

GLP-1 수용체 작용제: 당뇨병 치료에서 체중 감량 치료제로의 진화

곽승화

Drug Hunter Inc.

E-mail: Kwakseunghwa@gmail.com

요약문

2021년, 전 세계적으로 약 5억 3,700만 명의 성인이 당뇨병을 앓고 있었으며, 이로 인해 약 670만 명이 사망한 것으로 보고되었습니다. 당뇨병은 현재 전 세계 의료 비용에서 거의 1조 달러를 차지하는 거대한 시장규모를 형성하고 있습니다. 전문가들은 이러한 증가 추세가 계속될 경우, 2050년에는 당뇨병 환자 수가 13억 명을 넘어설 것으로 예상하고 있습니다. 이와 같은 상황에서 당뇨병 관리의 중요성이 더욱 강조되고 있으며, 효과적인 치료 방법과 예방책에 대한 연구가 활발히 진행되고 있습니다. 주요 치료법으로는 혈당 조절과 관련 합병증 예방이 꼽히며, 글루카곤 유사 펩타이드-1(Glucagon-like peptides-1, GLP-1) 수용체 작용제도 큰 주목을 받고 있습니다. GLP-1 수용체 작용제는 2형 당뇨병(T2DM) 치료에 매우 효과적일 뿐만 아니라, 비만, 심혈관 질환, 신경계 및 대사 질환 치료에도 유용한 것으로 나타났습니다. 그러나 현재 대부분의 GLP-1 작용제는 주사 형태로 투여해야 하는 대분자 펩타이드 제제로 개발되어 있어, 경구 제형의 소분자 GLP-1 수용체 작용제 개발이 중요시되고 있습니다. GLP-1과 GLP-2는 proglucagon 유전자에서 유래한 펩타이드로, 각각 혈당 조절과 장 점막 유지에 중요한 역할을 합니다. GLP-1은 인슐린 분비를 촉진하고 glucagon 분비를 억제하여 혈당을 낮추며, GLP-2는 장의 세포 증식을 자극합니다. Exenatide, Liraglutide, Semaglutide 등 여러 GLP-1 수용체 작용제는 당뇨병과 비만 치료에 사용되고 있으며, 심혈관 건강 개선에도 효과를 보입니다. 또한 소분자 GLP-1 작용제인 Danuglipron과 Orforglipron은 경구 제형으로 개발되어 복용이 편리하다는 장점을 가지고 있으며, 체중 감소와 혈당 조절에 유의미한 결과를 보였습니다. 이외에도 현재 다양한 GLP-1 수용체 작용제들이 개발 중이며, 이들은 당뇨병 및 비만 환자에게 더 편리하고 효과적인 치료 옵션을 제공할 수 있을 것으로 기대됩니다. 더불어 GLP-1 기반 의약품은 심부전, 파킨슨병, 알츠하이머병 등의 치료에도 가능성을 보여주고 있습니다. 이러한 발전은 당뇨병 환자들에게 혁신적인 치료 방법을 제공할 것이며, 관련 합병증의 예방과 관리에 큰 기여를 할 것으로 기대됩니다. 이렇듯 GLP-1 수용체 작용제의 지속적인 연구와 개발은 의료 분야에서 중요한 이슈로 자리 잡고 있습니다.

Key Words: Glucagon-like peptides-1 (GLP-1) 수용체 작용제, 대사 질환, 당뇨병 치료, 비만 관리, 소분자 화합물, 심혈관 건강

목 차

1. 당뇨와 GLP-1 의 상관관계: 치료법의 혁신과 발전
 - 1.1. 당뇨와 비만의 증가
 - 1.2. 글루카곤 유사 펩타이드(Glucagon-like peptides, GLP)
 - 1.3. GLP-1 발견과 GLP-1 수용체 작용제의 진화
2. GLP-1 수용체 작용제: 당뇨병과 비만치료의 혁신적 접근
 - 2.1. 대표적인 GLP-1 수용체 작용제
 - 2.2. GLP-1 수용체 작용제의 인슐린 분비 조절 및 체중 감량
 - 2.3. 이중 작용제로의 전환
 - 2.4. GLP-1 수용체 소분자 저해제
3. 결론
 - 3.1. GLP-1 기반 의약품의 미래

1. 서론

1. 당뇨와 GLP-1의 상관관계: 치료법의 혁신과 발전

1.1. 당뇨와 비만의 증가

2021년 기준, 전 세계적으로 약 5억 3,700만 명의 성인이 당뇨병을 앓고 있었고, 이로 인해 약 670만 명이 목숨을 잃었습니다 [1]. 당뇨병은 전 세계 의료비 지출의 약 1조 달러를 차지하는 거대한 경제적 부담을 초래하고 있으며, 2050년에는 당뇨병 환자 수가 13억 명을 초과할 것으로 예상됩니다. 당뇨병의 위험성은 당뇨로 인한 다양한 합병증에서 비롯됩니다 [1, 2]. 당뇨병 환자는 심혈관 질환, 신장 질환, 망막증, 신경병증 등 여러 합병증에 걸릴 위험이 높습니다. 심혈관 질환은 당뇨병 환자 사이에서 주요 사망 원인 중 하나로 꼽히며, 혈당 조절이 미흡한 경우 이러한 합병증의 발생 위험이 더욱 높아집니다. 당뇨병 환자의 절반 이상이 고혈압을 겪고 있으며, 이는 심혈관 질환의 위험을 증가시킵니다. 또한 당뇨병은 단순한 혈당 수치의 문제를 넘어 다양한 신체적, 정신적 합병증을 유발합니다. 예를 들어, 당뇨병 환자는 우울증과 불안 장애를 겪을 확률이 높으며, 이러한 정신적 건강 문제는 당뇨병 관리에 부정적인 영향을 미칠 수 있습니다. 최근 연구에 따르면, 당뇨병 환자들

은 인지 기능 저하와 치매의 위험도 증가할 수 있으며, 이는 당뇨병으로 인한 혈관 손상과 관련이 있습니다. 따라서 당뇨병 관리는 이러한 인지기능 저하와 같은 장기적인 합병증을 예방하는데 중요한 이유 중 하나입니다. 더불어 당뇨병 예방과 관리를 위해서는 생활 습관의 변화가 필수적입니다. 적절한 식단 관리, 규칙적인 운동, 체중 관리 등이 중요하며, 이러한 요소들은 약물 치료와 함께 환자의 혈당을 안정적으로 유지하는 데 중요한 역할을 합니다. 그러나 아직까지는 효과적인 치료법이 여전히 부족하여 당뇨병은 선진국 및 개발도상국의 의료 시스템에 큰 경제적 부담을 주고 있습니다. 당뇨병은 크게 1형과 2형으로 나뉘며, 1형 당뇨병은 췌장이 충분한 인슐린을 생산하지 못해 발생하고, 2형 당뇨병은 인슐린을 효과적으로 사용하지 못해 발생합니다 [3]. 2형 당뇨병은 전체 당뇨병 사례의 약 90-95%를 차지하며, 다양한 치료 옵션이 있음에도 불구하고 여전히 많은 한계를 가지고 있습니다. 현재 사용되는 치료법은 혈당을 정상화하고 당화혈색소 HbA1c를 줄이는 것을 목표로 하며, 장기적으로는 관련 합병증을 예방하는 데 중점을 둡니다. 글루카곤 유사 펩타이드-1 수용체 (Glucagon-like peptides-1 receptor, GLP-1R) 작용제는 2형 당뇨병 치료에 매우 효과적이며, 비만, 심혈관 질환, 신경계 및 대사 질환 치료에도 유용합니다. GLP-1과 GLP-2는 혈당 조절과 장 점막 유지에 중요한 역할을 하며, 다양한 치료에 활용될 수 있습니다. 최근 연구에 따르면, GLP-1R 작용제가 비알코올성 지방간 질환(NASH) 치료에 효과적일 수 있으며, 신경 보호 효과를 통해 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환의 치료에도 잠재적인 혜택을 제공할 수 있음이 시사됩니다. 예를 들어, GLP-1R 작용제 Liraglutide는 알츠하이머병 환자에서 인지 기능 개선을 보였다는 연구 결과가 있습니다. 이와 같은 결과는 GLP-1R 작용제가 당뇨병 치료를 넘어 다양한 질병 치료에 활용될 수 있음을 보여줍니다. 그러나 현재 임상에서 사용되는 대부분의 GLP-1R 작용제는 대부분 펩타이드 제제로, 경구용 Semaglutide를 제외하고는 주사로 투여되어야 해서 임상 적용에 한계가 있습니다. 이로 인해 많은 연구자들이 소분자 화합물 개발에 집중하고 있으며, 소분자 화합물은 펩타이드보다 경구 제제로 개발하기 쉬워 환자의 순응도를 높일 수 있기 때문에 매우 바람직합니다. 그러나 현재 시장에서는 제대로 개발된 소분자 GLP-1R 작용제가 없어 이는 큰 한계로 남아 있습니다. 이러한 어려움 속에서 약물 재창출이 중요한 방법으로 부상되고 있으며, 이미 시판되거나 연구 중인 약물을 재평가해 새로운 적응증을 찾는 시도가 이루어지고 있습니다. 또한 약물 개발 한계를 극복하기 위해, Connectivity Map (CMap)과 같은 도구를 사용하여 타겟 약물과 유사한 유전자 발현 프로파일을 가진 화합물을 스크리닝하는 것에 대한 관심이 크게 증가하고 있습니다 [4].

1.2. 글루카곤 유사 펩타이드(Glucagon-like peptides, GLP)

글루카곤 유사 펩타이드(Glucagon-like peptides, GLP)는 두 가지 서브타입으로 존재하며, 이는 GLP-1과 GLP-2입니다. GLP-1과 GLP-2는 동일한 proglucagon 유전자에서 유래했으며, 이들의 명칭은 유전적 기원과 글루카곤 및 서로 간의 유사성을 반영하고 있습니다. Proglucagon 유전자는 췌장의 알파 세포, 장의 L-세포, 그리고 뇌의 특정 뉴런에서 발현됩니다. 췌장에서 이 유전자는 글루카곤을 생성하기 위해 처리되지만, 장의 L-세포와 뉴런에서는 GLP-1, GLP-2 및 글리센틴이라는 다른 펩타이드를 생성하기 위해 다르게 처리됩니다 [5, 6].

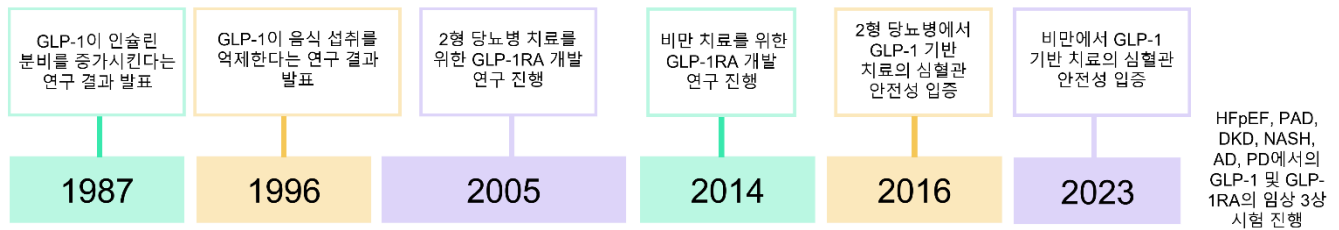


그림 1. GLP 연구 역사 [7]

1980년대에 발견된 GLP-1은 식사 후 인슐린 생산을 최대 70%까지 촉발하는 중요한 호르몬으로 주목받고 있습니다 (그림 1). GLP-1은 주로 췌장에서 작용하지만, 중추 신경계, 심장, 간, 위, 평활근, 백색 지방 조직등에도 영향을 미칩니다. 이 호르몬은 다양한 생리적 효과를 나타내며 당뇨병 치료에 중요한 역할을 합니다. GLP-1의 주요 기능은 인슐린 분비 촉진과 포도당 대사 조절입니다. 즉, GLP-1R 작용제는 포도당 의존적 인슐린 분비를 촉진하고, 부적절한 글루카곤 분비를 감소시킵니다. 또한, 위 배출을 지연시키고 포만감을 증가시켜 체중 감소에도 도움을 줍니다. 이로 인해 GLP-1R 작용제는 2형 당뇨병 치료뿐만 아니라 비만, 심혈관 질환 등 다양한 대사 질환 치료에도 효과적입니다 [8]. GLP-1과 GLP-2는 같은 proglucagon 유전자에서 유래했지만, 각 호르몬의 기능은 상반됩니다. GLP-2는 주로 장 점막의 유지 및 복구에 중요한 역할을 합니다. 이 호르몬은 영양소 흡수를 개선하고 장의 투과성을 감소시키며, 장 세포의 증식을 자극하여 장 건강을 유지합니다 [9]. 반면 GLP-1은 식후 치료마이크론 생성을 감소시키는 역할을 합니다. 연구자들은 또한 glucagon 유전자가 GLP-1을 포함한 다양한 생리적 효과를 가진 여러 펩타이드를 인코딩할 수 있다는 사실을 밝혀냈습니다. GLP-1은 proglucagon의 사후 번역 수정을 통해 합성되며, 이는 30개의 아미노산(H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH)으로 구성된 위장 펩타이드 호르몬입니다 [10]. 이러한 연구는 GLP-1과 GLP-2가 당뇨병 치료뿐만 아니라 비만, 심혈관 질환, 장 건강 등에 중요한 역할을 한다는 것을 보여줍니다 [9, 11]. GLP-1과 GLP-2에 대한 지속적인 연구는 당뇨병 치료와 관련 질환의 관리에 새로운 가능성을 열어주고 있으며, 특히 GLP-1 작용제는 염증성 장 질환, 비알코올성 지방간 질환, 그리고 신경퇴행성 질환 등 다양한 질병 치료에도 유용할 수 있음을 시사합니다.

1.3. GLP-1 발견과 GLP-1 수용체 작용제의 진화

GLP-1은 신경내분비 호르몬으로, proglucagon 전구체에서 유래합니다. 이 호르몬은 영양 섭취에 반응하여 주로 GLP-1 (7-36) 아마이드 형태로 장의 내분비 L 세포에서 분비됩니다 [12]. GLP-1은 혈당 조절에 중요한 역할을 하며, GLP-1R가 활성화되면 포도당 수준에 의존하여 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제하여 혈당을 조절합니다 [13]. 이러한 효과 덕분에 GLP-1R 작용제가 당뇨병과 비만 치료에 유용하게 사용될 수 있습니다 [14]. GLP-1R는 일곱 개의 transmembrane 도메인을 가진 클래스 B GPCR로, 내인성 펩타이드 호르몬에 의해 활성화됩니다. 그렇기 때문에 이 수용체의 소분자 작용제를 개발하는 것은 많은 어려움을 동반합니다 [15]. 현재 여러 주사용 펩타이드

GLP-1R 작용제가 2형 당뇨병 치료에 승인되었으며, Liraglutide [16] 와 Semaglutide는 비만 치료에도 승인되었습니다. 이러한 약물의 승인 소식에 따라 이 타깃 클래스에 대한 관심이 커지고 있으며, 현재 여러 GLP-1R 작용제가 심혈관 연구에서 긍정적인 결과를 보이며 효과를 입증하고 있습니다. 최근에는 Semaglutide의 경구 투여 형태가 2형 당뇨병 치료용으로 승인되었으며, 이 약물은 위 흡수를 돕는 나트륨 N-[8-(2-하이드록시벤조일)아미노]캐프릴레이트와 함께 제형화되어 경구 생체 이용률을 향상시킵니다. 그러나 공복 상태에서 매일 한 번 복용해야 하며, 주 1회 주사제 형태보다 훨씬 더 큰 용량을 섭취해야 하는 단점이 있습니다 [17].

이렇듯 여러 약물 개발을 기반으로 활발하게 연구되고 있던 GLP-1은 안타깝게도 활성 기간이 상대적으로 짧고(약 2분), 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 효소에 의해 쉽게 분해될 수 있어 (그림 2) 치료 목적으로 타깃하는 데 한계가 있다고 알려져 있습니다. 하지만 이를 개선하기 위해 다양한 전략이 모색되었습니다. 가장 흔한 방법은 DPP-4에 의한 GLP-1의 비활성화를 줄이는 것입니다. DPP-4 효소는 GLP-1의 알라닌과 글루탐산, 즉 두 번째와 세 번째 아미노산 사이를 절단하여 GLP-1을 비활성화합니다. 1993년 연구에서는 약리학적 수준의 GLP-1을 당뇨병 환자에게 투여하면 베타 세포의 인슐린 분비 반응을 회복시킬 수 있음이 확인되었지만, 짧은 반감기 때문에 치료적 잠재력이 제한적이었습니다. 특히나 GLP-1 작용제와 자연 발생 GLP-1 호르몬 사이의 주요 차이점 중 하나는 작용제의 펩타이드 구조에 특정한 화학적 치환 또는 추가가 있다는 것입니다. 이러한 차이 덕분에 GLP-1 작용제는 GLP-1 호르몬에 비해 약동학적 특성이 크게 향상되었으며, 훨씬 긴 반감기를 가지고 있어 주로 주 1회 또는 월 1회 주사로 투여할 수 있습니다. 또한 이러한 약제들은 각각 다른 아미노산 순서와 구조적 특성을 가지고 있습니다. 이러한 구조적 차이에도 불구하고, GLP-1 작용제와 자연적인 GLP-1 호르몬은 모두 몸 안의 GLP-1R와 상호작용하여 인슐린 분비를 촉진하고 glucagon 방출을 억제합니다. 또한, 위 배출을 지연시키고 포만감을 높이는 유사한 효과를 가져옵니다. 이로 인해 2형 당뇨병 환자에게는 혈당 조절과 체중 관리에 큰 도움이 되게 됩니다. 또한, GLP-1과 유사한 작용을 하는 다른 호르몬이나 펩타이드에 대한 연구도 활발히 진행되고 있습니다. 예를 들어, GLP-1의 작용을 강화하거나 보완할 수 있는 새로운 펩타이드나 단백질을 개발하는 연구가 진행 중인데, 이러한 연구는 기존의 GLP-1 기반 치료법을 보완하여 더 효과적인 치료법을 제공할 수 있다는 장점이 있습니다.

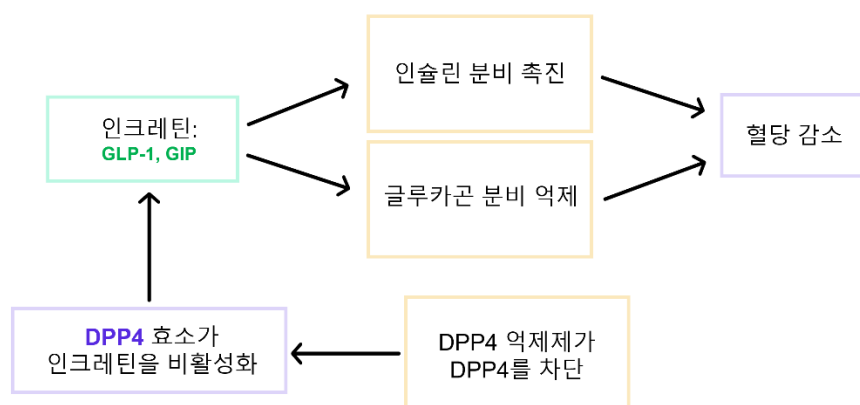


그림 2. GLP-1과 당뇨의 상관 관계 [18]

2. GLP-1 수용체 작용제: 당뇨병과 비만치료의 혁신적 접근

2.1. 대표적인 GLP-1 수용체 작용제

GLP-1 기반 치료법에는 GLP-1R 작용제, GLP-1과 포도당 의존성 인슐린 유도 폴리펩티드 (GIP) 수용체 이중 작용제, 그리고 앞서 설명한 DPP-4 억제제가 포함됩니다. 이들 치료제는 수년간 2형 당뇨병 치료에 사용되어 왔습니다 [19]. 최근에는 GLP-1과 다른 호르몬을 동시에 타겟팅 하는 이중 작용제의 개발이 활발히 이루어지고 있으며, 이러한 이중 작용제는 GLP-1의 효과를 극대화하면서도 다른 호르몬의 작용을 보완하여 더 강력한 치료 효과를 기대할 수 있습니다.

Exenatide는 2005년 FDA에 의해 승인된 첫 번째 GLP-1R 작용제입니다. 이 약물은 미국 남서부에 서식하는 길라 몬스터 도마뱀의 침에서 발견된 자연 발생 호르몬인 엑센딘-4(exendin-4)의 합성 변형 버전으로 39개의 아미노산 펩타이드를 가지며, Byetta와 Bydureon이라는 상품명으로 판매되고 있습니다. 두 제품은 다른 투여 형태를 가지고 있는데 Byetta는 일일 두 번 주사, Bydureon은 주 1회 주사하는 형태입니다. 또한 Exenatide는 GLP-1과 53%의 상동성을 공유합니다. 특히, Exenatide는 글리신 잔기를 가지고 있어 DPP-4에 의한 비활성화를 방지합니다. 이로 인해, 이 약물은 피하 주사 후 약 2~3시간 동안의 반감기를 가지게 되어 지속적인 효과가 유지된다고 알려져 있습니다 (표 1) [20, 21]. 미국에서 사용되는 가장 흔한 GLP-1 작용제에는 Liraglutide (Saxenda, 체중 감량을 위해 피하 주사로 FDA 승인; Victoza, DM2 치료를 위해 피하 주사로 FDA 승인) Albiglutide (Tanzeum), Dulaglutide (Trulicity), 그리고 Semaglutide (Ozempic, 미국 식품의약국이 제2형 당뇨병 [DM2] 치료를 위해 피하 주사로 승인; Rybelsus, 경구용으로 DM2 치료를 위해 FDA 승인; Wegovy, 체중 감량을 위해 FDA 승인된 피하 주사)가 있습니다.

Liraglutide (Victoza)는 GLP-1과 97%의 상동성을 가지고 있으며, 20번째 리신 잔기에 C-16 지방산 팔미토일-글리신 유닛이 결합된 구조를 포함하고 있습니다. 이 팔미토일 유닛은 알부민과 결합하여 펩타이드의 반감기를 피하 주사 후 12~13시간까지 현저하게 연장시킵니다. Albiglutide (Tanzeum)와 Dulaglutide (Trulicity)는 당뇨병 치료를 위해 FDA에서 승인받은 이전 세대의 GLP-1 작용제입니다. 특히 Albiglutide (Tanzeum)는 120시간의 긴 반감기를 가진 GLP-1 유사체로, 2번 위치에서 글리신과 알라닌 아미노산이 교체되고 N-말단에 인간 알부민이 부착되어 있습니다. 하지만 안타깝게도 Tanzeum은 이미 단종된 상태입니다 [22]. Dulaglutide (Trulicity)는 인간 IgG4의 Fc 조각에 부착된 두 개의 DPP-4 저항성 GLP-1 분자를 부착하여 90시간의 반감기를 가진 약물입니다 (표 1) [23]. Semaglutide는 Liraglutide의 차세대 버전으로, 개선된 6.5일 이상의 반감기를 가지고 있습니다. 이 약물은 DPP-4에 대한 저항성을 가진 아미노부티르산(AIB)을 2번 위치에 포함하며, 이전 약물의 C-16 팔미토일 유닛보다 더 높은 혈청 알부민과의 결합 친화도를 지닌 개선된 C-18 지방산을 통합하고 있습니다. Semaglutide는 피하 투여 형태(Ozempic)와 경구 형태(Rybelsus)로 제공됩니다. 경구 형태는 위피텔리움을 통해 세마글루타이의 흡수를 농도 의존적으로 촉진하는 나트륨 N-(8-[2-하이드록시벤조일]아미노)카프릴레이트(SNAC)를 포함하고 있습니다 [24].

표 1. FDA 승인받은 GLP-1 타겟 약물 리스트 [25]

약물명	상표명	제조사	FDA 승인 날짜	반감기 (피하주사)	용법	현재 상태
Exenatide	Byetta	BMX (Amylin) / Eli Lilly and Company / AstraZeneca	2005년 4월	2.4시간	2-5mg, 하루 두 번	시판 중
	Bydureon		2012년 1월	2.4시간	2mg, 일주일에 한 번	중단 (2018)
Liraglutide	Victoza	Novo Nordisk	2010년 1월	13시간	0.6-1.8mg, 일일	시판 중
Albiglutide	Tanzeum / Eperzan	GSK	2014년 4월	120시간	30-50mg, 일주일에 한 번	중단 (2017)
Dulaglutide	Trulicity	Eli Lilly and Company	2014년 9월	90시간	1.5mg, 일주일에 한 번	시판 중
Lixisenatide	Adlyxin / Lyxumia	Sanofi	2016년 7월	3-4시간	인슐린과 병용	시판 중 (병용)
Semaglutide	Ozempic	Novo Nordisk	2017년 12월	160시간	0.25-2mg, 일주일에 한 번	시판 중
	Rybelsus		2019년 9월	160시간	3-7mg, 일일(경구)	시판 중
	Wegovy		2021년 6월	7일	2.4mg, 일주일에 한 번	시판 중

GLP-1의 반감기를 연장하는 또 다른 방법은 알부민 결합을 증가시키는 것입니다. 이를 통해 DPP-4에 의한 단백질 분해에 대한 안정성을 높일 뿐만 아니라 신장 청소율을 낮출 수 있습니다 [26]. 또한 GLP-1이 glucagon과 수용체 결합에서 경쟁하지 않는다는 사실도 중요합니다. GLP-1과 glucagon은 각각 다른 수용체에 결합하여 포도당 대사에 서로 다른 방식으로 영향을 미칩니다. GLP-1은 주로 췌장의 베타 세포에 있는 GLP-1R에 결합하는 반면, glucagon은 간, 뇌, 지방세포, 심장, 신장에 있는 GCGR에 결합합니다 [26]. 이들 호르몬은 서로 대립적인 역할을 하지만 혈당 균형 유지에 중요한 역할을 합니다. 혈당이 낮을 때 glucagon은 혈당을 올리고, 혈당이 높을 때 GLP-1은 인슐린 분비를 촉진하고 glucagon 분비를 억제하여 혈당을 낮춥니다. 이러한 작용 덕분에 시장에 나온 모든 GLP-1R 작용제들은 임상 시험에서 혈당 수준을 효과적으로 낮추었으며, 이는 GLP-1R 작용제의 설계와 발전을 이끌었습니다. 결과적으로, GLP-1R 작용제의 개발과 승인은 기존의 치료법으로 충분히 조절되지 않는 환자들에게 새로운 치료 옵션을 제공하며 2형 당뇨병 치료에 혁신적인 변화를 가져왔습니다 [27, 28].

2.2. GLP-1 수용체 작용제의 인슐린 분비 조절 및 체중 감량

연구자들은 여러 임상 시험에서 GLP-1R 작용제를 사용한 결과, 참가자들의 체중이 줄어든 것을 확인했습니다. 동물 실험에서의 초기 결과에 따르면, GLP-1은 특히 연수에 있는 카테콜아민 뉴런을 활성화시켜 쥐와 생쥐에서 혈압과 심박수를 급격히 증가시키는 것으로 나타났습니다. 이 뉴런들은 교감신경 전구 신경원으로 신호를 전달하는 역할을 합니다 [29]. GLP-1R 작용제를 투여할 경우 종종 혈압을 낮추는 효과를 보이지만, 심박수의 증가도 흔하게 나타나며, 이러한 증가는 GLP-1R 작용제를 장기간 사용할 경우 지속될 수 있습니다. 또한 몇몇 동물 실험에서는 GLP-1RAs가 심장을 보호하는 효과가 있다는 사실이 밝혀졌습니다. 더불어 2016년 이후 실시된 일련의 심혈관 연구에서는 오랜 시간동안 작용을 유지하는 GLP-1RAs가 2형 당뇨병 환자에서 심근경색, 뇌졸중, 심혈관 사망 및 모든 원인에 의한 사망률을 감소시키는 것으로 나타났습니다. 몇몇 동물 실험에서는 GLP-1RAs의 신경 보호 효과가 있는 것으로 나타났으며, 이러한 발견에 기반하여 여러 연구에서 파킨슨병 환자들을 대상으로 Exenatide의 효과도 검토하고 있습니다 [30]. 이를 통해 연구자들은 이 작용제들이 뇌의 GLP-1R를 타겟으로 하여 포만감을 증가시키고 음식 섭취를 줄인다고 추측했습니다.

2.3. 이중 작용제로의 전환

GLP-1R 작용제가 비만 치료에서 성공한 이후, 많은 기업들이 GLP-1R와 포도당 의존성 인슐린 촉진 펩타이드(GIP) 수용체를 대상으로 하는 이중 작용제 개발에 주력하고 있습니다. 이 두 펩타이드는 비슷한 생리적 반응을 유발하지만, GIP는 특히 지방 조직 내에서 포도당 저장의 중요한 역할을 합니다. 당뇨병 환자에게 GLP-1을 투여하면 췌장 베타 세포에서 인슐린 분비가 회복되지만, GIP 단독으로는 이런 반응을 유발하지 못합니다. 또한, 혈당 수치가 높을 때 GIP 수용체 활성이 저하되므로, 인슐린 분비를 유발하기 위해서는 낮은 혈당 수치가 필요합니다. GIP는 GLP-1과 함께 사용될 때, 말초에서 지질 처리를 개선하고 중추신경계에서 에너지 소비를 줄이는 등의 대사적 이점을 제공합니다. 고지방 식이를 한 쥐에게 GIP와 GLP-1을 함께 투여한 실험에서는 각각 단독으로 사용했을 때보다 더 강한 식욕 억제 및 체중 감소 효과가 나타났습니다. 이 결과는 GIP가 GLP-1의 효과를 강화하고, 특히 CNS 내 식욕 조절과 관련된 영역에서 GLP-1의 작용을 증대시킬 수 있음을 시사합니다. 연구자들은 GLP-1/GIP 이중 작용제가 혈당 수치를 낮춤으로써 GIP 반응을 증가시킬 수 있다고 믿고 있으며, 이는 결과적으로 낮아진 혈당 수치가 GIP 수용체를 활성화시켜 GIP 작용제가 그 기능을 발휘할 수 있게 합니다. 즉, 이러한 이중 작용은 당뇨병과 체중 감소 치료에 있어 개선된 치료법을 제공할 것으로 예측되고 있습니다 [31].

2.4. GLP-1 수용체 소분자 저해제

GLP-1R의 펩타이드 작용제는 당뇨병 치료에 혁명을 가져왔지만, 앞서 언급한 대로 주사투여를 필요로 하기 때문에 사용에 제한이 있었습니다. 이 때문에 몇몇 제약회사들은 소분자를 기반한 GLP-1R 저해제를 개발하였습니다. 소분자 GLP-1R 작용제는 펩타이드 기반 작용제에 비해 경구 투여가 가능하다는 장점이 있습니다. 이는 환자의 순응도를 높이고, 주사 투여와 관련된 불편함을 줄일 수 있습니다. 또한, 소분자 작용제는 제조 과정이 비교적 간단하고 비용이 저렴할 수 있어, 더 넓은

환자층에게 접근이 가능할 수 있습니다. 2007년에 보고된 Boc5 (SH7871)는 비펩타이드 GLP-1R 작용제로, luciferase report system을 사용하여 48,000개 이상의 화합물을 스크리닝 하여 쥐의 GLP-1R에 대한 반응을 확인해 발견되었습니다 [32]. Boc5 (SH7871)는 GLP-1에 비해 상당히 낮은 효능($EC_{50} = 1$ mM)을 보였음에도 불구하고, 효과적인 작용제로 평가되었습니다. 이 화합물은 db/db 마우스에서 GLP-1과 유사한 항당뇨 효과를 나타내며, IPGTT에 대한 반응 개선, 식사 섭취 억제 및 만성 투여 시 HbA1c 감소를 포함하는 효과를 보였습니다 [32]. 또한 10 mg의 경구 용량 후에도 식사 섭취 억제 효과가 관찰되었으며, 펩타이드 GLP-1R 작용제 Exendin의 사전 처리로 이 효과는 완전히 상쇄되었습니다 (그림 3). 특히나 최근 발표된 논문에서는 Boc5 (SH7871)의 추가 화학적 특성을 규명하고 사이클로부탄 치환체의 작용제 활성을 최적화하는 과정을 설명하며 추가적인 약물 optimization이 가능함을 시사하였습니다. 더불어 최적화된 화합물(compound 16) [33] 은 쥐의 GLP-1R에 대해 약 4배 향상된 효능을 보였습니다. 또한 특허 출원 내용에서는 [34] 페닐알라닌 유도체 시리즈, 특히 Boc5를 예로 들어 GLP-1R의 경구 작용제로 설명하고 있으며, 약동학 데이터가 제시되지 않았지만, 제시된 화합물들의 분자량과 극성은 전형적인 경구 약물의 화학적 범위를 벗어남을 알 수 있습니다 (그림 3) [35, 36].

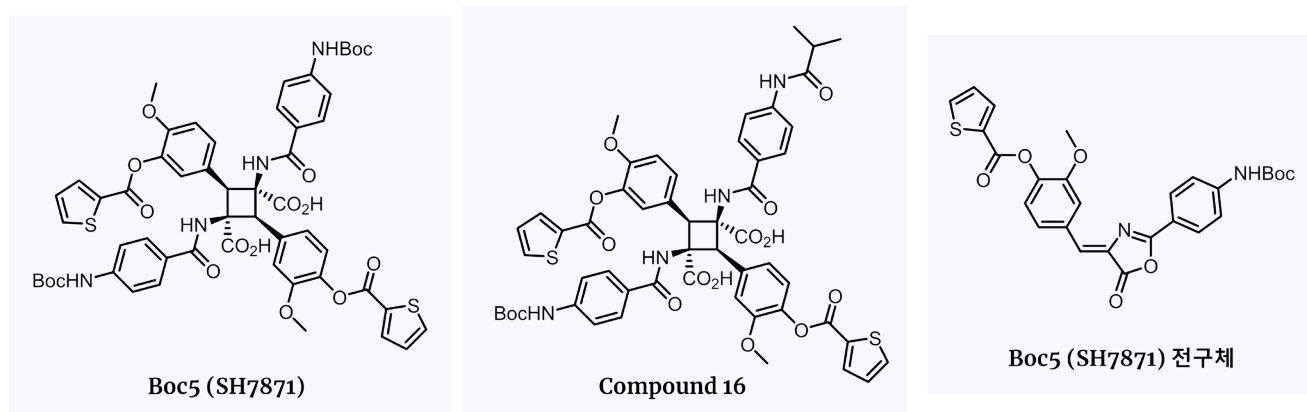


그림 3. 소분자 기반 GLP-1R 저해제-1

Danuglipron은 Pfizer에서 개발한 소분자 GLP-1 작용제로, 당뇨병 치료를 목적으로 하는 경구 제형으로 연구 중입니다. 초기 무작위 대조 시험에서는 체중 감소와 당뇨병의 개선이 관찰되었습니다. 가장 흔한 부작용으로는 메스꺼움, 설사, 구토가 보고되었습니다. Pfizer는 민감도가 높은 고속 선별 분석법을 개발하여 소분자 GLP-1R 작용제 시리즈를 발견하였는데 이 시리즈는 약리학적 효능과 안전성 측면에서 적합한 특성을 최적화하였습니다. 예를 들어, Danuglipron은 GLP-1과 유사한 체외 신호 프로파일을 보여주었고, 포도당 자극 하에 인슐린 방출을 증가시켰으며, 원숭이의 식사 속도를 감소시켰고 건강한 참가자들에게서는 경구 투여가 가능했습니다. 또한, Danuglipron은 최근 2형 당뇨병을 가진 사람들을 대상으로 한 다중 용량 연구에서 유의한 변화를 보여주었습니다. 이렇듯 Danuglipron의 개발 과정은 인간에서의 생체 이용 가능성을 보여주었으며 이러한 소분자 작용제가 펩타이드 GLP-1R 작용제의 약리학을 재현할 수 있다는 사실은 치료 대상에 대한 추가적인 이해를

제공할 수 있었습니다. Danuglipron의 연구는 여전히 진행 중이며, 추가적인 임상 시험 결과에 따라 시장에 출시될 가능성이 있습니다. 이는 경구용 GLP-1R 작용제가 당뇨병 및 비만 환자에게 더 편리하고 효과적인 치료 옵션을 제공할 수 있음을 의미합니다. Orforglipron (LY-3502970)은 Eli Lilly and Company에서 개발한 비펩타이드 GLP-1R 작용제로, 체중 감소 약물로 개발되었습니다. 현재 Orforglipron은 여러 임상 시험에서 그 효과와 안전성이 평가되고 있으며, 초기 연구에서는 혈당 조절과 체중 감소에 있어 유의미한 결과를 보였습니다. 또한 당뇨병 환자뿐만 아니라 비만 환자에도 효과가 있는지 평가하기 위해 다양한 인구 집단에서 시험이 진행 중입니다. 일반적인 부작용으로는 메스꺼움, 구토, 설사 등이 있을 수 있으나, 대부분의 부작용은 경미하다고 알려져 있습니다. Orforglipron은 경구용 제제로 개발되고 있어 주사제가 필요한 다른 GLP-1R 작용제에 비해 복용이 편리할 수 있다는 장점을 가지고 있으며 이 약물은 2023년에 시장에 나와 있는 다른 GLP-1 작용제들보다 제조가 더 간단하여 비용이 저렴할 것으로 기대되고 있습니다. Lotiglipron은 Pfizer에서 개발한 비펩타이드 GLP-1R 작용제로, 체중 감소를 목적으로 개발되었습니다. 초기 연구에서는 혈당 조절과 체중 감소에 있어 매우 의미 있는 결과를 보였으며 Orforglipron과 마찬가지로 경구용 제제로 개발되어서 복용이 편리하다는 장점을 가지고 있었습니다. 그러나 안타깝게도 초기 단계의 임상 시험에서 간 효소 수치가 상승하는 결과가 나타나, 간 독성의 가능성을 시사함에 따라 개발이 중단되었습니다.

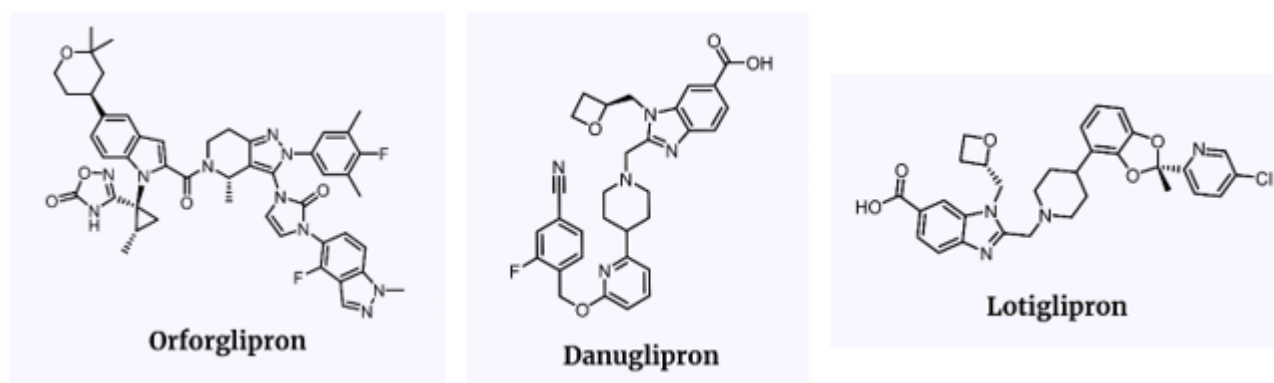


그림 4. 소분자 기반 GLP-1R 저해제-2

현재 1주일에 한 번 사용하는 여러 GLP-1R 작용제(GLP-1RAs)가 2형 당뇨병 치료에 사용되고 있습니다. 이 중 Liraglutide와 Semaglutide는 비만 치료에도 승인되었으며 GIP-GLP-1R 공동 작용제는 2형 당뇨병 환자 치료에 사용되며 상당한 체중 감소 효과를 보여 2023년 비만 치료제로도 승인을 받았습니다. 더불어 Orforglipron을 대표로 하는 몇 가지 소분자 GLP-1R 작용제는 임상 개발 후기 단계에 있습니다. 또한 Semaglutide와 같은 GLP-1R 작용제는 심장 기능이 보존된 심부전(HFpEF)에서 효능이 입증되었으며 파킨슨병(Parkinson's disease, PD) 환자와 알츠하이머병 임상 시험에서도 연구되고 있습니다. 이렇듯 GLP-1 기반 의약품의 역할이 확대되고, 새로운 강력한 GLP-1 기반 의약품은 만성 심혈관대사 질환의 합병증을 가진 많은 사람들의 건강을 개선하는데 큰 가능성

을 가지고 있습니다.

3. 결론

3.1. GLP-1 기반 의약품의 미래

지난 18년 동안 GLP-1R 작용제는 제2형 당뇨병 치료 분야에서 주도적인 역할을 해왔습니다. GLP-1R 작용제는 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제하며, 위 배출을 지연시켜 포만감을 증가시킵니다. 2014년부터는 비만 치료에도 효과가 있다는 것이 밝혀져, 이들은 사회적으로 중요한 영향을 미칠 메가 블록버스터 약물로 발전하고 있습니다. 이와 더불어 GLP-1R 작용제의 임상 증거가 꾸준히 늘어나고 있으며, 이는 체중 감량뿐만 아니라 심혈관 건강과 만성 신장 질환 치료에도 효과가 있음을 보여주고 있습니다. 예를 들어, 소분자 GLP-1R 작용제, 이중 GLP-1/GIP 수용체 작용제 펩타이드, 그리고 삼중 GLP-1/GIP/글루카곤 수용체 작용제 등 새로운 세대의 약물들이 전 세계적인 비만 위기와 그로 인한 의료 부담에 대응할 수 있는 흥미로운 시대를 열고 있습니다. 하지만 아직까지는 소화계통에 부작용이나 구토, 설사, 복통 등을 유발하는 단점을 가지고 있기 때문에, 현재의 개발 속도와 연구를 통해 앞으로는 더 효과적이고 부작용이 적은 약물 개발에 집중해야 할 것입니다. 미래에는 GLP-1 기반 치료법이 더 많은 질환에 적용될 가능성이 큼니다. 예를 들어, 현재 연구 중인 GLP-1과 관련된 신약들은 파킨슨병, 알츠하이머병, 심혈관 질환 등 다양한 질환에 대한 치료 가능성을 탐구하고 있습니다. 즉, 앞으로의 지속적인 연구와 개발을 통해 GLP-1 기반 치료법의 적용 범위는 더욱 확대될 것입니다.

4. 참고문헌

- [1] Sun, Hong, et al. [IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045](#). *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2022**, 183, 109119.
- [2] Barnes, A. S. [The Epidemic of Obesity and Diabetes](#). *Tex. Heart Inst. J.*, **2011**, 38(2), 142-144.
- [3] Kawasaki, Eiji. [Type 1 Diabetes and Autoimmunity](#). *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, **2014**, 23(4), 99-105.
- [4] Xue, Huan, et al. [Potential Cinchonine, a Potential Oral Small-Molecule Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Lowers Blood Glucose and Ameliorates Non-Alcoholic Steatohepatitis](#). *Drug Des. Devel. Ther.*, **2023**, 17, 1417-1432.
- [5] Nauck, Michael A., et al. [Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 \[7-36 amide\] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus](#). *J. Clin. Invest.*, **1993**, 91(1), 301-307.
- [6] Drucker, Daniel J. [The role of gut hormones in glucose homeostasis](#). *J. Clin. Invest.*, **2007**, 117(1), 24-32.
- [7] Drucker, Daniel J. [The GLP-1 journey: from discovery science to therapeutic impact](#). *J. Clin. Invest.*, **2024**, 134(2).
- [8] Gloyd, Anna L., and Daniel J. Drucker. [Precision medicine in the management of type 2 diabetes](#). *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2018**, 6(11), 891-900.

- [9] Guan, Xinfu, et al. [GLP-2 receptor localizes to enteric neurons and endocrine cells expressing vasoactive peptides and mediates increased blood flow](#). *Gastroenterology*, **2006**, 130(1), 150-164.
- [10] (1) Müller, Timo D., et al. [Glucagon-like peptide 1 \(GLP-1\)](#). *Mol. Metab.*, **2019**, 30, 72-130. (2) De Graaf, Chris, et al. [Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes](#). *Pharmacol. Rev.*, **2016**, 68(4), 954-1013. (3) Puddu, Alessandra, et al. [Glucagon-like peptide-1 secreting cell function as well as production of inflammatory reactive oxygen species is differently regulated by glycated serum and high levels of glucose](#). *Mediators Inflamm.*, **2014**, 2014(1), 923120.
- [11] Drucker, Daniel J., et al. [Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides](#). *J. Clin. Invest.*, **2017**, 127(12), 4217-4227.
- [12] ØRSKOV, CATHRINE, et al. [Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas](#). *Endocrinology*, **1986**, 119(4), 1467-1475.
- [13] Kreymann, B., et al. [Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man](#). *Lancet.*, **1987**, 2(8571), 1300-1304.
- [14] Drucker, Daniel J. [Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1](#). *Cell Metab.*, **2018**, 27(4), 740-756.
- [15] Griffith, David A., et al. [A Small-Molecule Oral Agonist of the Human Glucagon-like Peptide-1 Receptor](#). *J. Med. Chem.*, **2022**, 65(12), 8208-8226.
- [16] DiBonaventura, Marco daCosta, et al. [Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable Type 2 diabetes medication](#). *Patient Prefer Adherence*, **2010**, 4, 397-406.
- [17] <https://www.novo-pi.com/rybelsus.pdf>
- [18] Mariam, Zamara, et al. [Glucagon-like peptide agonists: A prospective review - Mariam - 2024 - Endocrinology, Diabetes & Metabolism](#). *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, **2024**, 7(1), e462.
- [19] Long, Brit, et al. [GLP-1 agonists: A review for emergency clinicians](#). *Am. J. Emerg. Med.*, **2024**, 78, 89-94.
- [20] [Exendin-4: From lizard to laboratory...and beyond](#)
- [21] [GLP-1 Agonists for Weight Loss: An Evidence-Based Review](#)
- [22] Fala, Loretta. [Tanzeum \(Albiglutide\): A Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Subcutaneous Injection Approved for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes](#). *Am. Health Drug Benefits*, **2015**, 126-130.
- [23] [Trulicity | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- [24] [Ozempic | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- [25] (1) [Evolution of GLP-1 Receptor Agonists for Diabetes Treatment](#) (2) Nowell, Joseph, et al. [Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease](#). *Molecular Psychiatry*, **2023**, 28(1), 217-229. (3) <https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf> (4) <https://www.novo-pi.com/wegovy.pdf> (5) <https://www.novo-pi.com/rybelsus.pdf> (6) <https://www.novo-pi.com/saxenda.pdf> (7) <https://www.novo-pi.com/victoza.pdf> (8) <https://uspl.lilly.com/mounjaro/mounjaro.html#pi>
- [26] Dennis, Mark S., et al. [Albumin binding as a general strategy for improving the pharmacokinetics of proteins](#). *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277(38), 35035-35043.
- [27] Ahlqvist, Emma, et al. [Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables](#). *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2018**, 6(5), 361-369.
- [28] Holst, Jens Juul. [The physiology of glucagon-like peptide 1](#). *Physiol. Rev.*, **2007**, 87(4), 1409-1439.
- [29] Yamamoto, Hiroshi, et al. [Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons](#). *J. Clin. Invest.*, **2002**, 110(1), 43-52.
- [30] Aviles-Olmos, Iciar, et al. [Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease](#). *J. Clin. Invest.*,

2013, 123(6), 2730-2736.

- [31] Samms, Ricardo J. et al. [How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1?](#) *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **2020**, 31(6), 410-421.
- [32] Chen, Desu, et al. [A nonpeptidic agonist of glucagon-like peptide 1 receptors with efficacy in diabetic db/db mice](#). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2007**, 104(3), 943-948.
- [33] (1) He, Min, et al. [A continued saga of Boc5, the first non-peptidic glucagon-like peptide-1 receptor agonist with in vivo activities](#). *Acta Pharmacol. Sin.*, **2012**, 33(2), 148-154. (2) Su, Haoran, et al. [Boc5, a Non-Peptidic Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Invokes Sustained Glycemic Control and Weight Loss in Diabetic Mice](#). *PLoS One.*, **2008**, 3(8), e2892. (3) Liu, Qing, et al. [Cyclobutane Derivatives As Novel Nonpeptidic Small Molecule Agonists of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor](#). *J. Med. Chem.*, **2012**, 55(1), 250-267.
- [34] [WO2011094890A1](#)
- [35] Edmonds, David J. et al. [Oral GLP-1 Modulators for the Treatment of Diabetes](#). *Annu. Rep. Med. Chem.*, **2014**, 48, 119-130.
- [36] Willard, Francis S. et al. [Small Molecule Drug Discovery at the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor](#). *J. Diabetes Res.*, **2012**, 2012(1), 709893.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

■ 광승화 (2024). GLP-1 수용체 작용제: 당뇨병 치료에서 체중 감량 치료제로의 진화. BRIC View 2024-T17
Available from <https://www.ibric.org/s.do?muFQfjGsxO> (Sep. 20, 2024)

Email: view@ibric.org