항체가 표면에 결합된 지질-광열제 나노입자를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물

서울대학교 –오유경 교수님

기술 분류	BT(LC0309. 약물전달시스템)
기술 분야	암 치료제
적응증	난소암, 위암, 대장암, 전립선암, 췌장암, 유방암 등의 암 질환
기술 완성도 (TRL)	□ 아이디어 단계 □ 연구개발 진행단계 (추가실험 필요한 단계) ■ 연구개발 완료단계 (충분한 실험 데이터가 확보된 단계) □ 전임상 단계 □ 초기 임상(P1/2a) □ 후기 임상(P2b/3)
관련특허	Ⅰ. 항체가 표면에 결합된 지질-광열 나노입자를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물 - PCT 출원 (PCT/KR2021/002825, 출원일자: 2021.3.8)

01 기술 개요

기술 개요	항체가 표면에 결합된 지질-광열 나노입자를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물에 관한 것임
기술 특성	본 기술은 항체가 표면에 결합된 지질-광열 나노입자를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 암세포 표면 단백질에 특이적인 항체를 자유티올기를 갖도록 유전적으로 변형하고, 상기 변형된 항체가 지질-광렬 나노입자에 위치 특이적으로 결합함으로써, 지질-광열 나노입자의 암세포 결합능 및 암 치료 효과가 더욱 향상되는 것을 확인함
기술 적용(활용) 가능분야	**난소암, 위암, 대장암, 전립선암, 췌장암, 유방암 등의 항암제**로 이용될 수 있음

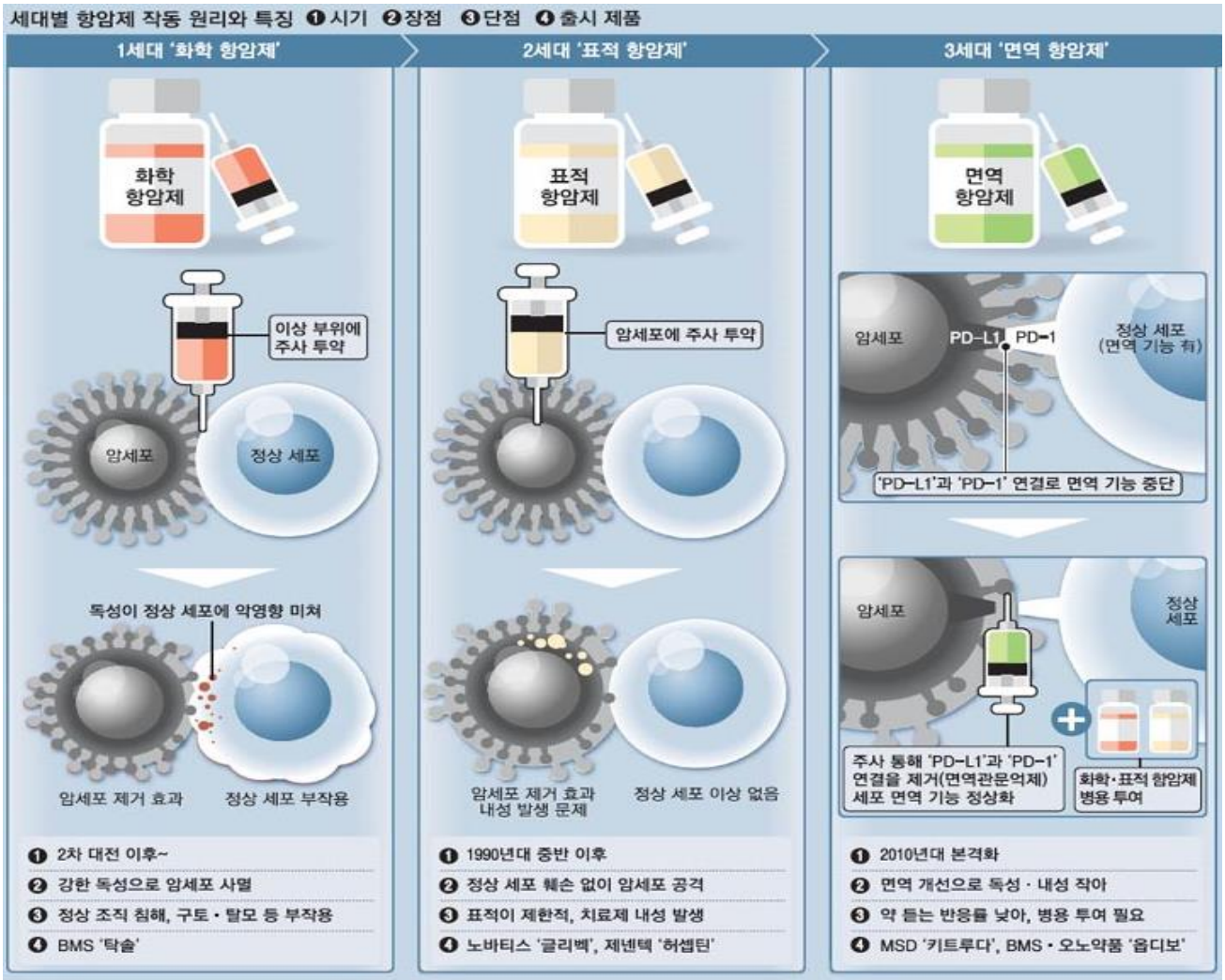
02 기존 기술의 문제점

• 암은 현대 사회에서 사망률 1 위를 차지하는 주요 질병으로, 대표적 암 치료법에는 외과적 수술요법, 생물요법, 방사선요법, 항암물질 투여에 의한 화학요법 등이 있음

• 최근 각광받고 있는 방법 중 면역 체계를 이용하여 암을 치료하려는 면역치료요법은 면역 개선으로 독성 및 내성이 낮은 편이나 약 반응률이 낮고 병용 투여가 필요하다는 단점이 있음

• 항암을 위한 또 다른 치료요법인 광열치료요법은 금, 은, 멜라닌 또는 그래핀과 같은 탄소 나노입자 기반 광 감응성 물질을 투여한 이후에 질환 부위에 근적외선 레이저를 조사함으로써 발생하는 열에너지를 치료에 응용하는 방법으로, 종양분야에서 비침습적 치료방법으로서 주목받고 있으며, 비파괴적, 낮은 부작용, 환자의 고통이 거의 없는 장점이 있음

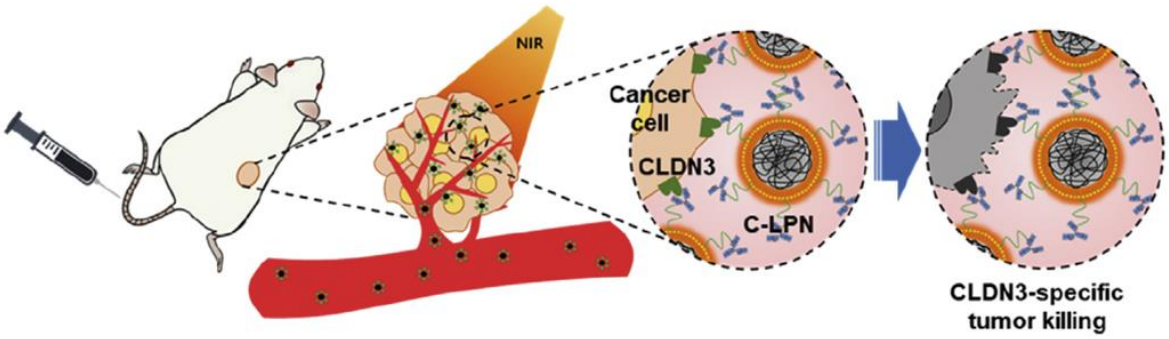
• 그러나 광 감응성 물질은 친수성이 낮고, 광안정성이 낮으며 광자 수율이 낮고 감도가 떨어지는 단점이 있어, 이러한 단점을 극복하기 위해 나노입자에 광 감응성 물질을 포집하여 안정성을 증가시키고 암세포에 특이적으로 작용할 수 있는 광열 치료제 입자를 개발하기 위한 연구가 진행 및 필요한 실정임



**출처: 매경 SCIENCE 기사, 2019.07.26(https://www.mk.co.kr/news/it/view/2019/07/570199/)

03 기존 기술 대비 우수성

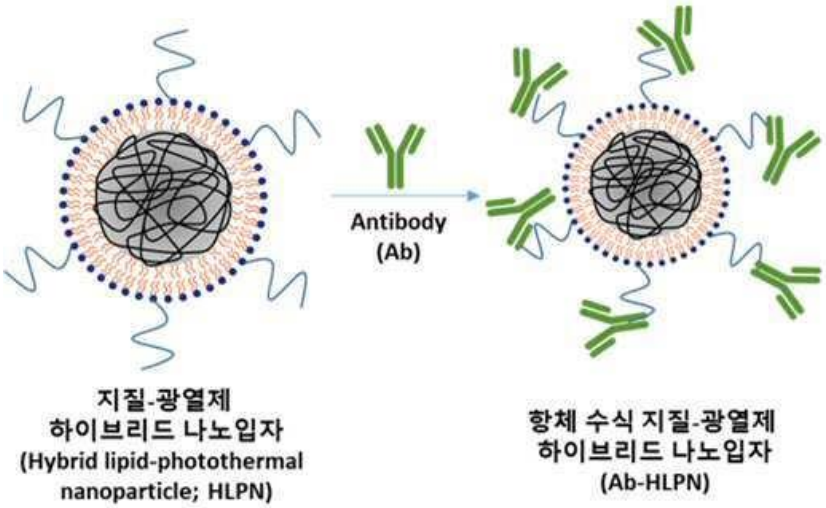
◇ 본 기술은 항체가 표면에 결합된 지질-광열 나노입자를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 암세포 표면 단백질에 특이적인 항체를 자유 티올기를 갖도록 유전적으로 변형하고, 상기 변형된 항체를 본 기술에 따른 지질-광렬 나노입자에 위치 특이적으로 결합시키는 경우, 지질-광열 나노입자의 암세포 결합능 및 암 치료 효과가 더욱 향상되는 것을 확인함



1. 항체가 표면에 결합된 지질-광렬 나노입자(Ab-HLPN)

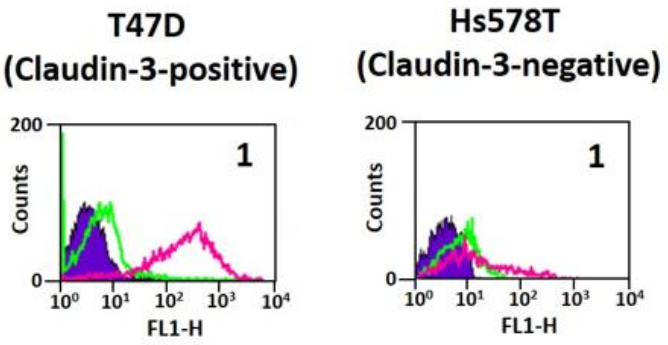
1-1. 항체가 표면에 결합된 지질-광렬 나노입자(Ab-HLPN)의 제조

알칼리 용액에서의 도파민의 자기중합을 통해 폴리도파민 나노입자(PDN)를 합성한 후, 상기 폴리도파민 나노입자로 지질 박막을 수화하여 DPPC:DPPG=7:3 의 인지질 조성을 가진 지질-광열 나노입자(Ab-HLPN)를 제조함



1-2. Ab-HLPN 의 암 세포 결합능 평가

Claudin3 과발현 암세포에서 결합력이 우수함을 확인하였고, Claudin3 비발현 암세포와는 결합하지 않음을 확인함

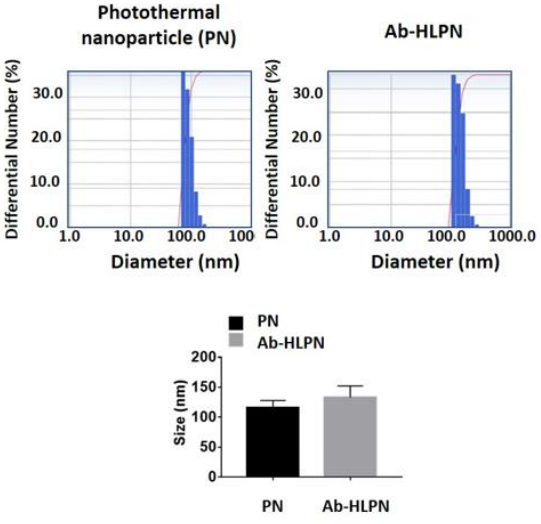


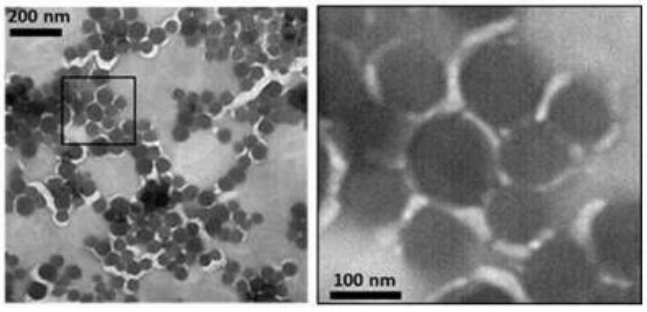
1-3. Ab-HLPN 의 입자 안정성 평가

Ab-HLPN 은 입자 제조 후 24 시간 경과 후에도 균일한 조성을 유지하고 침전물 없이 입자 크기를 유지하여 안정함을 확인하였는바, 안정성이 높아 생체 투여에 적합함

1-4. Ab-HLPN 의 입자 크기 및 형태 평가

Ab-HLPN 은 세포 배양 조건에서 175±55nm 의 크기를 나타냈고, 폴리도파민 나노입자보다 평균 입자크기가 아주 약간 증가하는 것으로 나타났으며, 입자의 형태 또한 폴리도파민 나노입자 주변에 지질박막층이 둘러싸인 형태가 관찰됨

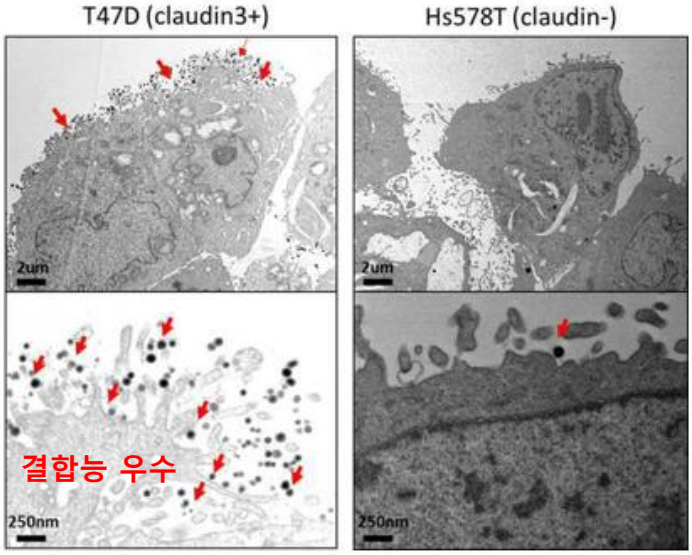


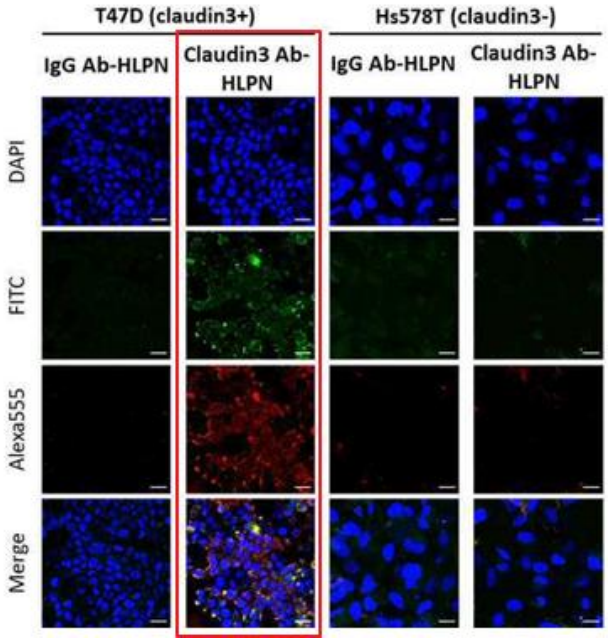


1-5. Ab-HLPN 의 암세포에 대한 결합능 평가

투과전자현미경 및 현광현미경을 이용하여 Ab-HLPN 의 암세포 결합능을 평가한 결과, Claudin3 과발현 암세포에서 결합능이 현저히 우수하였고, 이에서만 형광 반응이 발견됨을 확인함

⇒ 입자 표면에 항체를 결합시킴으로써 암세포에 대한 결합능을 부여할 수 있음

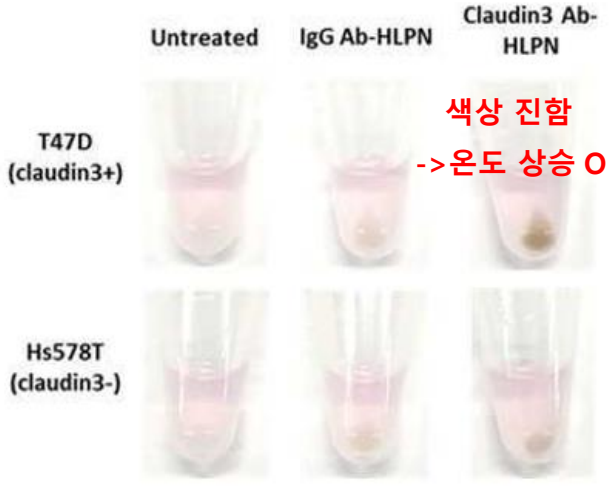


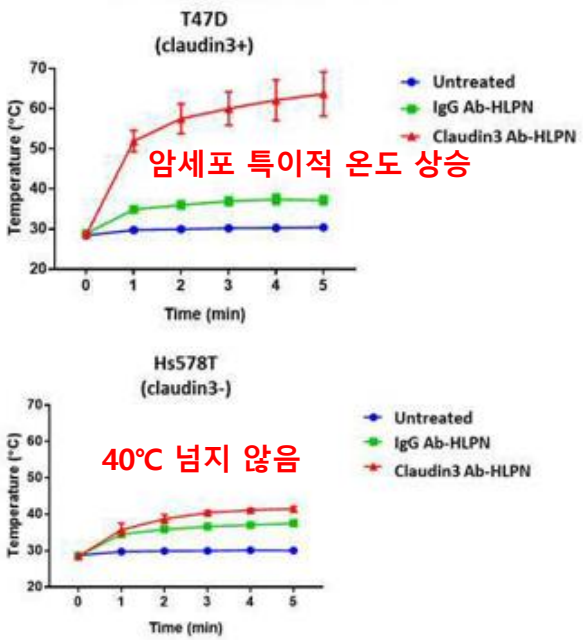


1-6. Ab-HLPN 의 광열 치료 효과 평가

Ab-HLPN 입자를 처리한 암 세포에 근적외선을 조사하여 시간에 따른 암 세포의 온도 변화를 관찰하였고, Ab-HLPN 입자가 광열 효과를 효과적으로 유도할 수 있음을 확인함

⇒ 암 세포 특이적으로 광열 효과를 나타낼 수 있음

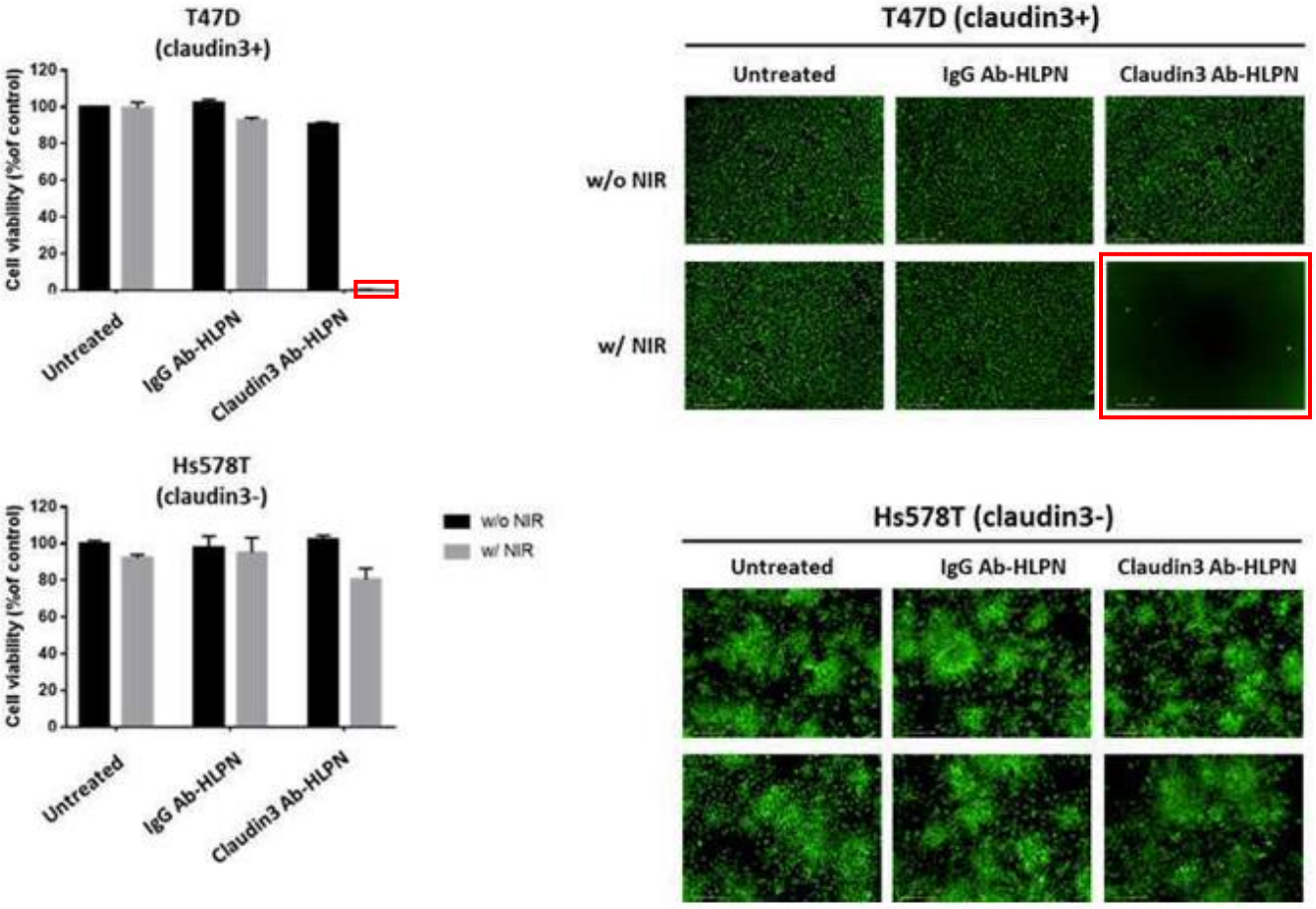




1-7. Ab-HLPN 의 근적외선 조사 후 암 세포의 생존력 측정

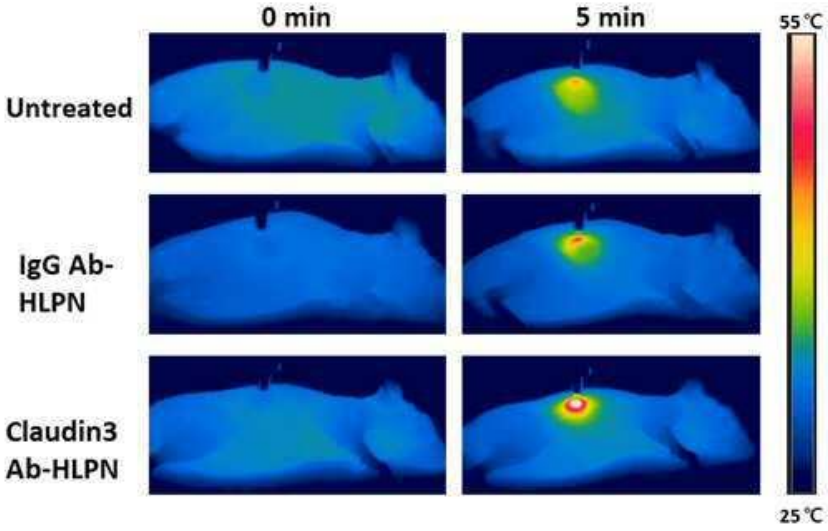
Claudin3 항체 결합 Ab-HLPN 을 처리한 Claudin3 과발현 암세포에서 세포 사멸 효과가 더 클 뿐만 아니라 거의 대부분의 암세포를 사멸시키는 것으로 나타남

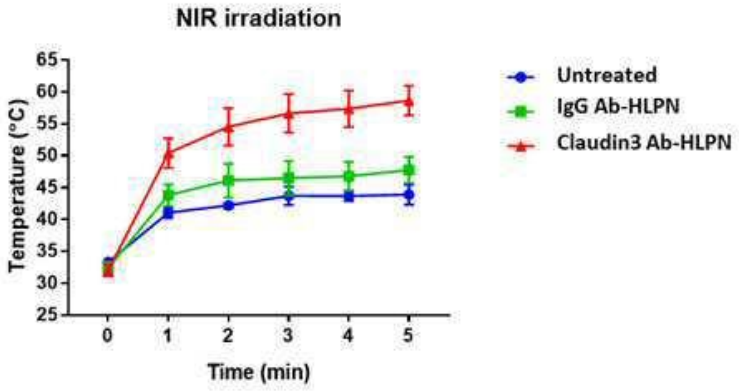
⇒ 암 세포 특이적으로 광열 치료 효과를 높일 수 있음



1-8. Ab-HLPN 의 종양 동물 모델에서의 광열 치료 효과 평가

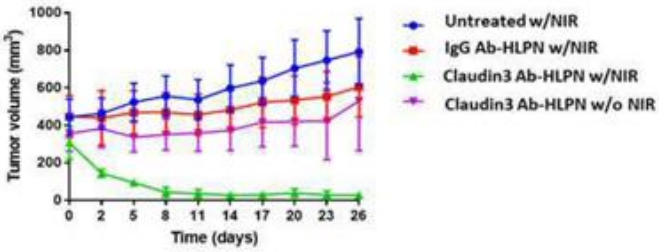
Claudin3 항체 결합 Ab-HLPN 을 투여한 동물모델에서 온도가 더 높게 나타나 동물모델에서도 Claudin3 항체 결합 Ab-HLPN 가 암세포에 특이적으로 축적되어 광열 치료 효과를 높일 수 있음을 확인함

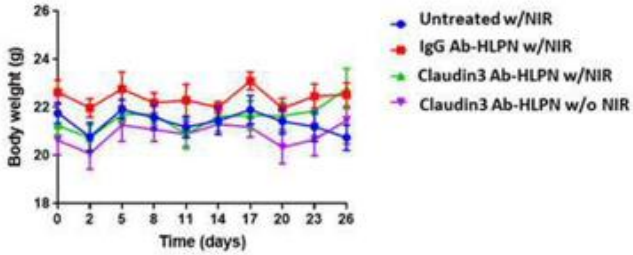


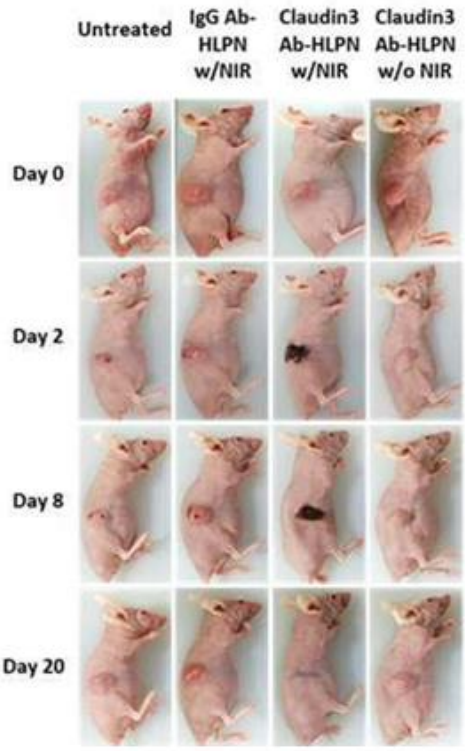


1-9. Ab-HLPN 의 종양 동물 모델에서의 종양 치료 효과 평가

Claudin3 항체 결합 Ab-HLPN 을 투여하고 근적외선을 조사한 후, 시간에 따라 종양의 부피, 및 동물의 체중을 측정한 결과, 원발성 종양의 성장을 효과적으로 억제하였고, 몸무게의 차이는 없음을 확인함



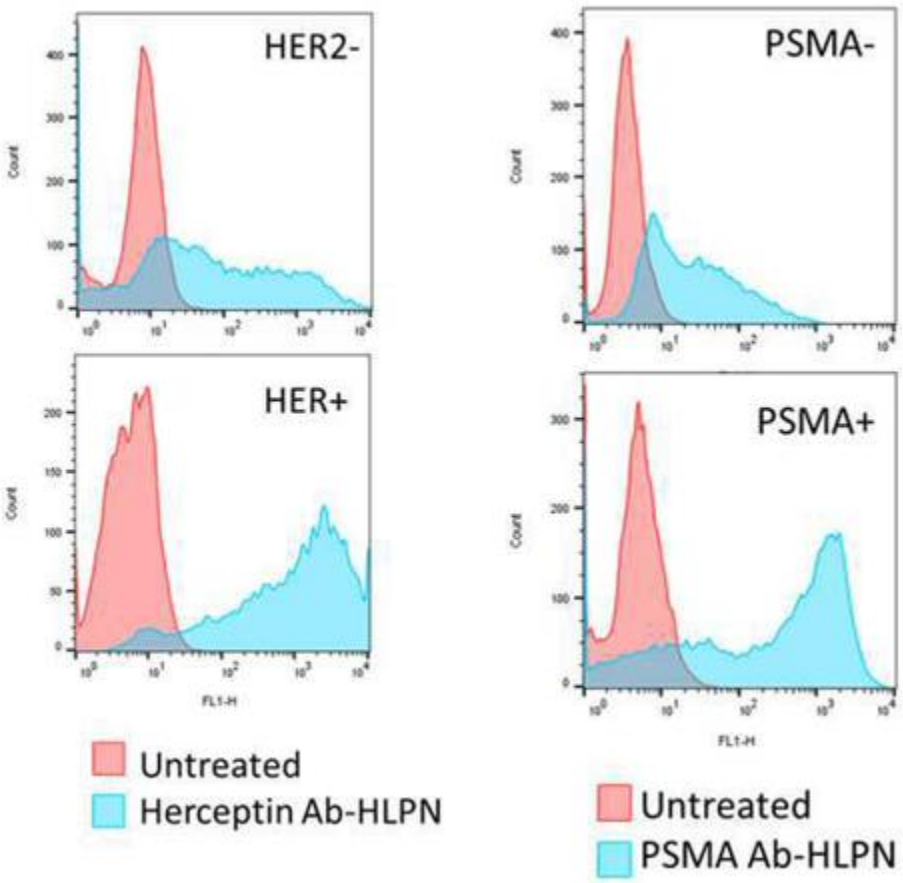




1-10. 다른 종류 항체가 수식된 Ab-HLPN 의 암 세포 결합능 평가

Claudin3 이외의 항체가 수식된 Ab-HLPN 도 암 세포와 잘 결합하는지 여부 확인을 위해, Herceptin Ab-HLPN 및 PSMA Ab-HLPN 을 제조하여 HER2 과발현 암세포와 PSMA 과발현 암세포에 대한 우수한 결합능을 확인함

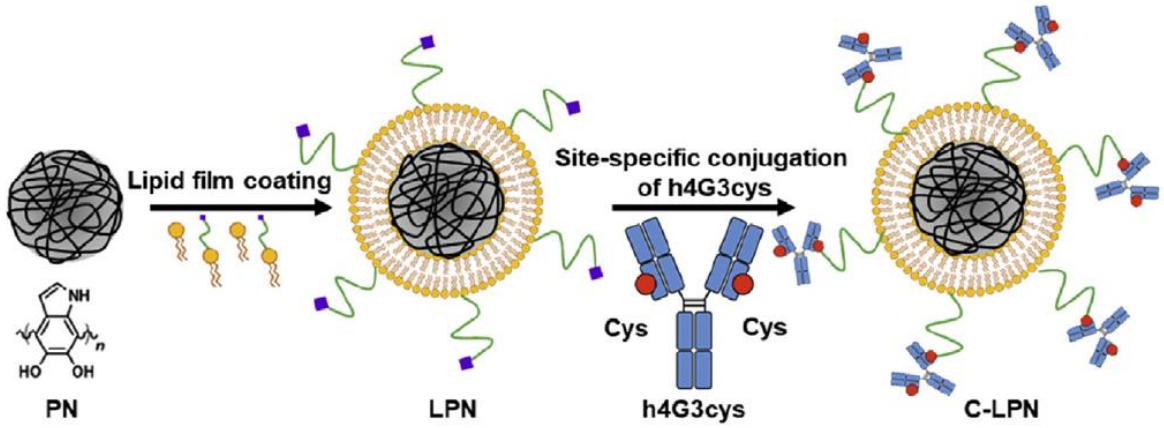
⇒ 암 세포에 특이적으로 발현되는 항원에 결합하는 항체를 표면에 수식하여 여러 종류의 암을 치료할 수 있음



2. 항체가 표면에 위치-특이적으로 결합된 지질-광렬 나노입자(h4G3cys-conjugated LPNs, C-LPNs)

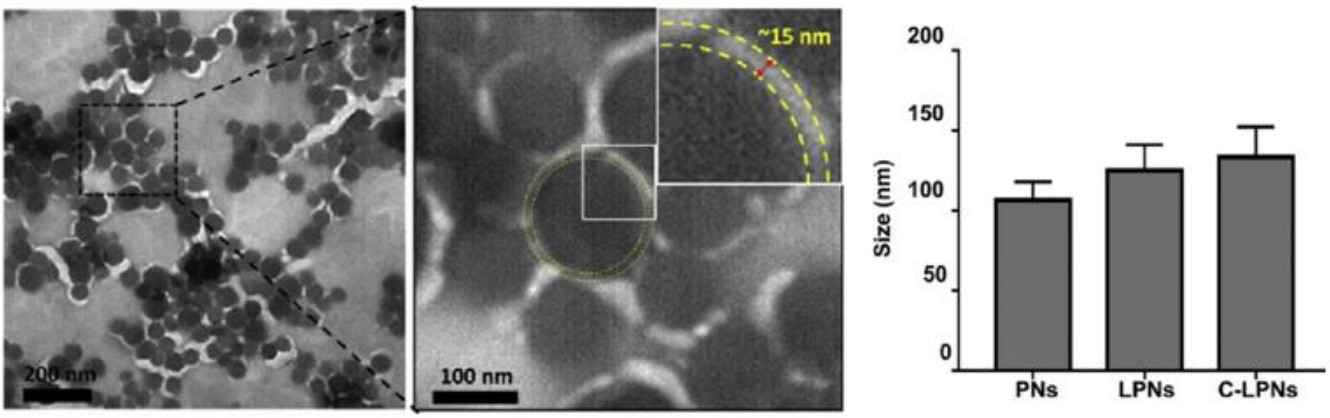
2-1. 항체가 표면에 위치-특이적으로 결합된 지질-광렬 나노입자(C-LPNs)의 제조

자유 티올기를 갖도록 변형된 항체 h4G3cys(Claudin3 항체 변이체)를 제조한 후, 상기 항체가 나노입자의 인지질막 표면에 위치-특이적으로 결합된 인지질-광열 나노입자를 제조함



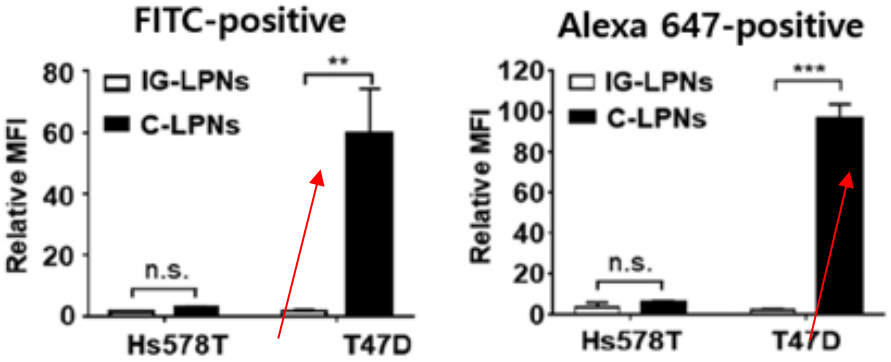
2-2. C-LPNs 의 형태 및 크기 확인

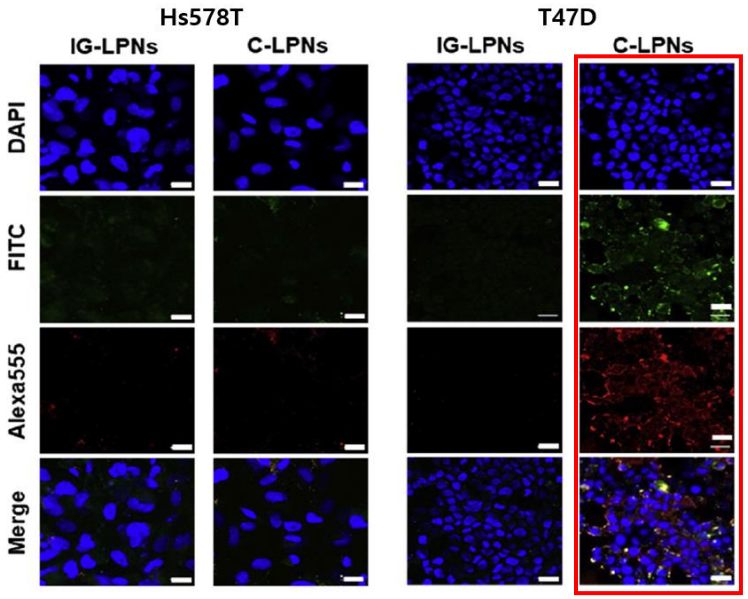
C-LPN 은 구형의 형태를 가지고, 표면이 균일하며 어두운 구형의 입자가 밝은 박막에 의해 덮인 것을 확인함. 또한 15mmol/L 의 지질박막층으로 코팅되었음에도 불구하고 평균 크키가 유의미한 차이가 없음을 확인함

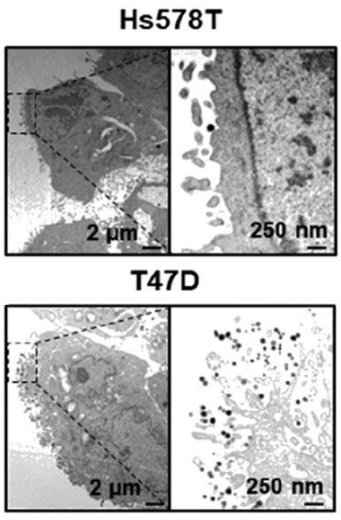


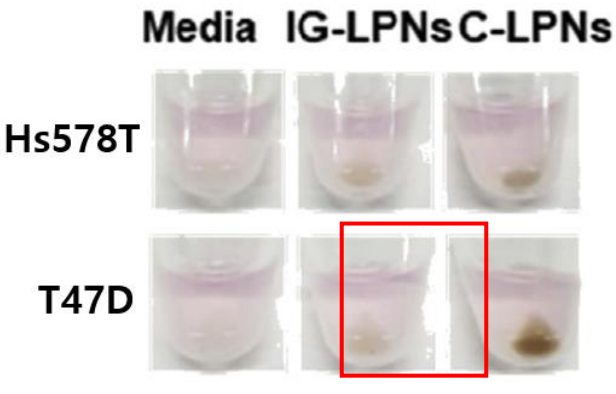
2-3. C-LPNs 의 암세포에 대한 결합능 평가

유세포 분석법, 투과전자현미경, 현광현미경 및 육안을 이용하여 C-LPN 의 암세포 결합능을 위해 평가한 결과, C-LPN 가 Claudin3 과발현 암세포에서만 반응하여 결합능이 현저히 우수함을 확인함





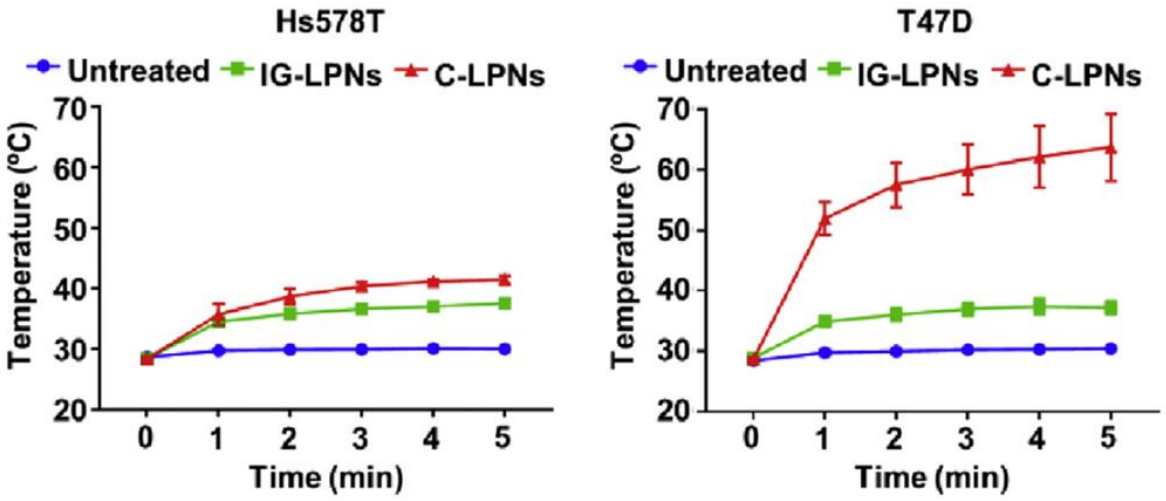




2-4. C-LPN 의 광열치료 2-4. C-LPN 의 광열치료 효과 평가

C-LPN 입자를 처리한 암 세포에 근적외선을 조사하여 시간에 따른 암 세포의 온도 변화를 관찰하였고, C-LPN 입자가 광열 효과를 효과적으로 유도할 수 있음을 확인함

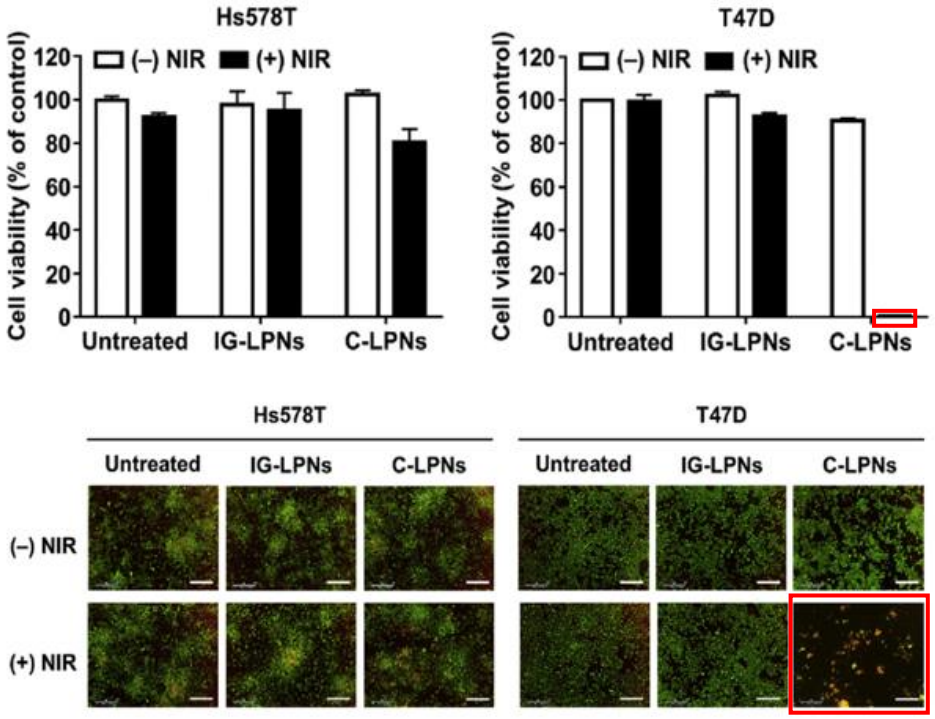
⇒ 암 세포 특이적으로 광열 효과를 유도할 수 있음



2-5. C-LPN 의 근적외선 조사 후 암 세포의 생존력 측정

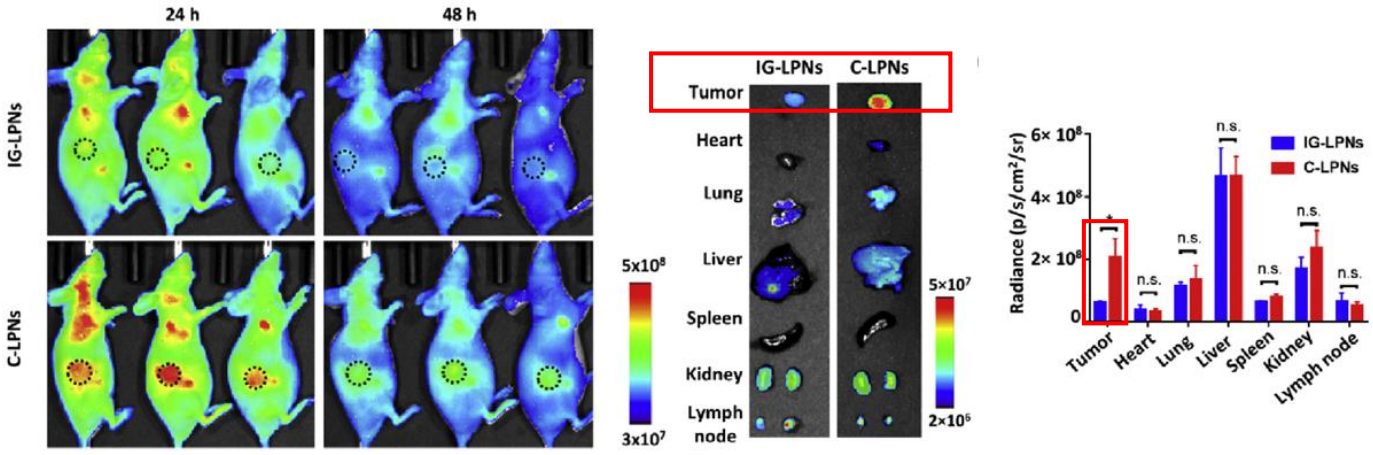
C-LPN 을 처리한 암세포에 근적외선을 조사하여 평가한 결과, 세포 생존력이 2% 이하로 현저하게 감소하였고 생존 세포의 비율이 확연히 감소한 것을 확인함

⇒ 암 세포에 뛰어난 광열치료 효과를 발휘함



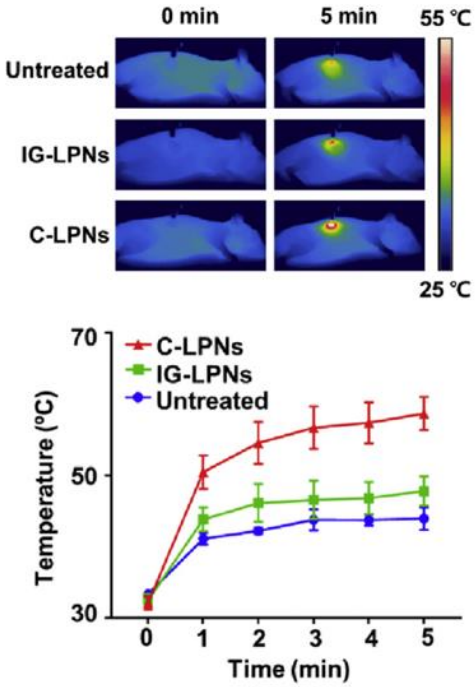
2-6. 종양 동물 모델에서의 C-LPN 분포 확인

C-LPN 이 암 조직에 특이적으로 축적되는지 확인하기 위하여 C-LPN 의 종양 동물 모델 내 분포를 확인한 결과, C-LPN 이 종양 조직에 더 많이 축적된 것을 확인하였고, 특히 종양 조직의 경우 C-LPN 을 처리한 군의 종양조직에서 형광 강도가 3.4 배 더 높은 것을 확인함



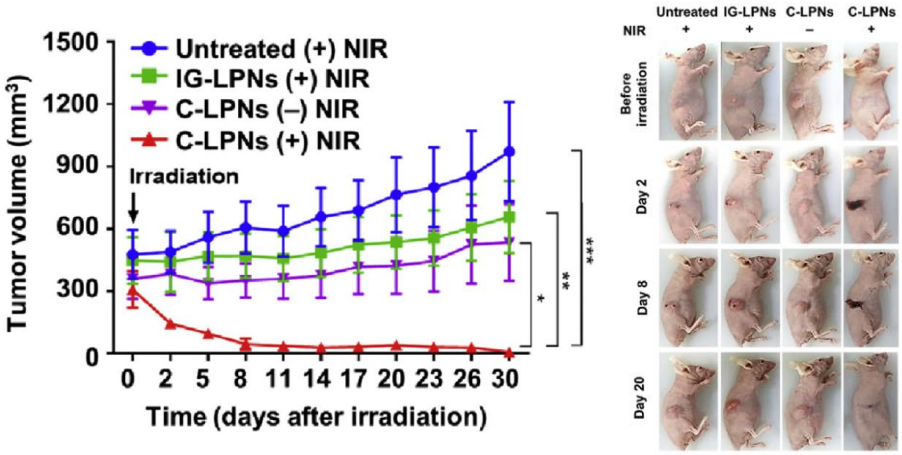
2-7. C-LPN 의 종양 동물 모델에서의 광열 치료 효과 평가

C-LPN 을 투여한 동물 모델의 종양 부위 전체에 열이 퍼지고, 종양 부위의 온도가 60℃까지 상승하는 것을 통하여 C-LPN 이 종양 부위에 분포하여 광열 효과를 효과적으로 발휘함을 확인함



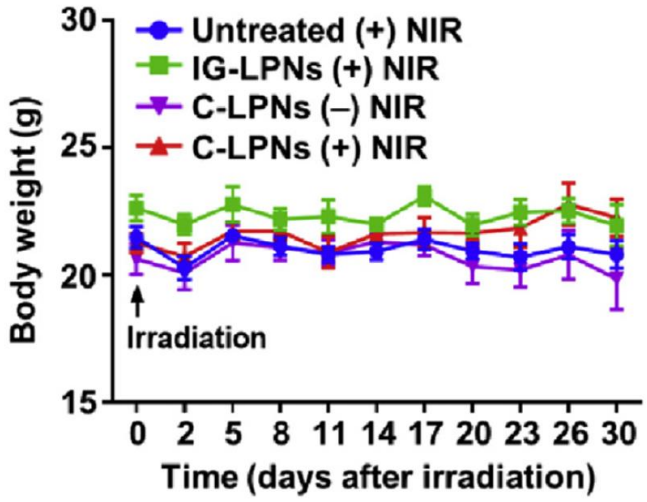
2-8. C-LPN 의 종양 동물 모델에서의 광열 치료 효과에 의한 종양 억제 평가

C-LPN 을 투여한 동물 모델에 근적외선을 조사한 경우 종양이 더 이상 성장하지 않았으며 근적외선 조사 후 30 일이 되었을 때에는 종양이 사라진 것을 확인하였고, 동물 모델을 육안으로 관찰하였을 때는 C-LPN 을 처리하여근적외선을 조사한 마우스는 종양 부위가 검게 변했으며, 8 일차에는 딱지가 생겼다가 20 일차에는 딱지가 떨어져 나가고 종양이 완전히 사라진 것을 확인함



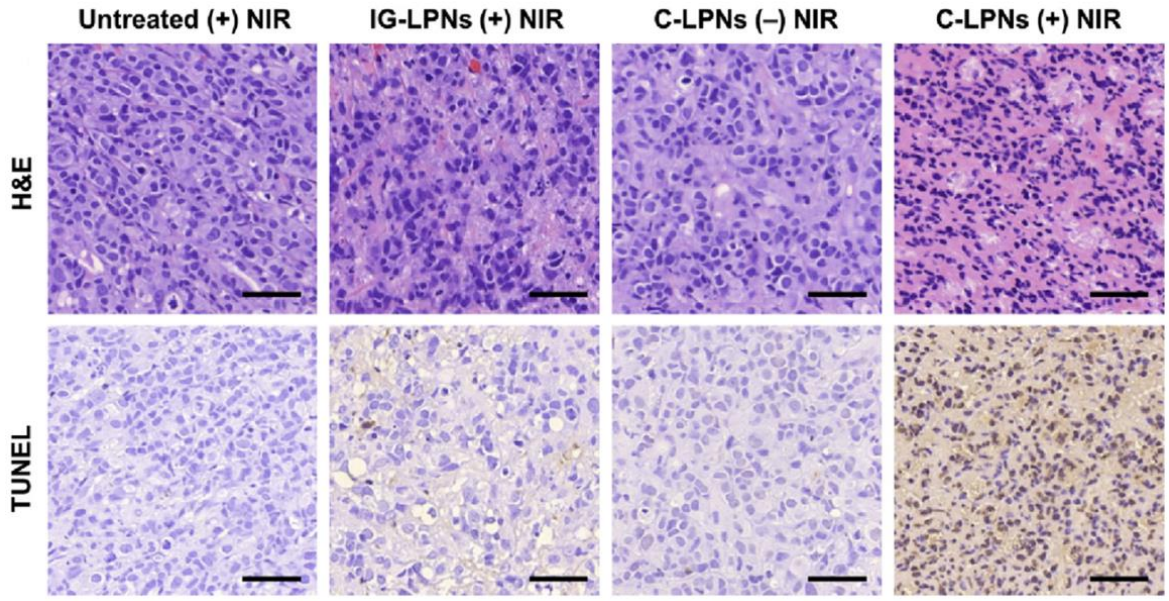
2-9. C-LPN 의 종양 동물 모델에서의 광열 치료 효과에 의한 독성 평가

C-LPN 을 처리 후 근적외선을 조사한 종양 동물 모델의 체중을 측정한 결과, 나노입자의 종류 또는 근적외선 조사 여부와 관계없이 동물 모델들의 체중은 일정한 것으로 확인된 바, 본 기술의 나노입자 치료는 독성이 없음을 확인함



2-10. C-LPN 의 종양 동물 모델 조직에서의 광열 치료 효과 평가

C-LPN 을 투여한 동물 모델의 조직에서 세포핵이 더 어둡고 분열된 상태로 염색된 것을 확인하였고, 더불어 세포자연사가 가장 많이 일어났음을 확인한 바, 본 기술의 C-LPN 이 효과적으로 암세포 사멸을 유도한다는 것을 확인함



04 시장 현황

◇ 종양·암 의약품 시장 전망

**출처: Oncology Drugs Market Overview, Alliedmarketresearch, 2021(https://www.alliedmarketresearch.com/oncology-cancer-drugs-market)

• 전 세계 암 의약품 **시장은 2019 년 1 억 2835 만 달러로 평가됐으며 2027 년에는 2 억 2238 만 달러**에 달해 **CAGR 7.4%를 기록할 전망임**

• 암은 몸의 다른 부분으로 전염되거나 퍼질 수 있는 잠재력과 함께 비정상적인 세포 성장과 관련된 질병들의 집단으로 암의 주요 종류로는 암, 사르코마, 림프종, 백혈병 등이 있음

• 환자의 암 치료에는 호르몬 치료, 면역 치료, 표적 치료 등 여러 가지 약물을 사용해야 하며, 각종 암 질환 발생률 상승, 사전 치료제(생물학적·표적 약물 치료제) 인기 증가, 전 세계 노인 인구 급증 등이 전 세계 종양·암 치료제 시장 성장을 견인 및 촉진시키는 핵심 요인이 될 것으로 전망됨

05 기술 문의처

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