

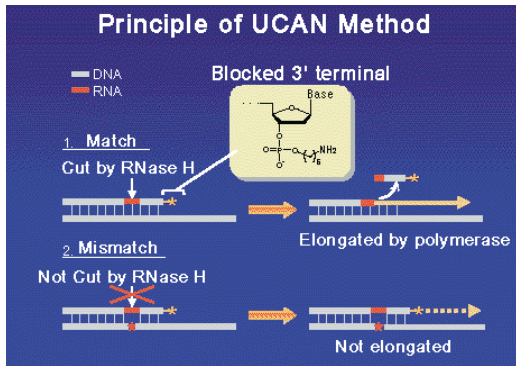
신규 SNP typing법(UCAN법) 개발

Takara Shuzo Co., Ltd.(대표: Ohmiya Hisashi) 바이오 사업부문의 유전자다형의 일종인 SNP(Single Nucleotide Polymorphism: 1 염기다형) 신규 typing 방법을 개발하여 UCAN법이라고 명명하였다. UCAN법을 이용하면, thermal cycler과 같은 유전자 증폭 기기 필요없이, SNP typing을 약 1 시간 만에 할 수 있다. 본 연구 결과는 일본암학회(2001년 9월 26~28일, 요코하마)에서 일부분 발표하였고, 진전된 성과는 일본감식과학기술학회(2001년 11월 8~9일, 도쿄)에서 발표하였다.

SNP(Single Nucleotide Polymorphism : 1 염기다형) 해석의 필요성

Cytochrome P450 family와 같이 약물 대사에 관여하는 효소의 유전자다형과 개인의 약물 감수성은 다르다. 즉 각 개인은 특별한 SNP를 가지고 있어 약물 대사를 할 수 없고 부작용을 일으킨다. 또 술을 잘 마실 수 있는 사람과 마실 수 없는 사람은 알코올 분해 효소의 SNP 차이에 의한 것이다. 따라서 각 개인의 약물 대사 효소 유전자의 SNP에 따라 약물 투여 방법을 변화시켜야하기 때문에 간편한 SNP typing법 개발이 요구되어왔다.

신규 SNP typing 방법 (UCAN법)



이번에 개발한 UCAN법은 RNA 양말단에 DNA가 있는 형태로 DNA-RNA-DNA primer(DRD primer)의 3' 말단 DNA를 화학 변화시켜, DNA polymerase로 주형 DNA의 복제가 일어나지 않게 한다.

1 염기 변화가 일어날 가능성이 있는 염기 부분에 RNA 부분이 결합하도록 설계한 DRD primer와 주형 DNA를 결합한다. DRD primer와 주형이 완전하게 결합한 경우 RNaseH로 DRD primer의 RNA 부분을 절단하여, 3' 말단이 새롭게 나타남으로 DNA polymerase로 신장 반응이 진행되어 주형 DNA가 증폭된다. DRD primer와 주형 DNA가 매치 되어 않은 경우, 즉 SNP가 존재하면 RNaseH가 DRD primer를 절단 하지 않아 DNA 증폭이 일어나지 않는다.

이 원리는 Takara가 개발한 ICAN법의 변형으로 표적 DNA에 「화합물의 열쇠」를 걸어 SNP가 없을 때에는 「열쇠」가 열리고, SNP가 있을 때에는 「열쇠」가 잡힌다. 즉 UCAN법은 DRD primer의 선택으로, SNP가 존재하는 경우는 주형 DNA의 복제가 일어나지 않고, SNP가 존재하지 않는 경우는 주형 DNA의 복제가 일어나는 원리로 SNP의 유무를 판정 할 수가 있다.

검출 모델로 암 유전자의 하나인 사람 c-Ki-ras 유전자와 약물 대사 효소 cytochrome P450 family의 CYP2C19 유전자를 이용하여 인간 게놈 DNA 10 ng에서 1시간의 반응하여, 목적 SNP 타입을 특이적으로 검출 하였다. 또 UCAN법을 응용해 개인 식별 데이터베이스를 용이하게 할 수 있다.

UCAN법은 특별한 기기없이, 신속하게 대량 SNP typing이 가능하며, SNP 진단 목적, 개인 식별 목적 등에 유효하여 향후 많은 활용이 기대된다.

Takara Korea Biomedical 사의 개발·제조 부문 신설과 제삼자 할당 증자
삼성 물산, 풀무원의 자본 참여

Takara Shuzo Co., Ltd.(대표: Ohmiya Hisashi) 바이오 사업 부문의 지회사 Takara Korea Biomedical Inc.(서울시, TKB)는 연구 개발 부문을 신설하여 2001년 9월 8일 삼성물산(주), 풀무원 등 한국 기업 3사로부터 출자를 받았다.

Takara Korea Biomedical Inc.(TKB)는 한국 최대 기업 상사인 삼성 물산, 한국 자연식품 업계의 최대 기업인 풀무원의 지회사 한국 바이오 기술 투자 주식회사(KBIC) 및 삼성 물산의 계열 기업 길천물류 주식회사 3사의 출자를 받았다. 제삼자 할당 증자로 발행한 신주를 받는 형태로 위 3사로부터 출자를 받았으며 그 출자 비율은 삼성 물산 4.1%, KBIC 3.4%, 길천물류 1.0%이다.

Takara 바이오 사업 부문은 1995년에 자본금 6억 6000만원(약 6,600만엔)으로 보한바이오 메디칼주식회사(BOHAN Biomedical Inc.)를 설립하여 한국에 유전공학용 시약 등 바이오 관련 상품을 판매해 왔다. 올해 5월에 자본금 약 26억 9000만원(약 2억 6900만엔)을 증자해 회사명을 Takara Korea Biomedical Inc.로 변경해 기존의 유전공학 시약의 판매 업무에 DNA Chip 연구개발센터(2001. 8 경기도 의왕 소재)를 건립하여 DNA chip의 개발·제조 시설을 추가하였다.

현재 생산된 DNA chip을 일본, 미국, 유럽, 한국 등 전세계에 판매하고 있으며, TKB에서 개발·제조된 DNA chip은 한국을 통해 전 세계에 판매해 나갈 예정이다. 또 Takara 바이오 사업 부문의 중국 지회사인 Takara Dalian Co., Ltd에서 DNA chip의 저비용 생산 체제를 확립하였다. TKB의 DNA chip 사업 강화로 「일본에서 혁신적인 기능성 chip의 개발, 한국에서 신규 DNA chip의 개발·제조, 중국에서 DNA chip 대량생산」이라고 하는 삼국체제를 확립하게 되었다.

Takara는 이번 신주를 인수 삼성 물산, 풀무원 등의 한국 유력 기업과 협력하여 한국 내 바이오 관련 제품 판매를 강화하는 등 전략적 제휴를 할 예정이다.

암·감염증의 약효 예측을 위한 유전자 검사를 본격 개시

Takara Shuzo Co., Ltd.(대표: Ohmiya Hisashi) 바이오 사업 부문은 항암제나 항생 물질감수성이나 내성을 예측하는 유전자 검사를 개시하여 본격적인 수탁업무를 개시한다.

Takara 바이오 사업 부문 「Takara Biomedical Center」에서 부작용이나 내성이 문제되는 항암제나 항생 물질의 환자 개인에 유효성을 예측 하기 위한 유전자 검사를 시작한다.

항생 물질 중 fluoroquinolones, rifampin, macrolide에 관련한 유전자 변이를 검사하며, 대상 감염균은 *Nesseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori* 등 이다.

또 항암제는 5-fluorouracil, cisplatin, Pacitaxel(Taxol®) 등 약제 감수성에 관련한 유전자의 발현양이나 변이를 검사 대상 암은 위암, 대장암, 폐암, 유방암 등 이다.

이러한 약제 내성이나 감수성 검사는, 세균이나 암 세포를 시험관 내에서 배양하여 대상 약제의 효력을 체크하는 phenotype 검사가 표준으로 사용되었으나, 결과 도출까지는 최소 1주일에서 1달 정도가 소요된다.

Takara에서는 증폭 유전자를 특수 probe로 변이나 발현양을 1일내에 해석 가능한 기술을 개발하였다. Virtual·phenotype 검사로 phenotype 검사 결과를 신속히 예상할 수 있어 신약 개발과 임상 분야에 본격적으로 적용할 계획이다.

본 검사의 일부 항목은 제약 회사나 대학의 연구 목적의 검사 수탁으로 실시하고 있으며, 올해 내 Takara의 제휴 검사 센터 16사도 포함해 본 검사를 전개할 계획이다. 본 검사는 일위협(Association of Examination Laboratories for Public Health)의 「사람 유전자 검사 수탁에 관한 윤리 지침」, 후생 노동성(Ministry of Health, Labor and Welfare)의 「인간게놈·유전자 해석 연구에 관한 윤리 지침」, Takara 윤리위원회 등에서 승인된 가이드 라인에 따라 시행된다.

세계 최초 공생 세균 *Symbiobacterium toebii* 전체 게놈 해석 종료

Takara Shuzo Co., Ltd.(대표: Ohmiya Hisashi) 바이오 사업 부문의 지회사 Dragon Genomics Co.,Ltd.(대표: Ikunoshin Kato), 한국의 바이오 벤처 기업인 바이오리더스와

공통으로 세계 처음으로 공생 세균 *Symbiobacterium toebii*의 게놈 해석을 완료하여 약 350만 염기 서열을 해석하였다.

다른 미생물과의 공생이 생육에 필수적인 공생 세균은 순수배양이 곤란하여 게놈 해석이 쉽지 않다. *Symbiobacterium toebii*은 성문희 박사(한국생명공학연구원)가 한국의 공중 지방의 퇴비에서 분리한 고온성(생육 가능 온도 45°C~70°C, 최적 온도 60°C) 공생 세균의 일종으로, 생육에 필요한 신규 고온성 *Bacillus* 균주인 *Geobacillus toebii*의 무세포 추출액을 이용하여 단독 순수배양법에 성공하였다. 이 결과 게놈 해석을 하는데 필요한 *Symbiobacterium toebii*의 순수 게놈을 얻을 수 있었으며, Dragon Genomics와 공동으로 세계 최초로 공생 세균의 게놈 해석을 완료하였다.

Dragon Genomics가 게놈 해석한 결과 *Symbiobacterium toebii*는 약 3500의 유전자가 존재하고 그 반수 이상의 유전자는 기존 미생물과 상동성이 없는 신규 유전자임을 알 수 있었다. 이는 *Symbiobacterium toebii*이 이미 게놈 해석을 완료한 미생물과는 완전히 다른 미생물임을 시사한다.

신규 유전자의 기능 탐색 연구로 지금까지 다른 미생물에서 발견할 수 없는 산업상 유용 산화소균을 발견할 수 있으며, Dragon Genomics는 신규 미생물의 게놈 해석을 통해서 신규 유전자를 탐색하고자 한다.

ICAN법을 이용한 임상 유전자 검사 시약을 개발

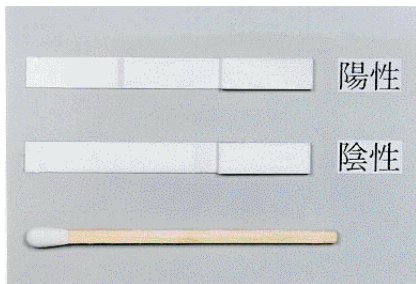
-적색선을 육안으로 확인. 측정 기기 불필요. 90분에 결과

Takara Shuzo Co., Ltd.(대표: Omiya Hisashi) 바이오 사업 부문은 Takara가 가진 유전자 증폭법 ICAN법을 이용하여 임상 유전자 검사 시약을 개발하였다. 이 시약은 등온으로 증폭된 표적 유전자를 리트머스 종이에서 검출하는 방법으로, 결핵균, chlamydia, 임질균 검사가 가능하며, 병원균이 존재하면 리트머스 종이의 중앙부에 적색선이 나타나 검사 결과를 육안으로 판정 할 수 있다(첨부 사진 참조).

측정 기기가 필요 없으며, 기존에 힘들었던 임상 및 필드에서도 90분만에 유전자 검사가 가능하다.

검출 리트머스 종이의 원리

ICAN법으로 증폭된 목적 유전자는 특이적 probe와 반응해 복합체를 형성하며, 리트머스 종이에 흡수력되어 이동한다. 이 리트머스 종이는 복합체를 특이적으로 포착 할 수 있는 시약이 종이 위에 코팅 되어 있어, 표적 유전자가 증폭되면 적색선이 나타난다.



이번 개발의 잇점

유전자 증폭법으로 PCR법 널리 이용되고 있지만, 온도를 단시간에 상승, 하강하는 특수한 thermal cycler가 필요하고, 검출시 형광이나 발색 전용 해독 장치가 필요하다. 따라서 임상이나 설비를 가지지 않는 진료소에서 유전자 검사하는 것은 힘들고 전문 검사 기관에 의뢰할 경우 결과까지 3~6일이 소요된다.

이번에 개발된 임상 ICAN법은 이러한 기기가 필요 없으며, 90분 안에 육안으로 결과를 판정할 수 있어, 유전자 검사 장치가 없는 의료 기관의 병원균 검사, 사람 유전

자 검사 등에 이용할 수 있다.

향후의 계획

이미 여러 개를 동시에 검출하는 시약이 개발되었으며, 최근 증가 추세에 있는 chlamydia, 임질균의 혼합 감염을 임상으로 간편하게 검사할 수 있는 검사 시약을 개발하고 있다.

본 기술은 임상 검사 분야 뿐 아니라, 식품·환경·동물 분야 등 측정 장치를 이용하기 어려운 필드 검사가 요구되는 분야에도 적용할 계획이며, 현재 탄저균 검출 시약도 개발 중 이다.

Takara Shuzo Co., Ltd. 그룹 경영 기구개혁:

「주류·식품·알코올 사업」과 「바이오 사업」을 분사화, 순수 지주 회사 체제로 변경

Takara Shuzo Co., Ltd. (대표: Omiya Hisashi)는 2002년 4월 1일을 목표로 지주 회사 체제로 변경하기 위한 설립 준비에 들어갔다.

현재의 사업 부문을 특성에 따라 분류하여, 「주류·식품·알코올 사업」, 「바이오 사업」으로 나누고 각 사업 회사의 전주식을 보유하는 순수 지주 회사로 변경한다. 순수 지주 회사는 당사의 법인을 계승하는 상장 회사로 그룹 전체의 전략적 기획안 수립, 그룹 피인센스, 홍보·IR활동 등 그룹 전체의 경영 기구로서의 역할을 담당한다. Takara는 현재 그룹 전체의 기업 가치 향상을 경영 목표로, 장기 경영 구상 「TaKaRa Evolution-100(약칭: TE-100)」을 갖고 있다. 이 목표를 달성하기 위해서 모회사(주류, 식품, 알코올의 각 사업)로 안정적으로 수익을 얻어, 바이오 사업을 비약적으로 활성화 시키는 것이 중요하다고 생각한다. 또한 각 사업이 스스로의 특성을 최대한으로 발휘하여 경쟁력과 성장성을 높여 새로운 발전을 할 수 있을 것으로 기대된다.

구체적 정책은 제5차 중기 경영 계획을 시작하는 2002년 4월 1일에 맞추어 사업 특성에 따라 「주류·식품·알코올 사업」과 「바이오 사업」을 새로운 회사화하여, 지주 회사 아래 각각 사업 회사가 신속한 경영 판단으로, 독자성과 자립성을 추구하여, Takara 그룹의 기업 가치를 향상 시키고자 한다.

