

항노화 임상시험 현황 - 약물 중심으로

박봉현 책임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
김용순 연구소장 하플사이언스

개요

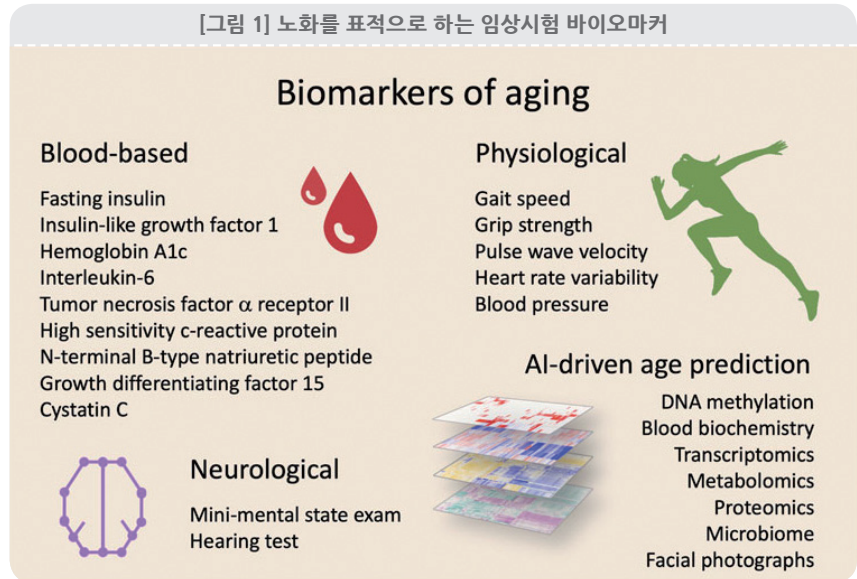
질병률과 사망률의 위험은 나이가 들수록 기하급수적으로 증가한다. 노화의 분자적, 세포학적 주요 원인으로는 만성염증, DNA의 손상, 미토콘드리아의 기능손상, 텔로미어 길이, 활성산소 등을 들 수 있으며 이를 통한 노화세포의 축적은 질병의 주요한 원인이 될 수 있다. 노화를 완화시키는 치료법 중에는 노화세포에서 mTOR 경로를 타겟하거나, 항-세포사멸 경로를 타겟하는 약물의 사용과 열량제한과 같은 식이요법 등이 있다. 이러한 경로의 조절은 동물모델에서 상당한 건강 및 수명연장의 결과를 보여주었다. 인간에서의 적용을 위해서는 노화와 질병과 관련된 바이오마커의 개발과 연구가 절실히 요구된다. 앞으로 바이오마커와 인간에 대한 항노화 연구결과를 살펴보려 한다.

노화를 표적하는 임상시험을 위한 바이오마커¹

노화자체를 치료하는 접근방식은 노화의 증상치료에서 원인치료로 전환되고 있다. 노화의 근본 원인을 치료할 수 있다면 건강한 수명(healthy lifespan)이 연장될 것이다. 인간에 대한 노화연구가 시작되면서 임상연구 1차 유효성 지표로 수명연장을 제시하는 것은 어렵지만 더 나아가기 위해 수명(또는 건강수명)의 대리지표는 필요할 것이다.

최근, 노화치료 효과를 모니터링하기 위한 후보들은 CRP(c-reactive protein)와 같은 염증, 인슐린과 같은 대사를 위한 혈액 생화학적 마커를 포함하고 있다. 이러한 바이오마커는 노화와 질병과 상관관계가 있어야 하며 생체내에서 쉽게 노출되고, 치료에 반응하고 질병과 비례한 변화를 나타내야 한다. 단일 바이오마커 외에도, 컴퓨터를 이용한 빅데이터 분석, 인공지능 기반 분석, 그리고 기계학습 알고리즘의 개발은 노화의 복잡한 생체지표 개발에 크게 기여하고 있다. Whole-genome DNA 메틸화, 전사체 변화 및 기타 오믹스 기반 분석이 포함된다. 또한, 표준 혈액 생화학마커 패널의 기계학습은 나이와 질병률을 예측할 수 있는 것으로 보인다.

[그림 1] 노화를 표적으로 하는 임상시험 바이오마커



출처: Clinical trials targeting aging, Frontiers in aging, 2022

🏥 노화방지 약물 연구현황

노화는 지금까지 노화의 특징이라고 불리는 9가지 생물학적 메커니즘(게놈 불안정성, 텔로미어 마모, 후성 유전적 변화, 단백질 항상성 상실, 조절되지 않은 영양소 감지, 미토콘드리아 기능 장애, 세포 노화, 줄기 세포 고갈 및 변경된 세포 간 작용)에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.² 조직, 세포 및 분자의 노화를 방지하려면 이러한 생물학적 노화 메커니즘을 조절할 수 있는 약물을 개발하는 것이다. 현재 가장 큰 가능성을 보여주는 두 가지 접근방식은 용도 변경(Repurposed) 약물과 세놀리틱(Senolytic)약물이다.³

1. 라파마이신

라파마이신을 사용한 mTOR 억제제는 동물모델에서 유망한 수명연장의 결과를 보여주었다. 효모(yeast), 예쁜 꼬마선충(C. elegans), 및 초파리(D. melanogaster) 뿐만 아니라 마우스 모델(수명이 짧은 돌연변이 쥐)에서 수명을 최대 3배 연장하며(Johnson SC, 2013) 설치류, 개, 영장류 및 인간에서 항노화를 예측할 수 있었다. 세포에서 단백질 생산 과정을 조절하는 단백질 mTOR를 억제하여 노화를 늦추며 2006년에는 인간의 노화와 모든 연령 관련 질병을 늦추는데 즉시 사용될 수 있다고 제안되어 노화방지 약물이 되었다. 이 라파마이신은 처음에 면역억제제로 분류되어 신장 이식환자를 치료하는데 사용되었던 약물이다.⁴

mTOR 억제제로 6주간 264명의 노인을 대상으로 치료한 결과 항바이러스성 면역반응에 관여하는 유전자가 치료군에서 유의하게 상향 조절되었으며 감염률이 위약 치료군에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 인플루엔자 백신에 대한 면역 반응은 혈구응집 억제 시험에서 항바이러스 항체 반응이 증가하는 것으로 나타나 치료군에서 유의한 개선을 보였다(Mannick et al., 2018).⁵

노화의 표적으로서 mTOR에 대한 추가 임상증거는 인간 피부의 노화에 대한 국소적 라파마이신 치료시험이다. 40세 이상이고 피부의 노화 관련 광노화를 가진 17명의 피험자들은 8개월 동안 같은 손의 등쪽에 라파마이신 함유 핸드크림을, 다른 손에 위약 핸드크림을 매일 또는 격일로 바른 결과 라파마이신이 처리된 손은 p16이 감소하였고 콜라겐 VII 단백질은 증가하였다. 이 결과는 라파마이신 치료가 잠재적으로 인간, 적어도 피부에서 노화방지 효과가 있음을 나타낸다(Chung et al., 2019).⁶

2. 메트포르민

메트포르민은 인슐린 민감성 항당뇨병 약물로 제2형 당뇨병 치료를 위한 1차 항고혈당제이다. 그동안 53건의 연구에 대한 체계적인 검토를 바탕으로 항당뇨병 약물로서의 치료 효과는 별개로 메트포르민을 사용하면 암 및 심혈관 질환을 포함하여 노화의 가속화에 의한 병리적인 원인으로 인한 사망률이 감소하였다. 메트포르민은 분자수준에서 AMPK(AMP-activated kinase)를 활성화시킴으로써 ATP 수준과 ROS 생성을 감소시켜 항노화 효과를 보여준다. 이러한 데이터가 메트포르민이 건강한 수명과 최대 수명 모두 향상시키는 데 기여할 것으로 보인다. 다만 일부 비임상 실험의 경우 인간의 당뇨 치료 수준보다 훨씬 높은 농도를 사용하였기 때문에 이에 대한 주의가 필요하다.⁷

연구자들은 노화 방지 약물로서 메트포르민의 임상시험을 수행하였다. MILES(Metformin In Longevity Study) 및 TAME(Targeting Aging with Metformin)을 포함한 임상시험은 노화 방지 약물로서 메트포르민의 잠재적 이점을 평가하기 위해 설계되었다.

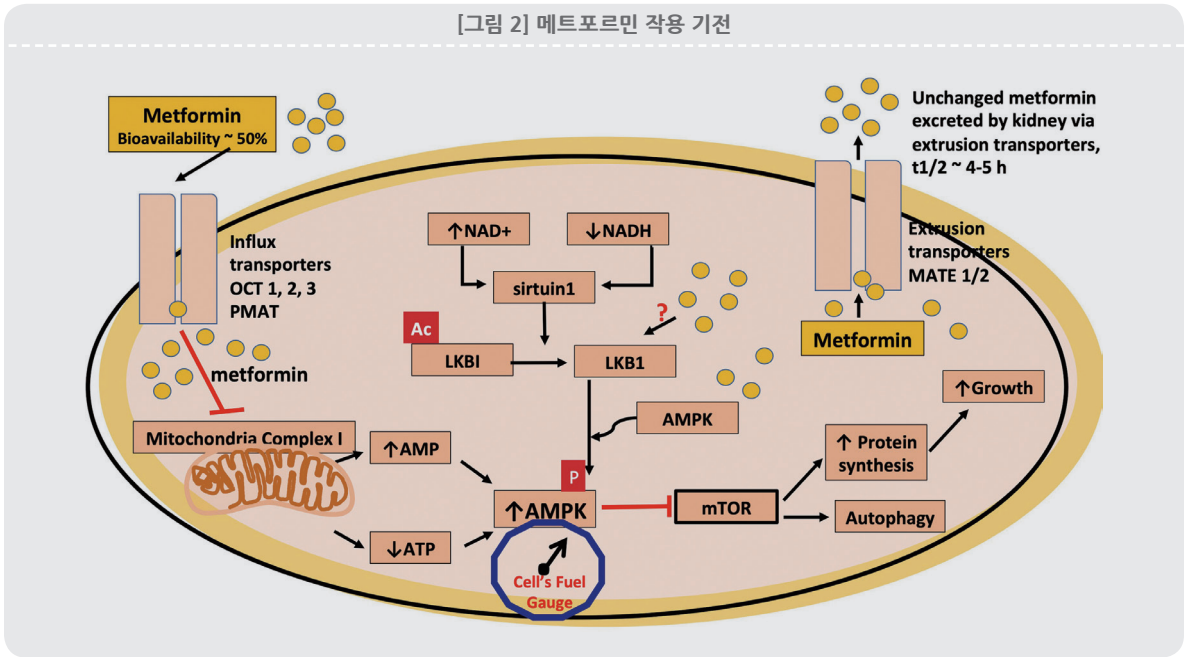
MILES는 '14년 10월에 시작되었으며 메트포르민(1700mg/일)이 근육과 지방의 생리학적 및 전사체 변화를 일으킬 수 있는지 여부를 확인하기 위해 당 내성 장애가 있는 14명의 노인 참가자를 대상으로 수행되었다. MILES 시험의 데이터에 따르면 메트포르민은 대사 경로, 콜라겐 삼량체화 및 세포외 기질(ECM) 리모델링, 지방 조직 및 지방산 대사, 미토콘드리아, MutS, MSH2 및 MSH3를 포함하여 노화와 관련된 여러 경로를 변형시켰다. 이 연구결과는 메트포르민이 다양한 노화기전을 표적으로 삼고 있음을 강조한다.⁷

TAME시험은 미국 내 14개 센터를 포함하여 3,000명의 인종적으로 다양한 비당뇨병 피험자를 대상으로 6년 동안 메트포르민(1500mg)을 제공하고 3.5년 이상의 예상 추적기간을 적용할 예정이다. TAME의 목표는 1) 새로운 연령과 관련된 만성질환의 출현으로 측정된 임상결과 2) 10m 이상의 보행속도로 측정된 이동성 변화와 같은 기능적 결과 및 인지능력 측정 3) 염증과 세포노화에 대한 노화 바이오마커를 확인하는 것이다. TAME 시험 결과는 메트포르민이 당뇨병이 아닌 개인에서 당뇨병을 제외한 연령 의존성 질병발병 위험을 감소시키는지 여부에 대한 많은 통찰력을 제공하고 노화자체를 개별적으로 표적화하는 도구를 제공할 것이라고 기대한다.⁷

또한, NCT04264897은 '24년 4월에 완료될 예정이며 148명의 피험자를 대상으로 메트포르민이 인슐린에 민감한 환자와 인슐린에 저항적인 환자에서 인슐린 민감성과 미토콘드리아 기능에 미치는 영향을 비교하기 위한 실험이다. NCT02570672는 당뇨병 전증을 가지고 1000mg 메트포르민으로 치료받은 65세에서 90세 사이의 120명을 대상으로 한 2상 연구이며 노쇠여부가 표준평가를 사용해서 결정될 것이고 '24년 10월 완료 예정이다. NCT03107884는 '22년 4월 완료될 예정이며 노인 대상의 메트포르민 치료가 지질의 축적, 염증, 인슐린 저항성 및 근육 손실로 장기 요양의 부정적인 효과를 상쇄하는지 여부를 결정하기 위해 설계되었다.⁷

MILES 및 TAME을 포함한 임상시험의 전체적인 분석 및 후속 시험은 메트포르민이 제2형 당뇨병 치료제로서의 사용을 넘어서 건강수명과 수명을 모두 향상시키는 약으로의 사용을 촉진해야 하는지 여부에 보다 확실한 답을 제공할 수 있을 것이다.

[그림 2] 메트포르민 작용 기전



출처: A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan, Front. Endocrinol, 2021

3. 세놀리틱 약물

세놀리틱(senolytic)은 senescence(노화)와 lytic(파괴하다)에서 만든 합성어로, 몸에서 노화 세포를 없애는 물질이다. 노화세포의 축적은 노쇠, 심혈관 질환, 비만, 당뇨병, 인지능 쇠퇴 및 다른 노화 그리고/또는 만성 질병 관련 장애와 연관되어 있으며 이는 노화 세포들이 개입을 위한 대상이라는 것을 제한한다. 따라서 노화 세포를 제거하는 것은 노화를 억제할 수 있는 주요한 방법중의 하나이다. 현재까지 46개의 세놀리틱 약물이 확인되었으며 그중에서 임상시험에 사용되는 중요 약물들은 다사티닙, 케르세틴, 피세틴이다.⁸

세놀리틱을 사용한 초기 비임상 데이터는 여러 노화 및 질병 모델에서 가능성 있는 결과를 보여줬다. 자연적으로 노화된 쥐에서 다사티닙과 케르세틴의 병용요법은 자연적으로 노화된 쥐에서 심장기능을 개선했고 방사선에 노출된 쥐에서는 운동능력을 향상시켰으며 가속노화된 쥐에서는 노화관련 기능장애를 지연시켰다.⁸

세놀리틱의 첫 번째 인체대상 시험은 특발성 폐질환 환자 14명을 대상으로 수행하였고, 다사티닙과 케르세틴 병용요법으로 치료한 후 신체기능 장애가 완화됨을 확인하였다(Justice et

al., 2019). 또 다른 초기 임상시험에서는 당뇨병성 신장 질환 환자의 지방조직에서 노화세포를 감소시켰으며(Hickson et al., 2019) 최근 알츠하이머질환에 대한 임상1상 시험이 완료되었다(Gonzales et al., 2021). 세놀리틱의 첫 번째 임상시험은 안전성과 초기 효능 데이터를 제공하였으며 그 이후 세놀리틱을 사용한 많은 실험이 계획되어 있다.^{8,9}

[표 1] 세놀리틱을 사용한 노화 임상시험 현황^{8,9,10}

적응증	Study ID	세놀리틱 요법	상태
특발성 폐섬유증	NCT02874989	다사티닙+케르세틴	파일럿 결과 공개, 완료
출기세포 이식	NCT02652052	다사티닙+케르세틴	모집중
알츠하이머	NCT04063124	다사티닙+케르세틴	모집중
알츠하이머 조기발병	NCT04685590	다사티닙+케르세틴	모집중
알츠하이머, 경도인지 장애	NCT04785300	다사티닙, 케르세틴	등록중
소아암	NCT04733534	다사티닙+케르세틴	모집중
노화 관련 골다공증	NCT04313634	다사티닙+케르세틴, 피세틴	모집중
허약, 노쇠	NCT03675724	피세틴	모집중
허약, 노쇠 (여성대상)	NCT03430037	피세틴	모집중
노화	NCT04946383	다사티닙+케르세틴	진행중
만성 신장 질환	NCT02848131	다사티닙+케르세틴	예비보고서 발간, 2차 결과 측정 진행중
골관절염	NCT04210986	피세틴	진행중
골관절염	NCT05276895	케르세틴+피세틴, 케르세틴+피세틴+글리시리진	계획중

맺음말

잠재적인 노화약물인 라파마이신, 메트포민 그리고 다사티닙은 이미 허가된 약들이므로 상대적으로 독성과 같은 부작용의 우려가 적고, 또한 안전성과 내성이 이미 확인되어 임상 시험을 빨리 진행할 수 있었다. 그러나 치료 기간이 장기간 지속되면 부작용을 고려해야 하며(예: 다사티닙은 위장 출혈과 간 손상을 유발할 수 있음) 이를 피하기 위한 접근방식도 제안되고 있다. 약물은 종종 제한된 치료범위를 가지며 너무 용량이 적으면 효과가 없고 너무 많으면 독성을 유발한다. 일부 노화방지 치료의 시작은 초기 시도가 필요할 수 있고 대상이 이미 고령인 경우 비효율적일 수 있다. 다른 치료형태는 노인에게서 긍정적인 결과를 나타내지만 젊은 대상에서 원치 않는 유해한 부작용을 일으킬 수 있다.

그럼에도 불구하고 다양한 시험을 통해 노화를 목표로 하는 것이 인간에게까지 가능하다는 것이 밝혀지고 있다. 인간에서 노화 방지를 위한 다양한 실험들은 긍정적인 결과를 보여주고 있다. 예를들면 mTOR 억제는 미토콘드리아 기능 개선, 피부과 피부 개선 및 노인의 전반적인 면역 기능 개선을 유발하며 세놀리틱을 사용한 시험은 특발성 폐 섬유증, 당뇨병 및 신장 장애가 있는 피험자에서 유망한 노화 개선 데이터를 보여주었다.

인간의 노화를 표적으로 하는 임상시험은 지금까지 바이오키메라에 대해 유망하지만 제한된 결과를 보여주었다. 하지만 노화과정을 정확하게 측정할 수 있게 해주는 인공지능 기반의 기술 및 건강한 노화를 모니터링 할 수 있는 바이오키메라의 도출 등을 통해 지속적으로 고도화 되고 있으며 이는 노화를 표적으로 하는 것이 기존의 동물모델에서 인간으로 해석 (translation)될 수 있음을 시사한다.

< 참고자료 >

1. Clinical trials targeting aging, *Frontiers in aging*, 2022
2. The hallmarks of aging, *Cell*, 2013
3. Anti-ageing treatments: these two drug types are being investigated, *The conversation*, 2021. 01.27
4. Rapamycin for longevity: opinion article, *Aging*(Albany NY), 2019
5. TORC1 Inhibition Enhances Immune Function and Reduces Infections in the Elderly, *Sci. Transl. Med*, 2018
6. Topical Rapamycin Reduces Markers of Senescence and Aging in Human Skin: an Exploratory, Prospective, Randomized Trial, *Geroscience*, 2019
7. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan, *Front. Endocrinol*, 2021
8. Strategies for late phase preclinical and early clinical trials of senolytics, *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021
9. Senolytic drugs: from discovery to translation, *Journal of Internal Medicine*, 2020
10. www.clinicaltrials.gov

Writer

박봉현 한국바이오협회 바이오경제연구원, 책임연구원

Reviewer

김용순 하플사이언스, 연구소장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 5월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구원
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구원 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005
 ISSN 2508-6812