생명공학과 섬유 소재 - 유전자 치료와 고분자

허강무, 박재형, 권익찬
한국과학기술연구원 의과학연구센터

1. 생명공학 기술의 발달

2001년 NIH 인간게놈 프로젝트 컨소시엄(HGP)과 셀레라지노믹스사(Celera Genomics)가 주도한 인간유전체의 염기서열 초안 발표는 바이오 산업의 새로운 지표를 제시하고 있다. 따라서 바이오 산업은 인간 유전체를 포함한 생물체 유전자의 염기서열을 바탕으로 한 포스트 지노믹스 시대에 직면하고 있으며, 이에 대한 연구방식도 대규모, 고속화 및 자동화의 특징을 나타내게 되었다. 이제 바이오 산업의 새로운 목표는 포스트 지놈시대의 기반이 되는 주요기술인 지노믹스(Genomics), 프로테오믹스(Proteomics), 및 생물정보학(Bioinformatics)을 이용하여 신 의약의 창출, 새로운 진단 및 치료법을 개발하여 인류의 삶의 질을 향상시키고 식량과 환경문제를 해결해 나아가는 방향으로 재 설정되고 있다.

지노믹스는 유전자(DNA)의 구조, 발현 및 변형을 연구하는 학문으로 주로 microarray를 이용한 바이오칩, 유전자의 변형을 탐지하는 SNP(single nucleotide polymorphism)의 고속탐색 등 질병을 유전자 레벨에서 고속으로 탐색하는 진단분야에 응용되고 있다. 프로테오믹스는 지놈이 만든 모든 단백체(proteome)를 대상으로 이를 대량 고속으로 분석하여 이를 유전자의 구조 및 발현과 연계함으로서 질병의 치료에 유용한 바이오 신약을 개발하는 분야에 응용되고 있다. 생물정보학은 유전체와 단백체 연구를 지원하는 data mining의 기술로 각종 유전체 정보, 단백체 정보, 이미지 분석, 알고리즘 개발, 생체물질의 3차원 구조 분석 등 바이오 기술의 광범위한 기반 기술을 제공하고 있다.

바이오 산업은 IT 혁명 이후에 세계경제를 선도할 대표적인 핵심 전략 산업으로 급속히 부상하고 있으며, 이에 따라 세계 각국에서는 바이오 산업을 무한한 국제경쟁구도 하에서 국가경쟁력을 좌우할 중요한 전략산업으로 인식하고 집중적인 투자를 하고 있으며, 21세기 미래성장산업으로의 발전이 가속화되고 있다. 바이오 산업은 인간을 비롯한 생명체의 생물정보를 기반으로 하고 생명 및 건강, 삶의 질 향상과 직결된 산업이라는 관점에서 무한대의 성장 가능성을 가지고 있다. 바이오산업은 2000년 약 480억, 2001년 600억 달러규모의 세계시장을 차지한 것으로 추정되며, 2010년 2,100억 달러의 규모로 예상되어, 2010년에는 2000년 반도체 산업 시장 규모보다 커질 것으로 예상하고 있다.

바이오산업은 생물체가 가지는 유전, 번식, 성장, 자기제어 및 물질대사 등의 기능과 정보를 생명공학기술을 이용하여 인류에게 필요한 유용물질과 서비스로 재가공·생산하는 고부가가치 산업이다. 생명공학기술은 전통적인 발효, 육종기술 뿐만 아니라 유전자 재조합기술, 세포융합 및 최근 각광받고 있는 바이오칩에 이르기까지 생물체를 대상으로 하고 있으며, 특히 DNA 구조 규명과 유전자 재조합 기술의 개발은 바이오산업의 획기적 발전의 촉매가

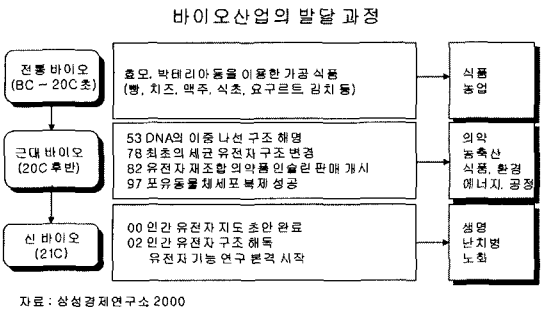


Figure 1. 바이오산업의 발달과정.

되었다. 따라서 바이오산업은 생명공학기술을 기반으로 인류의 보건, 식량, 환경 등의 문제를 해결하고자 하는 응용분야로서 그 범위는 생물의약, 생물화학, 농업, 식품, 환경, 에너지, 해양 등이고 그 응용 분야는 생명공학기술의 빠른 발전속도, 응용분야의 다양성 및 이종기술과의 융합 가능성 등의 특징에 따라 더욱 확대될 전망이다.

생명공학기술은 발효 및 육종기술을 바탕으로 포도주, 빵 등을 만드는 전통적 생명공학기술과 유전자 재조합 기술, 세포융합기술 등 현대적 생명공학기술로 구분될 수 있다(*Figure* 1). 1970년대 후반 유전자 재조합 기술과 세포융합기술의 발달로 바이오산업의 현대적 기반이 확립되었고, 재조합 단백질의 등장과 함께 본격적으로 발달하기 시작하였으며 1980년대를 지나면서 인슐린, 성장호르몬, erythropoietin 등의 많은 재조합 바이오 의약품들이 개발되었다. 1990년 시작된 인간지놈프로젝트의 영향으로 유전자 정보해석 분야의 경쟁이 더욱 치열해졌으며, 최근의 추세는 분석기기 및 컴퓨터 정보기술의 발달 등으로 대표되는 IT와 BT의 융합기술이 각광받고 있다. 융합분야의 급속한 대두는 생물정보학, 지노믹스, 프로테오믹스, 바이오칩 등과 같은 새로운 연구분야를 탄생시켰으며, 2000년대에 들어서는 유전자 구조연구를 바탕으로 유전자의 기능을 규명하는 기능 유전체학과 개인간 유전자 정보 비교를 통해 생체내 기능차이를 규명하는 비교 유전체학에 대한 연구가 활발할 것으로 예상된다. 따라서 이후 연구의 중심이 유전자의 다기능성 규명과 유전자 발현, 즉 단백질에 대한 연구로 옮겨 갈 것임을 시사하고 있다. 이러한 연구결과의 최대의 수혜자는 제약기업이며 이를 바탕으로 바이오 신의약품, 맞춤의약, 암, AIDS와 같은 난치병의 정복, 유전자 치료를 통한 유전적 난치병의 정복 등 지금과는 차원이 다른 새로운 산업으로의 도약이 예상된다.

최근의 유전공학을 비롯한 생명공학분야의 전반적인 기술과 지식의 급격한 발달에 따라 인간의 질병에 대한 치료도 그 원인에 관한 이해를 바탕으로 한 근본적인 치료법으로 변화하고 있다. 또한 앞으로 인간의 유전자와 질병과의 관계도 점점 명확해질 것으로 기대된다. 비정상적인 혹은 손상된 유전자들의 작용으로 생기는 암이나 유전질환, 고혈압, 당뇨병, 치매, 그리고 각종 정신질환 등의 원인 유전자나 이러한 질병에 취약성을 나타내는 소인 유전자 등을 찾아내어 각종 난치병들이 발생하는 발병기전을 해명함으로써 대상이 되는 질병에 대한 치료법과 예방법의 개발을 크게 촉진시킬 수 있을 것이다. 더불어 난치병의 진단과 치료를 위한 신약개발의 중요한 과정인 치료용 유전자의 발굴도 그 노력과 연구에 활기를 띨 것으로 기대된다.

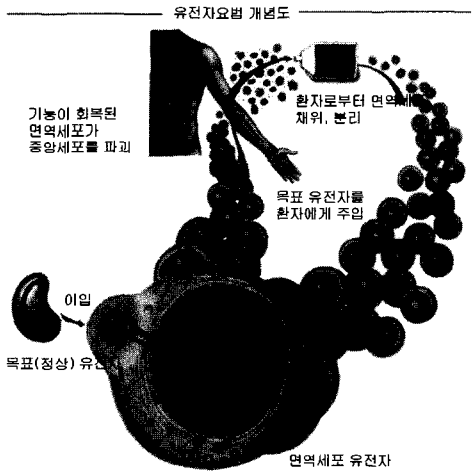


Figure 2. 유전자 치료의 개념도.

2. 유전자 치료의 정의

유전자 치료란 치료용 유전자 또는 정상 유전자를 이용하여 환자의 비정상적인 유전자에 기인한 질병을 치료하기 위하여, 필수 단백질(성장인자, 암전이 억제단백질, 효소 등)의 생성을 유도하거나 또는 불필요한 단백질의 생성을 억제하는 의료행위를 말한다. FDA는 이와 같은 유전자치료에 대해 치료를 위한 목적으로 유전자를 조작하거나 살아있는 세포의 생물학적인 성질을 변화시키는 것이라고 정의하였다(*Figure* 2).

유전자 치료의 방법은 크게 세가지 종류로 분류할 수 있다. 첫째, 결함유전자를 정확하게 제거하고 그 곳에 정상인 유전자를 이입하는 유전자 대체 방법(gene replacement). 둘째, 결함유전자의 염기서열을 고쳐주는 유전자 교정 방법(gene correction). 셋째, 필요한 유전자를 표적 세포에 주입하는 유전자 첨가 방법(gene addition).

초기의 유전자치료에 대한 연구는 주로 결손된 유전자를 전달해 주는 것에 초점이 맞추어 졌지만 현재는 보다 넓은 영역의 질병에 유전자 전달 기술을 적용하는 것이다. 유전자 전달기술은 현재 다음과 같은 곳에 이용되어 진다. 첫째, 결손된 혹은 결함이 있는 유전자들을 대체한다. 둘째, 암세포의 파괴를 촉진하거나 암세포를 정상세포로 되돌려 놓는 유전자들을 운반한다. 셋째, 백신의 한 형태로서 바이러스나 박테리아의 유전자들을 운반한다. 넷째, 새로운 조직의 성장을 향상시키거나 손상된 조직의 재생을 촉진시키는 유전자들을 전달한다.

치료용 유전자들은 다양한 방법으로 표적 세포들로 전달될 수 있고 전달방식은 크게 ex vivo형과 in vivo형으로 나눌 수 있다. ex vivo형 유전자전달은 환자로부터 분리된 세포에 체외에서 외래의 유전자를 도입한 다음 다시 환자의 체내로 되돌려 보내는 방법으로 유전자 전달 효율이 높으며 발현시간이 지속적이다. 이 방법은 원하는 세포에 유전자를 넣는 것이 간단하고 유전자가 잘 들어갔는지 확인하기 쉽다는 장점이 있어 초기의 유전자치료 연구에서 비교적 많이 연구되었다. 1990년 NIH에서 ADA 결핍증 환자에 대하여 실시한 세계 최초의 유전자 치료도 이 방법으로 실시되었다. in vivo형 유전자 전달은 바이러스성 혹은 비바이러스성 벡터를 이용하여 유전자를 체내로 직접 도입하는 방법으로, 전달효율이 떨어지며 또한 유전자 발현이 일시적이다. 그러나 새로운 벡터의 개발로 표적화 기능과 안전성을 바탕으로 최근에 연구가 활발히 진행되어지고 있다.

질병에 대한 치료 유전자가 밝혀졌더라 하더라도 환자의 목적부위에 이러한 치료용 유전자를 전달시켜줄 수 있는 적절한 전달체 및 방법의 개발이 없이는 유전자 전달에 의한 치료는 사실상 불가능하다. 따라서 안전하고 전달 효능이 뛰어난 전달체 및 프로토콜의 개발은 유전자 치료의 매우 중요한 연구과제가 아닐 수 없다. 유전자를 세포 내로 전달하기 위한 기술은 지난 20년간 비약적으로 발전했다. 초기단계에는 전달체 없이 naked DNA만을 투여하였다. 이 방법은 현재까지도 널리 이용되어 plasmid 자체를 개량하는 벡터 설계 연구가 계속되고 있다. 그러나 naked DNA는 그 자체의 형질주입 효율이 낮기 때문에, 유전자를 세포핵 내부로 효율적으로 전달시키기 위해 유전자와 복합체를 형성하는 전달체(gene carrier)를 개발하기 시작했다.

유전자 전달체는 독성이 낮거나 없어야 하며, 유전자를 선택적이고 효과적으로 원하는 세포에 전달할 수 있어야 한다. 이러한 유전자 전달체는 크게 바이러스성과 비바이러스성으로 나눌 수 있다. 레트로 바이러스(RV), 아데노 바이러스(AV), 아데노 바이러스와의 복합체(AAV)들로 구성되는 바이러스성 유전자 전달체는 발현율 및 지속성 면에서 매우 우수하나 면역반응에 의한 안전성이 문제점으로 지적되고 있다. 하나의 예로서 1999년에 펜실베니아 대학에서 아데노 바이러스를 이용한 유전자 치료를 하던 중에 18세의 소년이 죽는 사고가 발생하여 미국 식품안전청과 국립보건원에서는 아데노 바이러

Table 1. 바이러스성 벡터와 비바이러스성 벡터의 성질 비교

벡 터	단 점	장 점
아데노바이러스	ex vivo와 in vivo에서 매우 높은 형질주입 효능 분할 및 비분할 세포들을 감염 축적된 임상 기술 효과적인 retargeted transfection	강한 면역 반응으로 반복 투여 불가능 7.5 kb의 제한된 봉입크기 저장, 제조, 품질관리의 어려움 짧은 발현 기간
레트로바이러스	어느정도의 지속적인 발현 가능 ex vivo에서 높은 형질주입 효율 ex vivo에서 실제적인 임상 경험 낮은 면역원성	in vivo에서의 낮은 형질주입 효율 8 kb로 제한된 봉입크기 분할하는 세포만을 감염 삽입 돌연변이에 대한 안정성우려 제조, 저장, 품질관리의 어려움
렌티바이러스	분할 및 비분할 세포 모두 감염 haematopoietic stem cell를 감염	immunodeficiency virus origins에 대한 안정성우려 제조, 저장, 품질관리의 어려움 임상경험이 전무
아데노 조합 바이러스	in vivo에서 다양한 세포들을 효과적으로 감염 가능 in vivo에서 매우 지속적인 발현 낮은 면역원성	4.5 kb의 제한된 봉입크기 제조, 품질관리가 매우 어려움 임상경험이 거의 없음 삽입 돌연변이에 대한 안정성우려 반복투여의 어려움
Naked DNA	제조, 저장, 품질관리가 간단하고 저비용을 요함 critical limb ischaemia에서 임상효능입증 안정성이 매우 우수	대부분의 조직에서 발현기간이 매우 짧음 ex vivo와 in vivo에서 저효율적인 형질주입 retargeting이 어려움
리포좀	상대적으로 간단한 제조, 저장, 품질관리 ex vivo에서 효과적인 형질주입 낮은 면역원성 안정성	in vivo에서 형질주입 효능이 낮음 매우 짧은 발현기간 임상경험 적음 retargeting의 어려움
양이온성 고분자	상대적으로 간단한 제조, 저장, 품질관리 ex vivo에서 효과적인 형질주입 낮은 면역원성 안정성 retargeted transfection이 입증	in vivo에서 형질주입 효능이 낮음 매우 짧은 발현기간 임상경험 없음

스를 이용한 모든 유전자 치료 임상실험을 중단시켰다. 이러한 사고를 계기로 안전한 유전자 전달체에 대한 관심이 점점 증가하면서 비바이러스성 유전자 전달체에 대한 연구가 최근 많은 각광을 받고 있다.

비바이러스성 유전자 전달체는 주로 양이온성 지질 또는 고분자로 이루어지며, 이들은 음이온성인 DNA와 이온결합에 의해 복합체를 형성하여 세포 내로 전달된다. 양이온성 리포좀 등의 비바이러스성 전달체는 바이러스성 전달체에 반하여 생분해성, 낮은 독성, 비면역원성, 그리고 사용상의 간편함 등 장점을 가지고 있어 관심의 대상이 되고 있으나 바이러스성 전달체에 비하여 유전자의 전달 효율이 크게 떨어지는 것이 가장 큰 단점으로 지적되고 있다.

유전자 치료법이란 DNA 재조합 방법을 이용하여 새로운 유전자 또는 유전물질을 환자의 세포 안으로 주입시켜 유전자 결함을 교정시키거나 세포에 새로운 기능을 추가시키는 것으로 결국 인체 세포의 유전적 변형을 통해 암, 감염성 질병, 그리고 자가면역질환과 같은 모든 유전적 결함을 예방하거나 치료가 가능하다. 또한 최근에는 이와 같은 유전자 치료법의 개념이 확장하여 자손에게 전달되는 선천

Table 2. 유전자 표적화를 위해 사용되는 리간드의 종류

양이온성 고분자	표적 세포	리간드
PLL	Hepatocytes	Asialoorosomucoid
	Hepatocytes	Lactose, galactose
	Hepatocytes	Insulin based ligand
	Macrophages	Mannose
	Liver SE cells	Hyaluronic acid
	Lung epithelial cells	Fab fragments of IgG
	Lung epithelial cells	Antibody
	Cancer cells	B4G7 antibody
	(Smooth muscle cells)	Low density lipoprotein
	Various cell types	Transferrin
	Various cell types	Multiantennary galactose derivatives
	Various cell types	Insulin based ligand
PEI	Hepatocytes	Galactose
Trimethyl-chitosan	Hepatocytes	Galactose

성 유전병 뿐만 아니라 HIV 감염에 의한 AIDS와 같은 후천성 질병의 치료에도 적용될 수 있다. 그러나 비록 유전자 치료법이 많은 난치병 또는 불치병의 치료에 장래성이 있어 보이긴 하지만, 앞으로 극복해야 할 기술적 난제들이 산적해 있다. 유전자치료 연구자들은 여전히 이미 십년 전에 존재했던 다음과 같은 고전적인 문제들에 직면해 있다. 첫째, 전달체 디자인의 완성도와 특정 부위로의 전달. 둘째, 표적 부위로 전달된 후 유전자 발현의 제어와 지속성. 셋째, 전달체나 외래 유전자에 대한 면역 거부반응의 제거. 넷째, 표적 부위들의 identifications. 다섯째, 질병의 이질성(heterogeneity). 이러한 수많은 장애물들을 극복해야 하는 것이 유전자 관련 제품들에 대한 개발 속도가 더디게 되는 주요 원인이며 동시에 지속적인 유전자 전달 시스템의 개선을 필요로 한다. 현재 과학자들의 계속되는 연구와 임상개발의 결과 보다 안전하고 효능이 좋은 유전자치료 제제 들이 점차 개발되고 있고 몇몇 제제는 이미 임상단계에 와있어 머지않아 생명을 위협하는 심각한 질병에 대한 치료가 가능할 것으로 기대된다.

3. 유전자 전달시스템의 기술개발 동향

안전하고 효능이 좋은 유전자 전달 시스템의 개발은 21세기의 가장 중요한 기술적 목표 중의 하나이다. 이러한 유전자 전달 시스템을 개발하기 위한 접근은 외래의 유전자를 표적 세포에 전달해 주는 전달체 즉 벡터의 역할이 중요한데 이러한 벡터의 종류는 크게 바이러스성(세균성) 벡터와 비바이러스(비세균성) 벡터로 나뉘어 지며 전세계적으로 다양한 벡터들이 개발되고 있고 유전자 전달 시스템으로 시험되고 있다(*Table* 1). 각각의 벡터들의 종류에 따른 특성과 관련된 국내외 기술동향을 정리해 보면 다음과 같다.

3.1. 바이러스성 벡터(viral vector)를 이용한 유전자 전달 시스템

바이러스성 전달체는 공통적으로 복제능력을 제거한 바이러스를 이용하며 viral coding sequence의 일부 혹은 전부가 치료용 유전자로 치환되어 있다. 바이러스성(세균성) 유전자 전달 벡터들은 감염세포에 대한 형질주입의 효율이 매우 높아 유전자 치료의 초기에 주로 연구가 되었고, 지금까지 진행된 유전자 전달에 관한 연구의 85%가 여기에 해당한다. 하지만 이러한 바이러스는 치명적인 몇몇 단점들도 나타내고 있다. 예를 들면, 많은 환자들이 사용할 수 있을 정도의 대량 생산이 불가능하고, 독성문제, 면역반응, 또는 바이러스가 잠재적으로 가

Table 3. 대표적인 유전자 전달 관련 회사와 진행중인 연구개발 내용

회사명	전달방법	대상질병
Transkaryotic Therapies, Inc.	non-viral ex vivo electroporation	Hemophilia, Diabetes, hypercholesterolemia and lysosomal strorage disorders
Targeted Genetics Co.	adeno virus	Beta interferon-Glioma(phase I)
	adeno-associated virus(AAV)	cyctic fibrosis(phase II), hemophilia, AIDS vaccine, Rheumatoid arthritis
	non-viral(lipid)	Head and neck cancer(phase II), ovarian cancer(phase I), metastatic cancer
Cell Genesys, Inc.	AAV	cancer vaccine(phaseII), oncolytic virus therapies,
	lentivirus	antiangiogenesis, hemophilia
Valentis, Inc.	polymer and lipid	intratumor gene therapy(phase II) restenosis
GenStar Therapeutics Co.	adenovirus	hemophilia A (phase I), cancer, HIV/AIDS
	Lenti-HIV	immune enhancement therapy
Transgene S.A.	adenovirus	
	vaccinia virus	muscular dystrophy
		antigen-specific therapy
Genetronics Biomedical Co.	electroporation	head and neck cancer (phase I/II)
		gene therapy for solid tumors
Introgen Therapeutics, Inc.	adenovirus	p53 gene therapy(phase I, II, III)
	non-viral vector	
GenVec, Inc.	adenovirus	pancreatic cancer(phase IIb)
Collateral Therapeutics, Inc.	adenovirus	myocardial ischemia(phase2b/3), peripheral vascular disease(phase 1/2), ischemic heart disease
Immune Response Co.	targeted non-viral delivery	chronic viral hepatitis and hemophilia
Vical Incorporated	Naked DNA or Lipid	Cancer, allogenic therapeutic vaccine(phase III)
Avigen Inc.	AAV	inherited and acquired diseases
Copernicus Therapeutics, Inc.	polycationic peptides, targeting	cancer therapy, vaccination (cystic fibrosis, hemophilia, others)
Onyx Pharmaceuticals, Inc.	adenovirus	head and neck cancer(phase III)
Medigene	herpes simplex virus and AAV	brain tumor(phase II), liver metastasis (phase I), CIN (HPV-infection), malignant melanoma (phase I)

지고 있는 복제의 가능성 등이다.

바이러스성 벡터를 이용한 유전자 전달 시스템의 메카니즘은 첫째, 치료용 유전자를 벡터로 삽입. 둘째, 벡터와 세포의 상호작용. 셋째, 유전자의 세포핵으로의 진입 및 이동. 넷째, 유전자로부터 mRNA의 transcription. 다섯째, mRNA의 단백질로의 translation. 여섯째, 단백질의 분비 및 cytoplasmic expression의 순서이다(*Figure* 3). 현재 유전자 전달 벡터로 이용되고 있는 바이러스는 레트로바이러스 (retrovirus), 아데노바이러스 (adenovirus), 아데노 조합 바이러스 (adeno-associated virus), 렌티바이러스 (lentivirus), 허피스 심플렉스 바이러스 (herpes simplex virus), 벡시나 바이러스 (vaccina virus) 등이 있다.

3.2. 비바이러스성(non-viral) 유전자 전달 시스템

바이러스성 전달 벡터의 단점을 보완하기 위해 비바이러스성 전달 벡터의 개발이 현재 활발히 진행되고 있다. 비바이러스성 유전자 전달 시스템은 바이러스성 유전자 전달에서 공통적 문제점이었던

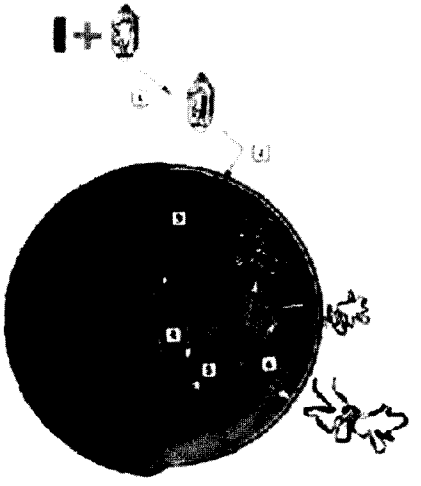


Figure 3. 바이러스 벡터를 이용한 유전자 전달 시스템의 메카니즘(www.transgene.fr/us/).

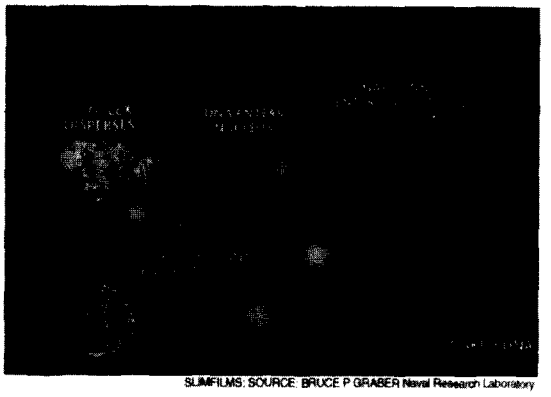


Figure 4. Naked DNA 전달 기술(Vical Incorporated).

감염 및 면역반응의 유발을 줄일 수 있고 상대적으로 제조하기 쉬워 대량생산이 가능하고 크기에 상관없이 DNA를 전달할 수 있다는 장점이 있다. 그 외 특정 세포에 표적화(targeting)하기 위하여 리간드나 다른 표적화 물질의 도입이 쉽다는 장점도 있다. 반면 형질주입의 효율이 떨어지고 유전자 발현이 일시적이라는 단점이 있다. 따라서 현재 비바이러스성 유전자 전달 시스템에 관한 연구는 낮은 감염효율을 효과적으로 높이기 위한 연구에 초점이 맞춰져 있다.

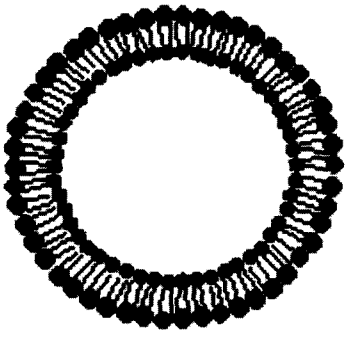


Figure 5. 리포좀의 구조.

DNA는 그 자체로도 근육 조직으로의 국소적인(local) 투여에 의해 벡터의 이용 없이 유전물질들의 직접 흡수와 전달이 가능하며, 결과적으로 수주에서 수개월의 기간에 걸쳐 단백질을 발현할 수 있다(*Figure* 4). 이러한 naked DNA의 전달 기술들은 간, 근육, 표피, 고형암 등의 폭넓은 적용범위와 편리성, 안정성, 반복적 투여, 용이한 제조, 경제성 등의 장점으로 암치료, DNA 백신, DNA 치료용 단백질 전달 등에 잠재적인 유용성을 찾을 수 있다.

*In vitro*상에서 세포의 감염에 영향을 주는 전기장의 적용은 일시적인 막의 붕괴를 유도함으로써 DNA가 세포질 안으로 들어가도록 하는 효과가 있기 때문에 수년동안 중요한 연구분야로 여겨져 왔다. 하지만 감염환경의 세포들에 대한 부정적인 영향으로 광범위하게 이용되지는 않고 있다. 따라서 최근에는 세포 손상이 적은 감염방법들에 대한 연구가 진행되고 있다.

리포좀(liposome)은 비바이러스성 벡터중에 가장 광범위하게 이용되는 재료다. 음이온을 띠는 DNA와 양이온을 띠는 리포좀(*Figure* 5)이 자발적으로 정전기적 결합을 이루어 DNA의 효과적인 응축이 일어나 리포좀/DNA 복합체(*Figure* 6)가 형성된다. 복합체의 표면은 전체적으로 양이온성을 나타내므로 음이온성인 세포 표면에 쉽게 상호작용이 가능하다. 리포좀이 세포질 막을 융해하고 불안정화 시킬 수 있는 융해 성질(fusogenic property)을 가지고 있어

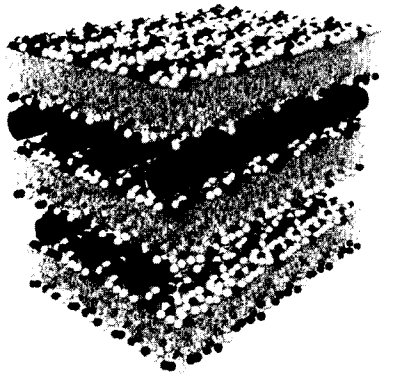


Figure 6. 리포좀/DNA 복합체의 local arrangement의 모델 (DNA- blue rod, 리피드의 head groups-white spheres, cytofectins의 head groups-red spheres) (Science 1997).

DNA가 세포 안으로 들어갈 수 있도록 한다. 이러한 리포좀은 제조하기 쉽고, 플라스미드 DNA와 복합체를 형성하는 것이 용이하며, 효소에 의한 DNA의 분해의 방지, 낮은 세포 독성 등의 장점으로 in vivo계에서의 활용이 기대되었으나 다른 비바이러스성 벡터들과 같이 바이러스성 벡터에 비해 형질주입의 효율이 낮아 큰 성과는 보지 못하고 있다.

이러한 단점을 극복하기 위해 현재 polylysine이나 protamine sulfate등의 DNA 응축(condensation)에 관여하는 첨가물질의 혼합, in vivo 상에서의 안정성을 높이기 위해 poly(ethylene glycol)의 도입 등의 연구가 지속적으로 이루어지고 있다. 또한 벡터가 세포내로 들어간 후 엔도좀(endosome)과 리소좀(lysosome)에서 산성 환경에 처한다는 사실에 기인하여 pH 감응성 리포좀이 개발되기도 하였다. 이러한 리포좀은 산성에서 복합체내의 DNA를 쉽게 세포질로 방출하여 형질주입의 효율을 높일 수 있다.

다양한 종류의 지질이 DNA의 전달을 위해 합성되었고, 그중 가장 많이 알려진 것이 DOTAP(N-1(-(2,3-dioleoyloxy) propyl)-N,N,N- trimethyl ammonium ethyl sulphate)과 DOTMA(N-(1-(2,3-dioleoyloxy) propyl)-N,N,N-trimethyl ammonium chloride)이다. 이들은 모두 *in vitro* 형질주입용 시약으로 상업적으로 유용한 지질들이다. 모든 양이온성 지질들은 아

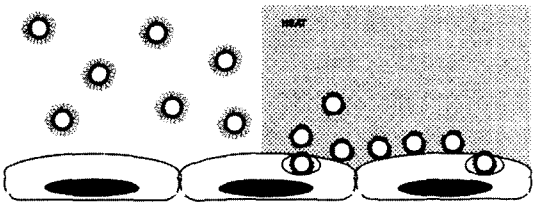


Figure 7. 온도 민감성 고분자를 도입한 리포좀과 세포와의 온도 의존성 상호작용(Adv. Drug Delivery Rev. 2001).

민기(amine group)와 소수성기를 포함하고 있다. 아민기는 정전기적으로 DNA와 결합을 하는 반면 소수성 그룹들은 양이온성 지질들이 지질 이중층 구조로의 회합(assembly)을 유도한다. 리포좀/DNA 복합체(Lipoplex)는 크기가 50nm~1μm에 이르며 크기의 증가가 *in vitro*에서 형질주입의 효율을 향상시킨다.

최근에는 온도에 의해 리포좀의 표면성질의 변화가 일어나고 그 결과로 세포와의 상호작용를 조절할 수 있는 기능성 리포좀이 개발되었다 (*Figure* 7). 이러한 온도 민감성 리포좀은 온도에 의해 세포와의 상호작용을 조절할 수 있기 때문에 온도의 변화에 의한 형질주입도 조절 가능할 것으로 보인다. 이러한 세포와의 상호작용의 조절은 원하는 세포로의 표적화(targeting)에 매우 유용할 수 있다.

3.3. 고분자를 이용한 비바이러스성(non-viral) 유전자 전달 시스템

비바이러스성 유전자 전달의 분야는 유전자 전달을 위해 양이온성 지질의 이용과 함께 시작되었다고 할 수 있다. 양이온성 고분자 또한 비슷한 시기에 유전자 전달 시스템을 위해 도입되었다. 하지만 양이온성 리포좀을 이용한 유전자 전달이 미국이나 유럽에서 현재 진행중인 유전자 치료 임상실험의 9~12 %에 해당한다는 것을 고려할 때 고분자를 이용한 유전자 전달은 거의 초보적 단계에 머물러 있다. 일반적으로 리포좀/DNA 복합체를 lipoplex라 하는 반면 고분자/DNA 복합체는 polyplex라 불리운다. 현재 많이 사용되고 있는 양이온성 고분자들의

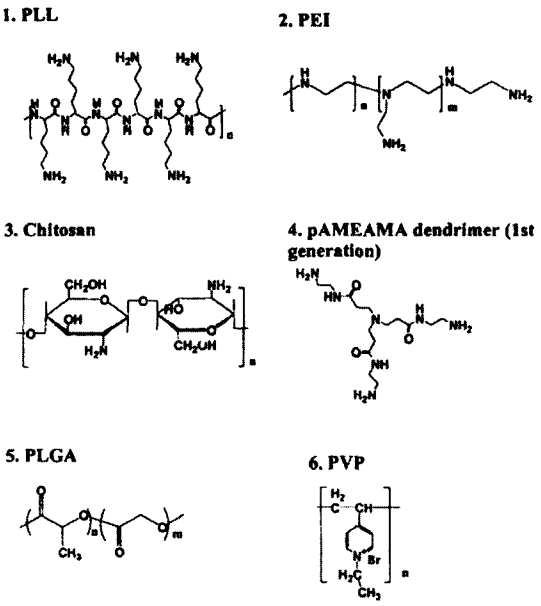


Figure 8. 다양한 양이온성 고분자들의 구조 (gene.kist.re.kr/Teams/gene/).

종류와 화학적 구조식을 *Figure* 8에 나타내었다.

양이온성 고분자들은 대부분 양이온성 아민 그룹들을 지니고 있는데 아민 그룹의 수와 pKa 값은 양이온성 고분자들에 따라 각각 다르다. PLL과 같은 고분자는 선형 고분자인 반면 PEI나 dendrimer같은 가지형 구조를 갖는 고분자도 있다. 이러한 고분자의 삼차원적인 구조는 DNA와의 복합체 형성 및 형질주입 효능에도 크게 영향을 미칠 수 있다. diethylamino-dextran(DEAE-dextran)은 유전자 형질주입을 위해 이용된 양이온성 고분자중 가장 먼저 연구되어졌다. 하지만 상대적으로 낮은 형질주입 효율, 독성, 비분해성 등의 단점으로 유전자 전달 벡터로서의 응용이 제한을 받았다.

일반적으로 양이온성 고분자를 바탕으로 하는 비바이러스성 유전자 전달은 다음과 같은 다양한 인자들이 존재한다. 첫째, 고분자/DNA 복합체(polyplex)의 크기. 둘째, 복합체의 안정성(stability). 셋째, 독성(toxicity). 넷째, 면역원성(immunogenicity). 다섯째, DNA 분해효소로부터의 분해 방지. 여섯째,

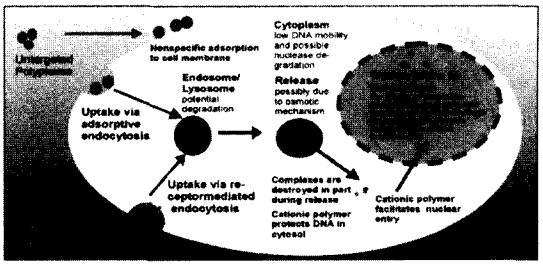


Figure 9. Polyplexes의 subcellular trafficking의 메카니즘 (Adv. Drug Del. Rev. Vol. 54, 2002).

DNA의 세포내 흡수(uptake) 및 과정(processing) 이다(*Figure* 9).

polyethyleneimine(PEI) 고분자는 비바이러스성 유전자 전달의 좋은 모델로 자리잡아 왔다. 다양한 분자량과 구조를 가진 고분자들과 그 유도체들이 합성되었고 *in vitro* 뿐 아니라 in vivo에서도 조사되었다. PEI 고분자는 효과적으로 상대적으로 큰 DNA 분자들과 복합체를 만들어 100 nm 이하의 크기가 고른(homogeneous) 구형을 이루며 *in vitro*뿐 아니라 in vivo에서도 효과적으로 세포들에 대한 형질주입이 가능하다. 또한 보다 높은 전하 밀도와 효과적인 복합체의 형성으로 PLL과 같은 다른 양이온성 고분자들보다 DNA의 효소분해에 대한 보호가 매우 효과적이다. 그러나 매우 많은 양의 양이온성 전하들의 존재로 in vivo 사용에 있어 높은 독성을 나타낸다.

고밀도의 일차, 이차, 삼차 아미노 그룹들은 넓은 범위의 pH에서 그 고분자들에게 완충 능력(buffering capacity)을 제공한다. proton sponge 성질이라고 하는 이 성질은 높은 형질주입 효율의 주된 요인중의 하나일 것이다. PEI의 일차 아민들은 phosphate 그룹들과 이온성 상호작용에 의해 복합체 형성에 참여하는 반면, 이차, 삼차 아민들은 완충효과(buffer effect)에 의해 엔도사이토시스(endocytosis)후 엔도좀의 파괴를 도와 결과적으로 고효율의 형질주입을 나타내게 한다. PEI의 고효율의 형질주입 효과와 독성은 분자량에 의존하고 일반적으로 25 K보다 높은 분자량은 높은 형질주입

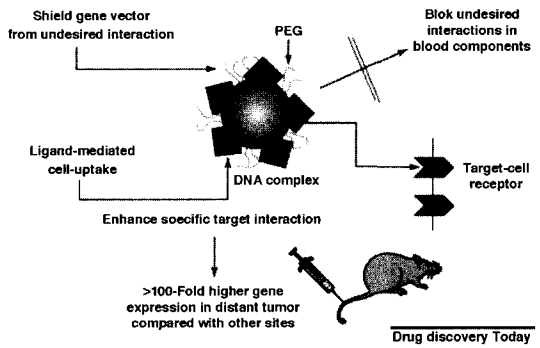


Figure 10. Targeting ligand을 가진 PEG 공중합체 고분자/DNA 복합체의 receptor-mediated 유전자 전달.

효능과 함께 독성을 나타낸다. 반면 1.8 K이하의 분자량은 형질주입 효능을 보이지 않고 독성도 작은 것으로 알려졌다. 이러한 단점을 보완하기 위해 PEG를 생분해성 linker와 함께 도입하여 높은 형질주입 효능을 유지하면서 독성을 낮추는 생분해성 PEG-PEI 공중합체 고분자가 개발되었다.

1987년에 poly(L-lysine) (PLL)은 여러 가지 리간드(asialoorosomucoid, transferrin, folate 등)와 함께 DNA의 전달에 이용되었다. 펩티드 구조를 갖는 PLL은 특히 in vivo 사용에 적당한 생분해성을 갖고 있지만 고분자 자체가 높은 독성을 보인다. 따라서 이러한 높은 독성을 낮추기 위해 PEG를 grafted chain으로 도입하여 PEG-g-PLL 공중합체 고분자를 합성하였다. 또한 *Table* 2에 나열되어 있듯이 표적화 리간드를 도입하여 표적화 효율을 높이는 연구도 활발히 진행되어져 왔다(*Figure* 10). 원하는 특정 세포로의 유전자의 표적화(targeting)는 유전자치료 분야에 있어서 매우 중요한 과제이다. 대부분의 연구들은 화학적 결합에 의해 DNA 복합체에 표적화 리간드(targeting ligand)를 붙여 receptor-mediated endocytosis를 통한 세포안으로의 흡입(uptake)를 유도하는 방법에 초점이 맞추어져 오고 있다.

덴드리머(dendrimer)는 구형의 highly branched polymer의 일종이다. 다양한 polyamidoamine dendrimer들이 유전자 전달체로 연구되어졌다. 말단의 아미노그룹들이 DNA와 정전기적인 상호작용에 의해 결합하여 결과적으로 표면 전체적으로 양이온성을 띠는 복합체(지름 약 200nm)를 형성하여 엔도사이토시스(endocytosis)에 의해 흡수되어 진다. DNA는 구형의 덴드리머의 표면에 위치한 일차 아민들과 결합을 하는 반면 내부의 삼차 아민들은 덴드리머/DNA 복합체의 endosomal escape를 유도해 줄 수 있다. polyamidoamine 덴드리머의 가수분해는 endosomal escape를 향상시키면서 형질주입 효율을 50배 이상 증가시킬 수 있다. 어떤 경우에는 이러한 부분적으로 가수분해된 polyamidoamine 덴드리머들이 가지형 PEI보다 in vivo에서 더욱 효과적인 것으로 나타났다. 여러 세대(generation)의 덴드리머들이 유전자전달에 사용되어 왔는데 5세대와 6세대 덴드리머들의 형질주입 효능이 높을 것으로 나타났다. 또한 형질주입 효능을 높이기 위해 GALA와 같은 peptide를 결합시킨 복합체가 제조되었고 결과적으로 endosomal escape를 용이하게 해주어 효능을 높여주는 결과를 내었다.

키토산(chitosan)은 다당체의 일종으로 키틴의 탈아세틸화(deacetylation)에 의해 제조된다. 기본 골격은 N-acetylglucosamine과 glucosamine이 β-1,4-glycosidic 결합으로 된 단위로 구성되어 있으며 양이온성인 아민 그룹의 존재로 DNA와 복합체를 형성한다고 알려져 있다. 키토산은 저렴한 가격, 생체적합성, 생분해성 및 비독성 양이온성 고분자로 DNA와 복합체를 이루고 DNA 분해효소부터 DNA를 보호할 수 있다고 알려져 왔다. 따라서 키토산 및 키토산 유도체들은 유전자 전달을 위한 벡터중 잠재적으로 안전하고 효과적인 양이온성 전달체로 인식되어져 왔다. 키토산/DNA 복합체의 형성은 DNA와 chitosan의 농도, 용액의 온도, 버퍼의 pH, 키토산 및 DNA의 분자량등 많은 중요한 인자들이 작용하는 것으로 조사되었다. 키토산/DNA 복합체의 형질 주입 효율은 세포의 종류에 따라 크게 다르다. 이러한 복합체로의 PEG의 도입은 수용성을 증가시켜 복합체들간의 aggregation을 막아주고 적어도 한

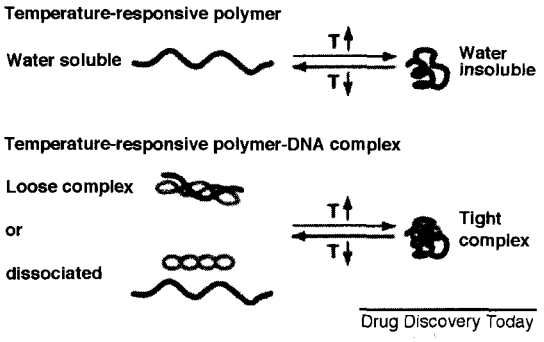


Figure 11. 온도 감응성 유전자 전달체의 개념 (DDT Vol. 7, 2002).

달 이상 bioactivity의 손실이 없었다.

합성 온도 감응성 고분자가 유전자 전달 시스템으로 이용될 수 있다. 이상적인 유전자 치료는 표적 세포에 유전자를 전달하고 치료용 단백질의 유전자발현을 유도해 주어야 하기 때문에 효능있고 안전한 벡터가 필수적이다. 특히 유전자의 치료효과가 그 양과 위치, 혹은 지속성과 시기(timing)에 크게 의존하는 경우 유전자의 발현을 조절할 수 있는 벡터 시스템의 이용은 매우 바람직하다. 대부분의 기존의 유전자 치료 프로토콜들에서는 다양한 조직들에서 유전자발현이 시기나 기간적으로 정확히 조절하는 것이 불가능하다. 하지만 유전자 발현의 조절이 특정 방법으로 행해질 수 있다면 유전자치료의 개발에 획기적인 기여를 할 것이다. 이러한 목적으로 32℃에서 LCST가지며 온도 의존성 상전이를 보이는 poly(*N*-isopropylacrylamide) (PIPAAm)를 기본으로 하는 온도 감응성 고분자 벡터 시스템이 개발되었다. *Figure* 11은 온도 감응성 유전자 전달 시스템의 개념을 보여준다. 고분자 벡터와 DNA로 만들어진 복합체는 상전이 온도 이상에서 소수성 상호작용에 의해 더욱 단단하게 결합되어진다. 이러한 복합체의 형성이 온도에 의해 조절가능하여 유전자의 발현을 조절할 수 있을 것으로 기대된다.

4. 유전자 치료의 임상연구

유전자 치료는 병의 징후보다는 원인을 치료한다는 면에서 기존의 제제에 비해 혁신적인 치료방법이 아닐 수 없다. 첫번째 인간을 대상으로 한 유전자 치료 실험은 1990년 9월 미국의 NIH에서 adenosine deaminase(ADA) deficiency를 치료하기 위해 4살된 여자아이를 대상으로 시작하였다. 현재는 약 300개의 임상 프로토콜(protocol)들이 유전자 전달과 관련하여 승인을 받았고 전세계적으로 임상실험이 행해지고 있으며 임상실험의 약 60% 이상이 암을 대상으로 하고 있고 나머지의 대부분은 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)과 같은 선천성 유전질환이나 HIV와 같은 감염성 질병들에 해당한다. *Table* 3에 세계의 대표적인 유전자 전달 관련 회사들과 진행중인 연구개발 내용를 나타내었다.

현재 임상실험을 위해 쓰여지는 벡터는 약 70% 정도가 바이러스성 벡터인데, 이는 바이러스성 벡터가 비바이러스성 벡터보다 월등한 유전자전달 효능을 보이기 때문이다. 현재까지 약 3500명의 환자들이 실험용 유전자 치료제를 투여 받았다. 대부분의 임상실험들은 임상 실험의 단계별 통계에서 보여지듯이 안전성과 유전자전달 효과를 입증하고 phase II와 phase III의 효능 시험을 위한 정보를 얻기 위한 small phase I/II에 있다. 또한 현재에도 세계의 수많은 생명공학관련 회사에서 새로운 벡터의 개발과 유전자치료법으로 임상시험을 시행중이거나 준비중이다.

현재 세계에서 진행중인 임상실험의 60% 이상이 암치료를 목적으로 하고 있다는 사실은 암의 치료법이 그만큼 절실히 요구되고 있음을 반영하는 것이다. 암 치료 분야에서 유전자 치료는 일반적인 정상의 조직들에게 손상을 주는 것 없이 암세포를 제거할 수 있다. 암 유전자 치료를 위한 방법은 크게 mutation compensation, molecular chemocherapy, genetic immunopotentiatoin으로 나눌 수 있다.

mutation compensation 방법은 종양억제유전자의 기능을 증가시키는 방법으로 발암과정에서 성장인자와 신호전달물질, 세포주기, 혈관생성, 원격전이

의 역할이 알려지면서 유전자치료의 새로운 가능성이 제기되었다. 즉 종양유전자의 활성화를 저해하고 종양억제유전자의 기능을 증가시킴으로써 암을 예방 혹은 치료하려는 시도이다. molecular chemotherapy 방법은 (1) 암세포에 작용하는 독성 유전자, (2) 강력한 항암치료로부터 골수의 세포를 보호하기 위한 약물내성 유전자, (3) 기존의 항암치료의 효과를 증대시키기 위한 유전자를 이용하는 방법이다. 암의 치료를 위한 chemotherapy의 효율성을 결정하는데 가장 중요한 요인은 정상 세포에 대한 독성을 극소화시키면서 암세포를 효과적으로 제거할 수 있어야만 하는 dose limitation이라 할 수 있다. 특히 advanced epithelial neoplasms, breast cancer, 및 ovary cancer의 치료를 위한 chemotherapy 후에 백혈구의 감소는 매우 치명적이기 때문에 암세포를 제거하기 위해 사용되는 방법은 chemotherapy 전에 autologous hematopoietic cell을 분리 보관한 뒤에 intensive chemotherapy를 시행하고, 분리해 놓았던 조혈 세포들을 다시 환자에게 주입시키는 것이다. 최근에는 bone marrow 또는 peripheral blood stem cell에 multidrug resistance(MDR-1) gene을 도입키시는 multiple intensive chemotherapy에 대한 실험이 진행중이다. genetic immunopotentiation 방법은 암에 대한 면역계의 작용을 증가시키는 유전자치료법으로 크게 immune effector cell을 변형시켜 그 기능을 증가시키는 방법과 종양세포를 면역계가 보다 잘 인지하도록 변형시키는 방법이 있다.

5. 유전자 치료의 전망과 향후과제

유전자치료는 기존의 치료법으로는 완치가 어려운 선천적인 또는 후천적인 질병들에 대한 치료를 가능하게 해주는 커다란 잠재력을 가진 분야이다. 현재 유전자치료 연구분야는 세포의 기능장애를 고쳐주고 새로운 기능을 부여해주거나, 암의 경우 암세포에 암세포의 사멸을 유발하는 유전자를 넣어주기 위한 방법들에 초점이 맞추어져 있다. 다양한 형태의 유전자 전달시스템들이 원하는 세포로 유전자를 전달하기 위해 이용되고 있다. 몇몇 시스템들은 유전 정보들을 세포 안으로 유도해주는데 매우 효과적인 것으로 밝혀진 재조합 바이러스들로부터 만들어졌고 비바이러스성 혹은 합성 유전자 전달 시스템들도 또한 그들의 장점을 바탕으로 그 응용의 범위를 확장하고 있다. 앞으로의 유전자 전달 벡터의 개발에 있어서는 인체에 무해하며 안전하게 유전자를 전달할 수 있고 장시간 유전자 발현을 유도할 수 있어야 하는 것이 주요관점이다. 효과적인 치료제를 개발하기 위한 최종 목표는 위와 같은 적절한 전달 시스템을 치료용 유전자, 표적 세포, 질병과 적절히 조화를 맞추는 것이다.

현재 유전성 질병은 혈우병, 헌팅톤 무도병, 낭포성 섬유증 등을 포함해 약 5000 가지가 있다고 밝혀졌다. 이러한 질병들을 가진 환자들에게 있어서 유전자치료는 이러한 질병들이 결국 효과적으로 제어되고 치료될 수 있을 것이라는 희망을 주고 있다. 최근의 보고들 또한 이러한 희망에 힘을 실어주고 있다. 예를 들면, 몇몇 유전자치료 제품들은 암에 대한 임상실험에서 안정성과 효능를 입증해 왔다. 또한 프랑스에서의 최근의 연구는 합성 면역결핍증(Severe Combined Immunodeficiency Disease)을 겪는 유아들이 그들의 면역체제가 유전자치료에 의해 완전히 회복되었음을 보여주었다. 인간게놈프로젝트가 완성된 현재 포스트 게놈프로젝트의 진행이 활발히 전개되고 있어 향후 유전자 결함에 의한 질병의 진단과 치료 유전자의 개발의 가속화되리라 예상된다.

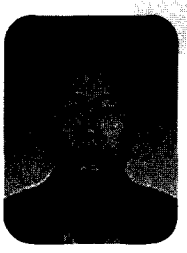
인간을 대상으로 한 유전자 치료법은 아직은 초기 단계에 머물고 있다. 발견하고 규명해야 할 수 많은 유전자들과 아직도 개선할 점이 많은 유전자 전달 시스템, 그리고 논란의 이슈가 되고 있어 충분한 토의와 의견 수렴이 필요한 윤리적 문제 등 유전자 치료법이 안고 있는 다양한 문제들이 있다. 2001년말 현재 전세계를 통틀어 의학적으로 확립된 유전자치료법 또는 유전자치료제는 아직 존재하지 않

는다. 여러 가지 유전자치료법과 치료제가 개발되어 있기는 하지만 모두 임상시험(clinical trial)을 거치고 있는 단계이다. 그러나 유전자치료의 성공에 거는 기대가 워낙 크기 때문에 임상시험을 성공적으로 통과할 경우 유전자치료는 전세계적으로 파급효과가 매우 크고 엄청난 규모의 시장을 형성할 것으로 예상된다.

참고문헌

1. "한국산업의 경쟁력 - 현상과 과제", 중앙일보 · 삼성경제연구소 · 삼성종합기술원, 2001. 5.
2. "21세기 신기술산업 육성 세부 실천과제", KIET, 2001. 12.
3. http://www.nih.gov/news/budgetfy2003/2003NIHpresbudget.htm
4. http://www.bio.org/news/speeches/20021114.asp
5. "EU의 바이오산업 현황 및 시사점", KOTRA, 2002. 8.
6. "일본의 바이오테크놀러지 현황", 일본특허청(KOSEN 분석자료, 분석자-임태규 동경농공대 교수), 2001. 5.
7. "일본 밀레니엄 프로젝트", 보건산업기술동향(한국보건산업진흥원), 2001 봄.
8. "한국 바이오산업 및 투자 동향", 삼성벤처투자.
9. "국내 바이오벤처기업의 현황과 발전 방향", LG주간경제 2002, 12.
10. "새로운 성장 기회 모색하는 바이오 의약품 시장", LG주간경제, 2002. 12.
11. "바이오산업 정책 추진방향", 산업자원부, 2002. 5.
12. "2002년도 생명공학육성시행계획", 2002. 2.
13. http://www.targen.com
14. http://www.bio.org
15. http://web.bham.ac.uk/can4psd4/mainframe.html
16. http://user.chollian.net/~epker/Gene.htm
17. http://www.genvec.com
18. http://www.tktx.com
19. http://www.medigene.com
20. http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/
21. http://mswebs.aist-nara.ac.jp/LABs/ tanihara/Research-e.html
22. http://bric.postech.ac.kr/webzine/content/review/bioethics/2002/Jun/06.html#101
23. http://www.mdausa.org/news/genetherapy.html
24. http://strategis.ic.gc.ca/ SSI/tc/virus2a.gif
25. http://bioneer.kaist.ac.kr/~sclee/bs110/chap07/7.html
26. http://wikipedia.org/wiki/
27. W. J. Choi and C. K. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**(1), pp.1-12(2000).
28. S. C. De Smedt, J. Demeester, and W. E. Hennink, *Pharmaceutical Research*, **17**(2), pp.113-126(2000).
29. J. S. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**(2), pp.139-143(2000).
30. J. S. Kim, *Polymer Science and Technology*, **12**(1), pp.41-45(2001).
31. Y. S. Bae, J. Y. Cho, S. M. Ji, and Y. J. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(3), pp.153-159(2002).
32. A. D. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, pp.1768-1785(1998).
33. T. Merdan, J. Kopecek, and T. Kissel, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **54**, pp.715-758(2002).
34. C. Y. Cheung, N. Murthy, P. S. Stayton, and A. S. Hoffman, *Bioconjugate Chem.*, **12**, pp.906-910(2001).
35. K. Kono, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **53**, pp.307-319(2001).
36. J. W. Nah, S. Han, C. H. Ahn, and S. W. Kim, *J. Control. Rel.*, **78** pp.273-284(2002).
37. C. H. Ahn, S. Y. Chae, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Control. Rel.*, **80**, pp.273-282(2002).
38. M. Yokoyama, *DDT*, **7**, pp.426-432(2002).
39. G. Borchard, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **52**, pp.145-150(2001).
40. K. W. Leong, *et al.*, *J. Control. Rel.*, **70**, pp.399-421(2001).
41. A. Mountain, *TIBTECH MARCH*, **18**, pp.119-128(2000).
42. J. T. Douglas, *et al.*, *Eur. J. Cancer*, **35**, pp.2039-2057(1999).
43. P. S. J. Becker, *Cellular Biochemistry Supplement*, **38**, pp.55-64(2002).
44. S. L. Gerson, C. B. Ballas, and S. P. J. Zielske, *Cellular Biochemistry Supplement*, **38**, pp.20-28(2002).
45. Y. K. Oh and H. M. Chung, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(2), pp.65-72(2002).
46. C. B. Ballas, S. P. Zielske, and S. L. J. Gerson, *Cellular Biochemistry Supplement*, **38**, pp.20-28(2002).
47. A. M. Watts and R. C. Kennedy, *Int. J. Parasitology*, **29**, pp.1149-1163(1999).

약 력



허 강 무

1996. 충남대학교 고분자공학과 (학사)
1998. 광주과학기술원(K-JIST) 신소재공학과 (석사)
2002. Japan Advanced Institute of Science and Technology (JAIST) 재료학부 (박사)
2002-2003. 한국과학기술연구원 (KIST) 의과학연구센터 (Post-Doc)
2003-현재. Akina, Inc., USA (Principal Scientist)

박 재 형

1996. 성균관대학교 고분자공학과 (학사)
1998. 광주과학기술원 (K-JIST) 신소재공학과 (석사)
2002. 광주과학기술원 (K-JIST) 신소재공학과 (박사)
2002-현재. 한국과학기술연구원 (KIST) 의과학연구센터 (Post-Doc.)

권 익 찬

1982. 서울대학교 섬유공학과 (학사)
1984. 서울대학교 섬유공학과 (석사)
1993. University of Utah, Dept. Pharmaceutics (박사)
1984-1987. 한국과학기술연구원 (KIST) 고분자화학연구실 연구원
1994-현재. 한국과학기술연구원 (KIST) 의과학연구센터 선임연구원, 책임연구원
(136-791) 서울 성북구 하월곡2동 39-1
전화: 02)958-5912, Fax: 02) 958-5909
e-mail: ikwon@kist.re.kr