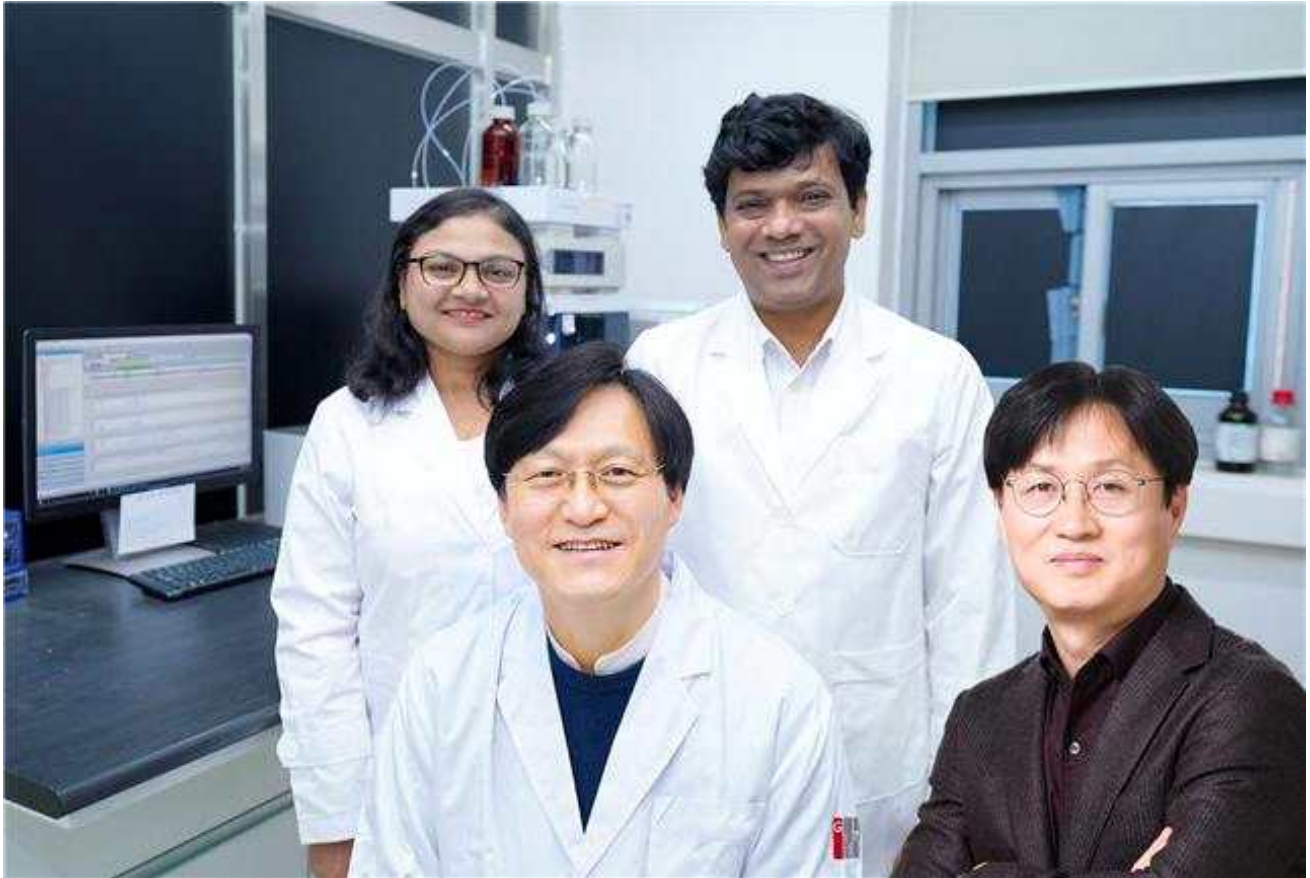


# GIST-KAIST, 지방간 치료제 신약 물질 개발

- GIST 안진희 교수, KAIST 김하일 교수 공동연구팀 지방간의 축적과 간 섬유화를 동시에 억제하는 새로운 기전의 지방간 치료제 신약 물질 개발
- 안진희 교수 창업기업 (주)제이디바이오사이언스, 전임상 연구 거쳐 현재 호주서 임상 1상 진행... 국제학술지 「Nature Communications」 게재

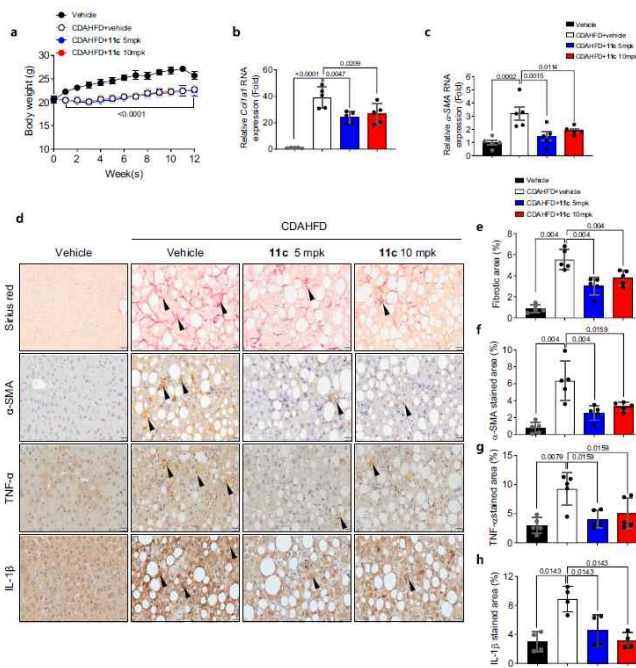


▲ (앞줄 왼쪽부터 시계반대 방향으로) GIST 안진희 교수(주)제이디바이오사이언스 대표, KAIST 김하일 교수, GIST 파기레 연구원, GIST 수바나 연구원

국내 연구진이 말초조직에 작용하는 비알코올성 지방간질환(NAFLD, Nonalcoholic fatty liver disease) 치료를 위한 신약 후보 물질을 개발하는 데 성공했다. 현재까지 최적의 비알코올성 지방간염(NASH) 치료제가 없는 상황에서 지방간 축적과 간 섬유화를 동시에 억제하면서 안전성이 증명된 치료제 개발이 기대된다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 화학과 안진희 교수 연구팀과 KAIST 의과학대학원 김하일 교수 연구팀이 다년간 기초연구를 통해 질환 특이 단백질(HTR2A)을 억제할 수 있는 신규 화합물을 개발했으며, 안진희 교수의 창업기업인 (주)제이디바이오사이언스에서 전임상 시험(동물 시험)을 통해 효능과 안전성을 입증하는 데 성공했다고 밝혔다.

비알코올성 지방간 질환의 유병률은 20~30%에 이르고, 지방간염 질환은 전 세계 성인 인구의 5% 이상이 보유하고 있을 정도로 높은 유병률을 보임에도 불구하고 현재까지 제품화된 치료제가 전혀 없다.



▲ **GM-60106 (11c)의 간섬유화 개선 효과:** GM-60106을 지방간염 모델(쥐)에 3개월간 투여했을 때 조직섬유화와 연관된 유전자 발현이 현저히 감소(b-c). 동물모델의 조직을 정밀하게 분석해 본 결과, 조직섬유화율이 감소되었고 조직 섬유화와 염증과 연관된 유전자의 발현율도 현저히 감소(e-h)하는 것을 확인했음.

비알코올성 지방간질환은 지방간에서 시작해 지방간염, 섬유화, 간경화, 간암으로 진행되는 만성질환이며, 심혈관질환 및 간 관련 합병증 등에 의해 사망률이 증가하므로 발병 초기에 적절한 치료가 필요하다.

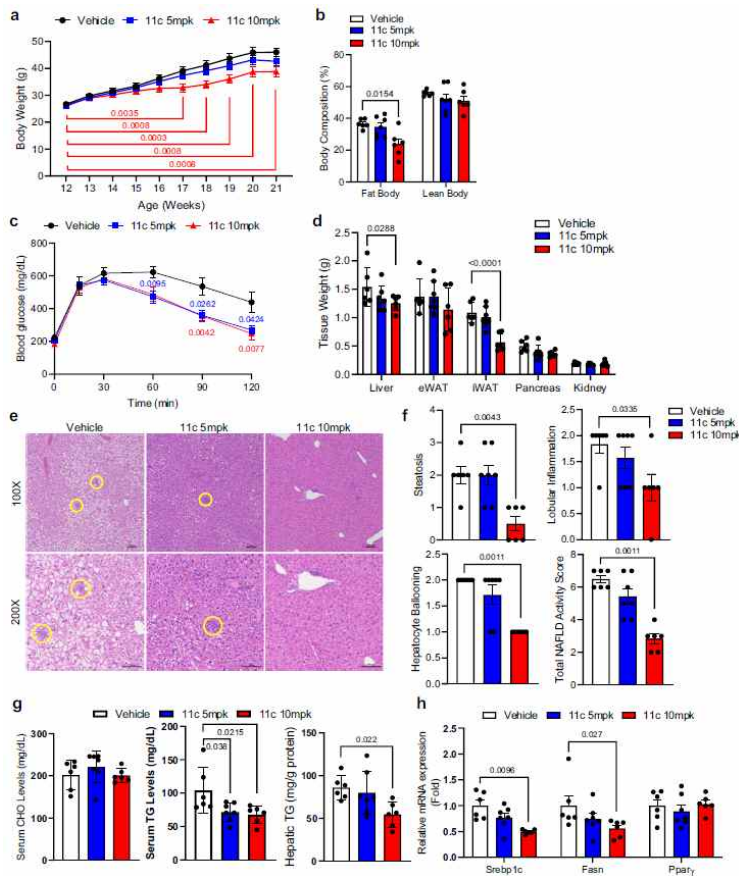
GIST와 KAIST 공동 연구팀이 개발한 이 신규 화합물은 지방간염에 치료 효과를 보이는 혁신신약 후보 물질로서, **세로토닌 수용체 단백질(5HT<sub>2A</sub>)을 억제함으로써 간 내 지방 축적과 간 섬유화를 동시에 억제하는 이중 작용 기전을** 갖고 있다.

연구팀은 이 물질이 지방간 동물 및 지방간염 동물 모델에서 간 내 지방 축적으로 발생하는 **간 지방증과 간 섬유화\***를 동시에 **50~70% 가량 억제함으로써 치료 효과**가 있는 것을 확인하였다.

\* **섬유화(fibrosis):** 간의 일부가 굳는 현상으로, 지방간염 개선의 주요 지표로 쓰임

이 물질은 혈액-뇌 장벽(Blood-Brain Barrier) 투과도가 최소화되도록 최적의 극성과 지질친화도를 갖춘 화합물로 설계되어 뇌에 영향을 주지 않아 우울증, 자살 충동 등 **중추신경계(CNS) 부작용이 적으며**, 뇌 이외의 조직에서는 질환 타겟에 대한 억제력이 우수(IC<sub>50</sub>\*=14 nM)하다고 연구팀은 설명했다. 또한 임상 3상 단계의 경쟁 약물과 효능을 비교해 본 결과, **간 섬유화 개선 효능이 월등히 우수한 것**으로 나타났다.

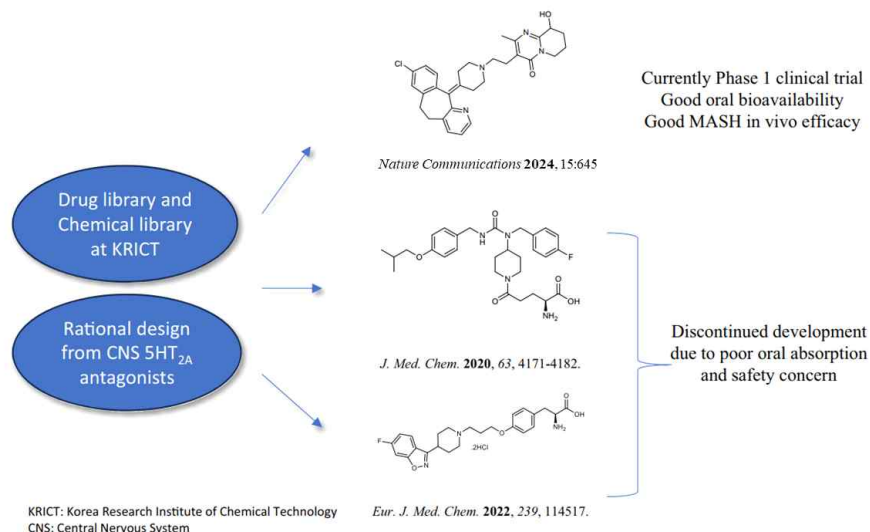
\* **IC<sub>50</sub>(half maximal inhibitory concentration):** 특정 생물학적 또는 생화학적 기능을 50% 억제하는 물질의 농도.



▲ **GM-60106 (11c)의 지방 개선 효과:** GM-60106을 비만동물모델(쥐)에 2개월간 투여한 결과 체중, 체지방량, 혈당이 현저히 감소되었음(a-d). 또한 지방간염 수치(NAFLD Activity Score)와 혈중/간 지방과 함께 지방신생에 관여하는 유전자 발현이 감소(e-h).

전임상 시험에 의해 얻은 약리작용 데이터를 토대로 건강한 사람에게서 부작용 및 안전한 약물 용량을 확인하는 단계인 임상 1상 시험에서 건강한 성인 총 88명을 대상으로 평가한 결과, 심각한 부작용은 발생하지 않았으며 안전성 또한 양호한 것으로 확인했다.

또한 지방간염 소견을 보이는 성인 8명을 대상으로 한 예비 효능 평가는 현재 진행 중이다.



▲ **새로운 치료제 후보물질 개발:** 그동안 연구팀은 말초조직에 작용하는 5HT<sub>2A</sub> 저해제를 개발을 시도했으나 경구 투여의 어려움, 안전성 이슈 등의 문제가 있었음. 이번 연구에서 이를 극복하는 치료제 후보물질 도출하였고 현재 임상 1상을 진행 중임.

안진희 교수는 "이번 연구는 비알콜성 지방간염의 치료를 위한 새로운 타겟 발굴을 통해 부작용이 적고 안전성이 보장된 치료제 개발을 목적으로, 현재 혁신신약 개발 바이오 벤처인 (주)제이디바이오사이언스를 통해 호주에서 글로벌 임상 1상을 진행 중"이라고 밝혔다.

안 교수는 또한 "연구팀이 개발하고 있는 신약 후보물질은 안전성이 높으면서 간 지방축적을 억제시키는 예방효과뿐만 아니라 간 섬유화에 직접적인 치료 효과를 보인다는 강점이 있어 다른 경쟁 약물과는 차별화된다"고 설명했다.

KAIST 김하일 교수는 "현재까지 체중을 조절하는 방법 외에는 치료방법이 없는 이 질환에서 비만하지 않은 환자에게 사용할 수 있는 약은 개발이 시도된 적도 없다"면서 "이번 연구를 계기로 체중에 영향을 주지 않으면서 비알코올성 지방간염을 포함한 다양한 대사질환 치료기술의 개발이 가능해질 것으로 기대한다"고 말했다.

GIST 안진희 교수 연구팀과 KAIST 김하일 교수 연구팀, (주)제이디바이오사이언스(JD BIOSCIENCE) 연구팀이 함께 수행한 이번 연구는 과학기술정보통신부, 국가신약개발사업에서 지원을 받아 수행됐으며, 국제 학술지인 '네이처 커뮤니케이션즈(Nature Communications)'에 2024년 1월 20일 게재됐다.

또한 지난 4일부터 3일간 미국 유타에서 개최된 'NASH 치료제 전문 콘퍼런스 (NASH-TAG Conference 2024)'에서 대사이상 관련 지방간염(MASH)\* 치료제 후보물질인 'GM-60106(개발코드명)'의 임상 연구 결과를 발표해 우수 초록으로 선정되기도 했다.

## 논문의 주요 정보

### 1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Nature Communications (IF: 17.6, 2023년 기준)
- 논문명 : Discovery of a peripheral 5HT<sub>2A</sub> antagonist as a clinical candidate for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis
- 저자정보 : 공동 제1저자: 파기레(GIST 화학과), 수바나(GIST 화학과), 정병관(KAIST 의과학대학원), 최원일(KAIST 의과학대학원)  
교신저자: 안진희 교수(GIST 화학과), 김하일 교수(KAIST 의과학대학원)