



퇴행성 디스크 치료용 약물 방출 나노복합체

서울대학교 - 김병수 교수님

기술 분류	BT(LC0313. 저분자의약품)
기술 분야	디스크 질환 치료제
적응증	추간판 탈출증 등의 디스크 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. ABT263을 유효성분으로 포함하는 디스크 질환 예방 및 치료용 조성물 (출원번호: 10-2020-0141574, 출원일자: 2020.10.28)

01 기술 개요

기술 개요	ABT263 을 유효성분으로 포함하는 디스크 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공함
기술 특성	<p>본 기술은 기존의 항암제로 사용되는 ABT263 의 디스크 질환 예방 및 치료용 약학적 용도를 제공하는 것으로, ABT263 의 신규 용도를 규명하였음. 또한, 본 기술에 의한 약물은 디스크에 국소적 및 서방형으로 방출됨으로써 약물전신독성의 가능성을 낮추고 1 회 주사로 유효한 치료 효능을 보임</p> <p>본 기술의 ABT263 화합물 단일 및 나노입자와의 결합 형태 조성물의 디스크 노화세포 제거 효과 및 디스크 회복 및 재생 효과를 세포 및 마우스를 대상으로 입증하였음</p>
기술 적용(활용) 가능분야	디스크 질환 예방 및 치료제로 사용 가능

02 기존 기술의 문제점

- 퇴행성 디스크는 주로 비스테로이드성 항염증 약물, Pregabalin/gabapentin 계열 약물, opioid 약물 등이 사용되고 있으나 통증 억제 효과가 충분하지 못하고 부작용이 많음
- 척추 주변 근육의 이완과 증강을 위한 물리치료와 운동치료를 시행할 수 있으나 디스크 재생을 위한 근본적인 치료가 될 수는 없음
- 탈출된 디스크를 부분 절제하거나 디스크를 완전히 제거하고 금속 물질로 치환하는 수술적 치료를 시도할 수 있으나, 수술 후 디스크 퇴행성 변화가 악화되어 통증이 지속 또는 재발되는 '척추 수술 실패 증후군(Failed Back Surgery Syndrome)'의 부작용이 발생함

<생물학적 접근법을 통한 퇴행성 디스크 치료제 개발연구 현황>

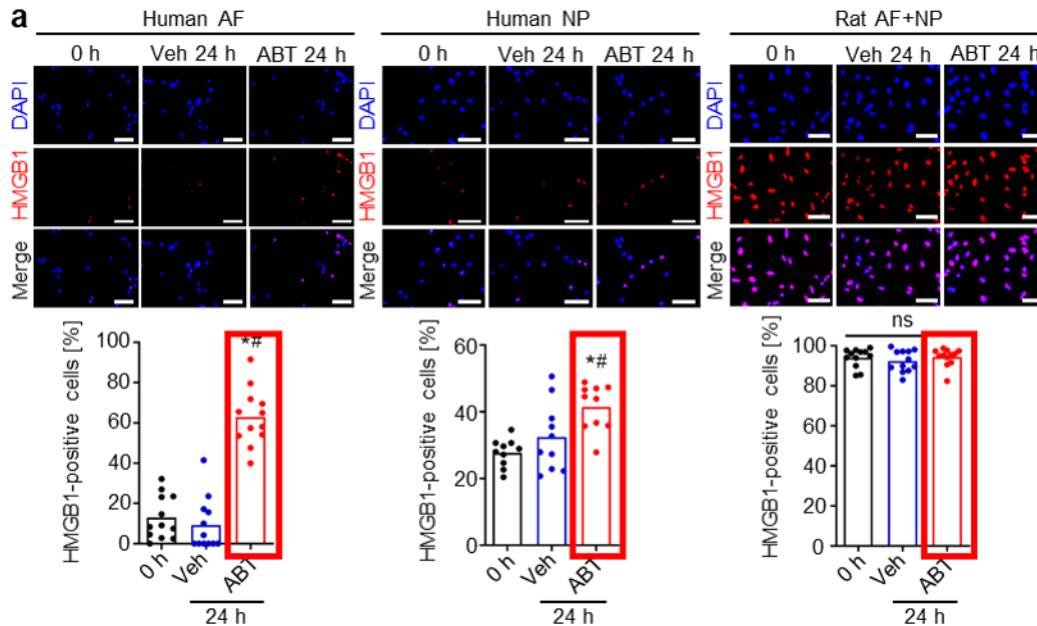
	성장인자	유전자치료	줄기세포
개발연구현황/단점	<p>개발연구 현황</p> <p>GDF-5, GDF-6, TGF-β 등의 성장인자를 디스크에 주입하여 세포외기질 (2형 콜라겐, aggrecan) 생성을 유도하는 시도가 있음</p>	<p>개발연구 현황</p> <p>유전자 조작을 통하여 성장인자를 장기간 발현시키는 치료 연구법이 시도되고 있음</p>	<p>개발연구 현황</p> <p>퇴행성 디스크 재생용 줄기세포의 디스크 비임상시험 및 임상시험이 실시되고 있음</p>
	<p>단점</p> <p>성장인자 단백질은 반감기가 짧아 지속적인 주입이 필요하고 고가의 생산비용이 드는 단점이 있음</p>	<p>단점</p> <p>바이러스 사용 또는 특정 전사인자 유전자 도입에 의한 종양 형성 가능성 등의 위험으로 인하여 임상 적용이 어려움</p>	<p>단점</p> <p>낮은 치료효능으로 인하여 상용화된 제품이 없음</p>

- 노화세포의 선택적 세포사멸을 유도하는 Senolytic 약물에 대한 전 세계적 관심이 증가하고 있으며, Senolytic 약물을 이용한 조직 내 노화 세포 제거 기술은 MIT 선정 2020 년 10 대 기술, 한국생명공학연구원 선정 2020 년 10 대 바이오 미래 유망 기술로 선정됨
- Senolytic 약물의 골관절염 동물의 노화 세포 제거, 알츠하이머 치료 및 제 2 당뇨 치료 효과 등이 보고된 바 있으나, 퇴행성 디스크 치료에 대한 연구는 전무함
- 따라서 디스크 부위에만 국소적/서방형으로 약물을 전달하고 단일 투여를 통하여, 전신 투여에 의한 독성 방지 및 반복적 디스크 내 주사에 의한 추가 손상을 방지하는 치료 효능과 안전성이 증대된 혁신적 senolytic 나노약물 전달 기술을 개발할 필요가 있음

1-2. ABT263의 노화 섬유륜(annulus fibrosus; AF) 및 수핵(nucleus pulposus; NP) 세포 제거 효과 확인

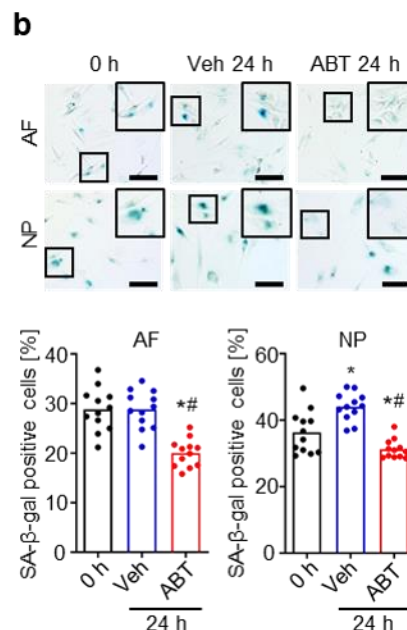
⇒ ABT263은 고유 세포 사멸 경로를 활성화함으로써 노화 세포를 선택적으로 제거하고, 정상 세포에 유의미한 영향을 미치지 않음을 확인함

① ABT263의 처리는 HMGB1 양성 세포의 비율을 상당히 증가시킴

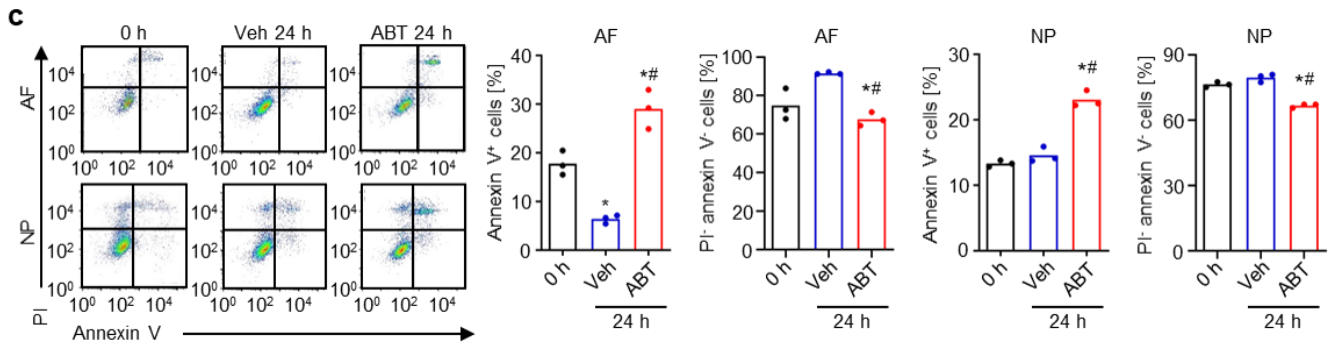


② SA-β-gal 염색에 의하여 ABT263 처리에 의해 노화 세포가 제거됨을 확인함

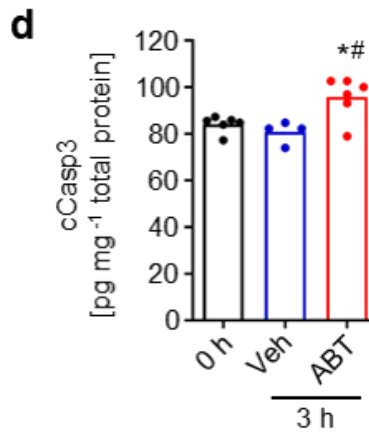
(건강한 IVD 조직 유래 AF 및 NP 세포에 대한 ABT263 처리는 HMGB1 양성 세포 비율에 영향을 미치지 않음)



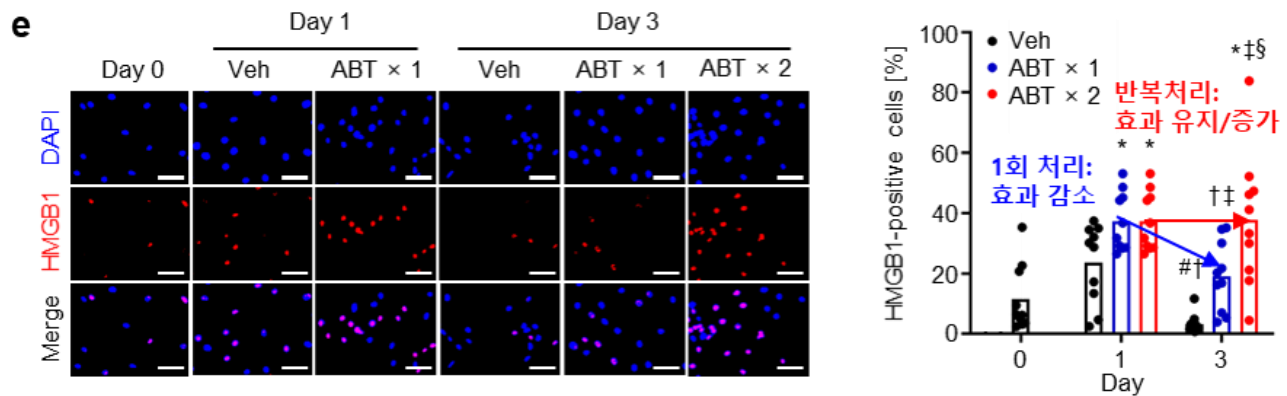
③ ABT263 를 24 시간 동안 처리한 후 Propidium iodide (PI) -Annexin V 염색한 결과, annexin V + 세포의 증가 및 PI + annexin V- 세포의 감소를 확인함



④ 절단된 카스파제 3의 발현량이 증가됨
⇒ 노화 세포의 제거는 apoptotic pathway의 활성화에 의해 매개됨



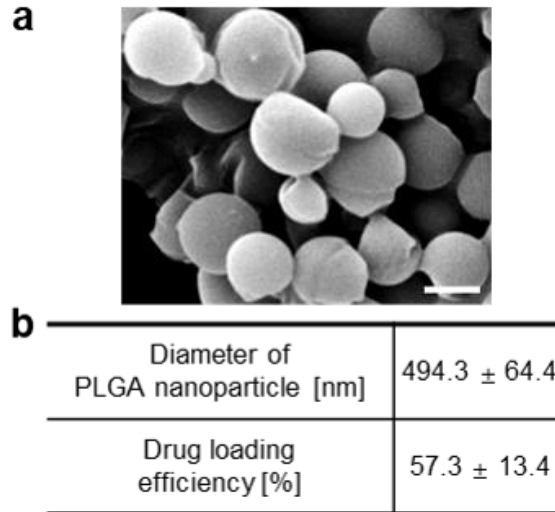
⑤ ABT263 반복 처리에 의한 AF 및 NP 세포 제거 효과 확인
⇒ 퇴행 된 IVD 조직에서 노화 세포를 효과적으로 제거하기 위하여 ABT263에 의한 반복적인 치료가 필요함



2. PLGA-ABT(PLGA-ABT263) 효과 확인

2-1. PLGA-ABT 의 제조

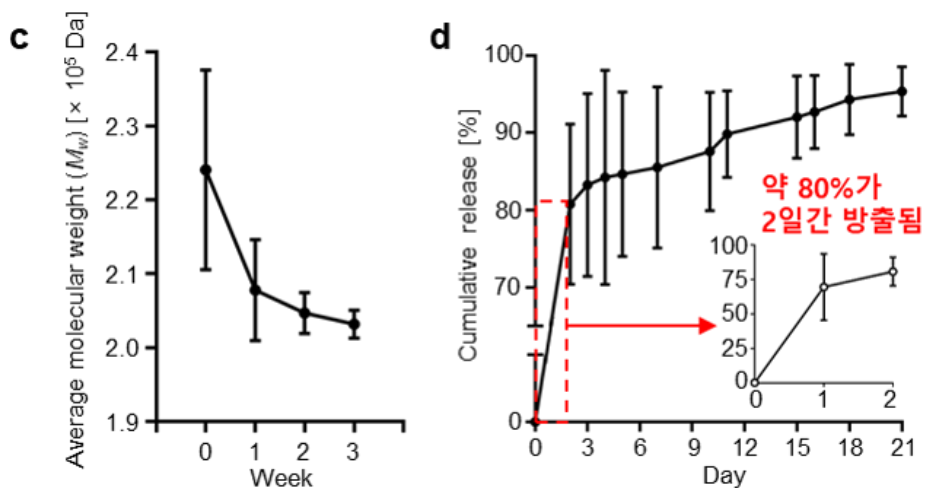
PLGA 나노 입자(PLGA-NP;PLGA-nanoparticles)를 합성하여 ABT263 전달을 위한 담체로 사용하기 위해 제조하였고, 평균 직경이 494nm 인 구체임을 확인함



2-2. PLGA-ABT 의 약물 로딩 효율 및 약물 방출량 확인

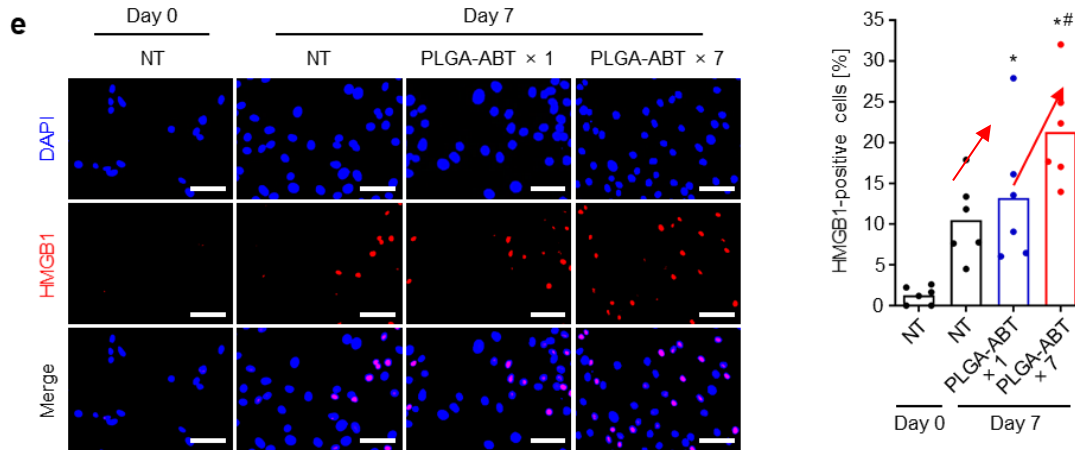
PLGA-ABT 는 시험 관내 37°C의 완충액에서 천천히 분해 되었고, PLGA-ABT 에 로딩된 ABT263 의 약 80%가 처음 2 일 동안 시험관 내에서 방출되었고 캡슐화 된 약물의 ~15%가 다음 19 일 동안 방출되었음을 확인함

⇒ PLGA-ABT 의 ABT263 전달 시스템은 초기 단계에서 노화 세포 제거에 강한 영향을 미치고, 그 이후 몇 주 동안 상대적으로 약하지만 노화 세포 제거에 꾸준한 효과가 나타날 수 있음



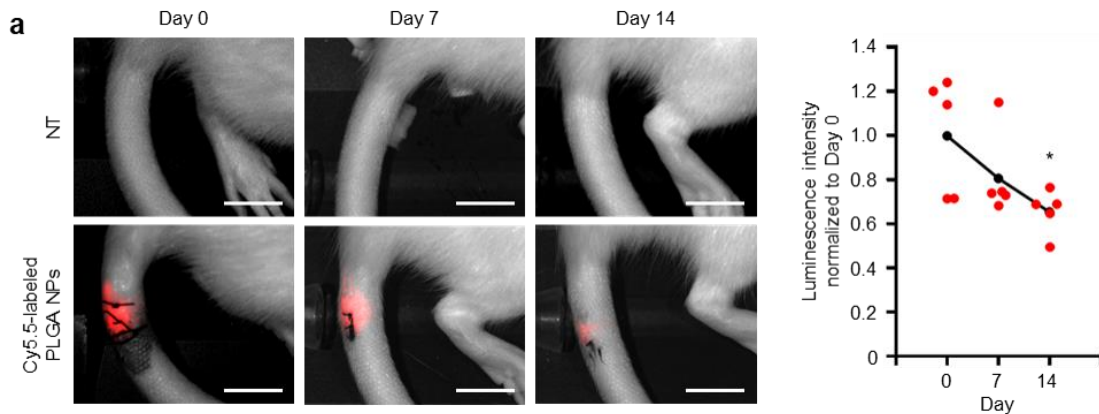
2-3. PLGA-ABT 의 시험관 내 노화세포 제거 효과 확인

IVDD 환자로부터 분리된 인간 AF 세포에서 HMGB1-양성 세포의 비율은 PLGA-ABT 로 조절된 배지에서 1 일 동안 시험관 내 처리할 때 유의하게 증가하였으며 7 일동안 처리시 추가적으로 증가함을 확인함
⇒ PLGA-ABT 는 반복적인 약물 주입에 의한 치료에 대한 적절한 대안이 될 수 있음



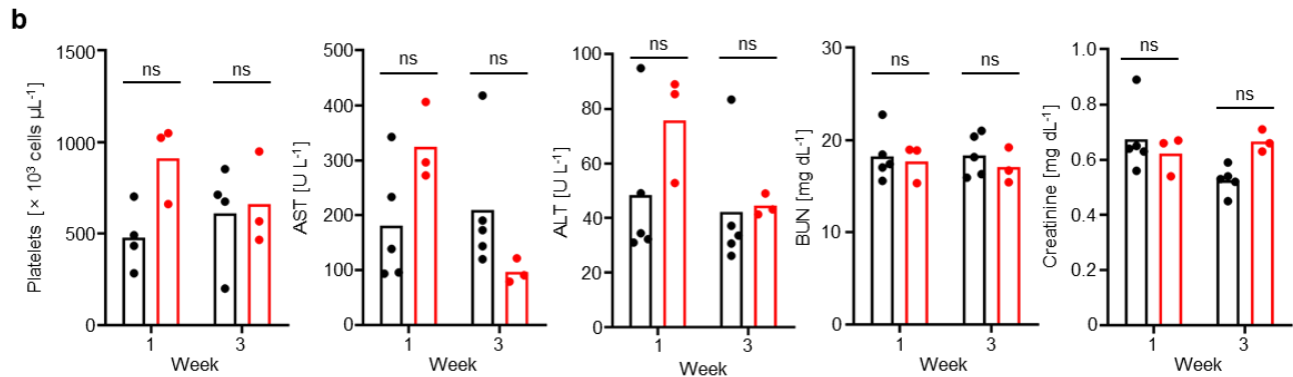
2-4. PLGA-ABT 의 IVDD 마우스 모델 내 지속력의 확인

주사 직후 전체 꼬리 디스크에서 눈에 띄는 형광 신호가 관찰되었고, 주사 1 주 후, PLGA-ABT 의 형광 강도는 꼬리 디스크에서 유지되었으며, 주사 후 2 주에도 형광 신호가 약간 감소하였지만 꼬리 디스크에 남아있음을 확인함



2-5. PLGA-ABT 의 IVDD 마우스 모델 내 독성 확인

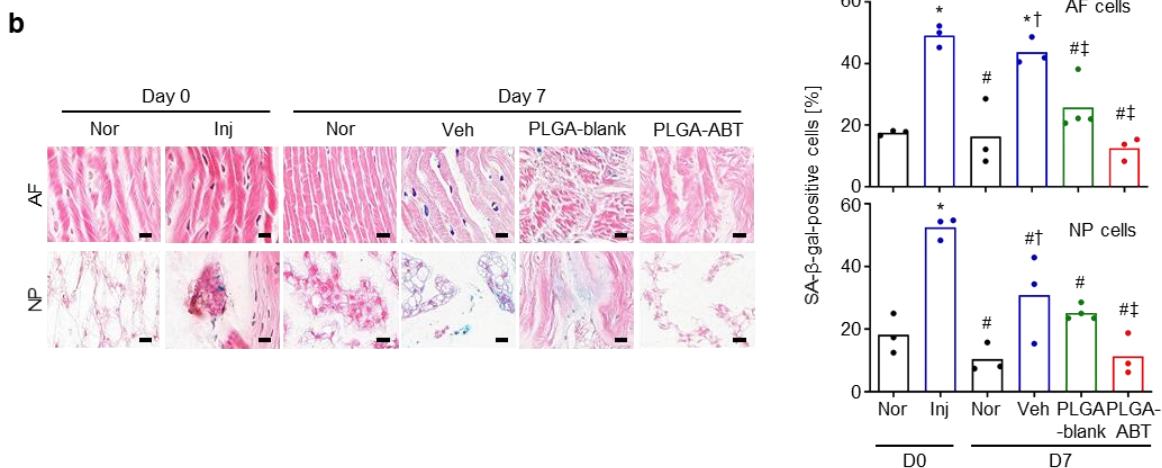
수치는 정상 범위 내로 확인되었으며, PLGA-ABT 그룹과 PBS 그룹간에 유의미한 차이가 없으나, PLGA-ABT 가 생체 내에서 독성이 없음을 확인함



2-6. PLGA-ABT 의 IVDD 마우스 모델 내 노화세포 제거 효과 확인

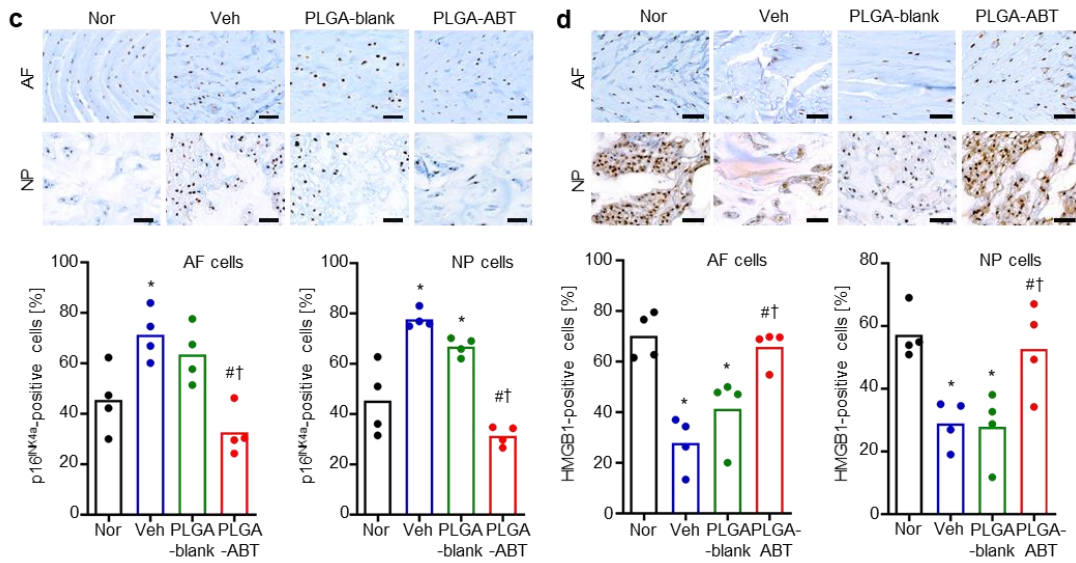
① PLGA-ABT 주사가 AF 및 NP 조직 모두에서 노화 세포를 선택적으로 제거하고 정상 세포에는 영향을 미치지 않음을 확인함

: 손상 2 주 후에, 손상이 없는 경우(손상되지 않은 정상 IVD, Nor)보다 NP 및 AF 조직에서 SA- β -gal-양성 세포가 증가하였으며, PLGA-ABT 를 디스크 내에 직접적으로 주입하는 것은 Veh 또는 PLGANP 를 주입하는 경우보다, 주입 후 1 주일째 손상된 IVD 의 NP 및 AF 조직에서 SA- β -gal-양성 세포를 유의하게 감소 시킴을 확인함. 또한 PLGA-ABT 주사는 손상되지 않은 정상 IVD 그룹의 SA- β -gal-양성 세포의 수에 영향을 미치지 않음을 확인함



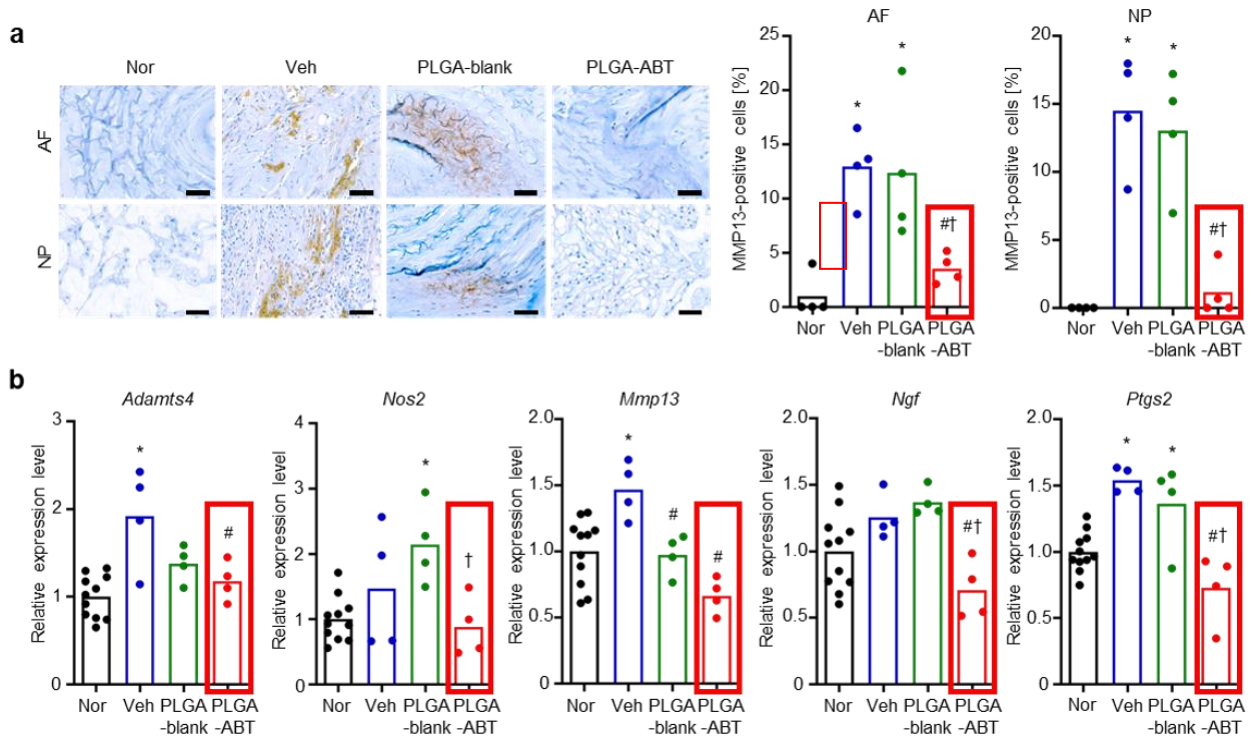
② PLGA-ABT의 디스크 내 직접 주사가 손상된 IVD에서 노화세포를 효과적으로 제거할 수 있음을 확인함

: 치료 6 주 후 p16^{INK4a} 및 HMGB1에 대한 면역 염색은 PLGA-ABT 주사가 Vehicle 또는 PLGA-NP 주사에 비해 NP 및 AF 세포에서 p16^{INK4a}의 발현을 감소시키고 HMGB1의 발현을 증가시켰음을 확인함



2-7. PLGA-ABT 의 IVDD 마우스 모델 내 SASP 발현 감소 효과 확인

PLGA-ABT 주사가 노화 세포의 제거를 통해 손상된 IVD 에서 SASP 발현을 감소시킬 수 있음을 확인함
 MMP13 발현은 마우스 모델의 퇴행성 디스크에서 증가하였고, PLGA-ABT 의 단일 디스크 내 주사는 Vehicle 또는 PLGA-NP 주사에 비해 Mmp13 발현을 유의하게 감소시키는 것을 확인함
 PLGA-ABT 주입은 Adamts4, Cox2, iNos 및 Ngf 의 mRNA 발현 또한 현저하게 감소시켰음

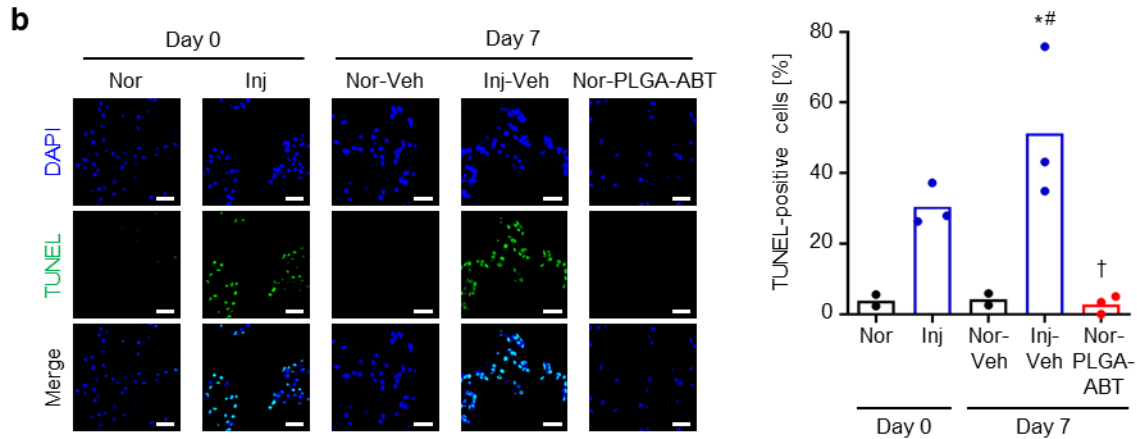


2-8. PLGA-ABT 의 IVDD 마우스 모델 내 IVDD 억제 및 IVD 구조 복원 효과의 확인

PLGA-ABT 치료가 IVDD 진행을 억제하고 손상된 IVD 에서 노화 세포와 SASP 를 제거함으로써 손상 유발 디스크 변성 후 IVD 구조를 복원 할 수 있음을 확인함

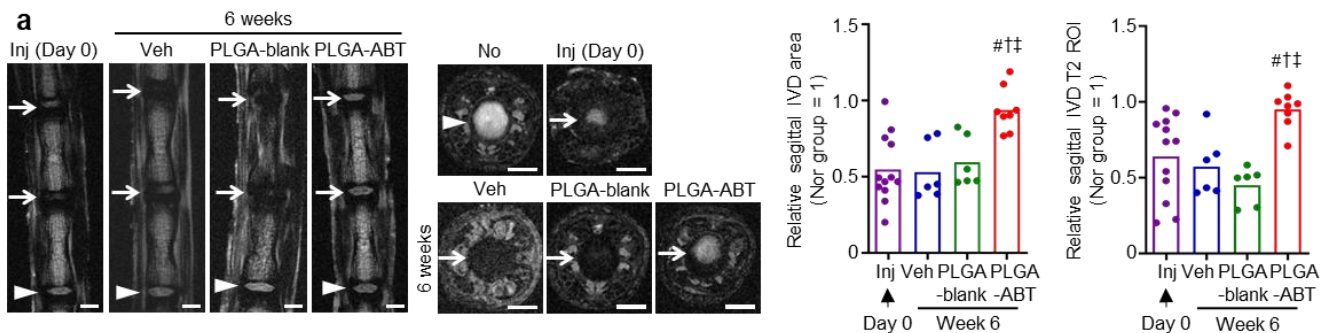
① PLGA-ABT 가 정상 디스크 세포에서 세포 사멸을 유도하지 않음을 확인

: PLGA-ABT 를 정상 IVD 에 주사한 지 1 주일 후, TUNEL 양성 세포는 7 일째에 정상 그룹과 다르지 않았음

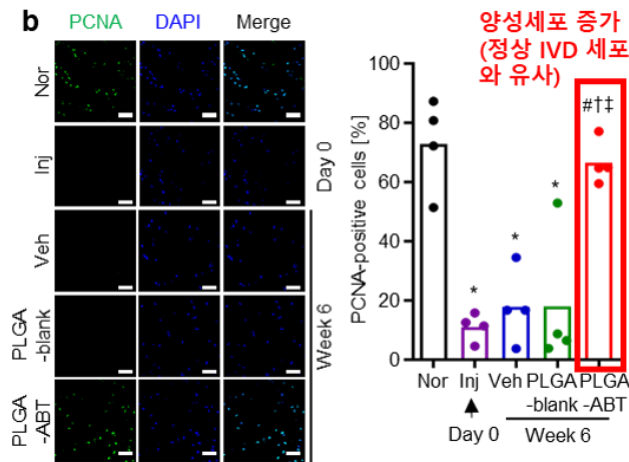


② IVD 구조 복원 효과의 확인

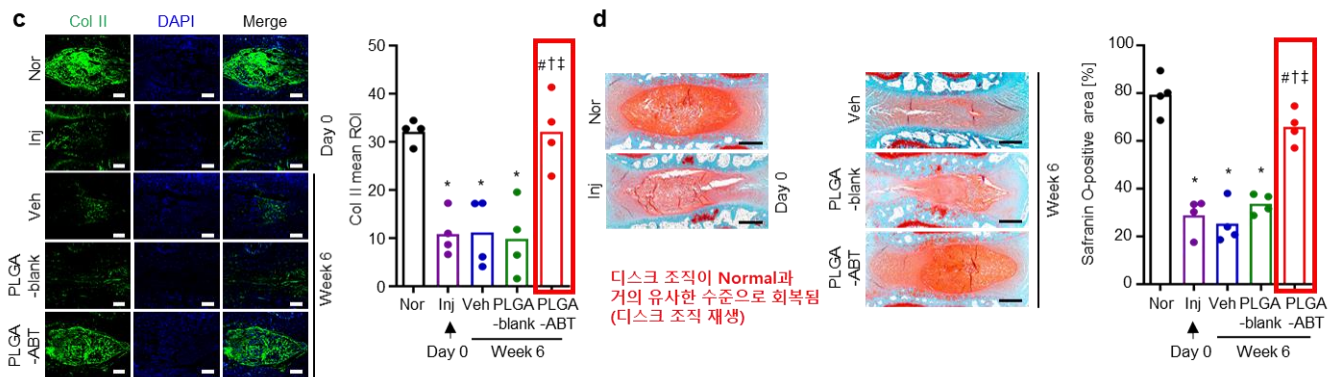
: PLGA-ABT 치료군의 신호 강도 면적과 비율은 유의하게 증가한 것을 통해 PLGA-ABT 의 디스크 내 주입이 손상으로 인한 퇴행성 디스크의 수분 함량을 회복시킬 수 있음을 확인함



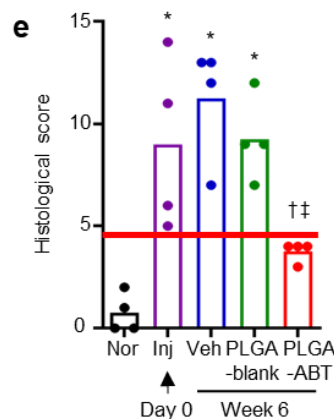
NP 조직에서 PLGA-ABT 를 1 회 주입시 PCNA 양성 세포 수가 상당히 증가하였으며 이는 정상 IVD 와 유사함을 확인하였는 바, PLGA-ABT 처리는 IVD 재생을 위해 정지된 전구 유사 집단을 활성화 할 수 있음



PLGA-ABT 의 단일 디스크 내 주사는 6 주에 Vehicle 또는 PLGA 그룹과 Injury 그룹(day 0)에 비해 II 형 콜라겐 양성 영역과 사프란인-O 양성 영역을 크게 증가시킴을 확인함

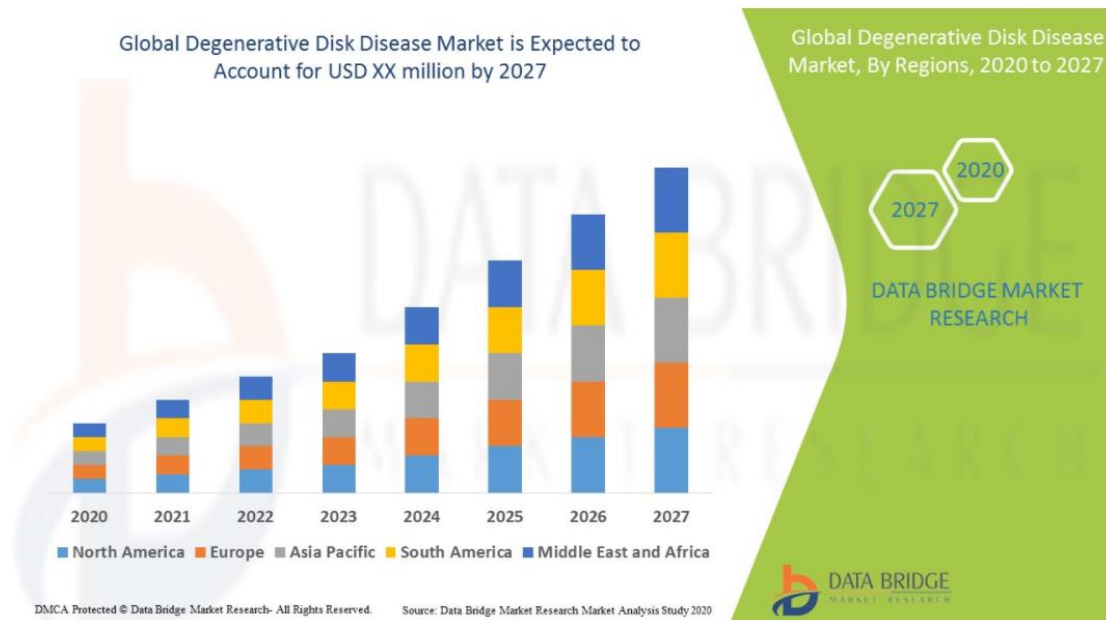


또한 PLGA-ABT 주사된 IVD 조직은 Injury, Vehicle 또는 PLGA 주사된 IVD 조직에 비해 더 나은 조직학적 점수를 나타냄



04 시장 현황

◇ 퇴행성 디스크 질환 시장 전망



**출처: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-degenerative-disk-disease-market>, 2020

- 퇴행성 디스크 질환 시장은 2020 년에서 2027 년까지의 예측 기간 동안 3.1 %의 CAGR 로 성장할 것으로 Data Bridge Market Research 에 의해 전망된 바 있음
- 퇴행성 디스크 질환은 일반적으로 하나 이상의 척추 디스크가 저하되거나 부서질 때 발생하는 것으로, 척추 디스크의 마모로 인한 허리 또는 목 통증 증상이 대표적 증상임
- 이러한 증상은 노인 환자에서 주로 발생하며, 노인 인구의 증가와 치료제 수요의 증가가 시장의 성장에 영향을 미칠 것으로 전망됨

05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	김병수	교수	010-9711-9300	byungskim@snu.ac.kr
기술권리자	서울대학교 산학협력단	성의진	전문위원	02-880-2038	jin987@snu.ac.kr