(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0136504
(43) 공개일자 2011년12월21일

(51) Int. Cl.
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0056563
(22) 출원일자 2010년06월15일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산 남구 무거2동 산29
(72) 발명자
윤승용
서울특별시 서초구 방배3동 994-2 유림빌라 201호
김동호
서울특별시 서초구 양재동 우성아파트 112-101호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 7 항

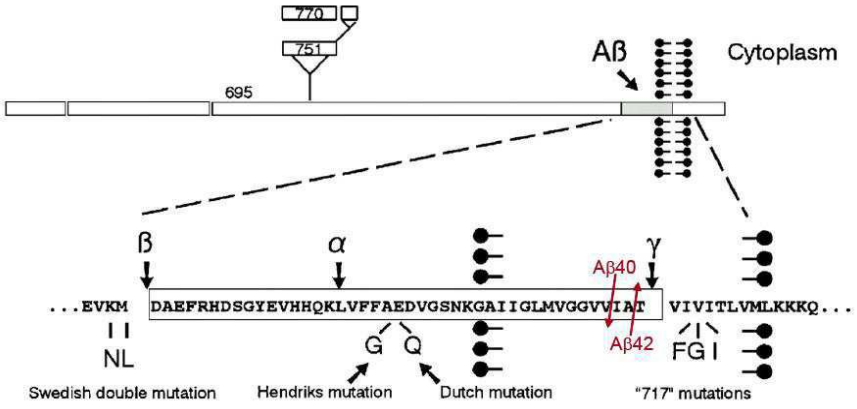
(54) RAGE 수용체 표적 펩타이드에 약물을 결합시킨 것을 특징으로 하는 약물 복합체

(57) 요 약

본 발명은 RAGE 수용체 표적 펩타이드에 약물을 결합시킨 것을 특징으로 하는 약물 복합체에 관한 것으로, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 혈액뇌관문을 잘 투과할 수 있어 RAGE 수용체 표적 펩타이드 예를들어 베타-아밀로이드 서열 패턴에 펩타이드나 약물과 같은 뇌질환 치료제 또는 뇌질환 진단시약을 결합시킴으로써 뇌질환 치료제 또는 뇌질환 진단시약의 뇌로의 이행을 증진시켜 뇌질환을 효과적으로 치료하거나 진단할 수 있다.

또한, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 염증부위로 약물을 전달할 수 있어 관절염 등과 같은 염증성 질환 치료제 또는 진단시약을 RAGE 수용체 표적 펩타이드에 결합시킴으로써 염증성 질환을 효과적으로 치료하거나 진단할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

최한석

서울특별시 송파구 석촌동 156번지 501호

조미향

서울특별시 금천구 독산4동 286-2

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20090091459

부처명 한국과학재단

연구관리전문기관

연구사업명 세포기능장애 연구센터

연구과제명 알츠하이머병과 당뇨병의 병인기전연구와 세포보호제 개발연구

기여율

주관기관 울산대산학협력단

연구기간 2009년 09월 01일 ~ 2010년 08월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

RAGE 수용체 표적 펩타이드에 약물을 결합시킨 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 베타-아밀로이드, AGE, HMGB1, S100b 및 Mac-1로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 베타-아밀로이드인 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 혈액뇌관문을 투과하여 약물을 뇌조직으로 전달하는 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 약물은 저분자 약물, 단백질, 펩타이드, RNA, DNA를 포함하는 핵산 또는 변형 핵산계열, PNA, 백신, 뇌질환 진단시약 및 뇌질환 치료제로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

청구항 6

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 염증조직으로 약물을 전달하는 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 약물은 저분자 약물, 단백질, 펩타이드, RNA, DNA를 포함하는 핵산 또는 변형 핵산계열, PNA, 백신, 염증성 질환 진단시약 및 염증성 질환 치료제로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약물 복합체.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 RAGE 수용체 표적 펩타이드에 약물을 결합시켜 약물이나 진단시약의 혈액뇌관문으로의 투과를 촉진시키거나 염증 부위로의 이행을 증진시킴으로써 뇌질환 또는 염증성 질환의 치료 또는 진단에 효과적으로 사용할 수 있는 약물 복합체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 혈액뇌관문(blood-brain barrier; BBB)이란, 혈액으로부터 뇌조직 내로의 물질의 이행을 제한하는 관문이며, 이것에 의해 뇌는 유해물질로부터 보호되고 있다. 니코틴, 카페인 또는 헤로인 등의 지용성 물질은 혈액뇌관문을 용이하게 통과할 수 있지만, 극성물질 또는 강전해질 등의 비지용성 물질은 일반적으로 혈액뇌관문을 통과하기 어렵다. 즉, 다른 기관보다 뇌에서 구강 섭취 또는 주사 등에 의한 투여의 효과적인 농도를 얻기 어려운 이유는 혈액뇌관문이 존재하기 때문이다.

[0003] 대량 투여를 통해 뇌 내에서 유효 약 농도를 확보할 수 있지만, 이는 말초 혈액에 과잉 약물을 주입하게 되어, 신장 또는 간 손상 같은 부작용의 원인이 될 수 있다. 그러므로 뇌에 약물을 선택적으로 이동하는 시스템을 개발하는 것이 시급한 실정이며, 많은 연구가 이루어져 오고 있다.

[0004] 대부분의 연구들은 혈액뇌관문을 쉽게 통과하기 위하여, 지용성이 높은 물질이 뇌혈관내 내피세포를 통과하기

쉽다는 성질을 이용하여 약물의 화학적 변형을 통해 약물의 뇌 이동을 촉진시키는 작용과 연관되어 있다.

[0005] 상기 방법은 약물의 뇌 이동을 최대 수배 정도 개선시키지만, 전체적으로는 거의 오차 범위에 머무는 것에 지나지 않는다. 말초 기관에서 물질이 혈관내 내피 세포의 세포 간격으로 투과하는 것과는 반대로, 뇌혈관내 내피 세포의 세포 간격은 밀착대(tight junction)라 불리는 특별한 구조를 이루고 있으며, 상기 구조를 통한 혈액 구성 성분의 투과를 거의 볼 수 없다.

[0006] 그러므로, 뇌로의 물질 이동은 물질이 지용성을 가지도록 화학적 변형을 거친 후 세포막으로 직접적으로 투과하도록 해야 한다. 즉, 상기 방법은 말초 장기와는 달리 뇌로의 물질 이동을 위한 우회 방법이 없으므로, 직접적으로 세포 안으로 물질을 투과시키는 것이다. 그러나 지금까지의 메카니즘은 통상의 방법과 달라 그 효율이 수천 또는 수만 배 낮아 뇌 특이적인 약물 이동이라 할 수 없다.

[0007] 혈액뇌관문의 혈관 내피세포의 혈액 쪽 표면에는 RAGE(receptor for advanced glycation endproducts)라는 수용체가 발현되며, RAGE에 결합하는 리간드는 특정 한 종류만 있는 것이 아니고 AGE, HMGB1(amphoterin), S100b, 베타-아밀로이드, Mac-1 등이 있다. 한편, RAGE는 혈액뇌관문 뿐 아니라, 염증이 발생하는 병소 부위에서도 발현되는 것을 특징으로 한다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 RAGE를 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor)로서, 특히 RAGE에 결합된 베타-아밀로이드 등의 리간드가 혈액뇌관문을 투과하여 뇌조직으로 전달되거나, 염증부위로 전달된다는 점에 착안하여, RAGE가 인식하고 결합하는 베타-아밀로이드 등의 리간드들의 펩타이드 서열 패턴에 펩타이드나 약물들을 결합시켜, 뇌질환 또는 염증성 질환의 치료 또는 진단용 약물을 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 혈관뇌관문 및 염증 부위에서 발현되는 RAGE를 인식하고 결합하는 베타-아밀로이드 등의 리간드들의 펩타이드 서열 패턴에 펩타이드나 약물들을 결합시킨 것을 특징으로 하는 약물 복합체를 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 RAGE 수용체 표적 펩타이드에 약물을 결합시킨 것을 특징으로 하는 약물 복합체를 제공한다.

[0011] 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 RAGE 단백질, 또는 이들의 변이형에 대한 리간드로서, 베타-아밀로이드, AGE, HMGB1, S100b 및 Mac-1로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있고, 바람직하게는 베타-아밀로이드일 수 있다.

[0012] 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 혈액뇌관문을 투과하여 약물을 뇌조직으로 전달할 수 있으며, 또한, 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 염증조직으로 약물을 전달할 수도 있다.

[0013] 이때 상기 약물로는 저분자 약물, 단백질, 펩타이드, RNA, DNA를 포함하는 핵산 또는 변형 핵산계열, PNA, 백신, 뇌질환 진단시약 또는 뇌질환 치료제, 및 염즈성 질환 진단시약 또는 염증성 질환 치료제로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0014] 특히, 상기 뇌질환 치료제는 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 루게릭병 등의 퇴행성 뇌질환 치료제일 수 있고 , 상기 염증성 질환 치료제는 류마티스 관절염, 크론병, 궤양대장염, 천식, 만성폐쇄폐병, 류마티스성 다발성 근육통, 거세포 동맥염, 전신홍반루푸스, 아토피 피부염, 다발경화증, 중증 근육무력증, 건선, 강직 척추염, 경화, 또는 건선 관절염 등의 염증성 질환 치료제일 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 혈액뇌관문를 잘 통과할 수 있고 염증 부위로 잘 이행되므로, 이를 뇌 또는 염증 부위로의 약물 이행을 위한 전달체 또는 담체로서 사용한 약물 복합체를 이용하면 뇌질환 치료제의 뇌로의 이행이나 염증성 질환 치료제의 염증 부위로의 이행이 높아 뇌질환 또는 염증성 질환 치료에 유용하게 사용될 수 있으며, 또한 뇌질환 또는 염증성 질환 진단에도 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명에 따른 RAGE 수용체 표적 펩타이드의 일실시예인 베타-아밀로이드의 아미노산 서열을 나타낸 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0018] 본 발명자들은 RAGE를 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor)로서, 특히 RAGE에 결합된 베타-아밀로이드 등의 리간드가 혈액뇌관문을 투과하여 뇌조직으로 잘 전달되며 염증 부위로 잘 이행된다는 점에 착안하여, RAGE가 인식하고 결합하는 베타-아밀로이드 등의 리간드들의 펩타이드 서열 패턴에 펩타이드나 약물들을 결합시켜, 혈액뇌관문을 투과하는 뇌질환 치료용 또는 진단용 약물을 개발할 수 있고, 염증 부위로 잘 이행되는 염증성 질환 치료용 또는 진단용 약물을 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0019] 당업자는 약물의 종류를 고려하여 적당한 공지의 방법을 통해 RAGE 수용체 표적 펩타이드와 약물을 결합시킬 수 있다. 일례로서 시판된 커플링 시약(N-결합형, COOH-결합형, 아미노산 잔기 변형형, S-S 결합형 등)을 이용하는 방법, 크로라민(chloramine) T를 이용하는 방법, 이소치아네이트기(isothiocyanate group) 등에 의해 RAGE 수용체 표적 펩타이드와 약물을 결합시킬 수 있다.

[0020] 또한, 상기 약물이 단백질인 경우에는, 상기 단백질과 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드를 코딩하는 DNA를 이용하여 본 발명의 약물 복합체를 제작할 수도 있다.

[0021] 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드는 천연 단백질 유래 펩타이드, 재조합 단백질 유래 펩타이드, 또는 화학합성 펩타이드 등 어느 펩타이드도 가능하며, 당업자라면 임의의 아미노산 서열로 구성된 펩타이드를 합성할 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 통상적으로 DNA 또는 RNA 쌍방이 포함된다. 즉, 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드를 코딩하는 DNA 및 상기 DNA의 전사 산물인 RNA가 포함될 수 있다.

[0023] 본 발명은 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드가 삽입된 벡터, 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드 또는 상기 벡터를 이동하는 숙주 세포, 및 상기 숙주 세포를 이용한 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드 제조 방법을 제공한다.

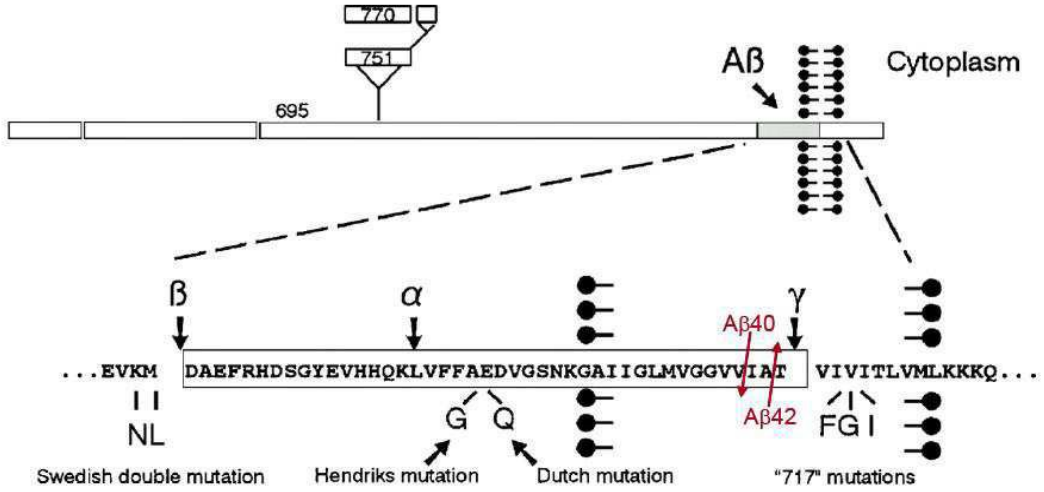
[0024] 본 발명의 벡터로는 삽입한 DNA를 안정적으로 유지하는 것이면 특히 제한되지 않는다. 예를 들면 숙주 세포로 대장균을 이용한다면 클로닝용 벡터로서는 pBluescript 벡터(Stratagene, USA) 등이 바람직하다. 본 발명의 발현벡터는 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드를 생산하는 목적에 있어서 벡터를 이용하는 경우에 유용하다. 발현 벡터로는 시험관내, 대장균내, 배양 세포내, 생물 개체내에서 폴리펩티드를 발현하는 벡터이면 특히 제한되지 않는다.

[0025] 또한, 본 발명은 상기 RAGE 수용체 표적 펩타이드를 포함하는 뇌 또는 염증 부위 이행용 담체(carrier)를 제공한다. 상기 담체는 뇌 또는 염증부위로 이행되어야 할 약물을 직접 결합시켜 약물을 뇌로 이동시킬 수 있고, 일례로서, 본 발명의 RAGE 수용체 표적 펩타이드가 미셀(고분자 미셀), 리포솜 또는 마이크로 캅셀과 결합한 구조인 담체를 들 수 있다.

[0026] 상기 담체를 이용하여 원하는 약물을 뇌 또는 염증부위로 이동시킬 수 있다. 예를 들면, 뇌질환 또는 염증성 질환에 치료 효과를 가지는 화합물을 상기 담체에 담지하여, 상기 화합물을 효율적으로 뇌 또는 염증부위로 이동시켜 유효한 치료 효과를 발휘할 수 있다. 상기 화합물을 담지시킨 담체를 이용하여 뇌질환 또는 염증성 질환의 치료 효과를 기대할 수 있다.

도면

도면1



서 열 목 록

<110> UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION

<120> Blood brain barrier penetrating drug complex prepared by combining drug with RAGE target peptide

<130> DP-2010-0145

<160> 1

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 237

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Asp Leu Trp Ser Ala Gly Cys Val Phe Tyr Glu Ile Ala Ser Leu
1 5 10 15

Gln Pro Leu Phe Pro Gly Val Asn Glu Leu Asp Gln Ile Ser Lys Ile
20 25 30

His Asp Val Ile Gly Thr Pro Ala Gln Lys Ile Leu Thr Lys Phe Lys
35 40 45

Gln Ser Arg Ala Met Asn Phe Asp Phe Pro Phe Lys Lys Gly Ser Gly
50 55 60

Ile Pro Leu Leu Thr Thr Asn Leu Ser Pro Gln Cys Leu Ser Leu Leu
65 70 75 80
His Ala Met Val Ala Tyr Asp Pro Asp Glu Arg Ile Ala Ala His Gln
85 90 95

Ala Leu Gln His Pro Tyr Phe Gln Glu Gln Arg Lys Thr Glu Lys Arg
100 105 110
Ala Leu Gly Ser His Arg Lys Ala Gly Phe Pro Glu His Pro Val Ala
115 120 125
Pro Glu Pro Leu Ser Asn Ser Cys Gln Ile Ser Lys Glu Gly Arg Lys
130 135 140
Gln Lys Gln Ser Leu Lys Gln Glu Glu Asp Arg Pro Lys Arg Arg Gly
145 150 155 160
Pro Ala Tyr Val Met Glu Leu Pro Lys Leu Lys Leu Ser Gly Val Val

165 170 175
Arg Leu Ser Ser Tyr Ser Ser Pro Thr Leu Gln Ser Val Leu Gly Ser
180 185 190
Gly Thr Asn Gly Arg Val Pro Val Leu Arg Pro Leu Lys Cys Ile Pro
195 200 205
Ala Ser Lys Lys Thr Asp Pro Gln Lys Asp Leu Lys Pro Ala Pro Gln
210 215 220
Gln Cys Arg Leu Pro Thr Ile Val Arg Lys Gly Gly Arg
225 230 235