

천연물로부터 효소활성 저해물질의 탐색

고영희

한국생명공학연구원 바이오신약연구부

● 추천사유

미생물 또는 천연물이 생산하는 신규 생리활성물질의 탐색에 관련된 연구를 집중적으로 수행하여 미생물 생명공학 발전에 크게 기여하였음. 특히 국내의 물질특허 제도가 도입되는 시기부터 미생물 및 국내 자생식물이 생산하는 새로운 구조를 가진 생리활성물질의 탐색 및 개발에 적극적인 연구 활동을 수행하여 30여종의 새로운 구조를 가진 효소활성저해물질을 선발하였음. 대표적인 화합물로서는 암전이 관련 주요 효소인 metalloproteinase의 저해제인 dykellic acid의 분리를 들 수 있으며 물질특허를 획득하였음. 이 물질을 선도물질로 하여 많은 유도체를 합성하였으며, 새로운 골격의 경구용 류마티스 관절염 치료용 후보물질을 개발하여 기업에 기술이전 하였음. 본 학회의 창립초기부터 정회원, 평의원, 이사로 참여해 왔으며, 편집간사, 학술간사, 재무간사, 편집위원장, 학술위원장, 기금관리위원장, 간사장, 감사, 부회장 등을 거쳐 본 학회의 발전에 많은 기여를 하였음. 다수의 우수 논문을 본 학회 발간 학술지인 Journal Microbiology and Biotechnology와 한국미생물·생명공학회지를 이용하여 발표함으로써 학회의 학술활동에 크게 기여하였음. 이와 같은 제반 사유로 학회의 학술상 후보자로서 적합한 자격을 갖추었다고 판단되어 이에 적극 추천함(추천인).

● 공적개요

산업미생물의 발효생리부문에서 왕성한 활동을 하여 우리나라 산업미생물 발전에 크게 기여하였으며, 미생물 및 천연물의 대사산물로부터 생리활성물질의 탐색 및 개발의 연구에 관여하여 30여종의 신물질을 창출하였고, 곰팡이 대사산물로부터 암 전이에 주요한 역할을 하는 MMP의 저해제로서 Dykellic acid를 창출하여 novel compound로서 물질특허를 획득하였으며, 이로부터 유용한 생리활성 물질의 유도체를 합성할 때의 출발물질인 선도물질을 얻음으로써 우리나라 산업미생물학 발전에 기여하였음.

● 공적내용

30여년간 산업미생물학 분야에 종사하면서 총 132편의 연구논문 중 81편의 국내논문과 51편의 국외논문을 발표하였으며, 국내특허의 출원 및 등록건수는 54건이고, 국제특허는 2건에 이르고 있다. 미생물대사산물로부터 생리활성 선도물질 탐색과제를 수행하여 30여종의 신물질을 창출하여 물질특허를 획득하였는데, 그 중에서 화장품의 미백활성 성분인 멜라닌 생합성 저해물질을 창출하여 관련기술을 기업에 기술이전 하였고, 암전이 억제에 주요한 효소인 MMP의 저해제로서 Dykellic acid를 창출하였는데, 이는 금속효소활성억제를 위한 선도물질로서, 이로부터 유도체를 개발하여 신약 후보물질로의 개발 가능성을 크게 열어 놓았다. Dykellic acid로부터 유래되는 유도체로서 경구용 류

마티스 관절염치료제 후보물질을 창출하여 기업에 기술 이전하여 산업미생물학 발전에 이바지 하였다.

연구분야는 크게 3부분으로 생리활성물질 분야, 환경정화 분야, 미생물탐색 분야 및 기타로 나누어 정리할 수 있으나, 생리활성물질 중에서도 생체의 정상대사와 질병과 관련이 깊은 효소활성 저해제 분야를 다시 세분하여 정리 하였다.

연구업적물 목록A는 Metalloproteinase 저해제분야로서, 생체 내에서 소화작용이나 단백질의 turn over 같은 생리적 기능뿐만 아니라 염증, 혈전형성, 고혈압, 중양, 암전이 및 류마티스 관절염 등과 같은 질병발병에 중요한 역할을 하는 단백질 분해효소인 Aminopeptidase N, Matrix Metalloproteinase, TACE 저해제의 탐색과 탐색된 물질의 발효생산, 유도체 합성, 효능 등에 관한 문헌을 정리 하였다.

연구업적물 목록B는 Tyrosinase와 Apoptosis관련 Caspase 저해제를 곰팡이 대사산물과 천연물로부터 novel한 화합물을 얻어서, 미백기능을 갖도록 한 문헌과 세포의 사멸조절과 관련하여 Caspase 저해와 유도에 관한 물질의 탐색 및 개발 등에 대한 문헌을 정리하였다.

연구업적물 목록C는 암전이 형성과정에 관여하는 세포접착인자 저해제에 관한 것으로서, 암세포에 있는 자율적인 증식의 억제나 세포손상에 부가하여 암전이형성과정의 세포접착분자와 암세포의 접착상호작용기능을 조절 및 제어를 통한 암세포의 세포외 매트릭스 접착을 효율적으로 저해하는 물질의 탐색 및 개발에 관한 내용을 정리하였다.

연구업적물 목록D는 생체내의 과도한 효소작용으로 인한 비정상적인 효소활성을 억제하기 위하여 미생물대사산물 및 천연물로부터 창출된 대표적인 물질의 특허출원 및 등록현황에 대하여 정리 하였다.

● 연구업적물

A. 암 전이 억제에 관련된 Metalloproteinase 저해제 분야

1. Ho-Jae Lee, Myung-Chul Chung, Choong-Hwan Lee, Hyo-Kon Chun and Yung-Hee Kho : Purification of progelatinase A (matrix metalloproteinase 2) and a tissue inhibitor of metalloproteinase 2(TIMP-2) from T98G human glioblastoma cells : *J. Biochem. Mol. Biol.* 28(1), 33-39 (1995).
2. Myung-Chul Chung, Hyo-Kon Chun, Ho-Jae Lee and Yung-Hee Kho :The novel synthetic substance MR-387C [(2S, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butanoyl-L-valyl-L-prolyl-L-leucine] as an aminopeptidase M inhibitor : *J. Biochem. Mol. Biol.* 28(1), 83-86
3. Ko, Hack-Ryong, Hyo-Kon Chun, Myung-Chul Chung and Yung-Hee Kho : Valistatin (3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-valylvaline), a new amino-peptidase inhibitor produced by *Streptomyces* sp. SL 20209: *J. Microbiol. Biotechnol.* 5(1), 36-40 (1995).
4. Chung, Myung-Chul, Hyo-Kon Chun, Choong-Hwan Lee, Ho-Jae Lee, Su-Il Kim and Yung-Hee Kho :Fermentation of MR-387A and B, Novel Aminopeptidase M inhibitors by *Streptomyces* sp. SL-387 : Carbon and nitrogen catabolite repression of inhibitor formation : *J. Microbiol. Biotechnol.* 5(3), 158-162 (1995).
5. Ko, Hack-Ryong, Hoy-Kon Chun, Seung-Ho Kim, Nack-Kie Sung and Yung-Hee Kho : des-Asp⁴ Amastatin, MRK-22 as an inhibitor of aminopeptidase M produced by *Streptomyces* sp. 20209

- : *J. Microbiol. Biotechnol.* 5(3), 154-157 (1995).
6. Chung, Myung-Chul, Hyo-Kon Chun, Kyou-Hoon Han, Ho-Jae Lee, Choong-Hwan Lee and Yung-Hee Kho : MR-387A and B, new aminopeptidase N inhibitors, produced by *Streptomyces neyagawaensis* SL-387 : *J. Antibiotics*, 49(1), 99-102 (1996).
 7. Chung, Myung-Chul, Hyo-Kon Chun, Ho-Jae Lee, Choong-Hwan Lee, and Yung-Hee Kho : A bestatin analogue from *Streptomyces neyagawaensis* SL-387 : *Biosci. Biotech. Biochem.* 60(5),
 8. 고태룡, 전효곤, 성낙계, 고영희 : *Streptomyces griseoplanus* SL20209에 의한 Aminopeptidase M 저해제의 생산조건 : *한국사범미생물학회지* 24(3), 336-343 (1996).
 9. Lee, Ho-Jae, Myung-Chul Chung, Choong-Hwan Lee, Hyo-Kon Chun, Hwan-Mook Kim, and Yung-Hee Kho : Pyridoxatin, an inhibitor of gelatinase A with cytotoxic activity : *J. Microbiol. Biotechnol.* 6(6), 445-450 (1966).
 10. Ho-Jae Lee, Myung-Chul Chung, Choong Hwan Lee, Bong-Sig Yun, Hyo-Kon Chun and Yung-Hee Kho: Gelastatins A and B, new inhibitors of gelatinase A from *Westerdykella multisporea* F50733 : *J. Antibiot.* 50(4), 357-359 (1997).
 11. Lee, Ho-Jae, Myung-Chul Chung, Choong-Hwan Lee, Hyo-Kon Chun, Hwan-Mook Kim, and Yung-Hee Kho : Pyridoxatin, an inhibitor of gelatinase A with cytotoxic activity : *J. Microbiol. Biotechnol.* 6(6), 445-450 (1966).
 12. Ho-Jae Lee, Myung-Chul Chung, Choong Hwan Lee, Bong-Sig Yun, Hyo-Kon Chun and Yung-Hee Kho: Gelastatins A and B, new inhibitors of gelatinase A from *Westerdykella multisporea* F50733 : *J. Antibiot.* 50(4), 357-359 (1997).
 13. Chung, Myung-Chul, Ho-Jae Lee, Choong-Hwan Lee, Hyo-Kon Chun and Yung-Hee Kho : Enantioselective N-acetylation of 3-amino-3-phenylpropionic acid by cell free extract of *Streptomyces neyagawaensis* : *J. Microbiol. Biotechnol.* 7(5), 329-332 (1997).
 14. Myung-Chul Chung, Choong-Hwan Lee, Ho-Jae Lee, Hyo-Kon Chun and Yung-Hee Kho : Inhibition of aminopeptidase N by 2-hydroxy-3-amino-4-(*p*-nitrophenyl)butyryl peptide derivatives : *Agric. Chem. Biotechnol.* 41(8), 608-610 (1998).
 15. Ho-Jae Lee, Myung-Chul Chung, Choong-Whan Lee, Hyo-Kon Chun, Joon-Shick Rhee and Yung-Hee Kho: Gelastatins, new inhibitors of matrix metalloproteinases from *Westerdykella multisporea* F50733: *Annals of the New York Academy of Sciences* 878, 635-637(1999)
 16. Ho-Jae Lee, Choong-Whan Lee, Myung-Chul Chung, Hyo-Kon Chun, Joon-Shick Rhee and Yung-Hee Kho: Dykellic acid, a novel apoptosis inhibitor from *Westerdykella multisporea* F50733: *Tetrahedron Letters* 40, 6949-6950(1999)
 17. Ho-Jae Lee, Choong-Whan Lee, Myung-Chul Chung, Hyo-Kon Chun, Joon-Shick Rhee and Yung-Hee Kho: Biosynthesis of Dykellic acid: Origin of the carbon skeleton: *J. of Antibiot.* 53(1), 78-80(2000)
 18. Sang B. Han, Ho. J. Lee, Yung H. Kho, Young J. Jeon, Sang H. Lee, Hyung C. Kim, and Hwan M. Kim: New immunosuppressive activity of dykellic acid: *J. Antibiot.* (2001) 54, 840 - 843
 19. SangMyung Lee, HoJae Lee, ChoongHwan Lee, JinHee Kim and Yung Hee Kho: Inhibitory activity of

plant extracts on matrix metalloproteinase-2: *Kor. J. Pharmacogn* (2002) 33(2), 137-143

20. Ha-Won Jeong, Ho-Jae Lee, Yung-Hee Kho, Kwang-Hee Son, Mi Young Han, Jong-Seok Lim, Mi-Young Lee, Dong-Cho Han, Ji-Hong Ha and Byoung-Mog Kwon: Biological effect of G1 phase arrest compound, sesquicillin, in human breast cancer cell lines: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2002), 10 3129-313

B. Tyrosinase와 Apoptosis관련 Caspase 저해제 분야

21. 이충환, 전효곤, 정명철, 이호재, 배경숙, 고영희 : *Trichoderma* sp. MR-93 균주가 생산하는 Isocyanide 계열의 Melanin생성 저해물질: *한국산업미생물학회지* 23(2), 209-213 (1995).
22. 이충환, 정명철, 이호재, 이계호, 고영희 : *Trichoderma harzianum*이 생산하는 melanin 생성 저해 물질 MR-304-1 : *한국산업미생물학회지* 23(6), 641-646 (1995)
23. Choong Hwan Lee, Hiroyuki Koshino, Myung Chul Chung, Ho Jae Lee and Yung-Hee Kho : MR-304A, a new melanin synthesis inhibitor produced by *Trichoderma harzianum* : *J. Antibiotics* 48(10), 1168-1170 (1995).
24. Choong Hwan Lee, Hiroyuki Koshino, Myung Chul Chung, Ho Jae Lee and Yung-Hee Kho : R-93A, a new oxazole from *Trichoderma harzianum* KCTC 0114BP : *J. Nat. Prod.* 58(10), 1605-1607 (1995).
25. Choong Hwan Lee, Myung Chul Chung, Ho Jae Lee, Kyung Shook Bae and Yung Hee Kho : MR566A and 566B, new melanin synthesis inhibitors produced by *Trichoderma harzianum* I Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities : *J. Antibiot.* 50(6), 469-473 (1997).
26. Choong Hwan Lee, Hiroyuki Koshino, Myung Chul Chung, Ho Jae Lee, Jong Ki Hong, Jong Shin Yoo and Yung Hee Kho : MR566A and 566B, new melanin synthesis inhibitors produced by *Trichoderma harzianum* II. Physico-chemical properties and structural elucidation : *J. Antibiot.* 50(6), 474-478 (1997).
27. Choong-Hwan Lee, Myung-Chul Chung, Ho-Jae Lee and Yung-Hee Kho: An apoptosis regulator isolated from *Petasites japonicum*: *Korean Food Sci. Technol.* 32(2), 448-453(2000)
28. Choong-Hwan Lee, Ho-Jae Lee, Jin-Hee Kim, Hyun-A Kim and Yung-Hee Kho: Anti-apoptotic effects of terrein on etoposide-induced apoptosis of U937 human leukemia cells: *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 28(2), 87-91(2000)
29. Choonghwan Lee, Jinhee Kim, Hojae Lee, Sangmyung Lee, and Yunghee Kho: Two new constituents of *Isodon excisus* and their evaluation in an apoptosis inhibition assay: *J. Nat. Prod.* (2001), 64, 659 - 660
30. Jin Hee Kim, Yung Hee Kho, Ho Jae Lee, Mee Ree Kim, Sang Myung Lee, and Choong Hwan Lee: Regulation of apoptotic cell death in U937 leukemia cells by fatty acids: *Food Sci. Biotechnol.*(2001) 10(5), 539-542
31. Choonghwan Lee, Hyuna Kim, and Yunghee Kho: Agastinol and Agastenol, novel lignans from *Agastache rugosa* and their evaluation in an apoptosis inhibition assay: *J. Nat. Prod.* (2002) 65(3), 414-416
32. Jin-Hee Kim, Yung-Hee Kho, Mee Ree Kim, Sang-Myung Lee and Choong-Whan Lee: A caspase

inducing inhibitor isolated from *Forsythiae fructus*: *Kor. J. Food Sci. Technol.* (2002) 34(1), 114-117

C. 암전이 형성과정에 관여하는 세포접착인자 저해제 분야

33. 이상명, 이호재, 이충환, 안인파, 나민균, 배기환, 고영희: 암세포에 대한 식물추출물의 세포의 기질 접착저해 활성: *생약학회지*(2001), 31(4) 394-400: *Planta Med.* (2001) 67, 585 - 587
34. SangMyung Lee, YungHee Kho, Byungsun Min, JinHee Kim, MinKyun Na, ShinJyung Kang, HackYong Maeng, and KiHwan Bae: Cytotoxic Triterpenoides from *Alismatis Rhizoma*: *Archives Pharmacal Research*(2001) 24(6), 524-526
35. 이상명, 전효곤, 이충환, 이호재, 강신정, 맹확영, 고영희: 무릇에서 분리한 nortriterpenoid glycoside의 암세포에 대한 세포독성 및 함량분석: *생약학회지*(2001), 32(3), 189-192
36. Sang-Myung Lee, Hyo-Kon Chun, Choong-Hwan Lee, Byung-sun Min, Eun-Sook Lee, and Yung-Hee Kho: Eucosterol oligoglycosides isolated from *Scilla scilloides* and their anti-tumor activity: *Chem. Pharm. Bull.*, (2002), 50(9) 1245-1249

주요특허 목록

1. 타이로시네이즈 활성 및 멜라닌 생성저해제 및 그의 제조방법 : 특허 제 131956호 (1997.12.5)
2. 타이로시네이즈 활성 및 멜라닌 생성 저해 화합물의 제조방법 : 특허 제 154497호 (1998.7.9)
3. 3-(5-(헥사-2,4-디에닐리덴)-2-옥소-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일)-프로피온산, 이의 제조방법 : 출원번호 97-21147호 (1997.5.28)
4. 신규의 덴시플로릭산 및 그의 제조방법과 이를 포함하는 세포접착 저해활성을 가지는 조성물 : 특허 제 0246931호 (1999.12.8)
5. 신규의 사우루릭산 및 그의 제조방법과 이를 포함하는 세포접착 저해활성을 가지는 조성물 : 특허 제 0252195호 (1999.1.17)
6. 참싸리로부터 분리한 멜라닌 생합성 저해활성을 가지는 화합물 및 이를 포함하는 피부미백제: 출원번호 제2002-28298호(2002.05.22)
7. 항암활성을 갖는 신규 2-옥소-피페리딘 유도체(I) 화합물을 포함하는 암 질환 치료를 위한 약학 조성물: 출원번호 10-2003-0048153(2003.7.)
8. 항염증 활성을 갖는 크로멘 2-온모핵 하이드록사민산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 염증 질환의 치료를 위한 조성물: 출원번호 10-2004-31547
9. 다이켈릭산 또는 그 염을 유효성분으로 함유하는 암전이 억제용 의약 조성물 : 출원번호 10-2004-36777
10. 참싸리로 분리한 멜라닌 생합성 저해활성을 가지는 화합물 및 이를 포함하는 피부 미백제 : 국제특허 PCT/KR 03/(2003/05/16)
11. 항염증 활성을 갖는 신규 2-옥소피페리딘 유도체(2) 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 염증질환 치료를 위한 조성: 국제특허 PCT/KR 04/(2004/05/17)