



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0045060
(43) 공개일자 2013년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/17 (2006.01) A61K 38/02 (2006.01)

A61K 38/03 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0109505

(22) 출원일자 2011년10월25일

심사청구일자 2012년11월20일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

권기환

서울시 강남구 압구정동 한양아파트 55동 702호

박성하

서울특별시 강남구 압구정로29길 69, 1208호 (압구정동, 현대아파트202동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 6 항

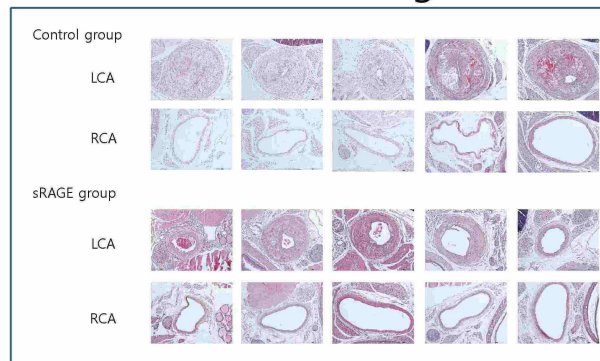
(54) 발명의 명칭 가용성 RAGE를 포함하는 동맥경화 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 가용성 RAGE 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는 동맥경화 예방 또는 치료용 조성물, 가용성 RAGE 폴리펩티드 또는 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 동맥경화의 예방 또는 치료방법 및 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치에 관한 것이다. 본 발명은 동맥경화반 형성, 혈관 크기 증가 및 중막 증식에 의한 혈관 재형성을 억제할 뿐만 아니라, 혈관 재협착 역시 효과적으로 억제할 수 있으므로 동맥경화 및 혈관 재협착의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3

H & E staining



(72) 발명자

최동훈

서울특별시 서초구 신반포로 270, 129동 1801호 (반포동, 반포자이아파트)

홍성유

서울특별시 동대문구 제기로 129, 106동 1504호 (청량리동, 한신아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0019696

부처명 교육과학기술부

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 혈관성형 후 재협착 억제 신기술 개발

주관기관 이화여자대학교

연구기간 2011.06.01 ~ 2016.05.31

특허청구의 범위

청구항 1

가용성 RAGE(soluble receptor for advanced glycation end products) 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는 동맥경화 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 가용성 RAGE 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 혈관 내 동맥경화반 형성 및 혈관 재협착을 억제하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 국소 투여용 약물 전달 장치는 상기 조성물이 도포된 스텐트인 것인 장치.

청구항 6

가용성 RAGE(soluble receptor for advanced glycation end products) 폴리펩티드 또는 제1항의 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 인간을 제외한 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 동맥경화의 예방 또는 치료방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 가용성 RAGE 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는 동맥경화 예방 또는 치료용 조성물, 가용성 RAGE 폴리펩티드 또는 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 동맥경화의 예방 또는 치료방법 및 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 성인병 증가와 더불어 동맥경화, 고지혈증, 심근경색 등의 심혈관계 질환이 크게 증가하고 있다. 대표적인 심혈관계 질환으로서 동맥경화(Atherosclerosis)는 지질대사와 관련된 유전적 요인과 식습관, 흡연, 운동부족 등의 환경적 요인에 의하여 동맥이 경화되는 질환으로, 뇌동맥 또는 관상동맥에서 일어나기 쉬우며, 이로 인하여 심장질환, 뇌혈관 질환 등의 심혈관계 질환으로 발전하게 된다. 뇌동맥경화의 경우에는 두통, 현기증, 정신장애 등을 나타내고 뇌연화증의 원인이 되며, 관상동맥경화의 경우에는 심장부에 동통과 부정맥을 일으켜 협심증, 심근경색 등의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 또한, 이로 인해 고혈압, 심장병, 뇌일혈 등이 유발되어, 동맥경화로 인한 질병이 현대 사회에 있어, 특히 50~60대의 남성들에게 가장 큰 사망요인으로 부각되고 있다.

[0003] 이러한 동맥경화는 만성 염증 질환으로, 이 질병의 초기 징후는 동맥의 혈관은 정상처럼 보이나 지방괴(fatty streak)라 불리는 지방침착이 혈관의 내막(intima)에 쌓여있게 된다. 지방괴는 내피세포층을 자극함으로써 단핵세포들을 내막부분으로 끌어 모으고 이 단핵세포들이 마크로파지로 분화되어 지방적을 삼켜버린다. 과도한 지방을 흡수한 일부 대식세포는 거품세포(foam cell)로 바뀌어 혈관 평활근 세포(smooth muscle cell, SMC)의 성장을 자극하고 평활근 세포가 혈관내막으로 이동하도록 자극하는 인자들을 분비한다. 이런 연속적인 일련의 과정들이 혈관폐색을 일으킨다. 혈관 강(lumen)으로 노출된 평활근 세포는 혈소판을 끌어 모으고 동시에 혈전증을 촉진하게 되며 결국 상처 부위의 동맥경화반(plaque) 형성을 유도한다. 관상동맥의 동맥경화반 형성은 심장근육으로 흐르는 혈류를 감소시켜 결국 협심증, 심근경색, 그리고 죽음에까지 이르게 한다.

[0004] 한편, 현재 임상적으로 사용되고 있는 동맥경화 치료제는 대표적으로 스타틴계열의 약물로서 주로 총콜레스테롤 및 저밀도 지방단백질의 생합성을 저해함으로써 혈관에 콜레스테롤이 축적되는 것을 억제하는 효과를 가진다. 그러나, 이러한 약물들은 비용이 고가일 뿐만 아니라, 당뇨 고위험군에게 선택적인 투여가 필요하며, 최근에는 이러한 스타틴계열 약물이 수면장애, 기억상실, 성적 기능이상, 우울증, 간질성 폐질환 등을 포함한 부작용의 우려가 있다고 알려지고 있다. 따라서, 동맥경화 치료에 사용할 수 있는 치료제로서, 인체에 부작용의 우려가 없으며 효과적으로 동맥경화를 치료할 수 있는 치료제 개발이 절실히 요구되고 있다.

[0005] 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 동맥경화 치료제를 개발하기 위하여 예의 노력한 결과, 동맥경화 유발 마우스 모델에 sRAGE를 투여한 경우, 동맥경화반 형성과 혈관 재협착이 현저히 억제되고, 염증에 의한 혈관크기 증가가 일어나지 않음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 가용성 RAGE(soluble receptor for advanced glycation end products) 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는 동맥경화 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 가용성 RAGE 폴리펩티드 또는 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 동맥경화의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 가용성 RAGE(soluble receptor for advanced glycation end products) 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는 동맥경화 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명에서, "가용성 RAGE 폴리펩티드(soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE)"란 최종당화산물에 대한 막 관통 수용체인 RAGE(receptor for advanced glycation end products)의 디코이 수용체(decoy receptor)로서, 막 관통 도메인(transmembrane domain)이 결여된 RAGE 유사체(isoform)를 의미한다.

[0011] 상기 가용성 RAGE는 RAGE와 이의 리간드간의 결합을 방해하는 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 발명의 목적상 상기 가용성 RAGE 폴리펩티드는 RAGE와 이의 리간드간의 결합을 방해하는 활성을 나타내는 한 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.

[0012] 상기 가용성 RAGE의 아미노산 서열은 미국 국립생물정보센터(NCBI)에 공개되어 있으며, 예를 들어 NCBI accession No. ACF47652, ACF47653, ACF47654, ACF47655, ACF47656 및 BAC65465에 공개되어 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 상기 가용성 RAGE 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어질 수 있다.

- [0013] 본 발명에서, "예방"이란 조성물의 투여에 의해 동맥경화에 의한 증상을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하며, "치료"란 조성물의 투여에 의해 동맥경화에 의한 증세가 호전되거나 이렇게 변경하는 모든 행위를 의미한다.
- [0014] 본 발명에서는 하기의 방법을 통하여 본 발명에 따른 조성물의 우수한 항동맥경화 효과를 확인하였다. 구체적으로, 인간에서의 동맥경화증 발생의 병태생리학적인 특징과 가장 유사한 마우스 모델을 제조하기 위하여, 8주령의 유전자 변형 마우스(apolipoprotein E knock out mouse)의 좌측 경동맥의 4개의 주요한 가지 중에서 가장 작은 하나의 가지(superior thyroid artery)만 남기고 나머지 주요 가지(internal/external carotid artery, ophthalmic artery)들을 모두 결찰시키고, 2주간 고지방 식이를 공급하였다. 이후, 상기 마우스 모델에 동량의 sRAGE 또는 생리식염수를 2주간 매일 투여한 후, 혈관 재형성, 혈관 협착 및 동맥경화반 형성 여부를 확인하였다. 그 결과, sRAGE 투여군은 혈관의 크기 증가와 중막 증식을 비롯한 혈관 재형성이 거의 일어나지 않았으며(도 3 및 4), 대조군에 비해 혈관 협착이 적게 일어났으며(도 3 및 5), 동맥경화반 형성 역시 현저히 억제되었다(도 3 및 6).
- [0015] 이러한 결과를 종합해 보면, sRAGE가 동맥경화 및 혈관 재협착의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 조성물은 동맥경화 및 혈관 재협착의 예방 및 치료에 효과적이다.
- [0016] 일반적으로, 혈관 재협착은 동맥경화와 많은 과정 및 기전을 공유하는 것으로 이해되고 있다(Nature, 362:801-809, 1993; Circulation, Res., 77:445-465, 1995). 따라서, 본원에서 공개되는 치료방법은 동맥경화, 특히 아테롬성 동맥경화뿐만 아니라, 혈관 재협착을 치료하고 예방 또는 증상을 개선하는데 사용될 수 있다.
- [0017] 또한, 혈관 재협착을 치료하기 위한 목적으로 사용되는 경우에는 경피적 관동맥 성형술 이후의 재협착을 방지하기 위하여 사용될 수 있으며, 경피적 관동맥 성형술의 예로는 풍선혈관 성형술, 스텐트 삽입, 관동맥 우회술 및 동맥-정맥 문합술 등이 있다.
- [0018] 또한, 본 발명의 조성물은 동맥경화 및 혈관 재협착을 억제함에 따라, 동맥경화 및 혈관 협착이 주요 원인이 되는 심혈관계 질환의 치료 또는 예방 효과가 있다. 상기 심혈관계 질환은 심부전, 고혈압성 심장질환, 부정맥, 선천성 심장질환, 심근경색증 및 협심증 등의 심장질환과, 뇌졸중 및 말초혈관질환 등의 혈관질환을 포함하는 질환으로서, 광범위하게는 허혈성 심혈관 질환이다.
- [0019] 따라서, 다른 하나의 양태로서 본 발명은 가용성 RAGE를 포함하는 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치를 제공한다. 바람직하게, 상기 약물 전달 장치는 본 발명의 조성물을 도포한 이식 가능한 스텐트일 수 있다.
- [0020] 본 발명에서, "스텐트"란 관내 적용(endoluminal application), 예를 들면, 혈관 내에 적용하기 위한 일반적인 장치를 의미하는 것으로, 혈액의 흐름이 순조로워야 되는 부위에 질환이 발생하여 그 흐름에 장애가 발생하였을 때, 외과적으로 개복 수술을 하지 않고 x-선 투시하에서 좁아지거나 막힌 혈관부위에 삽입하여 혈액의 흐름을 정상화시키는 원통형의 의료용 재료를 의미한다.
- [0021] 구체적인 일 양태로서, 본 발명에 따른 스텐트를 제조하기 위하여, 상기 조성물을 스텐트에 코팅한다. 스텐트에 조성물을 코팅하는 방법으로는 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 통상의 코팅방법을 적용할 수 있고, 예를 들어 침염코팅(dip-coated)과 고분자와 함께 코팅(polymer coated) 하는 방법이 있으며, 침염코팅법은 가장 간단한 코팅 방법이며, 약학 조성물만이 코팅되기 때문에 약물만의 생물학적 효과를 관찰하기에 용이하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물이 천천히 방출될 수 있도록 상기 조성물을 약물방출형 스텐트에 고분자 물질과 혼합한 후 코팅하여 본 발명의 스텐트를 제조할 수 있다. 약물방출형 스텐트에 사용될 수 있는 고분자 물질은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 폴리우레탄, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, PLLA-폴리-글라이콜산 공중합체(PLGA), 폴리카프로락톤, 폴리-(하리드록시부티레이트/하리드록시발레레이트)공중합체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리테트라 플루오로에틸렌, 폴리(2-하리드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(에테루레탄 우레아), 실리콘, 아크릴, 에폭사이드, 폴리에스테르, 우레탄, 파알렌, 폴리포스파진 고분자, 플루오로 고분자, 폴리아마이드 및 폴리올레핀 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 상기 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량

제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0024] 상기 본 발명의 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.

[0025] 상기 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 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 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 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 있다.

[0026] 본 발명의 조성물은 동맥경화의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0027] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 가용성 RAGE 폴리펩티드 또는 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 동맥경화의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0028] 본 발명에서, "개체"란 동맥경화가 이미 발병되었거나 발병될 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다.

[0029] 상기 가용성 RAGE 또는 이를 포함하는 본 발명에 따른 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있으며, 목적하는 바에 따라 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 피 내 투여, 경구 투여, 비 내 투여, 폐 내 투여, 직장 내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 상기 가용성 RAGE 또는 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

발명의 효과

[0030] 본 발명은 동맥경화반 형성, 혈관 크기 증가 및 중막 증식에 의한 혈관 재형성을 억제할 뿐만 아니라, 혈관 재협착 역시 효과적으로 억제할 수 있으므로 동맥경화 및 혈관 재협착의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 좌측 경동맥 일부를 절찰시킨 마우스 모델의 좌측 경동맥(LCA)과 우측 경동맥(RCA)에서의 동맥경화 정도를 나타낸다.

도 2는 H&E 염색된 경동맥의 각 부분(혈관강 공간, lumen ; 내탄력층, internal elastic lamina ; 외탄력층, external elastic lamina)의 사진 및 내막영역(Intimal area), 중막 영역(Medial area), 협착율(% stenosis)의 측정방법을 나타낸다.

도 3은 sRAGE 또는 생리식염수를 투여한 좌측 경동맥 일부 결찰 마우스 모델의 H&E 염색된 좌우측 경동맥 사진을 나타낸다.

도 4는 sRAGE 투여에 의한 혈관 재형성 여부를 보이는 그래프이다. 혈관크기 및 중막 증식 변화를 우측 경동맥에 대한 좌측 경동맥의 비율로 표시하였다.

도 5는 sRAGE 투여에 의한 경동맥 협착 억제력을 보이는 그래프이다.

도 6은 sRAGE 투여에 의한 동맥경화반 형성 억제력을 보이는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하, 실시예를 통해 본 발명의 구성 및 효과를 보다 더 구체적으로 설명하고자 하나, 이들 실시예는 본 발명의 예시적인 기재일뿐 본 발명의 범위가 이들 실시예에만 한정되는 것은 아니다.

[0033] 실시예 1 : 동맥경화 유발 마우스 모델의 제조

[0034] 동맥경화증을 연구하기 위한 동물 모델은 이전부터 있어 왔으나, 이들 모델은 인간의 동맥경화증 발생의 병태생리학적인 특징을 대변하지 못하는 문제가 있었다. 따라서, 본 실시예에서는 하기의 방법을 통하여 인간에서의 동맥경화증 발생의 병태생리학적인 특징과 가장 유사한 마우스 모델을 제조하였다. 구체적으로, 8주령의 유전자 변형 마우스(apolipoprotein E knock out mouse)의 좌측 경동맥(left carotid artery)의 4개의 주요한 가지 중에서 가장 작은 하나의 가지(superior thyroid artery)만 남기고 나머지 주요 가지(internal/external carotid artery, ophthalmic artery)들을 모두 결찰(ligation)하여 혈류 흐름을 현격히 차단함으로써 혈관벽의 내피세포에 미치는 전단응력(shear stress)을 감소시키고 소용돌이(oscillatory flow)를 발생시켜 내피세포의 기능을 정지시킴으로써 동맥경화를 유발하였다. 수술 후, 상기 경동맥 일부 결찰 마우스 모델에 2주간 고지방 식이를 공급하였다.

[0035] 이후, 상기 경동맥 일부 결찰 마우스 모델에서 인간에서의 동맥경화증 발생의 병리생리학적 특징과 유사하게 동맥경화가 유발되었는지 여부를 헤마톡실린 및 에오신(Haematoxylin & Eosin, H&E)으로 염색으로 확인하여, 도 1에 나타내었다. 그 결과, 경동맥 결찰 및 고식이 섭취 2주 후부터 좌측 경동맥(LCA)에서 동맥경화반이 형성되었으며, 3주 경에는 다수의 동맥경화반이 형성되었을 뿐만 아니라, 혈관의 크기도 상당히 증가하였음을 확인하였다(도 1). 이러한 결과는 인간에서의 동맥경화증 발생의 병태생리학적인 특징과 매우 유사한 마우스 모델이 제조되었음을 의미한다.

[0036] 실시예 2 : 경동맥 일부 결찰 마우스 모델에서의 sRAGE 투여에 의한 항동맥경화 효과 확인

[0037] sRAGE의 항동맥경화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1에서 제조한 동맥경화 유발 마우스 모델에 sRAGE(서열번호 1)를 투여하였다. 구체적으로, 경동맥 일부 결찰 후 sRAGE 투여 군(n=5)은 복강 내로 2 μ g씩 매일 2주간 투여하였고, 대조군(n=5)은 생리 식염수를 동량 주사하였다. 2주 후 실험동물의 조직을 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하였다. H&E 염색된 부분의 4개의 서로 다른 부분(lumen, intima, media, total vascular area)의 면적을 분석 소프트웨어(NIH Image 1.62; <http://rsb.info.nih.gov/nihimage/download.html>)로 측정하였다. 간단히 혈관강(lumen) 공간, 내탄력층(internal elastic lamina, IEL) 및 외탄력층(external elastic lamina, EEL)으로 둘러싸인 영역들을 측정하였다. 내막(intima) 영역은 IEL 영역에서 혈관강(lumen) 영역을 제외시킴으로써 측정하였고, 중막(media) 영역은 EEL 영역에서 IEL 영역을 제외시킴으로써 측정하였다. 결과분석은 각 마리 당 5장의 슬라이드의 영역 값의 평균을 사용하였다.

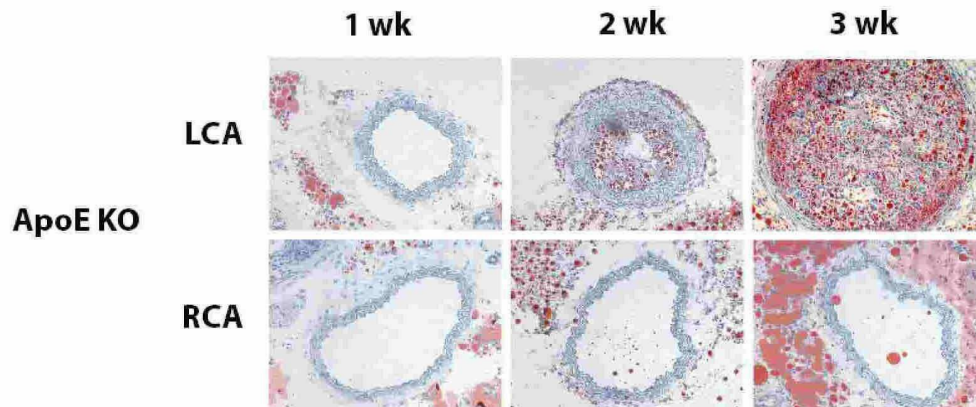
[0038] 도 2는 H&E 염색된 경동맥의 각 부분과 측정방법을 나타내며, 도 3은 H&E 염색된 경동맥 사진을 나타내며, 도 4는 sRAGE 투여에 의한 혈관크기 및 중막 증식(medial proliferation) 변화를 보이는 그래프이며, 도 5는 sRAGE 투여에 의한 경동맥 협착율(stenosis) 변화를 보이는 그래프이며, 도 6은 sRAGE 투여에 의한 동맥경화반 크기 변화를 보이는 그래프이다.

[0039] 도 3 내지 6에 나타난 바와 같이, sRAGE 투여군은 혈관의 염증 정도를 알 수 있는 혈관의 크기 증가가 나타나지 않았으며, 대조군에 비해 중막 증식 역시 현저히 낮았다(도 3 및 4). 또한, sRAGE 투여군은 대조군에 비해 혈관 협착이 적게 일어났으며(도 3 및 5), 동맥경화반 역시 현저히 적게 형성되었다(도 3 및 6). 이러한 결과는,

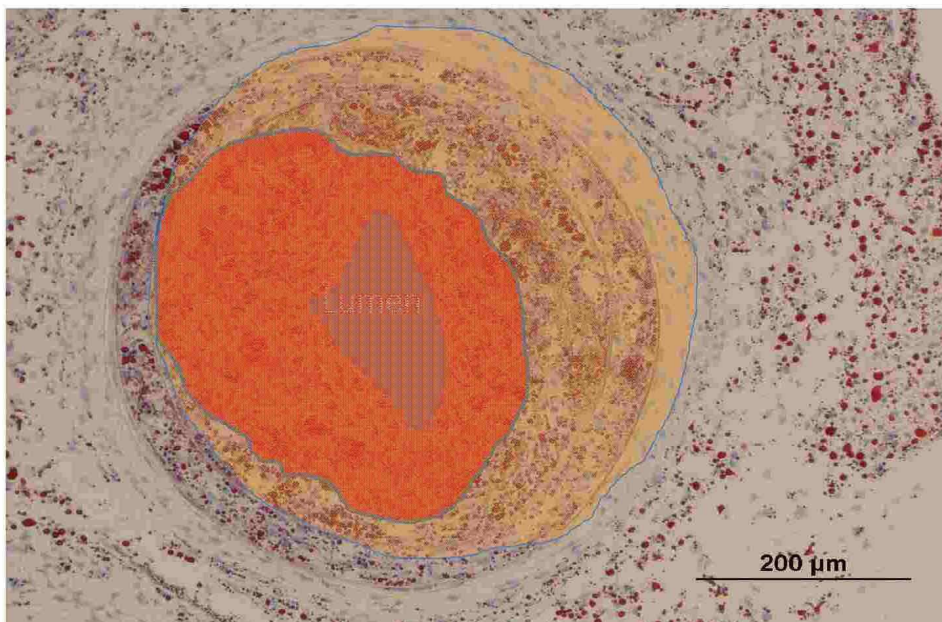
sRAGE가 혈관 재형성, 동맥경화반 형성 및 혈관 재협착을 억제할 수 있는바, sRAGE를 투여함으로써 동맥경화 및 혈관 재협착을 예방 및 치료할 수 있음을 나타낸다.

도면

도면1



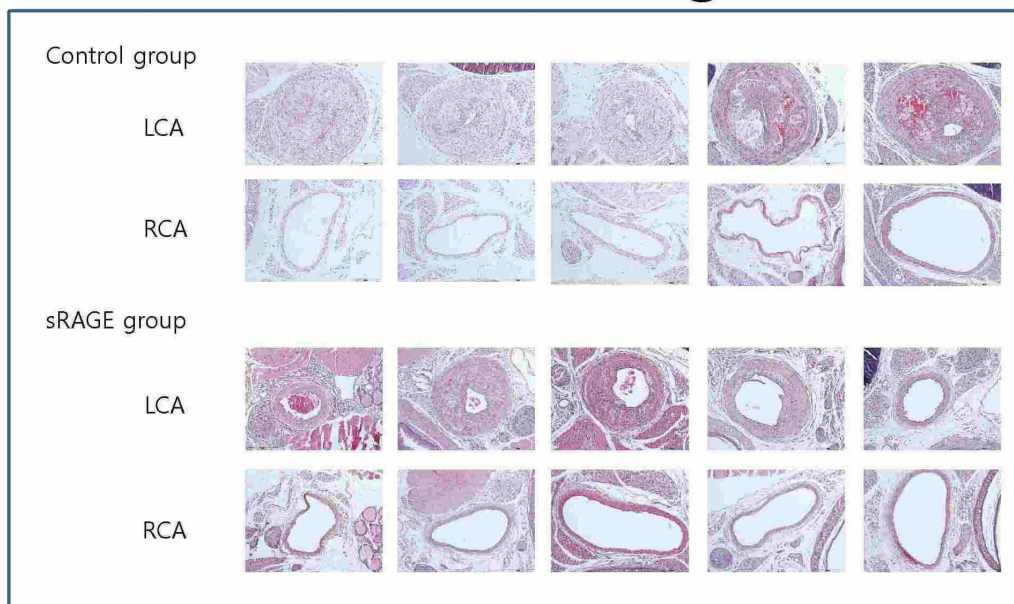
도면2



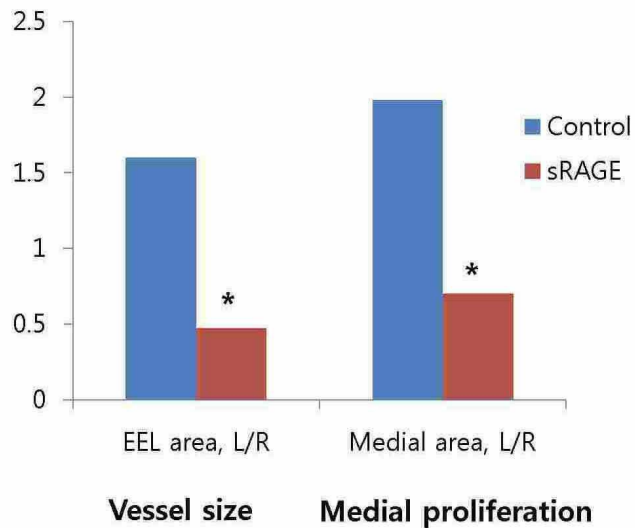
Intimal area = IEL area – luminal area
 Medial area = EEL area – IEL area
 $\% \text{ stenosis} = (1 - \text{Luminal area} / \text{IEL area}) \times 100$

도면3

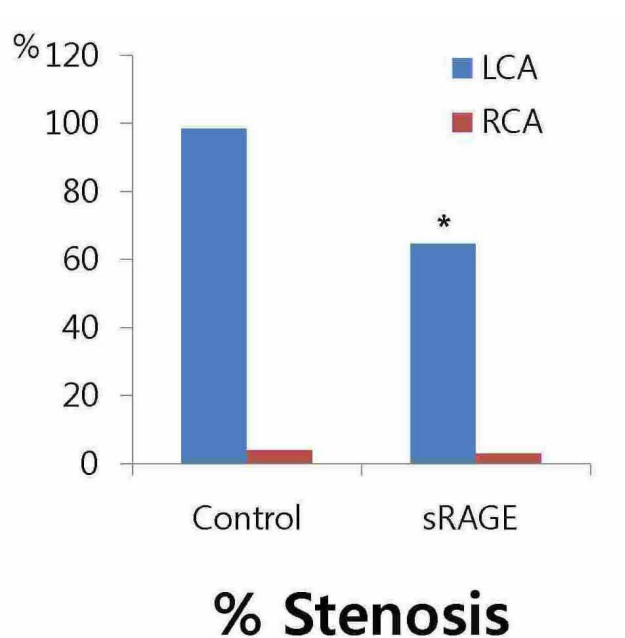
H & E staining



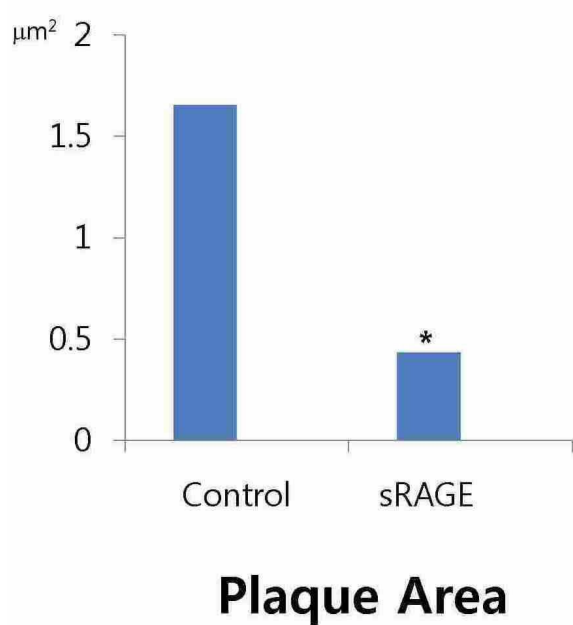
도면4



도면5



도면6



서열 목록

- <110> Ewha University - Industry Collaboration Foundation
- <120> Composition for preventing or treating arteriosclerosis
comprising soluble RAGE
- <130> PA110650/KR
- <160> 1
- <170> KopatentIn 2.0

<210> 1
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> amino acid sequence of sRAGE
 <400> 1
 Gly Gln Asn Ile Thr Ala Arg Ile Gly Glu Pro Leu Val Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Lys Gly Ala Pro Lys Lys Pro Pro Gln Gln Leu Glu Trp Lys Leu Asn
 20 25 30
 Thr Gly Arg Thr Glu Ala Trp Lys Val Leu Ser Pro Gln Gly Gly Pro
 35 40 45
 Trp Asp Ser Val Ala Gln Ile Leu Pro Asn Gly Ser Leu Leu Leu Pro
 50 55 60
 Ala Thr Gly Ile Val Asp Glu Gly Thr Phe Arg Cys Arg Ala Thr Asn
 65 70 75 80
 Arg Arg Gly Lys Glu Val Lys Ser Asn Tyr Arg Val Arg Val Tyr Gln
 85 90 95
 Ile Pro Gly Lys Pro Glu Ile Val Asp Pro Ala Ser Glu Leu Thr Ala
 100 105 110
 Ser Val Pro Asn Lys Val Gly Thr Cys Val Ser Glu Gly Ser Tyr Pro
 115 120 125
 Ala Gly Thr Leu Ser Trp His Leu Asp Gly Lys Leu Leu Ile Pro Asp
 130 135 140
 Gly Lys Glu Thr Leu Val Lys Glu Glu Thr Arg Arg His Pro Glu Thr
 145 150 155 160
 Gly Leu Phe Thr Leu Arg Ser Glu Leu Thr Val Ile Pro Thr Gln Gly
 165 170 175
 Gly Thr Thr His Pro Thr Phe Ser Cys Ser Phe Ser Leu Gly Leu Pro
 180 185 190
 Arg Arg Arg Pro Leu Asn Thr Ala Pro Ile Gln Leu Arg Val Arg Glu
 195 200 205

Pro Gly Pro Pro Glu Gly Ile Gln Leu Leu Val Glu Pro Glu Gly Gly
210 215 220

Ile Val Ala Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ile Ser Ala
225 230 235 240

Gln Pro Pro Pro Gln Val His Trp Ile Lys Asp Gly Ala Pro Leu Pro
245 250 255

Leu Ala Pro Ser Pro Val Leu Leu Leu Pro Glu Val Gly His Ala Asp
260 265 270

Glu Gly Thr Tyr Ser Cys Val Ala Thr His Pro Ser His Gly Pro Gln
275 280 285

Glu Ser Pro Pro Val Ser Ile Arg Val Thr Glu Thr Gly Asp Glu Gly
290 295 300

Pro Ala Glu Gly Ser Val Gly Glu Ser Gly Leu Gly Thr Leu Ala
305 310 315