



뇌질환 치료제

서울대학교 - 장미숙 교수님

기술 분류	BT(LC0317. 세포/조직치료제)
기술 분야	뇌질환 치료제
적응증	알츠하이머, 혈관성 치매, 뇌졸중, 허혈성 뇌질환 등의 뇌질환에 적용 가능
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	<p>I. 유사교세포로 분화 유도된 후기 단계의 인간 중간엽 줄기세포를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 치료용 약학적 조성물 (한국 특허출원번호: 10-2020-0106509)</p> <p>- PCT 특허출원(PCT/KR2020/011244)</p> <p>II. 유사교세포로 분화 유도된 후기 단계의 인간 중간엽 줄기세포를 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 치료용 약학적 조성물 (한국 특허출원번호: 10-2020-0106516)</p> <p>- PCT 특허출원(PCT/KR2020/011248)</p>

01 기술 개요

기술 개요	유사교세포(glia-like cell)로 분화 유도된 후기 단계(late-passage)의 인간 중간엽줄기세포(ghMSC)의 뇌질환 치료용도에 관한 것임
기술 특성	본 기술은 유사교세포(glia-like cell)로 분화 유도된 후기 단계(late-passage)의 인간 중간엽줄기세포(ghMSC)를 유효성분으로 함유하는 뇌질환 치료용 약학적 조성물 및 이를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 뇌질환 치료 방법을 제공함

	<p>1. 유사교세포(glia-like cell)로 분화 유도된 후기 단계(late-passage)의 인간 중간엽줄기세포(ghMSC)의 제조</p> <p>2. 알츠하이머 및 혈관성 치매에 적용 가능한 ghMSC의 효과 확인</p> <p>3. 뇌졸중 및 허혈성 뇌질환에 적용 가능한 ghMSC의 효과 확인</p> <p>>> 일반적인 인간 중간엽줄기세포(hMSC) 보다 현저히 우수한 효과를 나타냄</p>
기술 적용(활용) 가능분야	알츠하이머, 혈관성 치매, 뇌졸중, 허혈성 뇌질환 등의 뇌질환 치료제로 이용될 수 있음

02 기존 기술의 문제점

- 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 알츠하이머 치료제는 5 개고, 현재 국내에 허가된 치료제는 도네페질(오리지널: 아리셉트), 리바스티그민(엑셀론), 메만틴(에빅사), 갈란타민(레미닐) 총 4 개임

*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 뇌 신경세포가 노화하면서 천천히 손상되어 발생하는 치매 질환이고, 혈관성 치매는 뇌혈관 질환에 의해 급격하게 뇌 신경세포가 손상을 입어 발생하는 치매 질환임
- 각국에서 사용되고 있는 알츠하이머 치료제로는 상기 도네페질 등과 같은 아세틸콜린에스테라아제 억제제가 대부분이며, 이는 병의 진행을 완전히 막을 수 없고, 약간의 병리적 증상을 완화시키거나 진행 정도를 늦추는 효과만 있음
- 마찬가지로, 전 세계적으로 혈관성 치매 치료법 개발을 위한 다양한 연구들이 진행되어 왔으나, 지금까지는 대부분 실패에 그쳤고, 현재까지 FDA 에 승인받은 혈관성 치매 치료법은 없는 상태임
- 따라서, **현재까지 알츠하이머 및 혈관성 치매의 근본적인 치료제는 없는 상태로, 미충족 수요(unmet medical needs)가 큰 분야임**

• 뇌졸중이란 뇌 일부분에 혈액을 공급하고 있는 혈관이 막히거나(뇌경색) 터짐(뇌출혈)으로써 그 부분의 신경계가 손상되어 나타나는 신경학적 증상을 의미함

• 인구의 노령화와 더불어 뇌졸중의 사회경제적 중요성이 커지고 있음

미국 및 국내의 통계 자료를 종합하였을 때, 2002 년 한 해 동안 35 세에서 74 세의 인구 중 약 78,500 명이 생애 첫 번째 뇌졸중으로 입원한 것으로 나타났고, 35 세 이상의 인구 중 뇌졸중을 앓고 있는 사람이 382,000 명으로 추산되고 있으며, 2004 년 사망통계를 근거로 할 때, 우리나라의 원인별 사망률 중에서 뇌졸중은 암에 이어 두 번째이고, 인구 100,000 명당 70.3 명으로 이는 전체 사망 원인의 13.9%에 해당함

• 따라서 다양한 기전적인 연구를 바탕으로 해서 뇌경색시에 나타나는 신경세포사를 효과적으로 억제하는 물질을 탐색하거나, 물질에 대한 기전을 밝히는 연구가 많이 수행되고 있음

• 그럼에도 불구하고 **현재까지 뇌졸중 예방약 또는 급성 뇌졸중시 투여되는 혈전용해제 등만 개발되었고, 뇌졸중을 치료하는 근본적인 치료제는 없는 상태로, 미충족 수요(unmet medical needs)가 큰 분야임**

03 기존 기술 대비 우수성

◇ 본 기술은 유사교세포(glia-like cell)로 분화 유도된 후기 단계(late-passage)의 인간 중간엽줄기세포(ghMSC)를 유효성분으로 함유하는 뇌질환 치료용 약학적 조성물 및 이를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 뇌질환 치료 방법을 제공함

1. 뇌질환에 적용되는 세포치료제의 제조

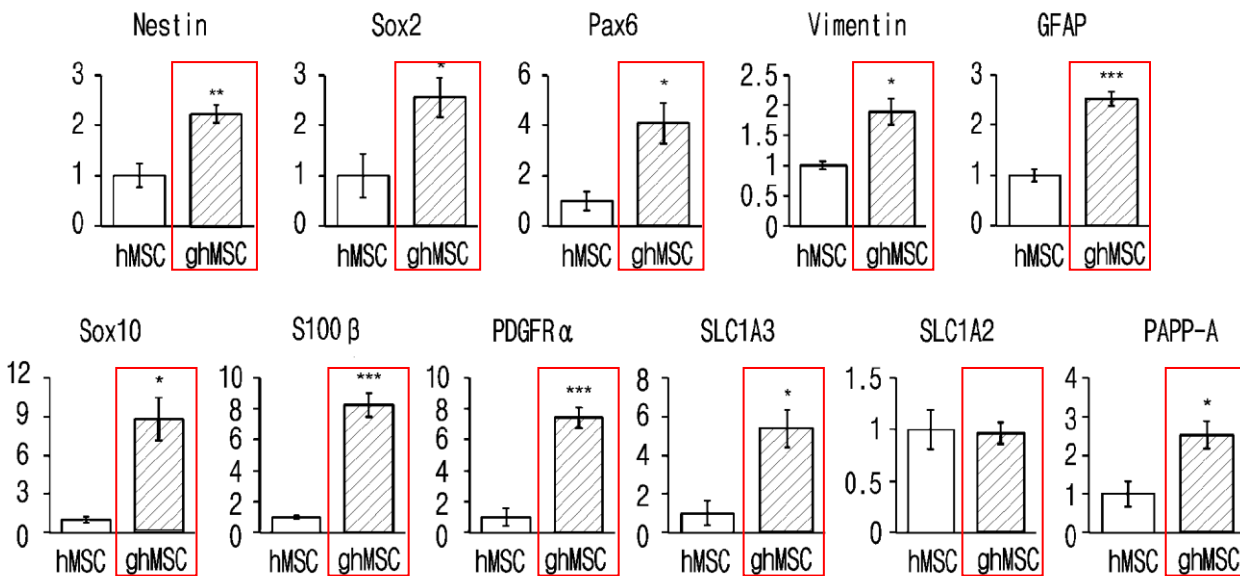
1-1. 유사교세포(ghMSC)의 제조

- ① 정상적인 인간의 골수로부터 추출된 성인 인간 중간엽줄기세포를 계대 배양하여 후기 단계(late-passage)의 hMSC 를 수득함
- ② 후기 단계(late-passage)의 hMSC 를 유사교세포(ghMSC)로 유도 배양함

1-2. 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)의 제조

- ① 유사교세포(ghMSC)를 배양한 다음,
- ② 원심분리 및 침전시켜 세포찌꺼기를 제거하여 수득함

2. 마커 발현 확인을 통한 뇌질환에 적용되는 세포치료제 유사교세포(ghMSC)의 특성



<hMSC 와 ghMSC 에서 발현되는 성상아교세포, 희소돌기 신경교세포, 및 희소돌기 신경교세포 전구체 마커>

Markers	Percentage
S100 ⁺	44.89 ± 4.12
GFAP ⁺	40.41 ± 4.45
S100 ⁺ /GFAP ⁺	40.41 ± 4.45

<전체 ghMSC 에서 발현하는 성상아교세포 마커 비율>

인간 중간엽줄기세포(hMSC) 보다 유사교세포(ghMSC)에서 신경교세포 마커, 성상아교세포 마커, 희소돌기 신경교세포 마커, 및 희소돌기 신경교세포 전구체 마커의 발현이 높은 것으로 확인됨

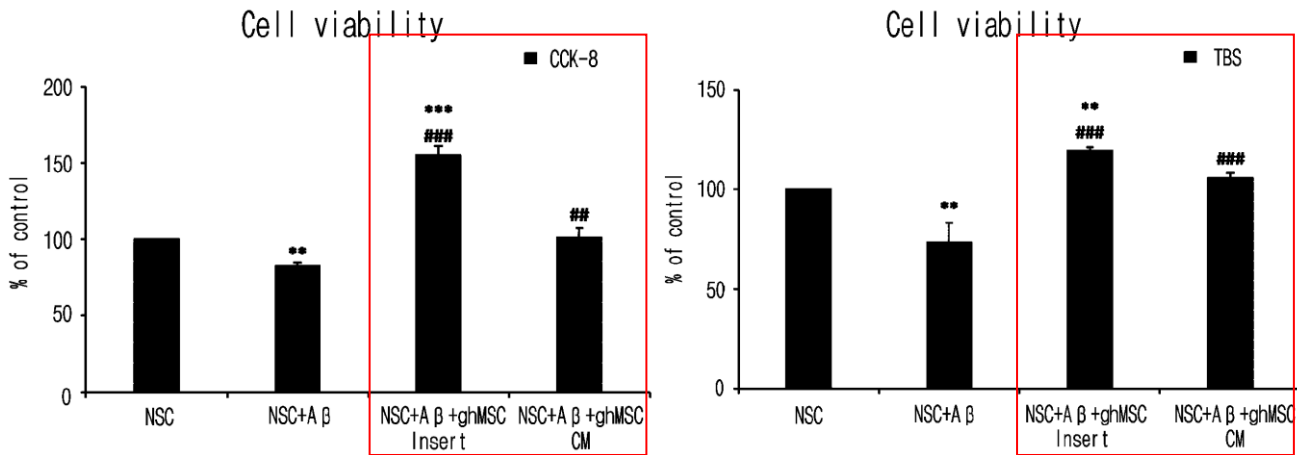
인간 중간엽줄기세포로부터 유도한 유사교세포(ghMSC)에는 주변 세포들의 성장을 도와 주변 환경을 개선시키는 성상아교세포, 희소돌기 신경교세포가 많이 포함되어 있음을 확인하였고, 이를 통해 유사교세포(ghMSC)를 뇌질환 치료에 이용할 수 있음을 확인함

3. 뇌질환(알츠하이머 및 혈관성 치매)에 적용되는 세포치료제 유사교세포(ghMSC)의 효과

3-1. 손상된 신경 줄기세포의 생존 및 증식에 미치는 효과 확인

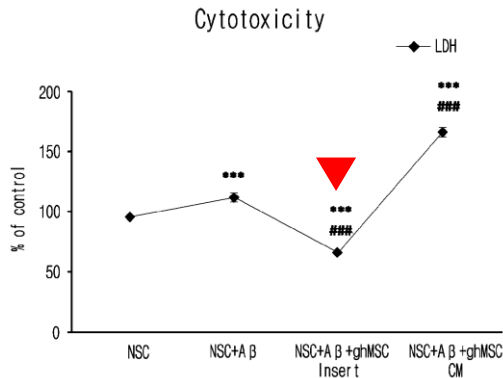
① 신경 줄기세포(NSC) 생존력 측정

: 아밀로이드 베타에 의해서 신경 줄기세포의 생존력이 감소했지만, 아밀로이드 베타와 유사교세포(ghMSC) 또는 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)을 함께 처리한 경우에는 신경 줄기세포의 생존력이 증가하는 것을 확인함



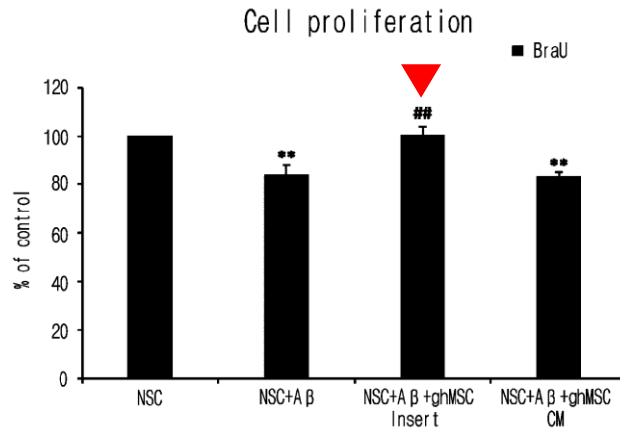
② 신경 줄기세포(NSC) 독성 측정

: 아밀로이드 베타 독성에 의해 증가되었던 신경 줄기세포의 세포독성이 유사교세포(ghMSC)와의 공동 배양으로 인해 감소된 것을 확인함



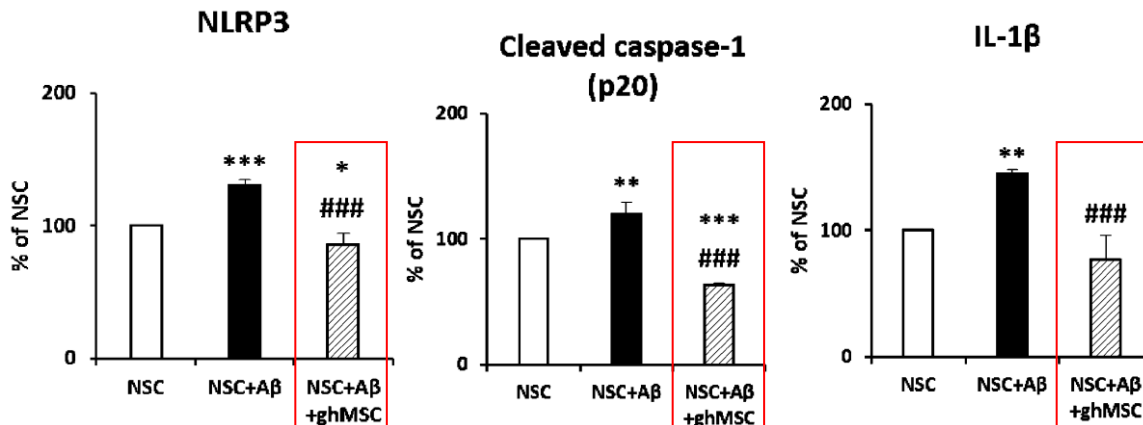
③ 신경 줄기세포(NSC) 증식력 측정

: 아밀로이드 베타 독성에 의해 감소되었던 신경 줄기세포의 세포 증식력이 유사교세포(ghMSC)와의 공동 배양으로 인해 증가된 것을 확인함



3-2. 염증조절복합체의 발현 변화 측정

아밀로이드 베타를 처리한 신경 줄기세포에서 염증 반응이 증가하여 염증조절복합체 및 전염증성 사이토카인의 발현 정도가 유의하게 증가한 것을 확인하였고, 이러한 신경 줄기세포를 유사교세포(ghMSC)와 공동배양하는 경우, 염증조절복합체 및 전염증성 사이토카인의 발현이 감소함을 확인함



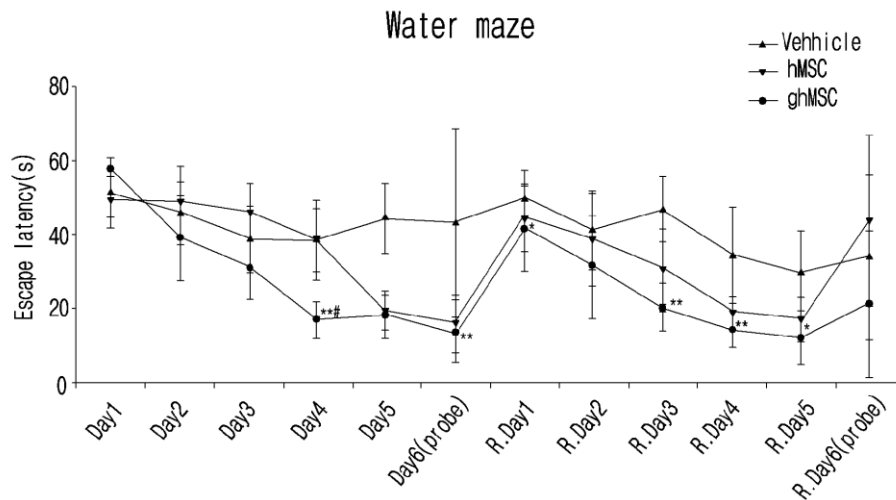
3-3. 치매 유발 마우스 모델에서 인간 유사교세포(ghMSC)의 치료 효과 확인

치매 질환이 유도된 마우스 모델에 인간 유사교세포(ghMSC)를 투여하여 행동 측정을 실시함

① 해마 의존적 공간 학습 능력 확인

: 모리스 수중 미로 실험을 실시하여 장기 기억과 관련된 학습능력을 측정하고자 Escape latency 를 측정하였고, 그 결과 인간 유사교세포(ghMSC)를 투여한 그룹에서 Escape latency 가 점점 감소함을 확인함. 이러한 결과는 인간 유사교세포(ghMSC)가 공간지각능력에 대한 장기 기억력 개선에 치료 효과가 있음을 확인한 결과임

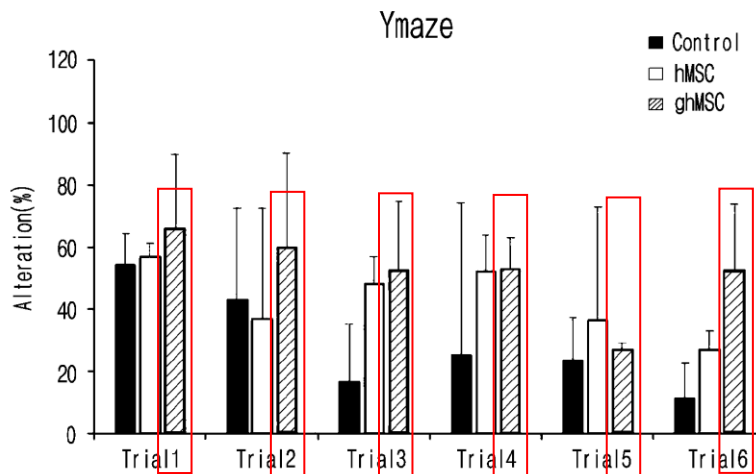
특히 이러한 효과는 인간 중간엽줄기세포(hMSC)의 효과보다 현저히 우수한 것임을 확인함



② 공간 인지력 확인

: 공간 인지력에 미치는 영향을 확인하기 위해 Y 자 미로 실험을 하였고, 그 결과 인간 유사교세포(ghMSC) 처리 군이 높은 점수를 보인바, 인간 유사교세포(ghMSC)가 치매로 인한 기억력 및 공간 인지력 저하 개선에 효과가 있음을 확인함

특히 이러한 효과는 인간 중간엽줄기세포(hMSC)의 효과보다 현저히 우수한 것임을 확인함

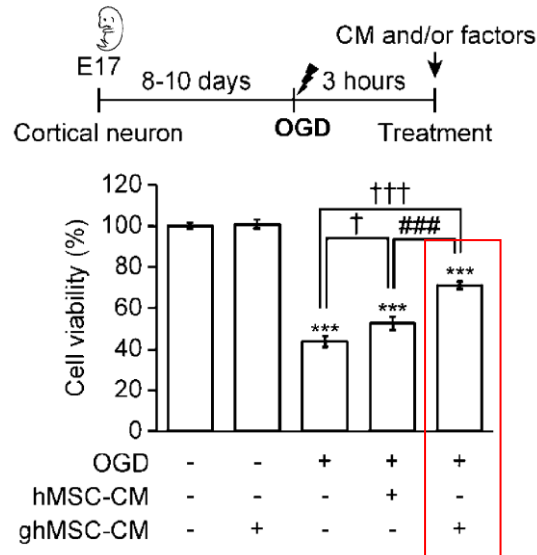


4. 뇌질환(뇌졸중 및 허혈성 뇌질환)에 적용되는 세포치료제 유사교세포(ghMSC)의 효과

4-1. 신경 보호 효과 확인

① 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)의 신경 보호 효과 확인

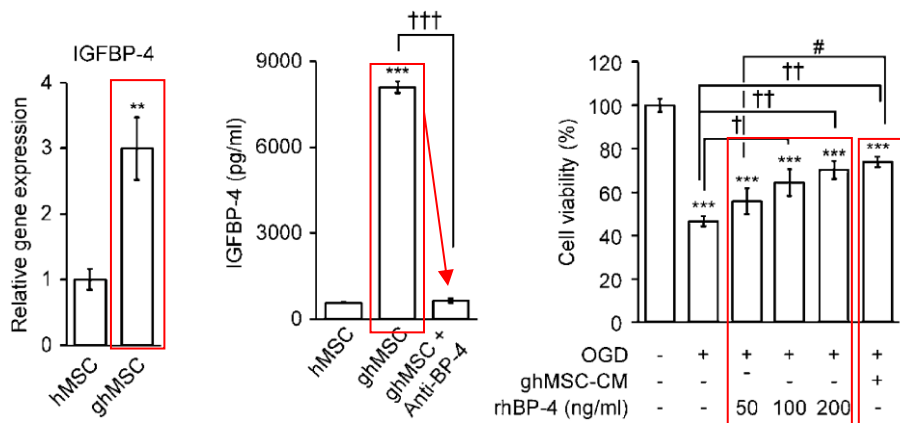
: 산소-포도당 결핍(OGD)이 유도된 1차 피질 뉴런의 농축 배양액을 이용하여 유사교세포(ghMSC)의 신경 보호 효과를 확인한 결과, 인간 중간엽줄기세포의 농축된 배양액을 처리한 경우보다 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)을 처리한 경우, OGD에 의한 뇌 신경세포 사멸에 있어서 세포 생존능이 더욱 증가됨을 확인함



② 유사교세포(ghMSC) 내 과발현 물질의 확인

: 인간 중간엽줄기세포와 비교하여 유사교세포(ghMSC)에서 IGFBP-4가 3배 이상 많이 발현되었고, IGFBP-4 자체만으로도 OGD에 의한 뇌 신경세포 사멸에 있어서 세포 생존능을 증가시켜 신경 보호 효과를 나타낼 수 있음을 확인함

이러한 결과는 인간 중간엽줄기세포로부터 유도된 유사교세포(ghMSC)가 IGFBP-4를 과발현하여 신경 보호 효과를 나타낸다는 것을 시사함



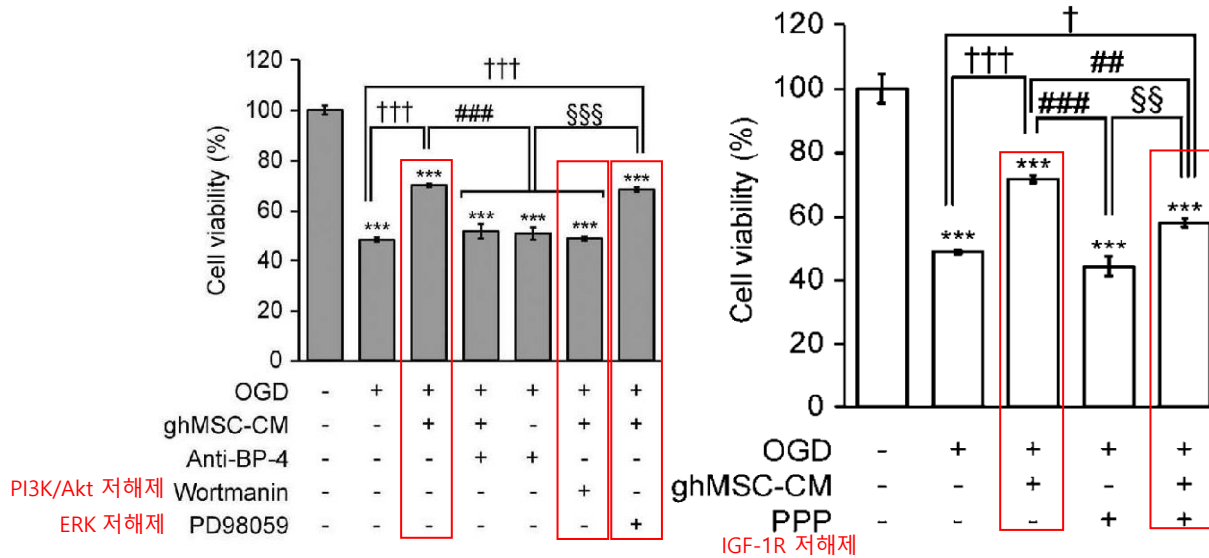
③ 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)의 신경세포 보호 기전 확인

: 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)에 의한 신경세포 보호 효과를 보이는 IGFBP-4-중개 신호전달을 규명하기 위해 IGF와 관련된 신호전달 경로를 대상으로 저해제를 처리하여 실험함

그 결과, ghMSC-CM의 신경세포 보호 효과는 PI3K/Akt 경로와 관계 있음을 확인함

또한, PI3K/Akt 경로는 IGF-1 수용체(IGF-1R) 신호전달과 관련이 있음을 확인함

이러한 결과는 저산소 손상된 일차 피질 뉴런에서 IGFBP-4에 의한 IGF-1 수용체(IGF-1R) 경로가 신경세포 보호에 중요한 역할을 하는 것을 시사함



4-2. 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)에서 IGFBP-4-중개 신호전달 기전 확인

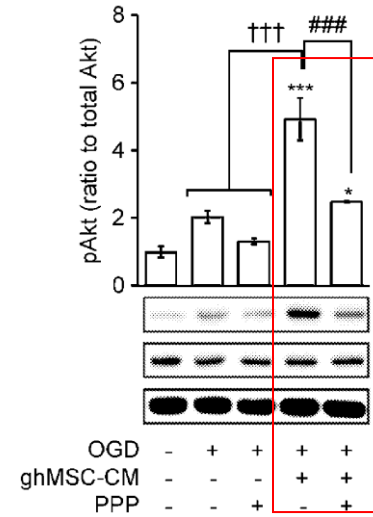
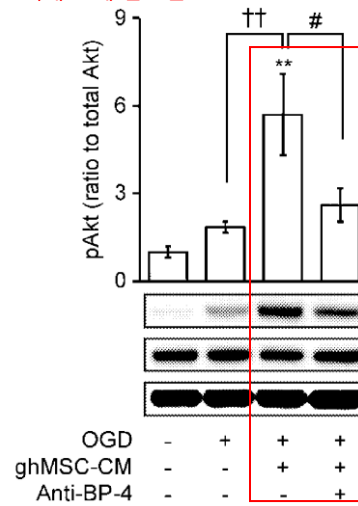
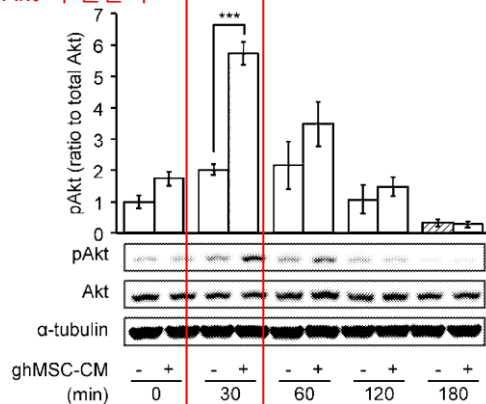
① IGFBP-4 및 IGF-1R 에 의한 Akt 활성화 확인

: OGD 로 손상된 일차 피질 뉴런에 대한 ghMSC-CM 중개 신경 보호 효과에 있어서, IGF-1R 을 경유한 IGFBP-4 의 Akt 경로 유도 활성이 주요한 역할을 함을 확인함

OGD 처리 후 ghMSC-CM 과 배양되어
증가된 pAkt 는 항-BP-4(IGFBP-4 저해제)에
의해 크게 감소됨

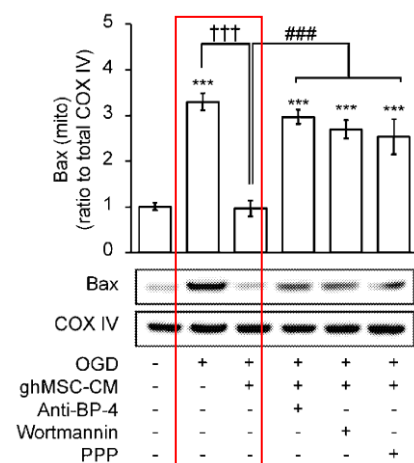
OGD 처리 후 ghMSC-CM 과 배양되어
증가된 pAkt 는 PPP(IGF-1R 저해제)에
의해 크게 감소됨

pAkt: Akt 의 인산화

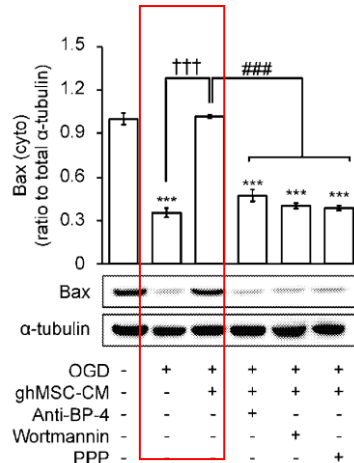


② 미토콘드리아 내의 Bax 수준 확인 및 IGF 발현 조절 확인

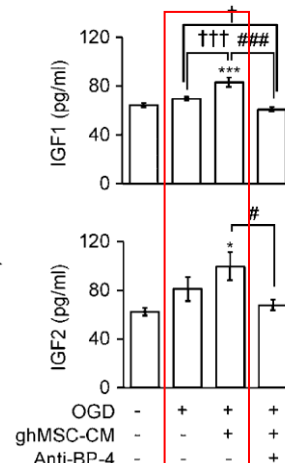
: 유사교세포의 농축된 배양액(ghMSC-CM)의 처리는 IGFBP-4 에 의해 유도된 Akt 활성을 야기하고, 이는 세포질에서 미토콘드리아로의 내생적 Bax 이동을 감소시키고, 세포 외부 IGF-1 과 IGF-2 의 발현을 증가시켜, OGD 에 의한 뇌 신경세포 사멸로부터 신경세포의 생존을 증가시킴



ghMSC-CM 을 처리하였을 때,
OGD 에 의하여 증가하였던
미토콘드리아 내의 Bax 의
발현이 감소됨



ghMSC-CM 을 처리하였을 때,
OGD 에 의하여 감소하였던
세포질 내의 Bax 의 발현이
증가됨



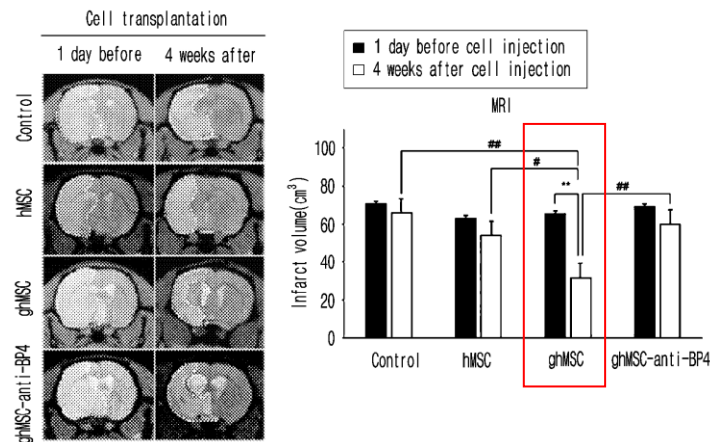
OGD 처리 후 ghMSC-CM 의 처리는
세포 외부 IGF-1 과 IGF-2 의 발현을
증가시킴

4-3. 뇌경색 유발 마우스 모델에서 인간 유사교세포(ghMSC)의 치료 효과 확인

유사교세포(ghMSC) 이식에 의한 뇌경색 치료 효과를 확인하기 위해, 뇌경색 유발 마우스의 신경학적 행동 결과 평가 및 뇌 MRI 를 촬영함

① MRI 결과

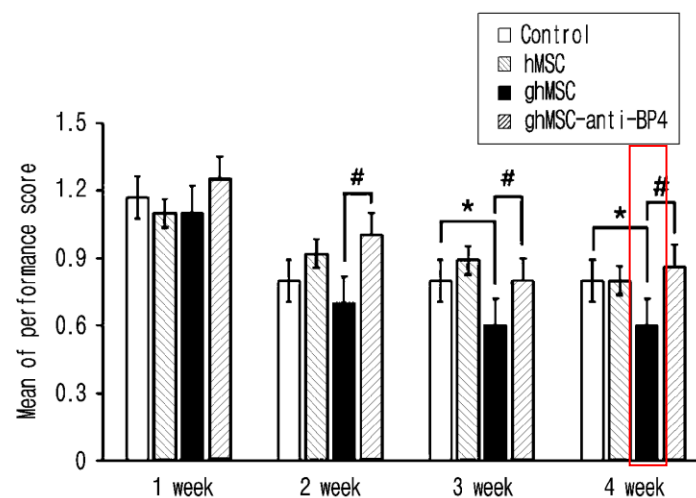
: 마우스를 대상으로 MRI 평가한 결과, 뇌경색 유도 후 1 일 후에 유사교세포(ghMSC)를 주사하면 경색 부피가 50% 이상 현저히 감소함을 확인하였고, 특히 이러한 효과는 인간 중간엽줄기세포(hMSC)의 효과보다 현저히 우수한 것임을 확인함



② Beam-walking

: 유사교세포(ghMSC)를 이용한 치료는 세포주입 후 3 주차에 신경 행동적 향상을 보이는 평균성능점수를 0.6 점까지 극적으로 낮추었으며, 이를 통해, 유사교세포(ghMSC)에 의해 뇌경색 유발 마우스 모델의 신경작용 기능이 현저하게 개선될 수 있음을 확인함

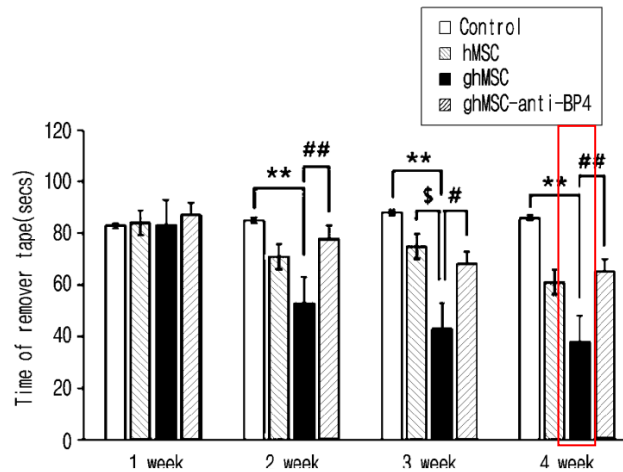
특히 이러한 효과는 인간 중간엽줄기세포(hMSC)의 효과보다 현저히 우수한 것임을 확인함



③ Sticky-tape

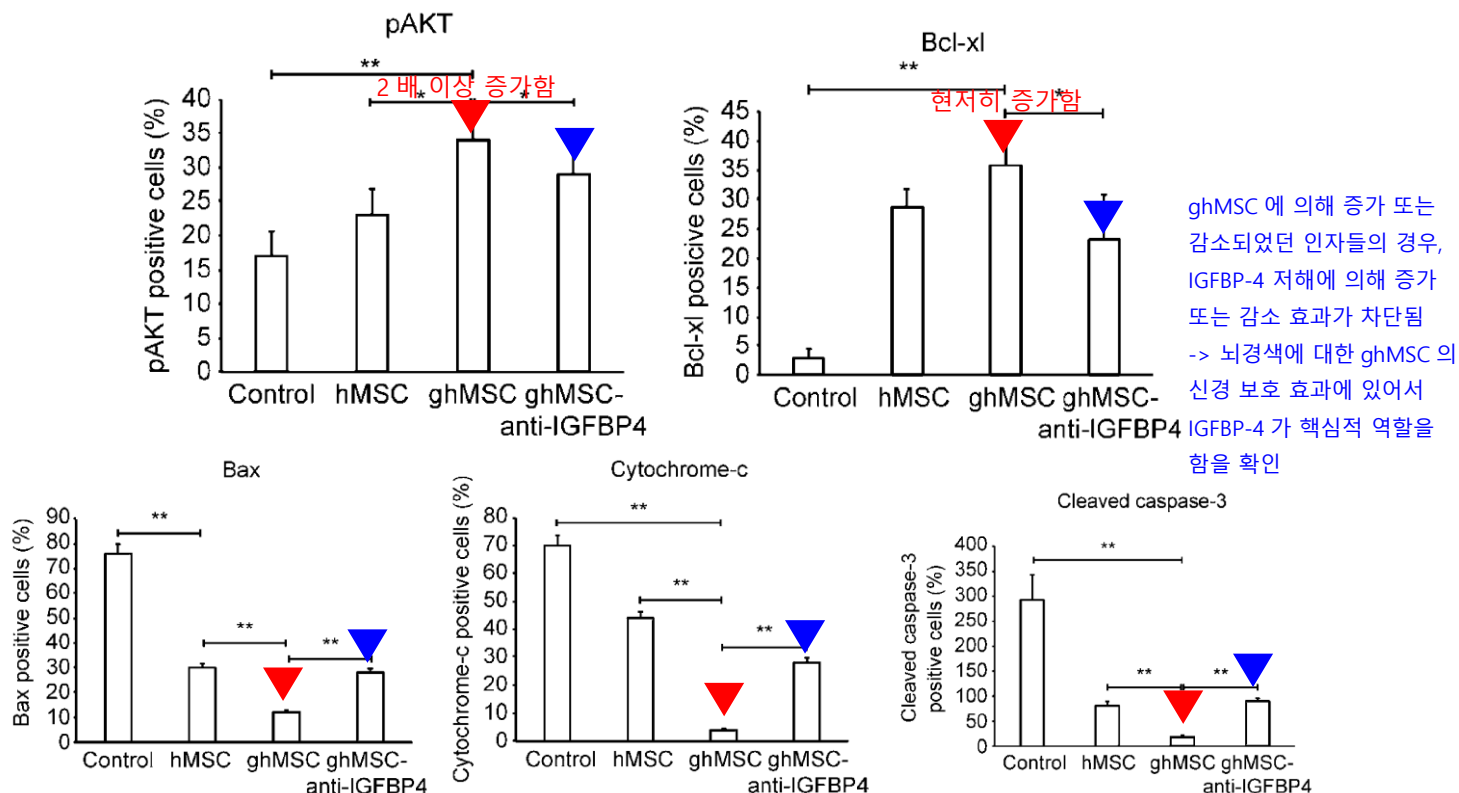
: 유사교세포(ghMSC)로 치료한 마우스는 사지에서 끈적한 테이프를 제거하는 데 걸리는 시간을 40 초로 단축하였으며 이를 통해, 유사교세포(ghMSC)에 의해 뇌경색 유발 마우스 모델의 신경작용 기능이 현저하게 개선될 수 있음을 확인함

특히 이러한 효과는 인간 중간엽줄기세포(hMSC)의 효과보다 현저히 우수한 것임을 확인함



4-4. 생체 내 모델에서 유사교세포(ghMSC)에 의한 PI3K/Akt 경로의 IGFBP-4 매개 활성화 확인

시험관 내(in vitro)에서 확인한 결과와 마찬가지로, 생체 내 랫트 모델에서도 유사교세포(ghMSC)에 의해 IGFBP-4 에 의한 PI3K/Akt 경로가 활성화되며, 이로 인해 뇌경색에 대한 신경 보호 효과가 발생할 수 있음을 확인함



04 시장 현황

◇ 치매 치료제 시장 전망



**출처: <https://news.mtn.co.kr/v/2020011510460186553>, 2020.01.15

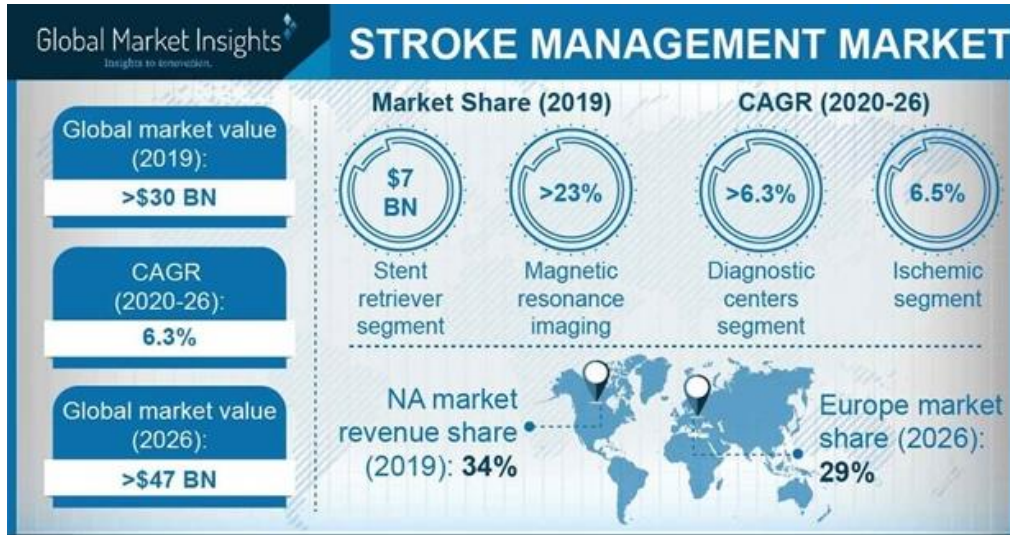
- 국내 치매 환자 수는 2019 년 79 만명 수준이었고, 2030 년에는 137 만명까지 늘어나고, 2060 년에는 332 만명에 달할 것으로 전망되고 있음



**출처: <https://news.mtn.co.kr/v/2020011510460186553>, 2020.01.15

- 글로벌 알츠하이머 치매 치료제 시장 규모는 2019 년 28 억 3000 만달러, 원화 3 조원 규모였던 시장이 2024 년 126 억 1200 만달러, 약 15 조원까지 성장할 것으로 전망되고 있음

◇ 뇌졸중 치료제 시장 전망



**출처: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/stroke-management-market>, 2020.09

• 뇌졸중 관리 시장 규모는 2019 년 301 억 달러에 달하며 2020 년부터 2026 년까지 연평균 6.3 % 성장할 것으로 전망됨

• 노인들은 뇌졸중에 취약하고 건강 상태를 유지하기 위해 효과적인 의료 서비스가 필요하기 때문에 노인 인구 증가와 함께 시장 수익을 증가시킬 것으로 전망됨

• 국내 제약·바이오기업들이 글로벌 뇌졸중 치료시장 진출을 위한 신약개발에 속도를 내고 있음 전세계적으로 뇌졸중 치료제는 혈전(血栓) 용해제인 다국적제약사 베링거인겔하임의 '액티라제' 등 극소수에 불과하지만 시장 규모는 수조원이 넘는 블루오션이기 때문임

특히 급속한 인구 고령화에 따라 시장규모가 더욱 커질 전망이라 국내 기업들의 뇌졸중 시장 공략이 본격화되고 있음

**출처: <https://www.news1.kr/articles/?2947511>, 2017.03.26

05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	장미숙	교수		
기술권리자	서울대학교 산학협력단	성의진	전문위원	02-880-2038	jin987@snu.ac.kr