

항염증면역억제 세포 개발...이종이식 연구 앞당긴다.

- 이종이식용 유전자 편집 돼지 개발용 세포 확보
- 사람 혈청에 대한 세포 독성 억제 기능 확인
- 이종이식용 항염증·면역억제 형질전환 돼지 개발 활용

농촌진흥청(청장 권재한)은 원하는 위치의 유전자를 손쉽게 자를 수 있는 유전자 편집 기술을 활용해 이종이식*할 때 염증과 면역반응을 제어할 수 있는 형질전환 돼지 생산용 세포를 개발했다고 밝혔다.

* 종이 다른 동물의 조직이나 장기 등을 이식하는 것.

연구진은 염증반응 억제 유전자인 ‘Heme oxygenase 1(HO1)’ 과 면역세포 작용을 억제하는 ‘CD47’ 유전자를 동시에 발현하는 유전자 발현 시스템을 구축하고, 급성 거부반응과 염증·면역반응이 동시에 제어된 세포를 개발했다.

실제 이종이식에서 발생할 수 있는 거부반응을 예측하기 위해 개발한 항염증 및 면역억제 형질전환 돼지 세포에 사람 혈청을 처리했을 때 일반 돼지 세포에 비해 세포 독성이 억제됨을 확인했다. 국립축산과학원은 이번 연구 결과에 대한 특허*등록을 완료했다.

*항염증 및 면역억제 유전자 발현을 위한 구조체가 도입된 GTKO/CMAHKO 세포주와 이의 용도(특허번호 제10-2641015호)

연구진은 향후 원숭이를 활용한 비임상 이종이식에서 수여 원숭이의 체내 염증과 면역반응을 제어할 수 있는지 검토할 예정이다. 비임상 연구에서 생산한 돼지의 거부반응 억제가 확인되고 수여 원숭이가 장기간 생존한다면, 임상에 진입할 수 있을 것으로 기대된다.

이종이식용 돼지는 2002년 최초로 미국에서 개발됐다. 2022년 돼지 장기를 사람에게 이식하는 첫 임상 연구를 시작으로 이종이식 연구가 꾸준히 진행되고 있다.

국립축산과학원은 2009년 국내 최초 이종이식용 돼지를 개발한 이후, 원숭이를 활용한 비임상 이종이식 연구에서 심장 60일, 신장 115일, 췌도 181일, 각각 3년 이상 정상 기능을 유지하는 것을 확인했다.

이종이식이 성공하려면 사람과 돼지, 즉 종간 면역 차이에 의해 발생할 수 있는 거부반응이 반드시 억제되어야 한다. 염증반응과 면역세포의 작용을 제어하는 것은 이종 장기를 이식받은 수여자의 생존 여부를 결정짓는 요인이다.

이에 따라 전 세계적으로 이종이식을 했을 때 체내에서 초급성* 또는 급성으로 거부반응을 유발하는 돼지 항원(Gal 등)을 제거하는 동시에 사람의 면역조절 단백질 발현을 높인 돼지가 개발되고 있다.

* 이종이식 후 수 분(分) 내지 수 시간 만에 발생하는 면역 거부반응

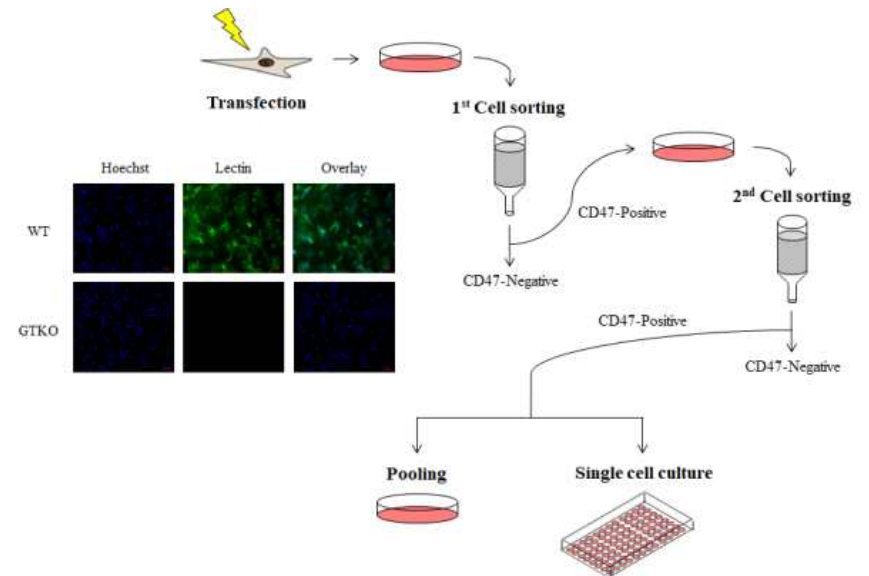
농촌진흥청 국립축산과학원 동물바이오공학과 류재규 과장은 “유전자 발현을 동시에 제어하는 시스템은 유전자 편집을 이용한 이종이식 돼지를 개발할 때 기반 기술로 활용할 수 있다.”라며 “유전자를 제어한 돼지 세포를 활용하면, 거부반응 제어 기능이 강화된 새로운 품종의 이종이식용 원료 돼지 확보에 도움이 될 것이다.” 라고 말했다.

- 불임1. 항염증·면역억제 유전자 발현 시스템 및 세포 구축
- 우리나라 장기이식 대기자 및 뇌사 장기기증 현황

담당 부서	국립축산과학원 동물바이오공학과	책임자	과 장	류재규 (063-238-7250)
		담당자	연구사	이해선 (063-238-7264)

□ 항염증 및 면역억제 유전자 발현 세포 구축

- 초급성 거부반응의 원인으로 알려진 Gal 항원의 합성 효소인 alpha-1,3 galactosyltransferase가 제거된 세포(GTKO)에 항염증 및 면역억제 유전자를 도입함(GTKO+CMAH KO/HO1/CD47)
- 단일 세포 배양을 통해 집단 내 모든 세포가 동일한 유전적 특성을 가지는 항염증 및 면역억제 유전자 발현 세포를 구축함



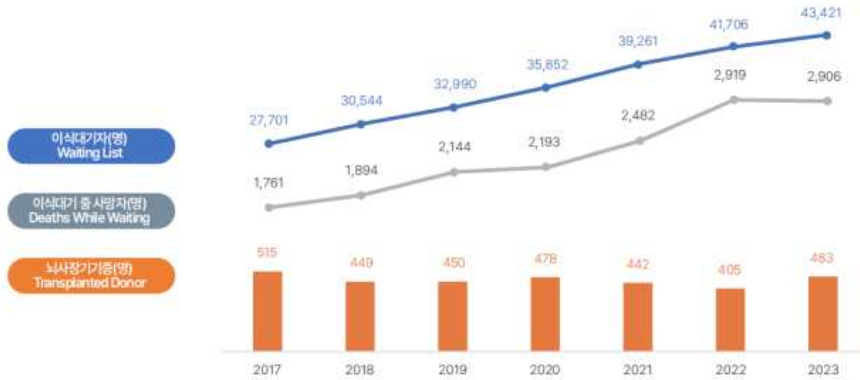
<항염증 및 면역억제 유전자 발현 세포 분리·배양>

□ 사람 혈청에 대한 세포 독성 억제 기능 검증

- 사람 혈청에 대한 돼지의 세포 독성 분석 결과 GTKO 세포보다 항염증 및 면역억제 유전자 발현 세포(GTKO+CMAHKO/HO1/CD47)에서 세포 독성이 유의적으로 낮게 나타남

□ 장기이식 수요와 장기 공급 불균형

- '23년 기준 장기이식 대기자 수는 4만 3,421명이며, 이식대기 중 사망자는 2,906명으로 집계됨
- '23년 일 평균 이식대기 중 사망자는 7.9명으로 하루 약 8명이 장기이식 대기 중 사망



<최근 7년간 이식대기자 수와 이식대기 중 사망자 수>

* 출처: 2023 한국장기조직기증원 연간보고서(한국장기조직기증원, ISSN 2383-5567)