



우수성과

GLP-1의 시상하부 관련 섭식행동병증 조절기전 규명을 위한 동물모델과 시상하부 비만 환자 증례연구



연구자

최형진 (서울대학교 뇌인지과학과 교수)

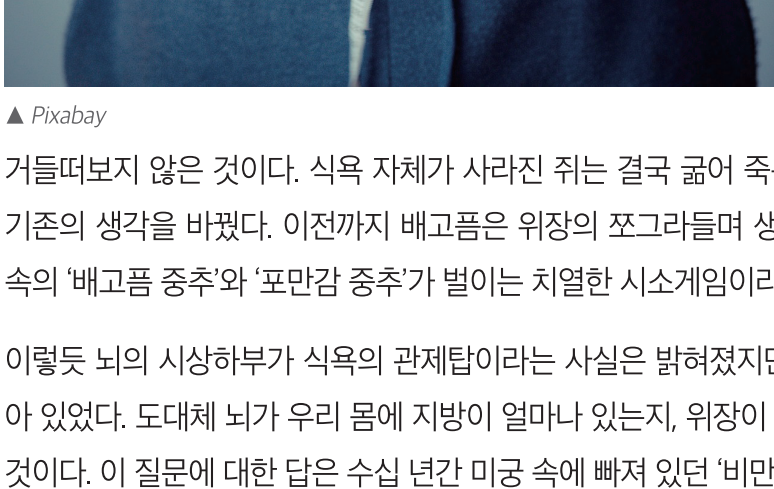
배고픔을 설계하는 뇌, 치료의 지도를 다시 그린다

Obesity is a chronic disease with biological roots, not a simple failure of willpower.

(비만은 단순히 의지력의 실패가 아니라, 생물학에 뿌리를 둔 만성 질환이다.)

- 2023년, 휴든 소프 <사이언스> 편집장이 GLP-1을 올해의 혁신으로 선정하며 쓴 사설

둥둥한 쥐의 미스터리와 두 호르몬의 발견



▲ Pixabay

거들떠보지 않은 것이다. 식욕 자체가 사라진 쥐는 결국 굶어 죽는 길을 택했다. 이 실험은 '배고픔'의 원리에 대한 기존의 생각을 바꿨다. 이전까지 배고픔은 위장의 쪼그라들며 생기는 거라 생각했는데, 이 실험 이후 배고픔은 뇌 속의 '배고픔 중추'와 '포만감 중추'가 벌이는 치열한 시소게임이라는 게 밝혀진 셈이다.

1940년, 멈추지 않고 먹어대는 비만 쥐가 미국에서 탄생했다. 노스웨스턴대학교 앨버트 헤더링턴 박사의 실험 결과다. 헤더링턴 박사는 실험용 쥐의 뇌 안쪽, '복내측 시상하부'에 전기적인 방법으로 병변을 만들었는데, 그러자 쥐가 계속 먹으며 거대 비만 쥐가 된 것이다.

1951년에는 그 반대로 굶어 죽는 쥐가 등장했다. 미국 예일대학교 발 아난드 박사와 존 브로벡 박사가 쥐 외측 시상하부를 파괴하자 멸종하던 쥐가 눈앞에 산더미처럼 쌓인 먹이를 두고도 거들떠보지 않은 것이다.

이렇듯 뇌의 시상하부가 식욕의 관제탑이라는 사실은 밝혀졌지만, 과학자들에게는 여전히 풀리지 않는 문제가 남아 있었다. 도대체 뇌가 우리 몸에 지방이 얼마나 있는지, 위장이 비었는지 찻는지를 어떻게 알 수 있는지를 몰랐던 것이다. 이 질문에 대한 답은 수십 년간 미국 속에 빠져 있던 '비만 쥐'의 미스터리가 풀리면서 드러났다.

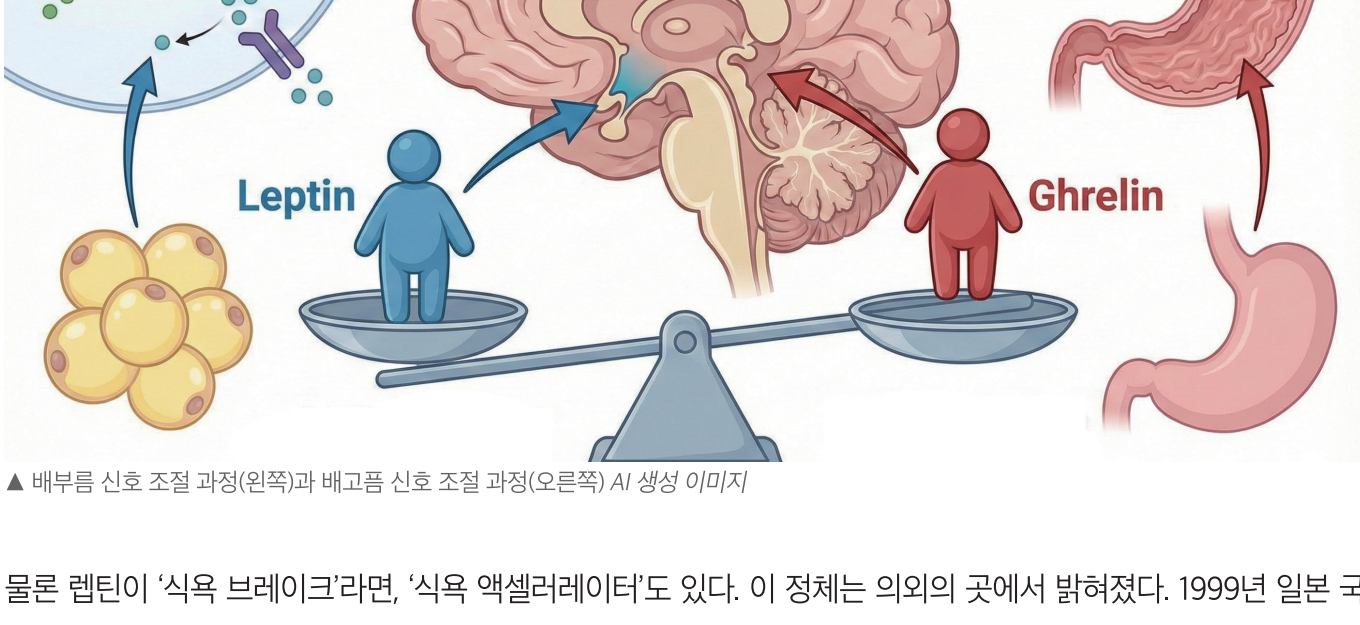
1950년, 미국 잭슨 연구소에서는 우연한 돌연변이로 건장을 수 없이 살이 찌는 쥐가 태어났다. 일반 쥐보다 3배나 거대한 이 쥐는 'ob/ob' 쥐'라고 불렸는데, 왜 살이 찌는지 그 원인은 40년 넘게 베일에 싸여 있었다.

그 비밀은 1994년이 되어서야 풀렸다. 미국 록펠러 대학교 제프리 프리드먼 교수가 '식욕 브레이크'를 찾아낸 것이다. 프리드먼 교수는 이 쥐들이 지방세포가 분비하는 특정 단백질을 만들어내지 못한다는 사실을 발견했다. 프리드먼



▲ ob/ob 쥐(왼쪽)와 일반 쥐(오른쪽) 위키미디어

교수는 그리스어로 '얇다'는 뜻의 '렘토스(Leptos)'를 따서 이 호르몬에 '렘틴(Leptin)'이라고 이름 붙였다. 렘틴의 발견은 충격적이었다. 이전까지 지방세포는 그저 에너지를 저장하는 수동적인 창고라고 생각했는데, 사실은 뇌에게 "지방이 충분히 쌓였으니 그만 먹어"라고 신호를 보내는 능동적인 내분비 기관이라는 게 밝혀졌기 때문이다. 렘틴이 부족한 ob/ob 쥐의 뇌는 아무리 먹어도 몸에 에너지가 없다고 착각해 끊임없이 식탐을 부렸다.

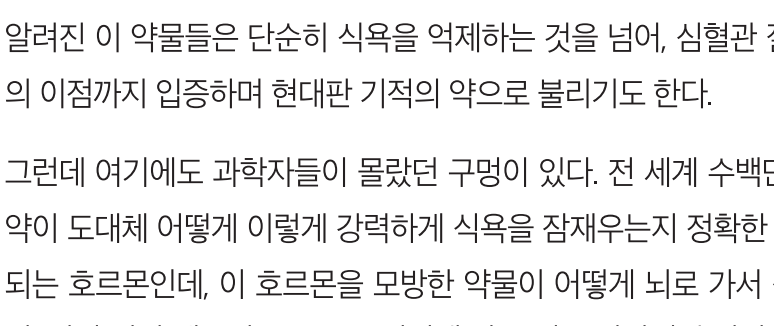


▲ 배부름 신호 조절 과정(왼쪽)과 배고픔 신호 조절 과정(오른쪽) AI 생성 이미지

물론 렘틴이 '식욕 브레이크'라면, '식욕 액셀러레이터'도 있다. 이 정체는 의외의 곳에서 밝혀졌다. 1999년 일본 국립순환기병센터 연구소에서 일하던 코지마 마사야스 박사가 성장호르몬 분비를 촉진하는 물질을 찾던 중 식욕 액셀러레이터를 발견한 것이다. 마사야스 박사가 찾은 물질은 위장에서 분비되는 새로운 펩타이드 '그렐린'이었다. 그런데 그렐린은 위장이 비었을 때 분비돼 뇌의 시상하부를 자극하고, 강력한 배고픔을 일으켰다. 흥미롭게도 식사를 하고 위장이 차면 그렐린 수치는 뚝 떨어졌다. 렘틴이 지방의 양을 통해 장기적인 체중 조절을 담당한다면, 그렐린은 매 끼니 배고픔을 알리는 단기적인 신호전 역할을 하는 셈이다.

이 두 호르몬의 발견은 식욕이 단순히 개인의 의지 문제가 아니라, 지방 조직(렘틴)과 위장(그렐린) 그리고 뇌가 주고받는 정교한 생화학적 신호 체계임을 증명했다. 이로써 식욕의 비밀을 드디어 다 알아낸 것 같았지만, 인류는 곧 새로운 좌절에 부딪혔다. 비만 환자에게 렘틴을 주사해도 살이 빠지지 않았기 때문이다. 과학자들은 다시 한번 고민에 빠졌다. 단순히 배부름과 배고픔 신호만이 아니라 뇌를 강력하게 제어하는 또 다른 '마스터 키'가 있을 거라 생각하고 연구를 이어갔다.

기적의 비만약 시대, 그러나 여전히 미스터리



▲ GLP-1 유사체 비만치료제 Flickr

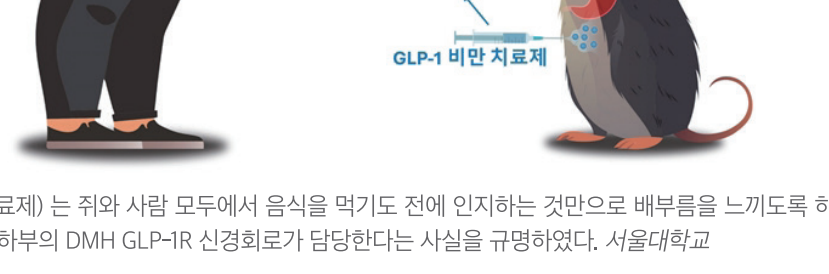
알려진 이 약물들은 단순히 식욕을 억제하는 것을 넘어, 심혈관 질환 위험을 20%나 감소시키는 등 놀라운 건강상의 이점까지 입증하며 현대판 기적의 약으로 불리기도 한다.

지금 우리는 비만 치료 역사의 변곡점에 서 있다. 당뇨병치료제로 개발되던 'GLP-1(글루카곤 유사 펩타이드-1) 유사체'에 강력한 체중 감소 효과가 있다는 사실이 우연히 드러난 덕분이다. 이 약은 방향을 틀어 이제 '비만 치료제'로 전 세계를 강타하고 있다. 위고비, 마운자로 등으로

그런데 여기에도 과학자들이 몰랐던 구멍이 있다. 전 세계 수백만 명이 이 약을 맞고 효과를 보고 있지만, 작작 이 약이 도대체 어떻게 이렇게 강력하게 식욕을 잠재우는지 정확한 기전을 몰랐던 것이다. GLP-1은 원래 장에서 분비되는 호르몬인데, 이 호르몬을 모방한 약물이 어떻게 뇌로 가서 식욕을 억제하는지는 수수께끼였다. 뇌의 어느 부위, 어떤 신경 세포의 문을 두드리기에 약을 먹은 사람이 숟가락을 딱 놓게 만드는 것일까? 이 질문에 대한 명확한 답은 오랫동안 '블랙박스'로 남아 있었다.

블랙박스를 열다: 음식을 '보는 순간' 이미 배가 부르다

최근 과학 저널 <사이언스(Science)>에 발표된 한 편의 논문이 이 오랜 미스터리의 핵심을 꿰뚫었다. 서울대학교 최형진 교수팀을 포함한 공동 연구팀이 GLP-1 비만 치료제가 뇌에 작용하는 정확한 위치와 그 작동 원리를 세계 최초로 규명한 것이다.



▲ GLP-1RA (GLP-1 비만 치료제)는 쥐와 사람 모두에서 음식을 먹기도 전에 인지하는 것만으로 배부름을 느끼도록 하는 현상을 유발한다. 이 인지적 배부름 현상을 뇌 시상하부의 DMH GLP-1R 신경회로가 담당한다는 사실을 규명하였다. 서울대학교

연구팀의 첫 번째 발견은 매우 흥미로웠다. 사람을 대상으로 한 실험에서 GLP-1 약물을 투여받은 사람들은 실제로 음식을 입에 넣고 삼키기 전, 단지 음식을 '인지'하는 것만으로도 배부름을 느꼈다. 이를 '섭취 전 포만감'이라고 한다. 약을 먹은 뒤엔 음식 그림만 봐도 '이미 충분히 먹었다'고 착각하게 만드는 셈이다.

그렇다면 이 착각은 뇌의 어디서 일어날까? 연구팀은 사람과 쥐의 뇌 조직을 정밀 분석해 GLP-1 수용체, 즉 GLP-1 약물이 결합하는 곳이 어디에 가장 많은지 지도를 그렸다. 그 결과, 시상하부 중에서도 '등쪽 안쪽 시상하부 신경핵(Dorsomedial hypothalamus, 이하 DMH)'이라는 부위에 수용체가 집중적으로 분포한다는 사실을 발견했다.

식사 중단 스위치'를 찾아 식욕 연구의 새로운 지평을 열다

연구팀은 이 발견을 검증하기 위해 광유전학 실험도 진행했다. 빛으로 신경세포를 조작하는 '광유전학' 기술을 이용해 쥐의 DMH에 있는 GLP-1R 신경을 인위적으로 활성화시켰다. 그러자 놀라운 일이 벌어졌다. 맛있게 사료를 먹던 쥐가 스위치가 꺼진 듯 즉각 식사를 중단한 것이다. 반대로 이 신경의 활동을 억제하자, 쥐는 배가 부르데도 사료를 계속 먹었다. DMH의 특정 신경이 '식사 중단 스위치' 역할을 한다는 증거를 발견한 셈이다.

더욱 놀라운 사실은 신경의 활성 타이밍이었다. 신경세포의 활동을 실시간으로 들여다보는 '칼슘 이미징' 기술로 관찰한 결과, DMH의 신경들은 쥐가 실제로 사료를 씹어 삼킬 때가 아니라, 사료가 있는 장소에 접근하거나 사료를 인지하는 순간부터 이미 활성화되기 시작했다. 연구의 핵심은 GLP-1 약물이 이 과정에 어떻게 개입하느냐였다. 약물을 투여한 쥐는 음식을 인지했을 때 DMH 신경의 활성도가 평소보다 훨씬 빠르게 강하게 증폭됐다. 즉, GLP-1 약물은 뇌가 음식을 보고 '먹어야지' 하고 생각하는 순간, 미리 '이미 배부러, 그만 먹어'라는 신호를 최대치로 높이는 역할을 했던 것이다.



▲ GLP-1R 신경이 있는 뇌의 DMH 부분을 형광염색한 모습. 사이언스

연구팀은 한발 더 나아가 머신러닝 기법으로 DMH 신경들 사이에 역할 분담이 있다는 것을 밝혀냈다. 어떤 신경 그룹은 음식 섭취 전 기대감에 반응하고, 어떤 그룹은 실제 섭취 중에 반응하는 등 세부 역할이 나누어 있었다. 또 이 '배부름 신경(DMH)'이 전통적으로 '배고픔 신경'으로 알려진 '궁상핵(ARC)'의 신경들과 전기 신호를 주고받으며 긴밀하게 상호작용한다는 사실도 규명했다.

세계보건기구(WHO)에서는 적절한 조치가 없다면 2030년까지 전세계 비만 인구가 약 20억 명을 넘어설 수도 있다고 예측하고 있다. 따라서 전세계적으로 비만 치료제 경쟁도 더욱 치열해질 전망이다. 이러한 상황에서 현재 인류가 가진 가장 강력한 대대적 치료제인 GLP-1의 작동 기전을 뇌 신경 회로 수준에서 세계 최초로 명쾌하게 밝혀냈다는 점은 이번 연구는 큰 의미를 갖는다. 막연히 뇌에 작용해서 식욕을 줄인다는 수준을 넘어, 시상하부의 DMH라는 정확한 회로와 '섭취 전 포만감 증폭'이라는 구체적 메커니즘을 제시했기 때문이다. 앞으로 이 연구 결과는 GLP-1을 뛰어넘는 더 정교하고 효과적이며 부작용이 적은 차세대 비만 치료제를 설계하는 데 있어 핵심적인 설계도를 제공할 것으로 보인다.

《》미니 인터뷰

Q 식욕 연구를 시작하신 계기가 있나요?

A 대학 병원에서 오랫동안 내분비내과 의사로 일했습니다. 그곳에서 당뇨병이나 심근경색으로 중환자실에 실려 와 겨우 목숨을 건진 환자분들조차, 병실에서 오래 간식을 드시다가 걸리는 경우를 많이 봤습니. 몸에 나쁜다는 걸 알면서도 도저히 끊을 수 없는 전형적인 '중독' 증상이었습니다.

이런 모습을 보면서 당뇨병, 고혈압, 심장병 같은 무서운 병들을 근본적으로 해결하려면, 먼저 '음식 중독이 어떻게 작동하는지' 그 원리부터 알아내야 한다는 것을 깨달았습니다. 결국 2015년에 병원 치료를 그만두고, 이 문제에만 집중하는 연구자가 되었습니다.

Q '음식을 인지하는 것만으로 배가 부르다'는 발견이 매우 흥미로운데요, 이 기전이 우리가 흔히 '먹방'을 보고 먹고 싶어지는 것과도 관련이 있을까요?

A 먹방을 보는 것과도 연관되어 있습니다.

먹방을 보면 27가지 다른 방향으로 효과가 있습니다. 먹방을 보면 더 음식이 먹고 싶어 지는 사람이 있고, 반대로 먹방을 보면서 대리만족과 비슷하게 본인이 먹은 것처럼 생각하면서 배고픔이 줄어들도록 활용하는 사람도 있습니다. 먹방 다이어트라고도 부릅니다.

즉, 먹방 등 음식을 보면 뇌 안에서는 27가지 현상이 동시에 나타나는 것 같습니다. 더 먹고 싶은 욕망이 높아지는 기전이 있고, 또 동시에 곧 먹을 것으로 예상하면서, 배고픔이 대리만족처럼 줄어드는 기전도 동시에 있는 것 같습니다.

그 중에서 음식을 보고 배고픔을 줄여줄게 하는 뇌신경세포가 마침 GLP-1의 수용체(GLP-1R)가 발현하기 때문에, GLP-1 약제를 투약하면, 이 뇌신경세포가 더 민감하게 반응해서 더 빨리 크게 배고픔이 줄어드는 것으로 생각합니다. 이번 논문에서 이런 뇌의 반응을 사람과 쥐에서 직접적으로 GLP-1 약제를 투약하면서 증명했습니다.

Q 지금 시판되는 GLP-1 비만 치료제들은 구토나 메스꺼움 같은 부작용이 있다고 알려져 있습니다. 이번 에 밝혀진 뇌 기전을 활용하면 부작용 없이 식욕만 줄이는 약물 개발도 가능할까요?

A 네. 뇌간(brainstem)에도 GLP-1이 작용하고, 시상하부(hypothalamus)에도 GLP-1이 작용합니다. 뇌간의 GLP-1 작용은 구토나 메스꺼움과 관련이 높은 것으로 알려져 있습니다. 하지만, 저희가 연구한 시상하부 GLP-1 작용은 이런 구토나 메스꺼움과 관련이 없기 때문에, 이런 부작용이 없는 식욕 억제제 개발도 가능합니다.

Q 앞으로는 어떤 연구를 계획하고 계신가요?

A 새로운 치료법들을 개발하고자 합니다. 음식 욕망과 음식 중독의 생물학적 원인을 직접 작용하는 식욕억제제가 아닌, 음식 중독 원인 치료제를 개발하려 합니다. 이를 위해 여러 제약회사들과 연구하고 있습니다. 또 뇌를 전기적으로 직접 조절하는 전자약 의료기기 개발도 몇몇 회사들과 진행하고 있고, 인지행동치료사 관련 치료 방법들도 개발하고 임상시험 하고 있습니다.

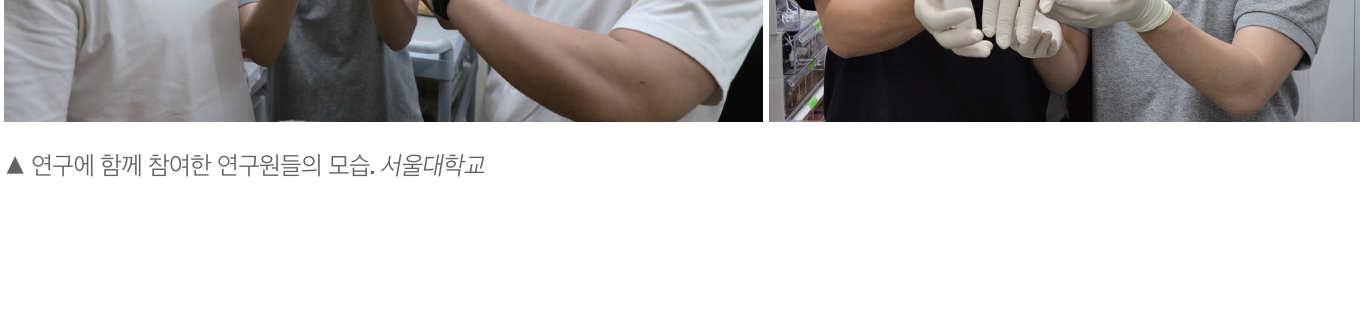
한편 욕망이 언제 어떻게 왜 만들어 지고, 욕망이 어떻게 특정 행동을 유발하는지 연구하고 있습니다. 욕망이라는 주제는 뇌과학 분야 중에서도 아직 덜 개척된 미지의 주제라고 생각합니다.

Q 이번 연구를 진행하는 과정에서 가장 결정적인 순간을 꼽는다면?

A 이번 연구 과정에서 중요한 변곡점은 2023년 가을 세계심사학회에서 마주했습니다. GLP-1 뇌 기전에 대해 거의 연구를 마무리하고 투고를 준비하는 시기였는데, 포스터를 돌아보면 중 우리 연구의 결론 문장을 거의 그대로 적은 제목의 포스터를 본 것입니다. 이 분야에서 대표적인 미국 연구팀의 연구 결과였습니다.

하지만 자세히 살펴보니 연구 도구와 방법이 달랐습니다. 또 오래전부터 학회에서 친분을 만들어왔던 교수에게 용기를 내어 두 연구를 함께 1개의 국제공동 논문을 발표하자고 제안했습니다. 다행히 서로 마음이 잘 맞아 두 연구를 연결하는 실험들을 추가해서 잘 연결된 한 논리 흐름의 논문을 발표할 수 있었습니다.

이와 같이, 경쟁자라 할지라도 생각을 바꿔 공동연구자로 함께 하자는 제안을 주도적으로 용감하게 해 좋은 결과를 만든 좋은 경험이었습니다.



▲ 연구에 함께 참여한 연구원들의 모습. 서울대학교

글 고선아(김을빛낸콘텐츠연구소 대표) 외
기획 한국과학기술기획평가원(김주희 외)

본 원고는 과학기술정보통신부가 선정 2025 국가연구개발 우수성과 100선 최우수성과에 대한 이해를 돕고자 작성하였습니다.