

지능이 선도하는 신약개발 혁명

최근 완성된 '지능지도'는 의약품개발에 혁명의 불을 당기기 시작했다.
신약 1종의 개발비용을 종래의 약 5억달러에서 2억달러 수준으로 끌어내리고
개발기간도 종전의 10여년에서 6~7년으로 줄일 수 있게 된다.

玄 源 福 <파학저널리스트/본지 편집위원>

가상의 '골드러시'

오늘날 세계에서 가장 앞섰다고 평가되는 미국 제약계에서 가장 잘 팔리는 처방약의 거의 60%는 자연으로부터 직접 입수한 화합물질을 바탕으로 하고 있다. 강심제는 디기탈리스, 마취제는 양귀비 그리고 아스피린은 버드나무 껍질의 성분으로 만든다. 그러나 인간의 세포생산명령을 지닌 DNA(유전자를 구성하는 분자화합물질)의 정보를 밝힌 지능지도는 종래의 신약개발 관행을 모두 바꾸기 시작했다. 미래의 신약개발 연구자들은 지난 1백여년간 의약을 발견하는 방법이었던 '시행착오(試行錯誤)' 대신 유전자의 정보를 내장한 30억개의 생화학 '언어'의 데이터베이스를 컴퓨터에 불러내어 그 중에서 적절한 후보를 찾기 시작했다.

미국 매서추세츠주 케임브리지시 소재의 바이오젠, 젠자임, 제네틱 인스티튜트, 밀레니엄 파마슈티칼을 비롯한 여러 기업들은 대형 제약회사, 대학 그리고 미 정부 연구소와 손을 잡고 지능이 내포한 귀중한 '데이터의 산'에서 의약의 '황금'을 캐는 가상의 골드러시시대로 뛰어 들었으며 그 결과는 의학에 혁명을 가져올 수 있을 것으로 기대하고 있다. 종래 의사들은 암, 뇌졸중, 심장병과 같은 질병과 실제로 싸우는 것이 아니라 대신 이런 질병으로 생기는 이룰테면 복잡한 생화학적 사건의 최종단계 증상에 개입하는 것이 고작이었다. 그나마 주로 시행착오를 통해 예컨대 벌레 식물의 즙에서 신약을 발견하거나 기존의 약품을 닮은 화합물질을 찾아 이것으로 질병에 개입할 수 있었다. 그러나 그 과정은 서글픈 정도로 비능률적이어서 현재 사용하는 의약품은 우리 몸의 약 3만종의 단백

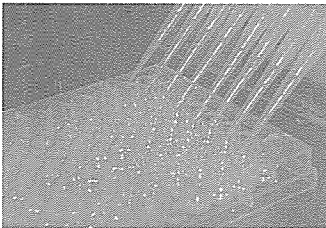
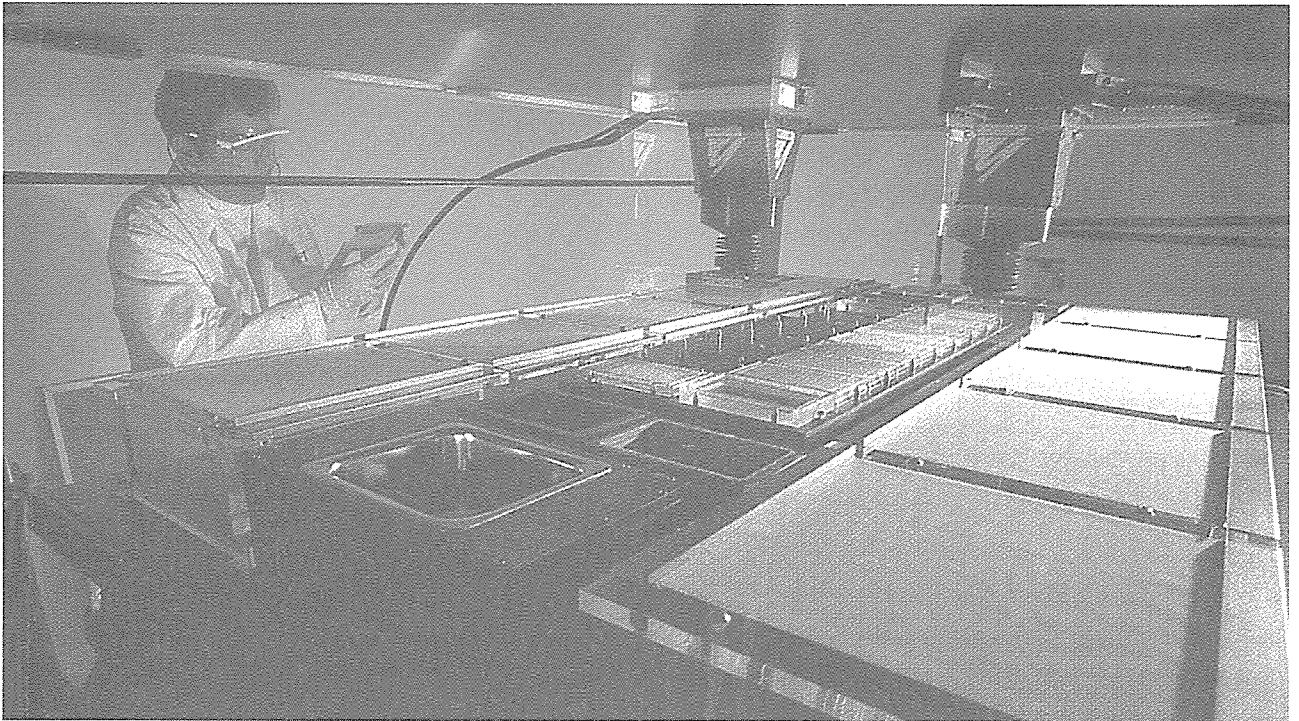
질 중에서 겨우 5백종 안팎을 겨냥할 수 있을 정도 밖에 안된다.

오늘날 의사들은 이런 의약품을 손에 넣은 뒤에도 그 중에서 어떤 것이 환자에게 잘 들을까 판단해야 한다. 예컨대 고혈압을 치료하는데 의사들은 6종의 다른 의약품 중에서 선택해야 한다. 그러나 새로운 지능의학시대에는 이런 비능률적인 접근방법은 사라지고 보다 이성적이며 조직적인 방법과 대치된다. 새로운 시대의 의사들은 절묘한 정확성을 가지고 각 단백질의 효과를 부추기거나 반격하는 의약품을 사용하여 병든 세포는 공격하되 건강한 세포는 건드리지 않고 증세가 시작되기 전에 암과 당뇨병 같은 질병을 치료하게 된다. 의사들은 처음부터 환자마다 가장 적절하다고 생각되는 의약품을 선택하는 방법을 알게 된다는 것이다.

그러나 인간지능을 통해 치료에 쓸모있는 성분을 걸러내는 작업은 강력한 기술로 뒷받침되는 뛰어난 탐색전략이 필요하다. 오늘날 이 분야에서 선두를 달리고 있는 미국 매서추세츠주 케임브리지시 소재 밀레니엄 테크놀로지사의 보기를 통해 인간지능을 이용한 새로운 신약개발 현황을 알아본다.

3개월로 줄인 선별작업

밀레니엄 연구자들은 항암제를 찾기 위해 암세포를 겨냥하되 정상적인 세포는 건드리지 않는 일종의 생물학적 '지능 폭탄'인 단(單)클론항체 개발에 전력하고 있다. 인공의 이 암 미사일은 다른 항체처럼 암세포 표면분자인 특정한 수용체를 찾아내어 세포가 이웃의 효소와 단백질



밀레니엄사는 '제우스'라는 로봇을 사용하여 수천 개의 DNA 배열을 선별하고 그 중에서 의약품 표적을 확인하고 있다.

을 인식하고 반응하는 것을 돕는다. 현재 '허셉틴'을 포함하여 10여종의 이런 의약품이 이미 시장에 나와 있다. 이들은 일부 유암세포 표면에 았은 HER-2 neu 수용체를 겨냥하고 성장인자와 결합하는 것을 막는다. 종양의 30%가 이 수용체와 관련되어 있다고 알려져 있다.

연구자들은 한 걸음 더 나아가서 유방암, 전립선암, 폐암과 결장암 등 주요한 암에 모두 공통된 하나 또는 둘 또는 세가지의 수용체를 가려 낼 수 있는 '원스톱' 슈퍼의약품 개발할 계획이다. 사실 이런 일은 지놈 이전에는 거의 불가능한 일이었다. 이들은 이미 알려진 암세포 수용체 조각을 미 보건연구원(NIH)의 '진뱅크(유전자은행)' 웹사이트에 오른 지놈 데이터베이스와 접속하여 세포표면 수용체를 통제하는 유전자와 부합하는 지놈 배열을 찾기 시작하자 순식간에 3만여개의 유전자 중에서 관련이 없는 2만3천개를 걸러낼 수 있었다.

결국 이 과정을 통해 암세포에서 특별히 활성적인 7천여개의 유전자를 찾아냈다. 이들은 유전자 배열을 살아 있는 암 세포와 비교하기 위해 '제우스'라는 이름의 2개의 팔을 가진 컴퓨터 구동의 로봇을 이용하여 어떤 DNA 조각이 방사선 염료로 가장 밝은 빛을 내는가 가려냈다. 그런데 이 과정에서 DNA 마이크로 어레이로 알려진 미니 연구벤치는 2중 나선의 DNA 분자에서 두 줄기의 유전자가 분리될 때 각 줄기가 같은 분자무리에서 쉽게 그의 짝을 고를 수 있다는 사실을 이용하여 활성 유전자를 찾아냈다. 거의 모든 세포는 유전자의 완전한 성분을 갖고 있으나 이 유전자 중 일부만 세포에서 활성화된다. 예컨대 혀의 세포에서는 미각(味覺)에 필요한 단백질을 암호화한 유전자가 표출되는가 하면 감염과 싸우는 면역세포는 병원균에 치명적인 단백질을 만들어낸다. 아무튼 과학자들은 7천개의 유전자 중에서 정상 세포에서는 불활성이지만 모든 암 세포에서는 활성화되는 수용체를 가진 2백여개의 유전자를 가려낼 수 있게 되었다. 이런 실험은 인간지놈지도가 완성되기 이전에는 꿈도 꿀 수 없는 일이었다.

과학자들은 성공의 가능성을 한층 더 끌어올리기 위해 마이크로 어레이 스크린 방법을 이용하여 가장 널리 번지

고 가장 활성적인 것을 가려낸 결과 표적을 당초의 수백 개에서 수십개로 줄이는데 성공했으며 그 중에는 환자의 80% 이상에서 표출된 것도 여러개 있었다. 이리하여 과학자들은 한 때 5년이나 10년 걸렸을 선별공정을 꼭 3개월 내에 끝냈다. 이 작업을 지휘한 밀레니엄사 과학부장 로버트 테퍼박사는 종전에는 개발 중인 의약품이 환자의 몇 %나 효과를 거둘 것인지 임상개발과정의 후반까지 아무도 예측할 수 없었다고 말하고 있다.

활발한 단클론항체 개발

지놈을 통해 암세포의 단백질 표적을 일단 확인하면 과학자들은 이 표적에 고리를 걸고 정상활동을 막아 버리거나 적어도 빨간 깃발을 붙여서 몸의 면역조직이 파괴하기 쉽게 만들 단클론항체를 찾거나 만들어야 한다. 이 시점부터는 제약회사들이 지난 수십년간 의존해 오던 재래식 연구개발방법으로 되돌아가는 것처럼 보인다. 연구자들은 암과 싸울 단클론항체를 만들기 위해 유전공학적으로 손을 본 쥐의 면역조직을 이용하여 인간의 항체를 생산한다. 이들은 '제우스'가 찾아 준 수용체 단백질 중에서 골라잡아 쥐에게 주입한 뒤 이 침입자와 싸우기 위해 쥐가 만든 항체를 추출한다. 이 항체는 암세포가 설계된 수용체와 결합한 뒤 몸 속으로 흡수되어 유독성 부작용을 일으키지 않는다는 것을 확인하는 실험에 들어간다. 이런 연구의 일부는 실험실에서 수행할 수 있으나 곧 동물실험으로 옮겨지고 마침내 인체실험으로 들어간다. 이런 방법을 통해 이미 여러 가지 암에 대항하는 40종의 단클론항체 표적을 보유하고 있는 밀레니엄사는 해마다 10~12종의 새로운 표적을 추가할 계획이다.

지놈기술을 이용하여 다른 하나의 전통적인 의약품 발견전략의 효율도 크게 끌어 올리고 있다. 종래 제약회사들은 이미 알고 있는 의약품과 닮은 화합물질을 찾아냄으로써 새 의약품을 발견하는 일이 흔히 있었다. 약학적으로 활성적인 화합물질은 대부분 유전자의 명령에 따라 자연에서 생산된 화합물질인 단백질에 바탕을 두기 때문에 이 유전자중의 일부는 적어도 지놈 속에 숨겨져 있다고 보아야 한다. 1998년 연구자들은 이런 추론에 따라 ACE(안지오텐신 전환효소)억제제로 알려진 유명한 혈압강화제의 개선을 시도했다. 이 화합물질은 ACE로 불리는



브리스틀 메이어 스쿠브사 연구소의 테크니션이 과실파리 유전자를 조사하고 있다.

효소를 억제하는데 ACE는 혈관의 근육세포를 수축시켜 혈압이 오르게 만드는 요인이 된다. ACE 억제제는 이 효소의 활동에 개입하여 혈관을 유연하게 만들어 혈압을 끌어내린다.

그런데 현재 출시되고 있는 ACE 억제제는 누구에게나 효과가 있는 것은 아니다. 지놈이 이 약의 개량품을 찾아내는데 도움이 될 것이라고 생각한 과학자들은 컴퓨터와 접속하여 먼저 ACE의 활동과 관련을 가졌다고 생각되는 1만여종의 유전자를 찾아냈다. 이들은 이것을 수백만개의 냉동 DNA 조각을 간직한 라이브러리와 조회하여 이에 상응하는 1만개의 조각을 끌어낸 뒤 플라스틱판의 작은 '우물' 속에 넣고 '제우스' 로봇에게 보냈다. '제우스'는 기계 팔을 사용하여 미니 바늘을 '우물' 속에 담근 뒤 DNA의 미세한 방울을 잡아 나일론 종이시트에 떨어뜨린 뒤 시트를 둘둘 말아 실험관 속에 넣었다. 실험관은 방사선 염료로 라벨을 붙인 광범위한 조직세포의 유전물질로 적시는데 이 때 유전자가 특정한 세포형에서 활성화되는 경우 그 DNA 방울이 떨어진 자리가 자외선을 쬐면 밝아



진다. 연구자들은 그 밝기의 패턴을 비교하면서 마침내 ACE-2라고 부르는 한개의 유전자를 단리하는데 성공했다. 이것은 고혈압이 위험을 줄 수 있는 심장과 신장세포에서 특별히 활성화되는 것으로 보고있다.

ACE-2가 안지오텐신을 전환시킨다는 것을 확인한 연구자들은 ACE-2를 억제할 화학물질을 찾기 시작했다. 이들은 ACE가 어떻게 생긴 것인가 알고 있기 때문에 이 단계에서 순조로운 출발을 할 수 있다. 이들은 분자 라이브러리에서 ACE-2에 대하여 작용하는 것을 발견하여 이것은 의약품 후보가 된다. 과학자들은 연구실 동물을 사용하여 ACE-2 억제분자의 안전성과 효율성을 실험하게 된다. 보통 이 단계에 이르는데 최고 10년까지 걸리지만 밀레니엄사의 과학자들은 지놈 데이터베이스와 제우스 같은 고성능 기계를 사용하여 불과 2년밖에 걸리지 않았다. 만약 현재 동물실험중인 ACE-2 억제제가 이 실험에서 안전하고 효과적이라는 것이 밝혀지면 인간에 대한 연구가 시작된다. 미국 식품의약국(FDA)은 매우 엄격한 사람 임상 실험을 요구하고 있어 약품개발에서 가장 비용이 많이 드



뇌세포가 허리쪽을 줄이는 열쇠를 쥐고 있을지 모른다.

는 부분이다. 그래서 밀레니엄은 일부의 사람 임상실험을 위해 필요한 자원을 갖고 있고 결과적으로 얻는 이익을 나눌 대형 제약회사들과 제휴하고 있다. 일단 인간의 임상실험이 끝나고 ACE-2 억제제가 안전하고 효과적이라는 것이 밝혀지면 미국 식품의약국(FDA)의 심의와 허가에 따르는 상업생산 및 유통 준비를 한다. 만사가 밀레니엄의 계획대로 순조롭게 진행된다면 이 신약은 5년 내에 선을 보일 것으로 기대하고 있다.

'가상의 세포'

그런데 이 새로운 신약 개발과정은 앞으로 전개될 지놈 식 의약품 개발혁명의 첫 단계에 지나지 않다. 지놈이 제공할 궁극적인 혜택은 아직도 발견되지 않은 전혀 새로운 화합물질로 만든 의약품이 될 것으로 기대하고 있다. 이것은 과학자들이 각 유전자의 기능만 아니라 현기증이 날 정도로 복잡한 효소의 반응, 수용체의 상호작용 그리고 단백질의 결합을 묶는 네트워크를 설계하는 지도를 작성할 때만 비로소 가능하다.

세포 내의 신호변환이 미치는 역할을 발견하여 1994년 노벨 의학상을 받은 달라스 소재 텍사스 사우스웨스턴대학 의대의 약학교수인 알프레드 길만박사와 20개 대학의 50여명의 과학자들은 '세포신호동맹'을 형성하여 세포의 화학적 미로를 추적하여 얻은 지식을 사용해서 컴퓨터 내부에 '가상의 세포'를 만든다는 목표를 세우고 있다. 이론적으로는 과학자들이 이 전자세포를 사용하여 쥐나 원숭이나 사람에게 기댈 필요 없이 신약 후보의 안전성과 효율성을 시험할 수 있게 된다. 그래서 수백만가지의 가상의 화학물질 라이브러리를 입수할 수 있고 컴퓨터에게 이들이 이론적인 의약품 표적 모델과 반응하는 것을 감시시킬 수 있어 미래의 멋진 의약품개발 엔진 구실을 하게 될 것이라고 길만박사는 전망하고 있다.

그러나 이 과업은 쉽지 않을 것이라는데 이의가 없다. 보통 세포는 대개 50개의 서로 다른 수용체를 갖고 있어 한번에 한개의 수용체에 대해서만 신경을 쓰지 않는다. 그렇다면 "동시에 45개의 다른 수용체에 귀를 기울이고 있을 때 하나의 호르몬에서 오는 신호를 해석하는 방법을 어떻게 알며 전체의 신호시스템이 하나의 네트워크로 작동하는 방법은 무엇인가 하는 것이 우리가 찾으려는 것이



류마티스양관절염으로 고통을 받고 있는 손의 관절.

다”고 길만박사는 지적하고 있다. 첨단 지능기업들은 이런 해답을 얻을 때까지 기다리지 않는다. 미국 솔트레이크 시티의 미리어드 파머슈티컬, 로크벨의 휴먼지능 사이언스 그리고 영국의 글락소 스미스 클라인 등은 수십개의 다른 기업들과 어떤 비밀을 간직하고 있는가 밝히기 위해 지능의 진상을 캐는데 적극적인 움직임을 보이고 있다.

미래의 신약들

자기면역병 : 우리 몸의 건전한 면역조직은 침입하는 거의 모든 세균을 파괴할 수 있는 몸의 가장 믿음직한 우군이지만 일단 통제를 벗어나면 적을 대할 때와 마찬가지로 친구에게 치명적인 존재가 된다. 전 세계를 통틀어 수백만명의 사람들이 면역조직이 몸을 공격할 때 발생하는 40여종의 질병으로 고통을 받고 있다. 면역조직이 마구 날뛰어서 생긴 질병은 건선(乾癬: 마른버짐)에서 다발성경화증과 제1형 당뇨병 등에 이르기까지 다양하지만 이 만성병을 치유하는 방법을 알고 있는 사람은 아무도 없다. 그러나 최근 치료약 개발에 두드러진 진전을 보이고 있다.

특히 면역학이 진보한 덕에 신세대의 의약품 창조에 박차를 가하고 있다. CD4 또는 도우미 T세포로 불리

는 세포가 건전 및 자기면역반응에서 모두 핵심적인 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있다. T세포가 의존하고 있는 항원제시세포(APC)의 주요한 기능의 하나는 미생물 침입자를 먹어치우는 것이다. APC는 면역반응을 일으키기 위해 먹은 세균의 세포를 뺀 후 도우미 T세포에 걸어 T세포에게 전쟁 준비를 하라고 지시한다. T세포는 일단 활성화되면 일종의 면역의 총사령관이 되어 항체를 분비하는 B세포를 활성화시키고 염증성 분자신호의 방출을 부추긴다. ‘생물학적 반응조절제’로 알려진 신약들은 면역조직의 ‘군사들’ 간의 통신을 봉쇄함으로써 이런 반응을 틀어막는다. 엔브렐과 레미케이드 등 신약은 종양괴사인자(TNF)로 알려진 염증폭포의 메신저를 억제한다. 현재 20여종의 생물공학계 신약을

실험중인데 CD4T세포와 APC간의 상호작용에 연구의 초점을 맞추면서 루푸스와 류마티스양관절염에 대항하는 항체 의약품의 연구개발을 진행하고 있다.

알츠하이머병 : 지난 5년간 알츠하이머병 유전학에 대한 식견이 폭발적으로 확대되면서 알츠하이머병에서 중대한 역할을 한다고 생각되는 효소인 ‘감마 세크리타제’와 ‘베타 세크리타제’로 불리는 관련효소가 이 질병 진행에 깊숙이 관련되었다는 확신을 굳히게 되었다. ‘감마 세크리타제’는 1995년 일찍 알츠하이머병에 걸리기 쉬운 가족이 기증한 DNA로 연구하던 과학자들이 마침내 ‘프레세닐린 1’과 ‘프레세닐린 2’로 알려진 2개의 유전자를 복제하는데 성공한 직후 매력적인 표적으로 떠올랐다. 일련의 실험을 통해 연구자들은 이 유전자들이 감마 세크리타제의 행동에 대해 단단한 통제권을 행사한다는 사실을 확인했다. 1999년에 비로소 복제에 성공한 ‘베



한편 밀레니엄은 자체의 연구와 다른 기업과의 협력으로 지금까지 모두 1백21개의 표적을 확인하고 현재 동물 실험단계의 17종의 의약품 개발했으며 6종은 I단계, 4종은 II단계 그리고 1종은 III단계의 사람 임상실험에 들어갔다. 밀레니엄 과학자들은 질병의 메커니즘을 훨씬 잘 이해함으로써 마침내는 비만증, 천식 그리고 정신분열증은 하나의 질병이 아니라 10~12가지 증세의 부분집합으로 보게 될 것이라고 전망하고 있다. 이것은 곧 효과가 훨씬 좋은 돌파의약품이 개발되어 오늘날 보다 환자에게 훨씬 큰 가치를 제공하게 된다는 것을 뜻한다.

이 의약품은 물론 제약회사들을 위해서도 더 많은 가치를 갖게 된다. 대부분 자동화된 컴퓨터 구동의 신약 탐색

방법과 정확한 표적의 인간실험에 의한 비용절감으로 밀레니엄은 신약 개발비용을 5억달러에서 2억달러 안팎으로 절감하는 한편 개발기간을 10년 이상에서 6~7년으로 감축할 수 있게 된다고 추정하고 있다. 이런 절약은 투자자들을 위한 순익으로 돌리게 될 것이다. 지놈식 의약품 개발경쟁에 뛰어들 수 십개의 다른 기업들도 이런 전망에 뜻을 같이하고 있으며 중국적으로 이런 일이 실현될 것에 대해 의심하는 사람은 거의 없다. 지놈혁명은 아직도 우리 생활 속에 스며들지 않았으나 그런 날이 도래하는 것도 그리 멀지 않았다. 전문가들은 의료계가 5년 내에 이런 방법을 치료의 표준으로 받아들여지게 될 것으로 내다보고 있다.

타 세크리타제 도 신약 설계전문가들에게 표적을 제공하고 있다. 이것은 신경세포 안에서 뇌를 알츠하이머병으로부터 보호한다고 생각되는 '알파 세크리타제'로 알려진 제3의 효소와 경쟁한다. 현재 미국의 이란 및 파미시아 등 기업이 베타 세크리타제 억제제 개발을 적극적으로 추진하고 있다.

심장병 : 지난 수십년간 심장병의 최선의 치료법은 수술인 것처럼 비쳐졌다. 그러나 최근 5~10년 동안 의사들은 심장병이 생각보다 매우 복잡하다는 것을 깨닫고 수술을 포기한 것은 아니지만 심장병의 장·단기 영향을 치료하는 서로 다른 형의 의약품 개발에 더 많은 노력을 기울이고 있다. 인간 지놈계획에서 나오는 풍부한 데이터를 이용하면 의사들은 종전에는 불가능했던 방법으로 개인의 특수한 유전과일에 맞추어 치료제를 제공할 수 있게 된다.

의사들은 이미 지나치게 많은 콜레스테롤을 생산하는 몸의 기능을 억제

하는 '스타틴스'라는 이름의 의약품이 심장마비의 위험을 크게 줄일 수 있다는 것을 밝혔다.

그러나 '스타틴스'는 아무에게나 효험이 있는 것은 아니다. 제약회사들은 이미 생산된 콜레스테롤을 세포 밖으로 끌어내는 생화학적 통로를 연구하고 있다. 연구자들은 또 염증과정을 약화시키는 신약을 모색하고 있다. 이런 치료의 목표는 지방 플라크를 동맥에서 제거하는 것이 아니라 보다 위험한 상태에서 보다 안정된 것으로 전환시키는 것이다. 의사들은 장차 줄기 세포를 환부에 이식하여 심장마비로 발생한 근육의 손상을 수리할 수 있게 되기를 기대하고 있다.

비만증 : 영양학자들은 체중조절의 양대 기둥인 식이요법과 운동은 비만을 피하는 방법의 전부가 될 수 없다는 것을 알고 있다. 최근 과학자들은 인간지놈의 덩불 속을 깊숙이 파헤치고 들어가면서 마침내 체중조절의 유전학을 이해하기 시작했다. 이들은 이

런 이해를 통해 체중조절을 할 수 있는 의약품을 개발할 수 있을 것이라고 생각하고 있다. 뉴욕 록펠러대학 하워드 휴즈 의학연구소의 분자생물학자 제프리 프리드먼은 지놈이 비만의 주역들을 찾아내어 새로운 표적과 새로운 치료법을 개발하는 길을 열게 될 것이라고 전망하고 있다. 1994년 프리드먼팀이 발견한 비만관련 유전자 '렙틴'은 뇌로 들어가면 여러 통로를 따라가게 되며 그 중의 일부는 식욕촉진을 부추기는가 하면 일부는 식욕억제를 조작한다. 한 통로에 들어간 렙틴은 POMC로 알려진 큰 단백질의 방출을 부추기고 이것은 PC1이라는 효소에 의해 펩타이드(아미노산 결합물)로 분해된다. 그 중에서 MSH라는 펩타이드는 MC4로 알려진 수용체와 결합된다. 이 수용체는 식욕을 저지하는 일을 돕는다. 만약에 의사들이 비만한 사람의 유전자를 선별할 수 있다면 PC1 수준을 끌어 올리거나 MC4 수용체를 자극하는 약을 처방할 수 있을 것이다. ⑤7