



천식치료제의 재발견... 소음성 난청 치료 가능성 열려

생각보다 많은 사람이 난청을 앓고 있다. 난청은 다른 사람과의 소통에 문제가 발생할 수 있기 때문에 사회생활에 어려움을 겪을 수 있어 사회적으로 문제가 될 소지가 매우 높다. 소음성 난청은 커다란 소리 자극에 의해 생긴 청력의 이상을 이야기한다. 일반적인 대화로는 소음성 난청이 발생하지는 않는다. 하지만 소음이 심해질수록 또 오래 지속될수록 소음성 난청이 생길 가능성은 증가한다(표 참조).

현재 소음성난청 치료법 없어

소음성 난청은 가장 흔한 직업성 질환 중 하나로 미국의 경우 2천200만 명 이상이 해로운 소음에 노출되어 있고, 경제적으로 연 24억2천400만 달러의 비용이 발생되고 있다고 보고되고 있다. 우리나라의 경우는 소음노출이 심할 가능성이 있

는 제조업 비중이 높을 뿐만 아니라, 군복무의 특이성, 젊은 세대의 이어폰 사용 증가와 최근 유행하고 있는 클럽문화는 소음성 난청의 잠재력을 가지고 있는 사람들이 매우 높음을 의미한다. 최근 10대의 난청환자비율이 높아지고 있는 것은 이를 대변하고 있는 현상이라 하겠다.

현재 소음성 난청에 대한 치료법은 없다. 최선의 방법은 예방뿐이다. 예방은 귀마개 등의 청력보호장구를 사용하는 것인데 대략 10~30dB 정도의 소음을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나, 청력보호장구는 발생한 소음의 강도가 청력보호장구의 차폐범위를 벗어날 가능성이 있으며, 대상별로 청력 보호장구의 적합한 착용에 의해 좌우된다. 또한 착용시 작업환경에서의 의사소통 저하 문제로 인해 다른 방법을 통한 예방 및 치료 방법 개발에 대한 요구가 증가하고 있다.



글_박상면

아주대학교 의과대학
약리학교실 부교수
sangmyun@ajou.ac.kr

글쓴이는 연세대학교 의과대학
졸업 후 동대학원에서 석사·
박사학위를 받았다.

소음강도에 따라 일상적인 예 및 소음노출기준

소음강도 (dB)	일상적인 예	소음노출기준 (1일 노출시간)
60	정상적인 대화	
90	잔디깎는 기계, 트럭 소리, 헤어드라이기 소리	8시간
100	체인톱, 공기 드릴, 스노모빌	2시간
115	모래분사기, 록 콘서트, 자동차 경적	15분
130	제트기	1천 회 이하
140	총소리, 제트엔진	100회 이하

* 115 dB를 초과하는 소음에는 노출되어서는 안 됨

신약 개발의 대안 ‘신약재창출’

일반적인 신약을 개발하기 위해서는 약 10~17년 정도의 개발기간이 소요되고 개발비용도 실패비용까지 고려하면 대략 13억 달러 정도의 비용이 드는 것으로 보고되고 있다. 과학기술의 비약적인 발전에도 불구하고 안전성에 대한 요구가 높아짐에 따라 점점 신약의 개발확률은 떨어지고 있으며 따라서 개발비용도 계속 증가하고 있다.

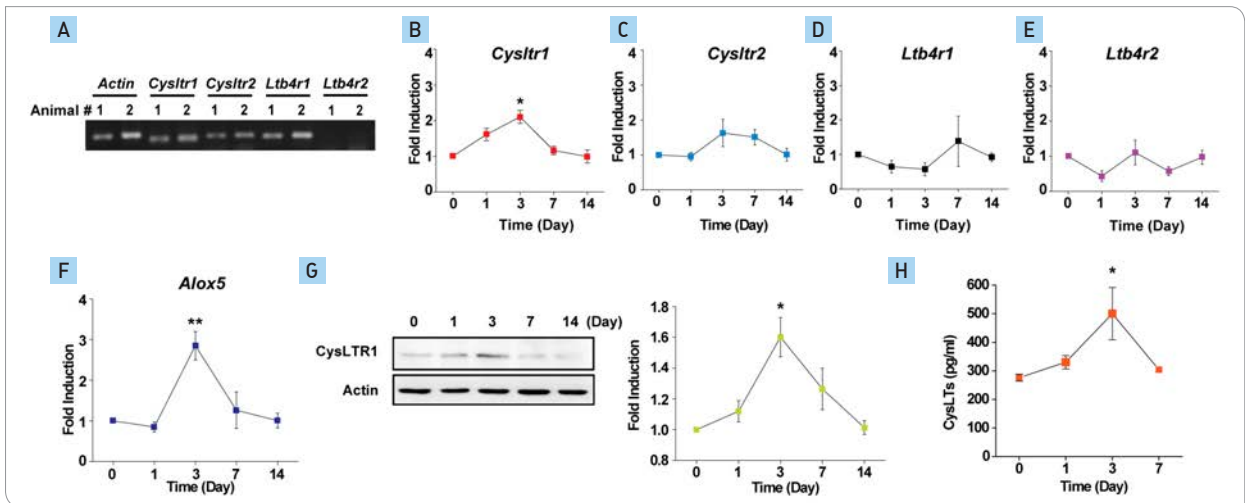
이를 타결하기 위해서는 새로운 전략이 필요한데 임상시험을 통과하여 판매 중이거나 임상시험 단계에서 안정성 이외의 이유로 승인받지 못한 약물들의 새로운 적응증을 탐색하여 약물의 용도를 확장하는 과정인 신약재창출 전략이 있다. 신약재창출 방법을 이용하여 신약을 개발하게 되면, 후보물질 발굴 등의 시간을 절약

할 수 있을 뿐만 아니라 안전성이 이미 검증된 약물을 대상으로 하기 때문에 임상시험기간을 단축시킬 수 있다. 또한 개발비용도 절감할 수 있는 장점이 있다.

이러한 신약재창출과정을 거쳐 탄생한 약물로 대표적인 것은 해열진통제 아스피린을 혈전예방제로 사용한다는지, 고혈압 치료제로 개발된 미녹시딜을 탈모치료제로 사용하는 것, 그리고 고혈압 및 협심증에 사용할 목적으로 개발했던 비아그라를 발기부전제로 사용하는 것 등이 있다.

천식치료제를 이용한 소음성 난청 치료

본 연구는 현재까지 치료제가 존재하지 않는 소음성 난청의 치료방법을 찾기 위한 연구로 소음성 난청 동물 모델(112 dB의 소음을 3시간 동안 생쥐에 노출시킴)을

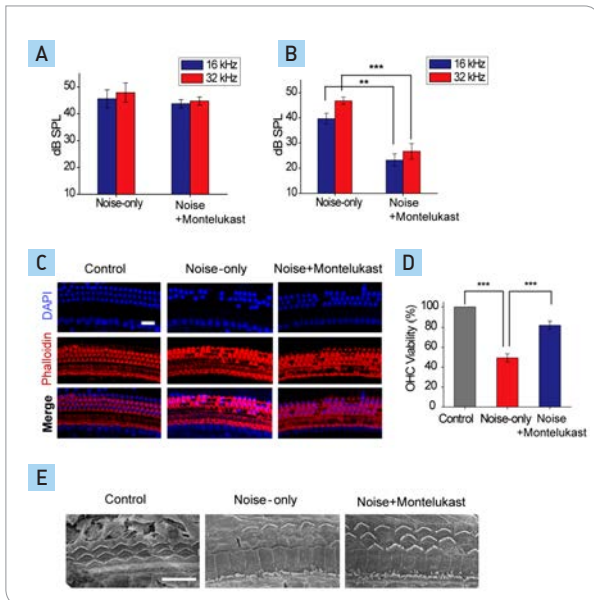


▶▶ 그림 1. 쥐의 내이에서 소음에 의한 류코트리엔 수용체들의 발현 변화 양상. 류코트리엔 수용체 중 시스테인류코트리엔 1형 수용체 (Cysltr1) 만이 소음에 의해 증가를 하였고 (B, G), 류코트리엔을 만들어내는 효소인 Lipooxygenase (Alox5, F) 및 시스테인 류코트리엔의 양 (H) 역시 증가함. (Park et al. PNAS, 2014)

대상으로 신약재창출기법을 이용하여 몬테루카스트(Montelukast)라는 약물이 소음성 난청에 효과가 있음을 증명한 연구이다. 본 연구는 시스테인 류코트리엔 수용체(Cysteinyl Leukotriene Receptor)가 내이에 존재함을 확인하면서 시작되었다.

내이에는 류코트리엔 수용체 중 3종류의 수용체가 존재함을 확인할 수 있었으며 이 수용체 중 소음에 의해 시스테인 류코트리엔 1형 수용체만이 그 양이 증가함을 확인하였다. 따라서 이 수용체를 통한 신호전달계가 소음성 난청에 관여할 가능성이 있음을 관찰할 수 있었다(그림 1). 이 수용체를 통한 신호전달계는 주로 천식을 대표적으로 하는 폐의 염증반응에 관여하는 것으로 알려져 있었다.

이 신호전달계가 소음성 난청에 어떻게 관여하는지를 살펴보기 위해 이 수용체의 길항제(antagonist)이자 천식 및 알러지비염 치료제로 이미 시판되고 있는 몬테루카스트라는 약물을 소음노출 후 4일간 복용시켰을 때 소음에 의한 청각소실뿐만 아니라 청각세포의 사멸 역시 감소되는 것을 확인하였다. 따라서 이 신호전달계가 소음성 난청의 진행에 관여하고 있음을 확인할 수 있었다(그림 2).



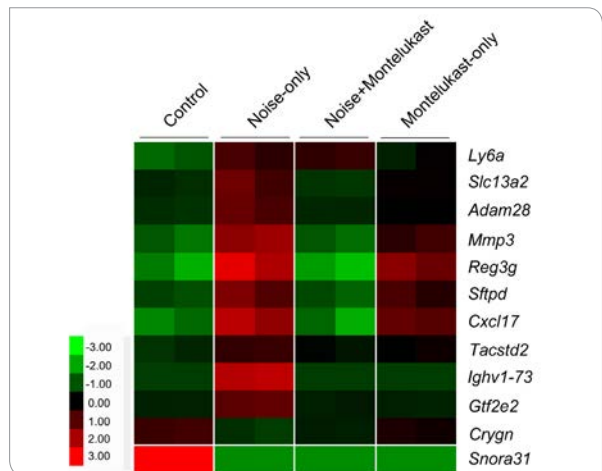
▶ 그림 2. 소음노출 후 4일간 몬테루카스트를 복용시킨 후, 1일째 (A, 일시적 청각손상) 및 14일째 (B, 영구적 청각손상) 뇌간유발반응검사 (Auditory Brainstem Response Anaysis) 결과, 14일째 뇌간유발반응검사상 몬테루카스트의 청각보호효과가 있음을 관찰함. 청각모세포 (Hair cell)의 모양 관찰에서도 소음에 의한 사멸로부터 몬테루카스트 투여로 인해 청각모세포가 보호됨을 관찰함 (C,D, E). (Park et al. PNAS, 2014)

이러한 보호효과가 어떠한 기전으로 일어나는지를 확인하기 위한 RNA-염기서열 분석 결과 다르게 발견되는 12개의 유전자를 발굴하였으며, 또 추가실험을 통해 MMP-3(Matrix metalloproteinase-3)라는 단백질이 시스테인 류코트리엔 신호전달계와 소음성 난청 진행의 매개체로 작용하고 있음을 밝혀낼 수 있었다(그림 3).

천식치료제로 치료가능성 열려

이 연구의 가장 큰 특성은 지금까지 알려진 마땅한 치료책이 존재하지 않았던 소음성 난청의 치료를 이미 천식치료제로 개발된 몬테루카스트라는 약물을 이용해 치료할 수 있다는 가능성을 보인 연구라 하겠다. 신약재창출 전략을 사용했기에 임상시험의 기간을 단축시킬 수 있으며, 임상시험이 원활히 진행되어 성공하게 된다면 또 하나의 신약재창출기법을 이용한 새로운 치료제 개발의 예가 될 수 있다고 하겠다. 이를 위해 국내 특허를 출원해 놓은 상황이다.

또한 소음성 난청에서 시스테인 류코트리엔 신호전달계가 작동을 하고 있다는 점을 알 수 있었기 때문에 이의 기전들을 세부적으로 연구함으로써 새로운 치료 타깃을 찾을 수 있는 계기가 될 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 항생제나 항암제에 의한 난청이나 노인성 난청도 발생기전 면에서 일정부분 소음성 난청과 공유하는 부분이 있기 때문에 이러한 난청에서도 시스테인 류코트리엔 신호전달계가 관여를 하는지에 대한 후속 연구가 진행될 것이다. **ST**



▶ 그림 3. RNA-염기서열분석 (RNA-seq) (Park et al. PNAS, 2014)