

# 보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체



서울대학교

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 / 2023. 7. 10(월)
문의	담당자: 채송화 (02-3668-7674)
	연구단장/연구책임자 의과대학 권용태 교수(02-740-8547) / 교신저자
	연구단/연구진 이지훈 학생, 성기운 학생 (02-3668-7682) / 공동 제1저자

## 파킨슨병의 원인인 알파-시누클린 응집체를 분해하는 표적분해 원천기술 개발

- 오토파지 기반 표적분해 기술을 이용해서 파킨슨병 등 다양한 퇴행성뇌질환에 대한 원인 치료제 개발 기대 -

### ■ 요약

연구 필요성	200여 년 전 발견된 파킨슨병은 뇌에 알파 시누클린( $\alpha$ -synuclein) 응고체가 분해되지 않고 축적되어 발생하는 질병인데, 세계적으로 환자수가 1천만 명에 이를 정도로 대표적인 난치성 질환 중의 하나임에도 원인을 제거하는 근원 치료제가 전무하다.
연구성과/기대효과	<ul style="list-style-type: none"><li>○ 순수 국내연구진이 오토파지 기반 단백질 표적분해기술인 AUTOTAC (Autophagy-targeting chimera)를 개발하였고, 이 원천기술을 이용하여 파킨슨병 모델 마우스의 뇌에서 알파 시누클린 응고체를 표적분해하는 저질량화합물 ATC161을 개발하였다.</li><li>○ ATC161은 GLP 독성 등 비임상시험을 완료하고 2024년 초 임상1상을 계획하고 있는 경구투여 가능한 물질로 파킨슨병 외에도 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(루게릭병) 등 다양한 퇴행성뇌질환의 원인물질을 표적분해할 수 있는 플랫폼 약물이다.</li><li>○ 의대 세포분해생물학 선도연구센터(SRC) 권용태 교수(공동제1저자: 이지훈, 성기운 학생)은 AUTOTAC 플랫폼을 치료제 개발에 적용하기 위해 (주)오토텍바이오를 설립하고 산학공동연구를 수행하였으며, Molecular Neurodegeneration 6월 24일자 온라인판에 게재되었다. (논문명: Targeted degradation of <math>\alpha</math>-synuclein aggregates in Parkinson's disease using the AUTOTAC technology)</li></ul>

## ■ 본문

### □ 연구배경

- 전 세계 노인 인구의 10% 이상이 퇴행성 뇌질환을 앓고 있다. 그중 파킨슨병은 전 세계 65세 이상 인구의 2~3%에 해당하는 1천만 명이 고통을 받고 있다. 초고령화 사회로 진입하면서 그 숫자는 기하급수적으로 증가하고 있으나 근원 치료제는 전무하다.
- **파킨슨병은 뇌속의 알파-시누클린 (a-synuclein) 단백질이 응고되어 분해되지 않아 축적되면서 도파민성 신경세포가 손상 및 사멸되어 발생한다.** 도파민 결핍은 운동 기능 및 인지 장애 등을 일으켜 궁극적으로 생체기능을 파괴한다.
- 현재 임상적으로 쓰이는 약물들은 도파민 생성을 조절하는 도파민 활성화 약제들로서 근원치료제가 아니라 대증요법이라고 할 수 있다. 따라서 파킨슨병의 근원치료제 개발을 위해서는 질병의 일차적 원인인 단백질 응고체를 환자의 뇌에서 표적분해할 수 있는 혁신적 신약개발이 절실하다.
- 만약 뇌에서 질병 유발 단백질 응고체를 표적분해할 수 있다면 파킨슨병 외에도 알츠하이머 병 등 다양한 퇴행성뇌질환에 대한 치료제를 개발할 수 있을 것이다.

### □ 연구내용

- 연구진은 선행연구에서 오토파지 기반 단백질 표적분해기술을 개발해서 (AUTOTAC, **autophagy-targetin chimera**)이라 명명했다 (22' Nature Communications 13:904).
- AUTOTAC은 이중약물로 이루어서 1차 약물은 질병유발 물질에 결합하고, 2차 약물이 오토파지 조절인자인 p62에 결합하면, p62가 질병 단백질을 리소좀에 전달해서 분해시킨다. 본 기술을 이용하면 동일한 방식으로 대부분의 질병 관련 단백질을 표적분해할 수 있어 신약개발 플랫폼으로 이용할 수 있다.
- 본 연구에서는 AUTOTAC 플랫폼을 이용해서 파킨슨병의 원인인 알파 시누클린 응고체를 특이적으로 인식해서 오토파지 경유 리소좀 매개 분해를 유도하는 키메라 저질량화합물 ATC161을 개발하였다.
- ATC161은 배양세포에서 정상적으로 기능을 하는 알파 시누클린 단백질을 인식하지 않고, 병인 응고체만 특이적으로 인식해서 리소좀에 의한 분해를 유도하였다. 또한, 병인 응고체의 의한 DNA 및 미토콘드리아 손상에 대한 강력한 치료 효과를 보였다.
- ATC161은 파킨슨 모델 쥐에 10 mg/kg의 도즈로 경구 투여하였을 때 뇌에서 효과적으로 알파 시누클린 응고체를 분해하였다. 또한, 아교세포(glia)의 염증반응을 완화하였으며, 행동실험에서는 근력과 운동능력이 향상되었다.
- ATC161은 래트와 개를 대상으로 하는 4주 반복 GLP 독성시험에서 NOAEL이 각각 240 및 500 mg/kg을 보이는 등 약물 안전성(safety)이 검증되어 2024년 1분기 임상1상이 계획 중이다.

#### □ 연구성과의 의미

- 파킨슨병은 세계적으로 1천만 명이 고통을 받고 있는 대표적 난치성질환 중의 하나인데, 현재까지 개발된 약물은 모두 대증요법이고, 근원 치료제는 전무하다. **본 연구에서는 최초로 파킨슨병을 직접적으로 일으키는 알파 시누클린 응고체를 제거할 수 있는 치료전략을 제시하였을 뿐더러, 경구 투여 가능한 임상약물을 개발하였다.**
- 본 연구를 통해 AUTOTAC이 파킨슨병 등 다양한 퇴행성뇌질환을 치료할 수 있는 플랫폼 치료전략이 될 수 있음을 증명하였다.
- 이지훈 학생은 대학원 신입생으로 학부생 신분으로 인턴 기간 중 본 연구를 수행했으며, 성기운 학생은 학부에서 체육학과를 졸업하고 뒤늦게 기초의학을 공부하기 시작하여 연구성과를 거두어, 학문적 다양성의 좋은 예가 될 것이다. 성기운 학생은 또한 학생 신분으로 (주)오토텍바이오의 임상약센터장으로 전임상 약물효능시험을 담당하고 있어, 학교에서 개발된 초기 기술이 창업을 통한 후속개발로 이어지는 예시가 된다.