

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2018년 1월 4일 (04.01.2018)



(10) 국제공개번호  
WO 2018/004062 A1

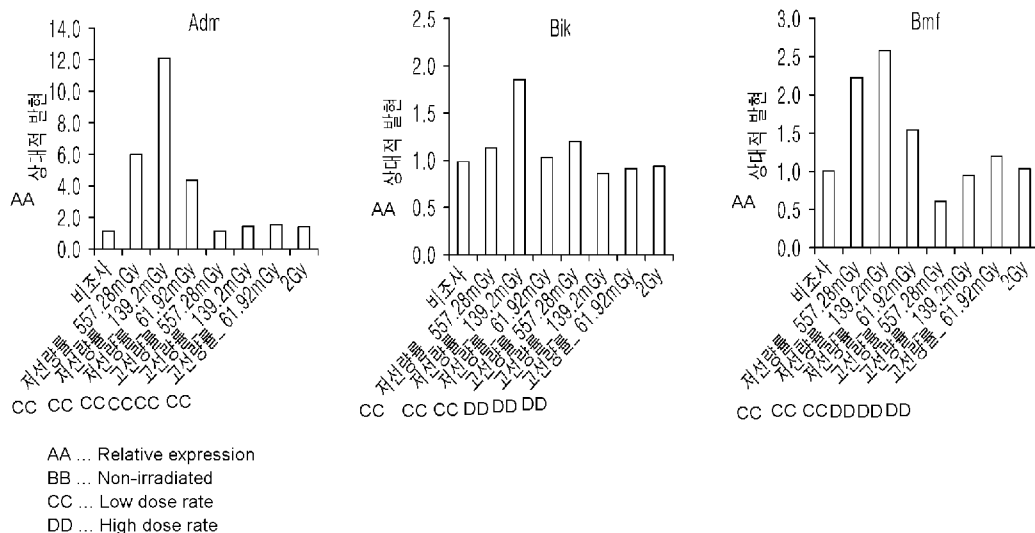
- (51) 국제특허분류:  
C12Q 1/68 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/010072
- (22) 국제출원일: 2016년 9월 8일 (08.09.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2016-0081973 2016년 6월 29일 (29.06.2016) KR
- (71) 출원인: 한국수력원자력 주식회사 (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD) [KR/KR]; 38120 경상북도 경주시 양북면 불국로 1655, Gyeongsangbuk-do (KR).
- (72) 발명자: 김희선 (KIM, Hee Sun); 11803 경기도 의정부시 용현로 111, 107동 1104호, Gyeonggi-do (KR). 최

- 훈 (CHOI, Hoon); 06289 서울시 강남구 선릉로 120, 12동 1406호, Seoul (KR). 양광희 (YANG, Kwang Hee); 01332 서울시 도봉구 도봉로150길 43, 106동 601호, Seoul (KR). 백윤미 (BAEK, Yun-Mi); 08012 서울시 양천구 목동서로 340, 932동 106호, Seoul (KR). 금동권 (KEUM, Dong-Kwon); 34048 대전시 유성구 엑스포로 501, 109동 504호, Daejeon (KR). 심희연 (SHIM, Hee Youn); 05088 서울시 광진구 독성로24길 74, 101동 1103호, Seoul (KR). 황별님 (HWANG, Byulnim); 01865 서울시 노원구 월계로55길 15, 303동 1207호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 이은철 (LEE, Un Cheol); 05836 서울시 송파구 법원로11길 25, A동 301호 5T국제특허법률사무소, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,

(54) Title: APOPTOSIS REGULATORY GENE DETECTED IN IRRADIATED-THYMIC LYMPHOMA CELL AND METHOD FOR DETECTING SAME

(54) 발명의 명칭: 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자 및 그 검출방법

[도1a]



(57) Abstract: The present invention relates to an apoptosis regulatory gene detected in an irradiated-thymic lymphoma cell and, more particularly, to a method for detecting an apoptosis regulatory gene detected in a low-dose-rate and low-level-irradiated thymic lymphoma cell of a mouse. The present invention as described above has an effect of revealing the function of an apoptosis regulatory gene by means of irradiation and providing a gene profile, by detecting an apoptosis regulatory gene detected in an irradiated-thymic lymphoma cell. In addition, an apoptosis regulatory gene detected in an irradiated-thymic lymphoma cell can be used to construct a gene profile that can assess the dose-response relationship of industrial and healthcare workers living in a low-level-radiation environment. An apoptosis regulatory gene detected in an irradiated-thymic lymphoma cell can be used as an index capable of evaluating the extent of cancer progression and the degree of treatment in patients with thymic lymphoma. A method for detecting an apoptosis regulatory gene detected in an irradiated-thymic lymphoma cell can be used for the preparation of a composition for diagnosing thymic lymphoma

[다음 쪽 계속]

EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, 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, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

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

and a diagnostic kit.

(57) **요약서:** 본 발명은 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 저선량을 저준위 방사선 조사된 마우스 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자 검출 방법에 관한 것이다. 상기과 같은 본 발명에 따르면, 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자 검출함으로써, 방사선 조사에 따른 세포고사 조절 유전자의 기능을 밝히고 유전자 프로파일을 제공하는 효과가 있다. 또한, 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절유전자는 저준위 방사선 환경에서 생활하는 산업 및 의료종사자의 선량-반응 관련성을 평가할 수 있는 유전자 프로파일을 구성하는데 사용할 수 있다. 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자는 흉선 림프종 환자의 암 진행 정도 및 치료 정도를 평가할 수 있는 지표로 이용 할 수 있다. 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자 검출방법은 흉선 림프종 진단용 조성물 및 진단키트 제작에 이용 될 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 방사선 조사 된 흉선 림프종 세포에서 발굴 된 세포고사 조절 유전자 및 그 검출방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 방사선 조사 된 흉선 림프종 세포에서 발굴 된 세포고사 조절 유전자에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 저선량을 저준위 방사선 조사 된 마우스 흉선 림프종 세포에서 발굴 된 세포고사 조절 유전자 검출 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 일반적으로 고준위 방사선은 DNA를 손상시키고 암을 발생시킨다고 알려져 있다. 반면에, 저선량 방사선은 암을 억제한다고 알려져 있으나, 관련 유전자와 암 억제 기전에 대해서는 알려져 있지 않다.
- [3] 저선량 방사선은 강도가 낮은 방사선을 가리키며, 일반적으로 100mSv이하의 방사선을 의미한다. 다량의 방사선은 생물체에 해를 줄 수 있지만, 낮은 선량의 저선량 방사선은 생명체의 생리활동이 촉진되어 수명이 연장되거나 성장촉진 또는 종양 발생률이 저하되는 등 유익한 효과가 있다. 이러한 효과를 방사선 호르메시스(radiation hormesis)라고 한다.
- [4] 밀리그레이(miligray, mGy) 범위의 저선량 방사선은 고선량 방사선과는 달리 질병에 대한 저항성을 유발하고 적응 보호(adaptive protection) 효과를 나타낸다고 보고되었고(Sakai K., et al., Dose Response, 2006, 4(4):327~332; Sakai K., et al, Int. J. Low Radiat., 2003, 1(1):142~146; Scott BR., Dose Response, 2008 6(3):299~318), 당뇨병 유전인자를 가진 실험 생쥐에 일정량의 저선량 방사선을 조사하였더니 병세가 호전되었다는 보고가 있다(Sakai K., et al., Dose Response, 2006, 4(4):327~332). 또한, 0.25Gy 이하의 방사선은 DNA 손상을 방어하고 손상된 DNA를 복구하는 효과(Le XC., et al., Science, 1998, 280(5366):1066~1069)가 있으며, 저선량 방사선은 면역증강효과가 있다고 보고되었다(Nogami M., et al., Int. J.Radiat. Biol., 1993, 63(6):775~783; Nogami M., et al., Radiat. Res., 1994, 139(1):47~52).

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [5] 본 발명의 목적은, 방사선 조사 된 흉선 림프종 세포에서 발굴 된 세포고사 조절 유전자에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 저선량 저준위 방사선 조사 된 흉선암 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법을 제공하는 것이다.
- [6] 본 발명의 또 다른 목적은 세포고사 조절 유전자의 염기서열 또는 이에 상보적인 염기서열을 포함하는 흉선 림프종 진단용 조성물을 제공하는 것이다. 또한, 상기 흉선 림프종 진단용 조성물을 포함하는 흉선 림프종 진단용 키트를

제공하는 것이다.

### 과제 해결 수단

- [7] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법은 흉선 림프종세포에 저선량률 저준위 방사선을 조사하는 단계 및 상기 방사선이 조사된 각각의 마우스 흉선 림프종 세포에서 유전자 발현에 변화가 있는 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계를 포함한다.
- [8] 상기 흉선 림프종 세포는 마우스(*Mus musculus*) 흉선 림프종 EL4세포주인 것이 바람직하다.상기 저선량률 저준위 방사선은 2.58mGy/시간의 선량률로 최종 누적선량이 61.92mGy가 되도록 조사하는 것, 5.8mGy/시간의 선량률로 최종 누적선량이 139.2mGy가 되도록 조사하는 것 및 23.22mGy/시간의 선량률로 최종누적 선량이 557.28mGy가 되도록 조사하는 것일 수 있다.
- [9] 상기 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계는 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction) 및 웨스턴 블로팅(Western blotting)을 수행하는 것을 포함할 수 있다.
- [10] 상기 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계에서 검출된 유전자는 Bik((Genebank accession No : NM\_007546), Bmf(Genebank accession No : NM\_138313), Ddit3(Genebank accession No : NM\_007837), Nod1(Genebank accession No : NM\_172729) 및 Tnfrsf19(Genebank accession No : NM\_013869)인 것이 바람직하다.
- [11] 또한, 본 발명의 흉선 림프종 진단용 조성물은 흉선 림프종의 세포고사 조절 유전자 Bik((Genebank accession No : NM\_007546), Bmf(Genebank accession No : NM\_138313), Ddit3(Genebank accession No : NM\_007837), Nod1(Genebank accession No : NM\_172729) 및 Tnfrsf19(Genebank accession No : NM\_013869)으로 이루어진 군에서 1이상 선택된 세포고사 조절 유전자의 염기서열 또는 이에 상보적인 염기서열을 포함한다.
- [12] 또한, 본 발명의 흉선 림프종 진단용 진단키트는 상기 흉선 림프종 진단용 조성물을 포함한다.

### 발명의 효과

- [13] 상기와 같은 본 발명에 따르면, 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자 검출함으로써, 방사선 조사에 따른 세포고사 조절 유전자의 기능을 밝히고 유전자 프로파일을 제공하는 효과가 있다.
- [14] 또한, 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절유전자는 저준위 방사선 환경에서 생활하는 산업 및 의료종사자의 선량-반응 관련성을 평가할 수 있는 유전자 프로파일을 구성하는데 사용할 수 있다.
- [15] 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자는 흉선 림프종 환자의 암 진행 정도 및 치료 정도를 평가할 수 있는 지표로 이용 할 수 있다.

- [16] 방사선 조사된 흉선 림프종 세포에서 발굴된 세포고사 조절 유전자  
검출방법은 흉선 림프종 진단용 조성물 및 진단키트 제작에 이용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [17] 도 1A 내지 도 1D는 선량률 및 누적선량에 따른 RNA 수준에서 세포고사 조절 유전자의 발현 변화를 도시한 것이다.
- [18] 도 2는 선량률 및 누적선량에 따른 세포고사 조절 단백질의 발현 변화를 도시한 것이다.
- [19] 도 3은 마우스 흉선 림프종 세포에서 저선량률 저준위 방사선 조사에 의한 분자적 변화와 그에 따른 암 억제 기전을 도시한 것이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [20] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [21] 본 발명의 일 실시예에 따른 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법은 흉선 림프종 세포에 각각 저선량률 저준위 방사선, 고선량률 저준위 방사선 및 고준위 방사선을 조사하는 단계 및 상기 방사선이 조사된 각각의 마우스 흉선 림프종 세포에서 유전자 발현에 변화가 있는 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계를 포함한다.
- [22] 상기 흉선 림프종 세포는 마우스(*Mus musculus*) 흉선 림프종에서 유래한 것이 바람직하다.
- [23] 마우스 흉선 림프종 세포인 EL4 세포주는 화학 발암제가 투여된 순계생쥐인 C57BL/6계에 발생한 림프종에서 확립된 T세포계 세포주이다. 세포표면에 Thy-1, 2 및 H2b 등을 발현하며, 식물성 혈구응집소 (PHA)에 반응성이 있다. 인터루킨2(IL-2)를 생산하기 때문에 세포성 면역실험 등에 쓰인다.
- [24] 상기 저선량률 저준위 방사선은 2.58mGy/시간의 선량률로 최종 누적선량이 61.92mGy가 되도록 조사하는 것, 5.8mGy/시간의 선량률로 최종 누적선량이 139.2mGy가 되도록 조사하는 것 또는 23.22mGy/시간의 선량률로 최종누적선량이 557.28mGy가 되도록 조사하는 것이 바람직하다.
- [25]
- [26] 상기 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계는 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR) 및 웨스턴 블로팅(Western blotting)을 포함할 수 있다.
- [27]
- [28] 상기 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계에서 검출된 유전자는 Bik((Genebank accession No : NM\_007546), Bmf(Genebank accession No : NM\_138313), Ddit3(Genebank accession No : NM\_007837), Nod1(Genebank accession No : NM\_172729) 및 Tnfrsf19(Genebank accession No : NM\_013869)을 포함할 수 있다.
- [29]
- [30] 본 발명의 다른 일 형태에 따른 흉선 림프종 진단용 조성물은 흉선 림프종의

세포고사 조절 유전자 Bik((Genebank accession No : NM\_007546), Bmf(Genebank accession No : NM\_138313), Ddit3(Genebank accession No : NM\_007837), Nod1(Genebank accession No : NM\_172729) 및 Tnfrsf19(Genebank accession No : NM\_013869)으로 이루어진 군에서 1이상 선택 된 세포고사 조절 유전자의 염기서열 또는 이에 상보적인 염기서열을 포함한다.

[31]

[32] 이하, 실시 예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[33]

[34] 실시예 1. 마우스 흉선 림프종 세포의 배양 및 방사선 조사

[35] 마우스 흉선 림프종 세포(EL4)(TIB-39, ATCC)는 10% 우태아혈청 및 1%페니실린/스트렙토마이신을 포함하는 RPMI 1640 배지에서 사용하여, 37°C, 5%CO<sub>2</sub>조건의 세포 배양기에서 배양하였다. 배양한 세포를 10<sup>5</sup>cells/ml의 농도로 조정하여 세포를 준비하였다.

[36] 저선량률 저준위 방사선 조사 세포군은 상기 준비 된 세포에 저선량률 저준위 방사선(2.58mGy/시간, 5.8mGy/시간, 23.22mGy/시간)을 24시간동안 조사하여 세포의 누적선량이 각각 61.92mGy, 139.2mGy 및 557.28mGy되도록 조사하였다.

[37] 저선량률 저준위 방사선 조사 세포군과 비교하기 위한 고선량률 저준위 방사선 조사 세포군은 상기 준비 된 세포에 고선량률 저준위 방사선(0.8Gy/분)을 최종 누적선량이 각각 61.92mGy, 139.2mGy 및 557.28mGy이 되도록 조사하였다.

[38] 또한, 고선량률 고준위 방사선 조사 세포군은 고선량률 고준위 방사선(0.8Gy/분)을 최종 누적선량이 2Gy가 되도록 조사하였다.

[39]

[40] 실시예 2. 방사선 조사 된 마우스 흉선 림프종 세포의 세포고사 조절 유전자의 스크리닝 및 RNA 수준에서의 발현 측정

[41] 2-1 방사선 조사 된 마우스 흉선 림프종 세포의 세포고사 조절 유전자의 스크리닝

[42] 방사선 조사에 따른 세포고사 조절 유전자를 스크리닝하기 위하여 마이크로어레이(micro array)를 수행하였다.

[43] 상기 실시예 1의 저선량률 저준위 방사선 조사 세포군의 전체RNA를 추출하여, Cyanine3 표지한다. 전체 DNA의 유전자가 모두 배열되어 있는 마이크로어레이 칩과 Cyanine3 표지 된 전체RNA를 반응시킨다. 상기 반응에 따른 신호를 분석하여 각 RNA의 발현 정도를 확인하였다.

[44] 또한, 고선량률 저준위 방사선 조사 세포군 및 고선량률 고준위 방사선 조사 세포군도 상기와 같은 방법으로 마이크로어레이를 수행하였다.

[45]

- [46] 상기 마이크로 어레이 수행 결과에 따르면, 비조사 세포군과 비교하여, 저선량을 저준위 방사선 조사 세포군에서 발현이 2배이상 증가한 유전자를 선별하였다. 상기 선별 된 유전자는 Adm, Btg2, Il12a, Mapt, Mnda, Bmf, Nod1, Bik, Ddit3, Prkcz 및 Tnfrsf19이다.
- [47]
- [48] **2-2 방사선 조사 된 마우스 흉선 림프종 세포의 세포고사 조절 유전자의 RNA 수준에서의 발현 측정**
- [49] 상기 마이크로어레이를 수행으로 선별 된 11개의 유전자의 RNA수준에서 발현을 확인하기 위하여, 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)을 수행하였다.
- [50] High Capacity cDNA Reverse Transcription kit(Applied Biosystems, USA)를 사용하여, 세포고사 조절 유전자의 RNA를 역전사(Reverse Transcription)하였다. 표 1에 기재 된 프라이머를 이용하여, 역전사 된 RNA의 PCR을 수행하였다. PCR 수행 결과는 항존 유전자인 GAPDH를 이용하여 표준화 하였다.
- [51] 또한, 고선량을 저준위 방사선 조사 세포군 및 고선량을 고준위 방사선 조사 세포군도 같은 방법으로 세포고사 조절 유전자의 발현량을 측정하였다.
- [52] 표 1

## [표1]

세포고사 조절 유전자의 발현 측정을 위한 중합효소 연쇄반응에서 사용한 프라이머 염기서열

| 유전자      | 유전자 번호           | 정방향 (5'→3')                | 역방향 (5'→3')                |
|----------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| Adm      | NM_009627        | TCGCTGATGAGACGACA<br>GTT   | GTTGTGTTCTGCTCGTCC<br>AG   |
| Bik      | NM_007546        | ATGGCCAGAGACGTCAT<br>CAA   | CCTTCATGCTGGGAGTC<br>TCA   |
| Bmf      | NM_138313        | CTCTCTGCTGACCTGTTT<br>GC   | AATGGGTGAGAGGGAA<br>GAGC   |
| Btg2     | NM_007570        | ATGAGCCACGGGAAGAG<br>AAC   | GCCCTACTGAAAACCTT<br>GAGTC |
| Ddit3    | NM_007837        | TCGCTCTCCAGATTCCAG<br>TC   | GCTCTTCCTCCTCTTCCT<br>CC   |
| Il12a    | NM_0011594<br>24 | TGATGATGACCCTGTGC<br>CTT   | TTGATGGCCTGGAACTC<br>TGT   |
| Mapt     | NM_0012854<br>55 | TAGCAACGTCCAGTCCA<br>AGT   | TCCTGGCTTGTGATGGA<br>TGT   |
| Mnda     | NM_0010334<br>50 | GACAACCAAGAGCAATA<br>CACCA | ATCAGTTTGCCCAATCC<br>AGAAT |
| Nod1     | NM_172729        | GAAGGCACCCCATTGGG<br>TT    | AATCTCTGCATCTTCGG<br>CTGA  |
| Prkcz    | NM_008860        | GCGTGGATGCCATGACA<br>AC    | AATGATGAGCACTTCGT<br>CCCT  |
| Tnfrsf19 | NM_013869        | GCATGCTGTCAGTATCA<br>CCG   | CAGCACAAGGACGGAA<br>TCAG   |

[53]

[54] 방사선 조사에 따른 세포고사 조절 유전자의 RNA수준에서 발현 측정 결과는 도 1A 내지 도 1D에 도시하였다.

[55] 저선량 저준위 방사선 조사 시, 상기 실시예2-1에서 선별 된 세포고사 조절 유전자 중 RNA 수준에서 비조사 세포군보다 발현이 증가 된 유전자를 검출하였다. 상기 검출 된 유전자는 Adm, Btg2, Il12a, Mnda, Bmf, Nod1, Bik, Ddit3 및 Tnfrsf19이다.

[56] 고선량을 저준위 방사선 조사 세포군 및 고선량을 고준위 방사선 조사

세포군에 있어서, 세포고사 조절 유전자는 RNA 수준에서의 발현이 감소하는 경향을 보였다.

[57]

[58] 실시예 3. 방사선 조사된 마우스 흉선 림프종 세포의 세포고사 조절 단백질 발현 측정

[59] 상기 실시예 2-2에서 검출된 세포고사 조절 유전자의 단백질 발현을 측정하기 위하여, 웨스턴 블로팅(Western blotting)을 수행하였다.

[60] 세포용해 완충제는 150mM NaCl, 1% Triton X0199, 0.1% SDS, 0.5% sodiumdeoxycholate, 50mM Tris(pH 7.4) 및 1mM EDTA를 혼합하여 제조하였다. 또한, 제조된 세포용해 완충제에 프로테아제 억제제(Thermo Scientific, USA)를 용액 전체의 1% 농도가 되도록 혼합하였다.

[61] 실시예 1의 저선량률 저준위 방사선 조사 세포군과 상기 세포용해 완충제를 혼합하여 세포를 용해시켜 단백질 샘플을 제조하였다. 상기 단백질 샘플을 이용하여 웨스턴 블로팅(Western blotting)을 수행하여 단백질 발현량을 측정하였다. 상기 웨스턴 블로팅 수행 시, Ddit3, Tnfrsf19를 검출하기 위한 항체(1:200, Abcam, Cambridge, MA) 및 Nod1, Bmf, 및 Bik를 검출하기 위한 항체(1:200, Origene)를 사용하였다.

[62] 또한, 실시예1의 고선량률 저준위 방사선 조사 세포군 및 고선량률 고준위 방사선 조사 세포군도 같은 방법으로 세포고사 조절 단백질의 발현량을 측정하였다.

[63]

[64] 방사선 조사에 따른 세포고사 조절 단백질의 발현량 측정 결과는 도 2에 도시하였다. 저선량률 저준위 방사선 조사 세포군에서, 세포고사 조절 단백질인 Bmf, Nod1, Bik, Ddit3 및 Tnfrsf19는 비조사군과 비교하여 단백질 발현이 증가하였다.

[65] 상기의 결과로부터, 마우스 흉선 림프종 세포에 저선량률 저준위 방사선 조사 시 RNA 및 단백질 수준에서 발현이 증가하는 세포고사 조절 유전자를 검출하였다. 상기 검출된 유전자는 Bmf, Nod1, Bik, Ddit3 및 Tnfrsf19이다. 상기 검출된 세포고사 조절 유전자들은 마우스 흉선 림프종 세포에 저선량률 저준위 방사선 조사 시, RNA 및 단백질 수준에서 발현이 증가하여 세포고사를 촉진시킴으로써, 흉선 림프종이 억제된다는 것을 알 수 있다(도 3).

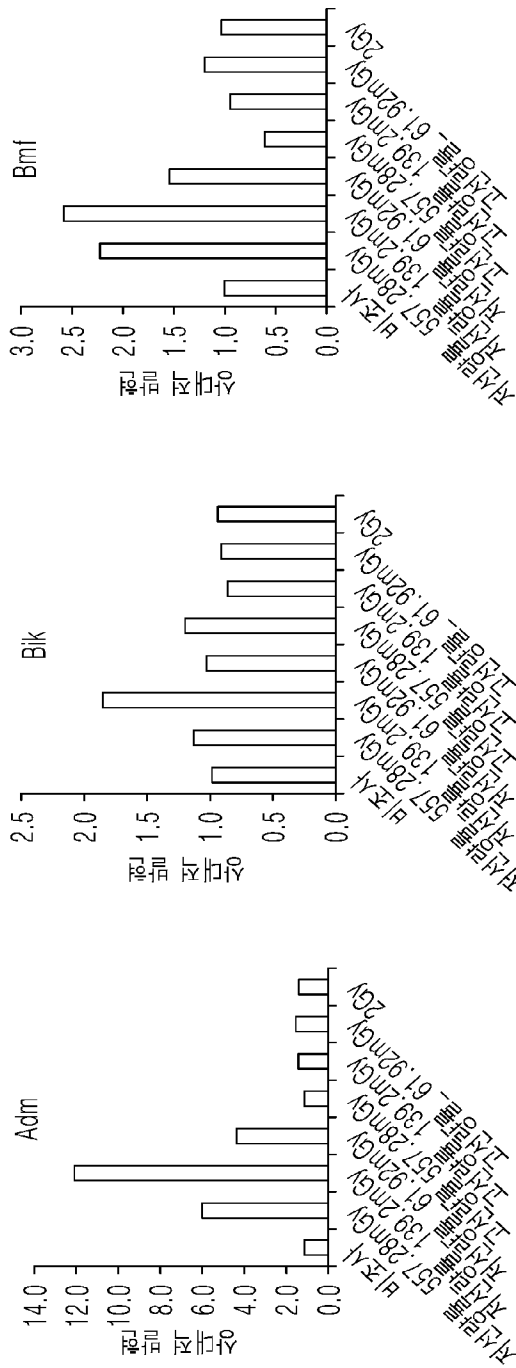
[66]

[67] 이상, 본 발명내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의해 정의된다고 할 것이다.

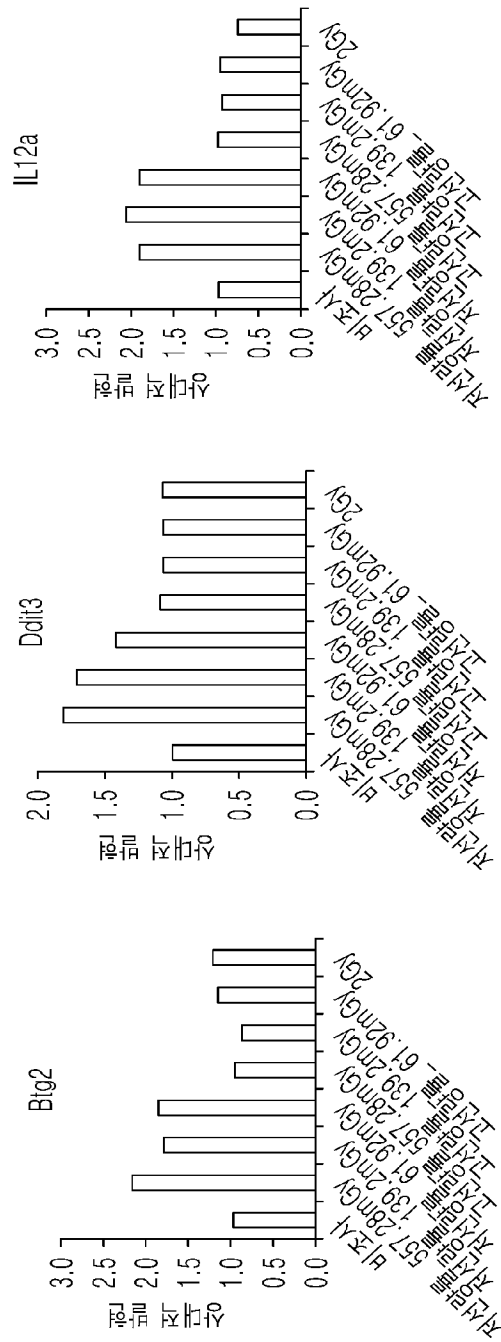
## 청구범위

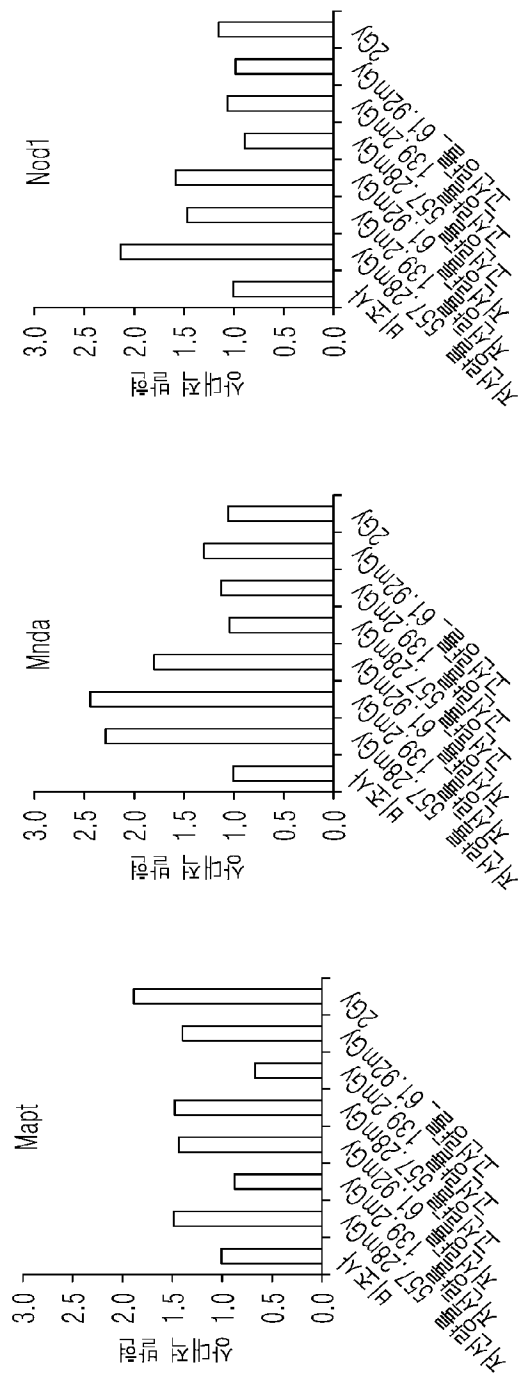
- [청구항 1] 흉선 림프종세포에 저선량을 저준위 방사선을 조사하는 단계; 및 상기 방사선이 조사된 각각의 마우스 흉선 림프종 세포에서 유전자 발현에 변화가 있는 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계; 를 포함하는 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 흉선 림프종 세포는 마우스(*Mus musculus*) 흉선 림프종 EL4 세포주인 것을 특징으로 하는 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 저선량을 저준위 방사선은 2.58mGy/시간의 선량률로 최종 누적선량이 61.92mGy가 되도록 조사하는 것, 5.8mGy/시간의 선량률로 최종 누적선량이 139.2mGy가 되도록 조사하는 것 및 23.22mGy/시간의 선량률로 최종누적 선량이 557.28mGy가 되도록 조사하는 것을 특징으로 하는 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계는 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR) 및 웨스턴 블로팅(Western blotting)을 수행하는 것을 특징으로 하는 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 세포고사 조절 유전자를 검출하는 단계에서 검출된 유전자는 Bik((Genebank accession No : NM\_007546), Bmf(Genebank accession No : NM\_138313), Ddit3(Genebank accession No : NM\_007837), Nod1(Genebank accession No : NM\_172729) 및 Tnfrsf19(Genebank accession No : NM\_013869)인 것을 특징으로 하는 흉선 림프종 세포에서 세포고사 조절 유전자를 검출하는 방법.
- [청구항 6] 흉선 림프종의 세포고사 조절 유전자 Bik((Genebank accession No : NM\_007546), Bmf(Genebank accession No : NM\_138313), Ddit3(Genebank accession No : NM\_007837), Nod1(Genebank accession No : NM\_172729) 및 Tnfrsf19(Genebank accession No : NM\_013869)으로 이루어진 군에서 1이상 선택되는 세포고사 조절 유전자의 염기서열 또는 이에 상보적인 염기서열을 포함하는 흉선 림프종 진단용 조성물.
- [청구항 7] 제6항의 흉선 림프종 진단용 조성물을 포함하는 흉선 림프종 진단용 진단키트.

[도 1a]

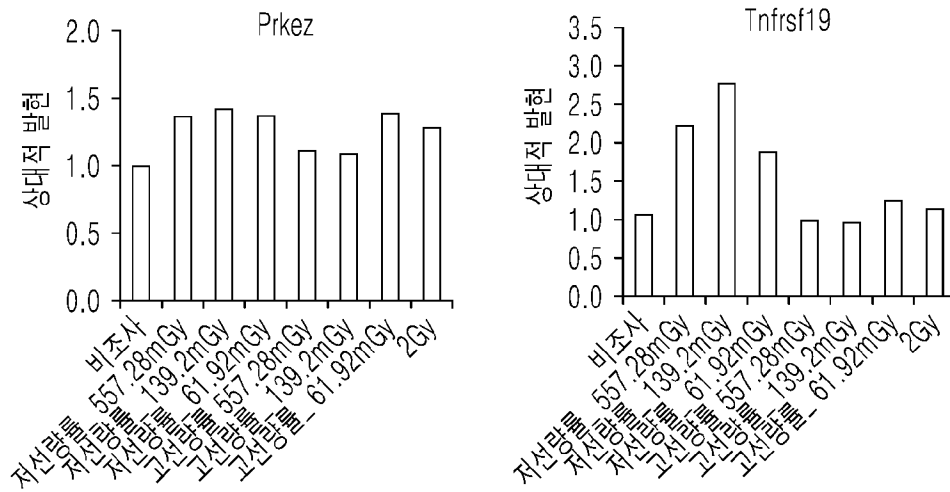


[51b]

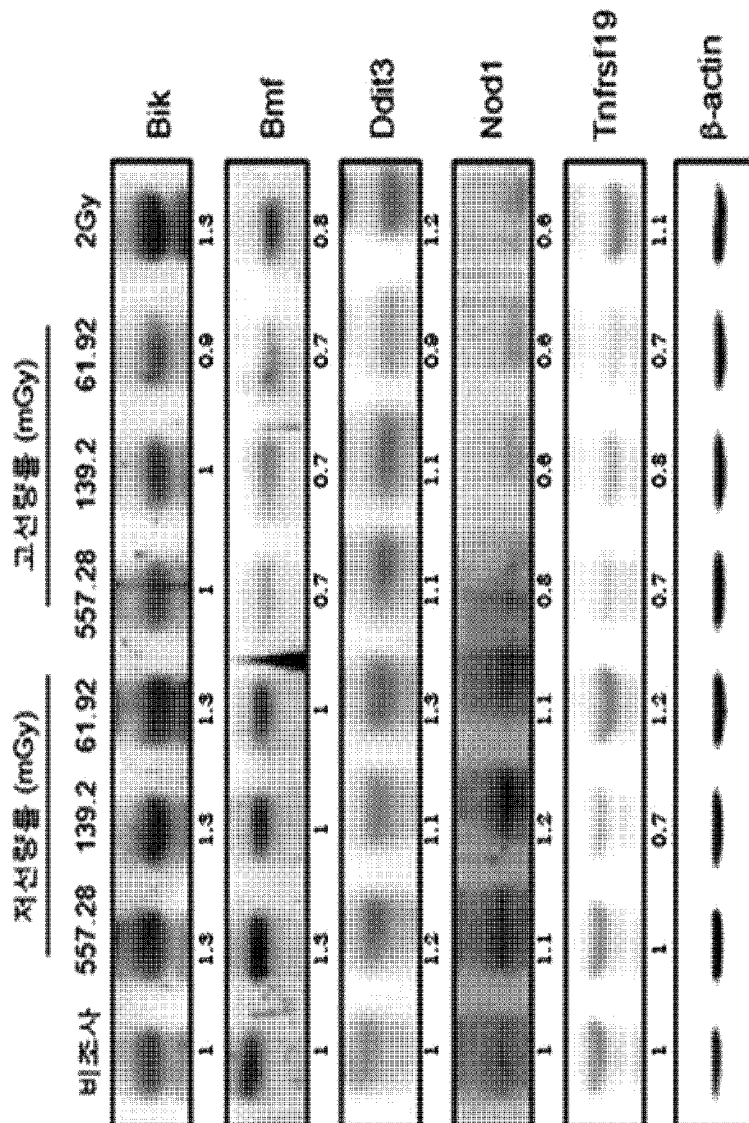




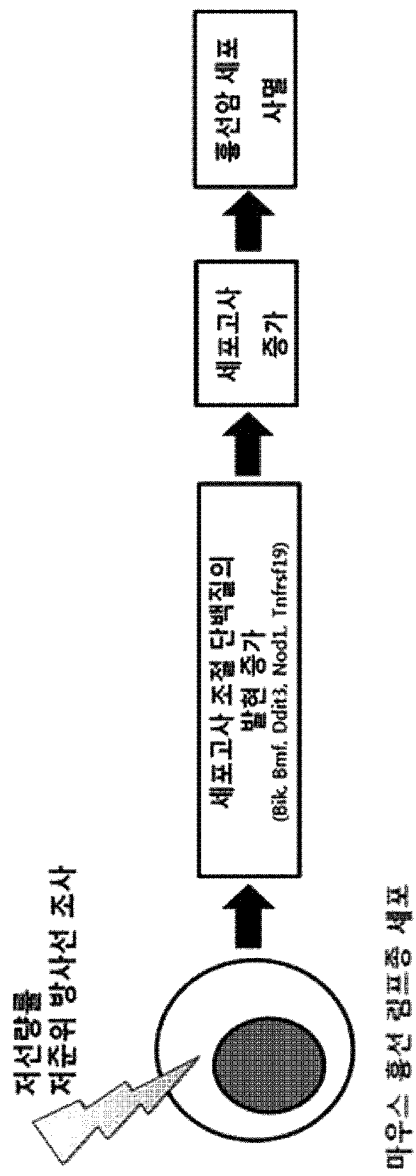
[도1d]



[도2]



[도3]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/010072

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C12Q 1/68(2006.01)i, G01N 33/574(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 13/00; C12N 15/12; C12N 15/01; A01K 67/027; G01N 33/574

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) &amp; Keywords: thymic lymphoma cell, low-dose low-radioactive radiation, irradiation, expression, cell apoptotic control gene

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | SHIN et al., "Differential Expression of Immune-associated Cancer Regulatory Genes in Low-versus High-dose-rate Irradiated AKR/J Mice", Genomics, vol. 97, pages 358-363 (2011)<br>See abstract; page 359, right column; figures 2-5.                        | 1-4                   |
| A         |                                                                                                                                                                                                                                                              | 5-7                   |
| X         | KR 10-2011-0126328 A (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD.) 23 November 2011<br>See paragraphs [0028]-[0033]; claims 1-5.                                                                                                                                   | 1-4                   |
| X         | KR 10-2013-0086688 A (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD.) 05 August 2013<br>See paragraph [0041]; claims 1-5.                                                                                                                                             | 1-4                   |
| X         | KR 10-2013-0019518 A (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD.) 27 February 2013<br>See paragraph [0018]; claims 1-4; figures 3 and 4.                                                                                                                          | 1-4                   |
| X         | KR 10-2012-0085004 A (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD.) 31 July 2012<br>See paragraphs [0037] and [0038]; claims 1-6.                                                                                                                                   | 1-4                   |
| A         | BOM, Hee-Seung et al., "Relationship Between Radiation Induced Activation of DNA Repair Genes and Radiation Induced Apoptosis in Human Cell Line A431", Korean Journal of Nuclear Medicine, vol. 34, no. 2, pages 144-153 (2000)<br>See the entire document. | 1-7                   |



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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 MARCH 2017 (10.03.2017)

Date of mailing of the international search report

10 MARCH 2017 (10.03.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

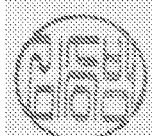
Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2016/010072**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member               | Publication<br>date      |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| KR 10-2011-0126328 A                      | 23/11/2011          | WO 2011-145772 A1                     | 24/11/2011               |
| KR 10-2013-0086688 A                      | 05/08/2013          | KR 10-1320741 B1<br>WO 2013-111923 A1 | 21/10/2013<br>01/08/2013 |
| KR 10-2013-0019518 A                      | 27/02/2013          | NONE                                  |                          |
| KR 10-2012-0085004 A                      | 31/07/2012          | NONE                                  |                          |

| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br><b>C12Q 1/68(2006.01)i, G01N 33/574(2006.01)i</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------|-----|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>C12Q 1/68; C12N 13/00; C12N 15/12; C12N 15/01; A01K 67/027; G01N 33/574<br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 흉선 림프종세포, 저선량률 저순위 방사선, 조사, 발현, 세포고사 조절 유전자                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| <b>C. 관련 문헌</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">카테고리*</th> <th style="width: 70%;">인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th style="width: 20%;">관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>SHIN 등, 'Differential expression of immune-associated cancer regulatory genes in low- versus high-dose-rate irradiated AKR/J mice', Genomics, 97권, 페이지 358-363 (2011)<br/>초록; 페이지 359, 오른쪽 칼럼; 도면 2-5 참조.</td> <td style="text-align: center;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td></td> <td style="text-align: center;">5-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>KR 10-2011-0126328 A (한국수력원자력 주식회사) 2011.11.23<br/>단락 [0028]-[0033]; 청구항 1-5 참조.</td> <td style="text-align: center;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>KR 10-2013-0086688 A (한국수력원자력 주식회사) 2013.08.05<br/>단락 [0041]; 청구항 1-5 참조.</td> <td style="text-align: center;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>KR 10-2013-0019518 A (한국수력원자력 주식회사) 2013.02.27<br/>단락 [0018]; 청구항 1-4; 도면 3 및 4 참조.</td> <td style="text-align: center;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>KR 10-2012-0085004 A (한국수력원자력 주식회사) 2012.07.31<br/>단락 [0037] 및 [0038]; 청구항 1-6 참조.</td> <td style="text-align: center;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>범희승 등, '인체세포주 A431에서 방사선 조사 후 DNA수선 유전자 발현과 세포고사와의 관계에 관한 연구', 대한핵의학회지, 34권, 2호, 페이지 144-153 (2000)<br/>전체 문헌 참조.</td> <td style="text-align: center;">1-7</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             | 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 | X | SHIN 등, 'Differential expression of immune-associated cancer regulatory genes in low- versus high-dose-rate irradiated AKR/J mice', Genomics, 97권, 페이지 358-363 (2011)<br>초록; 페이지 359, 오른쪽 칼럼; 도면 2-5 참조. | 1-4 | A |  | 5-7 | X | KR 10-2011-0126328 A (한국수력원자력 주식회사) 2011.11.23<br>단락 [0028]-[0033]; 청구항 1-5 참조. | 1-4 | X | KR 10-2013-0086688 A (한국수력원자력 주식회사) 2013.08.05<br>단락 [0041]; 청구항 1-5 참조. | 1-4 | X | KR 10-2013-0019518 A (한국수력원자력 주식회사) 2013.02.27<br>단락 [0018]; 청구항 1-4; 도면 3 및 4 참조. | 1-4 | X | KR 10-2012-0085004 A (한국수력원자력 주식회사) 2012.07.31<br>단락 [0037] 및 [0038]; 청구항 1-6 참조. | 1-4 | A | 범희승 등, '인체세포주 A431에서 방사선 조사 후 DNA수선 유전자 발현과 세포고사와의 관계에 관한 연구', 대한핵의학회지, 34권, 2호, 페이지 144-153 (2000)<br>전체 문헌 참조. | 1-7 |
| 카테고리*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                               | 관련 청구항                                                                                                                      |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SHIN 등, 'Differential expression of immune-associated cancer regulatory genes in low- versus high-dose-rate irradiated AKR/J mice', Genomics, 97권, 페이지 358-363 (2011)<br>초록; 페이지 359, 오른쪽 칼럼; 도면 2-5 참조. | 1-4                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          | 5-7                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2011-0126328 A (한국수력원자력 주식회사) 2011.11.23<br>단락 [0028]-[0033]; 청구항 1-5 참조.                                                                                                                          | 1-4                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2013-0086688 A (한국수력원자력 주식회사) 2013.08.05<br>단락 [0041]; 청구항 1-5 참조.                                                                                                                                 | 1-4                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2013-0019518 A (한국수력원자력 주식회사) 2013.02.27<br>단락 [0018]; 청구항 1-4; 도면 3 및 4 참조.                                                                                                                       | 1-4                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2012-0085004 A (한국수력원자력 주식회사) 2012.07.31<br>단락 [0037] 및 [0038]; 청구항 1-6 참조.                                                                                                                        | 1-4                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 범희승 등, '인체세포주 A431에서 방사선 조사 후 DNA수선 유전자 발현과 세포고사와의 관계에 관한 연구', 대한핵의학회지, 34권, 2호, 페이지 144-153 (2000)<br>전체 문헌 참조.                                                                                         | 1-7                                                                                                                         |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| <input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌<br>“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌<br>“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                             |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| 국제조사의 실제 완료일<br>2017년 03월 10일 (10.03.2017)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                          | 국제조사보고서 발송일<br>2017년 03월 10일 (10.03.2017)                                                                                   |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br> 대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,<br>4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                          | 심사관<br>김승범<br>전화번호 +82-42-481-3371<br> |       |                            |        |   |                                                                                                                                                                                                          |     |   |  |     |   |                                                                                 |     |   |                                                                          |     |   |                                                                                    |     |   |                                                                                   |     |   |                                                                                                                  |     |

제1기제관 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 아래에 기초하여 수행되었습니다.

- a. ☐ 아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록  
☐부록 C/ST.25 텍스트 파일  
☐서면 혹은 이미지 파일
- b. ☒PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록
- c. ☐국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록  
☐부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))  
☐서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713)

2. ☐추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

국제조사보고서  
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

**PCT/KR2016/010072**

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌                                | 공개일                      |
|-----------------------|------------|---------------------------------------|--------------------------|
| KR 10-2011-0126328 A  | 2011/11/23 | WO 2011-145772 A1                     | 2011/11/24               |
| KR 10-2013-0086688 A  | 2013/08/05 | KR 10-1320741 B1<br>WO 2013-111923 A1 | 2013/10/21<br>2013/08/01 |
| KR 10-2013-0019518 A  | 2013/02/27 | 없음                                    |                          |
| KR 10-2012-0085004 A  | 2012/07/31 | 없음                                    |                          |