

초청강연초록

S1

항암제 Taxol의 생산 및 이용

주 우 흥

창원대학교 자연과학대학 생물학과

주목에서 발견된 Taxane diterpenoids는 주목(*Taxus spp.*)이외의 식물에서는 발견되지 않았으나 최근 소수의 식물에서도 발견 보고되고 있다. Taxane diterpenoids는 1856년 독일의 Lucas에 의해 처음으로 분리되어졌으며, 이들 물질에 대한 화학적인 연구는 오랫동안 보고되지 않았으나, 1960년에 Kurono의 연구진에 의해 유럽주목(European yew; *T. baccata*)과 일본주목 (Japanese yew: *T. cuspidata*) 으로부터 여러 화합물이 분리되어 화합물들에 대한 화학구조가 밝혀졌다. 1962년에는 미국 국립 암연구소 (National Cancer Institute : NCI)와 미국 농무성(United States Department of Agriculture : USDA)의 공동 프로그램으로 천연물로부터 항암물질을 찾아내는 노력의 결과로 태평양주목(Pacific yew: Oregon yew: *T. brevifolia*)의 수피에서 항암활성을 관찰 할 수 있었으며, 1971년에는 Wall과 Wani의 연구진에 의해 중요한 항암제 taxol이 발견 보고되었다.

Taxol은 임상실험에 의해 난소암 자궁암 그리고 폐와 결장종양뿐만 아니라 흑종과 림프종양에도 효과를 보이나, 이런 중요한 발견에도 불구하고 1992년 2월에서야 비로서 미국식품의약국 (Food and Drug Administration; FDA)의 승인을 받아 판매가 되고 있다.

Taxol은 구조가 매우 복잡하고 고기능성을 갖는 diterpenoids alkaloid이며 taxane의 한 종류로서 oxentane ring구조에 13번 탄소가 변형된 phenylisoserine ester side chain을 가지는 흔히 볼 수 없는 특이한 구조를 지니고 있는 것으로 알려져 있다.

Taxol과 같은 taxane ring을 가지는 유기체들은 10-deacetylbaaccatinIII Baccatin III, Cephalomannine 등이 알려져 있으며 taxol과 함께 주목에 함유되어 있는 물질이다. 1979년 Horwitz와 그 연구진에 의해 taxol이 tubulin과 결합하여 cell microtubule을 고정시키고 depolymerization이 일어나지 않도록 한다고 보고되고 있다. Taxol 이외에도 vinblastine과 colchicine과 같은 약들도 tubulin과 결합하는 것으로 알려져 있으나, 이들은 taxol이 microtubule의 합성이 촉진된 다음 단계인 분해 과정을 억제하는 반면 이들은 microtubule의 합성 과정을 방해하는 것으로 알려졌다. 1979년 Schiff의 연구에 의하면 taxol은 cell division을 완전히 억제할 정도의 충분한 농도에서도 DNA, RNA, protein 합성에는 어떤 효과를 주지 못하였으나, HeLa cell에서는 G2기와 M기에서 다음 단계로 넘어가지 못하게 하는 것으로 보고되어 있다. 이와 같은 기작이 밝혀짐에 따라 암세포를 제어하는 taxol에 대한 다각적인 연구가 요망되고 있으며 많은 연구자들이 집중적으로 기초 및 임상적인 측면에서 연구를 진행하여 왔다.

Taxol의 발견 초기에는 주로 백혈병에 대한 억제효과가 확보되었으나, 그 후 난소암, 유방암 등 각종 종양에 대한 탁월한 효과가 입증되었다. 1983년 이후 계속되는 임상실험도 성공적으로 수행되고 있으며, 최근에 FDA의 허가를 받아 Bristol Meyer Squibb (BMS)에서 난소암 치료제로 판매되고 있다. 현재 taxol의 항암효과를 밝히기 위한 임상실험 및 개발에서 taxol의 공급부족이 가장 어려운 문제로 거론되고 있다. 현재 FDA에서는 태평양주목의 수피를 taxol원료로 공인하고 있다. 주목은 수확은, 생태적으로 관목림이 적어지고 있으며 환경의 중요성 때문에 제한을 받고 있다. 또한 태평양 주목을 포함하여 모든 주목은 일반적으로 성장이 매우 느린 것으로 줄기가 1인치 굵어지기까지 약 30년 정도가 소요된다. 또한, 주목은 작고 수피가 얇으며 조직내에 taxol 함유량이 매우 적기 때문에 taxol 공급문제의 해결책은 taxol 전구물질을 이용한 total synthesis, semi-synthesis를 포함하여 주목의 대량 재배, 식물세포의 배양, 공생미생물의 탐색과 배양 등을 들 수 있다.

여기에서는 taxol의 발견, 구조, 공급문제와 현재까지 진행되고 있는 taxol 개발 현황을 중심으로 보고하고자 한다.

참고문헌

1. Albertini DF, Herman B, Sherline P In vivo and in vitro studies on the role of HMW-MAPs in taxol-induced microtubule bundling. *Eur J Cell Biol* 1984 Jan 33:1 134-43
2. Crossin KL, Carney DH Microtubule stabilization by taxol inhibits initiation of DNA synthesis by thrombin and by epidermal growth factor. *Cell* 1981 27(2) 341-50
3. Lamb HM, et al. Docetaxel. A pharmacoeconomic review of its use in the treatment of metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics*. 1998 Oct; 14(4): 447-59.
4. Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982 Sep 94:3 688-96
5. Mullins DW, et al. Paclitaxel enhances macrophage IL-12 production in tumor-bearing hosts through nitric oxide. *J Immunol*. 1999 Jun 1; 162(11): 6811-8.
6. Rainey WE, Kramer RE, Mason JI, Shay JW The effects of taxol, a microtubule-stabilizing drug, on steroidogenic cells. *J Cell Physiol* 1985 Apr 123:1 17-24
7. Roberts RL, Nath J, Friedman MM, Gallin JI Effects of taxol on human neutrophils. *J Immunol* 1982 Nov 129:5 2134-41
8. Salmon ED, Wolniak SM Taxol stabilization of mitotic spindle microtubules: analysis using calcium-induced depolymerization. *Cell Motil* 1984 4:3 155-67
9. Selvaggi G, et al. Carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer: the role of amifostine. *Semin Oncol*. 1999 Apr;26(2 Suppl 7):51-60. Review.
10. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971 May 5 93:9 2325