

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023년 6월 8일 (08.06.2023)



(10) 국제공개번호
WO 2023/101359 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/47 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/019051

(22) 국제출원일: 2022년 11월 29일 (29.11.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0168747 2021년 11월 30일 (30.11.2021) KR

(71) 출원인: 광주과학기술원 (GWANGJU INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동), Gwangju (KR).

(72) 발명자: 윌리엄스다린 (REECE WILLIAMS, Darren); 61105 광주광역시 북구 첨단과기로 123 생명과학동 308호 (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 이현주 (LEE, Hyunju); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 다산빌딩 508호 (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 정다운 (JUNG, Da-Woon); 61005 광주광역시 북

구 첨단과기로 123 생명과학동 308호 (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 장은미 (JANG, Eun-Mi); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 생명과학동 309호 (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR). 서지희 (SOH, Ji-hee); 61005 광주광역시 북구 첨단과기로 123 다산빌딩 511-1호 (오룡동, 광주과학기술원), Gwangju (KR).

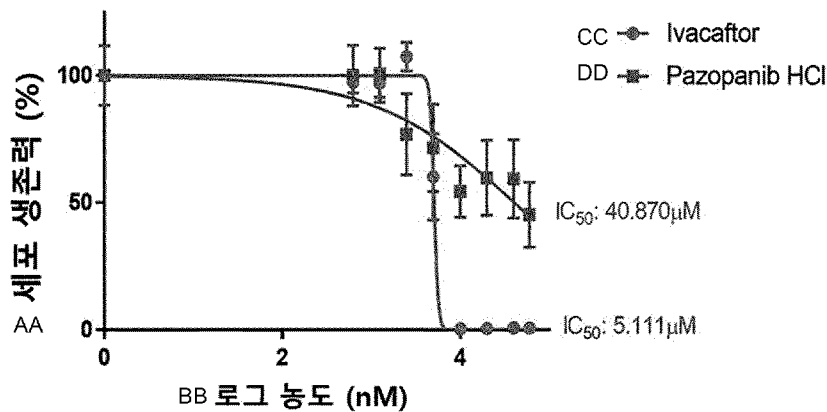
(74) 대리인: 파도특허법률유한회사 (PADO IP LAW PLLC); 06194 서울특별시 강남구 테헤란로78길 16, 노벨빌딩 9층, Seoul (KR).

(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, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING PIP4K2C INHIBITOR AS ACTIVE INGREDIENT FOR TREATMENT OF CANCER

(54) 발명의 명칭: PIP4K2C 억제제를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물



AA ... Cell viability (%)
BB ... Log concentration (nM)
CC ... Ivacaftor
DD ... Pazopanib HCl

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a PIP4K2C inhibitor as an active ingredient for preventing or treating cancer. The present invention provides a composition for efficient and fundamental treatment of cancer by discovering PIP4K2C as a new treatment target for cancer, which exhibits a high recurrence rate and is difficult to fundamentally treat, and selecting a drug that inhibits PIP4K2C among known anticancer drugs.

(57) 요약서: 본 발명은 PIP4K2C의 억제제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 근본적인 치료가 어렵고 재발률이 높은 암에 대한 신규한 치료 타겟으로서 PIP4K2C를 발굴함은 물론 공지된 항암제 중 PIP4K2C를 억제하는 약물을 선별함으로써, 암에 대한 효율적이고 근본적인 치료 조성물을 제공한다.

[다음 쪽 계속]



WO 2023/101359 A1



KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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))

명세서

발명의 명칭: PIP4K2C 억제제를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 암 치료 타겟으로서 PIP4K2C를 발굴하고, 이를 이용하여 암 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 암은 현대인의 사망원인에서 가장 큰 비중을 차지하고 있는 질환 중 하나로서 여러가지 원인에 의하여 발생된 유전자의 돌연변이로 인하여 정상세포가 변화하여 발생된 질병으로서, 정상적인 세포의 분화, 증식, 성장 형태 등을 따르지 않는 종양 중 악성인 것을 지칭한다. 암이란, "제어되지 않은 세포성장"으로 특징지어지며, 이러한 비정상적인 세포 성장에 의해 종양(tumor)이라고 불리는 세포 덩어리가 형성되어 주위의 조직으로 침투되고, 심한 경우에는 신체의 다른 기관으로 전이되기도 한다. 암은 수술, 방사선 및 약물 요법 등으로 치료를 하더라도 많은 경우에 근본적인 치유가 되지 못하고 환자에게 고통을 주며 궁극적으로는 죽음에 이르게 하는 난치성 만성질환이다. 특히, 최근에는 노년 인구의 증가, 환경 악화 등으로 인하여 세계 암 발생률은 매년 5% 이상 증가되고 있는 추세이며, WHO 보고서에 따르면 향후 25년 내 암 발생 인구는 3천 만명으로 증가되고, 이중 2천 만명의 인구는 암으로 사망할 것으로 추정되고 있다.
- [3] 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma)은 우리 몸의 근육에서 발생하는 미분화 종양으로 전신에 걸쳐 나타날 수 있다. 주로 소아 청소년기에서 발생하며 전체 연부조직육종의 60 내지 70 %가량을 차지한다. 증상은 종양이 생긴 위치에 따라 다르며 정확한 발병원인은 알려져 있지 않다. 횡문근육종은 조직학적으로 크게 배아형(embryonal)과 포상형(alveolar)로 나뉜다. 이 중 포상형(alveolar)은 횡문근육종의 20 내지 25%를 차지하며, PAX3/7-FOXO1의 유전자 융합을 갖고 있어 예후가 좋지 않다.
- [4] 횡문근육종의 치료는 수술, 방사선, 항암 화학 요법과 같은 다양한 방법이 병행되며, 종양의 위치나 유전자의 전위여부 등에 따라 맞춤 치료가 이루어진다. 하지만 재발되거나 전이된 횡문근육종에 대한 5년 생존율은 20 내지 30 %로서 매우 낮기 때문에 보다 효과적인 신규 치료제 개발이 필요한 상황이다. 이에, 상기와 같은 문제를 해결하기 위해서 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명자들은 근본적인 치료가 어렵고 재발률이 높은 암에 대한 효과적인 신규 치료제를 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 암 치료를 위해

신규 타깃으로 PIP4K2C 유전자를 최초로 발굴하고, PIP4K2C의 발현을 억제할 경우 유방암, 폐암, 췌장암, 대장암 및 횡문근육종 세포주가 효율적으로 사멸됨으로써 다양한 PIP4K2C 억제제가 암의 근원적 치료 조성물로 유용하게 이용될 수 있음을 발견하였다.

[6] 따라서 본 발명의 목적은 암 치료를 위한 신규 타깃을 제시하여 치료에 효과적인 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

[7] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

[8] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[9] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[10]

[11] 명세서에서 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[12] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[13] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 PIP4K2C 억제제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[14] 본 발명자들은 근본적인 치료가 어렵고 재발률이 높은 암에 대한 효과적인 신규 치료제를 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 암 치료를 위해 신규 타깃으로 PIP4K2C 유전자를 최초로 발굴하고, PIP4K2C의 발현을 억제할 경우 유방암, 폐암, 췌장암, 대장암 및 횡문근육종 세포주가 효율적으로

사멸됨으로써 다양한 PIP4K2C 억제제가 암의 근원적 치료 조성물로 유용하게 이용될 수 있음을 발견하였다.

- [15] 본 발명에서, "암"은 포유류에서 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장으로 특징지어진 생리적 상태를 나타내거나 가리킨다. 본 발명에서 예방, 개선 또는 치료의 대상이 되는 암은 고형 장기(solid organ)에서 비정상적으로 세포가 성장하여 발생한 덩어리로 이루어진 고형암(solid tumor)일 수 있고, 고형 장기의 부위에 따라 위암, 간암, 교세포종, 난소암, 대장암, 두경부암, 방광암, 신장세포암, 유방암, 전이암, 전립선암, 횡문근육종, 췌장암, 흑색종 또는 폐암 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [16] 본 발명에서 용어 "횡문근육종(Rhabdomyosarcoma)"은 골격근의 근세포로 분화되지 못한 중간엽 세포에서 발생하는 매우 공격적인 형태의 암으로 횡문근육세포에서 발생하는 종양을 의미한다. 발생성 횡문근육종, 폐포 횡문근육종, 평형 횡문근육종, 스핀들 세포/종양성 횡문근육종 등 4가지 아형이 있으며, 18세 이하에서 발병하는 경우가 대부분이기 때문에 일반적으로 유년기의 질병으로 간주된다.
- [17] 본 발명에 따르면, "배아형 횡문근육종(embryonal Rhabdomyosarcoma)"은 중간엽에서 유래된 악성 세포가 태아의 원시 발달 골격근과 유사한 결합 조직의 희귀한 조직학적 형태로써 어린이에게 발생하는 가장 흔한 연조직 육종을 의미한다. 발생성 횡문근육종은 또한 융합 음성 횡문근육종(FN-RMS)으로도 알려져 있다.
- [18] 본 발명에 따르면, "폐포형 횡문근육종(alveolar Rhabdomyosarcoma)"은 횡문근육종 연조직암 계열의 아형을 의미하며, 중간엽 세포에서 유래하며 골격근 세포와 관련이 있다. 폐포형 횡문근육종 종양은 폐의 폐포 조직과 유사하고, 종양의 위치는 환자마다 다르지만 일반적으로 머리와 목 부위, 남성과 여성의 요로니탈 기관, 몸통, 사지에서 발견된다. 소아 및 청소년 폐포형 횡문근육종은 모든 악성 종양의 약 1%를 차지하며, 백만 명 당 발병률을 가지며, 대부분의 경우 유전적 소인이 없이 산발적으로 발생한다.
- [19] 본 발명에 따르면, "다형태 횡문근육종(pleomorphic Rhabdomyosarcoma)"은 골격근 분화의 증거가 있는 기괴한 다각형, 원형, 스핀들 세포로 구성된 거의 성인에게만 발생하는 특징을 가진 희귀한 연조직 육종을 의미한다. 환자들은 보통 사지의 깊은 연조직에 위치한 빠르게 성장하고 고통스러운 덩어리를 가지고 있지만, 다른 해부학적 영역도 가지고 있으며 예후는 일반적으로 좋지 않다.
- [20] 본 발명에 따르면, "포도형 횡문근육종(botryoid Rhabdomyosarcoma)"은 점막 아래에 다포체 또는 포엽과 같은 병변으로 나타나고, 상피에 침투하지 않으며, 관내 외관을 가지고 있는 특성을 가진다. 질, 방광, 비인두 등을 포함한 점막선 장기에서 거의 항상 발견되며, 1세 미만의 유아에게 영향을 받은 장기에 둥글고 포도 같은 덩어리로 나타나는 경우가 많다. 조직학적으로, 보트리이드 변종의

세포는 상피 아래의 밀집된 종양층에 의해 정의된다.

- [21] 본 명세서에서 용어 “예방”은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병에 걸릴 가능성이 있는 대상체에서 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미한다.
- [22] 본 명세서에서 용어 “치료”는 (a) 질환, 질병 또는 증상의 발전의 억제; (b) 질환, 질병 또는 증상의 경감; 또는 (c) 질환, 질병 또는 증상을 제거하는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물을 대상체에 투여하면 PIP4K2C의 발현량 또는 활성이 감소하여 종양의 진행을 억제하거나, 이를 제거하거나 또는 경감시키는 역할을 한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 그 자체로 이들 질환 치료의 조성물이 될 수도 있고, 혹은 다른 항암 약리성분과 함께 투여되어 암에 대한 치료 보조제로 적용될 수도 있다. 이에, 본 명세서에서 용어 “치료” 또는 “치료제”는 “치료 보조” 또는 “치료 보조제”의 의미를 포함한다.
- [23] 본 명세서에서 용어 “투여” 또는 “투여하다”는 본 발명의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 직접적으로 투여함으로써 대상체의 체내에서 동일한 양이 형성되도록 하는 것을 말한다.
- [24] 본 발명에서 용어 “치료적 유효량”은 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하고자 하는 개체에게 조성물 내의 약리성분이 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 정도로 함유된 조성물의 함량을 의미하며, 이에 “예방적 유효량”을 포함하는 의미이다.
- [25] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 암은 난소암, 횡문근육종, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervous system) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물이다.
- [26] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 PIP4K2C 억제제는 PIP4K2C에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, PIP4K2C에 특이적으로 결합하는 앵타머, PIP4K2C를 인코딩하는 뉴클레오타이드의 발현을 억제하는 핵산 분자, 또는 PIP4K2C의 발현을 억제하는 저분자 화합물들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물이다.
- [27] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 PIP4K2C 억제제는 두타스테리드(Dutasteride), 아프레피턴트(Aprepitant), 이바카프토(Ivacaftor), 아다팔렌(Adapalene) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 저분자 화합물이다.
- [28] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는

횡문근육종의 예방 또는 치료용 조성물의 스크리닝 방법을 제공한다.

- [29] (a) PIP4K2C를 발현하는 세포를 포함하는 생물학적 시료에 시험 물질을 접촉시키는 단계; 및
- [30] (b) 상기 PIP4K2C의 활성 또는 발현량을 측정하거나 또는 상기 PIP4K2C를 발현하는 세포의 생존률(viability) 또는 증식률(proliferation)을 측정하는 단계,
- [31] 상기 PIP4K2C의 활성 또는 발현량이 감소하거나, 또는 상기 PIP4K2C를 발현하는 세포의 생존률 또는 증식률이 감소한 경우, 상기 시험물질은 횡문근육종의 예방 또는 치료용 조성물로 판정한다.
- [32] 본 발명에서 용어 “생물학적 시료”는 인간을 포함한 포유동물로부터 얻어지는, PIP4K2C를 발현하는 세포를 포함하고 있는 모든 시료로서, 조직, 기관, 세포 또는 세포 배양액을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [33] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 생물학적 시료는 전혈(whole blood), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 골반 내 유체액(pelvic fluids), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 조직, 조직 유래 세포, 세포 추출물(cell extract) 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [34] 본 발명의 스크리닝 방법을 언급하면서 사용되는 용어 “시험물질”은 PIP4K2C를 발현하는 세포를 포함하는 시료에 첨가되어 PIP4K2C의 활성 또는 발현량에 영향을 미치는지 여부를 검사하기 위하여 스크리닝에서 이용되는 미지의 물질을 의미한다. 상기 시험물질은 화합물, 뉴클레오타이드, 펩타이드 및 천연 추출물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 시험물질을 처리한 생물학적 시료에서 PIP4K2C의 발현량 또는 활성을 측정하는 단계는 당업계에 공지된 다양한 발현량 및 활성 측정방법에 의해 수행될 수 있다. 측정 결과, PIP4K2C의 발현량 또는 활성이 감소한 경우 상기 시험물질은 암의 예방 또는 치료용 조성물로 판정될 수 있다.
- [35] 본 명세서에서 용어 “활성 또는 발현량의 감소”는 대조군 내 측정된 PIP4K2C보다 시험물질을 투여한 군에서 측정된 PIP4K2C의 발현량 또는 생체 내 고유한 기능 또는 발현량이 감소하는 것을 의미한다. 활성(activity)의 감소는 단순한 기능(function)의 감소뿐 아니라 안정성(stability)의 감소에 기인한 궁극적인 활성의 감소를 포함한다. 구체적으로는 대조군에 비하여 활성 또는 발현량이 20% 이상 감소한 상태, 보다 구체적으로는 40% 이상 감소한 상태, 더욱

구체적으로는 60% 이상 감소한 상태를 의미할 수 있다.

- [36] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 PIP4K2C 단백질 또는 이를 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 암 진단용 조성물을 제공한다.
- [37] 본 발명에 따르면, PIP4K2C 단백질과 횡문근육종과의 상관관계를 가진다는 사실을 최초로 발견하였다. 이에, 개체 내 PIP4K2C 단백질 또는 이를 인코딩하는 유전자가 고발현될 경우 상기 개체는 횡문근육종을 가지는 것으로 판단한다.
- [38] 본 명세서에서 용어 “고발현”은 PIP4K2C 단백질 또는 PIP4K2C 유전자의 발현량이 정상 개체에 비하여 유의하게 높은 경우를 의미하며, 구체적으로는 그 발현량이 정상 개체의 30% 이상인 경우를, 보다 구체적으로는 50% 이상인 경우를, 가장 구체적으로는 70% 이상인 경우를 의미한다.
- [39] 본 명세서에서 용어 “개체”는 PIP4K2C 단백질 또는 이를 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하기 위한 시료를 제공하고, 궁극적으로 암 발병 여부의 분석 대상이 되는 개체를 의미한다. 개체는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함하며, 구체적으로는 인간이다. 본 발명의 조성물은 현재 암 여부뿐 아니라 향후 암 진단될 유전적 위험성을 예측하기 위한 정보도 제공하기 때문에, 본 발명의 개체는 암 환자일 수도 있고 아직 발병하지 않은 정상개체(healthy subject)일 수도 있다.
- [40] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 PIP4K2C 단백질의 발현량을 측정하는 제제는 상기 PIP4K2C 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, PIP4K2C에 특이적으로 결합하는 앵타머, 또는 PIP4K2C의 발현을 억제하는 저분자 화합물인 것을 특징으로 하는, 조성물이다.
- [41] 본 발명에 따르면, 본 발명의 PIP4K2C 단백질을 항원-항체 반응을 이용한 면역분석(immunoassay) 방법에 따라 검출하여 개체의 암 발병 여부를 분석하는 데 이용될 수 있다. 이러한 면역분석은 종래에 개발된 다양한 면역분석 또는 면역염색 프로토콜에 따라 실시될 수 있다.
- [42] 예를 들어, 본 발명의 방법이 방사능면역분석 방법에 따라 실시되는 경우, 방사능동위원소(예컨대, C^{14} , I^{125} , P^{32} 및 S^{35})로 표지된 항체가 이용될 수 있다. 본 발명에서 PIP4K2C 단백질을 특이적으로 인식하는 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체이며, 구체적으로는 모노클로날 항체이다.
- [43] 본 발명의 항체는 당업계에서 통상적으로 실시되는 방법들, 예를 들어, 융합 방법, 제조합 DNA 방법 또는 파아지 항체 라이브러리 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [44] 상술한 면역분석 과정에 의한 최종적인 시그널의 강도를 분석함으로써, 암을 예측할 수 있다. 즉, 개체의 시료에서 PIP4K2C 단백질에 대한 시그널이 정상 시료 보다 강하게 나오는 경우에는 암으로 판단된다.
- [45] 본 발명에 따르면, “항원 결합 단편(antigen binding fragment)”은 면역글로불린

전체 구조 중 항원이 결합할 수 있는 폴리펩티드의 일부를 의미하며, 예를 들어 F(ab')₂, Fab', Fab, Fv 및 scFv를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[46] 본 발명에 따르면, "특이적으로 결합(specifically binding)"은 "특이적으로 인식(specifically recognizing)"과 동일한 의미로서, 항원과 항체(또는 이의 단편)가 면역학적 반응을 통해 특이적으로 상호작용하는 것을 의미한다.

[47] 본 발명은 항체 대신 PIP4K2C 단백질에 특이적으로 결합하는 앵타머를 이용할 수도 있다. 본 명세서에서 용어“앵타머”는 특정 표적물질에 높은 친화력과 특이성으로 결합하는 단일 줄기의(single-stranded) 핵산(RNA 또는 DNA) 분자 또는 펩타이드 분자를 의미한다.

[48] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 PIP4K2C 단백질을 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하는 제제는 상기 유전자의 핵산 분자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브이다.

[49] 본 명세서에서, 용어 “핵산 분자”는 DNA(gDNA 및 cDNA) 그리고 RNA 분자를 포괄적으로 포함하는 의미를 갖으며, 핵산 분자에서 기본 구성 단위인 뉴클레오타이드는 자연의 뉴클레오타이드뿐만 아니라, 당 또는 염기 부위가 변형된 유사체 (analogue)도 포함한다.

[50] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프라이머"는 핵산쇄(주형)에 상보적인 프라이머 연장 산물의 합성이 유도되는 조건, 즉, 뉴클레오타이드와 DNA 중합효소와 같은 중합제의 존재, 적합한 온도와 pH의 조건에서 합성의 개시점으로 작용하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 구체적으로는, 프라이머는 디옥시리보뉴클레오타이드 단일쇄이다. 본 발명에서 이용되는 프라이머는 자연(naturally occurring) dNMP(즉, dAMP, dGMP, dCMP 및 dTMP), 변형 뉴클레오타이드 또는 비-자연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있으며, 리보뉴클레오타이드도 포함할 수 있다.

[51] 본 발명의 프라이머는 타겟 핵산에 어닐링 되어 주형-의존성 핵산 중합효소에 의해 타겟 핵산에 상보적인 서열을 형성하는 연장 프라이머(extension primer)일 수 있으며, 이는 고정화 프로브가 어닐링 되어 있는 위치까지 연장되어 프로브가 어닐링 되어 있는 부위를 차지한다.

[52] 본 발명에서 이용되는 연장 프라이머는 타겟 핵산, 예를 들어 PIP4K2C 유전자의 특정 염기서열에 상보적인 혼성화 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 용어 “상보적”은 소정의 어닐링 또는 혼성화 조건하에서 프라이머 또는 프로브가 타겟 핵산 서열에 선택적으로 혼성화할 정도로 충분히 상보적인 것을 의미하며, 실질적으로 상보적(substantially complementary)인 경우 및 완전히 상보적(perfectly complementary)인 경우를 모두 포괄하는 의미이며, 구체적으로는 완전히 상보적인 경우를 의미한다. 본 명세서에서 용어 “실질적으로 상보적인 서열”은 완전히 일치되는 서열뿐만 아니라, 특정 서열에 어닐링하여 프라이머 역할을 할 수 있는 범위 내에서, 비교 대상의 서열과 부분적으로 불일치되는 서열도 포함되는 의미이다.

- [53] 프라이머는, 중합제의 존재 하에서 연장 산물의 합성을 프라이밍시킬 수 있을 정도로 충분히 길어야 한다. 프라이머의 적합한 길이는 다수의 요소, 예컨대, 온도, pH 및 프라이머의 소스(source)에 따라 결정되지만 전형적으로 15 내지 30 뉴클레오타이드이다. 짧은 프라이머 분자는 주형과 충분히 안정된 혼성 복합체를 형성하기 위하여 일반적으로 보다 낮은 온도를 요구한다. 이러한 프라이머의 설계는 타겟 뉴클레오타이드 서열을 참조하여 당업자가 용이하게 실시할 수 있으며, 예컨대, 프라이머 디자인용 프로그램(예: PRIMER 3 프로그램)을 이용하여 할 수 있다.
- [54] 본 명세서에서 용어 "프로브"는 특정 뉴클레오타이드 서열에 혼성화될 수 있는 디옥시리보뉴클레오타이드 및 리보뉴클레오타이드를 포함하는 자연 또는 변형되는 모노머 또는 결합을 갖는 선형의 올리고머를 의미한다. 구체적으로, 프로브는 혼성화에서의 최대 효율을 위하여 단일가닥이며, 더욱 구체적으로는 디옥시리보뉴클레오타이드이다. 본 발명에 이용되는 프로브로서, 상기 PIP4K2C 유전자의 특정 염기서열에 완전하게(perfectly) 상보적인 서열이 이용될 수 있으나, 특이적 혼성화를 방해하지 않는 범위 내에서 실질적으로(substantially) 상보적인 서열이 이용될 수도 있다. 일반적으로, 혼성화에 의해 형성되는 듀플렉스(duplex)의 안정성은 말단의 서열의 일치에 의해 결정되는 경향이 있기 때문에, 타겟 서열의 3'-말단 또는 5'-말단에 상보적인 프로브를 사용하는 것이 바람직하다.
- [55] 본 명세서에서 용어 "진단용 조성물"은 대상체의 암의 발병 여부를 판단하거나 발병 가능성을 예측하기 위해 PIP4K2C 단백질 또는 PIP4K2C 유전자의 발현량 측정수단을 포함하는 통합적인 혼합물(mixture) 또는 장비(device)를 의미하며, 이에 "진단용 키트"로 표현될 수도 있다.

발명의 효과

- [56] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [57] (a) 본 발명은 PIP4K2C의 억제제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [58] (b) 본 발명은 근본적인 치료가 어렵고 재발률이 높은 난치성 암에 대한 신규한 치료 타겟으로서 PIP4K2C를 발굴함은 물론 공지된 항암제 중 PIP4K2C를 억제하는 약물을 선별함으로써, 암에 대한 효율적이고 근원적인 치료 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [59] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른, SJCRH30에 24시간 FDA 승인 약물 처리 후의 MTT분석 결과를 나타낸 것이다 (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$).
- [60] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른, SJCRH30와 CCD-18Co에 24시간 이바카프토(Ivacaftor) 처리 후의 MTT분석 결과를 나타낸 것이다 (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$).

- [61] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른, SJCRH30에 24시간 파조파넵염산염(pazopanib HCl)과 이바카프토(Ivacaftor) 처리 후의 MTT분석 결과를 나타낸 것이다 (*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$).
- [62] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른, 이바카프토(Ivacaftor)의 대장암, 췌장암, 폐암 및 유방암에 대한 항암효과를 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- [63] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른, 아다팔렌(Adapalene)의 대장암, 췌장암, 폐암 및 유방암에 대한 항암효과를 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- [64] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른, 두타스테리드(Dutasteride)의 대장암, 췌장암 및 폐암에 대한 항암효과를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [65] 본 발명은 종래의 근본적인 치료가 어렵고 재발률이 높은 난치성 암에 대한 효과적인 신규 치료제를 개발을 위한 것이다. 본 발명은 시험하고자 하는 생물학적 시료에 특정 유전자의 발현량을 이용하여 효과적인 암의 치료를 위한 것이다. 암 치료를 위해 신규 타깃으로 PIP4K2C 유전자를 최초로 발굴하고, PIP4K2C의 발현을 억제할 경우 유방암, 폐암, 췌장암, 대장암 및 횡문근육종 세포주가 효율적으로 사멸됨을 발견함으로써, 다양한 PIP4K2C 억제제가 암의 근원적 치료 조성물로 횡문근육종 환자에게 최적의 치료조성물을 제공할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [66] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[67]

[68] 실시예

- [69] 이하에서는 본 발명의 알고리즘에 대한 구체적인 실시예를 상세하게 설명한다. 인포지노머(InfoGenomeR) 알고리즘을 사용하여 횡문근육종세포주(SJCRH30) 샘플의 전장 유전체(whole-genome sequencing) 데이터에서 유전변이를 찾고, 전사체(RNA sequencing) 데이터에서 발현량이 높은 유전자를 찾는다. 이후, 횡문근육종세포주 샘플에서 후보 유전자를 발굴하기 위하여 유전 변이가 존재하면서 유전자 발현량과 정수형 복제수(Integer copy number)가 높은 유전자 중 하나인 PIP4K2C를 횡문근육종 치료를 위한 신규 타깃으로 선택하였다. 마지막으로, DeepAffinity 알고리즘을 통해 FDA 승인 약물 라이브러리에서 PIP4K2C 유전자와 반응성이 높은 약물 후보군을 발굴하였다.

[70]

[71] [실시예 1] 재료 및 실험방법

[72] 실시예 1-1. 시약

- [73] 세포배양에 사용된 RPMI1640, 페니실린 및 스트렙토마이신은 GIBCO에서 구입하였고, 소태아혈청 (FBS)은 인비트로젠(Invitrogen)에서 구입하였다. 세포증식평가를 위한 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)는 골드 바이오테크놀로지(Gold Biotechnology)에서 구입하였으며, DMSO는 시그마 알드리치(Sigma-Aldrich)에서 구입하였다. FDA 승인 약물 라이브러리는 셀렉캠(Selleckchem)에서 구입하였다.
- [74]
- [75] **실시예 1-2. 세포 배양**
- [76] SJCRH30 인간 포상형 횡문근육종 세포(alveolar rhabdomyosarcoma)는 ATCC에서 구입하였다. 세포는 10% 소태아혈청 (FBS), 1% 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 RPMI1640에서 배양되었다. CCD-18Co 인간 대장 섬유아세포(Human colon fibroblast)는 한국세포주은행에서 구입하였다. 세포는 10% 소태아혈청 (FBS), 1% 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 DMEM에서 배양되었으며, 모든 세포는 37°C, 5% CO₂조건의 인큐베이터에서 배양되었다
- [77]
- [78] **실시예 1-3. MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) 어세이**
- [79] 세포 증식은 MTT분석을 통해 평가하였다. SJCRH30과 CCD-18Co는 웰(well)당 2×10^4 세포 밀도로 96웰 플레이트에 3회 접종하였다. 24 시간 후 FDA 승인 약물을 소태아혈청(FBS)이 없는 배지에 희석하여 처리해주었다. 24시간 인큐베이션 후, 배지를 MTT 용액(0.5mg/mL)으로 변경하고 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 조건으로 인큐베이션하였다. 60분 인큐베이션 후, 상층액을 제거한 뒤 50μL의 DMSO를 첨가하였다. 각 웰에서의 광학 밀도는 마이크로 플레이트 리더(VersaMax, Molecular Devices, USA)를 사용하여 570nm에서 측정되었다.
- [80]
- [81] **실시예 1-4. 데이터 분석**
- [82] Student's t-test는 도1의 통계적 유의성을 결정하기 위해 사용되었다. 0.05 미만의 p 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 오차 막대는 표준 편차이다.
- [83]
- [84] **[실시예 2] FDA 승인 약물들의 횡문근육종에 대한 항암효과 확인**
- [85] FDA 승인 약물이 횡문근육종세포(SJCRH30) 증식에 미치는 영향을 평가하기 위해 MTT분석을 수행하였다. 18종의 약물을 각 5μM, 10μM 농도로 횡문근육종 세포에 처리하여 24시간 후 관찰하였다. 두타스테리드(Dutasteride), 아프레피턴트(Aprepitant), 이바카프토(Ivacaftor), 아다팔렌(Adapalene)을 처리한 세포에서 유의미한 세포증식 감소와 세포 사멸 효과(10μM)가 확인되었다(도 1).
- [86]
- [87] **[실시예 3] 이바카프토의 횡문근육종에 대한 선택적인 작용 확인**

- [88] 가장 높은 세포증식 감소 효과를 보여준 이바카프토(Ivacaftor)의 정상세포에 대한 독성을 평가하기 위해 MTT분석을 수행하였다. 횡문근육종세포(SJCRH30)와 대장섬유아세포(CCD-18Co)에 0.625 μ M, 1.25 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M 농도의 이바카프토(Ivacaftor)를 처리하여 비교하였다. 횡문근육종세포(SJCRH30)에 처리한 경우 1.25 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M에서 유의미한 세포수의 감소를 보여주었으며, 대장섬유아세포(CCD-18Co)에 처리한 경우 모든 농도에서 유의미한 세포수의 감소가 없었다. 이로 이바카프토(Ivacaftor)는 정상세포에서 독성이 나타나지 않는 것으로 확인되었다 (도 2).
- [89]
- [90] [실시예 4] 파조파닙염산염(pazopanib HCl)과 이바카프토(Ivacaftor)의 IC₅₀ 비교
- [91] 연조직육종(soft tissue sarcoma)환자에게 쓰이는 파조파닙염산염(pazopanib HCl)과 이바카프토(Ivacaftor)의 횡문근육종세포(SJCRH30)에 대한 IC₅₀(half maximal inhibitory concentration)를 비교하기 위해 MTT분석을 시행하였다. 파조파닙염산염(pazopanib HCl)과 이바카프토(Ivacaftor)를 0.625 μ M, 1.25 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 40 μ M, 60 μ M 농도로 24시간 처리 후 관찰하였다. 파조파닙염산염과 이바카프토의 IC₅₀는 각각 40.870 μ M 과 5.111 μ M로 횡문근육종 세포(SJCRH30)에 대해 이바카프토의 효력이 더 큰 것으로 확인되었다 (도 3).
- [92]
- [93] [실시예 5] 타 암종에 대한 항암효과 확인
- [94] 횡문근육종세포(SJCRH30)에서 유의미한 세포증식 감소가 확인된 약물 중 이바카프토(Ivacaftor), 아다팔렌(Adapalene), 및 두타스테리드(Dutasteride)의 다른 암종에 대한 항암효과를 확인하였다. 이바카프토(Ivacaftor), 및 아다팔렌(Adapalene)은 대장암세포(HCT-116), 췌장암세포(PANC-1), 폐암세포(A549), 및 유방암세포 (MDA-MB-231)에 처리하였고, 두타스테리드(Dutasteride)의 경우 대장암세포 (HCT-116), 췌장암세포(PANC-1), 및 폐암세포(A549)에 처리하여 MTT분석을 수행하였다. 3종의 약물은 0.625 μ M, 1.25 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 및 10 μ M 농도로 24시간 처리 후 관찰하였다.
- [95] 이바카프토(Ivacaftor)는 췌장암세포(PANC-1), 폐암세포(A549), 및 유방암세포(MDA-MB-231)에서 유의미한 세포증식 감소를 보여주었다(도 4). 아다팔렌(Adapalene)의 경우 대장암세포(HCT-116), 췌장암세포(PANC-1), 폐암세포(A549), 및 유방암세포 (MDA-MB-231)에서 모두 유의미한 세포증식 감소를 보여주었다(도 5). 또한, 두타스테리드(Dutasteride)의 경우 대장암세포(HCT-116), 췌장암세포(PANC-1), 및 폐암세포(A549)에서 세포증식 감소를 보여주었다(도 6).

[96]

- [97] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

산업상 이용가능성

- [98] 본 발명은 종래의 근본적인 치료가 어렵고 재발률이 높은 난치성 암에 대한 효과적인 신규 치료제를 개발을 위한 것이다. 현재 암은 효과적인 표적치료제나 항암제가 없고, 연구가 미비하여 새로운 치료제 개발 필요성이 요구되고 있다. 본 발명은 시험하고자 하는 생물학적 시료에 특정 유전자의 발현량을 이용하여 효과적인 암의 치료를 위한 것이다. 암 치료를 위해 신규 타겟으로 PIP4K2C 유전자를 최초로 발굴하고, PIP4K2C의 발현을 억제할 경우 유방암, 폐암, 췌장암, 대장암 및 횡문근육종 세포주가 효율적으로 사멸됨을 발견함으로써, 다양한 PIP4K2C 억제제가 암의 근원적 치료 조성물로 암 환자 치료에 매우 효과적으로 이용될 것으로 기대된다.

청구범위

- [청구항 1] PIP4K2C 억제제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
 상기 암은 난소암, 횡문근육종, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서,
 상기 PIP4K2C 억제제는 PIP4K2C에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, PIP4K2C에 특이적으로 결합하는 앵타머, PIP4K2C를 인코딩하는 뉴클레오타이드의 발현을 억제하는 핵산 분자, 또는 PIP4K2C의 발현을 억제하는 저분자 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 4] 제 3항에 있어서,
 상기 PIP4K2C 억제제는 두타스테리드(Dutasteride), 아프레피턴트(Aprepitant), 이바카프토(Ivacaftor), 아다팔렌(Adapalene) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 저분자 화합물을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 5] 다음의 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 조성물의 스크리닝 방법:
 (a) PIP4K2C를 발현하는 세포를 포함하는 생물학적 시료에 시험 물질을 접촉시키는 단계; 및
 (b) 상기 PIP4K2C의 활성 또는 발현량을 측정하거나 또는 상기 PIP4K2C를 발현하는 세포의 생존률(viability) 또는 증식률(proliferation)를 측정하는 단계,
 상기 PIP4K2C의 활성 또는 발현량이 감소하거나, 또는 상기 PIP4K2C를 발현하는 세포의 생존률 또는 증식률이 감소한 경우, 상기 시험물질은 암의 예방 또는 치료용 조성물로 판정한다.
- [청구항 6] 제 5항에 있어서,
 상기 생물학적 시료는 전혈(whole blood), 백혈구(leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(buffy coat),

혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 골반 내 유체액(pelvic fluids), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 조직, 조직 유래 세포, 세포 추출물(cell extract) 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

[청구항 7] PIP4K2C 단백질 또는 이를 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 암 진단용 조성물.

[청구항 8] 제 7항에 있어서,
상기 PIP4K2C 단백질의 발현량을 측정하는 제제는 상기 PIP4K2C 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, PIP4K2C에 특이적으로 결합하는 앵타머, 또는 PIP4K2C의 발현을 억제하는 저분자 화합물인 것을 특징으로 하는, 조성물.

[청구항 9] 제 7항에 있어서,
상기 PIP4K2C 단백질을 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하는 제제는 상기 유전자의 핵산 분자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 것을 특징으로 하는, 조성물.

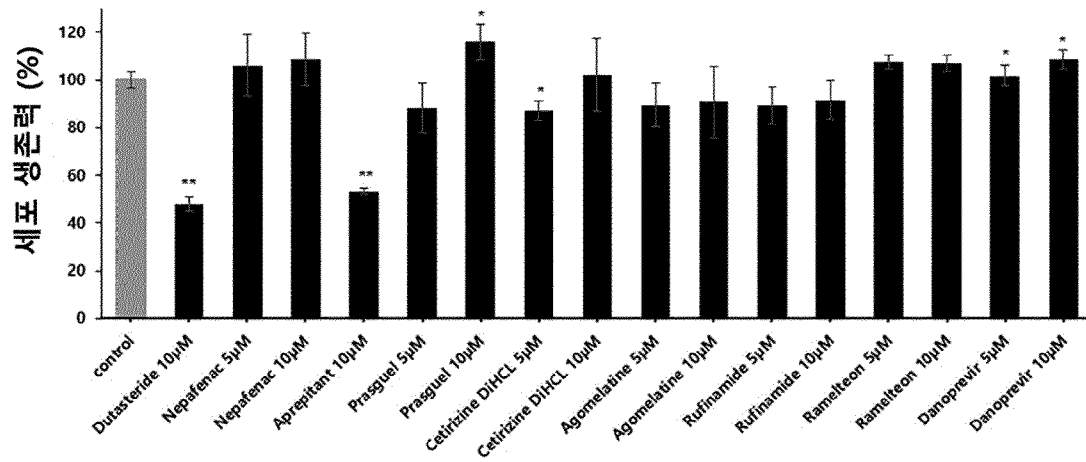
[청구항 10] 개체에게 PIP4K2C 억제제를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법.

[청구항 11] PIP4K2C 억제제의 암의 예방 또는 치료 용도.

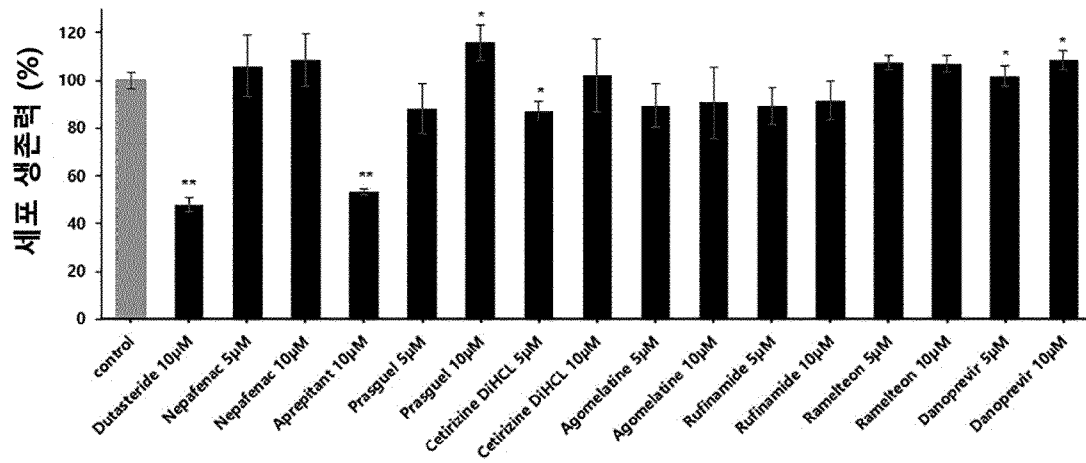
[청구항 12] PIP4K2C 단백질 또는 이를 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 진단 방법.

[청구항 13] PIP4K2C 단백질 또는 이를 인코딩하는 유전자의 발현량을 측정하는 제제의 암 예방 또는 진단 용도.

[도1a]

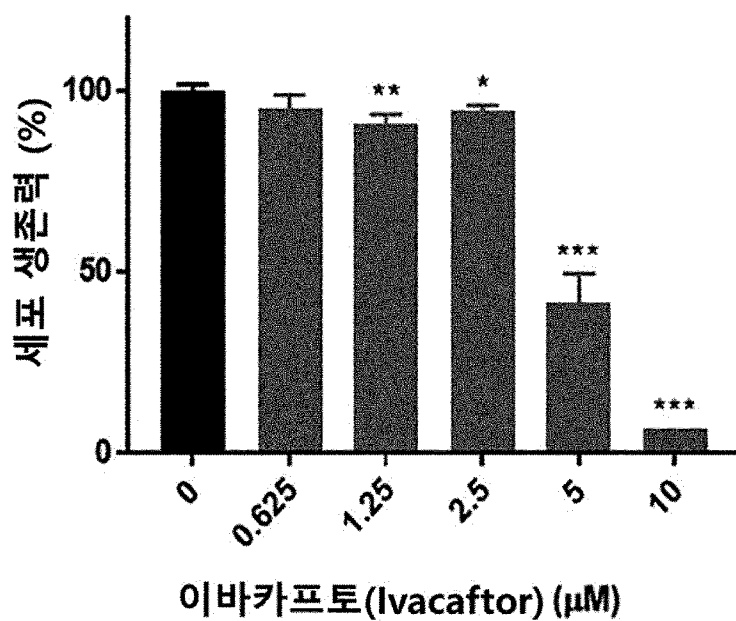


[도1b]

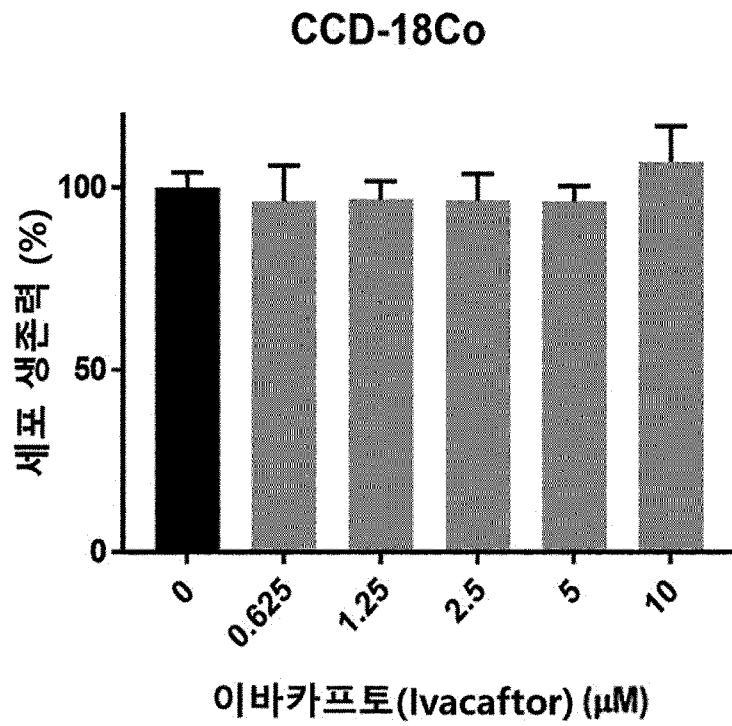


[도2a]

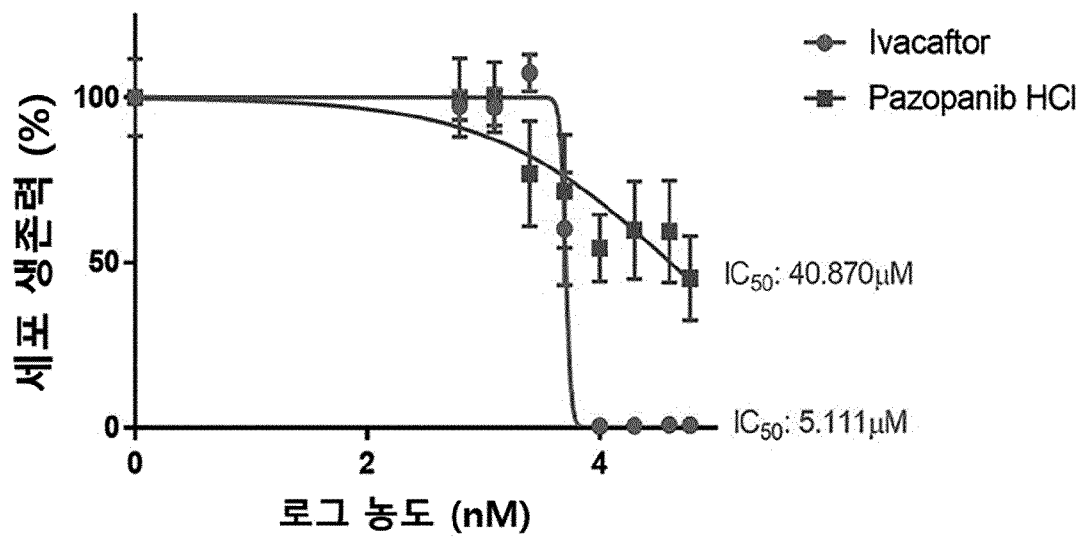
SJCRH30



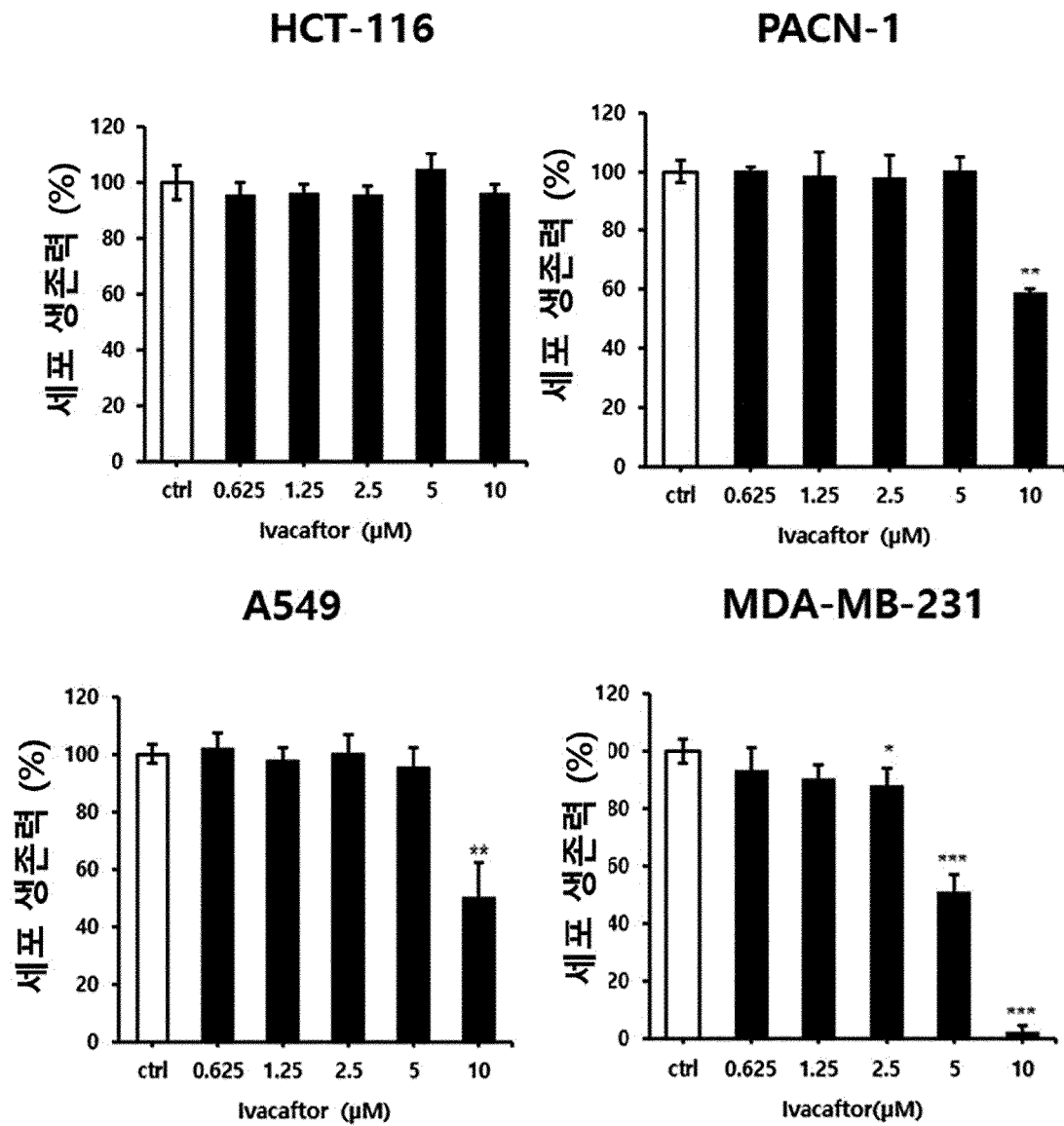
[도2b]



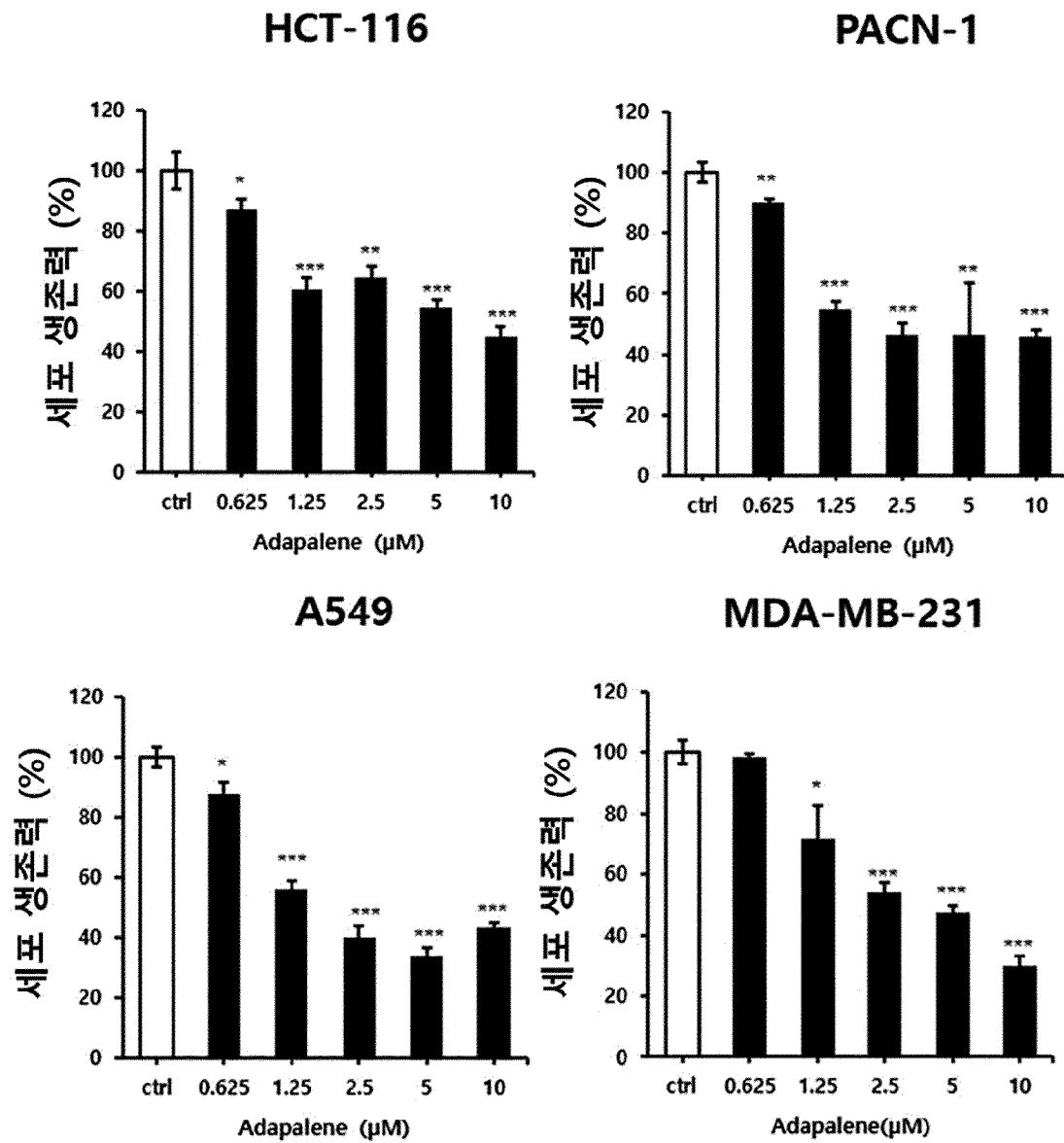
[도3]



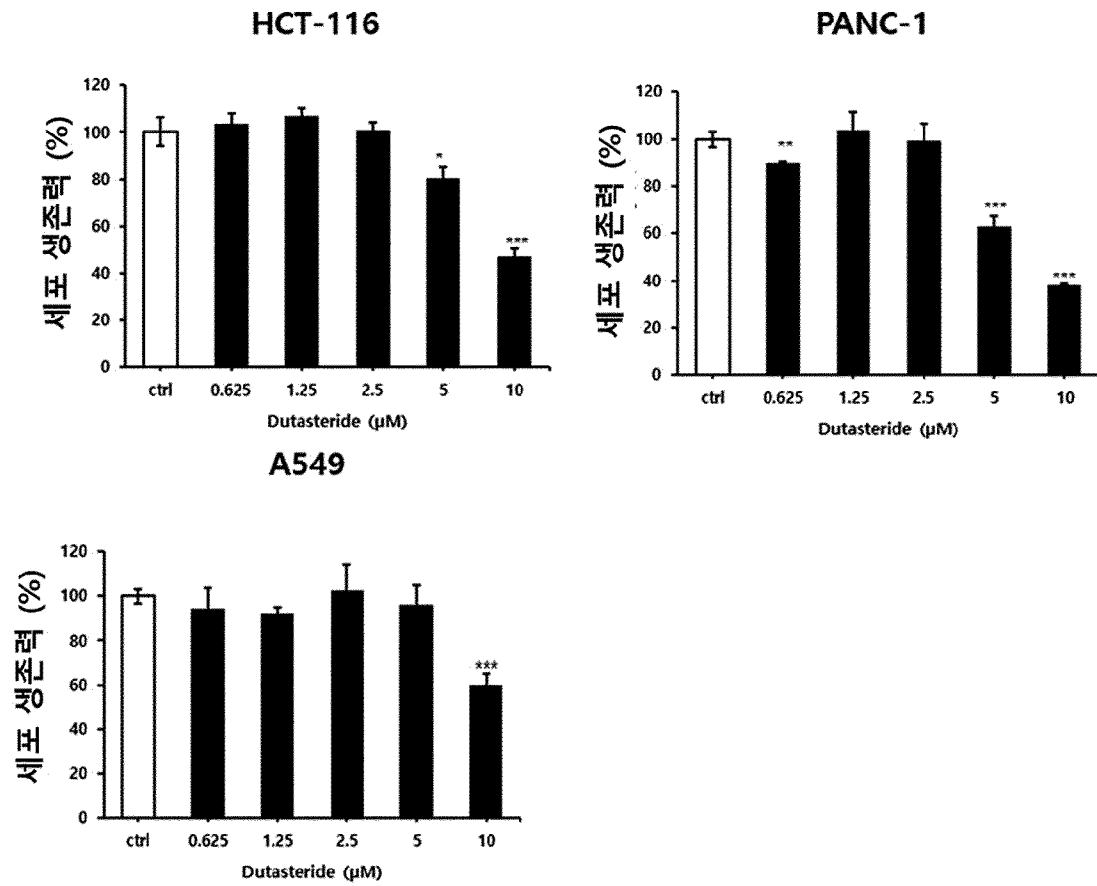
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/019051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/47(2006.01)i; **A61K 31/58**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61K 31/192**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i;
G01N 33/50(2006.01)i; **G01N 33/68**(2006.01)i; **C12Q 1/6886**(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)

A61K 31/47(2006.01); A61K 38/16(2006.01); A61K 38/17(2006.01); A61P 3/10(2006.01); C07K 16/40(2006.01);
 C12Q 1/6886(2018.01); G01N 33/50(2006.01); G01N 33/53(2006.01); G01N 33/574(2006.01); G01N 33/68(2006.01)

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: PIP4K2C, 억제제(inhibitor), 항체(antibody), 항원 결합 단편(antigen binding fragment), 앵타머(aptamer), 핵산(nucleic acid), 저분자 화합물(low-molecular compound), 유전자(genome), 발현(expression), 프라이머(primer), 프로브(probe), 암(cancer), 예방(prevention), 치료(treatment), 진단(diagnosis), 스크리닝(screening)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020-210686 A1 (CORNELL UNIVERSITY) 15 October 2020 (2020-10-15) See abstract, claim 29, and pages 27-28, 42-46 and 50.	1-9,11,13
X	SHIM, H. et al. Deletion of the gene Pip4k2c, a novel phosphatidylinositol kinase, results in hyperactivation of the immune system. PNAS. 2016, vol. 113, no. 27, pp. 7596-7601. See abstract.	1,11
X	Weill Cornell Medicine Sandra and Edward Meyer Cancer Center. News post. Metabolic protein linked to cancer and autoimmunity. Retrieved from the Internet URL : https://meyercancer.weill.cornell.edu/news/2016-07-19/metabolic-protein-linked-cancer-and-autoimmunity (19 July 2016). See entire document.	1,11
X	WO 2016-094558 A1 (ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF ARIZONA STATE UNIVERSITY et al.) 16 June 2016 (2016-06-16) See claims 1 and 3-4, and paragraphs [0003] and [0023]-[0024].	7,13



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

06 March 2023

Date of mailing of the international search report

06 March 2023

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/KR2022/019051

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013-0310266 A1 (LIANG, X. et al.) 21 November 2013 (2013-11-21) See entire document.	1-9,11,13
A	KR 10-2019-0029328 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) 20 March 2019 (2019-03-20) See entire document.	1-9,11,13
A	KR 10-2019-0093606 A (NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE) 09 August 2019 (2019-08-09) See entire document.	1-9,11,13
A	WO 2020-099277 A1 (BRACCO IMAGING SPA et al.) 22 May 2020 (2020-05-22) See entire document.	1-9,11,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/019051

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **10,12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 10 and 12 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/019051

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020-210686	A1	15 October 2020	CN	114096565	A	25 February 2022
				EP	3953394	A1	16 February 2022
				JP	2022-526012	A	20 May 2022
				US	2022-0168402	A1	02 June 2022
WO	2016-094558	A1	16 June 2016	EP	3230745	A1	18 October 2017
				EP	3230745	B1	17 February 2021
				US	11525831	B2	13 December 2022
				US	2017-0363631	A1	21 December 2017
				US	2020-0182874	A1	11 June 2020
US	2013-0310266	A1	21 November 2013	US	2018-0045735	A1	15 February 2018
				WO	2012-031122	A2	08 March 2012
				WO	2012-031122	A3	16 August 2012
KR	10-2019-0029328	A	20 March 2019	KR	10-2146047	B1	19 August 2020
				WO	2019-054744	A1	21 March 2019
KR	10-2019-0093606	A	09 August 2019	CN	110300585	A	01 October 2019
				EP	3551184	A1	16 October 2019
				JP	2020-501544	A	23 January 2020
				US	2019-0350964	A1	21 November 2019
				WO	2018-106192	A1	14 June 2018
WO	2020-099277	A1	22 May 2020	EP	3880846	A1	22 September 2021
				US	2021-0395832	A1	23 December 2021

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/192(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; G01N 33/50(2006.01)i; G01N 33/68(2006.01)i; C12Q 1/6886(2018.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/47(2006.01); A61K 38/16(2006.01); A61K 38/17(2006.01); A61P 3/10(2006.01); C07K 16/40(2006.01); C12Q 1/6886(2018.01); G01N 33/50(2006.01); G01N 33/53(2006.01); G01N 33/574(2006.01); G01N 33/68(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: PIP4K2C, 억제제(inhibitor), 항체(antibody), 항원 결합 단편(antigen binding fragment), 앵타머(aptamer), 핵산(nucleic acid), 저분자 화합물(low-molecular compound), 유전자(genome), 발현(expression), 프라이머(primer), 프로브(probe), 암(cancer), 예방(prevention), 치료(treatment), 진단(diagnosis), 스크리닝(screening)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2020-210686 A1 (CORNELL UNIVERSITY) 2020.10.15 요약, 청구항 29, 페이지 27-28, 42-46, 50	1-9,11,13
X	SHIM, H. 등, "Deletion of the gene Pip4k2c, a novel phosphatidylinositol kinase, results in hyperactivation of the immune system", PNAS, 2016, 제113권, 제27호, 페이지 7596-7601 초록	1,11
X	Weill Cornell Medicine Sandra and Edward Meyer Cancer Center, News 게시물, "Metabolic protein linked to cancer and autoimmunity", 인터넷 URL : https://meyercancer.weill.cornell.edu/news/2016-07-19/metabolic-protein-linked-cancer-and-autoimmunity (2016.07.19) 전체 문헌	1,11
X	WO 2016-094558 A1 (ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF ARIZONA STATE UNIVERSITY 등) 2016.06.16 청구항 1, 3-4, 단락 [0003], [0023]-[0024]	7,13
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2023년03월06일(06.03.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년03월06일(06.03.2023)
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

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2013-0310266 A1 (LIANG, X. 등) 2013.11.21 전체 문헌	1-9,11,13
A	KR 10-2019-0029328 A (사회복지법인 삼성생명공익재단) 2019.03.20 전체 문헌	1-9,11,13
A	KR 10-2019-0093606 A (내셔널 유니버시티 오브 싱가포르) 2019.08.09 전체 문헌	1-9,11,13
A	WO 2020-099277 A1 (BRACCO IMAGING SPA 등) 2020.05.22 전체 문헌	1-9,11,13

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

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

1. ☒ 청구항: **10,12**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 10, 12는 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것입니다(PCT 17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2020-210686 A1	2020/10/15	CN 114096565 A	2022/02/25
		EP 3953394 A1	2022/02/16
		JP 2022-526012 A	2022/05/20
		US 2022-0168402 A1	2022/06/02
WO 2016-094558 A1	2016/06/16	EP 3230745 A1	2017/10/18
		EP 3230745 B1	2021/02/17
		US 11525831 B2	2022/12/13
		US 2017-0363631 A1	2017/12/21
		US 2020-0182874 A1	2020/06/11
US 2013-0310266 A1	2013/11/21	US 2018-0045735 A1	2018/02/15
		WO 2012-031122 A2	2012/03/08
		WO 2012-031122 A3	2012/08/16
KR 10-2019-0029328 A	2019/03/20	KR 10-2146047 B1	2020/08/19
		WO 2019-054744 A1	2019/03/21
KR 10-2019-0093606 A	2019/08/09	CN 110300585 A	2019/10/01
		EP 3551184 A1	2019/10/16
		JP 2020-501544 A	2020/01/23
		US 2019-0350964 A1	2019/11/21
		WO 2018-106192 A1	2018/06/14
WO 2020-099277 A1	2020/05/22	EP 3880846 A1	2021/09/22
		US 2021-0395832 A1	2021/12/23