

## 고아 G 단백질 연결 수용체를 표적으로 한 비만억제제 개발 및 식품분야에의 응용

김혜영  
기능성연구단

### Development of Anti-obese Agents Targeting for Orphan G-protein-coupled Receptors and its Application in Foods

Hye-Young Kim

Functional Food Technology Research Group

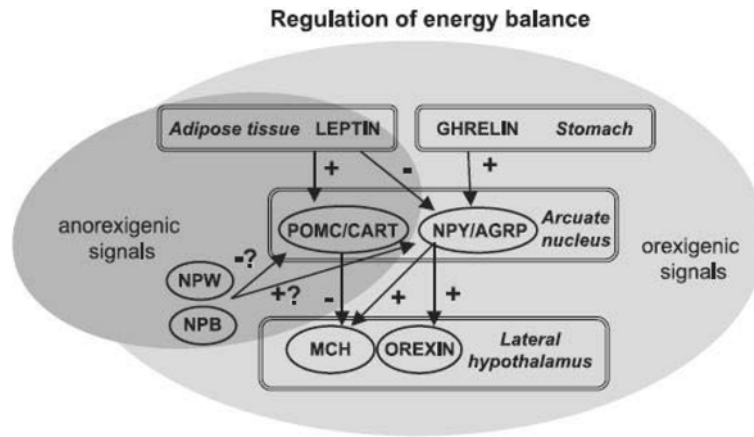
#### 고아 G 단백질 연결 수용체 (orphan GPCR)

G 단백질 연결 수용체(G protein-coupled receptors; GPCR)는 세포외의 신호를 인식하는 가장 큰 막 단백질 군이다. GPCR은 방향제, biogenic amines, 아미노산 유도체 등의 작은 분자 뿐만 아니라 당단백질 호르몬, 신경전달물질 및 신경펩타이드 등의 큰 분자에 의해서도 활성화된다. GPCR의 활성화는 다양한 세포내 반응을 매개하여 인체의 생식기능, 성장, 물질대사, 항상성 유지, 식욕, 수면, 심리 등 대부분의 인간 활동에 관여한다. GPCR은 성공확률이 매우 높은 약물 개발의 표적으로서 지금까지 개발된 약물의 60% 이상이 GPCR을 표적으로 하며 약 30조 달러의 매출을 올리고 있다.

리간드와 기능이 밝혀지지 않은 GPCR을 고아(orphan) GPCR이라 하는데 유전체 사업의 수행으로 많은 고아 GPCR의 리간드가 대량 발굴되었는데, 고아 GPCR의 75%가 뇌에서 발견된다는 사실은 GPCR이 뇌기능을 표적으로 한 소재 개발에서 중요함을 의미한다. 뇌기능의 하나인 식욕 조절 기능이 있는 고아 GPCR의 새로운 리간드를 탐색하고 그 작용제 및 저해제를 발굴함으로써 비만억제 약물 뿐만 아니라 기능성 식품소재도 개발할 수 있다.

#### 고아 GPCR의 리간드

최근 15년간 12개의 새로운 neuropeptide 군이 GPCR의 리간드로 발견되었는데 모두 한 가



**Fig. 1.** Schematic representation of the interactions between the ghrelin, MCH, orexin and NPW/NPB systems. Ghrelin upregulates (+) NPY, MCH and orexin, while leptin downregulates them. NPW/NPB may downregulate (-) POMC/CART and upregulate (+) NPY/AGRP but this needs to be confirmed. represents a separated neuronal nucleus  
(출처 : European Journal of Pharmacology 500, 246, 2004)

지 공통적인 생리적 기능 즉 식품 섭취 및 에너지 소비의 조절에 관여한다. 이 중 특히 4개의 GPCR ligand systems, 즉 ghrelin, orexins/hypocretins, melanin-containing hormone(MCH), neuropeptide B/neuropeptide W(NPB/NPW) systems 등은 에너지 균형을 조절하는 역할을 한다(Fig. 1).

### 1. Ghrelin system

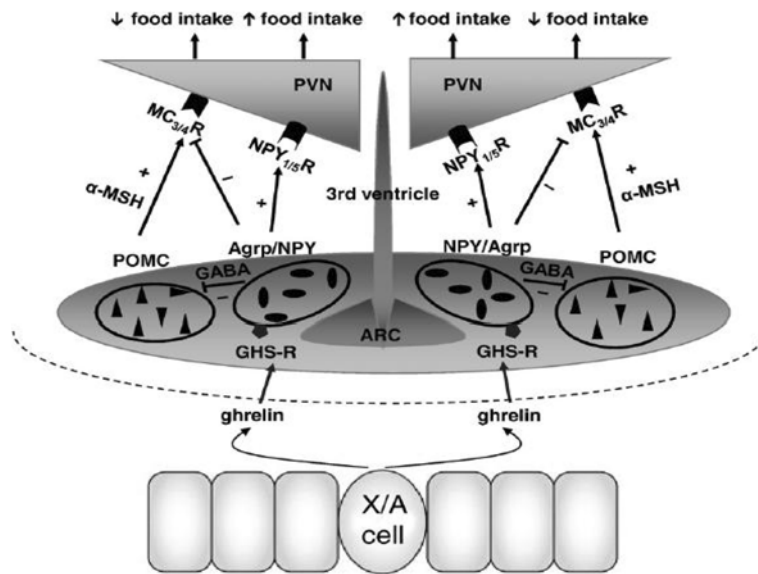
Ghrelin은 아미노산 28개로 구성된 펩타이드로서, 위(stomach) 기저부의 광범위한 부위에서 분비되어 중추에 작용하여 식욕을 증강시키는, 즉 인체가 먹어야 한다는 사실을 뇌에 전달하는 역할을 하는 호르몬이다. 발견 초기에는 성장 호르몬 분비제(growth hormone secreta-

gogue; GHS) receptor라는 특정 GPCR을 활성화시키는 호르몬으로 주목 받았지만, 2001년에 강한 섭식 항진작용을 가지는 것이 증명된 이래, 그 작용 기작에 관한 연구가 활발하였다. 최근에는 ghrelin은 에너지 대사 조절을 포함하여 폭 넓은 생리작용을 가진다는 사실이 밝혀지고 있다. Ghrelin은 말초 신경계와 중추 신경계 사이의 연결 고리 역할을 하면서 에너지 균형을 조절한다. 혈액 중 ghrelin 농도 및 ghrelin mRNA 발현은 절식 상태에서 증가하며, 식품 섭취에 의하여 감소한다. 인체에서 혈장 ghrelin 농도가 식사 전 최고조로 증가하며 식사 후 감소하는 것은 ghrelin이 식사 시작과 연관이 있다는 것을 시사한다.

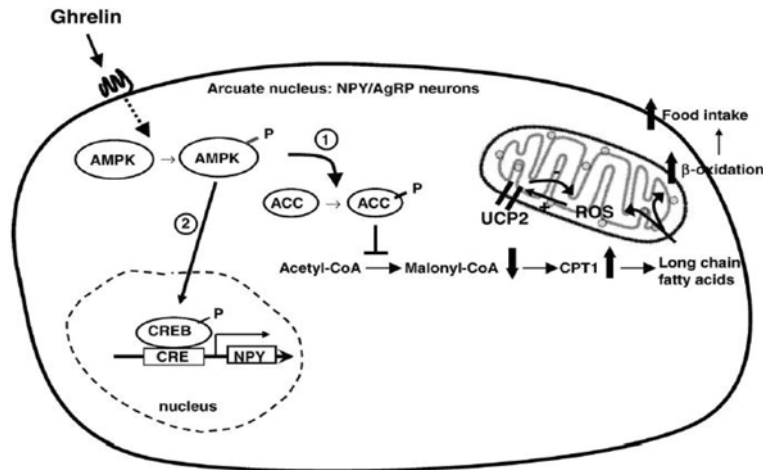
Ghrelin이 식욕 조절에 관여한다는 사실은 인체에서의 ghrelin의 성장 호르몬 분비 효과 실

험의 부작용으로서 최초로 보고되었다. 이 후 많은 동물 실험에서 ghrelin의 식욕 조절 효과가 확인되었다. 실험쥐에 ghrelin을 투여하면 식이 섭취량이 증가하는데, 한 번에 섭취하는 식이 섭취량이 증가하는 것이 아니라 식이를 섭취하는 빈도가 증가하였다. 쥐의 ghrelin 유전자를 파괴하면 쥐들이 먹지 않고 야위며 반대로 ghrelin을 투여하였을 때 동일한 쥐에서 식욕이 왕성해지고 비만한 쥐가 되었다. 베리아트릭 수술의 효과 중 중요한 것의 하나는 ghrelin을 분비하는 위 부위(기저부)를 절제 혹은 우회시켜 줌으로써 식욕을 잘 느끼지 못하게 하는 것이다.

시상하부에서 arcuate nucleus(ARC)는 식품 섭취를 조절하는 중요한 기관이다. ARC neuron이 파괴된 쥐에서 ghrelin은 식이 섭취를 항진시키지 않는다는 것이 확인됨에 따라 ARC는 ghrelin의 식욕 항진 효과에서도 중심적인 기관이다. ARC 내에는 다른 2개의 식욕 항진 호르몬인 neuropeptide Y(NPY) 및 agouti-related peptide(AgRP)도 발현된다. Ghrelin은 NPY neurons의 presynaptic terminals에 결합하여 arcuate NPY/AgRP neurons을 활성화시켜서 NPY, AgRP, GABA를 분비시킨다(Fig. 2). 이 현상은 신경펩타이드 분비를 변형시켜서



**Fig. 2.** Mechanisms of action of ghrelin to stimulate food intake. Ghrelin released from the X/A cells in the oxyntic mucosa of the stomach activates the NPY/AgRP neurons and inhibits, through the release of GABA, the anorexigenic POMC/CART neurons in the arcuate nucleus either directly or indirectly via the vagus. NPY activates NPY1/5 R while AgRP acts as a physiological antagonist of M/C3/4 R in the PVN where other signals are integrated to stimulate food intake  
(출처 : Regulatory Peptides 156, 16, 2009)



**Fig. 3.** The intracellular mechanisms involved in neuronal activation of NPY/AgRP neurons in response to ghrelin. Binding of ghrelin to its receptor induces phosphorylation of AMPK that 1) suppresses ACC activity and increases the activity of CPT1 which enhances entry of fatty acids into mitochondria to increase beta oxidation and to stimulate food intake. This results in the generation of free radicals that are scavenged by UCP2. 2) Phosphorylated AMPK also activates transcription factors of the CREB family which bind to CRE elements in the NPY promoter to increase its expression  
(출처 : Regulatory Peptides 156, 16, 2009)

paraventricular nucleus, dorsomedial nucleus, lateral hypothalamus area 내의 postsynaptic secondary order neurons의 활성을 변형시켜서 식품 섭취를 향진시킨다. 반면 GABA에 의한 proopiomelanocortin neurons의 불활성화는 anorectic melanocortin signaling pathway를 저해시킨다(Fig. 2).

최근에는 ghrelin에 반응하여 NPY/AgRP의 활성화를 중재하는 세포내 기작이 밝혀졌다(Fig. 3). 시상하부 내에서 ghrelin은 AMP-activated protein kinase(AMPK)의 인산화를 증가시킨다. 이 증가는 acetyl-CoA carboxylase의 인산화를 증가시키며, 이는 다시 malonyl-CoA 형성을 저해시키며, carnitine-palmitoyltransferase 1(CPT1)

을 활성화시킨다. CPT1의 활성화는 장쇄 지방산의 미토콘드리아내로의 이동을 증진시켜서 베타 산화를 증가시킨다. 지방산의 베타 산화는 활성산소종의 생성을 촉진시키는 동시에 uncoupling protein 2(UCP2) 전사 및 활성을 촉진시킨다. UCP2 활성화는 ROS의 작용을 희석시켜서 CPT1에 의한 지방산 베타산화를 계속 일어나게 하여 식품 섭취를 자극시킨다. Ghrelin 투여에 의한 AMPK의 활성화는 endocannabinoid 신호전달계에 의하여 매개된다.

Ghrelin은 시상하부를 자극 식욕을 유발할 뿐만 아니라 tabula rasa cortex에도 작용하여 체내 지방을 축적되게 하는 유전자를 과발현시켜 복부 등 내장 지방조직이 체내에 축적되게 한

다. Ghrelin은 단기간의 식품 섭취를 조절할 뿐만 아니라 장기간의 체중 조절을 한다. 체중은 에너지 섭취량과 에너지 소비량을 동일하게 하려는 에너지 항상성의 과정에 의하여 조절된다. 체내 에너지 축적량의 상태에 따라 지방축적 신호가 뇌로 보내진다. Leptin과 인슐린이 지방 축적과 관련된 호르몬이며 에너지 항상성 조절에 있어서 ghrelin은 leptin과 인슐린과 반대 작용을 한다. 실험쥐에게 ghrelin을 만성적으로 혹은 반복하여 주입하면 식품 섭취를 자극할 뿐만 아니라 지방 연소를 감소시켜서 체중을 증가시키는 동시에 지방 축적을 증가시킨다. Ghrelin 유사체인 RC-1291을 인체에 6일 동안 투여하였을 때 체중이 증가하였다.

## 2. Orexins/hypocretins system

Orexins/hypocretins에 대한 천연 리간드는 hypocretins라는 시상하부 펩타이드가 처음 발견되었다. Orexin A(hypocretin-1) 및 B(hypocretin-2)는 33개 및 28개의 아미노산으로 구성된 신경 펩타이드로서 130개의 아미노산으로 구성된 prepro-orexin으로부터 분해된다. 2개의 GPCR 즉 orexin-1 receptor 및 orexin-2 receptor가 orexin A 및 B에 의하여 활성화된다. Orexin-1 receptor는 orexin B보다는 A에 대한 친화력이 더 높은 반면 orexin-2 receptor는 orexin A 및 B에 대한 친화력이 동일하다. Orexin-1 receptor는 식품 섭취 및 에너지 소비의 조절에 연관되어 있다.

## 3. Melanin-concentrating hormone(MCH) system

Melanin-concentrating hormone(MCH)은 19개의 아미노산으로 구성된 cyclic 펩타이드이며 MCH-1 수용체 및 MCH-2 수용체에 작용한다. MCH-1 수용체는 설치류 및 인체에 존재하며 Gi/o 및 Gq 경로와 연결되어 있다. MCH-2 수용체는 설치류에는 없으며 인체에만 존재하며 Gq 경로와 연결되어 있다. MCH system은 에너지 항상성에서 중심적인 역할을 하며, leptin 과도 상호작용한다. Leptin이 결핍된 ob/ob mice에서 prepro-MCH mRNA 발현은 증가한다. MCH system은 leptin 경로의 하위 전달자이며 leptin 결핍으로 인한 비만에 관여한다.

## 4. NPB/NPY system

2002년에 neuropeptide B(NPB) 및 neuropeptide W(NPW)가 2개의 고아 GPCR인 GPR7 및 GPR8의 리간드로서 발견되었다. NPB 및 NPW는 GPR7 및 GPR8 둘 다 활성화시킬 수 있는 하지만, GPR7은 NPB에 대한, GPR8은 NPW에 대한 친화력이 더 높다. NPB, NPW, GPR7은 인체와 설치류에서 발현되지만, GPR8은 설치류에는 발현되지 않으며 인체, 소, 토끼 등에서 발현된다. 설치류에서는 NPB mRNA는 paraventricular hypothalamic nucleus를 포함한 중추신경계 전역에서 발견된다. 그러나 생쥐에서 NPW mRNA는 periaqueductal gray matter, ventral tegmental area, Edinger-Westphal nucleus,

dorsal raphe nucleus 등 몇 개의 분리된 영역에서만 발견된다. NPW의 만성 주입은 체중 증가를 억제하며, 식품 섭취를 억제하며, 체온·산소소비·열발생 등을 상승시킨다. 이는 NPW가 에너지 소비는 증가시키며 에너지 섭취는 감소시키는 식욕 조절제임을 의미한다. NPB/NPW system은 NPY, POMC, leptin 등과 같은 에너지 균형 조절에 관여하는 분자들과도 상호 작용한다.

### GPCR을 표적으로 한 비만억제제 개발

Ghrelin, hypocretins/orexins, MCH 등의 식욕을 자극하는 펩타이드 및 NPB/NPW 등의 식욕을 억제하는 펩타이드 등 식품 섭취 및 에너지 항상성에 관여하는 새로운 신경 펩타이드가 발견됨에 따라 비만의 병태 생리가 새롭게 이해되었다. 따라서 GPCR의 리간드는 비만 치료의 새로운 표적이 될 수 있어서 이를 이용한 의약품이 개발중이다.

Ghrelin은 식이로 유발되는 비만의 유도 인자라고 할 수 있으므로 ghrelin 신호전달을 차단하는 것은 비만 치료의 약리적 표적이 될 수 있다. 그리하여 TZP-301, Ex-1350, CYT 009-Ghr Qb 등의 약물이 비만 치료제로 개발 중이다. Zorilla 등은 ghrelin의 효과를 차단하기 위한 방법의 하나로 면역 항체를 만들어 투여하는 방법을 고안하였지만 그 실용성은 아직 미

지수이다. 최근에는 “RNA mirrors”라는 의미의 “RNA Spiegelmers”라는 ghrelin 차단제가 개발중이다. 이 물질은 생체내에서 안정하도록 sugar-phosphate backbone에 ribose의 L-enantiomers를 가진 oligonucleotides이다. 이 물질은 acylated ghrelin에 결합하여 ghrelin receptor가 활성화되지 못하게 한다. RNA Spiegelmers는 ghrelin의 arcuate nucleus에서의 활성을 시험관내에서 및 생체내에서 차단하였다. Ghrelin receptor 길항제 혹은 ghrelin 항체의 1회 투여는 ghrelin의 작용을 차단하여 실험쥐의 식이 섭취를 감소시켰다. 식이유도 비만쥐에게 ghrelin receptor 길항제를 반복 투여하였을 때 식이 섭취의 감소, 체지방 감소, 체중 감소가 유발되었다.

2개의 orexin 수용체 중에서 orexin-1 receptor가 식품 섭취 및 에너지 소비에 관련됨이 입증됨에 따라 이를 이용한 비만 치료제가 개발중이다. Orexin-1 receptor 길항제인 SB-334867을 절식시킨 쥐에게 투여하였을 때 식이 섭취가 감소되었다. ob/ob mice에게 SB-334867을 투여하였을 때 체지방 양 증가의 감소와 함께 체중이 감소하였는데, 체중 감소는 식이 섭취의 감소와 갈색 지방 조직의 감소에 기인하였다.

MCH/MCH-1 receptor system은 에너지 항상성을 조절하므로 비만 치료의 표적이 될 수 있어서, 다양한 MCH-1 receptor 길항제가 개발되었다. 실험쥐에게 MCH-1 receptor 길항제를 장기간 투여하였을 때 식이 섭취가 감소하였으며 체중 및 체지방 증가가 감소되었다.

NPB/NPW system은 NPY, POMC, leptin 등

과 같은 에너지 균형 조절에 관여하는 분자들과 상호 작용하며, 에너지 소비는 증가시키며 에너지 섭취는 감소시키는 역할을 하기 때문에 NPB/NPW 항진 기능을 가진 물질은 비만치료제가 될 수 있다.

항상성을 조절하는 고아 GPCR 리간드가 발견됨에 따라 비만의 치료 표적도 새로이 발굴되고 있다. GPCR 리간드의 항진제, 길항제, 항체 등이 비만 치료 의약품으로 개발되고 있는데, 이는 식품 분야에도 적용할 가치가 있다.

### 식품분야에의 응용

세계보건기구 (WHO)가 21세기 '신종 전염병' 중 하나로 규정한 비만이 우리 사회에서도 빠르게 확산되어 '비만인 1000만' 시대가 시작되었다. 비만의 급속한 증가와 의료비 상승률을 감안하여 비만 치료에 연간 5조원이 들어가는 것으로 추산된다. 식욕 조절을 포함한 에너지

### 참고문헌

1. Depoortere I, Targeting the ghrelin receptor to regulate food intake, *Regulatory Peptides*, **156**, 13-23, 2009
2. Xu Y-L, Jackson VR, Civelli O, Orphan G protein-coupled receptors and obesity, *European Journal of Pharmacology*, **500**, 243-253, 2004

김혜영 농학박사

- 소속 한국식품연구원 기능성연구단
- 전문분야 기능성식품학
- E-mail khyey@kfri.re.kr
- TEL 031-780-9267