



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0109356
(43) 공개일자 2016년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/28 (2015.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/28 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0033600
(22) 출원일자 2015년03월11일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
유경하
서울특별시 강남구 영동대로118길 76, 102동 202호 (삼성동, 삼성동대우엠버스카운티1차)
류정화
서울특별시 구로구 새말로 31, 109동 801호 (구로동, 롯데구로아파트)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 7 항

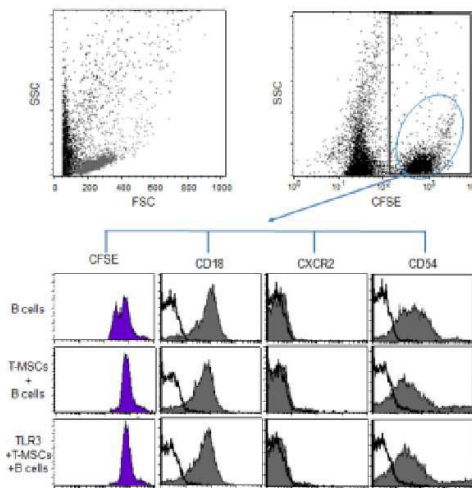
(54) 발명의 명칭 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 자가 면역 질환 예방 및 치료용 약학 조성물은 B 세포의 증식, 분화 및 성숙을 억제하여 자가 항체의 생산을 억제함으로써 자가 면역 반응을 조절하여 자가 면역 질환의 예방 및 치료에 현저한 효과를 보인다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 9/0029 (2013.01)

(72) 발명자

우소연

서울특별시 동대문구 정릉천동로 36, 102동 601호
(용두동, 래미안허브리즈아파트)

박민화

대구광역시 달서구 구마로12길 89, 502동 107호 (본동, 월성주공5단지아파트)

김보경

인천광역시 동구 송현로 50, 116동 1905호 (송현동, 솔빛마을 주공아파트)

조인호

충청남도 천안시 서북구 천안대로 999-7, 101동 2001호 (두정동, 이안더센트럴)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2013R1A1A2057468

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구

연구과제명 골수재건을 위한 새로운 조혈모세포 공급원의 발굴

기 여 율 1/2

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2014.11.01 ~ 2015.10.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2012M3A9C6049823

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 새로운 세포치료제로서 편도줄기세포의 발굴 및 기능검색 연구

기 여 율 1/2

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2014.10.01 ~ 2015.09.30

명세서

청구범위

청구항 1

편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 자가 면역 질환은 B 세포 증식 및 분화에 따라 유발되는 자가 면역 질환인 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 자가 면역 질환은 류마티스 관절염, 전신성루푸스홍반, 쇼그렌 증후군, 그레이브 병 또는 구드파스트슈 증후군(Goodpasture's syndrome)으로부터 선택된 어느 하나인 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 자가 면역 질환 예방 또는 치료는 B 세포 증식 및 분화 억제에 의한 것인 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 자가 면역 질환 예방 또는 치료는 CD18, CD40 및 CD45의 발현 억제에 의한 것인 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제용 조성물.

청구항 7

편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 B 세포 분화 억제용 조성물을 B 세포에 처리하는 단계를 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 줄기세포(stem cell)는 생물 조직을 구성하는 다양한 세포들로 분화할 수 있는 세포로서 배아, 태아 및 성체의 각 조직에서 얻을 수 있는 분화되기 전 단계의 미분화 세포들을 총칭한다.

[0003] 치료 방법으로서 최근 줄기세포 및 조직공학을 이용한 이식치료가 개발되고 있다. 하지만, 이러한 이식 치료 기법으로는 치료효과가 뛰어나고 인체의 면역반응을 일으키지 않는 안정한 세포 치료제를 개발하기 어렵다는 문제가 있다. 그 동안 여러 가지 줄기세포를 이용하여 세포 치료제로써 활용하기 위한 시도들이 진행되고 있지만, 면역 조절 능력에 대한 확인은 아직 부분적으로만 진행되고 있다.

[0004] 숙주 면역계에 의한 미생물의 항원의 인식은 그 활성이 염증성 반응의 개시에서 중요한 단계를 나타내는 선천 면역 수용체에 의하여 매개된다. 톨-유사 수용체(TLR)는 외부 항원에 대한 면역 반응을 매개하는데 중요한 역할을 한다. 예를 들어, TLR3은 합성 ds RNA 유사체 폴리-리보이노시닉- 리보시티딜릭 산(폴리(I:C))뿐만 아니라,

이중-나선 (ds) RNA를 인지하는 포유 동물 유형 인지 수용체이다. Toll like receptor 3(TLR3)은 폴리 (I:C) 또는 바이러스의 이중 나선 RNA를 인식하여 활성화되고 전-염증성 사이토카인 및 케모카인의 분비를 유도하며, 염증반응을 유도한다.

[0005] 한편, 상기와 같은 줄기세포 연구를 진행하기 위해서는 줄기세포의 원활한 공급이 필요하다. 그러나, 중간엽 줄기세포 중에서도 몇몇 줄기세포는 그 이용에 있어서 세포를 얻는데 큰 제한이 있기 때문에 그 이용이 어렵다. 예를 들어, 제대혈, 지방조직으로부터 유래한 중간엽 줄기세포는 침습적인 방법을 이용해 얻어야만 한다. 가장 비침습적인 방법을 이용해 얻을 수 있는 세포는 골수채취를 통한 중간엽 줄기세포이지만, 골수채취는 마취가 필요하고 고통을 유발하여, 그 이용에 제한이 있다. 이에 대한 대안으로 환자 맞춤형 줄기세포를 분리하기 위해 말초혈액을 이용한 세포획득법 등이 요구되고 있으나 말초혈액만으로는 성인에서 분리할 수 있는 중간엽 줄기세포의 수가 너무 적고 분리방법이 경제적이지 못하며, 분리해낸다고 해도 세포치료에 사용가능한 양만큼 증식이 원활하지 않은 경우가 대부분이기에 좀 더 실용성을 높일 수 있는 대체 방안이 필요하다. 또한, 고령인 환자에서 얻는 성체 줄기세포는 낮은 연령에게서 얻는 세포들에 비해 세포능이 현저히 떨어지며 각종 인자들의 분비 및 줄기세포의 이동 능력 등이 떨어지기 때문에, 저연령의 환자로부터 자연스럽게 분리될 수 있거나 버려지는 조직으로부터 세포를 얻을 필요성이 있다. 또한, 이렇게 얻어진 세포는 실험에 용이한 양적 확보가 가능하고 세포의 계대 배양 시에 분화능이 잘 유지될 필요성이 있다.

[0006] 이러한 배경 하에, 자가 면역 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 방법에 대한 연구 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2014-0135263호

(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허공보 제10-2010-0033471호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명은 또한 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제용 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제용 조성물을 B 세포에 처리하는 단계를 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은 자가 항체 생산의 중심이 되는 B 림프구 증식을 억제하여 자가 면역 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 적합한 종류의 줄기세포를 확인하던 중, 편도 유래 중간엽줄기세포가 CD18 발현을 억제하고 B 세포의 증식을 억제함으로써 자가 면역 질환의 치료제로 사용될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0012] 본 발명에 있어서, 편도 유래 중간엽 줄기세포란 목의 안쪽과 코의 뒷부분에 위치하여 외부에서 침입하는 세균 등의 물질로부터 일차적으로 우리 몸을 방어함과 동시에 림프상피 면역조직으로 작용을 수행하는 조직인 편도에 유래된 자기 복제 능력을 가지면서 두 개 이상의 새로운 세포로 분화하는 능력을 가진 미분화된 줄기세포를 의미한다.

[0013] 본 발명에 있어서, 자가 면역 질환이란 면역 기능에 이상이 발생함으로써 우리 몸의 장기나 조직을 공격하여 발생하는 질환으로, 특히 B 세포의 지나친 분화 및 활성화의 결과 자가항체가 생성되는 기전을 통해 발생 가능한 면역 질환이다. 자가면역질환은 침범되는 몸의 기관에 따라, 전신적으로 발생하거나 혹은 일부 특이적인 기관에 국한되어 나타난다. 즉, 류마티스 관절염, 전신성루프스홍반이나 쇼그렌 증후군 등은 전신적으로 침범하는 자가 면역질환이며, 그레이브 병, 구드파스튜어 증후군(Goodpasture's syndrome) 등은 갑상선이나 신장 등을 각각 특

이적으로 침범하는 자가면역질환이다. 상기 자가 면역 질환은 모두 자가항체가 관여하며, B 세포의 증식이 강한 것이 특징적이다.

[0014] 본 발명에 있어서, B 세포란 림프구 중 항체를 생산하는 세포이다. B 세포는 성숙 과정에서 V(D)J 유전자 재배열을 일으키며 이를 통해 항원에 반응할 수 있는 매우 다양한 형태의 항체를 만들어낼 수 있는 능력을 갖추게 된다. 자가항원과 결합하는 경우, 골수에서 제거되는 음성 선택을 통해 자가면역성을 가진 B 세포가 제거되어, 일반적으로는 자가항원과 결합하지 못하는 B 세포만이 성숙 B 세포에 이르게 된다. 다만, 이 과정에서 음성 선택을 통해 제거되지 못한 B 세포들은 이후의 자극을 통해 증식하여 자가항체를 생산하여 자가면역질환에 심각한 영향을 미치기 때문에, B 세포의 조절은 자가 면역 질환 치료에 중요한 역할을 한다.

[0015] 본 발명은 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 즉, 개체로부터 분리, 배양 및 특수한 조작을 통해 제조된 세포 및 조직으로 치료, 진단 및 예방의 목적으로 사용되는 의약품으로 사용되어 자가 면역 질환에 사용될 수 있다. 본 발명에 있어서 자가 면역 질환은 상기 언급된 바와 같다. 편도 유래 중간엽줄기세포는 CD18의 발현을 억제하고, 그 외의 B 세포의 활성화에 동반되는 CD40, CD54의 발현을 억제하고, 항체의 클래스 변환, B 세포의 분화 및 성숙을 억제함으로써 자가 면역 질환에 대한 치료제로 현저한 효과를 보인다.

[0016] 본 발명에 따른 편도 유래 중간엽 줄기세포는 타 유래 줄기세포와 대비하여 선천면역자극의 유무와 관계없이 B 세포의 증식을 억제할 수 있다는 점에서 자가 면역 질환의 예방 및 치료에 현저한 효과를 가진다. 또한, 본 발명에 따른 편도 유래 중간엽 줄기세포는 타 유래 줄기세포와 대비하여 기원 조직인 편도의 획득이 용이하며 수술 후 버려지는 편도 조직의 재활용이 가능하고 초기 수득율이 매우 높다는 점에서 주입해야 하는 세포의 양을 자유롭게 조절할 수 있다.

[0017] 본 발명에 있어서, 편도 유래 중간엽 줄기세포는 당업계에서 알려진 방법에 따라 편도로부터 추출 가능하다.

[0018] 본 발명에서 예방은 상기 조성물의 투여로 자가 면역 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하며, 치료는 상기 조성물의 투여로 자가 면역 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 의미한다.

[0019] 본 발명의 조성물은 1 ml 당 1.0×10^5 개 내지 1.0×10^9 개, 바람직하게는 1.0×10^6 개 내지 1.0×10^8 개의 세포를 포함 할 수 있다.

[0020] 상기 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약학적 분야의 통상의 방법에 따라 환자의 신체 내 투여에 적합한 단위투여형의 약학적 제제로 제형화시켜 투여할 수 있으며, 상기 제제는 1회 또는 수회 투여에 의해 효과적인 투여량을 포함한다. 이러한 목적에 적합한 제형으로는 비경구투여 제제로서 주사제, 주입제 등이 바람직하다. 또한, 상기 자가 면역 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 통상의 불활성 담체를 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용되는 담체 및 희석제는 줄기세포 및 이를 이식받을 수혜자에 대해 생물학적 및 생리학적으로 친화적인 것일 수 있다. 희석제로는 이에 한정되지 않으나, 염수, 수용성 완충액, 용매 및/또는 분산제(dispersion media)를 들 수 있다. 이 외에도, 예를 들어, 주사제의 경우에는 보존제, 무통화제, 가용화제 또는 안정화제들을, 국소투여용 제제의 경우에는 기제(base), 부형제, 윤활제 또는 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 동결되지 않은 채 사용되거나 차후 사용을 위해 동결될 수 있다. 동결되어야 할 경우, 표준 냉동보존제 (예를 들어 DMSO, 글리세롤, 에피라이프 (Epilife[®]) 세포 동결 배지 (Cascade Biologics))가 동결 전 세포 집단에 첨가될 수 있다.

[0021] 또한, 당업계에서 통상적으로 사용하는 투여방법을 이용하여 이식 및 투여될 수 있으며, 바람직하게는 치료가 필요한 환자의 질환 부위에 직접 생착 또는 이식이 가능하나 이에 한정되지는 않는다. 또한, 상기 투여는 카테터를 이용한 비외과적 투여 및 질환부위 절개 후 주입 또는 이식 등 외과적 투여방법 모두 가능하다. 투여량은 10^7 내지 10^9 세포/kg 체중, 바람직하게는 10^8 내지 10^9 세포/kg 체중을 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 유효성분의 실제 투여량은 치료하고자 하는 질환, 질환의 중증도, 투여경로, 환자의 체중, 연령 및 성별 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것으로 이해되어야 하며, 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0022] 본 발명은 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제용 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 B 세포 증식 및 분화 억제용 조성물은 염증 반응 조건의 유무에 관계 없이 B 세포 내지 B 림프구의 증식 및 분화를 억제한다. 예컨대, 선천 면역 자극이 활성화될만한 감염, 염증 조건 등의 유무와 관계 없이 B 세포 증식, 분화 및 성장 억제에 현저한 효과를 보인다. B 세포 10^5 내지 10^6 개당 편도 유래 중간엽 줄

기세포를 10^4 내지 10^5 개 처리하는 것이 바람직하다.

[0023] 본 발명은 또한 편도 유래 중간엽 줄기세포를 유효 성분으로 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제용 조성물을 B 세포에 처리하는 단계를 포함하는 B 세포 증식 및 분화 억제 방법을 제공한다. 본원 발명의 경우, 상기 조성물을 이용하여 면역 자극 여부를 불문하고 B 세포의 지나친 증식 및 분화를 억제하며, 증식 및 분화 억제 방법에 대해 시험관 내에서 진행될 수 있다.

발명의 효과

[0024] 본 발명의 자가 면역 질환 예방 및 치료용 약학 조성물은 B 세포의 증식, 분화 및 성숙을 억제하여 자가 항체의 생산을 억제함으로써 자가 면역 반응을 조절하여 자가 면역 질환의 예방 및 치료에 현저한 효과를 보인다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 편도 유래 중간엽 줄기세포 배양을 통한 Toll-like receptor 발현 변화를 RT-PCR을 통하여 확인한 결과를 나타내는 도이다.

도 2는 CD18, CXCR2, CD54 발현 및 B 세포 증식 변화를 유세포 유동분석기를 통하여 분석한 결과를 나타내는 도이다.

도 3은 유세포 유동분석기를 통하여 분석된 CD18, CXCR2, CD54 발현 및 B 세포 증식 변화를 정량화한 결과를 나타내는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예, 제조예를 제시한다. 하기의 실시예, 제조예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예, 제조예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0027] <실시예 1> 편도 유래 중간엽 줄기세포 배양 및 Toll like receptor (TLR) 발현 변화 확인

[0028] 편도 유래 중간엽 줄기세포(Tonsil-derived mesenchymal stem cell, TMSC)는 이대목동병원 이비인후-두경부외과에서 편도절출술을 시행하는 환자로부터 적출된 편도조직(4-20세의 저연령층 조직, 임상윤리위원회 심의 통과: ECT 11-53-02)으로부터 얻었다. 편도 유래 중간엽 줄기세포 (3~5 passage)는 10% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 DMEM 하에 배양되었다.

[0029] 편도 유래 중간엽 줄기세포에서 TLR1 내지 TLR10에 대한 RT-PCR이 수행되었다. total RNA는 편도 유래 중간엽 줄기세포로부터 TRIzol을 이용하여 분리되었다. 1 mg의 total RNA는 RT 시스템 (Promega, Madison, WI, USA)을 사용하여 역전사되었고 cDNA는 Maxime PCR premix (Intron Biotechnology Inc., Korea)로 증폭되었다. PCR 생성물의 사이즈 및 프라이머 서열은 하기 표 1과 같다 :

	서열
TLR1 (237bp)	sense: 5'- TCC ACG TTC CTA AAG ACC TAT CC -3' (서열번호 1) anti-sense: 5'- GGT TCA CAG TAG GGT GGC AA -3' (서열번호 2)
TLR2 (163bp)	sense: 5'- ATC CTC CAA TCA GGC TTC TCT -3' (서열번호 3) anti-sense: 5'- ACA CCT CTG TAG GTC ACT GIT G -3' (서열번호 4)
TLR3 (194bp)	sense: 5'-TTG CCT TGT ATC TAC TTT TGG GG -3' (서열번호 5) anti-sense: 5'- GCG GCT GGT AAT CTT CTG AGT T -3' (서열번호 6)
TLR4 (273bp)	sense: 5'- ATA TTG ACA GGA AAC CCC ATC CA -3' (서열번호 7) anti-sense: 5'- TAG AAC CCG CAA GTC TGT GC -3' (서열번호 8)
TLR5 (248bp)	sense: 5'- GCC GGT CCT GTG TTT GGA AT -3' (서열번호 9) anti-sense: 5'- AGG TTG GGC AGG TTT CTG AAG -3' (서열번호 10)
TLR6 (163bp)	sense: 5'- CAT GTT CCA AAA GAC CTA CCG C -3' (서열번호 11) anti-sense: 5'- ACT CAC AAT AGG ATG GCA GGA TA -3' (서열번호 12)
TLR7 (195bp)	sense: 5'- TGT TTC CAA TGT GGA CAC TGA A -3' (서열번호 13) anti-sense: 5'- TGT TCG TGG GAA TAC CTC CAG -3' (서열번호 14)
TLR8 (142bp)	sense: 5'- TGT TCC TTC AGT CGT CAA TGC -3' (서열번호 15) anti-sense: 5'- TTG CTG CAC TCT GCA ATA ACT -3' (서열번호 16)
TLR9 (121bp)	sense: 5'- CTG CCA CAT GAC CAT CGA G -3' (서열번호 17) anti-sense: 5'- GGA CAG GGA TAT GAG GGA TTT GG -3' (서열번호 18)
TLR10 (248bp)	sense: 5'- GAC TTT GAC ACC ATG CCT ATC TG -3' (서열번호 19) anti-sense: 5'- CCA TCA CGC AAA AGA ACC CAG -3' (서열번호 20)
GAPDH (395bp)	sense 5'-GTC TTC TCC ACC ATG GAG AAG GCT -3' (서열번호 21) anti-sense 5'- CAT GCC AGT GAG CTT CCC GTT CA- 3' (서열번호 22)

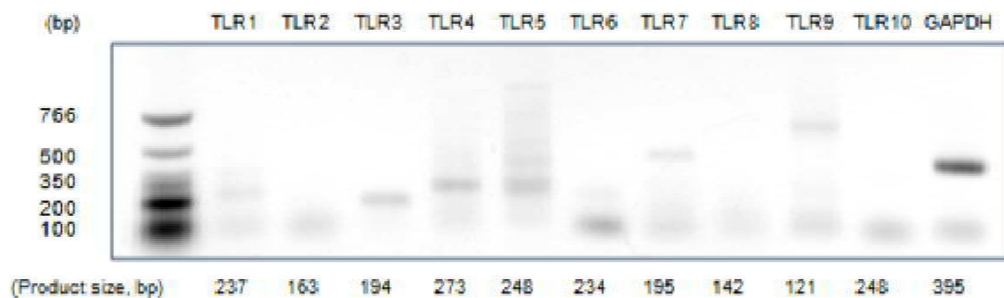
[0030]

[0031] PCR 생성물은 0.5 ug/ml EtBr을 포함하는 1.2 % 아가로즈 젤에서 분석되었다.

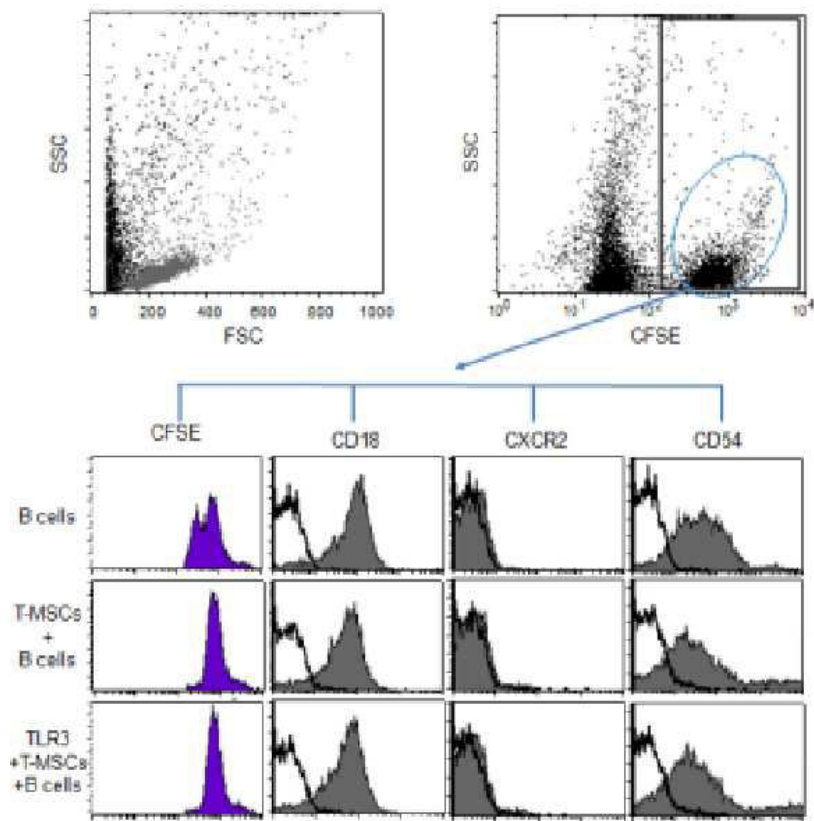
- [0032] 그 결과를 도 1에 나타내었다.
- [0033] 도 1에 나타난 바와 같이, TLR 7 및 TLR 10을 제외한 나머지 모든 Toll-like receptor에서 발현이 확인되었다.
- [0034] 상기 발현이 확인된 Toll-like receptor 중 TLR-3을 기초로 차후 실험을 진행하였으며, Toll-like receptor 자극 유무에 따라 B 세포 증식이 변화하는지 확인하였다.
- [0035] <실시예 2> 편도 유래 중간엽 줄기세포의 B 림프구의 증식 억제 확인
- [0036] B-세포 증식에 대한 TLR-3 자극이 편도 유래 중간엽 줄기세포의 효과에 미치는 영향에 대한 확인이 필요하였다.
- [0037] 10% RPMI에서 CFSE-염색된 B 세포는, 24시간 동안 TLR3 아고니스트 (polyriboinosinic polyribocytidylic acid (poly[I:C], 25 µg/ml)로 선처리되고 48시간 동안 추가로 공동 배양된 편도 유래 중간엽 줄기세포에 대해 처리되었으며, 세포는 PBS로 세척되었고 상온에서 25분 동안 phycoerythrin (PE)-conjugated anti-human CXCR2 antibody (clone 6C6, mouse IgG1, BD Biosciences, San Jose, CA, USA), anti-human CD18, PE-conjugated anti-human CD54 (clone HA58, mouse IgG1, BD)로 염색되었다. 시료는 FACSCalibur system (BD Biosciences)에서 확인되었고 CellQuest software (BD Biosciences)로 분석되었다.
- [0038] 그 결과를 도 2 및 도 3에 나타내었다. 도 2는 유세포 분석 결과를 나타내며, 도 3은 이를 정량화하여 나타내었다.
- [0039] TLR3 자극의 존재 또는 부존재 여부에 관계 없이 B 세포의 증식은 억제되었으며, 염증이 일어난 부위의 혈관내피세포나 그 외의 다양한 면역세포의 표면에 발현하는 세포표면유착분자인 CD54(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), CD54와 결합하는 인테그린분자인 CD11aCD18 (leukocyte function-associated antigen 1, LFA-1)의 발현은 TLR3 자극의 존재 또는 부재 여부와 관계없이 편도 유래 중간엽 줄기세포에 의해 하향 조절되는 것이 확인되었다.
- [0040] 상기 결과를 통해서, 편도 유래 중간엽 줄기세포가 선천면역 자극이 활성화되는 조건, 염증 반응 조건 여부를 불문하고 B 세포의 분화 및 증식을 억제하는 것을 확인하였으며, 이를 통해 편도 유래 중간엽 줄기세포가 B 림프구의 증식을 억제하여 자가 면역 질환의 예방 및 치료에 현저한 효과가 있음을 확인하였다.

도면

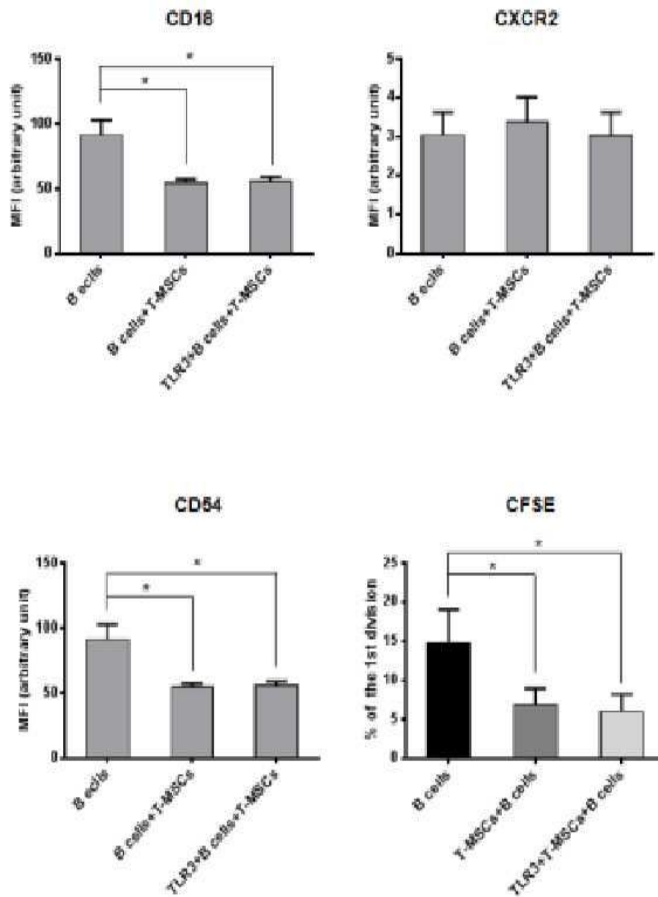
도면1



도면2



도면3



서열 목록

- <110> Ewha University - Industry Collaboration Foundation
 - <120> A COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING OF AUTO-IMMUNE DISEASE
 - <130> P14-130-EWHA
 - <160> 22
 - <170> Kopatent In 2.0
 - <210> 1
 - <211> 23
 - <212> DNA
 - <213> Artificial Sequence
 - <220><223> TLR1 sense primer sequence
 - <400> 1
- tccacgttcc taaagaccta tcc

23

- <210> 2
- <211> 20
- <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TLR1 anti-sense primer sequence

<400> 2

ggttcacagt aggttgcaa 20

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TLR2 sense primer sequence

<400> 3

atcctccaat caggcttctc t 21

<210> 4

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TLR2 anti-sense primer sequence

<400> 4

acacctctgt aggtcactgt tg 22

<210> 5

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TLR3 sense primer sequence

<400> 5

ttgccttgta tctacttttg ggg 23

<210> 6

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TLR3 anti-sense primer sequence

<400> 6

gcggctggta atcttctgag tt 22

<210> 7

<211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TLR4 sense primer sequence

<400> 7
 atattgacag gaaaccccat cca 23

<210> 8
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TLR4 anti-sense primer sequence

<400> 8
 tagaaccgc aagtctgtgc 20

<210> 9
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TLR5 sense primer sequence

<400> 9
 gccggtctg tgtttggaat 20

<210> 10
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TLR5 anti-sense primer sequence

<400> 10
 aggttggca ggtttctgaa g 21

<210> 11
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TLR6 sense primer sequence

<400> 11

catgttccaa aagacctacc gc	22
<210> 12	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TLR6 anti-sense primer sequence	
<400> 12	
actcacaata ggatggcagg ata	23
<210> 13	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TLR7 sense primer sequence	
<400> 13	
tgtttccaat gtggacactg aa	22
<210> 14	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TLR7 anti-sense primer sequence	
<400> 14	
tgttcgtggg aatactcca g	21
<210> 15	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TLR8 sense primer sequence	
<400> 15	
tgttccttca gtcgtcaatg c	21
<210> 16	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> TLR8 anti-sense primer sequence		
<400>	16	
ttgctgcact ctgcaataac t		21
<210>	17	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> TLR9 sense primer sequence		
<400>	17	
ctgccacatg accatcgag		19
<210>	18	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> TLR9 anti-sense primer sequence		
<400>	18	
ggacagggat atgagggatt tgg		23
<210>	19	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> TLR10 sense primer sequence		
<400>	19	
gactttgaca ccatgcctat ctg		23
<210>	20	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> TLR10 anti-sense primer sequence		
<400>	20	
ccatcacgca aaagaaccca g		21
<210>	21	
<211>	24	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GAPDH sense primer sequence

<400> 21

gtcttctcca ccatggagaa ggct 24

<210> 22

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GAPDH anti-sense primer sequence

<400> 22

catgccagtg agcttcccg tca 23