



당뇨병성 망막증, 암 등 혈관 신생 억제 효능 기반 약물

서울대학교 - 이상국 교수님

기술 분류	BT(LC0313. 저분자의약품)
기술 분야	VEGF 저해제
적응증	당뇨병성 망막증, 암, 심이지장 궤양, 관절염 또는 비만을 포함한 혈관 신생 작용과 관련된 질환
기술 완성도 (TRL)	<input type="checkbox"/> 아이디어 단계 <input checked="" type="checkbox"/> 연구개발 진행단계 (추가실험 필요한 단계) <input 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. 혈관생성 저해 효과를 가지는 N-페닐벤조티아졸-2-아민 화합물 및 그를 포함하는 억제학적 조성물 - PCT 출원 (PCT/KR2021/000382)

01 기술 개요

기술 개요	VEGF 신호전달 체계 저해를 통하여 혈관 신생을 억제하고 구조적 안정성을 갖는 N-페닐벤조티아졸-2-아민 화합물 및 이의 혈관생성 저해 용도를 제공함
기술 특성	<p>본 기술은 혈관내피성장인자(VEGF) 신호전달 체계를 저해하고 HIF-1α의 전사를 매개하여 하위신호전달체계를 억제함으로써 혈관 신생을 억제하고 구조적 안정성을 갖는 N-페닐벤조티아졸-2-아민 화합물 및 이를 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것임</p> <p>본 기술은 혈관생성 매개 신호전달 저해용 억제학적 조성물을 제공하는바 당뇨병성 망막증, 암, 심이지장 궤양, 관절염 또는 비만, 특히 당뇨병성 망막증의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있음</p> <p>1. HUVEC 에 대한 세포독성 없음을 확인</p>

	<p>2. VEGF 신호전달 체계를 저해하고 HIF-1α의 전사를 매개하여 하위신호전달체계를 억제하여 혈관신생억제 활성을 나타냄</p> <p>3. 본 기술의 화합물은 분자 내 3 차 아민 구조로 인해 구조적 안정성을 가짐</p>
기술 적용(활용) 가능분야	당뇨병성 망막증, 암, 심이지장 궤양, 관절염 또는 비만을 포함한 혈관 신생 작용과 관련된 질환 치료제로 적용 가능

02 기존 기술의 문제점

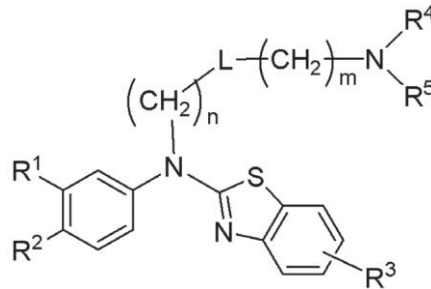
- 1990 년대 이후 암 세포에 영양과 산소를 공급하는 미세한 혈관의 생성을 위하여 빠르게 증식하는 혈관내피세포를 억제하면 암세포를 과사시킬 수 있다는 이론이 설득력을 얻게 되면서 최근 혈관신생(angiogenesis) 억제제에 대한 연구가 증가하고 있음
- 혈관신생 억제를 작용점으로 개발된 세계 최초의 항암제는 2004 년 2 월 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 생명공학기업 제넨테크사의 대장암 치료제 ‘아바스틴(Avastin, bevacizumab)임
- 아바스틴은 혈관신생 유도인자로 잘 알려진 Vascular endothelial growth factor (VEGF)와 결합하여 혈관신생을 억제하는 인위적인 단일클론항체이며, 기존의 항암제 5-fluorouracil 과 병용하여야 항암효과를 발휘하며, 아바스틴은 혈압상승, 피로, 혈전, 식욕상실, 백혈구 감소로 인한 감염 위험 증가, 내출혈 등의 부작용이 단점으로 지적되고 있음

약제 (주성분)	Avastin(Bevacizumab)	Lucentis(Ranibizumab)	Eylea(Aflibercept)
부작용/ 단점	<p>일반적 부작용 암에 대해 사용 시 코피, 두통, 고혈압, 발진 등</p> <p>심각한 부작용 위장관 천공, 출혈, 알레르기 반응, 혈전, 감염 위험 증가</p>	<p>흔하게 발생하는 부작용 결막 출혈, 안구 통증, 부유물, 안압의 상승</p> <p>흔하지 않게 발생하는 부작용 안내염(endophthalmitis)과 망막 박리</p>	<p>부작용 안구내염, 외상성 백내장, 일시적 안압상승, 눈 충혈, 눈 통증, 눈부심, 시력 흐림 등</p>

- 기존의 VEGF 억제제와는 달리 세포 독성이 없이 효과적으로 VEGF 를 억제하여 혈관신생작용을 억제하면서, 구조적 안정성을 가지는 새로운 치료제의 개발이 필요함

03 기존 기술 대비 우수성

◇ 본 기술은 VEGF 신호전달 체계 저해를 통하여 혈관 신생을 억제하고 구조적 안정성을 갖는 N-페닐벤조티아졸-2-아민 화합물 및 이의 혈관생성 저해용도를 제공함



1. N-페닐벤조티아졸-2-아민 화합물의 세포독성 시험 및 시험관내 튜브 형성 분석

HUVEC(인간 제대혈관 내피세포)에 대한 세포독성 없이 우수한 튜브 형성 억제 효능을 보임
특히 화합물 I-2 가 튜브 형성에 대해 뚜렷한 억제 활성(IC₅₀=3.78uM)을 가지며 26.5 보다 높은 TI(therapeutic index, 치료 지수)를 나타내어 실시예 화합물들 중 가장 높은 TI 를 나타냄
⇒ 대표적 혈관신생 억제제인 수니티닙보다 우수한 효과를 가짐

화합물	튜브 형성 IC ₅₀ (μM)	HUVEC 세포 독성 IC ₅₀ (μM)	치료 지수 (TI)
I-1	2.34	31.66	13.53
I-2	3.78	>100	>26.5
I-4	11.81	49.5	4.19
I-5	8.37	16.55	1.98
I-6	2.31	49.95	21.62
I-7	3.28	55.06	16.79
I-8	1.82	19.45	10.69
I-9	6.44	57.04	8.86
I-10	20.43	48.81	2.39
I-11	44.03	>100	>2.27
I-12	19.64	41.95	2.14
I-13	14.93	>100	>6.70
I-14	15.66	>100	>6.39

화합물	튜브 형성 IC ₅₀ (μM)	HUVEC 세포 독성 IC ₅₀ (μM)	치료 지수 (TI)
I-15	12.28	>100	>8.14
I-16	29.86	>100	>3.35
I-17	9.04	>100	>11.06
I-18	6.33	94.83	14.98
I-19	17.69	>100	>5.65
I-20	5.36	>100	>18.66
I-21	13.9	>100	>7.19
I-22	5.51	17.51	3.18
I-23	12.75	>100	>7.84
I-24	9.56	71.71	7.50
I-27	2.36	44.91	19.03
수니티닙	1.3	10	7.7

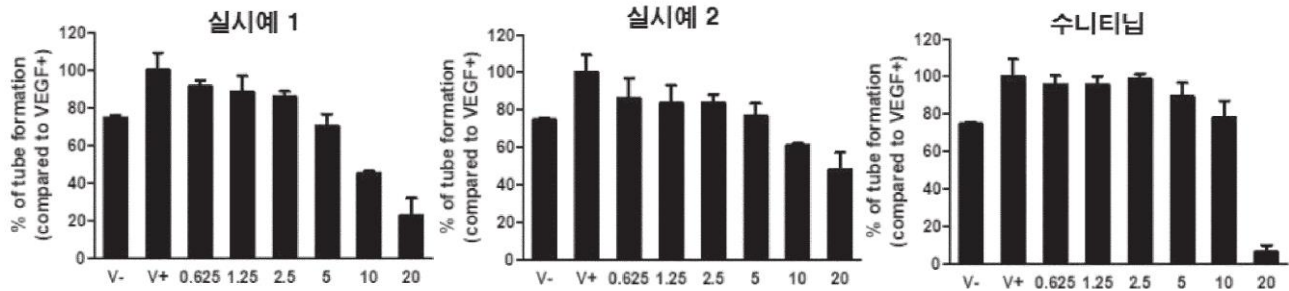
2. 메커니즘 분석

N-페닐벤조티아졸-2-아민 화합물의 분자 메커니즘을 이해하기 위해, 화합물에 대해 내피 세포 튜브형 구조 형성 분석 및 스크래치 상처 이동 분석을 추가적으로 수행함

① 내피 세포 튜브형 구조 형성 분석

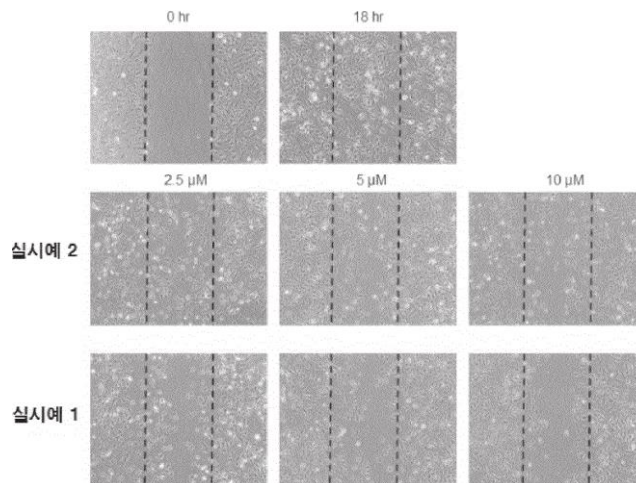
: 실시예 1>실시예 2>수니티닙 순서로 높은 튜브 형성 억제 활성을 보임

본 기술의 화합물이 우수한 튜브 형성 억제 활성을 보임을 확인함



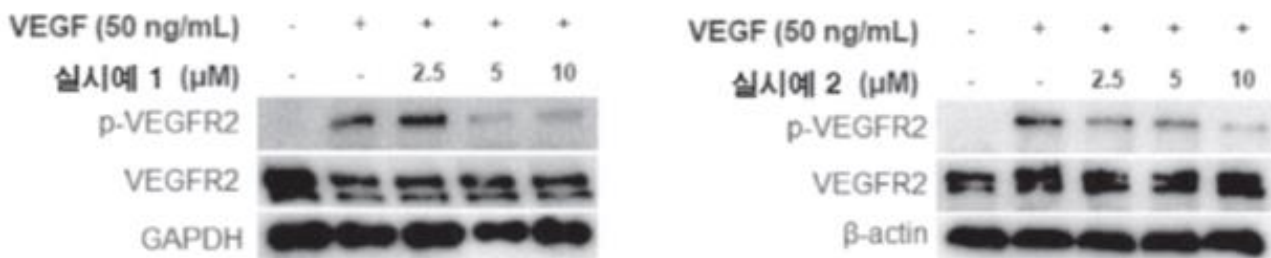
② 스크래치 상처 이동 분석

: 본 기술의 화합물이 효과적으로 세포의 이동성을 감소 시킴을 확인함



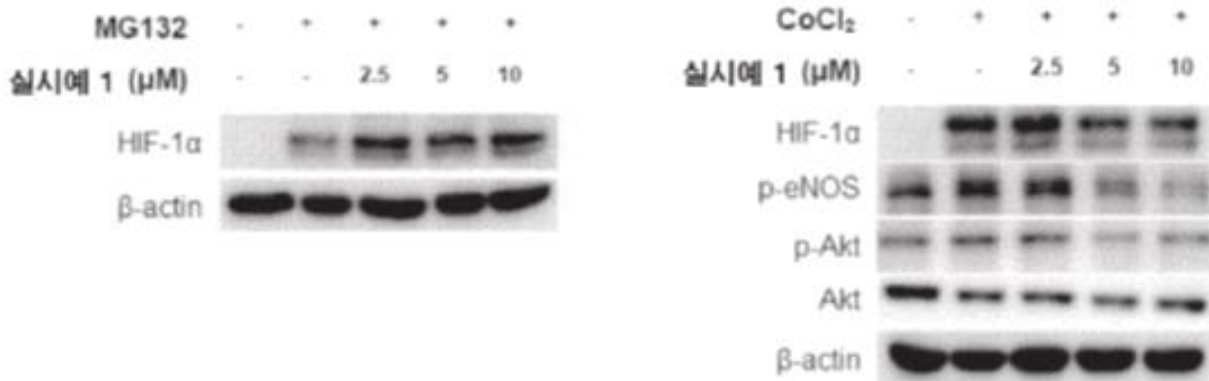
③ VEGF 신호전달체계 조절 효과 평가

: 본 기술의 화합물이 농도 의존적으로 HUVEC 에서 VEGF 로 유도된 p-VEGFR2 의 발현양을 감소시키는 것을 확인함



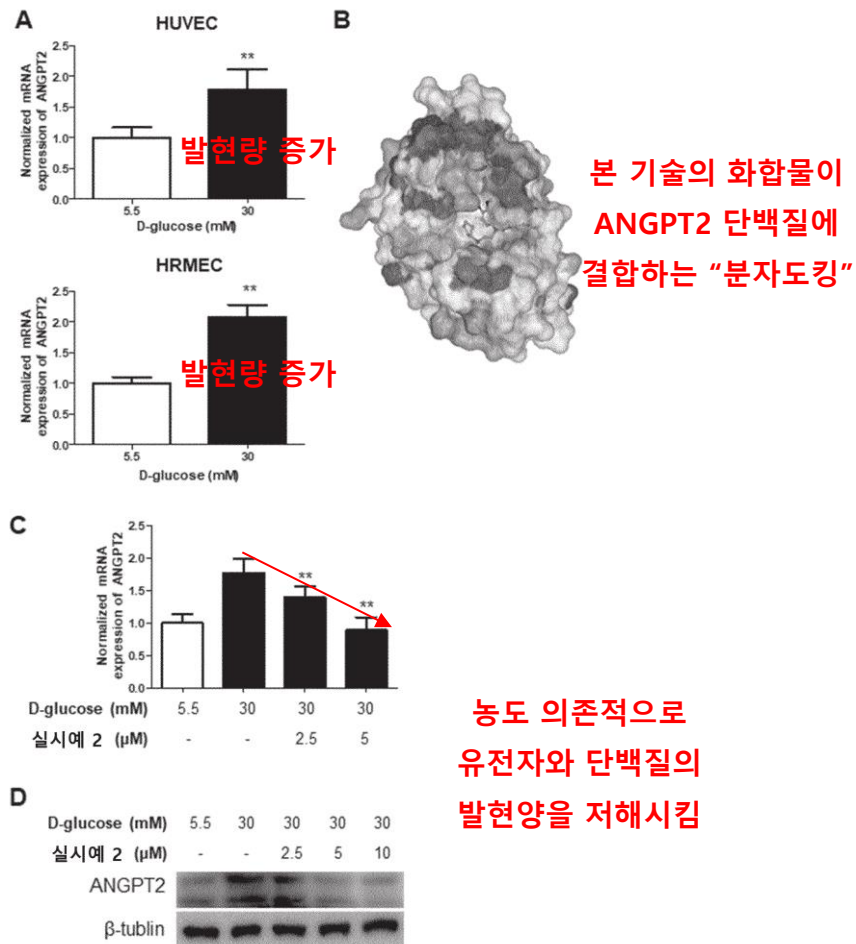
④ HIF-1 α 신호전달체계 조절 효과 평가

: 본 기술의 화합물을 처리하였을 때 HIF-1 α 의 발현양은 억제되지 않았으며, 본 기술의 화합물을 CoCl₂와 함께 처리하였을 때 HIF-1 α 와 하위 기전체인 p-eNOS 와 p-Akt 를 저해시키는 것을 확인함
이를 통해 본 기술의 화합물이 HIF-1 α 의 전사를 매개하여 하위신호전달 체계를 억제함을 확인함



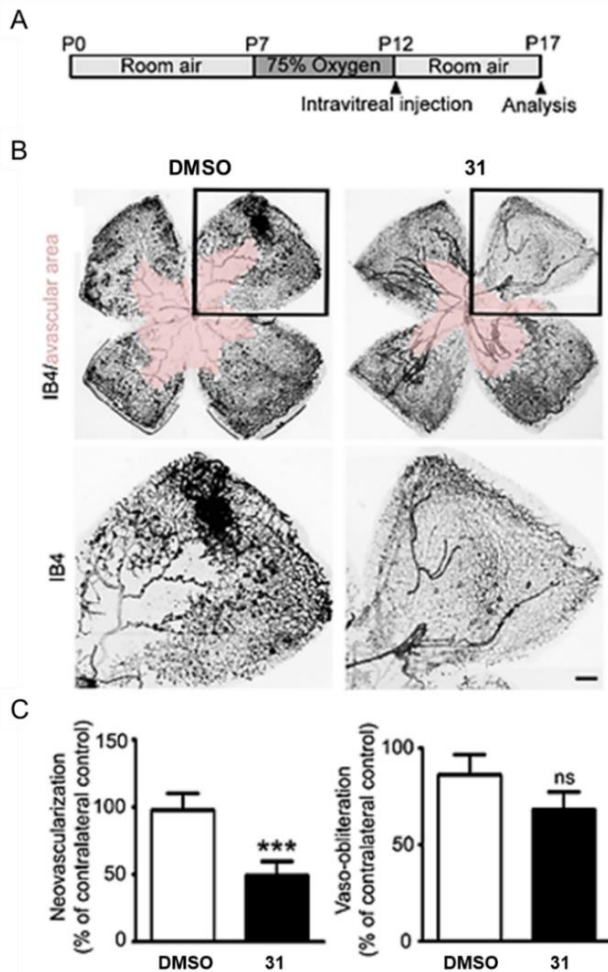
3. D-글루코스 유도 당뇨성 망막병증 모델에서의 활성 평가

본 기술의 화합물은 D-글루코스 유도 당뇨성 망막병증 세포 모델에서 혈관 신생을 억제하는 효능을 나타냄



4. Oxygen 유도 망막병증 실험동물 모델에서의 활성 평가(*in vivo* animal model)

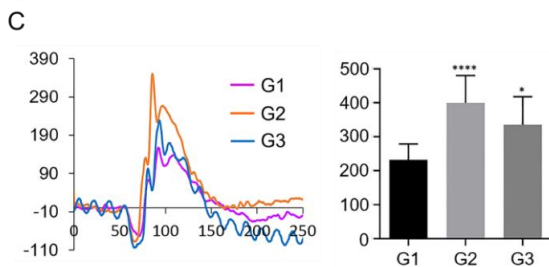
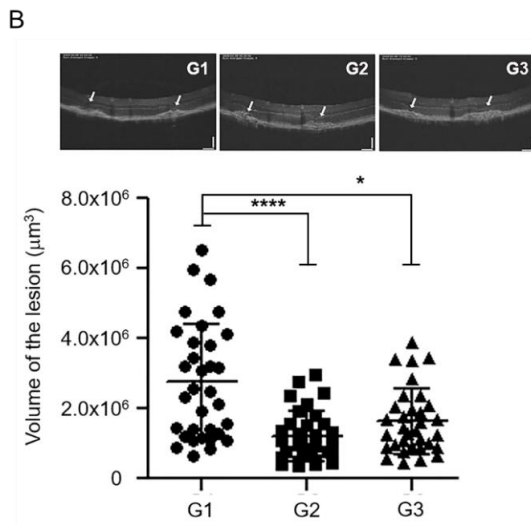
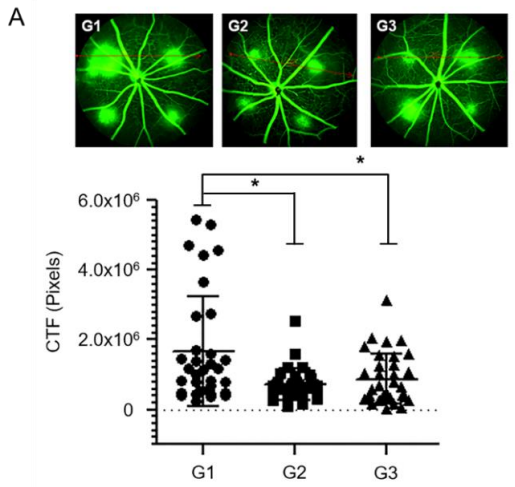
본 기술의 화합물은 Oxygen 유도 망막병증 실험동물 모델에서 혈관 신생을 억제하는 효능을 나타냄
(논문 발표: "Discovery of Novel Small-Molecule Antiangiogenesis Agents to Treat Diabetic Retinopathy", J. Med. Chem. 2021, 64, 5535–5550)



5. Choroidal 유도 망막신생혈관생성 실험동물 모델에서의 활성 평가(*in vivo* animal model)

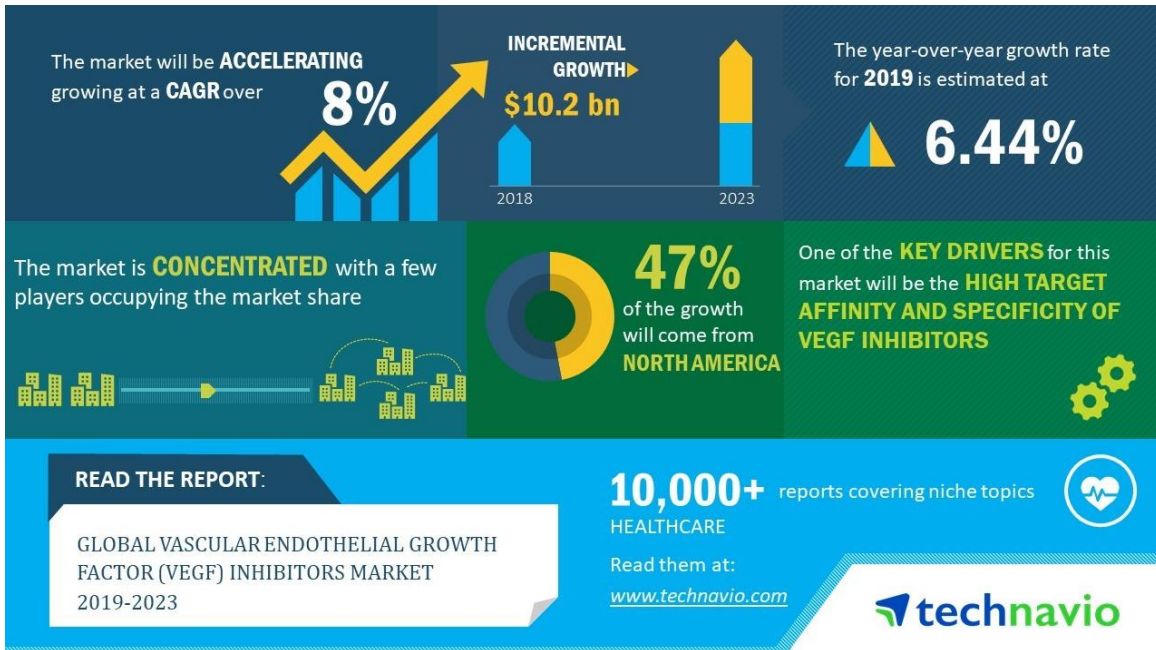
본 기술의 화합물은 맥락막(Choroidal) 유도 망막신생혈관생성 실험동물 모델에서 혈관 신생을 억제하는 효능을 나타냄

(논문 발표: "Discovery of Novel Small-Molecule Antiangiogenesis Agents to Treat Diabetic Retinopathy", J. Med. Chem. 2021, 64, 5535–5550)



04 시장 현황

◇ 혈관내피성장인자 억제제 시장 전망



**출처: Businesswire(<https://www.businesswire.com/news/home/20190708005077/en/Vascular-Endothelial-Growth-Factor-VEGF-Inhibitors-Market-Size-Worth-10.2-Billion-by-2023---Technavio>), 2019.07.08

- 글로벌 혈관 내피 세포 성장 인자 억제제 시장 규모는 2019년부터 2023년의 예측 기간 동안 8%의 CAGR로 성장하여 2023년에 102억 달러에 달할 것으로 전망함
- VEGF 억제제는 종양학 및 안과 응용 분야에서 입증된 효능을 나타내고 있으며, VEGF는 종양 혈관 신생에서 중요한 역할을 함. VEGF 억제제는 VEGF 단백질에 직접 작용하여 종양의 성장을 늦추는데, 이러한 약물은 나이관련 황반변성과 망막정맥폐색증과 같은 안구 질환을 치료할 수 있음
- VEGF 억제제의 효능이 기존 요법보다 높기 때문에 의료 종사자와 환자 사이에서 수요가 증가하고 있는바, 향후 치료제의 수요 증가로 인한 시장 확대가 전망됨

05 기술 문의처

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