



알츠하이머병의 새로운 약물치료

Novel Pharmacotherapies for Alzheimer's Disease

한 설 희 | 건국의학전문대학원 신경과/건국대 노인성신경질환연구센터 | Seol-Heui Han, MD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine

Center for Geriatric Neuroscience Research, IBST, Konkuk University

E-mail : alzdoc@kuh.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(11): 1059 - 1068

Abstract

Alzheimer disease (AD) is pathologically characterized by extracellular amyloid deposits composed of beta-amyloid ($A\beta$) peptide, neurofibrillary tangles (NFTs) made up of hyperphosphorylated tau, and deficit of cholinergic neurons in the basal forebrain. It is the most common neurodegenerative disease in the elderly. With the aging of the population, the incidence and prevalence of AD will also increase rapidly. The subsequent growing socio-economic burden seems to be inevitable until effective therapeutic strategies are developed. Currently available treatments approved by the US Food and Drug Administration, while ameliorating the symptoms, do not halt progression or cure the illness. AD is a multifactorial syndrome with several target proteins contributing to its etiology. In this review, various small molecules targeting pathological hall marks or their major constituents that have been reported in the literature will be discussed, with emphasis on compounds that are presently being investigated in clinical trials.

Keywords: Alzheimer's disease (AD); Disease modifying therapy; Amyloid; Hyperphosphorylated tau

핵심어: 알츠하이머병; 질병경과 변형요법; 아밀로이드; 과인산화 타우단백

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 서서히 진행되는 인지기능 저하와 행동장애를 임상적 특징으로 하는 퇴행성 뇌질환이다. 이 질환의 주요한 신경 병리 소견은 해마와 피질에 불용성의 두 가지 단백질이 응집하여 침착되는 것인데 신경세포 밖에는 아밀로이드베타단백(amyloid beta protein, $A\beta$)으로 구성된 노인판(senile plaque, SP)이, 신경세포 안에는 과인산화된 타우단백(hyperphosphorylated tau protein)으로 이루어진 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle, NFT)가 축적된다(1, 2). 지난 십여년에 걸친 수많은 연구 노력에도 불구하고 AD의 원인과 발병기전은 아직도 완전히 밝혀지지 않고 있

으며 최근까지 AD의 약물치료는 콜린성 가설(cholinergic hypothesis)에 근거한 치료제가 근간이 되고 있다(3, 4). 이러한 치료적 접근법은 donepezil, rivastigmine, galantamine과 같은 가역성 콜린효소억제제(reversible acetylcholinesterase inhibitor, AChEI)에 의해 AChE를 억제하여 기억과 학습에 중요한 신경전달물질인 신경세포의 아세틸콜린(acetylcholine, Ach)의 농도를 일시적으로 상승시켜 치료 효과를 나타낸다. 일련의 연구에 의하면 AChE가 비콜린성 효과를 통해 AD 발병기전에도 관여하고 있음을 시사해 주는데, $A\beta$ 축적을 촉진시키거나 $A\beta$ 를 불용성의 원섬유(fibril)로 변형시킨다(5, 6). 그러나 AChEI는 질병의

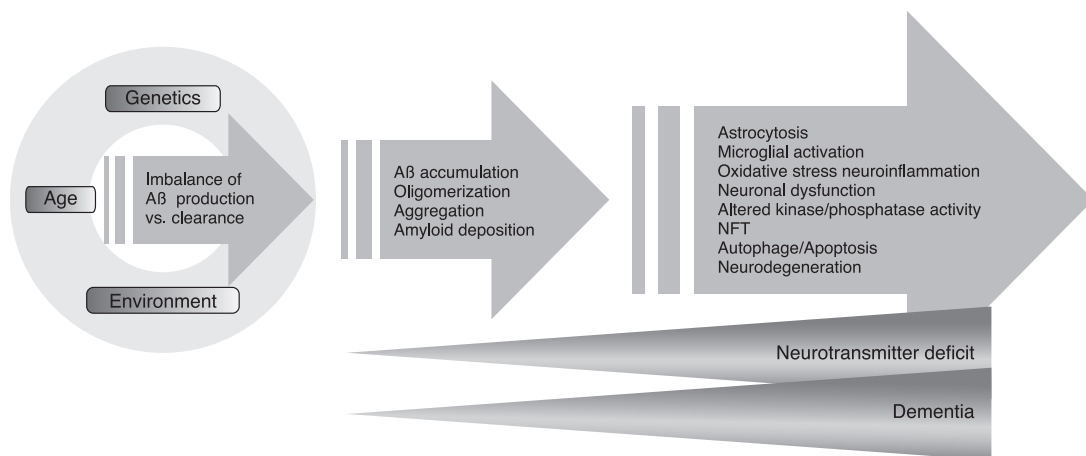


Figure 1. The amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease.
A β , amyloid beta protein; NFT, neurofibrillary tangle

진행 속도를 완화시키거나 정지시킬 수 없기 때문에 AD의 근본적 치료제가 될 수는 없다. 완전하지는 않지만 AD의 발병기전에 대한 이해가 진전되면서 발병기전에 근거한 (mechanism-based) 새로운 치료제들이 개발되고 있다. 본 종설에서는 질병 경과 변형(disease modifying)을 치료 표적으로 하여 최근 이루어지고 있는 임상시험과 그 약제들을 간단히 소개하고자 한다.

아밀로이드 형성을 표적으로 하는 치료 (Therapies Targeting Amyloid Formation)

1. 아밀로이드 증폭 가설(Amyloid cascade hypothesis)

아밀로이드 증폭가설은 지난 20여년 동안 AD 연구에 가장 중심이 되어온 이론이다(central dogma). 이 가설은 신경세포의 기능부전과 신경세포 사멸을 유도하는 시발점이 아밀로이드베타단백의 축적임을 강조하고 있다. 아밀로이드 전구단백(amyloid precursor protein, APP)은 아직 그 생리적 기능이 완전히 밝혀져 있지 않은 제1형 막수용체단백(Type-I transmembrane receptor protein)이다. APP는 두 가지 단백분해 효소(β - and γ -secretase)에 의해 분해되어 A β 가 생성된다. A β 는 인간을 포함한 모든 포유동물의 세포에서 분비되며 정상적으로 혈장과 뇌척수액에서

도 발견된다.

아밀로이드 증폭가설을 강력히 뒷받침해주는 소견으로 유전적 요인을 들 수 있는데 APP를 부호화(encoding)하는 유전자의 돌연변이에 의해 매우 드문 형태의 조기 발현형 가족성 알츠하이머병(early-onset familial Alzheimer's disease, EOFAD)이 발생된다(7). 그러나 가족성 알츠하이머병의 가장 흔한 형태는 presenilin 1 (PS1) 유전자 돌연변이이고 PS1은 multisubunit proteolytic enzyme인 γ -secretase의 한 요소로서 APP 분해에 중요한 역할을 하고 있으며(8), 이보다 덜 흔한 presenilin 2 (PS2) 유전자 돌연변이 역시 EOFAD의 원인이며 γ -secretase 복합체의 한 구성 요소로 단백질분해 효소 기능을 가지고 있다(9). 따라서 돌연변이에 의해 EOFAD를 유발하는 이 세가지 유전자 모두 APP의 단백질분해과정에 관여한다. 이와 같은 과정을 통해 과량 생성된 아밀로이드가 뇌조직 내에 축적되는 것으로 간주할 수 있으나 아밀로이드의 분해와 배출에 이상이 생겨도 같은 결과를 초래할 수 있다(Figure 1).

그러나 A β 의 축적 자체만으로는 신경독성 효과가 크지 않음이 밝혀지면서 원래의 아밀로이드증폭가설이 많은 도전을 받고 있다. 특히 인간 APP 유전자를 과발현시킨 형질 전환마우스에서 A β 의 침착은 광범위하게 이루어지나 신경 세포퇴행, 신경세포사멸 또는 NFT 형성과 같은 AD 관련 병

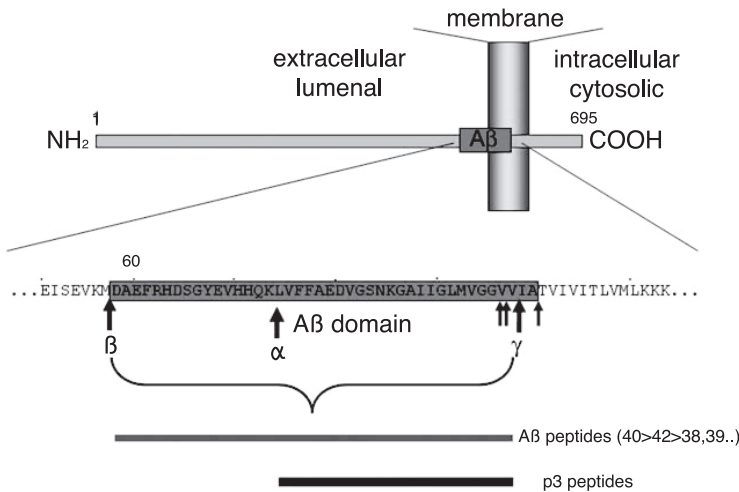


Figure 2. Proteolytic processing of the β -amyloid precursor protein.

리적 소견은 거의 관찰되지 않는다. 따라서 AD의 병인론에 있어서 최초 병리적 변화의 발단이 $A\beta$ 축적이 아니라 가용성의 'toxic species of $A\beta$ ' 형성이라는 변형된 아밀로이드 가설이 힘을 얻고 있다(10, 11).

2. Toxic species of $A\beta$

어떤 $A\beta$ species가 신경세포 퇴행과 치매 증상의 악화에 기여하는가는 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 $A\beta$ 노인판에서 분명한 신경세포퇴행(neuritic dystrophy)과 주위를 둘러싸고 있는 신경염증반응이 발생하는 것으로 미루어 보면 몇 종류의 $A\beta$ species가 AD 발병 기전에 관여할 것으로 추정된다. 더구나 다양한 oligomeric species가 long-term potentiation을 억제하는 것으로 알려져 있다(12). 중요한 개념 하나는 이렇게 다양한 형태의 $A\beta$ 는 동적 평형(dynamic equilibrium)을 이루어 좀 더 독성이 강한 형태와 독성이 상대적으로 약한 형태 간에 균형을 유지하기 위해 지속적인 변환이 일어나고 있다는 사실이다. 용해성 $A\beta$ 에 비해 불용성(비용해성)의 $A\beta$ pool이 약 100배 정도 더 큰 것으로 알려져 있는데 $A\beta$ monomer나 oligomer의 농도 변화가 생기면 즉시 불용성의 풀과 평형을 이루게 된다. 아직 이 toxic species의 정확한 분자생물학적 특징은 잘 밝혀지지 않고 있는데 신경연접의 파괴(synaptic disruption)

의 주요 원인으로 작용할 것으로 추정된다(13).

3. 치료 표적으로서의 $A\beta$

아밀로이드 증폭 가설을 뒷받침하는 세포배양, 동물모델, 사람을 대상으로 한 연구에서 모두 AD 발병에 $A\beta$ 가 가장 중요한 역할을 하기 때문에 질병의 진행을 근원적으로 변화시킬 수 있는 disease modifying strategy의 일차적 표적이 $A\beta$ 이다. 중추신경계(central nervous system, CNS) 내에서 $A\beta$ 는 정상 생리과정으로서 대부분 신경세포에 의해 생성되는데 신경세포의 활성도와 관련되어 있다(14). 신경세포 밖으로

분비된 $A\beta$ 는 정상적으로 분해되거나 CNS 밖으로 배설되어 체내 항상성을 유지하게 된다. 그러나 AD 환자의 뇌 조직내 $A\beta$ 농도는 정상에 비해 100배 내지 1,000배 높아져 있다. 이는 생성이 활성화되거나 배출 기능이 저하되어 $A\beta$ 가 대량으로 증가하고 있음을 시사해 주는데 각각의 기전이 어느 정도 AD 발병에 관여하는지는 아직 밝혀지지 않았다(15, 16). 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 내의 $A\beta$ 농도는 뇌의 세포외공간(extracellular space)에서의 생성과 뇌와 뇌척수액구획(CSF compartment)으로부터의 배출 사이의 균형을 반영하게 되는데 AD에서는 CSF $A\beta_{40}$ 농도는 변화하지 않는 반면 CSF $A\beta_{42}$ 농도가 현저히 감소한다(17). CSF $A\beta$ 는 거미막 과립(arachnoid granulation)을 통하여 정맥혈로 이동한다. 대부분의 AD 근원적 치료제는 뇌 조직내 $A\beta$ 농도를 감소시키는 것을 목표로 개발되고 있다. $A\beta$ 에 대한 치료적 접근은 ① $A\beta$ 생성 감소, ② $A\beta$ 응집억제, ③ $A\beta$ 분해 및 배설 촉진 등으로 요약할 수 있다.

(1) $A\beta$ 생성 억제

아밀로이드 생성 경로는 β -secretase로 알려져 있는 aspartyl 단백질분해효소인 β -site APP cleaving enzyme (BACE-1, Asp-2 or memapsin-2)에 의해 APP에서 $A\beta$ 영역의 N-말단부가 절단되면서 시작된다. 이어서 세포막에 붙어있는 C-말단절편이 γ -secretase에 의해 세포막안에

함입되어 있는 부위를 절단하여 $A\beta$ 가 생성된다. 따라서 이 두 가지 단백질분해효소가 질병경과를 변화시킬 수 있는 좋은 치료 표적이라 할 수 있다(Figure 2).

(2) β -secretase 억제제

β -secretase (BACE1) knock out mouse는 $A\beta$ 생성이 되지 않으나 생체 표현형(phenotype)은 정상적이다. 따라서 치료 목적으로 β -secretase를 억제할 경우 mechanism-based side effects는 거의 나타나지 않을 것으로 추정된다(18). 또한 X-ray crystallography로 명확한 BACE1 구조가 밝혀져 억제제의 개발이 용이해졌으며 현재 Peptide-based inhibitors of β -secretase (KMI-429), Isophthalamide-based inhibitors of BACE-1 (Merck, Elan, Shering, Oklahoma Medical Research Foundation), Monoamide isophthalamide inhibitors (Merck, GSK), Non-isophthalamide hydroxyethyl amine-based inhibitors (BMS, Lilly), Acyclic acylguanidines (Wyeth, BMS), Cyclic acylguanidine BACE-1 inhibitors (Johnson & Johnson, AstraZeneca/Astex) 등 여러 종류의 후보물질들이 개발되고 있다(19).

(3) γ -secretase (γ -secretase) 억제제

γ -secretase는 aspartyl protease 활성을 가진 막단백복합체(membrane protein complex)이며 APP를 $A\beta$ 와 APP intracellular domain (AICD)으로 절단한다. 여러 가지 보조인자들이 γ -secretase 복합체를 이루는데, 여기에는 single transmembrane protein인 nicastrin (Nct), presenilin enhancer protein-2 (PEN-2), anterior pharynx defective protein-1 (APH-1) 등이 있다. APH-1은 복합체 내에서 presenilin holoprotein을 안정화시키고 PEN-2는 presenilin의 endoproteolytic processing에 관여하여 복합체가 γ -secretase 활성을 갖도록 한다(20). γ -secretase 복합체의 중요요소를 knock-out시킨 동물모델은 심한 신경퇴행을 보이며 살아남지 못한다(21). 전임상 또는 임상연구 단계에 있는 약제들을 간단히 소개한다.

Semi-peptidic DAPT는 PD-APP 형질전환마우스에서 혈장과 뇌 조직 내의 $A\beta$ 농도를 용량 의존적으로 감소시켰으며 Tg2576g 형질전환 마우스 모델에 투여하였을 때 인지

기능 향상이 관찰되었다. LY-411575는 경구 복용이 가능한 강력한 γ -secretase 억제제인데 만성 투여했을 경우 혈장과 뇌 조직의 $A\beta$ 농도를 의미있게 감소시켰다. 그러나 장의 goblet hyperplasia와 흉선위축을 유발하였는데, 이는 Notch 신호전달체계에 관련된 부작용이었을 것으로 추정된다. LY-450139는 functional γ -secretase inhibitor로서 3상 임상연구중인 약품이다. 내약성은 매우 우수하였고 혈장의 $A\beta$ 를 38% 감소시켰으나 CSF $A\beta$ 농도를 변화시키지 못한 것으로 미루어 실험에 사용된 용량으로는 뇌 조직의 $A\beta$ 농도를 감소시키는 효과에는 미치지 못한 것으로 생각되었다. Notch와 관련된 부작용은 보고되지 않았다. Diaryl sulfonamide 제제인 BMS-2998897은 사람 APP유전자와 과 발현시킨 형질전환 마우스에서 혈장, CSF, 뇌 조직 내의 $A\beta$ 농도를 감소시켰다. BMS-299897은 in vitro 실험에서 Notch에 비해 APP processing 15배 더 강한 억제효과를 나타냈다(22).

(4) Rho-Rock경로 억제제(Rho-Rock pathway inhibitors)

$A\beta$ oligomer가 시냅스가소성(synaptic plasticity) 소실과 신경망 기능이상에 관여한다(23). 시냅스 가소성은 dendritic spine의 액틴 세포골격(actin cytoskeleton)의 구조적 조절에 의해 좌우되는데 이 과정에 Rho GTPase가 중심 역할을 하고 있다(24). Rho-Rho kinase (Rock) pathway가 APP processing 조절에 관여하여 toxic $A\beta_{1-42}$ 생성 촉진에 이루어진다. Rho 활성을 억제하는 일군의 NSAID를 투여하면 $A\beta_{42}$ 농도가 감소되는 것이 확인되었다. 선택적 Rho-Rock 차단제인 Y-27632는 AD 형질전환 마우스 모델에서 뇌 $A\beta$ 농도를 감소시켰다. Rho-Rock 경로가 AD 치료의 새로운 표적으로 확인되어 연구가 진행중이다(25).

4. $A\beta$ 응집억제

(1) β -sheet breaker peptide

$A\beta$ 는 스스로 응집되는 특징을 보이므로 $A\beta$ 응집 억제제 개발의 첫 번째 표적 물질은 full-length wild type protein과 동종의(homologous) short peptide fragment이었다. Tjernberg 등에 의해 개발된 $A\beta$ (16-20)(KLVFF)은 full

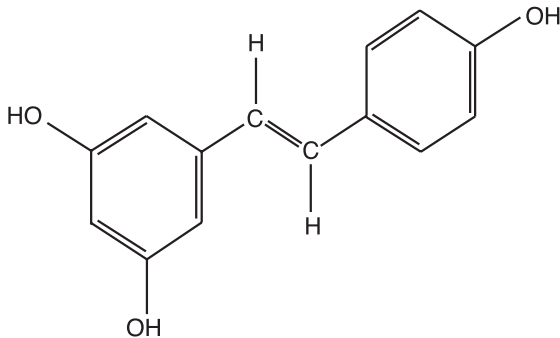


Figure 3. Chemical structure of resveratrol.

length A β 에 결합하여 A β 가 fibril로 진행되는 것을 억제하였다(26). 비슷한 시기에 Soto 등은 A β 의 중심을 이루는 A β (17-21)(LVFFA)를 이용하였는데 A β fibril이 무정형 응집체(amorphous aggregates)로 변형시켰고 in vitro, in vivo 실험에서 A β 독성을 억제하였다(27). Peptide 억제제의 유효성을 개선시키기 위해 Soto 등은 이들 peptide들의 D-analog를 개발하였는데 단백질 분해효소에 대한 저항성은 증가시켰으며 fibril 형성 억제 효과는 유사하였다(27).

(2) N-Methylated Peptide

N-methyl화 펩타이드는 A β 억제와 펩타이드 반감기를 개선시키는 강력한 도구가 되고 있다. N-methyl화 펩타이드 혹은 “meptides”의 기능은 NH기를 통해 β -sheet 표면에서 응집되는 펩타이드와 결합하여 효과적으로 응집성과 신경독성을 억제하는 것이다. Hughes 등은 N-methyl화 A β 25-35가 wild type full-length A β 의 응집 및 신경독성을 방어할 수 있음을 밝혔다(28).

(3) Metal chelator

AD 발병기전에서 Cu $^{2+}$ 와 Zn $^{2+}$ 와 같은 금속이온이 주요한 역할을 하고 있음이 밝혀지면서 A β 대사에 영향을 미치는 생화학적 기전을 이용한 치료제 개발에 관심이 집중되고 있다. 항말라리아 약제 8-hydroxyquinoline의 유도체인 5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline (clioquinol, CQ)은 transition metal ion chelator이다. CQ는 in vitro에서 AD 뇌조직의 노인판 축적을 용해시키고 AD 동물모델에서 아밀로이드 침착을 감소시킨다(29). CQ-metal 복합체는 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)와 c-jun N-terminal

kinase (JNK) 활성화를 통하여 matrix metalloprotease (MMP) 활성을 증가시킨다. MMP 활성도가 강화되면 분비된 A β 분해가 가속화된다고(30). 그러나 임상시험에서 부작용이 발견되어 CQ가 가지고 있는 독성을 배제한 PBT2가 개발되어 Phase IIb 임상시험 진행중이다. PBT2는 toxic A β oligomer를 감소시키고 A β 로 유발된 신경전달장애를 줄이며 인지기능을 향상시켰다(www.pranabio.com).

(4) Polyphenols

Polyphenol은 하나 이상의 aromatic phenolic ring을 가진 자연에서 유래하는 소분자물질(small molecule)이며 phenolic acid, flavonoids, non-flavonoid polyphenol로 분류된다. 실험실 연구와 인구의학 연구에 의하면 polyphenol은 항산화, 항염증, 항응집 효과를 모두 함유하고 있는 것으로 밝혀졌다(31). Curcumin은 항산화, 항염증 효과 이외에 A β fibrillization의 kinetics를 변화시켜 신경세포 보호 효과를 나타낸다(32). 녹차의 주 성분인 (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)은 연령과 관련된 신경퇴행 질환 예방에 효과가 있는 것으로 알려져 왔다. EGCG는 비아밀로이드생성경로(non-amyloidogenic pathway)를 증진시키는데 TACE, ADAM-10과 같은 α -secretase 후보 물질 발현을 증가시키는 것이 주된 기전이다. Resveratrol (C $_{14}$ H $_{12}$ O $_3$; *trans*-3, 4, -5-trihydroxystilbene; 3, 4, 5-stilbenetriol; *trans*-resveratrol; (E)-5-(p-hydroxystyryl) resorcinol; 5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)-ethenyl] benzene-1, 3-diol)은 천연 polyphenol로 포도(50~100 mg/g), 붉은 포도주(2~7 mg/L)에 다량 함유되어 있다 (Figure 3).

5. A β 분해 및 제거 촉진

(1) Vaccination and immunization

AN1792: 합성 A β 1-42 (QS-21 adjuvant 함유)를 이용한 최초의 능동 면역 임상 시험약제로서 제2상 임상도중 연구대상 환자 6%에서 무균성 뇌염(aseptic meningencephalities)이 발생하여 임상연구가 중단되었다. 뇌염 환자 사후 부검연구에서 현저한 CD4+ T-세포 침윤이 관찰됨으로써 A β 에 대한 T-림프구 면역반응에 의한 자가면역성

뇌염이 부작용의 원인일 것으로 추정된다(33). AN1792 장기 추적 관찰연구 결과에 의하면 면역치료 후 A β 항체에 의해 뇌 조직내 A β 가 제거되어 농도가 낮아지나 그 임상적 의미는 아직 불분명하다. AD 환자에서 A β 제거는 가능해졌으나 진행성의 신경퇴행은 억제하지 못하여 임상적 악화를 억제 못했다는 보고가 있는 반면(34), 면역 치료 4.6년 이후에도 항체가 발견되며 기능결손의 속도가 의미있게 저하되어 A β 면역요법이 장기간 기능 유지 효과가 있다는 보고도 있다(35).

(2) 2세대 능동면역(Second generation active vaccine)

Th-1세포 활성화능력이 적고 C-말단이 절단된 A β 절편(less strong Th1-cell activating formulations and with C-terminally truncated A β fragments)을 이용한 안전한 능동면역백신이 개발되고 있다. Merck V950 trial, virus-like particle-linked N-terminal A β peptide fragment를 이용한 Novartis/Cytos CAD-106 trial, A β peptide mimetics를 이용한 Affiris Affitope AD01 AD02 능동면역 등이 이에 속한다. 아직 임상적 사용 허가를 획득한 약물은 없다(www.clinicaltrials.gov).

(3) 수동면역(Passive immunization, humanized monoclonal antibody)

능동면역요법의 T-림프구 관련 부작용을 피해갈 수 있는 방법으로 A β 항원 결정인자(epitope)에 대한 단일클론항체(humanized monoclonal antibody)를 이용한 다양한 수동면역 요법이 개발되고 있다. Bapineuzumab (humanized monoclonal antibody against the N-terminus of A β , Elan and Wyeth), LY2062430 (humanized monoclonal antibody against the central domain of A β , Eli Lilly), Rinat RN-1219/PF-04360365 (humanized monoclonal antibody directed against the C-terminal domain of A β , Pfizer), R1450(humanized monoclonal antibody against combined central- and N-terminal domains of A β , Hoffmann- La Roche) 등이 대표적인 예이며 우리 나라도 다국적공개임상시험에 참여하고 있다. 이외에 저농도의 A β 항체를 함유한 IgG 이뮤노글로불린 제제를 정맥 주사하는 방법도 임상 시험중이다(36).

(4) Receptor for advanced glycation end products (RAGE)

RAGE는 immunoglobulin superfamily에 속하는 multi-ligand receptor인데 soluble A β 와 결합하며 여러 가지 ligand와 결합체를 이루어 병태생리학적으로 다양한 세포 반응을 매개한다. 정상 조건 하에서는 뇌에 낮은 농도로 존재하지만 AGE 또는 A β 와 같은 단백질 glycation이나 산화 작용에 의해 변형되어 혈관 내에 축적되면(예를 들면 AD)에는 뇌혈관, 신경세포, 미세아교세포(microglia) 등에 RAGE 발현이 몇 배 증가하게 된다. RAGE는 A β 와 결합하여 산화손상, 미세아교세포 활성화 및 신경염증 등의 기전으로 신경세포 사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다(37). RAGE 억제제인 PF-04494700 (TTP488)가 경증 내지 중등증 AD 환자를 대상으로 제2상 임상연구가 진행중이다.

(5) Low density lipoprotein receptor related protein 1 (LRP)

LRP는 LDL receptor family의 하나로 혈뇌장벽에서 A β 를 배출하는 데 중요한 수용체이다(38). 뇌조직으로부터 A β 가 배출되는 첫 단계는 A β 가 LRP와 결합하면서 시작된다. Dutch type FAD 환자에서는 LRP 유전자 돌연변이가 관찰되는데 CSF나 뇌조직으로부터 A β clearance가 저하되어 있고 정상 노화나 AD 환자에서는 LRP 발현이 감소되어 있다. Recombinant LRP fragment나 soluble LRP replacement therapy를 통해 A β 를 배출시키는 새로운 치료법이 시도되고 있다(39).

(6) Neprilysin

A β 농도가 일정하게 유지되는 것은 APP로부터 생합성과 그 분해가 평형을 이루기 때문인데 A β 분해에 관여하는 단백분해효소는 neprilysin (NEP), endothelin converting enzyme, angiotensin converting enzyme (ACE), insulin degrading enzyme (IDE) 등이다. NEP knockout 마우스의 해마, 피질, 시상, 선조체, 소뇌 등에서 A β 농도가 높아져 있으며 APP 형질전환 마우스에 바이러스 벡터를 이용하여 NEP를 과발현 시키면 A β 농도가 감소된다. 이와 같이 A β 분해를 촉진하는 것이 AD를 치료하는 새로운 접근법이 될 것이다(40).

(7) 인슐린분해효소 (Insulin degrading enzyme, IDE)

역학연구에 의하면 제2형 당뇨병 환자들에서 AD의 발병 위

협도가 높아진다. 염색체 10번에 존재하는 IDE 유전자의 변이성과 genetic linkage 연구에서도 당뇨와 AD 발생 간에 관련성이 있음이 밝혀져 있다. 자연적으로 발생하는 IDE missense mutation의 경우 부분적으로 IDE 기능이 소실되어 혈장의 인슐린과 $A\beta$ 의 농도가 높아진다(41). IDE 역시 AD 치료의 새로운 표적이다(42).

타우단백 혹은 신경섬유농축체 형성을 표적으로하는 치료 (Therapies Targeting Tau and/or Neurofibrillary Tangle Formation)

미세관 관련 단백질(microtubule associated protein)의 하나인 tau는 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle, NFT)의 주요 구성 성분이다. 아밀로이드 증폭 가설에 의하면 tau가 NFT를 형성하는 것이 아밀로이드 형성 이후에 이차적으로 발생하는 것으로 추정하였으나 tau 유전자 돌연변이가 신경퇴행질환, 특히 전두측두엽 치매를 유발시키는 것이 확인되면서 “타우병증(tauopathy)”이라는 개념으로 다시 태어나게 되었다(43). 신경세포에서 tau의 주요 기능은 미세관을 안정화시키는 것인데 tubulin이 미세관으로 조직화되는 비율을 높이고 이미 존재하고 있는 미세관들을 안정화시키는 것이다. 안정화된 미세관들이 신경세포에서 축삭운반을 가능하게 한다. 축삭운반시 tau 단백질의 반복적인 인산화와 탈인산화 과정이 필수적으로 개재되는데 이러한 과정의 균형이 깨어지면 NFT가 형성된다.

1. Tau 응집 억제

NFT를 이루는 tau는 과인산화 되어있지만 filamentous aggregate는 인산화되지 않은 tau에서도 확인된다. 타우단백은 응집만으로도 신경세포 독성을 나타낸다. Tau 응집 억제제를 개발하기 위해 heparin, RNA, 또는 arachidonic acid를 사용하여 응집을 조장하는데 이런 시스템에서 methylene blue가 tau 응집을 억제할 수 있음을 밝혔다. 이 물질은 Rember라는 이름으로 불리며 제2상 임상 연구 수행중인 최초의 tau 응집 억제제이다.

2. Tau 인산화 억제

Tau는 평균적으로 단백질 1몰당 2몰의 인산기가 붙어있는데 AD 환자의 경우 단백질 1몰당 6~8몰의 인산기가 붙게 되어 과인산화 되어있음을 알 수 있다. 약물 개발의 표적이 되고 있는 활성효소는 glycogen synthase kinase 3beta (GSK3 β), cyclin-dependent kinase 5 (CDK5), extra-cellular signal-related kinase2 (ERK2) 등이 있다. GSK3 β 억제제는 잘 알려진 lithium, sodium valproate 이외에 NP-12, TZDZ-8 (NeuroPharma), IBU-PO (Israel Institute for Biological Research), indirubidin, maleimide analogues, hymenialdisine, 2, 4-disubstituted thiadiazolidiones 등 여러 가지 후보물질들이 개발되고 있다(44). CDK5 억제제는 Olomoucine, roscovitine (Seliciclib, CYC-202), flavopiridol (Alvocidib, L-86-8275)가 잘 알려져 있다. 아직 임상시험이 종료된 약제는 없다.

3. Tau vaccination

Tau 형질 전환 마우스를 이용한 연구에서 phospho-tau immunization후 뇌 조직내 tau응집이 감소되었고 신경섬유농축체 관련 행동 이상소견의 진행을 완화시켰다. 형성된 항체는 혈뇌장벽을 통과하여 신경세포 내의 병적 tau와 결합하는 것이 확인되었다. Epitope 특이성이 결정되면 임상 시험도 가능하게 될 것이다(45).

기타 기전의 치료제들(Other therapies)

1. Dimebon

Dimebon (2, 3, 4, 5-tetrahydro-2, 8-dimethyl-5-[2-(6-methyl 3-pyridinyl)ethyl]-1H-pyrido[4, 3-b]indole provided as the dihydrochloride salt)은 경구 복용이 가능한 small molecule인데 지난 20여년 동안 러시아에서 비선택적 항히스타민제로 쓰이던 약제이다. Dimebon은 butyrylcholinesterase와 acetylcholinesterase를 억제하며 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 신호전달계를 차단하는 약리기전을 가진 것으로 밝혀져 기존의 AD 치료제들의 복합 효과를 기대할 수 있다. 그러나 일련의 연구에 의하면

Dimebon의 가장 주요한 약리작용은 미토콘드리아 기능 안정화에 있음을 시사한다(46).

결론

AD는 노년기 치매의 대부분을 차지하고 있는 진행성 신경퇴행 질환이다. 인간의 기대 수명이 늘어나면서 사회, 경제적 부담은 기하급수적으로 증가되고 있다. AD의 초기에 임상적 진단이 가능해지고 시의 적절한 치료가 이루어진다면 환자 삶의 질이나 그에 수반되는 경제적 부담도 경감시킬 수 있을 것이다. 그러나 현재로서는 AD를 완치시킬 수 있는 결정적 방법은 없으며 대증요법제(symptomatic treatments)들도 매우 제한적인 약효를 보이고 있을 뿐이다.

AD의 진행과정을 변형시키거나 억제할 수 있는 수 많은 방법들이 연구되고 있으며 실제로 많은 제약산업체들이 AD의 질병 경과를 변화시킬 수 있는 새로운 약제 개발을 위해 많은 노력을 하고 있다. 아직 효과가 입증된 질병경과변형치료법(disease modifying therapy)이 없는 상황에서는 콜린계를 표적으로 하는 대증치료가 유일한 선택일 수 밖에 없다. 장래에는 여러 표적을 동시에 치료하는 복합요법이 주류를 이룰 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Vetrivel KS, Thinakaran G. Amyloidogenic processing of beta-amyloid precursor protein in intracellular compartments. *Neurology* 2006; 66: S69-73.
2. Lee VM, Trojanowski JQ. Mechanisms of parkinson's disease linked to pathological alpha-synuclein: New targets for drug discovery. *Neuron* 2006; 52: 33-38.
3. Roberson MR, Harrell LE. Cholinergic activity and amyloid precursor protein metabolism. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25: 50-69.
4. Roberson MR, Kolasa K, Parsons DS, Harrell LE. Cholinergic denervation and sympathetic ingrowth result in persistent changes in hippocampal muscarinic receptors. *Neuroscience* 1997; 80: 413-418.
5. Bartolini M, Bertucci C, Cavrini V, Andrisano V. Beta-amyloid aggregation induced by human acetylcholinesterase: Inhibition studies. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 407-416.
6. De Ferrari GV, Canales MA, Shin I, Weiner LM, Silman I, Inestrosa NC. A structural motif of acetylcholinesterase that promotes amyloid beta-peptide fibril formation. *Biochemistry* 2001; 40: 10447-10457.
7. Hardy J. Molecular genetics of alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1996; 165: 13-17.
8. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-760.
9. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, et al. Familial alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995; 376: 775-778.
10. Hardy J. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis: An update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 151-153.
11. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837-842.
12. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002; 416: 535-539.
13. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298: 789-791.
14. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, Mintun MA. Molecular, structural, and functional characterization of alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005; 25: 7709-7717.
15. Fukumoto H, Cheung BS, Hyman BT, Irizarry MC. Beta-secretase protein and activity are increased in the neocortex in alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1381-1389.
16. Holtzman DM. Amyloid-beta binding molecule: Potential role in the pathogenesis and treatment of alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17(Suppl 2): S66-68.
17. Galasko D, Chang L, Motter R, Clark CM, Kaye J, Knopman D, Thomas R, Kholodenko D, Schenk D, Lieberburg I, Miller B, Green R, Basherad R, Kertiles L, Boss MA, Seubert P. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of alzheimer disease and relation to apolipoprotein e genotype. *Arch Neurol* 1998; 55: 937-945.
18. Asai M, Hattori C, Iwata N, Saido TC, Sasagawa N, Szabo B, Hashimoto Y, Maruyama K, Tanuma S, Kiso Y, Ishiura S. The novel beta-secretase inhibitor kmi-429 reduces amyloid beta peptide production in amyloid precursor protein transgenic and wild-type mice. *J Neurochem* 2006; 96: 533-540.
19. Stachel SJ. Progress toward the development of a viable BACE-1 inhibitor. *Drug Develop Research* 2009; 70: 101-110.
20. Edbauer D, Winkler E, Regula JT, Pesold B, Steiner H, Haass C. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 486-488.
21. Shen J, Bronson RT, Chen DF, Xia W, Selkoe DJ, Tonegawa S. Skeletal and cns defects in presenilin-1-deficient mice. *Cell* 1997; 89: 629-639.

22. Wu WL, Zhang L. Gamma -secretase Inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Develop Resear* 2000; 70: 94-100.
23. Bell KF, Claudio Cuello A. Altered synaptic function in alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2006; 545: 11-21.
24. Sekino Y, Kojima N, Shirao T. Role of actin cytoskeleton in dendritic spine morphogenesis. *Neurochem Int* 2007; 51: 92-104.
25. Zhou Y, Su Y, Li B, Liu F, Ryder JW, Wu X, Gonzalez-DeWhitt PA, Gelfanova V, Hale JE, May PC, Paul SM, Ni B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs can lower amyloidogenic abeta42 by inhibiting rho. *Science* 2003; 302: 1215-1217.
26. Tjernberg LO, Naslund J, Lindqvist F, Johansson J, Karlstrom AR, Thyberg J, Terenius L, Nordstedt C. Arrest of beta-amyloid fibril formation by a pentapeptide ligand. *J Biol Chem* 1996; 271: 8545-8548.
27. Soto C, Sigurdsson EM, Morelli L, Kumar RA, Castano EM, Frangione B. Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for alzheimer's therapy. *Nat Med* 1998; 4: 822-826.
28. Hughes E, Burke RM, Doig AJ. Inhibition of toxicity in the beta-amyloid peptide fragment beta-(25-35) using n-methylated derivatives: A general strategy to prevent amyloid formation. *J Biol Chem* 2000; 275: 25109-25115.
29. Bush AI. The metallobiology of alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003; 26: 207-214.
30. White AR, Du T, Laughton KM, Volitakis I, Sharples RA, Xilinas ME, Hoke DE, Holsinger RM, Evin G, Cherny RA, Hill AF, Barnham KJ, Li QX, Bush AI, Masters CL. Degradation of the alzheimer disease amyloid beta-peptide by metal-dependent up-regulation of metalloprotease activity. *J Biol Chem* 2006; 281: 17670-17680.
31. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. *Eur J Pharmacol* 2006; 545: 51-64.
32. Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, Cole GM. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 993-1005.
33. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: A case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-452.
34. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of abeta42 immunisation in alzheimer's disease: Follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223.
35. Vellas B, Black R, Thal LJ, Fox NC, Daniels M, McLennan G, Tompkins C, Leibman C, Pomfret M, Grundman M. Long-term follow-up of patients immunized with an1792: Reduced functional decline in antibody responders. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 144-151.
36. Relkin NR. Beyond symptomatic therapy: A re-examination of acetylcholinesterase inhibitors in alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 735-748.
37. Giri R, Shen Y, Stins M, Du Yan S, Schmidt AM, Stern D, Kim KS, Zlokovic B, Kalra VK. Beta-amyloid-induced migration of monocytes across human brain endothelial cells involves rage and pcam-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C1772-1781.
38. Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, Holtzman DM, Miller CA, Strickland DK, Ghiso J, Zlokovic BV. Clearance of alzheimer's amyloid-ss (1-40) peptide from brain by ldl receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2000; 106: 1489-1499.
39. Sagare A, Deane R, Bell RD, Johnson B, Hamm K, Pendu R, Marky A, Lenting PJ, Wu Z, Zarccone T, Goate A, Mayo K, Perlmutter D, Coma M, Zhong Z, Zlokovic BV. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors. *Nat Med* 2007; 13: 1029-1031.
40. Guan H, Liu Y, Daily A, Police S, Kim MH, Oddo S, LaFerla FM, Pauly JR, Murphy MP, Hersh LB. Peripherally expressed neprilysin reduces brain amyloid burden: A novel approach for treating alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2009; 87: 1462-1473.
41. Farris W, Mansourian S, Leissring MA, Eckman EA, Bertram L, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ. Partial loss-of-function mutations in insulin-degrading enzyme that induce diabetes also impair degradation of amyloid beta-protein. *Am J Pathol* 2004; 164: 1425-1434.
42. Nalivaeva NN, Fisk LR, Belyaev ND, Turner AJ. Amyloid-degrading enzymes as therapeutic targets in alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 212-224.
43. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenbergt T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JB, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia ftdp-17. *Nature* 1998; 393: 702-705.
44. Savage MJ, Gingrich DE. Advances in the development of kinase inhibitor therapeutics for Alzheimer's disease. *Drug Develop Res* 2009; 70: 125-144.
45. Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau protein in alzheimer's disease and related tauopathies. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 157-168.
46. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-215.



Peer Reviewers' Commentary

1993년 최초의 치매 치료제로 공인받은 Tacrine이 발매된 후 현재까지 4종류의 치료제가 상용되고 있다. 하지만 현재 처방되고 있는 약제들은 모두 발병 후의 증상치료 수준에 머물고 있을 뿐이다. 본 논문은 치매의 원인 중 가장 중요한 알츠하이머병의 치료를 위한 새로운 약물에 대한 소개와 약제로서의 개발 가능성, 배경이 되는 작용 기전에 대한 광범위한 리뷰를 담고 있다. 특히 최근 연구의 초점인 질병의 경과를 변형시키는 약제 개발에 대해, 알츠하이머병의 발병기전에 따라 체계적으로 약물의 작용기전을 서술하고 있다. 이 논문에서 언급하고 있는 약들의 일부는 이미 2상을 마친 것도 있고 일부는 약물의 개발 단계에 있는 것도 있다. 비록 많은 약제가 동물실험 또는 임상연구단계에서 실패하였고, 특히 기대를 모았던 Ginkgo Biloba, Naproxen, Celecoxib, Statin, Tarenfurbil, Tramiprosate 등의 약제가 3상 연구에서 실패했다는 최근의 연구결과들이 우리에게 실망을 주고 있지만, 본 논문에서 알 수 있듯이 많은 새로운 후보 물질들이 효과를 입증받기 위해 기다리고 있다. 특히 3상 연구가 진행되고 있는 백신에 대한 연구는 우리에게 치매 발병을 초기에 차단할 수 있다는 기대를 한껏 부풀리고 있어 조만간 혁신적인 새로운 치매 치료제의 개발을 기대해도 좋을 것이다. 또한 최근 쏟아지는 새로운 약제들에 대한 지식을 총괄해서 응집시켜 새로운 치매 치료제를 공부하고자 하는 많은 사람들에게 도움을 주는 논문이 될 것으로 생각한다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 10월호 (A형 간염) 정답

- | | |
|------|-------|
| 1. ④ | 6. ③ |
| 2. ③ | 7. ② |
| 3. ④ | 8. ① |
| 4. ① | 9. ② |
| 5. ② | 10. ③ |