



알츠하이머병 치료를 위한 마이크로 RNA-188-5p 의 용도

서울대학교 - 김혜선 교수님

기술 분류	BT(LC0312. 유전자의약품)
기술 분야	알츠하이머 질환 치료제
적응증	시냅스 전달 기능 또는 인지 기능 이상과 관련된 알츠하이머 관련 질환
기술 완성도 (TRL)	<input type="checkbox"/> 아이디어 단계 <input type="checkbox"/> 연구개발 진행단계 (추가실험 필요한 단계) <input checked="" type="checkbox"/> 연구개발 완료단계 (충분한 실험 데이터가 확보된 단계) <input type="checkbox"/> 전임상 단계 <input type="checkbox"/> 초기 임상(P1/2a) <input type="checkbox"/> 후기 임상(P2b/3)
관련특허	I. 알츠하이머병 치료를 위한 마이크로RNA-188-5p의 용도 (한국 특허출원번호: 10-2016-0163785) - PCT 특허출원(PCT/KR2017/003783) - 미국 특허등록(US10864226)

01 기술 개요

기술 개요	miRNA 를 유효성분으로 포함하는 조성물을 통해 감소된 수상돌기 가시의 밀도를 회복시키고 시냅스 전달 기능을 향상시켜 알츠하이머 관련 질환을 치료하는 기술
기술 특성	본 기술은 알츠하이머를 갖는 환자 또는 동물에서 감소된 miR-188-5p 를 보충시키면, 인지 기능 및 시냅스 전도 손상이 정상 수준으로 회복되는 것을 발견하였고, <u>miR-188-5p 의 투여가 알츠하이머 동물모델에서 신경세포의 수상돌기 밀도를 증가시키고, 시냅스 손상을 회복시킨다는 실험 결과를 확인함</u> 이를 통해 <u>miR-188-5p 가 알츠하이머에 대한 예방 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있음을 확인함</u>

기술 적용(활용) 가능분야	시냅스 전달 기능 또는 인지 기능의 저하를 회복하여 알츠하이머 관련 질환의 치료제로 이용될 수 있음
-----------------------	---

02 기존 기술의 문제점

- 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 치매 치료제는 2021년 6월 7일 승인받은 아두카누맙(Aducanumab)을 포함한 6개이고, 현재 국내에 허가된 치료제는 도네페질(오리지널: 아리셉트), 리바스티그민(엑셀론), 메만틴(에빅사), 갈란타민(레미닐) 총 4개임

*출처: 디멘시아뉴스(DementiaNews)(<http://www.dementianews.co.kr>)

약제 (주성분)	아리셉트 Aricept (도네페질 Donepezil)	엑셀론 Exelon (리바스티그민 Rivastigmine)	에빅사 Ebixa (메만틴 Memantine)	레미닐 Reminyl (갈란타민 Galantamine)
부작용/ 단점	<p>흔하게 발생하는 부작용 땀 분비 증가, 피부 혈관의 확장, 구토, 설사, 딸꾹질, 기관지 축소, 저혈압, 빈맥, 시야 이상 등</p> <p>흔하지 않게 발생하는 부작용 불안, 졸음, 조증(기분이 들뜸), 발작, 서맥, 심계항진(빠른 심장 박동), 변비, 타액분비, 위장관 출혈, 위·십이지장궤양, 안면홍조(얼굴의 열감), 권태감, 무기력증, 백혈구감소증, 추체외로증상, 간장애, 빈뇨, 소변 정체, 근육통, 부종, 체온감소, 빈혈 등</p>	<p>흔하게 발생하는 부작용 위장관계 질환(오심, 구토, 설사, 식욕부진, 복통 특히 여성 환자에서 더 빈번하게 발생), 중추신경계(어지러움, 두통), 정신계장애(초조, 혼돈), 피부 및 피하조직 이상(발한증가), 전신 장애(피로, 무력증, 권태감), 기타 (체중감소)</p> <p>흔하지 않게 발생하는 부작용 심혈관계질환(협심증, 고혈압), 중추신경계(불면, 우울, 환각), 피부(발진)</p>	<p>부작용 어지러움, 두통, 변비, 졸림, 혈압증가, 호흡곤란</p>	<p>부작용 구역, 구토, 설사, 복통, 소화불량, 식욕감소, 피로, 어지러움, 두통, 졸음, 우울, 떨림</p>

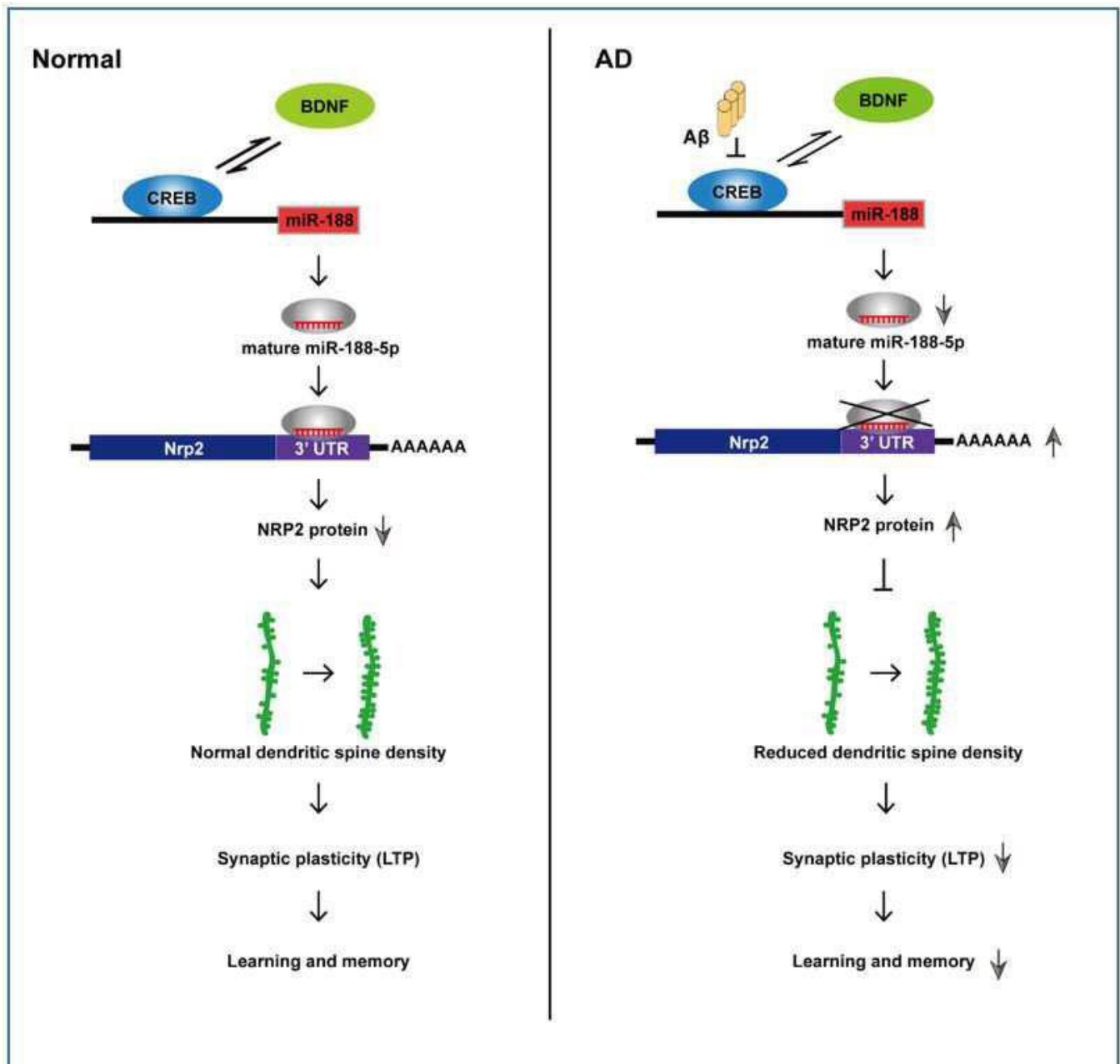
- 알츠하이머는 신경세포 및 시냅스가 손상되어 발생하는 질병으로 2003년 이후 근본적인 치료제가 개발되지 않았으나, 2021년 6월 아밀로이드 베타 펩티드에 대한 단일클론항체인 미국 바이오젠(Biogen)사/일본 에이자이사의 아두카누맙이 accelerated approval pathway에 의하여 FDA 승인되었음

그러나 아두카누맙의 초기 임상시험에서 베타 아밀로이드 제거와 치매 환자 인지기능 개선 등의 효과를 보이며 기대를 모았지만 지난해 3월 임상 3상에 대한 무용성 평가와 함께 임상이 중단되었고, 그 이후 바이오젠이 고용량군에서 유의미한 효과를 발견하면서 임상을 재개하여 시판 승인을 받았으나, 여전히 추가 검증이 필요하다는 지적이 이어지고 있음

- 알츠하이머를 치료하는데 있어서, 신경세포의 수상돌기 밀도의 증가 및 시냅스 손상의 회복과 마이크로 RNA가 어떠한 관련성이 있는지 아직까지 명확하게 알려져 있지 않음
- 따라서, 특정한 마이크로 RNA를 이용하여 신경세포 및 시냅스의 손상을 회복시켜 알츠하이머에 대한 근본적인 치료를 가능케하는 치료제를 개발하는 것이 목표임

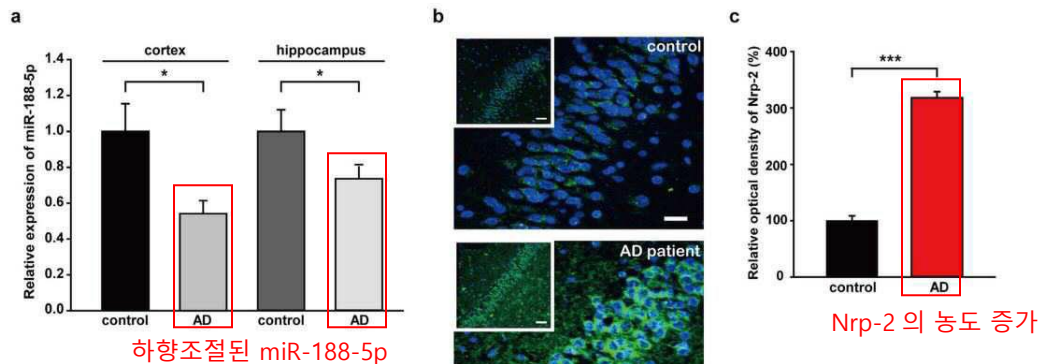
03 기존 기술 대비 우수성

◇ 본 기술은 알츠하이머를 갖는 환자 또는 동물에서 감소된 miR-188-5p 를 보충시키면, 인지 기능 및 시냅스 전도 손상이 정상 수준으로 회복되는 것을 발견하였고, miR-188-5p의 투여가 알츠하이머 동물모델에서 신경세포의 수상돌기 밀도를 증가시키고, 시냅스 손상을 회복시키는 것을 실험을 통해 입증하였는바, miR-188-5p의 알츠하이머에 대한 예방 또는 치료 용도를 제공함



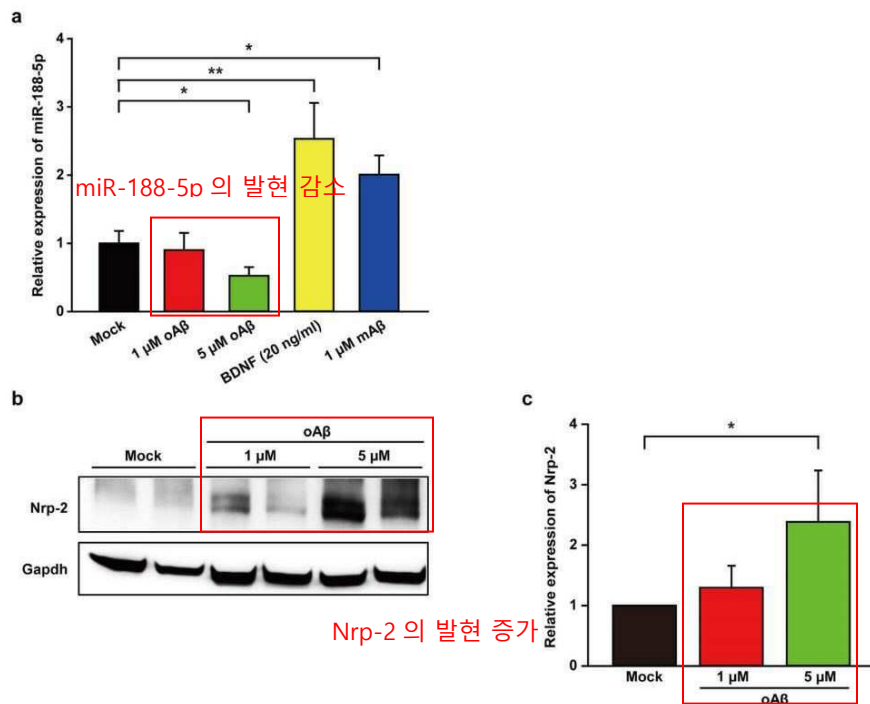
1. 알츠하이머 환자의 뇌 조직에서의 miR-188-5p 의 감소 확인

알츠하이머 환자의 대뇌 피질 및 해마에서 miR-188-5p 발현이 현저히 하향 조절되고, Nrp-2 에 대한 면역반응성이 현저히 증가함을 확인함



2. 특정 원인 인자에 의한 miR-188-5p 의 감소 확인

알츠하이머 질환의 원인 인자로 추정되는 A β 에 의한 miR-188-5p 의 현저한 발현 감소 및 Nrp-2 단백질 발현 증가를 확인함

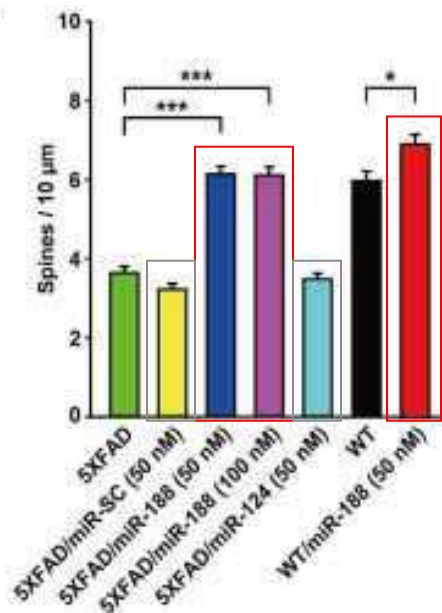
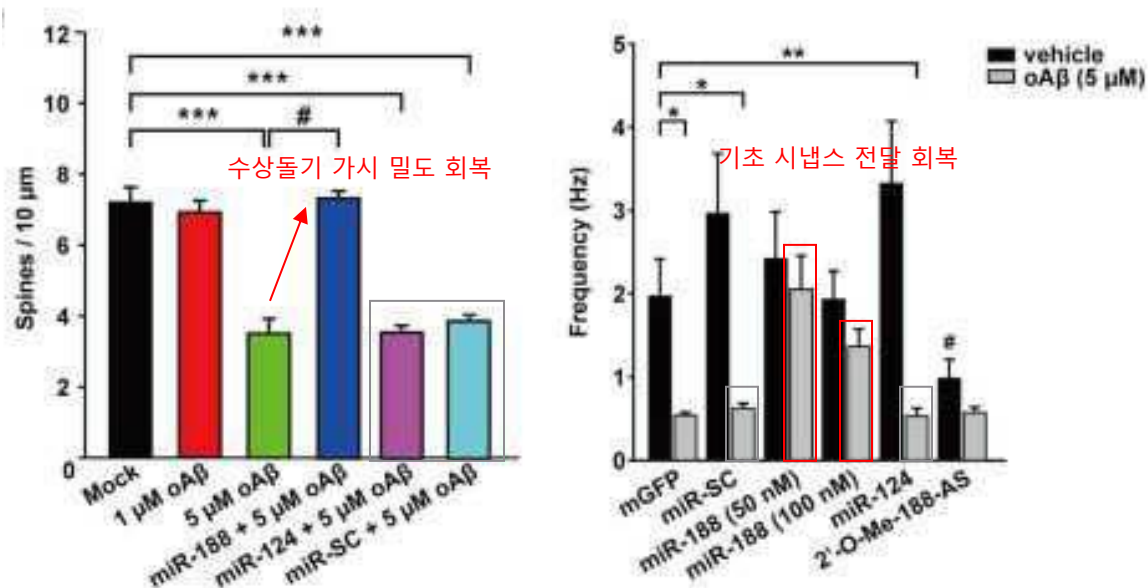


3. A β 에 의해 유도된 수상돌기 가지 밀도 감소, 기초 시냅스 전달 감소, 및 기능 이상에 대한 miR-188-5p의 회복 효과 확인

A β_{1-42} 를 처리하여 수상돌기 가지 밀도가 감소된 5XFAD와 같은 알츠하이머 동물 모델을 대상으로 miR-188-5p를 처리한 결과, A β_{1-42} 매개의 수상돌기 가지 밀도 감소, 기초 시냅스 전달 감소, 및 기능 이상이 회복됨을 확인함

또한, miR-SC 또는 miR-124의 공동 형질 주입 후 A β_{1-42} 로 처리된 뉴런의 경우, 수상돌기 가지 밀도 감소, 시냅스 전달 감소, 및 기능 이상이 회복되지 않음을 확인함

이를 통해, miR-188-5p만이 특이적으로 올리고머 A β_{1-42} 에 의해 유도된 손상에 대하여 회복 효과를 나타냄을 확인함

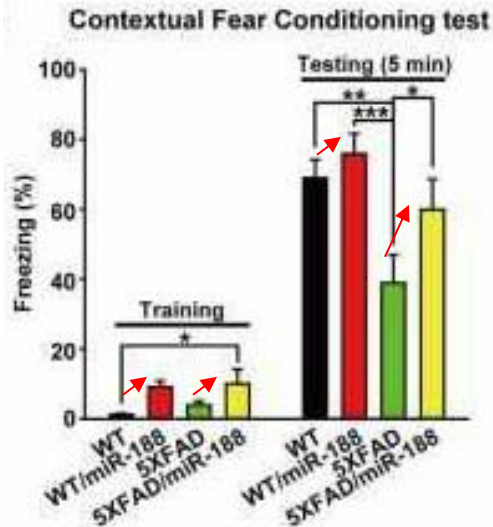


4. miR-188-5p 에 의한 기억력 결핍 회복 확인

miR-188-5p 의 보충이 5XFAD AD 동물 모델의 시냅스 기능 이상을 회복시키며, 활성 조절된 miR-188-5p 의 조절 장애는 5XFAD AD 동물의 기억력 결핍과 관련될 수 있음을 확인함

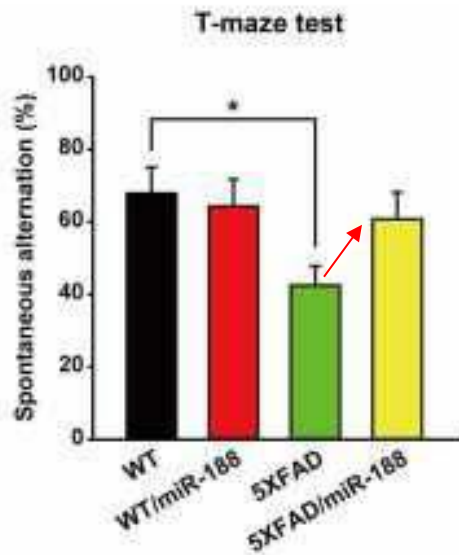
① 공포반응

: miR-188-5p 의 발현이 7 개월령 5XFAD AD 동물 모델에서 관찰된 해마 의존적 학습 및 기억의 결핍을 개선시키는지 실험하였고, 그 결과, 5XFAD AD 동물 모델에서 miR-188-5p 의 바이러스 매개된 발현은 프리징 반응(공포반응)을 현저하게 회복시킴을 확인함



② T자 미로

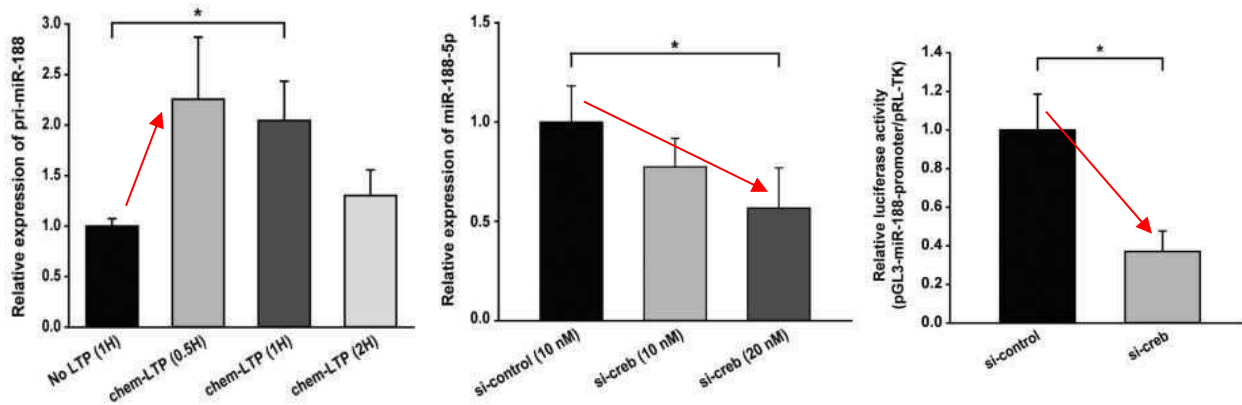
: T자형 미로를 사용하여 공간 작업 기억을 측정된 결과, 5XFAD AD 동물 모델에서 miR-188-5p 의 바이러스 매개된 발현은 자발적 교대 수행의 감소를 역전시킴을 확인함



5. CREB 에 의한 miR-188-5p 발현의 조절 확인

LTP 유도가 miR-188 의 전사 수준을 증가시키는 것을 확인하였고, CREB 의 녹다운으로 인한 miR-188-5p 수준이 하향 조절됨을 확인함

이를 통해 LTP 유도가 잠재적으로 CREB 활성화를 통해 miR-188-5p 수준을 증가시킬 수 있음을 확인함



04 시장 현황

◇ 알츠하이머 치료제 글로벌 시장 전망

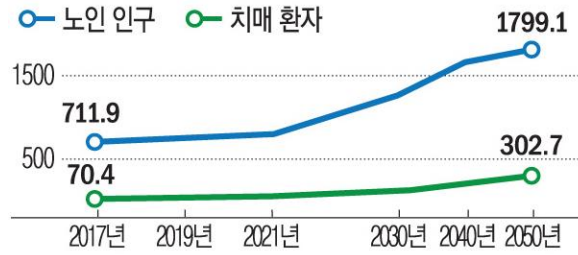


*출처: Datamonitor Healthcare 2016.

- 알츠하이머 치료제는 99% 이상의 실패율로 2003 년 이후 승인된 신약이 없었으나 2021 년 6 월 아두카누맙이 논란끝에 FDA 승인된 상황임
- 글로벌 알츠하이머 치료제의 시장규모는 약 31.1 억달러 수준으로 2024 년까지 4 배 이상 증가한 126.1 억달러의 시장이 형성될 것으로 추정되고 있음
- 알츠하이머 치료제 시장규모는 고령화로 인해 유병률이 증가하고 진단기술이 발달하면서 꾸준히 늘어날 것으로 전망되며, 과거에 비해 알츠하이머도 약물치료와 관리를 통해 진행 속도를 늦출 수 있고 예방이 필요한 질병이라는 인식이 증가하고 있다는 점에서도 시장규모는 꾸준히 늘어날 전망이다

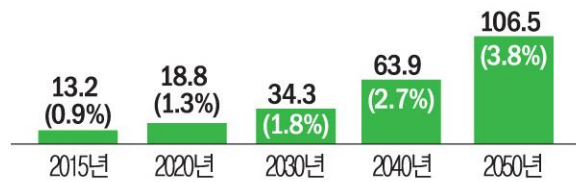
◇ 알츠하이머 치료제 국내 시장 전망

노인인구 및 치매인구 증가 추이 (단위: 만 명)



국가 치매 관리비용 증가 추이 (단위: 조 원)

※ ()는 GDP 대비 비중



※ 출처: 통계청, 보건복지부, 중앙치매센터

- 중앙치매센터에 따르면 우리나라 65 세 이상 노인 인구 중 치매 환자는 2018 년 75 만 명(10.2%)에서 2065 년 328 만 명(18%)으로 매년 3.2%씩 증가할 것으로 예상되며, 같은 기간 노인 인구 증가율(1.9%)보다 1.6 배 높은 수치로 증가될 것으로 전망됨
- 이에 따라 치매 치료제 시장도 급속히 커질 것으로 전망됨

*출처: <https://m.post.naver.com/viewer/postView.nhn?volumeNo=30635420&memberNo=51235031>

05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	김혜선	교수		
기술권리자	서울대학교 산학협력단	박지영	변리사	02-880-2038	jypat@snu.ac.kr