

비만 · 당뇨병 치료 천연물질 찾았다

글 | 이윤석 _ 서울대학교 생명과학부 박사과정 yunsok2@snu.ac.kr · 김재범 _ 서울대학교 생명과학부 교수 jaebkim@snu.ac.kr

서구화된 식습관과 도시화된 생활패턴에서 오는 운동부족 등으로 우리나라에서도 비만과 당뇨병 등 각종 대사성 질환들이 크게 확산되고 있다. 1995년 현재 18%였던 국내 성인남성의 비만인구 비율은 1998년 25.1%, 2001년 32.6%로 빠른 증가 추세를 보이고 있으며, 성인여성의 비만인구 비율도 1995년 11.7%였던 것이 1998년 28.1%, 2001년 29.4%로 급격한 증가세를 보이고 있다.

최근 건강보험공단의 조사에 따르면 비만인 경우 정상인에 비하여 당뇨병과 고혈압 발병률이 각각 2배, 1.5배 높은 것으로 나타났다. 이밖에도 비만은 고지혈증, 심혈관질환, 동맥경화증 등 각종 대사성 질환의 발병 위험도를 크게 증가시킨다. 현재 비만과 관련하여 소비되는 직·간접적인 사회적 비용은 연간 1조8천억 원에 달하는 것으로 추정되며, 이를 계속 방치할 경우 궁극적으로 국가경쟁력을 약화시키는 요인으로 작용될 것이라는 우려를 낳고 있다. 더욱 심각한 점은 우리나라의 경우 소아와 청소년 비만율이 급격한 증가세를 보여 2005년 현재 5명 중 1명이 비만인 것으로 조사되어 국가적으로 시급한 대책이 필요한 실정이다.

그러나 비만과 당뇨병과 같은 만성질환의 경우, 유전적 소인과 함께 오랜 세월 동안 지속돼온 생활습관에 의하여 유발되는 경우가 많아 치료가 쉽지 않다. 이러한 특성 때문에 이들 대사성 질환들의 치료는 장기간의 약물 복용이 수반되는 경우가 많다. 따라서 대사성 질환 치료제 개발에 있어 약물 사용시 부작용 및 독성의 최소화가 특히 중요하다. 이러한 측면에서 한약재는 대사성 질환 치료제 개발에 있어 많은 장점을 가지고 있다.

한약재의 경우, 우리나라를 비롯하여 중국, 일본 등지에서 1천 년 이상 질병 치료에 사용되어 왔기 때문에 이들에서 추출한 화합물의 인체 독성 위험성은 다른 합성 약물에 비해

여 상대적으로 낮을 뿐만 아니라 약물의 효능 및 부작용에 대한 예측도 어느 정도 가능하다.

필자의 연구팀은 이러한 한약재제의 특성에 착안하여 지방 세포의 분화 및 체내 에너지 대사를 조절할 수 있는 약물을 동정하는 연구를 진행하였으며, 그 과정에서 황련, 황백 등에서 추출된 '베르베린'이라는 물질이 지방세포의 분화를 억제하고 지방 대사를 촉진시킴으로써 비만과 당뇨병 등의 대사성 질환을 개선할 수 있다는 사실을 발견하였다.

체내 에너지 대사 파괴시 대사성 질환 발생

비만에 따른 각종 대사성 질환의 발생은 지방세포의 양적, 수적인 과도한 증가에 따라 수반되는 지방 조직의 기능 이상에서 비롯된다. 지방조직의 기능은 크게 두 가지로 요약될 수 있다. 지방산 대사를 통한 체내 에너지 저장고로서의 기능과 다양한 단백질들의 분비를 통한 활발한 내분비 기관으로서의 기능이 그것이다. 지방조직은 아디포사이트카인이라 불리는 각종 단백질성 호르몬을 분비한다. 아디포넥틴과 렙틴 등의 아디포사이트카인들은 지방조직에 특이적으로 발현되어 혈액으로 분비됨으로써 식욕조절과 당대사, 지방대사 조절 등 체내 에너지 대사 항상성 유지에 중요한 작용을 하는 것으로 밝혀지고 있다. 예를 들어 렙틴 유전자나 렙틴 수용체에 돌연변이가 생긴 생쥐(ob/ob mice와 db/db mice)는 심각한 비만 또는 당뇨증상을 나타낸다.

그런데 비만인 경우, 지방조직의 이러한 두 가지 기능이 모두 비정상적으로 작동하게 된다. 즉, 정상적인 지방세포에서와는 달리 비만인 경우 지방세포에서 혈중 유리지방산 수치를 증가시킨다. 이와 동시에 에너지 대사에 긍정적으로 작용하는 아디포사이트카인인 아디포넥틴의 합성과 분비는 억제되고 에너지 대사조절에 있어 부정적인 역할을 하는

TNF α , 레지스틴 등의 아디포사이토카인들의 발현은 증가됨으로써 간과 근육 등의 장기에 인슐린 저항성을 유발하는 등 점진적인 체내 에너지 대사의 파괴가 진행된다. 따라서 비만과 비만에 의하여 유도되는 각종 대사성 질환을 개선시키기 위해서는 체내 에너지 대사의 균형적 항상성 유지와 함께 지방조직의 과도한 증가를 억제함으로써 지방조직의 기능을 정상적으로 회복시키려는 노력이 필요하다.

메타포민, AMPK 활성화시켜 체중 감량 유도

체내 에너지 대사를 촉진시키고, 혈당을 저하시킴과 동시에 비만을 개선시킬 수 있는 가장 좋은 방법은 규칙적인 운동이다. 운동은 체내 에너지 센서인 AMPK(AMP-activated protein kinase)라는 인산화 효소를 활성화시킴으로써 체내 에너지 소비는 촉진하는 한편, ACC(acetyl-CoA carboxylase)라는 효소를 억제함으로써 지방으로의 저장을 감소시킨다.

그러나 심각한 고도비만이나 고혈압 등의 합병증이 있는 경우 운동요법만으로는 치료에 한계가 있다. 따라서 약물치료가 병행되어야 하는데, 현재 사용되고 있는 약물을 통한 효과적인 체중저하를 위한 전략은 크게 다섯 가지로 요약될 수 있다. 첫째, 음식물 섭취를 줄이거나, 둘째, 영양분의 흡수를 저해하는 방법, 셋째, 열에 의한 에너지 발산을 증가시키는 방법, 넷째, 지방 혹은 단백질 대사·저장을 조절하는 방법, 그리고 다섯째, 체중을 조절하는 중추를 조절하는 방법 등이다.

예를 들어 식욕억제제로 사용되는 시부트라민은 임상실험

에서 1년 동안 복용시 15%에 이르는 체중이 감소되었음이 보고되었고, 지방흡수 저해제로 알려져 있는 올리스타트의 경우도 2년 동안의 임상실험에서 약물을 복용한 1년 후에 약 9~10%에 이르는 체중 감량 효과를 보인다. 그러나 이들 약물은 교감신경활성화, 구강건조, 불면증, 무력증 등의 부작용을 유발함으로써 장기간 사용에 제약점이 보고되고 있다. 또한 에너지 소비 촉진제로 사용되고 있는 에페드린과 카페인의 경우에도 체중 감량효과가 대부분 식욕 억제를 통하여 나타나는 것으로 밝혀져 기대하는 수준의 에너지 대사 개선 효과를 얻기 힘든 것이 사실이다.

그렇다면, 운동을 하지 않고도 운동을 한 것과 같은 효과를 나타내는 약물은 없을까? AMPK 활성화와 관련하여 현재 사용되고 있는 약물 가운데 에너지 대사 개선 효과를 보이는 약물은 크게 두 가지로 TZD와 메트포민이 그것이다. 당뇨병 치료제로 널리 사용되는 TZD의 경우, 부분적으로 AMPK 활성화를 통하여 에너지 대사를 개선시키기는 하지만 AMPK를 활성화시키는 과정에서 지방세포 분화에 중요한 PPAR γ 라는 전사인자를 활성화시키기 때문에 지방조직의 증가에 의한 체중 증가가 일어난다. 따라서 궁극적으로 비만 치료제로 사용되기는 어렵다. 반면, 메트포민은 아직 그 정확한 기전은 알려지지 않았지만, 지방조직의 증가 없이 체내 AMPK를 효과적으로 활성화시킴으로써 에너지 대사를 개선하는 것으로 보고되었다.

베르베린, AMPK 활성화·PPAR γ 억제 효과

메트포민은 수세기 동안 유럽에서 당뇨병 치료에 사용되



비만과 당뇨억제에 효과가 있는 것으로 알려진 황련



던 프랑스의 약용식물에서 추출한 성분으로 1975년 이후 유럽 등지에서 당뇨병 치료에 사용되다가 최근 그 분자적 작용 기전이 규명된 생약 성분이다. 이와 유사하게 한국의 전통 한의나 중국의 중의에서 사용되던 약용 식물들 가운데도 고혈압, 당뇨병 등의 대사성 질환에 그 효능이 보고된 바 있으나, 그 분자적 기전에 대한 연구는 거의 전무한 상태다.

필자의 연구팀에서는 지방세포의 분화를 억제하고 생체 내 AMPK를 활성화시키는 약물을 동정하기 위하여 생체내 안정성이 높은 생약성분을 대상으로 대량의 약물을 검색하였다. 그 결과 황련, 황백 등의 약용식물에 다량으로 존재하는 베르베린이라는 물질이 지방세포의 분화는 억제하는 가운데 AMPK를 활성화시킬 수 있음을 관찰하였다. 베르베린은 살균효과가 뛰어나 과거 한방이나 중의에서 지사제나 항염증제 등으로 사용해 온 물질이다.

연구팀은 베르베린에 의한 항비만 효과를 검증하기 위하여 선천적으로 비만과 당뇨병 증상이 있는 모델 생쥐에 투여한 결과 음식물 섭취량에는 거의 영향을 주지 않으면서 뚜렷한 체중 감소 효과를 관찰하였다. 베르베린을 처리한 그룹과 그렇지 않은 그룹 생쥐의 각 장기별 무게와 조직 절단 사진을 분석·비교하여 보면 이러한 체중 감소효과는 대부분 지방조직과 지방세포의 크기 감소에 따른 것임을 알 수 있었다.

또한 베르베린을 처리한 경우, 선천적인 비만 생쥐와 고지방식이 먹인 쥐 모두 혈당은 감소하고 인슐린 민감도는 증가하였으며, 이와 유사한 효과를 고지방식이 먹여 비만을 유도했던 실험군에서도 관찰하였다. 이와 동시에 비만 생쥐의 지방조직에서의 지방합성 관련 효소의 발현은 베르베린으로 인해 감소하는 반면, 근육과 갈색지방에서 에너지 소비에 관여하는 효소의 발현은 증가하였다. 흥미로운 사실은 베르베린을 처리한 지방조직에서 지방합성 효소뿐만 아니라 지방세포의 분화에 관여하는 유전자의 발현도 억제되었다는 점이다.

실제로 3T3-L1 지방전구세포에 베르베린을 투여하면 지방세포분화가 억제된다. 이는 아마도 지방세포 분화에 결정적인 역할을 하는 PPAR γ 전사인자의 불활성화와 관련이 있는 것으로 보인다. 생쥐의 지방세포를 분리하여 베르베린을 처리하면 이들 세포에서 AMPK의 활성화와 함께 PPAR γ

전사인자의 불활성화와 관련이 있는 PPAR γ 의 인산화가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 베르베린은 간과 근육 등에서 AMPK를 활성화시킴으로써 이들 조직에서의 지방대사를 촉진하는 한편, 지방세포에서 PPAR γ 를 불활성화 시킴으로써 지방세포의 추가적인 생성을 억제하는 것으로 보인다. 이러한 베르베린의 효과는 기존에 당뇨병 치료제로 널리 사용되던 TZD와는 상반되는 점으로 임상에 적용될 경우, 비만을 억제하면서 전반적인 생체내 에너지 대사를 개선하는 등의 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

한약재 추출물, 분자수준의 심화연구 필요

메트포민과 베르베린이 추출된 프렌치 라일락이나 황련 이외에도 다양한 종류의 한약재나 생약 등이 현재 한방과 대체의학의 형태로 임상에 사용되고 있다. 이들 약물은 오랜 시간에 걸쳐 효능뿐만 아니라 인체내 안정성을 보장받은 물질들이다. 따라서 이들을 이용할 경우 새로운 약물을 개발하는 데 있어 생체 독성에 따른 약물개발의 실패 확률을 상당 부분 낮출 수 있을 것으로 기대된다.

현재 국제적으로 막대한 경제적 가치를 지니고 있는 신약에 대한 개발 경쟁이 치열하게 이루어지고 있다. 그러나 국내 제약 산업체들의 영세한 자금 규모와 국내 연구 인프라의 부족 등으로 국제 제약산업체와의 경쟁이 현실적으로 불가능한 상황이다. 따라서 보다 다양한 종류의 한약재제를 대상으로 효능을 보이는 단일 성분 등을 분리하고 이들에 대한 분자수준에서의 심화 연구가 필요하다. 이를 통하여 과거에 알려지지 않았던 약물의 기능을 동정함은 물론 나아가 이들을 이용한 새로운 약물개발도 가능할 것이다. 이는 국내 제약산업의 국제 경쟁력 제고를 위한 새로운 대안이 될 것으로 기대된다. 



글쓴이 이윤석은 서울대학교 동물자원학과를 졸업하고 동대학원에서 박사과정학생으로 있다.



글쓴이 김재범은 서울대학교 동물학과 졸업 후 동대학원에서 석사학위를, 미국 하버드대학교에서 박사학위를 받았다. 김재범 교수 연구실은 2004년 국가지정연구실로 지정되어 활발한 비만 및 대사성 질환의 기초 연구를 수행하고 있다.