

## Anti-Obesity Drugs: A Current Research Insight

**Eun-hwa Son<sup>1</sup>, San-Whan In<sup>3</sup>, Byung-Oh Kim<sup>2</sup> and Suhkneung Pyo<sup>3†</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Pharmacognosy Material Development, Samcheok National University, Gangwon 245-711, Korea.*

<sup>2</sup>*Department of applied Biology, Sangju National University, Sangju, Kyungpook 742-711, Korea.*

<sup>3</sup>*Division of Immunopharmacology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University,  
Kyunggi 440-746, Korea*

Obesity is increasing worldwide and has become a major health burden in Western societies affecting every third American and every fifth European. Obesity makes a major contribution to morbidity and mortality, predisposing individuals to cardiovascular disease and diabetes. Many new substances are currently being investigated for their usefulness in the pharmacotherapy of obesity. Most anti-obesity drugs can be divided into four groups: those that reduce food intake; those that alter metabolism; those that increase thermogenesis; and those that regulate hormone involved in feeding behavior. In this article we review these and other agents available in various countries for the treatment of obesity. Perhaps more importantly, we have focussed on areas of potential productivity in the future. Over the last 5 or so years, this impetus in obesity research has provided us with exciting new drugs targets involved in the regulation of feeding behavior and cellular mechanism involved in energy expenditure. Recent development in the quest for control of human obesity include the discovery of hormones, neuropeptides, receptors and transcription factors involved in feeding behavior, metabolic rate and adipocyte development. For developing new, perhaps even more specific pharmacological agents, further research is needed to understand the individual different genetic and physiological basis of obesity. It remains the hope of research scientists that in the not too distant future we shall see a new class of anti-obesity drugs arising logically from the molecular biology revolutions.

**Key Words:** Words: Obesity, Anti-obesity drug, Appetite suppressant, Thermogenesis

### 서 론

비만 (obesity)은 체내에 과잉상태인 에너지가 지방으로 축적되어 체지방이 비정상적으로 많아 대사이상이 유발되어 나타나는 현상이며, 그 원인은 신경내분비적 원인, 약물원인, 활동량 감소, 유전적 질환 등으로 추정된다. 비만증은 이제 당뇨병·심장병·고혈압·뇌졸중 등 합병증을 일으키는 원인으로 인식되어지는 만성 질환으로 치료제 개발이 요구되고 있다.

1893년 비만을 치료하기 위해 노아드레날린 (noradrenalin)과 아드레날린 (adrenalin)의 열대사 촉진작용을 이용한 갑상선호르몬제 (예; levothyroxine, liothyronine)가 사용된 바 있었

다. 그러나 이들 약제는 지방조직을 줄이는데 효과를 나타내기 보다는 체지방체중 (lean tissue mass)의 소실을 가속화하고 질소음균형 (negative nitrogen balance)을 초래하여 심장독성 등의 부작용을 나타내었고, 현재 갑상선저하증이 있는 경우에만 제한하여 사용하고 있다.

1930년대부터는 비만치료제의 개발이 미국을 중심으로 본격적으로 시도되었는데 주로 식욕억제제가 개발되었다. 초기에는 식욕억제작용이 있는 암페타민 (amphetamine)이 사용되었으나 약물의존성 (drug dependence)이 있어 장기간 투여 할 수 없게 되자, 암페타민과 같은 폐네틸라민 ( $\beta$ -phenethylamine) 유도체이면서 약물의존성이 없는 펜터민 (phentermine), 디에틸프로피온 (diethylpropion), 펜플루라민 (fenfluramine), 시부트라민 (sibutramine) 등이 개발되었다. 그러나 비만 환자에게 사용되었던 대부분의 치료제가 심장혈관계에 부작용을 나타내었는데, 미국식품의약국 (FDA)의 승인을 받고 1996년 4월부터 미국에서 본격 시판된 덱스펜플루라민 (dexfenfluramine, REDUX<sup>®</sup>)의 경우는, 1997년 초부터 복용하던 환자들 중에 심장판막질환 (valvular heart disease) (드물게

\*논문 접수: 2005년 3월 3일

수정 재접수: 2005년 3월 19일

†교신저자: 표석능, (우) 440-746 경기도 수원시 장안구 천천동 300, 성균관대학교 약학대학 면역학연구실  
Tel: +82-31-290-7713, Fax: +82-31-292-8800  
e-mail: snpyo@skku.ac.kr

**Table 1.** Strategies for molecules targeted against obesity

Class	Mechanism of Action	Drugs
Appetite suppressants	Noradrenergic agents	Benzphetamine, Phendimetrazine, Diethylpropion, Mazindol, Phenylpropanolamine, Phentermine
	Serotonergic agents	Fenfluramine, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sertraline
	SNRI*	Sibutramine
	Dopaminergic agents	Topiramate
Digestive inhibitors	Histaminergic agents	Histamine
	Lipase Inhibitor	Orlistat
	Fat substitutes	Olestra
	GI peptides	Glucagon-like peptide-1 Enterostatin
Thermogenic agents	Exercise mimetics	Ephedrin/Caffeine combination $\beta$ 3-adrenoceptor agonists UCP-2, UCP-3
Hormonal manipulation	Leptin, Neuropeptide Y	Methionyl human leptin

\*SNRI: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, GI peptides: Gastrointestinal peptides,  
UCP: Uncoupling protein, NPY: neuropeptide Y

는 폐순환고혈압증 (pulmonary hypertension)으로 사망하는 경우가 생기는 등 치명적인 부작용을 초래하게 되어 1997년 9월 FDA가 전 제품을 수거하게 되었다. 엑스펜플루라민 뿐 아니라, 펜플루라민, 플루라민 (fluramine)·펜터민 복합처방 역시 이러한 심장 질환과 고혈압, 부정맥, 폐순환고혈압과 우울증, 기억력 장애 같은 정신 질환을 나타냄으로써 사용이 금지되었다 (Flier et al., 2004).

이와 같이 비만치료제의 개발이 성공적으로 이루고 있지 못함에도 불구하고 세계는 차세대 비만치료제를 개발하기 위해 치열한 경쟁을 펼치고 있는데, 현재 미국 내에서만 최종단계의 임상실험 중이거나 FDA의 승인을 기다리고 있는 비만치료제들이 13여종에 달하는 것으로 파악된다. 전문가들은 현재 개발 중인 대부분의 비만치료제들이 실제 상품화되기 어려울 것이고 또 개발에 성공할 일부 약물들도 시장에 출현하기까지는 최소한 2년 이상의 시간이 필요할 것으로 전망하고 있음에도 불구하고 이와 같이 비만치료제에 대한 연구가 계속 빠르게 진행되고 있는 현상은 미국, 유럽 국가의 비만인이 전체인구의 50%를 넘고 있고, 외모를 중시하는 사회적 풍토의 확산과 비만증이 당뇨병·심장병·고혈압·뇌졸중 등 합병증을 일으키는 원인으로 인식되어 성인병 만성 질환에 비만치료제의 개발이 크게 요구되기 때문이다.

### 비만치료제의 연구 개발동향

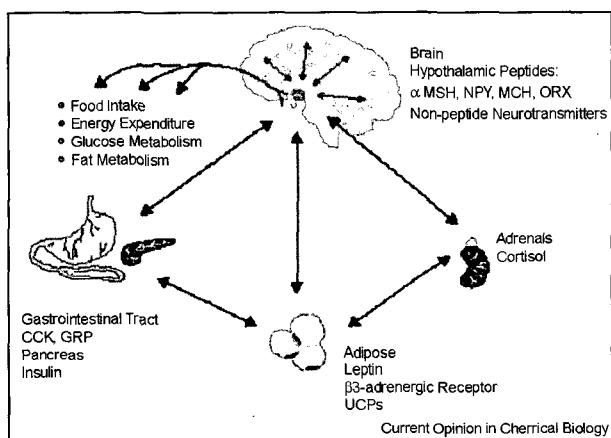
현재 우리나라에서 인정된 비만치료제는 식욕억제제인 시부트라민과 지방 흡수억제제인 올리스태트 (orlistat)가 전부 이지만 비만치료제로 연구되고 있는 약제들을 작용기전에

따라 나누어 보면 <식욕억제제>, <음식물 흡수억제제>, <에너지 대사촉진제>, <호르몬 조절물질>로 구분할 수 있다 (Table 1). 중추신경계에 작용하여 식욕억제작용을 나타내는 모노아민 (monoamine)류는 뇌의  $\alpha$ 1-아드레날린 수용체 ( $\alpha$ 1-adrenergic receptor),  $\beta$ -아드레날린 수용체 ( $\beta$ -adrenergic receptor), 혹은 도파민 (dopamine) 수용체를 통하여 식욕억제나 포만감을 증대하여 체중감소를 일으킨다. 세로토닌계 약물 (serotonergic agents)은 주로 탄수화물 대사를 조절하는 중추에서 세로토닌 농도를 증가시켜 식욕억제작용을 나타낸다. 세로토닌 계 약물은 세로토닌의 재흡수를 억제하는 약물 (플루옥세틴 (fluoxetine), 세로토닌의 재흡수 억제 및 유리를 촉진시키는 효과를 가진 약물 (펜플루라민, 클로로암페타민 (chloroamphetamine), 노펜플루라민 (norfenfluramine) 그리고 세로토닌 수용체에 직접 작용하는 약물 [퀴파진 (quipazine)], 클로로페닐피페라진 (*m*-chlorophenylpiperazine), MK212, RU24969)로 분류할 수 있다. 위장관과 같은 말초조직에 작용하여 음식물 흡수를 방해하거나 포만감을 높여 에너지 흡수에 영향을 미치는 약물로는 위장관 내에서 이탄당분해효소나 지방분해효소를 억제하는 약물들이 이에 속한다. 식욕억제제류와는 달리 전신작용이 없는 새로운 비만치료제로 알려진 올리스태트 제제가 이에 속한다. 정상인 보다 낮은 열량소모량을 갖는 비만 환자들은 식욕억제제나 음식물 흡수억제제로 효과를 나타내지 않는 경우가 있다. 이런 경우에 적용하는 에너지 대사촉진제는 발열작용과 에너지 소비량을 증가시킨다. 그 밖에도 비만에 관련된 신경계와 에너지 대사작용은 매우 복잡하게 연결되어 있어 이를 조절하는 다양한 호르몬 및 웨타이드들이 참여하고 있다 (Fig. 1) (Van der Ploeg et al., 2000).

최근 비만치료제의 개발은 이러한 체중조절에 관련된 새로운 웹타이드를 규명하고 이를 작용기전을 이용하여 새로운 비만치료제를 개발하는데 초점을 맞추고 있다. 따라서 여기에 해당하는 비만치료 가능 물질을 <호르몬 조절> 부분으로 분류하고자 한다.

### 1. 식욕억제제

카테콜라민류 (catecholamine)와 세로토닌류는 식욕조절에 관여하는 신경전달 물질로 노아드레날린계 수용체와 세로토닌계 수용체에 결합하여 식욕억제작용을 나타내는데, 지금까지 개발된 대부분의 비만치료제는 이러한 작용기전을 이용한 약물이 주류를 이루고 있다 (Table 2) (Bray et al., 2000).



**Fig. 1.** Schematic outline of organ systems involved in obesity. This figure schematically summarizes the interaction between organs involved in the control of appetite and metabolism. \* CCK, cholecystokinin; GRP, gastrin-releasing peptide; MSH, melanocytostimulating hormone; ORX, orexin (Ref: Curr Opin Chem Biol. 2000. 4: 452-460).

#### 1) 노아드레날린계 약물 (noradrenergic agents)

노아드레날린계 약물에는 펜터민, 페닐프로판올라민 (phenylpropanolamine), 마진돌 (mazindol), 디에틸프로페온 등이 포함된다. 이 계열의 약물은 시상하부의 신경말단에서 카테콜라민의 분비를 증가시켜 시냅스 절후 세포 (postsynaptic cell)의 α1-과 β1-아드레노 수용체를 활성화함으로써 식욕감퇴를 일으킨다.

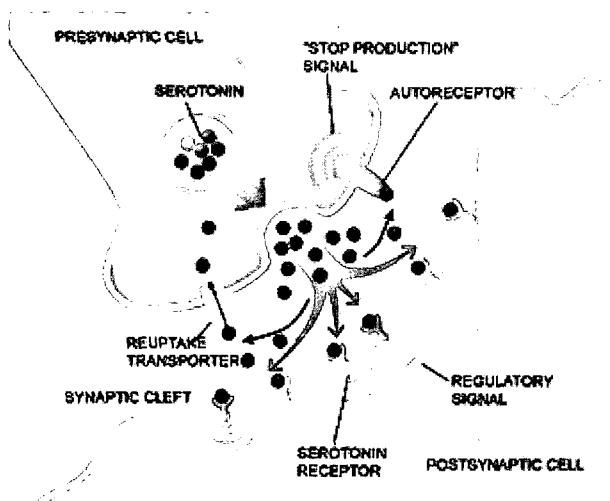
현재 펜터민과 페닐프로판올라민은 임상적으로 사용되고 있는 약물이다. 펜터민은 암페타민계 약물로서 중추신경 자극으로 인해 이차적으로 식욕억제효과를 나타내는 것으로 추측된다. 이 약은 1960년대부터 칼로리 제한과 함께 병용하여 단독치료 (monotherapy)로 사용되었으나 장기간 (long-term) 사용시에는 CNS 촉진작용이 있어 3개월 단기간 (short-term) 치료로 제한되어 사용하고 있다. 페닐프로판올라민은 혈관수축작용이 있어 비충열제거제 코감기 약의 주성분으로 사용되어 왔으나, 중추신경계에 식욕억제효과를 나타내어 비만치료에 사용되었다. 1982년 FDA에서도 비만치료의 보조요법으로 안전하고 효과적이라고 인정한 바 있으며, 국내에서는 약국에서 의사의 처방 없이 OTC (over the count)제품으로 판매되고 있다. 그러나 2000년 11월 FDA는 페닐프로파놀라민이 출혈성 뇌졸증 (hemorrhagic stroke)을 일으키는 심각한 부작용이 보고되자 스미스클라인비참 (SmithKline Beecham) 사(社)의 콘택-12시간® 샤타누가 (Chattanooga)사의 텍사트립 (dexatrim)® 등 페닐프로파놀라민이 들어 있는 모든 감기약과 다이어트약의 판매를 즉각 중지하도록 명령했다.

FDA는 개인 소비자들에게 페닐프로파놀라민이 출혈성 뇌출혈을 일으킬 위험은 매우 낮지만 매일 수백만 명이 페닐프로파놀라민이 함유된 감기약과 다이어트 약을 복용하고 있는 만큼 50대 이하의 사람들에게 나타나고 있는 200~500건의 출혈성 뇌졸증 원인이 페닐프로파놀라민 때문일 수 있

**Table 2.** Appetite suppressants approved by the US FDA for anti-obesity drugs

Drug group	Drug name	Trade name	DEA *	FDA approval
Noadrenaline releasers	Methamphetamine	Desoxyn	II	yes (warning box <sup>†</sup> )
	Amphetamine	Dexedrine	II	yes (warning box)
	Benzphetamine	Didrex	III	yes
	Phendimetrazine	Bontril PDM, Plegine, X-Trozine	III	yes
	Diethylpropion	Tenuate Dospan	IV	yes
	Phentermine	Adipex-P, Fastin, Obenix, Oby-Cap, Oby-Trim, Zantryl, Ionamin	IV	yes
Noadrenergic reuptake inhibitor	Mazindol	Sanorex	IV	yes
Noadrenergic agonists	Phenylpropanolamine	Dexatrim, Accutrim	OTC <sup>†</sup>	yes
SNRI	Sibutramine	Meridia	IV	yes

\*DEA: drug enforcement agency, <sup>†</sup>OTC: over the count. Ref) Nutrition 2000. 16: 953-960.



**Fig. 2.** Serotonin (red spheres) secreted by a presynaptic cell binds to receptors (shades of green) on a postsynaptic cell and directs the postsynaptic cell to fire or stop firing. The cell's response is influenced by the amount of serotonin in the cleft and by the types of receptors. Serotonin levels in synapses are reduced by two kinds of presynaptic molecules: autoreceptors (orange), which direct the cells to inhibit serotonin production, and reuptake transporters (yellow), which absorb the neurotransmitter (Ref: Int Clin Psychopharmacol. 1995; 10: 15-21).

다는 결정을 내리게 되었다고 언급했다. 그러나 현재 국내에서는 페닐프로파놀라민이 함유된 의약품이 약국에서 OTC 제품으로 사용되고 있는 실정이다.

식욕억제효과로 가장 먼저 사용되었던 암페타민은 의존성과 약물남용의 가능성 때문에 현재는 사용되지 않고 있다. 일본에서 식욕억제작용으로 허가를 받은 마진돌은 이미다졸(imidazole) 유도체로서 체중감소와 저칼로리 식이요법으로 체중감소가 이루어진 인슐린 민감성 환자에게 체중감소효과를 더욱 증가시킨다. 특히 마진돌은 약물에 반응하지 않는 고지능 상태의 프라더-윌리 증후군 (Prader-Willi Syndrome) 환자에게 주로 사용한다.

## 2) 세로토닌계 약물 (serotonergic agents)

세로토닌 (5-HT, 5-hydroxytryptamine)은 식욕조절, 특히 탄수화물을 섭취하려는 욕구를 조절하는데 관여하는 신경전달 물질이다. 세로토닌계 약물은 세로토닌의 분비를 촉진시키거나, 재흡수를 억제, 세로토닌 수용체를 자극함으로써 증추의 세로토닌 작용을 증가시켜 식욕을 억제한다. 펜플루라민, 멕스펜플루라민, 폴루옥세틴, 세트랄린 등이 이 약물에 속한다. 현재 펜플루라민, 멕스펜플루라민은 부작용이 심하여 현재 사용하지 않으며, 폴루옥세틴 (프로작, Prozac<sup>®</sup>)은 신경말단에서 세로토닌 재흡수를 억제하여 시냅스의 세로토닌 농도를 증가시킨다 (Fig. 2) (Baumann et al., 1995).

## 3) 아드레날린계-세로토닌계 약물병합 (adrenergic-serotonergic agent combinations)

아드레날린계-세로토닌계 약물병합은 작용기전이 다르기 때문에 첨가효과 (additive), 상승효과 (synergic)를 나타낸다. 펜플루라민과 펜터민의 복합처방 (fen-phen)은 식욕억제효과가 매우 좋았으나, 펜플루라민이 심혈관계 부작용을 일으키자 펜터민과의 조합 사용도 금지되었다. 세로토닌-노아드레날린 재흡수억제제 (SNRI; serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors) 시부트라민은 처음에 우울증치료를 목적으로 개발되었으나, 임상 II에서 실험 결과가 좋지 못해 회수되었고, 우울증 환자에게 체중감소효과가 나타나 비만치료제로 다시 주목받게 되었다. 결국 시부트라민은 상품명 메리디아 (Meridia<sup>®</sup>)로 1998년 11월 비만치료제로 승인 받게 되었다. 시부트라민은 SNRI 효과뿐 아니라 갈색 지방세포의  $\beta_3$ -아드레노 수용체를 항진시킴으로써 열 생산을 증가하여 에너지 소비를 상승시키는 두 가지 기전으로 체중감량효과를 나타낸다. 더군다나 멕스펜플루라민, 펜플루라민에서 보이는 심장이나 신경 계통의 심각한 합병증도 없는 것으로 나타났다.

## 4) 도파민계 약물 (Dopaminergic agents)

부프로프리온 (buproprion)은 우울증치료나 금연보조제로 사용되어 왔다. 도파민 재흡수를 억제하며 (노아드레날린 재흡수도 억제하는 듯하다) 세로토닌 재흡수 억제효과는 거의 없다. 쇠링풀라우 (Schering-Plough)사가 개발한 D1과 D5 도파민 수용체에 길항작용을 나타내는 도파민 길항제 에코피팜 (ecopipam)은 임상 II를 진행 중이다. 토피라메이트 (topiramate, 토파맥스<sup>®</sup>; Topamax<sup>®</sup>)는 1996년 간질약으로 FDA의 승인을 받은 바 있으며, 임상실험 결과 식욕감퇴효과를 가지는 것으로 나타나 대식증에 적용한 결과 효과적인 체중감소를 나타냈다. 이 약제는  $\text{Na}^+$ -채널 억제제로 억제신경 GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid)를 자극하고, 식욕을 자극하는 글루타메이트 (glutamate) 수용체를 억제한다. 토피라메이트는 현재 인간에 적용하기에 가장 효과적인 약물로 인정되고 있으며 존슨 & 존슨 (Johnson & Johnson)에서 비만치료제로 임상 III에 있는 상태다.

## 5) 히스타민계 약물 (Histaminergic agents)

히스타민 (histamine)의 수용체는 H1, H2, H3 세 가지가 있으나 식욕에는 H1과 H3이 관여하며 히스타민의 투여가 식욕을 감퇴시킨다. H1 수용체에 대한 길항제는 OTC 제품의 항알러지제로 널리 이용되고 있으나 졸음을 일으키는 부작용이 있어 비만치료제로 장기간 사용을 제한하고 있다. H3 수용체의 길항효과는 H1보다 크게 나타나지만, H3 수용체가 인간의 알콜중독행동 (dipsogenic behavior)에 관여된다는 보고가 있어 문제가 되고 있다 (Kraly et al., 1985). H3 수용체 길항제를 이용한 비만치료제로 GT-2061을 글리아테크 (Glia-tech)사에서 특허 등록을 했지만 (WO9511894, US5652258),

이 물질에 대한 비만치료효과가 분명히 밝혀지지는 않은 상태다.

#### 6) 칸나비노이드 (Cannabinoids) 길항제

칸나비노이드 (cannabinoid)는 인도대마초 *Cannabis sativa*인 마리화나 (marijuana)의 주성분이다. 대마초에는 적어도 400여개의 화학물질이 함유되어 있으며 이중 60개 이상이 칸나비노이드이고, 이들 중 주활성 성분은 테트라하이드로칸나비놀 (THC; tetrahydrocannabinol)이다. THC는 시상하부-뇌하수체-아드레날 축을 활성화하는 식욕촉진작용을 가지고 있다. 칸나비노이드 수용체 자극제로 가장 잘 알려진 천연물 제제는 아난다마이드 (anandamide)와 그 유도체다. 비만치료제는 아난다마이드 작용을 억제하는 CB1 길항제 (cannabinoid receptor antagonists)를 이용하여 당과 알코올의 흡수를 방해하고 최저의 음식과 물의 흡수를 조절하도록 한다. 사노피-신데라보 (Sanofi Synthelabo)사는 CB1 길항제인 SR-141716A (Arnone et al., 1997; Colombo et al., 1998)를 임상 II 단계로 진행 중에 있으며, 아벤티스 (Aventis), 글락소웰컴 (Glaxo-Wellcome), 머크 (Merck), 화이자 (Pfizer)사가 칸나비노이드 분야에 대해 연구 중이다.

### 2. 음식물 흡수억제제

#### 1) 지방 흡수억제제

지방 흡수억제제는 지방의 장내소화를 억제하거나 지방 분해 (lipolysis)를 증가 또는 지방신생성 (lipogenesis)을 억제하는 등 중간대사에 영향을 미쳐 장충과 피하충 사이의 지방분포에 영향을 미친다. 올리스태트 (tetrahydrolipostatin; 제니칼®)는 *Streptomyces toxytricini*에 의해 생성된 립스타틴 (lipstatin)의 유도체로서 호프만-로슈 (Hoffmann La Roche)사에서 개발된 비만치료제다. 위장관에서 지방 소화효소인 리파아제 (lipase) 작용만을 선택적으로 억제하여 섭취한 지방의 약 30% 정도를 흡수하지 않고 배설시킴으로써 체중감량을 유도한다. 올리스태트는 임상 시험에서 심각한 부작용은 관찰되지 않았으며 종전의 비만치료제가 뇌에 작용하여 식욕을 억제해 왔던 것과는 달리 위장관 내의 효소결합으로 작용을 나타내기 때문에 전신작용이 없다. 최근 연구는 올리

스태트의 주요 부작용인 가스방출, 지방변, 유상반점변 (oily spotting), 급성설사, 불규칙한 변과 지방설사를 줄이기 위해 셀룰로오스 (cellulose)를 첨가한 새로운 제형이 디자인 되고 있다 (호프만-로슈: WO0009122, EP1105122, 스미스클라인비참: WO0013667, EP1112063). 그 밖에 옥스퍼드 (Oxford Molecular, 영국)/Alizyme (캠브리지, 영국)에서 개발된 ATL-962 가 임상 I에 있다.

#### 2) 기타 음식물 흡수 억제제

이탄당분해효소 억제제 (disaccharidase inhibitor) 아카보스 (acarbose; Glucobay®)는 용량에 비례하여 영양소 흡수 장애를 일으켜서 칼로리 균형에 영향을 미친다. 최근, 당뇨병 환자에서 사용되고 있으나, 체중감량을 위한 소화, 흡수 억제제의 사용이 합리적이라고 결론 내리기는 아직 어려운 상태다.

### 3. 에너지 대사 촉진제

#### 1) 에페드린/카페인 병용요법 (Ephedrine/Caffeine)

에페드린/카페인 병용요법은 열발생 증가와 식욕억제 두 가지 효과를 나타낸다. 에페드린은 비충열제거제로 알려져 있으나 식욕억제작용이 있어 비만치료에 사용한다. 또한 에페드린은  $\beta_3$ -아드레노 수용체와 반응하여 열발생 효과를 나타내는데, 카페인, 테오필린 (theophylline)계 메틸크산틴 (methylxanthine)물질과 병용하게 되면 이 효과는 더욱 증대된다. 메틸크산틴에 의한 cAMP 포스파타아제 (phosphatase) 억제효과로 cAMP 농도가 증가함으로써 에페드린의 열발생 효과가 더욱 증대되는 것으로 여겨진다. 이와 같이 에페드린은 고유의 식욕억제작용과 테오필린계에 의해 더욱 증가된 열발생 작용에 의해 더욱 효과적인 체중감량을 일으키게 된다. *Citrus aurantium*에서 분리한 시네프린 (synephrine)도 이와 유사한 효과를 나타내고 있다. 그러나 에페드린은 졸음, 두통, 심계항진, 현기증, 진전 (振戰) 등의 부작용이 있어 비만치료제로 FDA의 공인을 받지 못하였다.

#### 2) 베타-아드레노수용체 작용제 ( $\beta$ 3-adrenoceptor agonists)

베타-아드레노 수용체 작용제는 교감신경계 아드레날린이  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  수용체에 작용하여 식욕을 억제하는 기전을 이용한

**Table 3.** Clinical experience with first-generation  $\beta$ -adrenoreceptor agonists

Compound	Efficacy	Side effects
BRL-26830	Thermogenesis and weight loss	Tremor
BRL-35135	Improved insulin sensitive and glucose tolerance	Tremor
ZD-7114	No thermogenesis	-
ZD-2079	Thermogenesis	Fidgeting
CL-316243	Increased insulin-mediated glucose disposal and fat oxidation in healthy lean subjects	None, but poor (10%) bioavailability

Ref) Int J Obes Relat Metab Disord. 1996. 20: 191-199, New Antidiabetic Drugs. London: Smith-Gordon; 1990. pp. 177-189, Int J Obes. 1995. 19: S41, Diabetes 1998. 47: 1555-1561.

약물이다.  $\beta$ 3- 수용체가 활성화 되면 지방이 축적된 내장에서 자유 지방산을 유리시키고, 지방과 당산화작용을 촉진시킨다 (Leonhardt et al., 1999). 이러한 효과는 식욕감퇴를 일으키기도 한다. 주로 갈색지방세포에 분포하여 열생성작용을 증가하고, 백색지방조직에서는 지방분해 (lipolysis)를 촉진시켜 지방세포의 크기와 지방분포 (distribution), 렙틴 (leptin) 분비 및 인슐린 저항성에 관여하는 것으로 생각되고 있다. 이 약물은 인슐린 민감성 환자의 비만을 개선하는 효과가 뛰어나므로, 항비만치료제보다 항당뇨병 치료제로의 가능성이 더 유망하다 (Table 3) (Arch et al., 1996; Smith et al., 1990; Toumou et al., 1995; Weyer et al., 1998).

현재 이 약물들은 초기개발단계에 있어 임상 효능 평가 중에 있는데, 1차 세대 약물에서 나타난 문제점은 설치동물에서 나타난 에너지 소비 증가 효과만큼 인간에게서 효과를 발휘하지 않는다는 점과,  $\beta$ 3-아드레날린성 수용체에만 특이적으로 작용하지 않고 다른 아드레날린성 수용체에도 작용하여 진전, 빈맥과 같은 부작용이 많이 나타난다는 점이다. 따라서 제약회사들은 인간의  $\beta$ 3-아드레노 수용체를 클로닝 (cloning)하여 인간 적용에 효과적인 작용제를 찾고 있다. 머크, 브리스톨마이어스스퀘어 (BMS; Bristol-Myer-Squibb), 화이자, 릴리 (Eli Lilly)사가 개발 중에 있고, 일본 다케다 (Takeda)사는 디아니혼 (Dainippon)사로부터 AJ-9677의 라이센스 권리를 받아 임상 I에 착수했으며, AZ-40140도 임상 도입단계에 있다. 글락소웰컴과 스미스클라인비행사도 개선된  $\beta$ 3-아드레날린성 작용제에 대해 관심을 나타내고 있다.

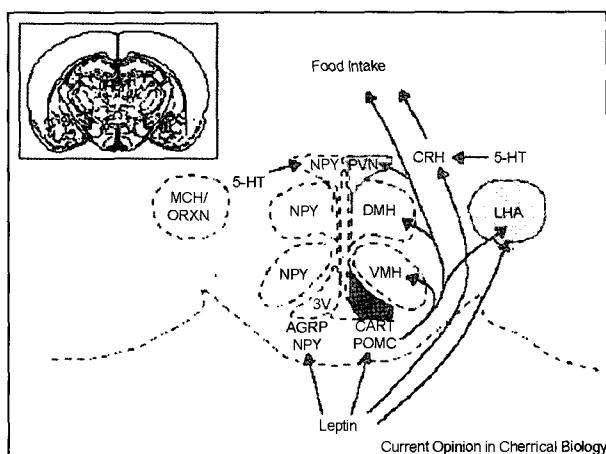
### 3) UCP-2, UCP-3 (Uncoupling proteins 2 and 3)

갈색지방세포에서 미토콘드리아의 에너지 대사에 관련된 단백질은 써모제닌 (thermogenin) 또는 탈공역단백질 (UCP; uncoupling protein)이다. 쥐와 같은 소(小)동물의 갈색지방조직에는 체내의 과다한 에너지를 열로 발산시키는 물질인 UCP-1이 있는데, 사람의 경우 태생기 이후에는 갈색지방조직이 퇴화해 버리기 때문에 큰 관심을 끌지 못하였다. 최근 UCP-1과 구조적으로 유사한 UCP-2, UCP-3이 사람에서도 발견되고 있어 트랜스제닉 마우스 (transgenic mouse)를 이용하여 이들 단백질의 기능을 연구하고 있다. UCP-2, UCP-3가 지방세포의 열발생을 증가하여 지방세포 무게를 감소시키는 효과를 측정하고 있고, 이들 단백질을 이용한 비만의 발생기전규명 및 치료법 개발에 큰 관심을 모이고 있다.

## 4. 호르몬 및 웨르타이드조절

### 1) 중추신경계작용 지방분포 웨르타이드

Fig. 3 (Van der Ploeg et al., 2000)에서 보는 바와 같이 식욕조절에 관계하는 웨르타이드들이 발견되었는데, 식욕을 감퇴시키는 렙틴과 식욕증가작용을 가진 뉴로펩타이드 (neuropeptide Y, 이하 NPY), 오렉신 (orexin) 등이 대표적인 물질이다.



**Fig. 3.** Color-coded coronal section through the rat hypothalamus (inset) and schematic outline of hypothalamic CNS pathways involved in the control of appetite and metabolism. Red arrows indicate an increase in food intake; green arrows indicate a decrease in food intake. The brown dashed line outlines the perimeter of this coronal view of the hypothalamus. \* 5HT, serotonin; ARC, arcuate nucleus; CRH, corticotrophin releasing hormone; DMH, dorsomedial hypothalamus; LHA, lateral hypothalamic area; PVN, paraventricular nucleus; VMH, ventromedial hypothalamus (Ref: Curr Opin Chem Biol. 2000. 4: 452-460).

### (1) 뉴로펩타이드Y (NPY; Neuropeptide-Y)

NPY는 시상하부에서 생산, 분비되는 36개의 아미노산으로 구성된 웨르타이드이다. 강력한 식욕항진작용이 있으며, 교감신경계의 억제에 의한 에너지 소비 감소효과 그리고 리포단백 (lipoprotein) 리파아제 활성화에 의한 지방축적작용을 가지고 있다. NPY는 Y-5와 Y-1 수용체에 결합하여 작용을 나타내기 때문에 수용체에 대한 길항제를 개발하여 NPY의 작용을 억제하고 음식섭취를 줄이는 효과를 나타낸다 (Table 4) (Wieland et al., 1998; Kanatani et al., 1996; Criscione et al., 1998). 현재 연구 개발자들은 NPY 길항제의 물질을 규명하는데 집중하고 있다.

### (2) MCH (Melanin-concentrating hormone)

MCH는 경골어류에서 분리되어 피부착색에 관계하는 호르몬으로 알려져 왔다. 1990년대 MCH의 식욕조절에 관련된 연구가 이루어졌고, 1999년 식욕촉진작용이 있음이 밝혀졌다 (Tritos et al., 1999). 식욕에 관련된 MCH를 함유하는 신경세포에 렙틴 수용체가 존재하는 것으로 보아, 렙틴이 MCH 조절 요소라고 여겨진다. 최근에 시상하부에서 MCH와 친화적으로 결합하는 SLC-1 (somatostatin-like receptor) G-단백질 결합 (G protein coupled) 수용체가 발견되었으며, SLC-1 길항제가 비만치료제 개발 가능성성을 제시하고 있다.

### (3) 갈라닌 (Galanin)

식욕조절과 영양균형에 관여하는 단백질로 갈라닌 (galanin) 안티센스의 반복 투여가 체중감소를 일으켰다는 보고가

**Table 4.** New therapeutic peptides for obesity which affect central nervous system

Compound	Company	Structure Reference	Action
Axokine®	Regeneron	US 5780600	CNTF analogue
BIBO 3304	Boehringer Ingelheim	Reference 13	NPY-1 antagonist
1229U91 (GW1229)	Banyu/Glaxo	Reference 14	NPY-1 antagonist
Benzylamines substitute	Neurogen	US5985873	NPY-1 antagonist
dihydropyridines, dihydropyrimidones	Bristol-Myers Squibb	US5554621, 5668151, 5889016, 6001836	NPY-1 antagonist
L-152804	Banyu		NPY-5 antagonist
CGP 71683A	Novatis/Synaptic	Reference 15	NPY-5 antagonist
Spiro-indolines	Banyu/Merck	WO00/27845	NPY-5 antagonist
Imidazolones	Bristol-Myers Squibb	US6054590, 6063934, 6096745	NPY-5 antagonist
amides and (thio) alkoxyamides	Bayer	US5939462, 6048900	NPY-5 antagonist
Diarylindazoles	Neurogen/Pfizer	US6121260	NPY-5 antagonist
Tricyclics	Synaptic	US6124331	NPY-5 antagonist
Spiropiperidines	Merck	WO99/64002	MC4R agonist
Isoquinolines	Trega	US6127381	MC4R agonist

Ref) Br J Pharmacol. 1998. 125: 549-55, Endocrinology 1996. 137: 3177-82, J Clin Invest. 1998. 102: 2136-2145.

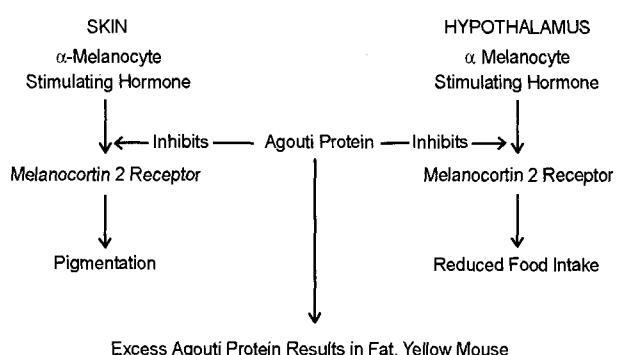
있었다 (Kalra et al., 2000). 개발과정과 타겟 수용체가 분명히 밝혀지진 않았지만, 브리스톨마이어스큐브, 뉴로젠 (Neurogen), 시냅틱 (Synaptic)사가 비만치료제로 갈라난 길항제를 연구하고 있다.

#### (4) 오렉신 (Orexins; orexigenic peptides)

미국 과학자들에 의해 새로운 식욕자극 호르몬이 발견되었다 (Sakurai et al., 1998). Orexin-A와 orexin-B로 명명된 이 두 가지 호르몬은 두뇌의 '식욕'을 관장하는 부위에서 분비되며, 이를 내대뇌경맥 (icv; internal cerebral vein)으로 주사했을 때 식욕을 증가시키는 결과를 나타냈다. 오렉신의 식욕 자극효과를 억제하기 위하여 orexin-A에 대한 항체와 OX1 (orexin-1) 수용체 길항제 (SB334867)를 개발하여 항비만 효과를 유도하는 약물이 개발되고 있다. 오렉신은 orexin-A의 효능이 orexin-B 보다 우수한 결과를 나타내고 있지만, NPY를 이용한 식욕억제효과 보다는 낮게 나타난다. 제약회사들은 OX 수용체에 대하여 길항작용을 나타내는 약물을 비만치료제로 개발하고 있다.

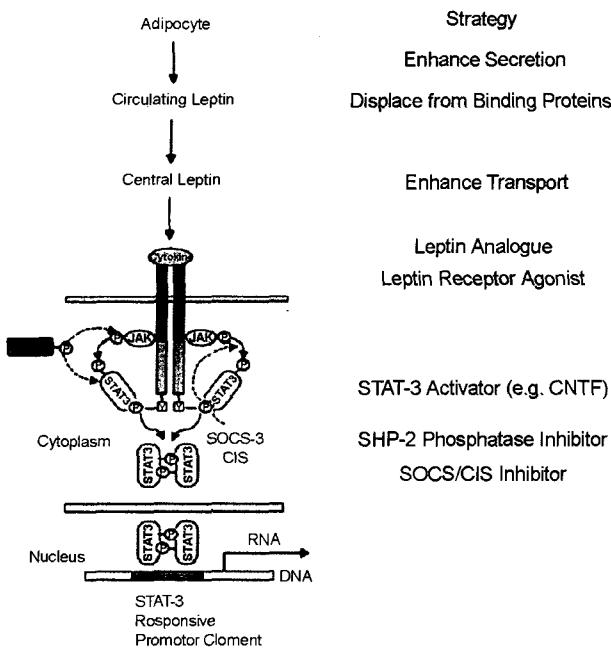
#### (5) 멜라노코르틴 (melanocortins)과 아고티 (agouti) 단백질

멜라노코르틴 (melanocortin)은 아드레노코르티코트로피 호르몬 (adrenocorticotrophic hormone), 베타-엔돌핀 ( $\beta$ -endorphin),  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -MSH를 만드는 전구체 프로파오멜라노코르틴 (POMC; pro-opiomelanocortin)에서 유도되는 웹타이드로 중추와 말초에 넓게 퍼져 있으며, 식욕억제작용과 에너지 소비 증가효과가 있다. 멜라노코르틴은 멜라노코르틴 수용체 MCR (melanocortin receptor)를 자극하여 효과를 나타내는데 이러한 작용과정을 이용하여 비만치료제의 개발이 이루어지고 있다. 지금까지 MTII (Melanotan II)와 NDP-MSH 물질이 개



**Fig. 4.** The model of obesity induced by overproduced agouti protein. Agouti proteins are normally secreted only in hair follicle. They stimulate the production of eumelanin and inhibit the binding of alpha-MSH to melanocortin-4 (Ref: Ind J Pharmacol 1999. 31: 388-403, Regul Pept. 2003. 114: 79-86).

발되었는데 이들 약물은 각각 MC-4R와 MC-2R에 선택적으로 작용하여 식욕억제작용을 나타낸다. 특히 MTII의 MC-4R에 대한 식욕억제효과는 약물 복용 1주일 후에도 체중이 다시 증가되는 현상이 발견되지 않아, 장기적으로 에너지 대사 항상성을 조절하는 비만치료제 개발로 기대된다. 또 머크사는 MCR의 작용제 스피로피페리딘 (spiropiperidine) 유도체의 물질규명에 특허를 등록하였다 (WO9964002, EP1085869). 아고티 단백질은 MC-3R, MC-4R 길항제로 MCH나 MSH-유사 리간드에 의한 MCR 결합과 adenylate cyclase 활성에 대해 길항한다 (Fig. 4) (Kulkarni et al., 1999). 아고티 단백질의 주입이 비만을 일으키는 현상을 이용하여 아고티와 상동성 (homology)를 가진 아고티-관련 단백질 (AgRP; agouti-related protein)을 만들어 식욕증가와 비만을 유도함으로써, MCR과



**Fig. 5.** Potential sites of intervention for anti-obesity drugs in the leptin pathway. The illustration depicts the long form of the leptin receptor. Upon leptin binding, the associated JAK kinase phosphorylates itself, the leptin receptor, and STAT3 (after it binds to the phosphorylated leptin receptor). SOCS-3 and possibly CIS are activated by leptin and prevent activation of STAT3. Inhibitory influences on leptin signalling are shown by dashed lines (Ref: Pharmacol Ther. 2001; 89: 81-121).

의 주요 결합부위를 찾고 있다. 글락소웰컴사는 MC-1R에 대한 특이적인 길항작용의 아고티 단백질을 보고하였다.

#### (6) 렙틴 (Leptin)

렙틴은 지방세포의 *ob (obes)* 유전자에서 분비되는 사이토카인과 유사한 146개의 아미노산으로 구성된 펩타이드다. 비만인에게 렙틴 농도가 높은 것이 알려지면서 비만증에 대한 렙틴의 저항성이 연구되었다. 렙틴은 지방세포에서 분비되어 시상하부의 음식섭취를 강력하게 자극하는 NPY의 생성을 억제하고, 멜라노코르틴의 생성·분비를 증가시켜 식욕을 감소시키는 작용을 가지며, 지방량에 따라 신호를 전달하여 음식섭취와 에너지 소모의 에너지 균형을 유지하게 하는 역할을 담당 한다. 이러한 렙틴의 작용이 새로운 비만치료제로써 주목받게 되었다.

릴리사의 LY355101 (Brown-Augsburger et al., 2000)는 렙틴 수용체에 작용하는 재조합 항비만단백질을 개발 중이며, 암젠 (Amgen)사도 렙틴과 관련된 펩타이드를 연구하고 있다. 최근엔 렙틴 수용체에 대한 작용제를 비(非)펩타이드 약물로 개발하여 약물전달의 한계성을 극복하려는 움직임이 있다. 이는 수용체 자체를 자극하는 펩타이드성 물질이 아니라 렙틴 수용체로부터 자극이 전달되는 신호전달체계 (signal

transduction pathway)에 관련된 물질을 타겟으로 정하여 렙틴 작용을 조절하는 물질을 개발하는 방법이다. Fig. 5 (Clapham et al., 2001)는 렙틴 수용체의 JAK-STAT 신호전달과정과 이를 이용하여 개발할 수 있는 렙틴 작용 조절물질들을 나타낸 그림이다. 현재는 렙틴 활성화를 억제하는 물질 SOCS-3 (suppressor of cytokine signalling-3)과 CIS (cytokine-inducible SH2-containing protein)가 유망한 항비만치료제의 타겟이 되고 있는데, SOCS-3와 CIS에 대한 억제제를 개발하여 렙틴의 신호전달을 증대 (amplify)하는 방법이다. 이러한 치료제의 단점은 JAK, STAT, 포스파타아제, 사이토카인 신호조절 인자의 작용이 렙틴 수용체에서만 선택적으로 작용하는게 아니므로 알려지지 않은 부작용을 유발할 수 있다는 점이다. 레게논 (Regenon)사가 개발한 악소킨 (Axokine<sup>®</sup>)은 렙틴에 의한 STAT 활성화를 유도하는 CNTF (ciliary neurotrophic factor)와 관련된 펩타이드로 렙틴에 대하여 반응하지 않았던 동물에서 좋은 결과를 나타내었으며, 예비실험에서 당뇨병과 비만 치료에 체중감소효과를 보였다. 렙틴 시스템과 렙틴 저항성을 이용한 비만치료제의 개발은 매우 유망하게 평가받고 있다. 현재 기술로서는 렙틴 수용체 자체에 대한 약제 개발이 부작용을 줄이고 효과적인 비만치료제로 기대되고 있으며, 신호전달과정 조절물질 개발은 아직 극복해야 할 점이 많다.

#### 2) 비중추신경계작용 펩타이드

##### (1) 봄베신 (bombesin)과 GRP (gastrin-releasing peptide; Cholecystokinin; CCK)

최근 미주신경의 구심성 신경 섬유에 작용하여 포만감을 주는 봄베신, 콜레시스토ки닌 (cholecystokinin; 이하 CCK) 체장성 글루카곤 (pancreatic glucagon)과 같은 펩타이드계 약물이 밝혀져 비만치료에 도움이 되고 있다. 봄베신은 봄베신 개구리 *Bombina bombina*와 *Bombina variegata*의 피부에서 분리된 14개의 아미노산으로 구성된 펩타이드다. 봄베신은 가스트린과 위산의 분비를 자극하는 강력한 물질이며, 가스트린-방출펩타이드 (gastrin-releasing peptide; 이하 GRP)인 CCK, 세크레틴, 체장폴리펩타이드 (pancreatic polypeptide), 인슐린, 글루카곤 (glucagon) 및 위액제 펩타이드 분비를 자극하고 위장관의 운동성과 체장 효소의 분비를 촉진한다. GRP는 봄베신과 매우 유사한 생물학적 활성을 가지고 있는데 최근 GRP를 사람에게 정맥주사하여 음식섭취의 현저한 감소효과가 증명되었다. 봄베신은 CCK 농도를 높임으로서 효과를 나타내는데, 위장관 호르몬 CCK는 미주신경을 자극하여 포만감을 유도하고 음식섭취를 감소시킨다. 따라서 봄베신 수용체 작용제가 강력한 비만치료제로 기대된다. GRP의 작용을 이용하기 위해 유사체를 개발중에 있으며 실험적으로 적용되고 있으나 임상적인 데이터가 아직 발표되고 있지 않다. 글락소웰컴과 에보트 (Abbott)사는 CCK-A 수용체 길항제를

이용해 임상 단계에 적용하고 있다. 또 최근 기술은 CCK 분해를 줄임으로써 CCK 활성을 조절하려는 시도가 진행 중이다.

이들 웨타이드는 동물과 사람에서 많은 연구가 시도되고 있으나 아직까지는 부작용이 많은 것으로 나타나고 있다. 부작용을 줄인 효과적인 약제가 개발된다면 시상하부의 식욕 조절시스템조절에 영향을 미치지 않고, 포만감을 조절할 수 있는 약제 선택의 폭이 넓어질 것이다.

#### (2) GLP-1 (Glugagon-like peptide-1)

음식섭취에 자극을 받아 장관에서 분비되는 글루카곤은 농도 비례적으로 음식섭취를 감소시킨다. 글루카곤의 조각(6~29개의 아미노산)인 GLP-1 역시 위장관 운동을 억제하고 포만감을 유도하여 식욕감퇴를 일으킨다. GLP-1은 다른 신경 웨타이드 NPY, 렙틴, 코티코트로핀 분비요소(corticotropin-releasing factor)와도 상호작용하며, 산소 소비(oxygen consumption)와 에너지 소비를 증가시킨다. 연구자들은 GLP-1 수용체 찾는데 집중하고 있는데, 현재 아밀린(Amylin)사에서 GLP-1 작용제 exendin4를 개발하여 인간에 적용하고 있다.

#### (3) 엔테로스태틴(Enterostatin)

지방 흡수 후에 소장에서 분비되는 펜타 웨타이드로 강력한 식욕억제작용을 일으킨다. 인간의 비만증은 엔테로스태틴계(enterostatin system)의 이상 조절에 기인한 것으로 생각되어 이에 관련된 약물을 개발하고 있다.

#### (4) GIP(Gastric inhibitory polypeptide)

지방이 풍부한 식사를 하게 되면 심이지장으로부터 GIP라는 호르몬이 분비된다. 일본 교토대학교(Kyoto University) 유타카 세이노(Yutaka Seino) 팀과 공동연구원들은 GIP라는 물질이 지방세포의 GIP 수용체에 결합하면 혈액 중의 지방을 쉽게 흡수하도록 도와준다는 사실을 발견하였다(Miyawaki et al., 2002). 따라서 GIP와 GIP 수용체의 결합을 억제하여 지방 흡수를 억제한다면 항비만효과를 가질 수 있다.

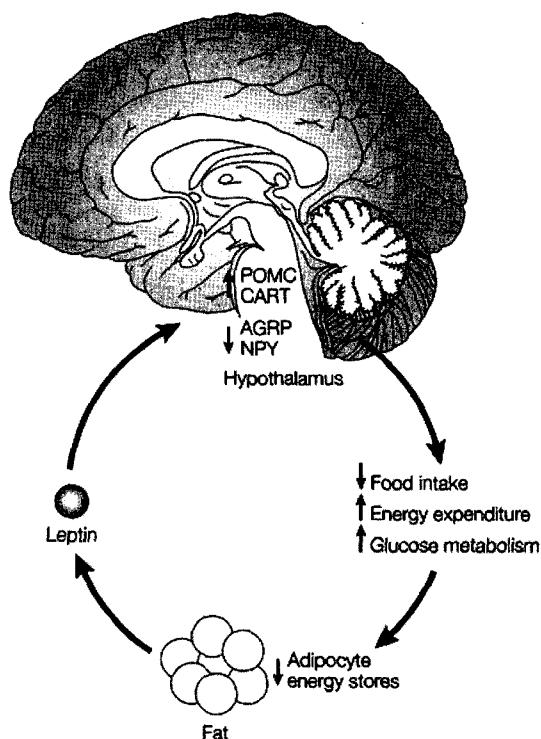
#### (5) 기타

그 밖에도 그렐린(ghrelin)이라고 명명한 식욕조절 호르몬이 1999년 일본 국립심혈관연구소에서 처음 발견되어 지금 까지 100편 이상의 관련 논문이 쏟아져 나오고 있다. 28개의 아미노산으로 이루어진 그렐린은 초기에 성장촉진호르몬으로 생각되었으나 위에서 생산·분비되어 혈액을 통해 뇌로 전달돼 배고픔을 느끼게 한다는 사실이 밝혀졌다. 현재 일본 과학자들은 수술, 애이즈, 암, 심장병으로 식욕이 크게 떨어져 있는 환자에게 그렐린을 투여해 생존율을 끌어올리려 하고 있다. 또한 위에서 그렐린이 적게 분비되도록 하는 약물을 찾아 비만억제제로 개발하려는 시도가 이루어지고 있다.

최근 지방세포에서 분리된 Acrp30이라는 단백질의 특정부위 gAcrp30이 혈액을 따라 순환하면서 체내 지방산이 균육

에서 빨리 소모되도록 촉진하는 작용을 나타낸다고 미국 화이트헤드 연구소(Whitehead Institute)와 진셋(Genset)사는 발표했다(Fruebis et al., 2001). 이러한 작용이 체내 지방축적을 방지할 수 있어 새로운 비만치료 단백질 개발의 가능성을 제시하였다. 또 진셋사는 지방조직에서 생성된 Famoxin이라는 단백질이 체중을 조절하고 지질의 이화작용에 영향을 미치는 주요 성분임을 밝혔다.

덴마크의 노보 노디스크(Novo Nordisk)사는 비만 렛트의 뇌에는 정상 렛트에 비해 유전적으로 CART(cocaine and amphetamine regulated transcript)라는 웨타이드 수치가 매우 낮다는 것을 발견했다. 이 물질은 렙틴과 NPY와 반응하여 식욕 및 포만감을 유도하는 작용을 가지고 있다. 즉, 지방세포가 생산하는 렙틴은 뇌내의 CART 수치 증가를 유도하며 CART는 포만감을 주고 음식섭취를 중지하도록 하는 신호를 보내고, 반대로 지방세포가 줄어들면서 수치가 낮아진 렙틴은 뇌속의 NPY 농도를 높여 식욕을 증가하는 방식으로 지



**Fig. 6.** The regulation of adipocyte and leptin. Leptin has a function to maintain constant level of fatty acid by feedback mechanism. Up-regulated fatty acid causes increase of leptin level and thereby, increase in the expression of POMC and CART with inhibition of NPY and AGRP. This subsequently decreases the intake of food and increases the consumption of glucose metabolism and energy expenditure and causes the low level of energy in adipocyte. \* AGRP, agouti-related protein; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; NPY, neuropeptide Y; POMC, pro-opiomelanocortin (Ref: Nature 1998. 393: 72-76, Cell 2004. 23: 337-350).

**Table 5-1.** Status of new anti-obesity drugs in development

Drug name	Leading Corporation	Development Status
Axokine	Regeneron	Phase III
Glucagon peptide-1	Amylin	Phase II
p57	Phytopharm, Pfizer	Phase II
Ecopipam	Schering-Plough	Phase II
Leptin	Amgen	Phase II
GW427353	GlaxoSmithKline	Phase II
Human steroid hormone analogue	Supergen	Phase II
RF-1051	Supergen	Phase II
SB418790	GlaxoSmithKline	Phase I/II
Leptin (second generation)	Amgen	Phase I
Lipase inhibitor	Alizyme	Phase I
Gl 181771	GlaxoSmithKline	Phase I
1426	Aventis	Phase I
Corticotropin releasing factor	Lily, Neurocrine, Janssen, Dupon	Pre-clinical
Galanin antagonist	Neurogen, Synaptic	Pre-clinical
Melanocortin (MC-4)	Trega, Pharmocopia Novatis, Millennium, Roche, Amgen	Pre-clinical
Neuropeptide Y inhibitor	Aguron, Synaptic, Novatis Neurogen, Pfizer	Pre-clinical

**Table 5-2.** Obesity drug candidates recently at Phase II or beyond

Compound	Stats	Made of Action	Company
Mazindol	Marketed	Adrenergic agonist	Novartis
Orlistat	Marketed	Lipase inhibitor	Hoffmann La Roche
Sibutramine	Marketed	SNRI	Knoll
Posatirelin	Phase III	Thyrotropin-releasing hormone analogue	Dainippon
Sertraline	Phase III	SSRI	Pfizer
Topiramate	Phase III	GABA agonist, glutamate antagonist, sodium-channel blocker	Johnson&Johnson
SR141716	Phase III	Cannabinoid antagonist	Sanofi-Synthelabo
Bupropion	Phase II	Dopamine reuptake inhibitor	Glaxo-Wellcome
Enterostatin	Phase II	unknown receptor	AstraZeneca
Linititript	Phase II	CCK-A antagonist	Sanofi
Pegylated leptin	Phase II	Anorectic	Hoffmann La Roche
AD 9677	Phase II	$\beta$ 3-adrenergic agonist	Dainippon

방세포의 양과 신경펩타이드들이 작용하게 된다 (Fig. 6). 과학자들은 렙틴과 NPY를 포함하여 CART 펩타이드가 향후 비만치료제로 사용될 수 있는 강력한 후보물질이라고 네이처 (Nature) 과학전문지에서 주장하고 있다 (Kristensen et al., 1998).

참고로 Table 5는 현재 개발 중인 비만치료제의 신약현황 (Table 5-1)과 임상 II 이상의 단계에 있는 비만치료제 후보물질 (Table 5-2)을 나타내었다.

### 최신 비만치료제의 개발 특징

비만치료제의 기술은 식욕억제에 관여하는 신경물질과 지방대사율에 관련된 물질을 중심으로 개발되어 왔다. 중추신경계에 작용하는 모노아민류, 칸나비노이드류, 신경펩타이드류와 말초에 작용하는 베타3-아드레노수용체와 UCP류가 개발의 중심이 되어 왔다.

1990년 중반에 렙틴이 발견되고 obes (ob) 유전자와 당뇨병 diabetes (db) 유전자가 분리되면서 드디어 비만치료 연구가 생명공학기술을 이용한 비만치료제 개발로 활용되었다. 특히

지방세포 증가에 따른 렙틴 분비 증가가 시상하부의 NPY의 생성을 억제하고 멜라노코르틴의 생성 및 분비를 증가시켜 식욕을 감소시키는 작용이 밝혀지면서 렙틴 및 멜라노코르틴 작용제 등이 가장 주목받게 되었다. 또, 최근에는 혈액과 뇌의 장벽을 형성하는 세포들에 렙틴 수용체와 유사하지만 크기가 작은 OBR-A라는 수용체가 발견되었는데 과학자들은 이 수용체가 렙틴을 뇌로 운반하는 역할을 하고 있을 것으로 추측하고 있으며 만약 그 가설이 확인된다면 OBR-A 유전자의 돌연변이가 렙틴 저항성 환자들이 왜 높은 농도의 렙틴을 가지고도 비만에 걸리는지를 설명해줄 것이며 비만증의 원인을 규명해낼 수 있을 것이다.

미래의 약물로 손꼽히고 있는 비만치료제는 1) 렙틴 2) NPY 길항제 3) MC-R 4)  $\beta$ 3-아드레노수용체 작용제 5) GRP, CCK 등이다. 최근의 연구는 생명공학기술을 이용하여 체중조절 웹타이드 물질을 타겟으로 하는 약물을 개발하는 특징으로 발전하고 있으며, 더 나아가 이를 작용을 나타내는 수용체 신호전달을 억제하거나 중대시킴으로써 보다 선택적이고 효과적인 치료제 개발을 시도하고 있다. 특히 많은 신경 웹타이드 수용체들은 신호전달경로가 많이 연구된 seven-membrane G 단백질 결합구조를 가지고 있어서 이를 타겟으로한 비만치료제 개발이 유망하다.

약물개발에 있어 문제점은 다양한 시상하부 신경웹타이드 수용체 중에서 타겟을 선정하기가 어렵다는 점이다. NPY를

발견하고 이에 대한 NPY 수용체 길항제를 개발했으나 실제 연구 결과가 예상치 보다 좋지 못했으며, 연구된 위장관 웹타이드 중 CCK 작용제도 아직 체중감량효과가 기대에 못 미치고 있다. 이러한 결과는 발견된 새로운 웹타이드의 주효능을 나타내는 문자 위치를 결정하는데 어려움이 있는 것으로 지적되고 있다. 그 밖에, GLP-1 웹타이드는 작은 문자로 이루어져 있어 모방해 내기가 기술적으로 어려운 상태이며, 엔테로스태틴 수용체도 비만치료제의 타겟으로 물질규명이 이루어지지 못한 상태다.

이와 같이 새롭게 발견되는 식욕조절 관련 웹타이드가 과연 안전하고 효과적인 비만치료제로 사람에게 사용될 수 있을지를 결정하기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 수행되어야 한다. 1) 식욕조절이나 체중조절을 나타내는 웹타이드들을 전신 투여 (정맥주사)했을 때 작용 경로 (pathway)를 규명하는 일과, 2) 이러한 작용기전에 영향을 미치는 선택적인 경구용 생체이용물질을 개발하는 일 그리고 3) 안전하고 효과적인 방법으로 투여된 작용제의 효과가 생체내 작용과 비슷하게 나타나는지를 결정할 일들이 남았다.

국내 기술의 주요 특징은 천연물을 이용한 비만치료제 개발이 이루어지고 있다는데 있다. 천연물에 관해 축적된 임상정보를 바탕으로 테스트된 결과들이 항비만 효과를 발표하고 있는데, 물질규명까지 이루어진 예가 인삼에서 추출한 파낙시논A (panaxynone-A)이다. 민간요법으로 이미 사용되었던

**Table 6.** Selected list of candidate genes for human obesity

Gene*	Phenotype	Chromosomal location	References†
ASIP	obesity	20q11.2~q12	Michaud et al., 1997
CPE	obesity	4q28	Hall et al., 1993
LEP	obesity	7~q32	Geffroy et al., 1995
LEPR	obesity	1~p31	Tartaglia et al., 1995
TUB	obesity	11p15.4~p15.5	Klyen et al., 1996
UCP1	energy balance	4q31	Cassard et al., 1990
UCP2	energy balance	11q13	Fleury et al., 1997
UCP3	energy balance	11q13	Solanes et al., 1997
MC3R	feeding behavior	20q13	Magenis et al., 1994
MC4R	feeding behavior	18q21.3~q22	Huszar et al., 1997
POMC	obesity (leptin levels?)	2p23.2	Mountjoy and Wong, 1997
NPYR5	appetite regulation	4q31~q22	Nakamura et al., 1997
MSTN	skeletal muscle growth	2q32.1	McPherron and Lee, 1997
CCKAR	satiety	4p15.1	Huppi et al., 1995
TNFA	obesity	6p21.3	Norman et al., 1995
PPAR- $\gamma$	Adipocyte differentiation	3p25	Chawla et al., 1994
ADRB3	adipocyte differentiation	8p11.2~p12	Mitchell et al., 1998

\* ASIP, agouti signaling protein; CPE, carboxypeptidase E; LEP, leptin; LEPR, leptin receptor; TUB, tubby; UCP, uncoupling protein; MCR, melanocortin receptor; POMC, pro-opiomelanocortin; NPYR, neuropeptide Y receptor; MSTN, myostatin (also called growth differentiation factor); CCKAR, cholecystokinin A receptor; TNFA, tumor necrosis factor; PPAR- $\gamma$ , peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ ; ADRB3, beta-3-adrenergic receptor. Ref) Science. Vol 280. 29 May 1998. 1374-1377p

천연물을 이용하는 약물 개발 기술은 부작용이 적어 안전한 비만치료제를 개발할 수 있다. 국내에서는 천연물질 활성의 주 성분물질을 규명하여 체중조절물질을 활성화시키거나 신호전달을 차단하는 분자수준에서 약물의 타겟을 찾으려는 움직임이 일고 있다.

최신 비만치료제 개발의 특징은 두 가지 방향으로 이루어지고 있다. 첫째, 비만에 관련된 신경계 약물 연구에서 지방세포에 대한 연구로 방향이 전환되고 있다는 점이다. 지방조직이 단순히 에너지를 저장하는 수동적인 조직이 아니라 다양한 호르몬과 성장인자, 사이토카인 등을 분비하는 내분비기관으로 인식되어짐에 따라 지방세포에서 분비되는 물질(adipsin, 웹틴, 앤지오텐시노겐 (angiotensinogen), TNF- $\alpha$ , 유리지방산 등)과 지방세포의 전사조절인자 (PPAR- $\gamma$ , C/EBP- $\alpha$ , 그리고 C/EBP- $\beta$  등)가 비만치료제의 타겟으로 등장했다. 이러한 연구는 식욕조절에 관련된 중추신경물질을 이용하는 비만치료제와는 달리 비만치료의 안전성 (safety)을 늘리고, 직접적으로 지방세포 성장을 방해하는 효능성 (efficacy)을 지닌 약제 개발을 기대하고 있다. 둘째, 비만을 유전적 질환으로 해석하여, 비만에 걸리기 쉽게 하는 인간 유전자를 확인 (Table 6) (Comuzzie et al., 1998)하고 이러한 유전자 발현을 조절하는 약제를 개발하는 방향으로 이루어지고 있다는 점이다. 지금까지 보고된 인간 유전자 지도를 비만에 중점을 두고 스캐닝 (scanning)하는 작업이 현재 진행 중이며, 비만유전자에 관한 연구는 더욱 가속화될 전망이다. 유전적인 접근에 의한 비만치료제의 개발은 비만에 관련된 유전자를 확인하여 유전자 발현을 조절하는 전사인자나 타겟 유전자에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 주입하여 항비만 효과를 나타내는 기술이 중심을 이룰 것이다.

## 결 론

21세기의 의약품개발의 특징은 치료제 중심에서 벗어나 인류의 생활양식을 개선하는 신약들 (lifestyle drugs)의 등장이다. 이런 신약들은 소비자들의 육체와 정신의 쇠퇴를 늦추어 주거나 일시적으로 멈추어 줌으로써 일상생활의 활력까지 넣어 줄 수 있기 때문에 엄청나게 큰 새로운 수요를 창출하여 2000년대 초의 세계의 약품시장규모는 마침내 연간 3천억 달러에 이를 것으로 전망하고 있다. 현재 출품되거나 개발중인 신약에는 폭발적인 매출고를 올리고 있는 발기제 비아그라를 비롯하여 비만치료제, 대머리용 발모제와 주름살제거제, 기억상실증치료제, 요실금치료제까지 매우 다양하다. 이 중 특히 비만치료제는 체중과 관련이 있는 성인병들이 당뇨병, 심장질환, 관절염 등의 발생률을 낮춰줄 것이여서 더욱 높은 관심을 표시하고 있다.

비만치료제의 개발은 체중을 조절하는 유전자와 이와 관

련된 웹타이드들이 발견되면서 유전자 재조합기술을 접목하여 다양하게 개발될 수 있다. 그러나 아직 현재의 기술이 동물 모델에서 밝혀진 효과가 인간에게 나타나지 않는 경우가 다소 관찰되고 있다. 비만증은 유전적 요인이 있는 사람이 환경적인 행동요소와 상호작용 결과에 따른 복잡한 형질로 나타나기 때문에, 어느 한 인자에 대한 연구로 비만의 병리과정을 완전히 규명할 수는 없을 것이다. 따라서 인체에 대한 비만의 연구가 체중조절과 에너지 균형을 조절하는 신경회로, 다양한 웹타이드들의 작용기전 뿐 아니라 환경에 반응하는 인간의 많은 변이 등 여러 가지 환경적 요인이 충분히 고려되어야 한다는 의견이 나오고 있다.

## REFERENCES

- Arch JR, Wilson S. Prospects for beta 3-adrenoceptor agonists in the treatment of obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20: 191-199.
- Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot MH, Poncelet M, Soubrie P, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 132: 104-106.
- Baumann P, Rochat B. Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a look behind the mirror. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 10: 15-21.
- Bray GA. A concise review on the therapeutics of obesity. *Nutrition* 2000; 16: 953-960.
- Brown-Augsburger P, Masnyk M, Santa P, Gingerich RL, Bowsher RR. An immunoabsorption strategy to produce specific anti-sera against analogs of human proteins: development of sensitive and specific radioimmunoassays for two analogs of human leptin. *J Pharm Biomed Anal.* 2000; 23: 687-696.
- Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, et al. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol* 1998; 33: 126-130.
- Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374-1377.
- Clapham JC, Arch JR, Tadayyon M. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacol Ther.* 2001; 89: 81-121.
- Criscione L, Rigollier P, Batzl-Hartmann C, Rueger H, Stricker-Krongrad A, Wyss P, et al. Food intake in free-feeding and energy-deprived lean rats is mediated by the neuropeptide Y5 receptor. *J Clin Invest.* 1998; 102: 2136-2145.

- Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337-350.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
- Kalra PS, Dube MG, Kalra SP. Effects of centrally administered antisense oligodeoxynucleotides on feeding behavior and hormone secretion. *Methods Enzymol*. 2000; 314: 184-200.
- Kanatani A, Ishihara A, Asahi S, Tanaka T, Ozaki S, Ihara M. Potent neuropeptide Y Y1 receptor antagonist, 1229U91: blockade of neuropeptide Y-induced and physiological food intake. *Endocrinology* 1996; 137: 3177-3182.
- Kraly FS, Simansky KJ, Coogan LA, Trattner MS. Histamine and serotonin independently elicit drinking in the rat. *Physiol Behav*. 1985; 34: 963-967.
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72-76.
- Kulkarni SK, Kaur G. Obesity: An insight into its neurochemical basis and treatment. *Ind J Pharmacol*. 1999; 31: 388-403.
- Leonhardt M, Hrupka B, Langhans W. New approaches in the pharmacological treatment of obesity. *Eur J Nutr*. 1999; 38: 1-13.
- Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Iida M. Neural regulation of blood pressure by leptin and the related peptides. *Regul Pept*. 2003; 114: 79-86.
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002; 8: 738-742.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
- Smith SA, Sennitt MV, Cawthorne MA. BRL35135, an orally active antihyperglycaemic agent with weight reducing effects. In: Bailey CJ, Flatt PR, editors. *New Antidiabetic Drugs*. London: Smith-Gordon; 1990. 177-189.
- Toubro S, Astrup A. The selective  $\beta$ 3-agonists ZD2079 stimulates 24-hour energy expenditure through increased fidgeting. A 14 day, randomized placebo-controlled study in obese subjects. *Int J Obes*. 1995; 19: S41.
- Tritos NA, Maratos-Flier E. Two important systems in energy homeostasis: melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides* 1999; 33: 339-349.
- Van der Ploeg LH. Related Obesity: an epidemic in need of therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*. 2000; 4: 452-460.
- Weyer C, Tataranni PA, Snitker S, Danforth E Jr, Ravussin E. Increase in insulin action and fat oxidation after treatment with CL 316,243, a highly selective beta3-adrenoceptor agonist in humans. *Diabetes* 1998; 47: 1555-1561.
- Wieland HA, Engel W, Eberlein W, Rudolf K, Doods HN. Subtype selectivity of the novel nonpeptide neuropeptide Y Y1 receptor antagonist BIBO 3304 and its effect on feeding in rodents. *Br J Pharmacol*. 1998; 125: 549-555.