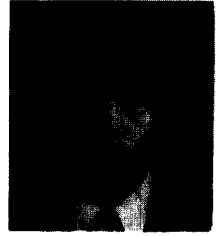


세포성장 조절물질 탐색



유전공학연구소 최 인 성

I. 서 론

세포성장 조절물질 탐색기술 개발 과제의 연구목표는 각종 동물 및 미생물 세포내의 성장, 분화 및 세포주기를 조절하는 물질들의 작용기작을 밝히고 그들의 특성을 연구하여 세포내의 각종 조절작용과 조절작용간의 신호전달 체계에 대한 이해를 높이고 축적된 지식을 기반으로 신규 세포성장 조절물질의 탐색 및 신규 또는 기존의 세포성장 조절물질을 활용하는 방안에 관한 연구를 수행하는 데 있다. 세포의 성장, 분화 및 세포주기의 조절에 관여하는 물질은 각종 cytokine등을 위시하여 많은 수가 알려져 있으나 선진국에서조차 세포의 각종 조절작용을 제어하는 기작에 대한 연구는 미개척 분야가 많아서 앞으로 다수의 세포성장 조절인자가 발견될 것으로 예상된다. 세포성장 조절인자들의 작용기전 연구는 또한 정상세포가 비정상 세포로 분화하는데 관여하는 세포내 각종 인자를 밝혀내고 이들의 분리정제를 가능하게 함으로써 정상세포가 암세포로 전환되는 과정을 차단하는 물질을 탐색하는 기반이 될 것이다.

세포성장 조절물질 탐색기술 개발 연구는 국내에서 독자적인 기술로 신물질을 탐색하여 특허출원이 가능한 연구자원 및 생물 신의약 개발에 필요한 후보물질들을 확보하는데 도움이 될 것으로 기대된다. 이 분야의 연구는 여러 선진국에 비해서 연구수준이나 연구비 규모에서 열세이나 연구수행에 필요한 기반기술의 대부분이 국내에 확보되어 있고 산학연의 인적자원의 질로 판단할 때 확보되어 있지 않은 기술도 해외훈련등을 통해 소화하는데 전혀

무리가 없다. 세포성장 조절물질중 기존에 알려지고 시판중인 물질들, 예를 들어 colony stimulating factors(CSF), interleukins(IL), interferons(IFN) 등 7개 cytokine의 시장규모는 1991년도 DR Inc.의 예측에 의하면 1995년에 1조 2천억원에 달할 것으로 예상된다. Cytokine을 포함한 각종 세포성장 조절인자들은 혈구세포 등 여러 종류의 세포의 세포막에 존재하는 수용체와 반응하여 세포내에 존재하는 세포기관들의 기능과 세포의 성장, 분화 및 세포주기를 조절하는 신호를 보내며, 이에 따라 세포의 생리적인 다양한 활성이 조정되게 된다. 세포의 생리적인 기능은 매우 복잡하여 세포내의 신호전달 체계는 그물 눈과 같이 서로 얽혀져서 세포성장에 관여하는 여러 조절작용간의 조화를 이루게 되며, 이들중 한개 또는 그 이상의 세포성장 조절물질들이 이상이 생기면 그 결과 많은 경우 인체의 질병이란 형태로 나타나게 된다. 이 분야의 연구는 대상물질이 다양한 관계로 선진국의 몇몇 대기업이 독점할 수 없으며 개개 제품의 매출액도 cytokine중 현재 시판되는 7개 품목의 매출액만도 1995년도에 세계시장의 규모가 1조 2천억원에 달할 것으로 추정되는 등, 유용한 신물질의 탐색에 성공한다면 상업성도 높을 것으로 판단된다. 세포성장 조절물질의 탐색은 세포배양, 미생물 배양, 분석기술, 유전공학기술 및 분리, 정제기술등의 지원을 받아야 하는 연구과제로 개발대상 물질의 소량, 다품종성 및 고부가가치성이란 특성은 연구의 성공이 투입되는 자본과 기술뿐 아니라 동시에 참신하고 다양한 아이디어를 필요로 한다는 면에서 선진국에 대한 국내 자본과 기술의 열세를 보완할 수 있는 과제라 할 수 있다. 현재

표 1. 세포성장 조절물질 탐색기술 개발 과제현황.

연구목표별 세부과제명	연구책임자	주관기관
1. 조혈세포 성장 조절물질 탐색기술 개발		
1) 조혈세포 성장 조절 유전자 탐색 및 기능 검정 system 확립	최 인 성	유전공학연구소
2) 조혈세포 성장 조절유전자 탐색	신 희 섭	포 향 공 대
3) 신규 면역조절물질 탐색기술 개발	송 지 룡	력키Biotech(연)
2. 암 유전자 발현 조절물질 탐색기술 개발	유 향 숙	유전공학연구소
4) 세포주기 조절과 암 유전자 발현 조절기전 연구를 통한 세포내 항암물질 탐색 연구		
5) 암 유전자 결합물질의 대량생산을 위한 발현 vector 개발	강 성 종	한효과학기술원
6) Cytokine 신호전달 조절물질 탐색	정 태 화	유전공학연구소
7) 신규 cytokine 탐색에 의한 항암제 연구	김 삼 용	충남대 의대
8) Signal transduction의 기작에 근거한 신약 개발 기술	문 흥 모	목암연구소
3. 면역세포 성장 조절물질 탐색기술 개발		
9) 면역세포 성장 조절물질 탐색 및 작용 연구	변 광 호	유전공학연구소
10) 면역기능 조절물질의 임상 연구	김 동 집	(카톨릭의대)
11) 면역억제 물질의 탐색 및 생산	김 형 순	한국화약(주)
12) Bacillus 숙주를 이용한 cytokine의 과발현	김 병 기	서 울 공 대

이 과제의 1992년도 연구비는 정부출연금 571,700,000원과 기업체 부담금 245,000,000원으로 합계 816,700,000원이 투입된다.

국내에서 시판되는 관련 제품이 외국 기술이나 완제품의 도입에 의한 것이라던 점을 고려할 때 고도로 훈련되고 전문화된 다수의 중소기업이 단독 또는 제휴하여 개발된 독자기술로 생산할 수 있는 소량, 고부가가치의 제품이 대상이 되는 세포성장 조절물질 탐색에 관한 연구는 생물산업의 전반적인 기술향상에 기여할 것이다.

세포성장 조절인자 탐색기술 개발 과제는 모두 12개의 세부 및 위탁과제로 구성되어 있으며 각 세부과제 및 위탁과제 제목과 연구책임자는 표 1과 같다.

산학연의 공동연구로 이루어지는 본 연구의 참여기관은 다음과 같다. 산업계의 참여기관은 (주)녹십자, (주)력키, (주)한국화약 및 (주)한일합성의 4개 기관이고 학계의 참여기관은 카톨릭 의과대학, 서울대학 공과대학, 충남대학 의과대학, 포항공대의 4개 기관이며 출연연구소로는 유전공학연구소내의 4개 연구실이 참여한다. 참여 연구원수는 책임급 연구원 20명, 선임급 연구원 28명과 원급 연구원 50명으로 모두 98명이 참여하고 이들을 다시 소속기

관별로 분류하면 산업계 37명, 학계 30명 및 출연연구소 31명 등으로 구성되어 있다.

표 1에 나타난 조혈세포 성장 조절물질 탐색기술 분야의 3개 과제, 암 유전자 발현 조절물질 탐색기술 분야의 5개 과제와 면역세포 성장 조절물질 탐색기술 분야의 4개 과제의 분류는 12개 과제를 연구내용에 따라 분류한 것이며 각 과제는 연구책임자와 주관 연구기관만을 표시하고 협동 연구기관들과 협동 연구자들은 표시하지 않았다.

국내에서 독자적으로 개발된 생물공학 제품은 녹십자의 유행성 출혈열 예방백신 등 소수의 예외를 제외하면 자력으로 개발 및 상품화된 실례가 많지 않으며 투자 및 인력 부족 등으로 기술개발 속도가 느리고 기술개발 분야의 경험 축적이 많지 않으나 신물질 개발을 위한 탐색 연구가 기업 및 국가의 주요한 목표중의 하나가 되어야 앞으로 더욱 높아질 기술보호 주의의 장벽을 극복할 수 있다는 공감대가 형성되어 각 계의 연구투자가 증가하고 있다.

각 과제의 연구내용은 다음과 같다.

○조혈세포 성장 조절 유전자 탐색 및 기능검정 sys-

tem 확립

- 인체 간 및 흉선 세포에서 mRNA 분리정제
- pUC 19 plasmid를 이용한 cDNA library 확보
- 자동 염기서열 결정체계 및 전산처리 체계 확립
- 조혈세포 성장 조절인자 탐색 및 선별
- 고등동물 세포내 유용유전자 발현 및 선별
- 조혈세포 성장 조절 유전자 탐색
 - 인체 fetal liver에서 mRNA 분리
 - cDNA library 제작 (Eco RI/Xho I directional cloning)
 - Dideoxy sequencing
 - Homology search
- 신규 면역조절물질 탐색기술 개발
 - T 임파구를 dexamethasone으로 자극한 후 T 임파구가 분비하는 B 임파구 분화 억제 인자 정제
 - Steroid 제제를 대체하는 신규 면역질환 치료제 개발
 - 세포주기 조절과 암 유전자 발현 조절기전 연구를 통한 세포내 항암물질 탐색 연구
 - 신규 세포주기 조절인자 탐색
 - 세포주기 조절인자와 암 유전자 활성화의 상관관계규명
 - 암 유전자 발현기전 연구를 통한 항암제 개발
- 암 유전자 결합물질의 대량생산을 위한 발현벡터 개발
 - 효모 promoter를 이용한 발현 vector 개발
- Cytokine 신호전달 조절물질 탐색
 - SH₂ domain의 fusion protein 생산
 - 세포내 신호전달 체계내의 단백질 상호작용 연구에 의한 신규 신호전달 매개물질의 탐색
 - PLA₂의 신호전달 체계내 역할 연구
 - IL-1β의 신호전달 기능을 특이적으로 차단하는 신규 항체 제작
- 신규 cytokine 탐색에 의한 항암제 연구
 - LAK cell 또는 TIL cell의 기능을 강화시키는 cytokine의 탐색
 - LAK cell 및 TIL cell의 세포독성 mediator 탐색
- Signal transduction의 기작에 근거한 신약개발 기술

- SH₂-domain의 상호작용 기작 규명
- SH₂-domain에 대한 억제제 선별 system 개발
- 유기합성에 의한 억제제 선도물질 개발
- 면역세포 성장 조절물질 탐색 및 작용 연구
 - 신규 면역세포 성장 조절인자 screening system 개발
 - 천연물, 인체 대사산물내의 조절인자 선별 및 정제
 - 구조분석 및 활성 평가
- 면역기능 조절물질의 임상 연구
 - 인체 면역질환 model 선정
 - 면역세포 성장 조절물질의 임상 연구
- 면역억제 물질의 탐색 및 생산
 - IL-4 및 IL-6의 활성 저해제 선별
 - 인체 체액 또는 식물 alkaloid에서 소염제 선별
- Bacillus 속주를 이용한 cytokine의 과발현
 - 고초균을 이용한 단백질 발현 vector 개발
 - Cytokine의 과발현 조건 연구

세포성장 조절물질 탐색기술 개발 분야의 연구는 학문적으로는 세포성장 조절물질의 작용기작 규명에 의한 유전병의 병리기전, 암의 병리학적인 원인규명과 면역현상의 이해를 통한 생명과학의 기초연구 증진을 이룩할 것이며 세포성장 조절인자의 유전자를 분리하여 유전자 치료법(gene therapy)에 이용하거나 이들 유전자를 발현벡터를 이용해 과발현시켜 난치성 유전병의 치료에 이용하는 등의 임상실험에 활용할 수 있다. 산업적으로는 이들 연구결과를 활용한 신규 항암제 및 면역 조절제 개발기술의 수준향상에 따른 생물 신의약 개발 분야에서 국제경쟁력을 제고시키는데 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

이 분야의 연구를 수행함에 있어 문제점이 있다면 다음과 같은 점일 것으로 판단된다. 세포성장 조절물질의 작용기전에 대한 국내 연구수준은 아직 초보적인 단계로 이론적인 면에서 연구를 뒷받침할 수 있는 학문적인 배경이 미약하며 여러 기관에 분산되어 있는 연구 및 기술인력의 체계적인 운용과 협동방안이 절실히 필요하나 이에 필요한 경험이 부족한 점이다. 또 국내 기업체 및 연구소에서 아직까지 기초적인 신물질 탐색에서 상품화에 이르기까지의 전 과정에 걸친 연구의 성공사례가 희소해 효율적인 운영에 많은 노력을 경주해야 할 것이다.

선도기술 개발사업이 원래의 목적과 취지에 맞는 성공적인 결과를 내기 위해서는 이미 과제에 참여하여 연구를 수행중인 연구자들이 과제의 진행에 따라 외부의 관련분야 연구자들과 긴밀한 협조체제

를 갖추어 적극적으로 공동연구를 추진하고 과제의 성공적인 수행에 필요한 연구인력을 확충해 나가는 전진적인 자세가 필요할 것이다.