

기술명 : BACE1 단백질 발현을 감소 조절하는 화합물을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 조성물

IPC : A61K 31/536|A23L 29/00

발명자 : 성균관대학교 최유리

요 약

본 발명은 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 BACE1 단백질 발현을 감소 조절 하는 화합물을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물 또는 식품 조성물에 관한 것이다. 본 발 명에 따른 조성물의 유효성분인 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol) 등은 BACE1단백질 발현을 감소시키며, 알츠하이머성 치매 동물의 학습과 기억력 향상을 유도하며 뇌 신경 세포의 사멸을 일으키는 A β 생성 을 억제시키는 효과가 있다. 따라서 본 발명에 따른 조성물은 알츠하이머성 치매 관련 뇌질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있으며, 이에 더하여 건강기능식품 조성물로도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다. - 도13 (72) 발명자 윤영광 경기도 용인시 기흥구 흥덕3로 20, 1201동 402호 (영덕동, 흥덕마을신동아파밀리에아파트) 최유리 경기도 수원시 장안구 정자천로13번길 138-3, 301 호 (천천동) 윤의정 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 131-902 (천천동, 천천푸르지오아파트) 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 과제고유번호 2012-1592-000 부처명 보건복지부 연구관리전문기관 한국보건산업진흥원 연구사업명 보건의료연구개발사업 연구과제명 A β 생성 Secretase 조절물질 발굴 및 조절 기전 연구 기 여 율 3/10 주관기관 성균관대학교 산학협력단 연구기간 2012.04.01 ~ 2013.04.01 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 과제고유번호 NRF-2012R1A2A2A01047551 부처명 미래창조과학부 연구관리전문기관 한국연구재단 연구사업명 중견연구자지원사업 연구과제명 알츠하이머 치매 질환에서 Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NFE2L2)에 의한 BACE1 발현 조절 기전 연구 기 여 율 5/10 주관기관 성균관대학교 산학협력단 연구기간 2012.09.01 ~ 2015.08.31 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 과제고유번호 NRF-2012R1A5A2A28671860 부처명 교과부 연구관리전문기관 한국연구재단 연구사업명 선도연구센터지원사업(MRC)- 에피지놈제어연구센터 연구과제명 에피지놈 제어 연구센터 기 여 율 2/10 주관기관 성균관대학교 산학협력단 연구기간 2013.09.01 ~ 2015.08.31

청구범위

청구항 1

에파비렌즈(Efavirenz)를 유효성분을 포함하는 알츠하이머성 치매(alzheimer's disease) 예방 또는 치료용 약학 적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드 (Mebeverine hydrochloride), 티오스트렙톤

(Thiostrepton), 프로베네시드(Probenecid), 엔타카폰 (Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드(Flunisolide), 티메로살 (Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토포테칸(Topotecan)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유효성분을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 BACE1 단백질의 발현을 감소시키고, 아밀로이드 베타 펩타이드(amyloid beta peptide; A β) 생성을 억제시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 6

에파비렌즈(Efavirenz)를 유효성분을 포함하는 알츠하이머성 치매(alzheimer's disease) 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물은 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다 이설피람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드(Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드(Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토포테칸(Topotecan)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유효성분을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 건강기능식품 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 조성물은 BACE1 단백질의 발현을 감소시키고, 아밀로이드 베타 펩타이드(amyloid beta peptide; A β) 생성을 억제시키는 것을 특징으로 하는, 건강기능식품 조성물.

기술분야

본 발명은 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 BACE1 단백질 발현을 감소시키는 화합물을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물 또는 식품 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease)는 미국에서 65~74세 인구의 약 3%, 75~84세 인구의 약 19%, 85세 이상 인구의 50%가 이 병을 앓고 있으며, 한국에서도 최근 한 농촌지역을 중심으로 한 보고에 의하면, 농촌 지역 60세 이상의 인구에서 약 21%가 치매양상을 보이고, 이 중 63%가 알츠하이머성 치매인 것으로 보고되고 있다. 이러한 알츠하이머성 치매는 점진적인 신경세포의 퇴화로 인해 인지능력 상실을 가져오는 치매 중 50~70%를 차지하는 질병으로서, 유전적 요인에 의해 나타나는 가족성 알츠하이머성 치매와 정확한 원인은 알 수 없으나 많은 수의 환자에서 발병하는 산발성 알츠하이머성 치매로 나뉜다. 알츠하이머성 치매 환자는 기억력 감퇴 및 증가된 불안과 과민 반응을 포함한 심신적 비정상과 같은 심리적 증후를 보임으로써 복합적 인지력 결함을 보인다. 알츠하이머성 치매로 사망한 환자의 뇌에서는 노인성 플라그(senile plaque)와 신경원섬유의 엉킴 (neurofibrillary tangles)이 병리학적 특성으로 나타난다. 이 중 노인성 플라그는 세포 외부에 단백질과 죽은 세포 등이 축적되어 형성되는 것으로, 주 구성 성분은 아밀로이드 베타 펩티드(amyloid beta peptides; A β)이다 (Hardy, J. et al, Nat Neurosci. 1:355-358, 1998). 알츠하이머성 치매 환자의 주요 특징인 인지 작용의 점진적 상실은 비정상적으로 축적된 A β 에 의해 유발된다. 알츠하이머성 치매 환자의 뇌에 침착되는 A β 는 아밀로이드 전구 단백질(amyloid precursor protein; APP)로부터 단백질 분해(proteolysis) 과정을 통해 생성된다. 전구물질인 APP는 베타-세크레타제(BACE1) 및 감마-세크라 타제(γ -secretase)에 의해 분해되어 A β 가 생성된다(Craven, R., Nat Rev. Neurosci. 2: 533, 2001; David, H. S. et al., Nat Rev. Neurosci. 2: 595-598, 2001; Yankner, B. A., Neuron 16: 921-932, 1996; Selkoe, D. J., Nature 399: A23-A31, 1999). 따라서 알츠하이머성 치매질환의 원인이 되는 A β 를 생성시키는 BACE1(beta-site APP-cleaving enzyme 1)의 발현을 감소시키는 물질은 알츠하이머성 치매의 예방 및 치료제로 사용될 수 있다.

해결하려는 과제

본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, A β 를 생성시키는 BACE1의 발현을 감소시키는 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸 (Fenbendazole), 콜히친(Colchicine) 등을 유효성분으로 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성 물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다. 또한 본 발명은 BACE1의 발현을 감소시키는 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine) 등을 유효성분으로 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것을 또 다른 목적으로 한다. 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

본 발명은 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸 (Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드 (Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람

(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinst), 토수플록사신 하이드로클로라이드 (Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유효성분을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 일 구현예로, 상기 약학적 조성물은 BACE1 단백질의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 다른 구현예로, 상기 약학적 조성물은 아밀로이드 베타 펩타이드(amyloid beta peptide; A β) 생성을 억제시키는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 뇌질환은 알츠하이머성 치매(alzheimer's disease)인 것을 특징으로 한다. 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 더 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명은 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드 (Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinst), 토수플록사신 하이드로클로라이드 (Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드(Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유효성분을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 본 발명의 일 구현예로, 상기 조성물은 BACE1 단백질의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 다른 구현예로, 상기 조성물은 아밀로이드 베타 펩타이드(amyloid beta peptide; A β) 생성을 억제시키는 것을 특징으로 한다. 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다. 본 발명은 상기 약학적 조성물을 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료에 이용하는 용도를 제공한다.

발명의 효과

본 발명에 따른 조성물의 유효성분인 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol) 등은 BACE1 단백질 발현을 감소시키며, 알츠하이머성 치매 동물의 학습과 기억력 향상을 유도하며 뇌 신경 세포의 사멸을 일으키는 A β 생성을 억제시키는 효과가 있다. 따라서 본 발명에 따른 조성물은 알츠하이머성 치매 관련 뇌질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있으며, 이에 더하여 건강기능식품 조성물로도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 1의 뇌 신경세포에서 Chlorhexidine 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 2는 실시예 1의 뇌 신경세포에서 Thioguanosine 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 3은 실시예 1의 뇌 신경세포에서 Mebendazole 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 4는 실시예 1의 뇌 신경세포에서 Fenbendazol 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 5는 실시예 1의 뇌 신경세포에서 Colchicine 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 6은 실시예 1의 뇌 신경세포에서 Farnesol 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 7은 실시예 2의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 8은 실시예 2의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Thioguanosine 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 9는 실시예 2의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine 처리에 의한 BACE1 mRNA양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 10은 실시예 2의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Thioguanosine 처리에 의한 BACE1 mRNA양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 11은 실시예 3의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine 처리에 의한 APP CTFs 생성을 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 12는 실시예 3의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Thioguanosine 처리에 의한 APP CTFs 생성을 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 13은 실시예 4의 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine 처리에 의한 학습능력 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 14는 실시예 4의 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Thioguanosine 처리에 의한 학습능력 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 15는 실시예 4의 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine 처리에 의한 기억력 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 16은 실시예 4의 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Thioguanosine 처리에 의한 기억력 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 17은 실시예 4의 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine 처리 후의 몸무게, 뇌, 심장, 간, 콩팥의 무게 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 18은 실시예 5의 알츠하이머성 치매 동물모델의 뇌에서 Chlorhexidine 처리에 의한 BACE1 단백질 발현양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 19는 실시예 5의 알츠하이머성 치매 동물모델의 뇌에서 Chlorhexidine 처리에 의한 BACE1 mRNA양 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다. 도 20은 실시예 6의 알츠하이머성 치매 동물모델의 뇌(Cortex)에서 Chlorhexidine 처리에 의한 A β 단백질양 조절을 면역염색법으로 나타낸 것이다. 도 21은 실시예 6의 알츠하이머성 치매 동물모델의 뇌에서 Chlorhexidine 처리에 의한 A β 양의 조절을 ELISA로 나타낸 것이다. 도 22는 실시예 7의 뇌 신경세포에서 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친 (Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이 드로클로라이드 (Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린 (Azathioprine), 메 베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트 (Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로 라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈 (Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰 (Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염

(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan) 처리에 의한 BACE1 프로모터 활성 도 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명자들은 알츠하이머성 치매질환의 원인이 되는 A β 를 생성시키는 BACE1의 발현을 감소시키는 물질에 대해 여 연구한 결과, 다른 용도로 사용되던 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine) 등의 물질이 BACE1 단백질의 발현을 감소시키는 것을 확인하고, 이를 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다. 이하, 본 발명을 상세히 설명한다. 본 발명은 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드 (Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설피람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로라이드 (Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드(Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유효성분을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 이때, 상기 뇌질환은 뇌졸중을 포함하며, 바람직하게는 알츠하이머성 치매이나 이로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명의 조성물의 투여에 의해 퇴행성 뇌질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명의 조성물의 투여에 의해 퇴행성 뇌질환에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분은 알츠하이머성 치매 동물모델과 뇌 신경세포에서 BACE1 단백질의 발 현을 감소시키고, 아밀로이드 베타 펩타이드(amyloid beta peptide; A β)의 생성을 억제시킬 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분 중 클로르헥시딘(Chlorhexidine)N',N''''-hexane-1,6-diylbis[N- (4-chlorophenyl)(imidodicarbonimidic diamide)]은 하기의 화학식 1로 표시되며, 분자량(MW)은 505.46이고, CAS number는 55-56-1이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분 중 티오구아노신(Thioguanosine)는 하기의 화학식 2로 표시되고, 분자식은 CHNOS이고, 분자량(MW)은 299.31이며, CAS number는 85-31-4이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분 중 메벤다졸(Mebendazole)은 하기의 화학식 3으로 표시되고, 분자식은 CHNO이고, 분자량(MW)은 295.30이며, CAS number는 31431-39-7이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분 중 펜벤다졸(Fenbendazole)은 하기의 화학식 4로 표시되고, 분자식은 CHNOS이고, 분자량(MW)은 299.35이며, CAS number는 43210-67-9이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분 중 콜히친(Colchicine)은 하기의 화학식 5로 표시되고, 분자식은 CHNO이고, 분자량(MW)은 399.45이며, CAS number는 64-86-8이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효성분 중 파르네솔(Farnesol)은 하기의 화학식 6으로 표시되고, 분자식은 CHO이고, 분자량(MW)은

222.37이며, CAS number는 4602-84-0이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 또한 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드 (Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinst), 토수플록사신 하이드로클로라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드(Probenecid), 엔타카폰 (Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드(Flunisolide), 티메로살 (Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 나트륨 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 나트륨 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine), 토폠테칸(Topotecan) 등을 유효성분으로 포함할 수 있다. 한편, 상기 기재되는 화합물들은 공지된 화학적인 합성 방법으로 제조하거나, 시판되는 시약을 구입(Kingston Chemistry, USA)하여 사용할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 뇌 신경세포에서 Chlorhexidine, Thioguanosine, Mebendazole, Fenbendazole, Colchicine, Farnesol이 BACE1 단백질 발현양을 감소시킴을 확인하였고(실시예 1 참조), 뇌신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine, Thioguanosine이 BACE1 발현양을 감소시킴을 확인하였다(실시예 2 참조). 또한, 본 발명의 다른 실시예에서는 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine, Thioguanosine이 학습능력 및 기억력을 향상시킴을 확인하였고(실시예 4 참조), 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine이 BACE1 발현양을 감소시키며(실시예 5 참조), A β 생성을 억제함을 확인하였다(실시예 6 참조). 더욱이, 본 발명의 또 다른 실시예에서는 뇌 신경세포에서 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메 베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinst), 토수플록사신 하이드로클로라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드(Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 나트륨 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 나트륨 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)이 BACE1 프로모터 활성을 50%이상 감소시킴을 확인하였다(실시예 7 참조). 본 발명에 따른 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함되는 약학적으로 허용되는 담체로는 식염수, 완충 식염수, 물, 글리세롤, 폴리에틸렌글리 콜, 식물성 오일, 이소프로필미리스테이트 및 에탄올 등이 있으나 이것으로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 약학적 조성물을 제제화할 경우, 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면 활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 본 발명에 따른 펩타이드에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를

들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간 에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준 은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명 에 따른 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 조성물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 는 체중 1kg 당 0.001 내지 150 mg, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이 드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메 베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinolaxaline sodium salt(10b2)), 몬렌신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유효성분을 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 즉, 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 퇴행성 뇌질환 예방 또는 개선을 위하여 퇴행성 뇌질환의 발병 단계 이전 또는 발병 후, 퇴행성 뇌질환의 치료를 위한 약제와 동시에 또는 별개로 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "개선"이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 BACE1 단백질의 발현을 감소시키고, A β 생성을 억제하므로, 퇴행성 뇌 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 식품, 음료 등의 건강보조 식품에 첨가할 수 있다. 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 유효성분을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 음료, 우유, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기

타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다. 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에서 유효성분을 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예 방 또는 개선용)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있다. 본 발명의 건강음료용 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 유효성분을 함유하는 것 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 상기 외에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다. 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다. 실시예 1. 뇌 신경세포에서 Chlorhexidine, Thioguanosine, Mebendazole, Fenbendazole, Colchicine, Farnesol이 BACE1 단백질 발현양에 미치는 영향 검증 본 발명의 Chlorhexidine, Thioguanosine, Mebendazole, Fenbendazole, Colchicine, Farnesol이 뇌 신경세포에서 BACE1 단백질에 미치는 영향을 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다. 뇌 신경세포는 Human neuroblastoma 세포인 SH-SY5Y를 사용하였다. SH-SY5Y 세포는 DMEM media (4mM L-glutamine, 4500mg/L glucose, Sodium pyruvate), 10% FBS, 1% Penicillin streptomycin이 포함된 배양액에 37 °C, 5% CO₂가 유지되는 인큐베이터에서 유지하였다. SH-SY5Y세포는 6 well plate에 5X10⁵cells/well로 사용되었으며, Chlorhexidine, Thioguanosine, Mebendazole, Fenbendazole, Colchicine을 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10μM로, Farnesol을 0.001, 0.01, 0.1μM로 24 시간 처리 후 BACE1 단백질 발현양을 Western blot으로 확인하였고, 그 결과를 각각 도 1 내지 도 6에 나타내었다. 도 1 내지 도 6에 나타난 바와 같이, Chlorhexidine을 처리한 경우에는 5, 10μM에서 BACE1 단백질 발현양이 감소하였고(도 1 참조), Thioguanosine을 처리한 경우에는 2.5, 5, 10μM에서 BACE1 단백질 발현양이 감소함을 확인할 수 있었다(도 2 참조). 또한, Mebendazole 또는 Fenbendazole을 처리한 경우에는 모두 0.625~10μM에서 BACE1 단백질 발현양이 감소함을 확인할 수 있었다(도 3 및 도 4 참조). 더욱이, Colchicine을 처리한 경우에는 5, 10μM에서 BACE1 단백질 발현양이 감소하였고(도 5 참조), Farnesol을 처리한 경우에는 0.01, 0.1μM에서 BACE1 단백질

발현양이 감소함을 확인할 수 있었다(도 6 참조). 실시예 2. 뇌신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine, Thioguanosine의 BACE1 발현양에 미치는 영향 검증 본 발명의 Chlorhexidine 및 Thioguanosine이 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 BACE1 발현양에 미치는 영향을 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다. 뇌 신경세포인 SH-SY5Y세포에 Chlorhexidine 및 Thioguanosine을 1, 5, 10 μ M 24시간 전 처리 후, 산화적 스트레스 물질인 HNE(4-hydroxynonenal)을 처리 하여 Western blot으로 BACE1 단백질 양 변화를 확인하였으며, Real-time PCR로 BACE1 mRNA양 변화를 확인하였다. 본 발명의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine, Thioguanosine의 BACE1 단백질 발현양 변화는 도 7 및 도 8에 나타내었으며, BACE1 mRNA양 변화는 도 9 및 도 10에 나타내었다. 도 7 내지 도 10에 나타낸 바와 같이, Chlorhexidine 또는 Thioguanosine을 처리한 경우 모두 5, 10 μ M에서 산화적 스트레스에 의한 BACE1 단백질 발현양의 증가를 감소시킴을 확인할 수 있었다(도 7 및 도 8 참조). 또한, Chlorhexidine을 처리한 경우에는 1, 5 μ M에서 산화적 스트레스에 의한 BACE1 mRNA양의 증가를 감소시켰고(도 9 참조), Thioguanosine을 처리한 경우에는 5, 10 μ M에서 산화적 스트레스에 의한 BACE1 mRNA양 증가를 감소시킴을 확인할 수 있었다(도 10 참조). 실시예 3. 뇌신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine, Thioguanosine의 APP CTFs 생성에 미치는 영향 검증 본 발명의 Chlorhexidine 및 Thioguanosine이 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 APP CTFs에 미치는 영향을 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다. 뇌 신경세포인 SH-SY5Y세포에 Chlorhexidine 및 Thioguanosine을 5, 10 μ M 24시간 전 처리 후, 산화적 스트레스 물질인 HNE(4-hydroxynonenal)을 처리하여 Western blot으로 APP CTFs (C83, C99)의 생성을 Western blot으로 확인하였고, 본 발명의 뇌 신경세포의 산화적 스트레스 조건에서 Chlorhexidine, Thioguanosine의 APP CTFs 생성 변화는 도 11 및 도 12에 나타내었다. 도 11 및 도 12에 나타낸 바와 같이, Chlorhexidine 또는 Thioguanosine을 처리한 경우 모두 5, 10 μ M에서 산화적 스트레스에 의한 CTFs의 증가를 감소시킴을 확인할 수 있었다. 실시예 4. 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine, Thioguanosine의 학습과 기억에 미치는 영향 검증 본 발명의 Chlorhexidine 및 Thioguanosine이 알츠하이머성 치매동물모델의 학습력과 기억력에 미치는 영향을 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다. 알츠하이머성 치매동물 모델은 3xTg-AD 마우스를 사용하였다. 3xTg-AD 마우스는 알츠하이머성 치매에서 많이 발견되는 프리세닐린(Presenilin), 아밀로이드 전구단백질(APP), 타우(Tau)유전자가 과 발현 되어있는 마우스로 현재 알츠하이머성 치매연구에 많이 이용되고 있는 동물 모델이다 (Oddo S. et al, 2003, Neuron, 39, 409- 421). 6달 월령의 3xTg-AD 마우스에 Chlorhexidine을 25mg/kg 경구 투여로 4주 동안 매일 투여, Thioguanosine을 0.1, 0.5mg/kg 경구 투여로 8주 동안 매일 투여하였다. Chlorhexidine, Thioguanosine을 투여한 3xTg-AD 마우스를 이용하여 Morris 수중미로 실험 (Morris water maze test)을 실시하였다. 즉, 지름 100cm, 높이 45cm인 원형 풀박 벽에 각각 별, 네모, 세모, 원의 네가지 표지를 벽에 붙이고 지름 4.5cm, 높이 14.5cm의 플랫폼을 두었다. 플랫폼보다 0.5cm 윗부분까지 물을 채우고(수온 21 \pm 1 $^{\circ}$ C), 식용색소를 이용하여 물을 흐리게 하여 수면에서 플랫폼이 보이지 않게 하였다. 마우스를 동일한 위치에서 머리가 수조벽면을 향하게 한 후, 입수시켜 플랫폼까지 찾아가는데 걸리는 탈출시간을 기록하였으며, 이때 마우스의 컷-오프 시간(cut-off time)은 120초이다. 15분 뒤 마우스는 다시 입수시켜 다시 플랫폼을 찾아가는데 걸리는 탈출시간을 기록하며 4일 동안의 학습능력의 변화를 측정하였고, 그 결과를 도 13 및 도

14에 나타내었다. 도 13 및 도 14에 나타낸 바와 같이, 알츠하이머성 치매동물 모델에서 Chlorhexidine이 투여된 마우스에서는 3, 4일째에 대조군보다 플랫폼을 빨리 찾아가는 학습능력을 보였고(도 13 참조), Thioguanosine이 투여된 마우스에서는 1일째부터 대조군보다 플랫폼을 빨리 찾아가는 학습능력을 보임을 확인할 수 있었다(도 14 참조). 또한, 하루가 지난 5일째 날에 플랫폼을 제거한 후, 플랫폼이 있던 자리를 기억하여 60초 동안 머문 지역의 시간을 측정하여 기억력 변화를 측정하였고, 그 결과를 도 15에 나타내었다. 도 15에 나타낸 바와 같이, 알츠하이머성 치매동물 모델에서 Chlorhexidine이 투여된 마우스에서는 플랫폼이 있던 자리에 머물러 있는 시간이 증가하여 기억력이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라, Thioguanosine을 투여한 3xTg-AD 마우스를 이용하여 수동회피 실험 (Passive avoidance test)을 실시하였다. 보다 구체적으로, 마우스를 스텝-스루(Step-through) 장치에 넣어 어두운 상자로 들어가면 0.5mA (2초)의 전기 충격을 가하여 학습시킨다. 24시간 후에 마우스를 다시 밝은 상자에 넣어 검은 상자에 들어가기까지 지의 시간을 측정하여 학습 및 기억력 변화를 측정하였고, 그 결과를 도 16에 나타내었다. 도 16에 나타낸 바와 같이, 알츠하이머성 치매동물 모델에서 Thioguanosine이 투여된 마우스에서는 어두운 곳의 전기 충격을 기억하여 밝은 상자에 머물러 있는 시간이 증가하여 기억력이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 추가적으로, Chlorhexidine의 독성도 평가를 위해, 몸무게, 각 장기들의 무게 변화를 측정하였고, 그 결과를 도 17에 나타내었다. 도 17에서 나타낸 바와 같이, 알츠하이머성 치매동물 모델에서 Chlorhexidine이 투여된 마우스의 몸무게, 뇌, 심장, 간, 콩팥의 무게가 대조군과 비슷하여 독성이 없음을 확인할 수 있었다. 실시예 5. 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine의 BACE1 발현양에 미치는 영향 검증 본 발명의 Chlorhexidine이 알츠하이머성 치매동물모델에서 BACE1 발현양에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 하기과 같은 실험을 수행하였다. 상기 실시예 4에서 사용한 Chlorhexidine이 투여된 3xTg-AD 마우스로부터 뇌를 적출하였다. 적출한 뇌는 조직 lysis buffer를 이용하여 lysis하거나 Trizol을 이용하여 RNA를 추출하여 Western blot과 Real-time PCR을 이용하여 BACE1 발현양을 확인하였고, 그 결과를 도 18 및 도 19에 나타내었다. 도 18 및 도 19에 나타낸 바와 같이, 알츠하이머성 치매동물 모델에서 Chlorhexidine이 투여된 마우스의 뇌에서는 대조군보다 낮은 BACE1 단백질 발현이 확인되었고(도 18 참조), 대조군보다 낮은 BACE1 mRNA양이 확인되었다 (도 19 참조). 실시예 6. 알츠하이머성 치매 동물모델에서 Chlorhexidine의 A β 생성에 미치는 영향 검증 본 발명의 Chlorhexidine이 알츠하이머성 치매동물모델에서 A β 생성에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 하기과 같은 실험을 수행하였다. 상기 실시예 4에서 사용한 Chlorhexidine이 투여된 3xTg-AD 마우스로부터 뇌를 적출하였다. 적출한 뇌는 Microtome을 이용하여 40 μ m의 frozen section을 실시 후 면역염색법을 이용하거나 Human amyloid β (1-40) assay kit (IBL)과 Human amyloid β (1-42) assay kit (IBL)을 이용하여 A β 의 생성을 측정하였고, 그 결과를 도 20 및 도 21에 나타내었다. 도 20 및 도 21에 나타낸 바와 같이, 알츠하이머성 치매동물 모델에서 Chlorhexidine이 투여된 마우스의 뇌의 Cortex부분에서 대조군보다 낮은 A β 생성이 나타났고(도 20 참조), 특히 A β 40과 A β 42의 생성이 낮아진 것을 확인할 수 있었다 (도 21 참조). 실시예 7. 뇌 신경세포에서 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸 (Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메 베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로

라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)이 BACE1 프로모터 활성화에 미치는 영향 검증 본 발명의 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸 (Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드 (Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로라이드 (Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)이 뇌 신경세포에서 BACE1 프로모터 활성화에 미치는 영향을 확인하기 위하여 하기과 같은 실험을 수행하였다. 뇌 신경세포인 SH-SY5Y세포에 BACE1 promoter-luciferase 벡터를 트랜스팩션 (transfection) 후, 클로르헥시딘 (Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드 (Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드 (Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드(Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살 (Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염 (Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및 토폠테칸(Topotecan)을 각각 10 μ M 24시간 처리하고, Dual luciferase assay kit을 이용하여 BACE1 프로모터의 활성화도 변화를 측정하였다. 그 결과를 각각 도 22에 나타내었다. 도 22에 나타낸 바와 같이, 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 티오구아노신(Thioguanosine), 메벤다졸(Mebendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 콜히친(Colchicine), 파르네솔(Farnesol), 트리메토벤즈아미드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 다이설파람(Disulfiram), 아자티오프린(Azathioprine), 메베버린 하이드로클로라이드(Mebeverine hydrochloride), 자프리나스트(Zaprinast), 토수플록사신 하이드로클로라이드(Tosufloxacin hydrochloride), 에파비렌즈(Efavirenz), 티오스트렙톤(Thiostrepton), 프로베네시드 (Probenecid), 엔타카폰(Entacapone), 하르민 하이드로클로라이드(Harmine hydrochloride), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 티메로살(Thimerosal), 헥세스트롤(Hexestrol), 설파퀴녹살린 소듐 염(Sulfaquinoxaline sodium salt), 모넨신 소듐 염(Monensin sodium salt), 랄록시펜 하이드로클로라이드(Raloxifene hydrochloride), 2-클로로피라진(2-chloropyrazine) 및

토포테칸(Topotecan)를 처리한 경우 BACE1 프로모터 활성이 50%이상 감소함을 확인할 수 있었다. 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명 의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해 할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.