



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월06일
(11) 등록번호 10-1711995
(24) 등록일자 2017년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/20 (2006.01) A61K 8/64 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01) A61Q 7/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7013171
(22) 출원일자(국제) 2009년11월11일
심사청구일자 2014년11월11일
(85) 번역문제출일자 2011년06월09일
(65) 공개번호 10-2011-0092301
(43) 공개일자 2011년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/064049
(87) 국제공개번호 WO 2010/056759
국제공개일자 2010년05월20일
(30) 우선권주장
61/114,028 2008년11월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006105109 A2*
JP2003192541 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실베이니아
미국 19104-6283 펜실베이니아주 필라델피아 스위트
200 체스트넛 스트리트 3160
(72) 발명자
코트사렐리스 조지
미국 19312 펜실베이니아주 버윌 더워드 레인 1041
권오상
미국 19010 펜실베이니아주 브린 모어 에이치-44
사우스 브린 모어 애비뉴 275
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

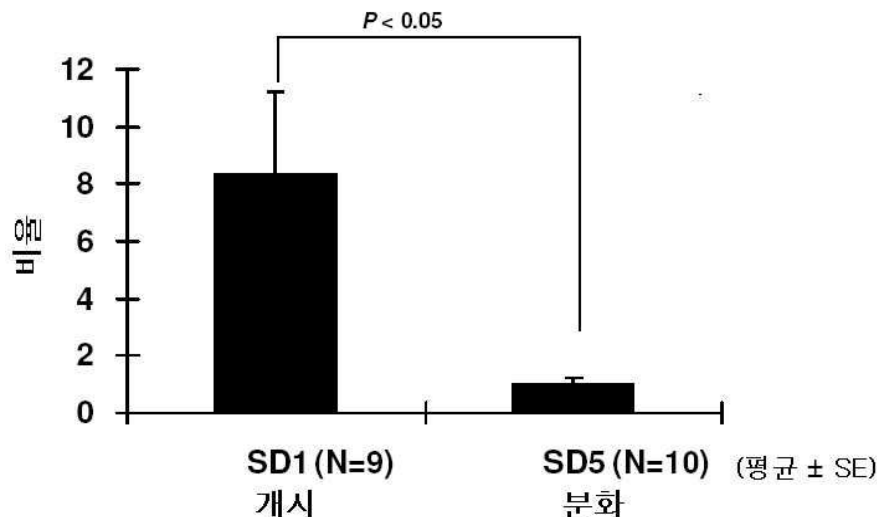
심사관 : 김영수

(54) 발명의 명칭 손상된 모낭의 재생을 촉진하는 섬유모세포 성장 인자-9

(57) 요약

본 발명은 탈모 치료 방법, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법, 안드로겐성 탈모(AGA)의 치료 방법, 신규 모낭(HF)의 생성 방법 및 기존 HF의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다. 본 발명은, 상피 파괴 또는 wnt 투여 단계와 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 또는 소닉 헤지호그 유전자 신호전달을 상향 조절하는 다른 화합물의 투여 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는, 개체에서 탈모를 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 개체의 상피가 파괴된 탈모 부위에 투여됨으로써 탈모를 치료하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 탈모는 안드로겐성 탈모(AGA)가 원인인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 탈모는 남성형 대머리가 원인인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 탈모는 여성형 대머리가 원인인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 탈모는 피부 손상의 결과인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 탈모는 상기 개체의 두피 또는 눈썹에서의 탈모인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 투여는 상기 개체의 상피가 파괴된 지 3-12일 후에 수행되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 상피는 상기 탈모 부위의 기계적 또는 화학적 자극 노출에 의해 파괴된 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 개체의 상피는 상기 탈모 부위의 방사능 노출에 의해 파괴된 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 조성물은 wnt 폴리펩타이드를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 wnt 폴리펩타이드는 wnt7 폴리펩타이드인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 투여는 국소 투여를 통해 이루어지는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 있어서, 상기 투여는 피부하 투여 (subepidermal administration)를 통해 이루어지는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 14

섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는, 개체에서 탈모를 감소시키기 위한 미용학적 조성물로서, 상기 조성물은 개체의 상피가 파괴된 탈모 부위에 투여됨으로써 탈모를 감소시키는 것을 특징으로 하는, 미용학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 조성물이 wnt 폴리펩타이드를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미용학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 이진 출원은 국립 보건원으로부터 지원번호 NIH/NIAMS AR46837 하에 정부 지원을 받아 전부 또는 일부 진행되었다. 미국 정부는 본 출원에 대해 일정한 권리를 갖는다.
- [0002] 본 출원은 2008년 11월 12일자 미국 가출원 61/114,028에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0003] 본 발명은 탈모를 치료하고 모낭을 재생하기 위한 약학 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드와 탈모 치료 또는 모낭 재생을 위한 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 모낭 신생은 출생 이후의 새로운 모낭(HF) 형성으로 정의된다. 인간은 HF가 완전히 갖춰진 상태로 태어나지만, HF는 초기 대머리에서와 같이 크기와 성장 특징에 변화가 생기거나 또는 궁극적으로 후기 탈모 또는 영구적인 상흔(흉터)성 탈모에서와 같이 퇴행되어 없어질 수도 있다. 따라서, 새로운 HF 신생은 일반적인 대머리(common baldness) 뿐만 아니라 원판상 홍반성 루푸스, 선천성 회모증, 편평태선 및 그의 상흔성 탈모증과 같은 일반적인 탈모 병태를 치료하는데 바람직하다.

발명의 내용

- [0005] 본 발명은, 상피 파괴 단계 또는 wnt의 투여 단계, 및 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 또는 소닉 헤지호그 유전자의 신호전달을 상향조절하는 그의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서의 탈모 치료 방법, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법, 안드로겐성 탈모(AGA)의 치료 방법, 신생 모낭(HF)을 생성시키는 방법, 및 기존 HF의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0006] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 탈모를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0007] 일 구현예에서, 탈모는 안드로겐성 탈모(AGA)가 원인인 것이다. 일 구현예에서, AGA는 남성형 탈모이다. 다른 구현예에서, AGA는 여성형 탈모이다. 일 구현예에서, 탈모는 피부 손상의 결과이다. 일 구현예에서, 탈모는 상기 개체의 두피 또는 눈썹에서 이루어진다. 일 구현예에서, 탈모는 상기 개체의 흉터가 생긴 피부 조직에서 이루어진다. 일 구현예에서, 투여 단계는 상기 파괴 단계 후 3-12일에 수행된다. 일 구현예에서, 상기 파괴 단계는 상기 탈모 부위를 기계적, 화학적 또는 광학적 자극에 노출시킴으로써 수행된다. 일 구현예에서, 상기 광학 자극은 방사능이다. 일 구현예에서, 상기 투여 단계는 국소 투여를 통해 이루어진다. 다른 구현예에서, 상기 투여 단계는 피부하 투여를 통해 이루어진다.
- [0008] 다른 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모 개체의 진피에서 모낭을 생

성시키는 방법을 제공한다.

- [0009] 다른 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0010] 다른 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모 개체의 피부에서 모낭 생성을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0011] 다른 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 퇴행성 피부 장애 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 피부 장애를 치료, 저해 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0012] 다른 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 안드로겐성 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 두피에서 안드로겐성 탈모(AGA)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0013] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모의 치료 방법을 제공한다.
- [0014] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭을 생성시키는 방법을 제공한다.
- [0015] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0016] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 피부에서 모낭 생성을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0017] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 피부 장애를 치료, 저해 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0018] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 두피에서 안드로겐성 탈모(AGA)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0019] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0020] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭을 생성시키는 방법을 제공한다.
- [0021] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0022] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 피부에서 모낭 생성을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0023] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 피부 장애를 치료, 저해 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0024] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 두피에서 안드로겐성 탈모(AGA)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 다른 특징들과 이점들은 하기 상세한 설명, 실시예 및 도면을 통해 명확해질 것이다. 그러나, 상세

한 설명 및 구체적인 실시예들은 본 발명의 바람직한 구현예들을 나타내지만, 당해 기술 분야의 당업자에게는 상세한 설명으로부터 본 발명의 사상과 범위내에서 이루어지는 다양한 변형 및 수정이 자명할 것이므로, 그러한 구현예들은 단지 예시적인 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0026]

- 도 1. FGF9는 딱지가 떨어진(SD) 후 1일째 모낭 재생 유도 기간 동안에 발현된다. 재생된 상피에서의 FGF9 mRNA 발현 대 대조군 mRNA 발현 비율이 q-PCR로 나타나있다.
- 도 2. 재생된 상피(SD7, 전조직)의 γ δ TCR 면역염색(x200) 및 SD1 샘플(동결 섹션)의 FGF9 면역염색(x400).
- 도 3. SD1 샘플에 대한 재생된 상피의 γ δ TCR & FGF9 면역염색.
- 도 4. E14 배아 피부의 γ δ TCR & FGF9 면역염색.
- 도 5. E14.5 마우스 배아 전체 세포용혈물(레인 1 및 2) 및 재조합 hFGF9(+)에 대한 항-FGF9 중화 항체의 특이성.
- 도 6. 3주령의 C57BL/6 마우스에서 항-FGF9 중화 실험. (A) 10 μ g/ml 항-FGF9 또는 IgG2a 이소형 대조군 50 μ l를 딱지가 떨어진(SD)1 - SD4일에 피부하 주사하고, 조직을 SD5일에 샘플링하는, 처리 계획. (B) (A)에 기술된 처리 계획에 따라 마우스에 항-FGF9 또는 IgG2a 대조군을 주사한 후, 모낭의 수. (C) 주사 부위를 나타낸 다이아그램.
- 도 7. Paus R, et al. J Invest Dermatol 1999에 기술된 바와 같이, 다양한 모낭 발생 단계에서의 항-FGF9 처리된 마우스 대 대조군에서의 모낭 수.
- 도 8. 각 샘플 당 3가지 상이한 필드에서 mm^2 당 모원배(hair germ)의 수를 측정하는 방법을 나타낸 모델.
- 도 9. 3일간 배아 피부 외식편 배양물(E13.5)에 rhFGF9를 처리함. 배양물에 10, 20 또는 40 ng/mL rhFGF9, 또는 대조군 완충액을 3일간 처리하고, 모원배의 수/ mm^2 를 도 8에서와 같이 평가하였다. 평균 $\pm$ SD. * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, 대조군 대비. EDA-A1 (50 ng/ml)을 모원배 수에 대한 양성 대조군으로 사용하였다.
- 도 10. 대조군 및 rhFGF9(10, 20, 40 ng/ml)-처리한 배아 피부 외식편에서, 진피의 알칼리 포스파타제 염색을 보여주는 면역조직화학 염색.
- 도 11. 배아 피부 외식편 배양물(E13.5)에 3일간 항-FGF9 중화 항체를 처리함. 배양물에 10, 20 또는 40 μ g/mL의 항-FGF9 중화 항체 또는 대조군을 3일간 처리하고, 모원배 수/ mm^2 를 도 8에서와 같이 평가하였다.
- 도 12. 대조군 및 항-FGF9(10, 20, 40 μ g/ml)-처리한 피부 외식편에서 상피의 K17 염색을 보여주는 면역조직화학 염색.
- 도 13. 대조군 및 항-FGF9(10, 20, 40 μ g/ml)-처리한 배아 피부 외식편에서 상피의 알칼리 포스파타제 염색을 보여주는 면역조직화학 염색.
- 도 14. qPCR에 의한 배아 모낭의 발생 마커인 소닉 헤지호그(Shh), Ptch1 및 Ptch2에 대한 24시간 rhFGF9 (10, 20, 40 ng/ml) 처리 효과.
- 도 15. qPCR에 의한 배아 모낭의 발생 마커인 Gli1 및 Gli2에 대한 24시간 rhFGF9 (10, 20, 40 ng/ml) 처리 효과.
- 도 16. Fgf9는 HFN 개시시에 발현되며, HFN에 중요하다. (A) Fgf9는 딱지가 떨어지(SD)고 재생피화된 지 1일 및 3일째에 모낭이 생기기 전에 재생된 상피에서 높게 발현되며, 5일째에 기저 수준으로 감소된다. 재생된 상피에서의 Fgf9 mRNA 발현율을 무손상 상피에서의 수준과 0일에 비교하였다. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, 평균 $\pm$ 표준편차. (B) 3주령의 마우스에 손상 유도한 후, HFN에 대한 FGF9의 중화 효과. 재생된 모낭의 수는 대조군과 비교하여 항-FGF9 중화 항체가 처리된 마우스에서 현저히 감소되었다. **: $P < 0.05$. (B) 모낭의 발생 단계 결정. 항-FGF9 처리한 마우스의 경우, 모낭은 모낭 성숙화가 지연되는 것으로 나타났다. (C-E) KRT17 단백질을 염색되는 전조직 표본의 모낭 신생 분석, 및 (F-H) 각각 재생피화 후 5일째에 분리한 상피 및 진피에서의 알칼리 포스파타제 활성. *K14rtTA;TRE-Fgf9-IRES-eGfp* 마우스에서는, Fgf9의 과다 발현으로 손상 유도 후 17일째에 모낭의 수가 증가되었다. 스케일 막대, 1mm.

도 17. FGF9는 활성화된 DETC에 의해 발현된다. (A) FGF9 및 $\gamma \delta$ TCR에 대한 2중 면역염색. 재상피화되어 재집락화된 $\gamma \delta$ TCR-양성 DETC에서 Fgf9의 발현. 점선, 기저막. 스케일 막대, 50 μ m. (B) Fgf9 유전자의 발현은 mIL-2 및 항-CD3에 의해 활성화된 후 분리한 DETC에서 크게 상향 조절된다.

도 18. TCRd-/- 마우스에서 모낭 신생은 크게 감소된다. (A-D) KRT17 단백질을 검출하기 위해 처리한 전조직 상피 및 진피 샘플, 및 (E-H) 재상피화된 지 5일째에 알칼리 포스파타제 활성화. 모낭 형성은 8주령 및 40주령의 마우스들에서 현저하게 지연되었다. 스케일 막대, 1 mm. *: $P < 0.05$, 평균 $\pm$ 표준 오차.

도 19. 대조군 및 항-FGF9 항체-처리한 손상부에서의, HF의 발생 단계.

도 20. 옥시사이클린을 2일간 처리하는 동안의 대조군 마우스 대비 *K14rtTA;TRE-fgf9-IRES-eGfp* 마우스에서 FGF9의 발현.

도 21. DETC에서의 FGF9의 발현. (A) FGF9는 기저상층 수지상 세포에서 다량 발현된다. IL-2와 함께 인큐베이션하지 않거나(B) 인큐베이션한(C) 천연형 마우스 유래 귀 상피에 대한, FGF9 및 $\gamma \delta$ TCR의 전조직 2중 면역염색.

도 22. *FGF9^{flox/flox}* 대조군 대비 *FGF9^{flox/flox};lck-cre* 마우스에서의 FGF9의 발현.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본 발명은 탈모 치료 및 모낭 재생용 약학 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 탈모를 치료하거나 모낭을 재생하기 위한 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드의 투여에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명은, 상피 파괴 단계 또는 wnt 투여 단계, 및 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 또는 소닉 헤지호그 유전자 신호전달을 상향조절하는 그외 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모의 치료 방법, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법, 새로운 모낭(HF)을 생성시키는 방법, 기존 HF의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0029] 일 구현예에서, 본 발명은 개체에게 섬유모세포 성장 인자-9의 중화 항체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 탈모의 치료 방법, 모낭 생성 방법, 모낭의 크기를 증가시키는 방법, 안드로겐성 탈모(AGA)의 치료 방법, 탈모의 진행을 정지시키는 방법, 탈모를 반전시키는 방법, 및 제모 방법을 제공한다.
- [0030] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 또는 방법은 인간 피부에 이용된다. 다른 구현예에서, 조성물 또는 방법은 원치않는 체모 성장 부위에 이용된다. 다른 구현예에서, 상기 부위는 얼굴이다. 다른 구현예에서, 상기 부위는 비키니 부위이다. 다른 구현예에서, 상기 부위는 다리이다. 다른 구현예에서, 상기 부위는 팔이다. 다른 구현예에서, 상기 부위는 가슴이다.
- [0031] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 개체에게 저해제 FGF9, SHH, WNT 또는 본 발명에 사용하기 위한 다른 조성물을 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물에 사용되는 "저해제"는, 다른 구현예에서, 저해제의 타겟인 단백질 또는 생물 인자에 결합하는 항체이다. 다른 구현예에서, 상기 저해제는 약리학적 저해제이다. 다른 구현예에서, 상기 저해제는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 다른 타입의 저해제이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별 구현예이다.
- [0032] 일 구현예에서, 본 발명은 개체에게 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 탈모의 치료 방법을 제공한다.
- [0033] 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0034] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0035] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0036] 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 안드로겐성 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 두피에서 안드로겐성 탈모(AGA)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0037] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 두피에서 안드로겐성 탈모(AGA)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0038] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지 호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 두피에서 안드로겐성 탈모(AGA)를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0039] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모 개체의 진피에서 모낭을 생성시키는 방법을 제공한다.
- [0040] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭을 생성시키는 방법을 제공한다.
- [0041] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지 호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭을 생성시키는 방법을 제공한다.
- [0042] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0043] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0044] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지 호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0045] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 탈모 개체의 진피에서 모낭의 크기를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0046] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 피부에서 모낭 생성을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0047] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지 호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 피부에서 모낭 생성을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0048] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 퇴행성 피부 장애 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법을 제공한다.
- [0049] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드 및 wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법을 제공한다.
- [0050] 다른 구현예에서, 본 발명은 (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계 및 (b) 상기 개체에게 소닉 헤지 호그(SHH)를 상향조절하는 화합물 또는 인자를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법을 제공한다.
- [0051] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 퇴행성 피부 장애를 치료, 저해 또는 억제한다. 일 구현예에서, 퇴행성 피부 장애는 각질증식증, 과색소침착, 위축증 또는 이의 조합이다. 일 구현예에서, 퇴행성 피부 장애는 석회증(calcinosis); 백모증(circumscripta); 진피증(cutis); 비립종(Colloid milium); 피부 퇴행; 노인성 피부염(Senile dermatosis) NOS; 또는 피하 석회화이다.

- [0052] 다른 구현예에서, 퇴행성 피부 장애는 환상 육아종이다. 일 구현예에서, 퇴행성 피부 장애는, 일 구현예에서 환상 육아종의 가장 흔한 형태이며, 다른 구현예에서, 피부 상에 고리 형태로 배열되어 나타나는, 작고 견고한 붉은색 또는 노란색의 융기(작은 혹 또는 종기)의 존재가 특징인, 국소형 환상 육아종이다. 일 구현예에서, 병변의 크기는 1 - 5 cm의 범위이다. 일 구현예에서, 가장 많이 발병되는 부위는 발, 손 및 손가락이다. 다른 구현예에서, 퇴행성 피부 장애는 전신성 또는 다발성, 선상, 천공성 또는 피하 환상 육아종이다. 일 구현예에서, 환상 육아종성 병변은 치료 없이도 없어지며(자연스러운 소실), 재발할 수 있다.
- [0053] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은, 광피부 질환, 노인성 건조증 증상, 광노화 및 그외 피부의 결합 조직(콜라겐 및 엘라스틴 섬유, 또한 글루코사미노글리칸/히알루론산)의 분해와 관련있는 그외 퇴행성 병태를 치료하기 위해, 피부의 건조, 거친 피부, 건조선의 형성, 피지선에 의한 수분 보충 감퇴 및 기계적 스트레스(갈라지는 경향)에 대해 증가된 감수성을 예방 및 치료하는데 적합하다. "광노화"는 빛, 특히 UV 조사에 의해 생기는 피부의 탄성 감소, 주름, 건조를 의미한다.
- [0054] 본 발명에 따른 조성물을 적용하는 다른 분야는 노화- 및/또는 UV-유발성 콜라겐 변성의 치료 및 예방이며, 또한 엘라스틴 및 글리코사미노글리칸의 분해의 치료 및 예방; 탄력 감소 및 또한 상피 및 진피 세포층의 위축, 결합 조직의 구성 성분의 위축, 상피 돌기(rete pegs) 및 모세관 및/또는 피부 부속기관의 위축과 같은 퇴행성 피부 병태의 치료 및 예방; 예컨대 자외선 조사, 흡연, 스모그, 반응성 산소종, 유리 라디칼 등에 의해 유발되는, 피부 및 피부 부속기관에서의 환경으로 인해 촉발되는 부정적인 변화의 치료 및 예방; 결핍성(deficitary), 민감성 또는 저활동성(hypoactive) 피부 병태 또는 결핍성, 민감성 또는 저활동성 피부 부속기관 병태의 치료 및 예방; 피부 두께 감소의 치료 및 예방; 피부 느슨함 및/또는 피부 피로감의 치료 및 예방; 표피를 통한 수분 손실 변화 및 피부의 정상적인 수분 함량 변화에 대한 치료 및 예방; 건강한 피부에서의 에너지 대사 변화의 치료 및 예방; 그 자체가 증상일 수 있는 피부에서의 정상적인 세포-세포 교류 일탈, 예컨대 주름의 치료 및 예방; 정상적인 섬유모세포 및 각질세포의 증식 변화에 대한 치료 및 예방; 정상적인 섬유모세포 및 각질세포의 분화 변화에 대한 치료 및 예방; 다형성 광선피부염(polymorphic actinodermatosis), 백반증의 치료 및 예방; 상처 치유 장애의 치료 및 예방; 정상적인 콜라겐, 히알루론산, 엘라스틴 및 글리코사미노글리칸 항상성의 교란 치료 및 예방; 예컨대 금속 단백질분해효소와 같이 피부에서의 단백질분해 효소의 활성 증가의 치료 및 예방이다.
- [0055] 다른 구현예에서, 본 발명은, (a) 개체에서 탈모 부위의 상피를 파괴하는 단계; (b) 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드의 투여 단계; (c) wnt 폴리펩타이드의 투여 단계; 및 (d) 소닉 헤지호그 (SHH), Patched-1 (Ptch1), Patched-2 (Ptch2), Gli1, Gli2 또는 이의 조합을 상향 조절하는, 화합물 또는 인자를 상기 개체에게 투여하는 단계를, 임의의 조합으로 포함하는, 탈모 치료 방법, 모낭의 생성 방법, 모낭의 크기를 증가시키는 방법, 모낭 생성을 증가시키는 방법, 퇴행성 피부 장애의 치료, 저해 또는 억제 방법, 안드로겐성 탈모(AGA)의 치료 방법을 제공한다.
- [0056] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9의 중화 항체를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 제모 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 항체는 10 μ g/mL의 농도로 투여한다. 일 구현예에서, 제모는 상기 개체의 다리, 팔, 겨드랑이, 음부, 등, 얼굴, 코 또는 귀에서 이루어진다. 일 구현예에서, 상기 방법은 상기 투여 단계 이전에 상기 제모 부위에서 상피를 파괴하는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 접촉 단계는 상기 파괴 단계 후 3-12일에 수행된다. 이 구현예에서, 상기 파괴 단계는 상기 탈모 부위를 기계적, 화학적 또는 광학 자극에 노출시킴으로써 수행된다. 일 구현예에서, 상기 광학 자극은 방사능이다. 일 구현예에서, 상기 투여 단계는 국소 투여에 의한 것이다. 다른 구현예에서, 상기 투여 단계는 피하 투여에 의한 것이다.
- [0057] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 대머리 또는 대머리가 진행중인 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 탈모를 반전시키는 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 대머리 또는 대머리가 진행중인 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 탈모 진행을 정지시키는 방법을 제공한다.
- [0058] 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 대머리 또는 대머리가 진행중인 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 손상 치료 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 대머리 또는 대머리가 진행중인 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 손상 치료 방법을 제공한다.

- [0059] *FGF9*
- [0060] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은, 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드를 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, FGF9는 Fgf-9, FGF-9, 섬유모세포 성장 인자 9, GAF, 신경교 활성화 인자, 신경교-활성화 인자 전구체, 또는 HBGF-9이다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법의 FGF9 단백질은 서열: IFPNGTIQGTRKDHRSRFGILEFISIAVGLVSIRGVDSGLYLGMEKGYSEKLTQECVFREQFEENWYNTYSSNLYKHVDTGRRYYVALNKDGTTPREGTRTKRHQKFTHFLPRPVDPKVPELYKDILSQS (유전자은행 등재 번호 BAA03572; 서열번호 1)을 포함한다. 다른 구현예에서, FGF9 단백질은 유전자은행 등재 번호 P31371, BAF83481, NP_002001, CAC17692, EAX08316, AAI03980, AAI03979, AAT74624 또는 AAH69692에 기재된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, FGF9 단백질은 유전자은행 등재 번호 AL139378.15, AY682094.1 또는 CH471075.1에 기술된 서열을 포함하는 게놈 핵산 서열에 의해 코딩되거나, 또는 유전자은행 등재 번호 AK290792.1, BC069692.1, BC103978.1, BC103979.1, CR746503.1 또는 D14838.1에 기술된 서열을 포함하는 mRNA 분자에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, FGF9 단백질의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, FGF9의 상동체는 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다..
- [0061] 일 구현예에서, 제조한 인간 FGF9의 투여는 소닉 헤지호그(SHH)의 유전자 발현 수준을 증가시켰다(도 14).
- [0062] *Shh*
- [0063] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은, 소닉 헤지호그(SHH) 폴리펩타이드를 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 화합물과 조합하여 포함하는 조성물의 투여 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 SHH 발현을 증가시키는 화합물 또는 인자의 투여 단계를 포함한다. 일 구현예에서, SHH는 TPT; HHG1; HLP3; HPE3; SMMC1; TPTPS; 또는 MCOPCB5이다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법의 SHH 단백질은 하기 서열을 포함한다:
- [0064] MLLLARCLLLVLVSSLLVCSGLACGPGRGFGKRRHPKLLTPLAYKQFIPNVAEKTGLASGRYEGKISRNSERFKELTPNYPDIIFKDEENTGADRLMTQRC KDKLNALAI SVMNQWPGVKLRVTEGWDEGDHHEESLHYEGRVDITTSRDRSKYGMRLARLAVEAGFDWVYYESKAHIHCSVKAENSVAAKSGGCFPGSAT VHLEQGGTKLVKDLSPGDRVLAADDQGRLLYSDFLTFLDRDDGAKKVYFVIETREPRERLLLTAAHLLFVAPHNDSATGEPEASSSGPPSGGALGPRALFASRVVRPQGRVYVVAERDGRRLLPAAVHSVTLSEEAGAYAPLTAQGTILINRVLASCYAVIEEHSWAHRAFAFPRLAHALLAALAPARTDRGGDSGGDRGG GGGRRVALTAPGAADAPGAGATAGIHWYSQLLYQIGTWLLDSEALHPLGMAVKSS (유전자은행 등재 번호 Q15465.1; 서열번호 2). 다른 구현예에서, SHH 단백질은 유전자은행 등재 번호 BAA34689.1; AAB67604.1; AAS01990.1; AAQ87879.1; EAL23913.1; EAX04543.1; AAA62179.1; 또는 AAI11926.1에 기술된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, SHH 단백질은 유전자은행 등재 번호 AB020410.1; AC002484.1; AC078834.5; AY422195.1; CH236954.1; CH471149.1; AY927450.1; L38518.1; 또는 BC111925.1에 기술된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, SHH 단백질의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, SHH 단백질의 상동체는 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0065] 일 구현예에서, SHH는, smoothened(SMO)와 조합하여 기능하는, patched(PTC) 수용체에 결합하여, 타겟 유전자의 전사를 활성화한다. SHH의 부재시, PTC는 SMO의 구성적인 신호전달 활성(constitutive signaling activity)을 억제한다. 다른 구현예에서, SHH는 또한 gli 온코진을 조절한다. 다른 구현예에서, SHH는 발생 단계에서 다양한 패턴링 현상들에 필수적인 세포내 신호이다: 신경관과 체절에서 배 세포 운명을 유도하는 척색에 의해 발생되는 신호, 및 발생 중인 사지 싹(limb bud)의 전-후 축 패턴링을 위한 편광 신호(polarizing signal). 다른 구현예에서, SHH는 플로어 플레이트(floor plate)- 및 운동 뉴런-유발성 활성 두가지를 나타낸다.
- [0066] 다른 구현예에서, 일 구현예로 인간 유전자인, PTCH1 상동체 1(초파리)(도 14)의 재조합 인간 FGF9를 증가된 수준으로 투여한다. 일 구현예에서, Ptch1은 패치형 유전자 패밀리 구성원을 코딩한다. 일 구현예에서, Ptch1은, 일 구현예에서, 배아 구조의 형성과 종양 형성과 관련된 분비형 분자인, 소닉 헤지호그(SHH)에 대한 수용체이다. 일 구현예에서, Ptch1은 종양 억제자로서 기능한다. 일 구현예에서, Ptch1의 돌연변이는 모반 기저 세포 암 증후군, 식도 편평 세포 암, 모낭상피종, 방광의 과도기적 세포 암 뿐만 아니라 전전뇌종과 관련있다. 일 구현예에서, Ptch1의 대안적인 스플라이싱으로 인해 여러가지 이소형들을 코딩하는 다수의 전사 변이체가 생겨난다.
- [0067] *PTCH1*
- [0068] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 Patched-1 (PTCH1) 폴리펩타이드를 단독으로 또는 하나 이상의 부가적인 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 PTCH1 발현

을 증가시키는 화합물 또는 인자이 투여 단계를 포함한다. 일 구현예에서, PTCH1은 PTC; BCNS; HPE7; PTC1; PTCH; NBCCS; PTCH11; FLJ26746; 또는 FLJ42602이다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법의 PTCH1 단백질은 하기 서열을 포함한다:

[0069]

MASAGNAEPPQDRGGGSGCIGAPGRPAGGGRRRTGGLRRAAAPDRDYLHRPSYCDAAFALEQISKGKATGRKAPLWLRKAFQRLFLKLCYIQKNCCKFLVVGLLIFGAFVAVGLKAANLETNVEELWVEVGGGRVSRELNYTRQKIGEEAMFNQMLIQTPEEGANVLTTEALLQHLDSALQASRVHVMYRQWLEHLCYKSGELITETGYMDQIEYLYPCLITPLDCFWEGAKLQSGTAYLLGKPLRWTFNFDPLEFLEELKKINYQVDSWEEMLNKAIEVGHGYMDRPLNPADPDCPATAPNKNSTKPLDMALVLNGGCHGLSRKYMHWQEELIVGGTVKNSTGKLVSAAHALQTMFQLMTPKQMYEHFKGYEYVSHINWNEDKAAAILEAWQRTYVEVVHQSVQANSTQKVLSTTTTTLDILKSFSDVSVIRVASGYLLMLAYACLTLRWDCSKSQGAVGLAGVLLVALSVAAGLGLCSLIGISFNAATTQVLPFLALGVGVDDVFLLAHAFSETGQNKRIPEFDRTEGLKRTGASVALTISNVTAFMAALIPALRAFSLQAQAVVVVNFAMVLLIFPAILSMDLYRREDRLDIFCCTFTSPCVSRVIVQVEPQAYTDTHDNTRYSPPPYSSHSFAHETQITMQSTVQLRTEYDPHTHVYTTAEPRSEISVQPVTVTQDTLSCQSPSTSSSTRDLSQFSDSSLHCLPEPPCTKWTLLSSFAEKHYAPFLKPKAKVIVFLFLGLLVSLYGTTRVRDGLDLTDIVPRETREYDFIAAQFKYFSFYNYMIVTQKADYPNIQHLLYDLHRFSNVKYVMLEENKQLPKMWLHYFRDWLQGLQDAFSDSWETGKIMPNNYKNGSDDGVLAYKLLVQTGSRDKPIDISQLTKQRLVDADGINPSAFYIYLTAWVSNPVAAYASQANIRPHRPEWVHDKADYMPETRLRIPAAEPIEYAQFPFYLNGLRDTSDFVEAIEKVRTICSNYTSLGLSSYPNGYFPLFWEQYIGLRHWLLFIISVVLACTFLVCAVFLNPNWTAGIIVMVLALMTVELFGMGLIGIKLSAVPVVILIASVIGIGVEFTVHVALAFLTAIGDKNRRAVLALEHMFAPVLDGAVSTLLGVLMLAGSEFDFIVRYFFAVLAILTILGVLNGLVLLPVLLSFFGPYEVSPANGLNRLPTSPPEPPSVVRFAMPPGHTSGSDSSDSEYSSQTTVSGLSEELRHVEAQQGAGGPAHQVIVEATENPVFAHSTVHVHPSRHPPSNPRQPHLDSGSLPPGRQGGQPRRDPREGWPPPYRPRRDAFEISTEGHSGPSNRARWGPRGARSHNPRNPASTAMGSSVPGYCQPIITVTASAVTVAVHPPVPVPGPRNPRGGLCPGYPETDHGLFEDPHVPFHVRCERRDSKVEVIELQDVECEERPRGSSSN(유전자은행 등재 번호 Q13635.2; 서열번호 3). 다른 구현예에서, PTCH1 단백질은 유전자은행 등재 번호 CAH73817.1; CAH73818.1; CAH73819.1; AAR21238.1; AAR21239.1; AAR21240.1; EAW92631.1; EAW92632.1; BAD74184.1; BAD74185.1; BAD74186.1; BAD74187.1; BAD74188.1; BAD92732.1; BAF47711.1; BAE45300.1; BAE45302.1; BAE45304.1; BAF47712.1; BAC85893.1; AAH43542.1; AAC50496.1; AAC50550.1; 또는 AAI52920.1에 기재된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, PTCH1 단백질은 유전자은행 등재 번호 AL161729.27; AY395758.1; AY395768.1; AY395772.1; CH471174.1; AB189436.1; AB189437.1; AB189438.1; AB189439.1; AB189440.1; AB209495.1; AB212827.1; AB212828.1; AB214500.1; AB233422.1; AB233424.1; AB239329.1; AI358880.1; AI494442.1; AK124593.1; AK130256.1; BC043542.1; BF195352.1; BM974119.1; BX117041.1; CR744004.1; DB093644.1; U43148.1; U59464.1; 또는 BC152919.1에 기술된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, PTCH1의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, PTCH1 단백질의 상동체는 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0070]

다른 구현예에서, 재조합 인간 FGF9의 투여는 Patched 상동체 2 (*Drosophila*)의 수준을 증가시킨다(PTCH; 도 14).

[0071]

PTCH2

[0072]

일 구현예에서, 본 발명의 방법은 Patched-2 (PTCH2) 폴리펩타이드를 단독으로 또는 하나 이상의 부가적인 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 PTCH2 발현을 증가시키는 화합물 또는 인자의 투여 단계를 포함한다. 일 구현예에서, *ptch2*는 patched 유전자 패밀리의 구성원을 코딩한다. 일 구현예에서, patched 단백질은 배아 구조 형성 및 종양 형성과 관련된 분비형 분자, 소닉 헤지호그에 대한 수용체이다. 일 구현예에서, *ptch2*는 수아세포종 및 기저 세포 암에서 돌연변이되며, 이는 일부 종양들의 발생에서의 역할을 시사된다. 다른 전사체 변이체들이 언급되어 있지만, 이의 생물 기능은 확인되지 않았다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 PTCH2 폴리펩타이드는 하기 서열을 포함한다:

[0073]

FDFIVRYFFAALTVLTLLGLLHGLVLLPVLLSILGPPEVIMQYKESPEILSPPAPQGGGLRVGSLQVNIISYWKELLWCQDLRPEEI (유전자은행 등재 번호 Q5JR97; 서열번호 4). 다른 구현예에서, PTCH2 단백질은 유전자은행 등재 번호 CAI23127.1; CAI13000.1; AAR05447.1; EAX07017.1; AAD25953.1; AAC79847.1; AAD17260.1; AAQ88919.1; AAQ89375.1; 또는 AAI52912.1에 기재된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, PTCH2 단백질은 유전자은행 등재 번호 AL136380.22; AL592166.16; AY438664.1; CH471059.2; AF087651.1; AF091501.1; AF119569.1; AK307168.1; AY358555.1; AY359016.1; 또는 BC152911.1에 기재된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, PTCH2 단백질의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, PTCH2 단백질의 상동체는 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0074]

GLI1

[0075]

일 구현예에서, 본 발명의 방법은 신경 교종-관련 온코진 상동체 1(아연 핑거 단백질(GLI1) 폴리펩타이드를 단

독으로 또는 하나 이상의 추가적인 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, *gli1*은 아연 핑거 단백질의 Kruppel 패밀리에 속하는 구성원 단백질을 코딩한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 GLI1 발현을 증가시키는 화합물 또는 인자의 투여 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 GLI1 폴리펩타이드는 하기 서열을 포함한다:

[0076] MFNSMTPPPISSYGEPCLRLPLSQGAPSVGTEGLSGPPFCHQANLMSGPHSYGPARETNSCTEGPLFSSPRSAVKLTKKRALSIPLSDASLDLQTVIRTS
PSSLVAFINSRCTSPGGSYGHLISIGTMSPSLGFPAQMNHQKGPSFSGVQPCGPHDSARGGMIHPHQSRGPFPTCQLKSELDMLVGKCREEPLEGDMSSPNS
TGIQDPLGLMLDGREDLEREEKREPESVYETDCRWDGCSQEFDSQEQLVHHINSEHIHGERKEFVCHWGGCSRELRPFKAQYMLVHMRHTGEKPHKCTFE
GCRKSYSRLNLKTHLRSHTEKPYMCEHEGCSKAFSNASDRAKHQNRTHSNEKPYVCKLPGCTKRYTDPSSLRKHVKTVHGPDHVTKRHRGDGPLPRAPS
ISTVEPKREREKGGPIREESRLTVPEGAMKQPSPGAQSSCSSDHSAPAGSAANTDSGVEMTGNAGGSTEDLSSLDEGPCIAGTGLSTLRRLENLRDLQHLQLR
PIGTRGLKLPSLSHTGTTVSRVRGPPVSLERRSSSSSSISSAYTVSRSSSLASFPFPGSPENGASSLPGLMPAQHYLLRARYASARGGTSPTAASSLDRI
GGLMPMPWRSRAEYPGYNPNAGVTRRASDPAQAADRPAPARVQRFKSLGCVHTPPTVAGGGQNFDPYLPSTSVYSPQPPSITENAAMDARGLQEEPEVGTSMV
GSGLPNPMDFPPTDTLGYGGPEGAAEPYGARGPSLPLGPGPTNYGNPCQQAQSYDPDTQETWGEFSPSHGLYPGPKALGGTYSQCPRLEHYGVQVQKP
EQGCPVGSSTGLAPCLNAHPSEGPPHPQPLFSHYPPQSPPYQLQSGPYTQPPDYLPSEPRCLDFDSTHSTGQLKAQLVCNYVQSQQELLWEGGGREDA
PAQEPSYQSPKFLGGSQVSPSRKAPVNTYGPFGPNLPHNKGSGYPTSPCHENFVVGANRASHRAAAPRLLPPLPTCYGLPKVGGTNPSCGHPEVGRGLG
GGPALYPPPEGQVCNPLDSLDDNTQLDFVAILDEPQGLSPPPSHDQRGSSGHTPPPSGPPNMAVGNMSVLLRSLPGETEFNLSSA (유전자은행 등
제 번호 P08151; 서열번호 5). 다른 구현예에서, GLI1 단백질은 유전자은행 등제 번호 AAM13391.1;
EAW97013.1; BAG60219.1; AAH13000.1; 또는 CAA30297.1에 기재된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, GLI1 단
백질은 유전자은행 등제 번호 AC022506.38; AF316573.1; CH471054.1; AK297899.1; BC013000.2; 또는 X07384.1
에 기재된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, GLI1 단백질의 생물 활성 단편은 본 발명
의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, GLI1 단백질의 상동체는 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은
본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0077] *GLI2*

[0078] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 신경 교종-관련 온코진 상동체 2(아연 핑거 단백질)(GLI2) 폴리펩타이드를 단
독으로 또는 하나 이상의 추가적인 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구
현예에서, 본 발명의 방법은 GLI2 발현을 증가시키는 화합물 또는 인자의 투여 단계를 포함한다. 일 구현예에
서, GLI2는 HPE9; THP1; 또는 THP2로도 지칭할 수 있다. 일 구현예에서, *gli2*는 Gli 패밀리의 C2H2-타입의 아
연 핑거 단백질의 서브클래스에 속하는 단백질을 코딩한다. 이러한 서브클래스의 구성원은 아연 핑거 모티프를
통해 DNA에 결합하는 전사 인자로서 특징된다. 이들 모티프에는 보존적인 H-C 링크가 포함되어 있다. Gli 패
밀리 아연 핑거 단백질은 소닉 헤지호그(Shh) 신호전달의 매개체이며, 배아 암 세포에서 강력한 온코진인 것으
로 추측된다. 이 유전자에 의해 코딩되는 단백질은 세포질에 위치되며, patched 초파리 상동체(PTCH) 유전자
발현을 활성화한다. 또한, 이것은 배아가 형성되는 동안에 기능하는 것으로 생각된다. 코딩된 단백질은 여러
가지 표현형 - 그리그 침두합지증, 팔리스터-홀 증후군(Pallister-Hall syndrome), IV형의 축전다지증
(preaxial polydactyly), A1 및 B형의 축후다지증(postaxial polydactyly)과 관련있다. 일 구현예에서, 본 발
명의 방법에 사용하기 위한 GLI2 폴리펩타이드는 하기 서열을 포함한다:

[0079] MALTSINATPTQLSSSNCLSDTNQNKQSSESAVSSTVNPVAIHKRSKVKTEPEGLRPASPLALTQGVLDTAHVGVFPFSPQEQLADLKEDLDRDDCKQEA
EVVVIYETNCHWEDCTKEYDTQEQLVHHINNEHIHGEKKEFVCRWQACTREQPFKAQYMLVHMRHTGEKPHKCTFEGCSKAYSRLNLKTHLRSHTEKPY
YVCEHEGCNKAFAFNASDRAKHQNRTHSNEKPYICKIPGCTKRYTDPSSLRKHVKTVHGPDHVTKKQRNDVHLRTPLLKENGDEAGTEPGGPESTEASSTS
QAVEDCLHVAIKTESSGLCQSSPGAQSSCSSEPSPLGSAPNNDSGVEMPGTGPGLDGLTALDDTPPGADTSALAAPSAGGLQRLKHMTTMHRFEQLKKEK
LKSLKDSCSWAGPTPHTRNTKLPLPGSGSILENFSGSGGGGAGLLPNRPLELSASEVTMSQLQERRDSSTSVSSAYTVSRSSGIPSYFSSRRSSEA
SPLGAGRPHNASSADSYDPISTDASRRSSEASQCSGGSGLLNLTPAQYSLRAKYAAATGGPPPTPLPGLERMSLRTRLALLDAAEGTLPAGCPRPLGPRRG
SDGPTYGHGHAGAAPAFPHAPGGGTRRASDPVRRPDALSLPRVQRFHSTHNVNPGPLPPCADRRGLRLQSHPSTDGGLARGAYSPPPSISENVAMEAVAA
GVDGAGPEADLGLPEDDLVLPDDVVQYIKAHASGALDEGTGVYPTTESTGSDNPRLPSPGLHGQRRMVAADSNVGSAPMLGGCQLGFGAPSSLNKNMPV
QWNEVSSGTVDLASQVKKPPFPQGNLAVVQKPAFGQYQYSPQGLQASPGGLDSTQPHLQPRSGAPSQGIIPRVNMQQLRQPVAGSQCPGMTTMSPHAC
YGQVHPQLSPSTISGALNQFPQSCSNMPAKPGHLGHPQQTEVAPDPTTMGNRHRELGVNPSALAGVPPHPVQSYPPQSHHLAASMSQEGYHQVPSLLPARQ
PGFMEPQTGPMGVATAGFLVQPRPPEPSPPTGRHRGVRVAVQQQLAYARATGHAMAAMPSSQETAEAEPKGMAGNMGSVPPQPPQDAGGAPDHSMLYYYGQ
IHMYEQDGGLENLSCQVMRSQPPQACQDSIQPQLPSPGVNQVSSVTDSQLLEAPQIDFDAIMDDGDHSSLSFGALSPSLLHSLSQNSSRLTTPRNSLT
LPSIPAGISNMAVGDMSSMLTSLAEESKFLNMMT (유전자은행 등제 번호 P10070; 서열번호 6). 다른 구현예에서, GLI2 단
백질은 유전자은행 등제 번호 AAA35898.1; BAA25665.1; BAA25666.1; BAA25667.1; BAA25668.1; BAD92591.1;
BAG61875.1; AAS72889.1; AAS72890.1; AAS72891.1; AAI11411.1; BAA03568.1; BAA03569.1; AAY58315.1;

AA58316.1; AAY58317.1; 또는 AAY87165.1에 기재된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, GLI2 단백질은 유전자은행 등재 번호 AC016764.8; AC017033.5 (60664..181887); M20672.1; M20673.1; AB007295.1; AB007296.1; AB007297.1; AB007298.1; AB209354.1; AJ707583.1; AK300071.1; AY493737.1; AY493738.1; AY493739.1; BC111410.1; D14827.1; D14828.1; DQ004396.1; DQ004397.1; DQ004398.1; 또는 DQ086814.1에 기재된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, GLI2 단백질의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, GLI2 단백질의 상동체는 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0080] WNT

[0081] 일 구현예에서, 본 발명은 Wnt 폴리펩타이드를 포함하는 조성물의 투여 단계를 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물의 Wnt 폴리펩타이드는, 다른 구현예에서, 하기 서열을 포함한다: MNRKARRCLGHLFLSLGMVYLRIIGFSSVVALGASII CNKIPGLAPRQRAICQSRPDAIIVIGEGSQMGLDECQFQFRNGRWNCALGERTVFGKELKVGSR EAAFTYAI I AAGVAHAITA ACTQGNLSDCGCDKEKQGQYHRDEGWKGCSADIRYIGFAKVFDAREIKQNARTLMNLHNNEAGRKILEENMKLECKCHG VSGSCTTKTCWTTLPQFRELGYVLKDKYNEAVHVEPVRASRNKRPTFLKIKKPLSYRKPMDDLVYIEKSPNYCEDPVTGSGVTQGRACNKTAPQASGCDL MCCGRGYNTHQYARVWQCNCNKFHWCCYVKNTCSERTEMYTCK (유전자은행 등재 번호 BC008811; 서열번호 7). 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 GenBank 엔트리 NM_004625, D83175, U53476, 및 NP_004616에 기재된 서열들 중에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt7 단백질이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt7a 폴리펩타이드이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt1 단백질이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt3 폴리펩타이드이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt3a 폴리펩타이드이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt10 폴리펩타이드이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt10a 단백질이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 Wnt10b 폴리펩타이드이다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드는 상기 GenBank 엔트리 중 하나에 기술된 서열을 포함하는 핵산 분자에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, Wnt7 단백질의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, Wnt 폴리펩타이드의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 다른 구현예에서, Wnt7a 폴리펩타이드의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0082] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은, 일 구현예에서, N-Shh (절단 산물), N-Shh-Chol인, 일 구현예에서, Patched-1 및 Patched-2를 저해하며, 일 구현예에서, Smoothened를 저해하는, 일 구현예에서, GLI-1을 자극하는, 일 구현예에서, 다른 유전자 (일 구현예에서, GLI-1, PTC1, HNF3 β) 및 GLI-2, 및 GLI-3의 전사를 자극하는, 일 구현예에서, 다른 유전자의 전사를 저해하는, SHH 신호전달 경로의 하나 이상의 구성원을 자극한다. 따라서, 일 구현예에서, FGF9 자극 및 그로 인한 SHH 증가는 Smoothened 단백질 상에서 Patched 단백질의 톤릭 저해(tonic inhibition)를 완화시키고, GLI-1의 수준을 증가시켜, 유전자 전사를 강화시킬 것이다.

[0083] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 WNT 신호전달 경로의 하나 이상의 구성원, 일 예로, Frizzled, SFRP, Dishevelled (Dsh), TCF, LRP, APC, β -카테닌, Axin, Dickkopf, GSK3, Naked, Porcupine 또는 FRAT/GBP를 자극한다.

[0084] 다른 구현예에서, wnt 경로는 헤지호그 경로 이전에 자극된다. 다른 구현예에서, 2가지 경로들은 중복되는 향상으로 자극된다. 다른 구현예에서, 2가지 경로들은 동시에 자극된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0085] 다른 구현예에서, 본 발명의 전사체 및 단백질의 상동체 및 변이체는 본 발명의 방법으로 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 전사체 및 단백질의 상동체 및 변이체는 본 발명의 방법에서 표적이다.

[0086] 용어 "상동체", "상동성" 등은, 임의의 단백질 또는 펩타이드에 대한 경우, 일 구현예에서, 적절하게는, 최대 상동성%를 달성하기 위해 서열을 정렬하고 겹을 도입한 후, 서열 동일성의 파트로서 임의의 보존적인 치환은 고려하지 않으면서, 대응되는 천연 폴리펩타이드의 잔기들과 동일한, 후보 서열의 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 상기 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다.

[0087] 다른 구현예에서, 용어 "상동성"은, 임의의 핵산 서열에 대해 사용되는 경우, 마찬가지로, 대응되는 천연 핵산 서열의 뉴클레오타이드와 동일한 후보 서열의 뉴클레오타이드 백분율을 의미한다.

[0088] 다른 구현예에서, "상동성"은 > 70%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 75%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 80%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 82%의 동

일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 85%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 87%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 90%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 92%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 95%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 97%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 98%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 > 99%의 동일성을 의미한다. 다른 구현예에서, "상동성"은 100% 동일성을 의미한다.

- [0089] 본원에 열거된 임의의 아미노산 서열에 대한 단백질 및/또는 펩타이드 상동성은, 일 구현예에서, 면역블롯 분석 등의 당해 기술 분야에 잘 기술된 방법에 의해, 또는 확립된 방법을 통해, 다수의 이용가능한 임의의 소프트웨어 패키지를 이용하여, 아미노산 서열의 컴퓨터 알고리즘 분석을 통해, 결정된다. 이러한 패키지 중 일부로 FASTA, BLAST, MPsrch 또는 Scanps 패키지를 포함할 수 있으며, 예컨대 분석을 위해 Smith 및 Waterman 알고리즘, 및/또는글로벌/로컬 또는 BLOCKS 정렬을 이용할 수 있다. 상동성을 결정하는 각각의 방법은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0090] 일 구현예에서, 용어 "펩타이드"는 천연 펩타이드(분해 산물, 합성법으로 합성한 펩타이드 또는 재조합 펩타이드) 및 예컨대, 펩타이드가 체내에서 보다 안정적이게 하거나 또는 박테리아 세포에 더 쉽게 침투할 수 있게 하는 변형을 가질 수 있는, 펩타이드 유사체인, 펩토이드 및 세미펩토이드와 같은, 펩타이드 모방체(전형적으로, 합성법으로 합성한 펩타이드)를 포함한다. 이러한 변형은, N 말단 변형, C 말단 변형, 펩타이드 결합 변형, 백본 변형, 및 잔기 변형을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니며, 이러한 펩타이드 결합 변형으로는 CH₂-NH, CH₂-S, CH₂-S=O, O=C-NH, CH₂-O, CH₂-CH₂, S=C-NH, CH=CH 또는 CF=CH가 있으나, 이로 한정되지 않는다. 펩타이드 모방체 화합물의 제조 방법은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Ed., Chapter 17.2, F. Choplin Pergamon Press (1992)에 기술되어 있으며, 이 문헌은 본원에 충분히 기술된 것처럼 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0091] 펩타이드에서 펩타이드 결합 (-CO-NH-)은, 예컨대 N-메틸화된 결합 (-N(CH₃)-CO-), 에스테르 결합 (-C(R)H-CO-O-C(R)-N-), 케토메틸렌 결합 (-CO-CH₂-), 알파-아자 결합 (-NH-N(R)-CO-), (이때 R은 임의의 알킬, 예컨대 메틸임), 카바 결합 (-CH₂-NH-), 하이드록시에틸렌 결합 (-CH(OH)-CH₂-), 티오아미드 결합 (-CS-NH-), 올레핀 이중 결합 (-CH=CH-), 레트로 아미드 결합 (-NH-CO-), 펩타이드 유도체 (-N(R)-CH₂-CO-), (이때 R은 탄소 원자에 천연적으로 존재하는 "정상" 측쇄임)에 의해 치환될 수 있다.
- [0092] 이러한 변형은 임의의 펩타이드 체인에서, 심지어 동시에 여러개 (2-3)에서 이루어질 수 있다.
- [0093] 천연 방향족 아미노산, Trp, Tyr 및 Phe는, TIC, 나프틸렐아닌(No1), Phe의 고리-메틸화된 유도체들, Phe의 할로겐화된 유도체들 또는 o-메틸-Tyr과 같은 비-천연 합성 산으로 치환될 수 있다.
- [0094] 전술한 바와 더불어, 본 발명의 펩타이드는 또한 하나 이상의 변형된 아미노산 또는 하나 이상의 비-아미노산 단량체(예, 지방산, 복합체 탄수화물 등)를 포함할 수 있다.
- [0095] 본원에 하기 명세서 및 청구항에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산" 또는 "아미노산들"은, 20개의 천연 아미노산; 대개 예컨대 하이드록시프롤린, 포스포세린 및 포스포트레오닌 등의 생체내 번역 후 변형된 아미노산; 및 비제한적으로, 2-아미노아디픽산, 하이드록시라이신, 이소데스모신, 노르발린, 노르루신 및 오르니틴 등의 그외 특수 아미노산을 포함하는 것으로 이해된다. 또한, 용어 "아미노산"은 D-아미노산 및 L-아미노산 둘다를 포함한다.
- [0096] 다른 구현예에서, 천연 아미노산과, 당해 기술 분야에 공지된, 비전통적이거나 변형된 아미노산은, 본 발명에 함께 사용할 수 있다.
- [0097] 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 방법을 수행하는데 적합한 툴 및/또는 화합물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0098] 다른 구현예에서, 본 발명은 상피 파괴에 적합한 툴과 SHH의 발현을 상향 조절하는 화합물 또는 인자를 전달하는 수단을 포함하는 디바이스를 제공한다.
- [0099] 본 발명은 분리된 핵산, 일 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드, 일 구현예에서 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드, shh, wnt, ptch1, ptch, gli1, 또는 gli2를 코딩하는, 벡터 또는 플라스미드, 또는 이러한 벡터를 포함하는 조성물을, 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0100] 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 본 발명의 폴리펩타이드를 코딩하는 분리된 핵산을 제공한다.

- [0101] 일 구현예에서, "분리된 핵산"은, 자연적으로 형성되는 상태에서 그 옆에 위치한 서열들로부터 분리되어진, 핵산 세그먼트 또는 단편, 예컨대 정상적으로 단편에 붙어있는 서열들, 예컨대 자연적으로 생기는 게놈에서 단편에 붙어있는 서열들이 제거된 DNA 단편을 지칭한다. 이 용어는 또한 세포내에서 천연적으로 수반되는, 천연적으로 핵산, 예컨대 RNA 또는 DNA를 수반하는 다른 성분 또는 단백질로부터 실질적으로 정제되어진 핵산에 적용된다. 따라서, 이 용어는, 예를 들면, 벡터, 자율 복제성 플라스미드 또는 바이러스, 또는 원핵 또는 진핵 생물의 게놈 DNA에 병합되거나 또는 다른 서열들과 독립적인 분리된 분자(예, cDNA 또는 PCR 또는 제한 효소 절단에 의해 만들어지는 게놈 또는 cDNA 단편)로서 존재하는, 재조합 DNA를 포함한다. 또한, 이는 추가적인 폴리펩타이드 서열을 코딩하는 하이브리드 유전자의 일부인, 재조합 DNA를 포함한다.
- [0102] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 분리된 핵산 또는 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.
- [0103] 일 구현예에서, 본 발명의 2가지 폴리뉴클레오티드는 작동가능하게 연결된다. 예컨대, 일 구현예에서, FGF9 및 WNT를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 작동가능하게 연결될 수 있다. 일 구현예에서, "작동가능하게 연결된"은 단일 가닥 또는 이중 가닥 핵산 모이어티가 핵산 모이어티 내부에 배열된 2개의 폴리뉴클레오티드를 함께 발현하는 방식으로 포함되어 있는 것을 의미한다. 예로, 유전자의 코딩 영역에 작동가능하게 연결된 프로모터는 상기 코딩 영역의 전사를 촉진할 수 있다.
- [0104] 일 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 프로모터/조절 서열을 포함하며, 일 구현예에서, 프로모터/조절 인자는 바람직한 단백질 코딩 서열의 5' 말단에 위치되어, 세포에서 원하는 단백질이 발현되게 한다. 종합하면, 바람직한 단백질을 코딩하는 핵산 및 이의 프로모터/조절 서열은 "트랜스진"을 구성한다.
- [0105] 일 구현예에서, 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동가능하게 연결된 유전자 산물의 발현에 필요한 핵산 서열을 지칭한다. 일부 예로, 이러한 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있으며, 다른 예로, 이러한 서열은 또한, 유전자 산물의 발현에 필요한 인핸서 서열 및 다른 조절 인자들을 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은, 예컨대 조직 특이적인 방식으로 유전자 산물을 발현하는 것일 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 사용되는 프로모터는 구성적이거나 유도성일 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 프로모터는 조직 특이적일 수 있다. 이러한 프로모터는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다.
- [0106] 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩타이드를 투여하기 위한 전달 비히클을 제공한다. 이러한 전달 비히클의 예들은 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 상기 폴리펩타이드를 발현하도록 조작된 재조합 바이러스 또는 박테리아를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 바이러스 또는 박테리아는 약독화(attenuation)된다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스 아데노-부속 바이러스 등을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 바이러스는 임의의 공지된 혈청형 또는 서브그룹의 바이러스일 수 있다.
- [0107] 일 구현예에서, 당해 기술 분야에 공지된, 바이러스 벡터, 플라스미드 벡터, 선형 DNA 등의, 다수의 여러가지 벡터들 중 임의의 한가지를 본 발명의 방법에 이용하여, 타겟 세포 및/또는 조직으로 치료 물질을 코딩하는 외인성 핵산 단편을 도입할 수 있다. 이들 벡터는, 예컨대 감염, 형질전이, 형질감염, 칼슘-포스페이트 매개 형질감염, DEAE-텍스트란 매개 형질감염, 전기천공, 리포솜-매개 형질감염, 바이올리스틱 유전자 전달, 푸소제닉 및 양이온성 리포솜(양이온성 리포솜의 사용의 대안임)을 이용한 리포솜 유전자 전달, 직접 주입, 수용체-매개 흡수, 자기천공, 초음파 또는 이의 임의 조합, 뿐만 아니라 당해 기술 분야에 공지된 다른 기법(상세한 설명은, 예로, "Methods in Enzymology" Vol. 1-317, Academic Press, Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel F. M. et al. (eds.) Greene Publishing Associates, (1989) and in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Sambrook et al. Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989), 또는 다른 표준 실험 매뉴얼 참조)을 이용하여, 삽입할 수 있다.
- [0108] 대상 서열을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 포유류 세포에 형질전이하여 형질전이된 세포에서 재조합 산물의 발현을 지시하는데 적합한 발현 벡터 시스템에 연결할 수 있다. 외인성 핵산 단편의 도입은, 미소-기관의 주변에 벡터를 도입함으로써 달성된다. 외인성 핵산 단편을 상기 또는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 기법들을 이용하여 세포에 병합시키고 나면, 핵산 단편에 의해 코딩되는 치료 물질의 생산 및/또는 분비율은 정량할 수 있다. 일 구현예에서, 용어 "외인성"은 외부로부터 기원한 물질, 예컨대 세포나 조직의 외부로부터 기원된 핵산을 지칭한다.
- [0109] 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 벡터는 비-바이러스 벡터(예, DNA 플라스미드 또는 미니서클 DNA)와 같은 비-면역원성 유전자 전달 물질, "속빈(gutless) 바이러스 벡터, 즉 내인성 유전자(일 구현예에서,

결손으로 인해, 다른 구현예에서, 유전자 발현을 방지하는 유전자의 삽입, 치환 또는 결손으로 인함)가 없는 숙 빈 바이러스 벡터, 헬퍼-의존적인 아데노바이러스(HDAd) 벡터 또는 아데노 조합된 바이러스 AAV(일 구현예로 단일 가닥이며, 다른 구현예로 이중 가닥)이다. 다른 구현예에서, 상기 포물레이션은 재조합 유전자 발현으로 조직에 의한 유전자 산물에 독성 또는 면역-매개 거부 반응이 없도록 선택된다. 일 구현예에서, 벡터는 바이러스 유래이며, 다른 구현예에서, 벡터는 플라스미드이다. 일 구현예에서, 바이러스 유래 벡터는 아데노바이러스로부터 유래되며, 일 구현예에서, 헬퍼-의존적인 아미노바이러스 유래이며, 다른 구현예로, 바이러스 유래 벡터는 아데노바이러스-부속 벡터로부터 유래된다.

[0110] 일 구현예에서, 용어 "벡터" 또는 "발현 벡터"는 복제가 가능한 세포에 도입하기 위해 핵산 서열을 삽입할 수 있는 캐리어 분자를 지칭한다. 일 구현예에서, 핵산은 RNA로 전사되며, 일부 경우에, 이는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드로 번역된다. 다른 경우, RNA 서열은 번역되어, 예컨대 안티센스 분자 또는 리보자임으로 제조된다. 일 구현예에서, 발현 벡터는 특정 숙주 세포에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 전사 및 가능하게는 번역에 필수적인 핵산 서열인 다양한 "조절 서열"을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 벡터는 복제 오리진을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 벡터는, 일 구현예에서 원핵 또는 진핵 세포 둘다에서 증식할 수 있는, 서플 벡터이거나, 또는 다른 구현예에서, 선택한 유기체 내부로 용이하게 통합되도록 구축될 수 있다. 벡터는, 다른 구현예에서, 예컨대 플라스미드, 박시미드, 파지미드, 코스미드, 파지, 바이러스 또는 인공 염색체일 수 있다. 일 구현예에서, 벡터는 일 구현예에서 박테리오파지, 포유류 바이러스 또는 식물 바이러스 일 수 있는, 바이러스 벡터이다.

[0111] 다른 구현예에서, 바이러스 벡터는 백시니아 바이러스, 렌티바이러스, 폴리오 바이러스, 간염 바이러스, 파필로마 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 시미안 바이러스 또는 헤르페스 심플렉스 바이러스 등의 바이러스 유래이다.

[0112] 본 발명의 특정 구현예에서, 핵산 서열을 포함하는 벡터는 네이키드(naked) 재조합 DNA 또는 플라스미드를 포함할 수 있다. 구조체의 이송은 세포막을 물리적으로 또는 화학적으로 투과할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행할 수 있다. 일 구현예에서, 벡터는 미니-서클 DNA이며, 일 구현예에서, 박테리아 복제 오리진 또는 항생제 내성 마커를 가지지 않는, 비-바이러스 유전자의 이송을 위한 슈퍼코일형의 DNA 분자이다.

[0113] 표준 재조합 기법을 이용한 벡터의 구축은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다(예, Maniatis, et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor, 1990) 및 Ausubel, et al., 1994, Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, 1996), 이들 문헌 모두 원용에 의해 본 명세서에 포함됨).

[0114] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물은 지정된(indicated) 물질을 포함하며, 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 지정된 물질들로 필수적으로 구성되며, 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 지정된 물질로 구성된다. 일부 구현예에서, 용어 "포함한다"는 인간 섬유모세포 성장 인자-9 폴리펩타이드, shh, wnt 등의 지정된 활성 물질의 포함 뿐만 아니라 다른 활성 물질, 및 약학 산물에 공지된 제약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 에몰리언트, 안정화제의 포함을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 조직 활성 성분이 지정된 활성 성분이며, 제형의 안정화, 보존 등을 위한 것이지만, 지정된 활성 성분의 치료 효과에는 직접 관여하지 않는, 다른 화합물들도 포함할 수 있는 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 활성 성분의 방출을 용이하게 하는 성분들을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "구성되는"은 활성 성분과 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 조성물을 지칭한다.

[0115] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 탈모를 치료, 저해 또는 억제한다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 일 구현예에서 탈모 개체에서, 모낭을 생성시키거나 또는 모낭의 크기를 크게 한다. 일 구현예에서, 탈모는 안드로겐성 탈모(AGA)가 원인인 것이다. 다른 구현예에서, 탈모는 남성형 탈모가 원인이다. 다른 구현예에서, 탈모는 여성형 탈모가 원인이다. 다른 구현예에서, 탈모는 피부 손상의 결과이다.

[0116] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 개체에서 질환 또는 장애를 치료, 저해 또는 억제한다. 일 구현예에서, 상기 개체는 대머리를 포함한 질환 또는 장애를 앓고 있다. 다른 구현예에서, 상기 개체는 대머리를 포함하는 질환 또는 장애를 앓지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 안드로겐성 탈모(AGA)이다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 남성형 탈모이다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 여성형 탈모이다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 원판형 홍반성 루푸스이다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 선천성 빈모증이다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 모공성 편평태선이다.

[0117] 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는, 일 구현예에서 두피 부위의 흉터로 인한 탈모인 상흔(또는 다른 구현

예에서, 흉터)성 탈모이다. 일 구현예에서, 상흔성 탈모는 전형적으로 두피의 최상부에서 이루어지면 주로 여성에게서 나타난다. 이 병태는 흔히 아프리카계-미국 여성들에서 나타나는데, 이는 지속적으로 머리를 세게 묶거나 또는 머리카락을 "콘-로인(corn-rowing)"하는 것과 관련있는 것으로 생각된다. 또한, 상흔성 탈모의 형태는 모낭의 염증과 그로 인한 흉터와 관련있는 폐경기 여성에서도 나타날 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 당해 기술 분야에 공지된 대머리를 포함한 임의의 다른 질환 또는 장애이다.

[0118] 다른 구현예에서, 본 발명은, 일 구현예에서, 광범위한 머리숱 성김에서부터 남아있는 머리카락이 "섬" 형태인 넓은 탈모 면적일 수 있는 고르지 못한 탈모를 야기하는 자가면역 장애인, 원형 탈모의 치료 방법이다.

[0119] 다른 구현예에서, 본 발명은, 강제적인 발모(compulsive hair pulling)인 발모벽 치료 방법을 제공한다. 발모벽으로 인한 탈모는 전형적으로 강제적인 발모가 선택된 면적에서의 발모로 집중되는 경향이 있는 것과 같이 고르지 않다.

[0120] 다른 구현예에서, 본 발명은, 일 구현예에서 때로는 어린 시절에 시작되어 측두엽 부위가 탈모되는 삼각 탈모증을 치료하는 방법을 제공한다. 모발 탈모가 완전히 진행될 수 있거나, 또는 일부 가늘고 직경이 얇은 모발로 잔류할 수 있다.

[0121] 다른 구현예에서, 본 발명은, 높은 비율의 모발이 "발산(shedding)" 단계로 진행되었을 때 야기되는 흔한 탈모 유형인, 휴지기 탈모를 치료하는 방법을 제공한다. 휴지기 탈모의 원인은 호르몬, 영양, 약물-관련 또는 스트레스-관련일 수 있다.

[0122] 다른 구현예에서, 본 발명은, 일 구현예에서, 모낭에서 두피 모발 부위가 느슨하고 쉽게 빗질이나 당김에 의해 뽑히는, 주로 금발에게서 나타나는 증상인, 느슨한 성장기 탈모 증후군(Loose-anagen syndrome)을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 병태는 어린이 시절에 나타날 수 있다.

[0123] 다른 구현예에서, 본 발명은, 일 구현예에서, 진균 감염에 의해 야기될 수 있으며, 일 구현예에서 두피에서 퍼져, 모발 끊어짐, 붉음, 부어오름 및 삼출이 발생할 수 있는, 비듬의 패치(patchy)가 특징적인, 두부 백선(Tinea Capitis, Scalp Ringworm)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0124] 다른 구현예에서, 본 발명은, 암, 갑상선 질환, 음식물에서 단백질 부족, 혈청의 낮은 철 농도인 특정 병태들과 관련있거나, 또는 일 구현예에서 화학치료 또는 다른 구현예에서 방사능치료인 특정한 환경 자극과 관련있는, 탈모의 치료 방법을 제공한다.

[0125] 다른 구현예에서, 본 발명은, 대머리와 관련있는 모든 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 퇴행성 피부 장애와 관련있는 모든 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 탈모증과 관련있는 모든 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 각각의 질환, 장애 또는 증상은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0126] 일 구현예에서, "치료"는 진술한 바와 같이 타겟이 되는 병리학적 병태 또는 장애를 예방 또는 약화시키기 위한, 치료학적 치료, 또는 예방학적 또는 예방적 조치를 지칭한다. 따라서, 일 구현예에서, 치료는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 조합과 관련있는 증상에 직접 작용, 치유, 억제, 저해, 예방, 중증도 경감, 개시 지연, 관련 증상의 경감을 포함할 수 있다. 즉, 일 구현예에서, "치료"는 특히 진행 지연, 감퇴 촉진, 감퇴 유도, 감퇴 증대, 회복 촉진, 대체 치료제의 효능 증가 또는 내성 감소, 또는 이의 조합을 의미한다. 일 구현예에서, "예방"은 특히 증상의 개시 지연, 재발 예방, 재발 빈도 또는 횟수 감소, 증상 발생 사이의 잠복기 증가, 또는 이의 조합을 지칭한다. 일 구현예에서, "억제" 또는 "저해"는 특히 증상의 중증도 경감, 현 에피소드의 중증도 경감, 증상의 수 축소, 증상의 이환율(incidence) 감소, 증상의 잠복성 감소, 증상 완화, 2차 증상 감소, 2차 감염 감소 또는 이의 조합을 지칭한다.

[0127] 일 구현예에서, 증상은 일차이며, 다른 구현예에서, 증상은 2차이다. 일 구현예에서, "일차"는 탈모증의 직접 결과인 증상을 지칭하며, 일 구현예에서, "2차"는 일차적인 원인으로 부터 유래되거나 원인으로 인한 결과인 증상을 지칭한다. 일 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 조성물 및 성질(strain)은 탈모, 일 구현예에서, 지루성 피부염과 관련있는 1차 또는 2차 증상, 또는 2차 합병증을 치료한다.

[0128] 다른 구현예에서, "증상"은 탈모, 대머리, 확산성 탈모(temporary hair loss), 반점형 탈모(patchy hair loss), 퇴행성 피부 장애 또는 이의 조합을 포함한, 모든 탈모 증상일 수 있다.

[0129] 본원에 기술된 바와 같은 탈모증 및/또는 퇴행성 피부 장애의 존재 및 중증도를 측정하는 방법은 당해 기술 분

야에 잘 알려져 있다. 각각의 방법은 본 발명의 개별 구현예이다.

- [0130] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 탈모 개체를 치료하기 위한 것이다. 일 구현예에서, 탈모는 개체 두피의 탈모이다. 다른 구현예에서, 탈모는 개체의 눈썹 탈모이다. 다른 구현예에서, 탈모는, 일 구현예에서, 개체의 두피, 눈썹, 팔 또는 다리일 수 있는 개체의 흉터가 생긴 피부 조직에서의 탈모이다. 다른 구현예에서, 임의의 피부에서 체모가 있는 그외 면적 또는 영역은 본 발명의 방법으로 치료된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0131] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 상기 투여 단계 전에 상기 탈모 영역의 상피를 파괴하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 상피는 파괴된다.
- [0132] 본 발명의 방법 및 조성물에 대한 다른 구현예에서, 첫번째 단계(예, 상피 파괴)는 두번째 단계(예, 활성 화합물, 인자, 세포 등의 첨가) 전 3-12일에 수행된다. 다른 구현예에서, 간격은 4-12일이다. 다른 구현예에서, 간격은 5-12일이다. 다른 구현예에서, 간격은 4-11일이다. 다른 구현예에서, 간격은 6-11일이다. 다른 구현예에서, 간격은 6-10일이다. 다른 구현예에서, 간격은 6-9일이다. 다른 구현예에서, 간격은 6-8일이다. 다른 구현예에서, 간격은 7-8일이다. 다른 구현예에서, 간격은 5-11일이다. 다른 구현예에서, 간격은 5-10일이다. 다른 구현예에서, 간격은 7-10일이다. 다른 구현예에서, 간격은 약 1주이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 조성물은, 일 구현예에서, 상피 파괴 후 3-12일인 딱지가 형성되어 치유되기 시작하는 시기에 적용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 조성물은 딱지가 떨어진 후 1일 후에, 다른 구현예에서, 딱지 탈락 후 2일 후에, 다른 구현예에서, 딱지 탈락 후 3일 후에, 다른 구현예에서, 딱지 탈락 후 4일 후에, 다른 구현예에서, 딱지 탈락 후 5일 후에, 다른 구현예에서, 딱지 탈락 후 6일 후에, 다른 구현예에서, 딱지 탈락 후 7일 또는 그 이상 후에 적용된다. 다른 구현예에서, 본 발명에서 사용하기 위한 조성물은 딱지 탈락 후 1-4일째에 투여된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0133] 일 구현예에서, 파괴 단계는 상기 탈모 부위를 기계적, 화학적 또는 광학 자극으로 자극함으로써 수행된다. 일 구현예에서, 광학 자극은 방사능(radiation)이다.
- [0134] 본 발명의 방법에서, 상피의 파괴 단계는, 다른 구현예에서, 대상 피부 부위의 마모(abrasing)에 의해 수행된다. 다른 구현예에서, 용어 "마모"는 찰상을 형성하는 행위를 의미한다. 다른 구현예로, "마모"는 문지르기(rubbing)를 의미한다. 다른 구현예로, "마모"는 마찰에 의해 벗겨짐을 의미한다. 일 구현예로, 상피 마모는 본원에서 적용되는 조건 하에, 새로운 HF 신생을 유발한다. 다른 구현예로, 상피 층이 파괴된다.
- [0135] 일 구현예에서, "찰상(abrasion)"은 피부의 표재성 손상으로 구성된 상처를 의미한다. 다른 구현예에서, "찰상"은 상피가 제거된 두피 또는 피부 영역을 지칭한다. 다른 구현예에서, "찰상"은 상피 및 진피가 베겨진 두피 또는 피부 영역을 지칭한다. "마모" 및 "찰상" 각각의 정의는 본 발명의 각각의 구현예이다.
- [0136] 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 의한 상피의 파괴는 모낭이 재생되는 배아 유사 상태로 다시 대상 피부 영역을 변환시킨다. 다른 구현예로, 피부에서 새로운 HF의 수와 크기를 조작할 수 있는 기간 동안에, 추후 적기가 형성된다. 다른 구현예로, 미정의(uncommitted) 상피 세포가 HF 세포로 분화되는 것을 촉진시키는 화합물 또는 인자를 이러한 시기에 투여하면, 보다 크고 증가된 갯수의 HF의 재생이 유발된다. 일 구현예에서, 마모된 피부에서의 HF 형태는 배아의 HF와 비슷하며, 또한 발현되는 마커도 유사하다.
- [0137] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에서 절상(excisional wound)은 수술 도구에 의해 만들어진다. 일 구현예에서, 상기 수술 도구는 진피 바이오피 편치이다. 다른 구현예에서, 절상은 냉동 또는 동결상해에 의해 유도된다. 냉동 또는 동결상해의 이용은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예컨대 피부 과학자가 이용하여 피부에 상처를 낸다. 일 구현예에서, 냉동 또는 동결상해는 발포고(blisters)로 만든다. 다른 구현예에서, 상기 발포고는 "챔버"로서 이용하여 약물 및/또는 세포를 재생피화된 부위에 도입한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0138] 다른 구현예에서, 본 발명이 방법에서 상피 파괴는 추가로 대상 피부 부위에서 진피 조직을 제거한다. 다른 구현예에서, 상피 파괴는 대상 피부에서 진피 조직을 제거하지 않는다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0139] 상피 또는 상피층의 "파괴"는, 다른 구현예에서, 상피 또는 상피 층의 일부분의 제거를 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 상피 또는 상피 층의 완전성(intactness)을 교란을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 상피 또는 상피층을 뚫는 것을 의미한다. 다른 구현예로, 상피층의 오직 일부분만 제거된다. 다른 구현예로, 전체 상피층이 제거된다. 다른 구현예로, 상기 용어는 상피 또는 상피층의 찰상을 의미한다. 다른 구현예로, 상

기 용어는 상피 또는 상피층의 상해를 의미한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

- [0140] 다른 구현예로, 상피 파괴는 샌드페이퍼를 포함하는 도구를 이용하여 수행된다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 레이저로 수행된다. 다른 구현예로, 레이저는 프락셀 레이저이다. 다른 구현예로, 레이저는 CO₂ 레이저이다. 다른 구현예로, 레이저는 엑시머레이저이다. 다른 구현예로, 레이저는 트랜스-상피 손상(trans-epithelial injury)을 유도할 수 있는 그외 모든 타입의 레이저이다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 펠트 휠(felt wheel)을 이용하여 수행된다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 수술 도구를 이용하여 수행된다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 상피를 파괴할 수 있는 당업계에 공지된 그외 모든 타입의 도구를 이용하여 수행된다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 마이크로-박피 장치의 이용을 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 화상 치료를 포함한다.
- [0141] 다른 구현예로, 상피 파괴는 상기 상피의 모낭 파괴 및 상기 상피의 모낭간 영역(interfollicular region)의 파괴를 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 상기 상피의 모낭 파괴를 포함하지만, 상기 상피의 모낭간 영역의 파괴는 포함하지 않는다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0142] 다른 구현예로, 상피 파괴는 광을 이용한 방법을 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 가시광을 이용한 조사를 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 적외선을 이용한 조사를 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 자외선을 이용한 조사를 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 정전압(orthovoltage) 조사를 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 X-선 조사를 포함한다. 다른 구현예로, 상피 파괴는 당업계에 공지된 그외 모든 타입의 조사(irradiation)를 포함한다.
- [0143] 다른 구현예로, 상피 파괴는 기계적인 수단에 의해 수행된다. 다른 구현예로, "기계적 수단"은 마모이다. 다른 구현예로, 상기 용어는 손상 발생을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 초음파를 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 무선 주파수(radio-frequency)를 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 전기적 프로세스 또는 전기 전류 이용을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 전기천공(electroporation)을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 절개를 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 테이프-스트립핑(tape-stripping)을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 마이크로박피를 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 필(peel)의 사용을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 당업계에 공지된 그외 모든 유형의 기계적 수단을 의미한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0144] 다른 구현예로, 상피 파괴는 화합물 처리를 포함한다. 다른 구현예로, 상기 화합물은 페놀이다. 다른 구현예로, 상기 화합물은 트리클로로아세트산이다. 다른 구현예로, 상기 화합물은 아스코르브산이다. 다른 구현예로, 상기 화합물은 당업계에 공지된 상피를 파괴시킬 수 있는 그외 모든 화합물이다.
- [0145] 다른 구현예로, 상피의 외상도 본 발명의 방법에 이용된다.
- [0146] 각 타입의 상피 파괴, 찰상 및 외상은 본 발명의 각각의 예이다.
- [0147] 일 구현예에서, "WIHN"은 상피층 파괴에 의해 유도되는 HF 신생을 지칭한다. 다른 구현예에서, 상기 용어는 찰상에 의해 유도되는 HF 신생을 지칭한다. 다른 구현예에서, 상기 용어는 손상에 의해 유도되는 HF 신생을 지칭한다. 다른 구현예에서, 상기 용어는 상피층의 파괴 후 미정의 상피 세포의 HF 세포로의 분화를 조장하는 화합물 또는 인자에 투여에 의해 유도되는 HF 신생을 의미한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0148] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 따른 상피 파괴는 적어도 약 1-1.5 cm 너비의 찰상을 형성한다. 다른 구현예에서, 찰상은 적어도 약 1 cm 너비이다. 다른 구현예에서, 찰상은 적어도 약 1.5 cm 너비이다. 다른 구현예에서, 찰상은 적어도 약 2 cm 너비이다. 각 타입의 찰상은 본 발명의 각각의 구현예이다.
- [0149] 다른 구현예로, 본 발명의 방법에 따른 절상은 외과적으로 봉합되지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 절상은 이차적인 의도에 의해 치유된다. 다른 구현예에서, 대상 피부에는 상피 파괴 후 밴드나 드레싱을 접촉시키지 않는다. 다른 구현예로, 대상 피부에는 상피 파괴 이후에 연고를 접촉시키지 않는다. 다른 구현예로, 대상 피부에는 일상적으로 찰상 또는 손상 치료를 촉진시키기 위해 투여되는 모든 물질, 디바이스, 연고 등과 접촉시키지 않으면서 일정 기간 동안 치유되게 한다. 다른 구현예로, 대상 피부는 감염을 예방하기 위한 찰상 또는 손상부에 투여되는 모든 물질, 디바이스, 연고 등과 접촉시키지 않으면서 일정 기간 동안 치유되게 한다. 다른 구현예로, 상기 "일정 기간"은 상피 파괴가 치유되는데 걸리는 시간이다. 다른 구현예로, 상기 일정 기간은 임의의 기간 또는 2일 내지 3주일이다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.
- [0150] 일 예로, "이후"는 약 2일의 기간을 의미한다. 다른 구현예로, "이후"는 약 3일의 기간을 의미한다. 다른 구현예로, "이후"는 약 4일의 기간을 의미한다. 다른 구현예로, "이후"는 약 5일의 기간을 의미한다. 다른 구현

예로, "이후"는 약 7일의 기간을 의미한다. 다른 구현예로, "이후"는 약 10일의 기간을 의미한다. 다른 구현예로, "이후"는 약 2 주간의 기간을 의미한다. 다른 구현예로, "이후"는 약 3주간의 기간을 의미한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

[0151] 다른 구현예로, 본 발명의 방법은 체모 성장 또는 모낭 형성을 원하는 부위의 피부를 제모하는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 제모 단계는 상피 파괴 단계 전에 수행된다.

[0152] 다른 구현예로, 제모는 체모 뽑기(epilation)이다. 다른 구현예로, 제모는 왁싱 단계를 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 뽑기(plucking)를 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 연마제(abrasive material)의 사용을 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 레이저의 사용을 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 전기충격의 사용을 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 기계 장치의 사용을 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 티오글리콜산의 사용을 포함한다. 다른 구현예로, 제모는 당업계에서 공지된 그외 모든 제모 또는 체모 뽑기 방법을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

[0153] 다른 구현예로, 상피 파괴 단계 이전에 추가적인 단계(제모 또는 레티노이드 투여)가 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 상피 파괴 단계 이후에 그리고, 본 발명의 화합물 또는 인자의 첨가 이전에, 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 분화 촉진성 화합물 또는 인자의 첨가와 동시에 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 분화 촉진성 화합물 또는 인자의 첨가 이후에 수행된다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

[0154] 다른 구현예로, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 국소 레티노이드를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일 예로, 국소 레티노이드는 대상 피부 부위에서 휴식(휴지기) HF가 성장기로 진행되도록 유도한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

[0155] 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 2일 내지 약 3주간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 2일간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 3일간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 4일간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 1주일간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 10일간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 2주간 수행된다. 다른 구현예로, 추가적인 단계는 마모 단계 이전에 약 3주간 수행된다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

[0156] 다른 구현예로, 본 발명의 방법은 안드로겐의 길항제 또는 안드로겐 수용체의 길항제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예로, 본 발명의 방법은 5 알파-리덕타제 2형 저해제의 투여 단계를 더 포함한다.

[0157] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 항-안드로겐 화합물을 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 상기 항-안드로겐 화합물은 피나스테리드(finasteride)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 Fluridil[®]이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 두타스테리드(dutasteride)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 스피로노락톤(spironolactone)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 비칼루타미드(bicalutamide)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 플루타미드(flutamide)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 닐루타미드(nilutamide)이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 안드로겐 수용체의 저해제이다. 다른 구현예에서, 항-안드로겐 화합물은 당해 기술 분야에 공지된 임의의 그외 항-안드로겐 화합물이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0158] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 에스트로겐 화합물을 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 에스트로겐 수용체 작용제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 에스트로겐 유사체를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 상기 에스트로겐 유사체는 에스트라디올이다. 다른 구현예에서, 에스트로겐 유사체는 17 β -에스트라디올이다. 다른 구현예에서, 에스트로겐 유사체는 17 알파-에스트라디올이다. 다른 구현예에서, 에스트로겐 유사체는 ZYC3이다. 다른 구현예에서, 에스트로겐 화합물, 에스트로겐 수용체 작용제, 또는 에스트로겐 유사체는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 다른 에스트로겐 화합물, 에스트로겐 수용체 작용제 또는 에스트로겐 유사체이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0159] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 EGF 단백질의 저해제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 EGFR의 저해제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 EGF 단백질 또는 EGFR의 발현을 감소시키는 화합물을 접촉시키는

는 단계를 더 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0160] 다른 구현예에서, EGF 또는 EGF 수용체의 저해제는 파니투무맵(panitumumab)이다. 다른 구현예에서, 상기 저해제는 AG1478이다. 다른 구현예에서, 상기 저해제는 니모투주맵(nimotuzumab)이다. 다른 구현예에서, 상기 저해제는 EGF 또는 EGFR에 결합하는 항체이다. 다른 구현예에서, 저해제는 HuMax-EGFR[®] (Genmab, Copenhagen, Denmark)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 세투시맵(cetuximab)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 IMC 11F8이다. 다른 구현예에서, 저해제는 마투주맵(matuzumab)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 SC 100이다. 다른 구현예에서, 저해제는 ALT 110이다. 다른 구현예에서, 저해제는 PX 1032이다. 다른 구현예에서, 저해제는 BMS 599626이다. 다른 구현예에서, 저해제는 MDX 214이다. 다른 구현예에서, 저해제는 PX 1041이다. 다른 구현예에서, 저해제는 당해 기술 분야에 공지된 EGF 또는 EGFR의 임의의 다른 저해제이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0161] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 EGF 수용체의 티로신 키나제의 저해제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, 저해제는 게피티닙(gefitinib)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 에를로티닙(erlotinib)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 카너티닙(canertinib)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 레플루노미드(leflunomide)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 A77 1726이다. 다른 구현예에서, 저해제는 펠리티닙(pelitinib)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 ZD 1839이다. 다른 구현예에서, 저해제는 CL 387785이다. 다른 구현예에서, 저해제는 EKI 785이다. 다른 구현예에서, 저해제는 반데타닙(vandetanib)이다. 다른 구현예에서, 저해제는 당해 기술 분야에 공지된 EGF 수용체의 티로신 키나제 활성의 임의의 그외 저해제이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0162] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 EGF 또는 EGFR 길항제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 감자 유래 카복시펩티다제 저해제 단백질 또는 이의 상동체, 단편, 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 sprouty 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 Argos 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 lefty 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 EGF 또는 EGFR을 인지하는 항체 또는 이의 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 EGF 또는 EGFR에 결합하여 활성을 낮추는 소형 분자 저해제이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 CRM197이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 IMC-C225 (ImClone Systems, New York, NY)이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 당업계에 공지된 EGF 또는 EGFR의 임의의 다른 길항제이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0163] 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 감자의 카복시펩티드제 저해제(PCI) 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 sprouty 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 Argos 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 lefty 단백질 또는 이의 상동체, 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 EGF 또는 EGFR을 인지하는 항체, 또는 이의 단편 또는 모방체이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 EGF 또는 EGFR에 결합하여 활성을 감소시키는 작은 분자 저해제이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 CRM197이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 IMC-C225 (ImClone Systems, New York, NY)이다. 다른 구현예에서, EGF 또는 EGFR 길항제는 당업계에 공지된 EGF 또는 EGFR의 임의의 다른 길항제이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0164] 본 발명의 방법 및 조성물에서, EGFR은, 다른 구현예로, 하기 서열을 포함한다:

[0165] MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLI ALNTVERIPLE NLQI IRGNMYEENSALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNLHSGCQKCDPSCPNGSCWGAGE ENCQKLTKI ICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPGEKYSFGATCVKKCPNRVYVTDHGS CVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPKRCVKVCNGIGIGEFKDSL SINATNIKHFNKNTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVEKITGFLLIQ AWPENRTDLHAFENLEI IRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVI ISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKI ISNRGENSKATGQVCHALC SPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECDKCNLLEGEPPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYAD AGHVCHLCHPNCTYGTGPGLGECPTNGPKIPSIATGMVALLLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKK IKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLN WCWQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEKYHAEGGKVP IKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGI PASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMVCKWMIDADSRPKFREL IIEFSKMARDPQRYLVIQDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVDDADEYLIPQ

QGGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRD
PHYQDPHSTAVGNPEYLVNTVQPTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQDFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA (유전자은행
등재 번호 NM_005228; 서열번호 8). 다른 구현예에서, EGFR GenBank 엔트리 NM_201282, NM_201283,
NM_201284, BC094761, AF288738, AY588246, AY573061, X17054, AF125253, U48722, K03193, 및 AY698024에 기
재된 서열들 중에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, EGFR은 상기 GenBank 엔트리들 중 하나에 기
재된 서열을 포함하는 핵산 분자에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, EGFR의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법
에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0166] 본 발명의 방법 및 조성물에서, EGF는, 다른 구현예에서, 하기 서열을 포함한다:

[0167] MLLTLIIILLPVVSKFSFVSLAPQHWSCPEGLAGNGNSTCVGPAPFLIFSHGNSIFRIDTEGTNYEQLVVDAGVSVIMDFHYNEKRIYWVDLERQLLQRFV
LNGSRQERVCNIEKNVSGMAINWINEEVIWSNQEGIIITVDTMKGNNSHILLSALKYPANVAVDPVERFIFWSSEVAGSLYRADLDGVGVKALLETSEKITA
VSLDVLDKRFLWIIQYNRGNSNLICSDYDGGSVHISKHPTQHNLFAMSLFGDRIFYSTWKMKTIIWANKHTGKDMVRINLHSSFVPLGELKVVHPLAQPKA
EDDTWEPEQKLCKLRKGNCSSTVCGQLQSHLCMAEGYALSRDRKYCEDVNECAFVNHGCTLGCKNTPGSYYCTCPVGVFLPDGKRCHQLVSCPRNVSEC
SHDCVLTSEGPLCFCEPESVLERDGKTCSCGSSPDNGGCSQLCVPLSPVSWECDFPGYDLQLEKSCAASGPQPFLLFANSQDIRHMHFDGTGYTLLSQQ
MGMYALDHPVENKIYFAHTALKWIERANMDGSQRERLIEEGVDVPEGLAVDWIGRRFYWTDGRKSLIGRSDLNGKRSKIITKENISQPRGIAVHPMAKRL
FWTDTGINPRIESSSLQGLRLVIASSDLIWPSTGIDFLTDKLYWCDKQSVIEMANLDGSKRRRLTQNDVGHFPAVAVFEDYVWFSDWAMPVSVIRVNKRT
GKDRVRLQGSMLKPSLVVHPLAKPGADPCLYQNGGCEHICKRLGTAWCSCREGFMKASDGKTCALDGHQLLAGGEVDLKNQVTPLDILSKTRVSEDNI
TESQHMLVAEIMVSDQDDCAPVGCSMYARCISEGEDATCQCLKGFAGDGKLCSDIDECEMGVPVCPPASSKCINTEGGYVCRCEGYQGDGIHCLDIDECQL
GVHSCGENASCTNTEGGYTCMCAGRLSEPLICPDSTPPPHLREDDHHYSVRNSDSECLSHDGYCLHDGVCMYIEALDKYACNCVVGYIGERCQYRDLKWW
ELRHAGHGQQKVIIVAVCVVVLVMLLLSLWGAHYRTQKLLSKNPKNPYEESRDVRSRRPADTEDGMSSCPQPFVVIKEHQDLKNGGQPVAGEDGQAA
DGSMQPTSWRQEPQLCGMGTEQGCWIPVSSDKGSCPVMSRFSHMPSTGTLEGGVEKPHSLLSANPLWQQRALDPPHQMELTQ (유전자은행 등재
번호 NM_001963; 서열번호 9). 다른 구현예에서, EGF는 GenBank 엔트리 BC093731, AY548762, 및 X04571에 기
재된 서열들 중에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, EGF는 상기 GenBank 엔트리 중 하나에 기재
된 서열을 포함하는 핵산 분자에 의해 코딩된다. 다른 구현예에서, EGF의 생물 활성 단편은 본 발명의 방법
에 이용된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0168] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 헤지호그 단백질을 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 다
른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 헤지호그 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드를 접촉시키는 단
계를 더 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상 피부 부위에 헤지호그 단백질의 활성제를 접촉시
키는 단계를 더 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.

[0169] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 5 알파-리덕타제 2형 저해제, 일 구현예에서, 피나스테리드, 또는 다른 구현
예에서, 투로스테리드를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0170] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은, 리덕타제 저해제, 일 구현예에서, FCE-이중 저해제, 일 구현예로, FCE
28260; FCE 28175 또는 FCE 27837; 다른 구현예에서 MK 저해제, 일 예로, MK 0434, MK 0963 또는 MK 386; 다른
구현예에서, FK 비스테로이드성 저해제, 일 예로 FK 143; 및 다른 구현예에서, LY 비스테로이드성 저해제, 일
예로, LY 191704; 및 다른 구현예에서, SK&F 저해제, 일 예로, SK&F 105657을 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0171] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 추가적인 조성물을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일 구현예에서, 상기 조
성물은 두타스테리드(Dutasteride) (Avodart[®], GI198745), 피나스테리드(Finasteride) (Propecia[®], Proscar[®]), 투로스테리드(Turosteride), 아젤라익산(Azelaic acid), 아연 설페이트(Zinc sulphate), CS 891, 또는 이
의 조합이다.

[0172] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은, 항안드로젠, 일 예로, 스피로놀락톤(Spironolactone) (Aldactone[®]), 플
루타미드(Flutamide) (Euflex[®], Eulexin[®]), 카소텍스(Casodex), 이노코테론(Inocoterone), RU 항안드로젠
(Antiandrogen), TZP-4238, Win 49596, 플루리딜(Fluridil) (Eucapil[®]), 또는 이의 조합을 투여하는 단계를 더
포함한다.

[0173] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 K⁺ 채널 개방제, 일 예로, 미녹시딜(minoxidil) (Rogaine[®]), 디아족시드
(Diazoxide), 트로마칼림(Cromakalim), 피나시딜(Pinacidil), 또는 이의 조합을 투여하는 단계를 더 포함한다.

- [0174] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 혈관 확장제, 일 예로 미녹시딜(minoxidil) (Rogaine[®])을 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0175] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 에스트로겐 차단제, 일 예로, ICI 에스트로겐 차단제를 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0176] 본 발명의 방법에서, 개체는, 다른 구현예에서, 인간이다. 다른 구현예에서, 개체는 설치류, 일 구현예에서, 마우스, 다른 구현예에서, 랫이다. 다른 구현예에서, 개체는 포유류이다. 다른 구현예에서, 개체는 척추동물이다. 다른 구현예에서, 개체는 고양이, 개, 양 또는 소이다. 다른 구현예에서, 개체는 수컷이다. 다른 구현예에서, 개체는 암컷이다. 다른 구현예에서, 개체는 당업계의 모든 그외 개체이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예이다.
- [0177] 다른 구현예로, 개체는 성체이다. 일 예로, "성체"는 나이가 약 18세 이상임을 의미한다. 다른 구현예로, "성체"는 나이가 약 20세 이상이다. 다른 구현예로, "성체"는 나이가 약 25세 이상이다. 다른 구현예로, "성체"는 나이가 약 30세 이상이다. 다른 구현예로, "성체"는 나이가 약 35세 이상이다. 다른 구현예로, "성체"는 나이가 약 40세 이상이다. 다른 구현예로, "성체"는 나이가 약 45세 이상이다.
- [0178] 다른 구현예로, 개체는 중장년층이다. 일 예로, "중장년층"은 나이가 약 45세 이상임을 의미한다. 다른 구현예로, "중장년층"은 나이가 약 50세 이상임을 의미한다. 다른 구현예로, "중장년층"은 나이가 약 55세 이상임을 의미한다. 다른 구현예로, "중장년층"은 나이가 약 60세 이상임을 의미한다. 다른 구현예로, "중장년층"은 나이가 약 65세 이상임을 의미한다. 다른 구현예로, "중장년층"은 나이가 약 70세 이상임을 의미한다.
- [0179] 다른 구현예로, 제1 개체 또는 적용가능한 경우에는 제1 개체와 제2 개체 둘다, 실험 동물이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 마우스이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 랫이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 저발쥐(gerbil)이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 햄스터이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 기니아피그이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 토끼이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 돼지이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 개이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 고양이이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 영장류이다. 다른 구현예로, 개체(들)는 당업계에 공지된 그외 모든 실험 동물이다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.
- [0180] 일 구현예에서, 개체는 FGF9 또는 다른 구현예로 FGF9를 포함하는 조성물과 접촉된다. 다른 구현예에서, FGF9 또는 FGF9를 포함하는 조성물은 개체에게 투여된다.
- [0181] 본원에서, "접촉시키는"은, 다른 구현예로, 피부, 일 구현예로, 두피, 눈썹 등과 화합물, 인자, 세포 등을 접촉 상태가 되게 하는 것을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 화합물, 인자 세포 등을 대상 피부 부위 속으로 넣는(embedding) 것을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 화합물, 인자, 세포 등을 대상 피부 부위로 주입하는 것을 의미한다. 다른 구현예로, 상기 용어는 당업계에 공지된 모든 유형의 접촉을 의미한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.
- [0182] 다른 구현예로, 본 발명의 방법에서 접촉 단계는 대상 피부 부위와 화합물, RNA, 단백질 등의 직접 접촉을 포함한다. 다른 구현예로, 상기 접촉 단계는 화합물, RNA 또는 단백질이 생물학적 과정, 예컨대 확산, 능동 수송 또는 혈액, 림프, 간질액(interstitial fluid) 등에서의 순환에 의해 대상 피부 부위에 이송된 후, 개체의 다른 부위 또는 조직과의 접촉을 통해, 대상 피부 부위와 간접적으로 접촉하는 것을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.
- [0183] 일 구현예에서, 그외 섬유모세포 성장 인자를 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 일 구현예에서, FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10 또는 이의 조합을 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 일 구현예에서, FGF1에서 FGF10은 모두 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR)들에 결합한다. 일 구현예에서, FGF1은 산성 섬유모세포 성장 인자로 알려져 있으며, FGF2는 염기성 섬유모세포 성장 인자로 알려져 있다.
- [0184] 다른 구현예에서, FGF11, FGF12, FGF13 또는 FGF14는 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, FGF11, FGF12, FGF13 및 FGF14는 FGF 상동성 인자들 1-4(FHF1-FHF4)로 알려져 있으며, 다른 구현예에서, FGF와 비교하여 구별되는 기능적인 차이를 가진다. 일 구현예에서, 이들 인자들은 현저하게 비슷한 서열 상동성을 가지지만, 이들은 일 구현예에서 FGFR에 결합하지 않으며, FGF와 무관한 세포내 과정에 참여한다. 일 구현예에서, 이러한 그룹은 "iFGF"로 알려져 있다.
- [0185] 다른 구현예에서, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22 또는 FGF23은 본 발명의 방법에 사용할

수 있다. 일 구현예에서, FGF15/FGF19, FGF21 및 FGF23은 국소 효과 보다는 전신 효과를 가진다.

[0186] **약학 조성물**

[0187] 다른 구현예로, 본 발명의 방법은 FGF9 또는 SHH의 상향-조절제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 제약 산물, 수화물, N-산화물 또는 이들의 조합; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

[0188] FGF9 또는 SHH의 상향-조절제를 함유하는 약학 조성물은, 다른 구현예로, 국소, 비경구, 암 주변(paracancerally), 경점막으로, 경피로, 근육내, 정맥내, 진피내, 피하, 상피하, 복막내, 실내(intraventricularly), 동맥내, 혈관내, 두개강내, 질내, 직장내 또는 종양내와 같이 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 임의 방법에 의해 개체에게 투여될 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다. 일 구현예에서, 투약 요법은 숙련된 임상가가 치료 중인 증상의 실제 특성, 증상의 중증도, 환자의 연령 및 전반적인 신체 상태, 체중 및 개별 환자의 반응성 등의 인자를 기초로 결정한다.

[0189] 다른 구현예로, 약학 조성물은 경구 투여되며, 따라서 경구 투여에 적합한 형태, 즉, 고형 또는 액체 조제물로서 제형화된다. 적합한 고형 경구 제형으로는 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 펠렛제 등이 있다. 적합한 액체 경구 제형으로는 용액제, 현탁제, 분산제, 에멀전제, 오일 등이 있다. 본 발명의 일 예에서, 본원에서 조성물로 제공되는 FGF9 또는 그의 폴리펩타이드는 캡슐제로 제형화된다. 다른 구현예로, 본 발명의 조성물은 본원에서 제공되는 FGF9 또는 다른 폴리펩타이드 뿐만 아니라 무활성 담체 또는 희석제, 경질 젤라틴 캡슐을 포함한다.

[0190] 다른 구현예로, 약학 조성물은 체표면으로 국소 투여되며, 따라서, 국소 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 적합한 국소 제형으로는 젤제, 연고제, 크림제, 로션제, 점적제; 경고제; 산제; 에어로졸 스프레이제; 소폰지나 코튼 어플리케이터 상의 시럽제 또는 연고제; 및 수성 액체, 비수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전 형태의 용액 또는 현탁제 등이 있다. 제약학적 액체 담체가 본 발명에 사용될 수 있는 경우에는, 투여 용이성으로 때문에, 크림, 로션 또는 연고는 국소 투약 단위 형태가 가장 좋다. 이들 연고, 로션 또는 연고는 행구는 형태(rinse-off) 또는 행구지 않는 형태(leave-on)의 제품으로 제조할 수 있을 뿐만 아니라 다른 피부 청결제를 이용하거나 관리 조성물을 사용하는 2단계 트리트먼트 제품으로 제조할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 조성물은 결과 같은 고농도 형태의 행구는 제품으로서 투여한 다음, 피부를 자극하지 않도록 보다 낮은 농도의 행구지 않는 제품을 투여한다. 이들 형태 각각은 당해 기술 분야의 당업자들은 잘 이해하고 있으며, 투약량이 본 발명의 약학 조성물에 병합되게 쉽게 준비할 수 있다. 일 구현예에서, 서방형 패치가 FGF9의 투여에 이용될 수 있다. 국소 투여의 경우, FGF9 조성물 또는 염, 에스테르, N-산화물 등의 생리적으로 허용되는 유도체를 생리학적으로 허용되는 희석제 중에서 제약학적 담체를 첨가 또는 무첨가하여, 용액제, 현탁제 또는 에멀전제서 제조 및 이용한다.

[0191] 연고 조제물은 대충 지방/오일형 연고, 유화된 연고, 수용성 연고 및 현탁된 연고로 여기에 사용된 베이스(비히클)의 타입에 따라 분류할 수 있다. 연고는, 예로, 지방, 지방 오일, 라놀린, 베이스라인, 파라핀, 왁스, 수지, 플라스틱, 글리콜, 고급 알코올, 글리세롤, 물, 유화제, 현탁화제 또는 희석제, 담체 또는 비히클과 같은 다른 적합한 첨가제를 포함할 수 있다. 연고의 제조는, 예컨대 본 발명의 화합물을 적절한 첨가제, 희석제, 담체 또는 비히클에 첨가한 다음 혼합하여 균질한 혼합물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0192] 비경구 용도의 경우, 주사용, 멸균 용액, 바람직하게는 오일성 또는 수성 용액, 뿐만 아니라 현탁제, 에멀전 또는 좌제 및 관장제를 비롯한 임플란트가 특별 적합하다. 앰플은 편리한 단위 투약이다. 상기한 좌제는 본원에 기재된 임의의 물질을 포함할 수 있다.

[0193] 흡입용인 경우, 혼합되어, 적합한 담체의 존재 중에 에어로졸되거나 분사되는, 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁제가 바람직하다. 이러한 에어로졸은 본원에 기술된 임의의 물질을 포함할 수 있다.

[0194] 장 적용의 경우, 특히 정제, 당의정제, 액제, 점적제 또는 캡슐제가 바람직하다. 일 구현예에서, 시럽, 엘릭서제 등을 장 적용에 사용하는 경우, 달콤한 비히클을 사용한다.

[0195] 액체 제형의 경우, 제약학적으로 허용가능한 담체는, 다른 구현예로, 수성 또는 비수성 용액, 현탁제, 에멀전 또는 오일이다. 비수성 용매의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 에틸 올레이트와 같은 주사용 유기 에스테르가 있다. 수성 담체로는, 다른 구현예에서, 물, 알코올성/수성 용액, 에멀전 또는 현탁제, 예컨대 염수 및 완충화된 매질이 있다. 오일의 예로는 페트롤륨, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅

콩유, 콩유, 미네랄 오일, 올리브유, 해바라기유 및 어류 간유(fish-liver oil)가 있다.

[0196] 다른 구현예에서, 약학 조성물은 펠렛의 피하 이식에 의해 투여된다. 다른 구현예에서, 펠렛은 일정 기간 동안 FGF9의 조절성 방출을 제공한다.

[0197] 일 구현예로, 약학 조성물은 조절 방출성 조성물, 즉 FGF9 조성물이 투여된 후 일정 기간동안 방출되는 조성물이다. 조절성 방출 또는 서방성 조성물은, 다른 구현예로, 친지질성 디포트(예, 지방산, 왁스, 오일) 형태의 제형을 포함한다. 다른 구현예로, 조성물은 즉시 방출 조성물, 즉 FGF9 조성물이 투여한 후 즉시 모두 방출되는 조성물이다. 서방성 또는 유도성 방출(directed release) 조성물은, 활성 화합물이 여러가지 분해성 코팅제, 예컨대 마이크로엔캡슐레이션에 의해 다중 코팅제 등으로 보호된, 예컨대 리포솜 등으로 제형화될 수 있다. 또한, 새로운 화합물을 동결-건조하여, 수득되는 동결건조물을 예컨대 주사용 제품 제조에 사용하는 것도 가능하다.

[0198] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물은 제약학적으로 허용가능하다. 일 구현예에서, 용어 "제약학적으로 허용되는"은 안전하며, 본 발명에서 사용하기 위한 유효량의 1종 이상의 화합물의 바람직한 투여 경로로 적절한 전달을 제공하는, 임의의 제형을 지칭한다. 이 용어는, 아울러 완충화된 제형의 사용도 지칭하는데, 이때 pH는 화합물의 안정성과 투여 경로에 따라 pH 4.0 - pH 9.0 범위의 특징한 바람직한 수치로 유지된다.

[0199] 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 FGF9 또는 SHH의 상향 조절제는 단독으로 또는 조성물 형태로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 통상적인 부형제, 즉, 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는, 비경구, 장(예, 구강) 또는 국소 적용에 적합한 제약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질과 혼합된 형태로 FGF9 또는 SHH의 상향 조절제를 포함하는 조성물을 사용할 수 있다. 일 구현예에서, 적합한 제약학적으로 허용되는 담체로는, 물, 염 용액, 알코올, 아라비아검, 식물성 오일, 젤라틴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스 또는 전분과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 실리산, 점성 파라핀, 화이트 파라핀, 글리세롤, 알기네이트, 히알루론산, 콜라겐, 퍼프 오일, 지방산 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 하이드록시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 등이 있으나, 이것으로 한정되는 것은 아니다. 다른 구현예에서, 약학 조성물은 멸균화할 수 있으며, 선택적으로, 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는, 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 작용하는 염, 완충제, 착색제, 향료 및/또는 방향족 물질 등과 혼합할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 선택적으로 다른 활성 물질, 예컨대 비타민과 조합할 수 있다.

[0200] 일 구현예에서, 본 발명의 치료 조성물은 FGF9 조성물과, 탈모증과 같은 피부 병태의 예방 또는 치료하는데 효과적인 1종 이상의 부가적인 화합물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 부가적인 화합물은, 보습제 또는 에멀리언트, 일 구현예로, 페르올라툼, 화이트 페트올라툼, 수소화된 식물성 오일, 친수성 페트올라툼, 판테놀, 프리플러 오일, 오메가-3 어류 오일, 오메가-6 어류 오일, 리놀레산, 아마 종자 오일, 세라마이드, 보리지 오일(리놀레산), 토코페놀(비타민 E), 토코페놀 리놀레이트, 디메티콘, 글리세린 또는 이의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 보습제는 투여한 다른 물질들, 특히 본 발명에 사용되는 화합물의 피부 흡수력을 향상시킨다. 다른 구현예에서, 보습제는 피부 건조 및 갈라짐을 최소화하거나 방지하여, 피부의 유리 라디칼을 만드는 환경 요인에 대한 감수성을 낮춤으로써 피부의 추가적인 손상을 예방한다.

[0201] 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은, 국소 스테로이드, 일 구현예로, 하이드로코르티손, 일 예로, 1% 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 플루오시놀론 아세토나이드, 할시노나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트 및 트리암시놀론 아세토나이드 또는 이의 조합; 경구 스테로이드; 국소 면역조절제, 예컨대 특히 타크롤리무스, 피메트로리무스, 아스코마이신, 사이클로스포린 또는 이의 조합; 항히스타민제, 일 예로, 하이드록시진 또는 디펜하이드라민 하이드로클로라이드, 케토티펜, 독세핀; 생물제, 일 구현예로, 아메비베(Amevive)(alefacept), 엔브렐(Enbrel), 후미라(Humira), 라프티바(Raptiva), 레미카드(Remicade) 또는 이의 조합; 또는 이의 조합이다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 항생제, 일 예로, 테트라사이클린, 독시클린, 미노사이클린, 클록사실린, 세팔렉산, 페니실린, 클린다마이신 또는 이의 조합이다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 메토티렉세이트, 타르, 석탄 타르, 안트라린, 도보넥스, 살리사이클산, 타조락(tazorac), 보습제, 알로에베라, 소리아탄(soriatane), 아쿠탄(acutane), 하이드레아(hydrea), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 설파살라진, 6-티오구아닌 또는 이의 조합이다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은, 일 구현예로, 특히 포진상 습진 환자에게 효과적인 아실클로비르(acyclovir)이다. 일 구현예에서, 지루성 피부염을 치료하기 위한 부가적인 화합물은, 아연 피리티온, 셀레늄 셀파이드, 황, 타르 삼푸, 플루시놀론 아세토나이드 용액, 트리암시놀론 아세토나이드 로션, 케토코나졸 크림,

다른 이미다졸 또는 이의 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 항-염증제, 일 구현예로, 아스피린, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센 또는 이의 조합이다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 프로스타글란딘 또는 프로스타글란딘 저해제, 일 구현예로 PGD2 저해제이다.

[0202] 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 일 구현예로, 효소적 엑스폴리언트 또는 모노- 또는 폴리-하이드록시산을 포함하는, 엑스폴리언트이다. 일 구현예에서, 엑스폴리언트는 알파-하이드록시산, β -하이드록시산, 탄닌산, 글리콜산, 락트산, 시트르산, 살리실릭산 또는 이의 조합이다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 진통제, 또는 마취제이며, 다른 구현예로, 알로에 베라 젤, 알로에 베자, 감초 추출물, 파일워트(pilewort), 캐나다산 버드나무 뿌리, 아연, 알란토인 또는 이의 조합이다. 다른 구현예에서, 부가적인 화합물은 항산화제이다.

[0203] 일 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 10 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 20 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 40 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 80 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 5 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 3 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 1 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 1 - 50 ng/mL로 투여된다. 다른 구현예에서, 섬유모세포 성장 인자-9 단백질은 농도 1 - 15 ng/mL로 투여된다. 각 용량은 다른 구현예이다.

[0204] 일반적으로, 전술한 목적으로 사용되는 용량은 변경될 것이나, 바람직한 효과를 발휘하는 유효량 범위내일 것이다. 본원에서, 용어 "제약학적 유효량"은 환자에서 증상들이나 다른 바람직한 표현형의 바람직한 완화를 형성 시키는, 본 발명에 사용하기 위한 FGF9 또는 그외 조성물의 양이다. 전술한 임의의 목적에 사용되는 용량은 일반적으로 폐중 1 kg 중 약 1 - 약 1000 mg(mg/kg)이며, 1일에 1-4회 또는 연속적인 IV 주입으로 투여된다. 일 구현예에서, 전술한 증상에 대한, 단일 또는 분할된 용량의 1일 국소 용량 범위는 활성 성분(즉, 부형제 및 담체 제외) 약 1 mg - 20,000 mg이며, 더 바람직하게는 약 2,000 mg - 16,000 mg이며, 가장 바람직하게는 약 6,000 mg - 10,000 mg이다. 조성물을 국소 또는 눈에 투여하는 경우, 이는 일반적으로 0.1 - 약 10% w/v의 농도로 1일 당 1-4회로 투여된다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 조성물은 하루에 2번 국소 투여한다.

[0205] 본 발명의 일 구현예에서, 화합물의 농도는, 치료할 증상, 환자의 상태, 투여 경로 및 개체의 조성물 관용성 등의 다양한 인자에 따라 결정될 것이다.

[0206] 일 구현예에서, 투여 단계는 국소 투여를 통해 이루어진다. 다른 구현예에서, 투여 단계는 피하 투여를 통해 이루어진다.

[0207] 일 구현예에서, 본 발명의 방법의 일부로서 투여되는 화합물은 전신 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 국소 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 피부하 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 피하 투여된다. 다른 구현예에서, 경피 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 찰상 부위에 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 손상 유도된 부위에 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 제모 부위에 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 상처 치료기에 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 HF 신생 이에 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 HF 신생기 동안에 투여된다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별 구현예이다.

[0208] 일 구현예에서, 투여 경로는 탈모증에 영향을 받는 장기 또는 시스템으로 향할 수 있다. 예컨대, 화합물은 탈모증과 같은 피부 증상을 치료하기 위해 국소 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 투여 경로는 탈모증과 같은 피부 병태에 걸린 장기나 시스템 이외 다른 장기나 시스템으로 향할 수 있다. 예컨대, 화합물은 탈모증과 같은 피부 병태를 치료하기 위해 비경구 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기에 열거된 임의의 경로를 이용하여 투여에 적합한 다양한 투약 형태로 본 발명에 사용하기 위한 FGF9 또는 그외 조성물의 사용을 제공한다.

[0209] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물의 테스트 방법은 통계학적으로 유의한 샘플을 검사할 때까지 다수 대상을 이용하여 반복 실시한다.

[0210] 일 구현예에서, FGF9는 배아 조직에서 모원배 형성을 증가시키지만, 모원배 형성에 필수는 아니다. 일 구현예에서 FGF9는 상피 파괴 후 성체 조직에서 모낭 형성 및/또는 크기에 필수적이다.

[0211] 일 구현예에서, 배아 모원배 형성 및 상해-유발성 모낭 신생의 신호전달 경로는 하나 이상의 성분을 공유한다. 다른 구현예에서, 배아 모원배 형성 및 상해-유발성 모낭 신생의 신호전달 경로는 동일하지 않다. 따라서, 일 구현예에서, FGF9는 WIHF에서, 그러나 ED13.5 기가 아닌 시기에 모낭 형성에 필수적이다.

- [0212] 다른 구현예에서, 체모 성장의 신호전달 경로는 다른 신체 부위마다 상이하다. 따라서, 일 구현예에서, 배아 모원배 형성 및 상해-유도성 모낭 신생은 각각의 발생 단계에서의 차이와 신체 위치 차이로 인해 FGF9에 대한 의존성은 다르다.
- [0213] 일 구현예에서, FGF9와 손상 치유의 조합은 체모 성장 프로모터로서 이의 효능을 증가시킨다. 일 구현예에서, FGF9 단독 적용은 상피 비후화를 야기한다.
- [0214] 다른 구현예에서, 본 발명은 개체에서 탈모 부위에서 상피를 파괴하는 단계를 포함하는 개체에서 탈모 치료 또는 모낭의 재생 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 감마-델타 T 세포를 상처난 상피에 동원하는 단계를 더 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 방법은 감마-델타 T 세포를 사이토카인을 통해 상처난 상피에 동원하는 단계를 더 포함한다.
- [0215] **실시예**
- [0216] **실험의 상세한 설명**
- [0217] *제모 및 상피 마모*
- [0218] 마우스에 소독 페토마르비탈을 주사하여 마취한 다음, 등 털을 짧게 자르고 Nair(Carter-Wallace, New York, NY)을 이용하여 제모하였고, Argyris T, J Invest Dermatol, 75: 360-362, 1980에 개시된 바와 같이 회전식 페트 휠을 이용하여 상피를 제거하였다. 70% 에탄올을 이용하여 문지르고 백열 램프하에서 건조한 다음, Dremel Moto-tool(Racine, WI) 상에 둔 펠트 휠로 조심스럽게 마모시켜, $(1.5\text{ cm})^2$ cm 면적의 모낭간 상피에서 기저 및 기저상(supra-basal) 층을 제거하였다. 마모 후, 피부는 윤기가 나고 부드러웠지만, 출혈은 없었다. 하루 후, 마모시킨 부위는 피브린 딱지로 덮였으며 3-7일후 떨어져, 새롭게 재생된 상피가 노출되었다. 모낭간 상피의 완전한 제거를 현미경으로 확인하기 위해 마모한 후 바로 마우스 대조군 그룹을 희생시켰다.
- [0219] *타박상 및 절상 유도*
- [0220] 21일령 마우스의 등을 실시예 1과 같이 제모하고, 알코올로 멸균한 다음 1% 요오드화물 용액으로 닦아냈다. 타박상, 직경 4 mm는 진피 바이옵시 펀치를 이용하여, 근막을 통과하지 않게 밑으로 가하여 만들었다. 절상은 전층 직경 1 cm로; 피부와 육상층(panniculus carnosus)을 고급 외과 가위로 절개하였다.
- [0221] *면역조직화학*
- [0222] 피부 샘플을 PBS-완충화된 10% 포르말린 중에 고정하였다. 6 μm 두께의 파라핀 단편을 잘라, 선택적으로 표지된 항체로 염색하였다.
- [0223] **전조직 표본 및 면역형광**
- [0224] HF 전조직 표본(whole mount)은, 새로운 피부를 EDTA(20 mM, PBS 중)와 37 °C에서 철야 배양한 다음 상피와 진피를 분리하여 수득하였다. 상피는 이후 10% 포르말린 중에 10분간 실온(RT)에서 고정하였다. 진피는 RT에서 아세톤 중에 철야 고정하였다. PBS로 세정한 다음, 전조직 표본을 면역조직화학용 항체(개략적으로 도 12에 나타냄)로 염색한 다음, Leica 공초점 현미경으로 이미징하였다.
- [0225] *통계*
- [0226] 모낭의 수는 평균 $\pm$ s.d.로 나타내었다. student's 양측 검정 t-테스트를 엑셀로 수행하여 P 값을 계산하였다.
- [0227] **배아 마우스 피부 배양 프로토콜**
- [0228] 하기 재료를 사용하였다: 센터 웰 디쉬(Fisher 08-772-12); 금속 그리드(Goodfellow 688-485-21); 나이트로셀룰로스 필터(Millipore AABP04700); 배지: DMEM + 5% FBS + 1X Pen/Strep.
- [0229] 임신한 지 13.5일된 임신 모체(Charles River)를 주문하였다. 센터 웰 디쉬를 2 ml 배지/디쉬로 세팅하였다. 금속 그리드를 상기 센터 웰에 장착하였다. 디쉬를 인큐베이터에 두어 배지를 37°C로 가온하였다. 나이트로셀룰로스 필터를 직사각형으로 잘라, 핫 플레이트 위에 둔 dH₂O 비이커 안에 넣었다. 물을 끓인 후, 필터를 10분간 끓였다.
- [0230] 멸균 PBS가 들어 있는 페트리 디쉬 2개를 준비하였다. 모체를 안락사시키고, 배아를 낭에 든 형태로 적출하였

다. 배아는 페트리 디쉬 하나에 넣었다. 배아에서 낭을 해부하여 제거하여, 멸균 PBS가 들어 있는 2번째 깨끗한 페트리 디쉬로 옮겼다. 이 배아 디쉬는 얼음 위에 두었다. 등 피부를 멸균 PBS가 들어있는 깨끗한 페트리 디쉬에서 해부 경 하에 배아로부터 취하였다.

[0231] 배아의 두정둔부 길이를 롤러로 체크하여, E13.5 단계(~10-10.3 mm)임을 확인하였다. 배아의 두부를 마이크로 해부용 가위로 잘라내었다. 더 작은 마이크로 해부용 가위를 사용하여, 등 양측을 따라 사지 윗쪽으로 절개하였다. 그런 후, 꼬리 앞쪽으로 등을 가로질러 3번째 절개를 행하였다. 끝이 미세한 뒤몬트 집계를 이용하여, 꼬리에서 머리쪽으로 피부를 벗겨냈다. 피부를 나이트로셀룰로스 필터 후면부 위에 가능한 평평하게 두었다. 이 나이트로셀룰로스 필터를 금속 그리드 위에 두어, 피부가 액체-공기 계면에 있도록 하였다. 디쉬를 37℃에서 인큐베이션하였다. 모든 피부가 해부되면, 화합물을 배양 배지(선택적으로) 첨가하고, 다시 인큐베이터에 넣었다. 피부는 최대 3일간 인큐베이션하였다. E14.6일에 플라코드(placode)가 발생되기 시작하였다.

[0232] 실시예 1

[0233] 모원배 형성의 초기에 FGF9 발현

[0234] FGF9 mRNA 발현은, 정량적인 실시간 PCR에 의해 재생된 상피에 대해 조사하였다. FGF9는, 모낭 재생의 초기 단계 이전에, 딱지 탈착 후 1일(SD; 재생피화 시기에 발생됨)제에, 모낭이 형성된 딱지 탈착 후 5일제와 비교하여, 가장 높은 수준으로 발현되었다(도 1). 피부 γ δ T-세포(γ δ TC 수용체에 대한 항체를 이용한 면역염색으로 검출함)는 SD7(도 2, 좌측 패널)까지 재생피화된 상피에서 증식하였고, 이들 세포는 SD1(상피에서 붉은 색 수지상 세포, 도 2, 우측 패널 및 도 3)에 FGF9 단백질을 발현하였다.

[0235] 따라서, FGF9는 분화기 보다는 모원배 형성기 이전에(미분화기) 선택적으로 발현되었다. 피부 γ δ T 세포가 FGF9의 공급처인 것으로 보이며, 이는 염증 세포가 손상-유도성 모낭 신생(WIHN)에 기능 할 수 있음을 시사한다.

[0236] 실시예 2

[0237] 배아 14일(E14) 피부에서 발현되는 FGF9

[0238] FGF9 (붉게 염색)는 배아기 14일(E14) 피부에서 γ δ TC (푸른색 염색)에 의해 발현된다(도 4).

[0239] 실시예 3

[0240] FGF9는 손상-유발성 모낭 신생(WIHN)에 기능을 한다

[0241] 성체 마우스에서의 항-FGF9 중화 실험

[0242] 3주령(성체) C57BL/6 마우스로 전술한 바와 같은 손상 모델을 만들었다. 마우스에게 SD1-SD4일에 50 μ l의 10 μ g/ml 항-FGF9 또는 IgG2a 이소형 대조군을 피부하 주사하였다. SD5일에 조직 샘플을 취하여 분석하였다.

[0243] 면역블롯으로 항-FGF9 중화 항체의 특이성을 검증하였다. 마우스 FGF9는 198 bp이며, 인간 FGF9와의 상동성은 99% 보다 높다(아미노산 1개만 다름). FGF9는 단량(25-27kd)체 및 이량체 형태 2가지로 존재한다. 면역블롯 결과, E14.5 마우스 배아 전 세포 용혈물과 재조합 hFGF9가 함유된 대조군 샘플에서, 26 Kd 단량체와 52 Kd 이량체 형태 둘다 존재하는 것으로 확인되었다(도 5).

[0244] 항-FGF9 항체를 투여한 마우스의 경우, SD5일에 모낭의 수는 IgG2a 대조군 보다 유의하게 적었다(도 6). 따라서, FGF9는 손상-유발성 모낭 신생에 역할을 한다.

[0245] 모낭 발생 단계를 Paus R et al., J Invest Dermatol 1999에 기술된 바와 같이 수치로 나타내었다. 항-FGF9 처리군에서는 성숙 모낭의 수가 감소하였고, 미성숙 모낭은 증가하였다(도 7).

[0246] 실시예 4

[0247] FGF9는 배아 피부 발생에 작용한다

[0248] 계획 임신한 C57BL/6 마우스를 E13.5일에 희생시키고, 배아 전체 등 피부를 해부하였다. E13.5 피부를 3일간 금속 그리드가 장착된 필터 페이지 위에서 부유 배양하였다.

[0249] 배아 피부에서의 모낭 신생에 있어 FGF-9의 역할을 알아보기 위해, 배아 피부 외식편 배양물에 3일간 재조합 인간(rh)FGF9(대조군, 10, 20 또는 40 ng/mL) 또는 항-FGF9 중화 항체(대조군, 10, 20 또는 40 μ g/mL) 또는 IgG2a 이소형 대조군(10, 20, 40 μ g/mL)을 처리하였다. 진피 면역염색을 위한 알칼리 포스파타제(AP)(도 10)와

상피 면역염색을 위한 K17(도 12)을 사용하였다.

[0250] 모원배 카운팅은 샘플 당 3가지 다른 필드에서 수행하고, mm² 당 평가하였다(도 8). rhFGF9 처리하고 24시간 후에, Shh, Ptch1, Ptch2, Gli1 및 Gli2에 대한 q-PCR을 실시하였다.

[0251] **실시간 PCR 프로토콜**

[0252] 다음과 같은 재료들을 사용하였다: RNeasy[®] 섬유 조직 미니 키트(Qiagen, 74704); 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, P/N 4368814); Taqman[®] Fast 유니버설 PCR 마스터 믹스(2X) (Applied Biosystems, P/N 4352042); Applied Biosystems StepOne[™] 실시간 PCR 시스템; (Applied Biosystems, P/N 4376373); MicroAmp[™] 48-웰 광학 접착 필름(Applied Biosystems, P/N 4375928); MicroAmp[™] 48-웰 반응 플레이트(Applied Biosystems, P/N 4375816).

[0253] 하기 PCR 프라이머들을 사용하였다(Taqman[®] gene expression assay, Applied Biosystems):

표 1

표적 유전자	유전자 명	분석 프라이머 ID	참조 서열
Fgf9	섬유모세포 성장 인자 9	Mm00442795_m1	NM_013518.3
Shh	소닉 헤지호그Sonic	Mm00436527_m1	NM_009170.3
Ptch1	patched 상동체 1	Mm00436026_m1	NM_008957.2
Ptch2	patched 상동체 2	Mm00436047_m1	NM_008958.2
Gli1	GLI-Kruppel 패밀리 구성원 GLI1	Mm00494645_m1	NM_010296.2
Gli2	GLI-Kruppel 패밀리 구성원 GLI2	Mm01293116_m1	NM_001081125.1
ACTB(내인성 대조군)	액틴, β	P/N 4352933E	NM_007393.1

[0255] **배양한 배아 피부 샘플에 대한 q-PCR 프로토콜**

[0256] 배아 피부 배양: E13.5일 된 임신한 B57BL/6 암컷 마우스(Charles-River)를 이산화탄소 챔버에서 안락사시켰다. 배아를 적출하여, 멸균한 차가운 PBS에 넣어 얼음 위에 두었다.

[0257] 준비: 밀리포어 나이트로셀룰로스 막(0.5 x 1.0 cm²); 자동멸균 금속 그리드; 배양 디쉬(Falcon 센터-웰 장기 배양 디쉬, 35-3037); 5% FBS-DMEM (1x 페니실린/스프렙토마이신, 반드시 FBS를 불활성하지 않아도 됨).

[0258] 배양 배지 2.5 mL을 넣고, 금속 메쉬와 나이트로셀룰로스 막을 각 배양 디쉬에 장착하였다. 배아 등 피부를 해부하였다. 두부 & 둔부 영역을 절개하였다. 절개는 하상위 방향으로 옆구리를 통과하여 행하였다. 절개한 등 피부를 밀리포어 막 위에 (진피 면이 아래에 오도록) 두었다. 샘플은 필요한 각 농도에 대해 3세트씩 준비하였다. 피부 샘플은 37°C, 5% 이산화탄소 조건에서 24시간 배양하였다.

[0259] RNA 분리 & cDNA 준비

[0260] 피부 샘플을 10분간 20 mM EDTA에서 인큐베이션하였다. 끝이 가는 핀셋을 사용하여 해부 현미경 하에서 상피와 진피를 각각 분리하였다.

[0261] 샘플을 호모게나이저로 파괴하고, 총 RNA를 Reasy[®] 섬유 조직 미니 키트(Qiagen, 74704)를 이용하여 제조사의 설명에 따라 추출하였다.

[0262] RNA 농도는 분광광도계로 측정한 다음, 총 RNA μg를 고성능 cDNA 역전사키트(Applied Biosystems, P/N 4368814)를 이용하여 열 사이클러에서 프로그램에 따라 실시하여 cDNA로 변환시켰다.

[0263] **실시간 PCR**

[0264] PCR 운영 프로그램을 설정하고, 반응 플레이트 레이아웃을 비교 CT (ΔΔCT) 방법의 스탬원 소프트웨어로 배치하였다. 타겟 유전자와 β-액틴 내인성 대조군의 반응 혼합물을 함께 3세트로 준비하였다. cDNA 주형을 최종 cDNA 함량 30 - 50 ng/2 μl의 스톡으로 희석하였다.

표 2

반응 믹스 성분

성분	1세트 반응 당 부피(μ l)
Taqman [®] Fast 유니버설 PCR 마스터 믹스(2X)	10.0
PCR 프라이머 (Taqman [®] 유전자 발현 분석)	1.0
H ₂ O	7.0
cDNA 주형	2.0
총 부피	20.0

[0266] 2. 반응 플레이트 준비: 반응 부피 20 μ l/웰을 48-웰 반응 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 광 점착 필름으로 꼼꼼하게 밀봉하였다.

[0267] 3. 플레이트는 스텝원 장치에 장착하여, 프로그램한 반응을 시작한다.

[0268] 4. 결과를 스텝원 소프트웨어로 분석하여, 유전자 발현의 상대적인 정량 데이터를 취득한다.

[0269] 배아 피부 외식편 배양(E13.5)의 경우, 3일간의 rhFGF9 처리 효과는 용량-의존적이어서, 10 ng/mL 및 20 ng/mL 농도에서 모원배의 수/mm²는 증가되었지만, 40 ng/mL 농도에서는 모원배의 수 /mm²가 감소되었다(도 9-10). 한편, 배아 피부 외식편 배양물의 상피 또는 진피에 대한, 3일간의 항-FGF9 중화 항체의 효과는 구분되지 않았다(E13.5; 도 11-13).

[0270] E13.5 배아 피부 외식편 배양물에 rhFGF9 10 ng/mL을 24시간 처리하면, 소닉 헤지호그(Shh), Ptch1, Ptch2 및 Gli1을 비롯한 배아 모낭 발생 마커들이, 특히 상피에서 증가되는 결과가 나타났다(도 14-15).

[0271] 섬유모세포 성장 인자 9는 치료 후에 상처에 주사하였을 때에는 모낭 생성을 증가시킨다. 이는, 새로운 모낭이 형성 시기 바로 전과 형성기 동안이다. 또한, FGF9는 배양으로 체외배양한 배아 마우스 피부를 이용함으로써 모낭을 발생시키는 동안에 모낭 생성을 증가시킨다. 이러한 사실들은, 손상이 상피를 외인성 인자에 반응하는 "수용" 상태로 변환시킨다는 개념을 뒷받침한다.

[0272] 실시예 5

[0273] 기저 케라티노사이트에서의 FGF9의 과다발현

[0274] 기능 획득 돌연변이 *TRE-fgf9-IRES-eGfp;K5-rtTA (xPtch1-LacZ 수용체)* (White et al., Development 133, 1507-1517, 2006; Diamond, et al. (2000) J. Invest. Dermatol. 115,788 -794, 이들 문헌 모두 원용에 의해 본 명세서에 포함된)를 이용하여, 체모 신생 단계에서의 초기 FGF9 발현이 모낭 발생을 강화시킨다는 점과, FGF9가 Shh 신호전달의 상류임을 검증하였다.

[0275] 실시예 6

[0276] γ δ T 세포에서 FGF9 발현 제거

[0277] T 세포 표적성 *lck-cre* 프로모터를 이용하여 FGF9를 선택적으로 제거하기 위한 기능 상실 돌연변이 *FGF9^{flx/flx};lck-cre*를 이용하여, γ δ T 세포에서의 FGF9 발현 제거를 수행하였다. Lck-Cre는 -/- 단계에서 흉선 세포 발생에서 초기에 먼저 발현되는 Lck(림프구 단백질 티로신 키나제) 유전자의 근위 프로모터를 사용한다. T 세포가 완전히 성숙된 후, 이 트랜스유전자의 발현율은 약 10배 줄어든다. 이 특정한 마우스 유전자는 흉선에서 높은 수준의 트랜스유전자 발현율을 나타내며, 거의 모든 초기 림프구에서 loxP 표적화 서열 측면에 있는 유전자를 선택적으로 제거하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이를 이용하여 -/- 단계에서 시작하는 T 세포 계통의 특이적인 유전자를 제거한다. 동형 Lck-Cre 마우스 주 floxed FGF9 함유 주와 교배하여, T 세포 계통에서 FGF9가 제거된 자손을 취득한다. 대조군 동물은 계놈 DNA 꼬리 샘플에서 floxed 유전자의 존재 또는 부재로 유형을 분류함으로써 동일한 한배에서 취득한다. 이러한 시스템은 Lee et al., Immunity Nov 2001;15(5) 763-74에 상세히 기술되어 있으며, 이 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0278] 실시예 7

[0279] K17-EGFP 리포터 마우스

- [0280] K17-eGFP 리포터 마우스(Bianchi et al., Mol Cell Biol., 2005 August; 25(16): 7249 - 7259, 원용에 의해 본 명세서에 포함됨)를 이용하여, 신규 발생 중인 모낭배 근처에 FGF9를 생산하는 $\gamma \delta$ T 세포가 축적됨을 검증한다.
- [0281] 실시예 8
- [0282] FGF9는 상피 $\gamma \delta$ T 세포를 통해 모낭 신생을 매개한다
- [0283] 상처 치유 동안의 모낭 재생을 담당하는 분자 기전에 대한 이해는, 탈모 또는 그외 피부 장애에 대한 새로운 치료제를 개발할 수 있는 기회가 된다. 본원에서, 섬유모세포 성장 인자 9(FGF9)는 성체 마우스가 손상입은 후 모낭 생성을 조절한다. 새롭게 형성된 손상 상피에서의 Fgf9의 집중적인 과다발현은 신생 모낭의 수를 2-3배 증가시킨다. 놀랍게도, 정상 마우스에서 손상이 치유되는 동안에, 상피에 있는 $\gamma \delta$ T 세포가 Fgf9의 일차적인 공급처가 된다. Lck-Cre;floxed *fgf9* 형질전환 마우스를 이용하여 T 세포에서 Fgf9 유전자를 특이적으로 제거하면, 상해 발생 후 모낭의 신생이 크게 감소된다. 마찬가지로, $\gamma \delta$ T 세포가 결핍된 마우스에서도 모낭 신생의 현저한 감소가 나타난다. 전체적으로, 이러한 사실들은 인간 대비 마우스에서 모낭 재생의 긴장성을 설명해주며, 면역 시스템과 조직 재생 간의 중요한 관련성을 부각시킨다.
- [0284] **재료 및 방법:**
- [0285] **마우스 및 손상.** 종래(1)와 같이 케타민/자일라진 마취 하에 C57BL/6J 마우스(Jackson laboratory)의 등에서 피부 전층 절개(FTE)를 수행하였다. 3주령 마우스를 모든 실험에 사용하였고, 표기한 것을 제외하고는 $1 \times 1 \text{ cm}^2$ FTE하였다. 배아 피부 외식편 배양에 임신 13.5일째인 임신한 C57BL/6 암컷 마우스(Charles River)를 사용하였다. 독시사이클린-민감성 전사활성자(transactivator)를 가지고 있는 *K14-rtTA* 마우스를 *TRE-Fgf9-IRES-eGfp* 마우스와 교배하였다. *K14-rtTA* 및 *K14rtTA/TRE-Fgf9* 마우스 둘다에게는 Dox-함유 식품(Bio-SERV)을 재상피화가 완료된 후 4일간 제공하였다. $\gamma \delta$ T 세포에서 FGF9 발현 제거는, T 세포가 림프구 단백질 타이로신 키나제(lck)의 근위 프로모터를 표적하는, *lck-cre* 마우스(Jackson Laboratory)와 교배한 *Fgf9 flox/flox*를 이용하여 수행하였다. $\gamma \delta$ T 세포 null 마우스(*Tcrd*^{-/-})는 Jackson Laboratory에서 구입하였다. 모든 실험 프로토콜은 펜실베이니아 대학 IACUC로부터 승인받았다.
- [0286] **전조직 표본 모낭 신생 분석.** 재상피화된 후 5일째에 치유된 피부를 취하였다. 상피 KRT17 면역염색(1:5000, P. Coulombe) 및 진피 NBT/BCIP 인큐베이션을 통한 전조직 표본의 모낭 신생 분석을 수행하여, 종래에 기술되 바와 같이 상처 부위에서 새로운 모낭배와 진피 모낭 유두를 동정하였다.
- [0287] **실시간 PCR.** 등 피부를 0일에 샘플로 취하고, 손상된 피부를 딱지 탈착 후 재상피화(SD)된 지 1일, 3일 및 5일째에 각각 취하였다. 샘플을 4°C에서 밤새 디스페이즈(dispose)와 함께 인큐베이션하거나 또는 20 mM EDTA에 30분간 37°C에 인큐베이션하여, 진피에서 상피를 분리하였다. RNeasy 미니키트(Qiagen)를 이용하여 RNA를 분리하고, 총 RNA 중 1 μg 을 고성능 cDNA 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA로 변환하였다. Taqman 유전자 발현 분석의 *fgf9*를 포함하는 모든 프라이머 세트들은 Applied Biosystems에서 구입하였다. 반응은 3세트로 수행하였고, 내부 대조군으로 β -액틴을 사용하여 상대적인 발현율을 표준화하였다. 결과는 스태민 프로그램으로 분석하였다.
- [0288] **면역염색.** 손상된 후 상피가 다시 형성된 피부를 OCT (Tissue-Tek)에서 얼렸다. FGF9 (1:200; R&D systems) 및 $\gamma \delta$ TCR (1:100; GL3, BD Bioscience) 염색을 8 μm 동결 섹션에 대해 수행하였다. BrdU 항체(1:500; Harlan-Seralab)를 이용한 면역조직화학법은 종래 기술된 내용과 동일하게 행하였다. 펄스-추적(pulse-chase) 실험에서, BrdU (Sigma)는 샘플 준비 2시간 전에 투여하였다.
- [0289] **DETC 분리 및 세포의 활성화.** 상피 세포 현탁물을 C57BL/6 마우스로부터 준비한 다음, 20 U/ml 재조합 마우스 IL-2 (mIL-2)가 함유된 완전한 DMEM에서 37°C에서 밤새 인큐베이션하여, 기술된 바와 같이 표면 수용체가 다시 발현되게 하였다. PE- $\gamma \delta$ TCR (GL3, Abcam) 및 알로피코시아닌-Thy1.2 (BD Bioscience) 염색을 이용한 FACS 분류에 의해 DETC를 분리하였다. 분리된 DETC를 10% FCS, 25 mM HEPES, 100 U 페니실린, 100 μg 스트렙토마이신, 2 mM 글루타민, 100 μM 비필수 아미노산, 1 mM 소듐 피루베이트, 50 μM 2-머캅토에탄올 및 20 U/ml mIL-2가 보충된 RPMI-1640 배지에서 배양하였다. 세포 자극을 위해, 세포를 FCS와 mIL-2가 첨가되지 않은 성장 인자-미함유 배지에서 4시간 동안 수확한 다음, 항-CD3e (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, eBioscience)이 보충된 상기 배지에서 37°C에서 4, 24 및 48시간 인큐베이션하였다. 자극은 빙냉한 PBS를 첨가하여 정지시키고, 샘플들은 얼음 위에 두었다. 상층액을 버리고, 세포를 세포용혈 완충액으로 채집하였다. 유전자 발현 세포-투 C_T 키트(Applied

Biosystems)를 이용하여, RNA를 분리하고, cDNA를 제조하였다.

- [0290] **전조직 표본 상피 $\gamma \delta$ T 세포의 염색.** 8주령 C57BL/6J 마우스에서 귀를 잘라, 이전에 언급된 바와 같이 상피 시트를 분리하였다. 상피 시트를 전술한 성장 인자-미함유 배지에서 또는 20 U/ml mL-2이 첨가된 완전 배지에서 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 그런 후, 상피를 PBS에서 행구고, 빙냉한 아세톤에서 20분간 -20°C에서 고정하였다. FGF9와 상기 $\gamma \delta$ TCR의 일차 항체들을 넣고 4°C에서 인큐베이션하였다. 다음날 아침, 시트를 2차 항체들과 1시간 인큐베이션한 다음, 실란-코팅된 슬라이드 위에 두었다.
- [0291] **시험관내 배아 피부 배양물.** E13.5의 배아를 낭에서 적출하고, 두둔장 길이를 체크하여 실제 발생 시기를 확인하였다. 등 피부를 절개하고, 기존에 언급한 바와 같이 최대 3일 배양하였다. 양성 대조군으로, 재조합 인간 FGF-9 (0-20 ng/ml, R&D systems) 또는 EDA1 (50 ng/ml, R&D systems)을 배양 배지에 첨가하였다. 또한, FGF9 중화 실험을 항-FGF9 항체 배양(0-40 μ g/ml; MAB273, R&D systems)과 병행하여 실시하였다. 피부 샘플을 20 mM EDTA에서 5분간 37°C에 인큐베이션하여, 상피와 진피를 분리하였다. 전술한 바와 같이, 조직을 균질화하여 RNA를 분리하거나 또는 전조직 표본 분석을 위해 회수하였다. 모낭의 수는 각 샘플에 대해 3번의 다른 필드에 서 mm^2 당 갯수로 계수하고, 평균값을 계산하였다.
- [0292] **생체 마우스에서의 중화 실험.** 딱지 탈착으로 나타나는, 상피의 재상피화는 FTE 후 10-12일에 완료되었다. 완전히 재상피화된 후 1일에, 50 μ l의 항-FGF9 중화 항체 또는 IgG 이소형 대조군(MAB 003)을 10 μ g/ml로 매일 상피 바로 밑에 주사하였고, 이를 4일간 연속 실시하였다. 그 후, 5일에 조직을 회수한 다음, 상피와 진피를 20 mM EDTA를 이용하여 분리하고, KRT17 면역염색 및 알칼리 포스파타제 활성 검출을 각각 진행하였다. 재생된 모낭의 수는 상피내 이의 밀도로 특정화하였다. 모낭의 발생 단계를 종래와 같이 측량하였다.
- [0293] **생체내 공초점 현미경.** 모낭 신생의ダイナ믹한 과정을 추적하기 위해, 새로 형성된 모낭의 수 변화를 생체내 공초점 현미경(Vivascope 1500, Lucid)으로 측량하였다. 간략하게, 치유된 피부의 주변 영역을 짧게 털을 깎고, 점착성 윈도우(Lucid)와 초음파 투과 젤(Parker laboratory)을 케타민/자일라진 마취하에 적용하였다. 신생 모낭을 가시화할 수 있었으며, 상피-진피 정선 바로 밑 수준으로 계수하였다. 갯수는 재상피화 후 2일에 측정하였고, 2주간 3일마다 실시하였다.
- [0294] **결과**
- [0295] **Fgf9 발현은 모낭이 새로 형성되기 전, 손상된 후에 현저하게 증가한다:** 손상된 후 모낭 신생을 담당하는 분자 현상을 설명하기 위해, 재상피화가 이루어진 직후(딱지 탈리 후 1일 및 3일, "SD") 손상된 상피에서의 유전자 발현을 모낭 신생 초기(SD5)와 비교하였다. 마이크로어레이 분석에서, 섬유모세포 성장 인자 9(Fgf9)는 모낭배가 형성되기 전에 현저하게 상향(4.2배) 조절되는 것으로 나타났다. 또한, 정량 RT-PCR에 의해 모낭이 새롭게 형성되는 시기 쯤에 재상피화된 상피에서의 Fgf9 유전자 발현의 변화를 분석하였다(도 16A). Fgf9 유전자 발현은, 재상피화 후 발현이 크게 감소되는 모낭 신생의 초기 단계까지 현저하게 증가되었다. 이러한 결과는, 세포가 모낭 계통으로 운명이 정해지는 시기에 아마 모낭이 새롭게 형성되기 직전에, 새로 형성된 상피에서 Fgf9가 상향 조절되는 것으로 보인다.
- [0296] **Fgf9의 저해는 모낭 신생을 감소시킨다.** Fgf9는 폐, 신장 및 생식선 발생에 공지된 역할을 하는 분비되는 리간드로, 기존에 모낭의 발생 또는 재생과의 관련성은 확인되지 않았다. 그러나, 피부에서의 Fgf9에 대한 주된 수용체인 Fgr3b는 상피에서 발현되며, 손상된 후 재생된 피부에서 상향 조절된다. 손상된 후 모낭 신생에서의 Fgf9의 중요성을 확인하기 위해, 재상피화된 피부에 Fgf9 중화 항체를 매일 4일간 주입하였다(도 16b, 표 2). 상처에 항-Fgf9 항체를 처리한 경우, 대조군과 비교하여, 새로운 모낭 형성이 현저하게 감소되었다. 항-Fgf9-처리한 상처에서 형성되는 모낭은, 발생의 미성숙 단계였다(도 19).
- [0297] **새로운 상피에서의 Fgf9의 집중적인 파다 발현은 모낭 형성을 증가시킨다.** Fgf9 차단은 모낭 신생을 저해하기 때문에, 상처 부위에서의 Fgf9의 수준 증가가 손상 후 모낭의 신생을 촉진시키는 것인지 의문이 생겼다. 이에, 독시사이클린-유발성 형질전환 마우스(K14rtax TRE-Fgf9-IRES-eGfp)를 이용하여, 손상부에 상피가 다시 형성된 후 상피에 Fgf9가 발현되도록 유도하였다. 독시사이클린을 SD1 - SD4에 투여하면, Fgf9의 발현이 독시사이클린 처리한 대조군 마우스 대비 150배(도 20) 증가하였다. 이렇듯, 재상피화가 이루어진 후 4일 동안 상피에서 표적화된 Fgf9의 발현은 대조군 대비 모낭의 수의 현저한 증가를 유도하였다(도 16c, 표 3).

[0298]

모낭 신생 분석. 새로운 모낭의 수는 재상피화 후 5일에 측정하였다. NS: 유의하지 않음

실험	마우스	모낭 수 (평균 ± SD)	마우스 수	범위	P-값
T 세포에서 FGF9 제거	lck-cre;Fgf9 ^{flox/flox}	9.1 ± 16.7	11	0-49	< 0.05
	Fgf9 ^{flox/flox} , Fgf9 ^{flox/+} (대조군)	30.7 ± 34.0	15	1-131	
FGF9 과다 발 현	이중 형질전환 K14rtTA; TRE-Fgf9-IRES-eGfp	168.2 ± 117.1	12	2-189	< 0.05
	단일 형질전환 K14rtTA, TRE-Fgf9-IRES-eGfp (대조군)	64.8 ± 50.3	21	26-431	
γ δ T 세포의 부재					NS
	8주령의 천연형 (1.5 x 1.5 cm ² 상처부)	43.4 ± 31.7	8	1-87	
	24-40주령의 천연형 (1.5 x 1.5 cm ² 상처부)	36.7 ± 24.5	6	1-76	
	8주령의 γ δ T 세포 null 마우스 (1.5x1.5 cm ² 상처부)	9.8 ± 10.1	13	0-27	< 0.01
	24-40 주령의 γ δ T 세포 null 마우 스 (1.5x1.5 cm ² 상처부)	7.8 ± 13.7	8	0-39	

[0299]

Fgf9 발현은 γ δ T 세포에 국한된다. 정상 마우스의 재상피화된 피부에서 Fgf9의 공급처를 동정하기 위해, HFN 전 치유된 피부의 조직 섹션을 면역염색하였다. 놀랍게도, 상피에서 다시 증식된 γ δ T 세포 수용체를 가지고 있는 상피 T 세포(DETC)에서 Fgf9이 발현되는 것으로 확인되었다. DETC는 상피의 Fgf9의 일차 공급처인 것으로 보이며, 케라티노사이트나 다른 상피 내재물은 거의 또는 전혀 기여하지 않는 것으로 보인다(도 17A). FACS에 의해 분리한 기저 케라티노사이트(알파-6-인테그린-양성)에 대한, 종래의 유전자 발현 데이터에서, Fgf9 발현은 없는 것으로 나타났다(NAT BIOTech paper). Fgf9의 기원을 더욱 검증하기 위해, 무손상된 귀 상피에 mIL-2를 처리하여, 전조직 표본 조제물을 면역형광에 의해 Fgf9 발현을 분석하였다. IL2-유도성 DETC는 항-FGF9 항체로 강하게 염색되었지만, 인접한 케라티노사이트는 백그라운드로 염색되었다(도 21).

[0300]

FGF9가 피부에서 DETC에 의해 구성적으로 발현되는지 또는 자극받은 후에 상향 조절되는 지를 보기 위해, 세포 분류에 의해 세포에서 DETC를 분리하고, 이를 종래에 기술된 바와 같이 항-CD3 및 IL2와 함께 시험관내 배양하였다(참조문헌 havren). Fgf9 mRNA 수준은 4시간 이내에 10배 이상으로 증가되었고, 24시간 이내에 베이스라인 수준으로 다시 감소되었다(도 17B). 이러한 신속한 상향 조절은, 상처가 회복되는 동안에 DETC에 의해 분비되는 것으로 알려져 있는, FGF7 및 FGF10의 발현 유도 기간이 48시간 보다 훨씬 길다는 점과 대비되는데, 이는 별개의 전사 조절 기전을 시사한다.

[0301]

DETC는 모낭 신생에 필수적이다. Fgf9가 모낭 신생을 매개하며 DETC가 재상피화된 상피의 Fgf9의 일차 공급처인 것으로 보이기 때문에, 활성화된 DETC가 재상피화되는 동안에 손상된 부위에서 다시 집락을 이루며, FGF9를 분비하여 모낭 신생을 유도한다는, 가설을 만들었다. 모낭 신생에서의 DETC의 역할을 보다 명확하게 파악하기 위해, 이들 세포를 만들지 못하는 Tcrd^{-/-} 마우스를 조사하였다.

[0302]

연령을 일치시킨 천연형 마우스와 Tcrd^{-/-} 마우스에, 8주령 또는 24-40주령에, 손상을 야기한 후, 모낭 신생을 측정하였다. 기존에 보고된 바와 같이, TCRd^{-/-} 마우스에서는, 상처의 봉합은 약간 지연되었지만(데이터 미공개), 모낭 신생은 크게 감소되었다. Fgf9 수준의 정량화를 통해, Fgf9가 Tcrd^{-/-} 마우스에서 일관되게 매우 낮은 것으로 나타났다.

[0303]

도 18에 나타난 바와 같이, 8주령 및 40주령의 ^{-/-} 마우스에서는 HFN가 크게 결핍되어, HF의 수는 wt 마우스와 비교하여 >80% 감소되었다(18A, B, 표 3). 따라서, ^{-/-} 마우스에서의 HF 수 감소는 반응 속도 지연이라기 보다는 모낭 신생의 본질적인 결핍을 나타낸다.

[0304]

상기 결과들은, 손상된 후 DETC의 활성화가 FGF9 생산과 이후 모낭 신생을 유도한다는 가설을 뒷받침하였다. 그러나, DETC가 FGF9 생산 이외에 모낭 신생에 기능 할 수 있는지에 대해 알아보기 위해, DETC를 비롯한, T 세

포에서 특이적으로 FGF9 유전자가 결손된 돌연변이 (lck-cre x Fgf9^{flox/flox}) 마우스를 손상 발생 후 모낭 신생에 대해 분석하였다. 정량 rtPCR 분석에서, 이들 마우스의 피부에서 FGF9를 낮은 구성적인 수준으로 발현하는 것으로 나타났다(도 22). 손상 연구에서, 이들 돌연변이 (lck-cre x Fgf9^{flox/flox}) 마우스는 TCRd-/- 동물에서 관찰되는 결과와 비교하여 손상 발생 후 모낭의 수가 급격하게 감소되는 것으로 나타났다(도 18E, 표 2).

[0305] 이를 종합하면, 전술한 결과들은, DETC가 FGF9 생산을 통한 HF 신생에 필수적인 면역성 공헌체인 것으로 나타낸다.

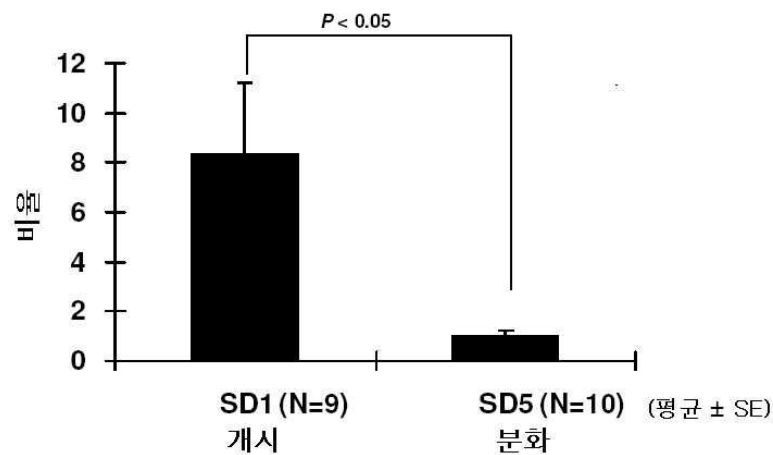
[0306] 종합하여, 본 발명자들은, DETC가 FGF9의 공급원임을 발견하였다. 또한, 결과들은, 보다 더 다양한 세포성 & 분자적 현상이 실질적으로 배아 발생의 재현이 아닌, 손상으로 인한 HFN과 관련 있을 수 있음을 시사하며, DETC를 비롯한 후천적인 면역 시스템이 조직 재생에 기능한다는 추가적인 증거를 제공한다.

[0307] FGF9와 DETC는 손상된 이후의 HFN에 중요하다. 상피는, 재생된 상피에서의 FGF9의 과다 발현으로 인해, 모낭 형성이 증가되었다. 이러한 결과는, 손상 치유기 동안에 또는 재생피화가 이루어진 이후의 FGF9의 발현 조작이, 새로운 탈모 치료제를 개발하기 위한 새로운 접근법이 될 수 있음을 보여준다.

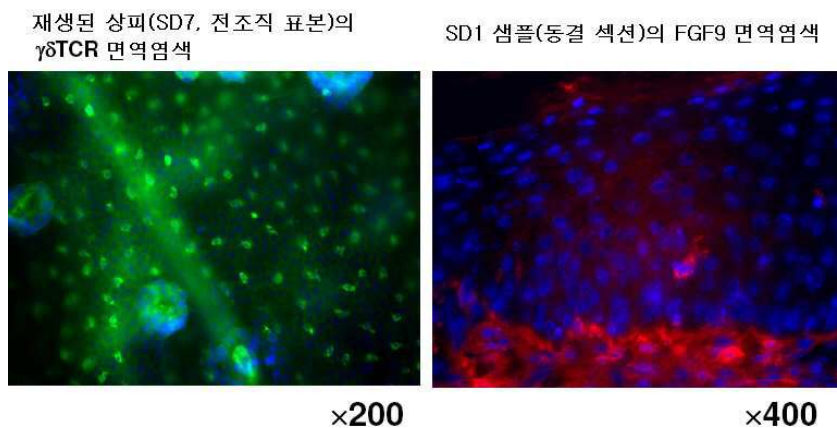
[0308] 본 발명은 구체적인 구현예들을 참조하여 설명되어 있지만, 이들 구현예들은 본 발명의 원리와 적용에 대한 예일 뿐인 것으로 이해된다. 따라서, 예시적인 구현예들에 많은 변경을 가할 수 있으며, 첨부된 청구항에 의해 정의되는 본 발명의 사상과 범위내에서 다른 변형도 생각할 수 있는 것으로 이해된다.

도면

도면1

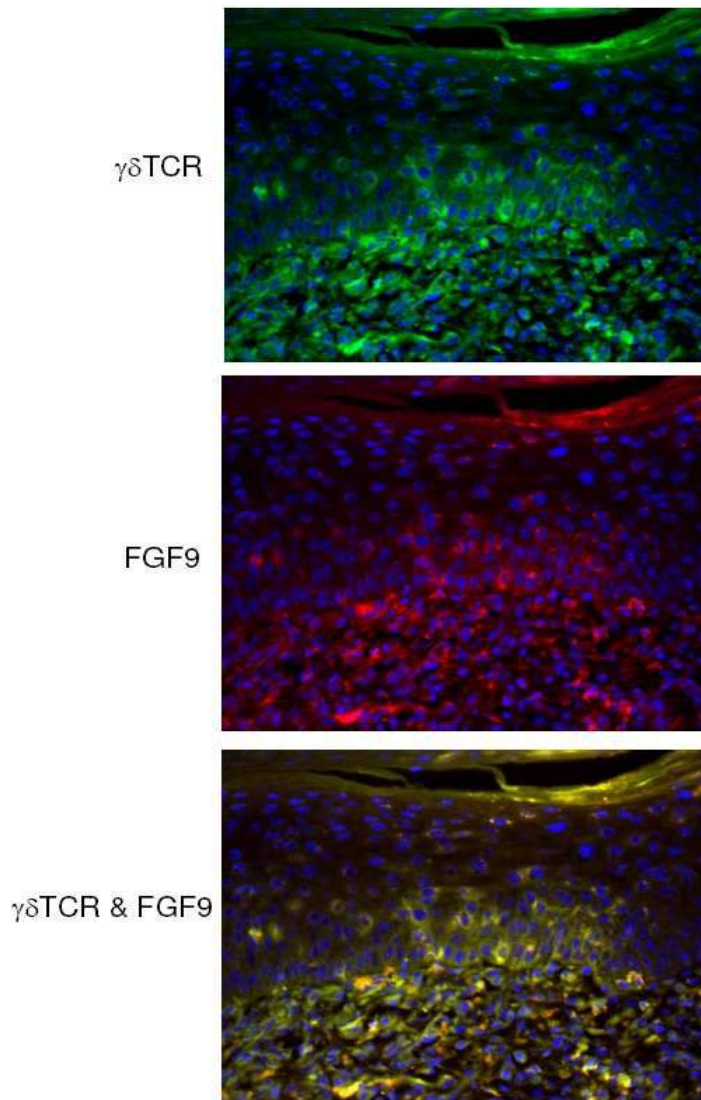


도면2

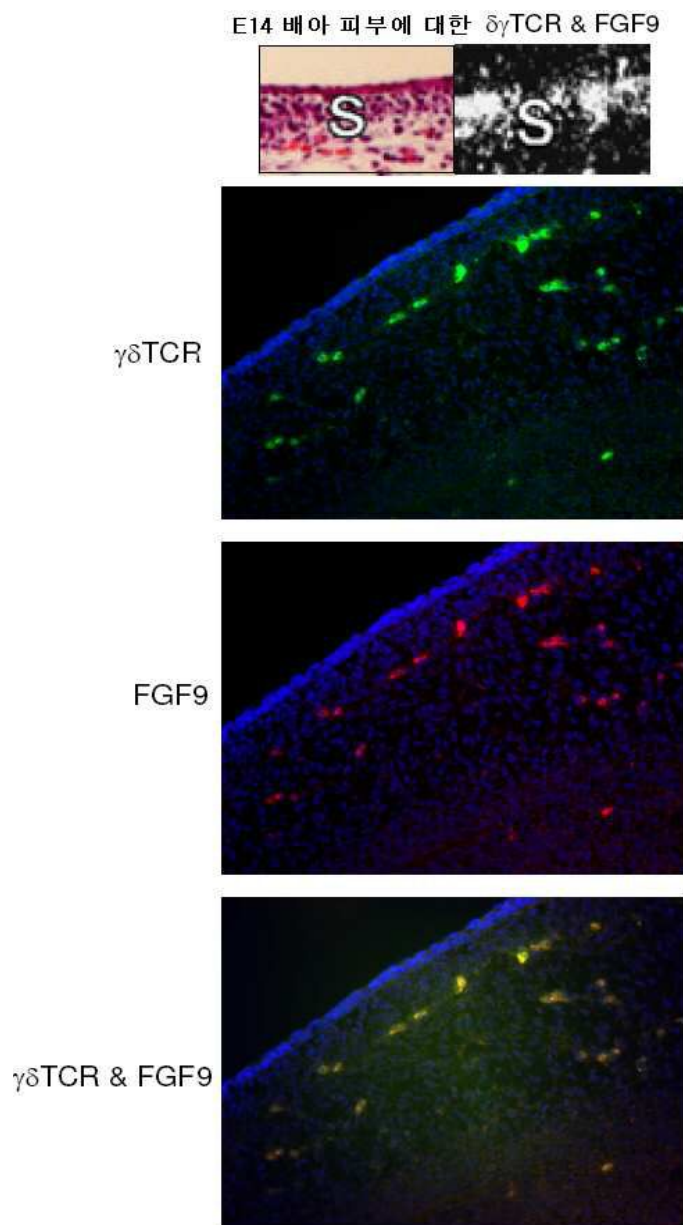


도면3

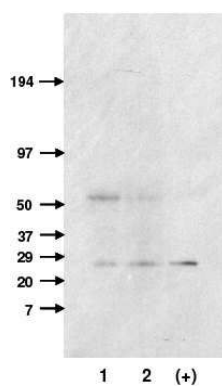
SD1 샘플에 대한 $\delta\gamma$ TCR & FGF9



도면4



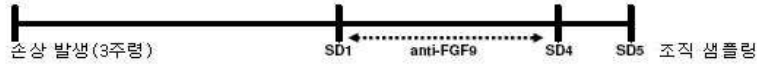
도면5



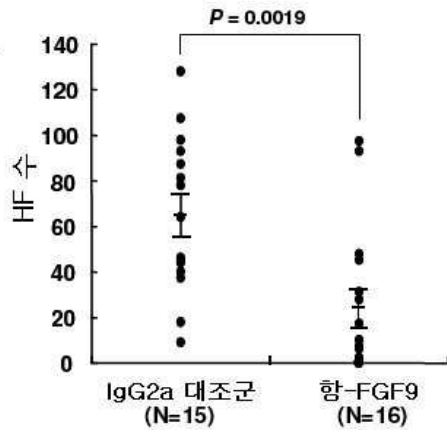
도면6

A.

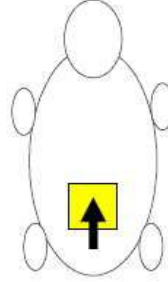
- 3주령 C57BL/6마리 마우스의 처리 계획
- 피부하 주사: 50 μ l의 10 μ g/ml 항-FGF9 또는 IgG2a 이소형 대조군
- SD1-SD4, SD5에 조직 샘플링



B.

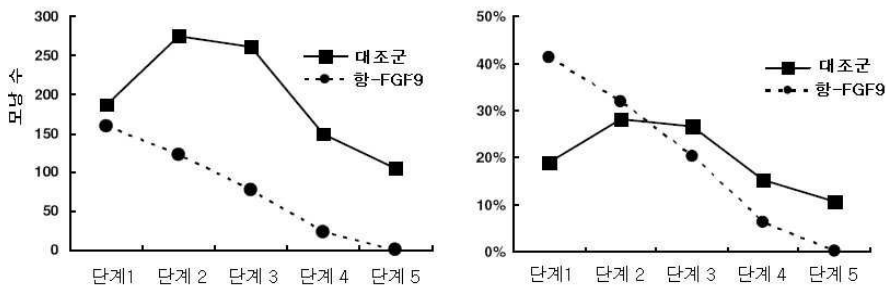


C.



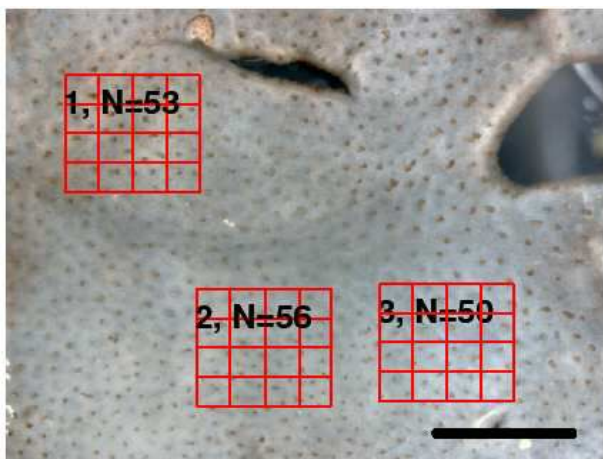
도면7

HF 발생 단계 결정

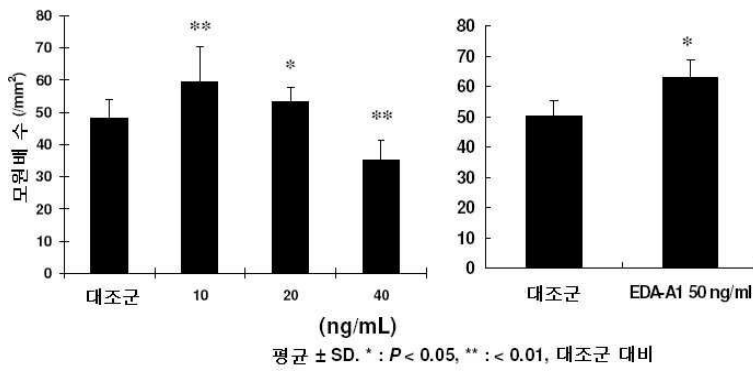


Comprehensive guide for recognition & classification of distinct stages of murine HF morphogenesis (Paus R, et al. J Invest Dermatol 1999)

도면8

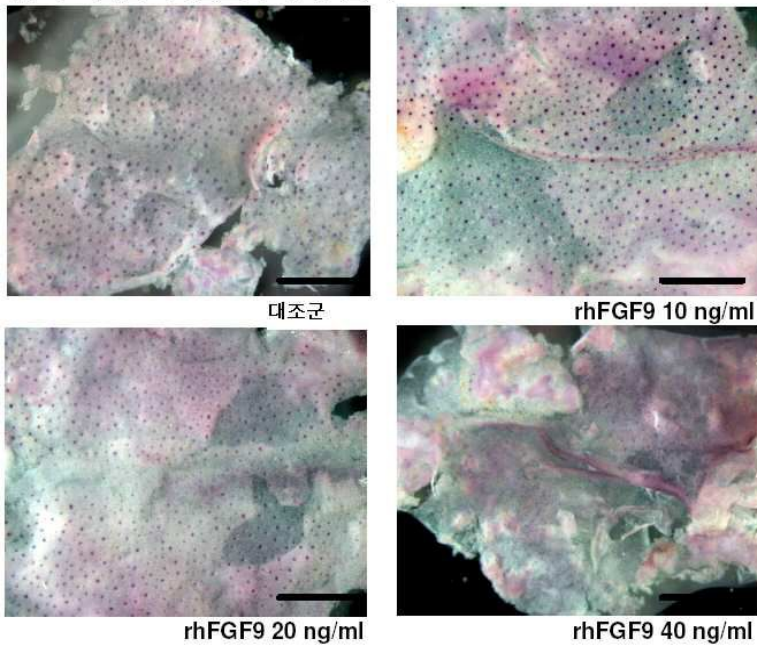


도면9

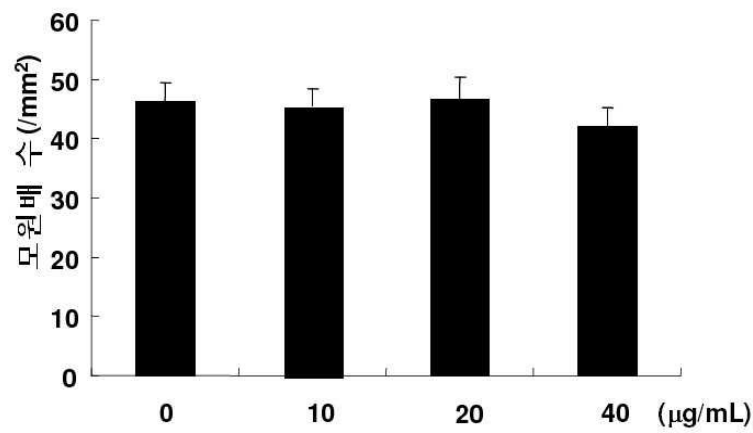


도면10

진피: 알칼리 포스파타제 염색

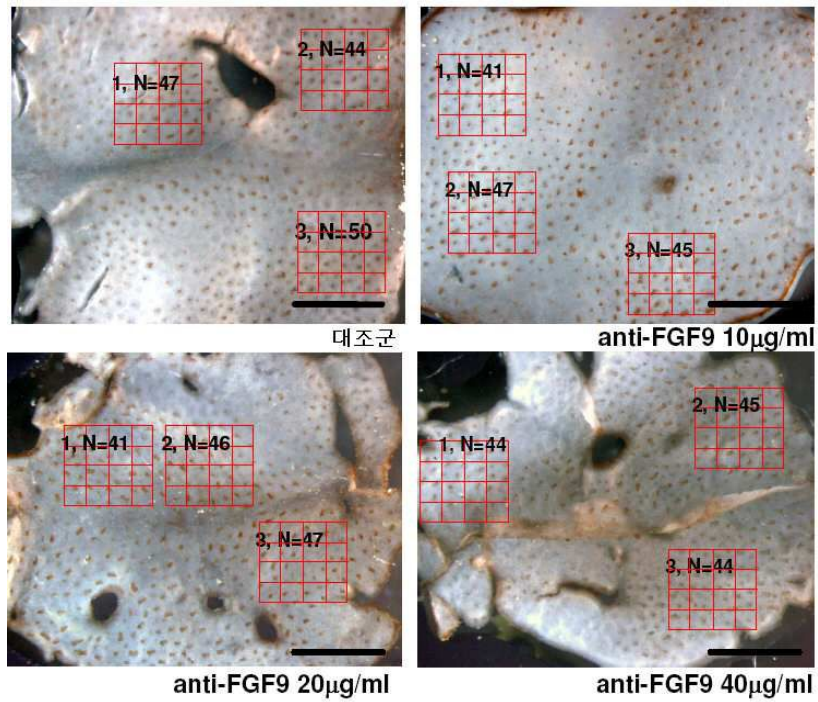


도면11



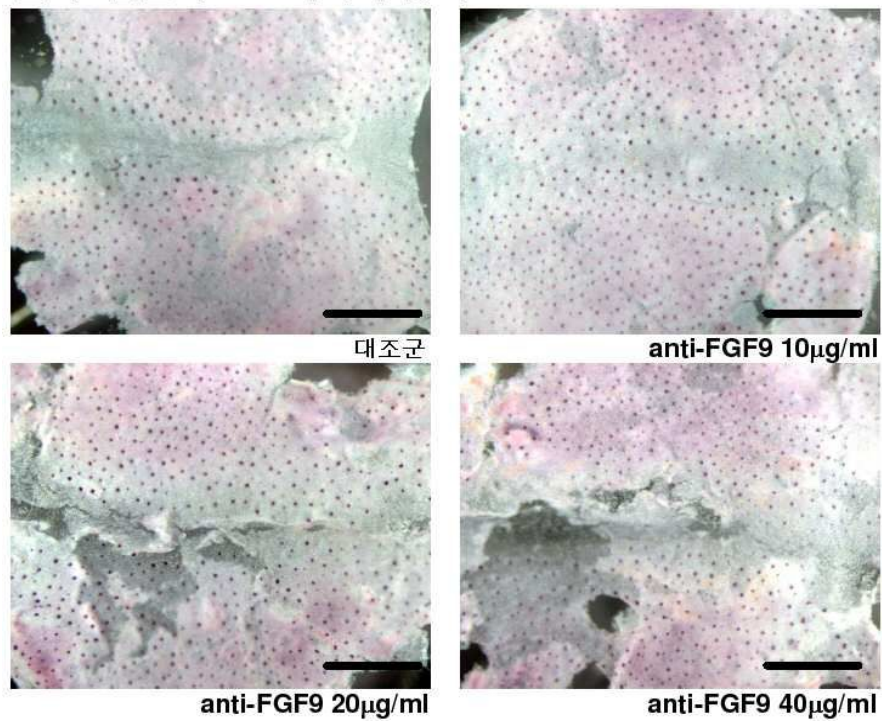
도면12

상피 : K17 염색

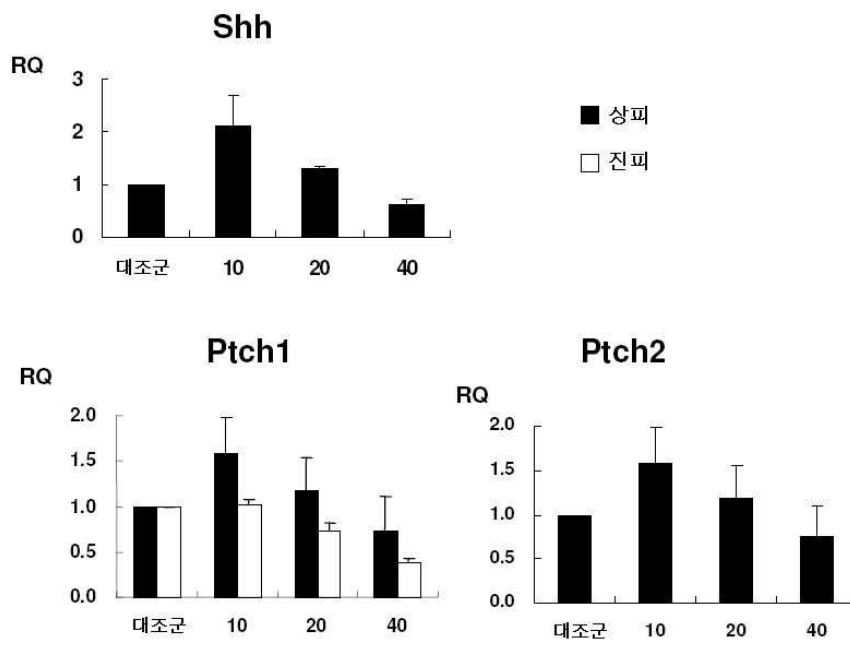


도면13

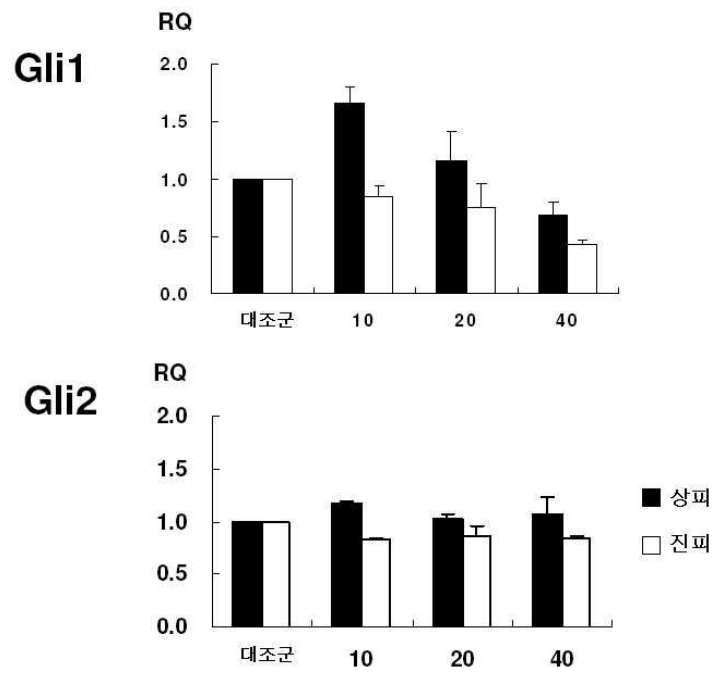
진피: 알칼리 포스파타제 염색



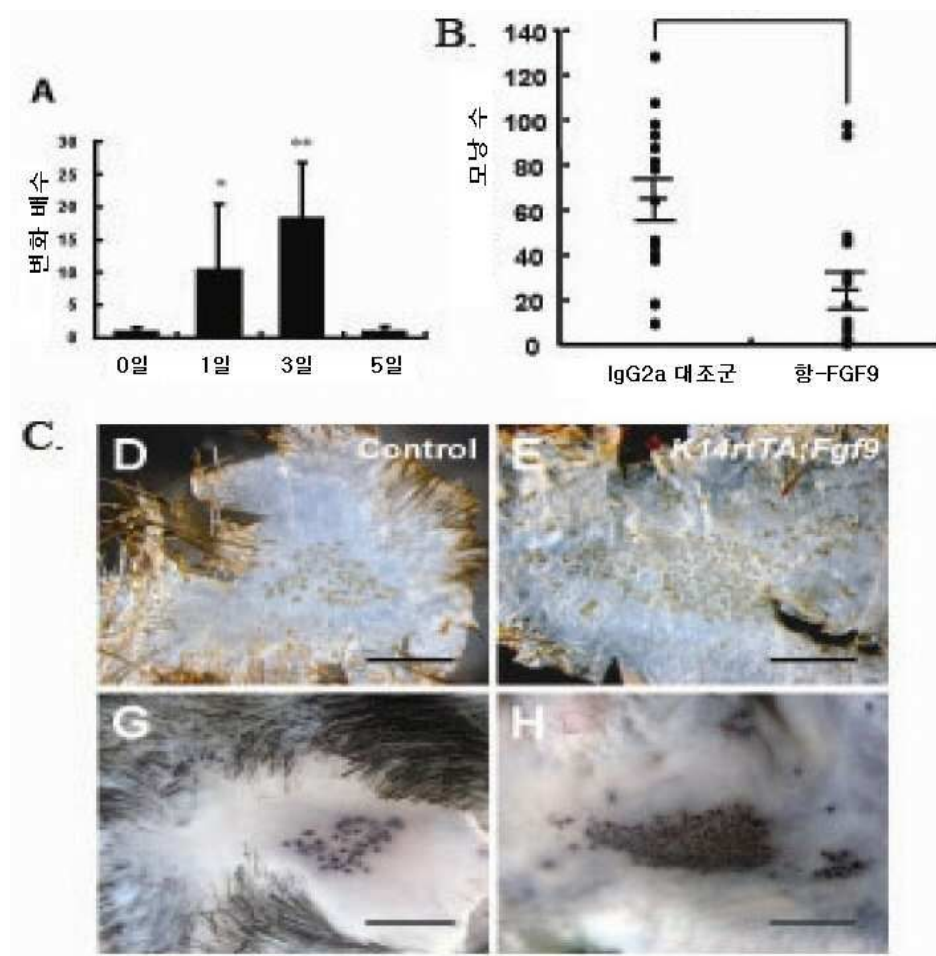
도면14



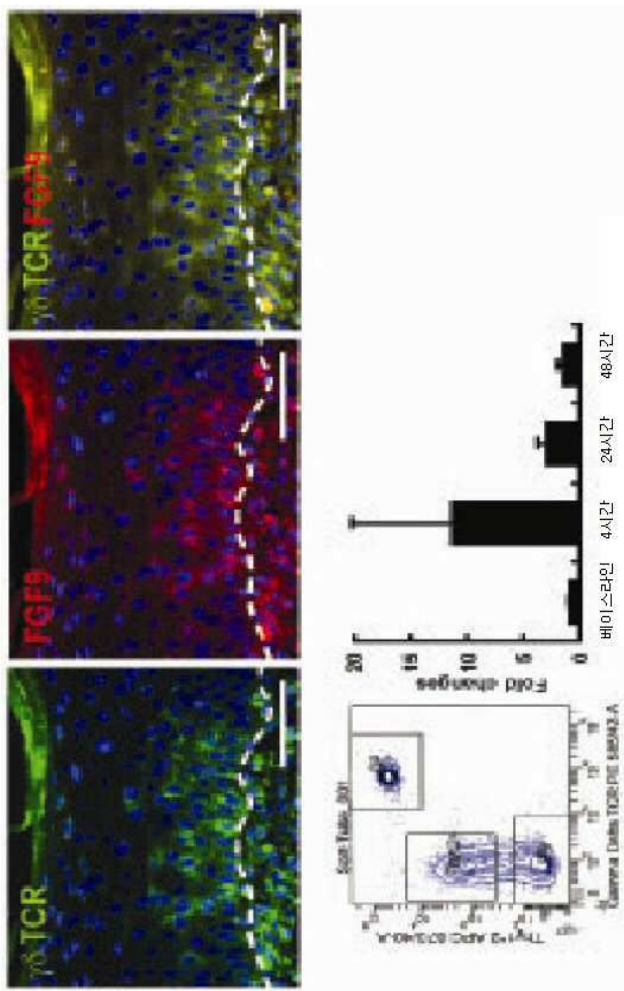
도면15



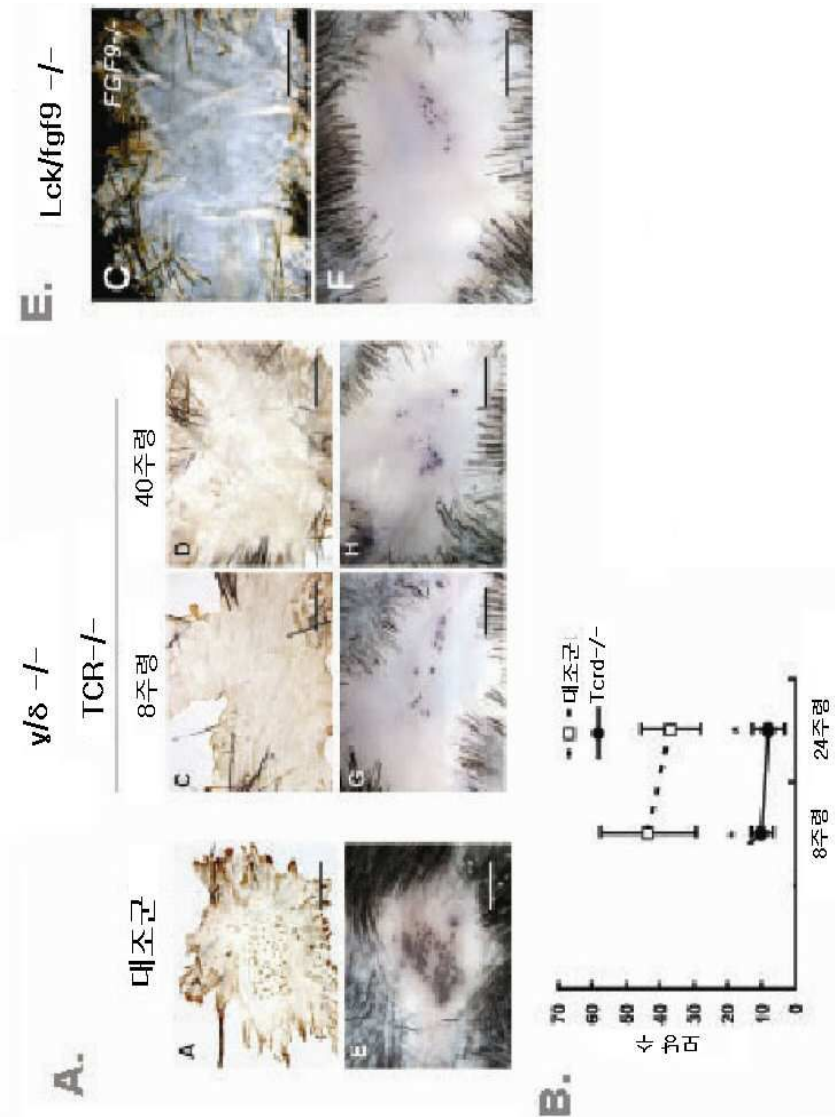
도면16



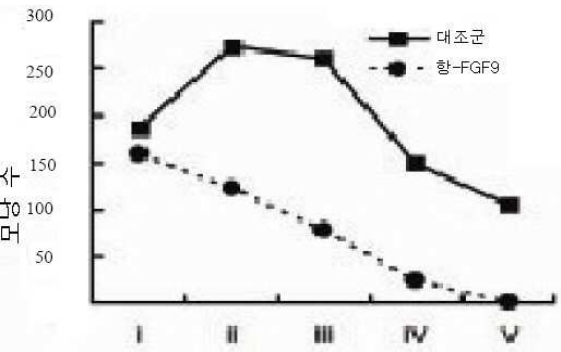
도면17



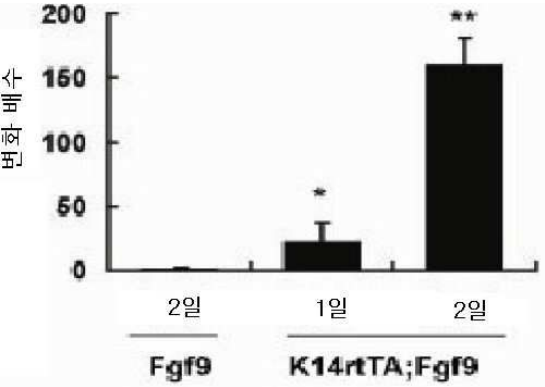
도면18



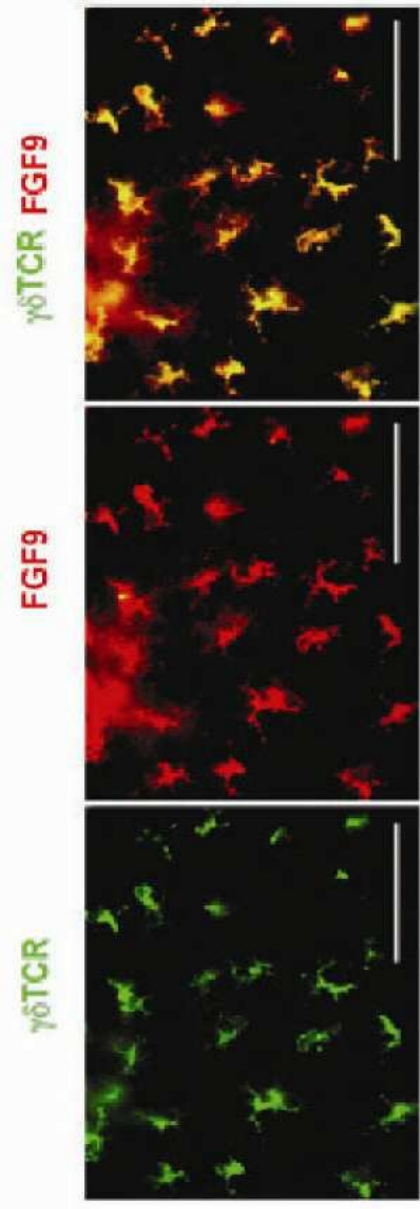
도면19



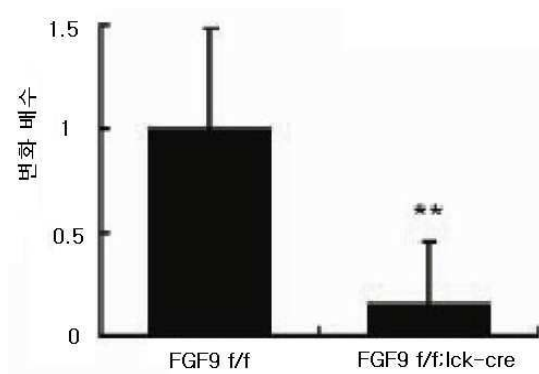
도면20



도면21



도면22



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> The Trustees of the University of Pennsylvania

<120> FIBROBLAST GROWTH FACTOR-9 PROMOTES HAIR FOLLICLE REGENERATION
AFTER WOUNDING

<130> P-71390-PC

<140> PCT/US09/64049

<141> 2009-11-11

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ile Phe Pro Asn Gly Thr Ile Gln Gly Thr Arg Lys Asp His Ser Arg

1 5 10 15

Phe Gly Ile Leu Glu Phe Ile Ser Ile Ala Val Gly Leu Val Ser Ile

20 25 30

Arg Gly Val Asp Ser Gly Leu Tyr Leu Gly Met Asn Glu Lys Gly Glu

35 40 45

Leu Tyr Gly Ser Glu Lys Leu Thr Gln Glu Cys Val Phe Arg Glu Gln

50 55 60

Phe Glu Glu Asn Trp Tyr Asn Thr Tyr Ser Ser Asn Leu Tyr Lys His

65					70					75					80
Val	Asp	Thr	Gly	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Val	Ala	Leu	Asn	Lys	Asp	Gly	Thr
				85				90				95			
Pro	Arg	Glu	Gly	Thr	Arg	Thr	Lys	Arg	His	Gln	Lys	Phe	Thr	His	Phe
100								105				110			
Leu	Pro	Arg	Pro	Val	Asp	Pro	Asp	Lys	Val	Pro	Glu	Leu	Tyr	Lys	Asp
115								120				125			
Ile	Leu	Ser	Gln	Ser											
130															
<210>	2														
<211>	462														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	2														

Met	Leu	Leu	Leu	Ala	Arg	Cys	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Val	Ser	Ser	Leu
1				5					10					15	
Leu	Val	Cys	Ser	Gly	Leu	Ala	Cys	Gly	Pro	Gly	Arg	Gly	Phe	Gly	Lys
				20				25					30		
Arg	Arg	His	Pro	Lys	Lys	Leu	Thr	Pro	Leu	Ala	Tyr	Lys	Gln	Phe	Ile
				35			40					45			
Pro	Asn	Val	Ala	Glu	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Arg	Tyr	Glu	Gly
	50						55				60				

Lys	Ile	Ser	Arg	Asn	Ser	Glu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Pro	Asn	Tyr
65					70					75					80
Asn	Pro	Asp	Ile	Ile	Phe	Lys	Asp	Glu	Glu	Asn	Thr	Gly	Ala	Asp	Arg
				85					90					95	
Leu	Met	Thr	Gln	Arg	Cys	Lys	Asp	Lys	Leu	Asn	Ala	Leu	Ala	Ile	Ser
			100					105					110		
Val	Met	Asn	Gln	Trp	Pro	Gly	Val	Lys	Leu	Arg	Val	Thr	Glu	Gly	Trp
			115				120					125			

Asp Glu Asp Gly His His Ser Glu Glu Ser Leu His Tyr Glu Gly Arg

130	135	140	
Ala Val Asp Ile Thr Thr Ser Asp Arg Asp Arg Ser Lys Tyr Gly Met			
145	150	155	160
Leu Ala Arg Leu Ala Val Glu Ala Gly Phe Asp Trp Val Tyr Tyr Glu			
165	170	175	
Ser Lys Ala His Ile His Cys Ser Val Lys Ala Glu Asn Ser Val Ala			
180	185	190	
Ala Lys Ser Gly Gly Cys Phe Pro Gly Ser Ala Thr Val His Leu Glu			
195	200	205	
Gln Gly Gly Thr Lys Leu Val Lys Asp Leu Ser Pro Gly Asp Arg Val			
210	215	220	
Leu Ala Ala Asp Asp Gln Gly Arg Leu Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Thr			
225	230	235	240
Phe Leu Asp Arg Asp Asp Gly Ala Lys Lys Val Phe Tyr Val Ile Glu			
245	250	255	
Thr Arg Glu Pro Arg Glu Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ala His Leu Leu			
260	265	270	
Phe Val Ala Pro His Asn Asp Ser Ala Thr Gly Glu Pro Glu Ala Ser			
275	280	285	
Ser Gly Ser Gly Pro Pro Ser Gly Gly Ala Leu Gly Pro Arg Ala Leu			
290	295	300	
Phe Ala Ser Arg Val Arg Pro Gly Gln Arg Val Tyr Val Val Ala Glu			
305	310	315	320
Arg Asp Gly Asp Arg Arg Leu Leu Pro Ala Ala Val His Ser Val Thr			
325	330	335	
Leu Ser Glu Glu Ala Ala Gly Ala Tyr Ala Pro Leu Thr Ala Gln Gly			
340	345	350	
Thr Ile Leu Ile Asn Arg Val Leu Ala Ser Cys Tyr Ala Val Ile Glu			
355	360	365	
Glu His Ser Trp Ala His Arg Ala Phe Ala Pro Phe Arg Leu Ala His			
370	375	380	

Ala Leu Leu Ala Ala Leu Ala Pro Ala Arg Thr Asp Arg Gly Gly Asp
 385 390 395 400
 Ser Gly Gly Gly Asp Arg Gly Gly Gly Gly Gly Arg Val Ala Leu Thr
 405 410 415
 Ala Pro Gly Ala Ala Asp Ala Pro Gly Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ile
 420 425 430
 His Trp Tyr Ser Gln Leu Leu Tyr Gln Ile Gly Thr Trp Leu Leu Asp
 435 440 445

Ser Glu Ala Leu His Pro Leu Gly Met Ala Val Lys Ser Ser
 450 455 460

<210> 3

<211> 1447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ala Ser Ala Gly Asn Ala Ala Glu Pro Gln Asp Arg Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Cys Ile Gly Ala Pro Gly Arg Pro Ala Gly Gly Gly Arg
 20 25 30
 Arg Arg Arg Thr Gly Gly Leu Arg Arg Ala Ala Ala Pro Asp Arg Asp

35 40 45
 Tyr Leu His Arg Pro Ser Tyr Cys Asp Ala Ala Phe Ala Leu Glu Gln
 50 55 60
 Ile Ser Lys Gly Lys Ala Thr Gly Arg Lys Ala Pro Leu Trp Leu Arg
 65 70 75 80
 Ala Lys Phe Gln Arg Leu Leu Phe Lys Leu Gly Cys Tyr Ile Gln Lys
 85 90 95
 Asn Cys Gly Lys Phe Leu Val Val Gly Leu Leu Ile Phe Gly Ala Phe

100 105 110
 Ala Val Gly Leu Lys Ala Ala Asn Leu Glu Thr Asn Val Glu Glu Leu
 115 120 125
 Trp Val Glu Val Gly Gly Arg Val Ser Arg Glu Leu Asn Tyr Thr Arg

130 135 140
 Gln Lys Ile Gly Glu Glu Ala Met Phe Asn Pro Gln Leu Met Ile Gln
 145 150 155 160
 Thr Pro Lys Glu Glu Gly Ala Asn Val Leu Thr Thr Glu Ala Leu Leu

 165 170 175
 Gln His Leu Asp Ser Ala Leu Gln Ala Ser Arg Val His Val Tyr Met
 180 185 190
 Tyr Asn Arg Gln Trp Lys Leu Glu His Leu Cys Tyr Lys Ser Gly Glu
 195 200 205
 Leu Ile Thr Glu Thr Gly Tyr Met Asp Gln Ile Ile Glu Tyr Leu Tyr
 210 215 220
 Pro Cys Leu Ile Ile Thr Pro Leu Asp Cys Phe Trp Glu Gly Ala Lys

 225 230 235 240
 Leu Gln Ser Gly Thr Ala Tyr Leu Leu Gly Lys Pro Pro Leu Arg Trp
 245 250 255
 Thr Asn Phe Asp Pro Leu Glu Phe Leu Glu Glu Leu Lys Lys Ile Asn
 260 265 270
 Tyr Gln Val Asp Ser Trp Glu Glu Met Leu Asn Lys Ala Glu Val Gly
 275 280 285
 His Gly Tyr Met Asp Arg Pro Cys Leu Asn Pro Ala Asp Pro Asp Cys

 290 295 300
 Pro Ala Thr Ala Pro Asn Lys Asn Ser Thr Lys Pro Leu Asp Met Ala
 305 310 315 320
 Leu Val Leu Asn Gly Gly Cys His Gly Leu Ser Arg Lys Tyr Met His
 325 330 335
 Trp Gln Glu Glu Leu Ile Val Gly Gly Thr Val Lys Asn Ser Thr Gly
 340 345 350
 Lys Leu Val Ser Ala His Ala Leu Gln Thr Met Phe Gln Leu Met Thr

 355 360 365
 Pro Lys Gln Met Tyr Glu His Phe Lys Gly Tyr Glu Tyr Val Ser His
 370 375 380

Ile Asn Trp Asn Glu Asp Lys Ala Ala Ala Ile Leu Glu Ala Trp Gln
385 390 395 400
Arg Thr Tyr Val Glu Val Val His Gln Ser Val Ala Gln Asn Ser Thr
405 410 415
Gln Lys Val Leu Ser Phe Thr Thr Thr Thr Leu Asp Asp Ile Leu Lys
420 425 430
Ser Phe Ser Asp Val Ser Val Ile Arg Val Ala Ser Gly Tyr Leu Leu
435 440 445
Met Leu Ala Tyr Ala Cys Leu Thr Met Leu Arg Trp Asp Cys Ser Lys
450 455 460
Ser Gln Gly Ala Val Gly Leu Ala Gly Val Leu Leu Val Ala Leu Ser
465 470 475 480
Val Ala Ala Gly Leu Gly Leu Cys Ser Leu Ile Gly Ile Ser Phe Asn
485 490 495
Ala Ala Thr Thr Gln Val Leu Pro Phe Leu Ala Leu Gly Val Gly Val
500 505 510
Asp Asp Val Phe Leu Leu Ala His Ala Phe Ser Glu Thr Gly Gln Asn
515 520 525
Lys Arg Ile Pro Phe Glu Asp Arg Thr Gly Glu Cys Leu Lys Arg Thr
530 535 540
Gly Ala Ser Val Ala Leu Thr Ser Ile Ser Asn Val Thr Ala Phe Phe
545 550 555 560
Met Ala Ala Leu Ile Pro Ile Pro Ala Leu Arg Ala Phe Ser Leu Gln
565 570 575
Ala Ala Val Val Val Val Phe Asn Phe Ala Met Val Leu Leu Ile Phe
580 585 590
Pro Ala Ile Leu Ser Met Asp Leu Tyr Arg Arg Glu Asp Arg Arg Leu
595 600 605
Asp Ile Phe Cys Cys Phe Thr Ser Pro Cys Val Ser Arg Val Ile Gln
610 615 620
Val Glu Pro Gln Ala Tyr Thr Asp Thr His Asp Asn Thr Arg Tyr Ser

625 630 635 640
 Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Ser His Ser Phe Ala His Glu Thr Gln Ile
 645 650 655
 Thr Met Gln Ser Thr Val Gln Leu Arg Thr Glu Tyr Asp Pro His Thr
 660 665 670
 His Val Tyr Tyr Thr Thr Ala Glu Pro Arg Ser Glu Ile Ser Val Gln

 675 680 685
 Pro Val Thr Val Thr Gln Asp Thr Leu Ser Cys Gln Ser Pro Glu Ser
 690 695 700
 Thr Ser Ser Thr Arg Asp Leu Leu Ser Gln Phe Ser Asp Ser Ser Leu
 705 710 715 720
 His Cys Leu Glu Pro Pro Cys Thr Lys Trp Thr Leu Ser Ser Phe Ala
 725 730 735
 Glu Lys His Tyr Ala Pro Phe Leu Leu Lys Pro Lys Ala Lys Val Val

 740 745 750
 Val Ile Phe Leu Phe Leu Gly Leu Leu Gly Val Ser Leu Tyr Gly Thr
 755 760 765
 Thr Arg Val Arg Asp Gly Leu Asp Leu Thr Asp Ile Val Pro Arg Glu
 770 775 780
 Thr Arg Glu Tyr Asp Phe Ile Ala Ala Gln Phe Lys Tyr Phe Ser Phe
 785 790 795 800
 Tyr Asn Met Tyr Ile Val Thr Gln Lys Ala Asp Tyr Pro Asn Ile Gln

 805 810 815
 His Leu Leu Tyr Asp Leu His Arg Ser Phe Ser Asn Val Lys Tyr Val
 820 825 830
 Met Leu Glu Glu Asn Lys Gln Leu Pro Lys Met Trp Leu His Tyr Phe
 835 840 845
 Arg Asp Trp Leu Gln Gly Leu Gln Asp Ala Phe Asp Ser Asp Trp Glu
 850 855 860
 Thr Gly Lys Ile Met Pro Asn Asn Tyr Lys Asn Gly Ser Asp Asp Gly

 865 870 875 880

Val Leu Ala Tyr Lys Leu Leu Val Gln Thr Gly Ser Arg Asp Lys Pro
885 890 895

Ile Asp Ile Ser Gln Leu Thr Lys Gln Arg Leu Val Asp Ala Asp Gly
900 905 910

Ile Ile Asn Pro Ser Ala Phe Tyr Ile Tyr Leu Thr Ala Trp Val Ser
915 920 925

Asn Asp Pro Val Ala Tyr Ala Ala Ser Gln Ala Asn Ile Arg Pro His
930 935 940

Arg Pro Glu Trp Val His Asp Lys Ala Asp Tyr Met Pro Glu Thr Arg
945 950 955 960

Leu Arg Ile Pro Ala Ala Glu Pro Ile Glu Tyr Ala Gln Phe Pro Phe
965 970 975

Tyr Leu Asn Gly Leu Arg Asp Thr Ser Asp Phe Val Glu Ala Ile Glu
980 985 990

Lys Val Arg Thr Ile Cys Ser Asn Tyr Thr Ser Leu Gly Leu Ser Ser
995 1000 1005

Tyr Pro Asn Gly Tyr Pro Phe Leu Phe Trp Glu Gln Tyr Ile Gly
1010 1015 1020

Leu Arg His Trp Leu Leu Leu Phe Ile Ser Val Val Leu Ala Cys
1025 1030 1035

Thr Phe Leu Val Cys Ala Val Phe Leu Leu Asn Pro Trp Thr Ala
1040 1045 1050

Gly Ile Ile Val Met Val Leu Ala Leu Met Thr Val Glu Leu Phe
1055 1060 1065

Gly Met Met Gly Leu Ile Gly Ile Lys Leu Ser Ala Val Pro Val
1070 1075 1080

Val Ile Leu Ile Ala Ser Val Gly Ile Gly Val Glu Phe Thr Val
1085 1090 1095

His Val Ala Leu Ala Phe Leu Thr Ala Ile Gly Asp Lys Asn Arg
1100 1105 1110

Arg Ala Val Leu Ala Leu Glu His Met Phe Ala Pro Val Leu Asp

1115	1120	1125
Gly Ala Val Ser Thr Leu Leu	Gly Val Leu Met Leu	Ala Gly Ser
1130	1135	1140
Glu Phe Asp Phe Ile Val Arg	Tyr Phe Phe Ala Val	Leu Ala Ile
1145	1150	1155
Leu Thr Ile Leu Gly Val Leu	Asn Gly Leu Val Leu	Leu Pro Val
1160	1165	1170
Leu Leu Ser Phe Phe Gly Pro	Tyr Pro Glu Val Ser	Pro Ala Asn

1175	1180	1185
Gly Leu Asn Arg Leu Pro Thr	Pro Ser Pro Glu Pro	Pro Pro Ser
1190	1195	1200
Val Val Arg Phe Ala Met Pro	Pro Gly His Thr His	Ser Gly Ser
1205	1210	1215
Asp Ser Ser Asp Ser Glu Tyr	Ser Ser Gln Thr Thr	Val Ser Gly
1220	1225	1230
Leu Ser Glu Glu Leu Arg His	Tyr Glu Ala Gln Gln	Gly Ala Gly

1235	1240	1245
Gly Pro Ala His Gln Val Ile	Val Glu Ala Thr Glu	Asn Pro Val
1250	1255	1260
Phe Ala His Ser Thr Val Val	His Pro Glu Ser Arg	His His Pro
1265	1270	1275
Pro Ser Asn Pro Arg Gln Gln	Pro His Leu Asp Ser	Gly Ser Leu
1280	1285	1290
Pro Pro Gly Arg Gln Gly Gln	Gln Pro Arg Arg Asp	Pro Pro Arg

1295	1300	1305
Glu Gly Leu Trp Pro Pro Pro	Tyr Arg Pro Arg Arg	Asp Ala Phe
1310	1315	1320
Glu Ile Ser Thr Glu Gly His	Ser Gly Pro Ser Asn	Arg Ala Arg
1325	1330	1335
Trp Gly Pro Arg Gly Ala Arg	Ser His Asn Pro Arg	Asn Pro Ala
1340	1345	1350

Ser Thr Ala Met Gly Ser Ser Val Pro Gly Tyr Cys Gln Pro Ile

1355 1360 1365

Thr Thr Val Thr Ala Ser Ala Ser Val Thr Val Ala Val His Pro

1370 1375 1380

Pro Pro Val Pro Gly Pro Gly Arg Asn Pro Arg Gly Gly Leu Cys

1385 1390 1395

Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Asp His Gly Leu Phe Glu Asp Pro His

1400 1405 1410

Val Pro Phe His Val Arg Cys Glu Arg Arg Asp Ser Lys Val Glu

1415 1420 1425

Val Ile Glu Leu Gln Asp Val Glu Cys Glu Glu Arg Pro Arg Gly

1430 1435 1440

Ser Ser Ser Asn

1445

<210> 4

<211> 87

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Phe Asp Phe Ile Val Arg Tyr Phe Phe Ala Ala Leu Thr Val Leu Thr

1 5 10 15

Leu Leu Gly Leu Leu His Gly Leu Val Leu Leu Pro Val Leu Leu Ser

20 25 30

Ile Leu Gly Pro Pro Pro Glu Val Ile Gln Met Tyr Lys Glu Ser Pro

35 40 45

Glu Ile Leu Ser Pro Pro Ala Pro Gln Gly Gly Gly Leu Arg Val Gly

50 55 60

Ser Leu Gln Val Asn Ile Ser Tyr Trp Lys Glu Leu Leu Trp Cys Gln

65 70 75 80

Asp Leu Arg Pro Glu Glu Ile

85

<210> 5

<211> 1106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Phe Asn Ser Met Thr Pro Pro Pro Ile Ser Ser Tyr Gly Glu Pro

1 5 10 15

Cys Cys Leu Arg Pro Leu Pro Ser Gln Gly Ala Pro Ser Val Gly Thr

20 25 30

Glu Gly Leu Ser Gly Pro Pro Phe Cys His Gln Ala Asn Leu Met Ser

35 40 45

Gly Pro His Ser Tyr Gly Pro Ala Arg Glu Thr Asn Ser Cys Thr Glu

50 55 60

Gly Pro Leu Phe Ser Ser Pro Arg Ser Ala Val Lys Leu Thr Lys Lys

65 70 75 80

Arg Ala Leu Ser Ile Ser Pro Leu Ser Asp Ala Ser Leu Asp Leu Gln

85 90 95

Thr Val Ile Arg Thr Ser Pro Ser Ser Leu Val Ala Phe Ile Asn Ser

100 105 110

Arg Cys Thr Ser Pro Gly Gly Ser Tyr Gly His Leu Ser Ile Gly Thr

115 120 125

Met Ser Pro Ser Leu Gly Phe Pro Ala Gln Met Asn His Gln Lys Gly

130 135 140

Pro Ser Pro Ser Phe Gly Val Gln Pro Cys Gly Pro His Asp Ser Ala

145 150 155 160

Arg Gly Gly Met Ile Pro His Pro Gln Ser Arg Gly Pro Phe Pro Thr

165 170 175

Cys Gln Leu Lys Ser Glu Leu Asp Met Leu Val Gly Lys Cys Arg Glu

180 185 190

Glu Pro Leu Glu Gly Asp Met Ser Ser Pro Asn Ser Thr Gly Ile Gln

195 200 205

Asp Pro Leu Leu Gly Met Leu Asp Gly Arg Glu Asp Leu Glu Arg Glu

210	215	220	
Glu Lys Arg Glu Pro Glu Ser Val Tyr Glu Thr Asp Cys Arg Trp Asp			
225	230	235	240
Gly Cys Ser Gln Glu Phe Asp Ser Gln Glu Gln Leu Val His His Ile			
245	250	255	
Asn Ser Glu His Ile His Gly Glu Arg Lys Glu Phe Val Cys His Trp			
260	265	270	
Gly Gly Cys Ser Arg Glu Leu Arg Pro Phe Lys Ala Gln Tyr Met Leu			
275	280	285	
Val Val His Met Arg Arg His Thr Gly Glu Lys Pro His Lys Cys Thr			
290	295	300	
Phe Glu Gly Cys Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Leu Glu Asn Leu Lys Thr			
305	310	315	320
His Leu Arg Ser His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Met Cys Glu His Glu			
325	330	335	
Gly Cys Ser Lys Ala Phe Ser Asn Ala Ser Asp Arg Ala Lys His Gln			
340	345	350	
Asn Arg Thr His Ser Asn Glu Lys Pro Tyr Val Cys Lys Leu Pro Gly			
355	360	365	
Cys Thr Lys Arg Tyr Thr Asp Pro Ser Ser Leu Arg Lys His Val Lys			
370	375	380	
Thr Val His Gly Pro Asp Ala His Val Thr Lys Arg His Arg Gly Asp			
385	390	395	400
Gly Pro Leu Pro Arg Ala Pro Ser Ile Ser Thr Val Glu Pro Lys Arg			
405	410	415	
Glu Arg Glu Gly Gly Pro Ile Arg Glu Glu Ser Arg Leu Thr Val Pro			
420	425	430	
Glu Gly Ala Met Lys Pro Gln Pro Ser Pro Gly Ala Gln Ser Ser Cys			
435	440	445	
Ser Ser Asp His Ser Pro Ala Gly Ser Ala Ala Asn Thr Asp Ser Gly			
450	455	460	

Val Glu Met Thr Gly Asn Ala Gly Gly Ser Thr Glu Asp Leu Ser Ser
465 470 475 480
Leu Asp Glu Gly Pro Cys Ile Ala Gly Thr Gly Leu Ser Thr Leu Arg
485 490 495
Arg Leu Glu Asn Leu Arg Leu Asp Gln Leu His Gln Leu Arg Pro Ile
500 505 510

Gly Thr Arg Gly Leu Lys Leu Pro Ser Leu Ser His Thr Gly Thr Thr
515 520 525
Val Ser Arg Arg Val Gly Pro Pro Val Ser Leu Glu Arg Arg Ser Ser
530 535 540
Ser Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ala Tyr Thr Val Ser Arg Arg Ser Ser
545 550 555 560
Leu Ala Ser Pro Phe Pro Pro Gly Ser Pro Pro Glu Asn Gly Ala Ser
565 570 575

Ser Leu Pro Gly Leu Met Pro Ala Gln His Tyr Leu Leu Arg Ala Arg
580 585 590
Tyr Ala Ser Ala Arg Gly Gly Gly Thr Ser Pro Thr Ala Ala Ser Ser
595 600 605
Leu Asp Arg Ile Gly Gly Leu Pro Met Pro Pro Trp Arg Ser Arg Ala
610 615 620
Glu Tyr Pro Gly Tyr Asn Pro Asn Ala Gly Val Thr Arg Arg Ala Ser
625 630 635 640

Asp Pro Ala Gln Ala Ala Asp Arg Pro Ala Pro Ala Arg Val Gln Arg
645 650 655
Phe Lys Ser Leu Gly Cys Val His Thr Pro Pro Thr Val Ala Gly Gly
660 665 670
Gly Gln Asn Phe Asp Pro Tyr Leu Pro Thr Ser Val Tyr Ser Pro Gln
675 680 685
Pro Pro Ser Ile Thr Glu Asn Ala Ala Met Asp Ala Arg Gly Leu Gln
690 695 700

Glu Glu Pro Glu Val Gly Thr Ser Met Val Gly Ser Gly Leu Asn Pro

705	710	715	720
Tyr Met Asp Phe Pro Pro Thr Asp Thr Leu Gly Tyr Gly Gly Pro Glu			
725	730	735	
Gly Ala Ala Ala Glu Pro Tyr Gly Ala Arg Gly Pro Gly Ser Leu Pro			
740	745	750	
Leu Gly Pro Gly Pro Pro Thr Asn Tyr Gly Pro Asn Pro Cys Pro Gln			
755	760	765	
Gln Ala Ser Tyr Pro Asp Pro Thr Gln Glu Thr Trp Gly Glu Phe Pro			
770	775	780	
Ser His Ser Gly Leu Tyr Pro Gly Pro Lys Ala Leu Gly Gly Thr Tyr			
785	790	795	800
Ser Gln Cys Pro Arg Leu Glu His Tyr Gly Gln Val Gln Val Lys Pro			
805	810	815	
Glu Gln Gly Cys Pro Val Gly Ser Asp Ser Thr Gly Leu Ala Pro Cys			
820	825	830	
Leu Asn Ala His Pro Ser Glu Gly Pro Pro His Pro Gln Pro Leu Phe			
835	840	845	
Ser His Tyr Pro Gln Pro Ser Pro Pro Gln Tyr Leu Gln Ser Gly Pro			
850	855	860	
Tyr Thr Gln Pro Pro Pro Asp Tyr Leu Pro Ser Glu Pro Arg Pro Cys			
865	870	875	880
Leu Asp Phe Asp Ser Pro Thr His Ser Thr Gly Gln Leu Lys Ala Gln			
885	890	895	
Leu Val Cys Asn Tyr Val Gln Ser Gln Gln Glu Leu Leu Trp Glu Gly			
900	905	910	
Gly Gly Arg Glu Asp Ala Pro Ala Gln Glu Pro Ser Tyr Gln Ser Pro			
915	920	925	
Lys Phe Leu Gly Gly Ser Gln Val Ser Pro Ser Arg Ala Lys Ala Pro			
930	935	940	
Val Asn Thr Tyr Gly Pro Gly Phe Gly Pro Asn Leu Pro Asn His Lys			
945	950	955	960

Ser Gly Ser Tyr Pro Thr Pro Ser Pro Cys His Glu Asn Phe Val Val
965 970 975

Gly Ala Asn Arg Ala Ser His Arg Ala Ala Ala Pro Pro Arg Leu Leu
980 985 990

Pro Pro Leu Pro Thr Cys Tyr Gly Pro Leu Lys Val Gly Gly Thr Asn
995 1000 1005

Pro Ser Cys Gly His Pro Glu Val Gly Arg Leu Gly Gly Gly Pro
1010 1015 1020

Ala Leu Tyr Pro Pro Pro Glu Gly Gln Val Cys Asn Pro Leu Asp
1025 1030 1035

Ser Leu Asp Leu Asp Asn Thr Gln Leu Asp Phe Val Ala Ile Leu
1040 1045 1050

Asp Glu Pro Gln Gly Leu Ser Pro Pro Pro Ser His Asp Gln Arg
1055 1060 1065

Gly Ser Ser Gly His Thr Pro Pro Pro Ser Gly Pro Pro Asn Met
1070 1075 1080

Ala Val Gly Asn Met Ser Val Leu Leu Arg Ser Leu Pro Gly Glu
1085 1090 1095

Thr Glu Phe Leu Asn Ser Ser Ala
1100 1105

<210> 6

<211> 1258

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Leu Thr Ser Ile Asn Ala Thr Pro Thr Gln Leu Ser Ser Ser
1 5 10 15

Ser Asn Cys Leu Ser Asp Thr Asn Gln Asn Lys Gln Ser Ser Glu Ser
20 25 30

Ala Val Ser Ser Thr Val Asn Pro Val Ala Ile His Lys Arg Ser Lys
35 40 45

Val Lys Thr Glu Pro Glu Gly Leu Arg Pro Ala Ser Pro Leu Ala Leu

50	55	60	
Thr Gln Gly Gln Val Leu Asp Thr Ala His Val Gly Val Pro Phe Pro			
65	70	75	80
Ser Pro Gln Glu Gln Leu Ala Asp Leu Lys Glu Asp Leu Asp Arg Asp			
	85	90	95
Asp Cys Lys Gln Glu Ala Glu Val Val Ile Tyr Glu Thr Asn Cys His			
	100	105	110
Trp Glu Asp Cys Thr Lys Glu Tyr Asp Thr Gln Glu Gln Leu Val His			
	115	120	125
His Ile Asn Asn Glu His Ile His Gly Glu Lys Lys Glu Phe Val Cys			
	130	135	140
Arg Trp Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Lys Pro Phe Lys Ala Gln Tyr			
145	150	155	160
Met Leu Val Val His Met Arg Arg His Thr Gly Glu Lys Pro His Lys			
	165	170	175
Cys Thr Phe Glu Gly Cys Ser Lys Ala Tyr Ser Arg Leu Glu Asn Leu			
	180	185	190
Lys Thr His Leu Arg Ser His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Val Cys Glu			
	195	200	205
His Glu Gly Cys Asn Lys Ala Phe Ser Asn Ala Ser Asp Arg Ala Lys			
	210	215	220
His Gln Asn Arg Thr His Ser Asn Glu Lys Pro Tyr Ile Cys Lys Ile			
225	230	235	240
Pro Gly Cys Thr Lys Arg Tyr Thr Asp Pro Ser Ser Leu Arg Lys His			
	245	250	255
Val Lys Thr Val His Gly Pro Asp Ala His Val Thr Lys Lys Gln Arg			
	260	265	270
Asn Asp Val His Leu Arg Thr Pro Leu Leu Lys Glu Asn Gly Asp Ser			
	275	280	285
Glu Ala Gly Thr Glu Pro Gly Gly Pro Glu Ser Thr Glu Ala Ser Ser			
290	295	300	

Thr Ser Gln Ala Val Glu Asp Cys Leu His Val Arg Ala Ile Lys Thr
305 310 315 320
Glu Ser Ser Gly Leu Cys Gln Ser Ser Pro Gly Ala Gln Ser Ser Cys
325 330 335
Ser Ser Glu Pro Ser Pro Leu Gly Ser Ala Pro Asn Asn Asp Ser Gly
340 345 350
Val Glu Met Pro Gly Thr Gly Pro Gly Ser Leu Gly Asp Leu Thr Ala
355 360 365
Leu Asp Asp Thr Pro Pro Gly Ala Asp Thr Ser Ala Leu Ala Ala Pro
370 375 380
Ser Ala Gly Gly Leu Gln Leu Arg Lys His Met Thr Thr Met His Arg
385 390 395 400
Phe Glu Gln Leu Lys Lys Glu Lys Leu Lys Ser Leu Lys Asp Ser Cys
405 410 415
Ser Trp Ala Gly Pro Thr Pro His Thr Arg Asn Thr Lys Leu Pro Pro
420 425 430
Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ile Leu Glu Asn Phe Ser Gly Ser Gly Gly
435 440 445
Gly Gly Pro Ala Gly Leu Leu Pro Asn Pro Arg Leu Ser Glu Leu Ser
450 455 460
Ala Ser Glu Val Thr Met Leu Ser Gln Leu Gln Glu Arg Arg Asp Ser
465 470 475 480
Ser Thr Ser Thr Val Ser Ser Ala Tyr Thr Val Ser Arg Arg Ser Ser
485 490 495
Gly Ile Ser Pro Tyr Phe Ser Ser Arg Arg Ser Ser Glu Ala Ser Pro
500 505 510
Leu Gly Ala Gly Arg Pro His Asn Ala Ser Ser Ala Asp Ser Tyr Asp
515 520 525
Pro Ile Ser Thr Asp Ala Ser Arg Arg Ser Ser Glu Ala Ser Gln Cys
530 535 540
Ser Gly Gly Ser Gly Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Gln Gln Tyr Ser

545 550 555 560
 Leu Arg Ala Lys Tyr Ala Ala Ala Thr Gly Gly Pro Pro Pro Thr Pro
 565 570 575
 Leu Pro Gly Leu Glu Arg Met Ser Leu Arg Thr Arg Leu Ala Leu Leu
 580 585 590
 Asp Ala Ala Glu Gly Thr Leu Pro Ala Gly Cys Pro Arg Pro Leu Gly
 595 600 605

 Pro Arg Arg Gly Ser Asp Gly Pro Thr Tyr Gly His Gly His Ala Gly
 610 615 620
 Ala Ala Pro Ala Phe Pro His Glu Ala Pro Gly Gly Gly Thr Arg Arg
 625 630 635 640
 Ala Ser Asp Pro Val Arg Arg Pro Asp Ala Leu Ser Leu Pro Arg Val
 645 650 655
 Gln Arg Phe His Ser Thr His Asn Val Asn Pro Gly Pro Leu Pro Pro
 660 665 670

 Cys Ala Asp Arg Arg Gly Leu Arg Leu Gln Ser His Pro Ser Thr Asp
 675 680 685
 Gly Gly Leu Ala Arg Gly Ala Tyr Ser Pro Arg Pro Pro Ser Ile Ser
 690 695 700
 Glu Asn Val Ala Met Glu Ala Val Ala Ala Gly Val Asp Gly Ala Gly
 705 710 715 720
 Pro Glu Ala Asp Leu Gly Leu Pro Glu Asp Asp Leu Val Leu Pro Asp
 725 730 735

 Asp Val Val Gln Tyr Ile Lys Ala His Ala Ser Gly Ala Leu Asp Glu
 740 745 750
 Gly Thr Gly Gln Val Tyr Pro Thr Glu Ser Thr Gly Phe Ser Asp Asn
 755 760 765
 Pro Arg Leu Pro Ser Pro Gly Leu His Gly Gln Arg Arg Met Val Ala
 770 775 780
 Ala Asp Ser Asn Val Gly Pro Ser Ala Pro Met Leu Gly Gly Cys Gln
 785 790 795 800

Leu Gly Phe Gly Ala Pro Ser Ser Leu Asn Lys Asn Asn Met Pro Val
805 810 815
Gln Trp Asn Glu Val Ser Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Ala Ser Gln
820 825 830
Val Lys Pro Pro Pro Phe Pro Gln Gly Asn Leu Ala Val Val Gln Gln
835 840 845
Lys Pro Ala Phe Gly Gln Tyr Pro Gly Tyr Ser Pro Gln Gly Leu Gln
850 855 860

Ala Ser Pro Gly Gly Leu Asp Ser Thr Gln Pro His Leu Gln Pro Arg
865 870 875 880
Ser Gly Ala Pro Ser Gln Gly Ile Pro Arg Val Asn Tyr Met Gln Gln
885 890 895
Leu Arg Gln Pro Val Ala Gly Ser Gln Cys Pro Gly Met Thr Thr Thr
900 905 910
Met Ser Pro His Ala Cys Tyr Gly Gln Val His Pro Gln Leu Ser Pro
915 920 925

Ser Thr Ile Ser Gly Ala Leu Asn Gln Phe Pro Gln Ser Cys Ser Asn
930 935 940
Met Pro Ala Lys Pro Gly His Leu Gly His Pro Gln Gln Thr Glu Val
945 950 955 960
Ala Pro Asp Pro Thr Thr Met Gly Asn Arg His Arg Glu Leu Gly Val
965 970 975
Pro Asn Ser Ala Leu Ala Gly Val Pro Pro Pro His Pro Val Gln Ser
980 985 990

Tyr Pro Gln Gln Ser His His Leu Ala Ala Ser Met Ser Gln Glu Gly
995 1000 1005
Tyr His Gln Val Pro Ser Leu Leu Pro Ala Arg Gln Pro Gly Phe
1010 1015 1020
Met Glu Pro Gln Thr Gly Pro Met Gly Val Ala Thr Ala Gly Phe
1025 1030 1035
Gly Leu Val Gln Pro Arg Pro Pro Leu Glu Pro Ser Pro Thr Gly

1040	1045	1050
Arg His Arg Gly Val Arg Ala Val Gln Gln Gln Leu Ala Tyr Ala		
1055	1060	1065
Arg Ala Thr Gly His Ala Met Ala Ala Met Pro Ser Ser Gln Glu		
1070	1075	1080
Thr Ala Glu Ala Val Pro Lys Gly Ala Met Gly Asn Met Gly Ser		
1085	1090	1095
Val Pro Pro Gln Pro Pro Pro Gln Asp Ala Gly Gly Ala Pro Asp		
1100	1105	1110
His Ser Met Leu Tyr Tyr Tyr Gly Gln Ile His Met Tyr Glu Gln		
1115	1120	1125
Asp Gly Gly Leu Glu Asn Leu Gly Ser Cys Gln Val Met Arg Ser		
1130	1135	1140
Gln Pro Pro Gln Pro Gln Ala Cys Gln Asp Ser Ile Gln Pro Gln		
1145	1150	1155
Pro Leu Pro Ser Pro Gly Val Asn Gln Val Ser Ser Thr Val Asp		
1160	1165	1170
Ser Gln Leu Leu Glu Ala Pro Gln Ile Asp Phe Asp Ala Ile Met		
1175	1180	1185
Asp Asp Gly Asp His Ser Ser Leu Phe Ser Gly Ala Leu Ser Pro		
1190	1195	1200
Ser Leu Leu His Ser Leu Ser Gln Asn Ser Ser Arg Leu Thr Thr		
1205	1210	1215
Pro Arg Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Ile Pro Ala Gly Ile Ser		
1220	1225	1230
Asn Met Ala Val Gly Asp Met Ser Ser Met Leu Thr Ser Leu Ala		
1235	1240	1245
Glu Glu Ser Lys Phe Leu Asn Met Met Thr		
1250	1255	
<210> 7		
<211> 349		

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Asn Arg Lys Ala Arg Arg Cys Leu Gly His Leu Phe Leu Ser Leu

1 5 10 15

Gly Met Val Tyr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Ser Ser Val Val Ala Leu

20 25 30

Gly Ala Ser Ile Ile Cys Asn Lys Ile Pro Gly Leu Ala Pro Arg Gln

35 40 45

Arg Ala Ile Cys Gln Ser Arg Pro Asp Ala Ile Ile Val Ile Gly Glu

50 55 60

Gly Ser Gln Met Gly Leu Asp Glu Cys Gln Phe Gln Phe Arg Asn Gly

65 70 75 80

Arg Trp Asn Cys Ser Ala Leu Gly Glu Arg Thr Val Phe Gly Lys Glu

85 90 95

Leu Lys Val Gly Ser Arg Glu Ala Ala Phe Thr Tyr Ala Ile Ile Ala

100 105 110

Ala Gly Val Ala His Ala Ile Thr Ala Ala Cys Thr Gln Gly Asn Leu

115 120 125

Ser Asp Cys Gly Cys Asp Lys Glu Lys Gln Gly Gln Tyr His Arg Asp

130 135 140

Glu Gly Trp Lys Trp Gly Gly Cys Ser Ala Asp Ile Arg Tyr Gly Ile

145 150 155 160

Gly Phe Ala Lys Val Phe Val Asp Ala Arg Glu Ile Lys Gln Asn Ala

165 170 175

Arg Thr Leu Met Asn Leu His Asn Asn Glu Ala Gly Arg Lys Ile Leu

180 185 190

Glu Glu Asn Met Lys Leu Glu Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly Ser

195 200 205

Cys Thr Thr Lys Thr Cys Trp Thr Thr Leu Pro Gln Phe Arg Glu Leu

210 215 220

Gly Tyr Val Leu Lys Asp Lys Tyr Asn Glu Ala Val His Val Glu Pro
 225 230 235 240
 Val Arg Ala Ser Arg Asn Lys Arg Pro Thr Phe Leu Lys Ile Lys Lys
 245 250 255
 Pro Leu Ser Tyr Arg Lys Pro Met Asp Thr Asp Leu Val Tyr Ile Glu
 260 265 270
 Lys Ser Pro Asn Tyr Cys Glu Glu Asp Pro Val Thr Gly Ser Val Gly
 275 280 285

Thr Gln Gly Arg Ala Cys Asn Lys Thr Ala Pro Gln Ala Ser Gly Cys
 290 295 300
 Asp Leu Met Cys Cys Gly Arg Gly Tyr Asn Thr His Gln Tyr Ala Arg
 305 310 315 320
 Val Trp Gln Cys Asn Cys Lys Phe His Trp Cys Cys Tyr Val Lys Cys
 325 330 335
 Asn Thr Cys Ser Glu Arg Thr Glu Met Tyr Thr Cys Lys
 340 345

<210> 8

<211> 1210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
 1 5 10 15
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
 20 25 30
 Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
 35 40 45
 Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
 50 55 60
 Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
 65 70 75 80
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val

85 90 95
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
 100 105 110
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

 115 120 125
 Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu
 130 135 140
 His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu
 145 150 155 160
 Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met
 165 170 175
 Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro

 180 185 190
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln
 195 200 205
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
 210 215 220
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys
 225 230 235 240
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp

 245 250 255
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro
 260 265 270
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly
 275 280 285
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His
 290 295 300
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu

 305 310 315 320
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val
 325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
 340 345 350
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp
 355 360 365
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
 370 375 380
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu
 385 390 395 400
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp
 405 410 415
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln
 420 425 430
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu
 435 440 445
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser
 450 455 460
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu
 465 470 475 480
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu
 485 490 495
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro
 500 505 510
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn
 515 520 525
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly
 530 535 540
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro
 545 550 555 560
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro
 565 570 575
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val

580	585	590	
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp			
595	600	605	
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys			
610	615	620	
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly			
625	630	635	640
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu			
645	650	655	
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His			
660	665	670	
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu			
675	680	685	
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu			
690	695	700	
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser			
705	710	715	720
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu			
725	730	735	
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser			
740	745	750	
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser			
755	760	765	
Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser			
770	775	780	
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp			
785	790	795	800
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn			
805	810	815	
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg			
820	825	830	

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro
 835 840 845
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala
 850 855 860
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp
 865 870 875 880
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
 885 890 895
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser
 900 905 910
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu
 915 920 925
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr
 930 935 940
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
 945 950 955 960
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln
 965 970 975
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro
 980 985 990
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp
 995 1000 1005
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe
 1010 1015 1020
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu
 1025 1030 1035
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn
 1040 1045 1050
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg
 1055 1060 1065
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp

1070 1075 1080
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro
 1085 1090 1095
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln
 1100 1105 1110
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro
 1115 1120 1125
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln

1130 1135 1140
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala
 1145 1150 1155
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln
 1160 1165 1170
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys
 1175 1180 1185
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln

1190 1195 1200
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala
 1205 1210
 <210> 9
 <211> 1207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 Met Leu Leu Thr Leu Ile Ile Leu Leu Pro Val Val Ser Lys Phe Ser
 1 5 10 15
 Phe Val Ser Leu Ser Ala Pro Gln His Trp Ser Cys Pro Glu Gly Thr
 20 25 30
 Leu Ala Gly Asn Gly Asn Ser Thr Cys Val Gly Pro Ala Pro Phe Leu

35 40 45
 Ile Phe Ser His Gly Asn Ser Ile Phe Arg Ile Asp Thr Glu Gly Thr
 50 55 60

Asn Tyr Glu Gln Leu Val Val Asp Ala Gly Val Ser Val Ile Met Asp
 65 70 75 80
 Phe His Tyr Asn Glu Lys Arg Ile Tyr Trp Val Asp Leu Glu Arg Gln
 85 90 95
 Leu Leu Gln Arg Val Phe Leu Asn Gly Ser Arg Gln Glu Arg Val Cys

 100 105 110
 Asn Ile Glu Lys Asn Val Ser Gly Met Ala Ile Asn Trp Ile Asn Glu
 115 120 125
 Glu Val Ile Trp Ser Asn Gln Gln Glu Gly Ile Ile Thr Val Thr Asp
 130 135 140
 Met Lys Gly Asn Asn Ser His Ile Leu Leu Ser Ala Leu Lys Tyr Pro
 145 150 155 160
 Ala Asn Val Ala Val Asp Pro Val Glu Arg Phe Ile Phe Trp Ser Ser

 165 170 175
 Glu Val Ala Gly Ser Leu Tyr Arg Ala Asp Leu Asp Gly Val Gly Val
 180 185 190
 Lys Ala Leu Leu Glu Thr Ser Glu Lys Ile Thr Ala Val Ser Leu Asp
 195 200 205
 Val Leu Asp Lys Arg Leu Phe Trp Ile Gln Tyr Asn Arg Glu Gly Ser
 210 215 220
 Asn Ser Leu Ile Cys Ser Cys Asp Tyr Asp Gly Gly Ser Val His Ile

 225 230 235 240
 Ser Lys His Pro Thr Gln His Asn Leu Phe Ala Met Ser Leu Phe Gly
 245 250 255
 Asp Arg Ile Phe Tyr Ser Thr Trp Lys Met Lys Thr Ile Trp Ile Ala
 260 265 270
 Asn Lys His Thr Gly Lys Asp Met Val Arg Ile Asn Leu His Ser Ser
 275 280 285
 Phe Val Pro Leu Gly Glu Leu Lys Val Val His Pro Leu Ala Gln Pro

 290 295 300
 Lys Ala Glu Asp Asp Thr Trp Glu Pro Glu Gln Lys Leu Cys Lys Leu

305 310 315 320
 Arg Lys Gly Asn Cys Ser Ser Thr Val Cys Gly Gln Asp Leu Gln Ser
 325 330 335
 His Leu Cys Met Cys Ala Glu Gly Tyr Ala Leu Ser Arg Asp Arg Lys
 340 345 350
 Tyr Cys Glu Asp Val Asn Glu Cys Ala Phe Trp Asn His Gly Cys Thr

 355 360 365
 Leu Gly Cys Lys Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Tyr Cys Thr Cys Pro Val
 370 375 380
 Gly Phe Val Leu Leu Pro Asp Gly Lys Arg Cys His Gln Leu Val Ser
 385 390 395 400
 Cys Pro Arg Asn Val Ser Glu Cys Ser His Asp Cys Val Leu Thr Ser
 405 410 415
 Glu Gly Pro Leu Cys Phe Cys Pro Glu Gly Ser Val Leu Glu Arg Asp

 420 425 430
 Gly Lys Thr Cys Ser Gly Cys Ser Ser Pro Asp Asn Gly Gly Cys Ser
 435 440 445
 Gln Leu Cys Val Pro Leu Ser Pro Val Ser Trp Glu Cys Asp Cys Phe
 450 455 460
 Pro Gly Tyr Asp Leu Gln Leu Asp Glu Lys Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 465 470 475 480
 Pro Gln Pro Phe Leu Leu Phe Ala Asn Ser Gln Asp Ile Arg His Met

 485 490 495
 His Phe Asp Gly Thr Asp Tyr Gly Thr Leu Leu Ser Gln Gln Met Gly
 500 505 510
 Met Val Tyr Ala Leu Asp His Asp Pro Val Glu Asn Lys Ile Tyr Phe
 515 520 525
 Ala His Thr Ala Leu Lys Trp Ile Glu Arg Ala Asn Met Asp Gly Ser
 530 535 540
 Gln Arg Glu Arg Leu Ile Glu Glu Gly Val Asp Val Pro Glu Gly Leu

 545 550 555 560

Ala Val Asp Trp Ile Gly Arg Arg Phe Tyr Trp Thr Asp Arg Gly Lys
565 570 575

Ser Leu Ile Gly Arg Ser Asp Leu Asn Gly Lys Arg Ser Lys Ile Ile
580 585 590

Thr Lys Glu Asn Ile Ser Gln Pro Arg Gly Ile Ala Val His Pro Met
595 600 605

Ala Lys Arg Leu Phe Trp Thr Asp Thr Gly Ile Asn Pro Arg Ile Glu
610 615 620

Ser Ser Ser Leu Gln Gly Leu Gly Arg Leu Val Ile Ala Ser Ser Asp
625 630 635 640

Leu Ile Trp Pro Ser Gly Ile Thr Ile Asp Phe Leu Thr Asp Lys Leu
645 650 655

Tyr Trp Cys Asp Ala Lys Gln Ser Val Ile Glu Met Ala Asn Leu Asp
660 665 670

Gly Ser Lys Arg Arg Arg Leu Thr Gln Asn Asp Val Gly His Pro Phe
675 680 685

Ala Val Ala Val Phe Glu Asp Tyr Val Trp Phe Ser Asp Trp Ala Met
690 695 700

Pro Ser Val Ile Arg Val Asn Lys Arg Thr Gly Lys Asp Arg Val Arg
705 710 715 720

Leu Gln Gly Ser Met Leu Lys Pro Ser Ser Leu Val Val Val His Pro
725 730 735

Leu Ala Lys Pro Gly Ala Asp Pro Cys Leu Tyr Gln Asn Gly Gly Cys
740 745 750

Glu His Ile Cys Lys Lys Arg Leu Gly Thr Ala Trp Cys Ser Cys Arg
755 760 765

Glu Gly Phe Met Lys Ala Ser Asp Gly Lys Thr Cys Leu Ala Leu Asp
770 775 780

Gly His Gln Leu Leu Ala Gly Gly Glu Val Asp Leu Lys Asn Gln Val
785 790 795 800

Thr Pro Leu Asp Ile Leu Ser Lys Thr Arg Val Ser Glu Asp Asn Ile

805	810	815	
Thr Glu Ser Gln His Met Leu Val Ala Glu Ile Met Val Ser Asp Gln			
820	825	830	
Asp Asp Cys Ala Pro Val Gly Cys Ser Met Tyr Ala Arg Cys Ile Ser			
835	840	845	
Glu Gly Glu Asp Ala Thr Cys Gln Cys Leu Lys Gly Phe Ala Gly Asp			
850	855	860	
Gly Lys Leu Cys Ser Asp Ile Asp Glu Cys Glu Met Gly Val Pro Val			
865	870	875	880
Cys Pro Pro Ala Ser Ser Lys Cys Ile Asn Thr Glu Gly Gly Tyr Val			
885	890	895	
Cys Arg Cys Ser Glu Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Ile His Cys Leu Asp			
900	905	910	
Ile Asp Glu Cys Gln Leu Gly Val His Ser Cys Gly Glu Asn Ala Ser			
915	920	925	
Cys Thr Asn Thr Glu Gly Gly Tyr Thr Cys Met Cys Ala Gly Arg Leu			
930	935	940	
Ser Glu Pro Gly Leu Ile Cys Pro Asp Ser Thr Pro Pro Pro His Leu			
945	950	955	960
Arg Glu Asp Asp His His Tyr Ser Val Arg Asn Ser Asp Ser Glu Cys			
965	970	975	
Pro Leu Ser His Asp Gly Tyr Cys Leu His Asp Gly Val Cys Met Tyr			
980	985	990	
Ile Glu Ala Leu Asp Lys Tyr Ala Cys Asn Cys Val Val Gly Tyr Ile			
995	1000	1005	
Gly Glu Arg Cys Gln Tyr Arg Asp Leu Lys Trp Trp Glu Leu Arg			
1010	1015	1020	
His Ala Gly His Gly Gln Gln Gln Lys Val Ile Val Val Ala Val			
1025	1030	1035	
Cys Val Val Val Leu Val Met Leu Leu Leu Leu Ser Leu Trp Gly			
1040	1045	1050	

Ala His Tyr Tyr Arg Thr Gln Lys Leu Leu Ser Lys Asn Pro Lys

1055

1060

1065

Asn Pro Tyr Glu Glu Ser Ser Arg Asp Val Arg Ser Arg Arg Pro

1070

1075

1080

Ala Asp Thr Glu Asp Gly Met Ser Ser Cys Pro Gln Pro Trp Phe

1085

1090

1095

Val Val Ile Lys Glu His Gln Asp Leu Lys Asn Gly Gly Gln Pro

1100

1105

1110

Val Ala Gly Glu Asp Gly Gln Ala Ala Asp Gly Ser Met Gln Pro

1115

1120

1125

Thr Ser Trp Arg Gln Glu Pro Gln Leu Cys Gly Met Gly Thr Glu

1130

1135

1140

Gln Gly Cys Trp Ile Pro Val Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Pro

1145

1150

1155

Gln Val Met Glu Arg Ser Phe His Met Pro Ser Tyr Gly Thr Gln

1160

1165

1170

Thr Leu Glu Gly Gly Val Glu Lys Pro His Ser Leu Leu Ser Ala

1175

1180

1185

Asn Pro Leu Trp Gln Gln Arg Ala Leu Asp Pro Pro His Gln Met

1190

1195

1200

Glu Leu Thr Gln

1205