

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 6월 4일 (04.06.2020)

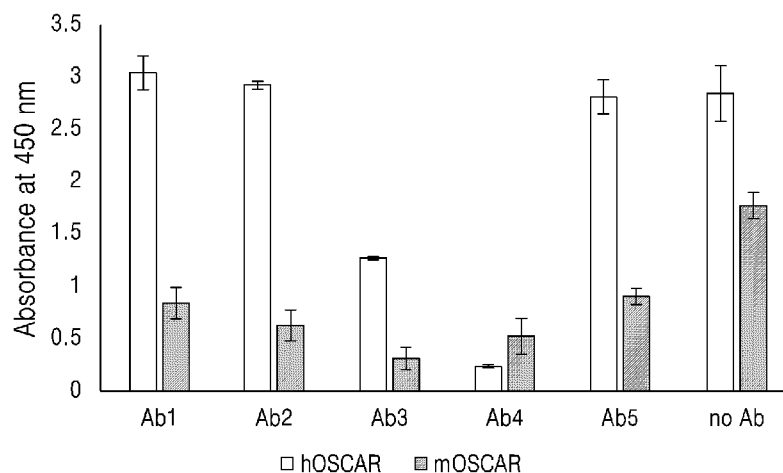


(10) 국제공개번호
WO 2020/111527 A1

- (51) 국제특허분류: *G01N 33/68* (2006.01) *G01N 33/53* (2006.01) 압구정로29길 23, 210동 702호(압구정동, 현대아파트), Seoul (KR).
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/014249 (74) 대리인: 특허법인 엠에이피에스 (MAPS INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06239 서울시 강남구 테헤란로8길 37, 8층(역삼동, 한동빌딩), Seoul (KR).
- (22) 국제출원일: 2019년 10월 28일 (28.10.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0152104 2018년 11월 30일 (30.11.2018) KR
- (71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (EWH A UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52(대현동, 이화여자대학교), Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (72) 발명자: 이수영 (LEE, Soo Young); 06305 서울시 강남구 언주로 105, 200동 308호(개포동, 현대2차아파트), Seoul (KR). 심현보 (SHIM, Hyunbo); 06005 서울시 강남구

(54) Title: COMPOSITION FOR SCREENING OSCAR PROTEIN-COLLAGEN INTERACTION INHIBITOR, KIT COMPRISING SAME, AND SCREENING METHOD USING SAME

(54) 발명의 명칭: 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물, 이를 포함하는 키트, 및 이를 이용한 스크리닝 방법



(57) Abstract: The present application relates to: a composition for screening an inhibitor of OSCAR protein-collagen interaction, the composition using a fusion protein in which an osteoclast-associated Ig-like receptor (OSCAR) protein is bound to an immunoglobulin Fc domain; a screening kit comprising the composition; and a screening method using the composition.

(57) 요약서: 본원은, 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질과 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 이용한 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물, 상기 조성물을 포함하는 스크리닝용 키트 및 상기 조성물을 이용하는 스크리닝 방법에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물, 이를 포함하는 키트, 및 이를 이용한 스크리닝 방법

기술분야

- [1] 본원은, 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질과 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 이용한 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물, 상기 조성물을 포함하는 스크리닝용 키트 및 상기 조성물을 이용하는 스크리닝 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR)는 백혈구(leukocyte) 수용체 복합체에 속하는 2개의 면역글로불린(immunoglobulin; Ig) 도메인을 가지는 세포 표면 수용체이다. 처음 발견 시, 파골세포 특이적 발현을 통해 파골세포의 분화를 조절하는 기능이 보고되었다(J Exp Med. 2002, 21;195(2):201-9.). 오스카 수용체는 리간드를 인식하는 두 개의 Ig 도메인을 가지나, 세포 내 신호전달을 매개하는 세포질내 꼬리 영역 (cytoplasmic tail domain)이 결여되어 있다. 이러한 수용체들은 ITAM(immunoreceptor tyrosine-based activation motif)을 가지는 또 다른 수용체와 결합하여 신호전달을 매개한다. 오스카와 결합하여 세포 내로 신호전달을 매개하는 수용체로는 FcR γ 가 확인되었다.
- [3] 파골세포의 분화는 파골세포와 조골세포의 상호작용을 통해서 조절된다. 이 과정 중에 조골세포는 세포 외부에 콜라겐을 분비하고, 분비된 콜라겐이 오스카의 리간드로 기능함이 보고된 바 있다. 최근, 오스카 수용체에 의해서 콜라겐을 인지하여 결합하는 분자 기전이 X-선 회절분석에 의한 구조로 해석되었다. 또한, 단핵구(monocytes) 세포에서 오스카와 콜라겐의 결합에 의해서 염증성 사이토카인 분비가 촉진된다는 결과로부터 오스카 단백질이 류마티스성 관절염에 기여할 가능성이 제시된 바 있다.
- [4] 현재까지, 오스카 단백질에 의해 유발되는 직접적인 질병으로 보고된 것은 없다. 또한, 오스카와 콜라겐의 결합을 저해하는 방법이나 오스카 단백질-오스카 결합을 저해하는 물질의 탐색시스템이 알려진 바도 없다. 콜라겐과 오스카의 상호 결합을 저해하는 활성을 가지는 물질 (항체, 저분자화합물 등)은 오스카의 기능(활성)을 억제할 것으로 기대할 수 있다. 따라서, 이러한 물질은 콜라겐-오스카 결합에 의해 유발되는 질병의 억제물질로 활용 가능성이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본원은, 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질과 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 이용한 오스카

단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물, 상기 조성물을 포함하는 스크리닝용 키트 및 상기 조성물을 이용하는 스크리닝 방법에 관한 것이다.

- [6] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [7] 본원의 제 1 측면은, 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질 또는 이의 단편; 및 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물을 제공한다.
- [8] 본원 제 2 측면은, 상기 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 키트를 제공한다.
- [9] 본원 제 3 측면은, 후보물질을 상기 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [10] 본원의 구현예들에 따르면, 본원의 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질과 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 이용한 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물, 상기 조성물을 포함하는 스크리닝용 키트 및 상기 조성물을 이용하는 스크리닝 방법을 통해 오스카 단백질-콜라겐 결합을 저해하는 활성이 있는 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제를 스크리닝 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [11] 도 1은, 본원의 일 실시예에서 제조된 오스카 융합단백질이 콜라겐과 결합할 수 있음을 확인하는 그래프이다.
- [12] 도 2는, 본원의 일 실시예에 있어서, 항-오스카 항체의 오스카 융합단백질-콜라겐 결합 저해 활성을 확인하는 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [13] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 “포함”한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [14] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 “이들의 조합(들)”의

용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

- [15] 본원 명세서 전체에서, “A 및/또는 B”의 기재는 “A 또는 B, 또는 A 및 B”를 의미한다.
- [16] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.
- [17] 본원의 제 1 측면은, 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질 또는 이의 단편; 및 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물을 제공한다.
- [18] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질"은 백혈구(leukocyte) 수용체 복합체에 속하는 2개의 면역글로불린 (immunoglobulin; Ig) 도메인을 가지는 세포 표면 수용체로서, 오스카 단백질은 콜라겐과 결합할 수 있으며, 상기 결합에 의해 질병이 유발될 수 있다고 알려져 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 오스카 단백질 또는 이의 단편은 인간 또는 마우스로부터 유래된 것일 수 있다. 상기 인간 또는 마우스 유래 오스카 단백질의 아미노산 서열, 이를 암호화하는 염기서열 등의 유전적 정보는 공지의 데이터 베이스에서 얻을 수 있으며, 그 예로 미국 국립생물정보센터 (National Center for Biotechnology Information; NCBI)의 GenBank 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [19] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 오스카 단백질의 단편은 엑토도메인 (ectodomain)을 포함하는 것일 수 있다.
- [20] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "엑토도메인(ectodomain)"은 막 단백질의 세포외 공간에 존재하는 도메인을 의미하는 것으로서, 오스카 단백질의 엑토도메인은 콜라겐을 인식하는 부위를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [21] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 오스카 단백질의 단편은 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [22] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "면역글로불린의 Fc 도메인"은 면역글로불린의 중쇄와 경쇄 가변 영역, 중쇄 불변영역 1(CH1)과 경쇄 불변영역(CL1)을 제외한, 중쇄 불변영역 2(CH2) 및 중쇄 불변영역 3(CH3)부분을 의미하며, 중쇄 불변영역에 힌지(hinge) 부분을 포함하기도 한다. 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM 유래 또는 이들의 조합(combination) 또는 이들의 혼성 (hybrid)에 의한 Fc 영역이거나, 구체적으로 인간 혈액에 가장 풍부한 IgG 또는 IgM 유래일 수 있다.
- [23] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 인간 면역글로불린 감마 1(human IgG1)의 Fc 도메인일 수 있으나, 이에 제한되는 것은

아니다.

- [24] 본원의 일 구현예에 따른 융합단백질은, 오스카 단백질 또는 이의 단편; 및 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합되도록 인위적으로 합성된 단백질로서, 구체적으로 인간 또는 마우스 유래 오스카 단백질 엑토도메인과 인간 면역글로불린 감마 1의 Fc 도메인이 결합된 것일 수 있고, 이는 각각에 직접적으로 연결될 수도 있고, 링커를 통해 연결될 수도 있다.
- [25] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 융합단백질의 활성을 나타내게 하는 한 특별히 이에 제한되지 않으나, 구체적으로는 글라이신, 알라닌, 루이신, 이소루이신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 리신, 아르기닌산 등의 아미노산을 사용하여 유전자 조작의 용이성을 고려하여 연결시킬 수 있다.
- [26] 본원 명세서 전체에서 인간 유래 오스카 단백질 엑토도메인과 인간 면역글로불린 감마 1의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질은 hOSCAR-Fc이라는 명칭과 혼용하여 사용될 수 있고, 마우스 유래 오스카 단백질 엑토도메인과 인간 면역글로불린 감마 1의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질은 mOSCAR-Fc이라는 명칭과 혼용하여 사용될 수 있다.
- [27] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 융합단백질은 서열번호 3 또는 4의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다.
- [28] 본원의 일 구현예에 따른 단백질들은 각각의 단백질과 동일하거나 상응하는 생물학적 활성을 가지는 한, 기재된 서열번호뿐만 아니라, 상기 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상의 상동성을 나타내는 단백질을 포함할 수 있고, 또는 상기 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [29] 상기 서열과 상동성을 가지는 서열로서 실질적으로 기재된 서열번호의 단백질과 동일하거나 상응하는 생물학적 활성을 가지는 아미노산 서열이라면, 일부 서열이 결실, 변형, 치환 또는 부가된 아미노산 서열을 가지는 경우도 역시 본 출원의 범주에 포함되는 자명하다.
- [30] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "상동성"은 주어진 아미노산 서열 또는 폴리뉴클레오타이드 서열과 일치하는 정도를 의미하며 백분율로 표시될 수 있다. 본 명세서에서, 주어진 아미노산 서열 또는 폴리뉴클레오타이드 서열과 동일하거나 유사한 활성을 가지는 그의 상동성 서열이 "% 상동성"으로 표시된다. 예를 들면, 점수(score), 동일성(identity) 및 유사도(similarity) 등의 매개 변수(parameter)들을 계산하는 표준 소프트웨어, 구체적으로 BLAST 2.0을 이용하거나, 정의된 엄격한 조건(stringent condition)하에서 켜진 혼성화 실험에 의해 서열을 비교함으로써 확인할 수 있으며, 정의되는 적절한 혼성화 조건은 해당 기술 범위 내이고, 통상의 기술자에게 잘 알려진 방법(예컨대, J. Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor

Laboratory press, Cold Spring Harbor, New York, 1989; F.M. Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., New York)으로 결정될 수 있다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "엄격한 조건"이란 폴리뉴클레오타이드 간의 특이적 혼성화를 가능하게 하는 조건을 의미한다. 예를 들어, 이러한 조건은 문헌(예컨대, J. Sambrook et al., 상동)에 구체적으로 기재되어 있다.

- [31] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "콜라겐(collagen)"은 단백질의 일종으로서 결합 조직의 주성분이며, 뼈와 피부에 주로 있지만, 관절, 각 장기의 막, 머리카락 등 우리 몸 전체에 분포되어 있는 성분으로서, 총 28종류의 콜라겐이 알려져 있으며, 오스카 단백질과 상호결합 할 수 있다면, 어떠한 종류의 콜라겐이라도 제한되지 않는다.
- [32] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제"는 오스카 단백질과 콜라겐의 상호작용을 저해하는 효과를 가지는 모든 물질을 의미하며, 구체적으로 오스카 단백질의 콜라겐 인식 부위에 결합하여 오스카 단백질-콜라겐 결합을 저해하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [33] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제는 오스카 단백질-콜라겐 결합을 저해하는 항-오스카 항체, 항-오스카 항체 단편, 단백질, 올리고펩타이드, 소형 유기분자, 다당류, 폴리뉴클레오타이드, 화합물 또는 이들의 조합일 수 있으며, 상기 저해제는 천연 물질뿐만 아니라 합성 물질을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [34] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제는 항-오스카 항체 또는 이의 단편일 수 있다.
- [35] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "항체"는 IgA, IgE, IgM, IgD, IgY, IgNAR, heavy chain antibody 및 IgG로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역글로불린으로, 목표 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 상기 항체는 경쇄(light chain)와 중쇄(heavy chain) 각각 2개씩 모여 이루어지며, 각각의 사슬은 아미노산 서열이 가변적인 가변영역(variable domain)과 일정한 서열을 가지는 고정영역(constant domain)으로 이루어져 있다. 상기 항체는 가변영역의 3차원구조 말단에 항원이 결합하는 부위가 위치하며, 이 부위는 경쇄와 중쇄에 각각 3개씩 존재하는 상보성결정부위 (complementarity determining region)들이 모여서 형성된다. 상기 상보성결정부위는 가변영역 중에서도 아미노산 서열의 가변성이 특히 높은 부분이며, 이러한 높은 가변성에 의해 다양한 항원에 대해 특이적 항체가 찾아질 수 있다. 본원의 범위에는 완전한 항체 형태뿐 아니라, 상기 항체 분자의 항원 결합 단편도 포함된다.
- [36] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "항체 단편"은 항체의 임의의 일부분을 의미하는 것으로서, scFv, dsFv, Fab, Fab', F(ab')₂, sdAb 및 나노바디(nanobody) 등 및 이들의 조합이 항체 단편에 해당될 수 있으며, 상기 항체 단편은 항원인식

부위를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 Fab는 경쇄 및 중쇄의 가변 영역과 경쇄의 불변 영역 및 중쇄의 첫 번째 불변 영역(CH1 도메인)을 가지는 구조로 1개의 항원 결합 부위를 가진다. Fab'는 중쇄 CH1 도메인의 C 말단에 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함하는 힌지 영역(hinge region)을 가진다는 점에서 Fab와 차이가 있다. F(ab')₂ 항체는 Fab'의 힌지 영역의 시스테인 잔기가 디설파이드 결합을 이루면서 생성된다. Fv(variable fragment)는 중쇄 가변부위 및 경쇄 가변부위만을 가지고 있는 최소의 항체조각을 의미한다. 이중디설파이드 Fv(dsFv)는 디설파이드 결합으로 중쇄 가변부위와 경쇄 가변부위가 연결되어 있고, 단쇄 Fv(scFv)는 일반적으로 펩타이드 링커를 통하여 중쇄의 가변 영역과 경쇄의 가변 영역이 공유 결합으로 연결되어 있다. 이러한 항체 단편은 단백질 가수분해 효소를 이용해서 얻을 수 있고(예를 들어, 전체 항체를 파파인으로 제한 절단하며 Fab를 얻을 수 있고 펩신으로 절단하면 F(ab')₂ 단편을 얻을 수 있다), 바람직하게는 유전자 재조합 기술을 통하여 제작할 수 있다. 또한, 상기 sdAb 및 나노바디는 단일 가변 도메인 항체단편으로, 예를 들어 자연적으로 발생하는 단일 가변 도메인(VH)과 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 포함하는 중쇄(heavy chain) 항체 중 그 가변 도메인을 단백질 가수분해 혹은 유전자 재조합 기술을 통하여 제작한 항체단편 및 항체 경쇄 혹은 중쇄 가변 도메인을 인공적으로 변형하여 제작한 단일 도메인 항체단편을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [37] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "항원인식 부분"은 항체의 항원-결합 활성을 보유하는 본 발명의 항체의 임의의 단편을 지칭하는 것으로서, "항원 결합 단편" 및 "펩타이드의 결합 단편" 등과 호환적으로 사용된다.
- [38] 본원의 일 구현예에 따른 항-오스카 항체 또는 이의 단편은, 오스카 단백질의 일부 영역에 결합하는 것일 수 있고, 구체적으로 오스카 단백질에서 콜라겐이 결합하는 부위에 결합하여 오스카 단백질-콜라겐 결합을 저해하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [39] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 키트를 제공한다. 제1측면과 중복되는 내용은 제2측면의 스크리닝용 조성물에도 공히 적용된다.
- [40] 본원의 일 구현예에 있어서, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 키트는 콜라겐에 결합한 오스카 융합단백질을 검출함으로써, 오스카 융합단백질-콜라겐 결합 수준을 확인할 수 있다. 본원의 키트에는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성성분 조성물, 용액, 또는 장치가 포함될 수 있다.
- [41] 본원의 일 구현예에 있어서, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 키트는 콜라겐에 결합한 오스카 융합단백질의 면역학적 검출을 위하여 기질, 적당한 완충용액, 발색 효소 또는 형광물질로 표지된 2차 항체, 및

발색 기질 등을 포함할 수 있다. 상기에서 기질은 니트로셀룰로오스 막, 폴리비닐 수지로 합성된 96 웰 플레이트, 폴리스티렌 수지로 합성된 96 웰 플레이트 및 유리로 된 슬라이드 글라스 등이 이용될 수 있고, 발색효소는 퍼옥시다아제(oxidase), 알칼라인 포스파타아제(alkaline phosphatase) 등이 사용될 수 있고, 형광물질은 FITC, RITC 등이 사용될 수 있고, 발색 기질액은 ABTS(2,2'-아지노-비스-(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)) 또는 OPD(O-페닐렌디아민), TMB(테트라메틸 벤지딘)가 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [42] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 키트는 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [43] 본원의 제 3 측면은, 후보물질을 본원의 제 1 측면에 따른 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝 방법을 제공한다. 제1측면 및 제2측면과 중복되는 내용은 제3측면의 스크리닝 방법에도 공히 적용된다.
- [44] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "후보물질"은 오스카 단백질과 콜라겐의 결합을 저해하는 효과를 가질 수 있을 것으로 예상되는 모든 물질을 의미하며, 구체적으로 오스카 단백질의 콜라겐 인식 부위에 결합하여 오스카 단백질-콜라겐 결합을 저해하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 후보물질은, 오스카 단백질과 콜라겐의 결합을 저해할 것으로 예상되는 항-오스카 항체, 항-오스카 항체 단편, 단백질, 올리고펩타이드, 소형 유기분자, 다당류, 폴리뉴클레오타이드, 화합물 등의 분자 또는 이들의 조합일 수 있으며, 상기 후보물질은 천연 물질뿐만 아니라 합성 물질을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [45] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 후보물질은 항-오스카 항체 또는 이의 단편일 수 있다.
- [46] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 접촉은 후보물질을 인간 및 마우스 각각에서 유래된 오스카 단백질 또는 이의 단편을 포함하는 융합단백질과 각각 접촉시키는 것일 수 있다. 구체적으로, 후보물질은 인간 유래 오스카 융합단백질과 마우스 유래 오스카 융합단백질을 교대로 접촉시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [47] 본원의 일 구현예에 있어서, 인간 및 마우스 유래 오스카 융합단백질에 모두 결합할 수 있는 후보물질을 스크리닝 할 수 있고, 상기 후보물질은 인간 및 마우스 모두에서 오스카 단백질-콜라겐 결합 억제 저하 활성을 가질 수 있어, 인간을 대상으로 하는 치료제로 이용할 수 있을 뿐만 아니라, 마우스를 이용한 동물 실험에서도 이용할 수 있다.
- [48] 본원의 일 구현예에 있어서, 후보물질을 접촉시킨 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물과 콜라겐 간의 결합 수준을 측정하는 것; 및

상기 결합 수준이 대조군 시료와 비교하여 감소한 후보물질을 선별하는 것을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

- [49] 본원의 일 구현예에 있어서, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 후보물질을 hOSCAR-Fc 또는 mOSCAR-Fc와 접촉시킨 후, 콜라겐 코팅된 ELISA 플레이트를 이용하여 오스카 융합단백질-콜라겐의 결합 수준을 측정하였고, 상기 측정 결과를 대조군 시료(후보물질을 접촉시키지 않은 hOSCAR-Fc 또는 mOSCAR-Fc)의 결합 수준과 비교하여, 대조군 시료보다 결합 수준이 감소한 후보물질을 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제로 선별할 수 있다.

- [50] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 후보물질은 항-오스카 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [51] 이하, 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원은 이에 제한되지 않을 수 있다.

- [52] [실시예]

- [53] 실시예 1. 오스카 융합단백질 제조

- [54] 오스카 융합단백질을 제조하기 위해, 인간 및 마우스에서 유래된 오스카 단백질의 엑토도메인(ectodomain)(인간 유래: 서열번호 1, 마우스 유래: 서열번호 2)을 인간 면역글로불린 감마 1 (human IgG1)의 Fc 도메인에 융합하였다.

- [55] 상기에서 제조된 인간 오스카 융합단백질 및 마우스 오스카 융합단백질을 각각 hOSCAR-Fc(서열번호 3) 및 mOSCAR-Fc(서열번호 4)로 명명하였다.

- [56] 실시예 2. 오스카 융합단백질과 콜라겐의 결합 확인

- [57] ELISA 기법을 이용하여 상기에서 제작된 오스카 융합단백질이 콜라겐과 상호 결합할 수 있는 지 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

- [58] 먼저, ELISA 플레이트에 콜라겐을 코팅하기 위해, 콜라겐(Bornstein and Traub type I from rat tail) 분말을 0.1M 농도의 아세트산 수용액에 1mg/mL 농도로 용해시킨 후, PBS (phosphate buffered saline)에 2 μ g/mL 농도로 희석하여 ELISA 플레이트(Costar cat. no. 3690)에 각 웰(well)당 25 μ L씩 가하고 1시간동안 상온에 두어 콜라겐을 코팅하였다. 그 후, 콜라겐 용액을 플레이트에서 제거하고 다시 각 웰 당 180 μ L씩의 블로킹 용액(3% [w/v] dried skim milk powder in PBS-0.05% Tween-20)을 가하고 1시간동안 상온에 두어 각 웰의 내부 표면을 블로킹하였다. 그 후, 블로킹 용액을 제거하고, hOSCAR-Fc를 블로킹 용액에 0.5 μ g/mL 농도로 희석하여 각 웰에 25 μ L씩 가함으로서 상온에서 1시간동안 콜라겐과 실시예 1에서 제조한 인간 오스카 융합단백질 사이의 결합을 유도하였다.

- [59] 다음으로, 오스카 융합단백질과 콜라겐 사이의 결합 수준을 측정하기 위해 먼저, 상기의 ELISA 플레이트를 세척용액(PBS-0.05% Tween-20, 이후 PBST)으로 3회 세척하고, 염소 항-인간 IgG-HRP(horseradish peroxidase) (Santa Cruz Biotechnology, sc-2453)를 1:3,000으로 블로킹 용액에 희석하여 각 웰에 25 μ L씩

가하였다. 플레이트를 1시간동안 상온에 두어 오스카와 goat anti-human IgG-horseradish peroxidase와의 결합을 유도하고, 이후 세척용액으로 플레이트를 3회 세척하였다. 그 후, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 용액을 25 μ L씩 각 웰에 가하고, 수 분 후 파란색으로의 색 변화가 뚜렷이 나타나면 각 웰에 25 μ L 씩의 1 M 농도의 황산 수용액을 가하여 효소반응을 정지시켰다. 각 웰의 450nm 파장에서의 흡광도를 측정하여 오스카 단백질과 콜라겐 사이의 결합 수준을 측정하였다(도 1).

- [60] 그 결과, 콜라겐 코팅된 ELISA 플레이트에 hOSCAR-Fc를 가하였을 때 (+hOSCAR-Fc) 콜라겐에 결합된 hOSCAR-Fc이 항-인간 IgG-HRP와 반응하여 흡광도가 측정되지만, hOSCAR-Fc가 없을 때는(-hOSCAR-Fc) 반응하지 않아 흡광도가 측정되지 않는 것을 확인하였는 바, 실시예 1에서 제작한 오스카 융합단백질은 콜라겐과 결합하는 것을 알 수 있다.
- [61] 실시예 3. 항-오스카 항체에 의한 오스카 융합단백질-콜라겐 결합 저해 확인
- [62] 실시예 1의 오스카 융합단백질(hOSCAR-Fc 및 mOSCAR-Fc)을 이용하여 후보 항-오스카 항체의 오스카 융합단백질-콜라겐의 결합 저해 활성을 측정하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- [63] 먼저, 실시예 2에서와 동일한 방식으로 ELISA 플레이트를 콜라겐으로 코팅하고 블로킹 용액으로 블로킹하였다. 그 후, 오스카 융합단백질(hOSCAR-Fc 또는 mOSCAR-Fc)과 항-오스카 IgG 항체(Ab1 내지 Ab5)를 블로킹 용액에 혼합하고 1.5시간 동안 두어 오스카 단백질과 항체 사이의 결합이 일어날 수 있도록 하였다. 이 때, hOSCAR-Fc는 혼합 후 농도가 0.1~0.5 μ g/mL, mOSCAR-Fc는 1 μ g/mL, 항-오스카 항체는 2~4 μ g/mL이 되도록 가하였다.
- [64] 다음으로, 오스카 융합단백질과 항체의 혼합용액을 콜라겐이 코팅된 ELISA 플레이트의 각 웰에 가하여 상온에서 1시간동안 오스카 단백질과 콜라겐이 결합하도록 하였다. 그 후, ELISA 플레이트를 세척용액으로 3회 세척하고, 염소 항-인간 IgG-HRP(Santa Cruz Biotechnology, sc-2453)를 1:3,000으로 블로킹 용액에 희석하여 각 웰에 25 μ L씩 가한 후, 1시간동안 상온에 두어 오스카 융합단백질과 염소 항-인간 IgG-HRP 결합을 유도하고, 이후 세척용액으로 플레이트를 3회 세척하였다. 마지막으로 3,3', 5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB) 용액을 25 μ L씩 각 웰에 가하고, 수 분 후 파란색으로의 색 변화가 뚜렷이 나타나면 각 웰에 25 μ L씩의 1M 농도의 황산 수용액을 가하여 효소반응을 정지시켰다. 각 웰의 450nm 파장에서의 흡광도를 측정하여 오스카 융합단백질-항체 혼합용액에서 일어나는 오스카 단백질과 콜라겐 사이의 결합 수준을 측정하였다(도 2).
- [65] 그 결과, hOSCAR-Fc 또는 mOSCAR-Fc와 항-오스카 항체(Ab1 내지 Ab5)를 혼합한 후 콜라겐 코팅된 ELISA 플레이트에 가했을 때, 항-인간 IgG-HRP에 의해 검출되는 오스카 융합단백질-콜라겐 결합 신호가 항-오스카 항체를 가하지 않았을 때(no Ab)와 비교하여, 일부 항-오스카항체에 의해 감소하는 것을 확인할

수 있다.

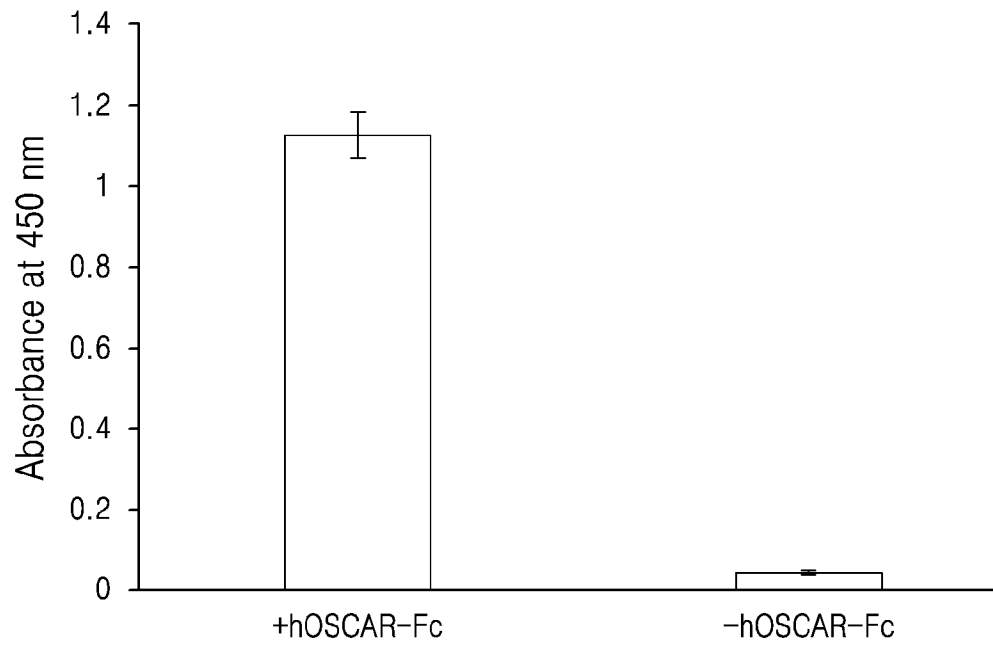
- [66] 따라서, hOSCAR-Fc 또는 mOSCAR-Fc을 이용하면, 후보 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 중 인간 및 마우스 오스카 단백질과 콜라겐의 결합을 효과적으로 저해할 수 있는 항체를 선별할 수 있다.
- [67] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [68] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

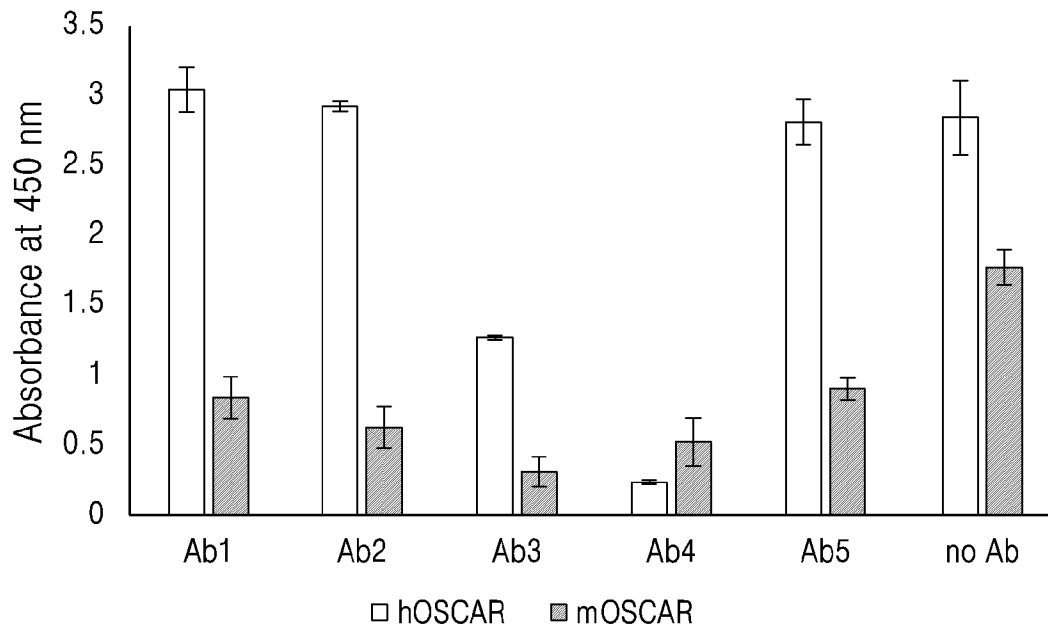
- [청구항 1] 오스카(Osteoclast-associated Ig-like receptor, OSCAR) 단백질 또는 이의 단편; 및 면역글로불린의 Fc 도메인이 결합된 융합단백질을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 오스카 단백질의 단편은 엑토도메인(ectodomain)을 포함하는 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 오스카 단백질의 단편은 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 융합단백질은 서열번호 3 또는 4의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 오스카 단백질 또는 이의 단편은 인간 또는 마우스로부터 유래된 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제는 오스카 단백질과 콜라겐의 상호작용을 저해하는 효과를 갖는 항-오스카 항체, 항-오스카 항체 단편, 단백질, 올리고펩타이드, 소형 유기분자, 다당류, 폴리뉴클레오타이드, 화합물 또는 이들의 조합인 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물.
- [청구항 7] 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 키트.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서, 상기 키트는 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) 키트인 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 키트.
- [청구항 9] 후보물질을 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항의 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝 방법.
- [청구항 10] 제 9 항에 있어서, 상기 접촉은 후보물질을 인간 및 마우스 각각에서 유래된 오스카 단백질 또는 이의 단편을 포함하는 융합단백질과 각각 접촉시키는 것인, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝 방법.
- [청구항 11] 제 9 항에 있어서, 후보물질을 접촉시킨 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝용

조성물과 콜라겐 간의 결합 수준을 측정하는 것; 및
상기 결합 수준이 대조군 시료와 비교하여 감소한 후보물질을 선별하는
것을 추가로 포함하는, 오스카 단백질-콜라겐 상호작용 저해제 스크리닝
방법.

[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/014249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/68(2006.01)i, G01N 33/53(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/68; A61K 39/395; C07K 16/28; C07K 19/00; C12N 15/62; G01N 33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: OSCAR(osteoclast-associated Ig-like receptor), Fc, fusion protein, collagen, screening

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARROW, A. D. et al. OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAPI2-deficient humans and mice. The Journal of clinical investigation. 2011, vol. 121, no. 9, pages 3503-3516 See abstract; figure 1; pages 3506-3507.	1,5-11
Y		2-4
Y	WO 2017-123642 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA et al.) 20 July 2017 See abstract; sequence identifier nos. 1-2, 7-8; claims 30-46.	2-4
A	US 2013-0280273 A1 (CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED) 24 October 2013 See abstract; claims 10-11.	1-11
A	NCBI. GenBank Accession No. AAL68492.1. osteoclast-associated receptor mOSCAR-M1 [Mus musculus]. 26 January 2002 See the entire document.	1-11
A	WO 2013-011062 A2 (NOVO NORDISK A/S.) 24 January 2013 See the entire document.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 JANUARY 2020 (29.01.2020)

Date of mailing of the international search report

29 JANUARY 2020 (29.01.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/014249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2017-123642 A1	20/07/2017	None	
US 2013-0280273 A1	24/10/2013	CA 2739679 A1 CN 102282169 A EP 2344530 A1 US 2012-0028903 A1 US 8642728 B2 WO 2010-040998 A1	15/04/2010 14/12/2011 20/07/2011 02/02/2012 04/02/2014 15/04/2010
WO 2013-011062 A2	24/01/2013	WO 2013-011062 A3	21/03/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/68(2006.01)i, G01N 33/53(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 33/68; A61K 39/395; C07K 16/28; C07K 19/00; C12N 15/62; G01N 33/53

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 오스카(OSCAR, Osteoclast-associated Ig-like receptor), Fc, 융합단백질 (fusion protein), 콜라겐(collagen), 스크리닝(screening)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	BARROW, A. D. 등, `OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAP12-deficient humans and mice`, The Journal of clinical investigation, 2011, 121권, 9호, 페이지 3503-3516 초록; 도면 1; 페이지 3506-3507	1,5-11
Y		2-4
Y	WO 2017-123642 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA 등) 2017.07.20 요약; 서열번호 1-2, 7-8; 청구항 30-46	2-4
A	US 2013-0280273 A1 (CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED) 2013.10.24 요약; 청구항 10-11	1-11
A	NCBI, GenBank Accession No. AAL68492.1, `osteoclast-associated receptor mOSCAR-M1 [Mus musculus]`, 2002.01.26 전체 문헌	1-11
A	WO 2013-011062 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2013.01.24 전체 문헌	1-11

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 01월 29일 (29.01.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 01월 29일 (29.01.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

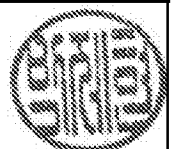
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2017-123642 A1	2017/07/20	없음	
US 2013-0280273 A1	2013/10/24	CA 2739679 A1 CN 102282169 A EP 2344530 A1 US 2012-0028903 A1 US 8642728 B2 WO 2010-040998 A1	2010/04/15 2011/12/14 2011/07/20 2012/02/02 2014/02/04 2010/04/15
WO 2013-011062 A2	2013/01/24	WO 2013-011062 A3	2013/03/21