



후코이당 · 올리고당의 경구투여에 의한 혈전 형성이 억제되는 것을 발견

TaKaRa Bio Inc. (사장: 가또이쿠노신)의 바이오 연구소에서는 1987년부터 다시마 유래의 후코이당에 대해서 연구를 계속하고 있다. 이번 캐나다의 사스카추안대학 동물화학부의 히바트 교수와의 공동 연구에 의해, 가고메 다시마의 후코이당을 저분자화시킨 후코이당 · 올리고당을 rat에 경구투여 하는 것에 따라 혈전 형성이 억제된다는 것을 발견했다. 이 경구투여 된 후코이당 · 올리고당은 당사의 바이오 연구소가 해양성 세균으로부터 발견한 F-후코이당 분해 효소를 이용하여 제조하고 있다.

또한 일본인의 사망 원인의 약 1/3을 차지하는 허혈성심질환과 뇌혈관 장애를 보면, 동맥 경화 등을 기반으로 발생하는 혈전증에 의해 일으켜지는 질환이 대부분을 차지한다. 이번 발견은 혈전증의 예방에 후코이당 · 올리고당이 기여할 수 있는 가능성을 시사하고 있다. 자세한 것은 6월 17일부터 홋카이도에서 개최되는 제7회 마린바이오테크놀로지 학회에서 발표하였다.

후코이당은 황산화 다당류로 일본인이 주식으로 하고 있는 다시마, 미역, 모즈크 등 해조의 점액 성분의 하나이다. 예를들어 가고메 다시마의 경우, 건조 중량의 약 4%에 후코이당이 포함되어 있다. 당사의 바이오 연구소에서는 가고메 다시마 후코이당에 있는 황산화 후코스만으로 이루어진 F-후코이당 이외에도 글루크로산을 포함한 U-후코이당, 갈락토오스를 포함한 G-후코이당 등의 3종류의 후코이당이 존재하는 것을 발견하여 이러한 화학구조를 세계에서 처음으로 발견했다. 또한 바이오 연구소에서는 이러한 후코이당이 암 세포를 자살시키는 작용, 간세포 성장인자(HGF)의 생산을 유도하는 작용, 암 치료나 예방에 유효한 interleukin 12와 interferon 감마의 생산 유도작용 등 매우 중요한 생리 작용을 나타내는 것을 발견하고 있다. 당사에서는 지금까지 후코이당에 관한 연구 성과에서 다수의 특허를 취득하고 있으며, U-후코이당과 그 제조 방법의 발명이 일본 특허 등록이 되어 있다. (특허 제 3506672호). 또한 당사에서는 U-후코이당에 암 세포를 자살 시키는 작용이 있다는 것을 세계에서 최초로 발견하였다. G-후코이당 (황산화 후코갈락탄)과 G-후코이당 분해 효소 및 혈전 억제 실험에 이용되던 F-후코이당 분해 효소 등이 일본 특허가 등록되어 있다 (특허 제 3523597호, 특허 제 3497817호, 특허 제 3503821호).

후코이당의 항혈전 작용

정맥내 주사에 의해 혈전의 형성을 저해하는 물질로서는 헤파린이라고 하는 황산화 다당이 널리 알려져 있지만, 혈관의 출혈을 촉진하는 부작용이 있다. 후코이당도 황산화 다당으로 지금까지 헤파린과 같이 정맥내에 직접 투여하여 연구하고 있다. 지금까지는 경구로 섭취한 황산화 다당이 소화관으로부터 흡수되어 혈관 안에 들어간다고 생각지 않았고, 경구투여에서의 항혈전 작용이 있는 것도 확인되지 않았다. 또한 당사의 바이오 연구소에서는 경구투여로 후코이당이 혈중에 들어가는 것을 후코이당에 대한 항체를 이용하여 증명하고 있다.

헤파린의 경구투여에 의한 항혈전 작용의 연구를 지속적으로 한

히바트 교수와 공동 연구하여 당사가 특허를 보유하고 있는 F-후코이당 분해 효소로 제조한 F-후코이당 · 올리고당을 rat에게 경구투여 시킬때 항혈전 효과를 보았다. 그 결과 분자량이 2천정도의 F-후코이당 · 올리고당에 항혈전 작용이 있는 것을 세계에서 처음으로 밝혔다. 동시에 혈액 응고를 저해하는 부작용은 보이지 않았다.

일반적으로 헤파린은 황산화 다당 중에서 황산화도가 높은 화합물이라고 생각되어 왔지만, 당사의 F-후코이당 · 올리고당은 헤파린보다 한층 더 황산화도가 높은 것으로 이것이 경구에 의한 항혈전 효과를 높이는 것이라 생각된다. 해조의 종류에 따라 후코이당은 그 구성당이나 황산기의 함유량이 완전히 다르기 때문에, 항혈전 작용에 대해서도 상당히 큰 차이가 나타난다고 생각된다. 예를 들면 오키나와 모즈크의 후코이당 황산화도는 후코스 10당당 4황산잔기이지만, 다시마의 F-후코이당의 경우는 그 4배인 16잔기 이상이 있다. 또한 이번 실험에서는 특정의 분자량 F-후코이당 · 올리고당만이 항혈전 작용을 보이고 있어 F-후코이당 · 올리고당의 분자량에 의해서도 항혈전 작용에 큰 차이가 있다고 생각된다. 향후 이 「후코이당 · 올리고당」을 건강식품으로서 발매하는 것을 계획하고 있다.

일본 특허를 가지고 있는 당사의 후코이당류는 다양한 생리 활성을 가지는 의약품, 건강식품이나 화장품 등의 분야에서의 이용이 기대되어 사외에서의 라이선스도 적극적으로 진행할 예정이다. 향후 당사에서는 「의식동원」을 키워드로하여 첨단적인 바이오 기술을 이용한 유효 성분의 탐색 등의 연구 개발을 진행시켜 나갈 계획이다.

미국 최대 규모의 연구용 시약 · 기기판매 회사 Fisher Scientific사가 다카라 바이오 · 브랜드의 DNA 증폭 장치 발매

TaKaRa Bio Inc.는 북미 시장에서 PCR용 DNA 증폭 장치 「TaKaRa PCR thermal cycler Dice」를 미국 최대 규모의 연구용 기기와 시약의 판매 회사인 Fisher Scientific사를 통하여 올해 6월부터 판매를 개시했다. 「Dice」는 gradient 기능을 탑재한 고성능, 컴팩트한 설계로 제작된 PCR기기로 저렴한 가격에 이용할 수 있게 되었다. 또한 당사가 자사 브랜드의 이화학 기기를 미국 시장에서 판매하는 것은 처음이다.

당사는 1988년에 일본 시장에서 최초로 PCR용의 DNA 증폭 장치 (미국의 PerkinElmer사)를 독점적으로 도입 판매했다. 현재도 PCR용 효소, kit 등의 판매는 일본에서 top 시장점유율을 유지하고 있다. 일본내에서는 작년 2월에 「Dice」의 판매를 개시하여 DNA 증폭 장치의 시장점유율의 새로운 확대를 목표로 하고 있다. Fisher Scientific사는 세계의 145개국에 약 60만종의 제품을 판매하여 연간 약 4조원의 매출을 올리고 있다. 특히 연구용 시약 · 기기에서는 미국내에서 최대 규모의 매출을 자랑하고 있다. 이 회사는 1999년 1월부터 당사의 유전공학 연구용 시약을 중심으로 한 연구용 시약을 북미 시장에서 판매하고 있으나, 이번 제

후에 의해 연구용 시약 이외에도 연구용 기기인 PCR용 DNA 증폭 장치도 판매하여 북미 시장에서 대폭적인 매출 증대가 기대된다.



미국 국립 암연구소가 실시하는 악성 흑색종의 T세포 수용체 · 유전자 치료의 임상 시험에 RetroNectin®을 공급

TaKaRa Bio Inc.는 미국 국립 암연구소 (National Cancer Institute: NCI) 외과 부분 전문의인 스티븐 · 로젠버그 박사 (Steven A. Rosenberg)가 실시하는 전이성의 악성 흑색종의 T세포 수용체 · 유전자 치료 (TCR Gene Therapy)의 임상 시험에 당사가 개발한 RetroNectin®을 공급한다. TCR Gene Therapy는 흑색종의 암 항원인 MART-1 또는 gp100을 인식하는 T세포 수용체 (TCR) 유전자를 환자의 림파구에 도입하여 흑색종 (암세포)을 소멸시키는 새로운 type의 유전자 치료이다. 당사는 이 임상 시험에서 암환자의 림파구에 TCR의 유전자를 도입할 때 필요한 환자 약 60명의 RetroNectin®을 유상으로 공급한다.

양자 면역 요법의 창시자인 로젠버그 박사는 암세포와 싸우기 위해서 종양 조직으로 모이는 암환자의 종양 침윤 림파구 (tumor-infiltrating lymphocyte: TIL)를 채취하여 당사에서 개발한 RetroNectin®으로 interleukin 2 (IL-2) 유전자를 도입해 체외에서 확대 배양한 후, 다시 암환자에게 투여하는 종양 침윤 림파구의 IL-2 유전자 치료를 수행해 오고 있다.

TCR Gene Therapy는 기존의 TIL 요법을 더욱 발전시킨 치료법으로 우선 전이성 악성 흑색종의 환자에서 종양 침윤 림파구 (TIL) 또는 말초피림파구 (PBL)를 채취하여 당사 제품인 RetroNectin®으로 채취한 림파구에 환자의 종양 항원을 인식할 수 있는 TCR 유전자를 고효율로 도입한다. 이 유전자를 도입한 림파구를 대량으로 배양하고 암환자에게 다시 되돌려 주면 이러한 유전자가 도입된 림파구의 세포 표면에는 종양 항원 펩타이드를 인식하는 TCR이 발현되기 때문에, 종양 항원을 제시한 암세포를 인식하여 특이적으로 공격해 그 암세포를 소멸시킨다.

이 새로운 TCR Gene Therapy는 현재는 연구 단계이지만, 여러 가지 암항원을 인식할 수 있는 TCR의 유전자를 림파구에 도입할 수 있기 때문에 악성 흑색종 뿐만 아니라 여러가지 종류의 암

에도 높은 항종양 효과가 기대되어 진정한 의미에서의「암의 tailor made 의료」를 할 수 있다. 이번 임상 시험에 의해 당사에서 개발한 RetroNectin법이 유전자 치료의 standard로서 세계적으로 보다 한층 더 인지도되어 암면역 요법의 분야에서도 향후 폭넓게 사용될 것이 기대된다.

TaKaRa Bio Inc.와 주식회사 히타치 제작소가 탄저균용 ICAN 시약 내장 마이크로 검사 chip 시스템의 공동 개발 계약을 체결

TaKaRa Bio Inc.의 바이오 연구소와 주식회사 히타치 제작소의 디펜스 시스템 사업부 (사업부장: 타케이 미츠오는)는 당사가 개발한 등은 유전자 증폭 기술의 ICAN법과 히타치 제작소가 개발한 Micro Electronic Mechanical Systems (MEMS) 기술을 조합하여 탄저균 검출용 ICAN 시약 내장 마이크로 검사 chip 시스템을 공동 개발하기로 합의했다.

당사가 개발한 등은 유전자 증폭법 (ICAN법)은 유전자를 증폭시킬 때 PCR법과 같이 반응액의 온도를 여러번 반복하여 정확하게 올릴 필요가 없고, 일정 온도로 실험 시료에 존재하는 세균 등의 DNA를 증폭하여 PCR과 동등 또는 그 이상의 감도로 target 세균을 검출할 수 있다. 따라서, 지금까지 PCR법에 의한 세균 검출을 보다 간편하고 저렴한 비용으로 수행하는 것이 가능해졌다.

지금까지 개발한 검출 kit에서 시료에 포함되는 원인균으로부터 유전자 (핵산: DNA 또는 RNA)의 추출은 수동으로 하고, 시료를 전용의 실험실에서 분석한다고 할 수 없었다. 이번 당사가 히타치 제작소와 공동으로 개발한 목표는 이 핵산의 추출, 이른바 시료의 사전 처리 공정이 자동화되어 현장에 가지고 가서 실험할 수 있는 소형 검출 시스템이다.

당사에서는 ICAN법 뿐만 아니라 1979년에 제한 효소를 발매한 이래 축적해 온 biotechnology의 광범위한 영역에 미치는 기술 및 지적 재산을 보유하고 있다. 한편 히타치 제작소는 MEMS와 그와 관련한 풍부한 지식과 기술을 보유하고 있다. 두 회사가 각각 다른 분야에서 가지는 특징과 방법을 조합하여 시료의 사전 처리에서부터 ICAN에 의한 target 유전자의 등은 증폭과 실시간으로 증폭의 상황을 알 수 있는 Real Time 검출까지 완벽하게 자동화된 ICAN 시약 내장 마이크로 검사 chip 시스템을 구축한다. 이번 공동 연구에 앞서 두 회사에서 수행한 검토 실험으로 히타치 제작소가 제작한 마이크로 chip 중에 수동으로 추출한 고초균 genomic DNA를 주형으로 하여 target 영역을 ICAN법에 의해 특이적으로 증폭된 것을 확인한 상태이다.

이번의 공동 연구에서 바이오 테러 사건으로 문제가 된 현장에서의 검출이 필수인 탄저균을 최초의 target으로 개발 기간 2년 이내에 마이크로 검사 chip 시스템의 구축할 것을 목표로 한다. 이 공동 연구의 목표가 달성되면, 새로운 병원균의 검출 등의 용도를 확대하여 해당 시스템을 이용한 제품의 개발을 진행시킬 예정이다.