

# 천연물에서 '부작용 없는' 신약 뽑아낸다

글 | 김영중 \_ 서울대학교 약학대학 교수 youngkim@snu.ac.kr

**신**약 개발을 기반으로 한 제약산업은 21세기 들어 대표적인 지식집약산업으로 각광 받고 있다. 제약산업은 과학기술산업의 수준을 나타내는 척도가 되고 있으며, 지속적으로 막대한 고부가가치를 창출하고 있어 그야말로 '황금알을 낳는 거위'로 여겨지고 있다. 실제로 현재 세계 100대 기업 중 약 15%가 제약회사이며, 이들의 평균 수익률은 약 30%에 달한다.

## BC 3천년경부터 질병치료에 천연물 직접 사용

신약 개발을 위한 선도 물질을 창출하는 가장 전통적인 접근 방식은 천연물에서 발굴하는 것이다. 이미 오래 전부터 인류는 주변에서 손쉽게 발견할 수 있는 자연상태의 천연물을 질병의 치료에 직접 사용해 왔다. 기원전 3000년경에 기록된 것으로 알려진 바빌로니아의 점토판이나 이집트의 피라미드에서 발굴된 파피루스에 지금도 유용하게 사용되고 있는 천연물들이 기록되어 있을 뿐 아니라, 신농본초경과 같은 중국의 고대 처방집에서도 이러한 사실들을 쉽게 확인할 수 있다.

초기에는 천연물을 원상태로 말려서 찌거나 우려내어 차나, 가루 형태로 만들어 사용하였으나 시간이 지나면서 질병의 치료에 대한 다양한 경험이 축적되고, 의학 지식이 발전되면서 천연물을 보다 합리적인 방법으로 이용할 수 있게 되었다. 이에 따라 세계 도처에서 자생하는 천연물들을 중국의 한약, 인도의 आयुर्वेद, 인도네시아의 자무, 유럽의 동종요법 등과 같은 전통의약의 형태로 발전시키게 되었다.

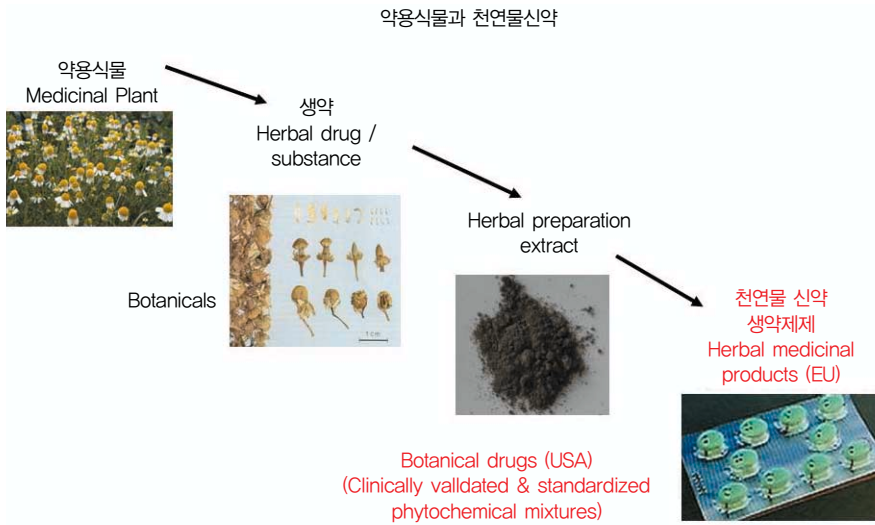
중국을 비롯한 동양권에서는 이러한 역사적 임상 경험들을 전통의약의 형태로 그 영역을 넓혀 나가면서 발전시켰으나, 서양에서는

급속도로 발전한 자연과학기술에 힘입어 천연물로부터 유효한 화합물을 순수하게 분리하여 현대적 개념의 의약품을 탄생시키게 되었다.

또 다른 신약 개발의 선도 물질 창출 방식은 유기합성법에 의한 것이다. 지난 1980년대 이후 많은 선진제약기업들은 분자모델링, 조합화학을 통해 다수의 신약 후보 물질을 얻을 수 있게 되었다. 이러한 방법은 화합물의 합성 속도와 규모면에서 기존의 방식을 월등하게 압도하였을 뿐 아니라, 자동화된 로봇을 결합시킨 초고속 검색시스템과 결부시켜 신약개발에 소요되는 시간을 전폭적으로 단축시키고 짧은 기간에 다수의 신약을 개발할 수 있을 것으로 기대를 모았었지만 개발 비용이 천문학적으로 증가되었고, 태생적인 화학적 다양성의 빈곤함으로 인하여 아직은 이렇다 할 성과를 내지 못하고 있다.

## LC-MS로 천연물 속 미량화합물분석 가능해져

20세기 후반 들어 인간 유전자 지도 프로젝트와 세포생물학, 분자생물학 등 생명과학기술이 급진적으로 발전하면서 새로운 약리활성의 타깃이 발굴되고, 미량의 물질만으로도 생리활성을 검색할 수 있는 검색법들이 속속 제시되고 있다. 다른 한편으로는 미량의 물질들을 분리·분석할 수 있는 LC-MS와 같은 첨단 분석기기의 출현으로 천연물에 존재하는 미량의 화합물들을 신속하고 정확하게 분석할 수 있게 되었다. 이러한 첨단 과학기술을 천연물의 화학적 다양성, 생물학적 다양성, 생리활성의 다양성과 접목시켜 다양한 질환에 대한 다수의 신약이 단시간에 경제적으로 개발될 수 있을 것이라는 기대가 한층 높아지고 있다.



천연물로부터 천연물신약을 개발하는 과정

이렇듯 천연물은 다시금 신약 개발의 원천으로서 새롭게 재조명되고 있으며 고부가가치 자원으로서의 중요성이 강조되면서 선진국들은 생물다양성보존협약을 체결하는 등 보존과 확보에 총력을 기울이고 있다. 실제 1981년부터 2002년까지 미국의 식품의약국이 승인한 1천31개의 신약 후보 물질의 출처를 분석해 보면, 약 52%가 천연물로부터 개발된 것으로 천연물이 여전히 신약 개발의 중요한 자원으로 활용되고 있음을 입증하고 있다.

천연물로부터 개발된 의약품으로는 양귀비에서 분리하여 진통제와 진해제로 사용되고 있는 모르핀과 코데인, 비교적 최근에 항암제로 개발된 주목나무 수피에서 분리한 탁솔 등이 있다. 하루에 전세계적으로 1억정 이상이 해열진통제로 소비되고 있는 아스피린도 알고 보면 버드나무 껍질에서 분리한 살리실산을 모체로 하여 탄생된 약물이다. 이처럼 우리에게 이미 널리 알려진 약물의 상당수는 천연물에서 유래된 것이다.

최근의 생명과학과 의학기술의 눈부신 발전은 인간의 평균수명을 연장시키는데 크게 기여하였다. 또한 전반적인 소득 수준의 향상과 사회의 고령화 현상은 의료 체계나 질병의 치료 방식에 많은 변화를 일으키고 있다. 즉, 질병의 치료보다는 예방 위주의 의료체계의 점진적인 변화가 이루어지면서 이환율이 급격히 증가된 당뇨, 고혈압, 치매 등의 퇴행성 질환의 예방 및 치료에 보다 많은 관심이 집중되고 있다.

이러한 변화와 더불어 신약 개발을 위한 선도 물질의 창출을 유

기합성에 의존하기보다는 생약이나 한약과 같이 오랜 임상경험을 통해 그 효능이 알려지고, 비교적 안전하다고 여겨지고 있는 전통의약, 즉 천연물에서부터 접근하려는 추세가 현저해지고 있다. 또한 유기합성에 의한 것이거나 천연물에서부터 분리한 것이거나간에 단일화합물보다는 약효가 동등한 것이 입증되고 약효성분이 밝혀진 경우, 여러 가지 화합물이 섞여 있는 추출물 상태로 개발하려는 시도가 두드러지고 있다.

### 세계 각국 천연물 시장규모 급격히 신장

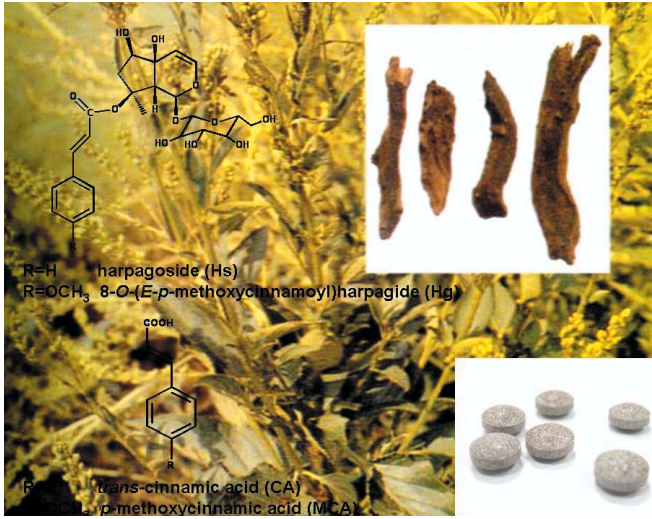
일찍이 천연물을 현대 과학적 관점에서 접근하여 의약품으로 개발해 온 유럽에서

는 천연물 추출물을 이용한 의약품을 HMP(Herbal Medicinal Product)라고 부르고 있다. HMP의 대표적인 예로 실리마린과 은행잎 제제를 들 수 있다. 유럽에서 개발된 엉겅퀴의 실리마린 성분은 간세포의 손상을 막고 재생을 촉진하며, 알코올에 의한 간경화나 만성간염을 치료하는 효과를 가진다고 알려져 있다. HMP 제제로는 실리마린성분이 80% 이상 포함된 표준화된 엉겅퀴 추출물이 사용되고 있다. 말초혈관 혈액순환 개선과 항치매 효능이 알려진 은행잎 추출물의 경우에도 표준화된 추출물인 EGb761이 의약품으로 판매되고 있으며, 독일의 한 제약기업이 개발한 은행잎 제제는 연간 2조4천억 원 이상의 매출을 올리고 있다.

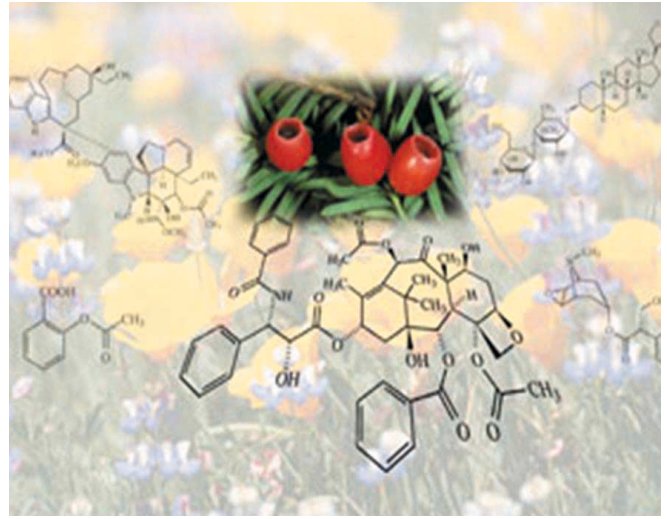
미국에서도 최근에서야 천연물 의약품에 대한 공식적인 용어로 '식물의약품'이란 용어를 도입하였으며, 천연물을 단순히 식품소재로만 여기던 기존의 입장을 탈피하여 의약품으로 관리하기 시작하였다.

우리 나라에서도 지난 2000년 7월 천연물신약연구개발촉진법이 정부주도하에 제정되어 시행되었고 천연물을 이용한 천연물신약 개발을 위한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 천연물신약 개발은 이미 오래 전부터 전통의약을 임상적으로 사용하여 왔기에 그 안전성과 효능에 대한 정보가 어느 정도 확보되어 있으며, 기존의 의약품 개발에 비해 성공가능성이 높고, 개발기간과 비용을 혁신적으로 감축시킬 수 있다는 관점에서 주목을 받고 있다. 천연물 의약품 시장의 규모 또한 점점 커져서 1999년 200억 달러 정도였던 것





현재 개발진행중인 약물



이 2005년에는 500억 달러의 규모로 급격히 신장되었다.

국내의 천연물신약 시장도 빠르게 성장하고 있다. 현재 시판되고 있는 대표적인 천연물신약으로는 SK제약이 관절염 치료제로 하고초, 위령선, 팔랑근으로 개발한 조인스정, 동아제약의 급만성 위염 치료제로 애엽에서 개발한 스티렌 등을 들 수 있다. 특히, 동아제약의 스티렌은 2005년 한 해 매출이 300억 원에 이르러 고혈압 치료제로 빈용되는 자니딕의 매출액에 육박한 상태다.

### 혁신적 품질 평가, 약효 성분 규명이 선결과제

천연물신약 개발에 대한 높은 관심과 활발한 연구에도 불구하고 아직 국내의 천연물신약 개발 수준은 걸음마 단계에 머물러 있다. 특히, 천연물 의약품은 그 고유의 특성상 원료의 산지, 재배, 기후, 채집시기, 건조 및 수치 등의 일차 가공 방법이 달라짐에 따라 함유하고 있는 성분의 종류나 함량이 크게 영향을 받을 수 있다. 이렇듯 천연물이 품질에 있어서 동등성을 확보하기 어렵다는 점은 천연물신약을 현대적 의미의 의약품으로 개발하는데 걸림돌이 되고 있다. 따라서 천연물신약이 현대적 의미의 의약품으로 그 기능을 다하기 위해서는 품질의 안정화와 체계적인 품질 관리가 우선적으로 구축되어야 한다.

더욱이 천연물의 약효는 해당 천연물에 함유되어 있는 하나의 특정 약효성분이나 몇몇의 활성성분들에 의한 것이라기보다 함유되어 있는 모든 성분들이 효과적으로 상호작용하여 발현되므로 천연물신약의 의약품으로 인정받기 위해서는 과학적이며 합리적인

새로운 개념의 품질평가법의 확립이 요구되고, 이에 따른 품질관리 체계가 구축되어야 한다. 역설하면 천연물의 특성을 반영한 품질관리를 위한 혁신적인 품질 평가법의 확립과 약효성분의 규명이 천연물 신약개발에 있어서 필수적으로 선결되어야 할 과제인 것이다.

우리는 이미 천연물에 대한 풍부한 임상경험이 축적되어 있고 첨단생명과학기술이 높은 수준에 도달해 있으므로 이들을 효율적으로 접목시킨다면, 천연물신약 개발이 21세기 우리 나라 제약산업의 새로운 돌파구가 될 수 있을 것이라는 다소 막연한 기대를 갖고 있다. 그러나 천연물신약 개발이 성공하려면 미처 우리가 예측하지 못한 천연물의 특성에서 비롯되는 걸림돌들을 해결할 수 있는 핵심연구기반시설의 확보가 필수적이다. 기반시설 차원의 제대화된 약초원 하나도 확보하지 못하고 있는 우리나라의 실정을 감안할 때 걱정이 앞서는 것이 현실이다.

급할수록 돌아가라는 우리의 속담이 있듯이 천연물신약 개발의 성공에 대한 기대치가 높으면 높을수록 천연물 연구에 있어서 가장 기본이 되는 식물의 기원, 분류, 재배 등에 대한 연구는 물론 기후와 토양 및 계절이나 일차적인 가공처리에서 오는 변수의 영향들을 연구할 수 있는 기반시설의 확보와 이에 대한 지속적이고 장기적인 투자가 요구된다. 이러한 노력 없이는 우리가 열망하는 결실을 수확할 수 없다는 것을 다시 한 번 명심하여야 할 것이다. ㉔



글쓴이는 현재 대한민국학술원 회원, 한국과학기술한림원 종신회원, 한국과학기술단체총연합회 부회장 등을 겸임하고 있다.