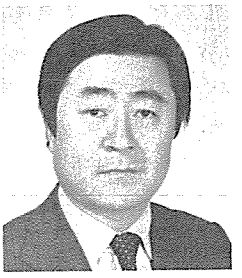
腫瘍유전자의 發見 개가

—發達史 측면에서 본 研究成果



梁 容 泰
〈中央大 醫科大學 교수〉

화란인 Antony van Leeuwenhoek가 1676년 자기가 손수 만든 단안렌즈현미경을 통하여 살아움직이는 수 많은 미생물(little animacules)이 육즙(infusion)속에 존재함을 관찰한 것이 과학으로서의 미생물학(scientific microbiology)의 시발점으로 간주된다. 그로부터 약 200년이 지난 19세기 중엽에 이르러서야 미생물들이 여러 전염병의 원인이 된다는 것이 밝혀지게 되었고 실험적으로도 확고하게 입증되었다.

19세기 말에서 20세기 초반에 걸쳐 몇가지 중요한 바이러스학적 발견이 성취되었다. 우선 1898년에 Loeffler 및 Frosch가 소에 발생하는 구제병(foot and mouth disease of cattle)의 원인이 바이러스임을 밝혔으며, Iwanowsky (1892)와 Beijerinck(1898)에 의하여 담배나무 잎에 발생하는 모자이크병(tobacco mosaic disease)의 원인인 Tobacco Mosaic Virus(이하 TMV로 약칭)가 발견되었고 이어 1902년에는 Reed가 이끄는 연구진의 노력으로 황열(yellow fever)의 원인이 바이러스인데 대한 확증을 얻게 됨으로써 황열바이러스로 하여금 최초의 인간바이러스(human virus)의 위치를 굳히게 되었다. 이어 1907년에는 d'Hérelle가 세균을 공격하는 바이러스인 세균바이러스(bacteriophage)를 발견하고 우리가 오늘날 즐겨 쓰는 박테리오파지(bacteriophage)라는 용어를 제정하였다.

이 무렵에 Ellerman 및 Bang(1908)이 닭에 발생한 적아구증(erythroblastosis), 그리고 Rous(1911)가 역시 닭에 생긴 육종(sarcoma)이 세균여과기(bacteriological filter)를 통과하는 미생물에 의하여 야기되며 그 종양조직을 마쇄하여 얻은 세모제거 여과액(cell-free filtrate)을 건강동물에 접종함으로써 같은 종류의 종양을 발생시킬 수 있음을 밝혀냄으로써 소위 종양바이러스학(tumor virology)의 문을 활짝 열기에 이르렀다. Rous는 이 업적이 인정되어 1966년 노벨의학상을 수상하게 되었는데, 이때 그의 나이는 86세이었고 연구발표후 무려 55년 뒤의 일이었다.

바이러스(virus)는 라틴어로 사독(snake venom) 또는 이와 비슷한 유독성 액체를 뜻하는 단어로서 미생물학 발달의 초창기에는 흔히 병원체에 대한 일반적인 명칭으로 사용 되었으나 오늘날에 이르러서는 이 책자의 총론에서 다루어지는 바와 같은 엄격한 정의(definition)를 지닌 미생물만을 과학적인 용어로서 바이러스로 호칭하게 된다.

일본사람들이 한 때 바이러스를 病毒으로 번역하여 사용했었지만 이는 바이러스라는 용어가 지닌 참뜻과 너무도 거리가 먼 표현이었으며, 요즈음에는 원어의 일본화표기인 위루스(ウイルス)로 표기하는 것이 상례로 되었다.

제2차 세계대전이 끝나는 1945년 이후에야 바이러스학연구와 발전의 황금시기가 도래하게 되었지만 그때까지에 이르는 사이에도 여러가지 중요한 발전들이 잇달았었다.

즉, Goodpasture등(1931)이 발육난(developing chick embryo)을 사용한 바이러스 증식방법을 개발하였으며, Theiler(1935)가 황열예방을 위한 생약독화백신(live at-tenuated vaccine)을 개발하였고 이 업적으로 그는 1951년 노벨의학상을 수상하였다.

1933년에는 영국의 Smith 등이 동물접종방법을 통하여 인플루엔자 환자로부터 사상 최초로 인플루엔자바이러스를 분리 배양하는데 성공하였다.

1930년 이후로 바이러스의 물리화학적 및 생물학적 성상을 연구하기 위한 여러가지 기술적인 발전이 이룩되었는데 그중에도 Elford가 그라도콜막(gradocol membrane)을 개발하고 이로서 바이러스의 크기를 실제로 계측 함으로써 "액체상으로 된 살아 있는 병원체"(contgium vivum fluidum)로 표현되었던 막연한 존재에서 벗어나서 일정한 크기를 갖는 입자양 실체임이 뚜렷해지기 시작하였다.

1935년에는 인류가 발견한 최초의 바이러스인 TMV가 Stanley에 의하여 결정화(crystallization) 됨으로써 바이러스의 정제 및 정제 바이러스를 사용한 여러 물리·화학적 연구의 기틀이 마련되었을 뿐만 아니라 여기에서 TMV가 한가지 종류의 핵산, 즉, RNA(ribonucleic acid)와 단백질만으로 구성된 생명체라는 것이 밝혀지게 되었으며 Stanley는 이 업적으로 1946년 노벨화학상을 받았다.

이어 1941년에는 미국의 Hirst가 인플루엔자 바이러스에 의한 혈구응집반응(he-magglutination)을 발견하였으며 그 뒤 수많은 바이러스에서 이런 혈구응집반응이 일어남이 규명됨으로써 연구는 물론 임상적 목적으로 널리 이용하게 되었다.

제2차대전 종식전인 1944년에는 미국 록펠러 연구소의 Avery 등이 폐구균(pneumococcus)에서 관찰되는 형질전환(transformation)이 DNA(deoxyribonucleic acid)를 매개하여 야기되는 것임을 밝힘으로써 처음부터 DNA가 생명의 근원임을 입증하는 개가를 올리게 되었다.

앞서 말했듯이 제2차대전이 끝난 1945년 이후 바이러스학이 크게 발전하게 됐다. Enders 등은 1945~1947년 사이에 **첫째**, 폴리오바이러스(poliovirus)가 사람이나 영장류(primates)에서 유래한 비신경조직의 배양세포에서도 잘 증식하며 특징적인 세포병변(CPF : Cytopathic Effect)을 야기함을 관찰하였으며, **둘째**로, 일련의 연구를 통하여 조직세포배양수기를 이용하여 바이러스증식이 실제적으로 가능한 것임을 확고히 입증함으로써 바이러스학 발전에 획기적인 공헌을 하게 되었고 이로서 Enders, 그리고 공동연구자인 Weller과 Robbins 3인은 1954년 노벨의학상을 공동수상하게 되었다.

이와같이 Roux(1985), Carrel(1912) 등 개척자에 의하여 개시되어 발전되어 왔던 조직세포배양수기는 바이러스학의 발전에 결정적인 방법을 제공하게 되었으며, 이로 인하여 조직세포 배양자체의 학문에도 엄청난 발전을 가져오게 되었으며(Earles 등 1950~1955), 1952년에는 Gey 등에 의하여 저 유명한 HeLa세포주세포가 고정(fixed)되어 여러 바이러스학 연구에 널리 사용되기에 이르렀다.

또한 Luria, 그리고 Delbruck학파(1회증식

곡선 : one-step growth curve)에 의하여 1945년경 이후부터 박테리오파지 유전학(bacteriophage genetics) 연구가 줄기차게 진행되었으며 1952년에는 저 유명한 Hershey-chase 실험결과가 발표됨으로써 박테리오파지가 세균체내에서 증식할 때 직접세균체내로 들어가서 박테리오파지 증식을 주도하는 것은 박테리오 파지의 핵산 뿐이라는 놀라운 사실이 입증되었으며 이들 업적으로 Luria, Delbruck 및 Hershey 3인이 1969년도 노벨의학상을 공동수상하였다.

1950년대에 들어오면서 불란서의 Lwoff가 박테리오파지-세균간 상호 관계의 특수한 형태인 용인화(Lysogeny : 溶原化)에 관한 기초적 사실들을 규명했으며 1952년에는 미국의 Dulbecco가 시험관내에 배양된 조직배양 세포에서 동물바이러스에 의한 플라크(plaque) 형성수기를 개발하였으며 또 같은 해에 Zinder 및 Lederberg에 의하여 박테리오파지 형질도입(bacteriophage transduction)의 본체가 규명되기에 이르렀다. Lederberg는 이 업적으로 1958년에, Lwoff는 Jacob과 Mon-od와 더불어 1965년에 각각 노벨의학상을 수상하였다.

1953년에는 DNA구조를 밝힌 Watson과 crick의 역사적인 논문이 영국의 Nature지에 게재되어 분자생물학, 분자유전학, 유전공학 등 유전자에 관한 첨단과학연구의 기틀을 마련하기에 이르렀으며 1962년에 Watson, Crick, Wilkins 3인이 노벨의학상을 공동수상하였다. 한편 1951년에는 Gross에 의하여 Gross 백혈병 바이러스가 발견되었으며, 1957년에는 Stwart 및 Eddy에 의해 폴리오마 바이러스(polyoma virus)가 발견됨으로써 근대 종양바이러스학(tumor virology) 연구의 르네상스 시대의 기초가 다져지게 되었다.

1956년에는 Gierer 및 Schramm 양인에 의하여 TMV로부터 감염능을 지닌 RNA(infectious nucleic acid)가 추출되었으며 이어 1957년에 Colter 등에 의하여 동물 및 인간 바이러스로 부터도 감염능을 지닌 핵산이 성공적으로 추출되게 됨으로써 전염성핵산의 연구와 이를 사용한 감염 즉, 핵산감염(transfection)에 관한 발전의 문이 활짝 열리게 되었다.

일찌기 1796년에 Jenner에 의하여 두창예방접종(smallpox vaccination)이 개발되어 예방접종에 의한 바이러스성 전염병의 예방이 시작되었으나 본격적인 바이러스 백신(virus vaccines)의 개발이 이룩된 것은 1950년대에 이르러 Salk에 의하여 포르말린처리 폴리오백신(formalin-inactivated poliovaccine)이 발전하게 된 뒤를 이었다고 보아진다. 이어 1954~1956년에는 Sadin에 의하여 생약독화 폴리 오백신(live at-tenuated poliovaccine)이 개발되었고 아이러니컬하게도 미국 아닌 타국에서의 야외접종실험(field trials)을 거쳐 미국에서는 1961~1962년경 부터 사용되기에 이르렀다. 이어 1960년대에는 홍역(measles), 풍멈프스(rubella) 등에 대한 생백신이 개발되어 널리 사용하게 되었다.

1957년에는 영국의 Isaacs와 Lindenmann이 인테페론(interferon)을 발견하여 바이러스 간섭현상(viral interference)에 대한 분자생물학적 연구의 기초를 마련하였다.

바이러스가 지닌 특수한 구조에 대해서는 1960년 초부터 영국의 Klug와 Casper 등이 이에 대한 집중적인 연구를 수행한 끝에 나선형인 대칭(helical symmety)를 나타내는 TMV의 구조결정에 있어서 바이러스의 핵산과 단백질 소단위(sub-unit) 간의 결합상태를 통하여 3차구조를 밝혀내기에 이르렀으며 Klug에게는 이 업적으로 1982년에 노벨화학상이 수여됐다.

1964년에는 미국의 Blumberg 등에 의하여 오스트레일리아 항원(Australia antigen)이 발견되고 이것이 도화선이 되어 끝내는 B형 간염바이러스(hepatitis B virus)의 발견이 가능하게 되었으며, 또 1966년에는 역시 미국의 Gadjusek 등에 의하여 뉴기니아 원주민 중의 특수종족에서 발생하는 쿠루(kuru)라는 괴질이 전혀 새로운 병원체에 의한 전염병임이 밝혀짐으로써 소위 완서 감염(solw infection)에 관한 연구분야를 개척하게 되었으며 Blumberg와 Gad-

jusek 양인은 이 공적으로 1976년 노벨의학상을 공동수상했다.

1969년에는 Todaro 및 Huebner가 종양유전자학설(oncogere hypothesis)을 제창 하였고, 1970~1973년 사이에는 RSV(ROUS 육종바이러스)의 염색체속에 존재하는 바이러스성 종양유전자(viral oncogene)인 v-src가 생화학적으로 규정됨으로써 종양유전자(oncogene) 연구의 문이 활짝 열리게 되었고, 1971년에는 Temin이 원형 바이러스학설(protovirus hypothesis)을 발표하였다.

이어 1972년에 Temin과 Baltimore가 RNA종양바이러스에 역전사효소(reverse transcriptase)라는 아주 특수한 효소가 존재하며, 이 효소를 매개하여 RNA종양바이러스의 RNA가 감염된 세포내에서 DNA로 탈바꿈 한 후에야 그 유전자 표현이 가능하다는 놀라운 사실을 밝혀냄으로써 RNA 종양바이러스 연구의 신기원을 마련하기에 이르렀으며, 전술했던 Dulbecco와 더불어 Temin과 Baltimore 3인에게는 1975년도 노벨의학상이 주어졌다.

우리 나라에서는 늦게나마 1971년에 바이러스학 진흥을 위한 전문 학술단체로서 대한바이러스학회가 창설되었으며, 1978년에는 오랫동안 원인불명으로 방치되었던 소위 한국형 출혈열(korean hemorrhagic fever : 정확하게는 신증후군출혈열 ; hemorrhagic fever with renal syndrome)의 원인인 Hantaan virus가 고려의대 바이러스병 연구소의 이호왕교수 및 그의 공동연구자에 의하여 분리·동정됨으로써 이 방면의 연구에 새로운 장을 마련하기에 이르렀다.

1975년에는 köhler와 Milstein 양인이 세포융합기술을 이용한 단세포군 항체(monoclonal antibody) 수기를 개발함으로써 면역학적 연구뿐만 아니라 바이러스학 연구에도 커다란 발전이 이룩되게 되었으며 이들은 1984년에 Jenner와 더불어 노벨의학상을 공동수상하게 됐다.

1977년 10월에는 아프리카의 소말리아에서 자연감염으로 발생한 지구상 최후의 두창환자가 발견되었으며, 이어 1979년에는 세계보건기구(WHO)가 두창유행이 지구상에서 완전히 증식되었음을 정식으로 공인하기에 이르렀는데, 이는 Jenner가 두창 예방접종법을 개발한 뒤 180년만에 이룩된 인류와 과학의 개가였다.

1979년 이후 미국내 수개 대도시에서 후천성 면역결핍증후군 환자 (AIDS : acquired immune deficiency syndrome)가 발생하기 시작하여 그 수가 급격히 증가하게 되고 병인론 뿐만 아니라 대단히 높은 치명율 때문에 의학적으로 뿐만 아니라 사회적으로도 크게 문제가 되어 왔다.

다행히도 미국의 Gallo, 불란서의 Montagnier 등에 의하여 그 원인이 되는 바이러스가 분리되었으며 최근에는 그 바이러스 유전자의 뉴크레오티드 순서(nucleotide sequence) 까지 밝혀지게 되어 이 분야의 문제해결에 상당한 희망을 안겨주고 있다.

1982년은 흔히들 종양 유전자의 해(year of oncogence)라고들 일컫는다. 전술한 바와 같이 RSV에서 규명된 종양유전자(v-src)에 이어 수많은 바이러스성 종양유전자(v-on-cogenes)들이 발견·동정되었으며 이로써 바이러스에 의한 종양발생 또는 발암기전에 대한 분자생물학적 연구에 커다란 발전이 이룩되게 되었다.

이런 종양유전자 연구의 진전에 수반하여 인간에서 발생한 몇가지 충실성종양(solid tumors)으로부터 소위 인간종양유전자(human oncogenes)가 분리·동정되었으며 이들 인간종양유전자와 바이러스종양유전자와의 관계 등이 하나씩 밝혀지게 됨으로써 인류 역사상 오랫동안 불가사의한 현상으로만 남아왔던 종양과 암발생에 대한 새롭고 중요한 여러가지 사실들이 속속 드러나게 되어 이 방면의 연구가 크게 고조되어 있다.

바 로 잡 음

지난 4월호 축하광고의 大韓電氣學會
주소 : 중구 수표동 11-4 (전기회관)
전화 : 267-0213을
주소 : 강남구 역삼동 635-4 (과학기술회관 503호)
전화 : 553-0151-3으로 바로잡습니다.