

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0151414

(43) 공개일자 2022년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 48/00 (2006.01) A23L 33/13 (2016.01)

A61K 31/711 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2013.01)

A23L 33/13 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2021-0058632

(22) 출원일자 2021년05월06일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

조성래

서울특별시 용산구 이촌로 347, 11동 103호(서빙고동, 신동아아파트)

김성훈

강원도 원주시 관부면 시청로 264, 101동 404호(원주 더샵아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인인벤싱크

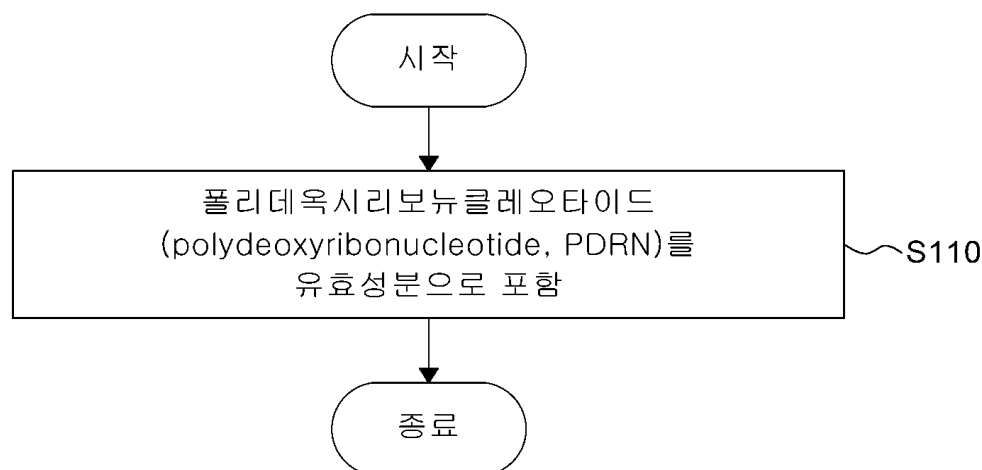
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 명세서에서는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/711 (2013.01)

A61P 9/10 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/326 (2013.01)

(72) 발명자

백아름

서울특별시 서대문구 연대동문길 113, 402호

조성문

서울특별시 서대문구 신촌로11길 31-4, 103호(창천동)

명세서

청구범위

청구항 1

폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 허혈성 뇌질환은,

저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE), 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 뇌경색(lacune), 두부손상(head trauma), 뇌순환대사장애, 뇌 기능혼수, 외상성 뇌손상, 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 헌팅턴병 및 파킨슨 병 중 적어도 하나를 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 허혈성 뇌질환은,

저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)인, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 조성물은,

약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 어주번트로 이루어진 그룹 중 적어도 하나를 더 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 조성물은,

경구, 경피, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하 내 및 비강으로 이루어진 그룹 중 적어도 하나의 투여경로를 통해 투여되는 것을 특징으로 하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 조성물은,

정제, 연고제 또는 주사제로 제형화된, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 PDRN은,

30 내지 150 $\mu\text{g/ml}$ 인, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 PDRN은,

Bax, mTOR 및 DKK-1 중 적어도 하나의 발현을 감소시킴으로써,

신경 보호 및 신경 재생에 대한 효과를 나타내는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 PDRN은,

BCL-2, VEGF, BDNF, WNT-3 α 및 β 중 적어도 하나의 발현을 증가시킴으로써,

상기 신경 보호 및 신경 재생에 대한 효과를 나타내는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 PDRN은,

TNF α , iNOS, IL-1 β , CSF1, STAT1 및 IL-6 중 적어도 하나의 발현을 감소시킴으로써,

항염증에 대한 효과를 나타내는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능성 식품.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 PDRN은,

30 내지 150 $\mu\text{g/ml}$ 인, 허혈성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능성 식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 허혈성 뇌질환은 주로 혈전 및 색전 등에 의해 뇌에 혈류를 공급하는 혈관에 병리학적 이상이 생기는 질환의 총칭이며, 저산소성 허혈성 뇌병증, 허혈성 뇌졸중, 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 헌팅턴병, 파킨슨병 등이 포함될 수 있다.

[0003] 이 중, 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)은 다양한 원인으로 뇌세포에 산소 전달이 감소하게 되어 발생하는 뇌의 손상이다. 예를 들어, 저산소성 손상의 원인으로는 폐에서부터의 산소 전달 이상, 동맥내 산소의 저하, 혈액소 부족 등에 의한 빈혈성 저산소증, 독성 물질에 의한 중독으로 세포 내 산소 전달의 부전 등이 있다.

[0004] 저산소성 허혈성 뇌병증은 아주 빠른 세포의 사멸을 유도하여, 혈소판 응집 및 혈전성 지혈이 급격하게 진행됨에 따라, 신경계 고유의 세포, 염증 및 면역 세포의 이동, 간세포(parenchymal cells)의 사멸 및 세포 과편의

형성 등의 다양한 합병증을 초래한다.

- [0005] 즉, 저산소성 허혈성 뇌병증은 저산소증 자체에 의한 손상 외에도, 이차적인 손상인 대사성산증, 세포 파괴, 재판류 손상을 초래하여 병증을 더욱 악화시킬 수 있다.
- [0006] 보다 구체적으로, 뇌는 저산소증에 대한 예민도 및 저항성이 뇌에 포함되어 있는 각각의 조직에 따라 상이하여 불규칙한 손상이 나타날 수 있다. 예를 들어, 저산소성 허혈성 손상에 취약한 뇌의 부위로는 해마체, 소뇌의 퍼킨제 세포(Cerebellar Purkinje cells) 및 신피질세포층 3, 5, 6(Neocortical neurons in layers 3, 5, 6)이 있으며, 저산소성 상태가 보다 경과될 경우, 대뇌 전체, 물란도피질 주변부(Perirolandic cortex), 소뇌 및 심부회색질(Deep grey matter structures)까지도 손상이 유발될 수 있다.
- [0007] 저산소성 허혈성 뇌병증은 전술한 바와 같이 뇌의 다양한 부위에 손상을 초래할 수 있음에 따라, 식물 인간과 같은 각성 상태의 저하, 인지 저하, 뇌전증, 자율신경계 부전, 운동 장애 등의 다양한 형태의 임상 증상 및 합병증을 유발할 수 있다.
- [0008] 한편, 이러한 허혈성 뇌질환의 치료법으로 사용되고 있는 방법은 임상 실험에서 성공한 혈전 용해술을 제외하면, 전무한 실정이며, 예방적 치료 방법에서 있어서도 항산화제 또는 면역억제제가 사용될 수 있으나, 이러한 물질들은 독성으로 인하여 제한적으로 사용될 수밖에 없다.
- [0009] 이에, 저산소증에 의하여 손상된 신경세포의 사멸을 감소시키며, 혈류를 회복시킬 수 있는, 새로운 허혈성 뇌질환에 대한 치료제의 개발이 필요한 실정이다.
- [0010] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 한편, 본 발명의 발명자들은, 허혈성 뇌질환 치료제로서, 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 주목하였다. PDRN은 어류의 정액에서 추출한 DNA의 조각으로 세포성장 촉진, 상처 치료, 세포치료 등의 효과가 알려지면서, 의학계에서 다방면으로 사용되고 있다. 보다 구체적으로, PDRN은 DNA 중합체로 생체 구성성분이기 때문에 합성물질 등에서 나타나는 알러지 반응이나 체내 거부반응이 없고, 주성분이 음전하를 가지는 DNA로 이루어져 친수성의 특성을 지닌 물질로 이러한 특성들로 인해 산업적 적용이 매우 용이하다. 나아가, PDRN은 여러 임상에서 중증 상처의 회복, 혈관 신생, 빠른 피부재생의 효과가 확인되었으나, 중추신경계에 대한 효과는 전무한 실정이다.
- [0012] 이에, 본 발명의 발명자들은 PDRN을 허혈성 뇌질환에 적용하고자 하였으며, 결국, PDRN가 허혈로 인한 손상된 신경세포 및 혈관세포를 보호 또는 재생시킬 수 있다는 것 발견하였다.
- [0013] 보다 구체적으로, 본 발명의 발명자들은 특정 농도의 PDRN를 처리할 경우, 신경세포 및 혈관세포를 포함하는 다양한 세포에서 염증을 유발과 관련된 인자 및 세포 사멸을 유도하는 인자가 감소된다는 것을 발견하였다.
- [0014] 더욱이, 본 발명의 발명자들은 특정 농도의 PDRN를 처리할 경우, 신경세포 및 혈관세포에서 분화, 생성 및 재생을 촉진할 수 있는 인자가 증가된다는 것을 발견하였다.
- [0015] 이에, 본 발명의 발명자들은 저산소 및 저영양으로 인하여 초래된 허혈성 뇌질환을 특정 농도의 PDRN를 처리를 통하여 극복할 수 있다는 것을 인지하였다.
- [0016] 따라서, 본 발명이 해결하고 하는 과제는, 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함함으로써, 허혈성 뇌질환을 예방 또는 치료할 수 있는 약학적 조성물 및 개선용 건강 기능성 식품을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0018] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물이

제공된다.

- [0019] 본 발명의 특징에 따르면, 허혈성 뇌질환은, 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE), 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 뇌경색(lacune), 두부손상(head trauma), 뇌순환대사장애, 뇌 기능혼수, 외상성 뇌손상, 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 헌팅턴병 및 파킨슨 병 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 저산소 및 저영양 상태 이후 재관류로 인하여 발생하는 허혈성 질환을 모두 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명의 일 실시예에 따른 폴리데옥시리보뉴클레오타이드 (polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)에 가장 효과적일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 본 발명의 조성물은, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 어주번트로 이루어진 그룹 중 적어도 하나를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 조성물은, 경구, 경피, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하 내 및 비강으로 이루어진 그룹 중 적어도 하나의 투여경로를 통해 투여되는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 조성물은, 정제, 연고제 또는 주사제로 제형화될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 본 발명의 조성물에 포함되어 있는 PDRN을 변형시키지 않으며, 이를 포함할 수 있는 다양한 형태로 모두 제형화될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, PDRN은, 30 내지 150 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, PDRN은, Bax, mTOR 및 DKK-1 중 적어도 하나의 발현을 감소시킴으로써, 신경 보호 및 신경 재생에 대한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, PDRN은, BCL-2, VEGF, BDNF, WNT-3 α 및 β 중 적어도 하나의 발현을 증가시킴으로써, 신경 보호 및 신경 재생에 대한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, PDRN은, TNF α , iNOS, IL-1 β , CSF1, STAT1 및 IL-6 중 적어도 하나의 발현을 감소시킴으로써, 항염증에 대한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0027] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 폴리데옥시리보뉴클레오타이드 (polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능성 식품이 제공된다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, PDRN은, 30 내지 150 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0029] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것에 불과하므로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니된다.

발명의 효과

- [0030] 본 발명은 허혈성 뇌질환에 대한 치료 및 또는 예방 효과를 제공할 수 있다.
- [0031] 보다 구체적으로, 본 발명은 저산소 및 영양 결핍 등의 다양한 스트레스에 의하여 초래된 염증 및 세포사멸 반응을 감소시켜, 신경세포 및 혈관세포를 보호하고, 이의 분화, 생성 및 재생을 촉진시켜, 전술한 스트레스에 의하여 초래된 뇌질환을 예방 및 치료할 수 있다.
- [0032] 나아가, 본 발명은 신경세포 및 혈관세포뿐만 아니라, 다양한 세포를 분화, 발달 및 성장을 시킬 수 있음에 따라, 저산소 및/또는 저영양으로 인하여 초래된 다양한 허혈성 질환에 대해서도 예방 및 치료할 수 있다. 이에, 본 발명은 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE), 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 뇌경색(lacune), 두부손상(head trauma), 뇌순환대사장애, 뇌 기능혼수, 외상성 뇌손상, 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 헌팅턴병 및 파킨슨 병 중 적어도 하나를 포함하는 허혈성 뇌질환에 대하여, 예방 및/또는 치료 효과를 가질 수 있다.
- [0033] 즉, 본 발명은 저산소 및 영양 결핍 이후 나타나는 재관류 시 발생하는 신경세포의 과흥분을 방지함으로써, 허

혈성 재관류로 인한 신경세포의 손상을 효과적으로 억제할 수 있음에 따라, 허혈성 뇌졸중을 비롯한 허혈성 뇌질환의 예방, 개선 및 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

[0034] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법의 절차를 도시한 것이다.

도 2는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 효과 확인을 위한 저산소성 허혈성 뇌병증 모델 구축 및 본 발명의 조성물 처리 과정을 도시한 것이다.

도 3a는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 세포 생존율 결과를 도시한 것이다.

도 3b는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 염증 반응 인자에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 3c는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 혈관 생성에 대한 결과를 도시한 것이다

도 3d는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 신경 보호에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 3e는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 신경 재생에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 3f는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 세포 사멸에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 4a 내지 4d는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 항염증 효과 관련 유전자 발현 결과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 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 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 용어, "예방"은, 조성물의 투여로 뇌질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 용어, "치료"는, 본 발명의 조성물의 투여로 인해 이미 유발된 뇌질환의 증세가 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 의미한다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 용어, "개체"는, 본 발명의 조성물을 통하여 신경세포 및/또는 혈관세포의 재생, 보호, 생성에 대한 효과 및 항염증에 대한 효과를 가질 수 있는 대상체를 의미할 수 있으며, "숙주", "대상체" 및 "환자"와 같은 용어와 혼용되어 사용될 수 있다

[0040] 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물

[0041] 이하에서는 도 1을 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 대하여 설명하도록 한다.

[0042] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법의 절차가 도시된다. 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법은 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는 단계(S110)를 포함한

다.

- [0043] 이때, PDRN은 어류의 정액에서 추출한 DNA의 조각을 의미할 수 있으며, 당업계에서 상업적으로 어류의 이리 및 정액에서 추출된 모든 물질이 사용될 수 있다. 이때, 바람직한, PDRN의 분자량은 50 내지 1500 kDa일 수 있다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 사용된 PDRN는 합성된 물질이 아닌 천연 물질일 수 있다.
- [0044] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 사용된 PDRN의 농도는 30 내지 150 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이때, PDRN의 농도가 30 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 경우, 이의 효과가 미미할 수 있으며, 150 $\mu\text{g/ml}$ 이상일 경우, 증가에 따른 효과의 증가가 매우 미약하고, 제형상의 안정성이 확보되지 않을 수 있음에 따라, 바람직한 PDRN의 농도는 30 내지 150 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있다.
- [0045] 이러한, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 사용된 PDRN는 Bax, mTOR 및 DKK-1 중 적어도 하나의 발현을 감소시킴으로써, 신경 보호 및 신경 재생에 대한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0046] 더욱이, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 사용된 PDRN는 BCL-2, VEGF, BDNF, WNT-3 α 및 β 중 적어도 하나의 발현을 증가시킴으로써, 신경 보호 및 신경 재생에 대한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0047] 더욱이, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 사용된 PDRN는 TNF α , iNOS, IL-1 β , CSF1, STAT1 및 IL-6 중 적어도 하나의 발현을 감소시킴으로써, 항염증에 대한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0048] 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 통하여 예방 또는 치료 효과를 가질 수 있는 허혈성 뇌질환은 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE), 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 뇌경색(lacune), 두부손상(head trauma), 뇌순환대사장애, 뇌 기능혼수, 외상성 뇌손상, 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 헌팅턴병 및 파킨슨 병 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 저산소 및 저영양상태 이후 재관류로 인하여 유발된 다양한 허혈성 질환을 모두 포함할 수 있다.
- [0049] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법은 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 어주번트로 이루어진 그룹 중 적어도 하나를 포함하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물 경구 또는 비경구 투여에 적합한 의약품 제제의 형태로 제조가 가능할 수 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 어주번트는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 또한, 제형 제조시에 통상적으로 사용되고 있는 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당 업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화 될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법은 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 약제학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 이러한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있으며, 구체적으로 염기가 부가되어 생성된 염기부가염이 포함될 수 있다. 이때, 염기는 알칼리금속 수산화물 (예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨), 알칼리금속 중탄산염 (예를 들면, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨), 알칼리금속 탄산염 (예를 들면, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘) 등과 같은 무기염기, 또는 1차, 2차 3차 아민 아미노산과 같은 유기염기가 포함될 수 있다. 또한, 전술한 약제학적으로 허용 가능한 염 이외에도 수화물 또는 용매화물도 포함될 수 있다. 본 발명의 조성물로서 수화물 및 용매화물은 모화합물을 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화 또는 재결정화하여 제조될 수 있다. 또는 본 발명의 조성물을 분리하는 동안 또는 조성물의 흡습성으로 인해 시간이 경과함에 따라 용매화물 (특히 수화물)이 형성될 수도 있다.
- [0051] 또한, 본 발명의 조성물을 사용하여 통상적인 방법에 따라 약학 제형을 제조할 수 있다. 제형의 제조에 있어, 활성성분을 담체와 함께 혼합하거나, 담체로 희석하거나, 캡슐, 새세이 또는 기타 용기 형태의 담체 내에 봉입

시킬 수 있다. 따라서 제형은 정제, 환제, 분제, 캡슐, 새세이, 엘릭씨르, 현탁제, 에멀전, 액제, 시럽제, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀제, 주사용 용액 또는 현탁액, 연고제, 크림제, 겔제 또는 로션제 등의 형태일 수 있다.

[0052] 이에, 본 발명의 조성물의 투여경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 경구, 비강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 장관, 설하 또는 국소 투여가 가능하다.

[0053] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0054] 이상의 본 발명의 일 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조 방법에 따라, 허혈성 뇌질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 약학적 조성물이 제조될 수 있다.

[0055] 나아가, 동일한 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(polydeoxyribonucleotide, PDRN)를 유효성분으로 포함하는 단계(S110)를 포함함에 따라, 허혈성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능성 식품이 제조될 수 있다. 이때, 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 전식, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 그 밖에도 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0056] **본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 효과 확인**

[0057] 이하에서는 도 2 내지 4d를 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 효과에 대하여 설명하도록 한다.

[0058] 먼저, 도 2를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 효과 확인을 위한 저산소성 허혈성 뇌병증 모델 구축 및 본 발명의 조성물 처리 과정이 도시된다.

[0059] 본 발명의 조성물의 효과 확인은 Neuro2A 세포(neuroblastoma cell line)를 신경세포(Neuron cell)로 분화시킨 뒤, 이를 산소-포도당 결핍(Oxygen Glucose Deprivation, OGD)을 유도하여 손상된(저산소성 허혈성) 신경세포 모델을 구축하였으며, 이에 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물(PDRN) 및 대조군(PBS)을 처리하여 수행되었다.

[0060] 이때, Neuro2A 세포(neuroblastoma cell line)를 신경세포(Neuron cell)로 분화시키는 과정에서는 Neuro2A 세포를 10% FBS가 함유된 DMEM 배지를 사용하여 37℃, 5% CO₂ 환경에서 1일간 배양한 뒤(D0 내지 D1), 20 μM의 retionic acid(RA) 및 2% FBS가 함유된 DMEM 배지에서 4일간 배양하여(D1 내지 D4) 신경세포로 분화시켰다.

[0061] 그 다음, 산소-포도당 결핍(Oxygen Glucose Deprivation, OGD)을 유도하여 손상된(저산소성 허혈성) 신경세포 모델을 구축하는 과정에서는, 분화된 신경세포를 glucose free DMEM 배지를 사용하여 1% O₂ tension의 혐기성 챔버에서 3시간 동안 배양하였다. 이에, 혐기적 조건에서 3시간 동안 배양된 신경세포는 전술한 배양조건이 아닌 일반적인 배양 조건 즉, FBS가 함유된 DMEM 배지를 사용하여 37℃, 5% CO₂ 환경에서 배양될 경우, 저산소증 및 재관류 손상(Hypoxia and reperfusion injury)이 유발되어, 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 모델로 사용될 수 있다.

[0062] 그 다음, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물(PDRN) 및 대조군(PBS)을 처리하는 과정에서는, OGD가 유도된 신경세포 모델에 PDRN 또는 PBS를 각각 처리하여 37℃, 5% CO₂ 환경에서 18시간 이상 배양한 뒤, 재관류 및 본 발명의 조성물 처리에 대한 효과를 확인하였다.

[0063] 이에, 도 3a를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 세포 생존율 결과가 도시된다. 이때, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 OGD가 유도된 신경세포 모델 즉, HIE 모델에 각각 50 μg/ml 또는 100 μg/ml씩 처리되었다. 나아가, 세포 계수를 위하여, Cell Counting Kit8가 사용되었다.

[0064] 보다 구체적으로, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 처리된 OGD 그룹(OGD+PDRN 50 μg/ml 및 OGD+PDRN 100 μg/ml)은 대조군 즉, PBS만 처리된 OGD 그룹(OGD)보다 유의하게 세포 생존율(cell viability)이 높은 것으로 나타난다(P<0.05).

[0065] 나아가, 100 μg/ml의 본 발명의 조성물이 처리된 그룹(OGD+PDRN 100 μg/ml)은 50 μg/ml의 본 발명의 조성물이 처리된 그룹(OGD+PDRN 50 μg/ml)보다 유의하게 세포 생존율이 높은 것으로 나타난다(P<0.05).

- [0066] 즉, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 신경세포의 생존율을 효과적으로 향상시킬 수 있으며, 본 발명의 조성물에 대한 처리량에 따라 비례적으로, 세포 생존율이 증가될 수 있다.
- [0067] 이하에서는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 염증, 혈관생성능, 신경보호능, 신경재생능 및 세포사멸의 효과와 관련된 RNA 수준의 유전자 발현을 확인하기 위하여, 실시예로서, 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 본 발명의 조성물을 처리한 뒤, SYBRgreen에 기초한 rtPCR 방법을 수행하였다. 나아가, 대조군으로서, OGD가 유도되지 않은 정상 신경세포(NON-OGD)를 비교예 1 및 PBS가 처리되고 OGD가 유도된 저산소성 허혈성 뇌병증 신경세포 모델(NON-OGD)를 비교예 2로 설정한 뒤, 본 발명의 실시예와 비교하였다.
- [0068] 도 3b를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 염증 반응 인자에 대한 결과가 도시된다.
- [0069] 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 염증 반응 관련 인자인 iNOS, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현이 유의하게 낮은 것으로 나타난다($P < 0.05$).
- [0070] 나아가, 본 발명의 실시예에 대한 iNOS의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 0.4, 0.1배 낮은 것으로 나타나며, 본 발명의 실시예에 대한 TNF- α 의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 0.3, 0.09 배 낮은 것으로 나타나며, 본 발명의 실시예에 대한 IL-1 β 의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 0.4, 0.1배 낮은 것으로 나타난다.
- [0071] 보다 구체적으로, 염증성 사이토카인인 TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β (interleukin-1beta)과 염증 유발 단백질인 iNOS(inducible nitrous oxide)는 체내에서 염증 반응의 촉매 및 매개체로 작용하는 인자이며, 이들의 증가는 근육의 이화작용을 촉진시켜 근육량의 감소 및 체내의 지방을 축적시켜 면역 노화 현상까지 유발시킬 수 있다.
- [0072] 따라서, 본 발명의 조성물은, 산소-포도당 결핍으로 유도된 염증 반응을 완화시킬 수 있으며, 이에 따라 연쇄적으로 나타날 수 있는 면역 노화 현상까지도 예방할 수 있다.
- [0073] 도 3c를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 혈관 생성에 대한 결과가 도시된다.
- [0074] 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 혈관 생성 인자인 VEGF의 발현이 유의하게 높은 것으로 나타난다($P < 0.05$). 나아가, 본 발명의 실시예에 대한 VEGF의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 2.5, 13.4배 높은 것으로 나타난다.
- [0075] 이때, 혈관 내피 세포 성장 인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 혈관 신생을 촉진하는 내재적 인 인자로서, 혈관 생성(angiogenesis)뿐만 아니라, 배아발생에서의 혈관발달(vasculogenesis), 림프의 발생 및 항상성 유지에도 관여한다. 즉, VEGF는 많은 성장인자 수용체와 마찬가지로 세포 이동, 생존 및 증식에도 관여할 수 있으며, 삼차원의 혈관을 형성할 수 있는 신호를 전달하거나 혈관 투과성을 조정하는 기능을 가질 수 있다.
- [0076] 따라서, 본 발명의 조성물은, VEGF의 발현을 향상시켜 혈관의 생성을 촉진시킬 수 있으며, 나아가, 신경 및 혈관 세포를 포함하는 다양한 세포의 이동, 생존 및 증식을 활성화시켜 향상시킬 수 있다.
- [0077] 도 3d를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 신경 보호에 대한 결과가 도시된다.
- [0078] 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 mTOR의 발현이 유의하게 낮은 것으로 나타난다($P < 0.05$). 또한, 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 BDNF의 발현이 유의하게 높은 것으로 나타난다($P < 0.05$).
- [0079] 나아가, 본 발명의 실시예에 대한 mTOR의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 0.3배, 0.09배 낮은 것으로 나타나며, 본 발명의 실시예에 대한 BDNF의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 2.7, 6.5배 높은 것으로 나타난다.
- [0080] 이때, mTOR(mammalian target of rapamycin)는 PIKK (PI3K-related kinase) 그룹에 속하는 세린(serine)/트레오닌(threonine) 단백질 인산화효소(kinase)로서, 성장인자, 영양, 스트레스 자극에 의한 세포의 성장, 증식, 자가포식(autophagy), 단백질 합성에 관여할 수 있다. 보다 구체적으로, mTOR은 자가포식과도 밀접한 연관성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 세포 사멸에 상당한 영향을 미치는 염증반응 및 이와 관련된 chemokine의 발현에도 영향을 미치며, 노화, 영양 결핍 및 스트레스에 의하여, mTOR의 활성 및 발현이 증가될 수 있다. 나아가, 신경세포(neuron)에서 기능 이상으로 mTOR의 신호가 증가하면, 신경세포 사멸에 따른 기억 저장 능력의 저하를 가져

을 수 있다. 또한, mTOR은 지질대사의 동화작용 및 이화작용에 중심 기전임에 따라, 이의 과도한 활성화는 비만, 인슐린 저항성 등의 대사 작용을 초래할 수 있다. 이에, mTOR가 억제될 경우, 자가포식력의 증진, 수명과 관련된 유전자의 활성화, 전위억제, 활성 산소종(reactive oxygen species) 생산의 감소를 유발하여, 신경세포를 포함하는 다양한 세포의 노화 및 사멸을 감소시킬 수 있다.

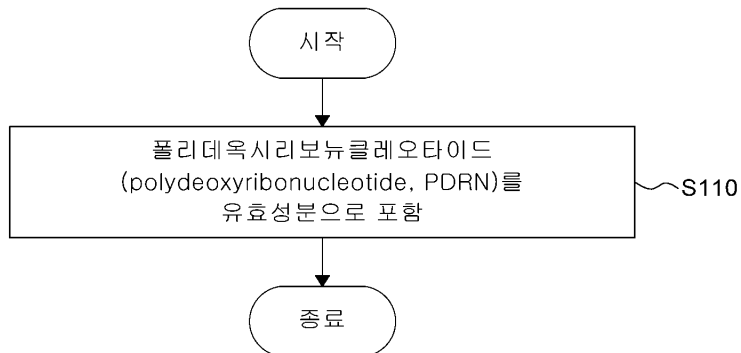
- [0081] 따라서, 본 발명의 조성물은, mTOR의 발현을 감소시킴에 따라, 신경세포에 대한 노화 및 사멸을 감소시킬 수 있다.
- [0082] 나아가, BDNF(Brain-Derived Neurotrophic Factor)는 신경영양인자(neurotrophins)로서, 신경세포의 생존 및 분화를 촉진시킬 수 있으며, 시냅스전달(synaptic transmission)과 시냅스 가소성(synapse plasticity)의 분자 기전 즉, 신경세포 간 신호전달 경로를 활성화시킬 수 있다.
- [0083] 따라서, 본 발명의 조성물은, BDNF의 발현을 증가시킴에 따라, 신경세포 간 신호전달을 활발하게 향상시켜, 신경세포에 대한 분화, 발달 및 성장을 촉진시킬 수 있으며, 나아가, 신경세포의 생존을 향상시킬 수 있다.
- [0084] 결국, 본 발명의 조성물은, mTOR의 발현을 감소시키고, BDNF의 발현을 증가시킴에 따라, 신경세포를 다양한 스트레스로부터 보호하며, 신경세포가 안정적으로 분화, 발달 및 성장시킬 수 있다.
- [0085] 도 3e를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 신경 재생에 대한 결과가 도시된다.
- [0086] 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 WNT-3 α 및 β 의 발현이 유의하게 높은 것으로 나타난다(P<0.05). 또한, 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 DKK-1의 발현이 유의하게 낮은 것으로 나타난다(P<0.05).
- [0087] 나아가, 본 발명의 실시예에 대한 WNT-3 α 의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 3.5, 11.7 배 높은 것으로 나타나며, 본 발명의 실시예에 대한 β -Catenin의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 3.7, 20.5 배 높은 것으로 나타난다. 또한, 본 발명의 실시예에 대한 DKK-1의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 0.2, 0.04 배 낮은 것으로 나타난다.
- [0088] 이때, WNT-3 α 는 신경계 성장을 유도하는 단백질로, 손상된 신경 재생을 재생시킬 수 있다. 나아가, WNT-3 α 및 β 에 따른 기전(pathway)는 아밀로이드 베타에 의한 신경세포의 독성을 감소시켜, 신경세포를 보호할 수 있다.
- [0089] 따라서, 본 발명의 조성물은, WNT-3 α 및 β 의 발현을 증가시킴에 따라, 신경세포의 보호뿐만 아니라 재생능까지 향상시킬 수 있다.
- [0090] 나아가, DKK-1(Dkkopf1)은 전술한 WNT-3 α / β -Catenin 신호의 억제제임에 따라, 이의 발현이 감소됨에 따라, 전술한 WNT-3 α 및 β 에 의한 신경세포 보호 및 재생능이 보다 활발하게 활성화되어, 이의 효과가 향상될 수 있다.
- [0091] 도 3f를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 세포 사멸에 대한 결과가 도시된다.
- [0092] 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 Bax의 발현이 유의하게 낮은 것으로 나타난다(P<0.05). 또한, 본 발명의 실시예는 비교예 1 및 2보다 Bcl-2의 발현이 유의하게 낮은 것으로 나타난다(P<0.05).
- [0093] 나아가, 본 발명의 실시예에 대한 Bax의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 0.5, 0.1 배 낮은 것으로 나타나며, 본 발명의 실시예에 대한 Bcl-2의 발현량은 비교예 1 및 2보다 각각 3.5, 10.8배 높은 것으로 나타난다.
- [0094] 이때, Bax는 세포에 손상을 입혀 세포사멸(apoptosis)을 유도할 수 있는 인자이다.
- [0095] 따라서, 본 발명의 조성물은, Bax의 발현을 감소시킴에 따라, 신경세포뿐만 아니라 다양한 세포의 사멸을 감소시킬 수 있다.
- [0096] 나아가, Bcl-2는 전술한 Bax에 결합하여, 이의 구조변화를 유도하여 세포사멸을 억제시킬 수 있다.
- [0097] 따라서, 본 발명의 조성물은, Bcl-2의 발현을 증가시킴에 따라, Bax에 의한 신경세포를 포함하는 다양한 세포의 사멸을 예방 및 차단할 수 있다.
- [0098] 이상의 결과에 따라, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 저산소 및 영양 결핍 등의 다양한 스트레스에 의하여 초래된 염증 및 세포사멸 반응을 감소시켜, 신경세포 및 혈관세포

를 보호하고, 이의 분화, 생성 및 재생을 촉진시켜, 전술한 스트레스에 의하여 초래된 뇌질환을 예방 및 치료할 수 있다.

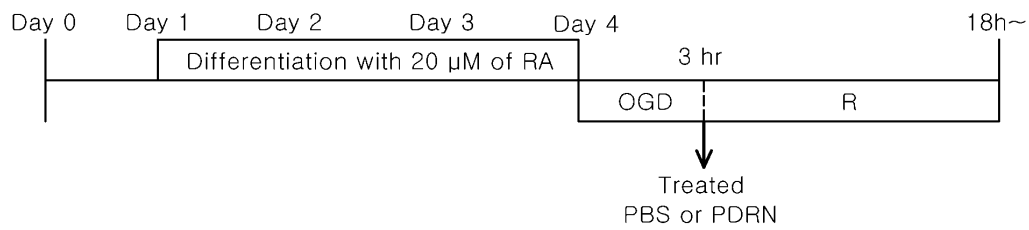
- [0099] 나아가, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 신경세포 및 혈관계 포뿐만 아니라, 다양한 세포를 분화, 발달 및 성장을 시킬 수 있음에 따라, 저산소 및/또는 저영양 이후 재관류로 인하여 초래된 다양한 허혈성 질환에 대해서도 예방 및 치료할 수 있다. 이에, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 저산소성 허혈성 뇌병증(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE), 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 뇌경색(lacune), 두부손상(head trauma), 뇌순환대사장애, 뇌 기능혼수, 외상성 뇌손상, 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 헌팅턴병 및 파킨슨 병 중 적어도 하나를 포함하는 허혈성 뇌질환에 대하여, 예방 및/또는 치료 효과를 가질 수 있다.
- [0100] 한편, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 항염증에 보다 효과적일 수 있다.
- [0101] 보다 구체적으로, 도 4a 내지 4d를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 항염증 효과 관련 유전자 발현 결과가 도시된다.
- [0102] 도 4a를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 따른 전사체(transcriptome) 프로파일링 분석 결과가 도시된다. 이때, RNA sequencing transcriptome array 분석은 Fold change가 1.7 이상 및 -1.7 이하이고, p-value <0.05으로 명명된 유전자만은 선별하여 differentially expressed genes (DEGs)를 확인하였으며, 이들의 발현을 SYBRgreen에 기초한 rtPCR 방법을 통하여 확인하였다.
- [0103] 먼저, 도 4a의 (a)를 참조하면, 2,736종의 유전자가 큰 발현 변화(log2(fold change) 1.7이상, -1.7이하)를 보인 것으로 나타나며, 이의 패턴은 비교예 1, 비교예 2 및 실시예에 따라 서로 상이한 것으로 나타난다.
- [0104] 나아가, 도 4a의 (b)를 참조하면, OGD 즉, 산소-포도당 결핍에 의하여, 상향 조절된 유전자는(up-regulated genes) 809종인 것으로 나타나며, 하향 조절된 유전자는(down-regulated genes) 838종인 것으로 나타난다.
- [0105] 또한, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 처리에 의하여, 상향 조절된 유전자는(up-regulated genes) 102종인 것으로 나타나며, 하향 조절된 유전자는(down-regulated genes) 210종인 것으로 나타난다.
- [0106] 보다 구체적으로, 도 4b를 참조하면, 전술한 도 4a에서 차등적으로 발현된 유전자에 대한 리스트가 도시된다. OGD의 유도 및 본 발명의 조성물 처리에 의하여 차별적으로 발현된 유전자는 Csf1, Il6, Stat1, Cxcl14, Hspa8, Ccl4, Cd14, Ptpn6, Ccl3, Lpl, Clqc, Rac2, Clqb 및 Ctsk인 것으로 나타나며, 이들의 발현은 OGD 및 본 발명의 조성물 처리에 의하여 상반되는 패턴은 갖는 것으로 나타난다.
- [0107] 이때, 도 4c를 참조하면, Csf1, Il6 및 Stat1는 OGD로 인하여 발현이 증가되는 것으로 나타나며, Csf1, Il6 및 Stat1는 염증세포 또는 암세포에 의하여 분비되는 염증 관련 인자이다. 즉, 산소-포도당 결핍으로 인하여, 염증 반응 인자가 증가될 수 있다.
- [0108] 반면에, 도 4d를 참조하면, 전술한 Csf1, Il6 및 Stat1의 발현은 본 발명의 조성물 처리로 인하여, 감소되는 것으로 나타난다.
- [0109] 즉, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 허혈성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 저산소 및 영양결핍 또는 전술한 상태 이후의 재관류에 의하여 초래된 염증 반응을 촉진시킬 수 있는 인자의 발현을 감소시킬 수 있으며, 이에 따라, 항염증 효과를 가질 수 있다.
- [0110] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시 예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시 예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시 예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

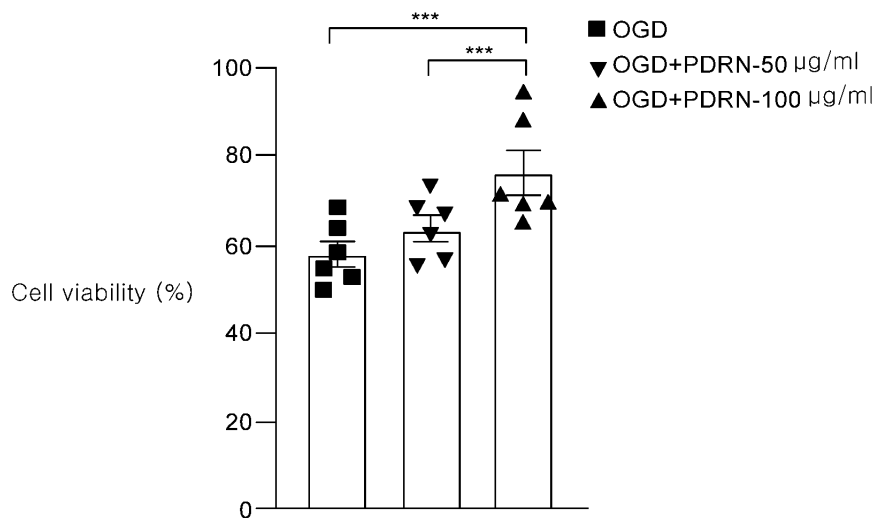
도면1



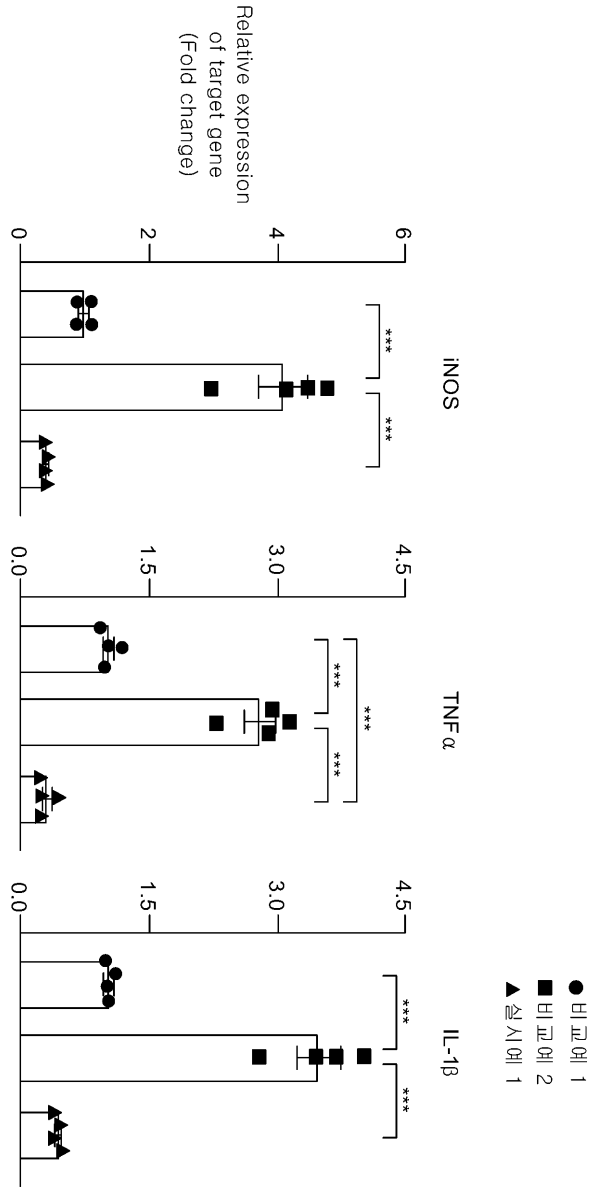
도면2



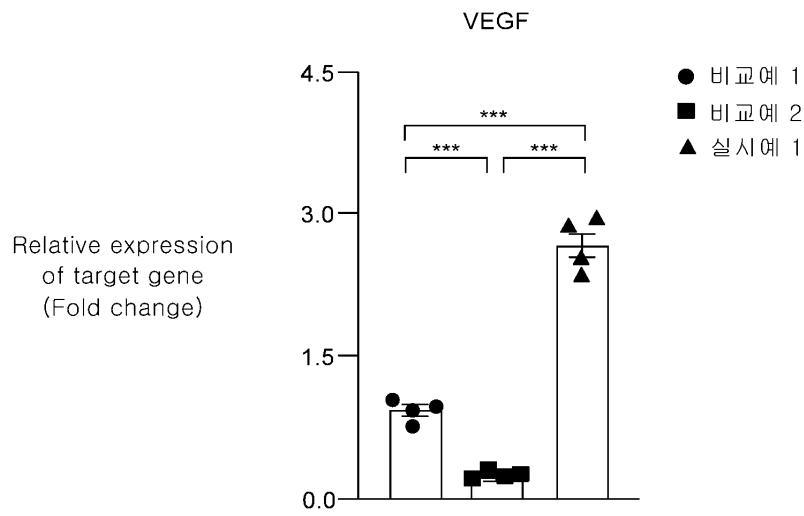
도면3a



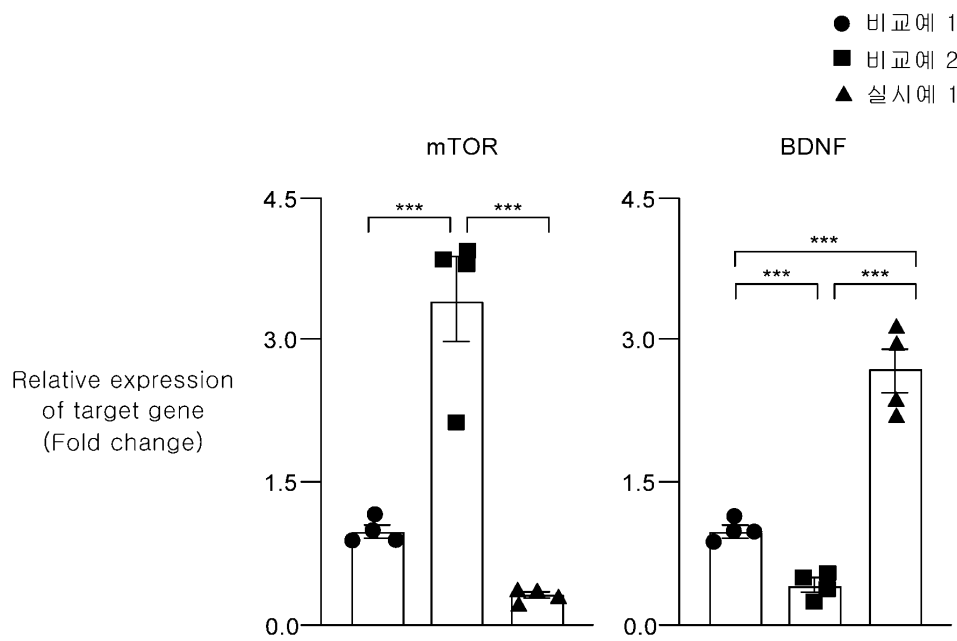
도면3b



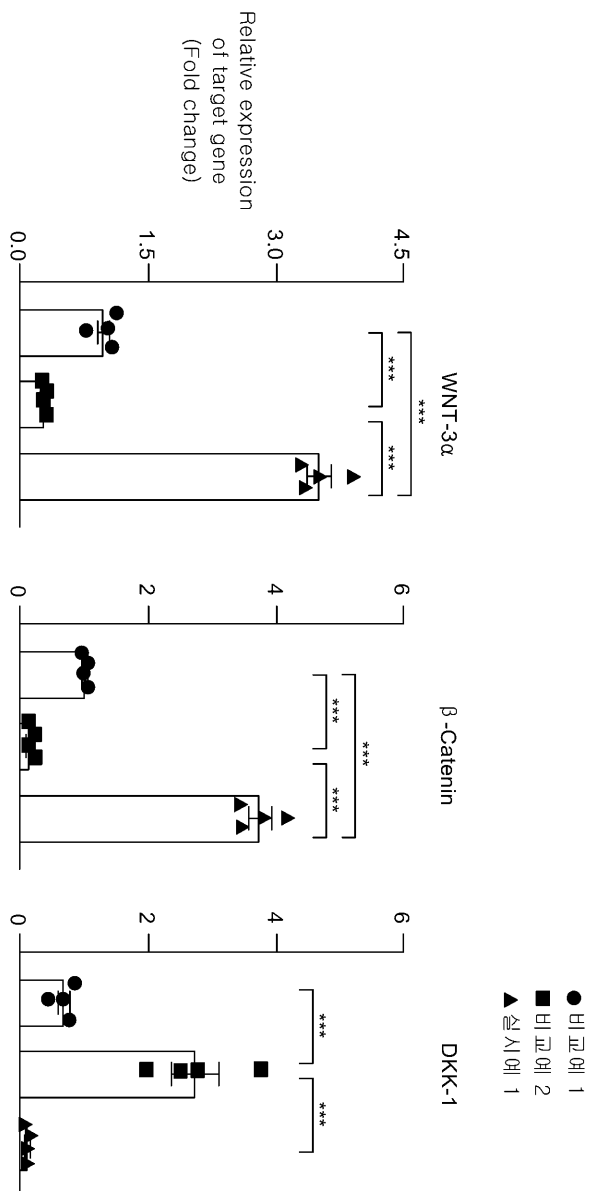
도면3c



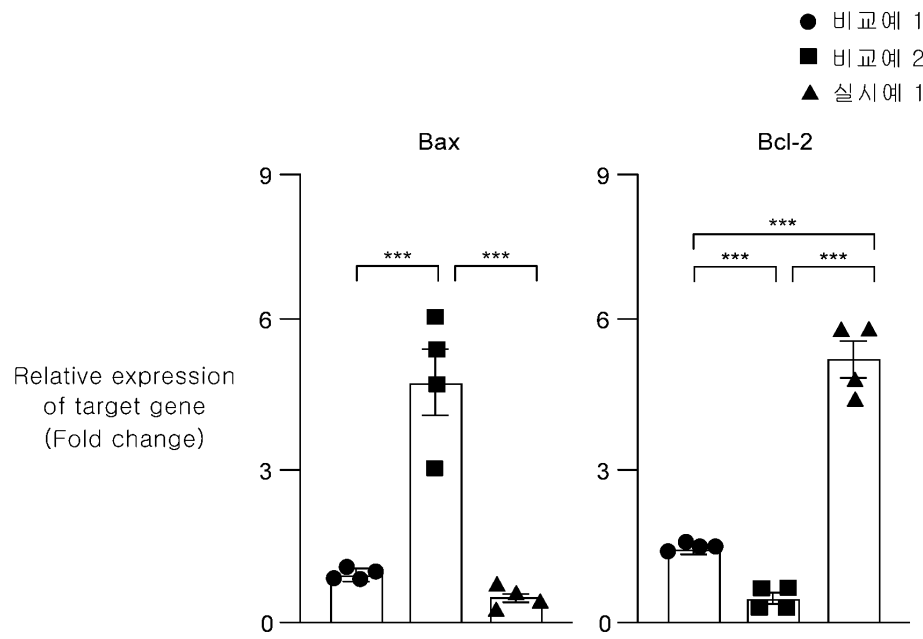
도면3d



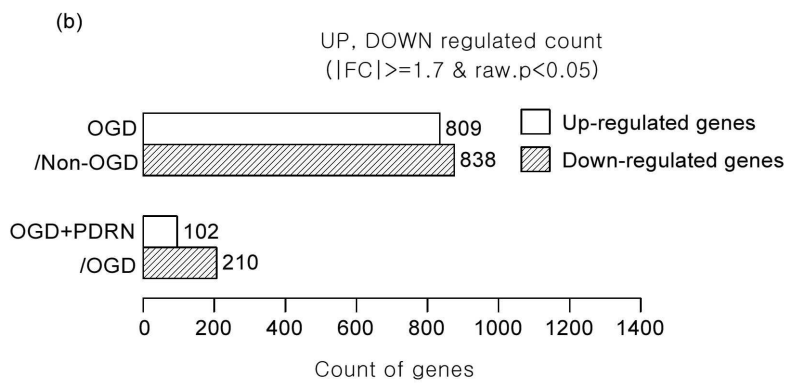
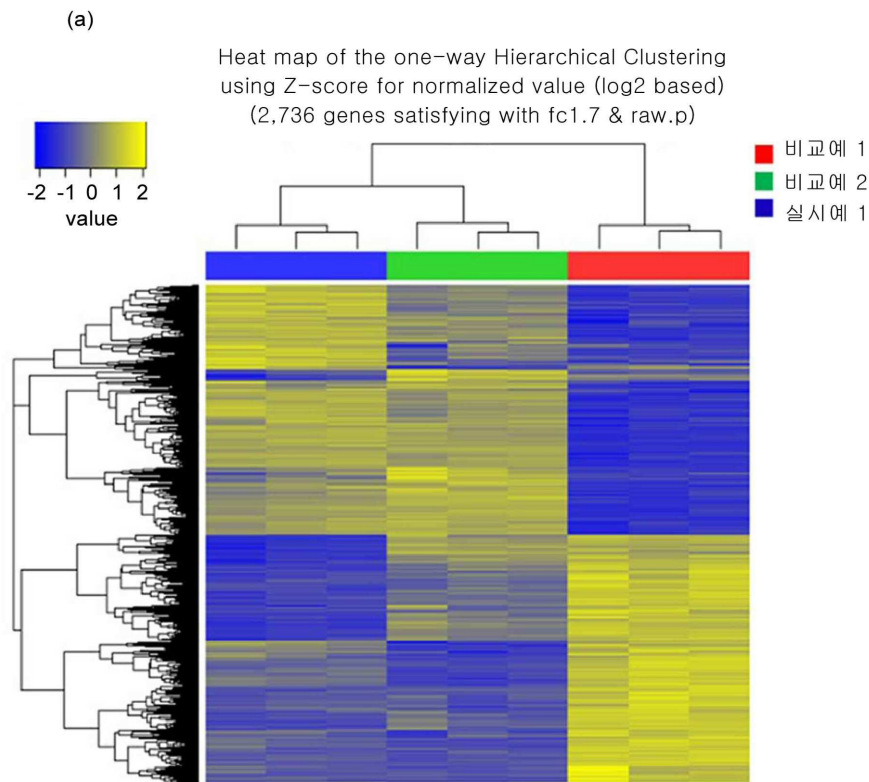
도면3e



도면3f



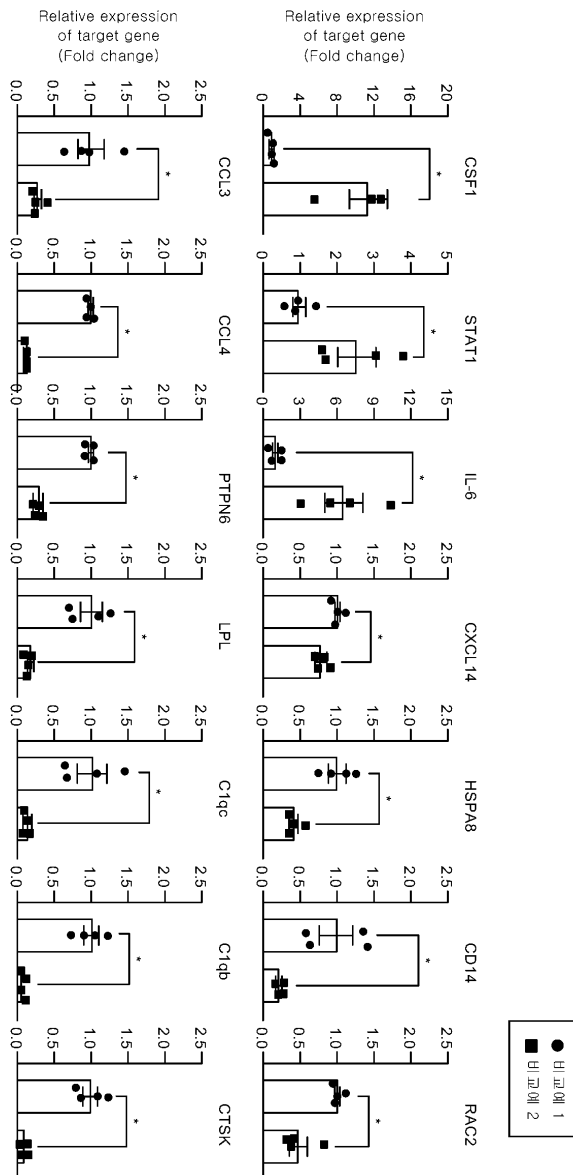
도면4a



도면4b

No.	Gene_Symbol	OGD/Non-OGD.fc	OGD+PDRN/OGD.fc
1	Csf1	1.488905	-1.882492
2	Il6	2.425789	-3.318641
3	Stat1	1.742832	-1.76548
4	Cxcl14	-2.813987	1.783583
5	Hspa8	-3.766854	2.464002
6	Ccl4	-4.032305	1.943684
7	Cd14	-4.040489	1.741091
8	Ptpn6	-4.701431	1.802272
9	Ccl3	-5.652559	3.72808
10	Lpl	-5.946396	2.81747
11	C1qc	-6.499931	1.776142
12	Rac2	-7.152053	1.877436
13	C1qb	-8.189705	1.845494
14	Ctsk	-10.537809	2.083897

도면4c



도면4d

