

렙틴을 유효성분으로 함유하는 허혈성 심장 질환의 치료용 약학적 조성물 및 이의 용도

안전성평가연구소

김기석

■ 권리사항

출원 번호 :2014-0167296

출원일 :2014-11-27

■ 적용가능분야 및 목표시장 허혈성 심장질환 예방 및 치료제

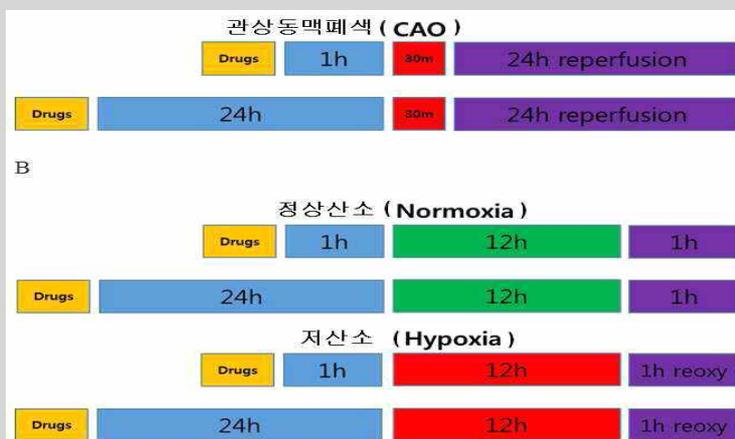
■ 기술 개요

최근 지방세포의 비만유전자에 의해 생성되는 16kDa 크기의 렙틴이 체중조절 작용 이외에 심혈관계 질환 발생에 중요한 역할을 할 수 있음을 나타내는 연구결과가 발표되었다(Shek EW et al., Hypertension, 1998, 31, 409-414; Haynes WG, 1997, 100, 270-278). 렙틴의 만성적 주입 또는 형질전환 과발현(transgenic overexpression)은 몸무게감소에도 불구하고 동맥압을 상승시켰다(Shek et al., 1998; Carlyle et al., 2002). 또한, 허혈후 증상의 심장보호 효과를 나타내는 심장 렙틴의 효과가 렙틴-결핍 ob/ob 마우스에서 없어지는 것을 발견하였다(Bouhidellet al., 2008) 렙틴 효과에 있어서, AMPK의 관여는 아세틸 코엔자임 A 카르복실레이즈(acetyl coenzyme A carboxylase) 억제에 의한 근육 지방산 산화의 자극에서 처음으로 나타났으나(Minokoshi et al., 2002), 심장에서 렙틴 효과의 AMPK 신호의 기여는 논란이 되어왔다. 렙틴은 심장 지방산 산화를 활성화시켰으나, AMPK에 비의존적인 것으로 나타났고, H9c2 세포에서는 MAPK 및 AMPK 신호를 경유하여 항-세포사멸 효과에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Shin et al., 2009). 본 연구자들은 렙틴이 AMPK 활성화, ROS 유도, 또는 KATP 채널을 경유하여 허혈심근경색의 크기를 감소시켜 심장보호 기능을 가지는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

■ 기술의 특징점

- 렙틴-전처리 후 저산소증/재관류(hypoxia/reperfusion)의 상태에서 세포 생존을 향상
- 렙틴 전처리에 의한 허혈 심근경색 크기의 감소
- 허혈성 심장질환 예방 및 치료용 약학적 조성물로 렙틴이 심장보호 효과를 나타냄.

■ 기술 세부내용



Scheme1. 렙틴전처리에 의한 허혈 심근경색 시험 모식도

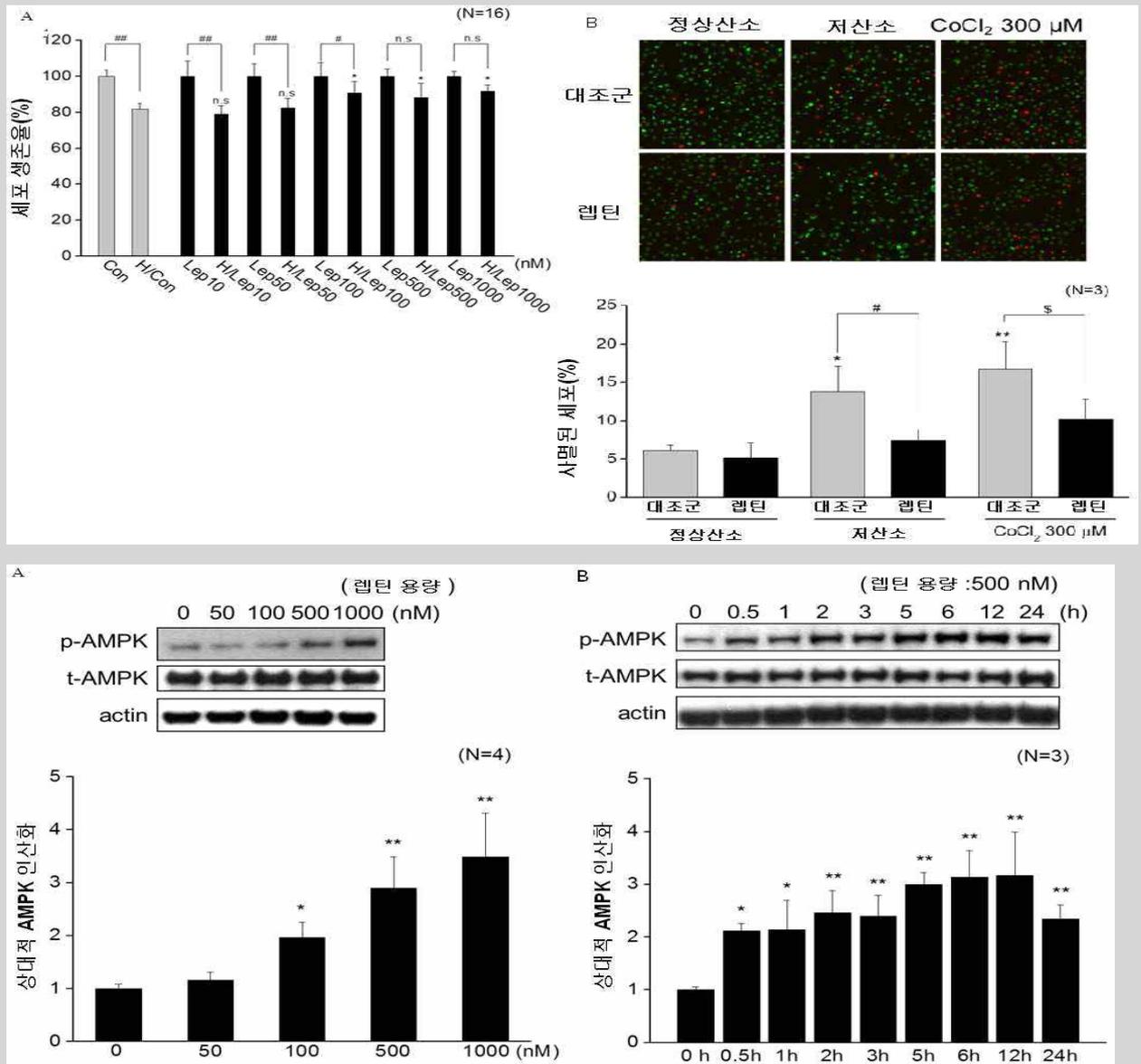
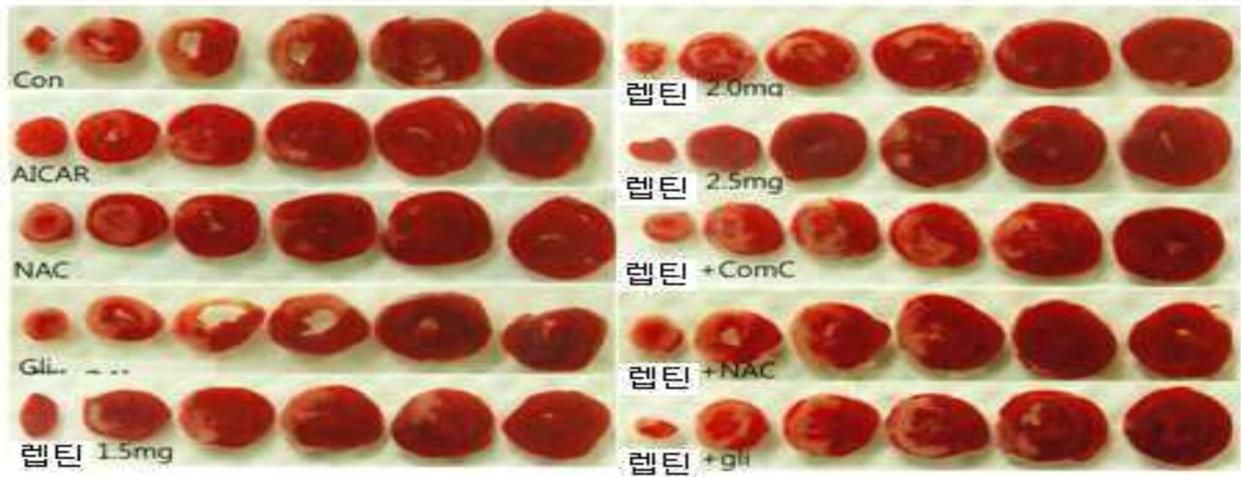


Fig 2. 렙틴 전처리가 세포의 생존을 및 AMPK인산화에 미치는 영향을 확인하기 위해 정상산소 상태와 저산소 상태에서 렙틴의 농도 별로 세포 미치는 영향을 평가 하였으며 세포생존율이 농도에 의존적으로 높아지는 것을 확인함.

A



B

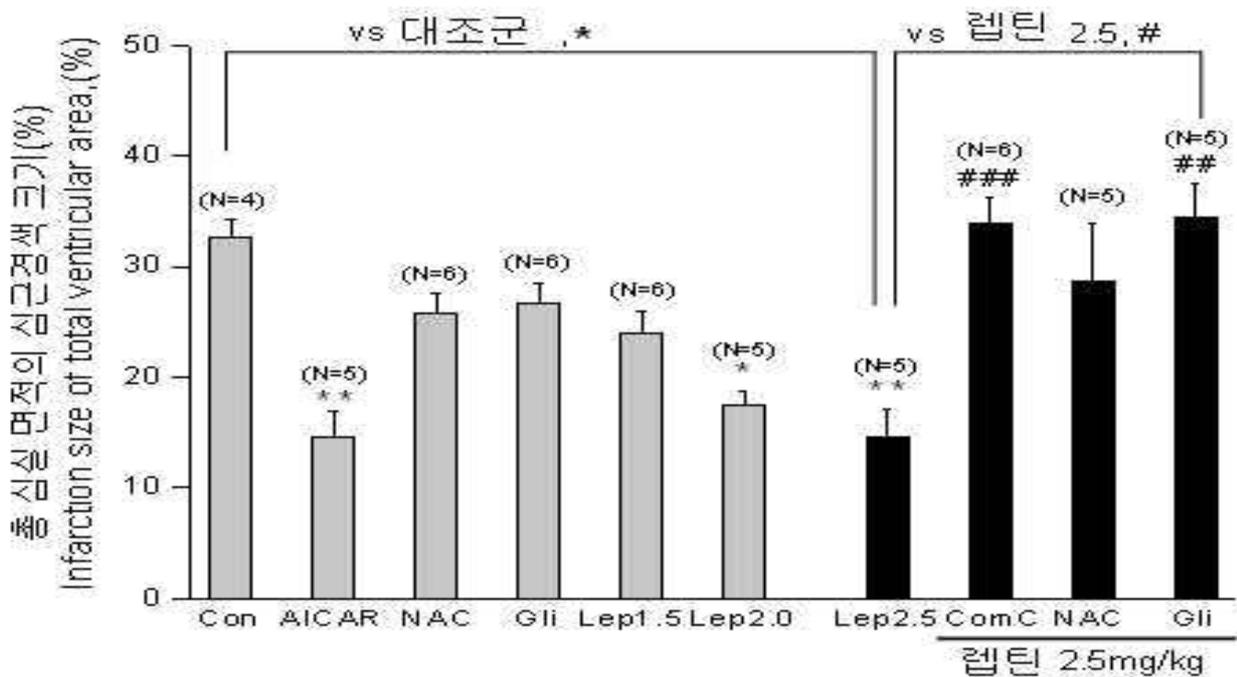


Fig 3. 레틴의 전처리가 ROS, AMPK 및 K_{ATP} 채널에 미치는 영향을 확인하였고, 레틴전처리 후 AMPK 차단제를 사용하여 심근 보호효과가 사라지는 것을 확인하였고, ROS에 따른 영향을 확인하기 위해 ROS scavenger인 NAC를 이용하여 실험하였고 ROS가 레틴에 의해 형성되었고 ROS를 제거한 결과 심근보호효과가 사라지는 것을 확인 하여 레틴의 심근보호기전은 ROS와 관련이 있는 것으로 나타났음. 또한 심근보호기전의 핵심인 K_{ATP} 채널과 레틴의 상관성을 확인하기위해 K_{ATP} 채널 차단제인 Glibenclamide를 이용하여 측정하였고 최종적으로 K_{ATP} 채널이 관련이 있음을 확인함.

■ 기술완성도(TRL) 실험단계 (3)