

# 최종보고서

## [기관고유연구사업]

과제고유번호	1510730	연구분야 (코드)	G-2	지원 프로그램	창의 (모험연구)과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발						
과제책임자	성명	허균	소속	NExT연구과	직위	선임연구원	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
	(1세부)	NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발			성명	소속(직위)	전공
총연구기간	2015년 3월~ 2015년 12월 (총 0.8년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 3명 내부: 3명 외부: 0명	해당단계 연구개발 비	연구비: 30,000 천원 민간: 천원 계: 30,000 천원		
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 3명 내부: 3명 외부: 0명	총연구개발비	연구비: 30,000 천원 민간: 천원 계: 30,000 천원		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2015.03~2015.12	30,000	30,000	소계	현금	현물
	제1차	2015.03~2015.12	30,000	30,000			
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		

**연구목표:**

선행연구로 찾아진 NCC-FD의 signaling mechanism을 연구하고, 기존 치료제와의 병용 치료를 위한 난소암 동물모델을 확립하고자 함

**연구내용:**

- Antibody array를 통한 신호전달 기전연구
  - Cytoskeleton Phospho-array 분석
  - Phospho-kinase array 분석
- NCC-FD의 병용 치료 효능 평가
  - 난소암 세포주 동물모델 확립

**연구결과:**

- NCC-FD에 의해 phosphorylation이 변화하는 단백질 15종 확보
- Human ovarian cancer cell을 이용한 xenograft mouse model 확립

2015년 11월 3일

과제책임자 : 허 균 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p>1. 연구개발 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 최종목표: NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발</li> <li>- 당해연도목표: NCC-FD의 molecular mechanism 규명 기존 항암제와의 병용 치료 효능 평가</li> </ul> <p>2. 연구 내용</p> <p>1) Antibody array를 통한 신호전달 기전 연구</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytoskeleton phospho-array 분석</li> <li>- Phospho-Kinase array 분석</li> </ul> <p>2) NCC-FD의 병용 치료 효능 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 난소암 세포주 동물모델 확립</li> </ul>																
<p>연구개발성과</p>	<p>&lt;정량적 성과&gt;</p> <table border="1" data-bbox="464 824 1401 963"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>0/0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>0/0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>0/0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>◎10개월 창의 모험과제이므로 가시적인 성과는 향후에 이루어질 것으로 예상됨</p> <p>&lt;정성적 성과&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NCC-FD에 의해 phosphorylation이 변화하는 단백질 15종 확보</li> <li>- 난소암 동물모델 확립</li> </ul>					구분	달성치/목표치	달성도(%)	SCI 논문 편수	0/0	100	IF 합	0/0	100	기타 성과	0/0	100
구분	달성치/목표치	달성도(%)															
SCI 논문 편수	0/0	100															
IF 합	0/0	100															
기타 성과	0/0	100															
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NCC-FD는 이미 안전성이 검증된 약물이므로, 약물동력학, 독성시험에 필요한 비용절감 및 개발 기간의 단축을 이룰 수 있다는 장점이 있음. 따라서 정확한 target이 찾아진다면 빠른 임상적용이 가능할 것으로 기대됨.</li> <li>- NCC-FD는 구강투여가 가능한 매우 복용이 쉬운 약물로써, 기존의 난소암 치료 방법(수술, 항암화학요법, 방사선치료)과 병행요법으로 활용될 수 있음.</li> <li>- 난소암 및 다양한 암의 metastasis 과정에서 새로운 target protein 및 signaling mechanism을 제시함으로써 암 전이 학문 분야에 기여하는 바가 매우 클 것으로 기대됨. 또한 이러한 신호전달 저해제에 대한 연구가 촉발될 것으로 예상됨.</li> </ul>																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>난소암</p>	<p>전이</p>	<p>이동성</p>	<p>신호전달</p>	<p>신약재창출</p>												

< 영문 요약문 >

< SUMMARY >

<p>Purpose&amp; Contents</p>	<p>1. The purpose of research and development</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Final goal: Development of metastasis inhibitor for ovarian cancer using NCC-FD</li> <li>- Year goal: Identifying the molecular mechanism of NCC-FD Evaluation of the efficacy of combination therapy with existing anticancer drugs</li> </ul> <p>2. Research summary</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Studying of the signaling mechanism with antibody array             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analysis of the cytoskeleton phospho-array</li> <li>- Analysis of the phospho-kinase array</li> </ul> </li> <li>2) Evaluation of the efficacy of combination therapy             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establishment of the animal model of ovarian cancer cell</li> </ul> </li> </ol>																
<p>Results</p>	<p>&lt;Quantitative Performance&gt;</p> <table border="1" data-bbox="419 936 1353 1072"> <thead> <tr> <th></th> <th>Goal/Attainment</th> <th>Attainment (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI papers</td> <td>0/0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>IF sum</td> <td>0/0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Other results</td> <td>0/0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>◎ Tangible results are expected to be achieved in the future, because period of the project was 10 months.</p> <p>&lt;Qualitative Performance&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 proteins are selected as candidates of molecular target for NCC-FD</li> <li>- Established xenograft mouse model of ovarian cancer</li> </ul>						Goal/Attainment	Attainment (%)	SCI papers	0/0	100	IF sum	0/0	100	Other results	0/0	100
	Goal/Attainment	Attainment (%)															
SCI papers	0/0	100															
IF sum	0/0	100															
Other results	0/0	100															
<p>Expected Contribution</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Because NCC-FD has already proven drug safety, they can achieve a reduction of costs and development time required for pharmacokinetics and toxicity testing. So if we find the correct molecular target, the rapid clinical application is expected to be available.</li> <li>- NCC-FD is administered as an oral drug, the old ovarian cancer treatment (surgery, chemotherapy, radiation therapy) can be used as the combination therapy.</li> <li>- By suggesting a new target protein and a signaling mechanism in the process of metastasis of ovarian cancer and a variety of cancer, our study is expected to be very large contribution to cancer metastasis field. Also expected to be triggered research for this signaling molecule inhibitors.</li> </ul>																
<p>Keywords</p>	<p>Ovarian cancer</p>	<p>Metastasis</p>	<p>Migration</p>	<p>Signaling mechanism</p>	<p>Drug repositioning</p>												

## < 목 차 >

1. 연구개발과제의개요 .....	5
2. 국내외 기술개발 현황 .....	15
3. 연구수행 내용 및 결과 .....	16
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도 .....	19
5. 연구결과의 활용계획 등 .....	19
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보 .....	20
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적 .....	20
8. 참여연구원 현황 .....	21
9. 기타사항 .....	21
10. 참고문헌 .....	21

### <별첨> 자체평가의견서

- ※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함  
(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

## 1. 연구개발과제의 개요

### 1-1. 연구개발 목적

- 최종목표: NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발
- 당해연도목표: NCC-FD의 molecular mechanism 규명  
기존 항암제와의 병용 치료 효능 평가

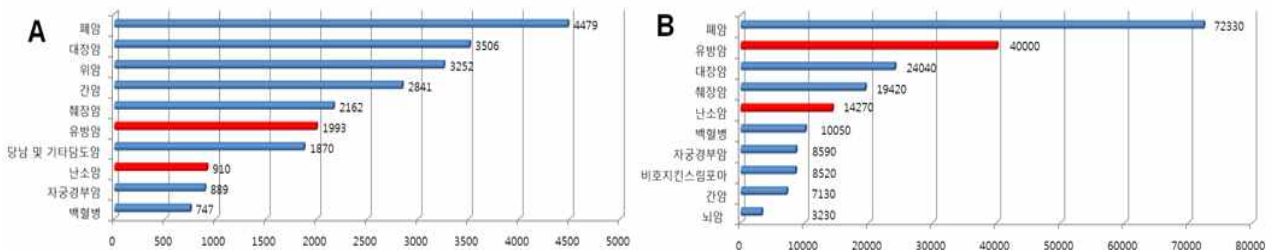
### 1-2. 연구개발의 필요성

#### (1) 연구배경

1) 타겟 환자군 (Target patient population): 난소암

a) 난소암의 정의

- 난소암은 여성 생식과 호르몬 분비에 중요한 역할을 담당하는 난소에 발생하는 암으로, 난소암의 90% 이상이 난소 표면의 상피세포에서 발생하는 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer)으로 알려짐.
- 난소암의 위험 요인으로는 잦은 배란, BRCA 유전자 돌연변이 및 환경적 요인들이 있으나 아직까지 정확한 원인은 알려져 있지 않은 상황임.
- 최근, 급속한 산업 발전과 서구화된 생활 방식, 고령화 사회 진입으로 인해 국내 난소암 발병률은 지속적인 증가 추세를 보이고 있음. 국립암센터 보고에 의하면, 국내 난소암 환자는 1999년 기준 1,332명이며 2008년에는 1,816명으로 매년 꾸준히 증가하고 있음.
- 우리나라의 사망통계에서 난소암의 순위는 8번째로 미국의 5번째에 비해 아직은 낮은 상태이지만, 식생활을 비롯한 생활습관이 서구화 됨에 따라 향후 그 빈도가 꾸준히 증가할 것으로 예상됨.
- 또한, 국제 암 조사기구(International Agency for Research on Cancer, IARC) 자료에 의하면, 2011년 미국, 일본, 영국의 난소암 발병률은 유방암, 자궁암에 이은 부인암 발병률 3위로, 각각 10만 명당 8.5명, 8.4명, 10.5명을 기록하고 있음. 국내 역시 3위로 10만 명당 5.7명의 발병률을 기록하고 있음.
- 현재, 난소암의 초기 진단은 골반내진, CA-125 (cancer antigen-125) 종양 표지자 혈액검사, 경질 초음파, 전산화단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI) 등이 사용되고 있으나, 특징적인 증상이 없고 발견이 잘 되지 않아 50-60% 이상의 난소암 환자가 복강 내 전이가 시작된 3기 혹은 4기 난소암 환자로 진단되고 있는 실정임.
- 국가 암 정보 센터 보고에 의하면, 2012년 기준 국내 난소암의 사망률은 유방암에 이은 부인암 사망률 2위를 기록하며 매년 901명의 사망자를 나타내는 치명적 질환으로 보고됨.(그림1). 또한, American cancer society 자료에 의하면, 2014년 기준 미국 역시 부인암 사망률 2위로 매년 14,270명이 난소암으로 사망하고 있는 것으로 보고됨.
- 또한, Cancer Research UK 자료에 의하면, 2012년 기준 유럽에서만 약 42,700명이 난소암으로 사망하였으며, 전 세계적으로는 152,000명이 난소암으로 매년 사망하는 것으로 보고함.
- 따라서, 난소암 생존율 향상을 위한 효과적인 신약 개발이 시급히 필요한 상황임.



(그림1) 10대 여성암 및 난소암 사망분율 (자료 출처: 국가 암 정보 센터 (A), American Cancer Society (B))

b) 난소암의 병기

- 1기: 암이 한쪽 혹은 양쪽 난소에 국한된 경우.
- 2기: 암이 난소를 벗어나 골반내 장기, 즉 자궁, 나팔관 등으로 전이되었으나, 다른 복강내 기관으로는 전이되지 않은 상태.
- 3기: 암이 복강 내 기관인 간, 대장, 소장, 복강내 림프절 등으로 전이된 상태.
- 4기: 암이 뇌, 폐, 목 주위 림프절 등 복강을 떠나서 복강 외로 전이된 경우.

2) 미충족 의학적 수요(Unmet Medical Needs)

a) 난소암 기존 치료제의 한계

- 난소암의 치료방법에는 크게 수술, 항암화학요법, 방사선치료가 있으며, 치료방법의 결정에 영향을 미치는 요인으로는 암세포의 유형, 암세포의 분화도, 암의 진행상태(병기), 환자의 연령, 환자의 전반적인 건강상태 등이 있음.
- 수술: 난소 및 자궁의 절제, 대망(gastrocolic omentum) 절제, 후복막림프절곽청술, 전이 부위 절제. 난소암 치료로서 가장 기본이 되는 수술은 자궁절제 및 양측 난소, 난관절제술을 시행하는 방법으로 난소암 진단 후 우선적으로 시행함. 이때 양쪽 난소를 모두 제거하는 이유는 암이 양쪽 난소에 동시에 발병하는 빈도가 높고 비록 육안으로 정상으로 보이는 난소도 수술 조직검사 결과 연구자에 따라서는 63%에서 암전이가 있다고 보고하고 있음. 또한 자궁의 장막과 내막도 잠재적 전이 장소가 되며, 동시에 자궁내막암의 발생 가능성이 높으므로 자궁적출술을 함께 시행. 진행된 병기의 난소암에서는 종양의 크기가 매우 크며, 복강 내 장기와의 유착이 심한 경우에는 종양 전체를 제거하지 못하고 잔존병소가 남아있게 되는 경우도 있으나, 이 경우에도 최대한 많은 종양을 제거하는 것이 생존율 향상에 도움을 줌.

Treatment	Brand Name	Generic (common) Name	Target	설명
Chemotherapy	Platinol®	Cisplatin	DNA	1세대 백금착제 화합물로 DNA repair를 방해하여 DNA를 손상시킴. 난소암 1차 치료에 사용됨.
	Paraplatin®	Carboplatin	DNA	2세대 백금착제 화합물로 DNA repair를 방해하여 DNA를 손상시킴. Cisplatin 대비 부작용이 적어 현재 난소암 1차 표준 요법으로 사용됨.
	Taxol®	Paclitaxel	Microtubule	Taxane 제제로 세포의 미세관 기능을 저해하여 세포분열을 방해하고 이를 통해 세포사를 유도함. 난소암 1차 치료에 주로 사용됨.
	Taxotere®	Docetaxel	Microtubule	
	Abraxane®	Albumin bound paclitaxel	Microtubule	Paclitaxel의 독성을 줄인 약물로 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Hexalen®	Altretamine	DNA	Alkylating agent에 저항성이 있는 환자에 좋은 효과를 보임. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Xeloda®	Capecitabine	DNA	암조직에 도달하면 5-FU 화학제재로 변하게되어 부작용을 최소화 할 수 있음. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Cytosan®	Cyclophosphamide	DNA	Alkylating agent로 Cisplatin과 병용 치료를 주요함. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	VP-16®	Etoposide	DNA	백금착제 화합물 또는 Taxane 제제와 함께 쓰이는 약물로 DNA repair를 방해하여 DNA를 손상시킴. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Gemzar®	Gemcitabine	DNA	재발 전이성 난소암에 Carboplatin과 병용 치료에 사용됨. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Ifex®	Ifosfamide	DNA	alkylating agent로 Cisplatin, Paclitaxel과 함께 병용 치료에 사용됨. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Camptosar®	Irinotecan	DNA	백금착제 화합물에 저항성이 있는 환자군에 사용됨. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Doxil®	Liposomal doxorubicin	DNA	백금착제 화합물에 저항성이 있는 환자군에 사용됨. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Alkeran®	Melphalan	DNA	alkylating agent로 백금착제 화합물에 저항성이 있는 환자군에 사용됨. 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Alimta®	Pemetrexed	DNA	multitargeted antifolate agent로 백금착제 화합물 치료 후 난소암 2차 치료에 사용됨.
	Hycamtin®	Topotecan	DNA	백금착제 화합물 또는 Taxane 제제와 함께 쓰이는 약물로 DNA repair를 방해하여 DNA를 손상시킴. 난소암 2차 치료에 사용됨.
Navelbine®	Vinorelbine	Microtubule	백금착제 화합물에 저항성이 있는 환자군에 사용됨. 난소암 2차 치료에 사용됨.	

(표1) 난소암 치료를 위한 항암 화학요법 제제 요약 (자료출처: American Cancer Society)

- 방사선 치료법: 난소암 환자의 초기 치료에는 흔히 상용되지는 않지만 난소암의 국소적 재발 중 폐나 목 주변 림프절에 병소가 발생하는 경우에 사용되는 경우가 있음.
- 항암화학요법: 난소 외부로 암세포의 확산이 의심되는 1기 말 이상의 난소암의 경우에는 수술 후 3~6차례의 항암화학요법을 실시함. 3기 및 4기의 난소암은 광범위하게 전이하기 때문에 수술 전의 검사에서 개복을 하더라도 암의 완전한 절제가 어려울 것이라고 예상되는 경우에는 우선적으로 항암화학요법을 실시하여 암이 작아지게 한 이후에 수술 하기도 함. 특히 난소암은 재발이 흔한 질환으로 많은 환자는 치료과정 동안 여러 차례의 항암화학요법을 시행 받으며 치료를 진행하고 있음.
- 현재까지, 대다수 난소암 치료제들은 화학 제제들(chemical inhibitors)로 세포 독성 항암제로 구성되어 있으며(표1) 표적 치료(targeted therapy)의 한계로 인한 다양한 부작용(구토, 탈모, 설사, 식욕감소, 출혈, 면역력 저하로 인한 세균 감염 등)을 초래하며 전이를 통한 재발을 극복하지 못하여 생존율 또한 낮은 상황임.

#### b) 난소암 전이 억제 신약 개발의 필요성

##### ○ 난소암의 치료현황(5년 생존율)

- 1기: 76%~93%
- 2기: 실제 난소암 2기 환자는 전체 난소암 환자의 10%에 불과하므로 그 정확한 5년 생존율은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으나, 대략 60%~74%
- 3기: 전체 난소암 환자의 50% 이상을 차지하고 있을 정도로 대부분의 난소암 환자들이 발견 당시 3기로 나타나는 경우가 많음. 5년 생존율은 3a기는 41%, 3b기는 25%, 3c기는 23%로 알려졌으나 최근 신약의 개발과 함께 생존율은 점차 상승하고 있음.
- 4기: 11% 이하.

##### ○ 난소암 전이는 주요 난소암 사망 원인

- 대부분 암의 경우 혈액과 림프선을 통해 암이 전이되지만, 난소암은 골반 내 자유롭게 움직이는 장기로 복강 내로 암세포가 직접 떨어져 나가는 형태인 복막파종(peritoneal seeding)과 림프절 전이가 일어나며, 전이가 빠르게 일어나서 1기 환자의 경우도 항암 화학요법을 받는 질환으로 알려짐.
- 일단 복강으로의 전이가 시작이 되면 타 장기로의 전이가 빠르게 일어나며, 복수가 차서 수분 및 전해질 불균형으로 인한 심폐 기능 및 신장, 간 기능이 나빠지는 증상을 보임.
- 또한, 1차적인 외과적 수술과 항암 화학요법을 받은 환자 중, 70% 이상이 5년 내 전이를 통한 재발이 발생하는 것으로 알려져 주기적인 정기 검진을 권고하고 있음.
- 따라서, 난소암 전이 관련 신규 약물 타겟의 발굴 및 표적 치료제 개발이 시급히 필요한 상황임.

##### ○ 난소암 전이 억제제 개발 현황

- 2011년, 아바스틴(Avastain, Bevacizumab)이 진행성 상피성 난소암 환자에게 표준 항암요법인 paclitaxel과 carboplatin과 병용 투여로 생물학적 제제로는 처음으로 난소암 치료제로 EMA 승인을 받음. 국내는 2013년 진행성 난소암 1차 치료제로 KFDA 승인을 취득함.
- Avastin 임상 결과에 따르면, 표준 요법과 병용 투여 시 난소암 환자의 무진행 생존 기간(progression-free survival; PFS)이 14.1개월로, 화학 요법만으로 치료한 환자(10.6개월)에 비해 약 4개월 연장됨이 보고됨.
- 또한, 2012년 10월에는 백금착제 항암제 민감성 재발성 난소암 치료제로도 유럽 승인을 받음. 백금착제 항암제 민감성 난소암은 사망률이 높은 재발성 난소암으로 기존 화학 요법(carboplatin, gemcitabine)과 병용 투여 시 무진행 생존기간을 약 3개월가량 증가시키는 것으로 보고됨.
- Avastin은 혈관 신생 인자인 VEGF에 결합, VEGF와 VEGF 수용체(VEGFR2)와의 결합을 저해하는 혈관

신생 억제 항체 치료제로 진행성 난소암의 혈관 신생 억제를 통한 종양 억제능이 예측됨.

- 하지만, avastin의 적응증 확대로 인해 난소암 초기 환자 및 재발 환자의 치료가 가능하나 아직까 지도 생존율 향상은 미약한 수준으로 이에 대한 추가적인 대안 신약 개발이 필요한 상황임.

c) 의사/환자의 약물 선택 시 고려 요소

- 현재, 기존 난소암 치료제의 경우 부작용이 크고 난소암 전이를 통한 재발로 5년 생존율이 낮은 상황으로 기존 치료제와 병용 치료 시, 추가 독성이 적고 난소암 전이 억제를 통한 생존율 향상이 가능한 새로운 신약 개발이 필요한 상황임. 따라서, 새로운 난소암 표적 신약 개발을 통해 두 요소(추가 독성이 없고 전이 억제 효능 우수)를 충족하는 의약품 개발이 시급함.

3) 시장규모와 성장세(Size and Growth)

a) 난소암의 시장 규모와 성장률

- Business Insight사의 보고에 의하면, 7개 국가(미국, 일본, 유럽 5개국(독일, 영국, 프랑스, 이태리, 스페인))의 난소암 발병률은 2010년 170,280명에서 2016년에는 174,429명으로 증가할 것으로 예상함.(표2)

Country	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>France</b>							
Prevalence (000s)	13.98	14.02	14.06	14.10	14.14	14.18	14.22
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>Germany</b>							
Prevalence (000s)	22.87	22.87	22.87	22.88	22.94	23.01	23.07
Prevalence (%)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
<b>Italy</b>							
Prevalence (000s)	13.05	13.06	13.07	13.08	13.11	13.15	13.19
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>Spain</b>							
Prevalence (000s)	9.33	9.35	9.36	9.38	9.40	9.43	9.46
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>UK</b>							
Prevalence (000s)	15.21	15.26	15.30	15.34	15.39	15.43	15.47
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03
<b>EU5</b>							
Prevalence (000s)	74.45	74.55	74.66	74.77	74.98	75.20	75.42
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>US</b>							
Prevalence (000s)	73.78	74.49	75.21	75.94	76.16	76.38	76.60
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>Japan</b>							
Prevalence (000s)	22.05	22.06	22.07	22.09	22.15	22.21	22.28
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>Total</b>							
Prevalence (000s)	170.28	171.11	171.95	172.80	173.29	173.79	174.29
Prevalence (%)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02

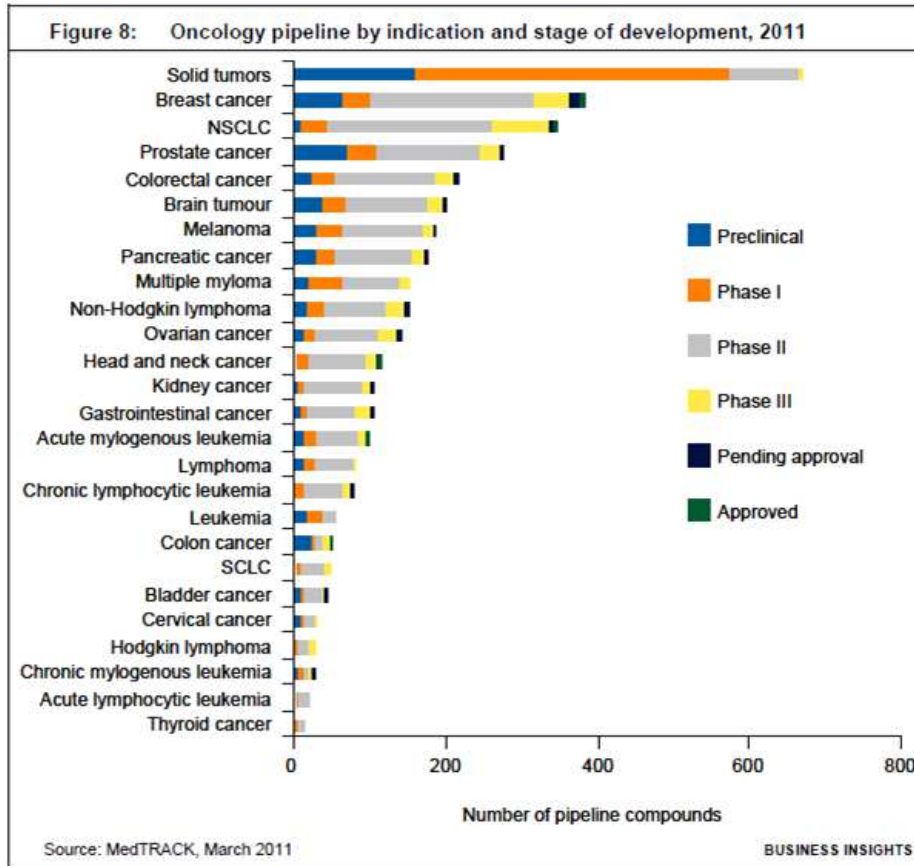
Source: IARC GLOBOCAN 2008; Business Insights analysis BUSINESS INSIGHTS

(표2) 2010-2016년 주요 7개국 난소암 발병률 증가율 분석 (자료 출처: Business Insight)

- 같은 보고에 의하면, 2011년 기준 시판 및 임상 개발 중인 난소암 치료제 파이프라인들은 약 150개 정도로 전세계적으로 치료제 개발을 위해 많은 투자가 이루어지고 있음.(그림2)

- 최근, ASDReport에 의하면, 주요 11개국 (미국, 영국, 독일, 프랑스, 이태리, 스페인, 일본, 브라질, 러시아, 인도, 중국)의 난소암 치료제 시장은 2011년 기준 약 7.4 억불로 2020년에는 23.5 억불로 매년 13.8%의 증가세를 보일 것으로 예상함.





(그림2) 2011년 적응증 관련 항암제 파이프라인 개발 현황 (자료 출처: Business Insight)

#### 4) 경쟁 약물 (Competition)

- 현재, 임상에서 사용되고 있는 대다수의 난소암 치료 약물들은 세포 독성 항암제로 최근에는 표적 치료가 가능한 분자 표적 치료제 개발이 활발히 이루어지고 있음.
- 대표적인 분자 표적 치료제로는 avastin으로 혈관 신생 억제제가 가능한 VEGF 중화 항체로 개발되었으며, 현재 유럽에서 난소암 치료제로 허가를 받은 상황임.
- 하지만, 대부분의 분자 표적 치료제들은 현재 임상 개발 중이거나 최근 임상 3상에서 실패를 하여 그 추후 결과를 주의 깊게 모니터링을 할 필요가 있음.(표3)

주요기관 명	Target	개발 단계	설명
Roche	VEGF	시판	Avastin (Bevacizumab): 2004년 대장암 치료제로 FDA 승인, 현재 상피성 난소암 1차 치료제로 EU 승인
Roche	VEGF	시판	Avastin (bevacizuma): 백금착제 민감성 재발성 난소암 치료제로 EU 승인
Bristol-Myers Squibb/ Eli Lilly	EGFR	임상 2상	Erbix (cetuximab): 2009년 대장암 치료제로 FDA 승인, 현재 백금착제 민감성 난소암 치료제로 임상개발 중
Bristol-Myers Squibb	CTLA-4	임상 2상	Ipilimumab (YervoyTM): immune checkpoint inhibitor로 면역활성을 통한 백금착제 민감성 난소암 치료제로 임상개발 중
AstraZeneca	CTLA-4	임상 1상	Tremelimumab: immune checkpoint inhibitor로 면역활성을 통한 난소암 치료제로 임상개발 중

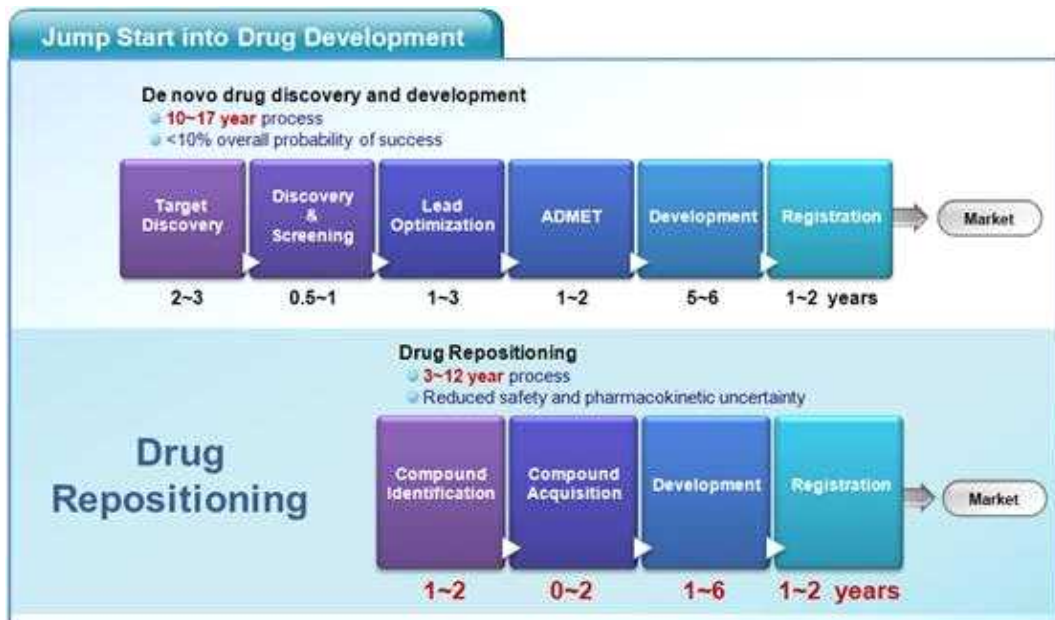
AstraZeneca	PD-1	임상 1상	MEDI4736: immune checkpoint inhibitor로 면역 활성을 통한 난소암 치료제로 임상개발 중
GlaxoSmith Kline	Multi-targeted RTK (c-kit, FGFR, PDGFR, VEGFR)	임상 3상	Pazopanib (Votrient): oral, multi-kinase inhibitor로 혈관 신생 억제제로 임상개발 중
Regeneron/ Sanofi	VEGF	임상 3상	AVE0005 (VEGF Trap): VEGFR-Fc 형태로 혈관 신생 억제제로 임상개발 중
Endocyte/ Merck	Folic acid receptor	임상 3상	Vintafolide (EC145): small molecule drug conjugate로 folic acid receptor 표적 small molecule과 vinblastin의 접합체로 백금착제 저항성 난소암 치료제로 개발 - 임상3상 실패 (2014년)
Morphotek	Folic acid receptor	임상 3상	Farletuzumab (MORAb-003): 백금착제 민감성 재발성 난소암 치료제로 개발 - 임상3상 실패 (2013년)
Menarini	CA-125	임상 3상	Abagobomab: 상피성 난소암 1차 치료제로 임상 개발 - 임상3상 실패 (2011년)

(표3) 난소암 치료를 위한 시판 및 임상 개발 중 분자 표적 치료제 개발 현황

## (2) Drug repositioning(신약재창출)을 통한 암 전이의 새로운 기작 및 적응증 발굴

### 1) Drug repositioning

- Drug repositioning 기술은, 시장에서 이미 판매중이거나 임상단계에서 안전성 이외의 이유로 산업화에 실패한 약물들의 새로운 의학적 용도를 개발하는 신약개발의 한 방법임.
- Drug repositioning을 사전적으로 정의하자면, 약물의 구조를 바꾸지 않고 새로운 적응증을 찾는 과정이라 할 수 있으며, 단지 용법이나 용량 등을 바꾸는 정도의 변화 과정이라 할 수 있음.
- 한편, 기존 약물의 구조나 제제, 용도 등을 일부 변형시킴으로써 약물 전달속도, 약효, 안정성 등의 약물성의 향상을 통해 얻어지는 약물을 통칭 개량신약이라고 하는데, drug repositioning은 새로운 적응증의 창출이라는 관점에서 개량신약과 구별되어 독립적인 하나의 신약개발 전략으로 간주되고 있음.



(그림3) 일반적 신약개발과 drug repositioning 기술 적용에 의한 신약개발 효율성 비교

2) Drug repositioning의 필요성

- 통상적으로 신약개발 과정은 질병에 대한 작용점 선정, 약물 스크리닝, 약물 최적화 등의 신약 연구 단계와 전임상, 임상 1, 2, 3 상 시험 및 FDA 심사, 등록 등 개발 단계의 복잡한 과정을 거치게 되며, 일반적으로 10~15년의 오랜 기간과 평균 10억 달러 이상의 자금이 소요되는 과정으로 알려져 있음. 이러한 비효율성을 극복하고 기존 약물의 가치를 높이는 방법으로써 최근 drug repositioning 기술이 관심을 받고 있음. Drug repositioning은 이미 안전성이 검증된 약물을 활용함으로써 비용절감 및 개발 기간의 단축을 이룰 수 있다는 장점이 있음.(그림3)

3) Drug repositioning을 통한 신약개발 사례 분석(표4)

- 지금까지는 drug repositioning에 의한 신약개발은 의도된 신약개발 전략이라기보다는 우연한 발견에 의한 경우가 대부분이었지만, 최근에는 시스템의 활용으로, 임상의학 및 첨단 생물학적 정보에 기반한 새로운 개념의 drug repositioning 기술이 시도되고 있음.
- Celgene사는 1957년 임신부의 입덧 완화를 위해 출시되었다가 기형아 출산 등의 부작용으로 1961년에 시장에서 퇴출되었던 Thalidomide를, 이의 작용 기전을 기반으로 다발성 골수종 및 나병 치료제로 1998년 FDA 허가를 받아 현재까지 사용하고 있음.
- 또한, Forest Laboratories와 Cypress Bioscience사는 항우울제로 개발 중이던 Milnacipran을 섬유조직염 치료제로 전환 개발함.
- Pfizer는 협심증과 고혈압치료제로 개발 중이던 Sildenafil과 Minoxidil을 각각 발기부전치료제와 대머리치료제로 적응증을 전환하여 개발함으로써 새로운 blue ocean형 치료제 시장을 개척함.
- Lilly는 항우울증제, 항바이러스제, 유방암치료제로 개발한 Duloxetine, Gemcitabine, Raloxifene을 요실금치료제, 항암제, 골다공증치료제로 각각 새롭게 허가를 받음.
- 이러한 사례들 중, Raloxifene과 Duloxetine 등은 이미 시장에 출시된 약물을 이용한 사례이고, Sildenafil과 Minoxidil 등의 경우는 신약개발 임상시험 과정에서 새롭게 repositioning된 경우임.
- 결국 지금까지의 대부분의 연구가 작용 기전에 기반을 두기보다는, 현상학적 임상 결과를 기반으로 새로운 적응증을 찾는 경우가 대부분이었음을 알 수 있음.

Company	Repositioning Drug	Repositioning Type	Date	Value
Celgene	Thalidomide	Erythema nodosum laprosium (ENL),	1998	\$224 million in 2003 (US)
	(Thalidomid)	Multiple myeloma		
Forest Laboratories/ Cypress Bioscience (Buyer/Seller)	Milnacipran	Fibromyalgia	2004	US \$25 million, Up to US\$250 million in milestones
Pfizer	Sildenafil (Viagra, Revatio)	Erectile dysfunction, pulmonary arterial hypertension	2007	\$2 billion
Pfizer	Minoxidil (Rogaine)	Baldness	1998	\$162 million in 1995
Lilly	Duloxetine (Yentreve)	Stress urinary incontinence (SUI)	2007	\$0.8 billion
Lilly	Gemcitabine (Gemzar)	Cancer	2007	\$1.2 billion
Lilly	Raloxifene (Evista)	Osteoporosis	2007	\$1 billion
GSK	Bupropion (Zyban)	Help smoking cessation	2002	\$125 million in 2003

(표4) Drug repositioning drug 종류 및 적응증

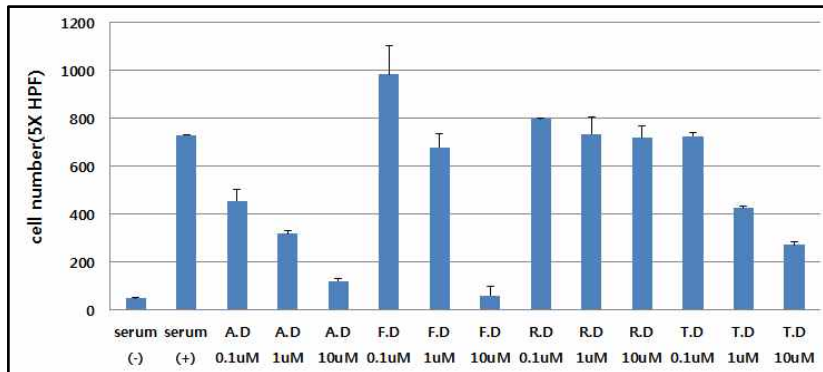
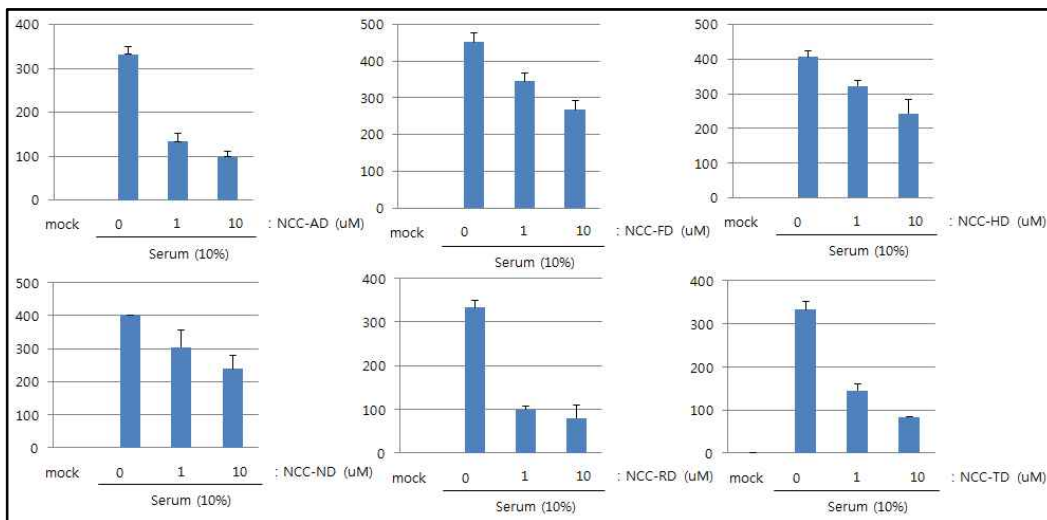
### (3) 선행연구

본 연구진은 선행연구로 여러 chemical library 및 drug library를 이용해 난소암 세포의 전이를 억제하는 약물을 찾고 in vivo 동물모델에서 확인하고자 함.

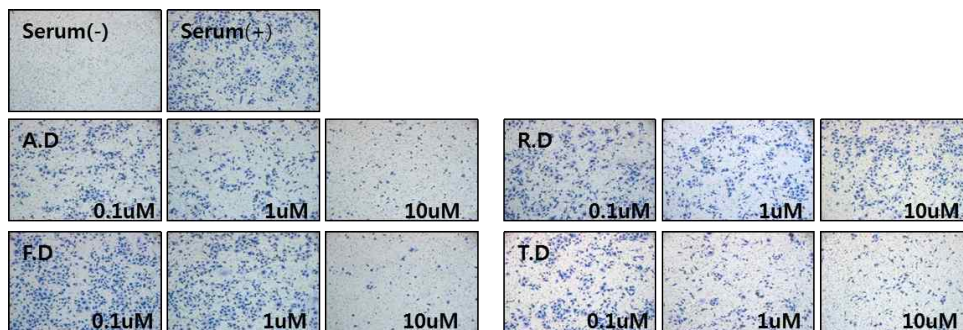
결과로, 난소암 세포의 migration/invasion을 현저히 저해하는 NCC-FD (현재 시판중인 약물)을 찾을 수 있었고, 난소암 전이 동물모델에서도 이 drug의 단독 처리에 의해 peritoneal dissemination이 유의하게 저해됨을 관찰하였음.

#### 1) NCC-FD에 의한 난소암 세포주의 이동성 저해

- Chemical library 및 drug library를 이용해 난소암 세포의 전이를 억제하는 약물 screening.
- 결과로, 난소암 세포의 migration을 현저히 저해하는 6종의 drug (현재 시판중인 약물)을 후보물질로 선정.(그림4)
- Migration assay로 찾아낸 6종의 drug에 대해 invasion assay를 실시.
- 결과로 NCC-AD, -FD, -TD가 난소암 세포의 invasion을 억제함을 확인.(그림5)



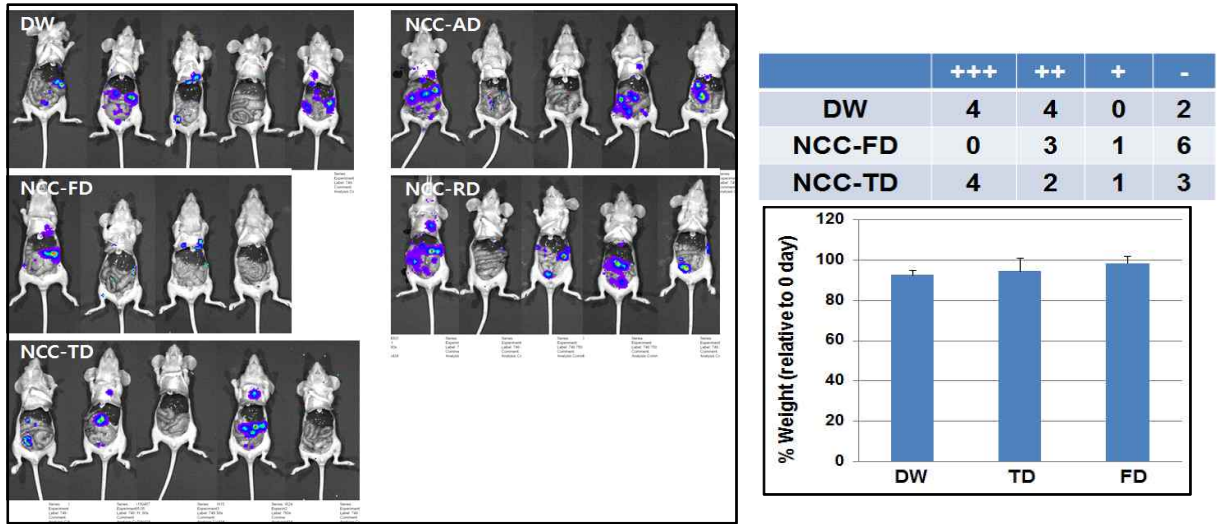
(그림4) NCC-AD, -FD, -HD, -ND, -RD, -TD에 의한 SK-OV3 세포의 migration 저해



(그림5) NCC-AD, -FD, -TD에 의한 난소암 세포의 invasion 저해

2) NCC-FD에 의한 동물 모델에서 난소암의 metastasis 억제

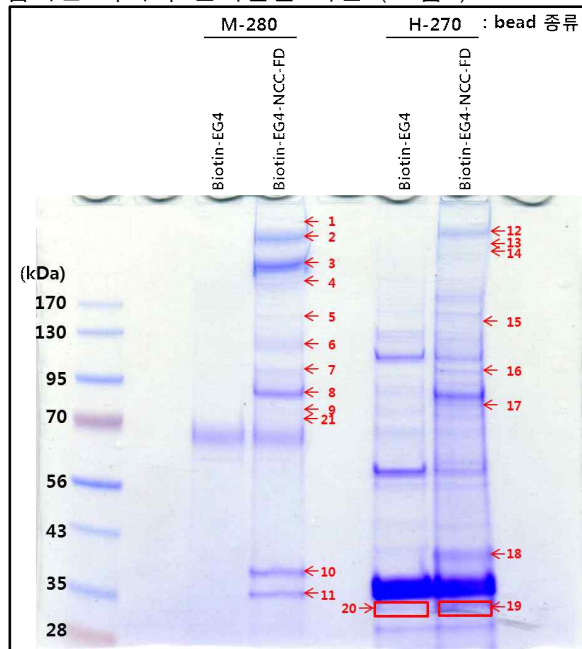
- Candidate drug 들의 in vivo 난소암 전이 억제 효능을 평가하기 위해, SK-0V3에 luciferase가 과 발현된 전이성 난소암 세포주를 nude mice의 복강에 주사하여 난소암 전이모델을 확립.
- 난소암 세포의 복강 주입 후 drug 처리 유무에 따라 복강 내 퍼져있는 암세포를 bioluminescence imaging을 통해 측정.
- 결과로, NCC-FD에서 control에 비해 tumor의 크기와 node개수가 유의하게 줄어들음을 확인.(그림6)



(그림6) NCC-FD에 의한 SK-0V3의 metastasis 저해

3) Chemical proteomics를 통한 NCC-FD 표적분자 발굴

- NCC-FD의 새로운 표적 단백질을 찾기 위해 chemical proteomics를 이용, NCC-FD와 결합하는 단백질을 동정.
- Biotin conjugated NCC-FD 합성: Biotin-EG4-NCC-FD를 합성 후 invasion assay를 통해 biotin conjugation에 의해 약물의 효능이 유지됨을 확인.
- Pull-down assay: SK-0V3 세포에서 Biotin-EG4-NCC-FD의 결합 단백질을 pull-down assay를 통해 확인. 결과로, NCC-FD에 결합하는 특이적 단백질을 확인.(그림7)



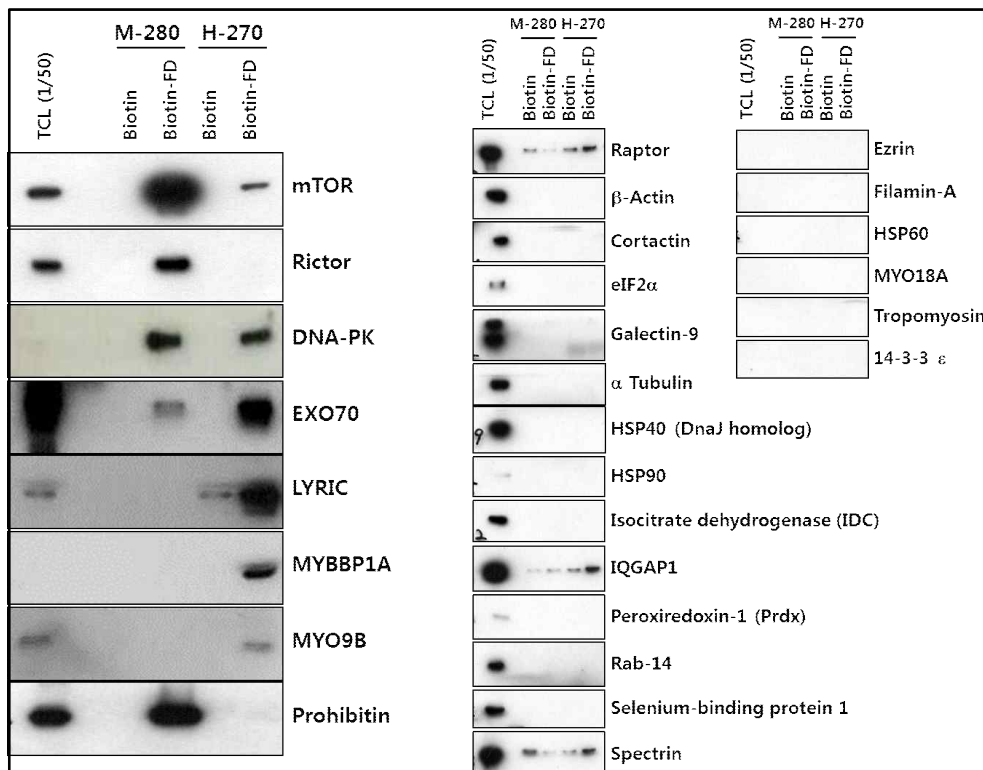
(그림7) Biotin-EG4-NCC-FD와 결합하는 단백질

- Binding protein identification: CBB staining을 통해 control과 비교하여 Biotin-EG4-NCC-FD와 특이적 결합을 보이는 band를 오려 trypsin으로 in gel digestion 후 mass-spectrophotometer를 통해 protein의 identity를 확인. 결과로, NCC-FD에 결합할 것으로 예상되는 단백질 28종을 확인함.(표5)

Protein종류	MW [kDa]
1 Serine/threonine-protein kinase mTOR OS=Homo sapiens GN=MTOR PE=1 SV=1 - [MTOR_HUMAN]	288.7
2 Heat shock protein HSP 90-beta OS=Homo sapiens GN=HSP90AB1 PE=1 SV=4 - [HS90B_HUMAN]	83.2
3 Tubulin alpha-1C chain	49.9
4 Prohibitin	29.8
5 Rapamycin-insensitive companion of mTOR OS=Homo sapiens GN=RICTOR PE=1 SV=1 - [RICTR_HUMAN]	192.1
6 Heat shock protein HSP 90-alpha OS=Homo sapiens GN=HSP90AA1 PE=1 SV=5 - [HS90A_HUMAN]	84.6
7 Actin, cytoplasmic 1	41.7
8 Peroxiredoxin-1 OS=Homo sapiens GN=PRDX1 PE=1 SV=1 - [PRDX1_HUMAN]	22.1
9 Filamin-A OS=Homo sapiens GN=FLNA PE=1 SV=4 - [FLNA_HUMAN]	280.6
10 Ezrin OS=Homo sapiens GN=EZR PE=1 SV=4 - [EZRI_HUMAN]	69.4
11 Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic	46.6
12 14-3-3 protein epsilon	29.2
13 Isoform 2 of Spectrin alpha chain, brain	282.2
14 Isoform 1 of 60 kDa heat shock protein, mitochondrial	60.9
15 Isoform 2 of Tropomyosin alpha-3 chain	29.0
18 DnaJ homolog subfamily C member 25 OS=Homo sapiens GN=DNAJC25 PE=2 SV=1 - [DJC25_HUMAN]	42.4
21 Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1 OS=Homo sapiens GN=EIF2S1 PE=1 SV=3 - [IF2A_HUMAN]	36.1
24 Isoform Short of Galectin-9	36.5
26 Selenium-binding protein 1	52.5
16 DNA-dependent protein kinase catalytic subunit OS=Homo sapiens GN=PRKDC PE=1 SV=3 - [PRKDC_HUMAN]	468.8
17 Exocyst complex component 7 OS=Homo sapiens GN=EXOC7 PE=1 SV=3 - [EXOC7_HUMAN]	83.3
19 Unconventional myosin-IXb OS=Homo sapiens GN=MYO9B PE=1 SV=3 - [MYO9B_HUMAN]	243.2
20 Protein LYRIC OS=Homo sapiens GN=MTDH PE=1 SV=2 - [LYRIC_HUMAN]	63.8
22 Myb-binding protein 1A OS=Homo sapiens GN=MYBBP1A PE=1 SV=2 - [MBB1A_HUMAN]	148.8
23 Src substrate cortactin OS=Homo sapiens GN=CTTN PE=1 SV=2 - [SRC8_HUMAN]	61.5
25 Unconventional myosin-XVIIIa OS=Homo sapiens GN=MYO18A PE=1 SV=3 - [MY18A_HUMAN]	233.0
27 Ras-related protein Rab-14	23.9
28 Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 OS=Homo sapiens GN=IQGAP1 PE=1 SV=1 - [IQGA1_HUMAN]	189.1

(표5) data-mining을 통해 선별한 결합예상 단백질

- Binding protein 확인: 결합예상 단백질에 대한 항체를 구입, NCC-FD와의 결합을 pull-down assay로 확인함. 결과로, mTOR, Rictor, DNA-PK, EXO70, LYRIC, MYBBP1A, MYO9B, Prohibitin이 결합하는 것으로 확인됨.(그림8 참조)



(그림8) Biotin-EG4-NCC-FD와 결합하는 단백질 확인

### 1-3. 연구개발 범위

#### (1) NCC-FD의 작용기전 연구

##### 1) Phospho-array를 통한 신호전달 기전 연구

: Signaling mechanism array kit를 이용, 신호전달 단백질들의 인산화 변화를 확인.

- 난소암 세포주에 NCC-FD를 처리한 후 시간별 cell lysate를 확보.
- Antibody array kit (phospho-signaling protein)를 이용, phosphorylation 변화하는 단백질 확인.
- 확인된 표적 단백질 특이적 항체를 이용, phosphorylation 변화 검증.

##### 2) 결합 단백질 signaling mechanism 연구

: 선행 연구를 통해 결합하는 단백질인 mTOR, Rictor, DNA-PK, EXO70, LYRIC, MYBBP1A, MYO9B, Prohibitin 관련 signaling mechanism에서 NCC-FD의 역할을 규명하고자 함.

- SK-OV3 세포에 NCC-FD를 처리한 후 시간별 cell lysate를 확보.
- 표적 단백질 각각의 signaling mechanism 변화를 확인.

#### (2) NCC-FD의 병용 치료 효능 평가

##### 1) 난소암 세포주 동물모델 확립

: 병용 치료 효능 평가를 위해 난소암 세포주를 이용한 동물모델 및 assay system 확립.

- nude mouse에 luciferase 과발현 SK-OV3세포( $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^7$ ,  $2 \times 10^7$ )를 intraperitoneal injection하고 복강 내 전이와 survival 관찰.

##### 2) 표준 항암 요법으로 사용되고 있는 약물과의 combination therapy

: NCC-FD의 병용 치료 효능을 평가하기 위해, 난소암의 표준 항암 요법으로 사용되고 있는 paclitaxel/carboplatin과의 병용 처리 후 복강 내 전이와 survival 측정.

- 앞서 확립된 동물모델에서 대조군(PBS, paclitaxel+carboplatin (C+P)) 및 실험군(NCC-FD, C+P+NCC-FD)의 형태로 비교 실험 진행.
- 1주일 마다 bioluminescent imaging을 통해 암세포의 복강 내 전이 관찰.
- 50일 이후 mouse의 survival 측정.

## 2. 국내외 기술개발 현황

### ○ 신약재창출 대표 사례

- Pfizer는 협심증과 고혈압치료제로 개발 중이던 sildenafil과 minoxidil을 각각 발기부전치료제와 대머리치료제로 적응증을 전환, 개발함으로써 새로운 blue ocean형 치료제 시장을 개척함. 특히 sildenafil의 경우, 발기부전 이외의 폐동맥고혈압 치료에도 효과적인 것으로 밝혀져, 레바티오(REVATIO)라는 폐동맥 고혈압 치료제로 출시됨.
- Celgene는 임신부의 입덧 완화를 위해 1957년 Grunenthal이 개발하여 출시되었다가 기형아 출산 등의 부작용으로 1961년 퇴출되었던 thalidomide를 작용기전을 기반으로 다발성 골수종 및 한센병 치료제로 1998년 FDA 허가를 받아 현재까지 사용하고 있음. 또한 후속 연구를 통해, thalidomide는 적어도 30여 가지의 다양한 적응증에 대해 효능이 있을 것으로 예상되고 있음.
- Eli Lilly는 항우울증제, 항생제, 골다공증치료제로 개발한 duloxetine, gemcitabine, raloxifene을 요실금치료제, 항암제, 유방암치료제로 각각 새롭게 허가를 받음.
- 이러한 사례들 중, raloxifene과 duloxetine 등은 이미 시장에 출시된 약물을 이용한 사례이고, sildenafil과 minoxidil 등의 경우는 신약개발 임상시험 과정에서 새롭게 repositioning된 경우임.

- 지금까지는 신약재창출은 의도된 신약개발 전략이라기보다는 우연한 발견에 의한 경우가 대부분이었지만, 최근에는 시스템의 활용으로, 임상의학 및 첨단 생물학적 정보에 기반한 새로운 개념의 신약재창출 기술이 시도되고 있음.

○ 대표적 해외 연구기관이 수행중인 신약재창출 연구

- Biovista (미국): 약제, 표적, 질환을 프로파일링하는 메타 리뷰. 다발성 경화증, 간질, 암 관련 질환 연구. 현재 pre-clinical 연구 중임.

- Ampio Pharmaceuticals (미국): 기존 약물의 개량 및 조합을 통한 효능 발견. 대사질환, 안과, 신장질환, 성기능 질환 관련 연구.

- Acacia Pharma (영국): 암 지원 치료로 특화한 암 지지요법 연구. 현재 1~3상 임상시험 중임.

- SOM Biotech (스페인): in silico 기술을 통한 신약재창출. 아밀로이드증(3상), 퇴행성 뇌신경질환(1상) 등 5개의 희귀질환 관련 프로젝트 진행 중임.

- Sosei (일본): 연구가 중단된 50개 이상의 약물을 기반으로 drug reprofiling 플랫폼을 구축해 제휴 생명공학 기업들과 함께 신약재창출을 실행하고 있음. 현재 폐질환 등 3종의 제품을 개발하였고, 구강칸디다증(3상), 알츠하이머(1상) 등 여러 프로젝트 진행 중임.

○ 국내 연구기관이 수행중인 신약재창출 연구

- 현재까지 국내 신약재창출 연구는 시작단계라고 볼 수 있고, 정부지원 사업/과제 현황 분석결과, 아래의 몇몇 선도물질을 보유한 과제 이외의 대부분 연구는 미국 FDA 승인 약물 스크리닝 단계에 있음.

- 신약재창출 시스템 구축: Drug Repositioning 기술을 이용한 신약개발 활용 시스템 구축(한국화학연구원, 최상운)

- 기존 표적분자의 새로운 적응증 발굴: 감마시크리타제 저해제의 PTEN 활성 유도를 통한 유방암 치료제로서의 가능성에 관한 연구(연세대학교, 전경희), 신약재창출을 통한 효과적 연골재생 전략(건국대학교, 이정익)

- 새로운 적응증 표적분자 발굴: 구조 기반 drug repositioning에 근거한 이중 타겟팅 항암 전략(한국생명공학연구원, 지승욱)

- 미국, 유럽 제약사들의 경우 각 사별로 보유하고 있는 약물이 수백종 이상인데 반해, 국내 제약사들은 검증된 약물을 보유하고 있는 경우가 별로 없어 신약재창출 기반이 양호한 편이라고 할 수는 없음.

- 하지만, 최근 (재)범부처신약개발사업단 지원과제로 아주대학교 서원희 교수팀이 항암제로 사용중인 글리벡을 당뇨병 망막부종 치료제로 개발하여 15억원의 기술이전 성과를 거두는 등 연구 기간에 비해 가시적인 성과가 나오고 있음.

### 3. 연구수행 내용 및 결과

(1) Antibody array를 통한 신호전달 기전연구

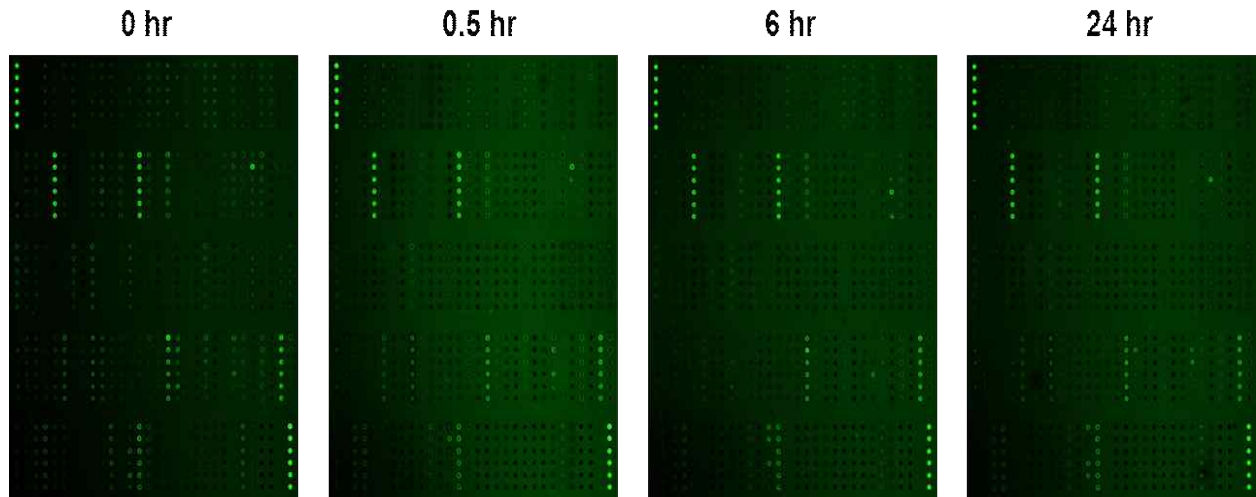
: antibody array kit를 이용하여 NCC-FD의 target protein을 identify하고자 함.

: NCC-FD가 cell motility에 관여하는 것으로 예상되기 때문에 cytoskeleton protein의 변화를 볼 수 있는 Cytoskeleton II Phospho antibody array (Full moon biosystems)와 Human Phospho-Kinase Array Kit (B&D systems) 각각을 이용하여 확인함.

1) Cytoskeleton Phospho-array 분석



- SK-OV3 세포(100 mm dish, ~80% confluence)에 PBS 혹은 1 mM NCC-FD를 처리한 후, 시간별 (0 hr, 0.5 hr, 6 hr, 24 hr) cell lysate를 확보.
- Antibody array kit (phospho-cytoskeleton II phospho antibody array)를 이용, NCC-FD에 의해 phosphorylation이 변화하는 단백질을 확인.(그림9)



(그림9) NCC-FD 처리 후 SK-OV3 cell lysate의 antibody array kit scan image

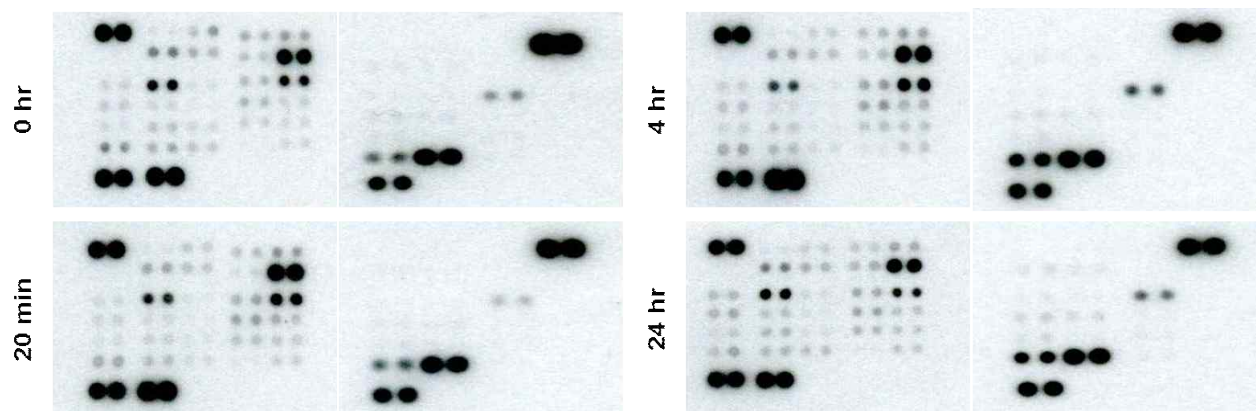
- 결과로, NCC-FD의 처리에 의해 cytoskeleton rearrangement에 관여하는 단백질인 Ezrin, FAK, MEK1, CaMK4의 phosphorylation이 시간에 따라 증가되는 것으로 확인됨.(표6)

ID	Antibody	Fold change		
		0 vs 0.5	0 vs 6	0 vs 24
2	FAK (Phospho-Tyr861)	1.324	1.247	1.339
3	Ezrin (Phospho-Tyr353)	1.953	1.634	1.425
65	MEK1 (Phospho-Ser298)	1.327	1.547	1.483
74	CaMK4 (Phospho-Thr196/200)	1.439	1.432	1.304

(표6) NCC-FD에 의해 phosphorylation 변화되는 단백질

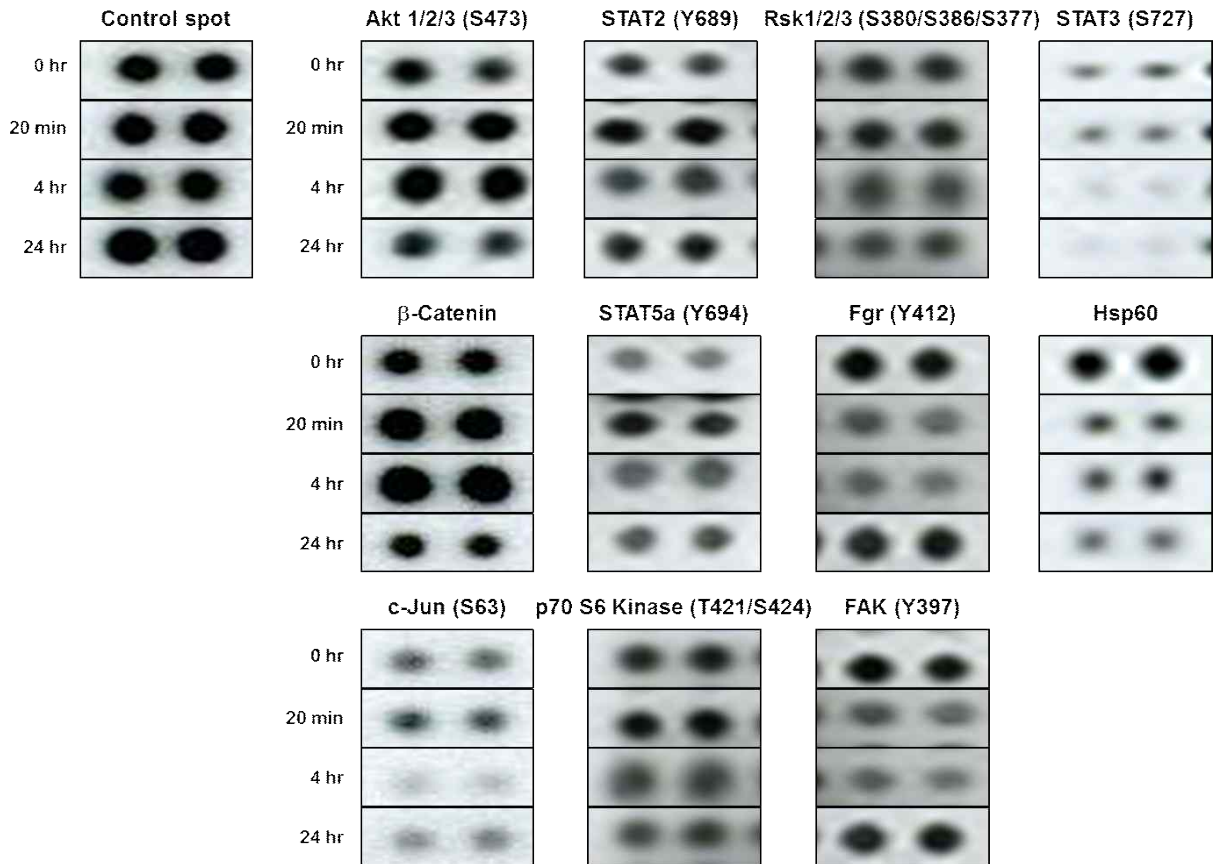
## 2) Phospho-kinase array 분석

- SK-OV3 세포(100 mm dish, ~80% confluence)에 PBS 혹은 1 mM NCC-FD를 처리한 후, 시간별 (0 hr, 20 min, 4 hr, 24 hr) cell lysate를 확보.
- Antibody array kit (human phospho-kinase array)를 이용, NCC-FD에 의해 phosphorylation이 변화하는 단백질을 확인.(그림10)



(그림10) NCC-FD 처리 후 SK-OV3 cell lysate의 antibody array kit scan image

- 각각의 분석 결과로, NCC-FD의 처리에 의해 Akt, STAT2 등 11종의 단백질의 phosphorylation이 변화하는 것을 확인함. (그림11)



(그림11) NCC-FD에 의해 phosphorylation 변화되는 단백질

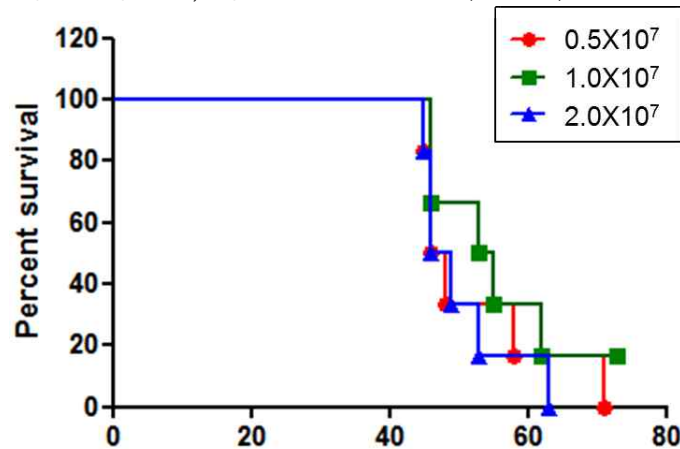
## (2) NCC-FD의 병용 치료 효능 평가

### 1) 난소암 세포주 동물모델 확립

: 병용 치료 효능 평가를 위해 난소암 세포주를 이용한 xenograft mouse 동물모델 확립.

- nude mouse에 luciferase 과발현 SK-0V3세포( $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^7$ ,  $2 \times 10^7$ )를 intraperitoneal injection하고 survival 관찰.

- 결과로, 50일 전후로 복강이 부풀고, 사망하는 것을 관찰.(그림12)



(그림12) SK-0V3 xenograft mouse model 구축 및 survival 측정(Kaplan-Meier survival curve)

#### 4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

##### 4-1. 목표달성도

최종목표	세부목표	가중치 (%)	평가방법	달성내용	달성도 (%)
NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발	NCC-FD의 molecular mechanism 규명	60	- NCC-FD에 의한 signaling 변화를 확인 하였는가?	- Cytoskeleton II Phospho antibody array와 Human Phospho-Kinase Array Kit 각각을 이용하여 신호전달 단백질 인산화 변화를 측정함. - 15가지 단백질의 인산화 변화를 확인함.	50
	기존 항암제와의 병용 치료 효능 평가	40	- 효능평가를 위한 난소암 세포주 동물모델을 구축하였는가?	- 난소암 세포주를 이용하여 mouse xenograft 를 확립하고 survival을 측정함. - 기존 보고와 유사하게 50일 전후로 사망하는 것을 확인함.	100

##### 4-2. 관련분야 기여도

- NCC-FD는 이미 안전성이 검증된 약물이므로, 약물동력학, 독성시험에 필요한 비용절감 및 개발 기간의 단축을 이룰 수 있다는 장점이 있음. 따라서 정확한 target이 찾아진다면 빠른 임상적용이 가능할 것으로 기대됨.
- NCC-FD는 구강투여가 가능한 매우 복용이 쉬운 약물로써, 기존의 난소암 치료방법(수술, 항암화학요법, 방사선치료)과 병행요법으로 활용될 수 있음.
- 난소암 및 다양한 암의 metastasis 과정에서 새로운 target protein 및 signaling mechanism을 제시함으로써 암 전이 학문 분야에 기여하는 바가 매우 클 것으로 기대됨. 또한 이러한 신호전달 저해제에 대한 연구가 촉발될 것으로 예상됨.

#### 5. 연구결과의 활용계획

- 난소암 및 다양한 암의 metastasis 과정에서 NCC-FD에 의한 새로운 target protein 및 signaling mechanism을 제시함으로써 암 전이 학문분야에 기여하는 바가 매우 클 것으로 기대됨. 또한 이러한 신호전달 저해제에 대한 연구가 촉발 될 것으로 예상됨.
- NCC-FD는 이미 안전성이 검증된 약물이므로, 약물동력학, 독성시험에 필요한 비용절감 및 개발기간의 단축을 이룰 수 있다는 장점이 있음. 따라서 후속연구를 통해 정확한 mechanism이 밝혀진다면 빠른 임상적용이 가능할 것으로 기대됨.
- NCC-FD는 구강투여가 가능한 매우 복용이 쉬운 약물로써, 기존의 난소암 치료방법(수술, 항암화학요법, 방사선치료)과 병행요법으로 활용될 수 있음.
- 후속 연구를 통해 NCC-FD의 molecular mechanism 및 난소암 전이에 대한 연구를 계속 수행할 예정임.

## 6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

### ○ 주요국의 신약재창출 지원 정책

- 미국 NIH는 2012년 신약재창출에 주력할 수 있는 ‘기존 약물의 새로운 치료법 개발(Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules, NTU) 사업을 출범시킴. NTU는 Pfizer, GSK, Janssen, Sanofi 등 참여하는 제약사들로부터 그동안 연구가 상당히 진행되었으나 신약개발에 이르지 못한 약물들을 제공받고, 이를 기반으로 2013년 9개 연구그룹을 시범 선정해 1,270만 달러의 연구자금을 지원함.
- 영국 의학연구위원회(Medical Research Council, MRC)는 Astrazeneca가 발굴한 신약후보물질을 기반으로 새로운 적응증을 찾는 산관학 협력 연구사업을 2011년 출범함. 이를 위해 Astrazeneca는 자사 보유 22개 약물을 제공했고, 이를 기반으로 15개 프로젝트에 700만 파운드를 지원함.
- 일본 후생노동성은 2014년 신약재창출을 통한 희귀질환 치료약 개발을 시작하기로 하고, 과제당 연간 2천만 엔에서 최대 5천만 엔까지 2~3년에 걸쳐 지원하기로 결정함. 또한 경제산업성은 신약재창출을 활성화하기 위해, 일본생명공학연합회와 함께 제약사, 규제당국, 학계가 참가하는 컨소시엄을 결성했으며, 산업기술종합연구소도 2013년 4월 신약재창출과 관련, 창약분자 프로파일링 연구센터를 신설함.

### ○ 신약재창출 관련 연구동향

- PubMed 키워드 분석을 통해 빅데이터 및 신약재창출 관련 논문 편수를 파악함으로써 개발동향을 확인함.
- 글리백, 비아그라 등 블록버스터 급 신약재창출 관련 신약이 출시된 2000년도 이후, 제약업계의 주목을 받기 시작하면서 신약재창출 논문이 기하급수적으로 증가하는 추세를 보이고, 따라서 신약재창출 관련 연구가 활발히 진행되고 있음이 확인됨.(그림 7)

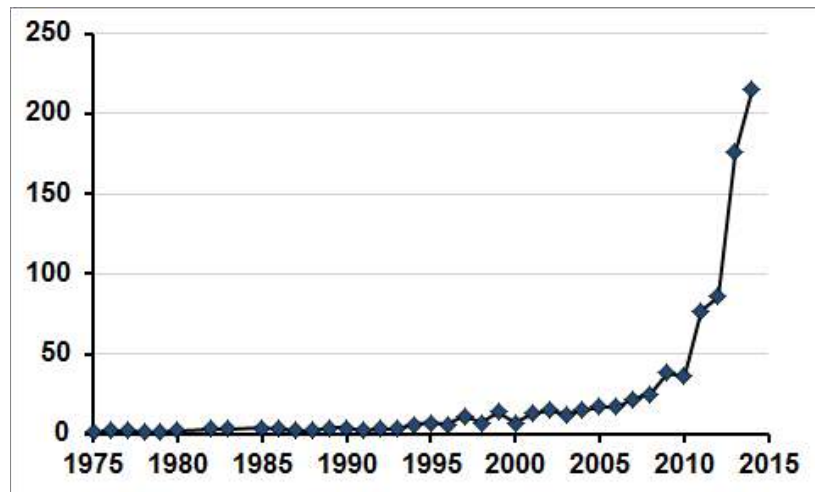


그림 7. 신약재창출 관련 논문발표 추세(PubMed 자료 분석)

## 7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

◎ 10개월 창의 모험과제이므로 가시적인 성과는 향후에 이루어질 것으로 예상됨.

## 8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 허균					

## 9. 기타사항

해당사항 없음

## 10. 참고문헌

<별첨작성 양식>

[별첨]

## 자체평가의견서

### 1. 과제현황

		과제번호		1510730	
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	G-2		과제구분	단위	
사업명	기관고유연구사업			주관	
총괄과제	NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발		총괄책임자	허균	
과제명	NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발		과제유형	기초	
연구기관	국립암센터		연구책임자	허균	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2015.03-2015.12	30,000		30,000
	계	2015.03-2015.12	30,000		30,000
참여기업					
상대국			상대국연구기관		

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015.10.28

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
NEXt연구과	선임연구원	허균

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--

## I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

### 1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, **우수**, 보통, 미흡, 불량)

발굴한 신약재창출 약물을 연구하는 방법으로써 chemical proteomics, signaling array, in vivo validation 등 종합적이고 창의적인 방법을 추구함. 신호전달 기전 연구 방법에 있어서도 다양한 array chip을 사용하는 등 체계적인 연구를 수행하고 있음.

### 2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (**아주우수**, 우수, 보통, 미흡, 불량)

현재 아바스틴이 유일한 난소암 전이 표적치료제이지만, 투여에 의한 생존율은 미약한 수준임. 따라서 난소암 전이의 새로운 원인을 규명하고 효과적인 치료법을 제공하는 것은 생존율이 낮은 난소암 치료에 있어서 매우 중요함.

### 3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (**아주우수**, 우수, 보통, 미흡, 불량)

NCC-FD는 이미 안전성이 검증된 약물이므로, 약물동력학, 독성시험에 필요한 비용절감 및 개발 기간의 단축을 이룰 수 있다는 장점이 있음. 또한, NCC-FD는 구강투여가 가능한 매우 복용이 쉬운 약물로써, 기존의 난소암 치료방법(수술, 항암화학요법, 방사선치료)과 병행요법으로 활용될 수 있음.

### 4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (**아주우수**, 우수, 보통, 미흡, 불량)

기존 계획서의 연구 추진전략 및 방법에 따라 신호전달 기전 연구 및 난소암 동물모델 확립 연구를 성실히 수행하였음. 따라서, 향후 표적 단백질 검증 및 병용치료 관련 연구의 필요한 토대를 갖춘 것으로 판단됨.

### 5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, **보통**, 미흡, 불량)

8개월 동안의 연구이므로 아직까지 논문 발표 및 지식재산권을 확보하지는 못했지만, 후속 연구를 통해 NCC-FD와 난소암 치료에 대한 연구로, 가치 있는 지식재산권 확보 및 high profile journal 게재가 가능할 것으로 기대함.

## II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
NCC-FD의 molecular mechanism 규명	60	50	Cytoskeleton II Phospho antibody array와 Human Phospho-Kinase Array Kit 각각을 이용하여 신호전달 단백질 인산화 변화를 측정하였고, 총 15가지 단백질의 인산화 변화를 확인함으로써 향후 표적 단백질로 선정함.
기존 항암제와의 병용 치료 효능 평가	40	100	난소암 세포주를 이용하여 mouse xenograft를 확립하고, 기존 보고와 유사한 survival을 확인함으로써 병용 치료 효능 평가에 대한 연구기반을 성공적으로 구축하였음.
합계	100점		

## III. 종합의견

### 1. 연구개발결과에 대한 종합의견

Antibody array를 통한 표적단백질 선정 및 난소암 동물모델 구축 연구를 수행하고자 노력함. 따라서 기존 연구계획서의 연구추진 일정에 따라 목표한 NCC-FD를 이용한 난소암 전이 억제제 개발 연구를 성실히 수행하였다고 사료됨.

### 2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

8개월 동안의 연구이므로, 발표된 연구개발 성과로 평가하기 보다는 기존 계획서의 목표인 표적단백질 선정 및 기반구축 연구가 평가의 고려사항으로 되어야 함.

### 3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

난소암 전이에서의 새로운 표적단백질 제시 및 signaling mechanism을 밝힘으로써 암 전이 학문 분야에 기여하는 바가 매우 클 것으로 기대됨. 또한, NCC-FD는 이미 안전성이 검증된 약물이므로, 향후 연구를 통해 정확한 target이 찾아진다면 빠른 임상적용이 가능할 것으로 기대되므로, 과제 종료 후 응용 및 개발 과제로 발전시켜야 함.



#### IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

##### 1. 연구책임자의 의견

--

##### 2. 연구기관 자체의 검토결과

--