

보도일시	제한없음(즉시)
	2025. 4. 2.(수)
문의	홍보담당자: 치의학대학원 김시형(02-740-8607)
	연구책임자: 치의학대학원 김진만 교수(02-880-2331)/교신저자
	연구진: 정술 연구원(02-880-2308)/제1저자

■ 제목/부제

제목	골 재생을 유도하는 표적단백분해기술(TPD) 기반 혁신 신약의 개발 Development of Innovative Pharmaceuticals Based on Targeted Protein Degradation for Advancing Bone Regeneration
부제	골분화 억제인자인 MDM2를 분해하는 PROTAC 기술 개발을 통한 새로운 골 재생 유도 전략의 제시 A Novel Strategy for Bone Regeneration via Degradation of Osteogenic Suppressors Using an MDM2-Targeting PROTAC System

■ 요약

연구 필요성	표적단백질 분해기술인 proteolysis-targeting chimera (PROTAC)은 기존 약물로 조절이 어려운 단백질을 표적할 수 있는 혁신적인 치료 전략으로 각광받고 있다. 하지만 현재까지 재생의학 분야에서는 활용되지 않고 있다. 본 연구진은 선행 연구를 통해 골형성 억제 인자인 MDM2를 발굴 하였다. 하지만 MDM2의 활성 억제를 통해서 골재생 효능이 제한적임을 확인하였다. 이러한 한계를 극복하기 위해 MDM2를 직접적으로 분해하는 PROTAC 기술을 적용하여 골재생 유도 효과를 극대화 할 수 있는 새로운 재생 치료 전략의 개발 필요성이 요구된다.
연구성과/기대효과	본 연구진은 다학제 융합 연구를 통해 MDM2를 표적으로 하는 PROTAC 후보군 (MDM2-PROTAC)을 직접 설계·합성하고, 이들의 MDM2 단백질 분해 효율과 생물학적 활성을 체계적으로 평가하였다. 이러한 과정을 통해 높은 효능을 가진 다수의 MDM2-PROTAC을 성공적으로 개발하였다. 개발된 약물을 줄기세포에 처리 시 강력한 골 유도 활성을 나타냈으며, 다양한 동물 모델 적용을 통해 손상된 골조직을 재생시키는 효과를 입증하였다. 이상의 결과를 통해 PROTAC 시스템을 재생의학 분야에 최초로 적용함으로써, PROTAC 기술의 적용 범위의 확장 가능성을 제시하였다. 또한 향후 경조직 재생을 비롯한 재생의학 연구 분야에서 혁신적인 접근 방법을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.
Abstract	This study presents the first application of the PROTAC system in the field of regenerative medicine. We systematically designed and synthesized a library of MDM2-targeting PROTACs and evaluated their degradation potency. The newly developed MDM2-PROTACs effectively degraded the target protein and significantly enhanced osteogenic differentiation. Their bone regeneration potential was demonstrated in various preclinical models. Notably, the combination of MDM2-PROTACs with bisphosphonates produced a synergistic effect, highlighting the therapeutic potential of PROTACs in bone regeneration.
Journal Link	http://doi.org/10.1002/adv.202415626

■ 본문

표적단백질 분해기술인 proteolysis-targeting chimera (PROTAC)은 기존 약물로 조절이 어려운 단백질을 표적할 수 있으며 단백질 분해를 통한 높은 효능으로 인해 혁신적인 치료 전략으로 각광받고 있다. 하지만 현재까지 PROTAC은 항암제 후보군으로만 활용되어 왔으며 재생 의학 분야에서는 그 활용이 거의 이루어지지 않고 있다. 본 연구진은 선행 연구를 통해 MDM2-p53 신호 활성이 골 형성 과정의 중요한 전사 조절 경로임을 입증하였다. 하지만 p53의 활성 증가가 MDM2의 발현을 유도하는 음성 피드백(negative feedback)으로 인해 기존 약물의 효과를 제한하는 한계점이 있음을 발견하였다. 따라서, MDM2를 직접 분해함으로써 p53의 활성을 안정적으로 유지할 수 있는 PROTAC 기술의 적용을 통해 기존의 한계를 극복하고자 본 연구를 수행하였다.

서울대학교, 아주대학교, 차의과학대학교, 연세대학교 연구진으로 구성된 융합연구단은 PROTAC 기술을 재생 치료 분야에 최초로 적용하여, 골 재생을 유도할 수 있는 MDM2 표적 PROTAC을 성공적으로 개발하였다. 기존 MDM2 억제제인 Nutlin-3 약물과 단백질 분해를 유도하는 Cereblon(CRBN) 리간드를 기반으로 두 화합물을 연결하는 다양한 링커의 변형을 통해 MDM2-PROTAC 라이브러리를 구축하였다. 해당 라이브러리 후보군의 효능 평가 결과 우수한 단백질 분해 효율 및 경조직 재생유도 효과를 보이는 2종의 MDM2-PROTAC을 성공적으로 개발하였다. 약물 효능의 심화 평가를 위한 전사체(transcriptome) 분석 결과 MDM2-PROTAC은 기존 MDM2 억제 약물에 비해 골 형성과 관련된 유전자들의 발현을 유의미하게 증가시키는 것을 확인하였다. 또한 개발된 약물의 전임상 평가를 위한 생체 내 골이식 및 골다공증 동물 모델에서 강력한 골 재생 유도 효과를 확인하였다. 특히, 기존 골다공증 치료제인 알렌드로네이트와 MDM2-PROTAC의 병용투여 시 뚜렷한 골 재생 상승효과(synergistic effect)가 확인되었다. 이러한 연구 성과는 PROTAC 기술의 적용 범위를 재생 의학 분야로 확장하는데 크게 기여하였으며, 향후 골 재생 치료제 개발에 있어 혁신적인 새로운 전략으로 활용될 것으로 예상된다.

본 연구는 한국보건산업진흥원 치의학의료기술연구개발사업 및 한국연구재단의 우수신진연구사업의 지원을 받아 수행되었다. 이상의 연구 결과는 "Development of MDM2-Targeting PROTAC for Advancing Bone Regeneration"의 제목으로 융합연구 분야의 최상위 국제 학술지인 Advanced Science (IF=15.1)에 게재되었으며, 해당 저널에서 최우수 논문에 해당하는 Editor's Pick에 선정되었다.

□ 연구결과

RESEARCH ARTICLE

Editor's Choice

ADVANCED
SCIENCE

Open Access

www.advancedscience.com

Development of MDM2-Targeting PROTAC for Advancing Bone Regeneration

Sol Jeong, Jae-Kook Cha, Wasim Ahmed, Jaewan Kim, Minsup Kim, Kyung Tae Hong, Wonji Choi, Sunjoo Choi, Tae Hyeon Yoo, Hyun-Ju An, Seung Chan An, Jaemin Lee, Jimin Choi, Sun-Young Kim, Jun-Seok Lee, Soonchul Lee,* Junwon Choi,* and Jin Man Kim*

본 연구팀은 PROTAC (Proteolysis-targeting chimeras) 기술을 재생 치료 분야에 최초로 적용하여, 골 재생을 유도할 수 있는 MDM2 표적 PROTAC을 개발하였다. Nutlin-3과 CRBN 리간드를 다양한 링커와 조합하여 MDM2-PROTAC 라이브러리를 구축하였고, 이 중 우수한 단백질 분해 효

울과 경조직 재생유도 효과를 보이는 2종의 화합물을 선정하였다. 전사체 분석 결과, MDM2-PROTAC은 기존 MDM2 억제 약물과 비교하여 골 형성과 관련된 유전자들의 발현을 유의미하게 증가시켰으며, 생체 내 골이식 및 골다공증 모델에서 골 재생을 효과적으로 촉진하였다. 특히, 골다공증 치료제인 알렌드로네이트와의 병용투여 시에는 뚜렷한 상승효과(synergistic effect)가 확인되었다. 이러한 성과는 PROTAC 기술의 적용 범위를 질환 치료를 넘어 재생 의학 분야로 확장할 수 있는 가능성을 제시하며, 향후 골재생 치료제 개발에 있어 혁신적인 새로운 전략으로 활용될 것으로 기대된다.

□ 그림설명

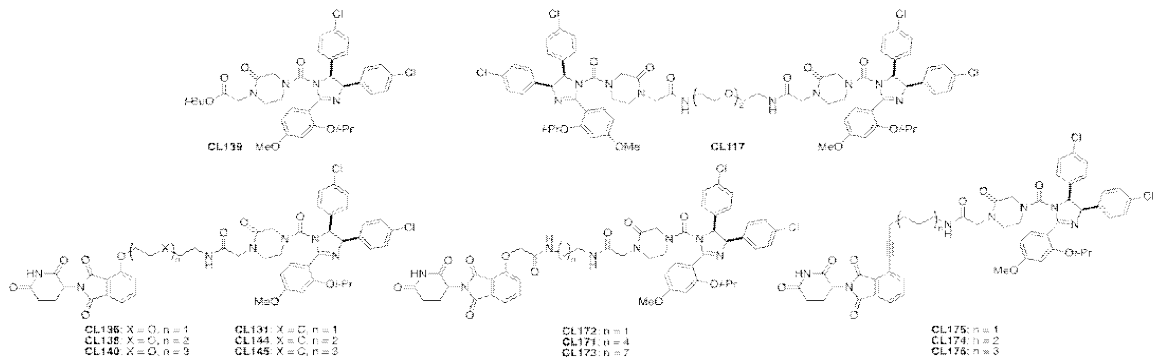


그림 1. 본 연구진이 설계한 MDM2 표적 PROTAC(MDM2-PROTAC) 라이브러리의 모식도

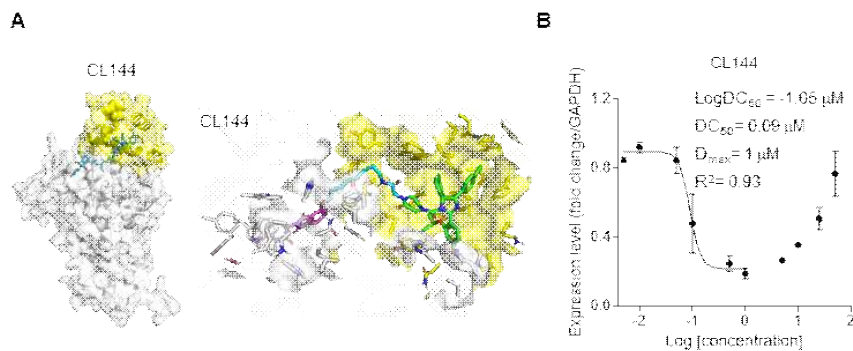


그림 2. (A) 개발된 MDM2-PROTAC의 작용 모식도 (B) MDM2-PROTAC의 농도에 따른 MDM2 분해 효율 평가

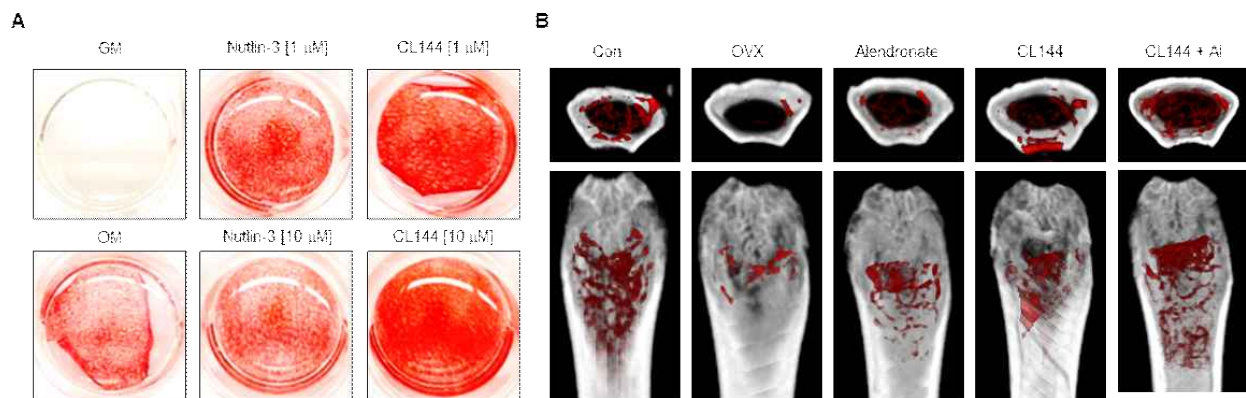


그림 3. (A) 기존 MDM2 억제약물 (Nutlin-3)과 MDM2-PROTAC(CL-144)의 골 분화 능력 비교 평가결과 (B) 골다공증 모델에서 MDM2-PROTAC 과 골다공증 치료제(Alendronate) 단독 및 병용 처리 시 골조직 재생 효능 평가

□ 연구자

- 성 명 : 김진만
- 소 속 : 서울대학교 치의학대학원
- 연락처 : jinmankim@snu.ac.kr

- 성 명 : 최준원
- 소 속 : 아주대학교 첨단바이오융합대학·대학원 분자과학기술학과
- 연락처 : junwchoi@ajou.ac.kr

- 성 명 : 이순철
- 소 속 : 차의과학대학교 의학전문대학원
- 연락처 : lsceline@gmail.com

- 성 명 : 차재국
- 소 속 : 연세대학교 치과대학
- 연락처 : chajaekook@gmail.com

- 성 명 : 정슬
- 소 속 : 서울대학교 치의학대학원
- 연락처 : js201009@snu.ac.kr