

퇴행성 뇌질환 치료제의 연구개발 및 특허동향 분석

손은수¹, 손은화^{2*}

¹한국과학기술정보연구원, ²강원대학교 생약자원개발학과

A Study on the R&D Trend and Patent Analysis of Treatments for Degenerative Brain Diseases

Eun-Soo Sohn¹ and Eun-Hwa Sohn^{2*}

¹Korea Institute of Science and Technology Information,

²Department of Herbal Medicine Resource, Kangwon National University

요 약 현대사회가 급속히 고령화됨에 따라 알츠하이머질환, 파킨슨병 등 퇴행성 뇌질환의 발생속도도 급증하고 있다. 퇴행성 뇌질환 대부분은 아직도 근원적인 치료가 불가능한 채 발병원인도 명확하지 않은 상태이나 최근 세포분자학적 기술 수준의 향상으로 퇴행성 뇌질환의 원인 규명 및 치료제 개발에 활기를 띠고 있다. 본 연구에서는 퇴행성 뇌질환 기작별 최근 치료제의 연구개발 동향과 국내외 기술동향을 조사·분석 하였으며, 과학계량학적 특허정보 분석을 통해 국가별 기술수준을 파악하고 기술개발 전망을 제시하였다.

Abstract Degenerative brain diseases including Alzheimer's diseases, Parkinson's diseases increase in frequency with age. They are amongst the most costly and devastating diseases to patients and their families. Therefore developing therapies for degenerative brain diseases is of the highest priority. Recently therapeutics for these diseases have undergone scrutiny by many clinical trials according to the advances of cellular and molecular neurobiology. This review is focused on studies investigating the current therapeutic strategies already undergone different stage of clinical trials and recent R&D trend by nations through patent analysis on treatments for degenerative brain diseases.

Key Words : Alzheimer's Disease, Degenerative Brain Disease, Parkinson's diseases, Technology Trend, Patent Analysis

1. 서론

퇴행성 뇌질환(degenerative brain disease)은 나이가 들 어감에 따라 발생하는 퇴행성 질환 중 뇌에서 발생하는 질환으로, 현재까지 알려지지 않은 원인에 의해 뇌와 척 수의 특정 뇌세포군이 서서히 그 기능을 잃고 뇌세포의 수가 감소하며, ① 뇌신경계의 정보 전달에 가장 중요한 뇌신경세포의 사멸, ② 뇌신경세포와 뇌신경세포 사이의 정보를 전달하는 시냅스의 형성이나 기능상의 문제, ③ 뇌신경의 전기적 활동성의 이상적 증상이나 감소로 인해 야기되는 것으로 알려져 있다[1]. 뇌와 척수의 신경세포

들은 그 위치에 따라 매우 다양한 기능을 하고 있어 어느 부위의 신경세포들이 먼저 손상되고 기능을 잃어가는 가 에 따라, 또 이러한 기능장애가 어떤 형태로 진행되는 가 에 따라 매우 다양한 임상 양상을 보이게 된다.

퇴행성 뇌질환은 나타나는 주요 증상과 침범되는 뇌부 위를 고려하여 구분할 수 있는데, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌 텡톤병(Huntington's disease), 다발성경화증, 근위축성 측 삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS) (일명 루게 리크병(Lou Gehrig's disease) 등이 포함된다[2].

본 논문에서는 최근 급속한 고령화 사회로의 진전으로

*교신저자 : 손은화(ehson@kangwon.ac.kr)

접수일 11년 08월 22일

수정일 (1차 11년 09월 14일, 2차 11년 09월 30일)

게재확정일 11년 10월 06일

퇴행성 뇌질환 환자가 급증하고 있으며, 질병의 원인규명과 이에 대한 약물개발이 빠르게 이루어지고 있는 상황에서 산학관련 종사자들이 기술개발 추이에 맞추어 연구 개발에 집중할 수 있는 기초자료로 활용될 수 있도록, 퇴행성 뇌질환 치료제의 연구개발에 관한 최근 논문과 관련업체의 내부자료 및 관계자 인터뷰를 통한 기술개발동향 파악과 특허정보를 분석하여 국가별 기술개발 방향 및 수준을 파악하였다.

2. 연구방법

2.1 약물기작 연구 및 기술개발 동향

퇴행성 뇌질환 치료제의 연구개발 동향을 파악하기 위하여 한국과학기술정보연구원에서 운영하는 국가과학기술정보센터(NDSL) DB를 통해서 최근 논문과 보고서를 조사, 수집하고, 관련업체의 내부자료 및 관계자 인터뷰 내용분석을 통해 퇴행성 뇌질환 치료약물의 기작 연구 동향과 치료제 개발 동향을 파악하였으며, 최신 문헌정보와 언론보도 자료를 통해 퇴행성 뇌질환 치료제 개발에 대한 국내외 기술개발 현황을 파악하였다.

2.2 특허동향 분석

특허정보 분석을 통한 특허출원추이, 질환별 특허출원 현황, 국가별 특허출원동향, 주요 특허들에 대한 피인용비에 의한 시장력확보지수 등을 통해 본 기술개발추이 및 기술사업화 시장 등을 파악하는 것에는 제한과 한계가 있다. 그러나 이와 같은 과학계량학(scientometrics)이나 특허계량학(patentometrics)의 분석방법이 다양해짐에 따라 특허정보를 대리자로 하여 간접적으로 연구개발 동향을 분석하여 차세대 기술을 전망하는 활동들이 성공을 이루어 활용도가 높아지면서 그 신뢰도와 가치를 높이고 있다[3,4]. 이에 본 연구에서도 특허정보와 이를 활용한 특허지표분석 결과를 통해 국내외 뇌질환 치료제 기술개발 추이 및 활동 상황을 파악하고자 하였다.

특허분석을 위한 데이터의 수집은 미국 Thomson Scientific사의 세계특허정보(DWPI) 데이터베이스로부터 최근 10년간(2001~2010년, 특허공개기준)의 서지정보를 내려받아 이루어졌으며, 다수 검색어의 조합 (alzheimer? or dementia or parkinson? or huntington? or "multiple sclerosis" or "amyotrophic lateral sclerosis" or lougehrig? or "degenerative brain (disease? or disorder?)")으로 총 10,605건의 검색결과를 얻었다. 이 중에서 Thomson Scientific사가 가공제작한 특허제목에 검색어가 들어간

총 3,199건의 특허정보가 미국 Search Technology, Inc.의 상용분석프로그램인 VantagePoint[®] 및 마이크로소프트사의 Excel 프로그램에 적용되어 각각의 분석목적에 맞게 활용되었다.

3. 연구결과 및 고찰

3.1 뇌질환치료제의 약물기작 연구동향

최근 퇴행성 뇌질환 개선제 및 치료제 개발연구는 ① 콜린작용의 억제 및 ② NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체 길항 기전, ③ β -amyloid 또는 타우(Tau) 단백질 대사 과정의 분자·세포생물학적 연구, β -amyloid의 원인 단백질을 항원으로 한 백신개발과 치료항체 개발 ④ 신경영양인자(neurotrophic factor)의 발현 유도 ⑤ 원인단백질에 의한 신경세포의 산화적 손상을 억제할 수 있는 항산화제 및 항염증제 개발 등 다각도의 기전으로 연구되고 있다[1,2,5].

3.1.1 콜린작용의 억제

알츠하이머병 환자의 기저핵 신경세포에는 아세틸콜린(acetylcholine; Ach)의 농도가 감소되어 있고, choline acetyltransferase의 활성이 저하되어 있는 점에 착안하여 아세틸콜린의 농도를 높이려는 choline의 전구물질인 lecithin이나 콜린 에스테라제 저해제 (cholinesterase inhibitor)의 투여가 시도되고 있다[6,7]. 구체적으로는 cholinergic agonist, ACh 전구체, AChE inhibitors (아세틸콜린 에스테라제 저해제)를 사용하여 뇌의 콜린성 작용을 활성화하는 연구가 수행되고 있다. 특히, AChE inhibitor는 ACh의 분해를 억제하여 콜린성 신경전달물질의 활성을 회복시키는 것으로, 현재 미국 FDA의 승인을 받아 시판 중이다(tacrine, donepezil, rivastigmine, galanthamine). 하지만 이 효소의 억제는 치매를 일으키는 근본적인 원인을 제거하는 것이 아니라, 효소를 저해함으로써 알츠하이머성 치매 환자에게 나타나는 Ach 저하현상을 억제하여 정상적인 생활이 가능하도록 유도하는 역할을 할 뿐이다.

3.1.2 NMDA 수용체 길항제에 의한 glutamate 억제

최근 신경독성기전 연구에 의하면, glutamate는 뇌내 주요 흥분성 신경전달물질 (excitatory neurotransmitter)로서 중추신경계에서 신경독소로 작용하는데, 이의 과잉 분비는 신경세포막의 ATP 이온 채널 기능을 손상시켜 세

포내로 칼슘과 같은 양이온들을 유입함으로써 세포의 탈분극 현상을 초래하고 산소고갈, 산화적 손상 및 세포막의 손상 등을 유도한다. 따라서 glutamate와 glutamate 수용체의 작용은 흥분독성(excitotoxicity)을 일으켜 세포 팽창으로 신경교세포와 신경세포의 손상을 유도하여 각종 뇌질환의 병인으로 작용할 수 있다.

이와 같은 흥분독성에 의한 신경세포사멸은 glutamate 수용체 길항제에 의해 억제될 수 있다. Glutamate가 작용하는 이온성 수용체는 약리학적 구조 유사성에 의해 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-iso-azolepropionic acid), kainate, NMDA (N-methyl-D-aspartate)의 수용체로 나누는데, 특히 NMDA 수용체 활성화에 대한 세포사멸 연구가 활발히 이루어지고 있다[6].

3.1.3 A β 또는 Tau 단백질 대사 과정의 분자·세포생물학적 연구 및 치료항제

A β 프라그 생성 및 독성에 의한 신경세포의 파괴를 막는 대표적인 방법으로 ① A β monomer의 집적억제 ② tau 단백질 응집 억제 ③ β -secretase의 억제를 통한 APP 절단 방지가 있다. 구체적으로 항아밀로이드 치료제의 개발전략은 A β 생성부터 응집에 이르는 과정의 공략방법에 따라 크게 β -secretase 차단제, A β 분해효소촉진제, A β 프라그 용해작용으로 Metal chelator, A β 백신, 뇌내부 콜레스테롤 조절작용으로 statin, 항염증작용의 NSAID, A β 응집억제제, A β transporter modulator 등으로 나눌 수 있다. 또한, β -amyloid 단백질 대사 과정에 관련된 APP, ApoE4, presenilin 1, 2 등의 유전적 이상과 관련된 치료제 개발연구가 이루어지고 있다[9,10].

또한, 베타-아밀로이드(A β)를 직접 동물에 투여하여 항체가 생기도록 유도하면 노인만 생성이 줄어든다는 실험결과가 보고되면서, 알츠하이머성 치매 백신개발 연구가 활발히 진행되고 있다. A β 를 이용한 백신개발은 A β 형태를 바꾸어 항원으로 주입하는 방법(백신) 외에도 A β 에 대한 항체를 주입하는 방법(치료항제)이 이루어지고 있다. 바피네주맵(bapineuzumab)은 알츠하이머 환자의 뇌에 축적되어 프라그를 형성하는 A β 에 결합하여 제거하는 인간화 단클론 항체이다[11].

3.1.4 신경영양인자(neurotrophic factor) 발현과 신호전달

신경영양인자는 작은 분비성 단백질로 척추동물의 신경계 발생과정 중 신경세포의 생존과 분화를 결정짓는 인자이다. 보통 신경영양인자는 4가지로 구분되는데, ① NGF(nerve growth factor), BDNF(brain-derived neurotrophic

factor), NT-3(neurotrophin-3), NT-4/5 등을 포함하는 Neurotrophin ② 134개의 아미노산으로 구성된 단백질 GDNF(glial cell-derived neurotrophic factor) 및 리간드(GFLs) ③ Neurotrophic cytokine(neurokinines) ④ CDNF(cerebral dopamine neurotrophic factor)와 MANF(mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor)이다 [10].

신경영양인자 중 BDNF는 시냅스 전달 및 학습과 기억 능력의 신경생화학적 근거가 되는 시냅스 가소성, 인식 과정의 주요한 조절자 기능을 담당하고 있다. BDNF 다양한 형태의 뇌손상에 대해 신경세포를 보호할 뿐만 아니라 퇴행성 뇌질환의 발병 과정에서 기능적인 변화가 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 알츠하이머병 발병기전에 있어 중요한 요소로 인식되고 있다. 파킨슨병, 헌팅병, 스트레스에 의한 우울증, 뇌졸중 등의 질환과도 연관성을 가진다. 또한, GDNF도 도파민 뉴런의 생존과 분화에 관여하는 것으로 보고되고 있어 파킨슨병과 연관되어 있다[2,12].

3.2 국내외 기술개발 동향

3.2.1 해외동향

현재 알츠하이머병 치료제로 FDA의 승인을 받은 의약품은 5개로, 4개의 AChEI와 1개의 NMDA 길항제이다. ① 1993년 FDA가 최초로 AChEI로 tetrahydroamino acridine/tacrineTM을 승인하였으나, 간독성이 심해 오래 사용되지 못했다. 곧, AChEIs인 donepezil/ AriceptTM (Pfizer/Eisai)(1996), rivastigmine/ExelonTM(Novartis)(2000), galantamine/ ReminylTM (Johnson&Johnson)(2001)이 승인되었다. 이 약물들은 알츠하이머병의 1차약으로 사용되고 있다. ② NMDA는 신경세포의 가소성(plasticity) 및 기억력과 관련이 있다. A β 는 NMDA 수용체의 전후시냅스의 기능을 억제하여 신경세포로의 칼슘(Ca) 유입을 증가시킴으로써 NMDA-의존성 하류전달(NMDA-dependant downstream)을 증가시킨다. Memantin/EbixaTM/AxuraTM (Lundbeck/Merz)은 비상경적으로 결합하는 NMDA 길항제 약물로서 증등도의 친화력으로 반응하여 신경세포의 흥분성 세포독성을 억제한다.

알츠하이머성 치매 치료제의 연구는 ACh 농도 감소 등의 콜린작용의 억제 기전 및 NMDA 수용체 길항제에 의한 glutamate 억제 작용, A β 의 생성, 그리고 이들 단백질에 의한 뇌세포 파괴 억제 등의 생리작용 등이 중심이 되고 있다[2,8,13].

[표 1] 승인된 치매치료제의 약리작용 비교.
 [Table 1] Comparison of pharmacological mechanisms for FDA approved Alzheimer's disease treatments.

성분명	상품명	작용기전
Tacrine	Cognex [®]	비특이성 AChE 저해제
Donepezil	Aricept [®]	특이성 AChE 저해제
Rivastigmine	Exelon [®]	비특이성 AChE 저해제
Galantamine	Reminyl [®]	특이성 AChE 저해제
Memantine	Ebixa [®]	중증도의 친화력, 비상경적 결합의 NMDA 수용체 길항제
	Axura [®]	
	Akatinol [®]	
	Namenda [®]	

[표 2] 임상시험이 진행 또는 완료된 치매치료제 개발현황.
 [Table 2] Current treatment strategies under clinical trials and some completed studies for the treatments of neurodegenerative diseases.

Mechanism/Strategies		Treatments/Therapeutics	Trials/Status	
Anti-Aβ	↓Aβ production (γ-secretase inhibitor)	LY450139	III	
		BMS-708163	II	
		NICS-15	II	
	Anti-Aβ aggregation	3APS (Alzhemed)	III	
		Metal-chelators: 8-OH-quinoline (PBT2)	II	
		Syllo-inositol(ELND005)	II	
	Neutralizing Aβ toxicity and distribution(RAGE antagonist) ↑Aβ clearance	Passive immunotherapy	PF04494700/TTP488	II
			Bapinezumab (AAB-001)	III
		Active immunotherapy	Solanezumab (LY2062430)	III
			PF-04360365	II
Anti-tau	GSK-3 inhibitor	Octagam(10%)	II	
		Lithium	II	
	Anti-tau aggregation	Methylene blue(TRx0014)	II	
		EGb761	II/III/IV	
	↓cytotoxicity	Anti-oxidant	Vitamin E Curcumin, lutein, soy isoflavone	III II
		Anti-inflammatory	Etanercept, TNF-α antagonist	II
		Lipid metabolism regulation	HMG-CoA reductase Omega-3 polyunsaturated fatty acid	II/III/IV III/IV
	↑cognitive processing pathway	Cholinergic stimulation	Varenicline, RO5313534, ABT-126, TC-1734	II
			GSK 239512, ABT-288	II
		Serotonin regulation	5-HT(6) antagonist SB-742457, SAM-531, Lu AE58054	II

		5-HT(4) agonist: RRX-03140	II
	Nerve growth factor	CERE-110(AAV2-NGF)	II
	Neurotrophic agents	T-817MA(cerebrolysin)	II
	Restoring LTP (signal pathway modulators)	ST-101, PF-04447943	II

주) Aβ: amyloid beta, RAGE: receptor for advanced glycation endproducts, GSK-3: Glycogen synthase kinase 3, LTP: long-term potentiation, NGF: nerve growth factor

최근 BDNF와 같은 신경친화성 물질들의 뇌 및 신경 세포 보호작용은 많은 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 임상시험이 진행되고 있는 제품들도 늘어가고 있는 추세다[12]. 미국의 Cortex사에서 개발한 암파카인(ampakine) 및 CX-929은 신경성장인자 BDNF의 수치를 늘리는 작용을 하여 전임상시험에서 헌팅톤병 동물모델에서 기억능력을 개선시키는데 성공한 바 있다[14]. 미국 Ceregene사에서 개발중인 CERE-110은 바이러스 벡터를 적용하여 신경성장인자를 타겟으로 하는 약물로 임상 2상시험이 진행 중이다. 또한, 피부에 붙이는 알츠하이머형 치매 및 파킨슨병 치료제로서 엑셀론 패취(rivastigmine)가 노바티스에서 개발되어 출시되면서 뇌질환 치료제 개발에 획기적인 방법을 제시하였다. 그 밖에도 치매치료제로 개발된 약물들에는 아세틸콜린 합성 전구체로 레시틴, 수용체 작용제로 RS-86, 니코틴 등이 있다[2,11].

3.2.2 국내동향

우리나라에서도 제약기업 뿐만 아니라 바이오벤처회사나 학계, 연구소를 중심으로 치매의 기초연구 및 치료제 개발이 활기를 띠고 있으며, 해외 연구 수준과 마찬가지로 많은 연구결과물을 내놓고 있으나, 아직까지 뚜렷한 효능을 나타내는 새로운 치료제를 개발한 사례는 없다. 현재 국내에서 시판되고 있는 치매 치료 목적의 퇴행성 질환 치료제를 아래 표에 나타내었다.

[표 3] 국내에서 시판되는 퇴행성 뇌질환 치료제.
 [Table 3] Treatments for degenerative brain diseases in domestic market.

성분명	제품명	판매회사
donepezil hydrochloride	아리셉트 정	한국에자이
galanthamine hydrobromide	레미닐 정	한국얀센
rivastigmine	엑셀론 내복액/캡셀	한국노바티스
tacrine hydrochloride	코그넥스 캡셀	제일약품

뇌질환 관련 산업계 중 일부 기업에서 가시적인 연구 성과를 보이고 있다. (주)SK는 정신분열증 치료제, 우울증 및 간질치료제를 자체 개발하여 존슨앤존슨과 공동으

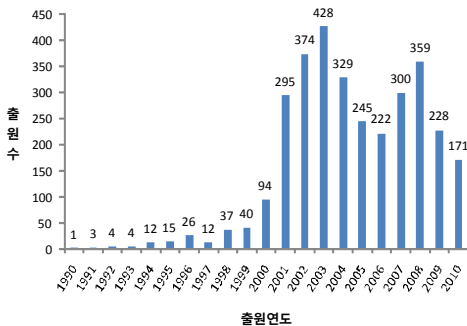
로 FDA 승인후 임상연구에 진입하고 있어 국내에서 뇌 질환 치료제 개발의 가장 선두그룹이라 할 수 있다. 동아 제약 역시 비마약성 진통제의 자체 개발에 성공해 전임상 연구를 마친 상태이다. LG생명과학, 프로메티픽 등에서 β -secretase 저해제를 개발하고 있으나 전임상단계에 있다. 벤처기업으로는 (주)뉴로제넥스(GPCR 표적 뇌질환 신약개발), (주)디지털바이오텍(통증 및 알츠하이머병 관련 신약개발), (주)뉴로테크(뇌졸중치료제 개발), (주)파미셀(뇌질환용 세포치료제 개발) 등이 있다.

한국과학기술연구원(KIST) 등에서 금속킬레이터제의 약물 후보를 개발 중에 있으며, 일성신약은 A β 응집 억제제 기전의 약물 개발을 소분자와 천연물을 중심으로 진행하고 있다. 국내에서도 신경영양인자들을 이용한 뇌 질환 치료제 개발이 시도되고 있는데, 최근 (주)뉴로테크는 2009년에 뇌졸중 및 척수손상 치료약물로 개발 중인 세포사멸방지 약물 'Neu2000'을 신경성장인자인 BDNF와 동시에 투여하면 신경세포의 생존을 더욱 증진시킨다는 약효에 대해 미국에서 용도특허를 획득한 바 있다. Neu2000은 뇌졸중, 심근경색, 화상 환자를 대상으로 한 임상 2상 단계에 있으며, 이러한 결과는 BDNF의 발현 유도가 다양한 뇌질환 치료의 보조제로 사용될 수 있는 가능성을 제시하고 있다.

3.3 특허동향

3.3.1 특허출원 추이분석

지난 10년간 공개된 퇴행성 뇌질환 관련 특허추이를 분석해 볼 때, 90년대에는 출원활동이 미미했던 것이 2000년대 들어 급속히 증가함을 알 수 있다. 이는 인간게놈프로젝트의 완성과 유전공학 및 분자생물학 연구의 활성화로 뇌질환 연구가 활기를 띠었기 때문으로 풀이되며, 2003년을 필두로 증감이 있는 굴곡형태를 보이는 것으로 나타났다.



[그림 1] 퇴행성 뇌질환 치료제의 특허출원 추이.
[Fig. 1] The patent application trends of treatments for degenerative brain disease.

3.3.2 질환별 특허출원 현황

퇴행성 뇌질환에 대한 특허검색을 통해 주요 연구대상 질환을 검토해 본 결과, 알츠하이머 치매가 1/3을 차지하여 가장 많고, 파킨슨씨병과 다발성경화증이 1/5 정도를 차지하는 것으로 나타났다. 헌팅톤병 및 근위축성 측삭 경화증은 10% 미만의 비율을 보였다.

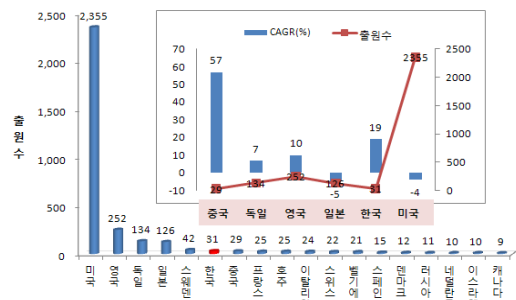
[표 4] 퇴행성 뇌질환별 특허출원 수.

[Table 4] Number of patents by degenerative brain disease category.

질환명	제목검색 (총 3,199건)	텍스트검색 (총 10,605건)
Alzheimer's disease	2,311 (33.8%)	7,093(32.9%)
Parkinson's disease	1,686(24.7%)	5,013(23.3%)
Multiple sclerosis	1,381(20.2%)	5,065(23.5%)
Huntington's disease	814(11.9%)	2,344(10.9%)
Amyotrophic lateral sclerosis (LouGehrig's disease)	563(8.2%)	1,767(8.2%)
Creutzfeldt jakob	81(1.2%)	255(1.2%)

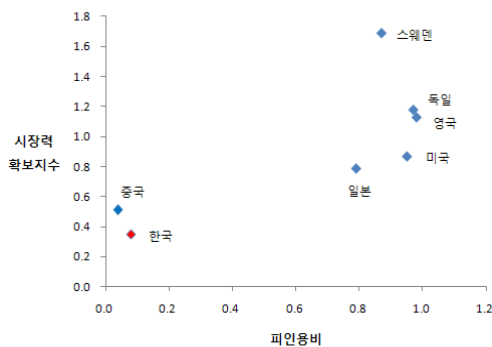
3.3.3 국가별 특허출원 동향

퇴행성 뇌질환 치료제 특허의 최대 출원국은 미국 (74%)으로 나타났으며, 생명공학 기술개발이 활발한 영국, 독일, 일본의 순으로 특허활동이 왕성함을 보였다. 우리나라는 6위를 차지했으나 특허건수는 19건으로 전체의 1% 정도의 미미한 점유율에 그쳤다. 이들 다출원국가들의 최근 5년간(2005~2009년) 특허출원의 연평균증가율(CAGR)에서는 미국이 -4%의 감소세를 나타낸 반면, 중국은 57%, 우리나라는 19%의 증가세를 보여 최근 퇴행성 뇌질환 치료제 연구개발이 활발해졌음을 시사한다. 이는 절대적인 특허출원 수는 미국이 압도적으로 많으나 최근 우리나라와 중국 등 기술후발국의 약진으로 상대적으로 연구개발 활동이 활발해지고 있음을 시사한다.



[그림 2] 퇴행성 뇌질환 치료제의 국가별 특허출원 동향.
[Fig. 2] Patent counts and growth rates during 5 years by nations.

한편, 특허의 인용과 패밀리 수 분석을 통해 특허의 가치(수준)와 시장성을 추론해 볼 수 있는데 분석결과, 피인용비가 높게 나온 미국, 영국, 독일은 높은 기술적 수준을, 시장력확보지수가 높게 나온 스웨덴은 기술사업화 측면에서 높은 경쟁력을 보였으며, 우리나라와 중국은 낮은 피인용비와 시장력확보지수로 특허가치면에서 낮게 평가되었다. 피인용비는 특허 1건당 평균 피인용수의 국가별 비교치로 산출하며, 시장력확보지수는 “(주체별로 특허 1건당 평균 패밀리 특허수)/(전체 평균 특허 패밀리 수)”의 수식으로 산출된다.



[그림 3] 퇴행성 뇌질환 치료제 특허에 대한 피인용비와 시장력확보지수.

[Fig. 3] Cites per patent (CPP) and patent family size (PFS) in the patent information related on the treatments for degenerative brain disease.

4. 결론 및 전망

특허분석 결과를 통해서도 알 수 있듯이 최근 알츠하이머병 치료제를 비롯한 퇴행성 뇌질환 치료제의 개발 열기가 활발하다. 미국이 압도적으로 기술개발을 주도하고 있지만, 영국, 독일, 스웨덴 등 선진기술국의 연구개발 활동도 활발히 이루어지고 있으며, 우리나라와 중국의 추격도 빠르게 이루어지고 있다.

특히 세포분자학적 기술의 진보로 알츠하이머성 치매에 대한 원인 유전자와 이들을 조절하는 단백질이 점차 규명됨에 따라 이를 기반으로 한 약물개발이 매우 빠르고 경쟁적으로 이루어지고 있다. 게다가, 치매관련 유전자 연구에 있어서도 최근 발생공학적인 기법의 적용으로 원하는 알츠하이머성 치매모델 생쥐를 쉽게 얻을 수 있게 됨으로써 lentivirus gene delivery system, adenovirus-associated gene delivery system 등을 이용한 유전자치료도 활발히 진행 중이다[15]. 지금까지는 뇌연

구에 있어서 주로 세포내 분자들과 유전자들을 확인하고 그 기능을 밝히는 세포·분자생물학적 연구에 주안점이 있었으나 이제는 각 기능별로 시스템에서의 연구가 가속화될 것으로 예상되며, 하나의 유전자 연구에서 벗어나 뇌 전체에서 발현되는 유전자에 관심이 쏠리고 있다.

또한 줄기세포에서 신경세포 또는 신경교세포로의 분화가 성공적으로 이루어지면서 줄기세포 기반의 세포대체치료법이 뇌질환 분야에서 매우 강력하고 새로운 치료법으로 제시되고 있다[16]. 아직까지 그 기술의 성공이 확실하지는 않으나, 이와 같은 연구 성과가 알츠하이머성 치매 치료에 성공적으로 이용될 경우 줄기세포는 뇌졸중, 파킨슨병 등의 다양한 뇌질환 치료 및 개선에 근본적으로 활용될 수 있으며 그 시장 확대는 상상을 초월할 것으로 전망된다.

이러한 뇌연구에 대한 전반적인 기반기술의 발전은 치매치료제 개발의 임상시험 단계로의 진입을 더욱 가속화시키고 뇌질환 치료제의 개발 전망을 밝게 하고 있다.

References

- [1] S. K. Sonkusare et al., "Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope", *Pharmacological Research*, 51(1), pp.1-17, 2005.
- [2] P. Stanzione and D. Tropepi. "Drugs and clinical trials in neurodegenerative diseases", *Ann Ist Super Sanita*, 47(1), pp.49-54, 2011.
- [3] Alan L. Porter and Scott W. Tech Mining: Exploiting New Technologies for Competitive Advantage, Cunningham, Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 33-40. 2005.
- [4] Z. Griliches, Patent statistics as economic indicators: A survey, *Journal of economic literature*, 18, pp.1661-1707, 1990.
- [5] Halperin I, Morelli M, Korczy AD, Youdim MB, Mandel SA., "Biomarkers for evaluation of clinical efficacy of multipotential neuroprotective drugs for Alzheimer's and Parkinson's diseases", *Neurotherapeutics*. 6(1), pp.128-140, 2009.
- [6] J.B. Standridge, "Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease", *Clin. Ther.*, 26(5), pp.615-630, 2004.
- [7] Carreiras MC, Marco JL, "Recent approaches to novel anti-Alzheimer therapy", *Curr Pharm Des.*, 10(25), pp.3167-3175, 2004.
- [8] Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW,

Perez RS., "NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain", *Pain Med.* 11(11), pp.1726-1742, 2010.

[9] Alan H Nagahara1, David A Merrill et al., "Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease" *Nature Medicine* 15, pp.331-337, 2009.

[10] A. Rocchi, S. Pellegrini, G. Siciliano and L. Murri, "Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review", *Brain Res. Bull.*, 61(1), pp.1-24, 2003.

[11] Kerchner GA, Boxer AL., "Bapineuzumab", *Expert Opin Biol Ther.* 10(7), pp.1121-1130, 2010.

[12] L. Aron and R. Klein, "Repairing the parkinsonian brain with neurotrophic factors", *Trends Neurosci.* 34(2), pp.88-100, 2011.

[13] L. Y. Fan and M. J. Chiu, "Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies", *Acta Neurol Taiwan.* 19(4), pp.228-245, 2010.

[14] Simmons DA, Rex CS, Palmer L, Pandyarajan V, Fedulov V, Gall CM, Lynch G., "Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice", *Proc Natl Acad Sci USA.* 24;106(12), pp.4906-4911, 2009.

[15] Lim ST, Airavaara M, Harvey BK., "Viral vectors for neurotrophic factor delivery: a gene therapy approach for neurodegenerative diseases of the CNS", *Pharmacol Res.* 61(1), pp.14-26, 2010.

[16] Wu YP, Chen WS, Teng C, Zhang N., "Stem cells for the treatment of neurodegenerative diseases", *Molecules* 15; pp.6743-6758, 2010.

손 은 화(Eun-Hwa Sohn)

[정회원]



- 2004년 2월 : 성균관대학교 약학부 (약학박사)
- 2000년 5월 ~ 2004년 9월 : 한국과학기술정보연구원 연구원
- 2004년 10월 ~ 현재 : 강원대학교 교수

<관심분야>
면역학, 천연물 효능평가

손 은 수(Eunsoo Sohn)

[정회원]



- 1992년 2월 : 숙명여자대학교 제약학과 (약학석사)
- 1992년 6월 ~ 1995년 6월 : (주)녹십자 개발부
- 1995년 6월 ~ 현재 : 한국과학기술정보연구원 선임연구원

<관심분야>
과학기술 계량정보분석, BT분야 미래기술 모니터링 및 분석