

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시
	2025. 2. 7.(금)
문의	연구단장/연구책임자 국제농업기술대학원 박중훈 교수(033-339-5875) / 교신저자
	연구단/연구진 박정환 연구원(033-339-5866) / 제1저자

■ 제목/부제

제목	셀레콕시브의 Prokr1 활성화를 통한 산화 근섬유 형성 촉진 및 근육 기능 개선 효과
부제	PROKR1 선택적 작용제로써 셀레콕시브 발굴 및 근육기능 향상 기전 규명

■ 요약

연구 필요성	근감소증은 근육 단백질 대사 불균형으로 근육량과 근력이 감소하는 질환으로, 고령화로 유병률이 급증. 기존 치료제의 임상 실패와 부작용으로 인해 새로운 약물 타겟과 기전에 기반한 신약의 필요성 증대.
연구성과/기대효과	박중훈 교수 연구진은 PROKR1 활성화로 근육량과 근력을 개선하고, 저분자 작용제 셀레콕시브를 발굴. 셀레콕시브로 각인된 마우스는 고지방식에서도 산화성 근섬유 증가와 대사 개선 효과를 유지. 본 연구는 세계 최초로 PROKR1 선택적 저분자 작용제를 발굴하고, 근감소증·비만 치료를 위한 새로운 약물 골격을 제시하여 근감소증·비만 치료 신약 개발의 기반을 마련함.

<p>Abstract</p>	<p>Professor Joonghoon Park's research team identified celecoxib as a small-molecule PROKR1 agonist that enhances muscle mass and strength. Mice imprinted with celecoxib maintained increased oxidative muscle fibers and improved metabolism even on a high-fat diet. This study is the first to discover a selective PROKR1 small-molecule agonist, providing a new drug scaffold for sarcopenia and obesity treatment and laying the foundation for drug development.</p>
	<p>Background: Muscle diseases are serious challenges to human health. Prokineticin receptor 1 (PROKR1) has emerged as a potential target to improve muscle function through increasing oxidative muscle fibres, but there are no clinically applicable synthetic PROKR1 agonists.</p> <p>Methods: Drugs with biological properties of prokineticin 2 (PK2) were discovered through connectivity map (CMap) analysis. Their effects on PROKR1 were evaluated using molecular docking, PROKR1 signalling and competitive binding assays. Pregnant dams were fed diets containing varying celecoxib concentrations (0, 500, 1000 and 1500 ppm) from gestation day 5 through weaning. Offspring were given high-fat diets (HFD) from weaning until 20 weeks old, and body composition, insulin resistance, energy expenditure, exercise performance and histological analysis of muscle tissues were evaluated.</p> <p>Results: Celecoxib, with a connectivity score of 64.19 to PK2 and a docking score of -9.0 to PROKR1, selectively activated Gs signalling at 4 μM of EC50 and increased NR4A2 protein levels by 1.6-fold ($p < 0.01$) in PROKR1-overexpressing cells. It competitively inhibited PK2 binding to PROKR1 and reduced cAMP accumulation. In murine and human myotubes, celecoxib increased Prokr1 protein levels by 1.8-fold ($p < 0.05$), pCreb by 1.5-fold ($p < 0.05$) and Nr4a2 by 1.3-fold ($p < 0.05$). It also elevated Myh7 index by 2.2-fold ($p < 0.0001$), mitochondrial content by 1.6-fold ($p < 0.001$) and fatty acid oxidation (FAO) activity by 4.1-fold ($p < 0.05$). Offspring exposed to celecoxib during pre- and postnatal muscle development exhibited activated Prokr1 signalling, enhanced oxidative muscle fibre formation and improved muscle phenotype despite HFD. At weaning, both male and female offspring showed dose-dependent increases in lean mass ($> 9.35\%$, $p < 0.001$) and grip strength ($< 18.0\%$, $p < 0.01$). At 12 weeks old, mice displayed a dose-dependent decrease in weight loss ($> 13.3\%$, $p < 0.05$), increased lean mass ($> 16.2\%$, $p < 0.05$), improved insulin resistance ($> 70.4\%$, $p < 0.0001$), energy expenditure ($> 173\%$, $p < 0.0001$) and grip strength ($> 23.5\%$, $p < 0.001$). Celecoxib also increased Myh7-positive muscle fibre composition ($> 10.8\%$, $p < 0.05$) and mitochondrial mass ($> 32.8\%$, $p < 0.05$) in the gastrocnemius and soleus muscles, accompanied by significant Prokr1 signalling activation. These effects persisted in both male and female mice at 20 weeks old.</p> <p>Conclusions: Celecoxib shows promise as a PROKR1 agonist and clinically applicable exercise mimetic for the treatment of muscular disorders.</p>
<p>Journal Link</p>	<p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.13704</p>

■ 본문

- 근감소증은 근육 단백질의 동화·이화 작용의 불균형에 의해 근육량과 근력이 감소하는 질환으로, 전 세계적인 인구의 고령화에 따라 유병률 또한 폭발적으로 증가하고 있다. 지금까지 남성호르몬 및 마이오스타틴 작용 기전을 중심으로 다양한 치료제가 연구되었으나, 임상적 유효성 증명에 실패하거나 발암성 등 심각한 부작용으로 인해 새롭고 안전한 약물 타겟과 치료 기전에 대한 수요가 높다.
- 서울대학교 국제농업기술대학원 (경제동물과학 전공) 박중훈 교수 연구진은 PROKR1이 산화성 근섬유의 분화를 촉진하고 근육량 및 근력이 개선되는 효과를 입증한 후, PROKR1에 대한 저분자 작용제 연구를 통해 셀레코시브를 발굴하였다. 임신 중 셀레코시브에 의해 PROKR1 활성화 효과가 각인된 마우스는 출생 후 20주령까지 고지방식이 조건에서도 PROKR1 신호전달경로의 지속적인 활성을 통해 미토콘드리아가 풍부한 산화성 근섬유 증가와 이를 통한 에너지 소비량, 지방산 산화능의 증가, 인슐린 저항성 개선, 그리고 체지방량의 감소를 동반한 전신적인 대사능 향상을 유지하였다.
- 상기 연구결과는 세계 최초로 생체 적용이 가능한 PROKR1 선택적 저분자 작용제를 발굴하고, 이를 통해 미충족 의료 수요가 높은 근감소증, 근감소성 비만, 그리고 비만 치료로 인한 근손실의 예방 및 치료를 위한 새로운 약물 골격을 제시함으로써 근감소증 치료 신약 개발의 과학적 기반을 마련하였다.
- 이번 연구성과는 근육 연구 분야에서 세계적인 권위를 자랑하는 약액질, 근감소증 및 근육 저널 (Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle) 1월 30일 온라인 판에 게재되었다.
- 이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 과학기술분야 기초연구사업 중견연구 (2021R1A2C1006926)와 과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부의 재원으로 국가신약개발사업단의 국가신약개발사업 지원 (RS-2024-00336938)으로 수행하였다.

□ 연구결과

Celecoxib Enhances Oxidative Muscle Fibre Formation and Improves Muscle Functions Through Prokr1 Activation in Mice

Jeong Hwan Park, Jongsoo Mok, Seoah Park, Dooho Kim, Min-Su Kang, Tae Sub Park, Joonghoon Park

NR4A2 활성을 통해 산화성 근섬유 분화를 촉진하고 근육량과 근력을 개선하는 효과가 입증된 PROKR1의 저분자 작용제 연구를 통해 셀레코시브를 발굴, 임신 중 셀레코시브에 의해 PROKR1 활성화 효과가 각인된 마우스는 출생 후 20주령까지 고지방식이 조건에서도 산화성 근섬유 증가, 에너지 소비량 및 지방산 산화능 향상, 인슐린 저항성 개선, 체지방 감소 등 대사 개선 효과를 유지.

□ 용어설명

1. PROKR1 (Prokineticin receptor 1, GPR73)

PROKR1은 G protein-coupled receptor (GPCR) 중 하나로 PROK2라는 리간드에 특이적으로 결합한다. PROKR1은 혈관 발달에 관여하며, 지방 분화, 근육 내 포도당 흡수 등 대사 기능에도 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

2. CREB (cAMP response element binding protein)

CREB은 세포 내에서 cAMP라는 신호분자에 반응하여 NR4A2를 포함한 다양한 유전자의 발현을 조절하는 전사인자이다. CREB은 1987년에 처음으로 발견되었으며, 구조와 기능이 비슷한 단백질로 ATF 등이 있다.

3. NR4A2 (Nuclear receptor subfamily 4 group A member 2, Nurr1)

NR4A2는 NR4A1/3와 함께 운동 후 근육에서 발현량이 증가하는 전사인자로 아직 리간드가 밝혀지지 않은 핵수용체이다.

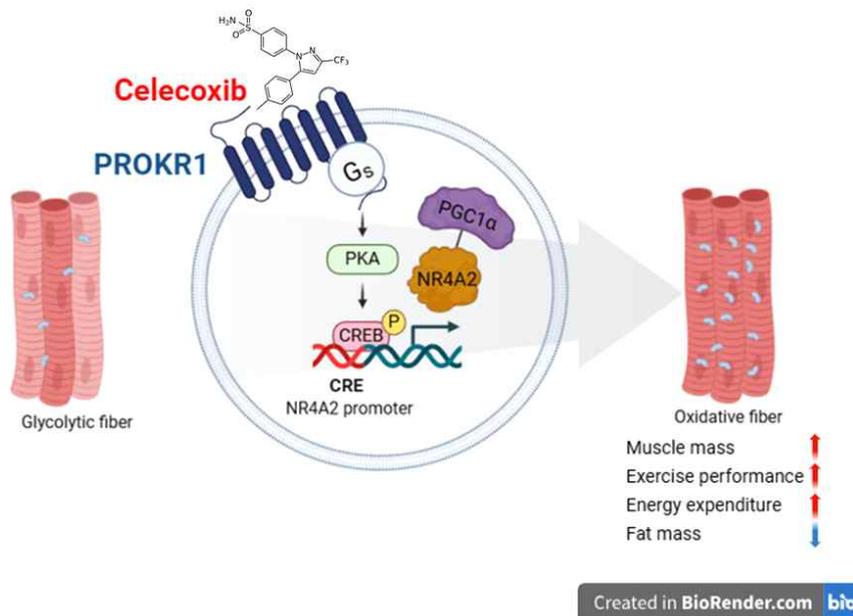
4. 근섬유 (Muscle fiber)

근육은 근육세포의 분화와 융합을 통해 형성된 근섬유로 구성되어 있고, 근섬유는 산화성과 해당성으로 구분된다. 산화성 근섬유는 산소를 사용하여 에너지를 생성하며 지속적인 저강도 운동에 적합하고, 미토콘드리아, 혈관 분포, 마이오글로빈의 함량이 높아 적색근이라고도 불린다. 반면, 해당성 근섬유는 해당 과정을 통해 에너지를 생성하고 단시간 지속되는 고강도 운동에 적합하며 백색근이라고도 불린다.

5. 셀레콕시브 (Celecoxib)

셀레콕시브는 선택적 COX-2 억제제인 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)로, 골관절염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염 등의 증상 완화에 사용된다. 염증을 억제하는 작용으로 인해 근육 손실을 줄이고 근육량 유지에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 있으며, 일부 연구에서는 근육 보호 효과가 보고된 바 있다.

□ 그림설명



PROKR1 선택적 작용을 통한 셀레콕시브의 근육기능 향상 기전

셀레콕시브는 PROKR1를 선택적으로 활성화하여 CREB을 인산화하고, 인산화된 CREB은 NR4A2의 프로모터에 결합하여 NR4A2의 발현을 높인다. 발현된 NR4A2는 PGC1α와 상호작용하여 미토콘드리아 함량과 지방산 산화능이 증가된 산화성 근섬유 분화를 촉진하여 근육량과 근력을 향상시킨다.

□ 연구자

- 성 명 : 박중훈
- 소 속 : 서울대학교 국제농업기술대학원 교수
- 연락처 : 033-339-5875, joonghoon@snu.ac.kr