배아줄기세포 배양, 난치병 정복한다

21세기 핵심 생명공학 기술… 210여개 인간의 장기로 증식 가능

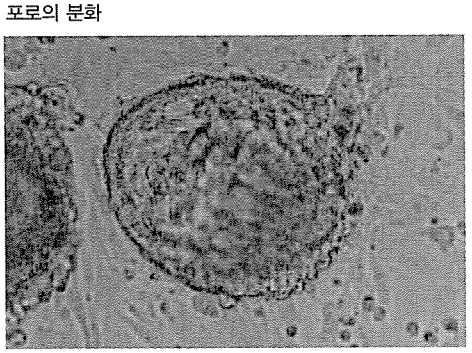
글 | 박세필 마리아병원 생명공학연구소장

인간 배아 줄기세포 (human embryonic stem cell)의 배양 및 분화 기술은 21세기 가장 핵심적인 생명공학 기술 중의 하나이다. 배아 줄기세포는 인간의 210여 개의 장기를 구성하는 조직으로 분화할 수 있는 무한한 잠재력을 가진 만능 세포로, 분화가 억제되고 증식만이 가능한 세포를 말한다 (Thomson 등, 1998). 이들은 초기 인간의 배아 연구뿐만 아니라 난치병으로 알려진 파킨슨씨병, 알츠하이머병 (노인성 치매), 척추 손상에 의한 사지마비, 중풍, 소아 당뇨병, 심근경색, 간 경화 등의 질환 치료와 신규 성장 인자 및 의약 개발에 널리 이용될 수 있다는 점에서 최근 의료 · 생명공학 분야에서 활발하게 연구가 진행되고 있다 (Reubinoff 등, 2000).

배양 · 분화 유도하는 고난도 기술

배아줄기 세포를 배양하는 방법은 네 가지가 있다. 1)신선 배아 혹은 2) 폐기처분될 냉동잔여 배아를 녹여 이용하는 법, 3) 인간의 체세포 핵을 핵이 제거된 인간 난자에 이식하는 동종(同種)간 핵이식 기술과 4) 동물 난자에 이식하는 이종(異種)간 핵이식 기술이다. 신선 혹은 냉동잔여 배아로부터 얻어진 줄기세포는 윤리적인 면에서 좀 더 자유스러울 망정 환자에게 이식 시 면역거부반응이 생길 수 있다. 반면에 환자 자신의 체세포 핵을 인간난자에 이식하는 동종간 핵이식 기술의 경우, 복제된 배아로부터 얻어진 줄기세포는 자신의 유전물질을 거의 완벽하게 갖고 있어 환자 본인에게 이식했을 때 면역거부반응이 거의 없는 치료용 세포를 얻을 수 있는 치료법으로 모든 과학자들이 꿈꾸고 있는 연구분야이다. 하지만 현재까지는 배양 초기 신선 배아 혹은 폐기처분될 냉동잔여 배아를 이용하는 방법에 국한되어 연구가 진행되고 있다 (표 참조).

배아줄기세포로부터 심근세포로의 분화



이 사업의 핵심기술은 1) 줄기세포를 분화되지 않은 상태로 계속 배양할 수 있는 배양 기술과 2) 필요할 때에는 원하는 조직세포로의 분화를 유도할 수 있는 기술로 나눌 수 있다. 하지만 이 기술은 국외에서도 일부 연구자들만이 성공할 정도로 매우 어렵고 고난도의 기술을 요하는 것으로 국내에서는 본 연구소와 함께 몇 안 되는 타 기관에서만 연구되고 있는 실정이다.

난치병 치료와 신약개발 기대 모아

인간 배아 줄기세포에 대한 연구는 1998년 미국 위스콘신대와 존스홉킨스대 (Thomson 등, Shamblott 등) 에서 각각 인간 배아 줄기세포의 수립을 보고함으로써, 줄기세포는 초기 인간 배아 연구를 포함한 의약품의 개발 및 질병치료, 그리고 이

식대체요법에 획기적으로 사용될 수 있을 것으로 전망되었다. 성인 줄기세포는 최근에 몇몇 다른 장기의 세포로 분화 능력이 밝혀지고 있기는 하나 골수이식과 같은 한정된 부분에서 주로 이용되어 온 반면, 인간 배아 줄기세포는 앞에서 설명한 바와 같이 만능세포로 모든 조직의 치료요법에 이용될 수 있다. 하지만 배아 줄기세포는 인간 배아를 이용해야 하기 때문에 그 수급에 어려움이 있으며 윤리적인 문제 와도 연관된다. 따라서, Thomson 등은 시험관 아기 시술 후 남은 배양 초기 신선 (수정 후 2~3일된 배아) 혹은 냉동 잔여배아를 환자의 동의를 받고 사용하여 배아 줄기세포를 제작하였으며 (Science, 1998), 그 배아 줄기세포를 면역 결핍된 마우스에 주입함으로서 외배엽 (신경과부세포), 중배엽(근육조직, 연골조직, 뼈) 및 내배엽(내장 상피세포)으로의 분화 능력을 간접적인 분화유도 방법을 통해 확인하였다. Shamblott 등은 5주 내지 9주의 유산된 태아의 원시생식세포에서 분화되지 않은 원시 생식세포를 배양함으로써 줄기세포를 얻는데 성공하였다 (PNAS, 1998). 이후 2000년 Reubinoff 등은 수정 후 6일된 배반포기 배에서 얻어진 배아줄기세포가 생체 내 및 생체 외에서 원하는 특정 조직 세포로의 분화가 가능함을 발표하였으며 (Nature, 2000. 2), 생체 내 배양으로는 면역 결핍된 쥐에서 외배엽, 중배엽 및 내배엽으로의 분화능력을 간접적으로 확인하였고 생체 외 배양으로는 신경세포로의 분화능력을 직접적인 분화 유도 배양 방법을 통해 확인하였다.

줄기세포제작 2000년 국내 첫 성공

이처럼 인간 배아를 이용한 배아줄기세포의 개발은 앞에서 설명한 바와 같이 여전히 미 확립된 배아의 배양체계, 배아의 수급사정, 윤리적인 문제 및 줄기세포 제작의 기술적 어려움 때문에 수정 후 2~3일 된 초기 신선 혹은 냉동 잔여 배아만이 이용될 수 밖에 없었으나, 2000년 본 연구소에서는 불임시술 후 5년 이상 냉동 보관된 뒤 폐기될 위기에 처한 냉동 잔여 배반포기 배아(수정 후 4~5일 정도 배양된 배아; 이 배아발달 단계에서 줄기세포 제작가능) 를 이용하여 배아줄기세포 제작에 성공하였다. 나아가 이를 이용하여 심근세포로의 분화가능성을 확인하였고 최근에는 순도 높은 배아 줄기세포주 확립에 따른 신경세포로의 분화 가능성 역시 확인한 바 있다.

또한 최근에 국외저널에 발표된 괄목할만한 내용으로는 다양한 성장인자 첨가에 따른 인간배아줄기세포의 특정세포로의 변환과정 규명 (Schuldiner등, 2000), 인슐린 생산 가능성 (Assady등, 2001), 기능성 심근세포 제작 (Kehat 등, 2001), 혈액세포 생성 (Kaufman 등, 2001) 및 신경세포를 질환동물에 이식

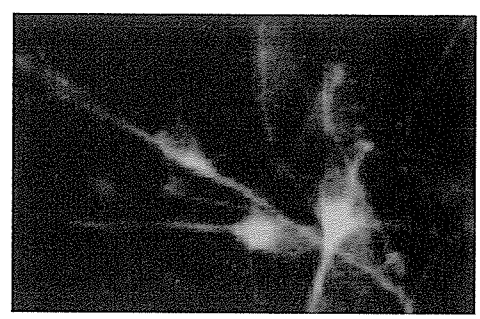
표. 미국 국립보건원 (NIH) 에 등록된 인간 배아 줄기세포주 현황

보유국가 및 회사명	배아줄기세포주 수	현재이용가능한 배아줄기세포주 수
BresaGen, Inc., Athens, Georgia	4	1
CyThera, Inc., San Diego, California	9	0
ES Cell International, Melbourne, Australia	6	4
Geron Corporation, Menlo Park, California	7	0
Goteborg University, Goteborg, Sweden	19	3
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden	6	0
Maria Biotech Co. Ltd./Maria Infertility Hospital Medical Institute, Seoul, Korea	3	3
MizMedi Hospital/Seoul National University Seoul, Korea	1	1
National Centre for Biological Sciences /Tata Institute of Fundamental Research, Bangalore, India	3	0
Pochon CHA University, Seoul, Korea	2	0
Reliance Life Sciences, Mumbai, India	7	0
Technion University, Haifa, Israel	4	3
University of California, San Francisco, California	2	0
Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison, Wisconsin	5	1

배아줄기세포주 수 : 2001년 8월 9일 부시 미국 대통령이 줄기세포 연구자금 지원방침을 발표한 이후 NIH는 1) 2001년 8월 9일 오후 9시 이전에 생식목적으로 더 이상 이용될 수 없는 배반포 배아에서 내부세포 덩어리가 제거된 것 2) 배아 기증 동의를 받은 것 3) 배아제공에 따른 금전적 관계가 없는 등의 조건을 충족하는 배아 줄기세포주에 한해서 등록

현재이용가능한 배아 줄기세포주 수 : 미국 사이언스지가 보도한 2002년 8월 현재 이용 가능한 배아 줄기세포주 수

신경세포항체를 사용해서 재확인된 순도높은 신경세포



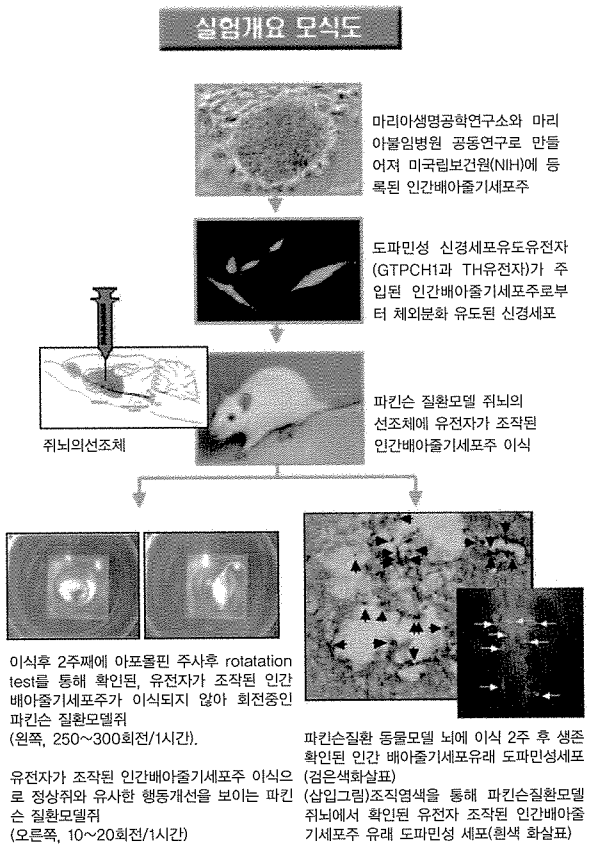


그림 1. 특정 유전자가 도입된 인간 배아줄기세포를 파킨슨 질환모델에 이식하여 행동개선을 조사하는 전 과정을 나타내는 모식도.

(Reubinoff 등, 2001 과 Zhang등, 2001) 하는 등의 연구결과가 얻어지고 있다. 또한 특정 질환에 해당하는 치료용 유전자가 삽입된 배아줄기세포를 이용한 질환치료의 연구도 진행되고 있다

배아 줄기세포를 제작하고 분화시켜 세포치료요법에 사용하는 사업은 앞에서 기술한 바와 같이, 1998년 이후 그 가능성이 제시되어 전 세계의 많은 연구자들이 같은 실험 결과를 목표로 매진하고 있으나 아직까지는 세포치료요법 단계에서 뚜렷한 결과가 없는 과정중에 있다. 하지만 배아 줄기세포의 만능세포로의 이용 가능성 때문에 전 세계적으로 의료 및 생명공학 벤처회사에서 집중적인 투자를 하고 있으며, 늦게나마 우리나라에서도 줄기세포 연구가 보건복지부 (바이오보건기술개발사업) 와 과학기술부 (21세기 프런티어사업 중 하나로 세포응용연구사업단 선정) 등에서 향후 연구하고 투자해야할 국가기간산업 항목으로 간주되고 있는 것은 다행스럽게 여겨진다.

16개 줄기세포 중 4개 국산화

선진국과 비교해 볼 때 우리나라는 생명공학분야가 연륜이나 규모 면에서 취약하지만 기술적 수준이 높아 배아 줄기세포 제작 기술의 경우, 선진국과 크게 차이가 나지는 않는다. 특히 본 연구소에서 실시한 폐기될 냉동 잔여 배반포기 배아를 이용하는 배아 줄기세포의 제작은 배양 초기 신선 혹은 냉동잔여 배아를 이용하는 경우보다 효율적으로 줄기세포주 생산을 용이하게 하고 있다. 이런 관점에서 최근 영국에서도 배아 연구뿐만 아니라 난치병 치료 목적의 치료용 배아복제에 대한 연구조차도 의학적 · 의료적 효용성 때문에 윤리적 문제를 최소화하면서 정부차원에서 허용되고 있고, 2001년 미국 정부도 어쩔 수 없이 폐기될 냉동 잔여 배아를 사용하는 배아줄기세포 연구에 대해서 연방 정부 차원의 연구비를 지원하고 있다.

현재 선진국에서 얻어낸 결과와 본 연구소에서 얻은 결과를 기술적인 면에서 비교한다면 큰 차이가 없으며, 오히려 폐기될 냉동 잔여 배반포기 배아를 이용하였기 때문에 본 연구소에서 얻은 결과가 한 발 앞선 최첨단 세계적 기술로 평가받고 있다. 뿐만 아니라 미국 국립보건원(NIH)에 등록되어 당장 사용 가능한 5개국이 보유한 16개 줄기세포주 중 본 연구소 3개 주 (그림 1 참조)를 포함하여 4개 세포주를 우리나라가 가지고 있을 정도로 선진국과 어깨를 나란히 하고 있다. 향후 계속된 줄기세포 분화연구로 다양한 조직으로의 분화가능성을 확인하는 기술만 확보한다면 세포대체요법에 의한 난치병 치료 시장에서 선진국과 대등한 위치를 얻을 것으로 기대된다. 현재 본 연구소에서는 심근세포, 신경세포 및 근육세포로의 분화연구에 일부 성공적인 결과를 최근 얻고 있으며 특정 유전자가 도입된 인간 배아줄기세포를 파킨슨 질환모델에 이식하여 행동개선을 보고하는 등 이 분야의 전망을 더욱 밝게 하고 있다.

세계 시장 규모 50억 달러… 선진국 집중 투자

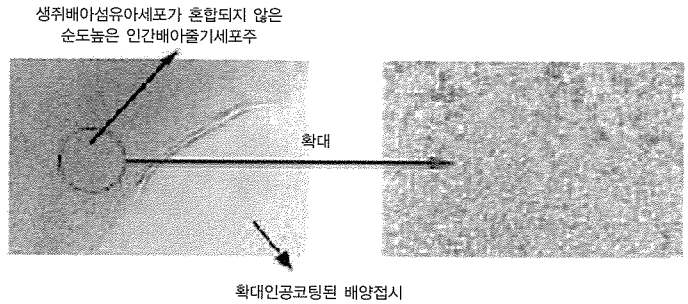
현재 세계 의약계와 바이오 업체들은 난치병으로 알려진 파킨슨씨병, 알츠하이머병(노인성 치매), 척추손상에 의한 사지마비, 중풍, 소아당뇨병, 심근경

색, 간 경화 등의 질환을 치료할 수 있는 연구에 집중적인 투자를 하고 있다. 그 예로서 미국시장을 예로 들면, 10여 개의 생명공학 벤처 회사들이 줄기세포만을 집중 연구하고 있다 (Science, 2000). 물론 여기에는 성인 줄기세포를 추출하고 배양하는 회사도 포함되어 있다. 이는 줄기세포로 치유 가능한 심장병, 자가면역질환, 당뇨병, 암, 알츠하이머병 등의 환자수가 미국에만 1억 2,800만명에 이를 정도로이 분야의 시장 성장가능성이 높기 때문이다.

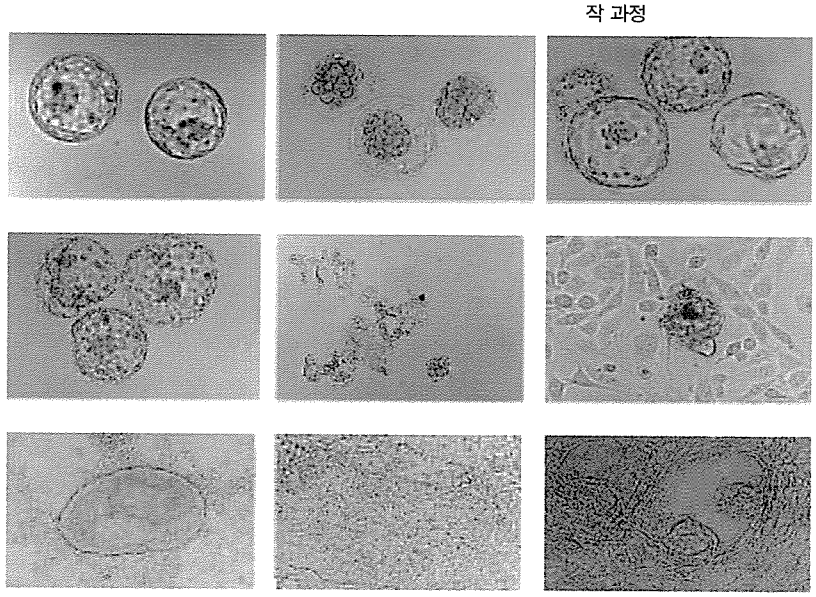
앞에서 언급한 바와 같이 배아 줄기세포 배양기술이 확립되면 1) 지금까지 난치병으로 간주되어 왔던 여러 질병의 치료법이 개발되어 인간의 삶의 질이 크게 향상될 것이며 2) 세포 치료법, 유전자 치료법, 조직공학 기술 등 현재 개발되고 있는 다른 기술과 연계되어 의학 기술의 엄청난 시너지 효과 및 이를 통한 의료 기술의 일대 혁명을 유도할 것이다. 3) 줄기세포 배양 기술은 경제적인 가치가 향후 5~10년 내 50억 달러에 달할 정도로 크게 확대되어 엄청난 파급효과를 가져올 것으로 예상된다. 따라서 기술발전을 효과적으로 이루기 위해서는 산 · 학 · 연의 체계적이고 조직적인 협조가 요구되며, 연구 개발을 위한 관련기관 및 국가적인 차원의 집중적인 투자 및 제반 법규의 정비가 정부차원에서 시급히 뒷받침되어야 할 것으로 사료된다 .

생명복제와는 근본적 차이… 세포치료 차원

현재까지 우리 인간의 엄청난 삶의 질을 향상시켜왔고 앞으로도 향상시켜줄 것으로 기대되는 기초생명과학 분야 및 체세포를 통한 복제기술이 인간복제라고 하는 악영향만을 우려한 나머지 전반적으로 위축을 가져오지 않을까 염려된다. 차제에 생명공학분야의 분명한 가이드라인이 설정되어 불임센터에서 이식하고 남은 냉동 잔여배아를 이용한 배아줄기세포 연구는 장기 기증용 복제인간과 같은 생명복제와는 근본적으로 다른 수많은 난치병을 치료할 수 있는 세포치료 차원의 연구로서



인공코팅된 배양접시에서 생쥐배아섬유아세포가 혼합되지 않은 순도높은 인간배아줄기세포주(왼쪽)와 확대해 본 모습 (오른쪽)

특히, 수정 후 2주 이내의 배아에 대해 의학 발전을 위한 기초적 연구와 난치병 환자를 치료하려는 목적의 연구는 국가차원의 법적, 제도적 장치가 마련되어 허용돼야 할 것이다. 반면에 절대 다수가 우려하는 인간자체의 복제 (reproductive cloning) 에 관한 연구는 엄격한 정부차원의 법령 하에서 규제함과 아울러, 체세포 복제기술을 통한 난치병 치료차원의 치료용 배아복제 (therapeutic cloning) 등의 연구문제도 그 연구의 입안과정 전후뿐만 아니라 중간과정에서의 확인과 연구절차를 확립하고, 연구기준에서도 공개적인 논리와 토론을 거침으로써 폭넓고 심도 있는 전 국민의 합일된 의견수렴이 반드시 선행된 뒤 수행되어야 할 것으로 여겨진다.

동결-융해된 배반포기배로부터 인간 배아 줄기세포제작 과정