

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2023/195783 A1

2023 년 10 월 12 일 (12.10.2023) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

C12Q 1/6886 (2018.01)

A61K 38/17 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

서울특별시 마포구 백범로 199, 2207호, Seoul (KR). 정
원진 (JEONG, Won-Jin); 24214 강원도 춘천시 동면 삭
주로 231, 107동 1304호, Gangwon-do (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/004625

(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06158 서울특별시
강남구 테헤란로 445, 13층, Seoul (KR).

(22) 국제출원일:

2023 년 4 월 5 일 (05.04.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 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.

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0043031 2022 년 4 월 6 일 (06.04.2022) KR

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

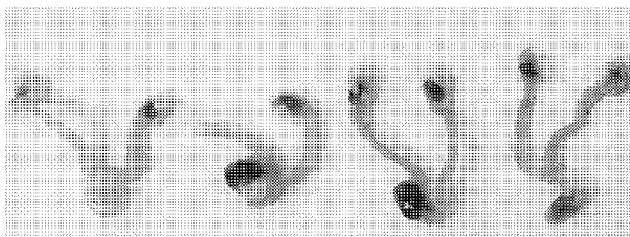
(71) 출원인: 울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF
ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPER-
ATION) [KR/KR]; 44610 울산광역시 남구 대학로 93,
Ulsan (KR). 주식회사 로펠바이오 (ROPHELBIO CO.,
LTD.) [KR/KR]; 04778 서울특별시 성동구 뚝섬로1길
31, B102호, Seoul (KR).

(72) 발명자: 박정우 (PARK, Jeong Woo); 44460 울산광역
시 중구 우정2길 45, 109동 302호, Ulsan (KR). 레민수
언 (LE, Minh Xuan); 44608 울산광역시 남구 대학로121
번길 38, 104호, Ulsan (KR). 레안녕 (LE, Anh Nhung);
44608 울산광역시 남구 대학로121번길 38, 104호, Ulsan
(KR). 이언화 (LEE, Unnhwa); 44922 울산광역시 울주
군 범서읍 대리2길 46, 203동 1603호, Ulsan (KR). 박상진
(PARK, Sang Jin); 44460 울산광역시 중구 우정2길 45,
109동 302호, Ulsan (KR). 추현수 (CHU, Hun Su); 04195

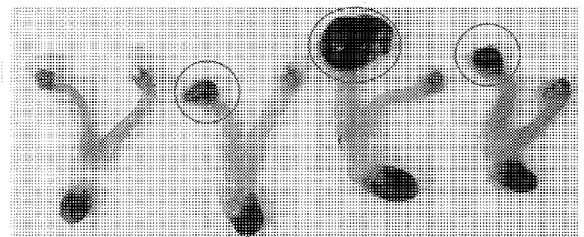
(54) Title: USE OF DRG2 AS BIOMARKER FOR PREDICTING OVARIAN METASTASIS OF CANCER

(54) 발명의 명칭: 암의 난소 전이 예측용 바이오마커로서의 DRG2의 용도

Wild-type mice



DRG2 KO mice



(57) Abstract: The present invention relates to use of DRG2 as a biomarker for predicting ovarian metastasis of cancer. When melanoma was induced in DRG2 gene knockout mice according to the present invention, ovarian metastasis of cancer was observed, from which it was confirmed that DRG2 can be used as a biomarker for predicting ovarian metastasis of cancer. Thus, when a DRG2 gene, mRNA thereof, or a DRG2 protein, according to the present invention, is not detected, or the expression level thereof is reduced compared to a control, the risk of specific ovarian metastasis of cancer is predicted to be high, and therefore, it is expected to efficiently prevent the ovarian metastasis of cancer and increase the treatment efficiency for ovarian cancer.

(57) 요약서: 본 발명은 암의 난소 전이 예측용 바이오마커로서의 DRG2의 용도에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 DRG2 유전자 녹아웃 마우스에 흑색종을 유도하였을 때 난소로 암이 전이되는 것을 관찰하였는 바, DRG2를 암의 난소 전이 예측용 바이오마커로 사용할 수 있음을 확인하였다. 이에, 본 발명에 따른 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질이 검출되지 않거나 이의 발현 수준이 대조군에 비해 감소된 경우 암이 특이적으로 난소에 전이될 위험이 높은 것으로 예측하여, 암의 난소 전이를 효율적으로 예방하고 난소암 치료 효율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

[다음 쪽 계속]

WO 2023/195783 A1

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: 암의 난소 전이 예측용 바이오마커로서의 DRG2의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 암의 난소 전이 예측용 바이오마커로서의 DRG2의 용도에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2022년 04월 06일에 출원된 한국특허출원 제10-2022-0043031호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

배경기술

- [4] 암은 현대인의 사망원인에서 가장 큰 비중을 차지하고 있는 질환 중 하나로서 여러가지 원인에 의하여 발생된 유전자의 돌연변이로 인하여 정상세포가 변화하여 발생하는 질병이며, 정상적인 세포의 분화, 증식, 성장 형태 등을 따르지 않는 종양 중 악성인 것을 지칭한다. 암이란, “제어되지 않은 세포 성장”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, 이 중 2천 만명의 인구는 암으로 사망할 것으로 추정되고 있다. 이러한 암은 치료 후에도 전이 등의 과정을 통해 쉽게 재발할 수 있기 때문에, 이의 치료에 어려움을 겪고 있다.
- [5] 암 중에서도 난소암은 부인과 질병으로 인한 사망 사례들 중에서 주요한 여성 사망 원인으로 손꼽힌다. 미국에서는 2018년에 대략 22,240명의 새로운 난소암 환자가 발생하였으며, 14,070명이 난소암으로 인해 사망하였다. 암으로 인한 사망률 중 난소암으로 인한 사망 사례는 5위에 달한다. 난소암의 예후가 좋지 않은 이유는 난소암 발병 초기에 증상이 거의 없기 때문에 조기 진단이 어렵고 진행성 난소암의 경우 항암제 내성을 가지고 있기 때문이다. 난소암이 초기에 진단되었을 때 5년 생존율이 90% 이상에 달하지만, 후기에 발견되어 전이가 진행된 상태라면 5년 생존율이 30% 이하로 급감하게 되는 바, 난소암을 초기에 진단하여 예방, 치료하는 것 외에도 다른 부위에서 발생한 암이 난소로 전이되는 것을 미리 예측하고 예방하는 것 또한 중요하게 고려되고 있다.

- [6] 한편, 암 전이(metastasis)는 암세포가 최초로 발생한 장기 혹은 조직을 떠나 다른 장기 또는 조직에 침투하고 증식하여 새로운 조직의 암이 생기는 상태를 의미한다. 전이 방식에는 접촉 전이, 혈관을 경유하는 혈행성 전이와 림프관을 경유하는 림프행성 전이가 있다. 암이 원 발생 부위를 떠나 전이까지 진행된다면, 여러 가지 장기에서 새로운 암 조직이 생겨나서 항암제나 수술 및 방사선 조사에 의한 치료가 어려워져서 사망에 이르게 된다. 따라서, 최초의 원 발생 암이 전이가 되지 않게 하는 것은 암 치료에서 대단히 중요하나, 현재까지 암의 전이를 막는 암 전이 억제제의 개발은 아직 미진한 상태이다.
- [7] 암은 원발 부위(primary site)에서 성장한 이후 허파, 간, 골수 등으로 전이 되는데, 난소도 암이 전이되는 주요 조직에 포함된다. 그러나 아직까지 어떤 기작에 의하여 난소로 암 전이가 진행되는지 알지 못하며, 난소 전이를 예측할 수 있는 바이오마커가 개발되어 있지 않은 실정이다.
- [8] 이에, 본 발명자들은 암의 난소 전이를 예측할 수 있는 바이오마커를 개발하여, 난소 전이를 효율적으로 예방하고 난소암 치료 효율을 높일 수 있는 물질의 개발 등에 활용하고자 하였다.

[9]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 본 발명자들은 DRG2 유전자가 녹아웃된 마우스에 흑색종을 유도하여 이의 전이를 관찰한 결과, 흑색종이 난소로 전이되는 것을 확인하였는 바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [11] 이에, 본 발명의 목적은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질 검출 재제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 조성물 또는 키트를 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 생물학적 시료로부터 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 또 다른 목적은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 (a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2)가 녹아웃(knock out)된 생물학적 시료에 후보물질을 처리하는 단계; 및
- [15] (b) 상기 생물학적 시료로부터 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법을 제공하는 것이다.

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

[17]

과제 해결 수단

- [18] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질 검출 재제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 조성물을 제공한다.
- [19] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 키트를 제공한다.
- [20] 또한, 본 발명은 생물학적 시료로부터 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다.
- [21] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물을 제공한다.
- [22] 또한, 본 발명은 (a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2)가 녹아웃(knock out)된 생물학적 시료에 후보물질을 처리하는 단계; 및
- [23] (b) 상기 생물학적 시료로부터 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법을 제공한다.
- [24] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제 및 항암제를 유효성분으로 포함하는, 난소암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [25] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 검출 재제는 DRG2 유전자 또는 이의 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브; 또는
- [26] DRG2 단백질에 특이적으로 결합하는 애타머 또는 항체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [27] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 암은 흑색종, 간암, 신경교종, 육종, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 방광암, 위암, 식도암, 담관암, 췌장암, 자궁경부암, 피부암, 림프종, 갑상선암, 골수암, 자궁내막암, 신장암, 직장암, 및 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [28] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법은 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현이 검출되지 않는 경우; 또는

- [29] 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소된 경우, 암의 난소 전이 위험이 높은 것으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [30] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 생물학적 시료는 혈액, 혈장, 혈청, 골수, 조직, 세포, 타액, 객담, 복막액, 머리카락, 비강액, 소변, 대변, 및 생체검사로 획득된 시료로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [31] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 DRG2 유도제는 DRG2 유전자의 발현 촉진제 또는 DRG2 단백질의 활성화제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [32] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 DRG2 유도제는 DRG2 단백질; 또는 DRG2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된 mRNA 또는 발현 벡터일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [33] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [34] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 염기서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [35] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 스크리닝 방법은 (c) 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 후보물질 처리 전에 비해 증가된 경우, 상기 후보물질을 암의 난소 전이 억제용 후보물질로 선택하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [36] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제 방법을 제공한다.
- [37] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 포함하는 조성물의 암의 난소 전이 억제 용도를 제공한다.
- [38] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제의, 암의 난소 전이 억제용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [39] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제 및 항암제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 난소암 개선 또는 치료 방법을 제공한다.
- [40] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제 및 항암제를 포함하는 조성물의 난소암 예방 또는 치료 용도를 제공한다.
- [41] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제 및 항암제의, 난소암 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [42]

발명의 효과

- [43] 본 발명에 따른 DRG2 유전자 녹아웃 마우스에 흑색종을 유도하였을 때 난소로 암이 전이되는 것을 관찰하였는 바, DRG2를 암의 난소 전이 예측용 바이오마커로 사용할 수 있음을 확인하였다. 이에, 본 발명에 따른 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질이 검출되지 않거나 이의 발현 수준이 대조군에 비해 감소된 경우 암이 특이적으로 난소에 전이될 위험이 높은 것으로 예측하여, 암의 난소 전이를 효율적으로 예방하고 난소암 치료 효율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

[44]

도면의 간단한 설명

- [45] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 KO 마우스의 폐를 적출하여 흑색종의 전이를 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [46] 도 2a는 본 발명의 일 구현예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 KO 마우스의 난소를 적출하여 흑색종의 전이를 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [47] 도 2b는 본 발명의 일 구현예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 KO 마우스에서 자궁의 두께를 비교한 결과를 나타낸 도면이다.

[48]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [49] 본 발명의 일 실험예에서는 야생형 마우스와 DRG2 KO 마우스의 폐를 적출하여 흑색종의 전이를 관찰한 결과, 야생형 마우스의 경우 흑색종의 폐 전이가 진행된 것을 확인한 반면, DRG2 KO 마우스의 경우, 흑색종의 폐 전이가 거의 진행되지 않은 것을 확인하였다(실험예 1 참조).
- [50] 본 발명의 다른 실험예에서는 야생형 마우스와 DRG2 KO 마우스의 난소를 적출하여 흑색종의 전이를 관찰한 결과, 야생형 마우스에서는 흑색종의 난소 전이가 일어나지 않은 반면 DRG2 KO 마우스의 경우 흑색종의 난소 전이가 일어나는 것을 알 수 있었으며, DRG2 KO 마우스에서는 야생형 마우스에 비해 자궁의 두께가 더 두꺼워진 것을 확인하였다(실험예 2 참조).

[51]

- [52] 이에, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질 검출 제제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 조성물을 제공한다.

[53]

본 발명에 있어서, “DRG(Developmentally-regulated GTP-binding protein)”란 세포 내의 여러 가지 조절에 관여하는 단백질로서, large superfamily를 이루고 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 superfamily에는 trimeric G protein(예를 들어, transducin), monomeric G protein(예를 들어, ras) 및 단백질 합성에 관여하는 GTPase(예를 들어, elongation factor Tu) 등과 같은 중요한 3개의 subfamily가 존재하는데, 최근 이들과 염기서열 및 기능이 다른 새로운 그룹의 G protein들이 발견되었으며, DRG는 GTP와 결합에 필요한 G1부터 G5까지의 5개 region을 모두 지니고 있으며, 크기는 trimeric G protein과 유사한 것으로 알려져 있다. 그러나 아

미노산 서열이 trimeric G protein 뿐만 아니라 기존의 G protein subfamily들과 전혀 다른 특성을 지니고 있어 새로운 subfamily로 구분되고 있다. 또한 DRG에는 DRG1과 DRG2가 있는데, 박테리아로부터 사람에 이르기까지 거의 모든 종류의 세포에 존재하는 것으로 알려져 있다.

- [54] 본 발명에 있어서, "DRG2"는 단백질 야생형뿐만 아니라 90% 이상의 아미노산 상동성을 가지고 동일한 단백질 활성을 가지는 기능적 상동체를 포함할 수 있다. 본 기술 분야의 당업자라면 이러한 인위적인 변형에 의해 90% 이상의 상동성이 유지되고, DRG2 야생형 단백질과 동일한 활성을 보유하는 한 균등한 단백질임을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 DRG2 단백질은 야생형과 동일한 단백질 활성을 보유하는 한 이들의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 여기서 변이체란 천연 아미노산 서열과 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 단백질을 의미한다. 이러한 변이체는 야생형과 실질적으로 동등한 활성을 갖는 기능적 상동체 또는 물리 화학적 성질을 증가 또는 감소시키는 변형을 가지는 단백질을 포함할 수 있다. 바람직하게는 단백질의 물리 화학적 성질이 변형된 변이체이다. 예를 들어, 온도, 수분, pH, 전해질, 환원당, 가압, 건조, 동결, 계면장력, 광선, 동결과 해동의 반복, 고농도 조건 등의 물리적 요인과 산, 알칼리, 중성염, 유기용매, 금속이온, 산화환원제, 프로티아제 등의 화학적 요인의 외부 환경에 대한 구조적 안정성이 증대된 변이체이다. 또한 아미노산 서열상의 변이로 효소 활성이 증대된 변이체일 수 있다.

- [55] 본 발명에 있어서, "암(cancer)"이란 세포가 정상적인 성장 한계를 무시하고 분열 및 성장하는 공격적(aggressive) 특성, 주위 조직에 침투하는 침투적(invasive) 특성, 및 체내의 다른 부위로 퍼지는 전이적(metastatic) 특성을 갖는 세포에 의한 질병을 총칭하는 의미이다. 상기 암은 예컨대 흑색종, 간암, 신경교종, 육종, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 방광암, 위암, 식도암, 담관암, 췌장암, 자궁경부암, 피부암, 림프종, 갑상선암, 골수암, 자궁내막암, 신장암, 직장암, 및 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예 또는 실험예에 따르면 흑색종일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [56] 본 발명에 있어서, "암의 난소 전이 예측"이란 임의의 원발성 암이 난소에 전이될 가능성을 미리 판단하는 것 및 암이 난소로 전이된 것으로 판단하는 것을 모두 포함하는 의미이다.

- [57] 본 발명에 있어서, "검출"이란 목적하는 물질의 존재(발현) 여부를 측정 및 확인하는 것, 또는 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준)의 변화를 측정 및 확인하는 것을 모두 포함하는 의미이다. 같은 맥락에서, 본 발명에서 상기 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질을 검출하는 것은 발현 여부를 측정하는 것(즉, 발현 유무를 측정하는 것), 또는 질적, 양적 변화 수준을 측정하는 것을 의미한다. 상기 측정은 정성적인 방법(분석)과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한 없이 수행될 수 있다. 상기 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 존재 여부 측정에 있어서 정성적

방법과 정량적 방법의 종류는 당업계에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에서 기술한 실험법들이 이에 포함된다.

- [58] 본 발명에 있어서, 상기 검출은 난소 또는 혈액 내 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질을 검출하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [59] 본 발명에 있어서, 상기 검출 제제는 DRG2 유전자 또는 이의 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브; 또는
- [60] DRG2 단백질에 특이적으로 결합하는 애타머 또는 항체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [61] 본 발명에 있어서, “프라이머(primer)”란 DNA 합성의 개시점(starting point)으로 작용하는 짧은 단일가닥 올리고뉴클레오티드(single strand oligonucleotide)이다. 프라이머는 적합한 완충액(buffer)와 온도 조건에서 주형(template)인 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하고, DNA 중합효소가 프라이머에 주형 DNA에 상보적인 염기를 갖는 뉴클레오사이드 트리포스페이트를 추가하여 연결함으로써 DNA가 합성된다. 프라이머는 일반적으로 15 내지 30개의 염기서열로 이루어져 있으며, 염기 구성과 길이에 따라 주형 가닥에 결합하는 온도(melting temperature, T_m)가 달라진다. 프라이머의 서열은 주형의 일부 염기 서열과 완전하게 상보적인 서열을 가질 필요는 없으며, DNA 합성을 통해 mRNA 또는 cDNA의 특정 구간을 증폭하여 mRNA의 양을 측정하려는 목적에 맞는 길이와 상보성을 갖는 것이면 충분하다. 따라서 본 발명에서 상기 유전자 또는 이의 mRNA의 cDNA 또는 genomic DNA의 염기서열을 참조하여 프라이머 쌍을 용이하게 디자인할 수 있다. 상기 증폭 반응을 위한 프라이머는 증폭하고자 하는 mRNA의 특정 구간의 양쪽 끝부분의 주형(또는 센스, sense)과 반대편(안티센스, antisense)에 각각 상보적으로 결합하는 한 세트(쌍)으로 구성된다.
- [62] 본 발명에 있어서, “프로브(probe)”는 특정 유전자의 mRNA나 cDNA(complementary DNA), DNA 등에 특이적으로 결합할 수 있는 짧은 수 개 내지 길게는 수백 개의 염기(base pair) 길이의 RNA 또는 DNA 등 폴리뉴클레오티드의 단편을 의미하며, 표지(labeling)되어 있어서 결합하는 대상 mRNA나 cDNA의 존재 유무, 발현양 등을 확인할 수 있다. 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 당업계에 공지된 기술에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상기 프로브는 대립형질(또는 대립유전자, allele)을 검출하기 위한 진단 방법 등에 사용될 수 있다. 상기 진단 방법에는 서던 블롯 등과 같은 핵산의 혼성화에 근거한 검출 방법들이 포함되며, DNA 칩을 이용한 방법에서 DNA 칩의 기관에 미리 결합된 형태로 제공될 수도 있다.
- [63] 본 발명에서, 프라이머 또는 프로브는 포스포아미다이트(phosphoramidite) 고체지지체 합성법이나 기타 널리 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 또한 프라이머 또는 프로브는 검출하고자 하는 표적이 되는 폴리뉴클레오티드와의 혼성화를 방해하지 않는 범위에서 당해 기술분야에 공지된 방법에 따라 다양하게 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 예로는 메틸화, 캡화, 천연 뉴클레

오티드 하나 이상의 동족체로의 치환 및 뉴클레오티드 간의 변형, 예를 들면 하전되지 않은 연결체(예: 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포로아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체(예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등), 그리고 형광 또는 효소를 이용한 표지물질(labeling material)의 결합 등이 있다.

- [64] 본 발명에 있어서, 상기 프라이머 또는 프로브는 DRG2 유전자 또는 이의 mRNA를 검출할 수 있는 것이라면 특정 서열로 한정되지 않는다.
- [65] 본 발명에 있어서, "압타머(aptamer)"란 그 자체로 안정된 삼차구조를 가지면서 표적분자에 높은 친화성과 특이성으로 결합할 수 있는 특징을 가진 단일가닥 핵산(DNA, RNA 또는 변형핵산)을 의미하며, SELEX(Systematic Evolution of Ligands of Exponential enrichment)라는 방법으로 원하는 다양한 목적 물질(단백질, 당, 염색물질, DNA, 금속이온, 세포 등)에 대한 압타머를 개발할 수 있다.
- [66] 본 발명에 있어서, "항체(antibody)"란 항원성 부위에 대해서 지시되어 특이적으로 결합하는 단백질 분자를 의미한다. 항체는 당업계에서 통상적으로 실시되는 방법들, 예를 들어, 융합 방법, 재조합 DNA 방법, 또는 파아지 항체 라이브러리 방법 등에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항체의 단편은 인간, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 낙타 등을 포함한, 상이한 유기체에서 유래될 수 있으며, 예컨대 단클론 또는 다클론 항체, 면역학적으로 활성인 단편, 항체 중쇄, 인간화 항체, 항체 경쇄, 유전자 조작된 단일쇄 Fv분자, 또는 키메릭 항체 등일 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 항체는 DRG2 단백질을 검출할 수 있는 것이라면 특정 항체의 종류로 한정되지 않는다.
- [67] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 암의 난소 전이 예측용 조성물을 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 키트를 제공한다.
- [68] 본 발명에 있어서, "키트"는 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 검출 제제를 포함함으로써, 암의 난소 전이를 예측할 수 있도록 하는 도구를 의미한다. 본 발명의 키트에는 상기 유전자, mRNA, 또는 단백질의 검출 제제 외에도 이들의 검출 방법에 통상적으로 필요한 다른 구성성분, 조성물, 용액, 장치 등이 포함될 수 있다. 이때, 상기 유전자, mRNA, 또는 단백질의 발현 수준을 검출하는 물질은 1회 이상 횟수에 제한 없이 작용시킬 수 있으며, 각 물질을 적용하는 선후에는 제한이 없고, 각 물질의 적용은 동시에 진행될 수도 있고 미시에 진행될 수도 있다.
- [69] 본 발명에 있어서, 상기 키트는 컨테이너; 지시서; 및 상기 유전자, mRNA, 또는 단백질의 검출 제제를 포함할 수 있다. 상기 컨테이너는 상기 검출 제제를 포장하는 역할을 할 수 있고, 보관 및 고정하는 역할을 할 수도 있다. 상기 컨테이너의 재질은 예컨대, 병, 통(tub), 작은 봉지(sachet), 봉투(envelope), 튜브, 앰플(ampoule) 등과 같은 형태를 취할 수 있고, 이들은 부분적 또는 전체적으로 플라스틱, 유리, 종이, 호일, 왁스 등으로부터 형성될 수 있다. 상기 용기는 처음에는 용기의 일부이거나 또는 기계적, 접착성, 또는 기타 수단에 의해 용기에 부착될

수 있는, 완전히 또는 부분적으로 분리가 가능한 마개를 장착할 수 있으며, 또한 주사바늘에 의해 내용물에 접근할 수 있는 스톱퍼가 장착될 수 있다. 상기 키트는 외부 패키지를 포함할 수 있으며, 외부 패키지는 구성 요소들의 사용에 관한 지시서를 포함할 수 있다.

- [70] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 생물학적 시료로부터 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법 또는 암의 난소 전이 예측 방법을 제공한다.
- [71] 본 발명에 있어서, 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현이 검출되지 않는 경우; 또는
- [72] 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소된 경우, 암의 난소 전이 위험이 높은 것으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [73] 본 발명에 있어서, 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현이 검출되지 않는 경우 또는 발현 수준이 대조군에 비하여 감소된 경우, 자궁 및 난소를 통과하는 혈관의 내피 세포(endothelial cell) 접합(junction)이 약해져서 물질의 이동이 용이해져, 혈액 속에서 순환하고 있는 암세포가 DRG2 발현이 억제된 난소를 통과하는 혈관을 지날 때 혈관 밖으로 이동하여 난소로 전이될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [74] 본 발명에 있어서, 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현이 검출되지 않는 경우 또는 발현 수준이 대조군에 비하여 감소된 경우, 자궁 또는 난소 부위에 염증이 증가할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [75] 본 발명에 있어서, 상기 대조군은 정상인 또는 임의의 원발성 암을 가진 개체를 모두 포함하는 의미이다.
- [76] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 생물학적 시료로부터 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 난소암 예측 또는 진단 방법을 제공한다.
- [77] 본 발명에 있어서, 상기 유전자 또는 이의 mRNA 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하기 위한 방법으로는, 당업계에 공지된 방법을 이용할 수 있으며, 예컨대 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR), 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응(Competitive RT-PCR), 실시간 중합효소연쇄반응(Real-time PCR, quantitative PCR, quantitative real-time PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 서던 블롯팅(southern blotting), 노던 블롯팅(Northern blotting), 및 DNA 칩으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법을 이용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [78] 본 발명에 있어서, 상기 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하기 위한 방법으로는, 당업계에 공지된 방법을 이용할 수 있으며, 예컨대 웨스턴블

롯팅, 엘라이자(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 방사선면역분석(RIA: Radioimmunoassay), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 오우크테로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로켓트(rocket) 면역전기영동, 조직면역 염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation Assay), 보체 고정 분석법(Complement Fixation Assay), 유세포분석(Fluorescence Activated Cell Sorter, FACS), 및 단백질 칩(protein chip)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법을 이용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [79] 본 발명에 있어서, "생물학적 시료(biological sample)"란, 체내의 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 확인할 수 있는 모든 시료를 의미하며, 바람직하게는 생체검사에서 얻어지는 모든 시료, 혈액, 혈장, 혈청, 골수, 조직, 세포, 타액, 객담, 목막액, 머리카락, 비강액, 소변, 대변 등일 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 생물학적 시료는 혈액 또는 조직일 수 있으나, DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질을 포함하고 있는 시료라면 이에 제한되지 않는다.
- [80] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물을 제공한다.
- [81] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제 및 항암제를 유효성분으로 포함하는, 난소암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하며, 이때 상기 항암제의 종류에는 제한이 없다.
- [82] 본 발명에 있어서, "유도제(DRG2 inducer)"란 DRG2 유전자의 발현을 증가시키거나, DRG2 단백질의 활성을 증가시킬 수 있는 모든 물질을 총칭하며, 그 일례로, DRG2 단백질 그 자체이거나, DRG2를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 지니는 mRNA 혹은 작동가능하게 연결된 발현 벡터의 형태일 수도 있다. 상기 발현 벡터는 바람직하게는 당업계에 공지된 플라스미드, 파지, 코스미드, 바이러스 벡터 또는 기타 매개체 등을 의미한다. 바이러스 벡터는 예를 들어, 레트로바이러스(retrovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 아데노바이러스-연관 바이러스, 헤르페스바이러스(herpes virus) 및 아비폭스바이러스(avipoxvirus) 등이 포함될 수 있다.
- [83] 본 발명에 있어서, 상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [84] 본 발명에 있어서, 상기 DRG2를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 것을 특징으로 하되, 이에 한정되지 않고 서열번호 2의 염기서열과 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상의 상동성을 갖는 염기서열일 수 있다.
- [85] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

- [86] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캡셀제, 연질캡셀제, 서방캡셀제, 장용캡셀제, 환제, 틱크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [87] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [88] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [89] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수 전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젯산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제셀락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무 (Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀

린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리코유, 파라핀유, 폴리에틸렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[90] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에틸렌소르비톨지방산에스테르류(트윈에스테르), 폴리옥시에틸렌모노알킬에테르류, 라놀린에테르류, 라놀린에스테르류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[91] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[92] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[93] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[94] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9% 염화나트륨주사액, 링겔주사액, 텍스트로스주사액, 텍스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메틸아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모늄), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨(NaHSO_3) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에틸렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소듐비셀파이드 0.1%, 소듐포름알데히드 설폭실레이트, 치오우레아, 에틸렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소듐비셀파이드와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[95] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텟솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 스테아린산과 올레인

산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스팬, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아덱스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈(Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈(N, Es), 웨코비 (W, R, S, M, Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

- [96] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [97] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [98] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [99] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [100] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽

입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

- [101] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.
- [102] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 (a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2)가 녹아웃(knock out)된 생물학적 시료에 후보물질을 처리하는 단계; 및
- [103] (b) 상기 생물학적 시료로부터 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법을 제공한다.
- [104] 본 발명에 있어서, DRG2가 녹아웃된 생물학적 시료는 DRG2 녹아웃 동물모델로부터 분리된 생물학적 시료일 수 있으며, DRG2 녹아웃 동물모델은 당업계에 공지된 통상의 방법에 따라 제조될 수 있고, 시판되는 동물모델을 구입하여 사용할 수도 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [105] 본 발명에 있어서, 상기 스크리닝 방법은 (c) 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 후보물질 처리 전에 비해 증가된 경우, 상기 후보물질을 암의 난소 전이 억제용 후보물질로 선택하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [106] 본 발명에 있어서, “후보물질”은 DRG2 유전자, 상기 유전자의 mRNA, 또는 단백질의 발현 증감을 측정하기 위하여 스크리닝에서 사용되는 미지의 물질을 의미하며, 뉴클레오티드, DNA, RNA, 아미노산, 펩타이드, 단백질, 줄기세포, 줄기세포 배양액, 화합물, 미생물 배양액 또는 추출물, 천연물, 및 천연추출물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [107] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제 방법을 제공한다.
- [108] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 포함하는 조성물의 암의 난소 전이 억제 용도를 제공한다.
- [109] 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제의, 암의 난소 전이 억제용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [110] 본 발명에 있어서, “개체”란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [111] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

- [112] 또한, 본 발명은 암의 난소 전이 위험도가 높을 것으로 의심되는 피검체와 대조군에서 분리된 생물학적 시료에서 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 측정한 후, 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현이 검출되지 않는 경우 또는 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소된 경우 암의 난소 전이 위험도가 높은 피검체임을 가리키는 것으로 보는, 암의 난소 전이 예측에 대한 감수성이 높은 피검체인지 결정/분석하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [113] 본 발명에 있어서, “포함하는”이라는 용어가 사용될 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명 전체에서 사용되는 정도의 용어 “하는) 단계” 또는 “의 단계”는 “를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [114]
- [115] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [116]
- [117] **[실시예]**
- [118] **실시예 1. 실험 방법**
- [119] 7~8주령의 야생형 C57BL/6 마우스와 DRG2 녹아웃(Knock out, KO) C57BL/6 마우스의 꼬리 정맥에 2×10^6 개의 B16F10 세포를 주사하였다. 그런 다음, 10일 후 마우스의 꼬리 정맥에 0.5 % Evans blue 염색 시료 200 μ L를 주사하였으며, 30분 후 마우스를 마취시키고 PBS를 사용하여 폐의 관류를 실시하였다. 마우스를 안락사 시킨 후 폐와 난소를 적출하여 흑색종(melanoma)의 전이를 관찰하였다.
- [120]
- [121] **[실험예]**
- [122] **실험예 1. DRG2 KO 마우스에서 흑색종의 폐 전이 감소 효과 확인**
- [123] 야생형 C57BL/6 마우스와 DRG2 KO C57BL/6 마우스의 폐를 적출하여 흑색종의 전이를 관찰한 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 야생형 C57BL/6 마우스의 경우 실험에 사용한 4 마리의 마우스 모두에서 흑색종의 폐 전이가 진행된 것을 확인한 반면, DRG2 KO C57BL/6 마우스의 경우, 4 마리 모두에서 흑색종의 폐 전이가 거의 진행되지 않은 것을 확인하였다.
- [124]
- [125] **실험예 2. DRG2 KO 마우스에서 흑색종의 난소 전이 증가 확인**
- [126] 야생형 C57BL/6 마우스와 DRG2 KO C57BL/6 마우스의 난소를 적출하여 흑색종의 전이를 관찰한 결과, 도 2a 나타난 바와 같이, DRG2 KO 마우스의 경우 야생형 마우스에 비해 자궁(uterus) 및 난소(ovary)에서 더 많은 Evans blue 염료의 염색이 관찰되었다.

- [127] 이로부터, DRG2 발현이 억제될 경우 자궁 및 난소를 통과하는 혈관의 내피 세포(endothelial cell) 접합(junction)이 약해져서 물질의 이동이 용이해져 있음을 알 수 있었다.
- [128] 또한, 도 2b에 나타낸 바와 같이, DRG2 KO C57BL/6 마우스에서 야생형 C57BL/6 마우스에 비해 자궁의 두께가 더 두꺼워진 것을 확인하였다.
- [129] 이로부터, DRG2 발현이 억제될 경우 자궁 또는 난소 부위에 염증이 증가할 가능성이 있음을 알 수 있었다.
- [130] 상기 결과로부터, 야생형 C57BL/6 마우스에서는 흑색종의 난소 전이가 일어나지 않은 반면 DRG2 KO C57BL/6 마우스의 경우 흑색종의 난소 전이가 일어나는 것을 알 수 있었으며(도 2a의 붉은색 원 참조), 혈액 속에서 순환하고 있는 암세포가 DRG2 발현이 억제된 난소를 통과하는 혈관을 지날 때 혈관 밖으로 이동하여 난소로 전이될 수 있음을 알 수 있었다.
- [131]
- [132] 또한, 흑색종의 폐 전이의 경우 DRG2 KO C57BL/6 마우스에서는 관찰되지 않고, 야생형 C57BL/6 마우스에서 관찰된 반면, 난소 전이의 경우 야생형 C57BL/6 마우스와 비교했을 때 DRG2 KO C57BL/6 마우스에서만 관찰되었는 바, DRG2 발현 수준이 감소된 경우 암이 난소에 특이적으로 전이될 것이라고 예측 가능함을 알 수 있었다.
- [133]
- [134] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.
- [135]
- 산업상 이용가능성**
- [136] 본 발명에 따른 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질은 암의 난소 전이를 예측하기 위한 마커로서 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대되는 바, 산업상 이용가능성이 있다.

청구범위

- [청구항 1] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질 검출 제제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 검출 제제는 DRG2 유전자 또는 이의 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브; 또는
DRG2 단백질에 특이적으로 결합하는 압타머 또는 항체인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 예측용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 암은 흑색종, 간암, 신경교종, 육종, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 방광암, 위암, 식도암, 담관암, 췌장암, 자궁경부암, 피부암, 림프종, 갑상선암, 골수암, 자궁내막암, 신장암, 직장암, 및 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 예측용 조성물.
- [청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 암의 난소 전이 예측용 키트.
- [청구항 5] 생물학적 시료로부터 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현이 검출되지 않는 경우; 또는
상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 대조군에 비하여 감소된 경우, 암의 난소 전이 위험이 높은 것으로 예측하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법.
- [청구항 7] 제5항에 있어서,
상기 생물학적 시료는 혈액, 혈장, 혈청, 골수, 조직, 세포, 타액, 객담, 복막액, 머리카락, 비강액, 소변, 대변, 및 생체검사로 획득된 시료로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법.
- [청구항 8] 제5항에 있어서,
상기 암은 흑색종, 간암, 신경교종, 육종, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 방광암, 위암, 식도암, 담관암, 췌장암, 자궁경부암, 피부암, 림프종, 갑상선암, 골수암, 자궁내막암, 신장암, 직장암, 및 뇌종양으로 이루어

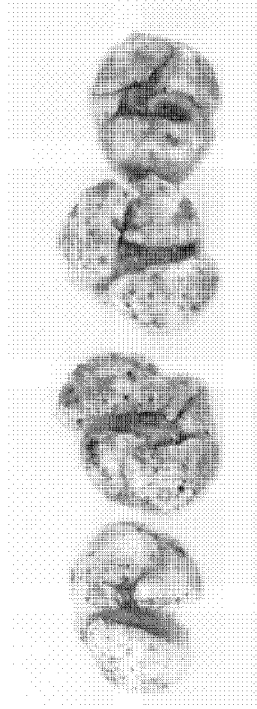
어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 예측을 위한 정보제공방법.

- [청구항 9] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 유효성분으로 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 DRG2 유도제는 DRG2 유전자의 발현 촉진제 또는 DRG2 단백질의 활성화제인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물.
- [청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 DRG2 유도제는 DRG2 단백질; 또는 DRG2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된 mRNA 또는 발현 벡터인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물.
- [청구항 13] 제11항에 있어서,
상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 염기서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물.
- [청구항 14] 제9항에 있어서,
상기 암은 흑색종, 간암, 신경교종, 육종, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 방광암, 위암, 식도암, 담관암, 췌장암, 자궁경부암, 피부암, 림프종, 갑상선암, 골수암, 자궁내막암, 신장암, 직장암, 및 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 약학적 조성물.
- [청구항 15] (a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2)가 녹아웃(knock out)된 생물학적 시료에 후보물질을 처리하는 단계; 및
(b) 상기 생물학적 시료로부터 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 유무 또는 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법.
- [청구항 16] 제15항에 있어서,
(c) 상기 DRG2 유전자, 이의 mRNA, 또는 단백질의 발현 수준이 후보물질 처리 전에 비해 증가된 경우, 상기 후보물질을 암의 난소 전이 억제용 후보물질로 선택하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법.
- [청구항 17] 제15항에 있어서,
상기 생물학적 시료는 혈액, 혈장, 혈청, 골수, 조직, 세포, 타액, 객담, 복막액, 머리카락, 비강액, 소변, 대변, 및 생체검사로 획득된 시료로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법.

- [청구항 18] 제15항에 있어서,
상기 암은 흑색종, 간암, 신경교종, 육종, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 두경부암, 방광암, 위암, 식도암, 담관암, 췌장암, 자궁경부암, 피부암, 림프종, 갑상선암, 골수암, 자궁내막암, 신장암, 직장암, 및 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암의 난소 전이 억제용 후보물질 스크리닝 방법.
- [청구항 19] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 난소 전이 억제 방법.
- [청구항 20] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 포함하는 조성물의 암의 난소 전이 억제 용도.
- [청구항 21] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제의, 암의 난소 전이 억제용 약제의 제조를 위한 용도.

[도1]

DRG2 KO mice



Wild-type mice



[도2a]

DRG2 KO mice



Wild-type mice



Uterus

Diameter (mm)

WT KO

WT = 4; KO = 5

Group	Sample Size (n)	Mean Diameter (mm)	Standard Error (SE) (mm)
WT	4	1.05	0.12
KO	5	1.65	0.15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/004625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12Q 1/6886(2018.01)i; G01N 33/574(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; A61P 35/00(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 1/6886(2018.01); A61K 31/7105(2006.01); A61K 48/00(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: DRG2(Developmentally regulated GTP-binding protein 2), 암(cancer), 난소 전이 (ovarian metastasis)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-2020-0076660 A (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) 29 June 2020 (2020-06-29) See abstract; and claims 1-7.	1-5,7-8,15,17-18 6,9-14,16,20-21
X	YOON, N. A. et al. DRG2 supports the growth of primary tumors and metastases of melanoma by enhancing VEGF-A expression. The FEBS Journal. 2020, vol. 287, pp. 2070-2086. See abstract; pages 2071 and 2077; and figures 1-4.	1-5,7-8,15,17-18
A	RAMESAN, C. K. et al. Metastatic Tumors to the Ovary-a Surgeon's Dilemma. Indian Journal of Surgical Oncology. March 2021, vol. 12, no. 1, pp. 152-157. See abstract; and pages 154 and 156.	1-18,20-21
A	ZHANG, J.-J. et al. Ovarian metastasis from nongynecologic primary sites: a retrospective analysis of 177 cases and 13-year experience. Journal of Ovarian Research. 2020, vol. 13, thesis no. 128, pp. 1-10. See abstract.	1-18,20-21
☒ 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 07 July 2023		Date of mailing of the international search report 07 July 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/KR2023/004625

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021-201526 A1 (ROPHEL BIO CO., LTD.) 07 October 2021 (2021-10-07) See entire document.	1-18,20-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/004625

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/004625

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.: **19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 19 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of 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/KR2023/004625

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
KR	10-2020-0076660	A	29 June 2020	KR	10-2015-0003946	A	12 January 2015		
				KR	10-2150239	B1	01 September 2020		
WO	2021-201526	A1	07 October 2021	CN	115427812	A	02 December 2022		
				EP	4130747	A1	08 February 2023		
				JP	2023-520475	A	17 May 2023		
				KR	10-2021-0122148	A	08 October 2021		
				KR	10-2528973	B1	08 May 2023		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C12Q 1/6886(2018.01)i; G01N 33/574(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C12Q 1/6886(2018.01); A61K 31/7105(2006.01); A61K 48/00(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: DRG2(Developmentally regulated GTP-binding protein 2), 암(cancer), 난소 전이(ovarian metastasis)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-2020-0076660 A (울산대학교 산학협력단) 2020.06.29 요약; 청구항 1-7	1-5,7-8,15,17-18 6,9-14,16,20-21
X	YOON, N. A. 등, 'DRG2 supports the growth of primary tumors and metastases of melanoma by enhancing VEGF-A expression', The FEBS Journal, 2020, 287권, 페이지 2070-2086 초록; 페이지 2071, 2077; 도면 1-4	1-5,7-8,15,17-18
A	C.K, RAMESAN 등, 'Metastatic Tumors to the Ovary-a Surgeon's Dilemma', Indian Journal of Surgical Oncology, 2021.03, 12권, 1호, 페이지 152-157 초록; 페이지 154, 156	1-18,20-21
A	ZHANG, J.-J. 등, 'Ovarian metastasis from nongynecologic primary sites: a retrospective analysis of 177 cases and 13-year experience', Journal of Ovarian Research, 2020, 13권, 논문번호 128, 페이지 1-10 초록	1-18,20-21
A	WO 2021-201526 A1 (ROPHEL BIO CO., LTD.) 2021.10.07 전문	1-18,20-21
☐ 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 2023년07월07일(07.07.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년07월07일(07.07.2023)
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

제1기제란 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:

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: **19**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 19는 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및
조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관
련됩니다. 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
KR 10-2020-0076660 A	2020/06/29	KR 10-2015-0003946 A	2015/01/12
		KR 10-2150239 B1	2020/09/01
WO 2021-201526 A1	2021/10/07	CN 115427812 A	2022/12/02
		EP 4130747 A1	2023/02/08
		JP 2023-520475 A	2023/05/17
		KR 10-2021-0122148 A	2021/10/08
		KR 10-2528973 B1	2023/05/08