(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월27일
(11) 등록번호 10-2413756
(24) 등록일자 2022년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7007032
(22) 출원일자(국제) 2017년08월11일
심사청구일자 2020년08월06일
(85) 번역문제출일자 2019년03월11일
(65) 공개번호 10-2019-0039227
(43) 공개일자 2019년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/054929
(87) 국제공개번호 WO 2018/029658
국제공개일자 2018년02월15일
(30) 우선권주장
1613829.9 2016년08월11일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011151685 A1*
Cerebellum & Ataxias, 3, 8, 2016.*
WO2006036634 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
인트라바이오 리미티드
영국 런던 앤더블유3 6비피 핀칠리 로드 써밋 하우스 170
(72) 발명자
스트럽, 마이클
독일 81377 뮌헨 마치오니니스트라쎄 15, 캠퍼스 그로하데른, 루트비히 막시밀리안-유니버시티 호스피탈 뮌헨, 더 디파트먼트 오브 뉴롤로지 앤드 게르만 센터 포 베르티고 앤드 밸런스 디스오더스 내
(74) 대리인
김해중

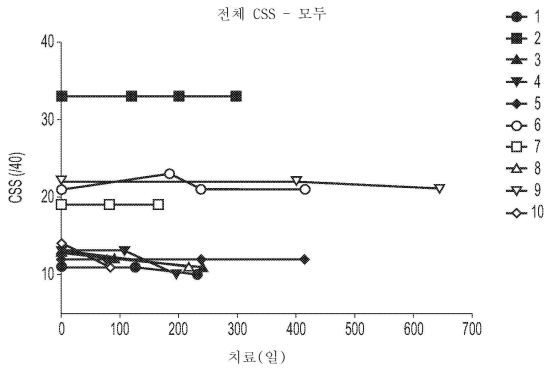
전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **신경퇴행성 질병을 위한 치료제**

(57) 요 약

본 개시내용은 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 신경퇴행성 질병을 치료하는 것을 제공한다.

대 표 도 - 도10a



(30) 우선권주장
1702551.1 2017년02월16일 영국(GB)
1705766.2 2017년04월10일 영국(GB)
1706867.7 2017년04월28일 영국(GB)

명 세 서

청구범위

청구항 1

신경퇴행성 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하는데 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 신경퇴행성 질병이 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 다계통 위축증 파킨슨 타입(MSA-P), 다계통 위축 소뇌 타입(MSA-C), 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매, 진행성 핵상성 마비, 피질기저 변성, 소뇌 하향 안진, 루이소체 치매, 및 실조증 모세혈관확장증(루이스 바 질병)으로부터 선택되고, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 0.5 g 내지 15 g의 전체 일일 용량을 달성하도록 하루에 적어도 2회 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 무증상인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 대상체가 신경퇴행성 질병의 유전적 및/또는 생화학적 마커를 갖는 것으로 밝혀진, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병의 발병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 지연시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 및 적어도 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 전형적인 질병 진행에 비해서 시간에 따른 신경퇴행성 질병의 진행 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키기 위한 약제학적 조성물로서, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 및 적어도 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 시간에 따른 신경퇴행성 질병의 진행 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 역전시키기 위한 약제학적 조성물로서, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 및 적어도 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 시간에 따라 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커를 개선시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커를 개선시키기 위한 약제학적 조성물로서, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 및 적어도 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 생화학적 마커가 증가된 리소좀 부피인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 무증상일 때, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 개시 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 개시 투여가 대상체가 신경퇴행성 질병의 유전적 및/또는 생화학적 마커를 갖는 것으로 밝혀진 후에 일어나는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 및 적어도 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아세틸-류신이 아세틸-DL-류신인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아세틸-류신이 거울상이성질체 과량의 L-거울상이성질체 또는 D-거울상이성질체를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 아세틸-류신이 이를 필요로 하는 대상체에 하루에 0.5 g 내지 15 g, 하루에 1 g 내지 10 g, 하루에 1.5 g 내지 7 g, 하루에 4 g 내지 6 g, 또는 하루에 4 g 내지 5 g의 치료학적 유효량으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아세틸-류신의 치료학적 유효량이 하루에 0.5 g 내지 15 g, 하루에 1 g 내지 10 g, 하루에 1.5 g 내지 7 g, 하루에 4 g 내지 6 g, 또는 하루에 4 g 내지 5 g인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병의 중증도를 감소시키거나, 신경퇴행성 질병와 관련된 하나 이상의 기존 증상의 중증도를 감소시키거나, 이러한 기존 증상을 제거하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 신경퇴행성 질병을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 가질 위험에 있는 대상체에서 신경보호를 제공하기 위한 약제학적 조성물로서, 조성물이 대상체에 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 및 적어도 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2016년 8월 11일에 출원된 UK 1613829.9호, 2017년 2월 16일에 출원된 UK 1702551.1호, 2017년 4월 10일에 출원된 UK 1705766.2호, 및 2017년 4월 28일에 출원된 UK 1706867.7호에 대한 우선권 이익을 주장하며, 이러한 문헌 모두는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0002] 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease)은 뉴런에 영향을 미치는 질병이다. 퇴행 과정은 뉴런 구조의 점진적인 상실, 뉴런 기능의 점진적인 상실, 또는 점진적인 뉴런 세포사를 수반할 수 있다. 이러한 진행성 신경퇴행은 종종 신체적 장애 및 정신적 저하를 야기시킨다. 많은 신경퇴행성 질병은 심각하게 진행하고 끊임없이 발생하며, 임의의 경우에, 치료적 치료(curative treatment)가 거의 존재하지 않는다.

[0003] 신경퇴행 과정이 완전히 이해된 것은 아니지만, 광범위하게 신경보호적인 것으로 나타난 치료제는 일반적으로 신경퇴행성 질병에 적용 가능한 것으로 사료된다. 또한, 많은 신경퇴행성 질병은 리소좀 기능장애(lysosomal dysfunction)와 관련이 있다. 이는 신경퇴행성 리소좀 축적 질환(LSD) 및 많은 다른 신경퇴행성 질병, 예를 들어, 알츠하이머병 및 파킨슨병 둘 모두는 포함하며, 여기서, 리소좀 결함과의 관계가 제안되었다.

[종래 기술 문헌]

[특허 문헌]

WO 2011/151685 A.

WO 2006/036634 A

[비특허 문헌]

Cerebellum & Ataxias, 3, 8/1-4, 2016.

Vibert *et al.* (2001) *Eur J Neurosci*; 13(4): 735-48; Ferber-Viart *et al.* (2009) *Audiol Neurootol*; 14(1): 17-25

Zwergal *et al.* (2016) *Brain Struct Funct*; 221(1): 159-70

Gunther *et al.* (2015) *PLoS One*; 10(3): 60120891

Strupp *et al.* (2013) *J Neurol*; 260(10): 2556-61

Pelz *et al.* (2015) *J Neurol*; 262(5): 1373-5

Schniepp *et al.* (2015) *Cerebellum*; 3:8

Bremova *et al.* (2015) *Neurology*; 85(16): 1368-75

Becker-Bense *et al.* (2015) *Abstract EAN*

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 신경퇴행성 질병에 대한 개선되고 광범위하게 적용 가능한 치료법을 개발할 필요성을 다룬다. 특히, 본 개시내용은 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병 중 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 아세틸-류신을 기술한다. 신경퇴행성 질병은 리소좀 기능장애와 관련될 수 있지만, 반드시 그러한 것은 아니다.

[0005] 일 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 신경퇴행성 질병은 소뇌성 실조증 또는 C형 니만-피크질병이 아닌 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시된다.

[0006] 본 개시내용의 일 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시되며, 여기서, 대상체는 무증상이다.

[0007] 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질병 또는 그밖에 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시된다.

[0008] 추가 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신을 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 및 적어도 약 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0009] 일 구현예에서, 본 개시내용은 전형적인 질병 질행과 비교하여 시간에 따른 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신을 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 및 적어도 약 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0010] 추가 구현예에서, 시간에 따른 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신을 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 및 적어도 약 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시된다.

[0011] 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 시간에 따라 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커를 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신을 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 및 적어도 약 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시된다.

[0012] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병의 중증도를 감소시키거나 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 기존 증상의 중증도를 감소시키거나 기존 증상을 제거하는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 신경퇴행성 질병은 소뇌성 실조증 또는 C형 니만-피크병이 아닌, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0013] 추가 구현예에서, 본 개시내용은 신경퇴행성 질병을 가지거나, 갖는 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있는 대상

체에서 신경보호를 제공하는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 방법은 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신을 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 및 적어도 약 5년으로부터 선택된 기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0014] 본 개시내용의 추가적인 구현예는 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 리소좀 축적 장애(LSD)의 진행을 지연시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질병 또는 LSD를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염. 일 구현예에서, 아세틸-류신은 라세미체 형태, 거울상이성질체 과량의 L-거울상이성질체 또는 거울상이성질체 과량의 D-거울상이성질체이다. 다른 구현예에서, 방법은 아세틸-류신을 하루에 1.5 g 내지 10 g의 용량으로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 또한, 일 구현예에서, 방법은 아세틸-류신을 2주 이상의 치료 기간 동안 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 방법은 치료되는 질병 또는 장애의 증상 개시 전에, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 추가적인 구현예에서, 방법은 치료되는 질병 또는 장애를 예방하거나 치료하기 위해 의도된 다른 치료법 또는 제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 개시내용의 일 구현예에서, 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 LSD의 진행을 지연시키기 위한 키트로서, 신경퇴행성 질병 또는 LSD를 진단하거나 예측하기 위한 수단, 및 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다. 예를 들어, 키트는 신경퇴행성 질병 또는 LSD를 진단하거나 예측하기 위한 수단, 및 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 개시내용의 추가 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 질병 또는 LSD를 갖는 대상체에서 신경보호제로서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 방법, 키트 또는 용도의 추가 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 리소좀 축적의 결함과 관련이 있다. 방법, 키트 또는 용도의 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 알코올 중독, 알렉산더병, 알파병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 실조증 모세혈관확장증, 신경 세로이드 리포푸신증, 바텐병, 소 해면상 뇌증(BSE), 카나반병, 뇌성 마비, 코케인 증후군, 피질기저 변성, 크로이트펠츠 야곱병, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 케네디병, 루이소체 치매, 신경 보렐리아증, 마카도 조셉병, 다계통 위축증, 다발성 경화증, 다종 술파타아제결손증, 뮤코지질증, 기면증, 니만 피크병, 파킨슨병, 피크병, 폼페병, 원발성 측삭 경화증, 프리온병, 진행성 핵상 마비, 레프섬병, 쉴더병, 악성 빈혈에 대해 이차적인 아급성 연합성 척수변성증, 스필마이어-보그트-쇼그렌-바텐병, 척수소뇌성 실조증, 척수근위축증, 스틸-리처드슨-올스제브스키병, 또는 척수로이다. 방법, 키트 또는 용도의 추가 구현예에서, LSD는 C형 니만-피크(NPC1 및/또는 NPC2 결함), 스미스-렘리-오피츠 증후군(SLOS), 선천성 콜레스테롤 합성 이상, 탄지에르병, 펠리쩨우스-메르쯔바하병, 신경원성 세로이드 리포푸신증, 원발성 당스핑고지질증, 파아버병 또는 다발성 설파타아제 결함이다. 예를 들어, 방법, 키트 또는 용도에서, 원발성 당스핑고지질증은 고셔병, 파브리병, GM1 강글리오시드증, GM2 강글리오시드증, 크라베병 또는 이염색백색질장애(MLD)이다. 또한, 예를 들어, 방법, 키트 또는 용도에서, LSD는 NPC, 테이색스병, 샌드호프병, GM1 강글리오시드증, 파브리병, 신경퇴행성 뮤코다당류증 MPS I, MPS IH, MPS IS, MPS II, MPS III, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS HID, MPS, IV, MPS IV A, MPS IV B, MPS VI, MPS VII, MPS IX, 2차 리소좀 관련된 질병, SLOS, 또는 탄지에르병이다. 방법, 키트 또는 용도의 추가적인 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 소뇌성 실조증, 니만 피크병, 파킨슨증, 신경세포병증 고셔병, 샌드호프병, 루이스-바르 증후군, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다계통 위축증, 전측두엽 치매 또는 하체 파킨슨 증후군이다. 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 구현에에서, 신경퇴행성 질병은 니만 피크병, C형 니만 피크, A형 니만 피크, 테이색스병, 샌드호프병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 소뇌 타입 다계통 위축증(MSA-C), 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매, 피질기저핵-변성-증후군, 진행성 핵상성 마비 또는 소뇌 하향안진이다. 방법, 키트, 또는 용도의 일 구현예에서, LSD는 니만 피크병, C형 니만 피크, A형 니만 피크, 테이색스병, 샌드호프병 또는 제II형 뮤코지질증이다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 9주령의 치료된(도 1a) 및 치료되지 않은(도 1b) *Npc*$_1$-/- 마우스의 사진을 도시한 것이다.

도 2a 및 도 2b는 젖떼기(weaning)에서부터 아세틸-DL-류신 치료되거나 치료되지 않은, 야생형(*Npc*$_1$+/+) 마우스와 비교한 *Npc*$_1$-/- 마우스에 대한 체중 데이터를 도시한 것이다.

도 3a 내지 도 3g는 젖떼기에서부터 아세틸-DL-류신 치료되거나 치료되지 않은, 야생형(*Npc*$_1$+/+) 마우스와 비교한 *Npc*$_1$-/- 마우스에 대한 보행 분석 데이터를 도시한 것이다. 예를 들어, 도 3a 내지 도 3c에 각각, 대각선 지지, 케이던스(cadence), 및 스텝 시퀀스(step sequence) 데이터가 도시되어 있다. 도 3d 및 도 3e는 앞발(FP)

데이터(패널 D에서 스탠드 평균(stand mean) 및 스텝 사이클; 패널 E에서 듀티 사이클)를 도시한 것이다. 도 3f 및 도 3g는 뒷발(HP) 데이터(패널 F에서 스탠드 평균 및 스텝 사이클; 패널 G에서 듀티 사이클)를 도시한 것이다.

도 4a 내지 도 4h는 젖떼기에서부터 아세틸-DL-류신 치료되거나 치료되지 않은, 야생형(*Npc*$_1$*+/+*) 마우스와 비교한 *Npc*$_1$*-/-* 마우스에 대한 운동 기능 분석 데이터를 도시한 것이다. 중심 양육(Centre rearing), 활동(activity), 양육 및 전후(front to back: FR) 카운트는 각각 도 4a 내지 도 4d에 도시되어 있다. 활동 시간, 이동 시간, 양육 시간 및 전체 수동 양육 카운트(total manual rearing count)는 각각 도 4e 내지 도 4h에 도시되어 있다.

도 5는 아세틸-DL-류신(3주령에서부터 0.1 g/kg)으로의 치료가 Npc$_1$-/- 마우스에서 작지만 통계학적으로 유의미한 수명 증가와 관련이 있음을 도시한 것이다.

도 6a 및 도 6b는 아세틸-DL-류신으로의 치료 후 비-신경원성 NPC 세포에서의 리소좀 부피의 감소를 도시한 것이다. 도 6c 내지 도 6h는 NPA, MLII, MPS IIIB, 아스파르틸글루코사민뇨, MLIIIA, 및 MPS VII 환자 섬유아세포에서의 리소좀 부피에 대한 아세틸-DL-류신으로의 치료 효과를 각각 도시한 것이다.

도 7a는 치료되지 않거나 아세틸-류신-치료된 야생형 및 샌드호프 마우스에서 치사율을 나타낸 생존 곡선을 도시한 것이다. 도 7b는 치료되지 않은 및 아세틸-류신-치료된 샌드호프 모델 마우스에 대한 막대 교차 스코어를 도시한 것이다. 도 7c는 12주령에서 평가된 치료되지 않은 및 아세틸-류신-치료된 샌드호프 마우스에 대한 스텝 사이클 시간을 도시한 것이다.

도 8a 내지 도 8c는 GM2 강글리오시드증 환자 섬유아세포(각각 테이색스병, 샌드호프병, 및 테이색스병의 AB 변형체)에서 글리코스핑고리피드(GSL) 수준에 대한 아세틸-DL-류신으로의 치료 효과를 도시한 것이다.

도 9는 아세틸-류신으로의 치료 전 및 치료 동안 피질기저핵-변성-증후군으로 진단된 75세 남성 환자에 대한 보행 분석 매트릭스를 도시한 것이며, 여기서, 매트릭스에서 수 개의 분홍색 구역은 치료 전과 비교하여 개선되었음을 지시하는 것이다.

도 10a 및 도 10b는 10명의 NPC 환자의 전체 임상 중증도 스코어(CSS) 및 전체 연간 중증도 증가 스코어(ASIS)에 대한 시간에 따른 아세틸-DL-류신으로의 치료 효과를 도시한 것이다.

도 11a 내지 도 11j는 10명의 NPC 환자 각각에 대한 CSS 서브스코어에 대한 시간에 따른 아세틸-DL-류신으로의 치료 효과를 도시한 것이다.

도 12a 및 도 12b는 아밀로이드 전구체 단백질 C-말단 단편(APP-CTF)의 수준 및 미세관-관련 단백질 1A/1B-경쇄 3-포스파티딜에탄올아민 컨쥬게이트(LC3-II)의 수준 각각에 대한 아세틸-DL-류신으로 야생형 NPC$_1$-/- 마우스를 치료하는 효과를 도시한 것이다.

도 13a 내지 도 13c는 아세틸-DL-류신으로의 치료 후, 하향 안진 증후군으로 진단된 환자는 시각적 고정에 의해 안진을 일부 억제할 수 있음을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 라세미체 형태의 아세틸-류신(아세틸-DL-류신) 및 이의 염은 다양한 기원의 현기증(vertigo), 특히, 메니에르(Meniere) 현기증 및 염증(전정 신경염(vestibular neuritis)) 또는 독성 기원의 현기증의 치료에서 효과적이다. 예를 들어, 아세틸-류신은 Pierre Fabre Medicament에 의해 상표명 Tanganil®로 항-현기증 약제로서 라세미체 형태로 시판되고 있다. 다양한 저자에 의해 보고된 Tanganil®의 임상 결과는 현기증 발작의 소멸을 포함하는, 사례(case)의 95% 이상에서 현기증 증상의 개선을 입증한다.

[0017] 아세틸-DL-류신은 프랑스에서 1957년 이후에 급성 현기증을 치료하기 위해 사용되었고 우수한 안전성 프로파일을 가지지만, 임상 사용에서 이의 장기간 안전성은 측정하지 못하였다. 막 전위의 안정화를 포함하는, 다수의 가설에도 불구하고, 이의 약리학적 및 전기생리학적 작용 모드는 불명확하다[Vibert *et al.* (2001) *Eur J Neurosci*; 13(4): 735-48; Ferber-Viart *et al.* (2009) *Audiol Neurootol*; 14(1): 17-25). 급성 일측 미로 절제술(unilateral labyrinthectomy)의 랫트 모델에서 FDG-μPET 연구[Zwergal *et al.* (2016) *Brain Struct Funct*; 221(1): 159-70]에서는 전정-소뇌의 활성화 및 후측면 시상의 비활성화에 의한 자세 보완에 대한 L-거울

상이성질체, N-아세틸-L-류신의 상당한 효과를 나타내었다[Gunther *et al.* (2015) *PLoS One*; 10(3): 60120891]. 소뇌 환자를 갖는 사례 시리즈에서 아세틸-DL-류신을 사용한 소뇌성 실조증의 증상 개선이 나타났다[Strupp *et al.* (2013) *J Neurol*; 260(10): 2556-61]. 다른 사례 시리즈는 이익을 발견하지 못하였다[Pelz *et al.* (2015) *J Neurol*; 262(5): 1373-5]. 정량적 보행 분석에서는 아세틸-DL-류신이 소뇌성 실조증을 갖는 환자에서 일시적인 보행 변화를 개선시킴을 나타내었다[Schniepp *et al.* (2015) *Cerebellum*; 3:8]. C형 니만-피크(NPC)를 갖는 12명의 환자를 포함하는 1달 연구에서, 실조증의 증상 개선이 나타났다[Bremova *et al.* (2015) *Neurology*; 85(16): 1368-75]. 또한, 아세틸-DL-류신이 제공된 실조증을 갖는 환자에서의 PET 연구에서는 응답자의 중외 및 하부 뇌간에서 대사 증가를 나타내었다]Becker-Bense *et al.* (2015) *Abstract EAN*].

[0018] 그러나, 아세틸-류신은 수년 내지 수십년의 과정에 걸쳐 일반적으로 진행하는, 신경퇴행성 질병을 치료하는 것으로 알려져 있지 않다. 본 개시내용은 놀랍게도, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 예를 들어, 신경퇴행성 질병 또는 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시킴으로써, 및/또는 전형적인 질병 진행과 비교하여, 예를 들어, 긴 기간에 걸쳐, 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키거나 또는 역전시킴으로써, 이를 필요로 하난 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 본 개시내용에 따른 이러한 예시적인 용도뿐만 아니라, 본원에 기술된 다른 것은 종래 기술 교시로부터 이러한 이익이 관찰되지 않았고, 추론될 수 없었기 때문에, 완전히 예상치 못하였다. 넓은 범위의 신경퇴행성 질병에 대한 효능을 입증하는 실시예에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명자는, 아세틸-류신이 신경보호제로서 작용하고 이에 따라 달리 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행을 억제한다고 여긴다. 또한, 여러 신경퇴행성 질병은 리소좀 축적에서의 결함과 관련이 있으며, 예를 들어, 비정상적으로 높은 수준의 리소좀 축적과 같은 리소좀 기능장애는 뉴런 기능장애 및 사망의 원인일 수 있다. 실시예에 의해 입증된 바와 같이, 그러나, 임의의 특정 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명자는, 특히, 아세틸-류신이 세포 기능장애를 개선시키고(예를 들어, 리소좀 부피를 대조군 값쪽으로 감소시킴으로써) 신경보호를 제공할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0019] 그 결과, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0020] 본원에서 사용되는 "대상체"는 척추동물, 포유동물 또는 가축일 수 있다. 이에 따라, 본 개시내용에 따른 조성물은 임의의 동물, 예를 들어, 가축(예를 들어, 말, 소, 양 또는 돼지), 애완동물(예를 들어, 고양이, 개, 토끼 또는 기니아 피그), 실험실 동물(예를 들어, 마우스 또는 랫트)를 치료하기 위해 사용될 수 있거나, 다른 수의학 적용에서 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0021] 본원에서 사용되는 "신경퇴행성 질병"은 뉴런에 영향을 미치고 뉴런 구조의 점진적인 상실, 뉴런 기능의 점진적인 상실, 또는 점진적인 뉴런 세포사를 수반하는 임의의 장애를 지칭한다.

[0022] 본원에서 사용되는 단수 형태("a," "an," 및 "the")는 복수 언급 대상을 포함한다. 용어 "대략" 및 "약"은 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용 오차 정도를 포함하는 언급된 수 또는 값과 거의 동일하다는 것을 의미한다.

[0023] 본원에서 사용되는 용어 "대략" 및 "약"은 일반적으로, 특정된 양, 빈도 또는 값의 ± 20%를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 수량은 달리 기술하지 않는 한 근사치이며, 이는 용어 "약" 또는 "대략"이 명시적으로 기술되지 않을 때 유출될 수 있음을 의미한다.

[0024] 본원에서 사용되는 용어 "투여하다," "투여," 또는 "투여하는"은 (1) 보건 실무자(health practitioner) 또는 이의 위임받은 대리인에 의해 또는 이의 지시 하에서 본 개시내용에 따른 조성물을 제공, 공여, 투여, 및/또는 처방하는 것, 및 (2) 환자 또는 사람 자신에 의해 본 개시내용에 따른 조성물에 투입, 이를 섭취 또는 소비하는 것을 지칭한다.

[0025] 전반에 걸쳐 "아세틸-류신"에 대한 언급은 명시적으로 기술하지 않은 경우에도, 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0026] 아세틸-류신은 화합물이 대략 동일한 양의 거울상 이성질체를 포함함을 의미하는, 라세믹 형태로 존재할 수 있다. 대안적으로, 이는 거울상이성질체 과량의 L-거울상이성질체 또는 D-거울상이성질체 중 어느 하나로 존재할 수 있다. 아세틸-류신은 단일 거울상이성질체 형태의 L-거울상이성질체 또는 D-거울상이성질체 중 어느 하나일 수 있다. 일 구현예에서, 단일 거울상이성질체 형태는 L-거울상이성질체이다. 라세믹 및 거울상이성질체 형태는 당해 분야에서 공지된 절차에 따라 수득될 수 있다.

[0027] 본원에서 지칭되는 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제 적용에서 사용하기 위해 적절한 임의의 염 제제(salt preparation)이다. 약제학적으로 허용되는 염은 아민 염, 예를 들어, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 디에탄올아민 및 다른 하이드록시알킬아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 1-파라-클로로-벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸, 디에틸아민 및 다른 알킬 아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 등; 알칼리 금속 염, 예를 들어, 리튬, 포타슘, 소듐, 등; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 바륨, 칼슘, 마그네슘, 등; 전이 금속 염, 예를 들어, 아연, 알루미늄, 등; 다른 금속 염, 예를 들어, 소듐 하이드로겐 포스페이트, 디소듐 포스페이트, 등; 미네랄 산, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 설페이트, 등; 및 유기산의 염, 예를 들어, 아세테이트, 락테이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 부티레이트, 발레레이트, 푸마레이트, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0028] 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야의 공지된 교시에 따라 제형화되고 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제 조성물로서 제형화될 수 있다. 약제 조성물은 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 약제 조성물에 대한 언급은 활성제를 단독으로 또는 약제 조성물 형태로 포함한다.

[0029] 약제 조성물은 특히, 사용되는 방식에 따라 임의의 다수의 상이한 형태를 취할 수 있다. 이에 따라, 예를 들어, 이는 분말, 정제, 캡슐, 액체, 연고, 크림, 젤, 하이드로겔, 에어로졸, 스프레이, 마이셀 용액, 경피 패치, 리포솜 현탁액의 형태, 또는 치료를 필요로 하는 사람 또는 동물에 투여될 수 있는 임의의 다른 적합한 형태로 존재할 수 있다.

[0030] 본원에서 지칭되는 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제 조성물을 제형화하는 데 유용한 것으로 당업자에게 공지된, 임의의 공지된 화합물 또는 공지된 화합물들의 조합이다. 약제 조성물의 담체가 이러한 것이 제공되는 대상체에 의해 용인되는 것이야 함을 이해할 것이다.

[0031] 일 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체일 수 있으며, 조성물은 분말 또는 정제의 형태로 존재할 수 있다. 고체의 약제학적으로 허용되는 담체는 착향제, 완충제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 현탁제, 습윤제, 에멀젼화제, 염료, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 불활성 결합제, 감미제, 보존제, 염료, 코팅, 또는 정제-붕해제를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 담체는 또한, 캡슐화 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 본 개시 내용에 따라 미분된 활성제와 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서, 활성제는 필수적인 압축 성질을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 요망되는 형상 및 크기로 압축될 수 있다. 분말 및 정제는 예를 들어, 99% 이하의 활성제를 함유한다. 적합한 고체 담체는 예를 들어, 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토오스, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 저용융 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 젤일 수 있으며, 조성물은 크림, 등의 형태로 존재할 수 있다.

[0032] 담체는 하나 이상의 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 부형제의 예에는 젤라틴, 검 아라비쿰, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 칼슘 하이드로겐 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈쿰, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 등이 있다.

[0033] 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 액체일 수 있으며, 약제 조성물은 용액 형태로 존재한다. 액체 담체는 용액, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 엘릭시르 및 압축된 조성물을 제조하는 데 사용된다. 본 개시 내용에 따른 활성제는 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들어, 물, 유기 용매, 둘 모두의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방에 용해되거나 현탁될 수 있다. 액체 담체는 다른 적합한 약제학적 첨가제, 예를 들어, 가용화제, 에멀젼제, 완충제, 보존제, 감미제, 착향제, 현탁제, 증점제, 칼라, 점도 조절제, 안정화제, 또는 삼투-조절제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적합한 예는 물(일부, 상술된 바와 같은 첨가제, 예를 들어, 셀룰로오스 유도체, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 용액을 함유함), 알코올(일가 알코올 및 다가 알코올, 예를 들어, 글리콜을 포함함) 및 이의 유도체, 및 오일(예를 들어, 분별 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구 투여를 위하여, 담체는 또한, 오일성 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여를 위한 멸균 액체 형태 조성물에서 유용하다. 압축된 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약제학적으로 허용되는 추진제일 수 있다.

[0034] 멸균 용액 또는 현탁액인 액체 약제 조성물은 예를 들어, 근육내, 경막내, 경막외, 복강내, 정맥내 및 피하 주사에 의해 사용될 수 있다. 활성제는 멸균수, 염수, 또는 다른 적절한 멸균 주사 가능한 매질을 사용하여 투여

시에 용해되거나 현탁될 수 있는 멸균 고체 조성물로서 제조될 수 있다.

[0035] 조성물은 다른 용질 또는 현탁화제(예를 들어, 용액을 등장성으로 만드는 충분한 염수 또는 글루코오스), 담즙산염, 아카시아, 젤라틴, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 80(소르비톨의 올레에이트 에스테르 및 에틸렌 옥사이드와 함께 공중합된 이의 무수물), 등을 함유한 멸균 용액 또는 현탁액의 형태로 경구로 투여될 수 있다. 조성물은 또한, 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해 적합한 조성물은 고체 형태, 예를 들어, 환제, 캡슐, 과립, 정제, 및 분말, 및 액체 형태, 예를 들어, 용액, 시럽, 엘릭시르, 및 현탁액을 포함한다. 비경구 투여를 위해 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀젼, 및 현탁액을 포함한다.

[0036] 아세틸-류신 및 이를 포함하는 조성물은 대안적으로, 흡입에 의해(예를 들어, 비강내로) 투여될 수 있다. 조성물은 또한, 국소 사용을 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 크림 또는 연고는 피부에 적용될 수 있다.

[0037] 아세틸-류신은 서방출 또는 지연-방출 디바이스 내에 도입될 수 있다. 이러한 디바이스는 예를 들어, 피부 상에 또는 피부 아래에 삽입될 수 있으며, 약제는 수 주 또는 심지어 여러 달에 걸쳐 방출될 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용된 아세틸-류신으로의 장기 치료가 요망되고 대개 빈번한 투여(예를 들어, 적어도 매일 투여)를 필요로 할 때 이러한 디바이스가 사용될 수 있다.

[0038] 일 구현예에서, 약제 조성물은 정제 형태로 존재한다. 정제에서, 활성제는 필요한 압축 성질을 갖는 비히클과 적합한 비율로 혼합되고 요망되는 형상 및 크기로 압축될 수 있다. 정제는 99 중량% 이하의 활성제를 함유할 수 있다.

[0039] 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여를 위해 적합한 고체 투약 형태, 특히, 정제 형태로 제공된다.

[0040] 정제와 같은 고체 경구 투약 형태의 약제 조성물은 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제 조성물은 대개 활성 물질, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 보편적인 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합함으로써 제조된다.

[0041] 정제는 당해 분야에 공지된 바와 같이 정확하게 제형화될 수 있다. Tanganil®은 예를 들어, 부형제로서, 밀 전분, 예비젤라틴화된 옥수수(곡물(corn)) 전분, 칼슘 카르보네이트 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 동일한 또는 유사한, 부형제가 본 개시내용에서 사용될 수 있다.

[0042] 각 700 mg Tanganil® 정제의 정확한 조성은 하기와 같다: 500 mg 아세틸-DL-류신, 88 mg 밀 전분, 88 mg 예비젤라틴화된 옥수수(곡식) 전분, 13 mg 칼슘 카르보네이트 및 11 mg 마그네슘 스테아레이트. 동일한 정제가 본 개시내용에서 사용될 수 있다.

[0043] 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하기 위한, 아세틸-류신의 조성물 및 방법을 포함하는, 아세틸-류신을 기술한다. 이를 필요로 하는 대상체는 신경퇴행성 질병의 유전적, 생화학적, 또는 다른 유사한 식별 가능한 마커를 가질 수 있다. 예를 들어, 신경퇴행성 질병의 마커는 세포 마커일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 신경퇴행성 질병을 갖는 것으로서 진단될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 유전적, 생화학적, 또는 다른 유사한 식별 가능한 마커에 따라 신경퇴행성 질병으로 진단될 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 신경퇴행성 질병을 갖는 것으로 의심되거나 이를 가질 위험이 있을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 신경퇴행성 질병에 대한 유전적 소질을 가질 수 있다(예를 들어, 대상체는 신경퇴행성 질병을 갖는 하나 이상의 가족 구성원을 가질 수 있다). 이를 필요로 하는 대상체는 증상을 나타낼 수 있다(즉, 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 가질 수 있다). 이를 필요로 하는 대상체는 무증상일 수 있다. 용어 "증상을 나타내는" 및 "무증상"이 신경퇴행성 질병의 증상을 참조로 하여 사용된다는 것으로 이해되어야 한다. 신경퇴행성 질병의 유전적, 생화학적, 또는 다른 유사한 식별가능한 마커를 갖는 대상체, 예를 들어, 유전적, 생화학적, 또는 다른 유사한 식별 가능한 마커를 기초로 한 신경퇴행성 질병을 갖는 것으로 진단되었지만 질병의 추가 증상을 가지지 않는 대상체는 본 개시내용의 목적을 위해 "무증상"의 범위 내에 포함된다.

[0044] 본원에서 사용되는 "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는", 등은 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는 것, 신경퇴행성 질병의 중증도를 감소시키거나 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 기존 증상의 중증도를 감소시키거나 이러한 증상을 제거하는 것, 전형적인 질병 진행과 비교하여 시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것, 및/또는 시간에 따른 신경퇴행성

질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 것을 지칭한다. "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는"은 또한, 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커를 개선시키는 것을 지칭할 수 있다.

[0045] 본원에서 사용되는 "전형적인 질병 진행," "통상적으로 예상되는 질병 진행", 등은 대상체가 치료되지 않는 경우에, 신경퇴행성 질병, 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상, 또는 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커의 전통적인 또는 예상된 진행을 지칭한다. 전형적인 또는 예상된 질병 진행은 예를 들어, 신경퇴행성 질병, 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상, 또는 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커, 예를 들어, 본원의 예로서 기술된 것의 진행을 평가하기 위해, 예를 들어, 공지된 스케일, 지수, 등급, 또는 스코어, 또는 다른 적합한 시험을 기초로 할 수 있다. 스케일, 지수, 등급, 스코어, 또는 다른 적합한 시험은 전반적인 질병의 진행 또는 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행에 해당할 수 있다. 예를 들어, 전형적인 또는 예상된 질병 진행은 신경퇴행성 질병의 전형적인 또는 예상된 개시 또는 중증도 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 증상 또는 증상의 컬렉션을 기초로 할 수 있다. 전형적인 또는 예상된 질병 진행은 대상체에 따라 결정될 수 있거나, 통상적으로, 신경퇴행성 질병에 걸린 대상체, 예를 들어, 대상체의 집단 또는 하위집단의 컬렉션을 위해 관찰되거나 이에 의해 경험된 것을 기초로 할 수 있다. 하위집단은 예를 들어, 동일한 성별, 동일하거나 유사한 연령, 하나 이상의 증상의 개시를 위한 동일하거나 유사한 타이밍, 등의 하위집단을 포함할 수 있다.

[0046] 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는 것" 등은 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 개시하는 시간을 증가시키거나, 이의 개시를 예방하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 개시는 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상이 나타나는 시간이 전형적인 질병 진행에 따라 관찰된 것보다 적어도 5% 길때 지연된다고 할 수 있다. 또한, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 시간 증가가 관찰된다. 일 구현예에서, 대상체는 무증상이다. 아세틸-류신의 투여는 대상체가 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키기 위해 무증상을 나타내는 시간에 개시될 수 있다. 다른 구현예에서, 대상체는 증상을 나타낸다. 아세틸-류신의 투여는 대상체가 달리 전통적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 추가적인 증상의 개시를 지연시키기 위해 일부 증상을 갖는 시간에 개시될 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 기술된 기간에 따라 아세틸-류신으로의 치료를 계속 수용할 것이다. 일 구현예에서, 치료는 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 예방한다.

[0047] 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 신경퇴행성 질병의 중증도를 감소시키는 것 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 기존 증상의 중증도를 감소시키거나 이의 증상을 제거하는 것을 지칭한다. 신경퇴행성 질병 또는 기존 증상(들)의 중증도는 공지된 스케일, 지수, 등급 또는 스코어, 예를 들어, 본원의 예로서 기술된 것, 또는 중증도를 평가하기 위한 다른 적합한 시험을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 스케일, 지수, 등급, 스코어, 또는 다른 적합한 시험은 전체 질병의 중증도 또는 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 중증도에 해당할 수 있다. 일 구현예에서, 치료는 증상을 나타내는 환자의 특징적인 값 또는 정도에서 증상을 나타내지 않는 환자의 특징적인 값 또는 정도까지의 이러한 평가를 개선시킨다.

[0048] 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 전형적인 질병 진행과 비교하여 시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것, 또는 시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 것을 지칭한다. 치료가 진행을 지연시키거나 역전시키는 시간은 본원에 기술된 바와 같은 치료 기간과 일치할 수 있다. 치료는 예를 들어, 약 7일 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 1개월 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 또는 약 2개월 이상의 기간에 걸쳐 진행을 지연시키거나 역전시킬 수 있다. 치료는 예를 들어, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상 또는 약 6개월 이상의 기간에 걸쳐 진행을 지연시키거나 역전시킬 수 있다. 이는 예를 들어, 약 1년 이상, 약 2년 이상, 약 3년 이상, 약 4년 이상, 약 5년 이상, 또는 약 10년 이상의 기간에 걸쳐 진행을 지연시키거나 역전시킬 수 있다. 치료는 환자의 일생에 걸쳐 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키거나 역전시킬 수 있다.

[0049] 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 전형적인 질병

진행과 비교하여 시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것" 등은 시간에 따라 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 늦추고/거나 정지시키는 것(예를 들어, 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상의 중증도의 악화 또는 증가를 늦추고/거나 정지시키는 것)을 지칭한다. 질병 진행은 예를 들어, 공지된 스케일, 지수, 등급, 또는 스코어, 예를 들어, 본원의 예로서 기술된 것, 또는 진행을 평가하기 위한 다른 적합한 시험을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 스케일, 지수, 등급, 스코어, 또는 다른 적합한 시험은 전체 질병의 진행 또는 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행에 해당할 수 있다. 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것"은 중증도를 평가하기 위한 공지된 스케일, 지수, 등급, 스코어, 등, 또는 다른 적합한 시험에 의해 결정된 대상체의 질병 중증도 값(예를 들어, 전체 중증도 또는 하나 이상의 증상의 중증도)이 의미있게 증가하지 않는 것(예를 들어, 적어도 실질적으로 일정하게 유지되는 것)을 의미한다. 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것"은 전형적인 질병 진행에 해당하는 값과 비교하여 진행을 평가하기 위해, 대상체가 공지된 스케일, 지수, 등급, 스코어, 등, 또는 다른 적합한 시험에 따른 중증도 값에 도달하는 것을 예방하거나, 대상체가 이러한 중증도 값에 도달하는데 소용되는 시간을 증가시키는 것(예를 들어, 중증도를 증가시키는 변화 속도를 감소시키는 것)을 의미한다. 예를 들어, 진행은 중증도 값에 도달하는 시간이 전형적인 질병 질행에 따라 관찰된 것보다 적어도 5% 더 길게 소요될 때 지연되는 것이라고 할 수 있다. 또한, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 시간 증가가 관찰된다. 치료가 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 지연시키는 시간은 본원에 기술된 바와 같은 치료 기간과 일치할 수 있다. 일 구현예에서, 치료는 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 또는 적어도 약 6개월 동안 진행을 지연시킨다. 치료는 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 진행을 지연시킬 수 있다. 치료는 환자의 일생에 걸쳐 진행을 지연시킬 수 있다.

[0050] 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 역전시키는 것" 등은 시간에 따라 진행을 정지시키고 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 지칭한다. 질병 진행 및 중증도는 예를 들어, 본원의 예로서 기술된 것과 같은, 공지된 스케일, 지수, 등급, 또는 스코어, 또는 진행 및 중증도를 평가하기 위한 다른 적합한 시험을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 스케일, 지수, 등급, 스코어, 또는 다른 적합한 시험은 전체 질병의 진행 및 중증도, 또는 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행 및 중증도에 해당할 수 있다. 일 구현예에서, "시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 것"은 중증도를 평가하기 위해 공지된 스케일, 지수, 등급, 스코어, 등, 또는 다른 적합한 시험에 의해 결정된 대상체의 질병 중증도 값(예를 들어, 전체 중증도 또는 하나 이상의 증상의 중증도)가 시간에 따라 개선되는 것(즉, 시간에 따른 중증도의 감소를 나타내는 것)을 의미한다. 치료가 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 시간은 본원에 기술된 바와 같은 치료 기간과 일치할 수 있다. 일 구현예에서, 치료는 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 또는 적어도 약 6월 동안 진행을 역진시킨다. 추가 구현예에서, 치료는 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 진행을 역전시킨다. 치료는 환자의 일생에 걸쳐 진행을 역전시킬 수 있다.

[0051] 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 대상체에서 신경퇴행성 질병의 생화학적 마커를 개선시키는 것(예를 들어, 축적 대사물(들) 또는 1차 축적으로부터 형성된 2차 생화학적 변화의 증가된 수준)을 지칭한다. 생화학적 마커는 질병 활성의 신호이고, 시간에 따른 질병 중증도 및 진행의 진행 징후(ongoing indication)를 제공할 수 있다. 일 구현예에서, 생화학적 마커는 대조군 값을 고려하여 개선된다. 일 구현예에서, 생화학적 마커는 증가된 리소좀 부피, 증가된 글리코스핑고리피드(GSL) 수준, 증가된 미세관-관련 단백질 1A/1B-경쇄 3-포스파티딜에탄올아민 컨쥬게이트(LC3-II) 수준, 및 증가된 아밀로이드 전구체 단백질 C-말단 단편(APP-CTF) 수준으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 생화학적 마커는 증가된 리소좀 부피이며, 치료는 대상체에서 리소좀 부피를 감소시킨다. 일 구현예에서, 생화학적 마커는 증가된 글리코스핑고리피드(GSL) 수준이며, 치료는 대상체에서 GSL 수준을 감소시킨다. 일 구현예에서, 생화학적 마커는 증가된 미세관-관련 단백질 1A/1B-경쇄 3-포스파티딜에탄올아민 컨쥬게이트(LC3-II) 수준이며, 치료는 대상체에서 LC3-II 수준을 감소시킨다. 일 구현예에서, 생화학적 마커는 증가된 아밀로이드 전구체 단백질 C-말단 단편(APP-

CTF) 수준이며, 치료는 대상체에서 APP-CTF 수준을 감소시킨다. 일 구현예에서, 치료는 시간에 따라 생화학적 마커를 개선시킨다. 예를 들어, 일 구현예에서, 시간에 따라 생화학적 마커를 개선시키는 것은, 치료가 시간에 따라 생화학적 마커를 대조 값까지 개선시키고/거나, 시간에 따라 생화학적 마커의 진행을 예방하고/거나 전형적인 질병 진행과 비교하여 시간에 따라 생화학적 마커의 진행을 지연시키는 것을 의미한다. 치료가 생화학적 마커를 개선시키는 시간은 본원에 기술된 바와 같은 치료 기간과 일치할 수 있다. 일 구현예에서, 치료는 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 또는 적어도 약 6개월 동안 생화학적 마커를 개선시킨다. 치료는 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 생화학적 마커를 개선시킬 수 있다. 치료는 환자의 일생에 걸쳐 생화학적 마커를 개선시킬 수 있다.

[0052] 신경퇴행성 질병의 "증상"은 신경퇴행성 질병과 관련된 임의의 임상적 또는 실험 결과를 포함하고, 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 것으로 제한되지 않는다. 본원에 기술된 바와 같은 증상은 신경학적 증상 및 정신병 증상을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 신경학적 증상의 예는 실조증, 저산소증, 경직 또는 근긴장 이상과 같은 다른 운동 장애, 수직 및 수평 핵상 단속적 운동/주시 마비와 같은 중심 안구 운동 장애, 및 치매와 같은 신경심리학적 결손을 포함한다.

[0053] 정신병 증상의 예는 우울증, 행동 장애 또는 정신병을 포함한다. 증상의 개시는 출생에서 성인기까지의 범위일 수 있다.

[0054] 시간에 따른 또는 치료를 통한 신경퇴행성 질병의 진행은 예를 들어, 2개 이상의 시점에서 하나 이상의 공지된 시험을 이용하고 결과를 비교하여 모니터링될 수 있다. 질병 진행 및/또는 중증도는 예를 들어, 실조증의 평가 및 등급을 위한 스케일(SARA), 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI), 국제 협력 실조증 등급 스케일(ICARS), 간단한 실조증 등급 스케일(BARS), 변형된 장애 등급 스케일(mDRS), EuroQol 5Q-5D-5L(EQ-5D-5L), 시각적 아날로그 스케일(VAS), 신경심리적 시험, 예를 들어, 웩슬러 성인 지능 스케일-개정(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised: WAIS-R), 어린이용 웩슬러 지능 스케일-IV(WISC-IV), 몬트리올 인지 평가(MoCA)뿐만 아니라, 운동 장애에서 사용되는 스케일, 예를 들어, 통합된 파킨슨 등급 스케일(UPRS) 또는 통합된 다계통 위축증 등급 스케일(UMSARS), 또는 다른 적합한 시험을 이용하여 평가될 수 있다. 특정 LSD, 예를 들어, NPC에 대하여, 지난 수집년 동안, 특정 스코어, 예를 들어, 임상 중증도 스코어(CSS) 및 연간 중증도 증가 점수(ASIS)[Yanjanin *et al.*, "Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, Type C," *Am J Med Genet Part B* 1536:132-140] 및 변형된 6-도메인 NP-C 장애 스케일(mDRS 스케일)이 개발되었고 검증되었다. 예를 들어, NPC 환자의 중증도는 CSS를 할당함으로써 정량화될 수 있으며, 이는 질병의 다양한 파라미터(보행, 발작, 안구 운동, 등)를 평가하고, 각 파라미터에 5의 스코어를 제공한다. 스코어가 높을 수록, 더 큰 중증도와 일치한다. ASIS는 CSS를 환자의 연령으로 나눔으로써 계산한, CSS의 연간 변화율을 정량화한다. 이와 관련하여, 이러한 시험에서 특정 스코어는 증상이 있는 신경퇴행성 질병 환자의 특징이고, 질병 진행 및/또는 중증도의 증거가 된다.

[0055] 이에 따라, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 것"은 예를 들어, SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS, UPRS, UMSARS, 및/또는 MoCA 스코어, 또는 신경퇴행성 질병 환자를 특징화하기에 적합한 다른 시험 결과의 본원에 기술된 것과 같은 개선된 평가를 달성하는 것과 같을 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, "신경퇴행성 질병의 중증도를 감소시키거나 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 기존 증상의 중증도를 감소시키거나 이러한 증상을 제거함"은 SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS, UPRS,UMSARS, 및/또는 MoCA 스코어, 또는, 중증도를 평가하기 위한, 다른 적합한 시험의 결과를 개선시키는 것, 예를 들어, 증상이 있는 대상체에 특징적인 중증도 값에서 증상을 나타내지 않는 대상체에 특징적인 값으로 스코어 또는 결과를 개선시키는 것을 의미한다. 다른 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것"은 대상체의 SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS, UPRS, UMSARS, 및/또는 MoCA 스코어, 또는 진행을 평가하기 위한 다른 적합한 시험의 결과가 의미 있게 증가하지 않음(예를 들어, 적어도 실질적으로 일정하게 유지됨)을 의미한다. 추가 구현예에서, "신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것"은 대상체의 SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS, UPRS, UMSARS, 및/또는 MoCA 스코어, 또는 진행을 평가하기 위한 다른 적합한 시험의 결과가 전형적인 질병 진행의 것과 비교하여 소정 값에 도달하는 것 또는 도달하는데 소요되는 시간을 증가시키는 것을 방지하는 것을 의미한다. 다른 구현예에서, "시간에 따라 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 것"은 대상체의 SARA, SCAFI, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-rV, CSS 및/또는 MoCA 스코어, 또는 진행을 평가하기 위한 다른 적합한 시간의 결과가 시간에 따라 개선시키는 것(즉, 시간에 따라 중증도의

감소를 나타내는 것)을 의미한다.

[0056] 예를 들어, 전반적인 신경학적 상태를 평가하기 위해, mDRS, 4-도메인 스케일(보행, 조작, 언어 및 삼킴)이 적용될 수 있다. 소뇌 기능은 SARA, 8-항목 임상 등급 스케일(보행, 자세, 앉기, 말하기, 미세 운동 기능 및 배열; 범위 0 내지 40, 여기서, o은 최상의 신경 상태이며, 40은 최악의 신경 상태임), 8-m-걷는 시간(8MW; 환자가 선회를 제외하고 하나의 라인에서 다른 라인으로 가능한 한 빨리 두번 걸음으로써 수행됨), 9-Hole-Peg-Test(9HPT) 및 10초에 걸친 "PATA" 반복 횟수를 포함하는 SCAFI를 이용하여 평가될 수 있다. 삶의 주관적인 손상 및 질은 EQ-5D-5L 설문지 및 VAS를 이용하여 평가될 수 있다. 안구 운동 기능을 평가하기 위하여, 3차원 비디오안구검사(EyeSeeCam)는 단속적 운동의 최대 속도, 원활추종운동의 이득, 주시 안진의 최대 느린 상 속도(시선-유지 기능), 시선이동 안진의 최대 느린 상 속도, 및 수평 전정안구반사의 이득을 측정하기 위해 이용될 수 있다. 인지 상태, WAIS-R 또는 WISC-rV, 및 MoCA를 평가하기 위하여, 주의 및 집중, 실행 기능, 기억, 언어, 시각구조 기술, 개념 사고, 계산, 및 최대 30 포인트 및 26의 컷-오프 스코어를 갖는 방향을 포함하는 상이한 인지 도메인을 평가하는 것이 이용될 수 있다. 당업자는 이러한 시험 및 다른 이러한 시험을 수행하는 방법을 인지할 것이다.

[0057] 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 하루에 약 500 mg 내지 약 15 g의 범위, 또는 하루에 약 500 mg 내지 약 10 g의 범위, 예를 들어, 하루에 약 1.5 g 내지 약 10 g의 범위의 용량으로, 선택적으로, 고체 경구 또는 액체 경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 성인에게 하루에 1.5 g 내지 2 g의 용량으로 처방된, Tanganil®에 따른 용량으로, 아침과 저녁 2회에 3 내지 4개의 정제로 투여될 수 있다.

[0058] 하나의 거울상이성질체가 투여되는 경우에, 용량은 이에 따라 감소될 수 있다. 예를 들어, 단지 아세틸-L-류신 또는 단지 아세틸-D-류신이 투여되는 경우에, 용량은 하루에 약 250 mg 내지 약 15 g의 범위이거나, 하루에 약 250 mg 내지 약 10 g의 범위이거나, 하루에 약 250 mg 내지 약 5 g의 범위이거나, 예를 들어, 하루에 약 0.75 g 내지 약 5 g의 범위일 수 있다.

[0059] 일 구현예에서, 투여되는 용량은 하루에 약 1 g 내지 약 15 g, 하루에 약 1 g 내지 약 10 g, 또는 하루에 약 1.5 g 내지 약 7 g의 범위이다. 이는 하루에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14 g 내지 약 15 g일 수 있다. 이는 하루에 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 g 내지 약 10 g일 수 있다. 이는 하루에 약 1.5 g 초과, 그러나, 하루에 약 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 g 미만일 수 있다. 일 구현예에서, 용량은 하루에 약 4 g 내지 약 6 g의 범위이다. 일 구현예에서, 용량 범위는 하루에 약 4 g 내지 약 5 g의 범위이다. 일 구현예에서, 용량은 하루에 약 4.5 g이다. 일 구현예에서, 용량은 하루에 약 5 g이다. 일 구현예에서, 이러한 용량은 고체 경구 투약 형태, 특히, 정제로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 이러한 용량은 이의 라세미체 형태로 존재할 때 아세틸-류신에 대한 것이다. 아세틸-류신에 대한 용량은 거울상이성질체 과량이 존재할 때, 본원에 인용된 것보다 더 낮을 수 있거, 예를 들어, 대략 50% 더 낮을 수 있다. 이에 따라, 상기 인용된 용량 범위는 절반일 때, 또한, 본 개시내용에 의해 명백하게 포함된다.

[0060] 전체 일일 용량은 다수의 투여에 걸쳐 살포될 수 있으며, 즉, 투여는 전체 일일 용량을 달성하기 위해 하루에 2회 이상 일어날 수 있다. 일 예로서, 전체 일일 용량의 아세틸-류신을 제공하기 위한 정제의 요망되는 수는 2회 투여(예를 들어, 아침과 저녁) 또는 3회 투여(아침, 점심, 및 저녁)에 걸쳐 분할될 수 있다. 각 용량은 식품과 함께 또는 이의 없이 적합하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 아세틸-류신은 식사 전 약 1 또는 약 2시간, 예를 들어, 식사전 적어도 약 20분, 적어도 약 30분, 적어도 약 40분, 또는 적어도 약 1시간에 투여될 수 있거나, 식사 후 약 1, 약 2, 또는 약 3시간에, 예를 들어, 식사후 적어도 약 20분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 1.5시간, 적어도 약 2시간, 또는 적어도 약 2.5시간 대기한 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 4.5 g의 전체 일일 용량의 아세틸-DL-류신은 아침식사 전, 아침식사와 함께 또는 후에 3개의 Tanganil®(또는 균등한) 정제로서, 점심식사 전, 아침식사와 함께 또는 후에 3개의 추가 정제로서, 및 저녁식사 전, 아침식사와 함께 또는 후에 3개 추가 정제로서 투여될 수 있다.

[0061] 본 개시내용에 따른 아세틸-류신의 투여는 대상체가 신경퇴행성 질병의 유전적, 생화학적, 또는 다른 유사한 식별 가능한 마커를 갖는 것으로 밝혀지기 전 또는 밝혀진 후에, 예를 들어, 이전의 경우에서, 대상체가 신경퇴행성 질병을 갖는 것으로 의심되거나 신경퇴행성 질병을 가질 위험이 있을 때, 개시될 수 있다. 투여는 대상체가 신경퇴행성 질병의 유전적, 생화학적, 또는 다른 유사한 식별 가능한 마커를 갖는 것으로 밝혀진 시점에 또는 대략 그러한 시점에 개시될 수 있다. 유사하게, 투여는 대상체가 신경퇴행성 질병으로 진단되기 전, 진단된 시점에 또는 대략 그러한 시점에, 또는 진단된 후에, 예를 들어, 대상체가 신경퇴행성 질병의 유전적, 생화학적,

또는 다른 유사한 식별 가능한 마커를 갖는 것으로 밝혀지기 전, 밝혀진 시점에 또는 대략 그러한 시점에, 또는 밝혀진 후에, 개시될 수 있다. 아세틸-류신의 투여는 대상체가 증상을 나타내거나 무증상일 때 개시될 수 있다. 특히, 본 개시내용에 따른, 아세틸-류신으로의 치료의 장점들 중 하나는, 아세틸-류신의 투여가 대상체가 신경퇴행성 질병의 유전적 및/또는 생화학적 마커를 갖는 것으로 밝혀진 후에 그러나, 대상체가 (유전적 및/또는 생화학적 마커 이외에, 즉, 대상체가 무증상임) 신경퇴행성 질병의 증상을 나타내기 전 또는 대상체가 질병의 특징으로 여겨지는 하나 이상의 증상을 나타내기 전에 가능한 한 조기에 개시될 수 있다는 것이다. 치료는 본원에 기술된 바와 같이, 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 개시를 지연시킬 수 있다. 치료는 또한, 본원에 기술된 바와 같은 기간 동안 지속될 수 있다.

[0062] 본원에 논의된 바와 같이, 본 개시내용에 따른 아세틸-류신으로 치료의 장점은 아세틸-류신이 예를 들어, 전형적인 질병 진행과 비교하여 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키거나 심지어 역전시키기 위해 긴 시간에 걸쳐 투여될 수 있다는 것이다. 치료 기간은 예를 들어, 약 7일 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 1개월 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 또는 약 2개월 이상일 수 있다. 일 구현예에서, 이는 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상, 또는 약 6개월 이상이다. 치료 기간은 약 1년 이상, 약 2년 이상, 약 4년 이상, 약 5년 이상, 또는 약 10년 이상일 수 있다. 치료 기간은 환자의 일생일 수 있다.

[0063] 투여 형태, 용량, 투약 스케쥴 및 치료 기간의 임의의 및 모든 조합은 본 발명에 의해 구상되고 포함된다. 일 구현예에서, 용량은 하루에 1회, 2회 또는 3회 투여 시에, 약 2개월 이상의 치료 기간 동안 하루에 약 4 g 내지 약 10 g이다. 다른 구현예에서, 용량은 하루에 1회, 2회 또는 3회 투여 시에, 약 6개월 이상의 치료 기간 동안, 하루에 4 g 초과 및 5 g 이하이다. 투여 형태는 고체 경구 투여 형태, 특히, 정제일 수 있다.

[0064] 약제 조성물은 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하기 위한 단일치료법(예를 들어, 활성제 단독 사용)으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 약제 조성물은 예를 들어, 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하기 위한, 다른 공지된 치료법에 대한 부가물로서, 또는 이와 함께 사용될 수 있다.

[0065] 신경퇴행성 질병은 리소좀 기능장애(예를 들어, 리소좀 축적 결함)와 관련될 수 있지만, 반드시 그러할 필요는 없다. 리소좀 기능장애와 관련된, 본 개시내용에 따른, 신경퇴행성 질병은 알렉산더병, 알파병, 뇌성 마비, 코케인 증후군, 피질기저 변성, HIV-관련 치매, 케네디병, 신경 보렐리아증, 원발성 측삭 경화증, , 레프섬병, 쉴더 질병, 악성 빈혈에 대해 2차적인 아급성 연합성 척수변성증, 근위 우성을 갖는 유전성 운동 및 감각 신경병증, 불안정 헤지호그 증후군(WHS), 진행성 근위축증(뒤시엔느-아랑 근위축증), 진행성 숨뇌 마비, 거짓숨뇌 마비, HIV-관련 신경인지 장애(HAND), 혈관 파킨슨증, 하체 파킨슨 증후군, 소뇌 하향 안진, 및 척수소뇌성 실조증(SCA) 4, 척수소뇌성 실조증(SCA) 5(링컨 실조증), 척수소뇌성 실조증(SCA) 8, 척수소뇌성 실조증(SCA) 10, 척수소뇌성 실조증(SCA) 11, 척수소뇌성 실조증(SCA) 12, 척수소뇌성 실조증(SCA) 13, 척수소뇌성 실조증(SCA) 14, 척수소뇌성 실조증(SCA) 15/16, 척수소뇌성 실조증(SCA) 18(실조증을 갖는 감각/운동 신경증), 척수소뇌성 실조증(SCA) 19/22, 척수소뇌성 실조증(SCA) 20, 척수소뇌성 실조증(SCA) 21, 척수소뇌성 실조증(SCA) 23, 척수소뇌성 실조증(SCA) 25, 척수소뇌성 실조증(SCA) 26, 척수소뇌성 실조증(SCA) 27, 척수소뇌성 실조증(SCA) 29, 척수소뇌성 실조증(SCA) 30, 척수소뇌성 실조증(SCA) 31, 척수소뇌성 실조증(SCA) 32, 척수소뇌성 실조증(SCA) 35, 척수소뇌성 실조증(SCA) 36, 간헐성 실조증(EA) 1, 간헐성 실조증(EA) 2, 간헐성 실조증(EA) 3, 간헐성 실조증(EA) 4, 간헐성 실조증(EA) 5, 간헐성 실조증(EA) 6, 간헐성 실조증(EA) 7, 척수소뇌성 실조증(SCA) 28, 척수소뇌성 실조증(SCA) 24(척수소뇌성 실조증 상염색체 열성 타입 4(SCAR4); 단속 침입을 갖는 척수소뇌성 실조증), 척수로, 눈돌림실행증 타입 1을 갖는 실조증(AOA1), 눈돌림 운동 불능 타입 2를 갖는 실조증(AOA2), 제4형 눈돌림실행증을 갖는 실조증(AOA4), 척수소뇌성 실조증 상염색체 열성 타입 10(SCAR 10), 미토콘드리아 열성 실조증 증후군(MIRAS), 근간대성 발작 근증 감각 실조증(MEMSA), 감각실조 신경병증 구음 장애 안근마비(SANDO), 유아 발명 척수소뇌성 실조증, 유전성 강직성 하반신마비 7(HSP SPG7 유전자), 미토콘드리아 미오패치, 뇌병증, 락타사이도스증, 뇌졸중 증후군(MELAS), 불균일적색근섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF), 신경원성 근육 약화, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP), 컨스-세르(KSS), 취약 X 떨림/실조증 증후군 (FXTAS), Arts 증후군, X-연관 척수소뇌성 실조증 1, X-연관 척수소뇌성 실조증 2, X-연관 척수소뇌성 실조증 3, X-연관 척수소뇌성 실조증 4 or X-연관 척수소뇌성 실조증 5를 포함하는 소뇌성 실조증, 크리스찬슨 타입 X-연관 증후군 정신 지체, X-연관 철적혈모구 빈혈, 특발성 후기 발병 소뇌성 실조증, 알 수 없는 병인학의 산발적 성인 발병 실조증(SAOA), 및 소뇌성 실조증, 신경증, 전정 무반사 증후군(CANVAS)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 리소좀 기능장애와 관련이 없는 신경퇴행성 질병은 피질기저 변성, SCA 28, 및 AOA4이다.

[0066] 상기에 언급된 바와 같이, 다수의 신경퇴행성 지병은 리소좀 기능장애와 관련이 있으며, 이는 신경퇴행성 리소좀 축적 장애(LSD) 및 리소좀 결함에 대한 관련이 제안된 여러 다른 신경퇴행성 질환 둘 모두를 포함한다[예를 들어, Boman *et al.*, *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 6, no. 2, pp. 307-315 (May 2016); Makioka *et al.*, *Neuroreport*, 23(5)1270-276 (March 2012); Orr *et al.*, *Alzheimer's Research & Therapy*, 5:53 (Oct. 2013); Barlow *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 18;97(2):87i-6 (2000) 참조].

[0067] 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 리소좀 기능장애(예를 들어, 리소좀 축적 결함)에 관련된다. 리소좀 기능장애와 관련된, 본 개시내용에 따른, 신경퇴행성 질병은 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 카나반병, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, 루이소체 치매, 다계통 위축증(MSA-P/MSA-C), 다발성 경화증, 기면증, 파킨슨병, 스미스 램리 오피츠 증후군(SLOS)(선천성 콜레스테롤 합성 이상), 탄지에르병, 펠리쩨우스-메르쯔바하병, 피크병, 염색체 17과 관련된 전측두엽 치매 및 파킨슨증, 스크래피, 전염성 밍크 뇌병증, 만성 소모성 질병, 소 해면상 뇌증(BSE), 고양이과 해면상 뇌증, 외래성 유제류 뇌병증, 쿠루병, 크로이트펠츠 야곱병, 게르스트만 슈트로이슬러 샤인커 증후군, 및 치명적 가족성 불면증을 포함하는 프리온병, 진행성 핵상성 마비, 척수성 근위축증, 신경퇴행성 LSD, 및 척수소뇌성 실조증(SCA) 1, 척수소뇌성 실조증(SCA) 2, 척수소뇌성 실조증(SCA) 3(마카도 조셉 질병), 척수소뇌성 실조증(SCA) 6, 척수소뇌성 실조증(SCA) 7, 척수소뇌성 실조증(SCA) 17, 시상핵적핵창백핵시상하핵 위축증, 샤를부아-사기네이의 상염색체 열성 강직 실조증(ARSACS), 상염색체 열성 소뇌성 실조증 타입 1(보스의 열성 실조증(RAB), SYNE-1 돌연변이), 상염색체 열성 소뇌성 실조증 타입 2(척수소뇌성 실조증 상염색체 열성 9, SCAR9), 비타민 E 결핍을 갖는 실조증(AVED), 실조증 모세혈관확장증(루이스 바르병), 프리드리히 실조증(FRDA), 및 코엔자임 Q10 결핍을 갖는 실조증을 포함하는 소뇌성 실조증을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 리소좀 기능장애와 관련된 신경퇴행성 질병은 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 카나반병, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, 다계통 위축증(MSA-P/MSA-C), 다발성 경화증, 기면증, 파킨슨병, 스미스 램리 오피츠 증후군(SLOS)(선천성 콜레스테롤 합성 이상), 탄지에르병, 펠리쩨우스-메르쯔바하병, 피크병, 전측두엽 치매, 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매, 프리온병, 진행성 핵상성 마비, 및 척수근위축증으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 리소좀 기능장애와 관련된 신경퇴행성 질병은 ALS, MSA-P, MSA-C, 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, SCA 28, SCA 1, 및 알츠하이머병으로부터 선택된다.

[0068] 신경퇴행성 LSD는 세포 기능장애 및 신경퇴행을 야기시키는 소화되지 않거나 일부 소화된 거대분자의 축적에 의해 특징되며, 이는 종종 진행적이어서 신체적 장애 및/또는 정신적 저하를 야기시킨다. 이러한 것은 삶의 처음 몇 년 동안 출현하는 경향이 있으며, 시만 진행은 빈번한 입원을 초래한다. 치료를 받지 않는 경웨, 환자는 종종 10대 중반에 사망한다. 성인-발병 환자가 또한 기술되었다. 본 개시내용에 따른, 신경퇴행성 LSD는 신경 세로이드 리포푸신증(타입 1-10), 고셔병 타입 2/3(신경병), 크라베병, 다종 술파타아제결손증, 뮤코지질증 I, 뮤코지질증 II, 및 뮤코지질증 IV를 포함하는 뮤코지질증, A형 니만-피크병, B형 니만-피크병, C형 니만-피크병, 유아 발병 폼페병, 후기 발병 폼페병, 테이색스병, 샌드호프병, 파아버 질병, 갈락토시알리도시스, 파브리병, 쉰들러병, GM_1 강글리오시드증, AB 변이체 GM_2 강글리오시드증, 이염색백색질장애(MLD), MPS IH, MPS IS, MPS IH-S, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS HID, 및 MPS VII을 포함하는 뮤코다당증, 베타-만노시드증, 아스파르틸글루코사민뇨, 푸코사이드축적증, 살라병, 유아 자유 시알산 축적 질병(ISSD), 및 다논병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 LSD는 NPC, NPA, 뮤코지질증 II, MPS IIIB, 아스파르틸글루코사민뇨, 뮤코지질증 IIIA, MPS VII, 샌드호프병, 테이색스병, AB 변이체 테이색스병, 및 GM_1 강글리오시드증으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 신경퇴행성 LSD로부터 선택되지 않는다.

[0069] 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 운동 뉴런 질병이다. 일 구현예에서, 운동 뉴런 질병은 일차성 측삭 경화증, 진행성 근위축증, 진행성 숨뇌 마비, 거짓숨뇌 마비, ALS, 알츠하이머병, 카나반병, 전측두엽 변성, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 기면증, 파킨슨병, 펠리쩨우스-메르쯔바하병, 및 척수근위축증으로부터 선택된다.

[0070] 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 소뇌성 실조증이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 니만-피크병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 C형 니만-피크이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 A형 니만-피크이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 파킨슨증이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 신경세포병증 고셔병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 테이색스병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 샌드호프병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 파브리병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 GM1 강글리오시드증이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 루이스-바르 증후군이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 알츠하이머병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 파킨슨병이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 다계통 위축증이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 C형 다계통 위축증(MSA-C)이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 P형 다계통 위축증

(MSA-P)이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 전측두엽 치매이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 하체 파킨슨 증후군이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 피질기저핵-변성-증후군이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 진행성 핵상 마비이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 소뇌 하향 안진이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 SCA 28이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 실조증 모세혈관확장증이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 SCA_1이다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 AOA_4이다.

[0071] 파킨슨병(PD)의 주요 증상은 경직, 떨림, 및 느린 움직임을 포함한다. 이러한 증상이 관련된 다른 질병이 존재한다. 이러한 질병 및 PD 자체는 용어 파킨슨증에 속한다. PD는 1차 파킨슨증으로서 지칭될 수 있다. 파킨슨증의 다른 예는 다계통 위축증; 진행성 핵상성 마비; 정상 압력 뇌수종; 및 혈관 또는 동맥경화 파킨슨증을 포함한다. PD가 아닌, 파킨슨증으로서 분류될 수 있는 그러한 질병은 또한, "파킨슨-플러스 증후군"으로서 지칭될 수 있다. PD 환자와는 달리, 파킨슨-플러스 증후군을 갖는 개인은 L-Dopa에 반응하지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "파킨슨증"은 주요 증상이 휴식시 떨림, 경직, 운동의 둔화 및 자세 불안정성인 운동 증후군을 지칭할 수 있다. 파킨슨 증후군은 이의 기원에 따라, 4가지의 하위유형으로 나누어질 수 있다: 1차 또는 특발성; 2차 또는 후천성; 유전 파킨슨증; 및 파킨슨 플러스 증후군 또는 다계통 퇴화. 일 구현예에서, 파킨슨증은 파킨슨 플러스 증후군 또는 다계통 퇴화이다.

[0072] 일 구현예에서, 파킨슨증은 혈관(동맥경화) 파킨슨증, 하체 파킨슨증, 지배적인 파킨슨증을 갖는 다계통 위축증(MSA-P), 소뇌 특성을 갖는 다계통 위축증(MSA-C; 산발적 올리브교소뇌 위축증(OPCA)), 샤이 드레거 증후군, 진행성 핵상 마비(스틸-리처드슨-올스제브스키 증후군), 루이소체 치매, 피크병, 또는 염색체 17과 관련된 전측두엽 치매 및 파킨슨증이다.

[0073] 니만-피크병은 상염색체 열성 LSD의 이종 그룹이다. 일반적인 세포 특성은 단핵 포식세포 및 조직질실 조직에서 비정상적인 스핑고미엘린(SM) 축적뿐만 아니라 (헤파토)비장 비대증을 포함한다. 니만-피크병(A-C)의 3가지 주요 하위그룹 중에서, NPC(종래에 NPC 및 NPD로서 분류되었고, 현재 단일 질병인 것으로 인식됨)는 후기 엔도솜/리소좀 구획에서 비에스테르화된 콜레스테롤의 비정상적인 세포내 콜레스테롤 이동-유도 축적에 의해 야기된 치명적인 신경내장 LSD로서 분류된다. CNS 외부에서, NPC의 세포 특징은 후기 엔도솜/리소좀 구획 내에서 비에스테르화된 콜레스테롤 및 다른 지질(예를 들어, GSL)의 비정상적인 축적을 포함한다. 반대로, CNS에서 콜레스테롤이 상승하지 않았지만(변화된 분포를 가지지만) GSL의 수준은 매우 상승된다. 진행성 신경퇴행은 특히 소뇌에서 GABAergic Purkinje 뉴런의 순차적 퇴화에 의해 특징되며, 이는 소뇌성 실조증의 발병 및 진행 및 NPC의 과정 동안 나타나는 신경학적 기능장애의 다른 양태와 유사하다. 유전 연구에서는, NPC 질병이 Npc1 또는 Npc2 유전자 중 어느 하나의 돌연변이에 의해 야기됨을 나타내었다. 이러한 2 유전자들 간의 정확한 기계적 연관성은 알려져 있지 않으며, 이러한 단백질의 기능적 역할은 불가사의하다. NPC_1은 후기 엔도솜/리소좀의 제한 막의 다중막 관통 단백질을 엔코딩하는 반면, NPC_2는 리소좀의 가용성 콜레스테롤 결합 단백질이다. NPC_1이 비활성될 때, 스핑고신은 저장되는 제1 지질이며, 이는 NPC_1이 리소좀으로부터 스핑고신의 이송에 역할을 함을 시사하는 것이며, 여기서, 이는 대개 스핑고리피드 이화작용의 일부로서 발생된다. 상승된 스핑고신은 또한, 산성 저장소로의 칼슘 진입의 결함을 야기시켜, 이러한 구획으로부터 매우 감소된 칼슘 방출을 야기시킨다. 이는 이후에, 후기 엔도솜-리소좀 융합을 방지하는데, 이는 칼슘 의존 과정으고, 후기 엔도사이트 경로를 통해 이송하는 카고(cargo)인 지질(콜레스테롤, 스핑고미엘린 및 글리코스핑고리피드)의 2차 축적을 야기시킨다. NPC_1 기능을 억제하는 것의 다른 2차적인 결과는 결함이 있는 엔도사이토시스 및 자가 소화 액포를 제거하는데 실패를 포함한다. NPC_1/NPC_2 세포 경로가 후기 엔도솜에서 이의 생존을 증진시키기 위해 병원성 마이코박테리아에 의해 타겟화됨을 나타내었다.

[0074] NPC 마우스 모델은 예를 들어, 알츠하이머병(AD)을 갖는 다수의 병리학적 특성을 공유한다. 미세관-관련 단백질 1A/1B-경쇄 3-포스파티딜에탄올아민 컨쥬게이트(LC3-II) 수준은 종래에 NPC 마우스에서 상승되는 것으로 보고되었다. LC3-II는 자가포식소체 형성의 마커이며, 증가된 수준의 LC3-II는 자가 소화 액포의 손상된 제거를 반영할 수 있다. 자가염색체가 형성되지만, 제거되지는 않는다. 자가소화작용은 AD에서 손상되며, AD 뇌는 LC3-II의 증가된 수준을 나타낸다. 또한, 아밀로이드 전구체 단백질(APP)은 단백질분해가 베타 아밀로이드(Aβ)를 생성시키는 전구체 분자이다. Aβ 플라크는 AD 뇌의 특징이고, 질병 병리학에서 원인 인자로 제안되었다. Aβ에 대한 APP의 단백질분해에서 중간체인 아밀로이드 전구체 단백질 C-말단 단편(APP-CTF)은 AB 뇌에서 축적하고, 또한, NPC_1 마우스의 뇌에서 점진적으로 축적한다.

[0075] 테이색스병은 β-헥소사미니다아제의 A 아이소자임의 결핍으로 인해 CNS 조직에서 특히 특징적인 치명적인 유전적 지질 대사 장애이다. β-헥소사미니다아제의 하위단위를 엔코딩하는 HEXA 유전자의 돌연변이는 A 아이소자임 결핍을 야기시킨다. 테이색스는 결핍성 GM_2 강글리오사이드 퇴화에 의해 특징되는 GM_2 강글리오시드증인 장애 그룹의 프로토타입이다. GM_2 강글리오사이드(모노시알릴화 강글리오사이드 2)는 이미 태아 삶에서 개시하는 뉴런에 축적한다.

[0076] 샌드호프병은 β-헥소사미니다아제의 A 및 B(기본) 아이소자임 둘 모두의 결핍으로부터 형성된다. β-헥소사미니다아제의 β-하위단위를 엔코딩하는 HEXB 유전자의 돌연변이는 B 아이소자임 결핍을 야기시킨다.

[0077] GM_1 강글리오시드증은 GM_1 강글리오사이드(모노시알릴화된 강글리오사이드 1)의 리소좀 축적을 야기시키는, β-갈락토시다아제의 결핍에 의해 야기된다.

[0078] 파브리병은 세라마이드 트리헥소사이드의 리소좀 축적을 야기시키는, α-갈락토시다아제의 결핍에 의해 야기된다.

[0079] 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 소뇌성 실조증이 아니다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 니만 피크병이 아니다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 C형 니만 피크병이 아니다. 일 구현예에서, 신경퇴행성 질병은 소뇌성 실조증 또는 니만 피크병(예를 들어, C형 니만 피크병)이 아니다.

[0080] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 니만-피크병(예를 들어, C형 또는 A형 니만-피크) 또는 제II형 뮤코지질증과 관련된 체중 손실, 보행 퇴화, 및/또는 운동 기능 퇴화를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 니만-피크병(예를 들어, C형 또는 A형 니만-피크) 또는 제II형 뮤코지질증과 관련된 체중 손실, 보행 퇴화, 및/또는 운동 기능 퇴화의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거, 또는 지연 또는 역전시킬 수 있다. 일 구현예에서, 체중 손실, 보행 퇴화, 및/또는 운동 기능 퇴화는 A형 니만-피크 또는 제II형 뮤코지질증과 관련이 있다.

[0081] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 샌드호프병과 관련된 보행 퇴화, 운동 기능 퇴화 및/또는 감소된 이동성을 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 샌드호프병와 관련된 보행 퇴화, 운동 기능 퇴화, 및/또는 감소된 이동성의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0082] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 테이색스병과 관련된 감소된 조정, 떨림, 감소된 이동성, 인지 장애, 및/또는 보행 퇴화를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 테이색스병과 관련된 감소된 조정, 떨림, 감소된 이동성, 인지 장애, 및/또는 보행 퇴화의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0083] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 언어능력 퇴화(예를 들어, 언어능력의 유창성 및/또는 음성 변조), 보행 퇴화, 감소된 이동성, 감소된 삼킴 기능, 및 근위축성 측삭 경화증(ALS)과 관련된 마비를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 언어능력 퇴화(예를 들어, 언어능력의 유창성 및/또는 음성 변조), 보행 퇴화, 감소된 이동성, 감소된 삼킴 기능, 및 ALS와 관련된 마비의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 ALS와 관련된 감소된 수면 질을 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 ALS와 관련된 감소된 수면 질의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0084] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 다계통 위축 소뇌 유형(MSA-C)과 관련된 언어능력 퇴화, 보행 퇴화, 및/또는 증가된 낙상 경향을 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 MSA-C와 관련된 언어능력 퇴화, 보행 퇴화, 및/또는 증가된 낙상 경향의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0085] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매와 관련된 보행 퇴화, 증가된 낙상 경향, 및/또는 언어능력 퇴화를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매와 관련된 보행 퇴화, 증가된 낙상 경향, 및/또는 언어능력 퇴화의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0086] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 피질기저핵-변성-증후군과 관련된 증가된 낙상 경향 및/또는 보행 퇴화를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 피질기저핵-변성-증후군과 관련된 증가된 낙상 경향 및/또는 보행 퇴화의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0087] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 진행성 핵상 마비와 관련된 보행 퇴화를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 진행성 핵상 마비와 관련된 보행 퇴화의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0088] 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 소뇌 하향 안진과 관련된 동요시, 공간적 방향의 퇴화, 시력의 퇴화, 및/또는 자세 흔들림 증가를 치료한다. 예를 들어, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 소뇌 하향 안진과 관련된 동요시, 공간적 방향의 퇴화, 시력의 퇴화, 및/또는 자세 흔들림 증가의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 진행을 제거하거나, 지연 또는 역전시킬 수 있다.

[0089] 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법으로서, 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0090] 제제의 "치료학적 유효량"은 대상체에 투여될 때, 본 개시내용에 대해 치료적 및/또는 예방적일 수 있는, 요망되는 효과를 형성시키기 위해 요구되는 제제의 양인 임의의 양이다. 용량은 다양한 파라미터, 예를 들어, 사용되는 아세틸-류신의 특정 형태; 치료받는 환자의 연령, 체중 및 상태; 질병의 타입; 투여 경로, 및 요망되는 요법에 따라 결정될 수 있다. 의사는 임의의 특정 환자에 대한 요망되는 투여 경로 및 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 일일 용량은 1 kg 당 약 10 내지 약 225 mg, 1 kg 당 약 10 내지 약 150 mg, 또는 체중 1 kg 당 약 10 내지 약 100 mg이다.

[0091] 또한, 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하기 위한 키트로서, 질병/장애를 진단하거나 예측하기 위한 수단, 및 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 개시된다.

[0092] 신경퇴행성 질병을 진단하거나 예측하기 위한 수단은 본원에서 규정된 바와 같이, 신경퇴행성 질병을 검출하거나 이의 검출에 도움을 줄 수 있는, 특정 결합제, 프로브, 프라이머, 프라이머의 쌍 또는 조합, 항체 단편을 포함하는, 효소 또는 항체를 포함할 수 있다. 키트는 LysoTracker®를 포함할 수 있으며, 이는 형광 마커이고, Invitrogen 및 또한 Lonza 둘 모두로부터 상업적으로 입수 가능하다. LysoTracker®는 청색, 청백색, 황색, 녹색 또는 적색일 수 있다.

[0093] 키트는 또한, 본원에서 규정된 바와 같은, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 키트는 완충제 또는 수용액을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 본 발명의 방법에서 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0094] 추가 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 신경퇴행성 질병을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있는 대상체)에서 신경보호를 제공하는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시된다.

[0095] 본원에서 사용되는 "신경보호" 및 이의 동족어는 뉴런 구조의 점진적인 상실, 뉴런 기능의 점진적인 상실, 및/또는 점진적인 뉴런사를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 신경퇴행의 예방, 신경퇴행의 늦춤, 및/또는 신경퇴행의 역전된 진행을 지칭한다. 신경보호를 제공하는 것은 달리 전형적인 질병 진행에 따라 나타날 것으로 예상되는 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는 것, 신경퇴행성의 중증도를 감소시키거나 신경퇴행성 질병과 관련된 하나 이상의 기존 증상의 중증도를 감소시키거나 이를 제거하는 것, 전형적인 질병 진행과 비교하여 시간에 따른 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키는 것, 및/또는 시간에 따른 신경퇴행성 질병 또는 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키는 것을 야기시킬 수 있다. 신경보호가 제공되는 시간은 본원에 기술된 바와 같은 치료 기간과 일치할 수 있다. 치료는 예를 들어, 약 7일 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 1개월 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 또는 약 2개월 이상의 기간에 걸쳐 신경보호를 제공할 수 있다. 치료는 예를 들어, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상 또는 약 6개월 이상. 이는 예를 들어, 약 1년 이상, 약 2년 이상, 약 3년 이상, 약 4년

이상, 약 5년 이상, 또는 약 10년 이상의 기간에 걸쳐 신경보호를 제공할 수 있다. 치료는 환자의 일생에 걸쳐 신경보호를 제공할 수 있다.

[0096] 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 신경퇴행성 질병을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있는 대상체)에서 신경보호를 제공하는 방법은 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0097] 또한, 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 신경퇴행성 질병을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있는 대상체)에서 신경보호를 제공하기 위한 키트로서, 질병/장애를 진단하거나 예측하기 위한 수단, 및 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 개시된다.

[0098] 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 신경퇴행성 질병을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있는 대상체)에서 신경보호제로서의 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 추가로 포함한다.

[0099] 본원에 기술된 모든 특징들(임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면을 포함함), 및/또는 이에 따라 개시된 임의의 방법의 모든 단계는, 이러한 특징들 및/또는 단계들 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 임의의 상기 양태들과 조합될 수 있다.

[0100] **실시예**

[0101] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 상세히 설명될 것이며, 이는 대상체에서 신경퇴행성 질병을 치료하고 상기 대상체에 신경보호를 제공하는 데 아세틸-류신의 유용성을 입증한다.

[0102] **실시예 1**

[0103] **생체내 마우스 연구 - 방법**

[0104] 마우스 모델

[0105] 이러한 연구는 NPC의 믿을 만한 마우스 모델, *Npc*$_1$-/-(BALB/cNctr-*Npc1*^{m1N}/*J* 마우스를 사용하였으며, 이는 NPC$_1$ 단백질에 대해 아무 가치가 없고, 임상 질병의 모든 특징을 나타낸다(Loftus, 1997).

[0106] 이러한 돌연변이 균주는 자발적으로 발생하고, 10 내지 14주 범위의 수명을 가지고, 이에 따라, 대다수의 환자에서 질병의 과정을 더욱 급성이게 한다. 돌연변이 마우스는 질병의 근간 및 근본적인 병원성 메커니즘을 결정할뿐만 아니라 실험 요법의 평가에도 성공적으로 활용되었다. 이러한 마우스를 이용한 분석은 전체 동물, 세포, 및 분자 수준에서 수행되었다[Baudry, 2003; Smith, 2009; Cologna, 2014; Cologna, 2012]. 이는 NPC의 가장 집중적으로 연구된 동물 모델이다.

[0107] 약 4 내지 5주령 전에, *Npc*$_1$-/- 마우스는 야생형 한배 새끼로부터 구별되는 질병의 식별 가능한 행동 징후를 가지지 않는다. 5주 내지 6주까지 떨림 및 실조 보행과 같은 행동 결함의 첫 징후가 나타나며, 7주 내지 8주까지 운동 협응의 결함이 더욱 명백하게 되며, 9주 내지 10주까지 실조증이 발전되고, 식사 및 음용이 어렵게 됨에 따라 체중 감소 및 불량한 털 상태의 증가가 동반된다(인도적 종말점 적용)(Smith, 2009).

[0108] 야생형(*Npc*$_1$+/+) 한배 새끼를 대조군으로서 사용하였다.

[0109] 치료 프로토콜

[0110] *Npc*$_1$-/- 마우스의 그룹 및 *Npc*$_1$+/+ 마우스의 그룹을 젖떼기(3주령)으로부터 마우스 음식에 혼합된, 0.1 g/kg 아세틸-DL-류신으로 치료하였다. *Npc*$_1$-/- 및 *Npc*$_1$+/+ 마우스의 별도의 그룹을 대조군으로서 치료하지 않았다.

[0111] 털 상태

[0112] 아세틸-DL-류신으로 치료되거나, 치료되지 않은, *Npc*$_1$-/- 마우스의 털 상태를 9주령의 마우스에서의 간단한 관찰에 의해 비교하였다.

[0113] 체중 데이터

[0114] 동물을 1주일에 2회 계량하였다. 체중을 각 그룹에서 모든 마우스에 대해 평균처리(중간)하고, 비교하였다.

[0115] 보행 분석

[0116] 보행 분석을 제조업체 설명서에 따라 CatWalk® 15.0 시스템을 이용하여 9주령의 마우스에 대해 수행하였다(Noldus, Nottingham, UK). 동물 당 5회 기록하였다.

[0117] 측정된 CatWalk® 파라미터는 하기와 같다:

[0118] 1. 스탠드 평균: 유리판과 접촉한 발의 평균 기간(들);

[0119] 2. 스텝 사이클: 동일한 발의 2회 연속 접촉 간의 기간(들);

[0120] 3. 듀티 사이클: 스텝 사이클을 완료하는 시간과 비교한 판과 발이 접촉하는 시간의 백분율;

[0121] 4. 스텝 시퀀스(AB): LF-RH-RF-LH 교대 패턴으로 걷는데 소비되는 시간의 백분율(LF: 좌측 앞발; RH: 우측 뒷발; RF: 우측 앞발; LH: 좌측 뒷발);

[0122] 5. 케이던스: 검사에서 초당 스텝;

[0123] 6. 대각선 지지(Diagonal Support): 유리판과 대각선 발의 동시 접촉 시간의 백분율(RF&LH 또는 RH&LF).

[0124] 운동 기능 분석

[0125] 운동 기능 분석을 제조업체 설명서에 따라 개방 필드 활성 모니터(Open Field Activity Monitor)를 이용하여 8주령 및 9주령의 마우스에서 수행하였다(Linton Instruments, Amlogger Software). 각 마우스를 침구가 있는 플라스틱 케이지에 배치시키고, 5분 동안 분석하였다. 후부(rear)를 수작업으로 카운팅하였다.

[0126] 측정된 운동 기능 파라미터는 하기와 같다:

[0127] 1. 중심 양육: 뒷다리가 지지되지 않은 상태에서 마우스 양육;

[0128] 2. 양육: 뒷다리가 케이지 벽에 지지된 및 지지되지 않은 상태에서 마우스 양육;

[0129] 3. 활동: 보행을 포함하는 동물의 규칙적인 이동;

[0130] 4. 전후(Front to Back; FR) 카운트: 동물을 케이지의 전면에서 후면으로의 이동;

[0131] 5. 활동 시간: 움직임과는 무관한 활동성의 기간(s/분);

[0132] 6. 이동 시간: 이동성의 기간(s/분);

[0133] 7. 양육 시간: 임의의 양육 기간.

[0134] **결과**

[0135] 털 상태

[0136] 도 1b는 치료되지 않은 *Npc*$_1$-/- 연령 매칭된 한배 새끼를 도시한 것이다. *Npc*$_1$-/- 마우스는 식사 및 음용이 어렵게 되었기 때문에, 9주령에서 불량한 털 상태를 갖는 것으로 관찰되었다(도 1b 참조).

[0137] 대조적으로, 도 1a는 젖떼기로부터의 아세틸-DL-류신으로 치료된 *Npc*$_1$-/- 마우스를 도시한 것이다. 아세틸-DL-류신으로 치료된 *Npc*$_1$-/- 마우스는 야생형(*Npc*$_1$+/+) 한배 새끼를 연상케하는 매끄럽고 광택이 나는 코트를 가졌다(도 1a 참조).

[0138] 체중 데이터

[0139] 도 2a에서 알 수 있는 바와 같이, 야생형 (*Npc*$_1$+/+) 마우스는 연구 기간 동안, 즉, 3주령에서 10주령까지 점진적으로 체중이 증가하였다. 또한, 도 2a에는, 각 시점에서 마우스 그룹 당 평균 체중을 도시한 것이다(*Npc*$_1$-/- 치료되지 않음, n = 1; *Npc*$_1$-/- 아세틸-DL-류신 0.1 g/kg, n = 3; *Npc*$_1$+/+ 치료되지 않음, n = 3; *Npc*$_1$+/+ 아세틸-DL-류신 0.1 g/kg, n = 2).

[0140] 아세틸-DL-류신으로의 치료는 이러한 체중 증가에 대해 유의미한 효과를 가지지 않는다.

[0141] *Npc*$_1$-/- 마우스는 초기에 거의 *Npc*$_1$+/+ 대조군과 동일한 방식으로 체중이 증가하였다. 그러나, *Npc*$_1$-/- 마우스는

이후에, 6주령부터 체중이 줄어들기 시작하였다. 연구의 종료 시에(10주령), 마우스는 거의 단지 4주령 정도로 작은 체중을 가졌다.

[0142] 아세틸-DL-류신으로의 치료는 치료되지 않은 그룹과 비교하여 이러한 체중 손실 증상을 2주까지 지연시켰다.

[0143] 아세틸-DL-류신으로 치료되거나 치료되지 않은 Npc_1-/- 마우스의 체중 변화의 비교는 도 2b에 도시되어 있다. 특히, 도 2b는 단지 *Npc*$_1$-/- 마우스에 대한, 각 시점에서 마우스 당 체중 변화(%)를 도시한 것이다. 체중 손실 지연에 있어서 아세틸-DL-류신의 유익한 효과는 이러한 도면으로부터 명백하게 입증된다.

[0144] 보행 분석

[0145] 보행 분석 결과는 도 3에 도시되어 있다. 대각선 지지, 케이던스 및 스텝 시퀀스 데이터는 각각 도 3a 내지 도 3c에 도시되어 있다. 도 3d 및 도 3e는 앞발(FP) 데이터를 도시한 것이다(도 3d에서 스탠드 평균 및 스텝 사이클; 도 3e에서 듀티 사이클). 도 3f 및 도 3g는 뒷발(HP) 데이터를 도시한 것이다(도 3f에서 스탠드 평균 및 스텝 사이클; 도 3g에서 듀티 사이클). 데이터는 평균 ± SEM로서 표현된다. 치료되지 않은 *Npc*$_1$+/+에 대해 n=3, 치료된 *Npc*$_1$+/+에 대해 n=2, 치료되지 않은 *Npc*$_1$-/-에 대해 n=1(이에 따라, 통계학적 분석이 수행되지 않음), 치료된 *Npc*$_1$-/-에 대해 n=3.

[0146] 각 그래프에서 첫번째 막대는 야생형 (*Npc*$_1$+/+) 마우스의 보행 성질을 도시한 것이다.

[0147] 각 그래프에서 두번째 막대는 아세틸-DL-류신으로 치료된 야생형 (*Npc*$_1$+/+) 마우스의 보행 성질을 도시한 것이다. 마우스와 이의 치료되지 않은 한배 새끼 간의 보형 성질은 유의미하게 차이가 나지 않았다.

[0148] 각 그래프에서 세번째 막대는 *Npc*$_1$-/- 마우스의 보행 성질을 도시한 것이다. 전체적으로, 이러한 마우스는 Npc_1+/+ 마우스와 비교하여 불량한 보행을 나타내었다. 임의의 경우에 대각선 지지(도 3a) 또는 스텝 시퀀스(도 3c)에서 임의의 경우 극도의 작은 시간이 소비된 마우스 및 스탠드 평균(도 3f) 및 듀티 사이클(도 3g)에서의 이의 뒷발 기능은 또한, 크게 방해되었다.

[0149] 각 그래프에서 네번째 막대는 아세틸-DL-류신으로 치료된 *Npc*$_1$-/- 마우스의 보행 성질을 도시한 것이다. 이러한 마우스는 이의 치료되지 않은 한배 새끼와 비교하여 유의미하게 개선된 보행을 나타내었다. 실제로, 이러한 것은 *Npc*$_1$+/+ 마우스와 유사한 보행 성질을 나타내었다.

[0150] 운동 기능 분석

[0151] 8주령의 분석은 *Npc*$_1$-/-와 야생형 (*Npc*$_1$+/+) 마우스 간의 운동 기능 성질의 차이를 나타내지 않았다(데이터는 미도시됨).

[0152] 그러나, 9주령까지, 운동 협응의 결함은 명백하게 되었다.

[0153] 9주에 운동 기능 분석 결과는 도 4에 도시되어 있다. 중심 양육, 활동, 양육 및 전후(FR) 카운트는 각각 도 4a 내지 도 4d에 도시되어 있다. 활동 시간, 이동 시간, 양육 시간 및 전체 수동 양육 카운트는 각각 도 4e 내지 도 4h에 도시되어 있다. 데이터는 평균 ± SEM로서 표현된다. 치료되지 않은 *Npc*$_1$+/+에 대해 n=3, 치료된 *Npc*$_1$+/+에 대해 n=2, 치료되지 않은 *Npc*$_1$-/-에 대해 n=1(이에 따라, 통계학적 분석이 수행되지 않음), 치료된 *Npc*$_1$-/-에 대해 n=3.

[0154] 각 그래프에서 첫번째 막대는 야생형 (*Npc*$_1$+/+) 마우스의 운동 기능 성질을 도시한 것이다.

[0155] 각 그래프에서 제2 막대는 아세틸-DL-류신으로 치료된 야생형 (*Npa*+/+) 마우스의 운동 기능 성질을 도시한 것이다. 이러한 마우스와 이의 치료되지 않은 한배 새끼 간의 운동 기능 성질이 유의미하게 차이가 나지 않았다.

[0156] 각 그래프에서 제3 막대는 *Npc*$_1$-/- 마우스의 운동 기능 성질을 도시한 것이다. 전체적으로, 이러한 마우스는 *Npc*$_1$+/+ 마우스와 비교하여 불량한 운동 기능을 나타내었다. 마우스는 임의의 경우, 지지되지 않은 이의 뒷다리(패널 A) 상의 양육(패널 H)을 극히 적은 시간을 소비하였다.

[0157] 각 그래프에서 네번째 막대는 아세틸-DL-류신으로 치료된 *Npc*$_1$-/- 마우스의 운동 기능 성질을 도시한 것이다.

이러한 마우스는 이의 치료되지 않은 한배 새끼와 비교하여 유의하게 개선된 운동 기능을 나타내었다. 실제로, 이러한 것은 *Npc*$_1$*+/+* 마우스와 유사한 운동 기능 성질을 나타내었다.

[0158] 수명

[0159] 또한, 아세틸-DL-류신(3주령으로부터 0.1 g/kg)으로 *Npc*$_1$*-/-* 마우스의 치료가 수명의 통계학적으로 유의미한 증가와 관련이 있다는 것이 관찰되었다(도 5). 이러한 데이터는 질병의 발병을 지연시키는데 아세틸-류신의 효과를 추가로 지시한다.

[0160] **결론**

[0161] *Npc*$_1$*-/-* 마우스가 5 내지 6주령으로부터의 야생형 한배 새끼로부터 이를 구별하는 질병의 식별 가능한 징후를 갖는 경우에, 젖떼기로부터 아세틸-DL-류신으로 치료된 *Npc*$_1$*-/-* 한배 새끼는 2주 이후까지 이러한 증상을 나타내지 않았다. 아세틸-DL-류신으로 *Npc*$_1$*-/-* 마우스의 치료는 NPC 증상의 발병 및 진행을 지연하였고, 신경보호의 증거를 나타내었다.

[0162] 아세틸-DL-류신이 일반적인 신경보호를 제공하였기 때문에, NPC에 관찰된 결과가 또한 다른 신경퇴행성 장애, 및 리소좀 축적의 결함과 관련된 신경퇴행성 장애에서 관찰될 것이라는 것을 기대하는 것은 합리적이다.

[0163] **실시예 2**

[0164] **방법**

[0165] NPC 환자로부터의 섬유아세포 세포주를 3일 동안 N-아세틸-DL-류신(1 mM)으로 치료하고, 상대적 리소좀 부피를 LysoTracker, 산성 소기관에 축적하는 형광 염료를 통해 정량화하였다. 증가된 LysoTracker 형광은 리소좀 크기 및/또는 수의 증가를 나타내고, NPC 세포의 특징이다.

[0166] 또한, 니만-피크 A(NPA), 뮤코지질증 타입 II(MLII), 뮤코다당류증 타입 IIIB(MPS IIIB), 아스파르틸글루코사민뇨, 뮤코지질증 타입 IIIA(MLIIIA), 및 뮤코다당류증 타입 VII(MPS VII) 환자로부터 유도된 섬유아세포를 6일 동안 아세틸-DL-류신(1 mM)으로 치료하고, 리소좀 부피를 LysoTracker를 통해 정량화하였다.

[0167] **결과**

[0168] 1 mM N-아세틸-DL-류신으로의 경미한 임상 중증도의 NPC 환자로부터 유도된 섬유아세포의 치료는 LysoTracker 형광의 유의미한 감소와 관련이 있으며, 이는 시간에 따른 감소된 리소좀을 나타내었다(도 6a). 이러한 발견은 72시간 동안 1 mM N-아세틸-DL-류신로 치료된 가변 임상 증증도의 추가적으로 NPC 환자로부터 획득된 섬유아세포에서 반복되었다(도 6b).

[0169] NPA, 및 MLII, MPS IIIB, 아스파르틸글루코사민뇨, MLIIIA, 및 MPS VII 환자로부터 유도된 섬유아세포는 연령-매칭된 야생형 대조군에 비해 상승된 LysoTracker 형광 수준을 갖는 것으로 관찰되었다(도 6c 내지 도 6h). 이는 건강한 개체로부터의 섬유아세포와 비교하여 지질 축적 결과로서 발생하는 팽창된 리소좀을 나타낸다. 아세틸-류신으로의 치료는 각각 치료되지 않은 NPA, 및 MLII, 및 MPS IIIB 섬유아세포에 비해 NPA, 및 MLII, 및 MPS IIIB 섬유아세포 둘 모두에서의 대조군 수준까지의 LysoTracker 형광의 통계학적으로 유의미한 감소와 관련이 있고(도 6c 내지 도 6e), 각각 치료되지 않은 아스파르틸글루코사민뇨, MLIIIA, 및 MPS VII 섬유아세포에 비해 아스파르틸글루코사민뇨, MLIIIA, 및 MPS VII 섬유아세포의 대조군 수준까지의 LysoTracker 형광을 감소시키는 경향과 관련이 있다. (도 6f 내지 도 6h). LysoTracker 형광의 감소는 리소좀 부피의 감소를 나타내었다(도 6c 내지 도 6h 및 도 6d). 도 6a 내지 도 6d에 제시된 데이터는 각각 1 mM 아세틸-류신으로 각 세포주에 대한 6일 치료 후의 결과를 도시한 것이며, 리소좀 부피는 치료되지 않은 야생형 섬유아세포에 대한 배수 변화로서 표현된다. 별표(*/****)는 치료되지 않은 질병 섬유아세포에 대한 (0.05/0.001)의 p-값을 지시한다/.

[0170] **결론**

[0171] N-아세틸-DL-류신 치료는 리소좀 부피를 감소시킴으로써 방해받은 리소좀 저장의 정류와 관련이 있었고, 이에 따라, 아세틸-류신은 이러한 리소좀 축적 질환의 표현형을 직접적으로 교정하였다. 이러한 질병은 상이한 부류의 LSD를 나타내며, 이에 따라, 이러한 결과는 광범위한 리소좀 축적 질환에 대한 아세틸-류신의 효과의 유용성을 추가로 지지한다.

[0172] **실시예 3**

[0173] 샌드호프병은 베타-헥소사미니다아제의 베타-하위단위를 엔코딩하는, HEXB 유전자의 돌연변이의 상염색체 열성 유전으로부터 형성될 수 있는 장애이다. 이의 결과로서, GM2 강글리오사이드는 말초 및 중추신경계(CNS)의 세포에서 리소좀 내에서 분해되고 축적되지 않는다.

[0174] 이러한 연구는 문헌[Jeyakumar, M. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6388-6393]에 기술된 바와 같이, 샌드호프병의 마우스 모델, *Hexb-/-* 마우스를 이용하였다.

[0175] 야생형 ($Hexb^{+/+}$) 마우스를 대조군으로서 사용하였다.

[0176] **수명**

[0177] 아세틸-DL-류신으로의 치료는 샌드호프 마우스의 수명의 통계학적으로 유의미한 증거와 관련이 있었다(도 7a). 도 7a에서, 아세틸-류신-치료된 마우스를 3주령으로부터 0.1 g/kg 아세틸-류신으로 치료하였다. 별표(*)는 치료되지 않은 샌드호프 마우스에 대한 < 0.05의 p-값을 지시한 것이다. 데이터는 그룹 당 n=6 마우스의 평균이다. 치료 없이, 샌드호프 마우스의 평균 생존 시간은 112일이었다. 아세틸-류신(3주령 이후에 0.1 g/kg 체중)으로의 치료는 평균 수명을 120일까지 증가시켰다.

[0178] **운동 기능**

[0179] 아세틸-류신으로 샌드호프 마우스의 치료는 막대 교차 및 스텝 사이클 연구에 의해 명시된 바와 같이 운동 기능을 개선시켰다.

[0180] 막대 교차 검사

[0181] 막대 교차 검사는 마우스가 이의 앞다리에 의해 수평 막대의 중심에 매달리게 배치된 마우스에서 운동 기능을 평가하는 방법이다. 정상 운동 기능을 갖는 야생형 마우스는 이의 뒷다리를 결합할 수 있고, 이에 의해 막대의 어느 한 단부에서 플랫폼들 중 하나로 이동하고, 검사를 완료할 수 있을 것이다.

[0182] 치료되지 않은 샌드호프 마우스는 대략 11주령까지 검사를 완료할 수 있다. 이러한 시점 후에 운동 기능 및 뒷다리 이동성/인게이지먼트는 마우스가 검사를 완료할 수 없을 포인트까지 악화되었고, 막대에서 패딩된 표면 아래로 떨어질 것이다.

[0183] 아세틸-DL-류신(3주령으로부터 0.1 g/kg 체중)으로의 샌드호프 마우스 모델의 치료는 막대-교차 검사를 통해 평가된 바와 같인 개선된 운동 기능 및 뒷다리 이동성/인게이지먼트(engagement)와 관련이 있었다(도 7b). 도 7b에서, 0.1 g/kg 체중의 아세틸-류신 치료는 3주령으로부터 제공되었다. 아세틸-류신 치료된 샌드호프 마우스는 13주령(경계값 포함)까지 검사를 완료하는 능력을 보유하였다. 도시된 데이터는 그룹 당 6마리의 마우스의 평균이다. 치료된 샌드호프 마우스는 13주령(경계값 포함)까지 검사를 완료하는 능력을 보유하였다.

[0184] 스텝 사이클

[0185] 스텝 사이클은 다리에 의한 운동 동안 다리가 땅에서 떠나는 시간부터 다음 경우에 다리가 땅에서 떠나는 시간까지 소요되는 길이이다.

[0186] 스텝 사이클 시간을 치료되지 않은 및 아세틸-류신 치료된 샌드호프 모델 마우스에서 12주령에 평가하였다. 아세틸-류신 치료는 3주령으로부터 0.1 g/kg 신체 아세틸-류신으로 구성하였다.

[0187] 아세틸-류신으로의 샌드호프 마우스 모델의 치료는 유의미하게 더 빠른 전면 스텝 사이클 시간(치료되지 않은 SH 마우스에 대한 $p<0.05$), 유의미하게 더 바른 뒤 스텝 사이클 시간(치료되지 않은 SH 마우스에 대한 $p<0.01$),및 유의미하게 더 빠른 평균 스텝 사이클 시간(치료되지 않은 SH 마우스에 대한 $p<0.01$)과 관련이 있었다(도 7c). 도 7c에서, 0.1 g/kg 체중의 아세틸-류신 치료를 3주령으로부터 제공하였다. 전면 스텝 사이클은 마우스의 앞다리를 지칭하며, 뒤 스텝 사이클은 마우스 뒷다리를 지칭하며 ,평균 스텝 사이클은 모든 마우스의 다리를 고려한다. 별표(*/**/***)은 치료되지 않은 샌드호프 마우스에 대한 $< 0.05/0.01/0.001$의 p-값을 지시한다. 도시된 데이터는 평균 ± Stdev이다.

[0188] 이에 따라, 아세틸-류신 치료는 샌드호프 마우스 모델에서 더 빠른 스텝 사이클과 관련이 있었고, 이는 운동 기능의 개선을 지시할 수 있다.

[0189] **결론**

[0190] 이러한 연구에서는, 샌드호프병의 마우스 모델의 아세틸-류신 치료가 2가지 독립 실험에 의해 평가된 바와 같이

운동 기능의 개선뿐만 아니라 유의미하게 증가된 수명을 나타낼 수 있음을 입증한다.

[0191] **실시예 4**

[0192] GM2 강글리오시드증은 β-헥소사미니다아제 활성의 결함으로부터 발생한 리소좀 축적 질환의 그룹이다. 이러한 그룹은 테이색스병, 샌드호프병, 및 테이색스병의 AB 변형체를 포함한다.

[0193] GM2 환자(테이색스병, 샌드호프병, 및 테이색스병의 AB 변형체) 및 건강한 대조군으로부터 유도된 섬유아세포를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 통해 글리코스핑고리피드(GSL) 수준의 추출 및 정량화 이전에 아세틸-DL-류신(6일 동안 1 mM)으로 치료하였다.

[0194] 치료의 부재 하에서, 모든 GM2 강글리오시드증의 3가지 변이체로부터 유도된 섬유아세포는 치료되지 않은 야생형 대조군과 비교할 때 상승된 GSL 수준을 나타내었다. 모드 3가지 사례에서, 아세틸-DL-류신로의 치료(6일 동안 1 mM)는 GSL 축정의 감소와 관련이 있었다. 테이색스 질병의 경우에, 이러한 감소는 통계학적으로 유의미하다($p<0.05$). 샌드호프병 및 테이색스의 AB 변이체의 경우에, 치료와 관련된 GSL 수준이 감소되는 경향이 존재하였다. 도 8a 내지 도 8c에 나타낸 데이터는 각각 각 세포주에 대한 치료 결과를 도시한 것이며, GSL 수준은 단백질 함량에 대해 조정되었고, 치료되지 않은 야생형 섬유아세포의 수준에 대한 배수 변화로서 표현되었다.

[0195] **실시예 5**

[0196] **환자 1**

[0197] 이러한 사례 연구에서의 환자는 테이색스병으로 유전적으로 진단되고 마비성 발성장애, 떨림, 자세 및 보행의 실조증, 대부전 마비 및 근위축증을 나타낸 28세 남성이었다. 특히, 환자는 서 있거나 보행할 수 없었고, 강력한 지지와 함께 단일 스텝을 수행할 수 있고, 분명한 자세 불안정, 안구 운동 장애, 연하 장애 및 구음 장애, 및 경미한 인지 기능 장애를 가졌다. 최초 증상은 16세에서 관찰되었다.

[0198] 치료가 시작되기 전에, 환자의 검사는 15.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 또한, 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석로부터의 결과는 하기와 같다:

[0199] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 21.6초

[0200] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 48.3초

[0201] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 44.9초

[0202] MW PATA 단어 검사: 20

[0203] 몬트리올 인지 평가(MoCA): 18/30

[0204] 환자의 비디오를 또한 후속 비교를 위해 기록하였다.

[0205] 이러한 검사 다음 날에, 환자는 아세틸-류신으로 1주 동안 하루에 3 g의 용량으로, 이후에, 2주 이후 동안 하루에 5 g의 용량으로의 치료를 개시하였다.

[0206] 각각 1개월 및 4개월 후에, 치료를 계속하면서 환자를 재검사하였다. 1개월 후에, 환자는 미세 운동 기능이 개선되었고, 예를 들어, 식사 또는 음용 동안 손 떨림이 감소되었다. 보행은 크게 변하지 않았다. 4개월 후에, 환자는 약간 개선된 인지 기능을 가진 안정한 상태이었지만, 자세, 보행 및 미세한 운동 기능의 퇴행을 가졌다. 환자의 SARA 스코어 및 환자의 SCAFI 분석으로부터의 결과는 기준선과 비교하여 하기에 나타내었다.

[0207] **표 1**. 환자 평가 파라미터

[0208]

	기준선	아세틸-DL-류신으로 1개월 후	아세틸-DL-류신으로 4개월 후
SARA	15.5/40	15.5/40	17/40
8MWT	21.6 sec	7 sec	25.49 sec
9HPTD	48.3 sec	45.9 sec	48.67 sec
9HPTND	44.9 sec	40.1 sec	47.09 sec
PATA	20	22	21
MoCA	18/30	21/30	22/30

[0209] 전체적으로, 환자는 아세틸-류신 치료 후에 증상의 개선을 나타내었다.

[0210] **환자 2**

[0211] 이러한 사례 연구에서의 환자는 테이색스병으로 유전적으로 진단되고 자세 및 보행의 실조증, 미세 운동 손상, 하지의 대부전 마비, 및 근위축증을 나타낸 32세 여성이었다. 특히, 보행은 지지 없이는 가능하지 않았으며, 환자는 연하 장애 및 언어 장애, 안구 운동 장애, 및 경미한 인지 기능 장애로 고통 당하였다. 최초 증상은 7세에 관찰되었다.

[0212] 치료를 시작하기 전에, 환자의 검사는 10.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대산 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 또한, 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0213] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 12.5초

[0214] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 21.5초

[0215] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 35.5초

[0216] MW PATA 단어 검사: 18

[0217] 몬트리올 인지 평가(MoCA): 21/30

[0218] 환자의 비디오를 또한 후속 비교를 위해 기록하였다.

[0219] 검사 일에, 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량으로, 이후에 2주일 동안 계속 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-류신으로의 치료를 개시하였다.

[0220] 1개월 후에, 환자를 계속 치료하면서 재검사하였고, 환자는 증가된 발음, 개선된 자세 안정성, 및 향상된 인지 기능을 나타내었다. 자세 및 보행은 지지 없이 가능하지 않았다. 환자의 SARA 스코어 및 환자의 SCAFI 분석으로부터의 결과는 기준선과 비교하여 하기에 나타내었다.

[0221] **표 2**. 환자 평가 파라미터

[0222]

	기준선	아세틸-DL-류신으로 1개월 후
SARA	10.5/40	5/40
8MWT	12.5 sec	9.55 sec
9HPTD	21.5 sec	34.97 sec
9HPTND	35.5 sec	39.34 sec
PATA	18	17
MoCA	21/30	25/30

[0223] **환자 3**

[0224] 이러한 사례 연구에서의 환자는 테이색스병으로 유전적으로 진단되었고 수면 전에 거의 매일 간질성 경련(강장제 간헐적, 약 10초, 자기-제한), 안구 운동 장애, 구어장애, 인지 기능 및 집중의 뚜렷한 문제(신경학적 검사는 가능하지 않았다)를 갖는 8세 남성이었고, 스스로 서있거나 보행하지 못하였고, 일상 생활은 에서 매우 제한적이었다(스스로 식사, 세척 또는 입는 것이 가능하지 않음). 최초 증상은 9월령에 관찰되었다.

[0225] 치료를 시작하기 전에, 환자의 검사는 36/40의 실조증의 평가 및 등급을 위한 스케일(SARA) 스코어, 18/24의 mRDS 스코어, 50의 EQ-5D-5L 시각적 스케일, 및 18.1의 8MWT(단지 강력한 지지와 함께)를 나타내었다.

[0226] 환자는 1주일 동안 하루에 1.5 g의 용량, 이후에, 2주 동안 계속 하루에 3 g의 용량으로 아세틸-류신으로의 치료를 개시하였다.

[0227] 1개월 후에, 환자는 치료를 계속하면서 재검사하였고, 증가된 미세 운동 기능(작은 것을 움켜 잡을 수 있음), 증가된 동기부여(보행 자체를 더욱 종종 시도함), 개선된 자세 안정성, 보행 및 자세를 나타내었고, 단일 단어를 말할 수 있었다. 환자의 SARA, mRDS, EQ-5D-5L 시각적 스케일, 및 8MWT 스코어는 기준선과 비교하여 하기에 나타내었다.

[0228] **표 3**. 환자 평가 파라미터

	기준선	아세틸-DL-류신으로 1개월 후
SARA	36/40	33/40
mRDS	18/24	16/24
EQ-5D-5L 시각적 스케일	50	60
8MWT	18.1 (단지 강력한 지지와 함께)	11.75 (한 팔의 지지와 함께)

[0229]

[0230] **실시예 6**

[0231] 이러한 사례 연구에서의 환자는 GM1 강글리오시드증으로 유전적으로 진단되었고, 스스로 서 있거나 보행할 수 없고, 일상 생활에 있어서 매우 제한적이고(스스로 식사, 세척, 입는 것이 가능하지 않음), 안구 운동 장애, 구어장애, 인지 기능 및 집중의 뚜렷한 문제(신경학적 검사가 불가능함)를 갖는 13세 남성이었다. 최초 증상은 2세에 관찰되었다.

[0232] 치료를 시작하기 전에, 환자의 검사는 35/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어, 15의 mRDS 스코어, 및 50의 EQ-5D-5L 시각적 스케일을 나타내었다.

[0233] 환자는 1주일 동안 하루에 1.5 g의 용량, 이후에 2주일 동안 계속 하루에 3 g의 용량으로 아세틸-류신으로의 치료로 개시하였다.

[0234] 1개월 후에, 환자는 치료를 계속하면서 재검사하고, 적합한 일반적인 상태, 증가된 보행(더욱 능숙함), 및 자연스언 위치에서 적합한 자세를 나타내었다. 환자의 SARA, mRDS, 및 EQ-5D-5L 시각적 스케일 스코어는 기준선과 비교하여 하기에 나타내었다.

[0235] **표 4**. 환자 평가 파라미터

	기준선	아세틸-DL-류신으로 1개월 후
SARA	35/40	35/40
mRDS	15	16
EQ-5D-5L시각적 스케일	50	60

[0236]

[0237] **실시예 7**

[0238] **환자 1**

[0239] 이러한 사례 연구에서의 환자는 이전에 근위축성 측삭 경화증(ALS)으로 진단된 73세 남성이었다.

[0240] 환자의 동반증상은 지난 3년 동안의 과정에 걸쳐 진행성 구음 장애(비음 및 경련된 발성) 및 우측 배골근의 약화 및 결과적으로 족하수증에 의해 특징된다.

[0241] 임상적으로, 환자는 구근 언어능력, 우측발-배골근 및 큰 발가락-리프트, 일반화된 과장된 반사, 및 우측 하지의 경련성 톤 증가를 나타내었다. EMG는 자발적인 활성을 나타내었고, cMRT는 어떠한 병리도 나타나지 않았다.

[0242] 환자는 대략 ALS 진단 시간에 리룰졸을 갖는 약제로 개시하였다. 그러나, 임상 동반증상은 변하지 않았다.

[0243] 환자는 이후에 1주 동안 하루에 3 그램의 용량으로, 이후에, 2주 동안 계속 하루에 5 그램의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 개시하였다. 결과는 비디오에 의해 기록되었다.

[0244] 15일의 치료 후에, 건강 검진을 수행하였으며, 환자에서는 언어 능력의 유의미한 개선이 보고되었다. 환자는 더욱 능숙하게 말할 수 있었고, 약물 치료전과 비교하여 그의 목소리를 더욱 잘 변조할 수 있었다(비디오에 의해 기록됨).

[0245] 추가 20일 후에, 추가 건강 검진을 수행하였고, 환자에서는 언어능력의 추가 개선이 보고되었다. 또한, 환자에서는 보행의 개선이 보고되었다. 우측 배굴근의 마비 및 그 결과 족하수는 상당히 개선되었고, 임상적으로 거의 검출 가능하지 않았다. 또한, 환자에서는 수면의 개선이 보고되었다. 잠들기가 훨씬 빨라졌고, 더 길게 수면을

취하고, 아침에 더욱 명확하게 쉬었던 느낌을 가졌다.

[0246] 환자는 대략 다른 30일 동안 치료를 계속하였다. 환자가 치료를 중단하고 약 7일 후에, 건강 검진을 수행하였으며, 환자에서는 언어능력 또는 우측 배굴근의 마비 중 어느 하나의 추가의 주관적 개선이 보고되지 않았다. 수면이 또한 악화되었다. 추가적인 약 1 내지 2주 아세틸-류신 치료 후에, 환자에서는 언어능력의 퇴행이 보고되었다. 환자를 그러한 시간에 치료를 재개하였고, 약 2개월 후에, 적합한 동반증상이 보고되었다. 아세틸-류신 치료가 최초로 개시된 시간과 비교하여, 언어능력의 약간의 퇴행이 관찰될 수 있다.

[0247] 환자에서 어떠한 언어능력의 개선도 관찰되지 않았기 때문에, 환자는 약물 중단을 요청하였다. 대략 2 내지 3주 후에, 환자에서 다시 아세틸-DL-류신 치료의 중단 후 언어능력의 저하가 보고되었다. 환자는 치료를 재개하였고, 개선된 동반증상, 특히, 언어능력을 보고하였다.

[0248] 전체적으로, 환자는 아세틸-류신 치료 후에 증상의 개선을 나타내었다.

[0249] **환자 2**

[0250] 이러한 사례 연구에서의 환자는 종래에 ALS로 진단된 74세 남성이었다.

[0251] 환자의 동반증상은 진행성 구음 장애(비음 및 경련된 발성) 및 수반되는 연하 장애, 및 1년 동안 보행 동안 약화, 및 대략 4개월 동안 좌측 하지의 마비에 의해 특징되었다. EMG는 일반화된 및 다중상 활동 및 구근, 경부 및 요추 세그먼트에서의 만성 뉴런 손상을 나타내었다.

[0252] 환자의 임상 시험은 심각한 구음 장애, 혀의 운동저하, 미세 운동 기능의 손상과 함께 좌측 팔의 2/5 내지 3/5 마비, 일반화된 과장된 반사 및 다발형성을 나타내었다. 리룰졸을 갖는 약물은 한 달 전에 시작되었다.

[0253] 환자는 1주일 동안 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에 2주일 동안 계속 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 개시하였다.

[0254] 대략 2개월 후에, 환자는 재검사하였고, 좌측 손의 운동 기능의 진행성 퇴행이 보고되었지만, 보행의 뚜렷한 개선이 보고되었다. 또한, 연하 기능은 안정하게 유지되었다.

[0255] **환자 3**

[0256] 이러한 사례 연구에서의 환자는 종래에 ALS로 진단된 66세 남성이다.

[0257] 환자의 동반증상은 양 근위 상지의 진행성 약화 및 위축증, 미세한 운동 기능의 약간 손상, 및 일반화된 다발형성 및 경련에 의해 특징된다. EMG는병리학적 자발적 활동 및 만성 뉴런 변화를 나타내었으며, 뇌 및 자궁 경부의 MRT은 어떠한 병리학도 나타나지 않았다. 릴루졸로의 치료가 시작되었다.

[0258] 약 2개월 후에, 임상 시험은 양 어깨 및 근위부 팔의 3/5 내지 4/5 마비 및 미세한 운동 기능의 느려짐, 일반화된 다발형성, 및 정상적인 반사를 나타내었다. 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에 2주 동안 계속 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 개시하였다.

[0259] 1개월 후에, 환자에서는 상지 근력을 개선시키지 않으면서 동반증상의 개선이 보고되지 않았다. 아세틸-DL-류신으로의 치료는 중단되었으며, 환자는 동반증상의 악화를 보고하도록 요청받았다.

[0260] **환자 4**

[0261] 이러한 사례 연구에서의 환자는 ALS로 진단된 66세 남성이었다. 환자의 동반증상은 양 근위부 상지의 진행성 약화 및 위축증, 미세 운동 기능의 약간 손상, 및 일반화된 다발형성 및 경련에 의해 특징된다. EMG는 병리학적 자발적 활동 및 만성 신경원성 변화를 나타내었다. 뇌 및 경부의 MRT는 어떠한 병리학도 나타내지 않았다. 릴루졸로의 치료가 시작되었다.

[0262] 임상 시험은 양 어깨 및 근위부 팔의 3/5 내지 4/5 마비, 미세 운동 기능의 느려짐, 일반화된 다발형성, 및 정상적인 반사, 및 44/48의 ALS-FRS 스코어를 나타내었다.

[0263] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에, 2주 동안 계속 하루에 5 g의 용량으로, 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다.

[0264] 약 1개월 후에, 환자에서는 연하 장애의 주관적인 개선 및 적은 과다침분비가 보고되었다. 그의 친척들은 개선된 및 더욱 활력이 넘치는 안면 표현이 보고되었다. 사지의 약화는 변하지 않았다. 치료는 중단되고, 10일 후에, 환자는 동반증상의 악화, 특히, 연하 장애 및 과다침분비의 주관적 악화를 보고하였다. 환자는 계속적인

치료를 재개하였다.

[0265] 환자는 약 8주 후에 재평가되었으며, 동반증상은 안정적이었다. 환자의 ALS-FRS 스코어는 43/48이었다. 대략 진단 시의 동반증상과 비교하여, 단지 보행 및 상지의 약화의 약간의 진행이 존재하였다.

[0266] **실시예 8**

[0267] 아세틸-류신 치료는 다계통 위축 소뇌 타입(MSA-C)으로 진단된 3명의 환자에서 개선을 나타내는 것으로 입증되었다.

[0268] **환자 1**

[0269] 이러한 사례 연구에서 환자 1은 지난 3년 동안 언어능력 문제 및 걷기 문제를 갖는 진행성 실조증을 나타낸 50대 후반의 여성이었다.

[0270] 환자의 임상 시험은 중앙 소뇌 안구 운동 신호, 중간 정도의 마비성 발성장애, 경미한 사지 실조증, 및 사제 및 보행의 중간 정도의 실조증을 나타내었다. 또한, 환자의 MRI는 소뇌 및 뇌간, 특히, 뇌교 및 중뇌의 위축증을 나타내었다. 이에 따라, 환자는 MSA-C를 갖는 것으로 진단되었다.

[0271] 환자는 하루에 5 g의 용량(기상 시에 2 g, 점심식사 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전에 1.5 g)으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다.

[0272] 1주일의 치료 후에, 환자는 언어능력의 상당한 개선을 이미 나타내었다.

[0273] **환자 2**

[0274] 이러한 사례 연구에서의 환자는 MSA-C로 진단된 77세 남성이었다.

[0275] 환자의 동반증상은 낙상 경향(환자는 1개월에 대략 10회 낙상)과 함께 걷기의 진행성 어려움 및 불안정한 보행에 의해 특징된다. 환자는 지난 4년의 과정에 걸쳐 현기증, 운동부족-경직 증후군, 단속성 안구 운동, 손발협조기능검사에서 운동측정장애, 및 자율신경 기능장애, 예를 들어, 발기 기능장애, 기립성 저혈압 및 미완료 배뇨를 나타내었다.

[0276] 치료를 시작하기 전에, 환자의 증상은 적어도 3개월 기간에 걸쳐 변하지 않았다.

[0277] 환자는 1주일 동안 하루에 3 그램의 용량, 이후에 하루에 최대 5 그램의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다.

[0278] 3주의 치료 후에, 추가 시험을 수행하였다. 환자 및 그의 부인은 보행의 상당한 개선을 보고하였다. 환자는 더욱 안정적으로 걷고 낙상이 완전히 중단되었다. 또한, 현기증은 환자에 의해 실질적으로 개선된 것으로 경험되었다.

[0279] 환자는 약물 치료를 중단하도록 지시를 받고, 1주일 후에, 환자는 보행 및 현기증의 퇴행을 보고하였다. 환자는 강력한 낙상 경향과 함께, 더욱 불안정한 느낌의 걷기를 보고하였다.

[0280] 환자는 약물 치료를 재개하도록 지시를 받고, 이는 추가 40일 동안 계속하고, 이후에, 다시 중단되었다. 약물 치료를 중단한 후 7일의 임상 시험 동안, 환자는 치료를 중단하고 2일 후에 보행 및 현기증의 진행성 퇴행, 및 치료를 중단하고 5일 후에 매우 강력한 낙상 경향을 확인하였다.환자는 후속하여 연속 치료로 되돌아 왔다.

[0281] **환자 3**

[0282] 이러한 사례 연구에서의 환자는 약간 증상을 갖는 MSA-C로 진단된 76세 남성이었다.

[0283] 환자의 동반증상은 도보의 진행성 어려움 및 불안정한 보행(낙상되지 않음)뿐만 아니라 현기증에 의해 특징된다.

[0284] 임상적으로, 환자는 단속성 안구 운동 및 손발협조기능 검사에서의 운동측정장애를 나타내었다. cMRI는 중뇌의 위축증을 나타내었으며, 뇌의 FDG-PET는 선조체 및 소뇌의 대사의 감소를 나타내었다. 환자의 자세 검사 시험 결과는 낙상에 대한 높은 경향과 함께 병적이었다.

[0285] 치료를 시작하기 전에, 환자의 임상 동반증상은 적어도 1년의 기간에 걸쳐 변하지 않았다.

[0286] 보행 분석을 수행하였으며, 이는 정상 범위와 비교하여 실조성 보행, 및 감소된 속도 및 증가된 트랙 폭, 및 보행의 변동을 나타내었다. 환자는 이후에, 1주일 동안 하루에 3 그램의 용량, 이후에 2주 동안 계속 하루에 5 그

램의 용량으로, 아세틸-DL-류신으로의 치료로 시작되었다.

[0287] 1개월의 치료 후에, 추가 시험을 수행하였다. 보행 분석은 보행 속도의 개선, 및 트랙 폭 및 보행 변동의 감소를 나타내었다.

[0288] **표 5**. 보행 분석 파라미터

[0289]

	치료 시작 직후	27일 치료후	일반적인 범위 (± SD)
속도 **(cm/sec)**	**72**	**106**	**110.81 (18.33)**
최대 속도 **(cm/sec)**	**183**	**208**	**158.30 (22.66)**
케이던스 (스텝/분)	101	113	109.19 (12.75)
트랙 폭 (cm)	16.8	14.6	9.06 (1.94)
스텝 사이클 길이 **(cm)**	**87**	**113**	**121.81 (11.52)**
이중 자세 (%)	32.5	27.3	20.73 (2.55)
변동 계수(임시)	3.3	3.1	1.94 (0.85)
기능적 보행 평가	21/30	20/30	24.9 (3.6)

[0290] 환자는 약물 치료를 중단하도록 지시되었으며, 환자는 약물 치료 중단 후 대략 2 내지 3주에 보행 및 현기증의 진행성 퇴행을 보고하였다.

[0291] 환자는 후속하여, 다시 연속 치료되었으며, 동반증상은 다시 개선되었다. 치료는 다시 중지되었으며, 환자는 3주 후에 평가되었다. 환자는 증상, 특히, 현기증의 퇴행을 보고하였다. 보행 분석은 치료전 상태와 유사한 증가된 보행 폭을 나타내었다.

[0292] **표 6**. 보행 분석 파라미터

[0293]

	치료 재중단 20일 후
속도 (cm/sec)	106
최대 속도 (cm/sec)	197
케이던스(스텝/분)	112
트랙 폭 (cm)	17.5
스텝 사이클 길이 (cm)	115
이중 자세(%)	27.1
변동 계수(임시)	2.5
기능적 보행 평가	22/30

[0294] **실시예 9**

[0295] 이러한 사례 연구에서의 환자는 무감각증, 무기력 및 무관심에 의해 특징되는 진행성 성격 변화를 갖는 59세 남성이다. 또한, 환자는 미세 운동 기능의 손상 및 왼쪽 팔의 반향(resonation) 감소와 함께 주로 좌측 운동부족-경직 증후군을 나타내었다. 또한, 환자는 작은 스텝 및 매달 2 내지 3회 낙상과 함께 일반적인 운동완만증 및 보행 장애를 나타내었다. 환자는 또한 불분명한 발음 및 정신 운동 지연과 관련한 인지 결함 및 의미적 단어 유창성의 감소를 나타낸다.

[0296] 환자는 파킨슨증을 갖는 전측두엽 치매로 진단되었으며, Datscan은 진단을 지지하는 도파민 수용체의 감소를 나타내었다. 뇌의 FDG-PET는 주로 전두엽 대사 부족을 나타내었다.

[0297] 환자는 L-Dopa 및 로피니롤로의 치료 동안 거의 개선되지 않았다.

[0298] 환자는 1주일 동안 하루에 3 그램의 용량, 이후에 4주 동안 하루에 5 그램의 용량으로, 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다.

[0299] 대략 1개월의 아세틸-류신 치료 후에, 약물 치료가 중단되었으며, 환자는 13일 후에 다시 검사를 받았다.

[0300] 환자 및 그의 부인 및 딸은 아세틸-류신으로의 치료 하에서 보행의 유의미한 개선을 보고하였고. 또한, 환자의 낙상이 중단되었다. 환자는 또한, 덜 분주하고, 더욱 포괄적이고, 주관적으로 훨씬 더 통제된 언어능력의 개선

을 나타내었다. 치료의 중단 후에, 증상은 악화되었다.

[0301] **실시예 10**

[0302] 이러한 사례 연구에서의 환자는 진행성 불안정한 보행 장애 및 뒤로 쓰러짐을 야기시키는 현기증을 갖는 75세 남성이다. 또한, 환자는 운동 불능 및 외계인 손 현상을 갖는 주로 좌측 운동부족-경직 증후군을 나타내었다.

[0303] 환자는 피질기저핵 증후군으로 진단되었다. Datscan은 도파민-수용체의 감소를 나타내었으며, MRI는 진단을 지지하는 우측 반구의 위축성 운동피질을 나타내었다.

[0304] 환자는 L-Dopa로의 치료 동안 개선을 나타내지 않았다.

[0305] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후 하루에 5 g으로, 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 보행 분석은 치료가 시작되기 전에 수행되었다.

[0306] 20일의 아세틸-류신 치료 후에, 환자는 다시 검사를 받았다. 현기증 증상의 개선 및 쓰러지는 빈도의 상당한 감소가 주지되었다.

[0307] **표 7**. 보행 분석 파라미터

[0308]

	치료 전	20일 치료 후	평균 (± SD)
속도 (cm/sec)	63	92	110.81 (18.33)
최대 속도 (cm/sec)	131	152	158.30 (22.66)
케이던스(스텝/분)	90	106	109.19 (12.75)
트랙 폭 (cm)	12.1	12.3	9,06 (1.94)
스텝 사이클 길이 (cm)	84	104	121.81 (11.52)
이중 자세(%)	29.8	26.6	20.73 (2.55)
변동 계수(임시)	3.9	3.4	1.94 (0.85)
기능적 보행 평가	13/30	18/30	24.9 (3.6)

[0309] 보행 분석 파라미터, 예를 들어, 속도, 최대 속도, 케이던스 및 감소된 이중 자세이 객관적으로 개선되었다(표 2 및 도 9).

[0310] 8주의 아세틸-류신 치료 후에, 약물 치료는 중단되었으며, 환자는 6일 후에 재검사를 받았다.

[0311] 환자는 치료의 중단 후 2일에 현기증 증상의 증가를 보고하였다(술에 취한 감각).

[0312] 환자는 후속하여 다시 연속적으로 치료를 받았다.

[0313] **실시예 11**

[0314] **환자 1**

[0315] 이러한 사례 연구에서의 환자는 걷는 동안 주로 일어나는 현기증을 갖는 76세 여성이었다. 낙상이 보고되지 않았다. 환자는 또한 작은 스텝을 갖는 보행 장애 및 일반적인 운동완만증 및 미세 운동 기능의 손상을 갖는 수직 주시 마비를 나타내었다.

[0316] 환자는 진행성 핵상성 마비로 진단되었다. Datscan은 도파민-수용체의 감소를 나타내었으며, 뇌의 FDG-PET는 진단을 지지하는, 주로 전두엽 대사 감소를 나타내었다.

[0317] 환자는 L-Dopa로의 치료 동안 거의 개선되지 않았다.

[0318] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후 4주 동안 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 27일의 아세틸-류신 치료 후에, 약물 치료는 중단되었으며, 환자는 60일 후에 재검사를 받았다.

[0319] 환자는 아세틸-류신으로의 치료 하에서 현기증의 유의미한 감소 및 보행의 약간 개선을 보고하였다. 치료의 중단 후에, 증상이 악화되었다.

[0320] 환자는 약 2개월 후 다시 검사를 받았고, 기저 진핵성 핵상성 마비의 적합한 동반증상을 보고하였다. 임상 진행이 존재하지 않았다. PSPRS 스코어는 안정적이었으며, 현기증의 감소는 여전히 상당하였다.

[0321] **환자 2**

[0322] 이러한 사례 연구에서의 환자는 대칭 운동부족-경직 증후군, 불안정한 및 작은 스텝(강력한 낙상 경향)을 갖는 보행 장애, 및 미세 운동 기능의 손상을 갖는 수직 주시 마비를 갖는 66세 여성이었다. 환자는 진행성 핵상성 마비로 진단되었다. Datscan은 도파민-수용체의 감소를 나타내었으며, 뇌의 FDG-PET는 진단을 지지하는, 주로 전두엽 대사 감소를 나타내었다. 레보도파 반응이 존재하지 않았다.

[0323] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에 하루에 5 g의 용량으로, 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 보행 분석은 치료를 시작하기 전에 수행되었다. 17일의 치료 후에, 약물 치료는 중단되었으며, 환자는 4일 후에 재검사를 받았다. 환자는 보행 또는 운동부족 경직 증후군의 유의미한 개선을 보고하지 않았다.

[0324] **표 8.** 보행 분석 파라미터

[0325]

	치료 전	17일 치료 후	평균값 (± SD)
속도 (cm/ sec)	51	68	119.12 (17.27)
최대 속도 (cm/ sec)	123	98	176.78 (19.10)
케이던스(스텝/분)	93	99	113.06 (10.38)
트랙 폭 (cm)	10.3	9.3	9.49 (3.56)
스텝 사이클 길이 (cm)	66	82	126.71 (13.06)
이중 자세(%)	34.5	28.6	20.35 (3.21)
변동 계수(임시)	8.5	6.6	1.76 (0.73)
기능적 보행 평가	15/30	15/30	27.1 (2.3)

[0326] 환자는 약 2개월 후에 재평가되었고, 약물 치료 중단 후에 증상의 퇴행을 보고하지 않았다.

[0327] **환자 3**

[0328] 이러한 사례 연구에서의 환자는 대칭 운동부족-경질 증후군, 불안정한 및 쓰러짐 역사, 및 미세 운동 기능의 손상을 갖는 수직 주시 마비를 갖는 56세 남성이었다. 환자는 진행성 핵상성 마비로 진단되었다. Datscan은 도파민-수용체의 감소를 나타내었으며, 뇌의 FDG-PET는 진단을 지지하는, 앞중앙 및 측두엽 대사 감소를 나타내었다. 레보도파 반응이 존재하지 않았다.

[0329] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 보행 분석은 치료를 시작하기 전에 수행되었다. 17일의 치료 후에, 약물 치료는 중지되었으며, 환자는 4일 후에 재검사를 받았다. 환자는 보행 또는 운동 부족 경직 증후군의 유의미한 개선을 보고하지 않았다.

[0330] **표 9.** 보행 분석 파라미터

[0331]

-	치료 전	17일 치료 후	평균값 (± SD)
속도 (cm/ sec)	103	120	125.34 (20.66)
최대 속도 (cm/ sec)	163	194	180.07 (26.57)
케이던스(스텝/분)	106	112	115.27 (12,02)
트랙 폭 (cm)	15.5	15.1	9.12 (2.97)
스텝 사이클 길이 (cm)	118	129	130.34 (13.01)
이중 자세(%)	25.8	24.3	19.65 (2.75)
변동 계수(임시)	3.6	3.1	1.77 (1.04)
기능적 보행 평가	28/30	27/30	28.4 (1.6)

[0332] 환자는 약 2개월 후에 재평가되었고, 약물 치료 중단 후에 증상의 퇴행을 보고하지 않았다.

[0333] **환자 4**

[0334] 이러한 사례 연구에서의 환자는 진행성 보행 장애, 불안정한 및 작은 스텝(강력한 낙상 경향), 배굴증, 느린 및 측정과소 단속성 운동, 안검경련 및 미세 운동 기능의 손상을 갖는 76세 남성이었다. 환자는 진행성 핵상성 마비로 진단되었다. MRI는 중간 뇌의 뚜렷한 위축증(미키 마우스 징후)을 나타내었다. 약한 레보도파 반응이 존재하였다.

[0335] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에 하루에 5 g의 용량으로, 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 보행 분석은 치료가 시작되기 전에 수행되었다. 3주의 치료 후에, 약물 치료는 중단되었으며, 환자는 재검사를 받았다. 환자는 증가된 주관적 안도감 및 낙상 빈도의 감소를 갖는 보행을 보고하였다. 보행 분석은 증가

된 속도, 최대 속도, 및 스텝 사이클 길이 및 트랙 폭의 감소, 이중 자세 및 변동 계수를 갖는 보행의 개선을 나타내었다.

[0336] **표 10**. 보행 분석 파라미터

	치료 전	3주 치료 후	평균값 (± SD)
속도 (cm/ sec)	39	65	110.81 (18.33)
최대 속도 (cm/ sec)	70	93	158.30 (22.66)
케이던스(스텝/분)	109	125	109.19 (12.75)
트랙 폭 (cm)	15.4	13.6	9.06 (1.94)
스텝 사이클 길이 (cm)	43	63	121.81 (11.52)
이중 자세(%)	45.4	36	20.73 (2.55)
변동 계수(임시)	8.2	6.8	1.94 (0.85)
기능적 보행 평가		14/30	24.9 (3.6)

[0337]

[0338] 약물 치료 없이 3개월 후에, 환자는 운동부족-경직 증후군의 진행을 보고하였다. 보행은 악화되었으며, 쓰러짐이 더욱 자주 일어났다.

[0339] **실시예 12**

[0340] **환자 1**

[0341] 이러한 사례 연구에서의 환자는 거의 1년 동안 현기증 및 자세 불안정으로부터 고통 당하는 42세 남성 기술자이었다.

[0342] 환자는 하향 안진으로 진단되었다. 환자는 안진에 기인한 시력 저하(동요시)에 의해 심각하게 손상되었고, 독서 및 작물 동안 어려움을 경험하였다. 환자의 시력은 우측 0.75, 좌측 0.67, 양안 0.83이었으며, 하향 안진은 비디오-안구운동법에 의해 기록되었다. 환자는 또한, 증가된 신체 흔들림을 나타내었으며, 이는 자세 검사에 의해 기록되었다.

[0343] 4주 동안 4-아미노피린(Fampyra, 하루에 2회 10 mg)으로의 치료는 어떠한 혜택도 발생하지 않았다.

[0344] 환자는 1주일 동안 하루에 3 g의 용량(기상 시에 1 g, 점심식사 전에 1 g 및 저녁식사 전에 1 g), 이후에 하루에 5 그램(기상 시에 2 g, 점심식사 전에 1.5 g 및 저녁식사 전에 1.5 g)의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다.

[0345] 10일 후에, 환자는 상당한 혜택을 보고하였으며, 효과는 서서히 발달하였다. 환자는 이러한 치료 투여량으로 지속하였으며, 부작용은 발생하지 않았다. 약물 치료의 일시적 중단은 상당한 악화를 야기시켰다.

[0346] 환자는 아세틸-류신 치료를 시작한 후 대략 14주에 재검사를 받았으며, 그 동안에, 환자는 혜택에 매우 만족하다고 보고하였다. 환자의 독서 및 작문은 감소된 동요시로 인하여 훨씬 더 양호해졌다. 시각 주변의 이미지는 안정적이었다. 환자는 시각적 고정에 의해 안진을 억제할 수 있었다. 또한, 환자의 공간적 방향성이 개선되었다.

[0347] 2명의 독립적인 검사자에 의한 임상 검사는 안진의 감소를 나타내었으며, 비디오-안구운동법은, 환자가 시각적 고정에 의해 안진을 억제할 수 있음을 나타내었다. 환자의 시력은 우측 0.83, 좌측 1.0, 양안 1이었다.

[0348] 자세 검사는 자세 흔들림의 감소를 나타내었다.

[0349] 전체적으로, 이러한 사례 연구는 이러한 징후에 대한 환자의 증상의 개선을 나타낸다.

[0350] **환자 2**

[0351] 이러한 사례 연구에서의 환자는 하향 안진으로 진단되었다. 환자는 자세 불안정 및 현기증을 나타내었다. 환자는 Fampyra®로부터 혜택을 받지 못하였다.

[0352] 환자는 아세틸-DL-류신(1주일 동안 3 g/일; 그 후에 5 g/일)을 복용하기 시작하였고, 후속하여 보행의 개선을 나타내어, 훨씬 더 긴 거리(1시간)를 걷는 능력, 및 개선된 기민성을 갖는다. 환자의 하향 안진은 또한, 개선되었다(비디오-안구운동법에 의해 기록됨). 환자는 타겟 중심(30초 동안 디스플레이의 중심에 나타낸 점, 도 13a)을 이용하고 45초 동안 특수 유리로 덮혀진 고글을 이용하여 완전히 어두운 곳에서 평가된(도 13b) 바와

같이, 시각적 고정에 의해 안진을 부분적으로 억제할 수 있다. 결과(느린 위상 속도의 평균, SPV)는 하기와 같다: 타겟 중심 - 수평: -0.02 °/초, 수직: 2.41 °/초; 완전 어두움 - 수평: 0.05 °/초, 수직: 3.27 °/초(도 13c). 환자는 도 13a에 도시된 바와 같이, 주시 동안 안구 운동을 최소화할 수 있었다.

[0353] 보행 분석은 56에서 85 cm/초로의 자가-선택 속도 및 122에서 155 cm/sec로 최대 보행 속도의 증가를 나타내었다. 약물 치료는 이후에 중단되었다.

[0354] 아세틸-DL-류신 치료를 중단하고 약 1개월 후에, 환자의 동반증상은 악화되었다. 보행 분석은 85에서 72 cm/초로의 자가-선택 속도 및 155에서 113 cm/초로의 최대 보행 속도의 감소를 나타내었다.

[0355] **실시예 13**

[0356] **환자 1**

[0357] 이러한 사례 연구에서의 환자는 주로 우측 운동부족-경직 증후군 및 떨림, 전굴, 빈번한 낙상, 기립성 기능장애 및 절박 요실금을 갖는 70세 여성이었다.

[0358] 환자는 다계통 위축증 파킨슨 타입(MSA-P)으로 진단되었다. Datscan은 주로 도파민-수용체의 좌측 감소를 나타냈으며, 뇌의 FDG-PET는 주로 두정후두 대사 감소를 나타내었다. 분별되는 레보도파 반응이 존재한다(100/25 mg 3×매일).

[0359] 환자는 아세틸-DL-류신(첫번째 주 동안 3 g/일; 그 후에 5 g/일)을 복용하기 시작하였다. 아세틸-DL-류신에 대해 3주 후에, 환자는 평가되었고, 보행의 유의미한 개선, 낙상의 감소 또는 개선된 운동부족 경직-증후군이 보고되지 않았다. 약물 치료는 중단되었다.

[0360] 6주 후에, 환자는 약물 치료를 중단한 후에 증상의 퇴행을 보고하지 않았다.

[0361] **환자 2**

[0362] 이러한 사례 연구에서의 환자는 다계통 위축증 파킨슨 타입(MSA-P)으로 진단된 78세이었다. 환자의 동반증상은 진행성 운동부족-경직 증후군, 기립성 기능장애 및 연속 현기증 및 균형 장애에 의해 특징되었다. 환자는 단속성 안구 운동 및 양 상박의 대칭 경직을 나타내었다. 가상의 줄에서의 균형은 불안정성 및 균형의 상실과 관련이 있다. 뇌의 FDG-PET는 두정엽 및 후두엽 피질 둘 모두의 감소된 신진대사를 나타내었는데, 이는 루이소체 치매에 대해 제시되는 것이다.

[0363] 환자는 첫번째 주 동안 하루에 3 g의 용량, 이후 하루에 5 g의 용량으로, 아세틸-DL-류신의 치료를 시작하였다. 환자는 치료의 개시 전에 검사되었고, 매우 확연한 불안정한 보형 및 현기증과 함께 상술된 임상 동반증상을 나타내었다.

[0364] 1개월의 치료 후에, 약물 치료는 중단되었으며, 환자는 평가되었다. 환자는 현기증의 주관적인 개선을 보고하였으며, 임상 검사는 가상의 줄에 대한 개선된 균형을 나타내었으며, 이러한 환자는 종래 검사와 비교하여 어떠한 어려움도 없이 수행되었다. 보행 분석이 수행되었다.

[0365] 약물 치료 없이 1개월 후에, 환자는 적합한 동반증상을 보고하였다. 현기증의 악화 또는 보행의 불안정성이 보고되지 않았다. 보행 분석이 수행되었다.

[0366] 약물 치료 없이 2개월 후에, 보행 분석이 수행되었고, 보행 속도 감소, 스텝 길이의 감소 및 FGA-스코어의 악화를 나타내었다. 환자는 다리의 진행성 약화 및 보행의 불안정성 증가를 포함하는, 일반적인 동반증상의 악화를 보고하였다.

[0367] **표 11.** 보행 분석 파라미터

	1개월 치료 후	치료 없이 1개월 후	치료 없이 2개월 후	평균 값 (± SD)
속도 (cm/ sec)	109	114	94	110.81 (18.33)
최대 속도 (cm/ sec)	214	196	177	158.30 (22.66)
케이던스(스텝/분)	109	109	106	109.19 (12.75)
트랙 폭 (cm)	3.8	2.3	3.4	9.06 (1.94)
스텝 사이클 길이 (cm)	120	126	107	121.81 (11.52)
이중 자세(%)	25.6	22.5	26.7	20.73 (2.55)
변동 계수(임시)	2.7	1.7	2.1	1.94 (0.85)
기능적 보행 평가	24/30	25/30	22/30	24.9 (3.6)

[0368]

[0369] **환자 3**

[0370] 이러한 사례 연구에서의 환자는 다계통 파킨슨 타입(MSA-P)으로 진단된 78세 남성이었다. 환자의 동반증상은 진행성 운동부족-경직 증후군, 요실금, 초기 인식 기능장애, 및 작은 스텝 및 1달에 2 내지 3회 낙상을 갖는 보행 장애에 의해 특징되었다. 인지 결핍은 정신 운동 지연 및 간헐적인 정신 혼란에 의해 특징되었다. Datscan은 도파민-수용체의 감소를 나타내었으며, 이는 진단을 지지하였다. 뇌의 FDG-PET는 주로 선조체 대사 감소를 나타내었다. 레보도파 치료법은 부작용으로 인하여 중단되었다.

[0371] 환자는 첫번째 주 동안 하루에 3 g의 용량, 이후에, 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 환자는 아세틸-DL-류신에 대해 1개월 후에 평가되었다. 환자의 부인은 인지 기능의 상당한 손상을 보고하였다. 정신 혼란의 에피소드는 완전히 사라졌다. 환자의 인지 구조는 훨씬 더 명확하고 정직하게 보였다. 보행 기능의 개선이 존재하지 않았다. 환자의 부인은 계속 약물 치료를 지지하였다.

[0372] **실시예 14**

[0373] 이러한 사례 연구에서의 환자는 척수소뇌성 실조증 28(SCA 28)로 진단된 45세 남성이었다. 유전 시험은 AFG3L2에서 공지된 병인적 변형체를 나타내었다. 환자의 동반증상은 30세 이후에 불분명한 발음, 부적합한 보행, 균형장애 및 현기증에 의해 특징되는, 진행성 소뇌 증후군에 의해 특징되었다. 환자의 아버지 및 할머니는 유사한 동반증상으로 고통당하였다. 동반증상. 환자는 단속성 안구 운동 및 손발협조기능검사에서의 운동측정장애, 실조 보행, 불분명한 발음, 하지의 과장된 반사, 하지의 경련 및 좌측 상의 양성 바빈스키 징후를 나타내었다. cMRI는 소뇌의 현저한 위축을 나타내었다.

[0374] 환자는 하루에 5 g의 용량으로 아세틸-DL-류신의 치료를 시작하였다. 보행 분석은 치료가 시작하기 전에 수행되었다. 약 1개월의 치료 후에, 약물 치료는 중단되었으며, 환자는 평가되었다. 환자는 동반증상의 개선, 특히, 감소된 현기증(거의 사라짐), 및 더욱 적합한 보행을 보고하였다. 환자는, 더 이상 로보트처럼 걷지 않았고, 난간을 이용하지 않고 계산을 오를 수 있음을 보고하였다. 보행 분석이 수행되었으며, 이는 파라미터의 개선을 나타내었다.

[0375] **표 12.** 보행 분석 파라미터

	치료 전	1개월 동안 치료후	평균값 (± SD)
자기-선택 속도 (cm/ sec)	101	118	126.61 (21.43)
최대 속도 (cm/ sec)	188	201	182.94 (25.37)
케이던스(스텝/분)	100	105	115.52 (9.36)
트랙 폭 (cm)	14.5	11.7	9.43 (2.27)
스텝 사이클 길이 (cm)	122	135	131.55 (17.98)
이중 자세(%)	24.9	23.8	18.76 (3.46)
변동 계수(임시)	4.1	2.1	1.88 (0.79)
기능적 보행 평가	24/30	23/30	28.9 (1.5)

[0376]

[0377] **실시예 15**

[0378] **환자 1 및 환자 2**

[0379] 이러한 사례 연구에서 환자는 각각 24세(환자 1) 및 19세(환자 2)의 2명의 여성 자매이었다. 환자는 실조증 모세혈관확장증으로 고통을 받는다.

[0380] 환자 1은 지연된 발달 이정표를 나타내었다. 환자는 2세까지 걷지 못하였고, 안구, 귀 및 가슴 상에 일반적인 원위의 확연한 긴장 항진 및 모세혈관확장증과 함께, 소뇌성 실조증 징후 및 증상의 진행, 발작을 갖는다. 진단은 9세에 규명되었다. 환자의 안구 운동 기능은 똑바른 응시를 갖는 및 우측보다 더 큰 좌측에 대한 응시에서의 하향-안진, 응시-유지 안진 상향, 수직, 및 수평 셍련 완곡 추종, 및 제한된 상향 운동성과 함께 수평 및 수직의 측정과소 단속성 운동을 나타내었다.

[0381] 치료를 시작하기 전에, 환자 1의 검사는 22/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0382] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 21.8 s

[0383] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 90.2 s

[0384] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 125.8 s

[0385] MW PATA 단어 검사: 12.5

[0386] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 99

[0387] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0388] **표 13.** 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도	수평	수직
Centrum	0.54	6.9
Vpravo	-1.16	6.2
Vľavo	12.2	12.6
Nadol	-0.14	6.9
Nahor	-0.39	5.95

[0389]

[0390] 환자 1은 검사 후에 아세틸-DL-류신(5 g/일)으로의 치료를 시작하였다. 1개월의 치료 후에, 환자는 재평가되었다. 간병인은 언어능력 및 보행의 개선을 보고하였다. 환자 자신은 어떠한 변화도 감지하지 못하였다. 검사는 15.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0391] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 18.5 s

[0392] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 77.9 s

[0393] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 101.3 s

[0394] MW PATA 단어 검사: 13

[0395] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 85

[0396] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0397] **표 14.** 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도	수평	수직
중심	0.4	4.77
우측	-0.95	4.83
좌측	8.2	8.85
아래	-0.44	5.29
위	0.72	2.67

[0398]

[0399] 환자 1의 SARA 및 SCAFI 서브세트는 치료 후에 개선되었으며, 비디오-안구운동법은 고정 안정성의 상당한 개선 및 하향-안진의 강도의 감소를 나타내었다.

[0400] 환자 2는 지연된 발달 이정표, 1세에 발작, 3세에 일반화된 근육긴장저하, 일반화된 근육긴장저하, 양측면에 내번첨족을 갖는 하지장골의 구축, 무반사, 급성 림프모구 백혈병, 약간 확대된 비장, 고콜레스테롤혈증, 과소염색체 소적혈구빈혈, 색소성 모반, 및 백반을을 나타내었다. 최초 증상은 15개월에 환자의 부모에 의해 주목되었다. 환자 2의 안구 운동 기능은 사각파 단수축(square wave jerks), 수직 구획을 갖는 우측보다 좌측이 더 큰 응시-유지 안진, 하향-안진, 경련적 완곡 추종, 하향보다 상향이 더 큰 수직 주시 마비, 및 손상된 수렴(impaired convergence)을 나타내었다.

[0401] 치료를 시작하기 전에, 환자 2의 검사는 28.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0402] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 지지없이 수행할 수 없음

[0403] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 300 s

[0404] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 299.2 s

[0405] MW PATA 단어 검사: 13.5

[0406] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 45

[0407] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0408] **표 15**. 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도	수평	수직
중심	-2	6.18
우측	-3.97	7.6
좌측	-0.24	9.49
아래	-2.86	5.58
위	-1.11	4.97

[0409]

[0410] 환자 2는 검사 후에 아세틸-DL-류신(5 g/일)으로의 치료를 시작하였다. 1개월의 치료 후에, 환자는 재평가되었다. 간병인은 미세 운동 기능, 손 떨림 및 언어능력의 개선을 보고하였다. 환자 자체는 어떠한 혜택도 감지하지 못하였다. 검사는 23.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0411] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 지지없이 수행할 수 없음

[0412] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 300 s

[0413] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 300 s

[0414] MW PATA 단어 검사: 14

[0415] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 80

[0416] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0417] **표 16**. 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도	수평	수직
중심	-1.45	5.6
우측	-3.45	6.56
좌측	3.58	7
아래	-2.5	4.69
위	-0.51	3.15

[0418]

[0419] 비디오-안구운동법은 환자 2에서 고정 안정성의 개선 및 하향-안진 강도의 상당한 개선을 나타내었다.

[0420] **환자 3**

[0421] 이러한 사례 연구에서의 환자는 하기를 갖는, 유아기로부터 실조증 모세혈관확장증으로 고통 당하는 19세 여성이었다:

[0422] -지연된 운동 발달, 소뇌성 실조증 징후 및 증상, 말단 긴장 항진을 갖는 뚜렷한 축 근육긴장저하, 양측 첨족 횡편평족을 가지고 휠체어에 국한된 정형외과적 기형을 갖는 발의 심각한 구축, 운동변환불능증, 및 감소된 자기수용 자각을 갖는 하지의 무반사; 및

[0423] - 비호지킨 림프종, 다형성 MTHFR(C677T), 아래 입술의 림프관종, 담낭결석증, 확장성 심근병증, 색소성 모반, 흉요추 척추만곡증, 및 양눈 상의 공막 모세혈관확장증.

[0424] 환자의 안구 운동 기능은 우측 및 좌측 안구에 대한 응시-유지 안진, 단속성 안구 운동, 모든 방향에 대한 느린 단속성 운동, 특히, 수정 캐치-업 단속성 운동을 갖는 수평, 병리학적 전정-안구 반사, 및 전정안근반사의 병리학적 시각-고정 억제를 나타내었다.

[0425] 치료를 시작하기 전에, 환자의 검사는 23/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0426] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 수행할 수 없음

[0427] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 150 s

[0428] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 161.6 s

[0429] MW PATA 단어 검사: 14

[0430] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 80

[0431] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0432] **표 17.** 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도 [°/s]	수평	수직
중심	3	-1.5
우측	-0.4	-1
좌측	7.3	2.5
아래	2.4	-0.2

[0433]

[0434] 환자는 검사 후 약 6개월에 아세틸-DL-류신(5 g/일)로의 치료를 시작하였다. 7개월의 치료를 약간 지난 후에, 환자는 재평가되었다. 간병인 및 환자는 더 명확한 사양 없이, 웰-빙의 일반적인 개선을 보고하였다. 검사는 21.5/40의 실조증의 평가 및 등급을 위한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0435] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 수행할 수 없음

[0436] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 124.5s

[0437] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 147.5 s

[0438] MW PATA 단어 검사: 10

[0439] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 80

[0440] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0441] **표 18.** 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도 [°/s]	수평	수직
중심	-0.1	0.4
우측	-4.2	1.7
좌측	1.7	0.1
아래	-0.6	1.2

[0442]

[0443] 환자는 SARA 및 SCAFI 서브세트 9HPT의 약간의 개선, 및 모든 위치에서 고정 안정성의 상당한 개선 및 응시-유지 안진의 강도의 감소를 나타내었다.

[0444] **환자 4**

[0445] 이러한 사례 연구에서의 환자는 4세부터 실조증 모세혈관확장증으로부터 고통받는 15세 여성이었다. 7세부터, 환자는 심각한 소뇌성 실조증 징후 및 증상, 미세 운동 손상, 무반사를 갖는 근육긴장저하, 근위축증, 및 별개의 구축을 갖는 발바닥 굽힘을 나타내었다. 환자는 휠체어에 국한되었지만, 일정한 지지와 함께 걸을 수 있었다. 환자는 심각한 용혈성 빈혈, 저감마글로부민혈증, 공막 및 흉부의 모세혈관확장증, 코르티코스테로이드 섭취로 인한 2차 쿠싱 증후군을 가지고 있고, CNS 비호지킨 림프종을 갖는 것으로 의심되었다.

[0446] 환자의 안구 운동 기능은 상향으로 안구의 느린 편차, 중심 위치에서 좌측 비팅 안진, 모든 방향에서의 응시-유지 안진, 수평으로 하향 성분을 가짐, 갑작스런 머리 움직임과 함께 놀람을 나타내었다.

[0447] 치료를 시작하기 전에, 환자의 검사는 23.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0448] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 수행할 수 없음

[0449] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 124.5 s

[0450] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 52.3 s

[0451] MW PATA 단어 검사: 14

[0452] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 70

[0453] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0454] **표 19.** 비디오-안구운동법 파라미터

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도 [°/s]	수평	수직
중심	-0.6	1.76
우측	3.7	-0.1
좌측	-6	0.6
아래	5.7	2.7

[0455]

[0456] 환자는 검사 후 아세틸-DL-류신(5 g/일)로의 치료를 시작하였다. 1개월 약간 넘는 치료 후에, 환자는 재평가되었다. 환자 및 그녀의 어머니는 특히 감소된 손 떨림 및 미세 운동 기능으로 인하여 필체의 개선을 보고하였다. 환자는 또한 음용이 더욱 용이하였고, 더 이상 빨대를 필요로 하지 않음을 보고하였다. 가족 구성원은 안정성 증가 및 더 낮아진 지지체의 필요성과 함께 보행의 개선을 기술하였다. 검사는 18.5/40의 실조증 스코어의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0457] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 수행할 수 없음

[0458] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 93.5 s

[0459] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 101.7 s

[0460] MW PATA 단어 검사: 15.5

[0461] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 70

[0462] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0463] **표 20**. 비디오-안구운동법 파라미터

[0464]

응시-유지 안진증의 느린 위상 속도 [°/s]	수평	수직
중심	-0.2	4.8
우측	-1	0.3
좌측	-0.8	1.9
아래	-0.7	-2.3

[0465] 환자는 우세 손의 SARA 및 SCAFI 서브세트 9HPT의 개선을 나타내었다. 비디오-안구운동법은 고정 안정성의 일반적인 개선 및 모든 위치에서 자발적 및 응시-유지 안진의 강도의 감소를 나타내었다.

[0466] **환자 5**

[0467] 이러한 사례 연구에서의 환자는 하기를 갖는, 유아기부터 실조증 모세혈관확장증으로부터 고통받는 10세 소년이었다:

[0468] - 지연된 정신운동 발달, 낙상 빈도 증가와 함께 14개월째 부적절한 걷기, 심각한 소뇌성 실조증 징후 및 증상, 구음 장애 및 발음 장애, 미세 운동 손상, 드문 머리 떨림, 느린 정신운동 템포, 근위축증을 갖는 근육긴장저하 및 반사저하, 흉곽 영역에서의 후만증을 갖는 두부의 전골, 족부 트랜스버소플라니(pedes transversoplani), 익상견갑, 야경증을 갖는 사건수면, 및 자폐증; 및

[0469] - 상당한 면역억제, 연구개, 공막 상의 모세혈관확장증, 실금, 무력증 체질.

[0470] 환자는 휠체어에 국한되어 있지만, 강력한 일정한 지지체와 함께 몇 스텝을 수행할 수 있었다. 환자의 안구 운동 기능은 뚜렷한 두부 전굴을 갖는 눈돌림실행증, 우측 및 좌측을 볼때 "일관적인(en bloc)" 두부 및 안구 운동, 느린 수직 단속성 운동 및 경련적 완곡 추종을 갖는 수직 주시 마비, 좌측으로의 느린 수평 단속성 운동, 우측으로의 경련 마비, 제한된 안구 운동성, 특히, 수직으로 제한된 안구 운동성, 및 모든 위치에서의 고정 불안정성을 나타내었다.

[0471] 치료를 시작하기 전에, 환자의 검사는 24.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0472] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 일정한 지지 없이 걸을 수 없었음

[0473] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 102.7 s

[0474] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 116.8 s

[0475] MW PATA 단어 검사: 6

[0476] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 90

[0477] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0478] **표 21.** 비디오-안구운동법 파라미터

고정 및 응시-유지 안진증의 느린 위상 속도(SPV), **[°/s]**

	수평	수직
중심	0.96	1.53
우측	0.21	2
좌측	2.1	3.64
아래	0.71	3.91
위	0.31	1.69

[0479]

[0480] 환자는 검사 후 아세틸-DL-류신(5 g/일)로의 치료를 시작하였다. 약 1개월의 치료 후에, 환자는 재평가되었다. 환자의 어머니는 보행의 안정성의 상당한 개선을 기술하였다. 치료 전에, 그는 끊임없이 뒤로 낙상하였고 일부 "수송"되어야 했다. 약물 치료 시에, 그는 간병인의 손을 잡는 것만으로도 걸을 수 있었다.

[0481] 미세 운동 기능, 손 떨림의 강도 및 신체 유지가 개선되었다. 미세 운동 기능의 개선은 일상 생활, 예를 들어, 식사 및 음용에서 독립적으로 반영되었다. 환자는 1.5 kg 증가하였고, 더 나은 식욕을 가졌다. 검사는 20.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0482] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 지지 없이 걸을 수 없었음

[0483] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 103.6 s

[0484] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 88.8 s

[0485] MW PATA 단어 검사: 7.5

[0486] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 80

[0487] 비디오-안구운동법으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0488] **표 22.** 비디오-안구운동법 파라미터

고정 및 응시-유지 안진증의 느린 위상 속도(SPV), **[°/s]**

	수평	수직
중심	0.79	3.54
우측	1.17	2.36
좌측	1.22	2.53
아래	0.62	1.08
위	0.33	1.71

[0489]

[0490] 거의 7개월의 치료 후에, 환자는 다시 재평가되었다. 환자의 어머니는 상당하 더욱 적합한 보행을 기술하였다. 이러한 발견은 치료 후 첫번째 평가로부터 일정하게 유지되었다. 환자는 개선된 집중력 및 언어능력을 갖는다. 환자는 스스로 일어날 수 있고 일반적으로 일상 생활에 있어서 더욱 독립적이었다. 환자는 개선된 식욕과 함께 다른 3 kg 증가하였고, 개선된 힘을 나타내었다.

[0491] 시험은 17.5/40의 실조증 스코어의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0492] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 15.3 s(손을 잡음)

[0493] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 92.4 s

[0494] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 98.3 s

[0495] MW PATA 단어 검사: 11

[0496] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 100

[0497] 환자는 1년을 약간 넘는 치료 후에 재평가되었고, 개선된 사회적 상호작용, 활동, 및 민첩성을 나타내었다. 환자의 부모는 실금의 개선을 보고하였다. 환자는 아침의 구토와 함께 반복적으로 일어나는 전두 국소 통증을 나

타내었다. 가족력을 기초로 하여, 국소 통증이 유아 편투통에 기인한 것으로 의심되었다.

[0498] 검사는 16.5/40의 실조증의 평가 및 등급에 대한 스케일(SARA) 스코어를 나타내었다. 환자의 척수소뇌성 실조증 기능 지수(SCAFI) 분석으로부터의 결과는 하기와 같다:

[0499] 평균 8-미터 보행 검사(8MW): 13.9 s(스스로, 어머니의 손을 잡고 걸을 수 있음)

[0500] MW 9-홀 페그보드 검사 우세(9HPTD)(우측): 95.6 s

[0501] MW 9-홀 페그보드 검사 비-우세(9HPTND): 127.6 s

[0502] MW PATA 단어 검사: 14.5

[0503] 시각 유사 스코어(환자에 의해 평가됨): 95

[0504] 아세틸-DL-류신으로의 치료 시에, 환자는 개선된 SARA 및 SCAFI 서브테스트, 증가된 삶의 질, 일반적으로 개선된 고정 안정성, 및 특히 수직면에서(1개월 후), 자발적 및 응시-유지 안진의 강도 감소를 나타내었다.

[0505] **환자 6**

[0506] 이러한 사례 연구에서의 환자는 실조 보행 및 자세, 손 떨림, 연하 장애 및 언어 장애를 갖는 미세 운동 기능 장애, 안구 운동 장애, 및 인지 기능 및 집중력 문제를 갖는 실조증 모세혈관확장증으로부터 고통받는 10세 여성이었다. 최초 증상은 1세에 관찰되었다.

[0507] 기준선 검사 후에, 환자는 1주일 동안 1.5 g/일 및 이후 2주 동안 3 g/일로 아세틸-DL-류신 치료를 시작하였다. 환자는 각각 1개월 및 6개월 치료 후에 평가되었다. 1개월 치료 후에, 환자는 손 떨림 감소와 함께 증가된 미세 운동 기능, 자세 안정성 및 보행 개선, 발음 증가, 및 자신감 증가를 나타내었다. 6개월의 치료 후에, 환자는 적합한 일반적 상태, 적합한 보행 및 자세, 및 개선된 필체를 갖는다. 그러나, 환자는 불안으로 고통을 받고 있으며, 이는 반응에 악영향을 미칠 것으로 예상될 것이다.

[0508] 각 평가에서 환자의 SARA 및 SCAFI 스코어는 하기에 나타내었다.

[0509] **표 23.** 환자 평가 파라미터.

[0510]

	기준선	1개월의 아세틸-DL-류신 치료 후	6개월의 아세틸-DL-류신 치료 후
SARA	11/40	8.5/40	11/40
8MWT	8.95 sec	8.45 sec	7.53 sec
9HPTD	85.38 sec	81.95 sec	136.27 sec
9HPTND	71.2 sec	70.39 sec	80.32 sec
PATA	14.5	15.5	13

[0511] **실시예 16**

[0512] 이러한 사례 연구에서의 환자는 척수소뇌성 실조증(SCA)으로 유전적으로 진단된 60대 초반의 여성이었다. 치료 전에, 환자는 말하기 및 연하의 심각한 문제, 양쪽 팔의 떨림, 경직 및 중간 정도의 자세 및 보행의 실조증을 갖는다. 환자는 또한, 수면에 문제를 갖는다.

[0513] 아세틸-DL-류신(5 g/일)로의 3주 약물 치료 시에, 경직 및 안구 운동 기능의 손상을 포함하는, 모든 증상은 임상 검사에 의해 추가로 입증된 바와 같이, 상당히 개선되었다.

[0514] 3개월 후에 약물 치료는 중단되었다. 2주 후에, 징후 및 증상의 강도는 치료 전과 동일하였다. 치료는 다시 시작되었으며, 환자는 2년 이상 후의 치료 시에 어떠한 부작용도 없이 동일한 투여량으로 유지되고 계속되었다.

[0515] 환자의 딸은 지속적인 증상 효과와 함께 시간에 따른 질병의 상당한 진행을 보고하였지만, 아직까지 치료로부터의 장기간의 증상 효능이 존재함을 일화적으로 관찰하였다.

[0516] **실시예 17**

[0517] 이러한 사례 연구에서의 환자는 불안정한 보행 및 빈번한 낙상, 밤에 환시, REM-수면 장애를 갖는 70세 여성이었다. 환자는 미세 운동 기능의 손상 및 주의 및 인식의 변동과 함께 대칭 운동부족-경직 증후군을 갖는다.

[0518] 환자는 루이소체 치매로 진단되었다. 뇌의 FDG-PET에서는 두정엽 및 후두엽에서 시냅스 기능장애를 나타내었으

며, DATscan에서는 진단을 지지하는, 시냅스전 도파민 수송체의 퇴행을 나타내었다. 매일 4회 Levodopa 100 mg 및 밤에 Quetiapin 25 mg으로의 치료는 동반증상을 개선하였다.

[0519] 환자는 아세틸-류신(1주일 동안 3 g/일; 그 후에 5 g/일)을 복용하기 시작하였고, 4주 후에 평가되었다. 환자는 피로 증가 및 균형 및 언어능력의 악화를 보고하였다. 약물 치료는 3 g/일로 감소되었으며, 환자는 약 2주 후에 약물 치료를 중단하도록 지시되었다.

[0520] 환자는 약물 치료를 중단한 후 약 1개월에 재평가되었고, 용량 감소와 함께 동반증상의 개선 및 약물 치료 중단 후 증상의 악화되지 않음을 보고하지 않았다.

[0521] **표 24.** 보행 파라미터

-	아세틸-DL-류신 1주 후	아세틸-DL-류신 4주 후	평균값 (± SD)
속도 (cm/ sec)	55	56	119.12 (17,27)
최대 속도 (cm/ sec)	92	74	176,78 (19,10)
케이던스(스텝/분)	81	85	113.06 (10,38)
트랙 폭 (cm)	4.6	6.7	9,49 (3,56)
스텝 사이클 길이 (cm)	81	79	126.71 (13.06)
이중 자세(%)	36.1	38.7	20,35 (3,21)
변동 계수(임시)	9.1	8.8	1.76 (0.73)
기능적 보행 평가		11/30	27.1 (2.3)

[0522]

[0523] **실시예 18**

[0524] 이러한 사례 연구에서, 4명의 환자(남자 형제)는 눈돌림실행증 타입 4를 갖는 실조증으로부터 고통 받고, 후에 이로 진단되었다. 나이가 더 많은 세명의 형제는 질병 발병 시에 각각 12세, 11세 및 10세이었다. 아세틸-DL-류신로의 치료를 시작하기 전에, 15/16세까지, 3명의 나이 많은 형제는 환자의 어머니에 의해 보고된 바와 같이, 편안하게 걸었다. 나이가 많은 형제들은 각각 25세, 23세 및 19세에 아세틸-류신으로의 치료를 시작하였고, 대략 4년 동안 치료하였다. 이러한 3명의 환자에 대한 장기간 임상 데이터는 입수 가능하지 않았다.

[0525] 가장 어린 형제는 발병 시에 11세이었다. 그는 13세에 아세틸-DL-류신으로의 치료를 시작하였다. 치료하는 동안, 가장 어린 형제는 환자의 어머니에 의해 보고된 바와 같이, 거의 18세까지 편리하게 걷지 못하였다. 환자의 어머니는 또한, 가장 어린 형제가 그의 형 형제와 비교하여 각 나이에서 개선된 미세 운동 기능 및 개선된 언어능력을 가짐을 보고하였다. 가장 어린 형제에 대한 장기간 임상 데이터는 입수 가능하지 않았다.

[0526] **실시예 19**

[0527] NPC 환자의 중증도는 임상 중증도 스코어(CSS)를 부여함으로써 정량화될 수 있으며, 이는 질병의 다양한 파라미터를 평가하고, 각 파라미터에 5점 만점의 스코어(더 높은 스코어 = 보다 큰 중증도)를 제공한다[Yanjanin et al., "Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, Type C," *Am J Med Genet Part B* 1536:132-140 참조]. 치료받지 않은 환자에서, 통상적으로, 질병 진행이 선형인 것으로 나타나기 때문에, CSS가 개체에서 시간에 따라 어떻게 변하는 지를 예측할 수 있다. 예를 들어, 환자 A가 0개월 내지 12개월 사이에 8의 CSS에서 12의 CSS까지 이동하는 경우에, 36개월까지, 환자가 20의 CSS를 가질 것으로 예측될 수 있다. 연간 중증도 증가 스코어(ASIS)는 환자의 CSS를 환자의 연령으로 나눔으로써 계산된, CSS의 연간 변화율을 정량화한다. 예를 들어, 처리받지 않은 환자 B가 2세에 8의 CSS를 갖는 경우에, 환자의 ASIS는 4일 것이다. 매년, 환자는 4 CSS 포인트로 진행하여, 4세에 환자의 CSS가 16일 것으로 예상될 것이다. 치료적 중재가 질병 진행을 늦추거나 중지하는 경우에, 환자가 기준선보다 이러한 치료법 후에 더 작은 ASIS 스코어를 가질 것으로 예상될 것이다.

[0528] NPC 환자에는 긴 기간에 걸쳐 4.5 g/일로 아세틸-류신이 투여되었다. CSS는 기준선에서, 및 다양한 시점에서, 안구 운동, 보행, 언어능력, 연하, 미세 운동 기능, 인지, 기억, 및 발작에 대해 결정되었다. 전체 CSS는 각 파라미터(안구 운동, 보행, 등)에 대한 개별 CSS 값들을 합함으로써 베이스선에서 그리고 각 이러한 시점에서 계산되었다. CSS가 평가되는 치료의 개시후 일자는 표 25에 나타낸 바와 같이 각 환자에 대해 상이하였다.

[0529] **표 25.** CSS가 평가된 아세틸-류신 투여의 개시후 일자

환자ID	기준선(일)	시점 2(일)	시점 3(일)	시점 4(일)
1	0	126	231	
2	0	119	200	297
3	0	91	240	
4	0	107	196	
5	0	78	238	414
6	0	184	238	414
7	0	81	165	
8	0	90	217	
9	0	400	644	
10	0	83		

[0530]

[0531] 하기 표 26 내지 표 34는 전체, 안구 운동, 보행, 언어능력, 연하, 미세 운동 기능, 인지, 기억, 및 발작 각각에 대한 각 CSS를 나타내었다.

[0532] **표 26.** 전체 CSS

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	11	11	10	
2	33	33	33	33
3	13	12	11	
4	13	13	10	
5	12	12	12	12
6	21	23	21	21
7	19	19	19	
8	13	12	11	
9	22	22	21	
10	14	11		

[0533]

[0534] **표 27.** CSS 안구 운동

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	3	3	3	
2	3	3	3	3
3	3	3	3	
4	2	2	2	
5	3	3	3	3
6	3	3	3	3
7	3	3	3	
8	3	3	2	
9	3	3	3	
10	3	3		

[0535]

[0536] **표 28.** CSS 보행

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	2	2	1	
2	5	5	5	5
3	1	1	1	
4	2	2	1	
5	1	1	1	1
6	2	4	2	2
7	2	2	2	
8	1	1	1	
9	2	2	2	
10	2	2		

[0537]

[0538] **표 29.** CSS 언어능력

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	1	1	1	
2	2	2	2	2
3	1	1	1	
4	2	2	1	
5	1	1	1	1
6	2	2	2	2
7	1	1	1	
8	1	1	1	
9	2	2	2	
10	1	1		

[0539]

[0540] **표 30.** CSS 연하

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	0	0	0	
2	4	4	4	4
3	2	2	2	
4	2	2	2	
5	2	2	2	2
6	3	3	3	3
7	3	3	3	
8	2	2	2	
9	3	3	3	
10	2	2		

[0541]

[0542] **표 31.** CSS 미세 운동 기능

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	1	1	1	
2	5	5	5	5
3	2	1	1	
4	1	1	1	
5	1	1	1	1
6	4	4	4	4
7	2	2	2	
8	2	1	1	
9	4	4	4	
10	1	1		

[0543]

[0544] **표 32.** CSS 인지

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	3	3	3	
2	5	5	5	5
3	3	3	3	
4	3	3	3	
5	3	3	3	3
6	4	4	4	4
7	4	4	4	
8	3	3	3	
9	4	4	4	
10	3	2		

[0545]

[0546] **표 33.** CSS 기억

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	1	1	1	
2	4	4	4	4
3	1	1	0	
4	1	1	0	
5	1	1	1	1
6	3	3	3	3
7	4	4	4	
8	1	1	1	
9	4	4	3	
10	2	0		

[0547]

[0548] **표 34.** CSS 발작

임상 중증도 스코어(CSS)				
환자ID	기준선	시점 2	시점 3	시점 4
1	0	0	0	
2	5	5	5	5
3	0	0	0	
4	0	0	0	
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	
8	0	0	0	
9	0	0	0	
10	0	0		

[0549]

[0550] 기준선 및 각 시점에서의 ASIS는 평가 시점에 각 환자의 CSS 및 연령을 이용하여 계산되었다. 각 시점에서 각 환자에 대한 전체 ASIS는 하기 표 35에 나타내었다.

[0551] **표 35.** 전체 ASIS

연간 중증도 증가 스코어(ASIS)			
기준선	시점 2	시점 3	시점 4
0.381371618	0.376864272	0.339262493	
1.94125463	1.904748736	1.880675612	1.852636028
0.65	0.592617631	0.53250497	
0.481909063	0.476731928	0.363469002	
0.433188377	0.429874461	0.423232908	0.416160273
0.561964246	0.607297766	0.552333117	0.545420607
0.536675431	0.533334614	0.529913714	
0.486750384	0.445200609	0.402903129	
0.738624874	0.71243018	0.665646967	
0.595597228	0.406038403		

[0552]

[0553] 표 26 및 도 10a에 나타낸 바와 같이, 10명의 환자는 실험 과정에 걸쳐 CSS의 전체 증가를 나타내지 않았다. 환자 6은 기준선과 시점 2 사이에서 증가된 CSS를 나타내었지만, 시점 3까지 기준선으로 돌아갔고, 시점 4에서 기준선에서 유지되었다. 10명 중 4명의 환자(환자 2, 5, 6, 및 7)는 실험 과정에 걸쳐 일정한 CSS를 갖는데, 이는 질병이 이러한 개체에서 진행하지 않음을 지시하는 것이다. 10명 중 6명의 환자(환자 1, 3, 4, 8, 9, 및 10)는 실험 과정에 걸쳐 CSS의 감소를 나타내었는데, 이는 질병이 진행하지 않고 실제로 덜 심각하게 됨을 지시하는 것이다. 개선은 상이한 서브스코어로 나타내었다: 환자 1: 보행; 환자 3: 미세 운동 기능; 환자 4: 보행 및 언어능력; 환자 8: 안구 운동 및 미세 운동 기능; 환자 9: 기억; 환자 10: 인지. 도 11a 내지 도 11j에 나타낸 데이터는 각각 각 환자에 대한 CSS 서브스코어를 막대 그래프 형태로 나타낸다.

[0554] 표 35 및 도 10b에 나타낸 바와 같이, 모두 10명의 환자는 기준선에서 ASIS에 대한 치료 동안 ASIS의 감소를 나타내었다. 환자 2, 5, 6, 및 7에서, CSS는 나이가 증가함에 따라 동일하게 유지되었으며, 이는 ASIS의 작은 감소를 야기시킨다. 환자 1, 3, 4, 8, 9, 및 10에서, ASIS의 감소는 나이가 증가함에 따라 CSS 감소로 인해 더욱 크다.

[0555] **실시예 20**

[0556] C형 니만-피크병(NPC) 마우스 모델은 본원에 기술된 바와 같이 알츠하이머병(AD)와 다수의 병리학적 특징을 공유한다. 야생형 NPC_1-/- 마우스는 3주령부터 아세틸-dl-류신(하루에 0.1 g/kg 체중)으로 치료되었다. 마우스는 8주령에 희생되었다. 아밀로이드 전구체 단백질 C-말단 단편(APP-CTF)의 수준은 야생형, 치료받지 않은 야생형 Npc_1-/- 마우스, 및 AL-치료된 야생형 NPC_1-/- 마우스에 대한 소뇌에서 전체 아밀로이드 전구체 단백질(APP) 수준에 대해 평가되었다. 미세관-관련 단백질 1A/1B-경쇄 3-포스파티딜에탄올아민 컨쥬게이트(LC3-II)의 수준은

또한, 야생형, 치료받지 않은 야생형 Npc_1-/- 마우스, 및 AL-치료된 야생형 NPC_1-/- 마우스에 대한 튜불린 로딩 대조군의 수준에 대해 평가되었다.

[0557] APP-CTF 데이터는 도 12a에 도시되어 있다. 데이터는 NPC_1 마우스 뇌에서 이전에 주지된 APP-CTF의 축적을 재현하였다. 아세틸-dl-류신으로의 치료는 APP-CTF의 감소와 관련이 있었다.

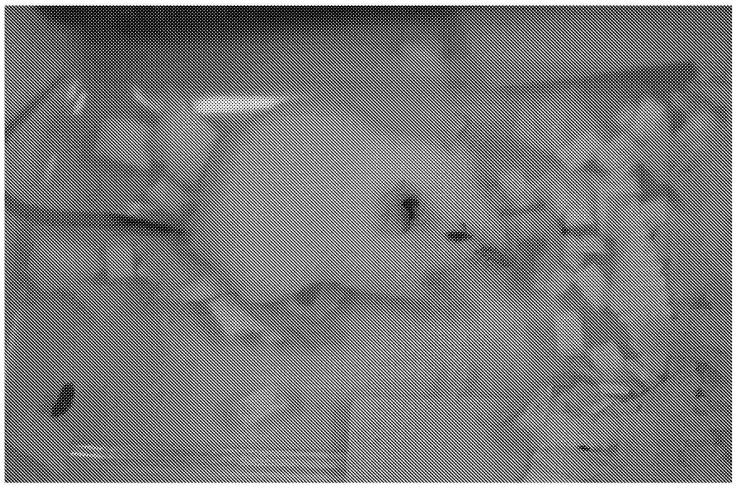
[0558] LC3-II 데이터는 도 12b에 도시되어 있다. 이러한 데이터는 NPC_1 마우스 뇌에서 이전에 주지된 LC3-II의 축적을 재현하였다. 아세틸-dl-류신으로의 치료는 LC3-II의 감소와 관련이 있으며, 이는 자가 소화 작용 플럭스의 부분 회복을 나타낸다.

[0559] **결론**

[0560] 아세틸-류신 치료는 NPC_1 마우스 뇌에서 AD 병리학의 개선과 관련이 있었다.

도면

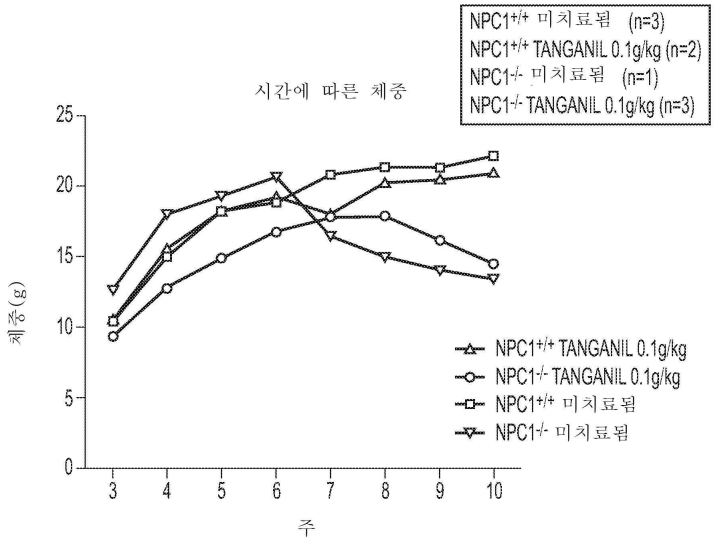
도면1a



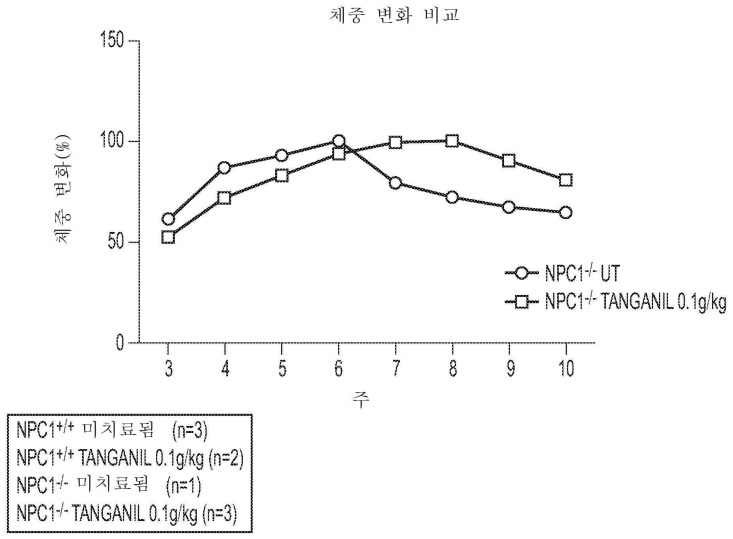
도면1b



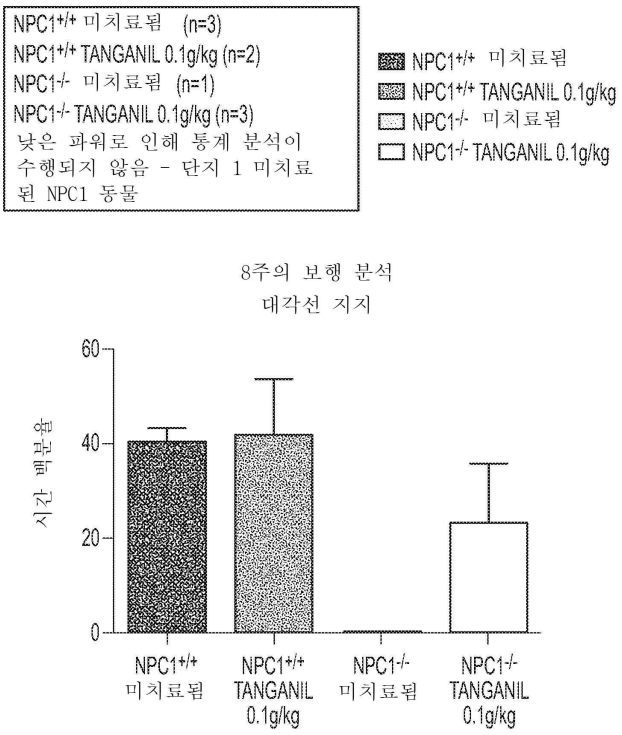
도면2a


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
시간에 따른 체중
체중(g)
25
20
15
10
5
0
3
4
5
6
7
8
9
10
주
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1-/- 미치료됨

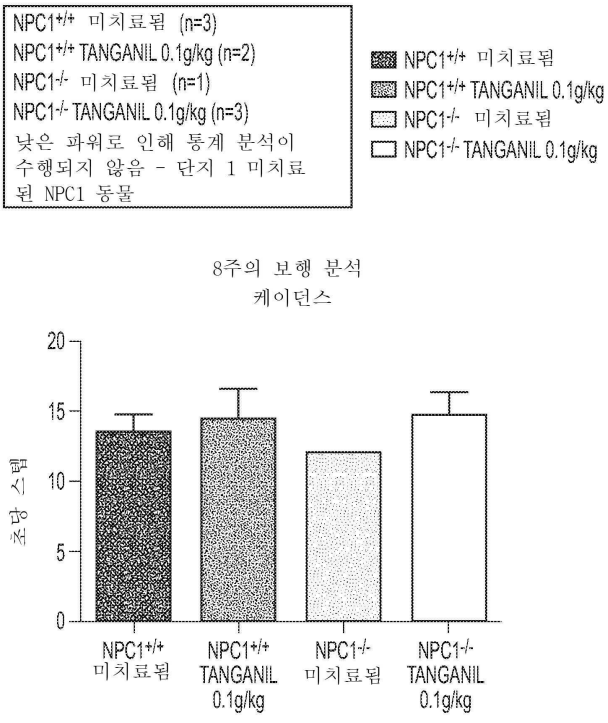
도면2b


체중 변화 비교
체중 변화(%)
150
100
50
0
3
4
5
6
7
8
9
10
주
NPC1-/- UT
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)

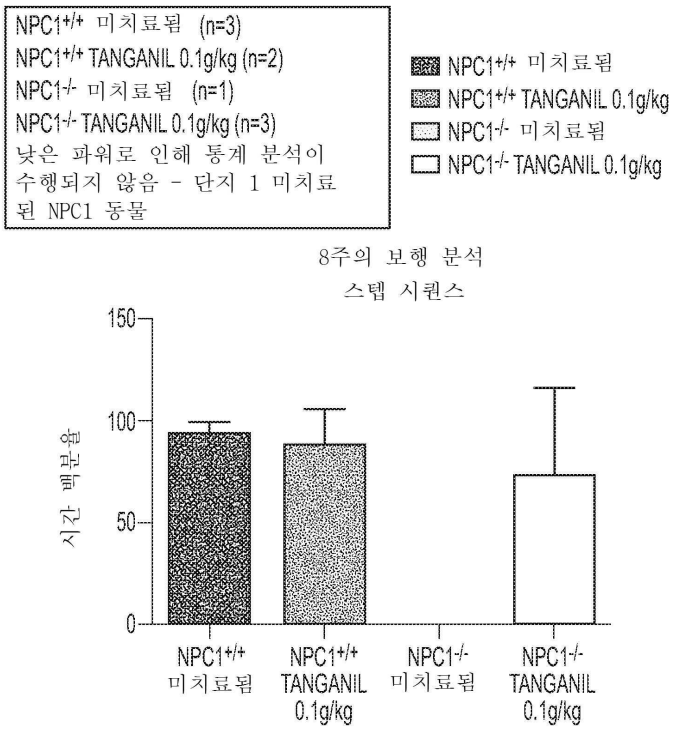
도면3a


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료 된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
8주의 보행 분석
대각선 지지
시간 백분율
60
40
20
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

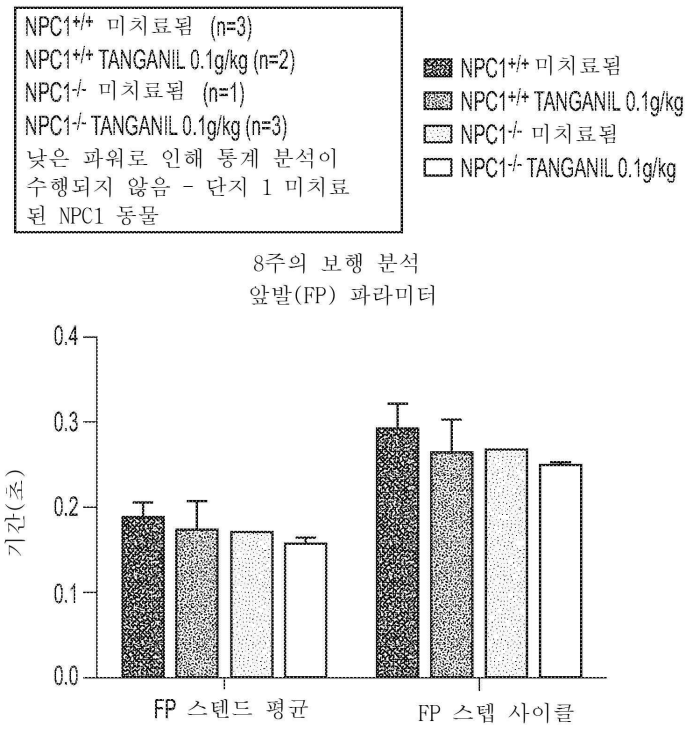
도면3b


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료 된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
8주의 보행 분석
케이던스
초당 스텝
20
15
10
5
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

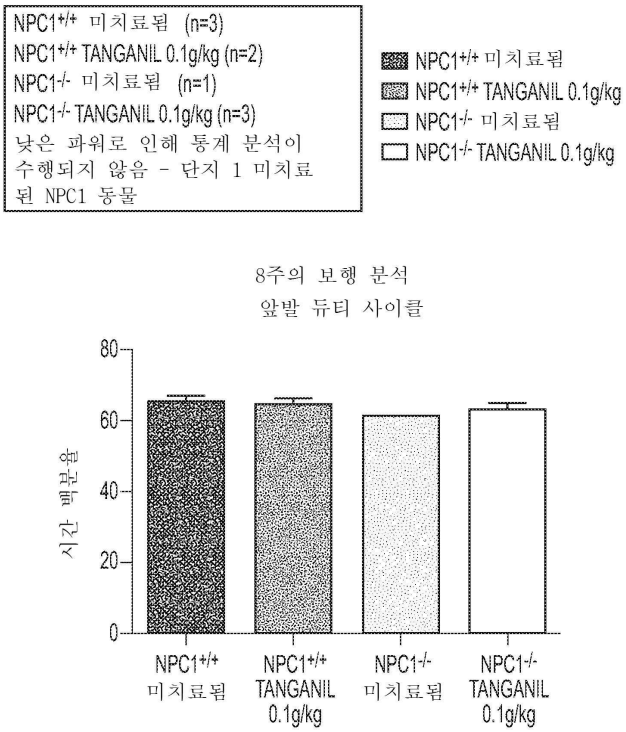
도면3c


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
8주의 보행 분석
스텝 시퀀스
시간 백분율
150
100
50
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

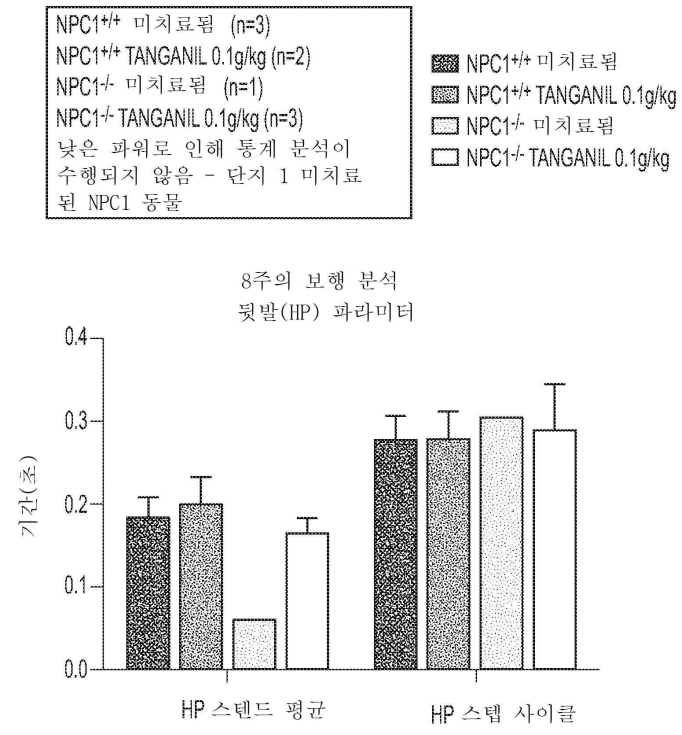
도면3d


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
8주의 보행 분석
앞발(FP) 파라미터
기간(초)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
FP 스텐드 평균
FP 스텝 사이클

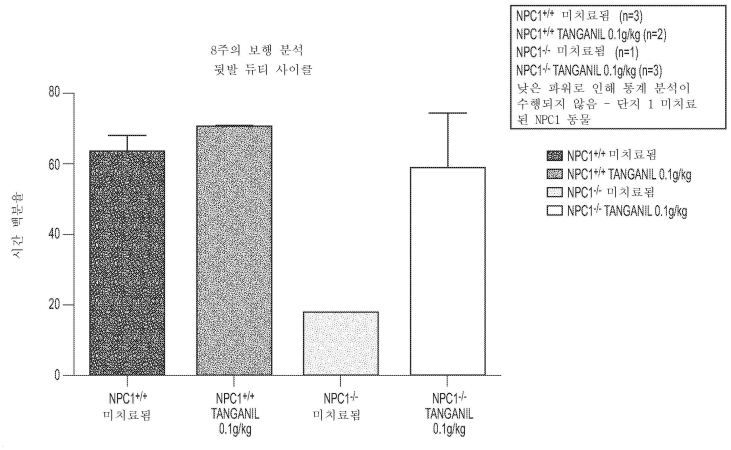
도면3e


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
8주의 보행 분석
앞발 듀티 사이클
시간 백분율
80
60
40
20
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

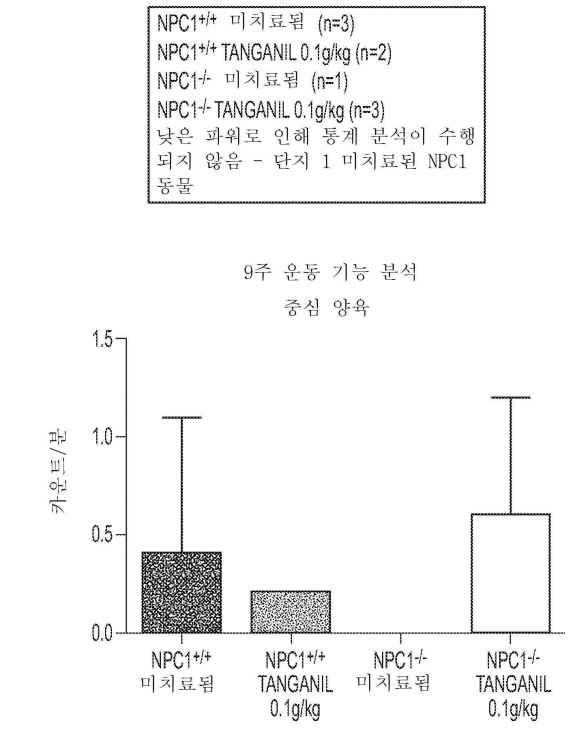
도면3f


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
8주의 보행 분석
뒷발(HP) 파라미터
기간(초)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
HP 스텐드 평균
HP 스텝 사이클

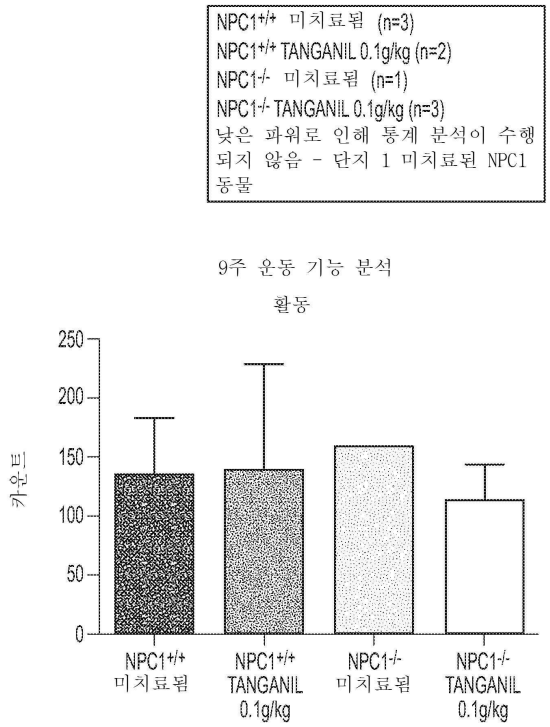
도면3g


8주의 보행 분석
뒷발 듀티 사이클
시간 백분율
80
60
40
20
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg
NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

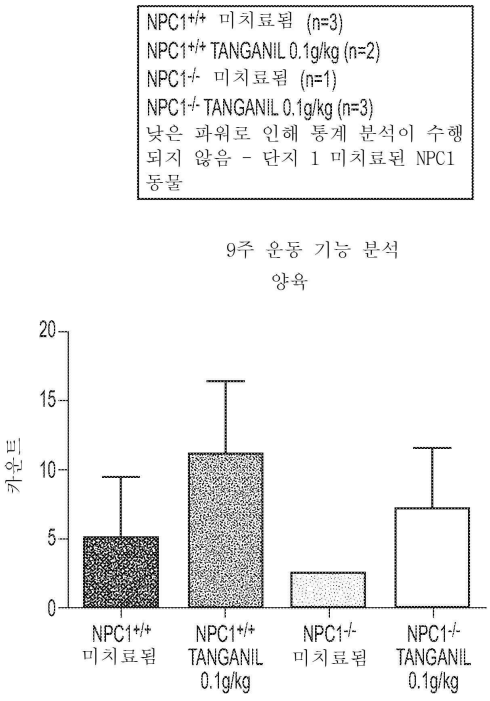
도면4a


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
중심 양육
카운트/분
1.5
1.0
0.5
0.0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

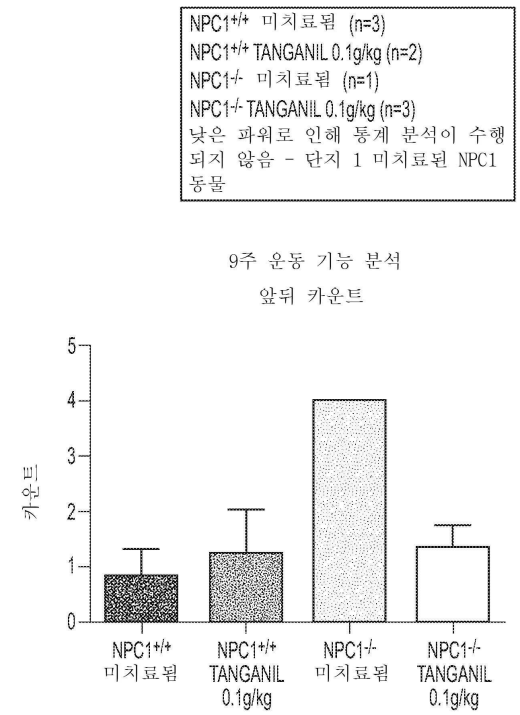
도면4b


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
활동
카운트
250
200
150
100
50
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

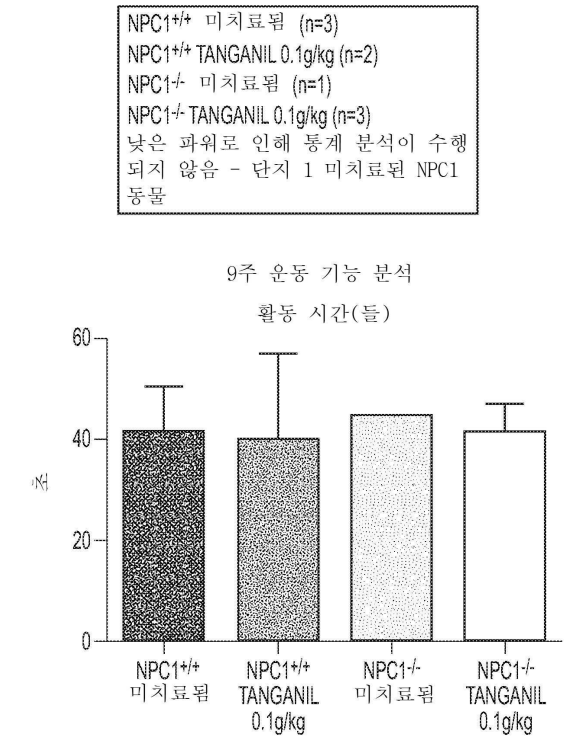
도면4c


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
양육
카운트
20
15
10
5
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

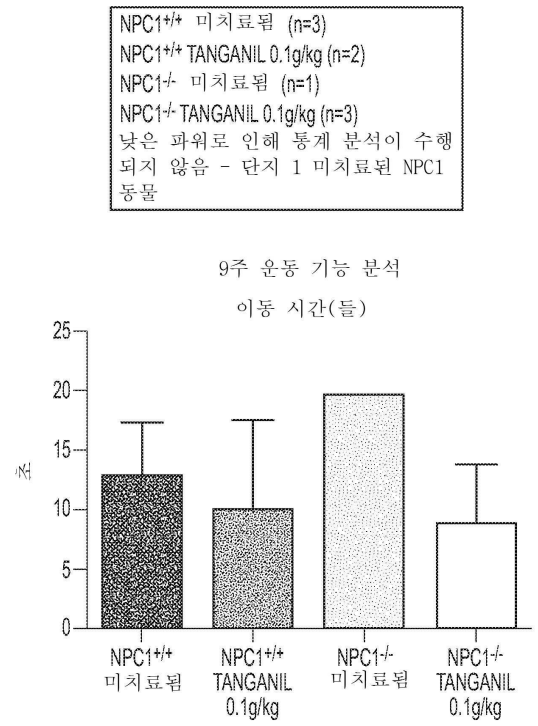
도면4d


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
앞뒤 카운트
카운트
0
1
2
3
4
5
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

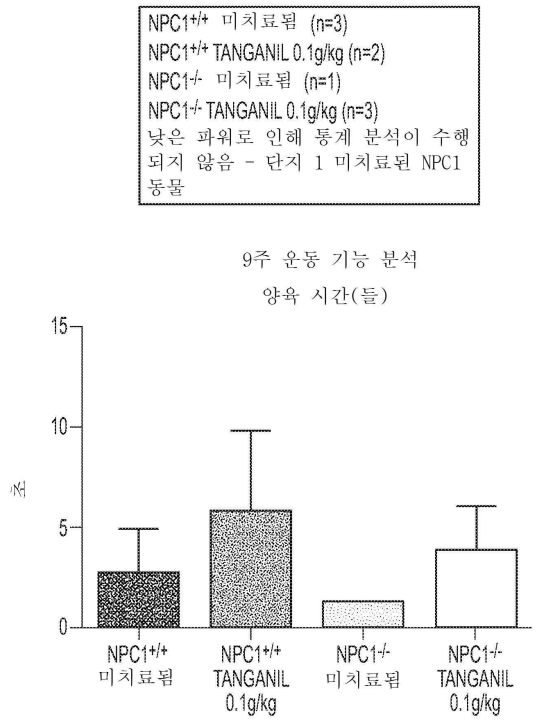
도면4e


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
활동 시간(들)
초
0
20
40
60
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

도면4f


NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
이동 시간(들)
초
25
20
15
10
5
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

도면4g

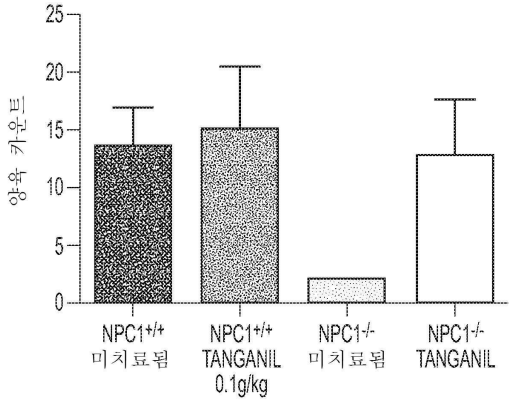

NPC1+/+ 미치료됨 (n=3)
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1-/- 미치료됨 (n=1)
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물
9주 운동 기능 분석
양육 시간(들)
초
15
10
5
0
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ TANGANIL 0.1g/kg
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- TANGANIL 0.1g/kg

도면4h

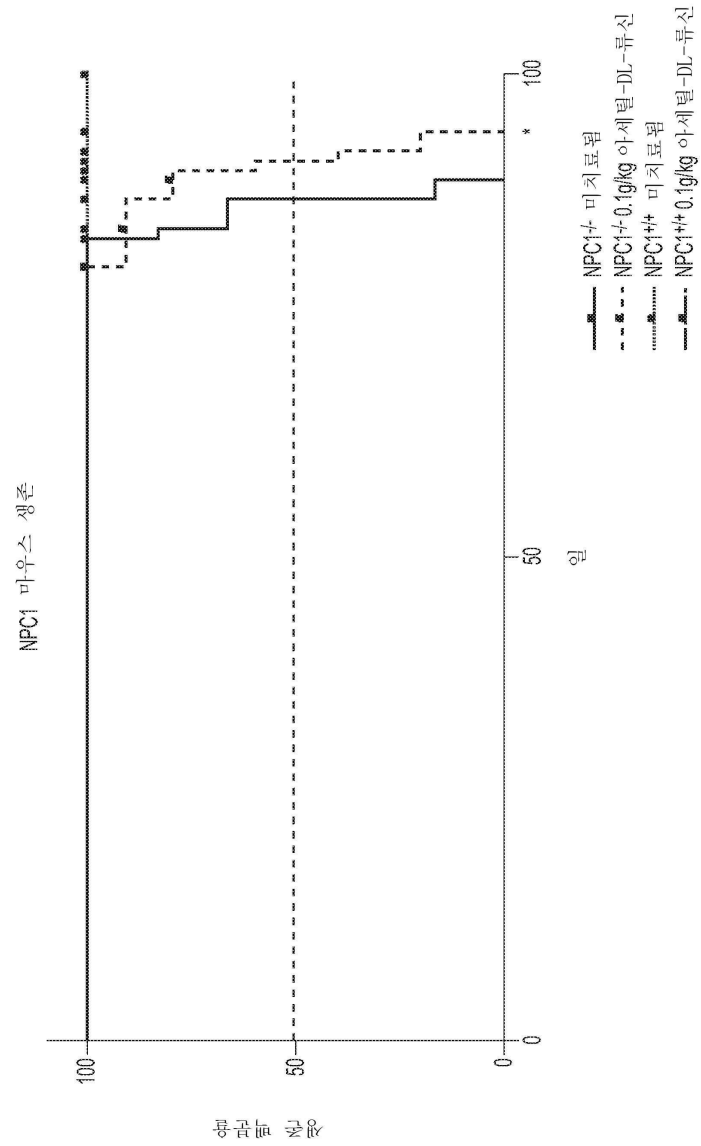
NPC1$^{+/+}$ 미치료됨 (n=3)
NPC1$^{+/+}$ TANGANIL 0.1g/kg (n=2)
NPC1$^{-/-}$ 미치료됨 (n=1)
NPC1$^{-/-}$ TANGANIL 0.1g/kg (n=3)
낮은 파워로 인해 통계 분석이 수행되지 않음 - 단지 1 미치료된 NPC1 동물

9주 운동 기능 분석

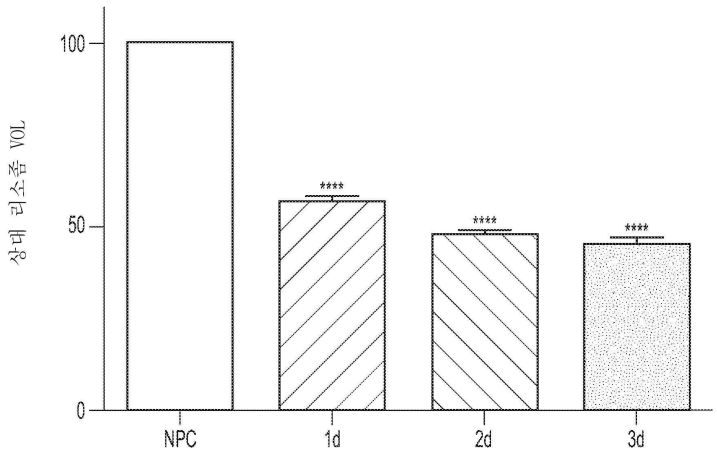
전체 수동 양육 카운트



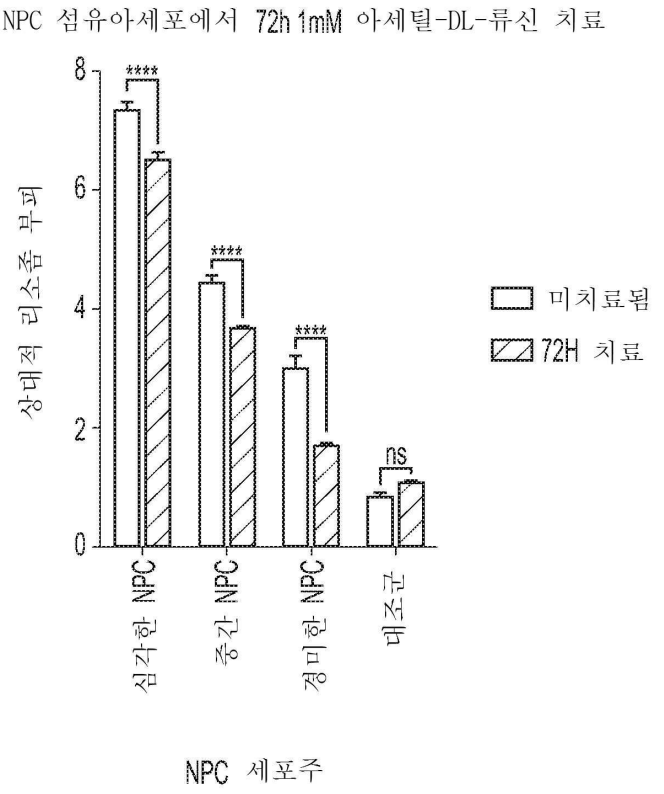
도면5


NPC1 마우스 생존
생존 백분율
100
50
0
일
0
50
100
*
NPC1-/- 미치료됨
NPC1-/- 0.1g/kg 아세틸-DL-류신
NPC1+/+ 미치료됨
NPC1+/+ 0.1g/kg 아세틸-DL-류신

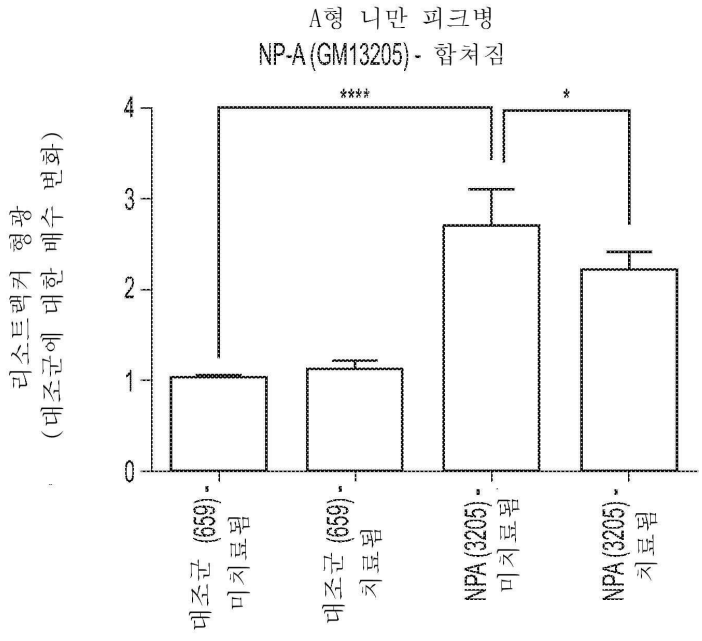
도면6a


상대 리소좀 VOL
100
50
0
****
****
****
NPC
1d
2d
3d

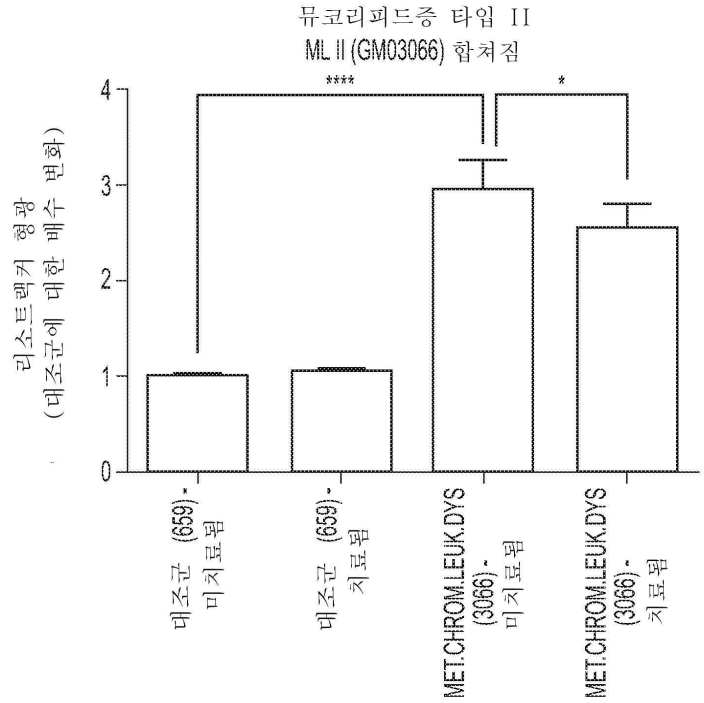
도면6b


NPC 섬유아세포에서 72h 1mM 아세틸-DL-류신 치료
상대적 리소좀 부피
8
6
4
2
0
****
****
****
ns
미치료됨
72H 치료
심각한 NPC
중간 NPC
경미한 NPC
대조군
NPC 세포주

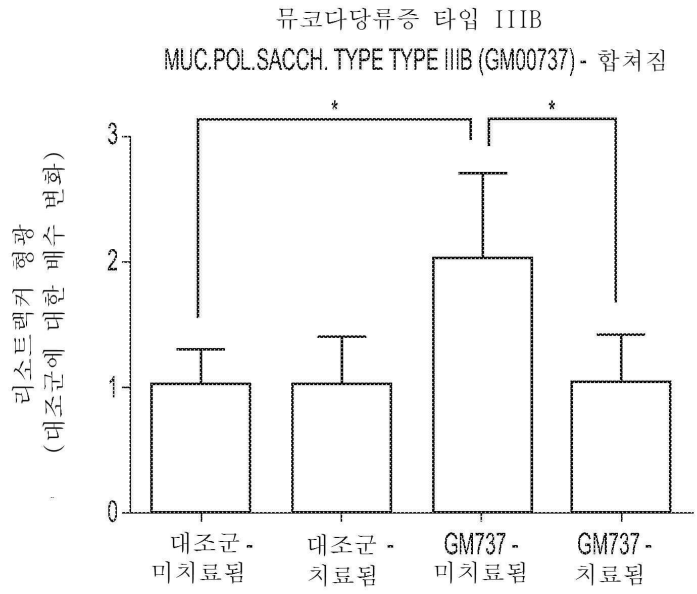
도면6c


A형 니만 피크병
NP-A (GM13205) - 합쳐짐
리소트랙커 형광
(대조군에 대한 배수 변화)
4
3
2
1
0
****
*
대조군 (659) - 미치료됨
대조군 (659) - 치료됨
NPA (3205) - 미치료됨
NPA (3205) - 치료됨

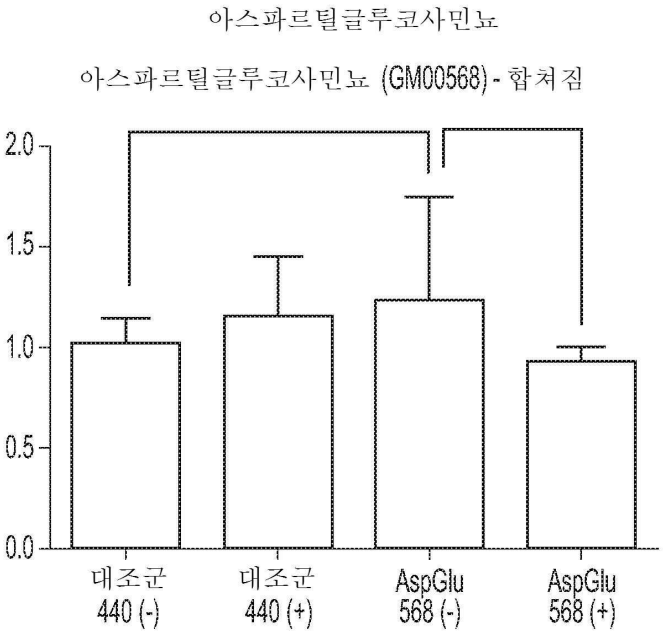
도면6d


뮤코리피드증 타입 II
ML II (GM03066) 합쳐짐
****
*
리소트랙커 형광
(대조군에 대한 배수 변화)
4
3
2
1
0
대조군 (659) - 미치료됨
대조군 (659) - 치료됨
MET.CHROM.LEUK.DYS (3066) - 미치료됨
MET.CHROM.LEUK.DYS (3066) - 치료됨

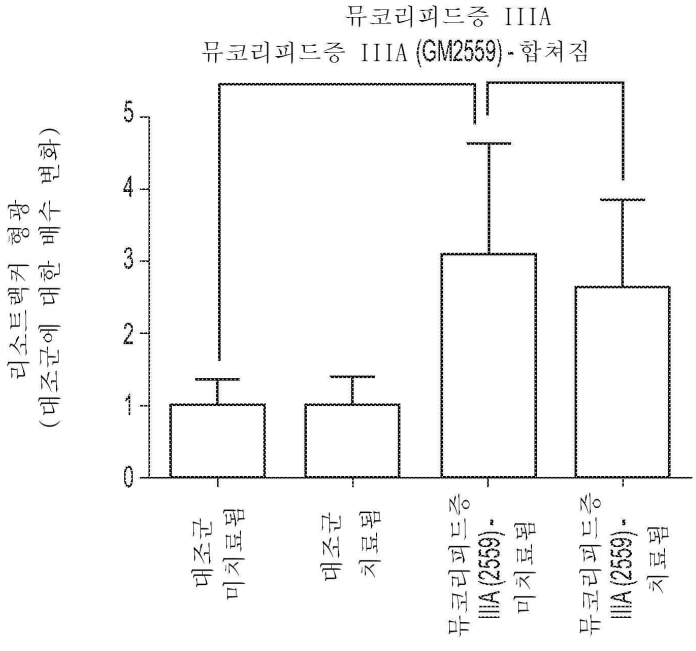
도면6e


뮤코다당류증 타입 IIIB
MUC.POL.SACCH. TYPE TYPE IIIB (GM00737) - 합쳐짐
*
*
리소트랙커 형광
(대조군에 대한 배수 변화)
3
2
1
0
대조군 - 미치료됨
대조군 - 치료됨
GM737 - 미치료됨
GM737 - 치료됨

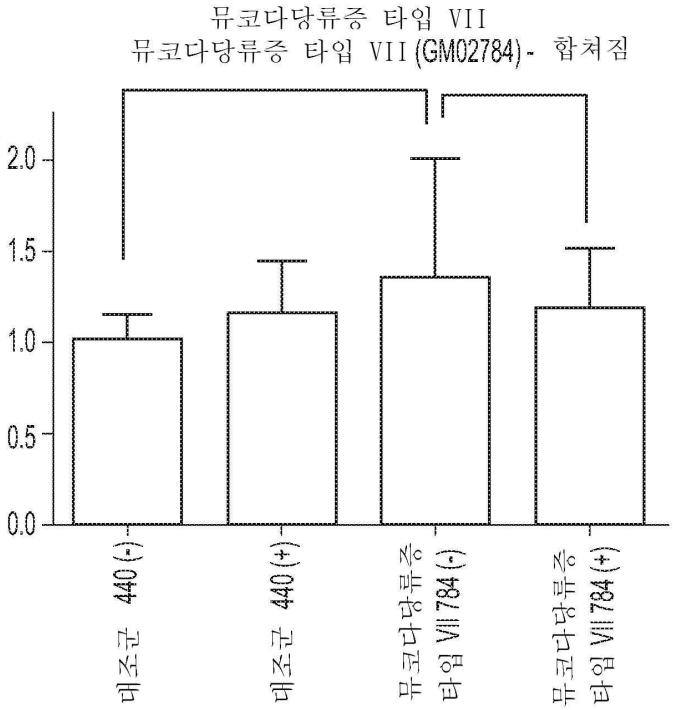
도면6f


아스파르틸글루코사민뇨
아스파르틸글루코사민뇨 (GM00568) - 합쳐짐
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
대조군
440 (-)
대조군
440 (+)
AspGlu
568 (-)
AspGlu
568 (+)

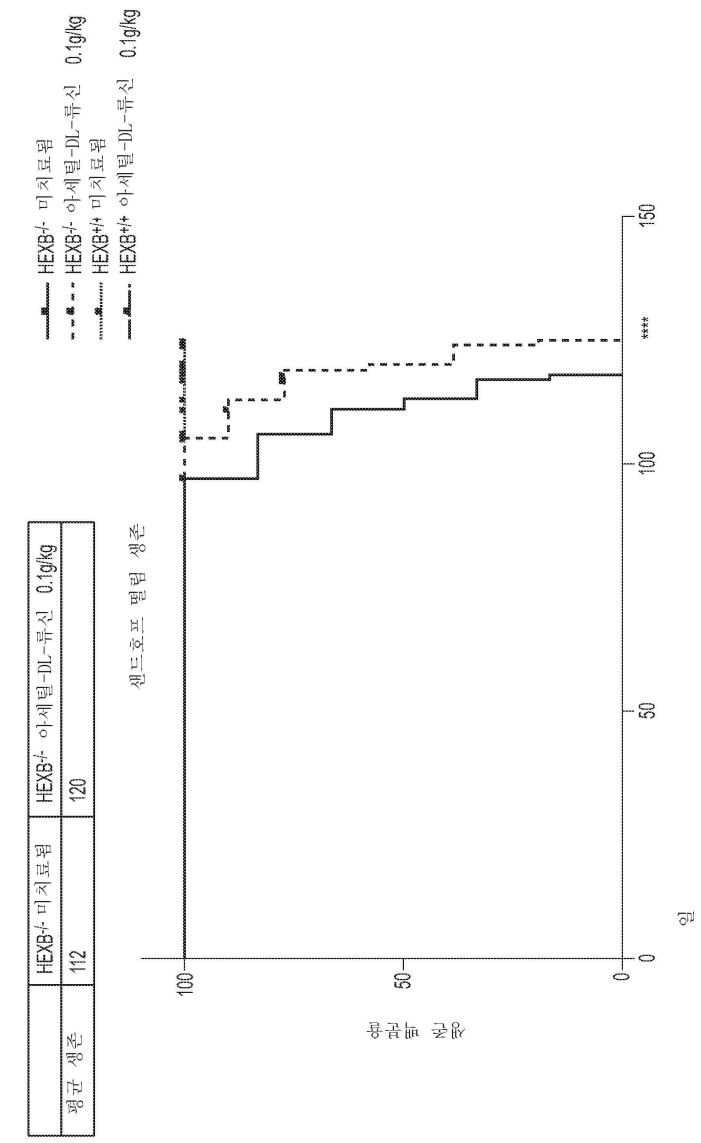
도면6g


뮤코리피드증 IIIA
뮤코리피드증 IIIA (GM2559) - 합쳐짐
리소트랙커 형광
(대조군에 대한 배수 변화)
5
4
3
2
1
0
대조군
미치료됨
대조군
치료됨
뮤코리피드증
IIIA (2559) -
미치료됨
뮤코리피드증
IIIA (2559) -
치료됨

도면6h

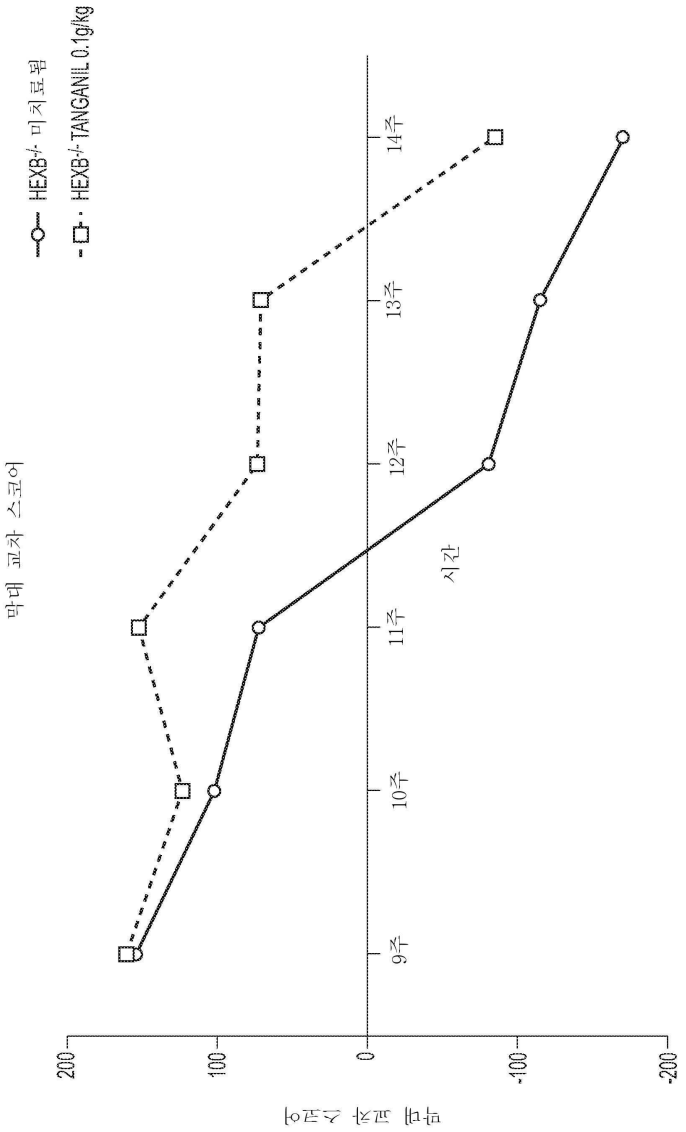

뮤코다당류증 타입 VII
뮤코다당류증 타입 VII (GM02784) - 합쳐짐
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
대조군 440 (-)
대조군 440 (+)
뮤코다당류증 타입 VII 784 (-)
뮤코다당류증 타입 VII 784 (+)

도면7a

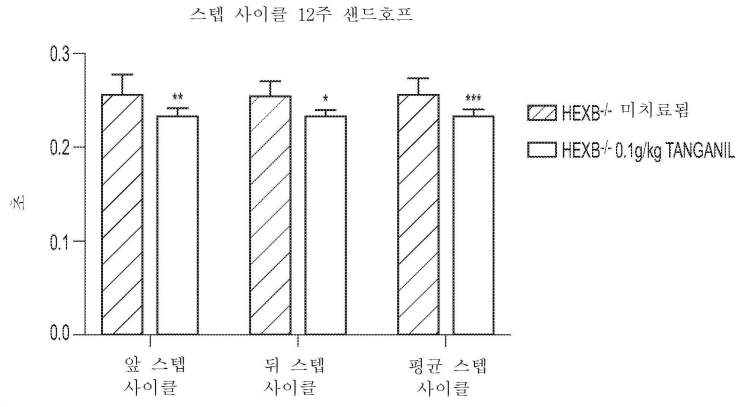


	HEXB-/- 미치료됨	HEXB-/- 아세틸-DL-류신 0.1g/kg
평균 생존	112	120

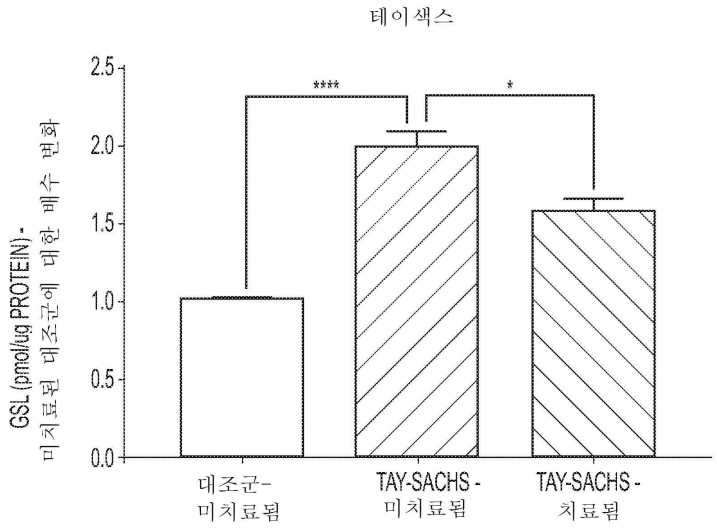
도면7b


HEXB-/- 미치료됨
HEXB-/- TANGANIL 0.1g/kg
막대 교차 스코어
200
100
0
-100
-200
9주
10주
11주
12주
13주
14주
시간

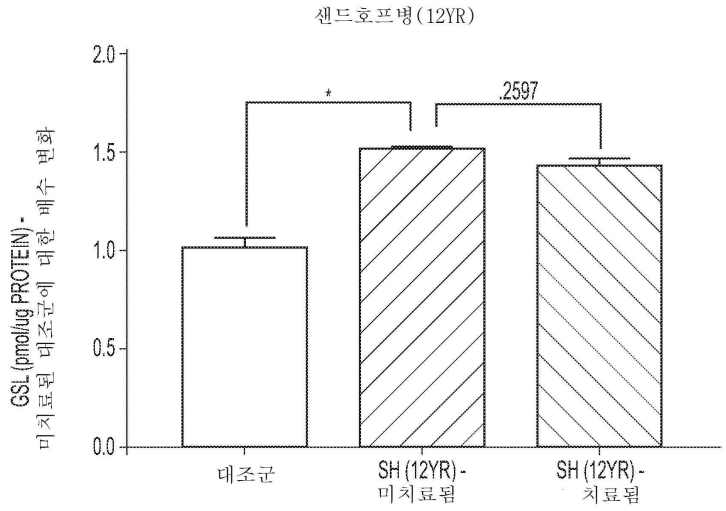
도면7c


스텝 사이클 12주 샌드호프
초
0.3
0.2
0.1
0.0
**
*
***
HEXB-/- 미치료됨
HEXB-/- 0.1g/kg TANGANIL
앞 스텝 사이클
뒤 스텝 사이클
평균 스텝 사이클

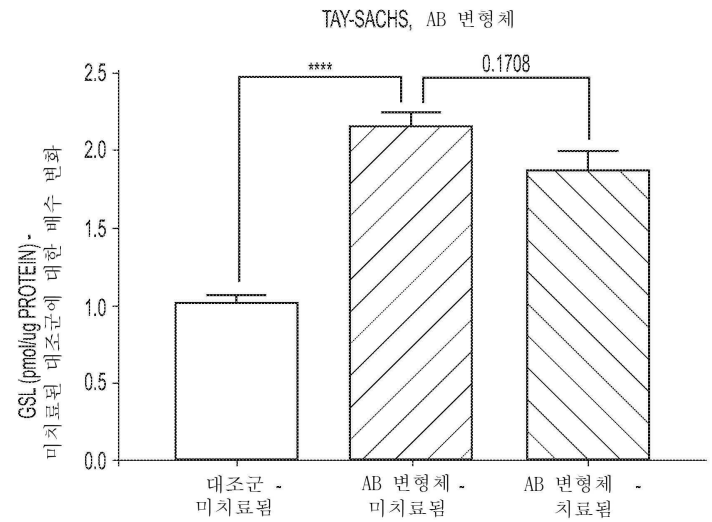
도면8a



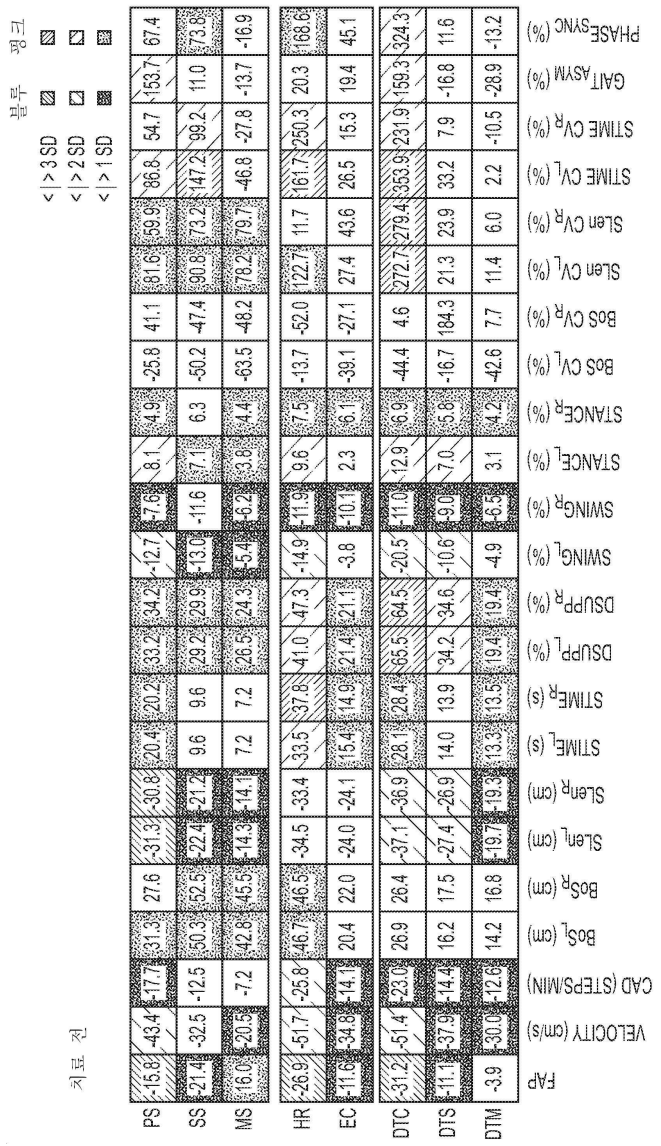
도면8b



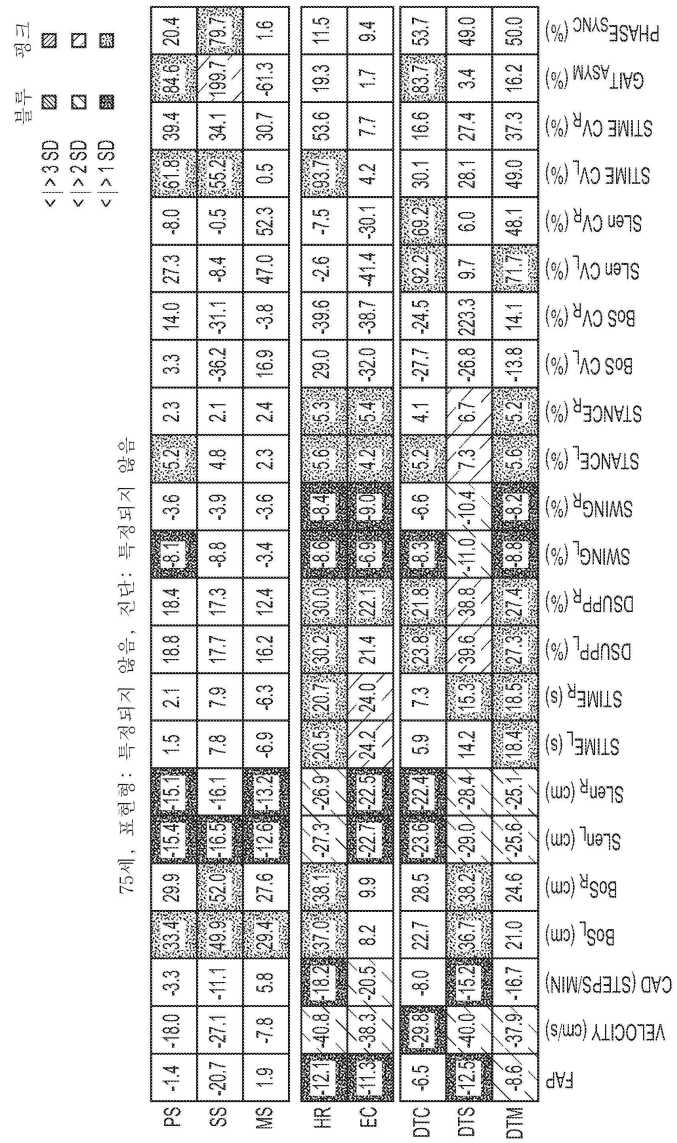
도면8c



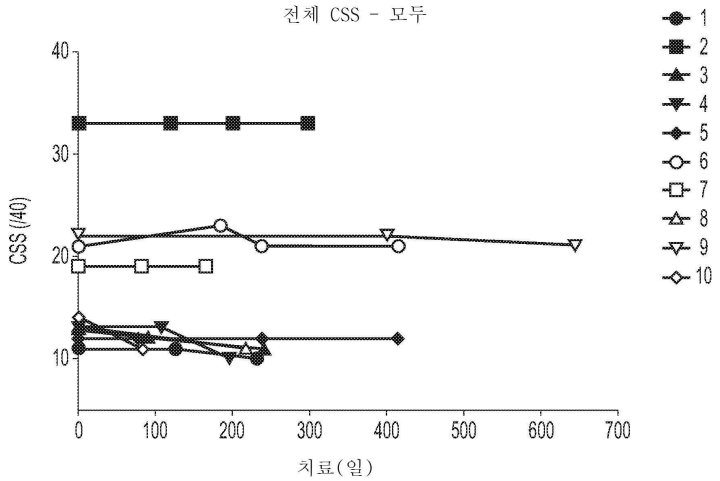
도면9a


치료 전
블루
평크
< | > 3 SD
< | > 2 SD
< | > 1 SD
PS
SS
MS
HR
EC
DTC
DTS
DTM
FAP
VELOCITY (cm/s)
CAD (STEPS/MIN)
BoS$_L$ (cm)
BoS$_R$ (cm)
SLen$_L$ (cm)
SLen$_R$ (cm)
STME$_L$ (s)
STME$_R$ (s)
DSUPP$_L$ (%)
DSUPP$_R$ (%)
SWING$_L$ (%)
SWING$_R$ (%)
STANCE$_L$ (%)
STANCE$_R$ (%)
BoS CV$_L$ (%)
BoS CV$_R$ (%)
SLen CV$_L$ (%)
SLen CV$_R$ (%)
STME CV$_L$ (%)
STME CV$_R$ (%)
GAIT$_{ASYM}$ (%)
PHASE$_{SYNC}$ (%)

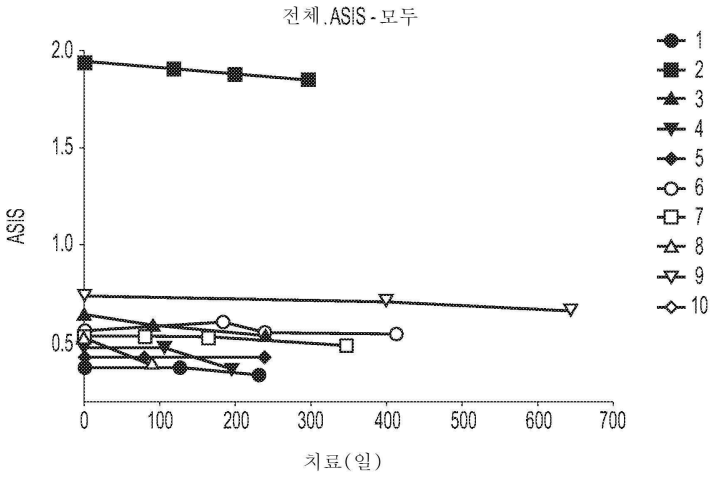
도면9b


블루 핑크
<|> 3 SD
<|> 2 SD
<|> 1 SD
75세, 표현형: 특정되지 않음, 진단: 특정되지 않음
PS -1.4 -18.0 -3.3 33.4 29.9 -15.4 -15.1 1.5 2.1 18.8 18.4 -8.1 -3.6 5.2 2.3 3.3 14.0 27.3 -8.0 61.8 39.4 64.6 20.4
SS -20.7 -27.1 -11.1 49.9 52.0 -16.5 -16.1 7.8 7.9 17.7 17.3 -8.8 -3.9 4.8 2.1 -36.2 -31.1 -8.4 -0.5 55.2 34.1 199.7 79.7
MS 1.9 -7.8 5.8 29.4 27.6 -12.6 -13.2 -6.9 -6.3 16.2 12.4 -3.4 -3.6 2.3 2.4 16.9 -3.8 47.0 52.3 0.5 30.7 -61.3 1.6
HR -12.1 -40.8 -18.2 37.0 36.1 -27.3 -26.9 20.5 20.7 30.2 30.0 -8.6 -8.4 5.6 5.3 29.0 -39.6 -2.6 -7.5 93.7 53.6 19.3 11.5
EC -11.3 -38.3 -20.5 8.2 9.9 -22.7 -22.5 24.2 24.0 21.4 22.1 -6.9 -9.0 4.2 5.4 -32.0 -38.7 -41.4 -30.1 4.2 7.7 1.7 9.4
DTC -6.5 -29.6 -8.0 22.7 28.5 -23.6 -22.4 5.9 7.3 23.6 21.8 -8.3 -6.6 5.2 4.1 -27.7 -24.5 92.2 69.2 30.1 16.6 83.7 53.7
DTS -12.5 -40.0 -15.2 36.7 38.2 -29.0 -28.4 14.2 15.3 39.6 38.8 -11.0 -10.4 7.3 6.7 -26.8 223.3 9.7 6.0 28.1 27.4 3.4 49.0
DTM -8.6 -37.9 -16.7 21.0 24.6 -25.6 -25.1 18.4 18.5 27.3 27.4 -8.8 -8.2 5.6 5.2 -13.8 14.1 71.7 48.1 49.0 37.3 16.2 50.0
FAP
VELOCITY (cm/s)
CAD (STEPS/MIN)
BoS$_L$ (cm)
BoS$_R$ (cm)
SLen$_L$ (cm)
SLen$_R$ (cm)
STIME$_L$ (s)
STIME$_R$ (s)
DSUPP$_L$ (%)
DSUPP$_R$ (%)
SWING$_L$ (%)
SWING$_R$ (%)
STANCE$_L$ (%)
STANCE$_R$ (%)
BoS CV$_L$ (%)
BoS CV$_R$ (%)
SLen CV$_L$ (%)
SLen CV$_R$ (%)
STIME CV$_L$ (%)
STIME CV$_R$ (%)
GAIT$_{ASYM}$ (%)
PHASE$_{SYNC}$ (%)

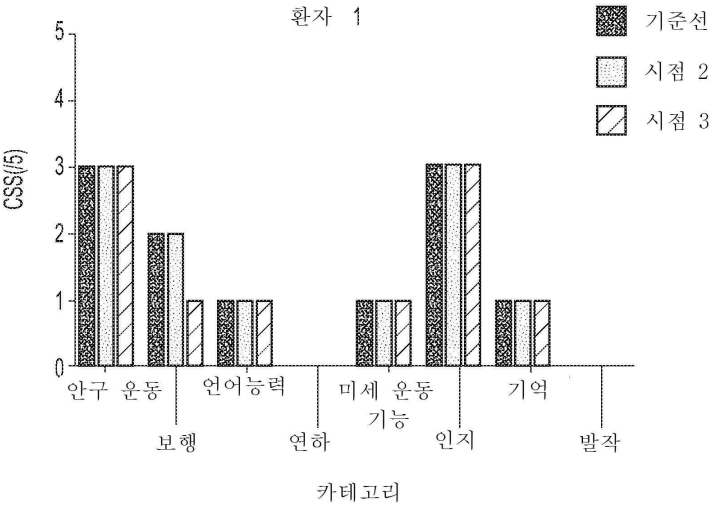
도면10a


전체 CSS - 모두
CSS (/40)
40
30
20
10
0
100
200
300
400
500
600
700
치료(일)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

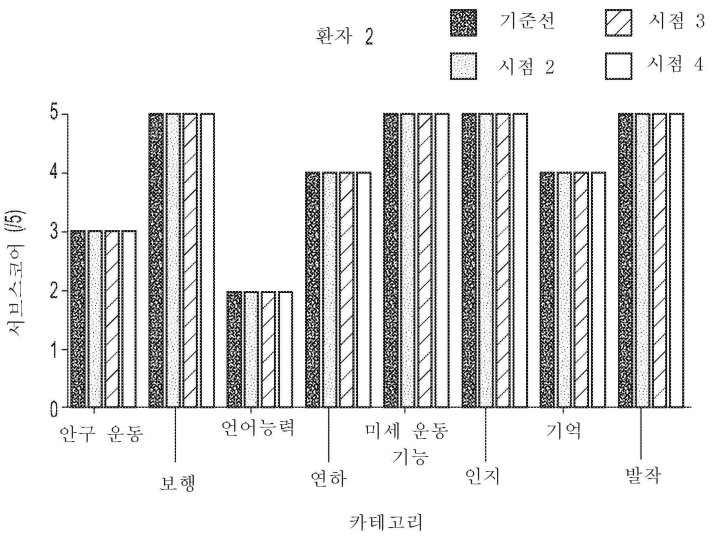
도면10b



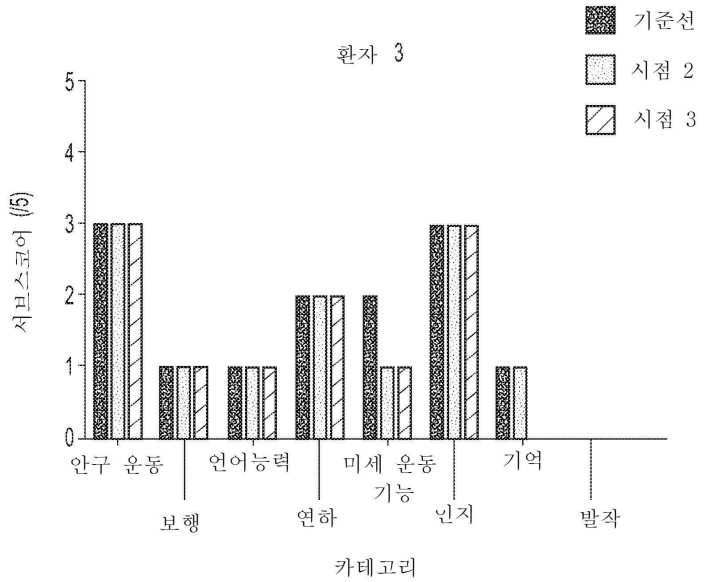
도면11a



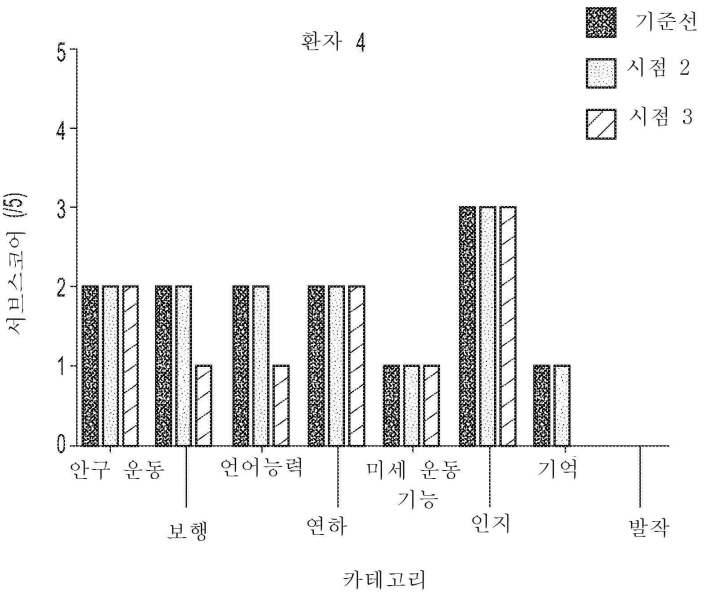
도면11b



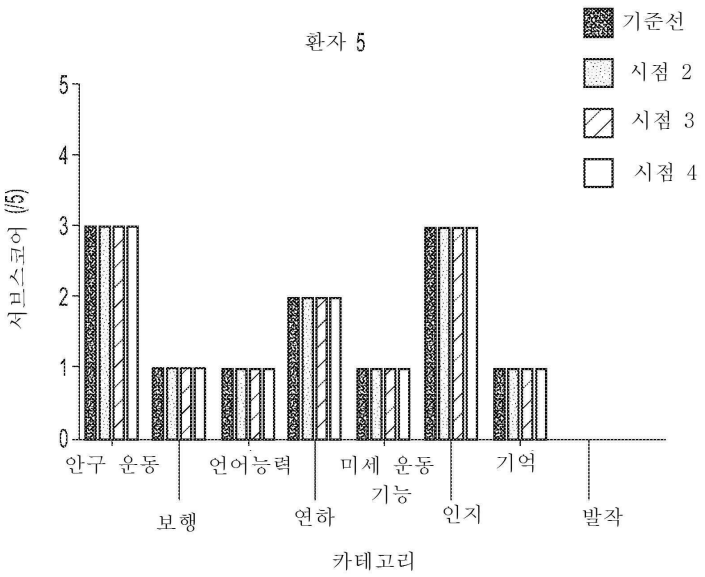
도면11c


환자 3
기준선
시점 2
시점 3
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

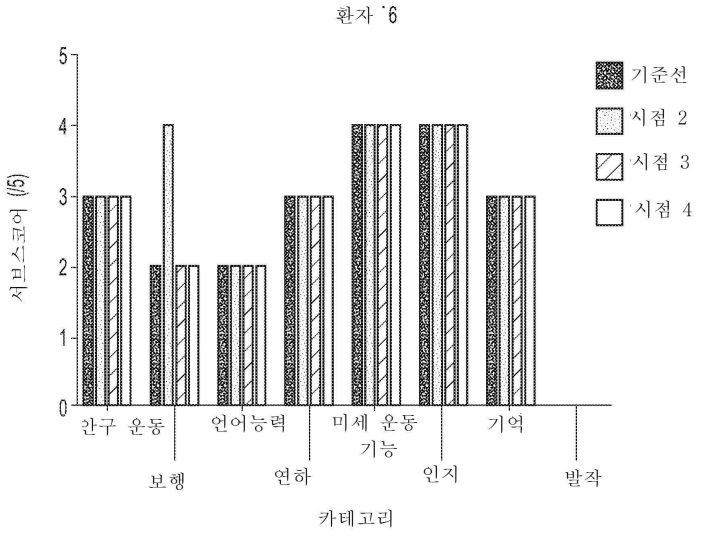
도면11d


환자 4
기준선
시점 2
시점 3
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

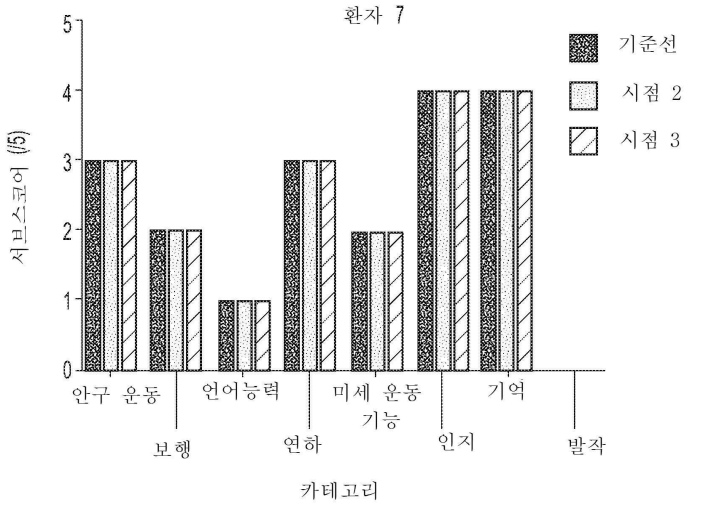
도면11e


환자 5
기준선
시점 2
시점 3
시점 4
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

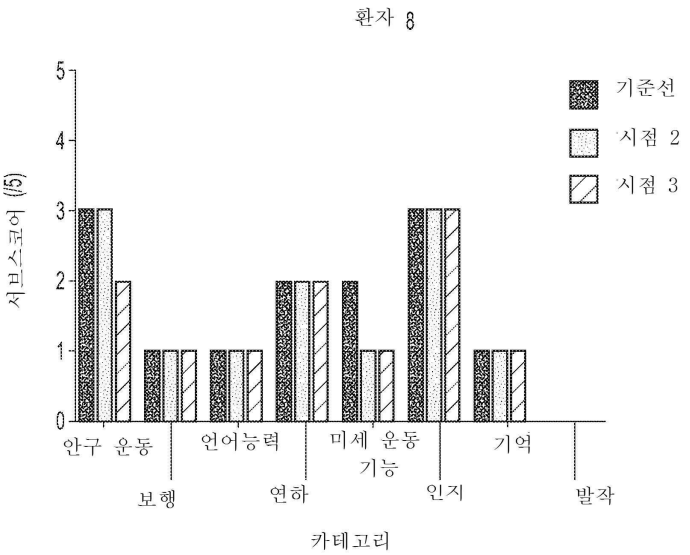
도면11f


환자 6
기준선
시점 2
시점 3
시점 4
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

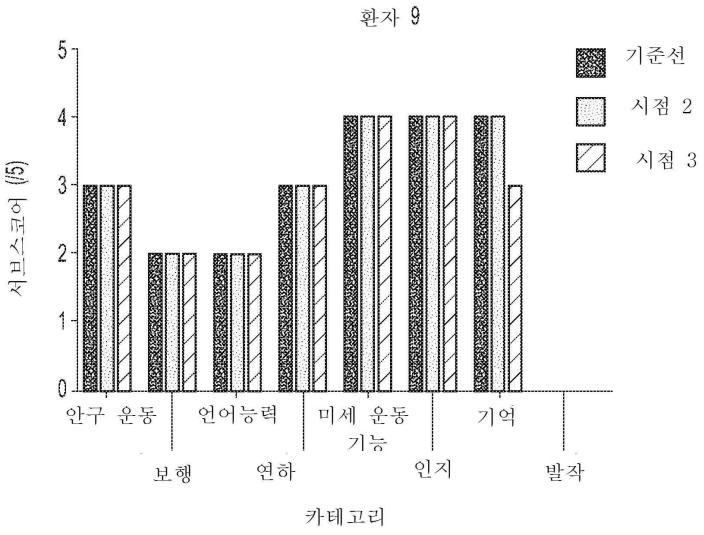
도면11g


환자 7
기준선
시점 2
시점 3
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

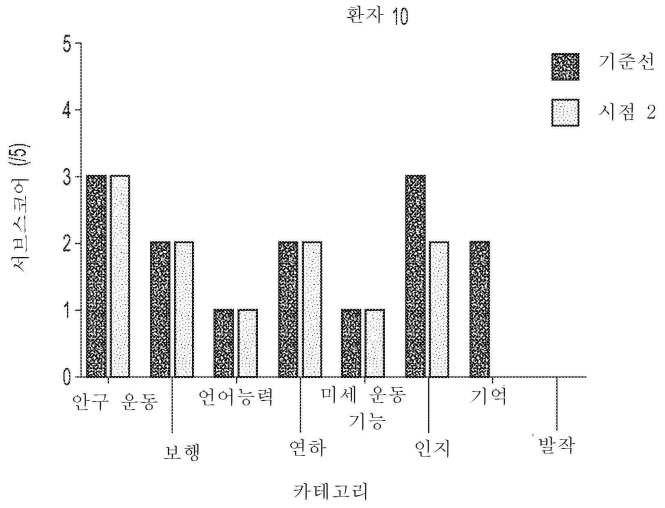
도면11h


환자 8
기준선
시점 2
시점 3
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

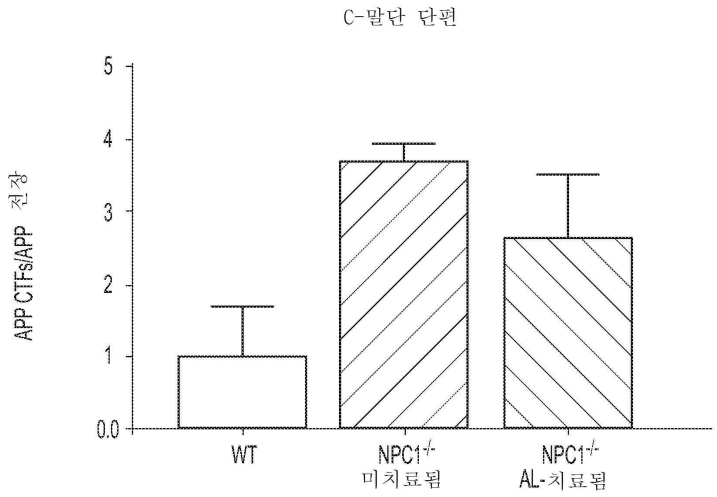
도면11i


환자 9
기준선
시점 2
시점 3
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

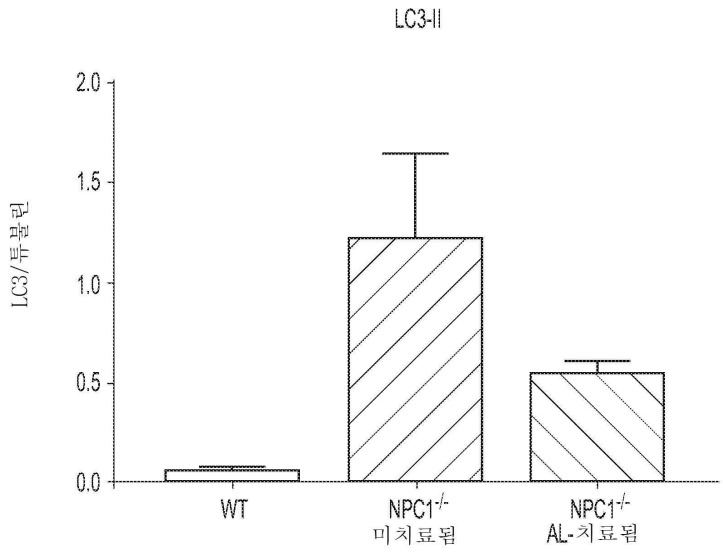
도면11j


환자 10
기준선
시점 2
서브스코어 (/5)
0
1
2
3
4
5
안구 운동
보행
언어능력
연하
미세 운동 기능
인지
기억
발작
카테고리

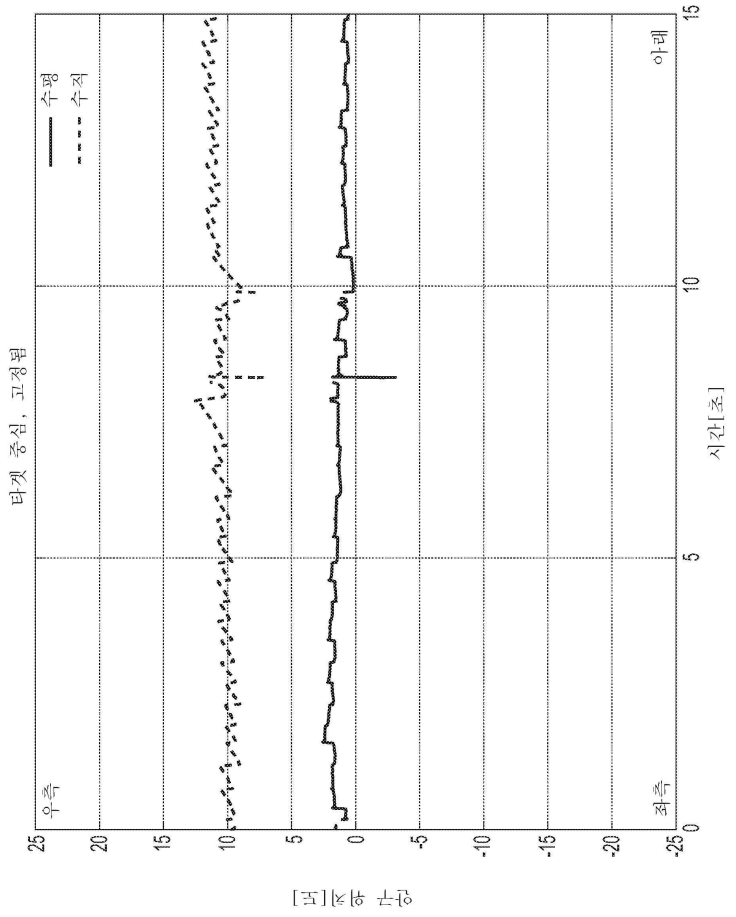
도면12a


C-말단 단편
APP CTFs/APP 전장
5
4
3
2
1
0.0
WT
NPC1-/-
미치료됨
NPC1-/-
AL-치료됨

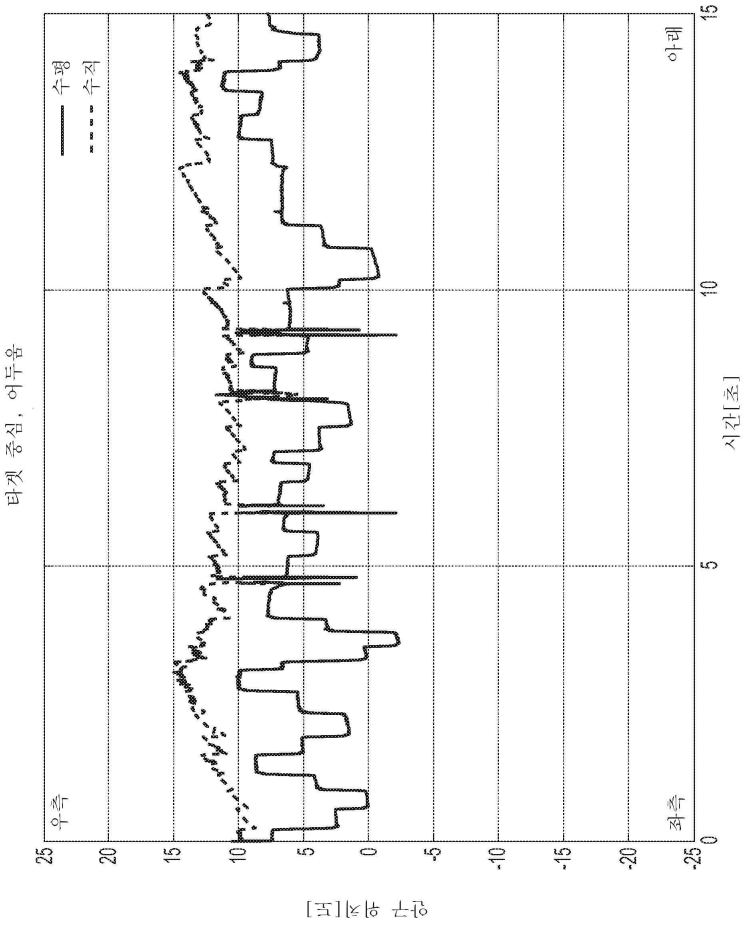
도면12b


LC3-II
LC3/튜불린
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
WT
NPC1-/-
미치료됨
NPC1-/-
AL-치료됨

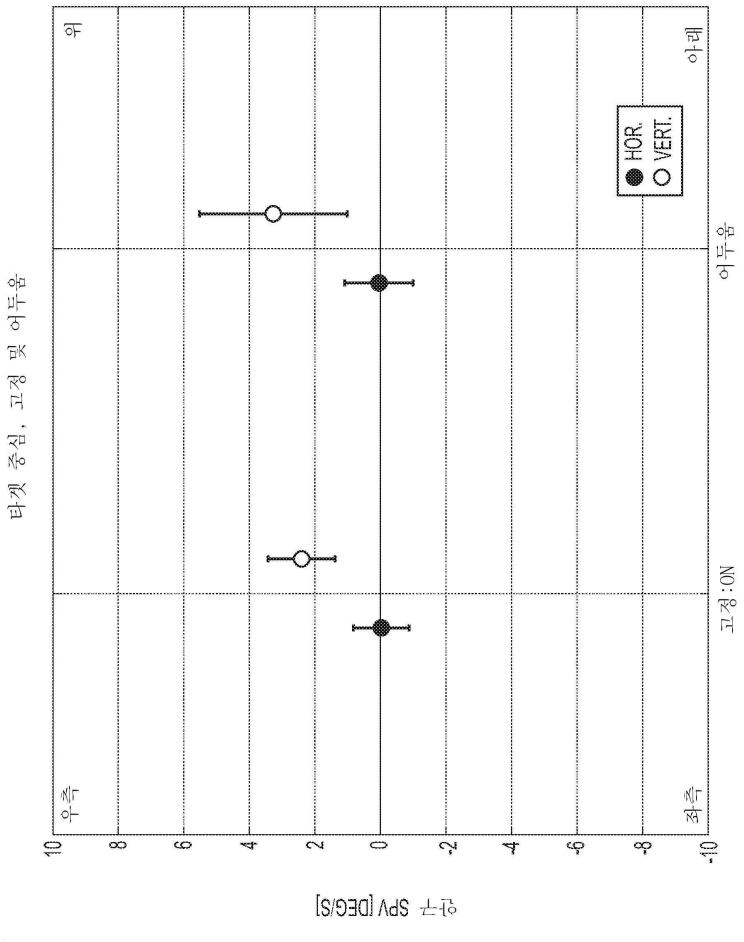
도면13a


타겟 중심, 고정됨
수평
수직
우측
좌측
아래
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
5
10
15
시간[초]
안구 위치[도]

도면13b


타겟 중심, 어두움
수평
수직
우측
좌측
아래
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
5
10
15
시간[초]
안구 위치[도]

도면13c


타겟 중심, 고정 및 어두움
위
우측
좌측
아래
HOR.
VERT.
고정:ON
어두움
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
안구 SPV [DEG/S]