



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0041082
(43) 공개일자 2018년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/713 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0133348
(22) 출원일자 2017년10월13일
심사청구일자 2017년10월13일
(30) 우선권주장
1020160133041 2016년10월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
윤원석
서울특별시 성북구 인촌로 73 (안암동5가)
유영
서울특별시 성북구 인촌로 73 (안암동5가)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 아토피성 피부염 억제효과를 유도하는 microRNA 및 이를 함유하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 아토피성 피부염에 치료효과를 갖는 짧은 간섭 RNA에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 microRNA를 유효 성분으로 함유하는 아토피성 피부염 치료제에 관한 것이다.

본 발명에 따르면 microRNA를 염증개선용 조성물로 제조할 수 있으며, 상기 유전물질을 이용하여 아토피성 피부염의 유발을 억제시킬 수 있다. 따라서, 아토피성 피부염에 치료효과를 갖는 짧은 간섭 RNA(microRNA)를 이용한 치료제는 난치성 질환으로 적절한 치료제가 부재한 아토피성 피부질환의 치료 및 예방제로서 의약산업에 매우 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

Y10S 514/857 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345248572

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공학개인지초연구지원

연구과제명 아토피피부염등의 알레르기 질환에 대한 환자맞춤형 microbiome-microRNA 융합치료제 효능
연구

기 여 율 1/1

주관기관 고려대학교

연구기간 2016.06.01 ~ 2017.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1의 염기서열로 표시되는 microRNA를 유효성분으로 포함하는, 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 서열번호 2 및 서열번호 3의 염기서열로 표시되는 microRNA 중 하나 이상을 더 포함하는, 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 IL-4(interleukin 4)의 발현을 감소시키는, 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 IFN- γ (Interferon gamma)의 발현을 증가시키는, 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 IgE(immunoglobulin E)의 발현을 감소시키는, 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 약학적 조성물인, 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아토피성 피부염에 치료효과를 갖는 짧은 간섭 RNA에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 microRNA를 유효성분으로 함유하는 아토피성 피부염 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 아토피성 피부염은 현대인에게 빈번하게 발생되고 있는 의학적으로 원인이 불분명한 만성적 피부질환이다. 아

토피성 피부염은 일반적으로 인간 면역체계의 불균형에 의해 초래된 질환으로 알려져 있다. 우리 몸의 면역은 B 림프구가 주관하는 체액성 면역과 T 림프구가 주관하는 세포성 면역으로 이루어져 있다.

[0004] 세포성 면역을 주관하는 T 세포에는 Tc-세포와 Th-세포가 있으며, Th-세포는 Th-1과 Th-2로 구분된다. 상기 Th-1과 Th-2의 균형이 깨져 Th-2의 양이 갑자기 늘어나고 Th-1의 양이 줄어들면 알레르기 질환, 즉 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 알레르기성 천식 등의 질환이 발생하며, 반대로 Th-1의 양이 많이 늘어나게 되면 자가 면역 질환이 초래된다. 따라서 Th-2 면역반응의 과민은 아토피성 피부질환의 핵심요소이다. Th-2 면역반응은 즉시형 과민반응으로 IL-4, IL-5, IL-13 사이토카인의 분비를 매개로 이루어지며, IL-4와 IL-13은 B 세포의 isotype을 자극하고 IgE의 생성을 조절한다.

[0005] 최근 들어 국내외적으로 아토피성 피부염 발병이 소아에서 성인에 이르기까지 광범위하게 발생하고 있어 치료제의 개발이 시급하다. 현재 스테로이드 계열의 아토피성 피부염 억제제가 치료제로 사용되고 있으나, 아토피성 피부염의 원천적인 해결방법이 아닌 일시적인 경감효과를 보여주며 동시에 내성이 생기는 부작용이 알려져, 적절하고 광범위한 치료제 개발이 필요한 실정이다.

[0006] 한편, CCL22는 T 세포에서 Th-2 phenotype의 CD⁺ T 세포들을 선택적으로 발현하는 CCR4의 리간드로써, 정상 환자군에 비해 아토피성 피부염 환자군에서 CCL22의 혈중 농도가 급격히 증가되어 있다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 CCL22의 혈중 농도를 조절하는 microRNA 개발을 위해 예의 연구 노력한 결과, 21 ~ 25개 정도의 뉴클레오타이드로 구성된 단일 염기가닥인 microRNA를 이용하여 아토피성 피부염이 유발된 실험군에 피하주사하는 경우, Th-2 면역반응의 지표인 IL-4의 발현을 감소시키고, Th-1 면역반응의 지표인 IFN- γ 의 발현을 증가시키며, 또한 아토피 질환의 지표인 IgE의 면역반응을 급격히 감소시킬 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 microRNA를 이용한 아토피성 피부염 치료제를 제공하는데 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 microRNA를 피하주사함으로써 IL-4와 IgE의 발현을 감소시키고, IFN- γ 의 발현을 증가시켜 아토피성 피부염에 치료효과를 갖는 microRNA 함유 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 서열번호 1의 염기서열로 표시되는 microRNA를 유효성분으로 포함하는 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물이 제공된다.

[0013] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 서열번호 2 및 서열번호 3의 염기서열로 표시되는 microRNA 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[0014] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 IL-4(interleukin 4)의 발현을 감소시킬 수 있다.

[0015] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 IFN- γ (Interferon gamma)의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0016] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 IgE(immunoglobulin E)의 발현을 감소시킬 수 있다.

[0017] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 약학적 조성물일 수 있다.

발명의 효과

[0019] 본 발명에 따르면 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA를 제조할 수 있으며, 상기 유전자를 이용하여 아토피성 피부염의 유발을 억제시킬 수 있다.

[0020] 따라서, 아토피성 피부염에 치료효과를 갖는 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA를 이용한 치료제

는 난치성 질환으로 적절한 치료제가 부재한 아토피성 피부질환의 치료 및 예방제로서 의약산업에 매우 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 miR-432-3p microRNA를 포함하는 조성물에 의해 피부염증 마우스의 가려움증을 억제한 효과를 나타낸 것이다.
- 도 2는 miR-432-3p microRNA를 포함하는 조성물에 의해 피부염의 유발 항체인 IgE의 발현을 억제한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 3은 miR-432-3p microRNA를 포함하는 조성물에 피부염을 유도시킨 마우스에서 피부의 염증 완화를 나타낸 것이다.
- 도 4는 miR-432-3p microRNA의 발현 수준 및 아토피성 피부염의 환자의 중증도와 IgE 발현 수준을 측정한 것이다.
- 도 5는 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA 제제를 투여한 피부염 쥐에서의 IL-4 발현양상을 나타낸 것이다.
- 도 6은 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA 제제를 투여한 피부염 쥐에서의 IFN- γ 발현양상을 나타낸 것이다.
- 도 7은 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA 제제를 투여한 피부염 쥐에서의 IgE 발현양상을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 각 도면에 제시된 동일한 참조 부호는 동일한 부재를 나타낸다.
- [0024] 아래 설명하는 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있다. 아래 설명하는 실시예들은 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 이들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0025] 실시예에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 실시예를 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0026] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0027] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [0029] 본 발명의 일 실시예에 따르면, miR-432-3p microRNA를 유효성분으로 포함하는 아토피성 피부염의 예방 또는 치료용 조성물이 제공된다.
- [0030] 상기 microRNA는 서열번호 1의 염기서열을 갖는 microRNA인 것을 특징으로 한다. 상기 microRNA는 21개 뉴클레오타이드의 miR-432-3p microRNA의 염기서열로써, 바람직하게는 상기 서열번호 1의 염기서열과 이와 상보적인 서열을 포함하는 이중가닥(double-strand) siRNA(small interfering RNA)일 수 있다. 본 발명에서는 서열번호 1

의 microRNA를 합성하여 사용하였다. 상기 microRNA는 CCL22 유전자 등의 발현을 억제하는 과정을 통해 유전자 기능을 억제할 수 있다. 또한, 상기 microRNA 내지 이를 포함하는 조성물은 서열번호 2의 염기서열을 갖는 microRNA 및/또는 서열번호 3의 염기서열을 갖는 microRNA를 더 포함할 수 있다. 서열번호 2 및 서열번호 3의 microRNA는 각각 miR-222-3p 및 miR-23a-3p에 해당하는 것으로, 이들은 miR-432-3p와 함께 아토피성 피부염 치료에 효과적으로 작용할 수 있다.

[0031] 아래 표 1은 microRNA에 쓰이는 miR-432-3p, miR-222-3p, miR-23a-3p microRNA의 서열을 나타낸 것이다.

표 1

구분	염기서열 (miRBase ID)
서열번호 1	5'-CUG GAUGGCUCCUCCAUGUCU-3' (hsa-miR-432-3p)
서열번호 2	5'-AGCUACAUCUGGCUACUGGGU-3' (hsa-miR-222-3p)
서열번호 3	5'-AUCACAUUGCCAGGGAUUCC-3' (hsa-miR-23a-3p)

[0035] 본 발명에 따른 microRNA 폴리뉴클레오티드 서열은 발현 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 상기 작동 가능하게 연결된 유전자 서열과 발현 조절 서열은 선택 마커 및 복제 개시점(replication origin)을 같이 포함하고 있는 하나의 발현벡터 내에 포함될 수 있다. 상기 "작동 가능하게 연결(operably linked)" 된다는 것은 적절한 분자가 발현 조절 서열에 결합될 때 유전자 발현을 가능하게 하는 방식으로 연결된 유전자 및 발현 조절 서열일 수 있다.

[0036] 상기 "발현 조절 서열(expression control sequence)"이란 특정한 숙주 세포에서 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 조절하는 DNA 서열을 의미한다. 그러한 조절 서열은 전사를 실시하기 위한 프로모터, 전사를 조절하기 위한 임의의 오퍼레이터 서열, 적합한 mRNA 리보솜 결합 부위를 코딩하는 서열, 전사 및 해독의 종결을 조절하는 서열을 포함한다.

[0037] 본 발명의 구체적인 실시예에서는 miR-432-3p microRNA를 아토피와 유사한 피부병을 유발시킨 마우스 모델에 상기 miR-432-3p microRNA를 피하에 투여함으로써 그에 의한 아토피성 피부질환의 예방 및 치료효과를 투여시키지 않은 대조군과 비교분석하여 확인하였다.

[0038] 분석 결과 도 1 내지 3에 나타낸 것과 같이, 대조군 시약을 피하투여한 경우 아토피성 피부염을 오히려 증가시켰으나, miR-432-3p microRNA를 피하투여한 경우 아토피성 피부염을 치료하는 효과가 나타남을 확인하였다.

[0039] 구체적으로, 상기 miR-432-3p microRNA를 포함하는 조성물은 Th-2 면역반응의 지표인 IL-4(interleukin 4)의 발현을 감소시키고, Th-1 면역반응의 지표인 IFN- γ (Interferon gamma)의 발현을 증가시키며, 아토피성 피부염 질환의 지표인 IgE(immunoglobulin E)의 발현을 감소시킴으로써 아토피성 피부염의 예방 내지 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[0040] 상기 miR-222-3p microRNA는 상기 miR-432-3p microRNA와 유사하게 IL-4 및 IgE의 발현을 감소시키고, IFN- γ 의 발현을 증가시킬 수 있다. 또한, 상기 miR-23a-3p microRNA는 IgE의 발현을 감소시킬 수 있다.

[0041] 이에 따라, 상기 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p는 모두 아토피성 피부염의 예방 내지 치료 효과를 나타낼 수 있고, 더욱이 이들을 혼합하여 사용하는 경우 그 효과를 더욱 향상시킬 수 있다.

[0042] 본 발명에 있어서, 상기 microRNA는 miR-432-3p, miR-222-3p, miR-23a-3p microRNA의 개열지도일 수 있다. 본 발명에서 아토피성 피부염 치료 효과를 유도하는 miR-432-3p, miR-222-3p, miR-23a-3p microRNA는 통상 사용되는 유전자 합성에 의해 제조 가능하며, 제조된 microRNA를 체내에 도입시킬 때, 상기 microRNA는 바이러스 벡터나 플라스미드 벡터 등에 의해서도 발현될 수 있다.

[0044] 한편, 상기 아토피성 피부염 예방 또는 치료용 조성물은 약학적 조성물일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 약제로 이용되기 위해서 약제학적 분야에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다.

또한 이들도는 비경구 투여(예컨대, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여될 수 있다.

[0045] 상기 치료용 조성물은 치료학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 상기 "치료학적으로 유효한 양 (therapeutically effective amount)"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 환자의 연령, 성별, 체중, 건강상태, 질병의 증상, 투여시간, 투여방법에 따라 적절히 선택될 수 있으며, 바람직하게는 성인기준 1일 0.001 ~ 100mg이 투여될 수 있다.

[0047] **실시예 1: microRNA의 선별 및 제작**

[0048] 인체 비만세포주(hmc-1)와 PMA/IONOMYCIN을 처리하여 염증유사활성이 유도된 인체 비만세포주(hmc-1)를 배양하였다. 배양된 세포주 10^7 cell을 수득하여 세포내 microRNA를 microRNA Isolation kit(quiagen, germany)를 이용하여 수집하였다.

[0049] 수집된 세포내 microRNA들을 human microRNA array 분석을 통해서 염증관련된 서열번호 1의 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA를 선별하였다. 선별된 microRNA는 miRBASE를 활용하여 서열을 확인 분석하였으며, 이에 해당하는 microRNA를 바이오니어(한국 대전) 바이오텍 회사로부터 합성하여 시험에 준비하였다.

[0051] **실시예 2: 생체내(in vivo) 실험을 위한 아토피성 피부염 모델 제조 및 아토피성 피부염 지표 측정**

[0052] 5주령의 ICR mouse를 5 마리씩 대조군과 실험군의 두 그룹으로 나눈 후, 각각 피부병 유발 물질인 DNCB를 1%의 농도로 1주일간 $100\mu\text{L}$ 씩 도포하여 아토피와 유사한 피부병을 유발시켰다. 이후, 실험군 쥐에 각각의 miR-432-3p microRNA를 ($1-10\mu\text{g}/\text{mouse}$)의 농도로 PBS에 혼합된 상태로 피하주사 하였다. 투여 일주일 경과 시점에 안와 채취법을 이용하여 각각의 쥐의 혈청을 추출하였고, 아토피성 피부염의 지표인 IL-4, IFN- γ , IgE의 혈청 내 적정농도를 구하기 위해 ELISA 실험을 수행하였다. 상기 IL-4는 아토피를 유도하는 사이토카인이고, IFN- γ 는 아토피를 억제시키는 사이토카인이며, IgE는 아토피 피부염을 유발하는 항체이다.

[0053] 실험 결과 도 1에 나타난 것과 같이 miR-432-3p microRNA를 피부염이 유발된 쥐에 투여한 경우, 피부염증의 지표인 가려움증 정도가 감소하였으며, 도 2에 나타난 것과 같이 아토피 질환의 지표인 IgE 면역반응이 급격히 감소하였다.

[0054] 또한 도 3에 나타난 것과 같이 miR-432-3p microRNA를 투여한 실험군의 경우 가려움증 및 피부염의 증상완화가 눈에 띄게 감소함을 볼 수 있었다.

[0056] **실시예 3: 환자에서의 miR-432-3p 검출 및 중증도와의 연관성 확인**

[0057] 아토피 피부염 환자로부터 혈액 2cc를 수집하고 microRNA를 추출하여 miR-432-3p microRNA의 발현 수준을 qPCR 시험으로 확인한 뒤, 환자의 피부염증 중증도와 IgE 측정 값을 비교하였고 그 결과를 도 4에 나타내었다. 도 4의 결과와 같이, 환자의 피부염증 중증도와 IgE는 역상관계에 있음을 확인하였다.

[0059] **실시예 4: microRNA의 사이토카인 조절 확인**

[0060] **1) 동물모델 내 화학적 피부염 유발**

[0061] 상기 실시예 2와 같이 5~6주령이 된 ICR 마우스(SLC, Japan)의 등 부위를 제모한 후에 피부의 미세 상처가 치유되도록 24시간 방치하였다. 이후, 아세트산과 올리브오일이 3:1의 부피비로 혼합된 용액에 1% DNCB(Sigma, USA)가 혼합된 반응액을 준비하여 혼합액 $200\mu\text{L}$ 를 마우스의 등 부위에 도포하였다. 도포 4일 후부터 1주일에 2~3번씩 0.2% DNCB용액 $150\mu\text{L}$ 를 등 부위에 도포하였다.

[0062] 4~5주 처리 후에 피부염이 유발되었음을 확인하였고, 이 상태에서 10^5 생균수/회의 젖산균주와 박테리아 코팅 급(Ag)을 마우스에 경구투여하고 피부도포하여 증상 변화를 관찰하였다. 이 때, 대조군으로는 PBS용액 $200\mu\text{L}$ 를 피하주사한 마우스를 사용하였다.

[0064] 2) microRNA에 의한 IgE 발현 억제 및 사이토카인의 발현 변화 확인

[0065] 상기 실시예1에서 제작한 miR-432-3p, miR-222-3p, miR-23a-3p microRNA와 기타 miR(miR-4507, miR-CON)을 마우스에 피하주사한 뒤, 2주 경과 시점에 쥐의 눈에서 혈액을 채취하여 IgE의 발현 양상을 측정하였다. 또한, 사이토카인의 변화는 동일 혈액샘플을 가지고 ELISA 실험법(참고문헌: Shibayagi ELISA KIT protocol, Shibayaki.co.Japan)을 통해서 확인하였다.

[0066] 도 5 내지 7은 각각 miR-432-3p, miR-222-3p, miR-23a-3p 및 기타 microRNA 제제를 피하주사한 후 피부염 쥐에서 IL-4, IFN- γ 및 IgE의 발현양상을 비교한 것이다. 도 5를 참고하면, miR-432-3p, miR-222-3p 제제의 경우 miR-CON 대조군에 비해 알레르기 증상의 악화인자인 IL-4의 발현이 억제되는 것을 확인할 수 있다.

[0067] 또한, 도 6을 참고하면 miR-432-3p, miR-222-3p 제제를 피하주사한 뒤 피부염 쥐에서 IFN- γ 의 발현은 증가되었음을 확인할 수 있고, 도 7을 참고하면 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p 제제의 경우 IgE의 발현을 억제하는 것을 확인할 수 있다.

[0068] 본 발명의 miR-432-3p, miR-222-3p 및/또는 miR-23a-3p 제제가 아토피 피부염의 억제인자 중 하나인 인터페론 감마(Interferon-gamma)의 발현을 높이고 동시에 면역글로불린 E(IgE)의 발현을 억제하는 효과를 나타냄을 알 수 있다. 특히 본 발명의 조성물은 피부도포시 피부염을 증가시키는 면역글로불린 E(IgE)의 억제효과가 가장 우수한 것으로 나타났다.

[0070] 이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA를 제조할 수 있으며, 상기 유전자를 이용하여 아토피성 피부염의 유발을 억제시킬 수 있다.

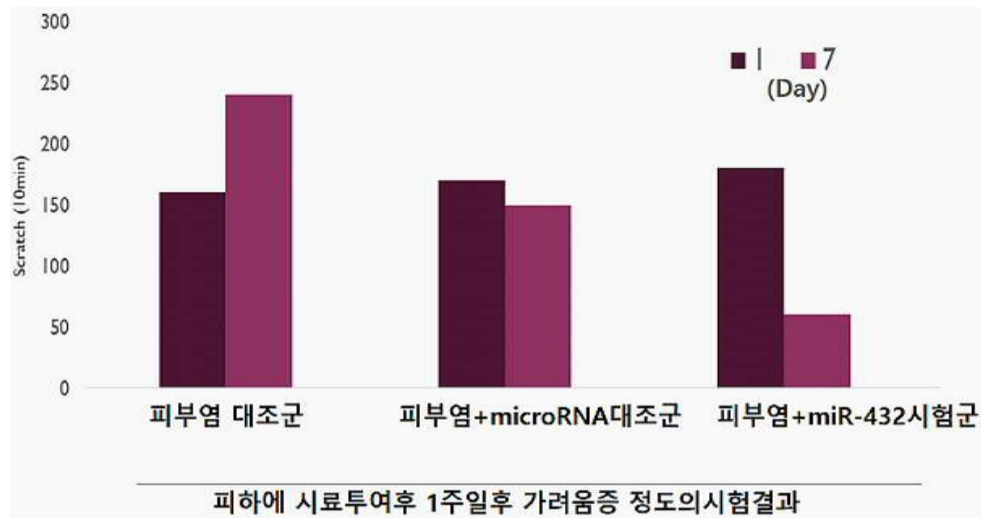
[0071] 상기 실시예를 살펴본 바와 같이, miR-432-3p, miR-222-3p 및/또는 miR-23a-3p microRNA를 피부염이 유발된 쥐에 투여한 경우, 아토피 피부염의 활성인자 중 하나인 IL-4의 발현을 억제시키고, 억제인자인 IFN- γ 의 발현을 증가시켰으며 동시에 아토피 질환의 지표인 IgE의 면역반응을 억제시키는 효과를 확인할 수 있었다. 또한 상기 면역반응의 결과로 아토피성 피부염의 증상인 가려움증 및 피부염의 증상완화 효과가 나타남을 확인하였다. 따라서, 아토피성 피부염에 치료효과를 갖는 miR-432-3p, miR-222-3p 및 miR-23a-3p microRNA를 이용한 치료제는 난치성 질환으로 적절한 치료제가 부재한 아토피성 피부질환의 치료 및 예방제로서 의약산업에 매우 유용하게 이용될 수 있다.

[0073] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

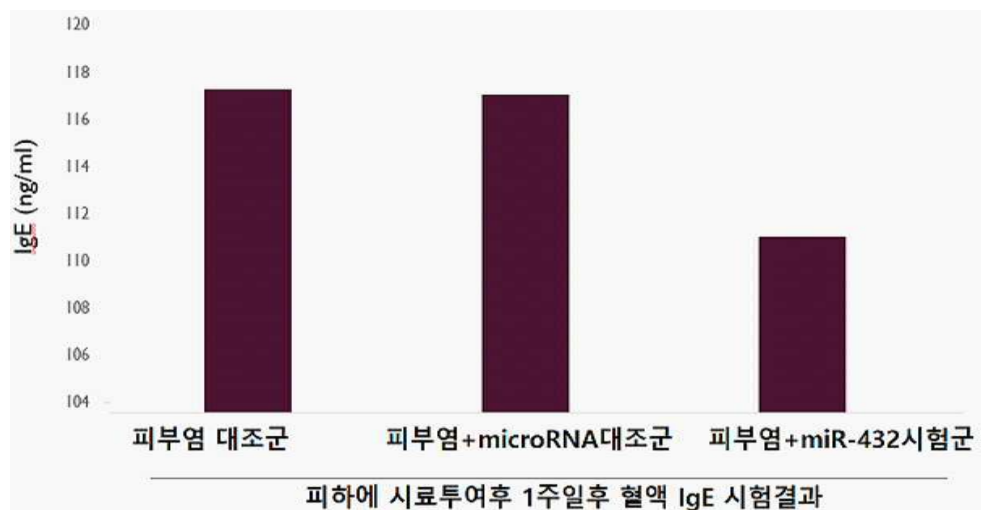
[0074] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

도면

도면1



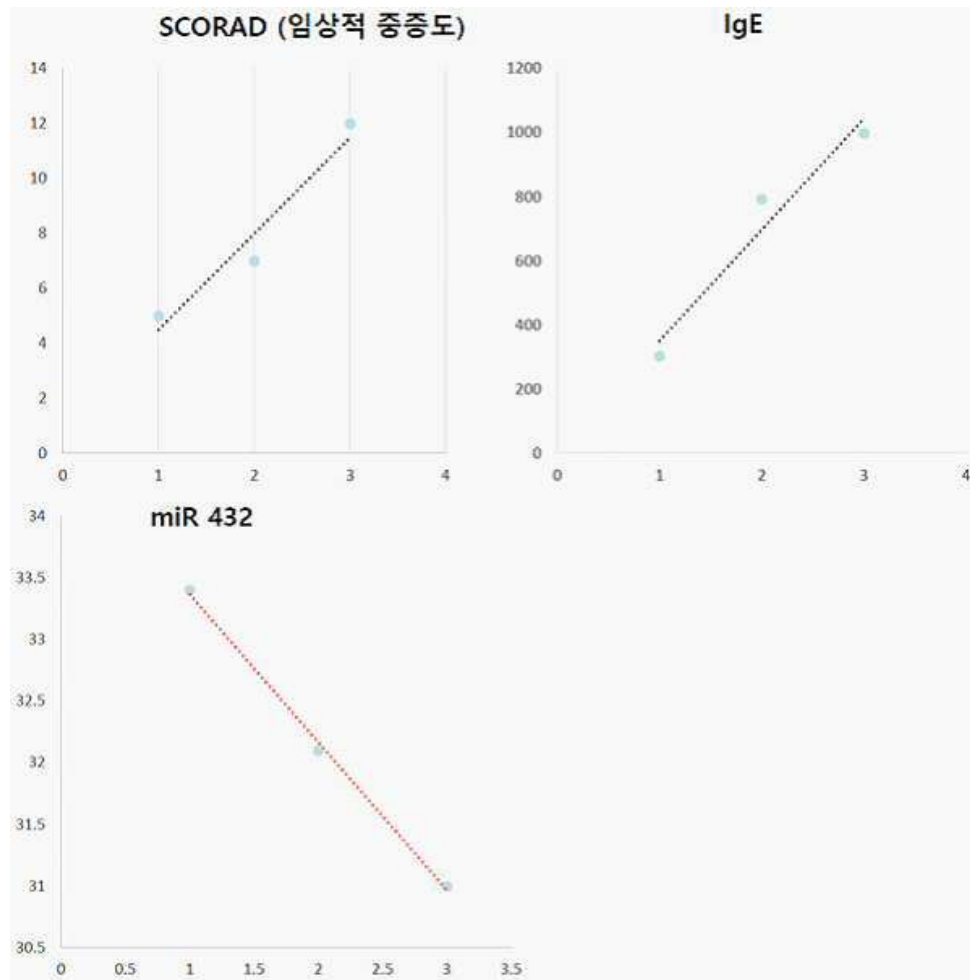
도면2



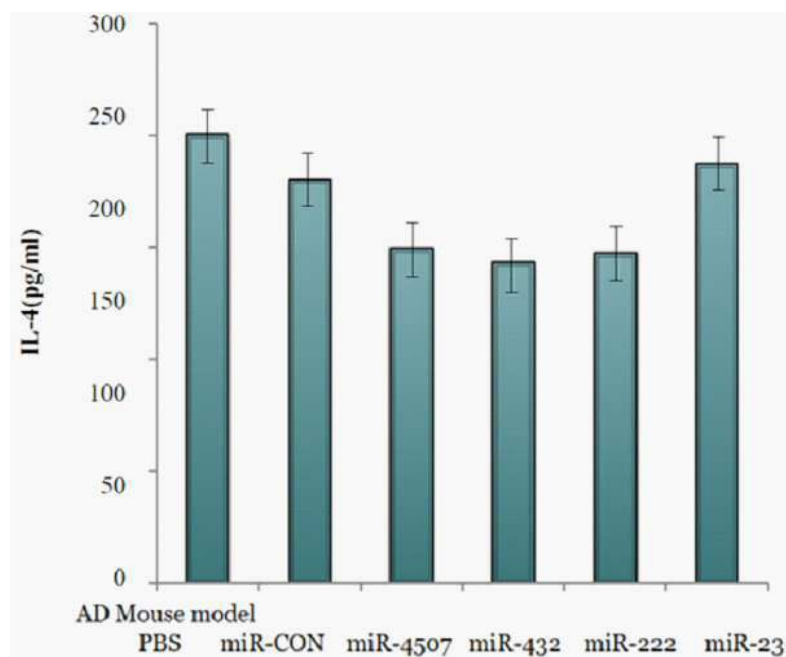
도면3



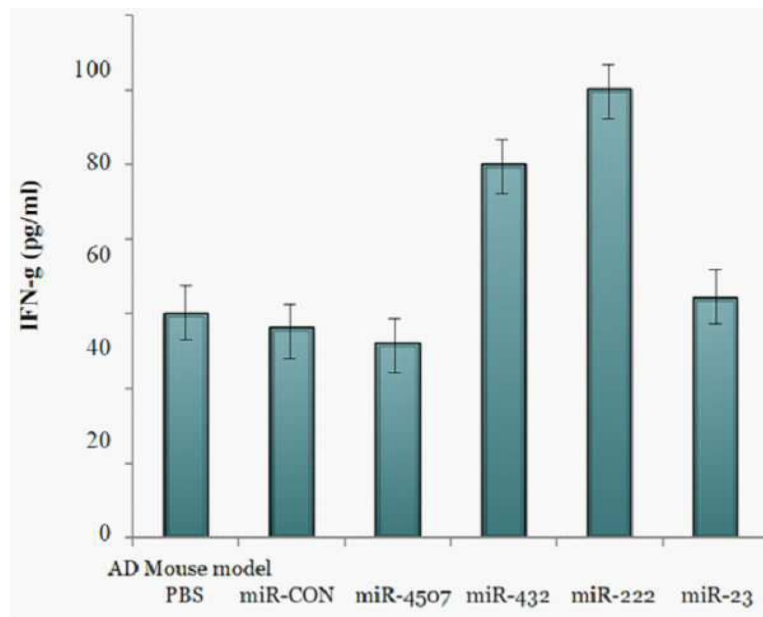
도면4



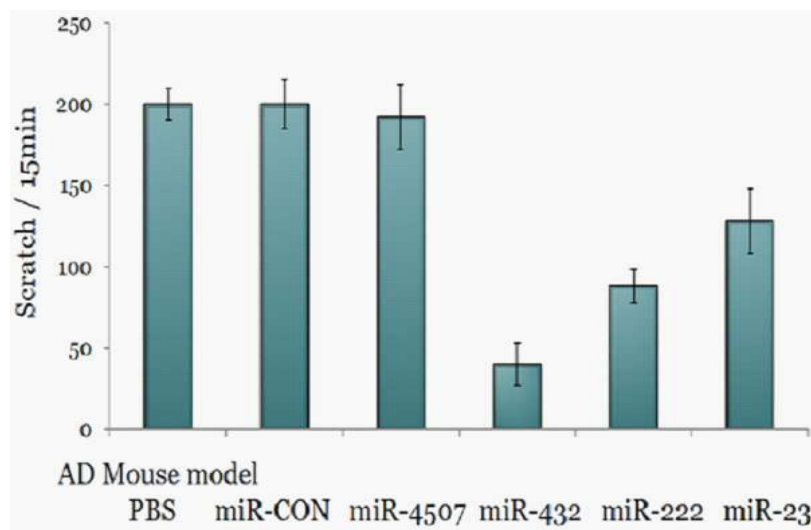
도면5



도면6



도면7



서열 목록

- <110> KOREA UNIVERSITY
- <120> COMPOSITION OF THERAPEUTIC AGENT CONTAINING MICRORNA FOR TREATMENT OF ATOPY DERMATITIS
- <130> APC-2016-0401
- <150> KR 10-2016-0133041
- <151> 2016-10-13
- <160> 3
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hsa-miR-432-3p
 <400> 1
 cuggauggcu ccuccauguc u 21
 <210> 2
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hsa-miR-222-3p
 <400> 2
 agcuacaucu ggcucacuggg u 21
 <210> 3
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hsa-miR-23a-3p
 <400> 3
 aucacauugc cagggauuuc c 21