



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0080773
(43) 공개일자 2016년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/7056 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0193862

(22) 출원일자 2014년12월30일

심사청구일자 2014년12월30일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

한양대학교 에리카산학협력단

경기도 안산시 상록구 한양대학로 55

(72) 발명자

조은경

대전광역시 유성구 봉명로48, 805동 702호(원신흥동, 신안인스빌아파트)

양철수

경기도 안산시 단원구 광덕2로 74 그린빌 1211동 104호

김진만

대전광역시 유성구 엑스포로339번길 320 싸이언스빌 7동 303호

(74) 대리인

김원준

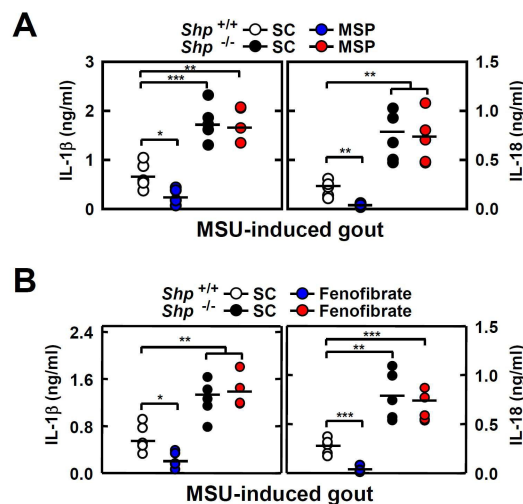
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 SHP를 유효성분으로 하는 통풍 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 고아 핵 수용체의 일종인 SHP를 유효성분으로 포함하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2007-0054932
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	선도연구센터지원사업/기초의약학(MRC)
연구과제명	감염 신호에 의한 생체방어 면역조절 기전 분석 및 감염치료 기반기술 개발
기 여 율	4/10
주관기관	충남대학교
연구기간	2007.05.01 ~ 2016.02.29이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	2011-0030049
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	이공분야 기초연구사업/선도연구센터지원사업 / SRC
연구과제명	감염 및 염증 신호 조절의 후성유전학적 연구를 통한 숙주 방어 기전 분석
기 여 율	2/10
주관기관	한양대학교
연구기간	2011.09.07 ~ 2018.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	A100588
부처명	보건복지부
연구관리전문기관	한국보건산업진흥원
연구사업명	염증신호 조절을 이용한 당뇨병 전환 제어 타겟 발굴 및 임상 적용
연구과제명	보건의료기술연구개발사업
기 여 율	4/10
주관기관	보건복지부
연구기간	2010.05.01 ~ 2015.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

SHP(Small Heterodimer Partner)를 유효성분으로 포함하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 2 항에 있어서,

상기 SHP는 체내에서 SHP의 발현을 증가시키는 약물의 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 약물은 AICAR(5-amino-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide) 또는 페노파이버레이트(fenofibrate) 또는 MSP(재조합 대식세포 자극 단백질)인 것을 특징으로 하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 SHP는 SHP를 코딩하는 유전자의 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 유전자는 발현벡터 내에 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물.

청구항 6

SHP(Small Heterodimer Partner)를 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 통풍 예방 및 증상 개선용 건강식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 통풍의 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 통풍은 서구사회에서 약 1%의 유병률을 나타내는 질환으로 나이가 증가하고 혈청 요산 농도가 높아질수록 증가한다. 최근 우리나라에서도 고령화 및 식이습관의 변화와 대사성 질환의 증가로 인하여 유병률이 급속하게 증

가하고 있다.

[0003] 통풍은 혈액 내에 요산의 농도가 높아지면서 요산염 결정이 관절의 연골, 힘줄, 주위 조직에 침착되는 질병이다. 요산염 결정의 침착은 관절의 염증을 유발하여 극심한 통증을 동반하는 재발성 발작을 일으키며, 통풍결절(tophi)이 침착되면서 관절의 변형과 불구가 발생하게 된다. 관절의 이상 외에도 다양한 신장질환을 일으키고 요산에 의해 콩팥에 돌이 생기는 콩팥돌증(nephrolithiasis, 신석증)이 나타나기도 한다.

[0004] 요산은 퓨린의 마지막 대사물로서 잔틴 산화효소(xanthine oxidase)라는 효소를 갖고 있는 간과 소장에서 합성되어 혈장, 체액, 관절액 내에서는 요산의 이온화된 형태인 요산염(monosodium urate)으로 존재한다. 요산염의 2/3~3/4은 신장을 통해 배설되고 나머지는 장을 통해 배설된다. 혈액 내 요산 농도가 7.0mg/dL 이상을 넘는 고요산혈증은 요산이 과잉 생산되는 경우와 요산의 배설이 감소되는 경우로 나눌 수 있다. 통풍은 주로 남성에서 발생하는데, 이는 남성은 콩팥에서의 요산 제거 능력이 나이가 들수록 감소하는데 반하여 여성은 폐경 이전까지는 여성호르몬의 영향으로 요산 제거 능력이 유지되기 때문이다.

[0005] 통풍은 1) 무증상 고요산혈증, 2) 급성 통풍성 관절염, 3) 간헐기 통풍, 4) 만성 결절성 통풍 등 전형적인 4단계를 거친다. 치료하지 않은 통풍 환자는 첫 번째 급성 통풍발작 후 6개월에서 2년 사이에 두 번째 발작이 발생하며, 재발이 지속되면 점점 발작 사이의 증상이 없는 기간이 짧아지고 결국 지속적인 통증이 나타나고 관절 내에 요산이 침착되어 관절이 파괴되고 뼈의 일부가 삭아 없어지게 된다.

[0006] 급성 통풍의 치료에는 비스테로이드성 항염제, 콜히친 또는 당질코르티코이드 중 환자에게 가장 적절한 약제를 선택하여 사용한다. 비스테로이드성 항염제는 진단이 확실한 급성 통풍의 치료에 가장 흔히 사용되나, 신장과 위장관출혈이 있는 경우에는 사용에 주의가 필요하다. 콜히친 역시 전통적으로 많이 사용되는 약제이나 고용량 사용 시 심각한 부작용이 발생할 수 있으며, 신장기능이나 간기능이 저하된 경우에는 투여량을 줄여야 한다. 당질코르티코이드는 비스테로이드성 항염제나 콜히친을 사용할 수 없는 경우 사용되나, 감염성 관절염이 동반되거나 고혈당이 심하거나 당조절이 되지 않는 경우에는 사용할 수 없다. 만성기 통풍의 치료는 완치의 개념보다는 관리의 개념으로 치료하며, 2회 이상 급성 통풍 발작이 있다면 요산강하제를 사용하게 된다. 그러나 요산강하제로 사용되는 약물들 역시 많은 부작용을 나타내어 그 사용에 주의를 요한다. 따라서 새로운 작용 타겟에 의한 급성 또는 만성기 통풍의 치료제의 개발이 여전히 요구된다.

[0007] NROB2로도 불리우는 SHP(small heterodimer partner, Mouse Genome Informatics accession code, 1346344)는 다양한 핵 수용체 중 비정형적인 고아 핵 수용체로 주로 핵 속에서 다수의 전사인자 또는 다른 핵 수용체와 결합하여 전사조절에 관여한다. SHP는 전형적인 DNA-결합 도메인이 없이 추정 상의 리간드 결합 도메인만을 갖는다. 지난 20여년간의 많은 연구들을 통해 고아 핵 수용체 SHP는 생체 내 대사경로 조절에서 여러 가지 유전자의 보조 억제제로서 역할을 한다고 알려져 왔으며, 특히 글루코스, 담즙 및 지방의 대사에 연루된 것이 알려져 있다. 그러나 SHP가 신장 질환의 예방 및 치료에 효과가 있음은 아직 보고된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 새로운 작용 메커니즘에 의한 통풍 치료제를 제공하고자 하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 진술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 SHP(Small Heterodimer Partner)를 유효성분으로 포함하는 통풍 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0010] 요산염을 주사하여 인위적으로 통풍을 유발시킨 마우스 모델에서 SHP의 발현 증가는 관련 사이토카인의 분비를 크게 억제하였다. 하기 실시예에서는 SHP 발현을 증가시키는 약물을 사용하였으나, SHP를 녹아웃 시킨 마우스에서는 통풍에 의한 사이토카인 분비에 영향을 미치지 못하여, 발현이 증가된 SHP가 실질적인 유효성분임을 확인할 수 있었다. 따라서 SHP 그 자체를 처리하는 경우에도 동일한 효과를 얻을 수 있음은 명백하다.

[0011] 또는 하기 실시예에서와 같이 본 발명에서 SHP는 체내에서 SHP의 발현을 증가시키는 약물의 형태로 제공될 수 있다. AICAR(5-amino-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide)나 페노파이버레이트(fenofibrate),

MSP(재조합 대식세포 자극 단백질)와 같은 약물은 AMPK(5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) 활성화를 통하여 SHP 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

[0012] 또는 본 발명에서 상기 SHP는 SHP를 코딩하는 유전자의 형태로 제공될 수 있다. 상기 유전자는 DNA, RNA 또는 PNA를 포함한다. 상기 유전자는 발현벡터 내에 포함된 형태로 상기 발현벡터를 당업계에서 공지된 다양한 방법으로 감염 또는 형질도입하여 발현형으로 표적 세포 내에 도입시킬 수 있다.

[0013] 상기 약학 조성물은 약제학적 분야에서 공지의 방법에 의하여, 그 자체 또는 약학적 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다.

[0014] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 본 발명에서 상기 '약제학적으로 유효한 양'이란 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 유효 용량 수준은 환자의 질병 종류, 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 단독 또는 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있을 것이다.

[0015] 본 발명은 또한 SHP를 유효성분으로 포함하는 통풍 예방 및 증상 개선용 건강식품 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태로 가공될 수 있으며, 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성식품류 등이 있다.

발명의 효과

[0016] 이상과 같이 본 발명의 조성물은 통풍 모델에서 현저한 효능을 나타내어 새로운 작용 메카니즘에 의한 통풍의 예방 및 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 통풍 유발 마우스의 복강 세척액에서 사이토카인의 발현에 대한 SHP의 영향을 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하 첨부된 도면과 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 도면과 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0019] 실시예

[0020] 실시예 1 : SHP 결손 마우스의 제작

[0021] wild type C57BL/6 마우스(SHP^{+/+} 마우스)를 Samtako Bio Korea(경기도, 대한민국)에서 구입하였으며, Dev. Cell 3 721-731(2002)에 기술된 방법에 따라 SHP 유전자의 target deletion이 일어난 마우스(SHP^{-/-} 마우스)를 제작하였다. 마우스는 특정 병원체 부재 상태에서 사육하였다.

[0022] 실시예 2 : 마우스의 통풍 모델에서의 SHP의 효능 평가

[0023] 1) 통풍의 유발

[0024] 실시예 1에서 준비한 6~10 주령의 $\text{Shp}^{+/+}$ 마우스와 $\text{Shp}^{-/-}$ 마우스를 각각 5마리씩 4개의 군으로 나누었다. 각 군에서 마우스는 주령과 성이 매치되도록 하였다. A에서는 실험군으로 MSP(Macrophage-stimulating protein, 352-MS, R&D Systems) 500mg/kg씩 대조군은 PBS 100 μl 씩을 7일간 복강 내 주사하였다. 그리고 B에서는 실험군으로 Fenofibrate (F6020, Sigma) 100mg/kg씩 대조군은 corn oil 100 μl 씩을 7일간 경구 투여하였다.

[0025] 이후, MSU(monosodium urate, 요산염) crystal을 1mg/kg의 농도로 복강 내 주사하여 인위적으로 통풍을 유발하였다.

[0026] 2) 복강 세척액 중 사이토카인 비교

[0027] 1)에서 인위적으로 통풍을 유발한 마우스를 요산염 주사 6시간 후 복막강을 살균된 PBS로 씻어내고 복강 세척액을 원심분리하여 상등액을 Amicon Ultra Centrifugal Filters(Millipore)로 농축한 후 ELISA 방법으로 사이토카인의 발현량을 분석하였다.

[0028] 도 1은 IL-1 β 및 IL-18의 분석결과를 보여주는 그래프로 $\text{Shp}^{+/+}$ 마우스에 비해 $\text{Shp}^{-/-}$ 마우스의 복강 삼출물에서 해당 사이토카인 발현량이 크게 증가한 것을 알 수 있다. SHP의 발현을 증가시키는 것으로 알려진 MSP 혹은 Fenofibrate 의 처리는 $\text{Shp}^{+/+}$ 마우스에서는 사이토카인 발현을 크게 감소시켰으나, $\text{Shp}^{-/-}$ 마우스에서는 유의적인 차이가 없었다.

[0029] 이러한 결과로부터 실질적으로 SHP가 통풍의 치료에 효과를 나타냄을 확인할 수 있다.

도면

도면1

