

‘사람과 약물대사 메커니즘이 같은 실험쥐’ 개발

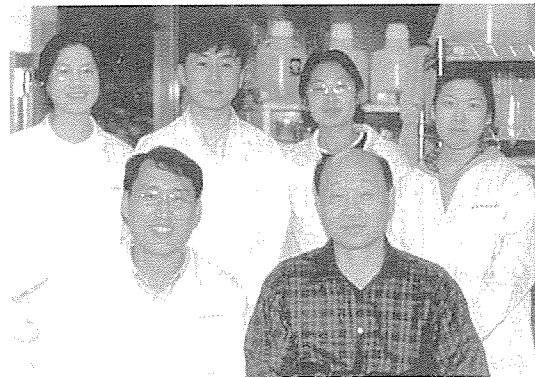
치매질환 백신·신약개발 길 터

인간화 실험쥐는 종전의 고품량의 약물 및 독성물질을 투여해서
치사율이나 조직의 병변을 검정하는 기술에서
동물과 다른 사람의 약물대사효소를 코딩하는 유전자를 이식함으로써
약물 및 독성의 안정성 및 유효성을 사람에게 근접한 결과를 얻을 수 있다.

오늘날 의학용어에서 ‘치매’란 두뇌 기능 부전에서 오는 증후들을 의미한다. 이러한 뇌기능 부전과 임상적 치매증후를 일으키는 질병들은 실제로 1백여가지가 넘는다. 치매는 기억력, 사고력, 그리고 판단력의 진행성 저하를 가져오며, 최근의 일이나 익숙한 과제들을 잊어버리게 한다. 이러한 병의 진행은 개인과 환경에 따라 각기 다르며, 뇌기능 부전은 결국 성격과 행동의 변화를 가져오고, 치매환자 스스로 자신을 돌볼 수 없는 지경에 이르게 된다. 현재 치매 치료와 관련된 연구 결과는 많다. 또한 확실한 치료 방법의 개발은 아직 멀다. 그러나 치료 방법의 축진을 위한, 인체에 흡사한 치매쥐가 식품의약품안전청 국립독성연구소의 실험동물자원실의 김용규 박사팀에 의해 개발돼 화제가 됐다.

융합유전자 수정란에 이식

식품의약품안전청 국립독성연구소의 실험동물자원실은 1959년 처음 국립보건원에 실험용 동물을 생산·유지·관리하기 위해서 설치되었으며 1996년에 식품의약품안전청이 설립됨에 따라 산하연구기관인 국립독성연구소의 소속



식품의약품안전청 실험동물자원실 김용규박사(앞줄 오른쪽)팀 연구원들

으로 오늘에 이르게 되었다.

실험동물자원실의 핵심과제 중 하나는 인체에 흡사한 모델동물을 개발하는 것이다. 모델동물 개발에는 주로 독성 및 약물평가를 위한 인간화 실험쥐를 개발하는데 있으며 또 하나는 치매쥐를 개발하여 치료제 개발을 촉진하고자 하는 데 있다. 최근에 개발한 ‘사람과 약물대사 메커니즘이 같은 실험쥐’는 이러한 목적에 부합되는 성과라고 할 수 있다. 현재 치매의 원인으로 가장 유력하게 지적되는 것은 APP(Amyloid Precursor Protein)라는 단백질이 효소에 의해 전달되어 생성되는 amyloid β -42라는 작은 분자의 독성이다. 이 단백질이 뇌에 생성

되어 기억 및 인식을 담당하는 뉴런의 DNA에 손상을 입혀 치매가 발생한다는 것이다. 지금까지 치매의 치료방법을 개발하기 위한 치매실험쥐를 만들려고 국내외에서 시도해왔으나 행동결손이 나타나면 amyloid β -42의 축적이 일어나지 않던가 반대로 amyloid β -42의 축적이 관찰되면 행동결손을 볼 수 없던가 하는 불완전한 결과가 나오곤 했다.

현재 미국에서 개발되어 이용하고 있는 Tg2576이나 런던형 마우스는 행동결손이나 amyloid β -42의 축적을 관찰할 수 있었다. 그러나 이 마우스들도 행동결손이나 amyloid 축적 이외의 치매환자가 갖고 있는 병리현상이 나타나지 않아 불완전한 치매실험쥐로서 이용될 수밖에 없었다. 김용규박사팀은 인간치매의

변이유전자 PS2를 뇌에만 특이적으로 발현시키기 위해 이를 NSE(neuron-specific enolase) 유전자의 프로모터에 결합시켜 융합유전자를 만든 다음 이를 마우스 수정란에 이식시킴으로써 기존의 연구성과들을 보완한 치매실험쥐 개발에 성공하였다. 이 실험쥐는 수중미로검사에서 행동결손을 나타냈으며 뇌에 특이적으로 amyloid β -42의 축적이 관찰되었을 뿐만 아니라 치매 환자에서 볼 수 있는 Caspase-3 및 Cox-2 단백질의 변화도 인정되었다.

치매실험쥐는 앞으로 노인연구가 급속히 팽창하여 치매환자수도 급속히 증가할 것으로 예측하고 있어 김박사팀은 이 치매실험쥐를 사용하여 치매

질환의 발병기구의 해석 뿐만 아니라 백신 및 신약개발에도 박차를 가하게 될 것으로 기대하고 있다.

치료·독성평가 예측가능

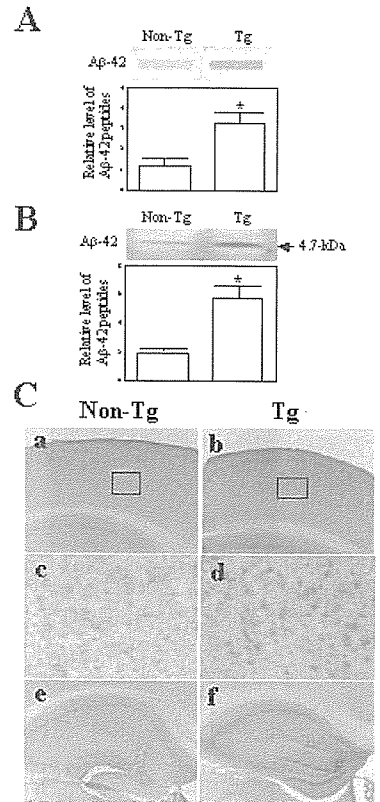
한편 '사람과 약물대사 메커니즘이 같은 실험쥐'는 독성 및 치료제의 평가방법에 사용된다. 지금까지의 독성 및 치료제의 평가방법은 실험동물에 독성 및 약물을 다량으로 투여하여 치사율과 조직의 변이 등을 관찰하는 것에 의존하여 왔다. 그러나 투여된 독성물질이나 약물의 흡수, 분포, 대사 그리고 배설이 동물과 사람 사이에 서로 다르며 또한 이들 외래성 화합물에 의한 유도성도 서로 다를 뿐만 아니라 CYP 유전자 구조나 활성의 차이가 크게 나타나는 등 많은 문제점이 지적되어 왔다. 따라서, 실험동물 실험결과는 사람의 실제노출과는 거리가 멀어 시판된 치료제가 1년 내에 수거되기도 하였다.

CYP유전자는 체내 흡수된 각종 화학물질을 해독해 체외로 배출하는 약물대사과정에서 핵심적인 역할을 하는 인간 유전자. 즉, 사람의 약물대사효소 유전자를 말한다. 김박사팀은 사람 CYP 1B1 유전자를 Tet 프로모터에 결합시킨 융합유전자를 마우스의 수정란에 이식한 후 얻은 모델동물의 간 마이크로솜을 추출하여 사람 CYP 1B1의 발현여부를 확인하였다. 결과에 의하면 모델동물의 간에서는 사람 CYP 유전자의 mRNA 및 단백질이 발현되었으며 또한 추출한 CYP효소와 외래성 화합물을 기질로 하여 사람 CYP 효소의 활성을 관찰하였는데 사람 CYP 유전자의 발현이 이식하지 않

은 동물보다 훨씬 증가했음을 확인하였다. 김박사팀은 이러한 모델동물의 간으로부터 사람 CYP 효소 활성의 증가는 앞으로 독성물질이나 치료제의 과소 또는 과대 평가를 막을 수 있을 뿐만 아니라 사람에게 가장 근접한 결과를 얻어 치료 및 독성평가를 정량적으로 예측이 가능하여 획기적인 모델이 될 것으로 믿고 있다. 특히 김박사팀은 'Tg 및 사람 CYP유전자가 동시에 발현하는 인간화 한 동물에서 외래성 화합물과의 반응'이란 논문으로 생물학 적산화 관련분야의 전문지인 ABB 잡지에 등재되었고 이 잡지의 표지에도 실렸다 (ABB 395, 32-40, 2001).

유전자 조작기술의 종합

김박사팀은 기존 연구에 비해 이번 연구 결과를 이렇게 평가했다. 독성 및 약효평가를 위한 인간화 실험쥐에 있어서는 종전의 고함량의 약물 및 독성물질을 투여해서 치사율이나 조직의 병변을 검정하는 기술에서 동물과 다른 사람의 약물대사효소를 코딩하는 유전자를 이식함으로써 약물 및 독성의 안정성 및 유효성을 사람에게 근접한 결과를 얻을 수 있다는 점을 지적했다. 한편 치매실험쥐는 현재 미국에서 개발·이용되고 있는 Tg2576 치매쥐보다 더 치매환자와 비슷한 증상을 갖고 있다는 점을 꼽았다. 또한 독성 및 약물평가에 있어서 새로운 모델을 국내 외적으로 처음으로 제시하였다는 점이며, 이번 개발한 실험쥐가 치매환자와 가장 비슷한 증상을 갖는 치매쥐를 국내에서 처음으로 개발하였다는 점은 물론 국제적으로도 가장 치매환자와 비슷한 치매쥐라는 점이다. 김용규박



PS2 변이 유전자가 이식된 치매쥐(Tg)의 뇌에서 치매의 원인물질인 amyloid β -42 라는 작은 독성단백분자의 유도를 Dot blot(A)과 Western blot(B) 그리고 Immunostaining 방법으로 증명하였다. 보통쥐(non-Tg) 뇌의 cortex(a and c)와 hippocampus(e)보다 치매쥐(Tg)의 cortex(b and d)와 hippocampus(f)에서 더 강하게 염색되었다.

사는 "이번 연구에는 유전자조작 및 이식기술 그리고 발생공학기술의 종합"이라며 평가를 정리했다. 앞으로 김박사팀은 독성 및 약물 뿐만 아니라 환경호르몬의 평가를 위한 실험동물을 개발 중에 있다. 또한 치매쥐를 이용해서 치료제의 적용 뿐만 아니라 환자의 혈액을 채취해서 어느 정도 치매가 진전되었는지의 지표개발을 목표로 하고 있다. 인간의 장수와 건강을 향한 꿈과 맞닿아 있는 의약품 개발에 촉진제가 되어줄 실험쥐 개발이 더욱 큰 성과를 이루길 기대해 본다. ㉞

이 철<본지 객원기자>