

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0027151
(43) 공개일자 2025년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16B 40/20 (2019.01) C12Q 1/6869 (2018.01)

G16B 20/20 (2019.01) G16B 20/50 (2019.01)

G16B 30/00 (2019.01)

(52) CPC특허분류

G16B 40/20 (2019.02)

C12Q 1/6869 (2018.05)

(21) 출원번호 10-2023-0108609

(22) 출원일자 2023년08월18일

심사청구일자 2023년08월18일

(71) 출원인

인천대학교 산학협력단

인천광역시 연수구 갯벌로 27, 인천대학교 이노베이션센터(송도동)

가톨릭대학교 산학협력단

서울특별시 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교 성의교정내 (반포동)

(72) 발명자

한미령

서울특별시 성동구 무학로 33, 104동 1303호

최윤진

서울특별시 영등포구 영신로 237, 102동 1903호(당산동4가, 당산 롯데캐슬 프레스티지)

오은영

경기도 수원시 장안구 상률로 32, 101동 1403호(율전동, 밤꽃마을뜨란채)

(74) 대리인

특허법인(유한)아이시스

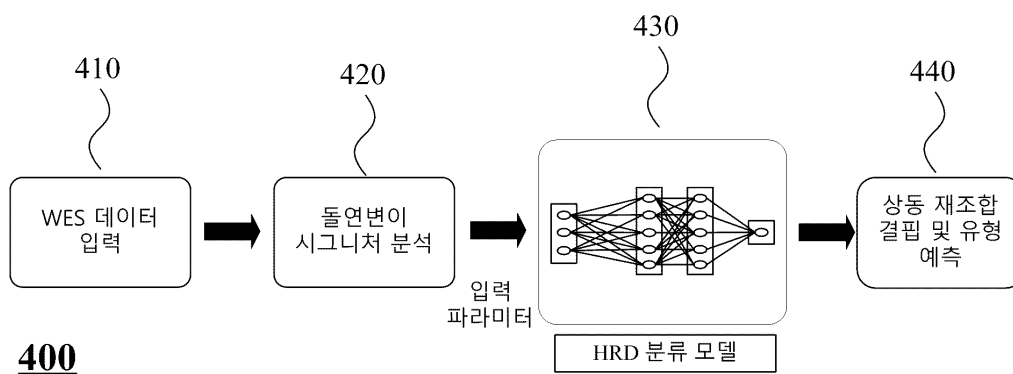
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 전장 엑스 시퀀싱 데이터를 이용한 상동 재조합 결핍 분류 방법 및 분석장치

(57) 요약

대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법은 분석장치가 대상자의 WES(whole-exome sequencing) 데이터를 입력 받는 단계, 상기 분석장치가 상기 WES 데이터에서 돌연변이 데이터를 추출하는 단계 및 상기 분석장치가 상기 WES 데이터의 돌연변이 데이터를 사전에 학습된 학습모델에 입력하여 출력되는 출력값을 기준으로 상기 대상자의 상동 재조합 결핍 여부 또는 상동 재조합 결핍 유형을 분류하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

G16B 20/20 (2019.02)

G16B 20/50 (2019.02)

G16B 30/00 (2019.02)

C12Q 2600/156 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711110362
과제번호	2020R1C1C1012288
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	영상 유전체 통합 빅데이터 분석을 활용한 여성암 정밀의료 기반 구축
기 여 율	60/100
과제수행기관명	인천대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2025.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465035740
과제번호	HA21C0211000022
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	국립암센터
연구사업명	암연구소및국가암관리사업본부운영(주요사업비)
연구과제명	난소암 고위험군 맞춤형 관리를 위한 임상-유전체 빅데이터 구축 연구
기 여 율	40/100
과제수행기관명	가톨릭대학교 산학협력단
연구기간	2021.09.01 ~ 2023.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

분석장치가 대상자의 WES(whole-exome sequencing) 데이터를 입력받는 단계;

상기 분석장치가 상기 WES 데이터에서 돌연변이 데이터를 추출하는 단계; 및

상기 분석장치가 상기 WES 데이터의 돌연변이 데이터를 사전에 학습된 학습모델에 입력하여 출력되는 출력값을 기준으로 상기 대상자의 상동 재조합 결핍 여부 또는 상동 재조합 결핍 유형을 분류하는 단계를 포함하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 분석장치가 상기 WES 데이터에 대한 돌연변이 시그니처 분석을 수행하여 상기 돌연변이 데이터를 추출하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 돌연변이 데이터는 1염기치환, 2염기치환, 인델(indels), 복제수 변이 및 비상동말단연결 지수를 포함하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 학습모델은 BRCA 유형 상동 재조합 결핍, 비(non)-BRCA 유형 상동 재조합 결핍 및 상동 재조합 결핍 없음에 대한 확률값을 출력하도록 학습된 모델인, 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 학습모델은 초기 샘플 데이터에서 선별한 BRCA 유형 상동 재조합 결핍 그룹의 제1 WES 데이터, 비(non)-BRCA 유형 상동 재조합 결핍 그룹의 제2 WES 데이터 및 상동 재조합 결핍이 없는 정상인 그룹의 제3 WES 데이터를 이용하여 학습되되,

상기 제1 WES 데이터는 상기 초기 샘플 데이터 중 (i) BRCA1/2 유전자 부분에 두 개 이상의 병원성 변이 또는 (ii) BRCA1 프로모터 부위에 하이퍼-메틸화가 있는 데이터를 포함하고,

상기 제2 WES 데이터는 상기 초기 샘플 데이터에서 상기 제1 WES 데이터를 제외한 데이터 중 (i) 유전체 불안정성 점수가 임계값 이상인 경우 또는 (ii) PALB2 또는 RAD51C 유전자에 두 개 이상의 병원성 변이가 있는 데이터를 포함하고,

상기 제3 WES 데이터는 상기 초기 샘플 데이터에서 상기 제1 WES 데이터 및 상기 제2 WES 데이터를 제외한 데이터 중 (i) 유전체 불안정성 점수가 상기 임계값 미만이고, (ii) 다수의 상동 재조합 결핍 관련 유전자들에서 두 개 이상의 병원성 변이가 없는 데이터를 포함하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법.

청구항 6

대상자의 WES(whole-exome sequencing) 데이터를 입력받는 인터페이스 장치;

사전 학습된 학습모델을 저장하는 저장장치; 및

상기 WES 데이터에서 추출한 돌연변이 데이터를 상기 학습모델에 입력하여 출력되는 출력값을 기준으로 상기 대

상자의 상동 재조합 결핍 여부 또는 상동 재조합 결핍 유형을 분류하는 연산장치를 포함하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 연산장치는 상기 WES 데이터에 대한 돌연변이 시그니처 분석을 수행하여 상기 돌연변이 데이터를 추출하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 돌연변이 데이터는 1염기치환, 2염기치환, 인델(indels), 복제수 변이 및 비상동말단연결 지수를 포함하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 학습모델은 BRCA 유형 상동 재조합 결핍, 비(non)-BRCA 유형 상동 재조합 결핍 및 상동 재조합 결핍 없음에 대한 확률값을 출력하도록 학습된 모델인, 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치.

청구항 10

제6항에 있어서,

상기 학습모델은 초기 샘플 데이터에서 선별한 BRCA 유형 상동 재조합 결핍 그룹의 제1 WES 데이터, 비(non)-BRCA 유형 상동 재조합 결핍 그룹의 제2 WES 데이터 및 상동 재조합 결핍이 없는 정상인 그룹의 제3 WES 데이터를 이용하여 학습되되,

상기 제1 WES 데이터는 상기 초기 샘플 데이터 중 (i) BRCA1/2 유전자 부분에 두 개 이상의 병원성 변이 또는 (ii) BRCA1 프로모터 부위에 하이퍼-메틸화가 있는 데이터를 포함하고,

상기 제2 WES 데이터는 상기 초기 샘플 데이터에서 상기 제1 WES 데이터를 제외한 데이터 중 (i) 유전체 불안정성 점수가 임계값 이상인 경우 또는 (ii) PALB2 또는 RAD51C 유전자에 두 개 이상의 병원성 변이가 있는 데이터를 포함하고,

상기 제3 WES 데이터는 상기 초기 샘플 데이터에서 상기 제1 WES 데이터 및 상기 제2 WES 데이터를 제외한 데이터 중 (i) 유전체 불안정성 점수가 상기 임계값 미만이고, (ii) 다수의 상동 재조합 결핍 관련 유전자들에서 두 개 이상의 병원성 변이가 없는 데이터를 포함하는 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 이하 설명하는 기술은 대상자의 상동 재조합 결핍 여부를 분류하는 기법이다.

배경 기술

[0002] 정상 세포는 DNA(DeoxyriboNucleic Acid) 손상이 일어나면 DNA 복구 과정을 통해 손상을 복구한다. 상동 재조합 수선(Homologous recombination repair, HRR)은 DNA의 이중 가닥을 복구하는 기전이다. 상동 재조합 결핍(Homologous recombination deficiency, HRD)은 BRCA1 및 BRCA2의 체세포/생식세포 유전자 변이, BRCA1 유전자 프로모터 부분의 메틸화, 상동 재조합 경로와 관련이 있는 다른 유전자들의 변이로 발생한다.

[0003] HRD는 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암 등에서 발견되고 있으며 HRD를 타겟하는 PARP (poly ADP ribose polymerase) 억제제 계열의 표적 항암제가 사용될 수 있다.

[0004] HRD 위험성을 평가하는 지표가 연구되고 있다. 대표적으로 유전체 불안정성 점수(Genomic Instability Score, GIS)가 난소암과 관련하여 유의성이 높은 지표라고 평가되고 있다. 예컨대, 난소암의 경우 특정 표적 항암제(니

라파립, 올라파립)는 미리어드 사의 myChoice 진단 키트로 검사한 GIS가 42점 이상인 경우 투여를 허용하고 있다.

- [0005] GIS는 유전체 불안정성을 나타내는 구조적 이상들의 정량 평가 결과이다. 일반적으로 GIS는 (i) 크기가 15Mb 보다 큰 LOH(Loss Of Heterozygosity) 영역을 갖는 염색체 말단 영역(subchromosomal regions)의 개수, (ii) 적어도 10Mb 크기의 측면 영역(flanking region) 사이의 염색체 절단(chromosomal breaks)의 개수(large scale state transitions, LST) 및 (iii) NtAL(allelic imbalance extending to the telomeres)를 갖는 염색체 말단 영역의 개수를 독립적으로 평가한 결과를 합산한 값이다. 따라서, GIS 연산은 기본적으로 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 어레이 및 WGS(whole-genome sequencing) 결과로 산출되는 유전자 복제수(copy number) 데이터가 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 미국공개특허 제2019-0325993호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] WGS는 전체 유전체를 분석 대상으로 삼기 때문에 시간 및 비용이 많이 소요된다. 따라서, 표적 항암제 치료의 유효성을 평가하기 위한 빠른 검사 기법이 요구된다.
- [0008] 이하 설명하는 기술은 샘플의 WES(whole-exome sequencing) 분석으로 대상자에 대한 HRD 여부를 분류하는 기법을 제공하고자 한다. 이하 설명하는 기술은 HRD 유래에 대한 유형에 대한 정보도 같이 제공하는 기법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 방법은 분석장치가 대상자의 WES(whole-exome sequencing) 데이터를 입력받는 단계, 상기 분석장치가 상기 WES 데이터에서 돌연변이 데이터를 추출하는 단계 및 상기 분석장치가 상기 WES 데이터의 돌연변이 데이터를 사전에 학습된 학습모델에 입력하여 출력되는 출력값을 기준으로 상기 대상자의 상동 재조합 결핍 여부 또는 상동 재조합 결핍 유형을 분류하는 단계를 포함한다.
- [0010] 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치는 대상자의 WES(whole-exome sequencing) 데이터를 입력받는 인터페이스 장치, 사전에 학습된 학습모델을 저장하는 저장장치 및 상기 WES 데이터에서 추출한 돌연변이 데이터를 상기 학습모델에 입력하여 출력되는 출력값을 기준으로 상기 대상자의 상동 재조합 결핍 여부 또는 상동 재조합 결핍 유형을 분류하는 연산장치를 포함한다.

발명의 효과

- [0011] WES의 분석 대상인 엑솜은 전체 유전체에서 2% 미만을 차지한다. 따라서, 이하 설명하는 기술은 저비용이면서 빠른 샘플 분석 기법을 제공하여 암 환자 치료에 이바지할 수 있다. 나아가, HRD는 난소암뿐만 아니라 다른 암종에서도 발견되기 때문에 이하 설명하는 기술은 다양한 암종에서 환자 치료를 위한 샘플 분석 기법으로 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 도 1은 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 시스템에 대한 예이다.
- 도 2는 HRD 분류 모델의 학습을 위한 학습 데이터를 추출하는 과정의 예이다.
- 도 3은 HRD 분류 모델의 학습 및 검증 과정에 대한 예이다.
- 도 4는 HRD 분류 모델의 분류 결과를 검증한 결과이다.
- 도 5는 HRD 분류 모델의 추론 과정에 대한 예이다.

도 6은 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치에 대한 예이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 이하 설명하는 기술은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 이하 설명하는 기술을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 이하 설명하는 기술의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0014] 제1, 제2, A, B 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 해당 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되지는 않으며, 단지 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 이하 설명하는 기술의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 및/또는 이라는 용어는 복수의 관련된 기재된 항목들의 조합 또는 복수의 관련된 기재된 항목들 중의 어느 항목을 포함한다.
- [0015] 본 명세서에서 사용되는 용어에서 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 해석되지 않는 한 복수의 표현을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, "포함한다" 등의 용어는 설명된 특징, 개수, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 의미하는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 개수, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0016] 도면에 대한 상세한 설명을 하기에 앞서, 본 명세서에서의 구성부들에 대한 구분은 각 구성부가 담당하는 주기능 별로 구분한 것에 불과함을 명확히 하고자 한다. 즉, 이하에서 설명할 2개 이상의 구성부가 하나의 구성부로 합쳐지거나 또는 하나의 구성부가 보다 세분화된 기능별로 2개 이상으로 분화되어 구비될 수도 있다. 그리고 이하에서 설명할 구성부 각각은 자신이 담당하는 주기능 이외에도 다른 구성부가 담당하는 기능 중 일부 또는 전부의 기능을 추가적으로 수행할 수도 있으며, 구성부 각각이 담당하는 주기능 중 일부 기능이 다른 구성부에 의해 전담되어 수행될 수도 있음은 물론이다.
- [0017] 또, 방법 또는 동작 방법을 수행함에 있어서, 상기 방법을 이루는 각 과정들은 문맥상 명백하게 특정 순서를 기재하지 않은 이상 명기된 순서와 다르게 일어날 수 있다. 즉, 각 과정들은 명기된 순서와 동일하게 일어날 수도 있고 실질적으로 동시에 수행될 수도 있으며 반대의 순서대로 수행될 수도 있다.
- [0018] 이하 설명에서 사용되는 용어를 먼저 설명한다.
- [0019] 샘플은 기본적으로 살아 있는 개체를 의미할 수 있다. 개체는 기본적으로 인간, 동물, 식물, 미생물 등을 포함하는 의미이다. 다만, 이하 설명에서 샘플은 인간을 대상으로 한다고 가정한다. 샘플은 분석 대상인 개체에서 취득한 시료로 대표될 수 있다. 따라서, 샘플은 개인, 개인의 조직, 개인의 세포 집합 등과 같은 의미를 포함한다.
- [0020] NGS(Next Generation Sequencing) 기반의 유전체 분석은 개체의 유전체 서열을 분석하여 특정 서열의 변이 및 정보를 확인하는 기법이다. NGS 분석은 유전체를 무수히 많은 조각(리드, read)들로 나누고, 각각의 염기 서열을 조합하여 유전체를 해독하는 기법이다. NGS 분석은 유전자 시퀀싱, 유전자 변이 검출 등에 활용된다.
- [0021] WGS는 부호화 영역(coding region)과 비부호화 영역(noncoding region)을 포함하여 전체 유전체 서열을 분석하는 기법이다. WGS는 SNP(Single Nucleotide Polymorphism), 짧은 INDEL(Insertion & Deletion), CNV(Copy number variant), SV(Structural variation), 현미부수체 불안정성 (Microsatellite Instability, MSI)과 같은 변이를 확인할 수 있다.
- [0022] WES는 단백질 부호화 영역(엑손)에 대한 유전체 서열 분석 기법이다. 엑손은 전체 유전체의 2%의 미만이기에 WES가 WGS보다 분석 대상 데이터량이 적고 경제적이다.
- [0023] 이하 분석장치는 시퀀싱 장치가 생성한 유전체 데이터를 분석하여 대상자(샘플)의 상동 재조합 결핍 관련 지표를 산출한다고 설명한다. 분석장치는 컴퓨터 장치, PC, 스마트기기, 네트워크상의 서버 등과 같이 다양한 형태로 구현될 수 있다. 나아가, 분석장치는 시퀀싱 장치(NGS 장비)와 연동되거나 일체형으로 구현될 수도 있다.
- [0024] 분석장치가 유전체 데이터를 처리하는 일반적인 프로토콜에 대하여 간략하게 설명한다. 분석장치는 시퀀싱 장치가 생성한 FASTQ 파일을 입력받는다. FASTQ는 복수의 리드 각각에 대한 식별자(ID), 염기 서열 및 리드의 품질 지표를 포함하는 파일이다. 분석장치는 샘플의 FASTQ에 포함된 리드를 인간 게놈 참조 염기서열(hg38)을 기준으로 맵핑한다. 분석장치는 Aligner 프로그램(Burrow-Wheeler Aligner, bwa)을 사용하여 샘플의 서열을 참조 염

기서열에 매핑하여 BAM(binary alignment/map)을 생성한다. 분석장치는 대립 유전자의 변이 빈도(VAF, Variant Allele Fractions) 알고리즘을 통해 샘플에서 변이를 확인할 수 있다.

[0025] 이하 설명하는 기술은 대상자의 상동 재조합 결핍(HRD)을 분류하는 기법이다. 이하 설명하는 기술은 WES 데이터를 기준으로 대상자의 상동 재조합 결핍 여부를 분류하는 기법이다.

[0026] 이하 설명하는 기술은 학습모델을 이용하여 대상자의 상동 재조합 결핍 여부를 분류할 수 있다.

[0027] 학습모델은 기계 학습(machine learning) 모델을 의미한다. 학습 모델은 다양한 유형의 모델들을 포함하는 의미이다. 예컨대, 학습 모델은 결정 트리, 랜덤 포레스트(random forest), XGBoost(eXtreme Gradient Boosting), LightGBM(Light Gradient Boosting Machine), CatBoost(Categorical Boosting), KNN(K-nearest neighbor), 나이브 베이즈(Naive Bayes), SVM(support vector machine), 인공신경망(artificial neural network) 등이 있다.

[0028] 인공신경망은 생물의 신경망을 모방한 통계학적 학습 알고리즘이다. 다양한 신경망 모델이 연구되고 있다. 최근 딥러닝 신경망(deep learning network, DNN)이 주목받고 있다. DNN은 입력층(input layer)과 출력층(output layer) 사이에 여러 개의 은닉층(hidden layer)들로 이뤄진 인공신경망 모델이다. DNN은 일반적인 인공신경망과 마찬가지로 복잡한 비선형 관계(non-linear relationship)들을 모델링할 수 있다. DNN은 다양한 유형의 모델이 연구되었다. 예컨대, CNN(Convolutional Neural Network), RNN(Recurrent Neural Network), RBM(Restricted Boltzmann Machine), DBN(Deep Belief Network), GAN(Generative Adversarial Network), RL(Relation Networks) 등이 있다.

[0030] 도 1은 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 시스템(100)에 대한 예이다. 도 1에서 분석장치(130, 140, 150)가 대상자의 상동 재조합 결핍 여부를 분류한다. 도 1에서 분석장치는 서버(130) 및 컴퓨터 단말(140, 150) 형태로 도시하였다. 한편, 분석장치(130, 140, 150)는 다양한 형태로 구현될 수 있다.

[0031] 시퀀싱 장치(110)는 대상자의 샘플을 분석하여 유전자 시퀀싱 데이터를 생성한다. 여기서 대상자는 종양 환자일 수 있다. 시퀀싱 장치(110)는 대상자의 엑솜을 분석하여 WES 데이터를 생성한다. 유전체 시퀀싱 장치(110)는 생성한 유전자 시퀀싱 데이터를 별도의 DB(데이터베이스, 120)에 저장할 수도 있다. 유전체 시퀀싱 장치(110)는 샘플을 분석한 유전자 시퀀싱 데이터(FASTQ)를 생성할 수 있다.

[0032] 서버(130)는 시퀀싱 장치(110) 또는 DB(120)로부터 대상자의 유전자 시퀀싱 데이터(FASTQ)를 수신할 수 있다. 서버(130)는 대상자의 WES 데이터를 기준으로 상동 재조합 결핍 여부를 분류할 수 있다. (i) 서버(130)는 WES 데이터에서 입력 파라미터들을 추출할 수 있다. 여기서 입력 파라미터들은 변이 정보를 포함할 수 있다. (ii) 서버(130)는 입력 파라미터들을 사전에 학습된 학습모델을 입력한다. 서버(130)는 학습모델이 출력하는 값을 기준으로 상동 재조합 결핍 여부 및 상동 재조합 결핍의 유형을 분석할 수 있다. 이때 학습모델이 출력하는 값은 학습 데이터 및 학습 과정에 따라 달라질 수 있다. 학습모델은 BRCA 변이 유래 상동 재조합 결핍 여부(BRCA-type HRD 또는 Others (nonBRCA-type HRD 또는 no HRD))에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 나아가 학습모델은 상동 재조합 결핍의 여부(비(non)-BRCA HRD 또는 no HRD)에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 학습모델의 구축 과정은 후술한다. 사용자(10)는 사용자 단말(PC, 스마트폰 등)을 통해 서버(130)에 접속하여, 서버(130)가 수행한 분석 결과를 확인할 수 있다.

[0033] 컴퓨터 단말(140)은 시퀀싱 장치(110) 또는 DB(120)로부터 대상자의 유전자 시퀀싱 데이터(FASTQ)를 수신할 수 있다. 컴퓨터 단말(140)은 대상자의 WES 데이터를 기준으로 상동 재조합 결핍 여부를 분류할 수 있다. (i) 컴퓨터 단말(140)은 WES 데이터에서 입력 파라미터들을 추출할 수 있다. 여기서 입력 파라미터들은 변이 정보를 포함할 수 있다. (ii) 컴퓨터 단말(140)은 입력 파라미터들을 사전에 학습된 학습모델을 입력한다. 컴퓨터 단말(140)은 학습모델이 출력하는 값을 기준으로 상동 재조합 결핍 여부 및 상동 재조합 결핍의 유형을 분류할 수 있다. 이때 학습모델이 출력하는 값은 학습 데이터 및 학습 과정에 따라 달라질 수 있다. 학습모델은 BRCA 변이 유래 상동 재조합 결핍 여부(BRCA-type HRD 또는 Others (nonBRCA-type HRD 또는 no HRD))에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 나아가 학습모델은 상동 재조합 결핍의 여부(비(non)-BRCA HRD 또는 no HRD)에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 학습모델의 구축 과정은 후술한다. 사용자(20)는 자신이 사용하는 컴퓨터 단말(140)을 통해 분석 결과를 확인할 수 있다.

[0034] 컴퓨터 단말(150)은 유전체 시퀀싱 장치(110)에서 생성한 대상자의 유전자 시퀀싱 데이터(FASTQ)를 저장 매체(USB, SD 카드 등)를 통해 입력받을 수 있다. 컴퓨터 단말(150)은 대상자의 WES 데이터를 기준으로 상동 재조합 결핍 여부를 분류할 수 있다. (i) 컴퓨터 단말(150)은 WES 데이터에서 입력 파라미터들을 추출할 수 있다. 여기

서 입력 파라미터들은 변이 정보를 포함할 수 있다. (ii) 컴퓨터 단말(150)은 입력 파라미터들을 사전에 학습된 학습모델을 입력한다. 컴퓨터 단말(150)은 학습모델이 출력하는 값을 기준으로 상동 재조합 결핍 여부 및 상동 재조합 결핍의 유형을 분류할 수 있다. 이때 학습모델이 출력하는 값은 학습 데이터 및 학습 과정에 따라 달라질 수 있다. 학습모델은 BRCA 변이 유래 상동 재조합 결핍 여부(BRCA-type HRD 또는 Others (nonBRCA-type HRD 또는 no HRD))에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 나아가 학습모델은 상동 재조합 결핍의 여부(비(non)-BRCA HRD 또는 no HRD)에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 학습모델의 구축 과정은 후술한다. 사용자(30)는 자신이 사용하는 컴퓨터 단말(150)을 통해 분석 결과를 확인할 수 있다.

[0036] 이하 연구자가 상동 재조합 결핍 관련 정보(HRD 관련 정보)를 산출하는 학습모델을 구축하는 과정을 설명한다. 해당 학습모델을 HRD 분류 모델이라고 명명한다. 여기서, HRD 관련 정보는 샘플의 상동 재조합 결핍 여부 및/또는 상동 재조합 결핍의 유형을 포함할 수 있다. 상동 재조합 결핍은 BRCA1/BRAC2 유전자 변이, BRCA1 메틸화, 상동 재조합 경로에 관여하는 다른 유전자의 변이 등에 기인한다고 알려졌다. 따라서, 상동 재조합 결핍의 유형은 크게 BRCA 유형 HRD(BRCA 유전자 변이 내지 메틸화) 및 non-BRCA 유형 HRD(BRCA 유전자가 아닌 다른 유전자의 변이에 기인한 HRD)로 구분할 수 있다.

[0038] 연구자는 컴퓨터 장치를 이용하여 HRD 분류 모델을 구축하였다. HRD 분류 모델 구축은 학습 데이터가 필요하다. 학습 데이터 추출 과정을 설명한다. 도 2는 HRD 분류 모델의 학습을 위한 학습 데이터를 추출하는 과정(200)의 예이다.

[0039] 연구자는 TCGA(The Cancer Genome Atlas) 데이터를 활용하였다. 연구자는 TCGA에서 HRD가 빈번하게 발생한다고 알려진 암종(관심 종양)의 데이터를 활용하였다. 컴퓨터 장치는 TCGA에서 유방암 (TCGA-BRCA 프로젝트), 난소암 (TCGA-OV 프로젝트), 전립선암 (TCGA-PRAD 프로젝트) 및 췌장암 (TCGA-PAAD 프로젝트) 데이터를 추출하였다(210). 물론, 컴퓨터 장치는 공개된 데이터가 아닌 모집단에 대한 서열 분석 데이터를 이용하여 학습 데이터를 구축할 수도 있다.

[0040] 연구자는 기본적으로 TCGA에서 WES 데이터 및 아래 표 1의 추가 정보들이 모두 존재하는 샘플의 데이터를 초기 추출하였다. 따라서, 컴퓨터 장치는 상기 관심 종양의 데이터 중 TCGA에서 WES 데이터 및 아래 표 1의 추가 정보들이 모두 존재하는 샘플 데이터를 추출하였다(210). 구체적으로 컴퓨터 장치는 TCGA-BRCA는 699개, TCGA-OV는 165개, TCGA-PRAD는 100개, TCGA-PAAD는 380개를 선별하였다(전체 1,334개 샘플 데이터).

표 1

[0042]

(1) 상동 재조합 (Homologous recombination deficiency; HRD) 관련 102개 유전자들의 deep deletion (bi-allelic alteration) 관련 데이터 (2) BRCA1 프로모터 하이퍼-메틸화(hyper-methylated) 정보 : BRCA1 promoter CpG sites (cg04658354, cg08993267, cg10893007 and cg19531713) 값 (0~1) 중 하나라도 0.6 이상이면, BRCA1 프로모터 하이퍼-메틸이라고 정의함. (3) HRD 점수(GIS) 데이터: WGS 또는 SNP array 로 계산한 HRD 점수 데이터

[0043] 물론, 상기 추가 정보들은 WGS 데이터 또는 SNP 어레이 데이터로부터 확인되거나 연산될 수도 있다.

[0045] 컴퓨터 장치는 210 과정에서 선별한 데이터 중 BRCA 유래 HRD에 해당하는 데이터를 선별한다(220). 컴퓨터 장치는 210 과정에서 선별한 데이터 중 아래 조건(조건 1 및 조건 2) 중 적어도 하나를 만족하는 데이터를 BRCA 유형 HRD 학습 데이터로 선별하였다(220의 YES).

[0046] (조건 1) BRCA1/2 유전자 부분에 두 개 이상의 병원성 변이가 있는 경우(bi-allelic pathogenic alterations)

[0047] (조건 2) BRCA1 프로모터 부위에 하이퍼-메틸화(hyper-methylated)가 있는 경우, 하이퍼-메틸화는 일정 임계값보다 많은 메틸화가 발생한 경우를 의미함.

[0048] 컴퓨터 장치는 220 과정을 통하여 1,334개 데이터 중 122개 샘플 데이터를 BRCA 유형 HRD 학습 데이터로 추출하

였다(220의 YES). 220 과정에서 선택되지 않고 남은 데이터는 1,222개이다(220의 NO).

[0049] 컴퓨터 장치는 220 과정에서 남은 데이터 중 BRCA 1/2 유전자의 기능에 결핍(이상) 없지만 HRD에 해당하는 데이터를 선별한다(230). 컴퓨터 장치는 220 과정에서 남은 데이터 중 아래 조건(조건 3 및 조건 4) 중 적어도 하나를 만족하는 데이터를 non-BRCA 유형 HRD 학습 데이터로 선별하였다(230의 YES).

[0050] (조건 3) 유전체 불안정성 점수(GIS)가 42점 이상인 경우

[0051] (조건 4) PALB2 또는 RAD51C 유전자에 두 개 이상의 병원성 변이가 있는 경우

[0052] 조건 3에서 사용되는 GIS 값(42점)은 일반적으로 알려진 기준값이며, 경우에 따라서 다른 기준값이 사용될 수도 있다. GIS는 WGS 데이터 또는 SNP 어레이 데이터로부터 연산된다.

[0053] 컴퓨터 장치는 230 과정을 통하여 1,222개 데이터 중 148개 샘플 데이터를 non-BRCA 유형 HRD 학습 데이터로 추출하였다(230의 YES). 230 과정에서 선택되지 않고 남은 데이터는 1,074개이다(230의 NO).

[0054] 컴퓨터 장치는 230 과정에서 남은 데이터 중 확실하게 HRD가 아닌 데이터를 선별한다(240). 컴퓨터 장치는 230 과정에서 남은 데이터 중 아래 조건(조건 4 및 조건 5)를 모두 만족하는 데이터를 no HRD 학습 데이터로 선별하였다(240의 YES).

[0055] (조건 5) 유전체 불안정성 점수(GIS)가 42점 미만인 경우

[0056] (조건 6) 102개의 상동 재조합 결핍 관련 유전자들에서 두 개 이상의 병원성 변이가 없는 경우

[0057] 아래 표 2는 조건 6의 102개의 상동 재조합 결핍 관련 유전자들이다.

표 2

[0058]

1	BRCA1	2	BRCA2	3	EXO1	4	FAM175A	5	MRE11A	6	NBN
7	PALB2	8	RAD50	9	RAD51	10	RBBP8	11	RPA1	12	TP53BP1
13	BABAM1	14	BARD1	15	BLM	16	BRCC3	17	BRIP1	18	C19orf40
19	DNA2	20	EME1	21	EME1	22	EME2	23	GEN1	24	H2AFX
25	MDC1	26	MUS81	27	RAD51AP1	28	RAD51B	29	RAD51C	30	RAD51D
31	RAD52	32	RAD54B	33	RAD54L	34	REV1	35	RPA2	36	RTEL1
37	SHFM1	38	SLX1B	39	SLX4	40	UIMC1	41	XRCC3	42	ATM
43	ATR	44	ATRIP	45	BRE	46	C17orf70	47	C1orf86	48	CHEK1
49	CHEK2	50	DMC1	51	ERCC4	52	FAN1	53	FANCA	54	FANCB
55	FANCC	56	FANCD2	57	FANCE	58	FANCF	59	FANCG	60	FANCI
61	FANCL	62	FANCM	63	FIGNL1	64	HELQ	65	KAT5	66	NONO
67	PIAS1	68	PIAS4	69	POLN	70	RAD1	71	RAD17	72	RAD9A
73	RECQL	74	RIF1	75	RMI1	76	RMI2	77	RNF168	78	RNF169
79	RNF4	80	RPA3	81	SETMAR	82	SFQP	83	SFR1	84	SMC1A
85	SMC3	86	SMC5	87	SPIDR	88	TIMELESS	89	TIPIN	90	TOPBP1
91	USP1	92	USP11	93	WRN	94	CDK12	95	ABL1	96	BAP1
97	PARP1	98	POLQ	99	RECQL4	100	FEN1	101	SLX1A	102	DNMT3A

[0060] 컴퓨터 장치는 240 과정을 통하여 1,074개 데이터 중 799개 샘플 데이터를 no HRD 학습 데이터로 추출하였다(240의 YES). 240 과정에서 선택되지 않고 남은 데이터는 275개는 학습 데이터로 이용하지 않는다(240의 NO).

[0061] 도 2의 과정을 통하여 컴퓨터 장치는 BRCA 유형 HRD 학습 데이터, non-BRCA 유형 HRD 학습 데이터 및 no HRD 학습 데이터를 선별하였다.

[0063] 연구자는 HRD 분류 모델로 랜덤 포레스트(random forest)를 이용하였다. 물론 HRD 분류 모델은 XGBoost, LightGBM, CatBoost, 딥러닝 등과 같은 다양한 기계학습모델 중 어느 하나를 이용하여 구축될 수도 있다. 연구자는 파이썬 라이브러리를 이용하여 학습모델을 구축하였다. 물론, HRD 분류 모델은 다른 유형의 학습 모델(예컨대, 딥러닝 모델)로도 구축될 수 있다.

[0065] 도 3은 HRD 분류 모델의 학습 및 검증 과정(300)에 대한 예이다.

[0066] 컴퓨터 장치는 도 2에서 설명한 조건을 만족하는 샘플 데이터를 선별한다(310). 컴퓨터 장치는 TCGA DB에서 유효한 WES 데이터를 선별할 수 있다. 컴퓨터 장치는 유효 데이터에 속한 샘플을 학습 데이터와 검증 데이터로 구분할 수 있다. 이때 학습 데이터 및 검증 데이터는 특정 샘플의 WES 데이터 및 해당 샘플의 표현형 그룹(BRCA 유형 HRD, non-BRCA 유형 HRD, no-HRD)의 라벨값을 포함한다. 연구자는 선별한 학습 데이터 각 그룹(BRCA 유형 HRD, non-BRCA 유형 HRD, no-HRD)에서 90%를 학습 데이터로 이용하였고, 나머지 10%를 검증 데이터로 이용하였다.

[0067] 컴퓨터 장치는 학습 데이터를 이용한 HRD 분류 모델의 학습을 수행한다(320).

[0068] 컴퓨터 장치는 WES 데이터 전체를 입력 파라미터로 활용할 수도 있다. 나아가, 컴퓨터 장치는 WES 데이터 중 특정 항목을 입력 파라미터로 추출할 수도 있다. 연구자는 WES 데이터의 돌연변이 시그니처(mutational signature) 분석 결과를 입력 파라미터로 사용하였다. 따라서, 컴퓨터 장치는 WES 데이터의 돌연변이 시그니처 분석 결과를 입력 파라미터로 추출할 수 있다. 입력 파라미터로 사용한 돌연변이 시그니처 분석 항목은 아래 표 3과 같다. 입력 파라미터는 1염기 치환, 2염 기치환, 인델(indels), 복제수 변이 및 비상동말단연결 지수를 포함한다.

표 3

[0070]

No.	유형	설명
1	Single Base Substitution (SBS) 데이터 (총 24개)	T:C>A, T:C>G, T:C>T, T:T>A, T:T>C, T:T>G, U:C>A, U:C>G, U:C>T, U:T>A, U:T>C, U:T>G, N:C>A, N:C>G, N:C>T, N:T>A, N:T>C, N:T>G, C>A, C>G, C>T, T>A, T>C, T>G
2	Doublet Base Substitution(DBS)데이터 (총 78개)	AC>CA, AC>CG, AC>CT, AC>GA, AC>GG, AC>GT, AC>TA, AC>TG, AC>TT, AT>CA, AT>CC, AT>CG, AT>GA, AT>GC, AT>TA, CC>AA, CC>AG, CC>AT, CC>GA, CC>GG, CC>GT, CC>TA, CC>TG, CC>TT, CG>AT, CG>GC, CG>GT, CG>TA, CG>TC, CG>TT, CT>AA, CT>AC, CT>AG, CT>GA, CT>GC, CT>GG, CT>TA, CT>TC, CT>TG, GC>AA, GC>AG, GC>AT, GC>CA, GC>CG, GC>TA, TA>AT, TA>CG, TA>CT, TA>GC, TA>GG, TA>GT, TC>AA, TC>AG, TC>AT, TC>CA, TC>CG, TC>CT, TC>GA, TC>GG, TC>GT, TG>AA, TG>AC, TG>AT, TG>CA, TG>CC, TG>CT, TG>GA, TG>GC, TG>GT, TT>AA, TT>AC, TT>AG, TT>CA, TT>CC, TT>CG, TT>GA, TT>GC, TT>GG
3	Small insertions and deletions(ID) 데이터 (총 26개)	1:Del:C:0, 1:Del:C:1, 1:Del:C:2, 1:Del:C:3, 1:Del:C:4, 1:Del:C:5, 1:Del:T:0, 1:Del:T:1, 1:Del:T:2, 1:Del:T:3, 1:Del:T:4, 1:Del:T:5, 1:Ins:C:0, 1:Ins:C:1, 1:Ins:C:2, 1:Ins:C:3, 1:Ins:C:4, 1:Ins:C:5, 1:Ins:T:0, 1:Ins:T:1, 1:Ins:T:2, 1:Ins:T:3, 1:Ins:T:4, 1:Ins:T:5, long_Del, long_Ins
4	Microhomology (총 1개)	돌연변이 시그니처 분석 결과로 산출된 비상동말단연결 지수

[0072] 컴퓨터 장치는 하나의 샘플 단위로 HRD 분류 모델의 학습을 수행한다. 컴퓨터 장치는 하나의 샘플에 대한 입력 파라미터를 추출하여 HRD 분류 모델에 입력한다. 컴퓨터 장치는 HRD 분류 모델이 출력하는 HRD 분류값(BRCA 유형 HRD, non-BRCA 유형 HRD 및 no-HRD)에 대한 확률값과 정답인 라벨값을 비교하면서 모델을 갱신한다. 컴퓨터 장치는 HRD 분류 모델의 HRD 분류값과 정답값을 비교하면서 해당 모델이 정답값에 가까운 분류값을 출력하도록 모델의 파라미터를 갱신할 수 있다. 컴퓨터 장치는 학습 데이터 세트에 포함된 샘플들 각각에 대한 학습 데이터를 이용하여 HRD 분류 모델을 학습하는 과정을 반복할 수 있다.

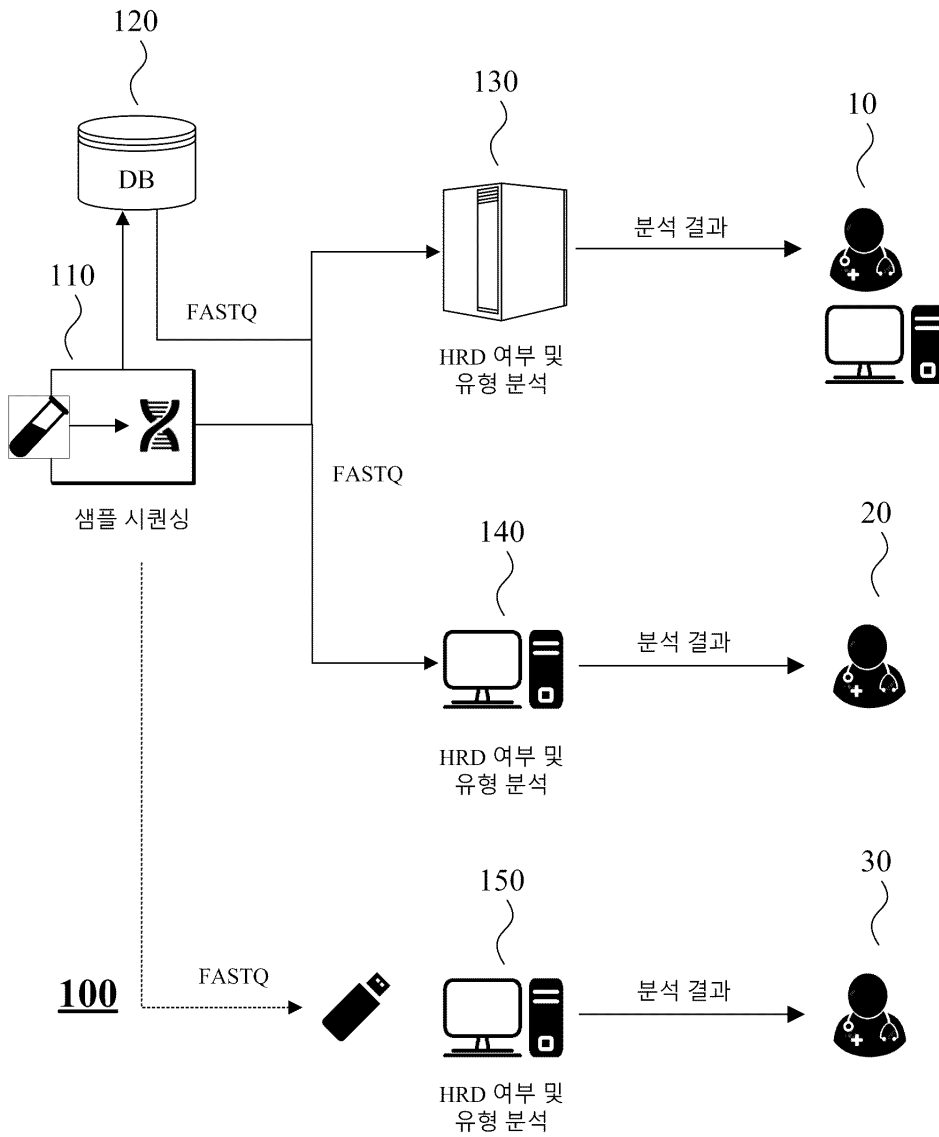
[0073] 학습 과정이 완료되면, 컴퓨터 장치는 학습된 HRD 분류 모델에 대한 검증을 수행할 수 있다(330). 컴퓨터 장치는 내부 검증 데이터에 샘플별로 입력 파라미터를 추출하여 HRD 분류 모델에 입력하고, 모델이 출력하는 HRD 분류값과 정답을 비교하여 모델의 성능을 검증할 수 있다.

- [0075] 도 4는 HRD 분류 모델의 분류 결과를 검증한 결과이다. 도 4는 연구자가 구축한 HRD 분류 모델의 분류 성능을 검증한 결과이다. 도 4는 ROC(receiver operating characteristic) 커브를 나타낸다. 도 4(A)는 BRCA 유형 HRD와 다른 유형(non-BRCA 유형 HRD 및 no-HRD)를 분류한 결과에 대한 성능을 도시한다. AUROC(Area Under ROC)는 0.86이다. 도 4(B)는 non-BRCA 유형 HRD와 no-HRD를 분류한 결과에 대한 성능을 도시한다. AUROC는 0.93이다. 도 4를 살펴보면, HRD 분류 모델은 비교적 높은 분류 성능을 보이는 것을 알 수 있다.
- [0077] 도 5는 HRD 분류 모델의 추론 과정(400)에 대한 예이다. 이때 HRD 분류 모델은 사전에 학습된 모델이라고 가정한다. HRD 분류 모델은 다양한 유형의 학습모델 중 하나로 구축된 모델일 수 있다. 예컨대, HRD 분류 모델은 RF, 부스팅 모델 또는 인공신경망 모델 중 어느 하나일 수 있다.
- [0078] 분석장치는 대상자의 WES 데이터를 입력받는다(410).
- [0079] 분석장치는 WES 데이터를 기준으로 돌연변이 시그니처 분석을 수행한다(420). 분석장치는 돌연변이 시그니처 분석을 위한 프로그램을 이용하여 변이 정보를 산출할 수 있다. 돌연변이 시그니처 분석 결과는 표 3에서 설명한 항목들로 구성될 수 있다. 돌연변이 시그니처 분석 결과가 HRD 분류 모델에 대한 입력 파라미터로 이용된다.
- [0080] 분석장치는 사전에 학습된 HRD 분류 모델에 입력 파라미터들을 입력한다(430). HRD 분류 모델의 유형에 따라서, 분석장치는 돌연변이 시그니처 분석 결과를 원-핫 벡터 인코딩하고, 인코딩된 벡터를 HRD 분류 모델에 입력할 수도 있다.
- [0081] 분석장치는 HRD 분류 모델이 출력하는 HRD 분류값을 기준으로 대상자에 대한 상동 재조합 결핍 여부 및 결핍 유형을 분류할 수 있다(440). 분석장치는 대상자를 BRCA 유형 HRD, non-BRCA 유형 HRD 또는 no-HRD 중 어느 하나로 분류할 수 있다.
- [0083] 도 6은 대상자의 상동 재조합 결핍을 분류하는 분석장치(500)에 대한 예이다. 분석장치(500)는 전술한 분석장치(도 1의 130, 140, 150)에 해당한다. 분석장치(500)는 물리적으로 다양한 형태로 구현될 수 있다. 예컨대, 분석장치(500)는 PC와 같은 컴퓨터 장치, 네트워크의 서버, 데이터 처리 전용 칩셋 등의 형태를 가질 수 있다.
- [0084] 분석장치(500)는 저장장치(510), 메모리(520), 연산장치(530), 인터페이스 장치(540), 통신장치(550) 및 출력장치(560)를 포함할 수 있다.
- [0085] 저장장치(510)는 사전에 학습된 HRD 분류 모델을 저장할 수 있다.
- [0086] 저장장치(510)는 대상자의 상동 재조합 결핍 및 유형을 분석하는 과정을 제어하는 프로그램 내지 코드를 저장할 수 있다.
- [0087] 저장장치(510)는 대상자의 WES 데이터를 저장할 수 있다. WES 데이터는 시퀀싱 장치가 대상자의 샘플을 분석하여 생성한 데이터이다.
- [0088] 저장장치(510)는 WES 데이터에 대한 돌연변이 시그니처 분석을 수행하는 프로그램 내지 코드를 저장할 수 있다.
- [0089] 저장장치(510)는 분석 결과를 저장할 수 있다.
- [0090] 메모리(520)는 분석장치(500)가 상동 재조합 결핍 여부를 분석하는 과정에서 생성되는 데이터 및 정보 등을 저장할 수 있다.
- [0091] 인터페이스 장치(540)는 외부로부터 일정한 명령 및 데이터를 입력받는 장치이다.
- [0092] 인터페이스 장치(540)는 물리적으로 연결된 입력 장치 또는 외부 저장장치로부터 대상자의 WES 데이터를 입력받을 수 있다.
- [0093] 인터페이스 장치(540)는 분석 결과를 외부 객체에 전달할 수도 있다.
- [0094] 통신장치(550)는 유선 또는 무선 네트워크를 통해 일정한 정보를 수신하고 전송하는 구성을 의미한다.
- [0095] 통신장치(550)는 외부 객체로부터 WES 데이터를 수신할 수 있다.

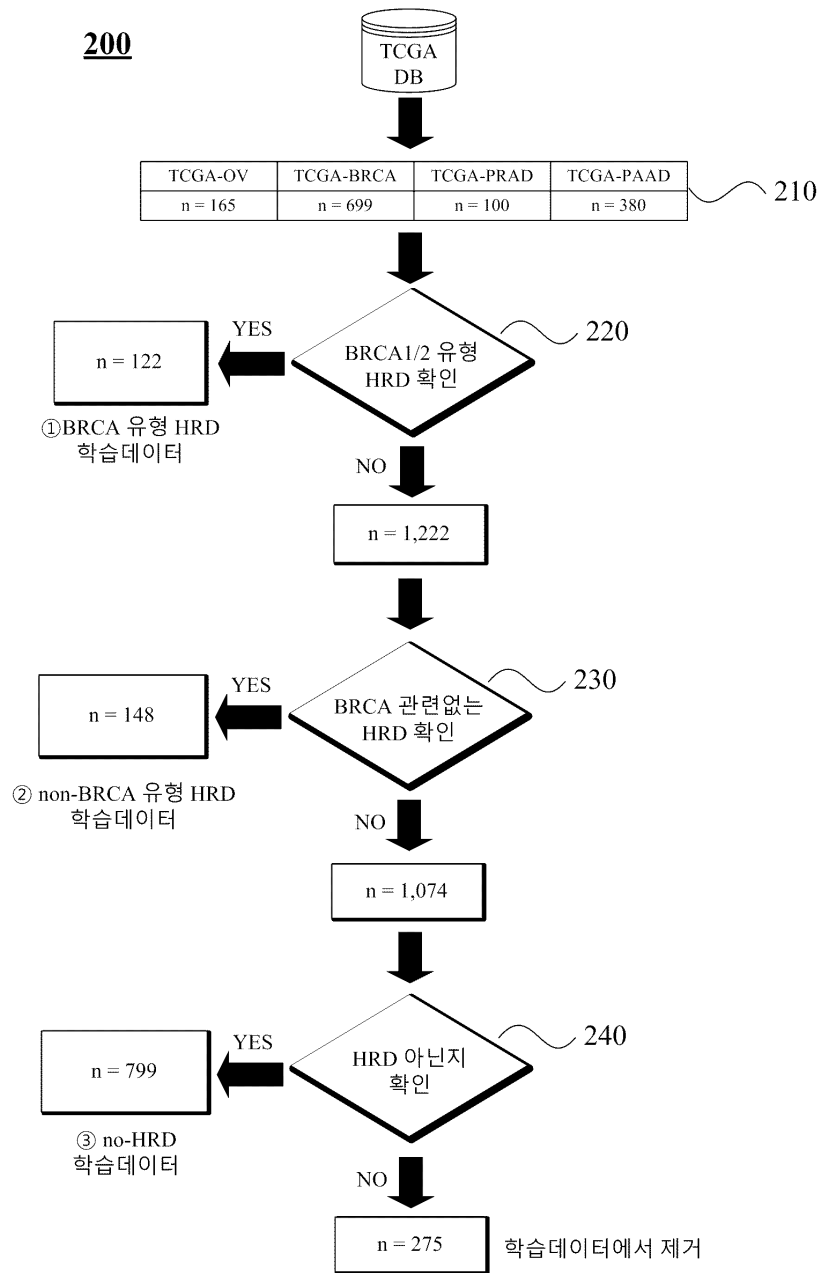
- [0096] 통신장치(550)는 분석 결과를 사용자 단말과 같은 외부 객체에 송신할 수도 있다.
- [0097] 인터페이스 장치(540)는 통신장치(550)가 수신하는 데이터를 분석장치(500)의 내부에 전달하는 구성도 포함하는 의미이다.
- [0098] 출력장치(560)는 일정한 정보를 출력하는 장치이다. 출력장치(560)는 데이터 처리 과정에 필요한 인터페이스, 분석 결과 등을 출력할 수 있다.
- [0099] 연산 장치(530)는 대상자의 WES 데이터에 대한 돌연변이 시그니처 분석을 수행할 수 있다. 돌연변이 시그니처 분석 결과는 HRD 분류 모델에 대한 입력 파라미터(입력 데이터)가 될 수 있다. 돌연변이 시그니처 분석 결과는 도 3에서 설명한 항목들로 구성될 수 있다.
- [0100] 연산 장치(530)는 추출한 입력 파라미터들을 학습된 HRD 분류 모델에 입력한다.
- [0101] 연산 장치(530)는 HRD 분류 모델이 출력하는 HRD 분류값을 기준으로 대상자의 상동 재조합 결핍 여부를 분류할 수 있다. HRD 분류 모델은 BRCA 유형 HRD, non-BRCA 유형 HRD 및 no-HRD에 대한 확률값을 출력할 수 있다. 연산 장치(530)는 가장 높은 확률을 갖는 분류 결과를 대상자의 상태라고 판단할 수 있다. 즉, 연산 장치(530)는 대상자가 BRCA 유형 HRD, non-BRCA 유형 HRD 또는 no-HRD(정상)인지 분류할 수 있다.
- [0102] 연산 장치(530)는 데이터를 처리하고, 일정한 연산을 처리하는 프로세서, AP, 프로그램이 임베디드된 칩과 같은 장치일 수 있다.
- [0104] 또한, 상술한 바와 같은 상동 재조합 결핍 여부 분류 방법은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 실행가능한 알고리즘을 포함하는 프로그램(또는 어플리케이션)으로 구현될 수 있다. 상기 프로그램은 일시적 또는 비일시적 판독 가능 매체(non-transitory computer readable medium)에 저장되어 제공될 수 있다.
- [0105] 비일시적 판독 가능 매체란 레지스터, 캐쉬, 메모리 등과 같이 짧은 순간 동안 데이터를 저장하는 매체가 아니라 반영구적으로 데이터를 저장하며, 기기에 의해 판독(reading)이 가능한 매체를 의미한다. 구체적으로는, 상술한 다양한 어플리케이션 또는 프로그램들은 CD, DVD, 하드 디스크, 블루레이 디스크, USB, 메모리카드, ROM(read-only memory), PROM(programmable read only memory), EPROM(Erasable PROM, EPROM) 또는 EEPROM(Electrically EPROM) 또는 플래시 메모리 등과 같은 비일시적 판독 가능 매체에 저장되어 제공될 수 있다.
- [0106] 일시적 판독 가능 매체는 스태틱 램(Static RAM, SRAM), 다이내믹 램(Dynamic RAM, DRAM), 싱크로너스 디램(Synchronous DRAM, SDRAM), 2배속 SDRAM(Double Data Rate SDRAM, DDR SDRAM), 증강형 SDRAM(Enhanced SDRAM, ESDRAM), 동기화 DRAM(SyncLink DRAM, SLDRAM) 및 직접 램버스 램(Direct Rambus RAM, DRRAM) 과 같은 다양한 RAM을 의미한다.
- [0107] 본 실시예 및 본 명세서에 첨부된 도면은 전술한 기술에 포함되는 기술적 사상의 일부를 명확하게 나타내고 있는 것에 불과하며, 전술한 기술의 명세서 및 도면에 포함된 기술적 사상의 범위 내에서 당업자가 용이하게 유추할 수 있는 변형 예와 구체적인 실시례는 모두 전술한 기술의 권리범위에 포함되는 것이 자명하다고 할 것이다.

도면

도면1

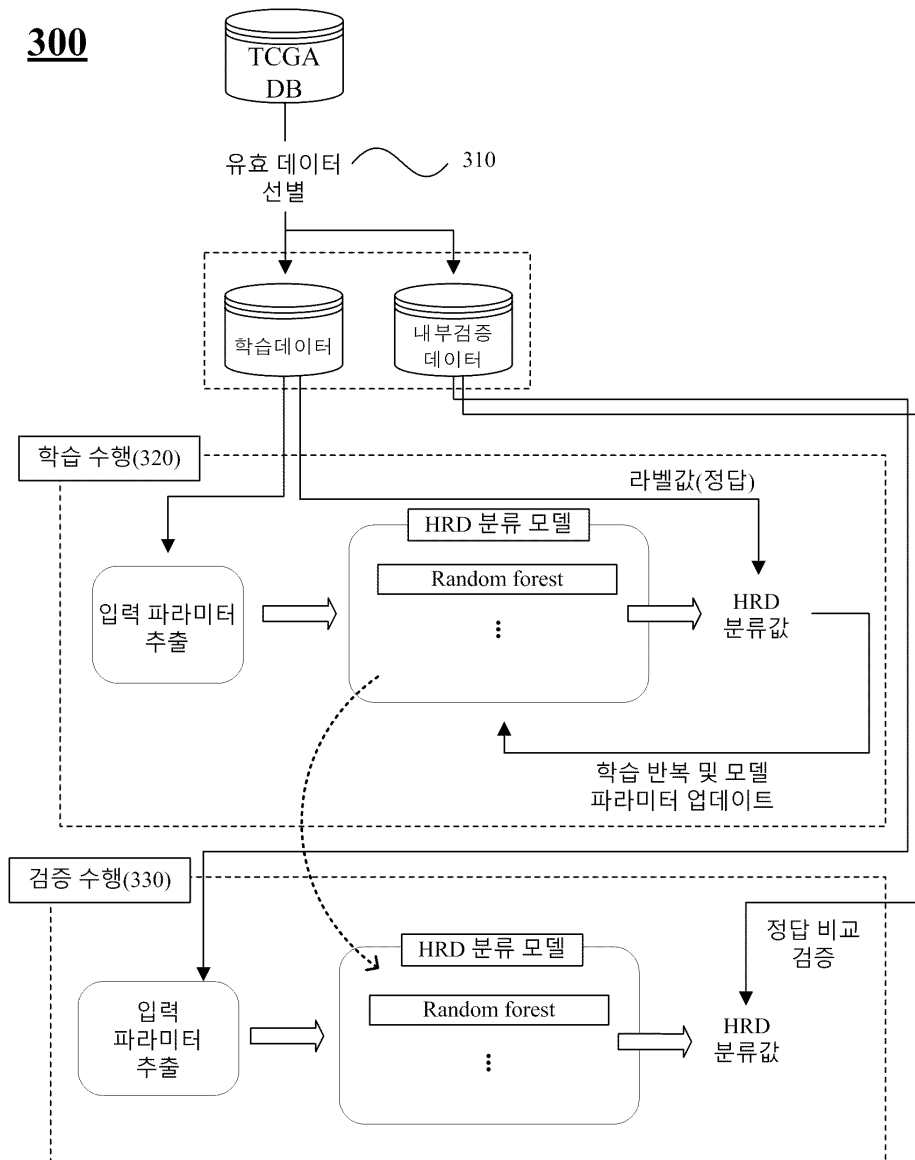


도면2

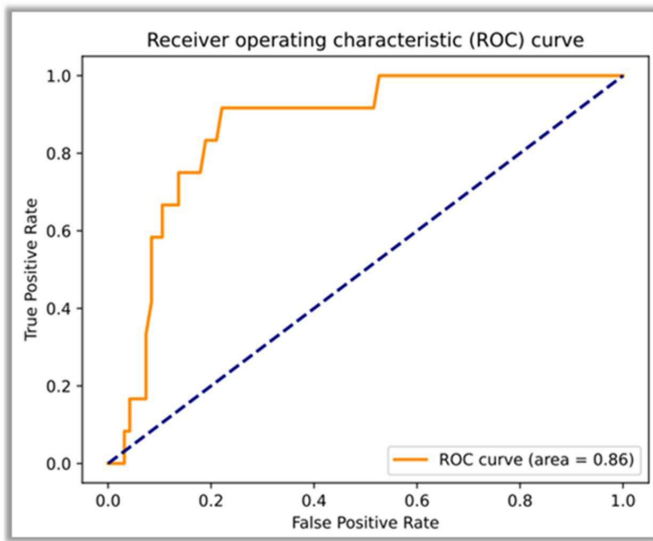


도면3

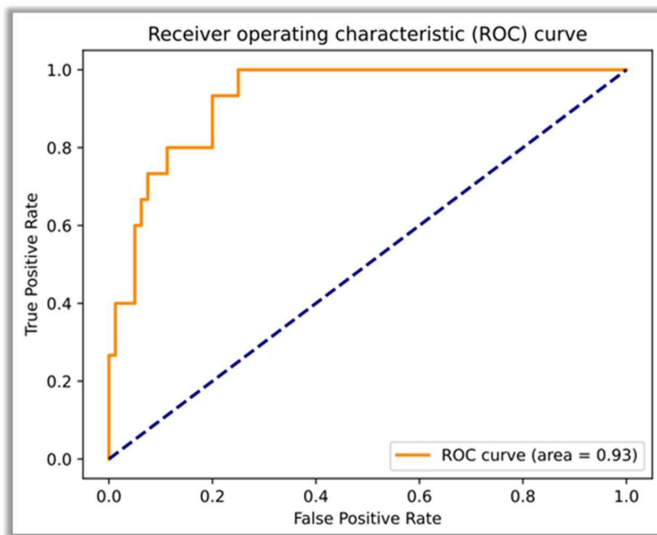
300



도면4

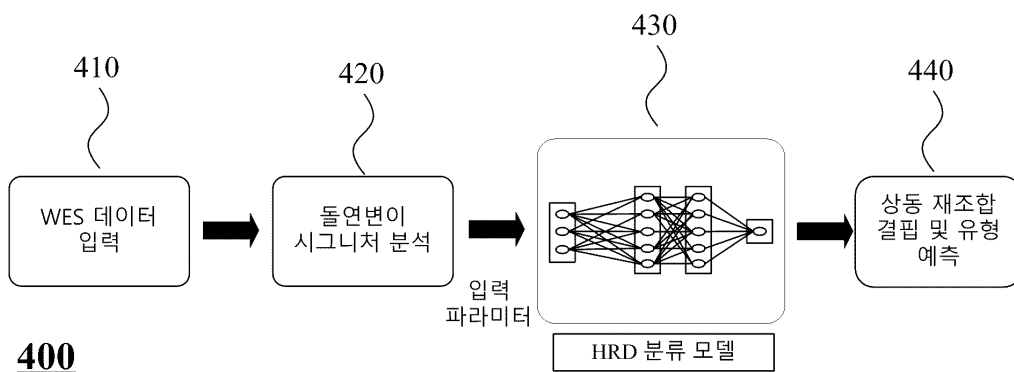


(A)



(B)

도면5



도면6

