



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0005514
(43) 공개일자 2023년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/17 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 31/00 (2006.01) C12Q 1/6883 (2018.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/1709 (2020.05)
A61P 29/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2021-0086325

(22) 출원일자 2021년07월01일

심사청구일자 2022년06월08일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

주식회사 로펠바이오

서울특별시 성동구 독성로1길 31, B102호(성수동1가, 서울숲M타워)

(72) 발명자

이연화

울산광역시 울주군 범서읍 대리2길 46, 203동 1603호(구영지구푸르지오2단지)

레민수언

울산광역시 남구 대학로121번길 38, 104 호 (무거동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이명진

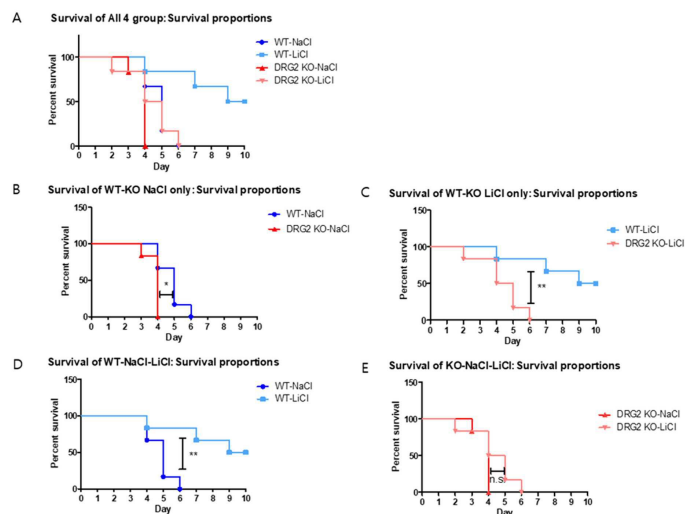
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법 등에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 31/00 (2018.01)

C12Q 1/6883 (2022.01)

G01N 33/6893 (2013.01)

C12Q 2600/136 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2500/04 (2013.01)

(72) 발명자

레안녕

울산광역시 남구 대학로121번길 38, 104 호 (무거동)

최성희

울산광역시 남구 대학로43번길 16, 205호(무거동)

박상진

울산광역시 중구 우정2길 45, 109동 302호(우정동, 우정 I'PARK)

박정우

울산광역시 중구 우정2길 45, 109동 302호(우정동, 우정 I'PARK)

추현수

서울특별시 마포구 백범로 199, 2207호(신공덕동)

정원진

강원도 춘천시 동면 삭주로 231, 107동 1304호(춘천두산위브아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425144147
과제번호	S2942410
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	창업성장기술개발(R&D)
연구과제명	면역항암요법에 대한 DRG2 바이오마커
기 여 율	100/100
과제수행기관명	로펠바이오
연구기간	2020.08.01 ~ 2021.07.31

명세서

청구범위

청구항 1

DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제를 유효성분으로 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 유도제는 DRG2 유전자의 발현 촉진제 또는 DRG2 단백질의 활성화제인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 유도제는 DRG2 단백질; 또는 DRG2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된 발현 벡터인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 염기서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 패혈증은 패혈증 또는 패혈증 쇼크인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자 또는 DRG2 단백질을 포함하는 세포에 후보 물질을 처리하는 단계;

b) 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및

c) 상기 DRG2 유전자의 발현량이 증가되었거나, DRG2 단백질의 활성이 증가된 경우에 패혈증의 예방 또는 치료용 물질로 분류하는 단계를 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계는 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction), 실시간 중합효소 연쇄반응(real time-polymerase chain reaction), 웨스턴 블롯팅, 노던 블롯팅, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(radioimmunoassay;RIA), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 면역침전분석법(immunoprecipitation

assay) 및 면역조직 화학적 분석(immunohistochemical analysis)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법으로 측정하는 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 후보 물질은 핵산, 펩타이드, 압타머, 단백질, 화합물, 천연물, 천연추출물 및 지질로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 DRG2 유도제를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 패혈증(sepsis)은 미생물 감염에 의해 혈액 내에서 미생물이 빠르게 증식되는 질병으로서, 감염된 미생물에 대항하는 신체의 비정상적인 방어작용, 즉, 숙주의 면역, 염증, 및 응고 계통 사이의 복잡한 상호작용의 결과로 발생하는 것으로 이해되고 있다. 이러한 패혈증은 잠재적으로 패혈증성 쇼크(septic shock)를 유발할 수 있다. 패혈증이 심해지면 신체의 여러 기관(심장, 신장, 간, 뇌, 폐 등)의 기능이 나빠지고 더욱 심해지면 쇼크 상태가 되는 것이다. 다양한 종류의 병원체로 인해 패혈증이 발병할 수 있는데, 가장 발생률이 높은 것은 박테리아에 의한 것이지만 그 외에도 바이러스나 곰팡이에 의해서도 일어날 수 있다. 폐에 감염을 일으키는 폐렴, 방광과 신장에 감염을 일으키는 요도감염, 피부에 일어나는 봉소염, 복부에 일어나는 충수염 또는 뇌에 일어나는 뇌막염 등이 있으며, 예를 들면 폐렴을 앓고 있는 환자가 패혈증에 걸리게 되면 뇌, 심장, 간, 폐 또는 신장에 손상이 일어나며 중증으로 진전되는 경우 환자의 약 20 내지 50%는 패혈증성 쇼크에 의해 사망한다. 또한, 수술 후 감염에 의해 패혈증이 발생하기도 하며, 수술 후 감염에 의한 초급성 염증반응으로서 패혈증에 걸리게 되면 40 내지 90%가 사망에 이르게 된다.

[0003] 이러한 패혈증을 치료하기 위하여, 염증 반응 억제 용도로서 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등에 대한 길항 물질을 치료제로 사용하고자 하는 많은 시도가 있었으나, 대부분 실패하였으며, 기계환기치료, 활성 단백질 C 투여, 글루코코르티코이드 치료 등 다양한 방법들이 시도되고 있으나, 아직까지 뚜렷한 치료제가 개발되지 않고 있는 실정이다.

[0004] 따라서, 패혈증에 효과적인 치료제가 개발된다면 패혈증에 의한 높은 사망률을 현저히 낮출 수 있을 것으로 기대된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국내공개특허 10-2021-0061217

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, DRG2 유도제를 유효성분으로 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0007] 또한, a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자 또는 DRG2 단백질을 포함하는 세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 c) 상기 DRG2 유전자의 발현량이 증가되었거나, DRG2 단백질의 활성이 증가된 경우에 패혈증의 예방 또는 치료용 물질로 분류하는 단계를 포함하는, 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법을 제공하는 것을 그 목적으로

한다.

[0008] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 유도제는 바람직하게는 DRG2 유전자의 발현 촉진제 또는 DRG2 단백질의 활성화제일 수 있으며, 상기 발현 촉진제는 DRG2 유전자의 발현을 촉진시키는 물질을 의미하며, 상기 활성화제는 DRG2 단백질의 활성을 증가시키는 물질을 의미한다. 더욱 바람직하게는, 핵산, 펩타이드, 압타머, 단백질, 화합물, 천연물, 천연추출물, 지질 등과 같은 생체 고분자 물질 및 이들의 복합체 등을 포함할 수 있다. 상기 발현 촉진제 또는 활성화제의 기작은 특별히 제한되지 않으나, 일례로, 전사, 번역 등 유전자의 발현을 증가시키는 것일 수 있다.

[0011] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 유도제는 바람직하게는 DRG2 단백질; 또는 DRG2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된 발현 벡터 등일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 상기 DRG2 단백질은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 단백질이며, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2로 표시되는 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0012] 본 발명의 또 다른 구체예에 있어서, 상기 패혈증은 패혈증 또는 패혈증 쇼크일 수 있다.

[0013] 또한, 본 발명은 a) DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유전자 또는 DRG2 단백질을 포함하는 세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 c) 상기 DRG2 유전자의 발현량이 증가되었거나, DRG2 단백질의 활성이 증가된 경우에 패혈증의 예방 또는 치료용 물질로 분류하는 단계를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 물질 선별 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 측정하는 단계는 바람직하게는 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction), 실시간 중합효소 연쇄반응(real time-polymerase chain reaction), 웨스턴 블롯팅, 노던 블롯팅, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(radioimmunoassay;RIA), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 면역침전분석법(immunoprecipitation assay) 및 면역조직 화학적 분석(immunohistochemical analysis)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법으로 측정할 수 있으나, 유전자의 발현량 또는 단백질의 활성을 측정하는 것으로 알려져 있는 방법이라며 이에 제한되지 않는다.

[0015] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 후보 물질은 바람직하게는 핵산, 펩타이드, 압타머, 단백질, 화합물, 천연물, 천연추출물, 지질 등과 같은 생체 고분자 물질 및 이들의 복합체 등을 포함할 수 있으나, DRG2 유전자의 발현 또는 DRG2 단백질의 활성을 억제할 수 있는 물질이라면 이에 제한되지 않는다.

[0016] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 개선용 사료 첨가제를 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer) 및 패혈증 치료제를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 패혈증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0020] 또한 본 발명은 DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2) 유도제(inducer)를 유효성분으로 포함하는 조성물의 패혈증의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 DRG2 유도제는 체내에서 DRG2 유전자의 발현량 또는 DRG2 단백질의 활성을 증가시켜, 미생물 감염에 의한 패혈증을 효과적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 기존의 패혈증 치료제에 대한 민감성 또한 증가시켜 패혈증 치료 효과를 현저히 높일 수 있다. 따라서, 패혈증, 패혈증 쇼크 등으로 인한 치사율을 현저히 낮출 수 있으며, 특별히, 수술 후, 또는 항암 치료 등의 면역력이 감소된 환자들에게 효과적으로 작용하여 수술, 치료 등의 효과를 현저히 높일 수 있기 때문에 다양한 분야에 폭넓게 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스의 패혈증에서의 생존율을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 야생형 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스의 패혈증 감염 시 몸무게의 변화를 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명에서는 DRG2 유도제, 즉, 체내에서 DRG2 유전자의 발현량을 증가시키거나, DRG2 단백질의 활성을 증가시켜 미생물 감염에 의하여 유도되는 패혈증을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 기존에 사용되고 있는 패혈증 치료제와의 병용 투여를 통하여 그 치료 효과를 현저히 높일 수 있다.

[0025] 본 명세서에 있어서, “패혈증(sepsis)”이란 패혈증, 패혈증 쇼크(septic shock) 등, 미생물의 감염에 의하여 발병되는 모든 질병을 포함하는 총괄적인 의미이다. “패혈증 또는 패혈증 쇼크의 개선, 예방 또는 치료”란, 패혈증에 연관된 임상 증상 및 다기관 기능부전 증후군에 연관된 상태(예를 들어, 다양한 정도의 열, 저독소혈증, 사성, 빈맥, 내피염, 심근경색증, 고도착란, 변화성 정신 상태, 혈관 허탈 및 기관 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 응고장애, 심부전증, 신부전증, 쇼크, 또는 혼수상태 등)의 전부 또는 일부 증상을 감소, 개선, 지연 또는 제거하는 것을 의미한다. 상기 미생물은 박테리아에 의한 것도 있지만, 그 외에도 바이러스나 곰팡이에 의한 패혈증도 있으며, 그 일례로, 비브리오, 연쇄상구균, 포도상구균, 대장균, 폐렴균, 녹농균, 진균, 클렙시엘라 등이 있으나, 체내에서 패혈증을 유도하는 것으로 알려져 있는 미생물이란 이에 제한되지 않는다.

[0026] 본 발명의 DRG(Developmentally-regulated GTP-binding protein)는 세포내의 여러 가지 조절에 관여하는 단백질로서 large superfamily를 이루고 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 superfamily에는 trimeric G protein(e.g. transducin), monomeric G protein(e.g. ras) 및 단백질 합성에 관여하는 GTPase(e.g. elongation factor Tu) 등과 같은 중요한 3개의 subfamily가 존재하는데, 최근 이들과 염기서열 및 기능이 다른 새로운 그룹의 G protein들이 발견되었으며, DRG는 GTP와 결합에 필요한 G1부터 G5까지의 5개 region을 모두 지니고 있으며, 크기는 trimeric G protein과 유사한 것으로 알려져 있다. 그러나 아미노산 서열이 trimeric G protein 뿐만 아니라 기존의 G protein subfamily들과 전혀 다른 특성을 지니고 있어 새로운 subfamily로 구분되고 있다. 또한 DRG에는 DRG1과 DRG2가 있는데, 박테리아로부터 사람에 이르기까지 거의 모든 종류의 세포에 존재하는 것으로 알려져 있다.

[0027] 본 명세서에 있어서, “DRG2”는 단백질 야생형뿐만 아니라 90% 이상의 아미노산 상동성을 가지고 동일한 단백질 활성을 가지는 기능적 상동체를 포함할 수 있다. 본 기술 분야의 당업자라면 이러한 인위적인 변형에 의해 90% 이상의 상동성이 유지되고, DRG2 야생형 단백질과 동일한 활성을 보유하는 한 균등한 단백질을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 DRG2 단백질은 야생형과 동일한 단백질 활성을 보유하는 한 이들의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 여기서 변이체란 천연 아미노산 서열과 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 단백질을 의미한다. 이러한 변이체는 야생형과 실질적으로 동등한 활성을 갖는 기능적 상동체 또는 물리 화학적 성질을 증가 또는 감소시키는 변형을 가지는 단백질을 포함할 수 있다. 바람직하게는 단백질의 물리 화학적 성질이 변형된 변이체이다. 예를 들어, 온도, 수분, pH, 전해질, 환원당, 가압, 건조, 동결, 계면장력, 광선, 동결과 해동의 반복, 고농도 조건 등의 물리적 요인과 산, 알칼리, 중성염, 유기용매, 금속이온, 산화환원제, 프로티아제 등의 화학적 요인의 외부 환경에 대한 구조적 안정성이 증대된 변이체이다. 또한 아미노산 서열상의 변이로 효소 활성이 증대된 변이체일 수 있다.

[0028] 본 명세서에 있어서, “DRG2 유도제(DRG2 inducer)”란 DRG2 유전자의 발현을 증가시키거나, DRG2 단백질의 활성을 증가시킬 수 있는 모든 물질을 총칭하며, 그 일례로, DRG2 단백질 그 자체이거나, DRG2를 암호화하는 폴리

뉴클레오타이드가 작동가능하게 연결된 발현 벡터의 형태일 수도 있다. 상기 발현 벡터는 바람직하게는 당업계에 공지된 플라스미드, 파지, 코스미드, 바이러스 벡터 또는 기타 매개체 등을 의미한다. 바이러스 벡터는 예를 들어, 레트로바이러스(retrovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 아데노바이러스-연관 바이러스, 헤르페스바이러스(herpes virus) 및 아비폭스바이러스(avipoxvirus) 등이 포함될 수 있다. 그리고 상기 DRG2를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2로 표시되는 것을 특징으로 하되, 이에 한정되지 않고 서열번호 2의 염기서열과 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상의 상동성을 갖는 염기서열일 수 있다.

[0029] 본 명세서에 있어서, “개체(individual)”란 본 발명의 조성물이 투여될 수 있는 대상을 말하며, 바람직하게는 포유동물이나, 그 대상에는 제한이 없다.

[0030] 본 명세서에 있어서, “약학적 조성물(pharmaceutical composition)”이란 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 경구투여시에는 결합제, 활탁제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 당의정, 겔, 환제, 산제, 과립제, 좌제, 외용제, 용액, 현탁액, 서방형 제제, 슬러리 등으로 제형화하여 사용할 수도 있다. 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 팜유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0031] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 경구 또는 비경구 투여가 바람직하며, 예를 들어, 구강, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피내, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하, 직장, 흉골내, 병소내, 두개골내 등이 포함된다.

[0032] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 500 mg/kg 또는 0.001 내지 500 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0033] 본 명세서에 있어서, “식품 조성물(food composition)”은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 사용할 수 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료의 형태로 사용할 수 있다. 상기 식품 조성물은 건강기능식품 조성물을 포함한다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 DRG2 유도제의 양은, 일반적으로 본 발명의 식품 조성물의 경우 전체 식품 중량의 0.01 내지 30 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물의 경우 100mL를 기준으로 0.02 내지 10g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다.

[0034] 본 발명의 식품 조성물은 필수 성분으로서 상기 DRG2 유도제 외에 첨가되는 성분에는 특별한 제한은 없으며, 당업계에서 사용되는 통상적인 식품첨가제, 예를 들어 천연 탄수화물, 향미제, 풍미제, 착색제, 충전제, 안정화제, 여러가지 영양제, 비타민, 광물(전해질) 등을 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올을 사용할 수 있다. 상기 향미제의 예로는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 풍미제의 예로는 꿀, D-만니톨, 말티톨액, 크릴 농축액 등을 사용할 수 있다. 이외에도 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적

이다.

[0035] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0037] [실시예]

[0038] 실시예 1: DRG2가 패혈증에 미치는 영향 확인

[0039] 1.1. DRG2 녹아웃 마우스의 생존률 확인

[0040] DRG2(Developmentally-regulated GTP-binding protein 2)가 패혈증에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 일차적으로 패혈증을 유도한 마우스에서의 생존률을 확인하였다. 보다 자세하게는, 10 내지 12 주령의 암컷 마우스인, 야생형(wild type; WT) 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스(DRG2 KO, 마크로젠, 대한민국)에 각각 GSK-3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta) 억제제인 LiCl을 최종 0.4 w/v%가 되도록 식수에 첨가하여 10일 동안 제공하였고, 대조군으로는 0.4 w/v%의 NaCl을 10일 동안 제공하였다. 10일 후에 *Listeria monocytogenes*를 1X 인산염완충용액(phosphate buffered saline; PBS)에 희석한 후, 5.5×10^4 CFU/g의 농도로 각각의 마우스에 복강주사하여 세균 감염에 의한 패혈증을 유도하고, 24시간 마다 생존 여부를 확인하였다. 이후 모든 실험은 최소 세 번 이상 반복하였으며, 결과는 평균값 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. 통계적 유의성은 Student's t-test로 확인하였고, $P < 0.05$ 이면, 통계적으로 유의성이 있다고 판단하였다. *는 $P < 0.05$, **는 $P < 0.01$ 을 나타낸다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[0041] 도 1에 나타난 바와 같이, NaCl을 제공한 마우스에서는 야생형 마우스와 비교하여 DRG2 녹아웃 마우스에서 생존률이 감소된 것을 확인하였다(도 1B). LiCl을 전처리한 야생형 마우스의 경우에는 10일까지 50%의 마우스가 생존하며, NaCl을 처리한 야생형 마우스와 비교하여 유의성있게 생존률이 증가하는 것을 확인하였다(도 1D). 반면, LiCl을 전처리한 DRG2 녹아웃 마우스에서는 유의성있는 차이를 나타내지 않는 것을 확인하였다(도 1E). 상기 결과들을 통하여, DRG2가 패혈증에서 생존률 증가에 중요한 역할을 하며, 염증 반응에 영향을 미치는 GSK-3 β 를 억제하였을 때는 야생형 마우스에서는 생존률이 증가되나, DRG2 녹아웃 마우스에서는 생존률에 영향을 거의 미치지 않는 것을 확인하였다. 즉, DRG2는 패혈증에서의 생존률에 중요한 역할을 하는 것을 확인할 수 있었다.

[0043] 1.2. DRG2 녹아웃 마우스의 몸무게 변화 확인

[0044] 실시예 1.1과 동일한 방법으로 패혈증을 유도하고, 24시간 마다 몸무게를 측정하였다. 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[0045] 도 2에 나타난 바와 같이, NaCl을 제공한 마우스에서는 야생형 마우스와 DRG2 녹아웃 마우스 모두에서 급격한 몸무게 감소를 확인할 수 있었다(도 2B). DRG2 녹아웃 마우스의 경우에는 3일 차에 모두 사망하였기 때문에 더 이상 몸무게를 측정할 수 없었다. LiCl을 전처리한 야생형 마우스의 경우에는 초반에는 몸무게가 약하게 감소되는 추세를 보였으나, 6일차 이후에는 다시 몸무게가 회복되는 것을 확인하였으며, 이를 통하여 GSK-3 β 를 억제하였을 때, 야생형 마우스에서 패혈증이 치료되어 회복되어가고 있는 것을 확인할 수 있었다(도 2C). 반면, LiCl을 전처리한 DRG2 녹아웃 마우스에서는 LiCl을 전처리하지 않은 DRG2 녹아웃 마우스와 유사한 몸무게 감소를 확인할 수 있었다(도 2E). 상기 결과들을 통하여, DRG2 녹아웃 마우스에서는 GSK-3 β 를 억제하여도 패혈증이 전혀 완화되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 이는 생존률 결과와 일치하는 결과임을 확인하였다.

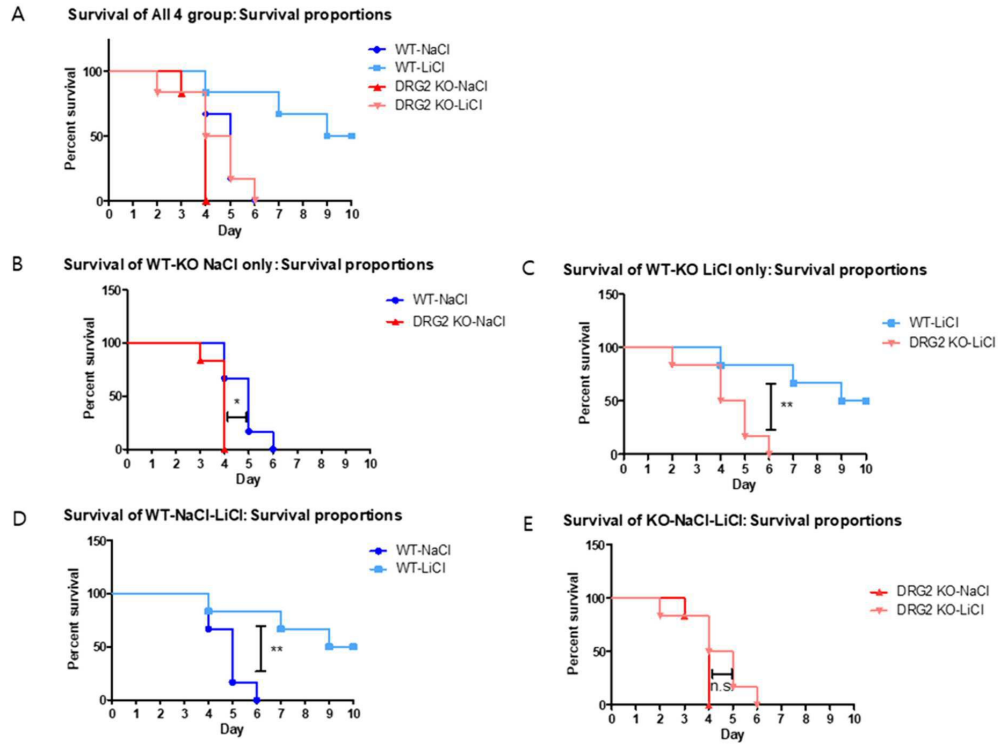
[0047] 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 DRG2 유전자 및/또는 단백질은 세균 감염에 의한 패혈증의 치료에 매우 중요한 역할을 담당하고 있으며, DRG2 유전자가 발현되지 않아, DRG2 단백질이 생성되지 않는 상황에서는 패혈증 치료에 대한 민감도가 현저히 감소되는 것을 확인하였다. 따라서, DRG2 단백질의 발현을, 또는 활성을 증가시킬 수 있는 유도제는 패혈증 치료 효과를 현저히 증가시킬 수 있으며, 본 발명의 DRG2 유도제를 유효성분으로 포함하는 조성물은 패혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[0049]

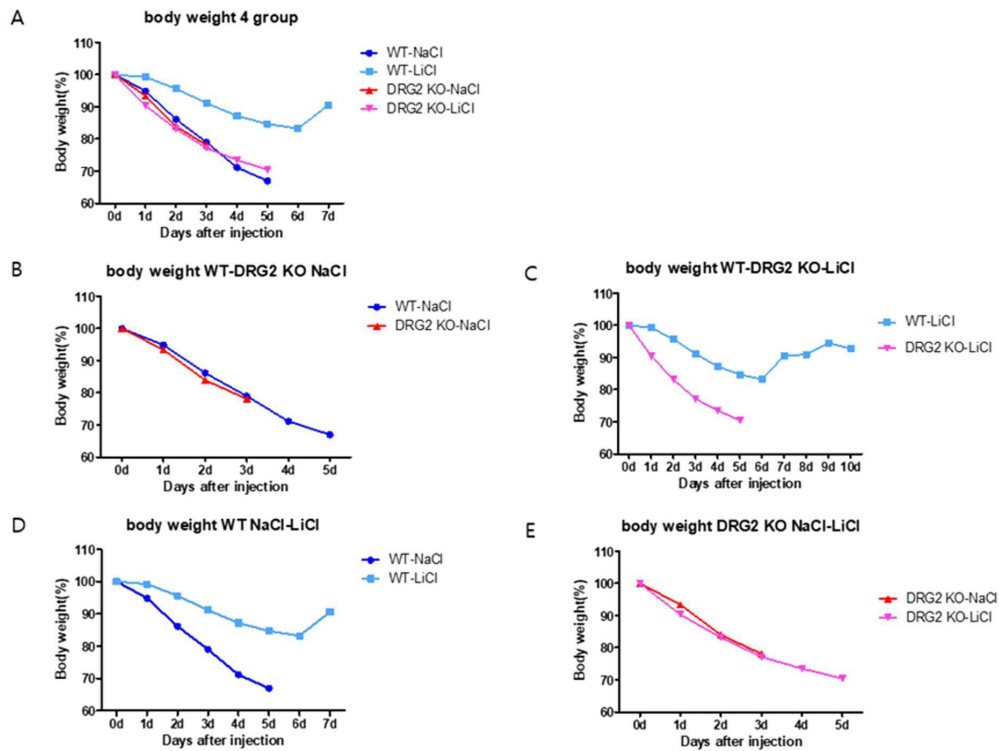
전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

- <110> University of Ulsan Foundation For Industry Cooperation
RopheLBio Co., Ltd.
- <120> Composition for preveting or treating sepsis comprising DRG2 inducer
- <130> MP21-053
- <160> 2
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 364
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Met Gly Ile Leu Glu Lys Ile Ser Glu Ile Glu Lys Glu Ile Ala Arg

1 5 10 15

Thr Gln Lys Asn Lys Ala Thr Glu Tyr His Leu Gly Leu Leu Lys Ala

20 25 30

Lys Leu Ala Lys Tyr Arg Ala Gln Leu Leu Glu Pro Ser Lys Ser Ala

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

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

 165 170 175
 Ile Tyr Phe Lys Pro Lys Lys Gly Gly Gly Ile Ser Phe Asn Ser Thr
 180 185 190
 Val Thr Leu Thr Gln Cys Ser Glu Lys Leu Val Gln Leu Ile Leu His
 195 200 205
 Glu Tyr Lys Ile Phe Asn Ala Glu Val Leu Phe Arg Glu Asp Cys Ser
 210 215 220
 Pro Asp Glu Phe Ile Asp Val Ile Val Gly Asn Arg Val Tyr Met Pro
 225 230 235 240

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

290	295	300	
Asp Ala Ile Ile Leu Arg Lys Gly Ala Ser Val Glu His Val Cys His			
305	310	315	320
Arg Ile His Arg Ser Leu Ala Ser Gln Phe Lys Tyr Ala Leu Val Trp			
	325	330	335
Gly Thr Ser Thr Lys Tyr Ser Pro Gln Arg Val Gly Leu Thr His Thr			
	340	345	350
Met Glu His Glu Asp Val Ile Gln Ile Val Lys Lys			
	355	360	
<210>	2		
<211>	1095		
<212>	DNA		
<213>	Homo sapiens		
<400>	2		
atggggatct tagagaagat ctcgagatc gagaaggaga tcgctcggac acagaagaac			60
aaggccactg agtatcatct gggcctgctg aaagctaagc tcgccaagta tcgggccccag			120
ctcctggaac cgtccaaatc ggccctgtcc aaaggagagg gctttgatgt catgaagtgc			180
ggtgatgccc gtgtggcgt gattggattt ccctctgtgg gtaagtccac attcttgagt			240
ctgatgacct ccacggccag cgaggcagcg tcctatgagt tcaccactct gacgtgtatt			300
cctgggggtca ttgaatacaa aggtgccaac atccagctcc tggaccttcc tggaaatcatt			360
gaaggcgcag cccaaggaag aggcctggc cggcaggtga tcgctgtggc gcgcacggct			420
gacgtcatca tcatgatgct ggatgccacc aaggagagg tgcagaggtc tctgctggag			480
aaggagctgg agtctgtggg catccgcctc aacaagcaca agcctaacat ctacttcaag			540
ccaagaaag gtggtggcat ctctttaac tcgacagtca cgctgacca gtgctcggaa			600
aagctggtgc agctcatcct gcacgaatac aagatcttca atgcagaagt gcttttccga			660
gaagactgct ccccggaaga gttcatcgat gtgatcgtgg gcaaccgggt gtacatgccc			720
tgctgtatg ttataacaa aatcgaccag atctccatgg aagaggtgga ccgctggcc			780
cgaaaaccca acagtgtgt catcagctgc ggcatgaagc tgaacctgga ctatctgctg			840
gagatgcttt gggagtactt ggccctgacc tgcactaca ccaagaagag aggacagagg			900
ccagacttca cagacgcat cattctccgg aaagggcct cagtggagca cgtgtgccac			960
cgcatccacc ggtcactgc cagccagttc aagtacgcc tgggtggtggg caccagcacc			1020

aagtacagtc cgcagcgggt gggcctgacc cacacatgg agcatgagga cgtcatccag	1080
atcgtgaaga agtaa	1095