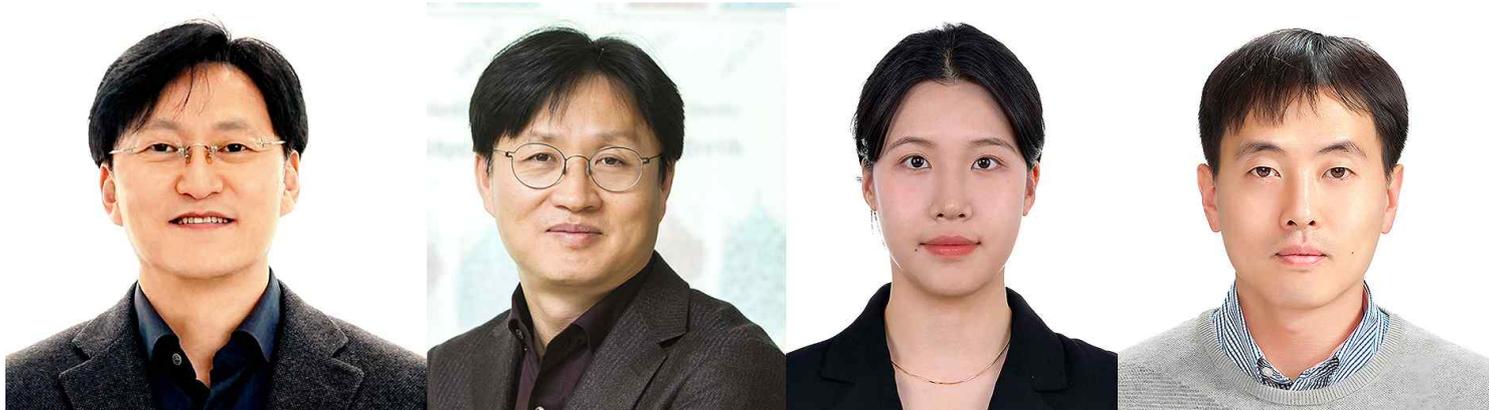


GIST-KAIST, 간 섬유화 신약 후보물질 개발

동물 모델에서 강력한 항섬유화 효과와 높은 안전성 입증

- GIST 화학과 안진희 교수 연구팀, KAIST 의과학대학원 김하일 교수 연구팀과 공동으로 말초 조직에 작용하는 세로토닌 수용체 2B(5HT2B)를 표적으로 하는 선택적 길항제 ('19c') 발굴
- 간 질환 치료제 개발에 전기... 국제학술지《JMC(Journal of Medicinal Chemistry)》 게재



▲ (왼쪽부터) GIST 화학과 안진희 교수((주)제이디 바이오사이언스 대표), KAIST 의과학대학원 김하일 교수, GIST 화학과 윤지현 박사, 전북대 의과대학 생리학교실 최원일 교수

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 화학과 안진희 교수((주)제이디바이오사이언스 대표)와 한국과학기술원(KAIST) 김하일 교수 공동연구팀이 간 섬유화 치료에 새로운 가능성을 마련할 신약 후보물질을 개발했다고 밝혔다.

연구팀이 개발한 물질, '19c'는 간 섬유증 동물 모델에서 섬유화와 관련된 단백질(α -SMA*, TIMP1*, Col1a1, Col3a1* 등)의 발현을 억제하고, 세포외기질(ECM, Extracellular matrix)*의 축적을 현저히 감소시키는 효과를 보였다.

* α -SMA(alpha-smooth muscle actin): 간 섬유화가 진행됨에 따라 활성화된 간별상세포가 발현하는 단백질. 세포로 하여금 근육처럼 수축하는 능력을 가지게 한다.

* TIMP1(Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1): ECM의 분해를 방해하고 과도한 ECM 축적을 유도한다.

* Col1a1 & Col3a1(Collagen type I alpha 1 & Collagen type II alpha 1): 간 섬유화가 진행되면서 합성되는 콜라겐 유형. ECM의 주요 구성요소이다.

* 세포외기질(Extracellular matrix): 세포 외부에 존재하는 복합적인 단백질 및 다당류의 네트워크로서 세포의 구조적 지지 및 생리적 기능을 유지하는 역할을 한다. 간에서 ECM이 정상적으로는 간 세포의 구조와 기능을 유지하는 데 필수적이지만, 간 손상이 반복되면 ECM이 과도하게 축적되어 간 섬유화가 발생하며, 간 세포의 변형을 유도하고, 간 기능 저하를 초래한다.

간 섬유화는 간 세포 손상으로 인해 ECM이 과도하게 축적되면서 간 구조와 기능이 망가지는 질환이다. 주요 원인은 ▲장기적인 알코올 남용 ▲비만으로 인한 대사 질환 ▲자가면역성 간 질환 ▲바이러스성 감염 등이다. 간 섬유화가 심해지면 간경변증이나 간암으로 발전할 수 있어 조기 치료가 필수적이다.

그러나 현재까지 FDA 승인을 받은 간 섬유화 치료제는 '레스메티롬(Resmetirom)'이 유일한데, 위약군* 대비 12~14%의 제한적인 개선 효과를 보이고 있다. 이에 따라 간의 구조와 기능을 보존하고 개선하기 위한 새로운 기전의 치료제 개발이 절실한 상황이다.

* 위약군: 환자에게 심리적 효과를 얻도록 하려고 주는 가짜 약을 먹은 집단.

연구팀은 세로토닌 수용체 2B(HTR2B) 길항제로 작용하는 신약 후보물질 '19c'를 발굴했으며, 이는 간별상세포(HSC cells)*에서 세로토닌 수용체 2B(5HT2B)의 작용을 차단하여 섬유화 진행을 효과적으로 억제한다.

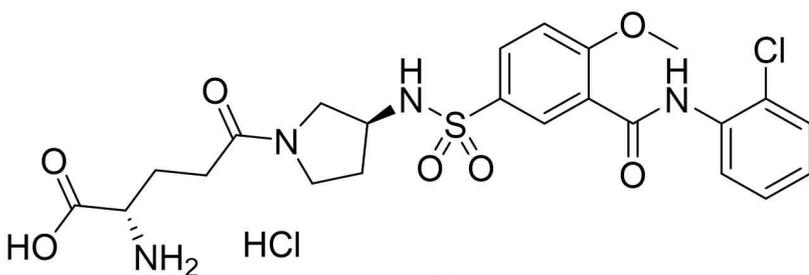
* 간별상세포(HSC cells, hepatic stellate cells): 간에 존재하는 특수한 세포로, 비타민 A를 저장하는 역할을 한다. 간이 손상되면 콜라겐 등 섬유성 물질을 생성 및 방출하여 치유에 기여하지만, 손상이 만성적으로 지속되는 경우 간 섬유화를 유발한다.

강력한 길항 효과(IC₅₀* = 1.05 nM)를 보이는 이 물질은 제한된 혈액-뇌 장벽 투과율을 갖도록 설계되어 중추신경계에 미칠 수 있는 부작용을 배제했다.

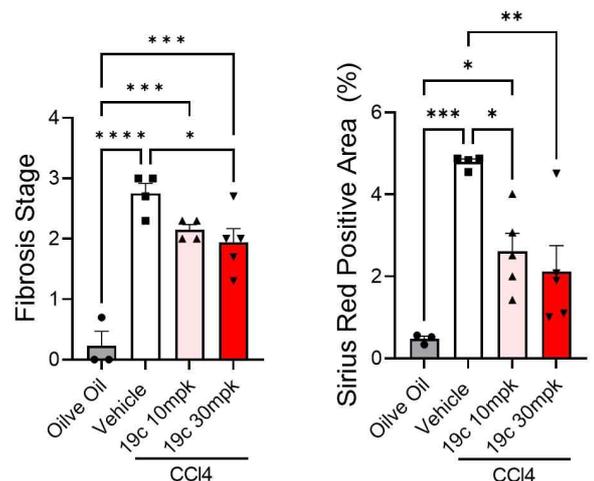
* IC₅₀(half maximal inhibitory concentration): 특정 생물학적 또는 생화학적 기능을 50% 억제하는 물질의 농도

또한, 심장 부작용을 유발할 수 있는 hERG 채널*을 저해하지 않으며 정상세포에 대한 세포독성을 보이지 않는 등 강력한 항섬유화 효과와 우수한 안전성이 확인됐다.

* hERG(human Ether-a-go-go-Related Gene): 심장 세포의 전기적 활동에 관여하는 이온 채널. 억제 시 심장 박동의 불규칙성을 유발함.



19c
 Peripherally acting Liver fibrosis agent
 5HT_{2B} IC₅₀ = 1.05 nM
 Limited BBB penetration



▲ 새로운 간섬유화 치료제 후보물질 개발: 세로토닌 수용체 2B가 간 섬유화에 대한 치료 타겟이 될 수 있다는 선행연구로부터 IC₅₀ = 1.05 nM의 우수한 억제효능을 갖는 세로토닌 수용체 2B 길항제를 발굴함. 뇌혈관장벽(BBB) 투과를 최소화하는 방향으로 설계한 결과, 해당 물질은 말초 조직에 선택적으로 분포하였으며, 간 섬유증 동물모델에서 섬유화 관련 인자와 세포외기질층 축적을 효과적으로 억제함.

손상된 간에서 활성화된 간별상세포(HSC cells)*는 이 과정에서 5HT2B를 발현하여 섬유화 기질을 합성하고 방출한다. 연구팀은 **선택적 5HT2B 길항제(19c)를 활용하여 이러한 섬유화 과정을 효과적으로 억제**하는 데 성공했다.

세로토닌은 중추신경계에서 행복감과 만족감을 전달하는 신경전달물질로 잘 알려져 있지만, 5HT2B 수용체를 억제할 경우, **집중 장애나 충동성 같은 부작용 위험이 존재**한다.

이에 연구팀은 **말초 조직에만 선택적으로 분포하는 최적의 극성과 지질친화도, 유연성을 갖춘 화합물(19c)을 설계하여 중추신경계 부작용을 최소화**한 것이다.

연구를 이끈 GIST 화학과 안진희 교수는 "이번 연구를 통해 개발한 '19c'는 강력한 항섬유화 효능과 안전성을 동시에 갖춘 약물로, **간 섬유화 치료제 개발의 새로운 전기를 마련할 것으로 기대**된다"며 "향후 임상 연구를 통해 안전성과 효능이 입증되면 실질적인 치료제로 발전할 가능성이 크다"고 밝혔다.

GIST 화학과 안진희 교수((주)제이디바이오사이언스 대표)와 KAIST 의과학대학원 김하일 교수가 지도하고, GIST 화학과 윤지현 박사와 전북대 의과대학 생리학교실 최원일 교수가 수행한 이번 연구는 한국연구재단과 보건복지부 기초연구사업(중견 연구)의 지원을 받았다. 연구 결과는 국제학술지 《JMC(Journal of Medicinal Chemistry)》에 3월 6일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Journal of Medicinal Chemistry (IF: 6.9, 2023년 기준)
- 논문명 : Synthesis and Biological Evaluation of Peripheral 5HT2B Antagonists for Liver Fibrosis
- 저자정보 : 윤지현(GIST 화학과, 공동 제1저자), 최원일(KAIST 의과학대학원, 전북대학교 의과대학 생리학교실, 공동 제1저자), 안진희 교수(GIST 화학과, 교신저자), 김하일 교수(KAIST 의과학대학원, 교신저자)