

난황유(Ⅱ)



유 익 중

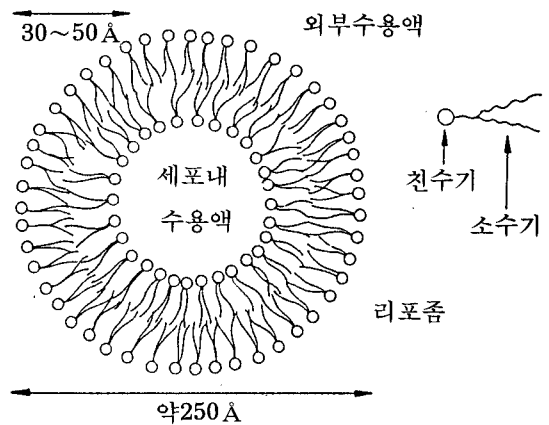
한국식품개발연구원
육가공 연구실장 농학박사

1. 난황유의 리포솜에의 이용

리포솜이라 함은 인공적으로 만들어진 지질의 이중층으로 된 공모양의 작은 세포이다. 지질 이중층은 인지질 등 분자내에 친수기와 소수기를 가진 지질이 물속에서 친수기를 물쪽으로 소수기를 안쪽으로 평행으로 나란히 있는 상태를 말한다(그림 1).

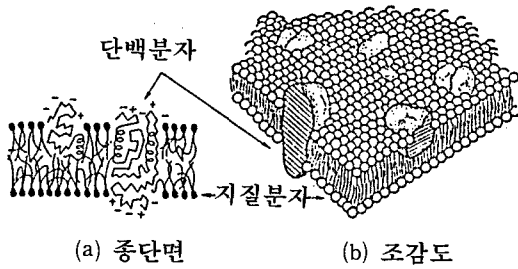
이 지질 이중층은 피부, 점막, 세포막 등 생체막의 기본 구조이기도 하며, 리포솜은 생체막의 기능이나 구조를 조사하기 위한 생체막 모델로써 연구를 수행하는데 있어서 중요한 역할을 해왔다.

생체막의 주성분은 인지질을 주체로 한 지질과 단백질이다. 생체막의 구조 모델로서 널리



〈그림1〉 인지질의 모형도

인정되고 있는 싱글니콜슨(Singer-Nicolson)의 유동 모자이크 모델(그림 2)에서는 지질이중층 안에 단백질 분자가 부유하거나 관통



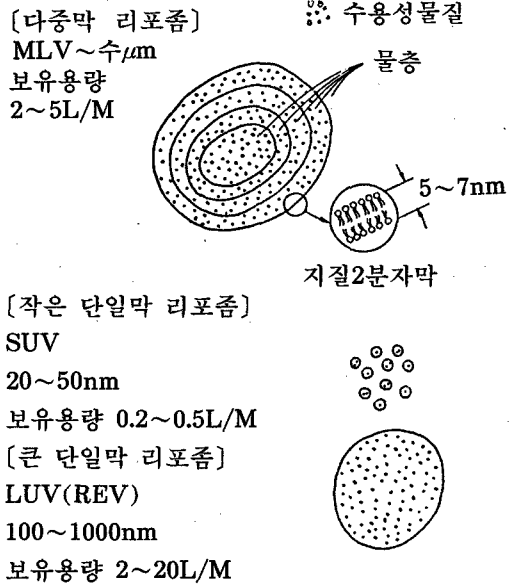
(a) 종단면 (b) 조감도
 <그림2> 싱글 니콜슨(Singer-Nicolson) 모델

한 모양으로 공존하고 있다. 이 생체막의 기능은 우선 내부의 효소, 핵산, 기타의 생체 성분을 하나의 계내에 유지하고 외계와 떨어진 환경을 형성하는 기능으로 지질 이중층이 장벽으로서의 기능을 수행한다. 다음에 그 내계와 외계와 사이의 물질, 에너지, 정보 등의 교환을 행하는 기능이며, 이 역할을 담당하는 것이 막 단백질이다. 지질 이중층은 여러가지 생체활성 기능을 가진 단백질 분자를 감싸고 생체막으로서의 기능을 발현하기 위한 환경조성을 하고 있다.

이와 같은 생체막 기능을 가진 지질이중층을 인공적으로 만들고 공모양의 소포로 만든 리포솜은 생체막 연구용 모델로서 뿐만 아니라 근래에는 약제, 효소, 유전정보물질 등을 봉입하여 생체내의 목적하는 장소인 세포에 효과적으로 운반하기 위한 안전한 약물 담체 또는 마이크로 캡슐로써 활발한 연구가 진행되고 있다.

리포솜을 만들기 위해서는 난황레시틴을 물에 분산시켜 수분 45% 이상이 되면 비극성기를 내측으로 지질이중층이 생기고 이 상태에서 가볍게 진동을 주면 지질이중층이 닫히며 소포 즉 리포솜이 생긴다. 리포솜 내부의 물층에 수용성 약물을 포함시킬 수가 있다. 리포솜에는 지질이중층(이분자막)의 막이 한장인 것(단일

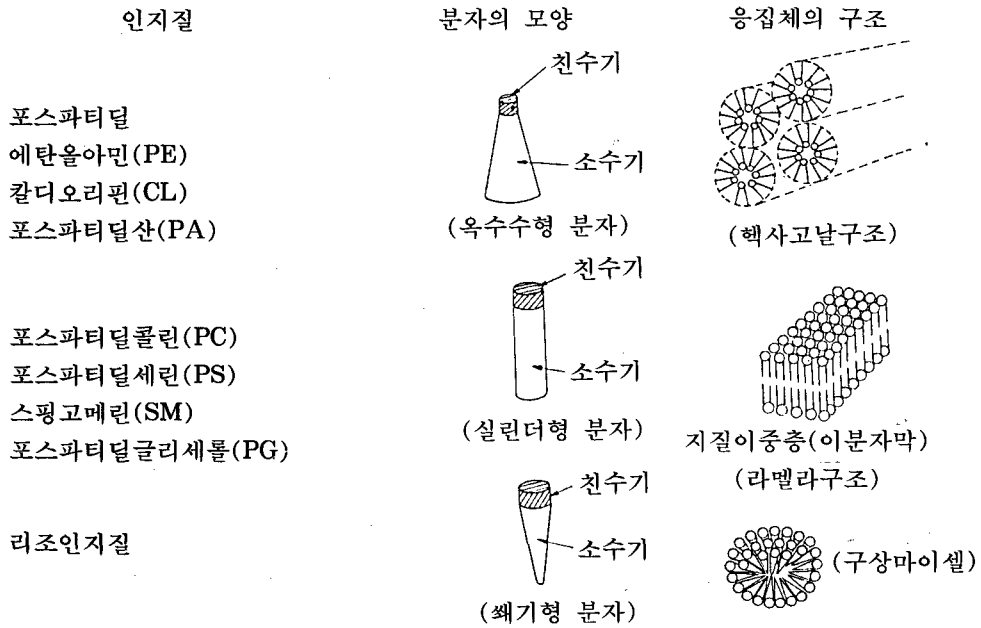
층 리포솜)부터 다중막의 것(다중층 리포솜), 작은 것, 큰 것 등 여러가지가 있고, 조제방법도 다양하다. 중요한 조제법은 수화법, 계면활성제 이용, 동결 해동법, 동결건조법 등이다(그림 3).



<그림3> 리포솜의 종류

인지질은 그 구조면에서 소수기가 친수기에 비해서 큰 것(옥수수형분자), 소수기와 친수기의 크기가 밸런스가 잡힌 것(실린더형 분자) 및 친수기가 소수기보다 큰 것(비너장형 분자)으로 나뉜다. 포스파티딜 에탄올 아민(PE), 포스파티딘산(PA)은 옥수수형 분자이고 포스파티딜 콜린(PC) 포스파티딜 세린(PS) 등은 실린더형 분자, 지방산 에스텔기가 함께 리소인지질은 비너장형 분자이다(그림 4).

이런 인지질의 분자는 상당히 큰 소수기를 갖기 때문에 일반적으로 물안에서는 단분자(모노머)로써 잘 용해하지 않는다. 그 때문에 분



(그림4) 인지질의 분자형 및 응집체의 종류

자끼리 응집해서 마이셀이라고 불리워지는 집합체를 만들어서 안정상태가 된다. 마이셀의 모양은 인지질분자의 구조가 다르고 콘형 분자는 친수기를 내측으로 향해 헥사고날 구조를 만들며, 비너장형 분자는 소수기를 안쪽을 향해 구상의 마이셀 구조를 만든다. 소수기와 친수기가 밸런스를 취하고 있는 실린더형 분자의 인지질은 안정한 지질이 중층(라멜라구조)를 만든다. 약물담체로서의 리포솜의 원료로서, 포스파티딜 콜린 함량이 많은 난황 인지질이 주로 사용된다. 실린더형 분자의 인지질은 특히 포스파티딜 콜린은 안정한 리포솜을 만든다. 또 난황레시틴은 그 구성지방산이 이중 결합을 가진 올레인산과 리놀산이 많기 때문에 인지질의 전이온도(Tc: 지질 이중층이 겔상태에서 액정상태로 변하는 온도)가 -10°C 라는 낮은

것도 리포솜이 목적세포에 융합해서 약물을 이동, 투여하기 위한 바람직스러운 조건이다.

약물담체로서 리포솜을 쓰는 경우에는 봉입하는 약물과 목적에 맞춘 리포솜을 만들 필요가 있다는 수많은 연구보고나 특허를 볼 수 있다.

원료로서의 인지질은 포스파티딜 콜린 함량이 높은 난황레시틴을 사용하는 수가 많은데 콜레스테롤의 병용으로 안정성을 높일 수 있다. 인지질과 콜레스테롤의 비는 1:1이 좋다. 수소첨가 레시틴을 사용하는 특허도 있다.

리포솜의 구조에 관해서 기술하면, 다중층 리포솜은 리포솜내에 투여되는 약제량이 크고, 또 정맥주사에 의하여 신속히 망내계 세포에 포획되므로, 세포내 감염증의 치료에 이용할 수 있다. 또 유전정보물질(유전정보를 가진 파

지 DNA, 대장균 플라스미드 DNA, 폴리오 바이러스 RNA 등)을 세포에 보내기 위하여 큰 단일막 리포솜이 개발되어, in vitro에서의 실험이 성공하고 있다. 리포솜에 세포와의 융합기능을 갖게 하기 위해서는 전술한 Tc가 낮은 인지질을 사용하는 것과 함께 부의 전하를 가진 지질(포스파티딜 세린, 포스파티딘산, 디아세틸 포스페이트)을 병용할 것, 특히 Ca^{2+} 과 결합하는 포스파티딜 세린이 필요하다고 생각되고 있다.

암치료를 위하여 제암제를 봉합하거나 리포솜을 주입하여, 특정의 암세포에 도달시켜서 암세포만을 죽이는 일이 연구되고 있다. 리포솜을 선택적으로 암세포에 결합시키기 위하여, 암세포의 세포막 항원에 대응하는 모로크로날 항체를 개발하여, 이것을 리포솜의 표면에 결합시키는 일이 연구되고 있다. 암제를 봉입하는 리포솜으로서의 작은 단일막 리포솜이 사용된다. 항체를 리포솜에 결합시키는 방법으로 항체에 SH기를 도입하고, 리포솜에는 SH기에 반응하는 관능기를 도입시키는 Leserman 등의 방법 등이 있다. 암세포에 세포독을 선택적으로 흡착시키는 연구가 활발한데 리포솜을 사용하는 방법은 리포솜내의 봉입물질에 화학적 변형을 가할 필요가 없다는 잇점이 있다. 세포표면에 리포솜이 결합한 후, 리포솜내에 봉입된 약제를 세포내에 정확히 송입하기 위해서는, 섭취작용을 갖고 있는 세포 이외에서는, 엔도사이르시스(세포막이 돌출하거나 함입하거나 해서 외계의 물질을 세포내로 잡아 넣는 기능)이나 세포융합 등으로 리포솜 봉입 약제를 세포내에 송입하게 된다. 일반적으로 리포솜과 세포의 융합은 잘 일어나지 않는다고 한다. 세

포융합을 일어나기 쉽게 하기 위하여, 세포융합기능을 가진 센다바이러스(HVJ)등을 이용하는 방법이 있으며 센다바이러스의 세포융합활성의 본체라고 하는 F단백질을 리포솜막으로 넣는 경우가 진행되고 있다.

그밖의 문제로서 인지질 중의 고도 불포화 지방산이 온도, 빛, 금속이온, 적혈구 등의 영향에 의하여 산화되어 생기는 과산화물에 의한 문제가 있다. 이 과산화된 인지질은 리포솜 내용물의 누출이나 리포솜의 붕괴를 야기 할 뿐만 아니라, 적혈구에 대해 용혈작용을 나타내는 등 세포에 대해서 독성을 발현하는 경우도 있다.

2. 난황유의 인공혈액에의 이용

수술전후 등 경구적 영양보급이 곤란한 경우, 아미노산 혹은 당질의 정맥주사에 의하여 단백질 및 열원의 보급을 하고 있다. 지방은 당질에 비해 고에너지이고 또 필수지방산의 공급원으로서 이용할 수 있기 때문에, 지방유제화하여 정맥주사로 하는 연구가 행하여져 이미 실용화되고 있다. 지방유제의 유화제로서는, 고도로 정제된 난황 인지질 또는 대두 인지질이 사용되고 있으며, 지방으로서의 대두유, 면실유, 해바라기씨기름 등이 사용되고 있다. 지방유제의 지방구는, 크기가 칼로미크론과 같고, 균일, 안정적인 필요가 있다. 사용하는 유화제는 안전하고 생체내에서 대사되는 것이 아니면 안된다. 인지질, 특히 난황인지질은 유화성능, 안전성의 양면에서 이 지방유제에 가장 적합한 것이라고 할 수 있다. **양 14**