

GIST, 요실금·만성 기침 신약 후보물질 개발 부작용 최소화 및 탁월한 치료 효과 확인

- 생명과학과 김용철·박철승·진미선 교수 연구팀, BK_{Ca} 채널(배뇨·기도 기능의 안정적 유지에 중요한 역할) 활성화 신규 화합물 찾고 동물 모델에서 부작용 없는 높은 효과 검증
- 경구용 치료제 개발 가능성도 확인... 국제학술지 《Journal of Medicinal Chemistry》 게재



▲ (왼쪽부터) GIST 생명과학부 김용철 교수·박철승 교수·진미선 교수, 박수빈 박사과정생

소변이 새는 요실금과 만성 기침은 일상생활을 크게 방해하며 삶의 질을 떨어뜨린다. 기존의 치료제는 부작용이나 효과의 한계로 완치가 어려웠지만, **국내 연구진이 부작용을 줄이면서도 효과가 탁월한 새로운 치료제 물질을 개발해 주목받고 있다.**

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 생명과학과 김용철·박철승·진미선 교수 연구팀이 **요실금과 기침 증상을 완화할 수 있는 새로운 약물치료 후보 물질 발굴에 성공**했다고 밝혔다.

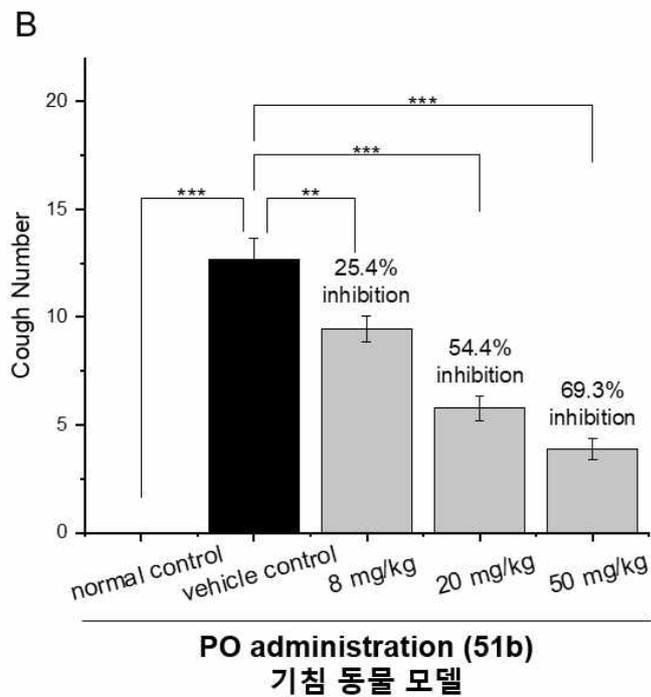
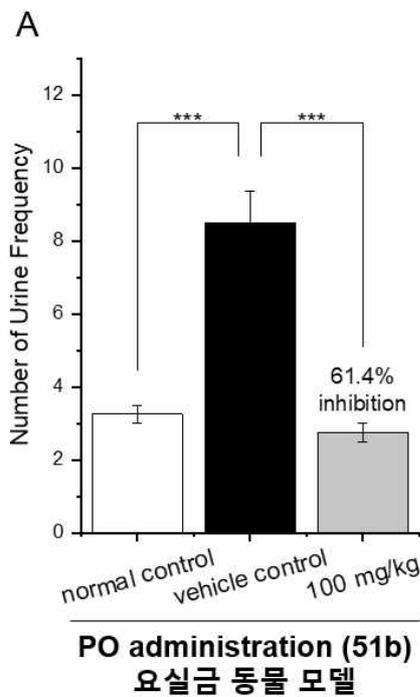
연구팀은 배뇨 회로와 기도 관련 기능의 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 하는 **BK_{Ca} 채널(큰 전도도 칼슘 활성화 칼륨 통로)***을 활성화하는 신규 화합물을 찾아내 **요실금과 기침 치료제 개발의 새로운 가능성을 열었다.**

* **BK_{Ca} 채널(Large-conductance calcium-activated potassium channel)**: 신경 및 근육 세포에서 이온 흐름을 조절하여 세포막의 전기적 안정성을 유지하는 칼륨 채널로, 방광 근육 수축 조절 및 기도 보호 기전에 중요한 역할을 한다.

전 세계 인구의 25~45%가 요실금 증상을 경험하며, 나이가 들수록 유병률이 높아진다.

현재 요실금 치료제로 사용되는 항무스카린 약제는 구강 건조, 변비, 인지 기능 저하 등 다양한 부작용이 있으며, 만성 기침 치료제(코데인 등)도 중추신경계 부작용과 내성 문제로 인해 **부작용을 줄이면서도 효과적인 증상 완화를 위한 치료제 개발이 필요하다.**

연구팀은 디페닐 에테르 코어 스켈레톤*을 기반으로 최적화된 화합물을 설계·합성해 **BK_{Ca} 채널 활성도를 높이는 데 성공하였다.**



▲ **요실금 및 기침 동물모델에서 확인된 BK_{Ca} 채널 활성화제의 효과.** 그림(A)는 요실금 동물모델에 채널 활성화제 51b를 경구 투여 후 대조군 대비 배뇨횟수 변화를 측정한 것으로, 물질 투여 후 정상 수준의 배뇨 간격을 유지할 수 있는 효능이 확인되었으며, 그림(B)는 기침 동물모델에 51b를 경구 투여 후 대조군 대비 기침횟수 변화를 측정한 것으로, 물질 투여에 의한 용량 의존적인 기침횟수 감소를 확인하였음.

개발된 BK_{Ca} 채널 활성화제 '10b'는 100 나노몰 수준의 낮은 농도에서도 뛰어난 활성 효과를 보였으며, 경구 투여가 가능한 '51b'는 복용 시 요실금과 기침 증상을 효과적으로 완화해 경구용 치료제로 개발될 수 있는 가능성이 확인되었다.

방광 평활근(민무늬근: 의지에 의해서 움직이지 않는 근육)과 기도 상피세포에 발현된 BK_{Ca} 채널이 활성화되면, 방광의 과도한 수축이 억제되고 기침 반사가 감소할 수 있다.

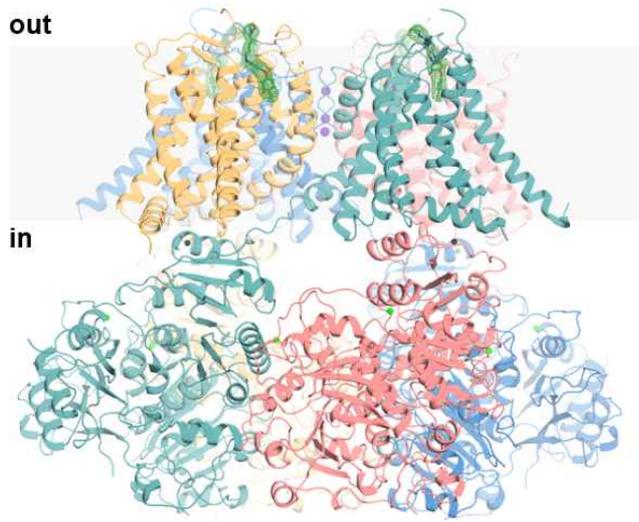
* **디페닐 에테르 코어 스켈레톤(Diphenyl ether core skeleton):** 합성의 기준이 되는 기본 구조로, 이 구조를 기반으로 다양한 치환기를 도입한 유도체를 설계할 수 있다.

연구팀은 해당 약물을 **요실금 동물 모델**(Spontaneously Hypertensive Rat, SHR)과 **기침 동물 모델**(구연산 유도 기침 기니피그 모델)에 적용한 결과, **요 빈도 감소 및 기침 반사 억제 효과를 확인했다.**

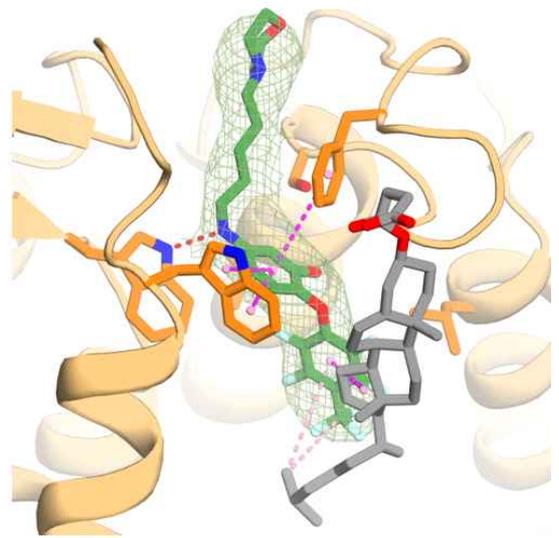
51b를 요실금 모델에 100 mg/kg 용량으로 경구 투여했을 때 요 빈도가 61.4% 감소했으며, 기침 모델에서는 20 mg/kg 용량 투여 시 기침 횟수가 54.4% 줄었다. 또한 Cryo-EM* 구조 분석을 통해 **51b의 BK_{Ca} 채널과의 상호 작용 메커니즘을 분자 수준에서 규명했다.**

* **Cryo-EM(초저온전자현미경, Cryo-Electron Microscopy):** 단백질과 약물의 결합 구조를 원자 수준에서 관찰할 수 있는 최첨단 구조 생물학 기법으로, 약물 작용 기전 규명에 활용된다.

A



B



▲ **초저온전자현미경(Cryo-EM) 분석 결과.** 그림(A)는 채널 활성화제 51b의 BK_{Ca} 채널에 대한 결합 위치를 전체 단백질에 대해 도식화한 것으로, 51b는 채널의 각 단량체마다 1개씩 결합하였음을 확인하였음. 그림(B)는 각 결합 위치에서의 51b의 결합모드를 분석한 것으로, 주요 치환기별 단백질과의 세부 상호작용을 도식화하였음.

특히, **51b**는 동물 모델을 대상으로 50-100 mg/kg의 **고용량을 투여해도 부작용이 나타나지 않았다.** 그 이유를 밝히기 위해 연구팀은 기니피그를 대상으로 한 생체 내 약물 동태를 분석하였고, **51b가 표적으로 하는 조직에 선택적으로 도달했기 때문으로 결론** 내렸다.

연구팀은 또한 이 물질이 요실금 치료뿐 아니라 기도 수분 공급과 평활근 민감도 조절을 통해 **호흡기 질환 치료에도 활용될 수 있으며,** 이는 **만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 천식, 기침과 같은 기도 관련 질환 치료에도 새로운 전략**이 될 수 있다고 설명했다.

김용철 교수는 “이번 연구를 통해 BK_{Ca} 채널과 약물의 결합 메커니즘을 규명하여 **BK_{Ca} 채널을 표적으로 하는 신약 후보물질을 개발하고, 요실금 및 기침 치료 가능성을 확인했다**”며, “향후 BK_{Ca} 채널 조절을 기반으로 **부작용을 줄인 다양한 치료제 개발에 중요한 단서를 제공할 수 있을 것으로 기대된다**”고 밝혔다.

이번 연구는 GIST 생명과학과 김용철·박철승·진미선 교수의 지도로 박수빈 박사과 정생이 주도하여 수행했으며, 국가신약개발사업단 (KDDF) 및 한국연구재단 글로벌 선도연구센터(IRC)의 지원을 받았다. 연구 결과는 국제학술지 《저널 오브 메디시널 케미스트리(Journal of Medicinal Chemistry)》에 2월 13일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명: Journal of Medicinal Chemistry, 2023년 IF. 6.9
- 논문명: Discovery of Diphenyl Ether Derivatives as Novel BK_{Ca} Channel Activators: Structure-Activity Relationship, Cryo-EM Complex Structures, and *In Vivo* Animal Studies
- 저자 정보: Soo Bin Park (제1저자, GIST), Na Young Lee, Eun-Young Lee, Subin Kim, Narasaem Lee, Eun Chae Roh, Yoon Gyoon Kim, Hee Jin Kim, Mi Sun Jin (공동 교신저자, GIST), Chul-Seung Park (공동 교신저자, GIST), and Yong-Chul Kim (공동 교신저자, GIST)