기술혁신학회지 제5권 제3호
2002년 12월 pp.340-353

유전자치료의 기술개발 동향분석

An Analysis on the Development Trends of Gene Therapy

손 은 수* · 이 상 필** · 민 완 기***

〈目 次〉

Ⅰ. 서 론
Ⅱ. 유전자치료의 특성 및 전망
Ⅲ. 해외 기술개발 동향
Ⅳ. 국내 기술개발 동향
Ⅴ. 결 론

<Abstract>

The purpose of this paper was to analyze the development trends of gene therapy. The possibility of technological development and commercialization of gene therapy has been increased along with the success of Human Genome Project. A lot of gene-therapy-based R&D and clinical trials have been advanced. The US and EU have led the global technological development, and Korea is in early stage although many institutions and firms have participated in this area.

Key words: 유전자치료, 휴먼게놈프로젝트, 생명공학기술

* 약학 석사, 한국과학기술정보연구원, 7년간 기술특허분석 업무 종사, essohn@kisti.re.kr
** 생물공학 박사, 한국과학기술정보연구원, 20년간 기술특허분석 업무 종사, splee@kisti.re.kr
*** 한남대 중국 · 경제학부 교수 wkmin@mail.hannam.ac.kr

Ⅰ. 서 론

1990년대 초부터 많은 학자들은 생명공학기술이 21세기에 정보통신기술 이상의 산업적 파급효과를 가질 것으로 예견해 왔다. 생명공학기술은 유전자재조합기술(Recombinant DNA Technology)을 기반으로 유전공학(Genetic Engineering), 생명공학(Biotechnology), 생명과학(Life Science)의 범주까지 광범위하고 다양한 기술적 바탕을 지닌다. 생명공학기술의 기술적 다양함 때문에 그 응용범주는 보건의료, 농수산, 식품, 환경 등 다양한 산업분야에 이르고 있다.

이러한 가운데 휴먼게놈프로젝트의 성공은 생명공학기술 및 산업에 대한 관심을 고조시키고 있다. 1990년부터 시작된 휴먼게놈프로젝트는 1999년에 최초로 인간 염색체를 해독하고, 2000년에 인간 유전자 지도 초안을 작성하였으며, 가까운 시일 내에 인간 유전자구조를 완전히 해독하게 될 것이다. 이미 세계적인 의약업체들과 바이오 벤처기업들은 유전자지도를 활용하는 각종 프로젝트에 착수한 상태이다. 뿐만 아니라 휴먼게놈프로젝트의 성공에 기초해서 유전자에 의해 발현되는 단백질을 규명하는 프로테오믹스 연구, 질병을 유발하는 유전자를 진단하는 DNA칩 개발 등도 광범위하게 진행되고 있다.

본고는 휴먼게놈프로젝트의 성공에 의해 최근 크게 각광받고 있는 유전자치료의 기술개발 동향을 검토하고자 한다. 기존 의료방식을 대체하는 혁신적인 신개념의 치료법이라 얘기되는 유전자치료는 향후 5년 이내에 미국 FDA의 공인을 받게 되고, 2020년에는 의료시장의 약 1/3 이상을 점유할 것으로 전망되고 있다. 이러한 유전자치료의 국내외 기술개발 동향을 검토하는 것은 생명공학기술 및 산업의 발전 추세를 점검함과 동시에 국내 생명공학의 한계 및 가능성을 점검하는 의미 있는 작업일 것으로 사료된다.

Ⅱ. 유전자치료의 특성 및 전망

1. 특 성

유전자치료(Gene Therapy)는 DNA 재조합 방법 등의 유전자조작을 이용하여 정상유전자 및 치료유전자를 병소(환자의 세포안)로 이입시켜 결손유전자를 교정하거나 세포에 새로운 기능을 추가하여 인체 세포의 유전적 변형을 통해 암, 감염성 질환, 자가면역질환 등과 같은 유전자 결함을 치료하거나 예방하는 방법을 말한다. 여기에서 질병 치료를 목적으로 인체에 투여하기 위해 제조된 유전물질 또는 유전물질을 이입한 세포로 구성된 의약품을 유전자치료제라고 한다.

유전자의 조작은 이론적으로 크게 세 가지로 분류할 수 있는데, 즉 게놈내의 다른 유전자에는 영향을 미치지 않고 발병원인이 된 결함유전자의 배열만을 수정하는 유전자수정(Gene Correction), 결함유전자를 제거하고 정상적인 유전자로 교환하는 유전자교환(Gene Replacement), 결함이 있는 유전자를 수정하거나 치환하지 않고 정상적으로 기능하는 유전자를 다른 세포에 이입하여 치료 목적을 달성하는 유전자보강(Gene Augmentation)이 있다. 현재 진행되고 있는 대부분의 유전자치료는 유전자보강을 통한 것들이다.

유전자치료는 대상세포에 따라 체세포 유전자치료와 생식세포 유전자치료로 나눌 수 있다. 체세포 유전자치료는 치료 표적이 체세포로서 체세포에 치료유전

자를 도입하여 체세포가 정상적인 기능을 수행하도록 하는 방법이므로 도입유전자가 자손에게 유전될 가능성이 없다. 반면에 생식세포 유전자치료는 정자와 난자 등의 생식세포를 조작하는 방법으로서 유전질환을 갖고 있는 부모로부터 정상아를 태어나게 하기 위해 사용될 수 있다. 그러나 현재 생식세포 유전자치료는 윤리적 문제 때문에 허가가 되지 않고 있다.

유전자치료의 기본기법은 유전자 이입(Gene Transfection)에 있다. 이 기법은 분자생물학에 있어서 복제된 유전자의 기능을 검증하면서 발전해 왔으며 유전자치료의 도입으로 더욱 큰 발전을 이루게 되었다. 유전자 이입에서 고려되어야 할 필수적인 요건은 첫째 유전자(Gene), 둘째 운반체(벡터, Vector), 셋째 표적(타겟, Target)의 선정 및 조작이다. 여기에서 벡터는 유전자를 생체 내로 전달하는 물질인데, 바이러스 이용 및 물리적 방법의 활용 여부에 따라 크게 바이러스성 벡터와 비바이러스성 벡터로 구분된다. 바이러스성 벡터를 이용하는 것은 치료유전자를 약화시킨 바이러스에 주입한 다음 바이러스가 인체내 표적 세포를 공격해 세포로 하여금 유전자에 감염되도록 하는 것이다. 이는 바이러스가 세포 속에 침입하면 자신의 유전물질을 즉시 세포에 옮기는 특성을 이용한 것으로 현재 유전자치료의 약 80%를 차지하고 있다. 바이러스성 벡터는 유전자 전달 효능이 매우 높은 반면, 벡터의 기원이 병원성이 있는 물질이기 때문에 안정성 등에서 문제점을 내포하고 있다.[1)]

유전자치료는 유전자조작이 이루어지는 장소 및 전달 방법에 따라 생체외(*ex vivo*)와 생체내(*in vivo*) 유전자치료법으로 나뉜다. 생체외 방식은 체외에서 먼저 대상세포를 조작한 뒤 변환된 세포를 환자에게 주입하는 방식으로, 환자에서 분리된 세포를 체외에서 치료유전자로 형질전환시킨 후 이 중 원하는 방식으로 변환된 치료용 세포들을 선별적으로 증식시켜 환자의 몸에 이식한다. 반면, 생체내 방식은 치료유전자를 전신적 혹은 국소적으로 환자에게 직접 주입하는 방식이다.[2)]

유전자치료는 기존의 약물들이 질환의 증상 치료에 초점을 맞춘 것과 달리 질병의 원인을 유전자 차원에서 해석하여 근본적인 원인을 제거하는 것이기 때문에 난치병의 극복은 물론이고, 기존 의료방식 자체를 대체하는 혁신적인 신개념의 치료법이라 할 수 있다. 유전자치료의 최대 장점은 질병의 원인 규명과 치료 방식이 근본적 차원에서 이루어진다는 것이다. 유전자치료는 한번의 투여로서 치료용 물질이 체내에서 장기간 발현될 수 있다는 점, 유전자 전달 및 발현을 인위적으로 조절함으로써 치료제 작용의 선택성을 추구할 수 있다는 점, 경우에 따라서는 환자의 변이된 유전정보를 유전자 재조합에 의해 교정할 수 있다는 점등이 종래의 치료법과는 근본적으로 다르다. 특히 암 치료에 있어서 비특이적인 항암화학요법

1) 현재 바이러스성 벡터에는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 렌티바이러스, 단순포진바이러스, 아데노관련 바이러스 등이 있다. 한편 비바이러스성 벡터에는 Naked DNA, 양이온성 지질, 폴리머, Electroporation 등이 있다.

2) 생체외 방식에서는 유전자에 끼어 들어가 지속적으로 발현되는 레트로바이러스 벡터가, 생체내 방식에서는 병변내 주입이 가능한 리포좀이나 아데노바이러스가 주로 이용되고 있다. 생체외 방식을 이용한 유전자치료의 예는 중증복합면역결핍증(SCID)의 치료법으로, 환자의 몸에서 분리한 골수세포에 레트로바이러스를 이용하여 adenine deaminase라는 정상 효소유전자를 주입한 후, 그 세포를 다시 환자에게 주입하는 방식이다. 그러나 이 방법은 절차가 복잡하고, 과다한 시간과 경비의 소요, 안전성의 문제 등 여러 가지 단점들을 내포하고 있어 유전질환의 교정 등 선천성 질환의 경우를 제외하고는 적용을 확대시키기가 매우 어려운 실정이다. 반면 생체내 방식은 생체외 방식에 비해 실용성과 대중적 적용성 면에서 유리할 것으로 내다보고 있다. 실제로 유전자치료의 임상시험 유형도 1990년대 초반엔 생체외 방식이 주류를 이루어 왔으나 최근엔 생체내 방식이 더 많이 시행되고 있다.

과는 달리 암세포에 보다 특이적이며, 발암과정 초기의 이상을 치료대상으로 하므로 근원적인 접근법이라 할 수 있다. 또한 국소적으로 작용하므로 전신적인 부작용이 적고, 치료에 핵심이 되는 단백질을 인체가 생성하게 되므로 생리적으로 보다 적합하다고 볼 수 있다.

유전자치료는 세포생물학 및 분자생물학의 눈부신 발전으로 암, 유전질환 등의 근원적 병인이 세포의 유전자적 이상에 기인함이 알려지고, 세포에 유전자를 투입하여 발현시키는 기술이 발전하면서 1985년경 미국, 영국, 이탈리아를 중심으로 연구되기 시작하였다. 당시에는 주로 단일 유전자 이상에 기인한 유전병들을 대상으로 한 연구가 이루어졌다.

본격적인 유전자치료는 1989년 미국 국립암연구소의 스티브 로젠버그 박사의 실험에서 비롯되었다. 그는 수술불가 판정을 받은 말기 위암환자에게 인터루킨-2(IL-2) 단백질을 대량 투여하여 위암 완치를 기대하였으나 대용량 투여에 따른 부작용 때문에 치료를 중단하게 되었다. 이를 해결하기 위해 환자로부터 종양침윤림프구를 분리해 체외에서 배양한 뒤 여기에 종양괴사인자(TNF) 유전자를 삽입한 후 환자에게 투여하였다. 치료의도와는 달리 종양침윤림프구가 종양괴사인자를 배출하지 않았으나 이 시도는 크게 주목을 받으면서 유전자치료의 안전성을 확인시켜주는 계기가 되었다.

인간을 대상으로 한 첫번째 유전자치료는 1990년 9월 미국 국립보건원(NIH)의 앤더슨 박사와 블리즈 박사를 주축으로 한 연구팀에 의해 중증복합면역결핍증후군(ADA 결핍증)을 앓고 있던 4세 여자아이를 대상으로 시작되었다.[3] 이듬해 1월 9세 소녀를 대상으로 두 번 째 실험이 시작되었으며, 치료제 투여가 끝난 후 두 아이는 모두 향상된 면역기능을 보여주었고 현재도 건강하게 살아있는 것으로 알려져 있다. 이런 사례는 유전자치료에 의한 질병 치료의 가능성을 증명해 주는 좋은 본보기가 되었으며, 이렇게 시작된 유전자치료에 대한 연구개발 및 임상시험은 1990년대 중반부터 바이오 벤처기업들에 의해 본격화되었다.

2. 전 망

오늘날 200여 개 기업이 유전자치료에 대한 연구개발에 참여하고 있으며, 단일유전자 결함에 의한 치료는 약 3,000건에 이르고 있다. 현재 임상적으로 성과를 보이고 있는 유전자치료의 대상은 중증복합면역결핍증후군(ADA 결핍증), 악성 뇌종양, 백혈병 등 극히 일부 질환에 제한되어 있으나, 향후 각종 유전질환 뿐만 아니라 암, 에이즈, 자가면역질환, 심혈관계 질환 등 다양한 후천성 질환에 대해서도 유전자치료가 적용될 수 있을 것으로 전문가들은 보고 있다.

현재 시판중인 유전자치료제는 전무한 실정이지만 제2상 및 제3상 임상시험단계에 있는 제품들이 상당수 있기 때문에 곧 상품화가 가능할 것으로 전망된다. 휴먼게놈프로젝트의 성공으로 향후 유전자 기능과 질병의 상관관계가 속속 밝혀지게 되면, 현재 약 500여 개인 치료 대상질환이 3천 개 내지 1만 개로 증가하

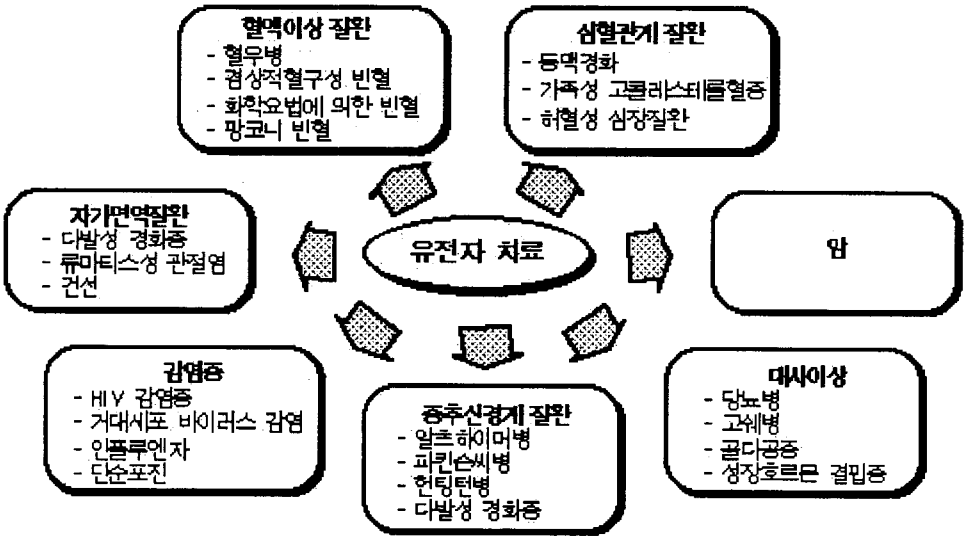
3) 선천성 면역결핍질환인 ADA 결핍증을 대상으로 쥐의 레트로바이러스 벡터를 매개로 하여 ADA가 없는 환자의 백혈구에 ADA 유전자를 삽입한 후 환자에게 재주입하여 정상적인 ADA 효소가 생성되는 것을 확인하였다. 첫 유전자치료의 대상으로 ADA 결핍증이 선정된 이유는 1983년 ADA 유전자의 염기배열이 완전히 규명되었고, ADA 효소의 생체내 안전범위가 넓으며, 기존의 치료로는 완치가 불가능하였기 때문이다.

고 잠재적 시장도 크게 확대될 것으로 전문가들은 예측하고 있다. 또한 유전자치료는 개발에 소요되는 비용과 기간이 비교적 적다. 유전자치료제의 통상적인 개발비용은 일반 의약품에 비해 약 1/10, 개발기간은 3-5년 정도면 충분한 것으로 알려져 있기 때문에 유전자치료는 차세대 치료법으로서 기존 의약품 시장을 대체하는 막강한 잠재력을 가진다고 볼 수 있다.

아직도 인간을 대상으로 한 유전자치료는 초보적 수준임이 분명하다. 수많은 치료유전자의 규명, 개선의 여지가 많은 유전자 전달방법, 그리고 충분한 토의와 의견수렴이 필요한 윤리적인 문제 등 유전자치료가 안고 있는 숙제는 매우 어렵고 다양하다. 그러나 이러한 문제점에도 불구하고 유전자치료는 전 세계적으로 수많은 연구가 진행중이며, 현대의학으로는 완치가 불가능한 난치병에 대한 유일한 대안으로 받아들여지고 있다.

유전자치료의 성과를 이뤄내기 위해서는 치료유전자, 벡터, 치료전략 등의 기초적 연구가 임상적용에 앞서 철저하게 이뤄져야 한다. 즉 질병치료와 관련된 적절한 유전자가 확보되어야 하고, 우수한 유전자 운반기법을 개발하여야 하며, 동물을 대상으로 한 전임상실험에서의 효과와 안전성을 입증 받는 완벽한 치료전략이 필요하다. 최근 유전자치료 전략이 다양해지고 소재의 효능이 점차 개선되면서 생체내(*in vivo*) 유전자치료의 가능성이 증대되었기 때문에 표적화된 유전자치료에 대한 연구가 활기를 띄고 있다. 이는 여러 단계를 통해 이루어질 수 있는데, 유전자 전달과 발현을 특정 세포에 선택적, 집중적으로 이루어낼 수 있는 요소가 개발되면 현행 유전자치료 소재의 실용성을 획기적으로 제고시킬 수 있는 계기가 될 것으로 보인다.

휴먼게놈프로젝트의 완성과 더불어 인체의 유전자에 대한 보다 정확한 이해를 통해 치료유전자의 개발이 진척되어야 하고, 치료유전자를 환자의 필요한 부위에 효율적으로 주입하여 적절하게 발현시키는 벡터에 관한 연구가 이루어져야 할 것이다. 이를 위해서는 의학, 생물학, 분자생물학, 세포생물학, 유전학, 생화학, 바이러스학, 면역학, 물리화학, 고분자화학에



자료 : BRI Consulting

〔그림 1〕 유전자치료의 목표

이르기까지 생명공학 여러 분야의 협동 연구체계가 필요할 것으로 보인다.

유전자치료의 구성 요소 중 가장 낙후된 분야는 벡터 분야라 할 수 있다. 벡터는 안전성 검사기간이 비교적 짧으며, 투입되는 자원에 비해 산출되는 실익이 많아 상업적 이점이 큰 편이다. 더욱이 이 분야의 기술력이 향상되지 않고는 사실상 상품화가 곤란하기 때문에 이 분야의 기술력을 제고시키기 위한 연구개발이 강화되어야 할 것이다.

현재 진행중인 모든 연구는 체세포를 대상으로 한 것이어서 윤리적, 종교적 측면에서 큰 문제가 되고 있지 않지만 향후 기술의 진보와 더불어 생식세포의 유전자치료로 영역이 확장되면 법적 · 윤리적 · 사회적 논란이 확대될 것이다. 또한 질병치료제의 개발에 필수적인 임상시험 및 안전성과 유효성을 검증할 만한 국제적인 신뢰성을 갖춘 검사기관의 부재는 기술개발의 흐름에 큰 장애로 작용할 수 있다. 유전자치료에 대한 윤리적이고 법적 장치의 마련과 함께 안전성과 유효성을 검증할만한 인프라의 확보가 시급하다.

이제까지 유전자치료는 확실한 치료 효과를 보지는 못했지만 기존의 치료방법을 보완하기 위한 임상적용이 일반화될 것으로 예상된다. 향후 유전자치료에 대한 안전성과 효율에 관한 재검검 및 기술적 문제의 보완을 거친다면 5년 이내에 미국 식품의약품안전청(FDA)의 공인을 받게 되고, 2020년에는 의료시장의 약 1/3 이상을 차지하게 될 것으로 전문가들은 예측하고 있다. 물론 앞서 언급한 여러 가지 문제점 때문에 유전자치료에 대한 부정적인 시각도 있지만, 난치병에 대한 해답은 유전자치료에서 찾을 수밖에 없다는 것이 전세계 의학계의 공통된 시각이다.

Ⅲ. 해외 기술개발 동향

유전자치료를 위한 기술개발 및 임상시험은 미국을 선두로 영국, 프랑스 등에서 활발히 진행되고 있다. 지금까지 유전자치료를 받은 환자 수는 3,500명이 넘으며, 2001년 현재 전세계적으로 400건 이상의 유전자치료가 진행중이다. 관련기관에 의해 승인 받은 임상 프로토콜 중에서는 미국이 409건(91.1%)으로 독보적인 위치를 차지하고 있으며, 유럽이 38건(8.5%), 아시아에서 2건(0.4%)이다. <표 1>과 같이 미국

〈표 1〉 미국 유전자치료의 임상 프로토콜 분포(2001년 현재)

종 류		임상 프로토콜 수	비 율(%)	
유전자 마커(gene marker)		37	9.0	
치료용	암	249	60.9	90.5
	단일유전자질환	50	12.2	
	감염성 질환	33	8.1	
	기타(심혈관계 질환 등)	38	9.3	
기 타		2	0.5	
합 계		409	100.0	

자료: Biotechnology Advances, 19, pp.279-297, 2001.

RAC(재조합유전자 자문위원회)가 승인한 409건 중에서는 직접적인 치료를 위한 것이 370건인데, 이 중에서 암이 249건으로 가장 많고, 단일유전자질환이 50건, 감염성 질환이 33건, 기타(심혈관계 질환 등)가 38건이다. 유전질환은 상대적으로 드물게 발생하므로 대상 환자수가 적고, 일부 유전질환은 골수이식술 등으로 양호한 치료성적을 거두고 있는 상태이기 때문에 유전질환보다는 기존 의학으로 치료하기 어렵고 대상 환자수가 많은 암이나 AIDS가 가장 중요한 대상이 된다. 진행 중인 유전자치료의 약 2/3을 차지하고 있는 암 중에서도 백혈병과 같은 혈액종양보다는 고형암이 주를 이루고 있으나 거의 모든 암이 임상시험의 대상이 되고 있다고 볼 수 있다.

임상시험의 진행상황을 보면 제1상 임상시험이 전체의 67.5%, 제1/2상 및 제2상 임상시험이 31.6%로 대다수의 임상시험은 안전성 또는 유효성 평가 단계에 머물러 있다. 따라서 유전자치료제가 보편화되기 위해서는 아직도 많은 기간이 소요될 것이다. 이러한 가운데 <표 2>와 같이 5건의 임상시험이 제3상 임상시험 중에 있기 때문에 이들은 상품화의 성공이 어느 정도 가시화된 상태에 있다. 이 5건의 임상시험은 모두 암 유전자치료제로 주로 미국의 대학과 벤처기업에 의해 주도되고 있다.

현재 유전자치료와 관련된 기술개발을 하고 있는 기업은 전 세계적으로 200개가 넘는 것으로 알려지고 있다. 특히 미국에서는 암, AIDS 등 난치병에 관련된 유전자를 찾아내어 이의 치료법을 개발하려는 기업들이 크게 늘고 있는데 대표적인 기업들은 다음과 같다. 미국의 Genetic Therapy는 뇌종양, ADA 결핍증, 고쉐병 등에 대한 임상연구를 진행하고 있으며, Chiron과 Viagene은 악성흑색종에 대한 임상연구를 진행하고 있다. Avigen은 아데노관련 바이러스(AAV) 벡터를 이용하여 여러 혈관관련 질환과 화학약품 치료에 대해 내성을 갖는 분야에 몰두하고 있으며, Vical은 naked DNA의 기술을 토대로 프랑스의 Pasteur-Merieux와 5개의 백신을, Merck & Co.와 7개의 백신을 개발하기로 합의하였다. Genzyme은 낭포성 섬유증에 집중하여 연구를 추진중인데, 아데노바이러스 벡터나 아데노관련 바이러스 벡터와 지질을 이용하는 전달방법을 사용하고 있다.

최근의 유전자치료는 단순히 환자의 유전자 이상을 수정하는 것을 넘어서서, 병을 억제하는 유전자나 병을 발현하는 유전자에 자물쇠 역할을 해주는 안티센스(antisense) 유전자, 면역이상질환이 치료되도록 강한 면역물질의 분비를 유도하는 유전자, 항암치료시 골수세포가 항암제 저항성을 갖게 하는 유전자,

〈표 2〉 제3상 임상시험중인 유전자치료제

개 발 처	국 가	질 환	치료유전자	벡 터	전 달 방 법
Florida대학	미국	신경교아세포종	HSV-tk	레트로바이러스	생체내
Iowa대학	미국	난소암	p53	아데노바이러스	생체내
Louisville대학	미국	편평상피세포종	p53	아데노바이러스	생체내
Vical사	미국	흑색종	HLV-B7/β2-Microglobulin	리포좀	생체내
Royal Marsden 병원	영국	난소암	p53	아데노바이러스	생체내

자료: 「보건산업기술동향」, 봄호, 2001

〈표 3〉 유전자치료 기술을 가진 주요 미국기업

회 사	벡터 또는 기술	질 환 명	임상단계
Avigen Inc.	아데노관련 바이러스(AAV)	혈색소병증	전임상
Applied Immune Sciences	리포좀을 이용하여 플라스미드를 AAV 삽입	유방암	임상준비중
Cell Genesys Inc.	레트로바이러스	AIDS	임상 1/2상
Genetic Therapy Inc.	아데노바이러스 헤르페스바이러스의 티미딘 인산화효소(HSV-tk) 레트로바이러스 레트로바이러스	낭포성 섬유증 뇌암 고쉐병 복합의약내성 유방암	임상 1/2상 임상 1/2상 임상준비중 임상준비중
Genzyme Corp.	아데노바이러스	낭포성 섬유증	임상준비중
Immune Response Corp.	Asialoglycoprotein	가계성 고콜레스테롤, Factor VIII, IX 결핍증, B, C형 간염	전임상
IntroGene B. V.	레트로바이러스(Genzyme사)	고쉐병	전임상
Somatrix Therapy Corp.	레트로바이러스	흑색종, 신장암	임상 1상
Viagene Inc.	레트로바이러스	AIDS	임상 2상
Targeted Genetics	아데노관련 바이러스(AAV)	낭포성 섬유증	임상준비중
Vical Inc.	Cytofectins(Genzyme사)	낭포성 섬유증	전임상

자료: 「생물공학뉴스」, 2(2), pp.111-117, 1995.

〈표 4〉 유전자치료 임상에 사용된 벡터(1992-2001년)

벡 터	임상 수
레트로바이러스	67
리포좀	59
아데노바이러스	54
폭스바이러스	26
세포기반(cell-based)	20
기타(electroporation, 유전자총, 단순포진 바이러스 등)	16
Naked DNA	8

자료: Wiley Clinical Trials Database, *Molecular Aspects of Medicine 22*, 113-142, 2001.

특정 약물에 감응하는 정도를 높여주는 유전자 등으로 활용범위를 넓혀가고 있다.

또한 유전자치료의 성공을 좌우하는 가장 중요한 과제로 받아들여지고 있는 효과적인 유전자 전달방법, 즉 벡터 시스템의 개발에 관해서도 다양한 방법으로 연구가 진행되고 있다. <표 4>에 의하면 1992년부터 2001년까지 시도된 각종 유전자치료에 있어서 가장 많이 시도된 벡터 시스템은 레트로바이러스이고, 리포좀이나 아데노바이러스 벡터도 많이 이용되고 있다.

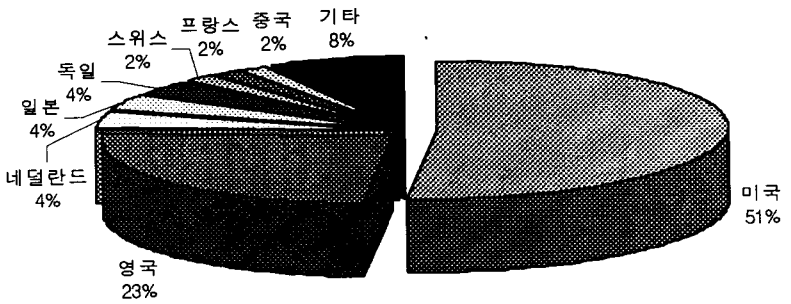
다음으로 해외의 기술개발 동향을 종합적으로 파악하기 위해 유전자치료에 관한 기술문헌 발표 건수를 살펴본다. 이를 위해 세계 최대의 데이터 뱅크인 STN International(The Scientific & Technical Information Network)의 검색시스템을 활용해서 의약학 전문 데이터베이스인 MEDLINE에 1970년대 이후 등재되어 있는 14,347건의 관련문헌을 분석하였다. 미국 국립의학도서관(NLM)에서 제작되어 전세계에 제공되고 있는 MEDLINE은 의약학 분야에서 가장 오래 되었으며 가장 광범위하게 정보를 수집하고 있는 데이터베이스이다. MEDLINE을 이용할 때 유전자치료(Gene Therapy)를 검색어로 취하여 자료를 수집하였으며, 주제어를 유전자치료로 한정함으로써 자료의 정확성과 분석의 범위를 조정하였다.

유전자치료에 관한 기술문헌 발표 건수의 연도별 추이를 보면 1980년대까지는 극히 적었지만 1990년 이후 가파른 증가세를 보이고 있다. 즉 1990년에는 발표건수가 200여건에 지나지 않았지만 2000년에는 2,100여건을 상회함으로써 10년 사이에 10배 이상 증가하였다. 이는 1990년대 중반 이후 생명공학기술 및 생명산업에 관한 높은 관심과 휴먼게놈프로젝트의 수행이 큰 영향을 미친 것으로 파악된다.

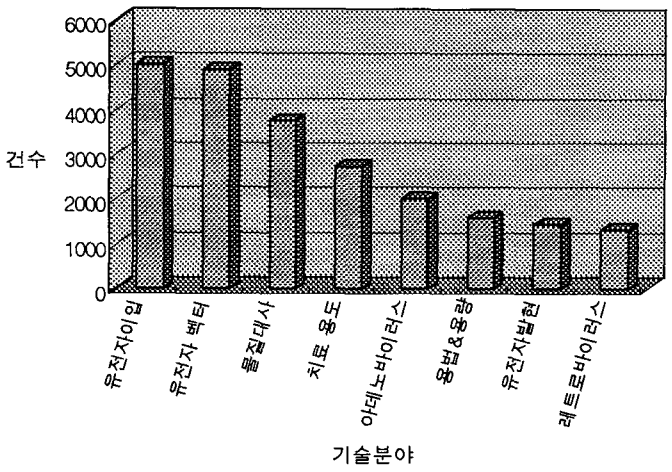
다음으로 기술문헌 저자들의 소속기관을 살펴보면 미국 국립보건원이 가장 높은 비중을 차지한 가운데, 미국의 정부연구기관 및 미국과 영국의 대학들이 상위를 차지하고 있다. 이는 유전자치료의 기술개발이 아직은 초기단계이기 때문에 유전자치료의 기술개발이 학계를 중심으로 진행되고 있음을 말해준다.

[그림 2]는 유전자치료 관련문헌의 발표국가별 비율이다. 미국이 전체의 과반수를 넘고 다음으로 영국이 23%를 차지하고 있기 때문에 이들 두 나라가 유전자치료에 관한 기술개발을 주도함을 알 수 있다. 단일유전자 이상에 기인한 유전병을 대상으로 한 유전자치료의 초기 연구가 1980년대 중반 미국과 영국, 이탈리아 등 유럽을 중심으로 시작된 이후 미국과 영국이 유전자치료의 기술발전에 견인차 역할을 하고 있는 것으로 사료된다. [그림 2]에는 기타에 포함되어 구체적으로 나타나지 않았지만 우리나라는 47건으로 12위를 차지하였다. 이는 유전자치료에 관한 국내 기술개발이 아직은 상당히 뒤져 있음을 말해주고 있다.

[그림 3]은 유전자치료제 관련문헌의 주요 기술분야를 나타낸 것으로, 유전자 이입(gene transfection) 및 벡터(vector) 관련 기술이 가장 높은 비중을 차지하고 있어, 이 두 요소가 유전자치료의 핵심을 이루



〔그림 2〕 유전자치료 관련문헌의 국가별 비율



〔그림 3〕 유전자치료 관련 문헌의 주요 기술분야별 현황

고 있음을 알 수 있다. 또한 아데노바이러스 및 레트로바이러스와 관련된 기술문헌의 비중도 높게 나타나 바이러스성 벡터에 있어서 이 두 가지 바이러스의 역할 또한 크다는 것을 알 수 있다. 기타 미생물 관련 물질대사, 임상적인 용도, 용법 · 용량 등 치료에 관련된 문헌도 많은 것으로 나타났다.

Ⅳ. 국내 기술개발 동향

국내에서는 선진국에 비해 약 5년 정도 늦은 1995년에 서울대 혈액종양내과 허대석 교수 팀이 이종항원 유전자(HLA-B7)를 이용하여 9명의 말기암 환자를 대상으로 유전자치료를 시작하였으며, 1996년에는 p53 유전자를 이용한 간암에 대한 유전자치료, 1997년에는 인터루킨-12(IL-12)를 이용한 항암요법 등이 실시되었다. 그러나 아직 우리나라는 <표 5>와 같이 유전자치료에 관한 전반적인 기술축적이 취약한 상태에 있다.

이러한 가운데 최근 들어 국내 유전자치료의 가능성을 보여주는 성과들이 나타나고 2001년 2월에 동아제약, 서울대(바이로메드), 삼성서울병원 등의 합동

〈표 5〉 국내 유전자치료의 기술발전 단계

단 계	기간(년)	내 용
기술도입	1995~1998	G7 프로젝트, 국외로부터 관련기술 습득
기술발전	1998~2000	본격적인 유전자치료의 실행이 가능해짐, 기반확립
기술응용	2000~2005	암환자를 대상으로 하는 임상응용, 자체기술 획득
기술산업화	2006~2010	본격적인 산업화, 치료기술개발로 세계시장 진출
기술수출	2011~2020	확립된 기술력을 바탕으로 하여 수출 및 외화 획득

자료: 「보건산업기술동향」, 2000, 봄호

연구팀은 3년여에 걸쳐 개발한 혈관내피세포성장인자를 사용한 허혈성 족부궤양(일명 버거씨병) 치료제(VMDA 3601주)의 정부 승인을 받고 임상시험에 착수하였다. 이 치료법은 혈관을 새로 자라나게 하는 유전자(VEGF165)를 플라스미드에 담고 이를 직접 근육에 주사하여 치료유전자를 원하는 부위에 전달함으로써 족부질환을 앓고 있는 환자의 다리 측면 혈관을 재생시켜 치료하는 것이다. 이로써 우리나라도 이전의 비공식적인 임상시험에서 공개적인 유전자치료제 개발시대로 접어들었다고 볼 수 있다.

또한 코오롱은 미국에 설립한 자회사인 티슈진을 통해 조직성장인자(TGF-β) 계열의 치료유전자를 이용하여 인체의 관절연골과 손상된 인대 등을 재생시킬 수 있는 유전자치료제 티슈진을 세계 최초로 개발하여 미국 특허를 취득한 데 이어 임상시험을 실시중에 있다. 그리고 서울대 김선영 교수와 김종묵 박사는 혈관 신생을 억제하는 안지오스타틴 유전자를 이용한 류머티스 관절염 유전자 치료에 관한 연구결과를 최근 발표하였다.[4)]

이와 더불어 치료제의 효율을 높여줄 벡터 개발에도 연구가 진행되고 있다. 서울대 최진호 교수 팀은 지금까지 유전자치료에서 주로 이용해 온 유기 고분자 벡터보다 효율이 월등히 높은 무기물 벡터를 사용하였고, 에트나진텍은 양이온성 리피드 벡터를 개발하는데 주력하고 있다. 또한 서울대 학내 벤처기업인 미코겐(주)은 콜레스테롤에 오르니틴을 붙여 만든 나노입자(오콜)를 개발하여 대량생산에 성공하였고, 툴젠에서는 유전자조절 스위치를 개발하여 이를 표적지향적 유전자치료제 개발에 응용하려는 시도를 하고 있다. 최근엔 국립암연구센터 분자종양학연구과 김인후 박사 팀이 cre/loxP 시스템과 헬퍼의존성 아데노바이러스를 이용한 새로운 바이러스 벡터를 개발하여 동맥경화를 유발하는 유전자질환을 가진 쥐를 대상으로 한 실험을 통해 아데노바이러스 벡터의 기존 문제점을 해결할 수 있음을 확인한 바 있다. 또한 연세대의대 암연구소의 윤채옥, 김주항 교수 팀도 암세포 살상능력이 현저하게 증가된 아데노바이러스를 개발하여 특허 출원하는 등 각계에서 연구가 활발하게 진행되고 있다.

유전자치료를 연구하는 국내의 주요 바이오 벤처기업으로는 바이로메드를 비롯해 메디코룩스, 벡터코어에이, 웰진, 굿젠 등이 있다. 1999년 서울대 유전공학연구소 김선영 교수가 주축이 된 (주)바이로메드와 영국의 (주)옥스퍼드 바이오메디카는 총자산 5천만달러 규모의 (주)바이로테크를 설립하여 헌터증후군 등의 유전자치료제를 개발 중에 있다. 바이로메드는 상기의 허혈성 족부질환에 대한 국내 첫 유전자치료 임상뿐만 아니라 미국 미네소타대 의대와 제휴하여 전

4) 이외에도 고려대 안암병원 비뇨기과 천준 교수 팀이 전립선 비대증 유전자치료제를 개발하여 2년전 미국에서 특허를 획득하고 미국에서 임상시험을 진행 중에 있으며, 골육종암의 유전자치료에 관한 미국특허를 획득하였다. 또한 국립암센터 김창민 교수는 간암에 대한 유전자치료법을 개발해 학술지에 발표하였고, 연세대 신촌세브란스병원 내분비내과 이현철 교수 팀도 당뇨병 유전자치료제를 개발하여 전임상에서 뛰어난 효과를 보인 바 있다. 즉, 인슐린 유사체(SIA)를 만들 수 있는 유전정보를 아데노바이러스(AAV)에 삽입하여 이 바이러스를 당뇨병에 걸린 실험쥐의 간에 투여하여 당뇨병을 치료하는데 성공한 것으로, 인슐린 의존형(제1형) 당뇨병을 유전자치료법으로 치료할 수 있는 길을 열었다.
생명공학연구원의 김연수 박사는 레트로바이러스를 이용하여 암세포가 새로운 혈관을 뻗어내어 정상세포의 영양분을 빨아먹도록 도와주는 유전자를 억제하는 연구를 진행 중에 있으며, 임동수 박사도 아데노바이러스를 이용하여 면역력을 조절하는 사이토카인의 유전자치료를 연구하고 있다. 성균관대 의대 이제호 교수는 사이모신b-10(thymosin b-10) 유전자를 이용한 난소암 및 형질전환성장인자(TGF)-베타를 이용한 자궁경부암 치료, 박찬영 교수는 인터루킨-12 유전자로 악성흑색종 치료, 김덕경 교수는 혈관내피세포성장인자(VEGF)를 이용한 말초혈관폐색성질환의 치료를 각각 연구하고 있다.

임상시험 중인 헌터증후군에 대한 유전자치료의 임상도 착수할 계획으로 있다. 메디코룩스는 비바이러스성 유전자 운반체를 연구 생산하는 바이오 벤처기업이며, 벡터코어에이는 생명공학연구원 김연수 박사가 이끄는 전문 벤처기업으로서 유전자치료 및 세포치료법을 연구개발하고 있다.[5)]

국내 대기업들도 향후 적극적으로 유전자치료제 사업에 참여할 계획을 가지고 있다. 일례로 제일제당은 미국의 바이오기업인 압지닉스(Abgenix), 진 리서치 액세스(Gene Research Access)사와 공동으로 젠락(GENRAC) 컨소시엄을 구성하여 대장암 및 류마티스 관절염에 대한 유전자치료제를 개발하기로 한 바 있다.

과학기술정책연구원(STEPI)의 조사에 따르면 국내 유전자치료 기술은 선진국에 비해 약 5년의 기술격차를 가지는 것으로 파악되고 있다. <표 6>에 따르면 유전자치료에 관련된 유전자 탐색이나 효율적인 벡터 시스템의 개발, 전임상이나 임상시험 및 관리에 있어서 국내의 기술수준은 선진국의 30%에 불과한 실정이다.

<표 7>과 같이 항암유전자 분야의 경우 최고기술을 보유한 미국의 기술수준을 100으로 보았을 때, 유

〈표 6〉 유전자치료 관련 주요 핵심 기술수준 비교

주요 핵심기술	주요 기술사항 비교	선진국대비 국내 기술수준비교(%)	기술격차 (년)
GMP 수준의 대량생산	유전자치료의 임상시험을 위한 대량생산	10	5
생물학적제제 안전성 검토기술	생체내 안전성 진단 시스템	30	3
벡터 개발	효율적 발현 시스템 개발	30	5
발암유전자 검색	유전자 탐색	30	5
임상시험	임상시험 및 관리	30	5

자료: 「'98 생명 · 의료 기술개발동향」, STEPI 조사자료 98-15.

〈표 7〉 항암유전자 분야의 주요 기술에 대한 기술수준 비교

국 가	주요 기술개발동향	수준비교(최고기술보유국 100기준)
미 국	발암관련 유전자의 탐색 및 효율적인 유전자 전달을 위한 새로운 벡터 시스템의 개발 및 임상적 응용	100
유 럽	발암관련 유전자의 탐색 및 효율적인 유전자 전달을 위한 새로운 벡터 시스템의 개발 및 임상적 응용	80
일 본	치료유전자를 이용한 유전자이입을 통한 치료 전략의 개발	60
한 국	치료유전자를 이용한 유전자이입을 통한 치료 전략의 개발	30

자료: 「'98 생명 · 의료 기술개발동향」, STEPI 조사자료 98-15.

5) 그리고 웰진은 계명대 박종구 교수가 설립한 회사로 유전자치료 및 인간 유전자를 대량으로 분석할 수 있는 안티센스(antisense) 기술을 확보하고 있다. 한편 굿젠은 유전자치료제 관련 제품으로 3세대 리포좀과 EX유전자의 복합체(GG-EX), super p53과의 복합체(GG-Super p53), MVEGF와의 복합체(GG-MVEGF) 등을 생산하여 임상시험 완료 후엔 임상치료용으로 판매할 계획을 가지고 있다.

럽은 80, 일본은 60, 우리나라는 30의 수준을 보이고 있다. 유전자치료에 앞선 기술을 보유하고 있는 미국이나 유럽이 유전자의 탐색이나 새로운 벡터 시스템의 개발 및 최적화, 임상적 응용기술에 주력하는 반면, 일본과 우리나라는 치료유전자를 이용하여 유전자이입을 통한 치료전략을 개발하는 데에 치중하고 있는 실정이다. 국내에서도 유전자치료에 대한 적지 않은 액수의 연구개발 투자를 하고는 있지만 연구성과의 효과적인 관리체계의 미흡으로 중복 연구되는 사례가 많으며, 실용화 기술축적이 미진한 실정이다.

한국인의 경우 민족 고유의 유전정보적 특이성이 있으며, 호발질환 또한 외국과 다르다. 예컨대 백색인종에게는 악성흑색종이나 백혈병 등이 호발되는 암종이라 할 수 있으나 우리나라의 경우는 위암, 폐암, 간암 등이 호발암종이다. 따라서 외국의 유전자치료의 전략을 그대로 답습해서는 곤란하며, 핵심기술의 습득과 함께 종족 특이성과 관련된 자체적인 연구기반의 조성이 절대적으로 필요하다. 한국인 특이 유전자 및 한국인 호발성 질병관련 유전자를 발굴하고 그 기능을 밝혀내서 치료에 응용하는 것이 국내 유전자치료의 경쟁력을 확보하는 지름길이라 보여진다.

V. 결 론

이상에서 유전자치료의 국내외 기술개발 동향을 살펴보았는데, 연구결과를 요약하면 다음과 같다. 최근 휴먼게놈프로젝트의 성공에 의해 기존 의료방식의 한계를 극복하는 유전자치료의 기술개발 및 상업화의 가능성은 더욱 높아지고 있다. 유전자치료의 해외 기술개발 동향을 보면 미국을 중심으로 유럽 등에서 본격적인 연구개발 및 임상시험이 이루어지고 있다. 우리나라의 경우 생명공학기술의 발전에 힘입어 유전자치료에 참여하는 의료기관과 기업들이 증가하고는 있지만 아직도 전반적인 기술축적은 취약한 상태에 놓여 있다.

본 연구는 특정 분야인 유전자치료의 기술개발에만 관심을 집중했기 때문에 연구결과의 일반화에는 많은 제약이 있다. 그러나 이러한 연구의 축적은 국내 생명공학기술 및 산업의 메커니즘을 분석하고 그 발전 방향을 모색하는데 유용할 것이라 사료된다.

참 고 문 헌

과학기술부(2000), 「2000년도 생명공학육성시행계획」.

과학기술정책연구원(1998), 「'98 생명 · 의료 기술개발동향」.

의계신문, 각호.

한국보건산업진흥원, 「보건산업기술동향」, 각호.

한국생명공학연구원, 「생명공학동향」, 각호.

한국생물공학회, 「생물공학뉴스」, 각호

한국생물산업협회, 「바이오인더스트리」각호.

김주한 외(1999), 「생물 · 의학산업의 발전전략」, 산업연구원.

송위진 외(2001), 「선진국 생물산업 혁신체제의 구조변화에 관한 연구」, 과학기술정책연구원.

박정민(2001), "한국 생명공학산업의 기술혁신 패턴에 관한 연구", 「기술혁신학회지」, 제4권 제2호, 한국기술혁신학회.

日經バイオテク(1999), 「日經バイオ年鑑2000」, 日經BP社.

Biotechnology Advances(2001), " Gene Therapy-Therapeutic Approaches and Implications".

Molecular Aspects of Medicine(2001), "The Future of Human Gene Therapy".

Tibtech(2000), "Gene Therapy: The First Decade".

http://www.yakup.com