(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0130432
(43) 공개일자 2023년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A23L 33/13* (2016.01)
A61K 31/7105 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A23L 33/13 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2022-0027611
(22) 출원일자 2022년03월03일
심사청구일자 2022년03월03일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김국성
대전광역시 서구 둔산북로 160 한마루아파트 109-901
김선희
인천광역시 서구 서곶로 818 탑스빌아파트 116-501
(74) 대리인
특허법인주원

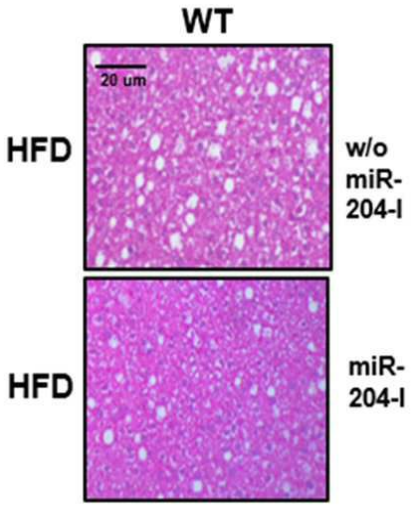
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **miRNA204 억제제를 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 miR204 억제제를 포함하는 조성물 및 이의 비알코올성 지방간 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A61K 31/7105 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호 1인 miR204 억제제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비알코올성 지방간 질환은 간 염증 및 지방 축적에 의해 유도된 것을 특징으로 하는 비알코올성 지방간 예방 또는 치료용 약학 조성물

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 비알코올성 지방간 질환에 효과가 있는 추가 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 비알코올성 지방간 예방 또는 치료용 약학 조성물

청구항 4

서열번호 1인 miR204 억제제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 비알코올성 지방간 질환은 간 염증 및 지방 축적에 의해 유도된 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 식품 조성물은 비알코올성 지방간 질환에 효과가 있는 추가 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 간섬유화 예방 또는 개선용 식품 조성물

청구항 7

서열번호 1인 miR204 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 개체에서 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료방법

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 miRNA204 억제제를 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 지방간 질환(fatty liver disease)이란, 지방간이라고도 불리며 간세포에 지방(트리글리세리드 등)이 이상 축적되는 것에 기인하여 간장해를 초래하는 질환이다. 지방간 질환의 초기 병태는 간세포에 지방 침착만을 인정하는 단순성 지방간이며, 그 후에 지방간염(간섬유증을 포함), 또한 간경변이나 간세포암으로 병태가 진행되는 것이 알려져 있다. 일반적으로, 간장에 지방이 침착되는 원인으로서는, 알코올 섭취, 비만, 당뇨병, 지질대사 이상, 약제(스테로이드, 테트라사이클린 등), 쿠싱(Cushing) 증후군, 중독(황린 등), 고도의 영양 장해 등을 들 수 있다.

[0004] 비알코올성 지방간 질환(Non-alcoholic fatty liver disease)은 전 세계적으로 사망률이 빠르게 증가하고 있는 현대 질환이다. 비알코올성 지방간은 만성적으로 지방이 쌓여도 뚜렷한 자각 증상이 없는 것이 특징이며, 계속 방치한다면 간 경변 및 간암으로 가는 초기 단계의 질환이며, 현재 해당 질환에 대한 전문 치료제가 없는 실

정이다.

[0005] 비알코올성 지방간 질환을 치료하는 약물요법에는 인슐린 저항성(insulin resistance), 산화 스트레스(oxidative stress), 세포자멸사(apoptosis), 염증성 시토카인(cytokine) 등 비알코올성 지방간 질환을 악화시키는 기전에 작용하여 비알코올성 지방간 질환을 치료 혹은 진행을 억제하는 약제들이 사용되고 있다. 그 중 당뇨병 치료제가 지방간 발생의 공통적인 병태생리 부분을 개선시킴으로써 혈당강하 효과 이외에 지방간의 개선 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.

[0006] 미국공개특허 제20160122762호는 동맥경화증 치료 방법에 관한 것으로, micro-RNA-204-5p 억제제의 동맥경화증 치료 용도를 개시하고 있고, 한국등록특허 제2142791호는 miR-204 억제제의 골관절염 치료 용도를 개시하고 있으며, 한국등록특허 제2242639호는 간 섬유화 진단용 바이오마커 miRNA4668-5p에 관해 개시하고 있다.

[0007] 그러나, 본 발명의 miRNA204 억제제를 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료용 조성물에 관해 보고된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 미국공개특허 제20160122762호

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제2142791호

(특허문헌 0003) 한국등록특허 제2242639호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명자들은 miRNA204 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 비알코올성 지방간 질환 개선 또는 치료 효과를 확인하여 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 서열번호 1인 miR204 억제제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 서열번호 1인 miR204 억제제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 예에서, 상기 비알코올성 지방간 질환은 간 염증 및 지방 축적에 의해 유도된 것을 특징으로 하는 것이다.

[0016] 본 발명의 다른 예에서, 상기 약학 또는 식품 조성물은 비알코올성 지방간 질환에 효과가 있는 추가 성분을 포함하는 것일 수 있다.

[0017] 본 발명은 서열번호 1인 miR204 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 개체에서 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료방법을 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 miR204 억제제를 포함하는 조성물은 간조직 내에서 지방축적 및 염증을 감소시키는 효과가 있으므로

비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 몸무게 변화를 나타낸 것이다. *p<0.05 vs. WT-HFD+miR204-I

도 2는 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 복부 사진을 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 복부 지방량(Fat mass)를 나타낸 것이다. #p<0.05 vs. WT-HFD+miR204-I

도 4는 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 간 조직 지방 축적을 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 대식세포 마커(brown) 변화를 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 miR204 발현을 나타낸 것이다. *p<0.05 vs. WT-ND+miR204-I; #p<0.05 vs. WT-HFD+miR204-I

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하, 본 발명의 바람직한 구현예에 대하여 상세히 설명한다. 또한, 하기의 설명에서는 구체적인 구성요소 등과 같은 많은 특정 사항들이 도시되어 있는데, 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐 이러한 특정 사항들 없이도 본 발명이 실시될 수 있음은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 자명하다 할 것이다. 그리고, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0024] 본 발명에서 용어, "예방" 또는 "방지"라 함은 질환의 원인으로부터 발생을 억제하거나 지연시키는 것을 의미한다.

[0025] 본 명세서에서, "치료"라 함은 완전히 치유하지 않아도 증상의 진전 및/또는 악화를 억제하여 손상의 진행을 멈추거나, 또는 증상의 일부 혹은 전부를 개선하여 치유의 방향으로 유도하는 것을 의미한다.

[0026] 본 발명에서 용어 “개선”은 증상이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0027] 본 발명은 서열번호 1인 miR204 억제제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0028] 본 발명의 일 예에서, 상기 비알코올성 지방간 질환은 간 염증 및 지방 축적에 의해 유도된 것을 특징으로 하는 것이다.

[0029] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따른 조성물에서, 상기 조성물은 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료에 유용한 추가 성분을 포함할 수 있고, 추가성분은 화합물, 천연물을 포함하는 비알코올성 지방간 질환에 효과가 공지된 모든 성분을 포함할 수 있다.

[0030] 본 발명의 조성물은 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함하여 모든 형태의 조성물로 제조될 수 있고, 바람직하게는 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 형태로 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 본 발명의 약학 조성물은, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있으며, 산제, 정제, 캡슐제, 주사제 및 액제가 보다 바람직하다. 이러한 제제화는 약제학 분야에서 통상적으로 행하여지는 방법으로 수행될 수 있으며, Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0032] 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니

톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유 등을 포함한다.

[0033] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 추가로 사용하여 조제될 수 있다.

[0034] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0035] 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween), 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0036] 본 발명의 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서 본 발명의 약학 조성물은 1 일 0.01 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99 중량%로 포함될 수 있다. 일일 투여량은 약 0.1 내지 1,000 mg/kg으로, 바람직하게는 100~300 mg/kg일 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명은 서열번호 1인 miR204 억제제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0038] 상기 조성물을 첨가할 수 있는 건강기능식품으로는 예를 들어, 각종 일반식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다.

[0039] 또한, 상기 조성물은 질환의 예방 효과를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 추출물의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 g을 기준으로 0.02 내지 5 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[0040] 본 발명의 건강기능음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 추출물을 함유하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등의 추가 성분을 함유할 수 있다. 상술한 천연탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를들어 말토오스, 수크로오스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 솔비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제인 타우마틴, 스테비아 추출물, 예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등; 및 합성 향미제, 예를 들어 사카린, 아스파르탐 등을 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다. 상기 외에 본 발명의 추출물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 및 천연 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 추출물들은 천연 과일 쥬스, 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이때, 첨가제의 비율은 그다지 중요하지는 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0041] 본 발명의 다른 예에서, 본 발명은 서열번호 1인 miR204 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 개체에서 비알코올성 지방간 질환 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0043] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의

지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0045] **실시예 1. 생체내 miR204 억제**

[0046] miR204 억제제(5'-AGG ATG ACA AAG GGA-3'; miR204-I; 서열번호 1)을 주문하여 ALZET Osmotic pump (Cat. 1004)를 4주간 0.5 mg/kg/day로 피하 주입하여 miR204의 발현을 억제하였다.

[0048] **실시예 2. 비알코올성 지방간 마우스 모델 확립**

[0049] 6주령의 야생형 마우스를 10마리 (주)오리엔트바이오에서 구입하였으며, 충남대학교병원 전임상센터의 규율에 따라 사육하였다. 고지방식이(High fat diet, fat 60%) 사료는 두열바이오텍에서 1 kg 구매하여 사용하였다.

[0050] 일반 사료와 고지방식이를 진행하면서 2일마다 마우스의 무게를 기록하였다. 12주 후 각각의 마우스에서 25% 우레탄(urethane)을 이용하여 마취 후, 심장 채혈과 복부 지방 채취(Fat mass 측정) 및 간 조직을 획득하여 간의 1/2은 4% 파라포름알데히드(paraformaldehyde, PFA) 용액에 담가 고정하고, 1/2는 액체 질소에 보관하였다.

[0052] **실시예 3. 간 조직에서의 miR204 발현 검출(qPCR)**

[0053] 액체 질소에 보관 중인 간 조직을 꺼내어 트리졸 용액(Trizol reagent, Invitrogen, USA) 2 mL을 처리하여 녹여준 뒤, 호모게나이저 기계를 통하여 갈아주었다. 원심분리(12,000 g, 10분)를 통해 상층액 1 mL을 분리하여 새 튜브로 옮겼다. 그 용액에 클로로포름 200 ㎕를 처리하였다. 튜브를 10번 이상 세게 흔들어 준 뒤 상온에 5분 동안 보관하였다. 원심분리(12,000 g, 15분, 4℃)로 얻어진 3개의 층 용액에서 맨 위의 투명한 용액만을 새로운 튜브로 옮겼다. 그 용액에 100% 이소프로판올 500 ㎕를 처리하였다. 그 다음, 원심분리(12,000 g, 10분, 4℃)로 얻어진 RNA 침전물을 75% 에탄올 1 mL로 씻어주었다. 원심분리(7,500 g, 5분, 4℃)로 얻어진 RNA 침전물을 상온에서 20-30분간 말려주었다. 50 ㎕의 RNase-Free water로 침전물을 녹였다. 나노드롭을 통해 RNA 농도를 정량한 뒤, 1 ㎍에 해당하는 RNA의 양을 miScript II RT kit (Cat. #218161, Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 miRNA의 cDNA를 얻어내었다. 그 뒤로 miScript SYBR Green PCR kit (Cat. #218073, Qiagen)을 이용하여 실시간 정량 PCR(realtime qPCR)을 진행하였다. Loading control로 RNA-U6 small Nuclear 1 (RNU6)을 사용하였으며, 각각의 RNU6, miR204의 Forward 프라이머(RNU6, 5'-GCA AAT TCG TGA AGC GTT CC-3'; miR204, 5'-CGC TTC CCT TTG TCA TCC TA-3')는 주문하여 사용하였다. Reverse 프라이머는 SYBR green kit 안에 있는 Universal 프라이머(5'-GCG AGC ACA GAA TTA ATA CGA C-3')를 이용하여 각각 동량을 혼합하여 진행하였다.

[0055] **실시예 4. 조직 분석(Histological analysis)**

[0056] - 헤마톡실린-에오신 염색(Hematoxylin & Eosin staining)

[0057] 4% PFA 용액에 16시간 이상 충분히 고정한 뒤, 파라핀을 침투시켜 블록을 만들었다. 4 ㎛의 두께로 슬라이드에 섹션하였다. 자일렌(Xylene) 용액에 15분 동안 담가 파라핀을 녹인 후 100% 에탄올 -> 90% 에탄올 -> 80% 에탄올 -> 70% 에탄올 -> PBS 순으로 점점 수분의 밀도를 증가시키며 염색하기 용이한 조건을 서서히 만들었다. 헤마톡실린 용액에 10초간 염색 후 에오신 용액에 10초간 담그고 PBS -> 70% 에탄올 -> 80% 에탄올 -> 90% 에탄올 -> 100% 에탄올 -> 자일렌 순으로 탈수시켰다. 그 뒤 마운딩하여 현미경으로 사진을 찍었다.

[0059] - CD68(대식세포) DAB 염색

[0060] 4% PFA 용액에 16시간 이상 충분히 고정한 뒤, 파라핀을 침투시켜 블록을 만들었다. 4 ㎛의 두께로 슬라이드에 섹션하였다. 자일렌(Xylene) 용액에 15분 동안 담가 파라핀을 녹인 후 100% 에탄올 -> 90% 에탄올 -> 80% 에탄올 -> 70% 에탄올 -> PBS 순으로 점점 수분의 밀도를 증가시키며 염색하기 용이한 조건을 서서히 만들었다. 1 mM 소듐 시트레이트 용액에 넣고 100℃에서 20분 동안 끓여 항원을 다시 회복시켜 주었다. 그 뒤, 1% 소 혈청 알부민을 이용해 블로킹시켰고, 같은 용액으로 1차 항체를 1:500으로 희석하여 16시간 동안 4℃에서 반응하였다. 다음 날, 2차 항체를 1:500으로 희석하여 실온에서 1시간 동안 반응 후 DAB 용액을 통해 염색하였

고, 광학현미경을 이용하여 갈색으로 염색된 부분을 양성으로 관찰하였다.

[0062] **<시험예: 결과>**

[0063] 도 1은 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 몸무게 변화를 나타낸 것이다. 고지방식이 12주를 투여하였고, 시험종료 전 4주 간 miR204 억제제를 주입하였다. miR204 억제제는 정상식이군에서는 체중에 영향을 미치지 않았으나, 고지방식이 마우스의 증가된 체중을 통계적으로 유의한 수준으로 감소시켰다.

[0064] 도 2 및 도 3은 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 복부 지방량(Fat mass) 또는 지방 무게를 나타낸 것이다. miR204 억제제는 정상식이군에서는 복부 지방량에 영향을 미치지 않았으나, 고지방식이 마우스의 증가된 복부 지방량을 통계적으로 유의한 수준으로 감소시켰다.

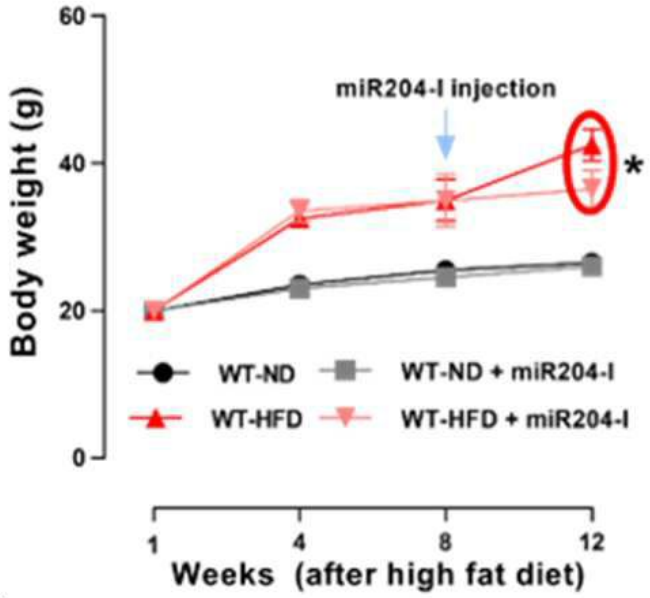
[0065] 도 4는 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 간 조직 지방 축적을 나타낸 것이다. miR204 억제제는 고지방식이 마우스의 간 조직에서 지방 축적을 현저하게 감소시켰다.

[0066] 도 5는 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 대식세포 마커(brown) 변화를 나타낸 것이다. miR204 억제제는 고지방식이 마우스의 간 조직에서 대식세포 지표인 CD68 발현을 현저하게 감소시켰다.

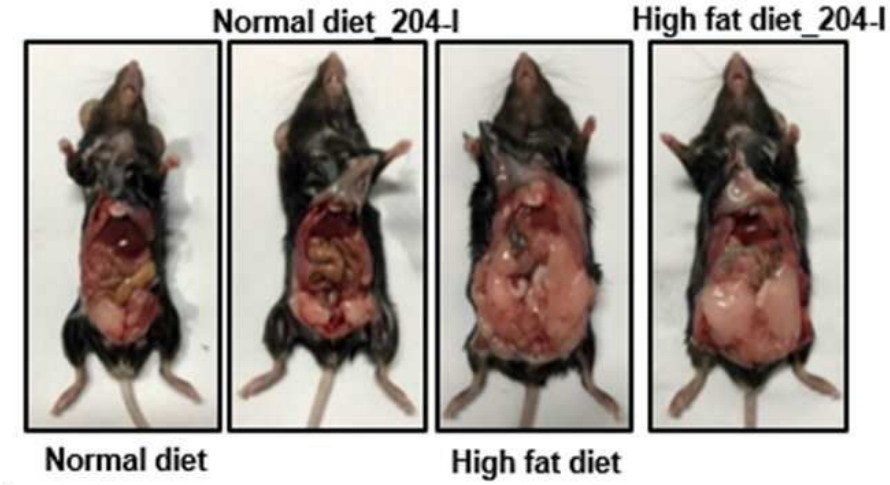
[0067] 도 6은 본 발명의 일 구현 예에 따른 고지방식이 마우스에서 miR204 투여 후 miR204 발현을 나타낸 것이다. miR204는 고지방식이 마우스의 간에서 발현이 증가되었고, miR204 억제제는 정상식이군과 고지방식이 마우스 모두에서 miR204의 발현을 통계적으로 유의한 수준으로 감소시켰다.

도면

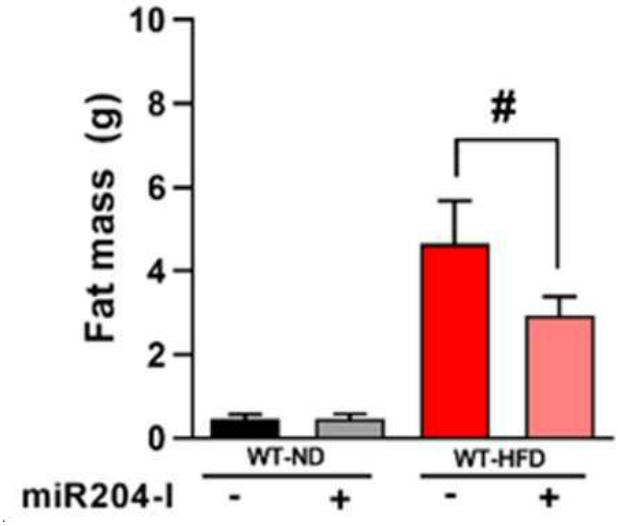
도면1



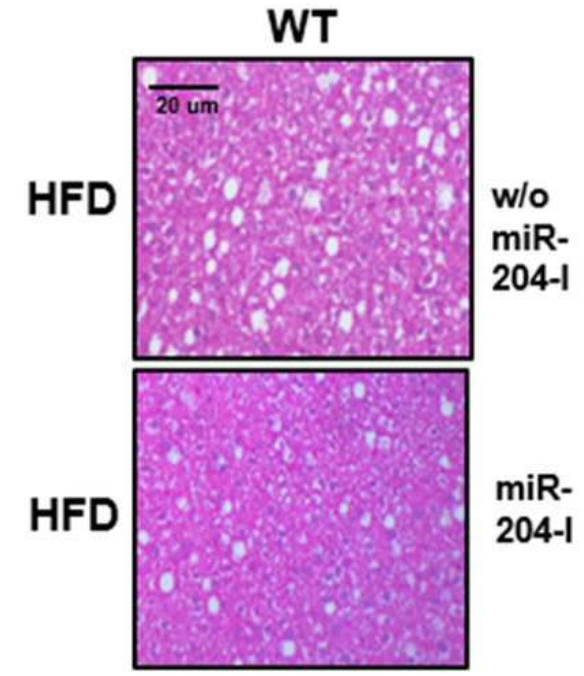
도면2


Normal diet_204-I
High fat diet_204-I
Normal diet
High fat diet

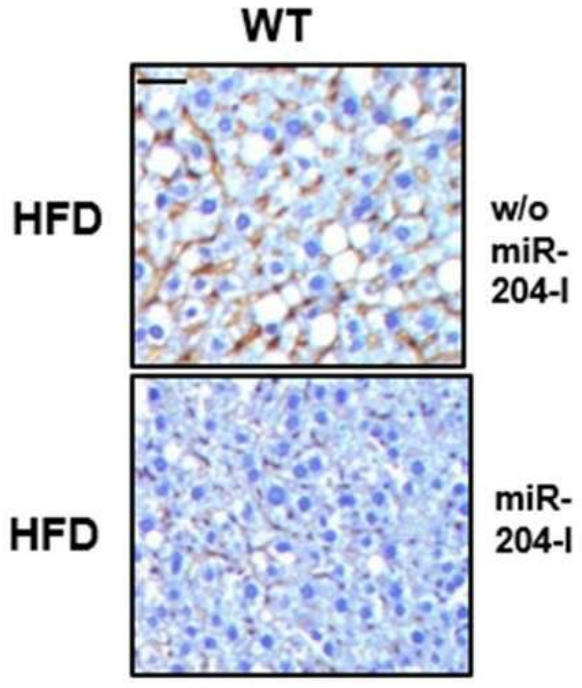
도면3


Fat mass (g)
10
8
6
4
2
0
#
WT-ND
WT-HFD
miR204-I
-
+
-
+

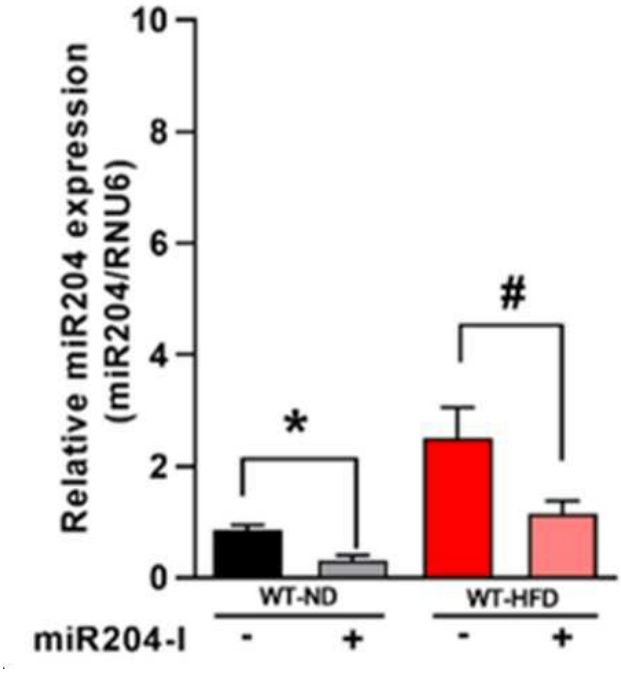
도면4


WT
20 um
HFD
w/o miR-204-l
HFD
miR-204-l

도면5


WT
HFD
w/o miR-204-l
HFD
miR-204-l

도면6



서 열 목 록

<110> CNU

<120> Composition for preventing or treating non-alcoholic fatty liver disease comprising miRNA204 inhibitor

<130> M21-8934

<160> 1

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR204 inhibitor

<400> 1

aggatgacaa aggga 15