



# 지스트(광주과학기술원) 보도자료

<http://www.gist.ac.kr>

보도시기	<b>배포 즉시 보도 부탁드립니다.</b>	
배포일	2020.04.20.(월)	
보도자료 담당	홍보팀 김효정 팀장	062-715-2061
	홍보팀 이나영 선임행정원	062-715-2062
자료 문의	화학과 안진희 교수	062-715-4621

## 비알코올성 지방간질환 치료제 개발 가능성 열어

- 말초 조직에 작용하는 세로토닌 수용체 저해제 개발을 통해 동물 실험을 진행한 결과, 간 내의 지방축적 감소 및 간 지방증 개선
- 안진희 교수 연구팀, Journal of Medicinal Chemistry에 논문 게재

- 간세포 안에 5% 이상의 지방이 축적된 상태인 지방간은 증상이 거의 없는 것이 특징이며 간경화로 진행되거나 지방간이 더 심해져 지방간염이 되고, 간경변으로 진행된다면 간암 발생률은 더 높아진다. 특히 비알코올성 지방간질환(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 비만, 당뇨, 대사증후군 등이 원인이 되어 발생하며, 전 세계적으로 증가하고 있는 추세이다.
  - 하지만 현재까지 비알코올성 지방간질환 치료제로 승인된 치료약물은 없어 치료제 개발이 시급한 상황이다.
- 지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 화학과 안진희 교수 연구팀이 말초 조직의 세로토닌(Serotonin, 5HT) 수용체 저해제(효소의 촉매작용을 저해하는 물질, = 역촉매)를 개발하여 비알코올성 지방간질환 치료제 개발 가능성을 열었다.
  - 세로토닌은 잘 알려진 신경전달물질로, 중추신경계에서는 식욕 등을 조절하지만 말초 조직에서는 에너지 항상성 유지에 관여한다고 보고되었다.
  - 연구팀은 고지방식이를 한 쥐에서 화합물을 투여하였을 때, 간의 무게가 감소하였으며 간 내의 지방축적이 감소하는 결과를 확인하였다. 따라서 이 후보물질은 비알코올성 지방간질환 치료제로 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

□ 안진희 교수팀은 기존의 알려진 세로토닌2형(5HT<sub>2A</sub>) 저해제이자 2016년 FDA 승인을 받은 파킨슨병 관련 정신질환 치료제인 피마반세린(Pimavanserin)으로부터 새롭게 말초 조직에 작용하는 화합물을 찾고자 하였다.

- 그 결과, 혈액-뇌 장벽(Blood-Brain Barrier) 통과를 줄여 주로 말초 조직에 작용하며 약효가 우수한 화합물(IC<sub>50</sub><sup>\*</sup> = 8.35 nM)을 찾을 수 있었다. 이 화합물은 간 내의 마이크로솜 안정성이 좋으며 CYP<sup>\*\*</sup> 와 hERG<sup>\*\*\*</sup>를 저해하지 않았다. 또한 다른 8개의 세로토닌 수용체에 대해서도 약효를 테스트한 결과, 5HT<sub>2A</sub>를 선택적으로 저해하는 것을 확인하였다.

\* IC<sub>50</sub>(half maximal inhibitory concentration): 특정 생물학적 또는 생화학적 기능을 50% 억제하는 물질의 농도

\*\* CYP(Cytochrome P): 간에서 1상 약물대사반응을 일으키는 효소로, 약물상호작용 및 유효성과 안정성 평가에 매우 중요함.

\*\*\* hERG(human Ether-a-go-go-Related Gene): 심장에 약물 독성이 있을 경우 hERG 칼륨채널의 지연을 유도하여 부정맥 등의 심장 질환을 일으킬 수 있음.

- 이 화합물을 고지방식이틀 한 쥐에서 10주 동안 동물실험을 진행한 결과, 간 내의 지방축적과 간 지방증이 완화되었고, 포도당 내성<sup>\*</sup>이 개선되었으며 간의 무게가 감소하였다.

\* 포도당 내성: 세포가 혈액으로부터 포도당을 흡수하는 능력으로 당뇨병의 진단으로 쓰임

□ 안진희 교수는 “본 연구성과는 비알콜성 지방간(염)의 치료를 위한 새로운 타겟 발굴 및 이의 치료제 개발로 향후 관련 신약개발에 이용될 수 있을 것으로 기대된다” 고 말했다.

□ 지스트 안진희 교수(교신저자)가 수행한 이번 연구는 과학기술정보통신부와 보건복지부의 지원으로 수행되었으며, 관련 논문은 American Chemistry Society가 발간하는 의약화학 분야 저명 국제 학술지인 Journal of Medicinal Chemistry에 2020년 4월 14일자 온라인 게재되었다. <끝>

# 논문의 주요 내용

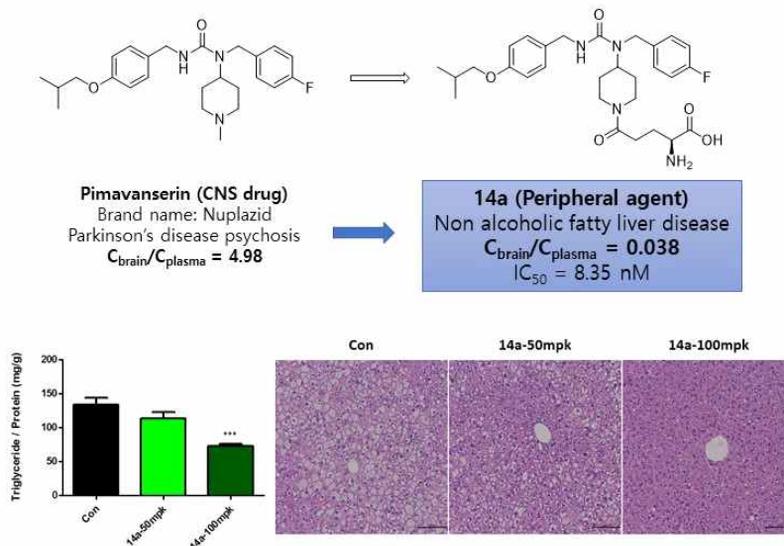
## 1. Journal of Medicinal Chemistry

- 의약화학 분야의 세계적 권위를 가진 국제학술지 (2018년 기준 영향력 지수 6.054 (CHEMISTRY, MEDICINAL (3/61): 상위 5% 이내 저널)

## 2. 논문명, 저자정보

- 논문명 : Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Peripheral 5HT<sub>2A</sub> Antagonists for Nonalcoholic Fatty Liver Disease
- 공동 제1저자: 김민희 (지스트 화학과 박사과정), 황인선 (KAIST 의과학대학원)
- 교신저자: 안진희 교수 (지스트 화학과), 김하일 교수 (KAIST 의과학대학원)

## 그림 설명



[그림 1] FDA 승인을 받은 파킨슨병 관련 정신질환 치료제인 Pimavanserin으로부터 새롭게 말초조직에 작용하는 compound 14a를 발굴하였음. 고지방식을 10주 동안 한 쥐에 이 화합물을 복강주사 하였을 때 간 내의 지방축적이 감소하였으며 간 지방증이 개선되었음.