Review Article

J Korean Soc Transplant 2016;30:69-76
http://dx.doi.org/10.4285/jkstn.2016.30.2.69

JKST

이종장기이식의 최신지견

윤익진

건국대학교 의학전문대학원 외과학교실

Current Status of Solid Organ Xenotransplantation

Ik Jin Yun, M.D.

Department of Surgery, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Solid organ xenotransplantation using transgenic pig organs is proposed as an alternative method for allo-transplantation. To accomplish this, immunologic and non-immunologic barriers for xenotransplantation should be overcome, and experiments on pigs to non-human primates (NHP) are now ongoing for clinical application. Before the clinical experiment, public consensus about ethical decisions must be considered. The results of NHP experiments on solid organ xenotransplantation are improving, and it is expected that xeno-solid organs can be used as new organs for human patients in the future.

Key Words: Xenotransplantation, Solid organ transplantation, Transgenic pig
중심 단어: 이종이식, 장기이식, 형질전환돼지

서 론

장기이식을 받아야 할 환자가 기하급수적으로 증가하지만, 장기 공급은 절대적으로 부족한 것이 사회적 문제가 되기 훨씬 전부터 사람들은 이종장기이식을 꿈꿔왔다(1,2). 장기 기증자에 대한 윤리적 부담이 동종이식에 비해 거의 없다시피 하고, 무한한 장기 공급처가 될 수 있다는 점에서 이종장기이식이 동종이식보다 먼저 고려된 건 너무도 당연한 일이었는지 모른다. 하지만 20세기에 이르기 전까지 동물과 사람 사이에 존재하는 면역, 비 면역적인 장벽에 대해서는 무지하였고, 결과적으로 기대와 달리 극복되지 못했다(3). 1960년대 후반 대 이후 동종장기이식의 성적이 향상되고 신장 등에서 비 이식 대체요법인 투석 등이 본격적으로 등장하면서 이종장기이식을 임상적으로 적용해보고자 하는 열정과 노력은 잊혀진 존재가 된다(3). 하지만 심장 등 치명적 장기에 대해서는 1980년대까지 간헐적 시도가 끊어지지 않았고(3-5). 공여 장기의 부족 등과 이식 면역 등에 대한 새로운 지식이 쌓이면서 다시 이종장기이식의 임상화에 대해 관심이 증가하게 되었다. 이 때부터는 바로 인간에게 시도하기 보다는 인간과 유사한 원숭이를 수혜자로 하는 전임상 영장류 이종장기이식 모델을 통한 실험이 우선적으로 시작되게 되었다. 이는 그사이 임상의학 윤리가 강화되면서 이전과 달리 충분한 근거가 없는 임상시험이 금지되는 사회적 분위기와 밀접한 관계가 있고, 장기 공여 가능 동물이 원숭이에서 돼지로 전환되게 되며 보다 큰 면역학적 장벽이 존재하는 공여자에 대한 전임상 연구가 필요하게 되었기 때문이다(6). 2000년대 초부터 초급성 거부반응이 돼지의 형질전환을 통해 극복될 수 있다는 희망이 생기면서, 활발한 전임상 연구가 현재까지 전세계에서 시행되고 있다(3,7).

Received June 20, 2016
Accepted June 20, 2016

Corresponding author: Ik Jin Yun
Department of Surgery, Konkuk University Hospital, Konkuk University School of Medicine, 120 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05029, Korea
Tel: 82-2-2030-7583, Fax: 82-2-2030-7749
E-mail: ijyun@kuh.ac.kr

Copyright ⓒ the Korean Society for Transplantation, 2016

현재 이종장기이식은 일부 장기의 경우 임상시험의 직전 단계라고 할 정도로 성과가 있지만, 또 다른 장기의 경우에는 아직도 생존을 시간으로 따져야 할 정도로 차이가 많이 나고 있는 형편이다. 하지만 분명한 사실은 이제 더 이상 이종장기이식은 고대의 상상 속에서나 존재하는 키메라 같은 존재는 아니라는 것이다. 실제 임상적 적용이 언제부터 가능할 지는 아직 확실하지 않고 대중이 이종장기이식에 대해 어떻게 받아드릴지 또한 충분한 공감대가 이루어졌는지 아직 미지수이지만, 적어도 이종장기이식을 실제 가능한 문제로 심도 있게 논의되어야 할 시기가 도래했다는 사실은 분명하다.

본 론

1. 이종장기이식의 역사

이종이식의 임상적 응용의 시작은 17세기에 프랑스에서 이루어졌던 동물 혈액 수혈에서 그 근원을 찾을 수 있다. 이 시도는 당연히 좋지 않은 결과를 나았고, 당연히 이종 수혈은 금지되었고, 이뿐 아니라 상당기간 수혈에 대한 부정적 시각을 낳게 되었다(8). 이후 19세기가 되면 각종 피부 이식에 동물의 표피를 이용하게 되는데, 이 역시 이식 피부가 생착하는 결과를 보이지는 못했다. 이때 가장 인기 있었던 피부는 개구리의 표피였다고 한다(9). 이후 이종장기 이식 역사에서 특기할 만한 것은 1838년 돼지 각막을 이용한 각막이식이 처음 시도되었다는 것이다(10). 이는 최초의 동종 각막이식이 시도된 1905년보다 65년이 빠른 시기에 이종각막이식이 시도되었다는 것을 의미한다.

20세기에 이르러 혈관 결합 수술이 정착하고 이식의 가능성을 타진하고 있던 중 침팬지 등의 유인원의 장기를 이용한 이종장기이식이 시도되게 된다. 최초의 신장 이종장기이식은 침팬지를 이용해 Reemtsma 등(11)에 의해 1963년에, 심장은 1964년 Hardy 등(12)에 의해 역시 침팬지를 공여자로 시도되었다. Leonard Bailey 수술팀은 당시에는 영아의 심장이 공여되기 힘들었던 1983년, Baboon 원숭이의 심장을 'Baby Faye'로 불리며 유명해진 영아에게 이식하여 미국 전역에 센세이션을 일으켰다. 하지만, 이 용감한 '실험'은 아기가 20일 후 사망함으로써 비극적으로 끝나게 되었다(3,4). 동종간이식의 창시자이기도 한 Thomas Starzl은 1966년 침팬지의 간을 이용해 이종간이식의 최초 시도를 기록하게 된다. 특이하게도 Starzl은 최초의 실패에도 굴하지 않고, 이식 면역억제제로서 Tacrolimus가 상용화되기 시작한 1992년 baboon 원숭이를 이용해 다시 이종간이식을 시도하고 70여일의 생존을 보고하게 된다(3,5).

이들 초기 이종장기이식 시도 자들을 의학의 선구자로 칭송하는 사람도 있을 수 있으나, 이들의 무모한 시도는 임상시험 윤리가 의무적인 현대적 관점에서는 있을 수 없는 '범죄'라고도 볼 수 있다. 물론 임상시험의 윤리라는 개념도 없고, 이러한 이들의 '개척정신'에 누구도 의문을 제기하지 않았던 시대적 차이를 감안하고, 면역학적 무지와 수인성 전염병 위험성에 대한 개념조차 없었다는 것을 감안해도 여전히 이들의 '용감무쌍함'은 의료 윤리적 비판을 받을 수밖에 없다. 하지만, 아직까지 이러한 역사적 사실을 의료윤리적 관점에서 비판하고 반성하는 움직임은 어디에도 찾을 수 없는 것 같다. 이들의 비윤리적 무모함이 미래의 이종장기이식의 시대를 여는 계기를 제공했는지, 부정적 시각과 의료계에 대한 윤리적 불신을 키워 장애물이 될지는 앞으로 다가올 시간이 말해줄 것이다.

2. 형질전환 돼지

초창기 이종장기이식의 공여 후보 동물은 유인원이었다. 사람과 가장 유사하다는 점과 체구가 가장 비슷하다는 점에서 의문의 여지도 없이 침팬지가 우선적으로 고려되고 시도되었다. 하지만, 침팬지라도 여전히 면역학적, 비면역학적 장벽이 극복되지 못하고 실패하게 되고, 시대가 바뀌면서 동물 보호라는 개념이 생겨 보호 동물을 장기 공여 동물로 선택하는 것에 대한 일반 대중의 반감이 높아지고, 숫자를 충분히 확보하는데 문제가 있으며 개체의 가격이 너무 비싸다는 점에서 매력이 반감된데다, 무엇보다 결정적인 요소로 AIDS로 새삼 부각된 유인원을 통한 수인성 전염병에 대한 공포가 공여 동물로서 침팬지 등의 유인원을 배제하게 된 계기가 되었다. 그래서 고려의 대상이 된 게 돼지인데, 유인원에 비해 상대적으로 면역, 생리학적으로 인간과 멀지만(인간과 돼지는 8,000만년 진화론 나이 차이가 있다고 한다), 대량 생산이 가능하고 보호 대상이라는 이미지가 약하고 인간과 장기의 유사성이 밀접한 편이며 무엇보다 형질전환이나 감염 관리 등에서 조절이 용이하다는 점에서 20세기가 들어서면서는 이종장기이식의 공식 장기공여 동물로 공인되게 된다(3,13-15).

돼지와 유인원 사이에 존재하는 면역학적 차이는 초급성 거부반응의 원인이 되고, 이에 대한 극복 방법으로 제시된 것이 형질전환 돼지를 생산하는 것이었다. 연구 결과, 초급성 거부반응을 유발하는데 가장 중요한 유전자는 영장류에는 존재하지 않는 Galactose-alpha-1,3-galactose (Gal)라는 내피세포막에 존재하는 탄수화물을 만드는 alpha-1,3-galactosyltransferase라는 효소를 만드는 유전자라는 것이 밝혀졌다. 유전학적으로 Gal을 생산하지 않는

GalTKO (knock out) 형질전환 돼지는 2003년에 처음 개발되었고(16) 이후 GalTKO은 장기공여 돼지의 기본 형질전환으로 받아들여져서, 이후 초급성 거부반응을 거의 없애는 역할을 하게 된다(17,18). 이외 매우 다양하고 많은 형질전환 대상 유전자들이 존재하는데, 특히 human complement regulatory proteins (hCRP)라는 일련의 단백질을 돼지에게 표현하게 해서 이식 후 발생하는 조직편(graft)에서의 응고 장애를 줄이는 것이 그 다음으로 중요할 것으로 생각되고 있다(7,19,20).

지금 현재 GalTKO이 형질전환에서 필수 불가한 요소라는 데는 이의가 없는 것 같지만 hCRP를 포함한 어떤 형질전환을 얼마나 해야 하는 것이 이종장기이식을 거부반응 없게 할 것이냐는 확실하지 않다. 최근 이종신장이식에서 이전에 비해 획기적으로 좋은 성적을 보고한 피츠버그 대학의 Iwase는 GalT를 knock out 시키고 hCRP 5개 들어간 6개 유전자 형질전환 돼지(GTKO/CD46/CD55/TBM/EPCR/CD39)를 사용하였고(18,21), 장기 생존 획기적 향상의 결정적 요인 중 하나를 꼭 필요했던 형질전환이 이루어졌기 때문이라고 주장한 바 있다. 하지만 여전히 이식을 위한 최적의 형질전환이 어떤 것인지에 대해 결론 내릴 수 없고, 또한 각 장기별로 최적의 형질전환이 다른지, 다르다면 무엇인지 확실하게 알고 있는 단계는 아직 아니라고 생각된다.

현재 또 다른 중요한 형질전환의 대상으로 부각되고 있는 것이 소위 말하는 non-Gal이다. 즉 alpha Gal만큼 강력한 항원은 아니더라고 충분히 거부반응을 유도할 만한 그보다 좀 약한 여러 항원들을 통틀어서 non-Gal이라고 부르는데, 향후 적절히 non-Gal들을 knock out 시키는 것이 중요할 것이라고 짐작은 하고 있으나 아직 그 대상이 모두 밝혀진 것은 아니다. 현재 알려진 가장 유명한 non-Gal로는 N-glycolylneuraminic acid (NeuGc)를 들 수 있다(22). 그런데, 이 항원의 문제는 우리가 실험에 사용하는 신세기 유인원(New World Monkey)도 역시 이 항원에 대한 항체가 없다는 것이다. 즉 사람에게 이식할 때 이 항원이 중요할 것이라고 생각은 되나 전임상 단계에서 유인원으로 이것을 실험해 볼 수는 없다는 곤란함이 현재 실험 연구에서는 문제 중의 하나로 되어 있다(23).

형질전환의 양과 질이 어떤 방향으로 나아가야 하는지 조차도 사실상 아직도 확실하지 않지만 이종장기이식의 임상적 시도가 가능하기 위해서는 동종이식에 준하는 면역억제제 사용으로도 충분히 장기 생존이 가능할 정도까지 형질전환이 이루어야 한다는 원칙은 꼭 지켜져야 할 중요한 것이라 생각되며, 형질전환만이 이종장기의 가용성을 향상 시킬 수 있는 유일한 방안이라 점도 잊어서는 안 된다고 본다.

3. 면역억제 치료

이종장기이식이 동종장기이식의 면역학적 거부반응 기전과 다른 점은 T 세포에 의한 거부반응 기준이 중심이 아니라 B 세포에 의한 항체 형성이 거부반응의 주요 원인이라는 것이다. 따라서 동종이식에서 면역억제의 중심이 되는 CNI (Calcineurin Inhibitor)인 Tacrolimus나 Cyclosporin의 가치와 의미가 이종장기이식에서는 높지 않다고 보는 연구자들이 많고, 예를 들어 가장 긴 이종장기 생존율을 보이고 있는 Mohiuddin팀의 이종심장이식 프로토콜에서는 CNI가 사용되지 않고 있다(24).

하지만 도입치료로서 B-cell depletion을 위한 anti-CD20의 투여와 더불어 T-cell depletion을 위한 Anti-Thymoglobulin (ATG)을 사용하는 것도 거의 공인된 표준치료라는 점에서 T cell immunity 역시 무시되고 있는 것은 아니다. 유지요법으로 동종이식에서 보다 면역억제제가 연구자마다 조금씩 다르게 사용되고 있기는 하지만 2000년 Buhler 등에 의한 처음 소개한(25), CD40-CD154의 Costimulatory pathway를 억제하는 치료를 꼭 해야 한다는 점에 대해서는 별다른 이의가 없다. 재미있는 것은 동종이식에서는 보다 강력한 Costimulatory pathway로 보고 있는 CD28-B7의 block은 주로 T세포와 관계 있기 때문에(26) 이종장기이식에서는 만족할만한 성적을 보이지 않는 다는 것이다(27).

초기에는 CD154에 대한 항체를 주로 사용하였고 동종이식을 위한 면역억제제로 개발 중이었으나 임상시험 중 혈전 유발의 부작용이 발견되며 개발이 중지되며 더 이상 이종이식에도 사용되기 어려운 상태가 되었다. 연구에 의하면 이종이식에서도 마찬가지로 CD154 항체는 혈전 유발의 요소가 된다고 한다. 현재는 그런 부작용이 없는 CD40에 대한 항체를 쓰고 있고, CD154 항체 못지않은 결과를 보고하고 있다(28).

4. 각 장기별 영장류 이종이식 현황

1) 심장(Heart)

심장이식의 실험 모델은 크게 3가지로 나눌 수 있다. 이중 복부에 이종장기 심장을 이식하는 이소성 복강 내 심장이식은 현재 가장 좋은 성적을 보이고 있고, 미국 NIH의 Mohiuddin팀이 2년이 넘는 생존을 보고한 바 있다(7,24). 지속적으로 Co-stimulation 차단제인 항 CD40 항체를 사용해야 하고 이를 중단하면 언제 중단을 했던 일정 시간이 지나면 장기 부전에 이르기 때문에 계속 사용해야 한다고 하지만, 유지 면역억제제로 CNI는 사용하지 않아도 문제

가 없었다. 형질전환은 GTKO와 더불어 hCRP인 CD46과 human thrombomodulin 도입을 시켰고, Mohiuddin 역시 적절한 hCRP를 형질전환 하는 것의 중요성을 강조하고 있다.

이소성 복부 이종심장이식이 좋은 성적을 거두고 있는 것에 비해 원래 심장을 치환하는 제대로 된 의미의 이종심장이식인 동소성(Orthotopic) 심장이식의 성적은 상대적으로 너무 나쁜 상태이다. 현재까지 보고된 생존 기간은 1～57일 사이로 ISHLT (International society for Heart and Lung Transplantation)에서 정한 임상시험을 시작할 수 있는 이종심장이식의 조건인 지속적으로 3개월 이상의 생존을 보이고 많은 경우에 면역억제제의 큰 부작용 없이 6개월 이상의 생존해야 한다는 원칙에 매우 많이 부족한 편이다(28). 복강 내 이소성 이종심장이식이 좋은 성적을 거두었기 때문에 임상시험 단계로 넘어가고 싶은 연구진에게 동소성 심장이식의 성적이 저조하고 개선되지 않는 것은 현재 큰 고민거리인데, 아마도 면역학적인 문제가 극복된다면 사람의 경우에는 원숭이에서보다 좋은 성적을 거둘 거라고 믿기 때문에 원숭이에서 동소성 이식의 성적을 향상시키려 하기 보다는 임상시험을 서두는 쪽으로 생각하고 있는 것이 아닌가 싶다. 동소성 이종심장이식의 실패 위험성을 좀 상쇄하기 위해 독일에서 최근까지 많이 연구된 병든 심장에 덧붙여 이식하는 흉강 내 이소성 심장이식을 일종의 bridge 개념으로 연구 및 임상에 좀 더 적용해보려는 움직임도 최근에 미국 Mohiuddin팀에서 고려되고 있는 것으로 보인다(24).

2) 신장(Kidney)

유인원의 신장을 이용한 사람에 대한 직접 이종신장이식의 시도가 모두 실패하고 동종신장이식의 성적이 향상되면서, 1980년대 후반기까지 더 이상의 인간에의 직접적 시도도 사라졌고, 연구도 없어졌다. 1989년 유전자 조작이 없는 돼지의 신장을 이용한 영장류 이종신장이식의 23일간의 생존이 보고되고(28), 한동안 별다른 진전이 없었던 신장이식 성적은 형질전환 돼지가 나오기 시작하고 2004년경에는 3개월 정도까지 생존 기간 연장이 이루어졌다(29). 이후에 10여년 다시 답보 상태였던 이종신장이식 성적은 2015년 Pittsburg 대학의 Iwase팀과 Emory 대학의 Larsen팀에 의해 5개월에 이르는 괄목할 만한 성적 향상을 보이게 되었다(21). 현재 임상 시험을 위해서 충족되어야 할 신장의 생존기간이 적어도 6개월 이상은 되어야 한다는 공감대가 확대되고 있는 상태에서 6개월에 이르는 생존기간은 매우 중요한 의미를 갖고 있다. Iwase는 본인 팀의 성적 향상의 이유를 Thrombomodulin 같은 꼭 필요한 hCRP를 적절하게 발현시킨 형질전환을 이루었고, TNF-alpha, IL-6 같은 cytokine에 대한 항체를 사용해 항 염증 치료를 잘했고, Costimulatory pathway의 차단을 중심으로 하는 면역억제를 잘해서라고 자평한 바 있으나(18,21), 아직까지 복강 내 이종심장이식에 비해 현저히 떨어지는 이식장기 생존 기간을 획기적으로 향상시킬 요소가 어디에 있는지 확실하게 알고 있다고 보기는 어렵다.

돼지의 요산 대사는 영장류와 다르고, 생리학적으로 신장이 하고 있는 조혈기능이나 혈압조절 기능 등이 돼지 신장을 영장류에게 이식했을 때 제대로 기능하지 못하는 것이 아니냐는 우려도 많이 했었으나, 현재까지의 연구에 의하면 이러한 생리학적 장벽은 우려할만한 수준은 아니고 또 적응되는 것으로 보인다(30,31).

3) 간(Liver)

GTKO 형질전환 돼지가 개발되고 여러 다른 hCRP가 같이 knock in 된 돼지들이 나왔어도, 영장류에의 이종간이식의 성적은 저조하기만 하다. 형질전환 돼지가 나오기 전보다 향상되었다는 성적도 몇 일인지 따지기보다 몇 시간인지 따져야 할 정도로 생존기간이 짧다. 2012년 Harvard 대학의 Kim 등이 GTKO 돼지를 이용해서 9일간의 생존을 보고한 것이 그나마 제일 긴 생존기간으로 보인다(32).

이식 초기에 간 단백질도 생성하고 정상적인 간 기능을 보이며 회복되던 이종이식 간이 짧은 시간 내에 부전에 빠지는 가장 중요한 요소는 혈액응고기능이 조절되지 않기 때문으로 보인다. 다른 장기들에 비해 간은 장기 자체가 혈액 응고와 매우 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 이종이식 간의 혈관 내피세포에 응고 장애가 더 심하게 발생하고 증폭된다는 것이다. 미세혈전 등 에 의해 발생하는 응고요소의 고갈은 또 다른 응고 장애를 연달아 유발하고 이종장기이식에서의 특징인 소모성 응고장애(Consumptive coagulopathy)가 가속화되는 것이다. 이를 방지하기 위한 새로운 유전자의 형질전환의 방법이나, 효과적인 약물 치료에 대한 활발한 연구가 진행되고 있기는 하지만 아직까지는 이식 장기 생존을 향상시킬 뚜렷한 방법이 제시되고 있지 않고 있다(33).

4) 허파(Lung)

허파의 이종이식 생존 성적은 간보다도 더 비참한 상태이다. 이종허파이식에 관한 실험은 한쪽 허파는 제거하고 나머지 허파는 유지하고 있는 상태에서 이종 허파를 떼어낸 자리에 이식하는 것인데, 이 생존이 몇 시간도 채 안

되기 때문에 이식된 폐에서의 변화도 제대로 관찰하기 힘든 형편이다(34). 이종허파이식은 당분간은 영장류에 이식하는 실험보다, 돼지 양쪽 허파를 떼어내 외부에서 사람의 혈액을 순환시키는 ex vivo perfusion 방식의 연구가 더 현실적인 정보를 줄지도 모른다(35).

5) 각막(Cornea)

각막은 사실 조직과 장기의 중간적 성격이라고 볼 수 있다. 각막은 무혈관 기관으로 면역학적으로 거부반응이 잘 안 생기는 면역학적 특혜(immune privilege)를 갖고 있는 장기로 알려져 왔으나, 이종각막에 대해서는 체액성, 세포성 면역반응이 다 존재하는 것으로 보도되고 있다. 돼지의 각막을 이용한 이종각막이식은 이러한 면역학적 장벽 외에도 해부학적으로 두께가 다르고 장력 같은 생리적 특성이 사람(혹은 유인원)과 돼지가 다르기 때문에 전층(full thickness) 이식에 대한 기술적 어려움도 있어서 상대적으로 연구가 활발하지 못한 부분도 있다. 이종각막이식의 가장 괄목할만한 성적은 2015년 Choi 등이 보고한 국내 기록이다(36). 최장 3년이상의 각막 생존을 보이는 이전 연구에 비해 괄목할만한 성적을 보였고, 이종각막이식의 임상시험을 준비할 수 있는 계기를 마련하였다. 하지만 이러한 놀라운 성적과 이종각막이식의 임상시험 준비라는 진전에도 문제점이 없는 것이 아니다. 가장 큰 문제는 동종각막이식에서 스테로이드 점안액 정도의 얕은 수준의 면역억제 치료만 사용하는데 비해 야생 돼지(wild type pig)의 각막을 이용한 Choi 등의 연구에서는 항 CD154 항체(항 CD154 항체가 임상적 적용이 어려운 상태가 되자 항 CD40 항체로도 같은 결과를 얻음)를 유지 면역억제제로 사용했어야 한다는 것이다. 가장 최근에 나온 임상시험 가이드라인에도 이 문제에 대한 언급은 보이지 않는다. 아무리 성공적이라고 해도 동종이식에 비해 과도한 면역억제가 필요한 이종각막이식이 임상적으로 가치가 있는 지에 대해서는 전문가들의 심도 있은 논의가 필요할 것으로 보인다.

이종각막이식의 어려움을 극복하기 위해서 적절한 형질전환이 필요할 것이라는 여러 증거가 있으나, 아직 형질전환 돼지의 각막을 이용한 제대로 된 연구의 보고는 아직 많지 않다. 또한, 전층이 아닌 박편(lamellar)을 이식할 경우에 동일한 기능에 더 좋은 결과를 보이고 있다고 하고(37), 특히 탈세포화(decelluarization)를 했을 경우 동종이식에 준하는 면역억제만으로도 이식편이 유지될 가능성이 있다는 보고도 있어 향후 귀추가 주목되고 있다(38).

5. 국내 현황

국내 이종장기이식의 최초 시도는 저자 등의 연구팀에서 2011년 11월에 시행한 이종신장이식이다(39). 국립축산연구원에서 생산된 GTKO 돼지에서 적출된 돼지 신장을 게잡이 원숭이(cynomolgus monkey)에게 이식한 것이다(우리나라에서는 현재 실험용으로 사용할 수 있는 baboon 원숭이가 한 마리도 없다. 실험용으로 수입된 적도 없고 향후 수입될 수 있는 가능성도 거의 없다. Baboon 원숭이도 10 kg이 넘는 개체는 관리가 힘들어서 외국에서도 이식실험에 사용하지 못하기는 하지만 상대적으로 성체가 되고 최대로 커도 6~7 kg을 넘기 힘든 cynomolgus 원숭이는 장기이식 실험용으로 적합하다고 보기 어려운 점이 있다). 이후 신장, 심장이식이 도합 20여건 이상 지속적으로 이루지고 있고, 이들 중 최장 생존기간은 신장은 23일, 심장은 43일을 기록 중이다.

아직까지는 실험 경험이 풍부하지 못하고, 연구를 수행하는 다른 팀도 없는 형편이지만, 국립 축산과학원을 중심으로 GTKO에 CD46 같은 hCRP를 더한 형질전환 돼지의 생산이 계획되고 있고, 실험 경험이 누적되며 치료 과정 등이 향상되는 과정이기 때문에 보다 나은 성적이 향후 기대되고 있다(40).

6. 향후 전망

1) 윤리적 문제

아직 실제 이종장기이식이 임상적으로 실용화되기 멀었다고 생각되어서인지 대중적 반감이 많지는 않은 것으로 보인다. 하지만, 여전히 인간 존엄성 등의 문제에서 동물의 장기 일부를 갖고 있는 것이 온전한 인간이라고 볼 수 있느냐는 문제를 제기하는 사람들도 있고, 동물 보호적 측면에서도 반대가 있을 것으로 생각된다. 여기에 대해 종교적 관점에서의 해석 등을 시도하는 연구도 있고(41), 임상시험 진입을 위한 규정도입으로 윤리적 문제를 해결하려는 움직임이 국제 이종장기이식 학회 차원으로 최근 들어 활발하게 이루어지고 있으나, 일반 대중이나 의학계 다른 분야에서의 인식과 의견에 대해 아직은 활발한 토의가 이루어지고 있는 것으로 보이지는 않는다. 아직은 법적인 근거, 실제적 의료 보상 등 이종장기이식 혹은 조직이식이 안착하는데 필요한 부분만 집중적으로 논의하고자 하는 의지가 이종이식 학계의 태도가 아닌가 생각되며, 어느 정도 실현 가능성을 보여서 반감과 회의론을 덮어버리려는 심중이 있는 게 아닌 가 싶기도 하다. 섣부른 공론화가 되먹임이 되어 반대가 거세어지는 게 아닌가 두려워할 수는 있으나 다시 생각하면, 이들을 모두 설득하고 납득시킬 수

있는 논리가 아직은 이종이식학계에도 부족한 게 아닌가 하는 것이 솔직한 느낌이다.

윤리적 문제는 이종장기이식에서 가장 근본적이고 또한 가장 마지막까지 문제가 될 수 있는 약점이다. 이종장기이식이 실현 가능한 단계에 이르러, 실용적인 목적을 앞세워 휘몰아쳐서 당연시하게 만들려고 하지 말고, 지금부터 계속 공론화시키고 일반 대중의 판단이 성숙되게 하여, 그 판단을 따르는 것이 임상 이종장기이식이 취해야 할 태도가 아닌가 싶다.

2) 면역학적 장벽 문제

이종장기이식의 면역학적 특성은 B세포가 주축이 되는 항체 중심의 거부반응과 혈액 응고 기능의 이상이라고 할 수 있다. 적절하지 못한 면역억제제의 사용이 거부반응을 일으킬 수도 있으나, 지나치게 면역억제를 많이 해도 동종이식에서보다 더 심한 부작용을 예상할 수도 있다.

향후 면역학적 장벽의 극복은 형질전환의 발전과 보다 적절한 면역억제방법이 무엇인지를 알아내는 것에 의할 것으로 보인다. 최근 들어서는 허혈 손상이나 염증 과정의 조절도 동종이식에서 보다 이종이식에서는 더 중요할 것으로 생각되고, 이들에 대한 조절이 성적향상에 도움이 될 것으로 기대하고 있다. 동종이식에서 보다 쉽게 손상 받고, 손상 받은 장기가 면역학적 손상을 더 받는 이종이식의 특성은 과장된 형태의 이식 면역반응 형태로 이종장기이식에 관한 연구를 통해 동종이식의 손상기전 규명에도 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

3) 임상시험 조기 도입과 Bridge Xenotransplantation

최근의 심장과 신장 그리고 췌도와 각막의 이종이식 성적 향상은 여러 규정을 정비해서 임상시험으로 진입하고자 하는 의욕을 불러일으키고 있다. 만일 영구적 생존을 위한 이식이 되지 못한다면, 동종이식을 받기 전에 생명을 구급하는 bridge로서의 이종이식이 임상시험에 들어갈 수 있지 않을까 기대하는 연구자들도 있는 것 같다. 하지만, 구급 치료법으로 bridge가 임상적 의미를 갖는 것은 심장, 간, 허파 정도 일 텐데 간과 허파에 대해서는 아직 임상을 논할 정도의 성적이 나오고 있지 않고, 심장도 동소성 이식에 대한 좋은 성적이 나오지 못하고 있다는 점에서 모순점이 있는 게 아닌가 싶다. 각막이나 췌도가 bridge의 당위성을 갖기 힘들 것 같고, 신장도 투석이 있는데 그렇게 길지도 못한 현재 성적으로 6개월에서 1년의 장기 생존을 기대하면서 이종이식을 시행하고자 하기는 힘들 것이다.

결 론

이종장기이식은 부족한 면역학적 정보와 뚜렷한 면역억제제가 존재하지 않았음에도 불구하고 원숭이의 장기를 사람에게 무조건 이식해보던 시절을 거쳐서, 형질전환을 한 돼지의 장기를 영장류에게 이식하는 전임상 실험의 시대로 역행하였다. 이후 이종장기이식의 영장류 실험은 돼지의 형질전환이 발달하고, 면역억제 방법이 개선되면서 점차 개선되어 이제는 임상시험의 시도를 목전에 두고 있는 시절에 이르렀다.

아직도 이종장기이식은 현실적으로 동종이식을 대체할 정도의 성적을 거두고 있지는 못하고, 그 사이의 간극을 완전히 없앨 수 있을 지 여부도 확실하지는 않다. 점차 기증 장기가 부족해지고, 기증을 받아야 하는 환자의 숫자가 기하급수적으로 증가하고 있는 현실에서 어쩌면 이종장기이식은 가장 현실적인 대안이라 말 할 수 있을 수도 있지만, 가장 허황된 꿈이 될 수도 있을 것이다. 일부에서는 조속한 임상시험의 진입이 이종장기이식을 한 단계 더 발전시키고 관심을 고조시킬 수 있는 방법이라 믿고 있지만, 충분한 여건이 마련되지 않은 상태에서의 과욕은 안 하니만 못할 수도 있을 것이다. 또한 아직도 충분한 대중 인식이 되어서 모든 사람들이 이종장기이식에 합의하고 있는지 여부도 꼭 확인해봐야 할 대목이다.

이종장기이식은 아직도 가야 할 길이 멀고 해야 할 일도 많은 분야지만, 아직은 도전해볼 가치가 있는 분야로 생각된다.

REFERENCES

1) Taniguchi S, Cooper DK. Clinical xenotransplantation: past, present and future. Ann R Coll Surg Engl 1997;79:13-9.
2) Deschamps JY, Roux FA, Sai P. Gouin E. History of xenotransplantation. Xenotransplantation 2005;12:91-109.
3) Cooper DK, Ekser B, Tector AJ. A brief history of clinical xenotransplantation. Int J Surg 2015;23(Pt B):205-10.
4) Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolley WB. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. JAMA 1985;254:3321-9.
5) Starzl TE, Fung J, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Marino IR, et al. Baboon-to-human liver transplantation. Lancet 1993;341:65-71.
6) Najarian JS. Experimental xenotransplantation: a personal history. Xenotransplantation 2003;10:10-5.
7) Cooper DKC, Ezzelarab MB, Hara H, Iwase H, Lee W,

Wijkstrom M, et al. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: a historical review. Xenotransplantation 2016;23:83-105.
8) Roux FA, Saï P, Deschamps JY. Xenotransfusions, past and present. Xenotransplantation 2007;14:208-16.
9) Gibson T. Zoografting: a curious chapter in the history of plastic surgery. Br J Plast Surg 1995;8:234-42.
10) Hara H, Cooper DK. The immunology of corneal xenotransplantation: a review of the literature. Xenotransplantation 2010;17:338-49.
11) Reemtsma K, McCracken BH, Schlegal JU, Pearl MA, Pearce CW, Dewitt CW, et al. Renal heterotransplantation in man. Ann Surg 1964;160:384-410.
12) Hardy JD, Kurrus FD, Chavez CM, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, et al. Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. JAMA 1964;188:1132-40.
13) Cooper DK, Gollackner B, Sachs DH. Will the pig solve the transplantation backlog? Ann Rev Med 2002;53:133-47.
14) Lexer G, Cooper DK, Rose AG, Wicomb WN, Rees J, Keraan M, et al. Hyperacute rejection in an discordant (pig to baboon) cardiac xenograft model. J Heart Transplant 1986;5:411-8.
15) Cooper DK, Human PA, Lexer G, Rose AG, Rees J, Keraan M, et al. Effects of cyclosporine and antibody adsorption on pig cardiac xenograft survival in the baboon. J Heart Transplant 1988;7:238-46.
16) Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, Boone J, Wells KD, Chen SH, et al. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficienct pigs. Science 2003;299:411-4.
17) Yamada K, Yazawa K, shimizu A, Iwanaga T, Hisashi Y, Nuhn M, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha 1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplanplantation of vascularized thymic tissue. Nat Med 2005;11:32-4.
18) Iwase H, Kobayashi T. Current status of pig kidney xenotransplantation. Int J Surg 2015;23(Pt B):229-33.
19) Cowan PJ, Robson SC, d'Apice AJ. Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant 2011;16:214-21.
20) Cooper DK, Ekser B, Burlak C, Ezzelarab M, Hara H, Paris L, et al. Clinical lung xenotransplantation: what donor genetic modifications may be necessary? Xenotransplantation 2012;19:144-58.
21) Iwase H, Liu H, Wijkstrom M, Zhou H, Singh J, Hara H, et al. Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date. Xenotransplantation 2015;22:302-9.
22) Padler-Karavani V, Varki A. Poenial impact of the non-human sialic acid N-glycolylneuraminic acid on transplant rejection risk. Xenotransplantation 2011;18:1-5.
23) Springer SA, Diaz SL, Gagneux P. Parallel evolution of a self-signal: humans and new would monkeys independently lost the cell surface sugar Neu5Gc. Immunogenetics 2014;66:671-4.
24) Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, Hoyt RF, Thomas ML 3rd, Ayares D, et al. Genentically engineered pigs and target-specific immunomodulation provide significant graft survival and hope for clinical cardiac xenotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:1106-13.
25) Chen G, Sun H, Yang H, Kubelik D, Garcia B, Luo Y, et al. The role of anti-non-Gal antibodies in the development of acute humoral xenograft rejection of hDAF transgenic porcine kidneys in baboons receiving anti-Gal antibody neutralization therapy. Transplantation 2006;81:273-83.
26) Lee RS, Yamada K, Womer KL, Pillsbury EP, Allison KS, Marolew et al. ski AE, Blockade of CD28-B7, but not CD40-CD154, prevents costimulation of allogeneic porcine and xenogeneic human anti-porcine T cell responses. J Immunol 2000;164:3434-44.
27) Iwase H, Ekser B, Satyananda V, Bhama J, Hara H, Ezzelarab M, et al. Pig-to-baboon heterotopic heart transplantation: exploratory preliminary experience with pigs transgenic for human thrombomodulin and comparison of three costimulation blockade-based regimens. Xenotranplantation 2015;22:211-20.
28) Lambrigts D, Sachs DH, Cooper DK. Discordant organ xenotransplantation in primates: world experience and current status. Transplantation 1998;66:547-61.
29) Cooper DK, Satyananda V, Ekser B, van der Windt DJ, Hara H, Ezzelarab MB, et al. Progress in pig-to-non-human primate transplantation models (1998-2013): a comprehensive review of the literature. Xenotransplantation 2014;21:397-419.
30) Soin B, Smith KG, Zaidi A, Cozzi E, Bradley JR, Ostile DJ, et al. Physiological aspects of pig-to-primate renal xenotransplantation. Kindey Int 2001;60:1592-7.
31) Ibrahim Z, Busch J, Awwad M, Wagner R, Wells K, Cooper DK. Selected physiologic compatibilities and incompatibilities between human and porcine organ systems. Xenotransplantation 2006;13:488-99.
32) Kim K, Schuetz C, Elias N, Veillette GR, Wamala I, Varma M, et al. Varma M. Up to 9-day survival and control of thrombocytopenia following alpha1,3-galactosyl transferase knockout swine liver xenotransplantation in baboons. Xenotransplantation 2012;19:256-64.
33) Ekser B, Markmann JF, Tector AJ. Current status of pig liver xenotransplantation. Int J Surg 2015;23(Pt B):240-6.

34) Kubicki N, Laird C, Burdorf L, Pierson RN 3rd, Azimzadeh AM. Current status of pig lung xenotransplantation. Int J Surg 2015(Pt B);23:247-54.
35) Sanchez PG, Bittle GJ, Burdorf L, Pierson RN 3rd, Griffith BP. State of art: clinical ex vivo lung perfusion: rationale, current status, and future directions. J Heart Lung Transplant 2012;31:339-48.
36) Choi HJ, Lee JJ, Kim DH, Kim MK, Lee HJ, Ko AY, et al. Blockade of CD40-CD154 costimulatory pathway promotes long-term survival of full-thickness porcine corneal grafts in nonhuman primates: clinically applicable xenocorneal transplantation. Am J Transplant 2015;15:628-41.
37) Choi HJ, Kim MK, Lee HJ, Ko JH, Jeong SH, Lee JI, et al. Efficacy of pig-to-rhesus lamellar corneal xenotransplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:6643-50.
38) Zhang MC, Liu X, Jin Y, Jiang DL, Wei XS, Xie HT. Lamellar keratoplasty treatment of fungal corneal ulcers with acellular porcine corneal stroma. Am J Transplant 2015;15:1068-75.
39) Kim H, Chee HK, Yang J, Hwang S, Han KH, Kang J, et al. Outcomes of alpha 1,3-GT-knockout porcine heart transplants into a preclinical nonhuman primate model. Transp Procc. 2013;45:3085-91.
40) Hwang S, Jung YD, Cho K, Ock SA, Oh KB, Kim HS, et al. No expression of porcine endogenous retrovirus after pig to monkey xenotransplantation. Lab Anim Res 2014;30:90-3.
41) Sautermeister J, Mathieu R, Bogner V. Xenotransplantation-theological-ethical considerations in an interdisciplinary symposium. Xenotransplantation 2015;22:174-82.