

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호
WO 2011/145772 A1

(43) 국제공개일
2011년 11월 24일 (24.11.2011)

PCT

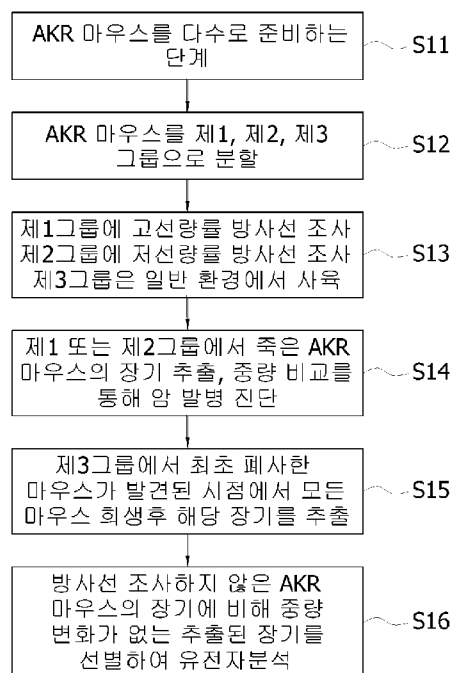
- (51) 국제특허분류:
C12Q 1/68 (2006.01) C12N 13/00 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01) C12N 15/12 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2010/003624
- (22) 국제출원일: 2010년 6월 7일 (07.06.2010)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0045946 2010년 5월 17일 (17.05.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 한국수력원자력 주식회사 (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD.) [KR/KR]; 서울시 강남구 삼성동 167번지, 135-090 Seoul (KR).
- (72) 발명자; 겸
(71) 출원인: 신석철 (SHIN, Seok-Chul) [KR/KR]; 서울시 구로구 개봉2동 현대아파트 105동 1804호, 152-755 Seoul (KR).
- (72) 발명자; 겸
(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김희선 (KIM, Hee-Sun) [KR/KR]; 서울시 도봉구 쌍문4동 한양아파트 603동 1302호, 132-746 Seoul (KR). 강유미 (KANG, Yu-Mi) [KR/KR]; 충청북도 청주시 흥덕구 분평동 주

[다음 쪽 계속]

(54) Title: METHOD FOR DETECTING CANCER EVENTS-REGULATING GENE IN IONIZING RADIATION-IRRADIATED MICE, AND GENE GROUP

(54) 발명의 명칭 : 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법 및 유전자군

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a method for detecting a cancer events-regulating gene in ionizing radiation-irradiated mice, and a gene group. The method comprises the following steps: a) preparing a plurality of AKR mice in which an oncogene is inserted into the cell of a specific organ; b) dividing the AKR mice into three groups, irradiating a high dose rate of ionizing radiation to the AKR mice of a first group and growing the AKR mice, irradiating a low dose rate of ionizing radiation to the AKR mice of a second group and growing the AKR mice, and growing the AKR mice of a third group in a normal environment; c) collecting the thymus of dead mice among the AKR mice of the first or second group while carrying out step b), and diagnosing cancer events if the weight increases twice or more compared with the weight of an organ before irradiation; d) killing all the AKR mice of the first, second and third groups when the AKR mouse of the third group dies for the first time, and extracting the corresponding organ; and e) selecting only the organ of the same-day AKR mice not subject to radiation and the organ with no change in weight among the organs extracted in step d), and analyzing genes to detect increased or reduced genes. The present invention comprising said constitution can precisely detect a gene specifically reactive to radiation by preventing the interference of confounding variables.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

- S11 ... Step of preparing a plurality of AKR mice
S12 ... Dividing AKR mice into first, second and third groups
S13 ... Irradiating a high dose rate of ionizing radiation to first group, irradiating a low dose rate of ionizing radiation to second group, and growing third group in normal environment
S14 ... Extracting organs of dead AKR mice of first or second group, and comparing weight to diagnose cancer events
S15 ... Extracting corresponding organs after killing all mice when dead mouse is first found in third group
S16 ... Selecting extracted organs with no change in weight compared with organs of AKR mice not subject to irradiation, and analyzing genes

WO 2011/145772 A1



공 1 단지 111 동 1003 호, 361-201 Chungcheongbuk-do (KR).

(74) **대리인: 남진우 (NAM, Jin-Woo)** 등; 서울시 구로구 구로동 191-7 에이스테크노타워 8 차 909 호, 152-780 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,

SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법 및 유전자군에 관한 것으로, a) 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입된 AKR 마우스를 다수 준비하는 단계와, b) 상기 AKR 마우스를 세 개의 그룹으로 분할하고, 제 1 그룹의 AKR 마우스에 고선량을 전리 방사선을 조사 후 성장시키고, 제 2 그룹의 AKR 마우스에 저선량을 전리 방사선을 조사한 후 성장시키고, 나머지 제 3 그룹의 AKR 마우스는 일반 환경에서 성장시키는 단계와, c) 상기 b) 단계를 수행하면서 제 1 그룹 또는 제 2 그룹의 AKR 마우스 중 죽은 마우스의 흉선을 채취하여 방사선 조사전 장기의 중량에 비해 2 배 이상 증가한 것을 암 발생된 것으로 진단하는 단계와, d) 상기 제 3 그룹의 AKR 마우스가 최초 죽는 시점에서 제 1 그룹, 제 2 그룹 및 제 3 그룹의 모든 AKR 마우스를 희생시켜 해당 장기를 추출하는 단계와, e) 상기 d) 단계에서 추출된 장기 중 방사선을 조사하지 않은 동일 일령의 AKR 마우스의 장기와 중량 변화가 없는 장기만을 선별하여 유전자 분석을 수행하여 증감한 유전자를 검출하는 단계를 포함한다. 이와 같은 구성의 본 발명은 교란 변수의 개입을 방지하여 방사선에 특이하게 반응하는 유전자를 정확하게 검출할 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법 및 유전자군

기술분야

- [1] 본 발명은 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법 및 유전자군에 관한 것으로, 보다 상세하게는 고선량을 및 저선량을 전리 방사선 조사된 AKR 마우스에서 공통적으로 발견되는 암 발병 조절 특이 유전자와 그 특이 유전자를 검출하는 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 일반적으로, 방사선과 암 발생과의 상관성, 특히 유전자 반응에 대한 연구가 수행되어 왔으나, 그 결과의 신뢰성을 저해하는 교란변수가 많이 개입되어 있었다. 이는 종래의 연구들이 대부분 암세포를 이용하거나 일반 마우스를 이용하였기 때문에 발현된 유전자가 단편적이었을 뿐만 아니라 개체에 적용하기 어려운 문제점이 있었다.

[4]

- [5] 종래 암 연구를 위하여 세포를 이용하는 방법은, 유전자를 변경하거나 암 발생에서 중요한 p53이 결여된 암 세포에 방사선을 조사하였기 때문에 정상 세포의 반응과는 근본적으로 달라 그 결과를 개체에 적용할 수 없는 문제점이 있었으며,

- [6] 일반 마우스를 이용하여 유전자 반응을 평가하였기 때문에 발현 유전자가 다양하였을 뿐만 아니라 암 발생이 특정 장기에 한정되지 않았기 때문에 유전자 반응을 해석하기 어려운 문제점이 있었다.

[7]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 상기와 같은 문제점을 감안한 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 교란 변수의 개입을 방지하여 조사된 방사선에 특이하게 반응하는 유전자를 명확하게 판단할 수 있는 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법과, 그 검출 방법에 따라 검출된 흉선암 발병 조절 유전자군을 제공함에 있다.

[9]

과제 해결 수단

- [10] 상기와 같은 과제를 해결하기 위한 본 발명, 즉 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법은, a) 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입된 AKR 마우스를 다수 준비하는 단계와, b) 상기 AKR 마우스를 세 개의

그룹으로 분할하고, 제1그룹의 AKR 마우스에 고선량률 전리 방사선을 조사 후 성장시키고, 제2그룹의 AKR 마우스에 저선량률 전리 방사선을 조사한 후 성장시키고, 나머지 제3그룹의 AKR 마우스는 일반 환경에서 성장시키는 단계와, c) 상기 b) 단계를 수행하면서 제1그룹 또는 제2그룹의 AKR 마우스 중 죽은 마우스의 흉선을 채취하여 방사선 조사 전 장기의 중량에 비해 2배 이상 증가한 것을 암 발생된 것으로 진단하는 단계와, d) 상기 제3그룹의 AKR 마우스가 최초 죽는 시점에서 제1그룹, 제2그룹 및 제3그룹의 모든 AKR 마우스를 희생시켜 흉선을 추출하는 단계와, e) 상기 d) 단계에서 추출된 장기 중 방사선을 조사하지 않은 동일 연령의 AKR 마우스의 흉선과 중량 변화가 없는 흉선만을 선별하여 유전자 분석을 수행하여 증감한 유전자를 검출하는 단계를 포함한다.

- [11] 또한 전리 방사선 조사된 마우스에서 검출된 흉선암 발병 조절 유전자군은, 흉선 세포에 발암 유전자가 삽입된 마우스에 고선량률 또는 저선량률의 방사선을 조사하였을 때, 증가 또는 감소하는 흉선암 발병 조절 유전자로서, 유전자명과 유전자은행 고유번호가 Cd51(NM_009690), Fcgr3(NM_010188), Pycard(NM_023258), Lilrb3(NM_011095), Igh-6(Z95476), Igh-6(AB056117), Fcgr2b(NM_010187), MGC60843(AK007163)로 이루어진다.

발명의 효과

- [12] 상기와 같이 구성되는 본 발명, 즉 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자 검출 방법은, 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입되어 암시작인으로 작용하는 AKR 마우스를 시험대상으로 고선량률과 저선량률의 방사선을 조사하고, 그 AKR 마우스가 죽기 시작하는 때에 암이 발생한 장기를 채취하여 암 발생단계를 고정하며, 채취된 장기의 무게가 방사선 조사되지 않은 장기의 무게와 동일한 것을 선별하고, 방사선 조사에 따른 유전자 반응을 해석함으로써, 교란 변수의 개입을 방지하여 방사선에 특이하게 반응하는 유전자를 정확하게 검출할 수 있는 효과가 있다.
- [13] 또한 채취된 장기를 마우스 조직분석용 유전자 분석 시스템을 이용하여 분석함으로써, 타 종과의 유전적 중복성을 감소시켜, 특정 암 발생을 진단하고, 질병의 진행 정도를 추시할 수 있게 되어, 진단키트 등의 응용분야에 적용하기가 용이한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [14] 도 1은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 순서도이다.
- [15] 도 2는 본 발명 전리 방사선 조사된 마우스에서 흉선암 발병 조절 유전자군의 방사선 선량률에 따른 증감비 그래프이다.
- [16] 도 3은 방사선이 비조사된 그룹, 고선량률 방사선이 조사된 그룹, 저선량률 방사선이 조사된 그룹의 발생율을 비교한 그래프이다.

[17]

발명의 실시를 위한 형태

[18]

이하, 상기와 같이 구성되는 본 발명, 즉 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법과 그 방법으로 검출된 흥선암 발병 조절 특이 유전자군에 대하여 첨부한 도면을 참조하여 상세히 설명한다.

[19]

[20]

도 1은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 순서도이다.

[21]

도 1을 참조하면 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입된 AKR 마우스를 다수 준비하는 단계(S11)와, 상기 AKR 마우스를 각각 고선량을 전리 방사선을 조사하는 제1그룹, 저선량을 전리 방사선을 조사하는 제2그룹, 전리 방사선을 조사하지 않는 제3그룹으로 분할하는 단계(S12)와, 상기 제1그룹의 AKR 마우스에 고선량을 전리 방사선을 조사하고, 상기 제2그룹의 AKR 마우스에 저선량을 전리 방사선을 조사하는 단계(S13)와, 상기 제1그룹 또는 제2그룹의 AKR 마우스 중 죽은 마우스의 특정 장기를 채취하여 방사선 조사 전 장기의 중량에 비해 2배 이상 증가한 것을 암 발생된 것으로 진단하는 단계(S14)와, 제3그룹의 AKR 마우스가 최초 죽는 시점에서 제1그룹, 제2그룹 및 제3그룹의 모든 AKR 마우스를 희생시켜 해당 장기를 추출하는 단계(S15)와, 상기 추출된 장기 중 방사선을 조사하지 않은 동일 월령의 AKR 마우스의 장기와 중량 변화가 없는 장기만을 선별하여 유전자 분석을 수행하는 단계(S15)를 포함한다.

[22]

[23]

이하, 상기와 같이 이루어지는 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 전리 방사선 조사된 마우스에 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법을 보다 상세히 설명한다.

[24]

[25]

먼저, S11단계에서는 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입된 AKR 마우스를 다수 준비한다. 특히 실험을 위하여 일본 SLC사에서 구입한 6주령의 암컷 AKR/J 마우스를 이용하였으며, 흥선세포에 발암 유전자가 삽입되어 흥선암 시작인자로 작용하는 특성의 AKR 마우스를 사용하였다.

[26]

[27]

이러한 흥선암 시작인자인 AKR 마우스를 S12단계와 같이 세 그룹으로 나누고, S13단계에서는 상기 제1그룹은 고선량을 전리 방사선을 조사하고, 제2그룹은 저선량의 전리 방사선을 조사하였으며, 나머지 제3그룹은 방사선을 조사하지 않은 상태로 사육한다.

[28]

[29]

상기 제1그룹에 고선량을 전리 방사선을 조사하는 장치로는 감마선 발생장치(IBM 147C, CIS bio-international, France)를 사용하여 최종선량이 4.5Gy에 도달하도록 0.8Gy/분의 선량으로 감마선(Cs-137)을 조사한다.

- [30] 또한 상기 제2그룹은 0.7mGy/시간의 저선량률의 감마선(Cs-137)이 조사되는 환경에서 누적 선량이 4.5Gy에 이르도록 조사하며, 제3그룹의 AKR 마우스는 방사선이 조사되지 않는 일반 환경에서 사육한다.
- [31]
- [32] 그 다음, S14단계에서는 상기 S13단계의 수행과정에서 제1 내지 제3그룹에 속한 AKR 마우스가 죽은 경우 그 죽은 마우스를 부검하여 흉선을 채취한다.
- [33] 이때, 채취한 흉선의 무게가 방사선을 조사하지 않은 동일 월령의 다른 AKR 마우스의 평균 흉선 무게의 2배가 넘는 경우 흉선암이 발병한 것으로 판단한다.
- [34]
- [35] 그 다음, S15단계에서는 상기 제3그룹의 AKR 마우스가 최초 폐사하였을 때를 기준으로 모든 AKR 마우스를 희생시켜 각 AKR 마우스로부터 흉선을 채취한다.
- [36] 일반 환경에서 사육되는 제3그룹의 AKR 마우스도 흉선세포에 발암 유전자가 삽입된 것으로 흉선암이 발생하게 되어 소정의 시간이 경과하면 폐사하게 된다. 실험적으로 150일 만에 최초 폐사가 발견되었다.
- [37] 이처럼 흉선암이 발생하는 단계를 고정하여 교란 변수의 개입을 방지하였다.
- [38]
- [39] 그 다음, S16단계에서는 상기 채취한 흉선 중 무게의 변화가 없는 흉선들만을 액체 질소에 담근 후, 유전자 분석을 수행한다.
- [40]
- [41] 이때의 유전자 분석의 방법으로는 채취된 AKR 마우스의 흉선세포를 분쇄하여 Agilent 사의 유전자 진단용 유리표면에 미리 부착된 유전자들과 반응시켜 상대적인 차이를 지표로 새로운 유전자를 찾아내는 분자생물학적 방법인 마이크로어레이 분석법을 사용하였다.
- [42]
- [43] 이러한 분석으로 검출된 흉선암 발병 조절 특이 유전자는 아래의 표 1과 같다.
- [44] 표 1

유전자 명	유전자은행 고유번호	기능	유전자 이름
Cd51	NM_009690	Apoptosis	CD5 antigen-like
Fcgr3	NM_010188	Apoptosis/T-&B-cell activation	Fc receptor, IgG, low affinity III
Pycard	NM_023258	Apoptosis/p53 signaling pathway	PYD and CARD domain containing
Lilrb3Igh-6Fcgr2bMGC60843	NM_011095Z95476AB056117NM_010187AK007163	T-&B-cell activation	Leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily(with TM and ITIM domains), memberImmunoglobulin heavy chain 6(heavy chain of IgM)Immunoglobulin heavy chain 6(heavy chain of IgM)Fc receptor, IgG, low affinity IIbMus musculus adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700110IL11 product: immunoglobulin heavy chain 6(heavy chain of IgM), full insert sequence

[45]

[46] 도 2는 상기 유전자군의 방사선 선량률에 따른 증감비 그래프이다.

[47] 도 2를 참조하면 상기 표 1에서 언급된 흉선암 발병 조절 특이 유전자군은, 고선량률 방사선이 조사된 AKR 마우스의 흉선 세포에서 2배 이상 증가되고, 저선량률 방사선이 조사된 AKR 마우스의 흉선 세포에서 2배 이상 감소됨을 알 수 있다.

[48]

[49] 이와 같이 흉선암 발병 조절 특이 유전자는 고선량률과 저선량률 방사선 조사 후, 흉선에서 특이하게 증감하는 유전자군이며, 이러한 유전자군의 프로파일을 이용하여 다양한 선량 및 선량률에 반응하면서 흉선암의 발생단계를 진단할 수 있다.

[50] 특히 흉선암의 발생 특성을 고려하여 암 발생진행단계를 DNA의 회복, DNA의 손상신호, 세포주기, 암 진행도 지표, p53 신호계, 세포고사, T-와 B-세포활성의 7단계로 구분하여 유전자의 증감을 구분하여 유전자 프로파일을 구성할 수 있다.

[51]

- [52] 이러한 유전자 프로파일은 응용분야로서 흉선암 진단키트를 제작하는데 사용이 가능하며, 암환자의 암 진행 및 치료정도를 평가할 수 있으며, 산업 및 의료 종사자의 방사선 피폭과 발암과의 상관성을 평가할 수 있는 지표로 사용할 수 있다.
- [53] 또한 방사선과 암 발생의 인과관계를 평가하거나, 방사선 피폭에 대한 생물학적 선량평가를 위한 새로운 지표 유전자로 활용이 가능하며, 저선량을 방사선에 의한 흉선암 억제효과를 평가하는 지표 유전자로 활용이 가능하게 된다.
- [54]
- [55] 도 3은 상기 제1그룹, 제2그룹, 제3그룹의 흉선암 발생율을 나타낸 그래프이다.
- [56] 본 발명에서는 흉선 세포 염색체에 마우스 백혈병 바이러스 유전자가 삽입된 AKR 마우스를 사용하기 때문에 성장하면서 자연적으로 흉선암이 발생하여 죽는 AKR 마우스의 특성을 나타내는 제3그룹에 비하여 고선량률의 방사선이 조사된 제1그룹의 AKR 마우스의 흉선암 발병률이 더 높게 나타나며, 저선량률의 방사선이 조사된 제2그룹의 AKR 마우스들의 흉선암 발병률이 제3그룹에 비하여 더 낮게 나타남을 알 수 있다.
- [57]
- [58] 전술한 바와 같이 본 발명에 따른 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자 검출하는 방법 및 유전자군에 대하여 바람직한 실시예를 들어 상세히 설명하였지만, 본 발명은 전술한 실시예들에 한정되는 것이 아니고, 특허청구범위와 발명의 상세한 설명 및 첨부한 도면의 범위 안에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고 이 또한 본 발명에 속한다.

산업상 이용가능성

- [59] 본 발명은 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자 검출 방법은, 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입되어 암시작인자로 작용하는 AKR 마우스를 시험대상으로 고선량률과 저선량률의 방사선을 조사하고, 그 AKR 마우스가 죽기 시작하는 때에 암이 발생한 장기를 채취하여 암 발생단계를 고정하며, 채취된 장기의 무게가 방사선 조사되지 않은 장기의 무게와 동일한 것을 선별하고, 방사선 조사에 따른 유전자 반응을 해석함으로써, 교란 변수의 개입을 방지하여 방사선에 특이하게 반응하는 유전자를 정확하게 검출할 수 있다.
- [60] 또한 채취된 장기를 마우스 조직분석용 유전자 분석 시스템을 이용하여 분석함으로써, 타 종과의 유전적 중복성을 감소시켜, 특정 암 발생을 진단하고, 질병의 진행정도를 추시할 수 있게 되어, 진단키트 등의 응용분야에 적용할 수 있게 되어 산업상 이용 가능성이 있다.

청구범위

[청구항 1]

- a) 특정 장기의 세포에 발암 유전자가 삽입된 AKR 마우스를 다수 준비하는 단계;
- b) 상기 AKR 마우스를 세 개의 그룹으로 분할하고, 제1그룹의 AKR 마우스에 고선량을 전리 방사선을 조사 후 사육하고, 제2그룹의 AKR 마우스에 저선량을 전리 방사선을 조사한 후 사육하고, 나머지 제3그룹의 AKR 마우스는 일반 환경에서 사육하는 단계;
- c) 상기 b) 단계를 수행하면서 제1그룹 또는 제2그룹의 AKR 마우스 중 죽은 마우스의 흉선을 채취하여 방사선 조사전 장기의 중량에 비해 증가한 것을 암 발생된 것으로 진단하는 단계;
- d) 상기 제3그룹의 AKR 마우스가 최초 죽는 시점에서 제1그룹, 제2그룹 및 제3그룹의 모든 AKR 마우스를 희생시켜 해당 장기를 추출하는 단계;
- e) 상기 d) 단계에서 추출된 장기 중 방사선을 조사하지 않은 동일 연령의 AKR 마우스의 장기와 비교하여 중량 변화가 없는 장기만을 선별하여 유전자 분석을 수행하여 증감한 유전자를 검출하는 단계를 포함하는 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법.

[청구항 2]

제1항에 있어서,
상기 장기는 흉선인 것을 특징으로 하는 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법.

[청구항 3]

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 b) 단계는,
상기 제1그룹에 최종선량이 4.5Gy에 도달하도록 0.8Gy/분의 선량으로 감마선(Cs-137)을 조사하며,
상기 제2그룹은 0.7mGy/시간의 저선량의 감마선(Cs-137)이 조사되도록 하여 누적 선량이 4.5Gy에 이를 때까지 조사하는 것을 특징으로 하는 전리 방사선 조사된 마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법.

[청구항 4]

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 e) 단계에서 검출된 유전자군의 증감 프로파일은,
흉선암 진단키트 제작, 암환자의 암 진행 및 치료정도를 평가, 산업 및 의료 종사자의 방사선 피폭과 발암과의 상관성을 평가,
방사선과 암 발생의 인과관계를 평가, 방사선 피폭에 대한 생물학적 선량평가 또는 저선량을 방사선에 의한 흉선암 억제효과 평가의 지표로 사용되는 것을 특징으로 하는 전리 방사선 조사된

[청구항 5]

마우스에서 암 발병 조절 유전자를 검출하는 방법.

흉선 세포에 발암 유전자가 삽입된 마우스에 고선량률 또는 저선량률의 방사선을 조사하였을 때, 증가 또는 감소하는 흉선암 발병 조절 유전자로서,

유전자명과 유전자은행 고유번호가 Cd51(NM_009690),

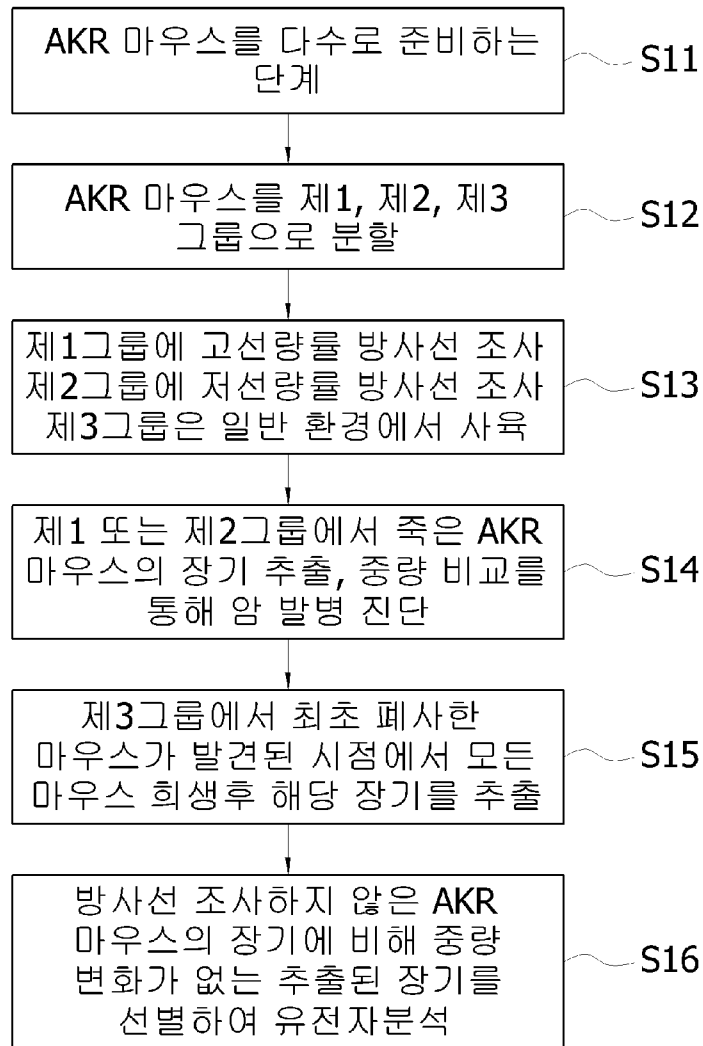
Fcgr3(NM_010188), Pycard(NM_023258), Lilrb3(NM_011095),

Igh-6(Z95476), Igh-6(AB056117), Fcgr2b(NM_010187),

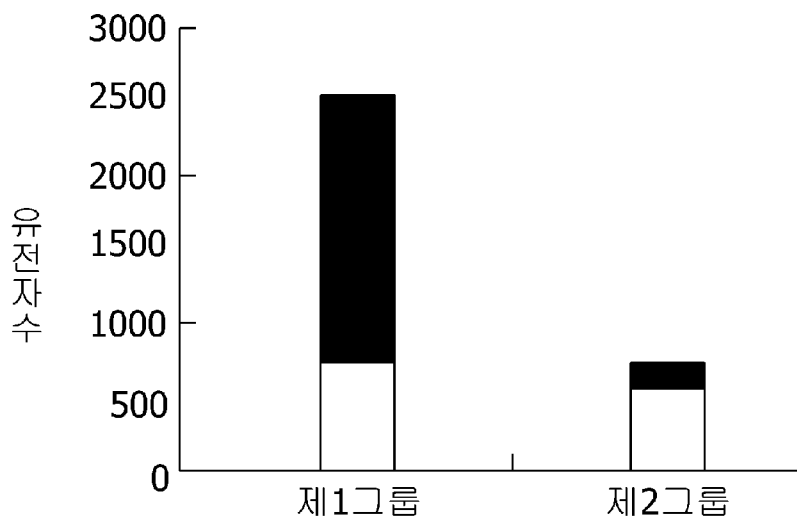
MGC60843(AK007163)로 이루어진 것을 특징으로 하는 전리

방사선 조사된 마우스에서 검출된 흉선암 발병 조절 유전자군.

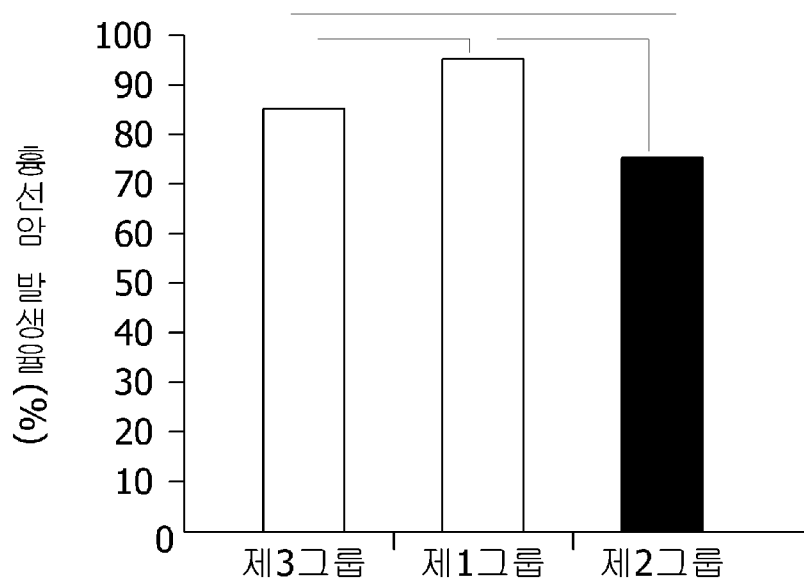
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2010/003624**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C12Q 1/68(2006.01)i, A01K 67/027(2006.01)i, C12N 13/00(2006.01)i, C12N 15/12(2006.01)i***

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q 1/68; C12N 5/06; A61K 38/17

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: AKR Mouse, irradiation, gene isolation, Cd51, Fcgr3, Pycard, Liltrb3, Igh-6, Fcgr2b, MGC6-843

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Yeong-Gwan Park et al., "Analysis of highly frequent allelic loss region on distal chromosome 12 in murine radiation-induced lymphomas", Cancer Letters, Vol. 148(1), pp. 95-103 (January 2000) See Abstract, Pages 96-97	1-5
A	Masaaki Okumoto et al., "Putative tumor suppressor gene region within 0.85 cM on chromosome 12 in radiation-induced murine lymphomas", Molecular Carcinogenesis, Vol. 22(3), pp. 175-181 (1998) See Abstract, Pages 175-176	1-5
A	Masaaki Okumoto et al., "Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 4, 12 and 19 in radiation-induced lymphomas in mice", Cancer Letters Vol. 135(2), pp. 223-228 (1999) See Abstract, Pages 224-225	1-5
A	Nechama Haran-Ghera, "Lymphomagenesis in AKR mice: B cell lymphomas as a model of tumor dormancy", Adv. Cancer. Res., Vol. 63, pp. 245-293 (1994) See Abstract	1-5
A	US 2003-0139324 A1 (PETER STECK et al.,) 24 July 2003 See Abstract, Claim 1	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 JULY 2011 (27.07.2011)

Date of mailing of the international search report

27 JULY 2011 (27.07.2011)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2010/003624

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Suk Chul Shin et al., "Life Span and Thymic Lymphoma Incidence in High- and Low-Dose-Rate Irradiated AKR/J Mice and Commonly Expressed Genes", Radiation Research, Vol. 174(3), pp. 341-346 (Publication online at 2 June 2010) See Abstract	1-5
T	Suk Chul Shin et al., "Differential expression of immune-associated cancer regulatory genes in low- versus high-dose-rate irradiated AKR/J mice", Genomics, Vol. 97, pp. 358-363 (Publication online at 23 January 2011) See Whole document	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2010/003624

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2003-0139324 A1	24.07.2003	AU 1998-60189 B2	21.03.2002
		CA 2278849 A1	06.08.1998
		EP 0972024 A1	19.01.2000
		EP 0972024 B1	23.02.2011
		JP 2001-511002 A	07.08.2001
		JP 2009-039107 A	26.02.2009
		JP 2010-259438 A	18.11.2010
		US 2003-139324 A1	24.07.2003
		US 2005-147995 A1	07.07.2005
		US 2007-0048811 A1	01.03.2007
		US 2007-0054333 A1	08.03.2007
		US 6262242 B1	17.07.2001
		US 6482795 B1	19.11.2002
		US 7129040 B2	31.10.2006
		US 7217795 B2	15.05.2007
		US 7732576 B2	08.06.2010
		WO 98-33907 A1	06.08.1998

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) <i>C12Q 1/68(2006.01)i, A01K 67/027(2006.01)i, C12N 13/00(2006.01)i, C12N 15/12(2006.01)i</i>		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C12Q 1/68; C12N 5/06; A61K 38/17 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: AKR Mouse, irradiation, gene isolation, Cd51, Fcgr3, Pycard, Lilrb3, Igh-6, Fcgr2b, MGC6-843		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	Yeong-Gwan Park et al., "Analysis of highly frequent allelic loss region on distal chromosome 12 in murine radiation-induced lymphomas", Cancer Letters, Vol. 148(1), pp. 95-103 (January 2000) See Abstract, Pages 96-97	1-5
A	Masaaki Okumoto et al., "Putative tumor suppressor gene region within 0.85 cM on chromosome 12 in radiation-induced murine lymphomas", Molecular Carcinogenesis, Vol. 22(3), pp. 175-181 (1998) See Abstract, Pages 175-176	1-5
A	Masaaki Okumoto et al., "Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 4, 12 and 19 in radiation-induced lymphomas in mice", Cancer Letters Vol. 135(2), pp. 223-228 (1999) See Abstract, Pages 224-225	1-5
A	Nechama Haran-Ghera, "Lymphomagenesis in AKR mice: B cell lymphomas as a model of tumor dormancy", Adv. Cancer. Res., Vol. 63, pp. 245-293 (1994). See Abstract	1-5
A	US 2003-0139324 A1 (Peter Steck et al.,) 24 July 2003 See Abstract, Claim 1	1-5
☒ 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 “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 신구성 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 2011년 07월 27일 (27.07.2011)	국제조사보고서 발송일 2011년 07월 27일 (27.07.2011)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140	심사관 박영관 전화번호 82-42-481-8407 	

C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	Suk Chul Shin et al., "Life Span and Thymic Lymphoma Incidence in High- and Low-Dose-Rate Irradiated AKR/J Mice and Commonly Expressed Genes", Radiation Research, Vol. 174(3), pp. 341-346 (Publication online at 2 June 2010). See Abstract	1-5
T	Suk Chul Shin et al., "Differential expression of immune-associated cancer regulatory genes in low- versus high-dose-rate irradiated AKR/J mice", Genomics, Vol. 97, pp. 358-363 (Publication online at 23 January 2011) See Whole document	1-5

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2003-0139324 A1	2003.07.24	AU 1998-60189 B2	2002.03.21
		CA 2278849 A1	1998.08.06
		EP 0972024 A1	2000.01.19
		EP 0972024 B1	2011.02.23
		JP 2001-511002 A	2001.08.07
		JP 2009-039107 A	2009.02.26
		JP 2010-259438 A	2010.11.18
		US 2003-139324 A1	2003.07.24
		US 2005-147995 A1	2005.07.07
		US 2007-0048811 A1	2007.03.01
		US 2007-0054333 A1	2007.03.08
		US 6262242 B1	2001.07.17
		US 6482795 B1	2002.11.19
		US 7129040 B2	2006.10.31
		US 7217795 B2	2007.05.15
		US 7732576 B2	2010.06.08
		WO 98-33907 A1	1998.08.06