

# 장기이식용 돼지 복제 생산의 의미와 전망



정희태

강원대학교 동물자원과학대학 수의학과 교수

## 서론

최근 미국 미주리대학과 한 벤처 생명공학회사의 공동 연구팀에 의해 인체에 거부반응을 일으키는 원인유전자를 제거한 장기이식용 복제돼지 4마리가 탄생되었다고 세계적인 과학전문지인 Science지를 통해 발표되었다. 이어서 영국계 또 다른 생명공학회사의 연구팀도 같은 종류의 복제돼지 생산에 성공하였다고 발표하였다. 장기이식용 복제돼지 생산의 성공은 과학발전의 신기원을 수립하는 일대 사건으로 그 동안 생명공학 연구자들이 꿈 꾸어왔던 이종간 장기이식의 초석이 마련된 획기적인 성과이다. 본인을 포함한 한국인 연구자 세 명이 이번 장기이식용 복제돼지의 생산에 함께 참여하여 직접 복제수정란을

만들고, 대리모에 이식하여 거부반응 원인유전자가 제거된 네 마리의 살아있는 복제돼지를 생산해 내었다는 사실에 자부심을 느끼며 연구의 의미와 앞으로의 전망에 관하여 살펴본다.

## 이종간 장기이식 (Xenotransplantation)

이종간 장기이식이란 통상 동물의 장기를 인간에게 이식하는 것을 의미한다. 미국의 최근 통계에 의하면 약 78,000명의 환자가 장기이식이 필요한 상황이나 그 중 22,000명만이 장기를 이식 받았고, 매 16분마다 새로운 환자가 생겨나며, 매일 11명의 환자가 장기를 이식 받지 못해 죽어가고 있다고 한다. 우리나라의 경우도 2001년 말 현재 장기이식 대기자 수가 8,397명

(각막 및 골수이식포함)으로 그 가운데 장기를 이식 받은 환자는 모두 1,947명에 불과했다. 이와 같은 인간 장기의 공급부족을 해소하기 위한 방편으로 다른 동물의 장기를 사용하려는 시도가 지난 20여 년간 이루어져 왔다. 이종간 장기이식에 사용할 동물로 침팬지나 원숭이와 같은 영장류가 유리할 수 있으나, 윤리적인 문제, 번식특성, 전염병에 대한 우려 및 장기의 크기와 생리학적 측면 등을 고려하여 돼지가 대체동물로 선택되고 있다. 그러나 돼지의 장기를 인간에게 이식하는데는 넘어야 할 많은 장애물들이 존재한다. 그 중 가장 문제가 되는 것이 초급성 거부반응(hyperacute rejection) 문제이다. 돼지 세포의 표면에는 알파-1,3-갈락토실 에피토프( $\alpha$ -1,3-galactosyl

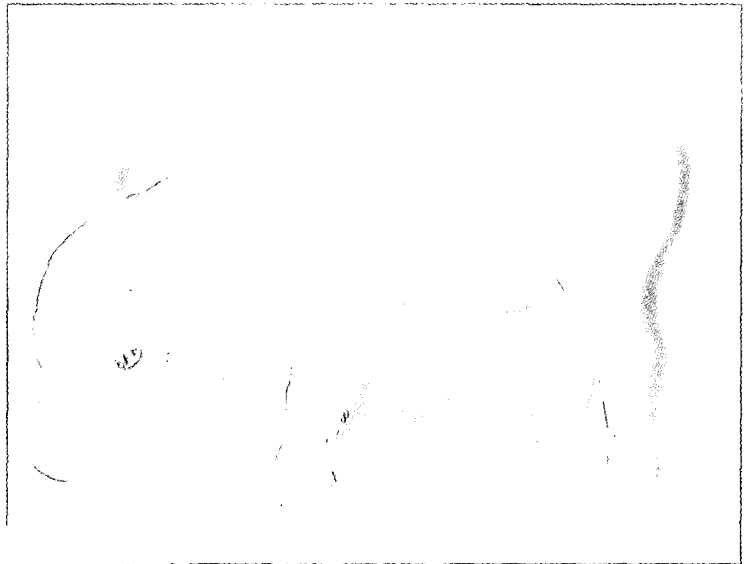
epitopes)가 존재하는데, 인간을 포함한 영장류에는 이당성분 생성에 관여하는 알파-1,3-갈락토실트랜스퍼레이스( $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase) 효소 활성이 상실되어, 이 당 성분에 대한 자연항체를 가지고 있다. 돼지의 장기를 인간에게 이식할 경우 이 항체의 작용에 의해 수분 내지 수 시간 내에 강력한 거부반응이 일어나 이식된 장기가 사멸하게 된다. 따라서 돼지의 장기를 사람에게 이식하기 위해서는 우선 초급성 거부반응을 일으키는  $\alpha$ -1,3-galactosyl transferase 유전자가 제거된 (넉아웃, knockout) 돼지를 만들어내야 한다. 이 유전자가 제거된 넉아웃 돼지는  $\alpha$ -1,3-galactosyl epitopes를 생산하지 못하게 되므로 장기를 사람에게 이식하여도 이당성분에 대한 자연항체가 작용하지 않아 초급성 거부반응을 일으키지 않게 되는 것이다. 물론  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase 유전자가 제거되었다고 해서 모든 거부반응이 다 해결되는 것은 아니며, 급성 또는 사람과 사람간의 장기이식에서와 같은 만성 거부반응은 그대로 남아있게 되어 별도의 유전자조작이나 지속적인 치료가 필요하다.

### 넉아웃(Knockout) 복제 돼지의 생산

체세포 핵이식에 의한 복제동물 생산 기술은 단순히 우수한 유전 능력을 가진 가축의 대량 복제라는 측면을 넘어 그 동안 효율성이 매우 저조했던 형질전환동물의 생산 수단으로 사용할 수 있다. 체세포 핵이식기술에

다. 뿐만 아니라 세포단계에서 유전자를 조작하게 되므로 외래 유전자를 특정 위치에 도입(넉인, knockin)하거나 특정 유전자를 찾아내어 제거(넉아웃, knockout)하는 일이 가능하다.

따라서 체세포 복제기술과 형질전환기술, 그리고 특정유전자의 위치를 정확하게 찾아내는 Gene targeting 기술을 결합



의한 형질전환동물의 생산은 그 효율성도 높을 뿐 아니라 핵이식 전에 이식할 세포에 유전자를 조작하여 형질전환이 확인된 세포만을 사용하게 되므로 태어나는 모든 개체가 100% 형질전환동물로 태어난다는 이점이 있

다면 초급성 거부반응을 일으키는 원인 유전자를 넉아웃 시킨 돼지의 생산도 가능하게 되는 것이다.

최초의 체세포 복제양 "Dolly"가 태어난 이후, 과학자들은 장기이식용 돼지의 생산을 위하여

전력을 기울여 왔다. 그러나 소나 양에서와 달리 돼지의 경우는 체세포 핵이식에 의한 복제가 쉽지 않았다. 돼지 체세포 복제란의 체외발육능이 저조한데다 다태동물인 돼지의 생리적 특성상 임신에 위한 최소한의 난자가 필요한데 이식 가능한 난자를 확보하기가 곤란했다는 점도 복제를 어렵게 했던 원인이었다. 체세포 복제돼지생산에 처음 성공한 것은 2000년 초로 체세포 복제란을 체외에서 배양하는 대신 1-4세포기에 100여 개 내외의 난자를 대리모의 난관에 조기 이식하여 줌으로써 임신에 성공하게 되었다. 체세포복제돼지의 생산은 곧바로 형질전환 복제돼지의 생산으로 이어졌고, 2001년 9-10월에 미국 미주리대 연구팀과 어머니 바이오씨라퓨틱스 연구팀이 공동으로  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase (GGTA1) 유전자가 제거된 장기이식용 닥아웃 복제돼지를 생산하기에 이르렀다. 이후 12월에는 영국계 생명공학회사인 PPL 씨라퓨틱스 연구진에 의해서도 같은 종류의 닥아웃 돼지가 생산되었다. 미주리대학의 경우 총 3000여 개의 복제수정란을 28마리의 대리모 난관에 이식하여 12마리가 임신하였으나 그

중 세 마리만 임신이 유지되어 각각 1-4마리씩 모두 7마리의 새끼돼지를 생산하였다. 그러나 2마리는 출생 직후 사망하고, 한 마리는 출생 17일만에 사망하였으며 현재 4마리만이 건강한 상태로 생존해 있다.

### 거부반응 제거 복제돼지 생산의 의미

돼지의 장기를 사람에게 이식할 경우에 일어나는 초급성 거부반응을 일으키는 원인 유전자를 제거한 닥아웃 복제돼지의 생산은 이종간 장기이식의 새 지평을 여는 출발점이다. 그러나 이번에 태어난 닥아웃 복제돼지들이 바로 장기이식용으로 사용될 수 있는 것은 아니며, 이번 성공은 거부반응을 일으키는 특정 유전자를 제거한 돼지도 태어나서 생존할 수 있다는 가능성과 앞으로 돼지의 장기를 거부반응 없이 인간에게 이식할 수 있는 가능성을 주었다는 점에 그 의미를 찾을 수 있다. 돼지는 부모에게서 물려받은 두 쌍의 GGTA1 유전자를 가지고 있는데 현재로서는 한꺼번에 두 개 이상의 유전자를 주입하거나 제거하는 것이 용이하지 않다.

이번에는 그 중 한쪽만을 제

거한 돼지가 생산된 것이며, 남은 한쪽을 마저 제거하기 위해 태어난 복제돼지의 세포를 채취하여 다른 쪽 유전자를 닥아웃시킨 다음 동일한 방법으로 재복제하거나, 다른 쪽 유전자를 제거한 수컷돼지를 만들어 이번엔 만들어진 암컷돼지와 교배시킴으로써 양쪽 모두가 제거된 2세를 만들어내는 과정이 남아있다. 물론 이 과정은 그리 오래 걸리지는 않을 것이다. 향후 1-2년 내에 양쪽 유전자가 모두 제거된 닥아웃 복제돼지가 대량으로 생산되면 본격적으로 임상 실험에 응용될 것으로 기대된다. 현재도 이미 고혈압에 의한 반신 마비증 환자나 파킨슨씨병에 걸린 환자의 뇌에 돼지의 신경세포를 이식하여 치료하는 임상적 실험이 이루어지고 있는데 앞으로 거부반응을 제거한 돼지가 생산된다면 지금보다 더 확실하게, 더 빨리 이종간 장기이식에 의한 장기부전 치료가 이루어질 것으로 보인다.

### 향후 과제와 문제점

앞에서도 지적했듯이 초급성 거부반응을 일으키는 원인 유전자가 제거되었다고 해서 이종간 장기이식의 모든 장애물이 해결

되는 것은 아니며, 그 외의 급성 및 만성 거부반응을 일으키는 원인에 대한 해결책도 찾아야 한다. 그 중 하나가 혈관 표면에 위치하는 항응고인자의 결손에 의해 혈액이 응고되어 혈관이 막혀 거부반응을 일으키게 될 위험성이다. 이러한 위험성을 예방하기 위한 방법으로 장기이식 후 필요할 경우에 항응고인자를 재생산 할 수 있게 하는 새로운 유전자를 도입하는 방법이 시도될 수 있다. 두 번째는 감염 부위에 백혈구의 부착과 여과를 담당하는 VCAM이라 부르는 분자가 과대 생산되어 제 기능을 못하는 문제로 이것 역시 새로운 유전자도입 방법에 의해 해

결할 수 있을 것이다. 마지막으로 만성 거부반응은 사람과 사람간의 장기이식에서도 나타나는 문제로 지속적인 약물치료로 극복될 수 있는 것이나 근본적인 해결책을 찾을 필요가 있을 것이다.

한편, 장기이식시 나타나는 거부반응 문제를 해결했다고 하더라도 돼지 고유의 레트로바이러스(Retrovirus)가 사람에게 전염되는 문제는 여전히 문제점으로 남는다. 돼지 레트로바이러스는 사람의 유전체에 기여하여 상주할 위험성이 있는데, 실제로 돼지 레트로바이러스가 사람세포와 쥐에 감염된다는 사실이 실험적으로 입증되기도 하였

다. 돼지의 레트로바이러스가 당장 나쁜 영향을 주지는 않는다고 하더라도 장기적으로 어떤 영향을 미치게 될지는 미지수다. 1918년에 유행했던 돼지독감 바이러스의 변종과 최근에 동남아에서 문제가 되었던 니파 바이러스는 모두 돼지에게서 매개되어 사람에게 질병을 유발시킨 것으로 알려져 있다. 따라서 앞으로의 과제는 거부반응을 일으키는 원인을 완벽하게 제거하는 일과 함께 돼지 레트로바이러스의 감염을 극소화하고 바이러스 감염으로 인해 나타날 수 있는 질병을 예방할 수 있는 방안을 찾는 데 초점이 맞추어져야 할 것이다.