

극지 해양미생물 유래 대사체 구조분석 연구

Studies on the secondary metabolites from polar
microorganisms



원광대학교 산학협력단

제 출 문

극지연구소장 귀하

본 보고서를 “극지생물 유래 유용 대사체 활용기반 구축” 과제의 위탁연구 “극지 해양미생물 유래 대사체 구조분석 연구” 과제의 최종보고서로 제출합니다.



총괄연구책임자 : 임 정 한

위탁연구기관명 : 원광대학교
산학협력단

위탁연구책임자 : 오 현 철

참 여 연 구 원 : 김 동 철

“ : 윤 치 수

“ : 박 진 수

요 약 문

I. 제 목

- 극지 해양미생물 유래 대사체 구조분석 연구

II. 연구개발의 목적 및 필요성

1. 필요성

- 양극해에 서식하는 해양미생물은 생리활성 물질탐색의 대상으로서 거의 연구가 이루어지지 않은 미지의 생물자원이다.
- 또한 극한해양환경에 적응하고 진화해온 극지환경 생물 자원의 특성상 현재까지 발굴된 이차대사물질과는 상이한 화학구조 및 생리 활성을 가지는 이차대사물질이 발굴될 가능성이 매우 높으며 이는 약 스크리닝시 중요한 요소로 인식되는 분자구조의 다양성구축면에서 장점을 지니고 있다.
- 따라서 이상과 같이 신규 의약 소재 및 기타 기능성 소재의 원천재료로서의 무한한 잠재 가치를 가지는 극지 해양미생물 유래 대사체를 효과적으로 분리하고 관련 기초자료를 제공하기 위하여 본 연구를 수행하고자 한다.

2. 목표

- 양극해 해양생물자원으로부터 생리활성을 지닌 이차대사물질을 발굴을 목표로 극지 해양미생물 유래 추출물의 제조하고 활성 대사체의 구조 분석 및 활성 기작 검토하여 신규 바이오소재개발을 위한 기초 자료로 제공한다.

Ⅲ. 연구개발의 내용 및 범위

연구개발 목표		해양미생물 유래 대사체 분리 및 항염증/세포보호 성분의 작용 기전 규명
세부 연구개발 목표	세부 연구개발 내용	연구범위
극지해양미생물 유래 추출물의 제조	<ul style="list-style-type: none"> ○ 극지해양미생물 배양체를 대상으로 ethyl acetate를 이용하여 추출물 제조 ○ 추출물을 대상으로 활성 스크린을 통하여 유용 추출물 확보 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 유용추출물 3종 이상 제조
생리활성 대사체의 분리	<ul style="list-style-type: none"> ○ 활성 추적 방법을 이용한 생리활성 물질의 분리 ○ 각종 크로마토그래피 기법을 적용 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 생리활성 대사체 3종 이상 분리
활성 대사체의 구조 분석	<ul style="list-style-type: none"> ○ 분리된 이차대사물질에 대한 분광학적 자료검토를 통한 구조규명 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 활성 대사체 구조 1종 이상 분석
활성 대사체의 활성 기작 검토	<ul style="list-style-type: none"> ○ 항염 생리활성 검색법 운용 ○ 분자 수준에서의 활성 기전 연구 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 활성 대사체 1종 이상 기작 검토

KOPRI
극지연구소

IV. 연구개발결과

성과목표	세부목표	연구 결과
1. 해양유래 미생물의 이차대사 물질 분리	극지해양미생물 유래 추출물의 제조	- 극지 해양생물 유래 진균 SF7077 균주의 배양 추출물 62.5 mg 외 4종의 균주배양 추출물 확보
	생리활성 대사체의 분리	- 극지 해양생물 유래 진균 SF6155 균주의 배양 추출물로부터 4종의 대사체 분리 - 극지 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 3종의 대사체 분리
	활성 대사체의 구조 분석	- 극지 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin 외 2종의 대사체 구조분석 완료
2. 항염증/세포 보호 성분 의 작용 기전 규명	활성 대사체의 활성 기작 검토	- 극지 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 분리된 대사체 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin에 대한 항염증 활성 확인

V. 연구개발결과의 활용계획

- 본 연구에서 확인된 항염 및 세포보호효과 화합물들은 물질특히 획득이 가능하며 향후 추가적인 활성 확인을 통하여 기능성소재나 기타 의약품으로의 개발 가능성을 타진해 볼 수 있다.
- 또한 만약 단일 물질로서 의약품으로 개발 등이 불가능해도 chemical probe로서 다양한 생명과학의 분야에서 고가의 연구용 소재로서 상업적으로 개발해도 전망이 밝다고 사료된다.
- 따라서 향후에 후속 연구로서 본 연구에서 사용된 소재로부터 물질을 대량 확보 하고 이를 활용하여 세포 및 실험동물수준에서 관련 활성을 검증 등의 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

SUMMARY

(영문 요약문)

I. Title

Studies on the secondary metabolites from polar microorganisms

II. Purpose and Necessity of R&D

1. Needs

Polar marine organisms are unknown biological resources, that are not investigated for searching bioactive substance. These materials have characteristic for adapting and progressing to extreme marine environment. Thus, it is possible that marine organisms would have chemical structure and biological activation different from secondary metabolite discovered up to now. Therefore, various approaches to development of new drug are available by determination of chemical structure and bioactive substance from diverse marine organisms-derived secondary metabolites.

2. Aims

Isolation of various secondary metabolites from relatively untapped marine sources of polar ocean, employing bioassay-guide fractionation investigation

III. Contents and Extent of R&D

Objective	Isolation and determination of mechanism of anti-inflammation/cytoprotection bioactive secondary metabolites from polar marine organism
-----------	---

Detail objective	Detail contents	Research range
Manufacturing extract from polar microorganisms	<ul style="list-style-type: none"> ○ Manufacturing extract from polar marine microorganisms in ethyl acetate ○ Retaining useful extract from activity-guided screening polar marine microorganisms in ethyl acetate 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Manufacturing more than 3 marine-derived extract
Isolation of bioactive metabolome	<ul style="list-style-type: none"> ○ Isolation of bioactive substances using activity-guided screening ○ Application of various chromatography 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Isolation more than 3 bioactive metabolites
Examination of chemical structure of metabolome	<ul style="list-style-type: none"> ○ Determination of chemical structure of isolated secondary metabolites based on spectroscopic data 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Determination more than chemical structure of 1 compounds
Examination of activation mechanism of metabolome	<ul style="list-style-type: none"> ○ Management anti-inflammatory bioactive screening methods 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Examination of more than 1 bioactive metabolome

IV. R&D Results

Result objective	Detail objective	Results
1. isolation of secondary metabolites from polar marine microorganism	Manufacturing extract from polar microorganisms	- 5 EtOAc extracts from polar marine organisms are manufactured.
	Isolation of bioactive metabolome	- 4 active metabolites were isolated from extract of SF6155 - 3 active metabolites were isolated from extract of SF6796V
	Examination of chemical structure of metabolome	- Determination of chemical structure is completed about 3 metabolites
2. Determination of mechanism of anti-inflammation /cytoprotection bioactive metabolome	Examination of activation mechanism of metabolome	- Determination of anti-inflammatory effects from 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin is completed.

V. Application Plans of R&D Results

1. Contribute to the bio-active secondary metabolites depository
2. Collection of marine sources of polar ocean database
3. Provide lead compounds for the developments of drugs and/or other functional agents

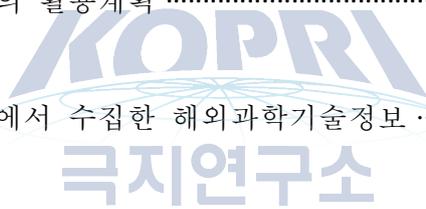
C O N T E N T S

1. Introduction	11
2. Trends in research	16
3. Research results	19
4. Research achievements and impacts	43
5. Perspective on the application of research results	45
6. Collected scientific information during research process	46
7. References	47



목 차

제 1 장 서론	11
제 2 장 국내외 기술개발 현황	16
제 3 장 연구개발 수행 내용 및 결과	19
제 4 장 연구개발 목표 달성도 및 대외기여도	43
제 5 장 연구개발결과의 활용계획	45
제 6 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보	46
제 7 장 참고문헌	47



제 1 장 서론

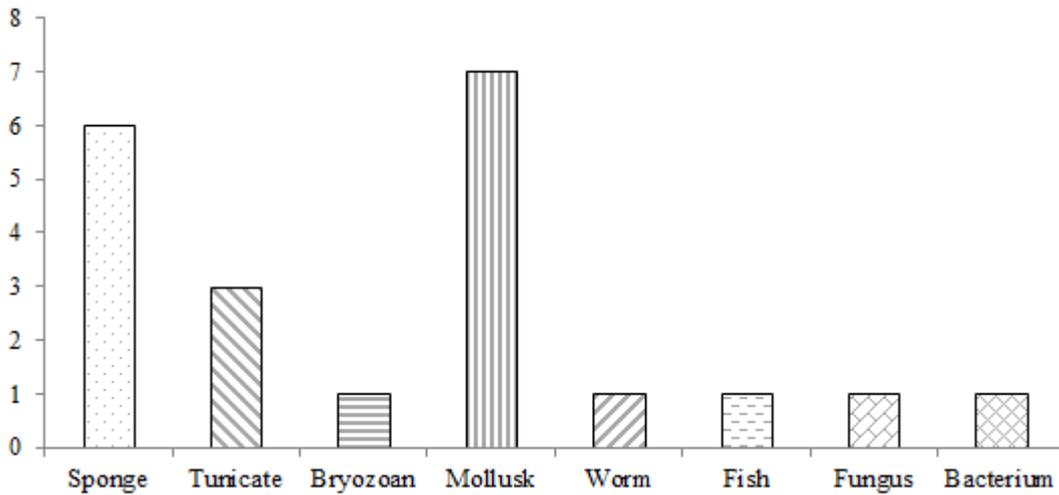
제 1 절 연구개발의 목적

- 해양유래 천연물은 다양한 구조 및 생리활성을 풍부하게 지니고 있는 자원으로 인식되고 있으며, 특히 해양유래 미생물은 많은 연구가 이루어지지 않은 희소자원으로서 생리활성 물질의 탐색 대상으로 적합한 생물자원임
- 따라서 이상과 같이 신규 의약 소재 및 기타 기능성 소재의 원천자원으로서의 무한한 잠재가치를 가지는 해양유래 미생물의 이차대사물질을 효과적으로 분리하고 관련 기초자료를 제공하여 본 과제 연구목표인 극지 고유생물의 생물공학적 보존가치를 규명하고 활용기반을 구축하여 차세대 국가 성장 동력 창출의 기초자료를 제공에 기여하고자 함

제 2 절 연구개발의 필요성

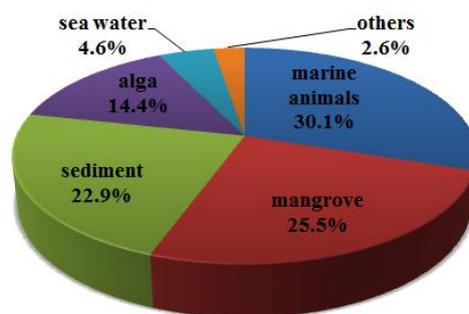
- 지금까지 인류가 질병의 치료에 사용하고 있는 대부분의 의약품은 식물이나 미생물의 대사산물이나 성분들에서 유래한 것으로 현재 가장 많이 사용하고 있는 항암제, 항생제, 면역억제제, 콜레스테롤 합성 저해제, 당뇨병 치료제들은 그 기원이 대부분 미생물의 대사산물이나 식물에서 발견된 2차 대사산물들에서 출발한 것들임
- 특히 질병의 원인이 발현된 단백질의 이상화나 유전자의 발현조절의 이상화로 기인한다는 결과가 밝혀지면서 의약품의 개발을 위한 새로운 방법으로 원인 단백질의 구조를 밝히고 작용점을 정확히 분석하여 이를 근거로 화학합성에 의해서 이들을 조절하는 화합물을 설계하거나 수백만 개의 chemical library에서 특이적 조절제를 HTS에 의해서 발굴하고 이 화합물을 출발물질로 하여 의약품으로 개발을 시도하고 있음
- 그러나 식물이나 미생물유래의 2차 대사산물들은 단백질과 화합물의 구조와 활성과의 상관관계를 예측할 수 없었던 경우가 대부분이고 화합물을 분리하여 활성을 분석한 후에나 단백질 구조와의 상관관계를 알 수 있을 정도로 현재까지의 구조기반 설계기술에서 불가능한 새로운 화합물을 제공할 수 있음
- 따라서 이들 대사산물의 발굴은 타겟 단백질과 결합부위를 분석하여 새로운 화합물의 설계를 가능하게 하거나 타겟 단백질이나 질병원인의 새로운 기작을 제공할 수 있는 기술로 여전히 그 중요성이 인정되고 있음

- 아울러 화학합성의 어려움이나 자연계에 존재하는 2차 대사산물은 앞으로 발굴될 수 있는 화합물의 구조를 전혀 예측할 수 없기 때문에 현재 확보된 chemical library의 화합물 골격과 유도체의 다양성의 한계를 극복할 수 있어서 여전히 의약품개발을 위한 중요한 선도물질의 제공원으로 인식됨
- 따라서 생물자원유래의 2차 대사산물이 의약품개발을 위한 화합물의 제공원으로 사용하는 이유는 2차 대사산물의 화합물 구조의 다양성에 기인하며 의약활성을 예측할 수 없는 골격구조의 다양성과 아울러 유도체들의 변환성의 부가로 인간이 예상할 수 있는 화학합성의 골격구조와 유도체들의 다양성 한계를 극복하는 새로운 돌파구를 제공할 가능성이 높음.
- 이러한 화합물의 다양성은 자연계에 존재하는 생물종의 종류가 무수히 많고 또한 각각의 생물종은 그 생육조건이나 환경에 따라 대사 기작이 달라지게 되어 이들이 생산하는 2차 대사산물은 다양성을 무한적으로 제공할 수 있을 것으로 기대됨
- 신약개발에 있어 이차대사산물이 가지는 다양성의 가치는 많은 과학자들이 새로운 구조를 가지는 이차대사산물의 발굴에 관심을 가지게 하는 중요한 요인이며 특히
 “The most interesting natural products come mainly from recently accessed biota”의 인식하에 새로운 환경의 생물종에 대한 관심이 높아지고 있음
- 체계적인 해양생물을 대상으로 한 연구는 식물 등 육상 생물계에 대한 연구에 비해 상당히 늦은 1970년대 중반에 시작 되었으며 약 2500 여종의 새로운 물질 1977-1987년 사이에 이 해양생물로 부터 분리된바 있으며, 최근 2012년에 1241종, 2013년에 1163종, 2014년에 1378의 새로운 물질이 분리되었다. 이는 해양생물체가 주요한 신물질의 보고로서 가치고 가지고 있음을 보여주는 증거라 볼 수 있음 [참고문헌 1-4]
- 해양 생물은 지구 생물자원의 상당 부분을 구성한다는 점과 독특한 구조, 대사 경로, 생식 시스템, 화학 방어 메커니즘을 갖기 때문에 새로운 화합물의 제공 원으로서 과학적 관심이 높아지고 있는 생물자원이며 실질적으로 해양유래의 천연물은 그 구조가 육상에서 분리되는 물질과 상이한 경우가 많음으로 신약 개발 시 중요한 요소로 인식되는 분자구조의 다양성구축면에서 장점을 지니고 있음 [참고문헌 5]
- 최근 들어 의약품으로의 임상 평가가 진행되는 해양유래의 천연물의 경우 대부분 대형 해양생물에서 분리된 것으로서 실질적으로는 이들과 공생하거나 관련된 미생물들에 의해 생산된다는 결과가 알려지고 있으며 따라서 해양유래 미생물에 대한 관심도 높아지고 있음 [참고문헌 6,7]



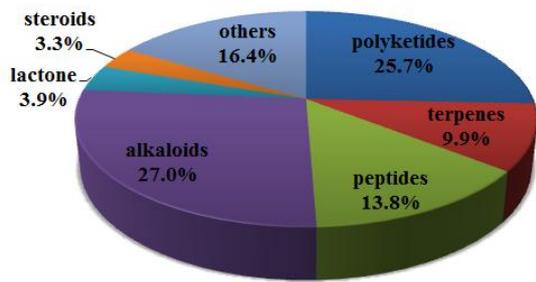
[그림] 현재 임상실험단계에 진입한 해양유래 대사체의 생산 해양생물종에 따른 분류

- 해양미생물 중에서 최근 해양 유래 진균에서 얻은 이차대사물질들이 주목받고 있고, 특히 1990년대 이후 발표된 구조들의 수가 급격히 증가되었으며 그 중 많은 물질들이 구조적으로 독특하고, 흥미를 유발하는 생물학적, 약리학적 특징들을 가지고 있음이 밝혀지고 있음 [참고문헌 6]
- 최근의 연구결과를 보면 대부분의 해양환경유래의 진균 종은 *Aspergillus* 나 *Penicillium*속에 속하는 종들이며 보고되는 신규 2차 대사물질의 생산균주는 해양동물이나 식물에서 분리된 종임을 알 수 있으며 특히 남중국해에서 분리된 2차 대사물질에 대한 보고가 증가 하고 있는 추세임

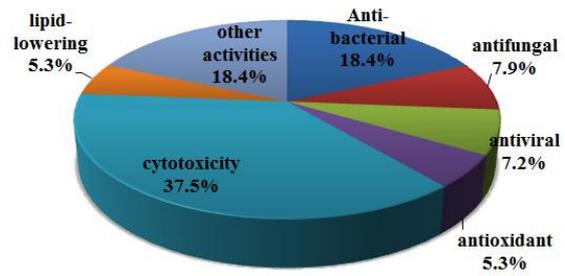


[그림] 신규 대사체를 생산하는 해양 진균의 분리원

- 현재 보고되는 2차 대사산물의 구조는 대부분 alkaloids 나 polyketides 형이며 그 외 다른 형태의 화합물도 보고되고 있으며 생물활성의 측면에서는 다수의 세포독성효과와 항생작용이 보고되고 있음



[그림] 해양진균 유래 신규 대사체의 구조적 특성



[그림] 해양진균 유래 신규 대사체의 생물학적 활성

- 따라서 해양미생물분리의 대상이 되는 해양 환경이나 해양생물종의 범위를 확대하고 생리활성검색법의 종류나 범위를 확대한다면 해양 진균은 향후에도 신약개발의 가능성을 가지는 천연물탐색의 좋은 생물자원이 될 수 있을 것으로 기대됨
- 따라서 본 연구에서 관심을 가지고 수행하고자 하는 항염증 활성을 가지는 해양진균 유래의 2차대사물질 발굴은 신규 천연물 또는 기지의 물질이나 신규의 생리활성을 확인할 가능성이 높다고 평가 됨
- 현재 사용되는 대부분의 염증 치료제는 스테로이드 계열과 NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) 이며, 이들 치료제의 치료효과는 인정되나 경우에 따라 심각한 부작용이 발생한다. 따라서 상기 약물의 작용기전과 구별되는 작용기전에 근거한 항염증 치료제의 개발이 필요함
- 또한 만성염증이 직접, 간접적으로 심장질환 암, 당뇨, 관절염, 치매등과 같은 만성질환과 관련이 있는 것이 밝혀짐으로서, 항 염증 약물에 대한 조사는 그 중요성이 더욱 커지고 있으며 이 경우 다양한 염증인자의 생성을 억제하는 천연물의 탐색이 중요한 연구 분야가 될 수 있음. 최근에는 해양천연물을 이용한 항염증 연구 또한 활발하게 이루어지고 있음 [참고문헌 8]

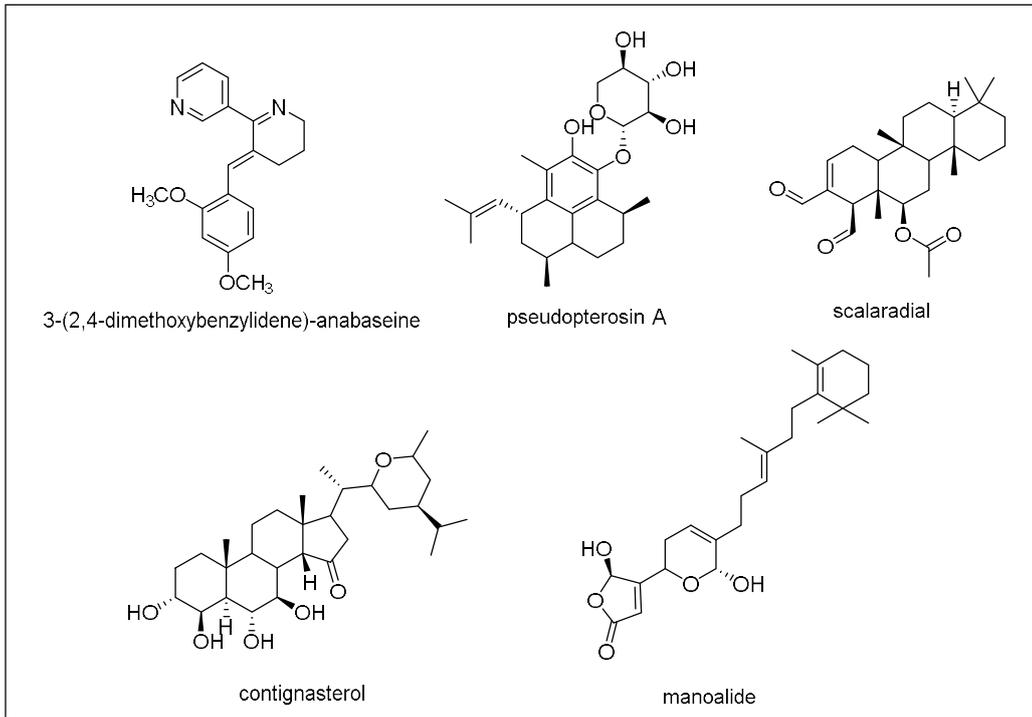


그림. 전임상연구 또는 임상시험단계의 항염증 효과를 가진 해양유래 선도물질



제 2 장 국내외 기술개발 현황

제 1 절 국외 기술개발 현황

- 선진국들은 쇄빙선, 대륙기지 및 남북극권 국가 간의 공동연구를 통하여 극지 해양생물에 대한 자원탐사를 실시하고 있으며, 현재에도 과학 활동의 명목으로 미답지역의 생물자원을 확보하고 있음
- 극지생물다양성, 생물계통·진화, 스트레스반응 등에 대한 연구를 위해 2007/2008 IPY를 통하여 국제공동연구 체계가 이루어지고 있으며, 이외 저온효소 등의 신규 생물소재 연구를 공식적으로 보고
- SCAR 내 EBA(Evolution and Biodiversity in the Antarctic) 프로그램에서는 남극생물의 진화, 적응, 생태적 서식처의 다양성, 다양성의 예측 등에 대한 연구를 진행
- 미국은 북극이사회 회원국이자 남극조약 원초서명국으로 국립과학재단(National Science Foundation: NSF)이 극지연구정책 및 연구사업을 총괄하고 있으며, 재단 내의 극지프로그램연구청(Office of Polar Program: NSF-OPP)이 크게 남극연구부와 북극연구부로 구분되어 남극·북극 과학 연구를 담당하고 있음
- 러시아는 극지연구소 (Arctic and Antarctic Research Institute of Roshydromet: AARI)가 연구 활동을 주관하여 담당하고 있으며 남북극 환경 구성요소(빙설권, 수권, 지권, 대기권, 고층대기권) 내 기작 및 기작 간 상호작용에 대한 규명, 원거리 탐사 및 심부빙하시추 기술개발 및 수행, 동토공학, 북극 생태연구, 남북극 해양활동 지원을 위한 수문기상 연구 및 실시간 모니터링 활동 등 활발한 연구를 진행 중임
- 영국은 LTMS (Long-term Monitoring and Survey) 장기 모니터링 및 관측 프로그램은 별도로 운영하고 있으며, 국립해양센터를 중심으로 해양 생물다양성 조사(Census of Marine Life)를 실시하여 남극해에 서식하는 생물종과 환경을 보고하였으며, 해양생명공학의 소재로 특유의 방어 기작을 지닌 극지 저서동물 연구를 확대하고 있음

- 호주의 남극연구소는 영국의 남극연구소와 공동으로 30년 가까이 약 5년 단위의 장기 프로그램을 통해 남극 수산자원과 해양생태계 변동과정 연구를 지속적 수행 중
- 중국은 ‘중국 극지연구소’ 주도하에 ‘극지표본자원 공유 플랫폼’ 사업을 통하여 남극지역을 대상으로 자원 활용이 가능한 남극 광물, 생물자원을 수집하고 있으며, 해양사업 발전계획에 따라 2020년까지 해양환경 변화와 해양생물자원의 지속가능한 이용, 대양 및 심해 연구에 대한 지원을 강화함
- 우리나라와 함께 북극 이사회 옵저버 국가로 활동 중인 일본은 일본 문부과학성 산하 국립 극지연구소(National Institute of Polar Research: NIPR)가 남북극 연구 활동을 주관하고 있으며, 크게 다섯 개로 구성된 연구그룹의 하나인 생명과학 연구 그룹은 해양생물연구, 육상생물연구, ‘펭귄, 크릴, 해포 등 생물에 대한 해동생태연구’등으로 나뉘어짐
- 칠레의 University of Chile의 연구진은 남극유래의 균주로부터 nitroasterric acid 계열의 대사체 4종을 분리 하였음 [참고문헌 9]
- 미국의 University of Alabama at Birmingham의 연구진은 수년간 남극유래 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질 연구를 지속적으로 수행하고 있으며, 최근 2016년에 남극유래 균주로부터 methicillin 내성을 갖는 darwinolide라는 대사체를 분리 하였음 [참고문헌 10]
- 이탈리아의 Consiglio Nazionale Delle Ricerche - Istituto Di Chimica Biomolecolare의 연구진은 남극유래의 nudibranch로부터 granulolide라는 대사체를 분리 하였음 [참고문헌 11]
- 중국의 Ocean University of China의 연구진과 South China Sea Institute of Oceanology의 연구진은 각각 남극유래의 균주로부터 chrodrimanins 대사체 2종과 α -pyrone merosesquiterpenoids계열 대사체 6종을 분리 하였음 [참고문헌 12,13]
- 노르웨이의 UiT The Arctic University of Norway의 연구진은 수년간 남극유래 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질 연구를 지속적으로 수행하고 있으며, 최근 2014년에 남극유래 해초로부터 synoxazolidinones 대사체 2종과 pulmonarins 대사체 2종을 분리 하였음 [참고문헌 14]

제 2 절 국내 기술개발 현황

- 1985년 이후 물질특허제의 도입과 함께 천연물 과학 분야에 대한 관심이 높아져 한국생명공학연구원, 한국과학기술원, 한국화학연구원, 한국해양연구원 등을 중심으로 천연물 성분 연구에 대한 관심이 증대하고 있음
- 우리나라에서는 2001년을 시작으로 천연물신약연구개발촉진계획이 수립됨에 따라 경쟁력 있는 글로벌 천연물신약 연구기반을 구축하고, 만성, 난치성, 노인성 질환 치료 천연물신약을 개발하기 위해서 정부차원의 지원이 한층 강화되었으며 최근 3차 천연물 신약연구개발촉진계획 (2011~2015)이 수립되어 기존사업 확대 및 신규 사업에 투자되었음
- 그러나 국내의 경우 천연물신약개발에 기초가 되는 천연물 생리활성 탐색기술과 약리작용 및 독성연구 등에 대한 기초연구가 아직 미흡한 편이며 이에 따라 대부분의 천연물 성분 및 생리활성 연구가 지속적, 조직적, 효율적, 체계적으로 이루어지지 못하고 있음
- 우리나라는 1988년 남극에 세종기지가 건설되면서 본격적인 극지에 관한 과학적 연구가 시작되었고, 북극에 관한 연구는 2002년 노르웨이 스텔바드 군도 스피츠베르겐 섬 니알슨에 한국해양연구원이 다산과학기지를 개설한 후부터 본격적으로 시작되었음
- 2004년 한국해양연구원 부설 극지연구소 설립 후 학연 협동연구가 활발히 진행되고 있으며, 다산과학 기지가 있는 니알슨 섬은 국제적인 북극 연구 단지로서 우리나라를 비롯한 노르웨이, 독일, 영국, 프랑스, 일본, 이탈리아, 중국, 인도 등 9개국이 기지를 운영하고 있고 국가 간 협력 또는 연구소 간의 협력에 기반 한 국제 공동연구를 진행 중임
- 우리나라의 극지연구소는 극지바이오 연구 활성화를 위하여 극지생물 DB 구축/운영, 극지 저온 생물 연구, 극지 생물해양 연구, 극지생물 기능 유전체 연구 등을 통해 극한환경 적응 기작, 대사체 확보 및 활용연구를 진행하고 있음
- 우리나라에는 BT분야 연구개발 예산의 높은 투자 비중에도 불구하고 해양 바이오 분야에 대한 지원은 미흡, BT 예산 대비 3%에 불과하며, 극지분야 선진국들과 달리 극지연구 활동을 주관할 수 있는 국가적 단위의 독립 연구기관이 없으며, 정부부처 간에 원활한 업무 협조를 위한 공식적인 체계가 구축되어 있지 않음
- 특히 양극해 해양생물 관련 연구의 경우 양극해의 독특한 극한환경으로 인한 자원 확보의 어려움이 존재하므로 해양생물자원 활용 연구 및 산업화의 저변확대를 위해서는 제한생물 자원의 체계적인 확보 및 관리를 위한 국토해양부차원의 지원정책이 필요함

제 3 장 연구개발 수행 내용 및 결과

제 1 절 연구 범위 및 연구 수행 방법

성과목표	세부목표	연구수행방법 (이론적·실험적 접근방법)	구체적인 내용
1. 해양유래 미생물의 이차대사물질 분리	1-1 극지해양 미생물 유래 추출물의 제조	○ 극지생물을 대상으로 methanol을 이용 저분자 추출물 시료 추출 및 농축	○ 극지 연구소로부터 극지유래 해양미생물 소재를 제공받고 각 생물체의 특성에 맞춰 적절한 조 추출물을 확보 ○ 극지생물 유래 미생물 등 극지생물 유래 시료에 대한 MeOH/EtOAc 추출물을 제작 ○ 각 추출물로부터 생리활성 물질을 탐색하기 위하여 건조된 시료로부터 MeOH/EtOAc (1L)를 이용하여 3일간 추출을 두 번 진행
	1-2 생리활성 대사체의 분리	○ 각종 크로마토그래피법을 이용한 성분 분리	○ TLC 분석을 통한 혼합성분의 특성 파악 및 적절한 크로마토그래피법 확정 ○ ¹ H NMR 분석을 통한 혼합성분의 특성 파악 및 적절한 크로마토그래피법 확정 ○ 최적의 단일성분 분리를 위한 크로마토그래피법 확립
	1-3 활성 대사체의 구조 분석	○ MS, NMR 등의 기기 분석을 통한 활성물질의 구조 규명	○ MS spectrometer의 질량분석을 통한 순수성분의 분자량 결정 ○ NMR 분석을 통한 순수성분의 구조결정
2. 항염증/세포보호 성분의 작용기전 규명	2-1 활성 대사체의 활성 기작 검토	○ RAW264.7/ BV2 cell system에서 항염증 효과 검정	○ LPS에 의해 생성되는 염증인자인 NO 및 PGE ₂ 의 생성 억제 효과를 각 단계의 시료를 대상으로 확인(NO, PGE ₂ assay) ○ LPS에 의해 생성되는 염증성 매개인자 (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12) 전사 억제 효과를 각 단계의 시료를 대상으로 확인 (qRT-PCR) ○ LPS를 처리한 RAW264.7/BV2 세포에서 NF-κB 기전연구를 각 단계의 시료를 대상으로 확인 (Western Blot Analysis) ○ LPS를 처리한 RAW264.7/BV2 세포에서 TLR4-MyD88 경로 억제효과를 각 단계의 시료를 대상으로 확인 (Western Blot Analysis) ○ LPS를 처리한 RAW264.7/BV2 세포에서 MAPK 신호전달 관련성을 각 단계의 시료를 대상으로 확인 (Western blot analysis)

제 2 절 해양유래 미생물의 이차대사물질 분리

○ 세부목표 1-1: 극지해양미생물 유래 추출물의 제조

연구 내용	연구 결과
극지생물 시료를 이용하여 추출물 제작	- 양극해 해양생물 유래 진균 SF7077 균주의 배양 추출물 62.5 mg 외 4종의 균주배양 추출물 확보

[별첨1-1] 극지생물 유래 미생물 시료를 이용한 추출물 제작 목록

NO	Sample ID	유래 소재	추출용매	추출물 무게
1	SF7077(PDA)	극지생물 유래 미생물	EtOAc	62.5 mg
2	SF7077(vermiculite)	극지생물 유래 미생물	EtOAc	911.9 mg
3	SF7126(PDA)	극지생물 유래 미생물	EtOAc	62.3 mg
4	SF7126(vermiculite)	극지생물 유래 미생물	EtOAc	927.2 mg
5	SF7136(PDA)	극지생물 유래 미생물	EtOAc	188.2 mg

○ 세부목표 1-2: 생리활성 대사체의 분리

연구내용	연구결과
확보된 추출물에서 활성 대사체 분리 연구	- 양극해 해양생물 유래 진균 SF6155 균주의 배양 추출물로부터 4종의 대사체 분리
	- 양극해 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 3종의 대사체 분리

[별첨1-2-1] 극지생물 유래 미생물 SF6155로부터 제조된 분획물에서 활성 대사체 분리 연구

해양 유래 균주 SF6155로부터 생리 활성 물질을 탐색하기 위하여 EtOAc 추출물 1535.6 mg은 역상 C₁₈ flash column chromatography를 단계적 기울기 용리법 [20%, 40%, 60%, 80%, 100% (v/v) MeOH in H₂O (400mL each), dichloromethane:MeOH (1:1)]으로 진행하였다. 80% 메탄올 분획물 SF6155-4 (585 mg)은 silica gel column chromatography를 용매조건 CH₂Cl₂:Acetone (80:1-0:1)로 진행하여 18개의 분획물 (SF6155-4-1~18)을 얻었다. 분획물 SF6155-4-5 (71.4 mg)는 semi-preparative reversed phase HPLC를 단계적 기울기 용리법 [75%-88% MeOH (0~35 min) 88%-100% MeOH (35~36 min) 100% MeOH (36~66 min) in H₂O (0.1% formic acid)]으로 진행하여 8가지 분획물 (SF6155-45-1~8)을 얻었고, 그 중 화합물 SF6155-45-4 (30.5 mg)와 SF6155-45-5 (6.8 mg)를 얻었다. 분획물 SF6155-4-6 (67.3 mg)은 semi-preparative reversed phase HPLC를 단계적 기울기 용리법 [55%-100% Acetonitrile (0~51 min) 100% Acetonitrile (51~61 min) in H₂O (0.1% formic acid)]으로 진행하여 6가지 분획물 (SF6155-46-1~8)을 얻었고, 그 중 화합물 SF6155-46-3 (3 mg)을 얻었다. 분획물 SF6155-46-4 (7.3 mg)은 semi-preparative reversed phase HPLC를 단계적 기울기 용리법 [94%-94% MeOH (0~50 min) 94%-100% MeOH (50~51 min) 100% MeOH (51~61 min) in H₂O (0.1% formic acid)]으로 진행하여 화합물 SF6155-464-1 (2.4 mg)을 얻었다.

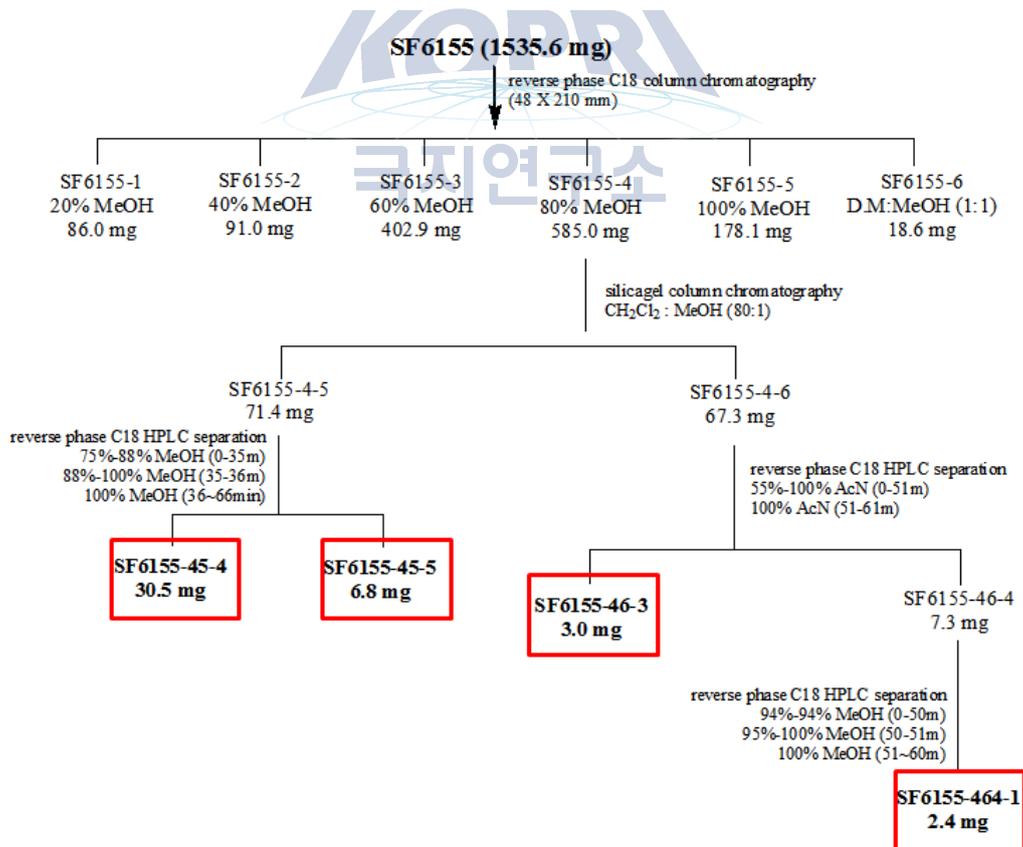


Figure 1. 진균 SF6155 으로부터 유래된 활성 대사체의 분리도

[별첨1-2-2] 극지생물 유래 미생물 SF6796V로부터 제조된 분획물에서 활성 대사체 분리 연구

극지 해양 유래 미생물 SF6796로부터 생리활성 물질을 탐색하기 위하여 fernbach flask 20개에 각각 질석 75g 을 배합하여 14일간 배양하였다. EtOAc (20 L)로 추출하여 5.18g을 얻었고, 이 추출물로 C₁₈ flash column chromatography(CC, 45×380mm)를 수행하였다. 이때 용출용매로는 단계적 기울기 용리법을 사용하였고[20, 40, 60, 80, and 100%(v/v) MeOH in H₂O (700mL each)], 추출물 6796V-1~6을 얻었다. 100% 메탄올 분획물 6796V-5에 대하여 Silica gel CC [CHCl₃-MeOH (1:0 to 1:2)]를 수행하여 **6796V-5-3** (12 mg)과 함께 소분획물 6796V-51-14를 얻었다. 소분획물 6796V-55에 대하여 Sephadex LH-20 CC [Hexane-CH₂Cl₂ (1:4)]를 수행하여 6개의 소분획물 6796V-551~6를 얻었다. 그 중 소분획물 6796V-552에 대하여 Silica gel CC [Hexane-Acetone (10:1 to 2:1)]를 수행하여 6796V-5521 (17 mg) 과 **6796V-552-4** (7.6 mg)을 얻었으며, 6796V-5521에 대하여 semi-preparative RP HPLC [60-100% MeOH (with H₂O), in 50min]를 수행하여 **6796V-552-1-2** (8 mg, t_R=20 min)을 얻었다.

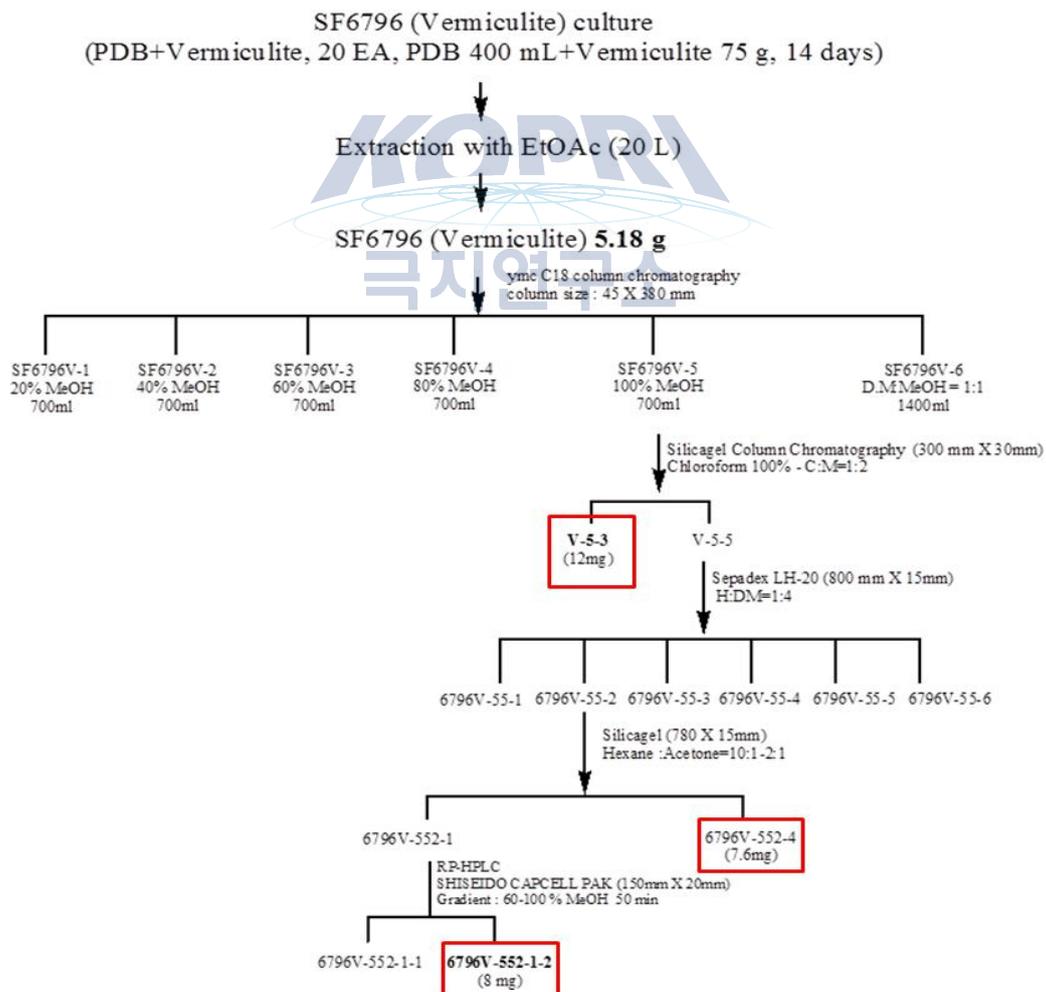


Figure 2. 진균 SF6796V 으로부터 유래된 활성 대사체의 분리도

○ 세부목표 1-3: 활성 대사체의 구조 분석

연구 내용	연구 결과
분리한 활성 대사체의 구조 분석	- 양극해 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin 의 2종의 대사체 구조분석 완료

[별첨1-3-1] SF6796V-53 (6,8,1'-tri-*O*-methyl averantin) 의 구조 결정

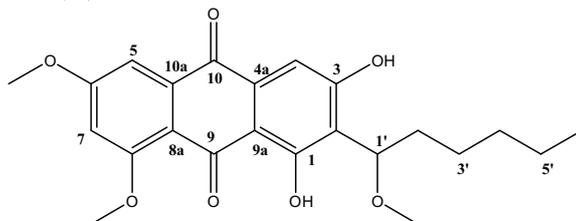


Figure 3. Structure of SF6796V-53

화합물 SF6796V-53 는 ^1H NMR spectrum 상에서 hydrogen-bonded hydroxyl group 인 δ_{H} 13.77 (s, OH-1), hydroxyl group인 δ_{H} 9.44 (s, OH-3), 2개의 *meta*-coupled aromatic protons [δ_{H} 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 6.77 (d, $J = 2.4$ Hz, H-7)], 1개의 aromatic proton [δ_{H} 7.22 (s)], 3개의 methoxy groups [δ_{H} 4.00 (s, OCH₃-8), 3.97 (s, OCH₃-6), 3.46 (s, OCH₃-1')], 4개의 methylene groups [δ_{H} 1.75 (m, H-2'), 1.83 (m, H-2'), 1.40 (m, H-3'), 1.30 (overlapped, H-4'), 1.32 (overlapped, H-5')] 신호가 보였다. ^{13}C , DEPT NMR spectrum 상에서 23개의 ^{13}C 신호를 확인하였고, 1개의 methyl group, 3개의 methoxy groups, 4개의 methylene carbons, 4개의 methine carbons, δ_{C} 186.9, 182.1의 carbonyl carbons를 포함한 11개의 quaternary carbons 를 확인하였다. ^1H - ^1H COSY spectrum에서 H-1'에서 H-3'까지의 연결과, H-5'와 H-6'의 연결을 확인하였고, HMBC spectrum에서 H-4'에서 C-2', C-5', C-6'의 correlation을 확인하여 six-carbon chain의 존재를 확인하고, 또한 HMBC spectrum에서 H-1'에서 C-2가 보이는 것으로 six-carbon chain moiety 가 C-2와 연결된 것을 알았다. 2개의 aromatic protons 인 [δ_{H} 7.22 (H-4) 과 7.44 (H-5)]에서는 각각 [δ_{C} 182.1 (C-10), 133.1 (C-4a), 162.3 (C-3), 110.3 (C-9a), 119.1 (C-2)]과의 correlation, [δ_{C} 182.1 (C-10), 115 (C-10a), 137.6 (C-8a), 105 (C-7), 165 (C-6)]과의 correlation을 확인하여 C-4, C-5 그리고 C-10의 위치를 결정하였다.

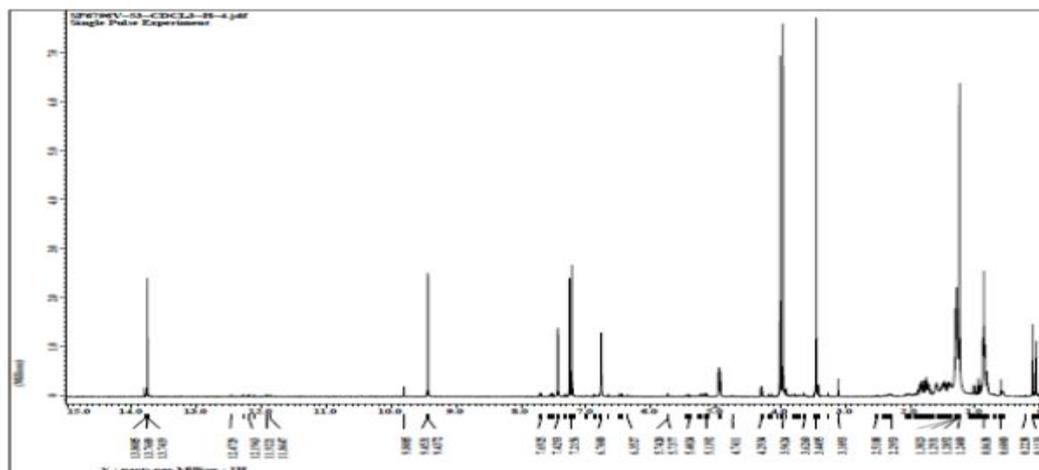


Figure 4. SF6796V-53의 ^1H -NMR Spectrum

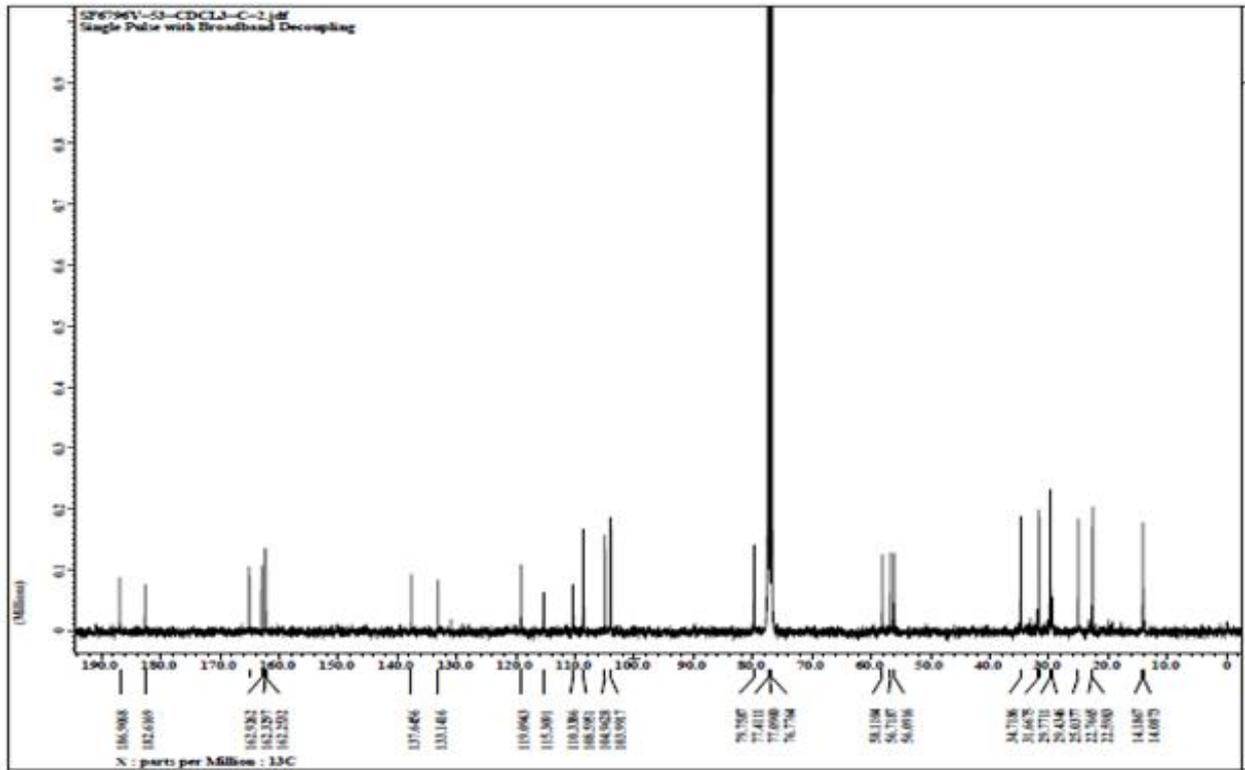


Figure 5. SF6796V-53 의 ^{13}C -NMR Spectrum

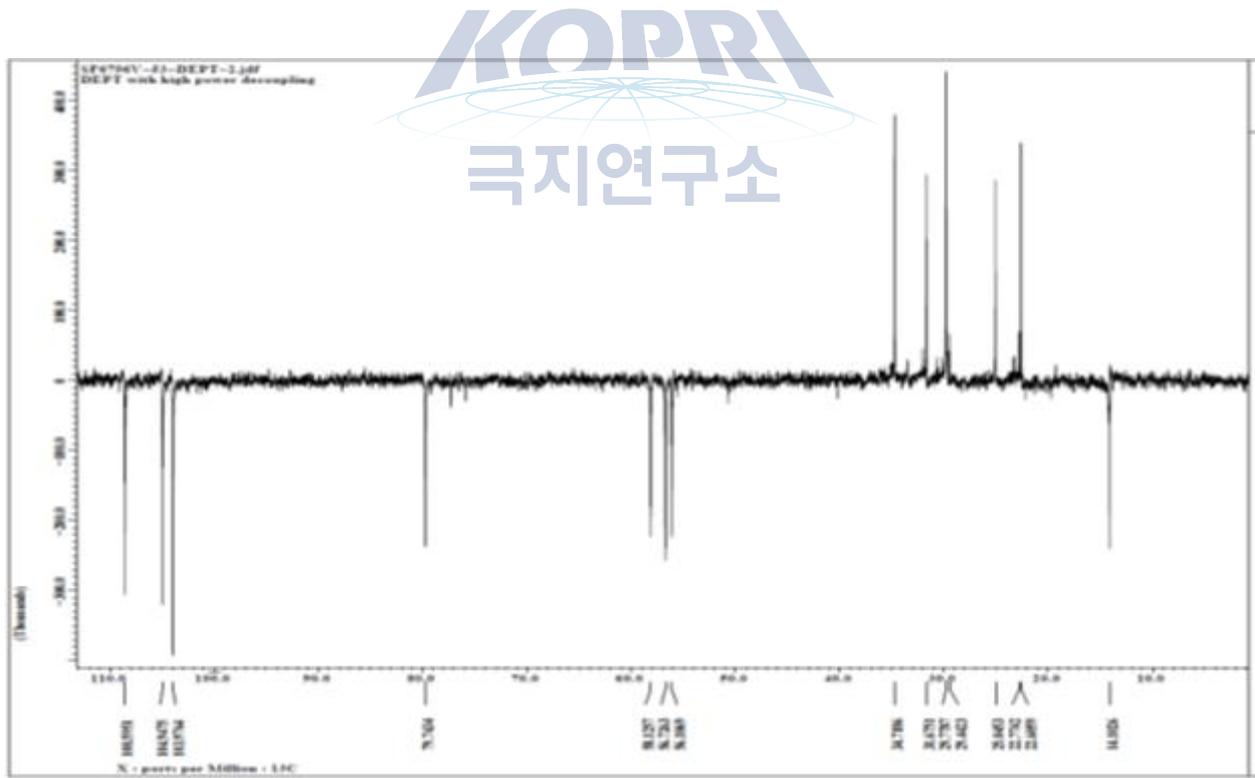


Figure 6. SF6796V-53 의 DEPT-NMR Spectrum

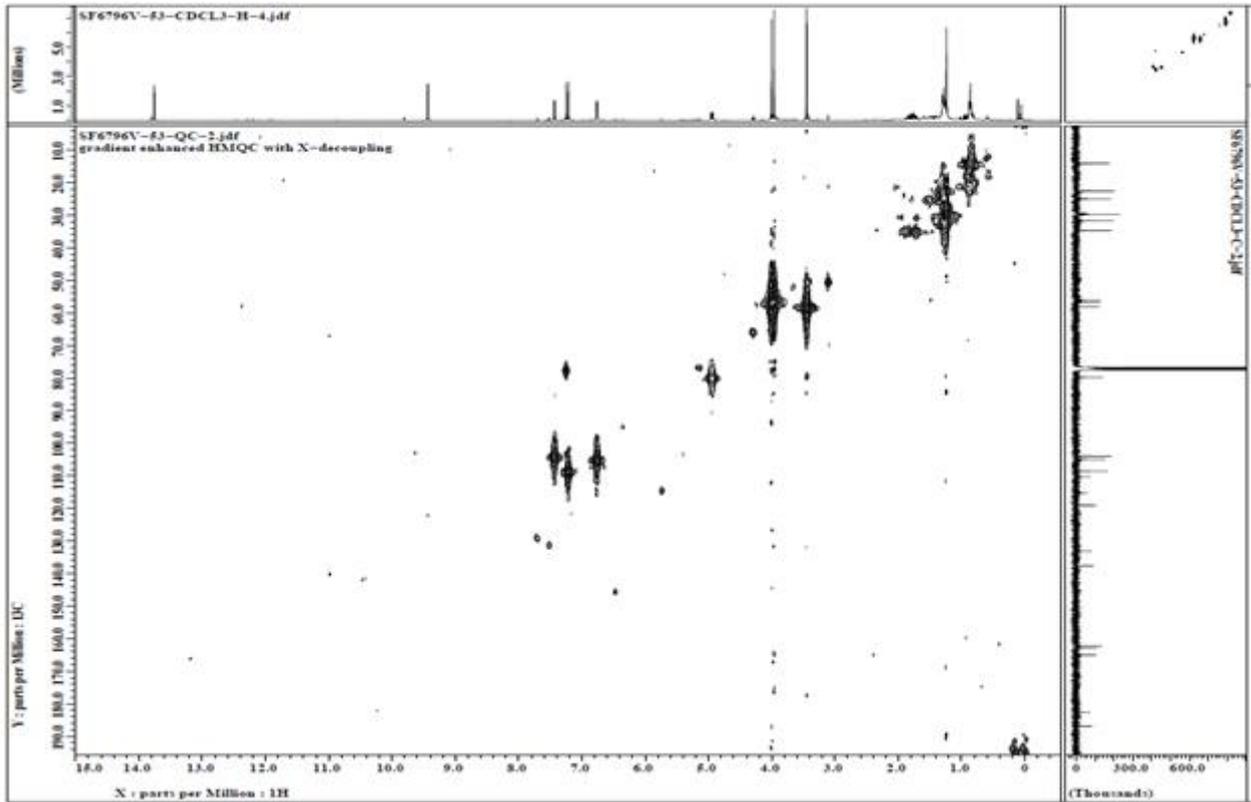


Figure 7. SF6796V-53 의 HMQC-NMR Spectrum

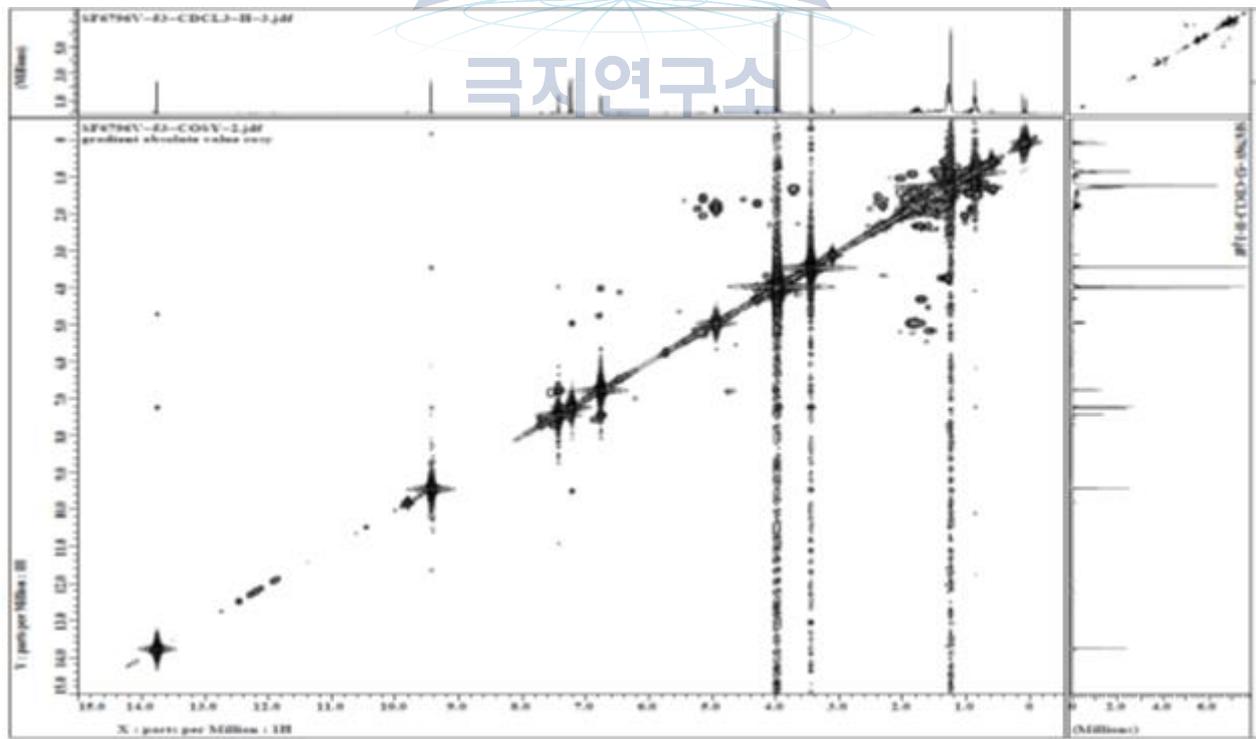


Figure 8. SF6796V-53 의 COSY-NMR Spectrum

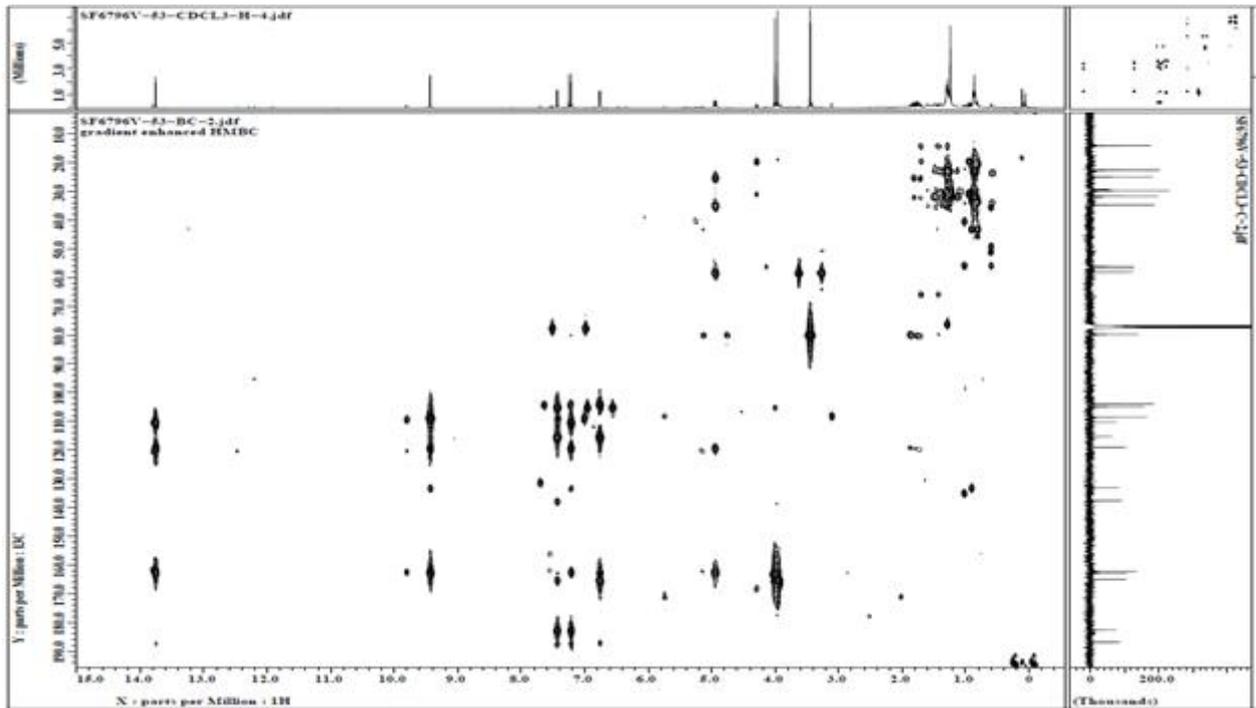


Figure 9. SF6796V-53 의 HMBC-NMR Spectrum

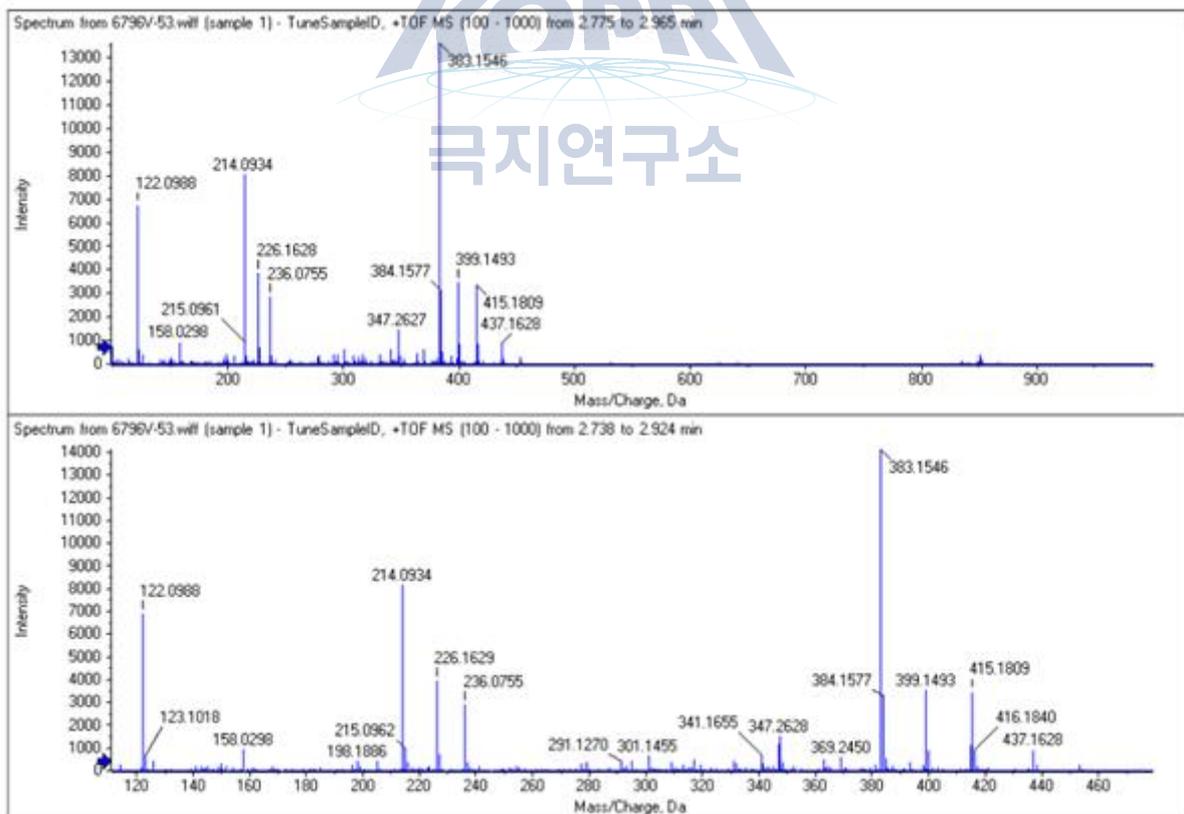


Figure 10. SF6796V-53 의 HR-ESITOF mass spectrum Spectrum

[별첨1-3-2] SF6796V-522-1-2 (6,8-di-*O*-methyl averufin) 의 구조 결정

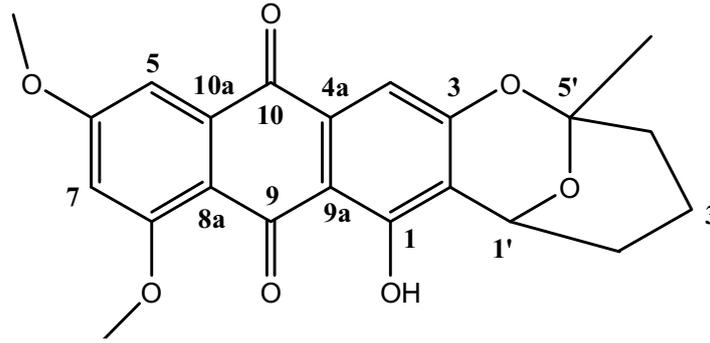


Figure 12. Structure of SF6796V-522-1-2

화합물 SF6796V-522-1-2 는 ^1H NMR spectrum 상에서 hydrogen-bonded hydroxyl group [δ_{H} 13.55 (s, OH-1)], 2개의 *meta*-coupled aromatic protons [δ_{H} 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, H-7)], 1개의 aromatic proton δ_{H} 7.21 (s, H-4), 2개의 methoxy groups [δ_{H} 4.01 (s, OCH_3 -8), 3.97 (s, OCH_3 -6)], 1개의 methyl group인 δ_{H} 1.57(s, H-6'), 1개의 oxygenated methine인 δ_{H} 5.38 (d, $J = 3.1$ Hz, H-1') 그리고 3개의 methylene groups 인 [δ_{H} (1.87 (m, H-2'), 2.09 (m, H-2'), 1.65 (m, H-3'), 1.83 (m, H-4'), 2.06 (m, H-4')]를 확인하였다. ^{13}C , DEPT NMR spectrum 상에서 22개의 ^{13}C 신호를 확인하였고, 1개의 methyl group (δ_{C} 27.8) 2 개의 methoxy group (δ_{C} 56.1, 56.7), 3개의 methylene carbons (δ_{C} 16.0, 27.5, 36), 4 개의 methine carbons (δ_{C} 67.2, 104.0, 105.0, 107.1), 2개의 carbonyl carbons (δ_{C} 182.7, 186.9) 와 10개의 quaternary carbons (δ_{C} 100.9, 110.1, 115.4, 116.9, 132.6, 137.7, 159.7, 159.7, 162.9, 165.0)를 확인하였다.

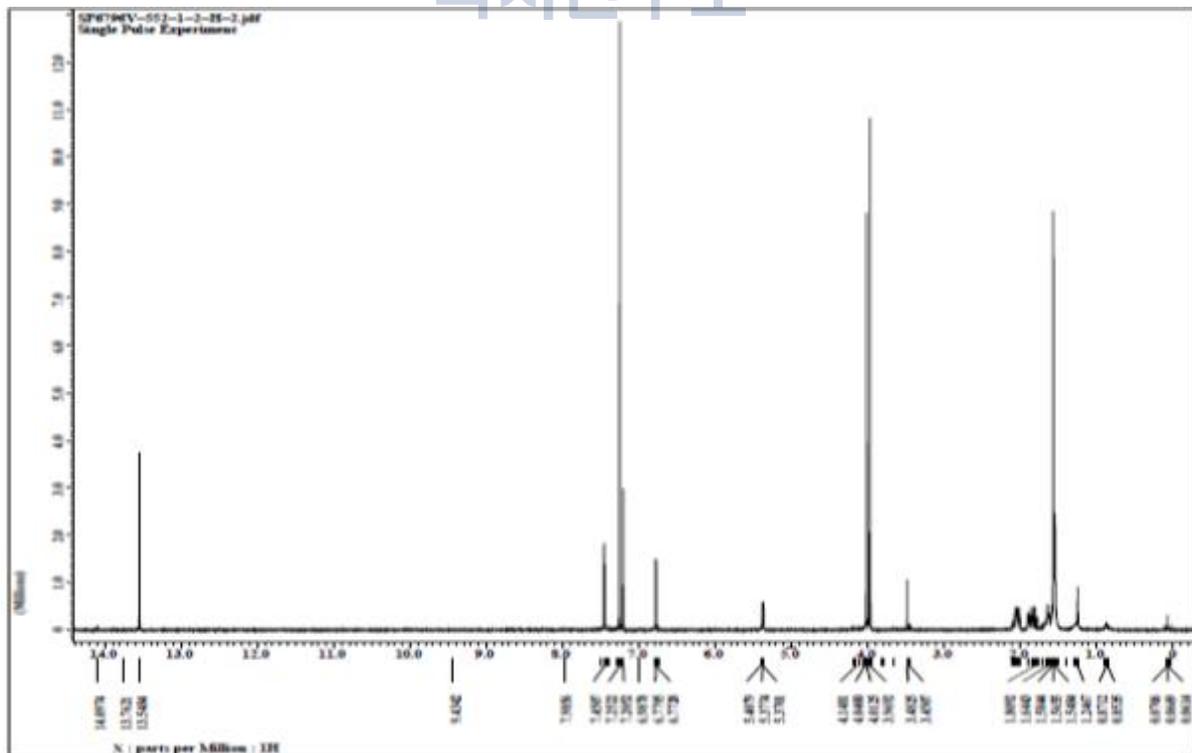


Figure 13. SF6796V-522-1-2 의 ^1H -NMR Spectrum

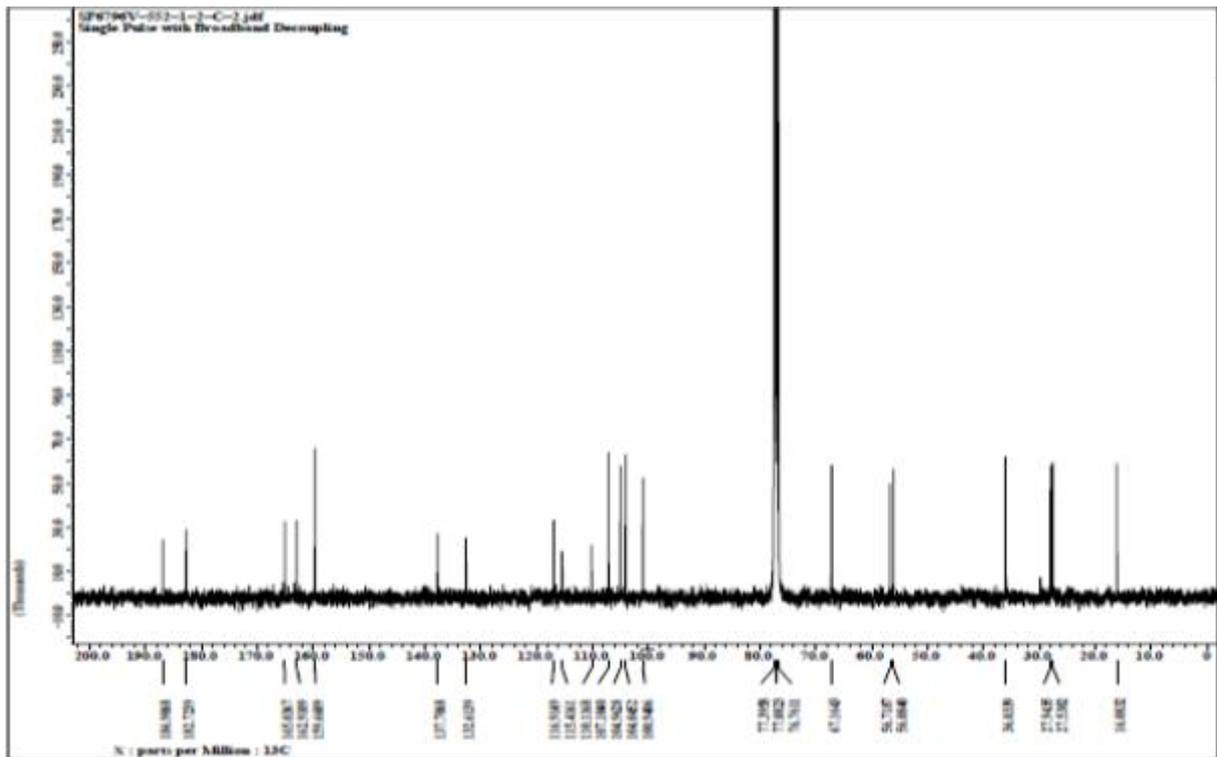


Figure 14. SF6796V-552-1-2 의 ^{13}C -NMR Spectrum

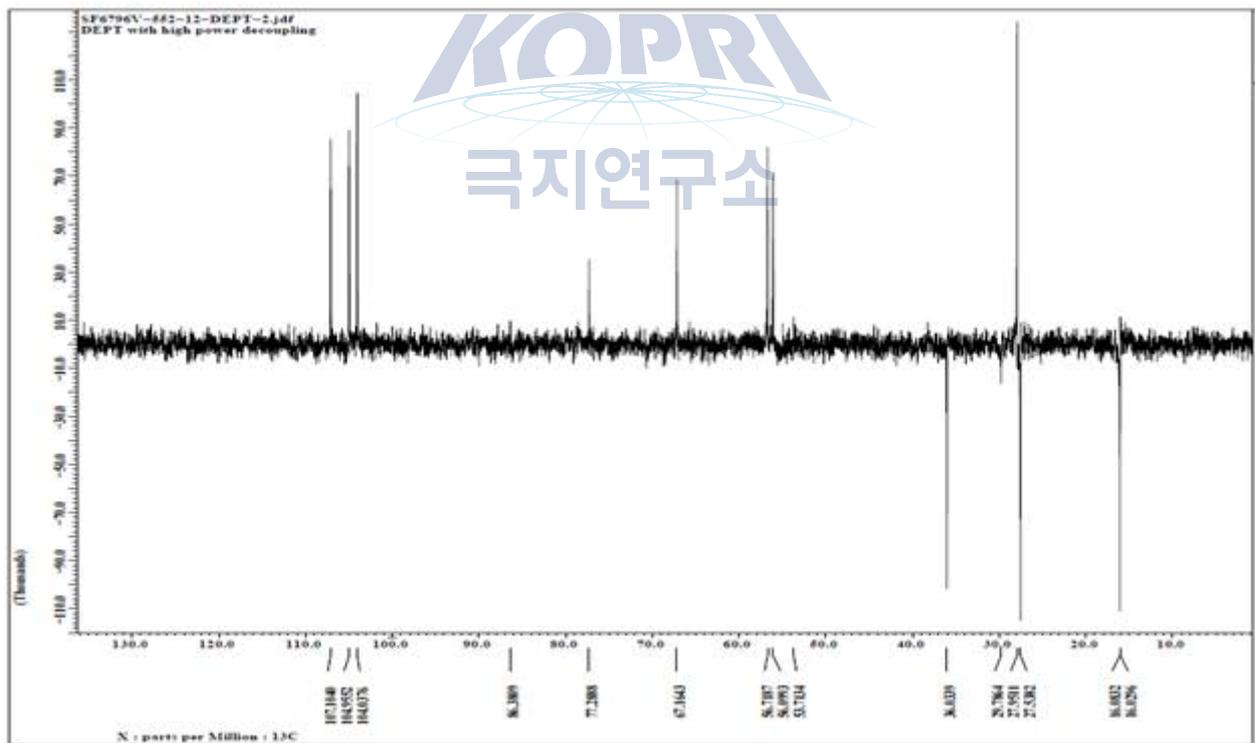


Figure 15. SF6796V-552-1-2 의 DEPT-NMR Spectrum

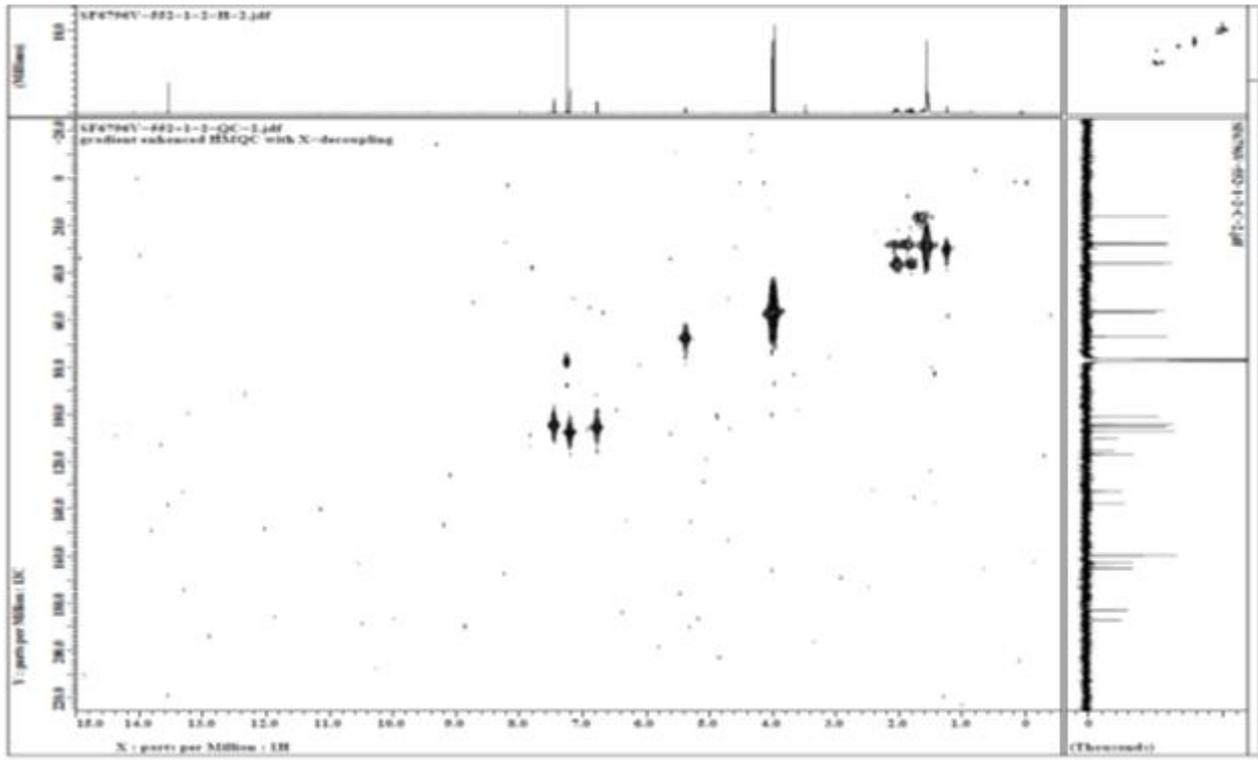


Figure 16. SF6796V-552-1-2 의 HMQC-NMR Spectrum

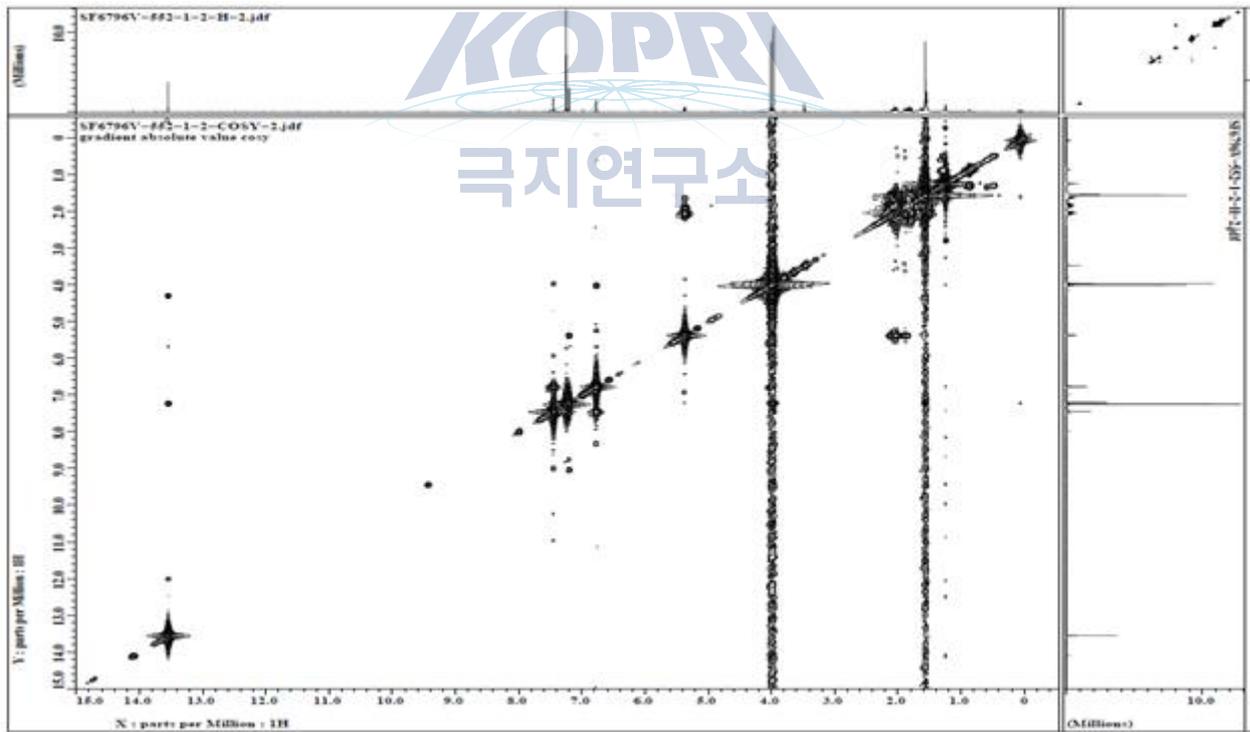


Figure 17. SF6796V-552-1-2 의 COSY-NMR Spectrum

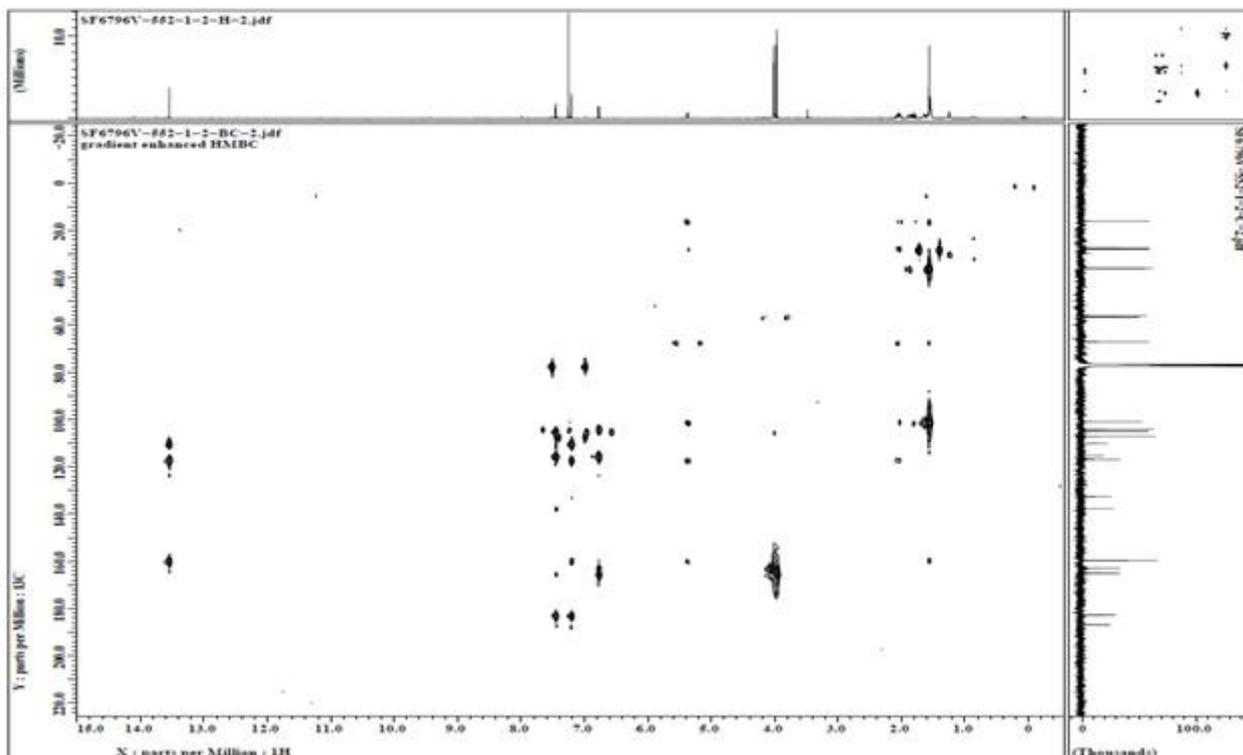


Figure 18. SF6796V-552-1-2 의 HMBC-NMR Spectrum

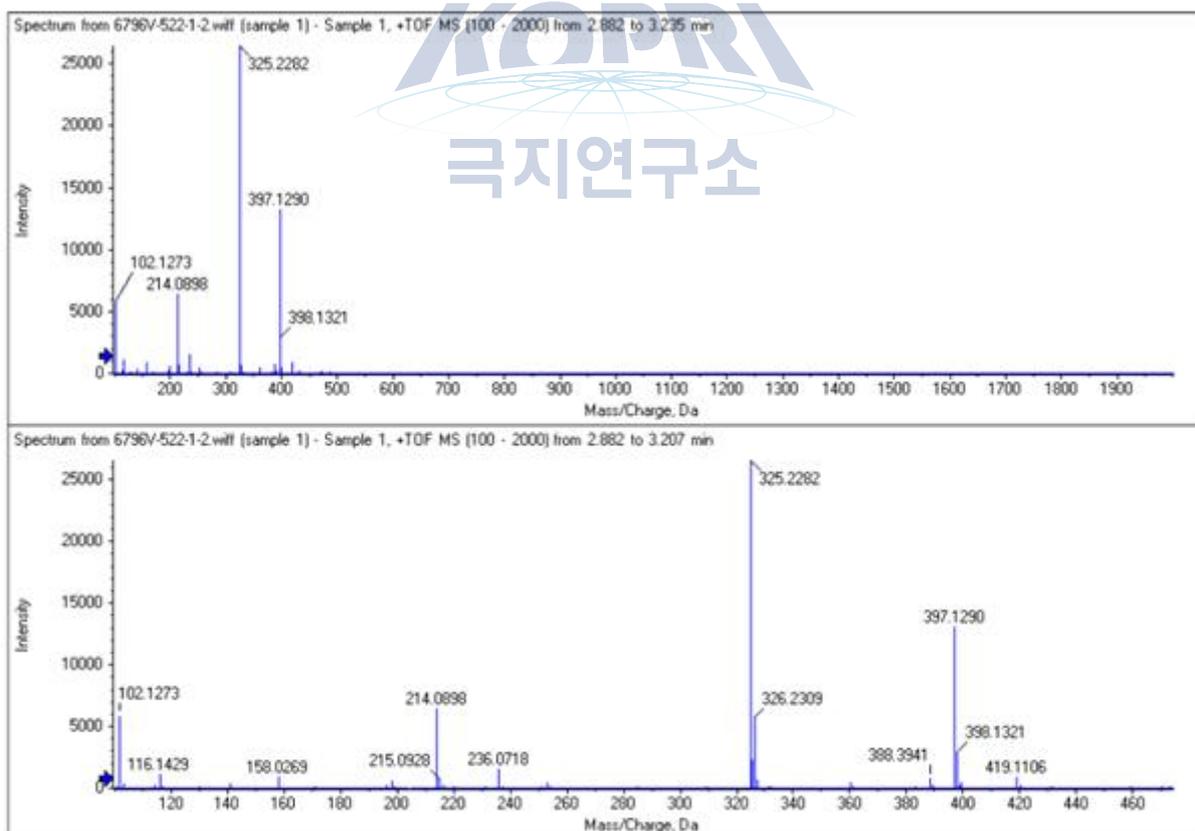


Figure 19. SF6796V-552-1-2 의 HR-ESITOF mass spectrum Spectrum

[별첨1-3-3] SF6796V-522-4 (sterigmatocystin) 의 구조 결정

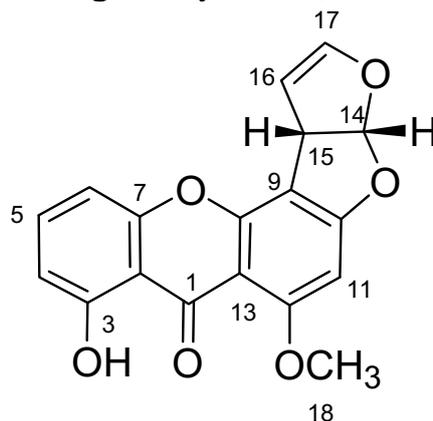


Figure 21. Structure of SF6796V-522-4

화합물 SF6796V-522-4 는 ^1H NMR spectrum 상에서 4개의 aromatic protons인 [δ_{H} 6.44(s, H-11), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, H-4), 6.83 (d, $J = 7.3$ Hz, H-6), 7.50 (t, $J = 8.3$ Hz, H-5)], 2개의 olefinic methine protons인 [δ_{H} 5.45 (t, $J = 2.7$ Hz, H-16), 6.50 (t, $J = 2.7$ Hz, H-17)], 1개의 oxygenated methine인 δ_{H} 6.83 (d, $J = 7.3$ Hz, H-14), 1개의 hydroxyl group인 δ_{H} 13.22(s, OH-3), 1개의 methoxy group인 δ_{H} 3.99 (s, OCH₃-18)을 확인하였다. ^{13}C NMR spectrum 상에서 18개의 ^{13}C 신호를 확인하였고, 1 개의 methoxy group (δ_{C} 56.9), 1개의 carbonyl carbon (δ_{C} 181.5), 1개의 methine carbon (δ_{C} 48.2), 1개의 oxygenated methine carbon (δ_{C} 113.3), 12개의 aromatic carbons (δ_{C} 90.6, 105.9, 106.1, 106.6, 109.1, 111.4, 135.8, 154.2, 155.1, 162.4, 163.4, 164.7), 2개의 olefinic carbons (δ_{C} 102.6, 145.5)을 확인하였다.

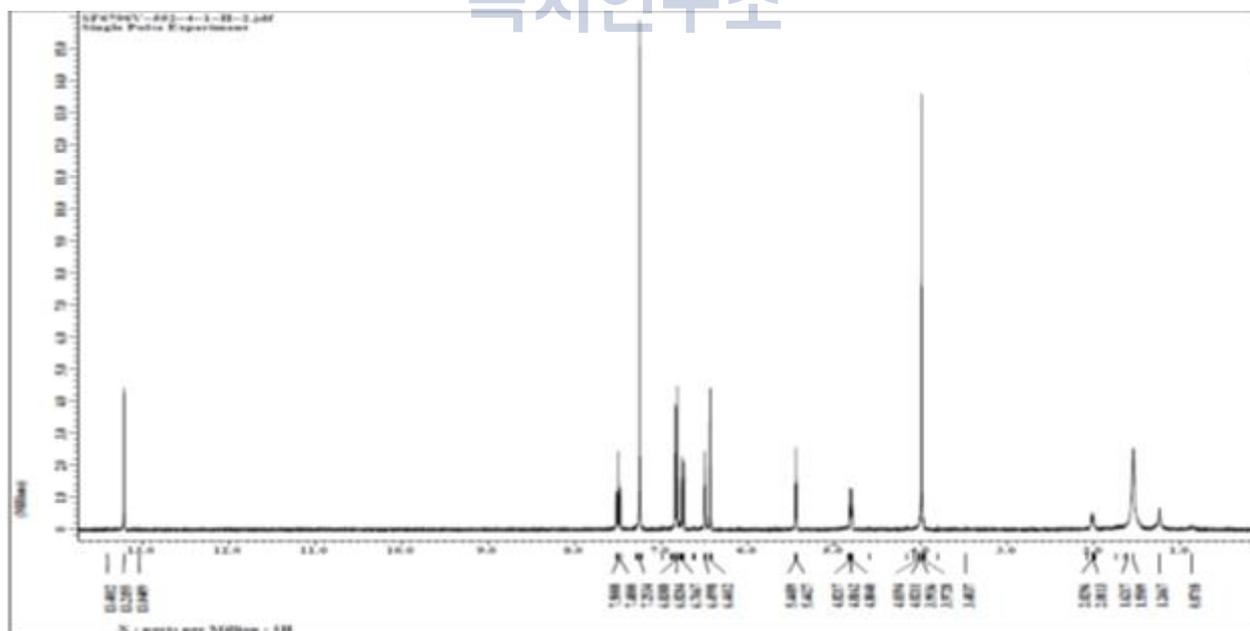


Figure 22. SF6796V-522-4 의 ^1H -NMR Spectrum

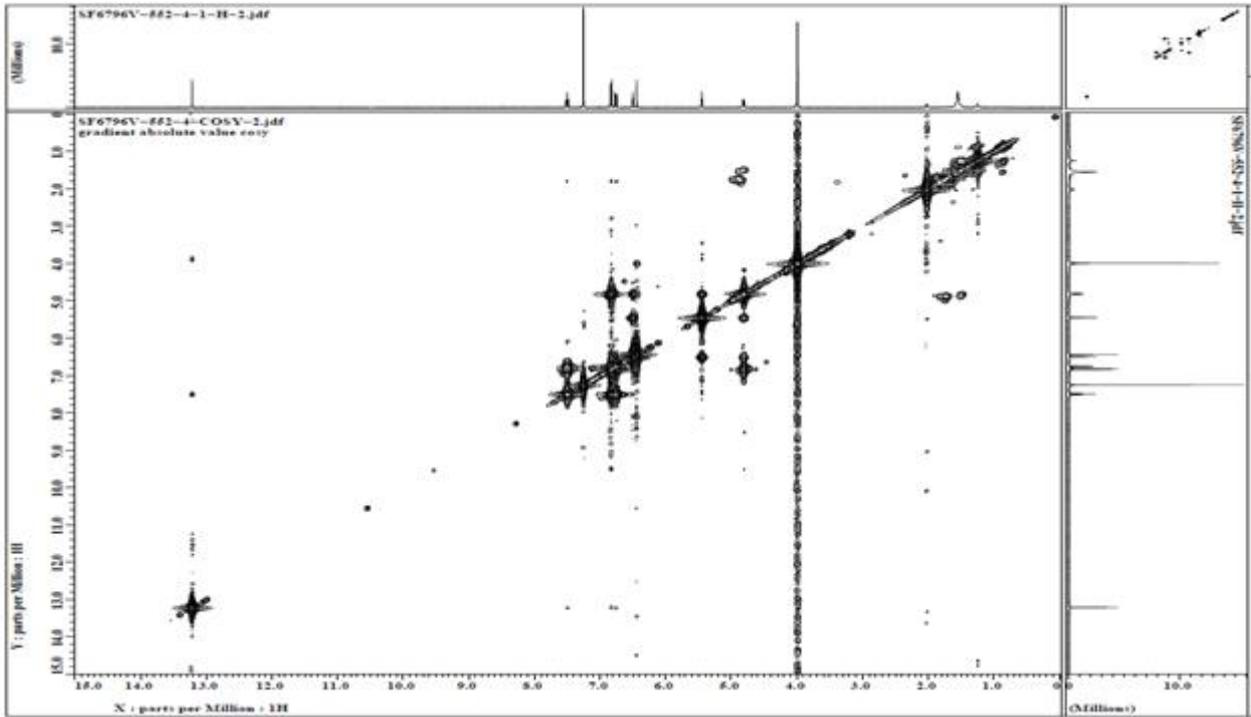


Figure 25. SF6796V-552-4 의 COSY-NMR Spectrum

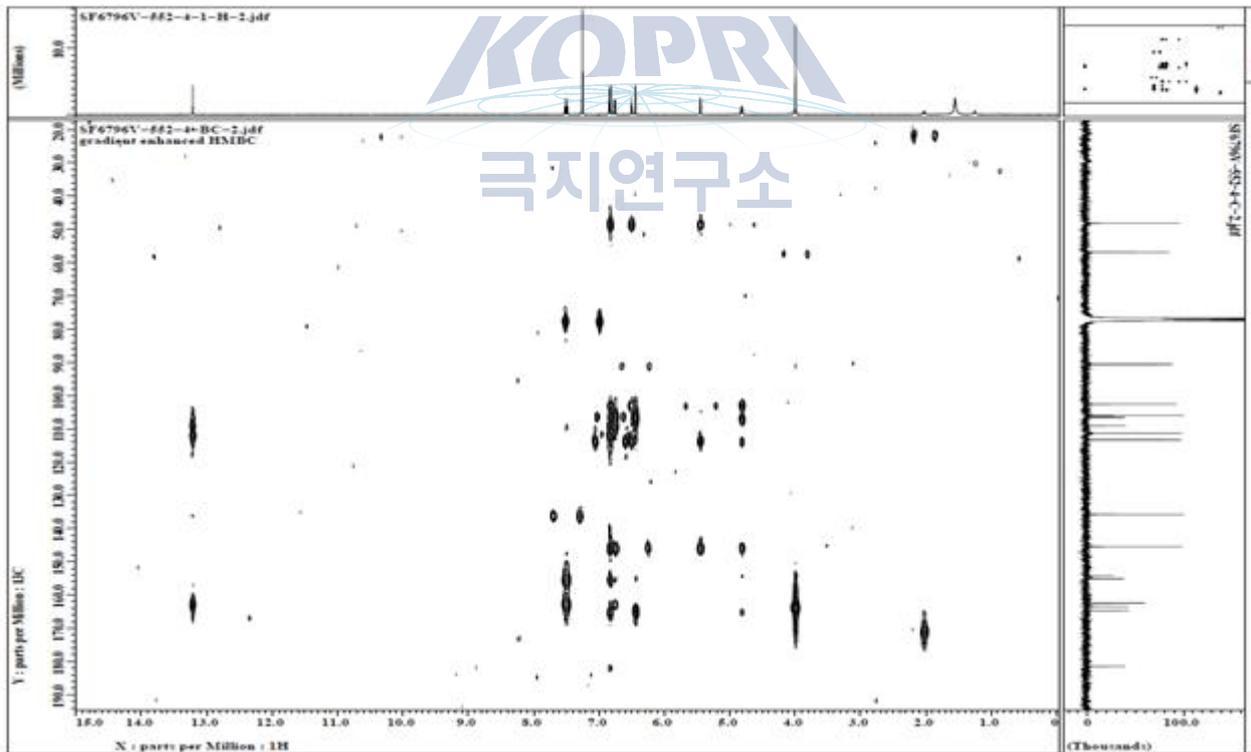


Figure 26. SF6796V-552-4 의 HMBC-NMR Spectrum

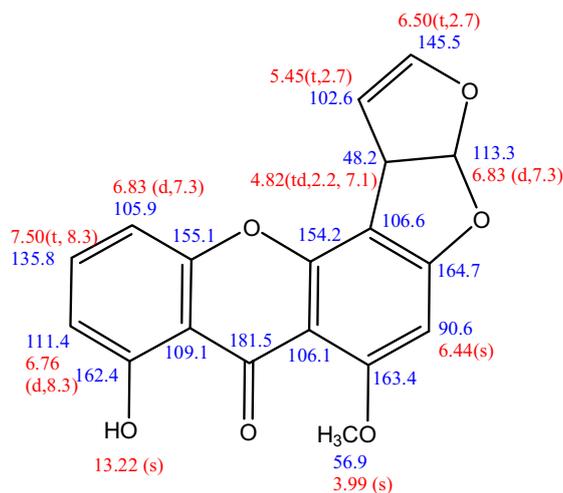


Figure 27. SF6796V-552-4 의 $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ Spectrum (Recorded in CDCl_3)

Table 3. SF6796V-552-4 의 $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ data (Recorded in CDCl_3)

position	$\delta\text{C}^{\text{a,b}}$	$\delta\text{H}^{\text{a,c}}$ (J in Hz)
1	181.5	
2	109.1	
3	162.4	
4	111.4	6.76 (d, 8.3)
5	135.8	7.50 (t, 8.3)
6	105.9	6.83 (d, 7.3)
7	155.1	
8	154.2	
9	106.6	
10	164.7	
11	90.6	6.44(s)
12	163.4	
13	106.1	
14	113.3	6.83 (d, 7.3)
15	48.2	4.82 (td, 2.2, 7.1)
16	102.6	5.45 (t, 2.7)
17	145.5	6.50 (t, 2.7)
18	56.9	3.99 (s)
3-OH		13.22 (s)

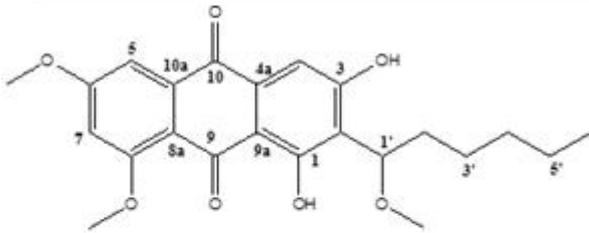
^aRecorded in CDCl_3 , ^b100 MHz, ^c400MHz.

[참고문헌 16] Feng Zhu, Yongcheng Lin. Three xanthones from a marine-derived mangrove endophytic fungus. *Chem. Nat. Compd.* 2007, 43, 132-135

[별첨1-4] 분리한 활성 대사체의 구조 분석 완료 결과

- 확보한 추출물 2종 유래 분획물에서 총 7종의 대사체를 분리하였음.
- 분리된 7종 활성 후보 대사체 가운데 3종 구조 분석 완료.

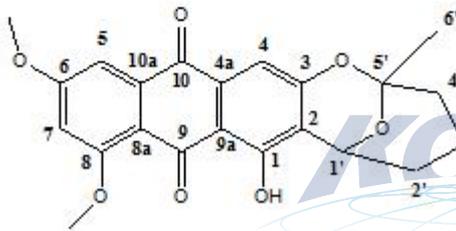
Structure of 3 compound isolated from SF6796V



SF6796V-53 : 6,8,1'-tri-*O*-methyl averantin



SF6796V-522-4 : sterigmatocystin



SF6796V-522-1-2 : 6,8,1'-di-*O*-methyl averufin

제 3 절 항염증/세포보호 성분의 작용 기전 규명

연구내용	연구결과
분리한 활성 대사체의 활성 기작 검토	- 양극해 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 분리된 대사체 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin에 대한 항염증 활성 확인

[별첨2-1] 극지생물 유래 미생물 SF6796V로부터 분리한 대사체의 활성 검토

- 극지생물 유래 미생물 SF6796V로부터 분리한 화합물 가운데 구조가 확인된 6796V-53 외 2 종의 대사체의 다양한 생리 활성을 검색하였음. 그 결과 6796V-53은 항염 효과가 우수하게 나타났으며, 뇌에 존재하는 면역세포인 미세아교세포(microglia)에서 항염증 관련 기전 연구를 탐색하였음.
- 6796V-53 (compound 1), 6796V-552-1-2 (compound 2), 6796V-552-4 (compound 3)는 NMR 결과를 바탕으로 구조를 동정 하였으며, BV2 세포에서 화합물 단독 처리 시 나타내는 세포 독성을 확인하였고 추후 실험은 독성이 나타나지 않는 범위의 농도로 진행함.

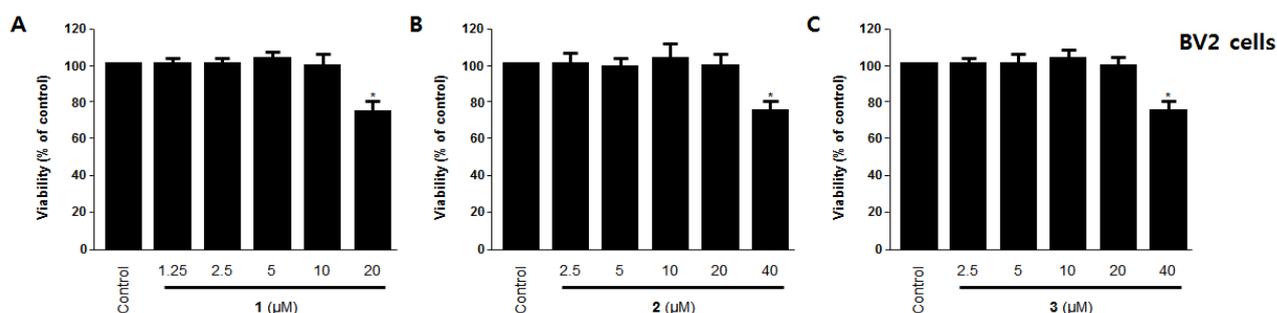


Figure 28. Effects of three compounds (1-3) on cell viability in BV2 cells (A-C).

- 6796V-53 (compound 1), 6796V-552-1-2 (compound 2), 6796V-552-4 (compound 3)가 BV2 세포에서 HO-1의 과발현에 관여하는지 실험한 결과 6796V-53 (compound 1)에서 농도 의존적으로 HO-1 단백질을 과발현시키는 것을 확인함.

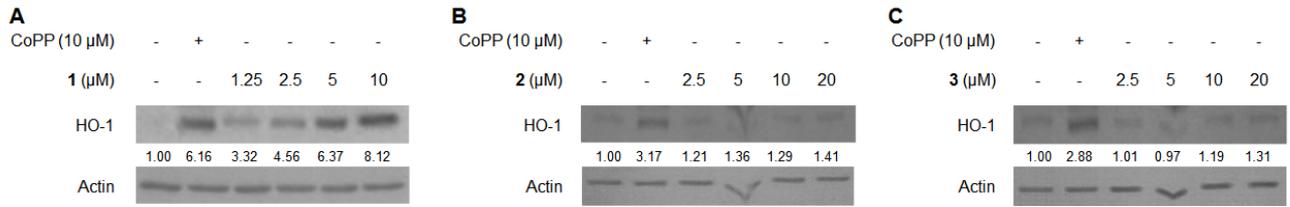


Figure 29. Effects of three compounds (1-3) on expression of HO-1 protein in BV2 cells (A-C).

- 6796V-53 (compound 1) 는 BV2 세포에서 HO-1의 발현을 조절하는 것으로 알려진 상위 전사인자인 nuclear translocation of nuclear transcription factor-E2-related factor 2 (Nrf2)를 핵 내로 전사시키는 효과가 있었음.

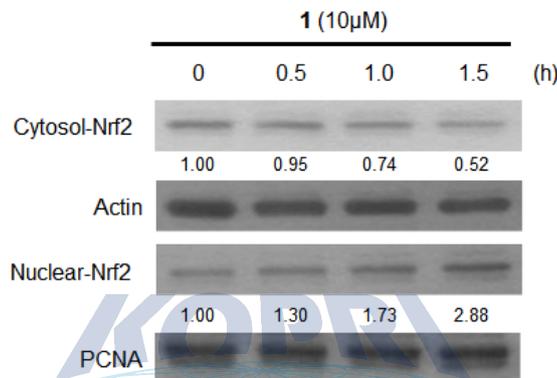


Figure 30. Effects of compound 1 on nuclear translocation of Nrf2 in BV2 cells.

- 6796V-53 (compound 1) 는 BV2 세포에서 HO-1의 발현을 조절하는 것으로 알려진 상위 신호전달 경로인 MAPK 경로 중 p38 단백질의 인산화에 관여하는 것을 확인함.

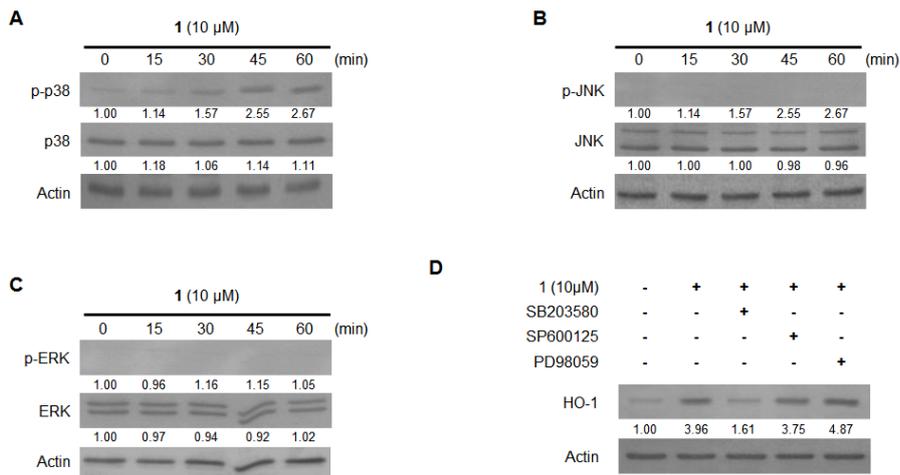


Figure 31. Effects of compound 1-induced MAPK activation on HO-1 expression in BV2 cells.

- 6796V-53 (compound 1) 는 BV2 세포에서 Nrf2 전사를 조절하는 것으로 알려진 상위

신호전달 경로인 PI3K/AKT경로의 AKT 단백질의 인산화에 관여하는 것을 확인함.

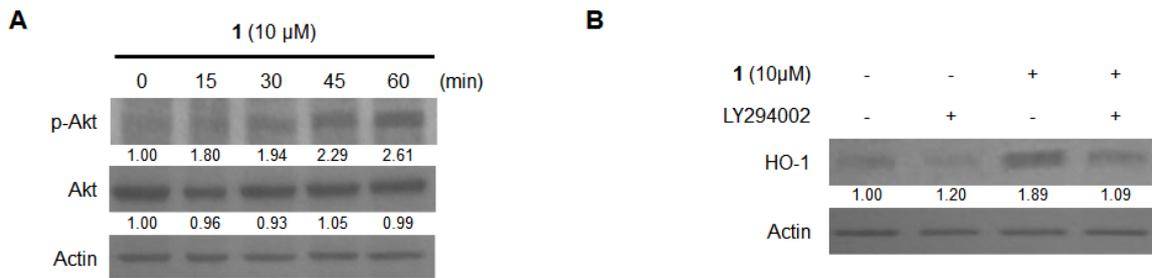


Figure 32. Effects of compound 1 on HO-1 expression through the PI3K/AKT cascade in BV2 cells.

○ 6796V-53 (compound 1) 는 BV2 세포에서 LPS로 유발한 nitrite와 PGE₂ 생성을 현저하게 감소시키는 효과가 있었음. 또한 LPS로 유발된 iNOS와 COX-2 단백질의 발현을 감소시켰음.

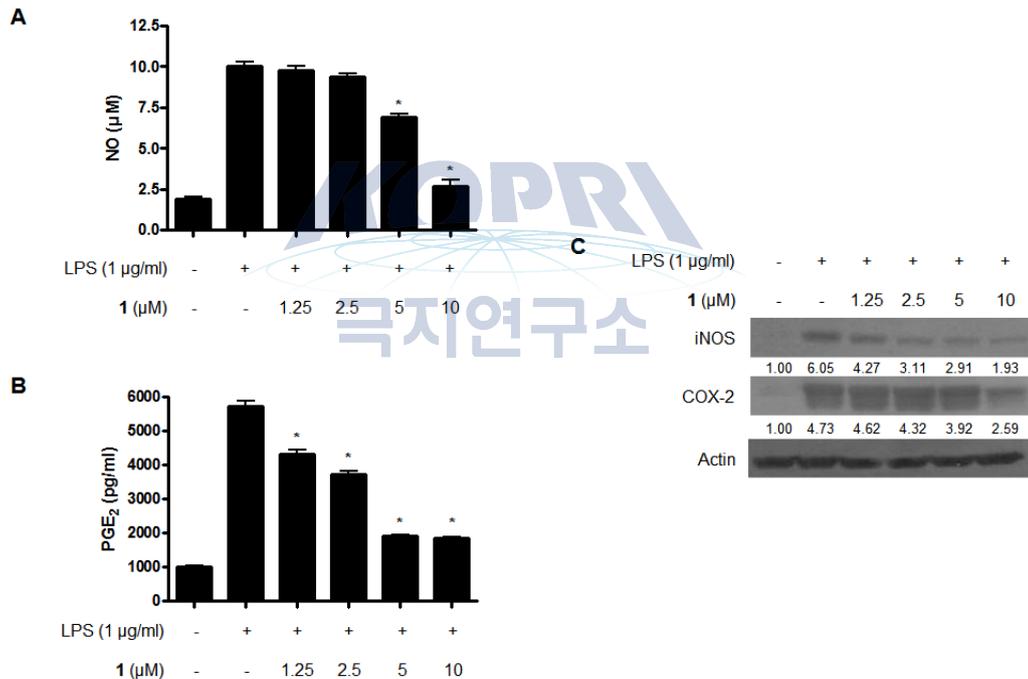


Figure 33. Effects of compound 1 on LPS-induced nitrite (A) and PGE₂ (B) production and expression of iNOS and COX-2 protein (C) in BV2 cells.

○ 6796V-53 (compound 1) 는 항염증 효과 기전을 탐색하기 위하여 다음 연구를 진행하였음. 먼저 iNOS, COX-2 발현을 시키는 상위 signal 에 해당되는 nuclear factor κB (NF-κB) pathways 를 억제하는 효과가 있었음.

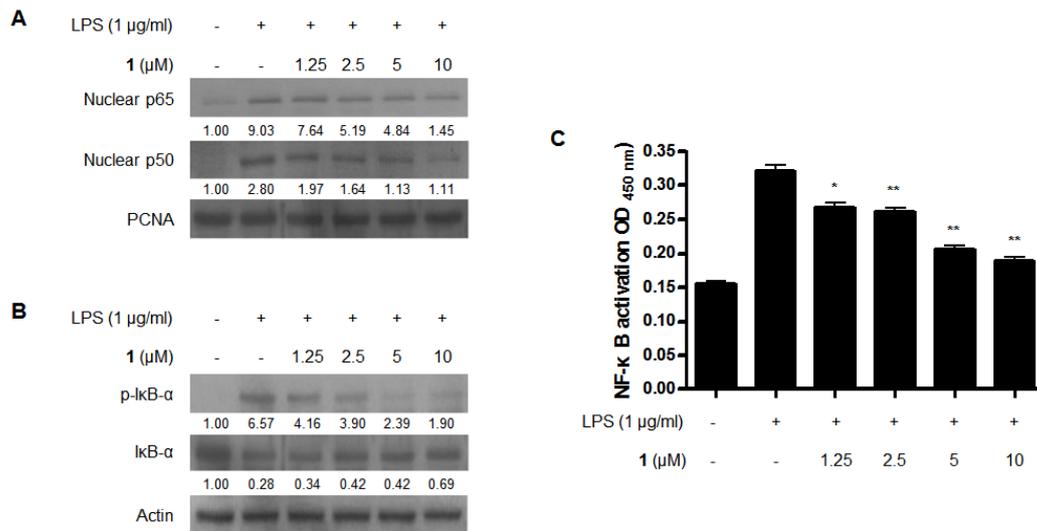


Figure 34. Effects of compound **1** on the LPS-induced activation of NF-κB, and binding activity to DNA of NF-κB protein in BV2 cells.

○ **6796V-53** (compound **1**) 의 HO-1에 의한 항염증 효과를 확인하기 위해서 HO의 활성 억제제인 SnPP를 전처리 시에 **6796V-53** (compound **1**) 에 의한 항염증 효과가 역전되는 것을 확인하여 HO-1의 발현이 **6796V-53** (compound **1**) 의 항염증 효과에 관여할 것으로 예상함.

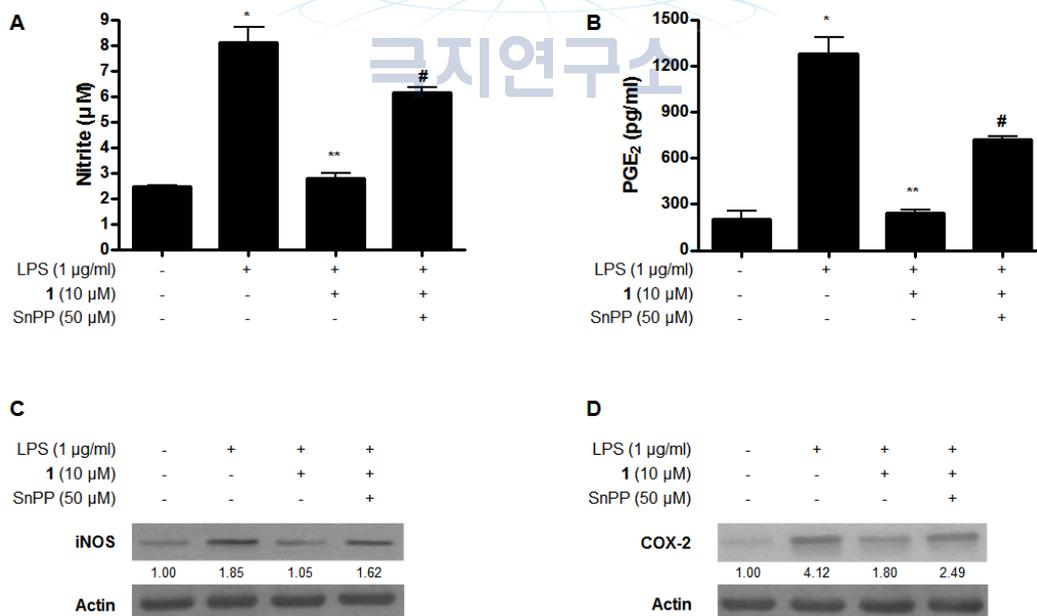


Figure 35. Effects of tin protoporphyrin (SnPP) on inhibition of nitrite (A), PGE₂ (B), iNOS (C), and COX-2 (D) by compound **1** pre-treatment of LPS-stimulated BV2 cells.

○ **6796V-53** (compound **1**) 가 쥐의 뇌에서 분리한 미세아교세포 초대 배양 세포에서 HO-1의 과발현에 관여하는지 실험한 결과 **6796V-53** (compound **1**)에서 농도 의존적으

로 HO-1 단백질을 과발현시키는 것을 확인함.

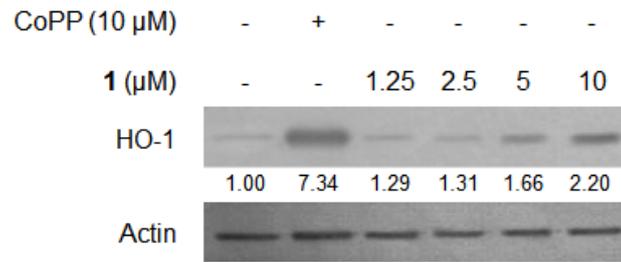


Figure 36. Effects of compound **1** on expression of HO-1 protein in primary microglia cells.

- 이와 같은 결과를 통해 분리된 화합물인 **6796V-53** (compound **1**) 이 마우스 microglial 유래의 BV2 세포에서 MAPK, NF- κ B 경로를 억제함으로써 우수한 항염증 활성을 갖는다는 것을 확인하였고, PI3K/Akt와 Nrf2 기전을 통한 HO-1의 발현이 항염증 활성에 관여하는 것도 밝혀 낼 수 있었음. 또한 쥐의 뇌에서 분리한 미세아교세포의 초대 배양 세포에서 HO-1의 발현도 확인하여 HO-1에 의한 항염증 활성이 미세아교세포의 초대 배양 세포에서도 작용할 수 있음을 제시하였음.



제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

제 1 절 연구개발 목표 달성도

성 과 목 표	세 부 목 표	달성도 (%)	내 용
1. 해양유래 미생물의 이차대사물질 분리	○ 극지해양미생물 유래 추출물의 제조 : 총 3종 목표	100	- 극지 해양생물 유래 진균 SF7077 균주의 배양 추출물 62.5 mg 외 4종의 균주배양 추출물 확보
	○ 생리활성 대사체의 분리 : 총 3종 목표	100	- 극지 해양생물 유래 진균 SF6155 균주의 배양 추출물로부터 4종의 대사체 분리 - 극지 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 3종의 대사체 분리
	○ 활성 대사체의 구조 분석 : 총 1종 목표	100	- 극지 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin 외 2종의 대사체 구조분석 완료
2. 항염증/세포보호 성분의 작용기전 규명	○ 활성 대사체의 활성 기작 검토 : 총 1종 목표	100	- 극지 해양생물 유래 진균 SF6796V 균주의 배양 추출물로부터 분리된 대사체 6,8,1'-tri- <i>O</i> -methyl averantin에 대한 항염증 활성 확인

제 2 절 대외 기여도

1. 기술적 측면

- 세계적으로 생명자원 확보경쟁이 치열해지는 상황에서 “양극해양자원의 확보 및 보존 ⇨ 가치 발굴 및 정보화 ⇨ 활용 및 산업화의 운영체계 구축”이라는 양극유래 해양생명자원의 선순환 구조를 위한 거시적 구도 하에서 양극해 유래 해양미생물자원의 이차대사물질 탐색 연구는 양극해양 생명자원의 가치 발굴 및 정보화 단계를 촉진시키는 촉매의 역할을 할 것으로 기대된다.
- 발굴되는 생리활성 물질은 직접 의약품 또는 기능성 소재로의 개발을 위한 후속 연구개발에 활용되거나 의약품의 합성 연구 등에 선도물질이나 모델화합물로의 역할을 할 것으로 기대된다.

2. 경제·산업적 측면

- 
- 신규 소재로서 물질특허를 획득하여 독점적 활용 권에 의한 물질특허 사용료나 양도료로서 막대한 수입을 기대할 수 있다.
 - 새로운 물질의 제조나 생산에 대한 관련 특허의 확보가 가능하여 물질특허 외에도 이의 활용에 의한 수입도 가능하다.
 - 국내에서 최종 상품화에 성공하면 관련 식품의약산업이나 제약산업의 성장과 활성화에 획기적인 전기를 마련할 수 있다.
 - 최종 상업화에 성공하는 경우는 앞서 기술한 연구의 필요성 중 경제 산업적 측면에서 밝힌 구체적인 시장성을 감안하여 국내시장 및 수출에 의한 상당한 경제적 가치를 창출할 수 있다.

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

- 생리활성물질탐색의 미개척분야인 양극해 서식 해양생물자원 활용을 위한 화학성분 및 생리활성 DB 구축의 기초자료로 활용이 가능할 것이다.
- 구축되는 대사체 분획물 라이브러리는 향후 관련 연구자와의 공동연구의 연구소재로 추가 활용이 가능할 것이다.
- 발굴된 대사체의 생리활성을 기초로 하여 미지의 생명현상 규명 또는 질병현상 규명과 관련된 연구 분야에 chemical probe 으로서도 활용이 가능하다.
- 발굴되는 생리활성 물질은 의약품의 합성연구 등에 선도물질이나 모델화합물로서의 역할이 가능하다.
- 신규 소재로서 물질특허를 획득하여 독점적 활용 권에 의한 물질특허 사용료나 양도료로서 막대한 수입을 기대할 수 있다.
- 새로운 물질의 제조나 생산에 대한 관련 특허의 확보가 가능하여 물질특허 외에도 이의 활용에 의한 수입도 가능하다.
- 국내에서 최종 상품화에 성공하면 관련 식품의약산업이나 제약 산업의 성장과 활성화에 획기적인 전기를 마련 할 수 있다.
- 최종 상업화에 성공하는 경우는 앞서 기술한 연구의 필요성 중 경제 산업적 측면에서 밝힌 구체적인 시장성을 감안하여 국내시장 및 수출에 의한 상당한 경제적 가치를 창출 할 수 있다.



제 6 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

- 없음



제 7 장 참고문헌

1. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1830(6); 3670–3695, 2013.
2. Marine natural products. *Nat Prod Rep*. 31(2); 160–258, 2014.
3. Marine natural products. *Nat Prod Rep*. 32(2); 116–211, 2015.
4. Marine natural products. *Nat Prod Rep*. 33(3); 382–431, 2016.
5. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chem Biol*. 19(1); 85–98, 2012.
6. Secondary metabolites of fungi from marine habitats. *Nat Prod Rep*. 28(2); 290–344, 2011.
7. Drug discovery from marine microbes. *Microb Ecol* 65(4); 800–806, 2013.
8. Marine natural products with anti-inflammatory activity. *Appl Microbiol Biotechnol*. 100(4); 1645–1666, 2016.
9. 3-Nitroasteric Acid Derivatives from an Antarctic Sponge-Derived *Pseudogymnoascus* sp. *Fungus*. *J Nat Prod*. 78(4); 919–923, 2015.
10. Darwinolide, a New Diterpene Scaffold That Inhibits Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm from the Antarctic Sponge *Dendrilla membranosa*. *Org Lett*. 18(11); 2596–2599, 2016.
11. Granuloside, A Unique Linear Homosesterterpene from the Antarctic Nudibranch *Charcotia granulosa*. *J Nat Prod*. 78(7); 1761–1764, 2015.
12. Chrodripanins I and J from the Antarctic Moss-Derived Fungus *Penicillium funiculosum* GWT2-24. *J Nat Prod*. 78(6); 1442–1445, 2015.
13. Antiviral Merosesquiterpenoids Produced by the Antarctic Fungus *Aspergillus*

ochraceopetaliformis SCSIO 05702. J Nat Prod. 79(1); 59-65, 2016.

14. Antifouling Compounds from the Sub-Arctic Ascidian *Synoicum pulmonaria*: Synoxazolidinones A and C, Pulmonarins A and B, and Synthetic Analogues. J Nat Prod. 77(9); 2105-2113, 2014.
15. Structural and spectral assignments of six anthraquinone derivatives from the mangrove fungus (ZSUH-36). Magn Reson Chem. 46(9); 886-889, 2008.
16. Three xanthenes from a marine-derived mangrove endophytic fungus. Chem Nat Compd. 43(2); 132-135, 2007.





1. 이 보고서는 극지연구소 위탁연구기관에서 수행한 연구결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 극지연구소에서 수행한 위탁연구의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안됩니다.