

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0101457 (43) 공개일자 2017년09월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A01K 67/027 (2006.01) C12N 9/50 (2006.01) G01N 33/50 (2017.01)	(71) 출원인 고려대학교 산학협력단 서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)	
(52) CPC특허분류 A01K 67/027 (2013.01) C12N 9/50 (2013.01)	(72) 발명자 송해룡 서울특별시 구로구 신도림로 87, 105동 102호 (신도림동, 신도림1차동아아파트)	
(21) 출원번호 10-2016-0023994	김성은 서울특별시 양천구 중앙로29길 61, 108동 501호 (신월동, 신정뉴타운롯데캐슬아파트)	
(22) 출원일자 2016년02월29일 심사청구일자 2016년02월29일	(74) 대리인 특허법인충현	

전체 청구항 수 : 총 11 항

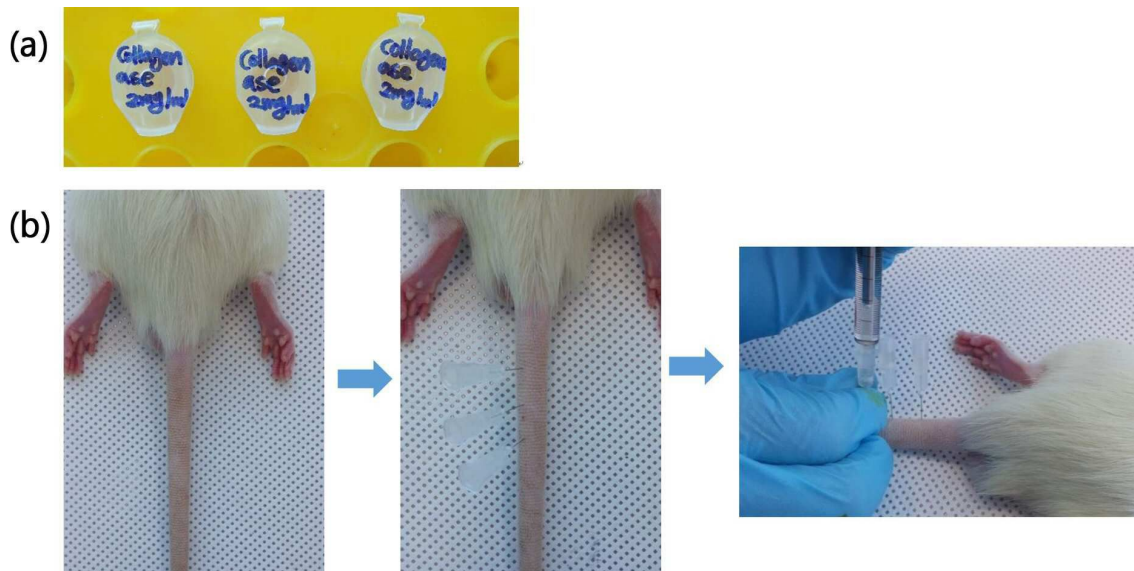
(54) 발명의 명칭 **척추관 협착증 동물모델의 제조방법 및 이를 이용한 척추관 협착증 동물모델**

(57) 요약

본 발명은 척추관 협착증 동물모델의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 척추관 협착증 동물모델에 관한 것이다.

본 발명에 따른 척추관 협착증 동물모델의 제조방법은 약물을 추간관에 주입하여 제조되는 척추관 협착증 동물모델로서, 종래 바늘로 추간관을 찔러 척추관 협착증이 유발된 동물모델을 제조하는 기술에 비해 현저히 빠른 시간에 척추관 협착증에 도달하게 된다. 또한 종래 기술은 불균일하고 부정확하게 추간관 손상이 일어나서 동물모델로 완전히 제공될 수 있는 확률이 현저히 낮았는데, 본 발명은 이러한 불균일 및 부정확의 문제를 해결하였다. 그러므로 추간관 손상이 디스크 전반에 걸쳐 균일하게 일어나며, 추간관 손상이 당초 의도한 바와 같이 정확하게 이루어질 확률이 높다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Y 304/24033 (2013.01)

G01N 33/5088 (2013.01)

A01K 2207/10 (2013.01)

A01K 2227/10 (2013.01)

A01K 2267/03 (2013.01)

(72) 발명자

김학준

서울특별시 강남구 선릉로 221, 302동 1702호 (도곡동, 도곡렉슬아파트)

윤영필

서울특별시 양천구 신월로10길 23, 301호 (신월동, 삼동아파트)

노은정

서울특별시 구로구 가마산로 226 구로빌딩 4층 골결손/질환 융합치료센터

이재용

서울특별시 양천구 오목로19길 1, 103동 202호 (신월동, 제일아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI11C0388

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 골절/골수염 부위 형태에 따른 환자 맞춤형 인공지지체 개발

기 여 율 1/2

주관기관 고려대학교 산학협력단

연구기간 2015.04.01 ~ 2016.03.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI13C1501

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 근골격계 연부조직 재생을 위한 지지체의 전임상 및 임상 시험 연구

기 여 율 1/2

주관기관 고려대학교 구로병원

연구기간 2015.11.01 ~ 2016.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

- 1) 인간이 아닌 척추동물의 디스크에 콜라게네이즈를 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 단계; 및
 - 2) 상기 콜라게네이즈가 주입된 부위에 척추관 협착증 치료 후보물질을 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 단계;
- 를 포함하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 주사는 23-31 게이지인 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 콜라게네이즈는 1-10 mg/ml의 농도로 주입되는 것을 특징으로 하며, 상기 콜라게네이즈의 주입량은 30-150 μ l 인 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 콜라게네이즈는 X-ray를 이용하여 주입 부위를 관찰하면서 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 콜라게네이즈에 LPS(Lipopolysaccharide)를 더 포함하는 혼합액을 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 혼합액을 X-ray를 이용하여 주입 부위를 관찰하면서 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 콜라게네이즈의 주입으로 인간이 아닌 척추동물의 디스크 간격은 주입 이전과 비교하여 50-99.9 % 로 좁아

지는 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 콜라게네이즈는 인간이 아닌 척추동물의 꼬리뼈 디스크에 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제조방법에 의하여 제조된 하나의 동물모델은 척추관 협착증의 모델이 복수개인 것을 특징으로 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 인간이 아닌 척추동물은 쥐, 모르모트, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 소, 양, 돼지 및 염소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 척추관 협착증 동물모델의 제조방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항에 따른 제조방법에 의하여 제조된 척추관 협착증 동물모델.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 척추관 협착증 동물모델의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 척추관 협착증 동물모델에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 척추관이란 앞으로는 척추뼈의 앞부분인 추체, 추간판(디스크), 뒤로는 척추뼈의 뒷부분인 추궁판으로 둘러싸여 있는 공간을 말한다. 이러한 척추관은 뇌에서부터 나와 경추(목뼈), 흉추(등뼈)를 통과하여 요추부(허리)에서 하지(엉덩이, 다리, 발)로 가는 신경의 통로이다.

[0003] 한편, 척추관 협착증이란 신경이 지나가는 통로인 척추관이 좁아진 상태를 말한다. 특히 추간판이 손상되면 척추관 협착증이 유발하게 된다. 추간판이란 척추의 추골 사이에 끼어있는 연골의 원판으로서, 탄력성이 있어 등뼈에 유연성을 주고 충격을 흡수하는 쿠션의 역할을 하기도 한다. 무리한 충격이 가해지면 추간판이 으깨져 비어져 나오는 경우가 있는데, 노령이 되어 탄력성이 없어지면 특히 일어나기 쉽다. 또한 추간판이 비어져 나온 상태를 추간판 헤르니아(흔히 ‘척추 디스크’라 함)라고 한다. 이때 비어져 나온 추간판이 중추신경인 척수를 압박해 통증이나 마비 또는 몸 전체에 기능 장애를 일으킬 수 있다. 또한 비어져 나온 추간판 손상으로 인해 척추관이 좁아져 척추관 협착증이 유발되는 것이다.

[0004] 이러한 척추관 협착증의 증상은 요통, 신경인성 간헐적 파행, 하지방사통, 하지감각 이상, 경부통, 상지 동통, 팔 운동 및 감각이상, 척수병증 등의 증상을 보이게 된다. 그러므로 다양한 증상을 동반하는 척추관 협착증을

효과적으로 치료하기 위한 바람직한 동물모델을 제공하기 위한 연구가 필수적이다.

[0005] 종래 척추관 협착증 동물모델은 추간관에 바늘을 인위적으로 찔러 추간관 손상을 유발하는 방법이 있었다. 하지만, 이러한 방법은 사람이 인위적으로 찌르는 방식이기 때문에 불균일하게 추간관 손상이 일어날 수 밖에 없으며, 바늘로 찌른 후 추간관 손상의 유발이 완료되어 척추관 협착증 동물모델로 최종 제공되는데 3 달 가량 소요되어 장기간이 소요된다는 문제점이 있었다. 또한 이렇게 바늘로 찔러 제공되는 동물모델은 추간관 손상이 유발되지 않는 경우가 다수 존재하여 부정확한 동물모델이라는 문제점도 있었다.

[0006] 한편, 본 발명과 관련된 선행기술문헌으로는 대한민국 등록특허 제10-0751652호(특허문헌 1)가 개시되어 있으며, 상기 특허문헌 1에는 실험용 척추동물에서 혈관 성형 도관을 이용하여 비침습적으로 척추손상을 유발하는 방법 및 이에 의해 척추손상이 유발된 실험용 척추동물에 관한 기술이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 대한민국 등록특허 제10-0751652호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 빠른 시간 내에 추간관 손상이 정확하고 균일하게 유발되어 척추관 협착증이 유도된 척추관 협착증 동물모델의 제조방법 및 이로부터 제조된 동물모델을 제공하는 것이 목적이다.

과제의 해결 수단

[0009] 위와 같은 과제를 해결하기 위한 본 발명의 한 특징에 따른 척추관 협착증 동물모델의 제조방법은

[0010] 1) 인간이 아닌 척추동물의 디스크에 콜라게네이즈를 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 단계;

[0011] 를 포함한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 특징에 따른 척추관 협착증 동물모델은 상기 제조방법에 의하여 제조된 것이다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따른 척추관 협착증 동물모델의 제조방법은 약물을 추간관에 주입하여 제조되는 척추관 협착증 동물모델로서, 종래 바늘로 추간관을 찔러 척추관 협착증이 유발된 동물모델을 제조하는 기술에 비해 현저히 빠른 시간에 척추관 협착증에 도달하게 된다. 또한 종래 기술은 불균일하고 부정확하게 추간관 손상이 일어나서 동물모델로 완전히 제공될 수 있는 확률이 현저히 낮았는데, 본 발명은 이러한 불균일 및 부정확의 문제를 해결하였다. 그러므로 추간관 손상이 디스크 전반에 걸쳐 균일하게 일어나며, 추간관 손상이 당초 의도한 바와 같이 정확하게 이루어질 확률이 높다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1의 (a)는 이렇게 각 추간관에 콜라게네이즈를 주입하기 위해 약물을 구분하여 보관하는 사진이며, 도 1 (b)는 콜라게네이즈를 추간관에 주입하는 과정을 순차적으로 나타낸 사진이다.

도 2는 하기 실시예 1에 따라 추간판 손상을 유도한 동물모델을 X-ray를 이용하여 1 Day, 2 Day, 5 Day, 7 Day, 1 w(week), 2 w(week)까지 촬영한 사진이다.

도 3은 하기 실시예에 의하는 경우 추간판이 손상되어 디스크 간격 및 통로가 현저히 좁아진 것을 대조군과 비교하여 확인한 결과이다.

도 4는 하기 실시예에 따라 추간판 손상을 유발시킨 후 조직 검사를 실시한 결과를 보여주는 것이다.

도 5는 LPS(1, 5, 10 μ g/ml)와 collagenase를 같이 처리하여 염증을 유발 시킨 후 x-ray, CT 를 이용하여 촬영하고 혈액을 이용하여 염증 마커도 측정한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 이에 본 발명자들은 빠른 시간에 균일하면서도 정확성이 높은 척추관 협착증 동물모델을 개발하기 위하여 예의 연구 노력한, 본 발명에 따른 척추관 협착증 동물모델의 제조방법을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0016] 구체적으로 본 발명에 따른 척추관 협착증 동물모델의 제조방법은

[0017] 1) 인간이 아닌 척추동물의 디스크에 콜라게네이즈를 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 단계; 및

[0018] 2) 상기 콜라게네이즈가 주입된 부위에 척추관 협착증 치료 후보물질을 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 단계;

[0019] 를 포함한다.

[0020] 상기 본 발명에 따른 척추관 협착증 동물모델은 종래 바늘로 추간판을 찢러 척추관 협착증을 유발하던 동물모델 제조 기술에 비해 현저히 빠른 시간에 척추관 협착증 동물모델을 완성하게 된다. 즉, 종래 바늘로 추간판을 찢러 척추관 협착증을 유발하던 동물모델은 바늘로 찢른 후 3 달 가량이 소요되어야 척추관 협착증 유도가 완성되었는데, 본 발명은 약물인 콜라게네이즈를 주입하고 1-4 주 이내에 척추관 협착증의 유도가 완성되어 동물모델로 제공할 수 있다(종래 기술에 의하는 경우 동물모델로 최종 제공되는데 3 개월 가량이 소요됨). 또한 종래 기술은 바늘로 찢른다 하더라도 추간판 손상이 불균일하게 유도될 뿐만 아니라, 추간판 손상의 정확도도 매우 떨어지는 문제점이 있었다. 하지만, 본 발명은 콜라게네이즈가 주입된 추간판에 정확하게 추간판 손상이 일어나기 때문에 균일하게 추간판 손상을 유발할 수 있으며, 종래 기술보다 현저히 정확한 확률로 추간판 손상을 유발할 수 있다. 그리하여 이렇게 빠른 시간에 제조된 동물모델을 이용하여 척추관 협착증 치료 후보물질을 주입하여 상기 치료 후보물질을 스크리닝하는 것이 가능하다. 즉, 상기 1)단계를 수행하여 제조된 척추관 협착증 동물모델에 2)단계를 수행하는 것으로서 척추관 협착증 치료 후보물질을 스크리닝하는 것이 가능하다.

[0021] 이렇게 본 발명이 종래 기술에 비해 빠른 시간에 균일하면서 정확하게 동물모델을 제공할 수 있는 이유는, 약물인 콜라게네이즈의 주입으로 인해 추간판에 존재하는 콜라겐이 분해 및 붕괴하므로 현저히 빠른 시간에 추간판 손상을 유도할 수 있다. 그리고 원하는 위치에 콜라게네이즈를 주입할 수 있어 보다 균일하게 추간판 손상을 유도할 수 있으며, 콜라게네이즈를 주입한 위치에서 정확하게 추간판 손상이 유도될 수 있어 종래 기술의 불균일 및 부정확 문제를 월등히 향상시킬 수 있으므로 바람직하다. 또한 상기 동물모델의 제조방법에 콜라게네이즈를 사용하는 이유는 다른 약물과는 달리 추간판 손상 및 척추관 협착증 유발에만 작용할 뿐, 약물 주입 부위를 중심으로 특별한 부작용(예: 염증반응) 등이 발생하지 않아 바람직하다.

[0022] 한편, 본 발명에서 정의하는 ‘추간판 손상’은 추간판이 붕괴하거나 또는 상기 추간판이 새어나와 디스크가 밀착하게 되는 경우를 모두 포함하며, 상기 추간판 손상으로 인해 척수손상에 도달하는 경우도 특별한 제한 없이 이에 모두 포함될 수 있다. 또한 상기 척수 손상은 완전 척수 손상 및 불완전 척수 손상이 모두 이에 포함될 수 있는데, 상기 ‘완전 척수 손상’은 손상 척수 부위 아래로 3 척수 부위(척추 뼈) 이상에서 운동 및/또는 감각 기능이 보전되지 않는 상태인 반면에, 불완전 척수 손상은 손상 척수 부위 아래로 3 척수 부위(척추 뼈) 이상에서 운동 및/또는 감각 기능이 일부 보전된 상태로 정의할 수 있다.

[0023] 한편, 상기 주사는 특별한 제한이 있는 것은 아니지만 23-31 게이지인 것이 바람직한데, 상기 주사의 게이지가 23 미만인 경우에는 다른 조직에 영향을 미쳐서 바람직하지 않고, 상기 주사의 게이지가 31를 초과하는 경우에는 모델이 생성되지 않아 바람직하지 않다.

[0024] 또한 상기 콜라게네이즈는 1-10 mg/ml의 농도로 주입되는 것을 특징으로 하며, 상기 콜라게네이즈의 주입량은 30-150 μ l 인 것이 바람직하다.

- [0025] 또한 상기 콜라게네이즈의 주입 방법은 주사 바늘을 삽입하는 것으로서, 특별한 제한이 있는 것은 아니지만 바람직하게는 X-ray를 이용하여 콜라게네이즈 주입 부위를 면밀히 관찰하면서 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것일 수 있다.
- [0026] 또한 상기 디스크에 콜라게네이즈에 LPS(Lipopolysaccharide)를 더 혼합한 혼합액을 주입할 수 있다. 이렇게 LPS를 더 혼합하게 되면 추간판 손상뿐만 아니라 염증 반응을 동반하게 되어 척추관 협착증 및 관절염이 동시에 유도된 동물모델을 제조할 수 있다. 또한 상기 콜라게네이즈 및 LPS 혼합액도 X-ray를 이용하여 혼합액 주입 부위를 면밀히 관찰하면서 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것일 수 있다.
- [0027] 한편, 상기 콜라게네이즈의 주입으로 인해 추간판이 손상되면서 디스크의 간격이 좁아질 수 있는데, 구체적으로는 인간이 아닌 척추동물의 디스크 간격은 콜라게네이즈 주입 이전과 비교하여 50-99.9 %로 좁아지는 것일 수 있다.
- [0028] 또한 상기 콜라게네이즈는 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 인간이 아닌 척추동물의 꼬리뼈 디스크에 주사 바늘을 삽입하여 주입하는 것일 수 있다.
- [0029] 또한 상기 콜라게네이즈의 주입으로 인해 하나의 개체에서 복수의 척추관 협착증 모델을 관찰하는 것이 가능한데, 이는 하나의 개체에서 척추에 각 주입부마다 콜라게네이즈의 주입 양을 조절하거나 LPS 등을 주입하여 척추관 협착증의 여러가지 모델을 하나의 개체에서 동시에 제공하는 것이 가능하게 된다.
- [0030] 또한 상기 인간이 아닌 척추동물은 쥐, 모르모트, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 소, 양, 돼지 및 염소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 바람직하다.
- [0031] 한편, 본 발명의 또 다른 특징에 따른 척추관 협착증 동물모델은 상기 제조방법에 의하여 제조된 것이다.
- [0032] 이러한 제조방법에 의하여 제조된 동물모델은 상기 검토한 바와 같이 빠른 시간에 제공되는 것으로서, 균일하고 정확하게 추간판 손상이 유도된 척추관 협착증 동물모델일 수 있다.
- [0033] 이하 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0034] **실시예**
- [0035] **<실시예 1: 추간판 손상 동물모델의 제작>**
- [0036] 추간판을 손상시켜 척추관 협착증이 유발된 마우스 동물모델을 제작하였다. 이를 위해 마우스 꼬리 디스크 사이에 31 게이지 바늘을 삽입하고 해밀턴 주사기를 이용하여 콜라게네이즈(collagenase)를 각 회당 2 mg/ml씩 추간판 손상을 유발하고자 하는 부위마다 주입하였다. 하기 도 1의 (a)는 이렇게 각 추간판에 콜라게네이즈를 주입하기 위해 약물을 구분하여 보관하는 사진이며, 도 1 (b)는 콜라게네이즈를 추간판에 주입하는 과정을 순차적으로 나타낸 사진이다.
- [0037] **<실시예 2: 콜라게네이즈 및 LPS 혼합액의 주입>**
- [0038] 상기 실시예 1에서 콜라게네이즈에 추가로 LPS(Lipopolysaccharide)를 1-10 μ g/ml 양으로 더 첨가하여 추간판 손상을 유발한 동물모델을 본 실시예 2로 하였다.
- [0039] **비교예**
- [0040] 상기 실시예 1과는 달리 콜라게네이즈 대신에 LPS만을 주입하여 동물모델을 제조하였다.

[0041] 실험예

[0042] <실험예 1: 추간판의 손상으로 인한 척추관 협착증 동물모델 확인>

[0043] 상기 실시예 1에 의하여 추간판의 손상을 유도한 후, X-ray를 이용하여 1 Day, 2 Day, 5 Day, 7 Day, 1 w(week), 2 w(week)까지 촬영하였다(도 2 참조). 이를 통해 추간판의 손상 여부를 확인함으로써 척추관 협착증 동물모델이 완성되었는지를 확인하였으며, 척추관 협착증의 완성된 동물모델로 제공되기 위해서는 콜라게네이즈 주입 후 1-4 주 정도이면 충분한 것임을 확인할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 10-15 일 정도만이 소요되었다. 이러한 결과는 종래 기술로서 바늘로 쪼여 추간판 손상을 유발하는 경우(약 3 달 경과)보다 현저히 빠른 결과를 달성함을 보여주는 것이다. 또한 하기 도 3은 이를 대조군과 비교한 결과를 나타내는 사진이다. 하기 도 3에서 확인할 수 있는 바와 같이 본 실시예에 의하는 경우에는 추간판이 손상되어 디스크 간격 및 통로가 현저히 좁아진 것을 확인할 수 있어 척추관 협착증이 유도된 것을 확인할 수 있었다. 또한 추간판 손상도 정확한 지점에서 균일하게 일어남을 확인할 수 있었다.

[0044] <실험예 2: 조직학적 검사>

[0045] 정상식이 동물에 추간판 손상을 유발시킨 후, 추간판이 그대로 유지되는 1 주 경에 시험동물을 처사 시킨 후, 동물의 꼬리를 10 % 포르말린(Formalin)으로 2 주 동안 고정시키고 파라핀으로 블록을 만들었다. 관절 절편(5 μ m)을 준비하고 헤마톡실린(Hematoxylin)과 에오신(Eosin)으로 디스크 절편을 염색하였다. 또한 디스크 손상 정도를 확인하기 위하여 트리크롬(Trichrome), 사프란인 O(Safranin O), 알시안 블루(Alcian blue) 염색으로 조직학적 검사를 실시하였다. 이의 결과는 하기 도 4에 나타내었다. 하기 도 4에서 확인할 수 있는 바와 마찬가지로 헤마톡실린과 에오신은 대조군에 비해서 실험군에서 염색된 세포의 해이 다핵으로 생성되어 있어서 염증으로 인한 현상이 되면 트리크롬이나 사프란인 O는 디스크의 모양이 대조군에 비해 그 형태가 무너져 있으므로 이 또한 염증에 의한 현상으로 인한 결과를 보임을 확인할 수 있었다.

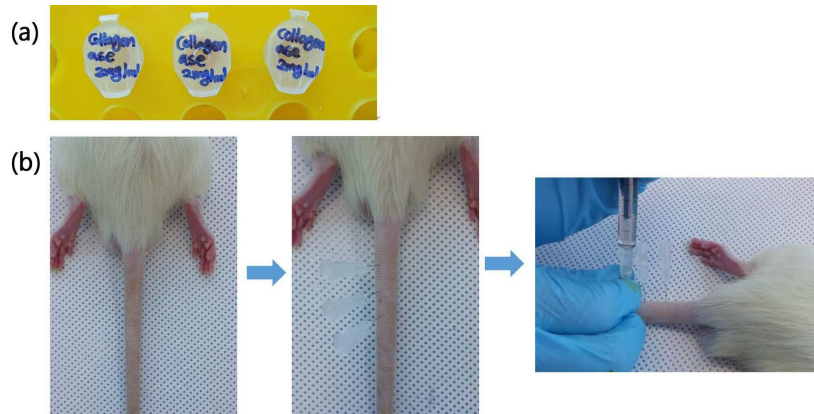
[0046] <실험예 3: LPS 혼합액 주입시 척추관 협착증 및 관절염 동시 유발 동물모델의 제공 여부>

[0047] 상기 실시예 2에 의하여 제조된 척추관 협착증 동물모델은 척추관 협착증과 관절염이 동시에 유발되는 것인지 확인하는 실험을 진행하였다. 그리고 이의 결과는 하기 도 5에 나타내었다. 하기 도 5(a) X-ray & CT 사진, (b) 염증 마커 측정 결과)에서 확인할 수 있듯이 상기 실시예 2는 척추관 협착증이 유발되었을 뿐만 아니라 염증 반응도 수반하고 있어 관절염도 동시에 유발된 동물모델임을 확인할 수 있었다.

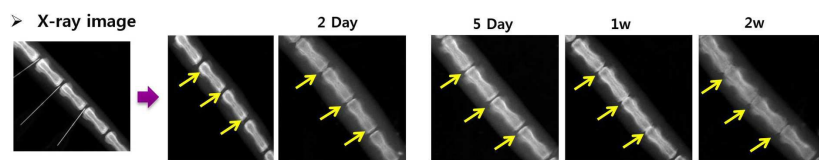
[0048] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 설명하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고, 이 또한 첨부된 특허 청구 범위에 속하는 것은 당연하다.

도면

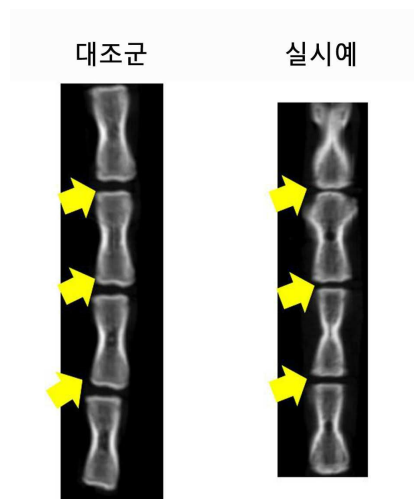
도면1



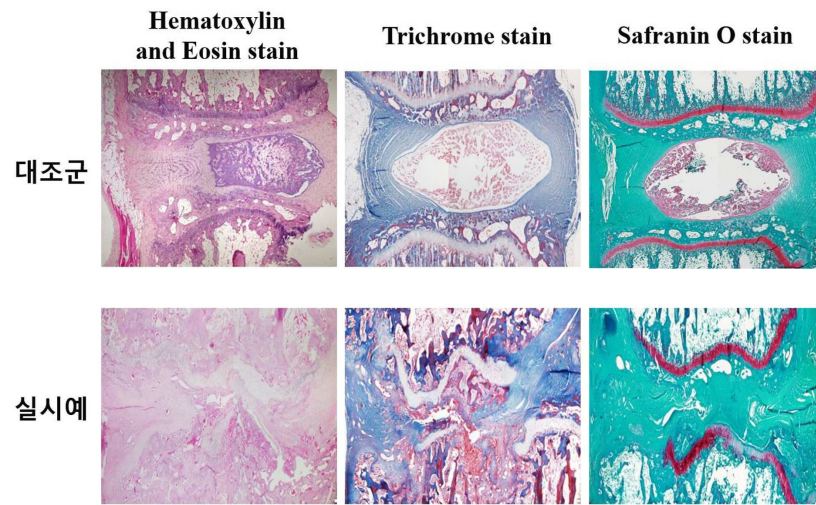
도면2



도면3

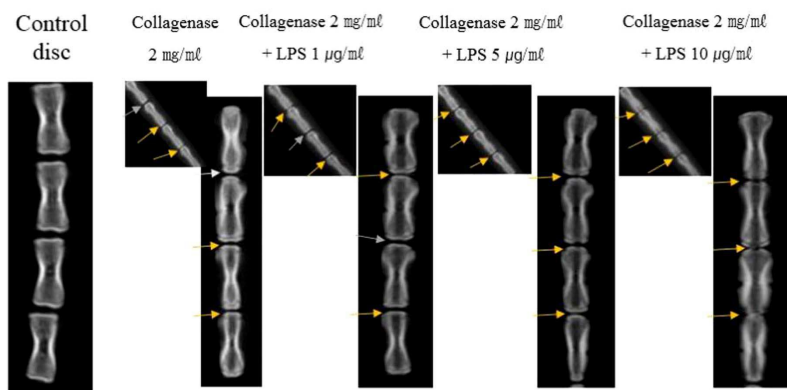


도면4



도면5

(a)



(b)

