

★ 2019년 8월14일(수) 조간(온라인 8. 13.(화) 낮 12:00)부터 보도해주시기 바랍니다.

<h1>보도자료</h1> <p>청렴한 연구지원 신뢰받는 NRF</p>	 <h2>한국연구재단</h2> <p>National Research Foundation of Korea</p>
<p><홍보실> 박길수 실장, 이은지 부연구위원 ☎ 042-869-6116</p>	

<자료문의>광주과학기술원 신소재공학부 권인찬 교수/김승균 연구원(062-715-2726)

과산화수소 먹어치우는 금 나노입자 전달기술 개발 효소 작용 부산물인 과산화수소 없애는 금 나노입자, 효소와 동시 전달하는 고분자 설계

- GIST(지스트, 총장 김기선) 신소재공학부 권인찬·태기용 교수 연구팀이 통풍치료제로 사용되는 단백질의 부작용은 줄이고 효과는 높일 수 있도록 단백질과 금 나노입자를 동시에 체내로 전달할 수 있는 나노전달체 기술을 개발하였습니다.
- 바이오의약품의 부작용을 완화하거나 약효를 높일 수 있는 고부가 가치 물질로서의 금 나노입자의 응용 가능성에 주목한 것이다.
- 요산*이 소변으로 자연스레 배출되지 않으면 통풍 등을 유발할 수 있어 요산분해효소가 사용되는데 분해 과정에서 만들어 내는 과산화수소**를 효과적으로 제거하기가 어려웠다.
 - * 요산 : 간에서 퓨린이라는 물질이 대사될 때 생기는 부산물. 소변 등을 통해 배출된다.
 - * 과산화수소 : 소독작용이 있으나 분해되지 않고 우리 몸을 돌아다니면 위험하다. 간이나 적혈구, 신장 등에 들어 있는 항산화효소인 카탈라아제가 과산화수소를 물과 산소로 분해한다.
- 과산화수소를 무해한 물과 산소로 분해할 수 있는 항산화효소, 카탈라아제처럼 과산화수소 제거제(Scavenger)로서 금 나노입자가 주목받은 이래 연구진은 실제 금 나노입자가 요산분해효소의 부산물인 과산화수소도 제거할 수 있음을 확인한 바 있다.
- 하지만 효소와 금 나노입자를 단순히 혼합하여 주입하면 혈액에서 희석되면서 원래 의도한 효과를 얻기 어렵다는 문제가 있었다.

1 주요내용 설명

< 논문명, 저자정보 >

논문명	Co-delivery of therapeutic protein and catalase-mimic nanoparticle using a biocompatible nanocarrier for enhanced therapeutic effect
저자	권인찬 교수(공동교신저자/광주과학기술원) 태기용 교수(공동교신저자/광주과학기술원) 김승균 박사과정(공동 제1저자/광주과학기술원) 김만세 박사(공동 제1저자/광주과학기술원)

< 연구의 주요내용 >

1. 연구의 필요성

- 고요산혈증은 혈액 속의 요산 농도가 비정상적으로 높은 상태이다. 이는 신장병, 심순환계 질병, 통풍 등의 질병으로 이어질 수 있다. 특히 통풍은 미국에 800만 명 이상의 환자가 있고, 국내에도 30만 명 이상의 환자가 있다고 알려져 있다.
- 요산을 분해하는 요산분해효소가 통풍치료제로 미국 식약청의 승인을 받아 사용되고 있다. 그러나 요산분해효소가 요산을 분해하는 과정에서 활성 산소*중 하나인 과산화수소를 발생시키는데, 과도한 과산화수소는 독성을 지녀 유전자 변형을 일으키는 등 여러 부작용을 일으킬 수 있다. 뿐만 아니라 요산 분해를 느리게 할 수 있으며 또한 항산화능력이 부족한 환자에게 청색증 같은 질병을 일으킬 수 있다. 따라서 요산분해효소의 부작용을 줄이고 요산분해효소의 효능을 향상시키기 위해서는 부산물인 과산화수소를 제거하는 방안이 필요하다.

* 활성 산소 : 산화력이 강한 산소로 몸속에서 산화 반응을 일으켜 세포를 손상 시킬 수 있다.

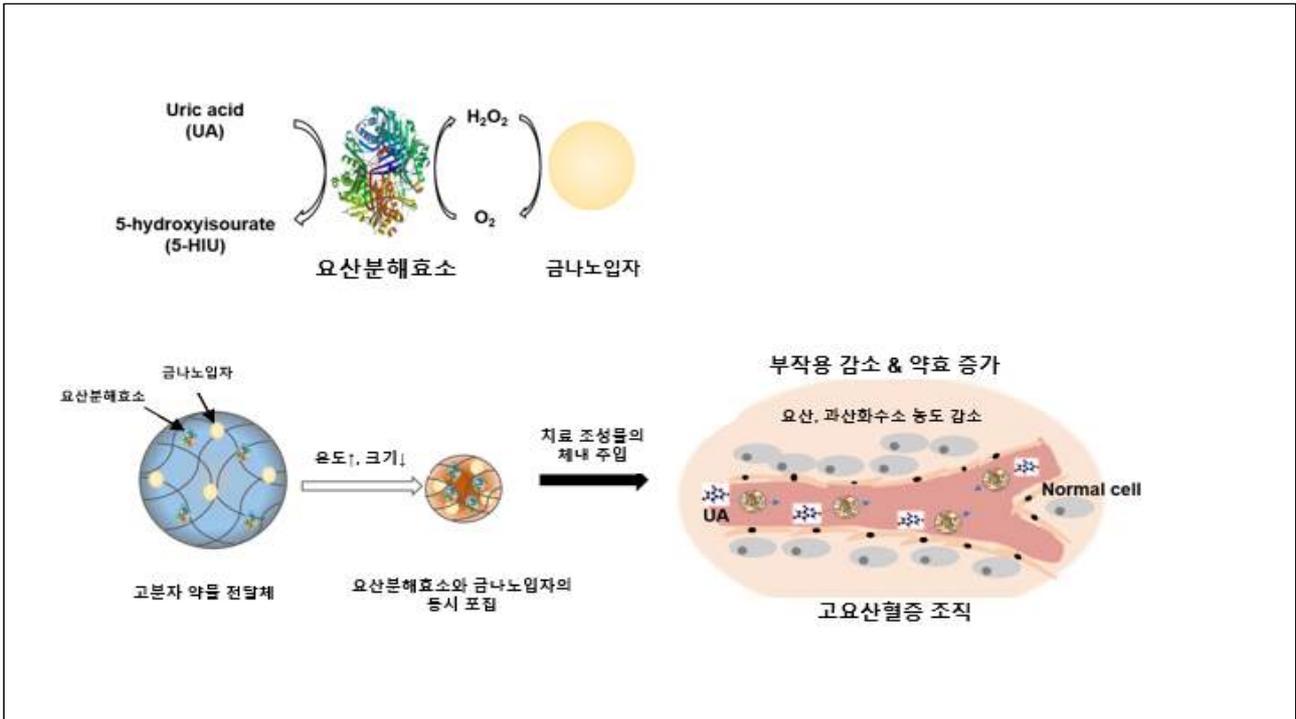
2. 연구내용

- 고요산혈증 동물 모델에서 요산분해효소와 금 나노입자를 무독성 고분자 약물전달체에 동시 포집한 후 체내로 전달하여 1)독성 부산물인 과산화수소의 효율적 제거와 2)요산분해 능력의 향상을 확인함.
- 요산분해효소가 금 나노입자와 같이 포집된 조성물은 요산분해효소 단독 사용에 비해 세포활성이 2.4 배 증대되었는데, 이를 통해 세포 독성이 크게 감소됨을 확인함.
- 고요산혈증을 유도한 쥐에서 요산분해효소와 금 나노입자가 포집된 약물을 주입한 경우 요산을 정상 수치로 유지시켜 요산분해효소 단독사용에 비해 우월한 하여 효과를 보였음. 또한 단독사용할 경우 나타나는 과산화수소로 인한 신장 손상이 확인되지 않음. 고요산혈증의 치료를 위한 보다 안전하고 효율이 높은 조성물을 제시한 것임

3. 연구성과/기대효과

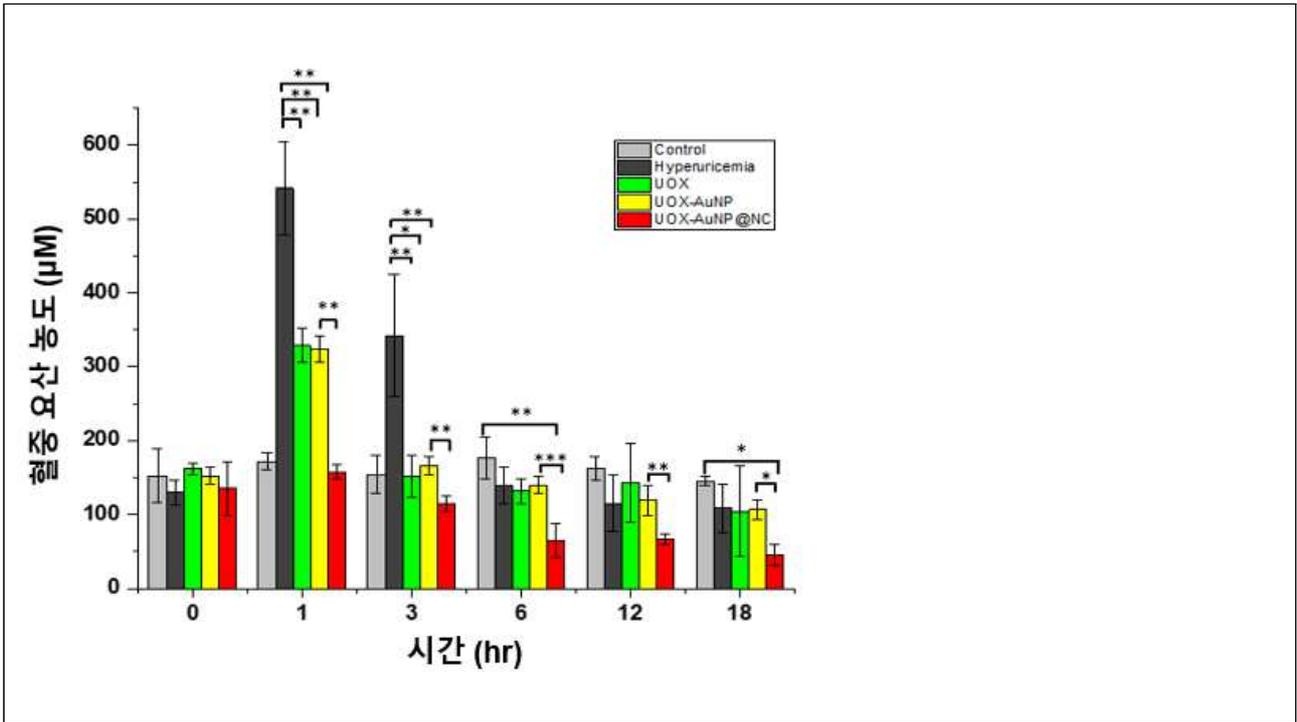
- 통풍치료제인 요산분해효소의 부작용을 감소시키고, 약효를 향상시키는 새로운 고요산혈증 치료제 개발 가능성을 보여줌으로써 향후 통풍을 포함한 고요산혈증 관련 질병 치료에 크게 기여할 것으로 기대됨.
- 개발된 무독성 고분자 나노전달체는 통풍치료제인 요산분해효소 뿐만 아니라 다른 치료용 단백질의 전달에도 응용될 수 있을 것으로 기대됨.

2 그림 설명



(그림1) 요산분해효소와 금나노입자를 고분자 약물 전달체에 동시 포집한 조성물을 통한 과산화수소(H₂O₂) 분해를 통한 부작용 감소와 치료 효과 향상

요산분해효소가 만들어내는 과산화수소를 금 나노입자가 제거해줌에 따라 과산화수소로 인한 부작용을 줄이고 요산분해 효과를 향상시킴. (제공 광주과학기술원)



(그림2) 요산분해효소와 금나노입자를 고분자 약물 전달체에 동시 포집한 조성물의 혈중 요산 분해 분석

요산분해효소와 금 나노입자를 동시에 포집한 조성물(붉은색 막대)은 요산분해효소 단독 주입(초록색 막대) 혹은 요산분해효소와 금 나노입자를 포집하지 않은 채(노란색 막대) 주입한 경우와 대비해 효과적인 요산분해효과를 보여주었다. (제공 광주과학 기술원)

3 연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

다양한 나노입자들이 효소활성을 지닌다고 알려진 이후로 이를 이용하여 생체물질을 진단하기 위한 센서로 응용하기 위한 연구가 활발하다. 하지만 나노입자는 아직 치료용 목적으로의 연구가 많이 진행되지 않았다.

과산화수소를 분해할 수 있는 금나노입자를 요산분해효소와 함께 사용하여 통풍치료를 위해 필요한 요산분해 효과를 높일 수 있을 것이라는 것을 실험실 수준에서 보였다(2017년). 하지만 실제 치료에 적용하기 위해서는 체내에서도 효과가 있는 지 확인이 필요하였다. 금나노입자와 요산분해효소를 단순히 섞어 체 내에 주입하면 두 가지 모두 농도가 낮아져서 금나노입자의 효과를 볼 수 없다는 문제가 있었다. 이를 해결하기 위해 태기용 연구실에서 개발된 무독성 고분자 나노전달체를 이용하여 금나노입자와 요산분해효소를 동시에 안전하게 체 내로 전달할 수 있겠다는 아이디어를 기초연구실 협력연구를 통해 수행하게 되었다.

□ 연구 전개 과정에 대한 소개

통풍치료제인 요산분해효소와 과산화수소를 제거하는 금 나노입자를 고분자 나노 전달체에 효율적으로 동시 포집될 수 있도록 포집 조건을 최적화 하였다. 또한, 동시 포집될 요산분해효소와 금 나노입자의 최적의 비율을 결정하기 위한 다양한 실험을 진행하였다.

세포에서 과산화수소의 독성을 확인하기 위한 분석법을 개발하고 이번 실험에 적합한 고요산혈증 동물 모델을 유도 조건을 탐색하였다. 이를 통해 요산분해효소와 금 나노입자가 동시에 포집된 나노 전달체가 세포 및 체 내 독성을 감소시키고 요산분해 효과가 증대된다는 점을 확인하였다.

□ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소는 무엇인지? 어떻게 극복(해결)하였는지?

나노입자는 같은 효소 활성을 보이는 단백질 효소와 비교하였을 때, 효소 활성이 낮다고 보고된다. 금 나노입자의 활성이 충분히 높지 않다면, 요산분해효소가 생성한 많은 양의 과산화수소를 효율적으로 분해할 수 없었다. 또한 이를 포집할 나노 전달체의 양이 적절치 않으면, 요산 분해 효소와 금 나노입자의 활성이 낮았다.

따라서 나노 전달체에 동시에 포집할 요산분해효소와 금 나노입자의 최적의 비율을 찾는 과정이 어려웠다. 시간이 오래 걸리는 동물실험을 진행하기 전에 실험실에서 요산분해효소, 금 나노입자, 나노 전달체 이 세 가지 요소들의 양을 체계적으로 변화시키면서 최적화를 진행하여 동물실험에 사용할 수 있는 조건을 찾을 수 있었다. 또한 서로 다른 기술을 가진 두 연구팀이 기초연구실 과제의 특성상 자주 미팅을 함으로써 예상보다 순조롭게 협력연구를 진행하였다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

기존의 나노입자의 효소 활성화에 관한 연구는 주로 생체 물질을 진단하는 센서로서의 응용 연구가 대부분이었다. 이번 연구는 금나노입자의 체 내에서의 치료용 목적으로의 응용 가능성을 확인한 연구로 나노입자를 이용한 치료 연구의 시발점이 될 수 있다는 점에 가치가 있다. 또한 통풍치료제인 요산분해효소와 금나노입자를 체 내에 동시에 전달함으로써 기존의 통풍치료 방법 보다 부작용이 적도 효능도 향상되는 치료 방법의 개발 가능성을 보여주었다.

□ 실용화된다면 어떻게 활용될 수 있나? 실용화를 위한 과제는?

이번 연구로 개발된 요산분해효소-금 나노입자를 포함한 고분자 나노 전달체 조성물의 경우 통풍치료를 위해 사용될 가능성이 높다. 그런데, 치료제로 사용하기 위해서는 고분자 나노 전달체와 금 나노입자의 체 내에서의 안전성에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

□ 꼭 이루고 싶은 목표나 후속 연구계획은?

이번 연구는 실험실 수준에서 동물모델을 사용하여 요산분해효소와 금나노입자를 같이 사용함으로써 요산분해효소의 활성을 증가시키고 부작용을 줄일 수 있다는 점을 보여준 것이다. 이를 실제로 치료제로 개발하기 위해서 노력해 보고자 한다. 또한 통풍뿐만 아니라 다양한 질병에 나노입자나 나노 전달체를 이용하는 연구를 진행하고자 한다.

□ 기타 특별한 에피소드가 있었다면?

처음 요산분해효소와 금나노입자를 나노 전달체로 같이 포집하여 동물 체 내로 전달하였을 때 요산분해 효과가 확실하지 않아서 체 내에서의 효과를 반신반의 했었다. 그런데 결과를 분석하면서 사용했던 요산 농도 측정 방법이 정밀한 실험에 문제점이 있었다는 것을 알게 되어 측정 방법을 오랜 시간 다시 확립하게 되었다. 새로운 요산 농도 측정 방법을 사용한 첫 동물 실험에서 바로 예상했던 결과를 확인할 수 있었던 것은 설레는 경험이었다.