

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0056517 (43) 공개일자 2014년05월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C12N 15/53 (2006.01) C12N 15/63 (2006.01) C12N 9/02 (2006.01) A61K 31/711 (2006.01)	(71) 출원인 대전대학교 산학협력단 경기 포천시 선단동 산 11-1 충남대학교산학협력단 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)	
(21) 출원번호 10-2012-0120159 (22) 출원일자 2012년10월29일 심사청구일자 2012년10월29일	(72) 발명자 김호 서울 도봉구 도봉로136길 111, 204동 603호 (창동, 창동현대아파트) 남승택 서울 성북구 화랑로32라길 8, (석관동) (뒷면에 계속)	
	(74) 대리인 이영수, 이영락	

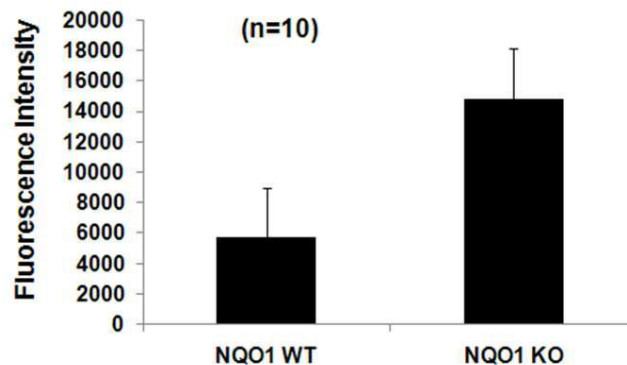
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 세포의 밀착이음 강화 방법

(57) 요약

본 발명은 세포의 장벽기능 강화 방법에 관한 것이다. 이는 NADPH 퀸 옥시도리덕타제-1(NQO1, NADPH-quinone-oxidoreductase-1) 유전자 또는 그로부터 발현되는 단백질을 목적분자로 하여 그 기능을 강화하거나 또는 유전자 발현율을 높이는 것으로 이루어질 수 있다. 구체적으로 인간이나 포유동물의 대장의 상피세포의 염증반응이 악화되는 것은 세포 장벽기능이 관련되어 있으며, 또한 세포 장벽기능을 NQO1 유전자가 조절한다는 것에 기초하여, 본 발명은 대장의 상피세포의 장벽기능 소실로부터 발생할 수 있는 염증 반응의 악화를 억제함으로써 각종 급만성 장염질환을 효과적으로 치료할 수 있는 치료법을 제공할 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

남효정

경기 의정부시 오목로15번길 8-58, 101동 107호 (용현동, 산호아파트)

황재삼

경기도 화성시 향남읍 행정리 향남택지지구 향남지웰아파트 1205동 1703호

송민호

대전 중구 계백로1716번길 87, 306동 1202호 (문화동, 센트럴파크3단지아파트)

정효균

대전 중구 수침로 122, 101동 602호 (태평동, 푸른피아파트)

이익환

서울 중랑구 동일로 932, 201동 1803호 (묵동, 묵동자이2단지아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

세포의 장벽기능을 강화하기 위한 방법으로서, NADPH 퀸 옥시도리덕타제-1(NQO1, NADPH-quinone-oxidoreductase-1) 유전자 또는 그로부터 발현되는 단백질을 목적분자로 하여 그 기능을 강화하거나 또는 유전자 발현율을 높이는 것을 특징으로 하는 세포의 장벽기능 강화 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 NQO1 유전자로부터 발현되는 단백질은, 밀착이음(tight junction)에 관련되는 단백질을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포의 장벽기능 강화 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 밀착이음에 관련되는 단백질은 클라우딘-1(claudin-1), 클라우딘-6(claudin-6), 어클루딘(occludin), 신굴린(cingulin)을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포의 장벽기능 강화 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 세포는 대장의 상피세포인 것을 특징으로 하는 세포의 장벽기능 강화 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 기재된 세포의 장벽기능 강화 방법을 크론병(Crohn's disease), 궤양성 장염(ulcerative colitis), 염증성 장질환(IBD, Inflammatory bowel disease), 및 위막성 대장염증질환(Pseudomembranous colitis)을 포함하는 급만성 장염질환의 치료에 이용하는 것을 특징으로 하는 세포의 장벽기능 강화 방법의 이용 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 세포의 장벽기능 강화 방법에 관한 것으로서, 더 상세하게는 NADPH 퀸 옥시도리덕타제-1(NQO1, NADPH-quinone-oxidoreductase-1) 유전자 또는 그로부터 발현되는 단백질을 목적분자로 하여 그 기능을 강화하거나 또는 유전자 발현율을 높여, 예컨대 대장의 상피세포의 장벽기능 소실로부터 발생할 수 있는 염증 반응의 악화를 억제할 수 있게 함으로써, 각종 급만성 장염질환을 효과적으로 치료할 수 있는 치료법을 제공할 수 있는 새로운 세포의 장벽기능 강화 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 크론병과 궤양성 장염을 포함하는 염증성 장질환(IBD, Inflammatory Bowel Disease)와 위막성 대장염증 질환에 대한 치료제 개발 실적은 매우 저조한 상황이며 근본적인 발병원인 규명도 부족한 것이 현실이다. 현재 살리실산 약제와 코티코스테로이드 항염증제, 항생제 그리고 면역억제제 등이 그나마 사용되고 있으나 부작용 등이 보고되고 있기 때문에 근본적이고도 효과적인 치료적 대안이 절실하다. 현재까지 대장염증 질환들의 발병원인이 불분명한 상태이고 그로 인해 치료제 개발마저 미진한 상황으로 이어져 난치성 질병으로 고려되고 있는 실정이다.

[0003] 예를 들어 위막성 대장염증의 경우, 상태가 위중할 때는 반코마이신(vancomycin)을 투여하며, 균의 세포내 침투가 아니고 장관 내 세균에 의해 생성되는 독소에 의해 기인된 경우에는 메트로니다졸(metronidazole)을 투여한다. 그러나 현재 임상적으로 선택 가능한 항생제인 메트로니다졸에 대한 내성세균이 이미 30% 이상 보고되고 있어 문제가 되고 있고, 반코마이신의 경우 모든 그람양성 세균성 감염질환에 대한 마지막 항생제라는 가치로 인해서 임상적 적용이 자유롭게 이뤄지지 않는 문제들이 있었다.

[0004] 이와 같이 아직까지 급만성 대장염증 질환에 대한 획기적인 치료제는 없는 상태인데, 이는 그 발병원인조차 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 임상적으로는 현재 사용되고 있는 항염증제, 항생제 그리고 면역억제제 등은 심각

한 부작용 등으로 새로운 치료제 개발이 시급하며, 특히 효능과 특이성이 높은 약물개발을 위해서 발병원인에 대한 기초연구들이 요구되고 있다.

[0005] 현재 기초연구 분야에서 이루어지고 있는 연구들 중에는, 대장염증 질환의 발병원인으로 대장 상피세포의 장벽 기능 저하를 다루는 연구가 있으며, 그로 인해 장벽기능에 주요한 밀착이음(tight junction)에 대한, 특히 밀착이음에 관여하는 핵심 단백질인 클라우딘과 어클루딘의 조절과정에 대한 연구가 이루어지고 있다. 그러나 아직까지 상기 단백질의 발현량을 조절하는 주요 경로들이 밝혀져 있지 않다.

[0006] 그러므로, 급만성 대장염증 질환의 치료제 개발 분야에 있어서, 대장 상피세포의 장벽기능에 주요한 부분인 밀착이음에 관여하는 단백질들의 조절기작을 밝힘으로써, 밀착이음을 강화시킬 수 있고 이에 따라 세포의 장벽기능을 강화시킬 수 있도록 하여 급만성 대장염증 질환을 치료할 수 있는 효과적인 치료법을 제공할 수 있는 기술에 대한 절실한 요구가 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은, 대장 상피세포의 장벽기능에 주요한 부분인 밀착이음에 관여하는 단백질들의 조절기작에 관여함으로써 세포의 밀착이음을 강화시킬 수 있고 이에 따라 세포의 장벽기능을 강화시킬 수 있도록 하는 새로운 방법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0008] 또한 본 발명은 예컨대 인간이나 포유동물의 대장의 상피세포의 장벽기능을 조절하는 기작에 관여함으로써, 장벽기능 소실로부터 발생할 수 있는 염증 반응의 악화를 억제함으로써 각종 급만성 장염질환을 효과적으로 치료할 수 있게 하는 새로운 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적은 본 발명에 따라 제공되는 세포의 장벽기능 강화 방법에 의하여 달성된다.

[0010] 본 발명의 일 양상에 따라 제공되는 세포의 장벽기능 강화 방법은, 세포의 장벽기능을 강화하기 위한 방법으로, NADPH 퀸 옥시도리덕타제-1(NQO1, NADPH-quinone-oxidoreductase-1) 유전자 또는 그로부터 발현되는 단백질을 목적분자로 하여 그 기능을 강화하거나 또는 유전자 발현율을 높이는 것으로 이루어질 수 있다.

[0011] 일 실시예에 있어서, 상기 NQO1 유전자로부터 발현되는 단백질은, 밀착이음(tight junction)에 관련되는 단백질을 포함한다.

[0012] 다른 실시예에 있어서, 상기 밀착이음에 관련되는 단백질은 클라우딘-1(claudin-1), 클라우딘-6(claudin-6), 어클루딘(occludin), 신굴린(cingulin)을 포함한다.

[0013] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 세포는 대장의 상피세포인 것이 바람직하다.

[0014] 그리고, 본 발명의 다른 양상에 따라 제공되는 세포의 장벽기능 강화 방법을 이용하는 방법은 상술한 세포의 장벽기능 강화 방법을 크론병(Crohn's disease), 궤양성 장염(ulcerative colitis), 염증성 장질환(IBD, Inflammatory bowel disease), 및 위막성 대장염증질환(Pseudomembranous colitis)을 포함하는 급만성 장염질환의 치료에 이용하는 것으로 이루어질 수 있다.

발명의 효과

[0015] 상술한 바와 같은 구성의 본 발명은, NQO1 유전자 또는 그로부터 발현되는 단백질을 목적분자로 하여 그 기능을 강화하거나 또는 유전자 발현율을 높임으로써 세포의 장벽기능을 강화시키는 방법을 제공할 수 있다. 다시 말해서, 예컨대 인간이나 포유동물의 대장의 상피세포의 장벽기능을 NQO1 유전자가 조절한다는 것을 밝힘으로써, NQO1 유전자의 발현을 강화하고 대장의 상피세포의 장벽기능 소실로부터 발생할 수 있는 염증 반응의 악화를 억제함으로써 각종 급만성 장염질환을 효과적으로 치료를 가능케 하는 세포의 장벽기능 강화 방법을 제공할 수 있다.

[0016] 상술한 바와 같이, 본 발명은 NQO1 유전자가 대장상피세포의 장벽기능에 주요하게 관여한다는 사실과 다양한 대장염증 동물모델에서도 NQO1 유전자 결핍이 장내 염증반응을 더욱 더 악화시킨다는 사실에 기초한 것으로서, 예컨대 대장 상피세포 내 NQO1 유전자의 발현량을 조절하거나 관련 효소의 활성을 제어하는 방법을 제공함으로써 급만성 대장염증의 증상을 완화시키거나 개선시킬 수 있게 한다. 나아가 본 발명의 방법에 따르면 기존 장염 치

료제들의 효과를 보조적으로 증대시킬 수 있는 효과도 제공할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 NQ01 단백질의 기능을 조절하거나 발현량을 제어함으로써 급만성 대장염증질환의 증상을 개선시킬 수 있다고 기대할 수 있고, NQ01 단백질은 치료 약물 개발을 위한 목적 단백질이 될 수 있음도 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 NQ01 유전자가 결핍된 상태에서 태어나는 NQ01 결핍 생쥐(NQ01 KO)의 제작 과정을 설명하기 위한 도면.
- 도 2는 대조군(NQ01 WT)에 비해 NQ01 결핍 생쥐(NQ01 KO)의 대장 상피세포의 밀착이음이 강하게 감소되어 있음을 나타내는 자료를 보여주는 그래프.
- 도 3은 대조군에 비해 NQ01 결핍 생쥐의 대장에서 염증이 증가되어 있음을 나타내는 자료를 보여주는 그래프.
- 도 4는 대조군에 비해 NQ01 결핍 생쥐의 대장에서 염증이 증가되어 있음을 나타내는 자료를 보여주는 그래프.
- 도 5는 클로스트리디움 디피실(CD, *Clostridium difficile*) 독신-유발 동물장염 모델에서, 대조군에 비해 NQ01 결핍 생쥐에서 장염이 증가되어 있음을 나타내는 자료를 보여주는 그래프 및 사진.
- 도 6은 DSS(Dextran sodium sulfate) 약물-유발 동물장염 모델에서, 대조군에 비해 NQ01 결핍 생쥐에서 장염이 증가되어 있음을 나타내는 자료를 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명을 구체적인 예를 들어 설명하면 다음과 같다.
- [0019] 본 발명자들은, 특히 대장 상피세포의 장벽기능에 주요한 부분인 밀착이음에 관여하는 단백질들의 조절기작을 밝히기 위하여, 다양한 유전자 조작 생쥐를 이용하는 실험들을 수행하였고, 특히 NQ01 유전자가 조작된 생쥐를 이용한 실험 결과에서 유의미한 데이터를 얻을 수 있었다.
- [0020] 다시 말해서, 본 발명자들은 대조군(NQ01 wild type) 생쥐와 NQ01 결핍(NQ01 knockout) 생쥐를 이용하여, 대장 상피세포의 장벽기능 변화를 확인하는 일련의 실험들을 수행하였다. 구체적으로, (1) 장벽기능 변화를 확인하기 위해, 형광라벨 덱스트란(dextran)을 장내에 주입한 다음 혈중으로 이동한 덱스트란을 측정함으로써 장벽기능 변화를 평가하였다. 또한 (2) 대장 상피조직을 파쇄하여 mRNA와 단백질을 추출, 실시간 PCR(real-time PCR), 면역블롯(immunoblot)을 수행하여 밀착연접 또는 밀착이음 핵심 단백질들의 발현량 변화도 검증하였다. 그리고 (3) 염증성 사이토카인인 IL-6, TNF-의 양이 대조군에 비해 NQ01 결핍 생쥐 대장에서 현저하게 높다는 사실을 확인하였다. 또한 (4) 위막성 대장염증 질환의 원인물질인 CD 독신 A (*Clostridium difficile* toxin A)에 대한 대장염증 유발 모델에서도 NQ01 결핍이 염증반응에 대한 민감도를 현저하게 증가시키는 것으로 확인되었다. (5) 세포자살 마커인 caspase-3의 활성도 대조군에 비해서 높아져 있음이 확인되었다. (6) DSS 약물 유발-동물 대장염증 모델에서도 대조군에 비해 NQ01 결핍 생쥐에서 체중량 감소와 치사율 증가현상이 두드러지게 나타남을 확인하였다.
- [0021] 이하 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 구체적으로 설명하는 것으로, 이들 실시예에 의해 본 발명의 범위가 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상적인 지식을 가진 자들에게 있어서 자명할 것이다. 또한 비록 구체적인 실시예로 제시되지는 않았지만, NQ01이 대장의 장벽기능에 연관이 있는바, 대장염증 질환에 대한 치료를 목적으로 NQ01 유전자나 단백질을 목적 단백질로 고려함이 가능한 당업자에게 자명할 것이다.

[0022] 실시예 1: NQ01 KO 생쥐 제작 및 검증

- [0023] 도 1의 (A)에서처럼, NQ01 (NADH-quinone oxidoreductase-1) 유전자의 exon-6 부위와 상동 염기서열을 가지는 타겟팅 벡터(targeting vector)를 제작하였다. 분리한 ES셀(ES cell)에 전기천공법(electroporation)을 수행하여 타겟팅 벡터를 주입한 다음 선택표지(selection marker)가 들어있는 배지에서 배양하여 골라낸다. 배반포(Blastocyst)에 선별된 ES셀을 현미주사(microinjection)한 후 가임 상태의 암컷자궁에 주입하여 착상을 유도하였다. 키메라(Chimera)가 태어나면 다른 정상 생쥐와 교배를 통해 모든 조직 및 기관에 타겟팅 벡터가 삽입되어 있는 생쥐를 확보하였다. 선별된 생쥐들의 꼬리에서 핵산을 분리하고 유전자 증폭 분석을 수행하여 NQ01 WT(wild type)(대조군), NQ01 KO(NQ01 knockout type)(NQ01 결핍) 그리고 헤테로 타입(hetero type)을 각각 분리하였다(도 1의 (B) 참조). 대조군 생쥐보다 NQ01 KO 생쥐의 생장률이 감소되어 있음이 확인되었다(도 1의 (C))

참조}.

[0024] **실시예 2: NQO1 WT 생쥐와 NQO1 KO 생쥐 간의 장벽기능 차이**

[0025] NQO1 WT 생쥐와 NQO1 KO 생쥐의 장벽기능 차이를 알아보기 위해 장-점막 투과성 실험을 수행하였다. 우선 생쥐의 장을 비우기 위해 36시간 동안 먹이를 주지 않고 물만 주어 굶긴 후 Avertin(250mg/kg)을 복강에 주사하여 마취하였다. 마취가 된 생쥐의 복부를 절개하여 대장의 동일한 부분을 실로 묶어 주머니를 만든 다음 인슐린 주사기를 이용하여 Sigma사의 형광 라벨이 되어 있는 dextran(25mg/ml)을 0.5ml을 주입하였다. 절개된 복부를 5-0 수술실로 꿰맨 후 heating bed에 눕힌 뒤 배에 호일을 덮어 빛을 차단시키고 3시간동안 마취를 유지하였다. 3시간 후 심장에서 0.5ml을 채혈하고 10분간 5,000rpm으로 원심분리를 하였다. 혈액 세포가 딸려 오지 않게 조심스럽게 혈장만을 채취 후 PBS(pH7.3)에 1:2로 희석하고 Promega사의 GloMax 20/20 측정기를 이용하여 형광을 측정하였다. NQO1 KO 생쥐의 형광 수치가 NQO1 WT 생쥐보다 증가함을 확인하였는데 이는 NQO1 KO 생쥐의 장벽기능이 NQO1 WT 생쥐보다 약해져 있음을 의미한다(도 2 참조).

[0026] **실시예 3: NQO1 WT 생쥐와 NQO1 KO 생쥐간의 밀착이음 관련 단백질의 양 차이**

[0027] 대장 상피세포들 간의 밀착이음에 관여하는 단백질들의 문제가 NQO1 결핍 생쥐의 밀착이음 기능 소실의 주요 원인으로 추정되므로, 그 단백질들의 양을 비교해보고자 하였다. 먼저 NQO1 WT 생쥐와 NQO1 KO 생쥐의 장 조직에서 mRNA를 추출하여 cDNA를 만들고 클라우딘-1(claudin-1), 클라우딘-6(claudin-6), 어클루딘(occludin), 신굴린(cingulin)의 프라이머(primer)를 이용해 실시간 PCR을 수행하였다. 도 3의 (A)에서 볼 수 있는 바와 같이, NQO1 WT 생쥐에서보다 NQO1 KO 생쥐에서 클라우딘-1, 클라우딘-6, 어클루딘, 신굴린 mRNA의 양이 감소되어 있음을 확인할 수 있었다. Immunoblot 분석 역시, 도 3의 (B)에서 볼 수 있는 바와 같이, 클라우딘-1과 어클루딘 단백질의 양이 대조군에 비해 NQO1 KO 생쥐에서 감소되어 있음을 확인해주었다. 이상의 결과는 NQO1 KO 생쥐의 장벽기능 소실화에 밀착연접에 관여하는 핵심단백질들의 발현량 감소가 주요함을 보여준다.

[0028] **실시예 4: 생쥐 대장에서 염증성 사이토카인 양을 평가하여 장염여부 확인**

[0029] NQO1 KO 생쥐의 장벽기능 감소가 장 조직 내에 미치는 영향을 알아보기 위해 NQO1 WT 생쥐(대조군)와 NQO1 KO 생쥐의 대장 조직에서 염증성 사이토카인(cytokine)들의 양을 측정해 보았다. 도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이, 대조군에 비해 NQO1 KO 생쥐에서 염증성 사이토카인 모두가 유의미하게 증가되어 있음을 확인하였다. 이 결과는 NQO1 결핍이 장벽기능 소실로 이어지고 결국 장내 염증이 초래됨을 보여준다.

[0030] **실시예 5: NQO1 KO 생쥐에서 CD 독신A 유발 위막성 대장염의 민감도가 증가함을 확인함**

[0031] 인간 위막성대장염의 원인균인 클로스트리디움 디피실 독신A(*Clostridium difficile* toxin A)을 처치하여 동물 장염 모델을 확립하고 NQO1 유전자 유무에 따른 민감도 변화를 평가하였다. 도 5의 (A)를 보면, NQO1 KO 생쥐의 대장에서 검출되는 염증성 사이토카인(IL-6) 양이 대조군에 비해 유의하게 높음을 확인하였다. 또한 도 5의 (B)에서 볼 수 있는 바와 같이 세포자살 과정의 주요 마커인 caspase-3의 활성화 과정도 대조군에 비해 NQO1 KO 생쥐에서 높게 나타남을 확인하였다. 도 5의 (C)를 참조하면, H&E stain 결과 역시 대조군에 비해 NQO1 KO 생쥐의 대장에서 용모구조 파괴현상이 더욱 더 두드러짐을 보여주고 있다. 이상의 결과들은 NQO1 결핍과 그로 인해 야기되는 장벽기능 소실과정이 CD 독신에 의해 초래되는 장염에 대해 더욱 더 민감하게 반응함을 보여준다.

[0032] **실시예 6: DSS 약물 유발 대장염에서 대조군에 비해 NQO1 knockout 생쥐에서 더욱 감함을 확인함**

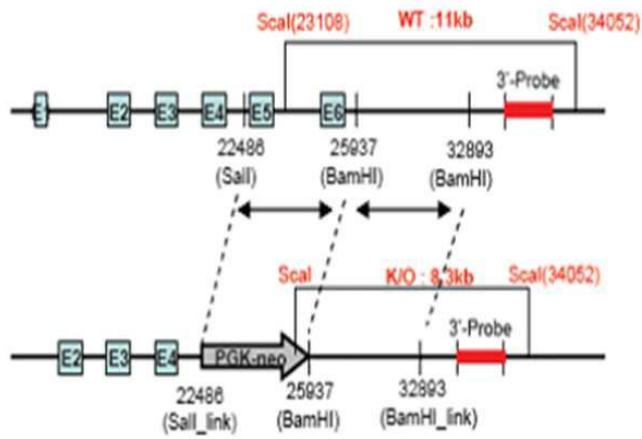
[0033] 3% DSS(dextran sodium sulfate)를 이용 유발하는 약물-장염모델에서 NQO1 결핍이 미치는 영향을 평가하였다. 도 6의 (A)를 참조하면, NQO1 KO 생쥐의 경우 DSS 음용 9일부터 높은 치사율이 나타나지만 대조군은 12일 이후부터 치사가 시작됨을 확인하였다. 체중 감소율 역시, 도 6의 (B)에서 볼 수 있는 바와 같이, DSS 음용 4일부터 NQO1 KO 생쥐의 체중이 두드러지게 나타나는 반면 대조군 생쥐의 체중량 감소량은 상대적으로 약하게 진행됨을 확인하였다. 독신 단백질 유발-장염에 대한 결과에서처럼, 이 결과는 NQO1 유전자 결핍이 병적인 장염유발 환경

에 더욱 더 민감하게 반응한다는 사실을 재확인하였다.

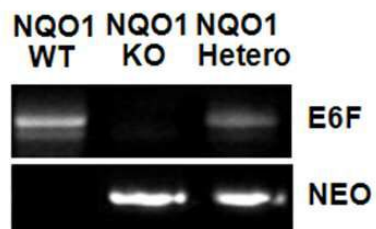
- [0034] 상술한 바와 같이, 본 발명자들은 NQ01 결핍(NQ01 knockout, NQ01 KO) 생쥐와 대조군(NQ01 wild type, NQ01 WT) 생쥐를 이용하여 특히 대장 상피세포의 밀착이음 조절에 관여하는 NQ01 기능을 밝히고자 일련의 실험을 실시하였다.
- [0035] 특히 본 발명자들은, 일련의 실험을 통해 얻는 결과로부터, NQ01 유전자가 제거된 생쥐에서, (1) 대장 상피세포의 주요기능인 장벽기능이 현저하게 감소하며 또한 밀착이음(tight junction)이 크게 감소한다는 사실과; (2) NQ01 유전자가 결핍된 생쥐의 대장은 대조군 생쥐의 대장에 비해 상대적으로 높은 염증성 면역반응이 진행되고 있다는 사실과; (3) CD (Clostridium difficile) 세균 유래 독신이 유발하는 급성 대장염증 모델에서, NQ01 유전자 결핍 생쥐는 대조군에 비해 장내 염증이 더욱 더 증가되어 있다는 사실과; (4) DSS 약물-유발 동물 장염모델에서, NQ01 유전자 결핍 생쥐는 대조군에 비해 장내 염증이 더욱 더 증가되어 있다는 사실과; (5) 이들 실험 결과들의 메커니즘 분석 연구를 통해, 대장 상피세포의 장벽기능에 관여하는 핵심 단백질로 알려진 어클루딘과 클라우딘 단백질 양이 NQ01 결핍 생쥐에서 현저하게 감소되어 있음을 확인하였다.
- [0036] 위의 확인 결과로부터, 본 발명자들은, 발병원인이 불분명한 대장염증 질환의 특징을 감안해 볼 때, NQ01이 대장상피세포의 장벽기능에 주요한 밀착이음을 조절한다는 사실을 보여주는 것이며, 나아가 장염 치료제 개발을 위한 타겟 분자를 제시하고 있다고 볼 수 있다는 것, 다시 말해서, NQ01 단백질의 기능을 강화하거나 유전자 발현을 높여 NQ01 단백질 양을 증가시킬 수 있는 약물을 개발한다면 급만성 장염질환의 증상 완화는 물론 완치의 길을 열어줄 치료법을 제공할 수 있다는 통찰을 얻을 수 있었다.
- [0037] 이상에서는 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 설명하였으나, 당업자라면 본 명세서에서 설명된 여러 가지 특징을 참조하고 조합하여 다양하고 변형된 구성이 가능하다. 따라서 본 발명의 범위가 설명된 실시예에만 국한되는 것이 아니라, 첨부된 청구범위에 의하여 해석되어야 함을 지적해둔다.

도면

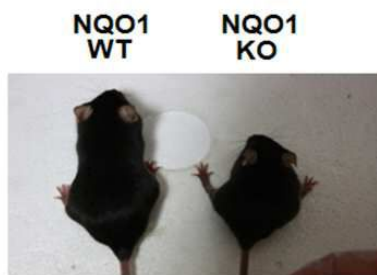
도면1



(A)

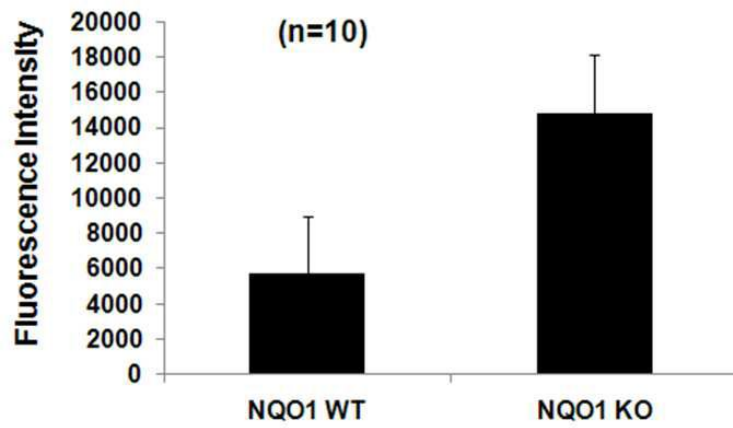


(B)

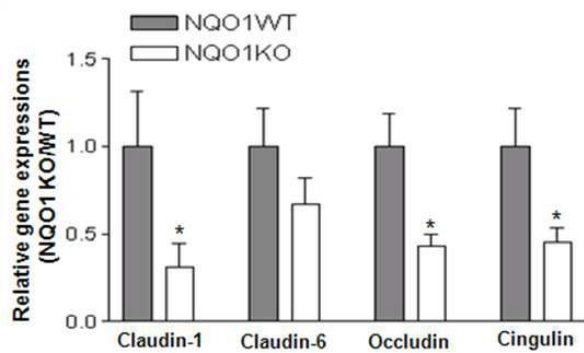


(C)

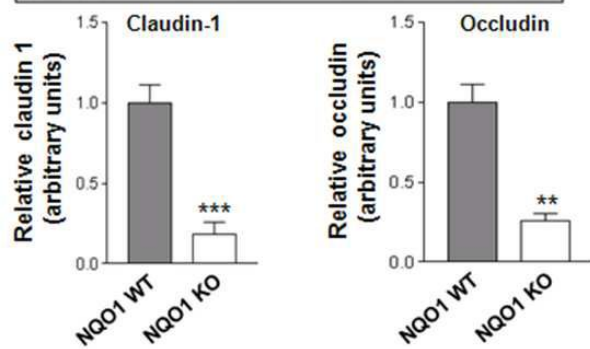
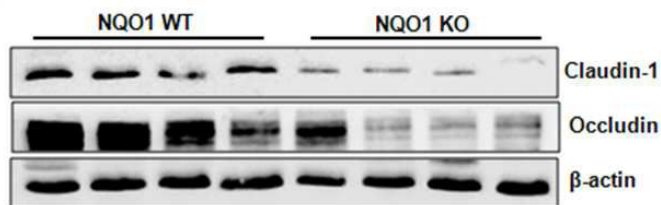
도면2



도면3

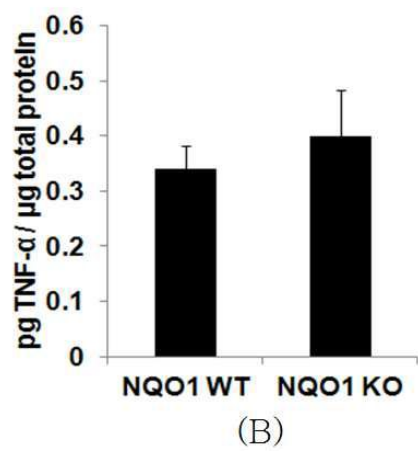
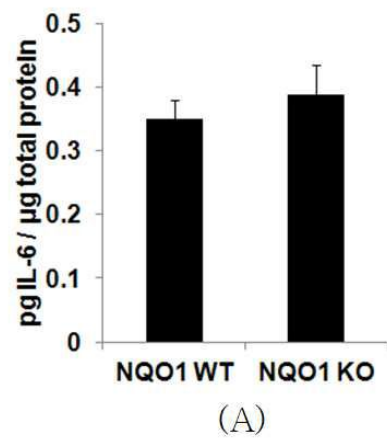


(A)

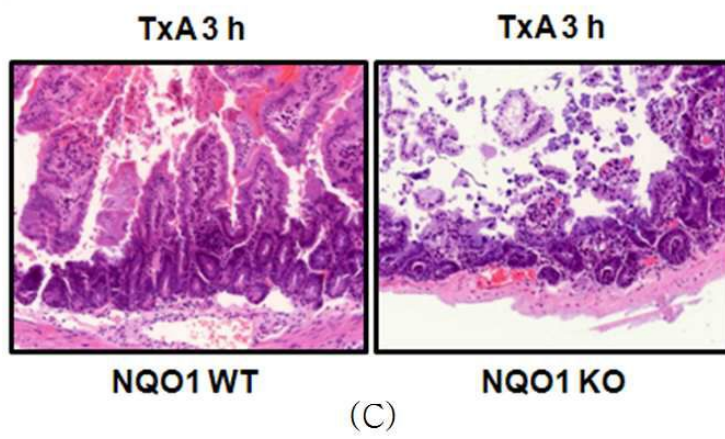
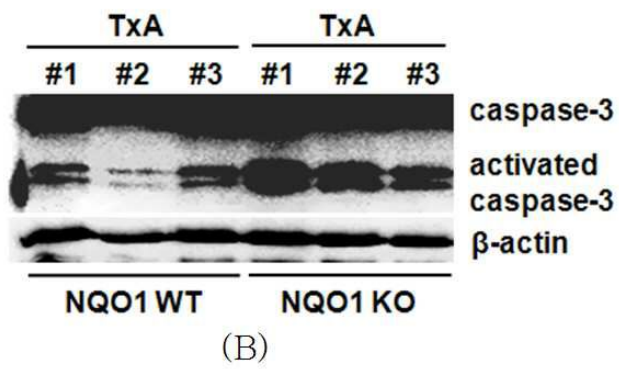
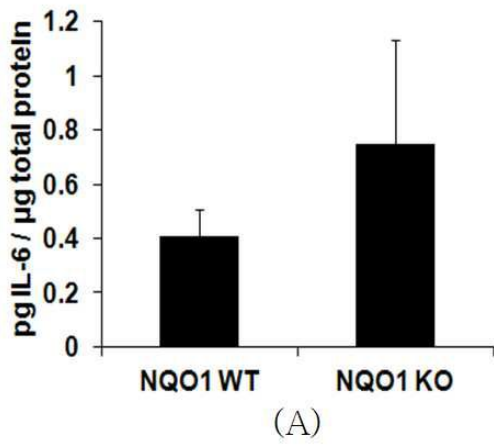


(B)

도면4



도면5



도면6

