Commercial-scale mass production of anti-cancer drug "Taxol" by plant cell culture system

Sung Ho Son

Laboratory of Natural Products, Division of Biotechnology,
Forest Genetics Research Institute, Forestry Administration
P.O. Box 24. Suwon 441-350, Korea

식물세포배양을 통한 항암제 "택솔"의 산업적 생산

손 성 호

산림청 임목육종연구소 생물공학과 천연물 연구실

산업혁명을 계기로 인류의 생활은 하루가 다르게 변화해 왔다. 그러나 문명의 발전과 더불어 예상치 못했던 많은 문제들이 속출하였는데 그 대표적인 것으로 자연 환경의 파괴를 들 수 있다. 환경오염은 지구상에 존재하는 모든 생물계를 위협하고 있으며, 인류에게도 직접 혹은 간접적인 영향을 미치고 있다.

그 좋은 예로써 최근에 나타나는 신종 질병과 일부 질병의 높은 발병율을 들 수 있는데, 암환자 경우 불과 10여년 전에 비해 매년 몇 배씩 증가하는 추세에 있다. 그러나 자연환경의 복원은 물질문명의 발달과 반비례적인 관계에 있기 때문에 근본적인 해결책을 제시하기에는 미흡하기 때문에, 특정 질병에 대한 신약개발에 주력하고 있으나, 이러한 연구는 막대한 비용및 시간이 투입되어야 하는 까닭에 주로 일부 선진국에서만 이루어지고 있는 실정이다.

미국의 국립암연구소에서는 1960년대 천연물로부터 새로운 항암제 개발을 위하여 약35,000 수종을 대상으로 항암효과를 검정한 바 있으며, 그 과정에서 주목의 수피에서 얻은 물질(택솔)이 탁월한 항암효과가 있음을 발견하였다. 최근의 임상실험 결과에 의하면 기존의 항암제는 초기암 치료에 효과가 있는 반면 택솔은 유방암, 난소암, 폐암을 위시한 각종 말기암에도 평균 30% 이상

의 치료효과를 나타내는 것으로 알려졌다. 택솔의 경우, 다른 의약품과는 달리 물질특허에 묶어있지 않으므로 생산방법을 달리 할 경우 언제든지 국제시장에 뛰어들 수 있다는 생각에서 전세계적으로 집중적인 연구가 이루어지고 있으며, 지금까지 수십 건의 특허가 출원중이며, 일부는 이미 특허를 취득한 상태에 있다. 주목나무로부터 택솔을 생산하는 방법으로 크게 4가지 경우를 들 수 있다. 먼저 미국의 제약회사인 브리스톨마이어 스퀩(B.M.S)에서 생산, 판매하는 생체추출법(crude extraction)으로 이는 직접 주목의 수피로부터 정제과정을 거쳐 택솔을 생산하는 보편적인 방법이다. 그러나 주목 수피의 택솔 함량이 극히 낮기 때문에 충분한 양을 공급하기 위해서는 식재되어 있는 주목을 대규모 벌채하여야 한다는 문제점을 안고 있다. 특히 주목은 생장속도가 느리고 산불의 피해에 가장 민감하며, 종자의 수확기에 설지류에 의한 피해가 심각하여 천연갱신이 어려운 수종으로서 한 번 파괴가 되면 복원이 아주 어렵다. 물론 주목의 잎으로부터 택솔을 추출할 수도 있다. 이 방법을 택할 경우 산림 생태계의 부분적인 파괴는 막을 수 있으나, 잎의 택솔함량은 수피보다는 더 미량이고 얻을 수 있는 잎의 양 또한 작기 때문에 이 방법 역시 장기적인 해결 방안은 아닌 것으로 평가되고 있다. 두 번째는 반합성(semi-synthesis)에 의한 생산방법으로, 이는 생체시료로부터 택솔과 유사한 화학구조를 가지고 있는 택솔 유도체를 분취한 다음 이로부터 택솔을 반합성하는 것으로 프랑스의 롱프랑 회사에서 Taxotere라는 약품을 선 보인 바 있다.

이 방법의 장점은 주목에서 얻어지는 택솔유도체를 활용할 수 있다는 것이나 상대적인 회수율이 낮다는 점과 다량의 택솔유도체를 얻기 위해서는 역시 대규모 벌채가 필연적이라는 문제를 지니고 있다.

그 세번째 방법으로 완전합성(total synthesis)을 들 수 있으며, 이미 몇몇 그룹에서의 성공사례가 보고되고 있으나, 택솔의 경우 화학적인 구조가 아주 복잡하여 다단계의 중합을 거쳐 택솔의 생산이 가능하다고 할 지라도 생산비용이 엄청나게 소요됨으로 이 방법에 의한 산업화는 거의 불가능한 것으로 보고 있다. 마지막으로 생물공학기법의 하나인 식물조직 및 세포 배양기법을 이용하는 것을 들수 있다. 이 방법은 가장 이상적인 방법으로 평가되고 있으나, 세포의 생리, 유전, 생화학등의 여러분야에 대한 포괄적이고도 깊이 있는 기술적 노하우를 필요로하는 분야이므로, 많은 기관이나 연구소의 노력에도 불구하

고 아직까지 산업화에 근접한 결과를 얻지 못하고 있는 실정이다.

지금까지 주목나무의 세포배양에 의한 택솔의 생산과 관련된 특허는 국내외적으로 10건 이상에 이르고 있으나 시행방법에서는 많은 차이를 보이고 있다. 임목육종연구소에서 개발한 방법의 특징으로는 주목 중에 상대적으로 택솔 함량이 높고 세포분열능이 우수한 종자의 배(embryo)를 이용하였다는 점과 배양 세포로부터 약 2년에 걸쳐 증식속도가 아주 빠른 세포주를 선발하였다는 점및 배양 배지내로 택솔을 분비시키는 생산배지를 개발하였다는 점을 들수 있다. 특히 주목의 경우 개체간의 택솔 함량 차이가 심하며, 종실변이가 크기 때문에 배양시료의 선택이 무엇보다도 중요한 요인으로 작용하였으며, 실험에 의한 시료 선발이 어려웠기 때문에 30만개의 배(embryo)를 치상하여 캘러스를 유도한 다음, 이로부터 visual selection및 single cell cloning을 함으로써 생장속도가 빠르고 homogenous한 cell population을 얻을수 있었다.

물질생산배지의 개발을 위해서는 지금까지 보고된 elicitor를 기능별로 분류하여 배양배지에 첨가한 다음 그 결과를 HPLC로 검정하였다. 최근에는 세포내 taxol의 분비를 조절하는 enzyme을 찾아내는 방향의 연구도 실시중에 있다.

세포배양에 의한 택솔생산을 산업화 하기 위해 필수적인 scale-up공정을 위해서 50리터급의 airlift형태와 STR형태의 생물반응기를 자체 제작하여 배양에 성공하였으며, 현재 500리터급의 air-lift생물반응기를 제작중에 있다.

한편, 항암제 택솔 생산에 관한 기술은 특허청을 통하여 민간 기업에 기술을 이전하는 과정 중에 있고, 향후 3년간의 공동연구 후에는 이를 산업화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

이러한 연구 결과는 식물 생물공학분야의 산업화 가능성을 제시하였다는 점에서 큰 의미를 지니고 있으며, 관련분야에 미치는 파급효과도 대단할 것으로 생각된다. 또한 임목육종연구소 생물공학과에서는 천연물연구를 위한 소규모 공장체계를 이미 갖추어 놓은 상태에 있으므로, 유용 천연물 개발에 관한 연구가 체계적으로 뒤따른다면 지금까지 임업인들이 노력하여 가꾸어 놓은 삼림자원의 부가적 가치를 더욱 높일 수 있을 것으로 기대된다.