

비만치료제 개발의 접근 방법

박명환

엠보연구소, 서울시 강남구 삼성동 145

< 초록 >

최근 수년간 에너지 섭취와 소비의 균형을 유지하는 것과 깨지는 것에 대한 생리적 기전에 대하여 많은 것이 알려졌다. 비만 만연의 사회적 문제점, 치료해야 할 필요성, 음식섭취와 에너지 항상성의 조절 기전, 이와 관련된 물질과 수용체의 기능과 가치, 잠재력 있는 조절인자의 대상에 대하여 기술하였다. 비만은 여러 생리 과정의 총화이므로 신체의 즉각적, 장기적 에너지 수요를 원활하게 조절하는 다양한 분자신호전달체계에 각각 작용하는 물질을 찾아 함께 사용하도록 하는 것이 새로운 비만치료제를 개발하는 전략이다.

1. 비만이 얼마나 큰 문제인가?

모든 사람이 체중에 관심을 가졌지만 확실한 것은 인간이 점점 비만으로 진행되어 왔고 향후 비만으로 진행할 것이다. 아름다울 “美”자는 “羊 + 火”, 곧 살 찐 큰 양이다. 유교의 정치원리가 지배한 조선시대 부녀자의 삼덕이 수덕(手德), 심덕(心德), 육덕(肉德)을 갖춘 이를 이상적 여성상으로 삼은 비만선망의 결과일까? 비만(肥滿)을 병으로 생각하지 않고 그 반대인 수척(瘦瘠)을 병으로 생각한 문화의 산물일까?

지방질이 현저히 적은 야생동물을 사냥해서 먹던 옛날은 비만이 될 수가 없었기에 비만을 선망의 대상으로 삼았을 것이다.

현재 한국여성의 90%는 살과의 전쟁 즉 다이어트를 해보았다는 조사결과이다 (1). 한국인 23%가 과체중 이상 비만으로 조사되었고 (2), 일본은 4-5명중 1명, 미국은 3명 중 1명(9700만명, 2000. 8. 3. NIH 발표)이 체질량계수 (BMI)25이상이며 20세 이상의 50%는 과체중, 25%는 임상적 비만환자로 조사되었다 (3). 유럽 각국도 30%가 비만이며 이런 비만 만연형상은 선진국에 국한된 것이 아니라 개발도상국에서도 마찬가지로이며 소아비만이 많아지는 추세이다(4). 양친이 비만일 때 그 자손이 비만일 확율이 70%인 것을 고려하면 2230년에는 미국인 천체가 비만일 것이라는 계산이 나온다(5). 따라서 비만은 세계적으로 만연하는 질병으로 간주되어 국가차원에서 관리해야 할 사회적 문제임에 틀림없고 (6) 어떤 질환보다 큰 시장성을 갖고 있다.

미국은 700억 달러(1997년), 1000억달러 (2000년)의 의료비부담을 했고 일본은 5Kg 체중감량을 위해 2조엔(1999년)의 정부예산을 책정한 바 있다.

본인의 조사에 의하면 한국에서 체중 1Kg을 감소시키는 데 10-15만원의 비용이 소요되고 있으므로 (비만치료제, 건강식품, 물리적 수단을 포함), 과체중 이상인 한국

인 23%의 1Kg 체중감량비용은 1조원, 5Kg 빼는 데 5조원이 소요될 계산이다. 1997년 세계비만치료제 시장의 의약품 4억달러, 다이어트제품 120억달러 이상이라는 자료가 있으나 신약의 지속적인 출현과 관심의 고조로 비만치료제 시장은 “21세기 큰 사업”으로 인식되고 있다.

2. 비만은 왜 치료해야 하는가?

비만은 쉽게 피로해지고 땀 분비가 많고, 숨이 차고, 사회적 인식으로 심리적 압박을 받는 등 직접간접으로 삶의 질을 악화시킬 뿐만 아니라 건강을 위협으로 몰고가는 완행열차이며 치명적인 합병증을 일으키기 때문이다. 즉, 고혈압, 관상동맥질환, 당뇨병, 뇌졸중, 요통, 관절통, 암, 담낭이상, 우울증, 수면무호흡증 등 급증하는 생활습관병의 30-60%는 비만에 기인하기 때문이다 (7).

당뇨병 위험율은 BMI 25이상일 때 8배, BMI 30이상일 때 20배나 크며 관상동맥질환 위험율은 BMI 25이상이면 2배 크고, 사망률은 BMI 30이상일 때 3배 높다. 하체비만형보다 상체비만형에서 위험성이 더 큰 것은 복부지방세포는 엉덩이, 허벅지 지방세포보다 크기도 더 크고 저장지방을 쉽게 분해하여 혈류 속으로 지방산을 내보낼 수 있으므로 지질이 많아지고 혈당이 높아져 당뇨병, 동맥경화 촉진, 심장병의 위험인자가 증가되기 때문이다.

10%체중 감량 때부터 혈압이 현저히 감소하고 심장 위험인자인 중성지질, 혈당저하, HDL 증가 등의 효과가 나타난다 (8). Williamson의 12년간 조사에 의하면 의도적으로 체중감량 시도를 했던 사람은 사망률 20% 감소, 비만관련된 암인 유방암, 자궁암, 자궁경부암이 40-50% 감소, 당뇨병 관련 사망률은 30-40% 감소되었다 (9).

3. 음식섭취와 에너지 항상성의 조절

3-1. 식사 회수와 식사량의 조절

비만은 에너지 섭취와 소비의 불균형에서 오는 것이므로 음식섭취 조절과 에너지항상성 조절기전을 이해함으로써 비만에 대한 대책을 수립할 수 있을 것이다. 혈 중 포도당, 지질로부터 올 수 있는 에너지수준이 임계치가 되면 음식섭취가 시작되고 충분히 재충전되면 끝난다고 가정한 Mayer's glucostatic hypothesis는 (10) 에너지고갈/재충전과는 상관성이 높으나 에너지 소비와는 상관성이 희박하여 장기간 지방축적이 안정적으로 일어나는 비만진행 결과를 잘 설명할 수 없다. 음식섭취와 저장된 에너지(fat mass)가 관계가 있어 저장 지방량에 비례한 신호가 음식섭취를 조절하는 다른 요인들과 함께 총체적인 결과로 에너지항상성이 조절된다는 Kennedy의 Lipostatic model이 더 설득력이 있다 (11). 먹기 시작하는 것은 순간적 에너지 수요와 고갈된 에너지원 재충전과 크게 결부시킬 필요가 없으며 습관, 기회, 사회적 여건, 하루 중 시간대 등의 여러 가지원인에 의해 시작되고, 먹기 중단은 많은 외인적 요소와 Fat mass에 비례해서 발생하는 신호를 포함하여 음식물소비에 의해 발생하는 신호에 의해 영향을 받는다 (12). 식사 회수와 식사량은 장기적으로 지방을

에너지원으로 저장하려는 신호와 식사관련된 만족감신호의 상호작용에 의해 조절된다. 즉 만족감신호는 먹는 동안 축적되어 음식먹기 중단을 결정하고 음식량이 결정되며 지방량이 많을 수록 음식량은 커진다. 만족감을 느끼게 하는 인자는 Cholecystokinin (CCK)를 투여하면 식사량이 줄어드는 것으로 증명되었고 (13) 식사중 위에서 분비되는 Bombesin, Gastrin-releasing peptide, Neuromedin (14), Glucagon (15)등도 같은 기능을 하며 말초신경과 뇌 기능에 의해 조절되고 있다. CCK를 반복 투여하면 식사량은 줄어도 식사회수를 증가시키는 보상시스템으로 체중은 변화되지 않아 신체지방정도에는 제한된 영향을 미치므로, 만족감인자와 다르면서 상호 작용하여 지방조직량과 연관성 있는 제3의 신호전달체계가 존재할 가능성을 시사한다.

3-2. 장기적 에너지균형의 조절

에너지항상성은 고도로 총체적이고 충분한 신경체계를 통하여, 에너지균형의 단기적 변동에 대한 충격을 최소화하면서 유지되고 이 조절체계에서 가장 중요한 요인은 신체지방정도에 비례하여 분비되는 호르몬인 Leptin, 인슐린과 이들이 작용하는 중추신경계이다 (16). 중추신경계는 체지방 변화에 따른 에너지균형에 대하여 일방적 효과를 내는 이중 체계를 가지고 있다. 음식섭취를 자극하고 체중증가를 촉진하는(Anabolic pathway) 시상하부 Neuropeptide Y (NPY)계와, 음식물 섭취를 감소시키고 체중감소를 촉진하는 (Catabolic pathway) 시상하부 Melanocortin 계이다. 지방조직에 의해 조절되는 호르몬 (Leptin, 인슐린)이 Anabolic pathway는 저해하고 Catabolic pathway는 촉진한다.

Fat mass에 반비례하여 음식섭취를 조절하는 호르몬의 존재가 예견되었으며 (17) 유전적 비만 ob/ob 생쥐에는 이 호르몬이 부족하고, db/db 생쥐에는 이호르몬 민감성이 없는 것으로 가정되었고 이 가설은 지방세포에서 분비하는 호르몬 Leptin을 코드화하는 유전자속에 ob 변이가 있고 (18), Leptin 수용체 유전자 속에 db 변이가 있음으로 확인되었다 (19).

Leptin을 투여하면 ob/ob 생쥐는 비만이 치료되고 db/db 생쥐는 비만이 치료되지 않았다 (20).

3-3. 중추신경계에 의한 조절

뇌하수체에서 에너지항상성을 조절하는 여러 가지 펩타이드가 발견되었다. NPY, Melanin-concentrating hormone (MCH), Orexin A, B (=Hypocretin 1, 2)는 음식섭취를 촉진/자극하고 Melanocortin (MC); α -Melanocyte - stimulating hormone (α -MSH)는 음식섭취를 저해하고 (21), Corticotropin-releasing hormone (CRH)는 음식물섭취를 감소시키고 체중도 감소시킨다 (22). 이들 호르몬 수용체에 이상이 생기면 비만이 발생한다. 피부에서만 발현되는 MC 수용체의 endogenous antagonist인 Agouti가 정규 장소 외에서 발현되면 비만을 일으

킨다 (23). Agouti-related protein (AGRP)는 Agouti와 아미노산 배열 유사성이 있고 MC3, MC4수용체의 antagonist이고, transgenic overexpression 시키면 비만증상을 보인다 (24).

4. 비만치료제를 위한 전략 및 Molecular target

4-1. 비만 치료제 효능평가

고전적 비만치료 개념과 평가기준은 체중감소이었다. 성공적으로 치료된다는 것은 1)초기 체중의 5-10%감소를 가져오고 2)추가적인 체중 증가를 막아주고 3)한번 달성된 체중감소를 장기간 유지하면 되었다. 현재는 의학적으로 의미가 있는 체지방, 체질량지수를 측정하고 비만관련 된 생화학적 위험인자 - 공복 시 콜레스테롤 농도 증가, 중성지방 증가, 혈당 증가, 인슐린증가, 당내성 파괴, 혈압 상승 - 가 없는 상태를 추구한다.

4-2. 비만치료제의 분류

항비만약은 에너지균형에 대한 기본적 작용기전에 의해 분류될 수 있고 원하는 체중감량이 이루어질 때까지 Negative 에너지균형 (섭취 < 소비) 상태를 유도하고 유지할 수 있는 약물로 정의한다 (25).

1) 에너지 (음식물)섭취 저해제 (식욕억제제);

배고픔 인식을 감소시키고, 포만감을 증가시키고, 뇌에 작용함으로써 음식섭취를 감소시킨다.

2) 지방흡수 저해제;

말초적, 위장관에 작용하여 에너지섭취를 줄이고 뇌에는 영향을 미치지 않는다.

3) 에너지 소모 증강제;

말초적 작용기전을 통하여 계획된 신체활동을 하지 않고 열발생을 증가시키는 것.

4) 지방 동원 촉진제;

말초적으로 작용하여 계획된 신체활동을 하지 않고 음식섭취도 줄이지 않은 상태로 지방량을 감소시키고 중성 지방 합성을 감소시킨다.

* 승인된 식욕억제제는 평균적으로 초기체중의 10%를 감소시킬 수 있고, CNS에 작용하여 식욕을 억제하여 음식섭취를 감소시키는 것으로서 뇌 속의 Serotonin과 Norepinephrine 또는 Norepinephrine의 농도를 조절하는 화합물들이다. Fenfluramine, Dexfenfluramine은 혈압, 심장 부작용으로 취소되었고 Phentermine, Sibutramine (Meridia)만 사용되고 있다.

* 지방흡수억제제로 Orlistat (Xenical)이 승인되어 좋은 반응을 보이고 있으며 췌장 Lipase를 저해하여 섭취지방의 1/3을 흡수시키지 않고 위장관을 통하여 배설시켜 지방흡수와 지방세포 내 저장을 감소시킨다 (26). 6개월 -

1년간 투여하여 10% 체중감소 효과가 있고 비만관련 생화학적 위험인자들이 개선되는 장점이 있다.

* 에너지 소모 증강제는 현재 개발된 약품이 없으며, $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist로 개발되던 약물들이 임상시험에서 약효가 없는 것으로 판명되어 쥐와 사람의 $\beta 3$ -수용체가 다르다는 것이 밝혀졌고, 인간의 $\beta 3$ 수용체가 지도화된 상태이므로 새로운 세대의 $\beta 3$ -agonist가 개발될 것으로 전망한다.

* 지방 동원 촉진제로 임상중인 것은 Leptin이다.

5. 새로운 비만치료제를 위한 잠재력있는 대상

가장 현저한 대상은 비만유전자 ob의 단백질인 Leptin 호르몬일 것이다.

Leptin은 지방세포에서 생산되어 혈액을 순환하고 뇌 속으로 들어가 음식섭취를 줄이고 혈당 감소, 인슐린 감소, 대사 속도를 증가시켜 궁극적으로 Fat mass와 체중을 감소시키는 것이다 (27). 그러나, 비만인은 Leptin의 혈중농도가 높아 있으므로 Leptin이 부족한 것이 아니라 Leptin에 대한 감수성이 저하된 것으로 이해된다. Leptin의 작용을 저하시키는 분자결정부위를 확인하고 뇌 속으로 들어가 이들 분자결정부위에 작용하여 Leptin 작용을 증가시킬 수 있는 저분자화합물을 찾는다면 비만치료에 명확한 해답을 낼 수 있을 것이다.

5-1. 식욕억제제를 위한 대상

* 에너지균형을 조절하는 뇌와 관련된 유전자산물인 NPY, AGRP, Proopiomelanocortin(POMC), α -MSH, Melanocortin-4 수용체 Ligand, CRH, Urocortin, MCH, Galanin, Orexin과 TUB들이다. 이 네트워크는 CCK, Bombesin, GLP-1, Leptin, Agouti, GH와 관계가 있다. 이들을 조절하는 물질은 모두 비만치료제로서 가능성이 있다. agouti유전자에 돌연변이가 생기면 비만이 생기고 (29) Agouti는 뇌에서 MC4-R을 차단하여 비만을 유발한다(30). MC4-R agonist는 음식섭취와 지방저장을 저해한다.

프로호르몬 활성화 (인슐린, POMC 등)에 관여하는 Carboxypeptidase E를 코드화하는 fat 유전자 (31)에 이상이 생기면 비만이 된다.

* Monoamine 신경전달물질 - 세로토닌, 도파민, 노르에피네프린 - 의 새로운 조절제, Neuropeptide 수용체 agonist, antagonist 개발 프로그램이 많이 시도되고 있다.

* 음식물 섭취와 관련이 있는 특이적 NPY수용체 (Y5, Y1)에 작용하는 antagonist 개발에도 많은 노력을 기울이고 있다.

Agouti-related peptide도 식욕억제제로 작용하고 MC4-R의 endogenous ligand인 α -MSH, POMC 농도를 증가시키는 화합물은 음식섭취를 감소시킬 것이다.

* CCK-A 수용체 agonist도 식사량을 줄이고 음식섭취를 감소시킨다 (32).

Bombesin이 음식섭취를 감소시키므로 Bombesin 수용체 agonist는 유용한 식욕억제제가 될 것이다.

Glucago-like peptide (GLP-1)는 인간 체장에서 인슐린 분비를 자극하는 내인성 인

자로서 음식섭취를 줄여주므로 위장관계 부작용이 없는 GLP-1 수용체 agonist이면 좋은 음식섭취 저해제가 될 것이다 (33).

5-2. 에너지 소비 증가제를 위한 대상

* Uncoupling protein 2, 3은 말초조직에서 영양분대사와 ATP생산의 연결을 방해하여 ATP 생성이 감소하고 신체대사속도가 증가하여 열이 발생하고 저장지방량을 감소시킨다 (34). UCP는 지방세포와 근육세포에서만 활성이 있고 뇌와는 무관하므로 비만치료제의 좋은 대상이 될 수 있다. Nonspecific uncoupling drug은 지방 연소는 증가시키나 독성이 있으므로 단순히 지방 산화와 열 발생만 증가시킬 수 있는 물질이 바람직하다.

* Protein kinase A (PKA)가 촉진되면 열 생산과 지방대사가 증가하여 다이어트로 유도해도 비만이 발생하지 않는다 (35).

* β -3 아드레날린 수용체 agonist에 대해서는 많은 연구가 진행되었다. 초기에 개발된 화합물들은 선택성이 없고 비만인에게 열 발생과 지방 분해효과가 있었으나 심장박동, 경련 등 부작용이 있었다 (36). β -3 수용체에 분명한 선택성이 있는 화합물에 대한 연구는 계속되고 있다.

5-3. 지방동원 촉진제를 위한 대상

체지방 조직으로부터 지방이 유리되어야 β 산화를 통해 에너지로 소모되고 체지방이 감소할 것인데 이런 작용을 갖는 후보들은 성장호르몬수용체 agonist(37), Leptin 수용체 agonist, PKA 촉진제, β -3 아드레날린 수용체 agonist들이다.

Peroxisome proliferator activated receptor(PPAR)- γ 는 지방세포의 초기 분화 단계에 중요한 역할을 하므로 그 길항제를 개발하는 것도 바람직하다.

Table 1. Potential therapeutic targets for new anti-obesity drugs.

Target	Type of drug	Target	Type of drug
Inhibitors of energy intake (appetite suppressants)		Enhancers of energy expenditure	
Serotonin	Re-uptake inhibitors	UCP2/UCP3	Stimulators of expression/activity
Norepinephrine	Re-uptake inhibitors		
Dipamine	Re-uptake inhibitors	PKA	Stimulators
OB receptor	Agonists	β -3 Adrenergic receptor	Agonists
NPY receptor(Y5,Y1)	Antagonists		
MC4 receptor	Agonists		
Agouti-related peptides	Agonists	Stimulators of fat mobilization	
POMC	Antagonists	OB receptor	Agonists
MCH receptor	Antagonists	PKA	Stimulators
CRH receptor/CRH binding proteins	Antagonists	β -3 Adrenergic receptor	Agonists
Urocortin	Antagonists	GH receptor	Agonists
Galanin receptor	Antagonists		
Orexin/hypocretin	Antagonists	* PPAR- γ	Antagonist
CCK-A receptor	Agonists		
GLP-1 receptor	Agonists		
Bombesin	Agonists		

5-4. 다이어트용 건강보조식품에 의한 접근

주로 천연물소재 또는 이들을 다소 가공한 소재들이며 효과가 약간 완만하지만 현재까지 비만치료제 시장의 대부분을 차지하고 있는 실정이다.

초저열량식품, 저열량식품은 극도로 에너지섭취를 제한하므로 체중감량효과는 있으나 음식을 먹고 싶은 욕망 때문에 복용 중에 극기하는 인내심이 필요하고 중단하면 신체 생리적 반응으로 체중 재 증가현상 (요요현상)이 많다.

포만감을 주는 각종 식이섬유, 위장관내에서 지방을 흡착하여 흡수를 억제하는 키토산, ATP-citrate lyase를 억제하여 TCA 회로에서 발생하는 C2 유니트를 활용해 지방산 생합성을 (탄수화물을 지방으로 저장하는) 억제하는 *Garcinia cambogia* 추출물이 주로 사용되고 있다. 최근에는 보다 더 영양생화학적 접근방법으로 β -3 아드레날린 수용체에 작용하여 호르몬감수성 Lipase를 활성화하여 지방조직에서 지방산 방출을 자극하는 성분을 갖는

Citrus aurantium 추출물, *Plectranthus forskoholii* 추출물이(38) 사용되기 시작하였다.

탄수화물 소화흡수를 조절하여 섭취하는 에너지 균형을 조절할 수 있는 소재들이 사용되기 시작하였다. 즉 α -amylase, α -glucosidase를 저해하는 소재들이며 1-Deoxynojirimicin을 함유하는 상엽, Salacinol을 함유하는 *Salacia reticulata* 추출물(39) 등이다.

위장관 내에서 Lipase를 저해하여 지방 흡수를 제한할 수 있는 소재의 탄생도 요구된다.

더욱이 신약을 개발하여 Blockbuster를 창조하는 것이 이상적이지만 현실을 감안하여 분명한 효과가 있는 다이어트 소재로 건강식품을 개발하고 그 유효성분을 의약품으로 개발할 수 있는 실질적인 차원의 연구가 절실히 요구된다.

6. 결론

에너지항상성을 유지하는 것은 다양한 생리적 기전에 의하여 총괄적으로 이루어지고 있으므로 하나의 혁신적 의약품이 다기능을 하는 것이 개발된다면 좋겠으나 아직은 현실화되지 않았다. 따라서 분명한 작용기전을 갖는 약물을 혼합하여 사용하거나 이런 약물개발이 요청되므로 이에 부응하는 연구개발 접근 방법이 수행되어야 할 것이다. 또한, 비만은 만성병이므로 계속적 치료나 간헐적 치료가 요구되고 생활 스타일을 바꾸는 것이 병용되어야만 체중을 줄이고 줄인 체중을 유지하여 건강한 삶의 질을 회복할 수 있는 것도 명심하여야 될 것이다.

참고문헌

- (1) 중앙일보 2000. 12 .7 (여성전문포털사이트 팟찌단کم 조사결과)
- (2) 2000년 보건사회연구원 발표
- (3) Int. J. Obesity 22, 39 (1998)
- (4) Pediatrics 101, 497 (1998)
- (5) Lancet 346, 134 (1995)
- (6) WHO, Preventing and Managing the Global Epidemic (WHO, Geneva, 1998)
- (7) Ann, Intern. Med. 119, 655 (1993)
- (8) Obesity Research (suppl. 2), 211S (1995)
- (9) Am. J. Epidemiology 141, 1128 (1995)
- (10) Science 156, 328 (1967)
- (11) Proc. R. Soc. London B Biol. Sci. 140, 579 (1953)
- (12) Psychon. Bull. Rev. 1, 141 (1944)
- (13) Am. J. Physiol. 257, R1512 (1989)
- (14) Nature 282, 208 (1979), Pharmacol, Biochem. Behav. 54, 705 (1996), Peptides 2, 833 (1983)
- (15) Neurosci. Biobehav. Rev. 14, 323 (1990)
- (16) Cell 92, 437 (1998), N. Engl. J. Med. 336, 1802 (1997)
- (17) Diabetologia 14, 141 (1978)
- (18) Nature 372, 425 (1994)
- (19) Science 271, 994 (1996), Nature 379, 632 (1996)
- (20) Science 269, 540, 543, 546 (1995)
- (21) Nature 385, 165 (1997)
- (22) Front. Neuroendocrinol. 11, 128 (1990)
- (23) Recent Prog. Horm, Res. 51, 287 (1996), Cell 88, 131 (1997)
- (24) Nature Genet. 17, 273 (1997)
- (25) Annu. Rev. Nutr. 13, 337 (1993), N. Engl. J. Med. 232, 621(1995)
- (26) Int. J. Obes. 19, 221 (1995)
- (27) Horm, Metab. Res. 28, 619 (1996), Endocrinol. Metab. 4, 81 (1997)
- (28) Science 280, 1378 (1998)
- (29) Cell 71, 1195 (1992)
- (30) Cell 88, 131 (1997), Nature 385, 165 (1997)
- (31) Nature Genet. 10. 134 (1995)
- (32) Am. J. Physiol. 265, R620 (1993)
- (33) J. Clin. Invest. 95, 417 (1995)
- (34) Diabetes 46, 900 (1997), FEBS Lett. 408, 39 (1997)

- (35) Nature 382, 622 (1996)
- (36) Eur. J. Endocrinol. 136, 362 (1997)
- (37) J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 727 (1997)
- (38) USP 5804596
- (39) JP 3030008