

골다공증 치료의 새로운 길을 열다

골생성세포 분화 촉진 화합물 발견

국민대학교 발효융합학과

오상택 교수

중배엽 줄기세포는 골수에 존재하는 성체 줄기세포로서 뼈를 만드는 조골세포, 지방세포, 연골세포, 근육세포로 분화한다. 특히 조골세포로 분화하는 것은 골다공증 치료제로 이어질 수 있다는 점에서 연구가 활발히 진행되고 있는 분야이다. 최근 국민대학교 발효융합학과 오상택 교수팀이 중배엽 줄기세포의 조골세포 분화를 유도하는 신규 저분자 화합물 'SKL2001'을 발견, 골다공증 치료의 새로운 길을 열었다는 평가를 받고 있다. 'SKL2001'이 안전하고 부작용이 적은 표적치료제로 개발되어 골다공증 등의 뼈 질환으로 고통 받고 있는 환자들에게 희망을 선사할 수 있을 것인지 학계와 의료계의 비상한 관심이 이어지고 있다.

골생성세포 분화 유도 물질 'SKL2001' 발견

중배엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)는 골수에 존재하는 성체 줄기세포로 조골세포, 지방세포, 연골세포, 근육세포로 분화가 가능하다. 이를 줄기세포 치료 등에 활용하기 위해서는 특정세포로 분화를 유도할 수 있는 기술이 중요하다.

특히 중배엽 줄기세포가 조골세포로 분화하는 데에는 세포 분화 및 항상성 조절에 중요한 역할을 하는 Wnt/ β -catenin 신호전달체계가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 이는 세포 내의 β -catenin 단백질 수준에 의해 조절된다.

국민대학교 발효융합학과 오상택 교수 연구팀은 세포기반 초고속 스크리닝(검색) 기법을 사용해 약 27만 개의 저분자 화합물을 탐색, Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화하는 'SKL2001'을 처음 발견했다.

"Wnt/ β -catenin 신호전달체계가 세포의 분화와 발생, 항상성에 중요한 역할을 한다는 것은 규명된 사실입니다. 그렇다면 이를 조절할 수 있는 저분자 화합물을 찾을 경우 여러 질병에 활용될 수 있을 것이라고 생각했죠. 우리 연구팀은 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화 시키는 것이 조골세포 분화를 촉진할 것이라는 가설을 가지고 실험을 시작했습니다. 초고속 세포 기반 스크리닝 시스템을 이용해 약 27만 개의 화합물 라이브러리를 스크리닝 한 결과 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화시키는 'SKL2001'을 발견할 수 있었습니다."

연구팀은 그 작용기전을 연구한 결과 SKL2001이 β -catenin의 axin 결합부위에 결합해 axin과 β -catenin 단백질 상호작용을 저해하고, 이에 따라 GSK-3 β 에 의한 β -catenin 단백질 N-말단의 인산화가 저해된다는

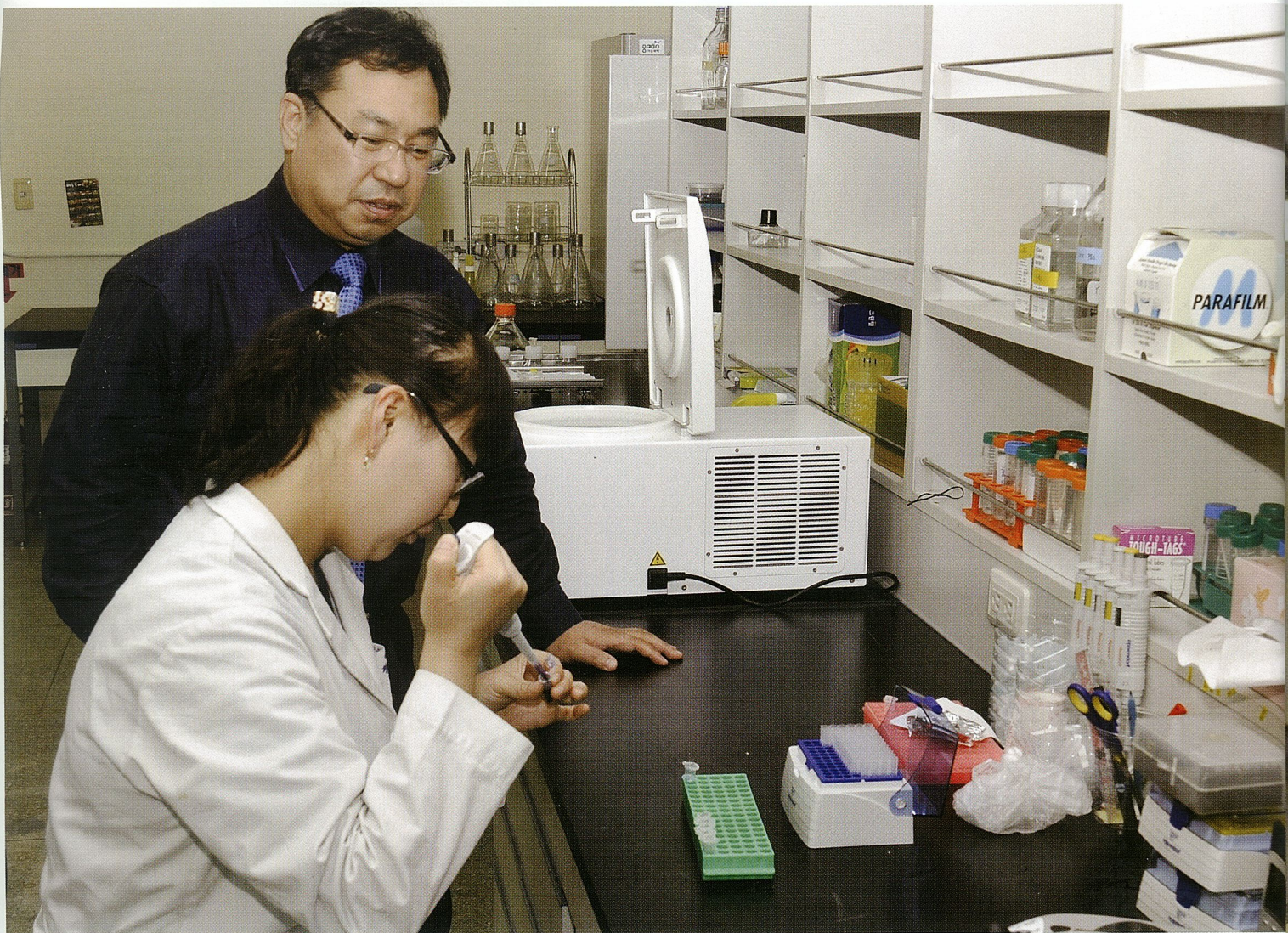


사실을 밝혀냈다. 따라서 인산화 되지 않은 β -catenin은 세포 내에 축적되고 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화한다는 사실을 규명한 것이다.

지금까지는 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화하기 위해서 β -catenin 단백질의 분해를 촉진하는 Glycogen Synthase Kinase-3(GSK-3)의 기능을 저해함으로써 세포 내 β -catenin 단백질 수준을 높이는 방법을 사용해 왔다. 그러나 GSK-3은 insulin 신호전달과 같은 다른 신호전달체계들에서도 중요한 역할을 담당하고 있기 때문에 GSK-3 저해제를 사용할 경우 부작용이 발생할 수 있다는 단점이 있었다.

이번 연구에서 개발된 SKL2001의 경우 기존의 GSK-3 저해제와는 달리 다른 신호전달체계들에는 영향을 미치지 않고 β -catenin 단백질의 분해만을 억제해 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화한다.

"SKL2001이 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 활성화시켜 중배엽 줄기세포의 조골세포로의 분화를 촉진하는 반면 중배엽 줄기세포의 지방세포 분화를 억제한다는 사실을 확인했습니다. 이는 기존의 방법보다 부작용의 위험이 적은 새로운 방법이라고 할 수 있죠."



따라서 이번 연구로 얻어진 SKL2001 화합물은 골다공증 등의 질병에 대한 안전하고 부작용이 적은 표적치료제로 개발될 수 있을 것으로 기대하고 있습니다. 더불어 Wnt/ β -catenin 신호전달 체계가 성체 줄기세포를 분화되지 않은 상태에서 자가 증식할 수 있도록 만들고, 유도만능 줄기세포의 성공 확률을 높일 수 있을 것으로 기대됨에 따라 이를 응용하는 데에 노력을 기울일 계획입니다.” 한편, 이번 연구결과는 Nature Publishing Group(NPG)에서 발행하고 있는 Cell Research(IF: 9.417) 온라인 판 8월 9일자에 게재되었다.

바이오횡소재 발굴에 주목하다

오상택 교수가 몸담고 있는 국민대학교 발효융합학과는 기존의 바이오 관련 학과와는 다르게 세포배양 및 바이오발효에 관련된 기본 원리에서부터 바이오발효소재의 개발과 활용기술까지 일련의 바이오융합기술을 다루고 있다. 따라서 생물학과 미생물학을 기본으로 생명공학 관련 기술 및 바이오제품 디자인까지 아우르는 다학제적 구조로 이루어져 있는 것이 특징이다.

발효융합학과 소속 연구실들이 첨단 바이오융합 분야 연구에 매진하고 있는 가운데 오상택 교수가 이끄는 바이오횡소재연구실

이 최근 ‘SKL2001’을 발견하는 쾌거를 거두며 두각을 나타내고 있다. 바이오횡소재연구실은 화학유전학을 이용한 바이오횡소재 발굴 및 세포 신호전달 네트워크를 중심으로 연구를 수행 중이다.

“저희는 화학유전학적 접근방법을 이용해 의약소재를 발굴하는 데에 중점을 두고 연구하고 있습니다. 즉, 미생물, 식물, 해조류 등 모든 생명체에서 나오는 천연물을 스크리닝해서 우리 몸에 유용한 소재를 발굴하는 것이죠. 그리고 발굴하고 난 후에는 그 물질의 세포 내 타깃이 무엇인지를 알아내는 연구를 진행하게 됩니다.”

오상택 교수는 바이오횡소재연구실의 특징으로 학제 간 융합연구를 꼽았다. 생명공학을 바탕으로 연구를 수행하고 있지만 보다 발전적이고, 성공적인 결과를 창출하기 위해서는 학제 간 융합연구가 중요하기 때문이다.

“천연물을 통해 의약 소재를 발굴하기 위해서는 천연물화학, 유기화학 분야와 밀접한 관련을 가지고 공동연구를 진행해야 합니다. 또한 우리가 발굴한 물질의 세포 내 타깃을 찾은 후에는 이것이 약으로 개발될 가능성이 있는지는 약학대학과, 특정 질병과 연관이 있는지는 질병과 관련된 의사 또는 의과학자들과 공동연구가 필요한 부분입니다.”



아울러 그는 학제 간 융합이라는 것이 실질적인 효과를 창출하고, 성과를 거두기 위해 필수적인 부분이지만 각자 다른 생각을 가지고 있는 사람들끼리 하나의 결과를 얻고자 같이 연구를 수행한다는 것이 쉽지만은 않은 일이라고 토로했다. 그러나 이런 어려움을 극복하고, 공동연구가 성공적으로 이어진다면 바이오융합 분야의 향후 발전가능성은 매우 높다고 전망했다.

“국내 바이오융합 연구가 최근 좋은 성과를 거두고 있습니다. 특히 바이오와 나노 융합은 세계적으로 인정받는 저널에 많이 게재되며, 상당히 높은 수준에 이르렀다고 생각합니다. 물론 학제 간 융합이라는 것이 말처럼 쉬운 일은 아닙니다. 그러나 상호존중을 기반으로 한 열린 자세와 원활한 소통을 통해 어려움을 극복하고, 보다 넓은 시야로 연구한다면 나노 뿐 아니라 바이오와 다른 학문 간 융합도 충분히 세계적으로 인정받는 수준에 이를 만큼 발전할 수 있을 것입니다.”

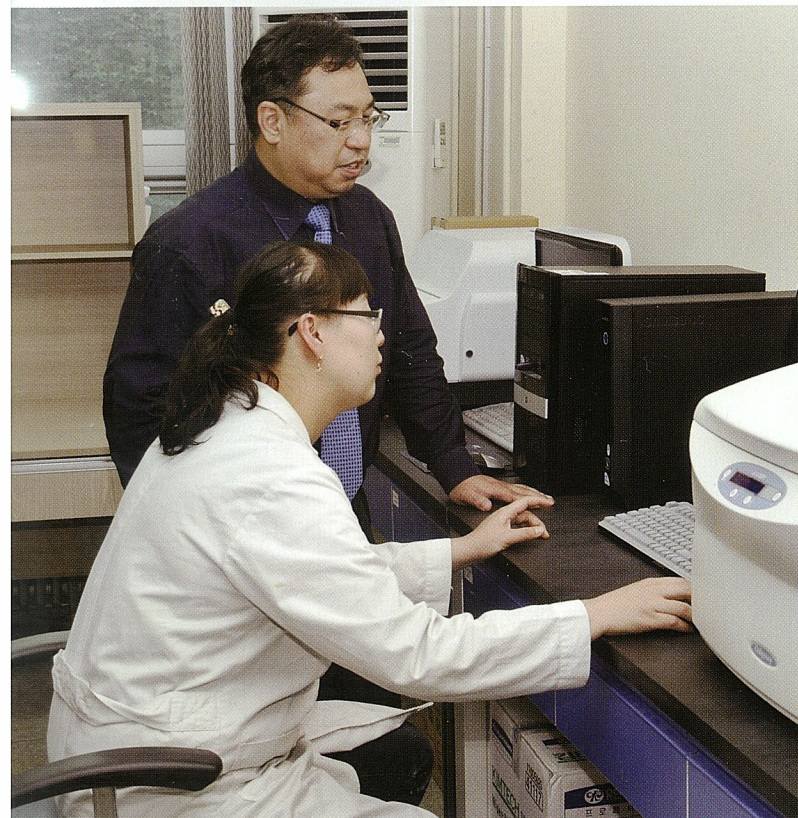
생명을 향한 진심, 연구로 실천하다

‘천재는 노력하는 사람을 이길 수 없고, 노력하는 사람은 즐기는 사람을 이길 수 없다’ 고 했다. 오상택 교수의 연구가 성공적인 결과를 창출하며, 빛을 발하고 있는 것은 그가 연구를 진정 즐길 줄

이는 ‘즐거운 연구자’ 이기 때문이다. 거슬러 올라가 오상택 교수가 처음 생물학을 선택한 이유도 여기에서 찾을 수 있다. 순수하게 생물학이 재미있고, 실험이 즐거웠기 때문에 생물학을 선택했다는 그는 꿈을 이루기 위해 한 발 한 발 자신의 길을 걸어 나갔다.

“지금 생각해보면 작고하신 숙부님의 영향이 컸던 것 같아요. 제가 고등학교 재학 중일 때 숙부님께서 한림대 의과대학 교수로 부임하셨는데 누구보다 생물학에 대한 열정과 애정이 넘치시던 분이셨죠. 생물학에 대한 이야기를 들으며 저 또한 자연스럽게 생물학에 관심과 흥미를 가지기 시작했습니다. 방학 때마다 숙부님 연구실에 들러 직접 실험도 해보면서 이 길이 어느덧 저의 꿈이 되어 있었죠.”

꿈을 좇아 서강대학교 생물학과에 진학한 그는 졸업 후 서울대학교 미생물학과 석·박사 학위를 취득하며 본격적으로 내공을 쌓기 시작했다. 미국 유학 길에 올랐던 오상택 교수는 한국에 돌아온 2004년부터 인제대학교에서 연구를 수행하며 소기의 성과를 거두기 시작했고, 2011년 3월 국민대학교로 터전을 옮겼다. 현재 교과부·연구재단 일반연구자지원사업(기본연구) 과제책임자이자 복지부·암정복추진개발사업 과제책임자를 맡고 있다.



특히 오상택 교수는 항암제 선도물질 발굴에 있어 두각을 나타내고 있다. 대표적으로 2007년 발표한 ‘대장암 치료를 위한 β -catenin 유전자 발현을 억제하는 DNA 효소 발굴’ 연구는 그에게 보건복지부 주관 ‘2007 보건산업기술대전’ 우수연구자상(과학자상) 수상의 영예를 안겨주기도 했다.

더불어 2009년에는 엘지생활건강과의 공동연구를 통해 ‘Cardamonin’이라는 화합물이 Wnt/ β -catenin 신호전달체계를 저해함으로써 melanogenesis를 억제한다는 사실을 밝혀낸 바 있다. 이 연구결과를 기반으로 엘지생활건강에서는 ‘이자녹스 X2D2’라는 미백 화장품을 개발, 출시했다.

사고의 전환으로 핵심을 꿰뚫어 보다

이렇듯 연구자로서의 외길을 걸어온 오상택 교수는 연구팀의 리더이자 선배 연구원으로서 팀원들과 연구자를 꿈꾸는 후학들에게 조언을 아끼지 않는다. 그가 특히 강조하는 것은 자신감, 관찰력, 상상력이다.

“첫째, 연구자라면 무엇보다 자기 자신에 대한 자신감이 필요합니다. 연구에 대해 자신감이 없다면 연구결과를 해석하는 데에 있어 다른 사람들에게 설득력을 가질 수 없습니다. 연구결과가 인정받기 위해서는 자기 자신, 그리고 연구에 대한 자신감이 있어야 합니다. 둘째로는 세심한 관찰력입니다. 연구자라면 다른 사람이

보지 못하는 부분에 대해 볼 수 있어야 하고, 무엇인가 이상한 부분이 있으면 그냥 넘어가지 않고 관찰해야 합니다. 본인이 생각한 그대로 실현된다면 연구에 발전이란 없을 것입니다. 의외성에서 새로운 사실을 발굴할 수 있는 만큼 관찰력이 중요합니다.”

이어 오상택 교수가 세 번째 덕목으로 꼽은 것은 바로 상상력. 그는 항상 학생들에게 꿈을 꾸라고 강조한다. 논문이나 저널을 읽는 것도 좋지만 많은 학생들이 정해진 틀 안에서 벗어나지 않으려는 경향이 있다는 것이다. 자유롭게 생각하고 상상해야만 새로운 사실을 관찰하고 발굴할 수 있다는 설명이다.

“연구는 문제가 생기기 마련입니다. 이 때 기존 방법을 그대로 적용하고, 답습한다면 근본적인 해결이 어렵습니다. 고정된 사고의 해결방법이 아니라 새로운 생각과 다각적인 시각에서 문제에 접근해야 한다는 생각입니다.”

상상력 발휘는 오상택 교수가 연구 진행 과정 중 벽에 부딪힐 때 가장 노력을 기울이는 부분이다. 계속되는 테스트 실패로 정신적인 한계에 직면할 때에는 잠시 연구와 떨어져서 머리를 식히고, 의도적으로 다른 생각을 하려고 노력한다.

연구원들에게도 실험을 계속해도 문제 해결이 안 될 경우에는 휴가나 여행을 권유하는데, 다른 환경 속에서 상상의 나라를 펼치다 보면 새로운 해결방법을 생각해내고는 하기 때문이다. 즉, 상상력을 통한 사고의 전환이 문제 해결의 핵심이라는 점을 강조하고 있다.

기초과학에 대한 인식 변화해야

2000년대부터 심화되고 있는 이공계 기피 현상을 두고, 많은 과학자들이 이대로라면 기초과학 분야가 퇴보하는 것 아니냐는 우려의 목소리를 높이고 있다. 후학 양성에 남다른 열정을 가진 오상택 교수 또한 기초과학이 발전하기 위해 변화가 필요한 점을 묻는 기자의 질문에 기초과학에 몸담을 사람이 부족하다는 점을 가장 큰 문제로 꼽았다.

“이공계를 기피하는 현상이 계속되면서 기초과학 분야는 연구를 함께할 학생들이 부족해 난항을 겪고 있는 것이 사실입니다. 예전에는 대학원 경쟁률이 굉장히 치열했지만 이제는 누가 지원한다고



하면 감사한 마음부터 드는 것이 현실이죠. 대다수 학생들이 의사, 약사 등 안정적인 직업만을 선호하고, 꿈이나 목표의식 없이 현실에 안주하려는 모습을 보면 씁쓸함을 금할 수 없습니다. 어린 학생들이 현실을 보기 전에 다양한 경험을 통해 꿈을 키워주는 것이 먼저 아닐까요.”

오상택 교수는 학생들이 자신의 적성을 발견하고, 스스로가 즐겁게 공부할 수 있는 분야를 선택하는 방향으로 교육 풍토가 변화하는 것이 가장 바람직하지만, 이와 함께 정책적으로 특단의 조치를 마련해 기초과학의 퇴보를 막는 것도 필요하다고 제언했다.

“학생들이 기초과학을 기피하는 가장 큰 이유는 안정적이지 않다는 인식 때문일 것입니다. 따라서 학생 수가 줄어드는 것을 막기 위해서는 기초 학문을 하는 사람들에게도 라이선스를 준다거나 정책적으로 이공계 특별전형 확대 또는 연구소 연구원의 정규직 전환 등 특단의 조치를 취하는 것도 필요하다는 생각입니다. 기초과학 분야도 안정적인 직업을 가질 수 있다는 방향으로 인식이 변화한다면 학생 수도 자연스럽게 늘어날 것입니다.”

오상택 교수는 이공계 기피현상 개선과 함께 기초과학 분야의 발전을 위해 필요한 부분으로 후속세대들의 정부과제 심사가 보다 전문적이고 건설적으로 진행되기를 당부했다. 논문의 경우에도 리뷰어들이 부족한 점에 대해 지적을 해주면 이를 참고해 연구를 업그레이드 시킬 만큼 리뷰 코멘트가 연구자들 입장에서는 유용하다는 것이다. 따라서 관련 정부기관들이 후속세대들의 연구를 심사할 시 전문적인 지식을 바탕으로 건설적인 평가를 해준다면 그들의 연구가 더욱 발전할 수 있다는 설명이다.

이처럼 기초과학에 대한 열정과 후학에 대한 남다른 애정을 지닌 오상택 교수는 앞으로도 후학 양성과 함께 천연물로부터 유용한 의약소재를 발굴하는 연구를 계속할 계획이다. 더불어 지금까지 발굴했던 의약소재의 제품화를 위해 산업체들과의 공동연구를 중점적으로 시도할 계획을 세우고 있다. 자신의 연구가 많은 사람들을 이롭게 할 때 가장 보람을 느낀다는 오상택 교수, 그의 힘찬 순항은 지금 이 순간에도 계속되고 있다.

취재기자 / 안유정(reporter1@s21.co.kr)