

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 11월 3일 (03.11.2022) WIPO | PCT

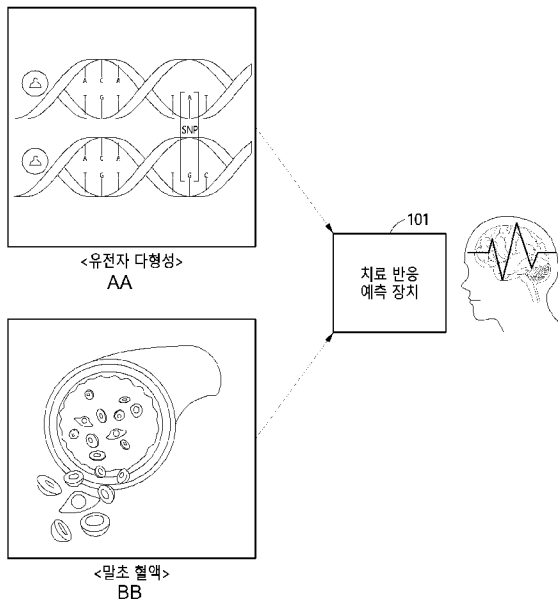


(10) 국제공개번호
WO 2022/231071 A1

- (51) 국제특허분류: *C12Q 1/6883* (2018.01) *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01) *A61N 1/36* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/011819
- (22) 국제출원일: 2021년 9월 2일 (02.09.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2021-0055776 2021년 4월 29일 (29.04.2021) KR
- (71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (EWH A UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 류인균 (LYOO, In Kyoen); 06501 서울시 서초구 신반포로 9, 94동 309호, Seoul (KR). 김정윤 (KIM, Jung Yoon); 06320 서울시 강남구 개포로 303, 101동 606호, Seoul (KR). 윤수정 (YOON, Su Jung); 05572 서울시 송파구 올림픽로4길 15, 9동 301호, Seoul (KR). 마지영 (MA, Ji Young); 03702 서울시 서대문구 증가로 33, 411호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 무한 (MUHANN PATENT & LAW FIRM); 06144 서울시 강남구 언주로 560, 8층 (역삼동, 화물재단빌딩), 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, IT, 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, 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 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

(54) Title: TREATMENT RESPONSE PREDICTION METHOD AND TREATMENT RESPONSE PREDICTION DEVICE FOR PREDICTING TREATMENT RESPONSE THROUGH NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION

(54) 발명의 명칭: 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 치료 반응을 예측하기 위한 치료 반응 예측 방법 및 치료 반응 예측 장치



101 ... Treatment response prediction device
AA ... Genetic polymorphism
BB ... Peripheral blood

(57) Abstract: The present invention relates to a treatment response prediction method and a treatment response prediction device. Particularly, by using various genetic polymorphisms involved in signal transduction of nerve cells in the brain, and neuro-inflammatory markers in peripheral blood, the function of the brain neurotransmission system can be predicted and a treatment response can be predicted through this.

(57) 요약서: 본 발명은 치료 반응 예측 방법 및 치료 반응 예측 장치에 관한 것으로, 구체적으로는 뇌 내 신경 세포의 신호 전달에 관여하는 다양한 유전자 다형성, 말초 혈액 내 신경염증 지표를 사용하여 뇌신경전달시스템의 기능을 예측하고 이를 통해 치료 반응을 예측할 수 있다.

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 치료 반응을 예측하기 위한 치료 반응 예측 방법 및 치료 반응 예측 장치

기술분야

- [1] 본 발명은 치료 반응 예측 방법 및 치료 반응 예측 장치에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 두피에 가해진 미세한 전기자극에 따른 사용자 별로 상이하게 나타나는 비침습적 뇌자극술의 치료 반응을 예측하기 위한 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 뇌는 판단, 인지, 정서, 행동 등 인체의 모든 기능을 조절하는 중앙 통제 기관으로 뇌에 질환이 생기면 신체적 능력뿐만 아니라 정신적 능력과 사회적 능력까지 문제가 발생한다. 일반적으로 뇌와 관련된 질환은 뇌출혈, 뇌경색, 뇌종양, 뇌동맥류 등과 같이 뇌의 신경 이상으로 발생하는 질환뿐만 아니라 치매, 자폐증, 언어장애, 우울증, 공황장애 등의 정신적 질환이 포함되며 특히, 정신적 질환의 경우 그 원인과 치료 방법이 명확하게 밝혀지지 않아 치료하는데 어려움이 있다.
- [3] 이와 같이 뇌 질환의 종류가 다양해지고 이로 인해 다양한 사회 문제가 발생됨에 따라 현재 세계 각국에서 뇌 질환의 원인을 분석하고 치료하기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다.
- [4] 최근에는 뇌 질환의 치료 방법으로, 비침습적 뇌자극술(non-invasive brain stimulation; NIBS)이 이용되었으며, 이러한 비침습적 뇌자극술은 뇌의 특정 부분을 자극하는 방법으로 두피에 미세한 전기 혹은 자기자극을 가하여 뇌 내 신경 가소성을 유도한다. 자세하게, 비침습적 뇌자극술은 기존의 침습적, 약물적 치료의 부작용을 극복한 안전한 치료법으로, 우울증, 인지기능 및 운동기능 향상, 뇌 손상 이후 신경재생 분야에서 각광받는 치료법이다.
- [5] 그러나, 비침습적 뇌자극술의 치료 효과는 사용자마다 상이한 개인차가 있으며, 비침습적 뇌자극술의 보다 효과적인 적용을 위해 극복해야 할 부분으로, 치료에 효과를 보이는 사람을 미리 선정하기 위한 방법이 필요하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명은 비침습적 뇌자극술을 가하여 신경 세포 간에 신호 전달을 통해 뇌 손상에 따른 신경 가소성이 유도된 결과로써, 환자군에 대한 개인별로 상이하게 나타나는 치료 반응을 예측하는 장치 및 방법을 제공한다.
- [7] 본 발명은 신경 세포의 신호 전달에 관여하는 유전자 다형성 및 말초 혈액 내 말초 혈액 지표 중 적어도 하나를 분석하여 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측하는 장치 및 방법을 제공한다.

과제 해결 수단

- [8] 일실시에에 따른 치료 반응 예측 방법은 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 결정하는 단계; 및 상기 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 상기 분석된 각 유전자 다형성에 따른 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [9] 실시예에 따른 유전자형을 결정하는 단계는, i) 외부 자극에 의한 사용자의 뇌 활성화에 따른 모노아민 계열에 속하는 신경 전달 물질의 신호 전달 기능, ii) 신호 전달을 통한 신경 가소성의 유도를 위한 신경 세포 및 시냅스의 성장에 관한 신경 영양 인자 및 iii) 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 유전자 군에서 유전자형을 결정할 수 있다.
- [10] 실시예에 따른 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 모노아민 계열의 신경 전달과 관련된 유전자형이 결정된 경우, 상기 유전자형에 따른 유전자 다형성 각각에 대응하여 상기 신호 전달을 통한 신경 가소성을 판단하기 위한 가중치를 결정하는 단계; 및 상기 대립 유전자에 따른 모노아민 계열의 신경 전달 기능을 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [11] 실시예에 따른 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 신경 영양 인자와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준을 판단하는 단계; 및 상기 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 유전자형의 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [12] 실시예에 따른 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 신경 염증 수치와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 시냅스의 기능 장애에 관한 신경 염증 수치의 유도 수준을 판단하는 단계; 및 상기 신경 염증 수치의 유도 수준에 따른 신경 가소성과 관련된 유전자형의 빈도를 고려하여 상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [13] 일실시에에 따른 치료 반응 예측 방법은 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표를 이용하여 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 뇌 신경 정보를 판단하는 단계; 및 상기 판단된 뇌 신경 정보에 따른 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [14] 실시예에 따른 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에 포함된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도를 측정하는 단계; 상기 측정된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도가 뇌 내 모노아민 계열의 신경 전달 기능에 관한 수준이 미치는 영향에 비례하여 신경 가소성의 유도 수준을 판단하기 위한 가중치를 결정하는

단계; 및 상기 결정된 가중치를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.

- [15] 실시예에 따른 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에서의 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나를 측정하는 단계; 및 상기 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나에 따른 신경 세포 내 신호 분자를 이용하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [16] 일실시예에 따른 치료 반응 예측 방법은 외부 자극에 반응하는 유전자 군 중에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 이용하여 유전자형에 따른 신경 가소성의 유도 수준을 나타내는 기능 정보를 결정하는 단계; 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표에 따른 뇌 신경 정보를 결정하는 단계; 및 상기 유전자형에 관한 기능 정보 및 상기 말초 혈액에 관한 뇌 신경 정보 중 적어도 하나를 이용하여 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [17] 실시예에 따른 기능 정보를 결정하는 단계는, 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 상기 신경 가소성을 유도하기 위한 사용자 별 단백질 기능을 포함하는 기능 정보를 결정할 수 있다.
- [18] 실시예에 따른 뇌 신경 정보를 결정하는 단계는, 말초 혈액 지표에 기초하여 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 적어도 하나를 포함하는 뇌 신경 정보를 결정할 수 있다.

발명의 효과

- [19] 본 발명의 일실시예에 의하면, 치료 반응 예측 방법은 비침습적 뇌자극술을 가하여 신경 세포 간에 신호 전달을 통해 신경 가소성이 유도된 결과로써, 환자군에 대한 개인별로 상이하게 나타나는 치료 반응을 예측할 수 있다.
- [20] 본 발명의 일실시예에 의하면, 치료 반응 예측 방법은 신경 세포의 신호 전달에 관여하는 유전자 다형성 및 말초 혈액 내 말초 혈액 지표 중 적어도 하나를 분석하여 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.
- [21] 본 발명의 일실시예에 의하면, 치료 반응 예측 방법은 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측함으로써, 비침습적 뇌자극술에 치료 효과를 보이는 환자군을 미리 선정할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 비침습적 뇌자극술을 통한 치료 반응을 예측하는 전반적인 구성을 설명하기 위해 도시한 도면이다.
- [23] 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 치료 반응 예측 장치의 구체적인 동작을 설명하기 위해 도시한 도면이다.
- [24] 도 3a은 본 발명의 일실시예에 따른 뇌의 신경 세포 간 신호 전달에 관여하는

유전자 다형성을 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[25] 도 3b는 본 발명의 일실시에에 따른 뇌의 신경 세포 간 신호 전달에 관여하는 유전자 다형성을 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[26] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 말초 혈액에 따른 말초 혈액 지표를 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[27] 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 유전자 다형성 및 말초 혈액 지표를 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[28] 이하, 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다.

[29] 도 1은 본 발명의 일실시에에 따른 비침습적 뇌자극술을 통한 치료 반응을 예측하는 전반적인 구성을 설명하기 위해 도시한 도면이다.

[30] 도 1을 참고하면, 치료 반응 예측 장치는 신경 세포의 신호 전달에 관여하는 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형 및 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표 중 적어도 하나를 이용하여 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[31] 치료 반응 예측 장치는 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 결정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 분석된 각 유전자 다형성에 따른 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[32] 또한, 치료 반응 예측 장치는 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표를 이용하여 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 뇌 신경 정보를 판단할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 판단된 뇌 신경 정보에 따른 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[33] 이에, 치료 반응 예측 장치는 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측함으로써, 비침습적 뇌자극술에 치료 효과를 보이는 환자군을 미리 선정할 수 있다.

[34]

[35] 도 2는 본 발명의 일실시에에 따른 치료 반응 예측 장치의 구체적인 동작을 설명하기 위해 도시한 도면이다.

[36] 도 2를 참고하면, 치료 반응 예측 장치(201)는 뇌 손상에 따른 뇌신경 재활을 위한 치료 반응을 예측하기 위해 프로세서(202)를 포함할 수 있다. 프로세서(202)는 뇌의 신경 세포 간에 신호 전달을 활성화하기 위한 비침습적

뇌자극술을 적용하여 치료에 대한 반응성을 예측할 수 있다.

[37] S1(203)에서 치료 반응 예측 장치(201)는 뇌신경 재활 과정에서 개인별로 상이하게 나타나는 비침습적 뇌자극술의 치료 반응을 예측하기 위해 유전자 다형성 및 말초 혈액 지표 중 적어도 하나를 활용할 수 있다. 이는 다음과 같을 수 있다.

[38] (1) 유전자 다형성

[39] 치료 반응 예측 장치(201)는 신경계를 이루는 기본적인 단위 세포로, 신경 세포의 신호 전달을 관여하는 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)을 이용할 수 있다. 신경 세포의 신호 전달에 대한 활성화 여부를 판단하기 위해, 치료 반응 예측 장치(201)는 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나를 이용할 수 있다.

[40] 여기서, 신경 전달 기능은, 외부 자극에 의한 사용자의 뇌 활성화에 따른 모노아민 계열에 속하는 물질의 전달 수준이며, 신경 영양 인자는 신호 전달을 통한 신경 가소성의 유도를 위한 신경 세포 및 시냅스의 성장에 관한 인자이고, 신경 염증 수치는 신경 독성에 관한 수치일 수 있다.

[41] 이후, 치료 반응 예측 장치(201)는 하나 이상의 유전자 다형성에 따른 환자가 가지고 있는 특정한 유전자형을 결정할 수 있다.

[42] (2) 말초 혈액

[43] 치료 반응 예측 장치(201)는 순환계의 체정맥을 통해 순환된 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표를 이용할 수 있다. 말초 혈액 지표는 신경 세포의 신호 전달에 대한 활성화 여부를 판단하기 위한 기준을 포함할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 말초 혈액 지표를 기반으로 1) 말초 혈액 내 모노아민 계열의 신경 전달 기능에 관한 지표, 2) 말초 혈액 내 신경 영양 인자(neurotrophic factor)에 대한 농도, 3) 뇌 손상에 반응하는 반응 물질로, 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 적어도 하나에 관한 뇌 신경 정보를 판단할 수 있다.

[44] (3) 유전자 다형성 및 말초 혈액

[45] 치료 반응 예측 장치(201)는 외부 자극에 반응하는 유전자 군 중에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 이용하여 신경 가소성의 유도 수준을 나타내는 기능 정보를 결정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 신경 가소성을 유도하기 위한 사용자 별 단백질 기능을 포함하는 기능 정보를 결정할 수 있다.

[46] 그리고, 치료 반응 예측 장치(201)는 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표에 따른 뇌 신경 정보를 결정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 말초 혈액 지표에 기초하여 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 적어도 하나를 포함하는 뇌 신경 정보를 결정할 수 있다.

[47] S2(204)에서 치료 반응 예측 장치(201)는 분석 결과를 기반으로 환자의 기능

향상을 위한 치료 반응을 예측할 수 있다. 다시 말해, 치료 반응 예측 장치(201)는 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 분석된 각 유전자 다형성에 따른 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 이는 다음과 같을 수 있다.

[48] (1) 유전자 다형성

[49] 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 전달 기능, 신경 영양 인자 및 신경 염증 수치 각각에 대응하여 유전자 다형성에 따른 유전자형을 결정할 수 있다.

[50] ① 신경 전달 기능

[51] 치료 반응 예측 장치(201)는 모노아민 계열의 신경 전달과 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 유전자 다형성 각각에 대응하여 신호 전달을 통한 신경 가소성을 판단하기 위한 가중치를 결정할 수 있다. 여기서, 가중치는 치료 반응에 미치는 영향으로 각 개별치에 부여되는 중요도를 나타낼 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 대립 유전자에 따른 모노아민 계열의 신경 전달 기능을 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[52] ② 신경 영양 인자

[53] 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 영양 인자와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준을 판단할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성과 관련된 유전자형의 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 다시 말해, 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 영양 인자의 발현 또는 합성과 관련된 유전자형을 포함하는 특정한 유전자 집단에서 각각 나타나는 유전자형의 상대적 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[54] ③ 신경 염증 수치

[55] 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 염증 수치와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 시냅스의 기능 장애에 관한 신경 염증 수치의 유도 수준을 판단할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 염증 수치의 유도 수준에 따른 신경 가소성과 관련된 유전자형의 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 다시 말해, 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 염증 수치와 관련된 유전자형을 포함하는 특정한 유전자 집단에서 각각 나타나는 유전자형의 상대적 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[56] 이하, 본 발명의 유전자 다형성을 활용하여 치료 반응을 예측하는 구체적인 동작은 도 3을 통해 보다 자세히 설명하도록 한다.

[57] (2) 말초 혈액

[58] ① 신경 전달 기능

[59] 치료 반응 예측 장치(201)는 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에 포함된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도를 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도가 실제

뇌 내 신경 전달 기능의 전달 수준에 따른 신경 전달 물질 및 분해 효소에 작용되는 영향에 비례하여 신경 가소성의 유도 수준을 판단하기 위한 가중치를 결정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 전달 물질 및 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도에 따라 각각 결정된 가중치를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[60] ② 신경 영양 인자 및 신경 염증 수치

[61] 치료 반응 예측 장치(201)는 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에서의 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나를 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치(201)는 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나에 따른 신경 세포 내 신호 분자를 이용하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[62] 이하, 본 발명의 말초 혈액을 활용하여 치료 반응을 예측하는 구체적인 동작은 도 4를 통해 보다 자세히 설명하도록 한다.

[63] (3) 유전자 다형성 및 말초 혈액

[64] 치료 반응 예측 장치(201)는 유전자형에 관한 기능 정보 및 말초 혈액에 관한 뇌 신경 정보 중 적어도 하나를 이용하여 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.

[65] 이하, 본 발명의 유전자 다형성 및 말초 혈액을 활용하여 치료 반응을 예측하는 구체적인 동작은 도 5를 통해 보다 자세히 설명하도록 한다.

[66]

[67] 도 3a 및 도 3b는 본 발명의 일실시예에 따른 뇌의 신경 세포 간 신호 전달에 관여하는 유전자 다형성을 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[68] 도 3을 참고하면, 치료 반응 예측 장치는 뇌의 신경 세포 간 신호 전달에 관여하는 (1) 모노아민 계열의 신경 전달 기능, (2) 신경 영양 인자의 수준, (3) 신경 염증 인자의 수준과 관련된 유전자형을 기반으로 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 치료 반응을 예측할 수 있다.

[69] (1) 모노아민 계열의 신경 전달 기능

[70] 치료 반응 예측 장치는 모노아민 이론에 따른 모노아민 계열의 신경 전달 기능을 고려하여 치료 반응을 예측할 수 있다. 여기서, 모노아민 계열의 신경 전달 물질은 뇌를 비롯하여 체내 신경 세포에서 방출되어 인접해 있는 신경 세포에 정보를 전달하는 물질로써, 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 등을 포함할 수 있다.

[71] 그리고, 모노아민 이론에 따르면, 모노아민 시스템은 모노아민 계열의 신경 전달 기능이 활성화되어 있을수록 비침습적 뇌자극술을 적용하는 뇌 영역의 활성화도가 높고, 뇌 영역에서 다른 뇌 영역으로 신호 전달이 활발할 수 있다. 이는 비침습적 뇌자극술에 대한 반응성을 높일 수 있다.

[72] 자세하게, 모노아민 이론에 따른 모노아민 시스템은 시냅스에서 도파민 분해

효소를 암호화하는 COMT 유전자의 rs4680 유전자 다형성에 대하여 A 형태의 대립 유전자(allele)를 가지는 경우, COMT 효소의 활성이 낮아 시냅스에 더 많은 도파민이 존재할 수 있다. 이는 비침습적 뇌자극에 의한 신경신호 전달을 활성화하여 치료 반응을 높일 수 있다.

- [73] 반면, 모노아민 시스템은 rs4680 유전자 다형성에 대하여 G 대립 유전자를 가지는 경우 도파민 분해 활성이 높아 도파민 기반 신호 전달 효율이 떨어질 수 있다. 이는 비침습적 뇌자극에 의한 신경신호 전달의 효과를 떨어뜨릴 수 있다.
- [74] 또한, 모노아민 시스템은 도파민 D2 수용체 가용성과 관련된 도파민 D2 수용체(DRD2) 유전자와 ANKK1 유전자의 rs6277, rs1800497 유전자 다형성에 대하여 각각 C, T 대립 유전자를 가지는 경우, 뇌 피질에서 도파민 D2 수용체의 가용성이 높으며, 이는 높은 시냅스 도파민 신호 전달 수준과 관련되어 있을 수 있다. 이는 비침습적 뇌자극에 대한 높은 치료 반응과 관련될 수 있다.
- [75] 반대로, 모노아민 시스템은 도파민 D2 수용체(DRD2) 유전자와 ANKK1 유전자의 rs6277, rs1800497 유전자 다형성에 대하여 각각 T, C 대립 유전자를 가지는 경우, 뇌 피질에서 도파민 D2 수용체 가용성이 낮고, 이는 낮은 시냅스 도파민 신호 전달 수준 및 비침습적 뇌자극에 대한 낮은 치료 반응과 관련될 수 있다.
- [76] 모노아민 시스템은 그 외에도, 다음을 포함한 다수의 유전자 다형성이 모노아민 계열의 신경 전달 기능에 대한 신호 전달에 영향을 줄 수 있다. 이러한 다양한 유전자 다형성을 종합적으로 고려할 시, rs4680 (COMT), rs1800497 (ANKK1)와 같이 신경 세포와 신경 세포 간의 접합부(시냅스)에서는 모노아민의 농도와 직접 관련되었거나 모노아민이 직접 작용하는 수용체에 대한 유전자 다형성의 경우 신호 전달 기능에 보다 밀접하게 관여할 수 있다. 이는 치료 반응 예측 시 높은 가중치를 배정할 수 있으며, 모노아민의 수송, 재흡수 차단, 합성 조절 등을 통하여 모노아민의 신호 전달에 간접적으로 관여하는 유전자 다형성의 경우 치료 반응 예측 시 가중치를 낮게 배정할 수 있다.
- [77] 또한, 도파민 분해 효소(DBH)는 도파민을 또 다른 모노아민 계열의 신경 전달 물질인 노르에피네프린으로 분해함으로써 모노아민 계열의 신호 전달을 통한 신경 가소성에 미치는 영향이 카테콜아민 분해효소(COMT)나 모노아민 분해 효소(MAOA) 보다는 상대적으로 낮을 것으로 예상되며, 따라서 치료 반응에 미치는 영향에 대한 가중치를 낮게 배정할 수 있다. 모노아민 계열의 각 신경 전달 기능에 따른 가중치는 표 1과 같이 나타낼 수 있다.

[78] 【표 1】

유전자	다형성	신경 가소성 유도 관련 대립 유전자형	모노아민 신호 전달 관련 역할	가중치 (1-10)
1) 도파민 신호 전달 관련				
COMT	rs4680	A > G	카테콜아민 분해 효소	10
	rs165599	A > G		9
DBH	rs1611115	T > C	도파민 분해 효소 (노르에피네프린으 로 변환)	7
	rs2519152	A > G		7
	rs1989787	C > T		7
	rs6271	T > C		7
MAOA	uVNTR	Low activity allele > High activity allele	monoamine 분해 효소	9
ANKK1	rs1800497	T > C	도파민 수용체	9
DRD2	rs6277	C > T		9
	rs10767560	T > G		9
DRD3	rs6280	G > A		8
TH	rs10770141	T > C	도파민 합성 조절	3
2) 세로토닌 신호 전달 관련				
SLC6A4	rs25531	Long > Short	세로토닌 수송체	7
HTR1A	rs6295	C > G	세로토닌 수용체	8
HTR2A	rs7997012	G > A		

[79] 결국, 치료 반응 예측 장치는 모노아민 이론에 기초한 모노아민 시스템의 특성을 고려하여 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응을 예측할 수 있다. 이에, 치료 반응 예측 장치는 모노아민 시스템과 관련하여 유전자 다형성에 대한 정보를 바탕으로 치료 반응을 예측할 수 있다.

[80] 자세하게, 치료 반응 예측 장치는 모노아민 계열의 신경 전달 기능에 영향을 미치는 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에 대한 유전자형을 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 각 유전자 다형성이 모노아민 계열의 신경 신호 전달에 미치는 역할을 고려하여 각각의 가중치를 설정할 수 있다. 이때, 치료 반응 예측 장치는 카테콜아민 분해효소와 도파민 분해효소의 상대적 가중치를 고려하여 유전자 다형성별 유전자형 각각의 가중치를 결정할 수 있다.

[81] 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 모노아민 시스템의 기능을 평가할 수 있다. 다시 말해, 치료 반응 예측 장치는 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 상기 분석된 각 유전자 다형성에 따른 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 즉, 치료 반응 예측 장치는 유전자형 기반으로 평가한 신경신호 전달 기능이 높을수록 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응이 높을 것으로 예상할 수 있다. 반면, 치료 반응 예측 장치는 유전자형 기반으로 평가한 신경신호 전달 기능이 낮을수록 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응이 낮을 것으로 예상할 수 있다.

- [82] 따라서, 치료 반응 예측 장치는 모노아민의 신호 전달과 관련된 유전자 다형성 및 신경 가소성에 따른 상대적인 가중치를 이용하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.
- [83] (2) 신경 영양 인자(neurotrophic factors)의 수준
- [84] 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준을 판단할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준을 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다.
- [85] 자세하게, 신경 영양 인자는 신경 세포의 성장 및 생존뿐만 아니라 새로운 신경세포 및 시냅스의 성장과 분화를 도울 수 있다. 따라서, 치료 반응 예측 장치는 뇌 내 신경 영양 인자가 풍부할 경우, 신경 세포의 신호 전달에 있어 시냅스 안전성을 높일 수 있으며, 비침습적 뇌자극을 통한 신경가소성이 더 잘 유도함으로써, 비침습적 뇌자극에 대한 보다 뚜렷한 효과를 유도할 수 있다.
- [86] 따라서, 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자의 수준과 관련된 유전자 다형성의 유전자형에 따라 외부 자극에 의한 신경가소성 유도 정도가 다를 수 있다. 이는 비침습적 뇌자극의 치료 반응 차이와 관련될 수 있다.
- [87] 일례로, 대표적인 신경 영양 인자인 뇌 유래 신경 영양 인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)의 경우에는 rs6265 유전자 다형성에 대하여, G 대립 유전자를 가지는 경우 A 대립 유전자를 가지는 경우에 비하여 뇌자극/뇌보호 자극에 대하여 피질 시냅스 생성 등 더 강한 신경 가소성이 유도될 수 있다. 이는 높은 치료 반응과 관련될 수 있다. 본 발명에서는 표 2와 같이 다양한 신경 영양 인자 관련 유전자 다형성이 신경 가소성에 관여할 수 있다.

[88] **【표 2】**

유전자	다형성	신경가소성 유도 관련 대립 유전자형
<i>Neurotrophin family</i>		
BDNF	rs6265	G > A
IGF-1	rs972936	C > T
NGF	rs11102930	T > C
	rs6330	C > T
NTRK1	rs6334	A > G
NTRK2	rs1867283	A > G
	rs11140800	C > A
	rs1187286	C > A
TGF	rs1800469	T > C

- [89] 결국, 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자 관련 유전자 다형성에 대한 정보를 바탕으로 치료 반응을 예측할 수 있다. 자세하게, 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자의 합성 및 분비와 관련된 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에

대한 유전자형을 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 각 유전자 다형성의 유전자형을 기반으로 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준을 판단할 수 있다. 각 유전자 다형성의 유전자형은 신경 영양 인자의 발현 및 합성에 유리한 유전자형을 가지고 있을수록 신경 영양 인자의 수준이 높다고 예상할 수 있다.

- [90] 결국, 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 평가한 신경영양인자의 수준이 높을수록 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응이 높을 것으로 예상할 수 있다. 반면, 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 평가한 신경영양인자의 수준이 낮을수록 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응이 낮을 것으로 예상할 수 있다.
- [91] 또한, 치료 반응 예측 장치는 표 2와 같이 신경 가소성에 관여할 수 있는 다양한 유전자 다형성에 대하여 높은 신경 영양 인자의 수준과 관련된 유전자형, 즉 높은 신경 가소성과 관련된 유전자형을 가지고 있는 빈도가 높을수록 신경 가소성이 잘 유도될 수 있을 것으로 예상할 수 있다.
- [92] (3) 신경 염증 인자의 수준
- [93] 치료 반응 예측 장치는 신경 염증 수치와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 시냅스의 기능 장애에 관한 신경 염증 수치의 유도 수준을 판단할 수 있다. 여기서, 신경염증(neuroinflammation)은 신경 독성 반응을 일으키고 모노아민을 포함한 신경 전달 물질의 합성, 방출 및 재흡수에 영향을 미칠 수 있으며 이는 시냅스 기능 장애를 유도할 수 있다.
- [94] 치료 반응 예측 장치는 신경 염증 수치의 유도 수준에 따른 신경 가소성과 관련된 유전자형의 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 여기서, 신경염증 수준이 높을수록 신경 세포 신호 전달이 원활하지 않을 수 있으며, 이는 비침습적 뇌자극의 치료 효율을 낮출 수 있다. 반대로, 신경염증 수준이 낮은 경우 신경 세포 신호 전달을 통한 신경가소성이 보다 잘 유도될 수 있으며, 이는 비침습적 뇌자극에 대한 보다 높은 치료 효율과 관련될 수 있다.
- [95] 따라서, 신경 염증과 관련된 유전자 다형성의 유전자형에 따라 뇌 내 염증 수준이 다를 수 있으며, 이는 비침습적 뇌자극의 치료반응과도 관련되었을 수 있다. 일례로, 뇌 내 염증반응의 유도 및 유지와 관련된 ADA 유전자의 경우 C 대립 유전자를 가지는 경우에는 T 대립 유전자를 가지는 경우에 비하여 뇌척수액 내 신경염증이 높은 수준으로 관찰될 수 있다. 이는 ADA 유전자의 C 대립 유전자를 가지는 경우 T 대립 유전자를 가지는 경우에 비하여 비침습적 뇌자극의 치료 효율이 높을 수 있다. 결국, 본 발명은 표 3과 같이 유전자 다형성이 뇌 내 신경염증 수준 및 신경가소성에 관여할 수 있다.

[96] 【표 3】

유전자	다형성	신경가소성 유도 관련 대립 유전자형
<i>ADA</i>	rs244072	T > C
<i>MPO</i>	rs2333227	A > G
	rs34098945	G > A
<i>IL1A</i>	rs1800587	C > T
<i>IL1B</i>	rs1143634	C > T
	rs1143627	C > T
	rs16944	A > G
<i>IL6</i>	rs1800795	G > C
	rs1800796	C > G
	rs1800797	A > G
<i>CRP</i>	rs1205	C > T
<i>TNF</i>	rs1800629	G > A
	rs361525	G > A

[97] 결국, 치료 반응 예측 장치는 신경 염증 관련 유전자 다형성에 대한 정보를 바탕으로 치료 반응을 예측할 수 있다. 자세하게, 치료 반응 예측 장치는 신경염증과 관련된 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에 대한 유전자형을 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 각 유전자 다형성의 유전자형을 기반으로 신경염증 수준을 평가할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 신경 염증의 유도와 관련된 유전자형을 가지고 있을수록 실제 신경염증 수준이 높을 것으로 예상할 수 있다.

[98] 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 평가한 신경염증 수준이 낮을수록 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응이 높을 것으로 예상할 수 있다. 반면, 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 평가한 신경염증 수준이 높을수록 비침습적 뇌자극술에 대한 치료 반응이 낮을 것으로 예상할 수 있다.

[99] 치료 반응 예측 장치는 도 3과 같이 신경염증 수준과 관련된 다양한 유전자 다형성에 대하여, 낮은 신경염증 수준과 관련된 유전자형, 즉 높은 신경 가소성과 관련된 유전자형을 가지고 있는 빈도가 높을수록 신경 가소성이 잘 유도될 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

[100] 결국, 치료 반응 예측 장치는 상술한 유전자형 기반의 1) 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 2) 신경 영양 인자, 3) 신경 염증의 수준에 대한 정보를 고려하여 비침습적 뇌자극에 대한 치료 반응을 예측할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 평가한 모노아민 계열의 신호 전달 기능과 신경 영양 인자의 수준이 높고, 신경 염증의 수준이 낮을수록 비침습적 뇌자극에 대한 치료 반응이 높을 것으로 예상할 수 있다.

[101] 반면, 치료 반응 예측 장치는 유전자형을 기반으로 평가한 모노아민 계열의 신호 전달 기능과 신경 영양 인자의 수준이 낮고, 신경 염증의 수준이 높을수록

비침습적 뇌자극에 대한 치료 반응은 낮을 것으로 예상할 수 있다.

- [102] 특히, 치료 반응 예측 장치는 세가지 계열(모노아민 계열의 신호 전달, 신경 영양 인자, 신경염증)에 대한 정보를 종합할 때, 신경 세포와 신경 세포 간의 신호전달에 관여하는 정도를 고려하여 각 계열에 다른 가중치를 둘 수 있다. 일례로, 신경 세포 간 신호 전달에 직접 관련된 모노아민 계열의 신호 전달 기능은 다른 두 계열(신경영양인자, 신경염증)에 비하여 높은 가중치가 고려될 수 있다. 또한, 신경 영양 인자는 신경염증에 비해 신경세포 간 신호전달에 더 밀접하게 관여할 수 있으므로 높은 가중치를 가질 수 있다.

[103]

- [104] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 말초 혈액에 따른 말초 혈액 지표를 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

- [105] 도 4를 참고하면, 치료 반응 예측 장치는 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표를 이용하여 (1) 모노아민 계열의 신경 전달 기능, (2) 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 (3) 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 뇌 신경 정보를 판단할 수 있다. 뇌 신경 정보는 말초 혈액 지표를 활용하여 측정이 가능한 정보이며, 말초 혈액 지표는 유전적 원인 외의 개인적 특성과 환경적 영향을 반영할 수 있으므로, 치료 반응 예측 장치는 비침습적 뇌자극에 대한 치료 반응 예측 시, 상기 기술한 유전자형 기반의 지표와 동시에 고려되어야 할 필요가 있다.

- [106] (1) 모노아민 계열의 신경 전달 기능

- [107] 치료 반응 예측 장치는 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에 포함된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도를 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 측정된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도가 뇌 내 신경 전달 기능에 미치는 영향에 비례하여 신경 가소성의 유도 수준을 판단하기 위한 가중치를 결정할 수 있다.

- [108] 여기서, 치료 반응 예측 장치는 말초 혈액에서의 모노아민과 그 대사 산물의 수준을 반영할 수 있다. 일례로, 치료 반응 예측 장치는 말초 혈액에서의 모노아민의 수준이 높은 경우, 뇌 내 모노아민의 수준이 높을 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 모노아민 분해 효소 농도가 높을 경우, 뇌 내 모노아민의 분해 효소 농도도 높을 수 있다. 특히 말초 혈액에서 측정한 모노아민의 농도는 실제 뇌에서의 모노아민의 수준과 보다 직접적인 관련이 있으므로, 뇌 내 모노아민 시스템의 기능 예측 시, 모노아민 분해 효소에 비해 높은 상대적 가중치를 고려할 수 있다. 이러한 가중치는 표 4와 같이 나타낼 수 있다.

[109] 【표 4】

말초 혈액 지표	뇌 신경가소성과의 관련성	치료 반응에 미치는 영향(가중치, 1-10)
말초 혈액 내 monoamine 시스템 기능 관련 지표		
도파민	농도가 높을수록 신경 가소성 유도	7
노르에피네프린	농도가 높을수록 신경 가소성 유도	7
세로토닌	농도가 높을수록 신경 가소성 유도	7
MAOA (monoamine 분해 효소)	농도가 낮을수록 신경 가소성 유도	5
MAOB (monoamine 분해 효소)	농도가 낮을수록 신경 가소성 유도	5

[110] 치료 반응 예측 장치는 가중치를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있으며, 본 발명에서는 도파민, 세로토닌 등 지표 농도가 높을수록 신경 가소성의 유도가 원활하게 이루어지며, 반대로, 분해 효소의 경우 농도가 낮을수록 신경 가소성의 유도가 원활하지 않을 수 있다.

[111] (2) 신경 영양 인자 및 신경 염증 수치

[112] 치료 반응 예측 장치는 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에서의 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나를 측정할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나에 따른 신경 세포 내 신호 분자를 이용하여 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치가 신경 가소성에 미치는 영향은 표 5와 같이 나타낼 수 있다.

[113] 【표 5】

말초 혈액 지표	뇌 신경 가소성과의 관련성
신경영양인자(neurotrophic factor) 농도	
BDNF	농도가 높을수록 신경 가소성 유도
IGF-1	
NT-3	
NT-4/5	
NGF	
GDNF	
CNTF	
염증 관련 수치	
TNF-alpha	농도가 낮을수록 신경가소성 유도
IL-1beta	
IL-6	
MPO	
CRP	
Cortisol	

[114] 여기서, 말초 혈액에서 측정한 신경 영양 인자와 염증 지표의 수치는 측정 기법에 따라 조금씩 다를 수 있음을 고려하여, 각 측정 기법에서의 참고치를 기준으로 중추 신경계에서의 신경 영양 인자와 신경 염증 수치를 예측할 수 있다. 여기서, 참고치는 치료 반응에 미치는 가중치에 관한 평균, 표준편차를 포함할 수 있다.

[115] 일례로, 치료 반응 예측 장치는 신경 영양 인자의 경우, 말초 혈액에서의 수치가 참고치 대비 높은 수준일 경우 뇌 내 신경 영양 인자 수준도 높으며, 따라서 신경 가소성이 더 잘 유도될 것으로 예상할 수 있다. 다른 일례로, 치료 반응 예측 장치는 신경 염증 수준의 경우, 말초 혈액에서의 수치가 참고치 대비 수준이 높으면, 중추신경계에서의 염증 수준이 높아 신경 가소성이 잘 유도되지 못할 것으로 예상할 수 있다.

[116] 결국, 치료 반응 예측 장치는 1) 모노아민 시스템, 2) 신경 영양 인자, 3) 신경 염증의 수준에 대한 말초 혈액에서 지표 정보를 종합할 수 있다. 치료 반응 예측 장치는 뇌 내 신경 전달에 대한 기능 및 치료 반응 예측 시, 말초 혈액 지표가 실제 CNS에서의 각 계열 지표의 수준을 얼마나 대변할 수 있는지를 고려하여 각 계열에 다른 가중치를 둘 수 있다. 일례로, 모노아민이 중추 신경계가 아닌 말초 혈액에서 호르몬, 세포 내 신호 분자 등으로 광범위한 다른 기능을 수행할 수 있는 점을 고려하였을 때, 말초 혈액 지표가 실제 중추 신경계의 기능을 예측하는 수준은 말초 혈액 내 다른 계열 지표(신경영양인자 농도, 염증 수치)가 실제 중추신경계의 기능을 예측하는 수준보다는 낮을 수 있다.

[117] 따라서, 치료 반응 예측 장치는 말초 혈액에서의 모노아민 시스템에 대한

정보는 다른 두 계열(신경영양인자, 염증)에 비하여 낮은 가중치가 고려될 수 있다.

[118]

[119] 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 유전자 다형성 및 말초 혈액 지표를 이용하여 치료 반응을 예측하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[120] 도 5를 참고하면, 치료 반응 예측 장치는 뇌 내 신경 전달에 대한 기능과 관련된 유전자 다형성 및 말초 혈액 지표를 고려하여 뇌 내 신경 전달에 대한 기능 및 치료 반응을 예측할 수 있다.

[121] 치료 반응 예측 장치는 외부 자극에 반응하는 유전자 군 중에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 이용하여 유전자형에 따른 신경 가소성의 유도 수준을 나타내는 기능 정보를 결정할 수 있다. 유전자형 기반의 기능 정보는 신경 가소성 유도와 관련된 개인별 단백질 기능 및 수준에 대한 내재된 정보를 제공할 수 있다.

[122] 치료 반응 예측 장치는 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표에 따른 뇌 신경 정보를 결정할 수 있다. 말초 혈액 지표 기반의 뇌 신경 정보는 뇌 내 신경 전달에 대한 기능과 관련된 지표를 간접적으로 반영하며, 유전적 요인 외의 개인적, 환경적 요인을 반영한 뇌신경전달시스템의 기능 관련 정보를 제공할 수 있다.

[123] 치료 반응 예측 장치는 유전자형에 관한 기능 정보 및 상기 말초 혈액에 관한 뇌 신경 정보 중 적어도 하나를 이용하여 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측할 수 있다. 본 발명은 기능 정보와 뇌 신경 정보를 종합적으로 활용함으로써, 비침습적 뇌자극에 대한 치료 반응을 보다 정교하게 예측할 수 있다. 따라서, 치료 반응 예측 장치는 두 가지 정보를 종합할 경우 비침습적 뇌자극 치료 반응에 대한 예측력이 높아질 수 있다.

[124]

[125] 한편, 본 발명에 따른 방법은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성되어 마그네틱 저장매체, 광학적 판독매체, 디지털 저장매체 등 다양한 기록 매체로도 구현될 수 있다.

[126] 본 명세서에 설명된 각종 기술들의 구현들은 디지털 전자 회로조직으로, 또는 컴퓨터 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어로, 또는 그들의 조합들로 구현될 수 있다. 구현들은 데이터 처리 장치, 예를 들어 프로그램가능 프로세서, 컴퓨터, 또는 다수의 컴퓨터들의 동작에 의한 처리를 위해, 또는 이 동작을 제어하기 위해, 컴퓨터 프로그램 제품, 즉 정보 캐리어, 예를 들어 기계 판독가능 저장 장치(컴퓨터 판독가능 매체) 또는 전파 신호에서 유형적으로 구체화된 컴퓨터 프로그램으로서 구현될 수 있다. 상술한 컴퓨터 프로그램(들)과 같은 컴퓨터 프로그램은 컴파일된 또는 인터프리트된 언어들에 포함하는 임의의 형태의 프로그래밍 언어로 기록될 수 있고, 독립형 프로그램으로서 또는 모듈, 구성요소, 서브루틴, 또는 컴퓨팅 환경에서의 사용에 적절한 다른 유닛으로서 포함하는 임의의 형태로 전개될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 하나의 사이트에서

하나의 컴퓨터 또는 다수의 컴퓨터들 상에서 처리되도록 또는 다수의 사이트들에 걸쳐 분배되고 통신 네트워크에 의해 상호 연결되도록 전개될 수 있다.

- [127] 컴퓨터 프로그램의 처리에 적절한 프로세서들은 예로서, 범용 및 특수 목적 마이크로프로세서들 둘 다, 및 임의의 종류의 디지털 컴퓨터의 임의의 하나 이상의 프로세서들을 포함한다. 일반적으로, 프로세서는 판독 전용 메모리 또는 랜덤 액세스 메모리 또는 둘 다로부터 명령어들 및 데이터를 수신할 것이다. 컴퓨터의 요소들은 명령어들을 실행하는 적어도 하나의 프로세서 및 명령어들 및 데이터를 저장하는 하나 이상의 메모리 장치들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 컴퓨터는 데이터를 저장하는 하나 이상의 대량 저장 장치들, 예를 들어 자기, 자기-광 디스크들, 또는 광 디스크들을 포함할 수 있거나, 이것들로부터 데이터를 수신하거나 이것들에 데이터를 송신하거나 또는 양쪽으로 되도록 결합될 수도 있다. 컴퓨터 프로그램 명령어들 및 데이터를 구체화하는데 적절한 정보 캐리어들은 예로서 반도체 메모리 장치들, 예를 들어, 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(Magnetic Media), CD-ROM(Compact Disk Read Only Memory), DVD(Digital Video Disk)와 같은 광 기록 매체(Optical Media), 플롭티컬 디스크(Floptical Disk)와 같은 자기-광 매체(Magneto-Optical Media), 롬(ROM, Read Only Memory), 램(RAM, Random Access Memory), 플래시 메모리, EPROM(Erasable Programmable ROM), EEPROM(Electrically Erasable Programmable ROM) 등을 포함한다. 프로세서 및 메모리는 특수 목적 논리 회로조직에 의해 보충되거나, 이에 포함될 수 있다.
- [128] 또한, 컴퓨터 판독가능 매체는 컴퓨터에 의해 액세스될 수 있는 임의의 가용매체일 수 있고, 컴퓨터 저장매체 및 전송매체를 모두 포함할 수 있다.
- [129] 본 명세서는 다수의 특정한 구현물의 세부사항들을 포함하지만, 이들은 어떠한 발명이나 청구 가능한 것의 범위에 대해서도 제한적인 것으로서 이해되어서는 안되며, 오히려 특정한 발명의 특정한 실시형태에 특유할 수 있는 특징들에 대한 설명으로서 이해되어야 한다. 개별적인 실시형태의 문맥에서 본 명세서에 기술된 특정한 특징들은 단일 실시형태에서 조합하여 구현될 수도 있다. 반대로, 단일 실시형태의 문맥에서 기술한 다양한 특징들 역시 개별적으로 혹은 어떠한 적절한 하위 조합으로도 복수의 실시형태에서 구현 가능하다. 나아가, 특징들이 특정한 조합으로 동작하고 초기에 그와 같이 청구된 바와 같이 묘사될 수 있지만, 청구된 조합으로부터의 하나 이상의 특징들은 일부 경우에 그 조합으로부터 배제될 수 있으며, 그 청구된 조합은 하위 조합이나 하위 조합의 변형물로 변경될 수 있다.
- [130] 마찬가지로, 특정한 순서로 도면에서 동작들을 묘사하고 있지만, 이는 바람직한 결과를 얻기 위하여 도시된 그 특정한 순서나 순차적인 순서대로 그러한 동작들을 수행하여야 한다거나 모든 도시된 동작들이 수행되어야 하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 특정한 경우, 멀티태스킹과 병렬 프로세싱이

유리할 수 있다. 또한, 상술한 실시형태의 다양한 장치 컴포넌트의 분리는 그러한 분리를 모든 실시형태에서 요구하는 것으로 이해되어서는 안되며, 설명한 프로그램 컴포넌트와 장치들은 일반적으로 단일의 소프트웨어 제품으로 함께 통합되거나 다중 소프트웨어 제품에 패키징 될 수 있다는 점을 이해하여야 한다.

- [131] 한편, 본 명세서와 도면에 개시된 본 발명의 실시 예들은 이해를 돕기 위해 특정 예를 제시한 것에 지나지 않으며, 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다. 여기에 개시된 실시 예들 이외에도 본 발명의 기술적 사상에 바탕을 둔 다른 변형 예들이 실시 가능하다는 것은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 것이다.

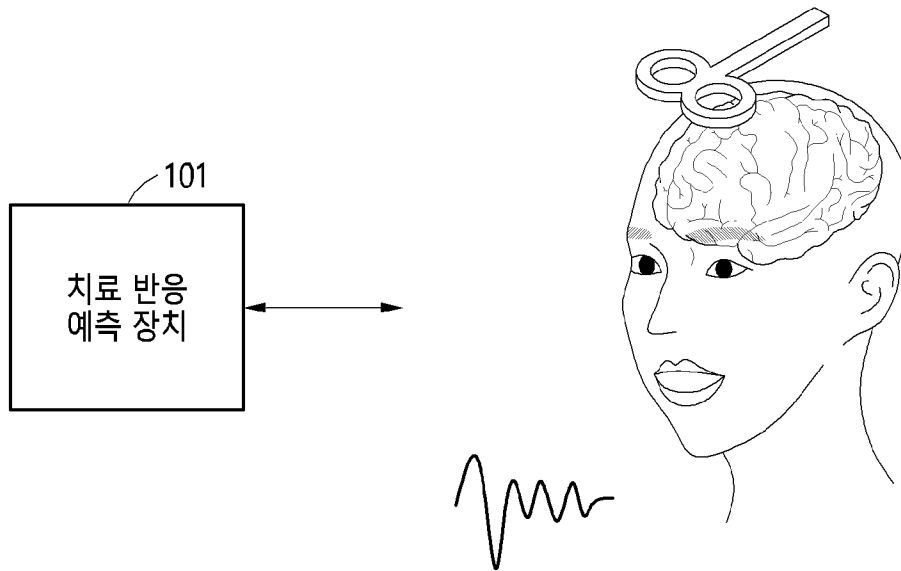
청구범위

- [청구항 1] 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 유전자 군에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 결정하는 단계; 및 상기 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 상기 분석된 각 유전자 다형성에 따른 신경 세포 간 신호 전달을 통한 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계; 를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 유전자형을 결정하는 단계는, i) 외부 자극에 의한 사용자의 뇌 활성화에 따른 모노아민 계열에 속하는 신경 전달 물질의 신경 전달 기능, ii) 신호 전달을 통한 신경 가소성의 유도를 위한 신경 세포 및 시냅스의 성장에 관한 신경 영양 인자 및 iii) 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 유전자 군에서 유전자형을 결정하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 모노아민 계열의 신경 전달과 관련된 유전자형이 결정된 경우, 상기 유전자형에 따른 유전자 다형성 각각에 대응하여 상기 신호 전달을 통한 신경 가소성을 판단하기 위한 가중치를 결정하는 단계; 상기 대립 유전자에 따른 모노아민 계열의 신경 전달 기능을 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계; 를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 신경 영양 인자와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준을 판단하는 단계; 및 상기 신경 영양 인자의 발현 또는, 합성에 관한 수준과 관련된 유전자형의 빈도를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계; 를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는, 상기 신경 염증 수치와 관련된 유전자형이 결정된 경우, 유전자형에 따른 각 유전자 다형성으로부터 시냅스의 기능 장애에 관한 신경 염증 수치의 유도 수준을 판단하는 단계; 및 상기 신경 염증 수치의 유도 수준에 따른 신경 가소성과 관련된

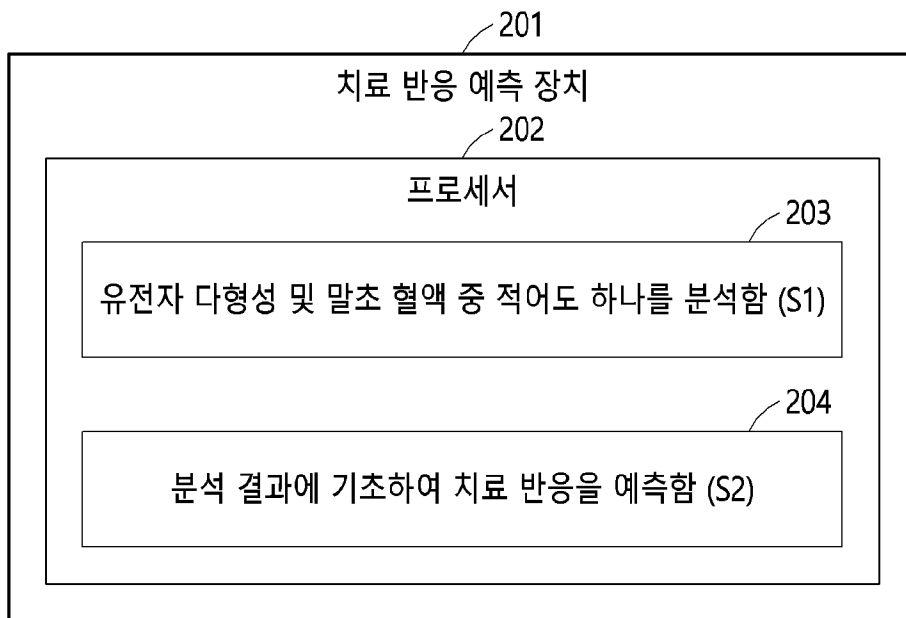
- 유전자형의 빈도를 고려하여 상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;
를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 6] 말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표를 이용하여 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경 세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중 하나와 관련된 뇌 신경 정보를 판단하는 단계; 및
상기 판단된 뇌 신경 정보에 따른 유전자형 기반의 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;
를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는,
상기 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에 포함된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도를 측정하는 단계;
상기 측정된 신경 전달 물질과 각 신경 전달 물질의 분해 효소 농도가 뇌 내 모노아민 계열의 신경 전달 기능이 미치는 영향에 비례하여 신경 가소성의 유도 수준을 판단하기 위한 가중치를 결정하는 단계; 및
상기 결정된 가중치를 고려하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;
를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계는,
상기 뇌 신경 정보를 기반으로 말초 혈액에서의 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나를 측정하는 단계; 및
상기 신경 영양 인자에 관한 농도 및 신경 염증 수치 중 적어도 하나에 따른 신경 세포 내 신호 분자를 이용하여 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;
를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 9] 외부 자극에 반응하는 유전자 군 중에서 하나 이상의 유전자 다형성에 관한 유전자형을 이용하여 유전자형에 따른 신경 가소성의 유도 수준을 나타내는 기능 정보를 결정하는 단계;
말초 혈액에서 측정된 말초 혈액 지표에 따른 뇌 신경 정보를 결정하는 단계; 및
상기 유전자형에 관한 기능 정보 및 상기 말초 혈액에 관한 뇌 신경 정보 중 적어도 하나를 이용하여 비침습적 뇌자극술을 통해 나타나는 사용자의 치료 반응을 예측하는 단계;
를 포함하는 치료 반응 예측 방법.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 기능 정보를 결정하는 단계는,
상기 유전자형에 따른 하나 이상의 유전자 다형성 각각을 분석하여 상기 신경 가소성을 유도하기 위한 사용자 별 단백질 기능을 포함하는 기능

정보를 결정하는 치료 반응 예측 방법.
[청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 뇌 신경 정보를 결정하는 단계는,
상기 말초 혈액 지표에 기초하여 모노아민 계열의 신경 전달 기능, 신경
세포에 관한 신경 영양 인자 및 신경 독성에 관한 신경 염증 수치 중
적어도 하나를 포함하는 뇌 신경 정보를 결정하는 치료 반응 예측 방법.

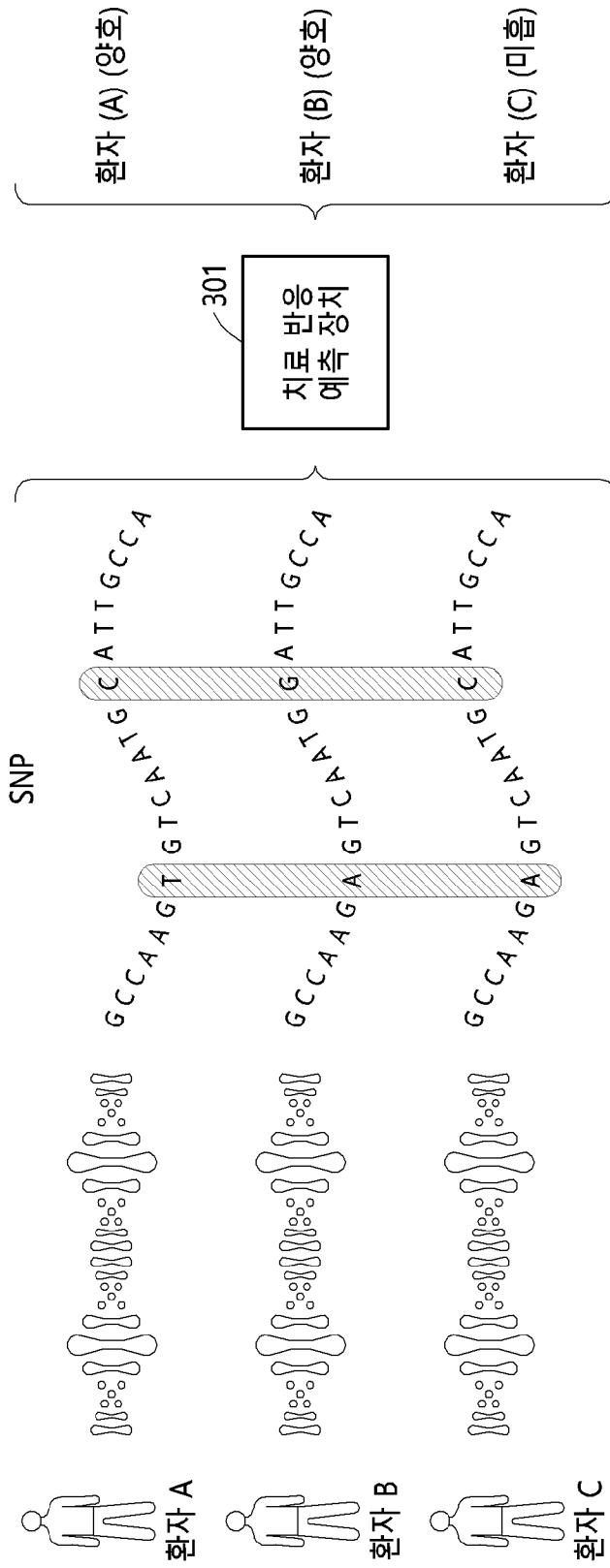
[도1]



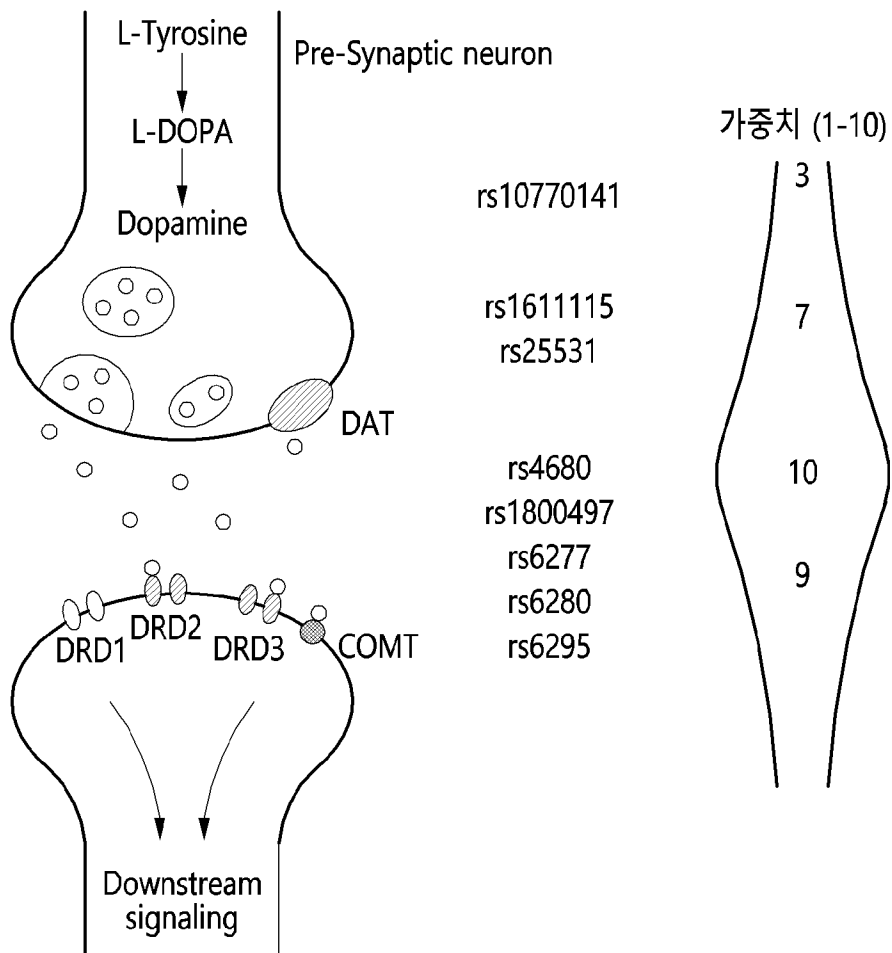
[도2]



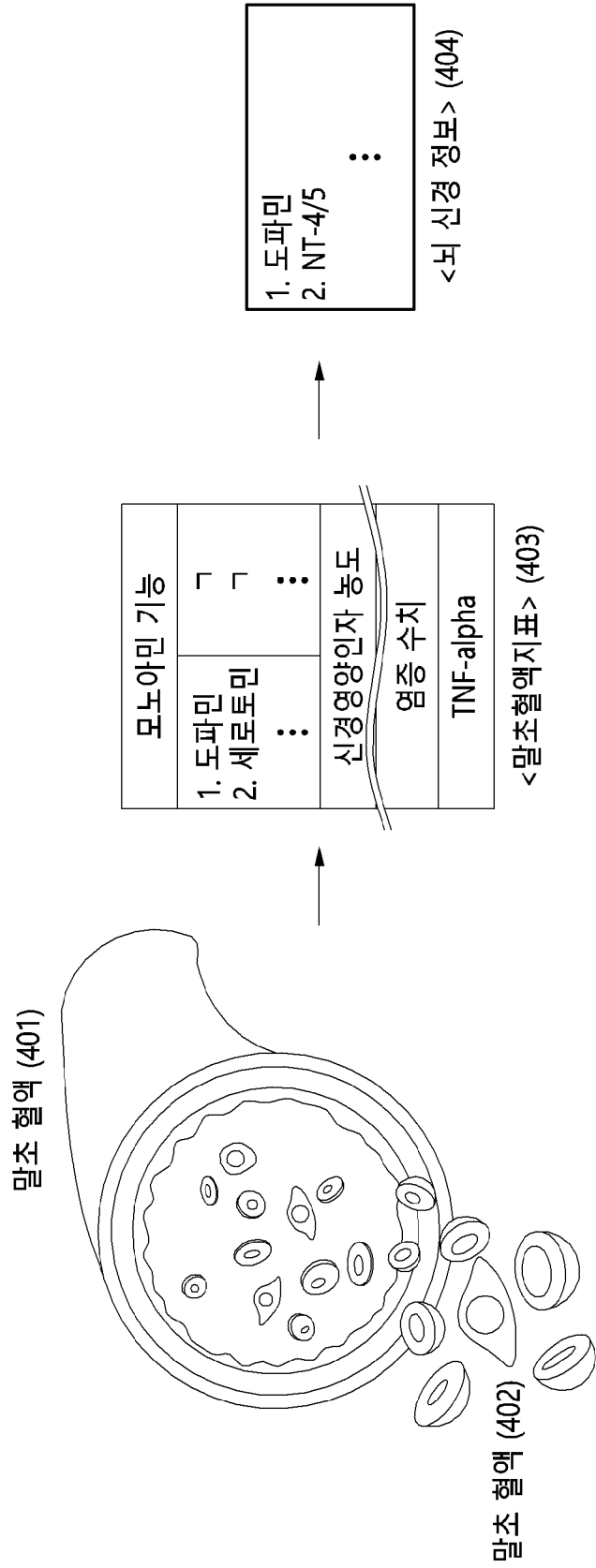
[도3a]



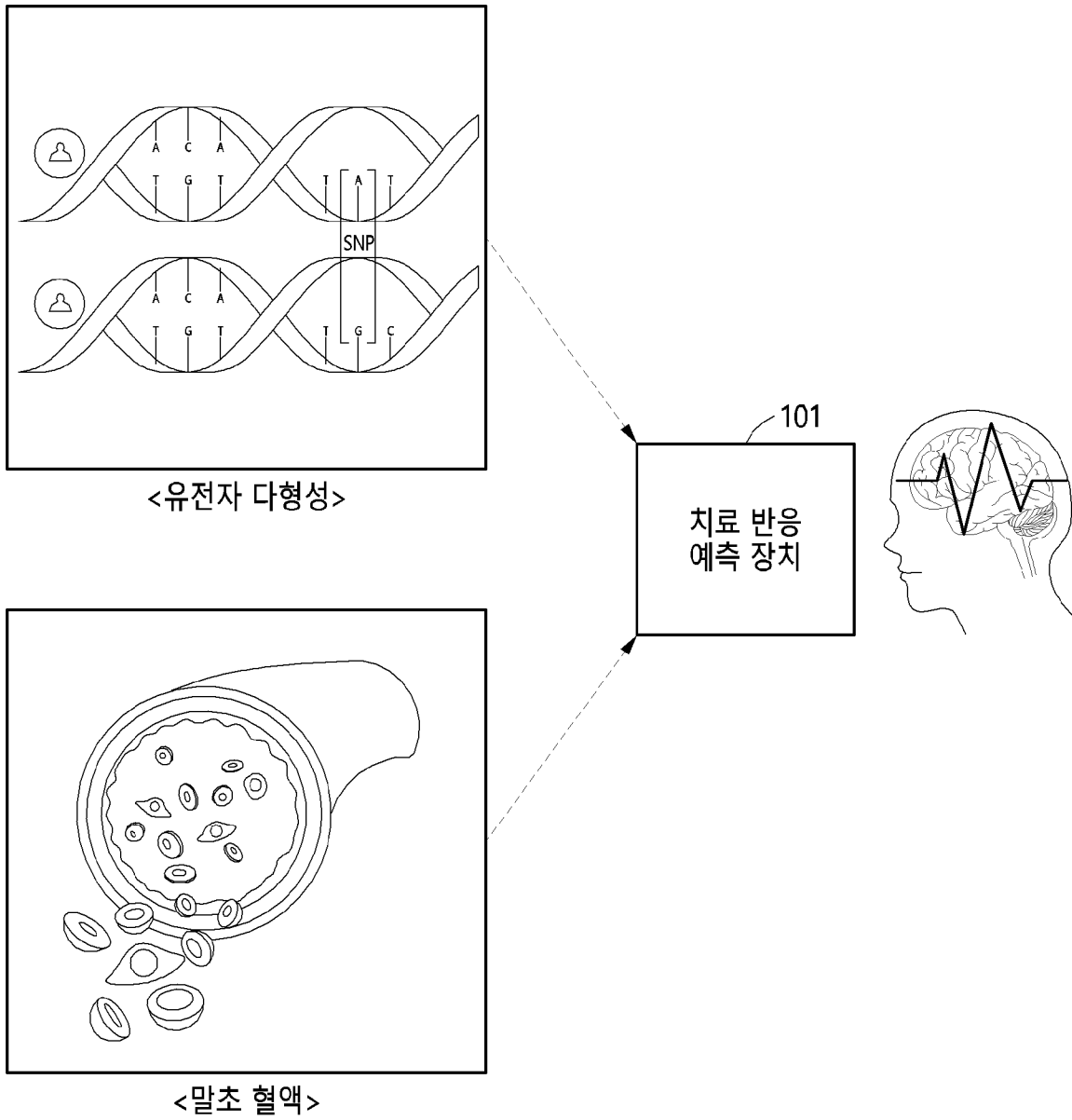
[도3b]



[도4]



[도5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/011819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12Q 1/6883(2018.01)i; G01N 33/50(2006.01)i; A61B 5/00(2006.01)i; A61N 1/36(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(2018.01); A61K 31/232(2006.01); A61K 31/685(2006.01) 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: 치료 반응 예측(therapy response prediction), 비침습적 뇌 자극(non-invasive brain stimulation), 모노아민 신경 전달 물질(monoamine neurotransmitter), 신경 영양 인자(neurotrophic factor), 신경 염증 수치(neural inflammation level), 유전자 다형성(genetic polymorphism), 말초 혈액 지표(peripheral blood index)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	SILVERSTEIN, William K. et al. Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a systematic review. Depression and Anxiety. December 2015 (online publication date: 18 September 2015), vol. 32, no. 12, pp. 871-891. See abstract; pages 872-874 and 887; table 1; and figure 2.	1-4,6,8-11 5,7
Y	WEISMAN, David et al. Interleukins, inflammation, and mechanisms of Alzheimer's disease. Vitamins and Hormones. 2006 (online publication date: 05 October 2006), vol. 74, pp. 505-530. See abstract; and page 513.	5
Y	PRAH, Alja et al. How monoamine oxidase A decomposes serotonin: an empirical valence bond simulation of the reactive step. The Journal of Physical Chemistry B. 26 August 2020, vol. 124, no. 38, pp. 8259-8265. See page 8263.	7
X	KAR, Sujita Kumar. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 28 February 2019, vol. 17, no. 1, pp. 25-33. See abstract; page 27; and table 2.	1,6,9
☒ 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 "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 24 January 2022		Date of mailing of the international search report 25 January 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/KR2021/011819**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEERAN, Binith et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. The Journal of Physiology. 01 December 2008, vol. 586, no. 23, pp. 5717-5725. See abstract; and page 5724.	1,6,9
A	ERTUGRUL, Aygun et al. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels. Psychiatry Research. 15 January 2007 (online publication date: 08 December 2006), vol. 149, nos. 1-3, pp. 49-57. See entire document.	1-11
A	US 2013-0295203 A1 (LOMBARD, Jay L.) 07 November 2013 (2013-11-07) See entire document.	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/011819

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
US	2013-0295203	A1	07 November 2013	EP	2435586 A2	04 April 2012
				US	2010-0304391 A1	02 December 2010
				US	2017-0029892 A1	02 February 2017
				US	8355927 B2	15 January 2013
				US	8706526 B2	22 April 2014
				WO	2010-138796 A2	02 December 2010
				WO	2010-138796 A3	21 April 2011

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C12Q 1/6883(2018.01)i; G01N 33/50(2006.01)i; A61B 5/00(2006.01)i; A61N 1/36(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C12Q 1/6883(2018.01); A61K 31/232(2006.01); A61K 31/685(2006.01) 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: 치료 반응 예측(therapy response prediction), 비침습적 뇌 자극(non-invasive brain stimulation), 모노아민 신경 전달 물질(monoamine neurotransmitter), 신경 영양 인자(neurotrophic factor), 신경 염증 수치(neural inflammation level), 유전자 다형성(genetic polymorphism), 말초 혈액 지표(peripheral blood index)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	SILVERSTEIN, WILLIAM K. 등, "Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a systematic review", Depression and Anxiety, 2015.12(온라인 공개일: 2015.09.18), 32권, 12호, 페이지 871-891 요약; 페이지 872-874, 887; 표 1; 및 도면 2 참조.	1-4,6,8-11 5,7
Y	WEISMAN, DAVID 등, "Interleukins, inflammation, and mechanisms of Alzheimer's disease", Vitamins and Hormones, 2006(온라인 공개일: 2006.10.05), 74권, 페이지 505-530 요약; 및 페이지 513 참조.	5
Y	PRAH, ALJA 등, "How monoamine oxidase A decomposes serotonin: an empirical valence bond simulation of the reactive step", The Journal of Physical Chemistry B, 2020.08.26, 124권, 38호, 페이지 8259-8265 페이지 8263 참조.	7
X	KAR, SUJITA KUMAR, "Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates", Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2019.02.28, 17권, 1호, 페이지 25-33 요약; 페이지 27; 및 표 2 참조.	1,6,9
☒ 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 "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		
국제조사의 실제 완료일 2022년01월24일(24.01.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년01월25일(25.01.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 전선애 전화번호 +82-42-481-8150

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CHEERAN, BINITH 등, "A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS", The Journal of Physiology, 2008.12.01, 586권, 23호, 페이지 5717-5725 요약; 및 페이지 5724 참조.	1,6,9
A	ERTUGRUL, AYGUN 등, "Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels", Psychiatry Research, 2007.01.15(온라인 공개일: 2006.12.08), 149권, 1-3호, 페이지 49-57 전체 문헌 참조.	1-11
A	US 2013-0295203 A1 (LOMBARD, JAY L.) 2013.11.07 전체 문헌 참조.	1-11

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2013-0295203 A1	2013/11/07	EP 2435586 A2	2012/04/04
		US 2010-0304391 A1	2010/12/02
		US 2017-0029892 A1	2017/02/02
		US 8355927 B2	2013/01/15
		US 8706526 B2	2014/04/22
		WO 2010-138796 A2	2010/12/02
		WO 2010-138796 A3	2011/04/21
.....			