

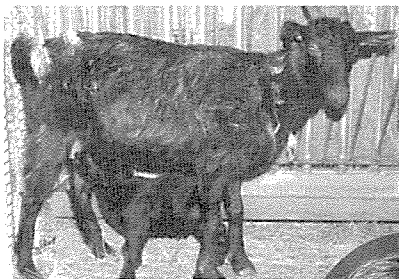
세계 최초 'G-CSF생산 흑염소' 개발 한국과학기술원 의과학연구소

한국과학기술원 의과학연구소는 세계 최초로 젓에서 고가의 의약품인 백혈구 증식인자(G-CSF)를 다량으로 생산할 수 있는 형질전환 흑염소 '메디'를 탄생시켜 관심을 모으고 있다. G-CSF의 값은 1g에 9억원이며 세계 시장 규모는 연간 1조7천억원이다. 그런데 새로 탄생시킨 형질전환 흑염소 한마리가 연간 생산할 수 있는 G-CSF의 양은 150g으로 10마리면 전세계 시장의 수요를 충족시킬 수 있다는 계산이다.

지난해 4월, 세계 최초로 사람의 백혈구 증식인자(G-CSF; Granulocyte Colony Stimulating Factor)를 가진 형질전환 흑염소로 태어나 세간의 주목을 받았던 '메디(Meddy)'. 최근 건강한 새끼를 출산한 '메디'는 그 젓에서 고가(高價)의 의약품인 G-CSF가 다량으로 생산된다는 것이 확인됨에 따라 다시 한번 주목을 받고 있다. 이번 호에서는 '메디' 연구에서부터 유전자 관련 연구를 중추적으로 수행해 온 한국과학기술원(KAIST)의 의과학연구소(소장: 유욱준 생물과학과 교수)를 찾아 보았다.

95년 발족...산·학·연 협력 연구

유소장은 "이 연구는 어느 한명의 연구자가 할 수 있는 일이 아닙니다. 각 분야의 연구자들이 모두 최선을 다한 결과입니다"라는 말로 운을 떼었다. 형질전환동물인 '메디' 개발은 지난 94년부터 KAIST 의과학연구소, 생명공학연구소, 충남대학교,



▲ 형질전환 흑염소 - 엄마 '메디'와 최근 태어난 '메디2세'

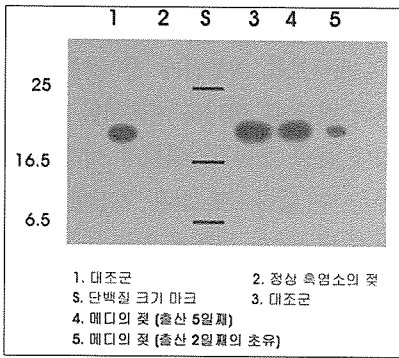
▶ KAIST 유욱준교수

한미약품이 과학기술부의 선도기술개발사업(G-7)의 일환으로 진행해 온 산·학·연 협력연구이다. 형질전환동물(혹은 유전자 이식동물)이란 어떤 동물이 원래 가지고 있지 않은 외래의 유전자를 재조합하여, 이를 동물의 염색체 상에 인공적으로 삽입시킴으로써 그 형질의 일부가 변화된 동물을 말한다. 1980년 미국의 고든(Gordon)에 의해 처음 개발된 형질전환동물은, 인간이 필요한 유용한 유전자를 동물이 태어나는 과정의 첫 단계 즉 수정란에서부터 자신의 유전자로 받아들이게 하여 원하는 동물을 만드는 기



술이다.

'메디'의 탄생 과정을 살펴보면, 우선 흑염소 혈액 백혈구에서 베타카제인(β -casein) 유전자 프로모터를 분리하고 동시에 사람의 염색체에서 G-CSF 발현유전자를 분리·정제하여 재조합한다. 이 때 핵심적인 기술은 베타카제인 유전자에 존재하는 세가지 프로그램 즉 많이 생산할 것, 젓샘에서만 발현될 것, 다른 부분으로는 흘러들어가지 않고 젓으로만 되어 밖으로 나갈 것 등의 명령을 G-CSF 발현유전자에 삽입하는 것이다. 재조합 유전자를 먼저 생쥐에 도입한다. 이때 생쥐 젓에서 생산된 G-CSF가 실질적으로 사람 백혈구의 성장을 촉진시킨다는 것을 확인하였다. 이후 흑염소를 자연교배시켜 수정란을 채취하고 여기에 재조합 유전자를 미세주입기로 삽입시킨 다음, 흑염소 대리모의 자궁이나 난관에 착상시킨다. 임신기간 5개월이 지난 후 태어난 새끼 19마리 중 암컷 한마리가 사람의 G-CSF 유전자를 가진 형질전환 흑염소였고, 의약품을 생산한다는 의미로 '메디'라는 이름을 가지게 되었다. 그 '메디'가 지난 5월 초 새끼를 낳아 엄마가 된 것이다. 당시 연구팀은 1주일동안의 실험을 거쳐 '메디'의 젓에 G-CSF가 함유되어 있다는 사실을 확인했다. 형질전환기법을 통한 의약품 생산은 미국, 영국, 네덜란드 등에서도 시험 중에 있지만, 동물의 젓에서 실제로 G-CSF를 확인하기는 이번이 세계에서 처음이라는 것이 유욱준소장의 설명이다. G-CSF는 정상인의 몸에 소량으로 존재하는 생리활성물질로써



▲ 메디의 젖에서 G-CSF생산 확인 실험 결과

백혈구의 성장과 분화를 촉진시켜주는 단백질인데, 백혈병, 빈혈 등의 질병에 의한 백혈구 감소를 억제할 때 또는 항암제 투여후, 골수이식 수술후, HIV 감염 치료시에 수반되는 백혈구 감소를 억제할 때 반드시 필요한 고가의 의약품이다.

10마리면 세계 시장 수요 충족

실제로 G-CSF 1g은 소매가로 9억 원이며, 1회(400 μ g) 주사가격이 26만원 정도이다. 현재 G-CSF는 세계 시장규모가 연간 14억달러(1조7천억원), 국내 시장규모가 1백50억원에 이르고 있는데, 이번 연구결과로 기존의 다른 방법에 의한 생산에 비해 그 비용을 1% 이하로 절감시킬 수 있게 되었다고 한다. 형질전환된 흑염소 한마리가 연간 생산해 낼 수 있는 G-CSF의 양은 150g으로, '메디' 10마리면 전 세계 시장의 수요를 충족시킬 수 있다는 계산이 나온다.

한편 현재 전량 수입되어 시판되고 있는 G-CSF는 주로 대장균에서 발현시킨 것으로서 효능은 있지만 사람의 G-CSF와는 다소 다른 구조를 하고 있어서, '메디'의 젖에서 나오는 사람의 G-CSF는 그 진가가 더욱 높다. 아울러 앞으로 EPO(조혈제)나

α -Interferon과 같은 다른 고부가가치 의약품이나 신약을 이 방법으로 생산한다면, 그 경제적 가치는 무한할 것으로 예상된다. 연구결과가 나오기까지는 남모를 어려움도 많았다. 유육준소장은 "연구대상 동물이 가축이 아닌 야생 흑염소여서 실험을 위해 알아야 하는 생리현상을 규명하는데만 2년이라는 시간이 걸렸다"고 회고했다. 그러나 야생 흑염소는 질병이 거의 없고, 사육이 간편하며, 무엇보다도 임신기간이 5개월로 젖소의 10개월보다 훨씬 빠르다는 장점이 있다. 이미 한미약품은 G-CSF의 제품화에 필요한 단백질 정제 설비를 갖추어 놓았으며, 2001년 초에 사람을 대상으로 임상시험에 착수할 수 있도록 후속 연구에 박차를 가하고 있다. 한편, 연구팀은 지난해 36번째로 태어난 수컷 '메디 II'와 올해 태어날 20여마리 중 '메디 III'나 '메디 IV'까지 고려하면 형질전환 1세대 동물은 충분하다고 보고, 앞으로는 본격적인 G-CSF 생산을 위해 체세포 복제방식을 이용한 복제 '메디' 연구를 진행할 계획이다.

생명과학에 의학을 접목

4년동안의 준비기간을 거쳐 지난 95년 정식으로 발족한 KAIST 의학연구센터는 생명과학과 의학을 접목시켜 보건의료산업의 국가 경쟁력을 강화하고, 의과학 전문연구인력을 양성하려는 목적에서 설립되었다. 이에 정기적인 심포지엄 개최는 물론 DNA chip과 정보전자 분야의 Biochip을 개발하는 연구를 진행하였으며, 오는 2006년까지 창의적인 연구 진흥사업의 일환으로 '세포내

분비과립의 기능 연구'를 진행할 예정이다. 지난해부터는 중점국가연구개발사업 중 하나인 분자의과학 연구사업단을 주관하고 있는데, 과학기술원 내·외 연구자 50여명이 50여가지의 연구과제를 진행하고 있다.

또한 전문 연구인력을 양성하기 위해 지난 95년부터 KAIST 석·박사과정 학생들을 대상으로 의과학 학제 전공을 운영하고 있으며, 92년부터는 전국의 종합병원 전문의와 의과대학 전임교원을 대상으로 분자생물학 실험기법을 연수하는 바이오메디칼(BioMedical) 워크숍을 해마다 4회씩 개최하고 있다. 한편, 지난 97년부터는 국제 분자생물학 네트워크(IMBN: International Molecular Biology Network)를 구축하는 데도 참여하고 있다. IMBN은 한국, 일본, 중국, 싱가포르, 호주, 이스라엘 등 10개국 17개 연구소가 참여하는, 아시아와 환태평양 지역의 생명과학연구 협력체제이다. 의과학연구센터는 올해 3월, 독자적인 건물이 완공됨으로써 앞으로는 인체유전학과 신경과학을 중점적으로 연구할 계획이다. 시카고대학에서 분자생물학(유전공학)을 전공한 유육준교수는 82년부터 KAIST 교수로 재직해 오다가 95년 센터 설립 당시부터 소장직을 맡아오고 있다. 그는 생명의 존엄성과 생명공학이 상치된다는 견해에 대해 "생명공학의 발전과 학문적 성과는 자연의 진리를 알고 생명의 존엄성을 지키려는 동기에서 나온 것"이라며, "과학기술의 진보를 수용하고 통제할 수 있는 성숙한 윤리의식이 필요하다"고 당부했다. ⑤7

장미라<본지 객원기자>