

명세서

발명의 명칭: 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법 및 시스템

기술분야

- [1] 본 출원은 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 엑소좀(Exosome)은 혈액, 소변, 침 등 체액 내 풍부하게 존재하는 미세 소포체(Extracellular vesicles)로서, 모든 세포로부터 분비되어 세포 간 상호작용, 암의 전이 등 다양한 생물학적 기작에 관여되는 물질이다. 엑소좀은 30 ~ 200 nm 크기로 세포의 내포 작용으로 인해 세포 내부에 다소성소포를 만든 뒤, 이들이 외포 작용에 의해 나감으로써 생성된 것이므로 단백질과 miRNA 등 모세포의 특성을 대표할 수 있는 물질을 포함하고 있다. 따라서 엑소좀은 질병 세포의 특성을 지닌 상태로 체액 내에 존재할 수 있으며, 이러한 특성을 기반으로 암 진단을 위한 바이오마커로 응용 가능하다.
- [3] 한편, 빛이 분자에 조사되는 상황에서 분자 내에서는 결합기의 진동모드(vibrational mode)의 특성을 나타낼 수 있는 비탄성 산란(inelastic scattering)이 일어나는데 이를 라만 산란광(Raman scattering)이라고 한다. 분자의 진동모드는 분자 내 결합기들의 특성에 따라 나타나므로 분자에서 나타나는 라만 산란광 신호는 분자의 지문 정보로 사용될 수 있다. 하지만 라만 산란의 빈도는 100만개의 광자 중 1개 꼴로 나타날 정도로 신호 감도가 매우 낮은 단점이 있다.
- [4] 표면 증강 라만 분광법(SERS; Surface Enhanced Raman Spectroscopy)은 일반적인 라만 분광법의 약한 신호세기 문제를 해결한 방법으로, 플라즈모닉 나노구조체 사이의 나노갭에서 나타나는 강한 전자기장을 기반으로 분자의 라만 신호를 약 10^7 - 10^8 배 이상 증폭할 수 있다. 기술적으로 이 방법은 펨토(Femto) 물 농도 수준의 분자에서 단일 분자 수준의 검출까지도 가능하다고 소개되고 있다.
- [5] 상술한 바와 같이, 엑소좀은 모세포의 정보를 풍부하게 함유하고 있어 진단 의학 분야에서 액체생검을 위한 바이오마커로 응용하고자 관심이 집중되고 있다. 현재까지 다양한 생체물질 검출 기술을 응용하여 체액 내 존재하는 질병 엑소좀의 정보를 검출하여 질병을 조기 진단하거나 모니터링하는 연구가 진행되어 왔다. 특히 기존의 암 진단 기법이 가진 침습적 진단, 높은 위양성(false positive), 과도한 방사선 노출 등의 문제점을 엑소좀 기반 액체생검 기법을 통해 해결할 수 있을 것이라고 기대되고 있다.
- [6] SERS는 엑소좀 표면에서 나타나는 라만 분광학 신호를 초고감도로 획득할 수

있는 기술이기 때문에 질병 특이적 엑소좀의 특성을 검출하는데 효과적이다. 또한, SERS는 비표지식 검출 기법이기 때문에 표적 마커 만을 포집하기 위한 전처리 과정이 생략될 수 있고 적은 농도의 시료에서도 높은 신호감도를 가지고 있다.

[7] 하지만 엑소좀의 SERS 신호는 단일 엑소좀 간의 이질적인 성분 구성, 프로브인 플라즈모닉 나노입자와의 상호작용, 부착면의 물질 분포 등의 이유로 이질적인 신호가 검출되며 신호가 복잡하다는 한계점을 내포하고 있다.

[8] 이러한 한계점을 해결하기 위해 주성분분석법(PCA), 부분최소제곱법(PLS-DA) 등의 방법이 응용되었지만 환자 체액 내에 존재하는 암 엑소좀은 정상 세포에서 유래된 엑소좀과 혼재되어 있는 상태로 분석이 용이하지 않다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[9] 따라서, 당해 기술분야에서는 엑소좀의 SERS 신호를 이용하여 보다 정확하게 암 진단 정보를 제공하기 위한 방안이 요구되고 있다.

과제 해결 수단

[10] 상기 과제를 해결하기 위해서, 본 발명의 일 실시예는 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법을 제공한다.

[11] 상기 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법은, 배양세포 엑소좀 SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 측정하는 단계; 상기 배양세포 엑소좀 SERS 신호를 통해 딥러닝 모델을 학습하는 단계; 혈액내 엑소좀 SERS 신호를 측정하는 단계; 상기 배양세포 엑소좀 SERS 신호로 학습된 딥러닝 모델을 통해 상기 혈액내 엑소좀 SERS 신호를 분석하는 단계; 및 상기 딥러닝 모델을 통해 분석된 혈액내 엑소좀 데이터와 배양세포 엑소좀 데이터 간 유사도를 분석하는 단계를 포함할 수 있다.

[12]

[13] 또한, 본 발명의 다른 실시예는 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 시스템을 제공한다.

[14] 상기 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 시스템은, 딥러닝 모델의 학습을 위해 사용되는 배양세포 엑소좀 SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 입력받는 학습데이터 입력부; 환자의 혈액내 엑소좀 SERS 신호 데이터를 입력받는 환자데이터 입력부; 상기 학습데이터 입력부를 통해 입력된 배양세포 엑소좀 SERS 신호를 이용하여 학습되며, 상기 환자데이터 입력부를 통해 입력된 혈액내 엑소좀 SERS 신호 데이터를 분석하는 딥러닝 모델; 및 상기 딥러닝 모델을 통해 분석된 혈액내 엑소좀 데이터와 배양세포 엑소좀 데이터 간 유사도를 분석하는 유사도 분석부를 포함할 수 있다.

- [15]
- [16] 덧붙여 상기한 과제의 해결수단은, 본 발명의 특징을 모두 열거한 것이 아니다. 본 발명의 다양한 특징과 그에 따른 장점과 효과는 아래의 구체적인 실시형태를 참조하여 보다 상세하게 이해될 수 있을 것이다.

발명의 효과

- [17] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 복잡한 엑소좀의 SERS 신호를 인공지능을 통해 분석함으로써, 종래의 신호 이질성의 한계를 극복할 수 있다. 이를 통해 엑소좀에 의한 암의 침습적인 액체생검이 가능해 질 수 있다. 또한, X-ray, CT 등과 같이 방사선 피폭의 위험이 있거나 침습적인 조직생검 없이, 혈액만으로 암 진단이 가능해질 수 있으며, 암의 진단 뿐만 아니라 환자의 치료 모니터링에도 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [18] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법의 흐름도이다.
- [19] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 딥러닝 모델을 설명하기 위한 도면이다.
- [20] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 데이터 분석 단계를 설명하기 위한 도면이다.
- [21] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 유사도 분석 단계를 설명하기 위한 도면이다.
- [22] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 정상세포 및 폐암세포 엑소좀 라만신호를 도시하는 도면이다.
- [23] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 딥러닝 모델을 통해 정상세포 및 폐암세포 엑소좀 라만신호를 분류한 결과를 도시하는 도면이다.
- [24] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 데이터 학습 후의 정확도를 도시하는 도면이다.
- [25] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 정상인 및 폐암환자 혈액내 엑소좀 라만신호를 도시하는 도면이다.
- [26] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 정상인 및 폐암환자 혈액내 엑소좀 라만신호를 분석한 결과를 도시하는 도면이다.
- [27] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법에 대한 ROC 곡선을 도시하는 도면이다.
- [28] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법에 의한 민감도 및 특이도를 도시하는 도면이다.
- [29] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법을 이용하여 폐암 기수 진단을 한

결과를 도시하는 도면이다.

- [30] 도 13은 본 발명의 다른 실시예에 따른 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 시스템의 블록 구성도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [31] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 용이하게 실시할 수 있도록 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 다만, 본 발명의 바람직한 실시예를 상세하게 설명함에 있어, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략한다. 또한, 유사한 기능 및 작용을 하는 부분에 대해서는 도면 전체에 걸쳐 동일한 부호를 사용한다.
- [32] 덧붙여, 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 '연결'되어 있다고 할 때, 이는 '직접적으로 연결'되어 있는 경우뿐만 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 '간접적으로 연결'되어 있는 경우도 포함한다. 또한, 어떤 구성요소를 '포함'한다는 것은, 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [33]
- [34] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법의 흐름도이다.
- [35] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법은, 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 측정하는 단계(S110), 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 통해 딥러닝 모델을 학습하는 단계(S120), 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 측정하는 단계(S130), 배양세포 엑소솜 SERS 신호로 학습된 딥러닝 모델을 통해 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분석하는 단계(S140) 및 딥러닝 모델을 통해 분석된 혈액내 엑소솜 데이터와 배양세포 엑소솜 데이터 간 유사도를 분석하는 단계(S150)를 포함할 수 있다.
- [36]
- [37] 우선, 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 측정하는 단계(S110)에서는 배양세포에서 유래된 엑소솜의 SERS 신호를 측정할 수 있다. 여기서, 배양세포는 배양된 정상세포 및 암세포를 포함할 수 있다.
- [38] 일 실시예에 따르면, 엑소솜의 SERS 신호 측정을 위해 80 nm의 구형 금 나노입자를 염을 이용하여 서로 응집시킨 구조를 이용할 수 있다. 여기서, 해당 구조는 세척된 커버글라스에 농축된 금 나노입자를 뿌리고 CuSO_4 기반의 염 용액을 넣어 금 나노입자의 응집을 일으킨 후 건조하여 제작된 것일 수 있다. 이와 같이 제작된 기판에 $10^7 \sim 10^9$ (particles/ml) 농도의 엑소솜 용액을 도포하고 완전히 건조된 이후 SERS 신호 측정을 진행할 수 있다.
- [39]

- [40] 배양세포 엑소좀 SERS 신호를 통해 딥러닝 모델을 학습하는 단계(S120)에서는 측정된 배양세포 엑소좀 SERS 신호, 즉 배양된 정상세포와 암세포에서 각각 유래된 정상세포 엑소좀의 SERS 신호 및 암세포 엑소좀의 SERS 신호를 이용하여 딥러닝 모델을 학습할 수 있다.
- [41] 일 실시예에 따르면, 딥러닝 모델로서 ResNet 모델을 응용한 모델을 사용할 수 있다.
- [42] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 딥러닝 모델을 설명하기 위한 도면으로, 도 2의 (a)는 ResNet 모델을 도시하고, (b)는 본 발명의 실시예에 따른 ResNet 모델을 응용한 모델을 도시한다.
- [43] 도 2의 (a)에 도시된 ResNet 모델은 2015년에 제안된 것으로(He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.) 기본적으로 2차원의 이미지 분석을 위해 개발된 것이다.
- [44] 본 발명의 실시예에 따르면, 도 2의 (a)에 도시된 바와 같은 ResNet 모델을 도 2의 (b)에 도시된 바와 같이 수정하여 1차원 데이터인 SERS 신호 데이터를 분석하는데 사용한다.
- [45] 구체적으로 살펴보면, 도 2의 (a)에 도시된 ResNet 모델은 34-layer의 ResNet 모델로서 데이터가 입력되는 제1 컨벌루션층(conv, 64, /2)과, 제1 컨벌루션층에 순차로 연결되는 복수의 제2 컨벌루션층(conv, 64), 제3 컨벌루션층(conv, 128), 제4 컨벌루션층(conv, 256), 제5 컨벌루션층(conv, 512), 그리고 1개의 완전연결층(FLC; fully connected layer)을 포함하며, 제2 내지 제5 컨벌루션층은 매 2개의 컨벌루션층(convolutional layer) 마다 스킵 연결(skip connection)을 추가하여 잔차 학습(residual learning)을 수행하도록 구성된다.
- [46] 이와 대비하여, 도 2의 (b)에 도시된 본 발명의 실시예에 따른 딥러닝 모델은 컨벌루션층을 단순화하여, 데이터가 입력되는 제1 컨벌루션층(conv, 64)과, 제1 컨벌루션층에 순차로 연결되는 4개의 제2 컨벌루션층(conv, 64), 4개의 제3 컨벌루션층(conv, 128), 4개의 제4 컨벌루션층(conv, 256), 4개의 제5 컨벌루션층(conv, 512), 그리고 2개의 완전연결층(FCL 4096, FCL 10)을 포함하고, 제2 내지 제5 컨벌루션층은 매 2개의 컨벌루션층(convolutional layer) 마다 스킵 연결(skip connection)을 추가한다. 여기서, 제2 컨벌루션층 내지 제5 컨벌루션층에 포함되는 컨벌루션층의 개수는 이로 한정되지 않으며 필요에 따라 변경될 수 있다. 또한, 딥러닝 모델의 말단에 위치하는 완전연결층(FCL)은 4096개의 값을 가지는 제1 완전연결층(FCL 4096)과, 이의 출력단에 10개의 값을 가지는 제2 완전연결층(FCL 10)이 연결되는 구조를 가지도록 구성되어, 최종적으로 정상 엑소좀과 폐암 엑소좀으로 데이터를 분류할 수 있다.
- [47] 후술하는 실시예에서는 딥러닝 모델을 학습하기 전에 SERS 신호 데이터는 예를 들어 최소최대 정규화(min-max normalization)를 통해 전처리되었으며, 475~2000 cm^{-1} 범위의 라만 스펙트럼을 데이터로 사용하였다.

- [48] 이처럼 본 발명의 실시예에서는 배양세포, 즉 정상세포와 암세포 엑소솜 SERS 신호를 이용하여 딥러닝 모델을 학습함으로써 보다 정확하게 정상세포와 암세포의 특성을 분류할 수 있게 된다.
- [49]
- [50] 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 측정하는 단계(S130)에서는 환자의 혈액내에 존재하는 엑소솜의 SERS 신호를 측정할 수 있다. 이 경우, 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 측정하는 단계(S110)에서 상술한 바와 동일한 방식으로 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 측정할 수 있는 바, 이에 대한 중복적인 설명은 생략한다.
- [51]
- [52] 배양세포 엑소솜 SERS 신호로 학습된 딥러닝 모델을 통해 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분석하는 단계(S140)에서는 상술한 S120 단계에서 학습한 딥러닝 모델을 이용하여 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분석할 수 있다.
- [53] 환자의 혈액내에 존재하는 엑소솜은 정상세포 유래 엑소솜과 암세포 유래 엑소솜이 혼재되어 있는 상태이므로 배양세포 엑소솜을 분류하듯이 이진 분류(binary classification)로 분류하기 어렵다.
- [54] 따라서, 본 발명의 실시예에 따르면 후술하는 바와 같이 최종적인 이진 출력층이 아니라 바로 전 층인 제2 완전연결층(FCL 10)의 정보를 이용하는 방법을 제시한다.
- [55] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 데이터 분석 단계를 설명하기 위한 도면이다.
- [56] 도 3에 도시된 바와 같이, FCL 10은 전단의 층(layer)들을 모두 지난 뒤 도출되는 값으로서 10개의 숫자값을 가지며, 학습한 딥러닝 모델을 이용하여 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분류하면 FCL 10에서 10개의 값을 도출할 수 있다.
- [57]
- [58] 분석된 혈액내 엑소솜 데이터와 배양세포 엑소솜 데이터 간 유사도를 분석하는 단계(S150)에서는 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분류하여 도출한 FCL 10 값들을 배양세포, 즉 정상세포 및 암세포 엑소솜 SERS 신호를 분류하여 도출한 FCL 10 값들과 각각 비교하여 환자 혈액내 엑소솜 데이터가 정상세포와 암세포 엑소솜 데이터 중 어느 데이터와 유사한지를 분석할 수 있다.
- [59] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 유사도 분석 단계를 설명하기 위한 도면으로, 편의를 위해 FCL 10에서 도출된 10개의 값을 2차원상에 모식도로 나타낸 것이다.
- [60] 일 실시예에 따르면, 혈액내 엑소솜 데이터와 배양세포 엑소솜 데이터 간 유사도는 마할라노비스 거리(Mahalanobis distance)를 통해 계산될 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 유사도 계산 방법이 반드시 이로 제한되는 것은 아니며, 데이터 간의 유사도를 정량화하기 위한 다양한 방법이 적용될 수 있다.
- [61] 구체적으로, 도 4의 좌측에 도시된 그림에서 혈액내 엑소솜 데이터(Human exosome data)와 정상세포 엑소솜 데이터(Mean of normal exosomes) 및 암세포

엑소좀 데이터(Mean of cancer exosomes) 사이의 마할라노비스 거리를 계산하면, 이는 각 데이터간의 비유사성(De-similarity)를 나타낼 수 있다. 여기서, 마할라노비스 거리를 계산하는 방법은 통상의 기술자에게 공지된 사항이므로, 이에 대한 구체적인 설명은 생략한다.

- [62] 본 발명의 실시예에 따르면, 혈액내 엑소좀 데이터의 암세포 엑소좀 데이터와의 상대적 유사성 척도(Relative similarity to cancer exosome)를 다음 수식에 따라 산출할 수 있다.
- [63] 상대적 유사성 척도 = 혈액내 엑소좀 데이터의 정상세포 엑소좀 데이터와의 마할라노비스 거리(D_{normal})/혈액내 엑소좀 데이터의 암세포 엑소좀 데이터와의 마할라노비스 거리(D_{cancer})
- [64] 따라서, 본 발명의 실시예에 따르면, 상술한 과정을 거쳐서 도출된 혈액내 엑소좀 데이터의 암세포 엑소좀 데이터와의 상대적 유사성 척도를 제공함으로써, 이를 암 진단에 활용할 수 있도록 할 수 있다.
- [65]
- [66] 이하에서는, 본 발명을 폐암 환자에 적용한 실시예를 중심으로 설명한다. 그러나, 본 발명이 반드시 이로 제한되는 것은 아니며, 예를 들어, 폐암 이외에 췌장암, 유방암, 혈액암 환자 등에도 동일하게 적용될 수 있다.
- [67]
- [68] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 정상세포 및 폐암세포 엑소좀 라만신호를 도시하는 도면으로, 정상폐세포(HPAEC; human pulmonary alveolar epithelial cells) 및 3종의 폐암세포(PC9, H522, H1299) 유래 엑소좀에서 각각 340개의 SERS 신호를 획득한 것을 도시한다.
- [69]
- [70] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 딥러닝 모델을 통해 정상세포 및 폐암세포 엑소좀 라만신호를 분류한 결과를 도시하는 도면이다.
- [71] 본 발명의 실시예에 따른 딥러닝 모델을 통해 정상세포 및 폐암세포 엑소좀 라만신호를 분류하면 도 6에 도시된 바와 같이 정상세포 엑소좀(Normal exosome) 및 폐암세포 엑소좀(Lung cancer exosome)이 분류됨을 확인할 수 있다.
- [72]
- [73] 하기의 표 1은 10-CV(10 cross validation) 방식을 통해 본 발명의 실시예에 따른 딥러닝 모델을 검증한 결과를 나타낸다.
- [74]

[75] [표1]

CV	훈련 정확도(%)	테스트 정확도(%)
1	95	64
2	98	83
3	98	85
4	95	88
5	95	83
6	96	77
7	98	51
8	96	70
9	95	94
10	95	91
평균	96	80

[76]

[77] 검증 결과, 본 발명의 실시예에 따른 딥러닝 모델은 평균 96%의 정확도로 학습된 엑소좀을 분류하며, 학습되지 않은 엑소좀 데이터는 평균 80%의 정확도로 분류하는 것을 확인할 수 있다.

[78]

[79] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 데이터 학습 후의 정확도를 도시하는 도면으로, 총 데이터를 모두 학습에 사용한 경우에는 98%의 분류 정확도를 나타냄을 확인할 수 있다.

[80]

[81] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 정상인 및 폐암환자 혈액내 엑소좀 라만신호를 도시하는 도면으로, 정상인(Healthy control) 24명과 폐암환자(NSCLS patients) 18명으로부터 얻은 엑소좀의 SERS 신호 데이터의 평균을 도시한다.

[82] 각 단일 데이터들을 대상으로 상술한 바와 같이 딥러닝 모델을 통한 분석을 거쳐 배양세포 엑소좀 데이터와의 유사도를 분석할 수 있다.

[83]

[84] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 정상인 및 폐암환자 혈액내 엑소좀 라만신호를 분석한 결과를 도시하는 도면이다.

[85] 도 9의 (a) 및 (b)는 각각 정상인 24명과 폐암환자 18명을 대상으로 한 사람당 50개의 엑소좀 데이터를 분석한 결과를 히트맵(Heatmap)으로 나타낸 것으로, 빨간색에 가까울수록 폐암세포 엑소좀과의 상대적 유사성이 크다는 것을 나타낸다.

- [86] 도 9의 (a) 및 (b)를 참조하면, 폐암환자의 혈액 내에도 정상세포에서 유래된 엑소좀이 다수 존재하므로 대다수의 엑소좀 데이터는 폐암세포 엑소좀과 상이하게 나타나지만, 정상인 대비 폐암환자 엑소좀 데이터에서 더 많은 비율의 엑소좀이 폐암세포 엑소좀과 유사하다고 나타남을 확인할 수 있다.
- [87] 도 9의 (c)는 한 사람에서 얻은 50개의 엑소좀 데이터의 평균을 구하고, 이 평균 데이터들을 통계적으로 나타낸 것이다. 정상인 대비 폐암환자에서 폐암세포 엑소좀과의 유사도가 더 높게 나타났으며, p-value는 0.000036으로 통계적인 차이가 매우 유의함을 알 수 있다.
- [88]
- [89] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법에 대한 ROC 곡선을 도시하는 도면이다.
- [90] 본 발명의 상술한 실시예에 따른 딥러닝 모델의 효과 검증을 위해 수신자 판단 특성 곡선(ROC curve; Receiver operation characteristic curve)을 나타내었다. ROC 커브 밑의 면적(AUC; Area under curve)이 1에 가까울수록 유용성이 커짐을 나타내며, 본 발명의 실시예에 따른 딥러닝 모델은 0.89의 값을 나타낸다.
- [91]
- [92] 하기의 표 2는 본 발명의 실시예에 따른 딥러닝 모델과 타 연구 결과와의 AUC 값 비교 결과를 나타낸다.
- [93] [표2]

저자	방법	AUC
A. Hulbert, et. Al.	PCR based DNA methylation detection	0.77~0.89
M. Aslam, et. Al.	RCR based ctDNA detection	0.81
Y. Ni, et. Al.	ELISA based apelin detection	0.81
W. Wang, et. Al.	Circulating miRNA detecton	0.71~0.87
본 발명	-	0.89

- [94] 표 2를 참조하면, 본 발명의 실시예에 따르면 액체생검 기반의 폐암 진단 방법 중에서는 최상위의 유용성을 가짐을 알 수 있다. 결과적으로 본 발명의 실시예에 따르면 매우 정확한 수준의 진단이 가능할 수 있다.
- [95] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법에 의한 민감도 및 특이도를 도시하는 도면이다.
- [96] 상술한 ROC 커브에서 도출한 값을 기반으로 진단 컷오프 지점(Cutoff line)을 0.85로 설정할 경우, 민감도와 특이도는 각각 약 89% 및 88%로 나타났다. 즉, 본 발명의 실시예에 따라 정상인과 폐암환자가 명확하게 구분 가능함을 알 수 있다.
- [97]

- [98] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법을 이용하여 폐암 기수 진단을 한 결과를 도시하는 도면으로, 그래프에서 우측으로 갈수록 기수가 높아진다.
- [99] 도 12를 참조하면, 암 기수가 높아짐에 따라 암세포 엑소솜과의 유사도가 높아짐을 알 수 있으며, 이로부터 상술한 본 발명의 실시예는 암의 기수 진단을 위해서도 사용될 수 있음을 확인할 수 있다. 예를 들어, 암의 기수별로 단계별 유사도 기준값을 정하고, 도 1을 참조하여 상술한 과정에 따라 도출한 유사도가 속하는 영역에 따라 암의 기수 정보를 제공하는 방식으로 활용 가능하다.
- [100]
- [101] 도 13은 본 발명의 다른 실시예에 따른 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 시스템의 블록 구성도이다.
- [102] 도 13을 참조하면, 본 발명의 다른 실시예에 따른 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 시스템(1000)은 학습데이터 입력부(1100), 환자데이터 입력부(1200), 딥러닝 모델(1300) 및 유사도 분석부(1400)를 포함하여 구성될 수 있다.
- [103]
- [104] 학습데이터 입력부(1100)는 딥러닝 모델(1300)의 학습을 위해 사용되는 엑소솜 SERS 신호 데이터를 입력받을 수 있다.
- [105] 일 실시예에 따르면, 학습데이터 입력부(1100)는 배양세포인 정상세포 및 암세포에서 각각 유래된 엑소솜의 SERS 신호를 입력받을 수 있다.
- [106]
- [107] 환자데이터 입력부(1200)는 암 진단 정보를 제공하고자 하는 환자의 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 입력받을 수 있다.
- [108]
- [109] 딥러닝 모델(1300)은 우선 학습데이터 입력부(1100)를 통해 입력된 정상세포 및 암세포 엑소솜 SERS 신호를 이용하여 학습을 수행할 수 있다.
- [110] 또한, 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 통해 딥러닝 모델(1300)의 학습을 수행한 후, 딥러닝 모델(1300)은 환자데이터 입력부(1200)를 통해 입력된 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분석할 수 있다.
- [111]
- [112] 유사도 분석부(1400)는 딥러닝 모델(1300)을 통해 분석된 혈액내 엑소솜 데이터와 배양세포 엑소솜 데이터간의 유사도를 분석할 수 있다.
- [113]
- [114] 여기서, 상술한 각 구성요소의 구체적인 구성 및/또는 동작 방법은 상술한 바와 동일하므로 이에 대한 중복적인 설명은 생략한다.
- [115]
- [116] 도 13에 도시된 암 진단 정보 제공 시스템은 딥러닝 연산이 가능한 컴퓨팅 디바이스로 구현될 수 있다.

[117]

[118] 본 발명은 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명에 따른 구성요소를 치환, 변형 및 변경할 수 있다는 것이 명백할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 배양세포 엑소솜 SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 측정하는 단계;
상기 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 통해 딥러닝 모델을 학습하는 단계;
혈액내 엑소솜 SERS 신호를 측정하는 단계;
상기 배양세포 엑소솜 SERS 신호로 학습된 딥러닝 모델을 통해 상기 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분석하는 단계; 및
상기 딥러닝 모델을 통해 분석된 혈액내 엑소솜 데이터와 배양세포 엑소솜 데이터 간 유사도를 분석하는 단계를 포함하는 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 배양세포 엑소솜 SERS 신호는 배양된 정상세포 및 암세포에서 각각 유래된 정상세포 엑소솜의 SERS 신호 및 암세포 엑소솜의 SERS 신호를 포함하는 것을 특징으로 하는 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서,
상기 딥러닝 모델은 데이터가 입력되는 제1 컨벌루션층과, 상기 제1 컨벌루션층에 순차로 연결되는 제2 컨벌루션층, 제3 컨벌루션층, 제4 컨벌루션층, 제5 컨벌루션층 및 완전연결층(FCL; fully connected layer)을 포함하며,
상기 제2 컨벌루션층, 제3 컨벌루션층, 제4 컨벌루션층, 제5 컨벌루션층 및 완전연결층은 각각 복수의 컨벌루션층을 포함하고,
상기 제2 내지 제5 컨벌루션층은 매 2개의 컨벌루션층마다 스킵 연결(skip connection)이 추가된 것을 특징으로 하는 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서,
상기 완전연결층은 4096개의 값을 가지는 제1 완전연결층과, 상기 제1 완전연결층의 출력단에 연결되는 10개의 값을 가지는 제2 완전연결층을 포함하는 것을 특징으로 하는 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법.
- [청구항 5] 제 4 항에 있어서,
상기 유사도를 분석하는 단계는,
상기 혈액내 엑소솜 SERS 신호를 분석하여 도출한 상기 제2 완전연결층의 값과, 상기 배양세포 엑소솜 SERS 신호를 분석하여 도출한 상기 제2 완전연결층의 값을 비교하여 혈액내 엑소솜 데이터와 암세포 엑소솜 데이터 간의 유사도를 산출하는 것을 특징으로 하는 엑소솜에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법.

- [청구항 6] 제 5 항에 있어서,
 상기 유사도를 분석하는 단계는, 상기 혈액내 엑소좀 데이터의 상기 암세포 엑소좀 데이터와의 상대적 유사성 척도(Relative similarity to cancer exosome)을 다음 수식에 따라 산출하며,

$$\text{상대적 유사성 척도} = D_{\text{normal}}/D_{\text{cancer}}$$
 상기 D_{normal} 은 상기 혈액내 엑소좀 데이터의 정상세포 엑소좀 데이터와의 마할라노비스 거리이고, D_{cancer} 은 상기 혈액내 엑소좀 데이터의 암세포 엑소좀 데이터와의 마할라노비스 거리인 것을 특징으로 하는 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 방법.
- [청구항 7] 딥러닝 모델의 학습을 위해 사용되는 배양세포 엑소좀 SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 입력받는 학습데이터 입력부;
 환자의 혈액내 엑소좀 SERS 신호 데이터를 입력받는 환자데이터 입력부;
 상기 학습데이터 입력부를 통해 입력된 배양세포 엑소좀 SERS 신호를 이용하여 학습되며, 상기 환자데이터 입력부를 통해 입력된 혈액내 엑소좀 SERS 신호 데이터를 분석하는 딥러닝 모델; 및
 상기 딥러닝 모델을 통해 분석된 혈액내 엑소좀 데이터와 배양세포 엑소좀 데이터 간 유사도를 분석하는 유사도 분석부를 포함하는 엑소좀에 의한 인공지능 기반의 액체생검을 이용한 암 진단 정보 제공 시스템.