

▲ '네오장기' 시대가 다가오고 있다.

첨단과학기술현장

조직공학의 오늘과 내일

몇해 전만 해도 대부분의 과학자들은 신장이나 심장과 같은 인간의 조직은 장기제공자로부터 직접 이식을 받거나 또는 플라스틱, 금속 그리고 컴퓨터칩으로 만든 완전 인공부품으로만 대체할 수 있다고 믿고 있었다. 또 많은 사람들은 생세포와 인공폴리머의 혼성물인 바이오인공장기는 결코 제작할 수 없으며 이식용 인간장기의 부족을 충당할 수 있는 유일한 길은 동물의 장기를 사용하는 것 뿐이라고 생각했다. 그러나 앞으로는 조직공학이라는 새로운 생명과학기술의 진보로 간질환 환자가 자기의 간세포와 플라스틱섬유로 만든 '네오(新)장기' 이식으로 병을 치유할 수 있고 인슐린에 의존하던 당뇨병환자가 대체용 췌장 덕에 인슐린주사를 자주 맞을 필요가 없게 되며 심장병환자는 누구든지 자기의 세포로 키운 새로운 신장을 이식할 수 있게 되어 신장투석기의 모습이 세상에서 사라지게 되는 시대를 기대할 수 있게 되었다. 또 우리 몸을 형성하는 육체의 '부품' 을 사고 팔 수 있는 시대가 뜻밖에도 빨리 다가올지 모른다고 생각하고 있는 과학자들도 있다.

玄 源 福 <과학저널리스트/본지 편집위원>

'네오장기' 시대

세포를 키워 조직이나 장기를 만드는 이른바 조직공학은 일부의 '제품' 들을 상업생산하여 이미 출시하고 있다. 예컨대 1998년 5월 미 식품의약국(FDA)의 승인을 받고 생산에 들어간 미국 매서추세츠주 캔턴 소재 오개노제네시스사의 '애플리그래프' 라는 상표의 '네오스킨' (새로운 피부라는 뜻)은 사람의 피부처럼 진피(眞皮: 내부층)와 표피(表皮: 바깥층)의 2개층으로 구성되어 있다. 할례(割禮: 유대인들의 의식의 하나로써 남자가 태어난 뒤 8일만에 성기끝 살가죽을 조금 끊어내는 풍습)에서 수집한 신생아의 음경표피의 세포를 키워 만든 이 새 피부는 마음대로 잘라서 거부반응이나 상처자국에 대한 걱정을 하지 않고도 누구에게나 이식할 수 있는 여러 에이커 넓이의 살아있는 피부를 만들 수 있다. 새 피부는 다리의 피가 잘 흐르지 않아 생기는 정맥종양환자의 상처를 포함하여 가장 어려운 종양에 대해 특히 치유효과가 크다. 가장 고치기 어려운 상처를 '애플리그래프' 로 치료한 결과 24주가 지난 뒤 47%가 아물었는데 종래의 치료방법으로는 19%가 고작이었다.

한편 FDA로부터 전층피부화상(3도 화상)과 부분피부화상(2도 화상) 치료용으로 생산·판매승인을 받은 미국의 어드밴스드 티슈 사이언시스사(ATS)의 '트랜스카이트'는 신생아 음경표피에서 단리한 섬유모세포를 키워 만든 것이다. 이것은 폴리머로 된 틀에서 키우는데 2주간의 성장기에 세포가 분열되어 성장인자, 콜라

겐 그리고 다른 단백질을 만들어 제 기능을 다할 수 있는 인간의 진피를 형성한다. ATS사는 트랜스카이트 생산지식을 응용하여 다른 하나의 피부제품인 '더마그라프트'를 개발했다. 생조직이 남아 있는 더마그라프트는 당뇨병으로 생기는 발케양이나 욕창(褥瘡)과 같이 새로운 피부를 도입하여 성장시켜야 할 경우에 금방 사용할 수 있다. 이런 상처를 치료하자면 생조직이 만들어내는 성장인자와 그밖의 단백질이 필요하다. 더마그라프트는 현재 미국에서 임상실험 중인데 당뇨병으로 생기는 발케양 치료용으로 스미스 앤드 네퓨사가 국제적인 마케팅활동을 펴고 있다. 더마그라프트의 치료를 받은 환자중 최소한 50% 이상이 12주 내에 치유되었다고 메이커는 주장하고 있는데 재래식 요법으로 치료를 받은 환자중에서 31%만이 같은 기간 내에 치유된다고 알려져 있다.

과학자들은 세포가 특정한 생의학 인자에 노출되면 우리가 예측할 수 있는 방법으로 반응한다는 사실을 이용하여 상처나 손상된 장기의 치유나 또는 재생을 돕는 역할을 하는 인자에 노출시키는 연구를 하고 있다. 최근에는 뼈조직을 재생하는 골성장 촉진제의 능력을 가려내는 여러 가지 임상실험이 진행 중이다. 그중에서 최근 완료된 미국 매서추세츠주 소재 크레이티브 바이오 모레쿨즈사의 임상결과에 따르면 BMP(뼈 형태발생 단백질)라는 특정한 단백질은 심한 골절의 치유를 돕는다는 사실이 밝혀졌다.

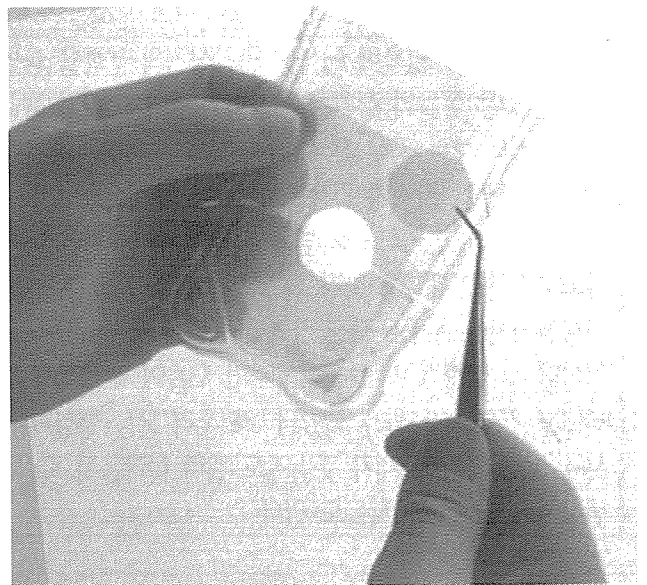
그런데 '네오장기'를 만드는데 당면한 중대한 도전은 세포에 영양분을

공급하는 일이다. 세포가 2~3밀리미터 정도의 두께를 가진 조직으로 성장하고 영양분을 공급하기 위해서는 혈관이 필요하다. 다행히도 하버드대의 아동병원의 암전문가 주다 포크만은 몸 속의 일부세포가 새로운 혈관의 성장(안지오제네시스)을 유도할 수 있다는 사실을 밝혀냈다. 오늘날 안지오제네시스 촉진분자를 상업적으로 많은 양을 입수할 수 있게 되면서 이 분야의 연구는 활기를 띠고 있다. 예컨대 동물실험에서 관상동맥이 막힌 경우 이런 분자들이 막힌 곳을 우회하는 새로운 혈관의 성장을 부추길 수 있다는 것도 드러났다. 현재 사람을 대상으로 이와 비슷한 상황의 임상실험을 진행 중이다. 성장인자를 통한 조직과 장기의 개발을 촉진하는 연구는 상당한 수준에 이르렀으나 조직공학의 궁극적인 목표는 세포를 키워서 장기를 통째로 만든다는 것이다.

'인체 부품'

그런데 장기와 조직을 키우는 가장 좋은 방법은 아직도 몸 자체의 생화학적 슬기에 맡겨 두는 것이다. 즉 적절한 세포를 외부의 인공환경보다는 개인이나 조직 내의 필요한 곳으로 옮겨 키우는 것이다. 1970년대와 1980년대에

하버드대학 의대의 조셉 바칸티와 매서추세츠공대(MIT)의 아이오니스 안나스, 유진 벨 그리고 로버트 랭거 등이 개척한 이런 방법은 현재 피부 부상이나 연골손상 환자들을 치료하는데 실제로 사용하고 있다. 특정한 장기나 조직을 발육시키는 수수께끼가 일단 모두 밝혀지면 어떤 대상도 이론적으로는 출발세포들의 작은 샘플로부터 성장시킬 수 있다. 이런 장기들을 비축할 수 있다면 외과의들은 긴급사태가 발생할 때 즉시 이식할 수 있게 된다. 장기가 망가지면 금방 죽음으로 몰고 갈 수 있기 때문에 연구실에서 새로운 장기를 키운다거나 환자의 몸에 대해 조직성장을 유도하는 성장인자를 사용하면서 몇주 또는 몇달씩 한가하게 기다릴 수는 없는 것이다. 예컨대 피부의 경우 그 수요는 매우 심각한 수준에 직면하고 있다. 미국의 경우 특히 치유하기 어려운 당뇨병성 궤양환자는 해마다 60만명이 넘고 피부암을 치료하기 위해



▲ ATS사가 개발한 당뇨병으로 생기는 발케양 치료용 인공 피부인 더마그라프트는 냉동해 두었다가 해동하여 사용한다.

피부를 제거한 환자도 60만명이나 되며 심한 화상으로 피부이식을 받은 환자도 1만5천명에 이른다.

현재 피부 다음으로 사람에게 널리 쓰이는 조직은 정형외과, 두개안면 및 비뇨기계에서 사용하는 연골이다. 그러나 이것도 현재의 공급량은 대부분 부족하다. 예컨대 미국에서는 망가진 관절을 고치기 위해 연간 50만회 이상의 수술을 하고 있고 얼굴과 머리의 재건수술 횟수도 2만8천건에 이른다. 다행히도 영양분의 수요가 비교적 적은 연골은 새로운 혈관의 성장을 요구하지 않아 조직으로 곧장 발육시키면 된다는 이점이 있다. 미국 매서추세츠주 케임브리지시 소재의 켄자임 티슈 리퍼어사는 최근 FDA로부터 외상성 무릎연골 손상의 치유용으로 환자 자신의 세포로부터 조직을 생산해도 좋다는 승인을 받았다. 그 방법은 환자의 세포를 연구실에서 성장시키는데 가능하다면 치료하는 같은 무릎에서 세포를 거둬들인 뒤 이 세포는 다친 곳으로 이식한다. 환자와 손상 정도에 따라 완전히 재생하는데 12~18개월이 걸린다. 그런데 매서추세츠대학 의대의 찰즈 바칸티와 그의 형인 하버드의대의 조셉 바칸티, MIT의 랭거 등은 동물연구에서 새로운 연골을 귀와 코 그리고 다른 형태로 성장시키는데 성공했다.

한편 연골은 비교적 키우기 쉽다는 점에 착안하여 하버드의대 아동병원의 앤소니 아탈라는 실금(失禁: 대소변을 참지 못하고 지림)과 같은 비뇨기계 질병 치료에 새로운 접근 방법을 개발하고 있다. 아탈라의 연구를 지원하고 있는 매서추세츠주 케임브리지시 소재 리프로제네시스사는 환

자에게서 연골세포를 제거하여 연구실에서 증식한 뒤 성인의 요실금(尿失禁: 오줌을 참지 못하고 지림)과 어린이의 방광역류를 완화시키기 위해 요도나 요관을 늘려 줄 수 있는 실험을 하고 있다. 이런 증상은 흔히 오줌을 볼시에 앞으로 흐르게 하는 근긴장의 부족 때문에 발생한다. 종래에는 심한 실금이나 방광역류를 앓고 있는 환자들은 복합수술을 포함한 여러 가지 방법의 치료를 받았다. 그러나 새로운 방법은 세포를 주입하여 새 조직을 키워 준다.

유방·신장·간장만들기

미국 노스캐롤라이나주 소재 캐롤라이나스 의료센터의 월터 홀더와 크레이그 할버스타트, 미시건대학의 데이비드 무니는 조직공학개념을 여성의 보건문제에 적용하기 시작했다. 이들은 유방절제수술이나 덩어리절제술로 제거된 것과 대체하는 새로운 유방조직을 키우기 위해 다리나 엉덩이의 조직을 사용하려고 시도하고 있다. 이들은 환자의 생조직에서 세포를 분리하여 몸 밖에서 증식하여 생물학적으로 분해할 수 있는 폴리머 매트릭스(臺型)에 넣어 본인의 몸 속에 주입한다. 몸 속에서 세포가 성장하면서 매트릭스가 분해되면 완전히 새로운 조직이 형성하게 된다. 그런데 이 과정을 통해 연조직 덩어리는 만들 수 있어도 진정한 유방을 형성하는 온갖 세포형의 복합시스템은 만들 수 없다. 그러나 이것은 현재의 유방 인공 삽입물이나 이식의 대안은 될 수 있다.

최근 여러 가지 동물실험의 성공사례가 뒤이어 발표되면서 한가지 또는

그 이상의 세포형의 '네오장기'(새로운 장기)를 키울 수 있을 것이라는 낙관적인 전망에 힘을 실어 주고 있다. 예컨대 미시건대학의 안토니오 마이코스는 최근 골수에서 취한 세포를 생물학적으로 분해할 수 있는 폴리머에서 키워 새로운 뼈조직을 성장시킬 수 있다는 것을 보여 주었다. 또 망가진 골격에 세포를 이식하여 세포들이 국부적으로 인자를 생산함으로써 성장촉진제를 공급하는 새로운 방법을 찾게 된다. 그런데 조직의 규모가 크건 작건 어떤 조직에도 피의 공급이 필요하다. 이런 요구를 충족하기 위해 조직공학전문가들은 안지오제네시스를 부추기는 약과 함께 적절한 세포형을 이식할 필요가 있다는 것을 알게 되었다. 이들은 혈관의 성장을 부추기는 분자를 이식의 발판으로 이용하는 폴리머 속에 포함시킬 수 있다고 생각하고 있다. 그래서 발판모형 내에 혈관이 될 세포를 넣음으로써 이식하기 전에 장기 속에 혈관망을 만들 수 있다고 보고 있다.

한편 간장은 생명에 필요한 많은 화학반응을 수행하지만 고대 그리스의 프로메테우스 신화 이래 간장은 훼손된 후 부분적으로 재생하는 독특한 잠재력을 가졌다고 알려져 있다. 조직공학자들은 간장세포의 이런 특성을 이용하려고 노력하기 시작했다. 하버드의대의 조셉 바칸티를 비롯한 일단의 연구자들은 이식된 간세포로 새로운 간장과 같은 조직을 동물에서 만들 수 있다는 것을 실증했다. 이들은 간장같은 조직을 키우기 위한 새로운 바이오물질을 개발하여 이식된 간장세포로 약을 보내 성장을 부추길 수 있다는 것도 보여 주었다. 그러나

이 모든 연구를 통해 성장한 새로운 조직은 동물 간장의 단순한 화학적 기능은 대체할 수 있으나 간장의 전체 기능은 아직도 복제하지 못하고 있다.

또 미시건대학의 데이빗 흠즈 등은 신장세포를 사용하여 신장의 여과기능을 가진 신장기를 만들고 있다. 최근 조셉 바칸티그룹의 동물연구에서는 장(腸)을 복강 속에서 키울 수 있으며 기존의 장조직 속으로 접합시킬 수 있다는 것을 보여 주었다. 인간의 새로운 장이 등장한다면 선천적 결손이나 외상으로 생긴 짧은 창자 증후군으로 고통을 받는 환자들에게는 혜택을 줄 수 있다. 이 증후군은 소화 문제와 불충분한 영양섭취 때문에 전체적인 육체발육에 영향을 준다. 유일한 치료방법은 장이식이지만 기증장기가 너무나 부족하여 실제로 이식 받는 환자는 불과 몇사람에 지나지 않는다. 최근 하버드의대 아동병원의 앤소니 아탈라도 이런 접근책으로 완전한 방광을 만들 수 있고 이것을 원래의 방광과 대체할 수 있다는 가능성을 보여 주었다.

심지어 심장까지 재생표적에 오르고 있다. 캐나다 토론토대학의 마이클 세프턴이 이끄는 일단의 과학자들은 해마다 심장병으로 죽는 많은 사람을 위해 새로운 심장을 키우는 야

심적인 사업을 착수했다. 과학자들이 통째로 심장을 키우는 방법을 배우려면 아직도 10년이나 20년이 걸리겠으나 심판막과 혈관과 같은 조직은 이보다 일찍 키울 수 있을 것이라고 믿고 있다. 미국 캘리포니아주 라홀라시 소재의 ATS사와 매서추세츠주 캔턴시 소재의 오개노제네시스사를 포함한 6~7개의 기업들은 이런 조직을 키우기 위한 상업생산공정을 개발하고 있다.

새로운 과제

그러나 완전한 기능을 갖춘 '네오장기'에 앞서 해결해야 할 여러 가지 과제들이 있다. 그중의 하나는 믿을 만한 세포원(源)을 확립하는 것이다. 최근 인간의 배아간조직이 광범위한 종류의 조직을 만들 수 있다는 것이 확인되었으나 간세포를 조작하여 특정한 장기를 만들거나 수리하는데 사용할 수 있는 분화세포를 만들자면 아직도 오랜 시일이 걸릴 것으로 보고 있다. 따라서 보다 가까운 목표는 조직에서 완전히 분화되지 않은 선구세포를 단리하여 이용하는 것이다. 미국 클리블랜드 클리닉의 아놀드 캐플란 등은 인간의 골수에서 뼈를 만드는 조골세포나 연골을 형성하는 연골세포를 만드는 선구세포를 단리하는데 성공했다. 또 하나의 과제는 세

포와 조직을 만드는 최선의 방법을 찾는 일이다. 과학자들은 바이오리액터(생물반응기)에서 대량으로 세포를 키우는 보다 앞선 공정을 개발할 필요가 있다. 이들은 또 조직의 기계적인 특성을 극대화하는 과제를 안고 있다. 또 하나의 중요한 과제는 세포의 행태를 규제하는 방법을 배우는 일이다. 예컨대 사람의 간장만 해도 여섯종류의 다른 세포들을 갖고 있다. 각 세포는 또 수백건의 다른 생화학반응을 수행할 수 있다. 이밖에도 생물학적으로 분해될 수 있되 자국을 형성하지 않는 신소재를 개발하는 일이다.

과학자들이 20년 내에는 당면한 이런 과제들을 모두 극복하고 각종 조직공학 제품들을 출시할 수 있게 되어 오늘날 관상동맥 우회로술처럼 일상적으로 환자들에게 조직공학 장기와 조직으로 시술하는 '네오장기'시대가 개막되기를 기대하는 전문가들이 많다. 한편 토론토대학의 마이클 세프턴은 25명 이상의 저명한 조직공학전문가들을 조직하여 '라이프 이니셔티브'라고 불리는 국제네트워크를 창설하고 간장, 신장, 심장을 키울 장기노력을 위해 산업계, 정부 및 민간계단으로부터 10억달러를 모금하는 활동을 곧 착수한다.

'만능의 세포' : 배아간세포

배아간세포(胚芽幹細胞)는 신경, 혈관, 심장, 뼈를 비롯하여 몸이 필

요로 하는 어떤 조직으로도 성장할 수 있는 능력을 갖고 있다. 과학자

들은 오래 전부터 특성화되지 않은 상태의 배아간세포가 세포의 발육방법에 관한 정보원으로서만 아니라 광범위한 질병에서 망가진 조직의 대체원으로서도 매우 쓸모가 있을 것으로 믿고 있었다. 그러나 최근까

지는 초기의 간세포를 단리하는 일은 매우 어렵고 또 단리한다고 해도 그대로 유지 보존한다는 것은 거의 불가능했다.

그런데 1998년 11월 미국 위스콘신대학(매디슨)의 제임스 톰슨팀과 존스홉킨스대학의 존 기어하트팀은 따로따로 배아간세포를 단리하는데 성공했다고 발표했다. 존스홉킨스팀은 간세포를 단리한 뒤 페트리접시에서 9개월간이나 생존시켰다. 한편 위스콘신팀은 한걸음 더 나아가서 간세포를 영구적으로 생존시킬 수 있다는 것을 밝혔을 뿐 아니라 이 세포들을 구슬려서 다음 단계인 신경, 장, 근육 그리고 뼈세포로 분화시키는데 성공했다.

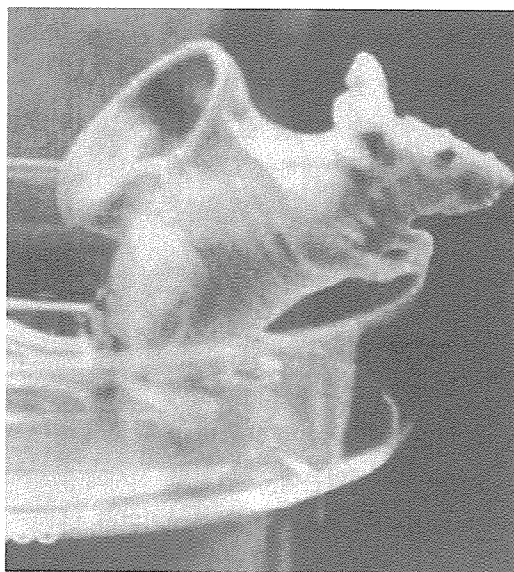
간세포의 잠재력은 거의 무한정하다고 생각하고 있다. 원칙적으로 간세포는 광범위한 분야에서 생명을 구제하는데 사용할 수 있다. 간세포는 이론상으로는 예컨대 심장세포를 형성하게 만들 수도 있고 심근에 주입하여 심혈관질환으로 망가진 심근을 고칠 수도 있다. 간세포는 또 뉴런(신경원)으로 전환되어 알츠하이머병으로 파괴된 뇌세포와 대치할 수도 있다. 간세포는 장차 인슐린을 당뇨병환자의 혈관 속으로 주입하는 새로운 췌장세포를 제공할 수도 있다. 간세포는 정상적인 세포의 상실로 생기는 거의 모든 질병을 치료하는데 핵심적인 역할을 할 수 있다. 그중에는 뇌졸중, 근이영양증, 척수손상, 신장병, 간장질환, 망막의 퇴화로 생긴 맹목(盲

目: 눈이 머는 것) 등이 포함된다. 간세포는 또 제약회사에게 신약의 독성실험에 사용되는 정상적인 인간 조직을 무제한 공급할 수 있다.

그러나 이런 일이 실현되려면 오랜 세월이 걸릴 것이다. 현재로서는 단리된 간세포가 과연 몸의 어떤 조직이든지 실제로 만들 수 있을 것인가 또는 이미 연구실에서 성공한 몇 가지 형의 조직만을 만들 수 있는 것인지 분명하지 않다. 만약에 쥐에 대한 실험을 했다면 다음 단계는 쥐를 통째로 키우려고 시도를 함으로써 간세포의 다재다능한 잠재력을 실험해야 할 것이다. 이런 실험을 인간의 세포로 한다면 윤리논쟁에 불을 지를 것으로 보인다. 미 의회는 위스콘신대학과 존스홉킨스대학의 실험발표 후 배아실험이나 태아가 될 수 있는 세포에 대한 실험에는 미 연방자금의 사용을 금지했는가 하면 미국 카톨릭주교회의는 이런 실험을 대단히 비윤리적인 것

로 규정했다. 또 생물공학 비판가인 제레미 리프킨은 미 의회에 대해 배아간세포와 관련된 일체의 민간지원 연구를 금지할 것을 탄원했다. 또 다른 한가지의 중요한 문제는 과학자들이 과연 간세포가 특정한 조직으로 발육하게 유도하는 방법을 배울 수 있을까 하는 것이다. 위스콘신팀은 간세포를 분화시키는데는 성공했으나 과학자들은 이 세포를 다른 조직으로 전환시키는 과정은 제어하지 못했다. 아무튼 이 두 연구팀에게 연구비를 제공한 캘리포니아주 멘로파크 소재의 생물공학기업 제론사는 인간의 간세포로 키운 조직에 큰 희망을 걸고 있다. 이들은 배아간세포가 적절한 영양분을 공급하면 언제나 젊고 무한히 성장할 수 있기 때문에 사실상 세포와 조직의 무한한 공급원을 제공하는데 사용할 수 있다고 생각하고 있다.

한편 간세포연구를 통해 인간발육의 수수께끼를 풀 수 있는 길이 열릴 것으로 보인다. 간세포는 이를테면 생물학판의 심포니 오케스트라로 비유할 수 있다. 이 세포에는 모든 악기가 존재하고 모든 음조와 음색을 갖추고 있다. 이 세포들이 분화할 때 그 속의 악기들은 하나씩 차례로 침묵을 지키면서 마지막으로 예컨대 '심장' 노래의 멜로디를 타는 악기만 남게 된다. 과학자들이 알고 싶은 것은 바로 그 과정이며 어떻게 잘못되어 기형아가 생기게 되는가의 원인을 밝힐 수 있을 것이다. ⑤7



▲ 쥐의 장 등에서 키운 사람의 귀.