

신혈관 형성 억제 단백질 Greenstatin을 이용한 항암제 개발 연구

정 경 환

(재)목암생명공학연구소

전화 (031)260-9800, FAX (031) 260-9808

본 연구는 신혈관 생성 억제 활성 (anti-angiogenic activity)을 갖고 있는 kringle 구조의 새로운 항암제 (Greenstatin[®])를 개발하는데 그 목적을 두고 있다. 암세포에 직접 작용하여 세포의 괴사를 유발시키는 원리의 항암제와는 다르게 암 주위의 신혈관 생성을 억제함으로써 암세포의 성장과 전이를 막고, 독성과 내성이 없는 항암제를 개발하려는데 있다.

세계보건기구 (WHO)가 2002년 6월 발표한 ‘국가 암 통제 계획 보고서’에서 따르면, 전 세계적으로 암으로 사망하는 사람 숫자가 현재의 연간 600만명에서 2020년 1,000만명으로 늘어날 것이며, 또한 매년 암에 걸리는 사람도 2020년에는 1,500만명으로 증가할 것이라고 예측하고 있다. 노인 인구의 증가와 흡연으로 인한 폐암 등의 발생을 증가가 그 원인이며, 전 세계 사망자의 12%는 암 환자이며, 선진국들의 경우 암이 심장병에 이어 사망 원인 2위를 차지하고 있다고 밝혔다. 우리나라도 역시 1990년까지는 암이 사망 원인 중 순환기계 질환에 이어 2위를 차지하고 있었으나, 1991년부터는 사망 5명 중 1명 꼴로 암이 사망 원인의 1위를 차지하고 있다. 우리나라의 경우 이러한 암에 의한 조기 사망으로 인해 매년 9조원의 소득 손실을 초래한다는 연구 보고서가 있으며 (2000년 기준), 암 치료비용, 환자의 고통, 가족들의 간호비용 등을 포함하는 기타 사회적 비용을 포함하면 경제적인 손실은 훨씬 클 것으로 생각되어진다.

이와 같이 인간의 생명 연장과 삶의 질 향상을 위한 암과의 싸움은 인류가 직면한 가장 큰 사회 문화적인 이슈로 대두되고 있으며, 암의 예방, 치료 그리고 재활을 위한 사회적 공감대도 매우 높은 상황이다. 이러한 상황에서 본 연구는 신생혈관 억제 기능을 가지고 있는 새로운 개념의 항암제 연구를 통하여 암의 퇴치와 치료 그리고 암 환자의 보다 행복한 생활 유지를 위한 새로운 가능성을 제시할 수 있다고 생각된다. 인간의 평균 수명 증가 및 노화에 따른 암 발생률 증가, 암 진단기술의 발달로 치료기술의 변화 및 치료 기회의 증가, 그리고 수명 연장에 대한 요구와 말기 환자에

대한 신규 치료 증가 등으로 항암제 시장은 전 세계적으로 성장을 계속 할 것으로 예측되어진다. 현재 항암제 세계시장은 2000년도 기준으로 약 150억불 정도이며, 2010년 이 되면 약 300억불 정도의 시장을 형성 할 것으로 예측되고 있다. 또한 앞으로 2005년까지 약 130 종의 신규 항암제가 등장 할 것이며, 이에는 새로운 작용 기전의 항암제를 비롯하여 기존 항암제의 개량 제제, 특정 타겟 암세포에만 작용하는 항암제, 단일클론 항체, 신혈관 형성 억제제, 항암백신, 그리고 다양한 복합치료 제제도 포함 될 것이라고 예측되고 있다. 국내 항암제 시장은 2000년 기준으로 약 900억원 정도이고 연평균 약 20%의 성장이 예측되고 있으나, 대부분 수입 완제의약품이 시장을 차지하고 있다. 위와 같이 항암제의 제약산업에서의 중요성 때문에 미국의 170개 제약회사에서 402개의 항암제를 연구 중에 있으며, 또한 연구 개발 중인 biotech 의약품 371개 중에서 약 48%인 178개가 항암제로 개발 중에 있다고 알려지고 있다. 이러한 사실은 항암제 개발이 가져올 수 있는 경제적 부가가치를 말해 주는 것이며, 또한 기존 항암제의 문제점을 새롭게 혁신적인 개념의 기전을 갖는 biotech 의약품에서 찾으려는 노력을 보여주는 것이라 하겠다. 본 연구를 통하여 연구된 신생혈관 억제기능을 갖는 Greenstatin[®]은 새로운 개념의 항암 기전을 갖는 biotech 항암제로서 기존의 항암제에서 문제점인 부작용 및 내성 문제를 극복하여 새로운 항암제 시장을 형성 할 수 있을 것으로 생각되어진다. 미국암학회 (AACR 2002)에 발표된 논문에 따르면 현재 Greenstatin[®]과 같은 작용기전을 갖는 신혈관 형성 억제 기능을 갖는 항암 후보물질이 전세계 17개국에서 약 80개 가량이 약 1만 여명의 환자를 대상으로 임상실험 중인 것으로 보고되고 있다.

대부분의 암환자는 현존하는 여러 치료방법(수술, 항암제, 방사선)을 이용하여도 완치가 힘들거나, 치료 후 암세포가 전이 (metastasis) 되어서 재발하는 경우가 많으며, 대부분의 화학 항암제의 작용 기전이 세포독성 (cytotoxicity)을 유발시켜 암세포를 보다 선택적으로 괴사시키는데 있기 때문에 그러한 작용기전에 의한 내성 (drug resistance)과 물질 자체의 독성 (toxicity)이 환자 치료에 항상 커다란 문제점으로 대두 되어왔다. 암세포는 1-2mm 크기 이상의 조직으로 성장하려면 새로운 혈관을 형성하여 영양분을 공급받아야 하며 이때 암에 관련된 혈관을 구성하는 내피세포 (endothelial cell)는 급격히 분열 분화해 새로운 혈관을 형성한다. 그런데 신혈관 형성 억제제를 이용한 항암제의 경우 암에 연관되어 급격히 분화중인 혈관 내피세포만 선택적으로 저해하기 때문에 암세포에 영양분과 산소 공급이 차단되어서 암세포를 괴사시킬 수 있거나, 혹은 암세포의 전이를 방지 할 수 있다. 현재 암치료를 목적으로 신혈관 형성저해제의 임상 진입이 가속화되고 있다. 1998년 인터페론 alpha2a가 신혈

관 생성 저해제로서 처음으로 말기 혈관종을 앓고 있는 아이들을 대상으로 사용되었고 신생 혈관 저해를 목적으로 개발된 최초 물질인 TNP-470가 카포시씨코마(Kaposi's sarcoma)와 전립선암과 경부암에 대한 임상 시험에 들어간 이래로 현재 40종 이상의 신생혈관 저해제가 임상중이며 이중 상당수가 임상 3상 진행중이다. 그러나 개발된 저해제의 대부분 유기합성제로 장기간 투여시 독성과 부작용이 많이 일어나 지속적인 치료효과를 기대하기는 어렵다.

본 연구팀은 Apo-lipoprotein(a)에서 항암활성을 갖는 kringle 구조를 세계 최초로 발견하여 Greenstatin[®] 이라 명명하였으며, PCT 특허 출원을 완료하였고(PCT/KR99/00554, WO 01/19868, 출원일; 1999. 9. 15), 미국암학회(AACR2001)에 그 결과를 발표하였다. 신혈관 형성 억제를 통한 항암치료제의 개발은 항암치료제 개발의 새로운 접근방법으로 기술적인 가치가 클 뿐 아니라 개발 성공시 경제적 부가가치를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 또한 신혈관 억제 활성을 이용한 다양한 질병 치료에의 응용을 기대 할 수 있으리라 기대된다.