

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0017558
(43) 공개일자 2021년02월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-0097016
 (22) 출원일자 2019년08월08일
 심사청구일자 2020년11월25일
- (71) 출원인
 연세대학교 산학협력단
 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
- (72) 발명자
 성중혁
 경기도 성남시 분당구 서관교로 73, 1005동 102호 (관교동, 관교원마을10단지아파트)
- 구경은
 인천광역시 연수구 컨벤시아대로252번길 50, 140 4동 504호(송도동, 송도 더샵 퍼스트파크 F14BL)
- (74) 대리인
 특허법인이룸리온

전체 청구항 수 : 총 5 항

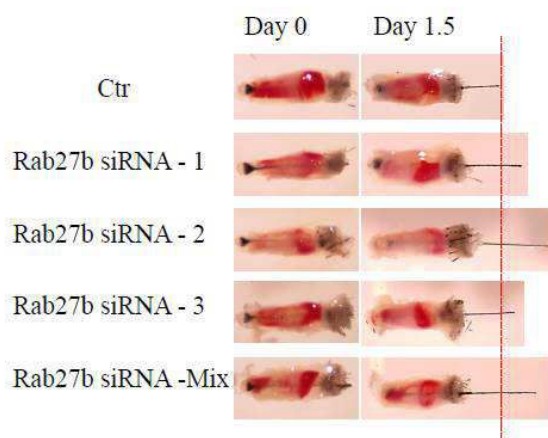
(54) 발명의 명칭 **Rab27b 발현 억제제 및 이를 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 Rab27b 발현 억제제를 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제 및 이를 유효성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 Rab27b 발현 억제제 중에서 Rab27b siRNA를 각각 또는 혼합하여 처리한 결과, 모근의 텔로겐(telogen)에서 모발성장 유도를 촉진하는 것을 확인하였다. 또한, 마우스에 Rab27b siRNA를 투여한 결과, 발모효과가 현저하게 증가하는 것을 확인하였으므로, 본 발명의 Rab27b 발현 억제제는 탈모 방지 또는 발모 촉진에 위한 용도로 용이하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/606 (2013.01)

A61P 17/14 (2018.01)

A61Q 7/00 (2019.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345315659
과제번호	NRF-2018R1A6A1A03023718
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	연세대학교 종합약학연구소
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Rab27b siRNA는

- (1) 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA,
- (2) 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, 및
- (3) 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA;로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 Rab27b 유전자 발현 억제제.

청구항 3

Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제를 유효성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 Rab27b siRNA는

- (1) 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA,
- (2) 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, 및
- (3) 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA;로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 조성물은 약학적 조성물, 의약품 조성물 또는 화장품 조성물인 것을 하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 Rab27b 발현 억제제를 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제 및 이를 유효성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 최근 미용에 관한 관심이 높아지면서 탈모증의 치료에 대한 관심 또한 높아지고 있다. 탈모증이란, 정상적으로 모발이 있어야 할 곳에 모발이 없는 상태를 말한다. 모발은 생명에 직접 관계되는 중요한 생리적 기능은 없지만 미용적인 관점에서 역할이 매우 크며 이외에도 자외선 차단, 머리 보호 등의 기능이 있다. 탈모가 심한 경우 사회생활을 하는데 문제가 있을 수 있으며, 심리적으로도 심각한 영향을 미칠 수 있어서 삶의 질 측면에서 중요하다.
- [0004] 탈모는 임상적으로 상처가 동반되는 반흔성 탈모와 모발만 빠지는 비반흔성 탈모로 나뉠 수 있다. 반흔성 탈모의 경우, 모낭이 파괴되므로 모발이 다시 나지 않는다. 모발은 모낭이라고 하는 곳에서 만들어지며 각 모낭은 주기적으로 활동과 정지의 단계를 거치게 된다. 이러한 모발 주기의 시간적 간격은 신체 부위에 따라 다양한데 머리털의 경우에는 2 ~ 6년 정도의 성장기(anagen)와 2~4주 간의 퇴행기(catagen)를 거쳐서 3 ~ 4개월 정도의 휴지기(telogen)에 들어가게 된다. 각 모낭은 일생 동안 10 ~ 20회의 모낭 성장 주기(hair follicle growth cycle)를 갖게 된다.
- [0005] 탈모 치료법으로 현재 가장 많이 쓰이고 있는 수술 방법은 자가모발이식이며, 프로페시아 및 미녹시딜을 사용하는 약물치료가 널리 시술되고 있다. 약물치료의 경우, 투여할 당시에는 발모 효능이 나타나지만 치료가 중단되면 탈모가 다시 진행되며, 특히 미녹시딜의 경우, 성기능 장애 등의 부작용이 있다. 최근 탈모와 관련된 유전자를 모낭에 전달하거나, 유전자 발현을 차단하는 방법으로 시술되는 유전자 치료가 도입되었다. 대한민국 공개특허 제10-2018-0096330호에는 SRD5A1 (3-oxo-5- α -steroid 4-dehydrogenase 1), SRD5A2 (3-oxo-5- α -steroid 4-dehydrogenase 2) 또는 AR (Androgen receptor) 유전자의 발현을 억제하는 비대칭 siRNA 포함하는 탈모 예방 또는 치료용 조성물에 대해, 대한민국 공개특허 제10-2019-0062263호에는 hsa-miRNA를 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물에 대해 개시된바 있다.
- [0006] 한편, Rab27는 GTPases의 Rab 서브 패밀리의 구성원으로, 특히, Rab27b는 NTRK2 / TRKB 축삭 전 방향 수송에서 역할을 수행하며, 멜라닌 세포에서 수지상 확장의 형성 또는 유지조절, 은발(silvery hair)에 간접적으로 영향을 준다는 보고가 있었으나(Ramalho JS *et al.*, *BMC Genet.*, 2:2, 2001), 모발 성장과 관련된 내용은 공지된바 없다.
- [0008] 이에, 본 발명에서는 보다 효과적인 탈모 예방 및 치료용 조성물을 개발하기 위해 예의 노력한 결과, Rab27b 유전자 발현을 억제하면 모발 성장 유도가 촉진되는 것을 확인하였을 뿐만 아니라, 마우스에서 발모효과가 현저하게 증가하는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 목적은 Rab27b 유전자 발현 억제제를 제공하는 데 있다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 Rab27b 유전자 발현 억제제를 유효성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0013] 상술한 목적을 달성하기 위해,
- [0014] 본 발명은 Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제를 제공한다.
- [0015] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 Rab27b siRNA는
- [0016] (1) 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA,

- [0017] (2) 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, 및
- [0018] (3) 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA;로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0020] 본 발명은 또한, Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제를 유효성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 탈모 촉진용 조성물을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 Rab27b siRNA는
- [0022] (1) 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA,
- [0023] (2) 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, 및
- [0024] (3) 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA;로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 바람직한 다른 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 약학적 조성물, 의약품 조성물 또는 화장품 조성물일 수 있다.

발명의 효과

- [0027] 본 발명의 Rab27b 발현 억제제 중에서 Rab27b siRNA를 각각 또는 혼합하여 처리한 결과, 모근의 텔로젠(telogen)에서 모발성장 유도를 촉진하는 것을 확인하였다. 또한, 마우스에 Rab27b siRNA를 투여한 결과, 탈모 효과가 현저하게 증가하는 것을 확인하였으므로, 본 발명의 Rab27b 발현 억제제는 탈모 방지 또는 탈모 촉진을 위한 용도로 용이하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 Rab27b siRNA 처리에 의한 모근의 텔로젠(telogen)에서 모발성장 유도 촉진 정도를 확인한 데이터이다.
- 도 2는 (a) Rab27b siRNA를 제모한 마우스에 주입한 다음, 털이 자란모습 및 (b) 털의 무게를 잰 결과를 나타낸 데이터이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0032] 본 발명은 일관점에서, Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명에 있어서, 상기 Rab27b siRNA는 (1) 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, (2) 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, 및 (3) 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA;로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하나, 상기 siRNA의 염기서열과 90% 이상, 93% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함할 수 있다.
- [0034] 상기 Rab27b 유전자는 GTPases의 Rab 서브 패밀리의 구성원으로, 특히, Rab27b는 NTRK2 / TRKB 축삭 전 방향수송에서 역할을 수행하며, 멜라닌 세포에서 수지상 확장의 형성 또는 유지조절, 은발(silvery hair)에 간접적으로 영향을 준다는 보고가 있었으나(Ramalho JS *et al.*, *BMC Genet.*, 2:2, 2001), 모발 성장과 관련된 내용은 공지된바 없다.
- [0035] 본 발명에서 "siRNA"는란 특정 mRNA의 절단(cleavage)을 통하여 RNAi(RNA interference) 현상을 유도할 수 있는 짧은 이중사슬 RNA를 의미한다. 표적유전자의 mRNA와 상동인 서열을 가지는 센스 RNA 가닥과 이와 상보적인

서열을 가지는 안티센스 RNA 가닥으로 구성된다. siRNA는 표적 유전자의 발현을 억제할 수 있기 때문에 효율적인 유전자 녹다운 방법으로서 또는, 유전자치료(gene therapy)의 방법으로 제공된다.

[0036] siRNA는 RNA끼리 짝을 이루는 이중사슬 RNA 부분이 완전히 짝을 이루는 것에 한정되지 않고 미스매치(대응하는 염기가 상보적이지 않음), 벌지(일방의 사슬에 대응하는 염기가 없음) 등에 의하여 짝을 이루지 않는 부분이 포함될 수 있다. 전체 길이는 10 내지 100 염기, 바람직하게는 15 내지 80 염기, 더욱 바람직하게는 20 내지 70 염기이다. siRNA 말단 구조는 표적유전자의 발현을 RNAi 효과에 의하여 억제할 수 있는 것이면 평활(blunt) 말단 혹은 점착(cohesive) 말단 모두 가능하다. 점착 말단 구조는 3 말단 돌출한 구조와 5 말단 쪽이 돌출한 구조 모두 가능하다. 돌출하는 염기 수는 한정되지 않는다. 예를 들어, 염기 수로는 1 내지 8 염기, 바람직하게는 2 내지 6 염기로 할 수 있다.

[0037] 또한, siRNA는 표적유전자의 발현억제 효과를 유지할 수 있는 범위에서 예를 들어, 한 쪽 말단의 돌출 부분에 저분자 RNA(예를 들어, tRNA, rRNA, 바이러스 RNA와 같은 천연의 RNA분자 또는 인공의 RNA분자)를 포함할 수 있다. siRNA 말단구조는 양측 모두 절단 구조를 가질 필요는 없고, 이중사슬 RNA의 일방의 말단 부위가 링커 RNA에 의하여 접속된 스템 루프형 구조일 수도 있다. 링커의 길이는 스템 부분의 짝을 이루는 데 지장이 없는 길이이면 특별히 한정되지 않는다.

[0038] siRNA를 제조하는 방법은 시험관에서 siRNA를 직접 합성한 뒤, 형질전환(transfection) 과정을 거쳐 세포 안으로 도입시키는 방법과 siRNA가 세포 안에서 발현되도록 제조된 siRNA 발현 벡터 또는 PCR-derived siRNA 발현 카세트를 세포 안으로 형질전환 또는 감염(infection) 시키는 방법이 있다. siRNA를 제조하고 세포 또는 동물로 도입하는 방법의 결정은 실험의 목적 및 표적 유전자 산물의 세포 생물학적 기능에 따라 달라질 수 있다.

[0039] 본 발명에서 "shRNA"는 small hairpin RNA 혹은 short hairpin RNA (shRNA)을 말하며, RNA 간섭으로 유전자의 발현을 침묵(silencing)시킬 때 사용하는 작은 hairpin 구조를 가진 RNA이다. shRNA는 벡터를 이용하여 세포로 도입되며, shRNA hairpin 구조는 세포 내 다른 물질에 의하여 절단되어 siRNA가 되는데 이 siRNA가 RNAinduced silencing complex(RISC)와 결합하게 되고, 이 결합체(complex)는 siRNA와 서열이 맞는 부분을 가진 mRNA에 달라붙어서 그 mRNA를 절단하고, 그 결과 mRNA가 파괴되므로 그 유전자 발현이 되지 않게 되어 유전자 침묵이 일어나게 된다.

[0040] 본 발명에서 "유전자 가위"는 세포의 유전자를 교정(genome editing) [0011] 하는데 사용하는 기술로, 특정한 유전자에 결합하여 상기 유전자의 DNA를 자르는데 사용하는 인공 효소로 유전자의 잘못된 부분을 제거해 문제를 해결하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상 상기 유전자 가위는 Rab27b 유전자에 결합하여 상기 유전자의 DNA를 자르는 것일 수 있다.

[0041] 즉, 유전자 가위 기술은 DNA 염기서열에 변이를 도입하여 유전자 코드(genetic code) 자체를 바꾸는 것으로 RNAi(RNA interference)를 이용해 RNA를 표적으로 하는 knock down과는 다르다. RNAi 기술에서 사용되는 miRNA, siRNA 또는 shRNA는 전사된 mRNA와 결합하여 분해하거나 번역을 저해함으로써 유전자 발현량을 감소시킨다. 반면, 유전자 가위 기술은 DNA 염기 서열에 직접적인 변이를 도입하여 녹아웃 시키는 기술로 녹다운(knock down)으로는 보기 어려웠던 부분까지도 확인할 수 있다. 그리고 RNAi 기술은 RNA가 전사되는 부분(Coding DNA Sequences; CDS)에 대해서만 적용이 가능하지만, 유전자 가위 기술은 표적 가능한 영역에 대한 제약이 적기 때문에 CDS 이외의 부분에 대한 연구에도 사용할 수 있다.

[0042] 유전자 가위 기술 중 CRISPR/Cas 시스템은 인간이나 동식물 등 다양한 개체의 유전자에 변이를 도입할 수 있고, 이를 통해 유전자의 기능을 밝히는 연구 방법으로 사용되고 있다. 또한, 상기 CRISPR/Cas 시스템은 특정 서열을 표적화하기 위해 맞춤형 단백질의 생성을 필요로 하지 않고, 오히려, 단일의 Cas 효소가 짧은 RNA 분자에 의해 프로그래밍되어, 특정 DNA 표적을 인식할 수 있다.

[0043] 본 발명에서 "Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)"는 Rab27b 유전자의 발현, 전사 또는 활성을 억제할 수 있는 화학적 물질을 제한 없이 적용할 수 있다. 특히, 식물 추출물 유래 성분 또는 설폰아미드계 유도체, 페놀성 화합물을 사용할 수 있으며, 탈모 방지 또는 발모 촉진을 위해 적용 가능한 물질을 사용할 수 있다.

[0045] 본 발명은 다른 관점에서, Rab27b siRNA, Rab27b shRNA, Rab27b 유전자 가위 및 Rab27b 화학적 억제제(chemical inhibitor)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 Rab27b 유전자 발현 억제제를 유효성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 조성물에 관한 것이다.

- [0046] 구체적으로, 본 발명의 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 "탈모"는 모발이 완전히 두피 밖으로 빠져나오는 현상으로서, 남성형 탈모, 여성형 탈모를 예방 또는 치료할 수 있으며, 모낭 손상으로 인해 유발되는 남성형 탈모의 예방 또는 치료에 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0047] 상기 Rab27b siRNA는 (1) 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, (2) 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA, 및 (3) 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 siRNA;로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0049] 본 발명의 구체적인 일구현예에서, Rab27b 발현을 억제하기 위해 서열번호 1 및 서열번호 2의 염기서열 쌍으로 구성된 Rab27b siRNA-1, 서열번호 3 및 서열번호 4의 염기서열 쌍으로 구성된 Rab27b siRNA-2, 및 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열 쌍으로 구성된 Rab27b siRNA-3;을 제조하였다.
- [0050] 상기에서 제조한 Rab27b siRNA에 의해 모발 성장이 유도되는지 확인한 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, Rab27b siRNA-1, Rab27b siRNA-2, Rab27b siRNA-3 및 이들의 혼합물 모두 모근의 텔로겐(telogen)에서 모발성장 유도를 촉진시키는 것을 확인하였다.
- [0051] 본 발명의 구체적인 다른 일구현예에서, Rab27b siRNA를 발모한 마우스의 등에 주입한 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 모발성장기유도(anagen induction) 효과가 우수한 것을 확인하였다.
- [0052] 따라서, 본 발명의 Rab27b 발현 억제제는 모발의 성장을 효과적으로 유도하는 것을 확인하였으므로, 탈모 방지 또는 발모 촉진을 위한 용도로 용이하게 활용될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물, 의약품 조성물 또는 화장품 조성물로 제조될 수 있다.
- [0055] 본 발명의 조성물이 약학적 조성물로 제조될 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 약학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [0056] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여, 점막 투여 및 점안 투여 등으로 투여할 수 있다.
- [0057] 본 발명의 약학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 성인 기준으로 0.0001-100 mg/kg(체중)이다.
- [0058] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 조성물이 의약품 조성물로 제조될 경우, 탈모 방지 또는 발모 촉진 효과를 나타내는 상기 지방유래 줄기세포를 그대로 첨가하거나, 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0061] 본 발명의 탈모 방지 또는 발모 촉진용 의약품 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정하지 않으며, 탈모 방지 또는 발모 촉진 효과를 나타내는 것으로 당업계에 공지된 의약품의 형태로 다양하게 제형화될 수 있다. 상기 제형화된 의약품은 헤어토닉, 헤어로션, 헤어크림, 헤어스프레이, 헤어무스, 헤어젤, 헤어컨디셔너, 헤어

샴푸, 헤어 린스, 헤어팩, 헤어트리트먼트, 눈썹발모제, 속눈썹발모제, 속눈썹영양제, 애완동물용 샴푸, 애완동물용 린스, 손 세정제, 세제비누, 비누, 소독청결제, 물티슈, 마스크, 연고제, 패치 또는 필터 충전제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 의약외품을 모두 포함한다.

[0062] 또한, 각 제형에 있어서 탈모 방지 또는 발모 촉진용 의약외품 조성물은 다른 성분들을 기타 의약외품의 제형 또는 사용목적 등에 따라 임의로 선정하여 배합할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용목적에 따라 적합하게 결정될 수 있고, 예를 들면 점증제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 및 담체 등을 포함할 수 있다.

[0063] 상기 조성물의 함량은 총 중량을 기준으로 각각 0.0001 내지 10 중량%인 것이 바람직하고, 10 중량%를 초과하는 경우에는 조성물 제조시 색상 및 안정성이 떨어지며, 0.0001 중량% 미만일 경우에는 그 효과가 미미하다는 단점이 있다. 본 발명의 데칸알을 유효성분으로 포함하는 의약외품 조성물은 치료 지수에서 확인한 바와 같이 세포에 대한 독성 및 부작용이 거의 없어 의약외품 재료로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0065] 본 발명의 조성물이 화장료 조성물로 제조될 경우, 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 성분은 유효 성분으로서의 상기 지방유래 줄기세포 이외에 화장품 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함하며, 예컨대 향산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함한다.

[0066] 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0067] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0068] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

[0069] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

[0070] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

[0071] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

[0073] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다.

[0074] 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

실시예 1

[0076] Rab27b siRNA 제조

[0077] 본 발명에서는 Rab27b 발현을 억제할 수 있는 3종류의 siRNA를 하기 표 1과 같이 합성하였다.

표 1

Rab27b siRNA

명칭	염기서열	서열번호
Rab27b siRNA-1	5'-GUC UCU GAA GAG CCU CAC A-3'	1
	5'-UGU GAG GCU CUU CAG AGA C-3'	2
Rab27b siRNA-2	5'-GAC UCA GUC AUA UAU GCU U-3'	3
	5'-AAG CAU AUA UGA CUG AGU C-3'	4
Rab27b siRNA-3	5'-CUG CUA AAC ACU GUC UGU U-3'	5
	5'-AAC AGA CAG UGU UUA GCA G-3'	6

실시예 2

[0081] **Rab27b 발현 억제제 처리에 따른 모발 성장 유도 효과 확인**

[0082] 본 발명에서는 상기 실시예 1에서 제조한 Rab27b siRNA-1, Rab27b siRNA-2, Rab27b siRNA-3 및 이들의 혼합물을 각각 48well plate에 3 μ M 농도로 처리하여 텔로젠(telogen)에서 모발 성장 유도 정도를 확인하였다.

[0083] 구체적으로, C57/BL6 암컷 마우스의 강모(vibrissae)를 다듬어 기관배양(organ culture) 하였다. 다듬은 강모는 48웰 플레이트에서 한 웰당 1개가 되도록 배양하였으며, 대조군(control), Rab27b siRNA-1 처리군, Rab27b siRNA-2 처리군, Rab27b siRNA-3 처리군 및 이들의 혼합물 처리군과 같이 총 5개의 그룹으로 나누어 강모에 동일한 농도(3 μ M)로 처리한 다음, 37℃ 배양기에서 1.5일 동안 배양하였다.

[0084] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, Rab27b siRNA-1, Rab27b siRNA-2, Rab27b siRNA-3 및 이들의 혼합물 모두 모근의 텔로젠(telogen)에서 모발성장 유도를 촉진시키는 것을 확인하였다.

실시예 3

[0086] **Rab27b 발현 억제제 처리에 따른 발모 효과 확인**

[0087] 생후 6주령 된 수컷 C3H/HeN 마우스 10마리를 제모기계를 이용하여 털을 짧게 밀고, 제모제를 이용하여 남아있는 털을 완벽하게 제거한 후, 하루 동안 안정화 시켜 실험에 사용하였다.

[0088] 각 그룹별 5마리씩 나누어 실험을 수행하였으며, 그룹은 하기와 같다.

[0089] 그룹 1: Scrambled siRNA 투여군(대조군)

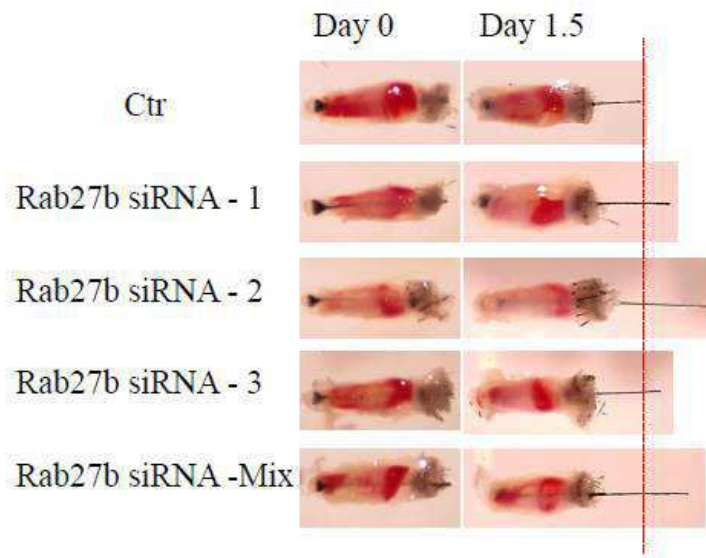
[0090] 그룹 2: Rab27b siRNA 투여군 (Rab27b siRNA-1, Rab27b siRNA-2, Rab27b siRNA-3 을 혼합하여 사용함)

[0091] 그 다음, Rab27b siRNA가 0.6mg/kg의 농도로 주입되도록 형질주입시약(transfection reagent) 72 μ l에 섞은 후 상기 마우스의 등 부분에 3일에 한번씩 총 3회 피하 주사하였다. Rab27b siRNA 주입 후 14일 동안 상기 마우스 등 부분의 발모 정도를 추적 관찰 하였다. 14일 후, 발모가 일어난 마우스의 등 부분을 면도칼을 이용하여 면도한 후 털을 획득하여 무게를 측정하였다.

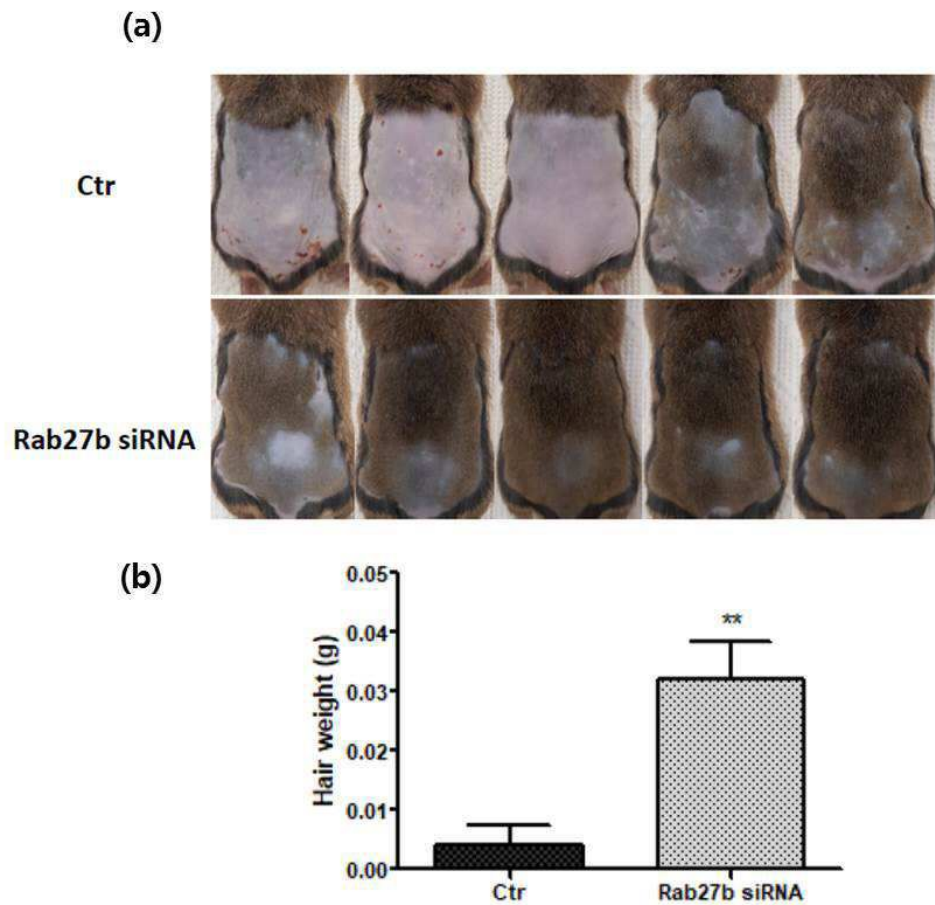
[0092] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 모발성장기유도(anagen induction) 효과가 우수한 것을 확인하였다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> Rab27b gene expression inhibitor and Composition for preventing hair loss or promoting hair growth comprising the same
- <130> 1066083
- <160> 6
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Rab27b siRNA-1
- <400> 1
- gucucugaag agccucaca
- <210> 2
- <211> 19

<212> RNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Rab27b siRNA-1

<400> 2

ugugaggcuc uucagagac 19

<210> 3

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rab27b siRNA-2

<400> 3

gacucaguca uauaugcuu 19

<210> 4

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rab27b siRNA-2

<400> 4

aagcauuauu gacugaguc 19

<210> 5

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rab27b siRNA-3

<400> 5

cugcuuaaca cugucuguu 19

<210> 6

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rab27b siRNA-3

<400> 6

aacagacagu guuuagcag 19