



국립 암센터와 백혈병 유전자 치료 임상시험을 목표 공동 연구 계약 체결

Takara Bio Inc.(사장 : Ikunoshin Kato)는 2005년 5월 16일 국립 암센터(총장 : Kakijoe Tadao)와 백혈병유전자 치료 · 임상시험을 위한 공동 연구 계약을 체결하였다. 유전자 치료 · 세포 의료에 GMP 기준에 적합한 세포 조제 시설(Cell Processing Center: CPC)을 국립 암센터 중앙 병원 내에 설치하고, 백혈병에 대한 유전자 치료의 임상시험을 목표로 공동 연구를 개시한다.

다카라는 유전자 치료 개발 벤처 MolMed사(이탈리아)와 2003년 7월에 라이선스 계약을 체결하여 자살 유전자(suicidal gene) HSV-TK를 이용한 백혈병 등의 조혈기 악성 종양의 유전자 치료에 대해 독점적인 권리를 보유하고 있다. 이를 기초로 HSV-TK 유전자를 도입한 doner 임파구를 이용하는 새로운 백혈병 유전자 치료법 개발을 목표로 임상준비를 진행하고 있다. 임상시험에 사용되는 유전자 도입 세포의 조제는 높은 품질과 안전성 확보가 필수로 GMP 기준에 적합한 CPC가 필요하다.

다카라는 국립 암센터 중앙 병원에 CPC를 설계하고, 해당 유전자 치료약 개발을 위한 공동 연구 계약을 체결하였다. 향후 유전자 도입한 사람 임파구 제조, 품질 확인 작업을 공동으로 진행해 백혈병 유전자 치료를 향한 기반 체제를 조기에 확립해 갈 것이다. CPC는 일본 내 첫 유전자 치료 · 세포 의료 임상시험을 목적으로 병원 내에 설치된 GMP 시설로, 완전하게 독립된 2개의 세포 처리 설비가 있어 동시에 다른 세포를 처리할 수 있다. 또 세포의 유전자 도입 조작을 할 수 있는 시설도 설치되어 있어 모든 조작을 확실히, 또 기능적으로 할 수 있다. 즉, CPC는 높은 품질과 충분히 양의 세포 조제가 가능한 GMP 기준에 적합한 시설로 병원 내에서 조제된 세포를 신선한 상태로 환자에게 제공할 수 있다. 향후 국립 암센터에서 유전자 치료 · 세포 의료를 연구개발 하기 위한 핵심 시설로서 유전자 치료 · 세포 의료 임상시험 추진에 거점으로 활용될 것이다.

한국 바이로메드와 genome 삽입 변이를 일으키지 않는 유전자 치료 벡터 기술 도입 계약 체결

Takara Bio Inc.(사장 : Ikunoshin Kato)는 당사 계열사로 유전자 치료를 전문으로 하는 한국 바이로메드(대표이사 : 김선영 서울대 교수)와 genome에 삽입된 치료용 유전자 근처 유전자에 변이를 일으키지 않는 안전성의 높은 유전자 치료 벡터에 관한 라이선스 계약을 체결하였다.

또한 2005년 5월 13일 개최한 이사회에서 바이로메드의 제삼자 분할 증자의 일부를 인수하는 것을 결의하였다.

[안전성 높은 벡터 개발]

Retrovirus vector를 이용한 유전자 치료는 치료용 유전자가 genome상에 무작위로 삽입되기 때문에 삽입 부위에 따라서 근처 유전자를 활성화시켜 도입 세포에 이상이 생길 가능성이 있다. 실제로, 프랑스 국립 위생연구소(INSERM)가 실시한 X 연쇄 중증합병 면역 결핍증(X-SCID: X-chromosome-linked Severe Combined Immunodeficiency)의 유전자 치료에 대해 11명중 3명의 환자가 백혈병 모양에 이상을 일으켰다. 이는 치료용 유전자가 LMO2로 불리는 암 유전자 근처에 삽입되어 LMO2를 활성화를 시킨 결과였다.

이로 인해 바이로메드에서는 치료용 유전자가 삽입된 부위의 근처 유전자를 활성화 시키지 않는 벡터 개발을 진행하고 있으며, 금번 라이선스 계약에 따라 다카라는 바이로메드가 보유하는 기술이나 노하우의 한국을 제외한 전세계에서 비독점적 실시권을 갖게되었고, 바이로메드가 향후 개발하는 안전성 높은 벡터의 기술 · 특허에 관한 일본 내 독점 실시권 및 일본 · 한국을 제외한 전세계에 있어서의 공동 독점적(co-exclusive) 실시권을 얻었다.

[제삼자 할당 증자의 인수]

바이로메드는 제삼자 할당 증자를 통하여 설비투자 및 연구개발 투자 등의 자금으로 5,699,925천원의 자금조달을 목표로 하고 있으며, 다카라는 이번 제삼자 할당 증자 중 1,199,975천원을 인수하였다. 향후 바이로메드는 이번 조달 자금을 기초로 한국 내 주식 공개의 토대를 마련하고, 적극적인 연구개발 투자사업 을 전개할 예정이다.

< 참고 자료 >

【바이로메드사의 개요】

회사명 : ViroMed Co., Ltd.
 대표자 : 김 선 영(대표이사)
 주소 : 1510-8 Bongcheon-dong, Kwanak-gu, Seoul
 151-818, Korea
 설립 : 1996년 11월
 종업원수 : 22명
 홈페이지 : <http://www.viromed.co.kr/>

사업 개요 : 서울대 김선영 교수에 의해 1996년에 설립된 바이로메드는 유전자 치료 분야에 서 기술 · 제품 개발에 주력하고 있으며, 현재 한국에서 임상시험이 진행되고 있는 허혈성 각부 질환 치료제 VMDA-3601이나 전 임상 단계의 허혈성 심질환 치료제 VM202 등의 개발을 진행중에 있다.



유전자 치료 임상 연구에 대해 세포 genome에 삽입된 치료용 유전자의 위치 해석을 국내 2개 대학과 공동으로 실시

Takara Bio Inc.(사장 : Ikunoshin Kato)의 바이오 연구소는 retrovirus vector를 이용한 유전자 치료에 조혈모세포로의 치료용 유전자의 genome 삽입 위치를 해석하는 방법으로 이용되고 있는 LAM-PCR법을 개선한 TaKaRa LAM-PCR법을 이용하여 홋카이도 대학 의학부 소아과에서 ADA(adenosine deaminase deficiency)를 대상으로 한 ADA-SCID 유전자 치료 임상 연구, 츠쿠바대학 부속 병원에서 백혈병을 대상으로 한 HSV-TK 유전자 치료 임상 연구에서 치료용 유전자의 삽입 위치 해석을 공동으로 진행하고, 홋카이도 대학의 ADA-SCID 유전자 치료 해석 결과는 6월 1일부터 미국에서 개최되는 유전자 치료 학회(ASGT)에서 발표할 예정이다.

TaKaRa LAM-PCR법

Retrovirus vector를 이용한 유전자 치료에서 치료용 유전자가 genome상에서 무작위로 삽입되기 때문에 삽입 부위에 따라서는 근처의 유전자를 활성화하여 도입 세포에 이상을 일으킬 수도 있다. 실제로, 프랑스 국립 위생연구소(INSERM)가 실시한 X연쇄 중증합병 면역 결핍증(X-SCID: X-chromosome-linked Severe Combined Immunodeficiency)의 유전자 치료에 대해 11명중 3명의 환자가 백혈병 모양에 이상을 일으켰다. 이러한 삽입 변이에 따른 리스크를 최소화 하기 위하여 유전자 도입 세포 클론의 상태나 유전자의 genome 삽입 부위를 모니터 하기 위해서 LAM-PCR법이 개발되었다. 기존의 LAM-PCR법을 이용하면 다수의 클론 중 증폭되기 쉬운 특정 클론 유래의 유전자 단편만이 증폭되는 위험성이 있다. 즉 유전자 도입 세포의 존재 상태를 잘못 판단하는 위험성이 있었다.

이에 따라 유전자 삽입 변이를 이해하기 위하여 LAM-PCR법의 정밀도를 향상시킬 필요성을 인식하고 재현성의 향상을 위하여 기존 방법을 개선하였다. 기존의 방법에 비해 균일한 증폭이 가능하고, 세포 클론의 존재 상태를 올바르게 반영하여 유전자 증폭이 가능한 TaKaRa LAM-PCR법을 개발하여 2003년의 12월에 미국 샌디에고에서 열린 워크샵에서 “Stem Cell Clonality and Genotoxicity”를 발표하였다.

일본에서 진행중인 2개의 유전자 치료에서 유전자 삽입 위치의 해석

TaKaRa LAM-PCR법의 성과와 연구 성과의 결과 홋카이도 대학의 조혈모세포 치료용 유전자를 도입하는 ADA-SCID 유전자 치료 임상 연구와 츠쿠바대학의 doner 임파구에 도입하여 백혈

병 환자에게 이입 하는 HSV-TK 유전자 치료 임상 연구에 LAM-PCR 해석을 공동으로 하였다. 일부 해석은 진행 중이며 임상 시료에 대해 LAM-PCR 증폭 산물을 얻을 수 있어 TaKaRa LAM-PCR법을 이용한 해석이 가능함을 알 수 있었고, 벡터의 종류, 유전자 도입되는 세포의 성질 차이 등에 영향을 받지 않고 해석이 가능하였다.

향후의 전개

다카라가 진행하는 여러 가지 유전자 치료의 모니터링에 TaKaRa LAM-PCR법을 이용하고, clonality와 삽입 위치 해석 데이터를 축적하여 유전자 치료의 안전성 향상과 임상 개발의 추진에 유용하게 사용할 계획이다.

프랑스 국립 보건 의학 연구소의 렌티 바이러스 벡터를 이용한 ALD의 유전자 치료 임상시험에 RetroNectin® 공급

Takara Bio Inc.(사장 : Ikunoshin Kato)는 프랑스 국립 보건 의학 연구소(INSERM) Patrick Aubourg가 연구중인 부신백질이영양증(Adrenoleukodystrophy: ALD) 조혈모세포 유전자 치료의 임상시험에, RetroNectin®을 공급한다. 본 연구에는 세계 최초로 X연쇄 중증합병 면역 결핍증(X-SCID) 유전자 치료를 한 Marina Cavazzana-Calvo 교수도 참가한다. 이 중증합병 면역 결핍증 환자 11명중 3명에게서 백혈병 모양의 증상이 나와 X-SCID의 유전자 치료는 일시 중단되었지만 이번 ALD의 유전자 치료는 프랑스 후생·보건 제품 안전청(AFSSAPS)에서 정식허가를 받아 5세~15세의 ALD 환자 5명을 대상으로 임상시험을 한다.

부신 백질 위축증은 X 염색체에 있는 ALD 단백질을 코드 하는 유전자의 변이가 원인으로 발생하는 것으로 장쇄의 지방산 수송에 관련되는 ALD 단백질의 변이로 장쇄의 지방산이 축적되고 중추 신경계를 변성시켜, 지각 장애 등을 발생하는 유전병이다. 현재로서는 유효한 치료법은 확립되지 않고, 발증후 2년~5년 이내에 중증 신경장애로 식물상태 또는 죽음에 이른다. 통계적으로 구미에서는 남성의 경우 약 17,000명중 한 명의 비율로 발병한다. 발증 시기는 소아가나 사춘기에 발병하는 타입과 성인 후에 발병하는 타입으로 나눌 수 있으며 소아기 발병이 전체 약 40%를 차지하고 있다.

본 임상시험에서는 환자에서 채취한 조혈모세포에 다카라가 개발한 RetroNectin®법을 이용하여 정상적인 ALD 단백질 유전자를 렌티 바이러스 벡터로 고효율 도입하고 다시 환자의 체내에 되돌리는 방법으로 치료 한다. 이 치료법으로 환자의 체내에서는 정상적인 ALD 단백질이 생산되어 증상을 회복 할 수 있다.

당사의 RetroNectin®을 이용한 임상시험은 일본, 미국, 영국, 프랑스, 이탈리아, 독일, 네덜란드의 7개국 38 개 기관에서 이루어지고 있다. 이번 임상시험으로 RetroNectin법이 유전자 치료의 표준으로 자리잡는 계기가 되었으며, RetroNectin®을 이용한 유전자 치료가 더욱더 확대되기를 기대한다.

MolMed와 공동으로 사람·에이즈 바이러스(HIV-1) 유래의 렌티 바이러스 벡터를 이용한 새로운 에이즈 유전자 치료법 개시

Takara Bio Inc.(사장 : Ikunoshin Kato)는 2005년 4월 5 일자로 이탈리아의 MolMed(MolMed S.p.A. 이탈리아, 밀라노)와 에이즈 유전자 치료를 위한 새로운 사람·에이즈 바이러스(HIV-1) 유래의 렌티 바이러스 벡터를 공동 개발하여 에이즈 환자의 조혈모세포 치료용 유전자를 도입하는 유전자 치료법 개발 계약을 체결하였다.

현재 체외 유전자 치료로 넓게 사용되고 있는 Retrovirus vector는 마우스의 백혈병 바이러스 벡터(MLV)를 기본으로 개발된 것으로 비분열 상태의 세포에는 유전자 도입이 어려울 뿐만 아니라 MLV의 LTR 부분이 강한 유전자의 전사 촉진 활성을 가지고 있어 genome의 삽입 장소 근처의 무관한 유전자를 발현시킬 가능성이 있다.

금번 공동 개발하는 HIV 유래의 렌티 바이러스 벡터는 분열, 비분열 상태의 세포에도 효율적으로 유전자도입이 가능할 뿐만 아니라, LTR 부위의 유전자 전사 촉진 활성이 사람 조혈모세포에서는 매우 약한 에이즈 바이러스(HIV)의 LTR 부분을 그대로 사용하기 때문에 조혈모세포 genome의 어느 부위에 삽입되어도 근처의 무관한 유전자를 활성화 하기 어려운 특징을 갖추고 있다.

별써 MLV 타입의 Retrovirus vector를 이용한 프랑스의 SCID-X1의 유전자 치료로, 11명의 환자 중 3명에 있어 LMO2로 불리지만 유전자가 활성화 되어 버려, 백혈병모양의 암이 유발되었던 것이 보고되고 있다. 이러한 변이는“삽입 변이”라고 불리고 있지만, 근처 유전자의 전사 촉진 활성이 낮은 HIV-1 타입의 벡터를 사용하여 큰 폭으로 감소된다.

이 벡터에 삽입된 치료용 유전자는 에이즈에 감염한 T-세포로 밖에 발현하지 않는 뛰어난 특징을 갖는다.

이 새로운 에이즈 유전자 치료법은 독(에이즈 바이러스 유래의 벡터)을 가지고 독(에이즈 감염 세포)을 억제하는 새로운 개념에 근거하고 있다.

이 공동 개발 프로젝트를 다음과 같은 단계로 진행되었으며, 개발 기간은 향후 4년간 예정하고 있다.

1. 유전자 도입 효율이 좋은 렌티 바이러스 벡터의 개발
2. 안전성의 확인을 위한 렌티 바이러스 벡터에 의한 유전자 삽입 부위의 해석
3. 치료용 유전자를 포함한 렌티 바이러스 벡터에 의한 항 HIV 활성의 확인
4. 치료용 유전자를 재조합한 벡터의 GMP 제조 및 조혈모세포에의 유전자 도입법 확립

이 계약으로 공동 개발로 얻는 연구 성과 뿐만이 아니라, MolMed가 보유하고 있는 복수의 관련 유전자 치료 기술의 아시아 전역의 독점적 라이선스 및 아메리카 합중국·캐나다에 있어서의 공동 독점적(co-exclusive) 라이선스를 취득하였다.

당사가 에이즈 유전자 치료를 진행시키려고 계획하고 있는 중국에는 2003년도 말 약 84 만명의 에이즈 환자가 있으며, 연간 30% 비율로 증가하고 있어 2010년 까지는 1 천만을 넘는다고 유엔 합동 에이즈 계획(UNAIDS)에서 보고하고 있다.

당사는 이미 MolMed로부터 백혈병등의 조혈기 종양이나 고형암을 대상으로 한 유전자 치료에 관한 기술의 아시아에서의 독점 실시권을 획득하고 있고, 이번 계약으로 MolMed와의 관계를 한층 두텁게하고, 일본뿐 아니라, 아시아를 중심으로 한 유전자 치료 사업의 글로벌한 전개를 진행시켜 나가고자 한다.