 2차 접종 후 3주 후(V3)의 각 시점에서 수집되었다. 분변 샘플의 16S rRNA 유전자 시퀀싱을 수행하고 백신 접종 후 SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 대한 체액성 면역 반응과 관련하여 장내 미생물군유전체 프로파일을 분석하였다. 연구는 고려대학교 구로병원 기관심사위원회(2021GR0097)의 승인을 받았으며 모든 참가자는 연구 참여에 사전 동의하였다. 모든 절차는 기관 및 국가 연구 위원회의 윤리 기준과 1964년 헬싱키 선언 및 그 이후의 수정 사항 또는 유사한 윤리 기준에 따라 수행되었다.

[0064] 1-2: 샘플 수집 및 처리

[0065] 대변 샘플은 핵산 보존 배지가 포함된 분변 도말 DNA 보존&수송 키트(Fecal Swab DNA Preservation & Transport Kits, Noble Bio, 화성, 한국)를 사용하여 수집되었다. 분변 도말 수송 배지의 분변 샘플은 -80° C에서 보관되었다. 혈액 샘플은 정맥 천자하여 혈청 분리 튜브에 수집하고 -4 ° C에서 10분 동안 2500 rpm으로 원심분리하고 혈청 함유 상등액을 깨끗한 플라스틱 스크류 캡 바이알에 피펫팅하여 -80° C에 보관하였다.

[0067] 1-3: SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 대한 항체의 정량적 측정을 위한 면역분석

[0068] Elecsys®사의 프로토콜에 따라 항-SARS-CoV-2 S 분석 키트(Roche, 스위스)를 사용하여 항-S 항체 역가를 측정했다. 정량의 하한치 미만의 역가는 0.4의 값으로 설정되었다. 항-S IgG와 중화 항체 역가 사이의 보호 및 연관성의 면역 상관 관계에 대한 데이터를 기반으로, V3에서 IgG 역가가 2500이상인 참가자는 우수한 면역 반응군으로 표지하였으며, 역가가 1000 미만인 참가자는 불량한 면역 반응군으로 표지하였다. 또한, V2에서 IgG 역가가 120 이상인 참가자는 V2 우수한 면역반응군, V2에서 역가가 40 미만인 참가자는 V2 불량한 면역반응군으로 표지하였다.

[0070] 1-4: 미생물 분석

[0071] 미생물총의 총 DNA는 제조업체의 지침에 따라 FastDNA® SPIN Kit for Soil(MP Biomedicals, 서던 캘리포니아, 미국)을 사용하여 추출되었다. PCR 증폭은 추출된 DNA를 주형으로 사용하여 16S rRNA 유전자의 V3-V4 영역을 표적으로 하는 융합 프라이머를 사용하여 수행되었다. 증폭을 위해 하기 표 1의 서열번호 1 및 2의 프라이머가 사용되었다. 하기 강조 표시된 부분이 타겟 부위이다.

표 1

[0073]

	프라이머 명칭	서열(5'→3')
서열번호 1	341F	AGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG
서열번호 2	805R	AGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC

[0074]

상기 서열번호 1의 프라이머는 P5 그래프트 결합, i5 인덱스, NexTera 컨센서스로 구성된 5'-AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACAC-XXXXXXXXTCGTCGGCAGCGTC-3'의 3'말단에 융합되어 사용되었다. 상기 서열번호 2의 프라이머는 P7 그래프트 결합, i7 인덱스, NexTera 컨센서스로 구성된 5'-CAAGCAGAAGACGGCATACGAGAT-XXXXXXXXGTCTCGTGGGCTCGG-3'의 3'말단에 융합되어 사용되었다. 상기 "X"는 Illumina NexTera 바코드 영역을 나

타낸다. PCR 증폭은 다음 조건에서 수행되었다: 95° C에서 3분 동안 초기 변성, 이어서 95° C에서 30초 동안 변성의 25사이클, 55° C에서 30초 동안 프라이머 결합, 72° C에서 30초동안 신장, 그리고 72° C에서 5분 동안 최종 신장 단계를 거쳤다. PCR 산물은 1% 아가로스 겔을 사용한 전기영동 후 Gel Doc 시스템(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 사용하여 시각화하여 확인했다. 증폭된 산물은 CleanPCR kit(CleanNA)를 이용하여 정제하였다. 동일한 농도의 정제된 생성물을 풀링하고, CleanPCR 키트(CleanNA)를 사용하여 짧은 단편(비표적 생성물)을 제거하였다. 품질과 제품 크기는 DNA 7500 칩을 사용하여 Bioanalyzer 2100 시스템(Agilent, 팔로 알토, 캘리포니아, 미국)으로 평가하였다. 혼합 앰플리콘을 풀링하고 제조사의 지침에 따라 Illumina MiSeq Sequencing System(Illumina, 샌디에이고, 캘리포니아, 미국)을 사용하여 ChunLab, Inc.(서울, 한국)에서 시퀀싱을 수행하였다.

[0076] 1-5: DNA 분석 파이프라인

[0077] 원 판독값은 먼저 품질 검사를 하여 품질이 낮은(<Q25) 판독값은 트리모메틱(Trimmomatic, ver. 0.32)을 사용하여 필터링되었다. QC 처리 후 VSEARCH ver.2.13.4의 fastq_mergepairs 명령을 사용하여 디폴트 파라미터(default parameters)로 페어드-엔드 시퀀스(paired-end sequence) 데이터를 병합했다. 다음으로, 프라이머는 유사성 컷오프 0.8에서 Myers-Miller 정렬 알고리즘을 사용하여 트리밍(trimming)하였다(Myers EW, Miller W. Optimal alignments in linear space. Comput Appl Biosci 1988; 4: 11-7.). 비특이적 앰플리콘(amplicon), 즉 16S rRNA를 인코딩하지 않는 앰플리콘은 hmm 프로파일이 있는 HMMER 소프트웨어 패키지 버전 3.2.1의 nhmmer 알고리즘을 사용하여 검출되었다(Wheeler TJ, Eddy SR. nhmmer: DNA homology search with profile HMMs. Bioinformatics 2013; 29: 2487-2489.). 유니크 리즈(unique reads)를 추출하고 리던던트 리즈(redundant reads)를 VSEARCH의 deep-full-length 명령어를 사용하여 유니크 리즈로 클러스터링했다(Rognes T, Flouri T, Nichols B, et al. VSEARCH: a versatile open source tool for metagenomics. PeerJ 2016; 4: e2584.). EzBioCloud 16S rRNA 데이터베이스(Yoon SH, Ha SM, Kwon S, et al. Introducing EzBioCloud: a taxonomically united database of 16S rRNA gene sequences and whole-genome assemblies. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67: 1613-1617.)는 VSEARCH의 usearch_global 명령어를 사용하여 분류학적 할당에 사용되었으며, 이후 더 정확한 페어와이즈(pairwise) 정렬이 수행되었다. 키메릭 리즈(chimeric reads)는 CHIME 알고리즘과 EzBioCloud의 논-키메릭(non-chimeric) 16S rRNA 데이터베이스를 사용한 참조 기반 키메릭 리즈 감지에 의해 <97% 유사성의 리즈를 얻기 위해 필터링되었다. 키메릭 리즈 필터링 후 EzBioCloud 데이터베이스에서 종 수준(<97% 유사성)으로 식별되지 않은 리즈를 컴파일하고 cluster_fast 명령어를 사용하여 새로운 클러스터링을 수행하여 추가 OTU(operational taxonomic units)를 생성했다. 다음으로 싱글 리즈(single reads, singletons)가 있는 OTU는 추가 분석에서 제외되었다. 다양성 계산 및 바이오마커 발견을 포함한 2차 분석은 ChunLab, Inc.의 자체 프로그램을 사용하여 수행되었다.

[0078] 다음의 알파 다양성 지수들이 추산되었다: ACE(Chao A, Lee S-M. Estimating the Number of Classes via Sample Coverage. J Am Stat Assoc 1992; 87: 210-217.), Chao1(Chao A. Estimating the population size for capture-recapture data with unequal catchability. Biometrics 1987; 43: 783-791.), Jackknife(Burnham KP, Overton WS. Robust Estimation of Population Size When Capture Probabilities Vary Among Animals. Ecology 1979; 60: 927-936.), Shannon(Magurran AE. Measuring biological diversity: John Wiley & Sons, 2013.), NPS Shannon(Chao A, Shen T-J. Nonparametric estimation of Shannon's index of diversity when there are unseen species in sample. Environ Ecol Stat 2003; 10: 429-443.), Simpson 및 Phylogenetic diversity(Faith DP. Conservation evaluation and phylogenetic diversity. Biol Conserv 1992; 61: 1-10.) 샘플 차이를 시각화하기 위해 여러 알고리즘(Jensen-Shannon(Lin J. Divergence measures based on the Shannon entropy. IEEE Trans Inf Theory 1991; 37: 145-151.), Bray-Curtis(Beals EW. Bray-Curtis ordination: an effective strategy for analysis of multivariate ecological data. Adv Ecol Res 1984; 14: 1-55.), Generalized UniFrac(Chen J, Bittinger K, Charlson ES, et al. Associating microbiome composition with environmental covariates using generalized UniFrac distances. Bioinformatics 2012; 28: 2106-2113.) 및 Fast UniFrac(Hamady M, Lozupone C, Knight R. Fast UniFrac: facilitating high-throughput phylogenetic analyses of microbial communities including analysis of pyrosequencing and PhyloChip data. ISME J 2010; 4: 17-27.)을 사용하여 베타 다양성 거리를 계산했다 분류학적 미생물 바이오마커는 통계 비교 알고리즘(선형 판별 분석 효과 크기[linear discriminant analysis effect size, LEfSe](Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. Genome

Biol 2011; 12: R60.)을 사용하여 발견하였다. 상기 선형 판별 분석을 로그단위로 점수화한 것을 LDA score로 나타내었다. 모든 미생물군집 수 데이터는 추가 사용 전에 1000개의 리즈(reads) 수에 대해 정규화되었다. 앞서 언급한 모든 분석은 ChunLab, Inc.의 생물정보학 클라우드 플랫폼인 EzBioCloud 16S 기반 MTP를 사용하여 수행되었다.

[0080] 1-6: 통계 분석

[0081] 모든 연속 변수는 중앙값 $\pm$ 사분위수 범위(IQR, 제1 사분위수와 제3 사분위수 사이의 범위) 편차로 표시되며 논-파라메트릭(non-parametric) 테스트를 사용하여 다른 그룹 간의 차이를 비교했다. 범주형 변수는 숫자(백분율)로 표시하였다. Mann-Whitney U 테스트는 ChAdOx1 및 BNT162b2 백신 접종 그룹을 비교하는 데 사용되었고, Wilcoxon 부호 순위 테스트는 동일한 백신 접종 그룹을 쌍별로 비교하는 데 사용되었다. R Statistical 소프트웨어 버전 4.1.2(R Foundation for Statistical Computing, 비엔나, 오스트리아)를 사용하여 통계 분석을 수행하였다.

[0083] 실시예 2. 혈액검사

[0084] 1차 접종(V1) 전과 2차 접종(V2) 전 및 2차 접종 3주 후(V3) 53명의 백신접종을 완료한 참가자로부터 총 159개의 혈액 샘플을 수집했다(도 1). 모든 159개 혈액 샘플(BNT162b2 접종자에서 81개, ChAdOx1 접종자에서 78개)의 항-SARS-CoV-2 S IgG에 대한 수치를 파악하였다.

[0085] 접종한 백신 유형 및 항체반응에 따른 참가자의 기준선 특성(baseline characteristics)을 하기 표 2 내지 표 4에 나타내었다. 하기 표 2는 ChAdOx1 및 BNT162b2 접종군 전부의 혈액검사 결과를 나타낸 것이며, 하기 표 3 및 표 4는 각각 ChAdOx1 접종군 및 BNT162b2 접종군을 우수한 면역반응군 및 불량한 면역반응군으로 나눈 상세를 나타낸다.

표 2

[0086]

	ChAdOx1			BNT162b2		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3
나이	37.0 $\pm$ 24.0			31.0 $\pm$ 8.5		
여성비율(%)	20 (50.0)			20 (50.0)		
BMI	23.4 $\pm$ 5.7			20.9 $\pm$ 4.9		
항-SARS-CoV-2 S IgG (U/mL)	0.4	73.4 $\pm$ 84.5	1373 $\pm$ 3320.5	0.4	70.3 $\pm$ 162.7	1981 $\pm$ 1423.0
MCHC(g/dL)	32.8 $\pm$ 0.8	33.5 $\pm$ 0.6	33.5 $\pm$ 0.8	33.0 $\pm$ 0.9	33.1 $\pm$ 0.9	33.1 $\pm$ 1.0
알부민(g/dL)	4.50 $\pm$ 0.40	4.50 $\pm$ 0.20	4.45 $\pm$ 0.32	4.40 $\pm$ 0.30	4.60 $\pm$ 0.30	4.50 $\pm$ 0.30

표 3

[0087]

	우수한 면역반응군			불량한 면역반응군		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3
나이	40.0 $\pm$ 22.0			34.5 $\pm$ 16.0		
여성비율(%)	7 (50.0)			7 (50.0)		
BMI	24.1 $\pm$ 6.5			20.9 $\pm$ 4.4		
항-SARS-CoV-2 S IgG (U/mL)	0.4	69.4 $\pm$ 100.6	4278.0 $\pm$ 2663.0	0.4	58.9 $\pm$ 84.2	522.0 $\pm$ 496.0
MCHC(g/dL)	32.6 $\pm$ 0.9	33.3 $\pm$ 0.7	33.5 $\pm$ 0.8	32.9 $\pm$ 0.6	33.8 $\pm$ 0.4	33.9 $\pm$ 0.7
알부민(g/dL)	4.40 $\pm$ 0.40	4.50 $\pm$ 0.30	4.40 $\pm$ 0.45	4.60 $\pm$ 0.35	4.50 $\pm$ 0.17	4.45 $\pm$ 0.20

표 4

[0088]

	우수한 면역반응군			불량한 면역반응군		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3

나이	35.0±18.0			35.0±11.0		
여성비율(%)	6 (60.0)			4 (40.0)		
BMI	23.5±7.1			20.6±10.1		
항-SARS-CoV-2 S IgG (U/mL)	0.4	181.0±120.9	3183.0±3222.5	0.4	12.9±37.6	808.0±351.3
MCHC(g/dL)	33.0±0.6	32.9±0.65	33.0±1.1	33.0±1.3	33.5±1.4	33.5±1.1
알부민(g/dL)	4.40±0.25	4.50±0.50	4.50±0.40	4.25±0.58	4.80±0.38	4.55±0.55

[0089] 기준선(V1)에서의 항-SARS-CoV-2 S IgG의 기하 평균 역가(geometric mean titer, GMT)는 모든 참가자에서 0.4U/mL였다. 백신 유형에 관계없이 1회 접종을 받은 참가자보다 2회 접종을 받은 참가자에서 더 높은 항체 역가가 관찰되었다. V1, V2 및 V3에서 ChAdOx1 백신 접종군과 BNT162b2 백신 접종군 사이의 항-SARS-CoV-2 S IgG 역가의 GMT에는 유의한 차이가 없음을 확인하였다.

[0090] ChAdOx1 백신 접종 그룹에서, V1과 비교하여 평균 미립자 헤모글로빈 농도(MCHC)는 V2 또는 V3에서 증가되었다. BNT162b2 백신 접종 그룹에서 알부민 수치는 V1에 비하여 V2 및 V3에서 모두 증가되었다.

[0092] 실시예 3. 백신접종 후 장내 미생물총의 종다양성 변화

[0093] 백신 접종에 대한 반응으로 장내 미생물총의 변화를 조사하기 위해 53명의 참가자로부터 3개의 연속된 시점(V1, V2 및 V3)에서 대변 샘플을 수집했다(도 1). 수집된 159개의 대변 샘플 중 30개는 품질이 낮아 분석에서 제외되었고 129개의 대변 샘플이 시퀀싱에 사용되었다(ChAdOx1 접종자에서 63개, BNT162b2 접종자에서 66개). 체액성 면역 반응은 해당 혈액 샘플을 사용하여 평가하였다.

[0094] ChAdOx1 백신을 접종한 그룹에서 평균 군집 풍부도와 미생물 다양성(알파 다양성)이 점차 감소함을 확인하였다. 그러나 BNT162b2 백신 접종 그룹에서는 이러한 매개변수에는 유의한 차이가 없었다(도 2A). Wilcoxon 순위 합 테스트를 사용하여, ChAdOx1 접종자에서 Shannon 다양성이 V1에 비하여 V2 및 V3에서 감소하였음을 확인할 수 있었다(도 4d). 알파 다양성과 유사하게, ChAdOx1 접종자에서(도 2B) PERMANOVA를 사용한 Bray-Curtis 거리(베타 다양성)의 주 좌표 분석(principal coordinates analysis, PCoA)은 V1과 비교하여 V2(p = 0.028) 또는 V3(p = 0.001)의 메타게놈 사이에 뚜렷한 세트 간 거리를 나타냄을 확인할 수 있었다.

[0095] V1, V2 및 V3의 미생물군의 변화를 3원 구획으로 표시하여 박테리아 분류학적 그룹의 분포와 각 백신 접종 그룹의 상대적인 존재비(상대 존재비 >1%)를 나타내는 경우 BNT162b2 백신 접종 후에 관찰된 것과 비교할 때 ChAdOx1 백신 접종 후 눈에 띄는 변화를 확인할 수 있었다. 속 및 기타 분류 수준(문, 강, 목, 과 및 종)의 3원 구획은 각각 도 2C와 도 6 내지 도 8에 표시하였다.

[0097] 실시예 4. 백신접종 후 체액성 면역원성과 장내미생물총과의 연관관계 분석

[0098] 백신에 대한 체액성 면역 반응에서 인간 장내 미생물총의 역할을 평가하기 위해, 참가자를 V3에서 항 SARS-CoV-2 S IgG 역가에 따라 우수한 면역반응군과 불량한 면역반응군의 두 그룹으로 구분하였다. 두 그룹을 비교해 보면, 우수한 면역반응군에서 V1에서의 더 큰 기준선 알파 다양성이 관찰되었다(도 9A 및 도 10 내지 도 12). 구체적인 수치는 중앙값 ACE 지수, 195.61; IQR, 82.46 및 141.78; IQR, 44.58, p < 0.005 였다.

[0099] 이와 일관되게 ChAdOx1 접종그룹의 경우 Wilcoxon 순위합 테스트를 사용하여 불량한 면역반응군보다 우수한 면역반응군에서 더 높은 박테리아 종 풍부도가 나타났다. 구체적인 수치는 중앙값 ACE 지수, 188.78; IQR, 64.23 및 중앙값, 138.52; IQR, 55.36, p = 0.016였다. 그러나 유사한 경향이 관찰되었지만 BNT162b2 접종자 중 우수한 면역반응군과 불량한 면역반응군의 기준선 알파 다양성에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Bray-Curtis 거리의 PCoA에 의해 평가된 베타 다양성 결과는 세트 간 거리에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(도 9B).

[0100] 코로나19 백신에 대한 항체 생산에 영향을 미치는 미생물학적 요인(V3의 항체 역가를 기반으로 한 V1에서의 분류학적 바이오마커)을 결정하기 위해 박테리아 분류군의 상대적 존재비를 평가하였다. LEfSe는 ChAdOx1 및 BNT162b2 그룹 모두에서 면역 반응을 기반으로 장내 미생물군유전체의 구성을 구별하는 데 사용되었다(도 13A, 13B). 도면에서 확인할 수 있듯이, ChAdOx1 접종자에서 우수한 면역반응군의 사전 예방 접종 장내 미생물군유전

체는 *Parasutterella* 속, *Eubacterium_g23 PAC001034_s* 및 *Blautia_uc* 가 검출되었고, 불량한 면역반응군의 미생물 군집은 *PAC001031_s* 및 *Bifidobacterium animalis* 그룹이 검출되었다. BNT162b2 접종자에서 우수한 면역반응군의 장내 미생물군집은 *Ruminococcaceae PAC000661_g* 속, *Eubacterium_g5 LT907848_s*, *Romboutsia* 속, *Roseburia cecicola*, *Romboutsia timonensis*, *Clostridium PAC001136_s*, *Lachnospiraceae PAC001043_g* 및 *Lachnospiraceae PAC001043_g PAC001449_s*속이 검출되었고, 불량한 면역반응군에서는 *Bacteroides dorei* 및 *Megasphaera indica* 가 우세하게 검출되었다.

[0101] 또한 백신 접종 전 시점에 대하여 백신접종 후 우수한 면역반응의 바이오마커를 분석하고 LDA score 2.5 이상을 기준으로 바이오마커들을 결정하였으며 이를 하기 ChAdOx1에 대한 자료는 표 5에, BNT162b2에 대한 자료는 표 6에 나타내었다.

표 5

ChAdOx1(분류학적 마커 V1 : V3)		
분류군명	LDA score (log 10)	p-value
<i>Parasutterella</i> 속	3.55382	0.02402
<i>Eubacterium_g23 PAC001034_s</i>	2.95184	0.02381
<i>Blautia_uc</i>	2.72821	0.04829

[0102]

표 6

BNT162b2(분류학적 마커 V1 : V3)		
분류군명	LDA score (log 10)	p-value
<i>Ruminococcaceae PAC000661_g</i> 속	3.72866	0.01823
<i>Eubacterium_g5 LT907848_s</i>	3.61881	0.02987
<i>Romboutsia</i> 속	3.58706	0.04067
<i>Roseburia cecicola</i>	3.56697	0.04119
<i>Romboutsia timonensis</i>	3.55002	0.04067
<i>Clostridium PAC001136_s</i>	3.39063	0.01823
<i>Lachnospiraceae PAC001043_g</i> 속	3.30157	0.04119
<i>Lachnospiraceae PAC001043_g PAC001449_s</i>	3.20569	0.01823

[0103]

[0105] 실시예 5. 백신접종 후 체액성 면역원성과 기능적 프로파일과의 연관관계 분석

[0106] 각 참가자의 V1에서의 분류적 차이를 기반으로 우수한 면역반응군과 불량한 면역반응군의 장내 미생물총 사이의 백신접종 후 체액성 면역반응을 예측하는 기능적 프로파일을 확인하여 이를 도 14에 나타내었고, LDA effect size 1.5 이상을 기준으로 기능적 마커를 선별하여 구체적인 LDA score 값 및 p-value를 ChAdOx1은 표 7에, BNT162b2는 표 8에 나타내었다.

표 7

ChAdOx1에서의 기능적 마커(V1 : V3)			
마커	KEGG ortholog	LDA score (log 10)	p-value
endoglucanase	K01179	2.207036	0.020
anthranilate synthase component I	K01657	1.603838	0.039
fumarate hydratase, class I	K01676	1.666197	0.039
two-component system, LytTR family, sensor kinase	K02478	1.658674	0.020
butyryl-CoA dehydrogenase	K00248	-1.525516	0.014
two-component system, OmpR family, response regulator CpxR	K07662	-1.813081	0.039
peptide/nickel transport system permease protein	K02033	-2.062776	0.039
putative ABC transport system ATP-binding protein	K02003	-2.393052	0.020

[0107]

[0108] 여기서, 양수의 LDA score 값을 갖는 마커는 우수한 면역반응군에서 우세했던 마커이고, 음수의 LDA score 값을 갖는 마커는 불량한 면역반응군에서 우세했던 마커이다. LefSe, 즉 LDA effect size는 LDA score의 절대값이다.

[0109] ChAdOx1 접종 후 우수한 면역반응군에서는 엔도글루카나아제(endoglucanase, LefSe, 2.21, p=0.02, KEGG ortholog K01179), 푸마레이트 하이드라타제 클래스 I(fumarate hydratase class I, LefSe, 1.67, p=0.04, KEGG ortholog K01676), 2성분 조절 시스템 LytTR 패밀리 센서 키나아제(two-component regulatory system, LytTR family, sensor kinase, LefSe, 1.66, p=0.02, KEGG ortholog K02478) 및 안트라닐레이트 신타제 성분 I 오소로그(anthranilate synthase component I orthologs, LefSe, 1.60, p=0.04, KEGG ortholog K01657)가 검출되었고 불량한 면역반응군에서는 뷰티릴-CoA 디하이드로게나아제(butyryl-CoA dehydrogenase, LefSe, 1.53, p=0.014, KEGG ortholog K00248), 2성분 조절 시스템 OmpR 패밀리 반응조절자 CpxR(two-component system, OmpR family, response regulator CpxR, LefSe, 1.81, p=0.039, KEGG ortholog K07662), 펩타이드/니켈 수송 시스템 페르메아제 단백질(peptide/nickel transport system permease protein, LefSe, 2.062, p=0.039, KEGG ortholog K02033) 및 추정 ABC 수송 시스템 ATP 결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, LefSe, 2.39, p=0.020, KEGG ortholog K02003)이 풍부하게 검출되었다(도 14A 및 표 6). MinPath 알고리즘을 이용한 교토 유전자 및 계놈 백과사전(KEGG) 모듈 PTS 시스템에서는 갈락티톨 특이적 II 성분(galactitol-specific II component, LefSe, 2.50, p=0.014), KEGG 큐틴(cutin), 수베린(suberine) 및 왁스 생합성(wax biosynthesis, LefSe, 2.36, p=0.039)이 상당량 확인되었다. PICRUST 알고리즘을 이용한 경우, KEGG 모듈 다제 내성(KEGG module multidrug resistance) 및 유출 펌프 EmrAB(efflux pump EmrAB)가 우수한 반응군에서 풍부하게 검출되었다.

표 8

BNT162b2에서의 기능적 마커(V1 : V3)			
마커	KEGG Ortholog	LDA score (log 10)	p-value
aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase	K03392	2.397185	0.019016
iron complex transport system ATP-binding protein	K02013	2.180459	0.019016
aromatic-L-amino-acid/L-tryptophan decarboxylase	K01593	2.00677	0.033006
glycine cleavage system transcriptional repressor	K03567	1.957881	0.010515
cobalt/nickel transport system ATP-binding protein	K02006	1.957086	0.033006
RNA 2',3'-cyclic 3'-phosphodiesterase	K01975	1.922388	0.033006
propionyl-CoA carboxylase beta chain	K01966	1.910368	0.033006
putative ABC transport system ATP-binding protein	K02021	1.88189	0.019016
ferredoxin hydrogenase small subunit	K00534	1.872734	0.033006
betaine/carnitine transporter, BCCT family	K03451	1.838406	0.033006
HlyD family secretion protein	K02022	1.838199	0.019016
thiosulfate/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase	K01011	1.807469	0.033006
serine palmitoyltransferase	K00654	1.77698	0.019016
CRP/FNR family transcriptional regulator, anaerobic regulatory protein	K01420	1.77055	0.010515
podocalyxin-like	K06817	1.767455	0.033006
ribosomal protein L11 methyltransferase	K02687	-1.739812	0.033006
pyrroline-5-carboxylate reductase	K00286	-1.749211	0.019016
23S rRNA (guanosine2251-2'-O)-methyltransferase	K03218	-1.790968	0.019016
anaerobic ribonucleoside-triphosphate reductase activating protein	K04068	-1.803531	0.019016
epoxyqueuosine reductase	K09765	-1.807832	0.033006
putative sigma-54 modulation protein	K05808	-1.817599	0.033006
2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase	K09022	-1.825438	0.033006
rod shape determining protein RodA	K05837	-1.826586	0.033006
competence protein ComEA	K02237	-1.842621	0.033006
acylaminoacyl-peptidase	K01303	-1.87819	0.033006

[0110]

[0111]

여기서, 양수의 LDA score 값을 갖는 마커는 우수한 면역반응군에서 우세했던 마커이고, 음수의 LDA score 값을 갖는 마커는 불량한 면역반응군에서 우세했던 마커이다. LEfSe, 즉 LDA effect size는 LDA score의 절대값이다.

[0112]

BNT162b2 접종군에 풍부하게 관측된 KEGG 오소로그는 도 14B 및 표 8에 나타내었으며, LDA effect size 1.6을 기준으로 기능적 마커를 선별하였다. BNT162b2 접종 후 우수한 면역반응군에서는 아미노카르복시뮤코네이트-세미알데하이드 디카르복실라아제(aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase, LEfSe, 2.397185, p=0.019016, KEGG ortholog K03392), 철 복합 수송 시스템 ATP 결합 단백질(iron complex transport system ATP-binding protein, LEfSe, 2.180459, p=0.019016, KEGG ortholog K02013), 방향족-L-아미노산/L-트립토판 디카르복실라아제(aromatic-L-amino-acid/L-tryptophan decarboxylase, LEfSe, 2.006770, p=0.033, KEGG ortholog K01593), 글리신 절단 시스템 전사억제인자(glycine cleavage system transcriptional repressor, LEfSe, 1.957881, p=0.010515, KEGG ortholog K03567), 코발트/니켈 수송 시스템 ATP-결합 단백질(cobalt/nickel transport system ATP-binding protein, LEfSe, 1.957086, p=0.033006, KEGG ortholog K02006), RNA 2', 3'-사이클릭 3'-포스포디에스터라아제(RNA 2',3'-cyclic 3'-phosphodiesterase, LEfSe, 1.922388, p=0.033006, KEGG ortholog K01975), 프로피오닐-CoA 카르복실라아제 베타 사슬(propionyl-CoA carboxylase beta chain, LEfSe, 1.910368, p=0.033006, KEGG ortholog K01966), 추정 ABC 수송 시스템 ATP-결합 단백질(putative ABC transport system ATP-binding protein, LEfSe, 1.88189, p=0.019016, KEGG ortholog K02021), 페레독신 하이드로게나아제 소단위체(ferredoxin hydrogenase small subunit, LEfSe, 1.872734, p=0.033006, KEGG ortholog K00534), 베타인/카르티닌 수송체 BCCT 패밀리(betaine/carnitine transporter, BCCT family, LEfSe, 1.838406, p=0.033006, KEGG ortholog K03451), HlyD 패밀리 분비 단백질(HlyD family secretion protein, LEfSe, 1.838199, p=0.019016, KEGG ortholog K02022), 티오설페이트/3-머캅토피루베이트 설퍼트랜스퍼라아제(thiosulfate/3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, LEfSe, 1.807469, p=0.033006, KEGG ortholog K01011), 세린 팔미토일트랜스퍼라아제(serine palmitoyltransferase, LEfSe,

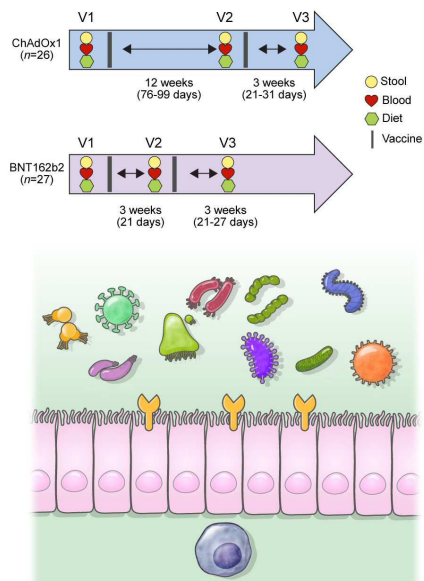
1.77698, p=0.019016, KEGG ortholog K00654), CRP/FNR 패밀리 전사 조절자 혐기성 조절 단백질(CRP/FNR family transcriptional regulator, anaerobic regulatory protein, LEfSe, 1.77055, p=0.010515, KEGG ortholog K01420) 및 포도칼릭신-유사체(podocalyxin-like, LEfSe, 1.767455, p=0.033006, KEGG ortholog K06817)가 검출되었고, 불량한 면역반응군에서는 리보솜 단백질 L11 메틸트랜스퍼라아제(ribosomal protein L11 methyltransferase, LEfSe, 1.739812, p=0.033006, KEGG ortholog K02687), 피롤린-5-카복실레이트 리덕타아제(pyrroline-5-carboxylate reductase, LEfSe, 1.749211, p=0.019016, KEGG ortholog K00286), 23S rRNA(구아노신2251-2'-O)-메틸트랜스퍼라아제(23S rRNA (guanosine2251-2'-O)-methyltransferase, LEfSe, 1.790968, p=0.019016, KEGG ortholog K03218), 혐기성 리보뉴클레오사이드-트리포스페이트 리덕타아제 활성 단백질(anaerobic ribonucleoside-triphosphate reductase activating protein, LEfSe, 1.803531, p=0.019016, KEGG ortholog K04068), 에폭시퀴오신 리덕타아제(epoxyqueuosine reductase, LEfSe, 1.807832, p=0.033006, KEGG ortholog K09765), 추정 시그마-54 조절 단백질(putative sigma-54 modulation protein, LEfSe, 1.817599, p=0.033006, KEGG ortholog K05808), 2-이미노뷰타노에이트/2-이미노프로파노에이트 디아미나아제(2-aminobutanoate/2-aminopropanoate deaminase, LEfSe, 1.825438, p=0.033006, KEGG ortholog K09022), 막대모양 결정 단백질 RodA(rod shape determining protein RodA, LEfSe, 1.826586, p=0.033006, KEGG ortholog K05837), 역량 단백질 ComEA(competence protein ComEA, LEfSe, 1.842621, p=0.033006, KEGG ortholog K02237) 및 아크릴아미노아실-펩티다아제(acylaminoacyl-peptidase, LEfSe, 1.87819, p=0.033006, KEGG ortholog K01303)가 풍부하게 검출되었다(도 14B 및 표 8). MinPath 알고리즘을 사용하는 경우, 우수한 면역반응군에서는 에틸말로닐 경로 모듈(Ethylmalonyl pathway module, LEfSe, 2.69, p = 0.011)이 풍부한 반면, 불량한 면역반응군에서는 VicK-VicR(세포벽 대사) 2성분 조절 시스템 모듈(VicK-VicR(cell-wall metabolism) two-component regulatory system module, LEfSe, p = 0.033) 및 DNA 복제 경로(DNA replication pathway, LEfSe, 2.92, p = 0.019)가 풍부하게 검출되었다. PICRUST 알고리즘에서는, 우수한 면역반응군에서 케톤체 생합성, 아세틸-CoA → 아세토아세테이트/3-하이드록시뷰티레이트/아세톤 모듈(acetoacetate/3-hydroxybutyrate/acetone module, LEfSe, 2.50, p = 0.019) 및 트립토판 대사 경로(tryptophan metabolism pathway, LEfSe, 2.40, p = 0.011)가 검출되었고, 불량한 면역반응군에서는 포도당 신생합성, 옥살로아세테이트 → 과당-6P(gluconeogenesis, oxaloacetate → fructose-6P, LEfSe, 2.64, p = 0.033) 및 대사 경로(metabolic pathways, LEfSe, 3.18, p = 0.019)가 검출되었다.

[0114] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0115] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

도면1



Taxonomic markers for good immune responses

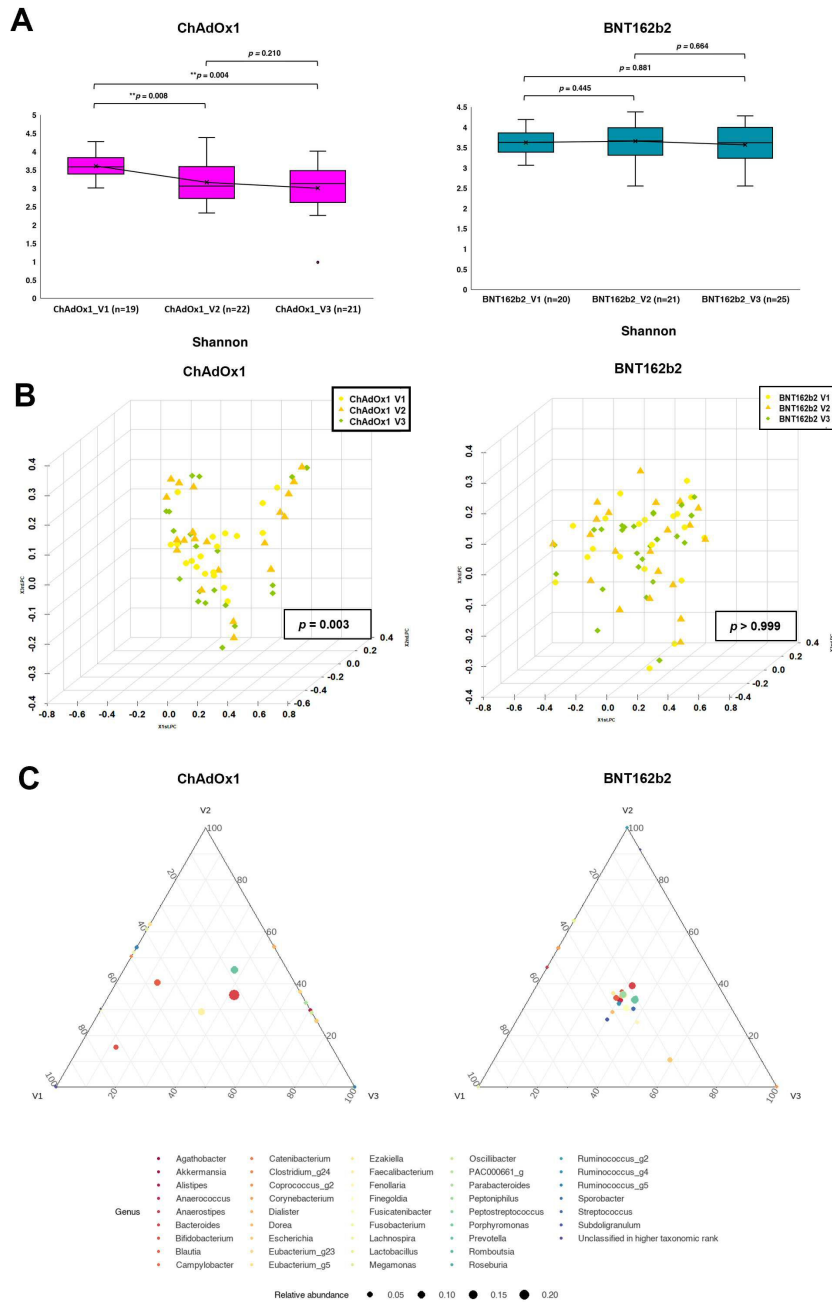
ChAdOx1

- Genus *Parasutterella*
- Genus *Eubacterium*
Species *PAC00134_s*
- Genus *Blutia*
Species *Blautia_uc*

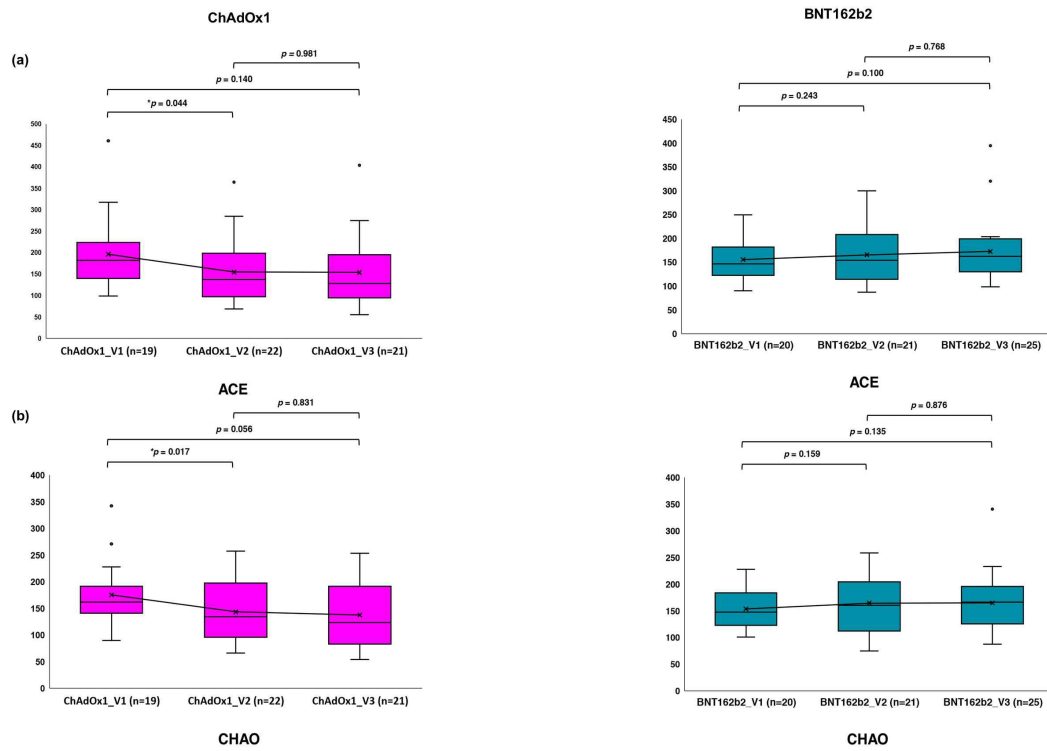
BNT162b2

- Family *Rumicoccaceae*
Genus *PAC000661_g*
- Family *Lachnospiraceae*
Genus *PAC001043_g*
Species *PAC01449_s*
- Genus *Eubacterium*
Species *LT907848_s*
- Genus *Romboutsia*
Species *Romboutsia timonensis*
- Genus *Clostridium*
Species *PAC01136_s*
- Species *Roseburia cecicola*

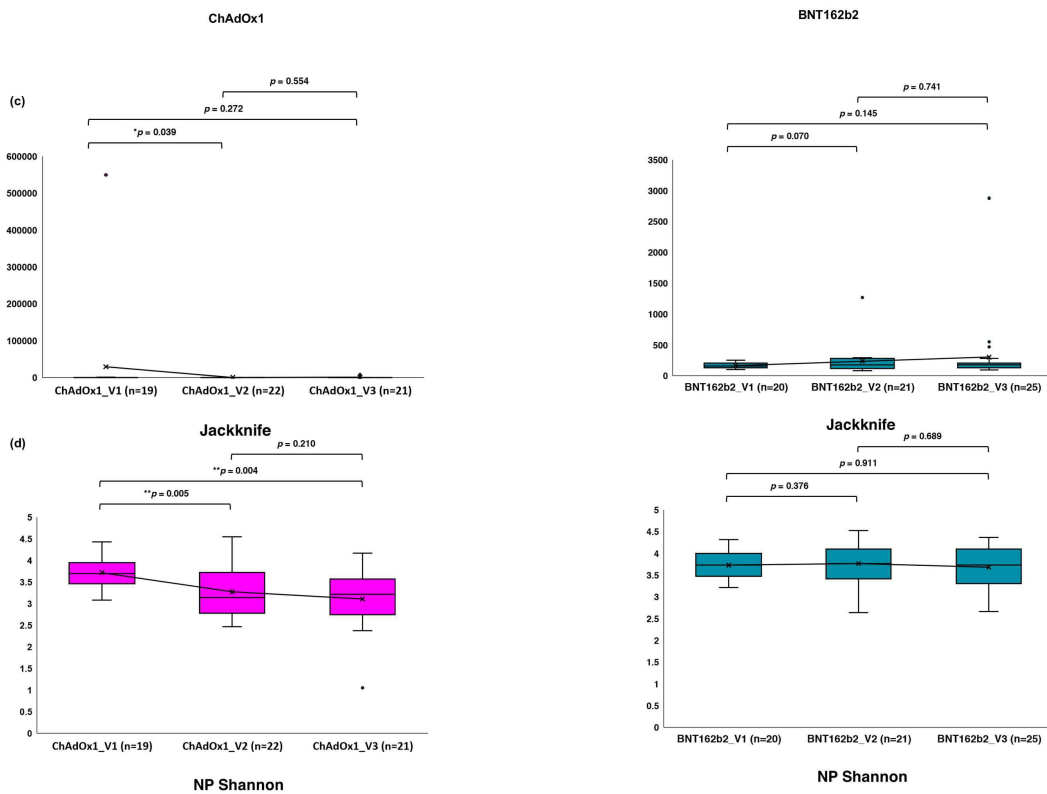
도면2



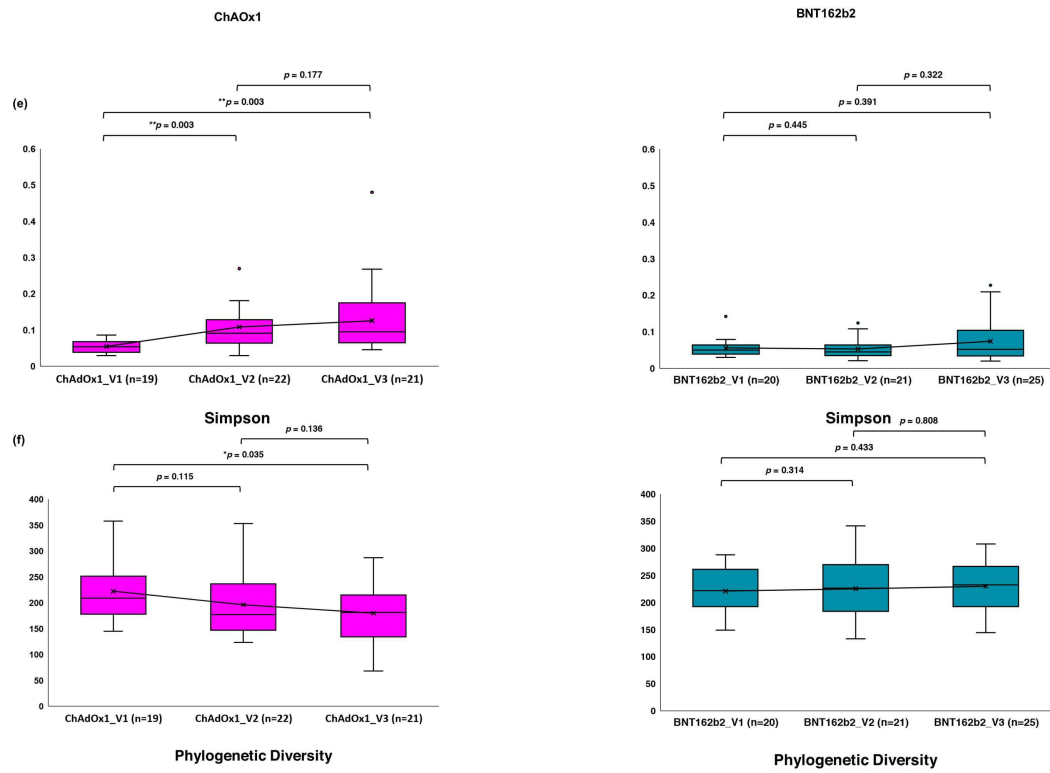
도면3



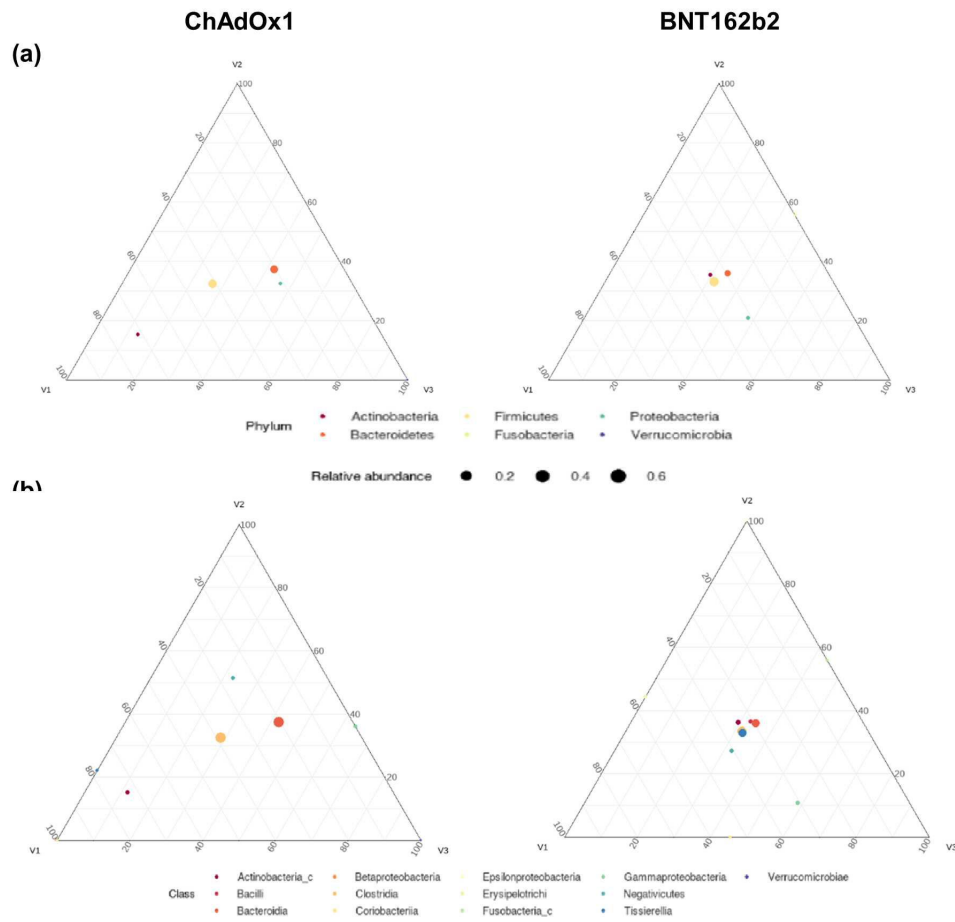
도면4



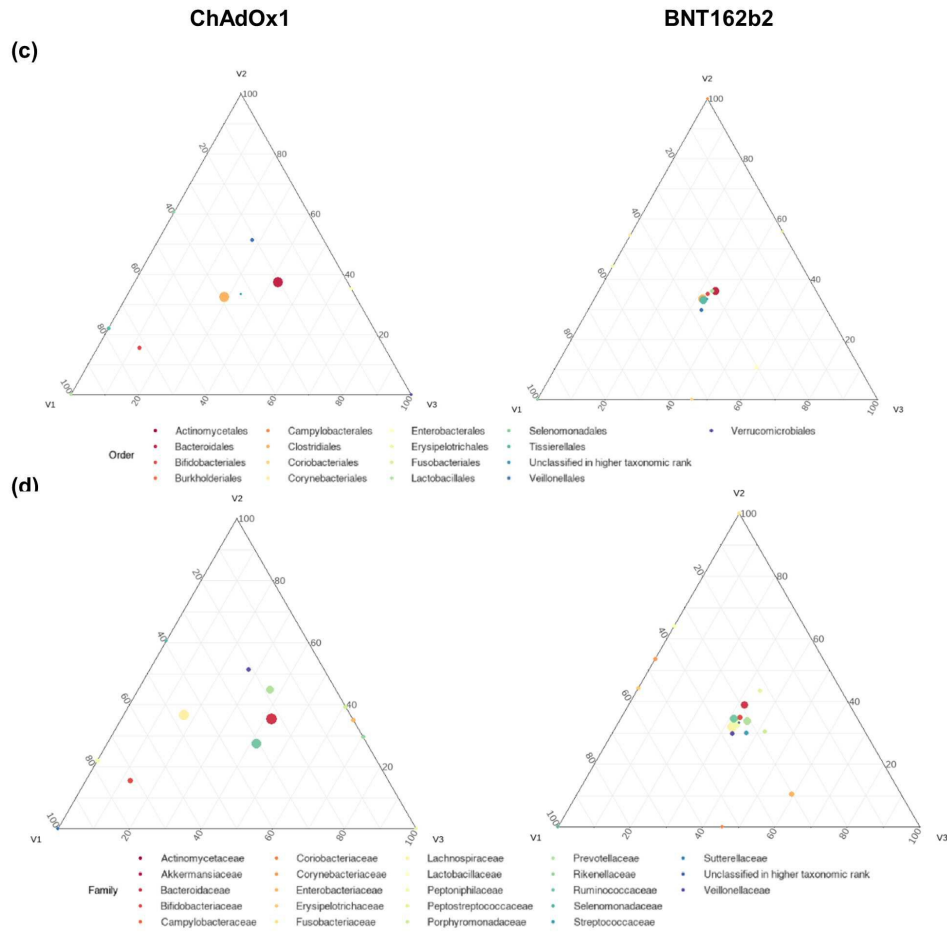
도면5



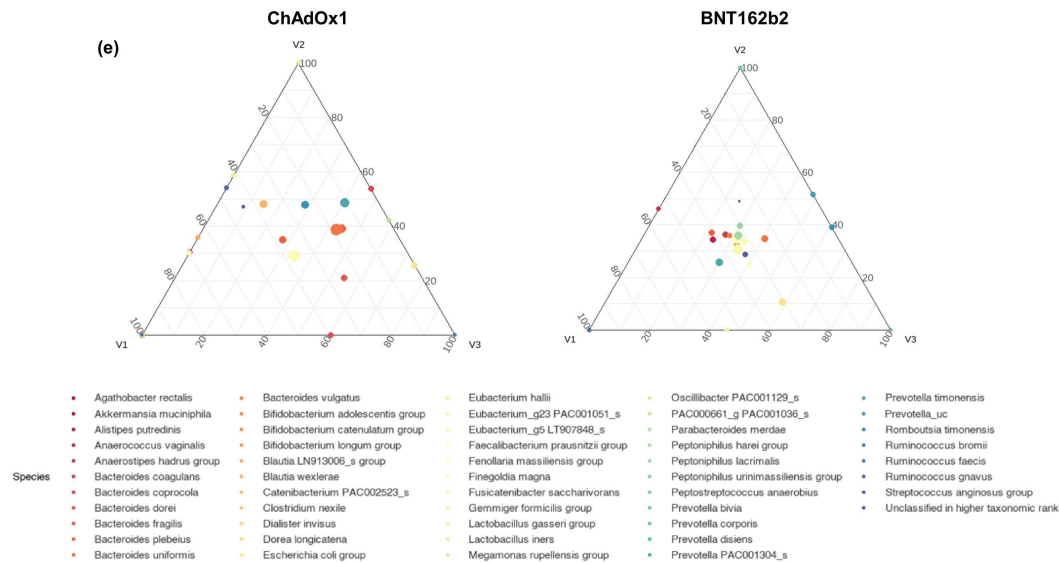
도면6



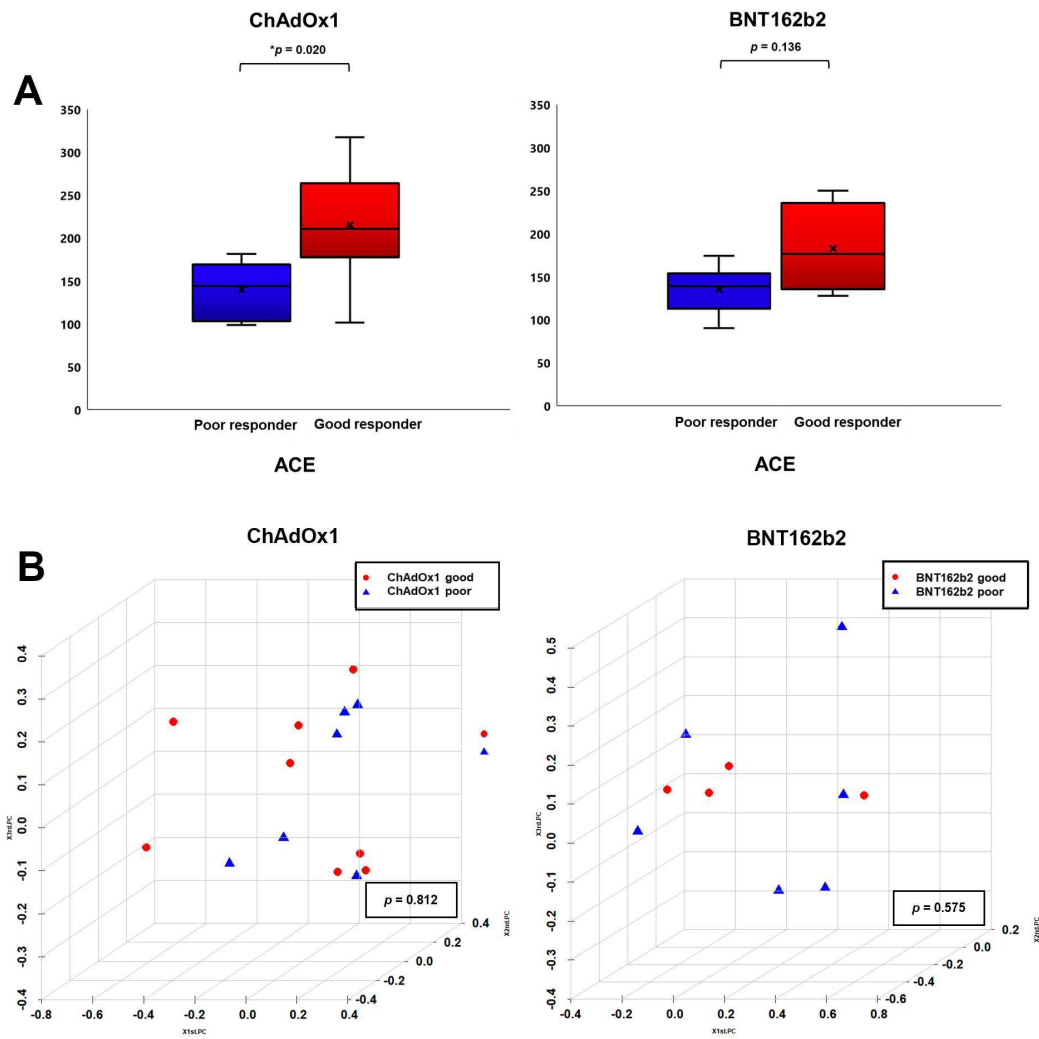
도면7



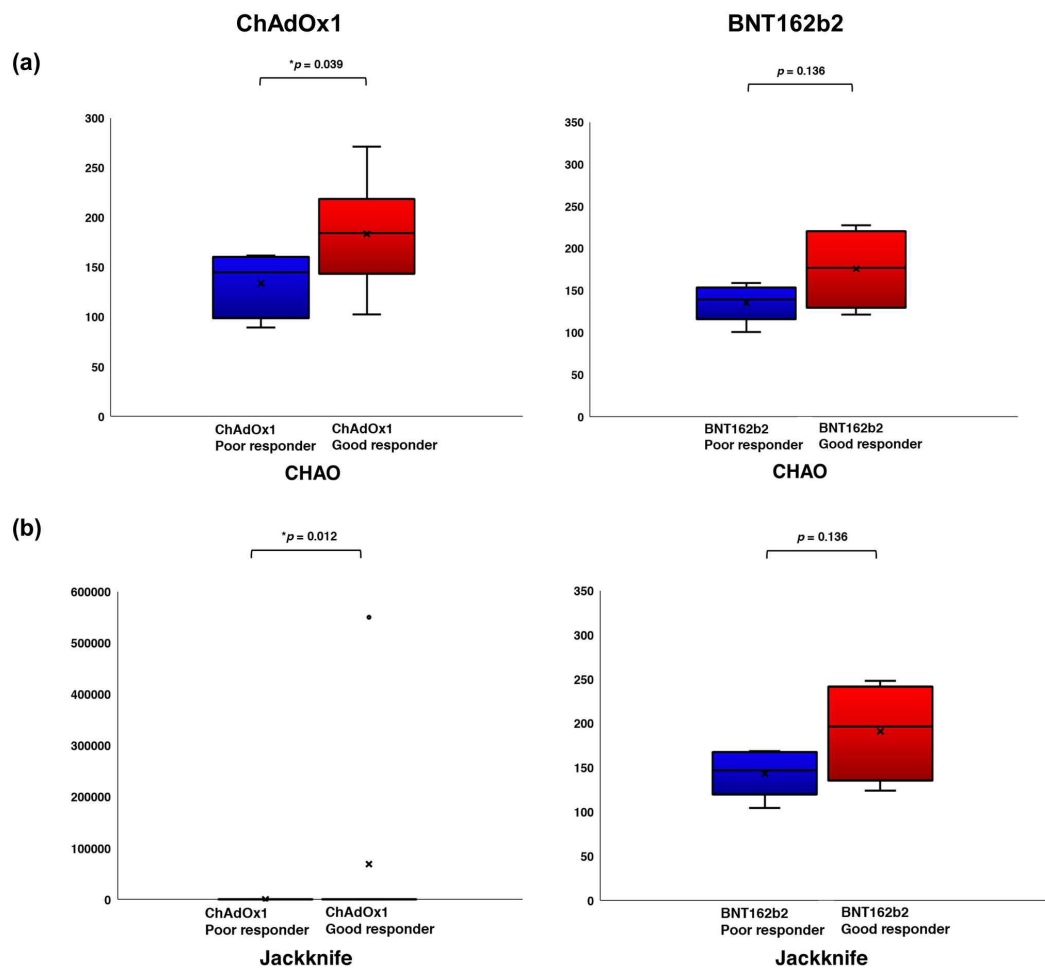
도면8



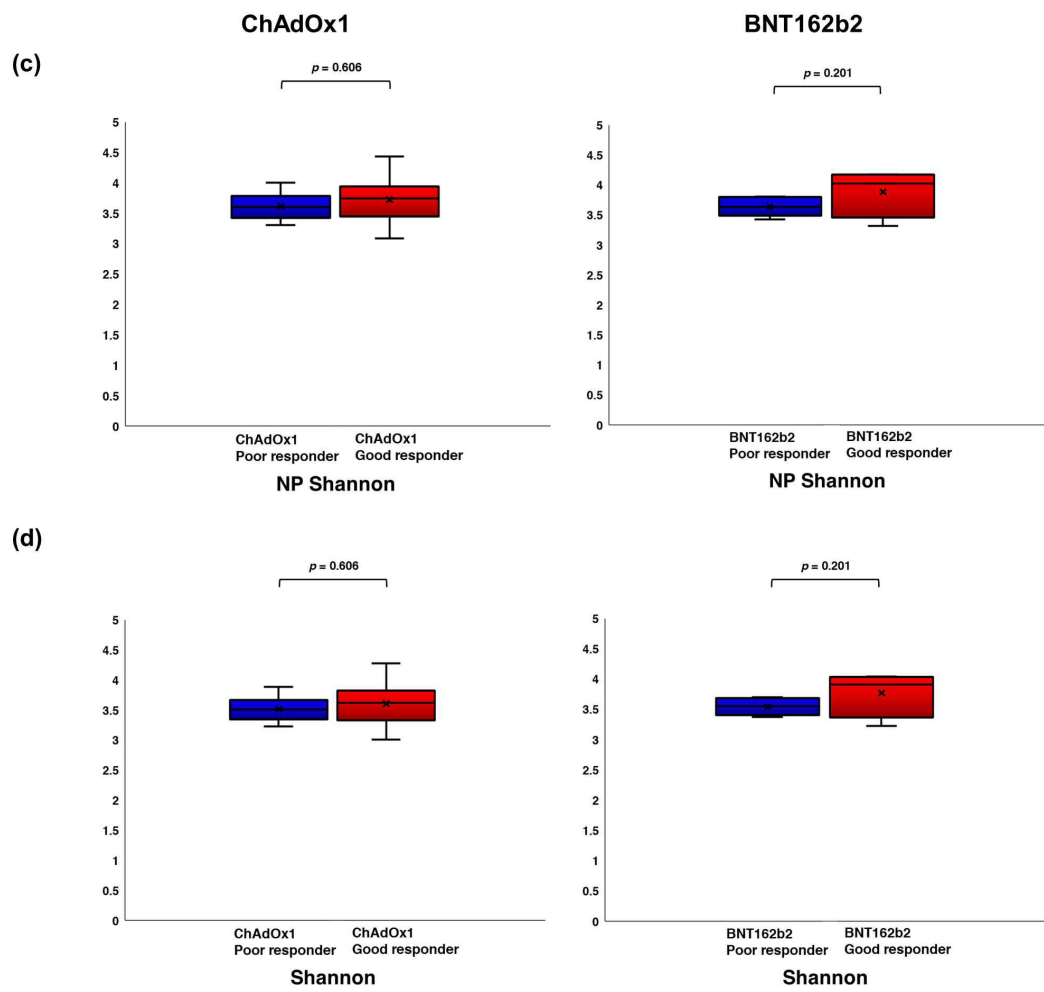
도면9



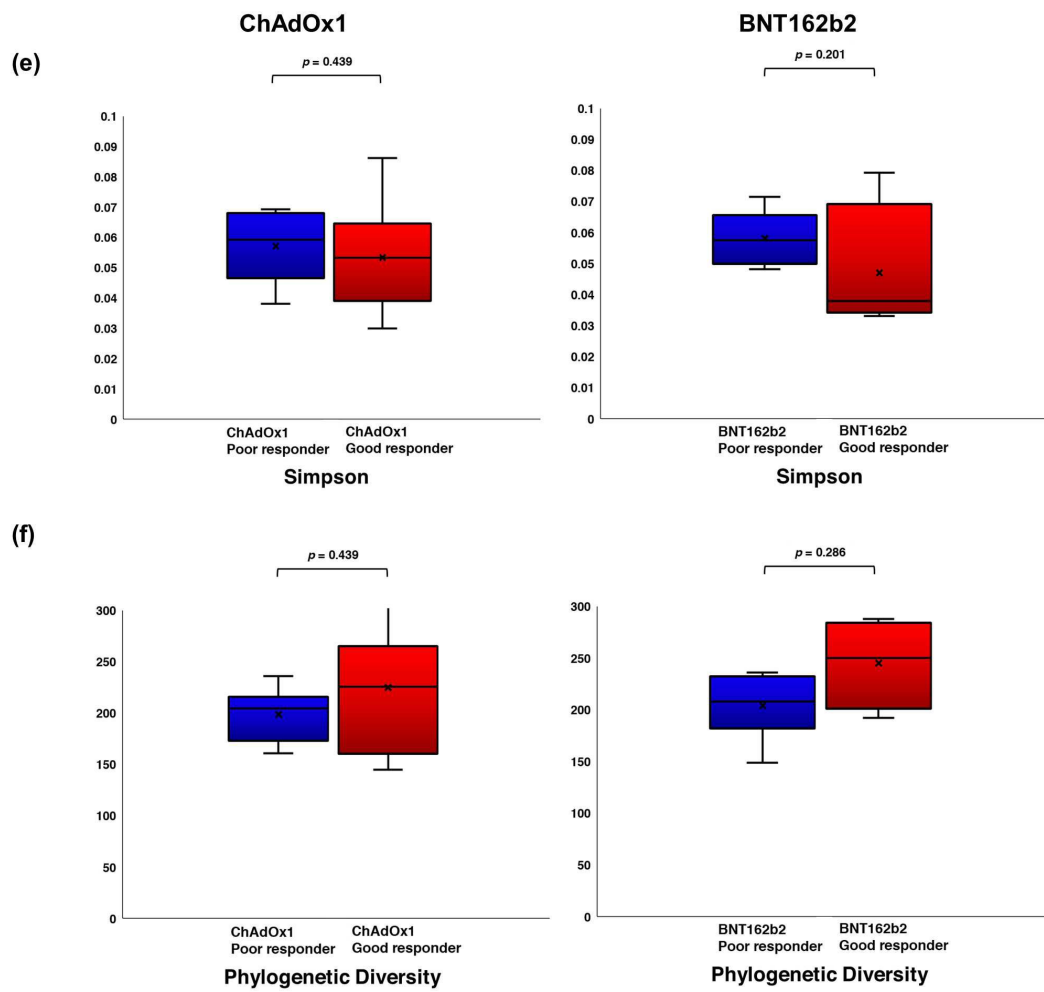
도면10



도면11

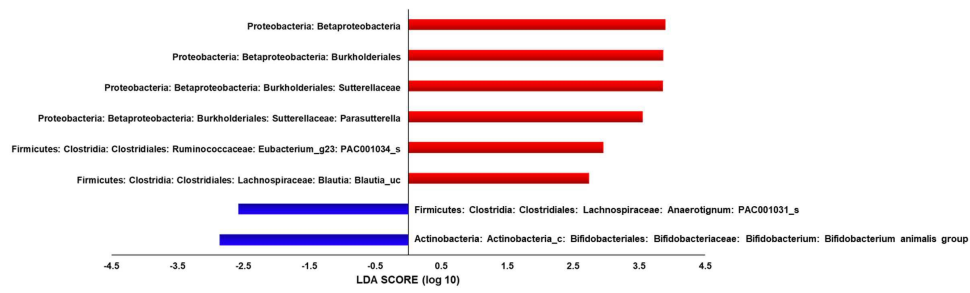


도면12



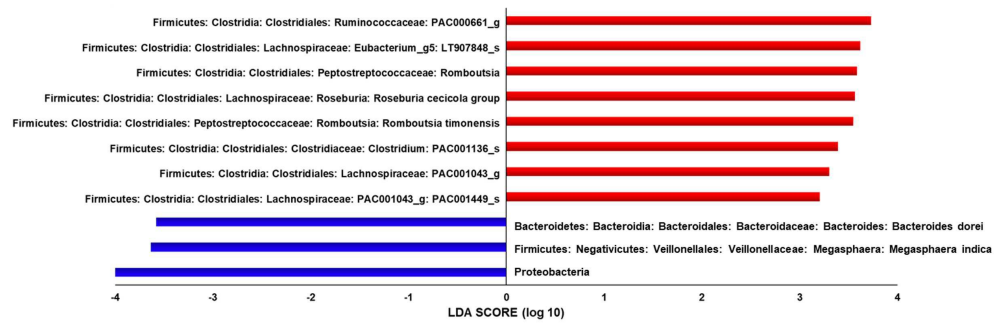
도면13

A



ChAdOx1

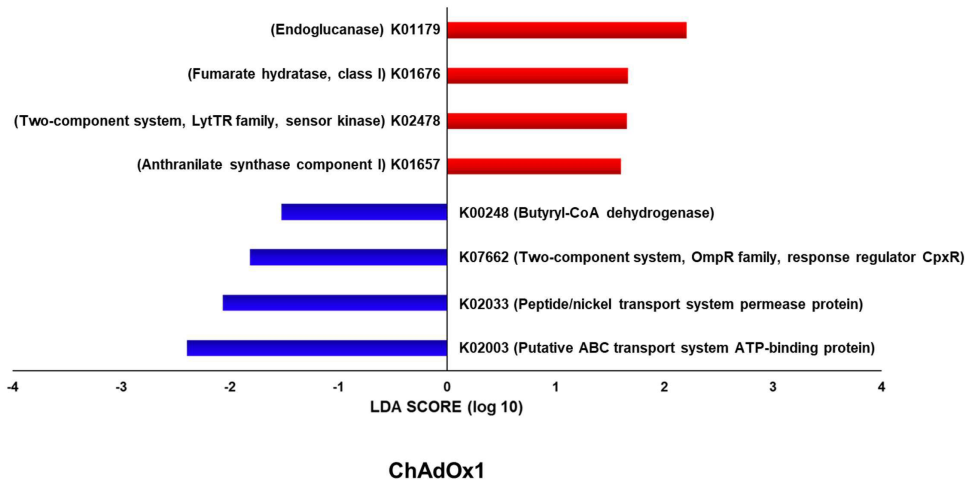
B



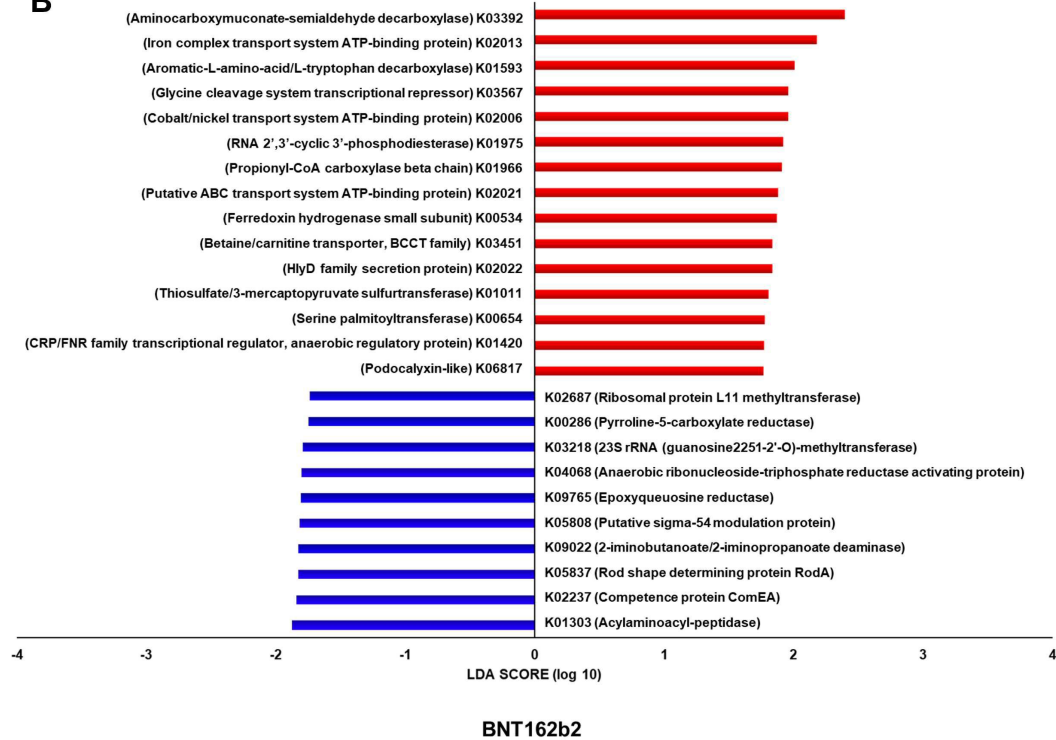
BNT162b2

도면14

A



B



서열목록

- <110> Korea University Research and Business Foundation
- <120> Information provision method and subject customized vaccine
information provision method for predicting immune response in
SARS-CoV-2 vaccine through intestinal functional biomarker
profile
- <130> APC-2022-0231
- <150> KR 10-2021-0150035

<151> 2021-11-03
 <160> 2
 <170> KoPatent In 3.0
 <210> 1
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 341F primer sequence

<400> 1
 agatgtgtat aagagacagc ctacgggngg cwgcag 36

<210> 2
 <211> 40
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 805R primer sequence
 <400> 2

agatgtgtat aagagacagg actachvggg tatctaattcc 40