

“나이 들수록 빠지는 근육, 되살릴 길이 보인다”

GIST, ‘근육 회복 스위치’ 역할 단백질 세계 최초 확인... 치료제 후보까지 제시

- 생명과학과 다룬 윌리엄스 교수팀, 다양한 근위축 유발 조건에서 DUSP22 단백질이 근육 분해 촉진의 공통 경로에 작용함을 규명... DUSP22 조절 통한 근육 회복 효과 입증
- DUSP22 겨냥한 후보물질 ‘BML-260’, 근육량 회복·근섬유 성장 촉진·근기능 개선 효과 확인돼 치료제 개발 기대감 높여... 국제학술지 《EMBO Molecular Medicine》 게재



▲ (왼쪽부터) 생명과학과 다룬 윌리엄스 교수, 정다운 연구교수, 이상훈 박사과정생

노화로 인해 주로 고령자에게 발생하는 **근감소증***은 근육의 양과 기능이 점차 줄어드는 질환으로, **낙상·골절·보행 장애는 물론 만성질환 악화와 사망률 증가에도 큰 영향을 미친다.** 그러나 현재까지 이 질환을 치료하거나 억제할 수 있는 승인된 약물은 전무한 상황이다.

* **근감소증(Sarcopenia)**: 노화에 따라 점진적으로 골격근의 양과 기능이 감소하는 질환으로, 정상적인 노화 과정에서도 매년 1% 내외의 근육량 감소와 3%의 근력 저하가 나타나며, 이는 낙상, 골절, 이동 능력 저하, 사망률 증가 등과 직결된다. 근감소증은 단순한 노화 외에도 만성질환, 스테로이드 약물, 영양결핍, 장기 입원 등 다양한 요인으로 악화될 수 있다.

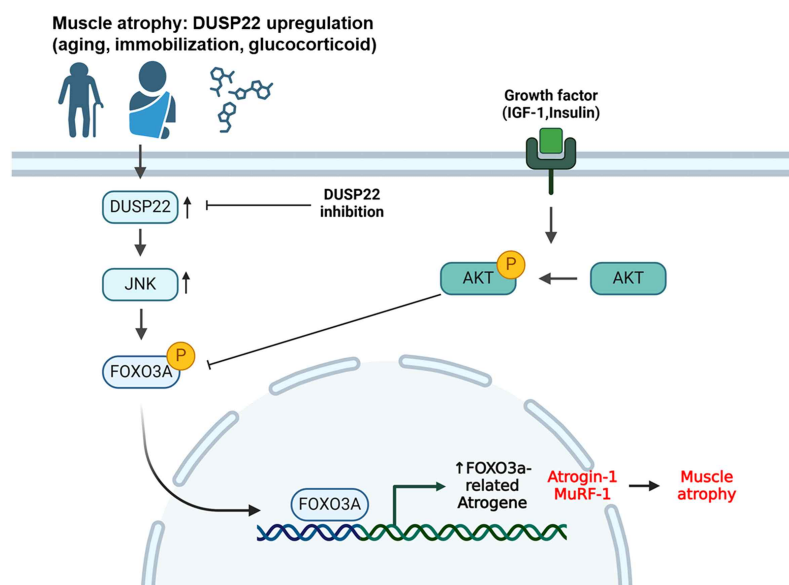
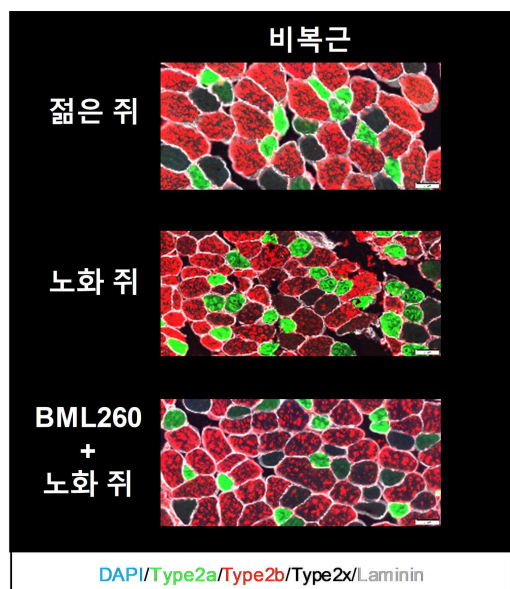
광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 생명과학과 다룬 윌리엄스(Darren Williams) 교수 연구팀이 **노화에 따른 근감소증의 주요 유발 요인으로 단백질 ‘DUSP22*’의 과활성화를 새롭게 지목하고, 이를 억제함으로써 근육 소실을 효과적으로 방지할 수 있다는 연구 결과를 발표했다고 밝혔다.**

이번 성과는 근감소증이 단순한 노화 현상이 아니라 **‘조절 가능한 질환’임을 과학적으로 입증하며, 현재 치료제가 없는 근육 위축 질환에 새로운 치료 전략을 제시하는 전환점이 될 것으로 기대된다.**

* **DUSP22(Dual specificity Protein Phosphatase, 이중 특이성 단백질 인산분해효소)**: 단백질 탈인산화 효소의 한 종류로, JNK 신호 경로를 활성화하여 세포의 증식, 분화, 그리고 세포 사멸 등 다양한 세포 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. 하지만 근육 조직에서의 역할은 아직 명확하게 밝혀지지 않았었다.

DUSP22 억제제인 BML-260의 근육 분해 억제 효과

신규 근감소증 치료 타겟 DUSP22의 작용 기전



▲ **DUSP22 억제제 BML-260의 근육 분해 억제 효과 및 작용 기전.** (좌) BML-260 투여 시 노화 마우스 비복근(Gastrocnemius, 종아리 근육 중 가장 큰 비중을 차지함.)의 근섬유 면적 및 Type II 섬유 구조가 회복됨을 통해 근육 위축 억제 효과를 확인함. (우) DUSP22 억제제를 통해 JNK/FOXO3a 축의 활성이 조절되고, 근육 단백질 분해 유전자인 Atrogin-1과 MuRF-1의 발현이 억제되어 근위축이 감소되는 작용기전을 제시함.

연구팀은 근감소증 환자의 골격근 조직과 함께 노화·스테로이드 약물(덱사메타손*) 투여·사지 고정* 등의 조건으로 유도한 다양한 근위축 동물모델을 분석한 결과, 공통적으로 **DUSP22 단백질이 과도하게 발현되는 현상을 발견했다.**

이중 특이성 단백질 인산분해효소인 **DUSP22는 JNK 신호 경로***를 통해 세포의 증식, 분화, 사멸에 관여하는 것으로 알려져 있으나 근육 조직에서의 기능은 명확히 규명되지 않았다.

이에 따라 연구팀은 유전자 침묵(siRNA) 기법*과 **DUSP22 선택적 억제 화합물 (BML-260)**을 이용해, DUSP22를 억제했을 때 근육 위축이 완화되는지를 체계적으로 검증했다.

* **덱사메타손(Dexamethasone)**: 강력한 합성 코르티코스테로이드(스테로이드) 약물로, 염증과 면역 반응을 억제하는 데 사용된다. 실험 동물이나 세포에 덱사메타손을 투여하는 것은 염증 반응 조절, 근육 위축 유도, 또는 스트레스 반응 모사 등 다양한 생리적 변화를 유발하여, 그 영향과 치료법을 연구하는 데 활용된다.

* **사지 고정**: 실험동물에서는 특정 사지를 고정하여 근육 사용을 제한하고, 그에 따른 근육 위축, 골밀도 변화, 신경 반응 등을 연구한다.

* **JNK 신호 경로(c-Jun N-terminal kinase pathway)**: 세포가 스트레스에 대응하고, 성장과 사멸을 조절하는 중요한 신호 전달 과정이다. 외부 자극(예: 자외선, 산화 스트레스, 염증 신호)에 의해 활성화되며, 활성화된 JNK 단백질은 세포 내 특정 전사인자를 조절해 유전자 발현 변화를 유도한다. 이 경로는 암, 신경퇴행성 질환, 염증성 질환 등 여러 질병과 관련되어 있어 치료 표적으로 주목받고 있다.

* **유전자 침묵(siRNA) 기법**: 길이가 약 20~25 뉴클레오타이드인 이중가닥 RNA 분자인 siRNA를 이용해 특정 유전자의 mRNA를 표적으로 하여 결합 및 분해를 유도함으로써 해당 유전자의 단백질 생성을 억제하는 방법이다. 이를 통해 유전자 발현을 선택적으로 차단하여 유전자 기능 연구나 질병 치료 연구에 활용되며, 특정 유전자의 역할을 분석하거나 이상 유전자에 의한 질환 증상을 완화하는 데 중요한 도구로 쓰인다.

실험 결과, DUSP22를 과도하게 발현시킨 세포에서는 근육 형성이 억제되고, **근감소 관련 유전자(Atrogin-1*, MuRF-1* 등)의 발현이 증가하여 근육 위축이 가속화**됐다.

반면 BML-260을 투여하거나 DUSP22 유전자를 억제하자, Atrogin-1과 MuRF-1의 발현은 각각 52%, 57% 감소했으며, **근육 위축이 뚜렷이 완화**되는 효과가 나타났다.

특히 **노화 마우스 모델에 BML-260을 투여한 결과, 골격근 무게는 약 26% 증가**하고 근섬유 직경도 약 25% 회복되었으며 근력은 최대 55%까지 향상되는 등 **뚜렷한 개선 효과**가 관찰됐다.

* **Atrogin-1(근육특이성 F-box 단백질 1, muscle atrophy F-box protein)**: 단백질 분해 경로인 유비퀴틴-프로테아좀 시스템에서 중요한 역할을 하며, 근육 위축 시 발현이 증가해 근육 단백질 분해를 촉진한다.

* **MuRF-1(근육 링형 무기질결합 파괴효소 1, Muscle RING-finger protein-1)**: 역시 유비퀴틴-프로테아좀 시스템에서 작용하며, 근육 단백질 분해를 유도하는 대표적인 E3 유비퀴틴 리가아제이다.

이 같은 효과는 **사지 고정 모델과 사람 유래 근세포 모델에서도 동일하게 재현**되어 임상 적용 가능성도 입증됐다.

연구팀은 “DUSP22가 근육 위축을 유도하는 핵심 인자로 작용한다는 사실은, 이를 표적으로 하는 약물 전략이 근감소증뿐 아니라 **다양한 근육 퇴행성 질환 치료에도 효과적일 수 있음**을 시사한다”고 설명했다.

다룬 윌리엄스 교수는 “이번 연구의 의의는 **근육 소실의 핵심 인자로 작용하는 DUSP22의 병리적 기능을 세계 최초로 규명**하고, 유전자 억제와 저분자 화합물(BML-260)을 활용해 근감소증을 효과적으로 완화할 수 있음을 입증한 것”이라며, “앞으로 근감소증 및 기타 근육 퇴행성 질환에 적용 가능한 치료제로 발전시키기 위한 후속 연구를 이어 갈 계획”이라고 밝혔다.

연구팀은 DUSP22 단백질과 억제 화합물에 대해 국내외 특허 출원을 완료한 상태다.

GIST 생명과학과 다룬 윌리엄스가 지도하고 정다운 연구교수와 이상훈 박사과정 학생 등이 참여한 이번 연구는 한국연구재단 중견연구자지원사업과 정보통신기획평가원의 지원을 받았다. 연구 결과는 국제학술지 《EMBO Molecular Medicine》에 2025년 5월호에 게재됐다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : EMBO Molecular Medicine (IF = 9, 7.7% in MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL, JCR 2023)
- 논문명 : Modulating phosphatase DUSP22 with BML-260 ameliorates skeletal muscle wasting via Akt independent JNK-FOXO3a repression
- 저자 정보 : 이상훈(제1저자, GIST 생명과학과), 김현준(공동저자, GIST 생명과학과), 김선욱(공동저자, GIST 생명과학과), 이현주 교수(공동저자, GIST AI융합학과), 정다운 연구교수(공동교신저자, GIST 생명과학과), Darren Reece Williams 교수(공동교신저자, GIST 생명과학과)