

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2011년 3월 24일 (24.03.2011)



(10) 국제공개번호
WO 2011/034402 A3

(51) 국제특허분류:

C12N 15/12 (2006.01) C12N 15/85 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01) C12N 15/63 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2010/006489

(22) 국제출원일: 2010년 9월 20일 (20.09.2010)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2009-0089294 2009년 9월 21일 (21.09.2009) KR

(71) 출원인 (US을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)** [KR/KR]; 서울특별시 성북구 안암동 5가 1 고려대학교 내, 136-701 Seoul (KR).

(72) 발명자: **겸**

(75) 발명자/출원인 (US에 한하여): **전태훈 (CHUN, Tae Hoon)** [KR/KR]; 서울특별시 송파구 오륜동 올림픽선수촌아파트 236동 1802호, 138-151 Seoul (KR). **손영준 (SON, Young Jun)** [KR/KR]; 경기도 고양시 일산

서구 탄현동 큰마을대림현대아파트 126동 1403호, 411-320 Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **이문섭 (LEE, Moon-Sup)**; 서울특별시 관악구 인현동 1659-2 청동빌딩 301호, 151-832 Seoul (KR).

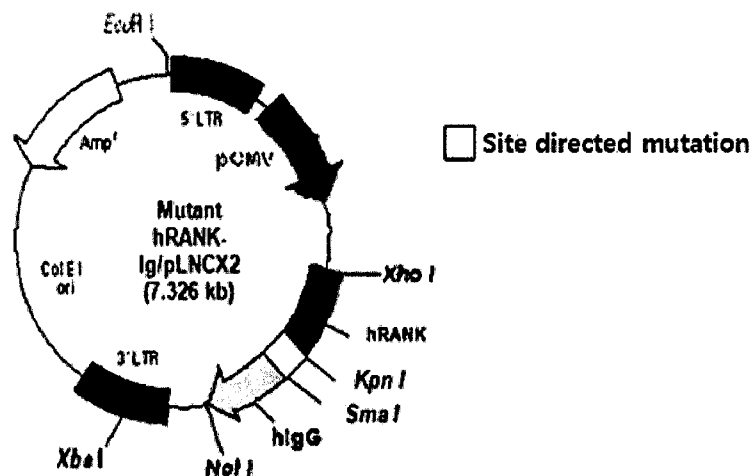
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: ENHANCEMENT OF THE EFFECTS OF SOLUBLE RECOMBINANT HUMAN RANK USING POINT MUTATIONS, AND BONE DISEASE TREATMENT COMPOSITION USING SAME

(54) 발명의 명칭 : 점변이 이용한 수용성 재조합 인간 RANK의 효능 향상 및 골 질환 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to soluble recombinant mutant human receptor activator of the NF- κ B (RANK) protein which blocks interaction between human receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and wild type human RANK, and to a bone disease treatment composition using same. In detail, the present invention relates to soluble recombinant mutant human RANK protein and to a bone disease treatment composition using same, wherein the mutant human RANK protein encodes mutant RANK protein in which a leader peptide is connected to an N'-terminal end of the RANKL binding site of RANK protein, a human immunoglobulin G1 constant region (human Ig G1 Fc region) is connected to a C'-terminal end of the RANKL binding site of RANK protein, and glutamic acid of SEQ ID No: 97 amino acid of the RANKL binding site of the RANK protein is substituted (E97D) by aspartic acid. According to the present invention, using the soluble recombinant mutant human RANK, the interaction between soluble recombinant mutant human RANK and human RANKL is increased two times the E97D substitution and increased four times by E97D + C99F substitution. Accordingly, the soluble recombinant mutant human RANK can be effectively used as a therapeutic agent for bone diseases caused by bone metabolism disorders such as bone resorption

[다음 쪽 계속]

(88) 국제조사보고서 공개일: 2011년 9월 1일

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(57) **요약서:** 본 발명은 인간 랭클(hRANKL)과 wild type 인간 랭크(hRANK)간의 상호작용을 차단하는 돌연변이 수용성 재조합 인간 랭크(mutant hRANK) 단백질 및 이를 이용한 골 질환 치료용 조성물에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 랭크(RANK, receptor activator of NF- κ B) 단백질의 랭클(RANKL, receptor activator of NF- κ B ligand) 결합부위의 N'말단에 리더 펩타이드(reader peptide)가 연결되고, 상기 결합부위의 C'말단에 인간 이뮤노글루블린 G1 불변 영역부위(human Ig G1 Fc region)가 연결되고 상기 랭클(RANKL) 결합부위의 97 번의 아미노산 글루탐산(glutamic acid)이 아스파르트산(aspartic acid)으로 치환(E97D)된 돌연변이 랭크(mutant RANK) 단백질을 코딩하는 돌연변이 수용성 재조합 인간 랭크(mutant hRANK) 단백질 및 이를 이용한 골 질환 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 상기 돌연변이 수용성 재조합 인간 랭크(mutant hRANK)를 이용하여 인간 랭클(hRANKL)과의 상호작용을 상기 랭크(RANK) 유전자의 E97D 치환에 의해 2배, E97D + C99F 치환에 의해 4배 증가시킬 수 있다. 따라서, 상기 돌연변이 수용성 재조합 인간 랭크(mutant hRANK)를 이용하여 골흡수억제, 골형성증진, 골다공증, 골관절염, 다발성골수종, 과갑상샘증 등 각종 골대사 이상으로 인한 골질환의 치료제로 유용하게 이용될 수 있다.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2010/006489**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C12N 15/12(2006.01)i, C12N 15/13(2006.01)i, C12N 15/85(2006.01)i, C12N 15/63(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 15/12; A61K 36/18; C07K 19/00; A61K 39/00

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: RANK, RANKL, E97D, E125D, glutamic acid, aspartic acid, soluble RANK

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2009-0053987 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 29 May 2009 See the entire document	1-13
A	US 7262274 B2 (ANDERSON, D. M.) 28 August 2007 See the entire document	1-13
A	ZHANG, S. et al., The affinity of human RANK binding to its ligand RANKL, Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 487, pages 49-53, 03 May 2009 See the entire document	1-13
A	GALIBERT, L. et al., The involvement of multiple Tumor Necrosis Factor Receptor (TNFR)-associated factors in the signaling mechanisms of Receptor Activator of NF- κ B, a member of the TNFR superfamily, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 273, No. 51, pages 34210-34127, 18 December 1998 See the entire document	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"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

14 JUNE 2011 (14.06.2011)

Date of mailing of the international search report

15 JUNE 2011 (15.06.2011)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2010/006489

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 filed or furnished:

a. (means)

☐

on paper

☒

in electronic form

b. (time)

☒

in the international application as filed

☐

together with the international application in electronic form

☐

subsequently to this Authority for the purposes of search

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 in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2010/006489

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2009-0053987 A	29.05.2009	NONE	
US 7262274 B2	28.08.2007	US 06017729A A	25.01.2000
		US 2002-0081720 A1	27.06.2002
		US 2002-0086827 A1	04.07.2002
		US 2003-0175840 A1	18.09.2003
		US 6271349 B1	07.08.2001
		US 6479635 B1	12.11.2002
		US 6528482 B1	04.03.2003
		US 6537763 B2	25.03.2003
		US 6562948 B2	13.05.2003

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) <i>C12N 15/12(2006.01)i, C12N 15/13(2006.01)i, C12N 15/85(2006.01)i, C12N 15/63(2006.01)i</i>		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C12N 15/12; A61K 36/18; C07K 19/00; A61K 39/00 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: RANK, RANKL, E97D, E125D, glutamic acid, aspartic acid, soluble RANK		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2009-0053987 A (고려대학교 산학협력단) 2009.05.29 전체 문헌 참조	1-13
A	US 7262274 B2 (ANDERSON, D. M.) 2007.08.28 전체 문헌 참조	1-13
A	ZHANG, S. et al., The affinity of human RANK binding to its ligand RANKL, Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 487, pages 49-53, 2009.05.03 전체 문헌 참조	1-13
A	GALIBERT, L. et al., The involvement of multiple Tumor Necrosis Factor Receptor(TNFR)-associated factors in the signaling mechanisms of Receptor Activator of NF-kB, a member of the TNFR superfamily, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 273, No. 51, pages 34210-34127, 1998.12.18 전체 문헌 참조	1-13
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “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 신구성 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 2011년 06월 14일 (14.06.2011)		국제조사보고서 발송일 2011년 06월 15일 (15.06.2011)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 김승범 전화번호 82-42-481-8746 

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. 출원시 또는 추후 제출된 서열목록

☐

서면

☒

전자적 형태

b. 제출시기

☒

출원시 국제출원에 포함

☐

전자적 형태로 국제출원과 함께 제출

☐

조사를 위해 본 기관에 추후 제출

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

3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2009-0053987 A	2009.05.29	없음	
US 7262274 B2	2007.08.28	US 06017729A A	2000.01.25
		US 2002-0081720 A1	2002.06.27
		US 2002-0086827 A1	2002.07.04
		US 2003-0175840 A1	2003.09.18
		US 6271349 B1	2001.08.07
		US 6479635 B1	2002.11.12
		US 6528482 B1	2003.03.04
		US 6537763 B2	2003.03.25
		US 6562948 B2	2003.05.13