



서울대학교

연구처 연구지원과

# 보도자료

보도일시: 제한 없습니다(즉시)

배 포 일	2014. 9. 24(수)	매 수	7매
-------	----------------	-----	----

담당과장	이 선 희	배포부서	기획처 홍보팀(880-5054)
------	-------	------	-------------------

자료문의	바이오시스템·소재학부 정종훈 교수(TEL: 02-880-4601)		
------	--------------------------------------	--	--

## 서울대학교 정종훈 교수팀, 비타민 B6 결합 핵산 전달체와 siSHMT1을 이용한 유전자 암치료제 개발

### □ 연구진

서울대학교 바이오시스템·소재학부: 정종훈 교수, 삼하비 (박사과정), 반가지(박사과정)

서울대학교 치의학대학원: 정필훈 교수, 정한울

서울대학교 수의과대학: 이소민

아주대학교 의과대학: 정연훈 교수

### □ 내용 및 의의

유전자 치료는 치료 핵산을 체내의 원하는 장기로 전달하여 세포 내에서 새로운 단백질이 발현되도록 하여 질병을 치료 하는 것으로 암치료법 개발에 있어 매우 중요한 기술로 인식되어 오고 있다. 본 연구팀은 비타민 B6가 세포의 생장이나 증식에 필요한 DNA 생합성을 포함한 다양한 세포 대사에 작용하는데 착안하여, 비타민 B6와 폴리에스트 이민을 결합하여 생체적합적이고 높은 유전자 전달 효능을 가지는 비바이러스성 핵산 전달체(VBPEA)를 개발하였다. 또한 암세포가 일반 성체 세포에 비하여 세포의 성장 및 증식이 활발하게 일어남에 착안하여, 개발한 비타민 B6 결합 핵산 전달체를 이용하여 암 발생 및 진행에 작용에 관련된 세린 하이드록시메틸전이효소(SHMT1)에 대한 siRNA (small interfering RNA)를 암세포에 전달하였다. 이에 따라 암세포의 높은 세포사멸 및 세포증식을 억제시킬 수 있는 새로운 유전자 암치료법을 세계 최초로 개발하였다.

### □ 연구진 소개

서울대학교 바이오시스템소재학부 정종훈 교수의 주도로 공동 제1저자인 삼하비(바이오시스템공학 전공, 박사과정)와 반가지(바이오시스템공학 전공, 박사과정), 공동교신저자인 정필훈 교수(서울대학교 치의학대학원)와 정연훈 교수(아주대 의대) 등이 참여하였다.

□ 연구비 지원 프로그램

보건복지부 ('보건의료연구개발사업')

한국연구재단 ('중견연구자 지원사업')

□ 관련사진(연구책임자 및 연구관련 사진)

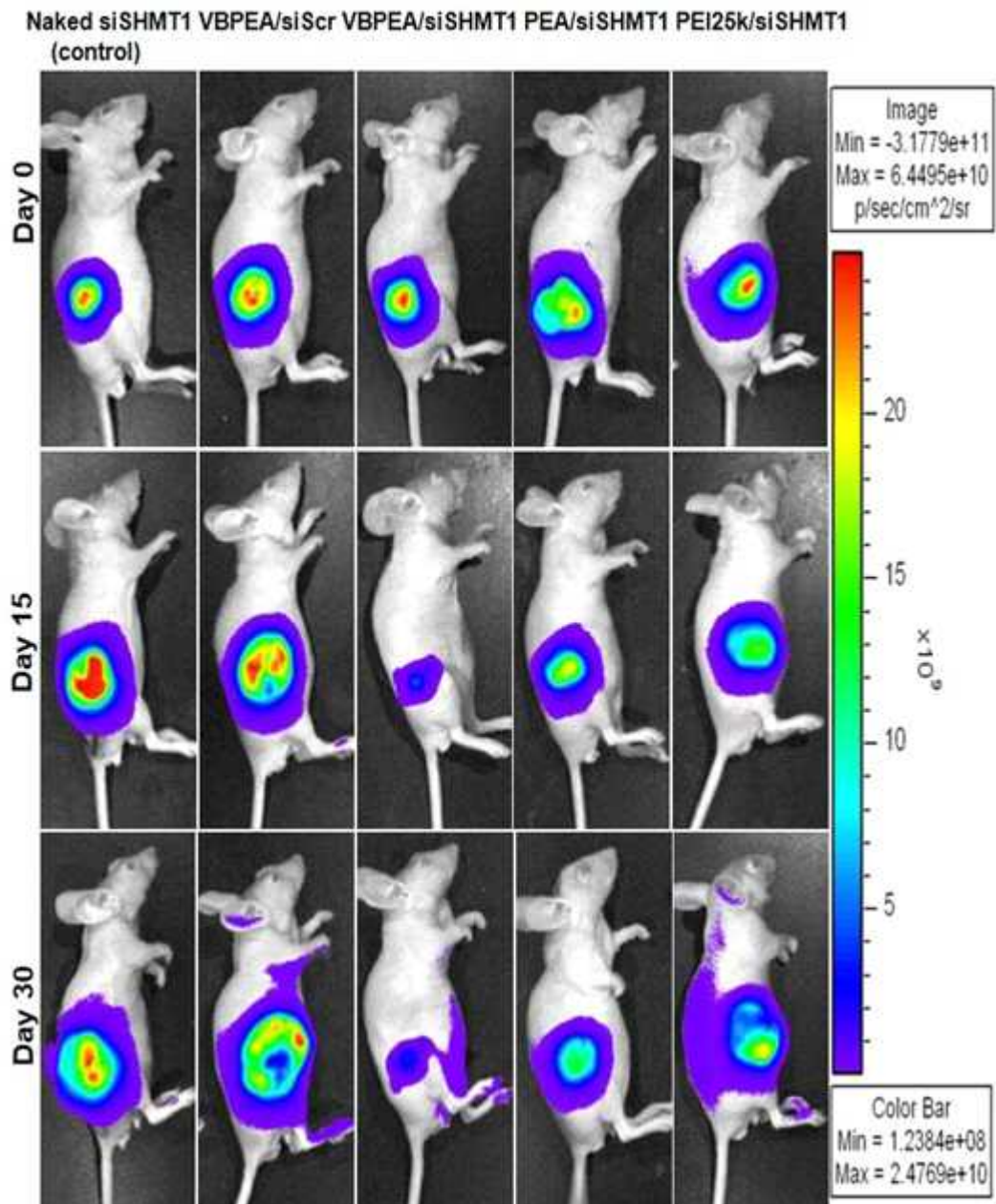


그림 1. 비타민 B6 결합 핵산 전달체(VBPEA) 및 암관련 유전자 발현을 억제할 수 있는 siSHMT1의 전달을 이용한 암치료 (동물실험). 전달복합체 투여 후 약 30일 후 종양의 크기가 50%이상 감소됨을 확인, 비처리군에 비해서는 크기 약10% 수준



정종훈 교수  
(연구책임자, 교신저자)



정필훈 교수  
(공동교신저자)



삼하비 연구원  
(1저자)

관련 자료

서울대학교 정종훈 교수팀, 비타민 B6 결합 핵산 전달체와  
siSHMT1을 이용한 유전자 암치료제 개발

2014. 9. 24

서울대학교

# 서울대학교 정종훈 교수팀, 비타민 B6 결합 핵산 전달체와 siSHMT1을 이용한 유전자 암치료제 세계 최초 개발

## 1. 연구배경 및 현황

서울대학교 바이오시스템·소재학부 정종훈교수의 주도로 공동 주저자인 삼하비 (바이오시스템공학 전공, 박사과정)와 반가지(바이오시스템공학 전공, 박사과정), 공동교신저자인 정필훈 교수(서울대학교 치의학대학원), 정연훈 교수(아주대 의대) 등이 참여한 연구팀이 암세포 사멸용 비타민 B6를 결합한 핵산 전달체를 개발하여 암치료에 있어 획기적인 방법으로서 새로운 유전자 암치료제를 세계 최초로 개발하였다.

## 2. 연구내용 및 결과

유전자 치료는 치료 핵산을 체내의 원하는 장기로 전달하여 세포 내에서 새로운 단백질이 발현되도록 하여 질병을 치료 하는 것으로 암치료법 개발에 있어 매우 중요한 기술로 인식되어 오고 있다. 본 연구팀은 비타민 B6가 세포의 생장이나 증식에 필요한 DNA 생합성을 포함한 다양한 세포 대사에 작용하는데 착안하여, 비타민 B6와 폴리에스트 이민을 결합하여 생체적합적이고 높은 유전자 전달 효율을 가지는 비바이러스성 핵산 전달체(VBPEA)를 개발하였다. 또한 암세포가 일반 성체 세포에 비하여 세포의 성장 및 증식이 활발하게 일어남에 착안하여, 개발한 비타민 B6 결합 핵산 전달체를 이용하여 암 발생 및 진행에 작용에 관련된 세린 하이드록시메틸전이효소(SHMT1)에 대한 siRNA (small interfering RNA)를 암세포에 전달하였다. 이에 따라 암세포의 높은 세포사멸 및 세포증식 억제를 확인하였으며 새로운 암치료법으로 유전자 암치료제를 개발하였다.

본 발명의 VBPEA/DNA 복합체는 A549 세포, HeLa 세포 및 HepG2 세포주에서 98% 이상의 생존율을 확인하였다. 이에 비하여, PE/DNA 복합체는 85 내지 90%의 생존율을 보였으며, PEI25k/DNA 복합체는 70%의 생존율을 가졌다.

또한, 본 발명에 따른 비타민 B6 결합 핵산 전달체(VBPEA)의 형질전환 효율을

조사하기 위해 다양한 세포주(A549 세포, HeLa 세포, HepG2 세포)에서 다양한 몰비로 비타민 B6 결합 핵산 전달체(VBPEA)와 DNA를 반응시켜 유전자 전달 복합체(VBPEA/DNA)를 형성한 후 이들의 형질전환 효율을 루시퍼라제(luciferase) 활성 분석을 통해 조사하였다. 그 결과, DNA와 비타민 B6 결합 핵산 전달체(VBPEA)의 몰비를 다양하게 처리하였을때, 1:10 내지 1:40까지의 모든 몰비에서 비슷한 수준의 높은 형질전환 효율을 나타내었다. 특히, 비교군으로 사용된 PEI 25K 처리군은 몰비가 증가함에 따라 유전자 전달 효율이 급격히 감소하는데 비해, 본 발명의 유전자 전달 복합체는 몰비와 상관없이 일정하게 높은 형질전환 효율을 유지하였고, 혈청의 존재 하에서도 형질전환 효율이 급격히 감소한 PEI 25K 처리군에 비해 안정적으로 높은 형질전환 효율을 유지함을 확인하였다.

아울러, 본 발명의 비타민 B6 결합 핵산 전달체(VBPEA)의 시험관 내 형질도입 효율을 조사하기 위해, A549 세포에서 VBPEA의 GFP 발현을 유세포 측정(flow cytometry)으로 분석하였다. 그 결과, PEI/DNA 복합체는 30 내지 35%, PEI25k/DNA 복합체는 10 내지 13%의 형질전환 효율을 가지는 반면, VBPEA/DNA 복합체는 40 내지 45%의 형질전환 효율을 가지는 것을 확인하였다.

핵산전달체의 생체내 분포 분석실험 결과, 가장 높은 루시퍼라제 활성을 보이는 것은 췌장(spleen)이었으며, 폐, 뇌, 간 및 신장 순으로 루시퍼라제 활성을 보이는 것을 확인하였으며, 가장 낮은 활성을 보이는 것은 심장이었다. 세포 흡수는 특히 일반적으로 의약의 출입이 제한되어 형질전환된 유전자의 발현 수준이 낮은 간, 폐 및 뇌에서 비타민 B6에 의하여 촉진되는 것을 확인하였다.

본 발명의 약학제제는 경구 또는 비경구 투여가 가능하다. 본 발명에 따른 약학제제의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 장관, 설하 또는 국소 투여가 가능하다. 이와 같은 임상 투여를 위해 본 발명의 약학제제는 공지의 기술을 이용하여 적합한 제형으로 제제화할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시에는 불활성 희석제 또는 식용 담체와 혼합하거나, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 또는 정제로 압형하여 투여할 수 있다. 경구 투여용의 경우, 유효성분은 부형제와 혼합되어 섭취형 정제, 협축 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액,

시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 주사용, 비경구 투여용 등의 각종 제형은 당해 기술 분야의 공지된 기법 또는 통용되는 기법에 따라 제조할 수 있다.

본 발명의 약학제제의 유효 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하며, 당해 기술 분야의 통상의 전문가에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

본 발명의 약학제제는 이를 구성하는 치료 핵산이 세린 하이드록시메틸전이효소(Serine hydroxymethyltransferase, SHMT)의 발현 억제를 표적하는 것일 수 있으며, 이는 esiRNA Human SHMT1 (esiRNA1, Cat No : EHU159081-50UG)일 수 있다. 본 발명의 약학제제는 이를 구성하는 치료 핵산의 종류에 따라 암 치료 또는 예방 효과를 가지는 것일 수 있으며, 상기 암은 췌장암, 폐암, 간암, 골암, 피부암, 두경부암, 피부 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 대장암, 결장암, 유방암, 자궁 육종, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장암, 갑상선암, 부갑상선암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 유년기의 고상 종양, 분화 림프종, 방광암, 신장암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 제 1 중추신경계 림프종, 척수축 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 아데노마로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

본 발명은 VBPEA 핵산 전달체, 이를 포함하는 핵산 전달 복합체, 또는 이를 포함하는 약학제제를 이용한 유전자 치료 방법을 제공한다.

### 3. 연구성과 및 향후계획

이번 성과는 생체재료 및 생명공학 분야 권위지인 ‘바이오머트리얼즈 (Biomaterials; 영향지수 (impact factor): 8.312)’의 최신 온라인판에 게재되었고 (‘Nucleotide biosynthesis arrest by silencing SHMT1 function via vitamin B6-coupled vector and effects on tumor growth inhibition’), 현재 국내 및 미국에 특허를 출원하였고, 임상실험 계획 중에 있다. 본 연구는 보건복지부 (‘보건 의료연구개발사업’) 및 한국연구재단 (‘중견연구자 지원사업’)의 지원을 받아 이루어졌다.