



암 억제유전자 Runx3의 기능 연구로 위암 치료제 핵심기술 개발에 앞장서

충북대학교 종양연구소

문명의 발달에 따른 인류 수명의 증가로 암 환자의 발생이 급격하게 증가하고 있으며, 특히 전 세계적으로 발병률과 사망률이 대단히 높은 위암과 폐암은 인류의 주된 사망원인 중 하나가 되고 있다. 1년 동안에 새로 발생하는 위암 환자 수는 국내에서만 약 4만 명이며, 전 세계적으로는 약 100만 명으로 추산된다. 폐암 발병률도 해마다 꾸준히 증가하여 최근에는 위암의 발병률과 거의 일치하고 있다. 이렇게 위암과 폐암으로 인한 생명의 위협에 따른 개인과 사회가 갖는 부담과 이로 인한 경제적인 손실이 엄청나게 크기 때문에 이러한 암의 정복은 현대 인류가 해결해야 할 시급한 과제인 것이다.

이러한 과제에 도전장을 던지고 있는 곳이 바로 충북 청주시에 위치한 충북대학교 캠퍼스 내의 종양연구소이다. 조용한 나무숲 사이에 위치한 이 곳에서 충북대학교 의과대학의 배석철 교수와 8명의 박사 연구원 등 18명의 연구팀이 암 억제 유전자에 관한 연구를 하고 있다. 과학기술부 창의연구센터의 지원으로 출범하게 된 종양연구소는 지난 해 12월부터 본격적

으로 암의 원인을 규명하는 연구를 시작했다.

종양연구소의 설립에는 대학 측의 전폭적인 지원이 결정적인 계기가 되었을 뿐만 아니라 과학기술부에서도 적극적인 예산지원을 해주는 등 연구소가 태동할 수 있도록 많은 기여를 해주었다. 충북대학교 종양연구소 개소의 가장 큰 의미는 지금까지 실험실 연구에 그쳤던 암 연구가 이제 제대로 연구인력과 장비가 갖춰진 공간에서 가능하게 됐다는 점이다.

350여 평 규모의 종양연구소는 사무실과 회의실 등이 있는 1층과 실험실 2개를 비롯해 세포 배양실, 미세 조작실, 기기실 등이 있는 2층으로 구성되어 있다. 가장 넓은 방인 제1실험실에는 유전자 증폭기, 형광 분석기, 진탕 배양기 등 각종 기기들이 조용히 작동되고 있고, 연구원들은 저마다 자신이 맡은 일을 처리하느라 분주히 움직이고 있다. 다른 연구실에도 암 정복의 첨병답게 초고속 원심 분리기, 초저온 냉장고, 세포 배양기 등의 첨단 연구 장비들이 자리잡고 있다.



2003년 12월 충북대학교 종양연구소가 작지만 큰 출발을 하였다. ▲

일반적으로 암 원인 유전자 탐색 연구는 대단히 어려운 일이기 때문에 성공한 사례가 많지는 않으나 원인이 규명된 몇 가지 암의 경우에 있어서는 분자수준에서의 진단과 치료법 개발에 관한 연구가 대단히 활발하게 진행되고 있다. 예를 들면, 백혈병 치료제 글리벡은 백혈병 원인유전자 Bcr-abl에 관한 연구를 통하여 개발된 것이다. 위암과 폐암의 경우에 있어서는 발병 원인과 기전이 최근까지 전혀 밝혀지지 않고 있었는데, 배석철 교수는 2002년 4월 세계적 의학 권위지인 “셀(CELL)”에 ‘RUNX3’ 라는 유전자가 위암을 억제하는데 깊은 연관이 있다는 사실을 발표해 전세계 생명공학계와 의학계를 깜짝 놀라게 하였다. ‘RUNX3’가 위암 발병의 약 60%, 폐암 발병의 약 25%의 원인이 되고있음을 발견한 것이다. 이 연구는 위암의 원인과 치료법 개발에 있어서 진일보한 연구 업적이란 평가를 받았다.

분자생물학의 발전으로 질병의 발병 과정의 유전자 수준에서의 해명이 가능해지고 유전자

치료법까지도 고안할 수 있게 됐다. 이러한 질병의 유전자 수준에서의 이해와 이를 이용한 진단 및 치료법 개발은 질병의 원인 유전자를 발견해야 가능해진다. 지금까지 발견된 원인유전자는 유방암(BRCA1, BRCA2), 대장암(APC), 췌장암(SMAD), 백혈병(RUNX1/AML1) 등이다.

정상적인 세포는 100일을 주기로 사멸(死滅)하며, 위(胃) 상피세포의 수명은 10일을 넘기지 않는다. 그래야 건강한 세포가 새로 형성되기 때문이다. 그러나 특정 유전자가 고장난 세포는 암(癌)세포처럼 죽지 않고 끊임없이 분열한다. 배 교수가 발견한 ‘RUNX3’는 분열 억제 신호를 핵에 전달하는 유전자다. ‘RUNX3’ 유전자가 고장난 세포는 브레이크가 고장난 자동차와 같다. 멈추지 않고 끊임없이 분열하다가 결국 암으로 변한다.

“인간의 세포 핵 속에는 23쌍의 염색체가 있습니다. 염색체 안에는 두 개의 선이 실타래처럼



창의연구단 성과 전시회 ▲

럼 얽힌 DNA들이 떠돌고 있죠. 이 DNA가 바로 인간의 유전 정보를 담은 비밀 코드입니다. 위암 억제 유전자인 'RUNX3'도 DNA 해독 과정에서 '우연히' 발견했습니다.”

세포 한 개에 들어있는 DNA를 꺼내 이중(二重) 나선구조를 모두 풀면 183cm가 된다. 총복대 부임 이후 DNA의 긴 행렬을 해집는 작업을 계속해 온 배교수는 1번 염색체 주변의 'RUNX3' 유전자에 집요하게 매달렸다. 'RUNX1' (백혈병의 원인 유전자)과 'RUNX2' (뼈의 생성과 관련된 유전자)의 기능은 이미 밝혀졌지만, 이들과 구조가 유사한 'RUNX3'은 베일에 가려 있었기 때문이었다.

배 교수는 'RUNX3' 유전자의 기능을 밝히기 위해 이 유전자가 제거된 생쥐를 만들고 위상피층의 세포사멸이 정상적으로 이루어지지 못하고 있다는 사실을 관찰하였다. 이러한 세포사멸 억제는 TGF-β에 대한 반응을 상실했기 때문인 것으로 확인되었는데, TGF-β 의존성 세포사멸은 상피세포의 암화에 대한 중요한 방어과정으로 알려져 있으므로 'RUNX3' 유

전자의 상실이 위암 발병의 원인이 될 수 있을 가능성이 제시된 것이다. 유전자 조작을 통해 'RUNX3'를 파괴한 생쥐를 만들어 관찰한 결과, 생쥐들의 위에서 암세포가 급속히 퍼져 1~2일내에 모두 죽는다는 사실을 알아냈다. 또한, 위암환자 46명의 암 조직을 실험실에서 분석한 결과에서 60%인 28명의 암조직에서 이 유전자가 제대로 기능을 하지 못한다는 것을 증명하였다. 그 이유는 이 유전자에 메틸이란 물질이 달라붙어 분자 구조가 바뀌었기 때문인 것으로 밝혀졌다. 그러나 유전자와 메틸을 분리하는 실험용 치료제 TSA와 AZA를 투여하자 'RUNX3'의 기능이 복원되었다. 이러한 결과로부터 'RUNX3'의 발현저하가 위암 발병의 주요 원인으로 확인됐으며, 위암의 치료법 개발을 위한 새로운 전략을 제시하였다.

그의 연구가 주목받은 이유는 위암 환자에서 발견된 'RUNX3'가 완전히 망가진 게 아니라 '불활성화' 즉, '잠자고 있는 상태'라는 것을 증명했기 때문이다. 이는 잠자고 있는 'RUNX3'를 활성화시키면 위암이 치료될 수

“

중앙연구소에서 가장 우선적으로 추진할 것은 무엇보다도
암을 규명하는 것이 첫번째 사업이며, 최종적인 사업입니다.

위암에 대한 연구가 어느 정도 궤도에 오르면 폐암 등
다른 암에 대해서도 'RUNX3' 와의 관계를 규명하는데 전력을 다할 생각입니다.
한마디로 모든 암의 원인을 규명하는 것이 우리 중앙연구소의 목표입니다.

”

있다는 걸 의미한다. 특히 'RUNX3'는 DNA 메틸화라는 가역적인 변화에 의하여 변형되기 때문에 원상 복구가 가능하다는 점에서 큰 주목을 받고 있는 것이다. 이처럼 위암의 원인을 분자수준에서 처음으로 규명함으로써 위암을 치료할 수 있는 이론적 기초를 마련했다는 점에서 그 의미가 크다고 하겠다. 또한, 이렇게 정립된 위암 발병과정은 위암의 치료제 개발을 위한 중요한 이론적 토대를 제공해 준다는 것이다. 즉, RUNX3 유전자의 가역적인 구조적 변화는 다양한 화학물질을 통하여 원상 복구 가능하기 때문에 이러한 약효물질의 검색연구는 위암치료제 개발로 이어진다는 것이다. 이미 실험용 시약으로 위암 세포의 'RUNX3'를 활성화시키는 데 성공하였다. 실험용 시약이 바로 인체에 무해한 위암 치료제의 개발로 연결될 수는 없지만 위암 치료의 가능성을 제시한 것이다.

“중앙연구소에서 가장 우선적으로 추진할 것은 무엇보다도 암을 규명하는 것이 첫번째 사업이며, 최종적인 사업입니다. 'RUNX3' 유전자가 위암을 억제하는데 연관이 있다는 사실을 밝혀낸 만큼 후속 연구작업을 서두를 방침입니다. 위암에 대한 연구가 어느 정도 궤도

에 오르면 폐암 등 다른 암에 대해서도 'RUNX3' 와의 관계를 규명하는데 전력을 다할 생각입니다. 한마디로 모든 암의 원인을 규명하는 것이 우리 중앙연구소의 목표입니다”라고 배 교수는 강조하고 있다. 그리고, “중앙연구소가 더욱 발전하기 위해서는 연구에 필요한 예산과 장비의 보강이 무엇보다 우선되어야 합니다. 지속적인 관심과 지원이 뒤따라야만 좋은 연구결과를 기대할 수 있는 것입니다. 연구성과는 예산과 연구장비의 투자와 반드시 비례하기 때문입니다”라고 강조하였다. 연구성과는 투자와 밀접한 관계가 있는 만큼 미래를 내다보는 현명한 투자가 절실하다는 점에서 외부에서 더 많은 관심을 가져줄 것을 당부하고 있는 것이다.

“전체 암 가운데 1%도 안 되긴 하지만 혈액암인 백혈병을 치료하는 글리백이란 치료제가 이미 개발됐습니다. 이런 추세라면 10년 내에 고형암(위암, 간암, 폐암 등) 치료제도 충분히 나올 것으로 확신합니다. 그런 믿음 없이 어떻게 연구를 하겠습니까?”라고 힘주어 말하는 배 석철 교수와 중앙연구소 연구원들의 굳은 다짐 속에서 암 정복에 대한 이들의 도전이 결실을 이루는 그 순간이 멀지 않음을 알 수 있다. 