

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2023년 1월 5일 (05.01.2023)



(10) 국제공개번호

WO 2023/277481 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 38/17 (2006.01)

C12Q 1/6883 (2018.01)

A61P 31/00 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2022/009124

(22) 국제출원일:

2022년 6월 27일 (27.06.2022)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2021-0086325 2021년 7월 1일 (01.07.2021) KR

(71) 출원인: 주식회사 로펠바이오 (ROPHELBIO CO., LTD.) [KR/KR]; 04778 서울특별시 성동구 독성로1길 31, B102호, Seoul (KR). 울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) [KR/KR]; 44610 울산광역시 남구 대학로 93, Ulsan (KR).

(72) 발명자: 이언화 (LEE, Unnhwa); 44922 울산광역시 울주군 범서읍 대리2길 46, 203동 1603호, Ulsan (KR). 레민수언 (LE, Minh-Xuan); 44608 울산광역시 남구 대

학로121번길 38, 104호, Ulsan (KR). 레안녕 (LE, Anh-Nhung); 44608 울산광역시 남구 대학로121번길 38, 104호, Ulsan (KR). 최성희 (CHOI, Seong Hee); 44616 울산광역시 남구 대학로43번길 16, 205호, Ulsan (KR). 박상진 (PARK, Sang Jin); 44460 울산광역시 중구 우정2길 45, 109동 302호, Ulsan (KR). 박정우 (PARK, Jeong Woo); 44460 울산광역시 중구 우정2길 45, 109동 302호, Ulsan (KR). 추현수 (CHU, Hun Su); 04195 서울특별시 마포구 백범로 199, 2207호, Seoul (KR). 정원진 (JEONG, Won-Jin); 24214 강원도 춘천시 동면 삭주로 231, 107동 1304호, Gangwon-do (KR).

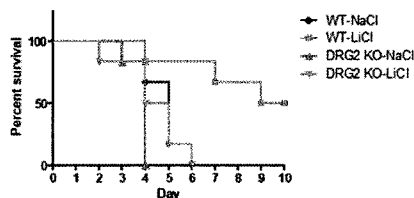
(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06158 서울특별시 강남구 테헤란로 445, 13층, Seoul (KR).

(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, IQ, IR, IS, IT, JM, 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,

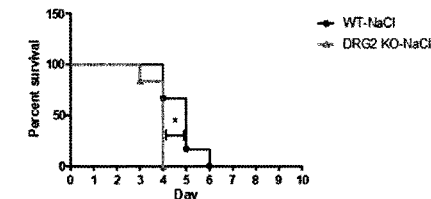
(54) Title: COMPOSITION COMPRISING DRG2 INDUCER FOR PREVENTING OR TREATING SEPSIS

(54) 발명의 명칭: DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물

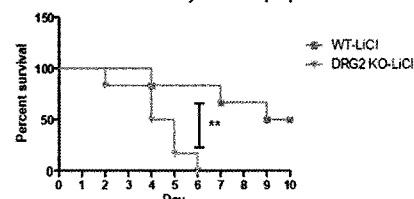
A Survival of All 4 group: Survival proportions



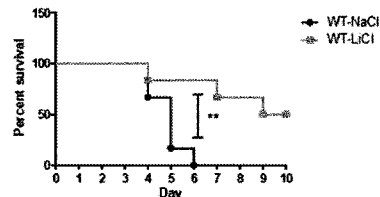
B Survival of WT-KO NaCl only: Survival proportions



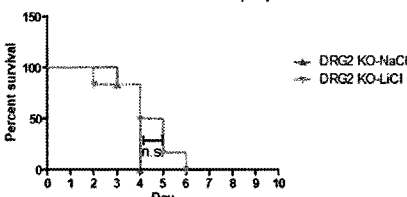
C Survival of WT-KO LiCl only: Survival proportions



D Survival of WT-NaCl-LiCl: Survival proportions



E Survival of KO-NaCl-LiCl: Survival proportions



(57) Abstract: The present invention relates to: a composition comprising a DRG2 inducer for preventing or treating sepsis; a material selection method for preventing or treating sepsis; and the like.

(57) 요약서: 본 발명은 DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법 등에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]

SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 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), 유
럽 (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))

명세서

발명의 명칭: DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법 등에 관한 것이다.
- [2] 본 발명은 2021년 07월 01일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2021-0086325호에 기초한 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

배경기술

- [3] 패혈증(sepsis)은 미생물 감염에 의해 혈액 내에서 미생물이 빠르게 증식되는 질병으로서, 감염된 미생물에 대항하는 신체의 비정상적인 방어작용, 즉, 숙주의 면역, 염증, 및 응고 계통 사이의 복잡한 상호작용의 결과로 발생하는 것으로 이해되고 있다. 이러한 패혈증은 잠재적으로 패혈증성 쇼크(septic shock)를 유발할 수 있다. 패혈증이 심해지면 신체의 여러 기관(심장, 신장, 간, 뇌, 폐 등)의 기능이 나빠지고 더욱 심해지면 쇼크 상태가 되는 것이다. 다양한 종류의 병원체로 인해 패혈증이 발병할 수 있는데, 가장 발생률이 높은 것은 박테리아에 의한 것이지만 그 외에도 바이러스나 곰팡이에 의해서도 일어날 수 있다. 폐에 감염을 일으키는 폐렴, 방광과 신장에 감염을 일으키는 요도감염, 피부에 일어나는 봉소염, 복부에 일어나는 충수염 또는 뇌에 일어나는 뇌막염 등이 있으며, 예를 들면 폐렴을 앓고 있는 환자가 패혈증에 걸리게 되면 뇌, 심장, 간, 폐 또는 신장에 손상이 일어나며 중증으로 진전되는 경우 환자의 약 20 내지 50%는 패혈증성 쇼크에 의해 사망한다. 또한, 수술 후 감염에 의해 패혈증이 발생하기도 하며, 수술 후 감염에 의한 초급성 염증반응으로서 패혈증에 걸리게 되면 40 내지 90%가 사망에 이르게 된다.
- [4] 이러한 패혈증을 치료하기 위하여, 염증 반응 억제 용도로서 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등에 대한 길항 물질을 치료제로 사용하고자 하는 많은 시도가 있었으나, 대부분 실패하였으며, 기계환기치료, 활성 단백질 C 투여, 글루코코르티코이드 치료 등 다양한 방법들이 시도되고 있으나, 아직까지 뚜렷한 치료제가 개발되지 않고 있는 실정이다(대한민국공개특허 10-2021-0061217).
- [5] 따라서, 패혈증에 효과적인 치료제가 개발된다면 패혈증에 의한 높은 사망률을 현저히 낮출 수 있을 것으로 기대된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, DRG2 유도제를 유효성분으로 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물을

제공하는 것을 그 목적으로 한다.

- [7] 또한, a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자 또는 DRG2 단백질을 포함하는 세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 c) 상기 DRG2 유전자의 발현량이 증가되었거나, DRG2 단백질의 활성이 증가된 경우에 패혈증의 예방 또는 치료용 물질로 분류하는 단계를 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [8] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [10] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 유도제는 바람직하게는 DRG2 유전자의 발현 촉진제 또는 DRG2 단백질의 활성화제일 수 있으며, 상기 발현 촉진제는 DRG2 유전자의 발현을 촉진시키는 물질을 의미하며, 상기 활성화제는 DRG2 단백질의 활성을 증가시키는 물질을 의미한다. 더욱 바람직하게는, 핵산, 펩타이드, 압타머, 단백질, 화합물, 천연물, 천연추출물, 지질 등과 같은 생체 고분자 물질 및 이들의 복합체 등을 포함할 수 있다. 상기 발현 촉진제 또는 활성화제의 기작은 특별히 제한되지 않으나, 일례로, 전사, 번역 등 유전자의 발현을 증가시키는 것일 수 있다.
- [11] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 유도제는 바람직하게는 DRG2 단백질; 또는 DRG2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된 발현 벡터 등일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 단백질이며, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다.
- [12] 본 발명의 또 다른 구체예에 있어서, 상기 패혈증은 패혈증 또는 패혈증 쇼크일 수 있다.
- [13] 또한, 본 발명은 a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자 또는 DRG2 단백질을 포함하는 세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 c) 상기 DRG2 유전자의 발현량이 증가되었거나, DRG2 단백질의 활성이 증가된 경우에 패혈증의 예방 또는 치료용 물질로 분류하는 단계를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법을 제공한다.
- [14] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2

단백질의 활성을 측정하는 단계는 바람직하게는 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction), 실시간 중합효소 연쇄반응(real time-polymerase chain reaction), 웨스턴 블롯팅, 노던 블롯팅, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(radioimmunoassay;RIA), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 면역침전분석법(immunoprecipitation assay) 및 면역조직 화학적 분석(immunohistochemical analysis)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법으로 측정할 수 있으나, 유전자의 발현량 또는 단백질의 활성을 측정하는 것으로 알려져 있는 방법이라며 이에 제한되지 않는다.

- [15] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 후보 물질은 바람직하게는 핵산, 펩타이드, 압타머, 단백질, 화합물, 천연물, 천연추출물, 지질 등과 같은 생체 고분자 물질 및 이들의 복합체 등을 포함할 수 있으나, DRG2 유전자의 발현 또는 DRG2 단백질의 활성을 억제할 수 있는 물질이라면 이에 제한되지 않는다.
- [16] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [17] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 개선용 사료 첨가제를 제공한다.
- [18] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer) 및 패혈증 치료제를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [19] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [20] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 조성물의 패혈증의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.
- [21] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)의 패혈증에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [22] 본 발명에 따른 DRG2 유도제는 체내에서 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 증가시켜, 미생물 감염에 의한 패혈증을 효과적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 기존의 패혈증 치료제에 대한 민감성 또한 증가시켜 패혈증 치료 효과를 현저히 높일 수 있다. 따라서, 패혈증, 패혈증 쇼크 등으로 인한 치사율을 현저히 낮출 수 있으며, 특별히, 수술 후, 또는 항암 치료 등의 면역력이

감소된 환자들에게 효과적으로 작용하여 수술, 치료 등의 효과를 현저히 높일 수 있기 때문에 다양한 분야에 폭넓게 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [23] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스의 패혈증에서의 생존률을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [24] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스의 패혈증 감염 시 몸무게의 변화를 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [25] 본 발명에서는 DRG2 유도제, 즉, 체내에서 DRG2 유전자의 발현량을 증가시키거나, DRG2 단백질의 활성을 증가시켜 미생물 감염에 의하여 유도되는 패혈증을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 기존에 사용되고 있는 패혈증 치료제와의 병용 투여를 통하여 그 치료 효과를 현저히 높일 수 있다.
- [26]
- [27] 본 명세서에 있어서, “패혈증(sepsis)”이란 패혈증, 패혈증 쇼크(septic shock) 등, 미생물의 감염에 의하여 발병되는 모든 질병을 포함하는 총괄적인 의미이다. “패혈증 또는 패혈증 쇼크의 개선, 예방 또는 치료”란, 패혈증에 연관된 임상 증상 및 다기관 기능부전 증후군에 연관된 상태(예를 들어, 다양한 정도의 열, 저독소혈증, 사성, 빈맥, 내피염, 심근경색증, 고도착란, 변화성 정신 상태, 혈관 허탈 및 기관 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 응고장애, 심부전증, 신부전증, 쇼크, 또는 혼수상태 등)의 전부 또는 일부 증상을 감소, 개선, 지연 또는 제거하는 것을 의미한다. 상기 미생물은 박테리아에 의한 것도 있지만, 그 외에도 바이러스나 곰팡이에 의한 패혈증도 있으며, 그 일례로, 비브리오, 연쇄상구균, 포도상구균, 대장균, 폐렴균, 녹농균, 진균, 클렙시엘라 등이 있으나, 체내에서 패혈증을 유도하는 것으로 알려져 있는 미생물이라면 이에 제한되지 않는다.
- [28] 본 명세서에 있어서, “DRG(Developmentally-regulated GTP-binding protein)”는 세포내의 여러 가지 조절에 관여하는 단백질로서 large superfamily를 이루고 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 superfamily에는 trimeric G protein(e.g. transducin), monomeric G protein(e.g. ras) 및 단백질 합성에 관여하는 GTPase(e.g. elongation factor Tu) 등과 같은 중요한 3개의 subfamily가 존재하는데, 최근 이들과 염기서열 및 기능이 다른 새로운 그룹의 G protein들이 발견되었으며, DRG는 GTP와 결합에 필요한 G1부터 G5까지의 5개 region을 모두 지니고 있으며, 크기는 trimeric G protein과 유사한 것으로 알려져 있다. 그러나 아미노산 서열이 trimeric G protein 뿐만 아니라 기존의 G protein subfamily들과 전혀 다른 특성을 지니고 있어 새로운 subfamily로 구분되고 있다. 또한 DRG에는 DRG1과 DRG2가 있는데, 박테리아로부터 사람에 이르기까지 거의 모든 종류의 세포에 존재하는 것으로 알려져 있다.

- [29] 본 명세서에 있어서, “DRG2”는 단백질 야생형뿐만 아니라 90% 이상의 아미노산 상동성을 가지고 동일한 단백질 활성을 가지는 기능적 상동체를 포함할 수 있다. 본 기술 분야의 당업자라면 이러한 인위적인 변형에 의해 90% 이상의 상동성이 유지되고, DRG2 야생형 단백질과 동일한 활성을 보유하는 한 균등한 단백질임을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 DRG2 단백질은 야생형과 동일한 단백질 활성을 보유하는 한 이들의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 여기서 변이체란 천연 아미노산 서열과 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 단백질을 의미한다. 이러한 변이체는 야생형과 실질적으로 동등한 활성을 갖는 기능적 상동체 또는 물리 화학적 성질을 증가 또는 감소시키는 변형을 가지는 단백질을 포함할 수 있다. 바람직하게는 단백질의 물리 화학적 성질이 변형된 변이체이다. 예를 들어, 온도, 수분, pH, 전해질, 환원당, 가압, 건조, 동결, 계면장력, 광선, 동결과 해동의 반복, 고농도 조건 등의 물리적 요인과 산, 알칼리, 중성염, 유기용매, 금속이온, 산화환원제, 프로티아제 등의 화학적 요인의 외부 환경에 대한 구조적 안정성이 증대된 변이체이다. 또한 아미노산 서열상의 변이로 효소 활성이 증대된 변이체일 수 있다.
- [30] 본 명세서에 있어서, “DRG2 유도제(DRG2 inducer)”란 DRG2 유전자의 발현을 증가시키거나, DRG2 단백질의 활성을 증가시킬 수 있는 모든 물질을 총칭하며, 그 일례로, DRG2 단백질 그 자체이거나, DRG2를 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 작동가능하게 연결된 발현 벡터의 형태일 수도 있다. 상기 발현 벡터는 바람직하게는 당업계에 공지된 플라스미드, 파지, 코스미드, 바이러스 벡터 또는 기타 매개체 등을 의미한다. 바이러스 벡터는 예를 들어, 레트로바이러스(retrovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 아데노바이러스-연관 바이러스, 헤르페스바이러스(herpes virus) 및 아비폭스바이러스(avipoxvirus) 등이 포함될 수 있다. 그리고 상기 DRG2를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 것을 특징으로 하되, 이에 한정되지 않고 서열번호 2의 염기서열과 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상의 상동성을 갖는 염기서열일 수 있다.
- [31] 본 명세서에 있어서, “개체(subject)”란 본 발명의 조성물이 투여될 수 있는 대상을 말하며, 바람직하게는 포유동물이나, 그 대상에는 제한이 없다.
- [32] 본 명세서에 있어서, “약학적 조성물(pharmaceutical composition)”이란 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 경구투여시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제,

안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 당의정, 젤, 환제, 산제, 과립제, 좌제, 외용제, 용액, 현탁액, 서방형 제제, 슬러리 등으로 제형화하여 사용할 수도 있다. 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

- [33] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 경구 또는 비경구 투여가 바람직하며, 예를 들어, 구강, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피내, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하, 직장, 흉골내, 병소내, 두개골내 등이 포함된다.
- [34] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 500 mg/kg 또는 0.001 내지 500 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [35] 본 명세서에 있어서, “식품 조성물(food composition)”은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 사용할 수 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료의 형태로 사용할 수 있다. 상기 식품 조성물은 건강기능식품 조성물을 포함한다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 DRG2 유도제의 양은, 일반적으로 본 발명의 식품 조성물의 경우 전체 식품 중량의 0.01 내지 30 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물의 경우 100mL를 기준으로 0.02 내지 10g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다.
- [36] 본 발명의 식품 조성물은 필수 성분으로서 상기 DRG2 유도제 외에 첨가되는 성분에는 특별한 제한은 없으며, 당업계에서 사용되는 통상적인 식품첨가제, 예를 들어 천연 탄수화물, 향미제, 풍미제, 착색제, 충진제, 안정화제, 여러가지 영양제, 비타민, 광물(전해질) 등을 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스,

슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜을 사용할 수 있다. 상기 향미제의 예로는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 풍미제의 예로는 꿀, D-만니톨, 말티톨액, 크릴 농축액 등을 사용할 수 있다. 이외에도 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[37]

[38] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[39]

[40] [실시예]

[41] 실시예 1: DRG2가 패혈증에 미치는 영향 확인[42] **1.1. DRG2 녹아웃 마우스의 생존률 확인**

[43] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2)가 패혈증에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 일차적으로 패혈증을 유도한 마우스에서의 생존률을 확인하였다. 보다 자세하게는, 10 내지 12 주령의 암컷 마우스인, 야생형(wild type; WT) 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스(DRG2 KO, 마크로젠, 대한민국)에 각각 GSK-3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta) 억제제인 LiCl을 최종 0.4 w/v%가 되도록 식수에 첨가하여 10일 동안 제공하였고, 대조군으로는 0.4 w/v%의 NaCl을 10일 동안 제공하였다. 10일 후에 *Listeria monocytogenes*를 1X 인산염완충용액(phosphate buffered saline; PBS)에 희석한 후, 5.5X10⁴ CFU/g의 농도로 각각의 마우스에 복강주사하여 세균 감염에 의한 패혈증을 유도하고, 24시간 마다 생존 여부를 확인하였다. 이후 모든 실험은 최소 세 번 이상 반복하였으며, 결과는 평균값 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. 통계적 유의성은 Student's t-test로 확인하였고, $P < 0.05$ 이면, 통계적으로 유의성이 있다고 판단하였다. *는 $P < 0.05$, **는 $P < 0.01$ 을 나타낸다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[44]

도 1에 나타난 바와 같이, NaCl을 제공한 마우스에서는 야생형 마우스와 비교하여 DRG2 녹아웃 마우스에서 생존률이 감소된 것을 확인하였다(도 1B). LiCl을 전처리한 야생형 마우스의 경우에는 10일까지 50%의 마우스가 생존하며, NaCl을 처리한 야생형 마우스와 비교하여 유의성있게 생존률이 증가하는 것을 확인하였다(도 1D). 반면, LiCl을 전처리한 DRG2 녹아웃 마우스에서는

유의성있는 차이를 나타내지 않는 것을 확인하였다(도 1E). 상기 결과들을 통하여, DRG2가 패혈증에서 생존률 증가에 중요한 역할을 하며, 염증 반응에 영향을 미치는 GSK-3 β 를 억제하였을 때는 야생형 마우스에서는 생존률이 증가되나, DRG2 녹아웃 마우스에서는 생존률에 영향을 거의 미치지 않는 것을 확인하였다. 즉, DRG2는 패혈증에서의 생존률에 중요한 역할을 하는 것을 확인할 수 있었다.

[45]

[46] **1.2. DRG2 녹아웃 마우스의 몸무게 변화 확인**

[47] 실시예 1.1과 동일한 방법으로 패혈증을 유도하고, 24시간 마다 몸무게를 측정하였다. 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[48] 도 2에 나타난 바와 같이, NaCl을 제공한 마우스에서는 야생형 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스 모두에서 급격한 몸무게 감소를 확인할 수 있었다(도 2B). DRG2 녹아웃 마우스의 경우에는 3일 차에 모두 사망하였기 때문에 더 이상 몸무게를 측정할 수 없었다. LiCl을 전처리한 야생형 마우스의 경우에는 초반에는 몸무게가 약하게 감소되는 추세를 보였으나, 6일차 이후에는 다시 몸무게가 회복되는 것을 확인하였으며, 이를 통하여 GSK-3 β 를 억제하였을 때, 야생형 마우스에서 패혈증이 치료되어 회복되어가고 있는 것을 확인할 수 있었다(도 2C). 반면, LiCl을 전처리한 DRG2 녹아웃 마우스에서는 LiCl을 전처리하지 않은 DRG2 녹아웃 마우스와 유사한 몸무게 감소를 확인할 수 있었다(도 2E). 상기 결과들을 통하여, DRG2 녹아웃 마우스에서는 GSK-3 β 를 억제하여도 패혈증이 전혀 완화되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 이는 생존률 결과와 일치하는 결과임을 확인하였다.

[49]

[50] 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 DRG2 유전자 및/또는 단백질은 세균 감염에 의한 패혈증의 치료에 매우 중요한 역할을 담당하고 있으며, DRG2 유전자가 발현되지 않아, DRG2 단백질이 생성되지 않는 상황에서는 패혈증 치료에 대한 민감도가 현저히 감소되는 것을 확인하였다. 따라서, DRG2 단백질의 발현을, 또는 활성을 증가시킬 수 있는 유도제는 패혈증 치료 효과를 현저히 증가시킬 수 있으며, 본 발명의 DRG2 유도제를 유효성분으로 포함하는 조성물은 패혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[51]

[52] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[53]

산업상 이용가능성

- [54] 본 발명의 DRG2 유도제는 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 증가시킴으로써, 패혈증, 패혈증 쇼크 등으로 인한 치사율을 현저히 낮출 수 있을 뿐만 아니라, 수술 후, 또는 항암 치료 등의 면역력이 감소된 환자들에게 효과적으로 작용하여 패혈증을 예방함으로써, 수술, 치료 등의 효과를 현저히 높일 수 있어, 다양한 질병의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

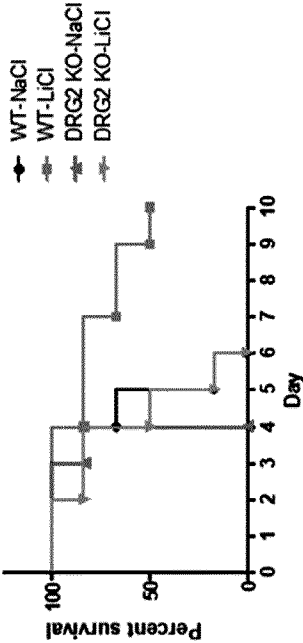
청구범위

- [청구항 1] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 유효성분으로 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 유도제는 DRG2 유전자의 발현 촉진제 또는 DRG2 단백질의 활성화제인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서,
상기 유도제는 DRG2 단백질; 또는 DRG2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된 발현 벡터인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서,
상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제 3 항에 있어서,
상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 염기서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,
상기 패혈증은 패혈증 또는 패혈증 쇼크인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 7] a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자 또는 DRG2 단백질을 포함하는 세포에 후보 물질을 처리하는 단계;
b) 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및
c) 상기 DRG2 유전자의 발현량이 증가되었거나, DRG2 단백질의 활성이 증가된 경우에 패혈증의 예방 또는 치료용 물질로 분류하는 단계를 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서,
상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계는 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction), 실시간 중합효소 연쇄반응(real time-polymerase chain reaction), 웨스턴 블롯팅, 노던 블롯팅, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(radioimmunoassay;RIA), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 면역침전분석법(immunoprecipitation assay) 및 면역조직 화학적 분석(immunohistochemical analysis)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법으로 측정하는 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법.

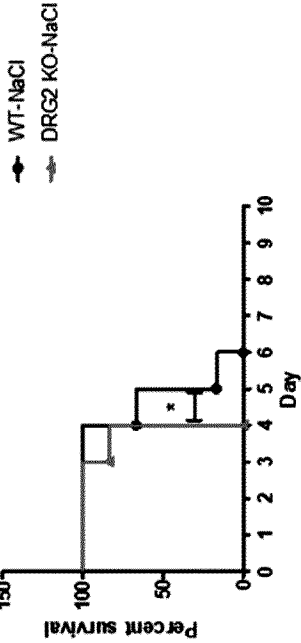
- [청구항 9] 제 7 항에 있어서,
상기 후보 물질은 핵산, 펩타이드, 압타머, 단백질, 화합물, 천연물,
천연추출물 및 지질로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을
특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법.
- [청구항 10] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를
유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는
패혈증의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 11] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를
유효성분으로 포함하는 조성물의 패혈증의 예방 또는 치료 용도.
- [청구항 12] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)의
패혈증에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용도.

[51]

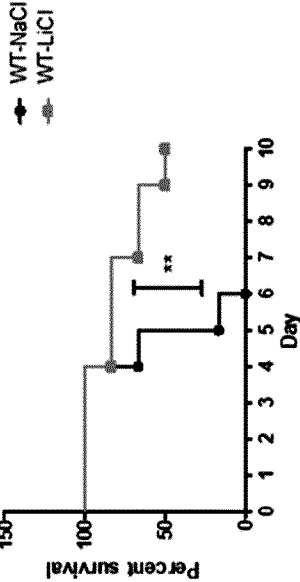
A Survival of All 4 group: Survival proportions



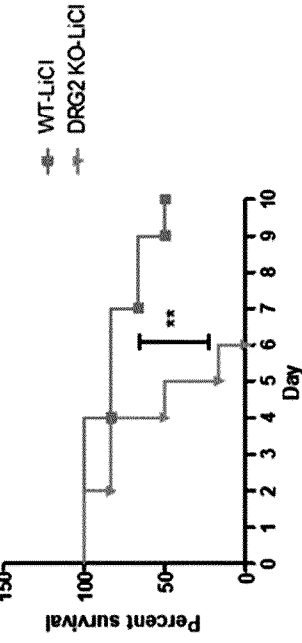
B Survival of WT-KO NaCl only: Survival proportions



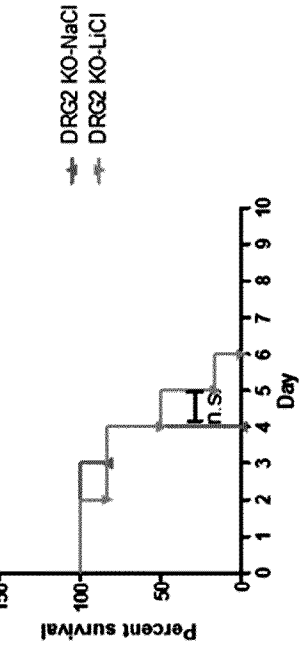
D Survival of WT-NaCl-LiCl: Survival proportions



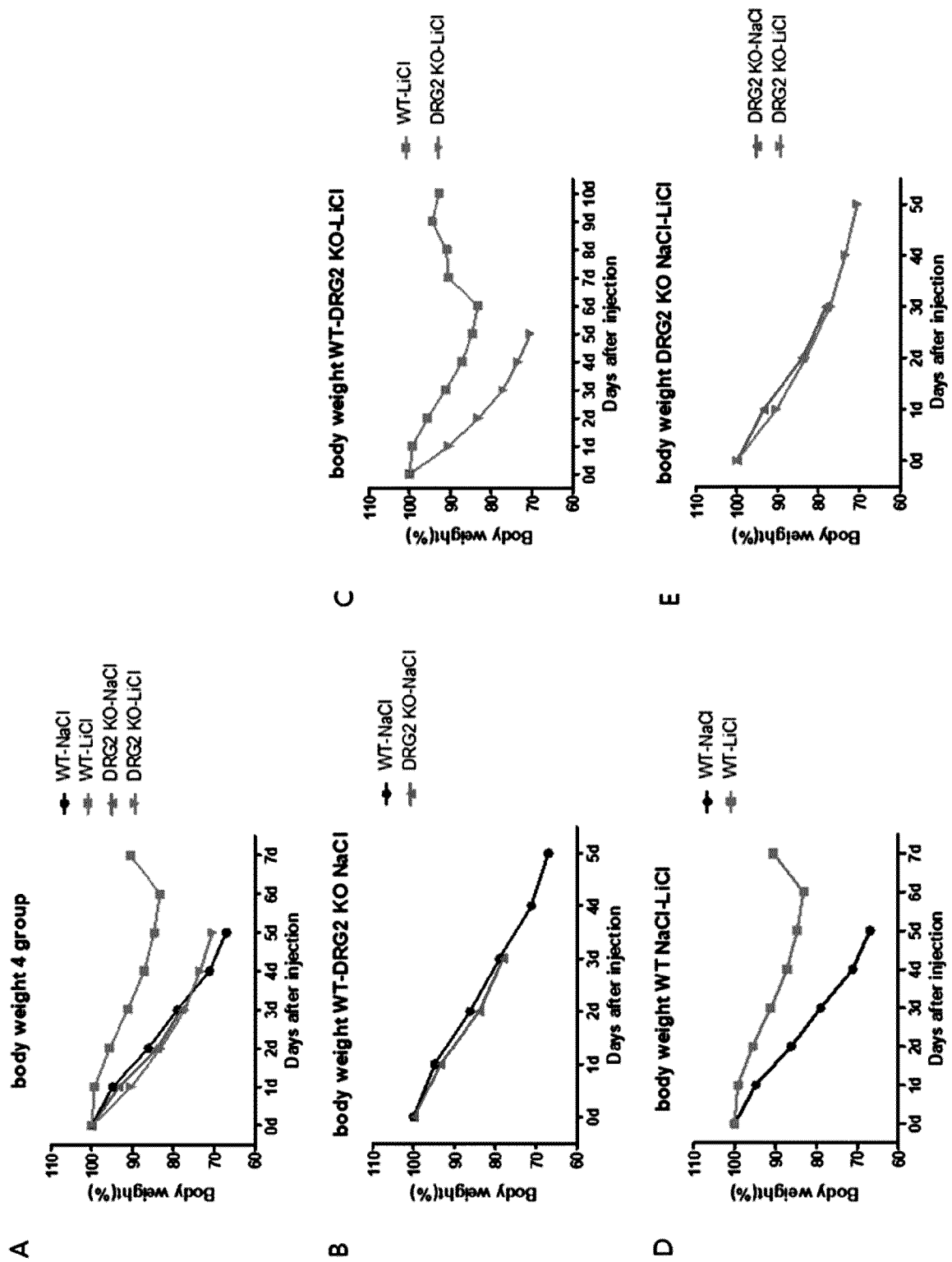
C Survival of WT-KO LiCl only: Survival proportions



E Survival of KO-NaCl-LiCl: Survival proportions



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/009124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/17(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; C12Q 1/6883(2018.01)i; G01N 33/68(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)

A61K 38/17(2006.01); A61K 38/16(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61K 48/00(2006.01); C12Q 1/6853(2018.01); C12Q 1/6881(2018.01)

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: DGR2(developmentally-regulated GTP-binding protein 2), 패혈증(sepsis)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1497217 B1 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) 02 March 2015 (2015-03-02) See abstract; and claims 1-3 and 6-9.	1-9,11-12
A	NCBI. GenBank Accession No. XP_006875595.1. PREDICTED: developmentally-regulated GTP-binding protein 2 [Chrysochloris asiatica]. 19 February 2014. See entire document.	1-9,11-12
A	VO, M.-T. et al. Developmentally regulated GTP-binding protein 2 depletion leads to mitochondrial dysfunction through downregulation of dynamin-related protein 1. Biochemical and biophysical research communications. 2017, vol. 486, pp. 1014-1020. See entire document.	1-9,11-12
A	US 2019-0100801 A1 (THE BROAD INSTITUTE, INC. et al.) 04 April 2019 (2019-04-04) See claim 11.	1-9,11-12

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

* Special categories of cited documents:

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

“D” document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2022

Date of mailing of the international search report

12 October 2022

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/009124

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1421324 B1 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) 21 July 2014 (2014-07-21) See entire document.	1-9,11-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/009124

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/009124

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

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

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

Claim 10 pertains to a method for treatment of the human body, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009124

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
KR	10-1497217	B1	02 March 2015	KR 10-2015-0002935	A	08 January 2015
US	2019-0100801	A1	04 April 2019	AT 518599	A2	15 November 2017
				AT 518599	A3	15 November 2018
				AU 2016-343749	A1	31 August 2017
				AU 2016-343749	B2	02 November 2017
				AU 2017-101113	A4	14 September 2017
				AU 2017-236039	A1	26 October 2017
				AU 2017-236039	B2	02 November 2017
				AU 2017-236041	A1	26 October 2017
				AU 2017-236041	B2	02 November 2017
				BR 112017017876	A2	10 April 2018
				CA 2976829	A1	04 May 2017
				CA 2976829	C	22 May 2018
				CA 3003136	A1	04 May 2017
				CA 3003140	A1	04 May 2017
				CA 3003141	A1	04 May 2017
				CN 107430682	A	01 December 2017
				CN 108369471	A	03 August 2018
				CN 108370408	A	03 August 2018
				CN 108432224	A	21 August 2018
				CN 108476276	A	31 August 2018
				CN 108604108	A	28 September 2018
				CN 108604640	A	28 September 2018
				CN 108604911	A	28 September 2018
				DE 112016004988	T5	19 July 2018
				DE 112016005014	T5	26 July 2018
				EP 3227832	A1	11 October 2017
				EP 3227832	A4	05 December 2018
				EP 3368689	A2	05 September 2018
				EP 3368689	B1	17 June 2020
				EP 3368942	A1	05 September 2018
				EP 3368969	A1	05 September 2018
				EP 3368969	A4	12 June 2019
				EP 3369120	A1	05 September 2018
				EP 3369120	A4	20 November 2019
				EP 3369184	A1	05 September 2018
				EP 3369184	A4	20 November 2019
				EP 3369243	A1	05 September 2018
				EP 3369244	A1	05 September 2018
				EP 3369244	A4	01 January 2020
				EP 3369249	A1	05 September 2018
				HK 1247379	A1	21 September 2018
				JP 2018-515820	A	14 June 2018
				JP 2019-503500	A	07 February 2019
				JP 2019-506765	A	07 March 2019
				JP 6357591	B2	11 July 2018
				KR 10-2017-0093192	A	14 August 2017
				SG 10201709629	A	28 December 2017
				SG 11201706644	A	28 September 2017
				TW 201719265	A	01 June 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009124

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 201719267 A	01 June 2017
		TW 201719496 A	01 June 2017
		TW 201719847 A	01 June 2017
		TW 201719965 A	01 June 2017
		TW 201720078 A	01 June 2017
		TW 201720081 A	01 June 2017
		TW 201720097 A	01 June 2017
		TW 201720178 A	01 June 2017
		TW 201721273 A	16 June 2017
		TW 201721342 A	16 June 2017
		TW 201721343 A	16 June 2017
		TW 201721582 A	16 June 2017
		TW 201722127 A	16 June 2017
		TW 201722135 A	16 June 2017
		TW 201724939 A	01 July 2017
		TW 201727307 A	01 August 2017
		TW 201727323 A	01 August 2017
		TW 201727437 A	01 August 2017
		TW 201727456 A	01 August 2017
		TW 201727457 A	01 August 2017
		TW 201727515 A	01 August 2017
		TW 201728155 A	01 August 2017
		TW 201728156 A	01 August 2017
		TW 201729973 A	01 September 2017
		TW 201735615 A	01 October 2017
		TW 201735756 A	01 October 2017
		TW 201737104 A	16 October 2017
		TW 201810121 A	16 March 2018
		TW 201824177 A	01 July 2018
		TW 201824784 A	01 July 2018
		TW I614561 B	11 February 2018
		TW I614697 B	11 February 2018
		TW I618367 B	11 March 2018
		TW I620442 B	01 April 2018
		TW I622017 B	21 April 2018
		TW I623864 B	11 May 2018
		TW I624176 B	11 May 2018
		TW I625998 B	01 June 2018
		TW I626853 B	11 June 2018
		TW I633778 B	21 August 2018
		TW I634440 B	01 September 2018
		TW I635349 B	11 September 2018
		TW I638186 B	11 October 2018
		US 10021226 B2	10 July 2018
		US 10062322 B2	28 August 2018
		US 10070030 B2	04 September 2018
		US 10102789 B2	16 October 2018
		US 10114221 B1	30 October 2018
		US 10158164 B2	18 December 2018
		US 10198611 B2	05 February 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009124

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 10206040 B2	12 February 2019
		US 10218904 B2	26 February 2019
		US 10223571 B2	05 March 2019
		US 10244089 B2	26 March 2019
		US 10244090 B2	26 March 2019
		US 10331260 B2	25 June 2019
		US 10333576 B2	25 June 2019
		US 10341473 B2	02 July 2019
		US 10341478 B2	02 July 2019
		US 10348871 B2	09 July 2019
		US 10353842 B2	16 July 2019
		US 10432872 B2	01 October 2019
		US 10440544 B2	08 October 2019
		US 10444962 B2	15 October 2019
		US 10462345 B2	29 October 2019
		US 10986255 B2	20 April 2021
		US 11042184 B2	22 June 2021
		US 11204621 B2	21 December 2021
		US 2017-0121840 A1	04 May 2017
		US 2017-0123452 A1	04 May 2017
		US 2017-0123453 A1	04 May 2017
		US 2017-0123454 A1	04 May 2017
		US 2017-0123575 A1	04 May 2017
		US 2017-0124372 A1	04 May 2017
		US 2017-0124377 A1	04 May 2017
		US 2017-0124932 A1	04 May 2017
		US 2017-0124933 A1	04 May 2017
		US 2017-0124942 A1	04 May 2017
		US 2017-0125888 A1	04 May 2017
		US 2017-0125897 A1	04 May 2017
		US 2017-0126268 A1	04 May 2017
		US 2017-0126857 A1	04 May 2017
		US 2017-0126858 A1	04 May 2017
		US 2017-0126860 A1	04 May 2017
		US 2017-0126861 A1	04 May 2017
		US 2017-0126862 A1	04 May 2017
		US 2017-0126863 A1	04 May 2017
		US 2017-0126868 A1	04 May 2017
		US 2017-0126870 A1	04 May 2017
		US 2017-0126937 A1	04 May 2017
		US 2017-0126971 A1	04 May 2017
		US 2017-0126972 A1	04 May 2017
		US 2017-0126979 A1	04 May 2017
		US 2017-0163889 A1	08 June 2017
		US 2017-0171448 A1	15 June 2017
		US 2017-0237884 A1	17 August 2017
		US 2017-0249271 A1	31 August 2017
		US 2017-0251085 A1	31 August 2017
		US 2017-0251086 A1	31 August 2017
		US 2017-0251137 A1	31 August 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009124

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
	US	2017-0257566 A1	07 September 2017
	US	2017-0270335 A1	21 September 2017
	US	2017-0272113 A1	21 September 2017
	US	2017-0308731 A1	26 October 2017
	US	2017-0311080 A1	26 October 2017
	US	2017-0318201 A1	02 November 2017
	US	2017-0330507 A1	16 November 2017
	US	2017-0366750 A1	21 December 2017
	US	2017-0373377 A1	28 December 2017
	US	2018-0013197 A1	11 January 2018
	US	2018-0013198 A1	11 January 2018
	US	2018-0013199 A1	11 January 2018
	US	2018-0013944 A1	11 January 2018
	US	2018-0013953 A1	11 January 2018
	US	2018-0095922 A1	05 April 2018
	US	2018-0107241 A1	19 April 2018
	US	2018-0159580 A1	07 June 2018
	US	2018-0301788 A1	18 October 2018
	US	2019-0004662 A1	03 January 2019
	US	2019-0004687 A1	03 January 2019
	US	2019-0007532 A1	03 January 2019
	US	2019-0007535 A1	03 January 2019
	US	2019-0007536 A1	03 January 2019
	US	2019-0007537 A1	03 January 2019
	US	2019-0007816 A1	03 January 2019
	US	2019-0052785 A1	14 February 2019
	US	2019-0317635 A1	17 October 2019
	US	2021-0232249 A1	29 July 2021
	US	2021-0271290 A1	02 September 2021
	US	9497302 B1	15 November 2016
	US	9525764 B1	20 December 2016
	US	9560252 B1	31 January 2017
	US	9560443 B1	31 January 2017
	US	9591212 B1	07 March 2017
	US	9710689 B2	18 July 2017
	US	9723114 B2	01 August 2017
	US	9736383 B2	15 August 2017
	US	9754526 B2	05 September 2017
	US	9762712 B2	12 September 2017
	US	9762781 B2	12 September 2017
	US	9767728 B2	19 September 2017
	US	9785820 B2	10 October 2017
	US	9799948 B2	24 October 2017
	US	9813623 B2	07 November 2017
	US	9819865 B2	14 November 2017
	US	9823694 B2	21 November 2017
	US	9838064 B2	05 December 2017
	US	9838521 B2	05 December 2017
	US	9843736 B2	12 December 2017
	US	9852098 B2	26 December 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/009124

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
		US 9864400 B2	09 January 2018	
		US 9870024 B2	16 January 2018	
		US 9882275 B2	30 January 2018	
		US 9896777 B2	20 February 2018	
		US 9906721 B2	27 February 2018	
		US 9959027 B1	01 May 2018	
		US 9967374 B2	08 May 2018	
		US 9998642 B2	12 June 2018	
		WO 2017-074879 A1	04 May 2017	
		WO 2017-074880 A1	04 May 2017	
		WO 2017-074881 A1	04 May 2017	
		WO 2017-074882 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075005 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075043 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075047 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075092 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075099 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075102 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075103 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075239 A2	04 May 2017	
		WO 2017-075239 A3	22 June 2017	
		WO 2017-075247 A2	04 May 2017	
		WO 2017-075247 A3	13 July 2017	
		WO 2017-075247 A4	31 August 2017	
		WO 2017-075250 A2	04 May 2017	
		WO 2017-075250 A3	15 June 2017	
		WO 2017-075444 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075459 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075469 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075471 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075478 A2	04 May 2017	
		WO 2017-075478 A3	26 May 2017	
		WO 2017-075479 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075481 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075486 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075491 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075501 A1	04 May 2017	
		WO 2017-075511 A1	04 May 2017	
		WO 2017-147134 A1	31 August 2017	
		WO 2017-147136 A1	31 August 2017	
		WO 2017-147184 A1	31 August 2017	
		WO 2017-147197 A1	31 August 2017	
		WO 2017-147614 A1	31 August 2017	
	WO 2018-157098 A1	30 August 2018		
KR 10-1421324	B1	21 July 2014	KR 10-2012-0094233 A	24 August 2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 38/17(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; C12Q 1/6883(2018.01)i; G01N 33/68(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 38/17(2006.01); A61K 38/16(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61K 48/00(2006.01); C12Q 1/6853(2018.01); C12Q 1/6881(2018.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: DGR2(developmentally-regulated GTP-binding protein 2), 패혈증(sepsis)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-1497217 B1 (울산대학교 산학협력단) 2015.03.02 요약; 청구항 1-3, 6-9	1-9,11-12
A	NCBI, GenBank Accession No. XP_006875595.1, `PREDICTED: developmentally-regulated GTP-binding protein 2 [Chrysochloris asiatica]', 2014.02.19 전체 문헌	1-9,11-12
A	VO, M.-T. 등, 'Developmentally regulated GTP-binding protein 2 depletion leads to mitochondrial dysfunction through downregulation of dynamin-related protein 1', Biochemical and biophysical research communications, 2017, 486권, 페이지 1014-1020 전체 문헌	1-9,11-12
A	US 2019-0100801 A1 (THE BROAD INSTITUTE, INC. 등) 2019.04.04 청구항 11	1-9,11-12
A	KR 10-1421324 B1 (울산대학교 산학협력단) 2014.07.21 전체 문헌	1-9,11-12
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2022년10월11일(11.10.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년10월12일(12.10.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

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

- a. ☒ 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:

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

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

1. ☒ 청구항: **10**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 10은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1497217 B1	2015/03/02	KR 10-2015-0002935 A	2015/01/08
US 2019-0100801 A1	2019/04/04	AT 518599 A2	2017/11/15
		AT 518599 A3	2018/11/15
		AU 2016-343749 A1	2017/08/31
		AU 2016-343749 B2	2017/11/02
		AU 2017-101113 A4	2017/09/14
		AU 2017-236039 A1	2017/10/26
		AU 2017-236039 B2	2017/11/02
		AU 2017-236041 A1	2017/10/26
		AU 2017-236041 B2	2017/11/02
		BR 112017017876 A2	2018/04/10
		CA 2976829 A1	2017/05/04
		CA 2976829 C	2018/05/22
		CA 3003136 A1	2017/05/04
		CA 3003140 A1	2017/05/04
		CA 3003141 A1	2017/05/04
		CN 107430682 A	2017/12/01
		CN 108369471 A	2018/08/03
		CN 108370408 A	2018/08/03
		CN 108432224 A	2018/08/21
		CN 108476276 A	2018/08/31
		CN 108604108 A	2018/09/28
		CN 108604640 A	2018/09/28
		CN 108604911 A	2018/09/28
		DE 112016004988 T5	2018/07/19
		DE 112016005014 T5	2018/07/26
		EP 3227832 A1	2017/10/11
		EP 3227832 A4	2018/12/05
		EP 3368689 A2	2018/09/05
		EP 3368689 B1	2020/06/17
		EP 3368942 A1	2018/09/05
		EP 3368969 A1	2018/09/05
		EP 3368969 A4	2019/06/12
		EP 3369120 A1	2018/09/05
		EP 3369120 A4	2019/11/20
		EP 3369184 A1	2018/09/05
		EP 3369184 A4	2019/11/20
		EP 3369243 A1	2018/09/05
		EP 3369244 A1	2018/09/05
		EP 3369244 A4	2020/01/01
		EP 3369249 A1	2018/09/05
		HK 1247379 A1	2018/09/21
		JP 2018-515820 A	2018/06/14
		JP 2019-503500 A	2019/02/07
		JP 2019-506765 A	2019/03/07
		JP 6357591 B2	2018/07/11
		KR 10-2017-0093192 A	2017/08/14
		SG 10201709629 A	2017/12/28
		SG 11201706644 A	2017/09/28
		TW 201719265 A	2017/06/01

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		TW 201719267 A	2017/06/01
		TW 201719496 A	2017/06/01
		TW 201719847 A	2017/06/01
		TW 201719965 A	2017/06/01
		TW 201720078 A	2017/06/01
		TW 201720081 A	2017/06/01
		TW 201720097 A	2017/06/01
		TW 201720178 A	2017/06/01
		TW 201721273 A	2017/06/16
		TW 201721342 A	2017/06/16
		TW 201721343 A	2017/06/16
		TW 201721582 A	2017/06/16
		TW 201722127 A	2017/06/16
		TW 201722135 A	2017/06/16
		TW 201724939 A	2017/07/01
		TW 201727307 A	2017/08/01
		TW 201727323 A	2017/08/01
		TW 201727437 A	2017/08/01
		TW 201727456 A	2017/08/01
		TW 201727457 A	2017/08/01
		TW 201727515 A	2017/08/01
		TW 201728155 A	2017/08/01
		TW 201728156 A	2017/08/01
		TW 201729973 A	2017/09/01
		TW 201735615 A	2017/10/01
		TW 201735756 A	2017/10/01
		TW 201737104 A	2017/10/16
		TW 201810121 A	2018/03/16
		TW 201824177 A	2018/07/01
		TW 201824784 A	2018/07/01
		TW I614561 B	2018/02/11
		TW I614697 B	2018/02/11
		TW I618367 B	2018/03/11
		TW I620442 B	2018/04/01
		TW I622017 B	2018/04/21
		TW I623864 B	2018/05/11
		TW I624176 B	2018/05/11
		TW I625998 B	2018/06/01
		TW I626853 B	2018/06/11
		TW I633778 B	2018/08/21
		TW I634440 B	2018/09/01
		TW I635349 B	2018/09/11
		TW I638186 B	2018/10/11
		US 10021226 B2	2018/07/10
		US 10062322 B2	2018/08/28
		US 10070030 B2	2018/09/04
		US 10102789 B2	2018/10/16
		US 10114221 B1	2018/10/30
		US 10158164 B2	2018/12/18
		US 10198611 B2	2019/02/05

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 10206040 B2	2019/02/12
		US 10218904 B2	2019/02/26
		US 10223571 B2	2019/03/05
		US 10244089 B2	2019/03/26
		US 10244090 B2	2019/03/26
		US 10331260 B2	2019/06/25
		US 10333576 B2	2019/06/25
		US 10341473 B2	2019/07/02
		US 10341478 B2	2019/07/02
		US 10348871 B2	2019/07/09
		US 10353842 B2	2019/07/16
		US 10432872 B2	2019/10/01
		US 10440544 B2	2019/10/08
		US 10444962 B2	2019/10/15
		US 10462345 B2	2019/10/29
		US 10986255 B2	2021/04/20
		US 11042184 B2	2021/06/22
		US 11204621 B2	2021/12/21
		US 2017-0121840 A1	2017/05/04
		US 2017-0123452 A1	2017/05/04
		US 2017-0123453 A1	2017/05/04
		US 2017-0123454 A1	2017/05/04
		US 2017-0123575 A1	2017/05/04
		US 2017-0124372 A1	2017/05/04
		US 2017-0124377 A1	2017/05/04
		US 2017-0124932 A1	2017/05/04
		US 2017-0124933 A1	2017/05/04
		US 2017-0124942 A1	2017/05/04
		US 2017-0125888 A1	2017/05/04
		US 2017-0125897 A1	2017/05/04
		US 2017-0126268 A1	2017/05/04
		US 2017-0126857 A1	2017/05/04
		US 2017-0126858 A1	2017/05/04
		US 2017-0126860 A1	2017/05/04
		US 2017-0126861 A1	2017/05/04
		US 2017-0126862 A1	2017/05/04
		US 2017-0126863 A1	2017/05/04
		US 2017-0126868 A1	2017/05/04
		US 2017-0126870 A1	2017/05/04
		US 2017-0126937 A1	2017/05/04
		US 2017-0126971 A1	2017/05/04
		US 2017-0126972 A1	2017/05/04
		US 2017-0126979 A1	2017/05/04
		US 2017-0163889 A1	2017/06/08
		US 2017-0171448 A1	2017/06/15
		US 2017-0237884 A1	2017/08/17
		US 2017-0249271 A1	2017/08/31
		US 2017-0251085 A1	2017/08/31
		US 2017-0251086 A1	2017/08/31
		US 2017-0251137 A1	2017/08/31

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2017-0257566 A1	2017/09/07
		US 2017-0270335 A1	2017/09/21
		US 2017-0272113 A1	2017/09/21
		US 2017-0308731 A1	2017/10/26
		US 2017-0311080 A1	2017/10/26
		US 2017-0318201 A1	2017/11/02
		US 2017-0330507 A1	2017/11/16
		US 2017-0366750 A1	2017/12/21
		US 2017-0373377 A1	2017/12/28
		US 2018-0013197 A1	2018/01/11
		US 2018-0013198 A1	2018/01/11
		US 2018-0013199 A1	2018/01/11
		US 2018-0013944 A1	2018/01/11
		US 2018-0013953 A1	2018/01/11
		US 2018-0095922 A1	2018/04/05
		US 2018-0107241 A1	2018/04/19
		US 2018-0159580 A1	2018/06/07
		US 2018-0301788 A1	2018/10/18
		US 2019-0004662 A1	2019/01/03
		US 2019-0004687 A1	2019/01/03
		US 2019-0007532 A1	2019/01/03
		US 2019-0007535 A1	2019/01/03
		US 2019-0007536 A1	2019/01/03
		US 2019-0007537 A1	2019/01/03
		US 2019-0007816 A1	2019/01/03
		US 2019-0052785 A1	2019/02/14
		US 2019-0317635 A1	2019/10/17
		US 2021-0232249 A1	2021/07/29
		US 2021-0271290 A1	2021/09/02
		US 9497302 B1	2016/11/15
		US 9525764 B1	2016/12/20
		US 9560252 B1	2017/01/31
		US 9560443 B1	2017/01/31
		US 9591212 B1	2017/03/07
		US 9710689 B2	2017/07/18
		US 9723114 B2	2017/08/01
		US 9736383 B2	2017/08/15
		US 9754526 B2	2017/09/05
		US 9762712 B2	2017/09/12
		US 9762781 B2	2017/09/12
		US 9767728 B2	2017/09/19
		US 9785820 B2	2017/10/10
		US 9799948 B2	2017/10/24
		US 9813623 B2	2017/11/07
		US 9819865 B2	2017/11/14
		US 9823694 B2	2017/11/21
		US 9838064 B2	2017/12/05
		US 9838521 B2	2017/12/05
		US 9843736 B2	2017/12/12
		US 9852098 B2	2017/12/26

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 9864400 B2	2018/01/09
		US 9870024 B2	2018/01/16
		US 9882275 B2	2018/01/30
		US 9896777 B2	2018/02/20
		US 9906721 B2	2018/02/27
		US 9959027 B1	2018/05/01
		US 9967374 B2	2018/05/08
		US 9998642 B2	2018/06/12
		WO 2017-074879 A1	2017/05/04
		WO 2017-074880 A1	2017/05/04
		WO 2017-074881 A1	2017/05/04
		WO 2017-074882 A1	2017/05/04
		WO 2017-075005 A1	2017/05/04
		WO 2017-075043 A1	2017/05/04
		WO 2017-075047 A1	2017/05/04
		WO 2017-075092 A1	2017/05/04
		WO 2017-075099 A1	2017/05/04
		WO 2017-075102 A1	2017/05/04
		WO 2017-075103 A1	2017/05/04
		WO 2017-075239 A2	2017/05/04
		WO 2017-075239 A3	2017/06/22
		WO 2017-075247 A2	2017/05/04
		WO 2017-075247 A3	2017/07/13
		WO 2017-075247 A4	2017/08/31
		WO 2017-075250 A2	2017/05/04
		WO 2017-075250 A3	2017/06/15
		WO 2017-075444 A1	2017/05/04
		WO 2017-075459 A1	2017/05/04
		WO 2017-075469 A1	2017/05/04
		WO 2017-075471 A1	2017/05/04
		WO 2017-075478 A2	2017/05/04
		WO 2017-075478 A3	2017/05/26
		WO 2017-075479 A1	2017/05/04
		WO 2017-075481 A1	2017/05/04
		WO 2017-075486 A1	2017/05/04
		WO 2017-075491 A1	2017/05/04
		WO 2017-075501 A1	2017/05/04
		WO 2017-075511 A1	2017/05/04
		WO 2017-147134 A1	2017/08/31
		WO 2017-147136 A1	2017/08/31
		WO 2017-147184 A1	2017/08/31
		WO 2017-147197 A1	2017/08/31
		WO 2017-147614 A1	2017/08/31
		WO 2018-157098 A1	2018/08/30
KR 10-1421324 B1	2014/07/21	KR 10-2012-0094233 A	2012/08/24