



천연물 유래 화합물의 항암 치료제 용도

서울대학교 -오동찬 교수님

기술 분류	BT(LC0314. 천연물의약품)
기술 분야	항암 치료제
적응증	암 질환, 대장암 등
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. 피페라진산을 함유하는 사이클릭 펩티드 화합물, 이의 생산 방법 및 이의 용도 (출원번호: 10-2020-0018559)

01 기술 개요

기술 개요	천연물 유래 화합물, 이의 생산 방법 및 이의 항암 치료 용도
기술 특성	<p>본 기술은 방선균 Streptomyces sp. 균주로부터 유래한 희귀 아미노산인 피페라진산(piperazic acid) 모핵을 포함하는 신규 사이클릭 펩티드 화합물 및 이의 항암 치료 용도에 관한 것으로, 신규 펩티드 화합물의 인간 대장암 세포 성장 억제 항암 활성을 확인함</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 신규 펩티드 화합물의 암세포 성장 저해 활성 평가 2. 대장암 세포주기 조절 효능 3. 대장암 세포자살 유도 효능 4. 생체 내 대장암 종양 성장 억제 효능 5. 내성 대장암 세포주에 대한 성장 저해 효능 6. 생체 내 내성 종양 성장억제 및 5-FU와의 병용 효능
기술 적용(활용) 가능분야	"항암 치료제" 및 "대장암 치료제"로 활용될 수 있음

02 기존 기술의 문제점

- 대장암은 대장 내부 점막에 신체의 노화에 따라 발생한 용종이 장기간 방치되면 악성화되어 궤양 및 출혈을 야기하는 질병임
- 전체 암 중 대장암의 발생률은 2 위를 차지하며 최근 우리나라에서도 식생활의 서구화로 인한 대장암의 발생률이 빠른 속도로 증가하고 있음
- 대장암에 일반적으로 사용되는 항암제인 이리노테칸(Irinotecan), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil:5-FU), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 카페시타빈(Capecitabine) 등은 골수억제, 신경독성, 설사 등 심각한 부작용을 야기할 뿐만 아니라 장기간 치료에 사용함에 따라 발생하는 내성이 생기는 문제가 있음
- 최근에는 기존 대장암에 사용되는 항암제들을 병용하여 투여하는 콕테일 요법이 사용되고 있으나, 그 부작용이 심하며 결국 장기간 치료 및 암의 재발 시에는 내성이 발생하여 사용이 제한적임

[대장암의 항암제 치료에서 자주 사용되는 주요 약제]

구분	사용방법	주요 부작용
분자표적 치료제	베바시주맙 (아바스틴) 혈관 성장시키는 수용체(VEGFR)에 붙어서 성장 저해	비출혈·출혈성 심부전의 발생률의 소폭 상승, 소화기계 천공, 고혈압, 단백뇨, 소화관 천식 등
	세특시맙 (엘비투스) 암세포 표면 수용체(EGFR)에 붙어서 증식 저해	구토, 설사, 구내염, 변비, 빈혈, 발진, 부종, 두통, 복통, 손피부 파열, 건피증 등
기타 항암제	플루오로우라실(5-FU) 세포증식에 필요한 대사 방해	오심, 구토, 구내염, 설사, 식욕 부진, 피부염, 발진, 탈모증 등
	옥살리플라틴 (엘플랫) 5-FU 등과 병용되어 사용되는 경우가 많음	오심, 구토, 설사, 사지 말단이나 일시적인 입술 주변의 감각이상 등
	이리노테칸 (캠푸토) 5-FU 등과 병용되어 사용되는 경우가 많음	설사, 오심, 구토, 복통, 탈모 등

출처: 한국의약통신 기사 발취

03 기존 기술 대비 우수성

◇ 본 기술은 방선균 *Streptomyces* sp. 균주로부터 유래한 희귀 아미노산인 피페라진산(piperazic acid) 모핵을 포함하는 신규 사이클릭 펩티드 화합물 및 이의 항암 치료 용도에 관한 것으로, 신규 펩티드 화합물의 인간 암 세포 성장 억제 및 항암 활성을 확인함

** '피페라진산을 포함하는 신규 사이클릭 펩티드 화합물' 은 이하 'PC5'로 기재함

1. 신규 펩티드 화합물의 암세포 성장 저해 활성 평가

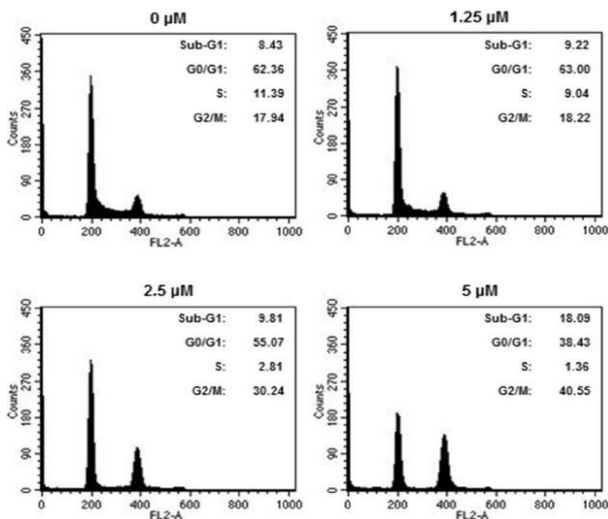
- 유효한 암세포 성장 저해능 확인

IC ₅₀ (μM)	폐 선암 세포	대장암 세포	유방암 세포	간 선암 세포	위 선암 세포	만성 골수성 백혈병 세포	폐 섬유아세포 (정상세포주)
	A549	HCT116	MDA-MB-231	SK-HEP-1	SNU638	K562	MRC-5
PC5 A	0.80	0.37	0.62	0.39	0.44	0.77	>20
PC5 B	0.43	0.20	0.23	0.22	0.25	0.36	>20
PC5 C	0.76	0.52	0.96	0.53	0.43	0.65	>20
PC5 E	1.78	1.01	1.59	0.96	1.32	1.21	>20
에토포시드	0.59	1.86	3.36	0.45	0.48	0.76	11.57

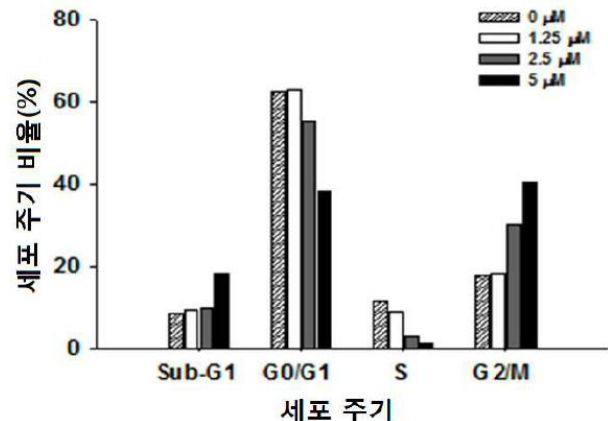
2. 대장암 세포주기 조절 효능

- PC5 처리 후 24 시간까지 G2/M 기 세포주기 억류 현상이 증가되었고, 이후 고농도의 신규 펩티드 화합물 존재 시 세포사멸의 현상인 Sub G1 기 세포 축적이 나타남을 확인

⇒ 본 기술의 PC5 는 대장암 세포주의 G2/M 기 세포주기 억류를 유도함으로써 세포사멸을 통한 암세포 증식억제 효능을 보임



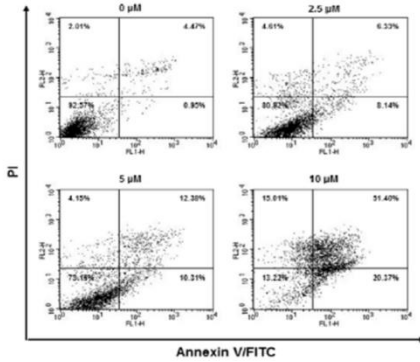
[화합물 농도에 따른 대장암 세포주의 세포주기 측정]



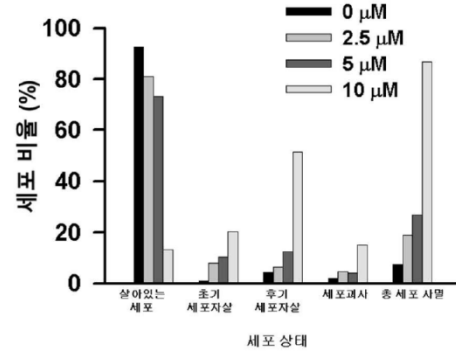
[화합물 농도에 따른 대장암 세포주의 세포주기 비율(%)]

3. 대장암 세포자살 유도 효능

- 신규 펩티드를 대장암 세포주에 농도별로 처리 후 G2/M 기 억류에 따른 Sub G1 기 세포축적이 세포자살(apoptosis)로 이어지는지 확인한 결과, 농도 의존적으로 세포자살이 증가함
- ⇒ 본 기술의 PC5는 세포자살을 유도함으로써 암세포의 성장 저해함



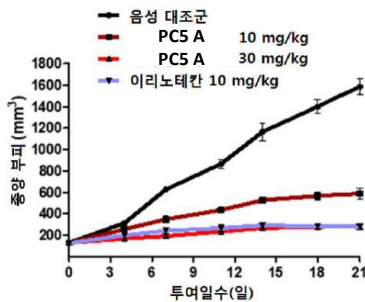
[Annexin V/Propidium iodide 이중 염색 분석 결과]



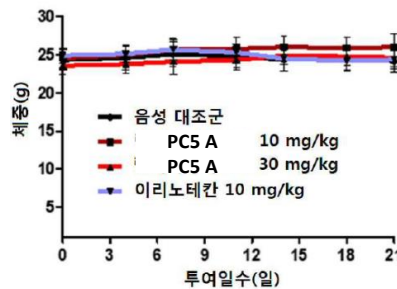
[화합물의 농도에 따른 세포 상태]

4. 생체 내 대장암 종양 성장 억제 효능

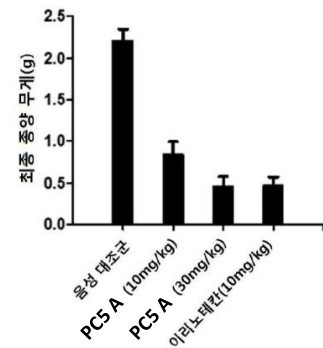
- 동물모델을 대상으로 본 기술의 PC5를 정맥 내 주사 투여 한 결과, 농도 의존적인 종양성장 억제 효과가 있음을 확인



[종양 부피 측정 결과]



[체중 측정 결과]



[최종 종양 무게 측정 결과]

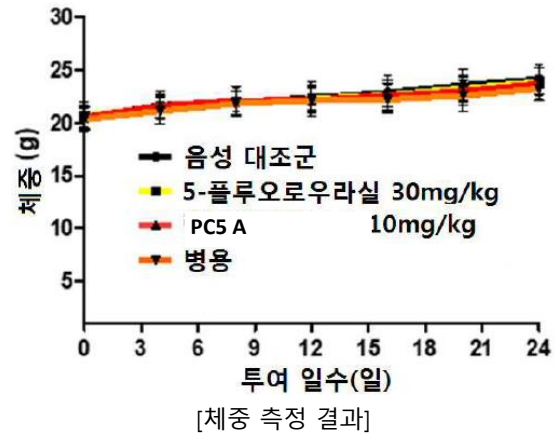
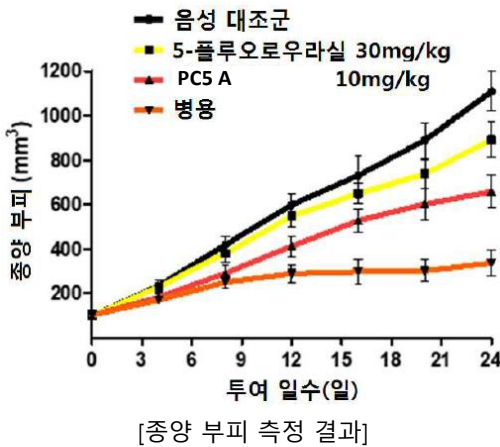
5. 내성 대장암 세포주에 대한 성장 저해 효능

- 내성 세포주 HCT116-5-FU의 성장을 유효하게 억제시킴

IC ₅₀ (μM)	HCT116	HCT116-5-FU	변화 배수 (HCT116-5-FU /HCT116)
5-플루오로우라실	4.22	36.70	8.70
이리노테칸	1.52	5.65	3.72
에토포시드	0.76	1.92	2.53
PC5 A	0.36	0.42	1.16

6. 생체 내 내성 종양 성장억제 및 5-FU 와의 병용 효능

- 동물모델을 대상으로 본 기술의 PC5 를 정맥 내 주사 투여 한 결과, 농도 의존적인 종양성장 억제 효과 및 5-FU 와 같은 항암제와 병용 투여 시 상승 효과가 존재함

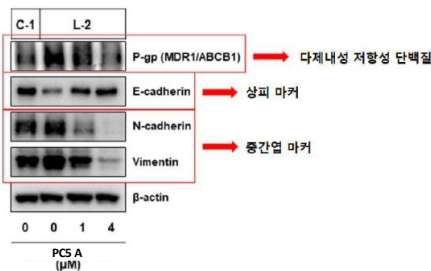


7. 항전이 효능

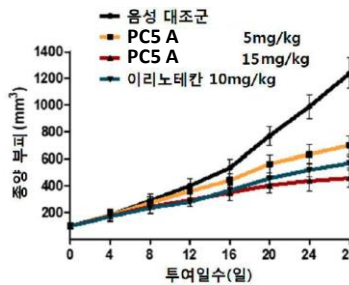
- 시험관 내 항전이 효능을 확인하기 위해 암 전이 관련 마커의 발현도를 분석하였고 그 결과, N-cadherin 과 vimentin 의 발현이 감소됨을 확인

- 종양의 다른 장기로 전이되는 것이 효과적으로 억제되었으며, 맹장에서의 종양 자체의 성장 또한 억제됨

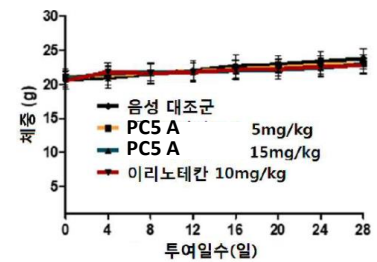
⇒ 생체 내에서도 항전이 효과가 우수함



[암 전이 관련 발현 분석]



[종양 부피 측정 결과]



[체중 측정 결과]

04 시장 현황

◇ 대장암 치료제 시장규모



< 대장암 치료제 세계 시장 전망 >

***출처: technavio, Global Colorectal Cancer Therapeutics Markets, 2020.01

- 2020 년에 발간된 technavio 의 보고서에 따르면, 대장암 치료제 글로벌 시장규모는 **2023 년 약 9 억 9,940 만 달러 규모를 형성하여 예측기간(2019-2023 년) 동안 연평균 3% 성장할 것으로 전망함**
- 천연물로부터 신물질 및 유용물질을 개발하는 연구는 정밀화학과 생명공학의 핵심분야로서 의약품, 건강보조제 등 고부가가치 산업의 필수 기반기술임. 현재 시판되는 의약품의 1/3 이상이 천연물이거나 그 유도체라는 점을 고려해 보면 본 기술의 산업적 중요성을 알 수 있음

05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	오동찬	교수	02-880-2491	dongchanoh@snu.ac.kr
연구자	서울대학교	이상국	교수	02-880-2475	sklee61@snu.ac.kr
기술권리자	서울대학교 산학협력단	박지영	변리사	02-880-2038	jypat@snu.ac.kr