



small molecule 기반 퇴행성 질환 치료제

서울대학교 - 서유현 교수님

기술 분류	BT(LC0313. 저분자의약품)
기술 분야	퇴행성 신경계 뇌 질환 치료제
적응증	파킨슨병, 알츠하이머 치매(노인성 치매), 뇌졸중, 루게릭병, 픽크병, 크로이츠펠트 야콥병, 헌팅톤병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌 변성증, 소뇌 위축증, 다발성 경화증, 외상 후 스트레스 장애, 기억상실증 등의 퇴행성 신경계 뇌 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. 퇴행성 신경계 뇌 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물 (출원번호: 10-2010-0086280, 등록번호: 10-1196354) - PCT 출원(PCT/KR2011/003669) - 일본 등록(JP5852653) - 미국 등록(US9040580) - 중국 등록(CN103079556) - 호주 등록(AU2011296802) - 유럽 출원(EP2011-822025)

01 기술 개요

기술 개요	본 기술은 퇴행성 신경계 뇌 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 활성산소를 제거하는 항산화, 세포사멸 억제, 운동장애 개선과 감퇴된 기억력 증진에 유용한 효과가 있는 유효성분인 파라벤 화합물을 함유하는, 파킨슨병, 알츠하이머 치매(노인성 치매), 뇌졸중, 루게릭병, 픽크병, 크로이츠펠트 야콥병, 헌팅톤병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌 변성증, 소뇌 위축증, 다발성 경화증, 외상 후 스트레스 장애, 기억상실증 등의 퇴행성 신경계 뇌 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것임
-------	--

기술 특성	본 기술은 파라벤 화합물의 퇴행성 신경계 뇌질환 예방 또는 치료용도에 관한 것으로, 본 기술의 화합물이 강력한 활성산소 제거 효과, 신경세포 보호 효과, 및 운동장애 개선 및 감퇴된 기억력 증진 효과가 있음을 실험으로 입증하였음
기술 적용(활용) 가능분야	파킨슨병, 알츠하이머 치매(노인성 치매), 뇌졸중, 루게릭병, 픽크병, 크로이츠펠트 야콥병, 헌팅톤병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌 변성증, 소뇌 위축증, 다발성 경화증, 외상 후 스트레스 장애, 기억상실증 등의 퇴행성 신경계 뇌 질환 치료제 로 사용 가능

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 신경세포 및 시냅스가 손상되어 발생하는 질병으로 현재까지 근본적인 치료제는 개발되지 않음

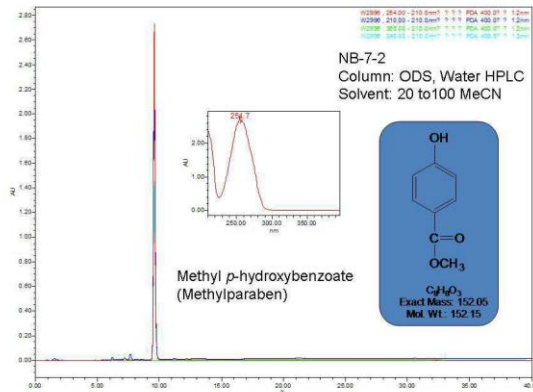
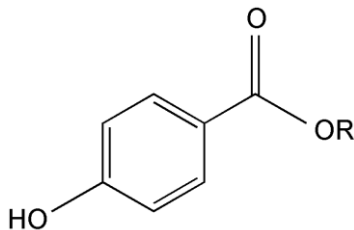
- 파킨슨병은 알츠하이머질한 다음으로 발병률이 높은 퇴행성 뇌질환으로, 만성적이고 진행성으로 나타나는데 팔, 다리, 얼굴의 떨림이나 마비, 서동, 강직, 자세 불안정 등의 운동성 장애뿐 아니라 통증, 우울증, 치매 등을 동반함

약제	레보다 LEVODA	콤탄 Comtan	유멕스 JUMEX	미라펙스 Mirapex	피케이멜츠 Pk-Merz	트라헥신 Trihexin
주성분	레보도파 levodopa	COMT	MAO 억제제	도파민 효능제	아만타딘	항콜린제
부작용/ 단점	구역/구토, 변비	구역/구토, 암갈색 소변	기립성 저혈압, 불면증	구역/구토, 변비, 다리부종	구갈, 환시	구갈, 기억력 장애, 소변 장애

- 퇴행성 신경질환에 속하는 알츠하이머병, 파킨슨병, 루게릭병, 헌팅턴병 등은 많은 노력에도 불구하고 발병기전이 완전히 밝혀지지 않고 있어 주로 증상완화를 위해 신경전달 과정을 타깃하는 제품들이 출시되어 판매되고 있음

03 기존 기술 대비 우수성

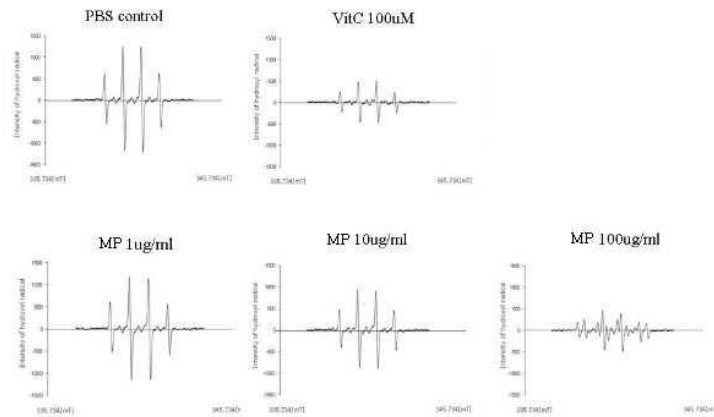
◇ 본 기술은 파라벤 화합물의 퇴행성 신경계 뇌질환 예방 또는 치료용도에 관한 것으로, 본 기술의 화합물이 강력한 활성산소 제거 효과, 신경세포 보호 효과, 및 운동장애 개선 및 감퇴된 기억력 증진 효과가 있음



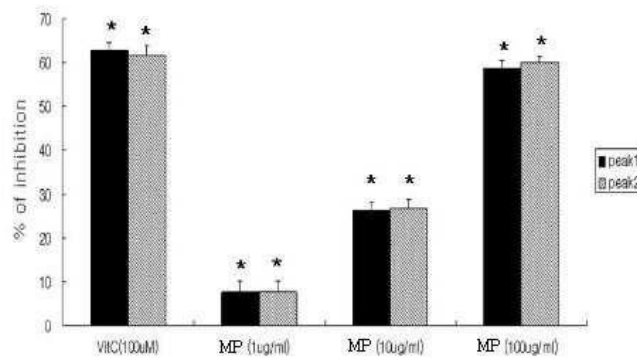
<본 기술의 화합물>

1. 하이드록시(hydroxyl) 라디칼 제거능 시험

ESR 분광계로 분석한 결과 본 기술의 화합물인 메틸파라벤(MP)이 첨가된 경우 활성산소의 양이 감소되었으며, 그 농도가 증가할수록 활성산소의 감소량은 더 크게 나타남



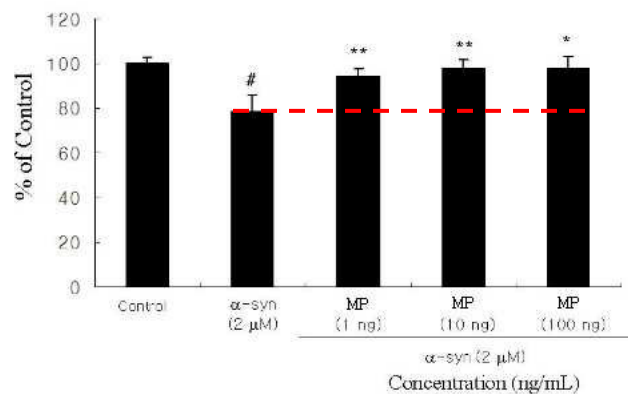
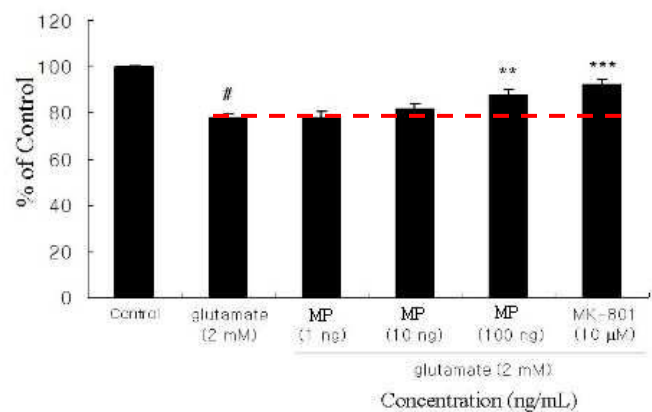
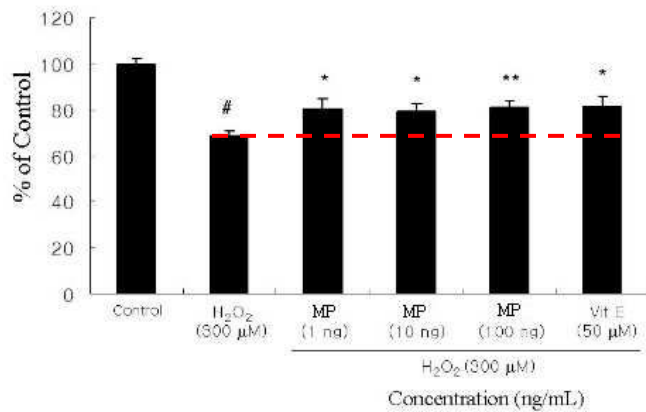
메틸파라벤(MP)이 첨가된 경우 활성산소 저해능이 증가하고, 그 농도가 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 경우에는 VitC 와 거의 유사한 활성산소 저해능을 나타냄



2. 알파시누클린, 활성산소 및 흥분성 뇌신경전달물질에 대한 세포보호활성 시험

대조군에 비하여 메틸파라벤(MP) 10, 100 ng/ml가 첨가된 경우 활성산소나 흥분성 뇌신경전달물질, 알파시누클린에 의한 세포사를 유의적으로 억제함을 알 수 있었고, 양성 대조군으로 사용된 VitE 50 μ M 또는 MK-801 10 μ M 과 유사한 효과를 나타낸 것을 확인함

⇒ 메틸파라벤(MP)이 활성산소나 흥분성 뇌신경전달물질, 알파시누클린에 대한 세포보호 효과가 있음을 확인하였고, 이를 통하여 파킨슨병 모델의 운동장애와 치매증상을 개선시키는 효과도 있을 것으로 예측함



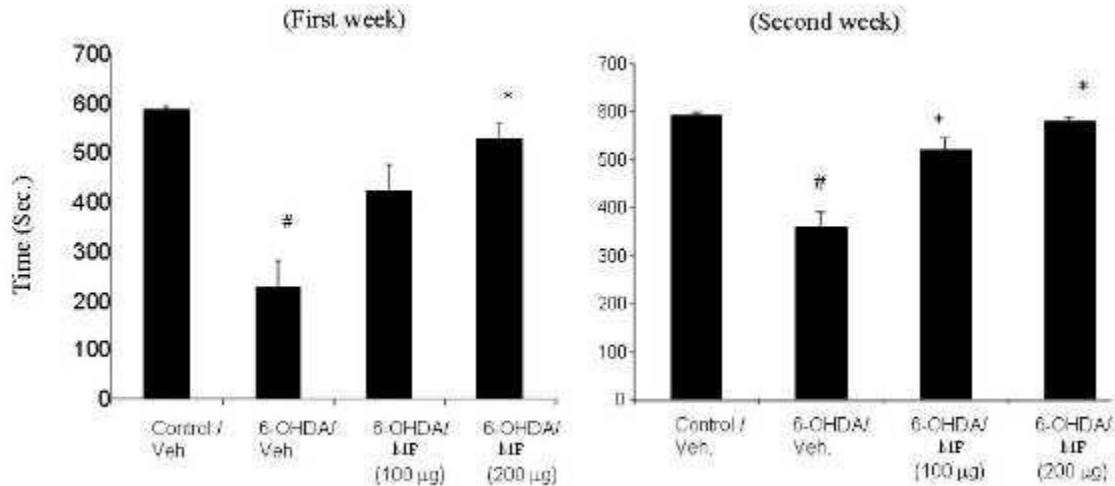
3. 파킨슨병 유발 마우스 모델에서 치료 효과 확인

알츠하이머 질환이 유도된 마우스 모델에 본 기술의 화합물을 투여하여 행동 측정을 실시하였고, 메틸파라벤(MP)을 투여(100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)한 군에서 파킨슨병 모델 제작에 의해 감퇴된 운동능력과 기억력을 유의성 있게 증진시켜 주는 효과가 있음을 확인하였음

⇒ 메틸파라벤(MP)은 항산화 작용과 퇴행성 신경계 뇌 질환에서 나오는 독성물질로부터의 신경세포 보호 작용을 통해, 운동장애 및 치매질환과 같은 증상에서 나타나는 감퇴된 기억력을 증진시켜주는 효과가 있는 것임을 확인함

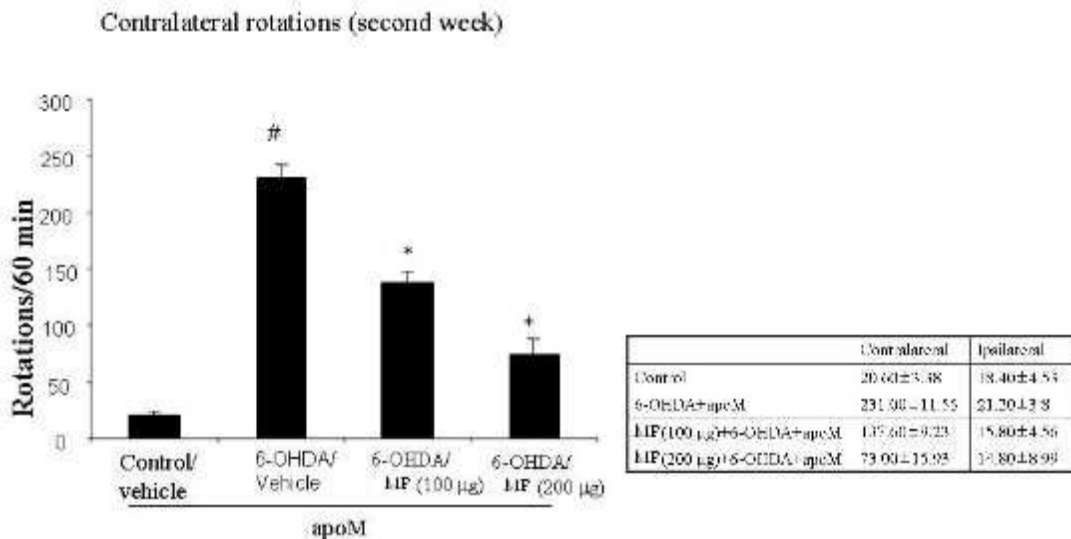
① 회전원통검사

: 메틸파라벤(MP)의 투여(100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에 의한 운동장애개선 효과를 나타내었음



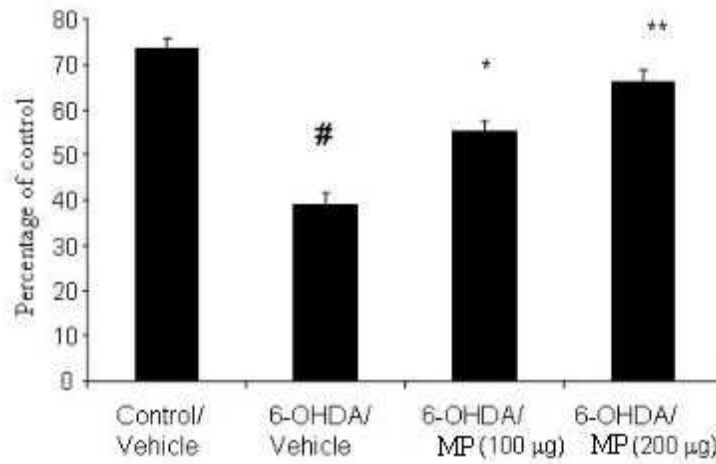
② 회전운동의 관찰

: 메틸파라벤(MP)의 투여(100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에 의한 회전운동장애개선 효과를 나타내었음



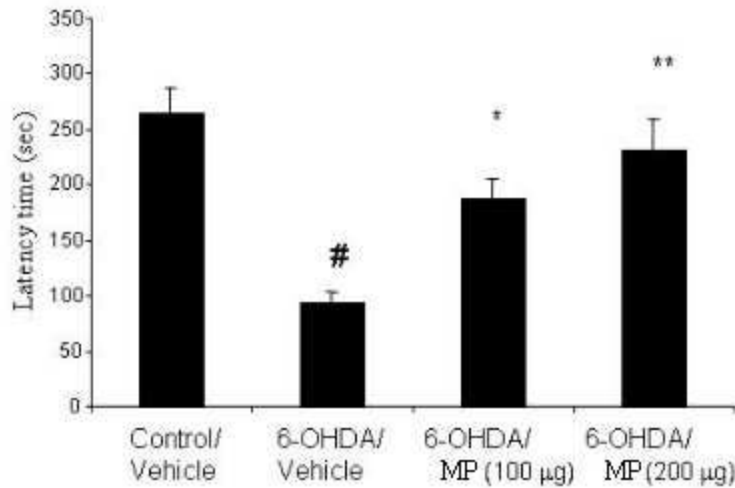
③ Y자형 미로 실험

: 메틸파라벤(MP)의 투여(100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에 의한 Y자 미로테스트에서의 기억증진 효과를 나타내었음



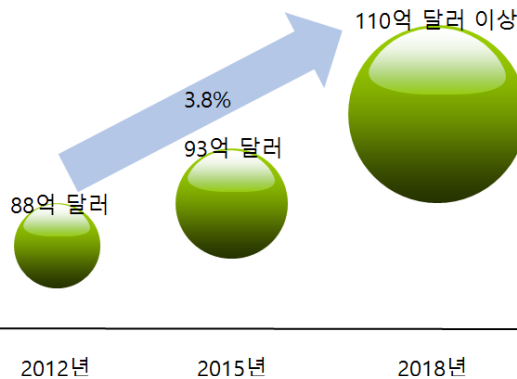
④ 수동회피 테스트

: 메틸파라벤(MP)의 투여(100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에 의한 수동회피테스트에서의 기억증진 효과를 나타내었음



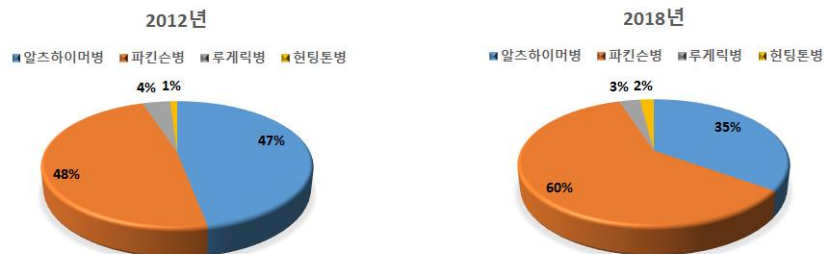
04 시장 현황

◇ 퇴행성 뇌질환 치료제 글로벌 시장 전망



*출처: 퇴행성 신경질환 치료제 시장 동향, 연구성과실용화진흥원,2015.09

- 퇴행성 뇌질환 치료제 글로벌 시장은 `12년 88억 달러에서 연평균 3.8%의 성장률로 `18년 110억 달러 이상의 시장을 형성할 것으로 전망된 바 있음
- 연평균 5.1%(`13~`20년)의 성장률을 전망하고 있는 세계 의약품 시장과 유사한 수준으로 보임
- 주요 제품의 특허 만료와 단가 하락에도 불구하고 이러한 성장률은 치료제에 대한 수요 증가와 신규 약물의 개발 기대가 주요 요인으로 예상됨



*출처: 퇴행성 신경질환 치료제 시장 동향, 연구성과실용화진흥원,2015.09

- 퇴행성 신경질환 중에서는 파킨슨병과 알츠하이머병이 대부분을 차지하며, 헌팅턴병과 루게릭병은 발생 환자수가 적어 비교적 낮은 시장규모를 보임
- `12년 알츠하이머병은 47%, 파킨슨병은 48%를 차지해 전체의 약 95%를 점유하였고 `18년에는 두 질환의 전체 비율은 유사하나 파킨슨병의 비율이 전체 60%로 다소 높아질 것으로 예상된 바 있음
- 퇴행성 신경질환은 근본적인 치료제가 없는 상황으로 우수한 효능에 대한 치료제 수요가 많아 잠재시장은 매우 클 것으로 전망됨

05 기술 문의처

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