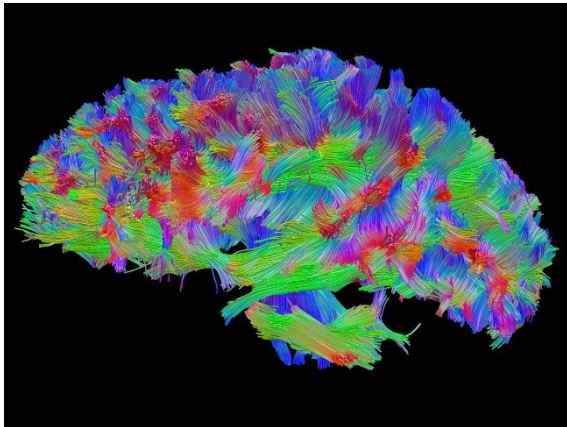


주간 뇌 연구 동향

2016-02-19



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

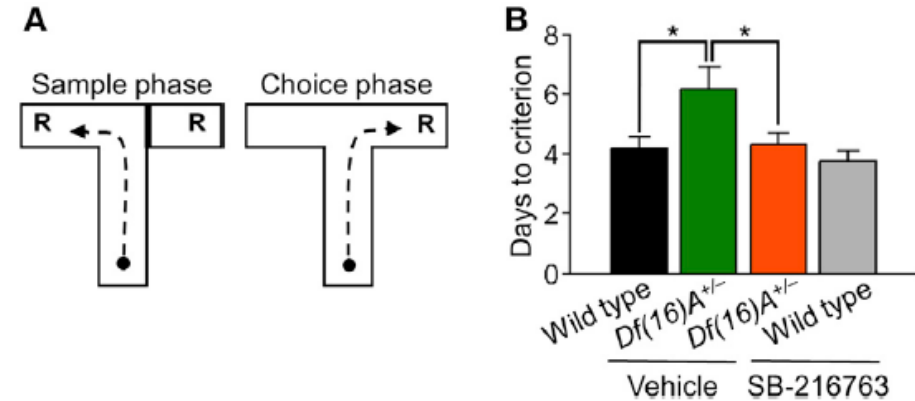
1. 조현병 쥐 모델에서 Gsk3 억제를 통한 행동 및 신경생리학적 장애 개선

Developmental Inhibition of Gsk3 Rescues Behavioral and Neurophysiological Deficits in a Mouse Model of Schizophrenia Predisposition

Makoto Tamura,^{1,4} Jun Mukai,^{2,3} Joshua A. Gordon,^{1,5,*} and Joseph A. Gogos^{2,3,*}

Neuron 89
1-10, March 2, 2016

- ▶ 조현병의 유전적 특징들에 대한 연구는 많이 진행되고 있지만, 새로운 치료법은 특정 위험 유전자와 핵심 표현형 사이의 역학적인 관계 증명을 요구함. 따라서, 염색체 22q11.2 미세결실(microdeletion) 처럼 매우 침습적인 위험 유전자들은 이런 점에서 유망함. 조현병의 원인이 되는 염색체 22q11.2 상동 미세결실의 쥐 모델 *Df(16)A^{+/-}*는 공간작업기억(spatial working memory) 장애와 상관관계가 있는 해마-전전두엽 연결성(connectivity between the hippocampus (HPC) and medial prefrontal cortex (mPFC)) 장애뿐만 아니라, Gsk3 길항제에 의해 개선될 수 있는 GSK3 β 신호전달 조절 장애 동반 축삭 발달 장애도 가짐
- ▶ 미국 콜롬비아대 Joseph A. Gogos 박사 연구팀은 *Df(16)A^{+/-}* 쥐에서 GSK3의 발달적 억제가 해마-전전두엽 연결성, 작업 관련 신경 활성화 및 공간작업기억 행동 장애를 개선시킴을 보여줌
- ▶ 이러한 연구결과는 미세결실이 인지 장애를 어떻게 유발하는지에 대한 통찰력을 제공하고, 새로운 치료법에 대한 가능 타깃을 제시하는 것임



(A) Spatial delayed non-match-to-sample T maze task. Each trial of the task comprised a sample phase and choice phase separated by a 10-s delay. R, reward

(B) Acquisition (days to criterion) as a function of genotype and treatment is shown

*SB-216763(SB), a potent and selective inhibitor of Gsk3

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 광유전학 이용 초파리 구애 행동 유도

Visually induced initiation of *Drosophila* innate courtship-like following pursuit is mediated by central excitatory state

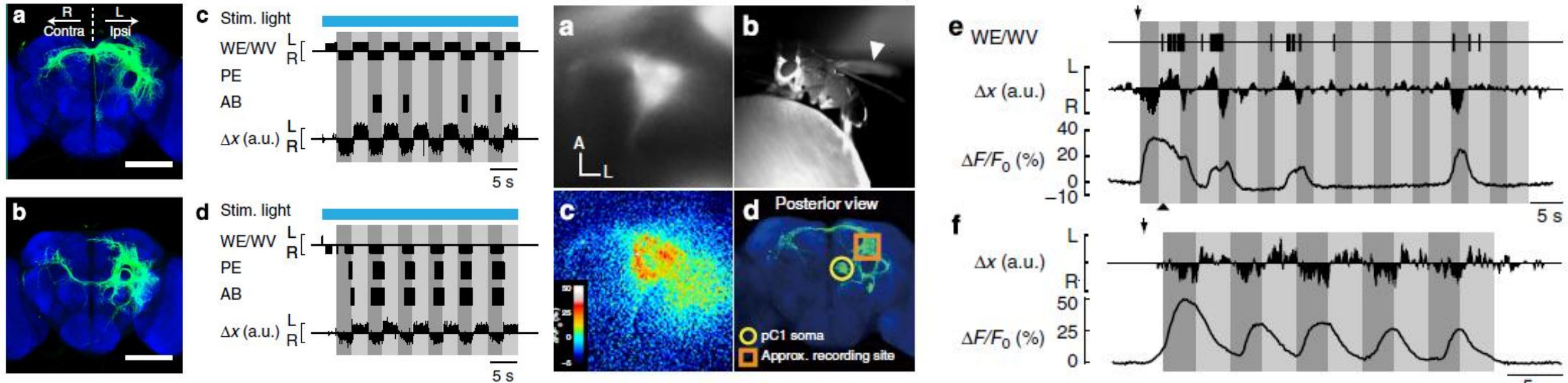
Soh Kohatsu¹ & Daisuke Yamamoto¹

Nature Communications
Published 6 Mar 2015

- 수컷 초파리의 구애 행동은 암컷 유도 감각 자극에 의해 시작되는 본능적 행동임. 일본 토호쿠 대학 Daisuke Yamamoto 박사 연구팀은 움직이는 광점들(moving light spots)을 이용하여 줄에 매달린 야생형 수컷 초파리에서 구애와 같은 행동을 유도할 수 있음을 보여줌. 이는 측면 전대뇌(lateral protocerebrum, LPR)에서 특정 *dsx* (*double-sex*) 발현 신경 다발의 광유전학적 자극에 의해 기폭(priming)되는 것이며, 또한 pC1 신경 다발의 자극은 한쪽 날개 확장과 진동(구애 행동의 2가지 특징)을 개시하는 반면 pC21 신경 다발 자극은 반대편 날개 디스플레이만을 개시함을 보여줌. 게다가, pC1 신경이 아닌 pC2의 자극은 복부 굽힘(abdominal bending)과 입부분 확장(proboscis extension)을 유도함. PC1 신경 다발의 Ca²⁺ 영상은 구애를 하는 동안 수컷 파리의 turn에 매번 대응하는 주기적 Ca²⁺ 상승을 보여준 반면, 그룹으로 사육된 *fru* (*fruitless*, a key gene for sexual development of the nervous system) 돌연변이 수컷 초파리들은 광유전학적 기폭없이 광점 유도 구애 행동을 보여주었고, Ca²⁺ 영상은 돌연변이체에서 시각적 자극에 대한 LPR 뉴런의 강화된 반응을 보여줌. 이러한 연구 결과는 광점 유도 구애 행동의 신경학적 상관관계를 제시하는 것임

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 광유전학 이용 초파리 구애 행동 유도 (계속)



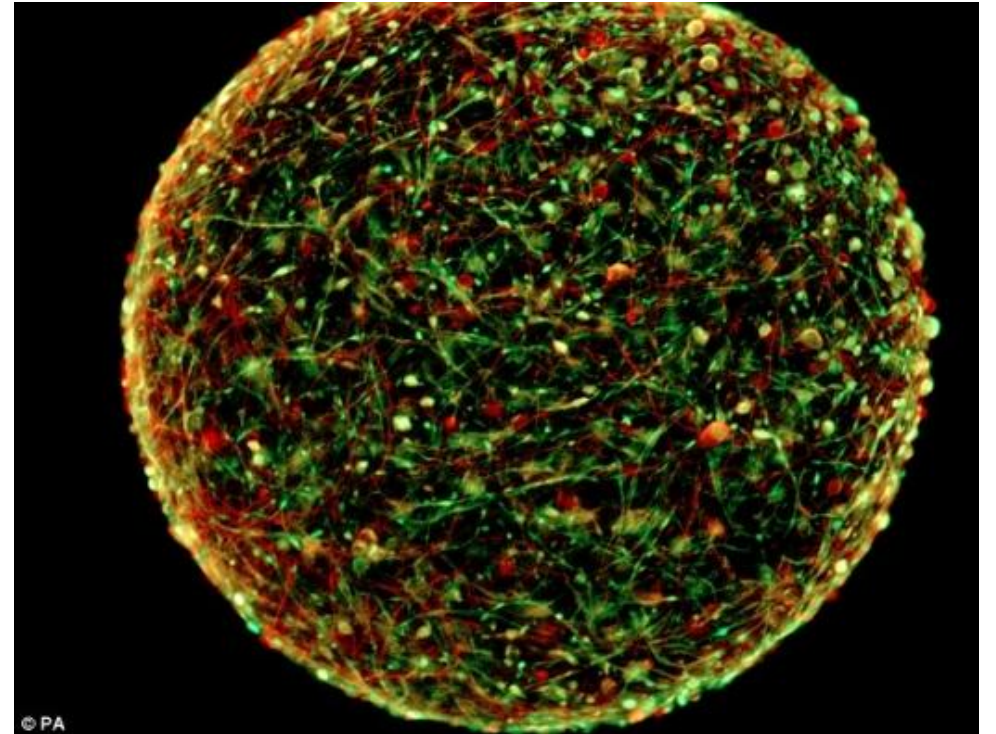
Identification of neurons involved in visually induced courtship. (a–d) Examples of pC1- (a) and pC2- (b) cluster MARCM clones expressing ChRWR::Venus in two flies that yielded the ethograms shown in c and d, respectively. Shown are the frontal views of the brain, the laterality of which is indicated by the arrows (R, the right hemisphere; L, the left hemisphere; Contra, the side contralateral to the somata; Ipsi, ipsilateral to the somata). Both ethograms include WE/WV, proboscis extension (PE), abdominal bending (AB) and Dx.

Neural correlates of courtship. (a) Raw fluorescent image capturing GCaMP3.0 expression in the LPR. (b) The male displayed unilateral wing vibration (arrowhead) during Ca^{2+} imaging. (c) Pseudocolour image of fluorescent change in neurons upon female tapping (indicated by arrowhead in e). (d) pC1 clone yielded the Ca^{2+} activity recordings shown in f. (e) Ca^{2+} activity changes ($\Delta F/F_0$, %) in the LPR in response to female tapping (indicated by a vertical arrow at the top of the panel) and the subsequent multi-spot stimulus (direction of movement indicated by background colour: dark grey, right; light grey, left) are shown with an ethogram. (f) Ca^{2+} responses from the MARCM clone neurons during male courtship in the virtual reality paradigm. A male fly carrying the pC1 clone in the right hemisphere exhibited courtship-like pursuit (top trace) and periodic Ca^{2+} increases in the pC1 clone (bottom trace) in response to female tapping and the subsequent multi-spot stimulus.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 뇌신경 질환 연구 효율 대폭 높이는 '미니 뇌' 개발 출처 : 조선비즈

- 알츠하이머(치매)는 이제 인류가 가장 두려워하는 질병 중 하나로 꼽힌다. 남녀노소 할 것 없이 알츠하이머를 향한 두려움이 커지는 가운데, 미국 존스홉킨스의과대학 연구진은 일명 '미니 뇌'를 배양, 알츠하이머 연구에 박차를 가하고 있다
- 연구진이 연구실에서 '키우고 있는' 초소형 뇌 장기는 피부 세포를 이용해 만든 것이다. 기존의 세포에 비해 배양되는 속도가 빨라 알츠하이머와 같은 질병과 관련한 제약실험을 할 때 빠른 결과를 볼 수 있다는 장점이 있다
- 뿐만 아니라 인공배양을 통해 만든 장기를 이용하는 덕분에 동물실험을 줄일 수 있는 만큼, 미니 뇌를 포함한 인공 미니장기는 다양한 분야에서 관심을 사로잡는다
- 존스홉킨스의과대학이 배양한 미니어처 뇌의 크기는 불과 $350\mu\text{m}$ 로, 사람의 눈으로는 보기 힘들 정도로 작다. 크기가 작기 때문에 일반적인 뇌가 신호 전달 과정을 통해 '생각'하는 기능은 기대하기 어렵다
- 하지만 특정 질병의 특징을 연구하거나 새롭게 개발한 제약의 효과를 실험하는데에는 큰 무리가 없다. 살아있는 사람의 뇌를 대상으로 실험을 할 수 없는 현실에서, 이러한 '도구'는 알츠하이머나 파킨슨병과 같은 치명적인 질병을 치료할 수 있는 약물 개발을 앞당겨 줄 수 있을 것으로 예상된다



▲ 존스홉킨스대학이 공개한 미니 뇌 세포 확대 이미지

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 뇌신경 질환 연구 효율 대폭 높이는 '미니 뇌' 개발 (계속)

- 연구를 이끈 존스홉킨스대학 블룸버그 공중보건 대학교의 토마스 하팅 박사는 “인공 미니 장기를 이용한 제약 연구는 시간과 비용을 절감할 수 있다는 특징이 있다”면서 “인공 미니장기는 세포과학을 기반으로 한 기술과 동물연구를 종합한 새로운 분야이며 동물실험에서보다 더 나은 정보를 얻어낼 수 있다”고 설명했다
- 이어 “특히 미니 뇌의 경우 보통 뇌와 마찬가지로 전기에 반응하는 전극활동을 하기 때문에 이를 기록해 뇌의 활동을 추적하는 것이 가능하다”면서 “다만 아직 이러한 미니 뇌 모델은 보편적이지 못한 상황이며, 언제 어느 연구실에서나 이 미니 뇌 모델을 실험에 이용할 수 있는 때가 온다면 동물실험을 완벽하게 대체할 수 있게 될 것”이라고 덧붙였다
- 한편 실험실에서 인공적으로 배양한 미니 뇌와 관련한 연구결과는 미국 워싱턴에서 열리는 미국과학진흥회(American Association for the Advancement of Science) 콘퍼런스에서 자세히 논의 될 예정이다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 日, 그렐린의 혈관 등 노화관련 질환 보호 기능 해명 출처 : 헬스코리아뉴스

- 일본 홋카이도대학 약학부, 대학원약학연구원 다케다 히로시(武田宏司) 교수 연구팀은 칼로리 제한에 따라 위장에서 분비되는 에너지대사 조절 호르몬 그렐린이 실험쥐에서 혈관 질환 등 노화 관련 질환 보호효과가 있음을 밝혔다고 대학측이 16일 밝혔다
- 칼로리 제한은 영양부족과 필수 영양소 부족 수준에 이르는 정도의 칼로리 제한을 의미한다. 이러한 칼로리제한은 노화를 늦추고 여러 질환 발생이나 기능 저하를 억제하는 것으로 증명되고 있다
- 이번 연구팀은 2종의 유전적 노화 촉진 실험쥐와 정상적인 노화 실험쥐를 이용하여 그렐린 신호 영향을 고려하여 일본 전통약물인 육군자탕 처치가 내인성 그렐린을 증가시켜 노화촉진 쥐의 수명을 연장한다는 사실을 발견했다
- 육군자탕 투여에 따라 그렐린 신호 증가는 3가지 노화모델(각 군이 9~11마리) 모두에게서 수명을 연장하고 18~20마리 노화 쥐에게서 심장병리변화 및 기억력 고정 효과를 개선했다
- 이번 연구성과는 분자정신의학(Molecular psychiatry)에 2일 게재됐고 네이처 퍼블리싱 그룹에서 보도자료가 배포됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 젊을 때 운동해야 노년에 치매위험 줄어 출처 : 메디칼트리뷴

- 젊을 때 꾸준히 운동을 하면 향후 치매위험을 낮출 수 있다는 연구결과가 나왔다
- 미국 보스턴의대 니콜 스파타노(Nicole L. Spartano) 교수는 Framingham Offspring Study에 참여한 1,094명(평균연령 40세)을 대상으로 20년간 추적조사한 결과를 Neurology에 발표했다
- 연구초기 참가자들의 예상체력테스트를 위해 런닝머신 운동을 시킨 후 심박수 및 혈압반응을 측정했다
- 약 20년 경과 후 참가자들은 2년간 다시 런닝머신 테스트와 함께 뇌용적 검사 및 신경심리검사, 뇌MRI를 실시했다
- 분석 결과, 젊을 때 규칙적으로 운동한 사람은 그렇지 않은 사람들에 비해 뇌크기가 줄어드는 속도가 느린 것으로 나타났다
- 스파타노 교수는 "뇌용적이 감소하면 치매위험이 증가하고 사고력이나 기억력 등이 저하된다. 운동은 뇌용적 감소를 예방하는 역할을 한다"고 전했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. 속쓰림약물·제산제, 치매 위험 증가와 관련 출처 : 헬스코리아뉴스

- 위산역류 또는 소화성 궤양의 특정 약물 계열을 반복 사용하면 치매 가능성이 높아지는 것과 관련된다는 연구결과가 나왔다. 이들 약물은 프로톤펌프억제제(PPI)로 아스트라제네카가 제조하는 프레바시드(란소프라졸), 넥시움(에소메프라졸), 프릴로섹(오메프라졸)이다
- 독일 본 소재 독일신경퇴행성질환센터 수석저자 브리타 해니쉬(Britta Haenisch) 연구진은 2004~2011년 사이 75세 이상 환자 7300명의 의료기록을 분석해 최소 18개월 이상 PPI 처방을 장기적으로 받은 결과를 조사하여 이러한 결과를 얻었다고 로이터통신과 헬스데이뉴스가 15일(현지시간) 보도했다
- 연구대상자들은 대부분 여성들이었다. 연구진은 이들 환자 중 정기적 PPI 사용자로 2950명을 가려냈다. 이들은 18개월 내 4~5개월마다 한가지 약물에 대해 최소한 차례 이상 처방을 받은 사람들이었다.연구기간 동안 2만9510명에게서 치매가 발생했다. 연구결과 PPI를 정기적으로 사용하는 사람들은 이 약물을 사용하지 않는 사람들에 비해 치매 발생률이 44%나 높았다. 다만 연구진은 이번 연구에서 어떤 사람들이 치매 위험이 처음부터 높았는지는 알 수 없었다고 밝혔다. 이번 연구결과는 PPI처방과 노인 치매 발생 간의 통계적 연관성이 있음을 제시하고 있다. 하지만 PPI가 치매를 실제 유발하는지 입증하는 것은 아니다
- 피츠버그대 루이스 H. 킬러(Lewis H. Kuller) 박사는 "PPI사용과 치매는 비슷한 위험인자의 영향을 받았을 가능성이 있다"고 학술지 동반 사실란을 통해서 밝혔다. 여성건강이니셔티브(추진정책, Women's health Initiative)의 경우 PPI처방 여성들은 더 비만하고 관절염이 있으며 다른 사람보다 건강 상태가 더 안 좋았다고 킬러 박사는 밝혔다. PPI는 신장질환 골절, 저마그네슘수치, 위장관계 감염증 및 클로스트리듐 디피실 감염증과 폐렴 발병을 높일 위험이 있다고 킬러 박사는 설명했다. 킬러 박사는 일부 PPI제제는 처방전 없이 구할 수도 있지만, 장기간 사용하려면 처방이 필요하다고 밝혔다
- 박사는 "PPI제제는 위식도역류질환과 소화성 궤양에 위산 분비를 줄여 치료하는 약물로 PPI가 인지기능에 영향을 주는 방식에 대한 기저 메커니즘은 아직 확인되지 않았다"고 밝혔다. 해니쉬 박사는 "PPI제제 중 일부는 뇌-혈액 장벽을 넘어서 뇌의 효소와 상호작용할 수 있으며, 비타민B12 부족과 관련될 수 있어 신경학적인 손상을 촉진할 수 있다"고 말했다. 한 연구결과에 따르면 PPI처방 중 70%는 환자에게 부적할 경우였다고 해니쉬 박사는 전했다
- 이번 연구결과는 미국의학협회지 신경학(JAMA Neurology) 온라인판 15일자에 게재됐다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 뇌출혈 진료비, 연평균 5.8% 증가 70대 뇌출혈 발생빈도, 30대比 34.4배 높아, 출처 : 메디칼업저버

- 뇌혈관 출혈로 발생하는 뇌혈관 장애인 '뇌출혈'이 나이가 많을수록 **[표 2] 2014년 기준 연령대별 '뇌출혈' 진료인원**

발생 빈도가 높은 것으로 나타났다

(단위: 명, %)

구분	계	30대이하	40대	50대	60대	70대이상
전체	83,511 (100.0)	5,009 (6.0)	9,691 (11.6)	20,919 (25.0)	20,138 (24.1)	27,754 (33.2)
남성	41,758 (100.0)	3,095 (7.4)	5,939 (14.2)	11,517 (27.6)	10,137 (24.3)	11,070 (26.5)
여성	41,753 (100.0)	1,914 (4.6)	3,752 (9.0)	9,402 (22.5)	10,001 (24.0)	16,684 (40.0)

- 국민건강보험공단은 최근 2010년부터 2014년까지 뇌출혈에 대한 건강보험환자 진료비 지급자료를 분석한 결과를 발표했다

- 분석 결과에 따르면 뇌출혈로 진료를 받은 인원은 2010년 7만7027명에서 연평균 2.0%씩 증가, 2014년 8만3511명인 것으로 조사됐다

주: 괄호 안은 각 연령대별 진료인원의 전체 진료인원에서 차지하는 비율

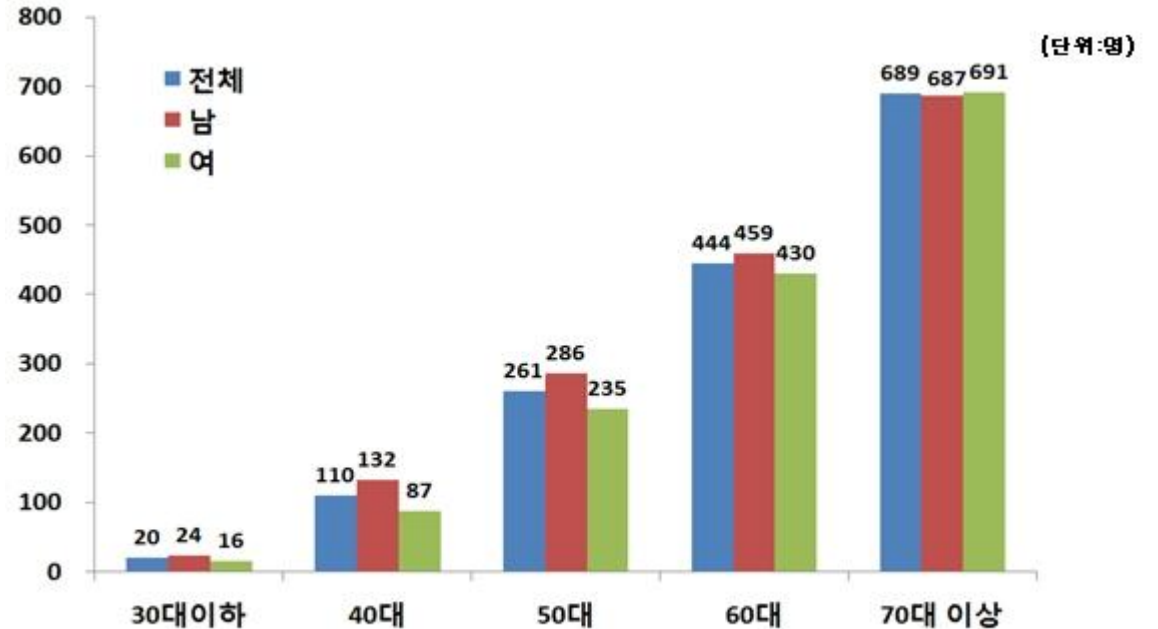
▲ 연령대별 뇌출혈 진료인원(2014년 기준)

- 연령별로 살펴보면 **70대가 2만7754명(33.2%)으로 가장 많았고**, 50대 2만919명(25.0%), 60대 2만138명(24.1%), 40대 9691명(11.6%), 30대 이하 5009명(6.0%) 순이었다
- **50대 이상의 연령층이 전체 진료인원의 약 82.4%를 차지한 것**이다
- 특히 뇌출혈 발생빈도는 연령층이 높을수록 증가하는 것으로 나타났다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 뇌출혈 진료비, 연평균 5.8% 증가 (계속)

- 조사 결과에 따르면 70대 이상이 인구 10만명당 689명으로 가장 발생빈도가 높았고, 60대 444명, 50대 261명, 30대 이하 20명 순이었다
- 70대 이상의 연령층의 뇌출혈 발생빈도가 30대 이하 연령층에 비해 34.4배 높은 것이다
- 이에 따른 뇌출혈 진료비 역시 2010년 3800억9000만원에서 2014년 4753억9000만원으로 연평균 5.8% 증가했고, 진료 형태별로 살펴보면 입원진료비가 전체 진료비의 90.2%(2014년 기준)를 차지했다
- 건보공단 일산병원 신경외과 양국희 교수는 “뇌출혈은 한번 발생하면 많은 경우에서 후유증을 남기므로 원인이 될 수 있는 고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증, 음주 등의 위험인자에 대한 관리와 예방이 중요하다”며 “평소 고혈압, 당뇨 등이 있다면 꾸준히 약을 복용하고 금주 및 금연 등을 실천하면 많은 부분에서 예방이 가능하다”고 말했다



[그림 1] 연령별 인구 10만명당 '뇌출혈' 진료인원 현황

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 실패만 20년... 뇌졸중 신약, 국내서 나올까 출처 : 코메디닷컴 뉴스

- 뇌졸중 치료제 수요는 날이 늘고 있지만, 관련 신약 개발은 20년째 지지부진한 모습이다. 국내외 제약사들이 시도한 2백여개 임상시험은 다양한 장애물 앞에서 모두 고꾸라졌다. 글로벌 제약사들도 손을 놓은 이 시장에서 최근 국내사들이 신약 개발에 박차를 가하고 있어 귀추가 주목된다
- 뇌질환 신약의 임상시험 성공 가능성은 6.2%로, 다른 질환(13.3%)의 절반도 안 된다. 지난 20년간 글로벌 '빅파마'들의 도전이 계속됐지만 모두 실패했다. 전문가들이 꼽는 실패의 이유는 크게 3가지다. 일단 뇌졸중의 발생 경로가 복잡한데다, 동물실험을 임상으로 잇기 힘들고, 신약후보물질이 나와도 부작용이 크다는 것이다
- 데니스 최 한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학연구소장은 최근 열린 한 뇌졸중 포럼에서 "다양한 뇌졸중 발생원인 때문에 인간을 대상으로 한 임상시험에서 모두 실패했다"며 동물모델의 혈관 재개통 조건과 임상시험의 차이를 지적했다
- 현재 공인된 뇌졸중 치료제는 지난 1995년에 최초로 미국 식품의약국(FDA) 승인을 얻은 베링거인겔하임의 액티라제(알테플라제 성분)다. 액티라제는 국제 진료지침에서 사용을 권고하고 있는 유일한 정맥 투여용 혈전용해제(tPA, 조직 플라스미노겐 활성화제)다
- 하지만 tPA 요법의 치료 효과는 제한적이다. 3시간에서 최대 4.5시간까지 치료효과가 나타나지만, 그 이후에 투약하면 부작용이 생긴다. tPA 요법으로 치료 가능한 환자는 전체 뇌졸중 환자의 5%에도 못 미친다는 연구도 있다
- 이런 가운데 지난해 혈관조영술을 통해 혈전을 직접 제거하는 '동맥 내 혈전제거술'에 대한 4건의 연구결과가 발표돼 세계적인 관심을 받았다. 동맥 내 혈전제거술은 치료가능 시간인 '골든타임'을 9~12시간으로 늘린 획기적인 치료법이다. 임상적 근거를 확보하면서 최근 우리나라는 물론, 미국, 유럽, 캐나다 등지에서 혈전제거술을 진료지침에 포함하고 있다
- 그러나 골든타임이 흐르는 동안에도 뇌세포는 계속 죽는다. 골든타임을 확대하면서도 뇌세포의 죽음을 완벽하게 막는 것이 신약 개발의 관건이다. 즉 tPA 부작용, 골든타임 확대, 세포보호 등의 기능을 극대화 하는 것이 차세대 뇌졸중 치료제가 성공할 수 있는 핵심사항으로 꼽힌다.

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 실패만 20년... 뇌졸중 신약, 국내서 나올까 (계속)

- 이러한 난관을 극복하고 뇌졸중 신약 개발에 성공하면 높은 시장성 때문에 국내 제약사도 단숨에 글로벌 제약사로 도약할 수 있다. 세계적으로 허혈성 뇌졸중 진단과 치료 시장은 연평균 7%에 가까운 가파른 성장세를 보이고 있으며, 2014년을 기준으로 관련 시장규모만 19억 달러, 우리 돈으로 2조3천억원에 이른다
- 현재 뇌졸중 신약개발 파이프라인을 가진 국내 제약사는 신풍제약과 제일약품, 지엔티파마 등 총 3곳이다. 신풍제약의 뇌졸중치료제 'SP-8203'는 tPA의 부작용을 줄이는 동시에 뇌를 보호하는 것을 목표로 개발되고 있다. 동물실험에서 뇌졸중 발생 6시간 후 tPA와 병용 투여했을 때 추가출혈과 사망률에서 유의한 효과를 거둔 것으로 나타났다
- 제일약품이 국내 임상 2a를 승인 받은 뇌졸중치료제 'JPI-289'는 뇌세포 괴사와 세포사멸을 동시에 억제해 높은 치료효과와 뇌신경세포 보호 효과가 기대된다. 제일약품 관계자는 "신약개발은 고비용, 장기간 사업이라 돌발변수가 항상 존재한다"며 "특히 뇌졸중치료제는 임상 성공 사례가 없어서 개척자(first mover)로서 힘든 점이 많다"고 말했다
- 지엔티파마의 'Neu2000'은 '활성산소'와 '글루타메이트'의 독성을 동시에 억제하는 최초의 다중표적치료제다. 지난해 미국과 중국에서 진행된 임상 1상에서 안전성을 인정받아 현재 국내와 중국에서 임상 2상을 준비 중이다. 오는 2018년 상용화가 목표다
- Neu2000은 임상 1상에서 약효용량의 800배를 투여해도 안전한 것으로 나타났다. 또한 혈관 재개통 후 치료 가능 시간을 늘려 8시간 이후에도 효과를 거뒀다. 광병주 지엔티파마 대표는 "20년 간 이루어진 뇌졸중치료제 임상시험의 실패 원인을 분석해 동물실험에서의 연구결과를 임상시험과 연계해 신약개발 가능성을 높일 것이다"고 밝혔다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. AD 치료제 개발 경주 승자는 일부 바이오텍 유망한 데이터 보여, 출처: 메디팜스투데이

- 현재 알츠하이머 치료에 승인된 약품들은 효과가 낮고 단지 증상만 완화해 제약사들이 더 우수한 치료제를 발견하기 위해 경주하고 있다
- 한 연구는 알츠하이머병(AD) 치료제 시장은 2023년 139억 달러 규모에 이를 수 있지만 AD 증상의 전도나 진행을 의미있게 느리게 하는 새로운 높은 효과적 약품이 시장을 더 성장시킬 수 있다고 추정했다
- 현재 미국 FDA에서 승인된 AD 치료제는 4개가 있고 메커니즘 활성화는 고독성 글루타민산염(glutamate)에 의해 파괴되는 건강한 신경세포를 예방하거나 뉴런 사이에 커뮤니케이션과 관련된 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 파괴를 줄이느냐가 근거이다
- 이런 약물들은 AD의 증상 악화를 느리게 하는데 도움이 되지만 장기간 건강한 신경 세포의 파괴를 막지 못하고 임상 4 데이터에서 효과가 있다고 주장했다
- 설상가상으로 지난 10년간 AD 치료에 대한 신약이 승인되지 않았다
- 이것은 만족스럽게 발표된 연구는 2000~2012년 사이에 244개 물질의 임상을 진행해 노력의 부족이 없었지만 1개만이 승인됐다
- 이는 99% 이상 실패율을 나타낸다
- 많은 약물들이 임상 2상에서 유망함을 보였고 긍정적 임상 3상 결과를 보였지만 테스트의 최종 목표인 안정성이 없는 통계적으로 의미있는 결과 때문에 결국 실패한다.
- AD의 원인에 대한 과학자들의 이해는 여전히 의문이지만 지난 5년 이상 큰 진전을 했다
- 실패한 성분의 대부분은 아밀로이드 베타의 제거나 형성을 예방하는 것이 목표인 메커니즘 활성을 가지고 있다
- 최종 임상 3상에 있는 가장 유망한 AD 치료제는 아밀로이드 베타를 표적으로 하는 성분이다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. AD 치료제 개발 경주 승자는 (계속)

- 현재 개발과 최종 단계 성분은 두 가지로 분류할 수 있다
- 증상적 접근은 AD의 주 증상인 인지 기능 악화를 느리게 하는 것이다
- 이런 접근은 AD 진행을 느리게 하지 않지만 단지 뇌의 좌편인 뉴런의 기능을 개선한다
- 뉴런 악화 원인 중 하나는 아세틸콜린 부족이나 아세틸콜린(acetylcholine)을 제거하는 효소인 콜린에스테라제(cholinesterase)이다
- 대부분 증상적 접근은 각각 혹은 둘 다 아세틸콜린의 양을 증가하거나 콜린에스테라제의 방출을 억제하는 주동제 혹은 길항제인 성분을 개발한다
- 현재 승인된 4개 약품 모두 증상적 약물이다

질병 변경 접근 연구 집중

- 질병 변경 접근은 AD의 2개 주요 신경 병리학적 특징이 아밀로이드베타와 타우(tau)의 형성이다
- 현재 개발 중인 약 60개 후보의 대부분이 AD를 주도하는 이런 병리학적 단계를 방해한다
- 이것은 측정할 수 있는 인식 기능 개선이나 AD 진행을 지연하는 측면에서 매우 더 효과적으로 유도할 수 있다
- 증상적 접근을 통한 약물들은 승인된 약물과 같은 경로를 추적하고 있어 AD 연구에서 낯설지 않다
- 후보들이 더 우수한 효능을 보일 수 없다면 AD의 치료에서 혁신으로 간주되지 않는다.
- 임상 3상 후보 중 단지 엑소반트(Axovant)란 한 회사가 미국에서 리스트에 올라있다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. AD 치료제 개발 경주 승자는 (계속)

- 화이자는 엑소반트의 성분과 비슷한 후보를 가지고 있지만 여전히 임상 2상에 있다
- 후보의 1/3이 증상과 질병 변경 접근의 복합이다
- 세 번째 후보는 vTv 테라퓨픽스가 후원하는 증상과 질병 변경 접근의 복합이다
- 룬드벡은 엑소반트와 화이자가 후원하는 후보에 비슷한 접근인 약물을 가지고 있고 임상 3상에 있고 올해 결론이 날 것으로 예상된다.
- 성공한다면 이것은 선점자 우위를 분명히 가질 수 있다
- 엑소반트의 후보 약품은 RVT-101이고 세로토닌 수용체(5-HT6) 길항제이다
- 이런 수용체를 차단하는 것은 아세틸콜린(acetylcholine)과 다른 중요 신경전달물질의 방출 증가에 도움이 된다
- 이것은 콜린에스트라제(cholinesterase)의 방출을 억제하는 승인된 약품인 도네펜질(Donepezil)과 병용한다
- 이 약품은 GSK가 개발했고 임상에서 도네펜질과 병용으로 RVT-101 고용량을 받은 환자들은 48주 이상 위약군과 비교해 인지기능이 통계적으로 의미있는 개선을 보였다
- 그러나 모든 다른 복합은 비슷한 효능을 보이지 못했다
- 결과적으로 약품은 처음 설정한 최종 목표에 도달하지 못했다
- GSK 임상의 결과는 매우 실망스러웠고 완전한 분석에서 보인 진행을 느리게 한 결과는 다른 성분만큼 우수했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. AD 치료제 개발 경주 승자는 (계속)

- 화이자는 이전 아리셉트/도네펜질(Aricept/Donepezil)로 AD 약품에 성공했지만 지난 5년간 AD 후보는 실패했다.
- 후보 약품은 SAM-760이고 RVT-101과 비슷하다.
- 이는 단독요법으로만 연구하고 있다.
- 임상 1상에서 약품은 건강한 성인에서 우수한 내약성을 보였다
- 임상 2상은 미국에서 342명을 대상으로 2012년 말에 시작했고 결과는 올해 1분기에 예상된다
- vTv는 작년 5월 트랜스텍 파마(TransTech Pharma)로 사명을 변경했고 신경세포염증을 줄이고 아밀로이드 베타 형성을 조정해 AD 진행을 둔화시키는 목적인 RAGE 억제제인 TTP488를 연구하고 있다
- 브랜드이 아젤라곤(Azeliragon)인 TTP488은 2형 당뇨병과 염증질환에 대한 유망한 후보로 수행하는 파이프라인에서 vTv의 리더 후보이다
- 트랜스텍 파마(TransTech Pharma)가 오리지널 성분을 개발했고 개발을 위해 화이자에게 라이선스했다
- 화이자는 용량과 안전성을 위해 2005년 소규모 임상과 안전성과 효능을 위해 2007년 대규모 임상 등 2개 임상 2상에 있다
- 고용량은 안전성 문제로 중단됐고 더 낮은 용량도 중간 분석에서 통계적 이익을 보이지 않아 중지했다
- 트랜스텍 파마는 임상 중단 후에도 시험을 받는 것에 동의한 일부 환자의 관찰을 지속했다. 트랜스텍은 성분 개발을 다시 시작했고 FDA에서 신속 심사 지정을 받아 2015년 4월 임상 3상을 시작했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. AD 치료제 개발 경주 승자는 (계속)

AD 치료 시장

- 알츠하이머병(AD) 시장은 향후 5년간 두 배 이상 성장할 전망이다
- 컨설팅업체인 GBI 리서치의 보고서를 보면 미국, 캐나다, 일본, EU5 등 8개국의 알츠하이머 치료 시장은 2014년 50억 달러에서 2021년 104억 달러 규모로 연평균 11% 성장이 예상된다. 성장은 질병 유병률 증가가 주요 드라이버이다
- 알츠하이머병은 노인 인구에서 더 일반적이고 발병률은 65세 이후 급증한다. 사람들이 전 세계에서 더 오래 생존하고 있다는 사실은 더 많은 질병으로 발전한다는 의미이다. 이것은 환자와 간병인에 대한 매우 심각한 질병 부담을 나타내는 공중보건 위기의 증가이다
- 알츠하이머에 대한 보다 효과적인 치료의 개발에 대한 시급한 필요성에도 불구하고 근본적 병리학이 알려지지 않아 연구는 질병의 이해하는 것에 진행 중이다
- 이런 많은 연구들은 알츠하이머병 치료의 미래에 대한 희망을 제공하는 이런 적응증 내에서 R&D 과정을 개발하는데 도움이 된다
- 보고서는 질병 유병률이 시장 성장의 가장 강력한 드라이버가 된다해도 파이프라인의 혁신도 한 요인이 될 것으로 내다봤다. 많은 보다 후기단계 치료제들이 일반 표적에 초점을 맞추고 있다
- 반면 파이프라인의 초기 단계들은 알츠하이머병 치료제의 맥락 내에서 새로운 분자를 타깃으로 하는 많은 1차 계열 분자가 포함돼 있어 이런 추세를 따르지 않는 것으로 나타났다. 예상기간 동안 성장을 드라이브할 약품에 대한 주된 새로운 승인은 현재 시장 리더를 보충할 것이고 더 큰 치료 옵션을 제공할 것이다
- 보고서는 유망한 치료제는 verubecestat(MK-8931), aducanumab, azeliragon 등으로 모두 임상적 이익을 입증했고 예상 기간 동안 승인될 것으로 예상했다
- 바이오젠의 '애두카누맘'(aducanumab)은 연간 최고 매출이 84억 달러에 이를 것으로 추산했다.

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

4. 양극성 장애 치료 시장 마이너스 성장 2024년 42억\$ 연 3.2%↓ ...'아빌리파이' 등 제네릭 잠식, 출처 : 메디팜스투데이

- 양극성 장애 치료 시장은 제네릭 잠식으로 향후 10년간 마이너스 성장이 예상된다. 컨설팅업체인 글로벌데이터의 보고서를 보면 미국, 캐나다, 일본, EU5 등 선진 8개국의 양극성 장애 치료 시장은 2014년 58억 달러에서 2024년 42억 달러 규모로 연평균 3.2% 감소할 전망이다
- 하락세는 2015-2017년 사이에 더 가파를 것으로 추정했다. 주요인은 2014년 8개 시장의 매출 40%를 차지한 선두 브랜드인 오츠카의 아빌리파이(Abilify)가 제네릭에 잠식되고 있기 때문이다
- 보고서는 양극성 장애 시장은 광범위하게 제네릭화되고 있고 아빌리파이의 특허만료는 시장 침체의 원인이 될 많은 요인 중 하나라고 지적했다
- 서구 시장의 비용 절감으로 할인된 가격은 제네릭 약물이 브랜드와 동등하게 처방되는 것을 보장한다. 신입과 기존 업체의 기회는 새로운 파이프라인 제품의 이용은 고가에 의해 방해되고 있어 제한돼 있다. 제약사들은 최종 단계 파이프라인이 부족함을 의미하는 양극성 장애를 후순위로 미루었다
- 양극성 치료 시장의 어두운 전망에도 불구하고 제네릭 잠식이 포화되고 아빌리파이 메인테나(Abilify Maintena)와 브라이라(Vraylar)의 사용이 지속되고 있어 2020~2024년 사이에 낮은 성장을 볼 것으로 보고서는 예측했다
- 실제로 활성화된 시장을 위해 양극성 장애 환자의 중요한 미충족 욕구에 부응해야 한다.
- 현재 치료 상태는 급성 조증을 효과적으로 관리할 수 있고 재발 빈도를 줄일 수 있는, 양극성 우울증에 새롭고 효과적인 치료 옵션을 유지할 필요성이 있는 확립된 제품의 많은 수 등이다
- 양극성 장애 환자들은 조증보다 우울증으로 더 많은 시간을 보내고 미국에서 이런 적응증에 승인된 약물은 3개에 불과한 것으로 알려졌다. 이런 약물들은 좋지 않은 부작용과 관련이 있다
- 보고서는 이런 면에서 미래 양극성 시장에 진입을 찾는 업체에게는 주목할 기회가 있다고 분석했다



감사합니다