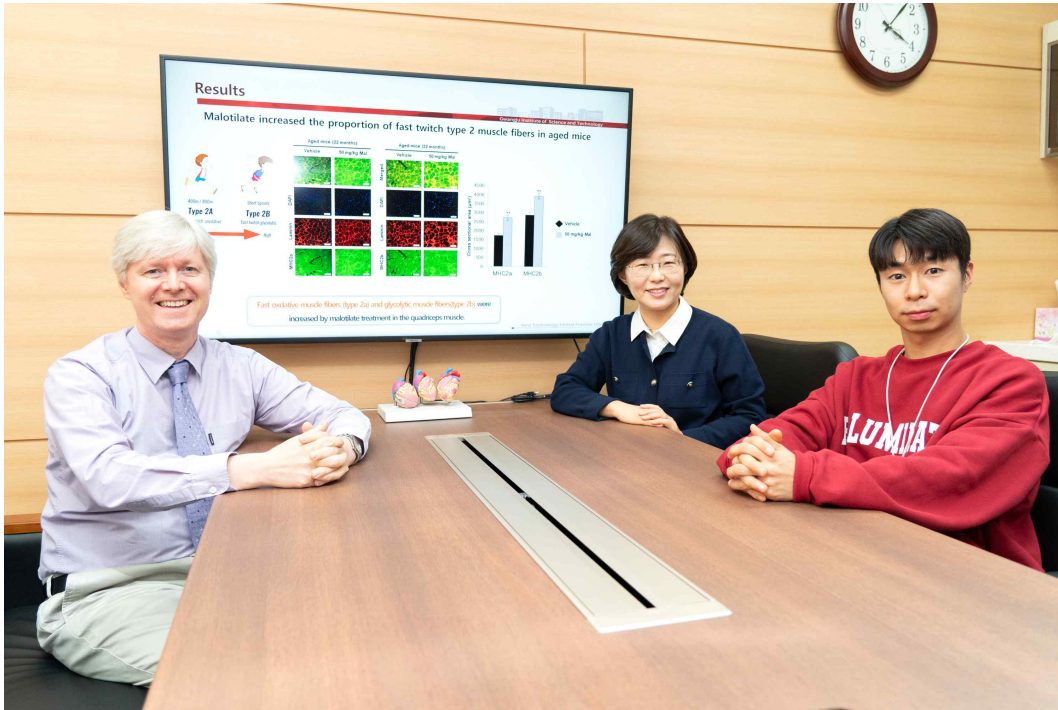


‘근감소증’ 쥐의 허벅지 두껍게 만든 FDA 약물은?

- ‘말로틸레이트’ 투여하자 근육 두께·무게 증가...주사제 아닌 ‘먹는 약’ 가능성 확인
- **Darren Williams** 교수팀, 노인의학 저널에 논문...“근감소증 치료제 개발 단축 기대”



▲ (왼쪽부터) 다런 윌리엄스 교수, 정다운 연구교수, 김현준 학생

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 연구진이 노화에 따른 대표적인 근골격계 질환인 ‘근감소증’ 치료에 효과가 있는 미국 식품의약국(FDA) 승인 약물을 발굴했다.

현재 상용화된 치료제가 없는 상황에서 이번 성과는 안전하고 효능이 우수한 근감소증 치료제를 ‘약물 재창출’ 방법을 통해 짧은 기간과 적은 비용으로 개발하는 데 기여할 것으로 기대된다.

* **근감소증**: 노화가 진행되면서 근육이 비정상적으로 줄거나 약해져 신체활동이 원활하지 않은 증상을 보이는 질병. 2016년 세계보건기구(WHO)와 미국질병통제예방센터에서 질병코드(M62.84)를 부여했으며, 국내에서는 2021년 한국표준질병사인 분류 8차 개정안에서 근감소증에 대한 질병코드가 부여됐다.

* **약물 재창출**: 이미 시판돼 안정성이 입증된 약물 또는 임상시험에서 안전성이 검증됐지만 효능의 문제로 임상시험을 통과하지 못한 약물을 대상으로 새로운 질병의 치료제로 사용 가능하도록 하는 신약 개발의 한 방법이다.

2019년에 보고된 근감소증 유병률을 살펴보면, 미국 65세 이상 성인 중 남자는 15.7%, 여자는 15.2%가 근감소증을 앓고 있는 것으로 나타났으며, 노령사회 가속화에 따라 환자 수가 빠른 증가 추세를 보이고 있다. 또한 전 세계적으로 근감소증 환자는 2배 이상, 국내 연구 결과에서는 최대 9.5배까지 사망률이 높아진다고 보고되었다.

현재까지 통용되는 근감소증 치료요법은 식이조절, 저항운동, 호르몬 조절제 투여 등이 있다. 하지만, 움직임이 불편하거나 식이조절이 어려운 환자, 기존 치료요법으로 효과를 얻지 못하는 환자에게는 근감소증 치료 약물이 시급한 실정이다.

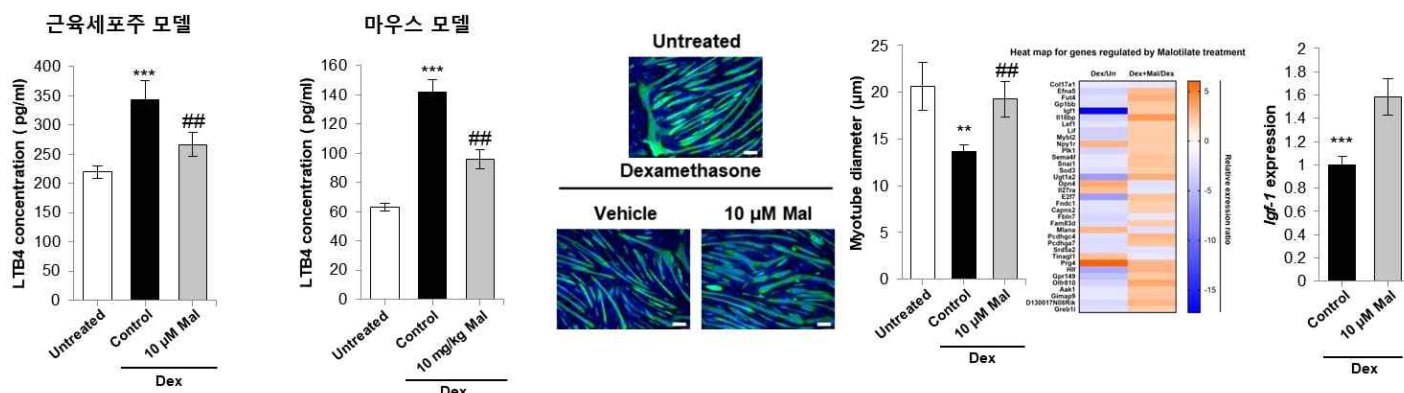
지스트 생명과학부 다런 윌리엄스(Darren Williams) 교수 연구팀은 FDA 승인을 받은 약물들을 스크리닝하여 근섬유 위축을 감소시키는 효능을 가진 약물로서 '말로틸레이트'를 선별하는 데 성공했다.

말로틸레이트는 기존 간경화 및 간손상 치료제로 사용되었던 약물로, 연구팀은 이 약물이 골격근 위축 과정 중 증가하는 '5-리폭시게네이즈'라는 체내 효소의 활성을 저하시키고, 이를 통해 근육세포 내 염증 매개 인자인 LTB4(류코트리엔 B4)의 농도를 낮춰 근육 손실에 핵심적인 조절 작용을 하는 물질(전사인자, transcription factor)인 FoxO3의 작용을 저해한다는 사실을 밝혔다.



근감소증 모델에서의 5-리폭시게네이즈의 활성도 비교

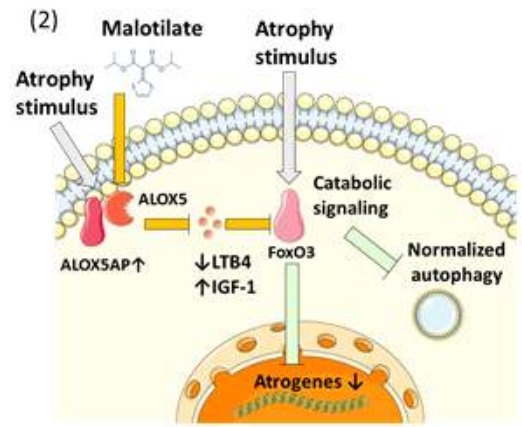
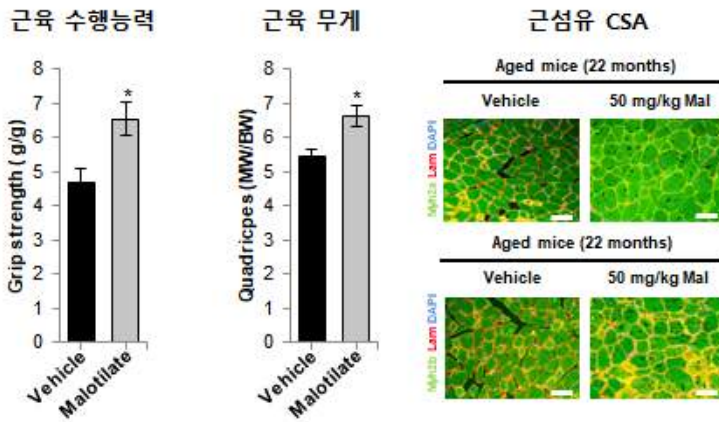
근감소증 근육세포주 모델에서의 말로틸레이트 효과



▲ (왼쪽) 실험적으로 고안된 근감소증 모델에서 LTB4(류코트리엔 B4)의 농도를 측정하여 간접적으로 5-리폭시게네이즈의 활성도를 비교하였음. (오른쪽) 이후 5-리폭시게네이즈 저해제인 말로틸레이트를 근감소증 근육세포주 모델에서 처리하였을 때 근섬유의 직경이 회복되는 것을 확인하고, 전사체 분석을 통해 근육 단백질 동화에 핵심 물질인 Igf-1의 발현양이 증가하는 것을 확인함.

연구팀은 근감소증이 유도된 실험용 쥐와 노화된 실험용 쥐를 이용한 실험을 진행했으며, 말로틸레이트를 투여했을 때 근육량 증가와 감소를 판별하는 가장 중요한 척도인 근섬유의 직경(지름)이 대조군 대비 평균 46.9% 증가한 것으로 관찰됐으며, 근육 단백질 합성속도도 증가하는 것으로 확인됐다. 또한 근육 단백질 동화과정에 관여하는 체내 호르몬인 IGF-1(인슐린 유사 성장 인자)의 발현양도 증가했다.

또한 말로틸레이트 투여하지 않은 대조군과 비교해 말로틸레이트를 투여한 그룹의 허벅지 앞쪽 근육(대퇴사두근) 무게가 21.58% 더 증가한 것으로 나타났으며, 실험용 쥐가 얼마나 세게 측정기구의 손잡이를 잡아당길 수 있는지(악력, grip strength)를 측정해 정량적으로 평가한 근육수행능력에서도 대조군 대비 39.31% 증가한 것으로 나타났다.



▲ (왼쪽) 21개월령 이상의 노화 마우스 모델에서 말로틸레이트를 28일 간 경구투여 후 그룹간의 근력과 검체한 다리 근육의 무게와 조직 분석 결과로, 말로틸레이트 처리 시 근력의 증가와 근육무게의 증가 또 근섬유의 타입에 관계 없이 근섬유의 대구경이 증가하는 것을 확인함. (오른쪽) 근감소증 환경에서 5-리폭시게네이스의 활성을 말로틸레이트 처리로 저해하여 근육단백질 분해기전을 완화시키고 근육단백질 합성에 중요한 Igf-1의 발현을 촉진시킨다는 것을 규명하였음.

특히 연구팀은 **노화마우스 모델 실험에서 말로틸레이트 경구투여를 통한 근감소증 완화효과를 확인**하였으며, 이는 약물을 주사뿐만 아니라 **먹는 약으로 복용할 수 있어 환자가 더 쉽게 치료제를 받아들일 수 있는 장점이 될 수 있다.**

다룬 윌리엄스 교수는 "이번 연구를 통해 근감소증 치료를 위한 새로운 약물과 타깃을 제시하였으며, 약물 재창출 전략을 통해 먹을 수 있는 안전한 근감소증 치료제 개발의 시기를 앞당길 수 있을 것으로 기대된다"고 말했다.

이번 연구는 **한국연구재단의 중견연구자지원사업과 바이오의료기술개발사업, 정보통신기획평가원, 지스트 GRI 사업**의 지원을 받아 수행되었으며, **노인의학 분야 저널 상위 3% 논문인 'Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle'**에 2022년 10월 17일 온라인 게재되었다.

논문 관련 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle (IF = 12.063. 2.24 % in Geriatrics and Gerontology, JCR 2021)
- 논문명 : Inhibiting 5-lipoxygenase prevents skeletal muscle atrophy by targeting organogenesis signaling and insulin-like growth factor-1
- 저자 정보 : 김현준(제1저자, 지스트 생명과학부), 김선욱(공동저자, 지스트 생명과학부), 이상훈(공동저자, 지스트 생명과학부), 정다운(공동교신저자, 지스트 생명과학부), Darren Reece Williams(공동교신저자, 지스트 생명과학부)