

(19) (KR)  
(12) (A)

(51) 。 Int. Cl.7

A61K 35/74

C12N 1/20

A01N 63/00

(11)

(43)

10-2004-0086267

2004 10 08

(21) 10-2004-7010832

(22) 2004 07 12

2004 07 12

(86) PCT/US2003/000995

(87)

WO 2003/057380

(86) 2003 01 13

(87)

2003 07 17

(30) 60/347,760 2002 01 11 (US)

60/375,680 2002 04 26 (US)

60/413,667 2002 09 24 (US)

(71) , , . 02172 40

(72) , , . 02172 40

(74)

:

(54)

, , , , II , , (Preeclampsia),  
(Sudden Infant Death Syndrome)

가

, , II

,

pH,

가

가

1976 10 5

(Farr)

3,984,575 ; 1987 8 25  
(Grahn)

(Nurmi)

4,689,226 ; 1994 6 21

5,322,686 ; 1995 9 19

(Stern)

5,451,400 ; 1997 2 18

(Nisbet)

5,604,127 ; 1998 9 15

5,807,546

1993 1 5

(Tosi)

5,176,911

가

(nasal passage)

S-

S-

ell)

가

: 1995 6 27

(Frost  
5,765,548

; 1999 5 18

5,427,797 ; 1998 6 16  
(Zapol)

(Perry)  
5,904,938

1996 5 21

(Smith)

5,519,020

가

가

1997 7 8

(Fung)

5,646,181

1997 7 15

(Tawashi)

5,648,101

1

1999 4 6

(Russell)  
가

5,891,472

1999 4 20

(Fossel)

5,895,658

가

가 ,

L-

가

1998	2	24	가 (Garfield)	5,721,278	가
1998	9	1	(Demopoulos)	5,800,385	
1999	1	12	가	5,858,017	
1999	1	19	(Cooke)	5,861,168	가
1994	1	11		5,278,192 ( )	
1995	1	31	(Moskowitz) 가	5,385,940	
		L-	가		
1997	7	22	(Keefer)	5,650,447	가-
			가		
1998	8	4	(Wink, Jr.)	5,789,447	
1998	9	29	(Green)	5,814,666	가
2000	5	2	(Stamler)	6,057,367	

['Nitric Oxide and Infection', Ferric C. Fang ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999, in a chapter titled 'Nitric Oxide and Epithelial Host Defense' by Nigel Benjamin and Roelf Dykhuizen] 가 ( )

( *E. coli* )

가

II  
(*Nitrosomonas*),  
*ocystis*),

(*Nitrosococcus*),  
(*Nitrosolobus*),

(*Nitrospira*),  
(*Nitrosovibrio*)

(*Nitros*

1

II

가

가

1

2

3

4

5

(NO)

( )

가

2

2

(NO)

NO

가  
가

가

(biofilm)

가

가

NO

가

['Physical Activity and Stroke Incidence T he Harvard Alumni Health Study,' by I-Min Lee, et al. (Stroke. 1998; 29: 2049-2054)]

가 U

['Seasonal Variation in Chronic H

heart Failure Hospitalizations and Mortality in France', Fabrice Boulay, MD, et al. (Circulation. 1999; 100: 280 -286.)]

6

가

20%

8

15%

1

가

가

가

가

100%

가

가

가

( )

(bania),

(temascal)

BCE 5

가

가

가

가

S-

가

가

가 . S-

2

(caspase)

9

C

. NO

(NOS)  
Ca++

. NOS 3  
μM

(iNOS),

(eNOS),

(nNOS)

. iNOS

RNA

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

RNA

NO

DNA

NO

O<sub>2</sub>

R

O<sub>2</sub>

, T

NO

NO

O<sub>2</sub>

, NO

NO

가  
NO

(Hb)

가

가

가

Hb

(Hb-(O<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NO)

. Hb

1 NO

가 , HbO<sub>2</sub>

O<sub>2</sub>

가 Hb-(O<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NO

가

Hb-O<sub>2</sub>

가

, 70 kg

900 g

NO

eNOS

NO

eNOS

eNOS

NO

0.5 0.7

가

1

14%

가

0.5

0.7

7 10%

NSAID

가

가

1 2

(Suh

and Shah) [A review of the epidemiological transition in dementia-cross-national comparisons of the indices related to Alzheimer's disease and vascular dementia, Acta Pyschiatr Scand 2001: 104:4-11]

1

## [ 1 ]

미발명 도시	연구 일	최고온 고온	평균 고온	평균 저온	알츠하이머 질환 발병률	총 치매 발병률
베이징	1987	7월	87.4	70.9	0.4	0.8
상하이	1990	7월	88.9	76.6	3	4.6
홍콩	1998	7월	92.7	74.5	4	6.1
대만(타이페이)	1998	7월	90	77.9	2.3	4
이바단(라고스)	1997	2월	91.8	75.4	1.1	1.4
께랄라 (벵갈로르)	1998	4월	93.6	71.2	1.4	3.4
도쿄	1982	8월	87.6	75.2	1.2	4.8
오끼나와	1995	7월	88	79	3.1	6.7
히로시마	1999	8월	87.6	74.5	2.9	7.2
아이찌(나고야)	1986	8월	90	74.3	2.4	5.8
우한(우후)	1981	7월	88.9	76.6	0.1	0.5

[ 2 ]

발병 도시	연구 일	최고 온	평균 고온	평균 저온	알츠하이머 질환 발병률	총 치매 발병률
베이징	1999	7월	87.4	70.9	4.8	7.8
보스턴	1989	7월	81.8	65.1	8.7	10.3
오펜세	1997	8월	69.4	52.2	4.7	7.1
런던	1990	7월	71.1	52.3	3.1	4.7
스톡홀름	1991	7월	71.4	56.1	6	11.9
로테르담 (암스테르담)	1995	7월	85.5	43.7	4.5	6.3

(Yahoo) (www.yahoo.com)

1987 , , 1999 , .2 1

1 .2 가 가 가  
, ,가 2 , 70 ,

가

가 가

가

가

(sink)

(Hb-(O<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NO)

가

가

, S- , S- , S- , S- , S-  
, S- -L- , 7- , S- -( )- , L-





. NO . NO ( )

, NO

가 , 가

가

2 CDC (Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)) 199  
1 2000 가

3 1994 1999

(1990 1999 )

가 가

가 NO

가

NO

가

가

가 가

가  
40%

60%

가

10

가

가

가

가

( )

( )

가

1

( 가 )

가

, O<sub>2</sub>



CO<sub>2</sub>  
가

20

10

가

가

(

(

)

)

가

)

가

(

가

)

가

(

가

가

8

( )가

가

mM

NO

가

NO

pH가

NO

가

. 2000

19

가

가

가

(whisk)

가

NO

가

가  
가

NO가

가

(pre-industrial)

NO 가 , , 가 .  
 가 , , pH ,  
 S- ,  
 가 가 가  
 가 가  
 가 ( , 가 )  
 가 가  
 가 가  
 가

< I>

(1/3 가 ) ( 0.2 m ) 11 , 5  
 11 27 가 1 , 'x'  
 9 mmHg , ( ) 2 mmHg 가 , 가,  
 가, 가 가 가  
 : ( ) 가  
 가 5 mM NO<sub>2</sub>- ( ) , 1  
 . 2 1 2 32 .2  
 13 Mℓ 1 Mℓ 가 .5

1.0 + (Milli Q+ water) (  
 (Millipore Corporation)) 1.5 g NaCl, 0.55 g KCl, 0.25 g Ca  
 Cl<sub>2</sub>, 0.24 g MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, 0.02 g K<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub>, 2.0 g NaHCO<sub>3</sub>, 1.5 g NH<sub>4</sub> Cl  
 (6 g FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, 3.5 g CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O, 0.25 g MnSO<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>O, 0.03 g Co(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ·  
 4H<sub>2</sub>O, 5 g ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, 0.125 g Na<sub>2</sub> MoO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O, 0.015 g KI, 2 g EDTA, 1 )

가 ( 1 1 M $\theta$ ) Co Mo  
[Watson, S. W., Valois, F. W., and Waterbury, J. B. The Family Nitrobacteraceae, in The P  
rokokaryotes Volume 1.(Starr, M. P., et al. eds.), pp 1005-1022, (Springer-Verlag, Berlin, 1981)]

가  
[Diem, K. and Lentner, C., ed., Scientific Tables, seventh edition, Ciba-Geigy Limited, Ba  
sle, Switzerland (1970)]

pH 4 6.8 pH  
가 가  
가 가 ( )  
가 가

5 Hg 114 mmHg 122.5 mmHg 123.5 mm  
가  
(micro-climate)

가 가  
가 가 ( )  
가 가

가 pH 1/4 NO 4.5  
NO  
1

NO NO  
NO NO

NO 가 NO 가 , N  
O 가 NO 가

가 가  
가 가

NO pH 5.5



NO ) NO 가 ( NO가

-93 ) ( (heme) 가 ) S- ( - 가

1 2

10 20

(NADH- ) . NADH-

가

.8 mg/kg/ 가

3, 5.71 mM 1.6 mg N/kg/ 50 kg 2.86 mM NO

8.57 mM NO<sub>3</sub> 3.3 mM

NO metHb 가 . metHb 39 91 NO metHb

metHb , 512 ppm NO 가 5.7 8.2%

. NO 가 500 ppm 가 NO 500 ppm 1 230 mM

100 . NO NO가 metHb

1970

4 가

(order) 3

3 8 가 3

24 가 )

가 (opportunistic)

가 (Godliness)

NO, SNP, ((22)) NO가, (SNO-Hb), NO가, NO, N

50 pMolar, 50 nMolar, S-150 ± 80 nM/l, 가, 24 (heme) (NO

-Hb) 161 ± 42 nM/l

1/4, NO, 4, NO가, 200 pM, 200 nM, NO가

가, NO, 100, 1%가, 가, (cavernous sinus) 가,

가 (American Type Culture Collection)

(ATCC 1953, ATCC 928, ATCC 1573, ATCC 221, ATCC 929 ) ( , , , , , )

)) 가

(Nitrobacter) pH, 가 pH, 가

가, NO, pH가, 가

가

NO

가

가

가 ; ; ; ; 가 ; ; NO

[Hans-Peter Koops, et al. Arch. Microbiol. 107, 277-282 (1976)]

( *Nitrosococcus mobilis* )

pH가 7.5 , pH 6.5 33%

[H. P. Koops, et al. in arch. Micorbiol. (1990) 154:244-248]

( *Nitrosococcus halophilus* )

( *Nitrosococcus oceanus* )(ATCC 1907)

NaCl 200, 700, 500 mM NaCl , N.  
1100 mM

가 , , N.  
pH 7.5 , pH 6.5 3

pH가 , . N.

['Production of nitric oxide in Nitrosomonas europaea by reduction of nitrite', by Armin Remde, et al. in Arch. Microbiol. (1990) 154:187-191] . N.

(Poth) (Focht) ['Dinitrogen production from nitrite by a Nitrosomonas isolate.' (Appl Environ Microbiol 52:957-959)]

가 가

가

가

가 가  
가 가

가

, 1988 1 19 (Ganczarczyk) 4,72  
0,344

가  
pH

1994 5 24 (Cassidy) 가 5,314,542

가

2

가

가

(Scraping)

가

가

가

가

(stick),

pH

UV

E,

가

가

s, 1996]

['Nitric Oxide Principals and Actions', edited by Jack Landcaster, Jr., Academic Pres

pH

NO

가

가

가 (Gryczka)  
(*Micrococcus varians*)가

4,147,807

.5

pH

pH

가

NO

NO

NO

NO

가  
가

가

가

< II >

(Nitroceutic Gel) :

1 : 10 g (Carbopol) ETD 2020

700 g (Milli)-Q+

pH 7.45 1 ( 6 mL) 5 NaOH + 1 KOH 가 가

300 g , pH = 6.0 (10 mM)

pH = 7.1

30 g (pH = 8.4)

pH = 7.1

가 가 가

EDT 2020 , (Noveon, Inc.) 가

, 25

1.5 g NaCl, 0.055g KCl, 0.25 g CaCl<sub>2</sub>, 0.24 g MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, 0.02 g K<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub>, 2.0 g NaHCO<sub>3</sub>, 1.5 g NH<sub>4</sub> Cl 1 -Q+ , (1 6 g FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, 3.5 g CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O, 0.25 g MnSO<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>O, 0.03 g Co(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, 5 g ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, 0.125 g Na<sub>2</sub> MoO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O, 0.015 g KI, 2 g EDTA) 가 ( 1 ml/l) Co Mo

( ) 가 1/4

mQ+ 가 pH 4 6.8 pH pH 가 pH

pH 가 (CaCO<sub>3</sub>) pH 7.8

(10 mM) , pH가 6 . pH

50 μM ( 1 NO 1/2 ) . 10 mM , 10 mL NO NO

2 . NO NO 2.2 μM





가

가

가

가  
가

가

(gray hound), (役畜),

(enclosure), 가

가

가

가

가

가  
가

가

가

NO

가

가

Sudden Infant Death Syndrome, SIDS)

가

(back to sleep)'

. 1980

SIDS

(

가  
SIDS

SIDS

가

가

가

가

가

(codpiece)

( )

가

가  
가

가

가

가

pH

가  
가

가

가

가

가

(57)

1.

Sudden Infant Death Syndrome)

(Preeclampsia),

(

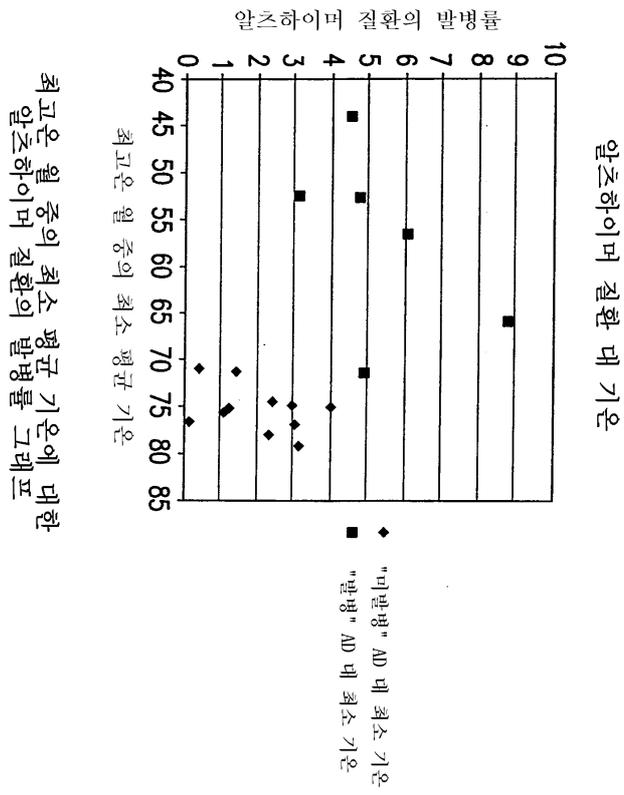
2.

1 가



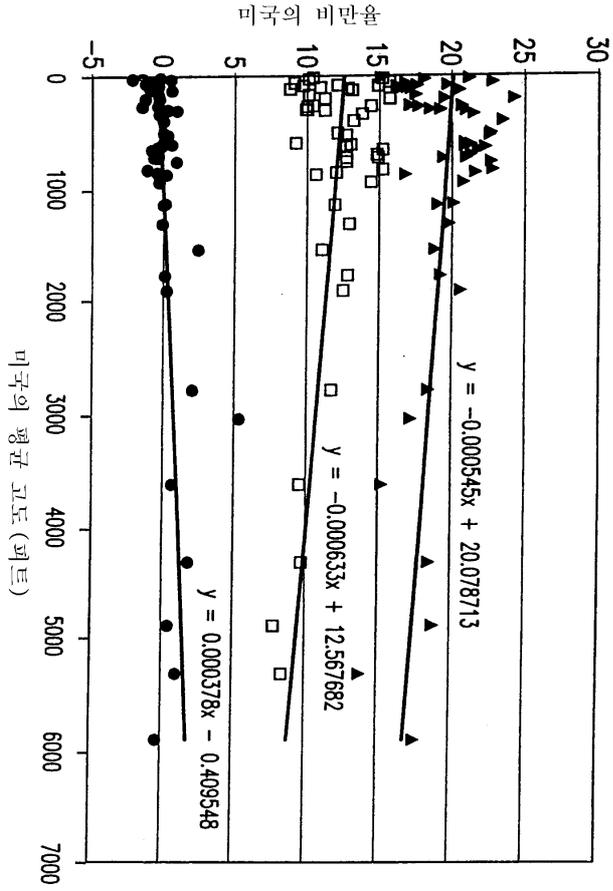
- 14 , , 가 , , , , , .
- 18.
- 14 , , , .
- 19.
- 15 , 가 , , , , , , .
- 20.
- 18 , , , , , , , , pH , UV , , , , , , E, , , , , , .
- 21.
- 18 , 가 , , , .
- 22.
- 14 , 가 .
- 23.
- 16 , , , , , , , , , , , , , , , .
- 24.
- 가
- 25.
- 24 , .
- 26.
- 24 , , , , , , , .
- 27.
- 24 , , .
- 28.
- 24 , , , , , , , , .
- 29.
- 가 , , , , , .
- 30.
- 29 , 가 , , , , , , .

1



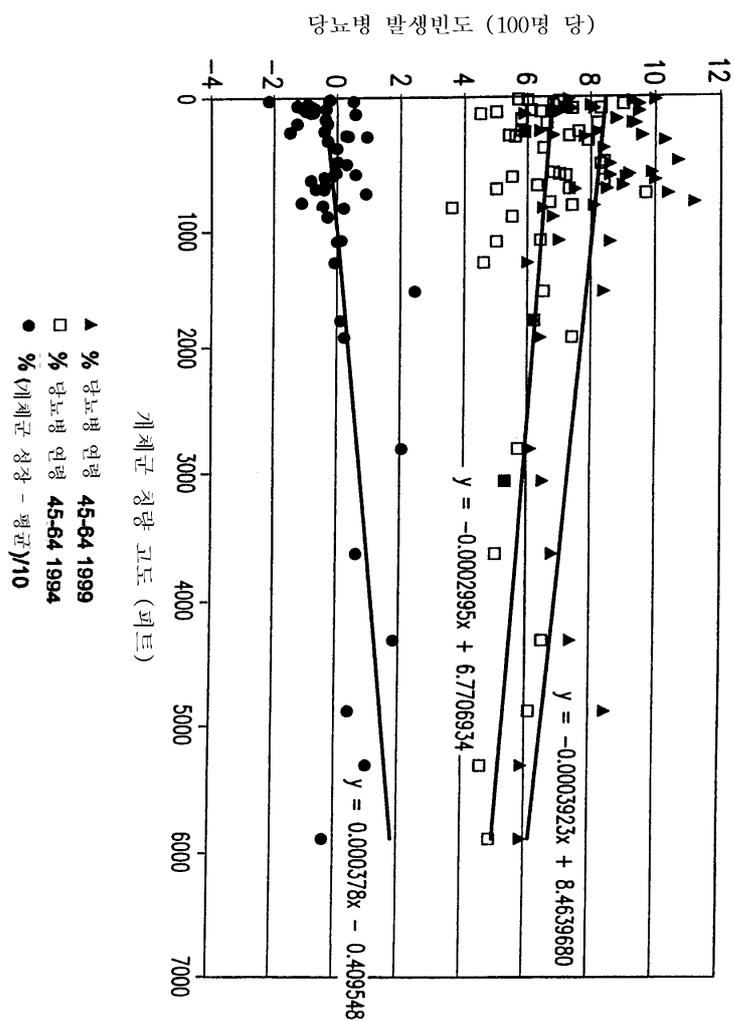
2

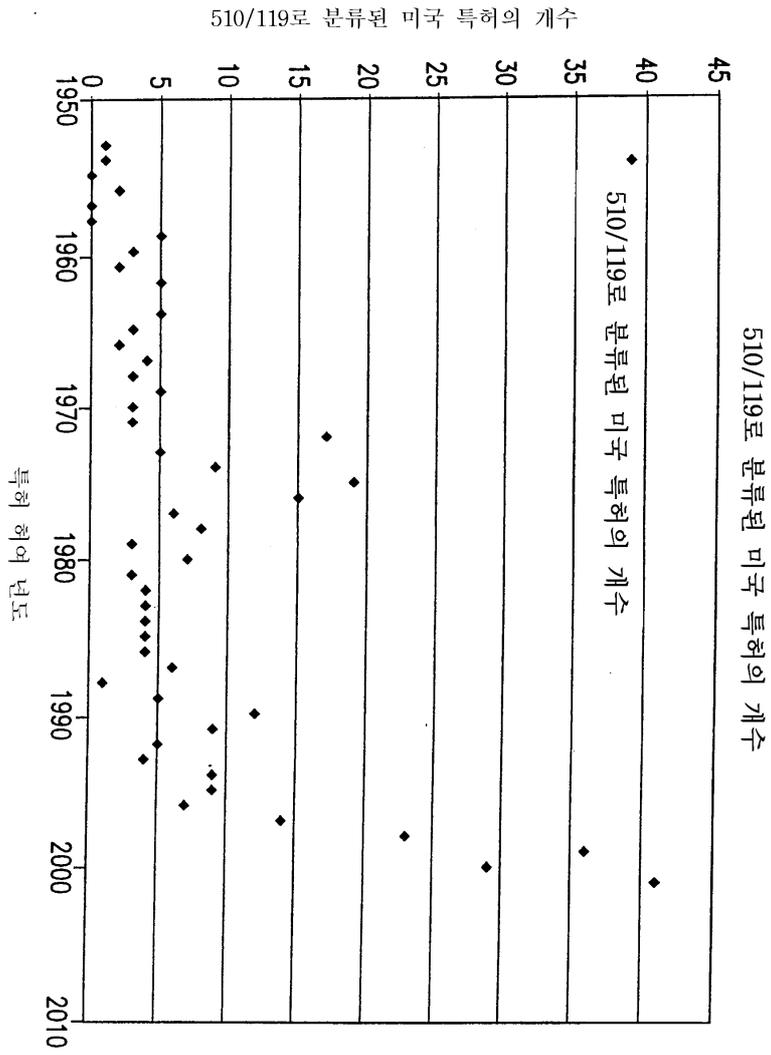
고도에 따른 비만 발생률도



3

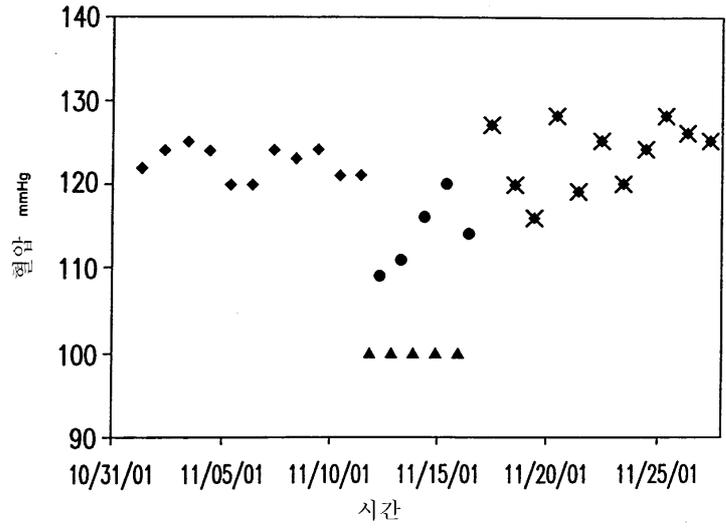
고도에 따른 당뇨병 발생빈도





5

치료 기간 동안의 혈압



- ◆ 치료 전의 BP ( 평균 122.5 mmHg)
- ✕ 치료 후의 BP ( 평균 123.5)
- 치료 중의 BP ( 평균 114)
- ▲ 두회에 도포된 배양물 ( BP 측정 전의 PM )