

|                                                                                                                   |                                    |                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | (19) 대한민국특허청(KR)<br>(12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2012-0138120<br>(43) 공개일자 2012년12월24일                                                  |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br>A61K 31/7088 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)<br>A61K 38/17 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) |                                    | (71) 출원인<br>울산대학교 산학협력단<br>울산 남구 무거2동 산29                                                           |
| (21) 출원번호 10-2011-0057442                                                                                         |                                    | (72) 발명자<br>윤승용<br>서울특별시 송파구 풍납2동 한강극동아파트 101동 1003호                                                |
| (22) 출원일자 2011년06월14일<br>심사청구일자 없음                                                                                |                                    | 조광민<br>서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 울산대학교 의과대학 의학과 해부학세포생물학교실 (풍납동)<br>김동호<br>서울특별시 서초구 양재동 우성아파트 112-101호 |
|                                                                                                                   |                                    | (74) 대리인<br>특허법인태백                                                                                  |

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **유리 MHC-I 형성 억제제의 신규 용도**

### (57) 요약

본 발명은 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 치매 환자 뇌조직에서 베타2-마이크로글로불린과 결합하지 않은 유리(free) MHC-I 이 증가한다는 점을 밝히고, 이에 따라 MHC-I 의 알파 사슬과 결합하거나, 이와 상호작용하여 유리(free) MHC-I 의 형성을 저해하는 방법을 통해 치매 예방 및 치료효과가 있는 유리(free) MHC-I 형성 억제제의 신규 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따른 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 유리(free) MHC-I 과 결합하여 복합체를 형성하거나, MHC-I 과 상호작용하여 이의 사슬간 결합을 강화하여 유리(free) MHC-I 의 형성을 저해하는 방식으로 뇌조직에 존재하는 유리(free) MHC-I 의 양을 감소시키는 바, 유리(free) MHC-I 으로 인한 치매의 예방 및 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|        |                                                  |
|--------|--------------------------------------------------|
| 과제고유번호 | 2010-0002859                                     |
| 부처명    | 한국연구재단                                           |
| 연구사업명  | 신진연구자지원사업                                        |
| 연구과제명  | 알츠하이머 치매의 신경 회로학적 발병기전 연구를 통한 조기진단 마커 및 치료물질 개발  |
| 주관기관   | 울산대산학협력단                                         |
| 연구기간   | 2010.05.01 ~ 2013.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업        |
| 과제고유번호 | 2010-0029490                                     |
| 부처명    | 한국연구재단                                           |
| 연구사업명  | 선도연구센터(ACE)육성사업 기초의학분야(MRC)                      |
| 연구과제명  | 인슐린 저항성 신경퇴행성질환의 세포기능장애 기전연구                     |
| 주관기관   | 울산대산학협력단                                         |
| 연구기간   | 2010.09.01 ~ 2013.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업        |
| 과제고유번호 | A100047 (원내번호: 2010-9035)                        |
| 부처명    | 한국보건산업진흥원                                        |
| 연구사업명  | 보건의료연구개발사업 중개연구자 양성/신경계통의 질환                     |
| 연구과제명  | 당뇨병이 알츠하이머 치매에 미치는 영향에 대한 기전 연구와 당뇨 약제 기반의 치매 치료 |
| 제 개발   |                                                  |
| 주관기관   | 서울아산병원                                           |
| 연구기간   | 2010.07.01 ~ 2011.06.30                          |

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 뇌조직에서 MHC-I의 알파 사슬과 결합하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하거나 MHC-I과 상호작용하여 이의 사슬간 결합을 강화하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하는 것인 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 베타2-마이크로글로불린인 것인 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치매는 알츠하이머 치매인 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤회제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤회제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치매 예방 및 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 치매 예방 및 치료용 의약 조성물.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 유리(free) MHC-I 형성 억제제의 치매 예방 및 치료 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] MHC(major histocompatibility complex) class I 분자는 중쇄(heavy chain; HC)인 알파 사슬과 베타2-마이크

로글로불린( $\beta 2$ -microglobulin)으로 된 헤테로 다이머(hetero dimer)로, 체내에 있는 대부분의 세포가 그 세포막 표면 상에 이를 갖는다. MHC class I 분자는 그 중쇄에 의해 만들어지는 펩티드 수용구에 10 아미노산 전후로 된 펩티드를 수용할 수 있고, 그 MHC class I /펩티드 복합체가 세포성 면역의 담당자인 세포독성 T 세포상의 T cell receptor(TCR)에 의해 인식되기 때문에, MHC class I 분자에 의해 제시되는 펩티드는 에피토프(epitope; 항원결정기)라고 불리운다.

[0003] 세포질 내에서 만들어진 자기 항원, 또는 바이러스 항원, 종양 항원 등에 유래하는 펩티드 단편은 TAP(transporter associated with antigen processing)라 불리는 조면 소포체 상에 있는 트랜스포터를 매개로 하여 조면 소포체로 운반되고, 거기에서 MHC class I 중쇄 및 베타2-마이크로글로불린과 함께 안정한 MHC class I /펩티드 복합체를 형성한다. 베타2-마이크로글로불린 분자는 MHC class I의 입체구조의 안정성 확보와 H 사슬의 세포 표면으로의 수송 역할을 담당한다.

[0004] 치매는 후천적으로 발생한 뇌의 병변으로 인한 기억장애, 언어의 장애, 인격이나 감성의 변화를 포함한 고차원적인 뇌의 기능장애가 지속되는 상태를 의미하는 임상증후군이다. 치매는 기질적인 원인이 밝혀져 있지 않고 호전을 기대할 수 없는 알츠하이머성 치매 등을 포함한 원발성 치매와, 뇌혈관이나 심혈관 장애로 인한 중풍으로 일어나는 혈관성 치매로 분류할 수 있으며, 현재 알츠하이머성 치매의 치료제로는 아리셉트, 레미넬, 엑셀론과 같은 콜린에스테라제 억제제를 사용하는 반면, 혈관성 치매는 혈관확장제나 혈전억제제를 사용하고 있으며, 치매의 종류에 따라 다양한 치료제들이 사용되고 있다. 그러나, 아직까지 치매에 대한 치료제는 현재 거의 없으며, 출시된 약물도 미미한 증상경감 효과만 있을 뿐, 원인을 치료하는 약물은 현재 전무한 상태이다.

[0005] 최근, 신경세포 표면의 MHC-I이 시냅스를 억제적으로 제어하고 있다는 연구 결과가 보고된 바 있으며(Glynn et, al. MHC I negatively regulates synapse density during the establishment of cortical connections, Nature neuroscience, 14(4), 442-451(2011)), 알츠하이머 조직에서 MHC-I 발현이 증가되고 있다는 연구 결과에 비추어 알츠하이머와 MHC-I과의 연관성에 대한 연구가 더욱 요구되어지고 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0006] 따라서 본 발명은 MHC-I을 타겟으로 한 치매의 예방 및 치료 효능이 있는 약학 조성물을 제공하고자 한다.

### 과제의 해결 수단

[0007] 상기 과제의 해결을 위해, 본 발명은 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 뇌조직에서 MHC-I의 알파 사슬과 결합하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하거나 MHC-I과 상호작용하여 이의 사슬간 결합을 강화하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해할 수 있다.

### 발명의 효과

[0009] 본 발명에 따른 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 유리(free) MHC-I과 결합하여 복합체를 형성하거나, MHC-I과 상호작용하여 이의 사슬간 결합을 강화하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하는 방식으로 뇌조직에 존재하는 유리(free) MHC-I의 양을 감소시키는 바, 유리(free) MHC-I으로 인한 치매의 예방 및 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명은 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

- [0011] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 뇌조직에서 MHC-I의 알파 사슬과 결합하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하거나 MHC-I과 상호작용하여 이의 사슬간 결합을 강화하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해할 수 있다.
- [0012] 본 발명의 발명자들은 치매와 MHC-I관의 연관성에 관해 연구하던 중, 치매 환자의 뇌조직에서 베타2-마이크로글로불린과 결합되지 않고 알파 사슬만을 갖는 유리(free) MHC-I의 발현이 증가한다는 사실을 확인하였다. 이에 따라 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 뇌조직에서 MHC-I의 알파 사슬과 결합하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하거나 MHC-I과 상호작용하여 이의 사슬간 결합을 강화하여 유리(free) MHC-I의 형성을 저해하는 방법을 통해 뇌조직에 존재하는 유리(free) MHC-I의 양을 감소시킬 수 있어 이를 치매 예방 및 치료제로 사용할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0013] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제는 상기 기술된 방법으로 유리(free) MHC-I의 형성을 억제하는 물질이면 화합물질, 항체, 단백질 등 제한 없이 사용할 수 있고, 보다 구체적으로는 베타2-마이크로글로불린 자체일 수 있다. 베타2-마이크로글로불린은 유리(free) MHC-I과 결합하여 복합체를 형성하는 방식을 통해 뇌조직에 존재하는 유리(free) MHC-I의 양을 감소시킬 수 있다.
- [0014] 본 발명에서 사용되는 용어 “유리(free) MHC-I”은 베타2-마이크로글로불린과 결합되지 않고 알파 사슬만을 갖는 MHC-I 분자를 의미한다. 즉, 중쇄 부위만을 갖는 MHC-I 분자이다. 본래 MHC-I 분자는 중쇄와 베타2-마이크로글로불린의 복합체인 헤테로 다이머(hetero dimer)로 존재하나, 치매 환자의 뇌조직에서는 중쇄(알파 사슬)만을 갖는 유리(free) MHC-I 분자가 높게 검출되었다. 따라서 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 투여함으로써 유리(free) MHC-I와 복합체를 형성하거나 MHC-I과 상호작용하여 중쇄와 베타2-마이크로글로불린의 복합체간의 결합을 강화하도록 하여 유리(free) MHC-I 분자의 양을 감소시킬 수 있다.
- [0015] 따라서 본 발명에 따른 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물은 치매의 치료에 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물, 치매 치료제의 제조를 위한 베타2-마이크로글로불린( $\beta$ 2-microglobulin)의 용도, 그리고 치료상 유효량의 베타2-마이크로글로불린( $\beta$ 2-microglobulin)를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 치매의 치료 방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명의 한 구체예에서, 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0017] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제를 유효성분으로 함유하는 치매 예방 및 치료용 약학 조성물은 통상적인 방법에 따라 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 제형화하여 사용할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.

- [0020] 상기 유리(free) MHC-I 형성 억제제의 바람직한 투여량은 대상체의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 200 mg/kg, 구체적으로는 0.1 내지 200 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.
- [0022] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.