TECHNOLOGY NEWS 기·술·뉴·스

알부민 결합형 소간섭 RNA를 활용한 관절염 치료제 개발

골관절염(osteoarthritis, OA)과 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)에서 연골 파괴를 유발하는 핵심 인자인 matrix metalloproteinase 13(MMP13)을 억제하기 위해, 본 연구는 알부민 결합형 소간섭 RNA(small interfering RNA, siRNA)-지질 접합체를 개발하였다. 연구에 사용된 siRNA는 안정성을 강화한 '지퍼' 구조 도입과 이가성 C18 지질 치환을 통해 혈중 알부민과 결합, 관절염 병변부위로의 표적 전달과 장기 체류를 달성하고자 하였다. 최적의 후보물질을 도출하기 위하여 헥사에틸렌 글리콜(EG6)의 길이가 다른 네 가지 후보물질을 선정하였다. 스페이서의 길이 변화는 지질의 유효 노출과 분자의 수화반경에 관련이 있으며, 이는 알부민 결합 및 관절 내 체류에 영향이 있다. 이를 통해 골관절염 표적 효과가 가장 우수한 siRNA(si<$(EG_{18}L)_2$)를 도출하였다. 해당 siRNA를 쥐 및 기니피그 모델에서 정맥 주사하였을 때 관절염이 유발된 관절 부위에 선택적으로 축적되었으며, 최대 30일까지 지속적으로 MMP13 발현을 억제하였다. 또한 기존의 콜레스테롤 결합 siRNA보다 관절 축적 및 효능이 현저히 우수하였다.

외상 후 골관절염 모델 및 RA 모델에서 본 siRNA는 연골 손상과 통증을 현저히 줄이고, NF-κB, IL-1, TNF 관련 염증성 유전자 발현을 억제하였다. RA 다관절염 마우스 모델에서도 관절 부종과 임상 점수를 유의하게 개선하였으며, 기존 스테로이드 및 MMP 억제제보다 우수한 효과를 보였다. 기니피그 전방십자인대 절제 모델에서도 MMP13 단백질 발현을 70% 이상 억제하며 연골 보호 효과를 확인하였다. 전반적으로, 알부민 결합 특성을 활용한 siRNA 전달 전략은 관절 질환의 핵심 분자를 선택적으로 억제하여 장기적이고 안전한 치료를 가능하게 하는 혁신적 접근으로 판단된다.

본 연구결과는 "siRNA conjugate with high albumin affinity and degradation resistance for delivery and treatment of arthritis in mice and guinea pigs"의 제목으로 2025년 *Nature Biomedical Engineering*에 게재되었다.

<J. M. Colazo *et al.*, *Nat. Biomed. Eng.*, **9**, 1366 (2025), DOI: 10.1038/s41551-025-01376-x>

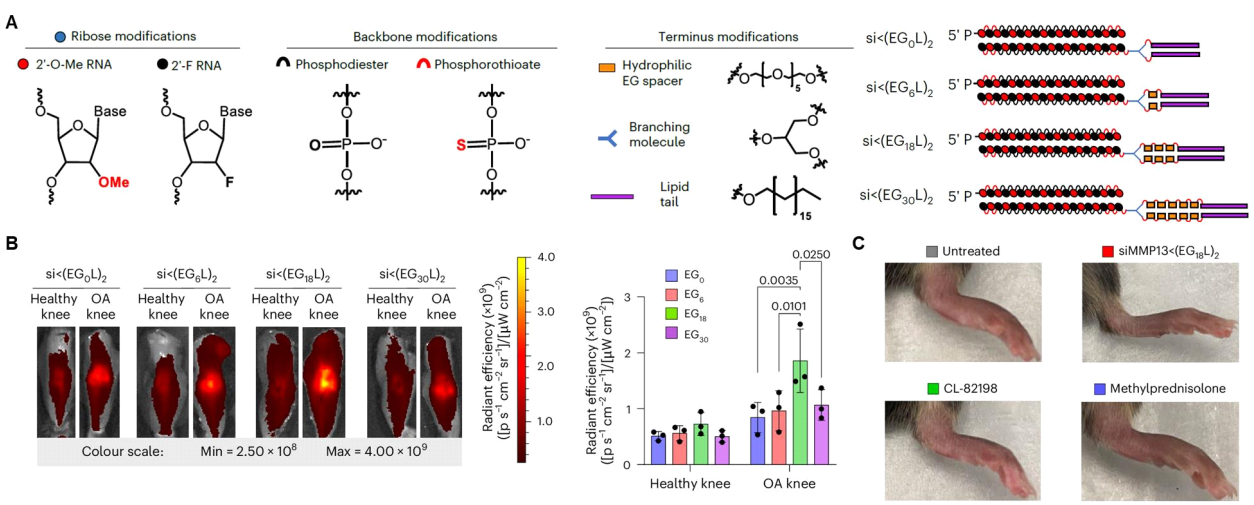
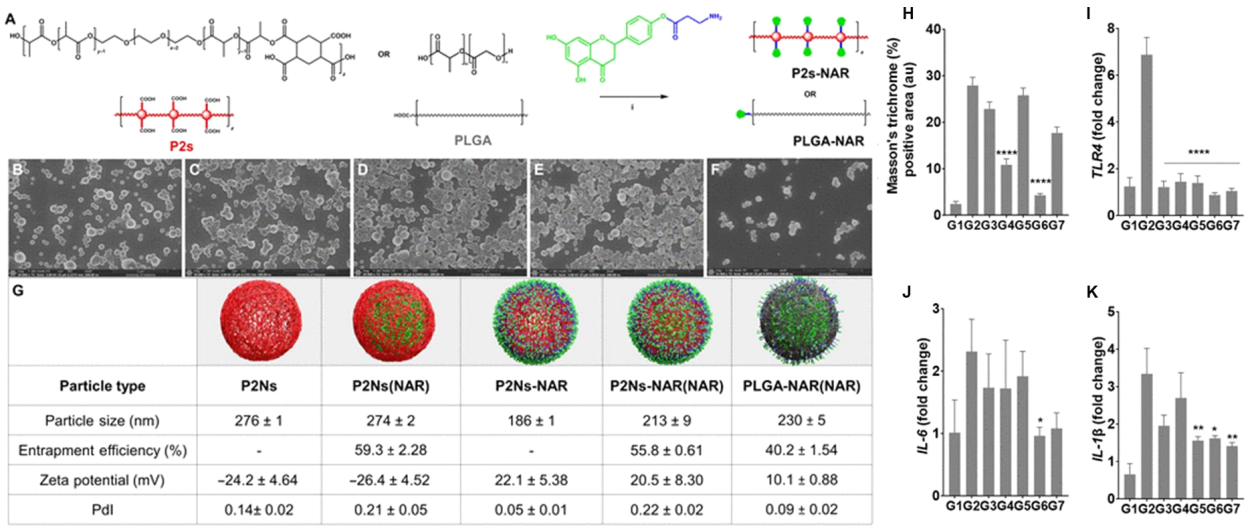


그림 1. (A) 지퍼 구조의 알부민 결합 siRNA-지질 접합체 후보물질 모식도. (B) 정맥 주사된 siRNA-지질 접합체의 관절염 부위 특이적 전달 효율. (C) siMMP13-lipid 접합체의 류마티스 관절염 치료 효과.



Particle type	P2Ns	P2Ns(NAR)	P2Ns-NAR	P2Ns-NAR(NAR)	PLGA-NAR(NAR)
Particle size (nm)	276 ± 1	274 ± 2	186 ± 1	213 ± 9	230 ± 5
Entrapment efficiency (%)	-	59.3 ± 2.28	-	55.8 ± 0.61	40.2 ± 1.54
Zeta potential (mV)	-24.2 ± 4.64	-26.4 ± 4.52	22.1 ± 5.38	20.5 ± 8.30	10.1 ± 0.88
PdI	0.14± 0.02	0.21 ± 0.05	0.05 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.09 ± 0.02

그림 2. (A) P2s-naringenin(P2s-NAR) 접합체와 PLGA-NAR 접합체 합성 과정. (B-G) P2s의 NAR 접합과 NAR 담지를 통해 합성된 나노입자(P2Ns)의 주사전자현미경(SEM) 이미지와 특성 분석. (H-K) 시스플라틴(CIS) 유도 급성 신손상 동물모델에서 나노입자 투여 후 콜라겐 축적 면적 및 염증 인자 발현량 정량 분석(G1: control, G2: CIS control, G3: CIS+NAR, G4: CIS+P2Ns(NAR), G5: CIS+P2Ns-NAR, G6: CIS+P2Ns-NAR(NAR), G7: CIS+PLGA-NAR(NAR)).

이중 기능성 폴리에스터 나노입자의 항염 효능 연구

본 연구는 천연 플라보노이드 나린게닌(naringenin, NAR)을 리간드와 약물 두 가지 용도로 동시에 활용하는 이중 기능성 나노입자 전달체를 제안하였다. NAR을 β-알라닌 링커로 폴리에스터(P2s) 표면에 결합해 엽산 수용체(folate receptor, FR) 표적화를 달성하면서, 동시에 내부에 NAR을 적재해 항염증 약리 효과를 구현하였다. 이로써 NAR이 이중으로 도입된 나노입자(P2Ns-NAR(NAR))는 기존 poly(lactic-*co*-glycolic acid)(PLGA) 기반 제형보다 높은 리간드 밀도를 달성해 장 흡수 및 세포 내 유입을 향상시켰다. 시스플라틴(cisplatin, CIS) 유도 신장세포 염증 모델에서 나노입자를 처리할 시 TLR4-NFκB 경로와 염증성 사이토카인 발현을 크게 억제하였다.

시스플라틴(cisplatin, CIS) 유도 급성 신손상(acute kidney injury, AKI) 동물 모델에서 P2Ns-NAR(NAR)는 신장 섬유화 억제, 염증 인자 감소, 면역세포 균형 회복(T_{regs} 감소 및 대식세포의 M1→M2 형질전환)을 유도했다. 또한 조직 내 분포 실험에서 적은 용량(10 mg/kg)으로도 자유 NAR 대비 더 높은 혈중 농도 및 장기 유지 효과를 보였다. 이로써 폴리에스터 나노입자는 엽산 수용체를 매개로 한 효과적 약물 전달과 면역 조절을 동시에 달성하였으며, 기존 NAR 대비 최대 79%의 투약량 절감 효과를 달성했다. 연구는 NAR을 리간드와 약물로 병용한 독창적 전략이 염증성 질환 치료에 있어 약물 효율성 및 안전성을 향상시킬 수 있음을 보여준다.

본 연구결과는 "Dual-function polyester nanoparticles for amplified anti-inflammatory effects"의 제목으로 2025년 *Science Advances*에 게재되었다.

<I. M. Heyns *et al., Sci. Adv.*, **11**, eadw1358 (2025), DOI: 10.1126/sciadv.adw1358>

나노자임 하이드로젤을 활용한 당뇨병성 상처 치유 연구

당뇨병성 상처에서 과잉 생성된 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)과 병변 부위의 저산소증은 상처 치유가 지연되는 주요 원인이다. 본 연구에서는 세리아-졸레드론산-탄닌산 기반의 나노자임(TCZ nanozyme)을 도입한 ROS 기반 산소 발생 하이드로젤 스프레이(OxyGel)를 개발하였다. 이 나노자임은 초과산화물 불균등화효소(superoxide dismutase, SOD)와 카탈레이스(catalase, CAT)의 효소 활성을 모방하여 ROS를 제거함과 동시에 산소를 발생시킨다. 또한 이를 히알루론산 기반의 하이드로젤에 담지하여 피부 표면에 안정적으로 부착하였으며, ROS 억제와 산소 공급을 통해 상처 미세환경을 재조정할 수 있었다.

OxyGel은 한 번의 국소 도포만으로도 당뇨성 상처 모델에서 등 부위 상처 및 난치성 족부궤양의 치유 속도를 유의하게 향상시켰다. 이는 염증성 M1 대식세포의 M2 전환, 내피세포 생존 및 혈관신생 촉진으로 이어졌다. RNA 서열 분석에서는 면역조절, 세포 증식, 콜라겐 재형성 등 상처 치유 관련 신호경로가 활성화됨이 확인되었다. 특히 OxyGel은 기존

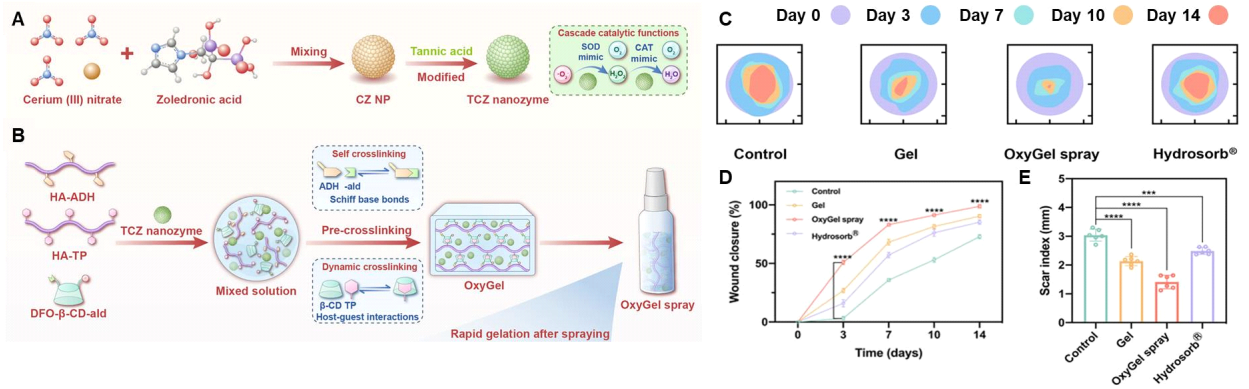


그림 3. (A) TCZ 나노자임의 합성 과정과 촉매 작용 메커니즘. (B) OxyGel 스프레이의 제조 과정과 가교 메커니즘. (C-E) 당뇨성 상처 모델에 OxyGel 스프레이 적용시 시간에 따른 상처면적 감소와 치료 14일 후의 흉터 지수(scar index).

상용 하이드로젤 Hydrosorb보다 더 빠른 상처 치유와 낮은 흉터 지수를 나타냈으며, 체내 독성도 발견되지 않았다. 따라서 본 플랫폼은 난치성의 당뇨병성 상처뿐 아니라 ROS와 저산소증이 관여하는 다양한 질환 치료에 높은 활용 가능성을 가지고 있다.

본 연구결과는 "Nanozyme-Reinforced Hydrogel Spray as a Reactive Oxygen Species-Driven Oxygenator to Accelerate Diabetic Wound Healing"의 제목으로 2025년 *Advanced Materials*에 게재되었다.

<H. Li *et al., Adv. Mater.*, **37**, 2504829 (2025), DOI: 10.1002/adma.202504829>

<김혜민, email: khmin@konkuk.ac.kr>