

## “소라렌”(psoralens) : 細胞免疫應用性を 지니는 光化學製劑

金 宇 鎬

江原大学校 農科大学

「Psoralen은 細胞, Virus 등의 모든 核酸을 不活化시킨다」

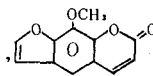
흔히 psoralen (8-methoxypsoralen 또는 furocoumarin) 으로 알려진 光化學化合物(photochemical compounds) 은 皮膚의 光感作製劑로서 오랜 歷史를 지니는 母化合物 psoralen 으로부터 誘導된 多數의 製劑에 대한 通稱이다. 古代 Egypt 人들의 時代에도 反復적으로 果實 및 種子抽出物의 形態로 psoralen 은 應用되었으며 最近에는 psoralen 이 乾癬(psoriasis) 의 局所的處置에 有用함이 밝혀졌었다.

1970年代의 中·終盤에 걸쳐 psoralen 은 分子水準에서의 潛在的 臨床應用이 報告되었다. Psoralen 을 紫外線의 長波(320~360nm) 로 勵起시키면 核酸과 共有結合하여 核酸을 效果的으로 不活化시키는 것이다. 즉 psoralen 과 結合된 DNA 或은 RNA 는 複製, 轉寫, 翻譯 또는 다른 遺傳機能이 不可能하게 된다. 結果적으로 psoralen 結合核酸을 지니는 細胞 또는 virus 는 無能하게 되며 死滅에 이른다. psoralen 에 의해서 不活化된 細胞 혹은 virus 의 많은 醫學的應用研究가 California 大學校(Berkeley) 의 Rapoport 및 Isaacs 博士팀에 의해서 主로 研究되었다.

이 大學의 生化學科는 psoralen 의 그와같은 應用, 특히 免疫診斷劑 또는 治療劑로서 psoralen

으로 죽인 細胞의 利用에 대한 特許를 얻었다고 한다. 細胞가 機能的으로 죽었다 하더라도 그들의 抗原性은 그대로 남아있기 때문에 그들 細胞는 매우 有用한 것이다. 즉 表面蛋白質은 抗原(모든 細胞性 또는 virus 蛋白) 으로서 psoralen 에 의해서 影響을 받지 않는다.

이들 死滅된 細胞 或은 virus 는 vaccine 으로서 極히 有效하다는 것이며, 그외의 다른 機能들이 其他 研究所에 의해서 推察되고 있다고 한다. 즉 California 州 Oakland 所在의 Advanced Genetic Res. Inst 및 San Diego 所在의 Lee Biomolecular Res. Lab(LBRL) 이 特許權을 所持하고 Psoralen 의 應用事業을 펼치고 있다고 한다.

Psoralen ( $C_{11}H_6O_3$ ),  은 planar ring 을 갖는 分子로서 平平한 二元的構造를 가지고 있으며 actinomycin, profavin, acrilavin 및 ethidium 化合物과 같은 性狀을 지닌다.

Psoralen 分子는 結果적으로 겹가닥(double strand) DNA 의 近接 base-pair (塩基의 雙) 의 사이에 끼어들어가게 되는 것으로, 이것을 “intercalation” 이라고 한다.

Psoralen 分子는 320~360nm 波長の 紫外線을 照射시키면 反應性으로 된다. 水溶性에서의 遊離 Psoralen 은 물과 結合하여 非反應으로 된다. 그러나 “intercalate” 된 psoralen 은 隣接塩基의 雙의 한쪽 또는 兩쪽 塩基와 共有結合한다. “Monoadduct” 에서 한 塩基에 結合하였

을 때 psoralen은 많은 核酸機能을 遮斷시키며, 萬若 兩쪽 塩基가 交叉聯關되면 核酸機能이 남아있지 않게 되는 것이다.

臨床的應用은, psoralen으로 不活化된 細胞가 感染이나 腫瘍發生 或은 發育마저不可能하나 抗原을 包含한 그들 蛋白質은 安定한 것이다. 例컨대 formalin, betapropiolactone, 短波UV 등을 使用하여 死滅virus vaccine을 製造하는 모든 既存方法은 蛋白質變性劑이며 抗原性을 中等度 내지 顯著하게 變化시킨다는 것이다. 또한 獨自的으로 感染性이 發揮되는 virus核酸이 不活化되었다고 아무도 保證할 수 없는 것이다.

Psoralen에 根底한 killed vaccine에 대한 새로운 接近方法은 virus, 細菌 및 原虫性型的 vaccine 모두가 包含된다. Kronenberg 博士(LBRL)는, malaria에 대한 vaccine은 죽인 原虫을 使用하여 만들어 낼 수 있을 것으로 推定하고 있다. 또한 psoralen은 vaccine製造用으로 mycoplasma를 죽이는데 利用될 수 있을 것이다. Mycoplasma 病原体는 이 世上에 存在하는 獨立的으로 生存할 수 있는 가장 작은 細胞이다. 細菌보다도 若干더 複雜한 이들 mycoplasma는 各種 感染病을 惹起하는 것이다.

Psoralen에 의해서 不活化된 어떤 타잎의 細胞培養에 대해서 特許를 낸 LBRL은 그와같은 培養으로부터의 細胞가 몇몇 利用目的으로 使用될 것이라고 Kronenberg 博士는 말하고 있다. 그들은, 그것들을 influenza나 herpes virus에 의한 潛伏感染을 檢索하는 診斷劑로서 試驗하였다고 한다. 그와같은 virus들은 決코 完全撲滅되지 못하며 活性的感染사이에 冬眠狀態로 머무르는 것으로, 細胞性免疫系를 抑制하는 것이다. 人白血球를 培養하여 herpes virus로 感染시킨 다음 psoralen으로 죽여 患者에게 그것을 注射하므로써 細胞性免疫應答을 測定하는데 利用될 수 있을 것이다. 즉 潛伏herpes感染症을 診斷하거나 또는 細胞性免疫系의 缺陷을 檢索할 수 있게 될 것이다.

Virus感染症의 경우, virus 抗原은 一般的으로 感染細胞의 表面에 出現하며, 그 virus에 對應하는 抗体에 의해서 認識될 수 있다. 더구나 宿主細胞는 그 自體의 抗原, 즉 組織適合性 抗原 或은 免疫應答(Ir) 抗原을 지니고 있으며, 그것들은 virus에 感染되었을 때 細胞性免疫應答을 誘發시키는 것이다. 이것은 죽인 virus그 自體보다도 죽인 宿主細胞가 더욱 強力한 vaccine이 될수 있음을 意味한다.

LBRL가 商品化하고자 하는 psoralen의 또 다른 應用은, 어떤 惡性腫瘍이나 自己免疫病(autoimmune diseases)에 있어서와 같이 有害한 抗体를 血液으로부터 除去하기 위한 “濾過器”로서 “antigenic killed cell”의 利用인 것이다. 이 術法은 Fred Hutchinson 癌center(Seattle)의 Hellström 博士등이 開發한 “extracorporeal profusion”으로 알려진 方法인 것이다. 그들은 腫瘍(癌)에 대한 細胞媒介免疫, 그리고 腫瘍을 coating하므로써 淋巴球가 그들을 破壞할 수 없게 되며 實際로는 腫瘍發育을 促進할 어떤 抗腫瘍抗体의 活性에 關해서 研究하고 있다. 이 術法에서는 血液을 個體로 부터 除去하고 腫瘍을 coating하고 있는 Ig에 대한 抗体가 이들 Ig를 除去하게끔 使用되는 것이다. 다음 血液을 다시 身體에 되돌리는 것이다.

Kronenberg 博士에 의하면 培養腫瘍細胞를 psoralen으로 죽인 것이 母腫瘍을 coating하고 있는 Ig를 除去하기 위한 高度의 特定吸着劑로서 作用할 수 있다는 것이다. 血液으로부터 “濾過될 수” 있는 抗体는 죽은 細胞를 지니는 培地上에 extracorporeal하게 흐르므로써, 그들이 生體에서 하는 것처럼 그것에 附着하게 될 것이라는 것이다.

有害한 抗体의 그와같은 濾過는 또한 多發性硬化症(multiple sclerosis)의 경우와 기타 몇몇 例에서 重症筋無力症(myasthenia gravis)에서의 筋肉表面에서의 한 神經筋肉傳令化合物인 acetylcholine의 受容體部位에서와 같이 生體 自體의 必須化合物인 myelin에 대한 抗体를 産

生하는 免疫系의 自己免疫病을 處置하는데 使用될 수 있을 것이라고 한다.

Psoralen의 또다른 利用性은 臨牀的製劑 등을 滅菌할 수 있을 것이라는 點이다. psoralen은 細胞뿐만 아니라 모든 核酸을 不活化시키므로서 이 化合物은 virus 遺傳子 或은 複製作用으로 作動하는 것으로 부터 核酸을 抑制시킬수 있는 것이다.

다른 滅菌方法으로 變性될 수 있는 蛋白質의 한 例로서 Kronenberg 博士는 白血球 interferon(IFN)을 들고 있다. 白血球는 때로 herpes virus, 肝炎virus 및 다른 virus 들을 지니며,

이들 細胞로부터 抽出된 IFN에 이들 virus가 存在하지 않는다고 斷定할 수 없는 것이라고그는 말하고 있다. Psoralen으로의 處理는 IFN의 構造 或은 機能에 影響을 미치는 일없이 모든 生 virus 들을 믿음직스럽게 除去시킬 수 있을 것이다. 細胞培養 或은 醱酵產物로부터의 蛋白質의 確實한 滅菌은 그와같은 產物의 規制的 認定을 얻는 關鍵이 될 것이라고 Kronenberg 博士는 말하고 있다. Psoralen處置는 機器의 滅菌에도 容易하게 適用시킬 수 있을 것이라고 그는 덧붙이고 있는 것이다.

● 新刊案内

# 獸醫內科學 (I)

大家畜 (牛, 馬, 豚, 羊) 篇

獸醫內科學教授協議會 編著

編輯 李芳煥

分擔執筆

姜正夫

李芳煥

李政吉

李鉉凡

崔熙仁

慎鍾旭

李元暢

李周默

李熙碩

韓弘栗

定價 18,000원

送料 830원

주문처 大韓獸醫師會