



지스트(광주과학기술원) 보도자료

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

보도시기	배포 즉시 보도 부탁드립니다.	
배포일	2020.04.28.(화)	
보도자료 담당	홍보팀 김효정 팀장	062-715-2061
	홍보팀 이나영 선임행정원	062-715-2062
자료 문의	신소재공학부 권인찬 교수 / 박준용 박사과정생	062-715-2726

알부민 결합으로 약효가 오래가는 당뇨병 치료제 개발

- 지스트 권인찬 교수 연구팀, 당뇨 치료용 펩타이드 의약을 대장균에서 간편하게 생산하고, 알부민을 위치선택적으로 결합하여 체내 반감기 증대

□ 한국인들이 가장 많이 걸리는 질환 중 하나인 당뇨병(diabetes mellitus)은 혈액 내 포도당 농도(혈당량)가 높게 유지되는 병이다. 체내 혈당수치가 높게 지속되면 망막 질환, 신장 질환, 심혈관 질환 등 각종 합병증이 유발 될 수 있어 당뇨 환자에게 혈당 관리는 매우 중요하다.

○ 체내에서는 혈당수치를 조절하기 위해 글루카곤 유사 펩타이드-1(Glucagon like peptide-1; 이하 GLP-1)이라는 호르몬이 분비된다. GLP-1은 뇌, 간, 위장, 췌장 등 여러 기전을 통해 혈당을 낮추는데, 3분 이하의 짧은 반감기*를 가지고 있어 체내 반감기를 늘리기 위한 연구들이 진행되어 왔다. 그러나 기존 연구에서 충분한 반감기 증가가 이뤄지지 않거나, 약효가 큰 폭으로 감소 또는 약품 생산 과정의 수율이 낮아 이에 대한 개선이 필요하다.

* 반감기 : 단백질, 약물 등의 농도가 체내에서 절반으로 줄어드는 데 걸리는 시간

□ 지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 신소재공학부 권인찬 교수 연구팀은 체내에서 긴 반감기를 가지며 혈액에 풍부하게 존재하는 단백질인 알부민을 대장균을 활용한 새로운 방식으로 GLP-1과 결합하여 GLP-1의 반감기를 증가(생쥐에서 160배)시켰다. 이는 알부민을 직접 혹은 간접적으로 이용하는 기존 기술들에 비해 알부민 연결에 의한 반감기 증가 효과를 최대한 이용할

수 있을 것으로 기대된다.

□ 또한 화학적인 방법으로 GLP-1과 같은 길이가 긴 펩타이드 의약을 만들 경우 생산수율이 낮은 문제점을 보완하기 위해 본 연구에서는 대장균을 이용한 재조합단백질기술로 길이가 긴 펩타이드 의약도 손쉽게 생산할 수 있음을 확인하였다. 특히, 기존의 재조합단백질*기술로는 펩타이드 의약의 특정 위치에 알부민을 결합하기 어렵기 때문에 특수하게 설계된 대장균을 사용하여 클릭 화학 반응기**를 가진 비천연아미노산***이 펩타이드의 특정 위치에 도입된 펩타이드 의약 제조가 가능하다.

* 재조합단백질 : 유전자재조합기술을 이용하여 살아있는 세포에서 생산해낸 단백질

** 클릭화학 반응기 : 특정 물질과만 선택적으로 반응하여 결합하는 반응기

*** 비천연아미노산 : 자연계에 존재하지 않는 아미노산

- 연구진은 GLP-1과 알부민의 결합 위치를 조절함으로써 GLP-1과 알부민 결합체의 약효가 달라질 수 있다는 것을 세포실험과 생쥐를 대상으로 한 당부하 검사를 통해 확인하였다.
 - 따라서 알부민의 결합위치가 치료용 펩타이드 의약품의 효과에 영향을 줄 수 있을 것으로 예상되며, 펩타이드 의약품의 반감기를 증가시키고 더 수월한 생산이 가능하여 향후 다양한 치료용 펩타이드 의약품 제조에 적용시 치료의 기간, 비용, 환자의 고통을 획기적으로 감축할 것으로 기대된다.
- 지스트 권인찬 교수는 “이번 연구는 GLP-1과 알부민의 결합을 통해 반감기 증가 효과를 얻으면서 알부민 결합 위치를 바꿔줌으로써 약효를 최적화할 수 있는 가능성을 확인했다는 것이 가장 큰 연구의 의의” 라면서, “향후 대장균을 이용한 재조합단백질기술은 의약연구 뿐만 아니라 기후변화 대응, 에너지 문제 해결 등을 위한 바이오촉매 연구에도 광범위하게 적용될 것으로 기대된다” 고 말했다.
- 이번 연구는 지스트 신소재공학부 권인찬 교수(교신저자)가 주도하고 신소재공학부 박미정 석사과정 학생과 의생명공학과 박준용 박사과정 학생이 수행하였으며, 한국연구재단이 지원하는 중견연구와 기초연구실(연구책임자 태기용 교수), 그리고 지스트 기후변화대응과제의 지원으로 진행되었다. 연구 결과는 약학분야 국제학술지인 ‘파마슈틱스’ (Pharmaceutics)에 2020년 4월 16일 온라인 게재되었다. <끝>

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 논문명 : Recombinant Peptide Production Platform Coupled with Site-Specific Albumin Conjugation Enables a Convenient Production of Long-Acting Therapeutic Peptide
- 저자 정보 : 박미정(공동 제1저자, 지스트 석사), 박준용(공동 제1저자, 지스트 박사과정), 민기윤(지스트 석박통합), 조진환(GIST 석박통합), 성지현(지스트 포스트닥), 태기용(지스트 교수), 권인찬(지스트, 교신저자)

용어 설명

1. GLP-1

- 체내 혈당조절에 관여하는 호르몬

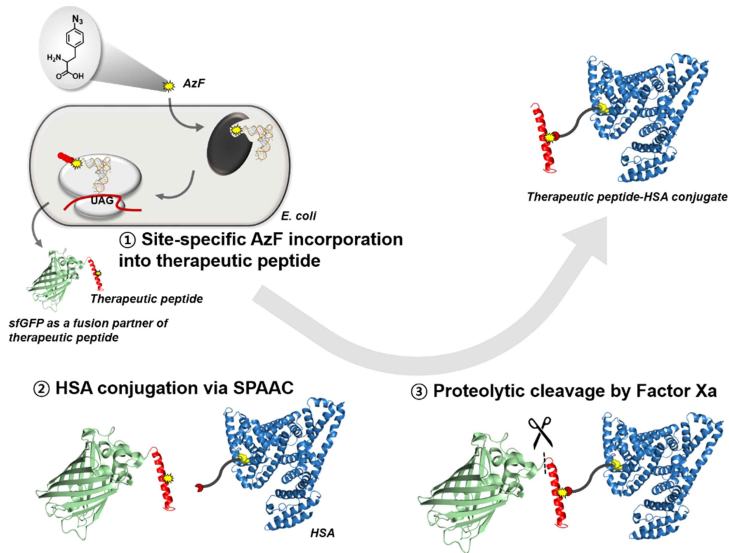
2. 펩타이드

- 짧은 서열의 아미노산 중합체

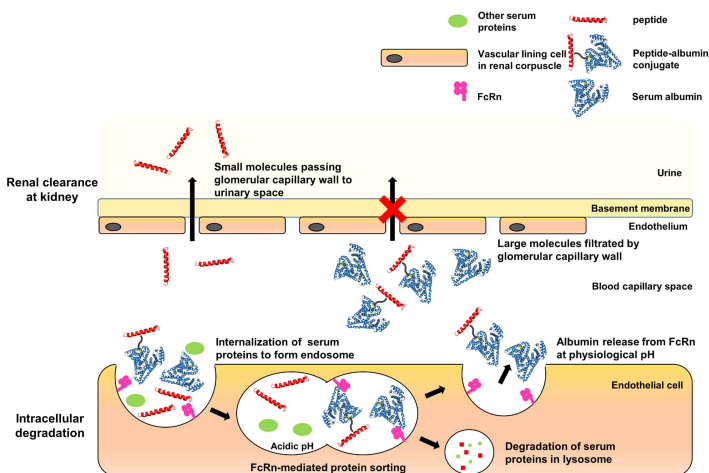
3. 알부민

- 혈액 내에 풍부하게 존재하는 단백질 중 하나로, 혈관과 조직사이에 삼투압에 기여한다.

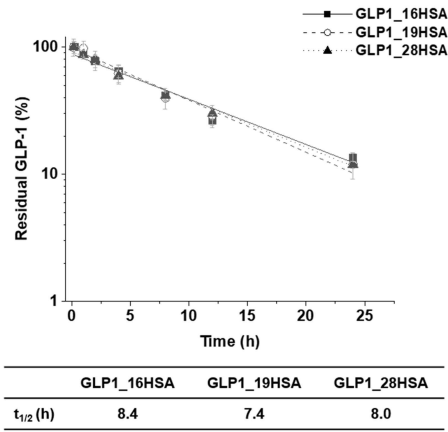
그림 설명



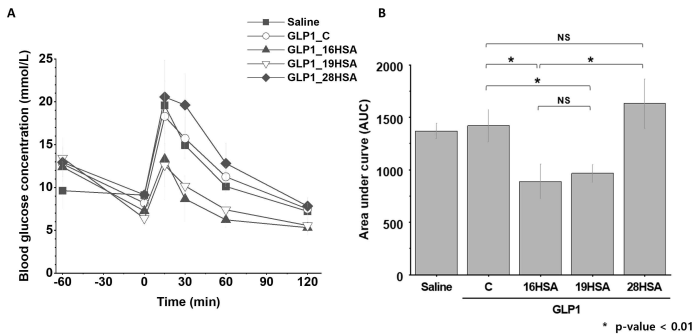
[그림1] ① GLP-1의 특정 위치에 알부민을 결합시키기 위한 작용기를 유전자재조합 단백질의 특정 위치에 삽입하는 모식도. ② GLP-1과 알부민의 결합. ③ 단백질 분해효소를 이용한 GLP-1과 알부민 결합체의 분리.



[그림2] GLP-1과 알부민 결합체는 다양한 기전을 통해 체내 반감기가 증가된다.



[그림3] 알부민 결합 위치를 바꾸어가며 반감기를 측정하였을 때, GLP-1과 알부민 결합체는 마우스에서 8시간 가량의 반감기를 가지는 것으로 확인되었다.



[그림4] 마우스를 대상으로 한 당 부하 검사에서 GLP-1 알부민 결합체는 GLP-1보다 우수한 혈당 강하 능력을 가지는 것을 확인하였다.