

상피성장인자의 개발과 그 리용

김영호

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《보건실천에서 절박하게 요구되는 새로운 의학과학기술분야를 개척하고 고려의학을 과학화하며 최신의학과학기술을 적극 받아들여야 합니다.》

21세기 핵심기초기술의 하나인 생물공학기술분야로 재생의료약물들을 개발하고 새로운 의학과학기술분야를 개척하는것은 인민들의 건강을 적극 보호증진시키기 위하여 나서는 중요한 문제이다.

론문에서는 세계적으로 화상이나 창상, 악성피부괴양, 여드름 등 상처치료와 위 및 12지장질환의 치료, 안과질환의 치료, 피부재생분야에 널리 리용되고있는 상피성장인자의 개발과 리용에서 이룩한 연구성과들을 종합하였다.

1. 상피성장인자에 대한 개념과 생물학적기능

상피성장인자(Epidermal Growth Factor: EGF)는 피부안에 존재하면서 표피세포의 분열증식을 촉진하는 53개의 아미노산으로 이루어진 생물활성펩티드이다.

상피성장인자는 1962년 흰생쥐악하선에서 신경성장인자(Nerve Growth Factor: NGF)를 분리하는 과정에 발견되었고 1975년 아미노산배열이 공개되면서 임신부오줌속의 위산분비억제물질인 우로가스트론(urogastrone: UG)과 같은 물질이라는것이 밝혀졌다. 1986년에 이 물질을 처음으로 발견한 생물학자들(Cohen과 Montacini)에게 노벨생리 및 의학상이 수여되었다.[1, 2]

사람상피성장인자(Human Epidermal Growth Factor: hEGF)는 분자량 6 045Da, 등전점(pI) 4.6이고 분자흡광결수(280nm)는 30.9, 침강결수(S_{20W})는 1.25S이며 열에 안정하고 산에 의하여서도 활성을 잃지 않는다. EGF가 산, 염기, 열 등에 비교적 안정한것은 분자가 3개의 디설피드결합에 의하여 견고한 고리구조를 이루고있고 방향족아미노산을 비롯한 소수성아미노산들이 상대적으로 많아 분자표면에 소수성구역을 형성하기때문이다.[5]

유기체에서 EGF는 주로 턱밑선에서 분비되고 그밖에 12지장의 브르네르선, 취장과 같은 외분비선, 소장외 파네르세포, 췌장주변의 장점막세포와 많은 종의 암세포 등에서 만들어진 다. 그러므로 EGF는 이하선, 타액선, 콩팥, 12지장, 전위선과 뇌수 등 여러 조직들과 오줌, 타액, 젖, 혈액, 정액, 위액, 양수 등 거의 모든 체액에 다 들어있다.[2]

EGF는 자가분비, 방분비, 내분비방식으로 분비되어 목표세포(표피세포와 내피세포, 섬유아세포)표면에 있는 특이적인 EGF접수체(EGF receptor: EGFR)와 결합하는 방식으로 작용한다. EGFR는 사람각질층세포, 섬유세포에는 물론 피부의 내, 중, 외배엽층세포들에 모두 존재하며 특히 사람표피섬유세포에는 $(4\sim 10) \times 10^5$ 개의 EGFR가 있다. EGFR에는 EGF뿐아니라 형질전환증식인자- α (TGF- α), 2차원조절단백질(AR), 헤파린결합상피성장인자(HB-EGF), 표피조절소(EPR) 등도 특이적으로 결합한다.[4]

EGF가 EGFR에 결합하면 접수체가 2량화되고 세포안구역의 티로신키나제에 1개 ATP가 결합되면서 자체린산화가 일어나 EGFR가 활성화된다. 다음 세포안의 하류신호전달통로가 활성

화되어 RAS/RAF/ERK경로, PI3K/PDK1/AKT경로, STAT경로 등을 거쳐 신호가 전달된다.[3]

EGF는 상피세포뿐만 아니라 피부섬유아세포, 각질세포, 면역성세포, 혈관내피세포 등에 작용하므로 여러가지 생물학적기능을 수행한다.

우선 광폭분열촉진제로서 세포분열을 촉진하여 조직의 성숙과 분화, 손상된 상피조직을 재생시킨다. EGF가 세포에 작용하면 체액속의 Ca^{2+} , K^{+} 과 당질과 같은 저분자물질이 다량 세포안으로 들어오고 프로테아제와 린산에스테라제 등이 합성되어 당분해와 RNA전사, 단백질합성이 진행되면서 세포의 분열증식과 분화가 일어난다. 동시에 피부세포의 아포토시스유전자 *BCL-2*를 억제시켜 세포죽음을 방지하고 DNA끊어지기와 변이를 막는다.

다음 EGF는 물질수송과 당질대사를 증가시킨다. EGF는 K^{+} 의 수송과 H^{+} - Na^{+} 교환을 촉진하며 간장세포에서 Ca^{2+} 농도를 증가시키고 당분해와 당변성과정을 활성화한다. EGF는 위장에서의 칼슘흡수나 파골세포와 조골세포의 활성화를 통하여 뼈에서의 칼슘대사에 영향을 준다.[6]

EGF는 또한 항산성 및 항프로테아제활성을 가진다. EGF는 타액, 취액, 열물을 따라 소화관에 들어와 위산분비를 억제하고 DNA합성자극과 점막혈액흐름량을 증가시켜 손상된 위점막세포를 재생하고 위장세포를 보호한다. 위 및 12지장궤양환자들의 타액과 혈청중의 EGF함량은 정상사람에 비하여 낮으며 이것은 유해자극인자에 대한 위점막의 저항력을 떨구고 소화성궤양발병의 중요한 원인으로 된다. 또한 소화관궤양유합시기에 타액뿐만 아니라 위점막도 EGF를 다량 분비하기때문에 위액속의 EGF농도는 타액보다도 더 높아 위궤양부가 빨리 아물게 된다.[16]

EGF는 신경계통발육에 직접 참가하며 많은 호르몬들의 합성과 방출에 영향을 주어 배아발육과 태반기능을 조절한다.

2. 상피성장인자의 개발

EGF가 발견된 초기에는 흰생쥐의 악하선이나 사람오줌에서 천연상피성장인자를 분리정제하였다.

1970년대 Bio-Rex70타입흡착과 SephadexG-75타입과와 같은 여러 분리단계를 거쳐 150마리의 흰생쥐수컷의 악하선에서 겨우 5mg의 EGF를 얻었고 사람오줌 15L로부터 100~150 μ g의 hUG를 얻어냈지만 분리효율은 겨우 3~5%였다.[2] 이후 분리공정을 간소화하고 역상HPLC 크로마토그래프법과 단클론항체(MAb)기술을 결합한 정제방법으로 사람의 오줌과 젖에서 EGF분리거둬물을 90%까지 높였다. 그러나 동물성원료속의 EGF함량은 매우 낮고(흰생쥐 악하선 10~70ng/g, 사람오줌에 1mg/L정도 포함) 체액속의 EGF는 EGFR와 결합하여 복합물을 이루고있어 분리정제가 여전히 힘들기때문에 이 방법을 공업화하기는 힘들다.

1980년대에 화학합성법으로 상피성장인자를 제조하였지만 디설피드결합의 정확성과 순도를 보장하지 못하여 공업화하지 못하였다.

1990년대에 유전자공학적인방법으로 재조합사람상피성장인자(Recombinant Human Epidermal Growth Factor: rhEGF)를 생산하는 기술이 개발되었다.

EGF는 생물활성을 위한 글리코실화를 요구하지 않기때문에 원핵생물인 대장균발현계를 리용하여 생산할수 있다. 그리하여 활성높은 고발현균그루를 만들고 생산성을 높이기 위한 고밀도배양기술과 고순도정제기술을 연구개발하여 2000년대에는 EGF의 공업적생산방법이 완성되었다.[8, 9] 재조합대장균을 배양하여 생산한 rhEGF는 천연EGF와 똑같은 생물활성을 가지며 생산원가가 매우 낮으며 전염성이 없다.[7, 14]

재조합상피성장인자가 개발됨으로써 EGF는 피부재생분야뿐만아니라 피부를 대상으로 하는 각이한 분야들에 널리 리용되게 되었다.

그후 EGF에 대한 연구는 EGF에 일련의 신호펩티드들과 기능성단백질들을 융합발현시켜 생산효율을 더 높이고 여러가지 기능을 추가하여 그 응용분야를 더 넓히는 방향으로 진행되고있다. 실례로 파립구-대람식구콜로니자극인자(GM-CSF)와 EGF의 융합단백질은 EGF의 세포증식활성과 GM-CSF의 면역활성을 다 가지고있으므로 종양주변의 면역세포들을 활성화하는 목표지향적치료약물을 개발할수 있다.[14, 15]

피부투과펩티드 TD1과 EGF융합단백질은 EGF활성과 피부통과능력을 동시에 가지고 있어 피부투과성EGF를 개발할수 있는 전망을 안겨주었다.[12]

3. 상피성장인자의 리용

EGF는 생체에서 다양한 생물학적기능을 나타내므로 림상의학과 화장품공업, 치과용품공업 등에서 많이 리용되고있다.

1) 림상의학에서의 리용

① EGF는 화상과 창상, 피부궤양과 같은 상처치료에 많이 리용되고있다.

EGF를 상처에 적용하면 상처주변세포들의 유사분열이 촉진되고 피부조직의 가시세포와 파립세포들이 줄기세포로 역분화되어 창상주변에 줄기세포가 집중되게 한다. 상처부위에 집중된 세포들은 세포의외기질을 분비하고 모세혈관의 생장과 육아조직의 증식을 가속화하여 상처의 재생과 수복을 촉진한다. 한편 상처주변세포들에서 EGF의 발현과 분비가 촉진되어 EGF작용이 보다 강화되고 세포들에서 히알루론산과 콜라겐의 합성과 축적, 분해를 조절하여 반흔을 최소화한다.[10, 13]

화상과 수술창, 피부이식, 얼굴성형수술후 EGF를 적용한 창면에 대한 광학현미경과 전자현미경상에서는 교원섬유와 섬유아세포의 증가가 관찰되었으며 결과 상처치료기간이 훨씬 짧아지고 반흔도 최소화되었다.[16, 17]

EGF적용은 당뇨병성궤양과 같은 난치성피부질환에서도 높은 치료효과[18]를 나타냈고 인공피부제조에도 적용할수 있다[10]는것이 밝혀졌다.

② EGF는 각막미란과 각막궤양, 화학시약에 의한 각막손상의 치료에 리용되고있다.

EGF는 각막상피세포와 실질세포, 내피세포의 분열생장과 분화를 촉진하므로 기계적으로 손상된 각막의 상피층을 2~3배로 빨리 형성시키고 손상부위를 빨리 회복시켰다.[20]

③ EGF는 위 및 12지장궤양을 비롯한 내장성질환치료에도 리용되고있다.

EGF는 일명 우로가스트론으로서 위산분비를 억제하고 내장상피세포의 분열과 소수성화합물의 합성, 표면단백질의 발현, 위점막혈액량의 증가, 점액성당단백질의 합성과 분비를 촉진시킨다. 결국 EGF를 피하주사하거나 경구주입하면 위궤양면의 유합이 빨라지고 위산분비가 억제되면서 위 및 12지장궤양을 비롯한 내장성질환의 치료가 촉진된다.[2, 19]

④ EGF는 간장과 호흡기계통, 신경조직 등의 재생치료에 적용되고있다.

EGF는 간재생조절에 참가하는 PC3유전자의 조기발현을 유도하고 손상된 간에 대한 보호기능을 가지고있[6]을뿐만아니라 자분비 및 방분비방식으로 기관지상피세포의 기능을 조절하며 폐에서 센 항산화작용을 한다.[19]

⑤ EGF는 독소와 결합하여 신경교질암, 유선암, 피부암 등 종양치료에 적용되고있다.

EGFR단클론항체로 EGFR를 유도하여 목표암세포를 죽이거나 EGF류사성장인자의 작용을 억제하는 방식으로, 세포살상작용을 가진 독소로 암세포에 대한 표적약물을 만들수 있다.[11]

2) 경공업분야에서의 리용

EGF는 우선 미용인자로 불리우면서 미용화장품에 널리 리용되고있다.

21세기 미용은 종전의 전통적인 화학미용, 식물미용으로부터 생물미용, 유전자미용에 로 발전되었으며 이에 따라 화장품도 분자수준에서 손상 및 로화된 세포를 치환수복하여 피부자체를 보호갱신하는 제4세대화장품으로 발전하였다.[22]

피부에 EGF를 보충해주면 표피세포들은 늙은것으로부터 어린것으로 변화되면서 로화되거나 죽은 세포들이 물질대사능력이 강한 어린 세포들로 바뀌어 피부세포들의 평균나이가 줄어들며 히알루론산과 당단백질분비가 촉진되어 세포외기질조성이 개변되고 피부보호벽이 강화되며 피부구조가 합리적으로 조절된다. 동시에 EGF는 건강한 피부에 대하여 보호 및 로화방지작용도 하는데 세포의 물기함량이 유지되고 로폐물의 배설, 흑색소의 감소, 영양물질흡수, 피부탄성이 증대되면서 보습, 미백, 각질제거, 흑반점과 여드름이 제거되고 오랜 상처의 허물자리도 없어진다.[21, 22]

화장품에 EGF를 미량으로 첨가하는데 적당한 량의 펩티드류사물과 히알루론산과 같은 보습제를 함께 넣어 EGF활성을 보호한다. 일반적으로 EGF첨가량을 0.1~0.2mg/kg으로 하며 주름제거와 같은 특수용도에는 1mg/kg이상까지 첨가한다. 이와 함께 결면활성화제와 지방류, 방부제를 함께 첨가하여 보존기간을 2년이상 유지한다.[22]

EGF는 또한 기능성치약이나 함수약과 같은 치과용품개발에 리용되고있다.

EGF는 NO와 기름질과산화물의 수준을 낮추어 산소라디칼을 조절함으로써 입안의 상처가 빨리 낫게 하며 입안점막염증을 비롯한 치과질환치료에 효과가 있다. EGF를 치약이나 함수액에 첨가하면 이발결석이나 염증, 부종을 제거하고 이몸출혈을 멈추며 아픔을 치료할수 있다.[14]

앞으로 EGF에 대한 기초연구와 립상연구성과들은 생활의 여러 분야에 적극 도입되어 인민들의 생활을 더욱 향상시키는데 이바지하게 될것이다.

맺 는 말

상피성장인자(EGF)는 피부를 비롯한 많은 조직들의 성장발육과 손상수복에서 중요한 작용을 하는 생물활성펩티드이므로 생물공학적인방법으로 재조합상피성장인자를 적극 생산하여 기초생물학분야, 립상의학분야, 경공업분야에 광범히 도입하여야 한다.

참 고 문 헌

- [1] S. Cohen et al.; Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72, 4, 1317, 1975.
- [2] H. Gregory et al.; Nature, 257, 325, 1975.
- [3] Ping Wee et al.; Cancers, 9, 52, 2017.
- [4] K. R. Schmitz; Structure, 21, 2, 1214, 2013.
- [5] Hsiao-wen Huang et al.; Biochemical and Biophysical Research Communications, 402, 705, 2010.
- [6] D. A. Fisher et al.; Endocrine Reviews, 11, 418, 1990.
- [7] P. U. Le et al.; Protein Expression and Purification, 64, 108, 2009.
- [8] S. M. Sing et al.; Protein Expression and Purification, 81, 75, 2012.
- [9] Wen-jiao Xue et al.; Journal of Bioscience and Bioengineering, 109, 3, 257, 2010.
- [10] D. Y. Lee et al.; Society and the European Tissue Repair Society, 15, 6, 936, 2007.

- [11] Mei Wu et al.; Clinical Therapeutics, 30, 1, 14, 2008.
- [12] Ren-quan Ruan et al.; European Journal of Medicinal Chemistry, 62, 405, 2013.
- [13] Alistair Young; Surgery, 29, 475, 2011.
- [14] S. Coskun et al.; Surgery Today, 37, 7, 570, 2007.
- [15] 张海淼 等; 中国生物工程杂志, 30, 3, 74, 2010.
- [16] 耿康 等; 西部医学, 24, 12, 2247, 2012.
- [17] 张静 等; 中国初级卫生保健, 24, 8, 127, 2010.
- [18] 冯文玲 等; 护理实践与研究, 10, 6, 120, 2013.
- [19] 李海静 等; 遗传, 34, 1, 27, 2012.
- [20] 梅芳 等; 实用临床医药杂志, 17, 13, 159, 2013.
- [21] 叶朝辉 等; 中国生物美容, 1, 47, 2010.
- [22] 刘薇 等; 日用化学品科学, 1, 36, 2014.

주체108(2019)년 10월 5일 원고접수

The Development of Epidermal Growth Factor and Its Use

Kim Yong Ho

Epidermal growth factor(EGF) is a bioactive peptide that plays an important role in growing, developing and regeneration of many tissues including skin. Thus we must actively develop the recombinant EGF in biotechnical way to introduce its results to basic biology, clinical medicine and light industry.

Keywords: epidermal growth factor(EGF), recombinant protein, wound healing, cosmetics