



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0015011
(43) 공개일자 2020년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/203 (2006.01) *A61F 2/82* (2006.01)
A61F 5/08 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01) *A61P 11/02* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/203 (2013.01)
A61F 2/82 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0090235

(22) 출원일자 2018년08월02일

심사청구일자 2018년08월02일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

이흥만

서울특별시 강남구 삼성로 150, 107동 1307호 (대치동, 미도아파트)

신재민

서울특별시 구로구 구로동로 148, 이비인후과 (구로동, 고려대부속구로병원)

박주후

인천광역시 부평구 경인로912번길 31 (부평동)

(74) 대리인

이처영, 장제환

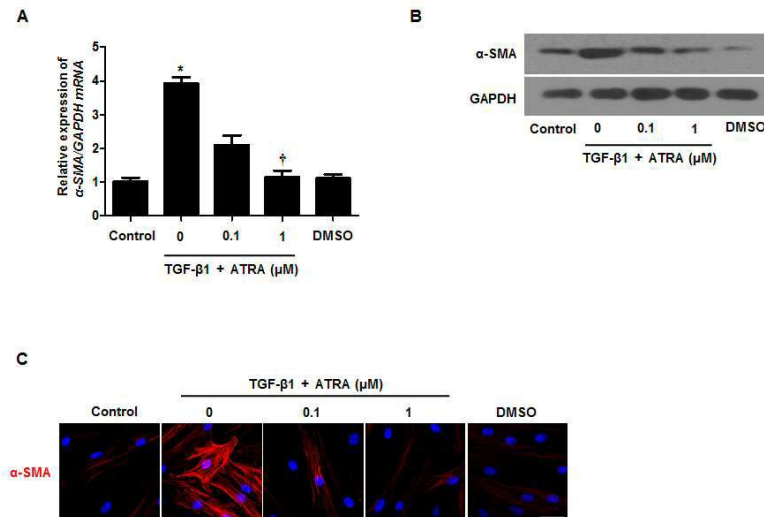
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 레티노산을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 레티노산을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 TGF- β 발현 억제를 통하여, 섬유모세포에서 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질의 축적을 억제하는 효과가 있으므로, 만성 비부비동염의 예방 또는 치료를 위한 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61F 5/08 (2013.01)
A61K 9/0043 (2013.01)
A61M 31/00 (2013.01)
A61P 11/02 (2018.01)
A61F 2250/0068 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HI15C1512010016
부처명	보건복지부
연구관리전문기관	한국보건산업진흥원
연구사업명	임상연구인프라조성
연구과제명	체외진단용기기 분야 의료기기 중개임상시험 지원센터
기 여 율	1/1
주관기관	고려대학교산학협력단
연구기간	2016.11.01 ~ 2017.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

레티노산(retinoic acid)을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비부비동염은 비용종(nasal polyp)이 동반된 만성 비부비동염인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 비부비동염은 비용종(nasal polyp)이 동반되지 않은 만성 비부비동염인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 국소 적용(topical application) 제형인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 국소 적용(topical application) 제형은 용액, 크림, 로션, 젤, 에멀전, 연고, 페이스트 및 스프레이인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 보존제, 착색제, 침투 촉진제, 풍미제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물을 함유하는 비강용 스텐트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 레티노산을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 비용(nasal polyp)이 동반된 만성 비부비동염 및 비용이 동반되지 않은 만성 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 만성 비부비동염(chronic rhinosinusitis)은 미국인구의 12.5 ~ 16%, 유럽인구의 약 10.9%, 한국인구의 6.95%

가 가지고 있는 전세계적으로도 가장 흔한 질환 중 하나이지만, 아직까지 명확한 정의나 분류 기준이 정해져 있지 않으며 현재까지도 병태생리에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 만성 비부비동염은 비용(nasal polyp)의 유무에 따라 2개의 카테고리로 나누어진다.

- [0003] 비용이란, 물혹 또는 코버섯이라고도 하며 코 안에 발생하는 양성종양의 일종으로 정확한 발병 원인은 밝혀지지 않았으나 염증 또는 알레르기와 연관이 높은 것으로 알려져 있다. 크기가 작은 경우 증상이 없을 수도 있으나 점점 크기가 증가하면서 코막힘과 같은 주증상이 나타나며 이로 인해 냄새를 잘 맡지 못하고 누런 콧물, 코가래, 두통, 코맹맹이 소리, 코골이 등의 증상이 동반된다. 물혹을 장기간 방치하면 콧구멍 밖으로 나오기도 하고 비중격이나 콧등이 넓어지는 변형을 초래하기도 하여 육안으로 확인할 수 있지만 작은 경우에는 내시경으로 확인하여야 한다.
- [0004] 비용은 하나의 독립된 질환이라기보다는 비강 내에 국한해 발생하는 만성 부비동염뿐만 아니라 천식, 알레르기 비염, 유전성 원발성 섬모운동이상증 등 전신질환에 동반되어 나타나는 경우가 흔하다.
- [0005] 최근에는 부비동내경검사를 이용한 수술방법의 도입으로 이전의 수술방법의 부작용인 여러가지 미용적 또는 기능적 합병증에 대한 걱정 없이 비부비동염의 안전하고 짧은 시간만을 소요하는 수술이 가능해짐에 따라, 비부비동염의 치료에서 내시경하 부비동 수술이 많이 이루어지고 있으나, 비용의 다양한 병인으로 인하여 수술후에도 여전히 많은 환자들이 잦은 재발(recurrence)로 인하여 고통받고 있다.
- [0006] 만성 비부비동염의 재발을 방지하거나 억제하기 위하여, 경구 스테로이드 요법이나 저용량 마크로라이드계 항생제 장기 요법 등이 시행되고 있으나, 전자의 경우에는 스테로이드의 부작용 때문에, 후자의 경우 항생제의 오남용에 대한 논란 때문에 적극적인 사용이 어려운 실정이다.
- [0007] 이에, 재발을 방지하고 부작용이 적은 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물에 대한 연구가 진행되고 있으며, 페퍼니돈 및 우고닌의 비부비동염 예방 또는 치료효과가 알려져 있다(대한민국공개특허 제10-2015-01298528호 및 대한민국공개특허 제10-2016-0107930호).
- [0008] 한편, 레티노산(retinoic acid, ATRA)은 혈액암의 치료제로 널리 사용되고 있으며 이는 항암화(anti-cancer), 항섬유화(antifibrotic), 항산화(anti-oxidant), 항염증(anti-inflammatory) 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 간과 폐에서 사이토카인(TGF- β , IL-6 등)을 억제함을 통해서 섬유화(fibrosis)를 억제한다고 알려져 있다.
- [0009] 하지만, 아직 레티노산이 비용이 동반된 만성 비부비동염의 예방 또는 치료 효과에 대해서는 알려진 바가 없다.
- [0010] 이에, 본 발명자들은 만성 비부비동염 조직 유래 섬유모세포에 레티노산을 처리하는 경우, 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix)의 축적이 억제되는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명의 목적은 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 레티노산(retinoic acid)을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 또한, 상기 조성물을 함유하는 비강용 스텐트를 제공한다.

발명의 효과

- [0014] 본 발명에 따른 레티노산을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물은 TGF- β 발현 억제를 통하여, 섬유모세포에서 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질의 축적을 억제하는 효과가 있으므로, 만성 비부비동염의 예방 또는 치료를 위한 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 레티노산에 의한 섬유모세포에서 근섬유모세포로의 분화 억제 효과를 확인한 결과이다.

도 2는 레티노산에 의한 세포외기질 축적 억제 효과를 확인한 결과이다.

도 3은 섬유모세포에서 레티노산에 의한 유사 분열물질-활성화단백질인산화효소(mitogen-activated protein kinase(MAPK))의 인산화 억제효과를 확인한 결과이다.

도 4는 섬유모세포에서 레티노산에 의한 활성화된 B세포의 핵 인자 카파 가벼운 사슬 인핸서(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells(NF- κ B))의 인산화 억제효과를 확인한 결과이다.

도 5는 레티노산에 의한 섬유모세포의 이동 효과를 확인한 결과이다.

도 6은 레티노산과 스테로이드제 중 하나인 플루티카손의 근섬유모세포로의 분화 억제 효과를 비교한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명에서는 만성 비부비동염을 수술없이 치료 또는 예방하기 위한 방법을 개발하고자 하였다. 그 결과, 레티노산이 TGF- β 의 발현이 증가된 섬유모세포(fibroblast)에서 근섬유모세포(myofibroblast)로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix)의 축적을 억제하는 것을 확인하였다.
- [0017] 따라서, 본 발명은 일 관점에서, 레티노산(retinoic acid)을 유효성분으로 함유하는 비부비동염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.
- [0018] 본 발명에서, 레티노산(retinoic acid, ATRA)은 레티놀(retinol 또는 vitamin A)의 활성본체로, 비타민 A의 유도체 또는 비타민 A산이라고도 한다. 상피 조직의 성장과 분화를 조절하고, 배아와 중추 신경계의 발달에 관여하며, 조혈에도 매우 중요한 성분이다. 전립선암, 백혈병과 같은 몇몇 암에 대한 치료제로 사용되고 있다.
- [0019] 본 발명에서 있어서, 상기 비부비동염은 비용종(nasal polyp)이 동반된 만성 비부비동염 또는 비용종(nasal polyp)이 동반되지 않은 만성 비부비동염인 것을 특징으로 할 수 있으며, 세포외기질 축적 억제 효과에 의해 비용종(nasal polyp)이 동반된 만성 비부비동염에 적용되는 것이 바람직하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명에서, 만성 비부비동염은 TGF- β 의 발현이 증가되어, 섬유모세포에서 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질의 축적을 특징으로 한다.
- [0021] 본 발명의 일양태에서는, 만성 비부비동염 조직 유래 섬유모세포에 레티노산을 0.1 μ g/ml 및 1 μ g/ml의 농도로 처리하였을 때, 근섬유모세포로의 분화, 세포외기질의 축적, 세포 이동과 전이가 억제되며, 0.1 μ g/ml의 농도로 처리하였을 때 보다 1 μ g/ml의 농도로 처리하였을 때, 억제 효과가 우수하다는 것을 확인하였다(도 1A 및 도 2A).
- [0022] 본 발명의 조성물은 섬유모세포에 세포외기질 축적을 억제하는 것을 특징으로 할 수 있으며, 피브로넥틴(fibronectin)의 축적을 억제하는 효과가 우수하다.
- [0023] 본 발명에서, 레티노산은 ERK, p-30, JNK, NF- κ B, p50와 같은 신호전달물질의 조절을 통해서 만성 비부비동염을 치료 또는 예방하는 것으로 예상된다.
- [0024] 본 발명의 다른 양태에서는, 만성 비부비동염 조직 유래 섬유모세포에 TGF- β 1와 함께 레티노산 또는 스테로이드를 처리하였을 때, 알파 평활근이 억제되는 정도가 비슷하다는 것을 확인하였다(도 6).
- [0025] 본 발명에서, 플루티카손(Fluticasone)은 스테로이드제로, 천식과 알레르기 비염 치료제로 쓰인다.
- [0026] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 국소 적용(topical application) 제형인 것을 특징으로 할 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명에 있어서, 상기 국소 적용(topical application) 제형은 용액, 크림, 로션, 젤, 에멀전, 연고, 페이스트 및 스프레이인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0028] 본 발명에서, 국소 적용은 일반적으로 주위에 노출된 신체상의 표면에 대한 투여를 포함하는, 이의 가장 넓은 개념으로 사용되며, 비강 및 구강 통로뿐만 아니라 피부를 포함한다. 따라서, 국소 적용은 비강 통로에 대한 적용, 구강(상부 목 포함)에 대한 적용 및 피부에 대한 적용을 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 보존제, 착색제, 침투 촉진제, 풍미제 또는 희석제 등의 추가적인 성분을 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명에서, 의약 조성물에 사용된 담체는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 포함하며 총괄적으로 "약제학적으로 허용되는 담체" 라고 한다. 본 발명의 의약 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되

는 담체로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 이온 교환, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예, 사람 혈청 알부민), 완충 물질(예, 여러 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적인 글리세라이드 혼합물), 물, 염 또는 전해질(예, 프로타민 설페이트, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 및 아연 염), 교질성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로즈-계 기질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리알릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지 등이 포함된다. 특정 환자에 대한 특정 유효량은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 규정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 변할 수 있음은 이해될 것이다.

[0031] 본 발명은 다른 관점에서, 상기 조성물을 함유하는 비강용 스텐트에 관한 것이다.

[0032] 본 발명에서, 스텐트는 의료용 금속으로 제작된 작은 그물망으로, 내시경 수술을 통해 부비동의 자연공을 넓혀 공간을 확보하는 동시에, 스텐트 내에 함유된 레티노산을 포함한 물질이 분출되어 비용을 예방하는 방법으로 기술을 적용할 수 있다.

[0033] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0034] **실시예 1: 만성 비부비동염 섬유모세포의 분리 및 배양**

[0035] 수술과정에서 채취된 만성 부비동염 조직의 상피(epithelium)는 제거하고 상피 아래(subepithelial)부위를 취한 후, 1 mm³ 크기로 절단하여 돌베코수정이글배지(Dulbecco's Modified Eagle's medium(DMEM))과 10% 소태아혈청(fetal bovine serum(FBS)), 100units/mL의 페니실린, 100 μg/mL의 스트렙토마이신을 첨가한 배지와 함께 배양하였다. 배양용 접시에 조직이 유착된 후, 단층을 형성하면 배양액을 제거하고 인산완충생리식염수(phosphate buffered saline(PBS))로 세척하고 0.05% 트립신-이디티에이(trypsin-EDTA)로 37℃에서 5분간 처리하여 세포들을 분리하였다. 분리된 세포를 얻어 다시 10% FBS와 DMEM액이 포함된 배지에서 계대배양하였다.

[0036] **실시예 2: 레티노산의 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix) 축적 억제 효과를 유전자 수준에서 확인**

[0037] 레티노산의 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix) 축적 억제 효과를 유전자 수준에서 확인하기 위하여, 실시예 1에서 수득한 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF-β1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF-β1(5ng/ml)와 함께 레티노산(0.1ug/ml 및 1ug/ml)을 12시간 처리한 후, TGF-β1에 의해 유도된 근섬유모세포(myofibroblast)로의 분화표지자인 알파 평활근 액틴(alpha-smooth muscle actin(α-SMA))과 세포외기질 중 하나인 피브로넥틴(fibronectin)의 발현양을 유전자 수준(mRNA level)에서 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)으로 확인한 후 정량화하였다.

[0038] 그 결과, 도 1A 및 도 2A에 나타난 바와 같이, 레티노산을 처리하면 알파 평활근 액틴 및 피브로넥틴의 mRNA 발현양이 감소하는 것을 확인하였고, 0.1ug/ml의 농도로 처리하였을 때 보다 1ug/ml의 농도로 처리하였을 때 감소 효과가 우수하다는 것을 확인하였다.

[0039] **실시예 3: 레티노산의 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix) 축적 억제 효과를 단백질 수준에서 확인**

[0040] 레티노산의 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix) 축적 억제 효과를 단백질 수준에서 확인하기 위하여, 실시예 2와 같이, 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF-β1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF-β1(5ng/ml)와 함께 레티노산(0.1ug/ml 및 1ug/ml)을 48시간 처리한 후, 알파 평활근 액틴 및 세포외기질(피브로넥틴)의 발현양을 단백질 수준(protein level)에서 웨스턴 블랏(western blot)을 통해서 확인하였다.

[0041] 그 결과, 도 1B 및 도 2B에 나타난 바와 같이, 레티노산을 처리하면 알파 평활근 액틴 및 피브로넥틴의 발현양이 감소하는 것을 확인하였고, 0.1ug/ml의 농도로 처리하였을 때 보다 1ug/ml의 농도로 처리하였을 때 감소 효과가 우수하다는 것을 확인하였다.

[0042] **실시예 4: 면역형광 세포화학 염색법을 이용한 레티노산의 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix) 축적 억제 효과 확인**

[0043] 레티노산의 근섬유모세포로의 분화 및 세포외기질(extracellular matrix) 축적 억제 효과를 확인하기 위하여,

실시에 2와 같이, 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF- β 1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 레티노산(0.1 μ g/ml 및 1 μ g/ml)을 48시간 처리한 후, 알파 평활근 액틴 및 세포외기질(피브로넥틴)의 발현량을 단백질 수준에서 발현 정도와 발현 위치를 형광현미경을 통해서 확인하였다.

[0044] 그 결과, 도 1C 및 도 2C에 나타난 바와 같이, 레티노산을 처리하면 알파 평활근 액틴 및 피브로넥틴의 발현량이 감소하는 것을 확인하였고, 0.1 μ g/ml의 농도로 처리하였을 때 보다 1 μ g/ml의 농도로 처리하였을 때 감소 효과가 우수하다는 것을 확인하였다.

[0045] **실시에 5: 섬유모세포에서 레티노산에 의한 JNK, ERK, p50 및 NF- κ B의 인산화 억제 효과 확인**

[0046] 섬유모세포에서 레티노산에 의한 JNK, ERK 및 p50의 인산화 억제 효과를 확인하기 위하여, 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF- β 1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 레티노산(0.1 μ g/ml 및 1 μ g/ml)을 60분 처리한 후, TGF- β 1에 의해 활성화된 JNK, ERK, p50의 인산화 억제 효과를 단백질 수준에서 웨스턴 블랏 및 면역형광 세포화학 염색법을 통해서 확인하였다.

[0047] 또한, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 ERK 억제제(U0126, 10 μ M), p38 억제제 (SB294002, 10 μ M) 및 JNK억제제 (SP600125, 10 μ M)를 12시간 및 48시간 처리한 후, 알파 평활근 액틴 및 세포외기질(피브로넥틴)의 발현량을 유전자 수준(mRNA level)에서 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 통해서 확인하고, 단백질 수준(protein level)에서 웨스턴 블랏(western blot)을 통해서 확인하였다(도 3B 및 도 3C).

[0048] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 만성 비부비동염 섬유모세포에 레티노산을 처리하였을 때, JNK, ERK, p50의 인산화가 억제되는 것을 확인하였다.

[0049] 섬유모세포에서 레티노산에 의한 활성화된 B세포의 핵 인자 카파 가벼운 사슬 인핸서(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells(NF- κ B))의 인산화 억제효과를 확인하기 위하여, 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF- β 1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 레티노산(0.1 μ g/ml 및 1 μ g/ml)을 120분 처리한 후, TGF- β 1에 의해 활성화된 NF- κ B전사의 억제 효과를 발광효소분석(luciferase assay)를 통해서 확인하였다(도 4B).

[0050] 또한, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 NF- κ B 억제제(BAY11-7082, 3 μ M)을 12시간 및 48시간 처리한 후, 알파 평활근 액틴 및 세포외기질(피브로넥틴)의 발현량을 유전자 수준(mRNA level)에서 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 통해서 확인하였고, 단백질 수준(protein level)에서 웨스턴 블랏(western blot)을 통해서 확인하였다(도 4D 및 도 4E).

[0051] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 만성 비부비동염 섬유모세포에 레티노산을 처리하였을 때, NF- κ B의 인산화가 억제되는 것을 확인하였다.

[0052] 따라서, 만성 비부비동염 조직 유래 섬유모세포에 레티노산을 처리하면 JNK, ERK, p50 및 NF- κ B와 같은 신호전달 물질의 인산화를 억제하는 것을 알 수 있다.

[0053] **실시에 6: 레티노산에 의한 섬유모세포의 이동 및 수축 억제 확인**

[0054] 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF- β 1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 레티노산(1 μ g/ml)을 48시간 처리한 후, TGF- β 1에 의해 유도된 섬유모세포의 이동과 전이의 억제 효과를 상처 스크래치 이동 분석(wound scratch migration assay) 및 트랜스웰 이동 분석(transwell migration assay)을 통해 확인하였다.

[0055] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, 만성 비부비동염 섬유모세포에 레티노산을 처리하였을 때, 섬유모세포의 이동과 전이가 억제되는 것을 확인하였다.

[0056] **실시에 7: 레티노산과 스테로이드에 의한 섬유모세포의 이동 및 수축 억제 비교**

[0057] 만성 비부비동염 섬유모세포에 TGF- β 1(5ng/ml)을 단독으로 처리하거나, TGF- β 1(5ng/ml)와 함께 레티노산(0.1 μ g/ml 및 1 μ g/ml) 또는 플루티카손(2.5 μ M)을 12시간 및 48시간 처리한 후, 알파 평활근 액틴의 발현량을 유전자 수준(mRNA level)에서 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 통해서 확인하였고, 단백질 수준(protein level)에서 웨스턴 블랏(western blot)을 통해서 확인하였다.

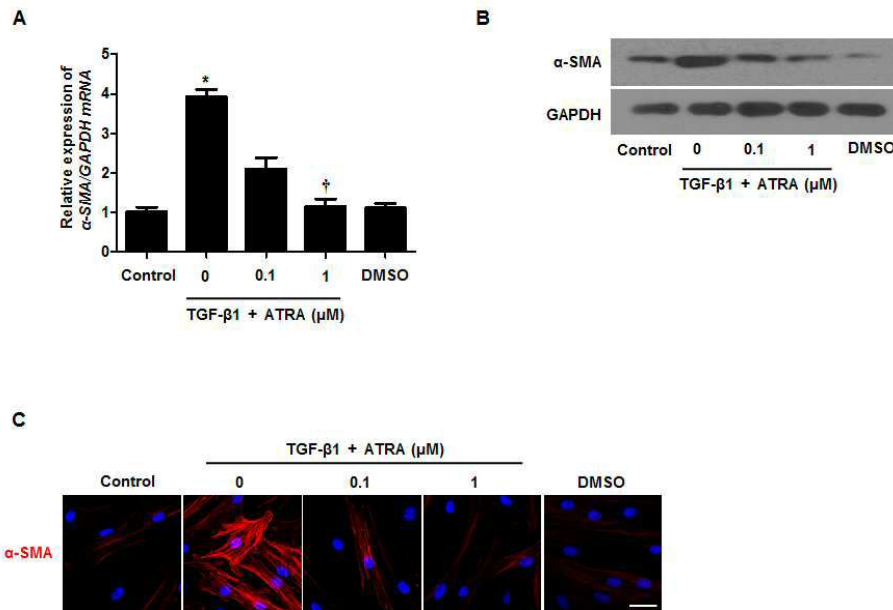
[0058] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, 만성 비부비동염 섬유모세포에서 레티노산과 스테로이드를 처리하였을 때 알파 평활근이 억제되는 정도가 비슷하다는 것을 확인하였다.

[0059] 따라서, 만성 비부비동염 조직 유래 섬유모세포에 레티노산을 처리하면 근섬유모세포로의 분화, 세포외기질의 축적 및 세포의 이동과 수축이 억제되는 것을 알 수 있다.

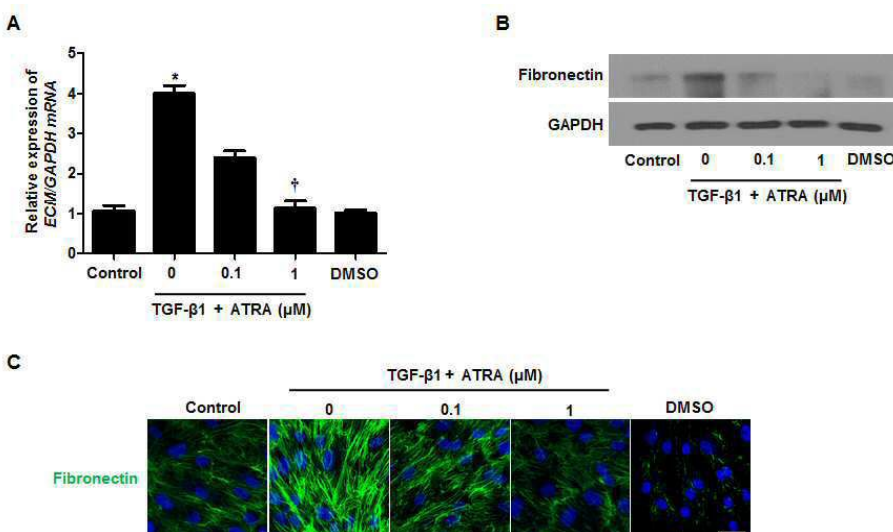
[0060] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

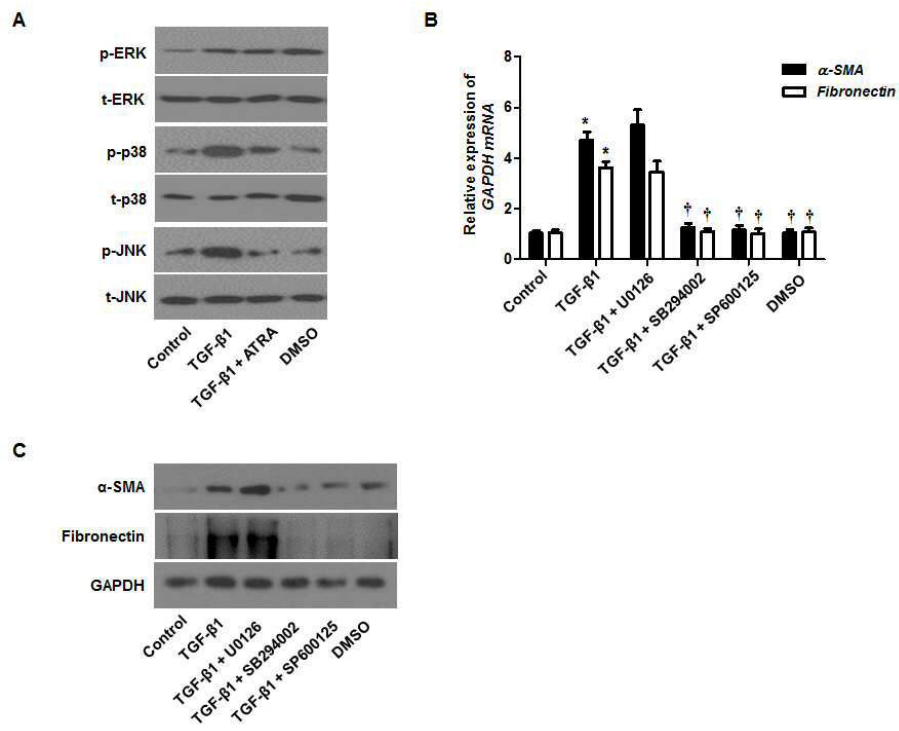
도면1



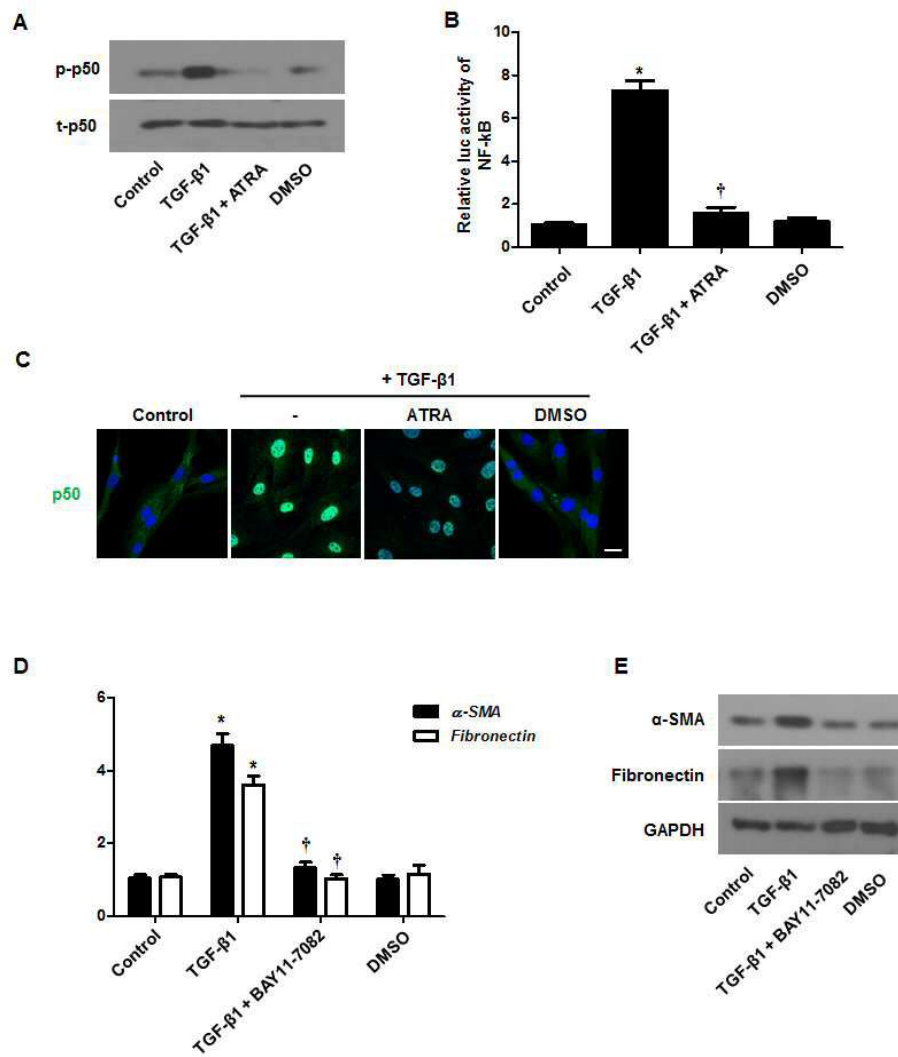
도면2



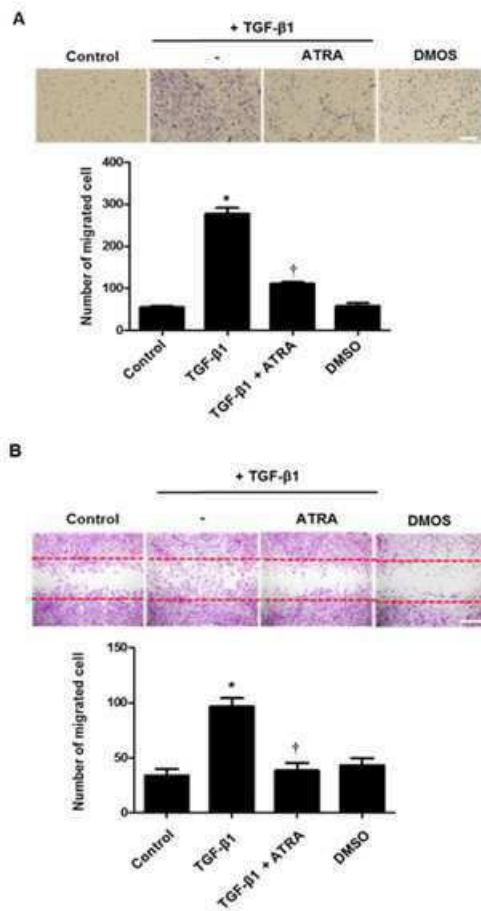
도면3



도면4



도면5



도면6

