

형질전환가축을 이용한 의약품 생산연구의 현황과 전망

장 원 경

농촌진흥청 축산기술연구소

1. 머리말

20세기말부터 분자생물학, 발생공학 등 축산관련 생명공학기술개발이 활발하게 이루어져 왔으며 첨단기술을 이용한 가축의 개량이나 생산성을 향상시키기 위한 기술이 광범위하게 이루어지고 있고 이러한 신기술은 21세기 인류의 식량난을 해결하기 위한 가장 유용한 기술로 발전되고 있다. 한편 생명공학기술의 눈부신 발전과 함께 유용유전자의 탐색과 발현기술의 개발, 유용유전자의 동물세포내 도입 및 형질전환 효율증대방법에 대한 기초기술이 활발하게 개발되고 있으며, 또한 가축의 발정동기화와 과배란기술, 수정란이식, 가축복제기술 등의 접목에 의한 고부가가치 형질전환가축생산 기술의 개발과 함께 선진국에서는 벤처산업으로 발전되고 있다. 형질전환가축이용에 의한 고가치료용 의약품의 생산, 질환모델동물의 생산, 인공장기의 생산 등은 인류의 삶의 질 개선에 획기적으로 기여할 수 있기 때문에 선진국에서는 유전자 조작기술을 이용하여 1998년에 385종(1997년 285종)의 특수용 고가의약품을 개발하였으며 특히 미국의 Amgen사는 세포배양법에 의한 빈혈치료제(EPO; Erythropoietin)의 생산으로 1996년에 11억불이상의 매출을 올리는 등 신지식첨단기술을 이용하여 고부가가치를 올리고 있으며, 21세기에는 유전자조작 기술에 의한 새로운 산업의 실용화가 광범위하게 이루어 질 전망이다.

2. 형질전환 가축생산기술의 발달

가축의 선발·육종에 의하여 증체, 산유량, 산란수 등 가축의 생산성 향상은 꾸준히 개선되어 왔으며, 또한 급여사료의 다양화, 사양관리의 개선 등으로 축산물의 질적 향상을 초래하였다. 특히 인공수정기술의 산업화는 고능력 유우

및 육우의 빠른 증식을 피할 수 있었는데, 이것이 축산생명공학분야에서 산업화된 최초의 기술이라 할 수 있겠다. 그러나 상기의 방법들에 의한 가축의 생산성 향상에 한계성이 있었다.

이러한 한계점을 극복하기 위하여 70년대부터 수정란 이식, 핵치환, 성감별, 수정란 동결 등 새로운 기술들이 개발되어 이를 이용한 가축의 생산성 향상을 추구하려는 연구가 시도되었고 선진국에서는 이미 일부 기술이 가축인공수정 기술처럼 80년대 후반부터 산업화 단계에 접어들었다. 그러나 국내는 이들 기술조차도 아직 기술확립 단계에 있는 실정이다.

90년대부터 분자생물학과 발생공학기술이 접목된 가축복제 및 형질전환 가축 생산기법은 21세기 축산의 신기술로 등장하게 되었다. 가축의 생산성을 획기적으로 높이고 고품질의 축산물을 생산할 수 있는 가축복제산업화기술 개발이 세계적으로 활발한 연구가 진행되고 있다. 또한 형질전환 가축(소, 돼지, 면양, 산양, 닭, 어류 등)생산 기술의 눈부신 발전과 함께 고가의약품생산, 인간 질환모델동물로서 형질전환 가축의 개발 및 이용 가능성 연구도 일부 수행되고 있으며, 특히 최근에는 인간의 생리기능과 가장 유사한 돼지를 이용하여 인공장기를 생산하는 형질전환돼지의 개발도 시도되는 등 인류의 복지를 향상시킬 수 있는 새로운 연구가 활발하게 진행되어지고 있다.

3. 형질전환가축의 필요성

가. 가축의 생산성 증대

형질전환 가축의 생산을 시도하고 있는 대표적인 것은 성장촉진, 산유량증대와 생산물의 품질향상 등이다. 이 목적을 위해서 성장촉진호르몬을 분비시키는 여러가지 유전자가 사용되고 있다. 그러나 이들 유전자 중 성장촉진효과가 있는 것은 성장호르몬유전자로서 이 유전자가 도입된 형질전환 돼지의 성장기(2~6개월)의 일당 증체량은 1.273kg으로 유전자가 주입되지 않은 돼지의 0.781kg에 비해 성장율이 매우 높았고 체지방을 줄이고 지육을 늘리는 효과가 있었으나 생리적인 문제점과 함께 최근 유전자전환생물체(GMO)는 소비자가 기피하기 때문에 연구가 진행되고 있지 않으나 21세기 식량난이 온다면 재고되어야 할 것으로 판단된다. 또한 성장호르몬을 분비하는 유전자를 도입하여

형질전환 가축을 생산하면 비유능력이 개선되고, 여기에 면역기능을 강화하는 유전자까지 동시에 도입하면 유증 중에 면역물질의 함량이 증가하게 된다.

돼지의 사료효율을 향상시키는 데에도 유전자 조작기법이 동원되고 있다. 첫째는 제1위내의 미생물을 유전공학적으로 개량하여 미생물이 분비하는 효소에 의해 사료의 섬유소 소화능력을 향상시키는 방법이고, 둘째는 강력한 섬유소 분해효소를 분비하는 유전자를 수정란에 도입하여 형질전환 돼지를 생산함으로써 돼지자체에서 분비되는 효소에 의해 사료의 소화효율을 개선하는 방법이다. 유전자 조작기술이 추구하는 중요한 목표중의 다른 하나는 가축의 내병성을 강화하는 것이다. 이 목표의 달성을 위해 바이러스나 특수질병에 대하여 항병성을 향상시키는 유전자를 도입함으로써 질병에 대한 저항성이 높은 가축생산연구가 시도되어 부분적으로는 산업화단계에 접어들고 있다. 또 다른 연구는 백신개발법이다. 다양한 종류의 질환에 관련된 바이러스 유전자를 이용하여 현재까지 보고된 것보다 훨씬 더 효율이 좋고 순도가 높은 백신이 개발되어 시판되고 있으며 세계적으로 151종(1998년 기준)이 산업화되고 있다.

나. 고가의약품의 생산

형질전환가축을 이용하여 치료용 고가의약품(혈전증치료제, 조혈촉진제, 암치료제 등)이나 호르몬을 생산하는 기술이 개발되고 있으며 이러한 기술을 이용한 특수약품의 생산은 축산의 일반적인 개념을 의약품 생산공장으로 바꾸어 놓을 수 있다. 특수약품생산의 시장규모는 연간 수백억 달러에 이를 것으로 전문가들은 분석하고 있다(표 1).

표 1. 형질전환가축이용 주요 의약품의 시장성

구분	F-VIII	F-IX	Protein C	AT III	Fibrinogen	Albumin
년간소요량 (kg)	304	4	10	21	150	315×10 ³
단가(불/g)	2,900,000	40,000	10,000	7,000	1,000	3.56
년간시장성 (백만불)	882	160	100	150	150	1,120

조혈촉진유전자를 이용하여 빈혈치료제를 생산하거나, 혈우병 치료를 위한 혈액응고제를 생산하는 형질전환가축개발 연구 등 고가의약품 생산을 위한 형질전환연구가 산업화기술로 확립되고 있고, 그 외에도 여러가지 이용가치가 높은 생리활성물질을 가축에서 생산하려는 연구가 추진되고 있다. 우리나라에서도 유전자 조작기술을 이용한 형질전환 가축이 4종이나 생산되었으며, 특히 축산기술연구소에서는 조혈촉진유전자를 이용하여 형질전환돼지 『새롭이』를 개발함으로써 세계에서 유일하게 빈혈치료제의 생산이 가능한 돼지를 개발하였다.

다. 이식용 장기의 생산

현재 미국에서는 50,000명 이상의 환자가 불치의 병을 치료하기 위한 이식용 장기를 기다리고 있다. 지금까지 인간과 동물간의 장기 이식을 실시하여 2-3개월의 생명을 연장시킨 연구결과가 있듯이 앞으로 세계시장성이 높은 인공장기생산연구가 활발하게 추진될 전망이다. 돼지는 인간과 가장 유산한 장기를 가지고 있다. 따라서 인체로 하여금 돼지의 장기를 자신의 장기로 인식시킬 수 있는 인간의 유전자를 주입한 돼지를 생산하는 연구가 추진되고 있다. 인간의 부패가속화유전자가 도입된 형질전환돼지의 심장과 폐 및 신장은 생명이 위독한 환자에게 이식될 예정으로 있다. 부패가속화유전자(DAF)가 도입된 형질전환돼지는 장기이식의 면역거부반응을 억제할 수 있으며 면역거부반응과 관련된 새로운 연구가 활발하게 진행되고 있어 이들 연구가 성공될 경우 이식용장기의 부족사태를 해소할 수 있을 것으로 믿는다.

4. 형질전환가축생산의 연구현황 및 기술수준

1977년 Gurden이 mRNA와 DNA를 *Xenopus* egg에 도입한 이래 1980년대 Brinster 등은 유사한 시험을 mouse수정란을 이용하여 하였으며 형질전환 mouse의 생산이 오늘날 생명공학기술발달의 주요한 연구개발의 재료로 이용되고 있다. 외래 유전자가 가축에 도입된 이래 1981년 Gorden과 Ruddle에 의해 최초로 Transgenic이란 용어가 사용되었으며, 많은 연구자가 genome내에

새로운 유전자가 전이된 형질전환 가축을 생산하였다. 사람에게 유용한 유전자의 개발 및 발현조절인자의 구축과 함께 형질전환가축 생산을 위한 기초기술을 지속적으로 수행하였으며, 1985년 Hammer 등이 개발한 형질전환가축, 1987년 Gorden 등에 의한 의약품생산 형질전환가축개발, 1988년 Simons 등에 의한 bioreactor시스템의 개발, 1989년 Pursel 등에 의한 형질전환돼지 개발 등이 주요 업적이며, 1991년 Evert 등(goat), Wall 등(pig), Krimpenfort 등(bovine)이 최초로 형질전환가축을 이용한 bioreactor생산체계를 개발하였고 일부 연구산출물은 현재 임상시험단계에 있다. 그 이후 형질전환 가축을 이용하여 사람의 hemoglobin, tPA, factorIX, g-CSF, LIF, antithrombin 등을 생산하는 형질전환가축이 개발되었으며, 유전자가 target cell에서 발현될 수 있도록 MT, WAP, β -casein, uroplankin, MAR 등 많은 promoter도 개발 보완 중에 있다. 형질전환 가축을 이용한 산업화가 DNX사, Gene Transgenic사, ACT사 등에서 이루어 이루어지고 있으며 미국에서는 생명공학기법을 이용한 의약품 개발을 위하여 1998년에 286.3백만불('97: 235.65)의 연구비가 투자되고 있다. 이러한 연구의 결과로 1998년에 vaccine, 치료제 등 385종의 의약품이 개발되었다. 이러한 의약품은 대개 암, 심장, 호흡기 및 순환기 등의 치료에 쓰이는 고부가가치의 의약품이다.

한편, 우리나라의 형질전환가축생산기술은 선진국에 비하여 떨어지고 있다. 발정동기화 및 수정란이식기술 등은 산업화를 위한 기반기술이 확보된 상태이지만 유용유전자의 재조합, 유전자도입방법, 유전자의 안전성 검정, 생식세포의 복제 등에 대한 연구가 지속적으로 추진되어야 한다. 국내에서는 생명공학연구소 등 3개 연구소에서 형질전환 가축을 개발하였지만 산업화를 위하여 앞으로도 많은 연구가 이 분야에서 추진하여야 할 것이다.

5. 형질전환가축의 생산과 이용

형질전환가축을 생산하는데 사용하는 생명공학기술은 두 가지로 크게 대별된다. 첫째는 유전자 조작에 의한 목표로 하는 외래유전자를 확보하고 이 유전자를 세포에 효율적으로 발현될 수 있도록 인위적으로 유전자를 조작하는

기술이다. Miller 등은 1세포기내 유전자 도입기술을 확립한 이래 형질전환가축생산의 효율성을 높이기 위하여 Anderson과 Copper 등은 Retroviral vector 시스템, Sperandio 등은 sperm vector 시스템을 개발하였으며 이와 관련된 많은 연구가 추진 중에 있다. 또 다른 하나는 조작된 유전자를 가축의 수정란에 주입한 후 대리모에 이식하여 최종적으로 형질전환가축을 얻는 것이다. 그러나, 많은 희망적인 기대에도 불구하고 형질전환 가축의 생산기술은 아직 발전적인 연구단계에 머물고 있다고 보아야 한다. 이 기술이 더욱 다양화되고, 구체화되어 실질적으로 인류의 삶에 기여하기 위해서는 더 많은 기초기술의 개발이 필요하다.

형질전환가축의 생산과는 다른 또 하나의 생명공학 기술은 대장균이나 동물세포로부터 다수의 유용생리활성물질, 즉 성장호르몬, 의약품 등과 같은 물질을 저렴한 가격으로 대량생산하여 이용할 수 있다. 그러나 이러한 방법은 생리활성이 떨어질 뿐만 아니라 생산시설이나 비용이 월등히 많이 든다(표 2).

표 2. 의약품 등 생리활성물질 생산에 따른 경제성 비교

구 분	동 물 세 포	대 장 균	형질전환 가축
생산농도(ml/l)	33.5	460	100
투자비(백만불)	61	389	3.3
년간운영비(백만원)	117	242.3	0.51
가 격(불/g)	10.2	20.9	10.0

형질전환가축생산에 이용되는 유전자의 선택 즉 사업의 목표는 대단히 중요하다. 형질전환가축을 통해서 농가의 소득을 획기적으로 증대시킬 수 있고 특히 기능성물질의 생산 등을 통해서 국민의 건강을 향상시킬 수 있는 유전자의 선택이다. 형질전환가축을 통해서 고가의약품을 생산하여 부가가치를 높이고자 할 때는 제품의 시장성이 확대될 수 있어야 하고, 최종산물의 분리 정제가 용이하여야 한다(생명공학연구소 자료 인용). 또한 유전자가 안정적으로 계대를 통하여 발현되어야 한다. 유전자를 선택하는 예를 들면 혈액응고제 중에서

F-VIII의 kg당 단가가 2.9백만불이고 연간시장성이 8.8억불이지만 소요량은 304g에 불가하다. 반면 albumin의 kg당 단가는 3.56불이지만 연간 32.5M/T의 막대한 시장성이 있다. 최근에 연구가 활발하게 진행되는 유전자가 human protein C이다. 지혈작용에 중요한 역할을 하며 septic shock환자치료에 이용되는 물질로서 1993년 미국내에서 필요한 양이 96kg으로 시장성은 10억불 정도이다. Tissue Plasminogen Activator는 항응고제로서 심부전증에 의한 심장마비를 억제하는 치료제로서 1998년에 약 3억불의 매출이 예측되는 의약품이다. 또한 유전자의 형태와 promoter 및 축중에 따라서 물질의 발현량에 차이가 있다. 따라서 형질전환가축을 개발하기 위해서는 목표제품의 단가와 소요량 및 유전자 발현요소 등을 고려하여 유전자의 선택과 대상가축을 결정하여야 한다.

6. 가축복제기술의 도입

1981년에 생쥐 배반포기배의 세포핵을 핵치환하여 복제가축을 생산한 이래 1986년에는 면양 미수정란의 전핵을 제거한 다음, 8- 및 16-세포기 수정란에서 분리한 할구를 이용하여 복제면양을 얻는데 성공하였다. 최근 영국에서는 들리(1997)생산에 성공하였고, 미국에서는 1998년에 형질전환 복제젓소를 생산하는데 성공하였으며, 일본의 농림수산성 가축개량센터에서는 소의 난구세포를 이용하여 복제소를 대량생산하는데 성공하였다. 우리나라에서도 서울대에서는 한우 및 젓소에서 핵치환된 수정란을 이식하여 복제송아지 생산에 성공하였다. 그러나 일본에서는 1999년 7월 현재 수정란을 이용한 복제송아지가 461두 생산되었으며, 각종 체세포를 이용하여 57두를 생산하였으나 아직 해결하여야 할 문제점이 많이 남아 있다. 일본 가축개량센터의 보고자료에 의하면 체세포를 이용하여 복제송아지를 생산할 경우 수정란 생산율이 10~20%, 수태율이 27%정도로서 일반수정란에 비하여 떨어지며 특히 초기 배아(胚芽)사망율이 34.2%, 유산율이 15.8%로서 임신 후에도 많은 문제점을 보이고 있다. 따라서 가축복제에 따른 문제점 해결과 더불어 형질전환가축의 효율적인 생산을 위해서는 복제기술이 필요하다.

7. 문제점과 금후의 과제

유용유전자를 이용하여 형질전환가축을 생산하는데 관련된 기술은 매우 다양하며 종합적인 기술의 개발 없이는 성공하기 어렵다. 그러나 21세기 막대한 세계 생명공학시장에 진출하기 위해서는 국가적인 차원의 형질전환가축생산 산업화 연구에 대한 지원이 이루어져야 한다. 우리나라의 형질전환가축 생산 기술은 아직 초기연구단계에 머물고 있다고 보아야 한다. 이 기술이 더욱 발전되고, 구체화 되어 축산업의 경쟁력제고에 실질적으로 기여하기 위해서는 더 많은 기초기술, 예컨대 시험관내에서 다수의 수정란을 확보할 수 있는 방법, 각종 유용유전자와 promoter를 구축하는 방법, 재조합 유전자를 효율적으로 도입하는 방법, 도입된 유전자가 높은 비율로 결합되고 생리활성물질의 발현량을 높이는 방법 및 생산된 형질전환 가축의 생리적인 문제점 해결과 생산된 생리활성물질에 대한 안전성검정 등에 관한 연구가 더욱 폭넓게 이루어져야 한다. 또한 형질전환가축을 효율적으로 생산하기 위해서는 수정란이식 및 관련기술, 가축복제생산기술의 발전이 필수적이다.

생명공학기술은 엄청나게 빠른 속도로 발전하고 있으며, 21세기의 축산업은 생명공학기술 특히 형질전환기술의 활용여부에 의해 국제경쟁력이 승패가 판가름난다 해도 과언이 아닐 것이다. 특히 형질전환 가축을 이용한 의약품이나 인공장기의 생산 등에 관한 첨단 유전자공학기술은 엄청나게 빠른 속도로 발전하고 있으며 미래의 축산업 중에서 획기적으로 발전할 생명공학기술임을 강조하고자 한다.

8. 참고 문헌

1. Adams, J.M., and Cory, S. 1991. Transgenic models of tumor development. *Science*. 254:1161-1166
2. Bremel, R.D. 1996. Potential role of transgenesis in dairy production and related areas. *Therigenology*. 45(1):51-56

3. Brinster, R.L., Chen, H.Y., and Palmiter, R.D. 1982. Regulation of metallothionein-thymidine kinase fusion plasmids injected into mouse eggs. *Nature*. 296:39-42
4. Ebert, K.M., Selgrath, J.P., DiTullio, P., Denman, J., Smith, T.E., Memon, M.A., Schindler, J.E., Monastersky, G.M., Vitale, J.A., and Gordon, K. 1991. Transgenic production of a variant of human tissue-type plasminogen activator in goat milk: Generation of transgenic goats and analysis of expression. *Bio/Technology*. 9:835-838
5. First, N., Kim, T., McNamara, G., and Bleck, G. 1991. Transgenic Animals. The 2nd ARRC International Symposium. 9-32
6. Fürst, I. 1999. Amgen's NESP heats up competition in lucrative erythropoietin market. *Nature Biotechnology*. 17:124
7. Gordon, J.W., Scangos, G.A., Plotkin, D.J., Barbosa, J.A., and Ruddle, F.H. 1980. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 77:7380-7384
8. Gordon, K., Lee, E., Vitale, J.A., Smith, A.E., Westphal, H., and Hennighausen, L. 1987. Production of human tissue plasminogen activator in transgenic mouse milk. *Bio/Technology*. 5:1183-1187
9. Hammer, R.E., Pursel, V.G., Rexroad, C.E., Jr., Wall, R.J., Bolt, D.J., Ebert, K.M., Palmiter, R.D., and Brinster, R.L. 1985. Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature*. 315:680-683
10. Jaenisch, R. 1988. Transgenic animals. *Science*. 240:1468-1474
11. Krimpenfort, P., Rademakers, A., Eyestone, W., Van der Schans, A., Van der Broek, S., Kooiman, P., Kootwijk, E., Platenburg, G., Pieper, F., and Strijker, R. 1991. Generation of transgenic dairy cattle using 'in vitro' embryo production. *Bio/Technology*. 9:844-847
12. Kupriyanov, S., Zeh, K., and Baribault, H. 1998. Double pronuclei injection of DNA into zygotes increases yields of transgenic mouse lines. *Transgenic Research*. 7:223-226

13. Larson, M.A., Abeydeera, L.R., Day, B.N., and Kubisch, H.M. 1998. Birth of piglets following DNA microinjection of in vitro-fertilized porcine zygotes. *Animal Biotechnology*. 9(3):199-200
14. Lee, S.H., and de Boer, H.A. 1994. Production of biomedical proteins in the milk of transgenic dairy cows: state of the art. *J.Controlled Release*. 29:213-221
15. Masood, E. 1998. Xenotransplant experts face good and bad news. *Nature*. 394(6693):513
16. Peridis, A. 1998. Biotechnology in 1998 and beyond. *Nature Biotechnology*. 16:1378-1379
17. Rexroad, Jr. C.E. 1998. The science of transgenic animals for food and agriculture. *Animal Biotechnology*. 9(3):161-164
18. Saegusa, A. 1999. Japanese budget boosts biotech. *Nature Biotechnology*. 17:126-127
19. Schnieke, A., Kind, A.J., Ritchie, W.A., Mycock, K., Scott, A.R., Ritchie, M., Wilmut, I., Colman, A., and Campbell, K.H.S. 1997. Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*. 278:2130-2133.
20. Simons, J.P., Wilmut, I., Clark, A.J., Arehibald, A.L., and Bishop, J.O. 1988. Gene transfer into sheep. *Bio/Technology*. 6:179-183
21. Thompson, P.B. 1998. Risk, ethics and consumer acceptance of transgenic animals. *Animal Biotechnology*. 9(3):185-195
22. Wall, R.J. 1998. Biotechnology for the production of modified and innovative animal products: Transgenic Livestock Bioreactors. The 8th World Conference on Animal Production. 364-378
23. Wall, R.J., Pursel, V.G., Shamay, A., McKnight, R.A., Pittius, C.W., and Hennighausen, L. 1991. High-level synthesis of a heterologous milk protein in the mammary glands of transgenic swine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 88:1696-1700