

첨단에 도전한다

생체기능조절물질개발사업

신약개발, 병든 단백질 고친다

유전자 정보로 질환 단백질 분석 새화합물 디자인해 치료제 개발



글_ 장재열 한국과학기술자협회 미디어센터장 kpb11@hanmail.net



미 래는 '도전하는 자'의 몫이라 했던가. 정부와 산업계가 과학기술 분야 중 가장 취약하다는 평을 받고있는 신약개발에 팔을 걷어붙이고 나섰다. 최근 30년간 많은 분야에서 기술선진국에 근접하는 성공을 거뒀지만 유독 신약개발 만큼은 어떤 한계를 절감하고 있기 때문이었다. 21세기 프론티어 연구개발사업의 하나인 생체기능조절물질개발사업단(단장 유성은)은 이같은 배경에서 탄생되었고, 그 연구가 성공적으로 마무리되면



실험동물에 화합물을 투여한 후 시간별로 소변과 혈액을 채취해 체내에서의 화합물의 동태를 파악한다. 사업단 약동력학 연구실의 이홍일 연구원이 실험동물의 소변 채취를 준비하고 있다.

유전자 변형으로 비만증세를 보이는 실험쥐(오른쪽), 비만은 당뇨병 등의 원인이 되므로 신약후보물질이 이를 치유할 수 있는지 테스트한다.



구겨진 한국신약개발기술의 자존심을 회복하고 그야말로 기술 선진국으로 인정받는 계기가 될 것으로 기대된다.

사업단의 연구개발 목표는 2011년까지 성인병 질환을 치료하는 신약 후보물질을 20개 이상 개발해 국내외 제약회사로 하여금 신약 생산에 사용토록 하는 것이다. 이 후보물질은 뇌졸중·비만·당뇨·간경화·골다공증·관절염·알러지 등 성인병 질환의 치료제로 개발된다. 총사업비는 1천4백15억 원이며 이 중 900억 원을 정부가 부담한다.

선정된 연구과제는 현재 15개 분야로 신약후보물질 창출분야가 7개 과제, 신의약 탐색분야가 6개 과제(공통 2과제)로 각 연구팀이 구성됐다. 후보물질 창출분야는 기업이 상당 부분 참여하고 있다. 당뇨병 치료제 후보물질 개발의 경우 제일제당과 제일약품이, 골다공증 치료제의 개발에는 오스코텍이 참여중이다.

신약개발은 바이오 기술의 독립

최근들어 신약개발을 두고 선진각국에서 치열한 경쟁이 벌어지고 있는 것은 인간 유전체와 단백질에 대한 이해가 갑자기 넓어졌기 때문이다. 생명과학기술의 급격한 발달로 그간 도전이 어려웠던 난치병·유전병·성인병 등에 대한 특효약 개발 전망이 밝기 때문이기도 하다.

유전정보에 의해 만들어지는 단백질은 생명체의 기본물질로 이는 바로 신약개발과 이어진다. 신약개발은 질환관련 단백질을 얼마나 잘 이해하고 활용하는가에 달려있는 것이다.

① 기존의 개발된 화합물을 추후 손쉽게 활용할 수 있도록 체계적으로 보관하는 곳이 화합물은행이다. 사진은 화학연구원내 '한국화학물은행' 연구원들이 수집된 화합물의 무게를 측정하고 있는 모습.

② 당뇨병 치료제 연구팀의 우희중 연구원이 개발된 화합물이 세포내에서 어떻게 작용하는지를 영상분석을 통해 보고있다. 화면에 보이는 붉은 것이 지방세포.

③ 실험동물을 마취시킨 후 해부하여 화합물의 효능을 알아본다.

단백질은 지놈이라고 불리는 DNA의 유전자 정보에 따라 체내에서 만들어진다. 최근 핵자기공명법(NMR), 단백질공학 등의 발달로 단백질의 기능과 구조가 상당 부분 밝혀지고 있다. 컴퓨터를 활용해 단백질 구조를 3차원으로 볼 수 있어 질환단백질에 맞는 화합물을 디자인하기도 한다. 즉 컴퓨터상에서 가상으로 화합물을 디자인해 치유하고자 하는 병과 연관된 단백질과의 상호작용을 파악하는 것이다.

한 예로 이런 방식으로 만성골수

첨단에 도전한다



컴퓨터로 분자를 설계해 신약 가능성이 있는 새로운 화합물을 만든다. 특수 안경을 끼고 보면 분자구조를 입체적으로 볼 수 있다.

백혈병 치료제인 글리벡이 개발됐다. 환자는 비정상적인 단백질을 갖고 있는데 이 단백질은 세포의 분화를 조절하는 타이로신 복합체를 활성화하는 효소다. 정상 상태에서는 타이로신이 세포 분열이 필요한 때에만 합성돼 세포의 증식을 촉진하는데 백혈병 환자가 갖는 질환단백질은 때없이 타이로신을 활성화해 암세포를 계속 분열하게 만든다. 글리벡을 개발한 스위스의 다국적 제약사인 노바티스는 질환단백질의 3차원 구조를 파악한 후 이에 작용하는 화합물-글리벡-을 컴퓨터상에서 만들어 효소기능과의 작용을 차단했다. 화합물을 컴퓨터에 구조적으로 디자인해 이미 구조가 밝혀진 질환단백질과의 연계성을 찾는데 성공한 것이다.

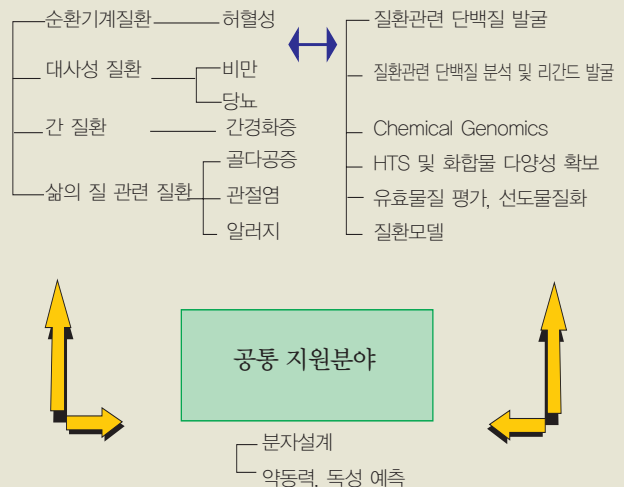
생체기능조절물질개발사업 추진분야

- 성인형 질환분야 치료제 개발을 위한 후보물질 창출분야
- 핵심 신기술 개발을 위한 신의약 탐색분야
- 후보물질 창출분야와 신의약 탐색분야를 지원하는 공동 지원분야로 구성되며 상호 유기적 협력체계를 구축하여 운영

신의약 개발을 위한 추진분야별 협력체계도

후보물질 창출분야

신의약 탐색분야



<인터뷰> 유성은 생체기능조절물질개발사업단 단장



유성은 사업단장

2001년 7월부터 생체기능조절물질개발사업단을 이끌고 있는 유단장은 20여년간 신약개발부문에서 일해온 과학자.

그는 우리의 과학기술이 충분히 신약을 개발한 만큼 경험을 축적해 왔다고 상당한 자신감을 보였다.

☞ 국내 신약개발 환경은?

유리한 신약 후보물질을 독창적으로 개발해 이를 기업체로 하여금 신약으로 허가받도록 하는 것이 우리의 전략입니다. 실제 위험을 최대한 줄이고 이득은 크게 하는 것입니다.

신약은 임상시험기간만 6~7년이 걸리기 때문에 엄청난 투자가 필요합니다. 대제약회사인 화이자의 개발비가 연 40억~50억 달러, 머크사는 20억 달러에 달합니다.

일본도 1960년대에 연구를 시작한 결과가 최근 신약으로 나오고 있을 정도입니다.

“미국·유럽 등 선진국이 독점하고 있는 신의약 개발 분야에서 우리도 자체 신약개발 시스템을 구축하여 대응하는 체제를 갖추게 됐다는 것이 이 연구사업의 가장 큰 의의입니다.”

유 단장은 프론티어사업을 통해 우리도 신약개발의 과정에 대해 다양한 경험을 축적하게 되어 본격적으로 신약을 만들 수 있을 것으로 내다봤다.

신약개발의 과정은 크게 다음과 같이 구분된다. 먼저 약효가 기대되는 ‘선도물질’을 찾아낸 후 독성검사와 약리검사를 거쳐 후보물질을 확보한다. 이 후보물질은 동물실험과 임상실험을 거쳐 신의약으로 탄생한다. 개발부터 신약까지 걸리는 기간은 평균 12년. 그야말로 돈과 시간과의 싸움이다. 사업단은 수억 달러가 소요되는 임상부문을 국내외 기업체에 맡겨(라이센싱), 개발을 마무리하도록 추진한다.

독창적 화합물 확보가 관건

유효물질을 찾는 노력은 탐색에 탐색을 거치는 보물찾기와 같다. 천연물질이나 합성을 통해 효과가 있을 만한 수만~수십만 개의 화합물을 만들어 유효성을 찾는다. 천연물 탐색에는 4천여 종의 국내 자생식물의 유용성을 밝히는 자생식물이용기술개발 사업단이 참여하고 있다.

화합물 확보에는 컴퓨터와 단백질의 결정 구조를 이용하는 분자설계기술이 대대적으로 이용된다. 유기분자를 적절하게 활용하여 수많은 화합물을 만들어 낼 수 있다. 분자설계는 단백질의

구조적·전자적 속성을 이론적으로 예측하여 결합이 가능할 것으로 보이는 화합물을 컴퓨터상에서 실천해 보이는 것이다. 컴퓨터상에서 존재하는 이 가상의 화합물군을 가상화학물군(Virtual Chemical Library)이라고 한다.

실제 또는 가상적으로 합성된 화합물이 너무 많으므로 종합적 관리가 필요하다. 이를 위해 한국화학연구원내에는 화합물을 체계적으로 관리하는 한국화학물은행이 설립되어 있다.

이렇게 만들어진 수만~수십만 개의 화합물 중 관심있는 단백질과 작용하는 화합물을 찾아내야 한다. 이것이 HTS(High Through-put Screening, 고효율 초고속 약효 검색기술)로, HTS는 화학반응 실험을 컴퓨터와 로봇으로 자동화한 것이다. 이를 통해 연구원 1인이 연간 250만개의 화합물을 테스트할 수 있다. HTS 없이 수작업일 때는 연구원 한사람이 연간 2만~3만 개 정도의 화합물을 검색하는데 그쳤다.

이렇게 단백질의 3차원 구조를 파악하고 컴퓨터로 이에 맞는 신약을 디자인하는 연구를 ‘구조약물디자인학(Structure-based Drug Design)’이라고 한다. 사업단도 이같은 과정으로 화합물을 디자인하고 이의 약효검색을 하여 선도물질을 찾아낸다.

희미한 가능성 보이는 선도물질

HTS실험에서 일부나마 유효성을 보이면 선도물질로 분류된다. 그러나 유효물질로 분류된 것은 일단 생화학적으로만 확인된

☞ 현재까지의 연구결과는?

그 동안 독창적 신약개발을 위한 시스템을 구축하여 이것이 실제 작동하는지 확인하였습니다. 다행히 성과가 있어 4종의 유력한 신약후보물질이 얻어졌습니다. 특허도 21건이나 출원했습니다.

☞ 신약개발의 과정에 대해

최근까지의 국내 신의약개발은 외국 제약사가 만들어낸 의약품을 모방하는 수준이었습니다. 사업단은 이런 단계를 탈피하여 단백질 구조를 규명한 후 이에 작용하는 물질을 찾아낼 것입니다. 따라서 화합물에서 선도물질로, 다시 후보물질로 대상을 좁

혀나가게 됩니다. 그 과정에 종합적인 바이오 기술이 적용되어야 하지요.

☞ 연구 성공 가능성을 높이기 위한 방안은?

사업단의 연구결과는 최종적으로 진단과 치료에 응용되어야 합니다. 그러기 위해서는 사전에 리스크를 줄여야 하지요. 사업단이 미국의 국립보건원, 의과대학 등과 협력해 이종으로 약효 검색을 하는 것이 이 때문입니다. 또한 다른 프론티어 사업단인 자생식물이용기술개발사업단, 미생물유전체활용기술개발사업단과 협력약정을 체결해 연구정보·학술정보·시설을 유기적으로 활용해 연구효율을 극대화할 것입니다.

첨단에 도전한다

것으로 인체나 세포 속에서 어떤 반응을 보일지 전혀 알지 못한다. 안전성도 완전하지 않다. 이 과정에서 일어나는 작업이 ▲선도물질의 유도체 개발 ▲약리실험 ▲약동력학 ▲안전성 분석들이다. 약리실험은 우선 세포와 동물에서의 효능을 검증하는 것으로 세포→조직→질환동물내에서 화합물의 유용성을 검증하는 것이다. 선도물질이 생체내에서 머무는 시간이 너무 짧다거나 유기물질간의 상호작용으로 부작용이 있으면 안된다. 또한 화합물이 생체내에서 나타내는 흡수·분포·대사·배설 등의 과정을 확인하는 약동력학(動力學) 연구도 진행된다. 실험동물에 화합물을 투여한 후 시간별로 혈액과 소변을 채취해 화합물의 변화와 동태를 파악하는 것이다.

위·간·혈관 등 기관내에서 화합물의 흡수와 흐름이 철저히 추적된다. 실험동물로는 개·원숭이·쥐 등이 이용된다. 이 과정을 통해 화합물이 특정 부위에서의 작용과 약물간의 상호작용을 측정할 수 있다. 또한 개인간의 약물 효과 차이를 예측하게 된다. 이를 위해 연구팀은 실험동물의 유전자를 변형해 비만·당뇨병을 인위적으로 발현시켜 이를 화합물로 처치하는 실험을 계속하고 있다.



신약개발에는 수많은 실험동물의 희생이 따른다. 사업단은 철저히 관리된 실험동물을 확보해 연구에 활용한다. 사진은 실험동물실

실험동물을 이용한 생체약효검증을 신약개발에서 중요한 요소 중의 하나다. 후보신약의 실패 요인 중 '바람직하지 않은 생체 역기능'이 60%를 차지하고 있다. 즉 동물실험을 통해 독성 등 화합물의 부작용을 완벽하게 잡아내야 하는 것이다.

선도물질은 이같은 과정을 거쳐 본격적인 임상실험에 들어가는 후보물질의 대열에 오른다. 실험동물을 이용한 연구결과와 인체조직을 실험대상으로 해 얻은 데이터를 활용해 초기에 문제점을 찾아냄으로써 막대한 개발 비용을 절감할 수 있다. 화합물이 생체내에서 작용하는 과정을 체계적으로 확인하는 기술을 확보하는 것은 신약개발의 기반을 갖추는 것이 된다. 산업단은 프론티어사업을 통해 신약에 도전하는 연구 인프라가 구축될 것으로 기대하고 있다.

후보물질-신약의 가능성

수많은 스크린 과정을 거쳐 후보물질로 확인되었다해도 신약이 되는 것은 아니다. 동물 및 인체를 대상으로 한 4단계 임상실험을 거쳐야 한다. 후보물질에 대한 동물실험만도 1년~1년 6개월이 걸린다. 동물실험에서는 각종 부작용(독성)이 중점적으로 분석된다. 이 단계를 거친 후 정부의 허가를 받아 인체에 대한 임상실험이 실행된다. 이 인체 임상실험에는 또 5~6년이 소요된다.

사업단이 개발한 신약후보물질은 국내의 제약회사 등에 로열티를 받고 임상실험에 들어간다. 사업단은 사전에 충분히 확인된 독창적 후보물질을 기술수출하기 때문에 상당한 기술료를 받을 수 있을 것으로 기대하고 있다. 사업단은 또 연구의 효율을 높이고 시간을 단축하기 위해 미국의 존스 홉킨스 대학, 조지타운 의과대학과 심혈관 및 비만질환 단백질 연구를 하고 있으며 미국 국립보건원(NIH)과는 단백질 구조 분석을 협력하고 있다.

사업단의 연구성과는 2년이 지난 현재 조금씩 나타나고 있다. 그 동안의 연구결과 당뇨병 치료제 등 4종의 물질이 유력하게 떠올라 이 중 2종은 전(前)임상(동물실험)에 들어갔다. 나머지 2종도 곧 전임상에 들어갈 계획이다.

사업단은 2011년까지 선도물질의 창출, 신약후보물질확보의 과정을 이어갈 예정이다. 이에 따라 2004년부터 매년 1~3종의 신약후보물질이 개발된다. 또한 자체 신약 개발체제가 구축되어 선진국과의 기술격차가 현재의 10년 이상에서 2011년에는 3년으로 대폭 축소될 것으로 예측되고 있다. ㉔