

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2019년 11월 21일 (21.11.2019) WIPO | PCT



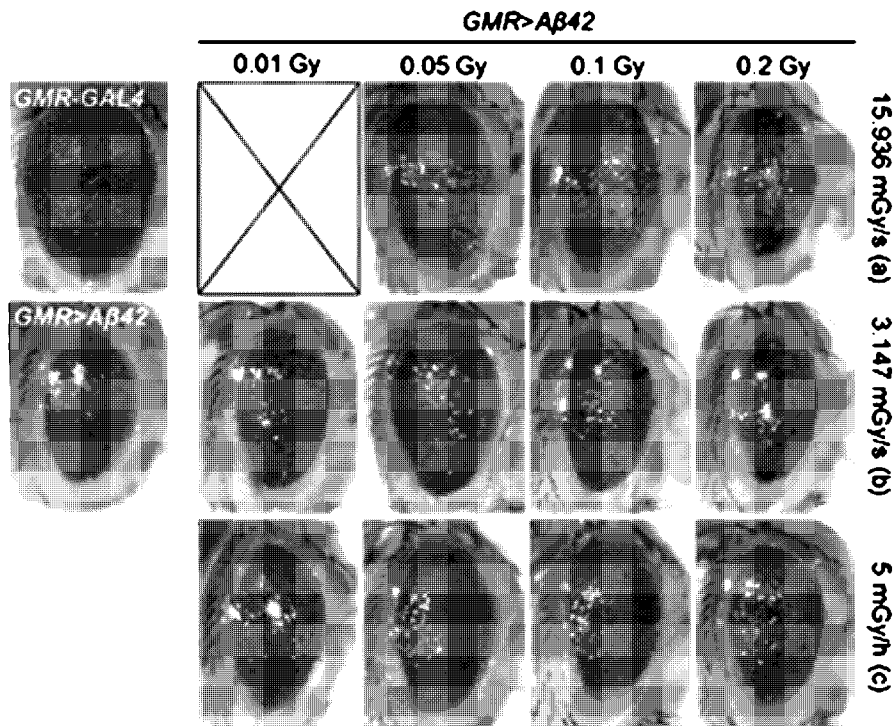
(10) 국제공개번호

WO 2019/221502 A1

- (51) 국제특허분류: *C12Q 1/6883* (2018.01) *A01K 67/033* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/005816
- (22) 국제출원일: 2019년 5월 15일 (15.05.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0056068 2018년 5월 16일 (16.05.2018) KR
- (71) 출원인: 한국수력원자력 주식회사 (KOREA HYDRO & NUCLEAR POWER CO., LTD) [KR/KR]; 38120 경상북도 경주시 양북면 불국로 1655, Gyeongsangbuk-do (KR).
- (72) 발명자: 남선영 (NAM, Seonyoung); 06624 서울시 서초구 서운로 107, 101동 2104호, Seoul (KR). 황수진 (HWANG, Soojin); 08291 서울시 구로구 새말로9길 49, 101동 201호, Seoul (KR). 정해민 (JEONG, Haemin); 13805 경기도 과천시 회방1길 36, Gyeonggi-do (KR). 홍은희 (HONG, Eunhee); 01336 서울시 도봉구 마들로 646, 202동 1504호, 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, 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,

(54) Title: BIOMARKER FOR CONFIRMING DEGENERATIVE DISEASE TREATMENT OF DROSOPHILA USING LOW-DOSE RADIATION

(54) 발명의 명칭: 저선량 방사선을 이용한 초파리의 퇴행성 질환 치료를 확인하는 바이오마커



(57) Abstract: The present invention relates to a biomarker, for confirming degenerative disease treatment of Drosophila, comprising immunologically active genes, genes associated with nerve cell regeneration and genes associated with motor function which exhibit sensitivity to low-dose radiation and, more specifically, to classification and selection of genes reacting during treatment of degenerative diseases of Drosophila by means of low-dose radiation. According to the present invention, genes exhibiting changes in expression due to low-dose radiation are classified by functions, and response indicator genes due to low-dose radiation are provided and utilized as basic data for developing a therapeutic marker during low-dose radiation irradiation for degenerative diseases.

[다음 쪽 계속]



WO 2019/221502 A1

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))

(57) 요약서: 본 발명은 저선량 방사선에 감응성 있는 면역 활성화 유전자, 신경세포 재생에 관여하는 유전자 및 운동성 기능에 관여하는 유전자를 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료 확인 바이오마커에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 초파리의 퇴행성 질환을 저선량 방사선으로 치료할 때 반응하는 유전자를 분류하여 선정한 것에 관한 것이다. 상기와 같은 본 발명에 따르면 저선량 방사선에 의해 발현 변화를 나타낸 유전자들을 기능별 분류하고, 저선량 방사선에 의한 반응 지표 유전자를 제시함으로써, 퇴행성 질환에 저선량 방사선 조사 시 치료 마커 개발에 대한 기초자료로 활용할 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 저선량 방사선을 이용한 초파리의 퇴행성 질환 치료를 확인하는 바이오마커

기술분야

- [1] 본 발명은 저선량 방사선을 이용한 알츠하이머 질환 치료의 유효성 및 안전성 검증을 위한 *in vivo* 모델과 지표를 제시하고, 퇴행성 질환에 저선량 방사선 조사 시 치료 마커 개발에 대한 기초자료로 활용 가능하게 하는 기술에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 최근 저선량 방사선은 퇴행성 질환의 치료 수단으로 대두되고 있으며, 초파리에는 다양한 연구에서 유용하게 사용되고 있는 퇴행성 질환의 일종으로서 알츠하이머 모델 초파리(*clav>Aβ42*)가 존재하여, 알츠하이머의 발병과 치료 기작 연구 및 치료제 테스트에 활용되고 있다.
- [3] 현재, 임상 전 저선량 방사선의 치료 효과 테스트가 가능한 *in vivo* 모델로서 초파리 퇴행성질환 모델이 구축되었으나, 퇴행성 질환 증상을 개선시키는 과정에 관여하는 저선량 방사선 특이적 반응유전자 지표들에 대한 연구는 전무한 실정이다.
- [4] 따라서 알츠하이머 모델 초파리로부터 저선량 방사선에 대한 반응 지표 유전자를 발굴하여, 추후 방사선 치료의 임상 테스트 등을 위한 *in vivo* 모델에서의 관련 기초 자료에 대한 구축이 요구되고 있다.
- [5] [선행기술문헌]
- [6] [특허문헌]
- [7] (특허문헌 1) 한국공개특허 제10-2017-0083704호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명의 목적은, 누적 선량률을 서로 다르게 조사해 부화한 초파리 성체의 머리 조직을 분리하여 RNA sequencing method을 통해 전체 유전자의 발현 변화 패턴을 분석함으로써, 저선량 방사선을 이용한 알츠하이머 질환 치료의 유효성 및 안전성 검증을 위한 *in vivo* 모델과 지표개발 방법으로 활용이 가능하게 하는데 있다.
- [9] 또한 저선량 방사선에 의해 발현 변화를 나타낸 유전자들을 기능별 분류하고, 저선량 방사선에 의한 반응 지표 유전자를 제시함으로써, 퇴행성 질환에 저선량 방사선 조사 시 치료 마커 개발에 대한 기초자료로 활용이 가능하게 하는데 있다.

과제 해결 수단

- [10] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 저선량 방사선을 이용한 초파리의 퇴행성 질환 치료에 반응하는 바이오마커를 제공한다.

- [11] 상기 저선량 방사선은 누적선량이고, 바람직하게는 0.01 내지 0.2 Gy를 조사할 수 있다.
- [12] 상기 초파리는 알츠하이머 질환 모델 초파리인 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 알츠하이머 질환 모델 초파리는 GMR>A β 42 또는 elav>A β 42인 것을 특징으로 한다.
- [13] 상기 퇴행성 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)인 것을 특징으로 한다.
- [14] 상기 바이오마커는 면역 활성화 반응에 관여하는 유전자, 신경세포 재생에 관여하는 유전자, 운동성 기능에 관여하는 유전자 등이 포함될 수 있으며, 상기 면역 활성화에 반응하는 대표 유전자는 PGRP-SC1a, PGRP-SC1b이고, 신경세포 재생에 관여하는 대표 유전자는 en, Oseg4, PCNA, scra이며, 운동성 기능에 관여하는 대표 유전자는 Gas8, TrpA1이다. 그 외에 CG9272, ECSIT 등도 바이오마커에 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [15] 상기와 같은 본 발명에 따르면, 선량률을 서로 다르게 조사해 부화한 초파리 성체의 머리 조직을 분리하여 RNA sequencing method을 통해 전체 유전자의 발현 변화 패턴을 분석함으로써, 저선량 방사선 이용한 알츠하이머 질환 치료의 유효성 및 안전성 검증을 위한 in vivo 모델과 지표개발 방법으로 활용이 가능하게 하는 효과가 있다.
- [16] 또한 저선량 방사선에 의해 발현 변화를 나타낸 유전자들을 기능별 분류하고, 저선량 방사선에 의한 반응 지표 유전자를 제시함으로써, 퇴행성 질환에 저선량 방사선 조사 시 치료 마커 개발에 대한 기초자료로 활용이 가능하게 하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [17] 도 1a는 초파리 알츠하이머 모델에서 저선량 방사선의 선량에 따른 개선효과를 비교하여 나타낸 것이며, 도 1b는 초파리 알츠하이머 모델에서 저선량 방사선의 선량률에 따른 개선효과를 비교하여 도시하였다.
- [18] 도 2는 알츠하이머 모델 초파리에서 저선량 방사선 특이적으로 반응하는 기능별 유전자군을 도시하였다.
- [19] 도 3은 알츠하이머 완화 방향의 발현 변화를 나타낸 저선량 방사선 특이적 반응 유전자 목록을 도시하였다.
- [20] 도 4는 상기 도 3에 제시된 유전자들에 대하여 Real-time PCR을 통한 발현 변화를 도시하였다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [22] 본 발명의 일 형태에 따른 저선량 방사선에 감응성 있는 면역 활성화 유전자, 신경세포 재생에 관여하는 유전자 및 운동성 기능에 관여하는 유전자를 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커를 제공한다.

- [23] 상기 저선량 방사선은 누적선량 0.01 내지 0.2 Gy가 되도록 조사하는 것이 바람직하며, 각각 선량률을 다르게 하여(^{137}Cs , 15.936 mGy/s, 3.147 mGy/s, 5 mGy/h), 누적선량이 0.01 내지 0.2 Gy가 되도록 조사하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 누적선량이 0.05 Gy가 되도록 조사하는 것이 더욱 바람직하다. UN산하기구 UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation)에 따르면, 누적선량 100 mGy이하를 저선량으로 규정하고 있다. 따라서 본 발명의 저선량의 기준도 상기 UNSCEAR의 기준을 따랐다.
- [24] 상기 초파리는 알츠하이머 질환 모델 초파리인 것을 특징으로 한다. 상기 알츠하이머 질환 모델 초파리는 $\text{GMR}>\text{A}\beta 42$ 또는 $\text{elav}>\text{A}\beta 42$ 인 것을 특징으로 한다. 상기 $\text{GMR}>\text{A}\beta 42$ 와 $\text{elav}>\text{A}\beta 42$ 는 알츠하이머 질환 모델 초파리이며, UAS/GAL4 시스템을 이용하여 초파리 신경 (neuron; elav-GAL4 이용) 특이적으로 알츠하이머 원인 유전자 $\text{A}\beta 42$ (UAS- $\text{A}\beta 42$ 이용)를 과발현 시켜 알츠하이머 모델 초파리를 제작하여 실험에 사용하였다. 또한, RNA sequencing에 사용 될 선량을 결정하기 위해, 초파리 눈 (GMR-GAL4 이용) 특이적으로 $\text{A}\beta 42$ (UAS- $\text{A}\beta 42$ 이용)를 과발현 시켜 알츠하이머 모델 초파리를 제작하였으며, 초파리 눈에 $\text{A}\beta 42$ 를 과발현 시키면 눈의 크기가 작아지는 표현형이 관찰되는 특징이 있다.
- [25] 상기 퇴행성 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)인 것을 특징으로 한다. 알츠하이머병은 노인에게 주로 나타나는 치매의 주요 원인 가운데 하나이다. 알츠하이머병의 원인으로는 베타-아밀로이드(beta-amyloid) 단백질과 관련성이 높은 것으로 밝혀졌다. 베타 아밀로이드가 체내에서 과도하게 만들어져 뇌세포에 축적되면, 뇌 신경세포의 기능이 떨어져서 알츠하이머병이 발생한다. 베타 아밀로이드는 신경세포 내 미토콘드리아의 기능을 마비시키거나 왜곡시켜 미토콘드리아에서 배출되는 활성산소를 증가시키게 된다. 이렇게 증가된 활성산소는 세포 내 단백질이나 DNA에 치명적인 상처를 입히게 되고 결국 뇌세포의 손상 또는 세포사멸(apoptosis)을 초래한다.
- [26] 상기 퇴행성 질환에 반응하는 유전자 분석은 방사선의 선량 및 선량률에 따른 개선효과가 다르게 나타남을 확인하기 위해, 저선량 방사선을 조사한 0-6시간 사이의 초파리 알(embryo)을 부화시켜 초파리 성체의 머리 조직을 분리하여 RNA sequencing method을 통해 전체 유전자의 발현 변화 패턴을 조사하여 저선량 방사선에 의해 발현 변화를 나타낸 유전자들을 분석하였다.
- [27] 상기 바이오마커는 면역 활성 반응에 관여하는 유전자, 신경세포 재생에 관여하는 유전자, 운동성 기능에 관여하는 유전자 등이 포함하며, 상기 면역 활성에 반응하는 대표 유전자는 PGRP-SC1a , PGRP-SC1b 이고, 신경세포 재생에 관여하는 대표 유전자는 en , Oseg4 , PCNA , scra 이며, 운동성 기능에 관여하는 대표 유전자는 Gas8 , TrpA1 이다. 그 외에 CG9272 , ECSIT 등도 바이오 마커에 포함할 수 있다.

[28]

- [29] 이하, 실시예를 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.
- [30]
- [31] 실시예 1. 초파리 알츠하이머 모델에서 저선량 방사선의 선량 및 선량률에 따른 개선효과
- [32] 초파리 눈에 A β 42를 과발현 시키면 눈의 크기가 작아지는 표현형이 관찰되었다. 이를 이용하여 GMR-GAL4를 통해 초파리 눈 특이적으로 A β 42를 과발현시킨 0-6시간 사이의 초파리 알(embryo)에 선량률을 서로 다르게 하여⁽¹³⁷ Cs, 각각 15.936 mGy/s, 3.147 mGy/s, 5 mGy/s) 총 0.01~0.2 Gy의 저선량방사선을 조사한 후 25°C 인큐베이터에서 성체가 될 때까지 배양하여 초파리 눈의 알츠하이머 표현형이 어떻게 달라지는지 비교하였다. 방사선의 선량 및 선량률에 따라 개선효과는 도 1a 및도 1b에 도시하였다.
- [33] 도 1a과 도 1b를 참조하면, 정상 초파리 (GMR-GAL4)에 비해 감소하였던 알츠하이머 모델 초파리 (GMR>A β 42)의 눈 크기가 저선량방사선 조사에 의해 변화하는 것을 확인 할 수 있었다. 15.936 mGy/s의 선량률로 0.05 Gy를 조사한 경우 눈의 크기가 가장 많이 증가하였다. 특히, 최종 선량 0.05 Gy를 조사한 경우 세가지 선량률 (a-c) 모두에서 유의미하게 눈의 크기가 증가한 것을 확인 할 수 있다. 이 외에 15.936 mGy/s로 0.1 Gy를 조사한 경우에도 눈의 크기가 증가하였다. 그러나 0.2 Gy를 조사한 경우에는 선량률에 따라 눈의 크기가 감소하거나 비슷하였다. 이 결과를 바탕으로, 0.05 Gy (15.936 mGy/s)의 저선량 방사선이 알츠하이머 질환 개선효과가 가장 크다는 것을 확인할 수 있었다.
- [34]
- [35] 실시예 2. 알츠하이머 모델 초파리에서 저선량 방사선 특이적으로 반응하는 기능별 유전자군
- [36] 상기 실시예 1에서 조사한 결과 중에서 가장 좋게 개선효과가 나타난 0.05 Gy (15.936 mGy/s)를 조사한 알츠하이머 모델 (elav>A β 42) 초파리 알을 25°C 인큐베이터에서 성체가 될 때까지 배양하여 부화시키고, 부화된 초파리 성체의 머리 조직을 분리하여 RNA sequencing method를 통해 전체 유전자의 발현 변화 패턴을 조사하였다. 좀더 자세하게는 알츠하이머 모델 초파리에 0.05 Gy의 방사선을 15.936 mGy/s의 선량률로 조사하였을 때, 발현이 2배 이상 변화하는 유전자(발현 증가, 82개; 발현 감소, 345개 - 총 427개)를 선정하였다. 이렇게 얻어진 427개의 유전자를 대상으로 gene ontology 분석과 KEGG pathway 분석을 진행하여, 유전자를 각 기능에 따라 분류하였다.
- [37] 도 2를 참조하면, 알츠하이머 모델 초파리에서 저선량 방사선에 의해 변화되는 유전자들 기능적 분류 중 알츠하이머 질환과 관련 있을 것으로 생각되는 기능적 분류를 선별하고 그에 속하는 유전자들을 나타내었다. 0.05 Gy 방사선 조사에

따라 발현이 대표적으로 증가 (Up-regulated)하는 유전자와 발현이 감소 (Down-regulated)하는 유전자를 나타내었다. 이러한 저선량 방사선에 의해 발현 변화를 나타낸 유전자들을 기능별로 분류하여 도 2에 도시하였다.

[38]

[39] 실시예 3. 알츠하이머 완화 방향의 발현 변화를 나타낸 저선량 방사선 특이적 반응 유전자

[40] 상기 실시예 2에서 분류하여 제시된 유전자들 중 정상 초과리와 비교하였을 때, 저선량방사선 0.05 Gy에 의해 알츠하이머 증상을 완화시키는 방향으로 발현 변화가 일어난 유전자들을 선별하였다. 선별된 유전자들은 면역 활성화 (PGRP-SC1a, PGRP-SC1b), 신경세포 재생 (en, Oseg4, PCNA, scra), 운동 기능 (Gas8, TrpA1)에 관여 한다고 이미 보고된 바 있었다. 그러나 본 연구에서는 저선량 방사선에 의해 특이적으로 변화되어 알츠하이머 질환을 개선하는 효과와 관련 있을 것이라는 것을 처음 제시하였다. 선별 결과는 도 3에 도시하였다.

[41]

[42] 실시예 4. 저선량방사선에 의해 알츠하이머 완화 방향으로 발현 변화가 나타난 대표적인 유전자들에 대한 **Real-time PCR**을 통한 발현 변화

[43] 상기 실시예 3에서 제시된 저선량 방사선에 의해 알츠하이머 증상을 완화시키는 유전자들의 발현을 real-time RT-PCR을 통해 mRNA 수준에서의 변화를 다시 한번 확인함으로써 저선량 방사선에 의한 유전자의 발현 변화를 검증하였다. 그 결과는 도 4에 도시하였다.

[44]

[45] 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.

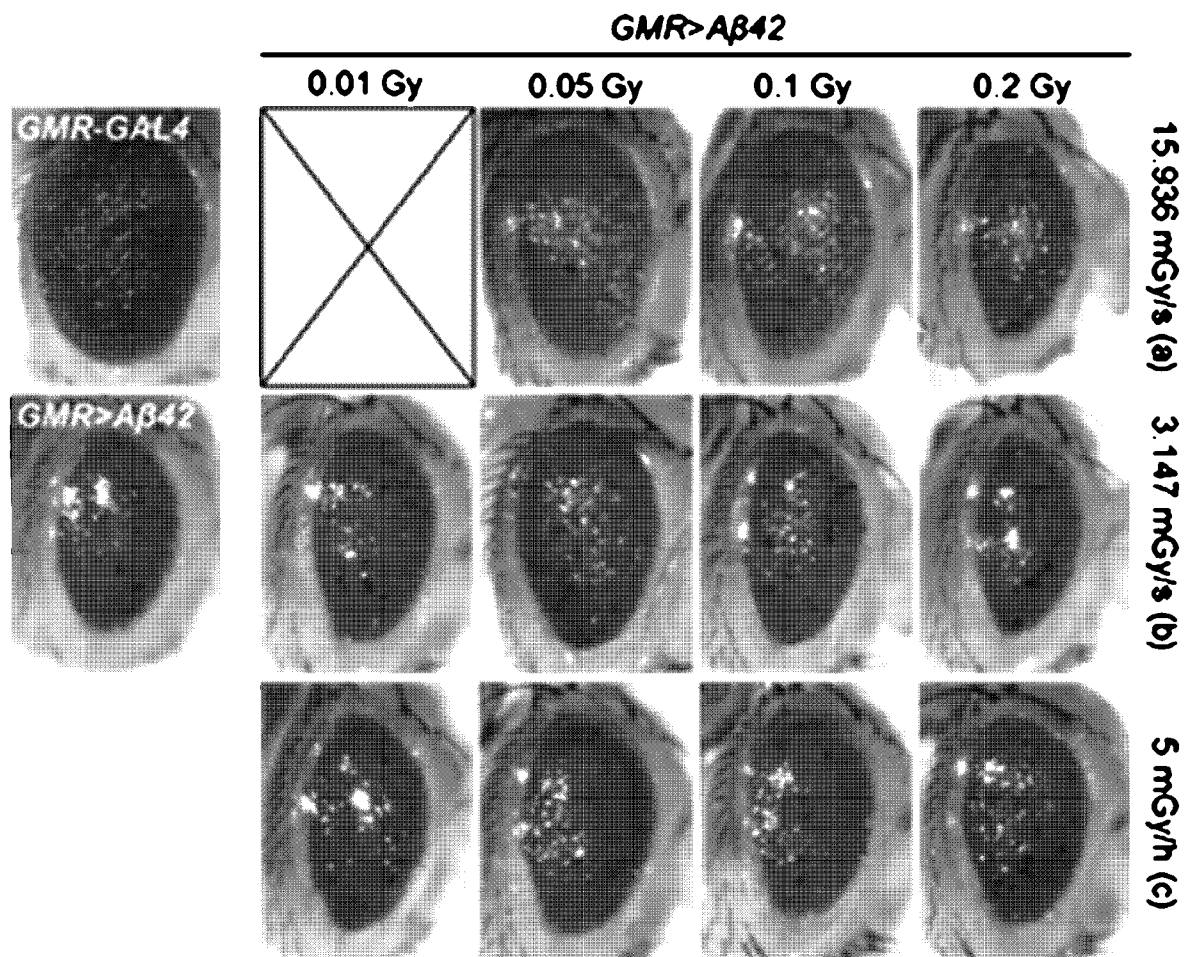
서열목록 Free Text

[46] 전자파일 첨부함.

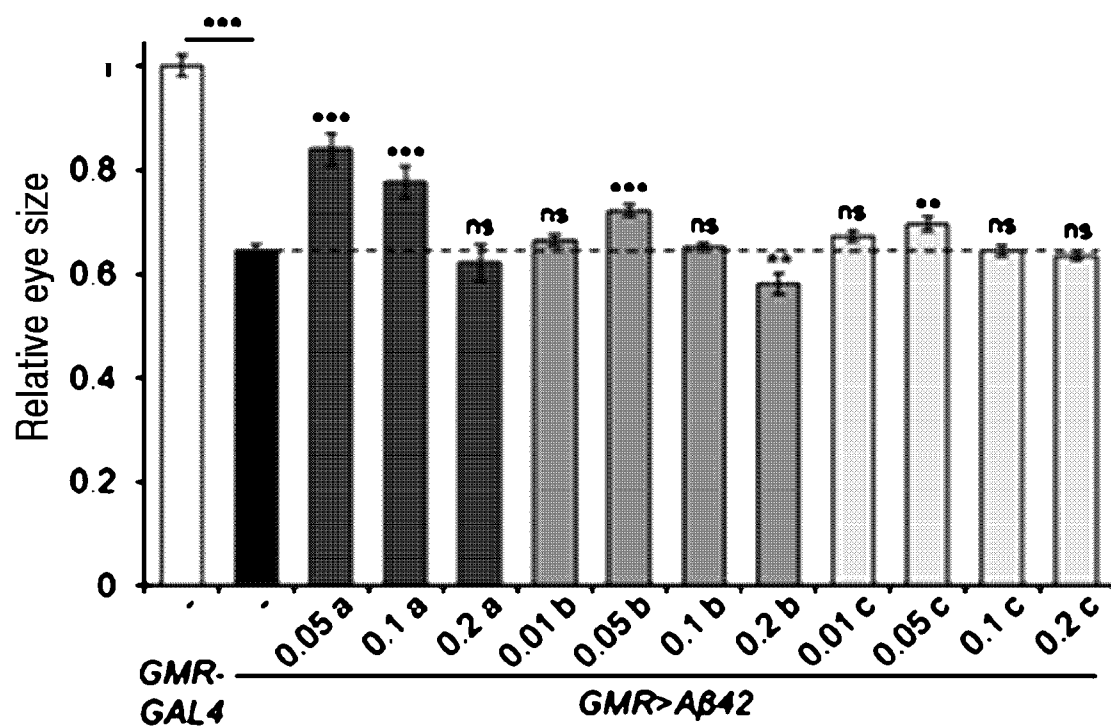
청구범위

- [청구항 1] 저선량 방사선에 감응성 있는 면역 활성화 유전자, 신경세포 재생에 관여하는 유전자 및 운동성 기능에 관여하는 유전자를 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
상기 저선량 방사선은 누적선량 0.01 내지 0.2 Gy가 되도록 조사하는 것을 특징으로 하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서,
상기 면역 활성화 유전자는 PGRP-SC1a, PGRP-SC1b 으로 이루어진 군에서 1 이상 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서,
상기 신경세포 재생에 관여하는 유전자는 en, Oseg4, PCNA, scra 으로 이루어진 군에서 1 이상 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서,
상기 운동성 기능에 관여하는 유전자는 Gas8, TrpA1 으로 이루어진 군에서 1 이상 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 6] 제 1항에 있어서,
상기 초파리는 알츠하이머 질환 모델 초파리인 것을 특징으로 하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 7] 제 6항에 있어서,
상기 알츠하이머 질환 모델 초파리는 GMR>A β 42 또는 elav>A β 42인 것을 특징으로 하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 퇴행성 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)인 것을 특징으로 하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 바이오마커는 유전자 CG9272, ECSIT 로 이루어진 군에서 1 이상을 더 포함하는 초파리 퇴행성 질환 치료확인 바이오마커.

[도 1a]



[도 1b]



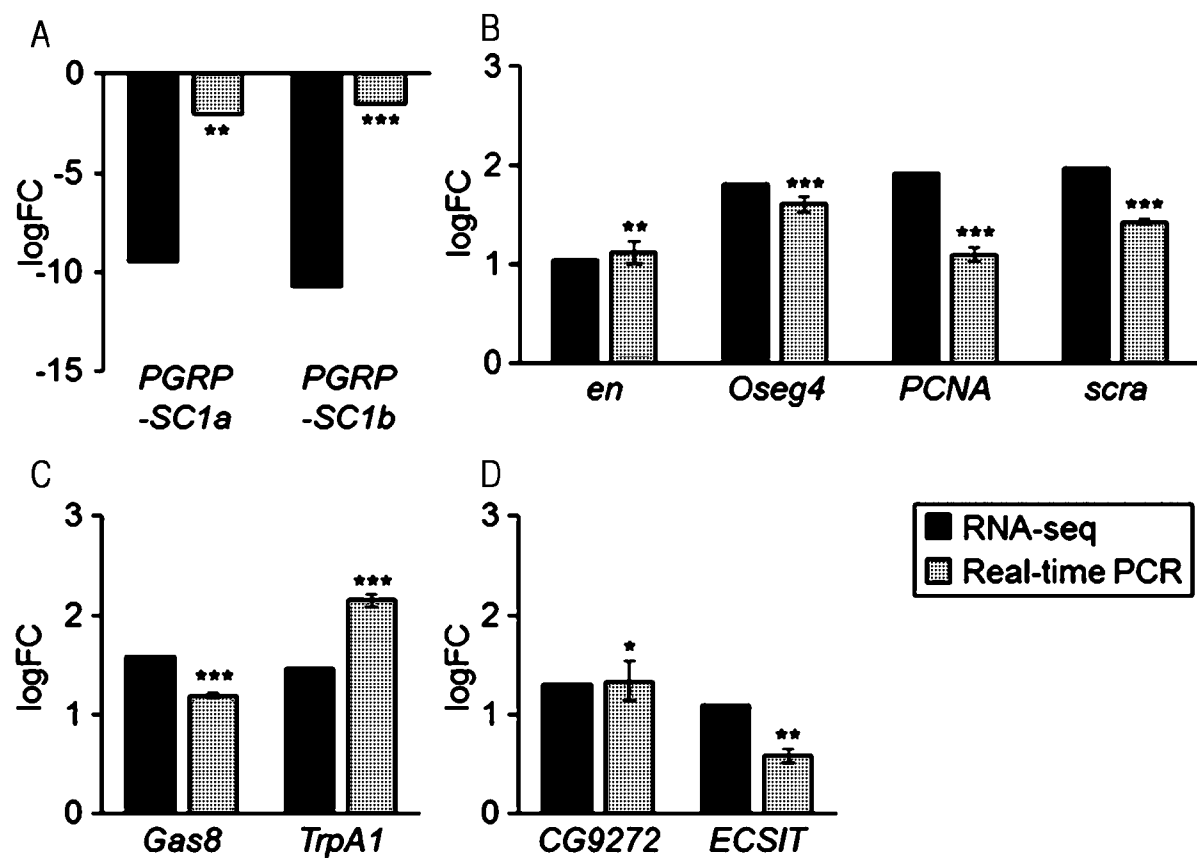
[도2]

Categories	#	Genes	
		Up-regulated (in 0.05Gy)	Down-regulated (in 0.05Gy)
Immune response	18	<i>AttC, CecA2, Def, Dpt, DptB, Dro, Drs, ECSIT, edin, Gr28b, PCNA</i>	<i>Anp, Cpr49Ac, dnr1, LysP, PGRP-SC1a, PGRP-SC2b, spirit</i>
DNA repair	4	<i>CG9272, PCNA</i>	<i>AlkB, Psf3</i>
Locomotion	6	<i>en, Gas8, Gr28b, TrpA1</i>	<i>NT1, rib</i>
Neurogenesis	21	<i>CycE, en, Oseg4, PCNA, Rfc3, scra, Slx4</i>	<i>Aatf, CG14034, CG17633, CG3964, Clp, ETHR, feo, H15, Hs3st-B, Mcm2, mdlc, NT1, Psf2, Rpp30</i>
Cell cycle	17	<i>CycE, Klp3A, PCNA, scra</i>	<i>aust, c(3)G, Cap-D3, Cdk7, feo, Grip128, Klp67A, lds, Mcm2, mst, nesd, Psf2, Skp3</i>
Cell differentiation	36	<i>CG31612, CycE, en, Oseg4, PCNA, Rfc3, rig, scra, Slx4</i>	<i>Aatf, Atg7, bib, CG14034, CG17633, CG3964, CG9518, Clp, ETHR, exu, feo, gbb, Grip128, H15, Hs3st-B, Lsp1beta, Mcm2, mdlc, nesd, NT1, Psf2, Rpp30, rt, SP, Spn75F, tio, unc-5</i>
Aging	4	-	<i>Acp62F, Atg7, BthD, mthl12</i>
Mismatch repair	2	<i>PCNA, Rfc3</i>	-
Base excision repair	2	<i>CG9272, PCNA</i>	-
Mucin type O-Glycan biosynthesis	3	-	<i>pgant3, pgant4, pgant8</i>

[도3]

Gene Symbol	Gene Name	CG number	logFC (Normal vs AD)	logFC (AD vs AD+0.05Gy)
scra	scraps	CG2092	-2.05	1.97
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	CG9193	-1.40	1.91
Oseg4	Outer segment 4	CG2069	-1.03	1.80
Gas8	Growth arrest specific protein 8	CG14271	-1.88	1.59
TrpA1	Transient receptor potential cation channel A1	CG5751	-2.59	1.47
CG9272	-	CG9272	-1.26	1.31
ECSIT	ECSIT	CG10610	-1.41	1.09
en	engrailed	CG9015	-1.05	1.04
PGRP-SC1b	Peptidoglycan recognition protein SC1b	CG8577	11.03	-10.75
PGRP-SC1a	Peptidoglycan recognition protein SC1a	CG14746	6.93	-9.50

[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/005816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/6883(2018.01)i, A01K 67/033(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 1/6883; A01K 67/033; C12N 15/12

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: Drosophila melanogaster, Alzheimer's disease, radioactive rays, PGRP-SC1a, PGRP-SC1b, en, Oseg4, PCNA, scra, Gas8, TrpA1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FAVRIN, G. et al. Identification of novel modifiers of A β toxicity by transcriptomic analysis in the fruitfly. Scientific Reports. 16 December 2013, vol. 3, article number 3512, pages 1-10 See abstract.	1-9
A	LEE, K.-I. et al. Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer's disease. Journal of Neuroinflammation. 2016, vol. 13, article number 92, pages 1-16 See the entire document.	1-9
A	이선화 등. 저선량방사선이 항산화효소와 당대사를 통해 알츠하이머 초파리에 미치는 영향. 대한방사선방어학회 2015년도 춘계학술발표회 논문요약집. 2015, pages 188-189, non-official translation (LEE, Seon Hwa et al. Effects of Low-Dose Radiation on Drosophila Alzheimer's Disease by Anti-Oxidant Enzymes and Saccharometabolism. Proceedings of the Korean Association for Radiation Protection 2015 Spring Conference.) See the entire document.	1-9
A	이인경 등. 저선량방사선이 D. melanogaster의 운동성에 미치는 영향. 대한방사선방어학회 2014년도 추계학술발표회 논문요약집. 2014, pages 376-377, non-official translation (LEE, In Kyeong et al. Effects of Low-Dose Radiation on Motility of D. Melanogaster. Proceedings of the Korean Association for Radiation Protection 2014 Fall Conference.) See the entire document.	1-9
A	KR 10-2012-0032171 A (KONKUK UNIVERSITY INDUSTRIAL COOPERATION CORP.) 05 April 2012 See the entire document.	1-9



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

22 AUGUST 2019 (22.08.2019)

Date of mailing of the international search report

23 AUGUST 2019 (23.08.2019)

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

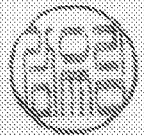
Telephone No.

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/005816

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2012-0032171 A	05/04/2012	KR 10-1192983 B1	19/10/2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C12Q 1/6883(2018.01)i, A01K 67/033(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C12Q 1/6883; A01K 67/033; C12N 15/12 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: 초파리(Drosophila melanogaster), 알츠하이머(Alzheimer's disease), 방사선(radioactive rays), PGRP-SC1a, PGRP-SC1b, en, Oseg4, PCNA, scra, Gas8, TrpA1																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>FAVRIN, G. 등, "Identification of novel modifiers of Aβ toxicity by transcriptomic analysis in the fruitfly", Scientific Reports, 2013.12.16, 3권, 논문번호 3512, 페이지 1-10 초록 참조.</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>LEE, K.-I. 등, "Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer's disease", Journal of Neuroinflammation, 2016, 13권, 논문번호 92, 페이지 1-16 전체 문헌 참조.</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>이선화 등, "저선량방사선이 항산화효소와 당대사를 통해 알츠하이머 초파리에 미치는 영향", 대한방사선방어학회 2015년도 춘계학술발표회 논문요약집, 2015, 페이지 188-189 전체 문헌 참조.</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>이인경 등, "저선량방사선이 D. melanogaster의 운동성에 미치는 영향", 대한방사선방어학회 2014년도 추계학술발표회 논문요약집, 2014, 페이지 376-377 전체 문헌 참조.</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2012-0032171 A (건국대학교 산학협력단) 2012.04.05 전체 문헌 참조.</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	A	FAVRIN, G. 등, "Identification of novel modifiers of A β toxicity by transcriptomic analysis in the fruitfly", Scientific Reports, 2013.12.16, 3권, 논문번호 3512, 페이지 1-10 초록 참조.	1-9	A	LEE, K.-I. 등, "Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer's disease", Journal of Neuroinflammation, 2016, 13권, 논문번호 92, 페이지 1-16 전체 문헌 참조.	1-9	A	이선화 등, "저선량방사선이 항산화효소와 당대사를 통해 알츠하이머 초파리에 미치는 영향", 대한방사선방어학회 2015년도 춘계학술발표회 논문요약집, 2015, 페이지 188-189 전체 문헌 참조.	1-9	A	이인경 등, "저선량방사선이 D. melanogaster의 운동성에 미치는 영향", 대한방사선방어학회 2014년도 추계학술발표회 논문요약집, 2014, 페이지 376-377 전체 문헌 참조.	1-9	A	KR 10-2012-0032171 A (건국대학교 산학협력단) 2012.04.05 전체 문헌 참조.	1-9
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
A	FAVRIN, G. 등, "Identification of novel modifiers of A β toxicity by transcriptomic analysis in the fruitfly", Scientific Reports, 2013.12.16, 3권, 논문번호 3512, 페이지 1-10 초록 참조.	1-9																		
A	LEE, K.-I. 등, "Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer's disease", Journal of Neuroinflammation, 2016, 13권, 논문번호 92, 페이지 1-16 전체 문헌 참조.	1-9																		
A	이선화 등, "저선량방사선이 항산화효소와 당대사를 통해 알츠하이머 초파리에 미치는 영향", 대한방사선방어학회 2015년도 춘계학술발표회 논문요약집, 2015, 페이지 188-189 전체 문헌 참조.	1-9																		
A	이인경 등, "저선량방사선이 D. melanogaster의 운동성에 미치는 영향", 대한방사선방어학회 2014년도 추계학술발표회 논문요약집, 2014, 페이지 376-377 전체 문헌 참조.	1-9																		
A	KR 10-2012-0032171 A (건국대학교 산학협력단) 2012.04.05 전체 문헌 참조.	1-9																		
☐ 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 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 2019년 08월 22일 (22.08.2019)		국제조사보고서 발송일 2019년 08월 23일 (23.08.2019)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516 																		

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/005816

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2012-0032171 A

2012/04/05

KR 10-1192983 B1

2012/10/19