

부작용 줄인 당뇨치료제 개발

실험동물자원센터
이철호 2013.9

연구개요 · 간에서의 포도당 생성에 관여하는 단백질을 저해해 혈당을 낮추는 저분자물질(GSK5182) 발견.

개발내용 · 기존 당뇨병 제제는 혈당조절에 탁월한 효과를 보이지만 당대사를 근본적으로 조절하거나 특정 단백질에만 작용하는 것이 아니어서 저혈당이나 신부전 등 부작용을 초래할 수 있다는 한계를 가짐.

· 저분자 물질(GSK5182)이 간에서 포도당 생성에 관여하는 이알알감마(ERRY)와 결합해 그 활성을 억제함으로써 고혈당과 인슐린 저항성을 완화하는 등 항 당뇨병 효과를 보이는 것을 밝혀냄.

· 전사조절인자인 이알알감마(ERRY)가 당뇨병의 주요원인임을 분자수준에서 규명.

활용사례 / 효과 · 식욕조절 호르몬 유전자를 조작해 당뇨병과 비슷한 증상을 보이는 비만생쥐에 GSK5182를 꾸준히 투여해 이알알감마를 억제한 결과 공복혈당이 거의 정상으로 회복됐으며, 리보핵산 간섭을 통해 이알알감마를 억제한 경우에도 혈당회복이 관찰됨.

· GSK5182이 고혈당과 인슐린에 대한 저항성을 완화해 주는데다 특정 단백질에만 작용해 부작용이 적은 당뇨병 치료제 후보물질이 될 것으로 기대.

· 내분비학 및 대사 분야 국제학술지 'Diabetes' 지 8월 23일자 온라인 판 게재.

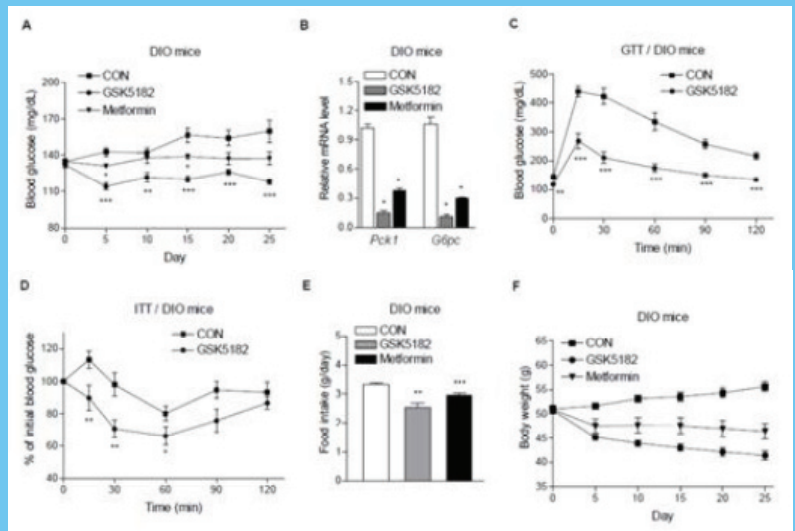


그림1. GSK5182의 항당뇨병 효과 검증.

5일 마다 공복혈당을 측정된 결과(A), GSK5182를 투여한 쥐 Pck1과 G6pc의 유전자 발현 변화(B), GSK5182를 투여한 쥐(원으로 표시)와 비교생쥐(사각형으로 표시)의 포도당 저항성 검사(C), GSK5182를 투여한 쥐(검은색 그래프)와 비교생쥐의 인슐린 저항성 검사(D), 음식 섭취량 변화(E), 체중 변화(F)

- ※ GSK5182 : 에스트로겐 수용체를 억제하는 상용 항유방암 물질을 변형시킨 물질로 ERRY에 결합하여 ERRY의 전사활성만을 억제하는 것으로 보고된 바 있음
- ※ 이알알감마(ERRY) : 간에서의 포도당 생합성에 관여하는 전사조절 단백질. 리간드와 결합하면 스스로 전사활성이 증가되어 포도당 합성관련 유전자가 발현되도록 돕는 핵호르몬 수용체. 아직 리간드가 밝혀지지 않은 고아(orphan) 수용체
- ※ 리보핵산 간섭(RNAi) : 20개 내외의 뉴클레오타이드로 된 리보핵산이 상보적인 염기서열의 리보핵산을 만나 분해하거나(siRNA), 발현을 억제(miRNA)하는 현상