

국내 생리활성물질 탐색 연구현황

이충환 · 고영희

생명공학연구소

서론

생리활성물질이라 함은 글자 그대로 생물이 생을 영위함에 있어서 생체의 기능을 증진시키거나 혹은 억제시키는 물질을 말하며, 생체 내에서 기능조절에 관여하는 물질의 결핍이나 과도한 분비에 의해 비정상적인 병태를 보일 때 이를 바로잡아 주는 역할을 하는 물질이라 정의할 수 있을 것이다. 대상은 동식물을 비롯하여 인간이 포함되며 이들을 위하여 사용되는 농약과 의약품이 포함된다. 따라서 생리활성물질의 창출은 생물체의 보다 나은 건강한 삶을 영위하기 위하여 대단히 중요하다.

새로운 생리활성물질의 창출은 동식물과 같은 천연물로부터 얻거나 미생물 및 동식물 세포주의 대사산물로부터 추출정제할 수도 있고 화학합성에 의해서도 얻을 수 있다. 천연에 존재하는 생리활성물질은 처음에는 주로 생체로부터 선도물질을 얻고 이를 골격으로 하여 화학적으로 변형 생산하는 경우가 대부분이다. 생물공업에서의 신물질은 세포의 다양한 대사과정 중에서 생성되는 산물을 우리가 이용하는 것으로서 자연계로부터 다종다양한 미생물을 탐색, 수집하여야 하며 목적에 맞게 개량, 육종하여 경제성 있게 활용토록 해야 한다. 항생물질을 포함한 대부분의 의약품, 비타민, 유기산, 핵산, 아미노산, 효소공업 등의 시초는 미생물로부터 출발하였으며 생산물의 구조가 밝혀진 후에 화학적 합성법으로도 합성되거나 여러 가지 유도체의 생산도 가능하게 되어 오늘날 발효에 의한 방법과 비교하여 경제성 있는 방법을 택하여 생산하고 있다. 유용한 신물질을 탐색하기 위해서는 화학적 합성법으로 화합물을 먼저 만든 다음 용도를 찾는 것보다, 확실한 Bioassay법으로 생물 배양물로부터 생리활성 물질을 탐색하는 것이 신물질 탐색의 지름길이 될 것이다.

우리 나라의 산업 중에서 생명공학분야는 다른 분야에 비하여 연구의 역사가 짧을 뿐만 아니라 신물질 창출 분야는 기술이 낙후되어 있어서 생리활성물질은 주로 외국에서 탐색되어 생산되고 있는 항생물질을 중심으로 모방 생산하는 방법으로 생물산업이 발달되어 오다가 물질특허 제도가 본격 도입되던 1987년 이후부터 신물질의 중요성을 인식하고 연구소와 기업체를 중심으로 신물질 탐색 연구가 시작되었다. 신물질 탐색 연구의 불모지나 다름없던 그 때와 비교하면 지금은 격세지간

이 든다. 이제 신물질 탐색연구의 지난날을 돌아보고 나아갈 방향을 제시해 보고자 한다. 앞서 설명한 대로 신물질을 창출하는 방법은 화학적인 방법과 생물학적인 방법이 있겠으나 여기서는 생물학적인 면 만 다루고 생물학적인 분야 중에서도 자료의 제약성과 지면 관계로 간단히 다루고자 한다.

우리 나라의 발효산업과 신물질 탐색연구

우리 나라의 발효공업은 일제시대부터 계속되어오던 주정공업이 그 시초를 이루어 오다가 생리활성물질로서 항생물질인 chloramphenicol을 1965년 종근당에서 제품화하면서 시작되었으며 종근당에서는 1972년부터 발효생산을 시작하였다. 1975년 한국화이자가 tetracycline을 발효생산 하였고 같은 해에 동아제약에서 kanamycin을 일본의 메이지 제약회사와 합작으로 생산하였으며 1982년 유한화학과 종근당에서 rifampicin을 생산하였다. 오늘날 가장 많이 사용되는 항생물질인 Cepha계의 출발 물질인 cephalosporin C는 1987년 제일제당의 충북 대소공장에서 발효생산을 시작하여 원료약품으로서 국내는 물론 상당량 수출하고 있다. 초기에는 대부분의 생물산업이 그러하듯 항생물질발효의 경우 균주와 발효공업기술을 외국에서 도입하여 생산을 시작하다가 몇 년이 지난 후에는 자체기술로 전환하여 생산에 임하고 있다.

Rifampicin의 경우는 현재 생명공학연구소의 한문희, 민태익 박사팀이 1970년대 후반부터 ATCC 균주를 도입하여 돌연변이와 공정개선 등을 통하여 발효생산의 공업적 성공을 거두었으며 유한화학에 기술을 전수하여 상업적 생산을 완성시킨 대표적인 성공사례의 하나이다. 우리 나라의 발효공업은 주정공업과 아미노산 생산 기술은 이후 괄목할 만한 기술수준의 발전을 가져왔으나 항생물질을 비롯한 의약품 발효공업은 큰 발전을 이루지 못하였다. 이는 대부분의 의약품 원료를 외국에서 수입하여 소분하고 병입하여 출하하는 영세한 수준을 벗어나지 못하였기 때문이며, 막대한 비용이 드는 신물질연구에 투자할 여력이 없기 때문인 것으로 보인다. 1987년부터 우리 나라에 도입된 물질특허와 지적소유권으로 인하여 물질에 관한 모방생산은 불가능해짐으로 인하여 기업이나 국가적으로 신물질창출의 중요성이 대두되었다.

우리나라의 신물질 탐색연구는 생물학분야에서 살펴보면 1980년 이전에는 기업에서는 거의 활동이 없었고 대학이나 연구소에서 일부 보고가 되고 있을 뿐이다.

1972년 경북대학교 서 등에 의한 연구결과가 한국농화학회지에 발표된 것이 최초인 것으로 보인다. 서 등은 천연의 한약재에서 항 효모성 물질을 분리하고 물질의 특성을 연구하였다. Peptide성 저분자물질을 분리정제하고 세포의 질소대사와 관련하여 항암제로의 개발 가능성을 타진하였다. 이후 1975년에서 서 등은 *Streptomyces*속 균주로부터 어류에 강한 독성을 나타내는 물질을 분리하였다. 이들은 1976년에 *Streptomyces litegriseus*에서 암세포 응집성 물질을 분리하였는데 고분자의 단백질성 물질로 판명되었다. 1982년에 이들은 *Streptomyces*속 균주에서 trypsin inhibitor를 분리하고 작용 특성을 보고하였다. 이들은 이후에도 생리활성물질의 탐색연구를 계속하였는데 특히 뱀 독 성분중의 단백질해효소에 대한 저해제를 방선균 대사산물에서 탐색하여 그 결과를 보고하였는데 뱀에 물렸을 때 신속히 해독하기 위한 연구였다. 그러나 이들의 왕성한 연구에도 불구하고 열악한 연구여건으로 말미암아 이들이 분리 정제한 화합물의 최종적인 구조분석까지 이루지 못하여 못내 아쉬움이 남는다. 당시에는 천연물의 구조분석을 위한 기기장비가 국내에는 전무하였고 구조분석을 충분히 할 수 있는 연구자가 극소수여서 연구의 완성에는 한계가 있었다.

1982년 KIST의 응용미생물연구실에서 배, 고 등이 *Streptomyces*속 균주에서 항 진균성 물질을 보고하고 이 물질의 구조를 밝혔다. 이 물질은 trans-cinnamic acid로서 기지물질임이 밝혀졌으나 미생물 대사산물에서 물질을 분리 정제하여 구조분석까지 하였음은 당시의 기술 수준으로 볼 때는 대단한 것이었다.

1983년 강원대학교의 박은 희소방선균으로부터 항 산화성 물질을 분리하고 구조분석을 행한 결과 phenyl acetamide임을 밝혔다. 이 물질도 기지의 것이긴 하나 탐색을 통하여 균주를 선별하였고 물질을 추출 정제하여 구조분석을 하였음에 의의가 있다.

이 후로는 생리활성물질에 대한 연구는 주로 균주개량이나 발효공정에 관련한 연구가 주종을 이루어 왔으나 신물질 탐색

에 대해서는 소강상태에 들어갔다.

신규물질의 탐색의 중요성을 누누이 강조하고 연구비를 신청하였으나 받아들여지지 않다가 1987년 물질특허 및 지적소유권특허가 도입되면서 신물질에 대한 관심이 집중되어 연구비가 배정되었다. 당시에 유전공학센터(현 생명공학연구소)의 민태익 박사가 중심이 되어 유익동, 고영희 박사 3인이 seed money성격의 연구비를 받기 시작하여 오늘날 생명공학연구소의 신물질 탐색연구의 기틀을 마련하였다고 할 수 있을 것이다. 이 후 이정준 박사가 연구에 참여하면서 연구에 활성화를 기하였다. 그러나 당시의 사정은 신물질 탐색에 대한 경험의 거의 없었고 물질의 분리 정제 기술이 매우 초보 단계였으며 특히 물질의 구조분석에 관해서는 거의 문의한에 가까웠다. 또한 연구비도 극히 적어서 본격적인 연구는 못하였으나 신물질 탐색을 위한 중요한 계기가 되었음에 의의가 있었다. 당시에 국책연구사업으로 질소고정연구와 난분해성 석유화합물의 생물학적 처리를 위한 균주육종에 주된 연구의 초점이 맞추어졌었다. 1991년 당시 화학연구소 소속으로 있던 복성혜 박사 팀은 *Bacillus subtilis* subsp. *kritiensis*라는 새로 명명한 분리 균주로부터 항 진균성 물질을 분리하고 6개의 아미노산이 환상으로 연결된 iturin과 유사한 물질을 분리 보고하여 저독성 농약의 개발이 절실히 요구되던 당시의 국내 연구계 및 학계에 상당한 관심을 집중 시켰다. 같은 해에 생명공학연구소의 안종석, 민태익 박사팀은 토양에서 분리한 *Streptomyces nigricans*에서 항 세균성 항생물질을 정제하고 구조결정을 행한 결과 actinomycin 계열임을 밝혔다. 이 때까지 발견된 생리활성물질은 대부분이 이미 알려진 기지물질이었고 신물질은 쉽게 탐색되지 않았다. 이것은 탐색기술이 뒤떨어진 점도 있으나 축적된 기술도 없었고 특히 물질의 구조분석을 위한 기기가 전혀 갖추어져 있지 않았고 또한 구조분석을 위한 화학적 지식이 부족하였다.

오늘날의 신물질 연구가 왕성하게 된 직접적인 계기는 선도 기술개발사업으로서 신기능생물소재개발사업이 기획되고 연구비가 지원되기 시작하면서부터 일 것이다. 신물질에 관한 연구의 활성화는 그때의 물질특허제도의 도입으로 인하여 기업에서의 요구와 연구소나 대학의 연구의지가 상통하는 계기가 되면서 연구의 활성화가 이루어지게 되었다. 선도기술개발사업이 본격화되면서 신물질에 관한 보고도 급속히 이루어졌다. 천연물 또는 미생물 대사산물로부터 얻어진 물질이 신규(novel)한 것으로 확인되면 대부분 해외 유명 잡지에 투고하게 되어서 한국산업미생물학회지에 실린 것은 극소수에 불과하다.

신물질 창출에 대한 연구가 활성화된 1993년 이후부터 신물질에 대한 보고가 상당수 이어지고 있는데 자료가 조사되는 대로 활성분야별로 보고하고자 한다. 신물질에 대한 연구 및 보고는 우리 나라의 여러 대학이나 기업에서도 이루어졌으나 자료의 부족으로 인하여 조사는 다 못하고 주로 생명공학연구

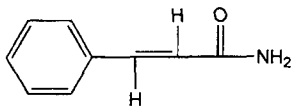


그림 1. trans-Cinnamic acid



그림 2. α-Phenyl acetamide

표 1. 생리활성물질 탐색 현황(생명공학연구소 1999년 4월 현재)

소속(연구팀)	기존물질 (known compound)	신물질 (novel compound)	비고
유익동	14	37	
고영희	20	14	
복성해	15	11	
이정준	11	4	
안중석	11	7	
김성욱	16	2	
이형규	70	7	
김창진	2	1	
계	149	83	

소에서 나온 결과를 중심으로 기술한다. 지금까지 생명공학연구소에서 보고한 물질의 숫자는 표 1과 같다.

새로 탐색 보고한 생리활성 물질

항생물질

유익동 박사 팀[1-4]은 버섯 *Coprinus atramentarius*에서 *Staphylococcus aureus*에 항세균 활성을 갖는 Illudin C2, C3(그림 3)을 보고하였다.

또한 이 들은 *Streptomyces* sp. GERI-155로부터 그람음성 및 그람양성 세균에 강한 항균 활성을 갖는 macrolide계열의 GERI-155를 보고하였다. 이 물질은 동물 약품으로의 이용 가능성이 때문에 외국의 유명 약품 업체에서 관심을 나타내고 있다.

항진균성 항생물질로서 김성욱 박사 팀은 Chatoatrosin A와 Phelincin A(그림 4)를 보고하였는데 이는 chitin synthase II 저해 활성이 있음이 밝혀졌다.

항암물질

유익동 박사 팀[1-4]은 구썩뿌나무로부터 세포독성 물질

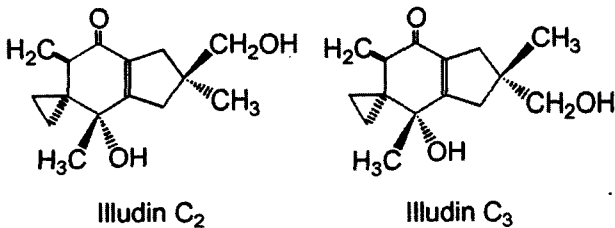


그림 3. Illudins CFR-004

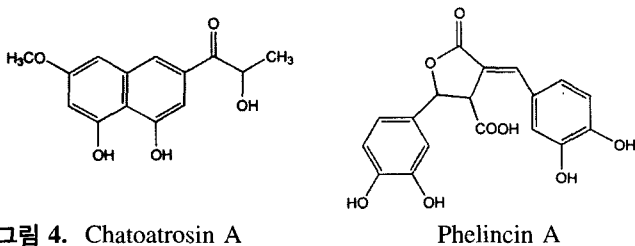
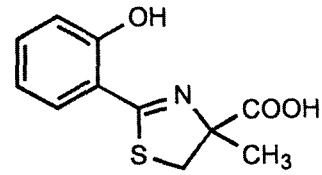


그림 4. Chatoatrosin A

생물산업



Y-II

그림 5. 4-Methylaeruginic acid

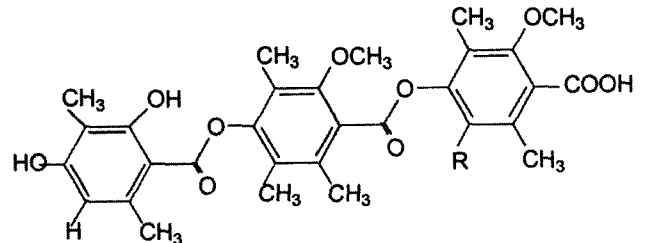


그림 6. Thielavin CRM-006

Gericudranin A-E을 보고하였다.

이들은 *Streptomyces* sp. KCTC 9303으로부터 phenylthiazolin계열 4-Methylaeruginic acid(그림 5)을 보고하였다.

안중석 박사 팀은[6-9] 곰팡이 *Pseudallescheria* sp.로부터 salicylic acid 유도체인 Thielavin B 및 F(그림 6)를 보고하였다.

이어서 이들은 tetrasubstituted benzene derivative인 CRM-51005, CRM-51006, Anguilosporal을 발표하였고, isoflavonoid 계열인 Erisenegalensein N,O과 CRM-646을 발표하였다.

이정준 박사 팀[20-24]은 macrolide인 44-Homooligimycin E, 41-Demethylhomooligomycin B를 *Streptomyces ostreogriseus*로부터 분리보고하였고, anthracycline계열 화합물(그림 7)을 *Streptomyces galilaeus*로부터 분리하였다.

이형규 박사 팀[10-14]은 주로 천연물인 생약재로부터 신물질을 많이 탐색하였는데, 이들은 Agastaquinon, Agastanol, 1-octen-3-ol 3-O-B-D-Xyl-(1-6)-B-D-Glc,과 sesquiterpene 화합물, Manone A,B 및 isoflavonoid를 발표하였다.

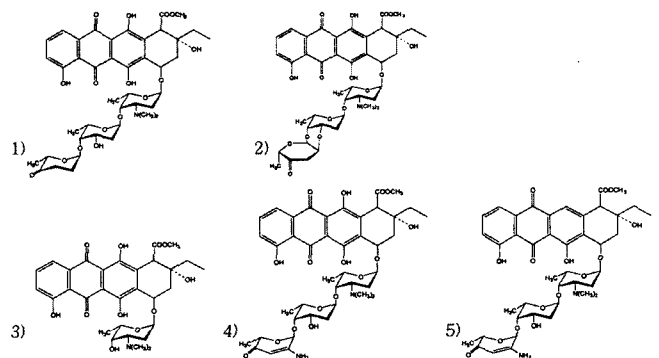


그림 7. NPRU-007

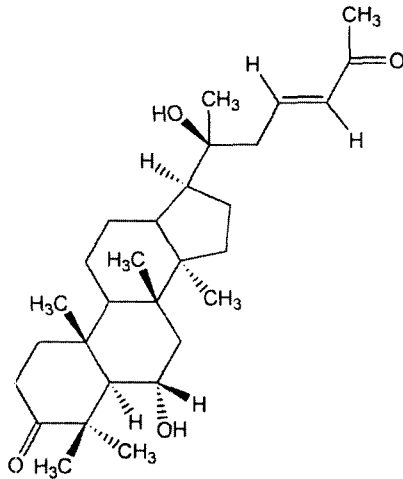


그림 8. PRU-008

복성해, 권병목 박사 팀은 farnesyltransferase 저해제로서 triterpene derivative인 Rhombenone(그림 8), benzene deriv.인 Alkyl, Aryl-cinnamaldehyde, sesquiterpene deriv.인 Arteminolide를 발표하였다.

효소저해 활성물질

고영희 박사 팀은[15-19] aminopeptidase N 저해물질로서 *Streptomyces neyagawaensis*로부터 peptide성의 신규물질 387-A,B (그림 9), melanin 생합성저해제인 tyrosinase inhibitor로서 곰팡이 *Trichoderma* sp.로부터 isonitrile 계열 화합물(그림

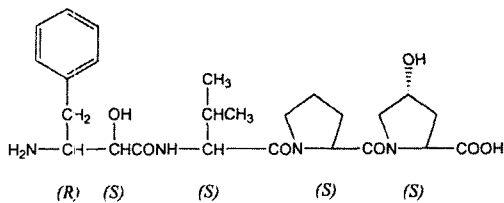


그림 9. EI-108

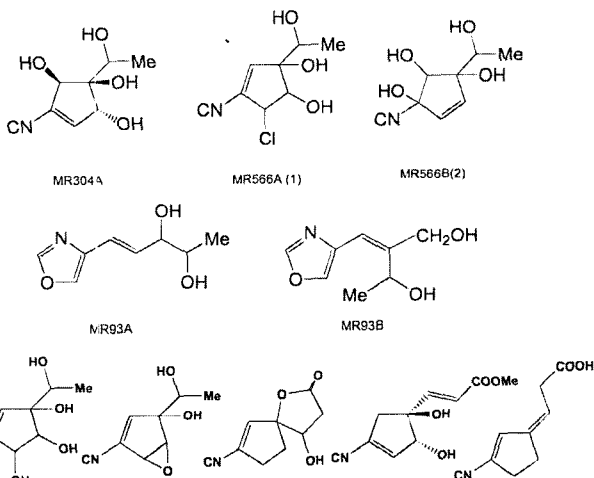


그림 10. EI-114,115,116,117

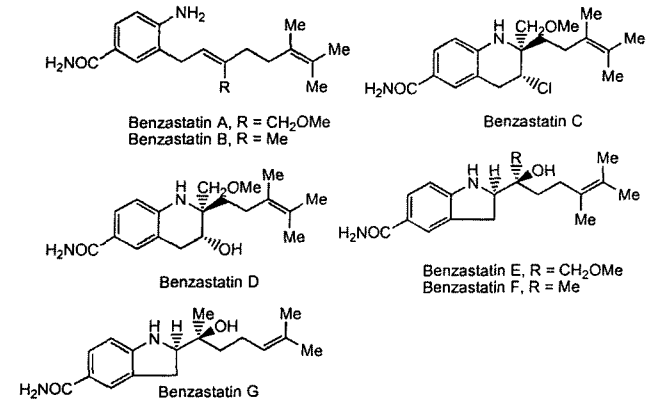


그림 11. CFR-001

10)을 발표하였다. 이들은 이 화합물이 미백효과가 있음을 밝히고 기능성 화장품 첨가물로서의 이용 가능성을 제시하고 물질특허를 기업에 이전 한 바 있다.

이들은 암전이에 매우 중요한 역할을 하는 gelatinase A에 대한 저해물질로서 곰팡이 *Westerdykella multisporea*로부터 Gelastatin A,B,C를 분리 보고하였다.

유익동 박사 팀은 endopeptidase inhibitor로서 non-peptide 성 물질 Poliozellin을 보고하였다.

지질대사 저해제로서 복성해 박사팀은 sesquiterpene deriv.인 GERI-BP001,A,B & M과 ceramide deriv.인 Ceramides와 *Aspergillus fumigatus*로부터 대사산물 GERI BP002-A를 얻었다.

항산화 물질

산화물질에 의하여 야기되는 각종 질환 치료제, 노화억제물질로서 중요한 생리적 활성을 갖는 항산화제의 탐색에 유익동 박사 팀이 왕성한 연구를 수행하였는데 이들은 많은 신규 물질들을 보고하였다. Benzastatin A-G(그림 11), Davidianone A-F, Phenazostatins A and B, Betulianan A & B, Syriacusins A-C, New indol 유도체, Hibispeptin A and B, Triterpene caffeate A and B 등과 많은 종의 기지물질들을 보고하였다.

세포접착 저해물질

암세포 전이 억제를 위해서는 암세포가 세포 표면에 정착하는 것을 억제하거나 cell matrix의 membrane을 뚫고 들어가는 것을 방지하거나 신생 혈관 형성을 방지하는 것으로 전이를 억제할 수 있다. 세포접착 억제물질로서 고영희 박사 팀은 곰팡이로부터 Cytometrins, 솔잎에서 Diterpene, 삼백초로부터 Sauric acid를 보고하였다.

맺는 말

지금까지 주로 생명공학연구소에서 수행한 일들을 중심으로

기술하였기 때문에 자료 조사의 불충분함이 있고 방대한 자료들을 짧은 지면에 정리하기가 어려웠다. 따라서 여기에 있는 내용으로 우리 나라의 신물질 연구에 대해 overview라고 하기엔 너무나 부족한 면이 많다. 다만 생물로부터 신물질 창출연구가 생명공학연구소가 우리 나라에서 가장 왕성하다는 측면에서 뒤돌아보는데 참고 자료가 될 수 있을 것이다.

신물질을 탐색하는데 가장 먼저 탐색 자료를 확보하여야 한다. 탐색자료는 토양이나 천연물 또는 약용 식물 등 무엇이든 될 수 있다. 효율적인 탐색 자료를 확보해야 하며 독특한 방법으로 선별하여야 한다. 미생물의 경우 남들이 지금까지 분리하지 못하였던 것을 찾아낸다는지 독특한 배양 방법을 고안하는 등 여러 가지 방안이 있을 수 있다.

신물질 탐색에 있어서 가장 중요한 것은 독창적인 탐색 방법을 사용하여 새로운 물질을 얻을 가능성이 있다. 남들이 사용하는 방법으로 탐색하다보면 기지의 물질이 찾아질 가능성이 매우 농후하다. 상기의 조사에 의하면 불행하게도 독창적인 탐색 방법을 이용한 연구자가 없음은 매우 유감스럽다. 새로운 시스템을 개발하기 위해서는 생화학의 기초 위에 이루어져야 하기 때문에 기초연구분야 종사자와 상호 공동연구 수행이 권장된다. 신물질이 탐색되고 난 후에는 물질에 대한 *in vitro*, *in vivo* 실험이 이루어지고 전 임상 및 임상실험과 물질의 효율적 생산방법 등이 이루어져야 실용화가 이루어질 수 있기 때문에 관련된 연구자들의 matrix적 협동 연구가 절실히 필요하다.

지금까지 국내에서 탐색된 신물질이 세계적으로 각광을 받는 것은 불행하게도 아직은 하나도 없다. 이것은 신물질 탐색의 역사가 매우 짧은 면도 있지만 그만큼 신물질의 산업화가 어려움을 말해 준다. 유용한 신물질이 탐색되어 실용화가 이루어지면 그 부가가치는 엄청나다. 신물질은 찾아지기만 하면 이것은 세계에서 첫 번째가 될 수 있는 것이다. 흔히 말하는 세계에서 두 번째 또는 세 번째니 하는 것은 신물질에서는 통하지 않는 말이다. 우리도 이제 독특한 효능을 갖는 선도물질을 창출하여 세계에서 제일이 되는 시대가 와야 할 것이다.

참고문헌

- Kim, W.-G., J.-P. Kim, C.-J. Kim, K.-H. Lee, and I.-D. Yoo. 1996. Benzastatins A, B, C, and D: new free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J. Antibiotics* **49**: 20-25.
- Yun, B.-S., I.-J. Ryoo, W.-G. Kim, J.-P. Kim, H. Koshino, H. Seto, and I.-D. Yoo. 1996. Structures of phenazostatins A and B, neuronal cell protecting substances of microbial origin. *Tetrahedron Lett.* **37**: 8529-8530.
- Lee, I.-K., B.-S. Yun, S.-M. Cho, W.-G. Kim, J.-P. Kim, I.-J. Ryoo, H. Koshino, and I.-D. Yoo. 1996. Betulinans A and B, two benzoquinone compounds from *Lenzites betulina*. *J. Nat. Prod.* **59**: 1090-1092.
- Yoo, I.-D., B.-S. Yun, I.-K. Lee, I.-J. Ryoo, D.-H. Choung, and K.-H. Han. 1998. Three naphthalenes from root bark of *Hibiscus syriacus*. *Phytochemistry* **47**: 799-802.
- Oh, W.K., H.S. Lee, B.Y. Kim, S.C. Ahn, D.O. Kang, Y.H. Kim, T.I. Mheen, and J.S. Ahn. 1997. CRM-51005, a new phospholipase C(PLC) inhibitor produced by unidentified fungus isolated SL51005. *J. Antibiotics* **50**: 1083-1085.
- Ko, H.R., B.Y. Kim, W.K. Oh, S.C. Ahn, D.O. Kang, H.S. Lee, and J.S. Ahn. 1999. CRM646-A and B, novel fungal metabolite that inhibit heparinase. *J. Antibiotics*, in submitted.
- Lee, H.S., W.K. Oh, B.Y. Kim, S.C. Ahn, D.O. Kang, J.W. Kim, D.I. Shin, T.I. Mheen, and J.S. Ahn. 1996. Inhibition of phospholipase C 1 activity by amentoflavone isolated from *Selaginella tamariscina*. *Planta Med.* **62**: 293-296.
- Lee, H.S., S.Y. Ryu, H.R. Ko, W.K. Oh, B.Y. Kim, T.I. Mheen, and J. S. Ahn. 1997. Inhibition of Phospholipase C 1 activity by the prenylated flavonoids from *Sophora flavescens*. *Planta Med.* **63**: 266-268.
- Oh, W.K., H.S. Lee, B.Y. Kim, H.K. Chang, Y.H. Kim, J. Wandji, J. Tanyl Mbafor, Z. Taneef Fomum, and J.S. Ahn. 1998. Inhibition of Phospholipase C activity by auriculatin and 8-prenylluteinone isolated *Erythrina senegalensis*. *Phytotherapy Res.* **12**: 9-12.
- Lee, H.-K., S.R. Oh, and J.-I. Kim. 1995. Agastatiquinone, a new cytotoxic diterpenoid quinone from *Agastache rugosa*. *J. Nat. Prod.* **58**: 1718-1721.
- Oh, S.R., D.S. Kim, I.S. Lee, K.Y. Jung, J.J. Lee, and H.-K. Lee. 1998. Anticomplementary activity of constituents from the heartwood of *Caesalpinia sappan*. *Planta Medica* **64**: 456-458.
- Jung, K.Y., D.S. Kim, S.R. Oh, S.-H. Park, I.S. Lee, J.J. Lee, D.H. Shin, and H.-K. Lee. 1998. Magnone A and B, novel anti-PAF tetrahydrofuran lignans from the flower buds of *Magnolia fargesii*. *J. Nat. Prod.* **61**: 808-811.
- Lee, I.S., K.Y. Jung, S.R. Oh, S.H. Park, K.S. Ahn, and H.-K. Lee. 1999. Structure-activity relationships of lignans from *Schisandra chinensis* as platelet activating factor antagonists. *Biol. Pharm. Bull.* **22**: 265-267.
- Park, H.-J., J.-H. Park, J.-O. Moon, J.-T. Lee, W.-T. Jung, S.-R. Oh, and H.-K. Lee. 1999. Isoflavone glycosides from the flowers of *Pueraria thunbergiana*. *Phytochemistry* **51**: 147-151.
- Lee, H.J., M.C. Chung, C.H. Lee, H.K. Chun, and Y.H. Kho. 1997. Gelastatins A and B, new inhibitors of gelatinase A from *Westerdykella multisporea* F50733. *J.*

- Antibiotics* **50**: 357-359.
16. Chung, M.C., H.K. Chun, K.H. Han, H.J. Lee, C.H. Lee, and Y.H. Kho. 1996. MR-387A and B, new aminopeptidase N inhibitors, produced by *Streptomyces neyagawaensis* SL-387. *J. Antibiotics* **49**: 99-102.
 17. Lee, C.H., H. Koshino, M.C. Chung, H.J. Lee, and Y.H. Kho. 1995. MR-304A, a new melanin synthesis inhibitor produced by *Trichoderma harzianum*. *J. Antibiotics* **48**: 1168-1170.
 8. Lee, C.H., M.C. Chung, H.J. Lee, K.S. Bae, and Y.H. Kho. 1997. MR566A and 566B, new melanin synthesis inhibitors produced by *Trichoderma harzianum* I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. *J. Antibiotics* **50**: 469-473.
 19. Lee, C.H., H. Koshino, M.C. Chung, H.J. Lee, J.K. Hong, J.S. Yoo, and Y.H. Kho. 1997. MR566A and 566B, new melanin synthesis inhibitors produced by *Trichoderma harzianum* II. Physico-chemical properties and structural elucidation. *J. Antibiotics* **50**: 474-478.
 20. Hwang, C.K., H.S. Kim, Y.-S. Hong, Y.H. Kim, S.-K. Hong, S.-J. Kim, and J.J. Lee. 1995. Expression of *Streptomyces peucetius* genes for doxorubicin resistance and aklavinone 11-hydroxylase in *Streptomyces galilaeus* ATCC 31133 and production of a hybrid aclacinomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **39**: 1616-1620.
 21. Kim, H.S., Y.-S. Hong, Y.H. Kim, O.-J. Yoo, and J.J. Lee. 1996. New anthracycline metabolites produced by the aklavinone 11-hydroxylase gene in *Streptomyces galilaeus* ATCC 31133. *J. of Antibiotics* **49**: 355-360.
 22. Kim, S.E., Y.-S. Hong, Y.C. Kim, and J.J. Lee. 1998. Mode of action of torilin in multidrug-resistant cancer cell lines. *Planta Medica* **64**: 335-338.
 23. Hwang, B.Y., S.E. Kim, Y.H. Kim, H.S. Kim, Y.-S. Hong, J.S. Ro, K.S. Lee, and J.J. Lee. 1999. Pregnane glycoside multidrug-resistance modulators from *Cynanchum wilfordii*. *J. Nat. Prod.* **62**: 640-643.
 24. Kim, S.E., H.S. Kim, Y.-S. Hong, Y.C. Kim, and J.J. Lee. 1999. Sesquiterpene esters from *celastrus orbiculatus* and their structure-activity relationship on the modulation of multidrug resistance. *J. Nat. Prod.* **62**: 697-700.