

도약연구사업(국가지정연구실) 최종보고서

① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사 업 명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구사업			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		실용화
⑤ 과 제 명	국 문	Reverse Lipidomics에 기반한 생체신호전달조절 Sphingolipid 개발		
	영 문	Development of Sphingolipids as Master Signal Regulator using Reverse Lipidomics		
⑥ 주관연구기관	서울대학교 산학협력단			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성 명	김 상 희	직급(직위)	교 수
	소속부서	서울대학교 약학대학 약학과	전 공	약품화학

□ 연구의 필요성

1-1. 연구개발 개요

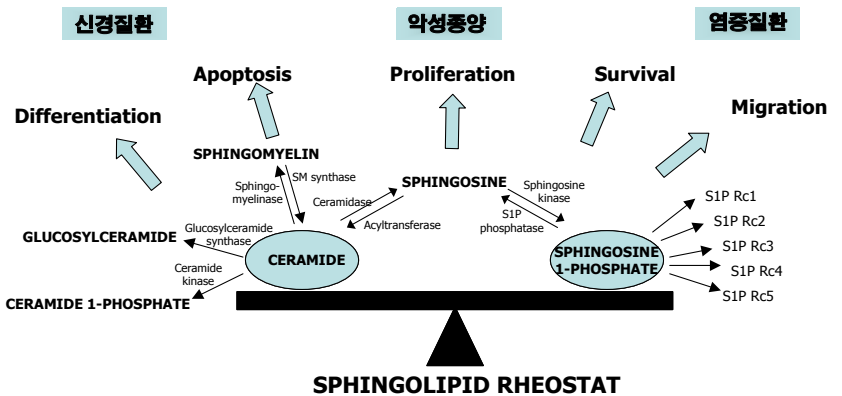
◆ Lipidomics의 출현

게놈 프로젝트 이후 인간유전체의 염기서열이 결정됨으로써, 인간생명의 실체를 이해하는 기초가 마련되었고 질병의 원인규명 및 치료제 개발을 획기적으로 앞당길 수 있는 발판이 확립되었다. 알려진 인간 유전자의 기능을 일일이 분석하는 일은 염기서열 결정보다 더욱 많은 시간과 노력이 소요되는 일이다. 그러므로 유전자 기능의 효율적인 해석과 그 유전자에 의해서 서열/특성이 결정되고 발현이 조절되는 단백질, 펩티드 등의 효과적인 작용규명을 위하여 기능유전체학, 화학유전체학, 프로테오믹스 같은 수많은 새로운 학문분야가 등장하게 되었다. 그러나 생명현상은 세포내 구조물의 상호작용뿐만 아니라 세포와 세포 사이의 상호작용이므로, 생명현상의 총체적 이해는 유전자와 단백질의 단순한 분석만으로는 충분하지 않다. 이와 같은 문제점을 해결하고자 최근 들어 세포 상호작용에 중요한 신호전달을 매개하는 지질 (lipid)에 대한 관심이 급격히 증가되고 있고, 이에 따라 Lipidomics라는 새로운 분야가 개발되고 있다. 다학제적인 성격인 Lipidomics는 다음과 같이 정의할 수 있다. "The full characterization of lipid molecular species and of their biological roles with respect to expression of proteins involved in lipid metabolism and function, including gene regulation".



◆ Sphingolipid 및 Sphingolipid 개발 개요

세포막 구조나 에너지대사뿐만 아니라 세포의 신호전달 매개자로서도 중요한 위치를 차지하고 있는 지질은 구조 및 기능적으로 매우 다양하다. 생명체에서 이러한 중요한 역할을 담당함에도 불구하고, 유전자에 의해서 물질의 특성이 직접적으로 결정되지 않는 점과 아울러 구조의 다양성 및 복잡성 등의 과학기술적 문제로 인하여 다른 세포 구성물질 (nucleic acid, peptide etc.)에 비하여 아직 많은 부분이 미개척인 실정이다. 생체막은 약 1000여종 이상의 지질을 함유한다고 알려져 있으며, 대표적으로는 fatty acid, eicosanoid, phospholipid, sphingolipid, ganglioside, sterol, glycolipid 등이 있다. 다양한 지질 중, sphingolipid는 sphingosine을 기본 구조로 가지고 있는 지질을 총칭하는 용어로 자유 분자 또는 생체막 수용체에 결합하여 기능을 수행함으로써 세포의 성장, 분화, 사멸 및 세포의 선택적 물질이동 등에 중요한 역할을 하는 지질이다.

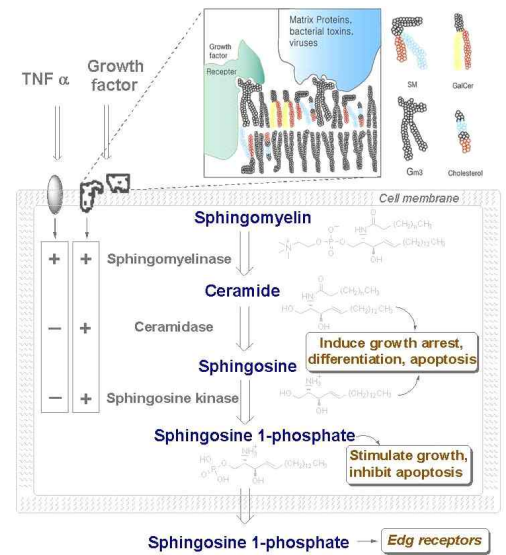


포스트 게놈시대의 핵심 화두로 등장하는 지질 분자 중에서도 sphingolipid는 1) 세포막 수용체에 작용하는 신호전달 매개자로서, 2) 세포내의 이차전령자로서, 또한 3) 세포신호전달 초기에 중요한 신호전달 시냅스의 형성에 결정적으로 관여하는 분자로서 각광을 받고 있다. 특히 전체 막수용체의 60% 이상을 차지하는 G

protein coupled receptor (GPCR)을 통한 생리 작용을 조절할 뿐만 아니라, 세포의 성장, 분화, 사멸 및 조직 간 세포 이동 등 생체반응의 모든 부분에서 중요한 조절을 한다.

Sphingolipid는 1884년에 Thudichum에 의하여 발견되었는데 그들의 생물학적 역할이 스펅크스와 같은 수수께끼와 같다하여 이름이 sphingolipid가 되었다. Sphingolipid는 membrane lipid 중 두번째로 거대한 class이며 polar head와 2개의 nonpolar tail을 가지고 있다. Sphingolipid는 i) long-chain amino alcohol인 sphingosine 또는 그것의 유사체와 ii) long-chain fatty acid, iii) glycosidic linkage 혹은 phosphodiester linkage로 결합된 polar head group으로 구성되어 있다. Sphingolipid에는 세 개의 subclass가 있는데 이들은 모두 ceramide (sphingosine 과 long-chain acid의 축합체)의 유도체들이다. Polar head group의 차이에 따라 sphingomyelins, neural(uncharged) glycolipids, ganglioside로 나눌 수 있다.

Sphingolipid는 모든 동식물, 진균, 그리고 특정 원핵생물이나 바이러스에서도 발견된다. 이것은 주로 membrane에 있으며, lipoprotein의 주된 구성성분이다. Sphingolipid의 생체내 기능은 아직도 규명 중에 있으나, 아직까지는 structure, recognition과 signal transduction이 대표적으로 알려져 있다. 위의 기능을 그림으로 표현하면 다음과 같다. 그림 중 위의 확대된 부분은 plasma membrane의 sphingolipid가 많은 rafts이다. Sphingolipid는 extracellular protein이나 동일 세포의 ligand로서 작용한다. 아래 부분은, 예를 들어, 어떻게 TNF-a나 growth factor가 생리효과를 나타내는 sphingolipid의 metabolizing enzyme을 활성화시키는지를 나타내는 것이다. Sphingolipid의 이러한 'signaling'은 막구조의 변화, enzyme에 의한 bioactive한 sphingolipid metabolite의 생성/분해, 아울러 downstream target의 activation/inhibition 등에 의한 총체적 작용결과로 나타난다.



◆ 해결하고자 하는 문제 및 연구개발목표

지질의 신호전달 작용은 단순한 유전자의 발현 분석만으로는 불가능하기 때문에, 새로운 접근 방법이 필요한 실정이다. 이를 위해 새롭게 대두되고 있는 다학제적 분야인 lipidomics는 주로 생체내 lipid를 위주로 LC-MS-MS등의 분광학적방법 및 여러 생화학/생물학적기법으로 지질분자의 map이나 network를 규명한다. (본 연구자는 이러한 lipid 연구 접근방식을 forward lipidomics라고 규정 지음) 이러한 접근방식은 새로운 구조의 지질분자가 지속적으로 발견되기 때문에 지질분자의 구조, 기능 및 역할 규명에 한계가 있다. 본 연구자는 특정 lipid와 그것의 유도체 및 probe를 설계/합성하고 이용함으로써 forward lipidomics와는 역방향으로 지질의 정체 및 기능을 규명하고자하였다 (reverse genetics와 접근방식이 일맥상통함으로, 본 연구자는 reverse lipidomics라고 명명함).

다양한 지질 중, 상기한 바와 같이 sphingolipid는 최근 생체신호조절의 마스터 스위치 역할 가능성이 제시되고 있으나 연구 기술의 한계로 기존의 신호 전달 물질에 비해 덜 알려져 왔다. 다양한 화학적 구조 및 생물학적 활성을 지닌 sphingolipid 분자 유도체의 개발은 생체신호전달스위치의 기능 규명, 세포간의 생명현상 이해 및 그와 관련된 질환의 이해/연구 등에 도움이 될 수 있기에 현재 과학계에 초미의 관심사가 되고 있다. 본 연구는 합리적 분자설계 및 조합화학을 주 기술로 이용하여 생체신호 전달 및 조절에 중요한 역할을 하는 sphingolipid 분자 유도체의 개발을 하고, 이를 활용하여 reverse lipidomics적으로 sphingolipid의 정체 및 기능을 규명하는데 일익을 담당하고자 하였다.

◆ 기대효과 및 활용

본 연구에 의하여 개발된 sphingolipid 분자 유도체를 이용하여 직접적으로는 특정 지질분자의 생리/신호전달작용 및 sphingolipid의 network규명이 가능하게 되고, 더 나아가 이를 이용하여 생리적인 신호조절을 기반으로 한 신약개발, 기능성 신물질 개발 및 질병치료법 개발에 활용될 수 있다. 또한, 생체신호전달조절 관련 reverse lipidomics의 시대를 가능하게 할 수 있으며 생체신호전달 연구의 기본적인 패러다임의 변화를 가져올 수 있다.

1-2. 연구개발의 필요성

○ 경제적 중요성

진기한 바와 같이 sphingolipid는 생체반응의 모든 부분에서 중요한 조절역할을 한다. 그럼으로 다양한 질환의 치료제 개발 target으로서 주목받고 있는 sphingolipid 및 관련 network를 이용하여 새로운 패러다임의 바이오신약을 개발할 수가 있다. Sphingolipid와 관련된 질환치료의 대표적인 예는 다음과 같다. Sphingolipid는 암세포의 생존, 사멸 및 전이 등에 조절 역할을 하고 있기 때문에 새로운 항암제 개발의 target이 된다. 또한 신경세포의 분열, 분화, 생존 및 사멸에 조절작용을 하고 있어서 치매, 파킨슨병 같은 퇴행성 신경 질환의 질병조절과 줄기세포를 이용한 새로운 신경세포의 생성/분화에 중요한 역할을 할 것으로 기대되어 새로운 치료제 개발의 시발점이 되고 있다. Sphingolipid의 광범위한 세포신호 전달 및 조절 기전은 우리 몸의 자연 치유력에 해당하는 염증 및 면역계통에도 광범위한 영향을 미친다. 선천면역 및 염증 반응의 매개세포인 중성구, 단핵세포, 자연살해세포 뿐 아니라 후천 적응 면역을 주도하는 T 세포 및 항체생성세포에도 작용하여 면역반응을 통한 질환의 치유 및 재생 등 우리 몸의 항상성 유지에도 기여하고 있다. 또한, 면역반응의 조절작용을 할 수 있기에 장기 이식분야에서도 중요한 기여를 할 수 있다. 그러므로 다양한 sphingolipid 분자 유도체의 개발을 통해 새로운 개념의 바이오신약 개발의 기반을 제공할 수 있다. 본 연구는 국민소득 2만달러를 달성하기 위해 범 정부적으로 추진중인 차세대 성장동력 사업중의 하나인 바이오 신약/장기 분야에서 중요한 역할을 한다.

이처럼 바이오 신약/장기 분야에서 중요한 위치를 차지할 수 있는 sphingolipid의 경제/산업적 파급효과는 실로 막대하다. 생명공학기술의 결정체라고 할 수 있는 바이오 신약/장기 분야는 5~6년 이후 지금의 반도체 시장 규모를, 15~20년 이후에는 정보통신시장을 능가할 것으로 전망된다. 막대한 시장성을 가지는 바이오 신약/장기 분야는 광범위하고 포괄적인 산업이나, 한국의 선진국 대비 기술 수준은 60~70%이다. 그럼으로 기술력 및 전망을 가진 세부 분야의 선택과 집중이 필요하다. 세계적으로 세포 상호작용에 중요한 신호전달을 매개하는 lipid에 대한 관심이 최근에야 증가되고 있고 이를 연구하기위한 다학제적인 lipidomics 분야도 아주 최근에야 태동되었기 때문에, sphingolipid 개발연구는 국가 경쟁력 확보에 적합한 분야라고 본다.

요약하여 본 연구의 성공적인 수행은 신물질 및 신규표적분자의 개발에 의하여 바이오신약 창출 및 로열티의 획득 등 직접적인 경제적 효과와 함께 산업체의 본격적인 lipid 개발에 대한 연구투자를 유도하고, 선진국의 기술의 모방 및 답습에 머물러있지 않고 새로운 대상으로 세계시장에 진출하는 계기를 제공할 것이다. 또한 국가적 차원에서는 21세기 국가발전 전략의 일환인 생명산업의 육성과 균형적인 발전에 크게 기여할 것이며 이들 분야의 정책수립을 위한 자료의 역할을 할 것이다.

○ 기술적 측면

본 연구팀의 sphingolipid 분자 유도체 개발 기술은 현재의 lipidomics 접근 기술/기법이 아니라, 특정 lipid와 그것의 유도체 및 probe를 설계/합성하고 이용함으로써 forward lipidomics와는 역방향으로 지질의 정체 및 기능을 규명하고자하였다. Reverse lipidomics적 lipid 연구의 우선대상으로서는 다양한 지질 중 생체신호조절의

마스터 스위치 역할의 가능성이 제기된 sphingolipid를 선택하였다. 본 제안 기술은 선도 물질의 약리작용 및 구조를 기초로 한 합리적 분자설계 기술과 단시간에 다수의 molecule library를 제작 할 수 있는 조합화학적 기술에, 생체신호전달스위치로서 관심이 대두되고 있는 sphingolipid의 분자 유도체의 개발기술을 접목하여 새로운 패러다임을 개발 제공하고자 한다.

Sphingolipid를 이용한 물질 개발 기술은 다양한 학문의 원천기술의 접목이 필요하며 쉽게 접근하기가 용이하지 않다. 이는 단순 물질의 화학적 합성기술보다는 1) 생리활성 판단 등의 약리학적 기반 지식, 2) 생체 네트워크 등의 생화학적 지식, 3) 분자설계/합성의 의약화학적 능력, 4) 천연물의 일종인 sphingolipid 전합성 능력, 5) 용액상/고체상 조합화학 기법 등의 다학제적인 지식 및 기술이 필요하다. 위의 다양한 분야의 접목이 용이하지 않으므로 아직까지는 전세계적으로 널리 연구/개발되어지지 않고 있다.

○ 사회적 필요성

◆ 학문의 진보

본 연구에 의하여 나타나는 결과는 직접적으로는 생체신호조절전달의 마스터 스위치 역할을 하는 sphingolipid의 생리/신호전달작용 및 sphingolipid의 network규명이 가능하게 되고, 더 나아가 genomics 나 proteomics 등과 연계하여 생명현상의 총체적 규명을 가능하게 하는 학문적 진보를 이루게 할 수 있다. 또한, 아직까지 미개척 분야인 reverse lipidomics라는 새로운 학문 분야의 시금석이 될 수 있어 lipid 연구 관련 학문의 진보와 저변 확대를 이룩할 수 있다.

◆ 클러스트를 통한 연구의 저변확대

Lipidomics는 다양한 학문의 결합으로 성공적인 수행을 할 수 있다. 본 연구는 smart한 sphingolipid를 개발/발굴함으로써 국내/국외의 생물학자 및 의학자에게 새로운 연구의 기초를 제공하여 보다 실질적이고 효율적인 생명현상 연구를 할 수 있는 장을 마련할 수 있다. 이러한 목적으로 본 연구자는 sphingolipid를 이용하여 생리/신호전달작용의 근본 원인/현상을 밝히고자 하는 국내생물학자와 생리적인 신호조절을 기반으로 한 바이오신약개발을 목표로 하는 연구자들과 클러스트를 형성하여 연구 협력의 기반을 조성하고 연구의 저변확대를 꾀하고자 하였다.

◆ 원천기술 확보 및 우수한 논문발표를 통한 국가 위상 확립

이 분야는 아직까지 선진국에 의하여 선점 되어 있지 않고 과학적으로 해결하여야 할 문제들이 많으며 연구 결과가 생명현상의 이해 및 바이오신약개발에 커다란 파급효과가 있다. 그럼으로, 세계적으로 우수한 저널에 연구 결과를 게재 할 수 있는 기회가 상대적으로 클 수 있으며, 우수한 논문의 발표는 국가 위상을 높이는 데 있어 일익을 담당한다는 것은 자명한 사실이다. 또한, 원천기술/지식의 확보로 국가 경쟁력을 높일 수 있고, 이 분야 과학기술 및 산업계에서의 선진국에의 종속을 피 할 수 있을 것이다.

◆ 생체신호전달조절 바이오신약개발에 의한 사회에의 기여

Sphingolipid는 항암제, 항염증제, 치매/파킨슨병 같은 퇴행성 신경 질환의 치료제, 줄기세포를 이용한 새로운 신경세포의 분화/생성 치료의 보조제, 면역조절제 등으로 개발 가능하다. Sphingolipid 개발 연구에 의하여 얻어질 수 있는 바이오신약은 국가의 산업뿐만 아니라 사회적으로도 중요한 기여를 할 수 있다. 주지하듯이 현대사회에서의 심각한 질환의 치료제 개발은 보건의료의 질적 향상을 의미하며 막대한 사회적 비용을 절감할 수 있다.

□ 연구결과 활용

< 기술적 측면 >

본 연구팀이 연구한 개발 기술은 특정 lipid와 유도체 및 probe를 설계/합성하고 이용함으로써 forward lipidomics와는 역방향으로 지질의 정체 및 기능을 규명하는 것이다. 본 연구팀의 성과는 아직까지 미개척 분야인 reverse lipidomics를 확립하고 새로운 lipid 연구의 패러다임을 열 수 있을 것이다. 특히 핵심기술인 sphingolipid 전합성 기술, 용액상/고체상 sphingolipid 조합화학 기술, sphingolipid agonist/antagonist분자설계/합성의 의약화학 기술, 생체 네트워크 규명 sphingolipid probe 제작 기술 등의 단위기술에 있어서 세계적인 기술 수준에 도달했다고 하겠다. 이러한 단위기술들은 유기화학, 생화학, 생물학, 의·약학 등 관련분야의 연구에 필수 기반기술로 이용되므로 해당분야의 연구수준의 향상에 크게 기여할 것이다. Sphingolipid는 암세포의 생존, 사멸 및 전이 등에 조절 역할을 하고 있기 때문에 새로운 항암제 개발의 target이 된다. 또한 신경세포의 분열, 분화, 생존 및 사멸에 조절작용을 하고 있어서 치매, 파킨슨병 같은 퇴행성 신경 질환의 질병조절과 줄기세포를 이용한 새로운 신경세포의 생성/분화에 중요한 역할을 할 것으로 기대되어 새로운 치료제 개발의 시발점이 되고 있다. Sphingolipid의 광범위한 세포신호 전달 및 조절 기전은 우리 몸의 자연 치유력에 해당하는 염증 및 면역계통에도 광범위한 영향을 미친다. 선천면역 및 염증 반응의 매개세포인 중성구, 단핵세포, 자연살해세포 뿐 아니라 후천 적응 면역을 주도하는 T 세포 및 항체생성세포에도 작용하여 면역반응을 통한 질환의 치유 및 재생 등 우리 몸의 항상성 유지에도 기여하고 있다. 또한, 면역반응의 조절작용을 할 수 있기에 장기 이식분야에서도 중요한 기여를 한다. 그러므로 다양한 sphingolipid 분자 유도체의 개발을 통해 새로운 개념의 바이오신약 개발의 기반을 제공할 수 있을 것이다.

본 연구에 의한 결과는 국내 생물학자 등에 제공되어 직접적으로는 생체신호조절전달의 마스터 스위치 역할을 하는 sphingolipid의 생리/신호전달작용 및 sphingolipid의 network규명을 가능하게 할 것으로 기대한다. 더 나아가 genomics 나 proteomics 등과 연계하여 생명현상의 총체적 규명을 가능하게 하는 학문적 진보를 이루게 할 수 있을 것이다. 또한 lipidomics 국내 연구의 질적인 향상과 연구분야의 확장을 이룰 것이며 정밀화학과 생물산업 분야의 필수 기반기술로 활용될 수 있을 것이다. 아울러 향후 21세기 생물공학의 주요분야로 등장할 lipid의 발전을 위한 기술적 기반이 될 것이다.

< 경제, 산업적 측면 >

본연구팀에서 개발한 sphingolipid의 합성방법, 유도체 그리고 biology 연구의 결과들은 sphingolipid를 기본으로 개발 할 수 있는 항암, 면역질환 및 퇴행성 질환에 관련된 신약개발에 이용될 수 있을 것이다. 다양한 생리작용을 조절 할 수 있는 sphingolipid 물질군에 관련한 기술은 세계적으로 현재 500억 달러를 넘고 있는 생명공학 산업시장 에 커다란 부분을 차지 할 수 있다. 개발된 신물질의 최적 이용분야는 바이오신약 개발로서 특허를 획득한 물질이 산업화 될 경우 수 백만불 이상의 로열티의 획득이 가능하며 수입 대체로 막대한 양의 외화절감 및 외국으로의 수출도 가능하다(제품당 1000만불 이상). 기능성 화장품, 신농약, 건강보조제 및 기타 산업적 신소재로 개발되는 경우에도 동일한 규모나 그 이상의 경제적 효과를 가져올 수 있다.

경제, 산업적 측면에서의 본과제의 중요성과 가능성은 본 연구팀의 몇 가지 결과로 이를 입증 할 수 있다. Sphingosylphosphorylcholine (SPC)은 구조적으로 유사한 sphingosine 1-phosphate (S1P), lysophosphatidic acid (LPA) 등과 함께 lysophospholipid mediator로 분류 할 수 있다. 이들은 여러 type의 cell에서 강력하고 유용한 신호전달 물질로 작용한다. S1P 와 LPA는 EDG family의 G-protein-coupled receptors의 agonist로 밝혀져 있었다. 반면에 SPC는 상대적으로 다른 lysophospholipid mediator에 비하여 작용기전 및 생리적 중요성이 덜 알려진 상태이다. 그러나 SPC의 어떤 cellular와 subcellular action은 S1P와 다르므로 이 자체가 lipid mediator로 작용할 가능성이 시사되었고, 그로인하여 SPC-like compound의 중요성이 부각되었다. 그러나 SPC-like compound

의 도출 및 새로운 기작의 생체 신호 전달조절에 의한 신규 의약품 개발에 대한 시도는 본 연구팀에 의하여 시도되기 전에는 보고된 바가 없었고, 아마도 간과 되어진 것 같다. 본 연구팀은 연구과제 수행 중 획득한 sphingolipid-like한 물질의 library중 다수의 화합물을 태평양 중앙연구소에 제공하여 특정 물질군이 SPC receptor에 agonist 혹은 antagonist로 작용함을 밝히었고, 도출된 hit 물질을 보완하여 lead compound화 하였다. SPC receptor에 agonist 혹은 antagonist로 작용하는 drug-like한 물질의 도출은 본 연구팀이 세계 최초로 이루어 내었고 이를 기반으로 생체 신호 전달조절에 의한 신규 기작의 의약품 개발을 태평양 중앙연구소와 공동 진행 중이다. 만약 이를 향후 성공적으로 수행하면 달리 부연할 필요 없이 막대한 경제적 부가가치를 창출할 수 있다.

본 연구의 결과로 신물질 및 신규표적분자의 개발에 의하여 바이오신약 창출 및 로열티의 획득 등 직접적인 경제적 효과와 함께 산업체의 본격적인 lipid 개발에 대한 연구투자를 유도하고, 선진국의 기술의 모방 및 답습에 머물러있지 않고 새로운 대상으로 세계시장에 진출하는 계기를 제공할 것이다. 또한 국가적 차원에서는 21세기 국가발전 전략의 일환인 생명산업의 육성과 균형적인 발전에 크게 기여할 것이며 이들 분야의 정책수립을 위한 자료의 역할을 할 것이다.

< 클러스트를 통한 연구의 저변확대 >

본 연구는 smart한 sphingolipid를 개발/발굴함으로써 국내/국외의 생물학자 및 의학자에게 새로운 연구의 기초를 제공하여 보다 실질적이고 효율적인 생명현상 연구를 할 수 있는 토대를 마련하였다. 이러한 목적으로 본 연구자는 sphingolipid를 이용하여 생리/신호전달작용의 근본 원인/현상을 밝히고자 하는 국내생물학자와 생리적인 신호조절을 기반으로 한 바이오신약개발을 목표로 하는 연구자들과 클러스트를 형성하여 연구 협력의 기반을 조성하고 연구의 저변확대를 꾀하였다. 연구기간 동안 10인 이상의 교수/책임연구원들과 연구 클러스트를 조직하였다. 향후 이를 기반으로 sphingolipid 연구회를 조직하여 본격적인 lipid/sphingolipid 개발에 대한 연구 저변을 확대하고자 한다. 클러스트 참여연구자 뿐만 아니라 타 연구자들도 최근에는 lipid, 특히 sphingolipid metabolite,가 중요한 연구 대상임을 이미 인식하였으나 연구 기반의 미확보로 인하여 단편적인 연구 혹은 지엽적 연구에 머물렀다. 본 연구팀에서는 이들 연구자들에게 미약하지만 의약화학적 입장에서 도움 (sphingolipid 계열 library 화합물 혹은 유사체 제공, probe 제공, 물리화학적 성질 자문 등)을 제공함으로써 연구의 질적 수준 향상에 이바지 하였다.

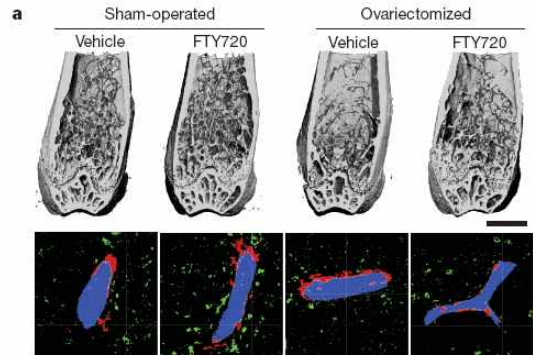
< 생체신호전달조절 바이오신약개발에 의한 사회에의 기여 >

전기한 바와 같이 sphingolipid는 항암제, 항염증제, 치매/파킨슨병 같은 퇴행성 신경 질환의 치료제, 줄기세포를 이용한 새로운 신경세포의 분화/생성 치료의 보조제, 면역조절제 등으로 개발 가능하다. Sphingolipid 개발 연구에 의하여 얻어질 수 있는 바이오신약은 국가의 산업뿐만 아니라 사회적으로도 중요한 기여를 한다. 주지하듯이 현대사회에서의 심각한 질환의 치료제 개발은 보건의료의 질적 향상을 의미하며 막대한 사회적 비용을 절감한다.

□ 관련 해외과학기술정보

- 골다공증의 새로운 치료표적 : S1P

미성숙 파골세포는 S1P에 반응하는 특정 백혈구와 동일한 줄기세포에서 유래하므로, S1P가 파골세포의 이동 과정에 중요한 영향력을 행사한다. 최근 독특한 영상화 기법(Intravital two-photon imaging)을 이용하여 미성숙 파골세포가 S1P에 반응하여 이동하는 과정을 확인한 연구결과가 발표되었다. *in vivo*에서 S1P 수용체가 결핍된 마우스와 정상마우스의 골밀도 비교에서 S1P 수용체를 보유한 마우스의 골밀도가 높은 것으로 밝혀졌다. 폐경후 골다공증 마우스 모델에서 합성 S1P agonist (FTY720)를 투여 하였을때 골밀도가 향상되는 것으로 나타났다. S1P가 파골세포의 이동과정에서 중요한 역할을 한다는 것을 밝혀냈으며 새로운 골다공증 치료 방법을 제시했다. 기존의 치료법과 병용할 경우 골다공증을 보다 효과적으로 치료하는데 크게 기여할 것으로 보인다. (*Nature* 2009, 458, 524)



- 알레르기 백신으로의 α -GalCer의 연구

일본의 독립행정법인 이화학연구소(리켄)의 면역 및 알레르기 과학융합연구센터 백신디자인연구팀은 동물실험을 통해 몇가지 백신을 독자적으로 개발하였다. NKT세포(자연살해 T세포)를 활성화시키는 성분인 α -GalCer을 포함한 리포솜 지질막에 백신을 포집시킨 리포솜 백신을 개발하여 시험한 결과, 효과적으로 IgE 항체의 생산을 억제한다는 결과를 얻어내었다.

- 바이러스 감염에서 NKT와 pDC의 상호작용

Invariant natural killer T (iNKT)세포는 다양한 병원균에 반응하여 면역 반응을 촉진시키지만 iNKT 세포가 조절하는 항바이러스 반응은 명확하게 밝혀지지 않았다. 프랑스 Paris Descartes 대학의 Agne` s Lehen 박사 연구팀은 iNKT 세포가 lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)에 감염된 생쥐에서 조직에 특정한 항바이러스 효과를 유도한다고 발표했다(Immunity, 2009, 30:289). iNKT가 주변 조직에서 효과적이지만 치명적이지 않은 항바이러스 반응을 유도하기 위해서 pDCs 세포가 필수적인 파트너로 역할을 수행해야 한다는 가설을 규명해 냈다. 이번 연구는 바이러스에 대한 면역 반응을 향상시키기 위해 NKT 세포를 자극하는 약물인 α -GalCer를 임상적으로 응용할 수 있는 가능성을 제시하고 있다.

- FTY720의 새로운 작용기전

다발성경화증(multiple sclerosis) 치료제로 개발중인 FTY720 (핑고리모드, fingolimod)의 작용기전 이해에 도움이 되는 새로운 전임상 결과가 보스턴에서 열린 미국신경학회(AAN)에서 발표되었다. 연구진은 FTY720이 뇌세포에 발현된 S1P 수용체를 조절함으로써 신경변성(neurodegeneration)을 감소시키며 중추신경계 회복을 증진시킨다는 연구결과를 발표하였다. 이와 별도로, 6개월동안 진행된 임상2상 결과에 의하면, FTY720 치료군의 우울증 환자비율은 위약군과 비교하여 현저히 낮다고 보고했다. 이러한 새로운 전임상 결과는 FTY720이 복합적이고, 특이적인 작용기전을 갖고 있다는 것을 제시한다. 현재 진행되고 있고 임상3상 프로그램은 이러한 작용기전의 임상 및 안전성 관련성을 더욱 이해하기 위해 포괄적 연구를 진행하고 있다. 현재 FTY720의 재발성 다발성경화증에 대한 전세계 임상3상이 진행중이다. 이전에 보고된 임상2상 결과는 FTY720이 재발 및 염증을 크게 감소시켰음을 보여주었고, 질병활성이 2년동안 낮게 유지되었다. 77% 환자

가 재발이 없었으며 80% 이상은 계속된 FTY720 치료후에 MRI로 측정했을때 활성염증을 나타내는 부위가 나타나지 않았다. 첫 6개월동안 위약 치료받은 환자들은 이후 연장시험에서 FTY720으로 변경했을때, 증상이 주목할 만하게 크게 개선되었고, 24개월동안 질병활성이 낮게 유지되었다.

- NKT 세포의 활성을 높이는 새로운 방법

스위스 루이지애나대학의 알레나 돈다박사의 연구팀은 iNKT 세포를 더 오랫동안 활성화시키고 암을 표적으로 삼는 방법을 찾았다고 'Journal of Clinical Investigation'에 발표했다. α -GalCer에 수용성CD1d를 결합시킨 후에 마우스에 주사하자 iNKT 세포 활성화가 유지되었으며 다른 면역세포인 NK 세포와 수지상 세포의 항암 면역 활성화도 높아졌다고 한다. 이어서 α -Galcer/sCD1d에 유방암 등에서 많이 나타나는 단백질인 HER2를 표적을 삼는 scFv 항체 분절을 결합시켰다. 이렇게 결합된 물질을 HER2 발현 암이 이식된 마우스에 주사하자 암의 전이와 성장이 저해되었다. 이 물질의 항암 활성화는 암에서 iNKT 세포, NK 세포, 수지상 세포의 축적과 연관이 있었다. 연구팀은 iNKT 세포를 표적으로 하는 항암 전략이 여러 암들을 치유하는 방법이 된다고 결론을 내렸다.