

## 분자생물학적 기법이 결핵관리에 어떻게 이용 될까?

김 상 재 / 결핵연구원, 세균부장

결핵으로 인한 인명 손실과 고통의 역사가 오랜 만큼 결핵에 대한 투쟁의 역사 또한 짧지 않다. 그러나 아직도 세계 인구의 약 1/3이 결핵균에 감염되어 있어서 매년 약 710만명의 결핵환자가 새로 발생해 현재 약 1,600만명의 환자가 있는 것으로 추정하고 있다. 따라서 매년 약 50만명이 결핵으로 목숨을 잃고 있을 뿐 아니라 이들 환자로부터 수많은 새로운 감염자가 발생하고 있어서 결핵 박멸은 참으로 요원하다 아니 할 수 없다. 우리나라는 어떠한가? 1965년부터 매 5년 마다 실시해온 결핵실태조사 결과에 따르면 비교적 빠른 속도로 감소해 가고 있기는 하지만 아직도 가래에 균이 묻어 나오는 환자가 5세이상 인구의 0.44%나 되어(1985년) 매년 5,000명 이상이 결핵으로 생명을 잃고 있다. 감염위험률도 1985년도 조사에서 1%로 밝혀져 아직도 그렇게 낮은 수치가 아니므로 기존의 감염인구를 감안할 때 우리나라의 결핵문제 역시 앞으로 상당한 기간에 걸쳐 크나큰 보건문제로 남아 있을 전망이다. 그동안 자원도 기술도 없는 개발도상국가는 결핵으로 엄청난 시련을

겪어오고 있지만 자원과 기술을 가진 선진국은 결핵이 줄어가고 있는 문제라 관심 밖의 일이었다. 그러다가 (HIV) 감염자와 이민 인구가 증가하고 나라간의 교류가 급증하자 없어져 가는 줄만 알고 있던 결핵이 오히려 증가하는 추세를 보이자 드디어 결핵문제에 눈을 돌리기 시작했다. 엄청난 연구개발비가 이분야에 투자되므로 그동안 현란하게 발전해온 최첨단과학의 분자생물학의 각종 기법을 기존 결핵관리방법의 개선에 이용해 보고자하는 시도가 있어서 그 일단을 소개하고자 한다.

결핵관리방법의 근간은 첫째 환자발견 및 치료를 통해 환자의 건강회복과 아울러 새로운 감염을 극소화하고, 둘째 비록 결핵균에 감염되더라도 발병을 최소화 하기위해 BCG예방접종을 실시하는 것이다. 따라서 분자생물학적 기법이 응용되어야 할 분야는 보다 신속 정확한 진단법의 개발과 보다 유효한 예방백신 개발이 될것이다. 그러나 한발 더 나아가 BCG를 다른 질환의 예방백신 대체로까지 이용해 보겠다는 시도가 이루어지고 있다. 현재 그러한 계획을 성사시

켜 줄 수 있는 돌파구가 될 몇가지 분자 생물학적 기법이 확립되어 있다.

첫째 원하는 결핵균의 유전자를 찾기 위해서는 균의 염색체 DNA와 적합한 모체(媒體) (파지나 플라스미드) DNA를 특정 제한효소로 잘라서 섞은 다음에 잘라진 DNA조각들을 잇는 효소로 이어서 대장균내로 형질전환(形質轉換)시킨다. 형질전환된 균은 매체가 가진 약제내성 유전자를 선택적 분리배양 표지로 이용하여 골라 낼 수 있다. 그 다음에는 결핵균 유전자가 형질전환된 균을 골라내야 하는데, 이는 균의 유당분해효소( $\beta$ -galactosidase) 유전자를 절단하는 효소로 잘라서 균의 DNA를 삽입해 이었기

때문에 이효소의 활성여부로 쉽게 찾아 낼 수 있다(그림1). 즉 효소활성에 있어서 기질을 분해하는 균은 푸른색 덩어리를 이루고 그렇지 않은 균의 덩어리는 색깔이 없다. 따라서 전자의 균은 결핵균 DNA를 가지고 있지 않다. 이와 같은 방법으로 쉽게 결핵균의 유전자 도서를 건설할 수 있게 되었다.

둘째로는 대장균과 항산균(결핵균, BCG등)내에서 증식 할 수 있고 그리고 삽입한 유전자가 잘 표현 될 수 있는 플라스미드를 합성하므로써 대장균내에서 원하는 유전자를 선택 양산(클로닝)하여 항산균(抗酸菌)에 형질전환시켜 원하는 유전형질을 발현시킬 수 있게 되었다는

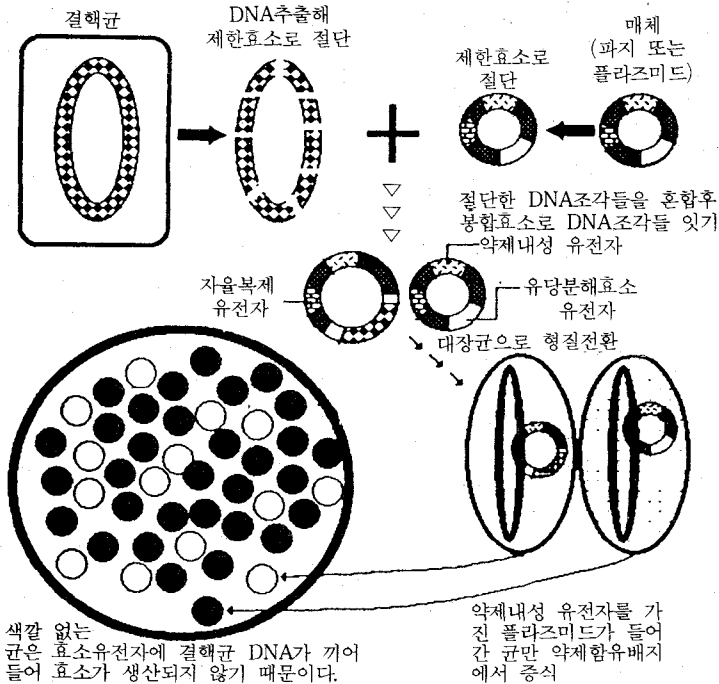


그림 1. 결핵균 DNA도서실 만들기

점이다(그림 2). 이 플라스미드는 두 균종 사이를 드나들 수 있다고 해서 사틀플라스미드라고 부른다. 이제 결핵균 DNA도서실로부터 얻은 각종 유전자를 사틀플라스미드에 삽입해 양산하여 BCG로 형질전환시켜서 증균한다. 그 다음에 여러가지 결핵균 DNA를 형질전환한 BCG들을 일정한 비율로 섞어서 실험동물에 접종한다. 일정기간이 지난 다음에 동물을 죽일 수 있을 만큼의 결핵균을 접종하게 되면 어떻게 될까. 아마도 가장 강력한 면역력이 유도된 동물만이 살아남게 될 것이다. 살아남은 동물은 결핵균 항원 중에서 가장 유효한 항원유전자를 형질전환 받은 BCG로 면역되었음에 틀림 없으므로 그들로부터 다시 BCG를 분리배양해 플라스미드를 회수하여 염기 배열을 밝히는 등 특성을 관찰함과 아울러 이들 플라스미드가 가지고 있는 결핵

균 유전자를 BCG에 형질전환시켜서 보다 유효한 BCG백신을 생산할 수 있게 될 것이다. 뿐만아니라 타질환의 예방백신도 유효항원 유전자를 찾아내기만 하면 그와 같은 사틀플라스미드에 삽입해 BCG에 형질전환시키므로서 결핵과 타질환에 대한 예방을 동시에 할 수 있을 것이다. 이미 위의 주혈흡충증에 유효한 항원 유전자를 BCG에 형질전환하여 동물실험을 통해 강한 면역력이 유도되는 것을 관찰한 바 있다. BCG가 여러가지 질환에 대한 복합백신매체로 유용한 점은 이미 수십억의 인구에 BCG를 접종했으나 심각한 부작용 발생이 거의 없고, 출생후 바로 접종할 수 있는 백신이고, 사람에게 쓸 수 있는 유용한 면역강화제 (adjuvant)이며, 1회 접종으로 얻어진 (감작상태)가 5~50년간 지속되고, 저렴하다는 점이다. (다음호에 계속)

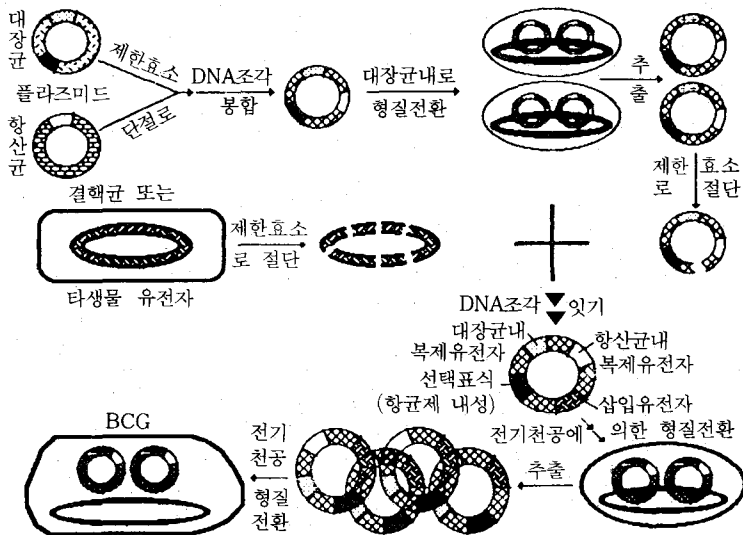


그림 2. 사틀 플라스미드 제조와 이를 이용한 BCG내로의 타유전자 형질전환