



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0123060
(43) 공개일자 2024년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/50 (2017.01) G01N 30/88 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 33/50 (2013.01)

G01N 30/88 (2020.05)

(21) 출원번호 10-2023-0015555

(22) 출원일자 2023년02월06일

심사청구일자 2023년02월06일

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

김혜원

서울시 영등포구 신길로 1 강남성심병원

엄지영

서울시 영등포구 신길로 1 강남성심병원

김한비

서울시 영등포구 신길로 1 강남성심병원

(74) 대리인

특허법인본

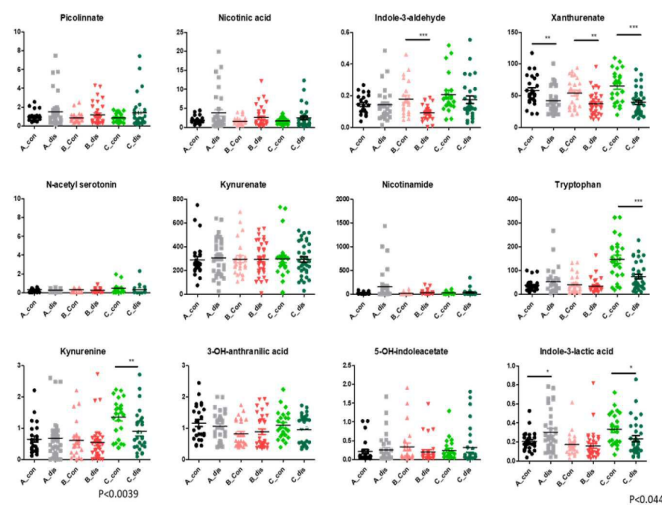
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 아토피 피부염 진단용 바이오마커

(57) 요약

본 발명은 아토피 피부염 진단용 바이오마커에 관한 것이다. 본 발명은 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데하이드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 2030/884 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465032234
과제번호	2020-ER6714-00
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	질병관리청
연구사업명	포스트게놈신산업육성을위한다부처유전체사업(R&D)(복지부)
연구과제명	인체-마이크로바이옴 멀티오믹스 기반 소아 호흡기알레르기질환 제어기술 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한림대학교 산학협력단
연구기간	2020.04.13 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 바이오마커.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)은 정상인에 비하여 아토피성 피부염 환자에서 발현 수준이 증가되어 있는, 아토피 피부염 진단용 바이오마커.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 아토피 피부염은 외인성 또는 내인성인, 아토피 피부염 진단용 바이오마커.

청구항 4

잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 체제를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 아토피 피부염은 외인성 또는 내인성인, 아토피 피부염 진단용 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 체제는 6-플루오로트립토판인, 아토피 피부염 진단용 조성물.

청구항 7

잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 체제를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 키트.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 아토피 피부염은 외인성 또는 내인성인, 아토피 피부염 진단용 키트.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 체제는 6-플루오로트립토판인, 아토피 피부염 진단용 키트.

청구항 10

개체의 시료로부터 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 아토피 피부염 진단을 위한 정보 제공 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 개체의 시료로부터 측정한 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준이 정상인에 비하여 증가되어 있는 경우 아토피 피부염 가능성이 있는 것으로 정보를 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 아토피 피부염 진단을 위한 정보 제공 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 아토피 피부염은 외인성 또는 내인성인, 아토피 피부염 진단을 위한 정보 제공 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아토피 피부염 진단용 바이오마커에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아토피성 피부염(atopic dermatitis)은 아토피 체질인 사람에게 생기는 습진 모양의 피부병변이다. 내인성 습진, 베니에양진이라고도 하며, 유전적인 경향이 있으나 원인은 불명이다. 보통의 습진이나 피부염과는 달리 특이한 증세와 경과를 나타낸다. 소아습진의 70-80%는 아토피성 피부염이다. 연령에 따라 증세의 변천이 있으며, 보통 3기로 나눈다. ① 유아기(2개월-3세 무렵): 얼굴, 특히 볼에 발적·삼출·낙설이 생기고 몹시 가렵다. 증세가 악화되면 머리에도 같은 변화와 부스럼딱지가 생기고, 전신의 피부도 발적·낙설한다. 피부 전체가 까칠까칠해지고 청백색이 된다. 생후 2-3개월경에 생기며, 만 1세까지는 잘 치유되지만 반복되는 경우도 있다. 일반적으로 겨울에 악화되는 경향이 있다. ② 소아기(4세-10세 무렵): 4-5세경부터 사지(특히 팔꿈치와 무릎 관절의 굴측부)에 구진·양진이 생기고 융합하여 태선화한다. ③ 사춘기(12세 이후): 사지 외에 얼굴이나 가슴, 목덜미 등도 태선화한다. 소아천 식을 합병하기도 하고, 가족 내 천식이나 아토피성 피부염 환자가 생기는 일이 많다. 경과가 길고 잘 낫지 않는 병이므로 느긋한 마음으로 참을성 있게 치료하는 것이 중요하다. 그러나 나이가 많아짐에 따라 병증이 가 벼워진다. 증세가 심할 때는 연고(항히스타민연고, 비타민 A·비타민 D 연고)를 쓰며, 지양제의 내복도 함께 사용한다(두산백과, <http://www.doopedia.co.kr/>).

[0003] 아토피피부염 치료제로서 코르티코스테로이드 제제, 국소 면역억제제, 항히스타민제가 많이 사용되고 있다.

[0004] 코르티코스테로이드는 척추동물의 부신피질에서 생성되는 스테로이드 호르몬을 포함하는 화학 물질로서, 아토피성 피부염에 대해 빠르고 강력한 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있으나, 심한 의존증 및 다양한 부작용으로 인해 사용이 기피되고 있다. 도포 부위의 피부가 얇아지거나 피부가 붉어지는 증상이 생길 수 있으며, 사용을 갑자기 중지하면 오히려 처음보다 증상이 악화되는 "리바운드(rebound) 현상"이 나타난다. 또한, 장기간 사용시 부신피질 호르몬 생성 신호계를 교란시켜 쿠싱신드롬(Cushing syndrome)과 같은 심각한 부작용 초래하기도 한다.

[0005] 국소 면역억제제는 2000년대 초에 개발된 칼시뉴린 억제제 인 국소 타크로리쿠스 및 피메크로리무스 연고가 많이 사용되는데, 면역억제 기전으로 뛰어난 치료 효과를 보여 아토피피부염 치료의 새로운 대안으로 급부상하였다. 그러나 도포 부위의 심한 열감으로 인해 사용 중단 환자들이 많으며 장기간 사용시 암발생 위험 등의 이슈가 있다.

[0006] 항히스타민제는 히스타민 수용체 수용을 억제시켜 히스타민의 작용을 억제시키거나 히스티딘에서 히스타민으로 변환시키는 것을 촉진시키는 히스티딘탈카르복실화효소 활성화를 억제하는 의약품이다. 진정작용이 있어 복용시 가렵지 않아 추가적인 염증을 막을 수 있으나, 아토피 피부염을 치료하는 효과는 낮다.

[0007] 최근에는 코르티코스테로이드 제제, 국소 면역억제제, 항히스타민제 외에도 여러 아토피피부염 치료 방법이 연

구 개발되고 있으며, 최근에는 아릴 하이드로카본 리셉터(AhR)이 연구되고 있다. 아릴 하이드로카본 리셉터는 환경 오염물질인 다이옥신 등의 수용체로 T세포의 분화에 관여하며 오염물질의 대사에 관여한다. AhR의 외인성 리간드 중 환경에서 노출되는 여러 가지 물질들 외에 사람의 장과 피부에 풍부하게 존재하는 세균과 진균에서 AhR의 리간드인 지방산이나 트립토판 대사물이 있으며 이들이 장 상피세포와 염증세포에 발현하는 AhR을 통해 생성하고 면역기능을 조절한다는 최근의 연구가 있다. 또한, AhR은 Th17/22 세포의 분화와 관련 사이토카인의 발현에 관여하며 피부에서는 장벽기능에 중요함이 밝혀져 있다. AhR 리간드인 트립토판 대사체는 여러 질병의 바이오마커로 작용할 수 있으며, 해외에서는 AhR 효능제가 아토피 피부염과 건선 치료제로의 개발 중이다.

[0008] 장내 미생물의 대사 산물인 트립토판 대사체가 AhR 을 통해 면역세포의 분화를 유도하는 것은 이미 알려져 있으나, 피부에서는 그 기전이 알려져 있지 않다.

[0009] 본 발명은 이러한 내용을 기반으로 하여, 아토피 피부염 치료제로서 사용 가능한 트립토판 대사체 후보물질을 발굴하였다.

선행기술문헌

[0010] 한국등록특허 제10-2211832호

[0011] 한국등록특허 제10-2139678호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0013] 본 발명은 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0014] 본 발명은 또한, 아토피 피부염 진단용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0015] 본 발명은 또한, 아토피 피부염 진단용 키트를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0016] 본 발명은 또한, 아토피 피부염 진단을 위한 정보제공방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0017] 본 개시의 목적들은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 본 개시의 다른 목적 및 장점들은 하기의 설명에 의해서 이해될 수 있고, 본 개시의 실시 예에 의해 보다 분명하게 이해될 것이다. 또한, 본 개시의 목적 및 장점들은 특허 청구 범위에 나타난 수단 및 그 조합에 의해 실현될 수 있음을 쉽게 알 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명은 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 제공한다.

[0020] 상기 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)은 정상인에 비하여 아토피성 피부염 환자에서 발현 수준이 증가되어 있다.

[0021] 본 발명은 또한, 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 체제를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명은 또한, 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 체제를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 키트를 제공한다.

[0023] 상기 체제는 6-플루오로트립토판일 수 있다.

- [0024] 본 발명은 또한, 개체의 시료로부터 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 아토피 피부염 진단을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.
- [0025] 상기 개체의 시료로부터 측정한 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준이 정상인에 비하여 증가되어 있는 경우 아토피 피부염 가능성이 있는 것으로 정보를 제공하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0026] 상기 아토피 피부염은 외인성 또는 내인성일 수 있다.

발명의 효과

- [0028] 본 발명은 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 제공할 수 있다.
- [0029] 본 발명은 또한, 아토피 피부염 진단용 조성물을 제공할 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한, 아토피 피부염 진단용 키트를 제공할 수 있다.
- [0031] 본 발명은 또한, 아토피 피부염 진단을 위한 정보제공방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

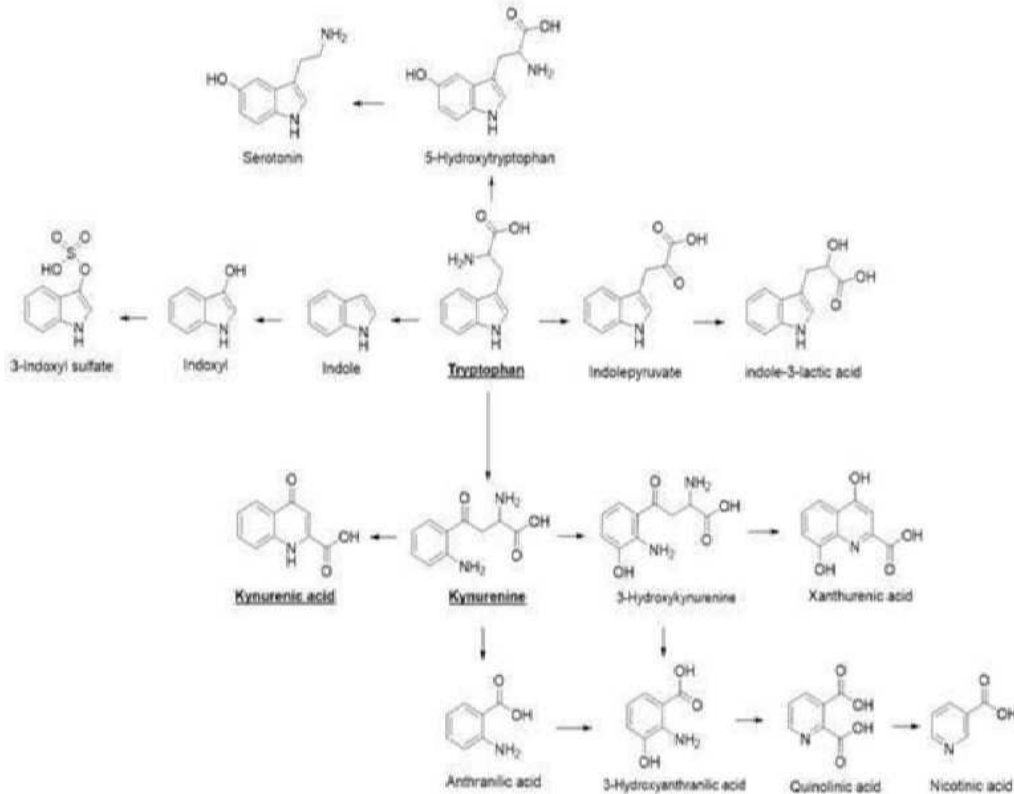
- [0033] 도 1은, 정상인 대조군과 아토피 피부염 환자군의 트립토판 대사 산물의 양을 비교한 결과이다.
- 도 2는, 정상인 대조군과 아토피 피부염 환자군의 트립토판 대사 산물의 양을 피부 부위별로 비교한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 본 발명에서 용어, "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상, 진단은 아토피 피부염 발병 여부를 확인하거나, 나아가 질환의 진행 여부 또는 심화 여부를 확인하는 것이다.
- [0035] 본 발명에서 "바이오마커"란 아토피 피부염을 진단할 수 있는 물질로, 아토피 피부염과 관련된 트립토판 대사 물질, 폴리펩타이드, 핵산(예: mRNA 등), 지질, 당지질, 당단백질, 당(단당류, 이당류, 올리고당류 등) 등과 같은 유기 생체 분자 등을 포함한다.
- [0036] 본 발명에서 "외인성 아토피 피부염(extrinsic atopic dermatitis: EAD)"이란, 혈청 IgE 수준이 높고 알러젠 특이적 IgE가 존재하는 알러지 인자와 연관된 아토피 피부염을 의미하며, "내인성 아토피 피부염(intrinsic atopic dermatitis: IAD)"이란, 혈청 IgE 수준은 정상적이나 외인성 아토피 피부염과 비슷한 피부 병흔(skin lesion) 및 분포 양상을 나타내는 비알러지성 아토피 피부염을 의미한다.
- [0037] 본 발명의 키트는, 트립토판 대사 물질의 정량 수단(제제, 항체 등) 뿐만 아니라 분석 방법에 적합한 한 종류 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치가 더 포함될 수 있으며, 바람직하게는 질량분석기, 핵자기공명(Nuclear magnetic resonance, NMR)이나 분광광도계(Photodiode Array, PDA), 자외선 분광기(UV spectrophotometer) 등 상기 대사체의 생체 시료내 농도를 측정 또는 검출할 수 있는 것이면 이에 한정되지 않는다. 보다 구체적인 예로서, 상기 생체 시료내 농도 측정부는 액체크로마토그래피-질량분석기(liquid chromatography-Tandem Mass Spectrometry; LC-MS/MS)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 본 발명에서 용어 "시료"란 아토피 피부염에 의해 트립토판 대사 물질의 발현 수준이 차이나는 피부 조직, 세포, 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 또는 소변 같은 시료 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 예로는, 피부 조직, 피부 상피 세포, 혈액, 혈청, 혈장 시료일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 전주와(Antecubital fossa) 피부 상피 세포일 수 있다.
- [0039] 본 발명에서 용어 "개체"란 피검체를 의미하는 것으로, 모든 동물, 바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0040] 트립토판(Tryptophan, Trp)은 체내 필수 아미노산으로 체내 단백질의 구성요소일 뿐만 아니라 다양한 생리활성을 갖는 물질들의 전구체(precursor) 역할을 한다.

[0041] 트립토판은 인돌아민 2,3-이산소화효소(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)와 트립토판 2,3-이산소화효소(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)에 의해 트립토판이 키누레닌, 인돌, 히드록시트립토판, 인돌피루베이트로 분해된다. 이후 인돌은 인돌-3-알데히드, 인돌-3-락트산으로 대사되고, 키누레닌은 키누레닌산(kynurenic acid)을 포함하여 잔투레네이트(xanthurenate)으로 대사될 수 있다(하기 화학식 2 참조).

[0042] [화학식 2]



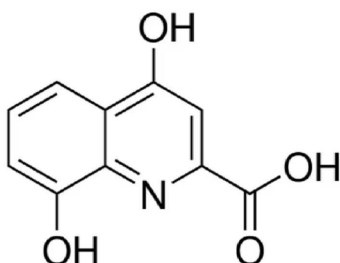
[0043]

[0044] 본 발명자들은 아토피 피부염 환자와 정상인의 시료 내에 존재하는 트립토판 대사 산물의 발현 수준을 비교함으로써, 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 발명하였다.

[0045] 본 발명의 한 구현예는 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 바이오마커를 제공한다.

[0046] 상기 잔투레네이트는 아래 화학식 3으로 나타내는 화합물이다.

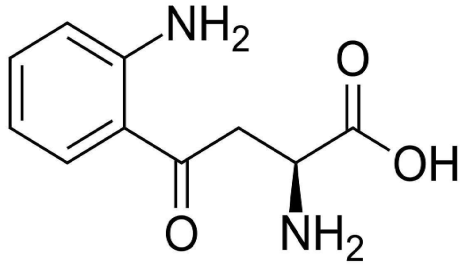
[0047] [화학식 3]



[0048]

[0049] 상기 키누레닌은 아래 화학식 4로 나타내는 화합물이다.

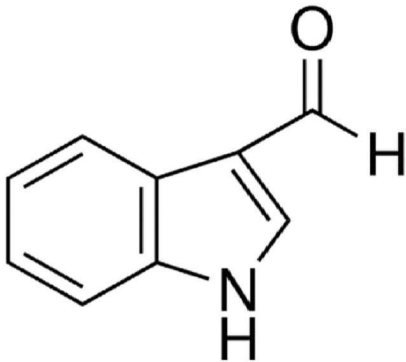
[0050] [화학식 4]



[0051]

[0052] 상기 인돌-3-알데히드는 아래 화학식 5로 나타내는 화합물이다.

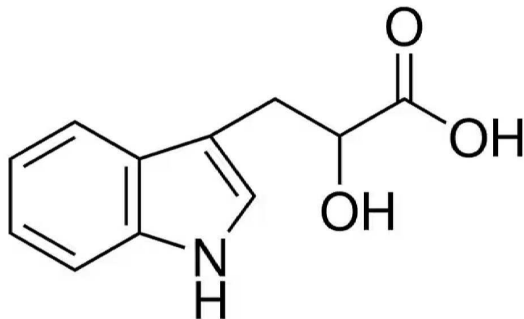
[0053] [화학식 5]



[0054]

[0055] 상기 인돌-3-락트산은 아래 화학식 6으로 나타내는 화합물이다.

[0056] [화학식 6]



[0057]

[0058] 상기 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)은 정상인에 비하여 아토피성 피부염 환자에서 발현 수준이 증가되어 있다.

[0059] 본 발명의 한 구현예는, 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 조성물을 제공한다.

[0060] 본 발명의 한 구현예는, 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 아토피 피부염 진단용 키트를 제공한다.

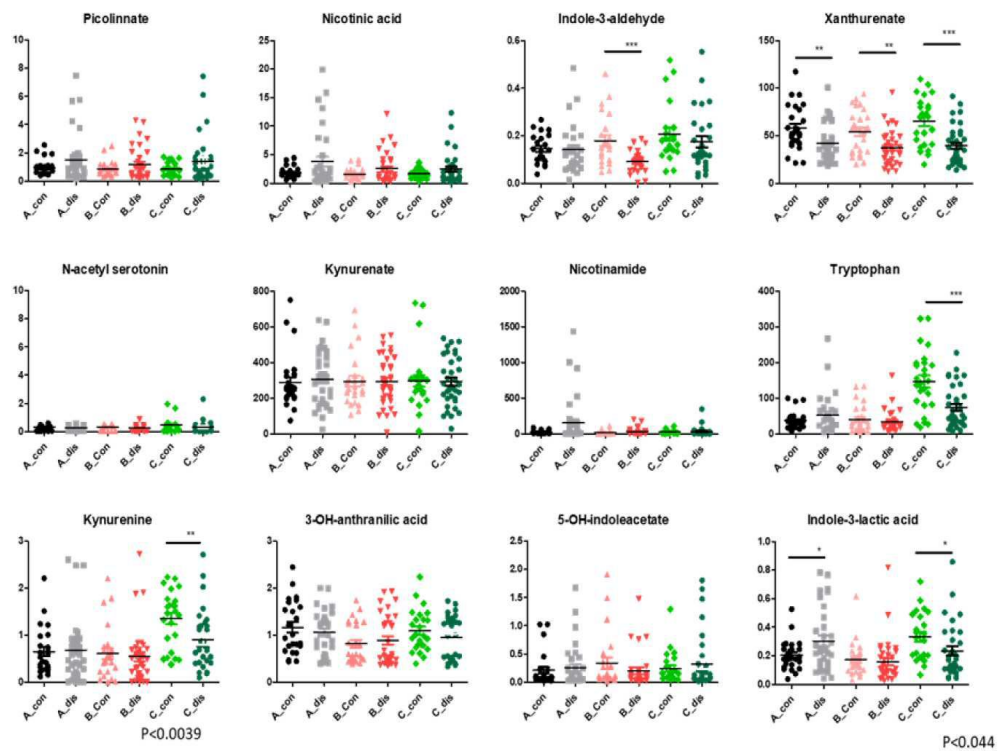
[0061] 상기 제제는 6-플루오로트립토판일 수 있다.

[0062] 본 발명의 한 구현예는, 개체의 시료로부터 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 아토피 피부염 진단을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.

- [0063] 상기 정보 제공 방법은 상기 개체의 시료로부터 측정된 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준이 정상인에 비하여 증가되어 있는 경우 아토피 피부염 가능성이 있는 것으로 정보를 제공하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0064] 상기 아토피 피부염은 외인성 또는 내인성일 수 있다.
- [0066] 이하 본원을 실시예 및 실험예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본원의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0068] **실험 방법**
- [0069] 시험대상
- [0070] - 시험군(아토피피부염 환자) 30 명 /정상대조군 30 명, 총 60명
- [0071] 검체 채취
- [0072] - 모든 검체는 채취 후 -70도에 보관하고, 한달 안에 분석을 진행하였다.
- [0073] 1) 피부 검체 채취
- [0074] : 시험대상자는 피부 샘플링을 시행하기 1주일 전 국소 도포제의 사용을 금하며, 24시간 전 보습제 (바디로션) 혹은 세정제 (바디워시)등의 사용을 중단하도록 교육하였다. 시험대상자의 피부상피세포의 메타지놈 분석을 위하여 스왑(swab) 방법을 이용하였다. 상온에서 보존이 가능한 용액이 담겨 있는 튜브와 상피세포 채취를 위한 특수 면봉에 PBS 용액을 묻혀서 샘플을 채취하였다. 동일한 방법으로 3군데 피부 부위(전주와(wet), 코(oily), 복부(dry))에서 샘플을 채취하였다.
- [0075] 2) 혈액 검체 채취
- [0076] : 모집군 당 10명 이상의 환자의 우측 혹은 좌측 전완의 정맥에서 채취하였다. 혈액 채취 전 토니켓으로 전완 상부를 묶은 후, 알코올 솜으로 전완을 소독하고 21 Gauze와 EDTA tube를 이용하여 5 mL 이상 혈액을 채취하였다(PBMC를 추출하여 분석 위함).
- [0078] **결과**
- [0079] 10F NMR을 통해 트립토판 대사산물을 검출하기 위해 6-플루오로트립토판을 활용하였다. 정상인 대조군 및 아토피피부염 환자의 피부 부위별 트립토판 대사물질 분석한 결과를 도 1 및 2에 나타낸다. 도 1의 A는 nose, B는 abdomen, C는 antecubital fossa를 의미하며, 각 피부에서 정상인 대조군과 아토피피부염 환자의 대사산물 양을 비교 분석하였다.
- [0080] 도 1 및 2에 나타낸 바와 같이, 아토피피부염 환자군의 잔투레네이트(xanthurenate), 키누레닌(kynurenine), 트립토판(tryptophan), 인돌-3-알데히드(indole-3-aldehyde) 및 인돌-3-락트산(indole-3-lactic acid)의 발현 수준이 정상인 대조군보다 유의하게 낮음을 확인하였다.

도면

도면1



도면2

