

우리나라에서 개발된 당뇨병 유전자 치료법

연 세대학교 의대 이현철 교수(내과학, BK21 의 과학사업단)팀이 최근 세계 최초로 인슐린 유전자치료법을 개발했다. 인슐린 유전자치료법 개발에는 이현철 교수를 비롯해 김수진 연구원, 김경섭 교수(생화학), 신항철 교수(내분비연구소)가 참여했다. 연구결과는 지난 11월에 영국에서 발행되는 세계적 의 과학잡지인 「네이처(Nature)」지에 게재됨으로써 우리나라 의학수준을 세계에 과시하였으며, 당뇨병을 완치시킬 수 있는 길을 열었다는 점에서 남아있는 임상 실험 등 연구 진전과정에 큰 관심이 쏠리고 있다. 이 치료법은 인슐린과 비슷한 활성을 나타내는 '인슐린 유도체에 혈당을 감지하여 인슐린 분비를 스스로 조절하는 '촉진인자'(promotor)를 붙인 다음 '아데노 관련 바이러스(Adeno-associated Virus)' 운반체를 이용하여 간에 주사함으로써 당뇨병을 완치시키는 방법이다. '네이처'지는 이 연구 논문을 비중 있는 논문에 표시하는 '뉴 앤드 뷰(New & View)'의 논문제목으로 다루었으며 관련 의학자의 비평도 받고 있는데 당뇨병 연구의 세계적인 대가로 알려진 미국 캘리포니아 샌디에고 의과대학의 올레푸스키(Olefsky) 교수는 "이 연구는 동물실험 단계이기 때문에 사람에게 어떻게 적용할 수 있는지는 아직 확실하지 않지만 의학의 기초연구가 어떻게 임상으로 발전하게 되는지를 잘 알게 하는 논문" 이라고 매우 긍정적인 코멘트를 달았다.

1. 인슐린 유도체

인슐린은 췌장의 베타(β)세포에서 전환효소에 의해 「인슐린 전 단계의 인슐린(pro-insulin)」에서 활성화된 인슐린으로 전환되는데, 인슐린 유전자를 간에 이

식하는 경우 간세포에는 전환효소가 없기 때문에 「인슐린 전 단계의 인슐린」만이 분비되어 효과가 없다는 사실을 감안, 이러한 전환단계를 거치지 않고도 인슐린과 비슷한 활성을 나타내는 인슐린 유도체를 개발해 낸 것이다. 즉 이를 인슐린 유전자를 대신할 수 있는 '대체 인슐린 유전자' 라고 한다.

2. 촉진인자의 개발

두번째 단계로 이 인슐린 유도체에 혈당을 스스로 감지하여 인슐린 분비를 증가시키거나 억제시킬 수 있는 촉진인자를 붙이는 데에 성공했다. 당뇨병의 유전자 치료에 있어서 가장 큰 문제는 혈당을 감지하여 인슐린 분비를 조절하는 능력이 없기 때문에 인슐린 유전자를 이식하는 경우 혈당이 높거나 낮거나 관계 없이 계속 인슐린을 분비하여 저혈당을 일으킴으로써 생명을 위협하는 일까지 초래한다는 것이었다. 따라서 이번에 이 교수 팀이 인슐린 유도체에 혈당감지인자를 붙이는 데에 성공한 것은 당뇨병의 유전자 치료에 있어서 대단히 획기적인 일로 평가되고 있다.

3. 아데노 바이러스와 조합성공

세 번째로 이렇게 촉진인자를 붙인 인슐린 유도체를 유전자 기법을 이용, 「아데노 관련 바이러스」에 조합시켜 간 문맥을 통해 간에 주입하는 방법을 이용하였다. 「아데노 관련 바이러스」는 감기를 일으키는 「아데노 바이러스」와는 다른 바이러스로 인체에는 아무런 문제를 일으키지 않기 때문에 유전자 치료 등에 잘 이용되는 바이러스의 한 종류이다.

이렇게 하는 것은 대체 인슐린 유전자가 간세포에 들어가 계속해서 인슐린을 분비하고 혈당을 조절할

수 있게 하기 위한 것이다.

이 교수 팀은 이렇게 유전자 재조합 기술로 만든 바이러스를 인슐린을 분비하는 췌장의 베타세포가 자가면역에 의해 거의 파괴되어 당뇨병이 생긴 생쥐 약 20마리와 췌장의 베타세포만을 선택적으로 파괴하는 스트렙토조신을 이용하여 당뇨병을 유발시킨 흰쥐 약 20마리의 간 문맥을 통해 단 회식 주사한 결과 생쥐들은 현재까지 10개월, 흰쥐들은 1년 이상 정상적인 혈당을 유지하고 있는 것으로 관찰되었다고 밝혔다. 모든 쥐에서 특별한 부작용이 나타나지도 않았다.

특히 췌장의 베타세포가 자가면역에 의해 파괴되어 당뇨병이 생긴 생쥐는 사람의 제 1형 당뇨병과 가장 유사한 상태이기 때문에 이 치료법을 사람에게도 적용시킬 수 있다는 높은 가능성을 보이고 있다. 이 교수 팀은 이 치료법을 국내와 미국에 특허출원을 해놓은 상태이며, 침팬지와 개 등 고등동물을 대상으로 하는 실험에 이어 사람을 대상으로 하는 임상실험을 계획하고 있다.

당뇨병 유형과 국내의 현황

당뇨병은 최근 국내의 역학조사 결과 30세 이상의 성인에서 약 8-10%의 발생빈도를 보이고 있고, 세계적으로 약 1억 1천만 명의 당뇨병 환자가 있는 것으로 추정되며, 앞으로 10년 뒤에는 2억 2천만 명 정도로 증가할 것으로 예상되고 있어 세계적으로 심각한 사회 문제가 되고 있다.

당뇨병은 제 1형 당뇨병과 제 2형 당뇨병으로 분류되는데 제 1형은 자가면역에 의해 췌장의 베타세포가 거의 90% 이상 파괴되어 발생하며, 제 2형은 인슐린 분비와 인슐린 저항성의 복합적인 작용에 의해 발생한다고 알려져 있다. 이에 따라 제 1형 당뇨병환자와 제 2형 당뇨병환자의 일부는 평생동안 인슐린 주사를 맞아야 하고 치료를 게을리 하는 경우 각종 합병증에

시달리게 된다. 합병증으로는 실명, 만성 신부전증, 협심증, 심근경색, 중풍 등 다양한 합병증이 문제가 되는데 결국 이러한 증상에 의해 삶의 질을 떨어뜨리고 사망에 이르게 된다. 최근 우리나라 통계에 의하면 전체 사망원인 중 여성에서 세 번째로 높은 사망원인이 되고 있으며, 외국에서도 5~7위의 사망원인을 기록하고 있다. 경제적 측면에서도 심각한 문제를 일으키고 있는데 미국에서는 한 해에 당뇨병으로 지출되는 직·간접비용이 우리 나라 1년 예산 보다 많은 120조 원 이상으로 조사되고 있을 정도이다. 이 때문에 1921년 캐나다 의학자이며 노벨의학상 수상자인 '반팅'과 '베스트'에 의해 인슐린이 발견된 이래 당뇨병 치료법을 개발하는 것은 세계 의학계의 최대 숙제로 되어왔으며 당뇨병과 관련된 연구결과가 다섯 번에 걸쳐 노벨의학상을 수상하는 등 의학계의 가장 큰 관심사 중 하나였다. 만약 당뇨병을 완치할 수 있는 확실한 치료법이 개발된다면 노벨의학상은 따놓은 거나 마찬가지라는 것이 의학자들의 말이다.

이현철 교수는 "당뇨병의 유전자 치료에 있어서는 유전자가 인슐린을 분비하되 평생동안 계속해서 분비하는가, 혈당을 스스로 감지하는 기능을 가지고 스스로 인슐린 분비를 조절할 수 있는지가 가장 큰 과제였는데 우리가 개발한 방법은 이 모든 것을 충족시키고 부작용도 없어 사람에게도 적용시킬 수 있는 가능성이 높은 만큼 당뇨병으로 고생하는 사람들에게 희망의 빛이 되기를 기대한다"면서 "이 치료법은 제 1형 당뇨병을 앓고 있는 모든 환자와 제 2형 당뇨병 환자 중 인슐린 분비가 부족한 환자를 완치시킬 수 있는 가장 확실한 방법으로, 이제 동물실험의 첫 단계에 들어간 만큼 앞으로 사람을 대상으로 하는 임상실험에 이르기까지 국가적인 관심과 지원이 절대적으로 필요하다"고 말했다

연세대학교 의료원소식