차세대 당뇨병 치료제 표적물질 발굴

• 주저자 : 박창균, 김승일
• 교신저자 : 김건화(생명과학)

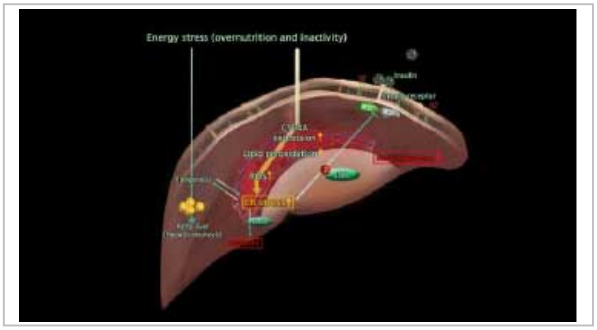
• **Gastroenterology / 2014. 9.**

연구내용

간에서 해독 작용에 관여 하는 막단 백질인 CYP4A (Cytochrome P450 4A)의 활성을 억제함으로써 제2형 당뇨병의 치료에 효과가 있음을 규명. 단백질체 분석을 통해 제2형 당뇨병이 유발된 생쥐의 간에서 정상 쥐에 비해 CYP4A 막 단백질이 과다 발현되어 있음을 확인하였으며, CYP4A 막 단백질의 발현 및 기능을 조절함으로써 제2형 당뇨병을 치료할 수 있다는 가능성을 확인함.

※ CYP4A는 간의 해독작용과 약물대사에 관여하는 대표적인 막 단백질로 특히 생리활성 지질 분자를 형성하는데 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려 져 있음.

이에 따라 연구팀은 식욕조절 호르몬 유전자 조작 에 의해 당뇨병이 유발된 생쥐의 간에서 CYP4A 막 단백질의 발현을 억제시킨 결과 공복 혈당을 비롯 한 당뇨병 관련 증상들이 개선된 것을 확인하고, 또한 유전자 조작 또는 고지방식 섭취로 비만과 당뇨가 유발된 생쥐 모두에게 CYP4A 막 단백질의 활 성을 저해하는 치료후보물질을 투여한 결과 양쪽 모두에서 몸무게가 감소하고 지방간과 당뇨병 증 상이 정상적으로 회복되었다고 밝힘.
이번 연구결과는 간의 해독작용에 관여하는 막 단백질이 비만 등에 의해 과다 발현되면, 간세포에 소포체 스트레스가 발생하여 간이 정상적인 기능을 잃게 되어 당뇨병이 유발된다는 새로운 당뇨병 유발 기전을 최초로 규명하였고, 이를 통해 차세대 당뇨병 치료제 개발을 위한 표적 단백질을 발굴했다는 점에서 큰 의미가 있음.



[그림 1] 작용기작 모델 그림

기대효과

사람 몸의 생명활동 과정에서 나타나는 각종 독소를 해독하는 역할을 하는 간(liver)에서 그 해독작용과 직접 관련된 단백질의 활성을 조절하는 것만으로 당뇨병이 개선되는 효과를 밝혀냄에 따라 새로운 당뇨병 치료제 개발의 길이 열리게됨. 부작용이 없는 새로운 당뇨병 치료제 후보물질을 제시 했다는 점에서 큰 의의가 있으며, 최근 기초지원연이 구축한 국내 최고사양의 '하이컨텐트 스크리닝(HCS) 자동화 장비'를 활용한 후속연구를 통해 제2형 당뇨병 치료를 위한 신약개발로 이어갈 계획임.

Inhibition of CYP4A Reduces Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress and Features of Diabetes in Mice

Edmond Changkyun Park,[1,*] Seung Il Kim,[1,*] Yeonhee Hong,[1] Jeong Won Hwang,[1] Gun-Sik Cho,[2] Hye-Na Cha,[2] Jin-Kwan Han,[2] Chul-Ho Yun,[3] So-Young Park,[3] Ik-Soon Jang,[1] Zee-Won Lee,[1] Jong-Soon Choi,[1,5] Soohyun Kim,[6] and Gun-Hwa Kim[1,7]

[그림 2] 관련 논문