

## Insulin 非依存形 당뇨병 (NIDDM) 치료제 개발 전략

천 승 훈

전남대학교 약학대학 제약학과

당뇨병은 고대 에집트시대때부터 다뇨증상을 가진 질병으로 알려져 왔으며 희랍의 의사인 Aretaeus (of Cappadocia)가 이 질병을 희랍어로 siphon을 의미하는 diabetes라 명명하였다. 17세기에는 꿀을 뜻하는 mellitus가 diabetes에 더해져 지금까지 쓰이고 있으며 18세기에 들어서야 sweetness가 sugar에 기인한다는 걸 밝혀내었다. 당뇨병은 이와같이 오래되고 흔한 질병이지만 그에 대한 치료제는 insulin, sulfonylurea제, biguanide제 그리고 최근에 개발되어 시판되었으나 간독성으로 인하여 영국에서는 판매가 금지된 thiazolidinedione제 뿐이기 때문에 많은 제약회사에서 새로운 치료제를 개발하기 위하여 치열한 경쟁을 하고 있다. 이는 전세계적으로 1억명 이상 그리고 미국에만 1,400만명 이상의 당뇨병 환자가 있다고 추정되며 이의 치료에 들어가는 경비가 \$105억에 달하기 때문이기도 하다. 또한 주로 선진국에서 흔하던 이 질병이 요즈음엔 풍족해진 음식, 문명의 서구화(소위 말하는 "Coca-colonization")와 운동 부족 등의 이유로 개발국과 개발도상국에서도 발병율이 높아 가는 질병이기 때문에 획기적인 치료제의 개발이 절실히 필요한 때이기도 하다.

국내에서 당뇨병으로 인한 사망율은 인구 10 만명당 17.2 명의 비율이며 이것은 10 년전의 통계에 비하면 126.3%가 증가한 것이다. 전체 사망원인 중 7위를 차지하는 당뇨병은 치료하기 어려운 질병이며 주로 합병증에 의해 사망한다. 증상이 다양하여 초기 진단이 어렵고 그 발병 원인이나 발병 메카니즘도 아직 명확하게 밝혀지지 않았다.

당뇨병은 insulin 의존형 당뇨병 (Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM, Juvenile diabetes mellitus, Type I diabetes)과 insulin 비의존형 당뇨병 (Non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM, Type II diabetes)으로 크게 두 가지로 구분되며 미국 내의 통계에 의하면 당뇨병 환자의 95% 가 NIDDM에 속한다. Insulin 의존형 당뇨병 (IDDM)은 면역 체계의 이상으로 인해  $\beta$ -cell이 파괴되어 체내에서 insulin을 생성하지 못하기 때문에 發病한다고 알려져 있다. 그러나 insulin 비의존형 당뇨병 (NIDDM)은 뚜렷한 원인이 알려져 있지 않기 때문에 지금까지도 病因을 밝히고자하는 연구가 계속되어지고 있으며 체중 조절, 식이요법, insulin, sulfonylurea제, biguanide제 그리고 thiazolidinedione제와 같은 치료제가 있으나 이들의 치료 효과에 대해서는 많은 의문이 제기되고 있다. 그 이유는 NIDDM이 여러 가지 원인에 의해 發病되는 복합적인 병이기 때문이다. 이러한 불분명한 發病原因에도 불구하고 거의 모든 NIDDM 환자들끼리 공통적으로 가지고 있는 특징은 비정상적인 insulin 분비와 insulin 저항 (resistance)이다. 비정상적인 insulin 분비는 insulin의 분비되는 양과 분비되는 시간에 결함이 있다든지, 췌장의  $\beta$ -cell 수가 부족할 때 일어나지만 insulin 저항 (resistance)에 대해서는 NIDDM 환자에게 존재한다는 사실 이외에는 별로 알려져 있지 않다.

당뇨병 치료제 개발 전략을 기술하기 전에 지금까지 밝혀진 NIDDM에 대한 病因은 다음과 같다 (그림 1). 모든 NIDDM 환자들은 공통적으로 insulin 분비의 결함과 insulin 저항 (resistance) 현상을 보이고 이 두 증상은 끊임없는 流動상태로 존재한다. 필수적으로 이런 환자들에게는 음식 섭취로 인한 insulin 분비가 늦어지거나 충분한 양이 분비되지 못하여

간에서의 혈당 생성이 줄어들지 못하고 근육, 간, 그리고 지방과 같은 말초 조직에 의한 혈당의 이용률이 증가되지 못한다. 이 때문에 생긴 음식 섭취후의 과혈당 증상은 insulin 분비를 항상 촉진시켜 결과적으로 만성적인 insulin 과다증을 유발하고 이러한 상태가 계속되면  $\beta$ -cell이 더 이상 증가된 insulin 분비율을 유지하지 못하게 되어 궁극적으로 insulin 저항 (resistance) 현상이 발달하게 된다. 따라서 혈당에 의한 insulin 분비가 점차로 감소하게 되고 결과적으로는 공복 상태에도 고혈당 증상이 나타나게 된다. 지금까지 밝혀진 NIDDM에 대한 病因을 바탕으로 다음의 다섯가지 부문에서의 치료제 개발 가능성이 높다고 지적할 수 있다 (그림 1).

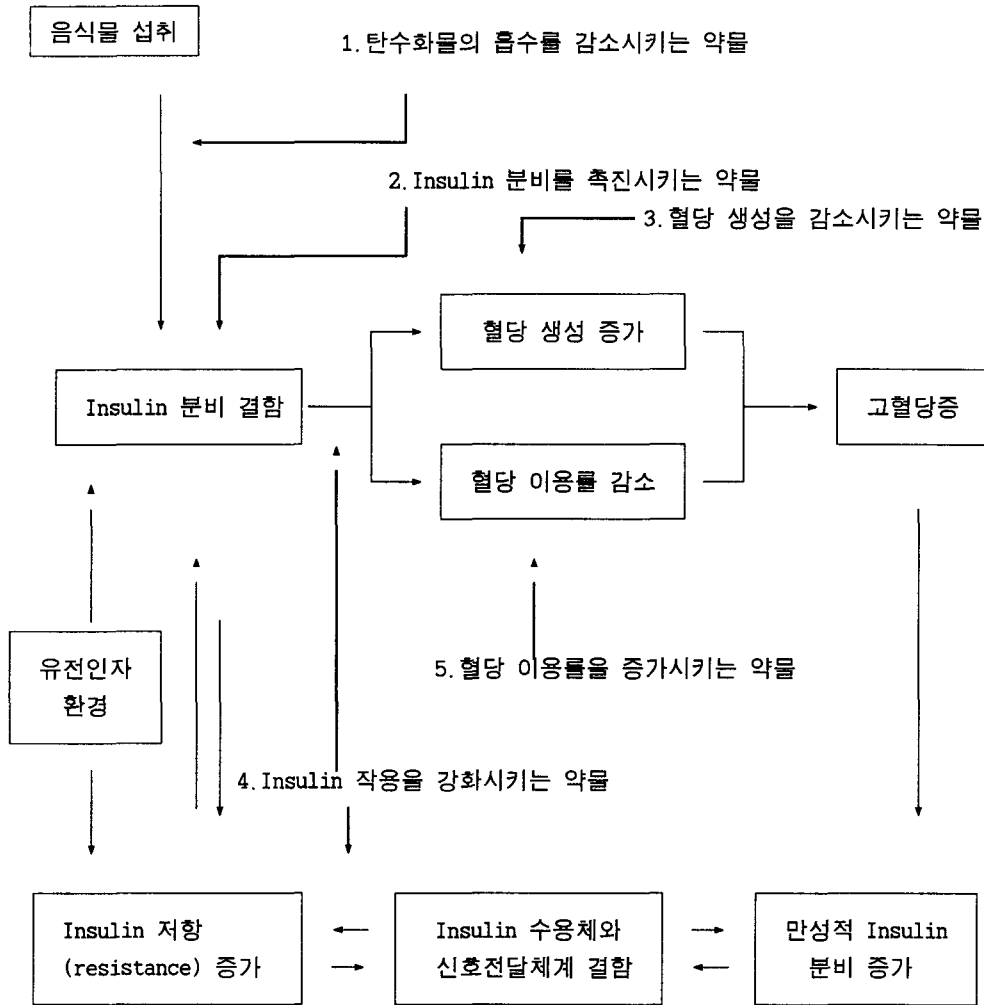


그림 1. NIDDM의 발달 과정과 치료제 개발 가능 부문

## 1. 탄수화물의 흡수를 감소시키는 약물의 개발

$\alpha$ -Glucosidase 억제제가 대표적이며 식사후 탄수화물의 흡수율을 줄여 준다. 비록 흡수되는 당분의 전체 양에는 별로 변화를 주지 못한다 할지라도 이들은 혈당치를 일정하게 유지하므로 식사후 혈당치가 급격히 변동하는걸 방지하고 또한 triglyceride 양을 감소시키며 간의 insulin에 대한 감수성 (sensitivity)을 증가시키는 장점도 있다. 이러한 작용은 NIDDM 환자에게는 참으로 유익하다. 왜냐하면 NIDDM 환자의 식후의 혈당치 상승은 정상인 보다 훨씬 높기 때문이다.

Acarbose, emiglitate 그리고 miglitol 등이 이 분야를 처음으로 개척한 Bayer 회사에 의해 개발되어 시판되고 있다. Acarbose는 sulfonylurea제나 insulin 요법 치료를 받고 있는 환자에 식사와 병행해서 경구 투여 했을 때 식후의 혈당치를 감소시켰으나 공복시의 혈당치에는 영향을 미치지 못했다. 이와 같이  $\alpha$ -glucosidase 억제제는 식후의 혈당치만을 감소시키므로 sulfonylurea제나 insulin 요법의 보조제로 사용되며 기존의 치료제를 대체하지는 못할 것이다. 이들에 대한 일반적인 문제점은 위장에 대한 부작용으로 설사와 배탈 등을 일으키는 것이다.

## 2. Insulin 분비를 촉진시키는 약물의 개발

Incretins, potassium channel 저해제,  $\alpha$ -adrenergic 길항제 등이 대표적이다. Incretins는 영양분 흡수에 따라 insulin 생성을 증가시키기 위해 위장관에서 생성, 분비되는 내분비 hormone이다. Glucose를 경구 투여 했을 때는 췌장에서 insulin의 분비가 일어나지만 glucose를 정맥주사 했을 때는 insulin (또는 glucagon)이 분비되지 않는다는 사실을 규명하기 위해 연구한 결과 음식을 섭취후 insulin 분비를 촉진시키기 위해서 장에서 새로운 hormone들이 생성, 분비되는걸 발견하고 이들을 총체적으로 incretins라 명명하였다. NIDDM 질환과 incretins의 상관관계에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않았지만 insulin 분비를 자연적으로 촉진시킬 수 있는 항당뇨병 치료제가 개발될 수 있으리라는 희망으로 insulin 분비에 관계된 incretins의 정확한 작용 기전을 연구한 결과로 최근에 glucagon-like peptide-I (GLP 17-37)와 GLP 17-36이 incretins의 작용을 한다고 밝혀졌다. 단백질인 GLP 17-36의 구조를 바탕으로 보다 나은 효과를 가진 비단백질 유도체를 합성하게 되면 이는 NIDDM 치료에 유용하게 쓰일 수 있을 것이다. Novo Nordisk와 Pfizer는 incretins와 유사한 작용을 하는 insulinotropin이란 이름의 단백질을 이용하여 현재 임상 시험 중이다.

췌장에서의 insulin 분비는  $\beta$ -cell의 세포막에 있는 potassium channel을 막고 calcium channel을 열어 줌으로써 이루어진다. 영양분을 섭취함에 따라 혈당치가 높아지면 세포내의 ATP 농도가 올라감에 따라 ATP-sensitive potassium channel이 닫히기 때문에  $\beta$ -cell의 세포막이 消極 (depolarize)하게 되고 calcium은 消極현상이 일어나는 동안 voltage-dependent calcium channel을 통해서  $\beta$ -cell 내부에 들어가 insulin 분비를 촉진시킨다. Sulfonylurea는 potassium channel을 막아 消極현상을 일으키기 때문에 insulin 분비를 촉진시킨다고 알려져 있다. Hoechst-Roussel의 제3세대 sulfonylurea제인 gliclazide (Amaryl, HOE-490)는 다른 sulfonylurea제보다  $\beta$ -cell에 대한 친화성이 낮아 조절 불가능한 저혈당증을 일으킬 가능성이 낮다고 하며 하루에 한번 보통 sulfonylurea제보다 낮은 용량을 투여할 수 있는 게 장점이다.

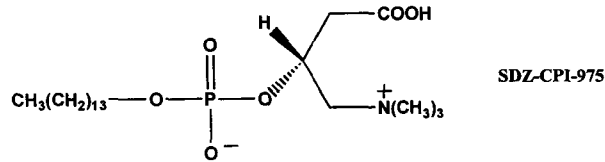
Epinephrine은  $\alpha$ -adrenergic 수용체에 결합하여 insulin 분비를 억제시킨다. 그러므로 이러한 수용체의 저항제는 insulin 분비를 억제하는 경로를 차단시킴으로 insulin 분비를 증가시키게 된다. Epinephrine의 역할을 차단하는 일도 이 수용체에서 일어난다. 또한 말초 조직에서 순환 중인 epinephrine의 작용을 억제하여도 insulin의 작용이 증가된다. 이러한  $\alpha$ -adrenergic 길항제는 insulin의 감수성 (sensitivity)을 증가시킬 뿐만 아니라 혈소판 응고 현상을 감소시켜 당뇨병의 합병증인 심장혈관 계통의 질병을 감소시킬 수 있다. 현재 사용되어지고 있는  $\alpha$ -adrenergic 길항제는 작용 시간이 짧아 자주 투여해야 한다는 것이다. 그러나 더 큰 문제는 빈번한 투여로 선택성이 줄어들기 때문에 심장 독성을 일으킨다는 것이다. 그러나 이러한 문제점들은 다음 세대 약물의 작용 시간을 연장시키든지, 새로운 투여 방식을 개발하든지, 또는 체장에 대한 선택성을 증가시키므로써 해결할 수 있을 것이다.

### 3. 혈당 생성을 감소시키는 약물의 개발

NIDDM의 특성 중의 하나는 혈중 지방산의 농도가 높아 간에서의 혈당 생성을 촉진시켜 혈당치를 높이는 것이다. 이는 insulin 농도가 낮아지면 지방세포에서 지방산을 유리시켜 산화되어지도록 하며 이때 유리된 지방산 (특히 long chain)의 산화가 시작되면 세포의 혈당 이용률이 낮아지게 되고 insulin의 감소와 glucagon의 증가에 의한 간에서의 혈당 생성이 증가한다. 만약 지방산 산화를 억제한다면 세포의 혈당 이용률이 증가하게 될 것이며 또한 간에서의 혈당 생성에 필요한 ATP, NADH 등이 감소되어 혈당치가 낮아질 것이다. 비록 증가된 지방산 산화가 NIDDM을 일으키는 제일 중요한 인자는 아닐지라도, 지방산 산화를 억제시킬 수 있는 약물은 NIDDM의 치료에 좋은 효과를 가져올 것으로 생각되어지고 있다. 이 분야에서 가장 잘 알려진 것은 지방산, 특히 long chain 지방산, 산화에 필수적인 효소인 carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1)을 억제하는 연구이다.

Byk Gulden에서 개발한 etomoxir가 CPT-1 억제제 중에서 가장 잘 알려져 있다. Etomoxir는 mitochondria의 외부 세포막에 존재하며 long chain 지방산의 산화에 관여하는 CPT-1을 비가역적으로 억제하여 경구 또는 정맥을 통하여 투여했을 때 혈당의 회전률 (turnover)을 증가시키며 혈당 생성을 억제시킨다. 당뇨병을 유발한 쥐에 투여했을 때 지방산과 triglyceride 농도를 증가시키나 nicotinic acid를 같이 투여하면 혈당과 지방산의 농도를 감소시킨다. Etomoxir나 다른 CPT-1 억제제의 개발에 있어서 가장 중요한 문제는 심장 근육의 주요한 대사 물질인 지방산의 산화를 억제하기 때문에 생기는 심장에 대한 독성이다. 실제로 etomoxir의 임상 시험에서 밝혀진 바에 의하면 심장 근육의 대사 물질이 지방산에서 혈당으로 바뀌기 때문에 생기는 심장 비대증이 etomoxir의 개발을 중단하게 된 이유 중의 하나이다.

Sandoz(지금은 Novartis)에서는 etomoxir와 달리 CPT-1을 가역적으로 억제할 수 있으며 간에 선택적으로 작용하는 SDZ-CPI-975을 개발하였다. SDZ-CPI-975는 long-chain fatty acid acyl CoA와 carnitine이 반응할 때 생성되리라 추측되는 transition state intermediate의 mimetic로 phosphate구조를 가진 화합물이며 *in vitro*에서 IC<sub>50</sub> 값이 3.4  $\mu$ M인 무척 potent한 화합물이다. 또한 이 화합물은 간에 선택적으로 작용하기 때문에 심장 비대증을 일으키지 않는다고 보고되었다.



#### 4. 말초에서 insulin 작용을 증진시키는 약물의 개발

Vanadate, biguanides, thiazolidinediones, insulin-like growth factor (IGF), cytokine 저해제가 간, 지방, 그리고 근육과 같은 말초에서 insulin에 대한 감수성 (sensitivity)을 증가시키는 약물들이다.

Vanadate의 insulin 효과를 증진시키는 작용기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았지만 vanadate가 간에 있는 insulin 수용체와 post-receptor에 작용하여 insulin의 효과를 증진시킬 뿐만 아니라 insulin 분비를 촉진시키는 작용을 하는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 vanadate에 의한 insulin 분비 촉진은 과량의 insulin이 그러하듯이 insulin 수용체의 수를 줄인다. Vanadate는 또한 insulin의 분해 속도를 감소시키는 게 증명되기도 하였다. 그러나 동물실험에서 나타났듯이 허파와 콩팥에 대한 독성 때문에 임상에서 사용되지 않을지도 모르지만 insulin의 작용 기전을 밝히는데 공헌을 할 수 있을 것이며 독성이 없는 유도체의 개발 가능성은 크다.

Biguanide는 혈당 생성을 감소시키며 또한 혈당 이용률을 증가시킨다. Insulin에 대한 감수성 (sensitivity)이 증가되는 것도 확인됐으나 이것은 아마도 혈당 감소 현상에 따라 부수적으로 생기는 현상인 것 같다. Biguanides는 식후의 혈당치를 감소시키는 작용은 좋지만 공복시의 혈당치를 감소시키는 작용은 약하다. Biguanides의 일종인 metformin은 말초에서 insulin 작용을 증진시키고 insulin 분비를 촉진시키지 않기 때문에  $\beta$ -cell의 기능이 떨어져 있는 NIDDM환자에 대한 sulfonylurea제나 insulin 요법에 병용시키기 알맞다.

Ciglitazone은 최초의 thiazolidinediones 계통의 약물로서 정확한 작용 기전은 알려져 있지 않으나 insulin의 저항 (resistance)을 줄이고  $\beta$ -cell을 활성화 시키는 것 같다. 그러나 ciglitazone은 임상 시험에서 간과 눈에대한 독성을 나타내어 개발이 중단되었다. Sankyo에서는 thiazolidinediones계통의 약물로 troglitazone을 개발하여 1996년 말에 FDA의 허가를 받아 Rezulin이란 상품명으로 미국과 유럽에서 시판 중이나 간에대한 부작용 때문에 최근에 영국에서는 시판이 중지되었다. 독성만 제거시킬 수 있다면 이런 부류의 약물은 sulfonylurea제를 대체시킬 수도 있을 것이다.

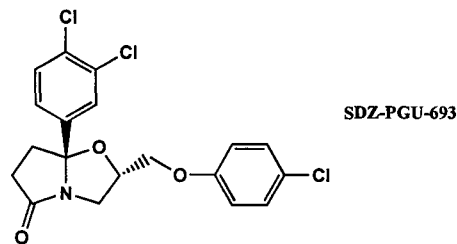
최근에 당뇨병환자는 IL-1b와 TNF- $\alpha$ 와 같은 cytokine의 혈중농도가 정상인보다 높고 이와같은 cytokine들이 당뇨병을 유발 또는 악화시키는 역할을 한다고 보고되었으며 TNF- $\alpha$ 의 경우 TNF- $\alpha$ 의 항체를 주사하므로 쥐의 당뇨병 상태를 호전시킨 실험 결과가 발표되었다.

#### 5. Insulin의 존재에 상관없이 혈당의 이용율을 증가 시키는 약물의 개발

장기적인 안목에서 볼 때 insulin의 존재에 상관없이 혈당의 이용률을 증가시킬 수 있는 약물, 즉 insulin의 도움이 없이 혈당을 세포내로 이동시킬 수 있는 약물은 기존의 약물에 비해 여러모로 유리한 점이 많다. 이러한 약물은 결과적으로 세포의 수준에서 혈당의 이용을 증가시키는데 이것은 insulin이 없는데도 세포가 insulin의 영향을 받는 것처럼 작동하

기 때문이다.

Sandoz(지금은 Novartis)에서는 이와 유사한 작용을 하는 SDZ-PGU-693을 개발 중에 있다. 이 약물은 세포를 이용한 glucose utilization enhancer screening에서 발견된 lead화합물에 대한 구조-활성 상관관계 연구 결과의 산물이다. SDZ-PGU-693은 insulin의 존재에 상관없이 3T3-L1 세포에서 2-deoxyglucose의 uptake를 증가시켰으며 L6 myocyte에서는 glucose utilization, lactate production을 증가시켰다 ( $EC_{50} = 6-7 \mu M$ ). 간세포에서는 ATP 생성, glucose production을 저해시켰으나 troglitazone이나 metformin과는 달리 지방산 산화에는 영향을 미치지 않았다. 쥐(ob/ob mice)에 SDZ-PGU-693을 사흘 동안 경구 투여 (16 mg/kg/day) 했을 때는 troglitazone이나 metformin보다도 혈당치를 더 낮추었다. 또한 insulin-resistant한 cynomolgus 원숭이에 21일 동안 경구 투여한 후 intravenous glucose tolerance 실험을 했을 때 insulin sensitivity가 71±26% 증가했으며 insulin level이 35±11% 감소하였다. 이러한 결과로 미루어 SDZ-PGU-693은 새로운 작용기전을 가진 NIDDM 치료제라 할 수 있다.



이상으로 당뇨병증의 하나인 NIDDM의 치료제 개발 전략과 현황에 대하여 알아 보았다. 장래에 NIDDM에 대한 이해도가 높아지고 발병원인 등이 밝혀지게 되면 더 많은 부문이 치료제 개발 가능한 곳으로 늘어나게 될 것이다.

#### References

- K. Arakawa, M. Inamasu, M. Matsumoto, K. Okumura, K. Yasuda, H. Akatsuka, S. Kawanami, A. Watanabe, K. Homma, Y. Saiga, M. Ozeki, and I. Iuma, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 1984
- T. D. Aicher, S. H. Cheon, J. Nadelson, W. R. J. Simpson, and W. J. Houlihan, *European Patent 0702015 (1996)*
- Drugs of the Future*, 1996, 21, 985-987
- A. R. Saltiel, and J. M. Olefsky, *Diabetes*, 1996, 45, 1661
- D. Beck, L. B. Moore, S. A. Kliewer, and J. M. Lehmann, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 665
- R. L. Dow, and D. K. Kreutter, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1995, 30 159-168
- J. R. Prous, *The Year's Drug News, Therapeutic Targets 1995 ed.*, Prous Science, Barcelona, pp351-360
- T. Shoda, H. Ikeda, and K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 2168
- T. M. Willson, J. E. Cobb, D. J. Cowan, R. W. Wiethe, I. D. Correa, S. R. Prakash, K.

- K. Rodgers, *Drug Topics* **1995**, 62-74
- M. F. White, C. R. Kahn, *Journal of Biological Chemistry*, **1994**, *269*, 1-4
- G. S. Hotamisligil, D. L. Murray, L. N. Choy, B. M. Spiegelman, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1994**, *91*, 4854-4858
- P. Serradas, O. Blondel, D. Bailbe, B. Portha, *Diabetes*, **1993**, *42*, 564-570
- R. Bianchi, V. Bongers, B. Bravenboer, D. W. Erkelens, *Diabetes Care*, **1993**, *16*, 557-559
- M. S. German, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1993**, *90*, 1781-1785
- M. McCarthy, G. A. Hitman, *Causes of Diabetes*, Ed. R. D. G. Leslie, John Wiley & Sons Ltd., **1993**, 157-247
- B. Thorens, G. Waeber, *Diabetes*, **1993**, *42*, 1219-1225
- G. G. Holz, IV., W. M. Kuehtreiber, J. F. Habener, *Nature*, **1993**, *361*, 362-365
- S. A. Baldwin, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1993**, *1154*, 17-49
- G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman, *Science*, **1993**, *259*, 87-91
- J. E. Foley, *Diabetes Care*, **1992**, *15*, 773-783
- C. J. Bailey, *Diabetes care*, **1992**, *15*, 155-772
- R. A. DeFronzo, R. C. Bonadonna, E. Ferrannini, *Diabetes Care*, **1992**, *15*, 318-368
- K. Liao, R. D. Hoffman, M. D. Lane, *Journal of Biological Chemistry*, **1991**, *266*, 6544-6553
- S. Marshall, V. Bacote, R. Traxinger, *Journal of Biological Chemistry*, **1991**, *266*, 4706-4712
- H. S. A. Sherratt, K. G. M. M. Alberti, *The Diabetes Annual/5*, Eds. K. G. M. M. Alberti, L. P. Krall, Elsevier Science Publishers, B.V., **1990**, 125-151
- A. Carruthers, *Physiological Reviews*, **1990**, *70*, 1135-1176
- Drugs of the Future*, **1990**, *15*, 1080-1084
- A. Klip, L. A. Leiter, *Diabetes care*, **1990**, *13*, 696-704
- L. H. Storlien, A. W. Thorburn, G. A. Smythe, A. B. Jenkins, D. J. Chisholm, E. W. Kraegen, *Diabetes*, **1989**, *38*, 499-503
- P. J. Randle, A. L. Kerbey, J. Espinal, *Diabetes/Metabolism Reviews*, **1988**, *4*, 623-638
- R. J. Mohrbacher, T. C. Kiorpes, C. R. Bowden, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **1987**, *22*, 213-222
- P. J. Randle, P. B. Garland, C. N. Hales, E. A. Newsholme, *Lancet*, **1963**, *1*, 785-789