Dementia and Neurocognitive Disorders
2005; 4: 59-62

알쯔하이머병의 새로운 치료

어경윤

동국대학 경주병원 신경과

Promising Treatment of Alzheimer's Disease

Kyung-Yoon Eah, M.D.

Department of Neurology, Dongguk University Gyongju Hospital, Gyongju, Korea

Alzheimer's disease (AD) is one of the most important health problems in aging society and around the world. Five drugs have now been approved for the treatment. First four drugs of these are cholinesterase inhibitors and the latest one is an antagonist of the NMDA glutamate receptor. The former indicated for the treatment of mild to moderate AD, the latter is useful in treating of moderate to severe stage. But the benefits of above are mainly symptomatic. Disease modifying therapy is the main target of therapeutic research on AD now. The hallmarkers of AD pathology are the amyloid plaque and the neurofibrillary tangles. Based on the amyloid hypothesis, the anti-amyloid treatment and anti-polymerization starategies are in process of development of the new disease-modifying agent. These drugs reduce the level of Aβ42 or its toxicity and protect brain cells against Aβ damage. The other treatment that stabilize the microtuble is under investigation. It appears likely that another major advances in AD therapy are on the near horizon.

Key Words: *Alzheimer's disease (AD), Cholinesterase inhibitor, NMDA-glutamate receptor agonist, Amyloid, Microtuble*

Address for correspondence

Kyung-Yoon Eah, M.D.
Department of Neurology, Dongguk University Gyongju Hospital, 1090-1 Seokjang-dong, Gyongju 780-350, Korea
Tel: +82-54-770-8209
Fax: +82-54-776-9727
E-mail: neu727@dongguk.ac.kr

서 론

알쯔하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 이 질환의 발생은 노화와 직접적인 관련이 있으며, 인구의 노령화 현상으로 인하여 매년 환자수가 증가하고 있다. 그러므로 이 질환의 치료는 현재 모든 퇴행성 질환 중에서 가장 중요하게 여겨지고 있으며, 또한 세계 각국에서 새로운 치료제 개발을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

현재 알쯔하이머병 치료약제로 인정을 받고 증상 개선을 위해 환자에게 사용되고 있는 약물은 5가지 뿐이다. 이중 Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Galntamine은 콜린성신경계 가설(cholinergic hypothesis)에 근거해서 개발된 아세틸콜린분해억제제(acetylcholinesterase inhibiter)이다[1-4]. Memantine은 NMDA-glutamate 수용체에 억제기능을 갖고 있으며 중등도 및 고도 환자에게 사용되고 있다[5]. 그러나 많은 종류의 약제가 임상 실험 중에 있다. 현재 이상 임상(Phase II) 실험 중인 CX516 (Ampalex)은 AMPA-glutamate 수용체 자극제로서 동물실험과 일부 임상실험에서 기억력의 개선이 관찰되었다[6]. 그리고 FK962라는 somatostatin의 분비를 촉진시키는 약물도 경도 및 중등도 알쯔하이머환자에서 기억력과 다른 인지 기능의 개선이 관찰되었다[7]. 항산화제는 신경보호효과가 있으며 알쯔하이머병 위험률을 낮추거나 경과를 늦추는 작용으로 치료제로 사용되고 있다. 특히 고용량 vitamin E (2000 IU)는 중등도 알쯔하이머환자병의 경과를 서서히 진행시키는데 도움이 된다[8]. 현재 vitamin E, vitamin C, Alpha Lipoic acid 및 Coenzyme Q의 병용 투여에 대한 일상 임상실험(Phase I) 중에 있다.

그러나 최근 상기한 계통의 약물과는 다른 근본적 목표에 대한 접근이 시도되고 있다. 알쯔하이머병의 병리 소견에서 가장 중요한 것은 아밀로이드 반(amyloid plaque)과 신경원 섬유농축체(neurofibrillary tangle)이다. 즉 아밀로이드 가설에 근간을 두고 amyloid peptide를 주 목표로 개발된 많은 수의 약제가 연구 중에 있다(Table 1). 그리고 tau 인산화(phosphorylation)에 근간을 둔 과인산화(hyperphosporylated) tau와 유전자 치료에 대한 연구도 이루어지고 있다.

항-아밀로이드 요법(Anti-amyloid treatment strategies)

항-아밀로이드 요법(anti-amyloid treatment strategies)은 Aβ의 생성에 관여하는 secretase 효소의 활성도(activity)를 조절하는 방법과 생성된 peptide의 배출을 증가시키는 두 가지 방

법이 있다.

1. Secretase 효소의 조절(secretase modulation)

이것은 유전 변형된 APP의 Aβ 생성을 초기에 세포 수준에서 secretase 억제제(inhibitor)를 이용하여 감소시킬 수 있다는 점에서 매력적으로 보였다[9]. 그러나 γ-secretase가 다른 중요한 성분을 갖고 있으며 그 억제로 인하여 위장관계와 다른 곳에 독성을 발생시킬 수 있다고 알려지면서 연구가 지연되었다[10]. 그러나 현재는 이러한 한계를 극복하고 γ-secretase를 조절하여 selective amyloid beta 42 lowering agent (SALA)의 효과를 보이는 Flurizan (MPC-7869)에 대한 삼상 임상 실험(phase III)이 진행 중이다[11]. 이 약물은 flurbiprofen 라는 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAD)) 에서 유도된 것으로 Aβ42의 수준을 낮춰서 알쯔하이머병을 서서히 진행 시키는 효과를 갖고 있다[12]. 그러나 β-secretase는 유전자결손 마우스 모델(knockout mice)을 이용한 실험에서 그 결과가 고무적이었으나, 구조상 큰 결합 부위가 약제 개발에 어려운 점으로 나타나면서 아직 임상실험에 도달하지 못하고 있다. 또한 α-secretase을 이용한 약물 개발에서 이 효소의 활성체인 protein kinase C activator의 암 발생(neoplastic transformation)이라는 난제를 극복해야하는 어려운 점을 갖고 있다[13].

2. 면역치료(immunotherapy approache)

1999년 면역제를 이용한 유전자 도입 동물실험(tansgenic mice)에서 아밀로이드(amyloid) 축척의 감소와 예방 효과가 관찰되었다. 이후 실험에서 백신이 Aβ의 N-terminal 부위에 대한 항체를 유도하며, plaque와 결합하여 소교세포(microglial cell)의 식균작용이 잘 일어나도록 유도한다고 밝혀졌다. 이를 근거로 알쯔하이머환자에게 아밀로이드 백신을 사용한 실험이 진행되었다[14]. 그러나 2003년에 이상 임상실험(phase II)에서 참가자의 6%에서 수막뇌염이 발생하여 실험이 중단되었다. 부작용의 원인은 T-cell 자가면역반응으로 확인되었다. 또한 이 백신은 환자의 뇌조직내에 아밀로이드 배출(amyloid clearance) 효과가 있으며, 임상적 개선 효과도 있었다[15, 16]. 이로 인하여 수동적 면역(passive immunization)을 이용한 치료 방법이 개발 중에 있다. 이 방법은 T-cell 면역 반응을 유발시키지 않으며, amyloid peptide의 특정 부위를 목표로 할 수 있고, 부작용이 발현 시 치료를 중지할 수 있는 장점을 갖고 있다. 현재 이 연구는 "to assess the safety and tolerability of multiple doses of AAB-001 passive immunization"라는 제목 하에 경도 및 중등도의 알쯔하이머 환자에게 이상 임상실험(Phase IIA)이 21개의 연구소에서 이루어지고 있다.

Table 1. The treatment drugs to target Aβ plaques

Therapy	Mechanism
Vaccination therapy	Stimulates immune response against Aβ peptides, leading to the peptides being cleared from the body
β- and γ-secretase inhibitors	Inhibit β- or γ-secretases leading to decreased production of Aβ peptides
Cholesterol-lowering drugs (statins)	Increase processing of amyloid precussor protein by α-secretase, leading to decreased production of Aβ peptides
Copper/zinc Chelators (clioquinol)	Decreases the interaction of copper and zinc with Aβ peptides, leading to amyloid plaques being cleared
Nonsteroidal anti-inflammatorydrugs (ibuprofen, indomethacin, sulindac sulphide)	Selectively inhibit the production of the Aβ42 peptide

항-중합 요법(Anti-polimerization strategies)

1. 금속 침착(Metal chelation)

항-중합(anti-polymerization) 방법으로 이용되고 있는 것은 금속 침착화(metal chelation)이다. Aβ의 섬유화현상(fibrillization)은 중금속이온(heavy metal ions)에 강한 영향을 받으며, 이온 침착제(ion chelator)를 사용하면 중합을 저지할 수 있다고 한다. 과거 구충제로 사용되던 clioquinol은 금속 침착제(metal chelator)로서 효과적으로 작용하여 아밀로이드-중합(amyloid-polymerization)을 감소시키며, 유전자도입 실험쥐(transgenic mice) 실험에서 뇌에 아밀로이드 부하(amyloid load)를 감소시킨다고 밝혀졌다. 현재 이 약제를 이용하여 경도 및 중등도 알쯔하이머환자를 대상으로 이상 임상실험(Phase II)이 진행 중이다[17].

2. Alzhemed

Aβ-중합(polymerization)은 분자환경에 따라 달라질 수 있다. Alzhemed는 GAG-glycosaminoglycan 유사작용제(mimetic)로 용해성 Aβ의 GAG 결합 부위(binding region)에 상호반응하여 중합(polymerization)을 감소시킨다. 이 약제의 이상 임상실험(Phase II)에서 뇌척수액에 Aβ42의 수준이 첫 3개월간 떨어졌으며, 경도의 환자에서 인지기능에 안정적 효과가 있었다. Alzhemed는 현재 삼상 임상실험(Phase III) 중이다[18].

미세소관 안정 약물(Microtuble stabilizing drug)

신경 세포내에 Tau 단백질은 미세소관(microtuble)의 구조를

이루는데 중요한 성분이다. Tau 단백질이 과인산화(hyprephosphorylation)되면 PHF-tau 단백질이 생성된다. 그리고 정상 미세소관의 구조가 파괴되고 축삭수송(axonal transport)이 이루어지지 못하게 된다. 이로 인하여 신경세포내에 신경섬유원 농축체가 생성되면서 점차 많은 수의 신경세포가 파괴된다. 이러한 가설하에 알쯔하이머병 치료에 미세소관 안정화 약물을 이용한 실험이 이루어지고 있다. 1971년 상록수에서 Paclitaxel (Paxceed^{TM})이 추출되었다. 이 약물은 미세소관을 안정화 시키며 체세포의 유사분열을 중지시킨다. 이러한 작용으로 이미 일부 종양의 치료에 사용이 허용되어 있다. 최근 Tau 유전자도입 쥐(PrpT44 Tau Tg mice)를 이용한 실험에서 이 약물을 사용한 후 미세소관의 수와 안정화된 tubulin 단백질이 증가하였으며 축삭수송의 복원으로 운동손상의 개선효과가 있는 것으로 나타났다. 향후 이 약물이 알쯔하이머병을 포함한 tauopathy 질환의 치료에 이용될 수 있는 가능성을 제시하였다[19].

유전자 치료(Gene therapy)

유전자(gene, DNA)를 이용한 치료법으로서, 현재 미국 FDA의 인정을 받지는 않았으나 기존의 퇴행성신경질환이나 암의 치료에 실험적으로 시도되고 있다. 방법은 외과적 시술로 알쯔하이머환자 뇌 속에 CERE-110을 투입하여 정상적인 단백질이 병을 치유토록 하는 것이다. 현재 일상 임상실험(Phase I) 단계에 있다[20].

결 론

알쯔하이머병의 치료방법으로서 현재의 아세틸콜린분해억제제(cholinesterase inhibitor)와 NMDA-glutamate 수용체 길항제를 이용한 신경전달물질 조절 방법은 일시적 증상 호전을 보여준다. 그러나 현재 임상 실험 중인 Flurizan, 면역치료, Clioquinol, Alzhemed, Paxceed 및 CERE-110은 알쯔하이머병의 치료 범위와 시기를 확장시키고 있다. 이러한 노력이 성공한다면, 조기에 amnestic MCI 단계에 치료를 하여 알쯔하이머병 경과를 변경시킬 수 있다는 점에서 그 진단 시기 또한 중요하다고 할 수 있다.

참고문헌

1. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, *et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. N Engl J Med 1992; 327: 1253-9.*
2. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. *A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1998; 50: 136-45.*
3. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, *et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. international randomised controlled trial. BMJ 1999; 318: 633-8.*
4. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. *A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 2000; 54: 2269-76.*
5. Riedel G, Platt B, Micheau J. *Glutamate receptor function in learning and memory. Behav Brain Res 2003; 140: 1-47.*
6. Arai A, Kessler M, Rogers G, Lynch G. *Effects of a Memory Enhancing Drug on AMPA Receptor Currents and Synaptic Transmission in Hippacampus. J Pharmacol Exp Ther 1996; 278: 627-38.*
7. A Randomized Study to Evaluate FK962 in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. clinical trial. NIH. 2004 July; 12.
8. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, *et al. Cache County Study Group. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. the Cache County Study. Arch Neurol 2004; 61: 82-8.*
9. Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, Niimura M, Takahashi Y, *et al. The role of presenilin cofactors in the amma-secretase complex. Nature 2003; 422: 438-41.*
10. Milano J, McKay J, Dagenais C, Foster-Brown L, Pognan F, Gadient R, *et al. Modulation of notch processing by gamma-secretase inhibitors causes intestinal goblet cell metaplasia and induction of genes known to specify gut secretory lineage differentiation. Toxicol Sci 2004; 82: 341-58.*
11. Siemers E, Dean RA, Satterwhite J, Farlow MR, Skinner M, Ness D, *et al. Safety, tolerability, and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta concentrations after administration of a functional gamma- secretase inhibitor in healthy volunteers. Neurobiology of Aging 2004; 25: S569.*
12. Molecule of the month. *MPC-7869 (Flurizan). Drug News Perspect. 2005; 18: 141.*
13. Etcheberrigaray R, Tan M, Dewachter I, Kuiperi C, Van Auwera I, Wera S, *et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 11141-6.*
14. Bard F, Barbour R, Cannon C, Carretto R, Fox M, Games D, *et al. Epitope and isotype specificities of antibodies to beta -amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 2023-8.*
15. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, *et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. Neurology 2003; 61: 46-54.*
16. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, *et al. Neuropsychological, CSF, and Neuropathological Effects of A-Beta Immunotherapy (an1792) of Alzheimer's Disease in an Interrupted Trial. Neurobiol Aging 2004; 25: S84.*
17. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, Mac-

Gregor L, *et al. Metal-protein attenuation with iodochlor- hydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease. a pilot phase 2 clinical trial. Arch Neurol 2003; 60: 1685-91.*

18. Gervais F. *GAG mimetics: potential to modify underlying disease process in AD. Neurobiol Aging 2004; 25: S11-12.*
19. Zhang B, Maiti A, Shively S, Lakhani S, McDonald-Jones G, Bruce J, *et al. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 227-31.*
20. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, *et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. Nat Med 2005; 11: 551-5.*