

제 목	신항암제 개발을 위한 Cell Cycle 특이적 Inhibitor 검색 방법의 개발
연구자	이 승 기*
소 속	서울대학교 약학대학
내 용	<p>1. 목적 새로운 cell cycle 특이적 억제제의 스크리닝 방법의 확립과 이를 이용하여 cell cycle 억제제의 검색 및 세포분열 및 성장을 억제하는 작용의 분석과 이들의 항암작용 및 세포성장 및 분열 억제 작용의 signal transduction mechanism을 규명한다. 이상의 연구를 수행하기 위해 흰쥐 재생간 조직 및 흰쥐 일차 배양 간세포를 연구 모델로 하여 스크리닝 방법을 확립하고, 세포 분열 및 성장 억제제의 연구 대상 약물로는 기존의 천연물 및 미생물의 2차 대사 산물을 분리 정제한 물질 등을 사용하여 그 작용 효능을 연구한다.</p> <p>2. 방법 1) 흰쥐 부분 간 절제 수술 26시간 후 핵 단백질을 분리 2) MPF activity 측정 3) MPF 활성 저해제 생산 균주의 1차 탐색</p> <p>3. 결과 및 고찰 1) MPF 활성 측정 system의 확립 2) 흰쥐 간 재생 기간 중 MPF 활성 profile 비교 3) 토양균의 2차 대사 산물에 의한 MPF 활성 저해능의 검색 290개의 토양균의 2차 대사 산물 중에서 대부분의 시료들이 40-60%의 저해능을 보였으며 특히 80% 이상의 MPF 활성 억제를 보인 13종의 균주를 선별하였다.</p> <p>4. 결론 MPF는 serin/threonin kinase로서 세포의 성장과 분열 조절에 결정적 역할을 하며 인산화와 탈인산화 기전에 의해 세포 주기를 조절하게 된다. 이와 같이 세포의 성장 및 분열에 핵심적인 역할을 하는 것으로 밝혀진 MPF는 최근 항암제 개발을 위해 주된 target enzyme으로 생각하고 있으며 세계적으로 많은 연구실에서 경쟁적으로 이 target enzyme에 대한 억제제 개발에 주력하고 있는 실정이다. 이에 본 세부과제에서는 세포의 성장과 분열을 연구하는 가장 이상적인 system으로 알려진 재생간 조직을 model system으로 하여 일차적으로 신속하고도 sensitive한 분석 방법을 개발하였다. 이 방법을 이용하여 이차적으로 미생물의 2차 대사 산물에 의한 MPF의 활성 저해능을 검색하였다. 흰쥐의 재생간 조직으로부터 세포 핵 추출물을 분리하여 MPF 활성 측정조건을 최적화시킨 결과, MPF의 specific substrate의 농도는 500μM, 온도는 30$^{\circ}$C, 반응시간 10분이며 세포 핵 추출물의 양은 5μg이었다. 또한 흰쥐 간의 재생 기간 중 세포 핵 추출물에서의 MPF 활성 변화를 분석한 결과, 부분 간 절제 수술 후 26시간에 최대에 도달함을 확인하였다. 이후 부분 간 절제 수술 후 26 시간째 세포 핵 추출물의 MPF 활성을 대조군으로 하여, 290종의 토양균의 2차 대사 산물에 대한 MPF의 활성 저해능을 검사, 대조군과 비교하여 80%이상 저해되는 시료(290개의 시료 중 13개)를 선별하고, 제 2차 screening을 통해 재현성을 보임을 확인하고 이들로부터 활성물질을 분리할 계획을 추진중이다.</p>