

# 천혜의 항생제 : 항균펩티드

강릉대학교 치과대학 구강병리학 교실 및 구강미생물학 및 면역학 교실<sup>2</sup>  
김연숙<sup>1</sup>, 김정재<sup>2</sup>, 최영남<sup>2</sup>

## ABSTRACT

### Natural Antibiotics: Antimicrobial Peptides

<sup>1</sup>Department of Oral Pathology, <sup>2</sup>Department of Oral Microbiology and Immunology, College of Dentistry, Kangnung National University  
Yeon Sook Kim<sup>1</sup>, Jeong Jae Kim<sup>2</sup>, Young Nim Choi<sup>2</sup>

Antimicrobial peptides are natural antibiotics evolved by many plants, invertebrate, and vertebrate to defend against the microbial infection. Antimicrobial peptides show a broad-spectrum antimicrobial activity with little opportunity for the development of resistance since they target microbial membranes that distinguish microbes from eukaryotic cells. The oral cavity is constantly exposed to microbial challenges and antimicrobial peptides play an important role in maintaining the oral health. With the increase of resistant micro-organisms to conventional antibiotics, antimicrobial peptides are attracting interests as novel antibiotics. In this review, the characteristics of antimicrobial peptides including the classification, mechanism of action, resistance, and expression in the oral cavity have been discussed in the prospect of application to oral diseases.

Key words: Antimicrobial peptide, Defensin, Histatin, Oral cavity, Oral disease

### 항균펩티드 (antimicrobial peptide)란...

동식물을 막론하고 모든 다세포 생물은 미생물의 침입에 효과적으로 방어하기 위한 자연면역계 (innate immune system)를 진화시켜왔는데, 항균 펩티드 (antimicrobial peptide)는 연체동물에서 사

람에 이르기까지 널리 분포하여 미생물에 대한 일차적 방어 수단으로 매우 중요한 역할을 담당해왔다. 모든 항균펩티드는 보다 큰 전구단백질에서 분리된 작은 펩티드로 이루어져 있다. 항균펩티드는 미생물을 동물이나 식물로부터 구별짓는 원핵세포막을 표적으로 하여 작용하기 때문에 다양한 그램

\*본 논문은 강릉대학교 신진교수 연구비로 지원되었음.

## 종 설

양성과 그램음성 세균, 바이러스, 곰팡이 등 그 항균효과가 넓게 나타나는 것이 특징이다. 또한 항균 펩티드에 대해 미생물이 내성을 획득하는 빈도가 매우 낮으므로 기존의 항생제를 대체할 수 있는 약제 개발의 새로운 분야로 떠오르고 있다.

### 종 류

자연계에서 발견되는 항균펩티드는 매우 다양하여

가까운 종이라 할지라도 다른 종의 동물에서는 같은 아미노산 서열을 갖은 것이 거의 발견되지 않는다. 항균펩티드의 다양한 일차구조에도 불구하고, 모든 활성상태의 항균펩티드는 소수성 아미노산으로 구성된 부위와 양이온을 띤 아미노산으로 구성된 부위를 함유한 양극성 구조를 기본 구조로 한다<sup>1)</sup>. Antimicrobial Sequences Database (AMSDb, <http://www.bbcm.univ.trieste.it/~tossi/antimic.html>)에 따르면 2002년 9월 7일 현재 754종의 항균

표 1. 이차구조에 따른 항균펩티드의 분류

Structure	Peptide	Sequence	Origin
$\alpha$ -helical	Cecropin A	KWKLFKKIEKVGONIRDGLLKAGPAVAVVGQATQIAKa	Silk moth
	Magainin 2	GIGKFLHSAKFKGKAFVGEIMNS	Frog
	Cermaseptin 1	ALWKTMLKKIGTMALHAGKAALGAAADTISQGTQ	Frog
	LL-37	LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	Human
	Buforin II	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	Vertebrate
Loop structure, with 1 disulfide bond	Bactenecin 1	RLCRIVVIRVCR	Cow
	Thanatin	GSKKPVPPIIYCNRRTGKQCRM	Insect
	Brevinin 1 T	VNPIIGVPKVLITKKC	Rana frogs
	Ranalexin	FLGGLIKIVPAMICAVTKKC	Rana frogs
	Ranateurin 1	SMLSVLKNLKGKVLGFGVACKINKQC	Rana frogs
Esculentin 1	GIFSKLGRKKIKNLLISGLKNVGKEVGMDDVVRTGIDIAGCKIKGEC	Rana frogs	
$\beta$ -sheet, with 2 disulfide bonds	Tachuplesin	RWC <sub>1</sub> FRVC <sub>2</sub> TFGIC <sub>2</sub> YFKC <sub>1</sub> Ra	Horseshoe Crab
	Androctonin	RSVC <sub>1</sub> FQILIC <sub>2</sub> RRRFGGC <sub>2</sub> YYKC <sub>1</sub> TNRPY	Scorpion
	Protegrin 1	RGGR <sub>1</sub> LC <sub>1</sub> YC <sub>2</sub> RRRFC <sub>2</sub> VC <sub>1</sub> VGRa	Pig
$\beta$ -sheet, with 3 disulfide bonds	$\alpha$ -defensin	DC <sub>1</sub> YC <sub>2</sub> RIPAC <sub>3</sub> AGERRYGTC <sub>2</sub> IYQGR <sub>1</sub> WFC <sub>3</sub> C <sub>1</sub>	Human
	$\beta$ -defensin	NPVSC <sub>1</sub> VRNK <sub>2</sub> GIC <sub>2</sub> VPIRC <sub>3</sub> PGSMKQIGTC <sub>2</sub> VGRAVKC <sub>1</sub> C <sub>3</sub> RKK	Cow
	$\theta$ -defensin	GFC <sub>1</sub> RC <sub>2</sub> LC <sub>3</sub> RRGVC <sub>3</sub> RC <sub>2</sub> IC <sub>1</sub> TR	Monkey
	Defensin	ATC <sub>1</sub> DL <sub>2</sub> LSGTGIINHSAC <sub>2</sub> AAHC <sub>3</sub> LLRGNRGGYC <sub>2</sub> NGKAVC <sub>3</sub> VC <sub>1</sub> RN	Insect
Thionin	TTC <sub>1</sub> C <sub>2</sub> PSIVARSNFNVC <sub>3</sub> RIPGTPEAIC <sub>3</sub> ATYTGC <sub>2</sub> IIPGATC <sub>1</sub> PGDIAN	Plant	
$\beta$ -sheet, with 4 disulfide bonds	Defensin	QKLC <sub>1</sub> QRPSGTWSGVC <sub>2</sub> GNNNAC <sub>3</sub> KNQC <sub>3</sub> IRLEKARHGSC <sub>3</sub> NYVFAHC <sub>3</sub> IC <sub>2</sub> YFPC <sub>1</sub>	Rat
	Drosomycin	DC <sub>1</sub> LSGRYKGPC <sub>2</sub> AVWDNETC <sub>3</sub> RRVC <sub>3</sub> KEEGRSSGHC <sub>2</sub> SPSLKC <sub>3</sub> WC <sub>2</sub> EGC <sub>1</sub>	Drosophila
	Hepcidin	DTHFPIC <sub>1</sub> IFC <sub>2</sub> C <sub>3</sub> GC <sub>3</sub> C <sub>1</sub> HRSKC <sub>2</sub> GMC <sub>3</sub> C <sub>2</sub> KT	Human
Linear, not $\alpha$ -helical	Bac 5	RFRPPPIRRPPIRPPFYPPFRPPIRPPPIRPPFRPPLGRPFa	Cow
	PR-39	RRRPRPPYLPRRPPPPFPRLPPIRPPGFPPFRFPa	Pig
	Indolicidin	ILPWKWPWWPWRa	Cow
	Apicaecin	GNNRPVYOPQPRPPHPRI	Honeybee
	Pyrrhocoricin	VDKGSYLPRPTPPRIYNRN	Insect
Histatin 5	DSHAKRHHGYKRKFHEKHHSHRGY	Human	

이황화 결합을 형성하는 cysteine 기가 숫자로 표시되었음. 카르복시 말단 amide는 a로 표시됨.  $\theta$ -defensin은 첫 번째와 마지막 아미노산기가 펩티드 결합으로 연결되어 있음.

## 중 설

표 2. 사람에서 발현되는 항균펩티드의 종류

명칭	크기 <sup>1</sup>	이차구조	발현조직	비고
Human $\beta$ defensin 1 (HBD-1)	36	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	kidney, plasma, mammary gland, urogenital tract, gingiva, salivary gland	
Human $\beta$ defensin 2 (HBD-2)	41	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	skin and respiratory tract, gingiva	
$\beta$ defensin-3	45	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	keratinocyte, tracheal epithelium, lung epithelial cell	
Brain natriuretic peptide (BNP-32)	32	loop with 1-disulfide bond	brain, atria	
Cationic Antimicrobial Protein 7A (CAP7A)	25	loop with 1-disulfide bond	neutrophils	Azurocidin 조각 (20-44)
CG1	26	linear	neutrophil, monocyte	Cathepsin G 조각 (230-255)
CGA	20	linear	neutrophil, monocyte	Cathepsin G 조각 (82-101)
CGB	22	linear	neutrophil, monocyte	Cathepsin G 조각 (137-158)
CGC	26	linear	neutrophil, monocyte	Cathepsin G 조각 (210-235)
Calcitermin (CTM)	15	$\alpha$ -helical	airway secretions	Calgranulin C 조각
Dermcidin (DCD-1)	47	?	sweat gland	
Neutrophil defensin 1 (HNP-1)	30	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	neutrophils, wound and blister fluid	Defensin precursor 조각
Neutrophil defensin 2 (HNP-2)	29	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	neutrophils, wound and blister fluid	Defensin precursor 조각
Neutrophil defensin 3 (HNP-3)	30	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	neutrophils, wound and blister fluid	Defensin precursor 조각
Neutrophil defensin 4 (HNP-4)	33	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	bone marrow	
Defensin 5 (DEF5)	35	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	intestine (Paneth cell)	
Defensin 6 (DEF6)	35	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	intestine (Paneth cell)	
Elafin	57	$\beta$ -sheet with 3-disulfide bond	keratinocyte	
Eosinophil granule major basic protein	117	?	promyelocyte, eosinophil	
Granulysin	130	?	placenta, natural killer and T-cell	
Hepcidin	25	$\beta$ -sheet with 4-disulfide bond	liver, heart, brain, lung, tonsil, trachea, salivary gland, prostate gland, adrenal gland, thyroid gland, urine	
Histatin 1 (HIS-1)	38	linear	parotid gland, saliva	
Histatin 3 (HIS-3)	32	linear	parotid gland, saliva	HIS-4부터 HIS-12의 전구체이기도 함.
HLT1	16	$\alpha$ -helical	milk	Lactoferrin 조각
HLT2	11	$\alpha$ -helical	milk	Lactoferrin 조각
Lactoferricin H	47	$\beta$ -sheet with 2-disulfide bond	mammary gland	Lactoferrin 조각 (1-47)
LL-37	39	$\alpha$ -helical	bone marrow, keratinocyte, wound fluid	neutrophil
Platelet Factor 4 peptide fragment	13	?	platelet	

<sup>1</sup> 활성펩티드의 아미노산 수임.

펩티드가 보고되어 있는데, 이들을 이차구조에 따라 대략 여섯 가지 종류로 분류할 수 있다 (표1).

첫 번째 그룹은  $\alpha$ -helix 형태를 지닌 펩티드로서, 누에나방에 있는 cecropin이나 개구리 피부에 발현

**중            설**

되는 magainins, 사람에서 발견된 LL-37 등이 해당된다<sup>2-4)</sup>. 이들은 세포막 속으로 들어가는 경우에만  $\alpha$ -helix 구조를 이루게 된다<sup>5)</sup>. 두 번째 그룹은 카르복시 말단 가까이에 한 개의 이황화 (disulfide) 결합으로 형성된 고리 구조 (loop structure) 를 붙여 양극성 구조를 형성하는데, 개구리 종 Rana의 피부에 있는 brevinin과 esculentin, ranalexin 등과 소의 호중구에서 추출된 bactenecin이 해당된다<sup>6-8)</sup>. 세 번째, 네 번째와 다섯 번째 그룹은 각각, 두 개에서 네 개의 이황화 결합에 의해 유지되는 anti-parallel  $\beta$ -sheet 구조 주변에 양이온기와 소수성기가 배치되어 있으며, 돼지에서 발견된 protegrin을 비롯하여 동물계에 다양하게 분포하는 defensin super family 등이 해당된다<sup>9,10)</sup>. 여섯 번째 그룹은 길게 연장된 선형 펩티드로서, 한두 가지 종류의 특정 아미노산을 풍부하게 함유하고 있는 것이 특징이다. Tryptophan이 풍부한 indolicidin과 proline, arginine이 풍부한 PR39 등이 여기에 속한다<sup>11,12)</sup>. 대부분의 다세포 동물은 몇 가지 다른 구조를 갖는 여러 개의 다양한 항균펩티드를 발현한다. 사람에서도 30여종의 항균펩티드가 발현되는 것으로 보고되어 있다 (표 2).

**발현분포 및 중요성**

일반적으로 항균펩티드는 상피조직 내 상피세포에 의해 발현되거나 순환하는 백혈구에 의해 상피조직으로 운반되는데, 항상 발현되는 것과 감염 또는 염증에 대해 반응하여 발현되는 것이 있다. 상피세포에는 다양한 종류의 항균펩티드가 존재하며, 이들이 세균에 대하여 기본적인 방어작용을 담당한다. 피부나 혀의 각화상피층은 상피의 방부제 역할을 하는 활성 펩티드를 함유하고 있고, 기도의 원주상피에서 분비되는 항균펩티드는 상피를 덮어 보호하는 막을 형성한다. 감염에 대한 방어작용에서 항균펩티드의 중요성은 낭성섬유증 (cystic fibrosis) 환자에서 쉽게 이해할 수 있다. 염소이온

통로 (Cl channel)인 cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator (CFTR)에 유전적 결함을 갖고 있는 낭성섬유증 환자에서는 기도표면액 (airway surface fluid)의 NaCl농도가 높아지고, 이에 따라 NaCl농도에 민감한 Human  $\beta$ -defensin-1 (HBD-1)의 활성이 떨어짐으로써, 호흡기가 만성감염에 시달리게 되고 이로 인한 조직 파괴가 나타나게 된다<sup>13)</sup>.

척추류의 피부와 기도, 혀의 상피가 세균과 접촉한 후에는 항균펩티드의 양이 매우 증가하는 것을 볼 수 있는데, 이는 이들 조직이 감염에 대해 저항하는 것을 보여준다<sup>14)</sup>. 이들 중에서 defensin은 그람 양성균과 그람 음성균, 곰팡이에 모두 효과가 있다고 보고되었으며 매우 다양한 조직에서 발현된다. 사람의  $\alpha$ -defensin은 주로 호중구에서 합성되어, 염증 부위로 방출된다<sup>15)</sup>. 사람의 HBD-1은 처음에 혈장에서 발견되었으며, 주로 비뇨생식기의 상피에서 생산되고, 췌장, 신장, 기도상피, 태반, 치은상피, 타액선 등에서 발현된다<sup>16)</sup>. 반면에 사람의  $\beta$ -defensin-2 (HBD-2)는 처음에 건선 환자의 피부에서 추출되었으며, 피부와 폐, 기관에서 주로 발현되고, 신장이나 자궁, 타액선에서는 매우 소량이 발현된다고 한다<sup>17)</sup>.

위장관에서는 장관세포 (enterocyte)와 파네스세포 (Paneth cell)가 항균펩티드를 생산한다. 장관세포는 항균펩티드를 생산하여 표면으로 분비하거나 직장에서의 같이 세포와 연관된 형태로 상피층에 보유하기도 하는 반면에, 파네스세포는 장의 소낭선으로  $\alpha$ -defensin을 다량 분비하여 위장관으로 흘러 보낸다<sup>18,19)</sup>. 이러한 항균펩티드는 위장관 건강에 크게 기여하는데, Shigella에 의한 설사병 환자의 경우 장관세포에 의한 HBD-1과 LL-37의 합성이 매우 감소되었다가 질병의 회복과 함께 다시 원상으로 복구하는 것을 볼 수 있다<sup>20)</sup>. 또한, 쥐의 파네스 세포에서  $\alpha$ -defensin을 활성화하는 단백질 분해효소가 결핍된 생쥐는 투여된 Salmonella 균에 쉽게 감염되는 것을 볼 수 있다<sup>21)</sup>.

항균펩티드는 자연면역계의 한 요소로 미생물에 대한 일차적 방어수단으로 작용할 뿐 아니라 자연 면역반응과 적응면역반응 (adaptive immune response)을 조절하는 조절인자로도 작용한다. LL-37은 세균물질에 의한 대식세포 활성화를 억제함으로써 염증반응에 동반되는 조직손상을 제한하고<sup>22)</sup>, 호중구와 단핵구, T 림프구에 대한 화학주성물질 (chemoattractant)로도 작용한다<sup>23)</sup>. 호중구의  $\alpha$ -defensin은 비감작 T 림프구 (naive T cell)와 미성숙 수지상세포 (dendritic cell)를 유인하여, 항원과 같이 투여했을 때 항원특이성 면역반응을 증가시킨다<sup>24)</sup>. 그밖에도 상피의  $\beta$ -defensin인 HBD-1과 HBD-2, HBD-3 역시 화학주성물질로 작용하는데, 특히 HBD-2는 미성숙 수지상세포와 함께 기억T 림프구 (memory T cell)를 유인한다<sup>24)</sup>.

### 작용기전

항균펩티드의 항균작용은 원핵세포와 진핵세포의 세포막 구조가 서로 다르기 때문에 가능한 것으로 알려져 있다. 원핵세포인 세균의 세포막은 음전하를 띤 인지질 머리군 (phospholipid headgroup)이 바깥쪽에 많이 분포하고 있어 항균펩티드와의 소수성 (hydrophobic) 및 정전기 (electrostatic) 상호작용으로 강한 결합력을 보인다. 반면 진핵세포의 세포막은 음전하를 띤 머리군은 세포질에 면한 안쪽에만 존재하고 세포막 바깥쪽은 전하가 없는 지질로 구성되어, 항균펩티드와의 결합이 소수성 상호작용에만 의존하므로 결합력이 약하게 된다<sup>25)</sup>. 또한 세포막에 콜레스테롤이 존재하면 지질 이중막이 더 견고해지거나 콜레스테롤과 펩티드 사이의 상호작용에 의해 항균펩티드의 활성이 감소되는데 진핵세포의 세포막에는 콜레스테롤이 있는 반면 세균 세포막에는 없다.

항균펩티드의 양극성, 전하, 이차구조가 활성에 중요한 역할을 한다. Protegrin에서  $\beta$ -sheet의 존재는 protegrin 구조의 안정에 중심역할을 하여, 선형

구조로 변형된 유도체는 활성의 감소를 보였다. 소수성 아미노산을 극성 아미노산으로 치환하거나 양전하를 감소시키는 아미노산 치환 역시 활성의 감소를 초래하였다<sup>26)</sup>. 또한 환형 펩티드 (cyclic peptide) 구조를 갖는 항균펩티드의 선형 유도체 역시 활성의 감소를 보였다<sup>27)</sup>.

항균펩티드의 작용기전에 대해서는 많은 가설이 제기되어 왔는데, 최근에 제기된 Shai-Matsuzaki-Huang (SMH) 모델이 세포막과 펩티드가 상호 작용하여 지질성분이 움직이면서 세포막 구조의 변화가 오는 과정을 비교적 잘 설명하고 있다<sup>1)</sup>. SMH 모델에 의하면, 먼저 세포막의 외층에 펩티드가 결합하여 세포막에 끼어들면서 외층이 얇아지고 이중막 구조에 긴장이 발생하며, 그 후 세포막에 일시적으로 구멍이 형성되고 지방질과 펩티드가 막의 내층으로 이동하는데, 경우에 따라서는 펩티드가 세포 내 목표물로 확산되기도 하지만 대부분의 경우 세포막이 무너지면서 파괴된다고 설명한다.

### 내 성

세균의 기존 항생제에 대한 내성은 염색체 변이나 내성유전자의 획득에 의해서 생긴다. 내성을 획득한 세균은 효소에 의해 항생제를 불활성화하거나, 항생제의 표적이 되는 세균 물질을 변화시키거나, 항생제의 세포막 투과성을 변화시키거나, 세포 밖으로 항생제를 유출한다. 이렇게 세균은 기존의 항생제에 대해 내성기전을 지니고 있지만 항균펩티드에 대해서는 내성을 발현하기가 어렵다. 항균펩티드는 세포막을 표적으로 하기 때문에 표적이 되는 물질을 변화시킴으로써 내성을 획득하려면 지질의 구성과 배열을 바꾸어 세포막을 다시 만들어야 하는데, 이는 아마도 대부분의 미생물에게 비경제적인 방법일 것이다. 또한 대부분의 항균펩티드는 단백질분해효소의 인식부위로 사용될 독특한 공통아미노산서열 (consensus sequence)이 없어서 선택적으로 파괴하기가 어려울 뿐 아니라, 다세포

생물은 서로 다른 구조를 가진 다양한 종류의 펩티드로 세균을 공격하므로, 세균으로서는 항균펩티드를 파괴하는 효소를 만들어 내성을 획득하기도 쉽지 않다. 그러나, *Morganella*와 *Serratia*에 속하는 세균종은 펩티드의 결합부위를 제공하는 산성 지질의 밀도가 감소된 외막을 만듦으로써 항균펩티드에 내성을 보이기도 하고, *Porphyromonas gingivalis*와 *Bacillus thuringensis* 같은 일부 세균은 항균펩티드를 파괴하는 단백질 분해효소를 분비하기도 한다.<sup>28)</sup>

### 구강 내 항균펩티드의 발현 및 구강질환과의 연관성

구강조직은 끊임없이 다양한 종류의 세균에 노출되어 있으며, 이들 세균에 의한 감염이나 질환이 발생할 가능성이 항상 존재한다. 항균펩티드는 초기 방어기능을 담당하며, 구강영역의 질환과 관련된 항균펩티드의 역할에 관한 연구가 최근에 많은 관심을 받고 있는데, 특히 defensin에 대한 보고가 많이 이루어지고 있다. 구강 내에서 항균펩티드를 발현되는 부위는 구강점막, 혀, 치은, 구강저를 포함한 상피조직, 결합조직에 존재하는 혈구세포, 그리고 타액선이 있다. 항균펩티드의 구강조직 내 분포를 부위별로 요약하면, 치은상피 조직에서는 HBD-1과 HBD-2, 그리고 LL-37이 발현되며, 타액선에서는 HBD-1과 histatin이, 타액에서는 HNP-1과 histatin이 발현 분포한다.

치은조직에서 HBD-1과 HBD-2는 치은변연부(marginal gingiva)나 치은정(gingival crest) 상피의 상부 층에서 주로 발견되며 접합상피(junctional epithelium)에서는 발견되지 않는 반면에, HNP와 LL-37은 열구상피나 접합상피 부위의 다형핵구에서 발견된다. 이와 같은 발현 부위의 차이로 미루어 보아 각각의 항균펩티드가 구강조직의 다양한 부위에서 서로 다른 기능을 할 것으로 추정할 수 있다.

$\beta$ -defensin들은 치아표면에 있는 치태세균에 가장 잘 노출되는 치은변연부나 치은정 중층상피(stratified epithelium)의 분화가 잘된 세포에서 주로 발견되는데, 이는 중층상피 방어막의 형성과 관련지어 생각할 수 있다. 구강내 중층편평상피(stratified squamous epithelium)는 물리적인 손상이나 수분손실에 대한 방어막으로서 적합한 구조를 가졌을 뿐 만 아니라,  $\beta$ -defensin을 합성함으로써 구강내 병원균에 대한 일차적인 방어 기능을 잘 수행할 수 있을 것으로 여겨진다<sup>29)</sup>. HBD-1은 타액선과 치은상피 등에서 발현되고, 정상치은조직과 염증성 치은조직에서 모두 유사한 발현양상을 보인다<sup>30)</sup>. HBD-2는 타액선에서 매우 소량이 발현되며, 염증의 유무에 관계없이 발현되는 HBD-1과는 달리 염증성 자극에 의해 치은에서의 발현량이 조절된다. 치은조직이 정상인 사람의 치은상피세포배양에서 phorbol myristate acetate나 구강내 상주균인 *Fusobacterium nucleatum*에 의해 HBD-2 mRNA의 발현이 유도되었으나, 자극을 받지 않은 경우와 병원성 세균인 *P. gingivalis*에 의해서는 mRNA의 발현이 유도되지 않았다. 즉, 구강 상피세포에서 *F. nucleatum*과 같은 구강내 상주균이나 염증매개물질은 HBD-2의 생산을 유도하여 조직의 방어작용에 기여하나, 치주질환 원인균 중의 하나인 *P. gingivalis*는 HBD-2의 생산을 유도하지 않음으로써 자연면역반응을 피할 수 있는 것으로 보아 치주병의 발생기전과 긴밀한 연관이 있는 것으로 유추할 수 있다<sup>31)</sup>.

$\beta$ -defensin에 비해  $\alpha$ -defensin들(HNP1~3)과 LL-37은 열구상피나 접합상피 부위의 다형핵구에서 발현된다. 이 부위는 비교적 미분화된 상피로서 세포간 간격이 넓어 세균의 침입경로가 되기도 하지만 동시에 호중구가 감염에 대한 반응으로 치은 열구로 이동하는 경로가 되기도 하며, 이곳에서  $\alpha$ -defensin(HNP1~3)과 LL-37이 호중구를 통해 구강조직을 보호하는 작용을 할 것으로 기대가 된다<sup>32)</sup>. 이중에서 사람의 HNP-1은 매우 낮은 농도에

서도 *Staphylococcus aureus*와 *E. coli*와 같은 세균과 곰팡이, 바이러스 등에 항균효과가 있는 것으로 알려져 있다.

타액 내 HNP-1의 평균농도는 건강한 사람에서보다 구강편평태선 (oral lichen planus)과 백반증 (leukoplakia), 철분부족에 의한 설염 (glossitis) 등 다양한 구강염증 환자에서 더 높게 나타나며, 구강염증 환자의 치료 후에는 건강한 사람의 타액에서의 농도와 유사한 농도를 보였다. 따라서, 타액에 있는 HNP-1을 구강질환과 연관된 염증의 지표로 사용할 수도 있다<sup>33,34)</sup>. 한편, 다양한 종류의 악낭종액 (jaw cyst fluid)에서도 매우 고농도의 HNP-1이 검출되었는데, 낭종액에서 HNP-1이 어떤 역할을 하는지는 아직 분명치 않다<sup>35)</sup>.

건강한 협측상피에는 HBD-2가 약하게 발현되고 HNP는 발현되지 않으나, 구강 칸디다증 (oral candidiasis) 환자의 협측상피에서는 HBD-2의 발현이 매우 증가하며 고유층 (lamina propria)의 호중구에서 HNP 발현을 볼 수 있는 것으로 보아, 곰팡이에 의한 협측 상피 국소감염에서 defensin이 염증에 대하여 이원적인 보호작용을 하는 것으로 보인다<sup>36)</sup>.

이하선과 악하선 및 설하선 타액으로 분비되는 많은 단백질 중에서 histatin family는 구강 건강에 중요한 역할을 한다. Histatin family의 주요 일원은 HIS-1, -3, -5로 각각 38, 32, 24개의 아미노산으로 이루어져 있다. 최근, 구강 내 상주균으로 *Candida albicans*를 갖고 있는 건강한 사람에 비해 *C. albicans*를 갖고 있지 않은 사람은 타액 내 histatin 농도가 훨씬 높은 것으로 보고되었다<sup>37)</sup>. 따라서, histatin이 칸디다증 예방에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다<sup>38)</sup>.

위에서 살펴본 바와 같이 구강영역에 관계되는 항균펩티드에 대한 연구가 활발해지고 있지만, 다양한 구강질환, 특히 주요 구강질환인 치주염과 항균펩티드의 연관성에 대해 보다 체계적인 연구가 요구되고 있다. 또한, 구강내 다양한 상주균 및 병

원균에 대한 항균펩티드의 항균효과도 체계적으로 연구될 필요가 있다.

### 항균펩티드의 이용 및 앞으로의 전망

현재 사용되고 있는 항생제에 대한 내성이 갈수록 증가하고 있기 때문에 이러한 문제를 해결할 수 있는 새로운 약제 개발이 필요한 실정이다. 항균펩티드는 내성의 발생 빈도가 낮을 뿐 아니라 기존 항생제 내성균에 대해서도 효과적으로 작용을 하며 광범위한 미생물에 대해 효과가 있기 때문에 새로운 약제로서 그 전망이 밝다고 하겠다.

Protegrin은 1993년 돼지의 호중구에서 처음 추출된 cathelicidin 계통의 항균펩티드로서 그람양성균과 그람음성균, 효모균 등에 효과가 있으며, protegrin의 합성 유도체인 IB-367은 살균작용이 빠르며 타액에서도 충분히 강력하고 넓은 작용 범위를 지니므로 Intrabiotics사에서 항암치료에 의하여 야기된 구강 점막염의 예방 및 치료제로 개발 중이며, 점막염 치료를 위한 세척제와 호흡감염치료를 위한 연무질액, 폐렴치료를 위한 겔의 형태로 상품화하고 있다<sup>39-41)</sup>.

Histatin은 기회감염균인 *C. albicans*나 유년기 치주염의 발생과 관계가 있는 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Clostridium histolyticum*에 대해 항균작용을 하며, amphotericin B와 함께 사용하면 상승작용이 있는 것으로 알려져 있다<sup>42-44)</sup>. P113은 HIS-5의 24개 아미노산기 중에서 12개 아미노산을 함유하는 펩티드로서 칸디다균, 치태, 치은염에 대한 억제효과가 있어서 Demegen사에서 치은염에 적용하기 위한 구강세척제로 개발 중이며, 구강 칸디다증의 치료제로서의 가능성도 논의되고 있다<sup>45,46)</sup>. 또한 P-113D는 낭성섬유증(cystic fibrosis)이 있을 때 자주 심각한 감염을 유도하는 *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, 그리고 *Haemophilus influenzae*에 대해 항균 효과가 있으며 환자의 가래에서도 활성을 유지하므로 낭성섬유증 환자의 흡입

용 치료제로서의 가능성이 보고되고 있다<sup>47)</sup>.

MUC7 D1은 사람의 타액에 존재하는 저분자량 mucin의 domain 1로서 아미노 말단에 HIS-5와 53% 유사성을 보이는 15개 아미노산을 함유하고 있으며, *C. albicans*와 *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*과 amphotericin B에 대한 내성균을 포함한 넓은 항진균성을 지녔다. 조직에 대한 독성이 낮고 HIS-5에 비해 타액이나 혈청 내에서 안정성이 있으므로 면역결핍성 환자와 관련된 내성 진균의 치료제나 타액선 기능부전 환자를 위한 인공타액의 성분으로 가능성이 있다고 하겠다<sup>48,49)</sup>.

이외에도 magainin 유사물질인 pexiganan이 당

노성 발 감염에 국소적으로 사용하기 위해 개발되었다<sup>50)</sup>.

이와 같이 현재 임상적으로 사용하기 위해 개발되고 있는 항균펩티드는 비교적 안전하게 적용할 수 있는 국소도포제가 대부분이다. 전신적으로 사용될 경우에는 작용부위에 도달하기 전에 쉽게 파괴되므로 다량의 투약이 필요하게 되어 독성이 우려된다. 따라서 전신적인 투여를 위해선 효율적인 전달 방법의 개발이 요구되고 있다. 또한 펩티드합성에 의한 생산법보다는 재조합단백질로 생산하여 생산단가를 낮추는 노력이 필요하다. 그러나 이러한 몇 가지 장애에도 불구하고 차세대 항생제로서 항균펩티드는 주목받을 가치가 있다.

참 고 문 헌

- Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms, *Nature* 2002;415: 389-395
- Boman HG. Cecropins: antibacterial peptides from insects and pigs. In: Phylogenetic perspectives in immunity: the insects-host defense. Hoffman J, Natori S, Janeway C, editors Austin TX, Landes Biomed 1994;24-37
- Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor, *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5449-5453
- Agerberth B, Gunne H, Odeberg J, Kogner P, Boman HG, Gudmundsson GH. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis, *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:195-199
- Bechinger B, Zasloff M, Opella SJ. Structure and orientation of the antibiotic peptide magainin in membranes by solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Protein Sci* 1993;2:2077-2084
- Morikawa N, Hagiwara K, Nakajima T. Brevinin-1 and -2, unique antimicrobial peptides from the skin of the frog, *Rana brevipoda porsa*, *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:184-190
- Simmaco M, Mignogna G, Barra D, Bossa F. Antimicrobial peptides from skin secretions of *Rana esculenta*. Molecular cloning of cDNAs encoding esculentin and brevinins and isolation of new active peptides, *J Biol Chem* 1994;269(16):11956-11961
- Romeo D, Skerlavaj B, Bolognesi M, Gennaro R. Structure and bactericidal activity of an antibiotic dodecapeptide purified from bovine neutrophils, *J Biol Chem* 1988; 263:9573-9575
- Diamond G, Zasloff M, Eck H, et al. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA, *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3952-3956
- McCray PB Jr, Bentley L. Human airway epithelia express a beta-defensin, *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:343-349
- Selsted ME, Novotny MJ, Morris WL, et al. Indolicidin, a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils, *J Biol Chem* 1992;267:4292-4295
- Agerberth B, Lee JY, Bergman T, et al. Amino acid sequence of PR-39. Isolation from pig intestine of a new member of the family of proline-arginine-rich antibacterial peptides, *Eur J Biochem* 1991;202:849-854
- Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, et al. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic



참 고 문 헌

- fibrosis, *Cell* 1997;88: 553-560
14. Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zasloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation, *Science* 1995;267:1645-1648
  15. Ganz T, Weiss J. Antimicrobial peptides of phagocytes and epithelia, *Semin Hematol* 1997;34:343-354
  16. Bensch KW, Raida M, Magert HJ, et al. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma, *FEBS Lett* 1995;368:331-335
  17. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin, *Nature* 1997;387:861
  18. Ouellette AJ, Bevins CL. Paneth cell defensins and innate immunity of the small bowel, *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:43-50
  19. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, et al. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria, *Nat Immunol* 2000;1:113-118
  20. Islam D, Bandholtz L, Nilsson J, et al. Downregulation of bactericidal peptides in enteric infections: a novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator, *Nat Med* 2001;7:180-185
  21. Wilson CL. Regulation of intestinal  $\alpha$ -defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense, *Science* 1999;286:113-117
  22. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses, *J Immunol* 2002;169: 3883-3891
  23. Yang D, Chen Q, Chertov O, Oppenheim JJ. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells, *J Leukoc Biol* 2000;68:9-14
  24. Chertov O, Yang D, Howard OM, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses, *Immunol Rev* 2000;177:68-78
  25. Matsuzaki K. Why and how are peptide-lipid interactions utilized for self-defense? Magainins and tachyplesins as archetypes, *Biochim Biophys Acta* 1999;1462(1-2):1-10
  26. Chen J, Falla TJ, Liu H, et al. Development of protegrins for the treatment and prevention of oral mucositis: structure-activity relationships of synthetic protegrin analogues, *Biopolymers* 2000;55:88-98
  27. Fernandez-Lopez S, Kim HS, Choi EC, et al. Antibacterial agents based on the cyclic D, L- $\alpha$ -peptide architecture, *Nature* 2001;412:452-455
  28. Boman HG, Hultmark D. Cell free immunity in insects, *Ann Rev Microbiol* 1987;41: 103-123
  29. Dale BA, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, et al. Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva, *Periodontal Res* 2001;36:285-294
  30. Krisanaprakornkit S, Weinberg A, Perez CN, Dale BA. Expression of the peptide antibiotic human beta-defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue, *Infect Immun* 1998;66:4222-4228
  31. Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Weinberg A, et al. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier, *Infect Immun* 2000;68:2907-2915
  32. Tonetti MS. Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration, *J Periodontal Res* 1997;32:104-109
  33. Mizukawa N, Sugiyama K, Ueno T, et al. Levels of human defensin-1, an antimicrobial peptide, in saliva of patients with oral inflammation, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:539-543
  34. Mizukawa N, Sugiyama K, Ueno T, et al. Defensin-1, an antimicrobial peptide present in the saliva of patients with oral diseases, *Oral Dis* 1999;5:139-142
  35. Mizukawa N, Sugiyama K, Ueno T, et al. Detection of human alpha-defensin-1, an antimicrobial peptide, in the fluid of jaw cysts, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:78-81
  36. Sawaki K, Mizukawa N, Yamaai T, et al. Immunohistochemical study on expression of alpha-defensin and beta-defensin-2 in human buccal epithelia with candidiasis, *Oral Dis* 2002;8:37-41

참 고 문 헌

37. Jainkittivong A, Johnson DA, Yeh CK. The relationship between salivary histatin levels and oral yeast carriage, *Oral Microbiol Immunol* 1998;13:181-187
38. Oppenheim FG, Xu T, McMillian FM. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure, and fungistatic effects on *Candida albicans*, *J Biol Chem* 1988;263:7472-7477
39. Loury D, Embree JR, Steinberg DA, et al. Effect of local application of the antimicrobial peptide IB-367 on the incidence and severity of oral mucositis in hamsters, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:544-551
40. Mosca DA, Hurst MA, So W, et al. IB-367, a protegrin peptide with in vitro and in vivo activities against the microflora associated with oral mucositis, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1803-1808
41. Chen J, Falla TJ, Liu H, et al. Development of protegrins for the treatment and prevention of oral mucositis: structure-activity relationships of synthetic protegrin analogues, *Biopolymers* 2000;55:88-98
42. Baev D, Li XS, Dong J, et al. Human salivary histatin 5 causes disordered volume regulation and cell cycle arrest in *Candida albicans*, *Infect Immun* 2002;70:4777-4784
43. Murakami Y, Xu T, Helmerhorst EJ, et al. Inhibitory effect of synthetic histatin 5 on leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:143-149
44. van't Hof W, Reijnders IM, Helmerhorst EJ, et al. Synergistic effects of low doses of histatin 5 and its analogues on amphotericin B anti-mycotic activity, *Antonie Van Leeuwenhoek* 2000;78:163-169
45. Van Dyke T, Paquette D, Grossi S, et al. Clinical and microbial evaluation of a histatin-containing mouthrinse in humans with experimental gingivitis: a phase-2 multi-center study, *Clin Periodontol* 2002;29:168-176
46. Rothstein DM, Spacciapoli P, Tran LT, et al. Anticandida activity is retained in P-113, a 12-amino-acid fragment of histatin 5, *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ;45:1367-1373
47. Sajjan US, Tran LT, Sole N, et al. P-113D, an antimicrobial peptide active against *Pseudomonas aeruginosa*, retains activity in the presence of sputum from cystic fibrosis patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3437-3444
48. Situ H, Bobek LA. In vitro assessment of antifungal therapeutic potential of salivary histatin-5, two variants of histatin-5, and salivary mucin (MUC7) domain 1, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1485-1493
49. Satyanarayana J, Situ H, Narasimhamurthy S, et al. Divergent solid-phase synthesis and candidacidal activity of MUC7 D1, a 51-residue histidine-rich N-terminal domain of human salivary mucin MUC7, *J Pept Res* 2000;56:275-282
50. Ge Y, MacDonald D, Henry MM, et al. In vitro susceptibility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999 ; 35:45-53