

# 美國의 遺傳免疫技法 利用 動物疾病 研究

朴 龍 浩\*

## 1. 미국 축산 현황

미국은 아시는 바와 같이 수많은 두수의 가축 및 동물을 보유하고 있다. 1991년 통계에 의하면 젖소 사육농가가 1,400,000 herd로 총 99,337,000 두로서 한 농가당 평균 71두를 사육하고 있다. 양은 115,490 사육가구에 의해 총 11,368,000두, 염소는 45,032 사육가구로 총 2,140,000 두가 사육되고 있다. 또한 말은 약 5,000,000필, 돼지는 330,000 가구에 의해 총 355,790 두가 사육되고 있다. 토끼 사육농가는 14,208가구로서 총 671,722마리, 물고기 사육농가는 1,728 가구로서 총 물고기 사육수는 집계되지 않고 있다. 이 밖에도 38,625의 양봉농가에 의해 총 2,835,042마리의 beecolony가 사육되고 있다.

이와같이 막대한 숫자의 가축사육두수는 자연히 많은 수의학적인 관찰 및 예방·치료 등이 요구되어지며 모든 동물의 외부병원체 침입이나 손상에 대한 생체내 면역기전의 연구는 매우 중요시 여겨짐이 당연하다고 할 수 있다. 특히 식량보급원으로서의 축산물의 생산성 향상과 질병 감염에 대하여 높은 저항성을 보유하고 있는 질병 내성가축의 유전학적인 연구는 면역학의 중요성과 함께 필수적인 요소로서 받아들여지고 있다.

## 2. 미국 수의학 현황

미국에서의 수의학의 중요성은 사람에 있어서의 의학의 중요성과 함께 매우 중요한 위치에

있으며 특히 동물을 모델로 이용한 사람의 질병 연구 및 치료 연구에 큰 공헌을 하고 있다. 또한 동물질병연구의 중요성은 인수공통전염병, 야생동물을 통한 감염 등 사람질병과 밀접한 연관을 맺고 있을 뿐아니라, 한 집안의 가족의 일원으로서 개·고양이 또는 그밖의 야생애완동물의 역할은 매우 개인적인 미국적 특성에 있어서 수의학의 중요성을 더 한층 강조하고 있다.

이에 따라 미국 수의학 교육도 다른 이공계와는 별도로 이미 4년제 이공대 또는 석사학위 소지자가 Pre-Med 또는 Pre-Vet 과정을 이수하면서 준비하여(약 2년간) 입학한후 다시 4년간의 교육후 DVM(Doctor of Veterinary Medicine) 자격이 주어지며, National Board와 State Board에 합격하기 위해서는 1~2년간의 임상경험을 필요로 하고 있다. 따라서 많은 수의사들이 졸업전 또는 후에 인턴이나 레지던트 과정을 마쳐야 진정한 수의사로서 일하게 되는 것이다. 이와같은 레지던트(resident) 과정을 이수하는 수의사들은 대부분 대학교내의 동물병원에서 근무하면서 동시에 본인이 원할경우 학위과정(석사, 박사)도 apply할 수 있는 제도적으로 뒷받침하고 있다. 거의 모든(95~100%) 수의과대학 대학원생들과 레지던트는 대학교 정식직원으로서 인정되어 수업료는 물론 충분한 보수가 지불되고 있다.

앞에 여러가지 기술한 바와 같이 수의학의 중요성, 수의사의 역할과 지위 그리고 이를 위한 미국 수의학 교육제도는 가히 3위 1체의 합력된 결과로서 진행되고 있다 하겠다.

## 3. 미국 수의 면역학의 현황

\* 家畜衛生研究所

수의 면역학은 분자 유전학, 유전 면역학, 분자 생물학 등 여러 분야와 연관되어 이용되고 있는 중추적인 학문으로서 모든 질병의 발생원인, 발병기전, 예방, 치료효과 및 침입병인체에 대한 생체내 반응기전을 연구함으로써 효과적인 질병방제 대책을 수립하는데 결정적인 역할을 하고 있다. 이와같은 수의면역학은 면역병리학, 면역기생충학, 면역조직학 등 매우 광범위하게 응용되고 있으며 특히 유전면역학에의 응용은 질병에 대한 개체별 특성을 유전형질 및 면역조절인자를 구체적으로 조사하고 연구하는데 크게 이바지하고 있다. 최근 체성면역(Humoral immunity)과 세포성 면역(Cell-mediated immunity)의 연구를 통한 질병퇴치 즉, autoimmune disease, Hypersensitivity, Allergy 등의 질병연구 및 AIDS (후천성면역결핍증) 질병연구에 집중적으로 활용되고 있다. 수의면역학은 정규대학 이상을 졸업한 사람으로서 수의과대학 과정에 입학한 후 3년째되는 해에 배우기 시작하는 고차원의 학문으로서 많은 다른 기초학문의 지식이 뒷받침된 상황에서만 습득과 이해가 가능하다. 또한 대학원과정(석사, 박사)에서도 수의 면역학은 필수 과목으로서 6~9학점까지 각자의 전공에 따라 이수하여야 하는 정도이며 대학에 따라서는 한 학기동안 수의학과 학부학생들의 면역학을 강의토록 의무규정을 두기까지 하고 있다.

이와같이 중요한 위치를 차지하고 있는 수의 면역학은 질병과 개체와의 상호관계에서 이루어지는 microorganism의 역할과 Host의 역할을 각기 구분하여 종래의 대부분의 연구가 (현재까지도) 질병원인체에 대한 단백질, DNA, RNA 분석에 치중되어 있던 반면 근래에 와서는 원인체에 대한 개체내에서의 반응세포별 특히 반응의 정밀 유전자 및 단백질 peptide 형질분석으로 면역체계를 연구하여 대비하는 방법이 구체화되고 있는 질병이다.

#### 4. 미국 수의 유전면역학 연구현황

가. 주조직 적합체(MHC ; Major Histocompatibility Complex) 항원을 이용한 병인체에 대한 면역체제 연구 및 질병내성유전형질 연구

사람 및 각 동물에 있어서 모든 면역반응을 총괄관리하는 유전자 복합체인 주조직 적합체(MHC)에 관한 근본적이고 깊이 있는 연구로서 유전적으로 어떤 특이한 질병에 대하여 저항성이 있는 형질이나 다른 여러 면역반응 및 형질을 결정하는 요인을 조사하고 있다. 사람에게 있어서는 6번체에 위치하는 염색체(chromosome)에 위치하고 있는 MHC는 HLA라고 불리우고 있으며 마우스에서는 제17번 염색체에 존재하며 H-2로 이름지워졌다(표 1).

1989년 서독 하노바에서 열린 국제면역심포지움 워크샵에서 각 동물의 MHC를 정하였다. 즉, 소에서는 BoLA(Bovine Leukocyte Antigen), 염소에서는 CpLA(Caprine Leukocyte Antigen), 양에서는 OvLA(Ovine Leukocyte Antigen), 말에서는 EqLA(Equine Leukocyte Antigen)로 명명되었다. 다른 동물과는 달리 닭에서는 B complex로 불리우며 그 특성에 있어서도 동일하지 않은 것으로 인정되고 있다.

이와같은 MHC 유전자 생성물의 기능에 대하여 연구한 결과에 따르면(Lewin, 1989) 젖소에 있어서 BoLA-A 그룹중 사람의 혈청알부민(HSA ; Human serum albumin)에 높은 반응을 보이는 w16 형질이 유방염에 감수성이 매우 높은 반면, HSA에 낮은 반응을 보이는 w2 형질이 상대적으로 유방염에 저항성이 매우 높은 것으로 인정되었다. 특별한 유전자 생성물을 두 그룹 형질에서 발견하였다. 이와같은 유전 내성형질은 M형 혈액형과 관계가 깊어 유방염에 감수성이 높은 w16 형질은 M형 혈액형 유전형질이 동일함이 인정되었다(Larsen, 1985). 또한 젖소 MHC(BoLA) 제1등급 항원에 의한 세포독성 임파구의 활력을 타일레리아병(Theileria parva, T. annulata)을 대상으로 연구한 결과 BoLA-A 그룹의 어떤 특이한 형질(allele)이 매우 밀접한 유전 면역적 연관을 맺고 있음이 발표되었다(Morrison, 1986).

이와같은 젖소 MHC(BoLA)와 질병 감수성과의 관계에 대한 연구는 현재 활발히 진행되고 있다. 예를 들면 BoLA-w16과 *Boophilus microplus* (진드기)와의 관계(Stear 1985, Annual Report, WSU) BoLA-w9, CA 45 유전형질과 *Haemonch-*

표 1. 인체세포 표면특이 CD(Cluster Differentiation) 항원

CD Design	selection of Assigned Monoclonal Antibodies	Main Cellular Reactivity	Recognised Membrane Component	Sequences/CH-Structure Analysed
CD1a	NA1/34 : T6 : VIT6 : Leu6	Thy, DC, B subset	gp49	Y
CD1b	WM-25 : 4A76 : NUT2	Thy, DC, B subset	gp45	Y
CD1c	L161 : M241 : 7C6 : PHM3	Thy, DC, B subset	gp43	Y
CD2	9.6 : T11 : 35.1	T	CD58(LFA-3)Receptor, gp50	Y
CD2R	T11.3 : VIT13 : D86	activated T	CD2 Epitopes Restr. to Activ. T	Y
CD3	T3 : UCHT1 : 38.1 : Leu4	T	CD3-complex(5 chains), gp/p 26, 20, 16	Y
CD4	T4 : Leu3a : 91.D6	T subset	Class II/HIV Receptor, gp59	Y
CD5	T1 : UCHT2 : T101 : HH9 : AMG4	T, B subset	gp 67	Y
CD6	T12 : T411	T, B subset	gp100	
CD7	3A1 : 4A : CL1.3 : G3-7	T	gp40	Y
CD8	alpha-chain : T8 : Leu2a : M236 : UCHT4 : T811 beta-chain : T8/ 2T8-5H7	T subset	Class I Receptor, gp 32, / $\alpha$ or/ $\beta$ dimer	Y
CD9	CLB-thromb/8 : PHN200	Pre-B,M,Plt	p24	
CD10	J5, VILAI, BA-3	Lymph, Prog., cALL, Germ Ctr. B, G	Neutral Endopeptidase, gp100. CALLA	Y
CD11a	MHM24 : 2F12 : CRIS-3	Leukocytes, broad	LFA-1, gp180/95	Y
CD11b	Mo1 : 5A4.C5 : LPM19C	M,G,NK	C3bi Receptor, gp155/95	
CD11c	B-LY6 : L29 : BL-4H4	M,G,NK,B sub	gp150/95	
CDw12	M67	M,G,Plt	(p90-120)	
CD13	MY7, MCS-2, TUK1, MOU28	M,G	Aminopeptidase N, gp150	Y
CD14	Mo2, UCHMI, VIM13, MoP15	M,(G),LHC	gp55	Y
CD15	Myl, VIM-D5	G,(M)	3-FAL, X-Hapten	Y
CD16	BW209/2 : HUNK2 : VEP13 : Leu1c	NK,G,Mac	FcR111, gp50-65	Y
CDw17	GO35, Hyly-m13	G,M,Plt	Lactoacylceramide	
CD18	MHM23 : M232 : 11H6 : CLB54	Leucocytes bread	$\beta$ -chain to CD11a,b,c	Y
CD19	B4 : HD37	B	gp95	Y
CD20	B1 : 1F5	B	p37/32, Ion Channel ?	
CD21	B2 : HB5	B subset	C3d/EBV-Rec.(CR2),p140	Y
CD22	HD3g : S-HCL1 : To15	cytopl.B/surface B subset	gp135, Homology to myelin assoc. gp(MAG)	Y
CD23	Blast-2, MHM6	B subset, act, M, Eo	FceRkkm go45-50	Y
CD24	VIBE3 : BA-1	B,G	gp41/387	
CD25	TAC : 7G7/B6 : 2A3	activated T,B,M	IL-2r $\beta$ chain, gp55	
CD26	134-2C2 : TS145	activated T	Dipeptylpeptidase IV, gp 120	Y
CD27	VIT14 : S152 : OKT18A : CLB-9F4	T subset	p55(dimer)	
CD28	9.3 : KOLT2	T subset	gp44	Y
CD29	K20 : 4B4 : A-1A5	broad, T subset	VLA $\beta$ -, Integrin $\beta$ 1-chain, Pit CP11a	Y
CD30	K1-1 : Ber-H2 : HSR4	activated T.B : Sternberg-Reed	gp120, K1-1	
CD31	SG134 : TM3	Plt, M,G,B,(T)	gp140, Plt, GP11a	
CDw32	CIKM5 : 4IH16 : IV.3	M,G,B	FcR111, gp40	Y
CD33	My9 : H153 : L4F3	M,Prog., AML	gp67	Y
CD34	My10, B1-3C5, ICH-3	Prog	gp105-120	Y
CD35	TO5, CB04, J3D3	G,M,B	CR1	
CD36	5F1, CIMegL	M,P,(B)	gp90, Pit GPIV	Y
CD37	HD28 : HHI : G28-1	B,(T,M)	gp40-52	Y
CD38	HB7 : T16	Lymph, Prog.,PC,Act. T	p45	Y
CD39	AC2 : G28-2	B subset. (M)	gp70-100	
CD40	G28-5	B. carcinomas	gp50, Homology to NGF-Receptor	Y
CD41	LO : PL3b : PBM64 : CLB-thromb/7	Plt	Plt GPIIb/IIIa complex	Y
CD42	FMC25 : BL-H6 : GR-P	Plt	Plt GPIX. gp23	Y
CD43	PHN89 : PHN103 : GN287	Plt	Plt GPIb, gp135/25	Y

CD Design	selection of Assigned Monoclonal Antibodies	Main Cellular Reactivity	Recognised Membrane Component	Sequences/CH-Structure Analysed
CD44	OTH 71C5 : G19-1 : MEM-59 GRHL1 : F10-44-4 : 33-383 : BRIC35	T.G.brain T.G.brain, RBC	Leukosialin, gp 95 Pgp-1 gp80-95	Y Y
CD45	T29/33 : BMAC1 : AB187	Leucocytes	LCA, t200	Y
CD45RA	G1-15 : FB-11-13 : 73.5	T subset, B,G,M	restricted T200, gp220	Y
CD45RB	PT17/26/16	T subset, B,G,M	restricted T200,	Y
CD45RQ	UCHL1	T subset, B,G,M	restricted T200, gp180	Y
CD46	HULYM5 : 122-2 : J4B	Leucocytes broad	Membrane Cofactor Protein (MCP), gp66/56 gp47-52, N-linked glycan, Rh assoc gp41, PI-linked	Y
CD47	BRIC 126 : CIKM1 : BRIC 125 :	Broad		
CD48	WM68 : LO-MN25 : J4-57	leukocytes	VLA-alpha 2-chain, Pit GPIa	Y
CDw49b	CLB-thromb/4 : G114	Plt, activated T, Thy	VLA-alpha 4-chain, gp 150	
CDw49d	B5G10 : HP2/1 : HP1/3	M,T,B,LHC,Thy	VLA-alpha 6-chain, gp 140	
CDw49f	GoH3	Pit,(B)	gp180/108, PI-linked	
CDw50	101-1D2 : 140-11	Leucocytes broad	VNR alpha-chain	Y
CD51	13C2 : 23C6 : NK1-M7:NK1-M9	Pit,(B)	Campath-1, gp21-28	
CDw52	097 : YTH66.9 : Campath-1	Leucocytes	gp32-40, PI-linked	Y
CD53	H129 : H136 : MEM-53 : HD77	Leucocytes	ICAM-1	
CD54	7F7 : WEHI-CAMI	Broad, Activ.	DAF(decay accelerating factor)	Y
CD55	143-30 : BRIC 110 : BRIC 128 : F2B-7.2	Broad		
CD56	Leu19 : NKH1 : FP2-11, 14, L185	NK, activ, lymphocytes	gp220/135, NKHI, Isoform of NCAM	Y
CD57	Leu7 : L183 : L187	NK, T,B SUB, Brain	gp110, HNK1	
CD58	G26 : BRIC 5 : T82/9	Leukocytes, Epithel	LFA-3, GP40-65	Y
CD59	Y53.1 : MEM-43	Broad	gp18-20	
CDw60	M-T32 : M-T21 : M-T41 : UM4D4	T sub	neuAc-NeuAc-Gal	Y
CD61	Y2/51 : CLB-thromb/1 : VI-PL2 : BL-E6	P, (B)	Integrin $\beta$ 3-, VNR $\beta$ -chain, pit GPIa	Y
CD62	CLB-thromb/6 : CLB-thromb/5 : RUU-SP1.18.1	Plt activ.	GMP-140(PADGEM), gp140	Y
CD63	RUU-SP2.28 : CLB-gran/12	Plt activ., M.G.T.B	gp53	
CD64	Mab32.2 : Mab22	M	FcR1, gp75	Y
CDw65	VIM2 : HE10 : CF4 : VIM8	G,M	Ceramide-Dodecasaccharide 4c	Y
CD66	CLB gran/10 : YTH71.3	G	Phosphoprotein pp 180-200	
CD67	B13.9 : G10F5 : JML-H16	G	p100, PI-linked	
CD68	EBM11 : Y2/131 : Y-1/82A : K1-M7 : K1-M6	Macrophages	gp110	
CD69	MLR3 : L78 : BL-Ac/p26 : FN50	activated B.T	gp32/28, AIM	
CDw70	K1-24 : HNE 51 : HNC 142	activated B.T, Stenberg-Reed cells	K1-24	
CD71	136-18 : 120-2A3 : MEM-75 : VIP-1 : Nu-TIR2	Proliferating cells, Mac.	Transferrin Receptor	Y
CD72	S-HCL2 : J3-109 : BU-40 : BU-41	B	gp43/39	
CD73	1E9.28.1 : 7G2.2.11 : AD2	B subset, T aubset	ecto-5'-nucleotidase, p69	
CD74	LN2 : BU-43 : BU-45	B,M	Class II assoc, Invariant Chain, gp 41/35/33	
CDw75	LNI : HH2 : ebu-141	mature B,(T subset)	p537	
CD76	HD66 : CRIS-4	mature B,T subset	gp85/67	
CD77	38.18(BLA) : 424/4A11 : 424/3D9	reatr, B	Clbotriaoxylceramide(Ob3)	
CDw78	Anti Ba : LO-pan $\beta$ -a : 1588	B.(M)	?	

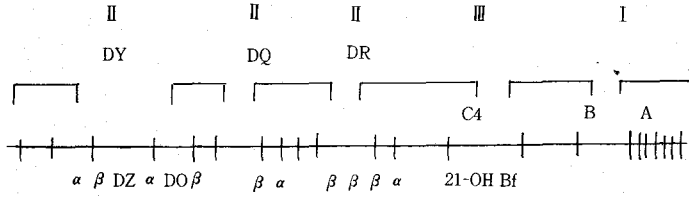
us와의 관계(Stear 1988, Anim Genet) BoLA-w6 과 *Copperia*와의 관계 소 백혈병 바이러스(BLV) 와 BoLA-w8, Eu 28R과의 관계(Stear 1988, Anim Genet)등이 연구 발표되었다.

이같은 연구는 보다 구체적으로 진행되어 소 백혈병 바이러스중 주요 표면단백질(gp 51)을 분리정제하여 각 품종별 MHC와의 친화유전형 질 연구 등 분자유전학 및 분자생물학을 이용하

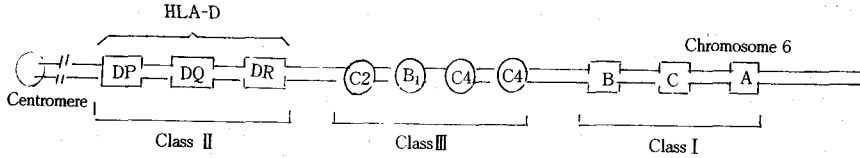
표 2. 반추류 백혈구 세포 표면 특이 CD 항원(Davis 등, 1990)

CD	Ig MoAb	Molecule isotype	identified	Summary of reactivity with		PBL
				Bovine	Ovine	Caprine
CD1	TH97A	IgG <sub>2a</sub>	gp46/12	-	-	-
CD2	CC42	IgG <sub>1</sub>	gp58-62	+	-	+
	BAQ95A	IgG <sub>1</sub>	gp58-62	+	-	+
CD4	CACT138A	IgG <sub>1</sub>	gp50	+	-	-
CD5	MUC1A	IgG <sub>1</sub>		+	-	-
CD6	BAQ82A	IgM		+	+(P)	-
CD8	BAQ111A	IgM	gp35/38	+	+	+(P)
	CACT80C	IgG <sub>1</sub>	gp35/38	+	+	+
CD11a	BAT75A	IgG <sub>1</sub>		+	+	+
CD11b	IL-A15	IgG <sub>1</sub>	150/95	+	+	+
CD11c	BAQ153A	IgM		+	?	+
CD18	60.3	IgG <sub>2a</sub>	gp95	+	NT	NT
CD44	25-32	IgG <sub>1</sub>	gp94	+	+	+
CD45	1-28	IgG <sub>2a</sub>	190/210/220	+	+	-
CD45R	72-37	IgG <sub>1</sub>	110/140/220	+(P?)	+	-(P?)
CD58	T11TS	IgG <sub>2b</sub>	42	-	+	-
<u>CD4/CD8, Nont/NonB cells (N-cells)</u>						
WC1	B7A1	IgM	(M1)210/300	+	+	+
WC2	CACTB6A	IgM	(N6)36/46	+	+	+
WC?	BAQ136a	IgM	(N5)	+	?	?
<u>B-cells</u>						
WC3	CC21	IgG <sub>1</sub>	145	+	-	+
WC4	CC55	IgG <sub>1</sub>	90	+	-	-
WC5	IL-A54	IgG <sub>1</sub>	47	+	+	+
WC?	BAS9A	IgM	(B1)85	+	+	+
	BAQ44A	IgM	(B2)60	+	+	+
<u>Monocytes</u>						
Granulocytes	CH16A	IgG <sub>1</sub>		+	-	-
	CH137A	IgM		+	-	-
<u>Granulocytes and monocytes</u>						
	DH59B	IgG <sub>1</sub>		+	+	+

○ 젓소의 주요적 적합항원(Major Histocompatibility complex, BoLA)의 유전자원 구조(Lewin, 1989) ; Chromosome 23에 위치



○ 사람의 주요적 적합항원(MHC, HLA)의 유전자 구조 ; Chromosome 6에 위치



- | Locus | Product  |
|-------|--|
| A     | 1 of >20 allelic class I polypeptides ; homologous to mouse H-2K                   |
| B     | 1 of ~8 allelic class I polypeptides ; homologous to mouse H-2L                    |
| C     | 1 of ~50 allelic class I polypeptides ; homologous to mouse H-2D                   |
| C4    | Fourth component of the complement system  |
| B1    | Factor B of the complement system  |
| C2    | Second component of the complement system  |
| DR    | Several $\alpha$ and $\beta$ chains of class II antigens ; homologous to mouse I-E |
| DQ    | Several $\alpha$ and $\beta$ chains of class II antigens ; homologous to mouse I-A |
| DP    | Several $\alpha$ and $\beta$ chains of class II antigens ; also known as SB        |

○ 마우스의 주요적 적합항원(MHC, H-2)의 유전자구조 ; Chromosome 17에 위치

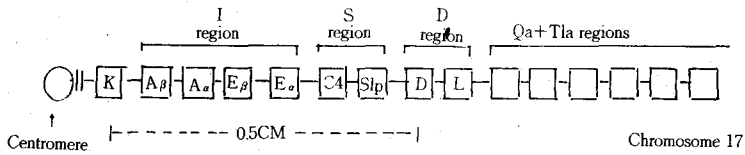


그림 1. 젓소·사람·마우스의 주요적 적합항원의 유전자 구조.

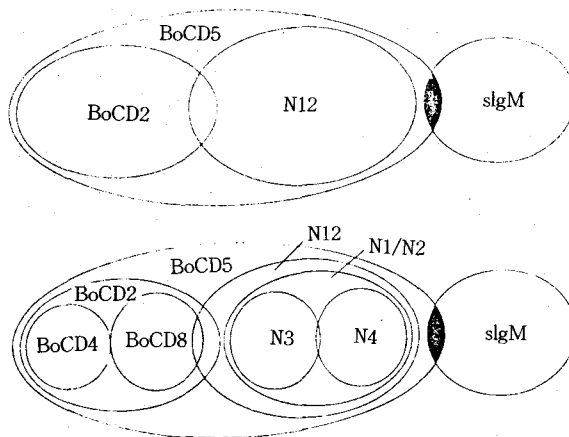


그림 2. CD 항원 특이 단클론성 항체를 이용하여 확인된 소 전신면역체계표.

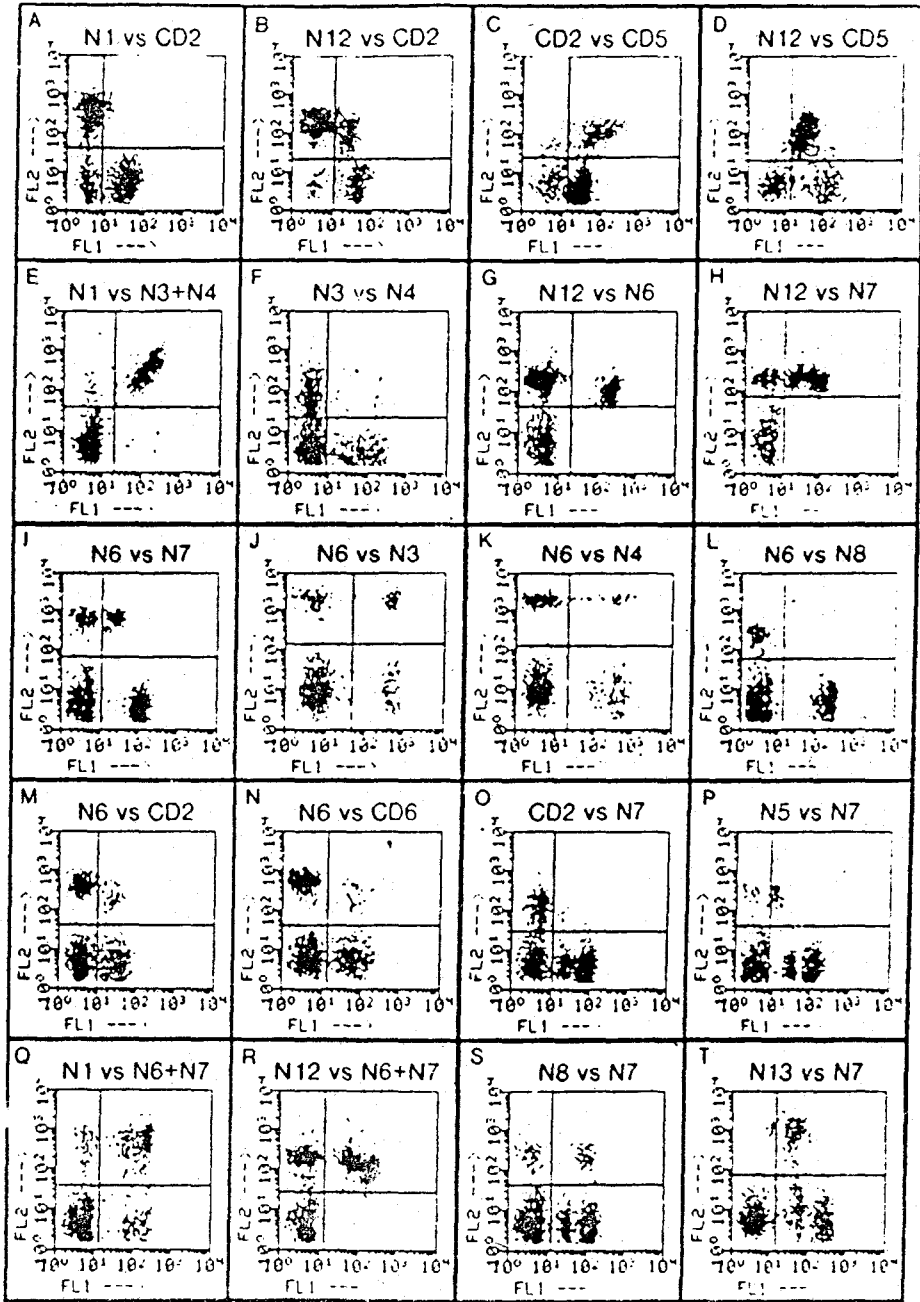


그림 3. 두가지 단클론성 항체를 이용한( $N_1$  vs  $CD_2$  등) 상대적 반응비교분석 : 백혈구 표면 특이 CD 항원에 대한 단클론성 항체 및 2차 항체를 작용시켜 특이성 분포를 레이저 부착 세포유출 측정장치로 분석, 세포점분포(dot plot)로 확인한다. 각 점하나가 세포 1개를 대표하는 것으로 1샘플당 약 5000개의 세포를 수초안에 판독하게 된다.

기도 한다.

나. 단클론성 항체(MoAb ; Monoclonal Antibodies)를 이용한 면역체제 연구, 질병진단 및 치료 연구

단크론성 항체에 대해서는 이미 오래전부터 알고 있는 바이나 질병진단, 치료 등과 함께 면역체제를 보다 구체적으로 연구하는 분야에서 활발히 이용되고 있는 실정이다. 암치료 진단 및 전염병 치료, 진단 그리고 특히 유전공학기법을 이용한 세포표면 특이 단크론성 항체 개발은 임파독소(lymphotoxin) 또는 방사선 동위원소 핵산에 함께 응용되어 매우 큰 효과를 얻고 있다.

### 1) 세포표면 특이 항원에 대한 단크론성 항체(MoAb)이용 연구

각 백혈구 세포표면 특이 항원에 대한 단크론성 항체를 사람과 각 동물 종류별로 개발하여 이용되고 있으며 그 종류는 현재 200여종에 이르고 있다. 그중 대표적인 것은 CD(cluster differentiation) 표면 항원으로서 각 백혈구 및 임파구 특히 표면항원을 일련번호로 구분하여 놓은 것으로 그 특성은 이미 발표된 사람의 CD 항원을 표준으로 하여 분자량, 각 세포별 반응상태, 면역조직 화학적 확인, 기능감사, 면역침적법 또는 웨스턴 블릿 등으로 규정된 것으로 사람에게는 이미 약 80여종이 확인되었다(표 2).

소를 비롯한 반추류에서는 약 30여종, 돼지, 말에서는 약 20여종, 개, 고양이에서는 약 15종 정도 밝혀지고 있으며 현재에는 그 특성과 종류에 대하여 연구가 진행되고 있다. 이들중 특히 CD2(양 적혈구 수용체 특이 표면 항원) CD4( 돕는 T 임파구 세포 특이 표면 항원), CD8(억제도는 독성 T 임파구 세포표면 특이 항원)등은 매우 중요한 역할을 하고 있으며 동물에서도 이미 밝혀져 있다. 동물중 반추류에서 밝혀진 CD 항원과 이에 대한 표준 단크론성 항체를 소개하면 표 3과 같다.

또한 이와같이 CD 항원 특이 단크론성 항체를 이용하면 사람 및 각 동물(정상 건강체)의 면역체제를 알 수 있으며 이를 기준으로 질병발현, 백신접종, 공격접종 등에 따른 변화를 확인함으로써 정밀한 세포성 면역기전을 확인하며 대비할 수 있게 된다. 참고로 반추류중 소의 전신적 면역체제를 그림으로 소개하면 그림 4와 같다.

최종 면역체제확립 연구를 위해서는 각기 Isotype이 다른 2종류의 CD 항원 특이 단크론성

항체를 이용하여야 한다. 레이저를 부착한 세포 유출 측정장치(Flow Cytometry)를 이용하여 혈액 및 각 임파장기의 백혈구를 순수분리하여 제 2차 항체와 작용시킴으로써 가능하게 된다(표 5).

### 2) 암세포 파괴독소 콘쥬게이트(Conjugate)활용 단크론성 항체 연구

자연계로 부터 선택한 독소를 변형시킴으로써 본연의 정상세포에 대한 독성을 제거하고 오직 CD 항원 특이 단크론성 항체로 확인된 세포에만 작용하여 독성을 일으키게 한다. 이 같은 연구에 사용되는 암세포 파괴독소의 대부분은 세포질(cytoplasm)과 면역 콘쥬게이트에 의해 작용하여 독성을 발휘하게 된다. 최종적으로는 단백질 합성을 차단시키는 면역독소(Immunotoxin)는 target 세포내로 흡수되어 endosome 또는 lysosome으로 가게되어 없어지게 된다. Pseudomonas exotoxin은 cytoplasm 내에서 ADP-ribosylate elongation factor 2 또는 60s rRNA를 불활성화 시킴으로써 결국 단백질 합성을 방해한다. 암세포 푼년 특이 단크론성 항체를 이용하여 독소를 부착시켜 투입시킴으로써 오직 원하는 암세포만을 특이적으로 제거시키는 면역독소 연구는 매우 다양하게 진행되고 있다. 이와같은 면역독소의 역할을 하기 위해서는 다음과 같은 절대적인 요건을 필요로 한다.

① 매우 특이성이 높아야 하며 target 세포표면 특이항원을 발현하지 않는 정상세포와는 절대로 작용하여서는 안된다. 예를 들면 식물의 g-glycoprotein 독소는 망상내피조직이나 간세포와 작용하는 mannose, fucose 등을 함유하고 있어 특정한 방법으로 약화시켜야 하며 이와같은 독소는 체내에서 일정한 시간동안 작용후 불활화 되어져야 한다.

② 독소 구성요소중 단크론성 항체와의 접합 부분은 절대로 단크론성 항체와 target 암세포와의 binding에 영향을 주어서는 안된다.

③ 면역독소는 endosome에 있는 수포로 흡수되어야 하며 이는 세포표면에 직접반응하는 단크론성 항체부착 면역독소에 비해 훨씬 강력한 작용을 나타내기 때문이다.

④ 독소의 두 부분(A-chain : 독성부위, B-chain : binding 부위)는 안전성이 높아야 되며 환



자나 환측의 세포조직을 통과할 때 전혀 자체적인 손상이 없어야 한다.

상기한 요소들은 매우 중요한 것으로 최근 유방암이나 난소암 제거를 위해 개발된 단크론성 항체-독소 콘쥬게이트는 중추신경조직의 표면항원과 친화성이 있어서 심한 부작용을 일으키기도 하였다(Gould 등 1989, J. Natl. Cancer Inst). 따라서 최근에는 독소를 대체하는 효소(Enzyme)를 단크론성 항체와 conjugate하여 암치료를 시도하기도 한다. 즉, 효소를 이용하여 단크론성 항체를 carrier로 활용되는 이와같은 치료법은 암세포 표면에 부착되어 있는 동안 Prodrug(불활성이나 단크론성 항체-효소 콘쥬게이트에 의해 강력한 항암제제로 종양에서 변형되는 약제)을 유도하여 효과적으로 작용하게 되는 것이다(Bagshawe 등 1989, Senter 등 1990, Br. J. Cancer).

### 3) 방사선 동위원소 부착 단크론성 이용 질병 진단 치료 연구

독소-단크론성 항체 콘쥬게이트는 체내 면역체계가 독소에 대한 면역반응을 나타내기 전까지만 적용할 수 있으며 세포내 endosome에서 cytosol로 쉽게 이동하지 못하기 때문에 방사선 동위원소를 부착한 단크론성 항체가 연구개발되었다. 이같은 방사선 동위원소-단크론성 항체는 항암 또는 질병 치료 작용뿐 아니라 방사선 이미지를 이용한 진단 및 연구에도 활용될 수 있어 매우 효과적인 것이다(Goldenberg 1991, J. Natl. Cancer Inst.). 특히 암세포야기 표면항원에 대한 단크론성 항체부착 방사선 동위원소는 종양을 사전에 검출하는데 그 효과가 매우 높다.

여러가지 적절한  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - 방사선 발현물질들이 있으나 먼거리에 있는 종양세포에까지 힘이 못미치는  $\beta$ 보다는  $\delta$  방사선이 더욱 활용성이 좋다 하겠다. 그럼에도 불구하고  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$  등이 면역치료제로 이용되고 있다. 앞으로는 먼거리까지 작용하는 동시에 정상세포에는 전혀 손상을 주지 않는  $\alpha$  방사선에 대한 집중적인 연구가 이루어질 전망이다 특히  $^{21}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  등이 대표적인 물질들이다. 최근에는 인터루킨 2(IL-2) 수용체에 표현 세포에

선택적으로 작용하는  $^{212}\text{Bi}$ 를 부착시킨 T 임파구 수용체 특이 단크론성 항체는 전혀 다른 정상적인 세포(IL-2 음성세포)에는 손상을 주지 않는 것으로 발표되었다.

이와같이 MHC에 대한 단크론성 항체를 이용한 유전면역학적 진단·치료연구는 나날이 그 진가를 돋보이고 있다고 할 수 있다.

### 다. ISCOM등 특수 부형제(Adjuvant)이용 질병 연구

ISCOM(lipophilic immune-stimulating complex)는 비경구적뿐 아니라 경구적 백신투여시에도 단백질 항원에 대해 광범위한 면역반응을 유도하는 일종의 부형제라 할 수 있다. 이와같은 ISCOM은 항원과 함께 투여되어 항원의 hydrophobic peptide 그룹을 산화 또는 팔미트산화를 통해 노출시킴으로써 MHC 항원중 제2등급 항원(class II)과의 binding을 높여서 결국 T임파구와의 반응에까지 좋은 효과를 얻게되는 것이다. 이와 같은 ISCOM은 최근에 AIDS(후천성면역결핍증) 연구에도 활발히 이용되어 원인체인 H-IV(Human Immunodeficiency Virus)의 주요 단백질인 gP 120와 복합적으로 투여된 마우스 실험에서 매우 강력한 독성 T 임파구 반응(T cell cytotoxicity)을 보였다. 여러가지의 ISCOM 중에서 Quil A(사포닌 계통)은 MHC의 제 1등급(class I) 항원이 관련되는 T 임파구 반응에 본질적인 유도체로 이용되기도 한다.

이같은 ISCOM의 종류로서는 상기한 Quil A 이외에도 MDP(muramyl dipeptide), TDM(Trehalose dimycolate), MPL(monophosphoryl lipid A), CWS(cell wall skeleton), BCG(Bacillus calmette-guerin) fraction, *Propionibacterium acnes* (*Corynebacterium parvum*), Freund's complete adjuvant (*Mycobacterium tuberculosis* 사균이 water-in-oil 용액으로 함유), Freund's incomplete adjuvant (*M. tuberculosis* 사균 비포함)등이 있으며 다른 많은 세균 세포벽 물질이 사용되고 있다. 비타민 E, Algamulin(Alum+gamma inulin)등도 최근 이용되고 있는 Adjuvant는 각 종류에 따라 ① 항원의 작용시간을 연장시키거나 ② 대식세포(大食細胞)의 인터루킨-1의 분비를 증강시키거나 ③ 항원전달 세포의 항원 전달능력을 향상시

키거나 ④ 반응 T 임파구의 반응능력을 증가시키는 작용을 한다.

### 라. 기타 유전면역 연구

이미 기술한 내용이외에도 많은 분야에서 유전면역학이 응용되고 있으며 특히 세포 생성물질(cytokines, lymphokines, Interlukins 등) 이용 연구 동물품종과 질병과의 관계연구(닭 OS strain과 자가면역질병 등).

항원의 peptide 구조를 이용한 면역증강 연구 등이 최근에 연구 발표되고 있다. 또한 분자생물학적 기법을 이용한 유전면역연구로서 항원구조에 일정한 mutation(變異)을 일으켜서 해당구조의 역할을 정밀조사하기도 한다.

### 국내 수의 유전면역 연구현황과 기대

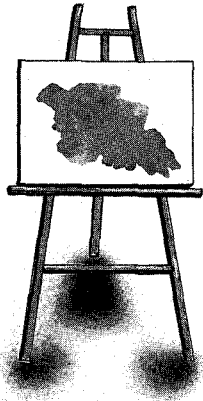
○ 수의 유전면역학의 절대적인 중요성을 감

안하여 볼 때 국내의 연구현황은 첫째 이에 대한 전반적인 이해가 부족한 상황이며, 분자생물학적기법을 이용하여 완성된 제품(제조합 백신 등)도 면역유도 결과를 유전면역기법을 이용하여 분석함이 바람직하다.

○ 유전면역학 자체의 복잡성과 난해성으로 인하여 이에 대한 기피현상이나 무관심현상을 과감히 타파하여 모든 분야의 중추적 역할을 하고 있는 유전면역학 연구를 실제 연구사업에 응용토록 전문기술을 확대함이 바람직하다.

○ 결합적인 연구체계가 요구되고 있는 현 연구상황에 있어서 실질적인 연구효과를 극대화하기 위하여 학문의 복합적 연구로서 연구의 공동추진체계가 이루어져야 하며 특히 국내 첨단유전공학의 연구가 실제적인 국제수준으로 인정되기 위하여는 각 분야별 연구가 다방면으로 검토, 추진되어야 함이 절실한 실정이다.

## “Veterinarian Oath”



“가끔씩 인생을 스케치하는 수의사”

# 가을이 오고 있습니다 석양에 하얗게 빛나는 갈대언덕이 보입니다

그리고 나는 나만의 시간을 찾고자 노력하는  
수의사임으로 안티펜을 처방합니다.  
황혼 들녘에서 지나온 날들을 돌이켜보고자  
합니다.



수의사의 권위와 품위를 존중하는  
**주식 과학축산**  
수신자부담 080-023-2361  
전화서비스

