

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2024년 12월 12일 (12.12.2024) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2024/253422 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 38/45 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) A23L 33/17 (2016.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/007696

(22) 국제출원일: 2024년 6월 5일 (05.06.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2023-0073238 2023년 6월 8일 (08.06.2023) KR
10-2023-0127253 2023년 9월 22일 (22.09.2023) KR
10-2024-0035114 2024년 3월 13일 (13.03.2024) KR

(71) 출원인: 주식회사 젬박스엔카엘 (GEMVAX & KAEL CO., LTD.) [KR/KR]; 34036 대전광역시 유성구 테크노 11로 58, 1층 (탑립동), Daejeon (KR).

(72) 발명자: 김상재 (KIM, Sang Jae); 06360 서울특별시 강남구 광평로10길 15, 101동 405호 (일원동, 상록수아파트), Seoul (KR).

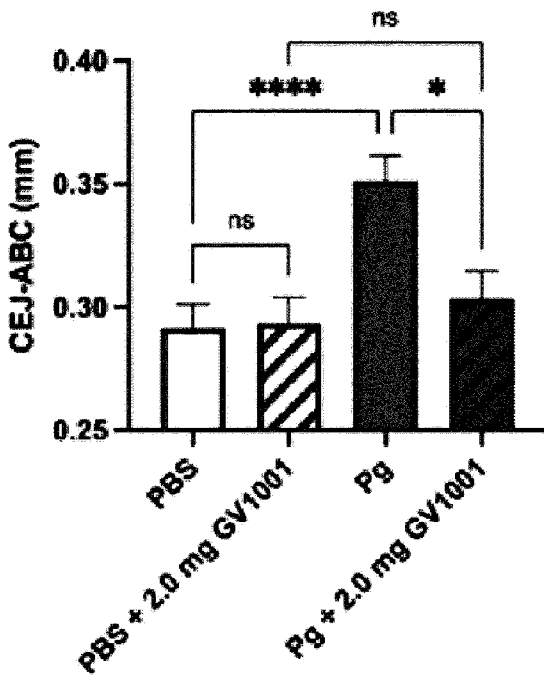
(74) 대리인: 특허법인리채 (LEECHAE INTELLECTUAL PROPERTY); 06236 서울특별시 강남구 테헤란로 26길12, 3층, Seoul (KR).

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING GV1001 FOR PREVENTING OR TREATING PERIODONTAL DISEASES AND DISORDERS CAUSED BY PERIODONTAL DISEASES

(54) 발명의 명칭: GV1001를 포함하는 치주질환 및 치주질환에 의한 장애의 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of periodontal disease, or atherosclerosis or Alzheimer's disease caused by periodontal disease. More specifically, the present invention relates to a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of periodontal disease, or atherosclerosis or Alzheimer's disease caused by periodontal disease, the composition comprising a peptide with the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1, which is effective in inhibiting osteoclast formation, suppressing the formation of Porphyromonas gingivalis colonies, and inhibiting gingipain expression, while being safe for the body and having fewer side effects, including adverse reactions.

(57) 요약서: 본 발명은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함함으로써 파골세포형성 억제, 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 형성 억제 및 진지페인 발현 억제에 효과적이고, 생체에 안전하여 이상반응을 포함하는 부작용이 적은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

WO 2024/253422 A1

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: GV1001를 포함하는 치주질환 및 치주질환에 의한 장애의 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 GV1001를 포함하는 치주질환, 및 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 및 알츠하이머의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 치주질환은 치아를 둘러싸고 있는 치은과 치주인대 및 치조골 등 치아 주위 조직에 나타나는 질환으로서, 병의 정도에 따라 치은염(Gingivitis)과 치주염(Periodontitis)으로 나뉜다. 치주염은 치주 조직(Periodontium)의 비가역적 변화로 이어지는 면역 염증 반응을 유도하여, 결과적으로 치조골 (Alveolar bone)이 점차 파괴되어 치아 손실로 이어지는 만성 구강 및 전신 염증 반응이다. 치주염은 류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis), 건선(Psoriasis), 전신 경화증(Systemic sclerosis), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease, AD) 및 죽상동맥경화증을 포함하는 심혈관 질환(Cardiovascular diseases, CVD)과 같은 여러 전신 질환의 발병과 관련 있는 것으로 보고된 바 있다.

[4] 치주질환은 유병률이 높은 질환으로 우리나라 19세 이상 성인의 치주질환 유병률은 29.8%이며, 연령이 증가할수록 유병률도 증가한다. 특히 50세 이상에서 치주질환 유병률이 급격하게 증가한다.

[5] TechNavio사의 2022년 보고에 따르면, 치주질환 치료 시장 규모는 2022년 - 2026년간 106억 1,000만 달러의 성장이 전망되며, 예측기간 중 9.75%의 연평균 성장률(CAGR)로 성장할 것으로 예측된다.

[6] 따라서, 치주질환의 근원적인 발병인자인 혐기성 그람음성 세균에 대한 항균작용, 정균작용 및 세균의 독성산물 제거 그리고 소실된 치주조직 원상회복이 치주질환의 예방 및 치료에 중요한 관건이다.

[7] 치주질환의 치료에는 환자의 구강위생 개선, 비외과적 치료 및 외과적 치료(치석제거술, 치근활택술, 치은소파술, 신부착을 응용한 치주조직의 재생술)가 이용되고 있다. 가장 효과적인 치료인 외과적 치료 방법은 병을 예방하기보다는 병이 어느 정도 진행되었을 때 행해진다는 한계성 때문에, 치주질환은 대부분 만성 질환으로 진행된다. 부가적인 치료로 전신적인 항생제의 복용과 국소 서방형 제제가 사용되어 왔으나, 불필요한 부위에도 약물이 너무 많이 전달되어 생기는 부작용이 있으며, 최근 사용되는 항생제에 대한 내성을 나타내는 치주질환균이 분리된 예가 보고되어 치주질환의 예방 및 치료에 어려움이 있는 실정이다.

[8] 따라서 이러한 외과적 치료의 한계성과 항생제 사용의 문제점을 보완할 수 있는 치주질환의 예방 및 치료용 제제에 대한 필요성이 대두되고 있다.

- [9] 한편, 인간 텔로머라제 역전사 효소(reverse transcriptase of human telomerase, hTERT)에서 선별된 16개 아미노산으로 이루어진 GV1001(서열번호 1)은 항암, 항염 및 항산화 등의 효능을 가질 뿐만 아니라 알츠하이머 증상 완화에도 효과적인 것으로 보고되었다. 또한, GV1001의 여러 질병을 타겟으로 한 다수의 임상시험에서 독성 실험이 완료되었으며, GV1001의 부작용에 대한 안정성이 확인된 바 있다.
- [10] 이에 본 발명자는 GV1001의 치주질환, 및 치주질환에 의한 장애, 예컨대 죽상동맥경화증 및 알츠하이머의 예방 또는 치료 용도를 확인하고자 예의 연구한 결과, GV1001가 치주질환, 및 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 및 알츠하이머의 예방 및/또는 치료 효과를 갖는다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[11]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [13] 본 발명은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [14] 본 발명은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 키트를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [15] 본 발명은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [16] 본 발명은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[17]

과제 해결 수단

- [18] 1. 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [19] 2. 위 1에 있어서, 치주질환은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염 (*Porphyromonas gingivalis*-induced Periodontitis)인, 약학 조성물.
- [20] 3. 위 1에 있어서, 약학 조성물은 파골세포형성(osteoclastogenesis) 억제를 통해 치주질환을 예방 또는 치료하는 것인, 약학 조성물.
- [21] 4. 위 1에 있어서, 약학 조성물은 진지페인(Gingipain)의 발현을 억제함으로써 치주질환을 예방 또는 치료하는 것인, 약학 조성물.
- [22] 5. 위 1 내지 4 중 어느 하나의 약학 조성물 및 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료 방법이 기재된 지시서를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 키트.

- [23] 6. 위 5에 있어서, 예방 또는 치료 방법은 약학 조성물을 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머가 발병했거나 발병할 위험이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 키트.
- [24] 7. 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 개선용 건강기능식품.
- [25] 8. 위 7에 있어서, 치주질환은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염인, 건강기능식품.
- [26] 9. 위 7에 있어서, 건강기능식품은 파골세포형성 억제를 통해 치주질환을 예방 또는 개선하는 것인, 건강기능식품.
- [27] 10. 위 7에 있어서, 건강기능식품은 진지페인의 발현을 억제함으로써 치주질환을 예방 또는 개선하는 것인, 건강기능식품.

[28]

발명의 효과

- [29] 본 발명의 약학 조성물은 파골세포형성을 억제함으로써 치주질환을 예방 또는 치료하는데 효과가 있다.
- [30] 본 발명의 약학 조성물은 혈액 내 염증성 사이토카인, 동맥벽의 지질침착 및 동맥 뿌리의 CD47 발현을 감소시킴으로써 치주염에 의해 유발된 죽상동맥경화증을 예방 또는 치료하는데 효과가 있다.
- [31] 본 발명의 약학 조성물은 뇌 조직 내 염증성 사이토카인 및 알츠하이머 관련 바이오마커를 감소시킴으로써 치주염에 의해 유발된 알츠하이머를 예방 또는 치료하는데 효과가 있다.
- [32] 본 발명의 건강기능식품은 파골세포형성을 억제함으로써 치주질환을 예방 또는 개선하는데 효과가 있을 것으로 기대된다.
- [33] 본 발명의 건강기능식품은 혈액 내 염증성 사이토카인, 동맥벽의 지질침착 및 동맥 뿌리의 CD47 발현을 감소시킴으로써 치주염에 의해 유발된 죽상동맥경화증을 예방 또는 개선하는데 효과가 있을 것으로 기대된다.
- [34] 본 발명의 건강기능식품은 뇌 조직 내 염증성 사이토카인 및 알츠하이머 관련 바이오마커를 감소시킴으로써 치주염에 의해 유발된 알츠하이머를 예방 또는 개선하는데 효과가 있을 것으로 기대된다.
- [35] 본 발명의 약학 조성물, 키트 및 건강기능식품은 치주질환으로 고통받는 환자와 그 가족들에게 경제적 또는 인수학적 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.
- [36] 본 발명을 통한 치주질환 발병에 대한 병태생리의 이해는 향후 새로운 치주질환 치료제 개발에 원동력이 될 것으로 기대된다.

[37]

도면의 간단한 설명

- [38] 도 1은 대조군 및 GV1001 투여군의 치주 조직에서 염증성 사이토카인의 변화를 확인하기 위해 사이토카인 mRNA 수준을 비교한 결과를 나타낸다.
- [39] 도 2는 대조군 및 GV1001 투여군의 치주 조직에서 염증성 사이토카인의 변화를 확인하기 위해 형광 염색을 통한 사이토카인 발현량을 측정된 결과를 나타낸다.
- [40] 도 3은 대조군 및 GV1001 투여군의 치은 조직에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS를 확인한 결과 및 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인한 결과를 나타낸다.
- [41] 도 4는 대조군 및 GV1001 투여군에서 μ CT를 이용하여 치조골 손실을 확인한 결과를 나타낸다.
- [42] 도 5는 대조군 및 GV1001 투여군에서 TRAP 염색을 통하여 치조골 내 파골세포 수를 확인한 결과를 나타낸다.
- [43] 도 6은 *in vitro* 수준에서 파골세포형성 정도를 측정된 결과를 나타낸다.
- [44] 도 7은 대조군 및 GV1001 투여군에서 치주염에 의한 전신 염증의 진행 수준을 확인하기 위해서, 혈청에서 염증성 사이토카인 양을 측정된 결과를 나타낸다.
- [45] 도 8은 대조군 및 GV1001 투여군에서 치주염에 의한 죽상동맥경화증으로의 진행 가능성을 확인하기 위해 동맥 조직 내 염증성 사이토카인 mRNA 수준을 측정된 결과를 나타낸다.
- [46] 도 9는 대조군 및 GV1001 투여군에서 치주염에 의한 죽상동맥경화증으로의 진행 가능성을 확인하기 위해서 형광 염색을 통해 동맥 조직 내 염증성 사이토카인 발현량을 측정된 결과를 나타낸다.
- [47] 도 10은 대조군 및 GV1001 투여군의 동맥벽에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS와 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인한 결과를 나타낸다.
- [48] 도 11은 대조군 및 GV1001 투여군에서 만성염증으로 인한 콜레스테롤 변화를 확인하기 위해서 혈청 내 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백질, 저밀도 지단백질, 초저밀도 지단백질 양을 확인한 결과를 나타낸다.
- [49] 도 12는 대조군 및 GV1001 투여군에서 치주염에 의한 죽상동맥경화증 유도를 검증하기 위해서 대동맥-장골동맥 분지(aorta-iliac bifurcation)의 벽에 지질 침착 수준을 확인한 결과를 나타낸다.
- [50] 도 13은 대조군 및 GV1001 투여군에서 TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS에 의하여 HUVECs이 EndMT로 변하는지 확인하기 위한 실험 결과를 나타낸다.
- [51] 도 14는 대조군 및 GV1001 투여군에서 TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS에 의하여 ox-LDL가 흡수되는지를 확인한 실험 결과를 나타낸다.
- [52] 도 15는 대조군 및 GV1001 투여군에서 대동맥 뿌리 부분의 CD47 발현량을 측정된 결과를 나타낸다.

- [53] 도 16은 in vitro 수준에서 인간 관상 동맥 평활근 세포(HCASMC)를 사용하여 CD47의 발현량을 확인한 결과를 나타낸다.
- [54] 도 17은 치주염에 의한 알츠하이머로의 진행 가능성을 확인하기 위해서 대조군 및 GV1001 투여군에서 뇌 조직 내 염증성 사이토카인 mRNA 수준을 확인한 결과를 나타낸다.
- [55] 도 18 및 19는 치주염에 의한 알츠하이머로의 진행 가능성을 확인하기 위해서 대조군 및 GV1001 투여군에서 형광 염색을 통해 사이토카인 발현량을 확인한 결과를 나타낸다.
- [56] 도 20은 대조군 및 GV1001 투여군의 대뇌 피질에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인한 결과를 나타낸다.
- [57] 도 21은 대조군 및 GV1001 투여군의 해마에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인한 결과를 나타낸다.
- [58] 도 22는 대조군 및 GV1001 투여군의 뇌에서 알츠하이머병 바이오마커인 A β ₄₂ 및 p-Tau의 축적을 확인한 결과를 나타낸다.
- [59] 도 23은 gingipain(RgpA, RgpB, Kgp)의 발현에 미치는 GV1001의 효과를 확인한 결과를 나타낸다.

[60]

발명의 실시를 위한 형태

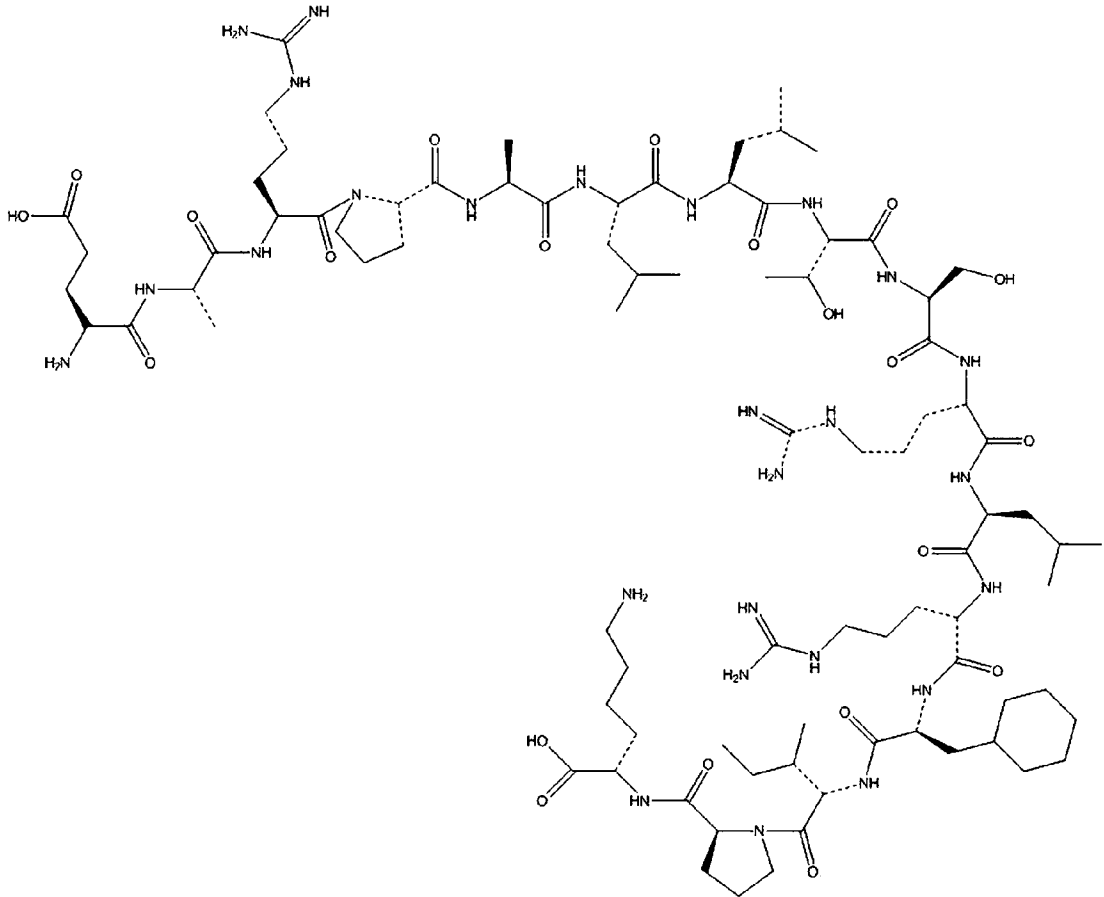
- [61] 본 발명은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [62] 본 발명에서 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드는 이의 기능적 동등물을 포함한다. "기능적 동등물"이란 아미노산의 부가, 치환 또는 결실의 결과, 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 서열 상동성을 갖는 것으로, 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드와 실질적으로 동질의 생리활성을 나타내는 펩티드를 의미한다. "실질적으로 동질의 생리활성"이란 치주질환의 예방, 개선 또는 치료에 관여하는 활성을 의미한다.
- [63] 본 발명에서 "치주질환(periodontal disease)"은 치은염(gingivitis)과 치주염(periodontitis)을 포함한다.
- [64] 일 실시예에서, 치주질환은 치은염일 수 있다.
- [65] 일 실시예에서, 치주질환은 치주염일 수 있다.
- [66] 일 실시예에서, 치주질환은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염(*Porphyromonas gingivalis*-induced Periodontitis)일 수 있다.

- [67] 포르피로모나스 진지발리스는 치주질환을 일으키는 대표적인 박테리아로서, 진지페인(Gingipain)으로 불리는 프로테아제를 이용하여 조직 침투 등을 일으킨다.
- [68] 본 발명에서 "예방"은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머를 억제하거나 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [69] 본 발명에서 "치료"는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머가 발병한 것으로 의심되거나, 발병한 개체의 증상을 호전시키거나 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.
- [70] 일 실시예에서, 본 발명의 조성물은 파골세포형성 억제를 통해 치주질환을 예방하거나 개선할 수 있다.
- [71] 일 실시예에서, 본 발명의 조성물은 Gingipain의 발현을 억제하여 치은 조직에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 형성, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 Gingipain을 감소시킴으로써 치주질환을 예방하거나 개선할 수 있다.
- [72] 본 발명에서 "개체"는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머가 발병하였거나 발병할 수 있는 가축 및 마우스 등의 모든 동물을 의미하며, 예컨대 인간을 포함한 포유동물일 수 있다.
- [73] 본 발명의 약학 조성물은 유효성분을 단독으로 포함하거나, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물로 제공될 수 있다.
- [74] 본 발명의 약학 조성물이 포함할 수 있는 담체, 부형제 또는 희석제는 락토오즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 덱스트린, 말토덱스트린, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [75] 본 발명의 약학 조성물의 투여 경로는 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [76] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.
- [77] 본 발명의 조성물을 비경구 투여하는 경우, 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [78] 본 발명의 약학 조성물은 경구 투여를 위한 고형 제제, 예컨대 정제, 환제, 산제, 과립제 또는 캡슐제일 수 있다.
- [79] 본 발명의 약학 조성물은 경구 투여를 위한 액상 제제, 예컨대 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제일 수 있다.
- [80] 본 발명의 약학 조성물은 비경구 투여를 위한 제제, 예컨대 멸균된 수용액, 비수용성유제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제일 수 있다.

- [81]
- [82] 본 발명은 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이들 질환의 예방 또는 치료 방법이 기재된 지시서를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 키트를 제공한다.
- [83] 일 실시예에서 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료 방법은 본 발명의 약학 조성물을 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머가 발병했거나 발병할 위험이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [84] 본 발명에서 "투여"란 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미한다.
- [85] 일 실시예에서 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료 방법은 약학적으로 유효한 양의 본 발명의 약학 조성물을 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머가 발병했거나 발병할 위험이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [86] 본 발명에서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 치주질환을 치료하기에 충분한 양을 의미한다.
- [87] 본 발명의 약학 조성물의 약학적으로 유효한 양은 질환의 중증도, 약물의 활성도, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간 및 병용 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.
- [88] 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여되거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있고, 단일 또는 다중 투여될 수 있으며, 이는 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [89]
- [90] 본 발명은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [91] 본 발명의 건강기능식품은 인체에 유용한 기능성을 제공하기 위하여 다양한 형태로 제조 및/또는 가공된 식품을 지칭한다.
- [92] 본 발명의 건강기능식품은 당업계에 알려진 여러 가지 식품 또는 의약품 등에 포함될 수 있다.
- [93] 본 발명의 건강기능식품이 포함될 수 있는 식품의 종류에 특별한 제한은 없다. 예를 들어 본 발명의 건강기능식품은 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림 류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등에 포함될 수 있다.

- [94] 본 발명의 건강기능식품은 기능성 식품(functional food), 영양 보조제(nutritional supplement), 건강식품(health food) 및 식품 첨가제(food additives) 등의 모든 형태를 포함하며, 이들 유형의 식품은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다. 예를 들면, 건강식품으로는 액상의 드링크의 형태로 제조하여 음용하도록 하거나, 과립화, 캡슐화, 구형정제화(환 등) 및 분말화하여 섭취할 수 있으며, 파우더, 캡셀, 연질캡셀, 정제, 껌, 점착 타입 액제 조성물의 형태로 제조하여 섭취할 수도 있다. 또한, 기능성 식품으로는 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예를 들어, 과일통조림, 병조림, 잼, 마아말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예를 들어, 햄, 소시지 콘비이프 등), 빵류 및 면류(예를 들어, 우동, 메밀국수, 라면, 스파게티, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 옛, 유제품(예를 들어, 버터, 치즈 등), 식용식물유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 전약, 각종 조미료(예를 들어, 된장, 간장, 소스 등) 등이 있다.
- [95] 본 발명의 건강기능식품은 본 발명의 궁극적인 목적에 벗어나는 범주가 아니라면, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 더 포함할 수 있으며, 예를 들면, 단백질, 탄수화물, 지방, 기타 영양소, 조미제 및 향미제를 더 포함할 수 있다.
- [96] 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 추가로 함유할 수 있다.
- [97] 본 발명의 건강기능식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.
- [98]
- [99] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [100]
- [101] 실시예
- [102] **1. 실험 방법**
- [103] **1.1 GV1001의 합성**
- [104] 인간 텔로머라제로부터 선별된 하기의 서열번호 1(GV1001)을 가지는 하기 화학식 1의 구조식을 갖는 16개의 아미노산으로 구성된 펩티드를 합성하였다.
- [105] <화학식 1>

[106]



[107] 서열번호 1의 펩티드 GV1001은 종래에 알려진 고상 펩티드 합성법에 따라 제조하였다. 구체적으로, 펩티드들은 ASP48S(Peptron, Inc., 대한민국 대전)를 이용하여 Fmoc 고상 합성법(solid phase peptide synthesis, SPPS)을 통해 C-말단부터 아미노산 하나씩 커플링함으로써 합성하였다. 다음과 같이, 펩티드들의 C-말단의 첫번째 아미노산이 수지에 부착된 것을 사용하였다. 예컨대 다음과 같다:

[108] NH_2 -Lys(Boc)-2-chloro-Trityl Resin

[109] NH_2 -Ala-2-chloro-Trityl Resin

[110] NH_2 -Arg(Pbf)-2-chloro-Trityl Resin

[111] 펩티드 합성에 사용한 모든 아미노산 원료는 N-말단이 Fmoc으로 보호(Protection)되고, 잔기는 모두 산에서 제거되는 Trt, Boc, t-Bu (t-butylester), Pbf (2,2,4,6,7-pentamethyl dihydro-benzofuran-5-sulfonyl) 등으로 보호된 것을 사용하였다. 예컨대 다음과 같다:

[112] Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ahx-OH, Trt-Mercaptoacetic acid.

[113] 커플링 시약(Coupling reagent)으로는 HBTU[2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylammonium hexafluorophosphate] / HOBT [N-Hydroxybenzotriazole] / NMM

- [4-Methylmorpholine]를 사용하였다. Fmoc 제거는 20 %의 DMF 중 피페리딘 (piperidine in DMF)을 이용하였다. 합성된 펩티드를 수지에서 분리하고 잔기의 보호기를 제거하는데 절단 칩테일(Cleavage Cocktail) [TFA (trifluoroacetic acid) / TIS (triisopropylsilane) / EDT (ethanedithiol) / H₂O=92.5/2.5/2.5/2.5]를 사용하였다.
- [114] 아미노산 보호기가 결합된 출발 아미노산이 고상 지지체에 결합되어 있는 상태를 이용하여 여기에 해당 아미노산들을 각각 반응시키고 용매로 세척한 후 탈보호하는 과정을 반복함으로써 각 펩티드를 합성하였다. 합성된 펩티드를 수지로부터 끊어낸 후 HPLC로 정제하고, 합성 여부를 MS로 확인하고 동결 건조하였다.
- [115] GV1001의 구체적인 합성 과정을 설명하면 다음과 같다.
- [116] 1) 커플링
- [117] NH₂-Lys(Boc)-2-chloro-Triptyl Resin에 보호된 아미노산(8당량)과 커플링 시약 HBTU(8당량)/HOBt(8당량)/NMM(16당량)을 DMF에 녹여서 첨가한 후, 상온에서 2시간 동안 반응하고 DMF, MeOH, DMF순으로 세척하였다.
- [118] 2) Fmoc 탈보호
- [119] 20 %의 DMF 중의 피페리딘(piperidine in DMF)을 가하고 상온에서 5분 간 2회 반응하고 DMF, MeOH, DMF순으로 세척하였다.
- [120] 3) 1과 2의 반응을 반복적으로 하여 펩티드 기본 골격을 만들었다.
- [121] 4) 절단(Cleavage): 합성이 완료된 펩티드 수지에 절단 칩테일(Cleavage Cocktail)을 가하여 펩티드를 수지에서 분리하였다.
- [122] 5) 얻어진 혼합물에 Cooling diethyl ether를 가한 후, 원심 분리하여 얻어진 펩티드를 침전시켰다.
- [123] 6) Prep-HPLC로 정제 후, LC/MS로 분자량을 확인하고 동결하여 분말로 제조하였다.
- [124]
- [125] **1.2 동물 모델 제작 및 실험 프로토콜**
- [126] *ApoE*^{-/-} 마우스(C57BL/6 background, 수컷, 4주령)을 이용하여 동물 모델을 제작하였다.
- [127] 동물 모델에게 고지방식이(high-fat diet (HFD))를 진행하였으며, Placement of ligatures 유도 방법을 사용하여 6-0 silk ligature를 1주간 상악 두번째 어금니(Maxillary second molar)를 둘러 치은 포켓을 형성한 뒤 5주간 포르피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*, *Pg*) 또는 PBS를 처리하였다. 실험에 사용한 동물 모델 그룹은 하기 표 1에 나타낸 바와 같다.
- [128] [표1]

그룹	모델유도	약물	용량 (mg/kg)	N 수	투여경 로	투여시점
Sham	PBS	PBS	-	10	i.p.	시작: 결찰 1주전

약물단독군	PBS	GV10 01	2	10	i.p.	횟수: 3회/1주, 10주
대조군	Pg application	PBS	-	10	i.p.	
약물처리군		GV10 01	2	10	i.p.	

[129]

[130] **1.3 평가 항목**

[131] 1) 치주염 관련 효력 평가

[132] 치주낭(periodontal pocket) 깊이, 치은 조직의 염증성 사이토카인 발현량(mRNA level, IF staining), 치은 조직에서의 포르피로모나스 진지발리스, 포르피로모나스 진지발리스 LPS, Kgp, RgpB의 응집, 치조골 손실량 및 치조골 내 파골세포 수를 확인하였다. in vitro 시험에서 파골세포 형성에 미치는 영향을 확인하였다.

[133] 2) 죽상동맥경화 관련 효력평가

[134] 혈청 및 동맥조직에서의 염증성 사이토카인 발현량, 동맥조직에서의 포르피로모나스 진지발리스, 포르피로모나스 진지발리스 LPS, Kgp, RgpB의 응집, 혈청에서의 콜레스테롤 레벨 변화 및 동맥벽에서의 지질침착(죽상동맥경화증)을 확인하였다. in vitro에서 EndMT 저해 및 dil-ox-LDL의 대식세포 흡수 저해를 확인하였다. in vivo시험에서 대동맥 뿌리 와 in vitro시험에서의 CD47 발현량을 확인하였다.

[135] 3) AD 관련 효력평가

[136] 뇌조직에서의 염증성 사이토카인 발현량, 포르피로모나스 진지발리스, 포르피로모나스 진지발리스 LPS, Kgp, RgpB의 응집 및 A β ₄₂와 p-Tau의 축적을 확인하였다.

[137]

[138] **2. 실험 결과**[139] **2.1 치주염에서 GV1001의 효과**

[140] 1) 염증

[141] 치주 조직에서 염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α , IL-6)의 변화를 확인하기 위해 사이토카인 mRNA 수준(도 1) 및 형광 염색을 통해 사이토카인 발현량(도 2)을 측정하였다.

[142] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 사이토카인 양이 증가하였다.

[143] - GV1001 투여군: GV1001 투여에 의해서 사이토카인 mRNA 수준이 유의미하게 감소되었고, 형광 염색을 통하여 사이토카인의 발현량이 감소됨을 확인하였다.

[144] 2) 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 및 gingipain

[145] 치은 조직에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS를 확인하고(도 3) gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인하였다.

- [146] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 치은 조직 내 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS와 gingipain이 증가하였다.
- [147] - GV1001 투여군: 치은 조직 내 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS와 gingipain이 유의미하게 감소하였다.
- [148] 3) 파골세포
- [149] GV1001의 치조골 손실 관련 효능을 확인하기 위하여, 치주염 유도 동물 모델에서 μ CT를 이용하여 치조골 손실을 확인하고(도 4), TRAP 염색을 통하여 치조골 내 파골세포 수를 확인하였다(도5). 추가적으로, *in vitro* 수준에서 파골세포형성, 즉, 단핵구가 파골세포로 분화하는 정도를 측정하였다(도 6).
- [150] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 치조골내 파골세포 생성이 증가되고 치조골 손실이 확인되었다.
- [151] - GV1001 투여군: GV1001 투여에 의해서 파골세포 생성이 유의미하게 억제되고 치조골 손실이 유의미하게 감소하는 것을 확인하였다. 대식세포 세포주 (Raw264.7)를 파골세포로 유도한 이후, GV1001에 의해서 파골세포형성이 유의미하게 억제되었다.
- [152] 4) 전신 염증
- [153] 치주염에 의한 전신 염증의 진행 수준을 확인하기 위해서, 치주염 유도 모델의 혈청에서 염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α , IL-6, GM-CSF, VEGF, IL-17, KC) 양을 측정하였다(도 7).
- [154] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)의 혈청에서 사이토카인이 모두 증가하였다.
- [155] - GV1001 투여군: GV1001 투여에 의해서 혈청에서 사이토카인이 모두 유의미하게 억제되었다.
- [156]
- [157] **2.2 치주염 관련 죽상동맥경화증에서 GV1001의 효과**
- [158] 1) 혈관 염증
- [159] 혈관 염증에 의해서 죽상동맥경화증이 유도되는 것은 잘 알려져 있기 때문에, 치주염에 의한 죽상동맥경화증으로의 진행 가능성을 확인하기 위해서 동맥 조직 내 염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α , IL-6) 양의 변화를 측정하였다. 이를 위해 사이토카인 mRNA 수준(도 8) 및 형광 염색을 통해 사이토카인 발현량(도 9)을 측정하였다.
- [160] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 동맥 내 사이토카인의 양이 증가하였다.
- [161] - GV1001 투여군: GV1001 투여에 의해서 사이토카인 mRNA 수준이 유의미하게 감소되었고 형광 염색을 통하여 사이토카인의 발현량이 감소됨을 확인하였다.
- [162] 2) 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 및 gingipain

- [163] 동맥벽에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS와 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인하였다(도 10).
- [164] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 동맥벽 내 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS와 gingipain이 증가하였다.
- [165] - GV1001 투여군: 동맥벽 내 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS와 gingipain이 유의미하게 감소됨을 확인하였다.
- [166] 3) 콜레스테롤
- [167] 만성염증으로 인한 콜레스테롤 변화를 확인하기 위해서 혈청 내 중성지방(triglyceride, TG), 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC), 고밀도 지단백질(high-density lipoprotein, HDL), 저밀도 지단백질(low-density lipoprotein, LDL), 초저밀도(very low-density lipoprotein, VLDL) 양을 확인하였다(도 11).
- [168] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 혈청 내 TG, TC, HDL, LDL, VLDL 양이 증가하였다.
- [169] - GV1001 투여군: GV1001의 투여에 의해서 혈청 내 TC와 LDL 양이 유의미하게 감소하였다.
- [170] 4) 지질 침착
- [171] 치주염에 의한 죽상동맥경화증 유도를 검증하기 위해서 Sudan IV 염색법과 Oil Red O 염색법을 사용하여 대동맥-장골동맥 분지(aorta-iliac bifurcation)의 벽에 지질 침착 수준을 확인하였다(도12).
- [172] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 혈관내 지질 침착이 증가하였다.
- [173] - GV1001 투여군: GV1001의 투여에 의해서 혈관내 지질 침착이 유의미하게 억제되었다.
- [174] 5) 내피세포의 표현형 변화
- [175] 내피세포(endothelial cells, ECs)가 내피-중간엽 전이(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)를 통해 중간엽세포(mesenchymal cells, MCs)로 표현형(Phenotype)이 바뀌게 되면, 다양한 혈관 질환(죽상동맥경화증, 폐동맥 고혈압, 섬유증 등)을 유도하는 것으로 알려져 있다. 이 과정에 관여하는 사이토카인으로 TNF- α 가 알려져 있다. 본 발명에서 HUVECs(Human umbilical vein endothelial cells)이 TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS로 자극받음으로써 EndMT에 의하여 ECs(마커; CD31)가 감소하고 MCs(마커; FSP-1)가 증가하는 것을 확인하였다(도13).
- [176] - 대조군: TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS에 의하여 HUVECs의 EndMT가 진행되는 것을 확인하였다.
- [177] - GV1001 투여군: GV1001에 의해 HUVECs의 EndMT 진행이 억제되는 것을 확인하였다. 결과적으로 GV1001이 ECs의 표현형 변화를 억제함으로써 치주염에 의한 죽상동맥경화증 발병을 억제시킬 수 있음을 확인하였다.
- [178] 6) LDL 흡수 및 거품세포 형성

- [179] 대식세포가 LDL과 TNF- α 에 의하여 거품세포를 형성하는 것은 죽상동맥경화증에서 중요한 과정으로 알려져 있다. 본 발명에서 THP-1(human monocyte cell line) 세포에서 분화된 대식세포에서 TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS에 의한 ox-LDL 흡수를 평가하였다(도 14).
- [180] - 대조군: TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS에 의하여 ox-LDL 흡수가 증가하였다.
- [181] - GV1001 투여군: GV1001에 의해 ox-LDL 흡수가 유의미하게 억제되었다. 결과적으로 이는 GV1001의 죽상 형성 억제가 부분적으로 거품 세포 형성에 대한 억제 효과에 기인한다는 것을 의미한다.
- [182] 7) CD47(Cluster of differentiation 47)
- [183] 대표적인 항식균(anti-phagocytic) 인자인 CD47은 대식세포에 의한 암세포의 제거를 방해하는 것으로 알려져 있고 CD47의 과발현은 죽상동맥경화증을 야기하는 것으로 알려져 있다. 본 발명에서 치주염 유도 동물 모델에서 대동맥 뿌리 부분의 CD47 발현량을 확인하였다(도 15). 또한 *in vitro* 수준에서 인간 관상 동맥 평활근 세포(HCASMC)를 사용하여 CD47의 발현량을 확인하였다(도 16).
- [184] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 대동맥 뿌리내 CD47이 증가하는 것을 확인하였고, HCASMC 세포에서 TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS 처리에 의하여 CD47이 증가하는 것을 확인하였다.
- [185] - GV1001 투여군: 치주염 유도 동물모델에서 GV1001의 투여에 의해서 대동맥 뿌리내 CD47의 발현량이 유의미하게 감소하였다. 또한 *in vitro* HCASMC 세포주 연구에서 TNF- α 및 포르피로모나스 진지발리스 LPS 처리에 의한 CD47 발현량이 유의미하게 감소함을 확인하였다.
- [186]
- [187] **2.3 치주염 관련 알츠하이머에서의 GV1001의 효과**
- [188] 1) 염증
- [189] 알츠하이머병 환자는 뇌 내 염증성 사이토카인 변화를 특징으로 하는 신경염증을 나타내므로, 치주염에 의한 알츠하이머로의 진행 가능성을 확인하기 위해서 뇌 조직 내 염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α , IL-6) 양의 변화를 측정하기 위해 사이토카인 mRNA 수준을 확인하고(도 17), 형광 염색을 통해 사이토카인 발현량을 측정하였다(도 18 및 도 19).
- [190] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 뇌 조직 내 사이토카인의 양이 증가하였다.
- [191] - GV1001 투여군: GV1001 투여에 의해서 사이토카인 mRNA 수준이 유의미하게 감소되었고 형광 염색을 통하여 사이토카인의 발현량이 감소됨을 확인하였다.
- [192] 2) 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 및 gingipain
- [193] 치주염 유발 동물 모델의 대뇌 피질에서 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인

하고(도 20), 해마에서도 동일하게 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain(Kgp, RgpB)의 응집체 변화를 확인하였다(도 21).

[194] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 대뇌 피질 및 해마내 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain이 증가하였다.

[195] - GV1001 투여군: 대뇌 피질 및 해마 내 포르피로모나스 진지발리스 콜로니수, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain이 유의미하게 감소됨을 확인하였다.

[196] 3) A β ₄₂ 및 p-Tau

[197] 치주염 유발 동물 모델 뇌에서 알츠하이머병 바이오마커인 A β ₄₂ 및 p-Tau의 축적을 확인하였다(도 22).

[198] - 대조군: 치주염 유도 모델(대조군)에서 대뇌 피질 및 해마내 A β ₄₂ 및 p-Tau의 축적이 증가하였다.

[199] - GV1001 투여군: 대뇌 피질 및 해마 내 A β ₄₂ 및 p-Tau의 축적이 유의미하게 감소됨을 확인하였다.

[200]

[201] **2.4 GV1001의 포르피로모나스 진지발리스 발현 억제 효과에 대한 메커니즘 규명**

[202] 치은 조직, 동맥벽 및 뇌에서 GV1001에 의한 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 형성, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 gingipain 감소의 근본적인 메커니즘을 이해하기 위해, 포르피로모나스 진지발리스의 성장 및 조직 침투에 중요한 효소인 gingipain의 발현에 대한 GV1001의 영향을 조사하였다. 그 결과, GV1001은 in vitro 시험에서 gingipain의 발현을 현저하게 억제하였다. 매우 낮은 용량(5-30 μ M)의 GV1001은 대조군(포르피로모나스 진지발리스 16S rRNA)에 비해 RgpA와 RgpB의 발현을 약 5배 감소시켰고, Kgp의 발현을 약 3배 감소시켰다(도 23).

[203]

[204] **3. 결론**

[205] 포르피로모나스 진지발리스 처리에 의한 치주염 유도 모델에서 치조골 손실이 현저하게 증가됨으로써 치주염 모델이 확립되었다. GV1001 투여는 염증성 사이토카인 감소 및 파골세포형성 억제를 통해 치주염 예방 및 치료할 수 있음이 검증되었다.

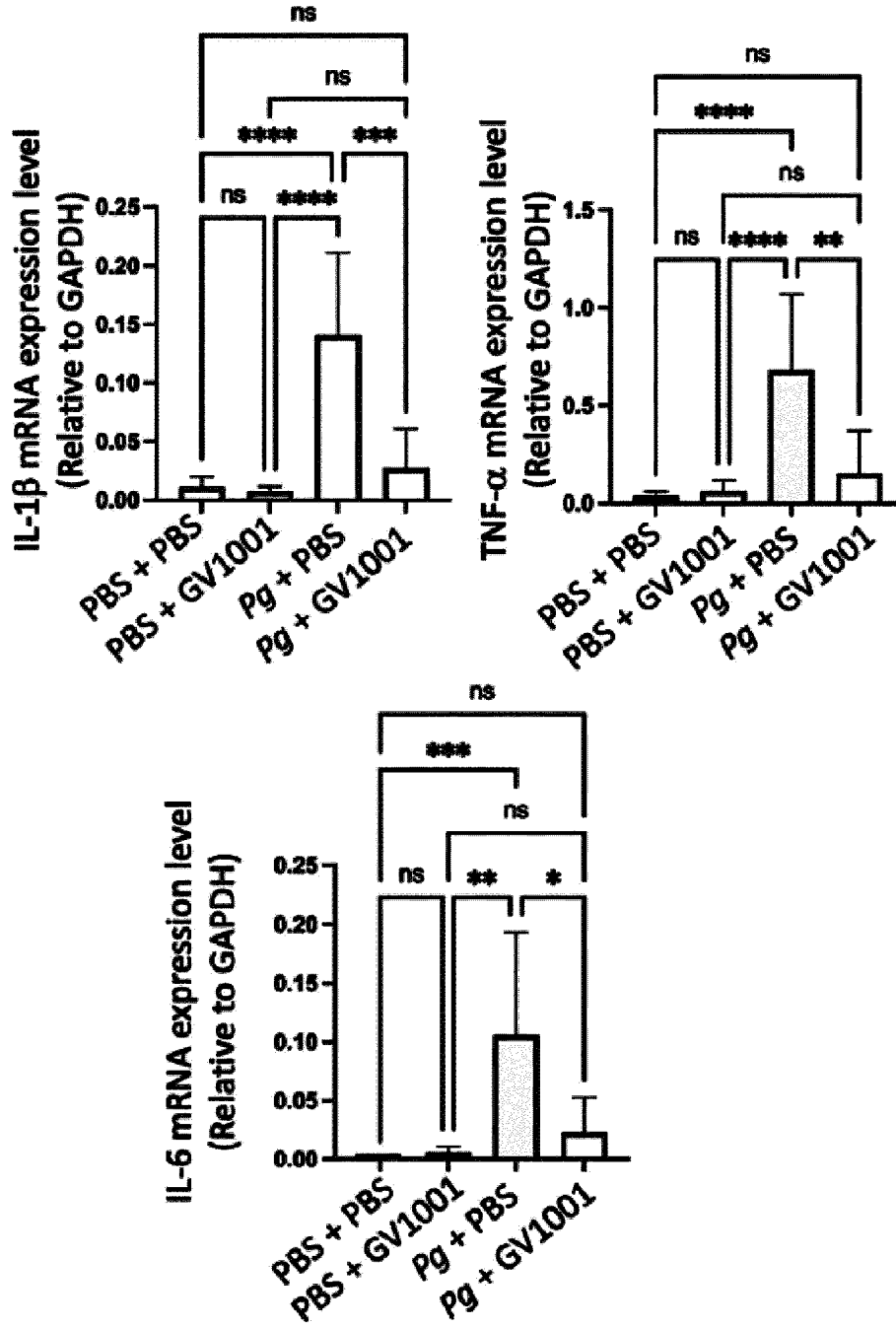
[206] 또한 치주염에 의하여 동맥혈관내 지질 침착이 증가함으로써 유도된 죽상동맥경화증에서 GV1001이 혈액 내 염증성 사이토카인, 동맥벽의 지질침착 및 동맥 뿌리의 CD47발현을 감소시킴으로써 죽상동맥경화증의 진행을 억제하는 것을 확인하였다.

- [207] 뿐만 아니라 치주염에 의해 유발된 알츠하이머에서 GV1001의 투여가 뇌 조직 내 염증성 사이토카인을 감소시키고 알츠하이머 관련 바이오마커(A β ₄₂ 및 p-Tau)를 감소시키는 것을 확인하였다.
- [208] In vitro 시험에서는 GV1001이 포르피로모나스 진지발리스 균이 조직 침투에 이용하는 프로테아제인 gingipain의 발현을 억제하는 것을 확인하였다. 이를 통해 치은 조직, 동맥벽 및 뇌에서 GV1001이 포르피로모나스 진지발리스 콜로니 형성, 포르피로모나스 진지발리스 LPS 및 Gingipain을 감소시키는 것을 입증하였다.

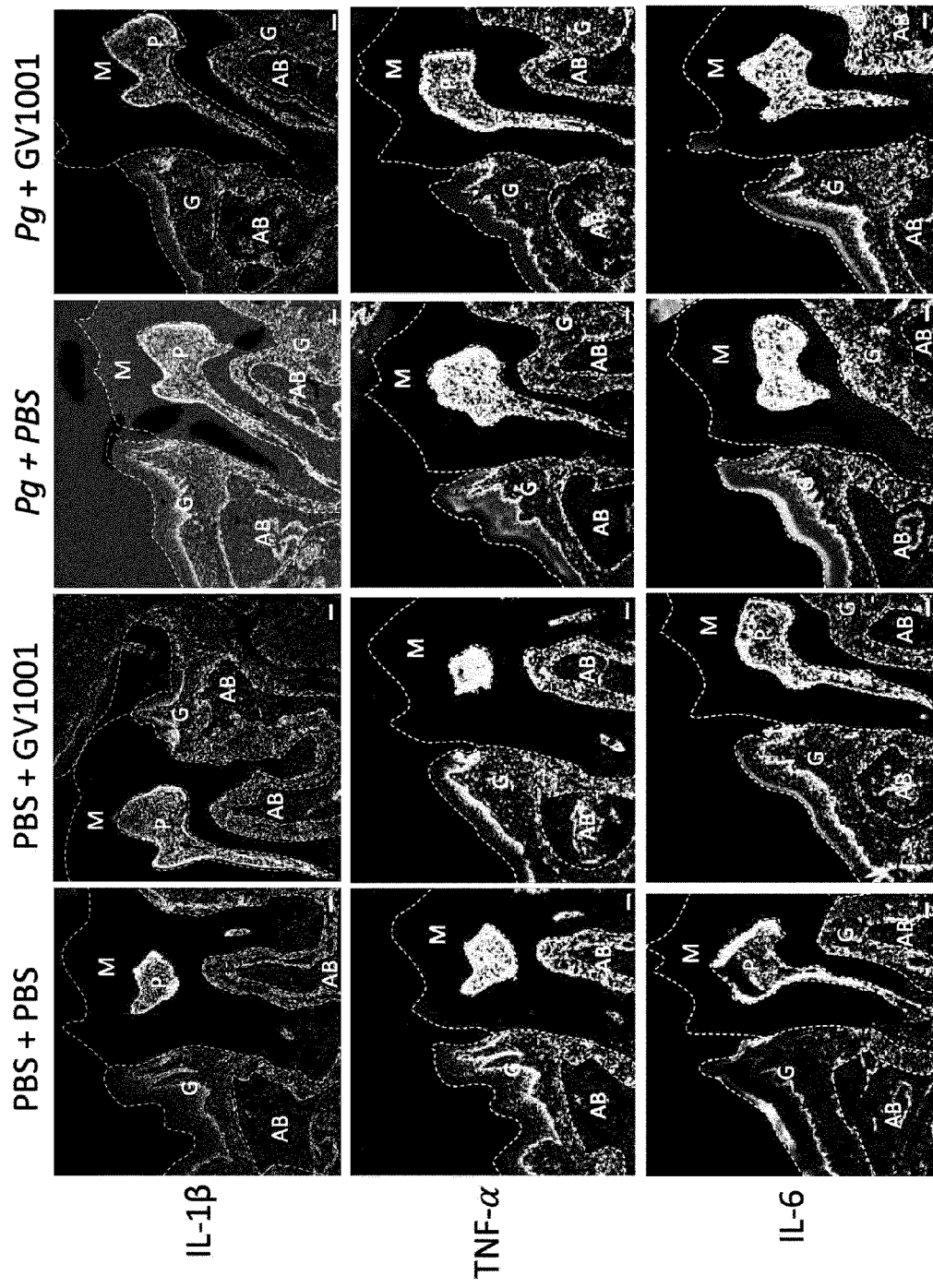
청구범위

- [청구항 1] 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 치주질환 (periodontal disease), 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 치주질환은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염(*Porphyromonas gingivalis*-induced Periodontitis)인, 약학 조성물.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 약학 조성물은 파골세포형성(osteoclastogenesis) 억제를 통해 치주질환을 예방 또는 치료하는 것인, 약학 조성물.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 약학 조성물은 진지페인(Gingipain)의 발현을 억제함으로써 치주질환을 예방 또는 치료하는 것인, 약학 조성물.
- [청구항 5] 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 약학 조성물; 및 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료 방법이 기재된 지시서를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 치료용 키트.
- [청구항 6] 청구항 5에 있어서, 상기 예방 또는 치료 방법은 상기 약학 조성물을 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머가 발병했거나 발병할 위험이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 키트.
- [청구항 7] 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 치주질환, 또는 치주질환에 의한 죽상동맥경화증 또는 알츠하이머의 예방 또는 개선용 건강기능식품.
- [청구항 8] 청구항 7에 있어서, 상기 치주질환은 포르피로모나스 진지발리스 유발 치주염인, 건강기능식품.
- [청구항 9] 청구항 7에 있어서, 상기 건강기능식품은 파골세포형성 억제를 통해 치주질환을 예방 또는 개선하는 것인, 건강기능식품.
- [청구항 10] 청구항 7에 있어서, 상기 건강기능식품은 진지페인의 발현을 억제함으로써 치주질환을 예방 또는 개선하는 것인, 건강기능식품.

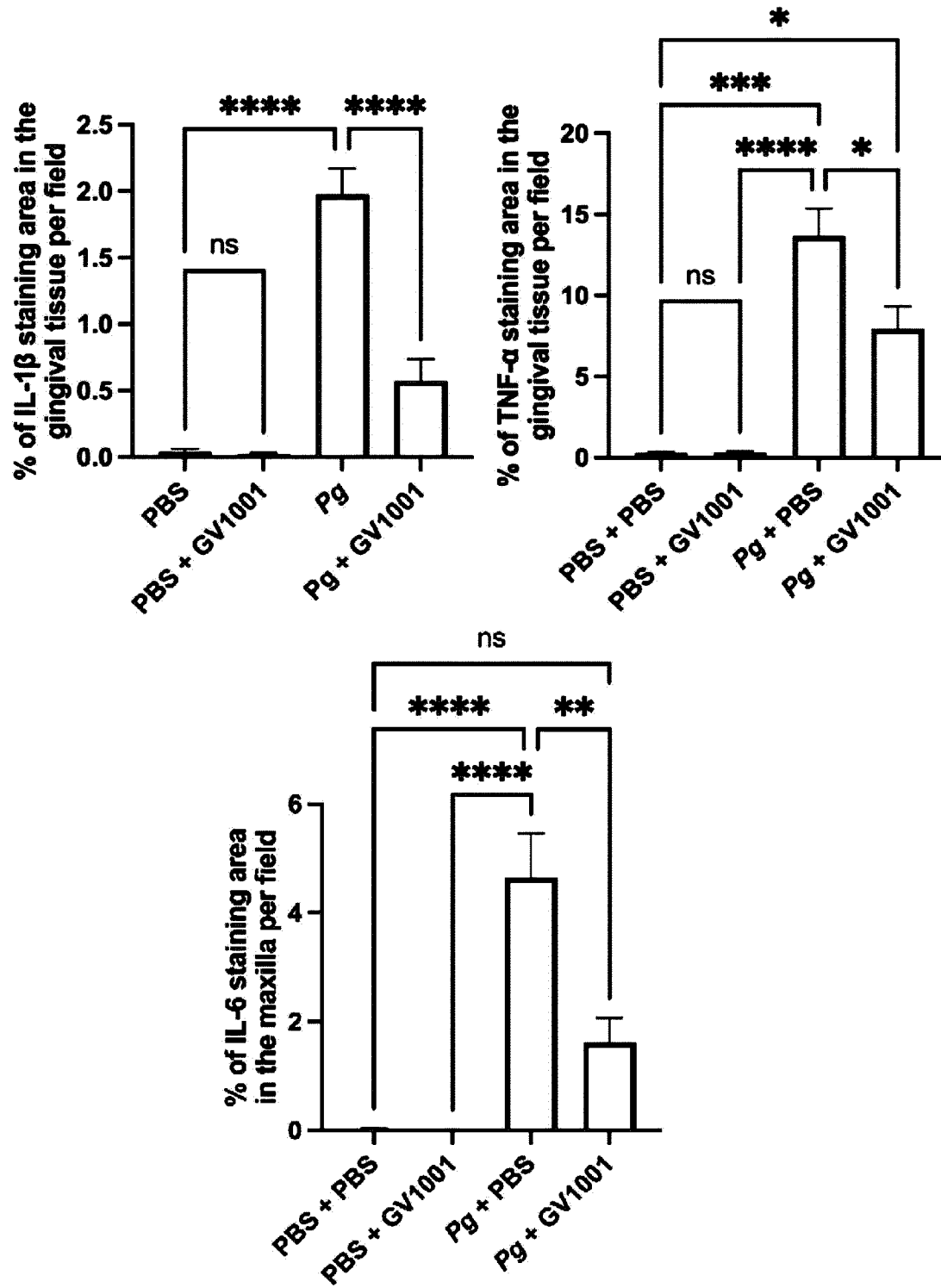
[도 1]



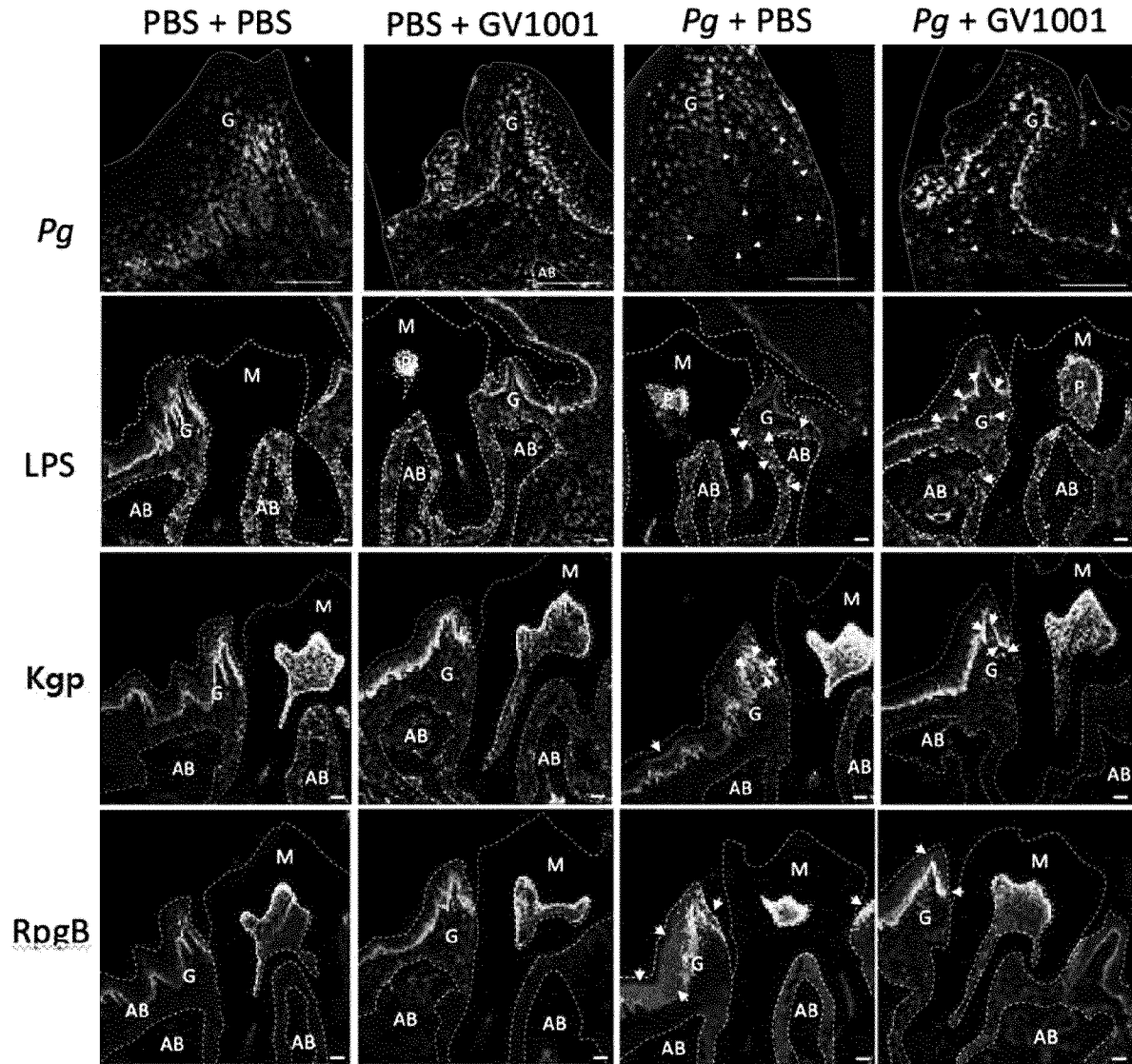
[도2a]



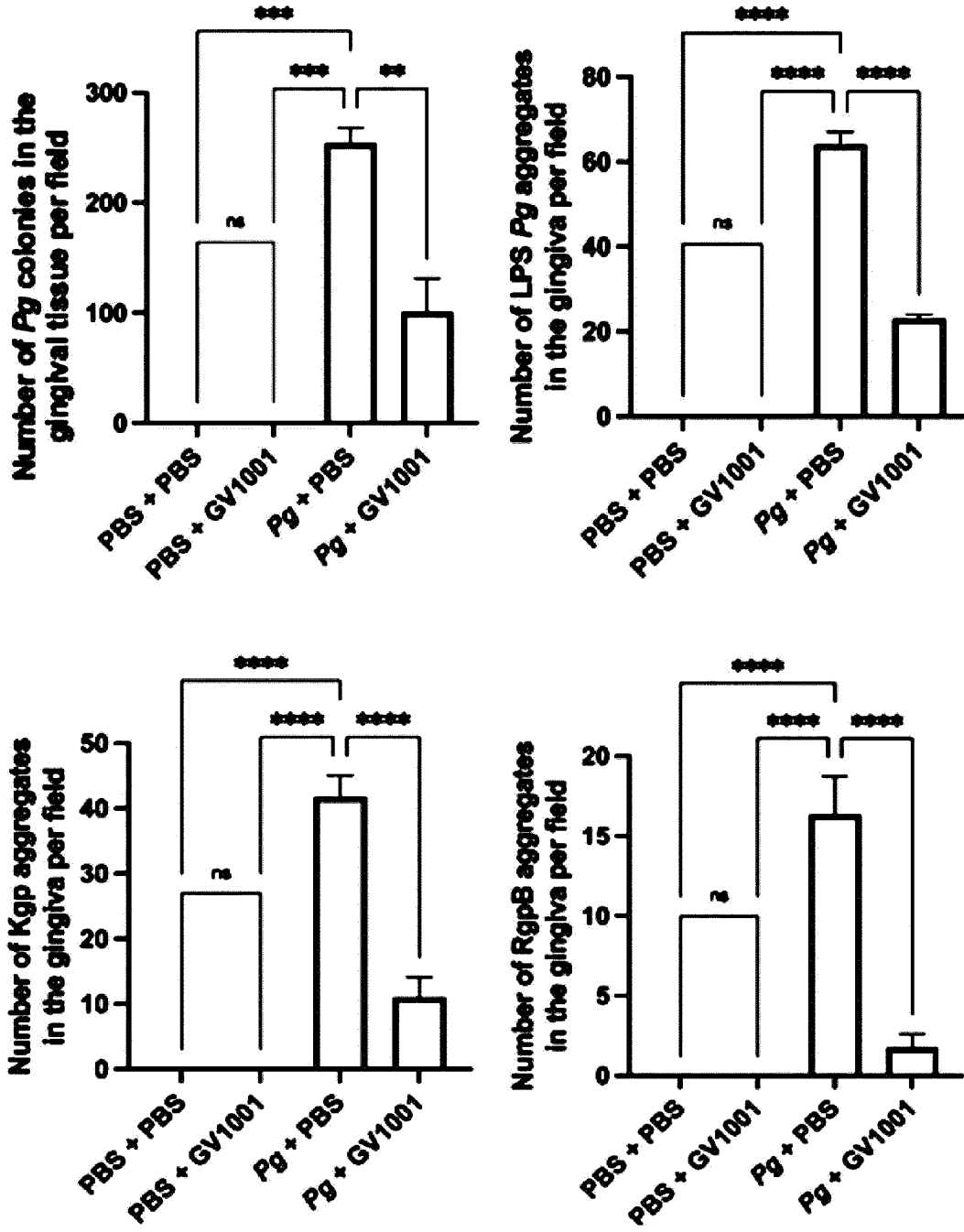
[도2b]



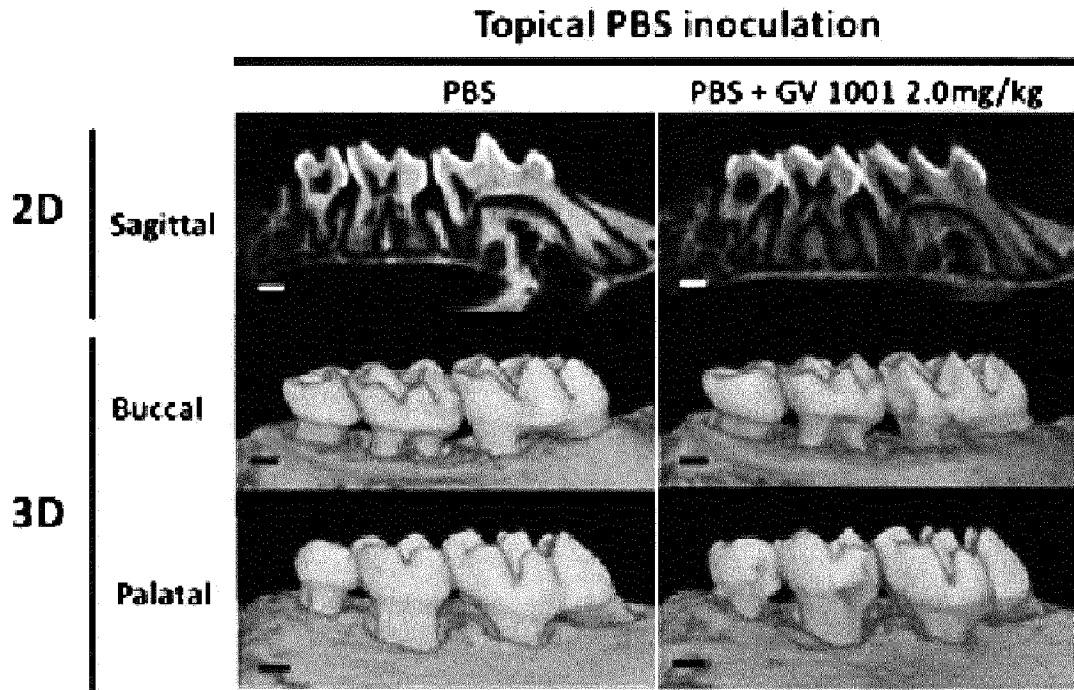
[도3a]



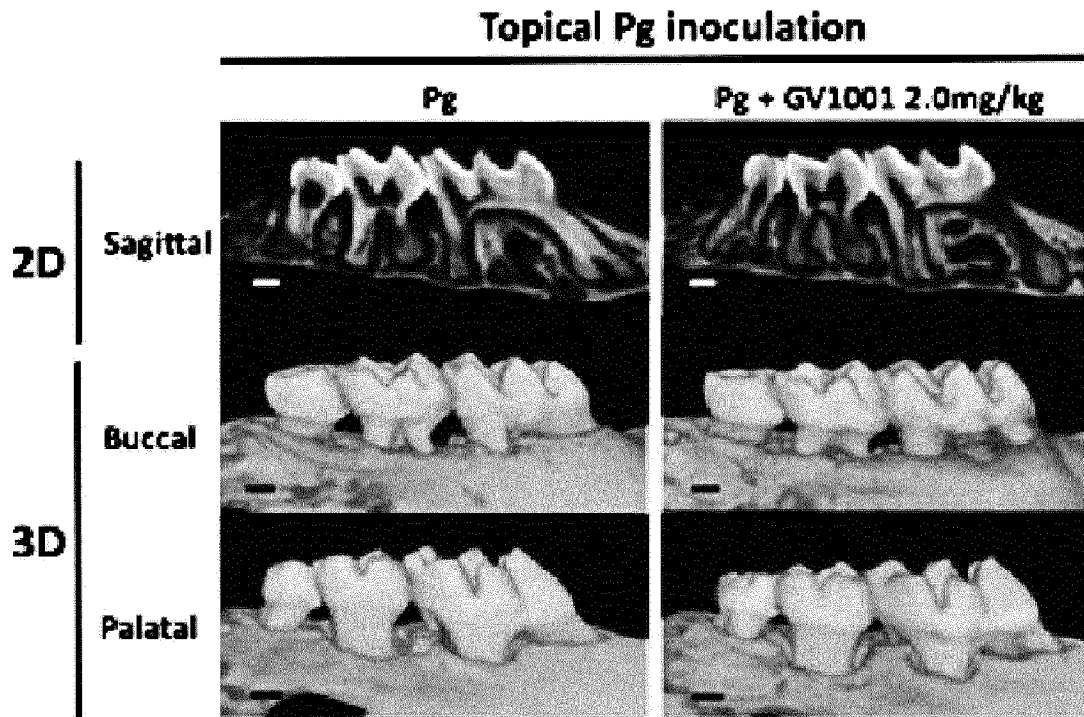
[도3b]



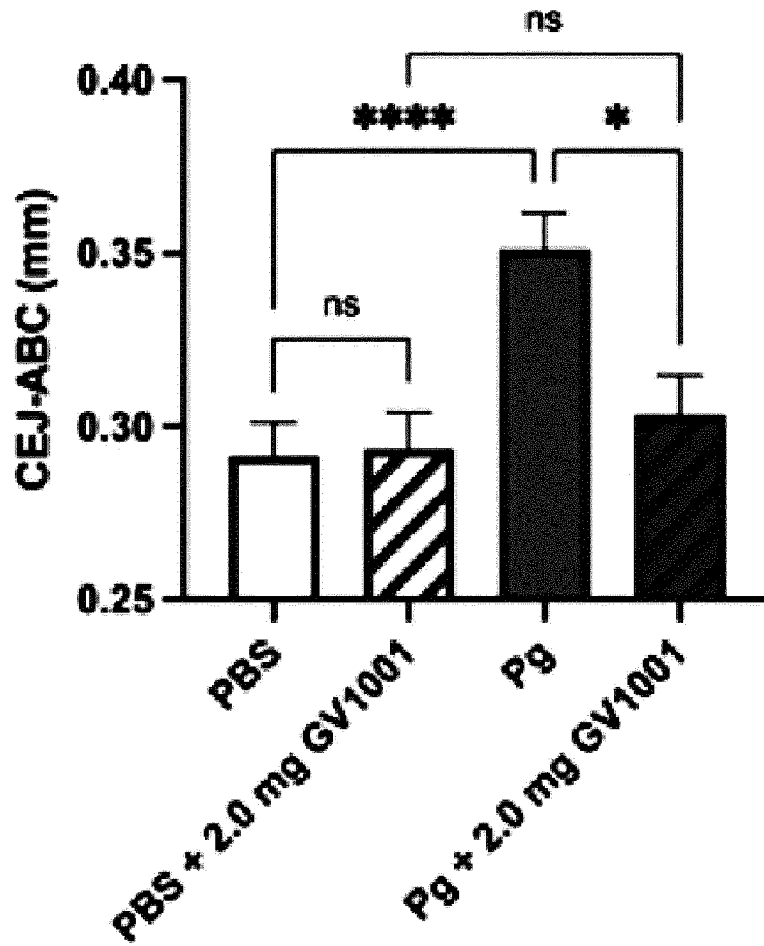
[도4a]



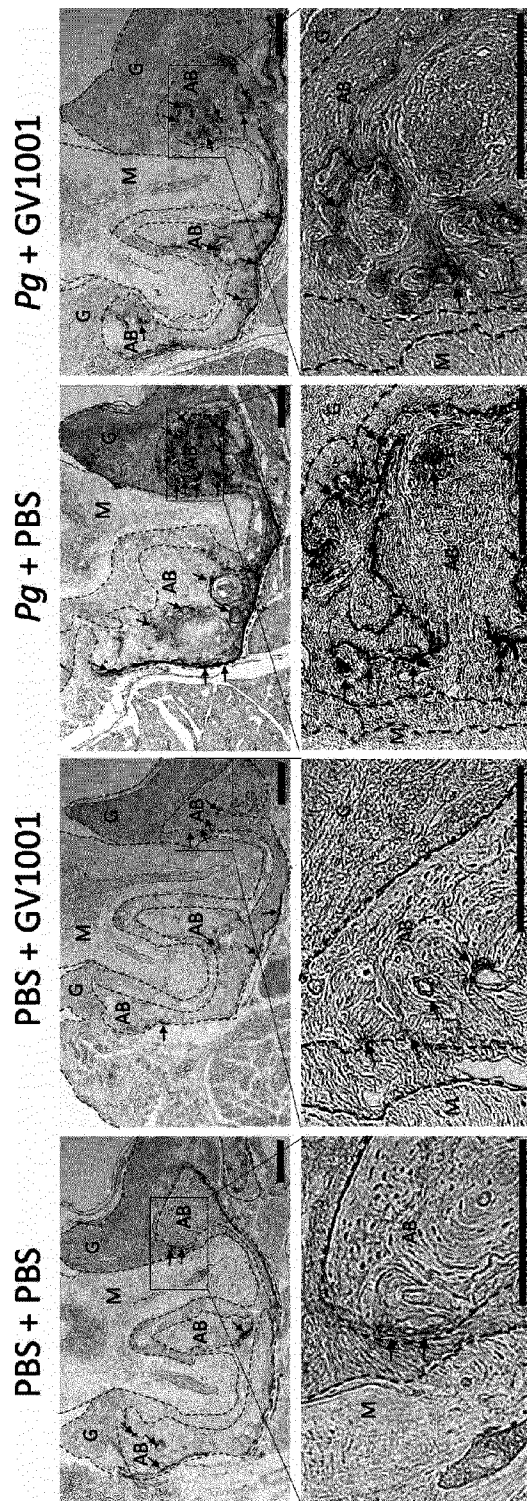
[도4b]



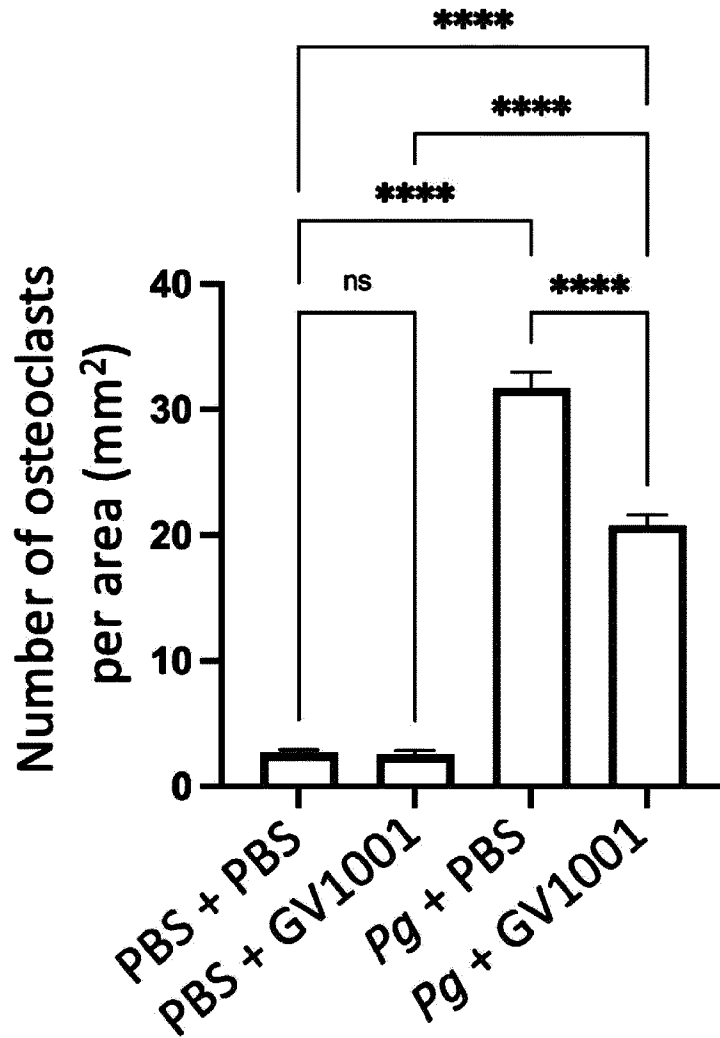
[도4c]



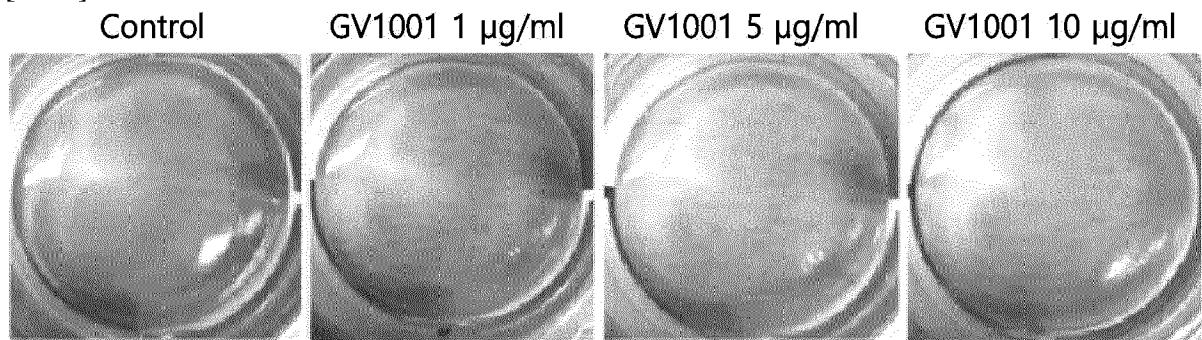
[도5a]



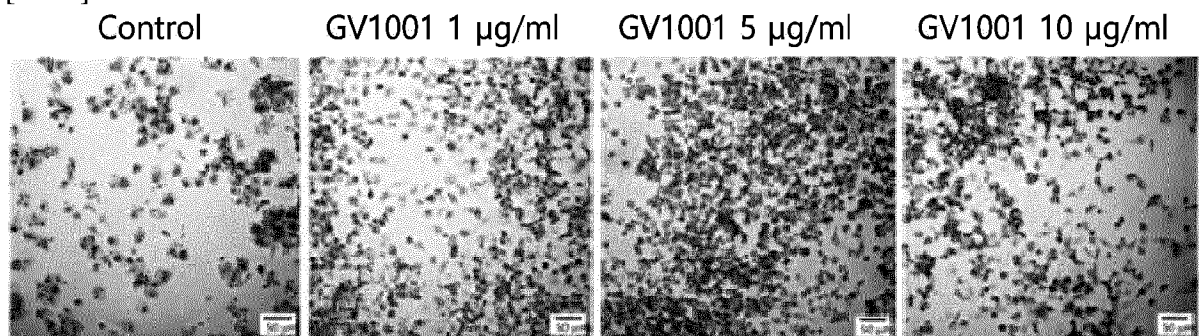
[도5b]



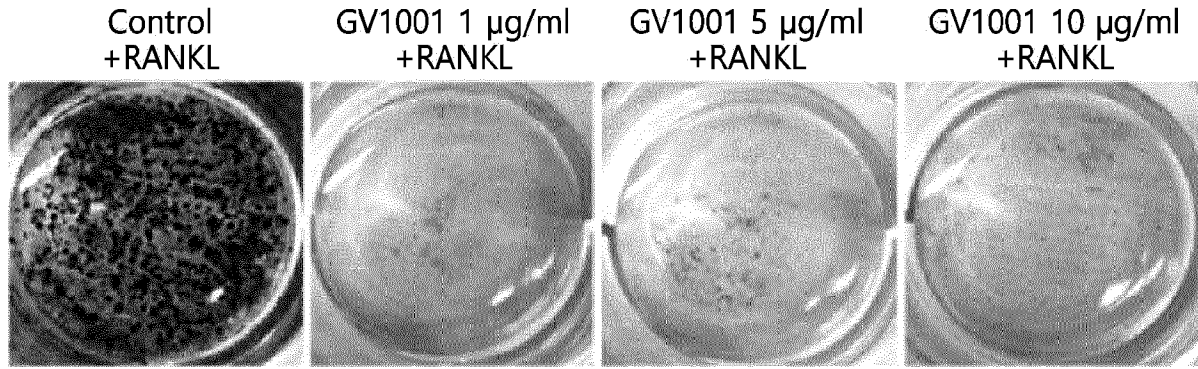
[도6a]



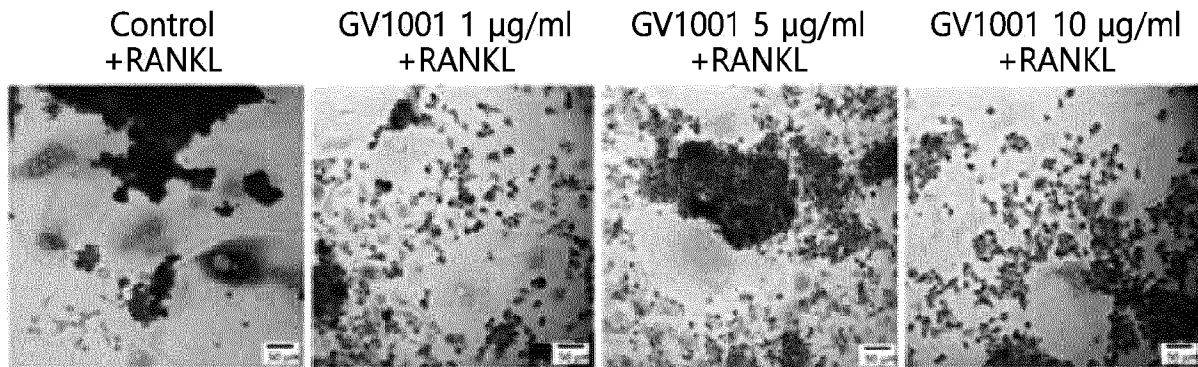
[도6b]



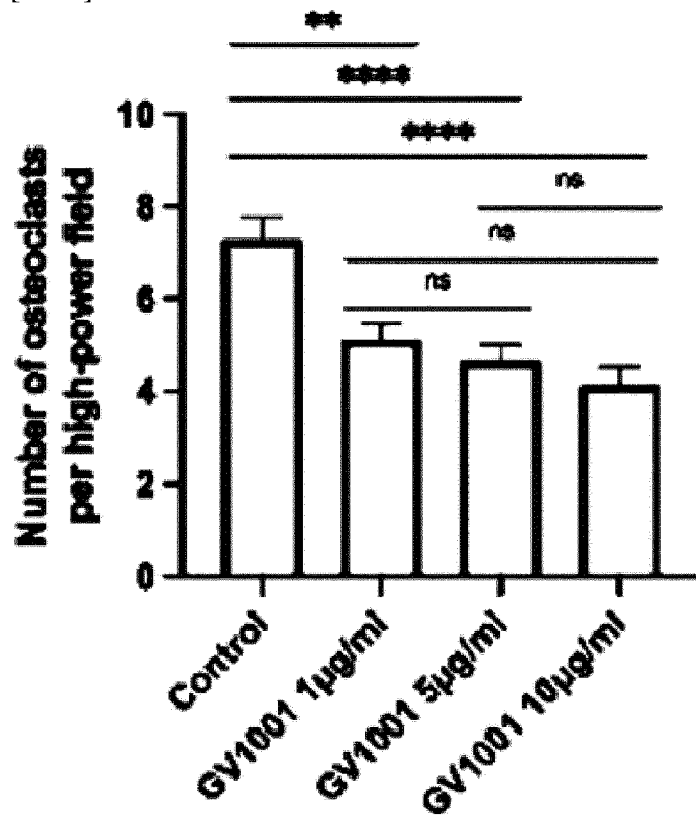
[도6c]



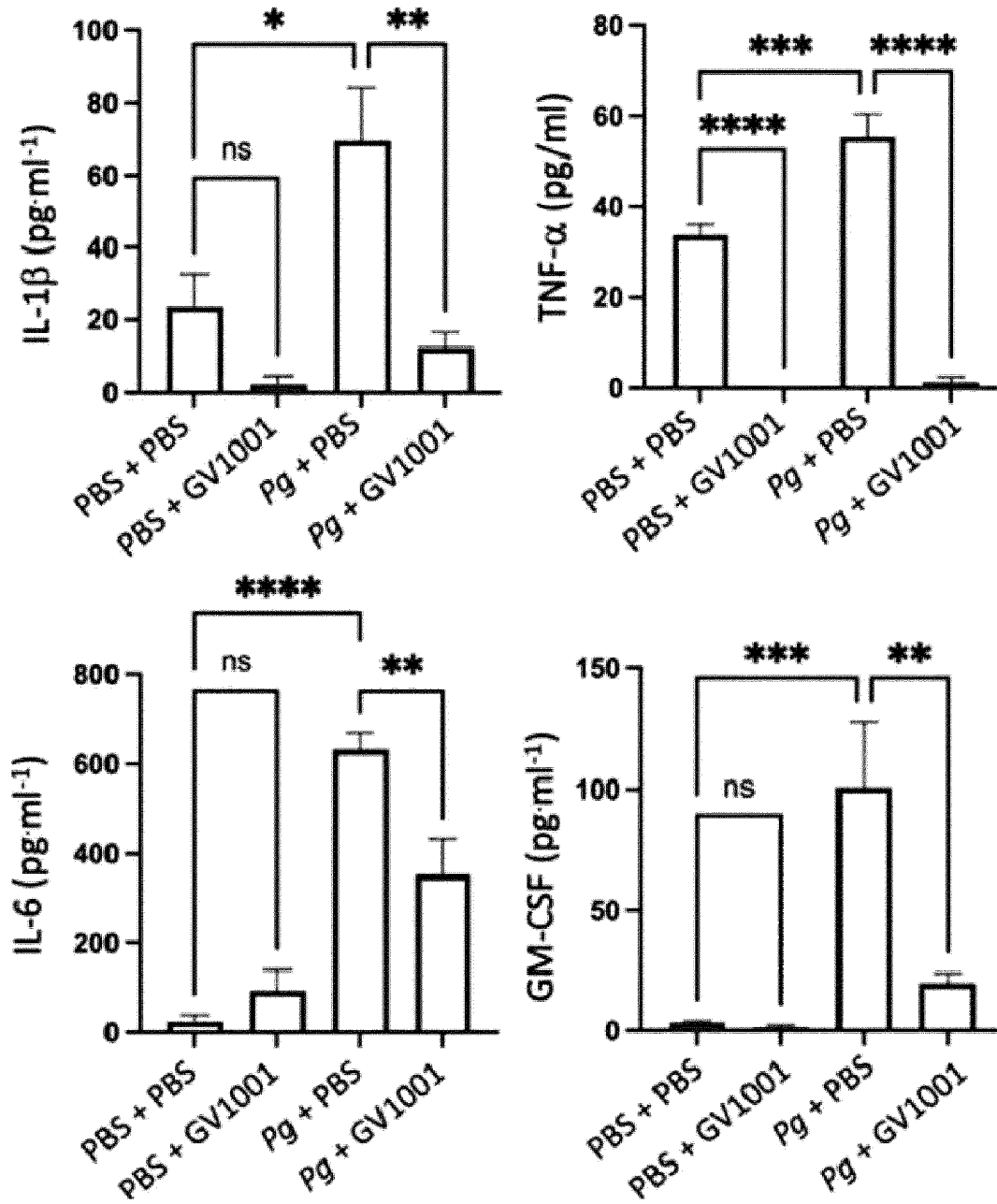
[도6d]



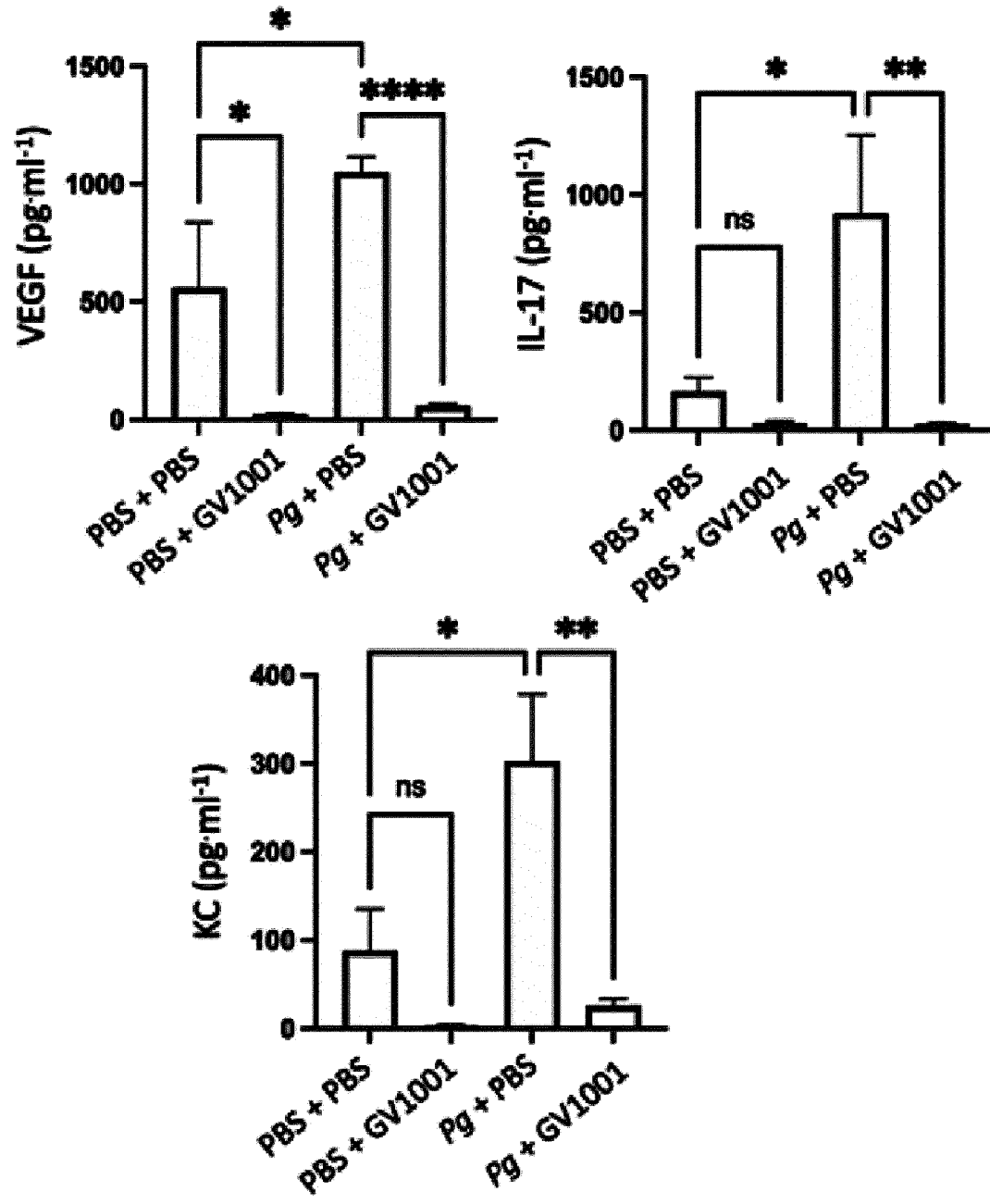
[도6e]



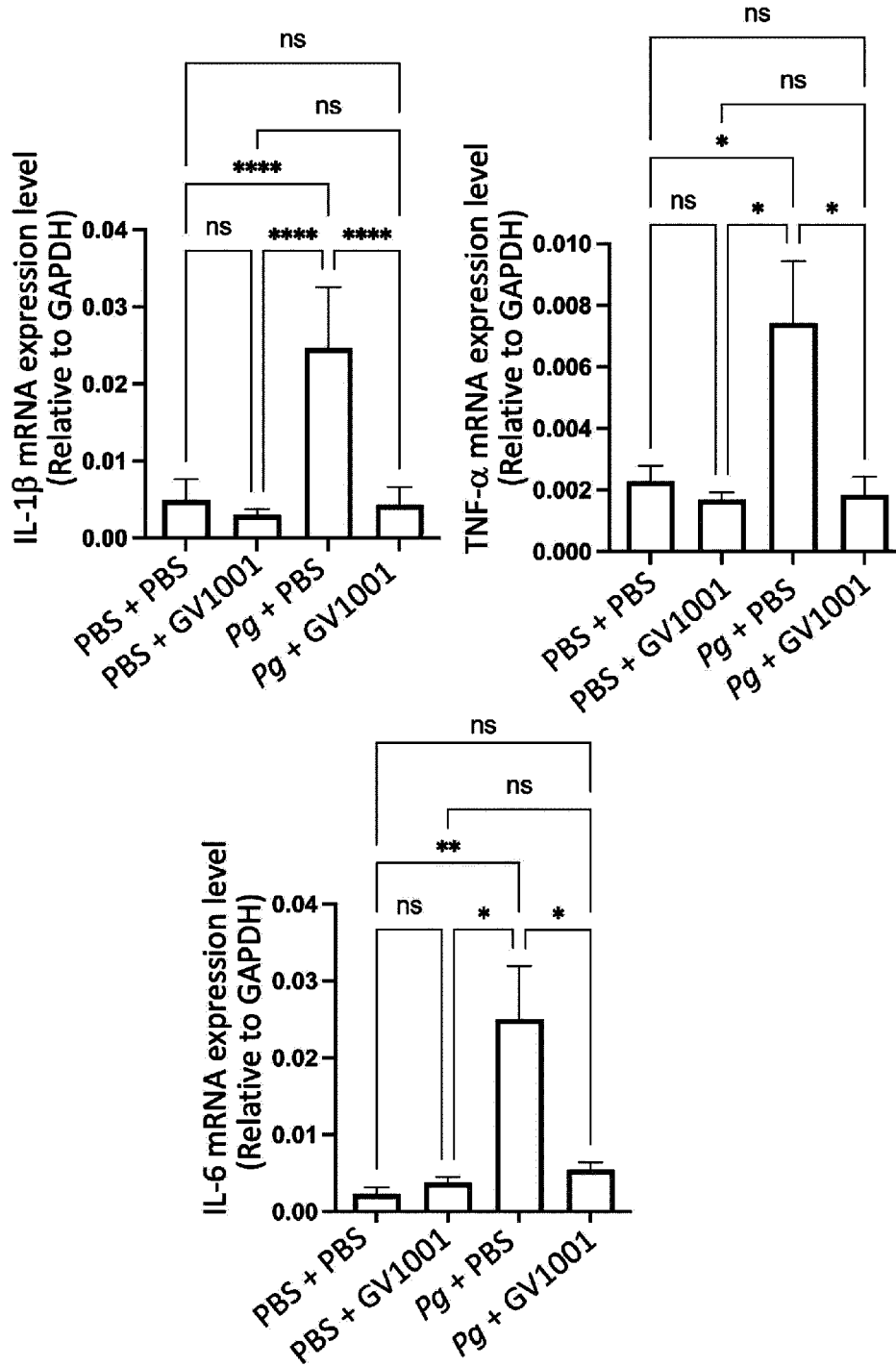
[도7a]



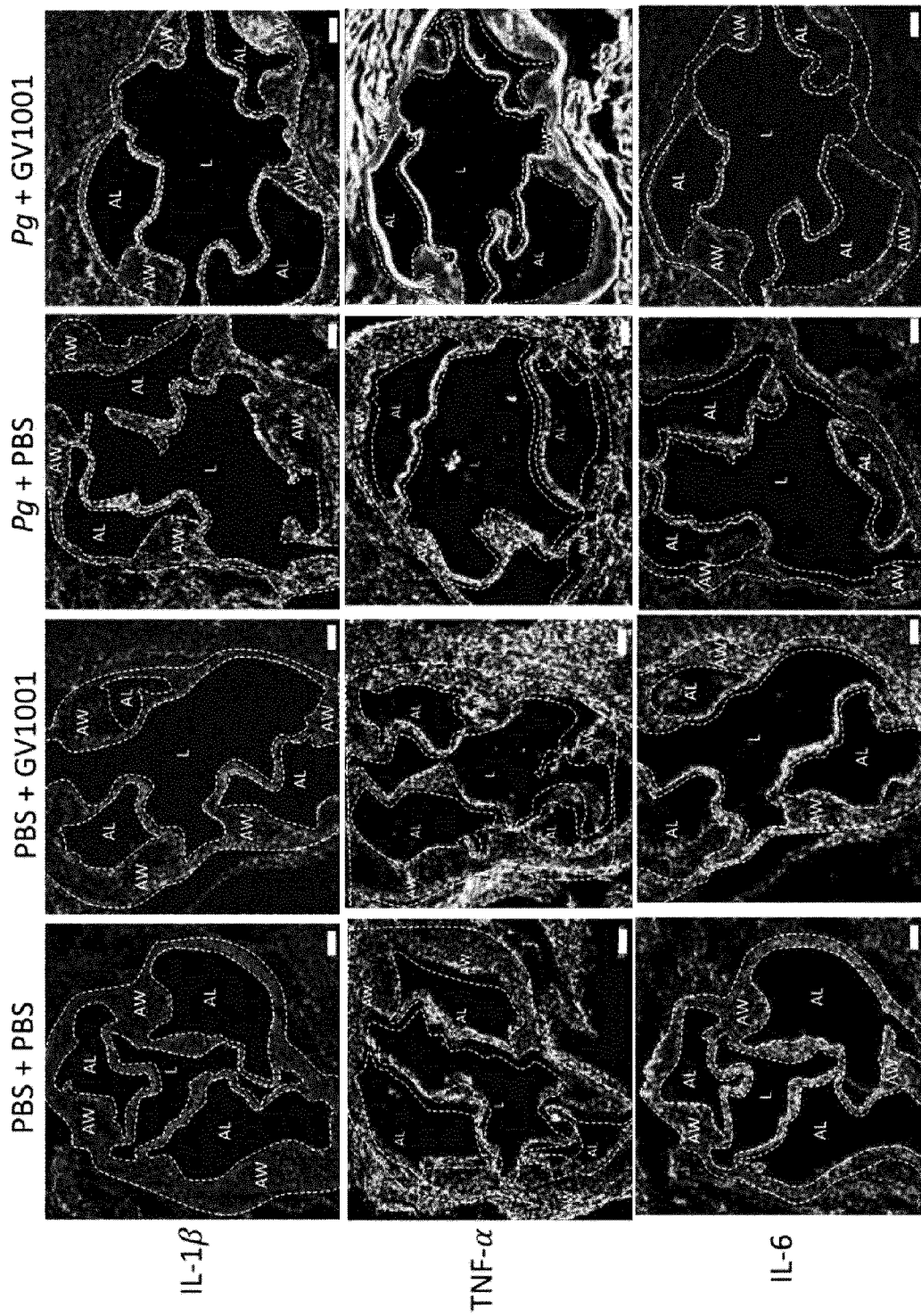
[도7b]



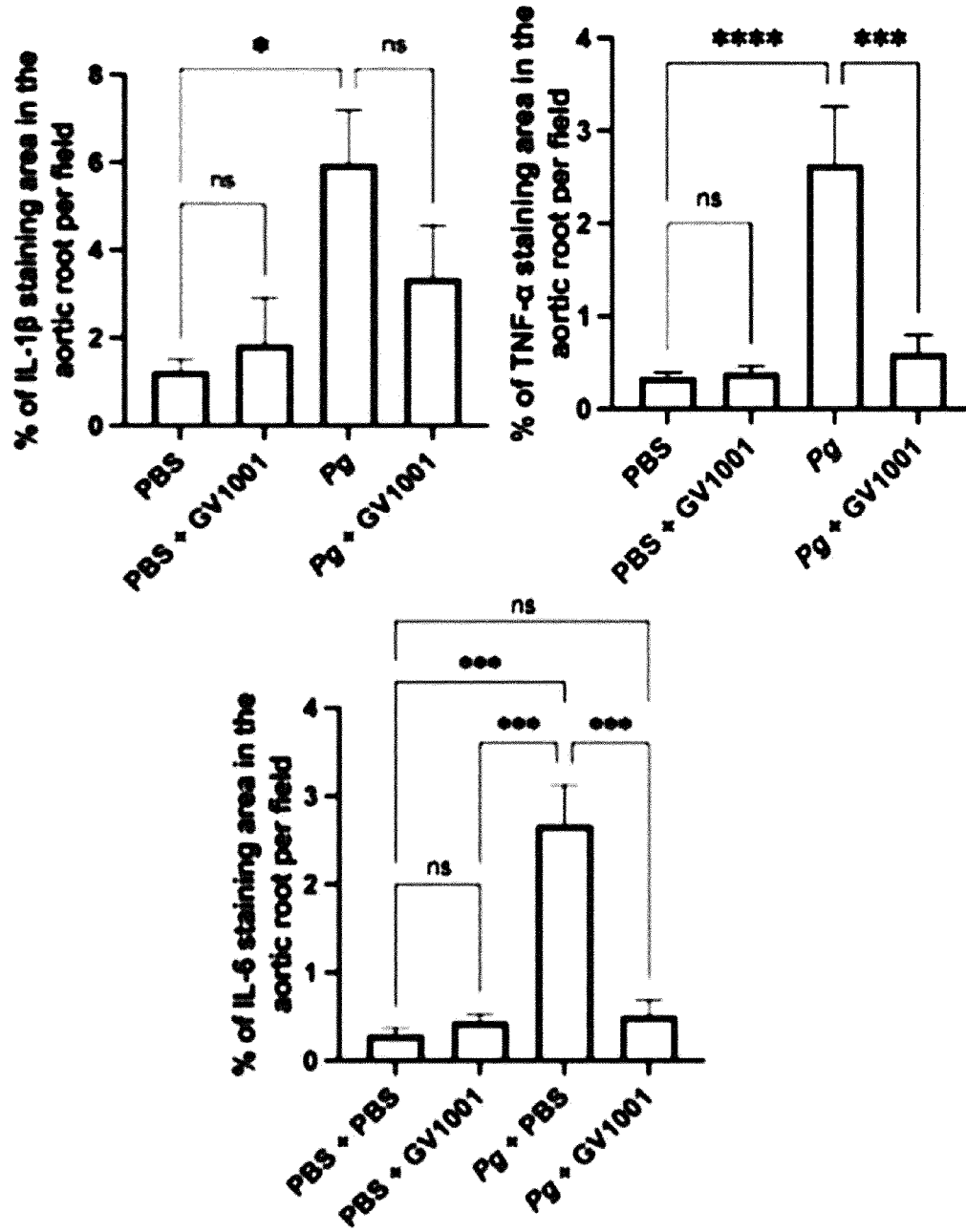
[도8]



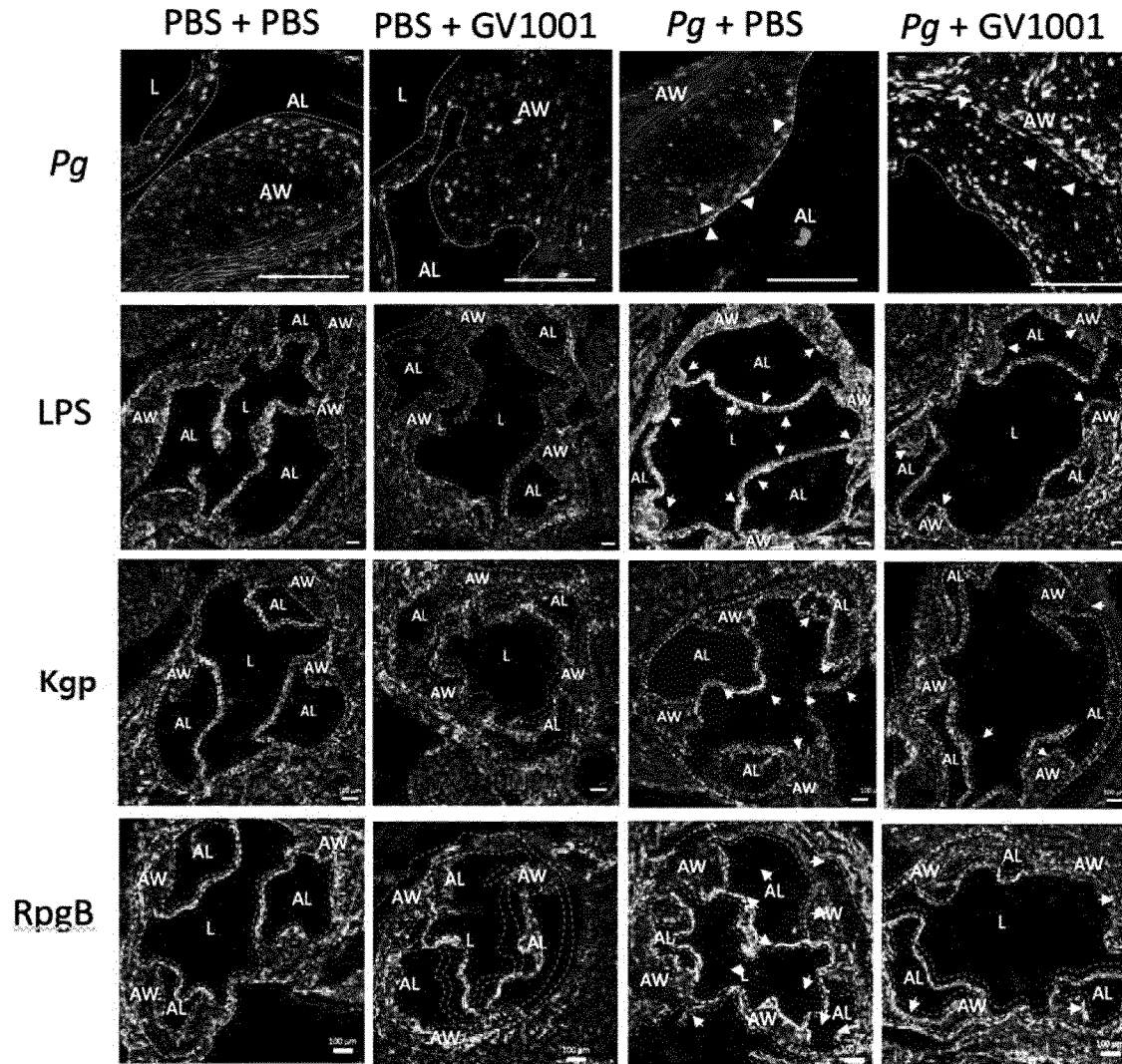
[도9a]



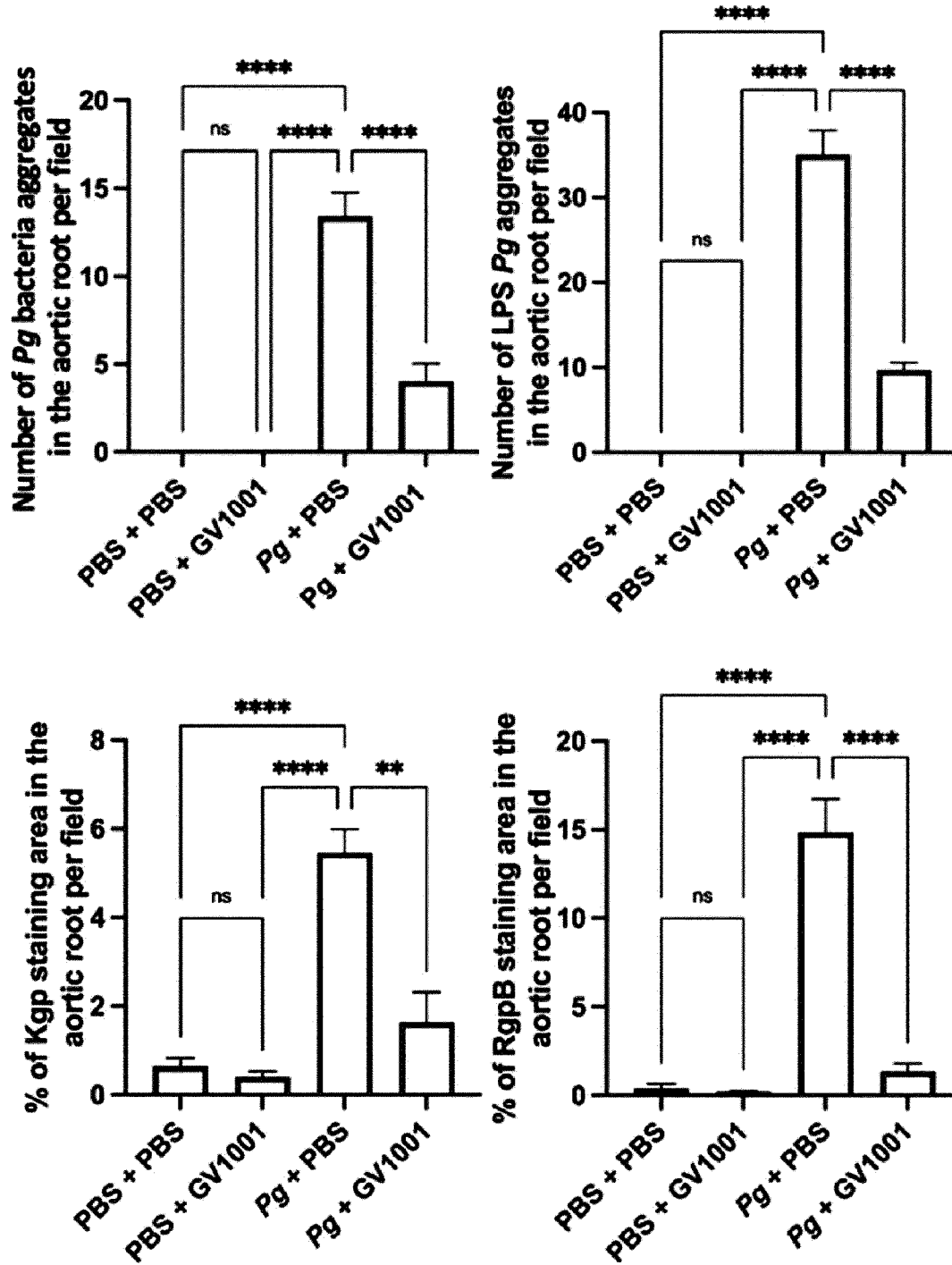
[도9b]



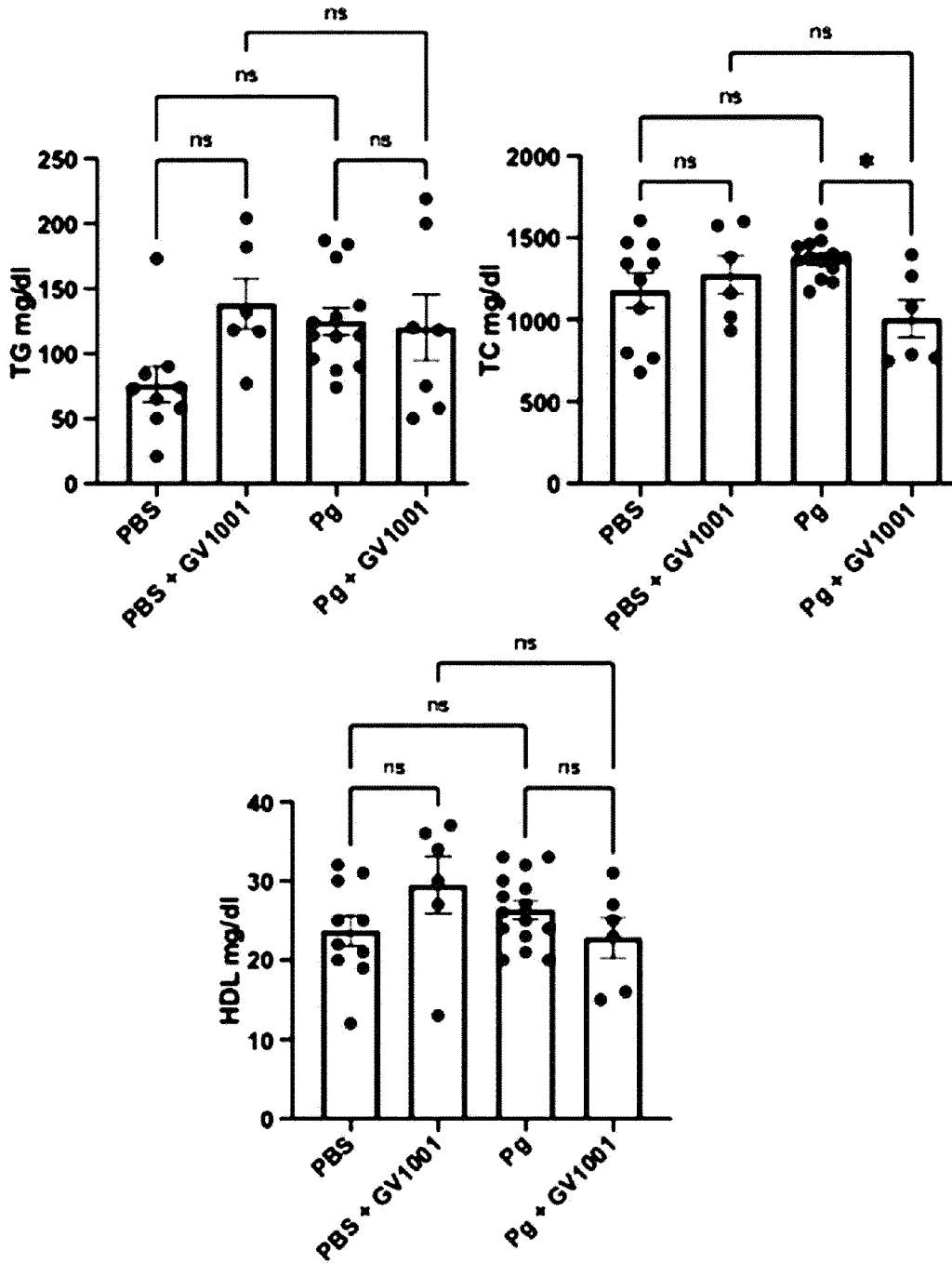
[도 10a]



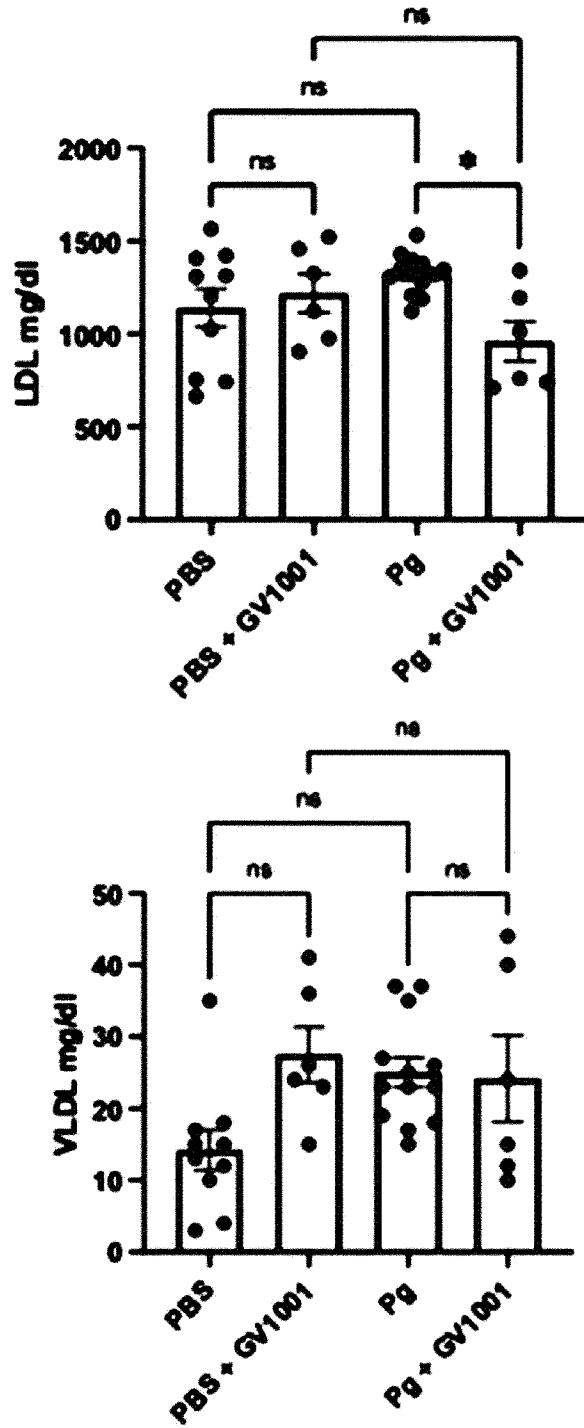
[도 10b]



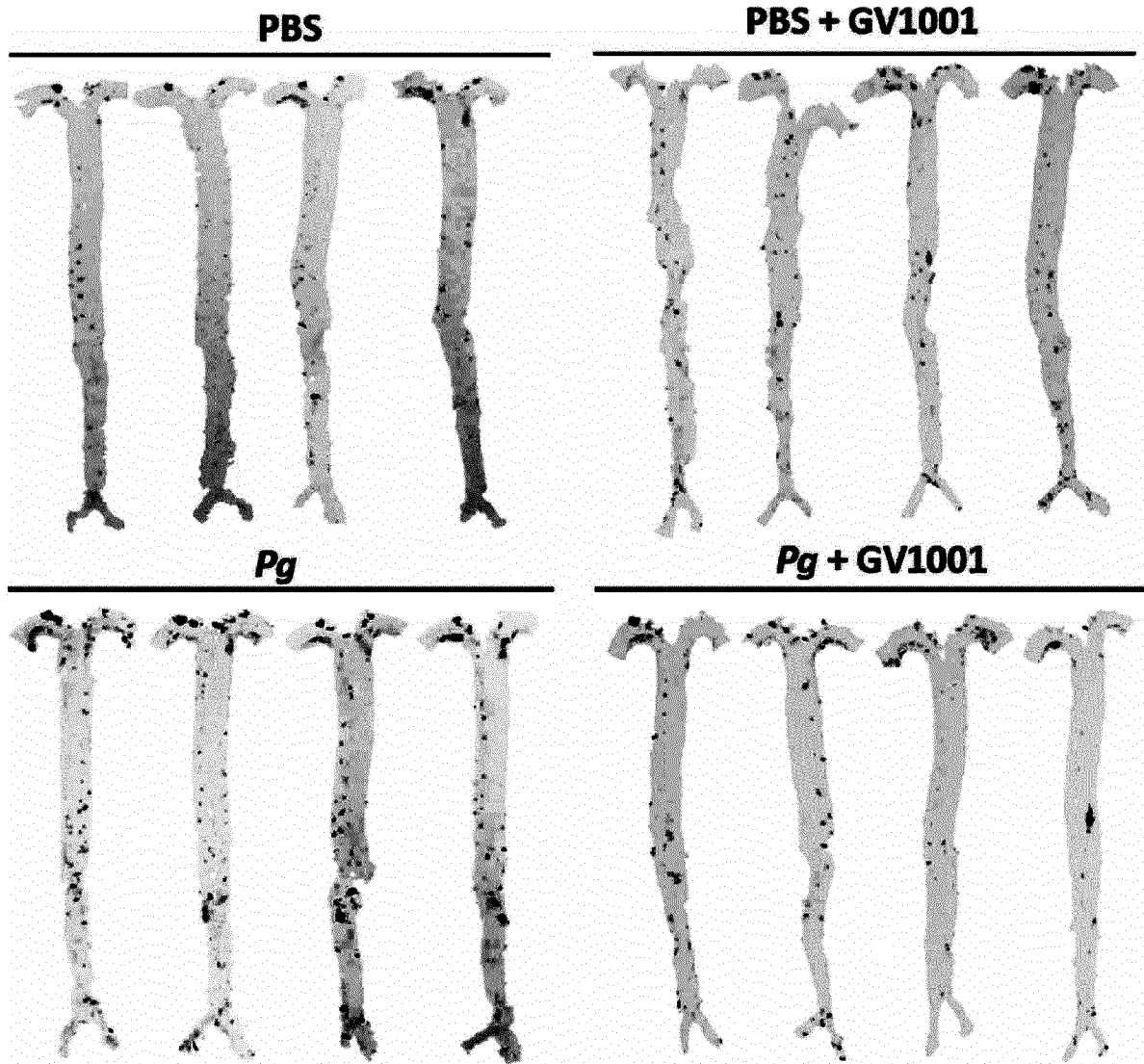
[도 11a]



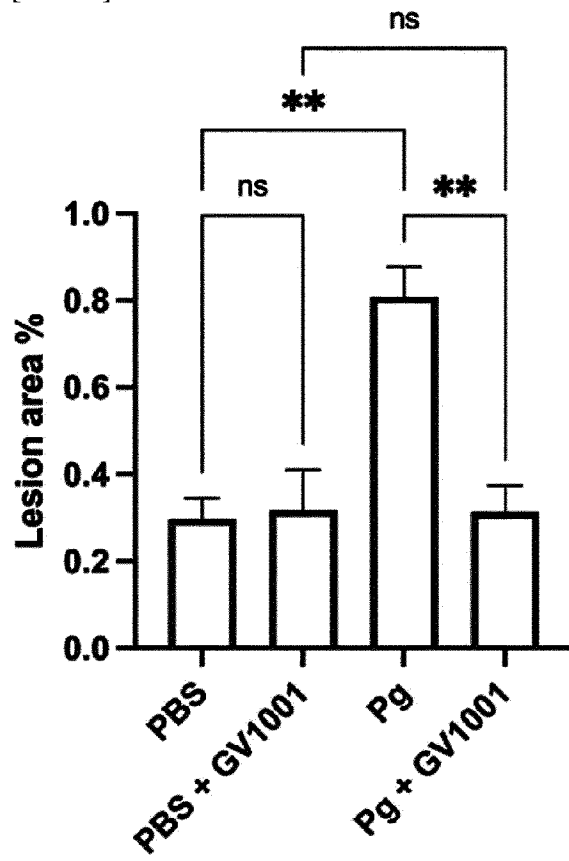
[도11b]



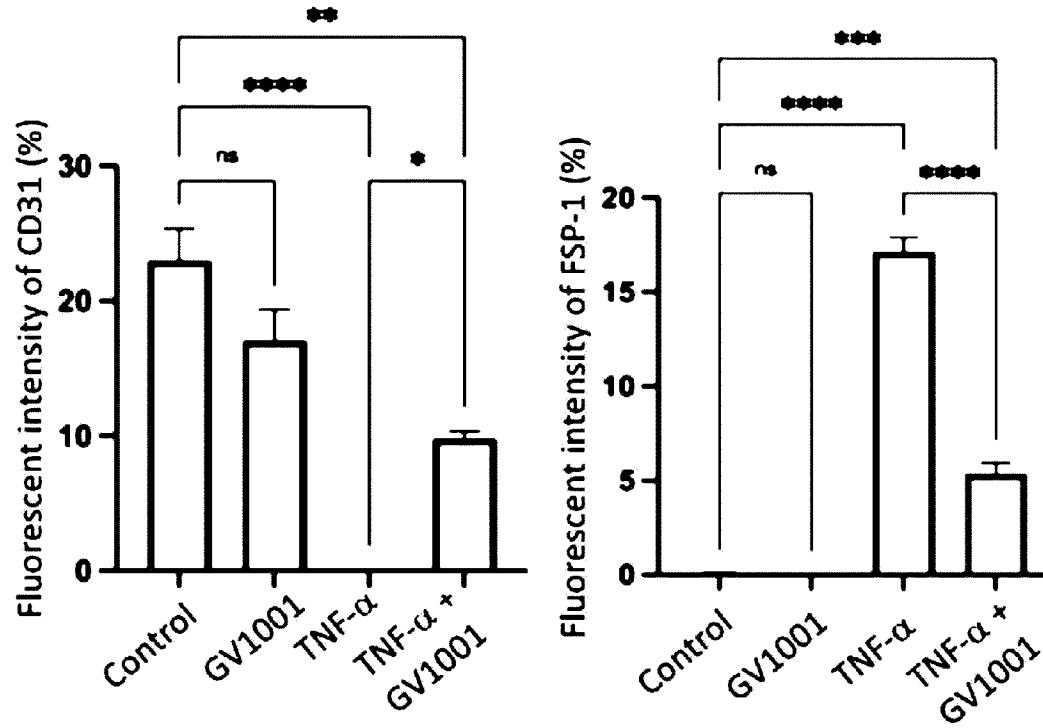
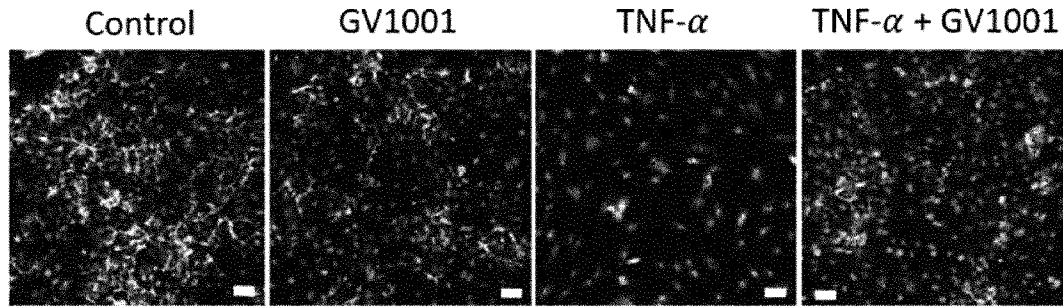
[도 12a]



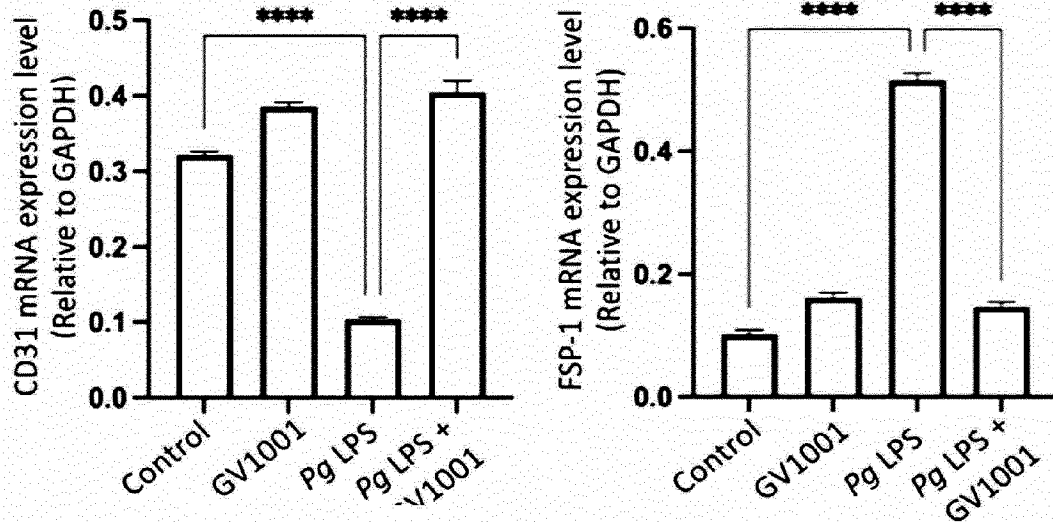
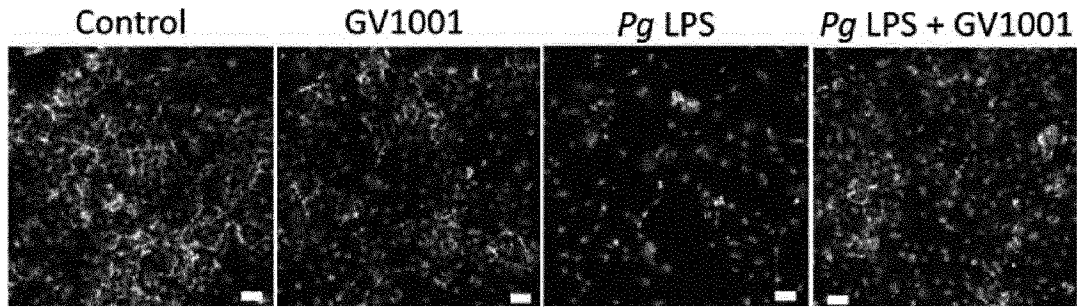
[도 12b]



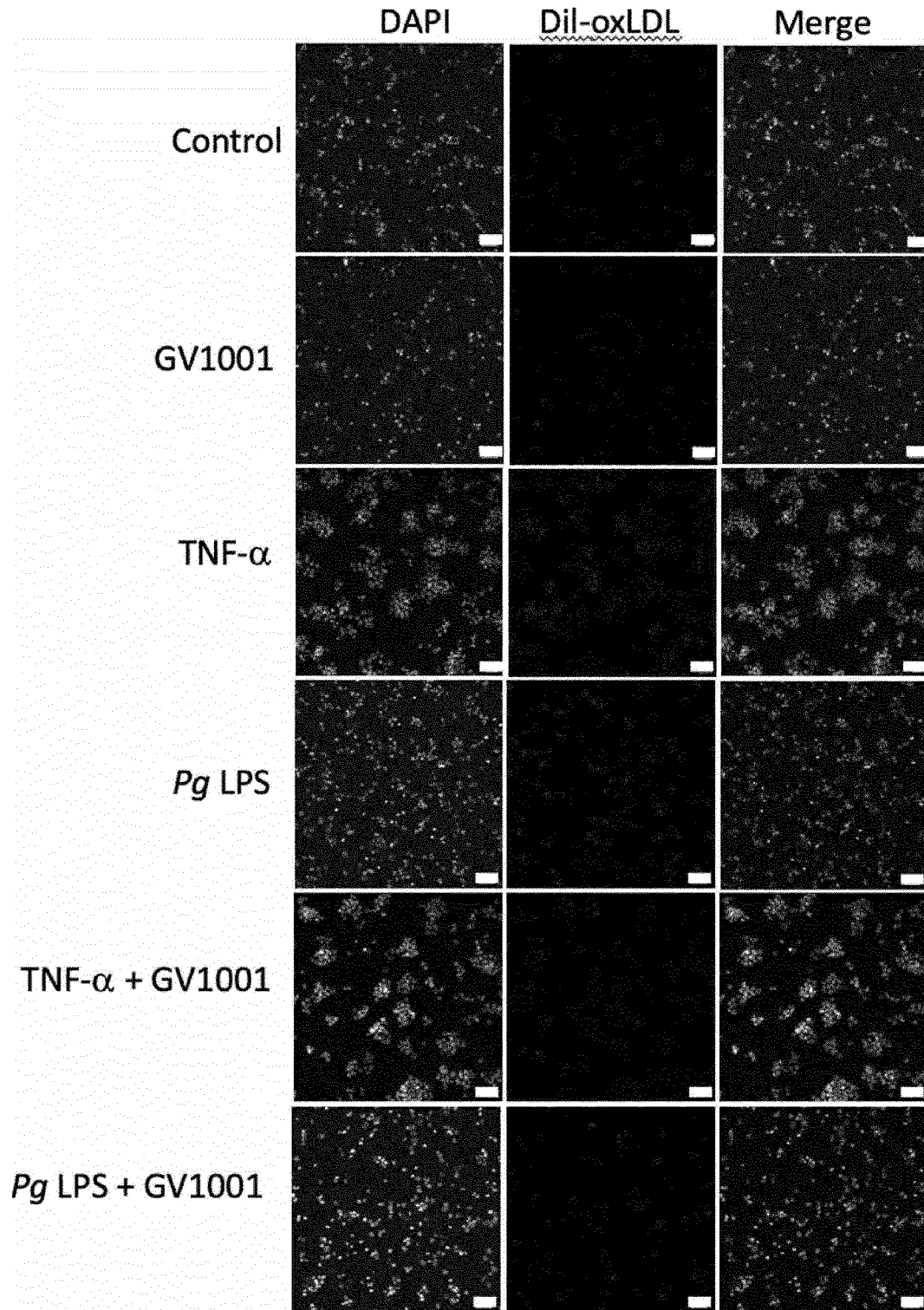
[도 13a]



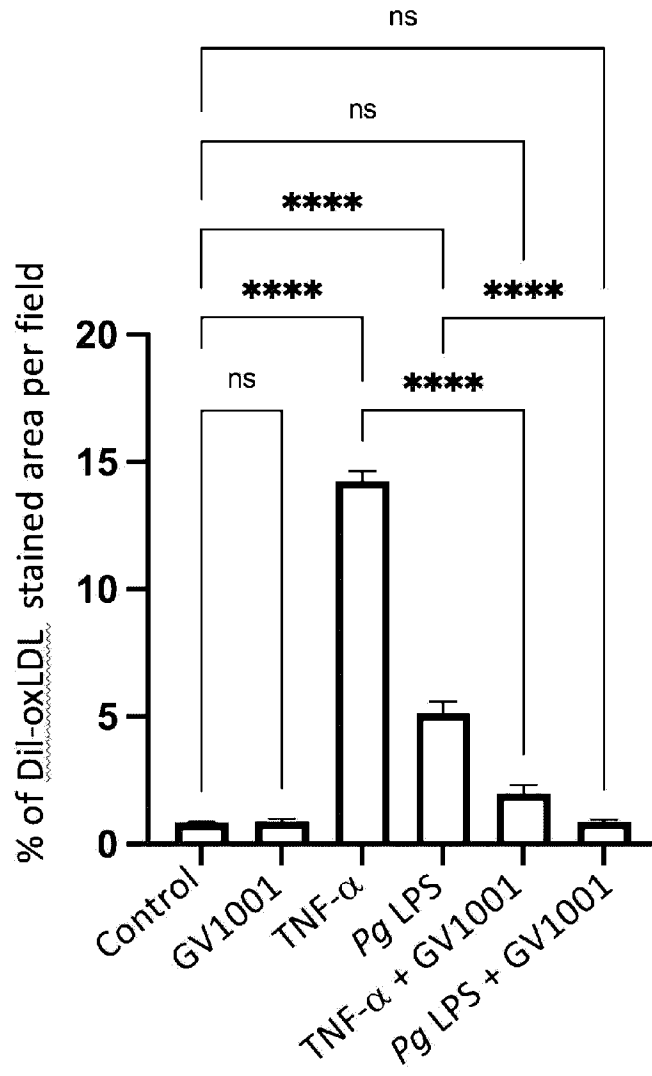
[도 13b]



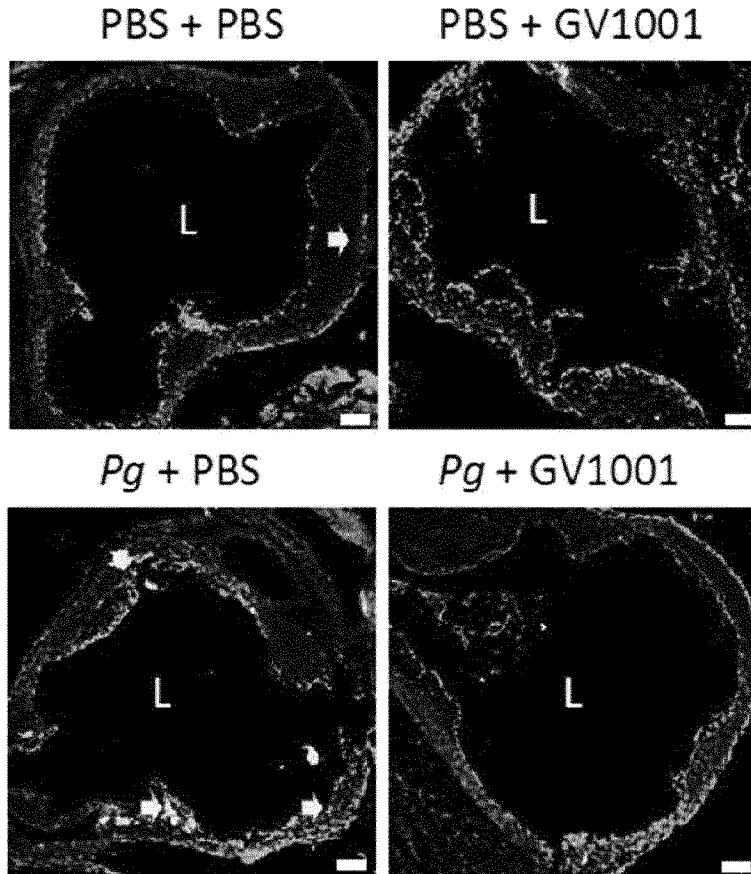
[도 14a]



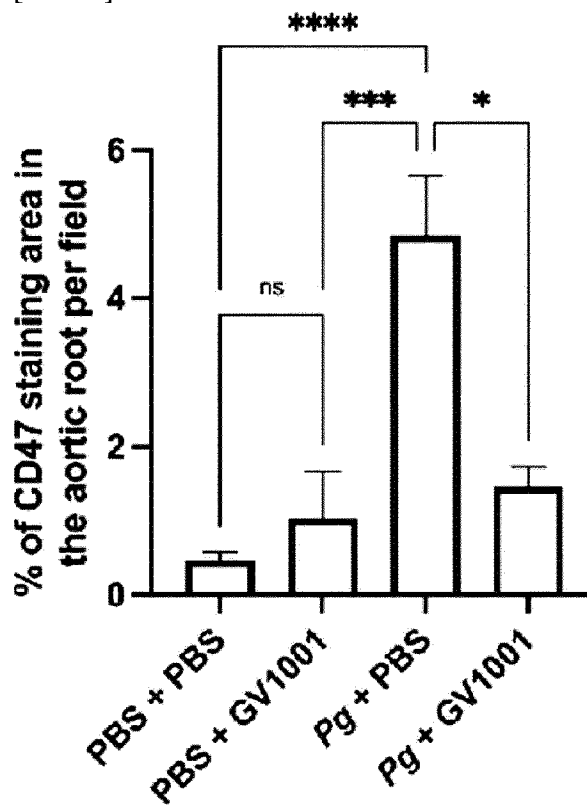
[도 14b]



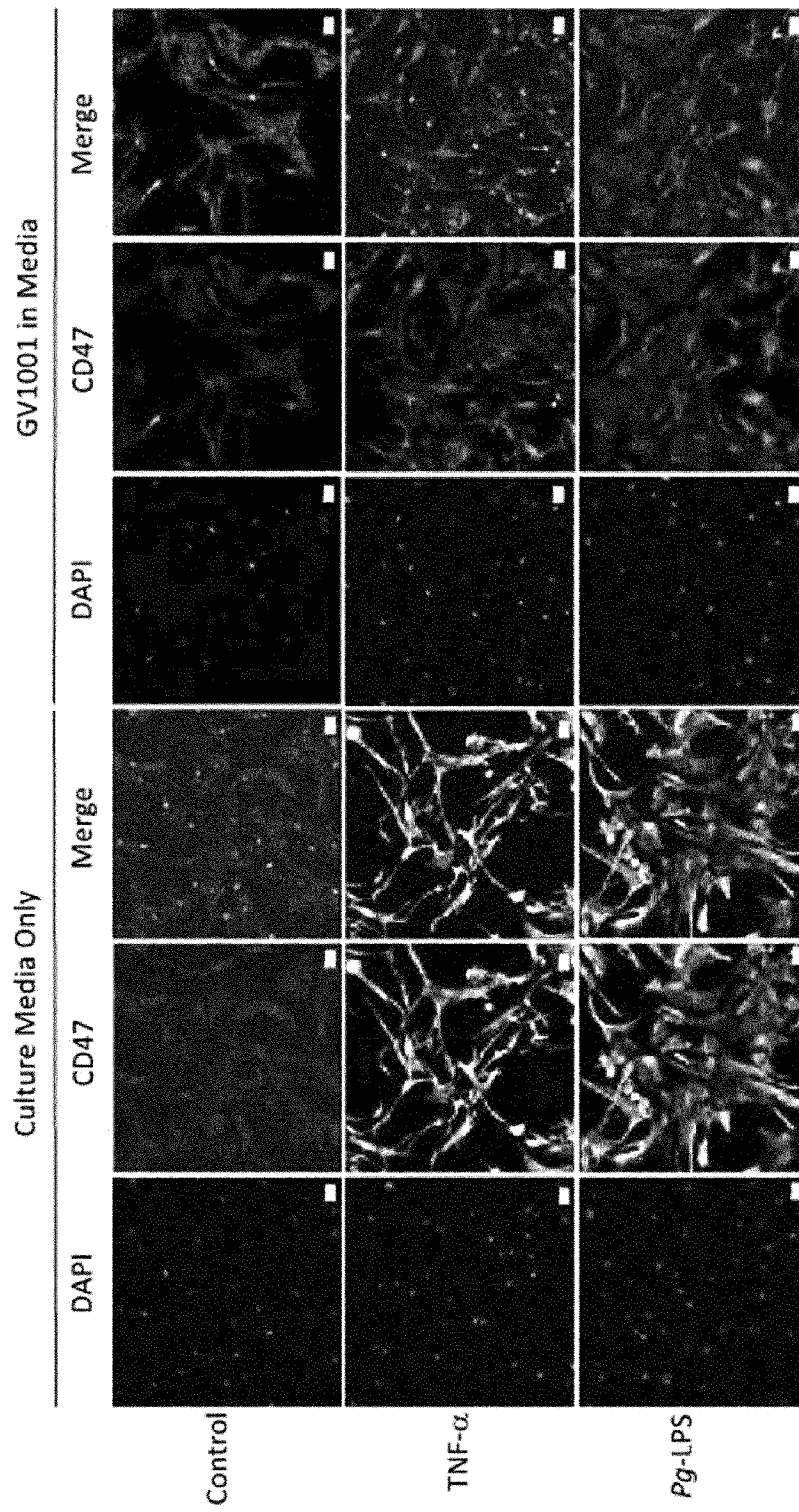
[도 15a]



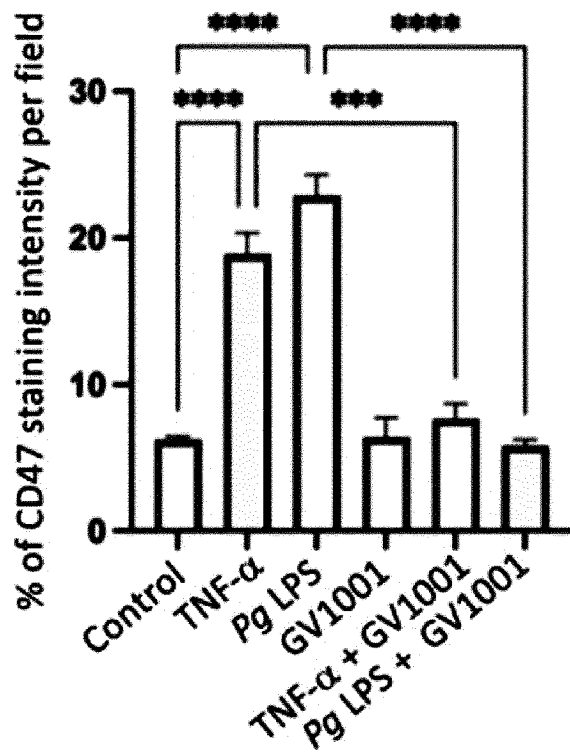
[도 15b]



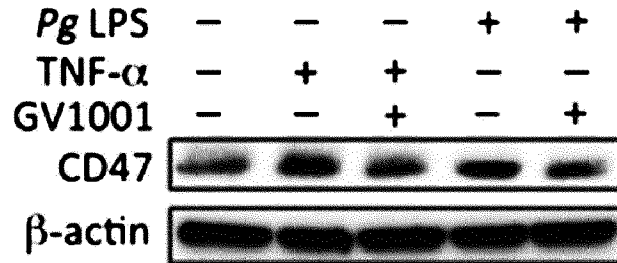
[도 16a]



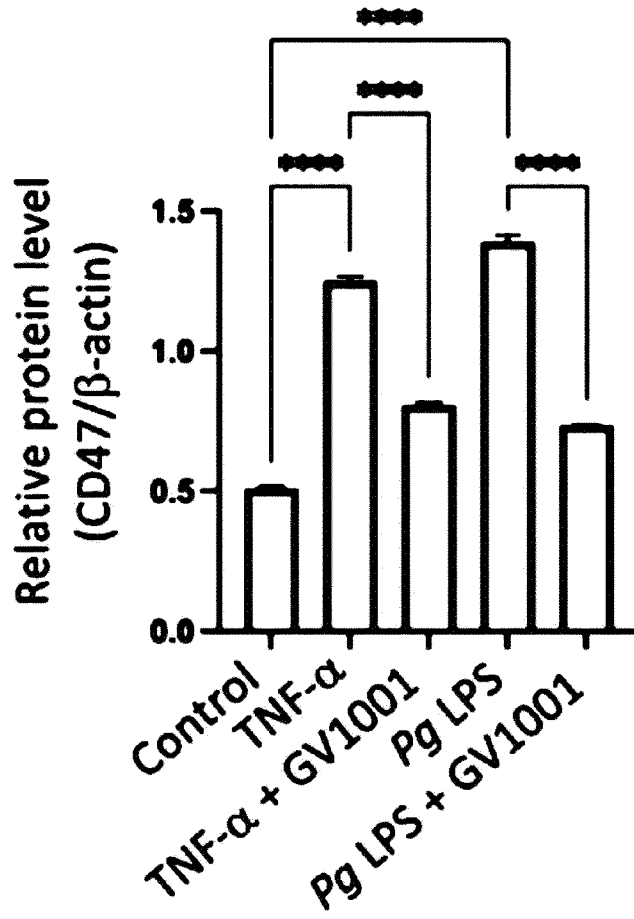
[도 16b]



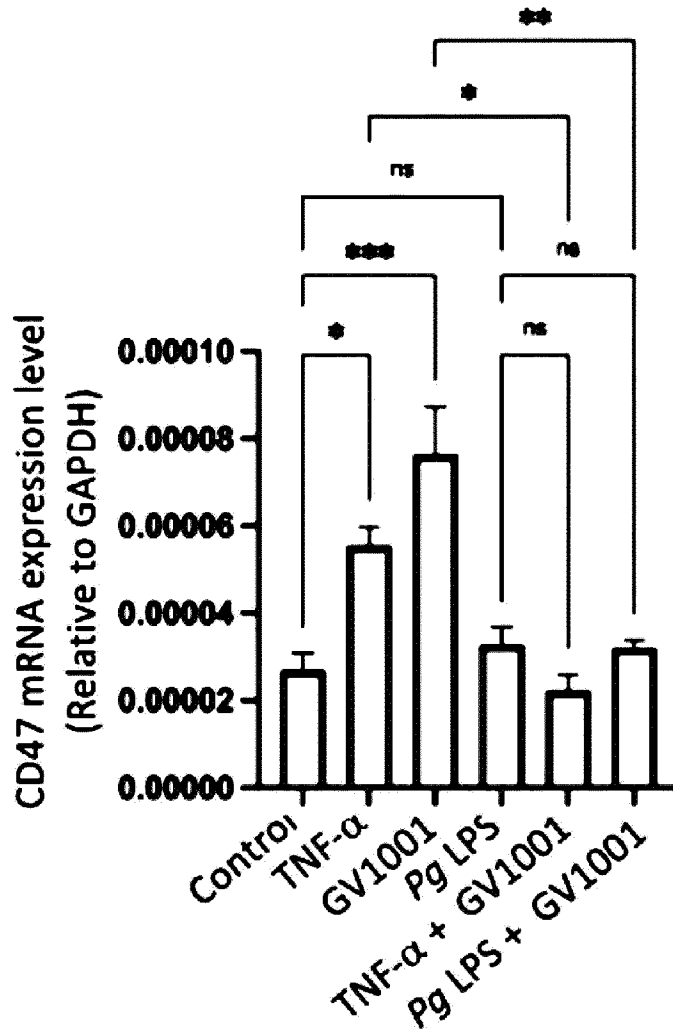
[도 16c]



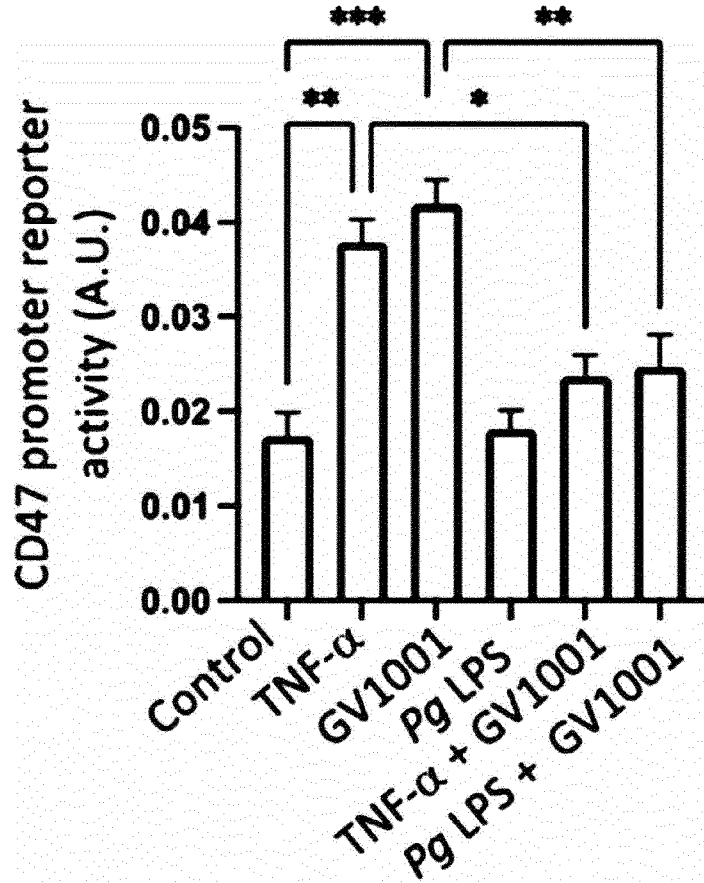
[도 16d]



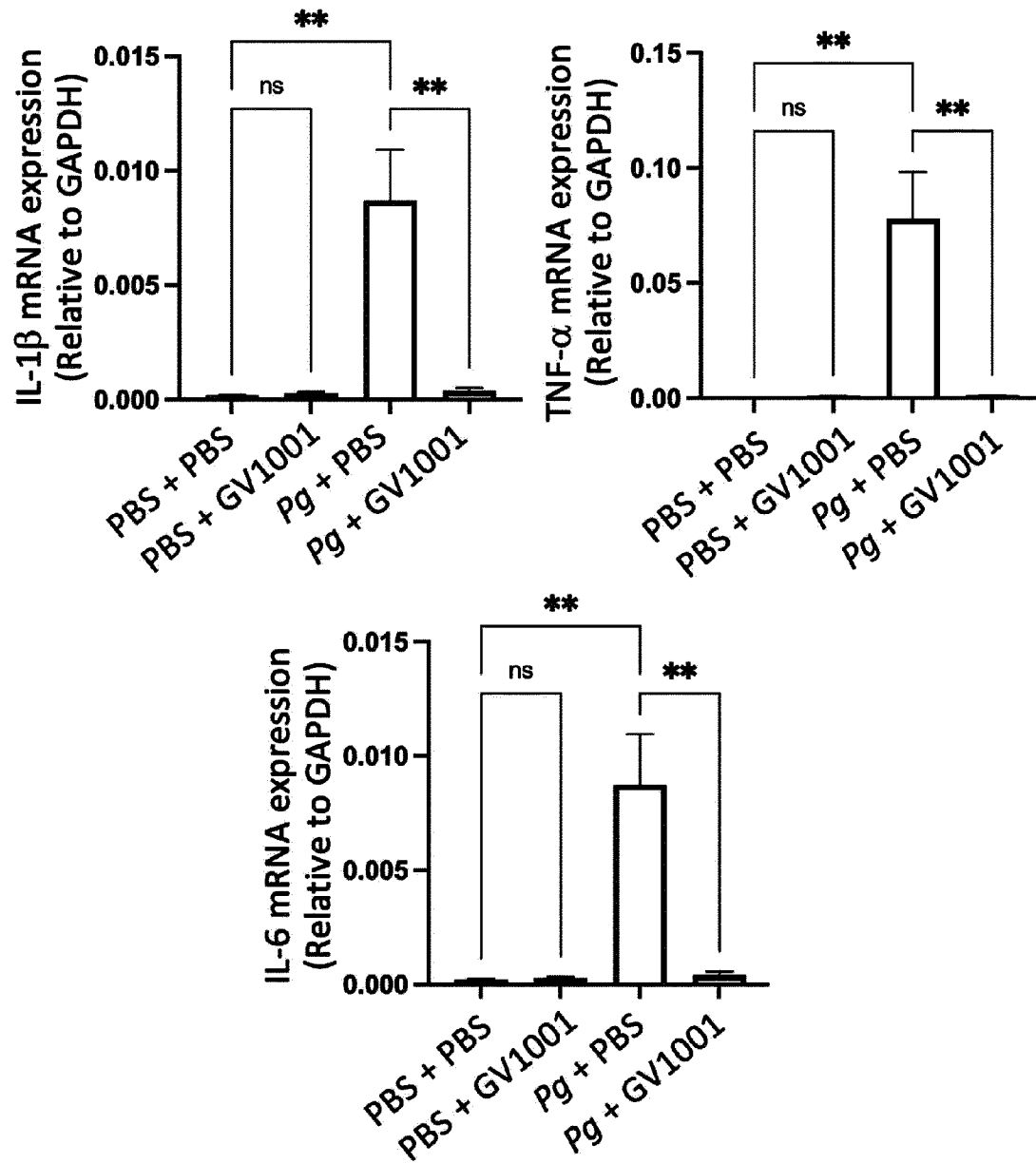
[도 16e]



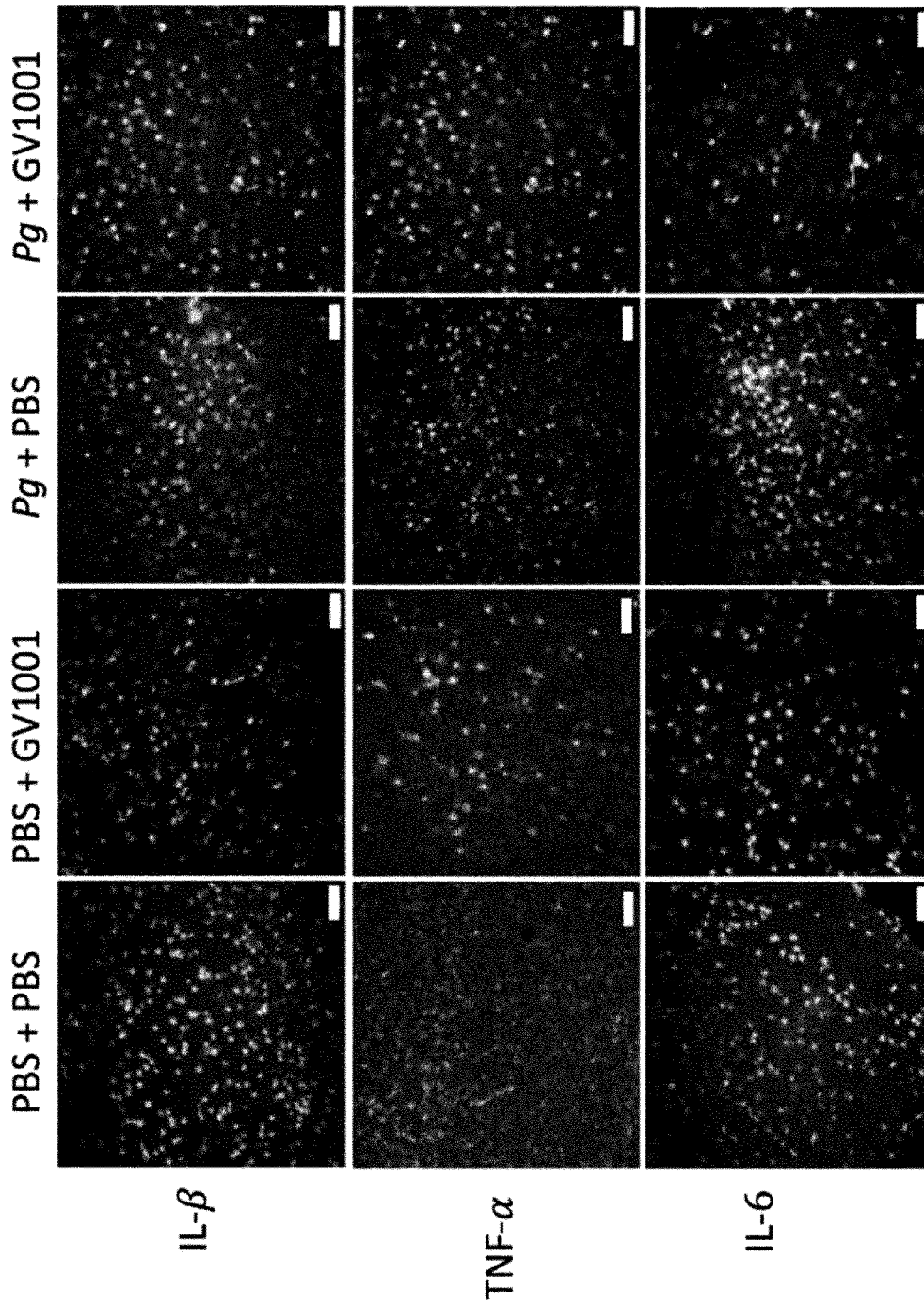
[도 16f]



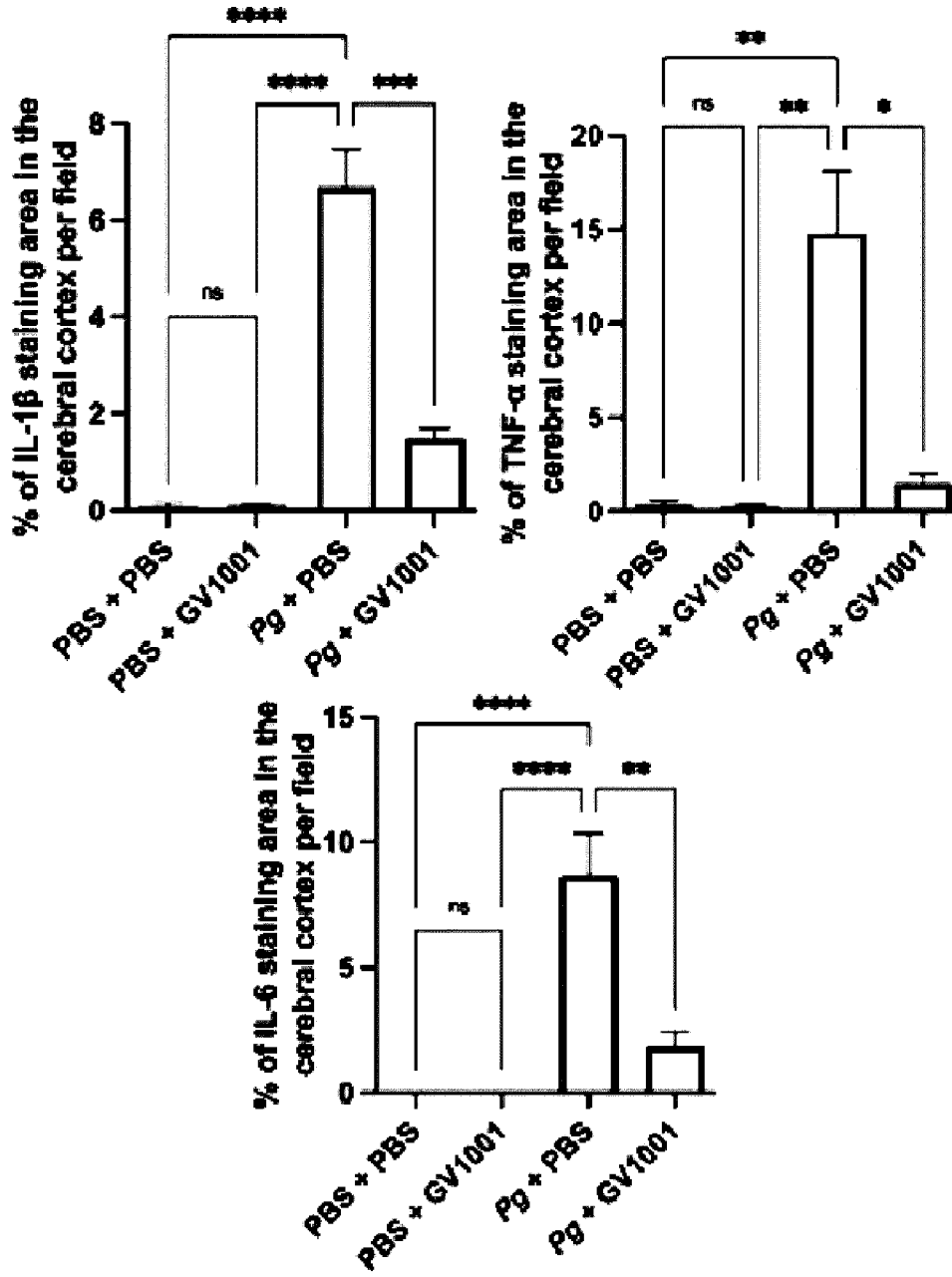
[도 17]



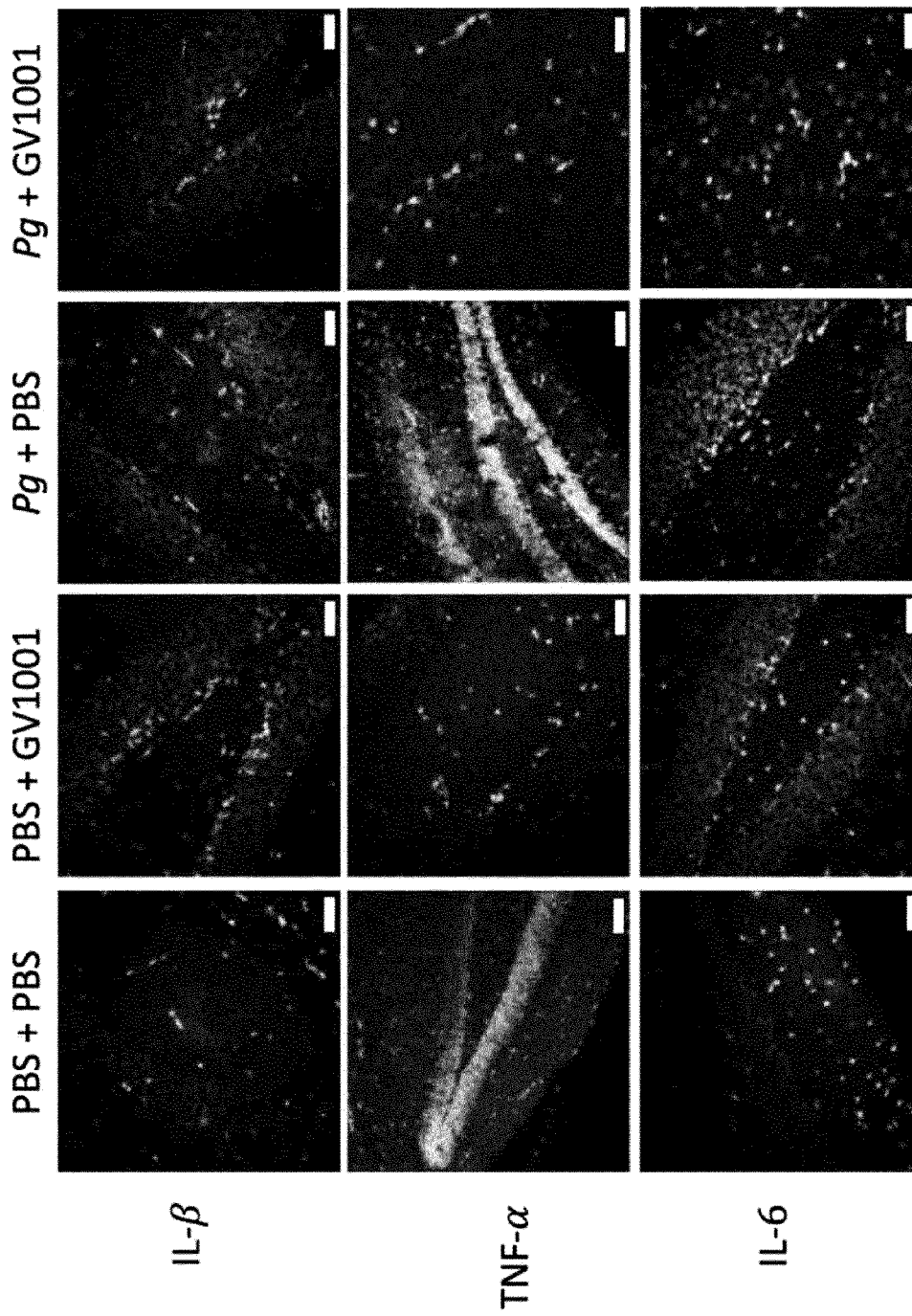
[도 18a]



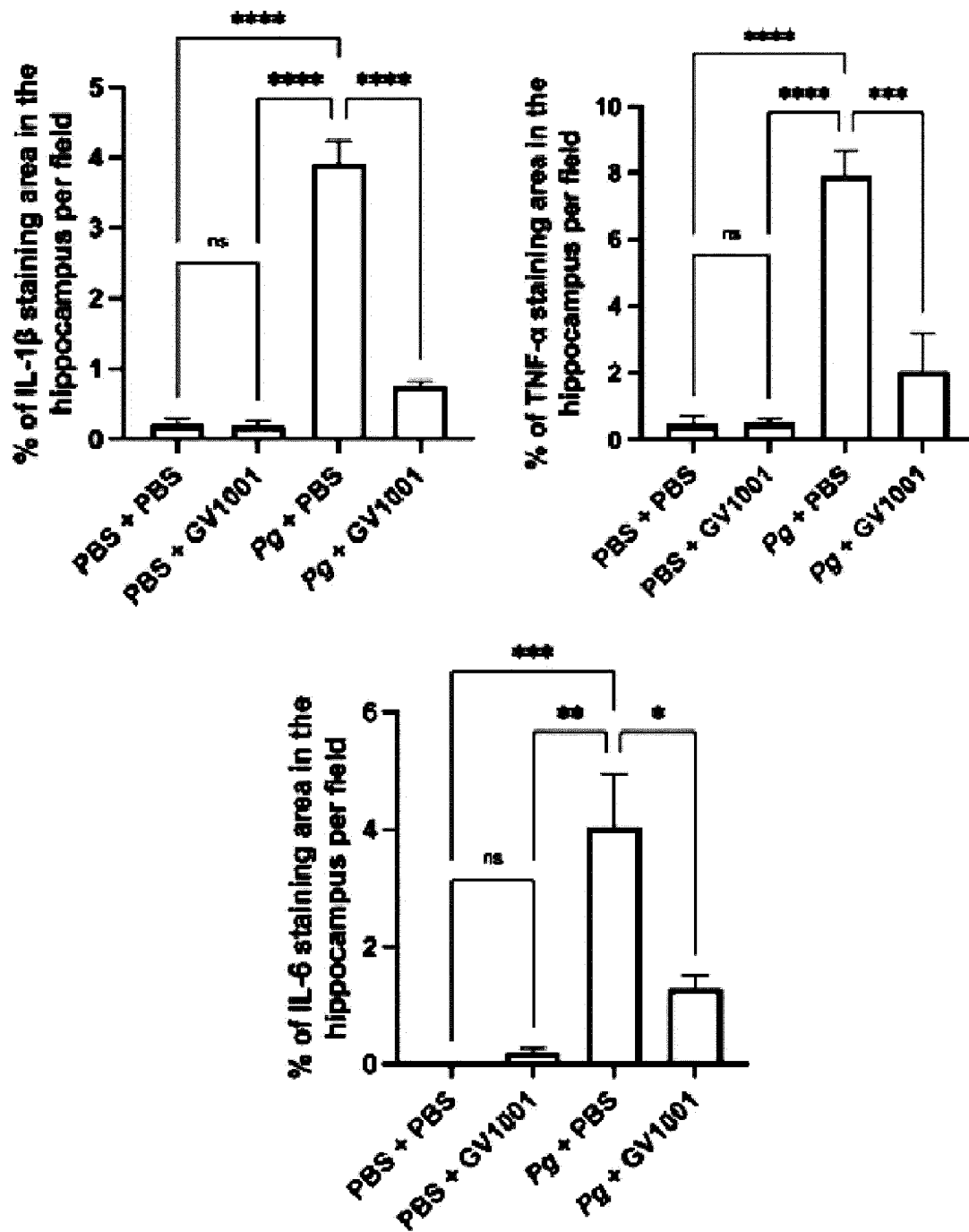
[도 18b]



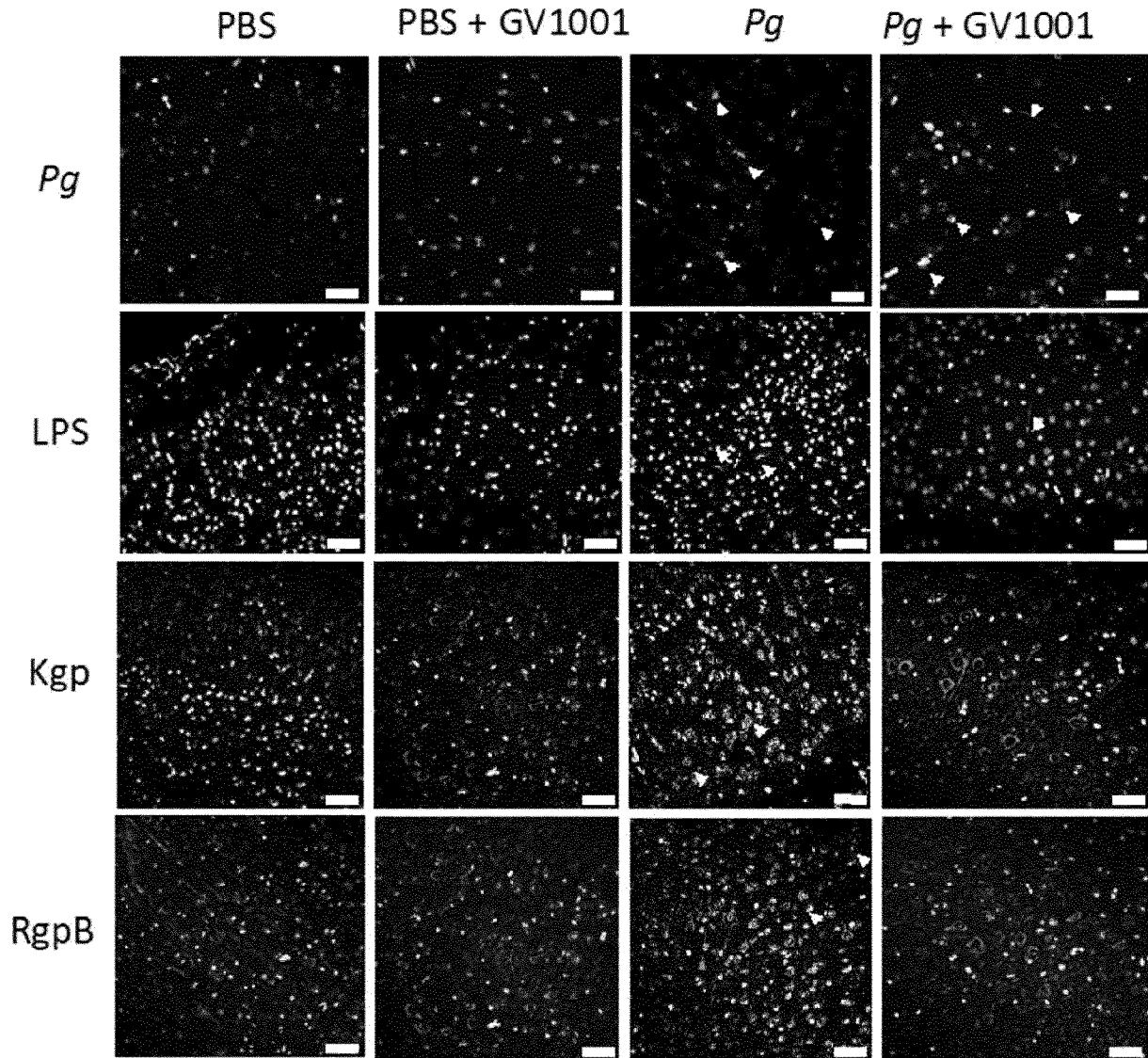
[도 19a]



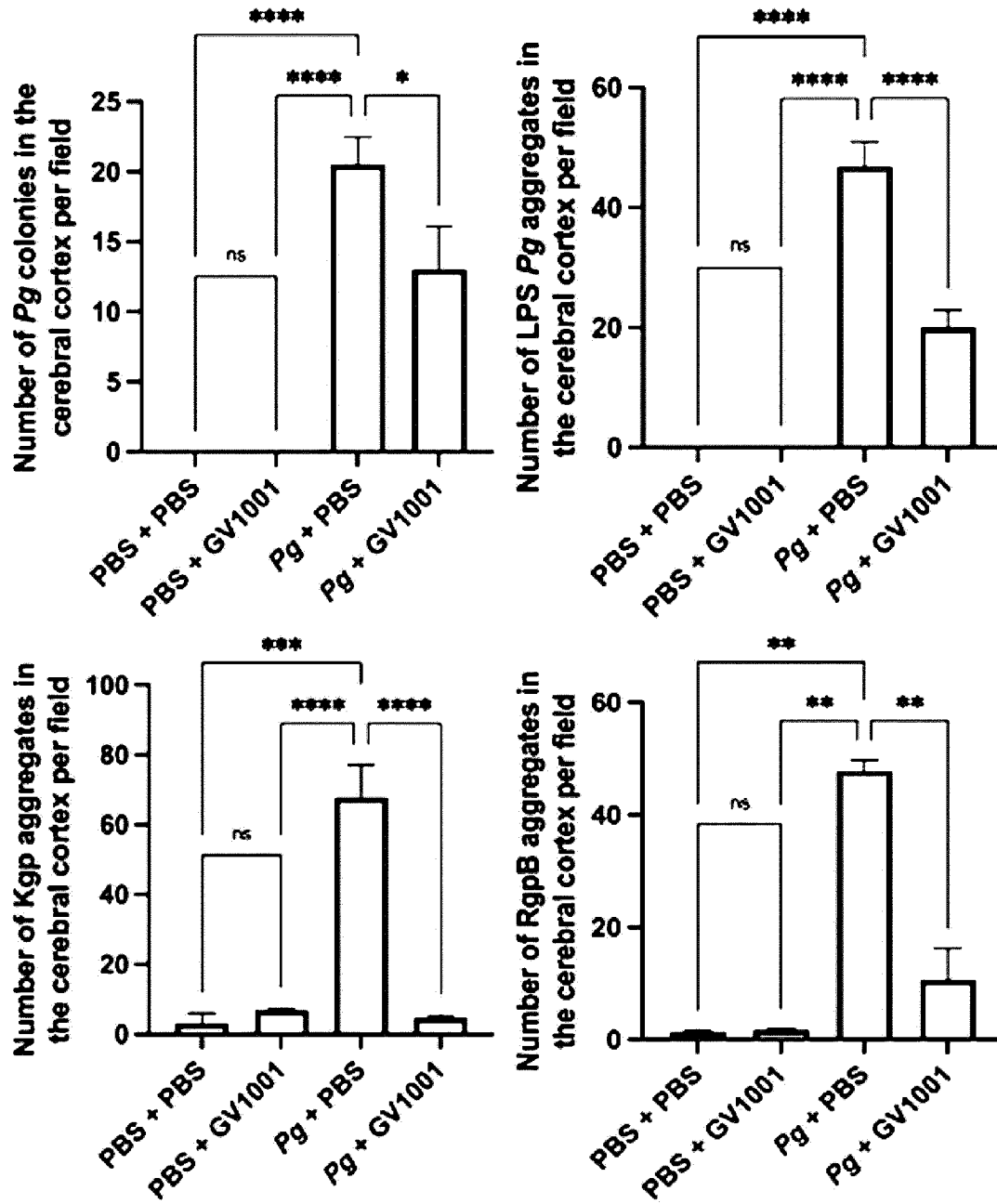
[도 19b]



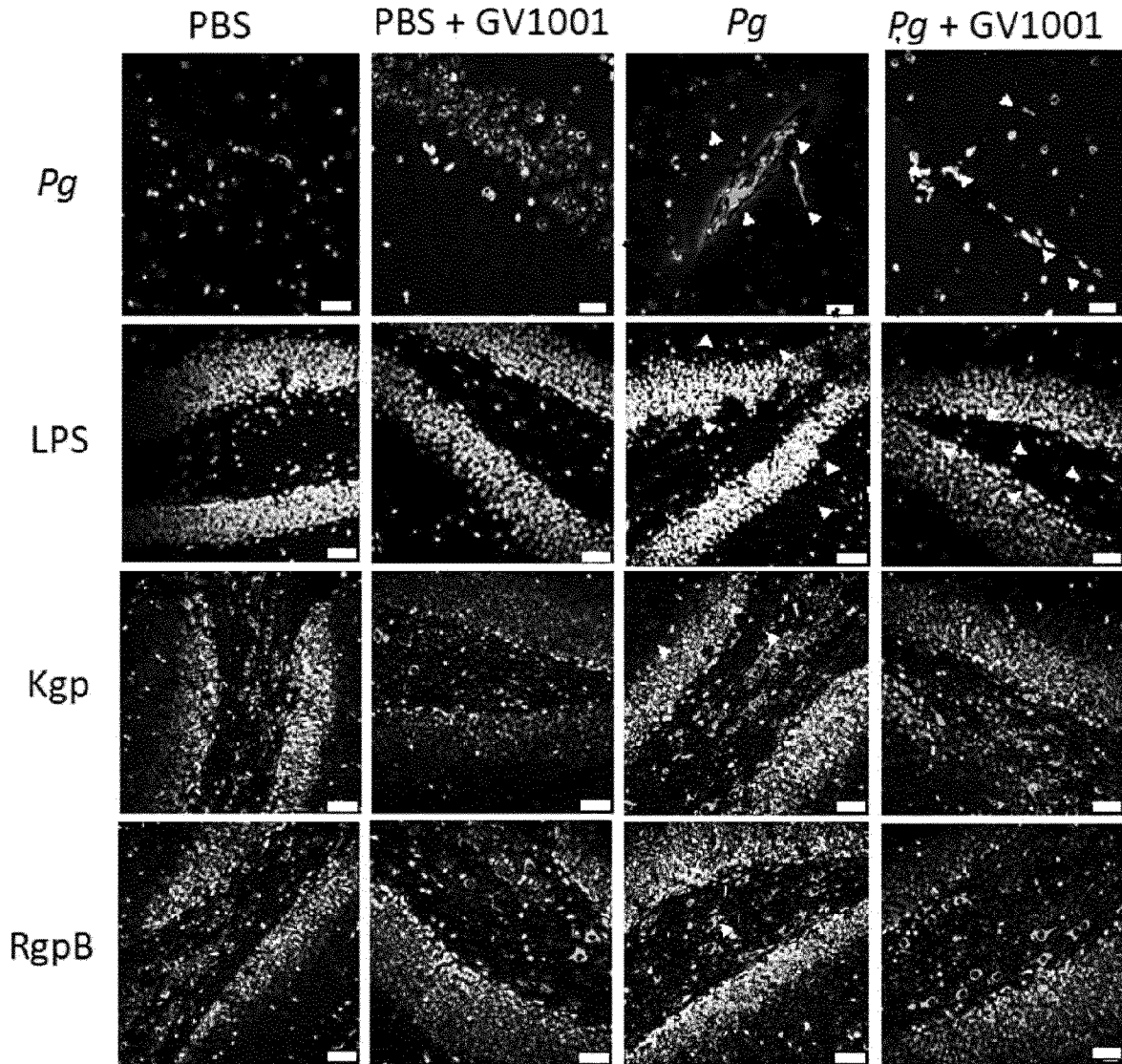
[도20a]



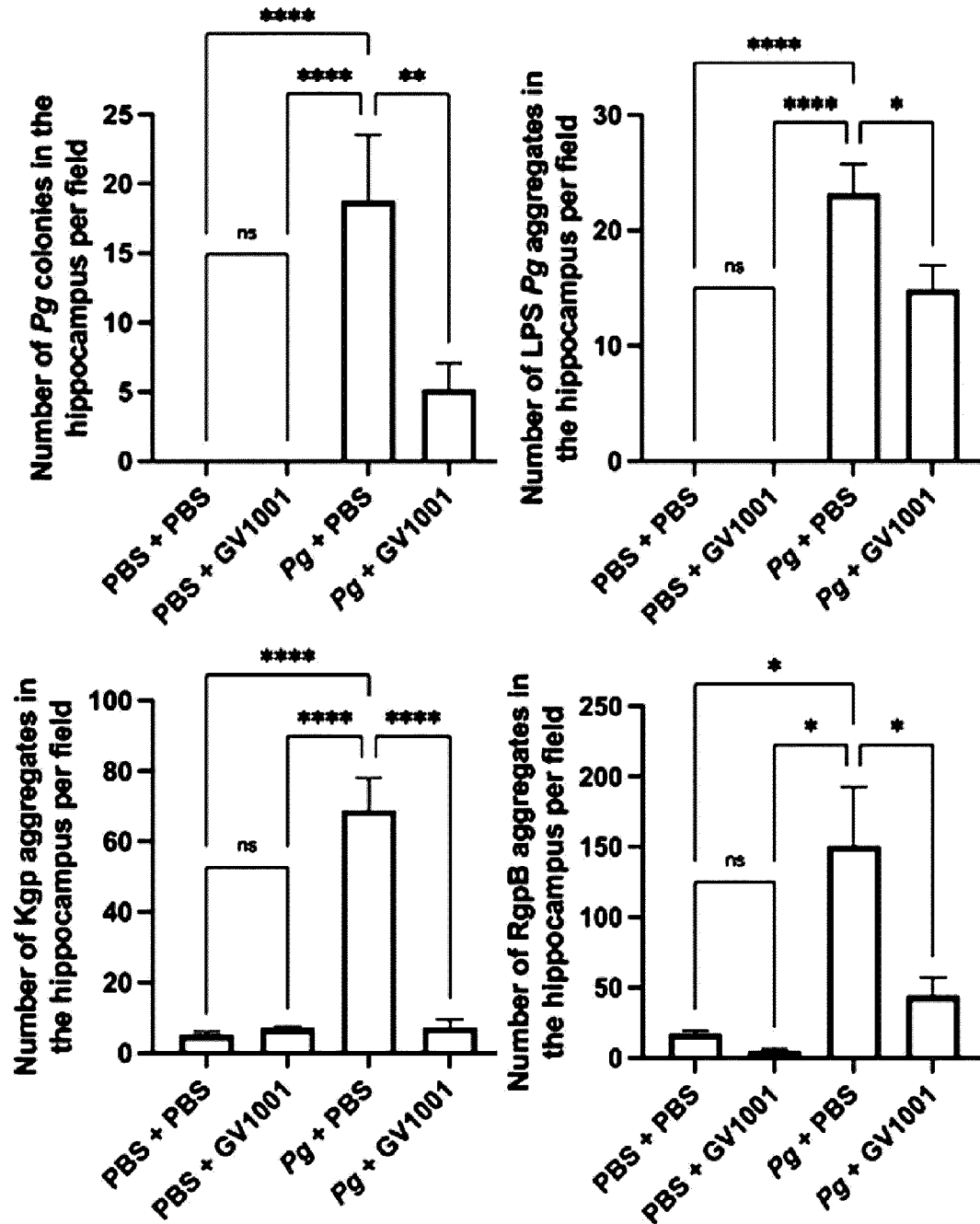
[도20b]



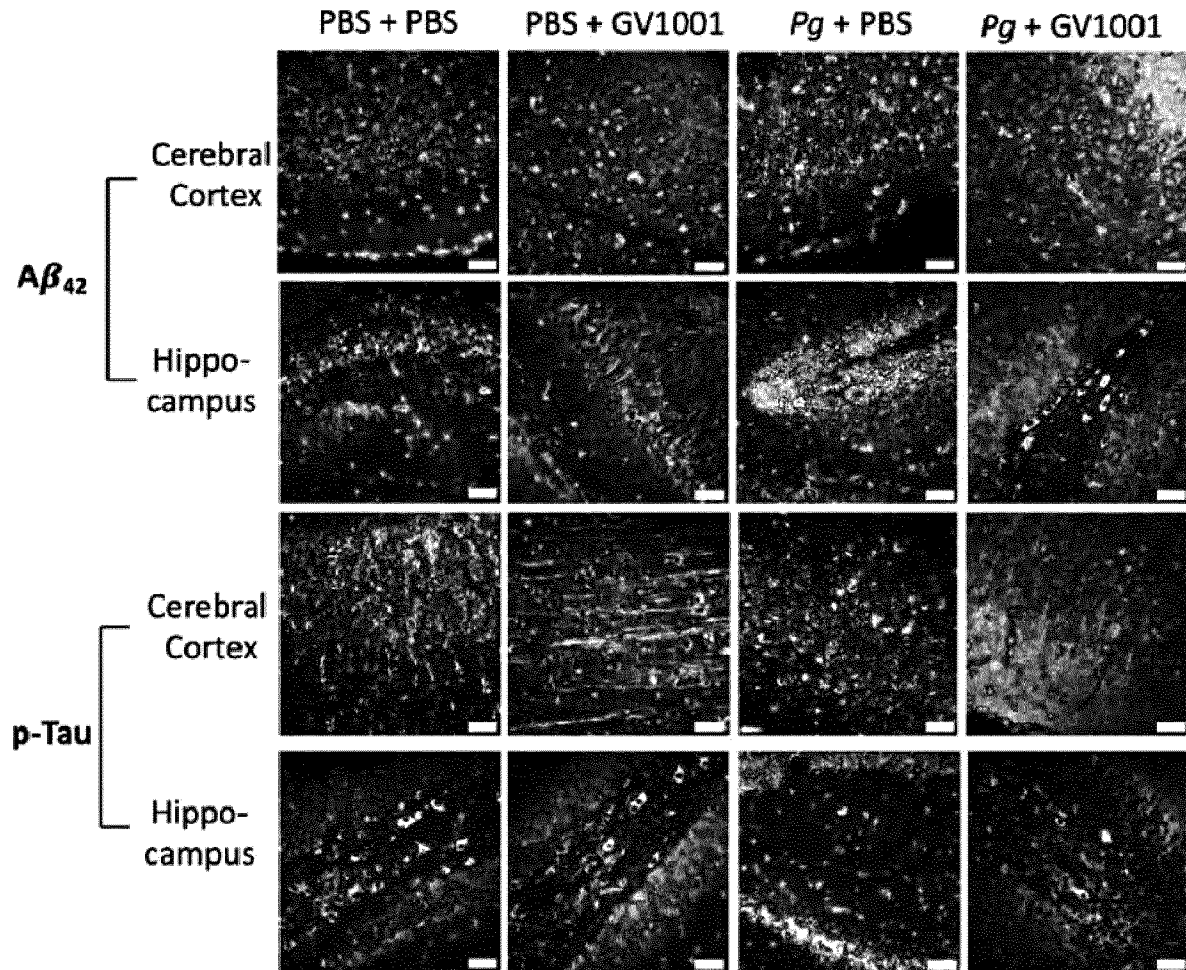
[도21a]



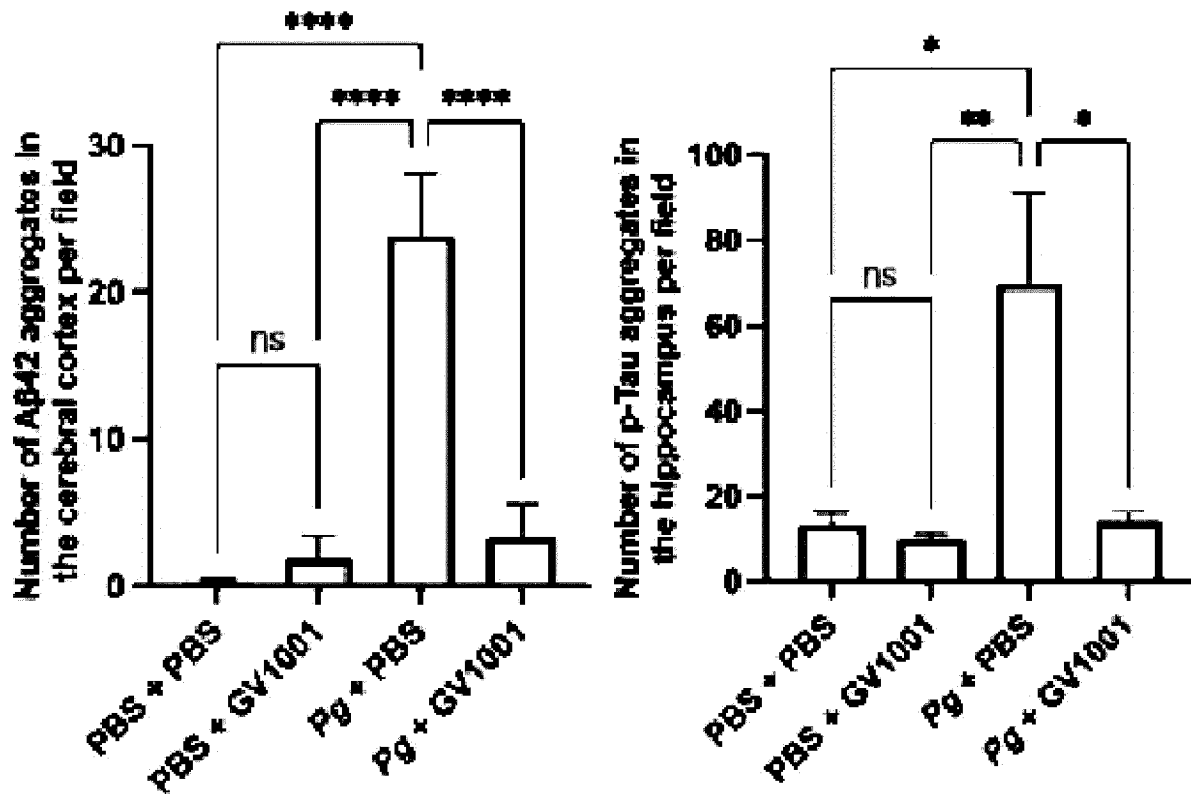
[도21b]



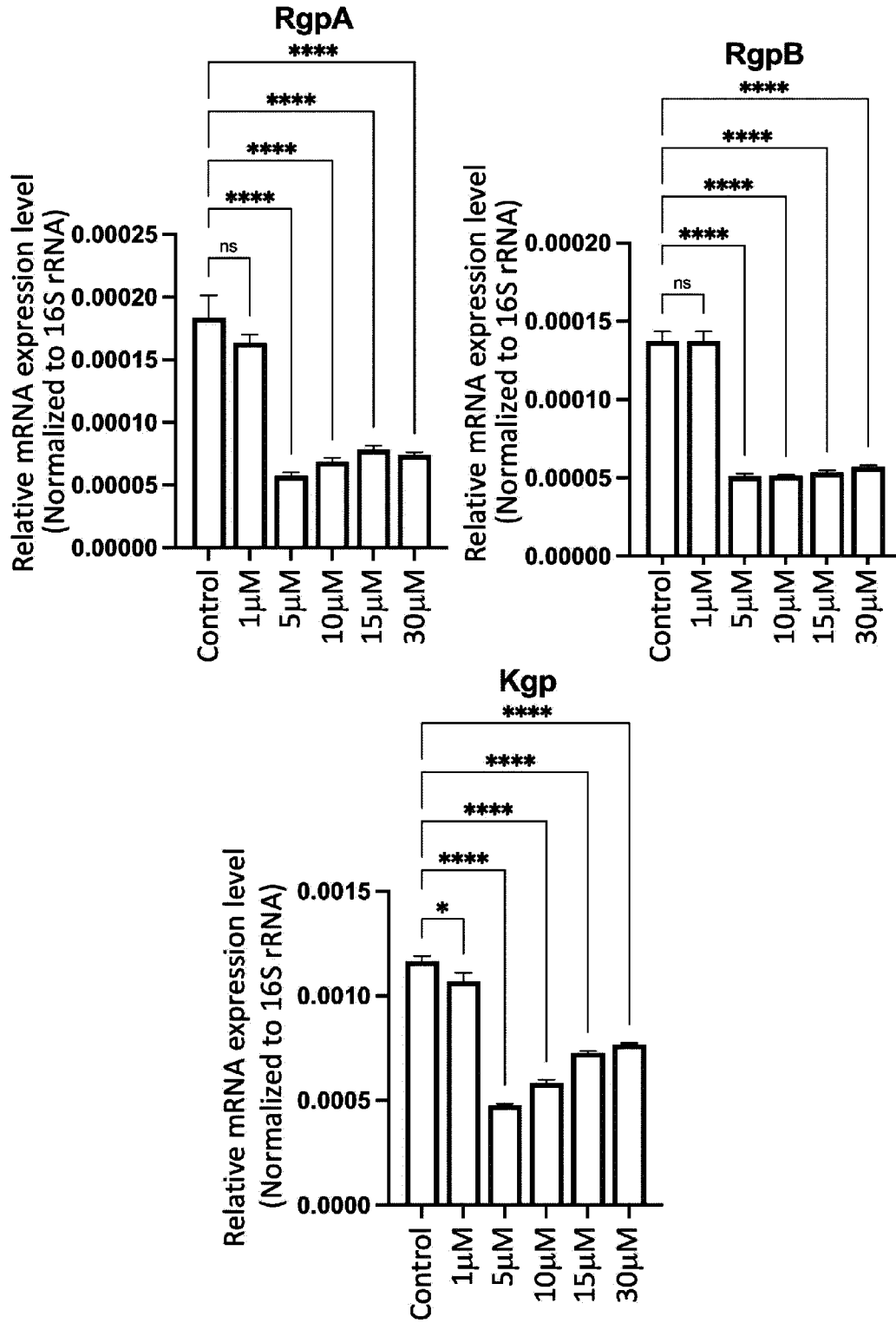
[도22a]



[도22b]



[도23]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/007696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 38/45(2006.01)i; A61K 38/10(2006.01)i; A61P 1/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A23L 33/17(2016.01)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 38/45(2006.01); A23L 33/135(2016.01); A23L 33/18(2016.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 38/04(2006.01); C07K 14/435(2006.01); C07K 14/78(2006.01); C07K 7/00(2006.01); C12Q 1/02(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: 펩타이드(peptide), 아미노산(amino acid), 서열(sequence), 치주 질환(periodontal disease), 포르피모나스 진지발리스(porphyrmonas gingivalis), 골골세포형성(osteoclastogenesis), 진지페인(gingipain), 죽상동맥경화증(arteriosclerosis), 알츠하이머병(alzheimer's disease)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2118953 B1 (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) 04 June 2020 (2020-06-04) See abstract; claims 1, 9 and 12; paragraphs [0009], [0010], [0023], [0043], [0044], [0051] and [0056]; and pages 25 and 26.	1,3,5-7,9
Y		2,4,8,10
Y	JP 5961809 B2 (KAGOSHIMA UNIVERSITY et al.) 02 August 2016 (2016-08-02) See claims 1-4; and paragraphs [0004], [0021], [0024], [0025] and [0046].	2,4,8,10
X	KR 10-2015-0014483 A (KAEL-GEMVAX CO., LTD. et al.) 06 February 2015 (2015-02-06) See abstract; claims 1-4, 9, 12 and 15-19; and paragraphs [0196] and [0213].	1,3,5-7,9
A	US 7030211 B1 (GAUDERNACK, Gustay et al.) 18 April 2006 (2006-04-18) See entire document.	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 23 September 2024		Date of mailing of the international search report 23 September 2024
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/KR2024/007696

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2022-0130882 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY) 27 September 2022 (2022-09-27) See entire document.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/007696

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.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/007696

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2118953	B1	04 June 2020	KR	10-2019-0088798	A	29 July 2019
JP	5961809	B2	02 August 2016	EP	2548888	A1	23 January 2013
				EP	2548888	B1	01 November 2017
				JP	2016-147862	A	18 August 2016
				JP	6146834	B2	14 June 2017
				US	10627412	B2	21 April 2020
				US	2013-0086703	A1	04 April 2013
				WO	2011-115225	A1	22 September 2011
				WO	2011-115225	A1	04 July 2013
KR	10-2015-0014483	A	06 February 2015	CN	104470947	A	25 March 2015
				CN	104470947	B	08 March 2019
				CN	104487081	A	01 April 2015
				CN	104487081	B	12 December 2017
				CN	104507489	A	08 April 2015
				CN	104507489	B	13 July 2016
				CN	104507961	A	08 April 2015
				CN	104507961	B	14 August 2018
				CN	104507962	A	08 April 2015
				CN	104507962	B	05 June 2018
				CN	104661672	A	27 May 2015
				CN	104661672	B	08 March 2017
				CN	104768967	A	08 July 2015
				CN	104768967	B	15 February 2019
				CN	104822698	A	05 August 2015
				CN	104822698	B	10 August 2018
				CN	104837859	A	12 August 2015
				CN	104837859	B	22 February 2019
				CN	104981478	A	14 October 2015
				CN	104981478	B	22 February 2019
				CN	107312759	A	03 November 2017
				CN	108478786	A	04 September 2018
				CN	108478786	B	10 January 2023
				CN	108841802	A	20 November 2018
				CN	108841802	B	09 June 2023
				CN	108949717	A	07 December 2018
				CN	108949717	B	20 June 2023
				CN	109777791	A	21 May 2019
				CN	109777791	B	01 December 2023
				CN	110028554	A	19 July 2019
				CN	110028554	B	07 April 2023
				CN	110064056	A	30 July 2019
				CN	110064056	B	28 October 2022
				CN	110074997	A	02 August 2019
				CN	110074997	B	08 July 2022
				CN	110092817	A	06 August 2019
				CN	110092817	B	18 April 2023
				CN	113699133	A	26 November 2021
				CN	115927242	A	07 April 2023
				CN	116694597	A	05 September 2023
				CN	117551631	A	13 February 2024

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/007696

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 2847213 A1	18 March 2015
		EP 2847213 B1	03 January 2018
		EP 2850097 A1	25 March 2015
		EP 2850097 B1	25 July 2018
		EP 2873678 A1	20 May 2015
		EP 2873678 B1	26 June 2024
		EP 2875042 A1	27 May 2015
		EP 2875042 B1	08 August 2018
		EP 2875824 A1	27 May 2015
		EP 2875824 B1	03 January 2018
		EP 2875825 A1	27 May 2015
		EP 2875825 B1	13 December 2017
		EP 2875826 A1	27 May 2015
		EP 2875826 B1	23 August 2017
		EP 2899199 A1	29 July 2015
		EP 2899199 B1	03 July 2019
		EP 2899200 A1	29 July 2015
		EP 2899200 B1	06 May 2020
		EP 2899201 A1	29 July 2015
		EP 2899201 B1	11 September 2019
		EP 3333180 A1	13 June 2018
		EP 3333180 B1	21 August 2019
		EP 3428181 A2	16 January 2019
		EP 3428182 A2	16 January 2019
		EP 3428182 B1	21 April 2021
		EP 3611184 A1	19 February 2020
		EP 3736282 A1	11 November 2020
		EP 3736282 B1	21 June 2023
		EP 3896078 A1	20 October 2021
		EP 4230644 A2	23 August 2023
		JP 2015-517488 A	22 June 2015
		JP 2015-517489 A	22 June 2015
		JP 2015-518818 A	06 July 2015
		JP 2015-521039 A	27 July 2015
		JP 2015-523323 A	13 August 2015
		JP 2015-525768 A	07 September 2015
		JP 2015-530358 A	15 October 2015
		JP 2015-530404 A	15 October 2015
		JP 2016-500513 A	14 January 2016
		JP 2016-500648 A	14 January 2016
		JP 2017-158561 A	14 September 2017
		JP 2018-039806 A	15 March 2018
		JP 2018-172395 A	08 November 2018
		JP 2018-172396 A	08 November 2018
		JP 2019-151638 A	12 September 2019
		JP 2019-176854 A	17 October 2019
		JP 2019-194216 A	07 November 2019
		JP 2020-114878 A	30 July 2020
		JP 2020-178689 A	05 November 2020
		JP 2021-011502 A	04 February 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/007696

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 2022-001591 A	06 January 2022
		JP 2022-062012 A	19 April 2022
		JP 2022-078262 A	24 May 2022
		JP 2022-166225 A	01 November 2022
		JP 2023-153945 A	18 October 2023
		JP 2023-171606 A	01 December 2023
		JP 2024-052952 A	12 April 2024
		JP 2024-056904 A	23 April 2024
		JP 6262721 B2	17 January 2018
		JP 6262722 B2	17 January 2018
		JP 6267190 B2	24 January 2018
		JP 6272853 B2	31 January 2018
		JP 6294306 B2	14 March 2018
		JP 6352911 B2	04 July 2018
		JP 6352923 B2	04 July 2018
		JP 6466833 B2	06 February 2019
		JP 6510410 B2	08 May 2019
		JP 6514259 B2	15 May 2019
		JP 6517692 B2	22 May 2019
		JP 6546232 B2	17 July 2019
		JP 6697028 B2	20 May 2020
		JP 6708770 B2	10 June 2020
		JP 6788062 B2	18 November 2020
		JP 6923485 B2	18 August 2021
		JP 7007333 B2	24 January 2022
		JP 7007423 B2	24 January 2022
		JP 7041187 B2	23 March 2022
		JP 7128246 B2	30 August 2022
		JP 7328375 B2	16 August 2023
		JP 7368522 B2	24 October 2023
		JP 7440581 B2	28 February 2024
		JP 7449909 B2	14 March 2024
		KR 10-1685551 B1	12 December 2016
		KR 10-1799904 B1	22 November 2017
		KR 10-1873773 B1	02 August 2018
		KR 10-1997756 B1	08 July 2019
		KR 10-1997757 B1	08 July 2019
		KR 10-2014-0012385 A	03 February 2014
		KR 10-2014-0022698 A	25 February 2014
		KR 10-2014-0022699 A	25 February 2014
		KR 10-2014-0042747 A	07 April 2014
		KR 10-2015-0008838 A	23 January 2015
		KR 10-2015-0022798 A	04 March 2015
		KR 10-2015-0022799 A	04 March 2015
		KR 10-2015-0022800 A	04 March 2015
		KR 10-2015-0031413 A	24 March 2015
		KR 10-2015-0034746 A	03 April 2015
		KR 10-2015-0056670 A	26 May 2015
		KR 10-2015-0060763 A	03 June 2015
		KR 10-2015-0060764 A	03 June 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/007696

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 10-2015-0065725 A	15 June 2015
		KR 10-2020-0085927 A	15 July 2020
		KR 10-2021-0025132 A	08 March 2021
		KR 10-2022-0025145 A	03 March 2022
		KR 10-2022-0061282 A	12 May 2022
		KR 10-2023-0090368 A	21 June 2023
		KR 10-2043426 B1	12 November 2019
		KR 10-2166542 B1	16 October 2020
		KR 10-2201429 B1	12 January 2021
		KR 10-2201430 B1	12 January 2021
		KR 10-2302392 B1	16 September 2021
		KR 10-2362341 B1	14 February 2022
		KR 10-2544207 B1	16 June 2023
		KR 10-2578890 B1	18 September 2023
		KR 10-2578891 B1	15 September 2023
		US 10039811 B2	07 August 2018
		US 10206981 B2	19 February 2019
		US 10245327 B2	02 April 2019
		US 10822595 B2	03 November 2020
		US 10888606 B2	12 January 2021
		US 10960056 B2	30 March 2021
		US 10967000 B2	06 April 2021
		US 11098294 B2	24 August 2021
		US 11369665 B2	28 June 2022
		US 11622998 B2	11 April 2023
		US 11773381 B2	03 October 2023
		US 11844845 B2	19 December 2023
		US 11857607 B2	02 January 2024
		US 11905536 B2	20 February 2024
		US 2015-0099692 A1	09 April 2015
		US 2015-0099693 A1	09 April 2015
		US 2015-0125438 A1	07 May 2015
		US 2015-0175978 A1	25 June 2015
		US 2015-0307859 A1	29 October 2015
		US 2015-0343095 A1	03 December 2015
		US 2015-0353903 A1	10 December 2015
		US 2016-0002613 A1	07 January 2016
		US 2016-0008438 A1	14 January 2016
		US 2016-0151512 A1	02 June 2016
		US 2017-0081376 A1	23 March 2017
		US 2017-0112942 A1	27 April 2017
		US 2017-0143806 A1	25 May 2017
		US 2017-0275603 A1	28 September 2017
		US 2017-0327802 A1	16 November 2017
		US 2018-0208912 A1	26 July 2018
		US 2019-0030137 A1	31 January 2019
		US 2019-0192638 A1	27 June 2019
		US 2019-0269803 A1	05 September 2019
		US 2020-0140832 A1	07 May 2020
		US 2020-0208127 A1	02 July 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/007696

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2021-0062167 A1	04 March 2021
		US 2021-0085757 A1	25 March 2021
		US 2021-0228690 A1	29 July 2021
		US 2021-0388328 A1	16 December 2021
		US 2022-0331407 A1	20 October 2022
		US 2023-0293644 A1	21 September 2023
		US 2024-0000902 A1	04 January 2024
		US 2024-0084273 A1	14 March 2024
		US 2024-0091320 A1	21 March 2024
		US 2024-0158768 A1	16 May 2024
		US 2024-0181090 A1	06 June 2024
		US 9527888 B2	27 December 2016
		US 9540419 B2	10 January 2017
		US 9572900 B2	21 February 2017
		US 9631184 B2	25 April 2017
		US 9730984 B2	15 August 2017
		US 9844584 B2	19 December 2017
		US 9902945 B2	27 February 2018
		US 9907837 B2	06 March 2018
		WO 2013-167298 A1	14 November 2013
		WO 2013-167299 A1	14 November 2013
		WO 2013-167574 A1	14 November 2013
		WO 2013-169060 A1	14 November 2013
		WO 2013-169067 A1	14 November 2013
		WO 2013-169077 A1	14 November 2013
		WO 2014-010971 A1	16 January 2014
		WO 2014-012683 A1	23 January 2014
		WO 2014-046478 A1	27 March 2014
		WO 2014-046481 A1	27 March 2014
		WO 2014-046490 A1	27 March 2014
US	7030211 B1	18 April 2006	
		CN 1313773 A	19 September 2001
		EP 1093381 A1	25 April 2001
		EP 1093381 B1	20 August 2003
		EP 1093381 B2	22 July 2009
		EP 1362597 A1	19 November 2003
		EP 1362597 B1	24 February 2010
		EP 1362597 B2	25 June 2014
		EP 2258383 A2	08 December 2010
		EP 2258383 B1	09 March 2016
		EP 2316476 A2	04 May 2011
		EP 2316476 B1	25 November 2015
		JP 2002-520293 A	09 July 2002
		JP 2010-252810 A	11 November 2010
		JP 4618657 B2	26 January 2011
		JP 5491315 B2	14 May 2014
		US 2006-0106196 A1	18 May 2006
		US 7794723 B2	14 September 2010
KR	10-2022-0130882 A	27 September 2022	
		KR 10-2582570 B1	22 September 2023

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 38/45(2006.01)i; A61K 38/10(2006.01)i; A61P 1/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A23L 33/17(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 38/45(2006.01); A23L 33/135(2016.01); A23L 33/18(2016.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 38/04(2006.01); C07K 14/435(2006.01); C07K 14/78(2006.01); C07K 7/00(2006.01); C12Q 1/02(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: 펩타이드(peptide), 아미노산(amino acid), 서열(sequence), 치주 질환(periodontal disease), 포르피모나스 진지발리스(porphyrmonas gingivalis), 골골세포형성(osteoclastogenesis), 진지페인(gingipain), 죽상동맥경화증(arteriosclerosis), 알츠하이머병(alzheimer's disease)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2118953 B1 (전남대학교산학협력단) 2020.06.04 요약; 청구항 1, 9, 12; 단락 [0009], [0010], [0023], [0043], [0044], [0051], [0056]; 페이지 25, 26	1,3,5-7,9
Y		2,4,8,10
Y	JP 5961809 B2 (KAGOSHIMA UNIVERSITY 등) 2016.08.02 청구항 1-4; 단락 [0004], [0021], [0024], [0025], [0046]	2,4,8,10
X	KR 10-2015-0014483 A (주식회사 카엘젠백스 등) 2015.02.06 요약; 청구항 1-4, 9, 12, 15-19; 단락 [0196], [0213]	1,3,5-7,9
A	US 7030211 B1 (GUSTAY GAUDERNACK 등) 2006.04.18 전체 문헌	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 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	국제조사보고서 발송일	
2024년09월23일 (23.09.2024)	2024년09월23일 (23.09.2024)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2022-0130882 A (한국생명공학연구원) 2022.09.27 전체 문헌	1-10

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. 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - b. 국제조사를 목적으로 국제출원일 이후에 제출된 서열목록(규칙 13의3.1(a))
 - 서열목록이 출원시 국제출원의 개시 범위를 넘지 않는다는 취지의 진술서를 첨부

- 2. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열에 대해, 본 보고서는 WIPO 표준 ST.26을 준수하는 서열목록이 없이 유효한 조사를 할 수 있는 범위에서 작성되었습니다

- 3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2118953 B1	2020/06/04	KR 10-2019-0088798 A	2019/07/29
JP 5961809 B2	2016/08/02	EP 2548888 A1	2013/01/23
		EP 2548888 B1	2017/11/01
		JP 2016-147862 A	2016/08/18
		JP 6146834 B2	2017/06/14
		US 10627412 B2	2020/04/21
		US 2013-0086703 A1	2013/04/04
		WO 2011-115225 A1	2011/09/22
		WO 2011-115225 A1	2013/07/04
KR 10-2015-0014483 A	2015/02/06	CN 104470947 A	2015/03/25
		CN 104470947 B	2019/03/08
		CN 104487081 A	2015/04/01
		CN 104487081 B	2017/12/12
		CN 104507489 A	2015/04/08
		CN 104507489 B	2016/07/13
		CN 104507961 A	2015/04/08
		CN 104507961 B	2018/08/14
		CN 104507962 A	2015/04/08
		CN 104507962 B	2018/06/05
		CN 104661672 A	2015/05/27
		CN 104661672 B	2017/03/08
		CN 104768967 A	2015/07/08
		CN 104768967 B	2019/02/15
		CN 104822698 A	2015/08/05
		CN 104822698 B	2018/08/10
		CN 104837859 A	2015/08/12
		CN 104837859 B	2019/02/22
		CN 104981478 A	2015/10/14
		CN 104981478 B	2019/02/22
		CN 107312759 A	2017/11/03
		CN 108478786 A	2018/09/04
		CN 108478786 B	2023/01/10
		CN 108841802 A	2018/11/20
		CN 108841802 B	2023/06/09
		CN 108949717 A	2018/12/07
		CN 108949717 B	2023/06/20
		CN 109777791 A	2019/05/21
		CN 109777791 B	2023/12/01
		CN 110028554 A	2019/07/19
		CN 110028554 B	2023/04/07
		CN 110064056 A	2019/07/30
		CN 110064056 B	2022/10/28
		CN 110074997 A	2019/08/02
		CN 110074997 B	2022/07/08
		CN 110092817 A	2019/08/06
		CN 110092817 B	2023/04/18
		CN 113699133 A	2021/11/26
		CN 115927242 A	2023/04/07
		CN 116694597 A	2023/09/05
		CN 117551631 A	2024/02/13

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2847213 A1	2015/03/18
		EP 2847213 B1	2018/01/03
		EP 2850097 A1	2015/03/25
		EP 2850097 B1	2018/07/25
		EP 2873678 A1	2015/05/20
		EP 2873678 B1	2024/06/26
		EP 2875042 A1	2015/05/27
		EP 2875042 B1	2018/08/08
		EP 2875824 A1	2015/05/27
		EP 2875824 B1	2018/01/03
		EP 2875825 A1	2015/05/27
		EP 2875825 B1	2017/12/13
		EP 2875826 A1	2015/05/27
		EP 2875826 B1	2017/08/23
		EP 2899199 A1	2015/07/29
		EP 2899199 B1	2019/07/03
		EP 2899200 A1	2015/07/29
		EP 2899200 B1	2020/05/06
		EP 2899201 A1	2015/07/29
		EP 2899201 B1	2019/09/11
		EP 3333180 A1	2018/06/13
		EP 3333180 B1	2019/08/21
		EP 3428181 A2	2019/01/16
		EP 3428182 A2	2019/01/16
		EP 3428182 B1	2021/04/21
		EP 3611184 A1	2020/02/19
		EP 3736282 A1	2020/11/11
		EP 3736282 B1	2023/06/21
		EP 3896078 A1	2021/10/20
		EP 4230644 A2	2023/08/23
		JP 2015-517488 A	2015/06/22
		JP 2015-517489 A	2015/06/22
		JP 2015-518818 A	2015/07/06
		JP 2015-521039 A	2015/07/27
		JP 2015-523323 A	2015/08/13
		JP 2015-525768 A	2015/09/07
		JP 2015-530358 A	2015/10/15
		JP 2015-530404 A	2015/10/15
		JP 2016-500513 A	2016/01/14
		JP 2016-500648 A	2016/01/14
		JP 2017-158561 A	2017/09/14
		JP 2018-039806 A	2018/03/15
		JP 2018-172395 A	2018/11/08
		JP 2018-172396 A	2018/11/08
		JP 2019-151638 A	2019/09/12
		JP 2019-176854 A	2019/10/17
		JP 2019-194216 A	2019/11/07
		JP 2020-114878 A	2020/07/30
		JP 2020-178689 A	2020/11/05
		JP 2021-011502 A	2021/02/04

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2022-001591 A	2022/01/06
		JP 2022-062012 A	2022/04/19
		JP 2022-078262 A	2022/05/24
		JP 2022-166225 A	2022/11/01
		JP 2023-153945 A	2023/10/18
		JP 2023-171606 A	2023/12/01
		JP 2024-052952 A	2024/04/12
		JP 2024-056904 A	2024/04/23
		JP 6262721 B2	2018/01/17
		JP 6262722 B2	2018/01/17
		JP 6267190 B2	2018/01/24
		JP 6272853 B2	2018/01/31
		JP 6294306 B2	2018/03/14
		JP 6352911 B2	2018/07/04
		JP 6352923 B2	2018/07/04
		JP 6466833 B2	2019/02/06
		JP 6510410 B2	2019/05/08
		JP 6514259 B2	2019/05/15
		JP 6517692 B2	2019/05/22
		JP 6546232 B2	2019/07/17
		JP 6697028 B2	2020/05/20
		JP 6708770 B2	2020/06/10
		JP 6788062 B2	2020/11/18
		JP 6923485 B2	2021/08/18
		JP 7007333 B2	2022/01/24
		JP 7007423 B2	2022/01/24
		JP 7041187 B2	2022/03/23
		JP 7128246 B2	2022/08/30
		JP 7328375 B2	2023/08/16
		JP 7368522 B2	2023/10/24
		JP 7440581 B2	2024/02/28
		JP 7449909 B2	2024/03/14
		KR 10-1685551 B1	2016/12/12
		KR 10-1799904 B1	2017/11/22
		KR 10-1873773 B1	2018/08/02
		KR 10-1997756 B1	2019/07/08
		KR 10-1997757 B1	2019/07/08
		KR 10-2014-0012385 A	2014/02/03
		KR 10-2014-0022698 A	2014/02/25
		KR 10-2014-0022699 A	2014/02/25
		KR 10-2014-0042747 A	2014/04/07
		KR 10-2015-0008838 A	2015/01/23
		KR 10-2015-0022798 A	2015/03/04
		KR 10-2015-0022799 A	2015/03/04
		KR 10-2015-0022800 A	2015/03/04
		KR 10-2015-0031413 A	2015/03/24
		KR 10-2015-0034746 A	2015/04/03
		KR 10-2015-0056670 A	2015/05/26
		KR 10-2015-0060763 A	2015/06/03
		KR 10-2015-0060764 A	2015/06/03

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		KR 10-2015-0065725 A	2015/06/15
		KR 10-2020-0085927 A	2020/07/15
		KR 10-2021-0025132 A	2021/03/08
		KR 10-2022-0025145 A	2022/03/03
		KR 10-2022-0061282 A	2022/05/12
		KR 10-2023-0090368 A	2023/06/21
		KR 10-2043426 B1	2019/11/12
		KR 10-2166542 B1	2020/10/16
		KR 10-2201429 B1	2021/01/12
		KR 10-2201430 B1	2021/01/12
		KR 10-2302392 B1	2021/09/16
		KR 10-2362341 B1	2022/02/14
		KR 10-2544207 B1	2023/06/16
		KR 10-2578890 B1	2023/09/18
		KR 10-2578891 B1	2023/09/15
		US 10039811 B2	2018/08/07
		US 10206981 B2	2019/02/19
		US 10245327 B2	2019/04/02
		US 10822595 B2	2020/11/03
		US 10888606 B2	2021/01/12
		US 10960056 B2	2021/03/30
		US 10967000 B2	2021/04/06
		US 11098294 B2	2021/08/24
		US 11369665 B2	2022/06/28
		US 11622998 B2	2023/04/11
		US 11773381 B2	2023/10/03
		US 11844845 B2	2023/12/19
		US 11857607 B2	2024/01/02
		US 11905536 B2	2024/02/20
		US 2015-0099692 A1	2015/04/09
		US 2015-0099693 A1	2015/04/09
		US 2015-0125438 A1	2015/05/07
		US 2015-0175978 A1	2015/06/25
		US 2015-0307859 A1	2015/10/29
		US 2015-0343095 A1	2015/12/03
		US 2015-0353903 A1	2015/12/10
		US 2016-0002613 A1	2016/01/07
		US 2016-0008438 A1	2016/01/14
		US 2016-0151512 A1	2016/06/02
		US 2017-0081376 A1	2017/03/23
		US 2017-0112942 A1	2017/04/27
		US 2017-0143806 A1	2017/05/25
		US 2017-0275603 A1	2017/09/28
		US 2017-0327802 A1	2017/11/16
		US 2018-0208912 A1	2018/07/26
		US 2019-0030137 A1	2019/01/31
		US 2019-0192638 A1	2019/06/27
		US 2019-0269803 A1	2019/09/05
		US 2020-0140832 A1	2020/05/07
		US 2020-0208127 A1	2020/07/02

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2021-0062167 A1	2021/03/04
		US 2021-0085757 A1	2021/03/25
		US 2021-0228690 A1	2021/07/29
		US 2021-0388328 A1	2021/12/16
		US 2022-0331407 A1	2022/10/20
		US 2023-0293644 A1	2023/09/21
		US 2024-0000902 A1	2024/01/04
		US 2024-0084273 A1	2024/03/14
		US 2024-0091320 A1	2024/03/21
		US 2024-0158768 A1	2024/05/16
		US 2024-0181090 A1	2024/06/06
		US 9527888 B2	2016/12/27
		US 9540419 B2	2017/01/10
		US 9572900 B2	2017/02/21
		US 9631184 B2	2017/04/25
		US 9730984 B2	2017/08/15
		US 9844584 B2	2017/12/19
		US 9902945 B2	2018/02/27
		US 9907837 B2	2018/03/06
		WO 2013-167298 A1	2013/11/14
		WO 2013-167299 A1	2013/11/14
		WO 2013-167574 A1	2013/11/14
		WO 2013-169060 A1	2013/11/14
		WO 2013-169067 A1	2013/11/14
		WO 2013-169077 A1	2013/11/14
		WO 2014-010971 A1	2014/01/16
		WO 2014-012683 A1	2014/01/23
		WO 2014-046478 A1	2014/03/27
		WO 2014-046481 A1	2014/03/27
		WO 2014-046490 A1	2014/03/27
-----	-----	-----	-----
US 7030211 B1	2006/04/18	CN 1313773 A	2001/09/19
		EP 1093381 A1	2001/04/25
		EP 1093381 B1	2003/08/20
		EP 1093381 B2	2009/07/22
		EP 1362597 A1	2003/11/19
		EP 1362597 B1	2010/02/24
		EP 1362597 B2	2014/06/25
		EP 2258383 A2	2010/12/08
		EP 2258383 B1	2016/03/09
		EP 2316476 A2	2011/05/04
		EP 2316476 B1	2015/11/25
		JP 2002-520293 A	2002/07/09
		JP 2010-252810 A	2010/11/11
		JP 4618657 B2	2011/01/26
		JP 5491315 B2	2014/05/14
		US 2006-0106196 A1	2006/05/18
		US 7794723 B2	2010/09/14
-----	-----	-----	-----
KR 10-2022-0130882 A	2022/09/27	KR 10-2582570 B1	2023/09/22
-----	-----	-----	-----