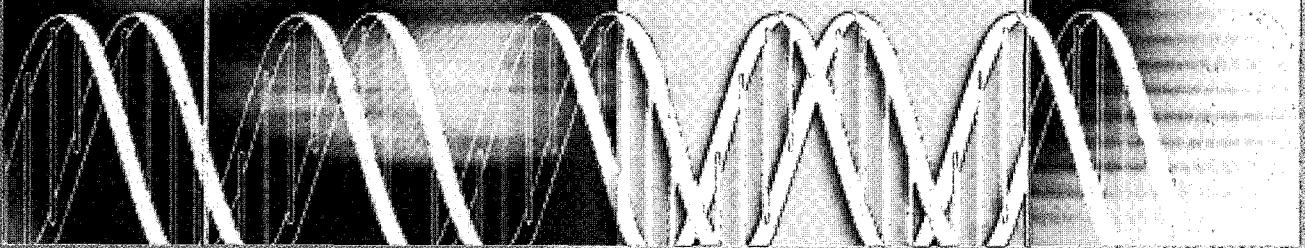


최신 특허 동향

유전자 이용 진단기술



5T국제특허법률사무소
이 처 영 박사

I. 유전자 진단기술의 개요

1953년 Watson과 Crick이 DNA의 구조를 밝히면서 상보적인 염기 결합이 DNA 복제와 유전 정보를 제공한다고 발표한 이후, 의학 및 생명공학의 발달로 다량의 유전정보를 고속으로 분석하는 것이 가능하게 된 포스트 게놈시대를 맞아, 인간 질병에 관여하는 병원체들의 유전자 정보 또한 빠른 속도로 밝혀지고 있다. 인간 게놈 프로젝트(human genome project)의 결실로 인간 유전체의 99%이상이 해독되었고, 유전자들의 작용 메커니즘 및 유전자와 질병간의 연관성에 대하여 상당 부분이 규명되고 있으며, 돌연변이 유전자, 특정 질환과 연관성을 가진 유전자 변이 등도 확인할 수 있게 되었다. 중증호흡기장애증후군(SARS)가 발병되어 2003년 4월 환자가 발견되고, 2주만에 SARS 바이러스 유전자를 완전히 해독한 것은 게놈 시퀀싱 기술의 발전을 입증하는 것이다. 이러한 유전자 해독기술의 발전에 발맞추어, 이로부터 얻어진 유전자 정보들을 이용한 진단기술의 개발 또한 가속화되고 있다. 인간 및 질병관련 병원체들의 게놈서열이 알려지면서, 현대의학은 (a) 질병에 관련되는 유전자와 관련경로의 규명 및 (b) 질병의 진단, 분류 및 진행과정과 약물반응에 대한 예측이라는 새로운 목표 아래 연구에 몰두하고 있다.

〈표 1〉 유전자이용 진단기술의 기술계통도

대분류	중분류	소분류
유전자 진단기술	핵산진단	핵산증폭
		핵산탐지
	진단용 유전자	바이러스
		박테리아
		인간
	진단제	진단용 PCR 키트
		진단용 칩

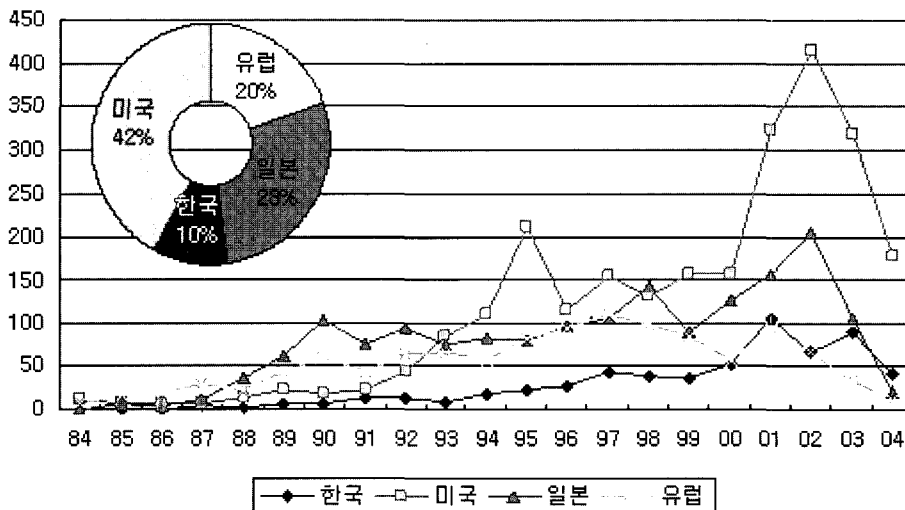
유전자 이용 진단기술은 핵산진단(핵산증폭 및 핵산 탐지), 진단용 유전자(바이러스, 박테리아, 인간) 및 진단제(진단용 PCR 키트 및 진단용 칩)로 크게 나눌 수 있다. 핵산진단은 질환의 진단 마커가 되는 유전자를 인위적으로 증폭시킴으로써 진단대상의 질환 존재 유무를 판별하는 방법인 핵산증폭 및 PCR을 제외한 LCR, TMA, NASBA, Invader, bDNA, hybrid capture 등을 포함하는 핵산·시그널 증폭기술인 핵산 탐지로 세분화할 수 있다. 진단용 유전자는 인간질환을 유발하는 유전자의 기원에 따라 바이러스, 박테리아 및 인간으로 세분화하고, 진단제는 NAT(Nucleic-acid Amplification Testing)를 기반으로 유전자를 검사하여 질환의 존재유무 및 진행정도를 검사할 수 있도록 상

용화된 진단용 PCR 키트 및 진단용 칩(DNA 칩)으로 다시 세분화할 수 있다. 상기 기술한 유전자 진단기술의 분류를 정리하면, 하기 〈표 1〉과 같이 나타낼 수 있다.

II. 핵심분야별 기술발전 추이

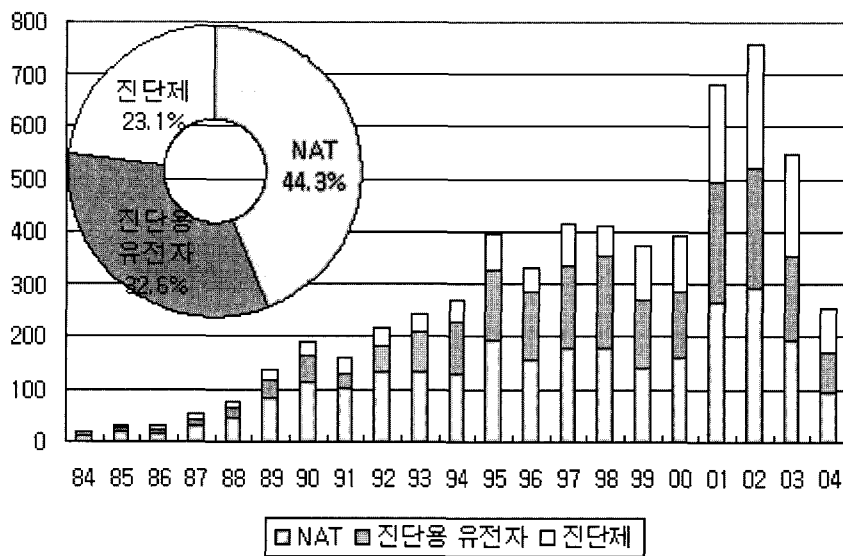
1984년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 유전자 이용 진단기술에 대한 출원건수에서, 중복데이터 및 노이즈를 제거한 총 5,976건의 정량분석 대상을 추출하고, 이를 토대로 기술분류별/출원인별 정량분석을 실시하였다.

〈그림 1〉은 분석대상기간 동안 한국, 미국, 일본 및



〈그림 1〉 국가별/연도별 특허출원동향¹⁾

2003년 및 2004년 출원건 중 일부 혹은 대다수는 공개제도로 인하여 아직 공개되지 않은 바, 이를 감안하여 살펴보아야 함.



〈그림 2〉 연도별/분류별 특허출원동향

유럽에서 유전자 진단기술의 국가별 및 연도별 특허출원동향을 살펴본 것이다. 1984년부터 1987년까지 유럽이 높은 출원을 기록하고, 1988년부터 1992년까지는 일본이 높은 출원을 기록하고 있으나, 1993년부터 미국이 특허출원이 증가하면서 전체의 42%를 차지하고 있는 것으로 나타났다. 한국은 출원건수에 있어서 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있으나, 전체 특허출원건수는 다른 분석국가에 비하면 상대적으로 낮은 것으로 나타났다.

〈그림 2〉는 분석대상기간 동안 유전자 진단기술 분야별 특허출원동향을 나타낸 것으로, 핵산진단이 전체의 44.3%(2,645건)를 차지하고 있으며, 진단용 유전자가 32.6%(1,950건), 진단제가 23.1%(1,381건)를 차지하고 있는 것으로 나타났다.

1. 핵산진단

유전자 진단기술 분야에서 핵산진단(핵산증폭 및 핵산탐지)이 43.3%(2,645건)로 가장 높은 비중을 차지하고 있는데, 핵산진단 분야의 출원동향은 증가와 감소를 반복하다가 2001년부터 두드러지게 증가하는 추세를 나타내었다. Becton & Dickinson사가 60건으로 가장 많이 출원하였으며, Gen-probe사(55건), Roche사

(46건), Boehringer Mannheim사(42건) 등이 그 다음으로 많이 출원하였다.

유전자를 이용한 정확하고 신속한 인간질환 진단기술에 대한 필요성에 따라 핵산진단기술이 등장하였는데, 1985년 Mullis 등에 의해 PCR(polymerase chain reaction) 기술(US 4,683,202: Cetus)이 개발되면서 유전자를 이용한 인간질환의 진단이 본격화되고, 상당한 특허의 출원(등록)이 이루어졌다. 현재 Roche사에 의해 가장 활발하게 PCR 기술의 연구 및 개발이 진행되고 있으며, 그 외 Oncor사, Invitrogen사, Baylor College of Medicine 등이 PCR 기술에 대한 특허권을 보유하고 있다.

또한, 상보적인 배열의 핵산 염기들과 결합할 수 있도록 제작된 단일나선 핵산염기 조각인 DNA 프로브(DNA probe)를 이용하거나, 특정 rRNA의 서열을 증폭하여 질환의 발병원인이 되는 세균이나 바이러스의 유전자 존재 또는 돌연변이 유무 등을 판단하는 기술(TMA, LCR, bDNA, Hybrid capture 등)이 등장하면서 이에 대한 특허출원 역시 증가하였다. TMA는 Gen-probe사 (US 4,851,330), LCR은 Abbott사 (US 5,858,652), bDNA는 Bayer사 (US 2002/0172950), Hybrid capture는 (US 5,994,079)

에서 기술에 대한 특허권을 보유하고 있다.

2. 진단용 유전자

진단용 유전자 분야는 1984년부터 지속적으로 특허 출원이 증가하면서 1993년 이후 급속히 증가하고 있으며, 인간 유래 유전자가 21%(1,252건)로 가장 높은 비중을 차지하고 있다. 진단용 유전자 분야 역시 기업(1,112건, 57%)에 의해 주도되고 있으나, 기업 외 출원인(개인, 대학, 연구소 및 정부)의 차지 비중이 75.4%로 타 분야(핵산진단: 44%, 진단제: 46.7%)에 비해 압도적으로 높게 나타났다. SmithKline Beecham사가 53건으로 가장 많이 출원하였으며, Millennium Pharmaceuticals사(38건), Institut Pasteur(35건), The Regents of the Univ. of California(34건) 등이 그 다음으로 많이 출원하였다.

현재 암 진단용 유전자(p53, BRCA, SACH, HER2-neu, erbB-3, bcl-3 등)가 가장 높은 출원 비중을 차지하고 있으며, 이 외에도, HPV, 혈우병, 암, 알츠하이머성 치매, 고혈압, HBV, HCV 등 질환을 진단하기 위한 유전자가 다양하게 출원(등록)되고 있다.

3. 진단제

진단제 분야(진단용 PCR 키트 및 진단용 칩)는 핵산진분 분야에서 비중은 가장 낮으나, 2001년 이후 타

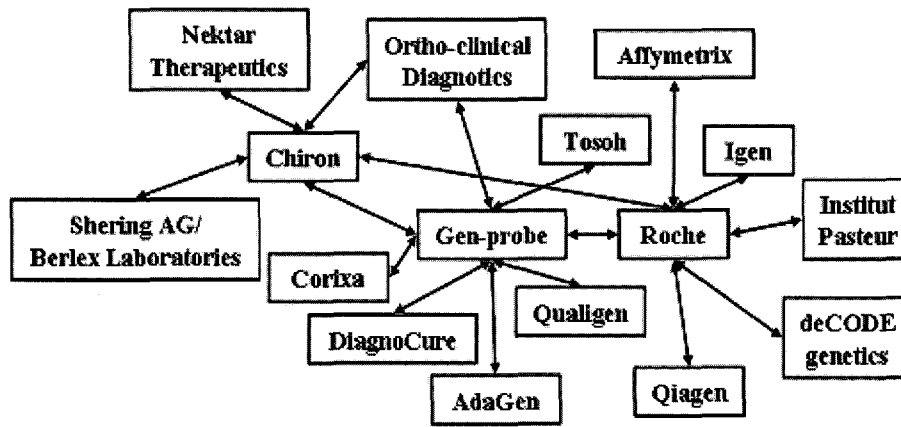
분야에 비해 증가율이 높게 나타나 그 중요도는 매우 높다 할 수 있다. Affymetrix사가 50건으로 가장 많은 출원을 하였으며, Fuji사(47건), Abbott사(23건), Gen-probe사(22건) 등이 다음으로 많이 출원하였다.

진단제 분야는 핵산진단기술을 바탕으로 성립된 것이기에 미국 및 유럽계에서 주도하고 있으며, HCV 검출용 키트(US 5,527,669; US 5,580,718; US 5,837,442; US 6,416,944; 및 US 6,638,714), HBV 검출용 키트(US 6,635,428; 및 US 2005/0100889), HPV 검출용 키트(US 6,265,154), HIV-1 검출용 키트 (US 5,985,544; 및 US 6,623,920), *Mycobacterium tuberculosis* 검출용 키트(US 5,631,130; 및 US 5,786,149), *C. pneumoniae* 검출용 키트(US 6,210,876), p53 유전자내의 돌연변이 검출용 키트(US 5,552,283), 망막모세포종 검출용 키트 (US 5,550,020), 진균류 검출용 키트(US 5,763,169), *Chlamydia trachomatis* 검출용 키트 (US 5,514,551, US 5,512,445), *Mycobacterium avium* 검출용 키트(US 6,747,141) 등이 특허등록되어 있다.

DNA 칩은 유리, 플라스틱, 실리콘 등의 작은 기판 위에 수많은 정보를 담고 있는 DNA 분자들을 결합시켜 유전자 반응 양상을 분석해낼 수 있는 생물학적 집합체로서, 이에 대한 기술은 Affymetrix사가 주도하고 있다. Affymetrix사는 동시에 다수의 바이오 칩 분석

전체 핵산진단 시장 및 DNA 프로브 시장의 향후전망 (TriMark Publication, 2005)

연도	핵산진단 시장 (\$ millions)	DNA 프로브 시장 (\$ millions)
2000	545	397
2003	850	652
2005	1,145	863
2006	1,328	978
2007	1,540	1,135
2008	1,787	1,278



〈그림 3〉 유전자 진단기술 주요기업간의 R&D, 사업협력 및 라이선싱

방법 (US 6,720,149), 다중 증폭 (multiple amplification)에 의해 다형 마커 (polymorphic marker)의 프로파일 (profile) 생성방법 (EP 1026258), 유전자의 다양한 다형 형태 (polymorphic form)의 발현레벨을 모니터링하는 방법 (US 6,368,799), n-mer 어레이를 이용하여 폴리뉴클레오티드의 돌연변이를 검출하는 방법 (EP 0995804) 등 DNA칩의 다양한 분야에 대한 특허권을 보유하고 있다. DNA 칩 관련 기술은 Affymetrix사가 주도적인 역할을 하고 있다. 이 외에도, Oxford Gene Technology사는 올리고뉴클레오티

드 어레이를 이용하여 다중 염기서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 분석하는 방법 (EP 1308523; 및 EP 0820524), SRC solutions사는 DNA 마이크로어레이에 의한 유전자 발현 분석방법 (JP2003-185659), Agilent Technologies사는 SNP 검출용 어레이 (EP 1207209)에 대한 특허권을 보유하고 있고, 다양한 기업에 의해 연구 및 개발이 진행되고 있다.

분자 진단 시장의 향후전망 (Biotechnology Associates)

연도	전체	미국	유럽	일본	기타
2000	2,462	938	1,345	93	86
2001	2,759	1,104	1,470	96	89
2002	3,038	1,270	1,575	100	93
2003	3,283	1,460	1,621	104	98
2004	3,640	1,679	1,750	108	103
2005	4,006	1,931	1,855	112	108
2006	4,419	2,221	1,967	117	114
2007	4,879	2,554	2,085	121	119
2008	5,135+α	2,775	2,231	129	-

Ⅲ. 유전자이용 진단기술 시장의 현황 및 향후전망

유전자 진단기술은 주로 미국 및 유럽계의 대형 제약회사에 의해 오랜 기간 연구·개발되어 문제점이 보완되면서 기술의 발전이 급속도로 진행된 분야로서, 원천기술뿐 아니라 용도기술 및 개량기술에 대한 특허권도 대부분 외국계 대형 제약회사에서 보유하고 있다.

핵산진단 분야의 경우, 프라이머 및 프로브 자체의 개선, 진단 타겟인 핵산물질의 순수분리, 증폭산물의 용이한 검출 등에 주력하는 것이 향후 특허침해문제를 방지할 수 있을 것으로 판단된다.

진단용 유전자 분야의 경우, 현재 인간질환 연구가 염색체 관련 질환(다운증후군, 터너증후군 등)을 비롯하여 HPV, 혈우병, 암, 알츠하이머성 치매, 고혈압, HBV, HCV 등에 치중하여 진행되고 있고 상기 질환에 대한 진단용 유전자가 다수 출원되어 있으므로, 주도면밀한 선행특허의 조사 및 분석이 각별하게 요구되고 있다. 진단용 유전자 또는 그 단편의 유전자 서열이 일치(상동성 100%)하거나 높은 상동성을 가지는 경우, 특허침해문제의 발생소지가 매우 높다.

진단제 분야의 경우, 진단제는 핵산진단기술 및 진단용 유전자에 그 기반을 두고 있는 분야로서, 기반기술에 대한 특허권을 보유하고 있는 미국 및 유럽계 대형 제약회사가 대부분의 시장을 장악하고 있는 상황이다.

상기 기술한 바와 같이, 유전자 진단기술은 미국 및 유럽계 대형 제약회사가 특허권 및 시장을 압도적으로 장악하고 있으므로, R&D 및 사업 초기단계에서의 주도면밀한 선행특허의 조사 및 분석이 요구되며, 대형 외국계 제약회사간의 R&D, 사업협력 및 라이선싱(또는 크로스-라이선싱)이 견고하게 확립되어 있는 바(그림 3 참고), 이에 대한 주의가 각별히 요구된다.

현재 유전자 진단시장의 수익은 합동연구, 라이선싱 등을 통해 창출되고 있다. The Freedonia Group에 따르면, 2005년 세계의 체외진단약(IVD: in vitro diagnostics) 시장은 200억 달러를 넘을 것으로 예측되었으며, 감염증 및 당뇨병이나 암에 대한 특정 분석능력이 향상된 시약이나 기기가 나오에 따라, 미국의

체외진단약에 대한 수요는 2009년 약 179억 달러의 규모까지 확대될 전망이다.

침단기술로 각광받고 있는 DNA 칩 분야는 감염성 질병, 병원균, 암 등의 진단분야에서 그 효용을 인정받고 있는데, 현재 전체 진단시장 규모에서 DNA 칩 시장이 차지하는 비중은 미약하나, 그 잠재력이 다른 분야에 비해 매우 크므로 관련기술의 진보에 따라 기하급수적으로 증대할 것으로 예측된다.

한국의 유전자 진단기술은 미국이나 유럽 등의 선두 그룹에 비해 아직 초기단계에 머무르고 있으나, 염색체 관련 질환(다운증후군, 터너증후군 등)을 비롯하여 HPV, 혈우병, 유방암, 대장암, 알츠하이머성 치매, 고혈압, HBV, HCV, 등 다양한 질환에 대한 유전자 검진이 확대·시행되면서 관련업체가 급성장하고 있다. 한국 내 환경의 변화에 힘입어 국내 진단시장도 급속도로 성장하고 있으며, 2005년 10월 바이오니아를 비롯한 바이오벤처들이 코스닥 상장심사를 통과하고, 국가적 차원의 바이오 산업 육성이라는 국내 환경의 형성에 힘입어, 유전자 진단시장의 미래전망을 더욱 밝아질 것이다. ⑤