



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0060993
(43) 공개일자 2011년06월09일

(51) Int. Cl.

A61K 31/37 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

A61K 36/484 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0117494

(22) 출원일자 2009년12월01일

심사청구일자 2009년12월01일

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원 춘천시 한림대학길 39 한림대학교

(72) 발명자

강영희

강원도 춘천시 옥천동 한림대학교 생명과학관
8513호

리징

강원도 춘천시 옥천동 한림대학교 생명과학관
8512호

(뒷면에 계속)

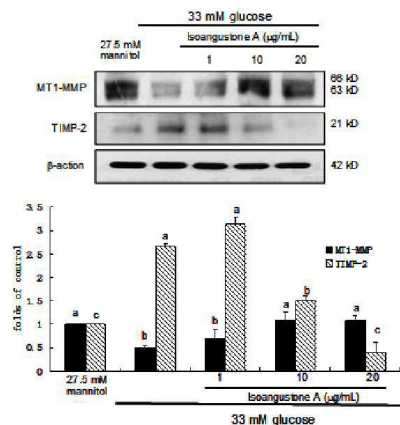
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 감초 추출물 성분인 Isoangustone A를 함유하는 신장섬유증 또는 사구체경화증 억제용 조성물

(57) 요약

본 발명은 당뇨병병증으로 인해 초래되는 신장섬유증 나아가서는 사구체경화증에 억제 활성을 갖는 감초 헥산/에탄올 추출물(licorice hexane/ethanol extract)의 함유성분인 이소앙구스톤 에이(Isoangustone A)를 함유한 조성물에 대한 것이다. 보다 구체적으로, 사구체경화증과 신장 섬유증에 직접적으로 관련된 인간 신장 혈관간세포(human renal mesangial cell; HRMC)를 고혈당에 노출시키고 여기에 감초 헥산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A와 배양함으로써 결합조직 성장인자(Connective Tissue Growth Factor: CTGF)의 활성을 억제하여 제IV형 콜라겐 생성을 감소시키며, membrane type-1 matrix metalloproteinases(MT1-MMP)의 세포 발현을 증가시키고, tissue inhibitor of metalloproteinase type 2(TIMP-2) 활성을 감소시키는 만성 고혈당으로 인한 신장 섬유증과 사구체경화증을 개선시킬 수 있는 조성물에 대한 것이다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

성혜영

경상북도 경산시 진량읍 상림리 91-1

임순성

강원도 춘천시 퇴계동 그린타운아파트 102-401

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관

연구사업명 의료바이오신소재융합연구사업/지역거점연구사업단

연구과제명 강원도 자원을 이용한 혈관기능개선을 위한 기능성소재 개발

기여율

주관기관 강원대학교 산학협력단

연구기간 2009년 4월 1일 ~ 2010년 3월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

감초 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A는 고혈당에 노출된 인간 신장혈관간세포의 CTGF 발현 억제, 제IV형 콜라겐 분비 감소, MT-1 MMP 발현 증가 및 TIMP-2 활성을 감소시키는 특징을 가진 신장 섬유증 또는 사구체경화증 억제용 조성물

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 감초 핵산/에탄올 추출물(licorice extract)의 함유 성분인 이소앙구스톤 에이(Isoangustone A)의 당뇨병증인 신장섬유증 또는 사구체경화증 억제 효능을 갖는 조성물에 대한 것이다. 보다 구체적으로, 신장 섬유증과 사구체경화증에 직접적으로 관련된 인간 신장 혈관간세포(human renal mesangial cell; HRMC)을 고혈당에 노출시키고 여기에 감초 추출물의 성분인 Isoangustone A와 배양함으로써 결합조직 성장인자(Connetive Tissue Growth Factor: CTGF)의 활성을 억제하여 제IV형 콜라겐 생성을 감소시키며, membrane type-1 matrix metalloproteinases(MT1-MMP)의 세포 발현을 증가시키고, tissue inhibitor of metalloproteinase type 2(TIMP-2) 활성을 감소시키는 고혈당으로 인한 신장 섬유증과 사구체경화증을 개선시킬 수 있는 조성물에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병 유병률은 1970년에 약 1%미만으로 추정되던 것이 2001년 본인인지 당뇨병 유병률이 인구 1,000명 당 25.65명(남자 26.72명, 여자 25.02명)으로, 의사진단 당뇨병 유병률이 인구 1,000명 당 25.52명(남자 26.25명, 여자 24.83명)으로 증가하였다. 연령별 유병률을 살펴보면 40세 이후 유병률이 급증하여 60-69세에서 가장 높게 나타나고 있다.

[0003] 당뇨병 환자가 장기간 고혈당에 노출되었을 경우에는 말초신경증, 자율신경증, 대혈관 합병증, 미세혈관 합병증을 비롯하여 기타 만성합병증을 초래할 수 있다. 미세혈관 합병증에 하나인 당뇨병성 신증의 초기변화는 신장의 용적이 증가하고 단백뇨 배설이 증가하며, 사구체 및 세뇨관 기저막의 비후, 이후 사구체 혈관간질 증가, 세포외 기질의 축적, 사구체 경화증 및 세뇨관 간질의 섬유화로 진행하게 된다. 특히 고혈당이 이러한 변화를 유발하는 가장 중요한 인자이며, 이로 인해 신장혈관간세포가 비대해져서 결국 혈관내경이 좁아져 사구체 기저막이 비후하게 된다.

[0004] 한편, 세포외 기질 분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)는 다형다핵성 호중구(polymorphonuclear neutrophil), 대식세포(macrophage), 섬유아세포(fibroblast), 골세포(bone cell) 등과 같은 세포로부터 분비되는 칼슘 및 아연 의존성 엔도펩티다제(endopeptidase)로 중성 pH에서 작용하며, 기질로서 여러 가지 세포외 기질을 사용하는 단백질 분해효소이다. 이러한 단백질 분해효소는 배 발생, 조직의 형성, 암전이, 치주질환, 류마티스 관절염, 염증, 당뇨병, 각막궤양, 골다공증, 위궤양, 외상, 피부노화 및 주름, 화상 및 상처 치료와 같은 병리학적 과정과 각종 질환에 관여하는 것으로 알려져 있다. gelatinase는 변성 콜라겐과 제IV, V, X형 콜라겐을 분해하는 효소로, 섬유아세포가 분비하는 72kDa gelatinase(gelatinase A, MMP-2)와 단핵 식세포가 방출하는 92kDa gelatinase(gelatinase B; MMP-9)의 두 종류가 있으며, 특히 기저막의 주성분인 제IV형 콜라겐이 특이하게 작용하는 것으로 알려져 있다 [Murphy, G., et al., Biochem. J., 258, 463-472, 1989]; Stetler-Stevenson, W. G., et al., J. Biol. Chem., 264, 1353-1356, 1989]. 특히 이 효소들은 암세포의 침윤과 전이에 있어서 가장 중요한 효소라 할 수 있다. MMP-2는 비활성형인 pro-MMP-2로 분비되어 세포막에 위치한 맴브레인 타입 1 metalloproteinase (mebrane type 1 matrix metalloproteinse, MT1-MMP)에 의해 분해되어 활성을 가진 MMP-2로 전환하여 세포간질의 섬유화를 방지하는 것으로 알려져 있다.

[0005] 반면, MMP 조직억제제(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)는 조직과 체액에 분포하는 것으로 알려져 있으며 세포의 운동성, 유착, 이동에 영향을 주어 조직으로의 침윤과 전이에 관여하고 세포간질의 섬유화를 일으킨다고 알려져 있다. TIMP의 종류는 TIMP-1, -2, -3, -4가 있으며, TIMP-1과 2는 가용성이고 TIMP-3는 불용성으로 주로 세포간질에 부착되어 변형된 세포의 박리를 촉진하며 TIMP-4는 주로 심장에 분포하는 것으로

로 알려져 있다. TIMP-2는 gelatinase B(MMP-2)와 결합하여 비활성형인 pro-MMP-2가 세포막에 위치한 MT1-MMP에 결합하는 것을 방해하여 활성을 가진 MMP-2로 전환되지 못하게 한다.

[0006] 당뇨병의 합병증에 대한 예방 및 치료를 위한 연구가 진행되면서 혈관 및 신장합병증에 대한 연구가 이루어지고 있으며, 장기간 고혈당 노출에 의한 신장섬유증과 사구체경화증에서의 MT1-MMP 발현 증가시키고, TIMP의 발현을 억제시키는 대사와 기전들이 알려지고 이에 따른 개선효과들이 밝혀지고 있다.

[0007] 신장장애 특히 당뇨병 합병증과 관련된 신장 섬유증의 치료에 관한 것으로 결합조직 성장인자(Connective Tissue Growth Factor: CTGF)의 활성을 조절, 억제 또는 조정하는 시약을 제공함에 의하여 세포외기질(extracellular matrix) 성분의 축적을 특징으로 하는 병리상태의 진행을 검출, 예방 및 치료하는 방법(국제공개번호 WO 2000/13706)에 대한 보고와 당뇨합병증으로 인한 신장병증 치료시의 바소펩티다제 억제제(국제공개번호 WO 2004/002492)를 사용하는 등 여러 방향이 모색되어지고 있다.

[0008] 감초는 콩과에 속하는 여러해살이풀로 중국 북동부와 시베리아, 몽골등지에 분포한다. 뿌리와 줄기 밑부분을 감미제와 위궤양십이지장궤양의 치료제로 사용하며, 다른 약의 작용을 순하게 하므로, 한방에서 다양한 용도로 사용되어지고 있다. 감초 추출물은 식물성 에스트로겐인 글라브렌(glabrene), 글라브리딘(glabridin), 히스파글라브리딘(hispaglabridin) A, 피스파글라브리딘(hispaglabridin) B, 이소리퀴리티게닌(isoliquiritigenin), 리코칼콘(licochalcone) A를 비롯하여, 리퀴리티닌(liquiritin), 리퀴리티게닌(liquiritigenin), 리퀴리티 아피오시드(liquiritinapioside), 이소리퀴리티닌(isoliquiritin), 이소리퀴리티 아피오시드(isoliquiritin apioside), 이소앙구스톤 에이(Isoangustone A)를 포함하는 다양한 폴리페놀(polyphenols)을 함유하고 있다. 최근 여러 연구 결과 감초가 신장의 산화적 손상을 완화시키며 (Yokozawa, T., et al., Free Radic. Res., 39, 203-211, 2005) 카드뮴에 의해 손상되는 간세포를 보호하는 효과가 있는 것 (Kim, S. C., et al., Toxicol., 197, 239-251, 2004)으로 확인되었다. 항염증 활성을 갖는 자감초 추출물을 포함하는 조성물(출원번호 10-2006-0015730)과 구운 감초 추출물을 함유하는 염증성 혈관손상, 혈관경화억제 또는 혈전증 억제용 조성물(공개번호 10-2007-0044602)에 관한 특허가 등록되어 있다.

[0009] 종래, 신장 질환에 대해서는 소염제를 포함한 약물이 없고, 이뇨제, 부신피질스테로이드 등이 사용되어져 왔으나, 이들 중 어느 것도 부작용이 큰 만큼 치료효과가 결핍되어, 유효한 약제의 개발이 촉망되어 왔다. 칼콘 유도체의 일종인 이소리퀴리티게닌(isoliquiritigenin)은 항알레르기제로서 유용하고, 신장 질환, 간 질환의 치료예방제로 유효함을 발견하여(일본국 특허 제1,570,239호; 일본국 특허 출원공고(평) 제1-52,363호), 최근 들어 이소리퀴리티게닌과 유사한 화학 구조를 갖는 2',3,4,4'-테트라히드록시칼콘(부테인(butein)으로 알려져 있음) 유도체가 항알레르기 작용(일본국 특허 출원공개(소) 제63-10,720호), 항궤양작용(일본국 특허 출원공개(소) 제63-150,241호); 일본국 특허 출원공개(소) 제64-42,422호) 및 일반적인 소염작용을 가진다는 것이 명백해졌다. 비록 이 화합물이 신장 질환에 대하여 치료 작용을 나타내는지는 입증되지 않았지만 이소리퀴리티게닌보다도 일반적인 소염 작용 및 항알레르기 작용도 가지면서, 소화기 장애를 야기하지 않을 뿐만 아니라, 항궤양 작용도 공유한, 임상 치료상 바람직한 약제가 발명되었다고(국제공개번호 WO 90/06108) 볼 수 있다.

[0010] 또한, 결합 조직 성장인자를 조절 및 억제함에 의하여 신장장애를 검출, 예방 및 치료하는 방법이 발명되어졌으나(국제공개번호 WO 2000/13706), 당뇨병 합병증, 즉 고혈당에 의한 신장섬유증과 사구체경화증을 예방하는 건강기능 천연물 소재 발명이 적은 실정이며, 또한 감초 추출물에 대한 연구는 대부분 항염증과 관련된 발명이고, 감초 성분인 Isoangustone A는 고혈당에 노출된 신장 혈관간세포의 CTGF의 활성을 억제하여 제IV형 콜라겐 분비를 감소시키고, MT1-MMP 발현을 증가와 함께 TIMP-2 활성을 감소시켜 고혈당으로 인한 신장섬유증과 더 나아가 사구체경화증을 개선시킬 수 있는 용도에 대해서는 전혀 보고된 바 없다.

[0011] 본 발명자들은 감초 핵산/에탄올 함유 성분인 Isoangustone A가 인간 신장 혈관간세포에서 당뇨병 합병증, 사구체경화증의 주요원인인 CTGF 발현을 억제하는 것은 물론이며, 제IV형 콜라겐 분비 감소, MT1-MMP 발현을 증가와 함께 TIMP-2 활성을 감소시킴으로서 고혈당으로 인한 신장섬유증과 사구체경화증을 개선시킬 수 있는 활성을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 당뇨병 합병증으로 인하여 초래되는 신장섬유증과 사구체경화증의 주요원인인 인간 심장혈관 간세포의 CTGF 발현 감소, 제IV형 콜라겐 분비 감소, MT1-MMP 발현 증가, TIMP-2 활성을 감소시킴으로서 고혈

당으로 인한 신장섬유증 또는 사구체경화증을 개선시킬 수 있는 Isoangustone A를 함유하는 조성물을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

[0013] 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유성분인 Isoangustone A에 노출된 인간 신장혈관간세포에서 사구체경화증의 주 원인인 CTGF 발현억제, 제IV형 콜라겐 분비 감소 및 MT1-MMP 발현증가를 확인하고, TIMP-2 활성을 감소시켜 고혈당으로 인한 사구체경화증을 개선시켜주는 효과를 확인하였다.

효 과

[0014] 본 발명에 의한 감초 추출물의 성분인 Isoangustone A를 함유하는 당뇨병 합병증으로 인한 고혈당 노출에 의한 사구체경화증 억제 효능을 갖는 조성물을 이용하면, 장기간 고혈당 노출되는 당뇨병의 혈관합병증에 해당하는 신장섬유증과 사구체경화증을 예방 또는 개선할 수 있다.

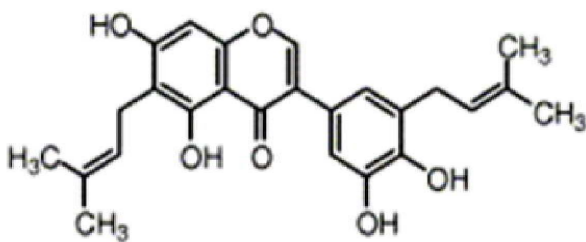
발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0015] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 감초 핵산/에탄올 추출물의 성분인 Isoangustone A가 유효성분으로 함유하는 고혈당에 장기간 노출된 인간 신장혈관간세포에 신장섬유증 사구체경화 억제용 조성물을 제공한다.

[0016] 보다 상세하게는 감초 핵산/에탄올 추출물의 성분인 Isoangustone A를 고혈당에 노출된 인간 신장혈관간세포에 사구체경화의 주원인인 CTGF 발현 억제, 제IV형 콜라겐 분비 감소 및 MT1-MMP 발현 증가를 확인하고, TIMP-2 활성을 감소시켜 고혈당으로 인한 신장섬유증과 사구체경화증을 개선시키는 조성물을 제공한다.

[0017] Isoangustone A는 하기 화학식 1과 같은 구조를 갖고 있고 통상적인 방법에 따라 제조하여 사용하거나 시판되는 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0018] 화학식 1



[0019]

[0020]

[0021] Isoangustone A ($C_{25}H_{26}O_6$, MW 422)

[0022] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0023] 본 발명의 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A를 장기간 고혈당에 노출된 인간 신장혈관간세포에 사구체경화의 주원인인 CTGF 발현억제, 제IV형 콜라겐 분비 감소 및 MT1-MMP 발현 증가 및 TIMP-2 활성을 감소시킴으로서 고혈당으로 인한 신장섬유성 사구체경화 억제활성을 나타내는 것이다.

[0024] 본 발명에 의한 신장섬유성 사구체경화 억제용 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정되지 않지만, 구체적으로 음료, 분말, 농축, 캡슐 제형 또는 의약 제형일 수 있다.

[0025] 본 발명에 다음의 실시 예에 의거하여 더욱 상세히 설명되나, 본 발명이 이에 의해 제한되지는 않는다.

[0026] (실시 예1) 감초 핵산/에탄올 추출물에서 Isoangustone A 조제

[0027] 감초(*Glycyrrhiza uralensis*, Daekwang Co. Ltd., Chuncheon, Korea)의 뿌리 0.5kg을 3L의 헥산(hexane):에탄올(9:1)을 용매로 하고, Power SONIC 420 ultrasonic cleaner(Hwashin Instrument Co., 대한민국)를 사용하여 1시간 동안 초음파 추출하였다. 제조된 추출물을 EYELA N-1000 rotary evaporator(Tokyo Rikakikai Co., Japan)을 이용하여 감압 농축함으로써, 고속항류크로마토그래피(High-speed countercurrent chromatography, HSCCC) 분리를 위한 조추출물 125g을 제조하였다. 고속항류크로마토그래피를 이용한 분리 정제 방법 및 활성물질 확인은 출원(출원번호 10-2009-0107300)에서 공개된 제조방법을 이용하여 실시되었다.

[0028] (실시 예2) 세포배양 실험

[0029] 인간 신장혈관간세포(HRMC)는 Sciencell (Carlsbad, CA, UAS)에서 구입하여 배양하였다. HRMC는 15% fetal bovine serum (FBS)와 2mM glutamine, 100 U/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin이 첨가되어 있는 Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM, Sigma co., St. Louis, MO, USA)와 Nutrient Mixture F-12가 7:1로 함유된 배지를 이용하여 37℃, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 고혈당으로 인한 신장섬유 및 사구체 경화와 같은 상황을 유도하기 위하여 33 mM glucose, 2% FBS, 8 µg/ml insulin을 첨가한 배지에서 Isoangustone A를 3일 처리하였다.

[0030] (실시 예3) 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A의 CTGF 발현 및 분비 억제

[0031] (3-1) 웨스턴블롯

[0032] 세포의 CTGF의 발현 정도를 측정하기 위해 3.0×10^5 밀도의 HRMC에 감초 핵산/에탄올 추출물의 성분인 Isoangustone A를 처리하였다. 배양 처리한 cell을 1% β-mercaptoethanol, 1M β-glycerophosphate, 0.1M Na₃VO₄, 0.5M NaF와 protease inhibitor cocktail을 포함한 buffer로 lysis하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 상층액을 이용하였다. 이렇게 얻은 상층액을 10% SDS-PAGE gel 상에서 80V로 전기영동 하였다. Gel 상에 있는 단백질은 nitrocellulose membrane으로 전이시킨 다음, 비특이적인 결합을 방지하기 위하여 3% bovine serum albumin (BSA)에 3시간 동안 blocking하였다. CTGF의 일차항체 (polyclonal rabbit anti-human antibody, Merk, UK)로 nitrocellulose membrane과 교반하면서 3시간 배양한 후 4℃에서 하룻밤 배양하고 다시 실온에서 3시간 배양한 후 이차항체인 goat anti-rabbit horseradish peroxidase (Jackson ImmunoResearch Lab., West Grove, PA, USA)로 1시간 동안 배양하였다. Nitrocellulose membrane에 전이된 단백질은 Supersignal West pico chemiluminescence (Pierce Biotech., Rockford, IL, USA)로 검출하여 X-ray 필름 (Konica Co., Tokyo, Japan)으로 촬영하였다.

[0033]

[0034] 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[0035] 도 1의 A에 나타난 바와 같이 정상 인간 신장혈관간세포에는 CTGF 발현과 분비가 적었으나, 3일간 고혈당에 노출된 세포에서는 그 수준이 현저하게 증가하였다. 여기에 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A를 처리한 세포에서는 고혈당에 의해서 CTGF 발현을 억제시키는 것으로 나타났다.

[0036] (실시 예4) 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A의 제IV형 콜라겐 분비 감소

[0037] (4-1) 웨스턴블롯

[0038] 세포의 제IV형 콜라겐의 생성 정도를 측정하기 위해 3×10^5 밀도의 HRMC에 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분이 Isoangustone A를 처리하였다. 배양 처리한 세포에 lysis buffer를 처리하여 세포 추출물을 준비하

였다. 세포 추출물의 단백질은 8 % SDS-PAGE를 수행하였다. 전기영동 된 단백질 밴드들은 nitrocellulose membrane으로 전이시키고, 비특이적인 결합을 방지하기 위하여 5% 탈지분유를 처리한 다음 제IV형 콜라겐 단백질의 일차항체(polyclonal rabbit anti-human antibody, Santa Cruz Biotech.)를 1000배로 희석하여 교반하면서 반응시키고, goat anti-rabbit horseradish peroxidase (1:10000, Jackson ImmunoResearch Lab.)의 이차항체로 1시간 반응시켰다. Nitrocellulose membrane에 있는 제IV형 콜라겐 단백질은 Supersignal West pico chemiluminescence (Pierce Biotech.)로 검출하여 X-ray 필름 (Konica Co.)으로 촬영하였다.

[0039] 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[0040] 3일간 고혈당에 노출된 인간 신장혈관간세포에서 제IV형 콜라겐의 분비가 정상적인 혈당에 있는 세포에서 보다 증가하였다. 감초 핵산/에탄올 추출물의 성분인 Isoangustone A를 처리한 고혈당에 노출된 세포에서는 제IV형 콜라겐 분비가 현저히 감소되었다.

[0041] (실시 예5) MT1-MMP 발현 증가와 TIMP-2 발현 감소

[0042] (5-1) 웨스턴 블롯

[0043] 세포의 MT1-MMP 활성과 TIMP-2 발현 정도를 측정하기 위해 3×10^5 밀도의 HRMC에 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A를 처리하였다. 배양 처리한 세포에 lysis buffer를 처리하여 세포 추출물을 준비하였다. 세포 추출물의 단백질은 6 % 또는 10% SDS-PAGE를 수행하였다. 전기영동 된 단백질 밴드들은 nitrocellulose membrane으로 전이시키고, 비특이적인 결합을 방지하기 위하여 5% 탈지분유를 처리한 다음 MT1-MMP의 단백질의 일차항체(monoclonal mouse anti-human antibody, R&D system, Inc), TIMP-2 일차항체 (goat anti-human IgG antibody, R&D system, Inc) 로 교반하면서 반응시키고, goat anti-mouse 또는 donkey anti-goat horseradish peroxidase (1:10000, Jackson ImmunoResearch Lab.)의 이차항체로 1시간 반응시켰다. Nitrocellulose membrane에 있는 제IV형 콜라겐 단백질은 Supersignal West pico chemiluminescence (Pierce Biotech.)로 검출하여 X-ray 필름 (Konica Co.)으로 촬영하였다.

[0044] 도 3은 감초 핵산/에탄올 추출물의 성분인 Isoangustone A가 고혈당에 노출된 신장혈관간세포에서 현저히 감소된 콜라겐 단백질 분해를 일으키면서 세포막에 위치한 membrane type-1 MMP (MT1-MMP) 발현을 증가시켰다. 뿐만 아니라 proMMP-2를 활성형으로 전환하는 것을 방해하는 TIMP-2의 발현을 억제하는 것을 보여준다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 감초 핵산/에탄올 추출물의 함유 성분인 Isoangustone A의 고혈당에서의 인간 신장혈관간세포의 결합조직 성장인자 (Connective Tissue Growth Factor: CTGF)의 발현 억제활성을 나타낸 결과이다.

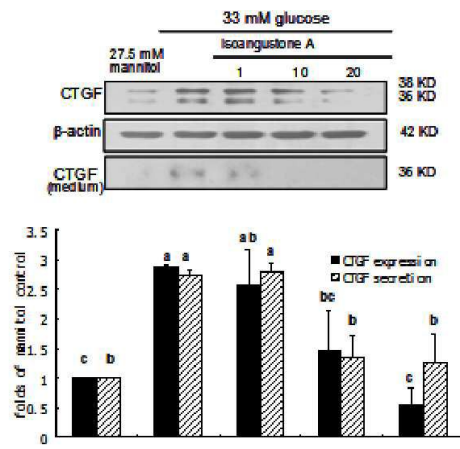
[0046] 도 2는 고혈당에서의 인간 신장혈관간세포의 제IV형 콜라겐 분비에 대한 Isoangustone A의 감소 효과를 나타낸 결과이다.

[0047] 도 3은 고혈당에서의 Isoangustone A의 인간 신장혈관간세포의 MT1-MMP 발현에 대한 증가와 TIMP-2 발현에 대한 억제 활성을 나타낸 결과이다.

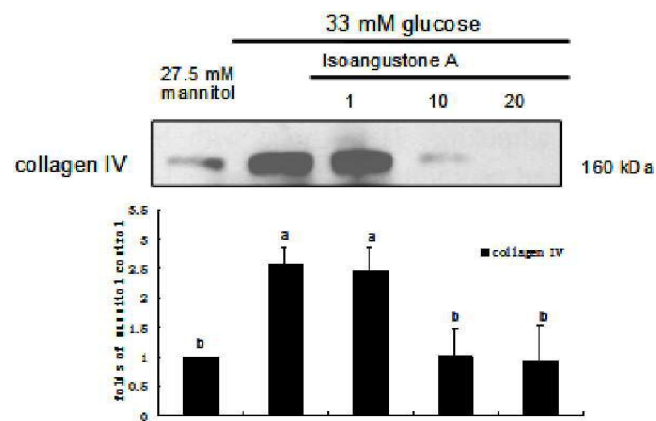
[0048] 도 1, 2 와 3은 웨스턴블롯 분석결과이며, 이것을 덴시토미터(densitometer)로 측정하여 정량화 한 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

