

명세서

발명의 명칭: 엑소솜 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 시스템 및 그 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 엑소솜 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 시스템 및 그 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게 설명하면 특정 마커가 아닌 엑소솜 전체에 걸친 SERS 신호맵을 검출하고, 검출된 SERS 신호맵을 이용하여 학습된 인공지능 알고리즘을 통해 다중암을 동시에 진단하는 다중암 동시 진단 시스템 및 그 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 암은 여전히 현대인의 주요 사망원인이지만 조기 진단은 적절한 치료를 제공함으로써 암 결과를 개선한다. 체외 진단에 의한 조기 암 검출은 생물의학 분야에서 중요한 목표 중 하나이며, 일상적인 암 관리가 가능하다.
- [3] 그러나, 현재 발암배아항원(CEA)5와 전립선특이항원(PSA)6 등 여러 암 바이오마커가 여러 암의 진단 및 예후 전략에 활용되고 있지만 초기 암에는 거의 존재하지 않고 여전히 많은 암은 효과적인 사전 선별 도구가 없는 문제점이 있었다.
- [4] 최근에는 모세포의 정보를 풍부하게 함유하고 있는 엑소솜을 이용하여 액체생검을 위한 바이오마커로 응용하고자 하였으며, 다양한 생체물질 검출 기술을 응용하여 체액 내 존재하는 질병 엑소솜의 정보를 검출하여 질병을 조기 진단하거나 모니터링하는 연구가 진행되어 왔다.
- [5] 종래에는 혈액 내 엑소솜의 SERS 신호를 이용하여 암을 진단하는 시도가 있었으나, 이는 단일암에 대한 진단일 뿐 동시에 다중암을 진단할 수는 없었고, 알고리즘의 분류 오류로 인해 위양성 진단을 발생하는 문제점이 있었다.
- [6] 본 발명의 배경이 되는 기술은 대한민국 국내등록특허 제10-2225231호 (2021.03.09. 공고)에 개시되어 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 이와 같이 본 발명에 따르면, 특정 마커가 아닌 엑소솜 전체에 걸친 SERS 신호맵을 검출하고, 검출된 SERS 신호맵을 이용하여 학습된 인공지능 알고리즘을 통해 다중암을 동시에 진단하는 다중암 동시 진단 시스템 및 그 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제 해결 수단

- [8] 이러한 기술적 과제를 이루기 위한 본 발명의 실시예에 따르면 엑소솜 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 시스템은 측정 대상자로부터 획득한 엑소솜을 칩 상에 떨어뜨린 다음, 상기 칩으로부터 복수 개의 엑소솜

SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 획득하는 신호 획득부, 상기 획득한 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 학습이 완료된 암 분류 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암 또는 정상으로 진단하는 암 진단부, 그리고 암으로 진단된 경우, 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 복수 개의 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암종을 예측하며, 예측된 암종에 대한 정보를 제공하는 암 정보 제공부를 포함한다.

- [9] 상기 엑소좀 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 시스템은 정상인으로부터 획득한 엑소좀으로부터 복수 개의 제1 엑소좀 SERS 신호를 획득하고, 복수 개의 암종을 포함하는 암 환자들로부터 획득한 엑소좀으로부터 복수 개의 제2 엑소좀 SERS 신호를 획득하며, 상기 제1 엑소좀 SERS 신호를 0으로 라벨링하고, 상기 제2 엑소좀 SERS 신호를 1로 라벨링하는 SERS 신호 수집부, 그리고 상기 라벨링된 제1 엑소좀 SERS 신호와 제2 엑소좀 SERS 신호를 암 분류 알고리즘에 입력하여 상기 암 분류 알고리즘으로 하여금 입력되는 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 각각 0 또는 1로 분류하도록 학습시키는 제1 학습부를 더 포함할 수 있다.
- [10] 상기 엑소좀 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 시스템은 상기 복수 개의 암종 중에서 특정 암종에 해당하는 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호와, 상기 특정 암종을 제외한 나머지 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호를 복수 개의 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘에 입력하여 각각의 TOO 판별 알고리즘으로 하여금 제2 엑소좀 SERS 신호가 상기 특정 암종에 해당하는지 여부를 판별하도록 학습시키는 제2 학습부를 더 포함할 수 있다.
- [11] 상기 신호 획득부는, $n*m$ (여기서, n 및 m 은 서로 같거나 다른 자연수이다)개의 도트 어레이(dot array)를 포함하는 상기 칩으로부터 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 포함하는 엑소좀 SERS 신호맵을 획득할 수 있다.
- [12] 상기 암 진단부는, 상기 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 상기 암 분류 알고리즘에 입력하여 상기 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대응하여 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균이 0에 가까우면 정상으로 분류하고, 출력된 신호값의 평균이 1에 가까우면 암으로 분류하여 진단할 수 있다.
- [13] 상기 암 정보 제공부는, 상기 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 상기 복수 개의 TOO 판별 알고리즘에 입력하고, 상기 복수 개의 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하며, 출력된 신호값의 평균을 해당 암종에 대한 분류 기준값과 비교하여 각 암종에 해당하는지 여부를 판단할 수 있다.

- [14] 본 발명의 실시예에 따르면 다중암 동시 진단 시스템을 이용한 다중암 동시 진단 방법은 측정 대상자로부터 획득한 엑소좀을 칩 상에 떨어뜨린 다음, 상기 칩으로부터 복수 개의 엑소좀 SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 획득하는 단계, 상기 획득한 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 학습이 완료된 암 분류 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암 또는 정상으로 진단하는 단계, 그리고 암으로 진단된 경우, 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 복수 개의 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암종을 예측하며, 예측된 암종에 대한 정보를 제공하는 단계를 포함한다.

발명의 효과

- [15] 이와 같이 본 발명에 따르면, 엑소좀 SERS 신호맵을 암 분류 알고리즘에 입력하여 암 여부를 먼저 진단하므로 위양성 진단을 감소시키고, 암으로 진단된 엑소좀 SERS 신호맵을 복수 개의 TOO 판별 알고리즘에 입력하여 재 분석하여 암종을 구분함으로써 다중암을 동시에 진단할 수 있어 조기암 발견에 유용할 수 있다.
- [16] 또한, 본 발명에 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

- [17] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템을 설명하기 위한 구성도이다.
- [18] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템을 이용한 다중암 동시 진단 방법을 설명하기 위한 순서도이다.
- [19] 도 3은 도2에 도시된 S210단계에서 암종마다 나타나는 SERS 스펙트럼을 나타내는 예시도이다.
- [20] 도 4는 도2에 도시된 S220단계에서 제1 엑소좀 SERS 신호 및 제2 엑소좀 SERS 신호를 라벨링하는 방법을 설명하기 위한 예시도이다.
- [21] 도 5는 도 2에 도시된 S220단계에서 암 분류 알고리즘을 학습시키는 방법을 설명하기 위한 예시도이다.
- [22] 도 6은 도 2에 도시된 S230단계를 설명하기 위한 예시도이다.
- [23] 도 7은 도 2에 도시된 S240단계를 설명하기 위한 예시도이다.
- [24] 도 8은 본 발명의 실시예에 따른 암 진단의 정확도를 나타내는 예시도이다

- [25] 도 9는 본 발명의 실시예에 따른 암환자 진단 후 TOO 판별 알고리즘을 이용하여 암종을 구분하였을 경우의 위양성 진단 정도를 나타내는 예시도이다.
- [26] 도 10은 본 발명의 실시예에 따른 엑소좀 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 방법에 대한 ROC 곡선을 도시한 예시도이다
- [27] 도 11은 본 발명의 실시예에 따른 TOO 판별 알고리즘을 이용한 다중암 진단 결과에 대한 정확도를 나타내는 예시도이다.
- 발명의 실시를 위한 최선의 형태**
- [28] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 따른 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 이 과정에서 도면에 도시된 선들의 두께나 구성요소의 크기 등은 설명의 명료성과 편의상 과장되게 도시되어 있을 수 있다.
- [29] 또한 후술되는 용어들은 본 발명에서의 기능을 고려하여 정의된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 관례에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 이러한 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.
- [30] 이하에서는 도 1을 이용하여 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.
- [31] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템을 설명하기 위한 구성도이다.
- [32] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템(100)은 SERS 신호 수집부(110), 제1 학습부(120), 제2 학습부(130), 신호 획득부(140), 암 진단부(150) 및 암 정보 제공부(160)을 포함한다.
- [33] 먼저, SERS 신호 수집부(110)는 정상인의 혈장으로부터 채취한 엑소좀과 암 환자의 혈장으로부터 채취한 엑소좀에 라만 분광법(Raman Spectroscopy)을 수행하여 획득한 엑소좀 SERS 신호를 수집한다.
- [34] 이하에서는 설명의 편의를 위하여 정상인으로부터 획득한 엑소좀 SERS 신호를 제1 엑소좀 SERS 신호라고 하고, 암환자로부터 획득한 엑소좀 SERS 신호는 제2 엑소좀 SERS 신호라고 한다.
- [35] 그리고 SERS 신호 수집부(110)는 복수 개의 제1 엑소좀 SERS 신호를 0으로 라벨링하고, 복수 개의 제2 엑소좀 SERS 신호는 1로 라벨링한다.
- [36] 제1 학습부(120)는 딥러닝을 기반으로 하는 암 분류 알고리즘을 구축하고, 라벨링된 제1 엑소좀 SERS 신호와 제2 엑소좀 SERS 신호를 구축된 암 분류 알고리즘에 입력하여 학습시킨다. 그러면, 암 분류 알고리즘은 입력되는 엑소좀 SERS 신호에 대응하여 0 또는 1의 신호값을 출력한다.
- [37] 제2 학습부(130)는 딥러닝을 기반으로 하는 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘을 구축한다. 이때 구축되는 TOO 판별 알고리즘은 암종에 대응하여 복수 개로 형성된다. 여기서 암종은 폐암, 유방암, 대장암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 반드시 이로 한정되는 것은 아니며 이

밖에 다양한 암종을 포함할 수 있다.

- [38] 그 다음, 제2 학습부(130)는 각각의 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호를 복수 개의 TOO 판별 알고리즘에 입력하여 학습시킨다. 여기서, 특정 암종에 대한 TOO 판별 알고리즘은 특정 암종에 해당하는 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호와, 특정 암종을 제외한 나머지 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호를 입력받아서, 제2 엑소좀 SERS 신호가 특정 암종에 해당하는지 여부를 판별하도록 학습된다. 그러면, TOO 판별 알고리즘은 입력되는 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력한다.
- [39] 신호 획득부(140)는 측정 대상자의 혈장으로부터 채취한 엑소좀을 칩 상에 떨어뜨린 다음, 칩에 라만 분광법(Raman Spectroscopy)을 수행하여 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 획득한다.
- [40] 암 진단부(150)는 획득한 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 학습이 완료된 암 분류 알고리즘에 입력하여 각각의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득한다. 그리고, 암 진단부(150)는 획득한 신호값의 평균을 이용하여 측정 대상자를 정상 또는 암으로 진단한다.
- [41] 측정 대상자를 암으로 진단하면, 암 정보 제공부(160)는 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 학습이 완료된 복수 개의 TOO 판별 알고리즘에 각각 입력한다.
- [42] 그러면, 복수 개의 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 암 정보 제공부(160)는 출력된 신호값의 평균을 해당 암종에 대한 분류 기준값과 비교하여 각 암종에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [43] 예를 들어 설명하면, 폐암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균을 폐암 분류 기준값과 비교하여 폐암 여부를 판별한다. 유방암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균을 유방암 분류 기준값과 비교하여 유방암 여부를 판별한다. 대장암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값 평균을 대장암 분류 기준값과 비교하여 대장암 여부를 판별한다. 간암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균을 간암 분류 기준값과 비교하여 간암 여부를 판별한다. 췌장암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균을 췌장암 분류 기준값과 비교하여 췌장암 여부를 판별한다. 마지막으로 위암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균을 위암 분류 기준값과 비교하여 위암 여부를 판별한다.
- [44] 그리고, 암 정보 제공부(160)는 양성으로 판별된 암종에 대한 정보를 제공한다.
- [45] 도 2 내지 도 7을 이용하여 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템을

이용한 다중암 동시 진단 방법에 대해 더욱 상세하게 설명한다.

- [46] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템을 이용한 다중암 동시 진단 방법을 설명하기 위한 순서도이다.
- [47] 도 2에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템을 이용한 다중암 동시 진단 방법은 암 분류 알고리즘 및 TOO 판별 알고리즘을 학습시키는 단계와 학습이 완료된 암 분류 알고리즘 및 TOO 판별 알고리즘을 이용하여 다중암을 진단하는 단계를 포함한다.
- [48] 먼저 암 분류 알고리즘 및 TOO 판별 알고리즘을 학습시키는 단계를 설명하면, 다중암 동시 진단 시스템(100)은 정상인 그룹과 암 환자 그룹으로부터 엑소솜 SERS 신호를 수집한다(S210).
- [49] 부연하자면, 정상인의 혈장 샘플을 획득하고, 사이즈 배제 크로마토그래피법(size exclusion chromatography; SEC)을 이용하여 획득한 혈장으로부터 엑소솜을 분리한다. 또한, 동일한 방법으로 암 환자의 혈장 샘플로부터 엑소솜을 분리한다.
- [50] 그 다음, 정상인의 혈장 샘플로부터 분리하여 획득한 엑소솜 용액과 암 환자의 혈장 샘플로부터 분리하여 획득한 엑소솜 용액을 각각의 Au 나노입자 집합 어레이 칩에 떨어뜨린 다음 건조시킨다.
- [51] 여기서, Au 나노입자 집합 어레이 칩은 콜로이드 용액에서 AuNPs(Au nanoparticle)를 침전시킨 후, NPs가 APTES-기능화된 유리 표면에 코팅된 것이다. APTES-기능화된 유리 표면에서 신호 획득 공정의 검출 처리량과 균일성을 높이기 위하여 Au 나노입자 집합 어레이 칩은 $n \times m$ (여기서, n 및 m 은 서로 같거나 다른 자연수이다)개의 도트 어레이(dot array)를 포함하며, 각 도트에서 엑소솜 SERS 신호가 측정된다.
- [52] 그 다음, SERS 신호 수집부(110)는 엑소솜 용액이 건조된 Au 나노입자 집합 어레이 칩에 라만 분광법(Raman Spectroscopy)을 수행하여 도트 어레이에 대응한 복수 개의 엑소솜 SERS 신호를 포함하는 엑소솜 SERS 신호맵을 수집한다.
- [53] 즉, SERS 신호 수집부(110)는 정상인의 엑소솜 용액으로부터 $n \times m$ 개의 제1 엑소솜 SERS 신호를 수집하고, 암환자의 엑소솜 용액으로부터 $n \times m$ 개의 엑소솜 제2 SERS 신호를 수집한다.
- [54] 도 3은 도2에 도시된 S210단계에서 암종마다 나타나는 SERS 스펙트럼을 나타내는 예시도이다.
- [55] 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템(100)은 폐암, 유방암, 대장암, 간암, 췌장암 및 위암 중에서 적어도 하나의 암으로 진단받은 환자를 이용하여 암 환자 그룹을 구성한다.
- [56] 도 3에 도시된 바와 같이, 폐암, 유방암, 대장암, 간암, 췌장암 및 위암은 각각 SERS 스펙트럼이 상이하다.
- [57] S210단계가 완료되면, 제1 학습부(120)는 정상인 그룹으로부터 획득한 제1 엑소솜 SERS 신호와 암 환자 그룹으로부터 획득한 제2 엑소솜 SERS 신호를

라벨링하고, 라벨링된 제1 엑소좀 SERS 신호 및 제2 엑소좀 SERS 신호를 이용하여 암 분류 알고리즘을 학습시킨다(S220).

- [58] 도 4는 도2에 도시된 S220단계에서 제1 엑소좀 SERS 신호 및 제2 엑소좀 SERS 신호를 라벨링하는 방법을 설명하기 위한 예시도이다.
- [59] 도 4에 도시된 바와 같이, 암 환자의 엑소좀 용액은 정상 엑소좀과 암 엑소좀을 모두 포함하므로, Au 나노입자 집합 어레이 칩에 배열된 $n \times m$ 개의 도트에는 정상 엑소좀 또는 암 엑소좀 중에서 어느 하나의 엑소좀만 존재할 수도 있고, 정상 엑소좀과 암 엑소좀이 모두 존재할 수도 있다. 즉 도트 어레이에 대응하는 복수 개의 엑소좀 SERS 신호는 각각 상이하게 출력될 수 있다.
- [60] 그러나, 본 발명의 실시예에 따른 제1 학습부(120)는 암 엑소좀 또는 정상 엑소좀의 존재 여부에 따라 엑소좀 SERS 신호를 분류하지 않고 정상인으로부터 획득한 복수 개의 제1 엑소좀 SERS 신호를 모두 0으로 라벨링하고, 암환자로부터 획득한 복수 개의 제2 엑소좀 SERS 신호는 모두 1로 라벨링한다.
- [61] 도 5는 도 2에 도시된 S220단계에서 암 분류 알고리즘을 학습시키는 방법을 설명하기 위한 예시도이다.
- [62] 도 5에 도시된 바와 같이, 제1 학습부(120)는 라벨링된 제1 엑소좀 SERS 신호와 제2 엑소좀 SERS 신호에서 무작위로 학습 데이터 및 테스트 데이터를 추출한다.
- [63] 그리고, 제1 학습부(120)는 추출된 학습 데이터에 해당하는 제1 엑소좀 SERS 신호 및 제2 엑소좀 SERS 신호를 입력데이터로 하고, 라벨링된 값을 출력데이터로 하여 암 분류 알고리즘을 학습시킨다.
- [64] 즉, 암 분류 알고리즘은 입력되는 복수 개의 엑소좀 SERS 신호에 대응하여 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균을 이용하여 암 여부를 먼저 진단한다.
- [65] 그 다음, 제2 학습부(130)는 S210단계에서 획득한 암 환자 그룹의 제2 엑소좀 SERS 신호를 이용하여 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘을 학습시킨다(S230).
- [66] 도 6은 도 2에 도시된 S230단계를 설명하기 위한 예시도이다.
- [67] 도 6에 도시된 바와 같이, 제2 학습부(130)는 폐암, 유방암, 대장암, 간암, 췌장암 및 위암에 각각 대응하는 복수 개의 TOO 판별 알고리즘을 구축한다.
- [68] 그리고, 제2 학습부(130)는 폐암 환자 그룹으로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호와 폐암 환자를 제외한 나머지 암 환자 그룹으로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호를 폐암 TOO 판별 알고리즘에 입력하여, 폐암 TOO 판별 알고리즘으로 하여금 입력되는 엑소좀 SERS 신호에 대응하여 0 또는 1의 신호값을 출력하도록 학습시킨다.
- [69] 또한, 제2 학습부(130)는 유방암 환자 그룹으로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호와 유방암 환자를 제외한 나머지 암 환자 그룹으로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호를 유방암 TOO 판별 알고리즘에 입력하여, 유방암 TOO 판별 알고리즘으로 하여금 입력되는 엑소좀 SERS 신호에 대응하여 0 또는 1의 신호값을 출력하도록 학습시킨다.

- [70] 제2 학습부(130)는 대장암 TOO 판별 알고리즘, 간암 TOO 판별 알고리즘, 췌장암 TOO 판별 알고리즘 및 위암 TOO 판별 알고리즘에도 동일한 방법으로 학습시킨다.
- [71] S210단계 내지 S230단계를 이용하여 알고리즘에 대한 학습이 완료되면, 다중암 동시 진단 시스템(100)은 측정 대상자에 대해 다중암을 진단한다.
- [72] 먼저, 신호 획득부(140)는 측정 대상자의 혈장으로부터 추출된 엑소좀 SERS 신호를 획득한다(S240).
- [73] 도 7은 도 2에 도시된 S240단계를 설명하기 위한 예시도이다.
- [74] 도 7에 도시된 바와 같이, 사용자는 측정 대상자로부터 혈장을 채취하고, 채취된 혈장에 크로마토그래피법(chromatography)을 적용하여 엑소좀을 분리한다.
- [75] 그리고, 사용자는 엑소좀이 용해된 용액을 Au 나노입자 집합 어레이 칩에 떨어뜨린 후 건조시킨다.
- [76] 그 다음, Au 나노입자 집합 어레이 칩에 라만 분광법(Raman Spectroscopy)을 수행하여 도트 어레이에 대응한 $n*m$ 개(예를 들어, 100개)의 엑소좀 SERS 신호를 획득한다.
- [77] S240단계가 완료되면, 암 진단부(150)는 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 암 분류 알고리즘에 입력하여 측정 대상자가 암에 해당하는지 여부를 판단한다(S250).
- [78] 부연하자면, 암 진단부(150)는 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 암 분류 알고리즘에 입력한다. 그러면, 암 분류 알고리즘은 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대응하여 0 또는 1의 신호값을 출력한다.
- [79] 출력된 신호값의 평균이 0에 가까우면 암 진단부(150)는 측정 대상자를 정상인으로 진단하고, 출력된 신호값의 평균이 1에 가까우면 암 진단부(150)는 측정 대상자를 암 환자로 진단한다.
- [80] S250단계에서 측정 대상자를 암 환자로 진단할 경우, 암 정보 제공부(160)는 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 학습이 완료된 복수 개의 TOO 판별 알고리즘에 입력하여 측정 대상자의 암종을 분류한다(S260).
- [81] 부연하자면, 암 정보 제공부(160)는 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 폐암 TOO 판별 알고리즘, 유방암 TOO 판별 알고리즘, 대장암 TOO 판별 알고리즘, 간암 TOO 판별 알고리즘, 췌장암 TOO 판별 알고리즘 및 위암 TOO 판별 알고리즘에 각각 입력한다.
- [82] 그러면, 폐암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균과 폐암 분류 기준값을 비교하여 측정 대상자가 폐암에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [83] 유방암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균과 유방암 분류 기준값을 비교하여 측정 대상자가 유방암에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [84] 대장암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각

- 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균과 대장암 분류 기준값을 비교하여 측정 대상자가 대장암에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [85] 간암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균과 간암 분류 기준값을 비교하여 측정 대상자가 간암에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [86] 췌장암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균과 췌장암 분류 기준값을 비교하여 측정 대상자가 췌장암에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [87] 마지막으로 위암 TOO 판별 알고리즘은 입력된 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하고, 출력된 신호값의 평균과 위암 분류 기준값을 비교하여 측정 대상자가 위암에 해당하는지 여부를 판단한다.
- [88] 그 다음, 암 정보 제공부(160)는 6개의 TOO 판별 알고리즘으로부터 출력된 결과를 이용하여 암종 예측 결과를 제공한다.
- [89] 이하에서는 도 8 내지 도 11을 이용하여 본 발명의 실시예에 따른 암 분류 알고리즘 및 TOO 판별 알고리즘을 이용하여 다중암을 동시에 진단한 결과에 대해 더욱 상세하게 설명한다.
- [90] 도 8은 본 발명의 실시예에 따른 암 진단의 정확도를 나타내는 예시도이다.
- [91] 도 8에 도시된 바와 같이, 암환자로부터 획득한 엑소좀 SERS 신호를 전부 1로 라벨링할 경우, 암 엑소좀이 존재하지 않는 영역에서 획득한 엑소좀 SERS 신호는 실제 정답과 상이할 수 있다. 즉, 개별 엑소좀 SERS 신호에 대한 예측의 정확도는 다소 떨어질 수 있다.
- [92] 그러나, 암환자로부터 획득한 복수의 엑소좀 SERS 신호에 대해 암 분류 알고리즘에 의해 출력된 신호값의 평균을 이용하여 진단을 수행할 경우 대략 99%의 진단 정확도를 나타낸다.
- [93] 도 9는 본 발명의 실시예에 따른 암환자 진단 후 TOO 판별 알고리즘을 이용하여 암종을 구분하였을 경우의 위양성 진단 정도를 나타내는 예시도이다.
- [94] 도 9에 도시된 바와 같이, 종래의 One vs Rest 접근법과 본 발명의 실시예에 따른 암진단 이후 암종을 구분하는 접근법을 비교하면, One vs Rest 접근법은 대략 21.8%의 오진율이 발생하였으나, 암진단 이후 암종을 구분하는 접근법은 대략 4.5%의 오진율을 발생함을 확인하였다.
- [95] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 다중암 동시 진단 시스템은 위양성 진단을 확률을 크게 감축시킬 수 있는 효과를 지닌다.
- [96] 도 10은 본 발명의 실시예에 따른 엑소좀 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 방법에 대한 ROC 곡선을 도시한 예시도이고, 도 11은 본 발명의 실시예에 따른 TOO 판별 알고리즘을 이용한 다중암 진단 결과에 대한 정확도를 나타내는 예시도이다.
- [97] 구체적으로, 도 10은 본 발명의 실시예에 따른 암 분류 알고리즘과 TOO 판별 알고리즘의 효과 검증을 위해 ROC(Receiver operation characteristic) 커브를

나타내었다. ROC 커브 밑의 면적(AUC : Area under curve)이 1에 가까울수록 유용성이 커짐을 나타내며, 본 발명의 실시예에 따른 암 분류 알고리즘은 대략 0.983의 값을 나타내고, 복수의 TOO 판별 알고리즘 역시 우수한 성능을 나타낸다.

- [98] 또한, 도 11에 도시된 바와 같이, 실질적인 진단 결과와 본 발명의 실시예에 따른 예측 결과를 비교한 높은 일치율을 보임을 확인하였으며, 특히 조기 암 환자에서도 비교적 정확한 예측이 가능함을 확인하였다.
- [99] 이와 같이 본 발명에 따른 다중암 동시 진단 시스템은 복수 개의 엑소솜 SERS 신호를 포함하는 엑소솜 SERS 신호맵을 암 분류 알고리즘에 입력하여 암 여부를 먼저 진단하므로 위양성 진단을 감소시키고, 암으로 진단된 엑소솜 SERS 신호맵을 복수 개의 TOO 판별 알고리즘에 입력하여 재 분석하여 암종을 구분함으로써 다중암을 동시에 진단할 수 있어 조기암 발견에 유용할 수 있다.
- [100] 또한, 본 발명에 따른 다중암 동시 진단 시스템은 복잡한 엑소솜의 SERS 신호를 인공지능을 통해 분석함으로써, 종래의 신호 이질 성의 한계를 극복할 수 있다. 이를 통해 엑소솜에 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.
- [101]
- [102] 본 발명은 도면에 도시된 실시예를 참고로 하여 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호범위는 아래의 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.
- [103] <부호의 설명>
- [104] 100 : 다중암 동시 진단 시스템
- [105] 110 : SERS 신호 수집부
- [106] 120 : 제1 학습부
- [107] 130 : 제2 학습부
- [108] 140 : 신호 획득부
- [109] 150 : 암 진단부
- [110] 160 : 암 정보 제공부

청구범위

- [청구항 1] 엑소좀 SERS 신호를 이용한 인공지능 기반의 다중암 동시 진단 시스템에 있어서,
 측정 대상자로부터 획득한 엑소좀을 칩 상에 떨어뜨린 다음, 상기 칩으로부터 복수 개의 엑소좀 SERS(Surface Enhanced Raman Spectroscopy) 신호를 획득하는 신호 획득부,
 상기 획득한 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 학습이 완료된 암 분류 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암 또는 정상으로 진단하는 암 진단부, 그리고
 암으로 진단된 경우, 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 복수 개의 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소좀 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암종을 예측하며, 예측된 암종에 대한 정보를 제공하는 암 정보 제공부를 포함하는 다중암 동시 진단 시스템.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 정상인으로부터 획득한 엑소좀으로부터 복수 개의 제1 엑소좀 SERS 신호를 획득하고, 복수 개의 암종을 포함하는 암 환자들로부터 획득한 엑소좀으로부터 복수 개의 제2 엑소좀 SERS 신호를 획득하며, 상기 제1 엑소좀 SERS 신호를 0으로 라벨링하고, 상기 제2 엑소좀 SERS 신호를 1로 라벨링하는 SERS 신호 수집부, 그리고
 상기 라벨링된 제1 엑소좀 SERS 신호와 제2 엑소좀 SERS 신호를 암 분류 알고리즘에 입력하여 상기 암 분류 알고리즘으로 하여금 입력되는 복수 개의 엑소좀 SERS 신호를 각각 0 또는 1로 분류하도록 학습시키는 제1 학습부를 더 포함하는 다중암 동시 진단 시스템.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
 상기 복수 개의 암종 중에서 특정 암종에 해당하는 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호와, 상기 특정 암종을 제외한 나머지 암 환자로부터 획득한 제2 엑소좀 SERS 신호를 복수 개의 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘에 입력하여 각각의 TOO 판별 알고리즘으로 하여금 제2 엑소좀 SERS 신호가 상기 특정 암종에 해당하는지 여부를 판별하도록 학습시키는 제2 학습부를 더 포함하는 다중암 동시 진단 시스템.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 신호 획득부는,
 $n*m$ (여기서, n 및 m 은 서로 같거나 다른 자연수이다)개의 도트 어레이(dot array)를 포함하는 상기 칩으로부터 $n*m$ 개의 엑소좀 SERS 신호를 포함하는 엑소좀 SERS 신호맵을 획득하는 다중암 동시 진단 시스템.

- [청구항 5] 제4항에 있어서,
 상기 암 진단부는,
 상기 $n*m$ 개의 엑소솜 SERS 신호를 상기 암 분류 알고리즘에 입력하여
 상기 $n*m$ 개의 엑소솜 SERS 신호 각각에 대응하여 0 또는 1의 신호값을
 출력하고,
 출력된 신호값의 평균이 0에 가까우면 정상으로 분류하고, 출력된
 신호값의 평균이 1에 가까우면 암으로 분류하여 진단하는 다중암 동시
 진단 시스템.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
 상기 암 정보 제공부는,
 상기 $n*m$ 개의 엑소솜 SERS 신호를 상기 복수 개의 TOO 판별
 알고리즘에 입력하고, 상기 복수 개의 TOO 판별 알고리즘은 입력된
 $n*m$ 개의 엑소솜 SERS 신호에 대해 각각 0 또는 1의 신호값을 출력하며,
 출력된 신호값의 평균을 해당 암종에 대한 분류 기준값과 비교하여 각
 암종에 해당하는지 여부를 판단하는 다중암 동시 진단 시스템.
- [청구항 7] 다중암 동시 진단 시스템을 이용한 다중암 동시 진단 방법에 있어서,
 측정 대상자로부터 획득한 엑소솜을 칩 상에 떨어뜨린 다음, 상기
 칩으로부터 복수 개의 엑소솜 SERS(Surface Enhanced Raman
 Spectroscopy) 신호를 획득하는 단계,
 상기 획득한 복수 개의 엑소솜 SERS 신호를 학습이 완료된 암 분류
 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소솜 SERS 신호 각각에 대해 0
 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한 신호값의 평균을 이용하여 암
 또는 정상으로 진단하는 단계, 그리고
 암으로 진단된 경우, 상기 복수 개의 엑소솜 SERS 신호를 복수 개의
 TOO(tissue of origin) 판별 알고리즘에 입력하여 상기 복수 개의 엑소솜
 SERS 신호 각각에 대해 0 또는 1의 신호값을 획득하고, 상기 획득한
 신호값의 평균을 이용하여 암종을 예측하며, 예측된 암종에 대한 정보를
 제공하는 단계를 포함하는 다중암 동시 진단 방법.