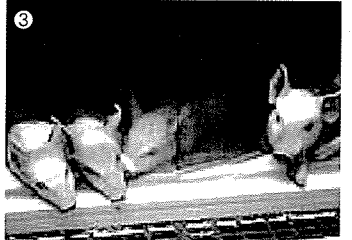
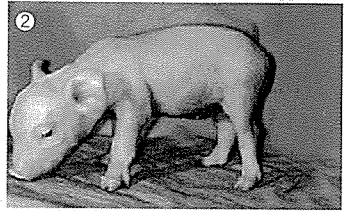


'인간화 돼지'로 병든 장기 바꾼다

글_이은정 객원기자 ejung87@hanmail.net



- ① 1998년 1월 22일자 네이처 표지
- ② 미주리 대학이 개발한 알파-Gal 낙아웃 돼지
- ③ 노바티스가 시판하는 hDAF TG 돼지

인간의 수명이 연장되고 각종 오염 환경에 노출되면서 간, 심장, 신장, 폐 등 장기는 질병에 시달리고 있다. 예컨대 만성신부전증, 만성간질환, 만성심장질환, 골수암 등이 모두 장기이식이 필요한 질병이다. 이들 환자 중 많은 사람들이 교체받을 장기의 부족으로 죽어가고 있다. 따라서 과학자들은 이종장기의 이용기술 개발로 해결 방안을 찾고 있다.

이종장기 이식에는 면역거부반응 등 아직 많은 문제가 있지만 이러한 문제가 극복되어 실제 임상으로 적용될 수만 있다면 질병 극복과 장수라는 인류의 꿈의 실현에 한 단계 나아갈 것으로 보인다.

원숭이 심장이식, 20일 생존 기록이 호시

사람에게 다른 동물의 장기를 이식하는 이종이식 연구가 본격적으로 시작된 것은 1960년대이다. 1960년대 초반 장기이식의 선구자인 토마스 스타를 박사가 버본원숭이의 콩팥을 6명의 환자들에게 이식했다. 이 환자들은 19일에서 98일간 생존하다 사

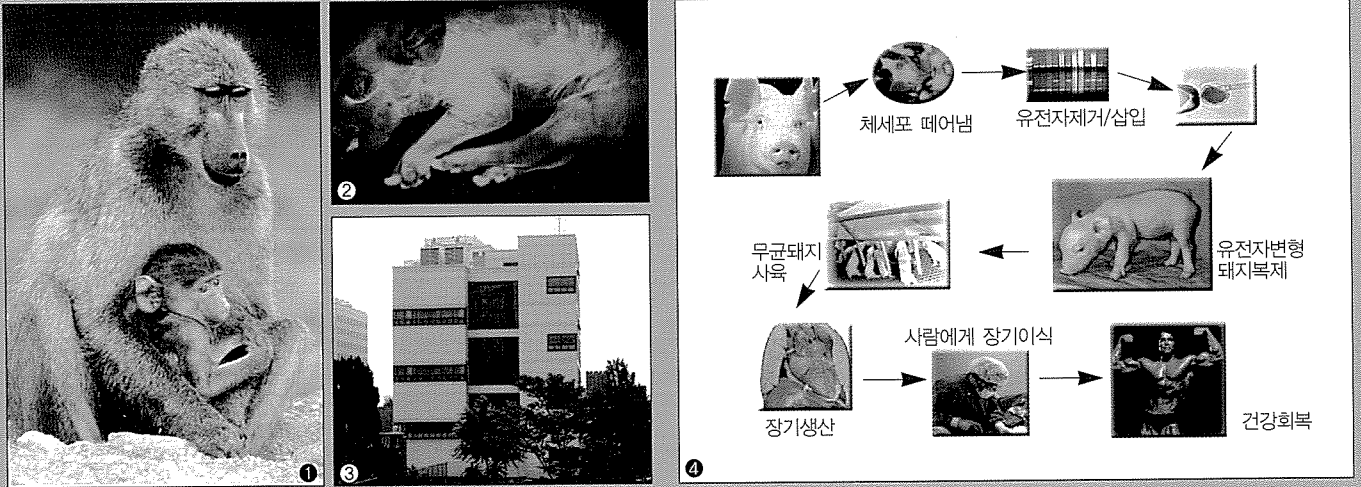
망했다. 또 침팬지의 콩팥을 12명의 환자에게 이식하거나, 3명의 아이에게 침팬지의 간을 이식하는 등 사람과 유전적으로 가까운 영장류들이 장기제공원으로 사용되었다. 이들 실험은 모두 실패하고 말았는데 환자들은 대부분 이식된 장기에 대한 면역 거부반응을 일으켰다.

심장이식은 1964년 68세의 노인에게 침팬지 심장을 이식한 것을 비롯해 양, 돼지, 버본원숭이 등의 심장을 사람에게 이식해 왔다. 그 중 가장 유명한 실험은 1984년 미국에서 생후 15일된 아기에게 버본원숭이의 심장을 이식한 것이다. '페이'라는 이름의 이 아기는 원숭이의 심장을 이식받은 후 20일 동안 생존했는데 심장이식분야에서는 획기적인 생존기간을 기록한 것이다. 이것이 계기가 되어 일반 대중들이 이종이식에 대한 관심을 갖게 되었다.

처음에는 이종장기의 제공 동물로 사람과 비슷하게 생긴 영장류가 선정됐지만 대부분 사육이 어렵고 임신 기간이 매우 긴 데다, 1년에 겨우 몇 마리의 새끼만을 낳을

기획연재순서

- ① 배아줄기세포
- ② 의료장비-사이버나이프
- ③ 신약개발
- ④ 첨단진단장비 - PET
- ⑤ 인공심장
- ⑥ 이종이식



① 심장이식 실험에 사용된 버본 원숭이 모습 ② 녹색형광을 발현하는 형광이 ③ 특수생명자원연구동 ④ 장기이식모식도

뿐이어서, 많은 장기를 공급할 수 없었다. 또 야생 상태에서 자란 영장류에 바이러스, 기생충, 박테리아 등이 있으면 이식된 사람에게 치명적일 수 있기 때문에 이종 장기 제공 동물로 적절하지 않음이 곧 입증됐다.

영장류 대신 주목을 받은 것이 돼지이다. 돼지는 인간의 장기와 생김새나 크기, 그 기능이 비슷해 이종장기이식 연구자들의 관심을 끌고 있다. 돼지는 오랫동안 인간과 어울려 살아왔고 무균 상태로 사육 번식이 가능하기 때문에 치명적 전염병을 전파할 가능성이 적다. 그뿐 아니라 사육이 쉽고, 임신 기간이 짧으며 한 번에 10마리 이상의 새끼를 낳을 수 있다.

면역거부반응 극복한 돼지 개발 성공

동물의 장기를 사람에게 이식할 경우 면역거부반응이 가장 큰 문제이다. 그러므로 인간의 몸에 들어와도 면역거부반응을 일으키지 않는 돼지의 생산이 시급하다. 이러한 돼지를 ‘인간화된(humanized) 돼지’라고 부른다.

면역거부반응을 완화한 돼지 생산을 위해 과학자들은 복제 기술을 활용한다. 돼지의 체세포에서 핵을 떼어내 면역 반응을 일으키는 유전자를 빼거나 새로운 유전자와 치환해준 다음 이를 난자에 넣어 복제를 하는 방법이다.

지난 2001년 미국의 미주리 대학과 영국의 생명공학 벤처회사인 PPL은 면역거부반응을 완화한 장기이식용 복제돼지를 성공적으로 생산했다. 돼지의 당단백질을 혈관세포내에 붙이는 효소를 유전자 조작을 통해 발현되지 못하도록 한 것이다. 이 효소는 초급성 면역거부반응의 원인으로 알려지고 있다. 이 후 인피젠, 아렉시온, 넥스트란 등 5군데서 면역거부반응을 억제한 ‘낙아웃 돼지’를 만들고 있다.

낙아웃 돼지의 개발 후 2년만에 돼지의 심장을 원숭이에게 이식하는 실험이 성공했다. 지난 9월 미국이식학회에서 하버드대 데이비드 사크 박사가 돼지의 심장과 신장을 원숭이에게 이식하여 30~80일을 생존시켰다고 발표했다. 엠젠바이오 박광욱 박사는 “이 실험은 초급성 면역거부반

응이 일어나지 않고 상당 기간 이식된 장기가 제 기능을 발휘했음을 의미한다”며 “인류가 이식과정의 초급성 면역거부반응은 거의 극복했다고 볼 수 있다”고 설명했다. 그러나 초급성 면역거부반응을 해결했다 하더라도 세포성 면역거부반응, 만성거부반응이 생겨 장기 이식 후 장기간 생존은 어려울 수 있다. 따라서 이같은 제3, 제4의 면역거부현상을 극복해야 안정된 이종장기의 임상적용이 가능해진다. 이것은 매우 복잡하고 어려운 과정이다.

돼지의 심장, 허파는 인공심장보다 우수

돼지로부터 사람이 이식받을 수 있는 장기로 심장, 콩팥, 허파, 골수, 췌장, 간장, 피부 세포 등이 있다. 앞서 설명했듯이 돼지의 심장이나 허파는 플라스틱으로 만든 인공심장보다 생체에 훨씬 쉽게 적용할 것으로 보인다.

또 이종장기 이식은 장기이식뿐 아니라 조직과 세포 이식에도 큰 희망을 제공한다. 조직의 이식은 장기이식보다 덜 어려운 기술이며 외과적 시술로도 위험하지

않기 때문에 처음에는 췌장세포나 각막세포의 이식이 시작될 것으로 전망된다.

예컨대 당뇨병은 인슐린의 분비가 원활하지 않아 생기는 병이다. 현재 당뇨병 환자들은 혈당을 떨어뜨리는 약을 먹거나 인슐린 주사를 맞아야 한다. 그러나 이종장기 이식 연구가 이루어지면 스스로 인슐린을 생성할 수 있는 세포를 이식받을 수 있다. 췌장 섬 세포를 간에 이식해주면 인슐린 분비가 정상인처럼 가능해진다. 췌장 섬 세포는 면역차단기구를 이용해 이식을 하거나 500~800 μ m의 마이크로캡슐에 담아 체내에 투여할 수 있다. 가톨릭의대 윤건호 교수는 “한국에는 비비만형, 제2형 당뇨병 환자들이 많으며 돼지의 췌장 섬 세포를 이식하는 것이 매력적인 대안이 될 수 있다”고 말했다.

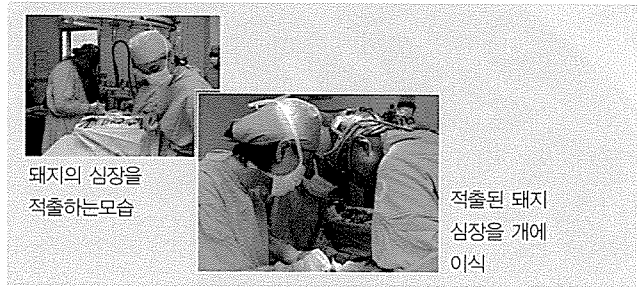
각막이식도 또 하나의 응용분야다. 현재 국내에는 약 5만 명의 각막이식 대기자가 기다리고 있다. 그러나 외국에 비해 공여자가 적어 많은 사람들이 시력을 잃어가고 있다. 각막은 무혈관 조직으로 다른 조직에 비해 이식이 쉽다. 또 이식된 세포가 빠르게 이식받은 사람의 세포로 대체되는 특징이 있다. 2002년에 인간의 각막을 고양이의 눈에 이식한 결과 1주일까지 정상 시력을 유지했다는 연구 결과가 있었다.

국내서도 복제돼지 생산 눈앞에

이종장기 이식 연구를 시작하려면 먼저 장기제공원을 확보해야 한다. 국내에는 아직 면역거부반응을 억제한 돼지를 생산하지 못했다. 복제소 ‘영롱이’로 유명한 서울대 황우석 교수팀과 미국 미주리대에서 낙아웃돼지를 만들어냈던 엠젠바이오 박광욱 박사팀이 장기이식용 복제돼지 생산을 추진중이다.

이러한 연구 분위기와 함께 최근 복지부 산하에 바이오 이종장기 연구센터가 발족했다. 이 연구센터는 서울대병원의 이식 전문가와 미생물, 면역, 병리, 수의, 축산, 분자생물학 분야의 과학자들이 함께 모인 대규모 연구팀이다. 황우석 교수도 이 팀에 합류했다.

바이오 이종장기 연구센터는 미국 시카고대 김윤범 교수로부터 이종장기 연구용으로 무균돼지를 기증받을 예정이다. 무균돼지를 키우기 위해 병원균 침입을 완벽하게 차단할 수 있는 무균사육센터 설비를 갖추었다. 유전자를 조작한 무균돼지를 이용하면



이종심장이식실험 - 이종심장이식수술(돼지=개)

초급성 면역거부반응뿐 아니라 만성거부반응, 세포성 거부반응까지 피할 가능성이 높아져 장기이식이 현실화될 수 있다.

연구팀은 또 그동안 일반 돼지의 심장과 폐를 개에게 이식하는 등 이식에 관한 기초 연구를 꾸준히 실시해왔다. 서울대 의대 안규리 교수(내과)는 “올 상반기에 돼지 허파와 심장을 개에게 이식하는 실험을 5차례 실시했는데 허파는 3시간 정도, 심장은 5분 정도 기능이 유지됐다”며 “면역거부반응을 없앤 돼지를 이용한다면 생존 시간을 늘릴 수 있을 것”이라고 설명했다.

생명공학 벤처기업인 엠젠바이오도 장기이식용 복제돼지 생산을 추진중이다. 엠젠바이오는 지난 1월 경기도 이천에 생명공학 연구소를 개설, 초급성 면역거부반응 원인 유전자를 제거한 복제돼지 개발에 나섰다. 장기이식용 복제돼지 개발에 앞서 지난 6월 형광물질을 유전자에 끼워넣은 형질전환돼지 ‘형광이’를 성공적으로 탄생시켰다. 형광이가 바로 장기이식용 돼지로 사용되는 것은 아니지만 앞으로 면역거부반응인자가 없는 낙아웃 돼지를 만드는 기반기술을 확보한 셈이다. 엠젠바이오는 가톨릭의대 연구팀과 함께 돼지의 췌장 세포와 안구를 이용한 당뇨병 치료, 각막 이식 등을 연구할 예정이다.

과학자들은 앞으로 10년 후면 부실한 장기를 마음대로 바꿀 수 있는 ‘장기교환 시대’가 도래할 것으로 보고 있다. 그러나 이종장기 이식에는 과학적 측면뿐 아니라 윤리적인 측면이 있다. 과연 인간을 위해 다른 동물의 장기를 떼어내고 죽이는 것이 타당한 일인지, 실제로 다른 동물의 장기를 이식받은 사람의 자아 정체성에도 영향을 주지는 않는지 면밀히 검토해야 한다. 이식용 돼지의 제작과 같은 유전자 변형동물도 특별한 고려의 대상이다. 또 이종장기 이식은 상당한 의료 자원과 자금이 드는 치료형태이기 때문에 의료 자원과 분배에 관해서도 따져보아야 할 것이다. ㉔