(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0015450
(43) 공개일자 2019년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A01K 67/027 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A01K 67/027 (2013.01)
A01K 2207/20 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0013764(분할)
(22) 출원일자 2019년02월01일
심사청구일자 2019년02월01일
(62) 원출원 특허 10-2016-0122134
원출원일자 2016년09월23일
심사청구일자 2016년09월23일
기술이전 희망 : 기술양도

(71) 출원인
부경대학교 산학협력단
부산광역시 남구 신선로 365 (용당동, 부경대학교)
(72) 발명자
안예찬
부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교 대연캠퍼스 웅비관 의공학과(대연동)
김성원
부산광역시 서구 감천로 262 , 고신대복음병원 3동 1층 이비인후과(암남동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충정

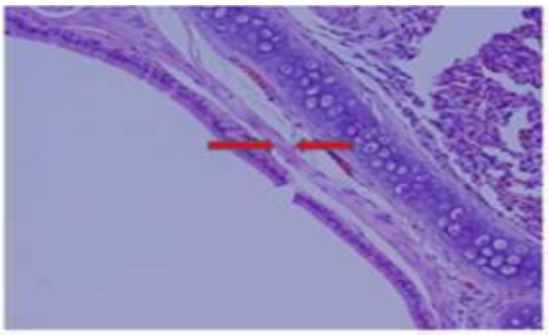
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **기도 개형 동물모델의 제작방법 및 이에 의해 제작된 기도 개형 동물모델**

(57) 요 약

본 발명은 기도 개형 동물모델의 제작방법 및 이에 의해 제작된 기도 개형 동물모델에 관한 것으로서, 인간을 제외한 동물에 메타콜린을 투여하여 기도 개형을 유발하는 단계를 포함하며, 기도 평활근에 대한 치료방법의 치료효과를 미리 볼 수 있게 하는 전임상 동물모델로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도3a



(52) CPC특허분류
A01K 2227/107 (2013.01)
A01K 2267/03 (2013.01)

(72) 발명자
옥철호
부산광역시 서구 감천로 262 ,고신대복음병원 3동 1층 내과(암남동)
이형신
부산광역시 서구 감천로 262 , 고신대복음병원 3동 1층 이비인후과(암남동)
박은기
부산광역시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 인문사회의학교실(암남동)
강현욱
부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교 대연캠퍼스 웅비관 의공학과(대연동)
김희규
부산광역시 서구 감천로 262 , 고신대복음병원 5동 1층 알레르기 내과(암남동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1525004400
부처명 해양수산부
연구관리전문기관 한국해양과학기술진흥원
연구사업명 해양수산생명공학기술개발
연구과제명 해양 융복합 바이오닉스 소재 상용화 기술 개발
기 여 율 1/1
주관기관 부경대학교산학협력단
연구기간 2015.05.01 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간을 제외한 동물에 반복적으로 메타콜린을 투여하여 기도 개형을 유발하는 단계를 포함하며,

상기 메타콜린을 투여하는 방법은, 에어로졸 분무 추진체에 연결된 산소마스크를 통해 메타콜린을 분무 흡입하는 방법인, 기도 개형 동물모델의 제작방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 투여는 1 주 내지 10 주 간 반복적으로 수행되는 것인, 기도 개형 동물모델의 제작방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 투여는 2 주 내지 4 주간 반복적으로 수행되는 것인, 기도 개형 동물모델의 제작방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 기도 개형을 유발하는 단계는, 기도상피, 기저막, 기도 평활근 등의 비후를 발생시키는 것을 특징으로 하는, 기도 개형 동물모델의 제작방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

인간을 제외한 동물의 구강 또는 비강으로 흡입시키는 것인, 기도 개형 동물모델의 제작방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 인간을 제외한 동물은 토끼인 것인, 기도 개형 동물모델의 제작방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제작된, 기도 개형 동물모델.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 기도 개형 동물모델의 제작방법 및 이에 의해 제작된 기도 개형 동물모델에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 천식은 2011년 현재 전세계 3억명이 앓고 있는 질병이며, 매해 25만명씩 천식으로 사망하고 있다.미국 천식 및 알레르기 재단(Asthma and Allergy Foundation of America) 및 국립 제약 협회 (National Pharmaceutical Council)에 따르면, 약 1700만 미국인들이 현재 천식을 앓고 있다. 또한, 우리나라의 천식 진료환자는 2002년 203만 명에서 2008년에는 226만 명으로 6년 동안 약 10%가 증가 되었다. 보건복지부 자료에 의하면, 2011년 천식의 유병률은 1998년 대비 2.5배 증가한 것으로 나타났다. 또한, 2005년 OECD 국가 평균 사망률(0.38명/1,000명)의 1/4 정도인 0.09명/1,000명으로 나타났으나, 우리나라의 천식 유병률이 지속적으로 증가하는 추세를 고려

할 때 향후 천식사망률은 더욱 증가할 전망이다. 우리나라의 천식의 사회적 비용은 적게는 2조 1천억 원, 많게는 4조 1천억 원에 이르는 것으로 추정된다.

[0003] 한편, 천식은 가역적인 장애라고 생각되었기 때문에, 이전에는 천식의 발병에 있어서 기도 개형의 효과는 알려져 있지 않았다. 그러나, 최근의 연구로 인하여, 천식으로 기도 개형(Airway Remodeling)이 일어나며, 이 개형의 정도는 천식 증상의 심각성에 비례함이 밝혀졌다. 이러한, 기도 개형과 천식의 상관관계는 천식 연구의 새로운 방법을 제시할 수 있다. 따라서, 천식의 진단, 중증도 분류 및 치료 반응의 평가를 위해서, 기도 개형의 정도를 분석할 수 있다. 현재, 천식의 진단은 증상, 폐기능 및 호산구와 관련된 알레르기 검사로 진행되고 있고, 치료에 있어서도 흡입용 스테로이드 사용으로 급성악화나 사망률이 감소하고 있다. 그러나 장기간 천식을 앓고 있는 성인의 경우는 기도 개형이 발생하여 비가역적인 병의 진행양상을 보인다. 따라서, 기도 개형은 천식환자의 예후를 나타내는 가장 중요한 지표로 알려져 있다. 그러나, 기도 개형은 1)상피세포하 기저막의 비후, 2)둘째 상피하 평활근의 비후 및 3)혈관증식으로 나타나는데, 이러한 증상은 구조적 문제라서 병리학적 진단으로만 가능하다는 문제가 있다. 기존의 천식 모델은 쥐에 난황 단백질을 노출시켜 만든 쥐 천식모델이다. 그러나 쥐의 크기로 인해, 생체바이오 마커에 치우친 연구를 할 수 있었으나 내시경 기반의 병리학적 연구를 할 수 있는 여지는 없고, 일회성 기도수축 모델로 장기간 천식으로 인한 기도 개형의 모델로는 사용할 수 없었다. 따라서, 전임상 연구를 위한 근거가 미약하고, 실제로 진단 장비나 치료기기 개발을 위한 동물실험대상이 되지 못하였다. 이에 따라, 기도 개형의 병리학적 연구를 수행할 수 있고, 새로운 치료방법을 위한 전임상적 연구를 수행할 수 있는 기도 개형 동물모델이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 대한민국 특허출원공개공보 제10-2014-0019511호

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) M. Hogman et al., Eur Respir J, 1993, 6, 177-180

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본원 발명은 기도의 염증에 의한 구조적 변화와 기능적인 변화를 측정할 수 있는 동물 모델의 제작 방법과 이에 의하여 제작된 동물 모델을 제공하고자 한다.

[0007] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은 인간을 제외한 동물에 메타콜린을 투여하여 기도 개형을 유발하는 단계;를 포함하는, 기도 개형 동물모델의 제작방법을 제공할 수 있다.

[0009] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 투여는 인간을 제외한 동물의 구강 또는 비강으로 흡입시키는 것일 수 있다.

[0010] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 메타콜린을 투여는 2주 내지 4주간 반복적으로 수행되는 것일 수 있다.

[0011] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 인간을 제외한 동물은 토끼인 것일 수 있다.

[0012] 또한, 본원의 제 2 측면으로, 상기의 방법에 의해 제작된, 기도 개형 동물모델을 제공할 수 있다.

[0013] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 동물모델은 토끼 모델일 수 있다.

발명의 효과

[0014] 기존의 천식 치료는 기관지경 가이드 하에 시술되었으나, 기관지경은 조직의 표면만 관찰할 수 있을 뿐, 기도 벽에 묻혀 있는 기도 평활근을 보여줄 수 없었다. 그러나, 내시경을 통한 고해상도 광단층 촬영 기기하 고해상도 "이미지 가이드" 하에서 평활근을 정확한 표적삼아 치료하는 방법을 적용할 수 있다면, 치료성적, 예후 향상 및 급성악화예방을 통해 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것이다.

[0015] 본 발명의 기도 개형 동물모델은 기도 평활근에 대한 상기 치료방법의 치료효과를 미리 볼 수 있게 하는 전임상 동물모델로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 기도 개형이 일어난 기도를 보여주는 이미지이다.

도 2는 광단층촬영 이미지 및 기관지내시경 초음파 이미지(EBUS)의 해상도를 비교 (scale bars: 1 mm)한 것으로, 도 2a는 말초 기관지 광단층촬영 이미지, 도 2b는 B^{10} 기관지 EBUS 이미지, 도 2c 조직검사소견을 보여주는 이미지이다.

도 3a 및 도 3b는 본원의 일 실시예에 따라 토끼에 메타콜린을 3주 흡입시키기 전(도 3a) 및 흡입시킨 후(도 3b)의 기도 평활근 비후에 대한 조직학적 관찰을 보여주는 이미지이다.

도 4a 및 도 4b는 본원의 일 실시예에 따라 토끼에 메타콜린 3주 흡입시키기 전(도 4a) 및 흡입 시킨 후(도 4 b)의 기도 평활근 비후에 대한 광 단층촬영 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0018] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0019] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0020] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용 오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~(하는) 단계" 또는 "~의 단계"는 "~ 를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

[0021] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0022] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B" 의 기재는, "A, B, 또는, A 및 B" 를 의미한다.

[0023] 이하, 기도 개형 동물모델 제작방법, 및 이에 의해 제작된 기도 개형 동물모델에 대하여 구현예 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 본원의 제 1 측면은 인간을 제외한 동물에 메타콜린을 투여하여 기도 개형을 유발하는 단계를 포함하는, 기도 개형 동물모델의 제작방법을 제공할 수 있다.

[0025] 상기 메타콜린의 투여는 메타콜린을 흡입하는 것을 포함하는데, 비강 내와 구강 및 호흡기로 투여될 수 있으며 에어로졸 추진제를 사용한 분무 또는 에어로졸화하여 흡입 투여하는 방법으로 수행할 수 있다. 구체적인 방법으론 토끼를 플라스틱 고정대에 고정시킨 뒤 에어로졸 추진체에 소아용 산소마스크를 연결한 뒤 토끼의 비강과 구강이 포함되게 연결한 뒤 고정한다. 메타콜린 2mg을 5ml의 생리식염수와 혼합한 뒤 분무기에 연결한 뒤 5분 동안 흡입하도록 한다.

[0026] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 기도 개형을 유발하는 단계에서 메타콜린을 투여하는 기간은 약 1 주 내지 약 10 주 동안 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 투여 기간은 약 1 주 내지 약 9 주, 약 1 주 내지 약 8 주, 약 1 주 내지 약 7 주, 약 2 주 내지 약 6 주, 약 2 주 내지 약 5 주, 약 2 주 내지 약 4 주, 약 3 주 동안 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0027] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 인간을 제외한 동물은 토끼일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 토끼는 뉴질랜드 백색 토끼(New Zealand White Rabbit)일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0028] 본원의 제 2 측면은 본원의 제 1 측면의 방법에 의해 제작된 기도 개형 동물모델을 제공할 수 있다. 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 동물모델은 토끼 모델일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0029] 예를 들어, 상기 기도 개형 동물모델은 천식 및 기도 개형의 원인 및 발생 과정의 규명, 천식 및 기도개형의 진단방법, 예방방법 및 치료법 개발 등의 목적으로 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0030] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

[0031] [실시예]

[0032] 기도 개형 토끼 모델의 제작

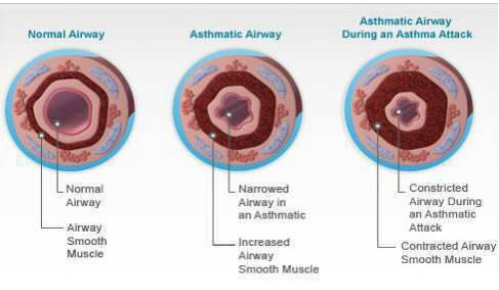
[0033] 뉴질랜드 백색 토끼를 3주간 매일 메타콜린을 반복적으로 흡입시켜 기도 개형 토끼모델을 제작하였다. 토끼의 몸통을 안은 채로 플라스틱 고정대에 고정시킨 뒤 머리부위만 구멍난 부위로 돌출되게 한다. 에어로졸 분무 추진체에 소아용 산소마스크를 연결한 뒤 돌출된 토끼의 머리부위의 비강과 구강이 포함되게 덮은 뒤 연결된 고무줄로 고정한다. 메타콜린 2mg을 5ml의 생리식염수와 혼합한 뒤 분무기에 연결한 뒤 5분 동안 흡입하도록 한다. 이때 토끼에겐 아무런 마취나 진정제를 주입하진 않는다.

[0034] 매일 같은 과정을 반복하여 흡인 시킨 뒤 3주 후 토끼를 안락사 시킨 뒤 기도를 제거하여 기도 개형 여부를 관찰하였다. 도 3a는 토끼에 메타콜린을 흡입시키지 않은 정상토끼의 기도의 병리 사진을 보여주는 것으로 기도의 상피와 기저막이 정상적인 두께를 보인다. 도 3b는 메타콜린을 3주 흡입시킨 후의 기도 평활근 비후에 대한 조직학적 소견이다. 여기에서 기도상피의 증식으로 인한 비후가 관찰되며 상피하층의 기저막 또한 정상에 비해 의미있게 비후되어 있음을 알 수 있다. 또한, 도 4a 및 도 4b는 본원의 일 실시예에 따라 토끼에 메타콜린 흡입시키기 않은 군과 도 4a) 및 흡입 시킨 후(도 4b)의 기도 평활근 비후에 대한 광 단층촬영 이미지이다. 상기 광 단층 이미지에서 나타난 바와 같이, 메타콜린을 3주간 토끼에 흡입한 경우, 기도 평활근 비후가 나타남을 알 수 있어, 기도 개형이 일어남을 알 수 있다.

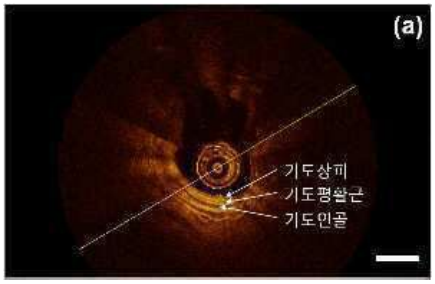
[0035] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

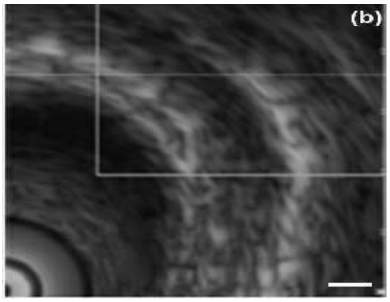
도면1



도면2a



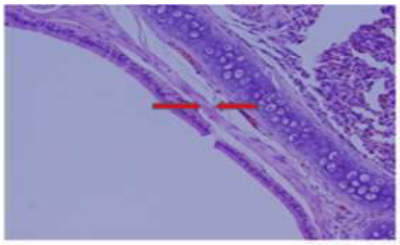
도면2b



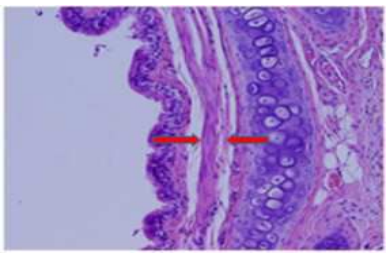
도면2c



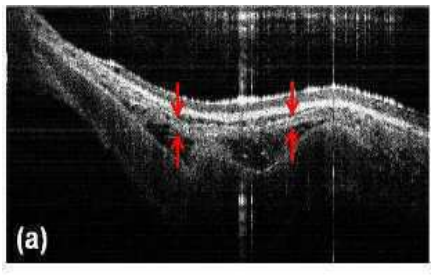
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

