

포유동물의 핵이식에 관한 연구현황과 전망

강원대학교 축산대학

정 회 태

포유동물의 핵이식기술은 1983년 McGrath와 Solter에 의한 생쥐의 전핵치환실험이 성공한 이래 유전적으로 동일형질을 가진 동물의 대량생산(cloning)을 위한 수단으로 뿐 아니라, 핵과 세포질간의 상호작용을 규명하려는 연구수단으로 이용되고 있다. 핵이식기술의 기초는 발육도중에 있는 수정란의 분할구를 탈핵미수정란에 이식하고 세포융합에 의해 핵이식배를 만들어 수정란이식후 산자를 생산하는 기술로, 기본적인 기술은 이미 거의 확립되어 있는 상태이며, 현재는 난세포질의 활성화 방법, 체외배양법등에 관한 연구가 진행중에 있다. 본 요지에서는 지금까지 보고되어 있는 핵이식에 관한 주요 연구현황과 문제점, 그리고 앞으로의 연구전망등에 대해서 서술하고자 한다.

1. 핵이식연구의 현황

전술한 바와 같이 포유동물에 있어서의 핵이식연구는 1983년 생쥐 1세포기란을 이용한 전핵치환실험의 성공을 계기로 1986년에는 면양과 소(Willadsen)에서도 핵이식이 성공하여 가축에 있어서의 본격적인 연구가 시작되었고, 이어서 토끼(Stice와 Robl, 1988), 돼지(Prather등, 1989) 및 산양(Yong등, 1991)등에서도 보고가 잇따랐다. 1990년대 들어서면서 부터는 실험동물을 이용한 연구형태에서 점차 대가축인 소를 이용한 실용적 연구들이 이루어 졌는데, 이러한 연구중에는 1989년 Willadsen에 의한 최초의 clone 송아지 및 반북핵이식에 의한 년간 100두의 핵이식 송아지 생산등이 있고, 최근에는 핵이식의 donor로서 ICM세포나 배성간세포(ES세포)를 이용하여 송아지 생산에 성공한 보고도 있다(Keefer등, 1994; Sims와 First, 미발표). 소의 핵이식연구에서 보는 바와 같이 최근의 핵이식연구 동향은 반북핵 이식에 의한 clone 배의 생산에 관한연구, 수정란핵의 전응성

(totipotency) 및 다능성(pluripotency)에 관한 연구, 미수정란세포질의 활성화에 관한 연구, 핵과 세포질의 세포 주기조절에 관한 연구, 핵과 세포질의 상호작용구명에 관한 연구, 체외성숙·수정란을 이용한 핵이식연구등 다양하게 이루어 지고 있다. 핵이식연구의 현황을 수치화 할 수 있는 결과로는 수정란핵의 전응성과 clone동물 생산두수로 살펴볼 수 있는데, 현재 각 동물에서 핵이식에 의해 산자가 생산된 수정란의 발육단계는, 생쥐가 8세포기(Cheong등, 1993), 토끼가 8-16세포기(Collas와 Robl, 1990), 면양이 ICM세포기(Smith와 Wilmut, 1992), 돼지가 4세포기(Prather등, 1989), 산양이 32세포기(Yong등, 1991), 그리고 소가 ICM세포기(Keefer등, 1994)이며, 소의 경우 비공식적으로는 ES-like세포의 핵이식에 의해서도 산자가 생산되었다(Sims와 First, 미발표). 한편, 현재까지 생산된 clone동물은 소에서 7두의 clone 우를 생산(Bondioli등, 1990)한 것이 최대규모이며, 같은 연구진에 의해 11두의 clone우가 생산되어 있다고 한다(Bondioli등, 미발표).

2. 핵이식의 연구과제

지금까지의 핵이식연구의 현황을 비추어 볼 때 연구되거나 확립되어야 할 몇가지 과제를 지적 할 수 있다. 우선은 핵이식의 기술적 측면으로 미수정란의 탈핵기술의 확립, 미수정란세포질의 활성화기술 확립, donor와 recipient세포간의 융합기술의 확립등을 들 수 있다. 탈핵 기술은 현행의 micromanipuation에 의한 탈핵방법에 의해 70-80%의 성공율을 기대 할 수 있으나, 보다 효율적인 탈핵방법, 예를들면, 화학적처리방법에 의한 탈핵기술들이 개발되는 것이 바람직 하다. 미수정란 세포질의 활성화처리는 전기자극이나 에탄올처리법을 이용하고 있으나 어린난자의 활성화율은 50%이하로 저조한 형편이므로 이에 대한

연구도 이루어져야 한다. 세포융합방법은 전기융합방법이 거의 확립된 상태이나, donor세포의 발육단계가 상당히 진전된 ICM세포나 ES세포일 경우 전기융합에 의한 융합율이 매우 저조하므로 화학적융합법등 적절한 융합법이 모색되어야 한다. 다음으로는 핵이식에 공시하는 donor와 recipient세포의 적정조건이 규명되어야 한다. 이에선 donor와 recipient가 어디서 유래한 것인가, 다시말해 체외성숙-수정란자인지, 체내회수란인지, 또는 신성란인지 동결란인지 하는 것등과, 각세포의 핵이식에 사용할 적정 발육단계는 무엇이며, 적정세포주기는 어떠한 것인가 하는 것 등을 들 수 있다. 그외에도 핵이식배의 체외배양조건 확립과, 몇몇 결과에서 보고된 바와 같이 거대산자출생의 문제점(Willadsen등, 1991; Keefer등, 1994)도 연구되어야 할 과제로 지적되고 있다.

3. 앞으로의 연구전망

핵이식연구의 전망은 핵이식연구과제에서 지적되었던 문제들의 해결과 함께, 핵과 세포질의 상호작용을 구명하여 핵이식기술의 효율성을 높이려는 기초적연구와, 보다 많은 clone을 생산하기 위한 응용연구들이 중점적으로

이루어질 전망이다.

첫째, donor핵과 recipient세포질의 세포주기가 적절한 단계에서 동조되도록 핵이식법을 확립할 필요가 있으며, 이를 위해서 배의 생존성을 저하시키지 않고 세포주기를 억제하는 방법이 연구되어야 할 것이다. 둘째, 핵이식배가 적정세포수를 가지고 정상적인 발육을 하기 위해서는 반드시 초기화과정(reprogramming)을 거쳐야 하는데, 이에대한 상세한 메카니즘을 해명하기 위한 연구가 필요할 것이다. 셋째, 핵이식에 의한 clone생산의 본래 목적을 달성하기 위해서는 반복핵이식(multiple generational nuclear transfer)에 대한 체계적인 연구가 이루어져야 할 것이다. 넷째, clone배의 대량생산을 위해서는 미분화 ES세포나 PGC 같은 유전적성질이 동일한 세포를 핵의 donor로 사용하는 것이 효율적이나, 현재로서는 가족에 있어서의 ES세포의 확립과 이들세포를 이용한 핵이식의 성공율을 높이는 문제가 선결되어야 할 과제로 남아있다. 마지막으로, 핵이식산자를 얻기 위해서는 수정란이식 및 관련기술의 개선 및 개발이 요구 되므로 수태율 개선을 위한 기술의 개발과, 동결보존기술등에 대한 연구가 체계적으로 이루어져야 할 것이다.