



2020 년 2 월 20 일 (20.02.2020) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

C12N 5/0793 (2010.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2019/010023

(22) 국제출원일:

2019 년 8 월 8 일 (08.08.2019)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0094433 2018 년 8 월 13 일 (13.08.2018) KR

(71) 출원인: 울산과학기술원 (UNIST(ULSAN NATIONAL INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY))
[KR/KR]: 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, Ulsan (KR).

(72) 발명자: 민경태 (MIN, Kyung Tai); 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, Ulsan (KR). 최치열 (CHOI, Chi Yeol); 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, Ulsan (KR).

(74) 대리인: 특허법인 태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 08506 서울시 금천구 가산디지털1로151 이노플렉스1차 601호, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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.

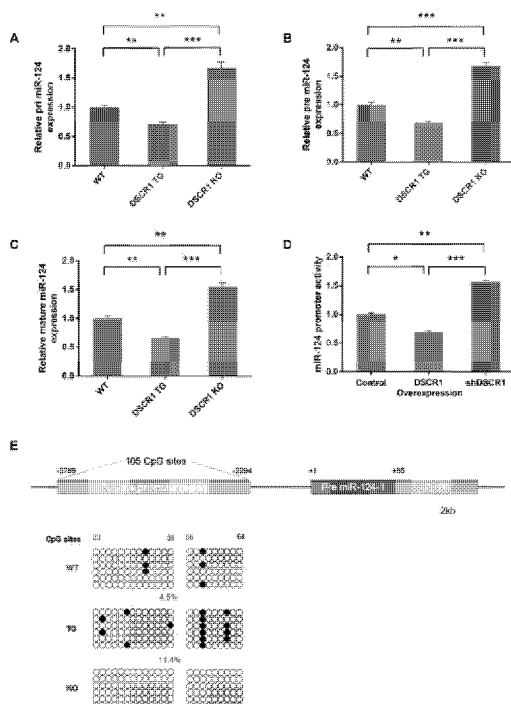
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, 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))

(54) Title: USE OF DSCR1 REGULATING ADULT NEUROGENESIS

(54) 발명의 명칭: 성체 신경 발생을 조절하는 DSCR1의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a use of Down syndrome critical region 1 (DSCR1) regulating adult neurogenesis and, in particular, has discovered that DSCR1 regulates miRNA-124 and TET1 which are known to be involved in the process of adult neurogenesis. It is expected that as DSCR1 regulates the miRNA-124/TET1 regulatory axis, DSCR1 can be usefully employed in treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, in which adult neurogenesis is impaired, and Down syndrome, which is a neurodevelopmental disorder.

(57) 요약서: 본 발명은 성체 신경 발생을 조절하는 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1)의 용도에 관한 것으로서, 특히, DSCR1이 성체 신경 발생 과정에 관여하고 있는 것으로 알려진 miRNA-124와 TET1을 조절함을 처음으로 밝혔으며, DSCR1이 miRNA-124-TET1 regulatory axis를 조절함으로써 성체 신경 발생에 문제가 있는 알츠하이머 병, 파킨슨 병 등의 신경 퇴행성 질환과 신경발달 장애인 다운 증후군 치료에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

명세서

발명의 명칭: 성체 신경 발생을 조절하는 DSCR1의 용도 기술분야

- [1] 본 발명은 성체 신경 발생을 조절하는 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1)의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 성체 신경 발생(adult neurogenesis)은 성체 신경전구체로부터 새로운 신경세포들이 만들어지는 과정으로, 성인 뇌 해마의 치상회(dentate gyrus) 부분과 측 뇌실(lateral ventricle)의 뇌실 하대(subventricular zone)에서 국한적으로 일어나게 된다. 새롭게 만들어진 신경세포들은 해마의 학습 그리고 기억 능력의 형성에 중요한 역할을 하며, 최근에는 이런 성체 신경 발생의 정도가 알츠하이머 병, 파킨슨 병 등의 신경퇴행성 질환에서 줄어든 것이 확인되고 있다. 하지만 어떤 생리학적, 병리학적인 기전에 의해 성체 신경 발생이 조절되고 있는지에 대해 알려진 것은 미미한 편이다.
- [3] 다운증후군(Down syndrome; DS)은 약 800명당 1명의 확률로 가장 흔하게 발생하는 선천적 장애로서, 21번 염색체의 부분 또는 전체의 불균형한 유전자량으로 인해 야기되는 복합 장애이다. 다운증후군은 21번 염색체 상에 여분의 염색체가 존재하여 유발되는데, 다운증후군 환자에서 지적장애를 유발하는 특정 유전자는 여전히 불명확하다. 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1, 또는 RCAN1로도 불림)은 인간의 21번 염색체에 위치하며, 뇌에서 높게 발현되고, 해마 신경세포에 특히 풍부하다. DSCR1은 칼시프레신(calciressins)이라고 불리는 칼시뉴린(calcineurin; CaN) 억제제의 진화적으로 보존된 패밀리에 속하며, 여기에는 초파리의 네블라(nebula)와, 마우스 및 인간의 DSCR1이 포함된다. DSCR1이 학습 및 기억에 필수적이라는 것이 알려졌는데, 이는 DSCR1이 다운증후군 환자의 지적장애에 주요한 역할을 할 수도 있다는 것을 뒷받침한다.
- [4] MicroRNAs(miRNAs)는 단백질을 코딩하지 않는 작은 RNAs (~22 nucleotides)로서, 여러 생물학적 과정에 관련되어 있다. miRNAs는 표적 mRNAs의 3' 미번역 영역(untranslated regions; UTRs) 내에서 상보적 서열과 불완전 또는 완전한 염기쌍을 이루어, 유전자 발현의 전사 후 조절자로서 작용한다. 각각의 miRNA는 수십만 개의 개별적인 표적 RNAs를 표적으로 할 수 있는데, 이는 miRNAs 발현 조절이 여러 표적 유전자들을 조절하는데 중요하다는 것을 나타낸다. 뇌에 가장 많은 microRNAs 중 하나는 microRNA-124(miR-124)로서, 이는 mRNA 스플라이싱(splicing), 발달, 시냅스 형성 및 신경 분화와 같은 많은 생물학적 과정에 관여한다. 하지만, miR-124의 전사가 어떻게 조절되는지는 알려지지 않고 있다.

- [5] DNA 메틸트랜스퍼레이즈(methyltransferase)에 의한 DNA 메틸화는 많은 유전자들의 전사를 조절하는 것으로 알려졌다. 반대로, Tet1(Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase) 효소는 5-메틸시토신(5-methylcytosine; 5mC)의 산화를 통해 메틸화된 DNA의 탈메틸화에 주요한 역할을 한다. 최근에, Tet1은 성체 해마 신경 발생의 조절에 관여하는 것으로 보고되었다. Tet1 결핍은 성체 신경줄기세포(neural stem cells; NSCs)의 증식을 억제하고, Galanin, Ng2 및 Neirglobin (Ngb)를 포함하는 증식 및 신경 보호에 관여하는 유전자들의 DNA 과메틸화를 야기하는데, 이는 결과적으로 신경 발생을 감소시키는 결과를 나타낸다. 또한, Tet1 KO 마우스는 공간 학습 및 기억에 손상을 나타내는데, 이는 Tet1-매개 DNA 탈메틸화가 학습 및 기억을 조절하는데 중요하고, 성체 신경 발생의 조절에도 관련되어 있음을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 목적은 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1) 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) miR-124 또는 TET1 발현 조절용 시약 조성물을 제공하는데 있다.
- [7] 또한, 본 발명의 목적은 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 miR-124 또는 TET1 발현 조절 방법을 제공하는데 있다.

과제 해결 수단

- [8] 본 발명은 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1) 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) miR-124 발현 조절용 시약 조성물을 제공한다.
- [9] 또한, 본 발명은 DSCR1 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) TET1 발현 조절용 시약 조성물을 제공한다.
- [10] 또한, 본 발명은 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 miR-124 발현 조절 방법을 제공한다.
- [11] 또한, 본 발명은 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 TET1 발현 조절 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [12] 본 발명은 성체 신경 발생을 조절하는 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1)의 용도에 관한 것으로서, 특히, DSCR1이 성체 신경 발생 과정에 관여하고 있는 것으로 알려진 miRNA-124와 TET1을 조절함을 처음으로 밝혔으며, DSCR1이 miRNA-124-TET1 regulatory axis를 조절함으로써 성체 신경 발생에 문제가 있는 알츠하이머 병, 파킨슨 병 등의 신경 퇴행성 질환과 신경발달 장애인 다운 증후군 치료에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 DSCR1이 결손된 쥐와 과발현된 쥐는 치상회에서 손상된 해마의 성체 신경 발생을 보여준다. DSCR1 결손 쥐와 과발현 쥐에서의 BrdU 및 Ki67 이중 양성 세포(n=3 pairs of mice)를 나타낸다. 수치는 mean $\pm$ s.e.m로 나타냈고, one-way ANOVA로 분석하였다. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.
- [14] 도 2는 DSCR1이 miR-124 프로모터의 탈메틸화를 억제함으로써 miR-124 발현을 조절한다는 것을 나타낸다. (A-C) WT, DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 해마에서 pri-, pre- 및 성숙 형태의 miR-124의 양을 qRT-PCR로 분석하였다(n = 3 pairs of mice). *** $P < 0.001$. ** $P < 0.01$. (D) miR-124의 프로모터와 연결된 루시퍼레이즈 유전자의 루시퍼레이즈 분석 결과를 나타낸다. 결과는 mean $\pm$ SD (n = 3)로 나타냈다. *** $P < 0.001$. ** $P < 0.01$. * $P < 0.05$. (E) WT, DSCR1 TG, DSCR1 KO 마우스의 miR-124 프로모터에서의 프로모터 메틸화를 유전자-특이적 중아황산염 서열분석을 통해 확인한 결과를 나타낸다(n = 6 pairs of mice). 흰색 또는 검은색 원은 각각 비메틸화 및 메틸화된 CpG 사이트를 나타낸다.
- [15] 도 3은 DSCR1이 TET1을 하향조절한다는 것을 나타낸다. (A) WT, DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 해마에서 TET1의 양을 qRT-PCR로 분석하였다(n = 3 pairs of mice). ** $P < 0.01$. * $P < 0.05$. (B) 해마에서 TET1 표지된 세포를 DAPI로 대비염색한 결과를 나타낸다. (C) WT, DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 치상회(dentate gyrus; DG)에서 상대 TET1 발현을 정량화한 결과를 나타낸다(n = 3 pairs of mice). (D) TET1의 프로모터와 연결된 루시퍼레이즈 유전자의 루시퍼레이즈 분석 결과를 나타낸다. 결과는 mean $\pm$ SD (n = 3)로 나타냈다. NS, 유의성 없음. (E) miR-124의 프로모터와 연결된 루시퍼레이즈 유전자의 루시퍼레이즈 분석 결과를 나타낸다. 결과는 mean $\pm$ SD (n = 3)로 나타냈다. * $P < 0.05$.
- [16] 도 4는 DSCR1이 TET1 pre-mRNA에 특이적으로 결합하고, mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절한다는 결과를 나타낸다. (A) WT, DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 해마에서 TET1의 Pre-mRNA를 qRT-PCR로 분석하였다(n = 3 pairs of mice). NS, 유의성 없음. (B) DSCR1 유무에 따라 형질감염된 N2a 세포를 액티노마이신(actinomycin) D로 처리 후, 표시된 시간에 전체 RNA를 추출하여 qRT-PCR로 분석한 결과이다. (C) 비오틴화된 RNA/단백질 풀-다운 분석 결과를 나타낸다. (D) N2a 세포 추출물을 비오틴화 또는 미비오틴화된 TET1 exon1, intron1과 혼합하여 경쟁 분석을 수행한 결과를 나타낸다.
- 발명의 실시를 위한 최선의 형태**
- [17] 본 발명은 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1) 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) miR-124 발현 조절용 시약 조성물을 제공한다.
- [18] 상세하게는, 상기 조성물은 miR-124 프로모터의 활성을 감소시켜, miR-124

발현을 하향조절할 수 있으며, 상기 miR-124 프로모터의 활성 감소는 miR-124 프로모터 영역 내 CpG 사이트의 탈메틸화를 억제하는 것일 수 있다.

[19] 또한, 본 발명은 DSCR1 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) TET1 발현 조절용 시약 조성물을 제공한다.

[20] 상세하게는, 상기 조성물은 TET1 pre-mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절하여, TET1 발현을 하향조절할 수 있다.

[21] 또한, 본 발명은 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 miR-124 발현 조절 방법을 제공한다.

[22] 상세하게는, 상기 방법은 miR-124 프로모터의 활성을 감소시켜, miR-124 발현을 하향조절할 수 있으며, 상기 miR-124 프로모터의 활성 감소는 miR-124 프로모터 영역 내 CpG 사이트의 탈메틸화를 억제하는 것일 수 있다.

[23] 또한, 본 발명은 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 TET1 발현 조절 방법을 제공한다.

[24] 상세하게는, 상기 방법은 TET1 pre-mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절하여, TET1 발현을 하향조절할 수 있다.

[25] 본 발명에 있어서, DSCR1 단백질은 Gene ID 1827일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

[26] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[27]

[28] <실시예 1> 성체 신경 발생 과정에서의 DSCR1의 역할

[29] 성체 신경 발생(Adult neurogenesis)은 성체 신경줄기세포(adult neuronal stem cell)와 간세포(progenitor cell)들의 증식(proliferation), 분화(differentiation), 성숙(maturation) 그리고 새로운 신경세포들이 기존 신경세포들과 연결망을 형성하는 통합(integration)의 과정을 포함한다. 본 발명자들은 브로모데옥시우리딘(bromodeoxyuridine; BrdU) 주입을 통하여 치상회 간세포의 증식을 살펴본 결과, DSCR1이 결손된 쥐(DSCR1 KO mice)와 과발현된 쥐(DSCR1 TG mice)에서 증식이 줄어든 것을 확인하였다. 이는 정상적인 DSCR1의 발현이 신경 간세포들의 정상적인 증식에 필수적임을 보여준다(도 1).

[30]

[31] <실시예 2> miR-124에 대한 메틸화-의존 침묵을 유발하는 DSCR1

[32] microRNA는 non-coding RNA로서 다양한 생물학적 과정에 참여하며, 성체 신경 발생 과정에서도 몇몇 마이크로 RNA가 연관되어 있다. 그 중에서도 특히 miR-124는 뇌의 모든 영역에서 많이 발현되며 신경발달에 주도적 역할을 하는

것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 DSCR1과 miR-124가 상호적으로 작용을 하고 있는 것을 밝혔다. 본 발명자들은 DSCR1의 3'UTR에 miR-124 결합사이트가 있다는 것을 확인하였다. DSCR1이 miR-124를 하향 조절하는지 확인하기 위해서, 본 발명자들은 DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 해마를 사용하여 qRT-PCR을 수행하였다. DSCR1 TG에서는 pri-miR-124, pre-miR-124 및 성숙 miR-124 발현이 감소되는 것으로 나타났다. 반대로 DSCR1 KO에서는 pri-miR-124, pre-miR-124 및 성숙 miR-124 발현이 증가하는 것으로 나타났다(도 2A 내지 도 2C). 이는 DSCR1이 miR-124 성숙 과정에는 관여하지 않고 전사 조절에 관여할 수도 있다는 것을 나타낸다. DSCR1이 miR-124의 전사를 조절하는지 확인하기 위해서, 본 발명자들은 miR-124 프로모터를 포함하는 루시퍼레이즈 구조체를 사용하여 N2A 세포에서 전사 분석을 수행하였다. DSCR1의 과발현은 miR-124 프로모터의 활성을 상당히 감소시킨 반면, DSCR1의 감소는 miR-124 프로모터의 활성을 향상시켰다. 이러한 결과는 DSCR1이 miR-124의 전사를 조절한다는 것을 뒷받침한다(도 2D). 한편, 본 발명자들은 miR-124에 메틸화 사이트가 존재할 수 있고, DSCR1이 이를 조절할 수도 있다고 추정하였다. 이러한 점을 확인하기 위해서, 본 발명자들은 miR-124 프로모터 영역에서의 후성유전적인(epigenetic) 변화를 확인하였다. 본 발명자들은 miR-124 프로모터 영역 내 CpGs의 메틸화 상태를 확인하기 위해서 중아황산염 서열분석(bisulfite sequencing)을 수행하였다. 대조군과 비교하여, DSCR1 TG의 miR-124 프로모터 영역 내 CpGs에서 메틸화가 상당히 증가된 것을 확인하였다. 하지만, DSCR1 KO 프로모터 내의 시토신(cytosine) 대부분은 탈메틸화된 시토신(cytosine)이었다(도 2E).

[33]

[34] <실시예 3> TET1을 음성적으로 조절하는 DSCR1

[35] TET1이 결손된 마우스를 사용한 기존 연구에서 신경줄기세포의 증식과 신경보호와 연관되어 있는 유전자들의 과잉 메틸화에 의해 신경줄기세포의 증식이 감소되었으며 이로 인해 성체 신경 발생 또한 감소하였음을 보였다. 그리고 다운증후군 환자의 DNA 메틸화가 정상인에 비해 다르게 일어나는 것으로 알려졌으며, 이러한 차이로 인하여 신경 발생에 문제가 생기는 것으로 보인다.

[36] 흥미롭게도, DSCR1이 TET1 발현에 특이적으로 영향을 미쳤다. 본 발명자들은 DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 해마에서 TET1 수준 변화를 qRT-PCR을 통해 확인하였다(도 3A). 다음으로, 본 발명자들은 DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 치상회(dentate gyrus; DG)에서 TET1의 단백질 수준을 면역조직화학분석을 통해 확인하였다. TET mRNA 수준과 일치하게, TET1 단백질 수준도 DSCR1 수준과 음성적으로 관련되어 있었다(도 3B 및 도 3C). 다만, DSCR1은 TET1의 프로모터 활성을 변화시키지는 않았다(도 3D). 이후, 본 발명자들은 TET1이 miR-124 발현을 조절하는지 확인하였다. TET1과 함께

DSCR1을 녹다운시키면, 증가된 miR-124 프로모터 활성이 되돌아갔다(도 3E). 종합하면, 상기 결과는 DSCR1이 TET1을 변형시켜 miR-124를 조절한다는 것을 뒷받침한다.

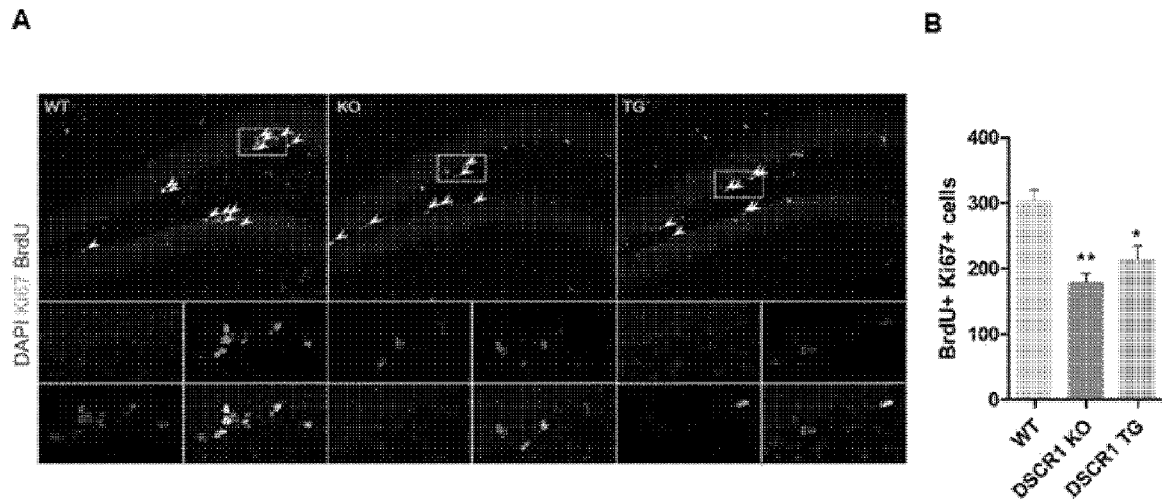
- [37] 하지만, 본 발명자들은 DSCR1 TG 및 DSCR1 KO 마우스의 해마에서, DSCR1이 TET1 pre-mRNA 발현 수준에는 영향을 미치지 않는다는 것을 qRT-PCR을 통해 확인하였다(도 4A). DSCR1이 TET1 발현을 어떻게 조절하는지 확인하기 위해서, 본 발명자들은 먼저 TET1 mRNA의 안정성에 있어 DSCR1의 영향을 확인하였다. 본 발명자들은 N2A 세포에서 전사 억제제인 액티노마이신 D(actinomycin D; Act D)를 20시간 동안 처리하였다. TET1 mRNAs는 대조군과 유사한 정도로 감소하였다(도 4B). 다음으로, DSCR1이 TET1 pre-mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절하는지 확인하였다. 결국, 본 발명자들은 비오틴-표지된 TET1 pre-mRNAs를 제작하였다. 미비오틴화 또는 비오틴화된 TET1 exon1, intron1 및 intron2을 N2A 세포 용해물과 함께 처리하였고, 스트렙타비딘(streptavidin)-접합된 비드로 풀다운시켰다. DSCR1은 TET1 intron1 및 intron2에는 직접 결합하였으나, TET1 exon1에는 결합하지 않았다(도 4C). DSCR1이 TET1 pre-mRNA의 스플라이싱 과정에 있어서, 직접 또는 간접적으로 결합 친화도에 영향을 미치는지 확인하기 위해서, U1 snRNA 및 U2 snRNA 존재시 DSCR1 및 TET1 intron1 간의 상호작용을 관측하였다. intron1과 DSCR1 결합 세기는 U1 snRNA 및 U2 snRNA의 증가에 따라 감소하였다(도 4D). 종합하면, 상기 결과는 DSCR1이 스플라이싱 과정에 직접적으로 경쟁함으로써 스플라이싱에 영향을 미친다는 것을 뒷받침하고 있다.

[38]

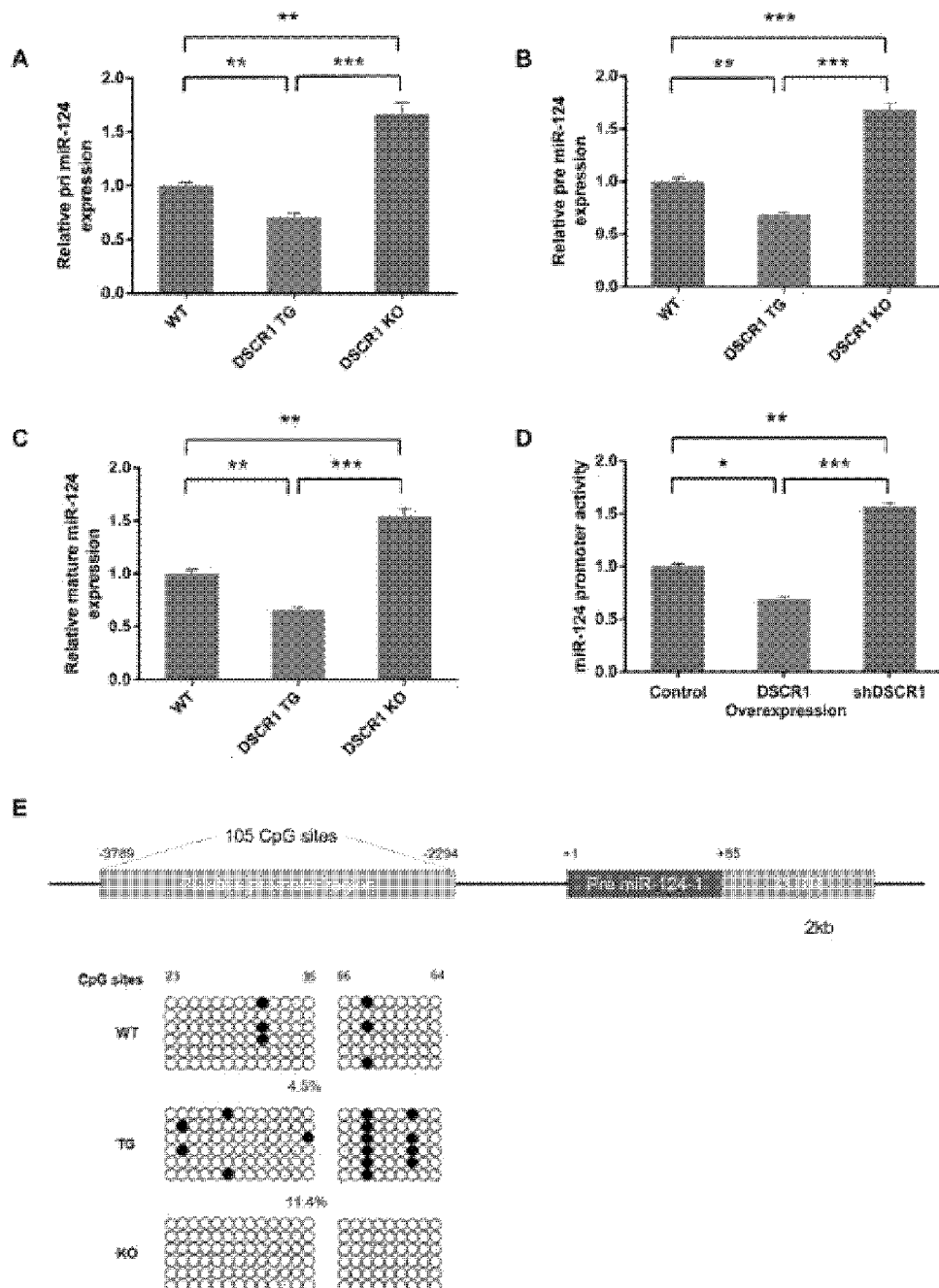
청구범위

- [청구항 1] 다운증후군 위험 영역 1(Down syndrome critical region 1; DSCR1) 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) miR-124 발현 조절용 시약 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 조성물은 miR-124 프로모터의 활성을 감소시켜, miR-124 발현을 하향조절하는 것을 특징으로 하는 시약 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 miR-124 프로모터의 활성 감소는 miR-124 프로모터 영역 내 CpG 사이트의 탈메틸화를 억제하는 것을 특징으로 하는 시약 조성물.
- [청구항 4] DSCR1 단백질을 유효성분으로 포함하는 시험관 내(in vitro) TET1 발현 조절용 시약 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 조성물은 TET1 pre-mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절하여, TET1 발현을 하향조절하는 것을 특징으로 하는 시약 조성물.
- [청구항 6] 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 miR-124 발현 조절 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 방법은 miR-124 프로모터의 활성을 감소시켜, miR-124 발현을 하향조절하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 miR-124 프로모터의 활성 감소는 miR-124 프로모터 영역 내 CpG 사이트의 탈메틸화를 억제하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 9] 시험관 내에서(in vitro) DSCR1 단백질을 신경세포에 처리하는 단계를 포함하는 TET1 발현 조절 방법.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 방법은 TET1 pre-mRNA 스플라이싱(splicing)을 조절하여, TET1 발현을 하향조절하는 것을 특징으로 하는 방법.

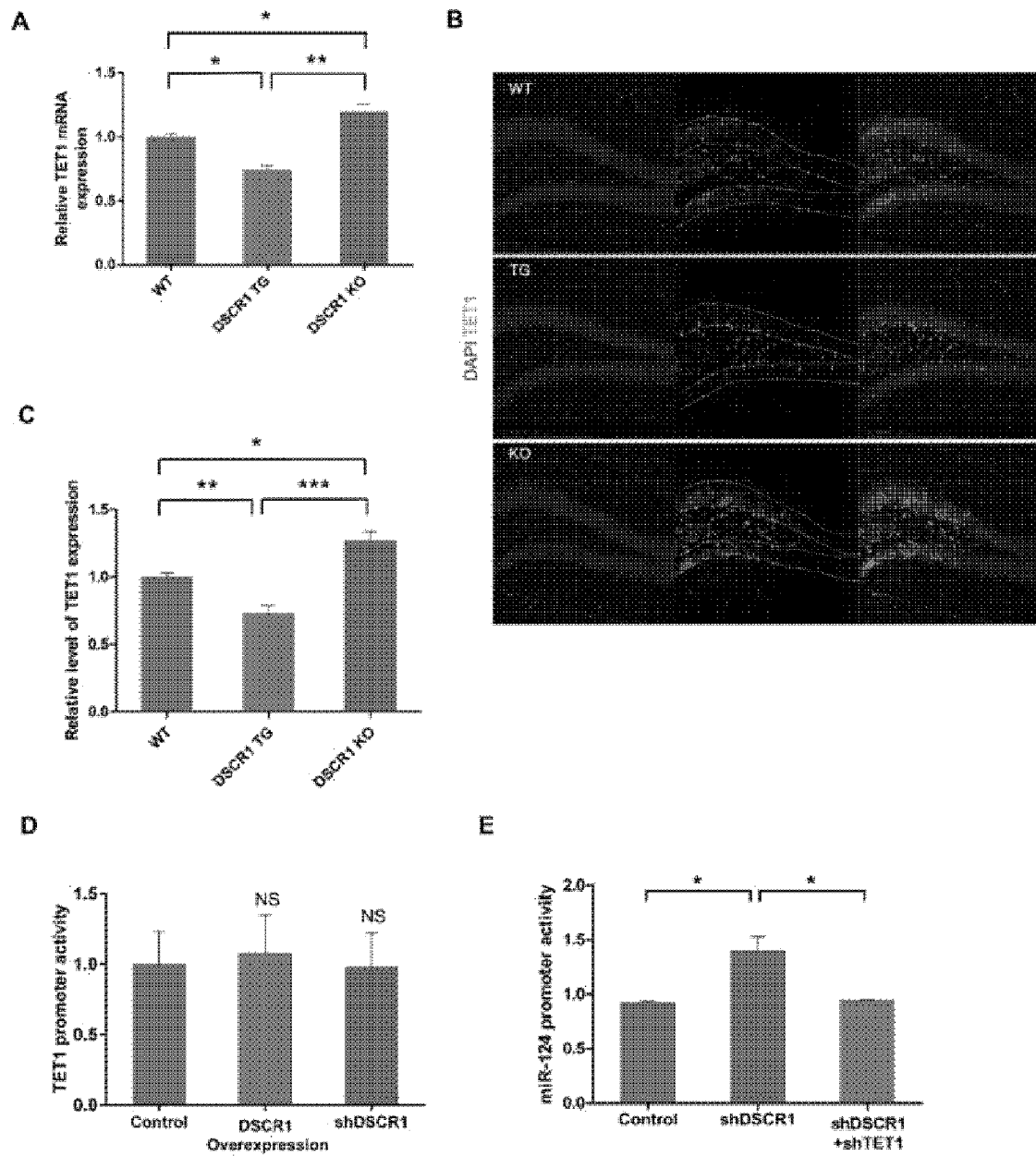
[도1]



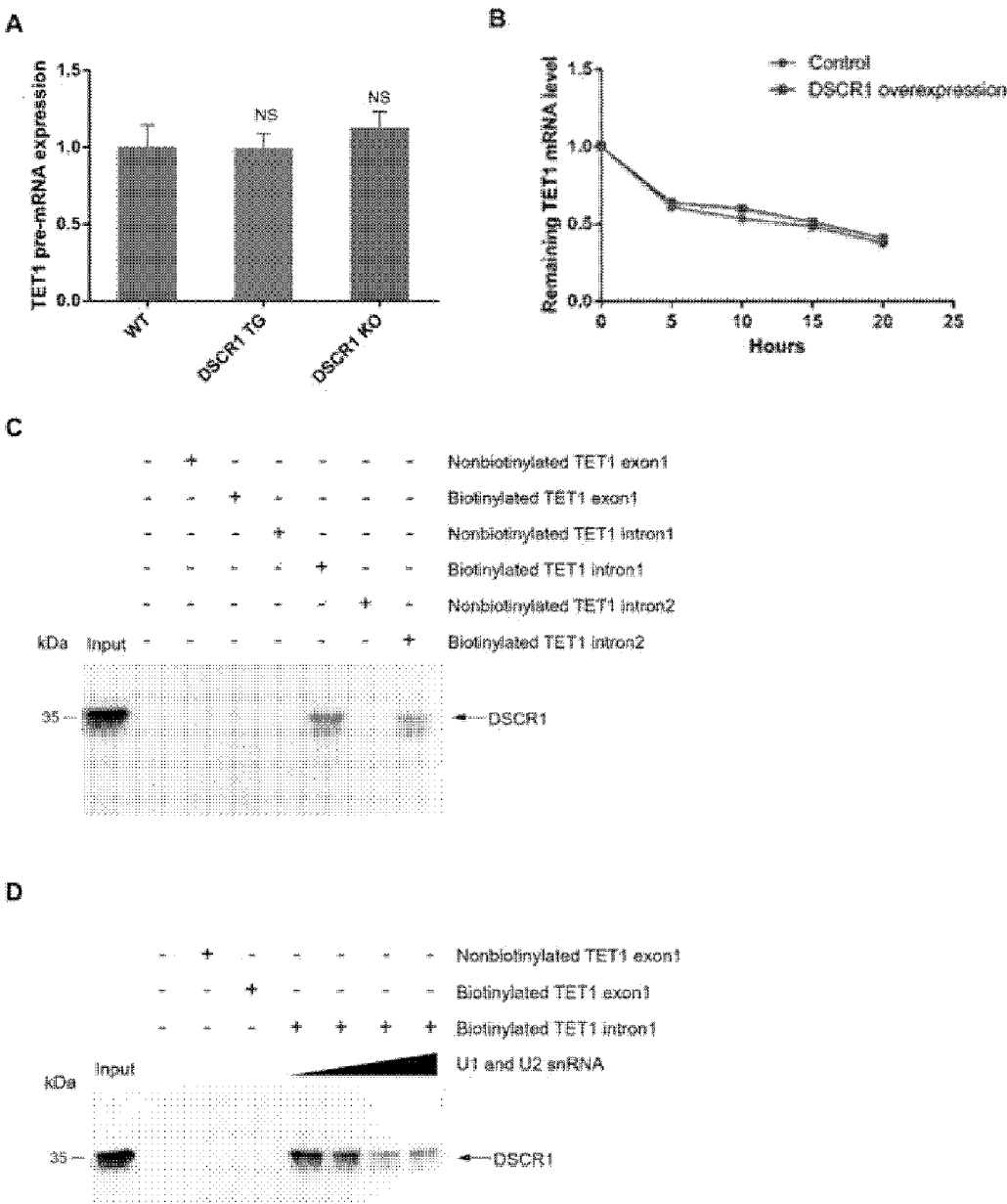
[도2]



[도3]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/010023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 5/0793(2010.01)i, A61K 38/17(2006.01)i, A61P 25/28(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)

C12N 5/0793; C12N 5/09; G01N 33/68; A61K 38/17; A61P 25/28

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: DSCR1, miR-124, down regulation, adult neurogenesis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1716114 B1 (UNIST(ULSAN NATIONAL INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY)) 14 March 2017 See the entire document.	1-10
A	US 2012-0282696 A1 (JOHNSON, Charles D. et al.) 08 November 2012 See the entire document.	1-10
A	CAO, Xinwei et al. A functional study of miR-124 in the developing neural tube. Genes & Development. 2007, vol. 21, pages 531-536 See the entire document.	1-10
A	SIEW, Wei-hong et al. MicroRNAs and intellectual disability (ID) in Down syndrome, X-linked ID, and Fragile X syndrome. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2013, vol. 7, Article 41, pages 1-13 See the entire document.	1-10
PX	CHOI, Chiyeol et al. DSCR1-mediated TET1 splicing regulates miR-124 expression to control adult hippocampal neurogenesis. The EMBO Journal. 11 June 2019, vol. 38, e101293 See the entire document.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 NOVEMBER 2019 (25.11.2019)

Date of mailing of the international search report

25 NOVEMBER 2019 (25.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, 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/KR2019/010023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1716114 B1	14/03/2017	KR 10-2017-0009028 A	25/01/2017
US 2012-0282696 A1	08/11/2012	AT 534738 T	15/12/2011
		AU 2005-333165 A1	28/12/2006
		AU 2005-333165 B2	19/07/2012
		AU 2007-333106 A1	19/06/2008
		AU 2007-333107 A1	19/06/2008
		AU 2007-333108 A1	19/06/2008
		AU 2007-333109 A1	19/06/2008
		AU 2007-333110 A1	19/06/2008
		AU 2007-342068 A1	17/07/2008
		AU 2012-244061 A1	08/11/2012
		AU 2014-202177 A1	15/05/2014
		AU 2014-202177 B2	04/08/2016
		AU 2014-204455 A1	31/07/2014
		AU 2014-204455 B2	10/09/2015
		AU 2014-204457 A1	31/07/2014
		AU 2014-204457 B2	10/09/2015
		AU 2014-204460 A1	31/07/2014
		AU 2014-204463 A1	31/07/2014
		AU 2014-204463 B2	10/09/2015
		AU 2016-200006 A1	28/01/2016
		CA 2587189 A1	28/12/2006
		CA 2671194 A1	19/06/2008
		CA 2671270 A1	17/07/2008
		CA 2671294 A1	19/06/2008
		CA 2671296 A1	19/06/2008
		CA 2671299 A1	19/06/2008
		CA 2671302 A1	19/06/2008
		CA 2850323 A1	28/12/2006
		CA 2857878 A1	28/12/2006
		CA 2857879 A1	28/12/2006
		CA 2857880 A1	28/12/2006
		CA 2857881 A1	28/12/2006
		CA 2857901 A1	28/12/2006
		CN 101622348 A	06/01/2010
		CN 101622349 A	06/01/2010
		CN 101622350 A	06/01/2010
		CN 101627121 A	13/01/2010
		CN 101631861 A	20/01/2010
		CN 101675165 A	17/03/2010
		DK 2104737 T3	27/05/2013
		DK 2302055 T3	13/10/2014
		EP 1838852 A2	03/10/2007
		EP 2102341 A2	23/09/2009
		EP 2102342 A2	23/09/2009
		EP 2104734 A2	30/09/2009
		EP 2104735 A2	30/09/2009
		EP 2104736 A2	30/09/2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/010023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2104736 B1	23/11/2011
		EP 2104737 A2	30/09/2009
		EP 2104737 B1	10/04/2013
		EP 2281886 A1	09/02/2011
		EP 2281886 B1	16/07/2014
		EP 2281887 A1	09/02/2011
		EP 2281888 A1	09/02/2011
		EP 2281888 B1	07/01/2015
		EP 2281889 A1	09/02/2011
		EP 2281889 B1	30/07/2014
		EP 2284265 A1	16/02/2011
		EP 2284265 B1	07/01/2015
		EP 2287303 A1	23/02/2011
		EP 2287303 B1	02/07/2014
		EP 2292755 A1	09/03/2011
		EP 2292756 A1	09/03/2011
		EP 2292756 B1	16/07/2014
		EP 2298893 A1	23/03/2011
		EP 2298894 A1	23/03/2011
		EP 2298894 B1	16/07/2014
		EP 2302051 A1	30/03/2011
		EP 2302051 B1	07/01/2015
		EP 2302052 A1	30/03/2011
		EP 2302052 B1	07/01/2015
		EP 2302053 A1	30/03/2011
		EP 2302054 A1	30/03/2011
		EP 2302054 B1	16/07/2014
		EP 2302055 A1	30/03/2011
		EP 2302055 B1	27/08/2014
		EP 2302056 A1	30/03/2011
		EP 2302056 B1	07/01/2015
		EP 2314688 A1	27/04/2011
		EP 2314688 B1	16/07/2014
		EP 2322616 A1	18/05/2011
		EP 2808389 A1	03/12/2014
		EP 2808390 A1	03/12/2014
		ES 2503738 T3	07/10/2014
		ES 2503739 T3	07/10/2014
		ES 2503740 T3	07/10/2014
		ES 2503741 T3	07/10/2014
		ES 2503742 T3	07/10/2014
		ES 2503743 T3	07/10/2014
		ES 2503765 T3	07/10/2014
		ES 2507544 T3	15/10/2014
		ES 2534300 T3	21/04/2015
		ES 2534301 T3	21/04/2015
		ES 2534302 T3	21/04/2015
		ES 2534303 T3	21/04/2015
		ES 2534304 T3	21/04/2015
		HK 1204656 A1	27/11/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/010023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		IL 199160 A	28/03/2010
		IL 199161 A	28/03/2010
		IL 199162 A	28/03/2010
		IL 199163 A	28/03/2010
		IL 199164 A	28/03/2010
		IL 199165 A	28/03/2010
		JP 2008-519606 A	12/06/2008
		JP 2010-178741 A	19/08/2010
		JP 2012-228254 A	22/11/2012
		JP 2014-012020 A	23/01/2014
		JP 2014-217381 A	20/11/2014
		JP 2014-217384 A	20/11/2014
		JP 2014-217385 A	20/11/2014
		JP 2014-217386 A	20/11/2014
		JP 2014-217387 A	20/11/2014
		JP 2014-223080 A	04/12/2014
		JP 2016-165292 A	15/09/2016
		JP 5389690 B2	15/01/2014
		JP 5596085 B2	24/09/2014
		JP 5620556 B2	05/11/2014
		US 2008-0050744 A1	28/02/2008
		US 2008-0171715 A1	17/07/2008
		US 2008-0176766 A1	24/07/2008
		US 2009-0092974 A1	09/04/2009
		US 2009-0131354 A1	21/05/2009
		US 2009-0163430 A1	25/06/2009
		US 2009-0163434 A1	25/06/2009
		US 2009-0175827 A1	09/07/2009
		US 2009-0176723 A1	09/07/2009
		US 2009-0192102 A1	30/07/2009
		US 2011-0313025 A1	22/12/2011
		US 2012-0065248 A1	15/03/2012
		US 2013-0143945 A1	06/06/2013
		US 2013-0303591 A1	14/11/2013
		US 2014-0031415 A1	30/01/2014
		US 2014-0314833 A1	23/10/2014
		US 2014-0348907 A1	27/11/2014
		US 2014-0348908 A1	27/11/2014
		US 2014-0350086 A1	27/11/2014
		US 2015-0004221 A1	01/01/2015
		US 2015-0005366 A1	01/01/2015
		US 2015-0275213 A1	01/10/2015
		US 2015-0284719 A1	08/10/2015
		US 2015-0284720 A1	08/10/2015
		US 2015-0299705 A1	22/10/2015
		US 2015-0342981 A1	03/12/2015
		US 2015-0344881 A1	03/12/2015
		US 2015-0344883 A1	03/12/2015
		US 2015-0352046 A1	10/12/2015
		US 2015-0361431 A1	17/12/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/010023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 2017-0037404 A1	09/02/2017
		US 7960359 B2	14/06/2011
		US 8058250 B2	15/11/2011
		US 8173611 B2	08/05/2012
		US 8563708 B2	22/10/2013
		US 8765709 B2	01/07/2014
		US 8946177 B2	03/02/2015
		US 9051571 B2	09/06/2015
		US 9068219 B2	30/06/2015
		US 9382537 B2	05/07/2016
		US 9447414 B2	20/09/2016
		US 9506061 B2	29/11/2016
		WO 2006-137941 A2	28/12/2006
		WO 2006-137941 A3	03/01/2008
		WO 2008-073915 A2	19/06/2008
		WO 2008-073915 A3	23/10/2008
		WO 2008-073919 A2	19/06/2008
		WO 2008-073919 A3	26/02/2009
		WO 2008-073920 A2	19/06/2008
		WO 2008-073920 A3	26/02/2009
		WO 2008-073921 A2	19/06/2008
		WO 2008-073921 A3	26/02/2009
		WO 2008-073922 A2	19/06/2008
		WO 2008-073922 A3	12/03/2009
		WO 2008-073923 A2	19/06/2008
		WO 2008-073923 A3	11/12/2008
		WO 2008-085797 A2	17/07/2008
		WO 2008-085797 A3	09/10/2008

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C12N 5/0793(2010.01)i, A61K 38/17(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C12N 5/0793; C12N 5/09; G01N 33/68; A61K 38/17; A61P 25/28

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: DSCR1, miR-124, 하향 조절(down regulation), 성체 신경발생(adult neurogenesis)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-1716114 B1 (울산과학기술원) 2017.03.14 전체 문헌 참조.	1-10
A	US 2012-0282696 A1 (JOHNSON, CHARLES D. 등) 2012.11.08 전체 문헌 참조.	1-10
A	CAO, XINWEI 등, 'A functional study of miR-124 in the developing neural tube', Genes & Development, 2007, 21권, 페이지 531-536 전체 문헌 참조.	1-10
A	SIEW, WEI-HONG 등, 'MicroRNAs and intellectual disability (ID) in Down syndrome, X-linked ID, and Fragile X syndrome', Frontiers in Cellular Neuroscience, 2013, 7권, Article 41, 페이지 1-13 전체 문헌 참조.	1-10
PX	CHOI, CHIYEOL 등, 'DSCR1-mediated TET1 splicing regulates miR-124 expression to control adult hippocampal neurogenesis', The EMBO Journal, 2019.06.11, 38권, e101293 전체 문헌 참조.	1-10

☐ 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 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
- “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
- “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
- “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
- “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
- “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 11월 25일 (25.11.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 11월 25일 (25.11.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



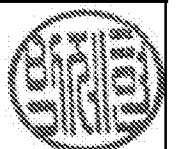
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1716114 B1	2017/03/14	KR 10-2017-0009028 A	2017/01/25
US 2012-0282696 A1	2012/11/08	AT 534738 T	2011/12/15
		AU 2005-333165 A1	2006/12/28
		AU 2005-333165 B2	2012/07/19
		AU 2007-333106 A1	2008/06/19
		AU 2007-333107 A1	2008/06/19
		AU 2007-333108 A1	2008/06/19
		AU 2007-333109 A1	2008/06/19
		AU 2007-333110 A1	2008/06/19
		AU 2007-342068 A1	2008/07/17
		AU 2012-244061 A1	2012/11/08
		AU 2014-202177 A1	2014/05/15
		AU 2014-202177 B2	2016/08/04
		AU 2014-204455 A1	2014/07/31
		AU 2014-204455 B2	2015/09/10
		AU 2014-204457 A1	2014/07/31
		AU 2014-204457 B2	2015/09/10
		AU 2014-204460 A1	2014/07/31
		AU 2014-204463 A1	2014/07/31
		AU 2014-204463 B2	2015/09/10
		AU 2016-200006 A1	2016/01/28
		CA 2587189 A1	2006/12/28
		CA 2671194 A1	2008/06/19
		CA 2671270 A1	2008/07/17
		CA 2671294 A1	2008/06/19
		CA 2671296 A1	2008/06/19
		CA 2671299 A1	2008/06/19
		CA 2671302 A1	2008/06/19
		CA 2850323 A1	2006/12/28
		CA 2857878 A1	2006/12/28
		CA 2857879 A1	2006/12/28
		CA 2857880 A1	2006/12/28
		CA 2857881 A1	2006/12/28
		CA 2857901 A1	2006/12/28
		CN 101622348 A	2010/01/06
		CN 101622349 A	2010/01/06
		CN 101622350 A	2010/01/06
		CN 101627121 A	2010/01/13
		CN 101631861 A	2010/01/20
		CN 101675165 A	2010/03/17
		DK 2104737 T3	2013/05/27
		DK 2302055 T3	2014/10/13
		EP 1838852 A2	2007/10/03
		EP 2102341 A2	2009/09/23
		EP 2102342 A2	2009/09/23
		EP 2104734 A2	2009/09/30
		EP 2104735 A2	2009/09/30
		EP 2104736 A2	2009/09/30

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

EP 2104736 B1	2011/11/23
EP 2104737 A2	2009/09/30
EP 2104737 B1	2013/04/10
EP 2281886 A1	2011/02/09
EP 2281886 B1	2014/07/16
EP 2281887 A1	2011/02/09
EP 2281888 A1	2011/02/09
EP 2281888 B1	2015/01/07
EP 2281889 A1	2011/02/09
EP 2281889 B1	2014/07/30
EP 2284265 A1	2011/02/16
EP 2284265 B1	2015/01/07
EP 2287303 A1	2011/02/23
EP 2287303 B1	2014/07/02
EP 2292755 A1	2011/03/09
EP 2292756 A1	2011/03/09
EP 2292756 B1	2014/07/16
EP 2298893 A1	2011/03/23
EP 2298894 A1	2011/03/23
EP 2298894 B1	2014/07/16
EP 2302051 A1	2011/03/30
EP 2302051 B1	2015/01/07
EP 2302052 A1	2011/03/30
EP 2302052 B1	2015/01/07
EP 2302053 A1	2011/03/30
EP 2302054 A1	2011/03/30
EP 2302054 B1	2014/07/16
EP 2302055 A1	2011/03/30
EP 2302055 B1	2014/08/27
EP 2302056 A1	2011/03/30
EP 2302056 B1	2015/01/07
EP 2314688 A1	2011/04/27
EP 2314688 B1	2014/07/16
EP 2322616 A1	2011/05/18
EP 2808389 A1	2014/12/03
EP 2808390 A1	2014/12/03
ES 2503738 T3	2014/10/07
ES 2503739 T3	2014/10/07
ES 2503740 T3	2014/10/07
ES 2503741 T3	2014/10/07
ES 2503742 T3	2014/10/07
ES 2503743 T3	2014/10/07
ES 2503765 T3	2014/10/07
ES 2507544 T3	2014/10/15
ES 2534300 T3	2015/04/21
ES 2534301 T3	2015/04/21
ES 2534302 T3	2015/04/21
ES 2534303 T3	2015/04/21
ES 2534304 T3	2015/04/21
HK 1204656 A1	2015/11/27

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		IL 199160 A	2010/03/28
		IL 199161 A	2010/03/28
		IL 199162 A	2010/03/28
		IL 199163 A	2010/03/28
		IL 199164 A	2010/03/28
		IL 199165 A	2010/03/28
		JP 2008-519606 A	2008/06/12
		JP 2010-178741 A	2010/08/19
		JP 2012-228254 A	2012/11/22
		JP 2014-012020 A	2014/01/23
		JP 2014-217381 A	2014/11/20
		JP 2014-217384 A	2014/11/20
		JP 2014-217385 A	2014/11/20
		JP 2014-217386 A	2014/11/20
		JP 2014-217387 A	2014/11/20
		JP 2014-223080 A	2014/12/04
		JP 2016-165292 A	2016/09/15
		JP 5389690 B2	2014/01/15
		JP 5596085 B2	2014/09/24
		JP 5620556 B2	2014/11/05
		US 2008-0050744 A1	2008/02/28
		US 2008-0171715 A1	2008/07/17
		US 2008-0176766 A1	2008/07/24
		US 2009-0092974 A1	2009/04/09
		US 2009-0131354 A1	2009/05/21
		US 2009-0163430 A1	2009/06/25
		US 2009-0163434 A1	2009/06/25
		US 2009-0175827 A1	2009/07/09
		US 2009-0176723 A1	2009/07/09
		US 2009-0192102 A1	2009/07/30
		US 2011-0313025 A1	2011/12/22
		US 2012-0065248 A1	2012/03/15
		US 2013-0143945 A1	2013/06/06
		US 2013-0303591 A1	2013/11/14
		US 2014-0031415 A1	2014/01/30
		US 2014-0314833 A1	2014/10/23
		US 2014-0348907 A1	2014/11/27
		US 2014-0348908 A1	2014/11/27
		US 2014-0350086 A1	2014/11/27
		US 2015-0004221 A1	2015/01/01
		US 2015-0005366 A1	2015/01/01
		US 2015-0275213 A1	2015/10/01
		US 2015-0284719 A1	2015/10/08
		US 2015-0284720 A1	2015/10/08
		US 2015-0299705 A1	2015/10/22
		US 2015-0342981 A1	2015/12/03
		US 2015-0344881 A1	2015/12/03
		US 2015-0344883 A1	2015/12/03
		US 2015-0352046 A1	2015/12/10
		US 2015-0361431 A1	2015/12/17

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2019/010023

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2017-0037404 A1	2017/02/09
		US 7960359 B2	2011/06/14
		US 8058250 B2	2011/11/15
		US 8173611 B2	2012/05/08
		US 8563708 B2	2013/10/22
		US 8765709 B2	2014/07/01
		US 8946177 B2	2015/02/03
		US 9051571 B2	2015/06/09
		US 9068219 B2	2015/06/30
		US 9382537 B2	2016/07/05
		US 9447414 B2	2016/09/20
		US 9506061 B2	2016/11/29
		WO 2006-137941 A2	2006/12/28
		WO 2006-137941 A3	2008/01/03
		WO 2008-073915 A2	2008/06/19
		WO 2008-073915 A3	2008/10/23
		WO 2008-073919 A2	2008/06/19
		WO 2008-073919 A3	2009/02/26
		WO 2008-073920 A2	2008/06/19
		WO 2008-073920 A3	2009/02/26
		WO 2008-073921 A2	2008/06/19
		WO 2008-073921 A3	2009/02/26
		WO 2008-073922 A2	2008/06/19
		WO 2008-073922 A3	2009/03/12
		WO 2008-073923 A2	2008/06/19
		WO 2008-073923 A3	2008/12/11
		WO 2008-085797 A2	2008/07/17
		WO 2008-085797 A3	2008/10/09