

2021년 식품의약품안전처 보유기술 Sales Material Kits

특허명	CypB 단백질의 GSK-3 β 조절 이상 질환 치료 용도
	Use of CypB protein for treatment of GSK-3 β related disease
출원번호	10-2015-0047674
등록번호	제10-1885252호
출원인	경희대학교 산학협력단
발명인	최원재
기술적용분야 (표준산업분류코드)	진단기기 제조 (C27199), 이화학, 의약품 조제 및 분석 시약 키트 제조 (C20499)
기술보유 기관	경희대학교 산학협력단, 대한민국(식품의약품안전처)

기술의 개요
- 본 기술은 CypB(사이클로필린 B) 발현을 유도에 의한 GSK-3β 조절을 통한 Wnt/β-Catenin 신호 경로의 활성을 촉진하는 특징을 지님 - CypB 단백질, 상기 단백질을 코딩하는 핵산 및 핵산을 포함하는 벡터와 GSK-3β 조절 이상 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공함

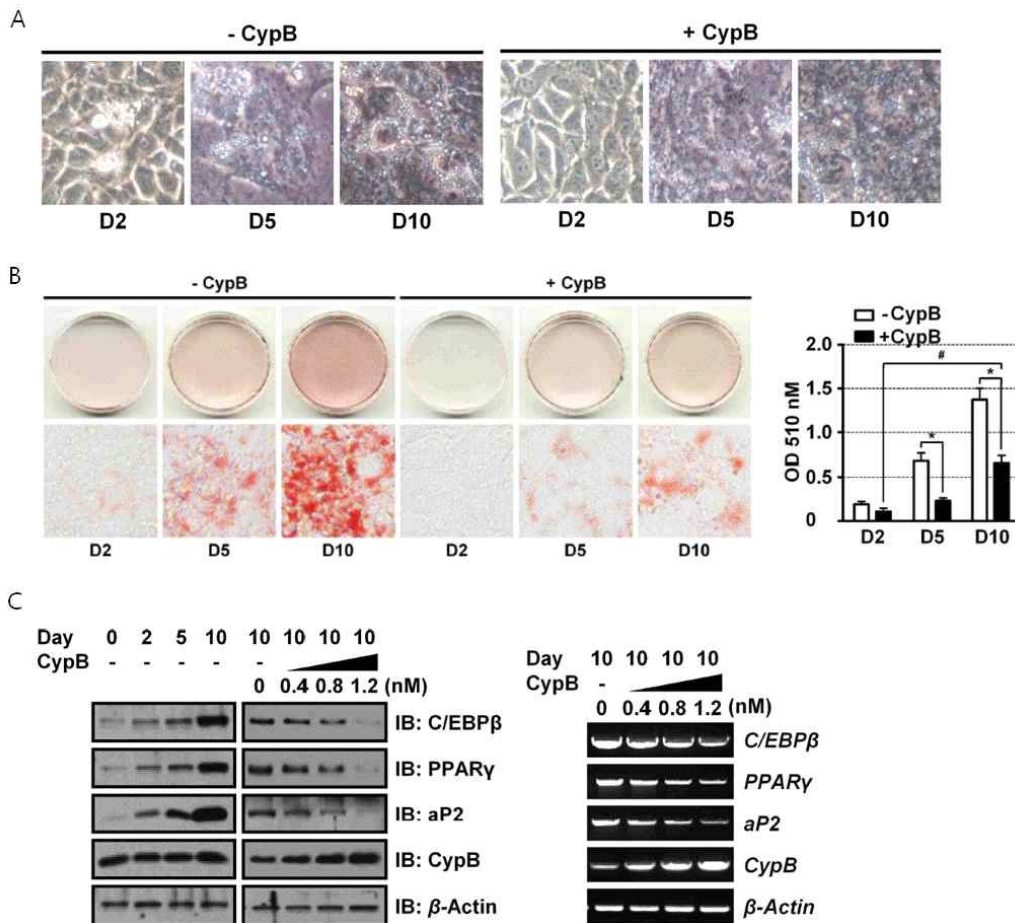
기술의 특징
- 본 기술은 CypB 단백질, 상기 단백질을 코딩하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 벡터를 이용한 GSK-3β 조절 이상 질환의 예방 또는 치료방법을 제공하고자 함 - 본 기술을 구성하는 조성물은 GSK-3β 의 저해를 통하여 지방세포 분화 및 지방생성을 억제하므로 GSK-3β 조절 이상 질환의 예방, 개선, 또는 치료에 사용할 수 있음 - CypB 단백질 발현 세포와 후보 물질을 접촉시키는 제1단계; 및 제1단계에서의 CypB 단백질의 발현량을, 후보 물질과 접촉시키지 않은 대조군의 발현량과 비교하는 제2단계를 통해 GSK-3β 조절 이상 질환 예방 또는 치료물질의 스크리닝 방법을 제공하고자 함

기술의 장점
- GSK-3β의 조절을 통한 비만 치료능 보유 - 본 기술은 CypB 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 이용해 GSK-3β 저해를 통한 β-catenin 신호전달 경로의 활성을 촉진을 기반으로 비만의 예방또는 치료용 약학 조성물을 제공함 - 비만과 관련된 이상지질혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 동맥경화증 및 비알콜성 지방간 등의 지방세포 분화 억제 효과에 기반한 대사성 질환에 치료효과를 제공함 - 다양한 적응증에 활용성 - 본 기술은 GSK-3β 조절 이상으로 인하여 발생할 수 있는 질환의 치료에 적용 가능 - 적응증 확장 가능 분야: 알츠하이머, 암(유방암, 대장암, 갑상선암 등)

대표도 및 기술 요약

• CypB 과발현에 의한 지방세포 분화 영향 평가

- 1) CypB의 지방생성 조절 관여 여부의 평가를 위해, Oil Red O 염색법으로 CypB의 존재 또는 부존재하에서 분화된 3T3-L1 세포의 분화 실험을 실시하였음
 - 광학현미경 관찰 결과, CypB이 처리되지 않은 대조군 대비 CypB 과발현이 유도된 실험군에서 지방세포 분화가 억제되는 것이 확인됨
 - 총 10일 동안 3T3-L1 지방선구세포(pre-adipocyte)를 MDI 배지 단독에서 분화시키거나, 각각 다른 농도(0.4 내지 1.2 nM)의 재조합 CypB 처리 하에서 분화시킨 후(도 5a), 지방세포 분화 2일차, 5일차 그리고 10일차에 분화 정도를 관찰하였음. Oil Red O 염색결과와 CypB의 과발현이 유도된 경우 지방세포의 분화가 억제되는 것이 확인되었음
 - CypB 농도 증가에 따라 농도 의존적으로 C/EBP α , PPAR γ , 및 aP2의 유전자 및 단백질의 유의미한 감소가 확인됨



[CypB와 지방세포의 연관성 규명]

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• CypB 과발현에 의한 GSK-3 β 의 발현 조절 평가

1) CypB(WT) 의 과발현으로 인하여 HEK293 및 SH-SY5Y 세포에서 GSK-3 β 단백질 발현 억제 가 확인됨.

- Akt(Ser473)와 GSK-3 β (Ser9)의 인산화(p-GSK-3 β (S9)로 표시)는 증가한 반면, Tyr216-GSK-3 β 에서의 인산화(p-GSK-3 β (Y216)로 표시)는 감소하는 것이 확인되었음

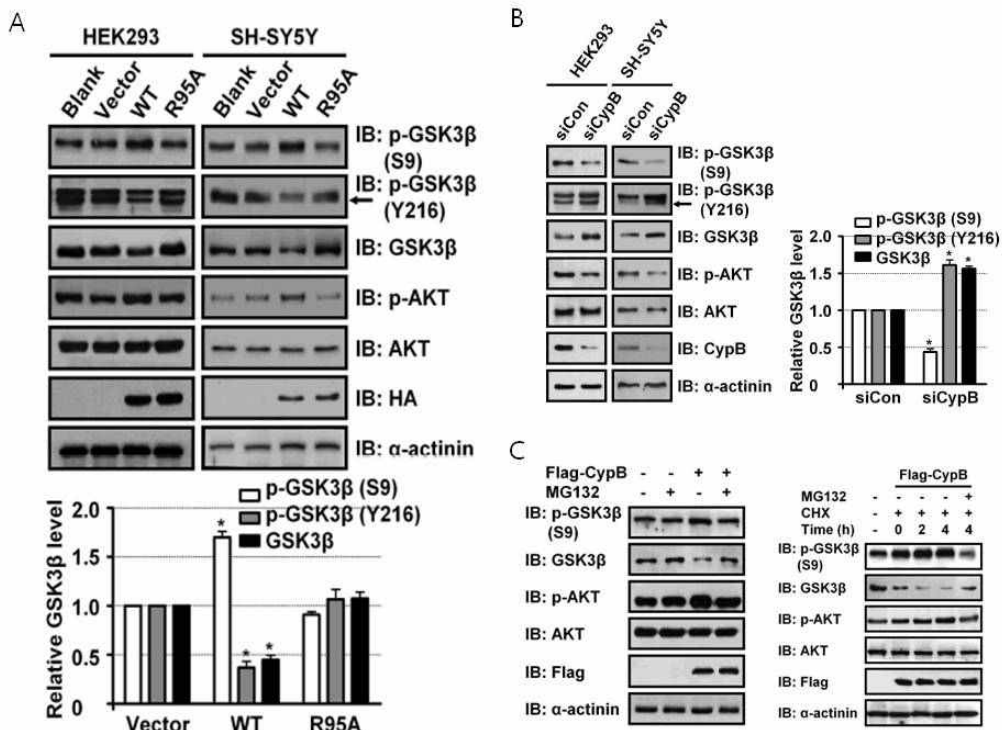
- CypB 변이체 (R95A)의 경우 과발현되더라도 GSK-3 β 의 활성화에 영향을 거의 미치지 않았음.

2) CypB가 Akt/GSK-3 β 신호전달경로를 타겟팅하는지 확인하기 위하여, HEK293 및 SH-SY5Y 세포에 CypB siRNA(siCypB)를 트랜스펙션을 실시하였음

- CypB의 발현의 억제로 인하여 Tyr216-GSK-3 β 의 인산화는 증가한 반면 Ser473-Akt 및 Ser9-GSK-3 β 의 인산화의 감소가 확인됨.

3) GSK-3 β 의 발현 감소가 단백질의 안정성 때문인지 여부를 검증하기 위하여, MG132(25 μ M)와 CHX(cycloheximide) 20 μ M을 CypB 과발현 세포에 도입하였음

- 프로테아좀 저해제 MG132의 처리로 인하여, CypB 과발현 결과(Ser473-Akt 및 Ser9-GSK-3 β 의 인산화 증가)가 반대로 바뀌는 것이 확인됨, 반면 도 1f에 도시된 것과 같이 단백질 합성 저해제인 CHX의 처리에 따라 Ser473-Akt 및 Ser9-GSK-3 β 의 인산화가 증가하였다.



[CypB의 GSK-3 β 조절기전 규명]

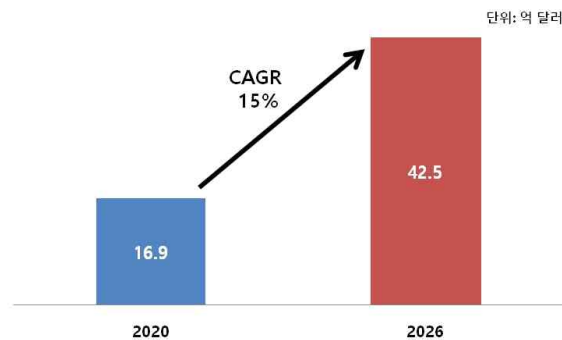
기대 효과

- CypB의 과발현은 Akt(Ser473)와 GSK-3 β (Ser9)의 인산화(p-GSK-3 β (S9)로 표시)는 증가, Tyr216-GSK-3 β 의 인산화 감소를 통해 GSK-3 β 단백질을 유도함, C/EBP α , PPAR γ , 및 aP2의 발현 억제를 통해 지방세포의 분화를 감소시키고 있어 비만 치료 또는 예방에 사용될 수 있음
- GSK-3 β 조절 이상으로 인하여 발생할 수 있는 비만 외에 다양한 대사성 질환과, 알츠하이머, 암 등에서 치료효과를 기대할 수 있음

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 비만치료제 시장임
- 비만치료제 시장 및 전망

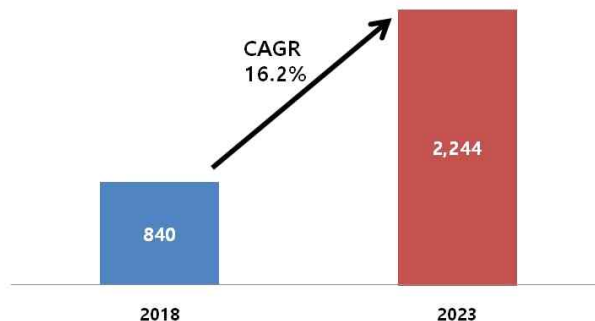
1) 세계 비만치료제 시장 : 비만치료제 분야의 세계시장은 연평균 15% 성장이 전망됨. 2020년 세계 비만치료제 시장 규모는 16.9억 달러에서 연평균 성장률 15%로 성장하여 2026년 42.5억 달러 규모로 성장할 것으로 예측함



[세계 비만치료제 시장 규모 및 전망 ('20~'26년)]

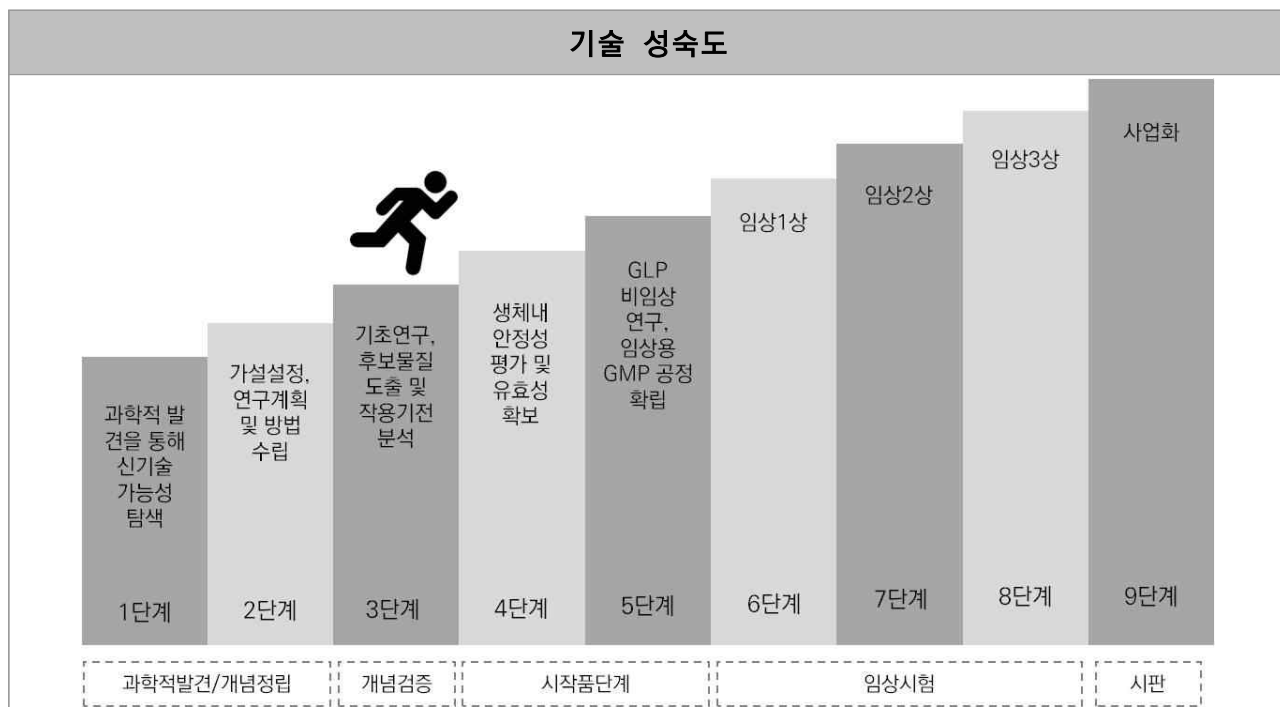
자료: Anti-Obesity Drug Market, Mordor Intelligence(2020), 한국발명진흥회 재가공

2) 국내 비만치료제 시장 : 비만치료제 분야의 국내시장은 연평균 16.2% 성장 전망함. 2018년 국내 비만치료제 시장은 840억 원에서 연평균 16.2%로 성장하여 2023년 2,244억 원으로 성장할 것으로 예측함



[국내 비만치료제 시장 규모 및 전망 ('18~'23년)]

자료: Obesity treatment market shows explosive growth in Q2, Korea Biomedical Review(2021, IQVIA 인용), 한국발명진흥회 재가공



기술정보(유사 기술)			
국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2018-0170985	-	신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 제조방법 및 이의 용도
KR	10-2013-0084540	10-1552493	PPAR- γ 의 네덜화 억제제를 포함하는 지방세포분화 억제용 조성물 및 그 용도

특허명	멜라민 검출용 조성물 및 이를 이용한 멜라민 검출 방법
	Composition for Detecting Melamine and Method for Detecting Melamine using the same
출원번호	10-2019-0098601
등록번호	제10-2169268호
출원인	중앙대학교 산학협력단, 대한민국(식품의약품안전처장), 인하대학교 산학협력단
발명인	허윤석, 박경열, 박찬영
기술적용분야 (표준산업분류코드)	물질검사, 측정 및 분석 기구 제조업 (C27213), 기타 측정, 시험, 항해, 제어 및 정밀기기 제조업 (C27219)
기술보유 기관	식품의약품안전처

기술의 개요

- 본 발명은 멜라민 검출용 조성물 및 이를 이용한 검출방법임
- 시료 속에 극미량으로 첨가된 멜라민을 간단하고, 고효율적(고민감성, 고특이성)으로 검출 가능

기술의 특징

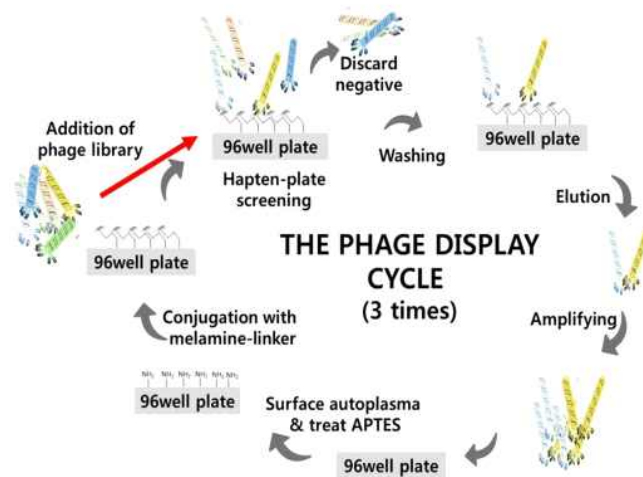
- 본 발명은 멜라민과 특이적으로 결합하는 펩타이드를 포함하는 멜라민 검출용 조성물 제공함
- 멜라민과 특이적으로 결합하는 펩타이드를 포함하는 멜라민 검출용 키트를 제공함
- 멜라민과 특이적으로 결합하는 펩타이드, 형광물질 및 금속이온을 포함하는 멜라민 검출용 조성물 제공함

기술의 장점

- 고감도 및 고특이적 검출 가능
 - 본 발명은 멜라민과 특이적으로 결합하는 펩타이드를 통해 특이적으로 높은 친화도를 갖고 있음
 - 파지 디스플레이 기술에 의해 발굴된 펩타이드 기반의 바이오리셉터로써, 식품 속에 함유된 멜라민에도 고민감도 및 고특이적으로 결합 가능
- 신속한 결과 도출
 - 1) 본 발명의 멜라민 검출 방법은 간단하게 시약을 혼합하는 형태로 수행될 수 있으므로 높은 숙련도를 필요로하지 않음
 - 2) 장비를 사용한 멜라민 분석방법 대비 빠른 멜라민 검출이 가능하므로 신속하고 간편하게 검출하는데 유용함

대표도 및 기술 요약

- 본 발명은 멜라민 검출용 조성물 및 이를 이용한 멜라민 검출 방법에 관한 것으로, 시료 속에 극미량으로 첨가된 멜라민을 간단하고, 고효율적(고민감성, 고특이성)으로 검출할 수 있을 뿐만 아니라, 기존의 멜라민 검출 방법에 비해 간단하고 검출 시간을 단축할 수 있으므로, 멜라민을 검출하는데 유용하게 활용할 수 있음



[대표도]

- 고특이성을 가진 멜라민 검출용 조성물을 통한 멜라민 검출 키트 개발을 위한 실시 연구
 - 멜라민의 헵텐화 및 헵텐-BSA의 합성
 - 헵텐 및 헵텐-BSA를 사용한 피지 디스플레이 진행
 - 멜라민 검출을 위한 펩타이드 후보군 선별
 - 산화 그래핀 양자점 형광 소광 시스템 회적화 조건 확인
 - 산화 그래핀 양자점 소광현상 기반 멜라민 검출 바이오리셉터의 유효성 검증 및 멜라민의 농도에 따른 검출 양상 확인
 - 멜라민 검출 바이오리셉터의 멜라민 검출 특이성 확인

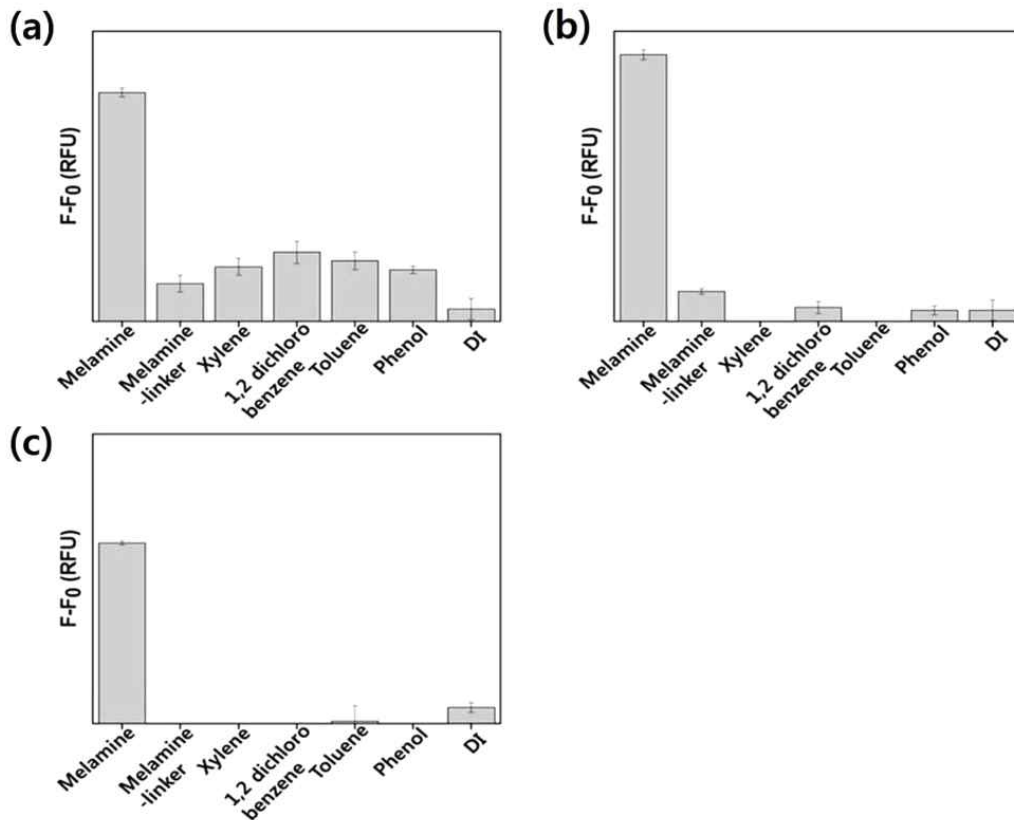
기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• 멜라민 검출 방법 수행 단계

- 첫번째 단계는 멜라민과 특이적으로 결합하는 펩타이드, 형광물질 및 금속이온을 포함하는 멜라민 검출용 조성물에 미지의 시료를 접촉
- 두 번째 단계는 시료에 접촉된 조성물의 형광 세기 측정
- 마지막 단계는 형광 세기가 증가할 경우, 상기 시료에 멜라민이 포함되어 있는 것으로 판단하는 단계

1) 멜라민 검출 바이오리셉터의 멜라민 검출 특이성 확인

- 멜라민에 대한 바이오리셉터의 검출 특이성을 확인하기 위하여, 구조적으로 벤젠고리를 갖는 화합물 중, 멜라민 검출 바이오리셉터가 멜라민을 특이적으로 검출할 수 있는지 확인
- 그 결과, 헵텐, 자일렌, 톨루엔, 1,2-디클로로벤젠 및 페놀에서는 형광 세기가 증가하지 않는 반면, 멜라민에서는 형광 세기가 증가하는 것으로 나타나, 멜라민 검출 바이오리셉터의 멜라민에 대한 고민감성 및 선택성을 확인함



[바이오리셉터의 멜라민 검출 고민감성에 대한 우위]

기대 효과

- 멜라민 검출용 조성물 및 이를 이용한 멜라민 검출 방법에 따르면, 시료속에 극미량으로 첨가된 멜라민을 간단하고, 고효율적(고민감성, 고특이성)으로 검출할 수 있을 뿐만 아니라, 기존의 멜라민 검출 방법에 비해 간단하고, 검출 시간을 단축할 수 있으므로, 멜라민 검출하는데 유용하게 활용 가능함

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 식품에 대한 멜라민 검출 여부를 확인 하는 식품 유해요소 안전검사 시장임
- 식품 유해요소 안전검사 시장 및 전망
 - 1) 세계 식품 유해요소 안전검사 시장 : 식품 유해요소 안전검사 시장 분야의 세계시장은 연평균 11.5% 성장 전망함. 2018년 식품 유해요소 안전검사 시장 규모는 약 41억 3,300만 달러로 연평균 11.5%로 성장하여 2022년 약 63억 9,000만 달러로 성장할 것으로 예측함

[세계 식품 유해요소 안전검사 시장 현황 및 전망]

(단위: 백만 달러, %)

구 분	2018	2019	2020	2021	2022	CAGR
세 계	4,133	4,609	5,140	5,731	6,390	11.5

※ 출처: BCC Research, Global Markets and Technology for sensors, 2019

- 2) 국내 식품 유해요소 안전검사 시장 : 식품 유해요소 안전검사 분야의 국내시장은 연평균 11.5% 성장 전망함. 2018년 국내 식품 유해요소 안전검사 시장은 179억 원에서 연평균 11.5%로 성장하여 2022년 276억 원으로 성장할 것으로 예측함

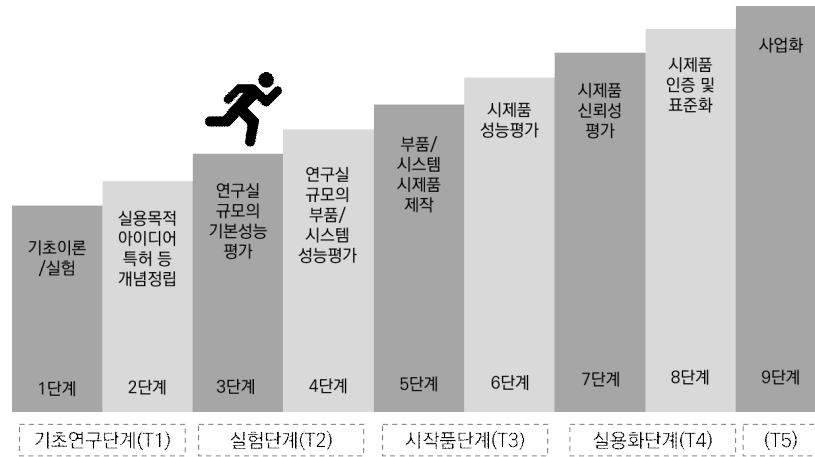
[국내 식품 유해요소 안전검사 시장 현황 및 전망]

(단위: 억 원, %)

구 분	2018	2019	2020	2021	2022	CAGR
세 계	179	199	222	248	276	11.5

※ 출처 및 가정: BCC Research, Global Markets and Technology for sensors, 2019의 세계 시장규모에서 우리나라가 차지하는 비중(4.32%)로 가정

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2018-017302 1	10-218999 20	금속 나노입자로 처리된 금속 칼코제나이드-바이오리셉터 및 이를 이용한 표적물질의 검출방법

특허명	pH 민감성 블록 공중합체, 폴리(아스파르트산-접목-이미다졸)-폴리에틸렌글라이콜을 이용한 나노젤 및 이의 제조방법
	Nanogel using pH sensitive block copolymer, poly(aspartic acid-graft-imidazole)-poly(ethylene glycol) and preparing method thereof
출원번호	10-2017-0025930
등록번호	제10-1963951호
출원인	중앙대학교 산학협력단
발명인	오경택, 심태훈
기술적용분야 (표준산업분류코드)	의약품 화합물 및 향생물질 제조업(C21101), 의학 및 약학 연구개발업 (M70113)
기술보유 기관	중앙대학교

기술의 개요

- 본 발명은 pH 민감성 블록 공중합체, Poly(Asp-g-Iml)-PEG을 이용한 나노젤 및 이의 제조방법에 관한 것임
- 제조된 나노젤은 산성 종양 미세 환경에서 이미다졸 그룹의 양성화에 의한 정전기적 상호작용으로 약물 방출 조절 및 표적세포에 약물 효능을 증가시킬 수 있음

기술의 특징

- 본 발명은 pH 민감성 나노젤 제조방법을 제공하고자 함. 제조된 나노젤은 적절한 물리화학적 특성 및 pH 의존 특성을 가지고 있음
- 제조된 나노젤은 산성 종양 미세환경(pH 7.2 및 pH 6.5 사이)에서 이미다졸 그룹의 양성화에 의한 정전기적 상호작용으로 가역적 팽창 및 엔도솜 파괴를 통해 약물 방출을 조절하고 표적 세포에 약물 효능을 증가시킬 수 있음
- 제조된 나노젤은 종양 치료를 위한 약물 전달용 조성물로 활용될 수 있음

기술의 장점

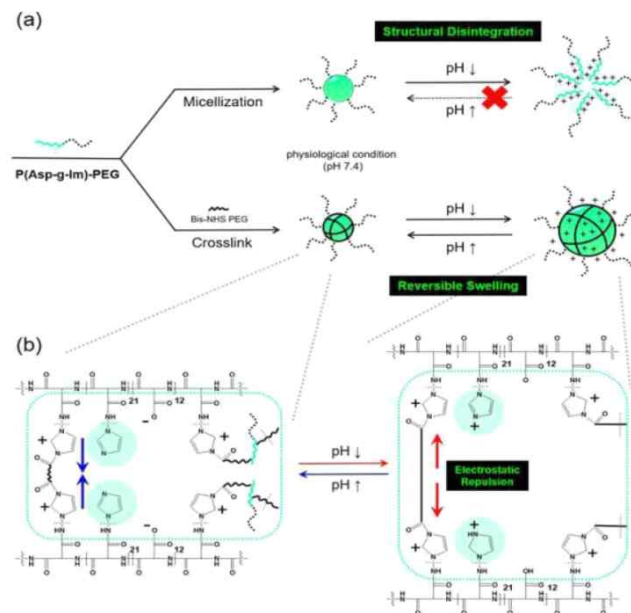
- 약물 방출 특이성 보유
 - 본 발명은 종양 특이 약물 전달 및 항암제 제어 방출을 통해 치료효과를 향상시켜 효과적인 암 치료를 가능하게 하는 나노전달체 중 pH 민감성을 가진 나노젤 제조방법임
 - pH의 순환적 변화(cyclization)에 의한 가역적 팽창 및 약물 방출 조절을 나타내며, pH 민감성에 대한 화학적 가교는 고분자 마이셀의 독특한 특성을 나타내며 산성 종양 환경에서 약물의 효능을 향상시켜 종양 세포의 성장을 억제하는 것으로 알려져 있음
- 다양한 산업적 활용성
 - 1) 본 발명의 나노젤은 내성종양환자에게 새로운 투약 방법을 제공할 수 있고, 종양 치료를 위한 약물 전달용 조성물 또는 기타 약물의 전달체로 활용될 수 있음
 - 2) 적용 가능 분야 : 나노약물 전달체 연구 분야, 항암제 개발 분야

대표도 및 기술 요약

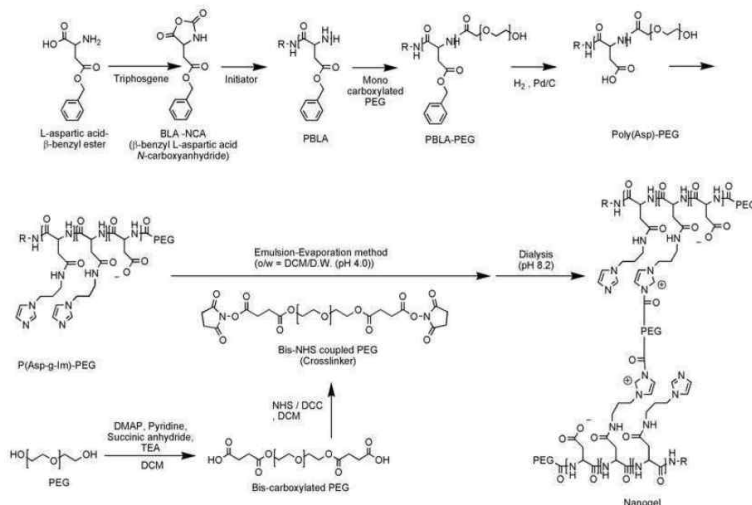
• pH 민감성 나노젤의 합성 및 화학 구조에 의한 특성 (대표도 및 기술요약)

1) pH 민감성 나노젤의 합성 및 화학 구조

- bis-NHS가 접목된 PEG를 이용하여 Poly(Asp-g-Ig)-PEG 사이의 가교를 통한 나노젤의 합성 방법임
- (a) pH 민감성을 가지는 이미다졸 잔기에 의해 나노젤은 pH 의존성 가역적 팽창을 나타내며, 이미다졸 잔기 가교에 N-하이드록시석신이미드 결합에 의해 나노젤이 안정적인 코어를 형성함
- (b) pH 감소에 따라 나노젤 코어에 위치한 이미다졸 그룹은 양성화되고 양전하에 의한 정전기적 척력(electrostatic repulsion)으로 팽창하게 되고, pH가 증가할 경우 팽창된 나노젤은 이미다졸 잔기의 탈 양성화에 의해 정전기적 척력이 감소하여 수축함



[pH 민감성 나노젤 개념 및 화학 구조]



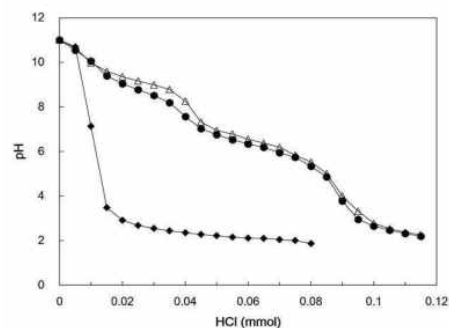
[pH 민감성 나노젤 화학적 합성 경로]

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• pH 민감성 나노젤의 기능성 실험

1) 민감성 나노젤의 pH 프로파일

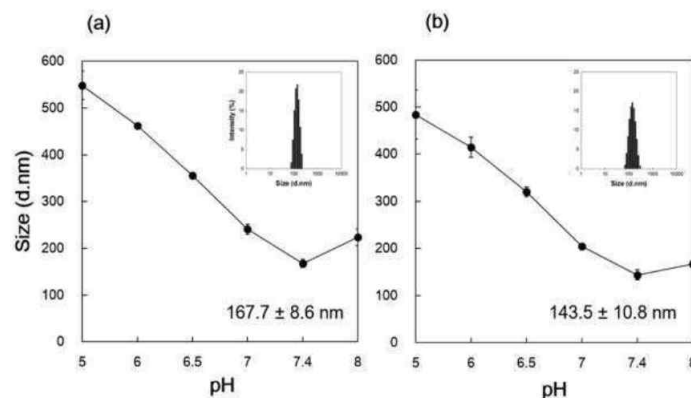
- 나노젤 및 염화나트륨(대조군)의 pH 민감성을 측정하기 위해 적정 실험을 수행하였으며 전위차 방법을 이용하여 측정함. 3회 반복 수행하여 평균값을 플롯으로 나타냄
- 합성된 나노젤(NG2, NG4)은 적절한 pK_a 값 및 넓은 완충 pH 범위를 가지는 것을 확인하였으며, pH 5.0 이하에서 P(Asp-g-Ile)-PEG의 모든 카르복시 및 이미다졸 그룹은 양성화되고 친수성을 나타내었음
- 일반적으로 P(Asp-g-Ile)-PEG는 이미다졸 그룹에 기원하여 넓은 완충 pH 범위를 가진다고 알려져 있으며, 합성된 나노젤은 유사한 완충 pH 범위(pH 7.3~5.3)를 가지는 것을 알 수 있음. 높은 고분자 버퍼 완충용량은 엔도솜에서 우수한 삼투압 효과를 일으키고 엔도솜 파괴 및 엔도솜으로부터 나노젤의 방출을 증가시킴
- 특히 6.9 이하의 pI 값을 가지는 나노젤 고분자 전해질 공중합체는 종양의 산성 pH 환경을 표적 하는데 적절하게 활용될 수 있을 것으로 예상됨



[합성된 나노젤(NG2:●,NG4:△)과 수산화나트륨(◆)의 산-염기 적정 곡선]

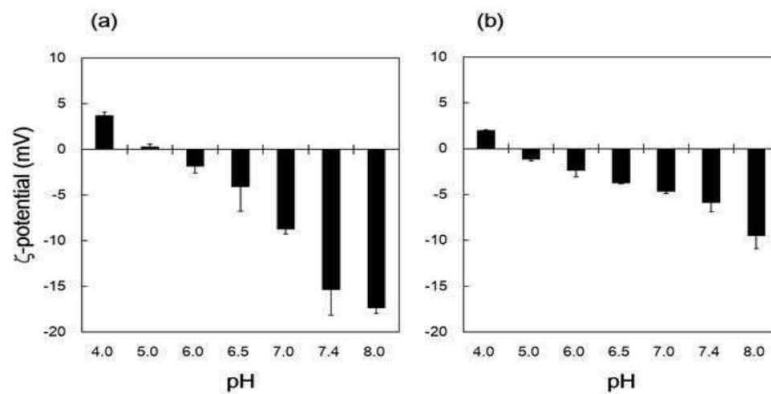
2) 나노젤의 pH 의존 가역적 팽창/수축 확인 및 제타 전위 측정

- 합성된 나노젤의 pH에 따른 가역적 팽창/수축을 확인하고, 이러한 팽창/수축을 유발하는 입자의 전하를 측정함
- 나노젤은 pH 7.4에서 200nm 보다 작은 입자크기(144~168nm)와 좁은 크기 분포를 가지는 것을 확인하였으며, pH 감소에 따라 pH 5에서는 400nm이상의 입자크기(484~549nm)를 나타냄



[pH에 따른 합성된 나노젤((a)NG2, (b)NG4)의 입자분포도]

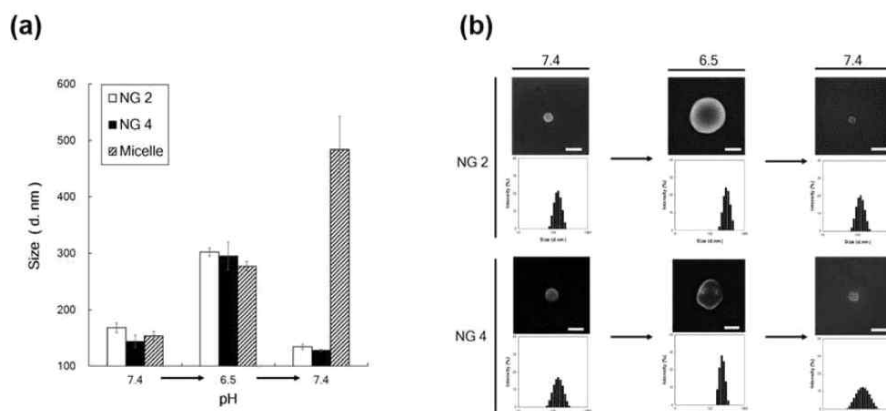
- 나노젤의 pH 민감성 측정을 위해 제타 전위 측정을 수행하였으며 pH 7.4에서 합성된 나노젤(2, 4)의 제타 전위는 P(Asp-g-IIm) 블록의 무전하 이미다졸 및 이온화된 카르복시 그룹으로 인해 각각 -15.4 mV, -5.9 mV로 측정되었음
- pH 7.0에서 각 입자의 제타 전위는 약하게 증가하였으며 이는 부분적으로 양전하를 띠는 이미다졸 그룹이 음전하의 카르복시 그룹을 중화시키는 것으로 확인할 수 있음
- 생리적 pH보다 낮을 때 이미다졸리움과 카르복시산염은 정전기적 상호작용을 일으키며, pH 4.0에서 각 입자의 제타 전위는 3.8 mV, 2.0mV로 점차 증가한 것을 확인할 수 있음. 또한 pH가 6.5 이하일 때 두 나노젤이 유사한 제타 전위 값을 나타내는 것을 확인함



[pH 민감성 측정을 위한 나노젤((a)NG2, (b)NG4)의 제타 전위 측정 결과]

3) pH 민감성 나노젤의 형태학 측정

- 합성된 나노젤의 pH 변화에 의한 가역적 팽창 및 수축의 형태학 측정을 위해 전계방출형 주사 전자 현미경(FE-SEM) 및 동적 광 산란법(DLS)을 활용하였음
- pH 변화 별로 측정한 결과, 나노젤은 P(Asp-g-IIm)-PEG의 이미다졸 및 카르복시 그룹의 양성화 및 탈 양성화에 의해 pH가 감소함에 따라 팽창하고, pH가 증가함에 따라 수축하는 것을 확인하였음
- pH 감소에 의한 비가역적 구조 분해로 인해 입자의 재수축이 일어나지 않는 마이셀과의 비교를 통해 합성된 나노젤은 pH 변화에 따른 팽창과 수축이 가역적으로 가능함을 확인함



[나노젤((a)NG2, (b)NG4)의 가역적 크기 변화 확인]

기대 효과

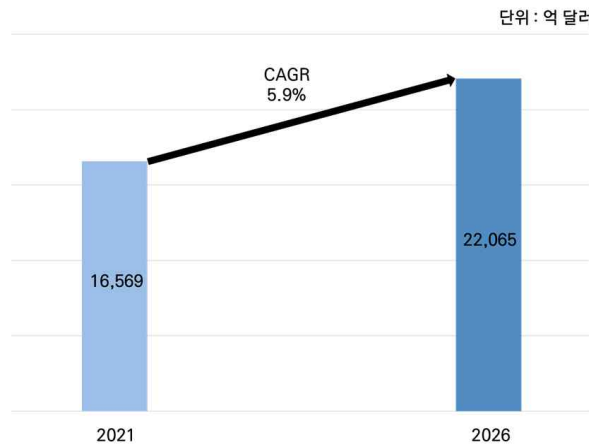
- 생체에 적합한 펩타이드 고분자를 기반으로 pH 반응성을 나타내는 이미다졸을 도입하고 PEG를 crosslinker로 사용해 제조한 나노젤은 pH에 대해 산성 종양 조직에 대한 선택적인 약물방출이 가능함을 확인하여 치료가 어려운 내성종양환자의 치료에 사용될 수 있음
- 기존 사용되던 방법보다 합성된 고분자의 안정성을 높이고 수득율을 높였으며 합성된 나노젤은 pH에 따른 입자의 가역반응이 가능하여 비가역적 분해 반응으로 인한 마이셀의 안정성 문제를 해결하였으므로 종양 세포(산성 조직)에 적용할 경우 그 효과가 우수할 것으로 예상됨

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 나노입자, 하이드로겔, 고분자 이식제 등을 이용한 약물전달 시스템 시장임

• 약물 전달 시스템 시장 및 전망

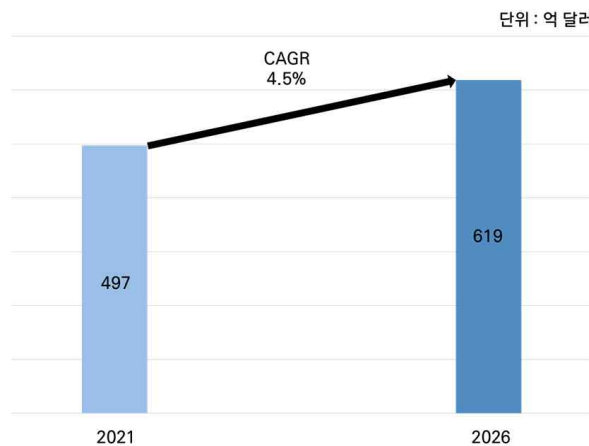
- 1) 세계 약물전달 시스템 시장 : 세계의 약물 전달 시스템 세계시장은 5.9%의 연평균복합성장률로 성장 전망함. 2021년 1조 6,569억 달러에서 2026년 2조 2,065억 달러에 이를 것으로 전망됨.



[세계 약물전달 시스템 시장 규모 및 전망 ('21~'26년)]

자료: Pharmaceutical Drug Delivery Market, MarketsandMarkets (2021)

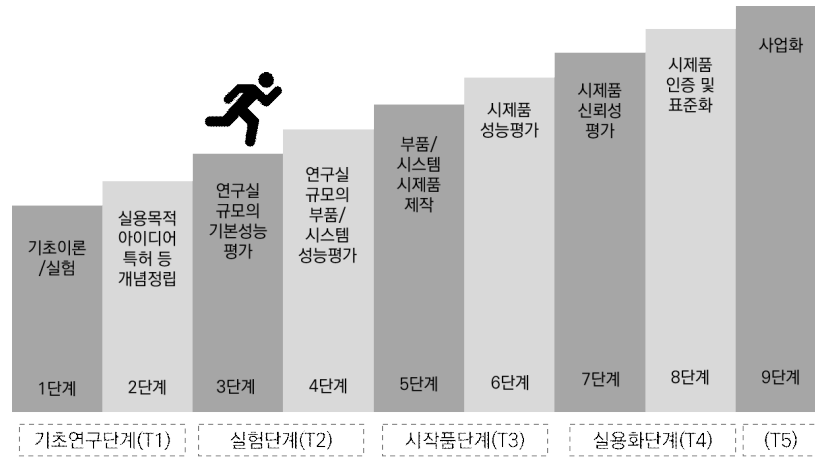
- 2) 국내 약물전달 시스템 시장 : 국내 의약품 시장은 2018년 기준 세계 의약품 시장 규모 중 약 3%를 차지하는 것으로 파악되는 바 세계 약물 전달 시스템 시장에 이를 반영하여 계산할 수 있으며 2021년 497억 달러 규모에서 국내 의약품 시장 연평균성장률('14~'18)인 4.5%로 성장하여 2026년 619억 달러로 성장할 것으로 예측됨



[국내 약물전달 시스템 시장 규모 및 전망 ('21~'26년)]

자료: Pharmaceutical Drug Delivery Market, MarketsandMarkets (2021)

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2018-010509 5	10-216527 9	산화 환원 감응 양친성 나노 입자 및 이의 제조 방법
KR	10-2008-010271 2	10-098769 3	폴리(에틸렌 글리콜)-b-[폴리(L-세린)-g-폴리(D,L-락티드)]의 블록공중합체 및 이를 이용한 약물전달체용 나노입자의 제조 방법

특허명	스피노신을 포함하는 인지기능 장애 질환 예방 또는 치료용 약학조성물
	Pharmaceutical Composition comprising spinosin for prevention and treatment of cognitive disorder
출원번호	10-2011-0127108
등록번호	제10-1360109호
출원인	대한민국(식품의약품안전처장), 서울대학교산학협력단, 경희대학교 산학협력단
발명인	류종훈, 이형은, 강삼식, 김주선, 이소영, 김도훈, 김동섭, 김승희
기술적용분야 (표준산업분류코드)	의학 및 약학 연구개발업(M70113), 완제 의약품 제조업(C21210)
기술보유 기관	대한민국(식품의약품안전처장), 대화제약 주식회사

기술의 개요

- 본 발명은 스피노신을 포함하는 인지기능 장애 질환 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것임
- 기억력 및 학습능력을 향상시켜 치매 또는 건망증과 같은 질환을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있는 약학 조성물에 관한 것임.

기술의 특징

- 본 발명은 스피노신을 포함하거나 스피노신 함유 생약 추출물을 포함하는 인지기능 장애 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하고자 함.
- 스피노신을 포함하거나 스피노신 함유 생약 추출물을 포함하는 인지기능 장애 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하고자 함.
- 스피노신을 포함하거나 스피노신 함유 생약 추출물을 포함하는 퇴행성 뇌 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하고자 함.

기술의 장점

- 인지기능 장애 질환을 예방 또는 치료할 수 있음
 - 본 발명의 스피노신 또는 스피노신 함유 물질은 기억력 및 학습능력을 향상시켜 인지기능 장애 질환을 예방 또는 치료할 수 있음
 - 스피노신 함유 생약 추출물을 포함하는 약학 조성물은 독성 및 부작용이 없으므로 예방 또는 치료의 목적으로 장기간 복용 시에도 안심할 수 있음
- 다양한 산업적 활용성
 - 본 발명에 따른 스피노신 또는 스피노신 함유 생약 추출물을 포함하는 약학 조성물은 단독 또는 호르몬 치료, 약물 치료 등의 다양한 방법들과 병용하여 사용될 수 있음
 - 본 발명에 따른 스피노신 또는 스피노신 함유 식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 제조되어 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 첨가될 수 있음

대표도 및 기술 요약

• 스피노신의 제조

1) 스피노신 함유 산조인 추출물의 제조

- 산조인을 분쇄한 후 추출병에 나눠 넣고 n-헥산을 가하여 방치 여과 후 농축
- 에탄올로 감압 농축 하는 단계를 거쳐 에탄올 연조 엑스를 수득

2) 스피노신의 분리 및 정제

- 제조된 산조인의 에탄올 연조 엑스에 n-헥산, 메탄올, 물을 일정비율 넣고 감압 농축 후 에틸아세테이트를 가한 후 제거 등 과정을 거친 후 n-부탄올 가한 후 n-부탄올 분획을 감압 농축
- 크로마토그래피 실시하여 메탄올로 재결정 후 스피노신 수득

• 제제 및 식품 조성물의 제조

1) 산제의 제조

- 스피노신 함유 산조인 추출물 20mg, 유당 100mg 및 탈크 10mg을 혼합하고 기밀포에 충전

2) 정제의 제조

- 스피노신 함유 산조인 추출물 10mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg, 스테아린산 마그네슘 2mg 사용하여 정제를 제조함

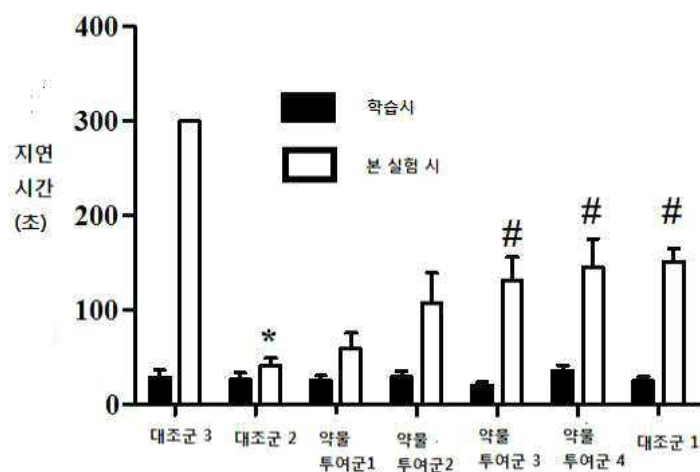
3) 건강음료의 제조

- 통상의 건강음료 제조방법에 따라 산조인 추출물 1000mg, 구연산 1000mg, 올리고당 100g, 매실농축액 2g, 타우린 1g을 정제수 900mL에 용해시켜 용액을 제조한 후 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후 여과하여 멸균된 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 건강음료를 제조함

• 치매치료 효능 확인 (대표도)

1) 수동회피실험

- 약물 투여군이 수동회피의 학습과 기억이 좋음을 나타냄



[수동회피의 학습 비교]

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• 치매치료 효능 확인 실험

1) 수동회피실험(아래그림(좌))

- 스코폴라민에 의해 유도된 기억력 감퇴 모델을 이용한 실험을 수행함
- 실험동물(마우스)를 준비하여 2개의 공간(밝음, 어두움)으로 분획된 사이에 길로틴 형태의 출입구를 두고 어두운 공간에 전기 충격이 3초 동안 흐르게 함
- 스피노신(혹은 스피노신 함유 추출물) 투여 후 30분경과 후 스코폴라민을 투여하고 마우스들을 밝은 공간에 위치시킨 후 어두운 공간으로 이동하는 시간을 측정함
- 스피노신 투여군의 걸리는 시간이 길어지는 결과를 통해 학습과 기억이 좋음을 나타냄

2) Y 미로 실험(아래그림(중))

- 3개의 가지를 갖고 있는 Y-미로를 준비 후 마우스 실험을 진행함.
- 8분 동안 자유롭게 움직이게 한 다음 변경 행동력을 계산함.

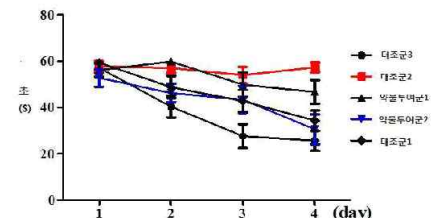
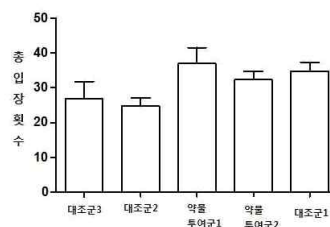
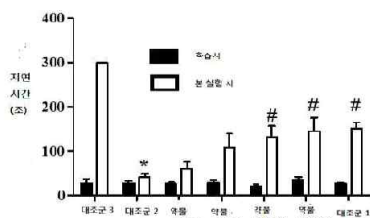
$$\text{변경 행동력(\%)} = \frac{\text{실제변경(actual alternation)}}{\text{최고변경(maximum alternation)}} \times 100$$

(최고변경 : 총 입장횟수 - 2)

- 변경 행동력의 증가가 마우스의 활동성 변화에 의한 것이 아님을 알 수 있어, 스피노신 함유 산조인 추출물에 의해 마우스의 학습능력 및 기억력이 현저히 향상되는 것을 알 수 있음

3) 모리스 수중 미로 실험

- 원형 풀에 각각 별, 네모, 세모, 원의 네 가지 표지를 같은 간격으로 붙이고, 색소를 이용하여 물을 흐리게 하여 수면에서 플랫폼이 보이지 않게 하고, 약물 투여 후 한 구획에서 다음 구획까지 가는 시간을 측정하는 실험 수행
- 스피노신 함유 산조인 추출물을 투여한 군이 우수한 기억력 및 학습 능력 향상을 나타냄을 알 수 있었음



[치매치료 효능 확인 실험]

기대 효과

- 스피노신 또는 스피노신 함유 생약 추출물을 포함하는 약학 조성물은 기억력 및 학습능력을 현저히 향상시켜 인지기능 장애 질환을 효과적으로 예방 치료할 수 있음
- 분말, 과립, 정제 또는 음료인 형태로 제조되어 식품류, 음료, 껌, 차, 건강보조 식품류 등으로 이용될 수 있으며, 다양한 호르몬 치료, 약물 치료 등과 병용하여 활용될 수 있음

시장 동향 및 전망

- 본 기술은 인지기능 장애 질환 예방 또는 치료용 약학조성물로 대표적인 적용 분야는 알츠하이머병 치료제 분야임
- 알츠하이머병 치료제 시장 및 전망
 - 1) 세계 알츠하이머병 치료제 시장 : 알츠하이머병 치료제의 세계 시장규모는 2015년 약 31.1억불 (약 3.5조원)로 연평균 16.8%로 성장하여 2024년 약 126.1억불의 시장을 형성할 것으로 예상함.



[세계 알츠하이머 치료제 시장 규모 및 전망 ('15~'24년)]

자료: 알츠하이머병 글로벌 시장 분석, KHIDI Brief Vol.239, 2017

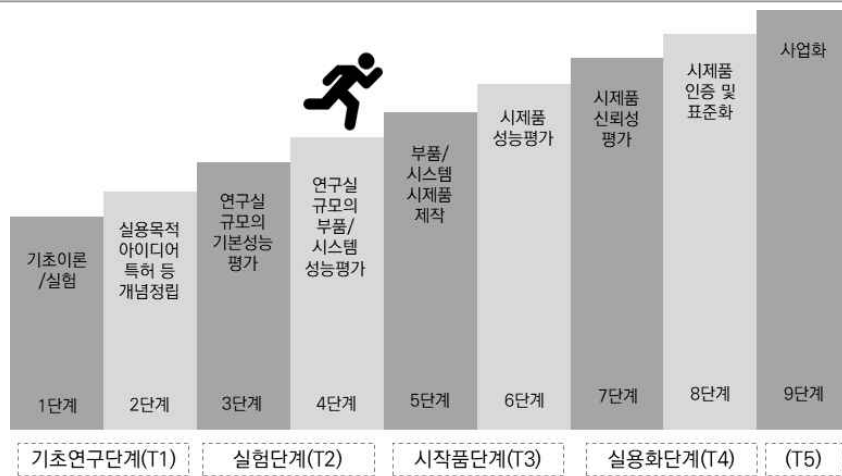
- 2) 국내 알츠하이머병 치료제 시장 : 알츠하이머병 치료제 국내 시장규모는 2011년 979억 원 기준 연평균 17.1%로 성장하여 2016년 2,155억 원을 나타냄. 성장의 경향이 지속된다고 가정할 경우 2024년 7,619억 원 규모를 나타낼 것으로 예상함.



[국내 알츠하이머 치료제 시장 규모 및 전망 ('11~'16년, 보험급여 청구액 기준)]

자료: 알츠하이머병 글로벌 시장 분석, KHIDI Brief Vol.239, 2017

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2016-0057652	10-1802251	아밀로이드 베타(A β) 펩타이드 및 bvPLA2(bee venom phospholipase A2)를 유효성분으로 포함하는 알츠하이머병 또는 치매에 대한 예방 또는 치료용 백신 조성물
KR	10-2017-0055100	10-1917128	산양삼 추출물을 포함하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약학 조성물

특허명	HCN2 유전자 조작을 이용한 우울증상발현 마우스모델 제작과 그의 이용
	Depression animal model using HCN2 transformation and use thereof
출원번호	10-2014-0108538
등록번호	제10-1670219호
출원인	대한민국(식품의약품안전처장)
발명인	김명환, 최은영, 염수청, 윤상호, 정면우, 임철주, 심선보, 지승환, 권오석, 조영민, 박송희, 김광제
기술적용분야 (표준산업분류코드)	완제 의약품 제조업 (C21210)
기술보유 기관	식품의약품안전처

기술의 개요

- 본 발명은 HCN2 유전자조작을 이용한 우울증상발현 마우스모델에 관한 것임
- 수정란을 이용한 우울증 동물 모델의 제조 방법 및 우울증 치료제의 스크리닝 방법에 관한 것임
- 신규하게 성립한 우울증 동물모델은 효과적인 우울증 치료제 개발을 위해 유용하게 사용될 것임

기술의 특징

- 본 발명은 HCN2 유전자를 포함하는 벡터로 형질전환된 우울증 모델용 동물 수정란을 제공함
- 우울증 동물 모델 개발을 위해 신경세포에 HCN2에 과발현시킨 생쥐를 제작
- 우울증 모델용 동물 수정란은 HCN2 유전자를 포함하는 벡터로 형질전환된 것을 특징으로 함
- 상기 수정란을 대리모의 자궁에 착상시켜 형질전환 동물을 제조하고, 제조된 우울증 동물 모델을 제 공함

기술의 장점

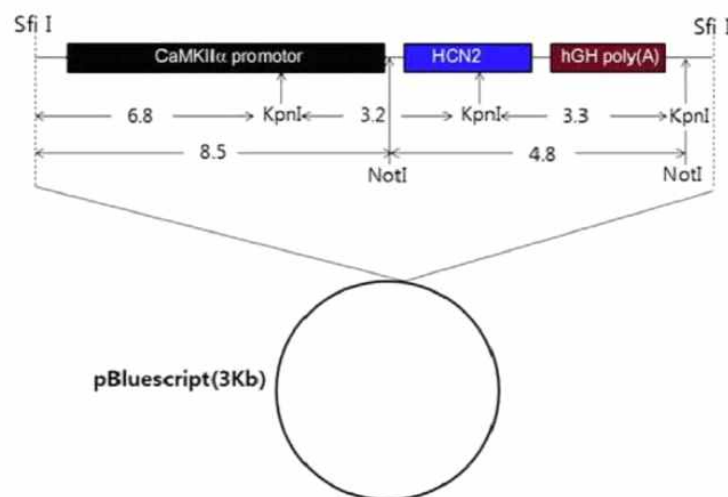
- 우울증의 임상적 특성을 포괄적으로 반영한 모델
 - 효과적인 우울증 치료제 개발을 위해 우울증 동물모델을 필수적임. 현재까지 우울증의 임상적 특성을 포괄적으로 반영한 모델은 없음
 - 동물모델에서 고려되어야 할 기본적인 요소인 행동의 조작적 증명과 재현성 및 항우울제 치료에 대한 반응성을 고려함
- 다양한 산업적 활용성
 - 1) 본 발명의 형질전환 동물 모델은 우울증과 관련된 약물을 연구하는 질환 모델로 사용될 수 있으며, 우울증 치료제의 스크리닝 방법 또는 항우울증제의 효능을 측정하는 방법을 제공할 수 있음
 - 2) 적용 가능 분야 : 제약회사, 연구기관, 병원 등 항우울증 치료제 관련 분야

대표도 및 기술 요약

• 우울증 동물 모델 개발을 위해 신경세포에 HCN2를 과발현시킨 생쥐 제작 (대표도 및 기술요약)

1) 우울증 모델용 동물 수정란은 HCN2 유전자를 포함하는 벡터로 형질전환된 것이 특징

- 포유류의 신경세포에 특이적으로 HCN2를 과발현시키기 위해 CaMKII α (calcium/calmodulin dependent protein Kinase II α) promoter 기반의 벡터를 디자인.
- 과발현된 HCN2의 효율적 분석을 위해 HCN2의 extracellular domain에 FLAG tagging을 디자인하였으며, 이를 통해 immuno-blotting 및 immunohistochemistry를 통한 발현 분석이 가능.
- 하기 벡터는 하기의 벡터맵으로 이루어진 것일 수 있으며, 서열번호 2의 염기서열을 포함.



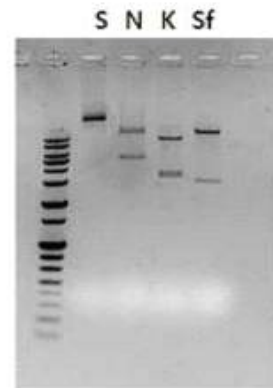
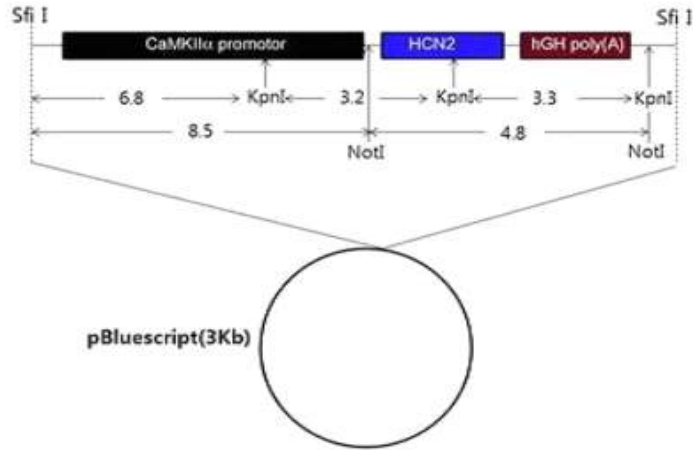
[신경세포 특이적 HCN2 발현 벡터 모식도]

- HCN2 유전자를 포함하는 벡터를 수정란으로 도입하는 방법들 중 미세조작에 의해 유전자를 도입하는 미세주입법(Microinjection technique)을 이용하여 HCN2 유전자가 형질전환된 마우스 수정란을 제조.
- 상기 수정란을 대리모의 자궁에 착상시켜 형질전환 동물을 제조하고, 제조된 우울증 동물 모델을 제공.
- 우울증과 관련된 약물을 연구하는 질환 모델로 사용 될 수 있음. 또한 우울증 치료제의 스크리닝 방법 또는 항우울증제의 효능을 측정하는 방법을 제공함.
- 동물 모델에 피검 물질을 처리하는 단계를 포함할 수 있으며, 우울증 모델용 마우스의 행동을 측정 및 분석하는 단계를 더 포함할 수 있음.
- 우울증 모델 마우스는 스트레스에 민감하므로, 마우스에 스트레스를 주어 우울증을 유발하는 단계를 추가로 포함할 수 있음. 마우스의 행동을 측정 및 분석하는 단계는 Forced swim test, Tail-suspension test, Open-field test, Anhedonia test 등일 수 있음.

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• 대표도 (대표도 요약)

- pCaMKII-HCN2 (16.3kb)
: HCN2 flag tagged



S : supercoil
N : Not I
K : Kpn I
Sf : Sfi I cut

[신경세포 특이적 HCN2 발현 벡터 모식도와 제한효소 처리 결과]

1) 신경세포 특이적 HCN2 발현 벡터 제작

- 신경세포에 특이적으로 HCN2를 과발현하는 형질전환 마우스를 생산하기 위해 alpha-CaMK II 유전자의 promotor를 이용하여 HCN2 발현 벡터를 제작(도식, 좌).
- alpha-CaMK II는 중추 신경에서 흥분성 신경세포에 특이적으로 발현하는 것으로 알려져 있으며, 억제성 신경세포나 교세포에는 거의 발현이 되지 않는 것으로 알려짐. Not I, Kpn I, Sfi I 등의 enzyme digestion을 통해 제작 벡터의 이상 유무를 확인(도식, 우).

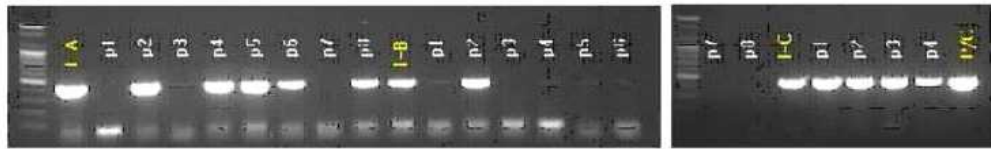
2) 수정란 미세 주입 및 형질전환 founder 마우스 선별

- 수정란 미세 주입을 위해 제작 벡터를 Sfi I 처리 및 gel extraction을 하여 DNA를 회수. 회수된 DNA를 수정란에 미세 주입을 통해 이식. 태어난 산자에서 PCR genotyping을 통해 이식된 유전자가 genome에 삽입된 개체를 3두 확보.
- 확보된 3두의 founder 마우스를 각각 wild-type mice와 mating하였고 이를 통해 태어난 산자의 tail에서 추출한 DNA를 PCR을 통해 증폭. qPCR을 통해 산자의 genomic DNA에서 이식한 HCN2의 integration 정도를 확인. founder 3두 모두 이식된 유전자가 germline transmission 이 됨을 확인.

3) 계통 별 HCN2 유전자의 발현 수준 확인

- HCN2 항체를 이용한 Immunoblotting을 통해 wild-type 및 transgenic mice의 전뇌 (forebrain)와 해마(hippocampus)에서 HCN2의 발현 수준을 조사함. 생후 6주에서 분석한 결과 모든 라인에서 정상쥐에 비해 HCN2의 발현이 높게 나타났으며, 특히 founder1에서 유래한 마우스에서 이식한 유전자의 발현이 가장 높음을 확인.

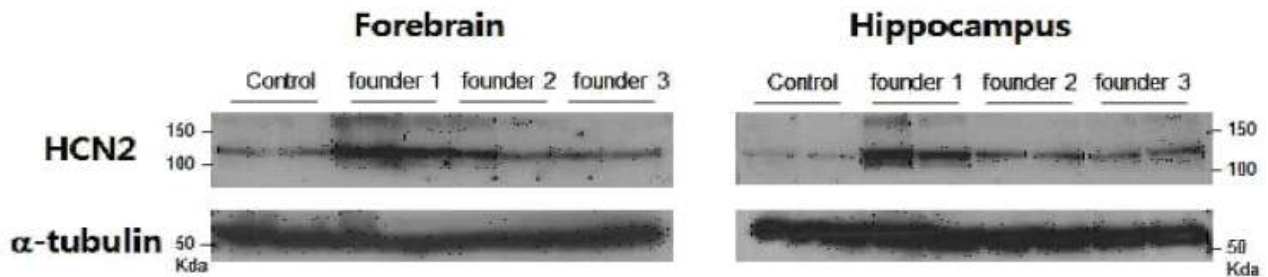
A



B

Sample Name	Target Name	Reporter	RQ		GT rate
I-A founder	HCN2	SYBR	1.00		50%
pup 1	HCN2	SYBR	0.00		
pup 2	HCN2	SYBR	13.434	TG	
pup 3	HCN2	SYBR			
pup 4	HCN2	SYBR	19.19	TG	
pup 5	HCN2	SYBR			
pup 6	HCN2	SYBR	4.246	TG	
pup 7	HCN2	SYBR	0.01		
pup 8	HCN2	SYBR	5.292	TG	
I-B founder	HCN2	SYBR	5.60		12.5%
pup 1	HCN2	SYBR			
pup 2	HCN2	SYBR	5.93	TG	
pup 3	HCN2	SYBR			
pup 4	HCN2	SYBR	0.01		
pup 5	HCN2	SYBR			
pup 6	HCN2	SYBR			
pup 7	HCN2	SYBR	0.03		
pup 8	HCN2	SYBR			
I-C founder	HCN2	SYBR			100%
pup 1	HCN2	SYBR	0.01	TG	
pup 2	HCN2	SYBR	0.00	TG	
pup 3	HCN2	SYBR	0.00	TG	
pup 4	HCN2	SYBR	0.42	TG	

[Founder에서의 germline transmission 확인 및 이식유전자 삽입 정도 확인]



[전뇌와 해마에서 HCN2의 발현 수준 확인]

기대 효과

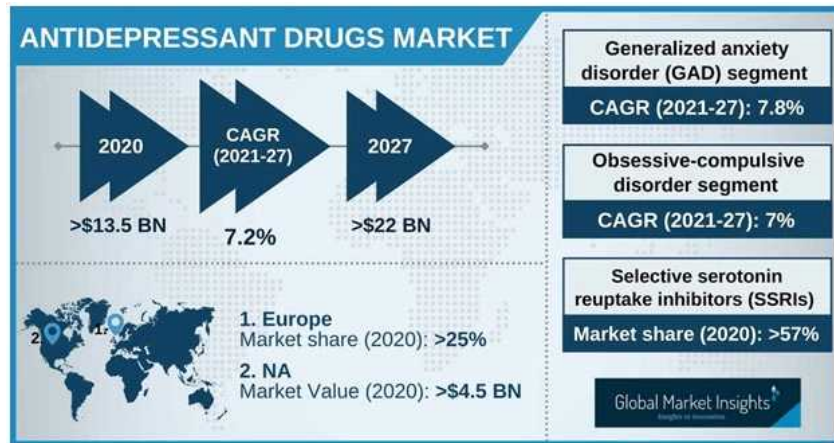
- 우울증 원인 유전자의 이식 및 화학물질 주입방법의 동물 모델 개발은 증상 발현의 균일성과 재현 가능한 결과 확보에 큰 장점이 있음
- 신약의 효능 평가 및 개발기간의 단축을 유도 가능
- 우울증 원인 유전자 이식을 통해 개발된 마우스를 이용하여 신약 스크리닝 시스템을 구축할 경우 다양한 물질 효능을 개체 수준에서 단기간에 광범위하게 테스트 가능

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 항우울제 치료제 분야로, 세부적으로는 우울증과 관련된 약물을 연구하는 질환 분야

• 항우울제 시장 및 전망

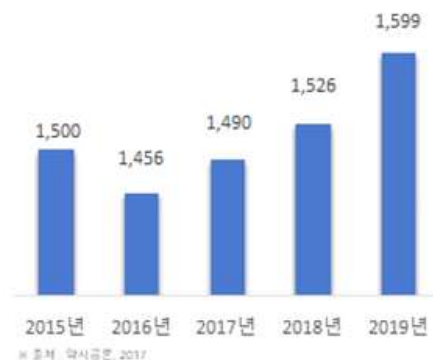
- 1) 세계 항우울제 시장 : 2020년에 135억 달러에서 2021년에서 2027년 연평균성장률(CAGR) 7.2% 이상 성장하여 2027년에는 220억 달러 규모를 형성할 것으로 전망됨.



자료: Antidepressant Drugs Market Size & Share, Forecast Report
2021~2027, Global Market Insights(2021.09)
[세계 항우울제 시장 규모 및 전망 ('20~'27년)]

- 2) 국내 항우울제 시장 : 국내 항우울제 처방 시장은 2015년 1,500억 원 규모에서 2016년 1,456억 원으로 소폭 감소하였다가 연평균 2.4% 성장하여 2019년에는 1,599억 원 수준으로 증가할 것으로 추정되며, 이러한 성장세를 유지하며 2027년에는 1,933억 원 규모를 이룰 것으로 전망됨.

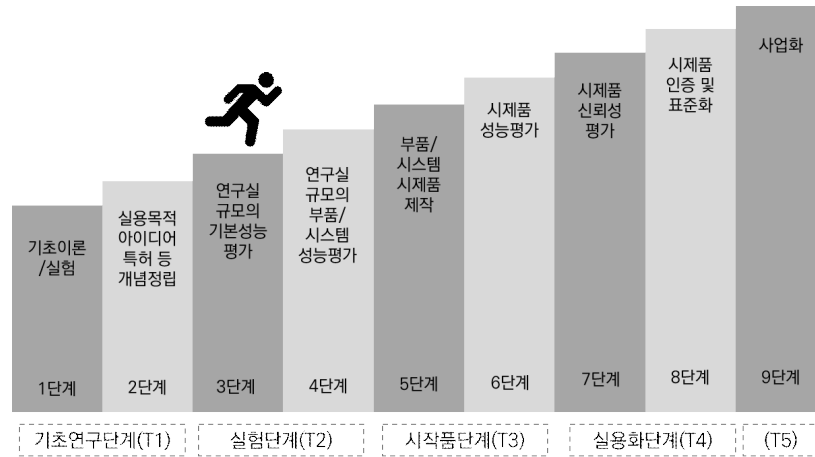
※ 단위 : 억 원



자료: 한약 추출물을 이용한 우울증 및 불안장애 예방/개선 치료용 조성물,
한국한의학연구원, 2017

[국내 항우울제 시장 규모 ('15~'19년)]

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2019-006247 8	10-228566 2	우울증 동물모델 및 이를 이용한 우울증 예방 또는 치료용 약물 스크리닝 방법

특허명	신장독성 평가용 바이오마커 AKR7A1 및 이를 이용한 신장독성 평가방법
	Biomarker AKR7A1 for detecting nephrotoxicity and method for detecting nephrotoxicity using the same
출원번호	10-2015-0041375
등록번호	제10-1576586호
출원인	한양대학교 에리카산학협력단
발명인	배옥남, 배옥남, 신영준
기술적용분야 (표준산업분류코드)	의료용품 및 기타 의약 관련제품 제조업(21300) 이화학, 의약품 조제 및 분석 시약 키트 제조 (C20499)
기술보유 기관	한양대학교 에리카산학협력단

기술의 개요

- 본 발명은 신장독성 평가를 위한 바이오마커에 관한 것이며, 신장독성 평가를 위한 바이오마커 검출용 조성물, 이를 포함하는 키트 및 검출방법에 관한 것임
- 본 발명의 바이오마커 및 이의 활용 기술은 중금속 등 다양한 환경 물질에 의한 독성 및 약물의 부작용으로 인한 신장독성을 예측 및 평가하는 데 유용하게 사용될 수 있고, 나아가 신장독성이 없는 안전한 신약의 개발 및 신장독성을 일으키는 작용 기작 연구에도 널리 활용될 수 있음

기술의 특징

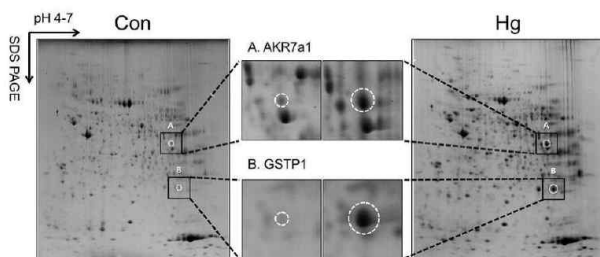
- 신장독성 평가를 위하여 제안된 바이오마커인 AKR7A1 (Aldo-keto reductase family 7, member A1) 단백질 또는 이를 코딩하는 mRNA의 발현수준을 측정하는 제제를 포함함
- 수은에 노출된 랫트의 신장 조직에서 AKR7A1 및 GSTP1 단백질이 대조군에 비하여 유의적으로 증가하였음을 확인함

기술의 장점

- 종래의 신장 독성 평가용 바이오마커인 Kim1, Spp1, TIMP1, Lcn2 보다도 민감성이 월등히 높음
 - AKR7A1 및 GSTP1 의 mRNA 발현량 변화가 종래 바이오마커 군에 비하여 민감하게 측정됨
- Akr7a1 및 GSTP1 를 신장 독성을 예측하기 위한 지표로 발굴함
 - 신장 세뇨관 세포를 활용한 실험에서 이들 두 바이오마커는 신장 세포 독성과 이들 바이오마커의 발현량이 잘 일치하여 탁월한 예측력을 보임
- 본 발명의 검출 방법을 통하여, 바이오마커의 발현 패턴을 분석함으로써 중금속이나 약물 등 신장독성 유발 물질에 노출된 환자의 신장독성 여부를 정확하고 간단하게 확인 또는 예측할 수 있으며, 이를 바탕으로 신장독성 환자의 치료 및 신약 개발에 활용 가능함
- 다양한 산업적 활용성
 - 1) 의약품 및 환경물질 등의 신장 독성 가능성을 예측하고 평가하는 데에 기여할 수 있음
 - 2) 적용 가능 분야 : 병원, 의원, 의료 현장진단 분야, 감염병 진단 분야

대표도 및 기술 요약

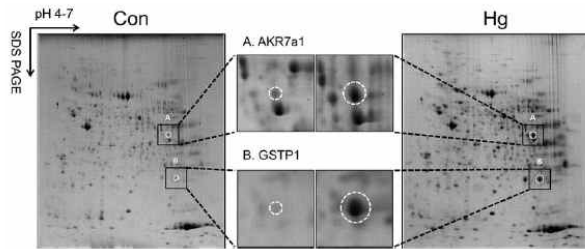
- 본 발명은 신장독성 평가를 위한 바이오마커 및 이의 활용에 관한 것이다. 보다 상세하게, 본 발명은 신장독성 평가를 위한 바이오마커 검출용 조성물, 이를 포함하는 키트 및 검출방법에 관한 것임
- 아래 그림은 본발명의 대표도로서 랫트에 중금속 수은 노출 후 신장 조직의 프로테오믹스 분석을 통해 AKR7A1 및 GSTP1 단백질의 증가를 확인한 결과임
 - Con (대조군)은 중금속 수은에 노출되지 않은 랫트의 신장 조직, Hg 는 중금속 수은에 노출된 랫트의 신장 조직에서의 결과를 각각 나타냄



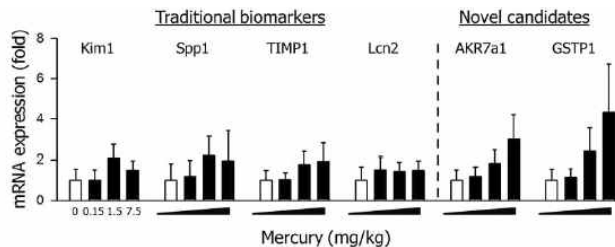
- AKR7A1 (Aldo-keto reductase family 7, member A1) 단백질 또는 이를 코딩하는 mRNA의 발현수준을 측정하는 제제를 포함하는, 신장독성 평가용 조성물
- 상기 조성물을 포함하는 신장독성 평가용 키트
- 개체의 시료로부터 AKR7A1 단백질 또는 이를 코딩하는 mRNA를 검출하여 신장독성을 평가하는 방법을 제공
- 신장독성을 평가하는 데 필요한 정보를 제공하기 위하여 개체의 시료로부터 AKR7A1 단백질 또는 이를 코딩하는 mRNA를 검출하는 방법을 제공

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

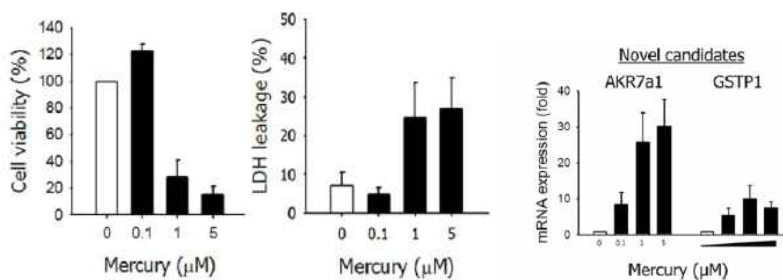
- 아래 그림은 랫트에 중금속 수은 노출 후 신장 조직의 프로테오믹스 분석을 통해 AKR7A1 및 GSTP1 단백질의 증가를 확인한 결과임
- Con (대조군)은 중금속 수은에 노출되지 않은 랫트의 신장 조직, Hg 는 중금속 수은에 노출된 랫트의 신장 조직에서의 결과임



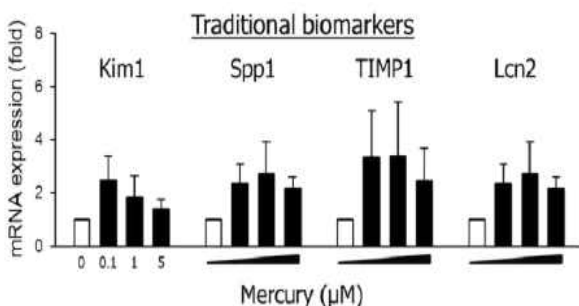
- 아래 그림은 랫트에 중금속 수은 노출 후 신장 조직의 mRNA 분석을 통해 AKR7A1 및 GSTP1 유전자의 발현 증가를 확인한 결과임(종래 알려진 신장 독성 평가용 바이오마커인 Kim1, Spp1, TIMP1, Lcn2 와의 비교 결과와 비교).



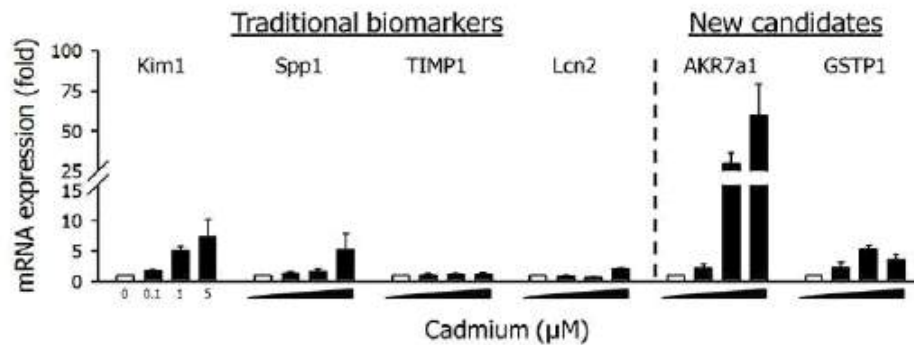
- 아래 그림은 랫트 유래 신장 세뇨관 세포에서 수은에 의한 세포 독성을 평가한 결과를 나타낸다.
- 랫트 유래 신장 세뇨관 세포에 수은을 노출시킨 후 mRNA 분석을 통해 AKR7A1 및 GSTP1 유전자의 발현 증가를 확인한 결과임



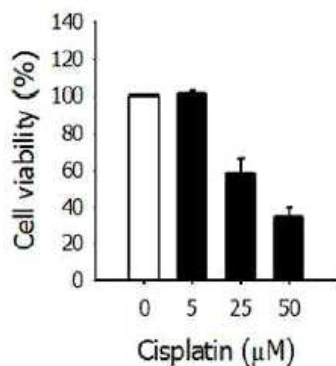
- 아래 그림은 랫트 유래 신장 세뇨관 세포에 수은을 노출시킨 후 mRNA 분석을 통해 종래 알려진 신장 독성 평가용 바이오마커인 Kim1, Spp1, TIMP1, Lcn2 유전자의 발현 증가를 확인한 결과임



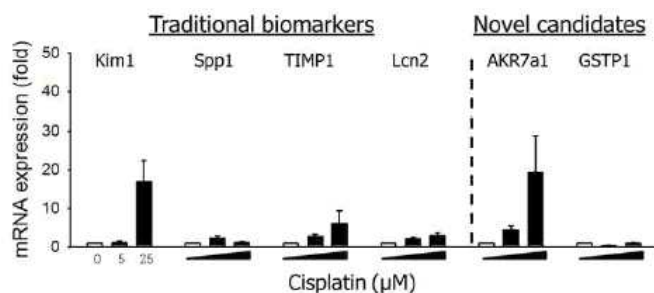
- 아래 그림은 랫트 유래 신장 세뇨관 세포에 카드뮴을 노출시킨 후 mRNA 분석을 통해 AKR7A1 및 GSTP1 유전자, 그리고 종래 알려진 신장 독성 평가용 바이오마커인 Kim1, Spp1, TIMP1, Lcn2 유전자의 발현 증가를 확인한 결과임



- 아래 그림은 랫트 유래 신장 세뇨관 세포에서 시스플라틴에 의한 세포 독성을 평가한 결과임



- 아래 그림은 랫트 유래 신장 세뇨관 세포에 시스플라틴을 노출시킨 후 mRNA 분석을 통해 AKR7A1 및 GSTP1 유전자, 그리고 종래 알려진 신장 독성 평가용 바이오마커인 Kim1, Spp1, TIMP1, Lcn2 유전자의 발현 증가를 확인한 결과임

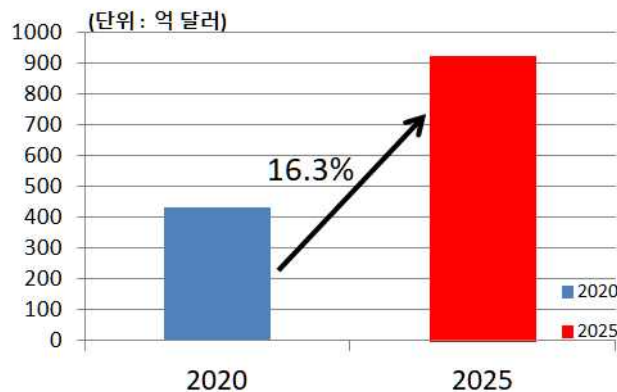


기대 효과

- 본 발명의 바이오마커 및 이의 활용 기술은 중금속 등 다양한 환경 물질에 의한 독성 및 약물의 부작용으로 인한 신장독성을 예측 및 평가하는 데 유용하게 사용될 수 있고, 나아가 신장독성이 없는 안전한 신약의 개발 및 신장독성을 일으키는 작용 기작 연구에도 널리 활용될 수 있음

시장 동향 및 전망

- 바이오마커(Biomarker)란 DNA, RNA, 대사물질, 단백질, 그리고 단백질 조각들에서 유래된 단일 분자 또는 분자들의 패턴을 근거로 한 분자적 정보로서, 생명체내에서 유전적(Genetic) 또는 후생 유전적(Epigenetic) 변화의 영향으로 유발된 신체의 변화를 감지할 수 있는 지표임
- 바이오마커는 사용목적에 따라 질병선별표지자, 질병표지자, 예후표지자, 유효성표지자, 독성감별표지자 등으로 분류할 수 있음
- 바이오마커는 가장 대표적인 적응 분야인 질환 진단을 포함한 조기진단 외에 동반제제와 연계된 맞춤 의료 분야, 약물평가와 개발, 위험성 평가를 통한 임상시험의 단축, 잠재적인 표적 의약품 개발과 이미징 등에 적용될 수 있음
- 바이오마커가 신약개발 임상시험 단계에서 중요한 지표를 제공하거나 바이오마커를 이용한 의약품의 유효성 평가로 임상시험기간 단축에도 활용되고 있음
- 환자군을 분류하고, 맞춤의약품을 처방하고, 복용량을 결정하며 약물반응의 예측 및 모니터링을 통해 부작용을 감소시키는 데 바이오마커를 이용한 맞춤 의료가 다양하게 활용되고 있음
- 바이오마커 시장 및 전망
- 글로벌인포메이션의 2021년 보고서에 의하면, 세계 바이오마커 시장 규모는 2020년에는 433억 달러에서 연평균 복합 성장률(CAGR)은 16.3%로 성장이 예측되어 2025년에는 921억 달러에 이를 전망이다



자료 : 세계 바이오마커 시장, 글로벌인포메이션, 2021

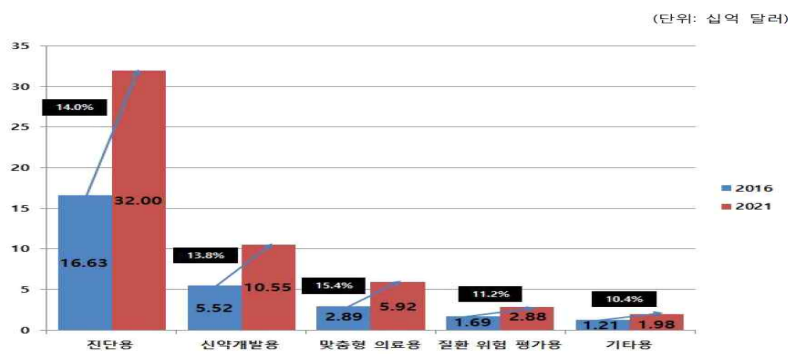
[세계 바이오마커 시장 ('20~'25년)]

[바이오마커 용도별 시장]

- 2017년에 전망된 세계 바이오마커 시장은 2016년 279억 5,000만 달러에서 연평균 성장률 13.8%로 증가하여, 2021년에는 533억 4,000만 달러에 이를 것으로 전망된바 있음
- 세계 바이오마커 시장은 용도에 따라 진단용, 신약개발용, 맞춤형 의료용 질환 위험 평가용, 기타용으로 분류되며, 진단용은 2016년을 기준으로 59.5%의 점유율을 차지하였으며, 그 뒤를 신약개발용이

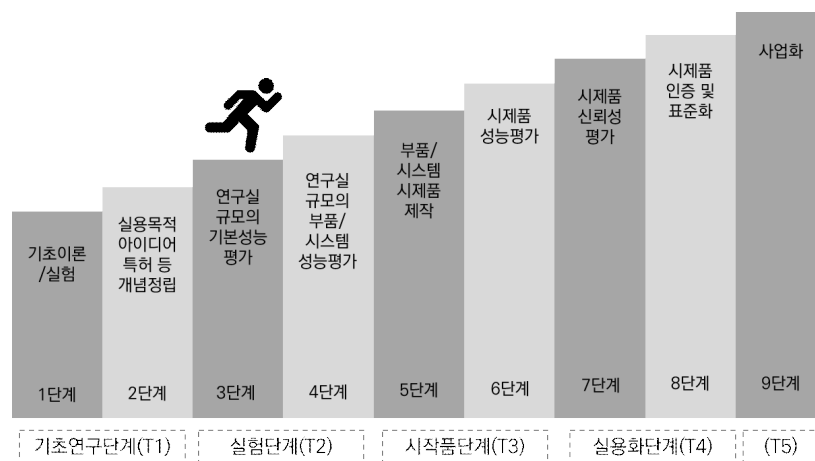
19.8%로 뒤따르고 있음

- 진단용은 2016년 166억 3,000만 달러에서 연평균 성장률 14.0%로 증가하여, 2021년에는 320억 달러에 이를 것으로 전망됨
- 신약개발용은 2016년 55억 2,000만 달러에서 연평균 성장률 13.8%로 증가하여, 2021년에는 105억 5,000만 달러에 이를 것으로 전망됨
- 맞춤형 의료용은 2016년 28억 9,000만 달러에서 연평균 성장률 15.4%로 증가하여, 2021년에는 59억 2,000만 달러에 이를 것으로 전망됨
- 질환 위험 평가용은 2016년 16억 9,000만 달러에서 연평균 성장률 11.2%로 증가하여, 2021년에는 28억 8,000만 달러에 이를 것으로 전망됨



자료 : 글로벌인포메이션 시장동향보고서 체외진단시장, 연구개발특구진흥재단 (2018)
[세계 바이오마커 용도별 시장 ('16~'21년)]

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2017-006114 4	10-1782768	신장질환 조기 진단용 바이오마커 SBP1 및 이의 이용

특허명	항생제 농도의 측정 방법 및 측정 키트
	Measurement method and measurement kit of antibiotics concentration
출원번호	10-2012-0108074
등록번호	제10-1445596호
출원인	단국대학교 산학협력단
발명인	임흥빈, 고정아
기술적용분야 (표준산업분류코드)	진단기기 제조 (C27199), 이화학, 의약품 조제 및 분석 시약 키트 제조 (C20499)
기술보유 기관	단국대학교 산학협력단

기술의 개요
• 본 발명은 항생제 농도의 측정 방법 및 측정 키트에 관한 것

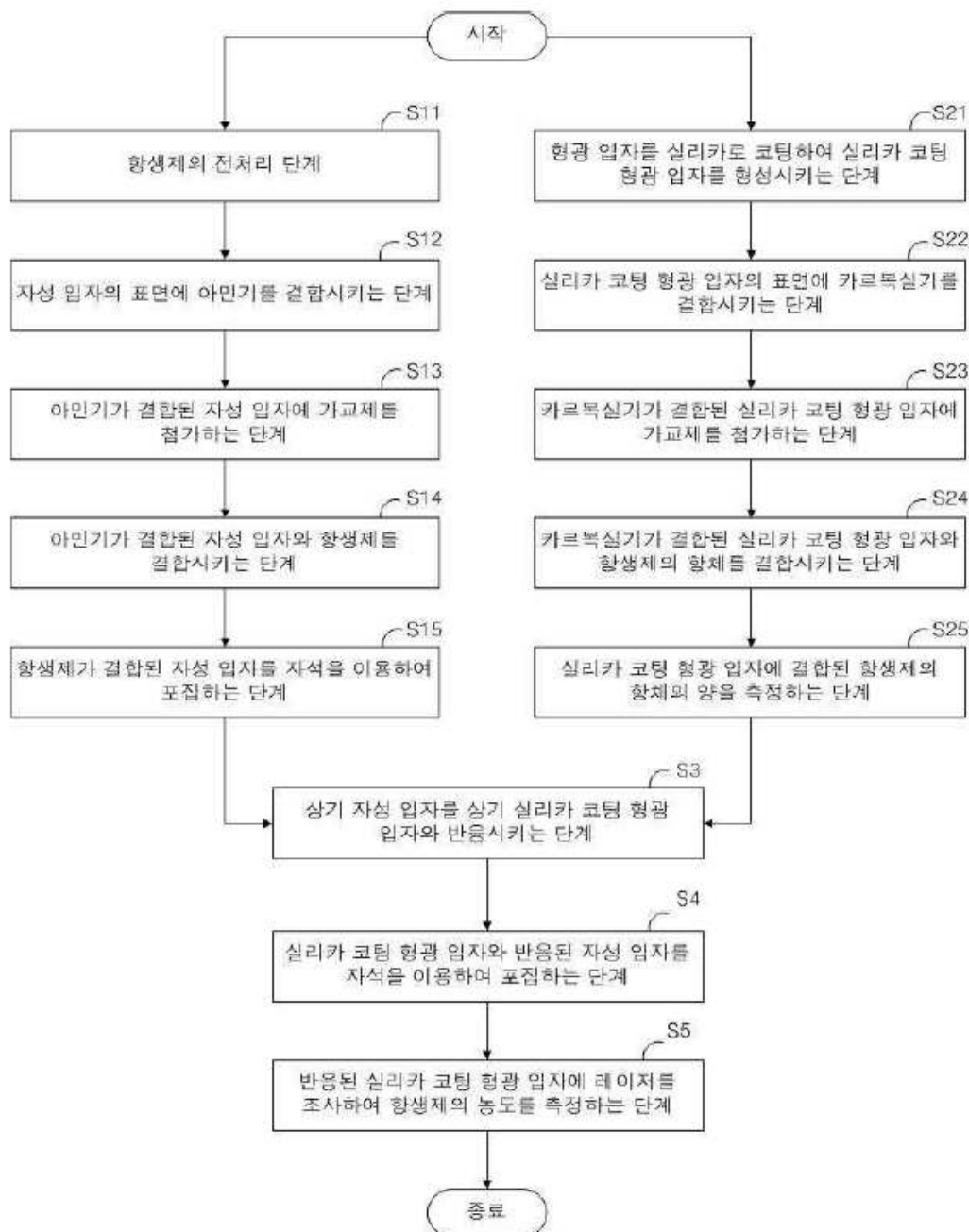
기술의 특징
• 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 간단한 공정 및 낮은 검출 한계를 가지는 항생제 농도의 측정 방법을 제공하고자 함 • 간단한 공정 및 낮은 검출 한계를 가지는 항생제 농도의 측정 키트를 제공하고자 함

기술의 장점
• 항생제 농도의 측정방법 - 항생제 농도 측정 키트는 제1 측정 유닛 및 제2 측정 유닛만으로 구성되므로 휴대가 용이 - 항생제 농도 측정 키트를 이용하면 저비용의 간단한 공정으로 신속하게 미량의 항생제의 농도를 측정

대표도 및 기술 요약

• 항생제 농도의 측정방법

항생제 농도의 측정 방법은 항생제와 결합된 자성 입자를 준비하는 단계, 항생제의 항체가 하나 이상 결합된 실리카 코팅 형광 입자를 준비하는 단계, 자성 입자를 실리카 코팅 형광 입자와 반응 시키는 단계, 및 반응된 실리카 코팅 형광 입자에 레이저를 조사하는 단계를 포함



[항생제 농도의 측정방법]

(1) 항생제 전처리 단계:

- 식육에서 단백질을 제거하기 위해 아세토니트릴(Acetonitrile)을 식육에 투입한 후, 볼텍싱(voltexing)과 초음파처리(Ultrasonication)하는 것을 포함

- 또한, 식육에서 지방을 제거하는 예시적인 방법으로, 단백질이 제거된 용액에서 상층액을 수집하고, 헥산을 아세토니트릴과 같은 부피비율로 넣은 후, 볼텍싱과 초음파처리하는 방법을 적용하여 나머지 불순물을 제거하기 위해 시린지 필터(syringe filter)를 이용해 0.2um이상의 불순물들을 제거하는 것을 더 수행

(2) 항생제와 결합된 자성 입자를 준비하는 단계

- 자성 입자의 표면에 아민기를 결합시키는 단계, 및 아민기가 결합된 자성 입자와 항생제를 아마이드 결합시키는 단계를 포함

- 자성입자에 아마이드를 결합시키는 단계는 자성입자에 3-아미노프로필트리에톡시실란(3-Aminopropyltriethoxysilane, 3-APTES)와 테트라에틸 올소실리케이트(Tetraethyl orthosilicate, TEOS)를 투입한 후 교반하는 단계를 포함

(3) 실리카 코팅 형광 입자를 준비하는 단계

- 형광 물질로 이루어진 형광 입자를 실리카로 코팅하여 실리카 코팅 형광 입자를 형성시키는 단계
실리카 코팅 형광 입자에 항생제의 항체를 하나 이상 결합시키는 단계를 포함

- 실리카 코팅 형광 입자에 항생제의 항체를 하나 이상 결합시키는 단계는, 실리카 코팅 형광 입자의 표면에 카르복실기를 결합시키는 단계 및 카르복실기가 결합된 실리카 코팅 형광 입자와 항생제의 항체를 아마이드 결합시키는 단계를 포함

- 실리카 코팅 형광 입자에 결합된 항생제의 항체의 양을 측정하는 단계

(4) 자성 입자를 실리카 코팅 형광 입자와 반응시키는 단계

- 자성 입자에 결합된 항생제와 실리카 코팅 형광 입자에 결합된 항생제의 항체의 항원항체 반응 단계를 포함

- 항원항체 반응은 항체가 대응하는 항원만 선택하여 반응하는 극히 특이성이 높은 반응

(5) 실리카 코팅 형광 입자와 반응된 자성입자를 자석을 이용하여 포집하는 단계

- 자석을 이용하여 자성 입자를 포집하면 항생제 및 실리카 코팅 형광 입자의 농도가 높아지므로 항생제의 농도 측정시 유리

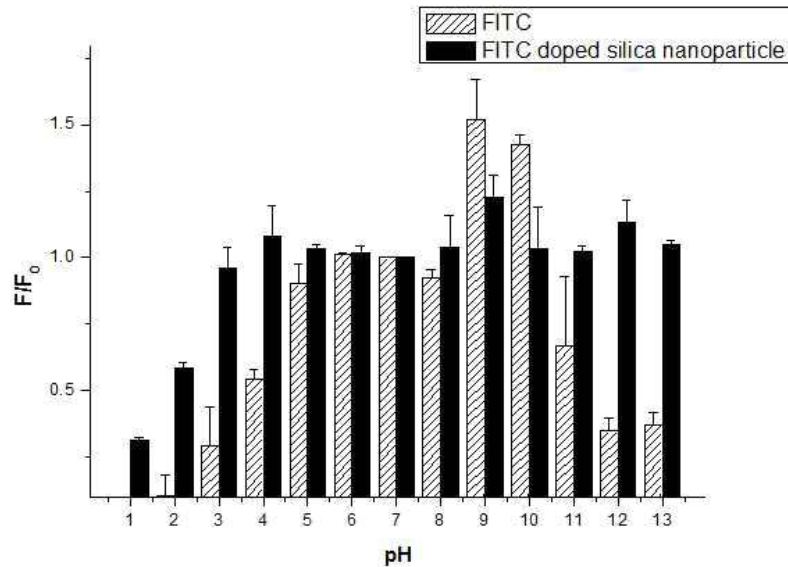
(6) 실리카 코팅 형광 입자에 레이저를 조사하는 단계

- 형광 측정법에 의하여 실리카 코팅형광 입자의 형광도를 측정하는 단계를 더 포함

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• 실리카 코팅 FITC 입자의 안정성 실험

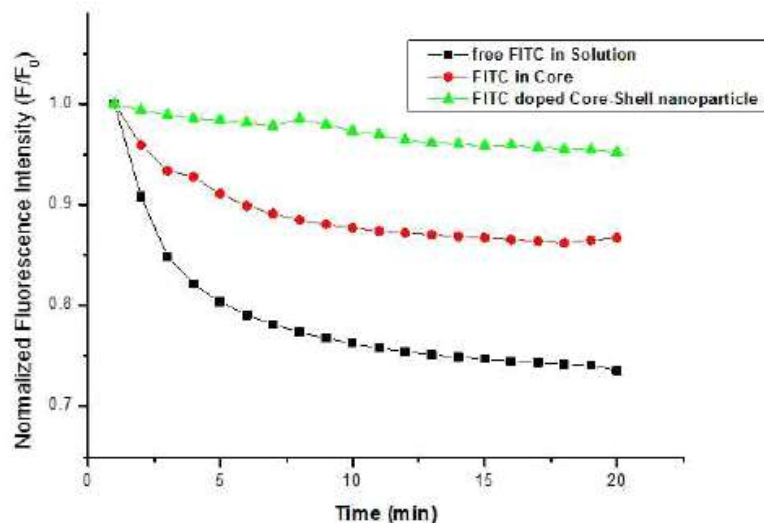
1) pH안정성 실험



[pH 안정성 실험에 대한 측정 결과]

- pH 1 ~ 13상태를 만들어 주기 위하여, NaOH 및 HNO₃를 이용하여 pH를 조절하였다. 용액에 형광 입자, 즉 FITC 또는 실리카 코팅 FITC 입자를 2 μ l을 첨가하여 로테이터를 이용하여 회전시키면서 1시간 동안 반응시킨다. LIFM을 이용하여 형광을 측정

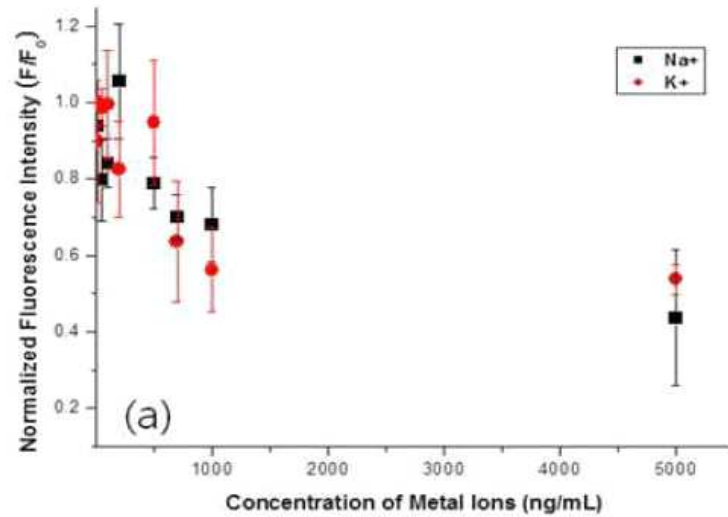
2) 포토블리칭 안정성 실험



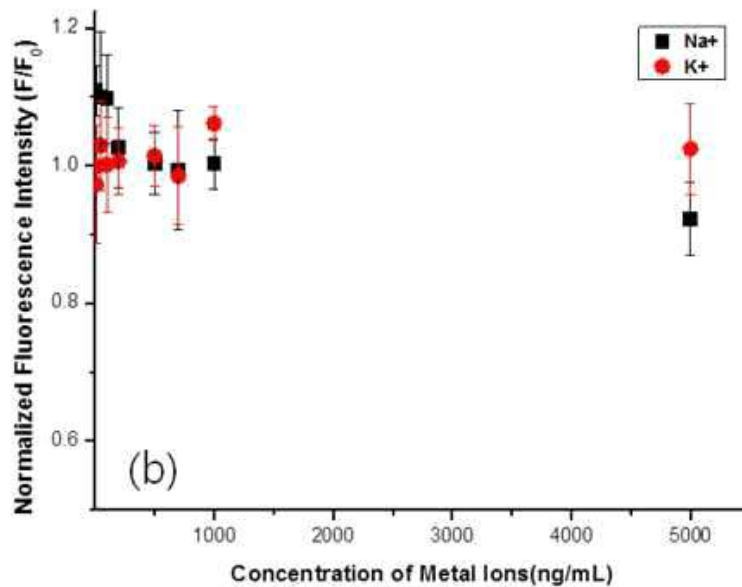
[포토블리칭 안정성 실험에 대한 측정 결과]

- 레이저를 계속적으로 시료에 조사하고, 매 1분 마다 광전증배관 (photomultiplier tube, PMT)과 광자수 측정기(photon counter)를 이용하여 총 20분 형광세기를 측정

3) 메탈 쿼칭 안정성 실험



[FITC의 메탈 쿼칭 안정성 실험 결과]



[실리카 코팅 FITC 입자의 메탈 쿼칭 안정성 실험결과]

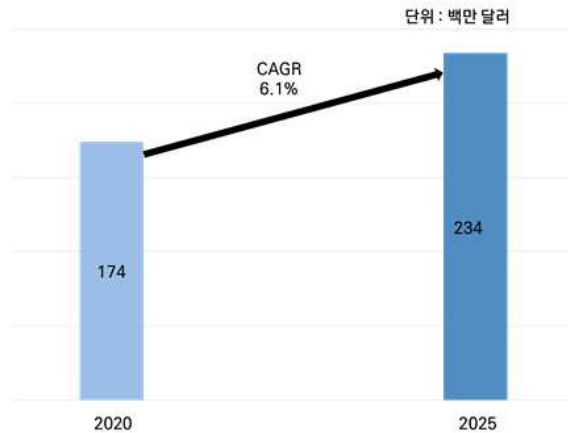
- chloride 형태의 Na, K를 각각 농도 0, 10, 50, 100, 200, 500, 700, 1000, 5000 ng/ml가 되도록 만듦
- 만들어진 금속 용액은 농도 별로 1 ml씩 바이오펀에 옮기고 여기에 형광 입자, 즉 FITC 또는 실리카 코팅 FITC 입자를 2 μ l씩 첨가하여 잘 섞어주어 LIFM, PMT, 및 광자수 측정기를 이용하여 형광을 측정

기대 효과

- 저비용의 간단한 공정으로 신속하게 항생제의 농도를 측정
- 극소량의 항생제의 정확한 농도를 측정

시장 동향 및 전망

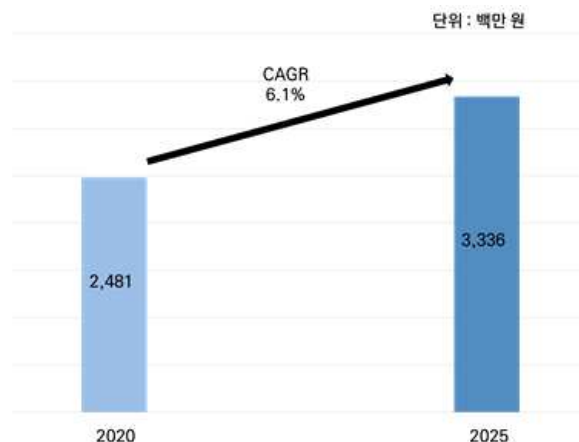
- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 항생제의 농도를 모니터링하는 측정 키트 분야임
- 항생제 모니터링 시장 및 전망
 - 1) 세계 항생제 모니터링 시장 : 항생제 모니터링 분야의 세계시장은 연평균 6.1% 성장 전망함. 2020년 글로벌 항생제 모니터링 시장 규모는 174백만 달러에서 연평균 6.1%로 성장하여 2025년 234백만 달러 규모로 성장할 것으로 예측함



[세계 분자진단 시장 규모 및 전망 ('20~'25년)]

자료: 글로벌 시장동향보고서 치료제 모니터링 시장, 연구개발특구진흥재단 (2021.07)

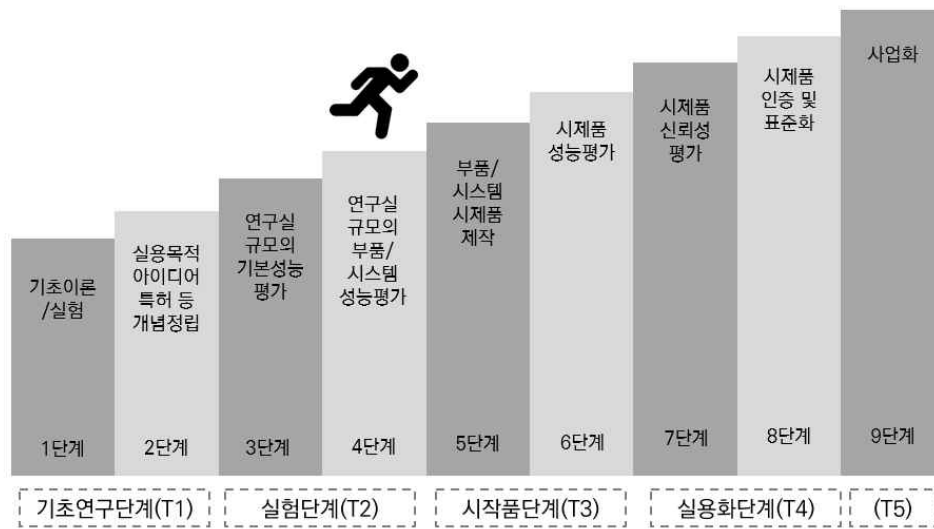
- 2) 국내 항생제 모니터링 시장 : 항생제 모니터링 분야의 국내시장은 글로벌 항생제와 동일한 연평균 6.1% 성장 전망을 가정함. 2020년 국내 항생제 모니터링 시장 규모는 2,481백만 원에서 연평균 6.1%로 성장하여 2025년 3,336백만 원 규모로 성장할 것으로 예측함



[국내 분자진단 시장 규모 및 전망 ('18~'23년)]

자료: 글로벌 시장동향보고서 치료제 모니터링 시장, 연구개발특구진흥재단 (2021.07) (재수정)

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2007-0099327	10-0901293	우유 내 항생제의 농도를 측정하기 위한 노출형 근적외선 분광분석장치

특허명	ERBB2 수용체에 선택적으로 결합하는 압타머 및 이의 용도
	Aptamer specifically binding to ERBB2 receptor and use thereof
출원번호	10-2011-0061939
등록번호	제10-1279584호
출원인	대한민국 (식품의약품안전처장), 포항공과대학교 산학협력단
발명인	이중환, 채영찬, 김윤동, 강현구, 임종훈, 김종인, 김기석, 장승기, 오일웅, 최민정, 강원준
기술적용분야 (표준산업분류코드)	완제 의약품 제조업 (C21210)
기술보유 기관	식품의약품안전처

기술의 개요
- 본 발명은 유방암 관련 Her2 (ERBB2) 수용체에 특이적으로 결합하는 DNA 압타머, 이를 유효성분으로 함유하는 암전이 억제용 조성물 및 암 진단용 조성물에 관한 것임 - 압타머는 기존의 항체와는 다른 결합 기작을 가짐으로써 보다 효과적으로 암 전이를 억제하고 암을 진단할 수 있는 것을 특징으로 함

기술의 특징
- 본 발명은 ERBB2에 특이적으로 결합하고, dUTP(deoxyuracil)의 5' 위치가 나프틸기, 벤질기, 피롤벤질기, 트립토판 등과 같은 소수성 작용기로 치환된 변형된 염기를 포함하는 ERBB2 압타머를 제공함 - ERBB2 압타머를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물, 암 전이 억제용 조성물 및 암 또는 암 전이 진단용 조성물을 제공함

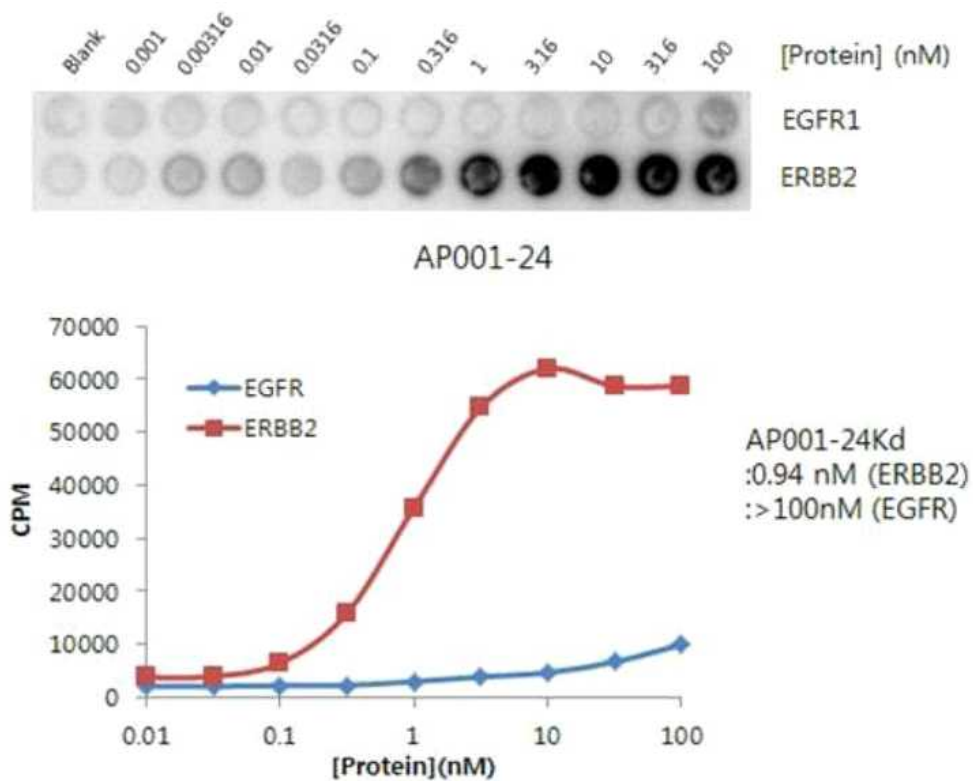
기술의 장점
- 암 전이 관련 단백질 높은 결합 특이성 보유 - 본 발명은 암 전이에 관여하는 Her2 단백질에 매우 특이적으로 결합함으로써, 암 전이를 억제하거나 검출이 가능한 ERBB2 압타머 및 이를 유효성분으로 하는 암전이 억제제를 제공함 - 생체 내 안전성 평가를 통하여 상기 ERBB2 압타머가 생체에 독성이 없고 이상 소견을 나타내지 않는 안전한 물질임을 확인함 - 다양한 산업적 활용성 - 본 발명의 ERBB2 압타머를 유효성분으로 포함하는 조성물은 유방암 질환의 치료용 또는 전이 억제용 조성물을 제공하여 치료제로 제공할 수 있음 - 적용 가능 분야 : 병원, 의원, 항암 진단 분야

대표도(도7a) 및 기술 요약

• ERBB2 압타머의 특이적 결합성 검토 (도7a 및 기술요약)

1) 결합력 비교 확인

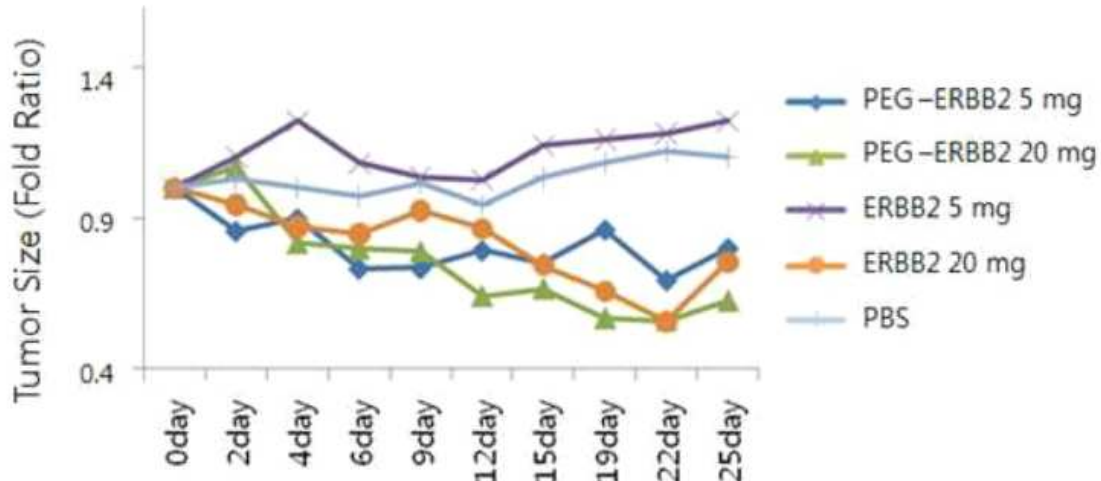
- 본 발명에서 발굴된 ERBB2 압타머가 ERBB2만을 특이적으로 결합하는지를 확인하기 위하여, ERBB2 압타머 AP001-24(SEQ ID NO: 11)의 ERBB2와 아미노산 서열이 비슷한 EGFR(Acc# P04412)와의 결합력을 비교함
- 결합력을 측정하기 위하여 α -P³²ATP(Perkin Elmer)와 TdT(Terminal deoxynucleotidyl transferase, NEB)로 말단에 표지함. SELEX 과정을 통하여 얻어진 library DNA 1 μ M, 0.25 μ L α -P³²ATP(5 μ M, perkinelmer), 0.25 μ L TdT 및 10XNEB buffer4(NEB) 10 μ L reaction volume으로 37°C에서 30분간 반응시키고, 70°C에서 10분간 incubation하여 TdT를 불활성화함
- ERBB2 결합 압타머는 ERBB2에 대한 결합력이 EGFR 수용체보다 1,000배 이상의 높은 것으로 확인됨(도 7a)
- 유방암 세포주인 MCF7(ATCC)에서의 ERBB2와의 결합을 Cytochemistry(도 7b), 및 FACS assay 방법(도 7c)을 통하여도 ERBB2 압타머 AP001-24(SEQ ID NO: 11)는 ERBB2에만 특이적으로 결합함을 확인함



[ERBB2 압타머 AP001-24(SEQ ID NO: 11)의 EGFR 및 ERBB2와의 결합력 분석]

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

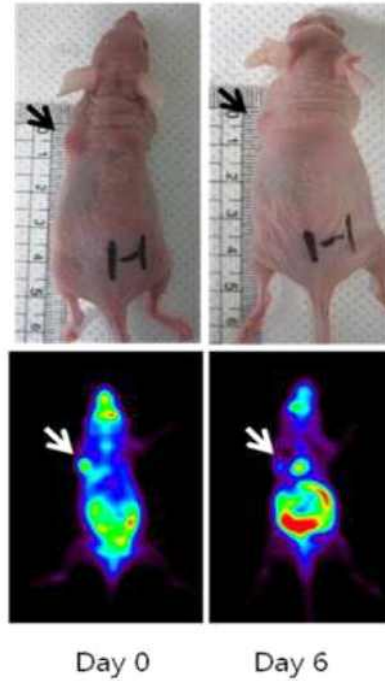
- ERBB2 압타머 제제(PEG-ERBB2 압타머-idT)의 in vivo 효능 (도9, 도10)



[ERBB2 압타머 투여 후 마우스 유방암 조직의 크기 변화 측정 결과, 도9]

1) 종양의 크기 변화 측정

- ERBB2 압타머(AP001-24, SEQ ID No: 11)와 ERBB2 압타머 제제(E2 제제, PEG- ERBB2 압타머-idT, AP001-24, SEQ ID No: 11)를 각각 5mg/kg 및 20mg/kg의 양으로 복강 내로 5일간 매일 주사하고, 대조군에서는 PBS 200ul을 복강 내로 주사함. 2-3일 간격으로 종양의 크기를 caliper를 이용하여 측정하고, 6일째에 FDG PET영상을 얻어 비교함
- ERBB2 압타머 제제(PEG-ERBB2, E2)를 투여한 경우의 종양 크기 변화를 측정하여 PBS를 투여한 경우와 비교함. 도 9에서 확인되는 바와 같이, ERBB2 압타머 제제(PEG- ERBB2, E2) 5mg, 20mg, ERBB2 20mg에서 유의한 종양의 크기 변화를 보였으며, 종양 크기 억제 효과는 치료가 종결된 7일 이후에도 지속되어 2주 이상 지속됨
- FDG PET영상을 통하여 종양의 대사 활성 정도를 평가한 결과를 도 10에 나타냄. 도 10에 나타난 바와 같이, 치료 전 종양 부위에서 높게 관찰되던 포도당 대사 정도는 ERBB2 압타머 제제(PEG- ERBB2, E2) 5mg/kg를 복강내로 5일간 치료 후6일 째 영상에서 지속적으로 낮게 측정되어 ERBB2 압타머 제제에 의하여 종양의 포도당 대사가 억제되고 있음을 확인함. 또한, 종양부위 (화살표)의 크기가 감소하는 것을 확인함
- ERBB2 압타머 제제를 이용한 종양 마우스 모델 실험을 통하여 대조군과 비교하여 유의미한 정도의 종양의 크기 감소 효과를 확인할 수 있었음. 또한, FDG PET을 이용하여 종양의 포도당 대사 정도를 확인하였으며, ERBB2 압타머 제제 치료 후에 유의한 포도당 대사 정도의 감소를 확인함. 이와 같은 종양의 크기 변화와 포도당 대사에 대한 평가를 통하여 ERBB2 압타머 제제의 BT-474 유방암 세포주에 대한 항암효과를 확인함



[ERBB2 압타머 제제를 사용한 치료 전 (Day 0)과 치료 후 (Day 6)의 육안소견과 FDG PET영상 결과, 도10]

2) 압타머 제제의 생체 내 안정성 평가

- 압타머 제제의 ICR 마우스를 이용한 단회 정맥내투여 독성시험 결과, 1,000mg/kg 투여군 수컷 1마리에서 관찰된 사망은, 동일군에서 관찰된 체중감소와 결부하여 볼 때, 시험물질 투여에 의한 변화로 판단하였음. 특히, 사망발견 시 사망동물의 체중은 투여당일의 체중에 비하여 약 14% 감소하였음. 단, 1,000mg/kg 투여군 수컷에서 관찰된 체중감소는, 투여 후 7일째부터는 평균체중이 부형 제대조군과 유사하게 관찰된 것으로 보아, 한시적인 변화로 판단하였음
- 압타머 제제의 ICR 마우스를 이용한 2주간 반복 정맥내투여 DRF 독성시험 결과, 시험기간 중 사망동물은 관찰되지 않았으며, 일반증상 관찰결과, 모든 투여군에서 어떠한 이상증상도 관찰되지 않았음. 체중변화는 시험물질 투여군 암수 모두 부형제대조군과 유사하게 관찰되었음

STUDY: 10-MA-337		DAYS AFTER DOSE										SEX: MALE
groups	No. DEAD/ No. DOSED	0	1	2	3	4	5	6	7	8-14		LD ₅₀ ^{a)} Value
G1 (0)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G2 (10)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G3 (100)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G4 (1,000)	1 / 5	0	0	0	0	0	0	0	1	0		1215.8 mg/kg
												SEX: FEMALE
groups	No. DEAD/ No. DOSED	0	1	2	3	4	5	6	7	8-14		ALD ^{b)} Value
G1 (0)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G2 (10)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G3 (100)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G4 (1,000)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		> 1,000 mg/kg

[압타머 제제(E2)를 ICR 마우스에 단회 정맥내투여시 독성시험 결과]

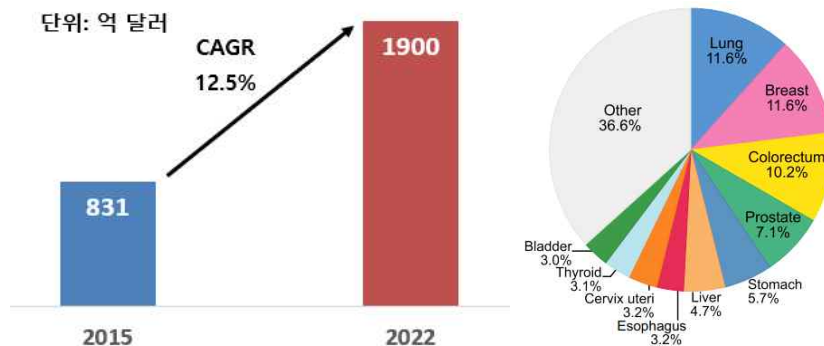
기대 효과

- ERBB2를 효과적으로 억제할 수 있는 압타머를 제공하며, 압타머는 ERBB2와 관련된 모든 종류의 암의 진단, 치료 및 또는 전이 억제에 유용하게 사용될 수 있음
- 본 발명은 기존 유방암 치료제인 허셉틴의 단점을 보완할 수 있는 Her-2 수용체에 특이적으로 결합하는 압타머를 개발함. 유방암 치료 및 진단에 사용될 수 있을 뿐만 아니라 기존 항체와는 다른 결합 메커니즘을 갖는 압타머는 허셉틴과 병용함으로써 유방암 세포를 보다 효과적으로 제거할 수 있을 것으로 기대함

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 유방암 질환 치료제 분야임
- 유방암 치료제 시장 및 전망

1) 세계 유방암 치료제 시장 : 2015년 세계 항암제 시장 규모는 831억 원에서 연평균 12.5%로 성장하여 2022년 1900억 달러로 성장할 것으로 전망됨. 세계 유방암 치료제 시장 규모는 세계 항암제 시장 규모에서 세계 암종별 발생자수 분율 중 유방암 비중 11.6%를 고려한 결과, 2022년 220.4억 달러로 예측됨



[세계 항암제 시장 규모 및 전망 ('15~'22년)]

자료: GBI리서치(2017), Global Cancer Observatory, WHO(2020)

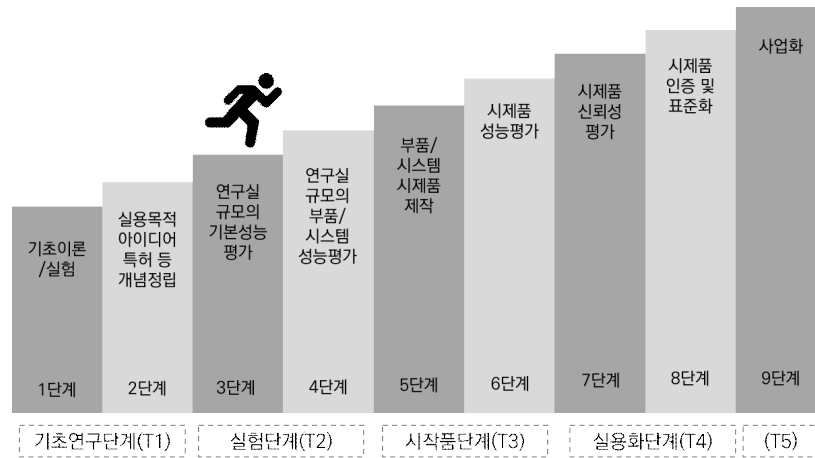
2) 국내 유방암 치료제 시장 : 국내 항암제 시장 규모는 제약산업 국내 비중 1.3%를 적용하여 추정 한 결과, 국내 항암제 시장은 연평균 12.5%로 성장하여 2022년 2조 4,700억 원으로 성장할 것으로 전망됨. 국내 유방암 치료제 시장 규모는 국내 항암제 시장 규모에서 국내 암종별 발생자 수 분율 중 유방암 비중 10%를 고려한 결과, 2022년 2,470억 원으로 예측됨



[국내 항암제 시장 규모 및 전망 ('15~'22년)]

자료: GBI리서치(2017), 국내 암등록통계(2018)

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2013-0002513	10-1279585	E R B B 2 수용체에 선택적으로 결합하는 압타머 및 이의 용도

특허명	R F I D를 이용한 시약 관리 시스템
	A MANAGEMENT SYSTEM OF CHEMICALS USING RFID
출원번호	10-2007-0124198
등록번호	제10-0818795호
출원인	대한민국(식품의약품안전처장)
발명인	이상목, 박건상, 김우성, 강호일, 이창희, 임동길, 고용석, 김소희, 조대현, 김대병, 유원곤
기술적용분야 (표준산업분류코드)	시스템 소프트웨어 개발 및 공급업 (J58221)
기술보유 기관	식품의약품안전처

기술의 개요

- 본 발명은 RFID를 이용하여 실험실 내 시약의 정보 관리, 사용내역 관리, 재고 관리, 유효기간 관리 등 전반적인 시약의 관리가 가능하며, 특히, 각 시약의 보관 위치 관리와 실험실 내 위험관리를 수행할 수 있는 시약 관리 시스템에 관한 것임

기술의 특징

- 본 발명은 종래 시약 관리 방법의 문제점을 해소하기 위하여 창안된 것으로, RFID를 이용함으로써 시약의 정보 관리, 사용내역 관리, 재고 관리, 유효기간 관리 등 전반적인 시약의 관리가 가능하며, 특히, 각 시약의 보관 위치 관리와 실험실 내 위험관리를 수행할 수 있는 시약 관리 시스템을 제공함

기술의 장점

- 일일이 각 시약을 육안으로 확인하거나 바코드를 인식할 필요없이 비교적 원거리에서도 실험실 내에 보관되어 있는 시약의 정보와 사용내역, 그리고 재고량 또는 유효기간 등에 대한 일괄적인 관리가 가능
- 각 시약의 보관 위치 관리가 가능하며, 화학적 특성상 함께 보관해서는 안되는 시약들의 분리 및 격리 보관이 가능하여 실험실내 화재나 폭발 등의 위험을 미연에 방지할 수 있고, 위험상황 발생시 대처방법에 대한 정보가 제공됨에 따라 위험상황을 조기에 마무리하는 등 실험실 내 전반적인 위험관리를 가능
- 향정신성의약품과 같이 특별관리가 필요한 시약의 경우, 실시간으로 입출고 시간의 관리와 해당 시약의 사용자 인적사항 정보를 관리할 수 있어, 시약 분실 또는 도난시 범인 색출과 책임소재를 분명히 할 수 있음

대표도 및 기술 요약

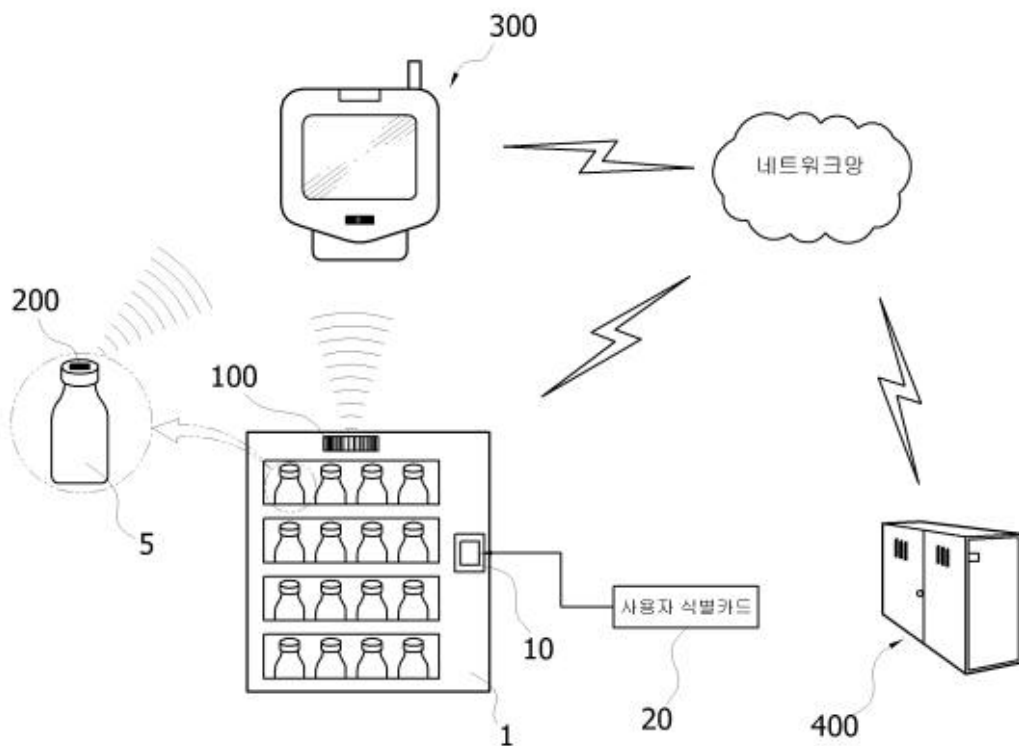
• RFID를 이용한 시약 관리 시스템

시약저장고에 부착된 RFID 태그로서 특정 시약저장고를 식별하기 위한 고유식별코드와 상기 시약저장고에 보관되는 시약목록이 저장되는 저장고식별태그(100)와;

상기 시약저장고 내에 보관되는 시약용기의 뚜껑에 부착된 RFID 태그로서, 각 시약이 보관되어야 할 시약저장고의 고유식별코드 및 해당 시약관련정보가 저장되는 시약식별태그(200)와;

상기 저장고식별태그(100) 및 시약식별태그(200)에 각각 저장되어 있는 시약저장고의 고유식별코드와 시약목록 그리고 시약관련정보를 수신하여 이를 출력하는 휴대용단말기(300)와;

상기 휴대용단말기(300)와 네트워크망으로 연결되어 상기 저장고식별태그(100) 및 시약식별태그(200)로부터 인식된 정보들을 수신하고, 각 시약들별로 시약관련정보를 저장하여, 각 시약들에 대한 사용내역과 재고량을 관리하며, 시약용기의 보관 위치를 체크하여 보관 위치가 잘못된 경우 경고하는 기능을 수행하고, 위험상황발생시 이를 경고하며 대처 방안에 대한 정보를 제공하는 시약관리서버(400)를 포함한다.



기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• 종래 기술과의 비교

종래와 같은 시약 관리 방법에 의하면, 이러한 각 시약들의 화학적 특성들을 고려한 시약의 분리 및 격리 보관 등의 관리가 어렵고, 특히, 일정한 기준에 의해 분리되어 격리 보관된 시약들도, 실험자의 부주의로 인하여 잘못된 위치에 보관되는 경우 화재나 폭발 사고의 위험에 노출될 수 있어 매우 불합리하며, 잘못된 위치에 놓여진 시약을 찾아내는 것도 어려워 사전에 위험을 예방하는 것도 쉽지 않았다. 또한, 마약과 같은 향정신성의약품의 관리에 있어서 약품분실시 범인을 색출하는데 어려움이 많고, 특정한 온도에서 반드시 보관하여야 품질에 영향이 없는 시약등이 많이 존재하고 이들의 보관온도이력은 분석품질과 직결되는 항목으로서 이력추적이 필수적이지만 종래에는 이러한 보관온도이력을 추적할 아무런 방법이 없었다. 이러한 종래 시약 관리 방법의 문제점을 해결하기 위해, 각 시약들에 바코드를 부착하여 관리하는 방법이 제시되기도 하였으나, 바코드의 특성상 리더기의 접촉에 의한 인식만이 가능하고 바코드와 리더기의 1 대 1 대응에 의한 인식 작업만이 가능하기 때문에 관리 효율이 떨어지며, 시약의 위치 관리와 위험 관리 문제는 해결하지 못하는 단점은 여전히 해소되지 못하고 있는 실정이다.

기대 효과

• 시약관리가 용이

- 본 발명은 RFID를 이용함으로써 일일이 각 시약을 육안으로 확인하거나 바코드를 인식할 필요없이 비교적 원거리에서도 실험실 내에 보관되어 있는 시약의 정보와 사용내역, 그리고 재고량 또는 유효기간 등에 대한 일괄적인 관리가 가능
- 향정신성의약품과 같이 특별관리가 필요한 시약의 경우, 실시간으로 입출고 시간의 관리와 해당 시약의 사용자 인적사항 정보를 관리할 수 있어, 시약 분실 또는 도난시 범인 색출과 책임소재를 분명히 할 수 있음

• 위험관리 가능

- 각 시약의 보관 위치 관리가 가능하며, 화학적 특성상 함께 보관해서는 안되는 시약들의 분리 및 격리 보관이 가능하여 실험실내 화재나 폭발 등의 위험을 미연에 방지할 수 있고, 위험상황 발생시 대처방법에 대한 정보가 제공됨에 따라 위험상황을 조기에 마무리하는 등 실험실 내 전반적인 위험관리를 가능하게 하는 탁월한 효과를 가짐

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 RFID 분야 중 의료 분야에 속함
- RFID를 의료 분야 시장 및 전망

1) 세계 RFID 시장 : RFID 분야의 세계시장은 연평균 7.7% 성장 전망함. 2017년 글로벌 RFID 시장 규모는 201억 8,000만 달러로 연평균 7.7%로 성장하여 2023년 314억 2,000만 달러로 성장할 것으로 예측함

[그림] 글로벌 RFID 시장의 규모 및 전망

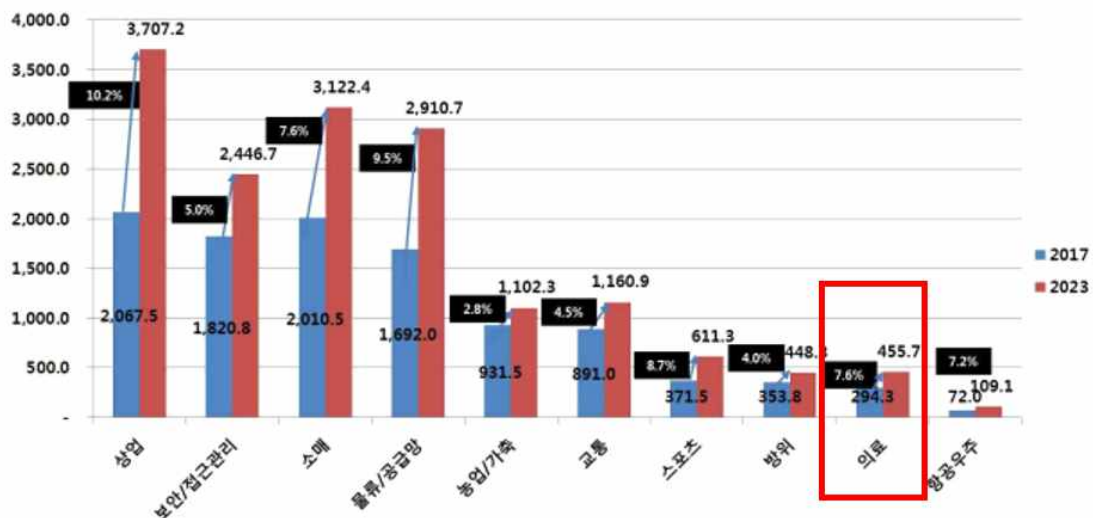


※ 자료 : MarketsandMarkets, RFID Market, 2017

2) 세계 의료 부분 RFID 시장 : 의료 부분 RFID 세계시장은 연평균 7.6% 성장 전망함. 2017년 글로벌 의료 부분 RFID 시장 규모는 2억 9,430만 달러로 연평균 7.6%로 성장하여 2023년 4억 5,570만 달러로 성장할 것으로 예측함

[그림] 글로벌 RFID 태그 시장의 어플리케이션별 시장 규모 및 전망

(단위: 백만 달러)



※ 자료 : MarketsandMarkets, RFID Market, 2017

- 3) 국내 RFID 시장 : RFID 분야의 국내시장은 연평균 6.7% 성장 전망함. 2017년 국내 RFID 시장은 3억 2,790만 달러에서 연평균 6.7%로 성장하여 2023년 4억 8,400만 달러로 성장할 것으로 예측함

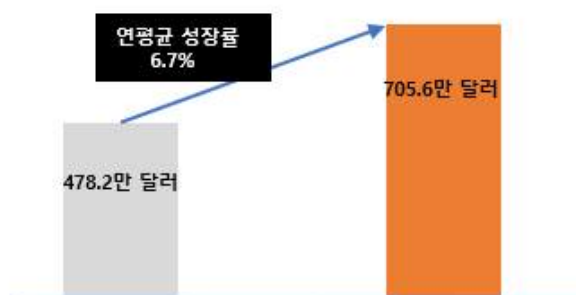
[그림] 우리나라 RFID 태그 시장의 규모 및 전망

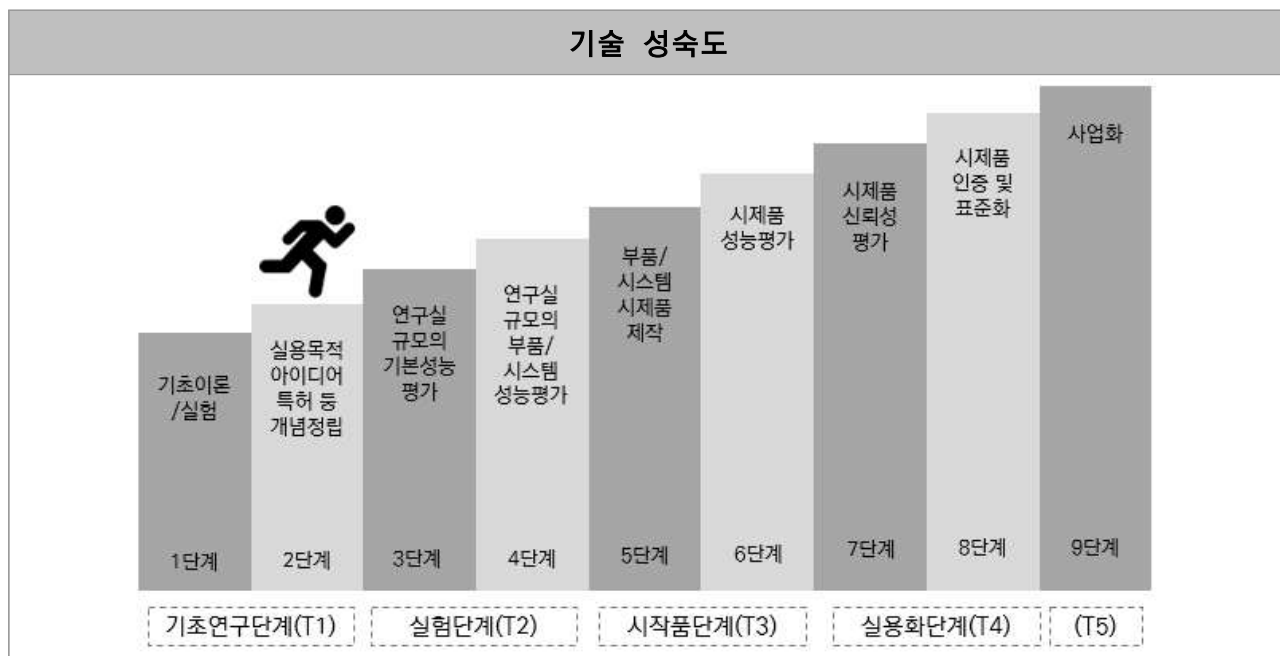


※ 자료 : MarketsandMarkets, RFID Market, 2017

- 4) 국내 의료 부분 RFID 시장 : 2017년 글로벌 시장에서 의료 부분 비중 1.46%를 이용하여 2017년 국내 시장에서 의료 부분 시장 규모를 추정하고, 국내 RFID 연평균 성장률 6.7%를 적용하여 2023년 의료 부분 시장 규모를 추정함.
2017년 의료 부분 시장 규모는 478.2만 달러로 연평균 6.7% 성장하여 2023년 705.6만 달러로 성장할 것으로 예측함

[그림] 우리나라 의료 분야 RFID 시장 규모 및 전망





기술정보(유사 기술)			
국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2011-009675 1	10-123981 7	시약의 반출입을 관리하기 위한 시약 보관 장치 및 시약 관리 시스템

특허명	신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 단백질 바이오마커 및 이를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법
출원번호	10-2012-0104016
등록번호	제10-1498481호
출원인	덕성여자대학교 산학협력단, 대한민국(식품의약품안전처장)
발명인	문애리, 김선영
기술적용분야 (표준산업분류코드)	진단기기 제조 (C27199), 이화학, 의약품 조제 및 분석 시약 키트 제조 (C20499)
기술보유 기관	질병관리청

기술의 개요

- 본 발명은 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커 및 이를 이용한 검색 방법에 관한 것임.
- 구체적으로 다양한 신장독성 유발 약물에 공통적으로 유전자 발현이 증가 또는 감소하는 바이오마커 및 이를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법에 관한 것임

기술의 특징

- 본 발명은 신장독성 및 부작용 유발 약물에 의해 자극받은 인간 신장세포에서 발현 변화를 일으키는 단백질 또는 유전자를 특징으로 하는 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커를 제공함
- 본 발명은 상기 바이오마커를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법을 제공함

기술의 장점

- 일 양상은 하기의 군으로부터 선택되는 단백질을 포함하는 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커 단백질을 제공함
 - COP9 complex subunit 4(gi|5410300), Unnamed protein product gi|34532097), Tumor rejection antigen 1(gp96) gi|61656607), KIAA0465 protein (gi|34328014), Transferrin (gi|553788), HPX protein (gi|13529281), Serotransferrin precursor (gi|4557871), Unnamed protein product (gi|1335098), Chain A, Human Platelet Profilin (gi|5542165), Unnamed protein product (gi|1335098), 78 kDa glucose-regulated protein (gi|16507237), Pyruvate kinase isozymes M1/M2 isoform M2 (gi|33286418), PRO1400 (gi|6650772), Hypothetical protein (gi|31873302), Keratin 1 (gi|11935049), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gi|31645), YWHAZ protein (gi|49119653), Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (gi|21361091), Eukaryotic translation elongation factor 1 gamma (gi|4503481)
- 신장독성 및 부작용 유발 약물의 처리에 의하여 발현이 증가하는 단백질 바이오마커는 PKM2 또는 EEF-1G인 것일 수 있음.

- 이때, 신장독성 및 부작용 유발 약물은 암포테리신 B (amphotericin B), 시스플라틴(cisplatin), 카드뮴(CdCl₂), 시클로스포린 A(cyclosporin A) 및 겐타마이신(gentamicin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있음
- 또 다른 양상은 신장 독성과 관련된 바이오마커 단백질 서열의 전부 또는 일부를 포함하는 펩티드 또는 단백질을 검출할 수 있는 항체를 포함한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 키트를 제공함
- 이때 신장 독성과 관련된 바이오마커 단백질은 COP9 complex subunit 4(gi|5410300), Unnamed protein product gi|34532097), Tumor rejection antigen 1(gp96) gi|61656607), KIAA0465 protein (gi|34328014), Transferrin (gi|553788), HPX protein (gi|13529281), Serotransferrin precursor (gi|4557871), Unnamed protein product (gi|1335098), Chain A, Human Platelet Profilin (gi|5542165), Unnamed protein product (gi|1335098), 78 kDa glucose-regulated protein (gi|16507237), Pyruvate kinase isozymes M1/M2 isoform M2 (gi|33286418), PRO1400 (gi|6650772), Hypothetical protein (gi|31873302), Keratin 1 (gi|11935049), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gi|31645), YWHAZ protein (gi|49119653), Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (gi|21361091), Eukaryotic translation elongation factor 1 gamma (gi|4503481)에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. 바람직하게는 PKM2 또는 EEF-1G일 수 있음
- 상기 항체는 상기 단백질 바이오마커와 특이적으로 결합할 수 있는 단일클론항체 또는 다클론항체일 수 있으며, scFv(single-chain variable fragments), Fab 등일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 특정 단백질에 대한 항체를 얻는 것은 당업자에게 용이하므로, 상기 단백질을 식별할 수 있는 항체는 어떠한 종류든지 이용될 수 있음
- 또 다른 양상은 하기의 군으로부터 선택되는 유전자를 포함하는 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커를 제공함 : COP9 complex subunit 4(gi|5410300), Unnamed protein product gi|34532097), Tumor rejection antigen 1(gp96) gi|61656607), KIAA0465 protein (gi|34328014), Transferrin (gi|553788), HPX protein (gi|13529281), Serotransferrin precursor (gi|4557871), Unnamed protein product (gi|1335098), Chain A, Human Platelet Profilin (gi|5542165), Unnamed protein product (gi|1335098), 78 kDa glucose-regulated protein (gi|16507237), Pyruvate kinase isozymes M1/M2 isoform M2 (gi|33286418), PRO1400 (gi|6650772), Hypothetical protein (gi|31873302), Keratin 1 (gi|11935049), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gi|31645), YWHAZ protein (gi|49119653), Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (gi|21361091), Eukaryotic translation elongation factor 1 gamma (gi|4503481). 이때 바람직하게는 신경 독성 및 부작용 유발 약물의 처리에 의하여 발현이 증가하는 것은 PKM2(Pyruvate kinase isozymes M1/M2) 또는 EEF-1G(Eukaryotic translation elongation factor-1 gamma)인 것일 수 있음
- 또 다른 양상은 하기 바이오마커 유전자 서열의 전부 또는 일부를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또

는 그의 상보가닥 분자가집적된 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 DNA 마이크로어레이 칩을 제공한다 : COP9 complex subunit 4(gi|5410300), Unnamed protein product gi|34532097), Tumor rejection antigen 1(gp96) gi|61656607), KIAA0465 protein (gi|34328014), Transferrin (gi|553788), HPX protein (gi|13529281), Serotransferrin precursor (gi|4557871), Unnamed protein product (gi|1335098), Chain A, Human Platelet Profilin (gi|5542165), Unnamed protein product (gi|1335098), 78 kDa glucose-regulated protein (gi|16507237), Pyruvate kinase isozymes M1/M2 isoform M2 (gi|33286418), PRO1400 (gi|6650772), Hypothetical protein (gi|31873302), Keratin 1 (gi|11935049), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Phosphoglycerate kinase 1 (gi|4505763), Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gi|31645), YWHAZ protein (gi|49119653), Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (gi|21361091), Eukaryotic translation elongation factor 1 gamma (gi|4503481).

- 본 발명의 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 DNA 마이크로어레이 칩은 당업자에게 알려진 방법으로 제작할수 있음. 상기 마이크로어레이칩을 제작하는 방법은 하기와 같다. 상기 탐색된 바이오마커를 탐침 DNA 분자로 이용하여 DNA 칩의 기판 상에 고정화시키기 위해 파이조일렉트릭(piezoelectric) 방식을 이용한 마이크로피펫팅(micropipetting)법 또는 핀(pin) 형태의 스폿터(spotter)를 이용한 방법 등을 사용하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 바람직한 실시예에서는 핀 형태의 스폿터인 마이크로어레이를 이용하였음
 - 상기 DNA 마이크로어레이 칩의 기판은 아미노-실란(amino-silane), 폴리-L-라이신(poly-L-lysine) 및 알데히드(aldehyde)로 이루어진 군에서 선택되는 하나의 활성기가 코팅된 것이 바람직하나, 이에 한정하는 것은 아님. 또한, 상기 기판은 슬라이드 글래스, 플라스틱, 금속, 실리콘, 나일론 막, 및 니트로셀룰로스 막(nitrocellulose membrane)으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며 본 발명의 바람직한 실시예에서는 아미노-실란이 코팅된 슬라이드 글래스를 이용하였음.
- 1) 본 발명은 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커 및 이를 이용한 검색 방법을 제공하여 시약, 키트로 제공할 수 있음
- 2) 적용 가능 분야 : 병원, 의원, 의료 현장진단 분야, 신장 관련 진단 분야

대표도 및 기술 요약

- 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 단백질 바이오마커 및 이를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법 (기술요약)
 - 본 발명은 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커 및 이를 이용한 검색 방법에 관한 것으로, 구체적으로 다양한 신장독성 유발 약물에 공통적으로 유전자 발현이 증가 또는 감소하는 바

이오마커 및 이를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법에 관한 것임

- 약물에 의한 신장 독성이 유발된 인간 신장 상피 세포주의 배양액에서 PKM2(pyruvate kinase isozyme M2)와 EEF1G(eukaryotic elongation factor 1-gamma)가 유효하게 증가함을 확인하였으며, 이러한 결과는 인간 신장 정상 상피 세포주를 이용한 독성 평가에 유용하게 이용할 수 있음
- 본 발명의 바이오마커는 새로운 신장독성 및 부작용의 위험성을 지닌 약물 또는 화학물질을 모니터링 및 판정하는데 유용하게 사용될 수 있으며, 신장독성을 일으키는 작용 기작을 규명하는 도구로 이용될 수 있음.

- 시스플라틴 처리된 신장 세포주에서 웨스턴 블랏 분석 및 RT-PCR을 통하여 PKM2 및 EEF-1G의 단백질 분비량 및 mRNA 발현량 측정된 것을 나타냄(대표도 요약)

- 세포는 시스플라틴으로 웨스턴 블랏 분석을 위해 24시간동안 처리되었고, RT-PCR을 위해 1시간 처리되었음.

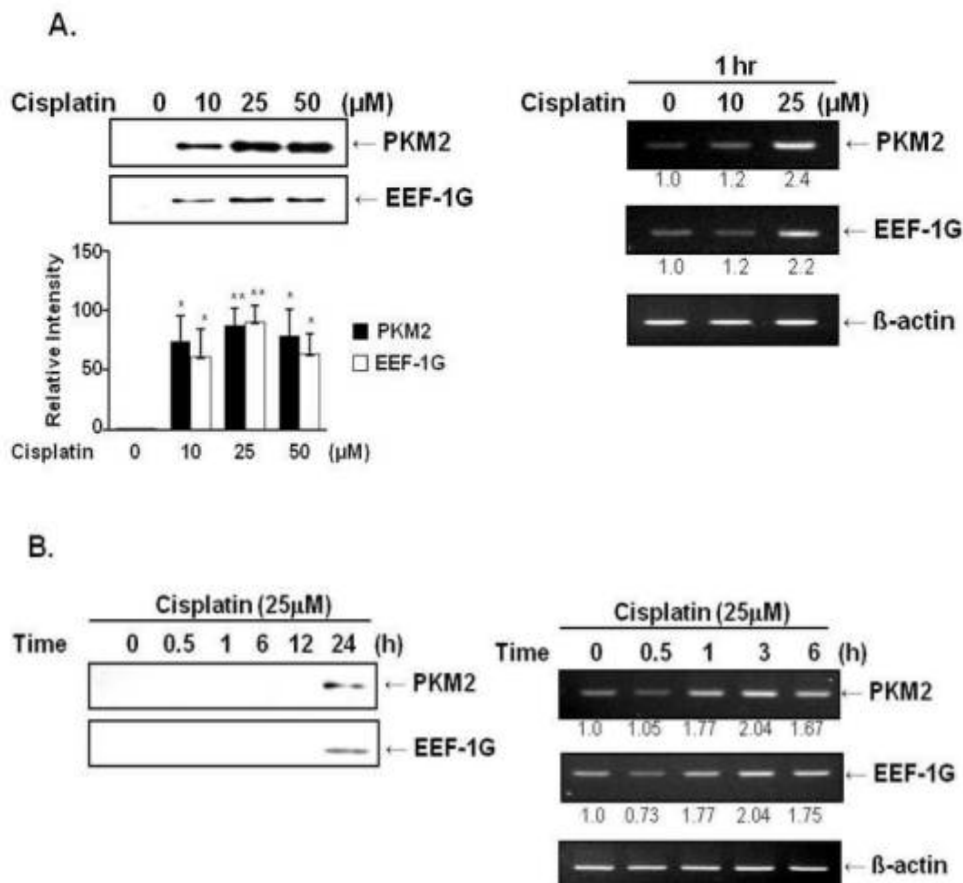
A: HK-2 세포주에서 시스플라틴의 농도에 따른 PKM2 및 EEF-1G 분비를 나타냄;

B: HK-2 세포로부터 시간에 따른 PKM2 및 EEF-1G 분비량을 나타냄;

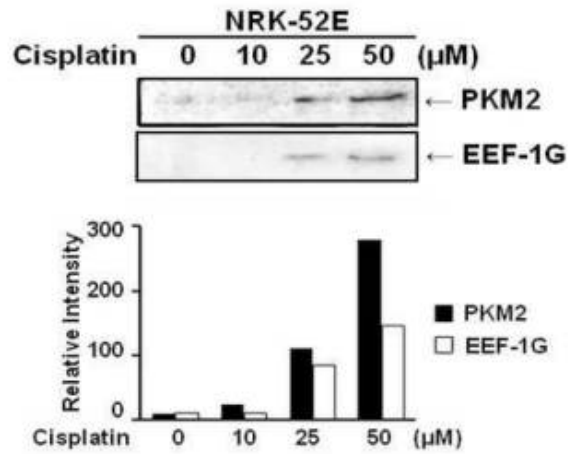
C: NRK-52E 세포에 의해 시스플라틴의 농도에 의존적인 PKM2 및 EEF-1 분비를 나타냄;

D: 시스플라틴 처리된 다른 기관 세포주에서 PKM2 및 EEF-1G 분비를 나타냄;

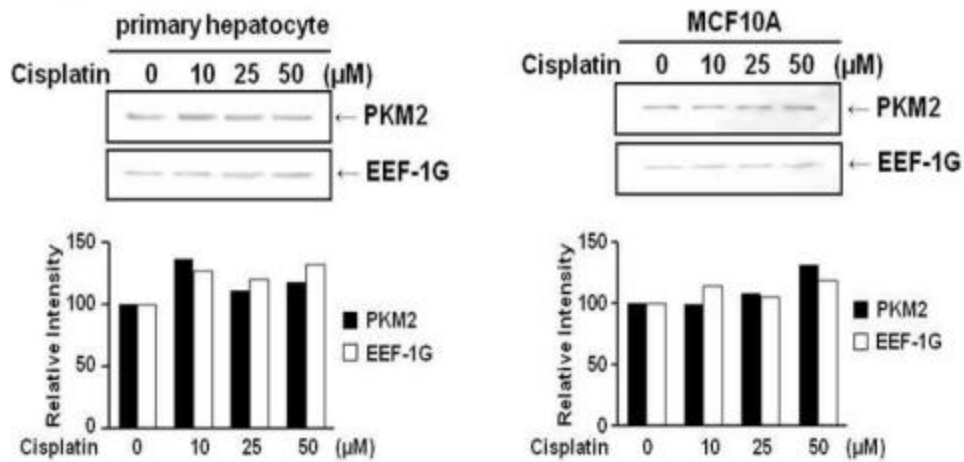
E: CdCl₂ 및 시스플라틴 A로 처리된 HK-2 세포에 의해 분비된 PKM2 및 EEF-1G를 나타냄



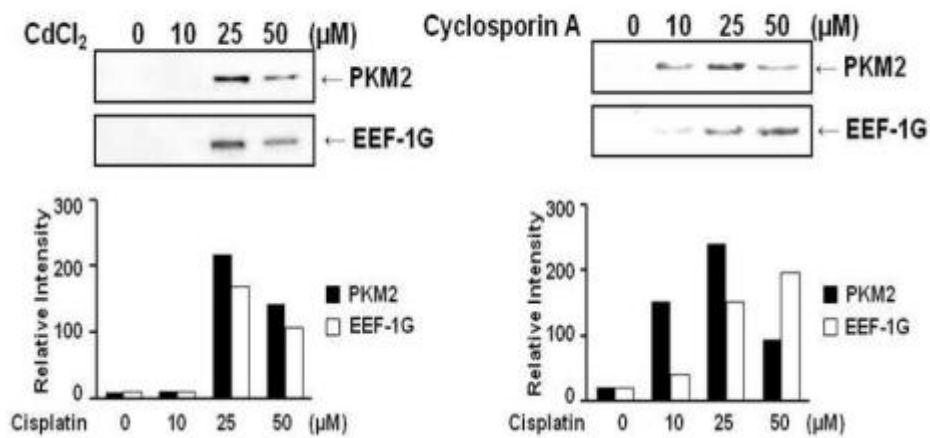
C.



D.



E.

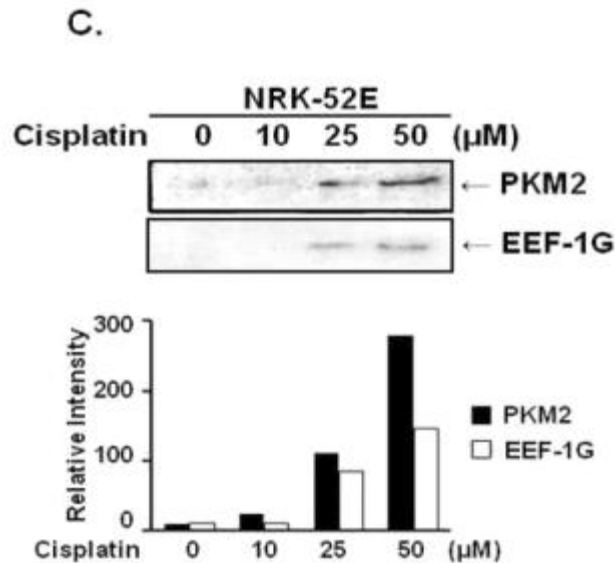


[웨스턴 블랏 분석, 단백질 분비량, mRNA 발현량 측정도]

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

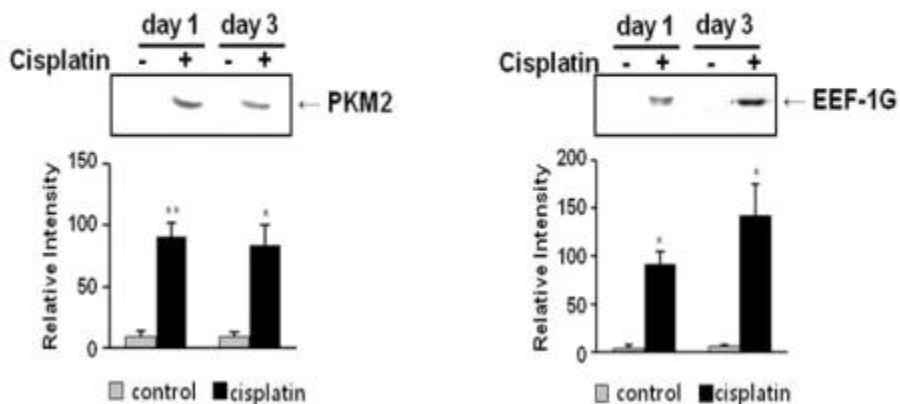
- 도출한 분비 단백질의 in vitro 신장 독성 바이오마커로서의 기능성 검증(in vivo sample에서의 발현)
 - 프로테옴 분석을 통하여 도출한 in vitro 신장 독성 바이오마커 후보물질의 기능성을 검증하기 위하여 cisplatin을 주사한 쥐(rat)의 뇨(urine)와 혈장(plasma)을 이용하여 Western blot analysis를 수행하였음. Cisplatin을 처리한 쥐의 정상 신장 상피 세포주(NRK-52E)에서 PKM2와 EEf-1G의 분비 증가를 Western blot analysis로 관찰하였기에(도 3C) in vivo sample에서의 발현도 관찰하고자 하였음. 부산대학교 김형식 교수님 연구실로부터 20mg/kg/day로 cisplatin을 주사한 쥐의 뇨와 혈장을 제공받아 Western blot analysis를 수행하였음. 그 결과 혈장에서는 발현 증가를 관찰할 수 없었으나 cisplatin을 1일과 3일 간 처리한 쥐의 뇨에서는 PKM2와 EEf-1G의 발현을 관찰할 수 있었음 (도 4A).

도면3c



도면4a

A.

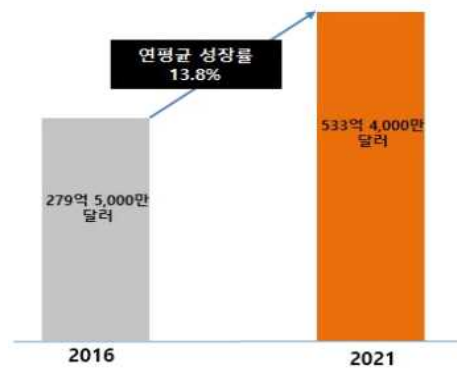


기대 효과

- 본 발명의 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커 및 이를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법은 DNA 마이크로어레이 칩을 통하여 선별된 반응 유전자들을 바이오마커로 이용하여 새로운 신장독성 및 부작용의 위험성을 지닌 약물 또는 화학물질의 모니터링 및 판정하는데 유용하며, 신장독성을 일으키는 작용 기작을 규명하는 도구로 이용할 수 있음

시장 동향 및 전망

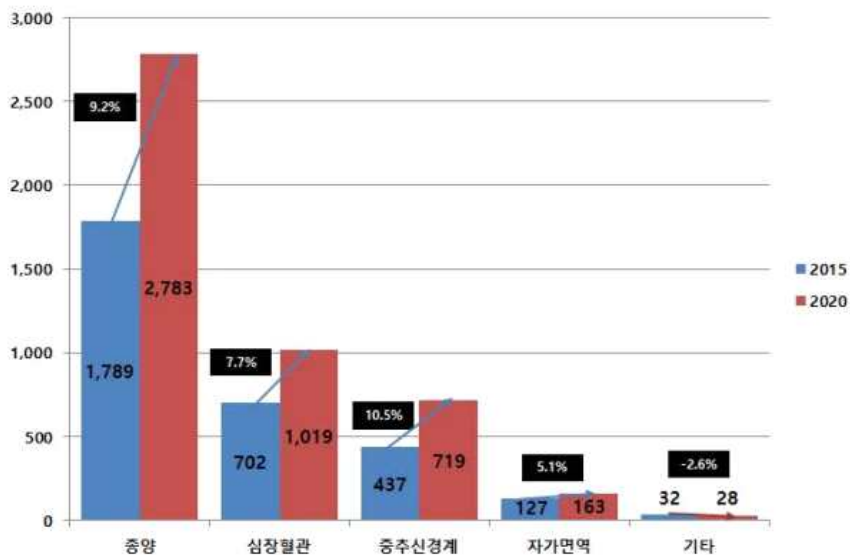
- 본 기술인 바이오마커의 대표적인 적용 분야는 질환 진단을 포함한 조기진단 외에 동반제제와 연계된 맞춤형료 분야, 약물평가와 개발, 위험성 평가를 통한 임상시험의 단축, 잠재적인 표적 의약품 개발과 이미징 및 생물정도학 등 분야임
- 바이오마커 시장 및 전망
 - 1) 세계 바이오마커 시장 : 전 세계 바이오마커 시장은 2016년 279억 5,000만 달러에서 연평균 성장률 13.8%로 증가하여, 2021년에는 533억 4,000만 달러에 이를 것으로 전망



[세계 바이오마커 시장 규모 및 전망 ('16~'21년)]

자료: 글로벌 시장동향보고서_바이오마커 시장, 연구개발특구진흥재단 (2018.03)

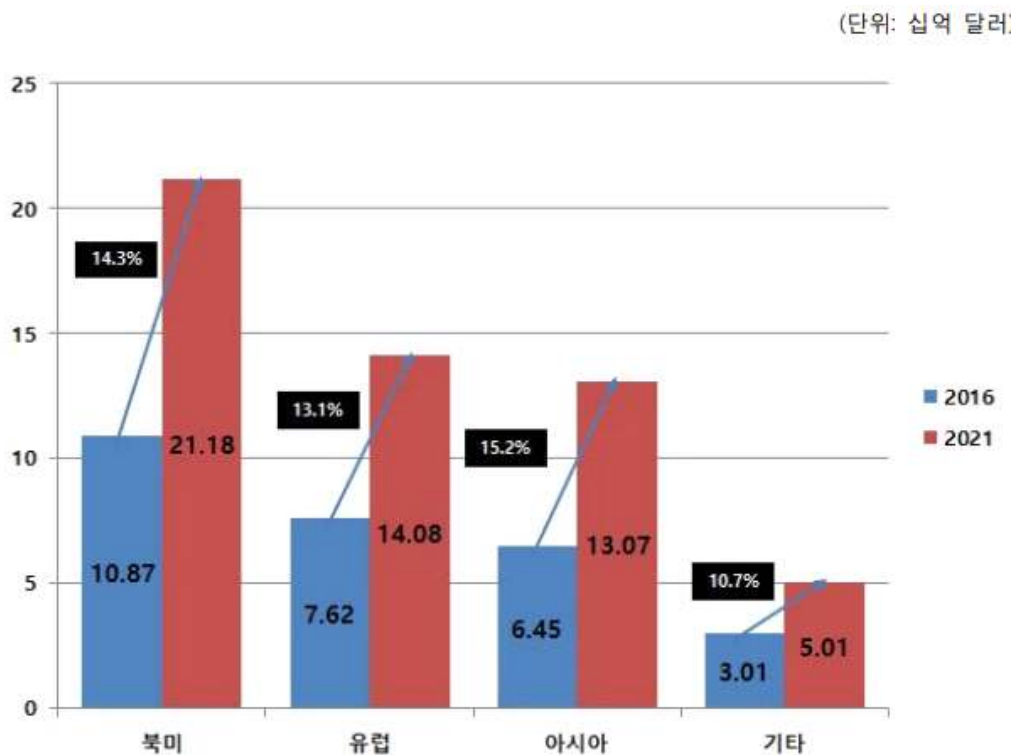
(단위: 백만 달러)



[세계 바이오마커 시장의 용도별 시장규모 및 전망 ('16~'21년)]

자료: 글로벌 시장동향보고서_바이오마커 시장, 연구개발특구진흥재단 (2018.03)

- 2) 지역별 바이오마커 시장 : 바이오마커 시장을 지역별로 살펴보면, 2016년을 기준으로 북미 지역이 38.9%로 가장 높은 점유율을 차지하였고, 유럽 지역이 27.3%, 아시아 지역이 23.1%, 기타 지역이 10.7%로 나타남
- 북미 지역은 2016년 108억 7,000만 달러에서 연평균 성장률 14.3%로 증가하여 2021년에는 211억 8,000만 달러에 이를 것으로 전망됨
 - 유럽 지역은 2016년 76억 2,000만 달러에서 연평균 성장률 13.1%로 증가하여, 2021년에는 140억 8,000만 달러에 이를 것으로 전망됨
 - 아시아 지역은 2016년 64억 5,000만 달러에서 연평균 성장률 15.2%로 증가 하여, 2021년에는 130억 7,000만 달러에 이를 것으로 전망됨
 - 기타 지역은 2016년 30억 1,000만 달러에서 연평균 성장률 10.7%로 증가하여, 2021년에는 50억 1,000만 달러에 이를 것으로 전망됨

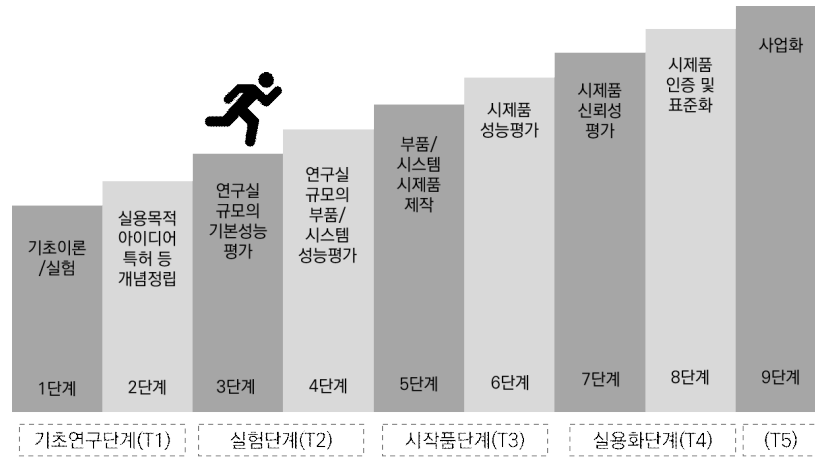


[지역별 바이오마커 시장 규모 및 전망 ('16~'21년)]

자료: 글로벌 시장동향보고서_바이오마커 시장, 연구개발특구진흥재단 (2018.03)

- 3) 국내 바이오마커 시장 : 전 국내 바이오마커 시장은 2016년 4억 4,160만 달러에서 연평균 성장률 13.8%로 증가하여, 2021년에는 8억 4,280만 달러에 이를 것으로 전망
- 추정근거 ; 한국보건산업진흥원 2019 의료기기산업분석보고서의 세계 의료기기 시장규모(2016년 3,409억 달러)에서 국내 의료기기 시장규모(54억 달러)의 점유율 1.58%를 세계 바이오마커 시장 규모에 적용하여 국내 바이오마커 시장규모를 추정하였음

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2006-0055307	10-1342035	신장독성 및 부작용 유발 약물 검색용 바이오마커 및 이를 이용한 신장독성 및 부작용 유발 약물 검색 방법

기술의 개요

- 본 발명은 산화스트레스를 이용한 아토피 피부염 모델 마우스 개발에 관한 기술
- 신규한 아토피 피부염 모델 마우스로 유용하게 이용할 수 있을 뿐 아니라, 아토피 피부염 모델 마우스의 제조, 및 이를 이용한 아토피 피부염 치료제 후보물질의 스크리닝에 유용하게 이용할 수 있음.

기술의 특징

- 본 발명은 아토피 피부염 모델 마우스, 이의 제조 방법, 및 이의 용도를 제공하는 기술임.
- 아토피 피부염 모델 마우스를 이용하여 아토피 피부염 치료제를 스크리닝하는 방법을 제공함,
- 아토피 피부염에 대한 핵심적 병인 기전과 약물의 효능을 대량으로 검증할 수 있는 새로운 아토피 피부염 모델 동물의 개발을 위해 연구한 결과로 효과적 아토피 피부염 모델 동물로서 유용할 것으로 판단됨,

기술의 장점

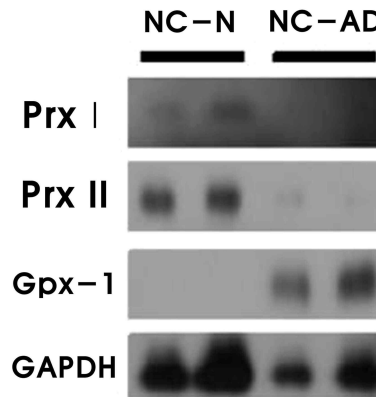
- 아토피 피부염 모델 마우스 및 제조 방법
 - 퍼록시레독신 II(peroxiredoxin II, Prx II) 유전자가 녹아웃된(Prx II^{-/-}) NC/Nga 마우스로서, 아토피 피부염이 유발된 아토피 피부염 모델 마우스를 제공함.
- 아토피 피부염 모델 마우스의 수정란을 제공함.
- 아토피 피부염 모델 마우스의 제조방법을 제공하고 아토피 피부염 치료제 후보물질의 스크리닝 방법을 제공함.

대표도 및 기술 요약

1) 아토피 피부염과 항산화효소의 관련성 확인

- 아토피 피부염 유발 후보물질인 천연진드기유래성분 (Dermatophagoidesfarinae, AD)을, 기존에 아토피 피부염 모델 동물로 널리 활용되고 있는 Nc/Nga 마우스의 피부조직에 도포하였고, 이와 함께 천연진드기유래성분을 도포하지 않은 Nc/Nga 마우스의 피부조직에 대하여 웨스턴 블랏(Western blot)을 실시하여 활성산소(Reactive Oxygen Species, ROS) 제거 기능을 지닌 항산화효소인 퍼록시레독신 I(peroxiredoxin I, Prx I), 퍼록시레독신 II(peroxiredoxin II, Prx II), 및 GpxI의 발현을 확인함.
- 정상피부조직(NC-N)에서는 Prx I 및 Prx II가 발현되는 것으로 나타났으나 아토피 피부염 조직

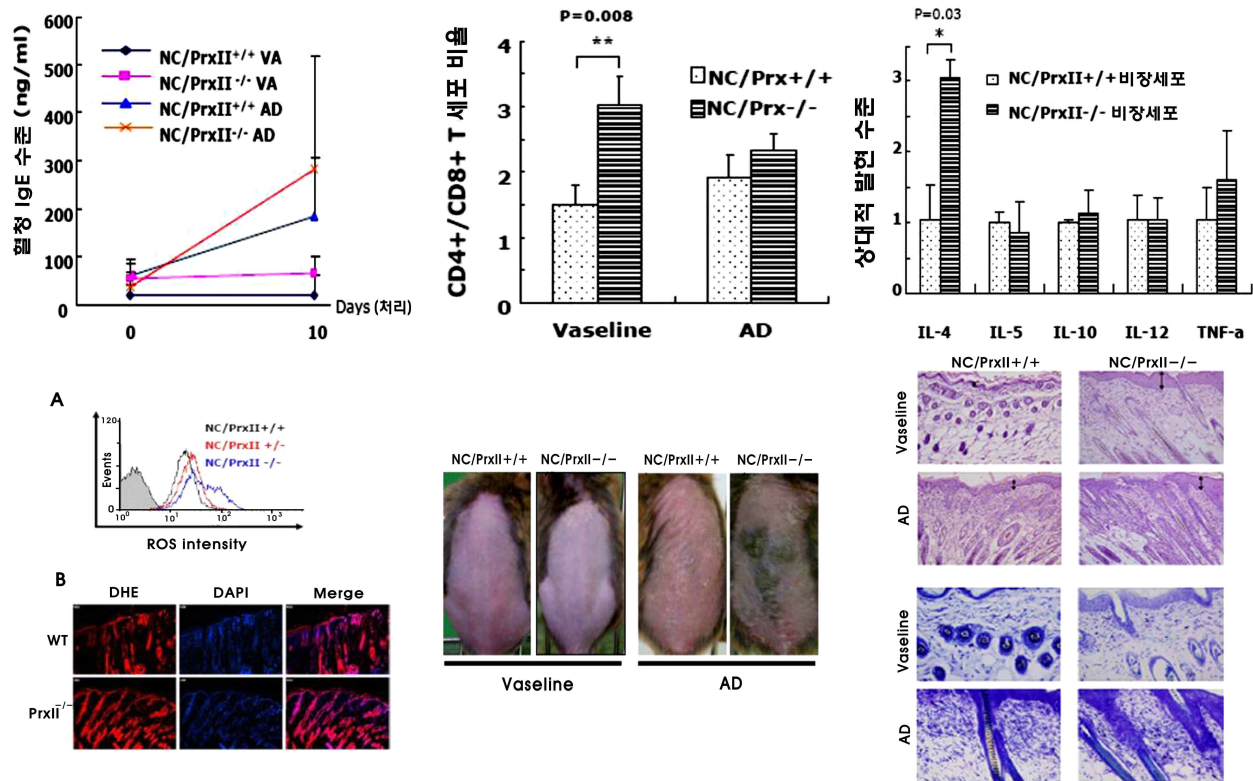
(NC-AD)에서는 Prx I 및 Prx II의 발현이 현저하게 감소한 것으로 나타났으며, GpxI은 정상피부 조직에서는 발현하지 않았으나 아토피 피부염 조직에서는 발현됨.



아토피 피부염과 항산화효소의 관련성 확인

2) 아토피 피부염 모델 마우스의 표현형 분석

- NC/Prx II ^{-/-}마우스, 및 Prx II가 녹아웃되지 않은 NC/Prx II ^{+/+}마우스에 아토피를 유발하지 않는 바셀린(Vaseline), 또는 아토피를 유발하는 AD 연고를 각각 처리한 마우스 실험군에 대하여 혈중 IgE 값을 변화를 측정함.
- 혈중 IgE 수준이 아토피 유발물질 처리 유무에 상관없이 NC/Prx II ^{+/+}마우스보다 NC/Prx II ^{-/-}마우스에서 증가하는 것으로 나타남.
- 바셀린을 처리한 NC/Prx II ^{-/-}마우스는 바셀린을 처리한 NC/Prx II ^{+/+}마우스보다 CD4/CD8 T세포의 비율이 유의적으로 증가하였고, AD 연고를 처리한 실험군에서도 NC/Prx II ^{-/-}마우스에서의 CD4/CD8 T세포 비율이 NC/Prx II ^{+/+}마우스보다 증가함
- NC/Prx II ^{+/+} 마우스보다 NC/Prx II ^{-/-}마우스에서 Th2 세포 타입인 IL-4 mRNA가 유의적으로 증가되어 있음을 확인.
- NC/Prx II ^{-/-}마우스가 NC/Prx II ^{+/+}마우스보다 혈중 또는 피부에서의 ROS 수준이 증가되어 있음을 확인
- 바셀린 처리군에서 NC/Prx II ^{-/-}마우스의 등머리 쪽에 피부염 증상이 나타났으나 NC/Prx II ^{+/+}마우스에서는 피부염 증상이 관찰되지 않았다. AD 연고를 처리한 군에서도 NC/Prx II ^{-/-}마우스의 피부에 각질이 관찰되어 아토피 증상이 NC/Prx II ^{+/+}마우스보다 더욱 심화된 것을 확인.



[아토피 피부염 모델 마우스의 표현형 분석]

기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

1) 아토피 피부염 모델 마우스의 제조방법 및 용도 제공

- NC/Nga 마우스는 일본에서 개발되어 기존에 아토피 피부염 모델 동물로서 주로 사용되고 있는 것으로, 아토피 피부염 유발 정도가 높지 않고, IgE의 혈중 농도가 낮기 때문에 실제 사람에서 나타나는 아토피 피부염과는 상관관계가 적다는 단점 존재.
- 기존 아토피 피부염 모델 동물로서 사용된 NC/Nga 마우스와, 아토피 피부염 조직에서 발현이 감소하는 것으로 확인된 Prx II 유전자가 결손된 마우스를 교배하여, Prx II 유전자 녹아웃 된 NC/Nga마우스(NC/Prx II^{-/-})를 제조함.

2) 아토피 피부염 치료제 후보물질의 스크리닝 방법 제공

- 아토피 피부염 모델 마우스에 피검화합물 또는 조성물을 투여하고 각각 아토피 피부염의 증상을 측정함.
- 피검화합물 또는 조성물은 통상적인 선정 방식에 따라 아토피 피부염의 억제 가능성을 지닌 것으로 추정되거나 또는 무작위적으로 선정된 개별적인 천연화합물, 합성화합물, RNA, DNA, 폴리펩티드, 효소, 단백질, 리간드, 항체, 항원, 박테리아 또는 진균의 대사산물 또는 생활성 분자일 수 있음.
- 아토피 피부염 억제 활성을 나타내는 피검화합물 또는 조성물은 아토피 피부염 치료제 후보물질이 될 수 있음.

		Neutrophil	Lymphocytes	Eosinophils	melanophage	Hyperkeratosis	Acanthosis	mast cells
Prx+/+ VA	skin	2/5 (40%)	3/5 (60%)	0/5 (0%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	ear	1/5 (20%)	3/5 (60%)	0/5 (0%)	4/5 (80%) 60% moderate	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
Prx-/- VA	skin	2/3 (66%)	3/3 (100%)	0/3 (0%)	2/3 (66%)	1/3 (33%)	0/3 (0%)	3/3 (100%) 66% moderate
	ear	0/3 (0%)	1/3 (33%)	0/3 (0%)	3/3 (100%) 100% moderate	0/3 (0%)	0/3 (0%)	3/3 (100%) 33% moderate
Prx+/+ AD	skin	6/6 (100%) 33% moderate	6/6 (100%) 33% moderate	0/6 (0%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	6/6 (100%) 100% moderate
	ear	3/6 (50%) 17% moderate	3/6 (50%) 17% moderate	0/6 (0%)	6/6 (100%) 100% moderate	3/6 (50%)	3/6 (50%)	6/6 (100%) 50% moderate
Prx-/- AD	skin	6/6 (100%) 33% moderate	6/6 (100%) 17% moderate	0/6 (0%)	3/6 (50%)	6/6 (100%)	3/6 (50%)	6/6 (100%) 100% moderate
	ear	4/6 (66%) 17% moderate	6/6 (100%) 17% moderate	0/6 (0%)	6/6 (100%) 100% moderate	4/6 (66%)	3/6 (50%)	6/6 (100%) 83% moderate

[아토피 유발물질에 대한 병리학적 검사]

기대 효과

- 본 기술의 퍼록시레독신 II (peroxiredoxin II, Prx II) 유전자가 녹아웃된 NC/Nga 마우스는 기존에 알려진 아토피 피부염 모델 동물인 NC/Nga 마우스에 비해 아토피 피부염의 표현형이 우수하므로 아토피 피부염 연구를 위한 획기적인 모델 마우스로서 유용하게 이용될 수 있음.

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 아토피 피부염 연구를 위한 모델 마우스로서 아토피 피부염 치료제 후보물질의 발굴에 획기적인 방법을 제시함.

- 아토피 피부염 시장 및 전망

- 1) 세계 아토피 피부염 시장 규모 및 전망 : 아토피 피부염 글로벌 시장은 연평균 9.12% 성장 전망. 전 세계 아토피 피부염 시장은 2019년 64억 2,226만 달러에서 연평균 성장률 9.12%로 증가하여, 2024년에는 99억 3,595만 달러에 이를 것으로 전망됨.



[글로벌 아토피 피부염 시장 규모 및 전망 ('19~'24년)]

자료: 아토피 피부염 치료제 시장, 연구개발특구진흥재단 (2019)

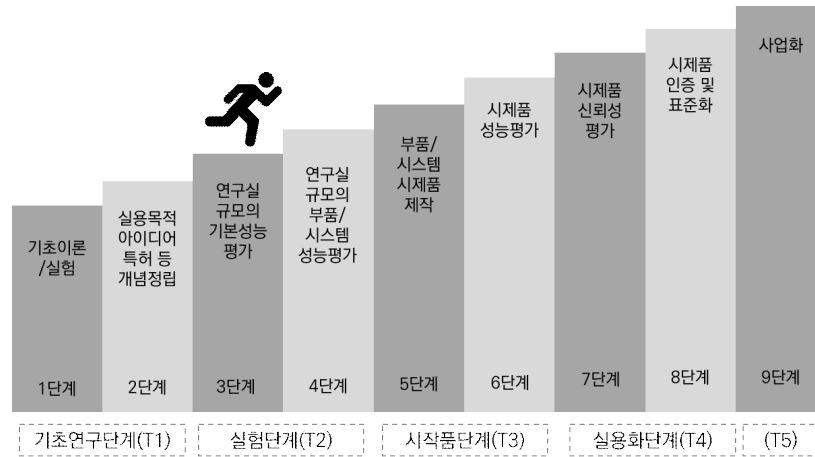
- 2) 국내 아토피 피부염 시장 규모 및 전망 : 우리나라의 아토피 피부염 시장은 2019년 5,741만 달러에서 연평균 성장률 9.01%로 증가하여, 2024년에는 8,836만 달러에 이를 것으로 전망됨.



[국내 아토피 피부염 시장 규모 및 전망 ('19~'24년)]

자료: 아토피 피부염 치료제 시장, 연구개발특구진흥재단 (2019)

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2014-0057157	10-1630509	T 보조 세포의 분화 방향성 측정용 아토피 피부염 동물모델 및 이를 이용한 약제 스크리닝 방법
	10-2016-0175708	10-1936481	Vβ8 유전자를 포함하는 아토피 피부염 동물모델 및 이를 이용한 약제 스크리닝 방법

특허명	E R B B 2 수용체에 선택적으로 결합하는 압타머 및 이의 용도
	Aptamer specifically binding to ERBB2 receptor and use thereof
출원번호	10-2013-0002513
등록번호	제10-1279585호
출원인	대한민국(질병관리청장), 포항공과대학교 산학협력단
발명인	이중환, 채영찬
기술적용분야 (표준산업분류코드)	진단기기 제조 (C27199), 이화학, 의약품 조제 및 분석 시약 키트 제조 (C20499)
기술보유 기관	질병관리청

기술의 개요

- 본 발명은 유방암 관련 Her2(ERBB2) 수용체에 특이적으로 결합하는 DNA 압타머, 이를 유효성분으로 함유하는 암전이 억제용 조성물 및 암진단용 조성물에 관한 것임.

기술의 특징

- 본 발명은 유방암 환자의 약 20~25%에서 과발현되는 HER-2(ERBB2)에 특이적으로 결합하고, dUTP(deoxyuracil)의 5' 위치가 나프틸기, 벤질기, 피롤벤질기, 트립토판 등과 같은 소수성 작용기로 치환된 변형된 염기를 포함하는, ERBB2 압타머를 제공함
- ERBB2 압타머를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물을 제공함
- ERBB2 압타머를 유효성분으로 포함하는 암 전이 억제용 조성물을 제공함

기술의 장점

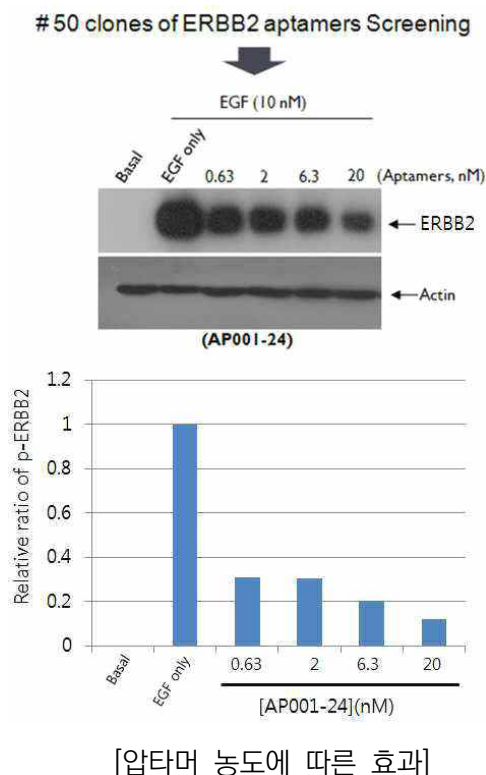
- HER2 단백질에 특이적으로 결합, 암전이 억제 및 검출
 - 본 발명은 일부 유방암 환자에서 과발현되는 HER2 단백질에 특이적으로 결합하여 암전이를 억제하거나 검출이 가능한 ERBB2 압타머를 제공함
 - ERBB2를 효과적으로 억제할 수 있는 압타머를 제공하여, ERBB2와 관련된 모든 종류의 암의 진단, 치료 및 전이 억제를 할 수 있음.
- 다양한 산업적 활용성
 - 본 발명의 압타머 또는 암 치료용 약학 조성물은 유방암 뿐만 아니라 ERBB2 수용체가 활성화되는 대장암 등의 다른 암의 억제 및 검출에 적용될 수 있음.
 - 적용 가능 분야 : 병원, 의원, 의료 진단 분야, 암치료분야

대표도 및 기술 요약

• ERBB2 signaling blocking을 위한 발굴 압타머 스크리닝 (대표도 및 기술요약)

1) ERBB2에 대하여 결합하는 압타머 스크리닝

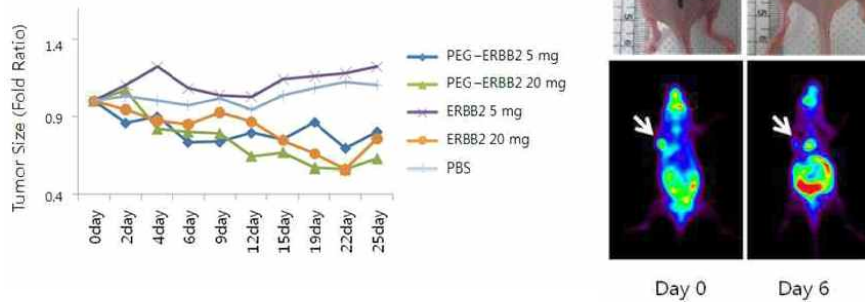
- 50여개의 ERBB2 결합 압타머를 스크리닝할 조건으로 EGF 10nM을 5분간 처리하고 압타머를 동시에 넣음으로써 EGF에 의한 ERBB2 수용체의 티로신 인산화 정도를 측정함으로써 ERBB2의 활성도를 스크리닝함
- A431 세포(ATCC)를 6well plate에 고정하여 24시간 serum을 첨가하지 않은 DMEM(HyClone)으로 starvation을 진행 한 후, 10nM의 EGF(P01133, Sigma)와 함께 각각의 압타머를 첨가한 DMEM으로 미디어를 교환하여 5분간 incubation함
- 그 후, media를 제거한 뒤 300ul의 lysis buffer(1%Triton X-100, Tris buffered saline)를 처리하여 scrapper를 이용해 세포를 모은 뒤 ice에서 1시간 동안 incubation하여 세포를 용해시킨 후, centrifuge를 이용하여 10분간 4C 1000g에서 원심분리함
- 펠렛으로 나오는 핵을 제거하고 상층액만을 모은 후, 이렇게 얻은 세포 용해물을 전기영동 및 nitro cellulose paper에 transfer한 뒤 anti-human phospho ERBB2 antibody(Cell Signal)를 이용하여 western blotting을 하여 ERBB2의 인산화 여부를 확인함
- 50개 압타머에 대한 p-ERBB2 저해율을 압타머 농도별(0.63, 2, 6.3, 20 nM)측정하였으며, 그 결과 AP001-24(SEQ ID NO: 11)가 가장 효과적으로 EGF에 의한 ERBB2의 활성(인산화)을 저해함을 확인함



기술의 비교 우위성 및 기능성 실험

• 대표도 (대표도 요약)

1)



[ERBB2 압타머 암억제효과]

2) 종양 크기 변화 관찰

- ERBB2 압타머 제제(PEG-ERBB2, E2)를 투여한 경우의 종양 크기 변화를 측정하여 PBS 을 투여한 경우와 비교하여 ERBB2 압타머 제제(PEG-ERBB2,E2) 5mg, 20mg, ERBB2 20mg 에서 유의한 종양의 크기 변화를 보임.
- 종양 크기 억제 효과는 치료가 종결된 7일 이후에도 지속되어 2주 이상 지속됨.

3) 종양의 대사 활성 정도 평가

- 동물의 종양의 형성을 확인하기 위하여 FDG PET영상을 시행함
- F-18 FDG (F-18플루오로디옥시글루코스, 세브란스병원 핵의학과 사이클로트론 센터) 220-230 μ Ci를 마우스 복강내로 주사하고, 1시간 후에 Siemens Inveon animal PET(Positron emission tomography)을 이용하여 영상을 획득함.
- FDG PET영상을 통하여 치료 전 종양 부위에서 높게 관찰되던 포도당 대사 정도는 ERBB2 압타머 제제 (PEG-ERBB2,E2) 5mg/kg를 복강내로 5일간 치료 후6일 째 영상에서 지속적으로 낮게 측정되어 ERBB2압타머 제제에 의하여 종양의 포도당 대사가 억제되고 있음을 확인함

4) 압타머 제제의 생체 내 안정성 평가

- 압타머 제제의 ICR 마우스를 이용한 단회 정맥내투여 독성시험 결과, 1,000mg/kg 투여군 수컷 1마리에서 관찰된 사망은, 동일군에서 관찰된 체중감소와 결부하여 볼 때, 시험물질 투여에 의한 변화로 판단하였음. 특히, 사망발견 시 사망동물의 체중은 투여당일의 체중에 비하여 약 14% 감소하였음. 단, 1,000mg/kg 투여군 수컷에서 관찰된 체중감소는, 투여 후 7일째부터는 평균체중이 부형 제대조군과 유사하게 관찰된 것으로 보아, 한시적인 변화로 판단하였음
- 압타머 제제의 ICR 마우스를 이용한 2주간 반복 정맥내투여 DRF 독성시험 결과, 시험기간 중 사망동물은 관찰되지 않았으며, 일반증상 관찰결과, 모든 투여군에서 어떠한 이상증상도 관찰되지 않았음. 체중변화는 시험물질 투여군 암수 모두 부형제대조군과 유사하게 관찰되었음

STUDY: 10-MA-337		DAYS AFTER DOSE										SEX: MALE
groups (mg/kg)	No. DEAD/ No. DOSED	0	1	2	3	4	5	6	7	8-14	LD ₅₀ ^{a)} Value	
G1 (0)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G2 (10)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G3 (100)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G4 (1,000)	1 / 5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1215.8 mg/kg	
												SEX: FEMALE
groups (mg/kg)	No. DEAD/ No. DOSED	0	1	2	3	4	5	6	7	8-14	ALD ^{b)} Value	
G1 (0)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G2 (10)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G3 (100)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
G4 (1,000)	0 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	> 1,000 mg/kg	

[압타머 제제(E2)를 ICR 마우스에 단회 정맥내투여시 독성시험 결과]

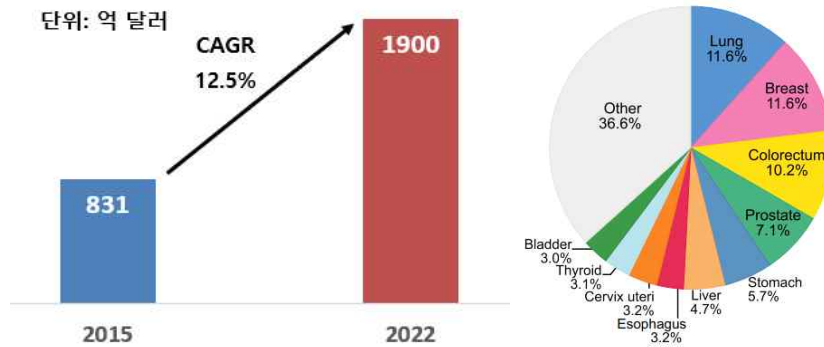
기대 효과

- 사람 코로나 바이러스와의 교차반응이 없어 매우 특이도가 높고, 메르스 코로나 바이러스에 대한 높은 중화능을 가지는 신규 상보성 결정 부위를 갖는 항체임. 메르스 코로나 바이러스 S1 단백질에 높은 특이도 및 우수한 중화능을 이용한 바이러스 감염질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있음
- 일정한 단량체 형태를 유지하고 고온 조건에서 높은 안정성을 유지하므로 진단용 키트 등으로 활용하기 우수한 장점을 가짐

시장 동향 및 전망

- 본 기술의 대표적인 적용 분야는 유방암 질환 치료제 분야임
- 유방암 치료제 시장 및 전망

1) 세계 유방암 치료제 시장 : 2015년 세계 항암제 시장 규모는 831억 원에서 연평균 12.5%로 성장하여 2022년 1900억 달러로 성장할 것으로 전망됨. 세계 유방암 치료제 시장 규모는 세계 항암제 시장 규모에서 세계 암종별 발생자수 분율 중 유방암 비중 11.6%를 고려한 결과, 2022년 220.4억 달러로 예측됨



[세계 항암제 시장 규모 및 전망 ('15~'22년)]

자료: GBI리서치(2017), Global Cancer Observatory, WHO(2020)

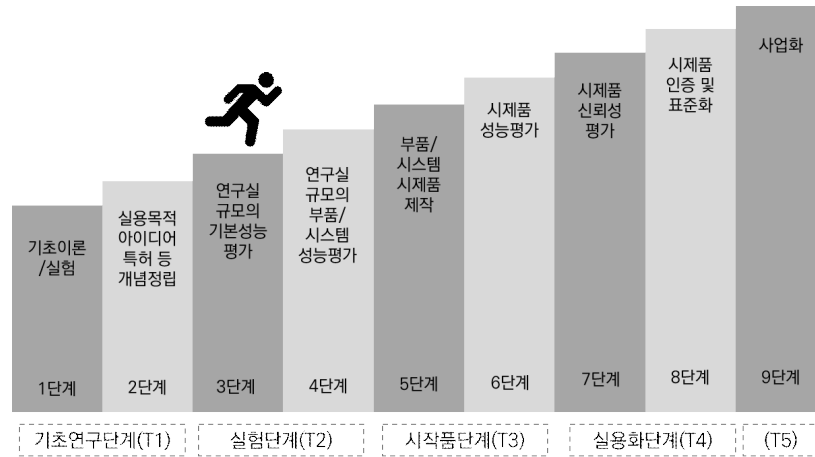
2) 국내 유방암 치료제 시장 : 국내 항암제 시장 규모는 제약산업 국내 비중 1.3%를 적용하여 추정한 결과, 국내 항암제 시장은 연평균 12.5%로 성장하여 2022년 2조 4,700억 원으로 성장할 것으로 전망됨. 국내 유방암 치료제 시장 규모는 국내 항암제 시장 규모에서 국내 암종별 발생자 수 분율 중 유방암 비중 10%를 고려한 결과, 2022년 2,470억 원으로 예측됨



[국내 항암제 시장 규모 및 전망 ('15~'22년)]

자료: GBI리서치(2017), 국내 암등록통계(2018)

기술 성숙도



기술정보(유사 기술)

국가	출원번호	등록번호	발명의 명칭
KR	10-2010-0006163	10-1759209	HER-2 과발현 유방암 세포 또는 조직에 특이적으로 결합할 수 있는 핵산 압타머 및 그 용도