

# 비만 치료제-멜라노코틴 유도체 탐색

이송철<sup>1</sup>, 임승길<sup>1,2</sup>, 이 중호<sup>3</sup>, 이원태<sup>3</sup>,  
남수언<sup>2</sup>, 송영득<sup>1,2</sup>, 김정래<sup>2</sup>, 이현철<sup>1,2</sup>, 허갑범<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>연세의대 내분비 연구소, <sup>2</sup>연세의대 내과학 교실, <sup>3</sup>연세 이과대 생화학과

멜라노코틴은 피부 착색하는 물론 부신피질을 자극하고 식이섭취를 억제한다. 지방 세포로부터 분비된 렙틴이 시상하부의 NPY 분비 신경세포를 억제하고 멜라노코틴 분비 세포를 자극하므로, 멜라노코틴 agonist 및 NPY antagonist 개발이 비만약제 개발의 새로운 표적이 되어 왔다. 이에 본 연구진은 멜라노코틴 agonist 를 개발해 보고자 MC3R 및 MC4R cDNA를 CHO cell에 stable transfection 시켜서 기저 c-AMP 합성을 최소화 하고 ligand 자극에 최대한 반응하는 세포 주를 선택한 후, Radioligand binding을 위하여  $\alpha$ -MSH NDP을 chloramin T 방법으로 iodination 하였으며 c-AMP generation assay system을 개발하였다. 동시에 two-dimensional NMR을 이용한 solution structure를 규명함으로써 analogue 개발에 이용코자,  $\alpha$ -MSH와 lineal MT-II의 NMR 구조를 분석하여 본 결과 lineal MT-II의 Asp<sup>6</sup>-His<sup>6</sup>-Dphe<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>로 이루어진 중심부위가 hair pin loop과 유사한  $\beta$ -turn 구조를 하면서, Dphe기가 type-1  $\beta$ -turn을 구성하는데 가장 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다. 이에 lineal MT-II를 집중적으로 변형시켜, biologic activity의 변화를 조사하였던 때 Dphe<sup>7</sup> 외에도 His<sup>6</sup>가 MC4R에 대한 선택적 결합 및 활성화에 관여함을 알게 되었다. 또한 후보 물질 중의 하나인 Trp<sup>6</sup> analogue를 선택하여 복강 및 ventricle로 주사하여 본 결과 첫 두시간에 식이섭취가 현저하게 감소하는 것을 확인하였다. 본 연구진은 현재 상기 bioassay를 통하여 얻은 결과와 기존에 발표된 결과들을 토대로 후보 물질들을 선정하고 NMR 구조를 분석하여 새로운 후보물질을 합성한 후 다시 bioassay와 NMR 구조를 분석을 하는 과정을 반복하고 있으며, 상기 strategy 밑에 향후 새로운 비만치료약제를 개발 가능케 해 줄 것으로 기대하고 있다.

## 한국음식으로 된 초저열량식이에 의한 비만치료

동의의료원 내과, 영양과\*\*, 아주의대 내분비내과\*\*\*, 영양과\*\*\*\*

이성근\*, 장원익, 문한규, 이나경\*\*, 최영미\*\*, 박지영\*\*

정윤석\*\*\*, 이관우\*\*\*, 김현만\*\*\*, 김선미\*\*\*\*, 최선정\*\*\*\*

초저열량식(very low calorie diet : VLCD)은 생체기능을 정상에 가까운 상태로 유지하면서 지방을 적극적으로 제거하기 위한 최소한의 필요한 영양소를 포함하는 치료식이다. 현재 시판되고 있는 제품은 액체로 된 초저열량식이고 이것을 이용하여 체중감량을 하는 경우에 양이 작아서 환자의 순응도가 떨어지게 된다. 이에 연구자들은 평상시 먹는 음식을 이용한 초저열량식을 개발하여 환자에게 사용하고 체중감소효과와 안전도를 확인하고자하였다.

연구자들은 1997년12월부터 1998년 8월까지 비만치료를 위해 입원한 11명(남자:4명, 여자:7명)의 환자를 대상으로 초저열량식이(400kcal/day)를 7-10일간 사용했다. 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 초저열량식 사용기간 동안 질소균형은 음전되었고, 정상 식사 후 회복되었다.
- 2) 갈증, 마그네슘, 인은 초저열량식이 동안 감소하였으나 유의성은 없었고 정상식사후 회복되었다.
- 3) 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤은 치료후 유의한 감소가 있었다.
- 4) 체중은 평균 5.2kg감소되었고 복부전산화 단층촬영에서 내장지방의 감소가 현저하여 체중감소에 내장지방이 대사적으로 더 민감한 것으로 나타났다.
- 5) insulin 과 c-peptide의 area under the curve가 의미 있게 감소하였다.
- 6) 심전도상 QTc 간격의 변화는 유의성이 없었다.

이상의결과로 볼 때 한국음식으로 된 초저열량식은 비만치료에 유용한 것으로 사료된다.