

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2022년 1월 6일 (06.01.2022)



(10) 국제공개번호

WO 2022/005012 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 48/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2021/005819

(22) 국제출원일:

2021년 5월 10일 (10.05.2021)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2020-0079761 2020년 6월 30일 (30.06.2020) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)
[KR/KR]: 02841 서울시 성북구 안암로 145, 고려대학교, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김태훈 (KIM, Tae-hoon); 06520 서울시 서초구 잠원로 88, 303동 903호, Seoul (KR). 변준형 (BYUN, Junhyoung); 11750 경기도 의정부시 통일로 660, 214동 1902호, Gyeonggi-do (KR). 이기정 (LEE, Kijeong); 02843 서울시 성북구 고려대로17가길 64, 105동 1302호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 무한 (MUHANN PATENT & LAW FIRM); 06144 서울시 강남구 언주로 560, 8층, 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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 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).

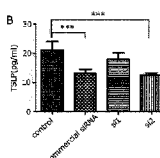
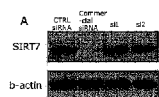
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

— 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SIRT7 INHIBITOR FOR PREVENTING OR TREATING ALLERGIC DISEASES

(54) 발명의 명칭: SIRT7 억제제를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to treatment and prevention of allergic diseases and, specifically, to an allergic disease immunomodulation method, which suppresses SIRT7 of nasal cavity epithelial cells to inhibit allergy mediators. The present invention suppresses SIRT7 of nasal cavity epithelial cells to inhibit the secretion of epithelial cell cytokines (TSLP), which recognize allergens to attract immune cells that induce an immune response, so that high-level processes of allergic reactions are blocked, and thus allergic diseases can be fundamentally treated and prevented.

(57) 요약서: 본 발명은 알레르기 질환 치료와 예방에 관한 것이며, 상세하게는 비강 상피 세포의 SIRT7을 저해하여 알레르기 매개 물질을 억제하는 알레르기 면역조절법에 관한 것으로서, 본 발명은 비강 상피 세포의 SIRT7를 저해함으로써 알레르기 항원을 인식하여 면역반응을 일으키는 면역세포들을 유인하는 상피세포의 cytokine(TSLP) 분비를 억제시켜 알레르기 반응의 상위 단계를 차단하여 알레르기 질환을 근본적으로 치료 및 예방할 수 있다.

WO 2022/005012 A1

명세서

발명의 명칭: SIRT7 억제제를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 알레르기 질환 치료와 예방에 관한 것이며, 상세하게는 비강 상피 세포의 SIRT7(Sirtuin 7)을 저해하여 알레르기 매개 물질을 억제하는 알레르기 면역조절법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 알레르기 질환의 예방 및 치료에 있어서 기존 사용되는 면역 조절 방법들은 크게 나누어 1) 알레르기 환자에게 원인 알러젠을 점진적으로 투여하여 알러젠에 대한 내성을 유발하여 질환의 경과를 변경시키는 면역요법과 2) 여러 가지 요인들에 의해 발생한 Th2 면역 반응을 감소시켜 알레르기 반응을 억제하는 면역 조절 치료가 있다.
- [4] 그러나, 1) 알러젠을 투여하여 내성을 유발하는 면역요법은 투여 용량에 따라 부종이나 두드러기, 호흡곤란과 같은 부작용이 빈번하게 발생하며 2) 기 발생한 Th2 면역 반응을 감소시키는 면역 조절 치료는 알레르기의 하위 기전이나 그에 작용하는 면역 세포들의 조절에 관여하므로 치료를 중단할 경우 증상이 재발하는 양상을 보인다.
- [5] 이에, 본 발명자들은 Th2 면역 반응을 감소시킬 수 있도록 면역반응의 상위단계 중에서도 항원 인식을 저해하는 방안을 통한 알레르기 질환의 근본적 치료 및 예방 방법을 개발하였다.

[6]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명은 SIRT7의 과발현과 알레르기 질환의 상관관계를 규명하여 완성된 것으로서, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 SIRT7 발현 또는 활성 조절이 가능한 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물과 SIRT7의 발현 수준 추적을 통한 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약물의 스크리닝 방법을 제공하는 것이다.
- [8] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

[9]

기술적 해결방법

- [10] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 SIRT7 억제제를 포함하는 알레르기

질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[11] 또한, 본 발명은 SIRT7 억제제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[12] 또한, 본 발명은 알레르기 질환 예방 또는 치료 약제의 제조를 위한 SIRT7 억제제의 용도를 제공한다.

[13] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 SIRT7 억제제는 SIRT7의 발현 또는 활성을 억제하는 물질을 의미하여, SIRT7 단백질 또는 유전자에 특이적으로 작용하는 것이 바람직하다. 상기 SIRT7 발현 억제 물질은 SIRT7의 발현량을 감소시키거나 분해를 촉진함으로써 세포 내의 SIRT7의 수준을 감소시키는 것일 수 있으며, SIRT7 활성 억제 물질은 SIRT7과 특이적으로 결합하여 그 활성을 감소시키는 것일 수 있다. 본 발명에서 SIRT7 억제제는 SIRT7 유전자 또는 단백질에 특이적인 siRNA, 앵타머(aptamer), 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[14] 본 발명에서 "siRNA"는 이중가닥의 RNA가 다이스에 의해 절단되어 생성되는 21-25 뉴클레오티드 크기의 작은 RNA 조각으로 상보적인 서열을 갖는 mRNA에 특이적으로 결합하여 발현을 억제하는 것을 말한다. siRNA는 화학적으로 또는 효소학적으로 합성될 수 있다. siRNA의 제조방법으로는 특별히 한정되지 않으며, 당업계에 공지된 방법을 사용할 수 있다. 예를 들면, siRNA를 직접 화학적으로 합성하는 방법, 시험관 내(in vitro) 전사를 이용한 siRNA의 합성법, 시험관 내(in vitro) 전사에 의해 합성된 긴 이중-가닥 RNA를 효소를 이용하여 절단하는 방법, shRNA 발현 플라스미드나 바이러스성 벡터의 세포내 전달을 통한 발현법 및 PCR(polymerase chain reaction) 유도 siRNA 발현 카세트(cassette)의 세포 내 전달을 통한 발현법 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[15] 한편, 본 발명의 약학적 조성물은 비강 투여용일 수 있으며, 에어로졸 또는 스프레이 제형으로 제공될 수 있다.

[16] 또한, 본 발명에서 알레르기 질환은 특히 비염일 수 있으며, 상기 개체는 알레르기 질환의 예방 또는 치료가 필요한 포유류, 바람직하게는 인간일 수 있다. 상기 알레르기 질환의 예방이 필요한 개체는 알레르기 질환의 증상이 발생한 이력이 있거나, 유전적 요인을 갖는 개체일 수 있다.

[17] 또한, 본 발명은 (1) 비강상피세포에 후보물질을 투여하는 단계; (2) 상기 세포의 SIRT7 발현 수준을 확인하는 단계; 및 (3) 후보물질을 처리하지 않은 대조군과 비교하여 SIRT7의 발현 수준을 감소시키는 후보물질을 알레르기 질환 예방 또는 치료 약물로 판정하는 단계;를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약물의 스크리닝 방법을 제공한다.

[18] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 (1) 단계의 비강상피세포는 유전공학적으로 SIRT7의 과발현이 유도된 것일 수 있다.

[19]

발명의 효과

- [20] 본 발명은 비강 상피 세포의 SIRT7를 저해함으로써 항원표지세포의 활성화와 T 세포의 성숙을 유도하여 염증반응을 야기하는 cytokine(TSLP) 분비를 억제시켜 알레르기 반응의 상위 단계를 차단하고 알레르기 질환을 근본적으로 치료 및 예방할 수 있다.

[21]

도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 정상과 알레르기 환자의 하비갑개에서 유전자 발현 수준을 비교한 결과로서, 알레르기 환자에서 SIRT7 과발현 확인한 도면이다.
- [23] 도 2는 정상과 알레르기 환자의 하비갑개에서 SIRT7의 단백질 발현 수준을 비교한 그래프와 조직의 현미경 사진이다.
- [24] 도 3은 siRNA를 이용하여 SIRT7을 저해한 결과 알레르기 매개 물질(TSLP)이 감소됨을 확인한 도면이다.

[25]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [26] 본 발명자들은 인체 비강내 상피세포에서 SIRT7 발현유전자를 억제하여 비강 상피세포에서 분비되는 알레르기 매개 물질(TSLP: Thymic stromal lymphopoietin)의 감소를 확인하고, siRNA를 통한 SIRT7의 억제시 알레르기 매개 물질의 분비 감소를 확인하여 SIRT7과 알레르기 질환의 상관관계 규명으로부터 본 발명을 완성하였다.
- [27] 이에, 본 발명은 SIRT7의 발현 또는 활성을 억제하는 제제를 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [28] 한편, 본 발명자들은 알레르기 환자의 하비갑개 조직 염색을 통해 SIRT7의 발현 수준을 확인한 결과, 하비갑개 조직 전반적으로 SIRT7의 발현이 증가하였지만 특히 상피세포에서 각별한 발현 증가를 확인할 수 있었다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 비강투여용으로 제공될 수 있으며, 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제, 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [29] 본 발명에서 예방이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 알레르기 질환과 그 증상을 지연시키는 모든 행위를 의미하고, 치료란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 알레르기 질환 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물의 투여 대상 개체는 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있고, 보다 구체적으로 알레르기 비염 환자일 수 있다.
- [30] 본 발명에서 "담체(carrier)"란 비이클(vehicle)이라고도 불리며, 세포 또는 조직 내로의 단백질 또는 펩타이드의 부가를 용이하게 하는 화합물을 의미하는 것으로서, 예를 들어 디메틸설폭사이드(DMSO)는 생물체의 세포 또는 조직

내로의 많은 유기물의 투입을 용이하게 하는 통상 사용되는 담체이다.

- [31] 본 발명에서 "희석제(diluent)"란 대상 단백질 또는 펩타이드의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 단백질 또는 펩타이드를 용해시키게 되는 물에서 희석되는 화합물로 정의된다. 버퍼 용액에 용해되어 있는 염은 당해 분야에서 희석제로 사용된다. 통상 사용되는 버퍼 용액은 포스페이트 버퍼 식염수이며, 이는 인간 용액의 염 상태를 모방하고 있기 때문이다. 버퍼 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 버퍼 희석제가 화합물의 생물학적 활성을 변형하는 일은 드물다. 여기에 사용된 아젤라산을 함유하는 화합물들은 인간 환자에게 그 자체로서, 또는 결합 요법에서와 같이 다른 성분들과 함께 또는 적당한 담체나 부형제와 함께 혼합된 약학적 조성물로서, 투여될 수 있다.
- [32] 또한, 본 발명에 따른 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 분해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [33] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구, 바람직하게는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 근육 주입, 정맥내 주입, 피하 주입, 복강 주입, 국소 투여, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.
- [34] 본 발명의 약학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의

연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다.

- [35] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 대용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[36]

발명의 실시를 위한 형태

- [37] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[38]

[39] [실시예]

[40] 실시예 1. 알레르기 비염환자의 유전자 발현 확인

- [41] 알레르기 비염이 없는 환자 10명(NT), 알레르기 비염이 있는 환자 10명(AT)의 하비갑개조직을 채취하여 RNA를 추출 후 cDNA로 변환하였다. cDNA를 각각 HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC9, SIRT6, SIRT7의 유전자 발현을 비교하기 위해 real time PCR을 진행하였다. 그 결과, SIRT7 발현수준에서 양 그룹에 유의미한 차이를 확인하였다(도 1).

[42]

[43] 실시예 2. SIRT7 발현과 알레르기 비염과의 관계 확인

- [44] 내시경으로 하비갑개의 위치를 확인 후 의료용 솔로 하비갑개 표면을 긁어서 상피세포를 채취하여 배양접시에서 1주일동안 2일에 한 번씩 배양액을 교체해주면서 배양하여 접시내에 상피세포가 충분히 자란 것을 확인한 후에 RNA extract reagent나 5X sample buffer를 넣어 RNA시료와 단백질 시료를 채취하여 각각 real time PCR과 western blotting 하여 확인하였다. 그 결과 알리지 비염 환자에서 분리한 상피세포에서 SIRT7이 과발현된 것을 확인하였다(도 2에 A, B).

- [45] 채취한 하비갑개 조직을 탈수시킨 후 파라핀블록으로 만들어 0.4um 두께로 잘라서 슬라이드위에 고정시켰다. 그 후 탈파라핀화시킨 조직을 SIRT7

antibody를 이용하여 staining 시킨 후에 Hematoxylin으로 염색시키고 탈수시켜서 cover glass를 덮고 현미경으로 관찰하였다. 그 결과, 알리지 비염 환자의 하비갑개의 전반적으로 SIRT7이 증가했지만 특히 상피세포 부분에서 SIRT7의 발현이 증가되어있음을 확인하였다(도 2에 C).

[46]

[47] 실시예 3. siRNA를 이용한 SIRT7 발현 및 TSLP 분비 감소 확인

[48] 분리배양한 상피세포에 commercial하게 판매하는 SIRT7 siRNA와 본 연구진이 제작한 SIRT7 sequence(si1 또는 si2)를 처리하여 5x sample buffer로 단백질을 시료를 채취하여 western blotting한 결과 si2 sequence를 처리한 세포에서 SIRT7 발현이 현저하게 저해되는 것을 확인하였다.

[49] 실험에 이용한 siRNA 구체적인 정보는 하기 표 1에 정리하였다.

[50] [표1]

Commercial siRNA	회사이름	Santacruz	
	제품명-Cat. No	SIRT7 siRNA(h) - sc63030	
si1 sequence	guide RNA	5' ACUUUCUUCCUUUUUGUGCG U 3'	서열번호 1
	Passenger RNA	5' GCACAAAAAGGAAGAAAGUG A 3'	서열번호 2
si2 sequence	guide RNA	5' UGAUUACGUCACUUUCUUCC U 3'	서열번호 3
	Passenger RNA	5' GAAGAAAGUGACGUAAUCAC G 3'	서열번호 4

[51] 이어서, 상기 실시예 2에서 채취한 상피세포 배양액을 이용하여 별도로 TSLP ELISA를 진행한 결과 commercial siRNA와 si2 처리군에서 TSLP 분비가 유의미하게 감소하였음을 확인하였다(도 3).

[52]

[53] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[54]

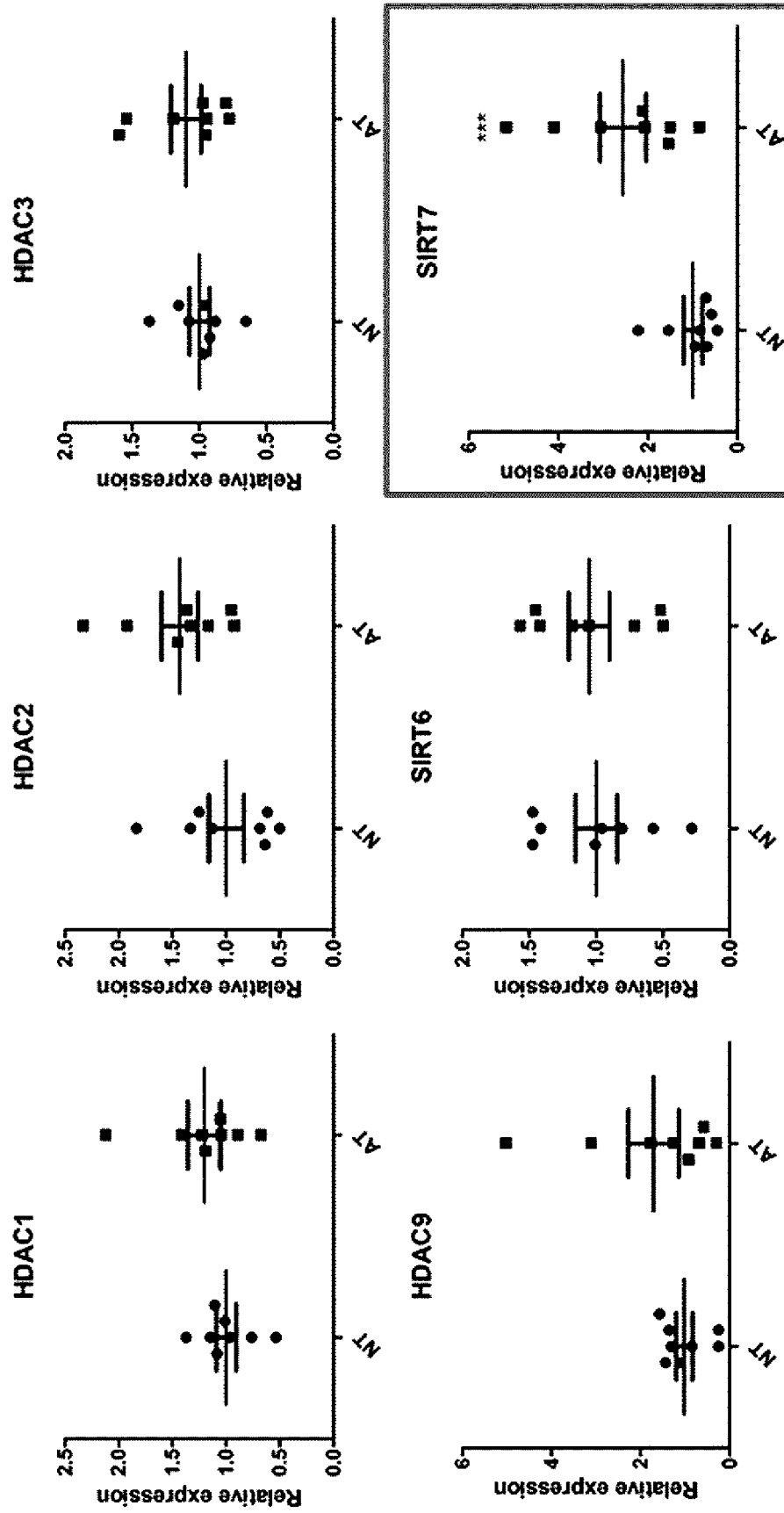
산업상 이용가능성

- [55] 본 발명은 알레르기 질환, 특히 비염 치료를 위한 의약, 의약외용, 및 건강기능식품 등에 적용될 수 있다.

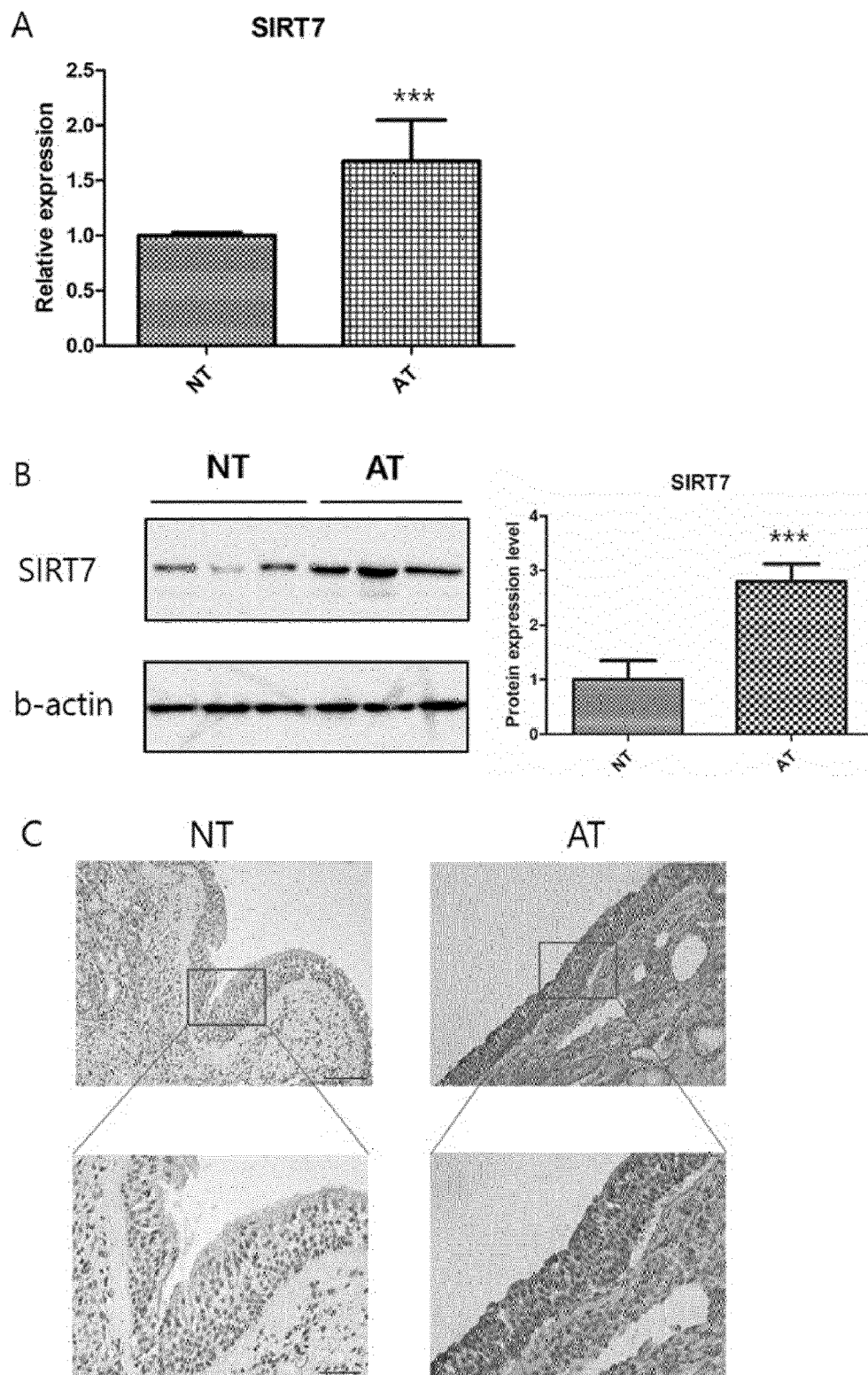
청구범위

- [청구항 1] SIRT7 발현 또는 활성을 억제하는 제제를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 제제는 SIRT7 유전자 또는 단백질에 특이적으로 결합하는 siRNA, 앵타머(aptamer), 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 siRNA는 서열번호 1 또는 서열번호 3의 염기서열을 포함하는 20~40 nt의 올리고뉴클레오타이드인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 비강투여용인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 5] (1) 비강상피세포에 후보물질을 투여하는 단계;
(2) 상기 세포의 SIRT7 발현 수준을 확인하는 단계; 및
(3) 후보물질을 처리하지 않은 대조군과 비교하여 SIRT7의 발현 수준을 감소시키는 후보물질을 알레르기 질환 예방 또는 치료 약물로 판정하는 단계;를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약물의 스크리닝 방법.
- [청구항 6] 제4항에 있어서,
상기 (1) 단계의 비강상피세포는 유전공학적으로 SIRT7의 과발현이 유도된 것을 특징으로 하는, 스크리닝 방법.
- [청구항 7] SIRT7 발현 또는 활성을 억제하는 제제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 8] 알레르기 질환 예방 또는 치료 약제의 제조를 위한 SIRT7 발현 또는 활성을 억제하는 제제의 용도.

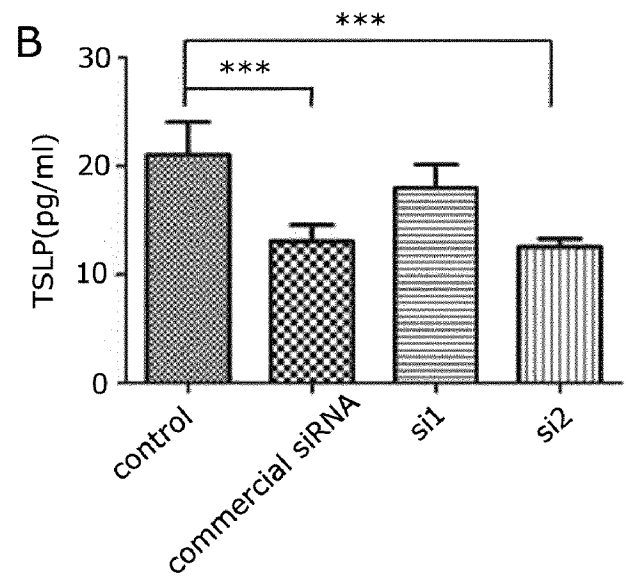
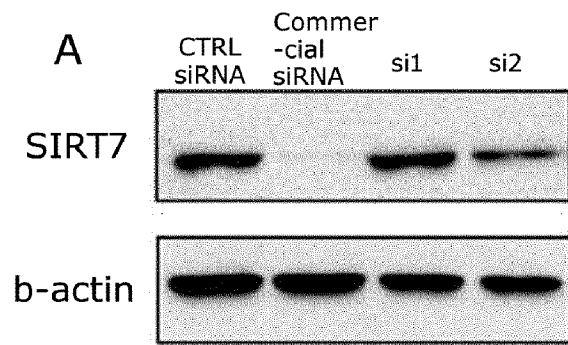
[5]



[도2]



[도3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/005819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 48/00(2006.01)i; A61K 31/713(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 27/14(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)

A61K 48/00(2006.01); A61K 45/00(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C12N 15/113(2010.01); C12Q 1/68(2006.01); G01N 33/574(2006.01); G01N 33/576(2006.01); G01N 33/68(2006.01)

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: SIRT7(sirtuin 7), 알레르기 질환(allergic disease), 발현(expression), siRNA, TSLP(thymic stromal lymphopoietin), 비염(rhinitis)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109507430 A (CHONGQING MEDICAL UNIVERSITY) 22 March 2019 (2019-03-22) See abstract; and claims 1-10.	1-6,8
A	KR 10-2014-0123701 A (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 23 October 2014 (2014-10-23) See abstract; and claims 1-10.	1-6,8
A	KR 10-1915115 B1 (CURNA, INC.) 05 November 2018 (2018-11-05) See abstract; and claims 1-4.	1-6,8
A	YUAN, Y. et al. SIRT1 attenuates murine allergic rhinitis by downregulated HMGB 1/TLR4 pathway. Scandinavian Journal of Immunology. 2018, vol. 87, no. 6, article no. e12667, inner pp. 1-9. See abstract; and inner pages 1-9.	1-6,8
A	JP 2007-535518 A (TOPOTARGET GERMANY AG et al.) 06 December 2007 (2007-12-06) See abstract; and claims 1-39.	1-6,8

☐ 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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

27 August 2021

Date of mailing of the international search report

30 August 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/005819

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/005819

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **7**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 7 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/005819

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109507430	A	22 March 2019	None			
KR	10-2014-0123701	A	23 October 2014	None			
KR	10-1915115	B1	05 November 2018	CA	2746001	A1	10 June 2010
				CA	2754749	A1	10 September 2010
				CA	2768947	A1	27 January 2011
				CA	2798218	A1	10 November 2011
				CN	102307997	A	04 January 2012
				CN	102712925	A	03 October 2012
				CN	102933711	A	13 February 2013
				CN	107988228	A	04 May 2018
				EP	2370580	A2	05 October 2011
				EP	2370580	B1	11 September 2019
				EP	2403946	A2	11 January 2012
				EP	2467481	A2	27 June 2012
				EP	2566966	A1	13 March 2013
				EP	2957636	A2	23 December 2015
				EP	2957636	A3	15 June 2016
				EP	2957636	B1	01 April 2020
				EP	2963116	A2	06 January 2016
				EP	2963116	B1	11 November 2020
				EP	2985348	A2	17 February 2016
				EP	2985348	B1	30 December 2020
				ES	2760912	T3	18 May 2020
				HK	1217031	A1	16 December 2016
				HK	1219758	A1	13 April 2017
				JP	2012-519488	A	30 August 2012
				JP	2013-525483	A	20 June 2013
				JP	2015-228868	A	21 December 2015
				JP	2016-013125	A	28 January 2016
				JP	2017-221221	A	21 December 2017
				JP	6250263	B2	20 December 2017
				JP	6257563	B2	10 January 2018
				JP	6704883	B2	03 June 2020
				KR	10-1801407	B1	24 November 2017
				KR	10-1892888	B1	28 August 2018
				KR	10-1992076	B1	21 June 2019
				KR	10-2011-0097869	A	31 August 2011
				KR	10-2012-0047268	A	11 May 2012
				KR	10-2013-0101442	A	13 September 2013
				KR	10-2017-0117203	A	20 October 2017
				KR	10-2018-0098419	A	03 September 2018
				MX	2011005914	A	17 June 2011
				MX	366774	B	24 July 2019
				RU	2011127211	A	10 January 2013
				RU	2012146817	A	10 June 2014
				RU	2018110642	A	27 February 2019
				RU	2551234	C2	20 May 2015
				RU	2693462	C2	03 July 2019
				US	10563202	B2	18 February 2020
				US	2011-0319317	A1	29 December 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/005819

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
				US	2012-0252869	A1		04 October 2012		
				US	2013-0072421	A1		21 March 2013		
				US	2015-0284724	A1		08 October 2015		
				US	2020-131517	A1		30 April 2020		
				US	9089588	B2		28 July 2015		
				WO	2010-102058	A2		10 September 2010		
				WO	2011-139387	A1		10 November 2011		
JP	2007-535518	A	06 December 2007	AT	399539	T		15 July 2008		
				AU	2005-237251	A1		10 November 2005		
				AU	2005-237251	B2		04 November 2010		
				BR	PI0509340	A		18 September 2007		
				CA	2564877	A1		10 November 2005		
				CN	1980647	A		13 June 2007		
				CN	1980647	B		18 August 2010		
				CN	1980647	C		13 June 2007		
				CY	1108301	T1		12 February 2014		
				DK	1591109	T3		06 October 2008		
				EP	1591109	A1		02 November 2005		
				EP	1591109	B1		02 July 2008		
				ES	2308065	T3		01 December 2008		
				JP	4789927	B2		12 October 2011		
				MX	PA06012568	A		30 April 2007		
				NZ	550879	A		28 May 2010		
				PL	1591109	T3		28 November 2008		
				PT	1591109	E		05 September 2008		
				SI	1591109	T1		31 October 2008		
				SI	EP1591109	T1		31 October 2008		
				US	2007-0232528	A1		04 October 2007		
				WO	2005-105055	A1		10 November 2005		
				ZA	200608714	A		30 July 2008		
				ZA	200608714	B		30 July 2008		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 48/00(2006.01)i; A61K 31/713(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 27/14(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 48/00(2006.01); A61K 45/00(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C12N 15/113(2010.01); C12Q 1/68(2006.01); G01N 33/574(2006.01); G01N 33/576(2006.01); G01N 33/68(2006.01) 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: SIRT7(sirtuin 7), 알레르기 질환(allergic disease), 발현(expression), siRNA, TSLP(thymic stromal lymphopoietin), 비염(rhinitis)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	CN 109507430 A (CHONGQING MEDICAL UNIVERSITY) 2019.03.22 요약; 및 청구항 1-10	1-6,8
A	KR 10-2014-0123701 A (가톨릭대학교 산학협력단) 2014.10.23 요약; 및 청구항 1-10	1-6,8
A	KR 10-1915115 B1 (큐알엔에이, 인크.) 2018.11.05 요약; 및 청구항 1-4	1-6,8
A	YUAN, Y. 등, 'SIRT1 attenuates murine allergic rhinitis by downregulated HMGB 1/TLR4 pathway', Scandinavian Journal of Immunology, 2018, 87권, 6호, 아티클 e12667호, 내부페이지 1-9 요약; 및 내부페이지 1-9	1-6,8
A	JP 2007-535518 A (TOPOTARGET GERMANY AG 등) 2007.12.06 요약; 및 청구항 1-39	1-6,8
☐ 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 이후에 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 2021년08월27일(27.08.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년08월30일(30.08.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

- a. ☒ 아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - ☒ 부록 C/ST.25 텍스트 파일
 - ☐ 서면 혹은 이미지 파일
- b. ☐ PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록
- c. ☐ 국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록
 - ☐ 부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))
 - ☐ 서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713).

2. ☐ 추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 7
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 7은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것입니다(PCT 조약 제17조 (2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 109507430 A	2019/03/22	없음	
KR 10-2014-0123701 A	2014/10/23	없음	
KR 10-1915115 B1	2018/11/05	CA 2746001 A1	2010/06/10
		CA 2754749 A1	2010/09/10
		CA 2768947 A1	2011/01/27
		CA 2798218 A1	2011/11/10
		CN 102307997 A	2012/01/04
		CN 102712925 A	2012/10/03
		CN 102933711 A	2013/02/13
		CN 107988228 A	2018/05/04
		EP 2370580 A2	2011/10/05
		EP 2370580 B1	2019/09/11
		EP 2403946 A2	2012/01/11
		EP 2467481 A2	2012/06/27
		EP 2566966 A1	2013/03/13
		EP 2957636 A2	2015/12/23
		EP 2957636 A3	2016/06/15
		EP 2957636 B1	2020/04/01
		EP 2963116 A2	2016/01/06
		EP 2963116 B1	2020/11/11
		EP 2985348 A2	2016/02/17
		EP 2985348 B1	2020/12/30
		ES 2760912 T3	2020/05/18
		HK 1217031 A1	2016/12/16
		HK 1219758 A1	2017/04/13
		JP 2012-519488 A	2012/08/30
		JP 2013-525483 A	2013/06/20
		JP 2015-228868 A	2015/12/21
		JP 2016-013125 A	2016/01/28
		JP 2017-221221 A	2017/12/21
		JP 6250263 B2	2017/12/20
		JP 6257563 B2	2018/01/10
		JP 6704883 B2	2020/06/03
		KR 10-1801407 B1	2017/11/24
		KR 10-1892888 B1	2018/08/28
		KR 10-1992076 B1	2019/06/21
		KR 10-2011-0097869 A	2011/08/31
		KR 10-2012-0047268 A	2012/05/11
		KR 10-2013-0101442 A	2013/09/13
		KR 10-2017-0117203 A	2017/10/20
		KR 10-2018-0098419 A	2018/09/03
		MX 2011005914 A	2011/06/17
		MX 366774 B	2019/07/24
		RU 2011127211 A	2013/01/10
		RU 2012146817 A	2014/06/10
		RU 2018110642 A	2019/02/27
		RU 2551234 C2	2015/05/20
		RU 2693462 C2	2019/07/03
		US 10563202 B2	2020/02/18
		US 2011-0319317 A1	2011/12/29

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2012-0252869 A1	2012/10/04
		US 2013-0072421 A1	2013/03/21
		US 2015-0284724 A1	2015/10/08
		US 2020-131517 A1	2020/04/30
		US 9089588 B2	2015/07/28
		WO 2010-102058 A2	2010/09/10
		WO 2011-139387 A1	2011/11/10
JP 2007-535518 A	2007/12/06	AT 399539 T	2008/07/15
		AU 2005-237251 A1	2005/11/10
		AU 2005-237251 B2	2010/11/04
		BR PI0509340 A	2007/09/18
		CA 2564877 A1	2005/11/10
		CN 1980647 A	2007/06/13
		CN 1980647 B	2010/08/18
		CN 1980647 C	2007/06/13
		CY 1108301 T1	2014/02/12
		DK 1591109 T3	2008/10/06
		EP 1591109 A1	2005/11/02
		EP 1591109 B1	2008/07/02
		ES 2308065 T3	2008/12/01
		JP 4789927 B2	2011/10/12
		MX PA06012568 A	2007/04/30
		NZ 550879 A	2010/05/28
		PL 1591109 T3	2008/11/28
		PT 1591109 E	2008/09/05
		SI 1591109 T1	2008/10/31
		SI EP1591109 T1	2008/10/31
		US 2007-0232528 A1	2007/10/04
		WO 2005-105055 A1	2005/11/10
		ZA 200608714 A	2008/07/30
		ZA 200608714 B	2008/07/30