

# 藥用植物로부터 新規抗癌劑 探索 및 開發

安鍾雄\*

항암제는 각종 암에 따라 요구되는 약이 다르고, 약제 내성 암세포의 발현 및 부작용(독성) 등으로 인해 새로운 type의 약제 개발이 항상 요구되고 있으며, 현대의 사회복지 제도 및 조기 진단법의 발전 등으로 항암제의 시장이 급속히 확장됨에 따라 각 선진국들은 다방면에 걸친 복합적 연구 형태로 신규 항암제의 개발을 위해 노력하고 있다. 그러나, 아직까지 암의 속성을 비롯해 암세포와 정상세포와의 차별성에 대한 과학적 규명이 미약하여 암 특유의 생화학적 기전연구를 근거한 분자설계를 통한 항암제 개발 ("rational" approach)은 소수의 antimetabolite와 hormonally active agents를 제외하고는 아직 어려운 실정이다. 따라서, 현재까지의 항암제 개발은 천연자원으로부터 항암활성물질을 탐색하여 개발하는 천연물 연구(empirical approach)가 그 근간을 이루고 있다. (Table 참조)

그러나, 지금까지의 항암제는 1955년경에 확립된 murine leukemias(L1210 and P388)를 in vivo screening model의 index tumor로써 이용한 미 국립 암 연구소의 cancer screen에 주로 의존된 결과로써, human의 leukemias와 lymphomas의 치료에는 효과적인 것이 많았으나 가장 중요한 표적인 고형암에 대해서는 효율적이지 못하고 정상세포에 대한 독성등의 문제도 많아 기존 항암제의 한계를 극복할 수 있는 새로운 약물의 개발이 요망되고 있다.

이 필요성에 부응하여, 미 국립 암 연구소는 1985년 human의 solid tumor에서 파

생된 암세포를 도입한 in vitro assay를 개발하여 장기간에 걸친 시행착오를 거친 후 1990년에 확립(SRB Assay)과 더불어 새로운 관점과 방법으로 항암물질을 재탐색하고 있어서 그 결과가 주목되며, 아울러 지금까지 비교적 난치성이었던 고형암에 효과를 나타내는 taxol, camptothecin, epi-podophyllotoxin (Etoposide) 등과 같은 항암제가 속속 발견되고 있음은 천연물로부터, 새로운 구조의 우수한 약효를 가진 항암제의 개발이 아직도 가능함을 시사하고 있어서 풍부한 약용식물 자원과 그 임상효과가 전승된 많은 문헌을 보유하고 있는 우리나라로써는 이 분야의 연구에 상당한 경쟁력을 보유하고 있음은 물론 시기적으로도 결코 늦지 않은 것이라 할 수 있다.

이러한 관점에서, 한국화학연구소의 천연물 연구팀은 항암성 생약자원을 포함한 광범위의 천연물로부터 새로운 항암물질을 탐색하기 위해 관련 대학 및 연구기관의 전문가들과 협력하여 지금까지 국내 약용식물자원의 확보와 생물검정법의 확립을 추진해 왔으며, 특히 국가 선도 기술 개발사업의 일환으로 관련 기업과의 공동연구등을 통해 식물성분 항암제의 개발연구를 중점적으로 수행하여 왔다.

이러한 연구과정에서 저자들은 고려피(Melia cortex)의 MeOH추출물에 우수한 항암활성을 발견하여, cytotoxicity-guided fractionation을 통해 3개의 활성물질을 분리, 정제하는데 성공하고<sup>1)</sup> 각종 기기분석을 통해 이들의 화학구조를 결정하였으며, 가자(Terminaliae fructus)에 함유된 tannin성 항암활성물질은 Sephadex LH-20의 약

\* 韓國化學研究所

Table. Some antitumor compounds of current interest from plants

Bruceantin <sup>3)</sup>	Bouvardin <sup>4)</sup>	Camptothecin <sup>5)</sup>	Ellipticine <sup>6)</sup>	Holacanthone <sup>7)</sup>
Homoharringtonine <sup>8)</sup>	Indicine N-oxide <sup>9)</sup>	Maytansine <sup>10)</sup>	Phyllanthoside <sup>11)</sup>	
Pancreatistatin <sup>12)</sup>	Tripdiolide <sup>13)</sup>	Triptolide <sup>13)</sup>	Taxol <sup>14)</sup>	

한 흡-탈착 분리 mechanism을 이용해 분리에 성공한 바 있다<sup>2)</sup>.

본 대회에서는 식물성 항암물질의 탐색 및 개발에 관한 국내의 연구 동향 및 연구의 구체적 예로써, 본 연구팀에 의해 밝혀진 항암활성물질들을 중심으로 그들의 분리, 정제 및 화학구조 결정과 항암활성에 관해 보고하고자 한다.

參 考 文 獻

- 1) Ahn, J.-W., Choi, S.-W. and Lee, C.-O. (1994) *Phytochem.*, 36, 1493
- 2) Ahn, J.-W., et al., in *Proceedings of the 30th Symposium on Natural Product Chemistry, Yamanashi, Japan (1995)*, p53
- 3) Kupchan, S. M., Britton, R. W. and Ziegler, M. F., et al. (1973) *J. Org. Chem.*, 38, 178
- 4) Jolad, S. D., Hoffmann, J. J., Torrance, S. J., et al. (1977) *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8040
- 5) Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. E., et al. (1966) *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3808
- 6) Loder, J. W. (1966) *Aust. J. Chem.*, 19, 1947
- 7) Wall, M. E. and Wani, M., in *Proceedings of the 7th International Symposium on Chemical Natural Products, Riga, U. S. S. R. (1972)* E138, p72
- 8) Powell, R. G., Weisleder, D., Smith, Jr., C. R. and Rohwedder, W. K.

(1970) *Tetrahedron Lett.*, 815

- 9) Kugelman, M., Liu, W.-C., Awelrod, M., et al., (1976) *Lloydia*, 39, 125
- 10) Kupchan, S. M., Komoda, Y. and Court, W. A., et al., (1972) *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 1354
- 11) Kupchan, S. M., LaVoie, E. J., Branfman, A. R., et al., (1977) *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3199
- 12) Ceriotti, G. (1967) *Nature*, 213, 595
- 13) Kupchan, S. M., Court, W. A., Dailey, Jr., R. G., et al., (1972) *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7194
- 14) Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., et al., (1971) *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2325