



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0067097
(43) 공개일자 2022년05월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/433 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/433 (2013.01)

A61P 35/02 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2020-0153425

(22) 출원일자 2020년11월17일

심사청구일자 2020년11월17일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

조은경

대전광역시 중구 계백로1716번길 87, 301동 2302호 (문화동, 센트럴파크3단지아파트)

서원형

대전광역시 중구 계백로1615번길 34, 112동 705호 (유천동, 현대아파트)

(74) 대리인

김원준

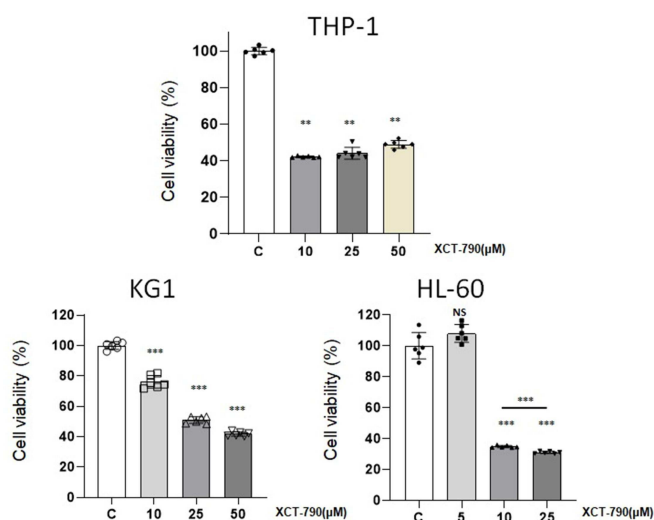
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 ERR- α 억제제를 유효성분으로 하는 백혈병 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 새로운 타겟물질을 대상으로 하여 기존 항암제에 대해 내성을 나타내는 백혈병에 대해서도 항암 활성을 나타낼 수 있는 신규한 백혈병 치료용 약학 조성물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 ERR(estrogen related receptor)- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질을 포함하는 백혈병 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

ERR(estrogen related receptor)- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질을 포함하는 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

Ara-C(Cytarabine)을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 백혈병은 항암제 내성을 나타내는 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 백혈병은 골수성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 ERR- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질은 XCT-790인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 ERR- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질은 ERR- α 유전자의 발현을 억제하는 siRNA인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 7

ERR(estrogen related receptor)- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질을 포함하는 백혈병에 대한 항암 보조제.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 항암 보조제는 Ara-C(Cytarabine)에 의한 항암 치료시 사용되는 것을 특징으로 하는 백혈병에 대한 항암 보조제.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

상기 ERR- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질은 XCT-790인 것을 특징으로 하는 백혈병에 대한 항암 보조제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 타겟물질을 대상으로 하여 기존 항암제에 대해 내성을 나타내는 백혈병에 대해서도 항암 활성을 나타낼 수 있는 신규한 백혈병 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 백혈병은 골수 또는 혈액 속에 종양세포가 생기는 질병으로 진행에 따라 급성 백혈병과 만성 백혈병으로 구분하여, 백혈병 세포의 종류에 따라 골수성 백혈병과 림프구성 백혈병으로 나뉜다. 성인들에게는 골수성 백혈병이 주로 발병하는 것에 반해, 어린이에게는 급성 림프구성 백혈병이 많이 발병한다.

[0003] 2018년 발표된 국가암등록통계에 따르면, 2016년 골수성 백혈병은 전체 암 발생의 1.0%를 차지하며, 림프성 백혈병은 0.4%를 차지한다. 이 중에서도 급성 골수성 백혈병은 전체 암 환자의 약 0.5%에 불과하지만, 5년 생존율은 28.7%에 불과할 정도로 치료후가 불량하며, 진단 시 평균 나이는 68세로 고령에서 호발하기 때문에 강력한 항암치료가 불가능한 경우가 많다. 고령환자에게서 항암치료를 하더라도 완치율은 10~15%에 그쳐 치료 반응률도 매우 낮다. 해외 연구에 따르면 급성 골수성 백혈병 환자는 지속적으로 증가하는 추세이며, 특히 항암치료와 연관된 백혈병의 증가 추세가 두드러진다.

[0004] 혈액암인 백혈병의 특성상 외과적 수술이 불가능하고, 방사선 치료 역시 그 적용이 제한적이기 때문에 치료에는 화학항암요법이 근간이 된다. 백혈병의 종류와 진행 경과, 진단 시 환자의 신체 상태 등에 따라 항암화학요법이 달라질 수 있다. 항암화학요법에 사용되는 항암제의 주된 특성은 선택적으로 백혈병 세포만을 제거하지 못해 백혈병 세포 뿐 아니라 정상 혈액세포도 같이 파괴되므로 감염 예방을 위한 관리 및 환경 조절이 필요하다. 최근에는 IDH2 억제제(Enasidenib), 항-CD33 항체(Gemtuzumab ozogamicin) 등의 표적 치료제제가 사용되고 있으나, 수십 년 전부터 사용 중인 anthracycline + cytarabine 기반의 고식적인 항암치료법을 대체하지 못했고 값비싼 치료비용 및 사이토카인 폭풍, 면역 복합체 알러지 반응 등 예기치 못한 부작용으로 치료 한계가 나타나고 있다. 이렇듯 급성 골수성 백혈병 환자의 발병률은 증가하고 있으나 그 치료에 있어서 여전히 여러 난제가 있으며 특히 고령환자에서는 절망적인 치료성적을 보여주어 획기적인 치료방법 개발이 절실한 상태이다.

[0005] 핵 수용체는 다양한 호르몬과 리간드에 결합하며, 다양한 생리 과정에 관여하는 유전자의 전사 조절에 중요한 역할을 한다. 핵 수용체 중 특이적으로 결합하는 내인성 리간드가 밝혀지지 않은 수용체 그룹을 고아핵수용체(orphan nuclear receptors)로 분류하며, 이들은 세포 내 존재하는 다른 핵수용체 및 전사 인자들과의 상호작용을 통해서 타겟 DNA에 결합 후, 전사효능의 조절을 통해서 다양한 기능을 수행한다. 에스트로겐 관련 수용체 α (ERR α , Estrogen related receptor α)는 ERR α (NR3B1), ERR β (NR3B2) 및 ERR γ (NR3B3)로 구성된 ERR군에 속하는 고아핵수용체 중 하나이다. ERR α 는 DNA 결합 영역이 인간 에스트로겐 수용체 α 와 구조적으로 유사하다는 것에 기반하여 처음으로 확인되었지만, 천연 에스트로겐이나 에스트로겐 유사 분자에는 결합하지 않는다. ERR α 는 다양한 세포, 조직 및 기관에서 포도당과 지질 대사, 미토콘드리아 생성 및 대사 적응을 포함하는 에너지 대사의 중요한 전사 조절인자로서 기능하는 것으로 보고되고 있다.

[0006] ERR- α 는 ERR- β 나 ERR- γ 와 같은 다른 ERRs와 마찬가지로 다양한 생리작용에 필요한 에너지 수요를 충족시키기 위하여 다양한 호르몬과 대사 신호를 특정 유전자의 발현 프로파일로 해석하는 공-조절단백질이다. 최근 ERRs가 대사질환과 암의 잠재적인 치료제가 될 수 있다는 증거들이 제시되고 있다. ERR- α 는 효과 T 세포(effector T cell)의 활성화와 분화에 필수적인 대사 조절에 관여한다. 최근의 연구는 ERR- α 가 NF- κ B 활성화와 염증 반응을 활성화시키는 것에 의해 간세포암종(hepatocellular carcinoma)을 촉진시킴을 보고하기도 하였다. 이에 중국등록특허 제106491575호는 ERR- α 저해제 화합물이 고형암에 항암 효과를 나타냄을 보고하였다. 그러나 아직까지 혈액암인 백혈병에 대한 치료 효과는 알려진 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 중국등록특허 제106491575호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 새로운 타겟물질을 대상으로 하여 기존 항암제에 대해 내성을 나타내는 백혈병에 대해서도 항암 활성을 나타낼 수 있는 신규한 백혈병 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 또한 본 발명은 백혈병의 항암 치료 시 사용되어 백혈병 치료에 부가적인 효능을 얻을 수 있는 백혈병에 대한 항암 보조제를 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

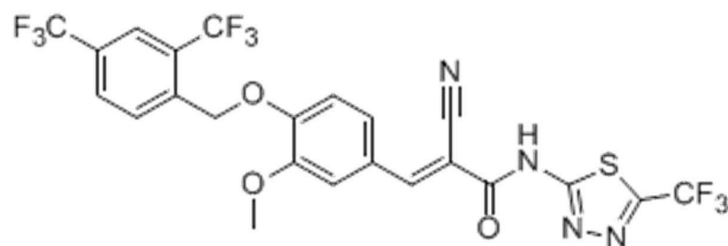
[0010] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 ERR(estrogen related receptor)- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질을 포함하는 백혈병 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0011] ERR- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질은 그 자체로 백혈병 세포에 대해 세포독성을 나타내어 백혈병의 억제 효과를 나타내었으며, 종래 백혈병의 화학요법에 사용되는 항암제인 Ara-C(Cytarabine)과 병용처리되었을 때 시너지 효과를 나타내어 백혈성 세포를 더욱 효과적으로 사멸시킬 수 있다. ERR- α 는 체내 존재하는 단백질로, 이러한 시너지 효과는 ERR- α 자체로는 효능을 나타내지 않는 낮은 농도에서도 항암제의 효능을 증가시킬 수 있어 치료 효과를 높일 수 있을 뿐 아니라, 다른 측면으로는 동일한 효과를 얻기 위해 투여되는 항암제의 투여량을 낮출 수 있어 부작용을 줄일 수 있다.

[0012] ERR- α 는 종래 항암제와는 다른 타겟으로 본 발명의 조성물은 종래 항암제가 내성을 나타내는 백혈병 세포에 대해서도 사멸을 유도하여, 항암제 내성을 갖는 백혈병의 치료에 더욱 유용하다.

[0013] 본 발명의 조성물이 적용되는 백혈병으로는 골수성 백혈병을 예로 들 수 있으나, 림프구성 백혈병을 제외하는 것은 아니다.

[0014] 상기 ERR- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질로는 ERR- α 의 억제제(antagonist)를 예로 들 수 있다. 하기 실시예에서 사용한 XCT-790은 대표적인 ERR- α 억제제로서 하기 화학식의 구조를 갖는다.



[0015]

[0016] 또는 상기 ERR- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질로 ERR- α 유전자의 발현을 억제하는 siRNA(small interfering RNA)를 사용할 수도 있다. ERR- α 의 siRNA는 목적하는 유전자의 발현을 감소시켜 목적하는 효과를 달성하는 한 다양한 서열이 포함될 수 있으며, 서열로서 한정하지 않더라도 당업자라면 알려진 ERR- α 의 서열로부터 용이하게 도출될 수 있을 것이다. 본 발명의 조성물이 siRNA의 형태로 제공되는 경우에는, 발현벡터 내에 포함된 형태로 제공될 수 있다.

[0017] 본 발명의 조성물은 약제로 이용하기 위하여, 약제학적 분야에서 공지된 방법에 의하여 제조될 수 있으며, 그 자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 본 발명에서 상기 '약제학적으로 유효한 양'이란 의학적인 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 유효 용량 수준은 환자의 질병 종류, 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간,

투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 단독 또는 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있을 것이다.

[0018] 본 발명은 또한 ERR(estrogen related receptor)- α 의 발현 또는 활성을 저해하는 물질을 포함하는 백혈병에 대한 항암 보조제에 관한 것이다. 본 명세서에 있어서, "보조제(adjuvant)"란 주 약물, 즉, 항암제의 약효를 보조하여 치료 효과를 개선 및/또는 향상시키거나, 주 약물의 유해한 작용을 막거나 완화시키는 작용을 하는 것을 의미한다. 본 발명에 의한 항암 보조제는 그 자체로는 항암효과를 나타내지 않는 농도로 투여되는 경우에도, Ara-C와 같은 항암제의 약효를 보조하여 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

[0019] 본 발명의 항암 보조제는 건강기능식품의 형태로도 제공될 수 있다. 상기 항암 보조제가 건강기능식품으로 제공되는 경우, 정제, 분말, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태로 제공될 수 있다. 또한, 본 발명의 항암 보조제는 통상의 각종 식품류에 첨가된 형태로 제공될 수도 있다. 본 발명의 항암 보조제를 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 과자, 주류, 초콜릿, 비타민 복합제 등을 예로 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0020] 이상과 같이 본 발명의 조성물에 의하면 각종 백혈병 세포에 세포독성을 나타내며, 특히 기존 항암제에 대해 내성을 나타내는 백혈병 세포에서도 우수한 효능을 나타내어 백혈병의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0021] 또한 본 발명의 조성물은 종래의 항암제와 사용 시 병용처리에 의한 시너지 효과를 나타내어 백혈병의 치료 효과를 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 ERR- α 억제제에 의한 백혈병 세포주의 세포독성을 보여주는 그래프.

도 2는 ERR- α 억제제에 의한 항암제 내성 백혈병 세포주의 세포독성 및 항암제와의 병용처리에 의한 시너지 효과를 보여주는 그래프.

도 3은 ERR- α 억제제와 항암제의 병용처리에 의한 백혈병 세포주의 세포독성에 대한 시너지 효과를 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0024] [실시예]

[0025] 실시예 1 : 급성 골수성 백혈병 세포주에 대한 XCT-790의 세포독성 평가

[0026] 급성 골수성 백혈병 세포주 THP-1, HL60 또는 KG1을 5% 우태아혈청(FBS)과 1% penicillin/Streptomycin/Amphotericin B가 보충된 RPMI 1640 배지에 배양하여 96well plate에 1×10^4 cell/well의 농도로 96-웰 플레이트에 분주하였다. ERR- α 억제제로 알려진 XCT-790(Sigma, St. Louis, USA)를 10, 25 또는 60 μ M의 농도로 처리하고, 5% CO₂, 37°C 인큐베이터에서 24시간동안 배양하였다. 이후, Cell Counting Kit-8(Dojindo, Kumamoto, Japan)를 사용하여 사용자 매뉴얼에 따라 세포 생존율을 측정하였다.

[0027] 도 1은 그 결과를 보여주는 그래프로 백혈병 세포주의 종류에 따라 XCT-790의 농도에 따른 감수성에는 미차가 있었으나, XCT-790에 의해 모든 백혈병 세포주의 생존율이 저하되는 것을 보여준다.

[0028] 실시예 2 : 항암제 내성 백혈병 세포주에 대한 XCT-790의 세포독성 평가

[0029] 급성 골수성 백혈병 치료에 일반적으로 사용되는 항암제인 Ara-C(Cytarabine)에 저항성을 나타내는 급성 골수성 백혈병 세포주인 KG1a 세포에 Ara-C(Sigma, St. Louis, USA)만을 4 또는 8 μ M의 농도로 처리하거나, XCT-790

만을 10, 25 또는 60 μM 의 농도로 처리하거나, AraC 4 μM 과 XCT-790 10 μM 을 함께 처리한 후 5% CO_2 , 37°C 인큐베이터에서 24시간동안 배양하였다. 이후 실시예 1과 동일한 방법에 의해 KG1a 세포 생존율을 평가하여 도 2에 도시하였다.

[0030] 도 2의 좌측 그래프는 KG1a가 Ara-C에 내성을 나타냄을 보여준다. 우측의 그래프로부터 XCT-790이 Ara-C에 내성을 나타내는 백혈병 세포주에도 세포독성을 나타냄을 확인할 수 있다. 더 나아가, Ara-C와 병용 투여시 시너지 효과에 의해 XCT-790을 단독으로 투여한 군에 비해 더 높은 세포독성을 나타내었다.

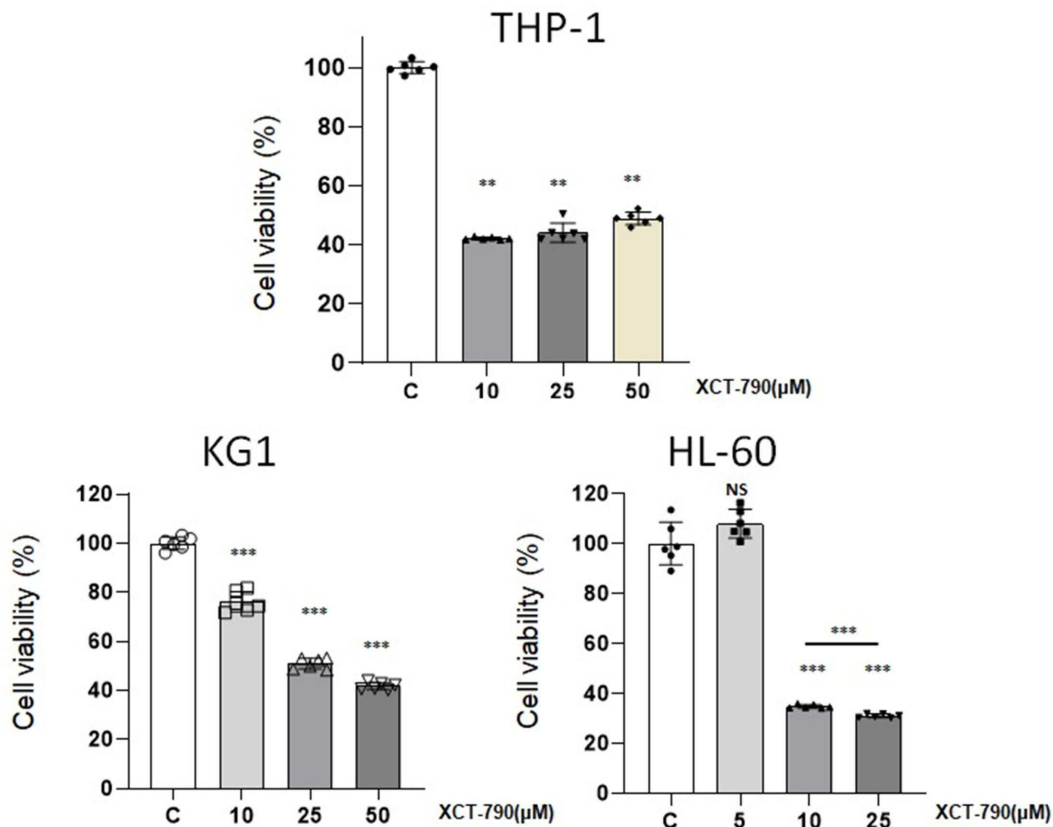
[0031] 실시예 3 : 급성 골수성 백혈병 세포주에 대한 XCT-790과 Ara-C의 병용 처리의 세포독성 평가

[0032] 항암제에 내성을 갖지 않는 백혈병 세포주에서도 XCT-790이 항암제와 병용 투여시 시너지 효과를 나타내는지 급성 골수성 백혈병 세포주인 THP-1 세포를 사용하여 확인하였다.

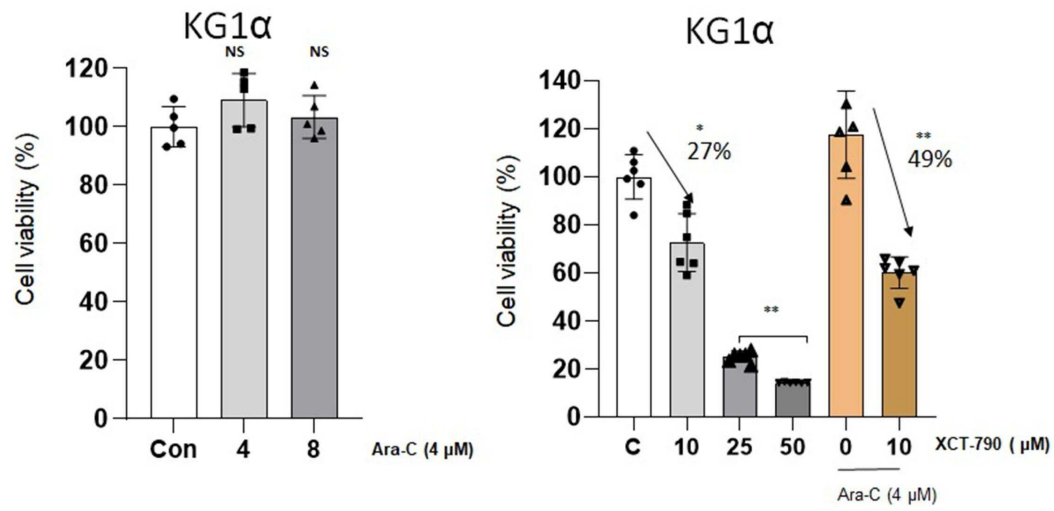
[0033] Ara-C의 처리농도는 4 μM , XCT-790의 처리농도는 1 또는 5 μM 이었으며, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 THP-1 세포의 세포생존율을 측정하였다. 도 3은 그 결과를 도시한 것으로, XCT-790은 1 μM 의 농도로 처리하였을 때에는 그 자체로는 THP-1 세포에 세포독성을 나타내지 않으나, Ara-C 4 μM 이 병용투여되는 경우 약 15% 정도 세포독성이 증가하는 것을 보여준다. 이로부터 XCT-790과 Ara-C의 병용처리에 의해 백혈병 치료에 시너지 효과를 얻을 수 있음을 확인할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

