



첨단과학현장

유전자백신이 몰고 올 의료혁명

玄 源 福 <과학저널리스트/본지 편집위원>

1796년 영국의 시골의사 에드워드 제너가 처음으로 우두접종법을 발견한 뒤 꼭 2백주년이 되는 해를 맞아 공교롭게도 21세기 면역계에 혁명의 큰 바람을 몰고 올 DNA(유전자를 구성하는 화합물)백신에 대한 최초의 임상시험에 들어갔다. 오늘날 에이즈와 암까지 포함한 여러 질병의 예방만 아니라 치료도 할 이 제3세대의 백신개발에 거는 의료계의 기대는 매우 크다.

꽤많은 병원균

18세기 젖을 짜는 여인들은 일을 하면서 손에 상처가 나기 십상이었다. 이런 틈을 타고 우두(牛痘)바이러스가 몸 속으로 들어가서 면역성을 키워 주는데 우두바이러스는 천연두 바이러스를 닮았기 때문에 젖 짜는 여성은 천연두에 면역이 될 수 있었다. 제너는 이런 관찰을 통해 얻은 지식으로 최초의 백신을 개발하여 당시까지만 해도 가장 치명적인 질병의 하나였던 천연두를 마침내 뿌리 뽑을 수 있는 길을 열어 주었다. 이어 디프테리아와 볼거리에서 소아마비와 백일해에 이르는 많은 질병에 대한 백신이 개발되어 특히 어린이를 포함한 수많은 생명을 구하게 되었다. 사람들은 이대로 나간다면 모든 질병을 뿌리 뽑는 날도 멀지 않았다는 희망으로 부풀게 되었다.

그러나 얼마 뒤 다른 많은 질병에 대해서는 백신의 개발이 어렵거나 불가능하다는 사실을 알게 되었다. 그 이유는 백신이 작용하자면 면역조직에게 걸쇠를 걸어 낚아챌만한 표적을 제공할 수 있어야 하기 때문이다. 천연두, 홍역, 소아마비에 대해서는 별 문제가 없었다. 이런 질병을 일으키는 바이러스 표면의 단백질은 오랜 세월이 흘러도 변하지 않는다. 그래서 일단 이런 바이러스와 부딪친 면역조직은 그 모양을 기억해 두었다가 뒷날 공격해 오면 재빨리 물리칠 수 있다. 그런데 병원균들 중에는 이들보다 훨씬 피가 많고 교활한 것들이 많다. 예컨대 인플루엔자(유행성감기)는 가면을 쓰고 있다. 이 병원균의 표면 단백질은 해마다 변하기 때문에 생명체의 면역조직이 이런 단백질을 인식할 겨를이 없

다. 아프리카의 잠자는 병을 일으키는 단세포생물인 트리파노솜은 심지어 감염하는 과정에서도 단백질을 바꾸기 때문에 마치 슬래잡기놀음을 하듯 면역조직을 데리고 논다.

오늘날 대부분의 백신은 피와 림프 속의 항체에 근거를 둔 이른바 체액성(體液性) 면역조직에만 효과를 볼 수 있다. 그런데 항체는 여러가지 괴상한 모양을 한 특수단백질이다. 이들은 혈류 속에 떠있다가 낯선 외래단백질을 만나면 자물쇠에 열쇠를 꽂듯 외적을 잡아 두고 식세포(백혈구, 임파구 등)에게 잡아 갈 포로가 있다고 알린다. 그래서 외적의 침략을 물리치기 위해서는 적격한 모양을 가진 많은 항체가 필요하다. 면역조직은 종전에 본 특정한 단백질에 대한 기억을 가질 때 훨씬 신속하게 적을 격퇴할 수 있다. 백신은 바로 이런 기억을 제공하는 역할을 하는 것이다.

우연한 발견

DNA백신의 구상은 면역반응을 불러 일으키는 항원(체내에 들어가 항체 형성을 부추기는 물질)의 처방을 가진 유전자를 주사하여 몸의 방어수단을 활성화시키자는 것이다. 이 유전자는 일단 몸 속으로 들어가면 세포 속에서 외래의 단백질을 생산하기 시작한다. 이렇게 생산된 단백질들은 전혀 감염될 위험없이 면역반응을 불러 일으킨다. 그래서 바이러스나 박테리아가 침입하면 몸에 자극을 주어 이들을 절멸시킨다는 것이다.

DNA백신은 다른 많은 백신과 마찬가지로 우연한 기회에 발견되었다. 1990년 미국 샌디에이고 소재 생물공학기업인 바이칼사의 펠립 켈그너와

로버트 맬론은 위스콘신대학의 존 윌프와 함께 실험을 하는 가운데 대조군(임상실험을 할 때 능동적인 처치를 하지 않는 쪽의 피검자부류)의 쥐의 근육에 대해 '알몸'의 바이러스 DNA를 주사했더니 뜻밖에도 쥐들이 상당량의 바이러스단백질을 만들어 낸다는 것이 밝혀졌다. 이것은 종래의 생물공학의 '신조'에서 본다면 있을 수 없는 일이 벌어진 것이다. 생물공학에서는 외부의 DNA를 세포 속에 넣자면 정교한 유전자공법이 필요한 것으로 되어 있었다.

이런 보고를 들은 세계적인 의약품이커 머크사는 이를 테면 생물학계의 '상은 핵융합과 맞먹는 놀라운 사건'으로 받아들여 곧 마가렛 A. 리우박사를 책임자로 하여 DNA백신 개발에 나섰다. 1993년 리우박사팀은 최초의 DNA백신을 만들기 위해 먼저 인플루엔자 바이러스에서 얻은 핵단백질 유전자의 분자카피를 만든 뒤 이 유전자를 플라스미드로 알려진 박테리아 DNA조각 속에 접합시켰다. 그런데 플라스미드는 박테리아와 이상한 공생 관계를 갖고 있는 자율적이며 자가복제하는 DNA의 가락지이다. 이들은 숙주를 해치지 않고 내부에 살면서 이따금 항생물질에 저항하는 유용한 유전자들을 운반한다. 그러나 분자생물학자들은 이들에게 다른 유용한 유전자도 운반시킬 수 있다. 플라스미드를 박테리아 속에 집어 넣어 비교적 단시간 내에 엄청나게 많은 플라스미드를 복제할 수 있다.

리우박사팀은 핵단백질 유전자를 가진 플라스미드를 거둬들여 정제한 뒤 이것을 쥐들에게 주사한 결과 쥐들은 인플루엔자에 대해 강력한 면역반응을

발전시킨 사실을 알게 되었다. 플라스미드가 쥐의 세포 속으로 들어간 뒤 함께 신고 간 인플루엔자 유전자가 단백질로 복제되어 그 조각들이 세포막에 달라 붙어 면역조직에 반응을 불러 일으킨 것이다. 얼마 뒤 진짜 인플루엔자 바이러스로 감염되었을 때 이에 대해 미리 대비한 면역조직은 즉각적으로 반응할 수 있었다.

실상 연구팀이 기대한 것 이상의 좋은 결과를 거두었다. 쥐들은 1934년형과 1968년형의 두가지 인플루엔자종에 대해 면역이 되었다. 인플루엔자 바이러스는 자주 옷을 갈아 입고 적을 혼란에 빠뜨리게 하지만 핵단백질은 지난 35년간 거의 변하지 않았다. 그래서 면역조직은 어렵지 않게 이들을 인식하고 찢싸게 제거해 버릴 수 있었다.

새로운 활로

리우박사팀이 DNA백신으로 쥐의 유행성감기의 감염을 막을 수 있다는 것을 밝혀 낸 이래 여러 기업들은 HIV, 결핵, B형 및 C형간염, 단순포진(疱疹: 감기나 열이 날 때 입수에 생기는 바이러스성 발진), 사람의 유두종 바이러스 등 여러가지 질병을 예방하기 위한 DNA 백신개발에 나서는가



▲ 최초의 DNA백신을 개발한 머크사의 리우박사

하면 바이칼사는 말라리아, 라임병 그리고 사이토메갈로 바이러스(보통 가벼운 한기를 느끼게 하는 무해균이지만 병에 걸린 신생아나 면역성이 없는 사람에게는 치명적인 조작변화를 가져올 수 있는 헤르페스 바이러스과에 속하는 바이러스)용의 DNA백신을 개발하고 있다.

그런데 B형 간염은 항체를 자극하는 백신으로 이미 예방할 수 있지만 백신 접종은 지루하게 긴 절차를 요구한다. 치료를 받는 사람은 6개월간에 걸쳐 3번이나 주사를 맞아야 한다. 오타와대학의 히더 데이비스와 동료 과학자들은 B형간염에 대항하는 DNA백신을 개발하고 있다. 데이비스박사는 DNA백신이 면역반응을 유도하는데 종래의 방법보다 빨리 효과를 볼 수 있게 되기를 기대하고 있다. 그녀는 또 DNA백신이 강력한 세포반응을 부추겨서 이미 B형간염을 앓고 있는 사람을 치료하는 데도 효과를 볼 수 있을 것이라고 말하고 있다.

달라스 소재의 텍사스대학 사우스웨스턴의료원의 내과 및 생화학교수인 스티븐 존스톤과 그의 동료 과학자들은 쥐에게서 발견된 폐(肺)병원체에 대한 DNA백신을 만들었다. 존스톤교수는 “게놈배열기술이 향상되면 조직적으로 병원체를 배열하고 게놈을 분리하여 관련된 DNA를 선별할 수 있을 것”이라고 전망하고 있다. 이들은 면역학적으로 유용한 유전자를 신속하게 판정할 수 있는 ELI라고 불리는 선별 절차를 고안했다.

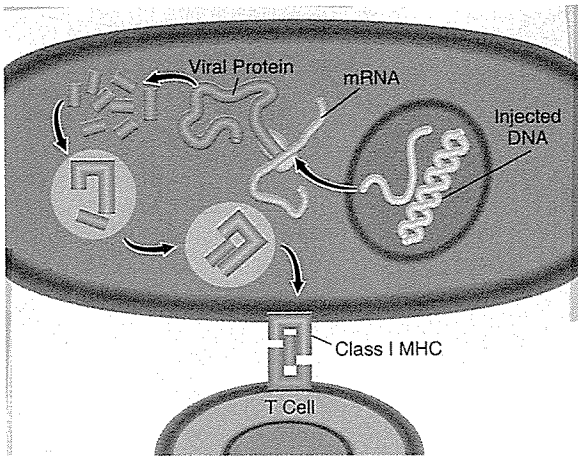
한편 에이즈백신을 개발하고 있는 펜실베이니아대학의

데이빗 B. 와이너는 최근 연구에서 DNA를 이용한 에이즈백신이 HIV(사람면역부전바이러스, 에이즈의 원인이 되는 바이러스)에 감염된 침팬지의 바이러스를 완전히 멈추게 했다고 보고하고 있다. 그런데 환자에게 바이러스의 일부나 또는 전부를 주사하는 종래의 방법대신 DNA백신처럼 주요한 바이러스의 DNA 조각을 주사하면 이것을 받아들인 환자의 세포는 DNA의 암호대로 바이러스단백질을 만든다. 환자의 대조적적 합성복합체(MHC)라는 이름의 단백질은 이런 외래 단백질을 발견하면 공격용 T세포에게 알려 면역공격을 개시하게 된다. 이 시점부터 환자는 이런 바이러스에 대해 면역이 되는 것이다.

뛰어난 장점들

DNA백신은 “값이 싸고 안전하며 효과적이어야 한다”는 백신이 갖추어야 할 조건을 모두 갖추었다고 평가되고 있다. DNA백신은 종래의 백신보다 몇가지의 뛰어난 장점을 갖고 있는데 그중의 하나로서 면역원성(면역반응을 자극할 수 있는 능력을 가지고 있는 물질이나 또는 성질)을 갖고 있다는 점을 꼽고 있다. 종래의 많은 백신은 항체의 반응을 도발하는 역할을 하는 바이러스 표면단백질로 구성되어 있다. 이런 항체성 면역반응은 때로는 약해질 수가 있다. 그러나 DNA백신은 이와는 대조적으로 세포 내부로부터 작용하여 잠재적으로 더 강력한 세포성 반응을 끌어낸다.

DNA백신은 또 예컨대 인플루엔자(유행성감기)A와 같이 영원히 돌연변이를 거듭하는 바이러스의 재주보다 한수 앞선다. 인플루엔자 A바이러스



▲ '알몸'의 DNA: 근육세포가 외부의 바이러스 DNA가 들어오는 것을 허용하고 단백질을 만든 다음 그 표면에서 단백질 조각을 보여주면 수많은 공격용 T세포가 생긴다.

는 표면단백질을 바꿔 가면서 면역조직을 피해가기 때문에 최신에 개발한 백신도 무력하게 만든다. 그런데 화학적인 방법으로 바이러스를 죽여 만든 종래의 인플루엔자 백신은 바이러스표면단백질에 대항하는 항체를 끌어내자는 것이 목적이다. 따라서 이 항체는 바이러스표면의 변덕스런 단백질이 변하지 않을 때만 작용한다. 그러나 머크/바이칼사가 개발한 DNA백신은 변하는 일이 거의 없는 인플루엔자 A 바이러스의 핵심을 이루는 핵단백질조각에 의존하기 때문에 인플루엔자 바이러스의 표면이 아무리 돌연변이를 해도 상관없다. 이밖에도 DNA백신의 단백질은 시험관 속에서 만드는 재조합 단백질과는 달리 살아있는 동물 속에서 만들기 때문에 많은 비용이 드는 정제단계를 거치지 않아도 된다.

과학자들은 DNA백신이 HIV와 같이 약삭빠른 바이러스를 격퇴할 수 있을 뿐 아니라 암과 같은 질병을 치료하기 위한 유전자요법에도 이용할 수 있고 서로 다른 병원균에서 나온 이를 떼면 유전자의 카테일로 된 '유니백

신'을 만들어 많은 병으로부터 보호할 수도 있을 것이라고 전망하고 있다. 미 국립암연구소에 따르면 현재 10여개의 암연구센터와 9개 생물공학기업에서 여러 종류의 암백신 임상시험을 하고 있다. 뉴욕 소재의 슬론 캐터링암센터 과

학자들은 1996년 봄 흑색종 항원백신의 임상시험에 들어갔다. 단순포진용 백신을 개발하고 있는 아폴론사와 아메리칸 흡사는 1996년 후반기에 인체 실험에 들어간다. 경부암을 일으키는 유두종 바이러스용 백신의 인체실험이 곧 이어진다.

현재 DNA백신기술을 개발하기 위해 머크사, 아메리칸 흡 프로덕츠, 프랑스의 파스퇴르 세룸 백신사를 포함하여 많은 기업들이 수억달러의 연구개발비를 투자하고 있다. 머크와 바이칼사는 간염, 유행성감기, 결핵을 포함한 여러 목적의 백신을 개발하고 있는가 하면 파스퇴르사는 바이칼사와 제휴하여 진드기 매개의 라임병, 말라리아 그리고 케양과 관련된 H.파일로리 박테리아에 대한 백신을 개발하고 있다.

그런데 백신은 전통적으로 질병을 예방해 왔으나 이 새로운 백신은 질병을 치료할 수 있다고 주장하고 있다. 예컨대 와이너는 그의 HIV백신이 이미 감염된 침팬지의 바이러스의 양을 줄일 수 있었다는 사실을 발견했다. 아폴론사는 또 류머티스양 관절염과

그밖의 자가면역질환을 치료하는 백신도 개발할 계획이다.

'만병통치' 백신

오늘날 과학자들은 유전공학, 유전자발견 그리고 그밖의 기술의 진보에 힘입어 21세기에는 어떤 질병이건 가림없이 예방할 수 있는 백신개발에 기대를 걸고 있다. 또 개발의 속도가 해를 거듭할수록 가속화되고 있는 것도 사실이다. 실제로 과학자들은 유전공학을 이용하여 2~3년 전에는 생각조차 하지 못했던 백신을 개발하고 있다. 예컨대 미국 메릴랜드대학 면역학자인 제임스 케이퍼와 그의 동료 과학자들은 유전공학기법을 이용한 최초의 콜레라백신을 개발하여 스위스에서 이미 면허를 획득했는데 미국에서 배포하기 위해 FDA의 승인을 기다리고 있다. 케이퍼는 장차 더 훌륭한 생체 벡터(운반체)의 백신들이 등장할 것이라고 내다보고 있다. 예컨대 독성을 줄인 살모넬라병원균을 조작하여 말라리아에 대항하는 항원을 운반하게 한다는 것이다.

그러나 2백년 전 에드워드 제너가 발견한 우두접종법이 그동안 천연두의 뿌리를 뽑은 것처럼 21세기의 면역사업이 성공을 거두자면 훌륭한 백신을 개발하는 일도 중요하지만 이것을 범세계적으로 배포하기 위한 적절한 사회·경제적 네트워크를 구성하는 일도 이에 못지 않게 중요하다. 그래서 백신개발업체, 연구하는 과학자들, 정부 그리고 소아과 의사와 같은 최종사용자간의 커뮤니케이션이 성공의 열쇠를 쥐고 있다는 것이 미국 존스 홉킨스대학 국제보건학교수 필립 러셀의 주장이다. ⑦