(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024 년 4 월 18 일 (18.04.2024)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2024/080650 A1

(51) 국제특허분류:
C12Q 1/6883 (2018.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/015061

(22) 국제출원일: 2023 년 9 월 27 일 (27.09.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0130239 2022 년 10 월 12 일 (12.10.2022) KR
10-2023-0106511 2023 년 8 월 14 일 (14.08.2023) KR

(71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울특별시 종로구 대학로 101, Seoul (KR).

(72) 발명자: 정혜승 (JUNG, Hye Seung); 04424 서울특별시 용산구 이촌로87길 14, 107동 601호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 기율특허법인 (KIYUL IP LAW FIRM); 07327 서울특별시 영등포구 여의나루로 77-1, 404호, Seoul (KR).

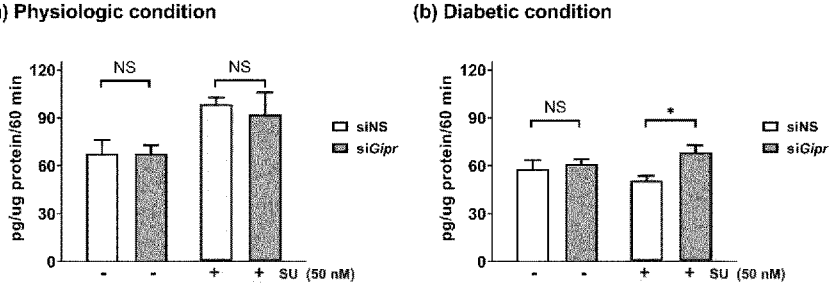
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, 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, 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:** COMPOSITION AND METHOD FOR PREDICTING SULFONYLUREA DEPENDENCY USING GIPR MARKER

(54) **발명의 명칭:** GIPR 마커를 이용한 설폰요소제 의존성 예측용 조성물 및 그 예측 방법



(57) **Abstract:** The present invention relates to a composition and method for predicting sulfonylurea dependency in diabetic patients by identifying the mRNA levels of gastric inhibitory polypeptide receptor (*GIPR*); the levels or activity of GIPR protein; or mutants suppressive of the level or activity of *GIPR* and for controlling the dependency by regulating the factors.

(57) **요약서:** 본 발명은 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 확인함으로써, 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성을 예측하고, 이들을 조절함으로써 상기 의존성을 조절하는 조성물 및 방법에 대한 것이다.

WO 2024/080650 A1

명세서

발명의 명칭: GIPR 마커를 이용한 설폰요소제 의존성 예측용 조성물 및 그 예측 방법

기술분야

[1] 본 발명은 설폰요소제 의존성 예측용 조성물 및 설폰요소제 의존성 예측 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 당뇨병 발병에 대한 감수성 관련 마커의 연구와 비교할 때, 당뇨병 치료제 효과와 관련된 마커의 연구는 미미한 실정이다. 그리하여 당뇨병 치료제 사용에 대해 임상적 의의가 있는 유전자 마커에 대한 경쟁 기술은 존재하지 않고 의료진의 경험 및 환자의 임상적 특징에 기반한 처방이 이루어지고 있는 상황이다.

[4] 현재 임상에서 사용되는 당뇨병 치료제로는 9 가지 계열의 약제가 있고 한국을 비롯하여 미국, 유럽의 학회에서 권장하는 처방 지침이 있으나(Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* Jan 2022, 대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 2021), 이 지침들은 혈당 강하 효과에 대한 예측에 기반하고 있지 않으며 예측에 기여하지도 않는다.

[5] 설폰요소제(sulfonylureas)는 가장 오랜 역사를 가진 강력한 혈당강하제에 해당하나, 다른 계열 약제와 비교하여 저혈당의 위험이 높은데다가, 심혈관 보호 효능이 입증된 다른 경구 혈당강하제가 개발됨에 따라, 전반적인 처방 우선순위가 감소하였다. 그러나 일부 환자군에서 혈당 조절을 위해 설폰요소제에 크게 의존하는 경향이 있는 것이 확인되었고, 이들 특정 환자에서는 설폰요소제를 우선적으로 사용하여야 할 필요성이 있으나 이를 예측할 수 있는 임상적 특징이나 마커는 알려져 있지 않는 실정이다.

[6] 이에 당뇨병 치료를 위한 설폰요소제 의존성에 관련된 마커의 발굴 및 그를 기반으로 하는 설폰요소제에 대한 민감성 여부를 확인하기 위한 기술의 개발이 필요하다.

[7]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명은 설폰요소제 의존성을 결정하는 유전자를 발굴하여, 설폰요소제 의존성 예측용 조성물을 제공하고자 한다.

[9] 본 발명은 설폰요소제 의존성을 예측하기 위한 정보 제공 방법을 제공하고자 한다.

[10]

과제 해결 수단

[11] 1. *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 확인하는 제제를 포함하는 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[12] 2. 위 1에 있어서, 상기 돌연변이는 미스센스(missense) 돌연변이, 틀 이동 돌연변이(frameshift mutation), 넌센스(nonsense) 돌연변이 또는 스플라이스 부위(splice site) 돌연변이인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[13] 3. 위 1에 있어서, 상기 제제는 *GIPR* 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[14] 4. 위 1에 있어서, 상기 돌연변이는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 변이(single nucleotide variation, SNV)인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[15] 5. *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성을 조절하거나, *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 유발하는 제제를 포함하는 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 조절용 조성물.

[16] 6. 위 5에 있어서, 상기 *GIPR*의 돌연변이는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 변이(single nucleotide variation, SNV)인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 조절용 조성물.

[17] 7. 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 돌연변이를 확인하는 단계를 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[18] 8. 위 7에 있어서, 상기 돌연변이는 미스센스(missense) 돌연변이, 틀 이동 돌연변이(frameshift mutation), 넌센스(nonsense) 돌연변이 또는 스플라이스 부위(splice site) 돌연변이인 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[19] 9. 위 7에 있어서, 상기 제제는 *GIPR* 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[20] 10. 위 7에 있어서, 상기 *GIPR*의 돌연변이는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 변이(single nucleotide variation, SNV)인 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[21] 11. 위 7에 있어서, 상기 돌연변이를 가진 개체가 설폰요소제 의존성을 가졌다는 정보를 제공하는 단계;를 더 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[22] 12. 위 7에 있어서, 상기 수준 또는 활성이 대조군의 수준 또는 활성에 비해 낮은 경우 설폰요소제 의존성을 가질 가능성이 대조군에 비해 높다는 정보를 제공하는 단계; 를 더 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[23]

발명의 효과

[24] 본 발명의 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor)을 마커로 사용하여, 설폰요소제에 의한 혈당 강하 효과가 뛰어난 당뇨병 환자인지 여부를 예측, 이를 위한 정보를 제공하는 데에 사용할 수 있다.

[25]

도면의 간단한 설명

[26] 도 1은 본 발명의 설폰요소제 의존성 연관 변이를 도출하기 위한 방법 모식도를 확인한 것이다.

[27] DM, diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; MAF, minor allele frequency; SNV, single nucleotide variant; SU, sulfonylurea; WES, whole exome sequencing

[28] 도 2는 설폰요소제 복용 중단 후 HbA1c(당화 혜모글로빈) 또는 FPG(fasting plasma glucose)의 혈중 농도를 확인한 것이다.

[29] 값은 평균 ± 표준편차로 나타내었다.

[30] ***, $p < 0.001$ between the 2 groups by 2-way repeated measures ANOVA

[31] FPG, fasting plasma glucose; peak, highest measures within 6 months after SU discontinuation; SU, sulfonylureas

[32] 도 3은 si*Gipr* 처리에 따른 GIPR 발현 수준 및 GIP 자극에 의한 인슐린 분비 정도를 확인한 것이다.

[33] INS1 쥐 인슐린종 세포에 *Gipr* 및 negative control에 대한 80-nM siRNA를 주입하였다. (a) 정량적 RT-PCR: *18s* 발현양으로 보정된 *Gipr*의 mRNA는 si*Gipr*에 의해 하향 조절되었다. (b) 웨스턴 블롯: 튜불린 발현양으로 보정된 GIPR 단백질 수준도 si*Gipr*에 의해 감소했다. (c) ELISA: GIP 처리(1시간 동안 50 nM)에 의한 인슐린 분비도 si*Gipr*에 의해 둔화되었다.

[34] si*Gipr*, siRNA for *Gipr*; siNS, siRNA for negative control; siRNA, small interfering mRNA; NS, no significant difference

[35] 도 4는 GIPR 발현이 억제된 인슐리노마 세포(insulinoma cell)에서 낮은 농도의 SU 자극에 따른 인슐린 분비 변화를 확인한 것이다.

[36] INS1 쥐 인슐린종 세포에 si*Gipr* 및 siNS (80nM)를 주입하고 저용량 SU(30분간 50 nM 글리메피리드)로 인슐린 분비를 자극했다. 인슐린 분비를 ELISA 키트로 측정했다. (a) 생리적 상태, (b) 당뇨병 상태를 모방하여 15-mM 포도당과 150-uM 팔미트산을 24시간 동안 전처리한 후(당지질독성).

[37] 값은 평균 ± 표준편차로 나타내었다.

[38] *, $p<0.05$ by Two-way ANOVA

[39] 도 5는 GIPR 발현이 억제된 인슐리노마 세포(insulinoma cell)에서 세포 내/외의 ATP 양을 확인한 것이다.

[40] INS1 세포에 si*Gipr* 및 siNS를 주입하고, 24시간 동안 당지질독성 유무에 따라 세포 용해물 (a) 및 배지 (b)의 ATP 수준을 측정했다.

[41] *, $p<0.05$ by Two-way ANOVA

[42] 도 6은 GIPR 발현이 억제된 인슐리노마 세포(insulinoma cell)에서 세포 내 *Vdac1* mRNA 양을 확인한 것이다.

[43] INS1 세포에 si*Gipr* 및 siNS를 주입하고, 24시간 동안 당지질독성 유무에 따라 *Vdac1*의 mRNA를 *18s* 발현양으로 보정하여 비교하였다.

[44] *, $p<0.05$, by Kruskal-Wallis test

[45] 도 7은 GIPR 기능이 억제된 인슐리노마 세포(insulinoma cell)에서 낮은 농도의 SU 자극에 따른 인슐린 분비 변화를 확인한 것이다.

[46] INS1 쥐 인슐린종 세포에 GIPR 억제제(rat GIP(3-30), 100 nM, 24 h)를 처리한 뒤, GIP에 의한 인슐린 분비가 억제되는지 확인하였다. 저용량 SU(30분간 50 nM 글리메피리드)로 인슐린 분비를 자극했다. 인슐린 분비를 ELISA 키트로 측정했다.

[47]

발명의 실시를 위한 형태

[48] 이하 본 발명을 상세히 설명한다. 특별한 정의가 없는 한 본 명세서의 모든 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 기술자가 이해하는 당해 용어의 일반적인 의미와 동일하고 만약 본 명세서에 사용된 용어의 의미와 충돌하는 경우에는 본 명세서에 사용된 의미를 따른다.

[49]

[50] 본 발명은 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 확인하는 제제를 포함하는 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물에 관한 것이다.

[51] 본 발명에서 상기 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성은 당뇨병 환자의 혈당 강하를 위하여 오직 설폰요소제에 의하거나 또는 다른 약제에 비해 설폰요소제를 우선적으로 복용하여야 하는 정도를 의미한다. 즉, 설폰요소제가 아닌 종래 공지된 혈당강하제, 예를 들면 메트포르민(Metformin), 글립틴(Gliptin), 피오글리타존(Pioglitazone) 등을 복용하였을 때 혈당 강하가 나타나지 않거나 효과가 예측대로 나타나지 않으나, 설폰요소제를 복용한 경우에만 예측한 혈당 효과를 보일 수 있으므로, 우선적으로 설폰요소제를 복용해야 하는 것을 의미한다.

[52] 본 발명에서 상기 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물은 상기 *GIPR* mRNA 수준, GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 검출하는 제제에 의하여 당뇨병 환자가 상기 설폰요소제 의존성을 가지고 있는지 예측할 수 있는 조성물에 해당한다. 구체적으로, *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA, 단백질의 수준이 낮거나, 활성이 낮거나, 또는 그 기능, 활성 또는 수준을 억제하는 돌연변이를 가지고 있어, 당뇨병이 유발된 환자의 경우 설폰요소제의 의존성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 다만 이에 제한되는 것은 아니다.

[53] 본 발명에서 상기 유전자의 돌연변이는 유전자의 염기 서열이 부가, 삭제 또는 변경된 것이라면 제한 없이 본 발명의 범위에 포함될 수 있다. 예를 들면, 미스센스(missense) 돌연변이, 틀 이동 돌연변이(frameshift mutation), 넌센스(nonsense) 돌연변이 또는 스플라이스 부위(splice site) 돌연변이일 수 있고, 바람직하게는 본 발명의 유전자의 단백 기능에 영향을 미치는 돌연변이를 유발하는 것일 수 있다. 다만 이에 제한되는 것은 아니다.

[54] GIPR 유전자, mRNA, 단백질은 예측 대상에서의 서열을 갖는 것일 수 있다. 각종에 대한 상기 서열들은 모두 공지되어 있다. 예를 들어, 인간인 경우 유전자는 Gene ID: 2696, mRNA는 서열번호 1의 서열, 단백질은 서열번호 2의 서열을 갖는 것일 수 있다.

[55] 본 발명의 상기 *GIPR* 유전자의 돌연변이는 *GIPR* 유전자의 역할을 수행하지 못하게 되거나, 그 역할이 저감되는 것이라면 제한 없이 포함될 수 있으나, 예를 들면 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 하나 이상의 단일

뉴클레오타이드 변이를 가지고 있는 것일 수 있다. 다만 이에 제한되는 것은 아니다.

[56] *GIPR*: SU 의존 환자에서 도출된 변이 및 stop-gain variants

[57] [표1]

rsID	Position (GRCh37/hg19)	Reference	Alternate
rs13306403	19-46181186	G	T
rs13306402	19-46177353	C	T
rs55040592	19-46180630	C	A
rs554179666	19-46172839	C	T
rs1194979043	19-46173908	C	T
rs149510000	19-46173929	C	T
rs759654048	19-46173937	G	A
rs764005735	19-46173938	G	T
rs935395843	19-46174583	G	A
rs755629061	19-46174622	C	A
rs749728382	19-46174628	G	A
rs779198689	19-46174640	G	A
rs1271638992	19-46177357	T	A
rs775963892	19-46177429	T	A
rs778756249	19-46177998	C	T
rs146268621	19-46178019	C	T
rs753645152	19-46178037	C	T
rs771165150	19-46178077	G	A
rs771830344	19-46180272	G	A
rs144328094	19-46180293	C	G
rs1159478274	19-46180330	G	T
rs1292381802	19-46180624	C	G
rs55040592	19-46180630	C	G
rs747395645	19-46181003	G	A
rs1183524419	19-46181224	C	T
rs757704281	19-46181416	G	T

[58] 본 발명에서 상기 mRNA, 단백질의 수준, 단백질의 활성 또는 돌연변이를 확인하는 제제는 DNA, mRNA 서열, 단백질 서열, 단백질 활성 등을 확인할 수 있는 것이라면 그 종류에 제한 없이 사용될 수 있다. 예를 들면 프라이머, 프로브, 항체, 또는 안티센스 핵산일 수 있고, 이에 제한되지 않는다. 상기 프라이머, 프로브 또는 안티센스 핵산을 사용하여 돌연변이 위치에 특정한 대립인자를 가진 핵산 서열을 증폭하거나 그 존재를 확인할 수 있고, 상기 항체를 사용하여 상기 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 양을 측정할 수도 있다.

[59] 본 발명에서 상기 당뇨병 환자는 당뇨의 종류에 관계 없이 본 발명의 범위에 포함될 수 있다. 바람직하게는 2형당뇨병(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[60]

[61] 또한, 본 발명은 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성을 조절하거나, *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 유발하는 제제를 포함하는 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 조절용 조성물에 관한 것이다.

[62] 전술한 바와 같이, 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성은 당뇨병 환자의 혈당 강하를 위하여 오직 설폰요소제에 의하거나 또는 다른 약제에 비해 설폰요소제를 우선적으로 복용하여야 하는 정도를 의미하는 것이고, *GIPR* mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성, 그 돌연변이는 설폰요소제 의존성과 연관이 있는 것으로, 이를 조절함으로써 설폰요소제 의존성을 조절할 수 있다. 예를 들면, *GIPR* mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성을 억제하거나, 돌연변이를 유발함으로써, 설폰요소제에 대한 의존성이 증가될 수 있다.

[63] 본 발명의 상기 *GIPR* 유전자의 돌연변이는 *GIPR* 유전자의 역할을 수행하지 못하게 되거나, 그 역할이 저감되는 것이라면 제한 없이 포함될 수 있으나, 예를 들면 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 변이를 가지고 있는 것일 수 있다. 다만 이에 제한되는 것은 아니다.

[64] 본 발명에서 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성을 조절하거나, *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 유발하는 제제는 상기 역할을 할 수 있는 것이라면 그 종류에 제한 없이 사용될 수 있다. 예를 들면 항체, 안티센스 핵산, 천연물, 화합물 등일 수 있고, 이에 제한되지 않는다.

[65]

[66] 또한 본 발명은 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 확인하는 단계를 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

[67] 본 발명에서 상기 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법은 개체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 DNA를 증폭, 시퀀싱 분석하여 개체의 유전형 정보를 수득하는 단계를 더 포함할 수도 있다. 상기 DNA 증폭, 시퀀싱 분석, 유전형 정보 수득 방법은 당업자에 의해 공지된 방법이라면 제한 없이 사용할 수 있다.

[68] 또한 본 발명의 상기 정보 제공 방법은 상기 돌연변이를 가진 개체가 설폰요소제 의존성을 가졌다는 정보를 제공하는 단계;를 더 포함할 수 있다. 구체적으로,

앞서 언급된 돌연변이, 더욱 구체적으로는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281 중 하나 이상의 돌연변이를 가진 개체인 경우 설폰요소제 의존성을 가졌다는 정보를 제공할 수 있다. 다만 이에 제한되는 것은 아니다.

[69] 또한 본 발명의 상기 정보 제공 방법은 상기 수준이 대조군의 수준에 비해 낮은 경우 설폰요소제 의존성을 가질 가능성이 대조군에 비해 높다는 정보를 제공하는 단계; 를 더 포함할 수 있다.

[70] 본 발명에서 상기 대조군이란 설폰요소제가 아닌 다른 혈당 강하제, 예를 들면 앞서 언급된 메트포르민(Metformin), 글립틴(Gliptin), 피오글리타존(Pioglitazone)에 의하여 혈당이 강하되는 당뇨병 환자일 수 있고, 또는 당뇨병을 앓고 있지 않은 비 환자일 수 있다. 또한, 상기 대조군은 단일 개체 또는 2인 이상의 집단일 수 있다. 만일 상기 대조군이 2인 이상의 집단인 경우, 상기 대조군의 수준은 대조군에 속하는 단독 개체들의 수준의 평균, 중앙값 등을 의미하는 것일 수 있다. 따라서 상기 대조군에 비하여 상기 수준이 낮은 당뇨병 환자의 경우, 대조군에 비해 상대적으로 설폰요소제 의존성을 가질 확률이 높다는 정보를 제공할 수 있다.

[71]

[72] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.

[73]

[74] **실험예 1. 후향적 의무기록 조회를 통한 SU 의존 환자 선별**

[75] 2009년부터 2015년까지 서울대 병원에 내원한, 낮은 용량의 설폰요소제(SU, 글리메피리드 등가물 ≤ 2 mg/일)를 복용하다가 중단한, 2형당뇨병을 앓고 있는 성인 환자를 대상으로 후향적 관찰연구를 진행하였다.

[76] SU 의존성은 다음 기준을 모두 만족할 때로 정의되었다. (1) 낮은 용량의 SU(글리메피리드 등가물 ≤ 2mg/day) 복용하는 기간에 최소 6개월 동안 HbA1c ≤7.0% 이거나, 저혈당 위험이 있는 HbA1c ≤ 7.5 %인 군 (2) 다른 경구용 당뇨병 치료제를 추가하거나 투여했는지 여부와 무관하게, SU 제제를 중단한 후, HbA1c가 3개월 이내에 ≥ 1.2% 또는 6개월 이내에 ≥ 1.5% 증가한 군 (3) SU 재복용 군, (4) SU 재복용 3개월 이내에 HbA1c 감소가 ≥ 0.8%이거나 공복 혈당 감소가 ≥ 40 mg/dL 인 군.

[77] HbA1c가 SU 중단 후에 7.5% 미만으로 지속되고 2019년에 최종 데이터가 수집될 때까지 SU가 재개되지 않은 경우 SU 비의존성으로 간주되었다. SU 비의존성 대조군은 10년 이상 당뇨병 환자 중에서 선택되었으며 연령, 성별 및 항당뇨병제별로 SU 의존 환자와 임상적으로 일치시켰다. 신장기능 장애(혈청 크레아티닌 >1.4mg/dL 또는 추정 사구체 여과율[eGFR] <50mL/min/1.73m²), 임상적으로 유의

한 간 질환이 있거나, 글루코코르티코이드와 같이 혈당 조절에 영향을 미칠 수 있는 약물을 섭취하거나, SU 사용 변경 중 심각한 의학적 문제가 발생한 환자의 경우 분석 대상에서 제외하였다.

[78] 그 결과 SU 의존성을 나타내는 환자는 21명, SU 의존성을 나타내지 않는 대조군은 19명이 선정되었다. SU 의존성이 있는 환자들은 SU 중단 이후 유의한 혈당 증가 (20 주 후 HbA1c가 6.6 ± 0.4 %에서 8.8 ± 1.0 %로 증가) 및 SU 재복용 후 유의한 혈당 감소 (12 주 후 HbA1c가 6.9 ± 0.5 %)가 있었고, 공복혈당도 마찬가지 경향을 보여, SU 비의존성 대조군과 유의하게 구별되는 약물반응성이 확인되었다(도 2). 그러나. SU 중단 이전의 임상적 특징 및 항당뇨병 제제의 투여는 양 군에서 유사하였기 때문에(표 2), SU 중단 전에는 SU에 대한 반응성을 구별하기 어려움을 시사하였다.

[79] SU 중단 전 임상적 특징 및 중단 후 당뇨병제제의 비교

[80] [표2]

		SU-dependent (n=21)	Non-SU-dependent (n=19)	P*
Male (%)		62	58	1.000
Age (years)		66.1 ± 9.9	66.3 ± 7.5	0.966
Duration of diabetes (years)		16.0 (5~36)	16.7 ± 3.9	0.291
Body mass index (kg/m^2)		24.7 ± 3.0	25.5 ± 4.6	0.524
T2DM in the 1st-degree family (%)		81	75	0.705
Fasting C-peptide (nmol/L)		0.99 ± 0.57 (n=11)	0.94 ± 0.44 (n=8)	0.873
Dyslipidemia† (%)		90	95	1.000
Hypertension (%)		90	89	1.000
Ischemic heart diseases (%)		19	11	0.381
Ischemic stroke (%)		19	11	0.381
Urine albumin/creatinine ratio (mg/g)		12 (4~127)	23 (0~97)	0.154
eGFR (mL/min/1.73 m^2)		80.5 ± 18.7	82.2 ± 18.0	0.775
Retinopathy (%)		48	26	0.144
SU dose (mg/day as glimepiride-equivalent [2,3])		0.90 ± 0.36	0.95 ± 1.05	0.832
Anti-diabetic agents before SU discontinuation (%)	Metformin	86	95	0.607
	Gliptins	38	32	0.748
	Pioglitazone	19	21	1.000
Anti-diabetic agents during SU discontinuation (%)	Metformin	90	100	1.000
	Gliptins	62	68	0.748
	Pioglitazone	29	21	0.721
Anti-diabetic agents after SU resumption (%)	Metformin	90	Not applicable	
	Gliptins	43		
	Pioglitazone	19		

[81] 데이터는 평균 ± 표준편차 또는 중위값(범위)로 표시됨.

[82] eGFR은 추정 사구체 여과율; SU는 설폰요소제; T2DM은 2형당뇨병.

[83] *, Student's t-test, Mann Whitney test, Fisher's exact test로 분석됨

[84]

[85] **실험예 2. 전장 엑솜 시퀀싱(whole-exome sequencing, WES)**

[86] 따라서, SU 의존성 환자의 유전적 특징을 분석하고자 하였다. 표본 수가 크지 않았기 때문에, effect size가 큰 rare variant를 찾기 위하여, 전장에서 엑솜 시퀀싱을 계획하였다. 21명의 SU 의존 환자 중, 자발적으로 서면 동의서를 제출한 17 명의 환자로부터 DNA 추출을 위한 혈액 샘플을 수집하였다. 해당 연구는 헬

싱키 선언과 Good Clinical Practice의 원칙에 따라 수행되었고, 기관생명윤리위원회 (insutitutional review board)는 해당 연구를 승인하였다 (#1407-103-596). 엑솜 시퀀싱은 Macrogen(서울, 한국)에서 수행되었다. 간략하게, 혈액 백혈구로부터 DNA를 추출하고, SureSelect v4+UTR (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 엑솜 캡쳐링(exome capturing) 하였고, Hiseq2,000 sequencing system (Illumina Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 100 배 커버리지로 시퀀싱하였다. 시퀀스 리드는 BWA를 사용하여 UCSC genome assembly hg19 데이터에 얼라인 하였고, 변이체들은 SAMtoll과 ANNOVAR 소프트웨어를 사용하여 콜링 및 대응하였다.

[87] **실험예 3. 후보 변이의 도출(도 1)**

[88] 유전자 기반 분석을 위해, 베타 세포 기능 및 베타 세포 질량과 관련이 있는 것으로 보고된 260 개의 표적 유전자를 선택하였고, 전장 엑솜 시퀀싱 결과 이들 유전자에서 아미노산 서열을 변화시키는 단일 뉴클레오티드 변이체(SNV)가 선별되었다. 2형당뇨병은 rare variant의 영향이 큰 complex disease일 뿐 아니라(Am J Hum Genet. 2001;69:124), 앞서 기술하였듯이 본 연구의 표본 수가 작다는 한계로 인하여, uncommon variant (minor allele frequency < 5%, 1000 Genomes Phase 1)로 제한하였다. 한편, 약물 반응 유전자의 변이는 인종 별 차이가 큰 것으로 알려져 있다(Genome Med. 2017;9(1):117.) SU 사용이 유독 동아시아인(EAS)에서 많다는 것은 동아시아 환자의 SU 반응이 좋다는 것을 시사하므로(Diabetes Obes Metab. 2023 Jan;25(1):208), minor allele frequency가 전세계 평균 빈도에 비해 동아시아인(EAS)에서 높은 변이가 선별되었다(Genome Aggregation Database(gnomAD, v2.1.1).

[89] 다음으로, SU 의존성 환자에 밀집된 변이를 선택하기 위해, 동아시아인(gnomAD_EAS)과 한국인 T2DM 환자 코호트 (SNUH 프로젝트, http:// / koex.snu.ac.kr) 두 대조군과 비교하여 승산비(Odds Ratio)가 2 이상인 변이를 선별하였다. 그 결과, 70개 유전자의 94개 단일 뉴클레오타이드 변이(SNV)가 SU 의존성 관련 변이체의 후보로 선택되었다(표 3).

[90]

[91] [표3]

흔치 않은/아미노산 변경/동아시안 집중된/SU의존환자에 집중된 SNV 후보군			
1	ABCC8:NM_000352:exon12:c.G1678A:p.V560M,	51	KCNQ1:NM_000218:exon10:c.C1343G:p.P448R,
2	ACLY:NM_198830:exon18:c.C2093T:p.P698L,ACLY:NM_001096:exon19:c.C2123T:p.P708L,	52	LBR:NM_002296:exon12:c.G1528A:p.A510T,LBR:NM_194442:exon12:c.G1528A:p.A510T,
3	AKAP5:NM_004857:exon2:c.G871A:p.G291R,	53	LRP5:NM_002335:exon2:c.C290T:p.A97V,

4	APOA5:NM_052968:exon4:c.G538C:p.V180L,APOA5:NM_001166598:exon4:c.G538C:p.V180L,	54	LRP5:NM_002335:exon9:c.G1871A:p.R624Q,
5	APOA5:NM_052968:exon4:c.G553T:p.G185C,APOA5:NM_001166598:exon4:c.G553T:p.G185C,	55	MARCKS:NM_002356:exon2:c.C821T:p.A274V,
6	ARAP1:NM_001040118:exon18:c.G2518A:p.E840K,ARAP1:NM_015242:exon16:c.G1783A:p.E595K,ARAP1:NM_001135190:exon15:c.G1600A:p.E534K,	56	MC4R:NM_005912:exon1:c.G914A:p.R305Q,
7	ARAP1:NM_001040118:exon7:c.G883A:p.G295R,ARAP1:NM_015242:exon5:c.G148A:p.G50R,ARAP1:NM_001135190:exon5:c.G148A:p.G50R,	57	MGEA5:NM_012215:exon1:c.G137A:p.G46E,MGEA5:NM_001142434:exon1:c.G137A:p.G46E,
8	BLK:NM_001715:exon4:c.G252C:p.K84N,	58	MICU1:NM_001195519:exon3:c.T215G:p.L72R,MICU1:NM_001195518:exon8:c.T809G:p.L270R,
9	CACNA1A:NM_001127222:exon19:c.C2759G:p.A920G,CACNA1A:NM_001127221:exon19:c.C2762G:p.A921G,	59	MYO5A:NM_000259:exon20:c.C2491T:p.R831C,MYO5A:NM_001142495:exon20:c.C2491T:p.R831C,
10	CACNA1D:NM_001128839:exon30:c.C3854T:p.A1285V,CACNA1D:NM_001128840:exon30:c.C3854T:p.A1285V,CACNA1D:NM_000720:exon31:c.C3914T:p.A1305V,	60	NNT:NM_182977:exon14:c.C1987T:p.L663F,NNT:NM_012343:exon14:c.C1987T:p.L663F,
11	CACNA1E:NM_001205293:exon20:c.C2731T:p.R911W,CACNA1E:NM_000721:exon20:c.C2731T:p.R911W,CACNA1E:NM_001205294:exon19:c.C2674T:p.R892W,	61	NNT:NM_182977:exon3:c.A188G:p.K63R,NNT:NM_012343:exon3:c.A188G:p.K63R,
12	CACNA1H:NM_021098:exon10:c.C2030T:p.S677L,CACNA1H:NM_001005407:exon10:c.C2030T:p.S677L,	62	NOS2:NM_000625:exon19:c.A2239G:p.T747A,

13	CAPN10:NM_023083:exon4:c.C598A:p.P200T,CAPN10:NM_023085:exon4:c.C598A:p.P200T,	63	NR0B2:NM_021969:exon1:c.C100T:p.R34X,
14	CASR:NM_000388:exon4:c.G1192A:p.D398N,CASR:NM_001178065:exon4:c.G1192A:p.D398N,	64	OXCT1:NM_000436:exon2:c.C173T:p.T58M,
15	CASR:NM_000388:exon7:c.G2824A:p.E942K,CASR:NM_001178065:exon7:c.G2854A:p.E952K,	65	PAM:NM_138822:exon19:c.T2153C:p.F718S,PAM:NM_001177306:exon19:c.T2153C:p.F718S,PAM:NM_000919:exon19:c.T2153C:p.F718S,PAM:NM_138766:exon19:c.T2153C:p.F718S,PAM:NM_138821:exon18:c.T1832C:p.F611S,
16	CCKAR:NM_000730:exon2:c.A305G:p.N102S,	66	PAX4:NM_006193:exon1:c.G92A:p.R31Q,
17	CD38:NM_001775:exon3:c.C418T:p.R140W,	67	PC:NM_001040716:exon15:c.A1702G:p.T568A,PC:NM_000920:exon14:c.A1702G:p.T568A,PC:NM_022172:exon13:c.A1702G:p.T568A,
18	DIS3L2:NM_152383:exon13:c.G1448A:p.R483Q,	68	PCK2:NM_004563:exon9:c.C1379T:p.P460L,
19	DIS3L2:NM_152383:exon13:c.G1600A:p.G534R,	69	PDE4C:NM_001098818:exon1:c.C88T:p.L30F,
20	EIF2AK3:NM_004836:exon12:c.G2014A:p.E672K,	70	PDE8B:NM_001029853:exon18:c.C2084T:p.T695M,PDE8B:NM_003719:exon19:c.C2144T:p.T715M,PDE8B:NM_001029852:exon18:c.C1979T:p.T660M,PDE8B:NM_001029851:exon16:c.C1853T:p.T618M,PDE8B:NM_001029854:exon18:c.C2003T:p.T668M,
21	EPHA5:NM_004439:exon17:c.A2876G:p.H959R,EPHA5:NM_182472:exon16:c.A2810G:p.H937R,	71	PRKCE:NM_005400:exon9:c.G1130C:p.R377P,

22	FAM3D:NM_138805:exon5:c.C178T:p.P60S,	72	PSMD9:NM_002813:exon1:c.G31A:p.G11S,
23	FASN:NM_004104:exon22:c.G3557T:p.C1186F,	73	RAPGEF3:NM_001098531:exon2:c.C79T:p.R27W,
24	FASN:NM_004104:exon24:c.C4127T:p.A1376V,	74	REST:NM_001193508:exon4:c.A2241G:p.I747M,REST:NM_005612:exon4:c.A2241G:p.I747M,
25	FASN:NM_004104:exon34:c.G5809A:p.V1937I,	75	RYR2:NM_001035:exon46:c.G7076A:p.R2359Q,
26	FASN:NM_004104:exon42:c.C7301T:p.T2434I,	76	RYR2:NM_001035:exon56:c.A8419G:p.I2807V,
27	FASN:NM_004104:exon42:c.G7192T:p.A2398S,	77	RYR3:NM_001243996:exon39:c.A6125C:p.N2042T,RYR3:NM_001036:exon39:c.A6125C:p.N2042T,
28	FOXA2:NM_021784:exon2:c.G274A:p.A92T,FOXA2:NM_153675:exon3:c.G256A:p.A86T,	78	SCN9A:NM_002977:exon15:c.A2359G:p.M787V,
29	GAL:NM_015973:exon6:c.C368T:p.S123F,	79	SIRT4:NM_012240:exon3:c.G703A:p.G235R,
30	GHSR:NM_198407:exon2:c.G1070A:p.R357Q,	80	SLC18A2:NM_003054:exon10:c.C899G:p.S300C,
31	GIPR:NM_000164:exon11:c.G947T:p.R316L,	81	SLC24A6:NM_024959:exon11:c.C1072T:p.L358F,
32	GIPR:NM_000164:exon6:c.C406T:p.R136W,	82	SLC2A2:NM_000340:exon3:c.G301A:p.V101I,
33	GIPR:NM_000164:exon9:c.C843A:p.Y281X,	83	THADA:NM_022065:exon11:c.G1326T:p.E442D,THADA:NM_001083953:exon11:c.G1326T:p.E442D,
34	GLIS3:NM_152629:exon3:c.G951T:p.E317D,GLIS3:NM_001042413:exon4:c.G1416T:p.E472D,	84	THADA:NM_022065:exon11:c.T1295A:p.V432D,THADA:NM_001083953:exon11:c.T1295A:p.V432D,
35	GLIS3:NM_152629:exon7:c.G1819A:p.A607T,GLIS3:NM_001042413:exon8:c.G2284A:p.A762T,	85	THADA:NM_022065:exon20:c.C2992G:p.R998G,THADA:NM_001083953:exon20:c.C2992G:p.R998G,

36	GLIS3:NM_152629:exon8:c.A2006G:p.H669R,GLIS3:NM_001042413:exon9:c.A2471G:p.H824R,	86	THADA:NM_022065:exon29:c.C4150G:p.R1384G,THADA:NM_001083953:exon29:c.C4150G:p.R1384G,
37	GLP1R:NM_002062:exon2:c.G131A:p.R44H,	87	THADA:NM_022065:exon32:c.C4631G:p.S1544C,THADA:NM_001083953:exon32:c.C4631G:p.S1544C,
38	GPLD1:NM_001503:exon21:c.T2081C:p.M694T,	88	THADA:NM_022065:exon9:c.T776C:p.I259T,THADA:NM_001083953:exon9:c.T776C:p.I259T,
39	HLA-DRB5:NM_002125:exon2:c.C165A:p.F55L,	89	TRPM2:NM_003307:exon11:c.A1748G:p.N583S,
40	HNF4A:NM_001030003:exon2:c.C83T:p.A28V,HNF4A:NM_178850:exon2:c.C149T:p.A50V,HNF4A:NM_178849:exon2:c.C149T:p.A50V,HNF4A:NM_000457:exon2:c.C149T:p.A50V,HNF4A:NM_175914:exon2:c.C83T:p.A28V,HNF4A:NM_001030004:exon2:c.C83T:p.A28V,	90	TRPM2:NM_003307:exon26:c.C3830T:p.T1277M,
41	HTT:NM_002111:exon12:c.G1652A:p.G551E,	91	TRPM4:NM_017636:exon4:c.C290T:p.T97M,TRPM4:NM_001195227:exon4:c.C290T:p.T97M,
42	INHBB:NM_002193:exon1:c.G157A:p.D53N,	92	TRPM5:NM_014555:exon5:c.G655C:p.G219R,
43	IRS1:NM_005544:exon1:c.G2164A:p.G722S,	93	TRPV3:NM_145068:exon5:c.G443A:p.R148Q,
44	KANK1:NM_015158:exon3:c.C1991T:p.A664V,KANK1:NM_153186:exon2:c.C1517T:p.A506V,	94	WFS1:NM_001145853:exon2:c.A41G:p.Q14R,WFS1:NM_006005:exon2:c.A41G:p.Q14R,
45	KANK1:NM_015158:exon3:c.G1196A:p.R399Q,KANK1:NM_153186:exon2:c.G722A:p.R241Q,	-	-
46	KANK1:NM_015158:exon3:c.G1915A:p.V639I,KANK1:NM_153186:exon2:c.G1441A:p.V481I,	-	-

47	KCNB2:NM_004770:exon3:c.C2279A:p.T760N,	-	-
48	KCNH6:NM_030779:exon6:c.G1280A:p.R427Q,	-	-
49	KCNH6:NM_030779:exon6:c.G1354A:p.D452N,	-	-
50	KCNJ15:NM_170736:exon3:c.A88C:p.M30L,KCNJ15:NM_002243:exon4:c.A88C:p.M30L,KCNJ15:NM_170737:exon3:c.A88C:p.M30L,	-	-

[92]

[93] **실시예. 인슐린 분비세포에서 *Gipr* 유전자 발현 억제 후 SU에 대한 반응 검증**

[94] 상기 선별된 70개의 유전자 가운데 *GIPR*에서는 3개의 변이가 관찰되었는데 (연번 31~33), 이 중 33번 GIPR:NM_000164:exon9:c.C843A 변이는 stop codon을 획득하는 stop-gained variant로서, 462개의 아미노산으로 이루어진 GIPR 펩타이드의 281번째 위치에서 번역(translation)을 중단시킨다(p.Y281X). 이러한 premature stop codon은 nonsense-mediated decay (NMD)라는 기전을 통해 해당 유전자의 mRNA 전사를 억제하는 것이 잘 알려져 있다 (J Biol Chem. 2022 Nov;298(11):102592). 즉, 33번 변이는 *GIPR* 발현을 억제하는 이론적 배경을 가진다. 또다른 *GIPR* 변이인 31번도 Polyphen과 SIFT를 사용한 인 실리코 기능 예측에서 단백 기능에 영향이 있다고 예측되었다(표 4).

[95]

[96] [표4]

유전자	표 3 연번	rsID	Position (GRCh37/hg19)	Reference	Alternate	MAF Global ($x10^{-3}$)	MAF EAS ($x10^{-3}$)	predicted effect
GIPR	31	rs13306403	19-46181186	G	T	0.064	0.815	deleterious*
	32	rs13306402	19-46177353	C	T	0.883	9.22	tolerable*
	33	rs55040592	19-46180630	C	A	0.063	0.833	stop gained

[97] EAS, East Asian; MAF, minor allele frequency

[98] *in silico prediction by Polyphen and SIFT

[99]

[100] 게다가, GIPR 단백은 인크레틴 호르몬 GIP (gastric inhibitory polypeptide) 신호를 전달하는 세포막 수용체이고, 인크레틴 효과를 기반으로 하는 당뇨병 제제인 DPP-4 억제제는 SU와 상호작용하여 저혈당을 유발하는 것이 보고된 바, *GIPR*의 발현 억제는 췌장 베타 세포의 SU 반응성에 영향을 미칠 수 있다고 유추하였다. 따라서, 유전자 발현을 억제하는 *in vitro* 실험을 통해 SU 의존성과의 관련성을 검증하고자 하였다.

[101] 사람의 *GIPR*과 동일한 유전자 서열을 가지고 있는 쥐(rat)의 *Gipr* 유전자 발현 억제 실험이 쥐 인슐린종 세포(insulinoma cell)에서 수행되었다. *Gipr*의 mRNA 및 단백질 발현은 siRNA를 이용하여 유의하게 억제되는 것을 확인하였고(도 3a), 이는 GIP에 의한 인슐린 분비, 즉 GIPR의 기능적 억제를 유발하였다(도 3b).

[102] 이후, *Gipr* 억제 여부에 따른 SU 반응성을 확인하였다. *Gipr* 억제는 생리적 조건에서는 SU 자극과 무관하게 인슐린 분비에 영향을 주지 못하였으나(도 4a), 당뇨병 상태, 즉 고농도의 포도당 및 지방산에 만성적으로 노출된 경우(당지질독성), 저용량 SU에 의한 인슐린 분비를 증가시켰다(도 4b).

[103] SU로 유발되는 인슐린 분비는 세포 내 ATP에 의존적이기 때문에, *Gipr* 억제가 ATP에 미치는 영향을 평가하였다. 생리적 조건에서는 *Gipr* 억제에 의한 ATP 함량에 변화가 없지만, 당뇨병 조건에서는 증가하는 것을 확인하였다(도 5a). 반대로, 세포에서 유리되는 ATP는, 당뇨병 조건에서 *Gipr* 발현 억제로 인하여 심하게 감소되었다(도 5b). 상기 결과로부터, *Gipr* 발현이 억제되면, 당뇨병 상태에서는 ATP 유리가 억제되어 세포 내 함량이 증가하고, 이는 SU 반응을 증강시킬 것으로 사료된다.

[104] 추가적으로, 인슐린 분비세포에서는 전압 의존성 음이온 채널 1(VDAC1)에 의하여 세포 내 ATP 양이 조절되는 것이 보고되어 있다(Cell Metab. 2019 Jan 8; 29(1): 64). 구체적으로, 정상 상태에서 미토콘드리아 외막에 위치하는 VDAC1은, 당뇨병 상태에서 발현이 증가하고 세포막으로 이동하여 ATP의 세포 외 방출을 촉진하고, 결과적으로 인슐린의 분비를 억제하게 된다. 이에, 쥐 인슐린종 세포(insulinoma cell)에서 *Vdac1* 유전자의 발현을 분석한 결과, 당뇨병 상태에서 *Vdac1*의 발현이 증가하였고, *Gipr* 억제는 그 발현 증가를 억제하였다(도 6).

[105] 한편, *GIPR* 유전자발현이 아니라 GIPR 단백의 기능을 직접적으로 억제하는 물질인 GIPR inhibitor(rat GIP(3-30), 100 nM, 24 h)를 처리하는 경우, 당뇨병 조건이 아님에도 불구하고 SU에 의한 인슐린 분비가 증강되는 경향이 확인되었다(도 7).

[106] 실시예를 정리하면, GIPR 발현 감소 및 기능 억제는(도 3, 도 7), 당뇨병 상태에서 유도되는 VDAC1 발현을 억제하고(도 6), 이는 다시 ATP의 세포 외 유리를 막아(도 5b), 세포 내 ATP 함량이 증가한다(도 5a). SU 효과는 세포의 ATP에 의존적이기 때문에, GIPR 발현 감소에 의한 ATP의 증가는 SU에 의한 인슐린 분비 증가에 기여했다고 해석할 수 있다(도 4, 도 7).

[107] 종합하면, 도 1에서 볼 수 있듯이 임상상이 뚜렷한 환자들로부터 후보 변이가 추출되었고(표 3), 이들 중 *GIPR*의 경우 연번 33 변이는 NMD를 통해 전사를 억제할 가능성이 있다. 이를 근거로 세포주에서 GIPR 전사나 기능을 억제한 결과, SU에 대한 인슐린 분비 반응이 증강됨을 검증하였다. 따라서, NMD를 통해 *GIPR* 전사를 억제할 가능성이 있는 다른 SNV도 SU에 대한 반응을 증가시킬 수 있을 것으로 예측된다 (*GIPR* stop-gain variants: 출처 gnomAD v2.1.1. https://gnomad.broadinstitute.org/) (표 1)

[108] T2DM의 약물유전학은 현재 임상에 적용되고 있지 않지만, SU 의존성 환자와 같은 하위 집단에서는 적용 가능한 분야이다. 본 연구로부터 2형당뇨병에서 SU에 대한 반응성과 관련된 새로운 단일 뉴클레오티드 변이체(SNV)를 발견하였고, 이는 유전자 분석을 통한 SU 반응을 예측하는 데에 기여할 수 있을 것이다.

청구범위

[청구항 1] *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 수준 또는 활성 억제 돌연변이를 확인하는 제제를 포함하는 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 돌연변이는 미스센스(missense) 돌연변이, 틀이동 돌연변이(frameshift mutation), 넌센스(nonsense) 돌연변이 또는 스플라이스 부위(splice site) 돌연변이인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 제제는 *GIPR* 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 돌연변이는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 변이(single nucleotide variation, SNV)인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 예측용 조성물.

[청구항 5] *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성을 조절하거나, *GIPR*의 돌연변이를 유발하는 제제를 포함하는 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 조절용 조성물.

[청구항 6] 청구항 5에 있어서, 상기 *GIPR*의 돌연변이는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 변이(single nucleotide variation, SNV)인 당뇨병 환자에 대한 설폰요소제(sulfonylurea) 의존성 조절용 조성물.

[청구항 7] 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 *GIPR*(gastric inhibitory polypeptide receptor) mRNA 수준; GIPR 단백질의 수준 또는 활성; 또는 *GIPR*의 돌연변이를 확인하는 단계를 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[청구항 8] 청구항 7에 있어서, 상기 돌연변이는 미스센스(missense) 돌연변이, 틀 이동 돌연변이(frameshift mutation), 넌센스(nonsense) 돌연변이 또는 스플라이스 부위(splice site) 돌연변이인 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

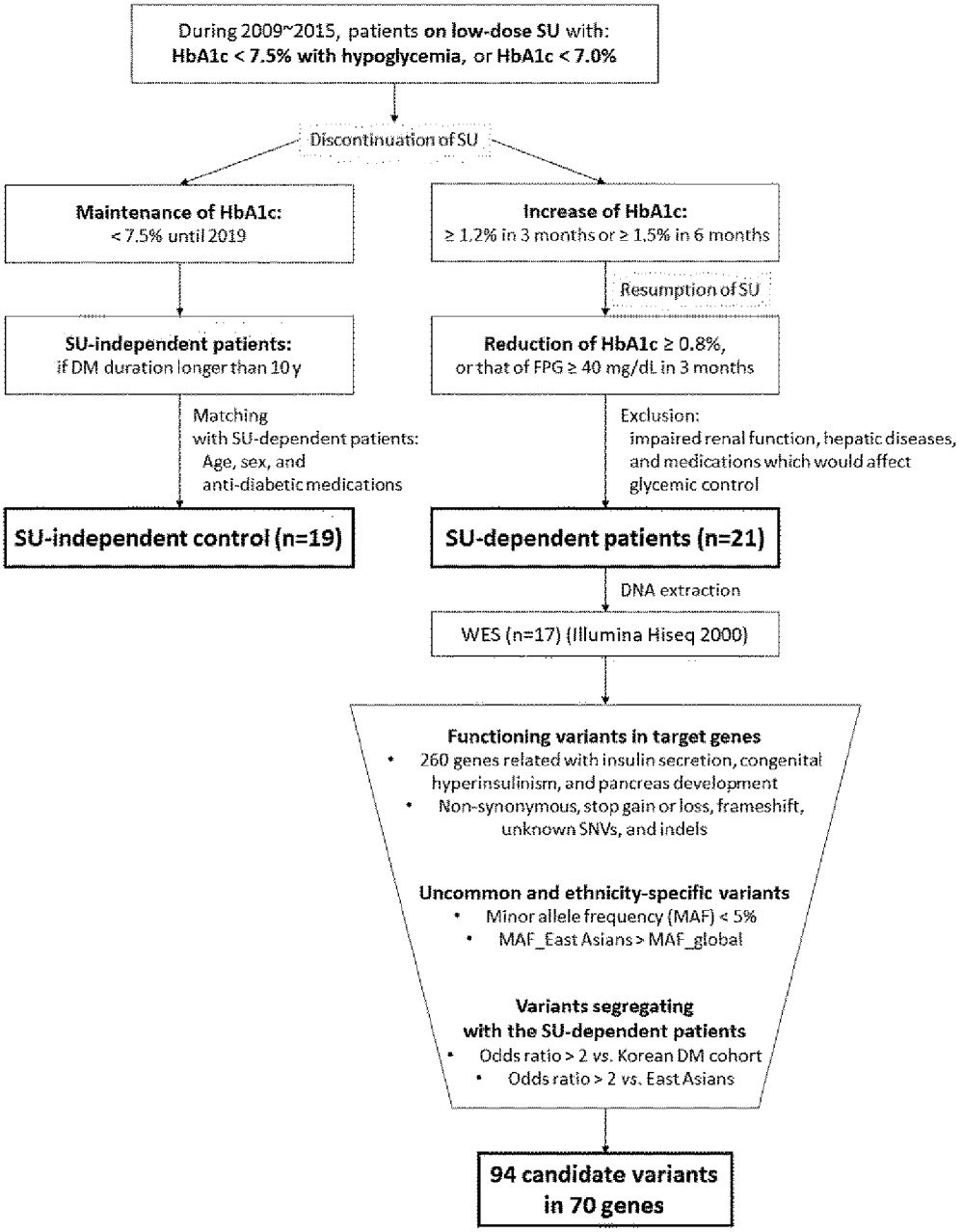
[청구항 9] 청구항 7에 있어서, 상기 제제는 *GIPR* 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[청구항 10] 청구항 7에 있어서, 상기 *GIPR*의 돌연변이는 rs550405192, rs13306403, rs13306402, rs554179666, rs1194979043, rs149510000, rs759654048, rs764005735, rs935395843, rs755629061, rs749728382, rs779198689, rs1271638992, rs775963892, rs778756249, rs146268621, rs753645152, rs771165150, rs771830344, rs144328094, rs1159478274, rs1292381802, rs550405192, rs747395645, rs1183524419 및 rs757704281로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 변이(single nucleotide variation, SNV)인 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

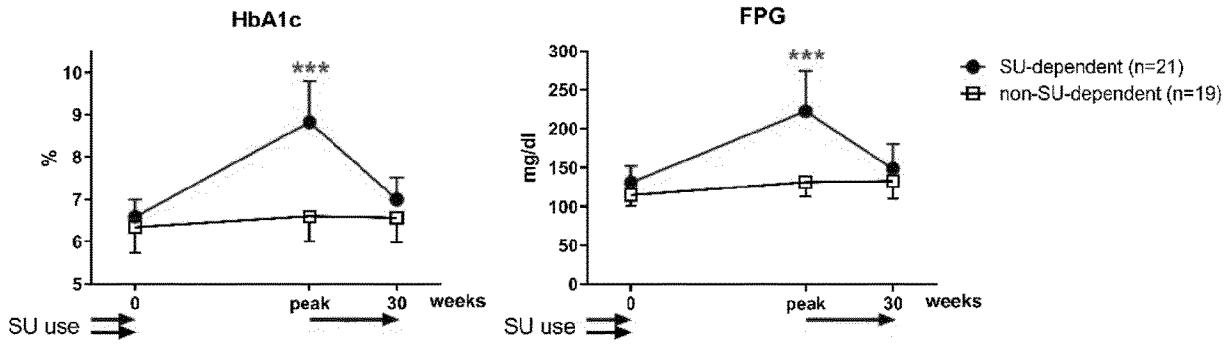
[청구항 11] 청구항 7에 있어서, 상기 돌연변이를 가진 개체가 설폰요소제 의존성을 가졌다는 정보를 제공하는 단계;를 더 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

[청구항 12] 청구항 7에 있어서, 상기 수준 또는 활성이 대조군의 수준 또는 활성에 비해 낮은 경우 설폰요소제 의존성을 가질 가능성이 대조군에 비해 높다는 정보를 제공하는 단계; 를 더 포함하는 당뇨병 환자에서의 설폰요소제 의존성 예측을 위한 정보 제공 방법.

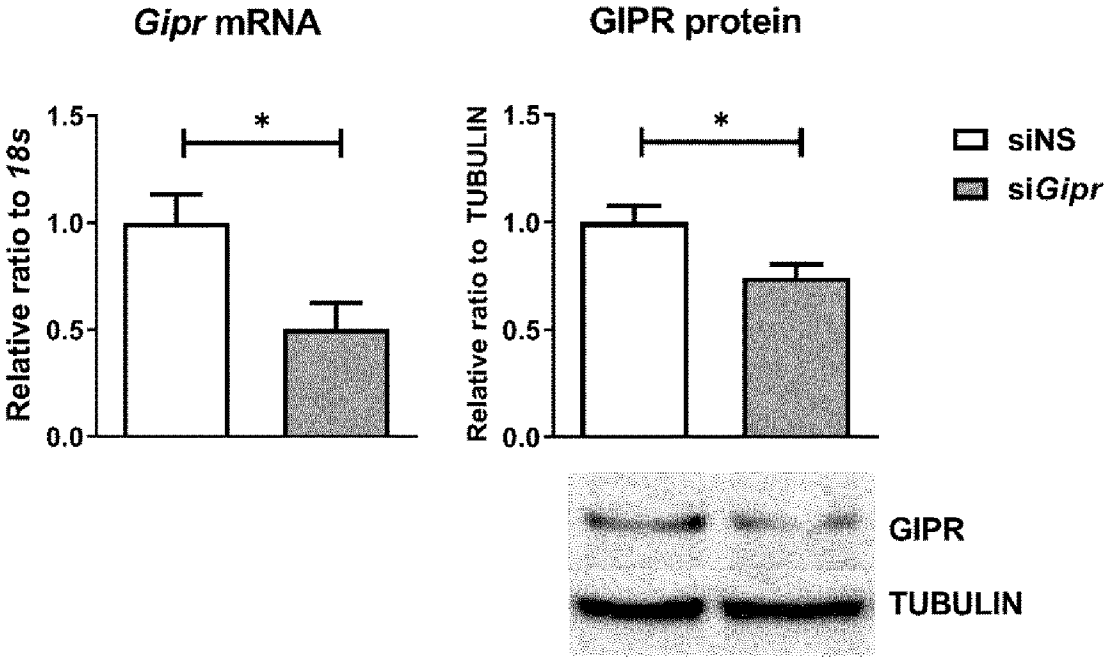
[도1]


During 2009~2015, patients on low-dose SU with:
HbA1c < 7.5% with hypoglycemia, or HbA1c < 7.0%
Discontinuation of SU
Maintenance of HbA1c:
< 7.5% until 2019
Increase of HbA1c:
≥ 1.2% in 3 months or ≥ 1.5% in 6 months
Resumption of SU
SU-independent patients:
if DM duration longer than 10 y
Reduction of HbA1c ≥ 0.8%,
or that of FPG ≥ 40 mg/dL in 3 months
Matching
with SU-dependent patients:
Age, sex, and
anti-diabetic medications
Exclusion:
impaired renal function, hepatic diseases,
and medications which would affect
glycemic control
SU-independent control (n=19)
SU-dependent patients (n=21)
DNA extraction
WES (n=17) (Illumina Hiseq 2000)
Functioning variants in target genes
260 genes related with insulin secretion, congenital hyperinsulinism, and pancreas development
Non-synonymous, stop gain or loss, frameshift, unknown SNVs, and indels
Uncommon and ethnicity-specific variants
Minor allele frequency (MAF) < 5%
MAF_East Asians > MAF_global
Variants segregating
with the SU-dependent patients
Odds ratio > 2 vs. Korean DM cohort
Odds ratio > 2 vs. East Asians
94 candidate variants
in 70 genes

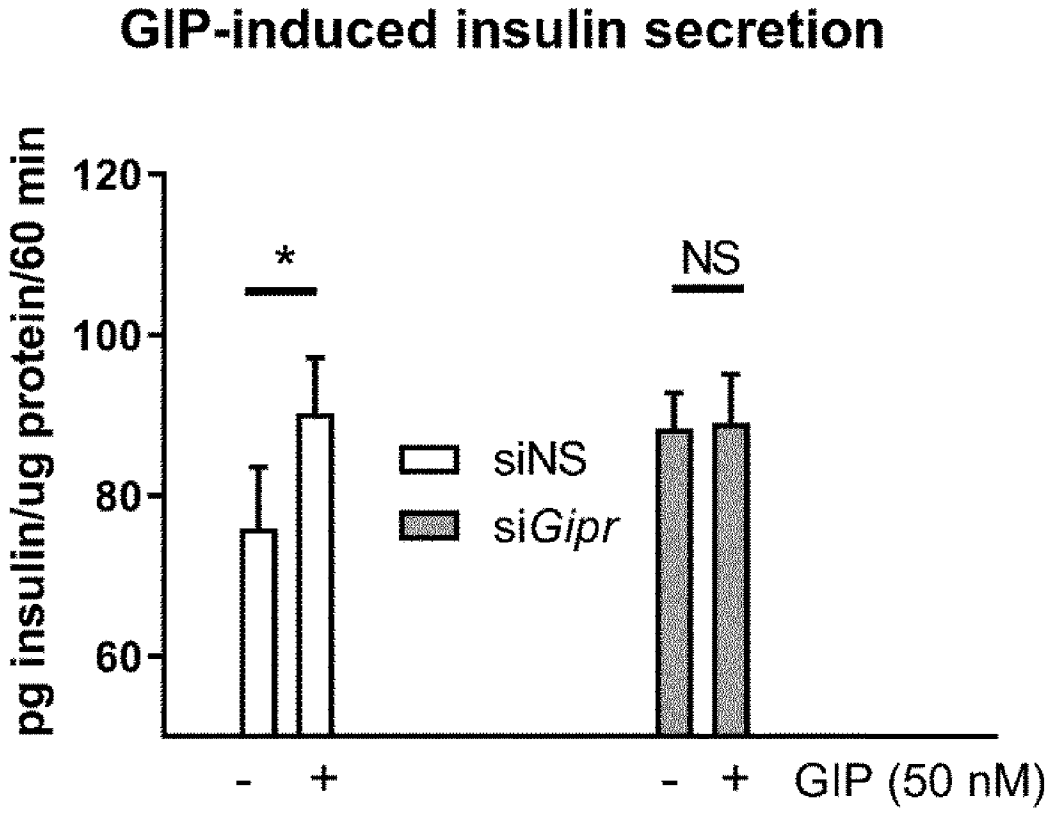
[도2]


HbA1c
FPG
***
***
%
mg/dl
10
9
8
7
6
5
300
250
200
150
100
50
0
0
peak
30
weeks
SU use
SU-dependent (n=21)
non-SU-dependent (n=19)

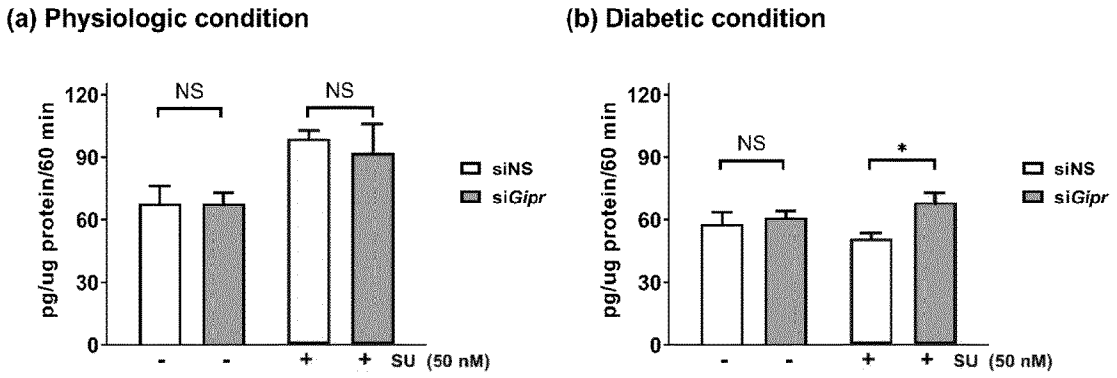
[도3a]


Gipr mRNA
GIPR protein
Relative ratio to 18s
Relative ratio to TUBULIN
1.5
1.0
0.5
0.0
*
*
siNS
siGipr
GIPR
TUBULIN

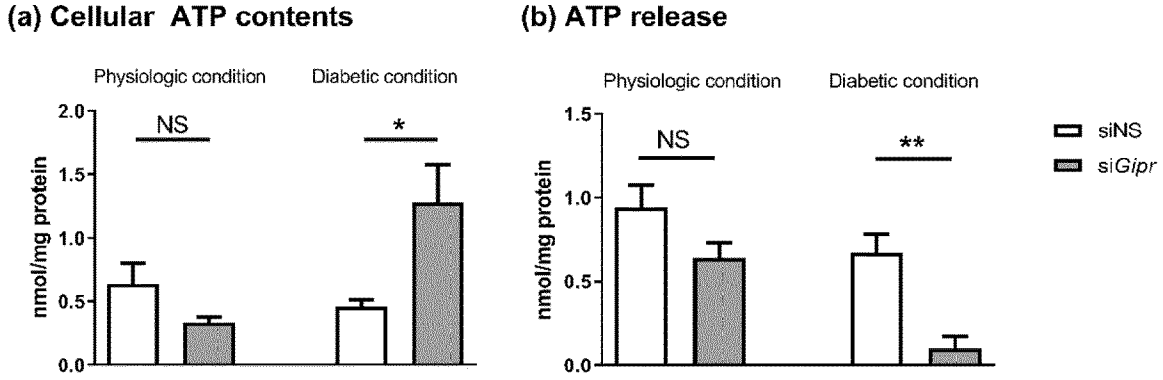
[도3b]


GIP-induced insulin secretion
pg insulin/ug protein/60 min
120
100
80
60
*
NS
siNS
siGipr
-
+
-
+
GIP (50 nM)

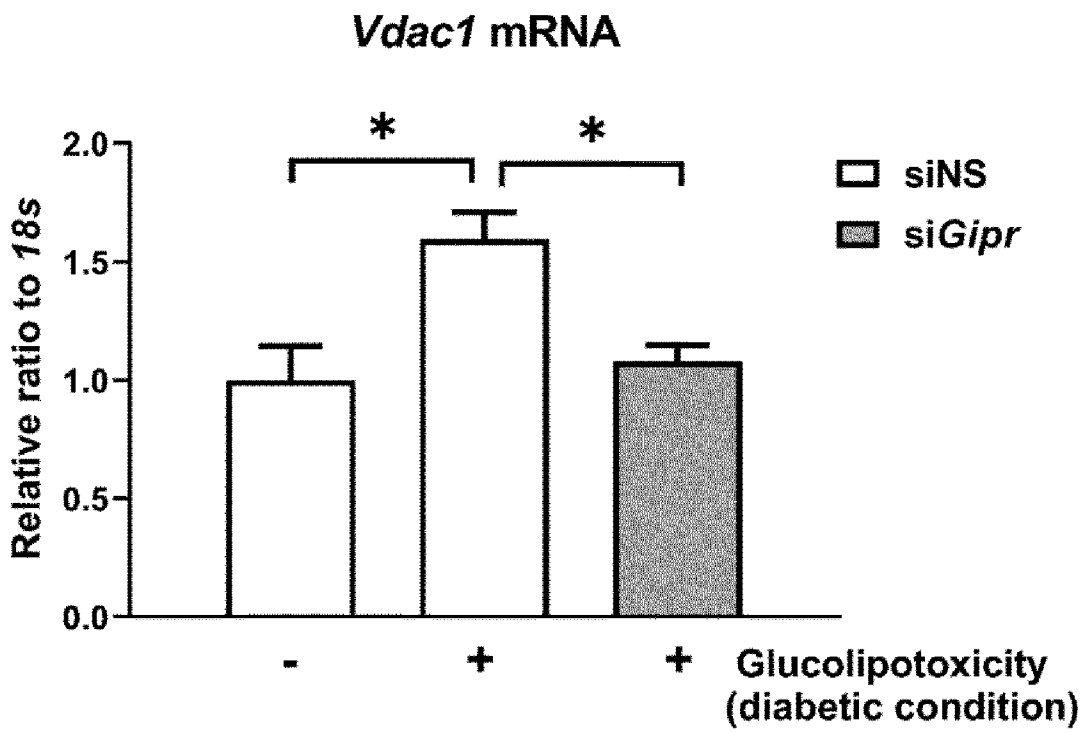
[도4]


(a) Physiologic condition
(b) Diabetic condition
pg/ug protein/60 min
120
90
60
30
0
NS
NS
*
siNS
siGipr
- - + + SU (50 nM)

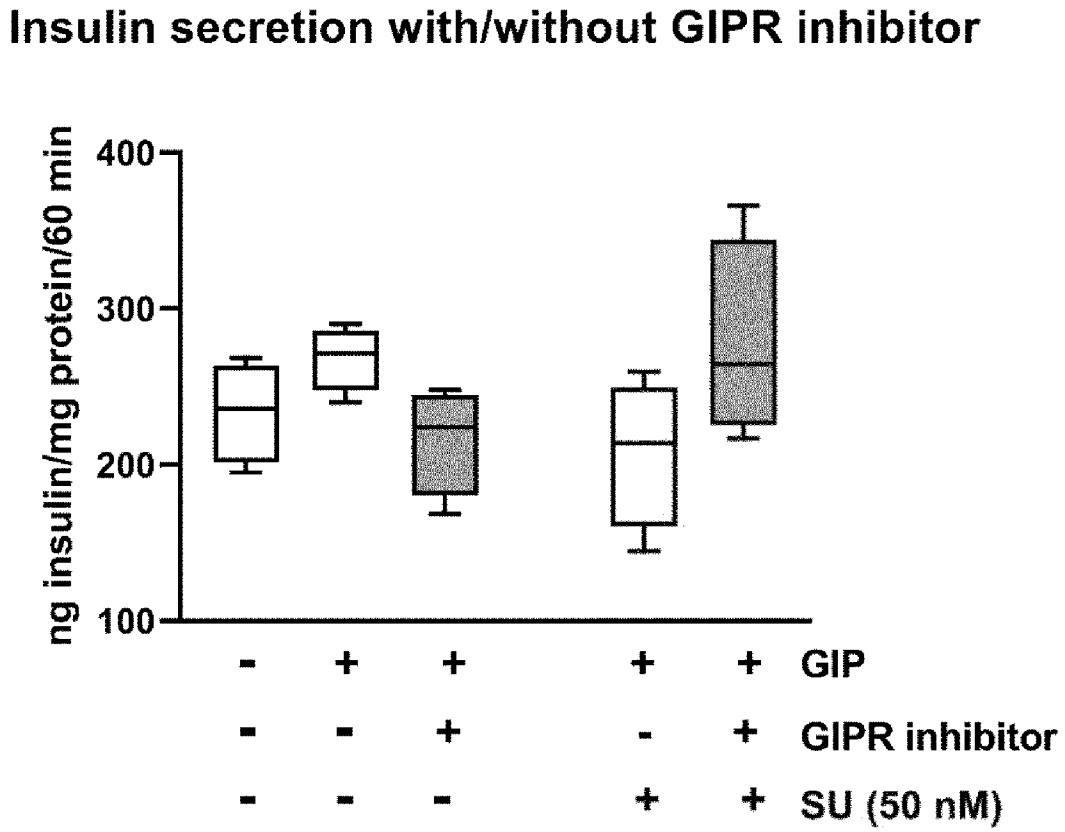
[도5]


(a) Cellular ATP contents
(b) ATP release
Physiologic condition
Diabetic condition
nmol/mg protein
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
NS
*
**
siNS
siGipr

[도6]


Vdac1 mRNA
Relative ratio to 18s
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
*
siNS
siGipr
- + + Glucolipotoxicity
(diabetic condition)

[도7]


Insulin secretion with/without GIPR inhibitor
ng insulin/mg protein/60 min
400
300
200
100
- + + + + GIP
- - + - + GIPR inhibitor
- - - + + SU (50 nM)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/015061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/6883(2018.01)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)

C12Q 1/6883(2018.01); A61K 38/17(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61K 47/68(2017.01); C07K 14/47(2006.01); C07K 16/28(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: GIPR(gastric inhibitory polypeptide receptor), 돌연변이(mutation), 설폰요소제(sulfonylurea), 당뇨병(diabetes mellitus), 예측(prediction)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2019-0104158 A (AMGEN INC.) 06 September 2019 (2019-09-06) See claim 1; and paragraph [0001].	1-12
A	SAUBER, J. et al. Association of variants in gastric inhibitory polypeptide receptor gene with impaired glucose homeostasis in obese children and adolescents from Berlin. European Journal of Endocrinology. 2010, vol. 163, pp. 259-264. See abstract.	1-12
A	KR 10-2018-0108602 A (AMGEN INC.) 04 October 2018 (2018-10-04) See entire document.	1-12
A	US 2022-0127315 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 28 April 2022 (2022-04-28) See entire document.	1-12
A	KR 10-2022-0063221 A (GMAX BIOPHARM LLC.) 17 May 2022 (2022-05-17) See entire document.	1-12

☐ 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	Date of mailing of the international search report
25 January 2024	**25 January 2024**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/015061

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 13*ter*.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/KR2023/015061

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR 10-2019-0104158 A	06 September 2019	AR	110751	A1	02 May 2019
		AU	2018-210858	A1	18 July 2019
		BR	112019014588	A2	18 February 2020
		CA	3049023	A1	26 July 2018
		CL	2019001963	A1	03 April 2020
		CN	110662558	A	07 January 2020
		CO	2019007685	A2	31 July 2019
		CR	20190380	A	07 November 2019
		CR	20230302	A	25 August 2023
		EA	201991721	A1	08 April 2020
		EP	3570885	A1	27 November 2019
		IL	267660	A	29 August 2019
		JP	2020-506900	A	05 March 2020
		JP	2022-184880	A	13 December 2022
		JP	7175899	B2	21 November 2022
		MA	47314	A	27 November 2019
		MX	2019008462	A	21 November 2019
		NZ	754937	A	28 April 2023
		PE	20191467	A1	16 October 2019
		PH	12019501656	A1	28 October 2019
		SA	519402246	B1	15 February 2023
		SG	11201906525	A	27 August 2019
		TW	201838648	A	01 November 2018
		TW	I708613	B	01 November 2020
		US	10905772	B2	02 February 2021
		US	2018-0311372	A1	01 November 2018
		US	2021-0154318	A1	27 May 2021
		UY	37568	A	31 July 2018
		WO	2018-136440	A1	26 July 2018
KR 10-2018-0108602 A	04 October 2018	AU	2016-378739	A1	05 July 2018
		AU	2016-381080	A1	19 July 2018
		AU	2016-381080	B2	30 July 2020
		BR	112018012833	A2	04 December 2018
		CA	3009650	A1	29 June 2017
		CA	3010139	A1	06 July 2017
		CL	2018001695	A1	23 November 2018
		CL	2020003237	A1	02 July 2021
		CN	108697086	A	23 October 2018
		CN	109715662	A	03 May 2019
		CN	109715662	B	21 July 2023
		CN	117106085	A	24 November 2023
		CO	2018006924	A2	10 July 2018
		CO	2018007582	A2	31 July 2018
		CR	20180378	A	06 December 2018
		EA	201891323	A1	28 February 2019
		EA	201991583	A1	29 November 2019
		EP	3394104	A2	31 October 2018
		JP	2019-501917	A	24 January 2019
		JP	2019-504032	A	14 February 2019
		JP	2021-193135	A	23 December 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/015061

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		JP	6948330	B2	13 October 2021
		MA	44154	A	31 October 2018
		MX	2018007859	A	09 November 2018
		MX	2018008199	A	14 February 2019
		MX	2022011277	A	07 October 2022
		MY	197023	A	22 May 2023
		NZ	743474	A	31 March 2023
		PE	13272018	A1	20 August 2018
		PE	20181327	A1	20 August 2018
		PH	12018501322	A1	18 February 2019
		SG	11201805255	A	30 July 2018
		TN	2018000225	A1	04 October 2019
		TW	201725990	A	01 August 2017
		TW	201731878	A	16 September 2017
		TW	202144430	A	01 December 2021
		TW	I734722	B	01 August 2021
		UA	127495	C2	13 September 2023
		US	10294303	B2	21 May 2019
		US	11046774	B2	29 June 2021
		US	2017-0275370	A1	28 September 2017
		US	2019-0008154	A1	10 January 2019
		US	2019-0276546	A1	12 September 2019
		US	2022-0025059	A1	27 January 2022
		UY	37049	A	30 June 2017
		WO	2017-112824	A2	29 June 2017
		WO	2017-112824	A3	10 August 2017
		WO	2017-112824	A8	09 August 2018
		WO	2017-116936	A1	06 July 2017
		ZA	201803979	B	28 July 2021
		ZA	201906059	B	28 July 2021
US 2022-0127315 A1	28 April 2022	AR	119471	A1	22 December 2021
		AU	2020-322784	A1	03 February 2022
		BR	112022000027	A2	24 May 2022
		CA	3145608	A1	04 February 2021
		CL	2022000140	A1	30 September 2022
		CN	114206915	A	18 March 2022
		CO	2022000759	A2	07 February 2022
		CR	20220020	A	14 February 2022
		DO	P2022000025	A	15 March 2022
		EC	SP22008098	A	31 March 2022
		EP	4007593	A1	08 June 2022
		IL	289463	A	01 February 2022
		JP	2022-544061	A	17 October 2022
		JP	2023-062068	A	02 May 2023
		JP	7230272	B2	28 February 2023
		KR	10-2022-0028007	A	08 March 2022
		MX	2022001137	A	16 February 2022
		PE	20220938	A1	31 May 2022
		TW	202126680	A	16 July 2021
		TW	I764209	B	11 May 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/015061

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 11254721 B2	22 February 2022
		US 2021-0032299 A1	04 February 2021
		WO 2021-021877 A1	04 February 2021
KR 10-2022-0063221 A	17 May 2022	AU 2020-350715 A1	14 April 2022
		CA 3154756 A1	25 March 2021
		CN 112521501 A	19 March 2021
		CN 114641495 A	17 June 2022
		CN 116942811 A	27 October 2023
		EP 4063385 A1	28 September 2022
		JP 2022-549172 A	24 November 2022
		MX 2022003251 A	27 April 2022
		TW 202116803 A	01 May 2021
		US 2022-0411520 A1	29 December 2022
		WO 2021-052349 A1	25 March 2021

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/015061

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C12Q 1/6883(2018.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C12Q 1/6883(2018.01); A61K 38/17(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61K 47/68(2017.01); C07K 14/47(2006.01); C07K 16/28(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: GIPR(gastric inhibitory polypeptide receptor), 돌연변이(mutation), 설폰요소제(sulfonylurea), 당뇨병(diabetes mellitus), 예측(prediction)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2019-0104158 A (암젠 인크) 2019.09.06 청구항 1; 단락 [0001]	1-12
A	SAUBER, J. 등, "Association of variants in gastric inhibitory polypeptidereceptor gene with impaired glucose homeostasis in obesechildren and adolescents from Berlin", European Journal of Endocrinology, 2010, 163권, 페이지 259-264 요약	1-12
A	KR 10-2018-0108602 A (암젠 인크) 2018.10.04 전체 문헌	1-12
A	US 2022-0127315 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2022.04.28 전체 문헌	1-12
A	KR 10-2022-0063221 A (지맥스 바이오팜 엔엔씨) 2022.05.17 전체 문헌	1-12

☐ 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 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2024년01월25일(25.01.2024)	**2024년01월25일(25.01.2024)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/015061

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:

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/015061

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0104158 A	2019/09/06	AR 110751 A1	2019/05/02
		AU 2018-210858 A1	2019/07/18
		BR 112019014588 A2	2020/02/18
		CA 3049023 A1	2018/07/26
		CL 2019001963 A1	2020/04/03
		CN 110662558 A	2020/01/07
		CO 2019007685 A2	2019/07/31
		CR 20190380 A	2019/11/07
		CR 20230302 A	2023/08/25
		EA 201991721 A1	2020/04/08
		EP 3570885 A1	2019/11/27
		IL 267660 A	2019/08/29
		JP 2020-506900 A	2020/03/05
		JP 2022-184880 A	2022/12/13
		JP 7175899 B2	2022/11/21
		MA 47314 A	2019/11/27
		MX 2019008462 A	2019/11/21
		NZ 754937 A	2023/04/28
		PE 20191467 A1	2019/10/16
		PH 12019501656 A1	2019/10/28
		SA 519402246 B1	2023/02/15
		SG 11201906525 A	2019/08/27
		TW 201838648 A	2018/11/01
		TW I708613 B	2020/11/01
		US 10905772 B2	2021/02/02
		US 2018-0311372 A1	2018/11/01
		US 2021-0154318 A1	2021/05/27
		UY 37568 A	2018/07/31
		WO 2018-136440 A1	2018/07/26
KR 10-2018-0108602 A	2018/10/04	AU 2016-378739 A1	2018/07/05
		AU 2016-381080 A1	2018/07/19
		AU 2016-381080 B2	2020/07/30
		BR 112018012833 A2	2018/12/04
		CA 3009650 A1	2017/06/29
		CA 3010139 A1	2017/07/06
		CL 2018001695 A1	2018/11/23
		CL 2020003237 A1	2021/07/02
		CN 108697086 A	2018/10/23
		CN 109715662 A	2019/05/03
		CN 109715662 B	2023/07/21
		CN 117106085 A	2023/11/24
		CO 2018006924 A2	2018/07/10
		CO 2018007582 A2	2018/07/31
		CR 20180378 A	2018/12/06
		EA 201891323 A1	2019/02/28
		EA 201991583 A1	2019/11/29
		EP 3394104 A2	2018/10/31
		JP 2019-501917 A	2019/01/24
		JP 2019-504032 A	2019/02/14
		JP 2021-193135 A	2021/12/23

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/015061

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 6948330 B2	2021/10/13
		MA 44154 A	2018/10/31
		MX 2018007859 A	2018/11/09
		MX 2018008199 A	2019/02/14
		MX 2022011277 A	2022/10/07
		MY 197023 A	2023/05/22
		NZ 743474 A	2023/03/31
		PE 13272018 A1	2018/08/20
		PE 20181327 A1	2018/08/20
		PH 12018501322 A1	2019/02/18
		SG 11201805255 A	2018/07/30
		TN 2018000225 A1	2019/10/04
		TW 201725990 A	2017/08/01
		TW 201731878 A	2017/09/16
		TW 202144430 A	2021/12/01
		TW I734722 B	2021/08/01
		UA 127495 C2	2023/09/13
		US 10294303 B2	2019/05/21
		US 11046774 B2	2021/06/29
		US 2017-0275370 A1	2017/09/28
		US 2019-0008154 A1	2019/01/10
		US 2019-0276546 A1	2019/09/12
		US 2022-0025059 A1	2022/01/27
		UY 37049 A	2017/06/30
		WO 2017-112824 A2	2017/06/29
		WO 2017-112824 A3	2017/08/10
		WO 2017-112824 A8	2018/08/09
		WO 2017-116936 A1	2017/07/06
		ZA 201803979 B	2021/07/28
		ZA 201906059 B	2021/07/28
US 2022-0127315 A1	2022/04/28	AR 119471 A1	2021/12/22
		AU 2020-322784 A1	2022/02/03
		BR 112022000027 A2	2022/05/24
		CA 3145608 A1	2021/02/04
		CL 2022000140 A1	2022/09/30
		CN 114206915 A	2022/03/18
		CO 2022000759 A2	2022/02/07
		CR 20220020 A	2022/02/14
		DO P2022000025 A	2022/03/15
		EC SP22008098 A	2022/03/31
		EP 4007593 A1	2022/06/08
		IL 289463 A	2022/02/01
		JP 2022-544061 A	2022/10/17
		JP 2023-062068 A	2023/05/02
		JP 7230272 B2	2023/02/28
		KR 10-2022-0028007 A	2022/03/08
		MX 2022001137 A	2022/02/16
		PE 20220938 A1	2022/05/31
		TW 202126680 A	2021/07/16
		TW I764209 B	2022/05/11

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/015061

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 11254721 B2	2022/02/22
		US 2021-0032299 A1	2021/02/04
		WO 2021-021877 A1	2021/02/04
KR 10-2022-0063221 A	2022/05/17	AU 2020-350715 A1	2022/04/14
		CA 3154756 A1	2021/03/25
		CN 112521501 A	2021/03/19
		CN 114641495 A	2022/06/17
		CN 116942811 A	2023/10/27
		EP 4063385 A1	2022/09/28
		JP 2022-549172 A	2022/11/24
		MX 2022003251 A	2022/04/27
		TW 202116803 A	2021/05/01
		US 2022-0411520 A1	2022/12/29
		WO 2021-052349 A1	2021/03/25