



새로운 항생제 및 항진균제 개발 동향

명지대학교 생명과학정보학부¹, 희귀유용미생물추출물은행²
김경록^{1,2}, 윤태미², 권형진¹, 서주원^{1,2} ● jwsuh@mju.ac.kr

다 양한 의학 분야에서 미생물유래 천연 생리활성물질의 역할이 가장 두드러진 분야는 역시 항생제를 비롯한 감염증 분야이다. Penicillin의 상용화 이후 많은 수의 항생제가 현재에도 약제(그 합성 유도체들 포함)로서 이용되고 있으며 현재까지 β -lactam, streptogramin, macrolide, glycopeptide, aminoglycoside를 비롯하여 미생물 유래 항생물질로서의 lead compound의 수가 15종에 이르며 반합성 등을 통하여 상품화된 수가 200 여종에 이르고 있다. 그러나 신물질 탐색 대상 미생물 균주의 중복이나 유사구조의 중복적인 발견으로 인하여 최근에는 천연물 유래 항생물질의 출시수가 현저히 감소하고 있다. 1961년 MRSA(Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*)의 등장 이후 국내 임상에서 분리되는 균주의 46%, 미국의 경우 47% 이상이 MRSA 균주인 것으로 알려져 있으나 vancomycin 등의 몇 가지 항생물질 이외에는 특별한 대체약물이 없는 상황으로 항생제 내성균주에 대하여 큰 우려를 낳고 있다. 그러나 신규 항생물질 개발

에 소요되는 시간, 인력, 비용 등의 문제로 최근 다국적제약기업 등에서 항생제 개발인력을 축소하거나 재편하는 등의 현상이 일어난 바 있다. 내성균의 증가와 확산으로 인해 신규 항생제에 대한 수요가 증가하였음에도 신약개발의 속도는 이를 따라가지 못하는 실정으로 이는 최근 20년간 항생제 개발에 필요한 신규 lead structure와 drug screening target이 부족했던 것에 주된 원인이 있다. 1995년 *Haemophilus influenzae*의 genome sequence 이후 MRSA 균주를 비롯한 다양한 병원성 미생물에 대한 유전체 정보가 증가하고 이에 대한 기능 분석 결과로서 신규 항생물질에 대한 screening target이 증가하고 있어 새로운 항생물질 개발에 대한 전기가 마련될 것으로 예상된다.

최근 미생물 유래 항생물질 개발에서 가장 두드러진 특징은 기존에 활성이 검증된 물질을 반합성을 통하여 내성균에 적용하는 경우이다. 가장 잘 알려진 것이 β -lactam계로 β -lactam계 항생물질은 항생제 중 가장 큰 시장을 형성하고 있다. Penicillin 유사체가 전

구체인 6-APA(6-amino penicillanic acid)를 사용한 반합성으로 생산되고 있으며 cephalosporin C(cepha-)계열 역시 7-ACA(7-Amino cephalosporanic acid)등을 이용하여 효소 공정 또는 반합성되어 생산되고 있다. 최근 상품화된 것으로 일본 Shionogi사에서 경구용으로 개발한 cefcapene pivoxil(Flomox)와 Fujisawa의 cefoselis(Wincel) 들수 있으며 ceftobriprazole medocaril, PPI-0903, RWJ-442831의 임상이 진행 중이다. Penicillinase 생성균에 의한 내성문제를 해결하기 위해 연구된 것 중 가장 주목할 것은 방선균 *Streptomyces clavuligerus*에서 분리된 β -lactamase inhibitor, clavulanic acid의 개발이 있으며 β -lactam/ β -lactamase inhibitor의 combination 제품은 β -lactam계 항생물질 상품화의 주된 경향이 되었다. 동시에 penicillinase에 내성인 모체를 생산하는 균주 탐색을 통하여 thienamycin과 같은 carbapenem이 개발되었다. Carbapenem은 clavulanic acid와 유사한 구조로 β -lactamase에 저항성을 가지면

서도 clavulanic acid와 달리 구조 중 6번 탄소에 hydroxyethyl 기를 가지고 있어 넓은 항균 spectrum을 보이고 있다. 현재 carbapenem 류는 반합성을 통하여 상품화되고 있는데 1997년 이후 faropenem(Farom), ertapenem(Invanz), biapenem(Omegacin), doripenem(Finbax)등이 상품화되었고 faropenem daloxate, CS-023, tebipenem pivoxil, ME1036 등의 임상도 진행 중이다. 최근 상용화되었거나 임상이 진행 중인 경우는 MRSA에 활성이 있거나 penicillinase 생성균에 활성이 큰 광범위항생제라는 특성을 갖고 있으며 국내에서도 3세대 이상의 cepha-계와 carbapenem 중간물질에 대한 제조와 생산이 이루어지고 있다.

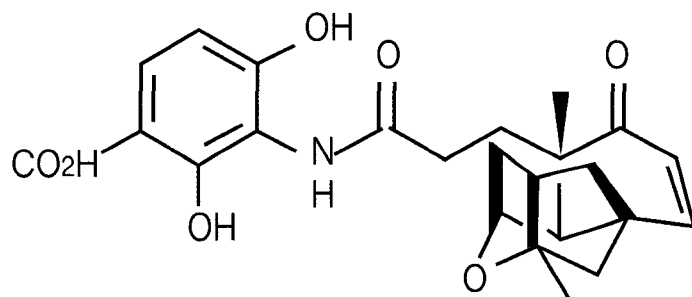
내성문제로 가장 관심을 끌었던 Glycopeptide 계열은 1970년 MRSA의 등장 이후 vancomycin이 주목 받게 되었고 이후 여러 종류가 개발되었으나 vancomycin 이외에는 teicoplanin 정도가 임상에서 사용되고 있다. Vancomycin의 경우 인류 최후의 항생제라고도 불렸으나 1980년대 말 vancomycin 내성균의 등장으로 인류는 항생제 남용의 문제와 내성균에 대한 경각심을 가지게 되었고 VRSA(Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*)외에도 VRE(Vancomycin Resistant *Enterococcus*)도 문제가 되고 있으며 transposon에 의해 내성이 다른 미생물로 전이될 수 있어 큰 우려를 낳고 있다. 미국의 경우 2000년 병원 내 감염환자의 VRE 발생이 25%까지 육박하였으며 국내의 경우 2003년 VRE는 7.5%의 발생율을 보였으나 다행히 감소추세에 있다. 최근 기존의 vancomycin을 화학적으로 변형한 telavancin, vancomycin 계열의 chloroeremomycin을 변형한 oritavancin, teicoplanin 계열의 glycopeptide A40926을 변형한 dalbavancin등의 임상이 진행 중이다. Telavancin은 Theravance에 의하여 개발되어 MRSA 감염자를 대상으로 Phase III(그램 양성균에 의한 복합성 피부 및 피부구조감염과 병원감염성 폐렴) 임상이 진행 중이다. Telavancin은 vancomycin과는 달리 기존의 활성에 세균 세포막을 약화시키는 활성도 함께 갖고 있다. Oritavancin은 Eli Lilly에서 InterMune으로 권리가 이양되어 개발이

진행되었다. Dalbavancin은 Biosearch Italia(Vicuron Pharmaceutical에 귀속되었다가 2006년 Pfizer에 합병)에 의하여 개발되었으며, Vicuron은 dalbavancin에 대하여 판매허가(피부 및 연부조직 감염)를 신청하였으며, 다른 Phase II [삼관술 관련 감염성 합병증(catheter-related bloodstream infections)] 임상도 진행 중이다.

Ramoplanin은 새로운 계열의 항생제로 그 중요성이 있는 천연물질이다. Ramoplanin은 BioSearch Italia(Vicuron Pharmaceutical)에 의하여 *Actinoplanes* sp. ATCC 33076에서 발견된 복합체 형태의 항생제이며 A1, A2, A3로 구성되어 있다(각 성분은 유사한 활성을 갖는다.). Ramoplanin은 peptidoglycan 생성 중간체인 Lipid II에 결합하여 세포벽 합성

Mannopectimycins가 Lipid II에 특이적으로 결합하는 것이 알려졌으며, 이를 통하여 세포벽 합성을 저해하는 것으로 제안되고 있다. 이의 활성과 안전성 지표를 개선한 AC98-6446이 Wyeth에 의하여 보고된 바 있다.

Peptide계 항생물질은 크게 ribosome에 의한 생합성 되는 것과 NRPS(Non-Ribosomal Peptide Synthetase)로 불리는 효소에 의하여 생합성 되는 것으로 나눌 수 있는데(위의 glycopeptide 계도 NRPS에서 유래한다.) 전자의 경우 nisin 등을 포함하는 lantibiotic 계열이 대표적이며 이들 중 nisin, mutasin, mersacidin 등이 전임상 단계에 있다. 후자의 경우는 bacitracin, polymyxin, capreomycin 등이 대표적이며 매우 다양한 구조의 천연물질 구조를 포함한다. Bacitracin이나 polymyxin,



Platensimycin

을 저해한다. Vicuron이 권리를 준 Oscient Pharmaceutical에 의하여 Phase II(*Clostridium difficile* 유발 설사) 임상이 진행 중이며, FDA로부터 fast track status를 허가 받았다. 현재 Ramoplanin의 Phase III(VRE 감염 치료)은 중단된 상태이다. 구조를 살펴보면 ramoplanin은 cyclic peptide를 모구조로 하고 있지만 기존의 glycopeptide 계열 항생제들과는 구조적으로 상이함을 알 수 있다. 이와 같은 맥락에서 mannopectimycins 또한 새로운 계열의 항생제라 할 수 있다. Mannopectimycins은 Wyeth 연구진에 의하여 *Streptomyces hygroscopicus* LL-AC98에서 분리되었으며 a~ε로 구성되어 있다. 최근에는

colistin 등은 NRPS 유래의 cyclic peptide 구조이며 활성에 비하여 독성이 강하므로 국소용 연고제등으로만 사용되고 있고 capreomycin은 결핵 치료제로 쓰이고 있다. 2003년 미생물 유래 천연물질로서 daptomycin(Cubicin)이 신약으로 승인되었다. Daptomycin은 lipopeptide이며 Eli Lilly 연구진이 *Streptomyces roseosporus*로부터 분리하였다. Daptomycin은 MRSA, VRSA와 VRE에 모두 활성을 보였으며 작용기작으로서 칼슘이온과 함께 membrane에 침투한 후 membrane lipid를 흡수함으로써 막의 기능을 약화시키는 것으로 알려져 있다. Daptomycin과 같은 미생물유래의 lipopeptide 항생물질들은 많이 분리되어 왔으나 상품화된 것은 daptomycin

이 처음이며 그 작용 기작이 신규한 것에 주목하여야 할 것이다.

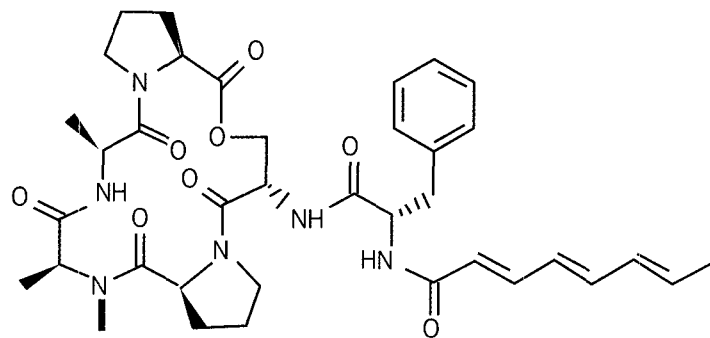
Polyketide는 acetate unit의 연속적인 축합에 의해 생성되는 일련의 천연물을 통칭하며 그 생합성 효소를 PKS(Polyketide synthetase)라 통칭한다. 주요 polyketide 계 항생제는 erythromycin, tetracycline 등이 대표적이다. Erythromycin은 *Saccharopolyspora erythraea*에서 1952년에 처음 상용화된 이후 다양한 erythromycin의 합성 유도체인 roxithromycin(1987년), azithromycin(1988년), erythromycin acistrate(1988년), RV-11(1989년), clarithromycin(1990년), dirithromycin(1993년), flurithromycin ethylsuccinate(1997년), telithromycin(2001년) 등이 시장에 도입되었다. 이들 중 2003년 시점에서 azithromycin, clarithromycin이 가장 널리 사용되고 있다. Erythromycin의 작용 기작은 bacteria의 50S ribosome을 구성하는 23S ribosome subunit에 결합하여 단백질 합성 과정을 억제하는 것이다. 구체적으로는 peptidyltransferase의 활성을 방해하여 peptide bond형성을 억제하는 것으로 밝혀졌으며 다른 단백질 합성 억제 기작을 갖는 항생 물질들처럼 정균 작용을 한다. 이들의 내성 기작은 23S ribosome/adenine methylase에 의해 표적을 변형함으로써 발생하며 lincomycin이나 streptogramin계 항생물질과의 교차내성이 발생하는 MLS(Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B) 내성이 알려져 있다. Erythromycin 등의 항생물질이 가지는 좁은 항균범위, 내성균주 발생, 나쁜 약물동력학적 특성을 극복하기 위해 ketolide로 불리는 telithromycin(Ketek)이 최근 상용화되었다. Erythromycin 계 항생제는 공통적으로, 호흡기 감염증을 일으키는 *Legionella*, *Streptococcus pneumonia* 등의 치료제로 사용되고 *Mycoplasma*, *Clamydia*, *Rickettia* 등에 의한 세포 내 감염 그리고 *Corynebacterium*, *Campylobacter* 등에 의한 감염에 대한 치료제로 이용된다. 현재 임상 진행 중인 반합성 erythromycin 유도체는 역시 ketolide로서 EP-013420 (EDP-420), cethromycin(ABT-773)이다. EP-01340은 광범위 역가(broad spectrum)를

유지하면서 약리동력학을 개선하기 위하여 Eanata Pharmaceutical에서 개발한 'bicyclide'의 첫 번째 품목이다. Enanta는 2006년 EP-01340의 Phase II (병원 외 감염성 폐렴) 임상을 시작하였다.

1952년 tetracycline이 처음 출시된 이후 chlorotetracycline, oxytetracycline 그리고 doxycycline, minocycline 등의 반합성제제로 사용되어 왔으며 그 작용기작은 단백질 합성 저해제로서 근본적으로는 광범위 항생제이지만 독성으로 인해 *Spirochetes*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsiae*, *Vibrio* 감염에 제한적으로 사용되고 있다. 최근 Wyeth에 의하여 개발된 반합성 tetracycline인 tigecycline(Tygacil)은 β -lactam 과 fluoquinolone 내성균에 좋은 효과를 보여 FDA승인이 완료되었다. Tigecycline은 minocycline의 9번 탄소에 glycyL-기를 부가하여 반합성한 것이다. 기존의 tetracycline계 내성 문제는 efflux pump에 의한 배출이나 16S rRNA mutation등이 문제가 되었으나 tigecycline은 이러한 문제를 극복한 것으로 보이며 완전히 신규한 활성 spectrum을 나타내는 것으로 보고되었다. Tetracycline 계 중 Raratek Phamaceutical이 Merck & Co. 와 함께 개발하고 있는 MK-2764/PTK 0796[구조적으로 tigecycline과 매우 유사한 aminomethylcyclines 계열]이 Phase I 임상에 있다. Rifamycin의 경우 구조적으로 ansa ring을 포함하는 macrolide 형태이며 bacterial RNA polymerase 억제

로서 효능을 나타낸다. Rifamycin의 반합성 유도체인 rifampicin이 오랫동안 결핵균 치료에 사용되어 왔으나 최근 내성결핵균 치료나 항균범위 증대를 위한 반합성 rifamycin으로서 rifabutin(Mycobutin),rifapentine(Prifitin) 등이 출시되었고 반합성 rifamycin 중에는 결핵치료제 외에 여행자 설사(noninvasive *Escherichia coli*) 치료 용도로 출시된 rifaximin(Xifaxan, 2004년 승인)과 같은 제품도 있다. 현재 임상 실험이 진행 중인 rifamycin 계열로는 benzoxazinorifamycin(Rifalazil)이 있다. Rifalazil은 Kaneda Corporation에서 개발되어 2002년에 ActivBiotics로 권리 이전되었으며 현재 Phase III[간헐성 파행 말초 혈관 질환(intermittent claudication associated with peripheral arterial disease)] 임상과 Phase III[경동맥 중상경화증(carotid artery atherosclerosis)] 임상이 진행 중이다.

Streptogramin 계열은 특정한 구조적 정의는 없으나 macrolactone, streptogramin A와 cyclic hexadepsipeptide, streptogramin B의 구조적으로 유사성이 없는 두 가지 화합물로 구성된다. 대표적인 것으로 *Streptomyces pristineaspiralis*로부터 분리된 pristinamycin과 *Streptomyces virginiae*에서 분리된 virginiamycin 등이 보고되어 있다. Pristinamycin의 경우 streptogramin A인 pristinamycin IA, IB, IC와 streptogramin B인 pristinamycin IIA, IIB로 구성된다. 이들의 작용 기작은 23S ribosome에 결합하여 단백



A54556 factor A

질 합성을 저해하는 것으로 알려져 있는데 구조가 상이함으로 인해 streptogramin A는 peptidyltransferase에 결합하여 peptide bond 형성을 억제하고 streptogramin B는 macrolide 계 항생제와 유사하게 elongation을 억제한다. 1999년 FDA 승인 후 상품화된 quinupristin/dalfopristin(Synercid)는 Pristinamycin I_A 와 II_A의 반합성품을 7:3의 비율로 배합(combination)한 것이다. 이러한 combination 제품은 MLSB(Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B) 내성 기작을 효과적으로 극복하였을 뿐 아니라 항균범위도 확대시키는 효과가 있어 향후 이러한 제품군에 대한 연구가 증가하리라 예상된다.

Selman A. Waksman 이 streptomycin을 발견한 이후로 많은 aminoglycoside계 항생물질이 발견되었고 기존의 Gram 양성균 위주의 항생물질에 비하여 Gram 음성균에 대한 항균범위가 넓은 물질로 널리 사용되어왔다. Aminoglycoside 계 항생물질은 독성과 경구투여가 어려운 제한사항에도 불구하고 현재도 사용범위가 확장되고 있다. Aminoglycoside 계는 광범위 항생제이나 주로 Gram 음성균 감염에 사용되는데 tobramycin과 gentamicin, netilmicin 등은 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Enterococcus* 감염에 사용된다. Kanamycin A로부터 반합성된 amikacin 이나 kanamycin B로부터 반합성된 dibekacin 역시 광범위 항생물질로 사용되고 있다. 최근 β-lactam계나 vancomycin과 aminoglycoside 항생물질의 combination 투여가 내성균 치료에 적용되고 있으며 특히 반합성품인 arbekacin, isepamicin 은 MRSA와 VRSA에도 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

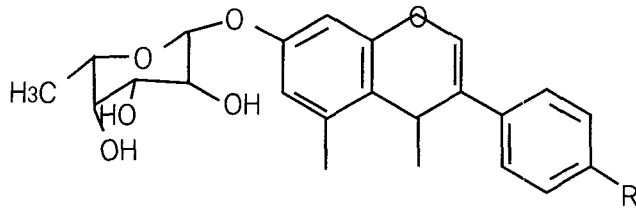
기존에 상용화된 항생제와는 그 구조적 특성을 달리하는 신규한 항생물질로서 현재 개발 중이거나 그 개발에 대한 가능성이 제시된 화합물들을 소개하고자 한다. Bacterial PDF(Peptide DeFormylase) 저해물질로서 2000년에 Vicuron에 의하여 보고된 actinonin 은 기실 1960년도에 이미 보고된 *Streptomyces* 유래의 항생물질로 combinatorial chemistry를 통한 최적화 실험을 거쳐 몇 가지 주목할 만한 화합물들이 도출되었으며 그 중 LBM-415 (NVP-PDF-713) 이 Phase I 임상단계에 있다

(Vicuron & Novartis). Pleuromutilin 은 1950 년도에 분리된 곰팡이 유래 천연물질로서 50S bacterial ribosome에 결합하여 항생제 활성을 나타낸다. GlaxoSmithKline에 의하여 개발된 유도체인 retapamulin(SB-275833)이 현재 FDA 허가(감수성 *Staphylococcus aureus* 또는 *Streptococcus pyogenes* 유발 피부 및 피부 구조 감염에 대한 국부 적용) 단계에 있다. 또 다른 pleuromutilin 유도체(code 565154)가 경구 투여용으로 Phase I 임상이 진행 중이다. 아직 의약으로서 상용화된 예는 없으나, pleuromutilin 유도체인 tiamulin 과 valnemulin 은 돼지 성장촉진용 항생제로 널리 사용되고 있다. Tiacumicin B(PAR-101, OPT-80, lipiarmycin A3, clostomicin BI)은 *Dactylosporangium aurantiacum* sp. hamdenesis NRRL 18085에서 생산되는 tiacumicin complex의 주성분이다. RNA 합성을 저해하는 항생물질인 tiacumicin B 은 Gram 양성균에 대한 광범위한 활성을 보유했으며 다양한 *Clostridium* 종에 대하여 특히 우수한 활성을 나타낸다. Tiacumicin B 은 Par Pharmaceutical에 의하여 Phase II (*Clostridium difficile* 유발 설사) 임상이 진행 중이며 같은 용도로 FDA가 fast tract status 를 인증하였다. 또한 최근 보고된 화합물들로는 *Streptomyces* sp. T 6075 유래의 arylomycins A2(2002년, *Escherichia coli* type I signal peptidase 저해제), *Actinomadura* sp. 유래 GE23077s(A2, 2004년, DNA-directed RNA polymerase 저해제), *Streptomyces* sp. 유래의 muraymycins(A1, 2002년, bacterial translocase 저해제), *Streptomyces* sp. 유래의 caprazamycins(A, 2004년, bacterial translocase 저해제), *Nocardia* sp. ATCC 202099 유래의 nocathiacin(I, 2003년, translation 저해제), vancomycin 생산균주인 *Amycolatopsis orientalis* ATCC 43491 유래의 ECO-0501(2004년, novel target at cell membrane and/or wall) 등이 있다. 이들 미생물 유래 천연 물질들은 medicinal chemistry 작업과 이에 따른 구조-활성 관계 이해로서 새로운 기작의 항생제 개발을 위한 platform을 제시하여 줄 수 있을 것으로 기대된다.

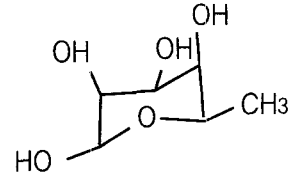
상용되는 대부분의 항진균제는 천연물과 상관성을 갖고 있으며 현재 사용되고 있는 polyenes과 groiseofulvin 등이 천연물질이다. 또한, echinocandins은 echinocandin B가 천연물질 반합성품으로 이용되고 있다. Fungus 유래 (*Glarea lozoyensis*)의 pneumocandins 또한 천연물로서 caspofungin 등으로 반합성되어 활용되고 있다. 5-fluorocytosine은 주로 polyene인 amphotericin B와 혼합하여 사용한다. Echinocandin 계열의 항진균제는 곰팡이 세포벽의 1,3-D-glucan 합성을 저해하며 근래 상용화된 것은 2001년부터 Merck에 의하여 판매된 caspofungin 과 2002년 Fujisawa에 의하여 일본 시장에 도입된 micafungin 등이 있다. 현재 anidulafungin 과 aminocandin이 임상단계에 있다.

Anidulafungin 은 Eli Lilly에 의하여 개발되어 Vicuron Pharmaceutical로 1999년 권리 이양되었으며 최근 상품명 Eraxis로 상용화되었다. Aminocandin(HMR-3270)의 개발은 2003년 Avantis SA(Novexel)에서 Indevus로 이양되었으며 Hoechst India에 의하여 1992년 *Aspergillus sydoyii*에서 분리된 deoxymulundocandin의 반합성품인 것으로 알려져 있다. 최근 성공적으로 Phase I 임상을 완료하였다.

Polyene 계열은 다양한 *Streptomyces* 종에서 발견되는 천연 항진균제로서 ergosterol과 복합체를 형성하여 곰팡이 세포막을 약화시키는 광범위 항진균제이다. Amphotericin B는 널리 사용되고 있지만 독성이 강하여 이를 극복하기 위한 liposome 제제가 근래 널리 사용되고 있다. Aureofacin complex는 *Streptomyces aureofaciens* 유래로 1956년에 처음 보고되었으며, partricin A(vacidin A)와 partricin B(gedamycin)를 주요 성분으로 한다. Partricin A 유도체의 diaspertate(SPA-S-753), diascobate salts(SPK-843/SPA-S-843)가 Societ Prodotti Antibiotici에 의하여 개발 중이며 이들은 amphotericin B와 달리 수용성으로 유망한 항진균 활성을 나타낸다. 일본 기업인 Kaken Pharmaceuticals이 SPK-843의 Phase I 임상을 완료하였으며, 전신성 사상균 병을 대상으로 Phase II 임상을 진행 중이다. 일본 이외의 지역에서 SPK-843에 대한 권



talosin A R=OH
talosin B R=



한은 네덜란드 기업인 Aparts BV가 갖고 있다. PLD-118(BAY-10-8888)은 cispentacin 유사 합성품으로서 Phase II 임상 단계에 있다. Cispentacin 은 Bristol-Myers Research Institute(in Japan) 연구진이 1989년 *Bacillus cereus*에서 분리한 화합물이며 또한 *Streptomyces setonii* 유래의 항진균 물질로서 Fujisawa가 보고한 바 있다. PLD-118 은 세포 내 축적으로 곰팡이 성장을 저해하고, isoleucyl-tRNA synthetase를 저해하여 곰팡이 단백질 합성을 파괴하는 두 가지 작용 기전을 보인다. Pliva Pharmaceutical에 의하여 진행된 Phase II 임상은 유망한 결과를 보여준 것으로 보고되었다.

근대 제약산업에서 신약 개발의 주요 패러다임은 새로운 천연 생리활성물질의 분리, 유기합성에 의한 천연물질의 개조 또는 천연 생리활성물질의 구조를 모방한 합성 의약품의 개발이라 할 수 있겠다. 그럼에도 불구하고 미생물을 포함한 천연 생리활성물질의 탐색은 신약 개발 기간을 단축하려는 제약산업의 욕구를 충족시키지 못할 것으로 예상되었고, combinatorial chemistry에 대부분의 영역을 빼앗기게 되었다. 생명공학기술이 high-throughput 기법을 제공하여 막대한 분량의 synthetic library를 탐색할 수 있도록 하여줌에 따라 'high-throughput'에 적합한 synthetic library가 신약 개발의 새로운 혁명을 가져올 것으로 기대되었다. 그러나 combinatorial chemistry는 15년의 실행에도 불과하고 단 하나의 lead structure도 제시하지 못하였다.

Combinatorial chemistry는 그 전략을 달리 하여 개선방안을 찾고 있다. 즉 natural product의 chemical space와 유사하도록 복잡한 구조를 합성하는 방법을 발전시키고 있다. 이

와 같은 combinatorial chemistry 자체의 개선 노력 이외에 신약 개발에 있어 천연물 탐색의 중요성이 다시 주목을 받게 되었다. 최근 Merck Research Laboratories에서 *Nature*(2006, 441:358)에 보고한 *Streptomyces platensis* 유래 platensimycin(β -ketoacyl-ACP(acyl carrier protein) synthase, FabF, inhibitor of bacterial cellular lipid biosynthesis)과 Bayer Pharma Research에서 *Nature Medicine*(2005, 11:1082)에 보고한 *Streptomyces hawaiiensis* 유래 A54556 complex(bacterial protease ClpP inhibitor) 등의 새로운 lead structure의 보고는 미생물 유래 신약의 발견 빈도가 줄어들던 차에 새로운 작용점을 이용하여 신약 개발의 가능성을 보여주는 좋은 예라 할 수 있다. 근래 이루어진 기기분석 기술의 발달이 천연물 구조 결정의 효율성을 증진시켜 천연물 library 탐색에 걸리는 시간을 획기적으로 줄이게 되었음을 주목하여야 할 것이다. 또한 천연물 화학 분야는 다시금 신약 개발 산업의 경제성이나 효율성 면에서 경쟁력이 저하되지 않도록 새로운 기술개발과 기반연구를 지속적으로 쌓아가야 한다. 즉 새로운 target의 발굴과 이를 활용한 탐색 기법 수립에 적극적으로 투자해야 할 것이며, 희귀생태계 유래의 생물자원을 이용하여 high-throughput (HT) 기법에 적합한 천연물 library를 제조하거나 천연물 초추출물에 적합하도록 HT 기법을 개선하는 노력도 매우 중요한 시점이다.

최근까지 신규한 항생제와 항진균제 등에서 선도물질을 확보하기 어렵다고 하면서도 꾸준히 연구하여 신약개발에 성공한 사례들에서 연구 방법과 상품화 전략에 대한 고찰이 있어야 하겠다. 즉, 적절한 target의 선정, 협력연구, 기존의

활성이 검증된 물질의 재활용 방안 강구와 함께 다양한 천연물탐색원을 통한 선도물질 확보이다. 저자의 실험실에서도 희귀생태계에서 분리한 미생물 library로부터 *Kitasatospora* 유래의 저독성 항진균제 선도물질로 talosins 를 확보하여 *Journal of Antibiotics*에 표지논문(2006, 59:633-645)으로 게재하였다. 향후 효율적인 신약탐색을 위한 기반 인프라로서 기존의 chemical library 와 미생물 library뿐 아니라 해양생물까지 아우르는 다양한 생물자원 탐색과 확보노력이 한층 더 요구된다. 지금까지 발견된 항생제, 항진균제, 항암제뿐 아니라 "Statin"으로 통칭되는 콜레스테롤저해제들이나 당뇨병치료제로서의 glucosidase inhibitor 등의 효소억제제들이 미생물에서 선도물질이 도출되어 왔음을 상기하여 본다면 미생물 대사산물의 다양성을 예상할 수 있으며 향후 탐색목표들에 대한 신약개발에서 미생물천연물의 역할을 기대하여 볼 수 있을 것이다.

참고문헌

Butler, M., S. 2004. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J. Nat. Prod.* 67, 2141-2153.
Butler, M., S. 2005. Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials. *Nat. Prod. Rep.* 22, 162-195.
Butler, M., S. and Buss, A., D. 2006. Natural products—the future scaffolds for novel antibiotics? *Biochem. Pharmacol.* 71, 919-929.
Clardy, J. and Walsh, C. 2004. Lessons from natural molecules. *Nature* 432, 829-837.
Koehn, F., E. and Carter, G., T. 2005. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 206-220.
Myles, D. 2003. Novel biologically active natural and unnatural products. *Curr. Opin. Biotechnol.* 14, 627-633.
Newman, D., J. Cragg, G., M. and Snader, K. M. 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J. Nat. Prod.* 66, 1022-1037.