

Cold-shock vector를 이용하여 목적의 단백질만을 대장균에서 초고효율적으로 발현시키는 단백질 발현계를 개발 Cold-Shock vector system for the extremely efficient production of recombinant proteins has been developed.

다카라주주 주식회사(사장: Omiya Hisashi) 바이오 사업부(금년 4월 1일부로 다카라바이오 주식회사(사장: Kato Ikunoshin)로 개명), 미국 뉴저지의과치과대학(UMDNJ) 로버트우드 존슨과 생화학부의 Inoue 교수 그룹과 공동으로 대장균의 저온 발현 유전자를 이용한 초고효율 단백질 발현계를 확립하여 금년 3월 7일, 미국 NIH Symposium에서 발표하였다.

이 계는 cold shock vector를 이용함으로써 목적으로 하는 단백질만을 대량으로 발현시킬 수 있기 때문에 통상적으로는 필요한 목적 단백질의 정제과정이 필요없고, 단백질의 제조 머신으로 이용할 수 있는 획기적인 신규 시스템이다.

대장균은 통상의 배양온도(37℃)로부터 저온(10~15℃)으로 이동하면 cold shock을 받아 상온에서 발현하고 있는 유전자의 발현 레벨이 극단적으로 감소하지만, 한편으로는 cold shock protein이라 불리는 특별한 단백질 유전자의 발현이 증가한다. 이번 단백질 발현계에 사용되는 *cspA*라고 하는 유전자는 이러한 대장균의 cold shock 단백질 유전자의 하나로 cold shock을 주면 대량으로 발현한다. 우리는 이 *cspA* 유전자 중에서 발현을 조절하는 DNA 서열을 발견하여 이 서열이 존재하면 저온에서 유전자의 발현량이 안정적으로 증가하고 대량 단백질이 생산되는 것을 발견하였다.

이 cold shock vector는 *cspA* 유전자의 발현을 제어하는 promotor 서열이나 5'-UTR이라 불리는 서열의 하루에 발현시키고자 하는 단백질의 유전자를 연결한 plasmid vector로, 대장균에 도입 후 저온에 놓아두면 목적으로 하는 단백질을 대량으로 발현시킬 수 있다. 이 방법을 사용하면 대장균의 전 단백질 중 60~70%를 목적 단백질로서 제조할 수가 있어, 효율 좋게 목적 단백질을 생산하고 회수하는 단백질 생산 공장으로서 이용할 수 있다.

예를 들어, *cspA* promotor에 의학적으로 중요한 역할을 하는 Interferon- γ 유전자를 연결하여 방사성 아미노산 ^{35}S -methionine으로 발현단백질을 표식하여 조사해 보면, 37℃에서는 Interferon- γ 가 전혀 발현하지 않았으나 15℃에서는 새로이 합성되는 단백질의 90% 이상의 고효율로 발현되고 있다는 것을 알았다. 이 결과는 15℃에서 cold shock vector를 사용하면 Interferon- γ 만이 발현했다는 것을 의미한다. 이것은 promotor 영역 등을 포함한 단백질의 발현 영역의 mRNA가 37℃에서는 불안정하지만, 15℃에서는 안정화하는 것뿐만 아니라 세 포내 다른 단백질을 만드는 데에 필요한 리보솜을 모두 빼앗아 버리기 때문이라고 생각된다(LACE 효과).

Human Genome 염기서열의 해독이 거의 완료되었고 human 유전자의 기능해명에 연구 대상이 이동하고 있어, 프로테오믹스 연구의 중요성이 높아지고 있다. 그래서 NMR 등을 이용한 단백질의 입체구조 해석이 필요하고, 순도 높은 목적 단백질이 대량으로 필요하게 되었다. 이러한 목적을 위해서 cold shock vector법은 비용과 속도에 뛰어난 단백질 생산계라고 할 수 있다. 즉, 프로테오믹스 연구에 필수적인 기술이라고 생각된다.

당사에서는 단백질 생산의 수탁사업을 전개함과 동시에 본 기술 도입을 희망하는 제약기업 등으로의 비독점적인 라이선스를 해 나갈 예정이다.

RetroNectin™을 이용한 면역부전증에 대한 유전자 치료가 영국에서 성공
Most Potent Tool to Enhance Retrovirus-mediated Gene Transduction

다카라바이오주식회사(사장: Kato Ikunoshin)의 공동 연구기관인 영국 Great Ormond Street Hospital이 프랑스에서 이미 성공한 실적이 있는 Retronectin을 이용한 중증복합면역부전증(SCID-X1)에 대한 유전자 치료를 실시하여, 영국에서 처음으로 성공했다고 발표하였다. 당사가 특허권을 가지는 Retronectin을 이용한 유전자 치료가 또다시 영국에서 최초로 유전자 치료에 성공하였다.

2002년 4월 3일, 영국 BBC방송에서 생후 18개월인 남자아이 Rhys Evans군의 면역부전증에 대한 유전자 치료가 영국에서 처음으로 성공했다고 영국의 연구자들에 의해 발표되었다. 이 면역부전증은 DCIS-X1이라고 불리는 cytokine 수용체의 유전자가 변이를 일으킨 결과, 면역에 필수적인 T세포 또는 NK세포가 생산되지 못하여 생기는 면역부전증으로 죽음에 이르는 병이다. 따라서 이 환자들은 감염을 막기 위하여 투명한 캡셀과 같은 곳에서 거주하고, 항상 외부와 격리된 상태에서만 생활이 가능하며, 영국에서는 "Baby in a bubble" 중후군이라고도 불리고 있다. SCID-X1은 골수 이식에 의하여 치료되는 경우도 있으나, 적합한 donor를 찾기가 힘든 상태이다. 이번의 유전자 치료가 실시된 배경에도 Evans군에게 적합한 donor가 나타나지 않아, 유전자 치료만이 병을 치료할 수 있는 유일한 방법이었기 때문에 이루어졌다.

영국의 Great Ormond Street Hospital의 Andrian Thrasher 박사 등은 Retrovirus vector에 재조합한 γ c유전자를 환자들의 stem cell에 도입하였다. 통상의 방법으로는 도입효율이 낮기 때문에 당사가 개발한 Retronectin법이 채용되었다. 2001년 가을에 유전자 치료가 개시되었으나, 환자에게는 특별한 보조치료가 전혀 없는 상태로 통상의 일상을 보내고 있다.

SCID-X1은 프랑스 국립위생연구소(INSRM)의 그룹이 세계 최초로 유전자 치료에 성공한 환자질환으로 미국 과학잡지 Science 2000년 4월 28일호에 게재되었고, 더우기 CNN 뉴스 등을 선두로 하는 세계 유수의 뉴스미디어를 통하여 보도되었다.

당사는 국가기관으로부터 정식적인 유전자 치료의 허가를 받은 임상 그룹에 대해서만 당사가 제조한 임상용 Retronectin을 무상으로 제공하고 있다. 현재까지 제공한 그룹은 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 네덜란드, 중국, 일본 등 8개국 30개 시설에 이르고 있다.

다카라바이오 주식회사, 한국의 풀무원과 공동으로 한국 내에 버섯 개발·제조·판매 합병회사 설립
Takara Bio to Provide Unique Mushrooms to South Korean Consumers Through Pulmuone Joint-Venture

다카라바이오주식회사(사장:Kato Ikunoshin)의 100% 자회사인 다카라바이오주식회사(사장:Kihara Hiroshi)는 한국 풀무원사(pulmuone 사장:배종찬)와 버섯 개발·제조·판매 합병회사를 한국내에 설립하는 것을 금년 3월에 기본합의하고, 금년 5월부터 다카라·풀무원·아그리바이오주식회사로서 출발할 예정이다.

이 신회사는 다카라바이오 그룹에서 버섯 재배의 기술제공을 받아, 한국 충청북도에서 버섯을 개발·제조·판매한다. 대표이사에는 Kato Ikunoshin과 배종찬 두 분이 취임하고, 자본금은 20억원(출자비율은 다카라바이오 50%, 풀무원사 50%)이 될 예정이다.

버섯은 한국에 있어서도 일본과 마찬가지로 찌개 등을 비롯한 각종 요리 재료로서 폭넓게 이용되고 있고, 느타리버섯, 팽이버섯, 양송이버섯, 영지 등을 중심으로 연간 약 12만톤(2000년 한국 농림부 조사)이 생산되고 있다. 그 생산량은 계속 증가하고 있지만, 다카라바이오가 일본에서 새롭게 개발한 부나시메지와 하타케시메지는 아직까지 한국에서 전혀 생산되고 있지 않다.

다카라바이오그룹은 버섯 연구를 약 35년전부터 계속해왔고, 부나시메지 등의 새로운 균의 개발과 버섯 재배 방법의 연구를 정력적으로 진행하고 있다. 부나시메지의 인공재배법을 30년전 일본에서 처음으로 확립한 것을 비롯해((아미비코시메지) 상표로 JA전국농협 나가노로부터 시판되어 연간 약 200억엔의 매출을 올리고 있다), 최근 하타케시메지의 공업적 재배법도 확립하여 교토부의 Danpa지방에 하타케시메지의 대규모 생산공장(미즈호농림주식회사)를 건설 중에 있고, 현재는 소규모로 생산, 판매를 개시하고 있다.

풀무원사는 한국 자연식품의 Top Maker로서(2000년 연간매상 약 210억엔) 두부 등 대두계통의 식품분야에서는 최대의 점유율을 가지고 있다. 신회사에서 생산한 버섯은 풀무원사의 판매 루트를 사용하여 한국 내에서 판매할 예정이다.

신 회사는 양사의 기술력을 결합하여, 고품질인 버섯을 한국내에 제공하는 것을 목표로 하고 있다. 또한, 한국시장에서 왕성한 수요가 예상되는 신종의 버섯 등의 제품화를 목표로 하고 있다.

세계 유산 Yakushima에 유기농법에 의한 의약품 개발 거점을 개설
Takara Bio Sets Up Organic Produce AgriBio Operation on Yakushima Island to Develop Health Foods

다카라바이오주식회사의 바이오사업부문은 다카라바이오주식회사로부터 분사한 금년 4월1일부터 다카라바이오주식회사(TAKARA BIO INC.)로서 새롭게 출발하였다.

다카라바이오주식회사(사장:Kato Ikunoshin)는 3사업분야(DNA 관련 사업, 바이오의료사업, 아그리바이오산업)중에서 아그리바이오사업을 더욱 강화하기 위해 바이오 연구에 입각한 유기재배에 의한 의약품개발거점을 세계유산으로 지정되어 있는 카고시마현 아쿠시마의 카미야쿠초(약 21만평)에 건설하는 것에 카미야쿠초(이장:Yano Yoshiki)와 합의했다. 카미야쿠초의 유치조건은 진출 5년 후에 다카라바이오주식회사가 토지를 구입하는 것이다.

당사는 이미 냉랭한 기후로 수도권에 가까운 잇점을 가진 후쿠시마현 니시고무라의 당사 보유지(약 20만평)에 유기재배에 의한 의약품 식물의 생산과 유기야채 가공 공장의 설립을 준비하고 있지만, 후쿠시마현 이외에 세계유산으로 지정되어 있는 무공해의 아쿠시마를 생산 거점으로 추가함으로써 일본 제일의 수량과 순도를 자랑하는 수분과 남국의 태양을 받은 고품질의 의약품용의 농산물의 생산이 가능하게 하였다.

당사의 의약품은 20년 전통의 (식용버섯)의 개발경험을 가진 다카라바이오주식회사(당사의 100% 자회사)에 의해 (하타케시메지)의 상업화와 다시마와 한천 유래의 항암성의 다당류인 후코이당과 아가로올리고당을 세계에서 최초로 사업화한 실적을 가지고 있다. 그러나 아무리 몸에 좋은 식물류라도 그 재배에 농약이 사용되고 있는 것이 현실이다. 당사의 높은 바이오 연구기술을 살려 퇴비완숙균의 게놈해석 등을 하고 있고, (정품 의약품)의 공급을 목표로 하고 있다.

(정품 의약품)의 제1탄으로서 (명일엽)을 재배하고 있다. (명일엽)을 제1탄으로 택한 이유는 당사의 바이오연구소가 노인성 치매와 당뇨병 유래의 말초신경장애의 예방과 치료가 기대되는 신경성장인자(NGF)의 (생체내에서의 생산을 촉진하는 물질)을 대량으로 함유하고 있다는 것을 세계 최초로 발견(일본 약학회 등에서 발표)했기 때문이다. 또한 신경성장인자에 덧붙여 항암성 물질 등도 다량 함유하고 있다.

그리고 현대인의 (정신과 육체를 치료)하는데에 농업활동이 최적이라고 여겨지고 있으므로, 이러한 세계 유산인 섬에서 농업을 하면서 (육체)를 치료하는 (치료의 마을)을 개설할 것이다.