

KSGD

News Forum

Vol.17

March 2022

ksgd.org | 발행인 서울주 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 김영은 임지숙 | 편집 Hicomp Int.

Focus on

대규모 유전체 염기분석 사업 ;
국가바이오빅데이터 사업

Technology Trend

대용량 전자동 코로나19-독감 동시진단 검사
『cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B』

Technology Trend 사용자 경험

Roche 사의 cobas® SARS-CoV-2 &
Influenza A/B test를 이용한
대용량 분자 진단

Notable Research

Parallel sequencing of 87 STR and 294 SNP
markers using the prototype of the SifaMPS
panel on the MiSeq FGx™ system

최신 보험정보

학회뉴스

연간 후원사 안내



대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics

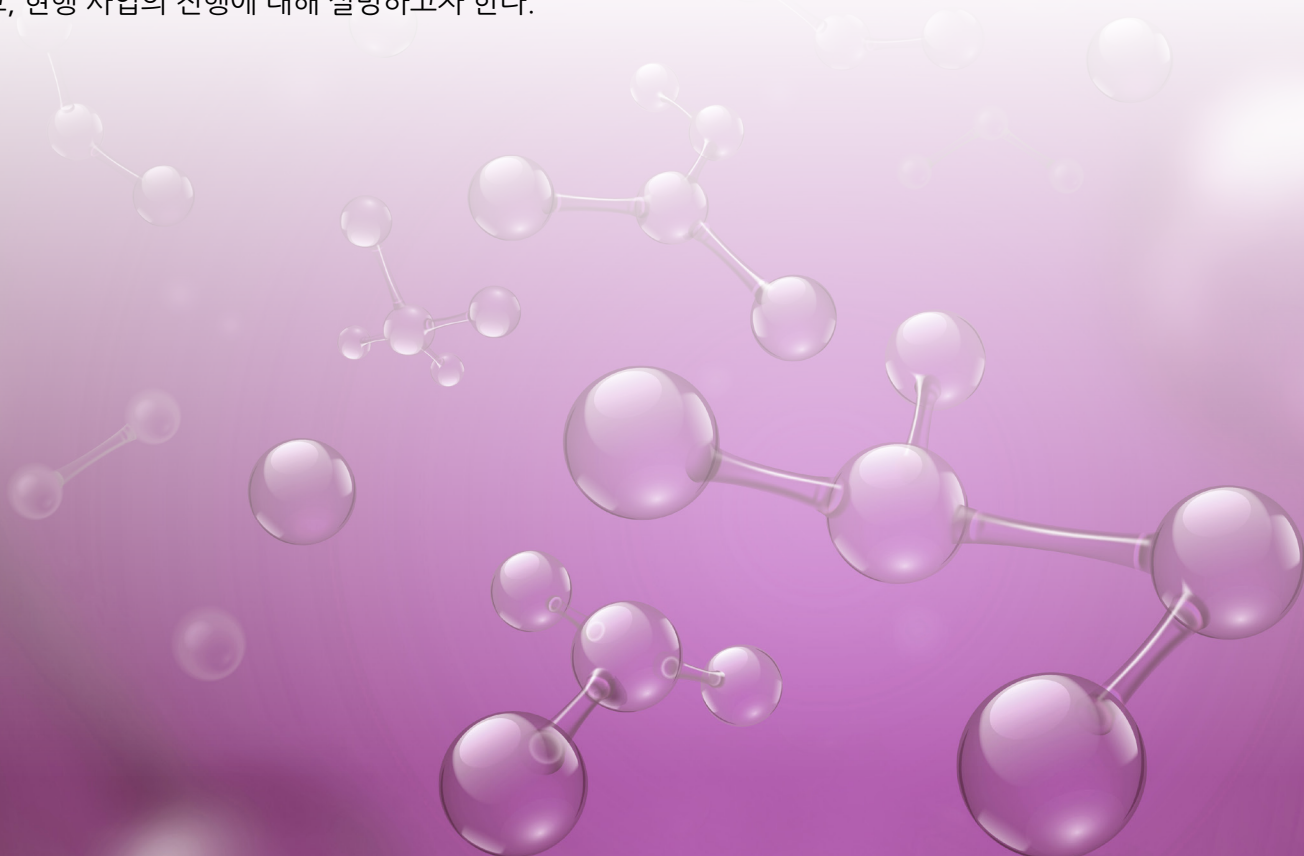


대규모 유전체 염기분석 사업 ; 국가바이오빅데이터 사업

김종원

삼성서울병원

대규모 유전체 염기분석사업인 [국가바이오빅데이터 사업] 에서 희귀질환 시범 사업이 2020년 6월부터 시작되었다. 본사업인 100만명의 유전체 염기분석사업이 진행된다면 국내 정부주도 생물 의료 (biomedical) 연구 개발에서 전례 없는 대규모 투자와 규모가 될 것이다. 이는 미국, 영국 등 외국에서 진행하는 사업에 대응하는 성격이 크다. 이 사업의 의미를 인간유전학 발전의 맥락에서 검토하고, 현행 사업의 진행에 대해 설명하고자 한다.



1. 인간유전학의 발전

A. 단일유전자 (희귀) 질환의 유전자 분리:

Linkage analysis

인간 유전학의 가장 큰 실용적 관심은 질환과 유전자의 관계이다. 생화학적 지식과 효소의 정제를 통한 페닐케톤뇨증의 원인유전자인 PAH 유전자의 분리나, 세포유전 분석을 통해 분리한 Duchenne Muscular Dystrophy 의 DMD 유전자 같은 개별 유전자의 연구 성과나 특성을 바탕으로 한 원인유전자의 규명은 시간과 노력이 많이 드는 매우 고단한 일이었다. 1983년 James Gusella 박사는 linkage analysis를 통해 헌팅턴 병 유전자가 4p염색체에 있는 것을 증명하였다. 이어서 1989년 F. Collin 박사와 LC. Tsui 박사가 Linkage analysis를 이용하여 낭성 섬유증 (cystic fibrosis)의 CF 유전자를 분리하였다. 원인유전자에 대한 지식이 전혀 없어도 유전질환 환자들의 가족들 검체를 모아서 linkage analysis를 한다면 질환 유전자를 규명할 수 있다는 것은 획기적인 발전이었다. 따라서, 유전질환 가족들을 모아서 유전자 분리를 하는 것이 1990년대 인간유전연구의 중심 연구 방법이 되었다. 따라서 1990년에 시작한 인간유전체 사업(human genome project)에서 가장 먼저 시작한 일은 특정 염색체의 유전자들의 염기서열 분석이 아니라 전체 염색체들에 퍼져 있는 다형성 표지자에 대한 정확한 지도를 만드는 것이었다. 이들을 이용하여 2000년까지 유전성 유방암 유전자인 BRCA1, BRCA2, 윌슨병 유전자인 ATP7B, 신경섬유종 유전자인 NF1, NF2 등 대략 1000개 정도의 단일유전자 (희귀) 질환의 원인 유전자가 규명되었다. 필자가 2003년에 발견한 유전성 말초신경병증 환자의 가족으로부터 2005년에 CMTX5 (Charcot-Marie-Tooth disease X5)를 정의하고 2008년에 원인유전자를 보고한 것도 인간

유전체 사업에서 만들어진 linkage map 정보가 없었으면 불가능한 일이었다.

B. 복합 (complex) 질환의 유전자 분리: from linkage analysis to association analysis

처음 단일유전자 질환의 성공을 바탕으로 당뇨, 조현병 등 복합질환(complex disease)으로 연구대상이 확대되었다. 그러나, 이들의 연구는 단일(희귀)질환에 비해 뚜렷한 결과를 보여주지 못했다.

1996년 Risch박사와 Merikangas박사는 linkage analysis를 이용한 복합질환의 원인유전자 발견은 현실적으로 불가능하며 association analysis가 대안임을 simulation study를 통해 주장하였다. 이들의 주장은 곧바로 학계의 인정을 받아 복합질환의 연구 중심이 association analysis로 바뀌게 되었다. 2003년 인간유전체 사업의 성공적인 종료 선언에 뒤이어 Hapmap 사업이 시작된 것은 복합질환에서 association analysis를 위한 표지자 지도작성 사업이었다. 이들을 통해 단일 염기 다형성 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP)의 지도가 만들어졌고, 이들을 이용한 Genome Wide Association Study(GWAS)가 2005년부터 시작되었다. GWAS 연구로 알게 된 사실은 복합질환은 다양한 단일유전자 질환들의 합이 아니라 보통 (modest) 정도의 유전적 경향을 가진 위험인자들의 합 혹은 상호작용으로 질환이 생긴다는 것이다. 즉, GWAS로 찾아낸 질병관련 SNP들을 검토하면, 발견된 SNP들의 90%~95%가 noncoding sequence에 위치한다. 이는 단일 유전자(희귀) 질환의 병인성 돌연변이가 주로 coding sequence에 위치하는 것과 대조적이다.

C. 질환의 유전적 구조(genetic architecture)

개념의 부상

단일유전자 질환들의 원인유전자 변이들과 복합 질환에서 GWAS 로 발견한 질환관련 이환유전자(susceptible gene)들은 전술한 바와 같이 서로 다른 특성을 가지고 있다. 또 복합질환의 범주에서는 단일유전자원인들과 이환유전자들의 누적에 따라 생기는 질환이 섞여 있다. 예를 들면, 유방암에서 BRCA1, BRCA2 등 단일 유전자 질환의 환자 군과 이환유전자들의 작용으로 유방암이 생기는 환자 군들이 섞여 있다. 그런데, 단일유전자 질환의 상대적 빈도나, 개별 유전자들의 질환의 기여 방식, 유전자들의 상호 작용방식은 질환마다 다르다. 즉 알츠하이머, 심장병, 당뇨, 조현병 등 다양한 복합질환에서 질환들의 유전적 구조는 모두 다르다. 따라서 복합 질환의 경우, coding sequence와 non coding sequence를 모두 분석해야 genetic architecture를 이해할 수 있다. 즉 이것은 전장유전체 염기서열 분석(whole genome sequencing; 이하 WGS)이 필요한 이유가 된다.

D. 정밀의료(precision)의 등장

질병에 대한 유전 지식이 축적됨에 따라 질환 유전자를 직접 조절하는 표적치료제들이 등장하게 되었고 부작용을 최소화하기위한 약물유전체 지식들도 축적되었다. 따라서, 개인들의 유전적 특성에 따른 맞춤 의료 혹은 정밀의료의 초기 성공 사례는 광범위한 정밀의료의 적용이 가져올 건강에 대한 획기적인 성과를 기대하게 만들었다. 뿐만 아니라 40억 달러가 투자된 인간유전체 사업의 경제적 효과가 9조 6500억 달러로, 178배 투자효과가 있었다는 평가는 경제적으로도 정밀의료의 매력적인 사업이라는 것을 보여주었다. 정밀의료는 국가적으로도 투자를 할 만한 산업이 된 것이다.

2. 대규모 유전체 염기분석사업의 해외 사례

A. 미국의 사례

미국은 2000년대 초부터 산발적인 여러 프로그램이 있었으나, 2015년 “Precision Medicine Initiative” 라는 이름으로 기획하여, “All of Us” 라는 프로그램으로 2018년부터 국가적인 사업으로 진행하고 있다. 2022년 3월 현재 약 450여개 검체 수집 및 측정기관에서 470,000여명의 참여자를 확보하고 있고, 344,000여개 검체가 수집되고 있으며, 참여자 상태, 약물정보, 검사기록, 시술 등 의료 기록 (Electronic Health Records)과 함께 설문조사, 과거력, 생활습관, 운동 정보 등 11개 분야로 나누어 수집하고 있다. 이 사업의 특징은 “All of us” 라는 말처럼 데이터 피수집자인 참여자들이 자발적으로 참여하도록 하고 있다. 기존 연구와 달리 데이터 연구자들인 경우, 우선 소속 기관이 All of us가 요구하는 규정에 동의하여 프로그램에 참여한 후에 소속기관 연구자들이 이들 data연구에 참여할 수 있도록 하고 있다. 2022년 3월 현재 1125개의 연구 프로젝트가 진행되고 있으며 진행되는 프로젝트를 인터넷에서 검색할 수 있도록 하고 있다. 2022년 3월 17일 미국 국립보건원은 약 10만명의 WGS 자료와 16만 5천명의 genotyping array 자료를 공개하였다. 대규모 WGS 자료 기반의 유전체 분석 시대가 시작되었음을 알리는 사건이다.

B. 영국의 사례

영국은 Genomics England라는 프로그램으로 진행하고 있으며 암, 100,000 명의 WGS, 신생아 유전체 프로그램을 내용으로 하고 있다. 희귀질환의 초기 결과에서 2183명의 proband에 대해 25%의 진단율 성적을 보고 하고 있다.

3. 한국의 국가 바이오빅데이터 사업

A. 배경

미국, 영국 등 해외 유전체사업을 benchmarking 하여 다부처 연구개발사업으로 진행하고 있다. 본 사업 시행 전에 시범사업으로 희귀질환자들을 대상으로 2020년 7월부터 약 2년간 15,000명의 참여자 수집을 목표로 전국 17개 의료기관이 참여하고 있다. 이들의 임상정보·유전체 데이터를 국가적 차원에서 구축하고, 희귀질환 원인 규명 및 정밀의료 활성화, 유전체에 기반한 진단 등 바이오헬스 산업 발전을 위한 국가적 차원의 바이오 빅데이터 구축 및 활용 체계 마련을 목표로 하고 있다. 이 사업은 2023년부터 시행을 계획하고 있는 100만명에 대한 선도사업 (Pilot program)으로 본 사업에 대한 토대 마련의 의미도 있다.

B. 희귀질환 피수집 참여자의 조건

대상은 유전자 이상 및 유전자 관련 배경이 강력히 의심되는 희귀질환으로 판단되는 환자에서 다음 세 가지 조건 중 하나를 만족하는 경우에 해당된다.

- 1) 가족력이 뚜렷하게 있으면서 본인 혹은 이환된 다른 구성원 중 정확한 진단이 이루어지지 않은 경우
- 2) 기존 제도권 내에서 진단을 위한 1차 유전자 검사 (단일 유전자 또는 시행가능한 유전자 패널검사 등)를 시행하였으나 음성이 확인된 경우
- 3) 기존 검사로 확진이 되었으나 비전형적인 임상 양상을 혹은 경과를 보이는 경우

이 조건을 만족하는 경우, 환자와 환자의 부모, 이환된 형제 자매중 1인까지 최대 한 가계 내에서 4인까지 참여할 수 있다.

C. 사업의 흐름

희귀질환자가 희귀질환 협력기관을 방문해서, 참여

동의서를 작성하고 소변과 혈액을 제공하면, 이들 검체와 환자 질병관련 정보가 질병관리청으로 전달되고, 이를 염기서열분석과 함께 의심 유전자 변이가 확인되면, 이를 바탕으로 진단참고 보고서가 작성되어 보고된다. 해당 기관은 이 보고서를 참고로 하여 해당 변이 확진검사를 자체적으로 시행하여 진료에 이용하게 된다(fig. 1). 사업의 진행 1차년도 목표인 5000명 참여자 등록을 달성했고, 2차년도 연간 목표인 10,000명 등록을 진행중이다.

D. 현재까지 결과

필자는 필자가 속한 의료기관의 희귀질환 협력기관 대표자로서, 유전 클리닉을 통해 환자 참여와 검체 수집, 검사 후 유전상담, 협력기관의 진단지원위원회 책임자로서 활동하고 있고, 1차년도의 진단참고 보고서 생산 책임자로서 활동 하였다. 1차년도 변이를 찾아낸 성적은 대략 16% 내외이다. 본 사업은 기존의 유전자검사에서 음성인 경우에 등록하게 됨으로 외국의 다른 연구 성적과 비교하기는 어렵다. 그 외 구체적 성적이나 통계 또는 유전 연구 측면에서는 질병관리청 발표 자료나, 많은 다른 기회가 있을 것으로 생각한다. 여기에서는 연구자가 아닌 희귀질환의 유전 진단자의 입장에서 필자가 느낀 경험과 전망에 대해 이야기하고자 한다.

genetic architecture

precision

Linkage analysis

1. 현재 유전 분석기술은 WGS를 하더라도 모든 유전적 원인을 찾을 수 있을 만큼 발전한 것은 아니라는 것이다. 분명히 단일 유전자 질환 가계로 의심되더라도 WGS에서 찾지 못하는 경우들이 있다. Long read 분석 기술이나, 생물정보 분석기술이 더 발전해야 하고, 또 한국인이 더 많이 포함된 변이 데이터베이스가 필요하다는 의미이기도 하다.
2. WGS를 하더라도 Human Phenotype Ontology(HPO)를 이용한 분석이 필요하다. HPO기반 분석이나 software들이 많이 개발되고 있으므로 HPO를 이용하는 것이 실질적인 표준 분석방법으로 사용될 것으로 예상된다.
3. 단일 환자보다 환자의 부모를 포함한 trio 분석이 더욱 더 높은 발견율을 보인다. 실제 1차년도의 경험으로는 단일 환자보다 trio 분석 발견율이 두 배 높다. 특히 발달 지체 질환 등에 WGS를 해야 될 경우, 가능하면 trio 분석이 필요하다.
4. Coding sequence 이외 noncoding sequence에 대한 분석은 점점 더 일상화되고 필요해질 것으로 생각한다. 여기에는 deep intron pathogenic variant나 structural variation 등이 해당된다. 복합질환의 분석을 같이 해야 한다면, 특히 전술한 바와 같이 noncoding sequence 분석이 기본이다.
5. 따라서, 우리나라는 임상 검사로서 whole exome sequencing (WES)을 건너뛰고, WGS으로 바로 이행하지 않을까 전망한다. Panel based NGS 후 시행한 WES에는 추가로 얻는 진단정보가 그렇게 많지 않다. WGS는 noncoding sequence 정보나 structural variation, mitochondria 염기서열정보를 얻을 수 있다. WES와 WGS 중에서 임상 진단을 위해서는 WGS가 압도적으로 선호가 될 것으로 보인다.
6. 생물정보 분석에 대한 체계나 지식은 점점 더 많이 필요해질 것으로 보인다. 평균 1명의 BAM file x30 coverage 기준으로 100GB의 대량의 데이터가 발생하며, 한국인의 1인당 평균 변이 수가 약 350만개 정도임을 감안하면 이들 data를 다루고 병적 변이를 판독하는 일은 전산체계 구축과 생물정보 인력의 투자를 필요로 한다. 효과적인 WGS검사의 수행과 판독을 위해서 기존의 유전검사 판독시스템에 이들 시스템과 투자가 인정되는 의료 수가나 제도적 보완이 필요하다.

맺는 말

한국의 바이오 빅데이터 사업은 시범 사업을 시작한 지 만 2년도 되지 않은 상태이다. 그럼에도 WGS가 희귀 질환의 유전 진단에 중요한 역할을 한다는 것을 실제 경험으로 알게 해주고 있으며, 나아가 희귀질환과 복합질환을 막론하고 일상적인 임상 검사 수단으로서 WGS가 필요하다는 것을 보여준다.

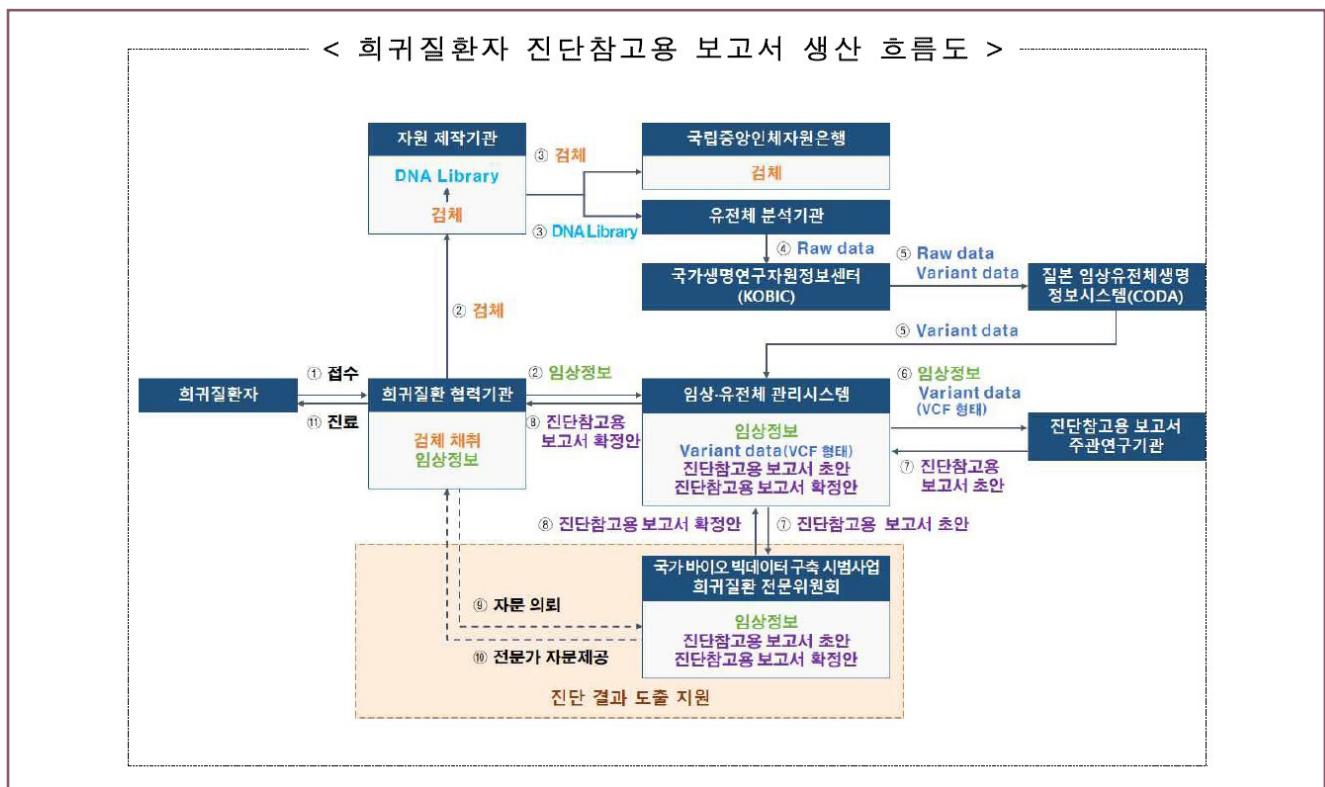


Fig 1. 국가 바이오 빅데이터 사업 희귀질환 환자 과제 흐름도

[참고 문헌 및 website]

1. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurles ME, Kathiresan S, Kenny EE, Lindgren CM, MacArthur DG, North KN, Plon SE, Rehm HL, Risch N, Rotimi CN, Shendure J, Soranzo N, McCarthy MI. A brief history of human disease genetics. *Nature*. 2020 Jan;577(7789):179-189.
2. All of Us research program. <https://allofus.nih.gov/>
3. Genomics England. <https://www.genomicsengland.co.uk/>
4. 국가통합 바이오빅데이터 구축사업. <https://bighug.kdca.go.kr/bigdata/>

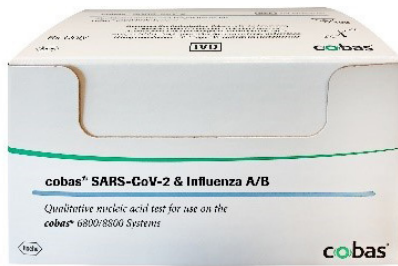
대용량 전자동 코로나19-독감 동시진단 검사 『cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B』

한국로슈진단

오미크론 변이바이러스가 급속도로 확산 중인 가운데 전세계적으로 438,857,245 (22.3.2)명의 누적 확진자와 5,986,667명의 사망자, 225개국의 발생국, 1.36%의 치명률을 나타내고 있습니다. 대한민국도 국내에서 첫 확진자가 발생했던 지난 2020년 1월 20일 이후 3,492,686명의 누적 확진자, 8,266명의 사망자, 0.24%의 치명률을 보이고 있습니다.¹⁾

정부는 2021년 11월 1일부터 위드 코로나 시작을 발표했고, 위드코로나는 코로나19와 독감, 즉 트윈데믹 상황의 위험을 내포하고 있습니다. 독감과 코로나19는 초기증상이 매우 비슷해 환자의 임상적 증상만으로는 구분이 어렵고 반드시 정확한 진단이 필요합니다. 위드코로나 시대에 독감과 코로나19를 동시에 진단하여 트윈데믹 상황에 맞는 검사와 대처가 요구됩니다.





<cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B>



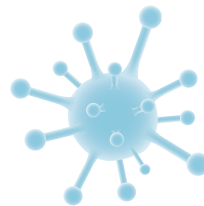
<cobas® 8800 system과 cobas® 6800 system>

한국로슈진단은 2021년 5월 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B를 식약처의 허가를 받고 국내 출시하였습니다. 이 제품은 국내 최초²⁾의 대용량의 전자동화 코로나19-독감 동시진단 검사로 코로나19 바이러스, A형, B형 인플루엔자 바이러스 단독 혹은 동시진단으로 사용할 수 있습니다.

1. cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 대용량 검사⁴⁾

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B은 cobas 6800 system(체외 수인 15-1087 호) 및 cobas 8800 system(체외 수인 15-1087 호)을 이용하여, 신종코로나바이러스 감염증(COVID-19)과 일치하는 호흡기 바이러스 감염이 의심되는 환자로부터 의료진이 수집한 비인두 스왑 검체에서 사스 코로나 2 바이러스(SARS-CoV-2), 인플루엔자 A 바이러스 및 인플루엔자 B 바이러스 RNA를 실시간(real-time) 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)으로 정성 검출 및 분별을 위한 자동화된 다중 정성검사용 체외진단 의료기기입니다.³⁾

한국로슈진단의 자동화 분자 검사는 검체 분주부터 결과보고까지 전자동으로 이루어지는 cobas® 6800와 cobas® 8800을 바탕으로 24시간 대량 검사가 가능합니다. 동시에 384건4 (cobas® 6800 system), 960건4 (cobas® 8800 system)



검사가 가능하며, SARS-CoV-2 바이러스, A형 인플루엔자 바이러스, B형 인플루엔자 검사가 3.5시간 이내 가능합니다.³⁾

2. 핵산추출부터 검출까지 표준화된 검사 시스템

핵산은 환자 검체 및 첨가된 내부 대조물질 RNA (RNA IC) 분자에서 동시에 추출됩니다. 요약하면, 검체에 단백분해효소(proteinase)와 용해 시약(lysis reagent)을 첨가하면 핵산이 방출됩니다. 방출된 핵산은 첨가된 자성유리입자(magnetic glass particles)의 실리카 표면에 결합하여, 비결합물질과 변성단백질, 세포파편, 잠재적인 PCR inhibitor 등의 불순물들은 다음 세척단계에서 제거되고 정제된 핵산은 상승된 온도에서 elution buffer로 자성유리입자에서 분리합니다. 외부 대조물질(양성 및 음성)이 매 검사 시 동일한 방식으로 처리됩니다.³⁾

유전자의 보존된 Target Sequence는 다음과 같습

니다. 검체로 부터 SARS-CoV-2 표적핵산의 증폭은, SARS-CoV-2 에 고유한 ORF1 a/b 비구조 부위에 대한 표적 특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용하고 pan-Sarbecovirus 검출을 위해 구조 단백질 외피 E-gene의 보존적인 부위(conserved region)가 선택되었습니다. 인플루엔자 A와 B 바이러스의 검체로 부터 표적핵산의 증폭은 인플루엔자 A 바이러스의 기질 단백질(matrix protein) 1과 2(M1/M2) 유전자와 인플루엔자 B 바이러스의 NEP(Nuclear export protein)/ 비구조 단백질 1 (nonstructural protein 1, NS1) 유전자 각각에 대한 표적 특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용해 이루어집니다.³⁾

RNA 내부 대조물질의 선택적인 증폭이 코로나 바이러스 또는 인플루엔자 바이러스 지놈과 상동성이 없는 비경쟁적 서열 특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용합니다. 증폭된 핵산은 형광물질 표지된 올리고뉴클레오타이드 프로브의 cleavage에 의해 검출됩니다. 내열성 DNA polymerase 효소가 증폭에 사용됩니다.³⁾

Master mix는 코로나바이러스 유형 SARS-CoV-2, Sarbecovirus subgenus의 구성원, 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스 및 RNA 내부 대조물질 핵산에 특이적인 검출 프로브를 포함하고 있습니다. 코로나 바이러스, 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스와 RNA 내부 대조물질 검출 프로브는 각각 고유의 형광염료로 표지되어 리포터로 작용합니다. 각 프로브에는 또한 quencher로 작용하는 두 번째 염료가 있습니다. 표적 서열에 결합되지 않으면, 손상되지 않은 프로브(intact probe)의 형광 시그널은 quencher 염료에 의해 억제됩니다. PCR 증폭 단계에서, 특이적인 한가닥 DNA 템플

릿(specific single-stranded DNA template)에 프로브가 hybridization 되면 DNA polymerase 의 5' → 3' exonuclease 활성에 의한 프로브의 cleavage로 인해 리포터와 quencher 염료가 분리되고 형광 시그널이 생성됩니다. 각 PCR cycle과 함께 생성되는 cleaved 프로브가 증가하고 부수적으로 리포터 염료의 누적 시그널이 증가합니다. 각각의 리포터 염료가 정해진 파장에서 측정되므로 증폭된 코로나 바이러스 표적 물질, 인플루엔자 표적물질과 RNA 내부 대조물질의 동시 검출 및 식별이 가능합니다. Master mix는 deoxythymidine triphosphate (dTTP) 대신 deoxyuridine triphosphate(dUTP)가 들어있으며, 이는 새로 합성되는 DNA (amplicon)에 삽입됩니다. 이전 PCR 검사에서 오염된 amplicon이 있으면 PCR master mix에 들어있는 AmpErase 효소(uracil-N-glycosylase)에 의해 첫 번째 thermal cycling 단계에서 제거되며 AmpErase 효소는 55°C 이상의 온도에 노출되면 불활성화되기 때문에 새로 형성된 amplicon은 파괴되지 않습니다.³⁾

『cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test』



3. 임상적 민감도와 특이도 (국내허가사항)

- SARS-CoV-2
- 임상적 민감도: 100.00% [95% CI 97.74 - 100%]
- 임상적 특이도: 99.82% [95% CI 98.96 - 99.97%]

COVID-19		참조표준		합계
		양성	음성	
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	양성	166	1	167
	음성	0	540	540
합계		166	541	707

- Influenza A
- 임상적 민감도: 97.14% [95% CI 92.88 - 98.88%]
- 임상적 특이도: 99.04% [95% CI 96.58 - 99.74%]

Influenza A		참조표준		합계
		양성	음성	
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	양성	136	2	138
	음성	4	207	211
합계		140	209	349

- Influenza B
- 임상적 민감도: 100.00% [95% CI 97.15 - 100%]
- 임상적 특이도: 100.00% [95% CI 98.20 - 100%]

Influenza B		참조표준		합계
		양성	음성	
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	양성	131	0	131
	음성	0	209	209
합계		131	209	340

4. cobas 6800/8800 system 오염방지기전

장비 구조적으로 밀폐된 자동화 시스템을 통해 오염에 대한 위험을 감소시키고 샘플 분주하는 모듈 내의 Air Inlet으로 에어로졸에 의한 오염을 최소화 해줍니다.⁵⁾

[참고문헌]

- 1) <http://ncov.mohw.go.kr/>, 중앙방역대책본부 COVID-19 국내 발생 현황
- 2) 메디게이트뉴스 기사 참조, <http://medigatenews.com/news/1421097671>
- 3) cobasSARS-CoV-2 & Influenza A/B Qualitative assay for use on the cobas6800/8800 Systems (package Insert), Pleasanton, CA, Roche Molecular Systems, Inc. 2020
- 4) <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-6800.html>. Accessed 6Aug2021
- 5) Iordanoia, N., et al. (2016 September). Cross-contamination Compliance of cobas p 612 pre-analytical system in use with cobas 6800/8800 Systems. Accepted for presentation at ISBT, Dubai, UAE.

[허가사항]

- [1] cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 체외 수허 21-115호
- [2] cobas® 6800 system 체외 수인 15-1087호, cobas 8800 system 체외 수인 15-1087호
- [3] MC-KR-00716



Roche사의 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test를 이용한 대용량 분자 진단

김선영
충남대학교병원

2020년부터 전세계적으로 유행이 시작된 코로나바이러스감염증-19(Coronavirus infectious disease-19, COVID-19, 코로나19) 감염병은 2022년 현재까지 대유행이 지속되고 있으며 오미크론 변이가 우세 변이가 된 이후 국내 감염자 수도 일일 40만명을 넘어가고 있다. 신종 감염병에 대한 대응을 위해서는 질병의 특성을 이해하기 위한 연구 이외에도 진단법의 개발, 치료 약제의 개발을 동반한 치료 방법의 확립 및 백신의 개발 등이 필요하며 코로나19에 대해서도 진단 및 백신, 치료제에 대한 개발이 지속적으로 이루어지고 있다. 코로나19 감염병 유행 직후 공개된 SARS-CoV-2 바이러스의 전체 유전자 염기서열에 따라 real-time reverse transcription PCR (real-time RT-PCR)들이 개발되었으며 real-time RT-PCR을 이용한 SARS-CoV-2 검사는 코로나19 진단에 높은 민감도와 특이도를 보

여 코로나19 진단을 위한 표준검사로 사용되고 있다. 겨울철에 유행하는 인플루엔자의 경우 흔히 독감으로 불리는 질병으로 코로나19와 증상으로 구분하기 어렵기 때문에 코로나19와 인플루엔자를 동시에 진단하는 검사를 이용하면 코로나19와 인플루엔자가 동시에 유행하는 경우에 환자를 빠른 시간내에 적절히 처치하도록 도움을 얻을 수 있다.

Roche사의 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 검사는 cobas 6800 system 및 cobas 8800 system을 이용하여 SARS-CoV-2 바이러스와 인플루엔자 A 바이러스 및 인플루엔자 B 바이러스 RNA를 real-time RT-PCR 방법을 이용하여 단독 혹은 동시 정성 검출 할 수 있는 자동화된 다중 정성검사용 체외진단 의료기기이다. 검체는 비인두 도말 검체를 사용하며 적합

한 수송배지에 수송된 검체를 이용하여 완전 자동화된 핵산 추출 및 정제, PCR 증폭 및 검출이 cobas6800/8800 system 내에서 이루어진다. 핵산은 환자 검체 및 첨가된 내부 대조물질 RNA 분자에서 동시에 추출된다. 검체로부터 SARS-CoV-2 표적 핵산의 선택적인 증폭은, SARS-CoV-2에 고유한 ORF1 a/b 비구조 부위에 대한 표적 특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용하여 이루어진다. 추가로, 구조 단백질 외피 E 유전자의 보존적인 부위가 pan-Sarbecovirus 검출을 위해 선택되었다. 인플루엔자 A와 B 바이러스의 검체로부터 표적핵산의 선택적인 증폭은, 인플루엔자 A 바이러스의 기질 단백질(matrix protein)1과 2(M1/M2) 유전자와 인플루엔자 B 바이러스의 NEP(Nuclear export protein)/비구조 단백질(nonstructural protein 1, NS1) 유전자 각각에 대한 표적 특이적 정방향 및 역방향 프라이머를 사용하여 이루어진다. cobas 6800 장비는 원스톱 자동화 방식으로 핵산 추출, 유전자 증폭, 검사, 결과 분석 및 보고의 전 과정이 진행되며, 8시간 당 cobas 6800은 최대 384의 검사 결과를 제공할 수 있다. 시약 및 소모품 교체 등을 위한 인력의 개입은 각각 cobas 6800은 8시간 당 1회로 줄여, 의료진의 코로나19 검사 편의성도 개선하였다.



cobas 6800 장비를 이용한 자동화 검사는 핵산추출부터 검사 결과 도출까지 단일 장비 안에서 검사가 진행되는 완전 자동화된 검체 준비(핵산 추출 및 정제), PCR 증폭 및 검출을 기반으로 한다. cobas 6800 장비는 검체 공급 모듈, 이동 모듈, 처리 모듈 및 분석 모듈로 구성되어 있다. 자동화된 데이터 관리가 cobas 6800 소프트웨어에 의해 수행되어 모든 검사에 대한 검사 결과를 부여한다. 결과는 장비 화면에서 직접 확인할 수 있으며 보고서를 출력할 수 있다. 이러한 자동화된 작업은 수동작업에 따른 오류를 방지하며, 외부 물질 유입에 따른 오염 위험 또한 줄여준다.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 검사는 임상연구를 통해 97% 이상의 높은 민감도와 특이도를 확인했다. 코로나19의 경우 위음성 위험과 관련된 민감도는 100.00% (95% CI

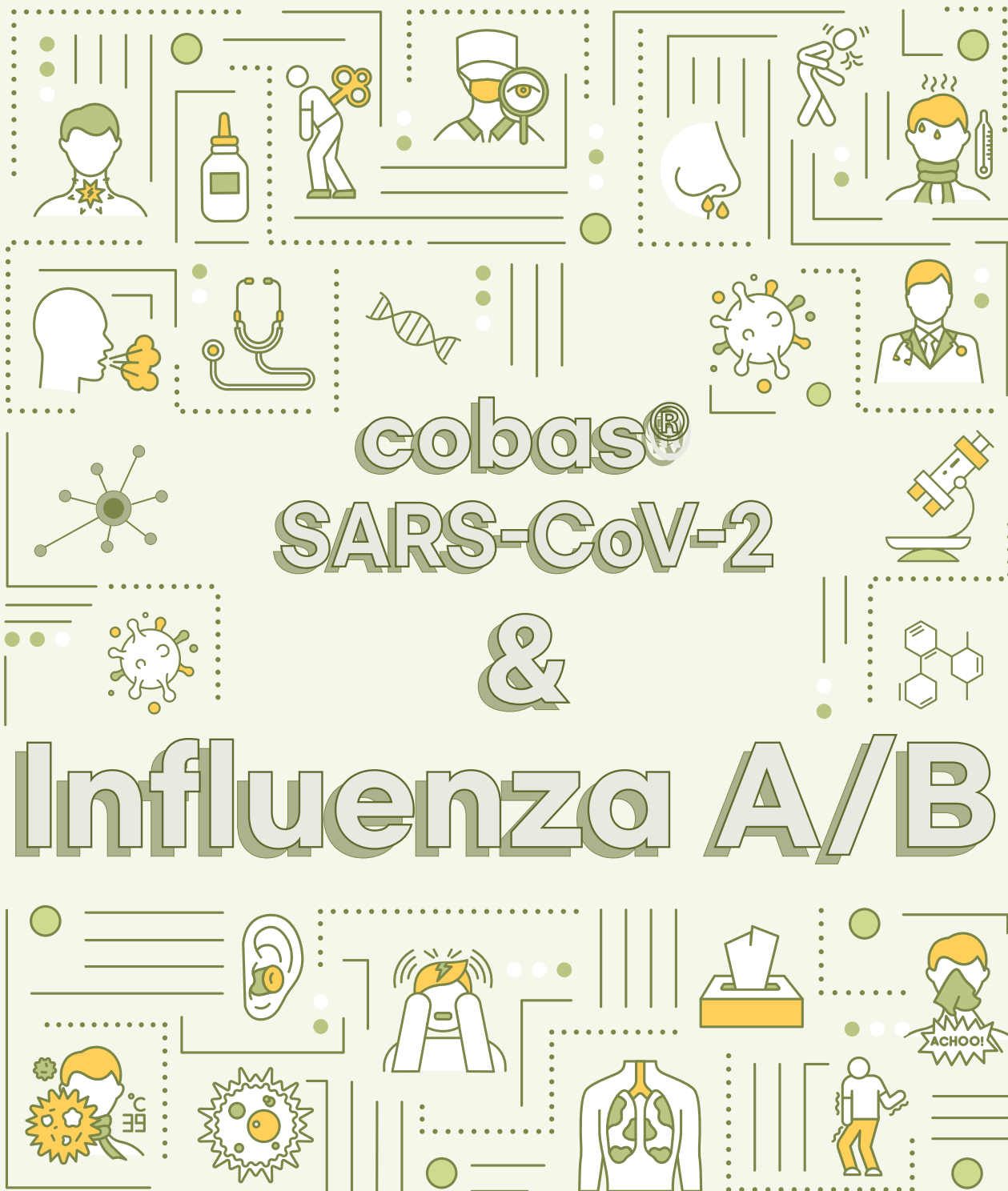
97.74 - 100%), 위양성 위험과 관련된 특이도는 99.82% (95% CI 98.96 - 99.97%)를 나타냈다. Influenza A의 경우 민감도는 97.14% (95% CI 92.88 - 98.88%), 특이도는 99.04% (95% CI 96.58 - 99.74%)를 확인했으며, Influenza B는 민감도 100.00% (95% CI 97.15 - 100.00%), 특이도 100.00% (95% CI 98.20 - 100.00%)로 확인했다. cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 검사는 2020년 9월에 미국 FDA 긴급사용승인을 받았으며, 같은 달에 유럽 의료기기 인증(CE)을 획득했다. 국내에서는 2021년 5월 식품의약품안전처로부터 진단검사로 허가를 획득하였다.

현재 병원에서 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 검사를 도입하여 약 8개월 간 SARS-CoV-2 검사를 운용한 결과 체감되는 장점은 RNA 추출이 따로 필요가 없는 편의성과 한꺼번에 많은 검체를 검사할 수 있다는 점, 그리고 약 3.5 시간 이내에 검사결과를 얻을 수 있었던 점으로 검사의 도입은 검사 보고 시간의 단축 및 환자의 편의성 향상에 기여하였다. 에러코드와 함께 Invalid 결과가 나오는 샘플의 빈도는 검사 시기에 따라 다소 차이가 있었으나 0.2%~1% 미만으로 유지되어 검사 시 종종 관찰이 되었으나 현재까지의 검사 운용에서는 전체적으로 큰

문제를 야기하는 수준은 아니었으며 Invalid 결과가 나온 검체들을 다시 재검사하였을 때는 모두 정상적인 결과를 얻을 수 있어 random하게 발생하는 것으로 생각되었다. 특히 최근 오미크론 변이의 유행 이후 감염자수가 증가하면서 검사 요구량이 증가하고 있어 의뢰되는 검체 중 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B 검사를 이용한 처리 비율이 증가하고 있으며 향후 코로나19 유행이 지속되는 동안 많은 수의 검체를 처리하는데 큰 역할을 담당할 것으로 생각된다.

Shorten the time of test results





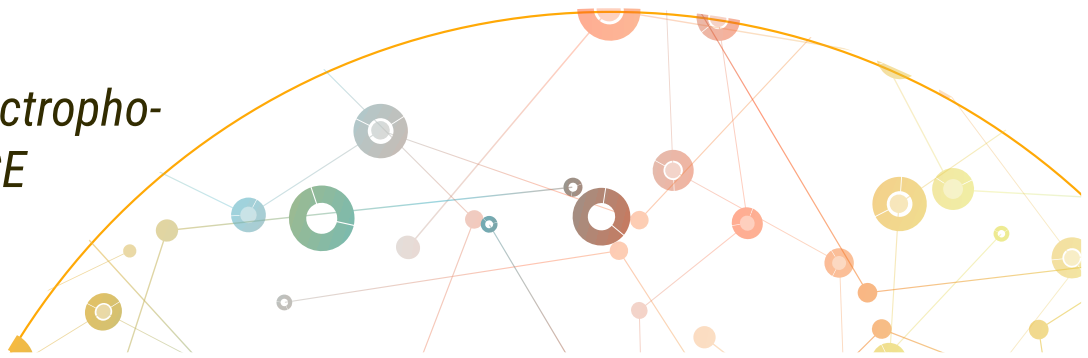
Parallel sequencing of 87 STR and 294 SNP markers using the prototype of the SifaMPS panel on the MiSeq FGx™ system

박혜원

씨젠의료재단

1990년대 상용화된 이후로 임상 혹은 법의학에서 개인식별검사는 모세관 전기 영동법(capillary electrophoresis, PCR-CE)을 이용한 단연쇄반복(Short tandem repeat, STR) 측정으로 시행되어왔다. 차세대염기서열분석법(massive parallel sequencing, MPS)이 도입되어 더욱 많은 STR 좌(loci)를 분석할 수 있게 되고, 절편길이 다형성 외에도 변이를 분석하는 것도 가능해지게 되었다. MPS의 이점과 점점 낮아지는 비용으로, 법의학 분야에서 MPS를 이용한 접근이 활발해지고 있다. Thermo Fisher Scientific Inc.에서 조상찾기패널을 포함한 법의학용 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNP) 상업 키트를 출시하여 법의학 분야에서 이미 널리 이용되고 있으며, 고해상도 분석을 위해 커스텀 MPS-SNP 패널로 개인식별검사를 시행하기도 한다.

capillary electrophoresis, PCR-CE



31 상염색체 STR (autosomal STRs, A-STRs)과 4 성결정 표지자로 구성된 Precision ID GlobalFiler™ MPS STR Panel v2 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)와 22 A-STRs, 23 Y-STRs, 그리고 amelogenin으로 구성된 PowerSeq™ Auto/Y system (Promega, Madison, USA)이 잘 알려진 MPS-STR 패널이다. 혈연관계 분석에 쓰이는 ForenSeq™ DNA Signature Prep Kit (Illumina, San Diego, USA)은 A-STRs, X-STRs, Y-STRs 외에도 SNPs(identity-informative SNPs 및 phenotypic-informative SNPs)이 결합된 형태의 시약으로, 널리 평가되고 있다. 추가 분석 좌위가 많아질수록 개인식별검사의 증거력이 높아지기 때문에 STRs에 SNPs를 혼합한 형태의 MPS 패널의 전망이 밝으며 이에 저자들은 in-house로 이러한 MPS 혼합패널을 개발해보았다.

우선 패널을 디자인하기 위해 Expanded CODIS (Combined DNA Index System) core STR loci 전부 및 중국 법의학회에서 권장하는 A-STRs를 1차적으로 선정하고 법의학적으로 중요한 좌위들을 추가하였다. X 및 Y STR 좌위 선정에 있어서는 일반적으로 사용하는 25개 Y-STRs와 7개 X-STRs를 포함시켰다. SNP 표지자는 저자들의 이전 연구에서 사용한 273 SNPs와 HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) 등을 참고하여 296 SNPs (239 A-SNPs, 30 X-SNPs, 27 Y-SNPs)를 선정하였다. Illumina사의 Design Studio (<https://designstudio.illumina.com/>)와 TruSeq Custom Amplicon을 이용하여 프라이머와 라이브러리를 디자인하였다.

검체는 혈연관계가 없는 한족 50명(남 24, 여 26)의 말초혈액을 사용하였으며, 컨트롤로 Promega사의 Human genomic DNA (gDNA) 9947A와 9948 사용하였다. 기존 검사법과의 비교를 위해 Si-FaSTR™ 23-plex system (Academy of Forensic Sciences, Ministry of Justice, P.R. China), Goldeneye™ DNA ID 22NC Kit (Goldeneye Co. Ltd, China), AGCU 21 + 1 STR Kit (AGCU Sci-Tech Co. Ltd, China), Investigator Argus X-12 kit (Qiagen) 및 AmpFISTR Yfiler Plus PCR Amplification Kit (Thermo Fisher Scientific) 검사를 병행하였다. SNP calling 검증은 이전 연구결과와 Sanger 시퀀싱으로 시행하였다.

민감도 평가를 위해 gDNA 9948을 희석하여 10 ng, 5 ng, 2 ng, 1 ng, 500 pg, 200 pg로 준비하여 각각 라이브러리를 제작, 염기서열 분석을 시행하였다. 검체 간의 수행능 차이는 손톱, 모발, 혈흔 검체 및 친자확인용 trio 검체로 평가하였다.

민감도 평가를 위해 gDNA 9948을 희석하여 10 ng, 5 ng, 2 ng, 1 ng, 500 pg, 200 pg로 준비하여 각각 라이브러리를 제작, 염기서열 분석을 시행하였다.

검체 간의 수행능 차이는 손톱, 모발, 혈흔 검체 및 친자확인용 trio 검체로 평가하였다.

혼합 검체 평가를 위해 gDNA 9947A (여성)과 9948 (남성)의 검체를 1:1, 1:3, 3:1, 1:9, 9:1, 1:19, and 19:1로 혼합하여 평가하였다.

Illumina 사의 TruSeq Custom Amplicon Low Input Kit을 사용하여 DNA 라이브러리를 제작하였고 Agilent Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, CA, USA)로 절편 사이즈를 분석하였다.

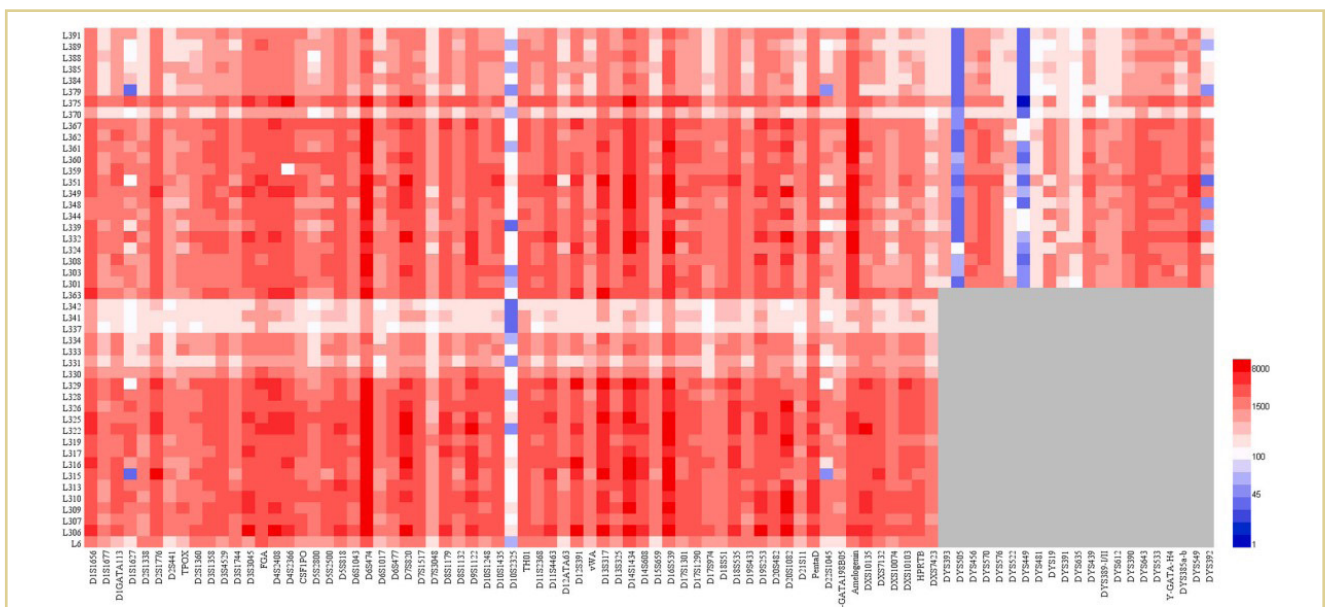
얻어진 데이터는 커스텀한 “STRsearch” 파이프라인으로 분석하였는데 그 과정을 간단히 설명하자면 다음과 같다: 1) GRCh37을 레퍼런스로 매핑; 2) STR allocation; 3) STR read 병합; 4) STR read 검색(디폴트 100x); 5) 필터(디폴트 <1%); 6) variant calling; 7) 보고서 작성. SNPs은 또 다른 자체개발 python 파이프라인으로 분석하였으며 그 과정은 다음과 같다: 1) BWA-MEM (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>)을 사용하여 GRCh37을 레퍼런스로 매핑; 2) 정렬된 리드를 추출; 3) GATK 4.0 (<https://software.broadinstitute.org/gatk/>)을 사용하여 SNP 유전형 calling을 실시. 이형접합체 평형(heterozygote balance, Hb)은 STR은 더 많은 allele에 대한 소수 al-

lele의 비로 나타내었으며, SNP은 A, C, G, T 순으로 나타내었다. 본 연구에서 stutter는 n-1만 분석하였다. R software v 3.6.2 (<https://www.r-project.org>) 혹은 Python v 3.7.4 (<https://www.python.org>)로 readsRelevant plot 만들어 noise read하였고 그 외 HWE, LD, PD, PEduo, PEtrio 등도 평가하였다. 프라이머와 증폭산물에 관한 자세한 내용은 원논문의 표를 참고할 수 있다¹.

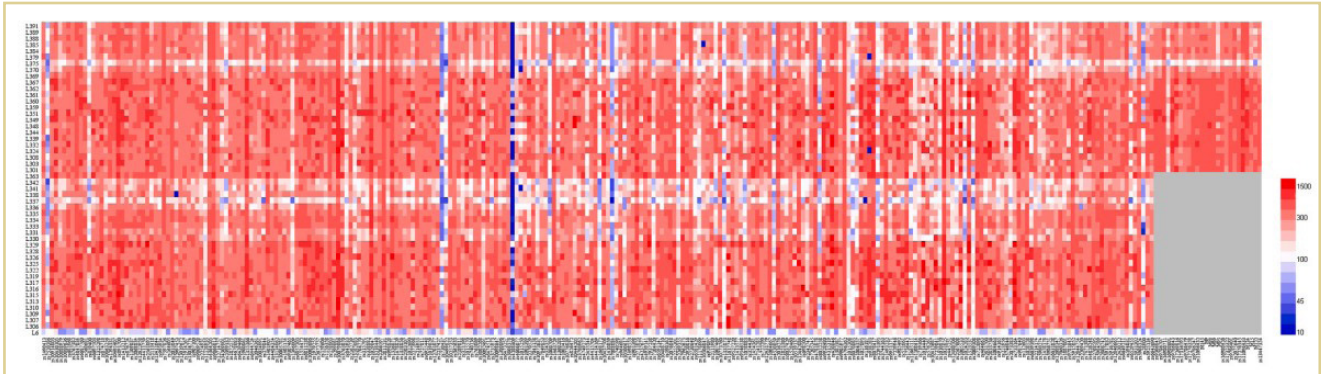
연구 시작시점에서 94 STRs과 296 SNPs을 계획하였으나, NT 반복수가 높다든가 인근 GC 함량의 문제로 최종적으로 SiFaMPS 패널 프로토타입은 87 STRs, 294 SNPs, amelogenin으로 SifaMPS 패널을 구성하였다.

염기서열분석 수행능과 결과 평가

디폴트 세팅 DoC ≥ 100 reads, stutter ratio < 0.5, noise < 1%로 STR 분석을 수행하였더니 81 (2.13%) 좌위에서 dropout이 발생하였다. 가시적인 개요는 아래 그림과 같다.

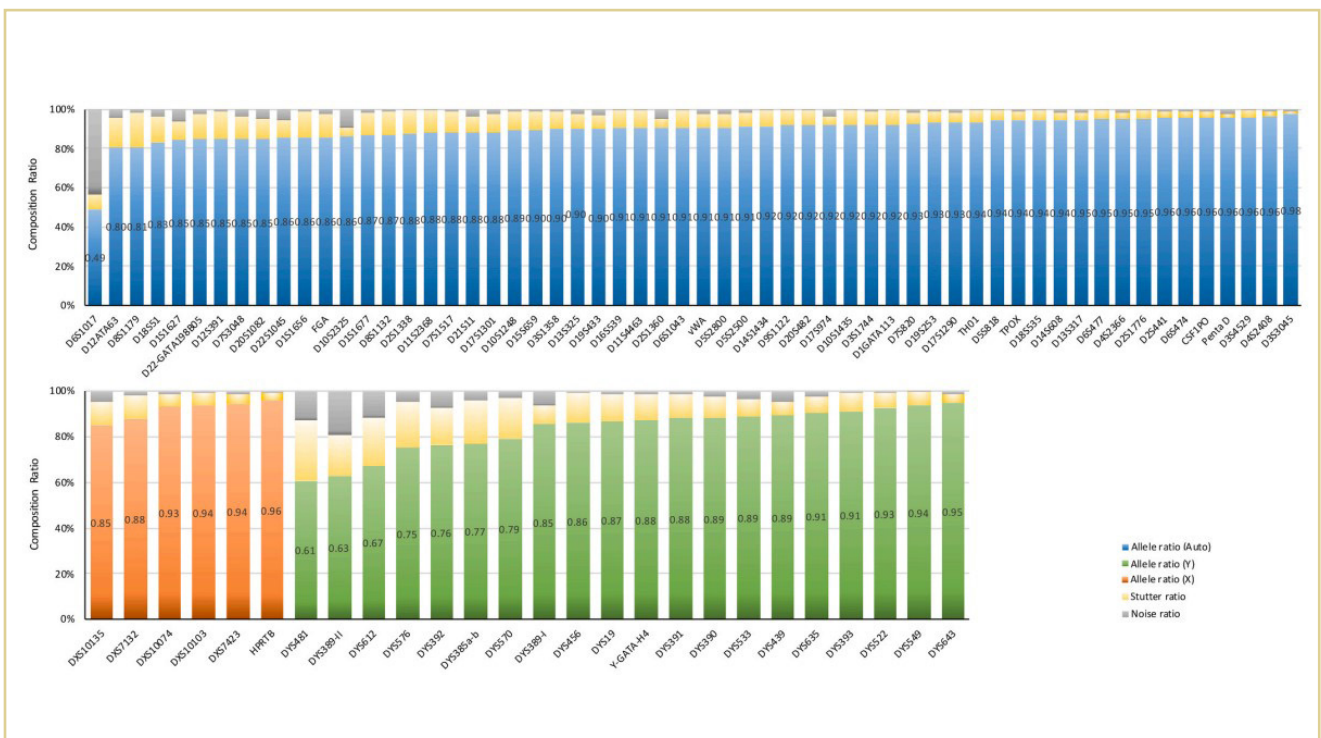


최소 DoC를 45 reads로 수정해도 여전히 38개의 dropout이 관찰되어 해당 좌위는 분석에서 제외하였다. SNP calling에서는 100 reads 이상의 coverage, 0.3-3의 Hb threshold, 0.9 이상의 FMAR를 적용하였더니 5.45%가 dropout되고 나머지 결과는 일치하였다. 다음 그림에서 SNP calling의 전체적인 수행능과 Chr7의 rs730437, Chr8의 rs4288409, Chr10의 rs7088884의 read가 나머지에 비해 낮은 것을 볼 수 있다.

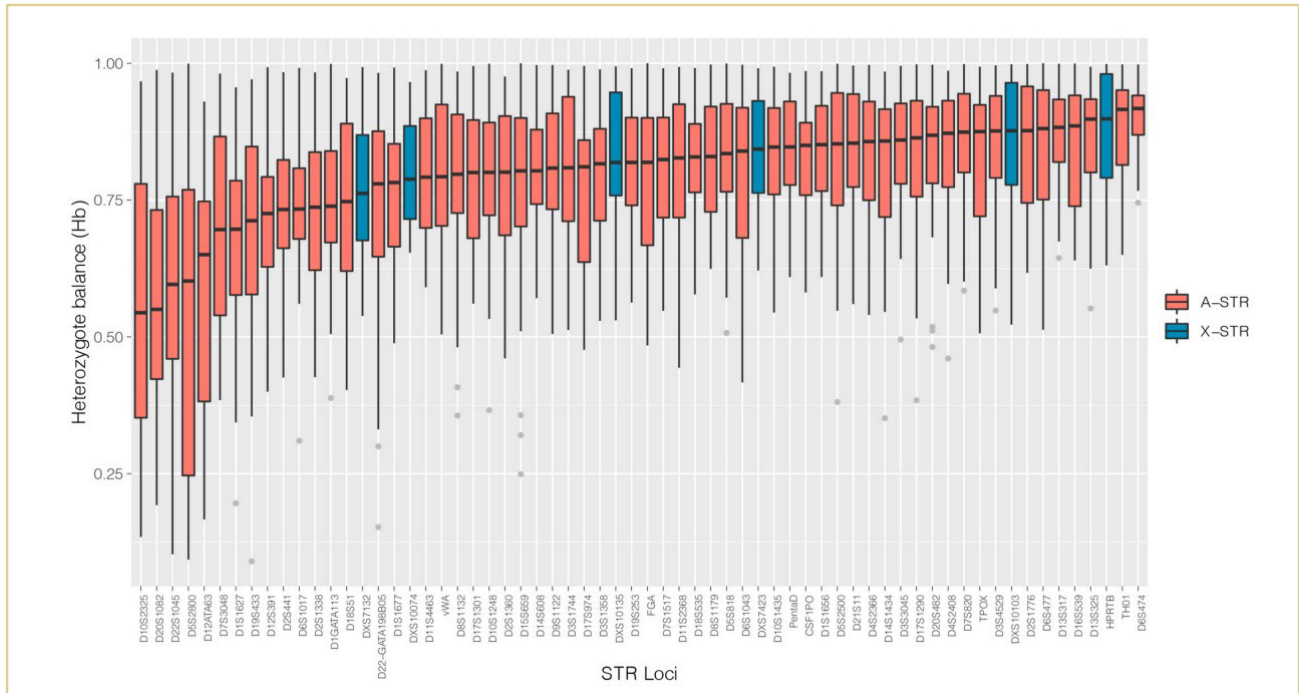


DoCs는 평균적으로 58 A-STRs, 6 X-STRs, 23 Y-STRs로 계산되었다. 좌위에 따라 DoC 불균형이 심했는데 dropout 발생률이 높고 DoC가 매우 낮은 좌위들을 배제하였다. 좌위간 불균형이 여전히 존재하긴 했지만, 85 STRs에 대한 유전형 분석에 큰 문제는 없었다.

게다가, 아래 그림에서 보다시피 85 STRs에 대한 SCRs 평가를 시행하였는데 모든 STRs에서 60% 이상의 대립유전자비(allele ratio)를 보였다.



STRinNGS v2.0로 D6S1017 좌위를 분석한 바, 비슷하게 낮은 대립유전자비(<50%)가 관찰되었는데, D6S1017 downstream 부위에 무작위 변이가 발생하는 것으로 보아 참대립유전자 검출을 하지 못해 발생한 오류로 생각된다. “n-1” stutter 분석에서 삼염기반복 모티프의 stutter reads 발생율이 높았으며, 각각 A-STRs의 7.65%, X-STRs의 6.55%, Y-STRs의 11.71%이었다. 다음 그림에서 58 A-STRs와 6 X-STRs 좌위에 대한 Hb를 볼 수 있다.



Hb의 중앙값은 0.54-0.92였고, Hb 값이 낮은 D10S2325가 가장 낮은 평균 coverage를 보였는데, 이는 기존 연구 결과와 일치했다. 64 STRs의 Hb 중앙값 중 0.6 미만은 단 3건으로 전체적으로 좋은 수행능을 보여주었다. A-SNPs와 X-SNPs는 Hb의 변이가 컸는데(0.11-6.38), reads가 45 이상이면 모두 분석에 포함시켜, 아웃라이어(Hb < 0.3 혹은 > 3)를 배제하지 않았기 때문이다. 불균형이 심한 좌위를 배제한 경우, filtering을 시행하지 않아도 SNP 유전형분석에 안정적인 Hb 값을 획득할 수 있었다.

50명의 비혈연관계 한족의 검체에서 PCR-CE와 SifaMPS 패널 프로토타입으로 구한 유전형을 비교

하였을 때, 81.69% (5522/6760)의 대립유전자에서 결과가 일치하였다. STRs 85 좌위 중 69 좌위에서 결과가 완전히 일치하였고, 18.31%의 불일치 결과는 세 가지로 나뉜다: 1) 절대다수(96.93%)는 두 방법 간의 명명법 차이(12 개의 non-CODIS 좌위에서 발생)로 인한 것이었고; 2) STR이나 그 인접부위에 변이가 있는 경우가 있었으며; 3) 대립유전자 drop-out이 발생한 경우가 한 건 있었다. 흔하게 관찰되는 다수의 NT 결실의 경우, 대립유전자 길이가 짧아지므로 분석 시 주의해야 한다. 특히 non-CODIS STR 좌위를 사용하여 MPS로 분석하는 경우, 서열 병합과 CE와의 비교를 극도로 주의하여 시행해야 한다. SNP 유전형 비교는 100%에서 일치하였다.

9947A와 9948 gDNA를 반복분석하여 재현성을 검증한 바, STR 결과는 완전히 일치하였다. SNP를 반복분석한 결과 비교에서도, 모든 유전형에서 결과가 일치하였다.

PCR 조건을 29 cycles로 고정하고, 컨트롤 DNA9948 분주량을 다르게 하여 패널의 민감도를 평가하였고 10 ng과 5ng DNA를 분주한 경우 완전한 STR 프로파일을 얻을 수 있었다. 2 ng에서 200 pg 사이의 분주량에서는 74.1-98.9%의 STR이 분석기준을 넘겨 정확한 분석이 가능했다. 예상한 바와 같이, DNA 분주량이 줄어들수록 Hb 변동이 심해지고 1ng 이하의 DNA 분주 시 대립유전자 불균형이 심하게 관찰되었다. SNP 분석에서도 분주량이 적어질수록 Hb 변동이 심해졌으며, 500 pg 이하의 분주량부터 불일치가 발생하여 500 pg 분주 시 2.4%. 200 pg 분주 시 5.5%의 SNP 유전자형 불일치가 있었으며 그 이상의 분주량에서는 유전형이 모두 일치하였다. SNP 분석 시, calling 조건을 넓힐수록 더 많은 유전형이 분석에 포함되어, 부정확한 결과 또한 늘어났다. 이는 특히 법의학 검사에서 권장하지 않기 때문에, 결과의 정확성을 보장하기 위하여 저자들은 >45 reads, $0.3 \leq Hb \leq 3$ 의 calling 조건을 채택하였다. 전체적으로 85 STRs와 293 SNPs에 대한 full-sequence 프로파일을 얻기 위해서는 최소 10 ng 이상의 DNA가 필요했다. 이러한 결과는 1 ng이상의 DNA를 요구하는 기존의 ForenSeq™ DNA Signature Prep Kit 만큼 SifaMPS 프로토타입 패널의 민감도가 좋지는 않다는 것을 나타내며, DNA 추출 방법의 차이에 기인한 것으로 생각된다. 민감도는 친자검사보다 법의학적 검사에서 문제가 될 수 있는데 이를 해결하기 위해 다음과 같은 조치를 취해볼 수 있다: 1) PCR 사이클 횟수를 올려보기; 2) 유전형 calling criteria를 완화하기.

여러 명의 검체가 혼합된 것으로 시행하는 검사는 범죄현장에서 발견된 증거에서 특히 중요한데, 9947A와 9948 DNA를 1:1 부터 1:19 까지 혼합하여 검사해본 바 D10S2325를 제외한 부위에서 STR은 모두 감별해낼 수 있었다. 남성의 DNA 양이 적은 혼합물의 경우 감별력이 조금 낮아졌는데, 그 이유는 패널에 포함된 Y-STR 좌위 개수가 A-STR이나 X-STR보다 적기 때문인 것으로 생각된다. SNP 감별에서는 Hb와 FMAR 척도가 검체가 혼합되었음을 알 수 있는 중요한 지표였다.

검체 유형에 의한 패널 수행능 또한 법의학에 중요한 내용으로, 모발, 손톱, 혈흔 검체를 비교해 본 결과, 손톱 검체의 결과는 좋지 않아 대상 검체에서 제외되었고, 모발과 혈흔에서는 일관된 결과를 얻을 수 있었다.

본 검사로 저자들은 MiSeq FGx System에 기반한 새로운 MPS 프로토타입 패널을 개발하였고 이는 기존 상업키트보다 더 많은 유전정보를 제공하여, 법의학 분야의 개인식별 검사와 친자검사에 도움이 될 것으로 생각된다. 다만, 12개의 non-CODIS STRs에서 최신 법의학 STR 서열구조 가이드(<https://strider.online>)와 다른 명명법을 사용했는데, 해당 좌위들이 현재 사용 중인 상업키트에도 포함되어 있는 만큼 MPS와 PCR-CE검사 결과 비교 및 합치를 위해서 결과 기술에 주의를 기울여야 하겠다.

[References]

1. Tao R et al. Parallel sequencing of 87 STR and 294 SNP markers using the prototype of the SifaMPS panel on the MiSeq FGx™ system. Forensic Sci Int Genet. 2021 May;52:102490.

최신 보험정보

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누658 핵산증폭	SARS-CoV-2 [실시간역전 사중합효소연쇄 반응법] 검사의 급여기준	1. 누658라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사는 다음과 같은 경우에 요양급여함 - 다 음 - 가. 급여대상 1) 질병관리청 「코로나바이러스감염증-19 대응지침」*에 따른 확진환자, 의사환자 등의 진단 및 추적관찰을 위해 실시하는 경우 * 진단검사 시행 당일 유효한 질병관리청 「코로나바이러스감염증-19 대응 지침(지자체용)」의 사례정의를 기준으로 하며, 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제11조에 따라 관할 보건소를 거쳐 질병관리청에 신고되어야 함 2) 코로나19 관련 임상증상이 없이 선별목적으로 실시하는 경우 1회 인정 (1) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자**에게 선별목적으로 실시 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고 (2) 상급종합병원, 종합병원, 병원, 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 제외), 재활의료기관으로 입원하는 환자 (3) 사회복지시설 중 「노인복지법」제31조제2호에 따른 노인의료복지시설, 「장애인복지법」제58조제1항제1호에 따른 장애인 거주시설, 「정신건강증진 및 정신질환자 복지서비스 지원에 관한 법률」제22조에 따른 정신요양시설에 입소하는 입소자 (4) 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관에 내원하여 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자 나. 검사방법 단독검사와 취합검사로 구분하며 아래의 급여대상별 적용가능검사에 따라 선택하여 실시함 - 아 래 - 표1-1(p26) 참조 다. 수가산정방법 검사방법 및 급여대상에 따라 아래와 같이 수가를 적용하며, 상기가. 급여대상 2)의 경우 상기도검체로 실시한 경우에 한하여 인정함. 급여대상 가. 2)의 (2), (3)에 해당되는 취합검사와 단독검사의 청구코드는 아래와 같이 구분하여 신종 감염병 관리의 목적으로 한시적으로 기재토록 함. - 아 래 - 표1-2(p26) 참조	보건복지부 고시 제2022 - 37호 (2022년 2월 14일부터 시행)

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
		라. 본인부담률 상기 가. 급여대상 2)의 (2), (3)은 입원 환자(입소자) 및 입원(소) 예정자로 입원진료에 준하여 「국민건강보험법」 제44조 및 동법 시행령 [별표2] 제1호 가목에 따라 해당 검사비용의 본인부담률은 20%로 적용하며, 해당 수가의 세부코드를 '97'로 기재하여 청구함 마. 기타 1) 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와의 동시 실시는 불인정함 2) 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 단독검사를 1회 인정하며, 본인부담률은 해당 검사비용의 20%로 함 2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관으로 하며, 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 검사시약을 사용할 수 있는 기간은 식품의약품안전처장이 별도로 정한 기간까지로 함 3. 코로나19 검사가 필요하다는 타 요양기관의 소견에 따라 종합 병원, 병원 내 선별진료소를 내원하여 별도 진찰 등 없이 코로나 19 검사 시행만을 원하는 경우 해당 검사비용만 산정함 4. 상기 1.의 급여대상 이외에 환자가 원하여 시행하는 경우 등은 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함	
누658 핵산증폭 누680 핵산증폭	코로나바이러스 감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 의 급여기준	1. 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법]응급용 선별검사는 빠르게 코로나19 음성을 확인하여 신속한 치료방향 등을 결정하기 위해 선별목적으로 실시하는 검사로 응급 대응 성능 (1시간 내 검사완료)을 고려하여 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 응급용 검사 시약을 사용한 검사에 한하여 다음과 같이 요양급여를 인정함 - 다 음 - 가. 급여대상 응급진료가 불가피하여「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관에 내원한 환자로, 코로나19 감염 판별이 필요한 경우 1) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자** *「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고 2) 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자	보건복지부 고시 제2022 - 37호 (2022년 2월 14일부터 시행)

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
		나. 적용수가 상기도 검체로 실시한 경우에 한하여, 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사 유형에 따라 아래와 같이 수가를 적용하고, 신종 감염병 관리의 목적으로 청구코드는 한시적으로 기재함 -아 래 - 표2 (p27) 참조 다. 인정횟수 1) 응급실(응급분만) 내원시 1회 급여하며, 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법]응급용 선별검사 결과가 양성인 경우 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사 (청구코드 D6584, 세부코드(04))의 추가 실시를 인정함 2) 단, 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사의 동시 실시는 불인정함 라. 상기 가. 이외에 응급실 내원환자에게 동 검사를 실시한 경우 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률을 50%로 적용함 2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사 유형에 따라 아래와 같으며 응급검사인 점을 고려하여 검사위탁은 불가함. 가. 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관 1) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 I 2) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 III (COVID-19를 포함한 호흡기 바이러스, 폐렴원인균) 나. 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관으로 진단검사의학과 전문의가 상근하는 기관 1) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 II	
누680 핵산증폭	누680주3.(01) SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스 검사의 급여기준	1. 누680주3.(01) SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스 검사의 급여기준은 다음과 같이 함. - 다 음 - 가. 급여대상 인플루엔자주의보 발표시 코로나바이러스감염증-19 또는 인플루엔자 관련 임상증상이 있는 환자에게 의사가 검사 필요성을 인정한 경우 * 진단검사 시행 당일 유효한 질병관리청「코로나바이러스감염증-19 대응 지침(지자체용)」의 사례정의에 해당하는 경우 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제11조에 따라 관할 보건소를 거쳐 질병관리청에 신고 되어야 함	보건복지부 고시 제2022 - 37호 (2022년 2월 14일부터 시행)

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
		나. 산정횟수 진단시 1회. 다만, 환자상태 등을 고려하여 의사의 판단 하에 1회 추가 인정 다. 상기 가. 나. 에도 불구하고 아래의 경우에는 인정하지 아니함. -아 래- 1) 누658라 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2[실시간역전사중합 효소연쇄반응법]과 같은 날 중복으로 시행 2) 코로나바이러스감염증-19 확진자에게 추적관찰 목적으로 시행 라. 상기 가. 이외에 시행한 경우는 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함 2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관으로 함	

1) 표1-1

급여대상	검사방법
1) 확진환자, 의사환자 등	단독검사
2) - (1) 코로나19 관련 임상증상이 없는 중증응급환자 또는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자 2) - (4) 코로나19 관련 임상증상이 없는 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자	단독검사
2) - (2) 코로나19 관련 임상증상이 없는 상급종합병원, 종합병원, 병원 입원환자 *단, 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 단독검사 가능	취합검사
2) - (2) 코로나19 관련 임상증상이 없는 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 제외), 재활의료기관으로 입원하는 환자 2) - (3) 코로나19 관련 임상증상이 없는 「노인복지법」 제31조제2호에 따른 노인의료복지시설 「장애인복지법」 제58조제1항제1호에 따른 장애인 거주시설, 「정신건강증진 및 정신질환자 복지서비스 지원에 관한 법률」 제22조에 따른 정신요양시설입소자	단독검사 취합검사

2) 표1-2

검사방법	유 형	산정기준	적용수가	청구코드
단독검사	-	1인 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] (727.94점)	D6584 세부코드(04)
				D6584 세부코드(97) 주)
취합검사	1단계 (그룹검사)	2~5인 취합 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARP-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 25% (181.99점)	D6588 세부코드(00) , (97) 주)
	2단계 (개별검사)	1단계 검사결과 양성 그룹에 대한 개별검사 실시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARP-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 75% (545.96점)	D6589 세부코드(00) , (97) 주)

3) 표2

유형	적용수가	청구코드
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사 I	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARP-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수	D6584 세부코드 98
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사 II		D6584 세부코드 99
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용선별검사 III (COVID-19를 포함한 호흡기 바이러스, 폐렴원인균)	누-680 나. 핵산증폭-다종그룹2 소정점수	D6802 세부코드 98

✓ 대한진단유전학회 일정안내

개최명		참석인원	개최기간	개최장소/ 개최형식
정기 학술대회	제17차 학술대회	250~300명	6월 9일 ~ 6월 10일	용산 드래곤시티/ 오프라인
	제6차 심포지엄	250~300명	11월 ~ 12월	오프라인
온라인 교육센터 교육프로그램	NGS 워크숍	150~200명	7월 ~ 8월	온라인
	세포유전 미니워크숍	100~150명	8월 ~ 9월	
	유전상담연수강좌 (Advanced Course)	50명	8월 ~ 9월	오프라인

※ 세부 일정과 장소는 추후 안내드리겠습니다.

※ 올해 정기학술대회는 오프라인으로만 개최합니다.

✓ 유관학회 일정안내

주 관 / 주 최	개 최 명	개 최 기 간	사 이 트
대한진단검사의학회	춘계심포지엄	3월 24일(목) ~ 3월 25일(금)	kslm.org
	LMCE 2022&KSLM 63rd Annual Meeting	10월 26일(수) ~ 10월 28일(금)	
대한혈액학회	ICKSH 2022	3월 31일(목) ~ 4월 2일(토)	hematology.or.kr
대한수혈학회	학술대회	5월 27일(금)	transfusion.or.kr
	심포지엄	11월 26일(토)	
대한진단혈액학회	학술대회	3월 24일(목) ~ 3월 25일(금)	hema-research.or.kr
	워크숍	9 ~ 10월경	
대한진단면역학회	춘계학술대회	4월 27일(수)	ksdi-lm.org
	추계학술대회	10 ~ 11월경	
대한임상미생물학회	제25차 학술대회	7월 7일(목) ~ 7월 8일(금)	kscm.or.kr
대한임상화학학회	춘계심포지엄	3월 24일(목) ~ 3월 25일(금)	kscc.or.kr
	24th IFCC WorldLab & 16th APFCB 2022	6월 26일(일) ~ 6월 30일(목)	
	추계학술대회	11월 10일(목)	
대한의학유전학회	춘계학술대회/연수강좌	4월 28일(목)	ksmg.or.kr
	추계학술대회/연수강좌	11월 10일(목)	
한국유전체학회	제16회 통계유전학워크숍	7월	kogo.or.kr
	The KOGO Annual Conference	9월 15일(목) ~ 9월 16일(금)	
대한이식학회	제18차 춘계학술대회	4월 8일(금) ~ 4월 9일(토)	mykst.org
	ATW 2022	11월 17일(목) ~ 11월 19일(토)	
대한의료관련감염관리학회	제31차 연수과정	3월 22일(화) ~ 3월 25일(금)	koshic.org
	제27차 학술대회	5월 19일(목) ~ 5월 20일(금)	
대한항균요법학회, 대한감염학회	춘계심포지엄	4월 14일(목) ~ 4월 15일(금)	ksat.or.kr

P 플래티넘 PLATINUM

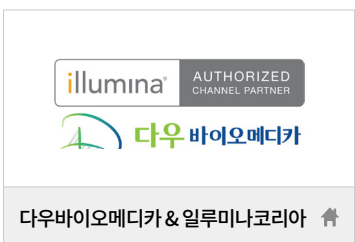


- **대표제품** KAPA Hyper Exome/Choice/Explorer, cobas CMV, cobas 6800/4800 system
- **회사소개** 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체액, 조직 등을 검사하여 질병의 조기발견, 예방, 진단, 치료 및 모니터링을 위한 혁신적인 제품과 서비스를 공급하고 있다. 진단검사사업부(Core Lab & Point of care Solutions), 분자진단사업부(Molecular Lab), 조직진단사업부(Pathology Lab), 임상 의사결정 지원 사업부(Clinical Decision Support), 당뇨관리사업부(Diabetes Care)의 5개 사업본부로 구성되어 있으며 로슈진단은 병원 및 검사실의 대용량 분석용 체외진단 시스템, 생명과학분야의 연구용 분석기기 및 시약은 물론 병원의 현장 검사용 기기와 혈당측정기 등 환자자가 검사기기에 이르는 광범위한 제품 포트폴리오를 갖추고 있으며 국내는 물론 세계 체외진단(IVD)업계의 선두 기업이다. 2019년 클라우드 기반의 임상결정 지원 데이터 플랫폼 네비파이 튜머보드(Navify Tumor Board)를 출시하며 디지털 헬스케어 영역에 본격 진출했다. 특히, 로슈진단은 로슈제약과의 공조를 통해 개인의 유전적, 조직적 특성을 진단해 최적의 치료법을 선택할 수 있도록 환자 및 의료진 모두를 위한 맞춤형의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있다. 또한 한국로슈진단은 아프리카 어린이 돕기 자선 걷기대회, 사회공헌 협약을 통한 국내 저소득층 어린이 지원, 피학대 아동 지원, 소아당뇨환자 지원 등의 꾸준한 사회공헌 활동을 통해 기업의 사회적 책임을 다하기 위해 노력하고 있다. 에이온휴잇(Aon Hewitt)이 선정한 '한국 최고의 직장(Best Employer in Korea)' 본상을 2015년, 2016년, 2017년 3회 연속 수상했으며, 2019년, 2020년에는 Great Place To Work Institute 주관 '대한민국 일하기 좋은 100대기업'에 선정되었다. 보다 자세한 정보는 홈페이지 www.roche-diagnostics.co.kr에서 확인할 수 있다.

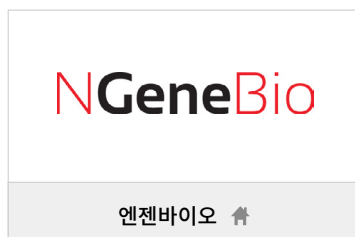
G 골드 GOLD



- **대표제품** Ion TorrentTM IonS5XL(차세대 염기서열분석기, NGS), CytoScan® Dx (마이크로어레이, CMA)
- **회사소개** 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)은 전 세계 50여 개 국가, 약 70,000명의 직원들과 함께 연 매출 \$200억 이상을 달성하는 세계적인 과학 회사입니다. 써모피셔 사이언티픽은 고객들이 세상을 더욱 건강하고, 깨끗하며, 안전하게 만들 수 있도록 돕는다는 사명을 가지고, 생명과학 분야 연구 촉진, 복잡한 분석 난제 해결, 환자 진단 개선 및 의약품 개발, 실험실 생산성 향상에 주력하고 있습니다.



- **대표제품** 체외진단용 의료기기 & Next Generation Sequencing System
- **회사소개** ▶다우바이오메디카회사소개:Dow Biomedical is a market developer & distributor of in-vitro diagnostics products. Through partnership with global leaders, we are introducing cutting-edge technology products to our customers. Dow intends not to compete in the established market segments but to develop specialty areas which may be required for development. Dow is proud to have contributed to improvement of medicare for human health through providing innovative technology products. ▶일루미나코리아 회사소개: There is a dramatic 'DNA revolution' happening today and Illumina is leading it. Our technology and the solutions we continue to bring to market are transforming our understanding of the genome and will ultimately transform health care.



- **대표제품** BRCAaccuTest PLUS / ONCOaccuPanel/ HLAaccuTest / NGeneAnalySys
- **회사소개** NGS 정밀진단 선도기업 엔젠바이오는 BT 기술과 IT 기술 결합을 통한 정밀진단 플랫폼 구축으로 국내 외 정밀진단 기술을 선도하는 글로벌 정밀의료 혁신 기업입니다. 엔젠바이오는 2017년 국내 최초 NGS 기반 유전성 유방암 및 난소암 정밀진단 제품 상용화를 시작으로 혈액암, 고형암, 희귀유전질환, 조직적합항원 정밀진단 제품 등 다양한 제품 포트폴리오를 구축하고 있습니다. 또한 엔젠바이오는 임상검사실에서 방대한 유전체 데이터를 정확하고 손쉽게 분석할 수 있도록 분석 소프트웨어를 상용화해 제품과 함께 제공하고 있습니다. 정확한 설계, 정교한 검증 및 고도화된 기술 등을 통해 임상적 효용성을 확보하였으며, 최상의 정밀의료 서비스를 위해 진단제품과 검사 서비스 모두 엄격한 품질관리시스템을 통해 관리하고 있습니다. 또한 지속적인 핵심 기술 상용화 및 확장을 통해 진단 영역의 다양한 분야 확대를 추진하고, 항암제 관련된 동반진단(CDx), 질병의 예후와 예측에 필요한 액체 생검, 감염병 진단 분야에서도 가시적인 성과를 창출하며 기술 및 사업 확장을 지속하고 있습니다.



아이엠비디엑스 🏠

- 대표제품 알파리퀴드100 NGS 패키지
- 회사소개 IMB Dx는 혈액 내 암세포에서 나온 DNA의 분석을 통해 암을 진단하고 개인맞춤형 정밀의료로 구현할 수 있는 기술력과 임상 경험을 가진 국내 유일의 액체생검 전문기업입니다. 회사명이 In My Blood Diagnostics의 약자인 것에서 의미하듯이 혈액을 이용한 액체생검에 높은 전문성을 보유하고 있으며, 자체 보유한 특허 기술을 적용하여 암을 정복해가고 있습니다. 더 나아가 AlphaLiquid® 검사를 통해 전세계에 있는 암 환자와 그들의 가족, 그들을 돌보는 의료진에게 유용한 정보를 제공하고, 암의 진단과 모니터링, 치료 방식을 혁신하고 있습니다.



실버 SILVER



트위스트바이오사이언스&엘앤씨바이오 🏠

- 대표제품 TwistBioscience사: NGS Panel, Genes, Oligo pools, variant libraries, Covid19 control, Twist Biopharma
- 회사소개 저희 (주)엘앤씨바이오는 TwistBioscience사 단독 대리점입니다. Twist사의 독보적인 DNA 합성기술을 바탕으로 한 NGS panel, Genes, Oligo pools, Variant libraries 서비스 및 항체&단백질 합성 서비스인 Biopharma를 통해 국내 유수의 연구진에게 최신 기술정보와 제품을 제공하고 있습니다.



한국애질런트 🏠

- 대표제품 SureSelect, Magnis, 4150/4200TapeStation
- 회사소개 Agilent is a leader in life sciences, diagnostics and applied chemical markets. The company provides laboratories worldwide with instruments, services, consumables, applications and expertise, enabling customers to gain the insights they seek. Agilent's expertise and trusted collaboration give them the highest confidence in our solutions.



한국아스트라제네카&한국MSD 🏠

- 대표제품 키트루다 / 린파자 (AZ Alliance product)
- 회사소개 MSD는 1891년 설립 이래 130년 이상 전 세계 사람들의 삶에 의미 있는 변화를 만들기 위해 혁신 의약품, 백신을 개발해 온 연구 중심의 바이오 제약회사로 더 건강한 세상을 만들어 가고 있습니다. 연구 중심의 바이오 제약회사로서 암과 HIV 및 에볼라를 포함한 감염질환, 새로운 동물질환 등 생명을 위협하는 질환의 예방과 치료를 위해 최선을 다하고 있습니다. 앞으로도 생명을 구하고 삶의 질을 높이는 '삶을 위한 발명(Inventing for life)'을 이어갈 것입니다. 생명을 구하고 더 나은 삶을 만드는 것, "Inventing for life"가 MSD의 유일한 비전이자 미션입니다.



브론즈 BRONZE



녹십자지놈 🏠

- 대표제품 DES/CMA/NGS패널/G-NIPT
- 회사소개 GC녹십자지놈은 GC녹십자의 유전체분석 부문 자회사로서 산전 유전체 및 유전자 검사와 암유전체 분석, 개인별 약물반응 예측 등 유전체 분석을 통한 질병 진단 서비스 사업을 진행하고 있습니다. GC녹십자지놈은 향후 유전체 분석정보를 활용한 맞춤 치료를 실현하여 건강산업의 패러다임을 바꿔나가고, 유전체 분석 시장의 리더로 성장해 나갈 것입니다.



시스멕스코리아 🏠

- 대표제품 SafeSEQ (Ultra-Sensitive NGS Liquid Biopsy Technology)
- 회사소개 시스멕스(Sysmex)는 체외 진단 의료장비 및 진단시약을 제공하는 글로벌회사로, 전세계 혈액 검사 의학 분야를 선도하는 헬스케어 회사다. 일본 고베에 본사를 두고, 170여개 국가에 제품을 제공하고 있다. 시스멕스코리아(Sysmex Korea)는 2013년 4월부터 한국에서 본격적으로 사업을 전개하고 있다. 국내에 많은 의료기관에 진단검사 관련 기기 및 시약을 공급하고 있으며, 특히 혈액검사 분야에서는 글로벌マーケット 점유율 No.1인 업체로, 헬스케어 분야의 최신의료기술을 지원하고 있다.

Roche Sample Prep Solutions for RNA-Seq

Sequence what matters



KAPA RNA Hyper/Library Prep

NGS workflow에서 가장 첫번째 단계는 샘플의 잠재력을 풀어내는 열쇠와 같은 단계입니다. 소중한 NGS Sample로부터 더 많은 정보를 얻어내기 위해서, 샘플이 성공적으로 library 제작까지 잘 진행되는 것이 매우 중요합니다. 로슈의 Sample Prep solution은 다양한 샘플 타입과 RNA-Seq application에서 증명되었고, 간단하며 완성형입니다.

Benefits:

- RNA Enrichment를 포함하여 Single-day Library 제작 가능
- 자동화가 가능한 RNA enrichment 와 Library 제작 프로토콜
- 다양한 샘플타입과 input 양에서도 신뢰가능한 성능
- 적은 input 양과 degraded 된 어려운 샘플에서도 높은 Success rate
- RNA부터 Sequencing 에 바로 사용 가능한 library 제작까지 모든 과정을 아우르는 Service &Support

Cat. No	KAPA Code	Description	Kit Size
8098107702	KK8541	KAPA RNA HyperPrep Kit	96rxn
8098123702	KK8581	KAPA mRNA HyperPrep Kit	96rxn
8098140702	KK8561	KAPA RNA HyperPrep Kit with RiboErase (HMR)	96rxn

FDA by De Novo



CytoScan[®] Dx Assay

Blood test by Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

- ✓ 발달 지연 및 지적 장애 (ID/DD), 또는 다수의 선천성 기형을 가진 경우 환자의 산후 평가를 위한 세포유전학적 마이크로어레이 (CMA)
- ✓ 약 270만개의 기능성 마커 포함
- ✓ 높은 해상도에서 게놈 전체의 복제수 판별 가능
- ✓ 단 한 번의 분석으로 포괄적인 유전자 분석 가능



해당 제품은 **의료기기**이며, 사용 방법과 주의사항을 잘 읽고 사용하십시오.
CytoScan Dx Assay: 체외 수허 17-580호

ThermoFisher
SCIENTIFIC

One sample. One application.
A multitude of tools to
uncover an answer.

Illumina는 샘플 처리에서 보고까지 전 과정을
해결하는 WGS 워크플로우를 지원하기 위해
다양한 도구를 제공하고 있습니다.



라이브러리 준비

Illumina DNA PCR-Free Prep

- 빠른 워크플로우: 약 90분 소요
- PCR-free chemistry로 커버리지
편향을 최소화
- 유연한 DNA 사용량 옵션: 25~300 ng



*SBS = sequencing by synthesis

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.

시퀀싱

NovaSeq™ 6000 시스템

- 간소화된 워크플로우로 수작업
시간 단축
- 수요에 맞춰 규모 조정이
가능한 플랫폼
- 입증된 Illumina의 SBS*
chemistry를 전 세계 유전체/
엑솜 분석에 활용

분석, 해석, 보고를 모두 한번에 TruSight™ Software Suite

- DRAGEN™ Bio-IT Platform의
포괄적인 희귀 변이 검출 기능
- 전장 유전체의 시각화와 직관적인 변이
주석 달기 및 필터링 기능
- 간소화된 해석, 큐레이션, 보고서
생성 기능



희귀 유전 질환 연구에 WGS를 도입해야 하는 이유

전장 유전체 시퀀싱(whole-genome sequencing, WGS)을 차세대 시퀀싱(next-generation sequencing, NGS)과 병행하면 유전체를 포괄적으로 살펴보고 여러 유전자를 동시에 분석할 수 있습니다. 이렇게 얻은 정보는 유전 질환의 다양한 유전자 변이를 연구하는 데 도움이 됩니다.

개선된 성능

여러 환자군 연구에서 WGS는 기존 연구 방법*보다
개선된 성능을 보였습니다.^{1,3-5}

시간 단축, 비용 절감

WGS는 반복적으로 진행되는 연구 방법에 비해 소요
시간과 비용을 크게 낮춰주는 것으로 보고되었습니다.^{1,2-6}

포괄적인 변이의 발견

단 한 번의 WGS 검사로 작은 변이(SNV, indel), CNV,
미토콘드리아 변이, 구조적 변이, 반복 서열 확장,
패럴로그를 발견할 수 있습니다.[†]

광범위한 유전체 분석 방법

WGS는 코딩/비코딩 영역, 후성유전체 또는 전사체의
통합 분석 등 유전 질환이 의심되는 환자의 유전체에 대한
광범위한 분석을 제공합니다.

*기존 연구 방법은 핵형 분석, 마이크로어레이 검사, 유전자 패널 검사, 전장 엑솜 시퀀싱을 의미

†SNV = single nucleotide variant(단일 염기 변이), CNV = copy number variation(유전자 복제수 변이)

미국의 Rady Children's Hospital, 영국의 National Health Services(NHS), 스웨덴의 Karolinska Institute 등 전 세계적으로 WGS의 이용이 더욱 증가하고 있습니다. WGS는 현재와 미래의 의료 서비스 향상을 위하여 All of Us, Million European Genome Alliance 등의 이니셔티브를 통해 집단유전학 연구의 성장을 가속화하고 있습니다.

자세한 내용은 illumina.com/raredisease에서 확인하실 수 있습니다.

1. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genic test. *Genet Med*. 2017; Aug 3. doi: 10.1038/gim.2017.119.
2. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med*. 2018;3:10. doi: 10.1038/s41525-018-0049-4.
3. Lindstrand A, Eiseltd J, Pettersson M, et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med*. 2019;11(1):68. doi:10.1186/s13073-019-0675-1.
4. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected diseases. *NPJ Genom Med*. 2018 Jul 9;3:16. doi: 10.1038/s41525-018-0053-8.
5. Splinter K, Abrams DR, Bacino CA et al. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2131-2139.
6. French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):627-636. doi:10.1007/s00134-019-05552-x.

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.

A Smart Solution for Better Diagnosis

검사와 분석을 동시에

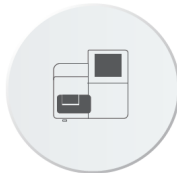
NGeneBio



DNA/RNA 추출



NGS 라이브러리 제작



NGS 데이터 생성



NGS 데이터 분석



임상 리포트 생성

검사 품질의 정확성과 분석의 편의성을 함께 보장하는
NGS 정밀진단 솔루션을 선택하세요



BRCAaccuTest™ PLUS



HEMEaccuTest™



SOLIDaccuTest™



ONCOaccuPanel™



HLAaccuTest™



NGeneAnalySys®



EasyHLAAnalyzer™



NGeneBio

Office 303-307, Daerung Post-Tower 1st, 288, Digital-ro, Guro-gu, Seoul, Korea

E-mail business@ngenebio.com / support.technology@ngenebio.com

AlphaLiquid®100

AlphaLiquid®100 검사는 진행중인 고형암을 가진 암환자를 위한 IMB Dx의 고정밀 액체생검입니다. 미국 종합 암 네트워크(NCCN)과 식품의약품안전처(KFDA)에서 권고되는 주요 종양 유전자를 포함한 106개 유전자에 대해 자체 특허기술(UniqSeq®플랫폼)을 적용하여 높은 효율로 여러 변이(SNV, Indel, Fusion, CNV, MSI)를 검출하고, 정확하게 평가합니다. 이를 통해 적절한 치료제를 추천해드리며, 신약물질에 대한 정보도 함께 제공해 드립니다.

AlphaLiquid®100 검사 추천대상

- 침습적인 조직생검을 하기 어려운 환자분
- 종양 조직을 얻을 수 없는 환자분
- 보관된 조직 또는 검사 결과가 오래된 환자분
- 조직생검에서 하나 이상의 중요한 유전자 변이가 발견된 환자분
- 단일 유전자 검사만으로는 진단이나 치료가 어려운 환자분

검사 가능 암종 :

대장암, 유방암, 위암, 췌장암,
폐암, 담도/담관암, 방광암, 뇌암,
간암, 난소암, 전립선암, 두경부암,
신장암, 육종 등 주요 고형암



HUMAN GENETICS



Twist Human Core Exome

- 33 Mb
- 99% of ClinVar variants covered

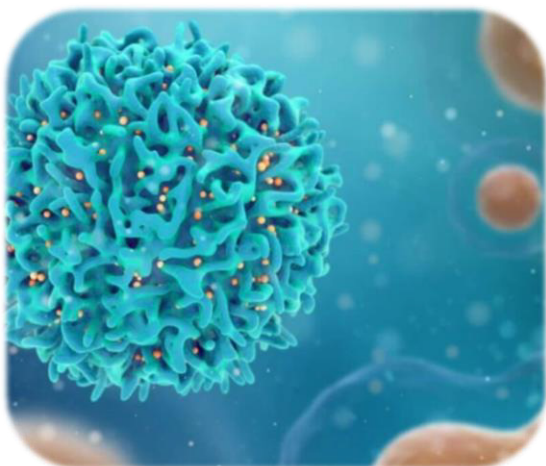
Twist Human Comprehensive Exome

- 36.8Mb
- 99% of CCDS, GENCODE, RefSeq covered
- TERT promoter region

Twist Human Exome V2.0 **NEW !!**

- 36.5Mb
- Coverage of specific regions - CFTR, LMNA, PKHD1, JAG1, SCO2, etc
- Improve performance - TP53, 3' UTR of BRCA1, TERT Promoter, Exon 1 of RB1, Exon 1 of PKD1
- Pharmacogenomics (PGX) SNPs
- ACMG73 genes
- COSMIC pathogenic variants

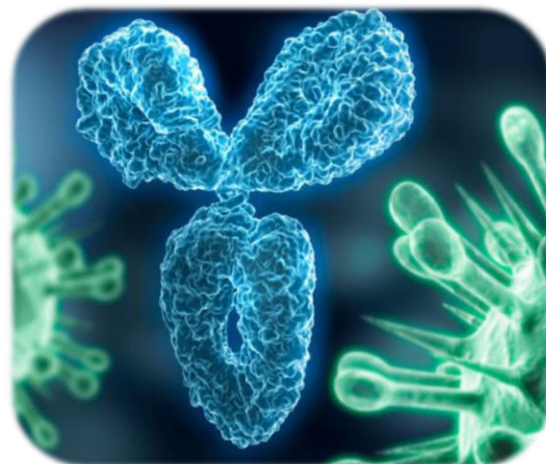
CANCER RESEARCH



Twist Alliance Clinical Research Exome

- 34.9Mb
- Curated by Broad Institute for inherited diseases & oncology
- Mitochondrial genome
- Full ACMG59, 98.7% of ACMG73

DRUG DISCOVERY



Twist Alliance VCGS Exome

- 40.1 Mb
- Curated by VCGS and collaborators for Mendeliome & Incidentalome.
- >3200 genes evaluated by experts



Ignite Your Passion

It takes more than technology to fight disease. Your vision ignites the drive to discover, the freedom to optimize, and the confidence to impact outcomes.

Ignite your passion at explore.agilent.com/ignite-change

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.
PR7000-3147

© Agilent Technologies, Inc. 2022

Real-Q Direct SARS-CoV-2 Detection Kit

체외 제허 21-50 호

Real-Q Direct SARS-CoV-2 Detection Kit 개요

- 실시간 역전사중합효소연쇄반응으로 SARS-CoV-2 바이러스를 검출하는 체외진단 의료기기. Real-Q 2019-nCoV Detection Kit (체외 제허 20-860호)에 이어 두번째 식약처 제조허가 승인제품임(2021. 01. 20).
- RdRP (RNA dependent RNA Polymerase) 유전자와 E (Envelope) 유전자를 타겟으로 함.
- 추출과정부터 검사 오류를 확인할 수 있도록 Human RNase P(HRP)를 endogenous internal control로 이용하여 검체로부터 바로 RNA 추출 후 검사가능.
- Carry over contamination을 방지하기 위하여 dUTP/UNG (Uracil-N-glycosylase) 시스템을 이용.
- RdRP 유전자는 FAM, E 유전자는 HEX(VIC), HRP는 Cy5 형광물질이 부착된 TaqMan probe를 사용하고 있어 1-tube에서 3개의 서로 다른 파장대에서 검출.

검체

- 상기도 및 하기도 검체 (비인두 및 구인두 도말, 객담)

형광검출

FAM	HEX / VIC	Cy5
RdRP gene	E gene	Human RNase P

제품 구성

구 성 물	분량(100T)
8-Strips x 13	1T X 100
Positive control (파란 cap ●)	50 µl
Water, sterile, DNase/RNase free	1000 µl

◎ 8-Strips에 PCR reaction mixture, probe & primer mixture, enzyme mixture등 검사에 필요한 모든 component 들이 분주되어 있음.

◎ 추출한 RNA만 5ul 첨가 후 즉시 real time PCR 진행.



Real-Q Direct SARS-CoV-2 Detection Kit 사용방법

- Real-time PCR conditions (CFX96)

Step	Temperature	Time	Cycles	Acquisition mode
1	50 °C	10 min	X 1	
2	95 °C	3 min	X 1	
3	95 °C 62 °C	1 sec 20 sec	X 3	
4	95 °C 62 °C	1 sec 5 sec	X 40	none FAM, HEX(VIC), Cy5

Running time	
CFX96	50 min
ABI 7500 fast	60 min
ABI 7500	70 min

- BioSewoom Viewer program을 이용한 간편한 결과분석



대한진단유전학회
Korean Society for Genetic Diagnostics