



## 흙 곰팡이에서 새로운 간암 억제 물질 발견했다

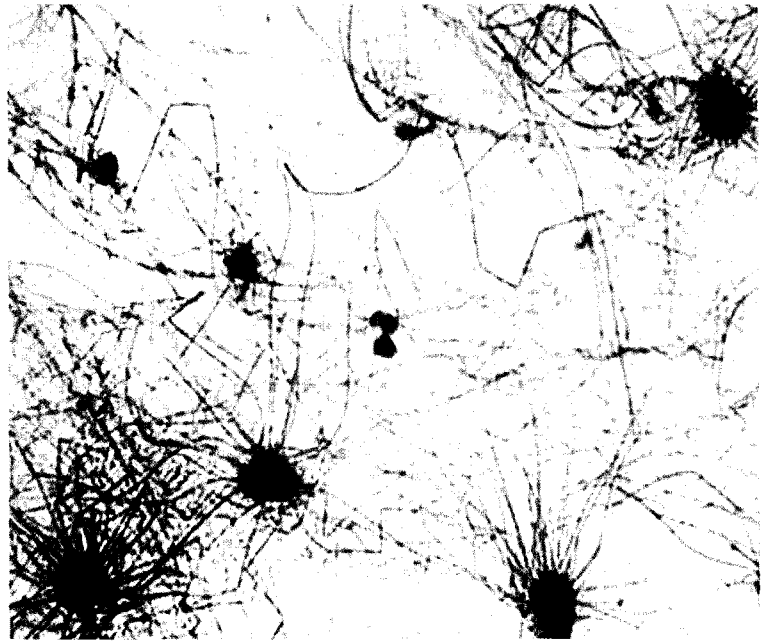
**흙**에는 세균이나 곰팡이 같은 미생물들이 수없이 서식하고 있다. 이들은 흙 속에 포함된 유기물질들을 먹고 살며 빠른 속도로 증식을 한다. 그러나 미생물들이 끝없이 증식할 수는 없다. 이들이 섭취할 영양분이 고갈되기 때문이다. 이때부터는 전쟁이다. 주변에 서식하는 다른 미생물들의 공격을 피해야 하며 상대를 꼼짝 못하게 만들 공격을 가해야 한다. 겉으로 보기에 별일 없을 것 같은 흙이지만, 사실상 치열한 전투가 벌어지고 있는 것이다.

### 곰팡이에서 분비되는 항생물질

미생물들이 분비하여 상대를 제압하는 물질을 '항생' 물질이라 부른다. 1930년대부터 지금까지 80년 동안 수많은 사람들의 생명을 구한 페니실린은 '페니실리움'이란 곰팡이가 주변 세균들을 죽이기 위해 분비하는 항생물질이다. 그 후로 과학자들은 여러 종의 미생물들로부터 다양한 항생물질들을 분리하여 인간의 질병 치료에 이용하였다. 근자에 고지혈증 치료제가 가장 많이 사용되는 '스타틴'계 약물도 '아스펠지루스' 곰팡이에서 발견되었다. 이번 연구에서 사용한 케토신도 '케토미니움'이란 곰팡이에서 분비되는 항생물질이다.

20세기 중반에 새로운 약물을 찾기 위해 과학자들은 여러 미생물들의 속을 뒤졌고 그 결과 다양한 형태의 대사물질을 발견하였다. 그 중에 실제 약물로 개발된 성공사례도 많았지만, 대부분의 미생물 물질은 효능이 없거나 독성이 강해 사장되었다. 이러한 연구의 일환으로 1970년에 케토신이란 물질이 발견되었다. 비록 케토신이 배양접시에 키운 세균들의 증식을 억제하는 항생효과가 있지만, 더 좋은 다른 항생제들에 밀려 35년 동안 빛을 보지 못하였다.

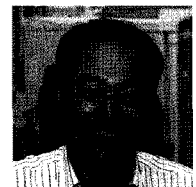
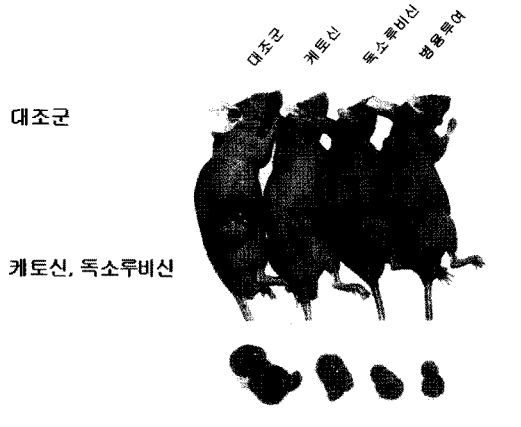
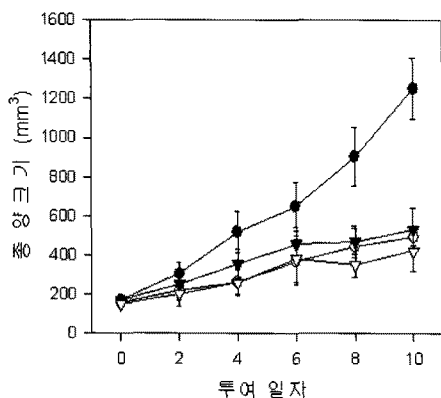
2005년에 대대적인 약물검색 실험에서 케토신이 히스톤 메틸화 효소인 SU(VAR)3-9와 G9a의 작용을 억제한다는 것이 발견되면서 세상의



▶▶ 케토미니움 곰팡이

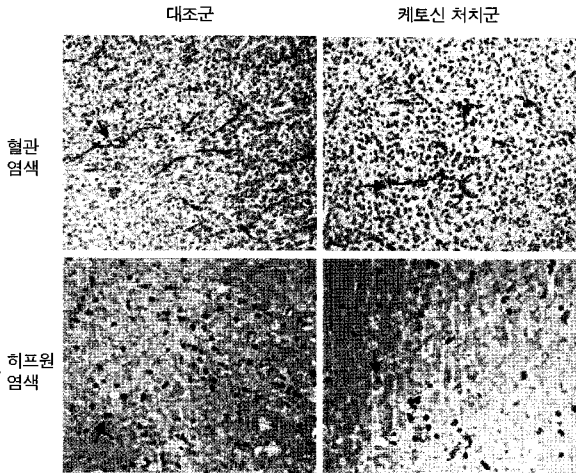
주목을 받게 되었다. 히스톤은 유전자(DNA)를 감싸고 있는 단백질로 메틸화 효소에 의해 히스톤에 메틸기가 결합하면 유전자 발현이 조절된다. 따라서 케토신이 히스톤 메틸화를 억제하여 암 억제 유전자를 발현시킨다면 항암작용이 있을 것이라는 기대를 가지게 되었다. 이러한 가능성이 2007년 증명되었다. 다발성 골수종은 일종의 혈액암으로 기존의 항암제로는 치료가 잘 되지 않아 새로운 치료제 개발이 시급하다. 실험 연구에서 케토신이 다발성 골수종

케토신의 간암억제효과

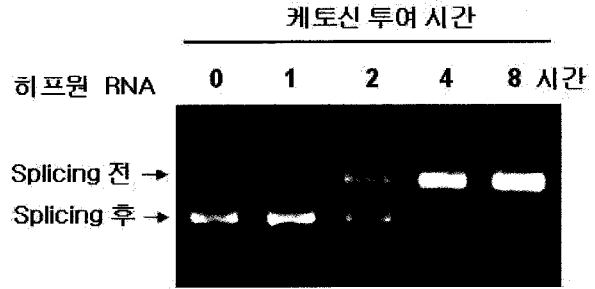


글 박종완 서울대학교  
의과대학 교수  
parkjw@snu.ac.kr  
글쓴이는 서울대학교 의과  
대학 의학과 졸업 후 동대  
학원에서 석사·박사학위  
를 받았다. 현재 서울대학  
교 허혈저산소질환연구소  
소장 등을 겸임하고 있다.

혈관 분포 및 히프원 발현



히프원 RNA splicing



암세포의 증식을 억제함이 밝혀져 케토신이 항암제로서 화려하게 귀환하였다.

그러나 외국에 비해 국내에서는 다발성 골수종의 발병률이 높지 않다. 우리나라에는 위암, 간암, 유방암, 자궁암, 대장암, 폐암 등이 많기 때문에 이러한 고형암 치료제 개발이 더 절실하다. 연구팀은 주로 간암을 연구해 왔기 때문에 '케토신이 간암세포에도 작용하지 않을까?'라는 단순한 호기심에서 연구를 시작하였다.

케토신, 혈관신생 멈추게 해 암 성장 억제

간암세포를 면역결핍 마우스의 옆구리에 이식하고 2~3주간 기다리면 간암 덩어리가 보이기 시작한다. 이때부터 케토신을 주사하여 간암 성장을 추적한 결과, 케토신은 기대 이상으로 간암 성장을 둔화시켰다. 그리고 기존 항암제인 독소루비신에 비해 그 효과가 뒤지지 않았으며, 독소루비신에 비해 케토신은 일반 독성이 훨씬 적었다. 케토신의 항암 작용기전을 조사하기 위해 암조직을 현미경으로 관찰하였다. 그러나 예상과 달리 간암세포의 괴사는 관찰되지 않았다. 즉, 케토신이 간암세포를 직접 죽이지는 않았다는 것이다. 그럼 어떻게 암 성장이 억제되었을까?

암이 덩어리져서 크기 위해서는 새로운 혈관이 암덩어리 속으로 들어와야 한다. 이를 '혈관신생'이라 한다. 암세포는 성장속도가 빠르므로 정상세포보다 더 많은 산소와 영양분

을 필요로 하고, 혈관신생을 통해 이를 해결한다. 만일 혈관신생이 멈추게 되면 암세포는 성장을 멈추고 서서히 사멸하게 된다. 실제로 암의 혈관신생을 억제하는 약물이 개발되고 있고, 암환자 치료에도 최근 사용하고 있다. 이 점에 착안하여 혈관을 염색하여 관찰한 결과, 케토신을 투여한 암조직에는 혈관이 제대로 발달되지 않았다는 것을 확인하였다. 다음에는 케토신의 암혈관 형성 억제 기전에 대한 궁금증이 생겼다.

혈액이 부족한 조직에는 산소가 부족하고, 저산소는 새로운 혈관을 만들도록 세포를 자극한다. 암은 성장속도가 매우 빠르고 산소를 많이 소모하므로 항상 저산소 상태에 빠지게 된다. 의사가 진단할 수 있을 정도 크기의 암덩어리 속에는 반드시 저산소 부위를 가진다. 저산소 상태에서 암세포는 히프원(HIF-1) 단백질을 만들고, 히프원은 80종의 저산소 적응 단백질을 발현시켜 암세포 생존을 돕는다. 즉, 히프원은 저산소 환경에서 암이 생존하는 과정의 지휘자 역할을 한다. 히프원에 의해 증가하는 단백질들은 혈관신생, 에너지 대사 변화, 산성화 교정, 세포 생존 및 이동 등을 유도하여 암이 지속적으로 성장하고 다른 장기로 전이할 수 있게 한다. 따라서 저산소와 히프원은 암을 악성화시키는 축을 이룬다.

항암제 콕테일에 들어갈 훌륭한 재료(?)

연구팀은 케토신이 혈관신생을 억제하는 기전으로 '케토신이 저산소-히프원이란 악의 축을 끊어버리지 않을까?'라는 생각을 실험적으로 검증하였다. 우선, 케토신에 의해 암조직의 히프원이 사라지는 것을 관찰하였다. 또한 히프원을

가진 암에서만 케토신이 항암작용을 발휘할 수 있다는 것도 증명하였다. 다음 연구에서는 케토신이 히프원을 억제하는 기전을 조사하였다.

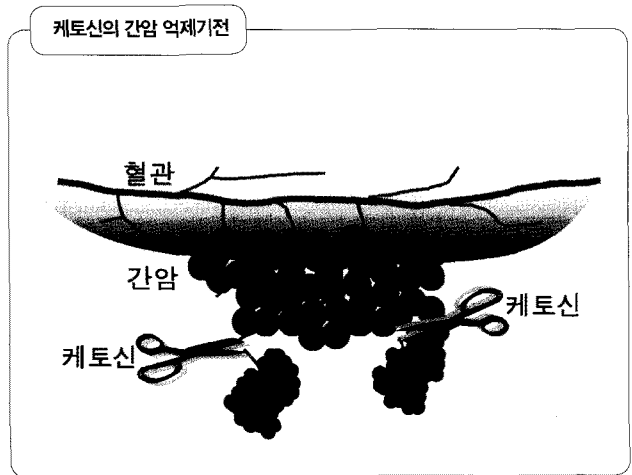
세포 내에서 모든 단백질들은 다음의 과정을 거쳐 만들어진다. 유전자(DNA)에서 RNA가 전사되어 만들어지고, RNA는 가공되어 전령RNA(mRNA)로 바뀐다. 이 때 불필요한 RNA 토막들은 잘라져 제거되고 단백질 합성에 필요한 부분만 남는다. 이를 'RNA 스플라이싱'이라 한다. 전령RNA는 핵 밖으로 나와 리보솜과 결합하고, 리보솜은 전령RNA의 배열에 맞추어 아미노산을 순차적으로 연결시켜 단백질을 만든다. 케토신은 히프원 RNA의 스플라이싱을 억제하여 mRNA 생성을 억제함으로써 히프원 단백질 생성을 차단한다.

1995년에 히프원이 처음 발견되었고, 1998년부터 히프원이 암치료에 좋은 표적이라 여겨져 왔으며, 지난 10년간 여러 히프원 억제제들이 보고된 바 있다. 그러나 히프원의 RNA 스플라이싱을 억제하는 약물은 케토신이 처음이다. 기존의 약물과 다른 기전을 가지는 신약은 많은 장점을 가진다. 암의 약물치료에 있어 가장 큰 걸림돌은 완벽한 효과를 가지는 항암제가 없으며, 암세포가 항암제에 대한 내성을 획득하여 재발을 일으킨다는 것이다. 이 때문에 단일 항암제를 투여하기보다는 여러 항암제를 섞어서 투여하는 '카테일' 치료를 하게 된다. 이 때 서로 다른 기전의 약물들을 섞어야 시너지효과를 기대할 수 있다. 이러한 측면에서 보면, 새로운 기전을 가지는 케토신은 항암제 카테일에 들어갈 수 있는 훌륭한 재료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

### 암 종류에 따라 케토신 효능 달라

그러나 히프원을 억제하는 암치료 방법의 안전성에 대해 논란이 있다. 히프원은 적혈구 생성 호르몬인 EPO(에리트로포이에틴)를 생성하며, 심장이나 뇌 등의 정상조직에서도 저산소 방어 인자로서 역할을 한다. 그렇다면 히프원 억제 약물을 투여할 경우 빈혈이 생기거나 심혈관질환이 악화될 가능성이 있다. 사실, 생명을 위협하는 암을 치료하는 과정에서 생기는 부작용은 어느 정도 감수하고 있다. 실제로 항암치료 과정에서 면역결핍, 탈모, 구토, 발진 등 부작용이 흔히 발생하고 있지만, 항암치료를 중단하지는 않는다. 그래도 부작용이 적을수록 좋을 것이다.

다행히도 케토신의 작용이 세포 종류에 따라 다르게 나타



난다. 케토신은 정상 세포에서 히프원을 감소시키지 않는다. 또한 암세포라 해도 암의 종류에 따라 케토신의 효능이 다르게 나타난다. 케토신은 간암, 신장암, 섬유육종에서는 효과가 좋았으나 폐암, 대장암, 유방암 등에는 효과가 떨어졌다. 일단, 정상 세포에서 효과가 없다는 것은 이 약물이 전신적 독성이 적을 가능성을 시사한다. 그리고 암 종류에 따라 효능이 다르게 나타난다는 것은 이 약물을 특정 암의 치료제로 사용 가능하다는 것을 의미한다. 특히 연구에 사용한 3종의 간암 세포주 모두에서 케토신의 효과가 우수하였기 때문에 케토신을 간암 치료제로 개발하고자 하는 것이다.

우리나라 5대 암 중 하나인 간암은 일반적으로 바이러스 감염, 간경변증, 아플라톡신 등에 의해 발병하는데, 별다른 증상이 없어 대부분 간암 말기에 우연히 발견된다. 의사들은 간암 말기 환자를 치료하기 위해 방사선, 항암요법, 호르몬 치료 등 다양한 방법을 시도하고 있지만, 지금까지 환자의 수명을 눈에 띄게 연장시키거나 완치하는 치료제는 개발되지 못했다.

이러한 시점에서 간암 특이적 치료 물질이 발견된 것은 매우 반가운 일이다. 그렇다고, 지금 당장 케토신을 환자에게 사용할 수는 없다. 식약청이 지정한 개발 과정과 임상시험을 거쳐야 약으로서 사용할 수 있다. 그러기 위해서는 막대한 연구비와 많은 연구 인력의 지원이 필요하며, 이는 개인적으로 할 수 있는 일이 아니다. 이제, 케토신이 간암 치료 물질로 세상에 공개되었다. 이 물질을 항암제로 개발할지는 연구소나 기업에서 결정할 일이다. 향후 케토신이 약물로 개발될지 아니면 연구용 시약으로만 그칠지 귀추가 주목된다. ⑤