

미토콘드리아 기능 활성화를 통한 질환 예방 및 치료용 칼콘 유도체 기반 신약 후보물질

기술보유기관 : 충남대학교 산학협력단

연구자 정보 : 충남대학교 의과대학 의학과 허준영

기술이전 상담 및 문의 : 충남대학교 기술가치센터 파트장 김영찬 / 042-821-8715 / yc.kim@cnu.ac.kr

Key Word : 미토콘드리아 / 칼콘 유도체 / 신경 퇴행성 질환

칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물

기술개발 배경

[기존 치료제는 증상 완화 중심으로 질병 진행 자체를 억제하는 근본 치료제 부족]

· 기존 칼콘 유도체는 항산화·신경보호 기능은 보고되었으나, 미토콘드리아 산소 소모율 증가를 통한 치료 기전은 제시된바 없음

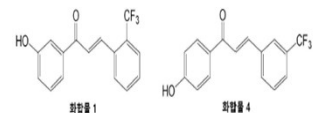
- 미토콘드리아는 세포호흡을 통해 산소를 소비하고, ATP를 생성하는 세포 내 에너지 대사의 중심 기관으로, 그 기능 이상은 산소 소모율의 감소를 야기하며, 파킨슨병·알츠하이머병 등 신경퇴행성질환과 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증, 만성 간질환 등 다양한 난치성 질환의 원인이 됨
- 본 발명은 칼콘 유도체 화합물을 처리하는 경우 미토콘드리아 내 산소 소모율을 증가시키는 활성이 우수함을 확인 → 산소소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서의 활용 가능성을 제시

대표 청구항

[청구항 1]

- 하기 화학식 1의 (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 1) 또는 (E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4)을 유효성분으로 포함하는 신경퇴행성 질환 및 조현병 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

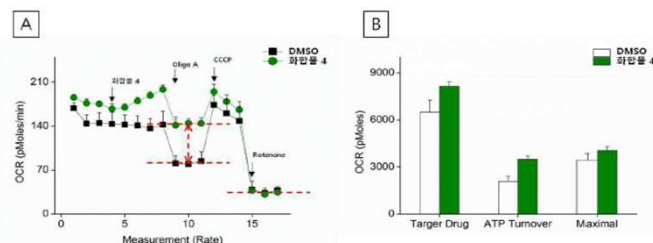
[화학식 1]



대표도

[도 1]

단시간 처리 결과



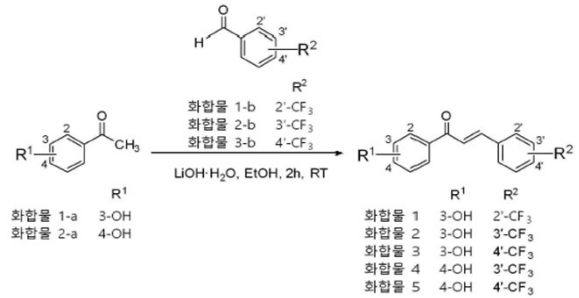
기술 완성도(TRL)

TRL1	TRL2	TRL3	TRL4	TRL5	TRL6	TRL7	TRL8	TRL9
기초이론/ 아이디어	기초연구/ 개념정립	실험실 규모의 기 본성능 검증 /기준규격 설정	연구실 규모의 시작품 test /세포주 실험 in-vitro	유사환경 구성 시스템 성능평가/ 실험동물모델 효능 검증 in-vivo	Pilot 규모 시제품 제 작 / 인체적용시험	실제 환경에서 성능 검증/ 개별인정 진행	표준화/ 인허가 취득	사업화

기술 구현 내용

[신규 칼콘 유도체 합성]

- 트리플루오로메틸기(CF₃) 및 히드록시기(OH)를 포함하는 신규 칼콘 유도체 설계
- 도파민 신경세포 (SN4741)에 칼콘 유도체 화합물 (화합물 1~5) 제조 및 활성 검증 수행

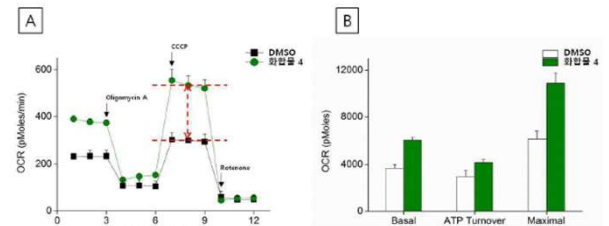


<화합물의 반응식 1>

[미토콘드리아 산소 소모율 증가]

- 세포 내 산화적 인산화 활성 증가
- ATP 생산능 향상
- 미토콘드리아 기능 회복 유도
- 산소소모율(OCR) 대조군(DMSO) 대비 최대 1.3배 증가 확인
- 화합물 4를 2.5μM 농도로 48시간 장기 처리한 경우, 단시간 처리 대비 더 높은 최대 산소소모율(OCR) 증가를 나타내어 지속적 처리시 효능이 강화됨을 확인

장시간 처리 결과



<도1. 화합물 4 처리에 따른 신경세포의 장시간처리 미토콘드리아 산소소모율 증가 효과>

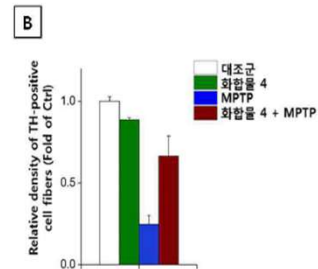
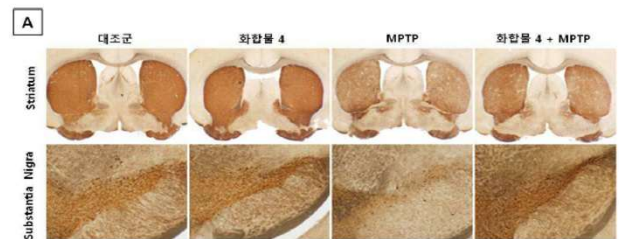
[동물모델 치료 검증에 대한 신경세포 보호 효과] (in-vivo)

(A) 화합물 처리에 따른 파킨슨병 마우스 모델의 도파민성 신경세포 보호 효과

- MPTP로 유도된 파킨슨병 마우스 모델의 흑질 (Substantia Nigra) 및 선조체(Striatum) 조직을 대상으로 TH(Tyrosine Hydroxylase) 면역염색 수행

(B) 화합물 처리에 따른 도파민성 신경세포 생존율 정량 분석

- TH 면역염색 결과를 정량화하여 각 군의 도파민성 신경세포 생존 수준 비교
- 파킨슨병 유도 마우스 모델 적용
- 흑질 (Substantia Nigra) 및 선조체(Striatum)의 도파민 신경세포의 사멸이 대조군 대비 약 2배이상 억제 확인
- 산화 스트레스 감소
- 신경세포 생존율 향상
- 실제 질환 모델에서 치료 가능성 입증



<도3. 파킨슨병 모델에서 화합물 4의 도파민 신경세포 보호 효과>

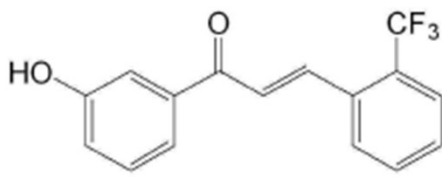
[우수한 안전성 확보를 통한 파킨슨병 치료제 개발 및 적응증 확장 가능성]

- 급성독성시험 : · 화합물 4를 (ICR 마우스) 1.0g/kg 농도로 경구 투여한 결과, 24시간 내 사망 개체 미발생 · 대조군 대비 특이 독성 반응 없이 100% 생존율 확인
- 8주 장기독성시험(C57BL/6J, GPT·BUN 측정) : · 분석 결과 정상 범위 유지, 대조군 대비 유의적 차이 미확인
- 간 및 신장 조직의 현미경 분석 결과 조직 손상, 염증 및 형태학적 이상 미관찰
- 우수한 신경보호 효과와 안전성을 동시에 확보
- 파킨슨병 장기 투여 치료제뿐 아니라 알츠하이머병 등 퇴행성 뇌질환으로 적응증 확대 가능

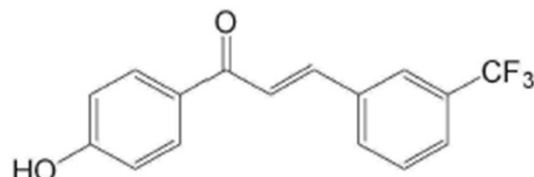
기술개발 내용 및 차별성

[구조-활성 관계 기반 칼콘 유도체 기술]

- 히드록시 치환 위치 최적화로 우수한 산소소모율 증진 효능 확보
- “구조-활성관계(SAR)규명”
 - 파라-메타 치환이 오르토 치환보다 우수 → 화합물 4 선별
- “세포·동물모델 이중 검증”
 - 신경세포 산소소모율(OCR) 증가 및 MPTP 모델 신경보호 효과 확인
- “우수한 안전성 및 적응증 확장성”
 - 독성 소견 없음, 조현병·ADHD·약물중독 등 적응증 확장



화합물 1



화합물 4

〈칼콘 유도체 화합물(화합물(1, 4)의 화학구조)〉

비즈니스 아이디어

- 파킨슨병·알츠하이머병 등 신경퇴행성질환 치료제 개발사 대상 기술이전
- 조현병·ADHD 등 치료제 개발
- 중추신경계·약물중독·만성신부전 등 신약 개발

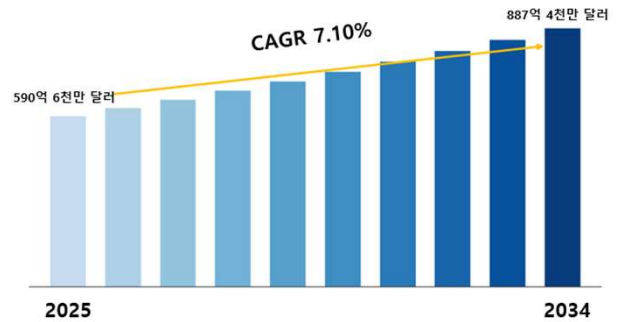


출처 서울신문, '꿈의 약' 치매치료제

〈FDA 정식 승인 치매 치료제〉

시장동향

〈신경퇴행성질환 치료제 글로벌시장 규모 및 전망〉



출처: straitsresearch

- 신경퇴행성질환 치료제 글로벌 시장은 2025년 590억 6천만 달러이며, 연평균 약 7.1%의 성장률로 2034년에 887억 4천만 달러를 달성할 것으로 예상됨

특허/권리현황

No.	특허명	등록현황	특허번호
1	칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물	등록	10-1855087 (2018.04.30)