尖端産業

遺傳工學技法을 이용한 生體抗癌 物質의 開發硏究

유 향 숙
〈KAIST 遺傳工學硏, 責任硏究員 · 酵母分子生物博〉

1. 서 론

1970년대 초반부터 시작된 유전공학기술은 생명과학산업발전의 핵심이 되고 있다. 현재 20여년간 계속 발전해 오고 있는 이 유전공학 분야의 여러기술들은 최근 수년간 급진적 발전으로 과거에는 어려**웠던** 여러 문제점들이 하나씩 해결되어 가면서 생명**의** 신비를 조금이나마 이해할 수 있는 계기를 만들고 있다.

의학적으로는 유전자의 성질규명, 유전적 질병의 원인 및 성질을 밝히고 나아가서는 유전병의 진단을 유전자 수준에서 검토함으로써 미리 발병을 예방할 수 있는 수단을 개발하게끔 되었다. 극미량으로 생체에 존재하는 유전물질들의 유전자를 직접 분리하여 미생물 속에 삽입하여 이들의 유전물질이 대량생산될 수 있도록 함으로써 희귀했던 생물학적 의약품들의 다량 생산을 가능케하여 많은 환자에게 값싸게 이를 공급할 수 있게 되어 보건의학적 및 사회학적으로 기여하는 바가 커지게 되었다.

보건의학분야 이외에도 농업분야에서의 유전자 재조합기법에 의한 품종개량 및 생산성 증가로서 식량자원의 확대를 유도하게 되었다.

식품공업계에서도 유전공학기법을 도입하여 식품의 품질개선에 이용하고 있는 상태이다.

유전공학이 첨단핵심 기술사업으로 의약계 및 농식품산업계에 잘 이용되고 있는 현재이지만 이 분야의 기술은 아직도 개발되어야 할 면이 한없이 있어 국외 여러 연구개발팀에서는 많은 연구 및 이를 지지하기 위한 정부 · 산업계의 지원이 대단한 것으로 보고되고 있다. 그러나 국내의 기술수준은 최근 급진적으로 발전하고 있으며 선진외국 기술수준에 가까이 가고 있으나 외국의 기술수준과 동등한 위치 또는 더 나은 위치에 놓이기 위해서는 기초기술의 확충과 끊임없는 창조력을 필요로 하는 때이며 **이와** 동시에 정부 · 산업계의 적극적인 경제적 지원을 필요로 하는 때이다.

유전공학기술이 광범위하게 생명과학분야에 응용되고 있으나 여기에서는 의약품 개발면에서 특히 항암제 개발면에서 적용되고 있는 첨단기술에 대해 최근 동향을 서술하고자 한다.

2. 암의 기전

인류의 질병중에서 현대의학으로 아직도 해결하지 못하고 있는 것이 암의 치료방법이다.

암이 유발되는 원인은 여러가지가 있기 때문에 원인을 규명하는 것은 곧 암을 치료할 수 있는 근본기술이나 아직 생명체의 근본현상을 이해하지 못하는 많은 부분이 있기 때문에 암 유발원인 규명 및 그 치료방법에서 많은 어려움을 겪고 있고 이로써 많은 암환자가 생명을 잃어 가고 있는 실정이다. 과거에는 화학물질(Chemical carcinogen)이 변이적으로 정상세포에 작용하여 암세포로 전환시키면서 암이 유발하게 된다고 생각되었으나 최근에는 생물학적 변이에 의한 암유발이 더 유력하다는 면에 연구의 초점이 모아지고 있다.

암이 유발되는 기전은 정상세포의 유전자 중에서 Protooncogene이라고 하는 유전자가 어떤 변이에 의해 암유전자(Oncogene)로 변하면서 이 암유전자가 세포내에서 활성화되어 정상세포에서 암세포로의 전환을 유도한다는 이론이 나오게 되었다. 암유전자가 활성화되어 실제로 암의 형성에 기여하는 율은 전체 암 발생의 몇 퍼센트(%)를 차지하는지 아직 임상적인 확실한 통계는 없지만 최근 연구의 초점은 암유전자가 정상세포에서 암세포로의 전환에 미치는 영향 및 그 기전연구에 중점을 두어 이를 이해함으로써 암유발을 억제 할 수 있는 제제를 화학적으로나 생물학적으로 찾으려고 노력하고 있다.

그동안 항암성이 있는 화학요법제가 유기합성에 의하거나 또는 천연물로부터 분리하여 많은 검토를 거쳐 실제로 몇 가지 제품화되었다. 이 약품들이 몇 종류의 암에 사용되어 오고 있으나 그 약 자체가 정상세포에 미치는 독성으로 인하여 장기간 사용될 수 없는 단점들이 밝혀지고 있다. 그러므로 현재로서는 독성이 없는 항암제의 출현이 시급한 시점에 와 있다.

최근 암유전자가 암세포로의 전환에 미치는 기능이 밝혀지면서 이와 동시에 암유전자의 활성화를 억제하는 인자들이 세포내에 존재하고 있다는 사실이 제시되었다. 즉 Supressor gene 혹은 antioncogene이라는 것이 있어 평소에는 암유전자의 기능을 억제하고 있다가 어느 순간에 이 Supressor gene의 기능이 약화되어 암유전자가 활성화됨으로써 암세포로의 전환이 시작된다고 보고 있다. 그러므로 생체내에는 항상 암유발의 가능성을 지닌 인자와 이를 억제하려는 인자 사이에 균형이 이루어져 있을 때 정상적인 세포성장이 이루어지며 만약 이 균형이 깨어지면 암세포로의 전환이 쉽게 일어날 수 있다고 보고 있다. 암유전자 억제인자가 정상사람은 누구에게나 있으며 이 인자가 외부의 자극이나 생체내 생리적 작용의 변화로 인하여 그 기능을 잃으면 암유전자는 활성화되는 것이다.

정상적으로 기능을 하고 있던 암유전자 억제인자가 어떤 자극에 의해 그 기능을 잃는 가에 대해서는 최근에 연구가 활발히 진행되고 있다. 즉 정상세포가 성장분화하는 데는 세포정보전달체계(signal transduction system)가 있어 필요한 자극이(signal) 세포밖에서부터 유전자가 존재하고 있는 핵내로까지 전달되어 유전정보를 지닌 DNA에까지 전달되면 세포에서 필요로 하는 물질을 생성하여 정상적인 세포로서의 성장분화를 한다. 세포의 정상적인 성장분화에는 성장자극을 전달하는 물질과 이를 받아 세포내 물질들을 활성화하거나 정상적으로 생산해 내도록 하는 조절이 세포내에서 적절히 이루어져야 한다. 이들의 조절이 비정상적으로 될 때 정상세포는 비정상적인 성장분화과정을 거치게 되며 때로는 암세포로 발전하기도 한다. 암이 유발되는 기전에 현재 이 세포정보전달체계가 깨어짐으로써 정상적인 조절이 방해되어 평소에 억제되어 있던 암유전자들의 발현이 증가되면서 암세포로의 전환이 활성화된다는 이 학설은 점차로 증명이 되어 가고 있다.

암유전자 발현의 활성화에 관여하는 세포내 인자들은 여러가지가 있으나 이러한 인자들의 분리동정이 확실히 밝혀지지 않아 이들의 성질에 대한 연구는 빨리 진척되지 못하고 있다. 암유전자 활성화에 관여하는 세포내 인자들의 동정을 밝혀 이들의 억제제를 발견하면 암세포로의 전환을 방지할 수 있을 것으로 보고 있다. 암유전자의 발현 활성화 억제는 세포내 signal 전달과정과 밀접한 관계를 가지고 있으므로 정보전달체계의 정상적 가동은 암유전자 발현을 억제할 수 있는 수단이 된다. 그러므로 여기에 초점을 맞추어 이와 관련되는 세포내 구성인자 탐색은 중요한 연구방향인 것이다.

최근에 알려진 인자로서 단백질 인산화에 관여하는 Protein Kinase c, Dephosphatase(탈인산화효소) 등의 인자들이 암유전자 활성화에 직접 관여한다고 보고 이들의 성질규명에 박차를 가하고 있다. 그 외에도 antioncogene 자체의 성질을 더욱 규명하고자 antioncogene 유전자의 분리 및 이 유전자 발현조절에 관여하는 인자의 탐색에 주안점을 두고 있다. 아직 수없이 많은 세포내 인자들이 얽혀있을 것으로 보이나 이들을 하나씩 밝혀 내기에는 끊임없는 연구개발이 요구되고 있다.

3. 생체내 항암성물질개발 전망

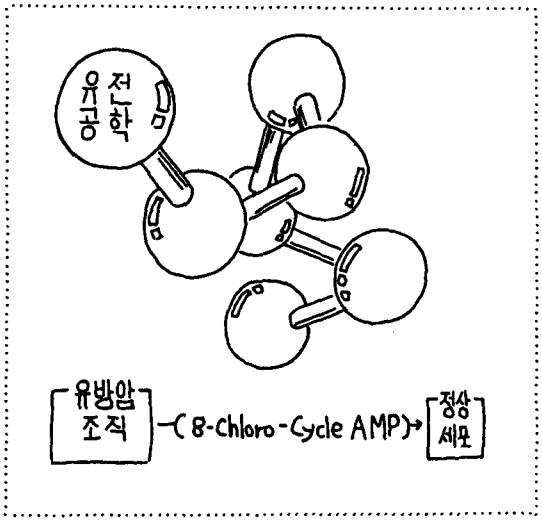
새로운 항암제의 개발은 암환자뿐만 아니라 보건

의료학적인 분야에 종사하는 사람이라면 누구나 원하는 분야이다. 합성에 의한 화학적 제제나 천연물에 존재하는 항암성물질은 많은 실험적 시행착오를 거쳐서 발견되거나 합성되었다. 이들 중에서 대부분은 항암성 이외에 그 자체의 독성으로 인한 심한 부작용 때문에 장기적인 사용을 못하고 있는 실정이다.

발암기전을 세포생물학적인 측면에서 연구하고 이에 관련되는 세포내의 인자를 찾는 노력은 최근에 암유전자와 항암유전자들의 동정 및 분리로 인해 한층 박차를 가하고 있다.

앞에서 언급했듯이 세포가 정상적인 성장분화를 하기 위하여는 세포내에서 적절한 생리적 조절이 이루어져야 하며 생리적 조절물질들이 정상세포로서의 기능을 유지하도록 돕고 있다. 생리적 조절물질들 중에는 호르몬과 같은 저분자 물질이 있는가 하면 lymphokines (Interleukins, interferon, Tumor neckrosis factor 등)와 같은 면역조절 물질도 있고 세포주기(cell cycle)에 관여하는 Cyclin P53 등의 단백질도 있으며 그외 세포성장조절 및 분화조절에 관련되는 여러물질들이 밝혀지고 있다. 이 생리적 조절물질들은 또 다른 세포내 인자들에 의해 조절을 받는 연쇄적 방법으로 작용하고 있으며 이들 조절물질들간의 상호작용을 통해 궁극적으로 세포분화성장이 정상적으로 이루어지게 된다. 최근 연구결과로서 앞으로 이 분야에서의 연구는 이러한 세포성장조절물질을 밝혀냄으로써 세포성장조절기전을 이해하고 비정상적인 세포로의 전환을 방지할 수 있는 세포내 인자를 밝히고자 노력하고 있다. 비정상적인 세포성장에 관여하는 인자들은 외부의 자극물질일 수도 있으나 궁극적으로는 내부 정상세포의 성장체계를 파괴하는 인자들이고 이들은 극미량 존재하거나 세포주기(cell cycle)중에 어떤 시기(G_1, S, M, G_2 Phase)에 갑자기 생산되는 양이 증가함으로써 세포내 농도가 진해져 적극적으로 비정상세포 즉 transformed cell로 변하게 되면서 암세포로의 전이가 촉진되고 있는 것이다. 그러므로 이 정상세포성장체계를 깨뜨리는 인자들의 세포내 농도의 증가를 억제하는 물질은 곧 암세포로의 전환단계의 어느 단계에서든지 차단될 수 있는 물질임을 생각할 수 있다. antioncogene류의 유전자 물질을 한 예로 들 수 있다. 이들은 모두 세포내에 정상적으로 존재하는 물질이므로 지금까지 잘 발달되어 온 유전자 재조합기술, 세포 면역학기술, 단백질 공학기술 등을 이용하여 이들의 유전자를 분리하고 이 유전자로부터 생산되는 물질을 미생물이나 동물세포를 이용하여 다량 발현시켜 분리 정제함으로써 항암성이 있는 생체내 물질의 다량 생산을 기대할 수 있다. 이렇게 분리한 물질을 직접 치료목적에 사용하거나 그 물질의 유도체를 만들어 효과가 좋은 항암성 물질을 개발할 수 있다. 그예로 최근 8-Chloro-Cycle AMP라는 물질은 생체 정보전달체계 전달물질의 하나인 Cycle-AMP의 유도체로서 독성이 적고 내성이 안생기면서 유방암 조직을 정상세포로 전환시키는 물질임이 발표되어(국내외 한국과학기술자 학술회의, 암분자 생물학 Symposium, 1991년 7월 2일, 서울) 유방암 치료에 좋은 물질임이 증명되었다. 또 한가지는 항암성 유전자를 직접 유전자 대치법(gene theraphy)에 의해 암환자에게 적용함으로써 항암유전자가 변이되게 하고 이렇게 유도된 암세포에 정상 항암유전자를 대치하여 넣음으로써 암세포에서 정상세포로의 전환을 가져 올 수 있는 것이다.

이러한 생체내 항암성 물질이나 이의 유도체의 개발 또는 항암유전자 대치법의 기술개발 등은 전세계적으로 시작되고 있는 분야이며 최근 외국의 각 연구실에서 이에 필요한 새로운 기술의 개발과 물질의 발견을 목표로 한 연구가 적극적으로 진행되고



있고 학계나 정부·산업계로부터 많은 지지를 받고 있기 때문에 계속적인 발전을 할 것으로 기대된다.

생명현상 그 자체를 이해하는데서부터 시작되는 이 연구분야는 1~2년내에 성과를 거둘 수 있는 성질이 아니기 때문에 산업계에서 당장의 경제성을 따져서 투자할 수 있는 분야는 아니다. 그러나 생명현상의 이해에 필요로 하는 제반기술이 과거 어느 때에 비해 급진적으로 발전되고 있기 때문에 앞으로의 신규 생물학적 항암물질의 개발 가능성은 확실하다. 다만 복합적인 연구가 기본적으로 지원되지 않는다면 이 연구분야의 발전은 있을 수 없다. 이제는 기존의 화학요법제로서의 항암성 물질의 개발에는 한계가 뚜렷하기 때문에 생명현상의 이해로부터 출발하는 탐색작업을 하지 않고는 성공률은 희박하며 유전자 재조합기술, 단백질 공학기술, 세포 면역학기술 등의 생명공학기술의 발달이 이 탐색작업에 절대적으로 기여하는 바가 클 것은 확실하다. 첨단 생명과학기술의 축적은 계속될 것이며 이는 곧 새로운 기술의 개발을 가져오게 되고 이를 이용한 생체내 물질의 탐색기술은 더욱 발전할 것이다.

4. 산업적·경제적 측면

암으로 인한 사망률이 우리나라 전체 질병에 의한 사망률 중 20퍼센트를 차지하는 제1위의 질병으로 되어 있는 실정에서 독성이 없으며 효능이 좋은 항암제의 개발은 누구나가 바라는 사실이다. 미국의 경우에도 순환계 질병에 이어 암에 의한 사망률이 높은 추세이어서 미국 정부에서의 암연구에 대한 지원은 보건의학분야에서 우선 순위로 설정해 놓고 계속적인 지원을 하고 있으며 보건의약업계에서의 이를 위한 투자도 계속 증가되고 있다. 경제적으로나 인력 투자면에서나 이 분야의 연구는 장기적인 투자와 지원을 필요로 하므로 단기적 효과를 기대해서는 이루어질 수 없는 실정이다. 따라서 국내 산업계의 첨단기술사업에 대한 적극적 투자가 요구되지만 이는 어디까지나 장기적 투자이어야 그 효과를 말할 수 있으며 3~4년내에 이로부터 어떤 이윤을 되찾고자 할 때는 실패할 확률이 아주 높다.

생명현상의 완전 이해는 인류가 영원히 이룰수 없는 과제일지도 모르나 단계적인 연구의 축적과 이로부터 얻어지는 부분적 지식들은 곧 한 줄기를 이루어서 결국 어떤 계통이 이루어질 것이고 이를 더욱 발전시킬 경우 우리가 원하는 물질의 개발은 가능할 것이다. 장기적·적극적 연구의 축적이 낳는 결과는 반드시 투자한 가치 이상의 효과를 가져 올 것이다. 우리는 가시적인 이윤에 현혹되어서는 안될 것이며 당장 급한 문제의 해결에도 중점을 두어야 하나 동시에 긴 안목으로 눈에 보이지 않는 밑받침이 되는 첨단기본기술의 축적에도 절대적으로 중점적 지원이 있어야 하겠다. 현시점에서 경제성이 없는 투자일 것으로 보이나 생명과학기술의 축적은 곧 미래산업의 발전에 밑받침이 됨을 생각할 때 끝이 보이는 확실한 투자일 것이다.

5. 결 론

암의 원인 규명과 정상세포의 성장분화과정을 이해하기 위한 첨단생명과학 기본기술의 개발 및 이를 기초로 한 생체내 항암성 인자의 발견은 암치료나 예방에 직접 응용될 수 있는 것이며 정상세포의 세포주기성 및 성장분화를 조절하는 생체내 물질의 개발연구는 생명과학분야 첨단기술의 주요과제 중의 하나이다.

이를 이용한 항암제나 생체반응 조절물질의 개발은 새로운 기능의 생물학적 제품의 출현을 도모할 수 있는 전망이 있으며 이는 인류보건 및 복지향상에 기여할 것으로 보고 있다. 지금은 이를 위한 장기적 지원 및 투자가 절실히 요구되는 시점이며 이 바탕위에서 유전자 재조합기술, 세포 면역학기술, 단백질 공학기술, 세포 생물학기술 등의 생명과학 종합기술들의 축적을 통해 우리가 기대하는 목표가 이루어질 수 있는 것이다.

현재 국내의 기술발전도가 선진국에 비해 취약한 점이 많은 단계에서 적극적이면서 인내심을 가진 입장에서의 정신적·물질적 지원을 근본으로 하여 연구자들의 새로운 아이디어와 의지 및 기술이 종합적으로 이루어질 때 우리가 필요로 하는 첨단기술의 빠른 발전은 가능할 수 있으리라 본다. 산업계에서나 정부에서의 적극적 지원과 연구자의 인내심과 연구 의욕이 종합해질 때 이 생명과학 첨단기술 산업은 새로운 면으로 사회에 부각될 것이다.