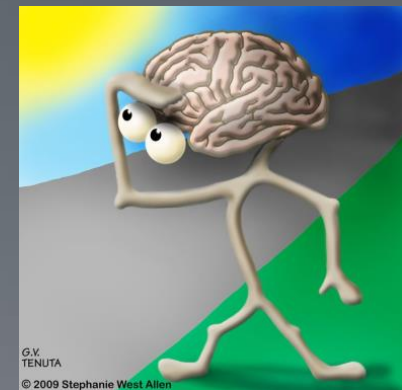


---

# 주간 뇌연구 동향

2015-4-10

---



한국뇌연구원  
연구기획팀

# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 1. 시냅스 가소성 및 인지 기능을 손상시키는 BACE1 억제

### Pharmacological Inhibition of BACE1 Impairs Synaptic Plasticity and Cognitive Functions

Severin Filser, Saak V. Ovsepian, Mercè Masana, Lidia Blazquez-Llorca, Anders Brandt Elvang, Christiane Volbracht, Marianne B. Müller, Christian K.E. Jung, and Jochen Herms

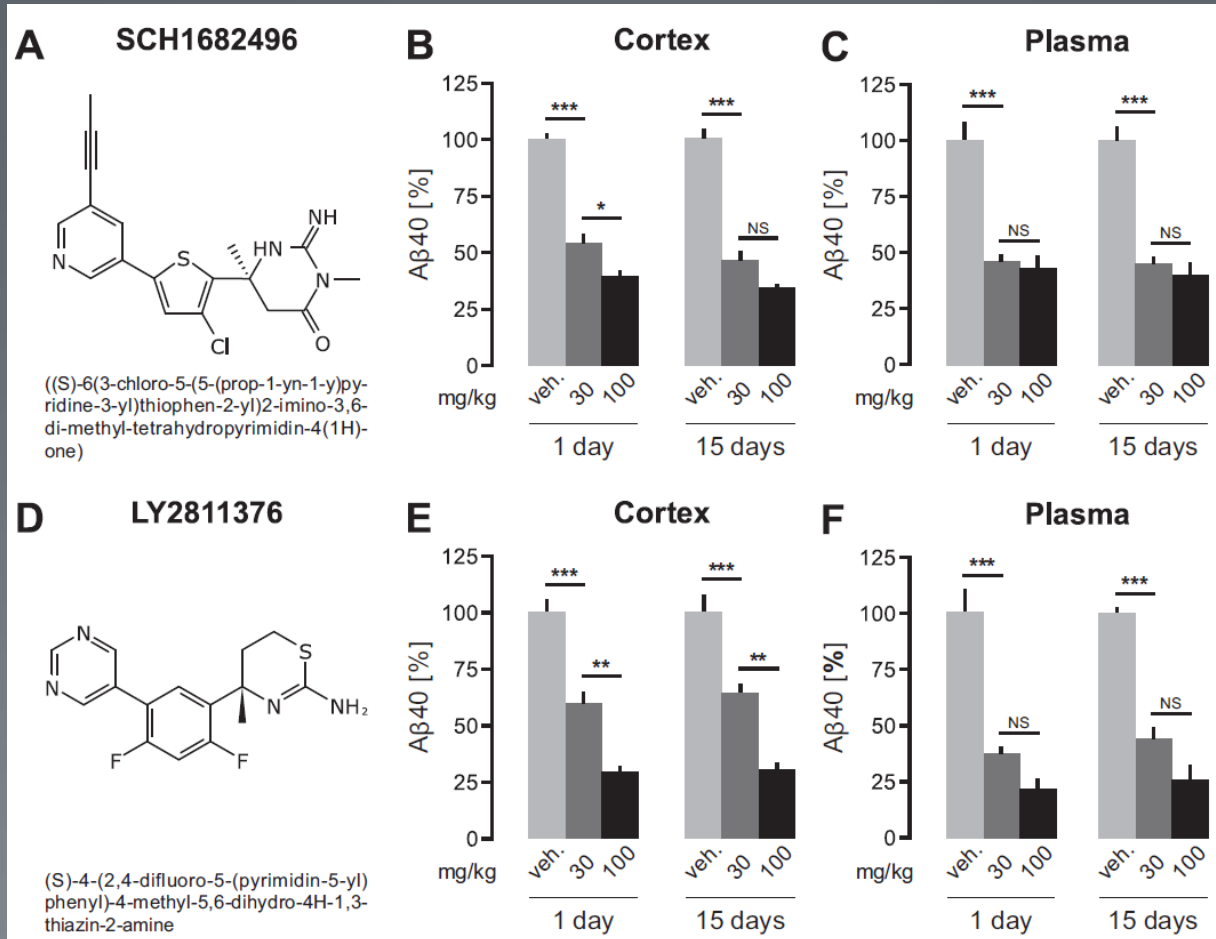
Biological Psychiatry  
April 15, 2015; 77:729.739

- BACE1(Beta site Amyloid precursor protein Cleaving Enzyme 1)은 아밀로이드  $\beta$  생성에서 속도 제한 프로테아제이며, 따라서 알츠하이머 병의 치료를 위한 유망한 약물 표적임. 그러나 생체 내에서 다양한 기질을 가진 주요  $\beta$  세크레타제인 BACE1의 억제는 메커니즘에 따른 부작용을 가질 가능성이 높음
- 독일 루트비히 막시밀리안 뮌헨 대학교 Jochen Herms 연구팀은 성인 쥐의 수상 돌기세포 역동성, 시냅스 기능 및 인지 능력에 BACE1의 장기 약물억제가 미치는 영향을 연구함. BACE1 억제제인 SCH1682496 혹은 LY2811376를 경구 투여한 후 뇌와 혈장에서 A $\beta$ 40 수준을 샌드위치 ELISA를 이용하여 측정함. 뇌 절편에서 흥분성 시냅스 후 전류와 해마의 장기 강화의 전기 생리를 기록하면서, 생체 내에서 두 광자 현미경(two-photon microscopy)을 이용하여 체성 감각 피질의 수상돌기 세포의 구조적 역동성을 모니터링함. 마지막으로 행동 검사를 통해 인지 능력에 BACE1의 약물 억제가 미치는 영향을 분석하기 위해 실시됨
- 두 가지 억제제 모두에 의한 BACE1 활성 억제가 생체 내 A $\beta$ 40 수준의 용량-의존적 감소를 일으킴을 확인함. 장기 투여는 레이어 V 피라미드 뉴런의 수상돌기 형성을 감소시키고, 억제제 중단 후에는 다시 회복됨을 확인함. BACE1 억제제가 투여된 동물에서 피라미드 뉴런의 자발적 소형 흥분성 시냅스 후 전류의 속도와 해마 장기 강화가 감소됨을 확인함. 이러한 효과는 SCH1682496가 투여된 *Bace1*<sup>-/-</sup> 쥐에서는 나타나지 않았으며, 이는 BACE1이 약물 표적임을 확인시켜줌. 행동 검사를 통해 구조적 및 기능적 변화가 인지 장애와 관련되어 있음을 확인함
- 이러한 연구 결과는 성숙한 뇌에서 BACE1이 인지와 연관되어 있는 구조적/기능적 시냅스 가소성에서 중요한 역할을 함을 보여줌

# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 1. 시냅스 가소성 및 인지 기능을 손상시키는 BACE1 억제

- Pharmacological inhibition of BACE1 potently reduces A $\beta$ 40 levels.



# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 2. 교모세포종의 새로운 치료전략 miR-182

### miR-182 integrates apoptosis, growth, and differentiation programs in glioblastoma

Fotini M. Kouri,<sup>1,2</sup> Lisa A. Hurley,<sup>1,2</sup> Weston L. Daniel,<sup>3</sup> Emily S. Day,<sup>4,5</sup> Youjia Hua,<sup>6,7</sup> Liangliang Hao,<sup>4,5</sup> Chian-Yu Peng,<sup>1,2</sup> Timothy J. Merkel,<sup>4,5</sup> Markus A. Queisser,<sup>8</sup> Carissa Ritner,<sup>1,2</sup> Hailei Zhang,<sup>9,10,11,12,13</sup> C. David James,<sup>14</sup> Jacob I. Sznajder,<sup>8</sup> Lynda Chin,<sup>9,10,11,12,13</sup> David A. Giljohann,<sup>3</sup> John A. Kessler,<sup>1,2</sup> Marcus E. Peter,<sup>6,7</sup> Chad A. Mirkin,<sup>4,5</sup> and Alexander H. Stegh<sup>1,2,4,5</sup>

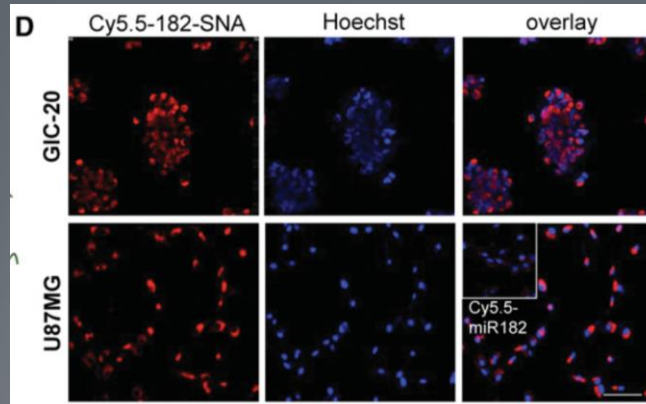
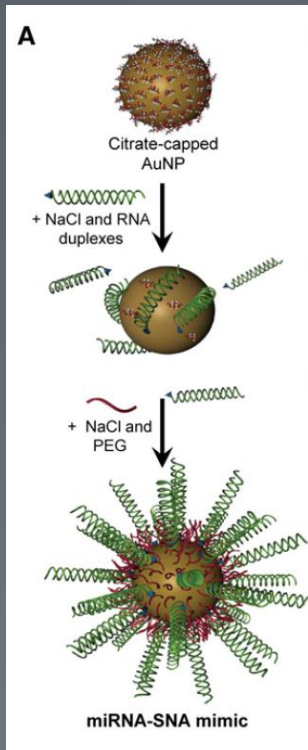
GENES & DEVELOPMENT  
29:732–745

- 다형성교모세포종(Glioblastoma Multiforme, GBM)은 줄기세포 같은 신경교종 개시 세포(stem-like glioma-initiating cells (GICs))를 포함한 다양한 암세포 아집단으로 구성된 치명적이고 치료 내성적인 뇌암임
- 미국 노스웨스턴 대학 Alexander H. Stegh 박사 연구팀은 세포 사멸, 성장, 및 분화 프로그램 조절자인 miR-182의 발현 수준이 GBM 환자의 생존과 상관관계가 있음을 규명함
- 연구팀은 BCL2-like12 (Bcl2L12가), c-Met 및 hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  (HIF2A)의 억제자가 miR-182 항암 활성의 중요한 중심요소이며, in vitro 실험을 통해 치료 가능성이 증가하고, GICs 크기, 팽창 및 줄기세포성(stemness)이 감소함을 보여줌. 아울러, in vivo에서 miR-182의 종양 억제 기능을 확인하기 위해 miR-182 기반 구형 핵산(miR-182 spherical nucleic acids, 182 SNAs)을 합성하여(금 나노 입자에 성숙한 miR-182 이중가닥(duplex) 공유결합), 정맥으로 투여한 후, 182-SNAs가 같은자리(orthotopic) GBM 이종 이식에서 혈액-뇌/혈액-종양 장벽(BBB/BTB)을 침투하여, 혈관의 교종실질(glioma parenchyma) 전체에 퍼져 종양의 크기를 감소시키고, 동물 생존을 증가시킴을 확인함
- 이러한 연구결과는 안전하고 강력한 miR-182 전달을 통해 miR-182의 항암 활성을 보여줌으로써 miR-182가 GBM의 치료적 개입을 위한 새로운 전략이 됨을 보여줌

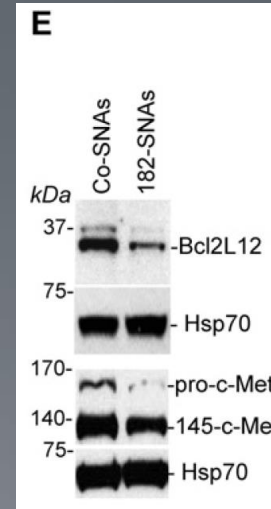
# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 2. 교모세포종의 새로운 치료전략 miR-182

- Mir-182-based snas penetrate glioma cells, robustly down-regulate mir-182 target genes, and phenocopy cellular effects of lipoplex-delivered mir-182 sequences



(D) Confocal images of U87MG and GIC-20 treated with Cy5.5-labeled SNAs or free miR-182 sequences (inset) and counterstained with Hoechst dye to visualize the nuclei. Bar, 50  $\mu$ m



(E) U87MG cells were treated with 10 nM Co-SNA or 182-SNAs for 48 h, and protein levels of Bcl2L12 and c-Met were assessed by Western blotting

(A) miR-182 or Co-miR-RNA duplexes were hybridized to citrate stabilized nanoparticles (AuNPs) via thiolgold bond and passivated with polyethylene glycol-Thiol (mPEG-SH)

# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 3. 나이들수록 스마트폰에 취약한 이유 밝혀졌다

美 UC산타바바라 “뇌세포 소통 복잡할수록 단순학습 시간 늘어나”

- 어린이들은 몇 번 만 해보면 컴퓨터 게임을 금방 배운다. 하지만 어른들은 한참동안 전전긍긍하며 방법을 익히지 못하는 경우가 많다. 미국 연구진이 이런 학습 속도의 차이가 뇌신경의 발달 정도에 따라 달라진다는 사실을 새롭게 발견했다
- 미국 산타바바라 캘리포니아대(UC산타바바라) 그래프톤 스콧 심리및뇌과학과 교수팀은 단순학습, 즉 복잡한 상황판단이 필요없는 반사적인 행동을 익힐 때는 뇌신경이 발달할수록 오히려 방해가 된다는 사실을 처음 밝혀내 '네이처 뉴로사이언스(Nature Neuroscience)' 6일자 온라인판에 게재했다
- 사람의 두뇌 부위 중 사고를 담당하는 전두엽은 모인 정보를 분석하고 통제해 행동으로 옮기는 실행 기능을 갖고 있다. 행동하기 전에 한 번 더 생각하는 것, 해야 할 일의 우선순위를 정하고 행동하는 것 등 일상생활에 다양한 활동들이 이 실행기능에 의해 결정된다
- 스콧 교수팀은 이런 실행기능이 단순한 행동패턴을 익힐 때는 오히려 학습속도가 느려진다는 사실을 실험을 통해 증명했다. 연구팀은 실험 참가자 20명을 모집해 단순한 컴퓨터 게임을 6주 동안 반복적으로 연습하게 했다. 게임은 화면에 도형 6개가 나타나면, 같은 색깔의 버튼을 골라 최대한 빠르고 정확하게 손으로 누르는 방식으로, 누구나 쉽게 익힐 수 있다
- 참가자 20명은 실험기간 내내 게임을 수행하는데 걸리는 시간이 점점 줄어들었다. 하지만 몇몇 사람은 즉시 실력이 향상된 반면, 일부 사람들은 6주 동안 조금씩 실력이 늘었다. 연구팀은 사람마다 게임을 익히는 속도에 차이가 나는 원인을 뇌의 실행능력과 관계가 있다고 보고, 실험참가자들이 게임을 할 때 뇌혈류를 측정할 수 있는 기능성자기공명영상(fMRI) 장치를 연결했다. 뇌를 112곳으로 구분해 게임을 할 때 뇌의 어떤 부위가 서로 신호를 주고받는지 측정했다. 참가자들은 대부분 처음에 몇 번 게임을 시도 할 때는 뇌에서 손가락의 움직임을 통제하는 뇌세포와 시각적 자극을 관리하는 뇌세포가 동시에 혈류량이 늘어났다. 하지만 게임을 반복할수록 이 뇌세포끼리 협력하는 빈도가 점점 줄어들었다. 뇌에서 시각과 손동작 사이의 중계활동이 줄어들수록 게임 진행 속도가 더 빨라진 셈이다
- 스콧 교수는 “복잡한 업무를 처리할 때는 뇌의 실행 기능이 필수적이지만 단순한 내용을 학습할 때는 방해가 될 수 있다”면서 “향후 세포 간 소통이 줄어드는 원인이 무엇인지 추가 연구를 진행할 예정”이라고 밝혔다

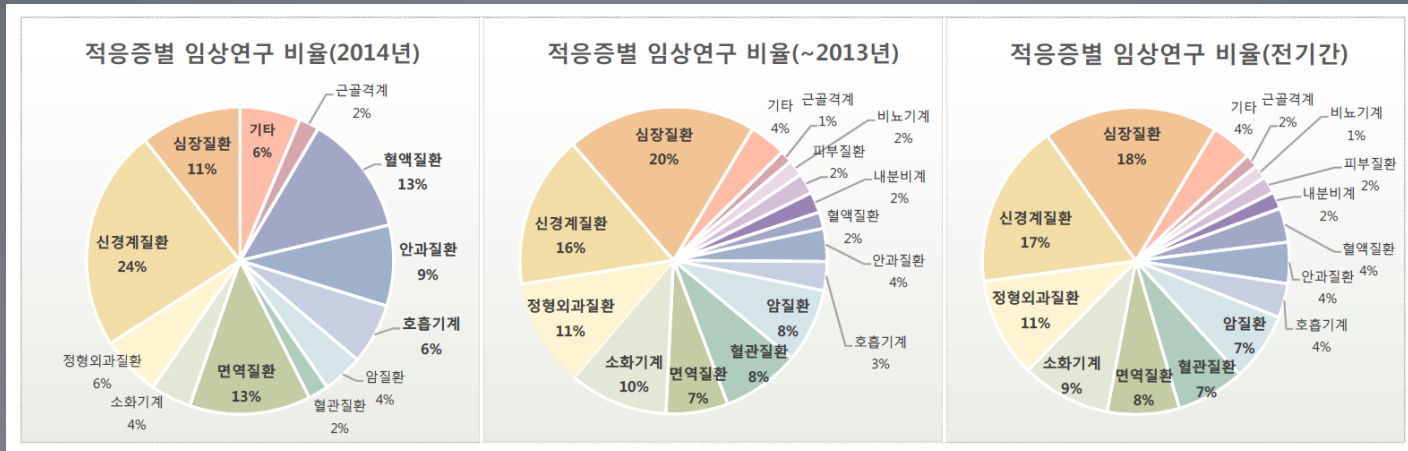
# 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

## 1. 줄기세포치료제 개발 및 규제 동향 2014

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 차세대 줄기세포기반제제 평가 연구사업단

### 줄기세포치료제의 국제적인 임상연구 동향

- 2014년 12월 31일 기준으로 분석한 결과, 2014년 한 해 동안 47건의 임상이 개시되었으며, 2014년까지 총 277건의 상업적 줄기세포치료제 임상연구가 전세계적으로 진행되어오고 있다
- 국제적으로 줄기세포치료제의 상업임상은 2011년 정점에 달한 후 다소 감소되는 양상을 보이다가 2014년에 다시 2011년 수준으로 회복한 것으로 나타났다
- 가장 개발이 집중적으로 이루어지고 있는 주된 임상 적응증은 심장질환, 신경계질환, 정형외과질환, 소화기계질환, 면역계질환인 것으로 나타났으며, 특히 최근 몇년 동안 신경계질환, 면역계질환, 호흡기계질환, 혈액질환의 연구가 증가 추세에 있다



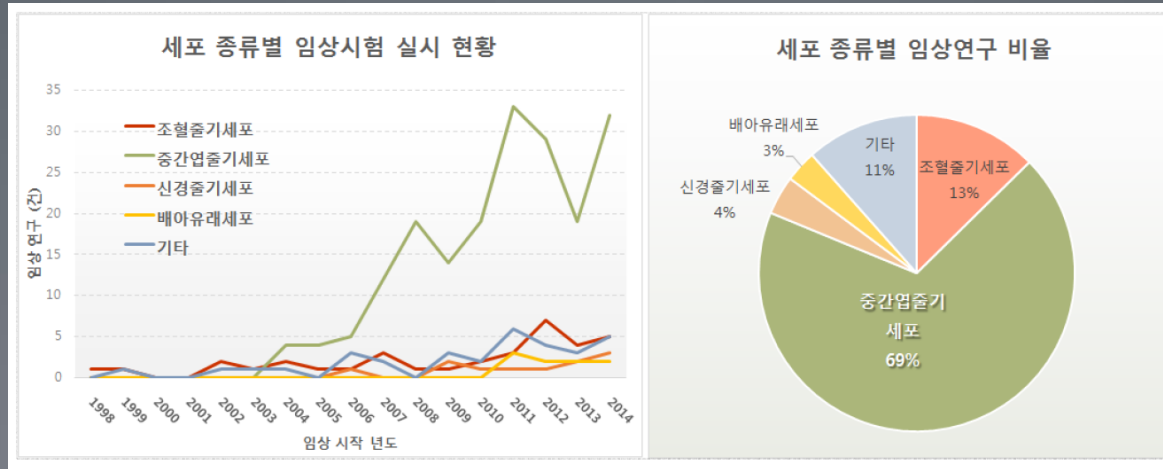


## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 줄기세포치료제 개발 및 규제 동향 2014

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 차세대 줄기세포기반제제 평가 연구사업단

- ▶ 줄기세포의 기원에 따른 분석 결과 2013년까지는 자가유래와 줄기세포치료제가 약간의 우위를 보였으나, 2014년 동종유래 줄기세포치료제 임상 비율이 급격히 높아지면서, 전체적으로 동종유래 줄기세포를 이용한 임상연구가 더 우세한 것으로 확인되었다
- ▶ 줄기세포 종류에 따른 분석결과 전체의 70%가 중간엽줄기세포 또는 중간엽기질세포를 이용한 것이었고, 그 밖의 조혈줄기세포, 신경줄기세포, 배아유래 줄기세포 등도 전년도와 유사한 비율을 보임으로써 세포종류별로 고르게 임상연구가 진행되고 있는 것으로 드러났다



- ▶ 줄기세포치료제의 원료 기원으로서 전통적으로 높은 비율을 차지하던 골수, 지방조직, 가동화 말초혈액 등을 이용한 임상연구 비율은 감소하는 반면 제대혈을 비롯하여 기타 다양한 기원에서 유래한 줄기세포를 활용한 임상연구가 증가하는 양상을 보였다
- ▶ 현재까지 개발되고 있는 줄기세포치료제의 대부분(87%)은 분리증식을 주요 제조공정으로 이용하고 있으며, 차세대 줄기세포기반제제의 제조에 활용되는 유전자도입, 분화유도, 의료용구와의 복합제품 등의 추가적인 체외조작의 시도도 2009년 이후 지속적으로 급속히 증가되고 있는 추세에 있다



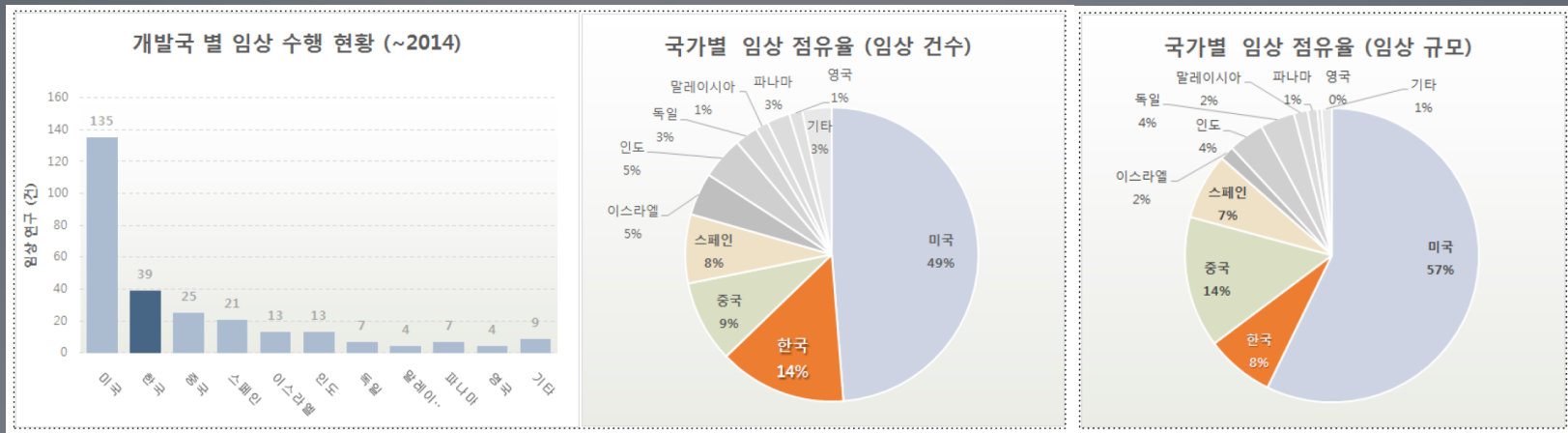
# 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

## 1. 줄기세포치료제 개발 및 규제 동향 2014

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 차세대 줄기세포기반제제 평가 연구사업단

### 한국의 줄기세포치료제 임상연구 동향

- 2014년 신규로 등록된 임상연구 47건 중 한국은 5건으로 11%를 차지하였으며, 전 기간에 걸친 분석 대상 총 277건의 상업적 임상연구 가운데 49%는 미국에 의해 주도되고 있으며, 한국은 39건으로 14%의 비율로 미국에 이어 세계 두 번째로 많은 임상연구를 진행하고 있는 것으로 확인되었다
- 2014년 말까지 등록된 임상연구를 기준으로 하였을 때, 한국은 임상건수의 측면에서는 미국에 이어 세계 2위인 것으로 나타났으나, 중국이 2014년도에 새롭게 등록한 10건의 대규모 임상연구로 인하여, 시험자수를 기준으로 한 임상규모 측면에서는 미국과 중국에 이어 세계 3위로 나타났다

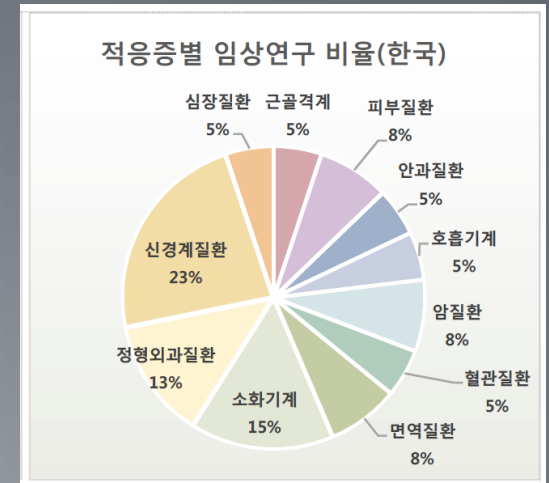
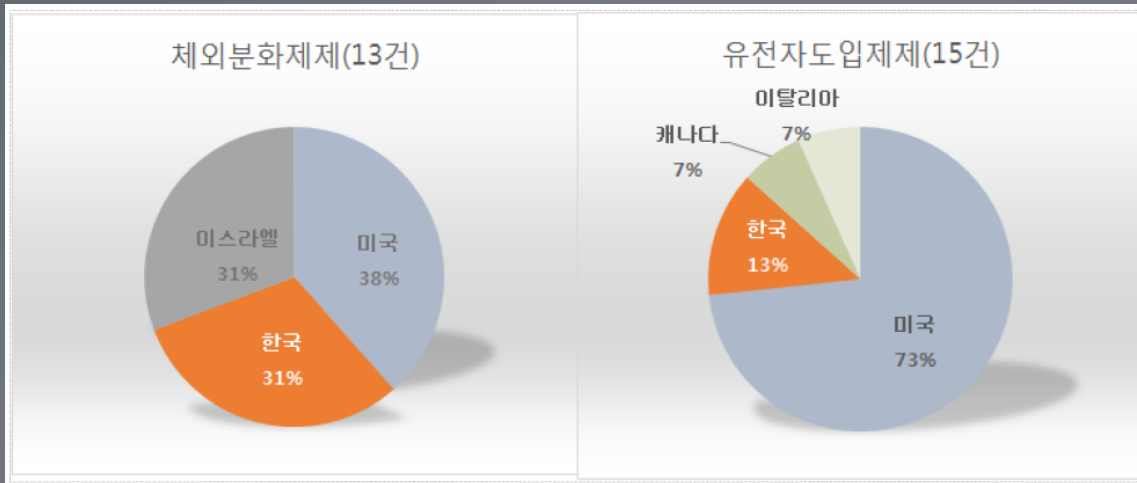


## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 줄기세포치료제 개발 및 규제 동향 2014

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 차세대 줄기세포기반제제 평가 연구사업단

- 체외 분화유도, 유전자도입을 활용한 차세대 줄기세포기반제제 개발에 있어서 한국은 전체의 각 31%, 13%를 차지하고 있는 것으로 드러나, 한국이 단순 분리증식 이외의 추가적 조작을 통한 차세대 제제 개발에 있어서도 미국에 뒤이어 2위를 차지하고 있는 것으로 확인되었다
- 국제적인 임상 적응증 개발 분포와 비교하였을 때 한국은 다른 국가에 비해 신경계 질환, 소화기계 질환, 정형외과 질환, 면역계질환, 암에서 상대적으로 강세를 보이는 것으로 나타났다



## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 2. 알츠하이머 치료 판도변화 예상

바이오젠 등 新 연구 희망 제공 ...아밀로이드 타우 논쟁 점화 출처: 메디팜스투데이

- 알츠하이머 치료는 최근 일부 연구에서 새로운 데이터로 판도변화가 예상된다. 최근 수년간 J&J, 릴리, 화이자 등 빅파마들이 비슷한 알츠하이머 치료제 개발을 시도했고 실패했다. 제약사들은 일부 까다로운 질병에 답을 찾는 도전에 봉착했다. 특히 알츠하이머병은 임상적으로 어려움이 부담이고 파이프라인이 부족하다.
- 2013년 오바마 정부는 BRAIN(Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) 계획을 시작했다. 이 계획은 알츠하이머 치료법을 개발하기 위한 뇌의 뉴런에 더 많은 관심을 얻는데 기여했다.
- 미국 제약협회(PhRMA)에 따르면 임상이나 FDA의 승인 심사를 받는 알츠하이머 치료제는 81개이다. 미국 국립보건원(NIH)은 AMP(Accelerating Medicines Partnership)의 일환으로 새로운 알츠하이머 빅 데이터 포털을 최근 론칭했다. 새로운 포털은 알츠하이머의 예측 모델 개발과 잠재적 치료 표적 확인을 위해 바이오메디컬 데이터세트의 공유와 분석을 편리하게 한다. 산업의 현재 중심인 오픈 혁신을 반영해 계획의 목적은 협력을 장려하고 새로운 치료제의 발견을 가속화하고 개발 비용을 줄이는 것이다.

## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 2. 알츠하이머 치료 판도변화 예상

#### 혁신 치료제 개발

- 연구 노력들이 좌절된다해도 제약사들은 질병과 새로운 치료제 개발을 위한 연구를 지속하고 있다
- 이런 차세대 치료제 중 가장 흥미를 끈 것은 바이오젠의 'BIB-037'이다. 기존 약품과 달리 BIB-037은 아밀로이드 플라크 형성인 잠재적 원인의 뿌리에서 알츠하이머병의 억제를 시도하고 있다. 이런 일반적으로 발생하는 플라크의 형성은 알츠하이머 환자의 뇌 기능 감퇴와 관련된 뉴런의 퇴행을 유도한다고 연구들에서 주장하고 있다. 매우 초기단계 인간 임상시험에서 BIB-037은 아밀로이드 플라크 수준을 의미있는 감소와 인지 기능의 감소율을 줄인 첫 약품이 될 수 있다는 것을 입증했다. 이런 결과를 근거로 바이오젠은 올 하반기에 이런 약품의 임상 3상 연구로 바로 진입할 계획이다. 임상에서 효과가 입증된다면 BIB-037은 알츠하이머를 중단하거나 지연할 수 있는 첫 약품이 될 수 있다.
- 최근 AgeneBio는 알츠하이머의 전단계(pre-dimension)에서 'AGB1010'의 임상 2상 결과를 발표했다. 임상에서 약품은 질병의 발생을 지연할 수 있는 과도한 해마의 활동을 줄였고 환자의 기억을 개선했다.
- 아스트라제네카와 릴리는 작년말 경구 BACE(beta-secretase cleaving enzyme)와 위약군의 안전성을 비교하는 AMARANTH 2/3 연구를 시작했다. 'AZD323' 혹은 'LY3314814'인 후보 신약은 알츠하이머 환자와 건강한 참가자의 뇌척수액에서 아밀로이드 베타 수준이 낮아진 효과를 확인했다.
- NIH는 A4(Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease Trial) 임상과 SNIFF(Study of Nasal Insulin to Fight Forgetfulness) 임상 등 2014년 초 2개 연구를 시작했다. A4 임상은 알츠하이머 증상이 없지만 뇌에 아밀로이드가 있는 70세 이상 1000명 환자에게 릴리의 'solanezumab' 테스트가 목적이다. SNIFF 임상은 55~85세 경증 알츠하이머 환자를 대상으로 기억 개선과 유지에 대한 비강 분무 인슐린을 연구할 예정이다.
- 머크는 2013년말 BACE 후보인 'MK-8931'에 대한 1960명 환자를 대상으로 EPOCH 임상을 시작해 2017년 결과를 기대하고 있다.
- 릴리는 2012년 실패한 solanezumab에 대해 다시 임상을 계획하고 있다고 밝혔다

## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 2. 알츠하이머 치료 판도변화 예상

#### 미래 전망

- 미국 알츠하이머 협회에 따르면 알츠하이머는 두가지 이유로 치료가 특히 어려운 질병이다
- 첫째는 혈액 뇌관문이 뇌를 효과적으로 표적으로 할 약품 개발을 어렵게 한다. 지금까지 J&J와 화이자가 공동 개발했던 bapineuzumab, 릴리의 solanezumab 등 알츠하이머에 대한 많은 약품이 최종 단계에서 실패했다
- 다른 이유로 알츠하이머는 연구자들이 유발 원인이 무엇인가를 완전히 이해하지 못해 치료가 어렵다. 나이, 가족력 등 높은 위험 요인이 역할을 하지만 연구자들은 한사람이 알츠하이머에 걸리지만 다른 사람은 없는 비밀을 발견하지 못했다. 이것이 약품 개발자에게 도전으로 알츠하이머에 대한 맞춤 치료나 표적 약품을 개발하게 한다. 알츠하이머를 직접적으로 공격하고 진행을 억제하기 위한 연구 노력에도 불구하고 매우 부족하다
- 알츠하이머에 대한 유일한 신약은 2003년 이후 승인됐고 이 약품은 이전 승인된 2개 치료제의 복합제이다. 2002~2012년 사이에 244개 제품이 임상시험에서 평가했지만 이 중 1개만이 마케팅됐다. 이런 약품들이 실패하는 이유는 복잡함이지만 뇌의 복잡성과 보호가 혈액 뇌관문에 의해 뇌에 제공되지 않기 때문도 부분적 이유이다
- 알츠하이머병과 경제적 인간 영향에 부응하기 위해 실시하는 주목할 연구들이 있지만 해결까지는 수년이 걸릴 수 있다. 알츠하이머와 관련된 급증하는 비용이 조만간 줄어들지 않을 것으로 보인다. 이는 전망을 어둡게 하지만 증가하는 유병과 중요한 미충족 욕구는 더 많은 임상 성공에 대한 낙관이 남아있다. 바이오젠 등과 같은 이런 진전은 환자와 간병인에게 새로운 희망을 제공할 것이다
- AA(Alzheimer's Association)에 따르면 미국인은 알츠하이머와 다른 치매 치료에 연간 2260억 달러를 지출하고 있고 개선이 되지 않는다면 2050년까지 1.1조억달러에 이를 수 있다

# 감사합니다

