

S100A9 및 EGFR에 대한 저해제와 시스플라틴을 유효성분으로 포함하는 근육 침윤성 방광암의 치료용 약학적 조성물의 연구 사업화

나현수* · 김원태** · 손호선***

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

방광암은 두 번째로 가장 일반적인 비뇨생식기 종양이며, 이 종양의 90% 이상이 요로상피세포암종이다. 새로이 진단된 방광암 환자의 약 25%는 근육 침윤성 방광암(MIBC)을 가지고 있고, 이 종양의 대부분은 높은 조직학적 등급을 가진다. 또한, 근육 침윤성 방광암(MIBC) 환자의 거의 50%는 진단시점에 이미 잠재적 원격 전이를 가지고 있습니다.

근치적 방광절제술은 근육 침윤성 방광암(MIBC)의 표준 치료임에도 불구하고 이 환자들의 약 50%는 2년 이내에 전이가 발생하고, 수술 이후 5년 생존율이 약 50%에 불과함. 또한, 전신성 시스플라틴을 근간으로 하는 병용화학요법은 전이성 방광암을 가진 환자의 가장 기본적인 치료 양식임에도 불구하고 초기에는 40~70%의 반응율을 나타내지만 전반적인 5년 생존율은 5~15%에 불과하다는 문제점이 있습니다.

2. 연구의 목적

지금까지는 근육 침윤성 방광암 환자에 있어서, 개별환자의 화학요법에 대한 반응을 예측하게 해 주는 정보가 부족하여 일부 환자들은 독성이 강한 약물들의 의도된 작용의 혜택을 받지 못하고, 심한 부작용을 겪었다. 그러나, 본 기술은 상용화될 경우 국소적으로 재발하거나 전이된 근육 침윤성 방광암(MIBC) 환자에 대한 화학요법 이후에 질병 진행을 예측하는데 사용될 수 있습니다.

본 연구에 의하면 근육 침윤성 방광암 환자의 화학요법치료 후의 예후에 대한 정확한 예측이 가능하며, 근육 침윤성 방광암 환자의 화학요법 치료를 위한 개인 맞춤형 의약을 제공함에 있어서 시스플라틴의 민감도에 대한 정보를 제공할 수 있으며, 기존의 시스플라틴 투여와 병행하여 S100A9와 EGFR의 저해제를 병용 투여함으로써 근육 침윤성 방광암 환자의 시스플라틴에 대한 감수성을 증가시킬 수 있습니다.

본 연구가 상용화될 경우 본 연구는 방광암의 재발 또는 전이 가능성을 예측하는 진단방법을 제공하고, 개인 맞춤형 의약에 관한 정보를 제공하며, 근육 침윤성 방광암 치료제로도 유용하게 활용될 것으로 예상됩니다.

* 나현수, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 석사과정, 070)7531-7597, sunla6633@gmail.com

** 김원태, 충북대학교 의과대학 비뇨기과 교수, 043)269-6137, wtkimuro@chungbuk.ac.kr

*** 손호선, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 교수, 043)249-1770, shon0621@gmail.com

II. 본문

1. 연구 진행

본 연구에서 유전자발현프로필 분석은 근육 침윤성 방광암 (MIBC) 환자의 진행에 대한 유전형을 확인하기 위한 목적으로 수행되었다. 마이크로어레이 자료 분석에 의해 확인된 1,320개의 유전자 중에서 4개의 유전자 (IL1B, S100A8, S100A9, 및 EGFR)가 질병 진행을 예측하는 데 중요한 것으로 정해졌다. 이번 연구에서, 우리는 이 4개의 유전자형이 국소적으로 재발하거나 전이된 근육 침윤성 방광암 (MIBC) 환자에 대한 화학요법 이후에 질병 진행을 예측하는 데 사용될 수 있는지 연구하였다.

본 연구에서 해결하기 위한 과제는, 근육 침윤성 방광암(MIBC)의 재발 또는 전이 가능성을 예측하는 방법을 제공하고자 하는 것이다.

본 연구의 다른 과제는 근육 침윤성 방광암의 개인 맞춤형 의학(personalized medicine)에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공하고자 하는 것이다.

본 연구에 따르면, 근육 침윤성 방광암 환자의 화학요법치료 후의 예후에 대한 정확한 예측이 가능하며, 근육 침윤성 방광암 환자의 화학요법치료를 위한 개인 맞춤형 의학을 제공함에 있어서 시스플라틴의 민감도에 대한 정보를 제공할 수 있으며, 기존의 시스플라틴 투여와 병행하여 S100A9과 EGFR의 저해제를 병용 투여함으로써 근육 침윤성 방광암 환자의 시스플라틴에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다.

2. 환자 및 조직 샘플

본 실시 예의 연구 대상은 화학요법 치료를 받은, 국소적으로 재발하거나 전이된 근육 침윤성 방광암 (MIBC) 환자들로 구성되었다. 선택 또는 이전 연구 결과의 지식으로부터의 치우침을 최소화하기 위하여 본 연구에서 환자 코호트는 근육 침윤성 방광암 (MIBC)에 대한 연구자들의 이전 연구에 등록된 환자들과는 다르게 하였다. 국소적으로 재발한 근육 침윤성 방광암 (MIBC) 환자들은 이전에 근치적 방광절제술을 받았지만, 그 후에 국소적 또는 림프절 재발로 진행하였다. 전이성 근육 침윤성 방광암 (MIBC) 환자들은 내장 기관에 전이되었다. 양호한 수행도 (PS) (ECOG 0 또는 1)를 가진 환자들만 등록하여 이러한 기능적 변수의 혼동 효과를 제거하였다. 등록된 모든 환자들은 시스플라틴에 근거한 화학요법을 최소한 4 사이클 치료받았다. 어떤 이유로 인해 방사선 요법으로 추가적인 치료를 받은 환자들 또는 수술과 연관된 심각한 합병증을 겪은 환자들은 제외하였다. 근치적 방광절제술 상태에 상관없이, 최소한 3개월에 한 번 CT 스캔 또는 MRI와 같은 이미지 검사를 받지 않은 환자들 또한 본 연구에서 제외되었다. 근육 침윤성 방광암 (MIBC) 일차 샘플은 본 발명자들이 소속된 병원에서 본 실시예의 연구에 등록된, 조직학적으로 증명된 요로상피세포암종을 가진 69명의 환자들로부터 얻었다.

III. 결론

1. 연구 성과 및 향후 방향

본 연구는 S100A9 및 EGFR이 방광암의 재발 또는 전이 가능성을 예측하는데 유용하고, 특히 이를 근육 침윤성 방광암 치료제로 활용할 수 있음을 실험적으로 증명하여 기술개발이 완료된 상태이다. 따라서 향후 본 기술인 S100A9 및 EGFR을 이용한 시제품을 개발하여 그 효과를 실험하고 상용화하는 추가 절차가 필요

할 것으로 판단된다.

종래에는 근육 침윤성 방광암을 치료하기 위하여 수술요법 또는 시스플라틴을 이용한 화학요법을 이용하였으나, 이후 방광암 재발율을 근거할 때 이들 요법을 보완할 수 있는 기술의 필요성이 재기되어 왔고, 따라서 본 연구는 이와 같은 종래 기술을 효과적으로 보완할 수 있는 연구로써 기존 연구성과에 대해 독창성과 차별성이 인정되는 기술이라고 사료된다.

또한, 본 연구는 현재 특허만 출원한 단계에 있으므로 신약개발을 위해 지속적인 연구개발과 투자가 이루어져야 할 것으로 판단되며, 기술 수명주기 상 성장기 또는 발전기에 들어선 기술로서 기술개발이 활발히 이루어지고 있으므로, 최근의 기술 및 산업동향과 부합되는 기술이자 해당기술 또는 산업분야에서 우위를 보일 수 있는 연구로 판단된다.

따라서 동 연구를 이용한 신규한 항암제로의 신약개발에 성공하여 상용화 될 경우, 기존 항암제 시장을 빠르게 대체하고 신규시장의 확대에 이어질 가능성이 높을 것으로 기대되며, 특히 방광암의 치료제로 이용될 수 있을 것으로 예상됨. 그러므로, 체내 부작용을 줄이면서도 그 효과를 극대화 시킬 수 있는 항암제 의약품을 개발하고자 하는 현 기술적 발전 방향과 부합된다.

2. 연구 성과의 사업화

본 연구는S100A9 및 EGFR 저해제에 기초한 기술로써, 특정 유전자의 발현을 저해하는 방법은 고도한 기술에 해당하지는 않으나, 경쟁업체들의 모방은 상대적으로 용이할 것으로 판단됨. 따라서, 본 연구에 대해 IP 확보 등의 권리화를 통해 경쟁업체들의 무분별한 모방에 대해 적극적으로 대처할 필요가 있습니다.. 한편, 본 연구는 세계 7번째로 흔하게 발병하는 암인 방광암과 관련한 진단 및 치료 기술이므로 그 적용 범위가 상당히 넓고, 고령화 추세와 각 국의 복지국가로의 전환 경향과 맞물려 다양한 제약회사가 본 기술에 대해 관심을 가질 것으로 판단되면, 따라서 국내외 우수 기업들에게 본 연구에 대한 기술 이전을 시도해 볼 수 있을 것이다.

S100A9 및 EGFR의 저해제와 시스플라틴(Cisplatin)을 유효성분으로 포함하는 근육 침윤성 방광암의 치료용 약학적 조성물에 대한 세부 특허분석과 본 연구의 사업성을 평가하는 과정에서의 특허 분석과 시장 분석을 진행하고자 한다.

본 연구 성과물에 대한 기술이전을 위한 Patent market에 개시하고 기술 이전이 가능한 기업을 선별하고 현재 방광암 관련 약제를 출시하고 시장을 이끌어가는 기업에 본 연구 성과물에 대한 상품가능성에 대한 평가를 진행하고자 한다.

사사표기

본 논문은 2013년도 미래창조과학부의 재원으로 과학벨트기능지구지원사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (2013K001552).

참고문헌

BLAVERI ET AL.: 'Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression' CLINICAL

- CANCER RESEARCH vol. 11, no. 11, 2005, pages 4044 - 4055.
- KIM ET AL.: 'A four-gene signature predicts disease progression in muscle invasive bladder cancer'
MOLECULAR MEDICINE vol. 17, no. 5-6, 2011, pages 478 - 485.
- KIM ET AL.: 'Predictive value of progression-related gene classifier in primary non-muscle invasive bladder cancer' MOLECULAR CANCER vol. 9, no. 3, 2010, pages 1 - 9.
- YAO ET AL.: 'Expression of S 100 protein family members in the pathogenesis of bladder tumors'
ANTICANCER RESEARCH vol. 27, no. 5A, 2007, pages 3051 - 3058.