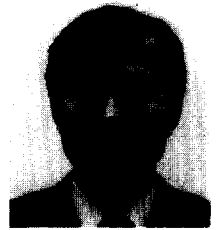


생리활성 선도물질 탐색



유전공학연구소 유 익 동

1. 서 론

우리는 지금 경제적, 사회적, 기술적으로 매우 중대한 전환기에 처해 있다. 세계적으로는 기술보호주의와 국제적인 물질특허의 장벽을 넘어야함과 동시에 국내적으로는 건강한 삶, 깨끗한 환경, 풍요로운 사회건설을 통한 복지사회의 구현이 강력하게 요망되고 있기 때문이다. 이와같은 당면과제를 슬기롭게 극복하고 다가오는 21세기의 과학기술 선진국으로 진입하기 위하여는 여러가지 연구부문을 생각할 수 있겠지만, 특히 미생물 내지는 천연물로부터 다양한 대사기능을 갖는 새로운 생리활성 선도물질(lead molecule)의 탐색연구가 매우 중요하리라 생각된다. 이는 국제적인 물질특허제도 등의 기술보호주의 장벽을 넘을 수 있음과 동시에 부가가치가 높고 세계시장을 확보할 수 있는 거대시장이 기다리고 있기 때문이다. 따라서 현재 정부정책 연구사업으로 추진하고 있는 G7 신기능 생물소재 연구 중 생리활성 선도물질 탐색기술 개발연구가 중과제로 선택된 것은 아주 시기적절한 결정이었다고 할 수 있다 (표 1).

2. 연구의 필요성

신규 생리활성 선도물질의 창출은 국제적인 물질특허의 획득과 물질보호주의에 대처하면서 국제경쟁력에서 우위를 확보하고 경제적으로 크게 성장할 수 있는 연구분야이다. 특히 본 생리활성 선도물질 탐색 연구방향이 부가가치가 높은 신규 의약품개발

에 목표를 두고 있기때문에 그 경제적 파급효과는 매우 크다고 하겠다.

1988년 현재 세계의약품 시장규모는 총 1,407억불로 과거 10년간의 의약품시장 평균성장율이 년 11% 이상이었고, 이와같은 추세로 성장한다면 1993년도에는 1,790억불, 1997년도에는 2,200억불 2001년도에는 2,730억불로 성장할 것으로 예측되고 있다. 그 중 본 연구과제에서 중점적으로 연구하게 될 항암제, 효소저해제, 소염제 및 항생물질 관련 연구분야는 2000년경에는 항암제시장 230억불, 항생물질시장 560억불 등으로 크게 성장될 것이 예측되어 경제적 파급효과가 매우 클 것이다. 또한 국내의 의약품시장규모도 1990년 현재 3조 1,750억원에서 2000년경에는 6조 5,000억원으로 증가할 것이며 그 중 항암제, 효소저해제 및 항생물질 등이 차지하는 비율이 1990년 현재 약 6,000억원으로 경제적 성장이 제일 큰 연구분야이다.

한편 기술적 측면에서 보면 본 연구는 일부 전문분야의 기술만으로는 수행될 수 없고 미생물학, 의학, 약학, 농학, 화학, 생화학 등 다방면의 기술분야가 긴밀한 협력하에 수행되어야 성공할 수 있는 기반기술 분야로 우리나라가 G7국가에 진입하기 위하여는 필수적으로 수행되어야 할 과제이다. 또한 경제 사회적측면의 급격한 생활향상과 함께 인간의 수명이 증가하여 국민의 노령화가 가속되고 있어 국민의 건강한 생활, 깨끗한 환경, 공해없는 생산공정의 개발등이 요구되기 때문에 국가적인 차원에서 연구지원이 필요한 분야이다.

표 1. 생리활성 선도물질 탐색기술 개발과제 및 연구책임자.

연구제목	소 속	연구책임자	관련기업
중과제명 :			
생리활성 선도물질 탐색기술 개발 연구	유전공학연구소	유 익 동	
세부과제명 :			
1. 항종양활성 선도물질 탐색	유전공학연구소	이 정 준	일동제약(주)
2. 세포반응의 신호전달조절 선도물질 탐색	유전공학연구소	안 종 석	진 로 (주)
3. 핵내 신호전달조절 선도물질 탐색	풀무원(주)	김 일 천	풀무원(주)
4. Aminopeptidase, collagenase IV 저해물질 탐색	유전공학연구소	고 영 희	동화약품(주)
5. Cathepsin 저해물질 탐색	동화약품(주)	윤 성 준	동화약품(주)
6. 항균 항생활성 선도물질 탐색	유전공학연구소	유 익 동	한국신약(주) 제일제당(주) 보령제약(주)
7. 해양미생물에 의한 생리활성 선도물질 탐색	해양연구소	이 흥 금	제일제당(주)
8. Phospholipase A ₂ 저해물질 탐색	제일제당(주)	이 철 훈	제일제당(주)

3. 연구동향

가. 탐색원의 분리기술

생리활성물질 탐색을 위한 미생물원의 분리 및 수집연구는 주로 일반 토양방선균, 희귀방선균, 세균, 특수환경미생물 (호산성, 호알칼리성, 고온성, 저온성, 저염양성, 내염성, 내압성) 및 일부 곰팡이류 등이 이용되고 있다. 또한 담자균류 (버섯류) 및 혐기성 세균으로부터도 신규 생리활성 물질이 탐색되고 있다. 한편, 최근에는 해양생물자원으로부터 신물질을 탐색하고자 하는 연구가 본격적으로 시도되고 있으며 기타 동,식물도 생리활성물질의 탐색원으로 이용하고 있다.

나. 항종양 및 세포내 신호전달조절물질 탐색기술

지금까지의 항암제개발은 DNA생합성 및 그 기능을 저해하는 물질을 위주로 진행되어 왔다. 미국 국립암연구소 (NCI)에서는 1953년 이래 screening 방법을 계속 개발하면서 대량의 검체를 스크리닝하고 있는데 현재 사용되고 있는 대부분의 항암제는 mouse leukemia L1210과 P388을 이용한 *in vivo* animal cancer screening에 의해 개발되었다. 그러나 mouse와 인체세포의 종양화에 관한 기본적인 생화학적성질은 거의 동일하다고 생각되나 항종양 약제의 mouse 이식종양계에 대한 효과와 임상결과는 반드시 만족할 만한 상관관계를 보이지 않아 NCI

표 1. 미국 NCI에서 사용되어 온 동물이식종양 model.

년도	동물이식종양계
1955	Sarcoma 180, Carcinoma 755, Leukemia L1210
1960	L1210
1965	L1210, Walker carcinosarcoma 256
1968	L1210, p388
1972	L1210, p388, B16 melanoma, Lewis lung
1975	p388, L1210, B16, M5076 sarcoma 인체유암 MX-1의 nude mouse 이식계 인체폐암 LX-1의 nude mouse 이식계 인체결장암 CX-1의 nude mouse 이식계
1986	disease-oriented in vitro primary screen

에서는 mouse 이식종양계를 표 2와 같이 변경하여 사용하여 왔다.

즉 1975년부터 1985년까지는 P388 leukemia model이 initial screen (stage I)에 이용되었고, P388에 활성이 있는 화합물은 동물종양과 몇몇 인체종양 xenograft를 포함한 4-8개의 종양 model을 이용한 panel (stage II)에서 다시 활성을 검사하여, 강력하고 광범위한 항종양활성을 보이는 화합물은 여러 종류의 암환자에 대하여 임상시험을 실시하였다. 그러나 이러한 스크리닝법은 화합물의 활성을 지표로

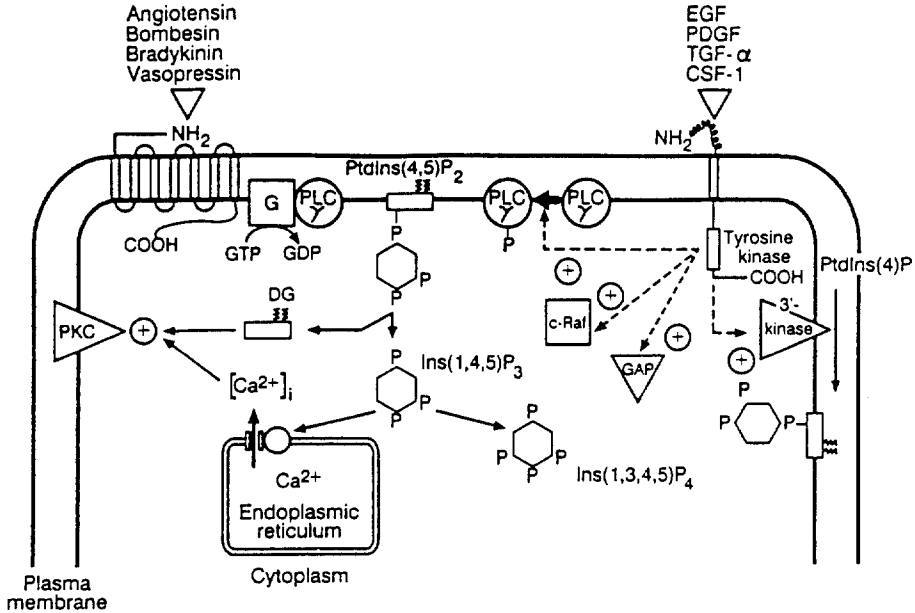


그림 1. 세포내 신호전달 과정의 모식도.

하는 compound-oriented screening으로서 실제로 유용한 항암제가 얻어지고는 있으나 여러 인체고형암에 유효한 항암제는 개발되지 못한 실정이다. 따라서 NCI에서는 1986년에 인체암의 배양세포에 대한 세포증식억제 효과를 측정하는 disease-oriented screening 방법을 채택하여 *in vitro*에서 결장암, 신경종, melanoma, 자궁암, 위암 등의 60여 종류의 cell line에 대한 세포증식 저해활성을 비교하여 일군의 종양에 특징적으로 작용하는 화합물을 prescreening하고, 선발된 화합물은 감수성인체종양세포주에 대한 *in vivo* screening을 통하여 항암제를 탐색하고 있다. 한편 암전이의 기작이 밝혀지면서 혈관신생(angiogenesis)과 관련하여 FGF (fibroblast), TGF- α 및 β , angiogenin 등이 직접 간접으로 관여하기 때문에 이러한 인자들을 저해하는 물질을 항암제로 이용하고자 하는 연구가 시도되고 있다.

최근에는 암 생물학의 발전 및 세포의 분화증식 과정이 밝혀지면서 동물세포의 증식 (animal cell proliferation)과 세포반응 (cellular response)에 관한 연구가 초점을 받고 있다. 세포에서 일어나는 여러 생리적 현상들은 세포의 외부환경으로부터 전달되어 오는 여러가지 신호 (signal), 즉 신경전달물질, 호르몬 및 성장인자들에 의해 영향을 받게되고

이 신호들은 세포막에 존재하는 각각의 특이적 수용체(receptor)와 결합하며 이들이 세포내로 전달되어 2차 신호전달물질(second messenger)을 생성하게 되기 때문이다(그림 1). 현재까지 알려진 2차 전달물질로는 cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), phospholipase C (PLC)에 의해서 만들어지는 inositol 1,4,5-triphosphate (IP3)와 diacylglycerol (DAG) 등을 들 수 있다. 이와같은 2차 전달물질에 의하여 세포내 이온 농도의 변화와 단백질의 인산화가 일어나며 궁극적으로는 세포의 성장, 분비, 수축, 흥분, 대사 등의 생리적인 현상이 촉진 또는 억제되어 생체의 정상기능을 유지하게 되는데 이들 신호전달 체계의 이상은 암, 고혈압, 당뇨병 및 정신신경계 질환 등 난치병 질병을 유발하게 될 수도 있음이 밝혀지고 있다. 따라서 세포증식 기구에 매우 중요한 signal transduction의 modulator로서 protein Kinase C (PKC) 및 phospholipase C와 Ca²⁺ ion, phosphoinositol과 관련된 일련의 screening계가 이용되고 있다. 이상의 연구들은 금후 이상적인 항암제 개발 연구에 적극 활용될 것이다.

다. 효소저해물질 탐색기술

미국 암연구소의 Liotta 등은 type IV collage-

nase가 암의 가장 결정적인 치사원인인 metastasis (암전이)에 관여하는 효소라는 사실과 type IV collagenase 저해물질인 TIMP (tissue inhibitor of metalloprotease)같은 단백질성 고분자물질이 암세포의 세포외막 침투를 저해하여 암전이를 억제한다는 것을 실험동물계를 통하여 밝혔다. 그러나 이와 관련하여 collagenase 저해물질인 steffimycin과 actinonin 등이 항생물질로, phosphoramidon이 thermolysin 저해물질로 발견되었으나 이들이 실제로 metastasis를 저해하는 지는 아직 명확치 않다. 한편 type IV collagenase를 저해하지는 못하지만 type IV collagenase의 분비 및 생산을 억제하는 estramustin, retinoic acid, 같은 물질들이 밝혀졌으며 이들 물질은 암전이를 억제하는 것으로 보고되었다. 최근에는 aminopeptidase N의 저해물질이 tumor cell의 침투를 저해하는 것으로 나타났으며 aminopeptidase B의 저해물질인 bestatin은 이미 p388 leukemia의 lymphocyte metastasis를 저해하는 것으로 이미 상품화되었다. 암전이 억제를 위한 효소저해물질의 탐색을 위한 target 효소로 collagenase type IV와 aminopeptidase 등이 연구의 대상이 되고 있다. 한편, thiol 계열의 protease 중 cathepsin B.H를 저해하는 생리활성물질 탐색연구도 병행되고 있다.

라. 항균 항생물질 탐색기술

항생물질은 전세계 의약품 시장중 약 17%를 차지하고 있는 분야로 그 개발효과가 매우 크다. 이와같은 항생물질은 현재 cephalosporin계 50%, penicillin계 15%, quinolones계 7%, 기타 aminoglycoside계, macrolide계 등이 차지하고 있다. 그러나 이들 항생물질과 관련된 연구는 주로 유기 합성을 중심으로 한 개발연구에 중점적으로 연구가 진행되고 있기 때문에 신규 항생물질의 창출이 매우 어려운 실정이다. 따라서 새로운 항생물질을 개발하기 위

하여서는 전혀 새로운 타입의 lead molecule이 창출되어야만 하기 때문에 이 분야의 연구도 활발히 진행되고 있다. 또한 항균활성을 갖는 항생물질들은 항생활성 뿐만아니라 항암활성, 효소저해활성 및 기타 약리활성을 나타내기 때문에 활용적인 측면에서 매우 유효하게 다방면으로 이용될 것이다. 기타 과산화지질 저해물질, 항바이러스성 물질, 면역조절 물질, 항산화물질, 노화방지물질, 치매치료물질 등 다방면에서 연구가 진행되고 있다.

4. 연구전망

미생물 또는 천연물로부터 생리활성 선도물질을 찾고자 하는 연구는 선진 각국에서는 이미 30~40년전 부터 많은 연구가 이루어져 왔고 실제적으로 의약품, 농업제품, 정밀화학 제품 등 여러 분야에서 실용화되고 있다. 이는 신규 생리활성물질을 창출하고 용도만 개발하면 국제적인 물질특허로 보호받으면서 세계시장을 석권할 수 있기 때문이다.

특히 항암제, 고혈압 치료제, 항생물질, 면역조절제 등은 현재까지도 안전성이 높으면서도 완치가 가능한 치료제가 개발되어 있지 않고 많은 부작용 등이 수반되기 때문에 그러한 단점을 보완할 수 있는 의약품의 개발은 세계시장을 확보할 수 있는 첩경이 될 것이다.

본 과제는 일동제약, 한국신약, 동화약품, 제일제당, 풀무원, 진로, 보령제약, 등 7개 관련 회사가 직접 간접으로 참여하며 참여대학도 서울대 (2), 연세대 (2), 충남대, 포항공대, 부산대, 부산수산대 등이 참여되어 있고 23개 세부 및 위탁연구과제, 총 연구비 989,000천원, 총 참여연구원 165명 등 대형 연구과제이며 미국의 NIH와의 국제공동연구도 수행되고 있어 본 연구의 개발 전망은 매우 밝다 하겠다.