



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0098153
(43) 공개일자 2018년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6895 (2018.01)

(52) CPC특허분류
C12Q 1/6895 (2018.05)
C12Q 2531/113 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0021196

(22) 출원일자 2018년02월22일
심사청구일자 2018년02월22일

(30) 우선권주장
1020170025001 2017년02월24일 대한민국(KR)

(71) 출원인
주식회사 엠디헬스케어

서울특별시 마포구 월드컵북로56길 9, 1303호(상암동, 우리기술빌딩)

(72) 발명자
김윤근

경기도 남양주시 호평로 93, 1707동 805호 (호평동, 동원로얄듀크아파트)

(74) 대리인
이명진

전체 청구항 수 : 총 1 항

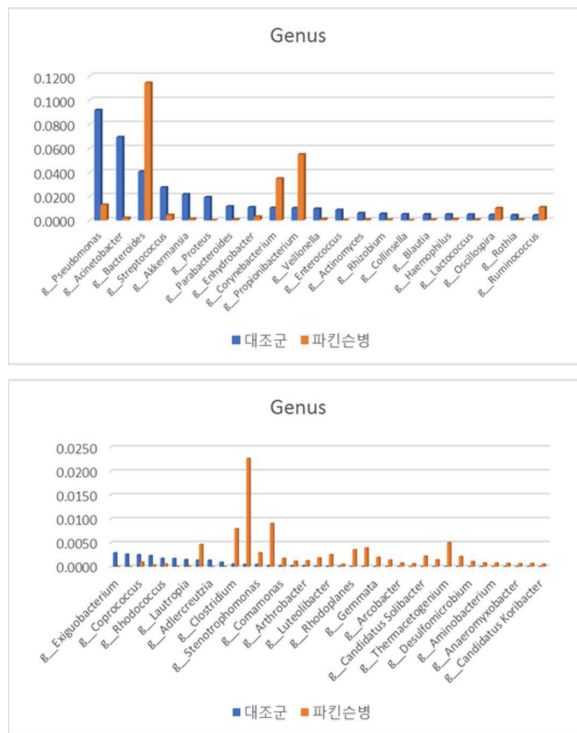
(54) 발명의 명칭 세균 메타게놈 분석을 통한 파킨슨병 진단방법

(57) 요약

본 발명은 세균 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병을 진단하는 방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 피검체 유래 샘플을 이용해 세균 메타게놈 분석을 수행하여 특정 세균 유래 세포막 소포의 함량 증감을 분석함으로써 파킨슨병을 진단하는 방법에 관한 것이다.

(뒷면에 계속)

대표도 - 도6



환경에 존재하는 세균, 고세균 등의 미생물에서 분비되는 세포밖 소포는 체내에 흡수되어 뇌로 분포하여, 염증반응 및 뇌기능에 직접적인 영향을 미칠 수 있으며, 염증을 특징으로 하는 파킨슨병은 증상이 나타나기 전 조기진단이 어려워 효율적인 치료가 어려운 실정이므로, 본 발명에 따른 인체 유래 샘플을 이용한 세균 유래 세포밖 소포의 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병 발병의 위험도를 미리 예측함으로써 파킨슨병의 위험군을 조기에 진단 및 예측하여 적절한 관리를 통해 발병 시기를 늦추거나 발병을 예방할 수 있으며, 발병 후에도 조기진단 할 수 있어 파킨슨병의 발병률을 낮추고 치료효과를 높일 수 있다.

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 피검체 샘플에서 분리한 세포밖 소포로부터 DNA를 추출하는 단계;
- (b) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머 쌍을 이용하여 PCR을 수행하는 단계; 및
- (c) 상기 PCR 산물의 서열분석을 통하여 정상인 유래 샘플과 세균 유래 세포밖 소포의 함량 증감을 비교하는 단계를 포함하고,

상기 피검체 샘플은 소변이고,

상기 (c) 단계에서, 프로테오박테리아(Proteobacteria), 남세균문(Cyanobacteria), 젼마티모나데테스(Gemmatimonadetes), 클로로플렉시(Chloroflexi), 시너지스테테스(Synergistetes), 아키도박테리아(Acidobacteria), 부유균문(Planctomycetes), 파바체오타(Parvarchaeota), 클로로비(Chlorobi), 및 더르모토제(Thermotogae)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 문(phylum) 세균 유래 세포밖 소포,

코리오박테리아(Coriobacteriia), 감마프로테오박테리아(Gammaproteobacteria), 우미균강(Verrucomicrobiae), 악티노박테리아(Actinobacteria), 알파프로테오박테리아(Alphaproteobacteria), 클로로플라스트(Chloroplast), 사프로스피레(Saprospirae), 델타프로테오박테리아(Deltaproteobacteria), 입실론프로테오박테리아(Epsilonproteobacteria), 엘린6529(Ellin6529), 클로라시도박테리아(Chloracidobacteria), 오피투테(Opitutae), 더르몰레오피리아(Thermoleophilia), 시너지스티아(Synergistia), 젼마티모나데테스(Gemmatimonadetes), 플란크토마이세티아(Planctomycetia), 아시도박테리아(Acidobacteriia), 솔리박테레스(Solibacteres), 아나에롤리니에(Anaerolineae), 클로로플렉시(Chloroflexi), 피시스페레(Phycisphaerae), 시네초코코피시디에(Synechococcophycidae), 아시디마이크로비아(Acidimicrobiia), 아키도박테리아-6(Acidobacteria-6), 스파토박테리아(Spartobacteria), 페도스페레(Pedosphaerae), 크테도노박테리아(Ktedonobacteria), 및 데할로코코이데테스(Dehalococcoidetes)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 강(class) 세균 유래 세포밖 소포,

터리시박테랄레스(Turicibacterales), 슈도모나달레스(Pseudomonadales), 코리오박테리움목(Coriobacteriales), 파스테우렐라레스(Pasteurellales), 엔테로박테리아레스(Enterobacteriales), 베루코미크로비알레스(Verrucomicrobiales), 게멜라레스(Gemellales), 나이세리아레스(Neisseriales), 사프로스피랄레스(Saprospirales), 악티노마이세탈레스(Actinomycetales), 스트렙토피타(Streptophyta), 리조비움목(Rhizobiales), 로도피릴라레스(Rhodospirillales), 산토모나달레스(Xanthomonadales), 믹소코칼레스(Myxococcales), 캄필로박테라레스(Campylobacterales), 데설포비브리오날레스(Desulfovibrionales), 솔리루브로박테랄레스(Solirubrobacterales), 오피투탈레스(Opitutales), 리케치아레스(Rickettsiales), 피렐룰라레스(Pirellulales), 시너지스탈레스(Synergistales), 플란크토미세탈레스(Planctomycetales), 아시도박테리알레스(Acidobacteriales), 솔리박테랄레스(Solibacterales), 가이엘라레스(Gaiellales), 젼마탈레스(Gemmatales), 아시디마이크로비알레스(Acidimicrobiales), 크도니오박테라레스(Chthoniobacterales), 더르모아나에로박테라레스(Thermoanaerobacterales), 페도파에랄레스(Pedosphaerales), 피시스페라레스(Phycisphaerales), 세디멘트-1(Sediment-1), 클로로피타(Chlorophyta), 시네초코칼레스(Synechococcales), 로세이플렉사레스(Roseiflexales), 엘린329(Ellin329), 아네로리네알레스(Anaerolineales), 엘린5290(Ellin5290), 크립토피타(Cryptophyta), 및 더르모토갈레스(Thermotogales)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 목(order) 세균 유래 세포밖 소포,

엑시구오박테라시에(Exiguobacteraceae), 엔테로코카시에(Enterococcaceae), 터리시박테라시에(Turicibacteraceae), 모지박테리아시에(Mogibacteriaceae), 모락셀라시에(Moraxellaceae), 포르피로모나다시에(Porphryomonadaceae), 버크홀데리아시에(Burkholderiaceae), 액티노마이세타시에(Actinomycetaceae), 코리오박테리움과(Coriobacteriaceae), 메틸로박테리아시에(Methylobacteriaceae), 스트렙토포카시에(Streptococcaceae), 슈도모나다시에(Pseudomonadaceae), 파스테우렐라시에(Pasteurellaceae), 베일로넬라과(Veillonellaceae), 펩토스트렙토포카시에(Peptostreptococcaceae), 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae),

베루코미크로비아시에(Verrucomicrobiaceae), 라크노스피라시에(Lachnospiraceae), 류코노스토카시에(Leuconostocaceae), 브라디리조비아시에(Bradyrhizobiaceae), 리케넬라시에(Rikenellaceae), 티시에렐라시에(Tissierellaceae), 박테로이다시에(Bacteroidaceae), 키티노파자시에(Chitinophagaceae), 코리네박테리아시에(Corynebacteriaceae), 산토모나다시에(Xanthomonadaceae), 리조비움과(Rhizobiaceae), 프로피오니박테리아시에(Propionibacteriaceae), 데설포박테라시에(Desulfobacteraceae), 바르네시엘라시에(Barnesiellaceae), 코마모나다시에(Comamonadaceae), 미토콘드리아(mitochondria), 히포마이크로비아시에(Hyphomicrobiaceae), 알테로모나다시에(Alteromonadaceae), 시노박테라시에(Sinobacteraceae), 피렐룰라시에(Pirellulaceae), 데시오셀포비브리온아시에(Dethiosulfovibrionaceae), 아시도박테리아시에(Acidobacteriaceae), 플란크토미세타시에(Planctomycetaceae), 이소스페라시에(Isosphaeraceae), 가이엘라시에(Gaiellaceae), 코리박테라시에(Koribacteraceae), 헬리코박테라시에(Helicobacteraceae), 크도니오박테라시에(Chthoniobacteraceae), 젼마타시에(Gemmataceae), 솔리박테라시에(Solibacteraceae), 펠라지박테라시에(Pelagibacteraceae), 엘린515(Ellin515), 더르모아네로박테라시에(Thermoanaerobacteraceae), 메타노레귤라시에(Methanoregulaceae), 시네초코카시에(Synechococcaceae), 데설포마이크로비아시에(Desulfomicrobiaceae), 코울레오스탁사시에(Kouleothrixaceae), 알리시클로바실라시에(Alicyclobacillaceae), 믹소코카시에(Myxococcaceae), 아네롤리나시에(Anaerolinaceae), 및 데설포할로비아시에(Desulfohalobiaceae)로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 과(family) 세균 유래 세포밖 소포, 또는

콜린셀라(Collinsella), 아들러크레우치아(Adlercreutzia), 프로테우스(Proteus), 엑시구오박테리움(Exiguobacterium), 엔테로코커스(Enterococcus), 아시네토박터(Acinetobacter), 터리시박터(Turicibacter), 클렙시엘라(Klebsiella), 라우트로피아(Lautropia), 아커만시아(Akkermansia), 파라박테로이데스(Parabacteroides), 리조비움(Rhizobium), 액티노마이세스(Actinomycetes), 락토코커스(Lactococcus), 블라우티아(Blaustia), 베일로넬라(Veillonella), 슈도모나스(Pseudomonas), 로티아(Rothia), 도레아(Dorea), 스트렙토코커스(Streptococcus), 헤모필루스(Haemophilus), 엔하이드로박터(Enhydrobacter), 로도코커스(Rhodococcus), 코프로코커스(Coprococcus), 오스실로스피라(Oscillospira), 루미노코커스(Ruminococcus), 박테로이데스(Bacteroides), 코리네박테리움(Corynebacterium), 위셀라(Weissella), 프로피오니박테리움(Propionibacterium), 리시니바실러스(Lysinibacillus), 스테노트로포모나스(Stenotrophomonas), 아르트로박터(Arthrobacter), 코마모나스(Comamonas), 마리노박터(Marinobacter), 클로스트리디움(Clostridium), 플란크토마이세스(Planctomyces), 루테올리박터(Luteolibacter), 델프트리아(Delftia), 아그로박테리움(Agrobacterium), 로도플라네스(Rhodoplanes), 젼마타(Gemmata), 코프로바실러스(Coprobacillus), 아르코박터(Arcobacter), 헬리코박터(Helicobacter), 캔디다투스 솔리박터(Candidatus Solibacter), 메타노사르시나(Methanosarcina), 더르마세토제니움(Thermacetogenium), 시네초코커스(Synechococcus), 데설포마이크로비움(Desulfomicrobium), 크도니오박터(Chthoniobacter), 아미노박테리움(Aminobacterium), 갈리콜라(Gallicola), 아네로믹소박터(Anaeromyxobacter), 무리카우다(Muricauda), 및 캔디다투스 코리박터(Candidatus Koribacter)로 이루어진 균 으로부터 선택되는 1종 이상의 속(genus) 세균 유래 세포밖 소포의 함량 증감을 비교하는 것을 특징으로 하는, 파킨슨병 진단을 위한 정보제공방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 세균 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병을 진단하는 방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 피검체 유래 샘플을 이용해 세균 메타게놈 분석을 수행하여 특정 세균 유래 세포밖 소포의 함량 증감을 분석함으로써 파킨슨병을 진단하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 파킨슨병(Parkinson's Disease)은 느린 운동, 정지시 떨림, 근육 강직, 질질 끌며 걷기, 굽은 자세와 같은 파킨슨 증상들을 특징으로 하는 진행형 신경 퇴행성 질환이다. 주로 흑질(substantia nigra)의 불완전한 도파민의 생성 및 작용으로 운동신경 피질의 자극이 감소되어 일어난다. 심각한 인식 장애와 미약한 언어 장애도 발생하는데 만성적이고 진행적이다. 일본뇌염, 뇌매독, 이산화탄소 중독, 망간 중독이나 율슨병에 걸렸을 때도 나타날 수 있다. 발병할 수 있는 확률은 1천 명 중 1명꼴이지만 나이가 많을수록 발생빈도가 높다. 그리고 운동장애가

발생하여 움직이는 것이 불편하게 된다.

- [0004] 대부분의 다른 심각한 신경학적 또는 심리학적 장애들과 달리 파킨슨병은 유전성이 비교적 낮다. 대개의 환자들이 에겐 파킨슨병에 걸린 친척들이 없다. 일란성 쌍둥이 중 한 사람이 이 병에 걸린 경우 다른 한 사람도 그럴 확률은 10%도 되지 않는다. 이는 물론 다른 사람들이 그 병에 걸리는 확률인 0.1%보다는 분명히 높지만, 그렇게 엄청나게 높은 건 아니다. 발생관련 환경 요인들로 가능한 것에는 뇌의 특정 부위로 가는 혈류의 차단, 특정 약물과 독에 대한 장기간의 노출, 그리고 뇌염이나 기타 바이러스에 의해 감염되었던 과거력이 포함된다.
- [0005] 한편, 인체에 공생하는 미생물은 100조에 이르러 인간 세포보다 10배 많으며, 미생물의 유전자수는 인간 유전자수의 100배가 넘는 것으로 알려지고 있다. 미생물총(microbiota)은 주어진 거주지에 존재하는 세균(bacteria), 고세균(archaea), 진핵생물(eukarya)을 포함한 미생물 군집(microbial community)을 말하고, 장내 미생물총은 사람의 생리현상에 중요한 역할을 하며, 인체 세포와 상호작용을 통해 인간의 건강과 질병에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 우리 몸에 공생하는 세균은 다른 세포로의 유전자, 단백질 등의 정보를 교환하기 위하여 나노미터 크기의 소포(vesicle)를 분비한다. 점막은 200 나노미터(nm) 크기 이상의 입자는 통과할 수 없는 물리적인 방어막을 형성하여 점막에 공생하는 세균인 경우에는 점막을 통과하지 못하지만, 세균 유래 소포는 크기가 대개 100 나노미터 크기 이하라서 비교적 자유롭게 점막을 통과하여 우리 몸에 흡수된다.
- [0006] 환경 유전체학이라고도 불리는 메타게놈학은 환경에서 채취한 샘플에서 얻은 메타게놈 자료에 대한 분석학이라고 할 수 있다(국내공개특허 제2011-0073049호). 최근 16s 리보솜 RNA(16s rRNA) 염기서열을 기반으로 한 방법으로 인간의 미생물총의 세균 구성을 목록화하는 것이 가능해졌으며, 16s 리보솜 RNA의 유전자인 16s rDNA 염기서열을 차세대 염기서열분석(next generation sequencing, NGS) platform을 이용하여 분석한다. 그러나 파킨슨병 발병에 있어서, 소변 등의 인체 유래물에서 세균 유래 소포에 존재하는 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병의 원인인자를 동정하고 파킨슨병을 진단하는 방법에 대해서는 보고된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명자들은 파킨슨병의 원인인자 및 발병 위험도를 미리 진단하기 위하여, 피검체 유래 샘플인 소변에 존재하는 세균 유래 세포막 소포로부터 유전자를 추출하고 이에 대하여 메타게놈 분석을 수행하였으며, 그 결과 파킨슨병의 원인인자로 작용할 수 있는 세균 유래 세포막 소포를 동정하였는바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [0009] 이에, 본 발명은 세균 유래 세포막 소포에 대한 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병을 진단하기 위한 정보제공방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는, 파킨슨병 진단을 위한 정보제공방법을 제공한다:
- [0013] (a) 피검체 샘플에서 분리한 세포막 소포로부터 DNA를 추출하는 단계;
- [0014] (b) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머 쌍을 이용하여 PCR을 수행하는 단계; 및
- [0015] (c) 상기 PCR 산물의 서열분석을 통하여 정상인 유래 샘플과 세균 유래 세포막 소포의 함량 증감을 비교하는 단계.
- [0016] 그리고, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는, 파킨슨병 진단방법을 제공한다:
- [0017] (a) 피검체 샘플에서 분리한 세포막 소포로부터 DNA를 추출하는 단계;
- [0018] (b) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머 쌍을 이용하여 PCR을 수행하는 단계; 및

- [0019] (c) 상기 PCR 산물의 서열분석을 통하여 정상인 유래 샘플과 세균 유래 세포밖 소포의 함량 증감을 비교하는 단계.
- [0020] 또한, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는, 파킨슨병의 발병 위험도 예측방법을 제공한다:
- [0021] (a) 피검체 샘플에서 분리한 세포밖 소포로부터 DNA를 추출하는 단계;
- [0022] (b) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머 쌍을 이용하여 PCR을 수행하는 단계; 및
- [0023] (c) 상기 PCR 산물의 서열분석을 통하여 정상인 유래 샘플과 세균 유래 세포밖 소포의 함량 증감을 비교하는 단계.
- [0024] 본 발명의 일구현예로, 상기 피검체 샘플은 소변이고,
- [0025] 상기 (c) 단계에서, 프로테오박테리아(Proteobacteria), 남세균문(Cyanobacteria), 켈마티모나데테스(Gemmatimonadetes), 클로로플렉시(Chloroflexi), 시너지스테테스(Synergistetes), 아키도박테리아(Acidobacteria), 부유균문(Planctomycetes), OD1, WS3, 파바체오타(Parvarchaeota), OP1, 클로로비(Chlorobi), OP9, Hyd24-12, 및 더르모토제(Thermotogae)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 문(phylum) 세균 유래 세포밖 소포,
- [0026] 코리오박테리아(Coriobacteriia), 감마프로테오박테리아(Gammaproteobacteria), 우미균강(Verrucomicrobiae), 악티노박테리아(Actinobacteria), 알파프로테오박테리아(Alphaproteobacteria), 클로로플라스트(Chloroplast), 사프로스피레(Saprospirae), 델타프로테오박테리아(Deltaproteobacteria), 입실론프로테오박테리아(Epsilonproteobacteria), 엘린6529(Ellin6529), 클로라시도박테리아(Chloracidobacteria), 오피투테(Opitutae), 더르몰레오피리아(Thermoleophilia), 시너지스티아(Synergistia), 켈마티모나데테스(Gemmatimonadetes), 플란크토마이세티아(Planctomycetia), 아시도박테리아(Acidobacteriia), 솔리박테레스(Solibacteres), 아나에롤리니에(Anaerolineae), 클로로플렉시(Chloroflexi), 피시스페레(Phycisphaerae), 시네초코코피시디에(Synechococcophycidae), TM7-1, 아시디마이크로비아(Acidimicrobiia), 아키도박테리아-6(Acidobacteria-6), 스파토박테리아(Spartobacteria), ABY1, 페도스페레(Pedosphaerae), ZB2, PRR-12, 크테도노박테리아(Ktedonobacteria), JS1, WM88, 데할로코코이데테스(Dehalococcoidetes), SAR202, 및 MSBL6로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 강(class) 세균 유래 세포밖 소포,
- [0027] RF39, 터리시박테랄레스(Turicibacterales), 슈도모나달레스(Pseudomonadales), 코리오박테리움목(Coriobacteriales), 파스테우렐라레스(Pasteurellales), 엔테로박테리아레스(Enterobacteriales), 베루코미크로비알레스(Verrucomicrobiales), 게멜라레스(Gemellales), 나이세리아레스(Neisseriales), 사프로스피랄레스(Saprospirales), 악티노마이세탈레스(Actinomycetales), 스트렙토피타(Streptophyta), 리조비움목(Rhizobiales), 로도피릴라레스(Rhodospirillales), 산토모나달레스(Xanthomonadales), 믹소코칼레스(Myxococcales), 캄필로박테라레스(Campylobacterales), 데설푸비브리오날레스(Desulfovibrionales), 솔리루브로박테랄레스(Solirubrobacterales), 오피투탈레스(Opitutales), RB41, 리케치아레스(Rickettsiales), 피렐룰라레스(Pirellulales), 시너지스탈레스(Synergistales), 플란크토미세탈레스(Planctomycetales), 아시도박테리알레스(Acidobacteriales), 솔리박테랄레스(Solibacterales), 가이엘라레스(Gaiellales), 켈마탈레스(Gemmatales), 아시디마이크로비알레스(Acidimicrobiales), WD2101, 크도니오박테라레스(Chthoniobacterales), 더르모아나에로박테라레스(Thermoanaerobacterales), 페도파에랄레스(Pedosphaerales), 피시스페라레스(Phycisphaerales), 세디먼트-1(Sediment-1), 클로로피타(Chlorophyta), iii1-15, 시네초코칼레스(Synechococcales), 로세이플렉사레스(Roseiflexales), JG30-KF-AS9, 엘린329(Ellin329), 아네로리네알레스(Anaerolineales), 엘린5290(Ellin5290), SC-I-84, 크립토피타(Cryptophyta), MBNT15, envOPS12, B07_WMSP1, UA01, 및 더르모토갈레스(Thermotogales)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 목(order) 세균 유래 세포밖 소포,
- [0028] 엑시구오박테라시에(Exiguobacteraceae), 엔테로코카시에(Enterococcaceae), 터리시박테라시에(Turicibacteraceae), 모지박테리아시에(Mogibacteriaceae), 모락셀라시에(Moraxellaceae), 포르피로모나다시에(Porphryomonadaceae), 버크홀데리아시에(Burkholderiaceae), 액티노마이세타시에(Actinomycetaceae), 코리오박테리움과(Coriobacteriaceae), 메틸로박테리아시에(Methylobacteriaceae), 스트렙토포카시에(Streptococcaceae), 슈도모나다시에(Pseudomonadaceae), 파스테우렐라시에(Pasteurellaceae), 베일로넬라과(Veillonellaceae), 펩토스트렙토포카시에(Peptostreptococcaceae), 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae), 베루코미크로비아시에(Verrucomicrobiaceae), 라크노스피라시에(Lachnospiraceae), 류코노스토카시에

(Leuconostocaceae), 브라디리조비아시에(Bradyrhizobiaceae), 리케넬라시에(Rikenellaceae), 티시에렐라시에(Tissierellaceae), 박테로이다시에(Bacteroidaceae), 키티노파자시에(Chitinophagaceae), 코리네박테리아시에(Corynebacteriaceae), 산토모나다시에(Xanthomonadaceae), 리조비움과(Rhizobiaceae), 프로피오니박테리아시에(Propionibacteriaceae), 데설펜박테라시에(Desulfobacteraceae), 바르네시엘라시에(Barnesiellaceae), 코마모나다시에(Comamonadaceae), 미토콘드리아(mitochondria), 히포마이코로비아시에(Hyphomicrobiaceae), 알테로모나다시에(Alteromonadaceae), 시노박테라시에(Sinobacteraceae), 피렐룰라시에(Pirellulaceae), 테시오셀포비브리온아시에(Dethiosulfobrivionaceae), 아시도박테리아시에(Acidobacteriaceae), 플란크토미세타시에(Planctomycetaceae), 이소스페라시에(Isosphaeraceae), 가이엘라시에(Gaiellaceae), 코리박테라시에(Koribacteraceae), 헬리코박테라시에(Helicobacteraceae), 크도니오박테라시에(Chthoniobacteraceae), 젬마타시에(Gemmataceae), C111, 솔리박테라시에(Solibacteraceae), 펠라지박테라시에(Pelagibacteraceae), PRR-10, 엘린515(Ellin515), 더르모아네로박테라시에(Thermoanaerobacteraceae), 메타노레굴라시에(Methanoregulaceae), 시네초코카시에(Synechococcaceae), 데설펜마이코로비아시에(Desulfomicrobiaceae), 코울레오스릭사시에(Kouleothrixaceae), OCS155, 알리시클로바실라시에(Alicyclobacillaceae), 믹소코카시에(Myxococcaceae), EB1017, 아네롤리나시에(Anaerolinaceae), 및 데설펜할로비아시에(Desulfohalobiaceae)로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 과(family) 세균 유래 세포막 소포, 또는

[0029]

콜린셀라(Collinsella), 아들리크레우치아(Adlercreutzia), SMB53, 프로테우스(Proteus), 엑시구오박테리움(Exiguobacterium), 엔테로코커스(Enterococcus), 아시네토박터(Acinetobacter), 터리시박터(Turicibacter), 클렙시엘라(Klebsiella), 라우트로피아(Lautropia), 아커만시아(Akkermansia), 파라박테로이데스(Parabacteroides), 리조비움(Rhizobium), 액티노마이세스(Actinomycetes), 락토코커스(Lactococcus), 블라우티아(Blautia), 베일로넬라(Veillonella), 슈도모나스(Pseudomonas), 로티아(Rothia), 도레아(Dorea), 스트렙토코커스(Streptococcus), 헤모필루스(Haemophilus), 엔하이드로박터(Enhydrobacter), 로도코커스(Rhodococcus), 코프로코커스(Coprococcus), 오스실로스피라(Oscillospira), 루미노코커스(Ruminococcus), 박테로이데스(Bacteroides), 코리네박테리움(Corynebacterium), 위셀라(Weissella), 프로피오니박테리움(Propionibacterium), 리시니바실러스(Lysinibacillus), 스테노트로포모나스(Stenotrophomonas), 아르트로박터(Arthrobacter), 코마모나스(Comamonas), 마리노박터(Marinobacter), 클로스트리디움(Clostridium), 플란크토마이세스(Planctomycetes), 루테올리박터(Luteolibacter), 델프트리아(Delftia), 아그로박테리움(Agrobacterium), 로도플라네스(Rhodoplanes), DA101, 젬마타(Gemmata), 코프로바실러스(Coprobacillus), 아르코박터(Arcobacter), 헬리코박터(Helicobacter), 캔디다투스 솔리박터(Candidatus Solibacter), 메타노사르시나(Methanosarcina), 더르마세토제니움(Thermacetogenium), 시네초코커스(Synechococcus), 데설펜마이코로비움(Desulfomicrobium), 크도니오박터(Chthoniobacter), 아미노박테리움(Aminobacterium), 갈리콜라(Gallicola), 아네로믹소박터(Anaeromyxobacter), 뮤리카우다(Muricauda), 및 캔디다투스 코리박터(Candidatus Koribacter)로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상의 속(genus) 세균 유래 세포막 소포의 함량 증감을 비교하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0031]

환경에 존재하는 세균, 고세균 등의 미생물에서 분비되는 세포막 소포는 체내에 흡수되어 염증 발생에 직접적인 영향을 미칠 수 있으며, 염증반응을 특징으로 하는 파킨슨병은 증상이 나타나기 전 조기진단이 어려워 효율적인 치료가 어려운 실정이므로, 본 발명에 따른 인체 유래 샘플을 이용한 세균 유래 세포막 소포의 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병 발병의 위험도를 미리 진단함으로써 파킨슨병의 위험군을 조기에 진단 및 예측하여 적절한 관리를 통해 발병 시기를 늦추거나 발병을 예방할 수 있으며, 발병 후에도 조기진단 할 수 있어 파킨슨병의 발병률을 낮추고 치료효과를 높일 수 있다. 또한, 파킨슨병으로 진단받은 환자에서 메타게놈 분석을 통해 원인인자 노출을 피함으로써 암의 경과를 좋게 하거나, 재발을 막을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033]

도 1a은, 마우스에 장내 세균과 세균유래 소포 (EV)를 구강으로 투여한 후, 시간별로 세균과 소포의 분포양상을 촬영한 사진이고, 도 1b는 구강으로 투여한 후 12시간째에, 소변 및 여러 장기를 적출하여, 세균과 소포의 체내 분포양상을 평가한 그림이다.

도 2는 파킨슨병환자 및 정상인 소변에서 세균 유래 소포를 분리한 후, 메타게놈 분석을 수행하여 문(phylum) 수준에서 진단적 성능이 유의한 세균 유래 소포(EVs)의 분포를 나타낸 결과이다.

도 3은 파킨슨병환자 및 정상인 소변에서 세균 유래 소포를 분리한 후, 메타게놈 분석을 수행하여 강(class) 수준에서 진단적 성능이 유의한 세균 유래 소포(EVs)의 분포를 나타낸 결과이다.

도 4는 파킨슨병환자 및 정상인 소변에서 세균 유래 소포를 분리한 후, 메타게놈 분석을 수행하여 목(order) 수준에서 진단적 성능이 유의한 세균 유래 소포(EVs)의 분포를 나타낸 결과이다.

도 5는 파킨슨병환자 및 정상인 소변에서 세균 유래 소포를 분리한 후, 메타게놈 분석을 수행하여 과(family) 수준에서 진단적 성능이 유의한 세균 유래 소포(EVs)의 분포를 나타낸 결과이다.

도 6은 파킨슨병환자 및 정상인 소변에서 세균 유래 소포를 분리한 후, 메타게놈 분석을 수행하여 속(genus) 수준에서 진단적 성능이 유의한 세균 유래 소포(EVs)의 분포를 나타낸 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 본 발명은 세균 메타게놈 분석을 통해 파킨슨병을 진단하는 방법에 관한 것으로서, 본 발명자들은 피검체 유래 샘플을 이용해 세균 유래 세포밖 소포로부터 유전자를 추출하고 이에 대하여 메타게놈 분석을 수행하였으며, 파킨슨병의 원인인자로 작용할 수 있는 세균 유래 세포밖 소포를 동정하였다.
- [0035] 이에, 본 발명은 (a) 피검체 샘플에서 분리한 세포밖 소포로부터 DNA를 추출하는 단계;
- [0036] (b) 상기 추출한 DNA에 대하여 서열번호 1 및 서열번호 2의 프라이머 쌍을 이용하여 PCR을 수행하는 단계; 및
- [0037] (c) 상기 PCR 산물의 서열분석을 통하여 정상인 유래 샘플과 세균 유래 세포밖 소포의 함량 증감을 비교하는 단계를 포함하는 파킨슨병을 진단하기 위한 정보제공방법을 제공한다.
- [0038] 본 발명에서 사용되는 용어, "파킨슨병 진단" 이란 환자에 대하여 파킨슨병이 발병할 가능성이 있는지, 파킨슨병이 발병할 가능성이 상대적으로 높은지, 또는 파킨슨병이 이미 발병하였는지 여부를 판별하는 것을 의미한다. 본 발명의 방법은 임의의 특정 환자에 대한 파킨슨병 발병 위험도가 높은 환자로서 특별하고 적절한 관리를 통하여 발병 시기를 늦추거나 발병하지 않도록 하는데 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 파킨슨병을 조기에 진단하여 가장 적절한 치료방식을 선택함으로써 치료를 결정하기 위해 임상적으로 사용될 수 있다.
- [0039] 본 발명에서 사용되는 용어, "메타게놈(metagenome)"이란 "군유전체"라고도 하며, 흙, 동물의 장 등 고립된 지역 내의 모든 바이러스, 세균, 곰팡이 등을 포함하는 유전체의 총합을 의미하는 것으로, 주로 배양이 되지 않는 미생물을 분석하기 위해서 서열분석기를 사용하여 한꺼번에 많은 미생물을 동정하는 것을 설명하는 유전체의 개념으로 쓰인다. 특히, 메타게놈은 한 종의 게놈 또는 유전체를 말하는 것이 아니라, 한 환경단위의 모든 종의 유전체로서 일종의 혼합유전체를 말한다. 이는 오믹스적으로 생물학이 발전하는 과정에서 한 종을 정의할 때 기능적으로 기존의 한 종뿐만 아니라, 다양한 종이 서로 상호작용하여 완전한 종을 만든다는 관점에서 나온 용어이다. 기술적으로는 빠른 서열분석법을 이용해서, 종에 관계없이 모든 DNA, RNA를 분석하여, 한 환경 내에서의 모든 종을 동정하고, 상호작용, 대사작용을 규명하는 기법의 대상이다. 본 발명에서는 바람직하게 혈청에서 분리한 세균 유래 세포밖 소포를 이용하여 메타게놈 분석을 실시하였다.
- [0040] 본 발명에서 사용되는 용어, "세균 유래 소포" 란 세균 또는 고세균에서 유래하는 세포밖 소포를 포함하는 개념이나, 이것으로 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명에 있어서, 상기 피검체 샘플은 소변일 수 있으나, 이것으로 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 본 발명의 실시예에서는 상기 세균 유래 세포밖 소포에 대한 메타게놈 분석을 실시하였으며, 문(phylum), 강(class), 목(order), 과(family), 및 속(genus) 수준에서 각각 분석하여 실제로 파킨슨병 발생의 원인으로 작용할 수 있는 세균 유래 소포를 동정하였다.
- [0043] 보다 구체적으로 본 발명의 일실시예에서는, 피검자 유래 소변 샘플에 존재하는 소포에 대하여 세균 메타게놈을 문 수준에서 분석한 결과, Proteobacteria, Cyanobacteria, Gemmatimonadetes, Chloroflexi, Synergistetes, Acidobacteria, Planctomycetes, OD1, WS3, Parvarchaeota, OP1, Chlorobi, OP9, Hyd24-12, 및 Thermotogae 문 세균 유래 세포밖 소포의 함량이 파킨슨병환자와 정상인에 사이에 유의한 차이가 있었다(실시예 4 참조).
- [0044] 보다 구체적으로 본 발명의 일실시예에서는, 피검자 유래 소변 샘플에 존재하는 소포에 대하여 세균 메타게놈을 강 수준에서 분석한 결과, Coriobacteriia, Gammaproteobacteria, Verrucomicrobiae, Actinobacteria,

Alphaproteobacteria, Chloroplast, Saprospirae, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Ellin6529, Chloracidobacteria, Opitutae, Thermoleophilia, Synergistia, Gemmatimonadetes, Planctomycetia, Acidobacteriia, Solibacteres, Anaerolineae, Chloroflexi, Phycisphaerae, Synechococcophycideae, TM7-1, Acidimicrobiia, Acidobacteria-6, Spartobacteria, ABY1, Pedosphaerae, ZB2, PRR-12, Ktedonobacteria, JS1, WM88, Dehalococcoidetes, SAR202, 및 MSBL6 강 세균 유래 세포밖 소포의 함량이 파킨슨병환자와 정상인에 사이에 유의한 차이가 있었다(실시예 4 참조).

[0045] 보다 구체적으로 본 발명의 일실시예에서는, 피검자 유래 소변 샘플에 존재하는 소포에 대하여 세균 메타게놈을 목 수준에서 분석한 결과, RF39, Turicibacterales, Pseudomonadales, Coriobacteriales, Pasteurellales, Enterobacteriales, Verrucomicrobiales, Gemellales, Neisseriales, Saprospirales, Actinomycetales, Streptophyta, Rhizobiales, Rhodospirillales, Xanthomonadales, Myxococcales, Campylobacterales, Desulfovibrionales, Solirubrobacterales, Opitutales, RB41, Rickettsiales, Pirellulales, Synergistales, Planctomycetales, Acidobacteriales, Solibacterales, Gaiellales, Gemmatales, Acidimicrobiales, WD2101, Chthoniobacterales, Thermoanaerobacterales, Pedosphaerales, Phycisphaerales, Sediment-1, Chlorophyta, iii1-15, Synechococcales, Roseiflexales, JG30-KF-AS9, Ellin329, Anaerolineales, Ellin5290, SC-I-84, Cryptophyta, MBNT15, envOPS12, B07_WMSP1, UA01, 및 Thermotogales 목 세균 유래 세포밖 소포의 함량이 파킨슨병환자와 정상인에 사이에 유의한 차이가 있었다(실시예 4 참조).

[0046] 보다 구체적으로 본 발명의 일실시예에서는, 피검자 유래 소변 샘플에 존재하는 소포에 대하여 세균 메타게놈을 과 수준에서 분석한 결과, Exiguobacteraceae, Enterococcaceae, Turicibacteraceae, Mogibacteriaceae, Moraxellaceae, Porphyromonadaceae, Burkholderiaceae, Actinomycetaceae, Coriobacteriaceae, Methylobacteriaceae, Streptococcaceae, Pseudomonadaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae, Peptostreptococcaceae, Enterobacteriaceae, Verrucomicrobiaceae, Lachnospiraceae, Leuconostocaceae, Bradyrhizobiaceae, Rikenellaceae, Tissierellaceae, Bacteroidaceae, Chitinophagaceae, Corynebacteriaceae, Xanthomonadaceae, Rhizobiaceae, Propionibacteriaceae, Desulfobacteraceae, Barnesiellaceae, Comamonadaceae, mitochondria, Hyphomicrobiaceae, Alteromonadaceae, Sinobacteraceae, Pirellulaceae, Dethiosulfovibrionaceae, Acidobacteriaceae, Planctomycetaceae, Isosphaeraceae, Gaiellaceae, Koribacteraceae, Helicobacteraceae, Chthoniobacteraceae, Gemmataceae, C111, Solibacteraceae, Pelagibacteraceae, PRR-10, Ellin515, Thermoanaerobacteraceae, Methanoregulaceae, Synechococcaceae, Desulfomicrobiaceae, Kouleothrixaceae, OCS155, Alicyclobacillaceae, Myxococcaceae, EB1017, Anaerolinaceae, 및 Desulfahalobiaceae 과 세균 유래 세포밖 소포의 함량이 파킨슨병환자와 정상인에 사이에 유의한 차이가 있었다(실시예 4 참조).

[0047] 보다 구체적으로 본 발명의 일실시예에서는, 피검자 유래 소변 샘플에 존재하는 소포에 대하여 세균 메타게놈을 속 수준에서 분석한 결과, Collinsella, Adlercreutzia, SMB53, Proteus, Exiguobacterium, Enterococcus, Acinetobacter, Turicibacter, Klebsiella, Lautropia, Akkermansia, Parabacteroides, Rhizobium, Actinomyces, Lactococcus, Blautia, Veillonella, Pseudomonas, Rothia, Dorea, Streptococcus, Haemophilus, Enhydrobacter, Rhodococcus, Coprococcus, Oscillospira, Ruminococcus, Bacteroides, Corynebacterium, Weissella, Propionibacterium, Lysinibacillus, Stenotrophomonas, Arthrobacter, Comamonas, Marinobacter, Clostridium, Planctomyces, Luteolibacter, Delftia, Agrobacterium, Rhodoplanes, DA101, Gemmata, Coprobacillus, Arcobacter, Helicobacter, Candidatus Solibacter, Methanosarcina, Thermacetogenium, Synechococcus, Desulfomicrobium, Chthoniobacter, Aminobacterium, Gallicola, Anaeromyxobacter, Muricauda, 및 Candidatus Koribacter 속 세균 유래 세포밖 소포의 함량이 파킨슨병환자와 정상인에 사이에 유의한 차이가 있었다(실시예 4 참조).

[0048] 상기 실시예 결과를 통해 상기 동정된 세균 유래 세포밖 소포의 분포 변수가 파킨슨병 발생 예측에 유용하게 이용될 수 있음을 확인하였다.

[0049] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0051] [실시예]

[0052] **실시예 1. 장내 세균 및 세균 유래 소포의 체내 흡수, 분포, 및 배설 양상 분석**

[0053] 장내 세균과 세균 유래 소포가 위장관을 통해 전신적으로 흡수되는 지를 평가하기 위하여 다음과 같은 방법으로 실험을 수행하였다. 마우스의 위장에 형광으로 표지한 장내세균과 장내 세균 유래 소포를 각각 50 µg의 용량으로 위장관으로 투여하고 0분, 5분, 3시간, 6시간, 12시간 후에 형광을 측정하였다. 마우스 전체 이미지를 관찰한 결과, 도 1a에 나타난 바와 같이, 상기 세균(Bacteria)인 경우에는 전신적으로 흡수되지 않았지만, 세균 유래 소포(EV)인 경우에는, 투여 후 5분에 전신적으로 흡수되었고, 투여 3시간 후에는 방광에 형광이 진하게 관찰되어, 소포가 비뇨기계로 배설됨을 알 수 있었다. 또한, 소포는 투여 12시간까지 체내에 존재함을 알 수 있었다.

[0054] 장내세균과 장내 세균유래 소포가 전신적으로 흡수된 후, 여러 장기로 침윤된 양상을 평가하기 위하여, 형광으로 표지한 50 µg의 세균과 세균유래 소포를 상기의 방법과 같이 투여한 다음 12시간째에 마우스로부터 소변(Blood), 심장(Heart), 폐(Lung), 간(Liver), 신장(Kidney), 비장(Spleen), 지방조직(Adipose tissue), 및 근육(Muscle)을 적출하였다. 상기 적출한 조직들에서 형광을 관찰한 결과, 도1b에 나타난 바와 같이, 상기 장내 세균(Bacteria)은 각 장기에 흡수되지 않은 반면, 상기 장내 세균 유래 세포밖 소포(EV)는 소변, 심장, 폐, 간, 신장, 비장, 지방조직, 및 근육에 분포하는 것을 확인하였다.

[0056] **실시예 2. 소변으로부터 소포 분리 및 DNA 추출**

[0057] 소변으로부터 소포를 분리하고 DNA를 추출하기 위해, 먼저 10 ml 튜브에 소변을 넣고 원심분리(3,500 x g, 10min, 4°C)를 실시하여 부유물을 가라앉혀 상등액을 회수한 후 새로운 10 ml 튜브에 옮겼다. 0.22 µm 필터를 사용하여 상기 회수한 상등액으로부터 세균 및 이물질을 제거한 후, 센트리프랩튜브(centrifuge filters 50 kD)에 옮기고 1500 x g, 4°C에서 15분간 원심분리하여 50 kD 보다 작은 물질은 버리고 10 ml까지 농축시켰다. 다시 한 번 0.22 µm 필터를 사용하여 박테리아 및 이물질을 제거한 후, Type 90ti 로터로 150,000 x g, 4°C에서 3시간 동안 초고속원심분리방법을 사용하여 상등액을 버리고 덩어리진 pellet을 생리식염수(PBS)로 녹여 소포를 수득하였다.

[0058] 상기 방법에 따라 소변으로부터 분리한 소포 100 µl를 100°C에서 끓여서 내부의 DNA를 지질 밖으로 나오게 한 후 얼음에 5분 동안 식혔다. 다음으로 남은 부유물을 제거하기 위하여 10,000 x g, 4°C에서 30분간 원심분리하고 상등액 만을 모은 후 Nanodrop을 이용하여 DNA 양을 정량하였다. 이후 상기 추출된 DNA에 세균 유래 DNA가 존재하는지 확인하기 위하여 하기 표 1에 나타난 16s rDNA primer로 PCR을 수행하여 상기 추출된 유전자에 세균 유래 유전자가 존재하는 것을 확인하였다.

표 1

primer		서열	서열번호
16S rDNA	16S_V3_F	5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3'	1
	16S_V4_R	5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3'	2

[0061] **실시예 3. 소변에서 추출한 DNA를 이용한 메타게놈 분석**

[0062] 상기 실시예 2의 방법으로 유전자를 추출한 후, 상기 표1에 나타난 16S rDNA 프라이머를 사용하여 PCR을 실시하여 유전자를 증폭시키고 시퀀싱(Illumina MiSeq sequencer)을 수행하였다. 결과를 Standard Flowgram Format(SFF) 파일로 출력하고 GS FLX software(v2.9)를 이용하여 SFF 파일을 sequence 파일(.fasta)과 nucleotide quality score 파일로 변환한 다음 리드의 신용도 평가를 확인하고, window(20 bps) 평균 base call accuracy가 99% 미만(Phred score <20)인 부분을 제거하였다. 질이 낮은 부분을 제거한 후, 리드의 길이가 300 bps 이상인 것만 이용하였으며(Sickle version 1.33), 결과 분석을 위해 Operational Taxonomy Unit(OTU)은 UCLUST와 USEARCH를 이용하여 시퀀스 유사도에 따라 클러스터링을 수행하였다. 구체적으로 속(genus)은 94%, 과(family)는 90%, 목(order)은 85%, 강(class)은 80%, 문(phylum)은 75% 시퀀스 유사도를 기준으로 클러스터링을 하고 각 OTU의 문, 강, 목, 과, 속 레벨의 분류를 수행하고, BLASTN와 GreenGenes의 16S DNA 시퀀스 데이터베이스(108,453 시퀀스)를 이용하여 97% 이상의 시퀀스 유사도 갖는 박테리아를 분석하였다

(QIIME).

[0064] 실시예 4. 소변에서 분리한 세균유래 소포 메타게놈 분석 기반 파킨슨병 진단모형

[0065] 상기 실시예 3의 방법으로, 파킨슨병환자 39명과 나이와 성별을 매칭한 정상인 76명의 소변에서 소포를 분리한 후 메타게놈 시퀀싱을 수행하였다. 진단모형 개발은 먼저 t-test에서 두 군 사이의 p값이 0.05 이하이고, 두 군 사이에 2배 이상 차이가 나는 균주를 선정하고 난 후, logistic regression analysis 방법으로 진단적 성능 지표인 AUC(area under curve), 민감도, 및 특이도를 산출하였다.

[0066] 소변 내 세균유래 소포를 문(phylum) 수준에서 분석한 결과, Proteobacteria, Cyanobacteria, Gemmatimonadetes, Chloroflexi, Synergistetes, Acidobacteria, Planctomycetes, OD1, WS3, Parvarchaeota, OP1, Chlorobi, OP9, Hyd24-12, 및 Thermotogae 문 세균 바이오마커로 진단모형을 개발하였을 때, 파킨슨병에 대한 진단적 성능이 유의하게 나타났다 (표 2 및 도 2 참조).

표 2

[0067]

Taxon	대조군		파킨슨병		t-test	Ratio	AUC	Sensitivity	Specificity
	Mean	SD	Mean	SD	p-value				
p__Proteobacteria	0.3993	0.1837	0.1836	0.0974	0.0000	0.46	0.95	0.86	0.92
p__Cyanobacteria	0.0191	0.0207	0.0486	0.0184	0.0000	2.55	0.87	0.86	0.54
p__Gemmatimonadetes	0.0003	0.0010	0.0022	0.0021	0.0000	8.03	0.81	0.93	0.64
p__Chloroflexi	0.0010	0.0030	0.0116	0.0052	0.0000	11.79	0.95	0.95	0.87
p__Synergistetes	0.0001	0.0003	0.0014	0.0018	0.0001	15.89	0.81	0.96	0.49
p__Acidobacteria	0.0005	0.0012	0.0119	0.0049	0.0000	25.85	1.00	0.97	0.95
p__Planctomycetes	0.0006	0.0019	0.0222	0.0094	0.0000	37.99	1.00	0.97	0.92
p__OD1	0.0000	0.0000	0.0053	0.0043	0.0000	1219.90	0.97	0.99	0.85
p__WS3	0.0000	0.0000	0.0046	0.0027	0.0000		1.00	1.00	1.00
p__[Parvarchaeota]	0.0000	0.0000	0.0014	0.0025	0.0000		0.95	1.00	0.85
p__OP1	0.0000	0.0000	0.0008	0.0014	0.0000		0.80	1.00	0.51
p__Chlorobi	0.0000	0.0000	0.0009	0.0012	0.0000		0.79	1.00	0.54
p__OP9	0.0000	0.0000	0.0005	0.0009	0.0000		0.76	1.00	0.49
p__Hyd24-12	0.0000	0.0000	0.0006	0.0012	0.0000		0.75	1.00	0.44
p__Thermotogae	0.0000	0.0000	0.0005	0.0013	0.0005		0.62	1.00	0.21

[0069] 소변 내 세균유래 소포를 강(class) 수준에서 분석한 결과, Coriobacteriia, Gammaproteobacteria, Verrucomicrobiae, Actinobacteria, Alphaproteobacteria, Chloroplast, Saprospirae, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Ellin6529, Chloracidobacteria, Opitutae, Thermoleophilia, Synergistia, Gemmatimonadetes, Planctomycetia, Acidobacteriia, Solibacteres, Anaerolineae, Chloroflexi, Phycisphaerae, Synechococcophycideae, TM7-1, Acidimicrobiia, Acidobacteria-6, Spartobacteria, ABY1, Pedosphaerae, ZB2, PRR-12, Ktedonobacteria, JS1, WM88, Dehalococcoidetes, SAR202, 및 MSBL6 강 세균 바이오마커로 진단모형을 개발하였을 때, 파킨슨병에 대한 진단적 성능이 유의하게 나타났다 (표 3 및 도 3 참조).

표 3

[0070]

Taxon	대조군		파킨슨병		t-test	Ratio	AUC	Sensitivity	Specificity
	Mean	SD	Mean	SD	p-value				
c__Coriobacteriia	0.0092	0.0080	0.0013	0.0015	0.0000	0.14	0.85	0.78	0.72
c__Gammaproteobacteria	0.2999	0.1716	0.0593	0.1103	0.0000	0.20	0.96	0.96	0.97
c__Verrucomicrobiae	0.0218	0.0272	0.0052	0.0044	0.0000	0.24	0.73	0.79	0.36
c__Actinobacteria	0.0579	0.0320	0.1202	0.0553	0.0000	2.08	0.91	0.88	0.74

c_Alphaproteobacteria	0.0372	0.0434	0.0897	0.0244	0.0000	2.41	0.94	0.96	0.79
c_Chloroplast	0.0185	0.0202	0.0454	0.0181	0.0000	2.46	0.86	0.86	0.51
c_[Saprosirae]	0.0013	0.0030	0.0033	0.0030	0.0015	2.46	0.75	0.92	0.23
c_Deltaproteobacteria	0.0020	0.0036	0.0072	0.0040	0.0000	3.61	0.85	0.89	0.51
c_Epsilonproteobacteria	0.0003	0.0010	0.0016	0.0021	0.0007	5.52	0.74	0.95	0.44
c_Ellin6529	0.0002	0.0016	0.0015	0.0016	0.0001	7.88	0.89	0.99	0.49
c_[Chloracidobacteria]	0.0001	0.0008	0.0015	0.0015	0.0000	10.81	0.87	0.97	0.54
c_Opitutae	0.0001	0.0006	0.0014	0.0020	0.0002	12.65	0.75	0.95	0.44
c_Thermoleophilia	0.0001	0.0006	0.0019	0.0018	0.0000	13.97	0.86	0.96	0.64
c_Synergistia	0.0001	0.0003	0.0014	0.0018	0.0001	15.89	0.81	0.96	0.49
c_Gemmatimonadetes	0.0001	0.0004	0.0016	0.0015	0.0000	21.15	0.82	0.96	0.64
c_Planctomycetia	0.0004	0.0015	0.0096	0.0049	0.0000	25.27	0.98	0.97	0.92
c_Acidobacteriia	0.0001	0.0005	0.0029	0.0024	0.0000	30.81	0.92	0.96	0.77
c_Solibacteres	0.0001	0.0006	0.0039	0.0036	0.0000	33.37	0.92	0.96	0.74
c_Anaerolineae	0.0001	0.0004	0.0032	0.0029	0.0000	40.61	0.89	0.97	0.69
c_Chloroflexi	0.0000	0.0002	0.0019	0.0018	0.0000	55.61	0.84	0.97	0.59
c_Phycisphaerae	0.0002	0.0013	0.0121	0.0077	0.0000	59.10	0.96	0.99	0.85
c_Synechococcophycideae	0.0000	0.0003	0.0022	0.0030	0.0000	61.69	0.86	0.99	0.49
c_TM7-1	0.0001	0.0003	0.0047	0.0040	0.0000	89.44	0.94	0.99	0.77
c_Acidimicrobiia	0.0000	0.0003	0.0036	0.0025	0.0000	100.35	0.97	0.99	0.85
c_Acidobacteria-6	0.0000	0.0001	0.0022	0.0021	0.0000	140.15	0.88	0.99	0.69
c_[Spartobacteria]	0.0000	0.0002	0.0061	0.0038	0.0000	201.78	0.99	0.99	0.92
c_ABY1	0.0000	0.0000	0.0013	0.0022	0.0008	324.38	0.78	0.99	0.44
c_[Pedosphaerae]	0.0000	0.0000	0.0030	0.0019	0.0000	2033.19	1.00	1.00	1.00
c_ZB2	0.0000	0.0000	0.0026	0.0034	0.0000	10532.52	0.90	0.99	0.72
c_PRR-12	0.0000	0.0000	0.0046	0.0027	0.0000		1.00	1.00	1.00
c_Ktedonobacteria	0.0000	0.0000	0.0015	0.0019	0.0000		0.88	1.00	0.74
c_JS1	0.0000	0.0000	0.0005	0.0009	0.0000		0.76	1.00	0.49
c_WM88	0.0000	0.0000	0.0006	0.0012	0.0000		0.75	1.00	0.44
c_Dehalococcoidetes	0.0000	0.0000	0.0005	0.0012	0.0001		0.73	1.00	0.41
c_SAR202	0.0000	0.0000	0.0007	0.0015	0.0001		0.72	1.00	0.36
c_MSBL6	0.0000	0.0000	0.0005	0.0011	0.0000		0.70	1.00	0.38

[0072]

소변 내 세균유래 소포를 목(order) 수준에서 분석한 결과, RF39, Turicibacterales, Pseudomonadales, Coriobacteriales, Pasteurellales, Enterobacteriales, Verrucomicrobiales, Gemellales, Neisseriales, Saprospirales, Actinomycetales, Streptophyta, Rhizobiales, Rhodospirillales, Xanthomonadales, Myxococcales, Campylobacterales, Desulfovibrionales, Solirubrobacterales, Opitutales, RB41, Rickettsiales, Pirellulales, Synergistales, Planctomycetales, Acidobacteriales, Solibacterales, Gaiellales, Gemmatales, Acidimicrobiales, WD2101, Chthoniobacterales, Thermoanaerobacterales, Pedosphaerales, Phycisphaerales, Sediment-1, Chlorophyta, iiii1-15, Synechococcales, Roseiflexales, JG30-KF-AS9, Ellin329, Anaerolineales, Ellin5290, SC-I-84, Cryptophyta, MBNT15, envOPS12, B07_WMSP1, UA01, 및 Thermotogales 목 세균 바이오마커로 진단모형을 개발하였을 때, 파킨슨병에 대한 진단적 성능이 유의하게 나타났다 (표 4 및 도 4 참조).

표 4

[0073]

Taxon	대조군		파킨슨병		t-test	Ratio	AUC	Sensitivity	Specificity
	Mean	SD	Mean	SD	p-value				
o_RF39	0.0043	0.0078	0.0000	0.0000	0.0000	0.00	0.93	0.86	0.97
o_Turicibacterales	0.0017	0.0025	0.0001	0.0004	0.0000	0.04	0.90	0.74	0.97
o_Pseudomonadales	0.1765	0.1640	0.0206	0.0091	0.0000	0.12	1.00	0.97	1.00
o_Coriobacteriales	0.0092	0.0080	0.0013	0.0015	0.0000	0.14	0.93	0.87	0.92
o_Pasteurellales	0.0053	0.0061	0.0010	0.0013	0.0000	0.19	0.91	0.82	0.79

o_Enterobacteriales	0.1129	0.0780	0.0260	0.1144	0.0001	0.23	0.98	0.93	0.97
o_Verrucomicrobiales	0.0218	0.0272	0.0052	0.0044	0.0000	0.24	0.90	0.82	0.90
o_Gemellales	0.0010	0.0017	0.0003	0.0008	0.0036	0.31	0.83	0.74	0.74
o_Neisseriales	0.0054	0.0077	0.0026	0.0026	0.0050	0.48	0.82	0.75	0.62
o_[Saprospirales]	0.0013	0.0030	0.0033	0.0030	0.0015	2.46	0.88	0.89	0.62
o_Actinomycetales	0.0452	0.0290	0.1116	0.0549	0.0000	2.47	0.95	0.89	0.90
o_Streptophyta	0.0142	0.0184	0.0375	0.0152	0.0000	2.63	0.93	0.91	0.82
o_Rhizobiales	0.0128	0.0111	0.0368	0.0148	0.0000	2.88	0.95	0.96	0.79
o_Rhodospirillales	0.0005	0.0017	0.0022	0.0022	0.0001	4.04	0.90	0.93	0.59
o_Xanthomonadales	0.0015	0.0022	0.0061	0.0036	0.0000	4.12	0.94	0.89	0.69
o_Myxococcales	0.0003	0.0013	0.0018	0.0022	0.0004	5.24	0.89	0.87	0.64
o_Campylobacteriales	0.0003	0.0010	0.0016	0.0021	0.0007	5.52	0.88	0.91	0.56
o_Desulfovibrionales	0.0003	0.0007	0.0018	0.0022	0.0001	6.33	0.89	0.84	0.67
o_Solirubrobacteriales	0.0001	0.0006	0.0009	0.0014	0.0027	7.42	0.85	0.87	0.62
o_Opitutales	0.0001	0.0005	0.0008	0.0015	0.0070	7.54	0.83	0.91	0.38
o_RB41	0.0001	0.0008	0.0012	0.0014	0.0000	9.27	0.98	0.99	0.79
o_Rickettsiales	0.0011	0.0019	0.0136	0.0086	0.0000	12.59	0.98	0.97	0.90
o_Pirellulales	0.0002	0.0014	0.0029	0.0023	0.0000	13.12	0.93	0.99	0.72
o_Synergistales	0.0001	0.0003	0.0014	0.0018	0.0001	15.89	0.91	0.97	0.59
o_Planctomycetales	0.0001	0.0006	0.0018	0.0021	0.0000	18.78	0.91	0.95	0.59
o_Acidobacteriales	0.0001	0.0005	0.0029	0.0024	0.0000	30.81	0.96	0.97	0.82
o_Solibacteriales	0.0001	0.0006	0.0039	0.0036	0.0000	33.37	0.96	0.99	0.74
o_Gaiellales	0.0000	0.0001	0.0010	0.0013	0.0000	61.75	0.91	0.99	0.54
o_Gemmatales	0.0001	0.0003	0.0049	0.0036	0.0000	76.01	0.97	0.99	0.79
o_Acidimicrobiales	0.0000	0.0003	0.0036	0.0025	0.0000	100.35	1.00	0.99	0.90
o_WD2101	0.0001	0.0004	0.0098	0.0067	0.0000	153.20	0.99	0.99	0.92
o_[Chthoniobacteriales]	0.0000	0.0002	0.0061	0.0038	0.0000	201.78	1.00	1.00	1.00
o_Thermoanaerobacteriales	0.0000	0.0001	0.0050	0.0028	0.0000	337.41	0.99	0.99	0.92
o_[Pedosphaerales]	0.0000	0.0000	0.0029	0.0019	0.0000	1980.86	1.00	1.00	1.00
o_Phycisphaerales	0.0000	0.0000	0.0010	0.0022	0.0060	3096.39	0.89	0.99	0.49
o_Sediment-1	0.0000	0.0000	0.0035	0.0023	0.0000		1.00	1.00	0.97
o_Chlorophyta	0.0000	0.0000	0.0041	0.0047	0.0000		0.98	1.00	0.92
o_iii1-15	0.0000	0.0000	0.0019	0.0021	0.0000		0.97	1.00	0.82
o_Synechococcales	0.0000	0.0000	0.0022	0.0029	0.0000		0.95	1.00	0.79
o_[Roseiflexales]	0.0000	0.0000	0.0016	0.0016	0.0000		0.95	1.00	0.69
o_JG30-KF-AS9	0.0000	0.0000	0.0010	0.0013	0.0000		0.93	1.00	0.67
o_Ellin329	0.0000	0.0000	0.0013	0.0026	0.0000		0.93	1.00	0.59
o_Anaerolineales	0.0000	0.0000	0.0009	0.0017	0.0000		0.89	0.97	0.49
o_Ellin5290	0.0000	0.0000	0.0005	0.0011	0.0000		0.89	0.92	0.56
o_SC-I-84	0.0000	0.0000	0.0005	0.0010	0.0000		0.89	1.00	0.46
o_Cryptophyta	0.0000	0.0000	0.0007	0.0013	0.0000		0.88	0.97	0.46
o_MBNT15	0.0000	0.0000	0.0005	0.0011	0.0001		0.88	0.92	0.59
o_envOPS12	0.0000	0.0000	0.0006	0.0011	0.0000		0.87	1.00	0.41
o_B07_WMSP1	0.0000	0.0000	0.0006	0.0013	0.0003		0.87	0.92	0.46
o_UA01	0.0000	0.0000	0.0007	0.0020	0.0036		0.86	0.97	0.38
o_Thermotogales	0.0000	0.0000	0.0005	0.0013	0.0005		0.83	0.89	0.44

[0075]

소변 내 세균유래 소포를 과(family) 수준에서 분석한 결과, Exiguobacteraceae, Enterococcaceae, Turicibacteraceae, Mogibacteriaceae, Moraxellaceae, Porphyromonadaceae, Burkholderiaceae, Actinomycetaceae, Coriobacteriaceae, Methylobacteriaceae, Streptococcaceae, Pseudomonadaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae, Peptostreptococcaceae, Enterobacteriaceae, Verrucomicrobiaceae, Lachnospiraceae, Leuconostocaceae, Bradyrhizobiaceae, Rikenellaceae, Tissierellaceae, Bacteroidaceae, Chitinophagaceae, Corynebacteriaceae, Xanthomonadaceae, Rhizobiaceae, Propionibacteriaceae,

Desulfobacteraceae, Barnesiellaceae, Comamonadaceae, mitochondria, Hyphomicrobiaceae, Alteromonadaceae, Sinobacteraceae, Pirellulaceae, Dethiosulfovibrionaceae, Acidobacteriaceae, Planctomycetaceae, Isosphaeraceae, Gaiellaceae, Koribacteraceae, Helicobacteraceae, Chthoniobacteraceae, Gemmataceae, C111, Solibacteraceae, Pelagibacteraceae, PRR-10, Ellin515, Thermoanaerobacteraceae, Methanoregulaceae, Synechococcaceae, Desulfomicrobiaceae, Kouleothrixaceae, OCS155, Alicyclobacillaceae, Myxococcaceae, EB1017, Anaerolinaceae, 및 Desulfohalobiaceae 과 세균 바이오마커로 진단모형을 개발하였을 때, 파킨슨병에 대한 진단적 성능이 유의하게 나타났다 (표 5 및 도 5 참조).

표 5

Taxon	대조군		파킨슨병		t-test	Ratio	AUC	Sensitivity	Specificity
	Mean	SD	Mean	SD	p-value				
f__[Exiguobacteraceae]	0.0029	0.0064	0.0000	0.0000	0.0002	0.00	0.73	0.87	0.21
f__Enterococcaceae	0.0100	0.0106	0.0003	0.0005	0.0000	0.03	0.92	0.87	0.90
f__Turicibacteraceae	0.0017	0.0025	0.0001	0.0004	0.0000	0.04	0.75	0.99	0.08
f__[Mogibacteriaceae]	0.0009	0.0014	0.0000	0.0003	0.0000	0.05	0.75	0.84	0.26
f__Moraxellaceae	0.0810	0.1062	0.0058	0.0041	0.0000	0.07	0.97	0.93	0.92
f__Porphyromonadaceae	0.0151	0.0169	0.0012	0.0017	0.0000	0.08	0.85	0.82	0.74
f__Burkholderiaceae	0.0017	0.0028	0.0001	0.0004	0.0000	0.09	0.79	0.91	0.44
f__Actinomycetaceae	0.0061	0.0095	0.0007	0.0010	0.0000	0.12	0.80	0.78	0.67
f__Coriobacteriaceae	0.0092	0.0080	0.0013	0.0015	0.0000	0.14	0.85	0.78	0.72
f__Methylobacteriaceae	0.0032	0.0056	0.0005	0.0009	0.0001	0.15	0.71	0.95	0.05
f__Streptococcaceae	0.0322	0.0227	0.0050	0.0035	0.0000	0.15	0.90	0.82	0.87
f__Pseudomonadaceae	0.0954	0.0850	0.0148	0.0074	0.0000	0.15	0.98	0.95	0.90
f__Pasteurellaceae	0.0053	0.0061	0.0010	0.0013	0.0000	0.19	0.75	0.72	0.59
f__Veillonellaceae	0.0169	0.0227	0.0032	0.0026	0.0000	0.19	0.79	0.78	0.69
f__Peptostreptococcaceae	0.0010	0.0015	0.0002	0.0006	0.0001	0.20	0.73	0.97	0.05
f__Enterobacteriaceae	0.1129	0.0780	0.0260	0.1144	0.0001	0.23	0.94	0.95	0.95
f__Verrucomicrobiaceae	0.0218	0.0272	0.0052	0.0044	0.0000	0.24	0.73	0.79	0.36
f__Lachnospiraceae	0.0343	0.0180	0.0140	0.0071	0.0000	0.41	0.89	0.88	0.74
f__Leuconostocaceae	0.0034	0.0039	0.0057	0.0035	0.0030	1.67	0.72	0.93	0.13
f__Bradyrhizobiaceae	0.0020	0.0050	0.0039	0.0034	0.0170	1.97	0.74	0.96	0.10
f__Rikenellaceae	0.0011	0.0021	0.0022	0.0023	0.0069	2.11	0.74	0.93	0.13
f__[Tissierellaceae]	0.0015	0.0025	0.0039	0.0028	0.0000	2.63	0.78	0.89	0.38
f__Bacteroidaceae	0.0405	0.0357	0.1142	0.0288	0.0000	2.82	0.94	0.95	0.87
f__Chitinophagaceae	0.0011	0.0021	0.0032	0.0031	0.0004	2.89	0.76	0.93	0.31
f__Corynebacteriaceae	0.0103	0.0104	0.0348	0.0154	0.0000	3.37	0.92	0.89	0.72
f__Xanthomonadaceae	0.0014	0.0022	0.0052	0.0034	0.0000	3.70	0.85	0.86	0.54
f__Rhizobiaceae	0.0063	0.0064	0.0240	0.0107	0.0000	3.80	0.93	0.95	0.72
f__Propionibacteriaceae	0.0101	0.0087	0.0550	0.0434	0.0000	5.45	0.98	0.96	0.92
f__Desulfobacteraceae	0.0001	0.0007	0.0008	0.0013	0.0025	6.30	0.71	0.96	0.26
f__[Barnesiellaceae]	0.0003	0.0009	0.0023	0.0023	0.0000	6.56	0.81	0.93	0.51
f__Comamonadaceae	0.0019	0.0026	0.0137	0.0076	0.0000	7.40	0.98	0.96	0.79
f__mitochondria	0.0010	0.0018	0.0108	0.0073	0.0000	11.19	0.95	0.97	0.79
f__Hyphomicrobiaceae	0.0004	0.0016	0.0047	0.0046	0.0000	11.33	0.86	0.96	0.51
f__Alteromonadaceae	0.0001	0.0005	0.0010	0.0014	0.0008	12.22	0.77	0.97	0.36
f__Sinobacteraceae	0.0001	0.0003	0.0009	0.0014	0.0008	12.62	0.73	0.96	0.38
f__Pirellulaceae	0.0002	0.0014	0.0029	0.0023	0.0000	13.12	0.90	0.97	0.69
f__Dethiosulfovibrionaceae	0.0001	0.0003	0.0009	0.0014	0.0004	15.62	0.76	0.96	0.36
f__Acidobacteriaceae	0.0001	0.0005	0.0015	0.0020	0.0001	17.35	0.79	0.97	0.46
f__Planctomycetaceae	0.0001	0.0006	0.0018	0.0021	0.0000	18.78	0.82	0.97	0.49
f__Isosphaeraceae	0.0001	0.0003	0.0015	0.0019	0.0000	28.59	0.82	0.97	0.44
f__Gaiellaceae	0.0000	0.0001	0.0008	0.0010	0.0000	48.28	0.76	0.97	0.46
f__Koribacteraceae	0.0000	0.0001	0.0009	0.0015	0.0006	91.19	0.71	0.99	0.33
f__Helicobacteraceae	0.0000	0.0001	0.0008	0.0013	0.0015	114.37	0.84	0.99	0.41

[0076]

f__[Chthoniobacteraceae]	0.0000	0.0002	0.0061	0.0038	0.0000	201.78	0.99	0.99	0.92
f_Gemmataceae	0.0000	0.0001	0.0034	0.0034	0.0000	273.92	0.91	0.99	0.69
f_C111	0.0000	0.0000	0.0008	0.0013	0.0005	964.09	0.73	0.99	0.33
f_Solibacteraceae	0.0000	0.0000	0.0025	0.0024	0.0000	13883.24	0.95	0.99	0.90
f_Pelagibacteraceae	0.0000	0.0000	0.0027	0.0033	0.0000		0.97	1.00	0.92
f_PRR-10	0.0000	0.0000	0.0018	0.0017	0.0000		0.96	1.00	0.90
f_Ellin515	0.0000	0.0000	0.0009	0.0008	0.0000		0.95	1.00	0.85
f_Thermoanaerobacteraceae	0.0000	0.0000	0.0050	0.0028	0.0000		0.93	0.91	0.95
f_Methanoregulaceae	0.0000	0.0000	0.0012	0.0019	0.0000		0.92	1.00	0.82
f_Synechococcaceae	0.0000	0.0000	0.0022	0.0029	0.0000		0.91	1.00	0.79
f_Desulfomicrobiaceae	0.0000	0.0000	0.0011	0.0014	0.0000		0.88	1.00	0.69
f_[Kouleothrixaceae]	0.0000	0.0000	0.0015	0.0015	0.0000		0.86	1.00	0.67
f_OCS155	0.0000	0.0000	0.0009	0.0015	0.0000		0.84	1.00	0.62
f_Alicyclobacillaceae	0.0000	0.0000	0.0005	0.0009	0.0000		0.79	1.00	0.49
f_Myxococcaceae	0.0000	0.0000	0.0007	0.0012	0.0000		0.76	1.00	0.46
f_EB1017	0.0000	0.0000	0.0009	0.0015	0.0000		0.76	1.00	0.51
f_Anaerolinaceae	0.0000	0.0000	0.0009	0.0017	0.0000		0.74	1.00	0.44
f_Desulfohalobiaceae	0.0000	0.0000	0.0006	0.0014	0.0002		0.73	1.00	0.41

[0078]

소변 내 세균유래 소포를 속(genus) 수준에서 분석한 결과, Collinsella, Adlercreutzia, SMB53, Proteus, Exiguobacterium, Enterococcus, Acinetobacter, Turicibacter, Klebsiella, Lautropia, Akkermansia, Parabacteroides, Rhizobium, Actinomyces, Lactococcus, Blautia, Veillonella, Pseudomonas, Rothia, Dorea, Streptococcus, Haemophilus, Enhydrobacter, Rhodococcus, Coprococcus, Oscillospira, Ruminococcus, Bacteroides, Corynebacterium, Weissella, Propionibacterium, Lysinibacillus, Stenotrophomonas, Arthrobacter, Comamonas, Marinobacter, Clostridium, Planctomyces, Luteolibacter, Delftia, Agrobacterium, Rhodoplanes, DA101, Gemmata, Coprobacillus, Arcobacter, Helicobacter, Candidatus Solibacter, Methanosarcina, Thermacetogenium, Synechococcus, Desulfomicrobium, Chthoniobacter, Aminobacterium, Gallicola, Anaeromyxobacter, Muricauda, 및 Candidatus Koribacter 속 세균 바이오마커로 진단모형을 개발하였을 때, 파킨슨병에 대한 진단적 성능이 유의하게 나타났다 (표 6 및 도 6 참조).

표 6

[0079]

Taxon	대조군		파킨슨병		t-test	Ratio	AUC	Sensitivity	Specificity
	Mean	SD	Mean	SD	p-value				
g_Collinsella	0.0050	0.0066	0.0000	0.0000	0.0000	0.00	0.88	0.74	1.00
g_Adlercreutzia	0.0013	0.0021	0.0000	0.0000	0.0001	0.00	0.80	0.59	1.00
g_SMB53	0.0026	0.0037	0.0000	0.0000	0.0000	0.00	0.83	0.68	0.87
g_Proteus	0.0192	0.0298	0.0000	0.0000	0.0000	0.00	0.97	0.91	1.00
g_Exiguobacterium	0.0029	0.0064	0.0000	0.0000	0.0002	0.00	0.74	0.87	0.23
g_Enterococcus	0.0086	0.0099	0.0001	0.0003	0.0000	0.02	0.93	0.84	0.92
g_Acinetobacter	0.0690	0.1047	0.0020	0.0022	0.0000	0.03	0.97	0.93	0.97
g_Turicibacter	0.0017	0.0025	0.0001	0.0004	0.0000	0.04	0.75	0.99	0.08
g_Klebsiella	0.0009	0.0016	0.0000	0.0002	0.0000	0.04	0.70	0.97	0.10
g_Lautropia	0.0015	0.0028	0.0001	0.0003	0.0000	0.05	0.75	0.92	0.26
g_Akkermansia	0.0216	0.0271	0.0012	0.0025	0.0000	0.06	0.88	0.82	0.82
g_Parabacteroides	0.0115	0.0156	0.0007	0.0015	0.0000	0.06	0.84	0.75	0.82
g_Rhizobium	0.0054	0.0061	0.0004	0.0014	0.0000	0.07	0.93	0.84	0.92
g_Actinomyces	0.0059	0.0095	0.0005	0.0008	0.0000	0.09	0.83	0.78	0.69
g_Lactococcus	0.0048	0.0064	0.0005	0.0009	0.0000	0.10	0.76	0.75	0.56
g_Blautia	0.0049	0.0067	0.0005	0.0009	0.0000	0.10	0.80	0.70	0.72
g_Veillonella	0.0096	0.0188	0.0010	0.0014	0.0002	0.11	0.78	0.75	0.62

g_Pseudomonas	0.0916	0.0826	0.0129	0.0070	0.0000	0.14	0.98	0.95	0.92
g_Rothia	0.0043	0.0058	0.0007	0.0014	0.0000	0.15	0.73	0.76	0.46
g_Dorea	0.0023	0.0037	0.0004	0.0011	0.0000	0.15	0.75	0.93	0.21
g_Streptococcus	0.0272	0.0210	0.0044	0.0033	0.0000	0.16	0.89	0.83	0.85
g_Haemophilus	0.0049	0.0059	0.0009	0.0011	0.0000	0.18	0.75	0.71	0.56
g_Enhydrobacter	0.0108	0.0104	0.0031	0.0036	0.0000	0.28	0.78	0.84	0.56
g_Rhodococcus	0.0018	0.0028	0.0006	0.0012	0.0018	0.32	0.72	0.99	0.10
g_Coprococcus	0.0025	0.0026	0.0009	0.0017	0.0002	0.37	0.75	0.97	0.15
g_Oscillospira	0.0045	0.0048	0.0101	0.0055	0.0000	2.24	0.81	0.89	0.44
g_Ruminococcus	0.0041	0.0042	0.0108	0.0058	0.0000	2.62	0.83	0.89	0.51
g_Bacteroides	0.0405	0.0357	0.1142	0.0288	0.0000	2.82	0.94	0.95	0.87
g_Corynebacterium	0.0103	0.0104	0.0348	0.0154	0.0000	3.37	0.92	0.89	0.72
g>Weissella	0.0014	0.0020	0.0046	0.0034	0.0000	3.37	0.85	0.91	0.62
g_Propionibacterium	0.0101	0.0087	0.0548	0.0434	0.0000	5.43	0.98	0.96	0.92
g_Lysinibacillus	0.0002	0.0011	0.0011	0.0014	0.0008	5.46	0.78	0.95	0.46
g_Stenotrophomonas	0.0005	0.0012	0.0029	0.0029	0.0000	6.05	0.87	0.93	0.46
g_Arthrobacter	0.0002	0.0011	0.0012	0.0019	0.0028	6.37	0.73	0.97	0.28
g_Comamonas	0.0002	0.0007	0.0017	0.0016	0.0000	7.76	0.83	0.95	0.51
g_Marinobacter	0.0001	0.0005	0.0005	0.0008	0.0030	8.31	0.71	0.99	0.31
g_Clostridium	0.0006	0.0012	0.0079	0.0055	0.0000	13.95	0.95	0.93	0.77
g_Planctomyces	0.0001	0.0006	0.0018	0.0021	0.0000	18.78	0.82	0.97	0.49
g_Luteolibacter	0.0001	0.0003	0.0025	0.0025	0.0000	32.91	0.96	0.96	0.74
g_Delftia	0.0002	0.0011	0.0091	0.0063	0.0000	39.85	0.99	0.97	0.90
g_Agrobacterium	0.0005	0.0011	0.0226	0.0108	0.0000	45.62	1.00	0.99	0.95
g_Rhodoplanes	0.0000	0.0001	0.0036	0.0040	0.0000	120.50	0.86	0.99	0.62
g_DAI01	0.0000	0.0002	0.0039	0.0028	0.0000	153.39	0.97	0.99	0.79
g_Gemmata	0.0000	0.0001	0.0019	0.0028	0.0002	157.09	0.80	0.99	0.46
g_Coprobacillus	0.0000	0.0000	0.0014	0.0015	0.0000	246.64	0.88	0.99	0.62
g_Arcobacter	0.0000	0.0000	0.0008	0.0015	0.0031	335.36	0.75	0.99	0.33
g_Helicobacter	0.0000	0.0000	0.0006	0.0013	0.0072	770.90	0.70	0.99	0.28
g_Candidatus Solibacter	0.0000	0.0000	0.0022	0.0024	0.0000	12365.58	0.89	0.99	0.77
g_Methanosarcina	0.0000	0.0000	0.0014	0.0022	0.0000		0.98	1.00	0.90
g_Thermacetogenium	0.0000	0.0000	0.0050	0.0028	0.0000		0.93	0.91	0.95
g_Synechococcus	0.0000	0.0000	0.0021	0.0027	0.0000		0.91	1.00	0.79
g_Desulfomicrobium	0.0000	0.0000	0.0011	0.0014	0.0000		0.88	1.00	0.69
g_Chthoniobacter	0.0000	0.0000	0.0008	0.0012	0.0000		0.88	1.00	0.69
g_Aminobacterium	0.0000	0.0000	0.0008	0.0012	0.0000		0.87	1.00	0.69
g_Gallicola	0.0000	0.0000	0.0007	0.0012	0.0000		0.76	1.00	0.44
g_Anaeromyxobacter	0.0000	0.0000	0.0006	0.0011	0.0000		0.75	1.00	0.44
g_Muricauda	0.0000	0.0000	0.0007	0.0014	0.0000		0.74	1.00	0.46
g_Candidatus Koribacter	0.0000	0.0000	0.0005	0.0011	0.0001		0.72	1.00	0.41

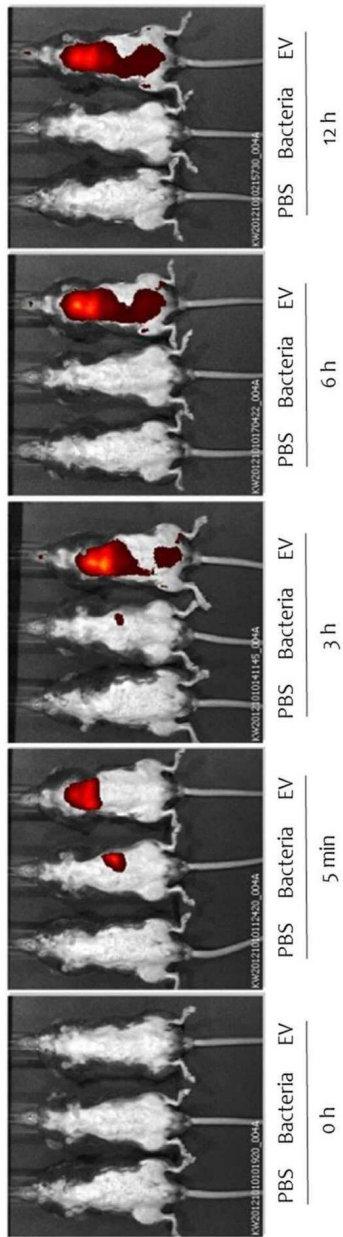
[0081]

상기 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

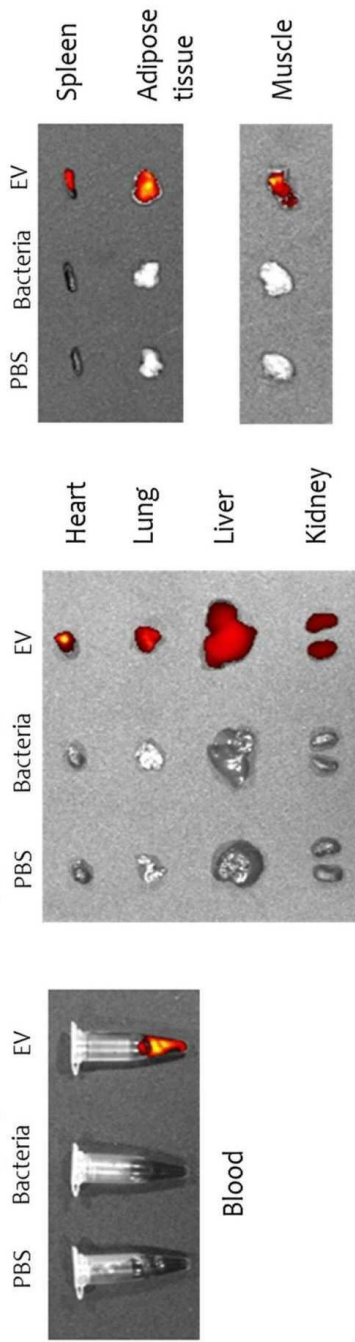
도면1a

In vivo IVIS imaging after oral application of gut microbe and microbial EVs

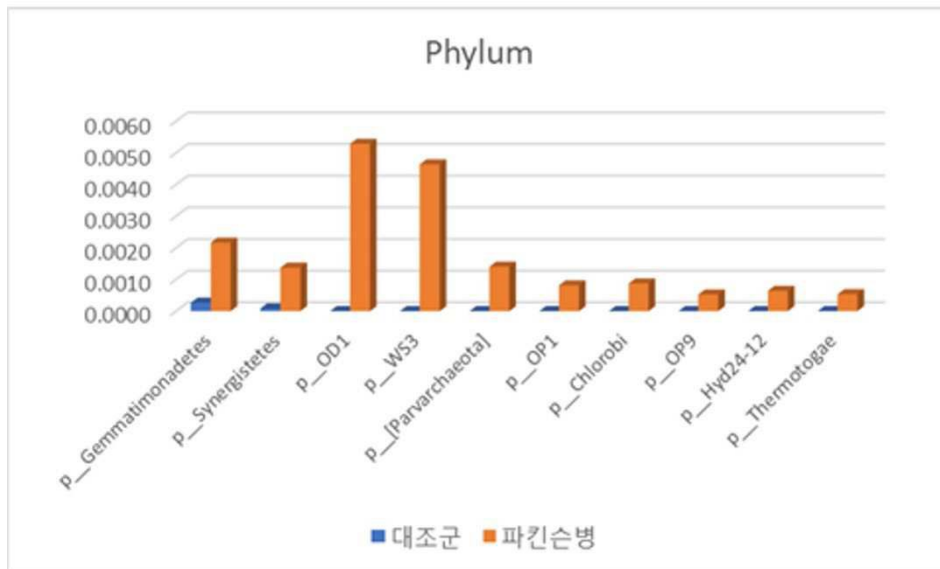
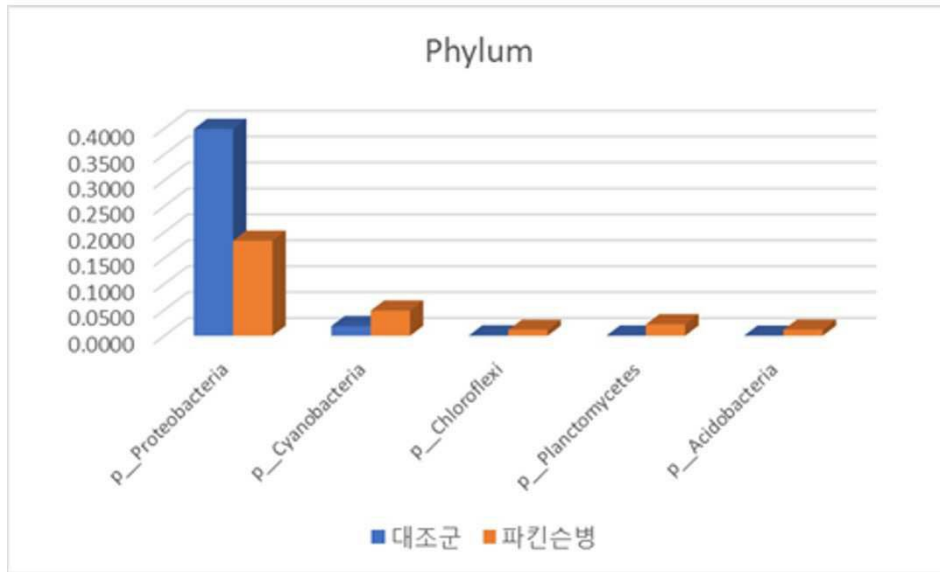


도면1b

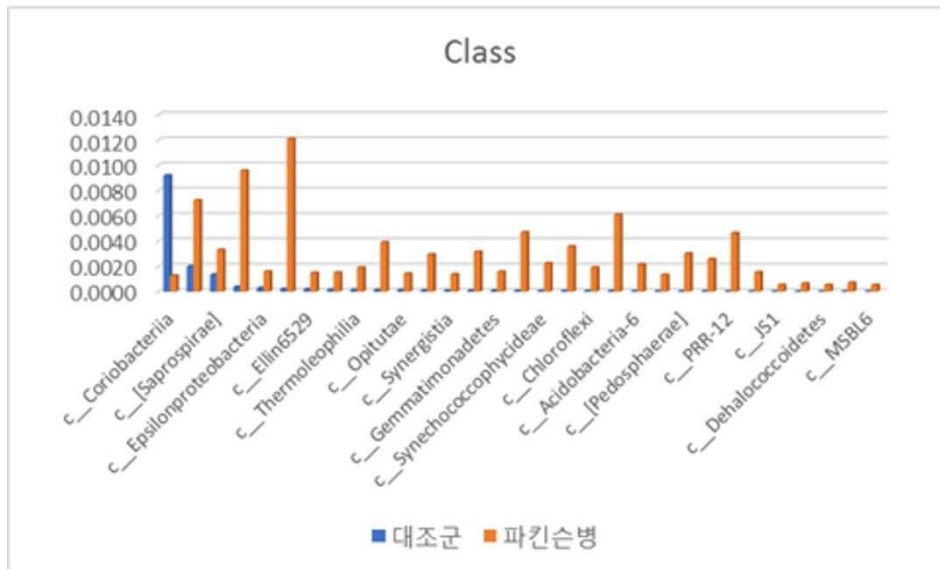
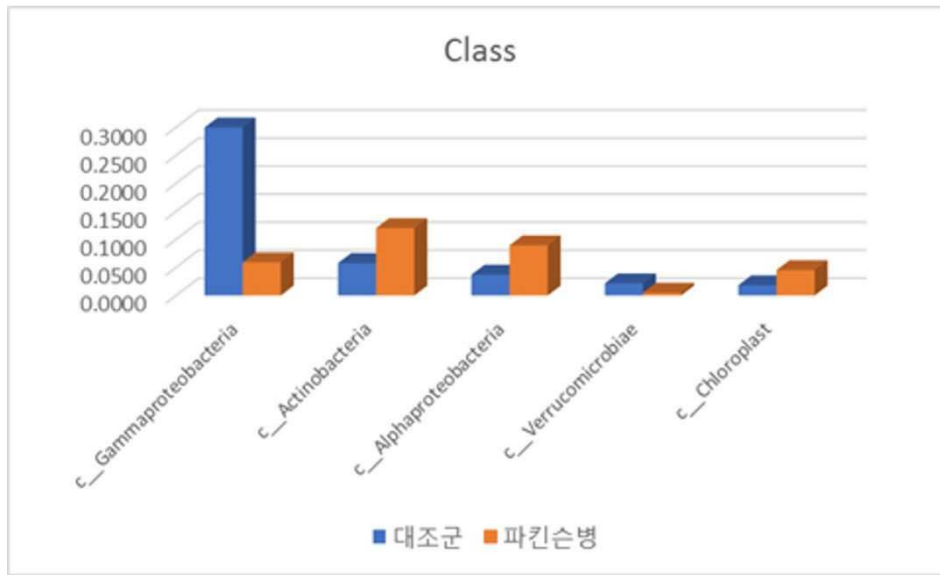
IVIS Imaging 12 h after oral application of gut microbe and microbial EVs



도면2



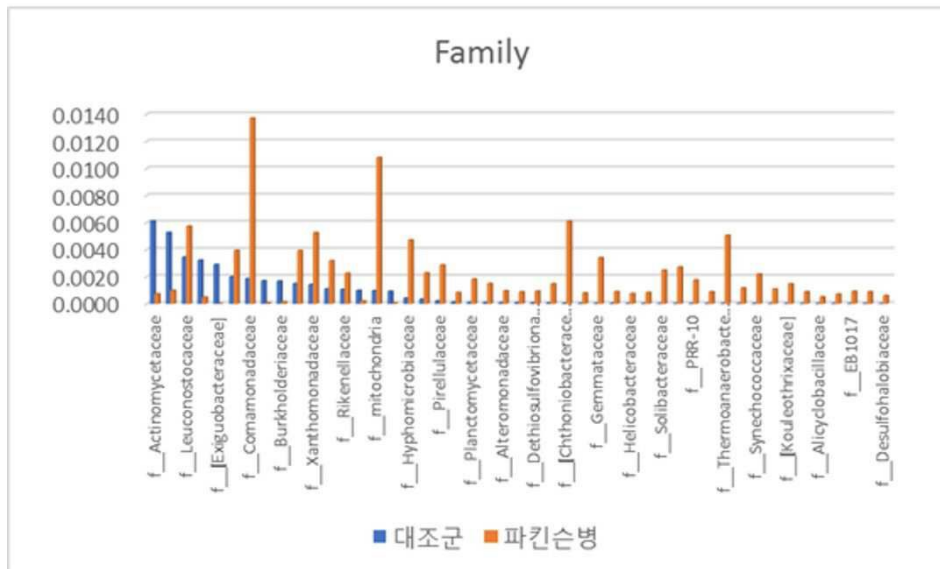
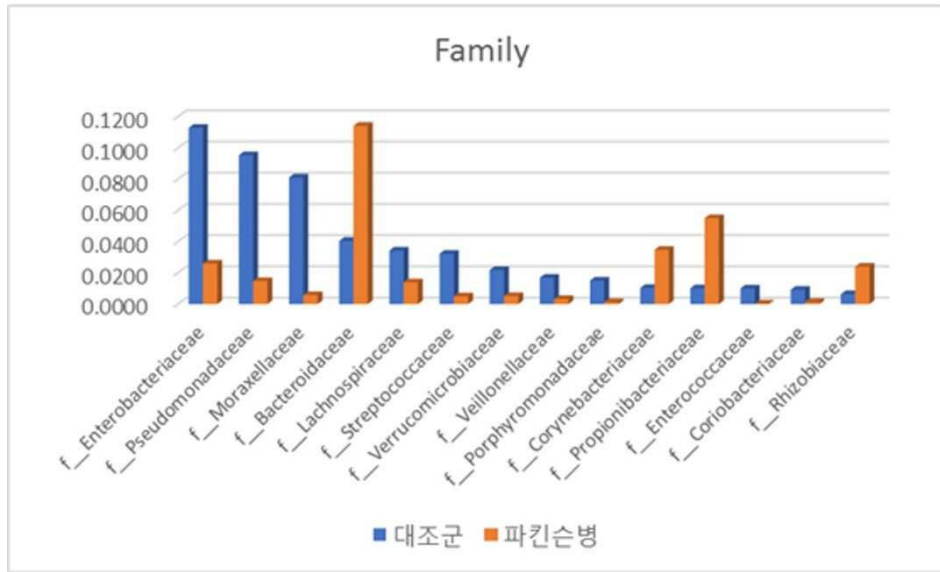
도면3



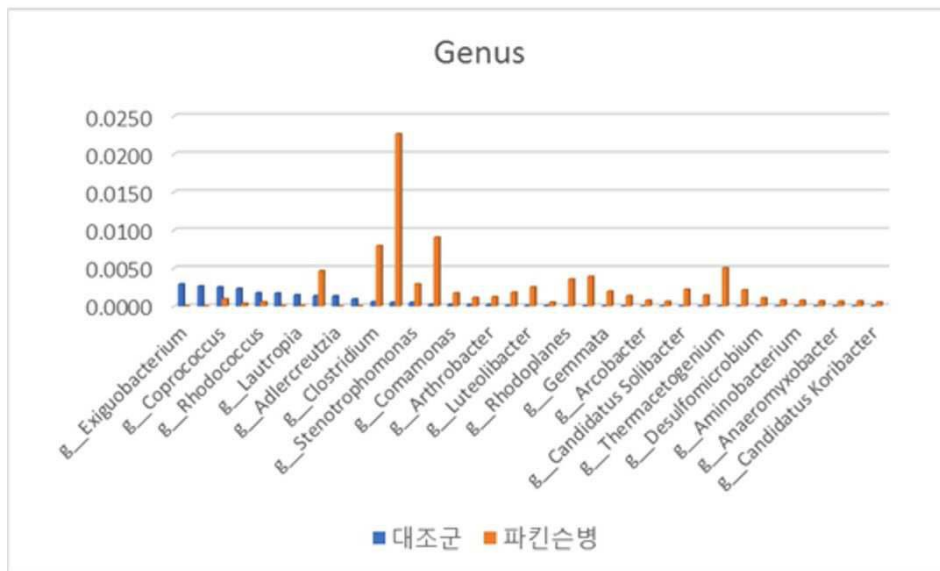
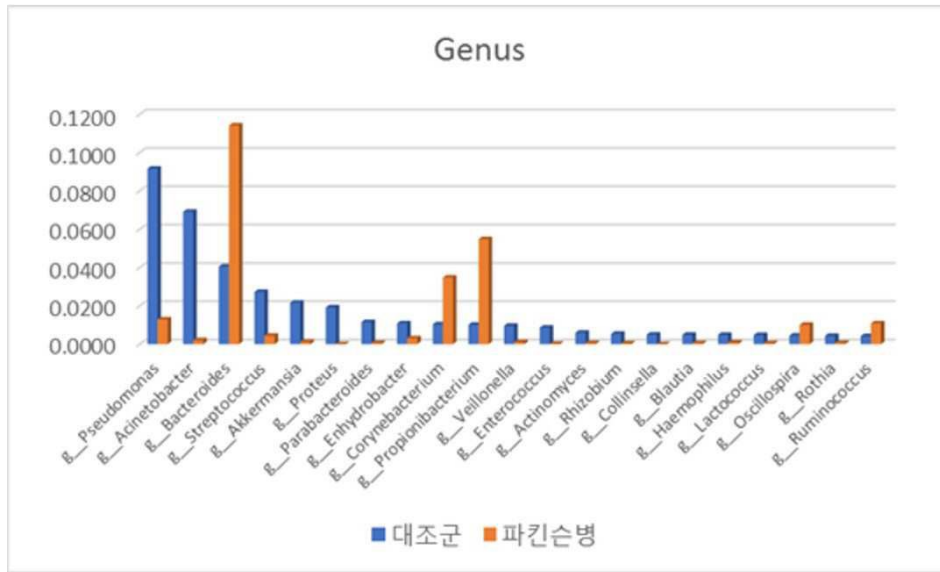
도면4



도면5



도면6



서열 목록

- <110> MD Healthcare Inc.
- <120> Method for diagnosis of Parkinson's disease using analysis of bacteria metagenome
- <130> MP17-348
- <150> KR 10-2017-0025001
- <151> 2017-02-24
- <160> 2
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S_V3_F

<400> 1

tcgtcggcag cgtcagatgt gtataagaga cagcctacgg gnggcwgcag 50

<210> 2

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 16S_V4_R

<400> 2

gtctcgtggg ctcgagatg tgtataagag acaggactac hvgggtatct aatcc 55