



BT
News

BT 신기술 특허 · 동향

유전자 이용 치료기술 | 이처영

유전자 이용 치료기술



5T국제특허법률사무소
이 처 영 박사

I. 유전자 치료기술의 개요

유전자 치료란 치료 유전자를 체내의 원하는 장기로 전달하여 세포내에서 새로운 단백질이 발현되도록 하여 질병을 치료하는 방법으로, DNA 재조합방법 등의 유전자 조작기술을 이용하여 정상유전자 및 치료유전자를 환자의 세포 안으로 이입시켜 결손유전자를 교정하거나 세포에 새로운 기능을 추가시켜 인체 세포의 유전적 변형을 통해 암, 유전·면역·대사성질환, 심혈관 질환 등과 같은 유전자 결함을 치료하거나 예방하는 방법이다. 유전자 치료는 종래의 치료법과는 근본적으로 다른 작용기전을 가지고 있으므로, 인위적인 유전자 전달 및 발현을 조절하여 선택적인 치료제 작용을 추구할 수 있고, 기존의 치료제와 달리 한번의 투여를 통해 치료용 물질이 체내에서 장시간 발현될 수 있으며, 필요시 환자의 변이된 유전정보를 유전자 재조합기술에 의해 교정할 수 있다는 장점을 지니고 있다.

유전자 치료의 개념은 1950년대에 등장하였으나, 1980년대 레트로바이러스를 이용한 벡터가 개발되고, 배양세포를 이용한 실험에서 레트로바이러스 벡터가 다른 유전자 도입방법에 비해 매우 높은 비율로 염색체에 외부 유전자를 삽입할 수 있다는 사실이 증명되면서부터 현실화되었다. 현재로서는 중증복합 면역결핍증후군(ADA 결핍증), 악성 뇌종양, 백혈병 등 일부 질환에 한해 유전자치료가 임상적인 성과를 보이고 있으나, 향후에는 각종 유전질환뿐만 아니라 다양한 후천성질환에 대해서도 적용될 수 있을 것이다.

유전자 치료는 일반적인 약물에 의한 치료보다 나은 선택성을 가질 수 있고, 일반적인 치료법보다 향상된 질병의 치료율 및 치료 속도를 가질 수 있으므로, 아직까지 보편화 및 실용화되지 않은 상태이나, 관련 학술문헌의 발표건수 및 특허출원건수의 증가 추이를 토대로 살펴본다면, 향후 성장 가능성은 매우 큰 것으로 판단된다.

유전자 치료의 성공을 좌우하는 가장 중요한 과제는 치료 유전자를 원하는

표적세포로 전달하여 높은 발현 효율을 얻을 수 있는 유전자 전달 기술을 개발하는 것으로, 이를 위하여 유전자 전달용 벡터 시스템의 개발에 이목이 집중되어 있으며, 벡터 개발에 있어서 표적 지향적인 유전자 치료를 위한 벡터의 연구개발 등, 이에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. 유전자 전달체는 크게 바이러스성과 비바이러스성(리포솜이나 중합체, 펩타이드 혹은 이들의 혼합체)으로 구분할 수 있다.

바이러스성 유전자 전달체는 바이러스 고유의 증식기전을 이용하기 때문에, 인간 세포에서의 유전자 발현율이 높고, 지속성이 뛰어난 뿐 아니라, 침투력 및 부착력이 뛰어나서 가장 많이 사용되고 있다. 최근까지 시도된 각종 유전자 치료에 있어서 가장 많이 시도된 바이러스성 벡터 시스템은 레트로바이러스(Retrovirus; RV)이고, 아데노바이러스(Adenovirus; AV)도 많이 이용되고 있다(레트로바이러스 25%, 아데노바이러스 25%, 아데노-관련 바이러스(Adeno associated virus; AAV) 3.1% 등을 합쳐 바이러스성 전달체가 전체 유전자 전달체의 약 64%를 차지하고 있음).

“ 유전자 치료의 성공을 좌우하는
가장 중요한 과제는
치료 유전자를 원하는 표적세포로 전달하여
높은 발현 효율을 얻을 수 있는
유전자 전달 기술을 개발하는 것이다. ”

비바이러스성 유전자 전달체는 바이러스성 벡터를 이용하는 방법 이외에 물리화학적 방법으로 세포내로 유전자를 이입하는 것으로, 주로 양이온성 지질 또는 고분자로 이루어지며, 이들은 음이온성인 DNA와 이온결합에 의해 복합체를 형성하여 세포내로 전달된다. 생분해성, 낮은 독성, 비면역원성, 사용상의 간편함 등의 장점으로 인하여 유전자 전달체로 이용되고 있다. 반면, 세포내로 이입된 다음 용해소체 내에서 분해되어 유전자가 세포질로 운반되는 효율이 떨어지고 따라서 핵으로의 유전자 수송도 낮아져서 효율이 낮아지는 단점을 해결과제로 지니고 있다. 최근 나노

기술을 도입한 비바이러스성 전달체에 대한 관심이 고조되고 있다.

치료용 유전자는 인간 질환의 치료를 위해 체내로 전달되는 유전자로서, 암관련 유전자가 66%로 가장 많고, 단일 유전자질환관련 유전자 8.8%, 심혈관계 질환관련 유전자 8.6%, 감염성 질환관련 유전자 6.7% 등인 것으로 알려져 있다.

암에 있어서, 현재 유전자치료의 주를 이루고 있는 것은 암유전자의 비활성화나 종양억제유전자의 보충과 같은 직접적인 방법보다는 환자의 자기방어능력인 면역기능을 이용한 간접적인 방법이다. 유전자치료를 이용한 면역치료는 종양세포에 직접 사이토카인 유전자를 이입하여 종양세포 자체가 사이토카인을 분비하게 함으로써 환자에게 능동적인 면역반응을 일으키게 하는 방법이 있는데, 미국을 중심으로 한 여러 연구소에서 IL-2, IL-4, IL-12, TNF, IFN- γ , 과립구 콜로니 자극인자(G-CSF), 과립구/대식세포 콜로니 자극인자(GM-CSF) 등의 사이토카인 유전자를 종양세포에 이입하여 항암 면역반응이 유발된다는 것을 확인하였다. 이외에도, 유전자 치료에 의한 암 치료는 종양억제 유전자의 발현을 촉진시키는 방법에 의해서도 수행된다.

유전·면역·대사성질환과 관련된 당뇨병의 유전적 원인에 대한 연구는 1980년대 이전에는 주로 case-control 연구에서 후보유전자를 직접분석하거나 연관분석함으로써 수행되었다. 이후 분자생물학의 급진전으로 RFLP와 마이크로세틀라이트 표지자를 사용하여 positional cloning의 방법으로 연구가 이루어져 왔으며, MODY(maturity onset diabetes of youth)의 유전자를 포함한 일부 유전자들이 발견되었다. 상기 유전자 변이로 설명할 수 있는 당뇨병은 전체의 5%미만이며 그 나머지 대부분의 당뇨병의 유전인자들은 아직 밝혀지지 않았지만, 제2형 당뇨병의 질환관련 유전자를 찾기 위해 여러 인종에서 연관분석과 positional cloning 등이 시행되었으나 뚜렷한 결과를 얻지 못하였으며, 1997년 제2형 당뇨병 연관분석 컨소시엄이 결성되어 미국, 유럽을 중심으로 염색체별 연관분석 결과를 종합 비교 분석하려는 노력이 계속되고 있다.

〈표 1〉 유전자이용 치료기술의 기술계통도

대분류	중분류	소분류
유전자 치료기술	유전자 전달체	바이러스성
		비바이러스성
	치료용 유전자	암
		유전·면역·대사성 질환
		심혈관 질환
	치료제	유전자 치료제

심혈관 질환 관련 유전자에 대한 연구는 1993년 이전에는 주로 지방대사 관련 유전자들이 동맥경화의 원인 유전자로 진행되어 왔는데, 주로 아포리포단백질(apolipoprotein) 과 그 대사에 관련된 유전자로 밝혀졌다. 그 이후로 fibrinolysis, vascular function 등에 관한 연구가 증가하고 있으며, 특히 최근에 제안되고 있는 염증반응이나 산화적 손상에 대한 원인유전자 발굴이 활발히 진행되고 있다.

선두로 하여 영국, 프랑스 등에서 활발히 진행되고 있으며, 유전자 치료제는 암세포 특이적 증식이 가능한 아데노바이러스, 허혈성 심혈관 치료제, 혈우병 치료용 아데노-관련 바이러스 유전자 전달체, 희귀 유전병 치료용 유전자 바이러스 전달체 등의 제조기술이 연구를 선도하고 있으며, 현재 임상시험 1~3단계의 제품이 다수 알려져 있다. 그 예로서, 중국 SiBiono사에서 개발한 젠디신(Gendicine)은 암

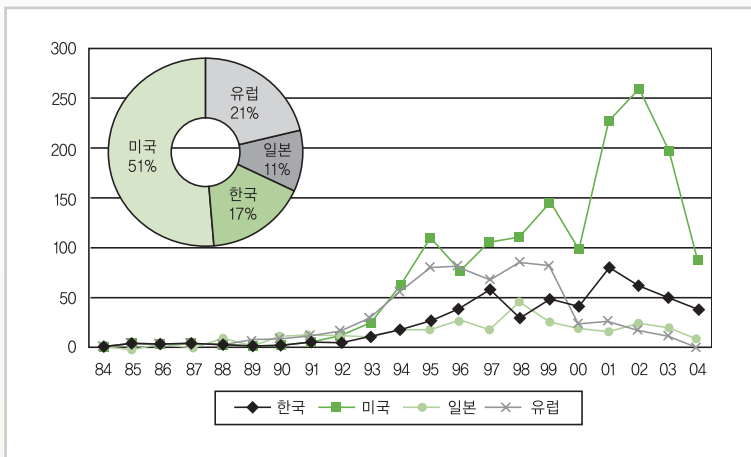
“유전자 치료제는 질병 치료를 목적으로 인체에 투여하기 위하여 제조된 유전물질 또는 유전물질을 이입한 세포로 구성된 의약품을 지칭하며, 치료제가 개발되기 전에는 유기화합물이나 단백질이었으나, 유전자 치료제가 개발된 후에는 인간 유전자를 약으로 사용하고 있다.”

유전자 치료제는 질병 치료를 목적으로 인체에 투여하기 위하여 제조된 유전물질 또는 유전물질을 이입한 세포로 구성된 의약품을 지칭하는 것으로, 유전자 치료제가 개발되기 전까지 만들어진 약물의 원료는 대부분이 유기화합물이거나 단백질이었으나, 유전자 치료제에서는 인간 유전자를 약으로 사용하고 있다. 현재 200여개의 기업이 연구개발에 참여하고 있으며, 유전자 치료에 대한 연구개발 및 미국을

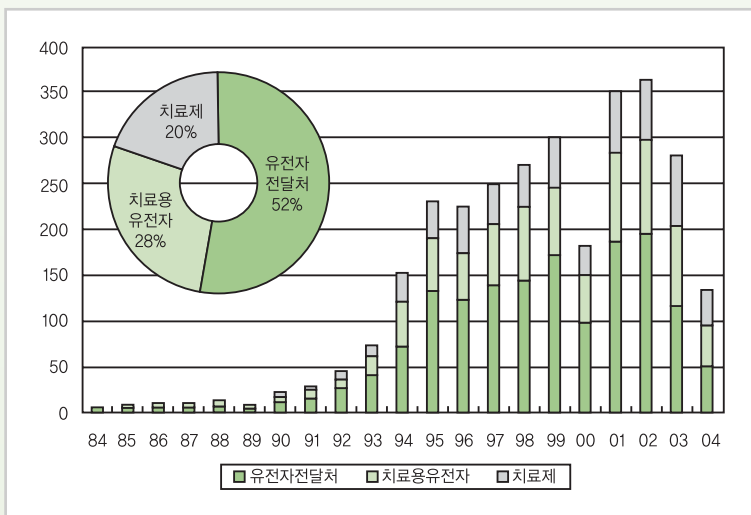
성장 억제유전자인 p53을 탑재한 아데노바이러스이며, 상품화된 최초의 유전자 치료제로서 방사선 치료와 함께 사용될 경우 두경부암에 탁월한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한, 미국 Onyx사에서 개발한 Onyx-015는 p53이 결여 또는 손상된 암세포에서만 선택적으로 복제하여 암세포 특이적 살상을 유도할 수 있는 복제 가능 아데노바이러스로서 암 치료용 유전자 치료제로 각광받고 있다.

II. 핵심분야별 기술발전 추이

1984년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 유전자이용 치료기술에 대한 출원건수에서, 중복데이터 및 노이즈를 제거한 총 2,968건의 정량분석 대상을 추출하고, 이를 토대로 기술분류별 / 출원인별 정량분석을 실시하였다.



〈그림 1〉 국가별 / 연도별 특허출원동향¹⁾



〈그림 2〉 연도별 / 분류별 특허출원동향

〈그림 1〉은 분석대상기간 동안 한국, 미국, 일본 및 유럽에서 유전자 치료기술의 국가별 및 연도별 특허출원동향을 살펴본 것이다. '93년까지는 유럽의 출원건수가 높았으나, 지속적인 증가세를 나타내던 미국이 '94년 추월하면서 '96년 일시적으로 유럽에 비하여 낮은 출원건수를 기록하였으나, 이후 지속적인 증가추세를 보이고, 다른 국가에 비해 압도적으로 높은 출원건수를 기록하면서, 그 격차가 극대화되는 양상을 보이고 있다.

〈그림 2〉는 분석대상기간 동안 유전자 치료기술 분야별 특허출원동향을 나타낸 것으로, 유전자 전달체가 전체의 52%(1,558건)를 차지하고 있으며, 치료용 유전자가 28%(818건), 치료제가 20%(592건)를 차지하고 있는 것으로 나타났다.

1. 유전자 전달체

유전자 치료기술에 있어서, 유전자 전달체가 52%(1,558건)로 가장 높은 비중을 차지하고 있으며, '00년에 일시적으로 감소하였으나 '84년 이후로 꾸준히 증가하는 추세를 나타내고 있다. Transgene S.A.가 42건으로 가장 많은 출원을 하였으며, Rhone-Poulenc Rorer S.A(35건), Genzyme(31건), Genvec(20건) 등이 그 뒤를 이어 높은 출원건수를 기록하고 있다.

유전자 치료의 성공에 있어 치료 유전자를 원하는 표적세포로 전달하여 높은 발현 효율을 얻을 수 있는 유전자 전달 기술이 중요한 위치를 차지함에 따라, 인간세포에서의 유전자 발현율이 높고, 지속성이 뛰어난 뿐만 아니라, 침투력 및 부작용이 뛰어난 전달체 벡터 이용하고 있다.

레트로바이러스는 MLV (Murine

1) 2003년 및 2004년 출원건 중 일부 혹은 대다수는 공개제도로 인하여 아직 공개되지 않은 바, 이를 감안하여 살펴보아야 함.

“아데노-관련 바이러스는 광범위한 숙주세포, 반복 투여 시 낮은 면역 부작용, 장기간의 유전자 발현기간, AAV의 계놈의 삽입시 안전성, 숙주로의 삽입 시 숙주의 유전자 발현에 무해 등의 장점으로 인하여 최근 각광 받고 있는 유전자전달체이다.”

Leukemia Virus) 계놈을 기본 계놈으로 사용한, 유전자 치료에 있어 가장 많이 시도된 바이러스 벡터 시스템으로, University of Southern California(US 5,112,767), Oxford Biomedica사(US 6,168,916; US 6,808,922; US 6,096,538) 등이 레트로바이러스 벡터를 개발하여 특허권 보유하고 있으며, 유전자 발현율(또는 발현양) 증대(Cell Genesys: US 6,544,771; Baylor College of Medicine: US 5,756,264, US 5,925,564), 감염율 증대(Indiana University Foundation: US 5,686,278), 조직 및 세포 특이성 향상(Indiana University Foundation: US 5,686,278; Research Corporation Technologies: US 5,714,353; US 5,741,486; Fred Hutchinson Cancer Research Center: US 5,766,945; USA: US 5,985,655), 고역가의 레트로바이러스 생산(Fred Hutchinson Cancer Research Center: US 5,766,945) 등의 기술 개발을 통해 개선되고 있다.

레트로바이러스는 비증식세포로의 유전자 전달 불가라는 단점을 가지고 있었으나, 아데노바이러스(Cell Genesys: US 5,872,005)는 비증식세포로의 전달이 가능하다. 삽입 유전자의 사이즈 한계 개선(Genvec: US 5,994,106, US 6,482,616), 감염증 증대 및 숙주의 면역반응 감소(Genvec: US 5,559,099, US 6,465,253), 조직 및 세포 특이성 향상(Calydon: US 5,698,443, US 6,197,293; Genvec: US 2005/0022355, US 2003/0099619; Genetic Therapy: US 5,998,205, US 6,638,762, US 6,551,587, US 2002/0123147) 등의 기술개발을 통해 개선되고 있다.

아데노-관련 바이러스는 광범위한 숙주세포, 반복 투여 시 낮은 면역 부작용, 장기간의 유전자 발현기간, AAV의 계놈의 삽입시 안전성, 숙주로의 삽입 시 숙주의 유전자 발현에 무해 등의 장점으로 인하여 최근 각광 받고 있는 유전

자전달체로서, Targeted Genetics사(US 5,658,776, US 6,566,118), Avigen사(US 5,858,351) 등이 아데노-관련 바이러스 벡터에 대한 특허권 보유하고 있으며, 헬퍼 바이러스의 사용이 없는 아데노-관련 바이러스 벡터 생산(Genzyme: US 6,632,670; Crucell Holland: EP 1124976), 특정 치료용 벡터로의 개선(Children's hospital: US 5,658,785; Avigen: US 6,211,163, US 6,391,858, US 6,610,290) 등의 기술개발을 통해 개선되고 있다.

비바이러스성은 물리화학적 방법을 이용하여 유전자를 세포내로 주입하는 방법으로, 비면역원성, 생분해성, 낮은 독성, 사용상의 간편함 등 장점으로 인해 유전자 전달체로 이용하고 있으며, Aronex Pharmaceuticals사(US 5,614,503), Genzyme사(US 5,747,471), Transgene(US 6,346,414), New York University(US 5,824,654), The Johns Hopkins(US 5,814,500), Valentis사(US 6,344,446), Aventis Pharma사(US 6,492,164) 등이 본 기술에 대한 특허권을 보유하고 있다.

유전자 전달체는 미국의 활발한 연구활동으로 인하여 많은 문제점들이 개선된 상황으로, 현재 유전자 전달체 연구분야는 새로운 전달체의 개발보다는 벡터 자체의 안전성 및/또는 효능향상에 상대적으로 높은 비중을 두고 진행되고 있으며, 앞으로도 이 분야의 연구가 지속적으로 활발하게 이루어질 것으로 전망되고 있다.

2. 치료용 유전자

치료용 유전자 분야는 '00년 일시적으로 출원건수가 감소하였으나, '84년부터 꾸준히 증가하고 있다. 치료용 유전자 중에서도 암관련 유전자가 전체의 52.6%(430건)로 가장 높은 비중을 차지하고 있으며, 유전·면역·대사성 질환관련 유전자 및 심혈관 질환관련 유전자가 각각 33.9%(277

건) 및 13.5%(111건)을 차지하고 있다. Millennium Pharmaceuticals 가 26건으로 가장 많은 출원을 하였으며, Isis Pharmaceuticals(21건), Smithkline Beecharr(17건) 등이 그 뒤를 잇고 있다.

상기 출원동향에서 알 수 있듯이, 치료용 유전자는 암, 유전·면역·대사성 질환 및 심혈관질환 중점의 개발이 이루어지고 있으며, 타 분야에 비해 암에서의 개발이 두드러진다.

암 관련 유전자로, TNF- α 를 이용한 치료용 유전자(Univerisity Technologies International: US 6,737,412), 종양억제유전자(The Regents of the University of California: US 5,858,771, Myriad Genetics US 6,166,194, Canji: US 6,043,088), 사이토카인(Sidney Kimmel Cancer Center: US 5,681,562, 자살 유전자(Cayla US 5,856,153) 등이 개발되고 있고, 유전·면역·대사성 질환 관련 유전자로, 기면발작(narcolepsy) 치료용 유전자(deCODE genetics: US 6,410,712), 당뇨병 치료용 유전자(Affymetrix: US 2005/0064480), 낭성섬유증 치료용 CFTR 유전자(Florida State University Research Foundation: US 6,468,793) 등이 개발되고 있으며, 심혈관 질환 관련 유전자로, rchd534 유전자(Millennium Pharmaceuticals: US 5,834,248), PAOD 치료용 PAOD1 유전자(deCODE genetics: US 2003/0224393), 혈액응고인자 결핍증 치료용 유전자(Aventis Pharma: US 6,419,921) 등이 개발되고 있다.

3. 치료제

치료제 분야는 유전자이용 치료기술에 있어서 차지 비중은 20%(592건)로 낮으나, '01년 이후 출원이 증가하고 있으며, 연구 및 산업동향을 살펴본다면 그 중요도는 매우 높다 할 수 있다. Aventis(15건), Trankaryotic Therapies(12건), Onyx Pharmaceuticals(11건) 등이 당분야에 출원하고 있다.

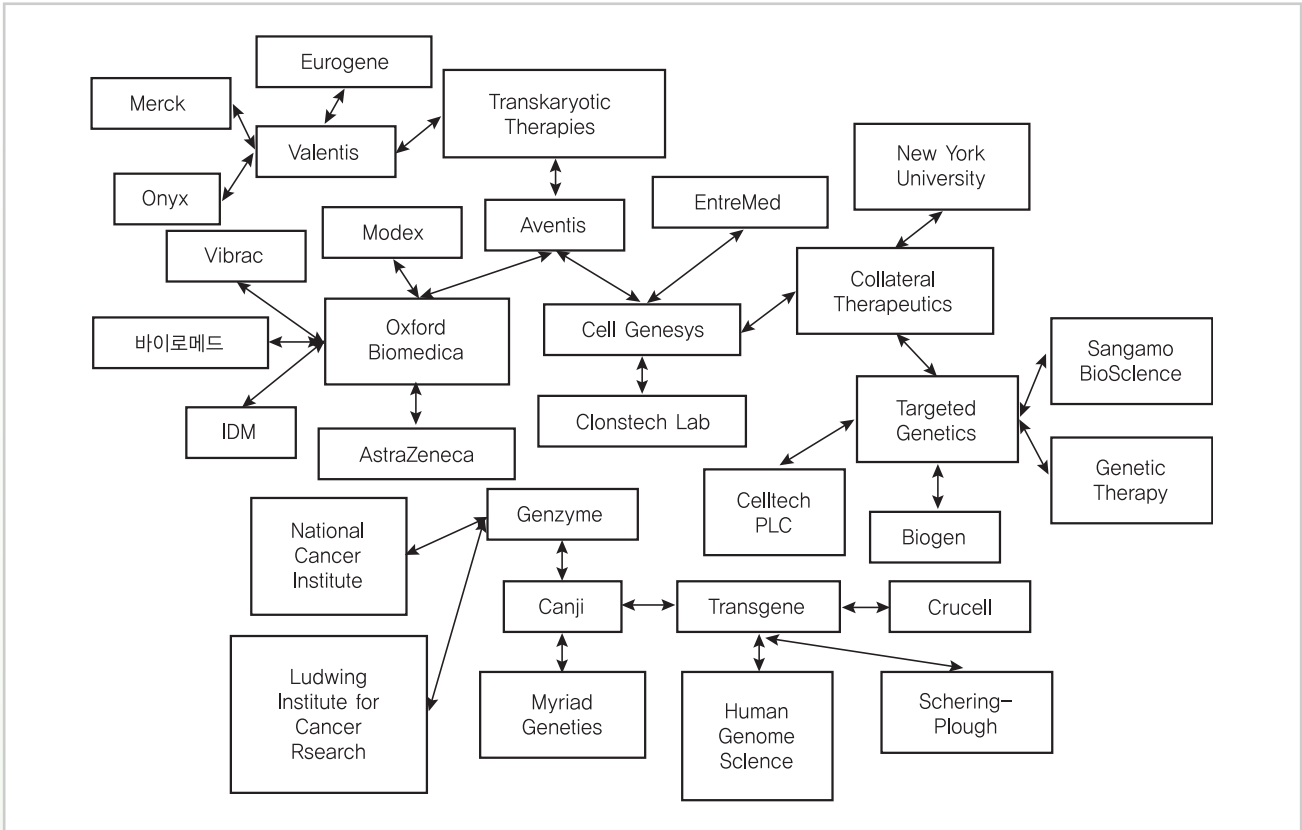
Aventis Pharma사(US 6,814,962; 및 US 6,245,330), GenVec사(US 6,821,775), Canji사(US 5,789,244) 등의 미국 및 유럽 기업에 의해 다양한 유전자 치료제 개발이 진

행되고 있으며, 특히 Onyx사(US 6,296,845, US 5,972,706)의 Onyx-015가 두각을 나타내고 있다. 낮은 치료 효과를 개선하기 위하여, 암세포 특이적 복제 바이러스 벡터를 이용한 유전자 치료제가 개발되고 있으며, Onyx사(US 6,296,845; 및 US 5,972,706), Transkaryotic Therapies사(US 6,063,630), Aventis Pharma사(US 6,410,011), Baylor College of Medicine(US 5,631,236; US 6,066,624) 등이 대표적이다. 또한, 2개 이상의 유전자를 이용한 복합적인 유전자 치료제(US 6,066,624; US 2005/0101018) 개발도 진행되고 있다.

III. 유전자이용 치료기술 시장의 현황 및 향후전망

유전자 치료제에 대한 한국내의 잠재 시장규모는 대략 500~800억원 정도이나 아직까지 국내 시장은 형성되어 있지 않으며, 2007년 정도에 형성될 가능성이 높은 것으로 전망되고 있다. 벤처기업인 바이로메드가 허혈성 족부궤양 치료제(VMDA3601)의 개발을 완료하고 2004년부터의 임상 2상을 완료하게 되면 향후 희귀약품으로 환자에게 투여될 가능성이 높을 것이다. 2003년 10월 중국은 최초로 항암 치료제(Gendicine)를 시판을 허가하였는데, 2004년에 1억 2500만 달러의 매출액을 기록하면서 유전자 치료제 시장의 잠재력을 입증하였다.

국내의 유전자 치료제에 있어 가장 큰 시장은 해외에서와 마찬가지로 암이 될 것으로 예상되며, 유전자 치료제는 기존의 화학요법 약물과 경쟁관계 및 보완관계를 형성할 것으로 추정된다. 바이로메드는 우리나라에서의 개발 관심도가 높은 류마티스 관절염 유전자 치료제로 향후 임상에 들어갈 예정이고, 티슈진은 관절염 치료제를 2005년 상용화할 예정이라고 발표하고 있으나, 국내시판은 2007년 이후 가능할 것으로 전망되고 있다. 동아제약은 바이로메드와 공동으로 임상 2상을 진행 중(2005년)인 허혈성 족부궤양 유전자 치료제(VMDA-3601)에 대하여 2006년 중에 판매허가를 신청할 계획이며, 상용화될 경우 국내 1호의 유전자 치



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

료제가 될 것이다. 해외에서 승인된 유전자 치료제가 국내에서 판매되는 경우, 우리나라 정부는 수입제품에 대해서도 임상 3상을 요구하고, 이에 최소 2년의 시간이 소요되므로 유전자 치료제의 국내 판매는 2007년 이후에 가능할 것으로 예상되고 있으며, 향후 국내 수요시장에 가장 큰 변수로 작용할 류마티스 관절염 유전자 치료제의 시장 진입시기도 국내 시장의 규모에 영향을 미칠 것으로 예상된다.

유전자 치료제 시장은 많은 치료제들이 초기 임상단계에 있어 실제적인 시장을 예측하기는 어렵지만, 현재 제2상 및 제3상 임상시험 단계에 있는 제품들이 상당수 있으며, 수 년내 상품화가 가능할 것으로 전망되고 있다. 미국의 경우, 2004년도에 125 백만달러의 시장이 예상되었으며, 연평균 158%의 성장을 통해 2008년도에는 5,551 백만달러의 시장을 확보할 것으로 예상되며, 2008년도에는 에이즈, 신경계, 류마티스와 같은 질병분야로 유전자치료의 범위가 확대될

으로서 큰 시장을 형성할 것이다.

현재, 유전자 치료제 시장은 제품 개발에서 출시까지 장기간 소요, 높은 실패율 등 때문에, 많은 업체들이 M&A를 통한 경쟁적 전략을 구사하고 있다(Novartis의 Genetic Therapy와 Systemix 인수, Megabios와 BeneMedicine의 합병과 Valentis 설립, Targeted Genetics의 Genovo 인수, Avax의 Genopoetic 인수, Cell GeneSys의 Chiron Corp.의 유전자 치료제 자산 인수, Matrigen과 Prizm의 합병과 Selective Genetics 설립 등). 상기 기술한 바와 같이, 유전자 치료기술은 미국 및 유럽계 대형 제약회사가 특허권 및 시장을 압도적으로 장악하고 있으므로, R&D 및 사업 초기 단계에서의 주도면밀한 선행특허의 조사 및 분석이 요구되며, 대형 외국계 제약회사간의 R&D, 사업협력 및 라이선싱 (또는 크로스-라이선싱)이 견고하게 확립되어 있는 바 〈그림 3〉, 이에 대한 주의가 각별히 요구된다. ㉔