

TaKaRa Bio News

다카라바이오 소식

MolMed와 공동으로 조혈기 악성종양을 대상으로 한 유전자 치료의 제 I/II상 임상시험 데이터를 미국 혈액 학회 총회에서 발표

TaKaRa Bio Inc.(사장: Ikunoshin Kato)의 유전자 치료 개발 파트너인 MolMed사(이탈리아)는 유럽에서 실시하고 있는 조혈기 악성종양을 대상으로 한 유전자 치료의 제 I/II상 임상시험이 거의 완료되었고 주요 평가항목 중 특히 생존율에서 기존의 치료법보다 우수한 것으로 확인되었다. 이번 성과는 2005년 12월 12일에 미국 조지아주 아틀랜타에서 개최되는 제 47회 미국혈액학회 총회에서 발표되었다. MolMed사는 이 결과를 받아 유럽의 여러시설에서 무작위적으로 제 III 상 임상시험을 2006년에 시작할 계획이다.

당사와 MolMed사의 상호 라이선스 계약 체결에 의해 당사가 아시아의 조혈기 악성종양을 대상으로 한 HSV-TK유전자 치료의 독점권을 보유하는 한편, MolMed사가 유럽과 미국에서 당사의 retronectin 기술의 비독점적 시행권을 보유하게 된다. 당사와 MolMed사는 임상 데이터 및 제약관련 정보의 상호교환으로, 유전자 치료의 개발·사업화를 효율적으로 진행하고 있다.

현재, 백혈병, 임파종, 골수종과 같은 조혈기 악성종양의 치료는 화학요법이나 방사선 요법 후 골수이식이 가장 효과적인 치료이다. 그렇지만, HLA(사람 백혈구 항원)가 일치하는 donor가 없는 환자는 골수를 이식 받을 수 없다. 조혈기 악성종양을 대상으로 한 HSV-TK 유전자 치료는 HLA가 일치하지 않는 부모나 아이와 같은 혈연 donor(haplotype 일치 donor라고 부른다)에 의한 골수이식이 가능해진다. 본 치료법은 골수이식 후 환자의 면역계를 조기에 재구축 하는 것으로써, 바이러스 감염 등에 의한 치료나 재발 확률을 줄임으로써 최종적으로는 완치효과를 기대할 수 있다. 특히 골수이식의 최대 문제가 되는, donor 유래의 임파구가 환자 자신의 몸을 공격하는 graft versus host disease (GVHD)를 쉽게 제어할 수 있다. 즉, GVHD가 발생해도 ganciclovir를 환자에게 투여하면 host를 공격하는 임파구만 선택적으로 제거되어 환자 자신의 골수세포나 면역기능에는 영향을 주지 않고 GVHD가 억제된다. MolMed사가 유럽에서 실시하고 있는 제 I/II 상 임상시

험은 위험부담이 높은 조혈기 악성종양 환자를 대상으로 haplotype이 일치하는 혈연관계의 donor 유래의 골수를 이식한 후에, 자살 유전자(HSV-TK)를 도입한 donor 임파구를 수주(TK-DLI)하는 임상시험이다. 이번 결과로 TK-DLI가 조기 면역계의 재구축에 유효하며, 또 haplotype과 일치하는 혈연관계의 donor로 부터 골수이식을 안전하고 효과적으로 하는데 유용하다.

MolMed사는 이번 제 I/II 상 임상시험의 결과를 받고 HSV-TK 유전자 치료에 관해서, 유럽의 많은 시설에서 무작위적으로 제 III 상 임상시험을 진행할 계획이다.

당사는, 일본에서 한발 앞서 유전자 치료기술을 개발해 보급, 정착시키기 위한 첫 걸음으로써 혈연으로부터의 골수 이식 후, 백혈병 재발 환자에 대한 TK-DLI의 초기 임상시험을 2006년 중에 시작할 계획으로 현재 협의 중에 있다.

미국 City of Hope 국립의료센터에 의한 에이즈의 유전자 치료 임상시험에 Retronectin® 공급

TaKaRa Bio Inc.(사장: Ikunoshin Kato)는 미국 City of Hope 국립의료센터(City of Hope National Medical Center, Duarte, CA)의 Amrita Krishnan, M.D. 그룹이 연구하는 에이즈를 대상으로 한 유전자 치료 임상시험에, 조혈간세포에 유전자 도입 효율을 증대시키는 임상용 Retronectin® 을 유상 공급한다. 본 임상시험에서는 에이즈 감염과 함께 임파종이 발병한 환자 5명을 대상으로 하고, 3 종류의 항 에이즈 바이러스(HIV) RNA를 암호화하는 유전자를 Lentivirus벡터에 재조합하여 조혈간세포에 도입한다. Retronectin®을 이용한 유전자 치료의 임상시험은 전세계적으로 39번째이며, 치료 예정을 포함한 환자수는 300명을 넘을 예정이다.

왜 HIV 유래의 Lentivirus 벡터를 사용하는가?

현재까지, 조혈간세포 유전자 치료에 가장 잘 이용되는 벡터는 마우스 유래의 RNA 종양 바이러스 벡터(MoMLV)였지만, HIV 유래의 Lentivirus 벡터는 조혈간세포와 같이 분열이 왕성하지 않은 세포에 대해서도 유전자 도입 효율이 높아 최근 사용되기 시작하였다. 안전성을 향상시키기 위해 유전자 치료에 사용되는 Lentivirus 벡터는 바이러스 벡터 제조용의 특수한 세포 내에서만 복제될 수 있게 설계되었다.

왜 에이즈의 치료에 조혈간세포 유전자 치료가 필요한가?

매년 증가하는 에이즈 환자의 치료에는 2개 이상의 항바이러스 약을 투여하여 여러가지 효과를 병용하여 사용하고 있다. 그러나, 약으로 HIV의 증식을 완전하게 억제하는 것은 불가능하고, 항바이러스제를 장기간 지속적으로 복용할 필요가 있다. 게다가 HIV는 쉽게 변이를 만들어 내기 때문에 이러한 약물들에 대해 내성을 갖는 바이러스도 나타나고 있다. 한편, HIV가 급속히 변이를 만들어내기 때문에 백신의 개발도 좀처럼 진행되지 못하고 있다. 이와 같은 상황에서 유전자 치료에 에이즈의 새로운 치료법으로 등장했다. 본 임상시험에서는 치료용 유전자를 T임파구가 아닌 조혈간세포에 도입한다. HIV는 T임파구 뿐만 아니라 macrophage나 monocyte에도 감염 증식하기 때문에, 조혈간세포에 치료용 유전자를 도입하면 그 조혈간세포가 세포분열을 반복하여 분화된 T임파구나 macrophage 등이 항 HIV RNA를 만들어 HIV를 억제하는 것으로 생각되고 있다.

왜 3 종류의 항HIV 유전자를 사용하는 것인가?

본 임상시험에서는 Retronectin법을 이용하여 환자에게서 채취한 조혈간세포에 HIV를 공격하는 3종류의 RNA를 암호화하는 유전자를 체외에서 고효율로 도입하고, 도입된 조혈간세포를 다시 환자의 체내에 되돌리는 방법으로 치료한다.

유전자 치료에서는 한 종류의 치료용 유전자가 도입되는 경우가 많지만, 본 임상시험에서는 3 종류의 치료용 유전자를 재조합한 Lentivirus 벡터를 사용한다. City of Hope 그룹은 이 3 종류의 치료용 유전자를 사람의 조혈간세포에 도입한 기초 실험으로 좋은 결과를 내고 있다(Molecular Therapy Vol. 12, No.5, November 2005, 900-909).

3 종류의 항HIV RNA를 암호화하는 유전자 :

- (1) HIV 복제에 필요한 단백질인 Tat 단백질과 Rev 단백질을 생산하는 유전자(tat, rev) 영역을 파괴하는 short hairpin의 RNA(shRNA). shRNA에 의해서 RNA interference(RNAi)가 일어나, HIV의 복제에 필요한 두 개의 단백질 생산을 억제한다.
- (2) Tat 단백질이 결합하여 HIV의 전사 기능을 100배 이상 향상하는 에이즈 바이러스 유래의 염기 서열 영역(TAR element)의 decoy(미끼). Tat 단백질이 본래의 TAR element에 반응하면 HIV가 복제하므로, 가짜(미끼)의 TAR element를 Tat 단백질과 반응시키는 것으로 HIV의 복제를 방해한다.
- (3) Macrophage의 HIV 수용체(CCR5)를 파괴하는

***명일엽 Chalcone**



***명일엽두유**



ribozyme, HIV는 CCR5를 표적으로 macrophage에도 감염하여 복제, 증식한다. CCR5를 파괴하는 것으로서, HIV가 macrophage나 monocyte에 감염하여 침입하는 것을 방해한다.

기초 실험에서 이것들 3종의 항-HIV RNA 중에서 가장 뚜렷하게 HIV 복제를 억제한 것은 (1)의 shRNA였다. 그러나, 이것을 단독으로 작용시켰을 경우, 며칠 내에 바이러스의 증식이 다시 일어났다. 즉, HIV가 변이를 일으켜 염기서열을 변형시킴으로써 RNAi 효과가 소멸되었다고 생각할 수 있다. 한편, (1), (2), (3)를 조합하여 작용시키면, 6주가 지나도 HIV의 증식이 억제되고 있었다(Molecular Therapy Vol. 12, No.5, November 2005, 900-909).

Cell Gen Tech, Inc.와 인슐린 등의 치료용 단백질 유전자를 도입한 지방세포를 이용하는 새로운 유전자 치료기술 공동 개발에 합의

TaKaRa Bio Inc.(사장: Ikunoshin Kato)와 Cell Gen Tech, Inc.는 Retronectin® 을 이용한 지방세포로의 유전자 도입 및 자가 이식용 지방세포의 배양·조제에 관한 기술을 공동 개발하기로 2005년 12월 20일에 합의하였다.

Cell Gen Tech, Inc.는 치바대학 의학 연구원의 세포 치료학 사이트 야스시 교수(치바 대학 부속 병원장)의 연구 성과를 기초로 피하지방 유래의 지방세포를 이용한 혁신적인 유전자 치료 기술의 개발·사업화를 목표로 하는 의약품 개발 벤처이다.

사이트 교수는 사람 인슐린 유전자를 RNA retrovirus 벡터에 제조하여 도입한 마우스의 피하지방 세포를 당뇨병에 걸린 마우스의 피하에 이식하여 혈당치를 1회 이식으로 약 3개월간 저하시켰으며, Human 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 「인슐린보충요법」이나 난치성 질환의 단백질보충요법에 응용가능성이 기대된다.

당사는 조혈간세포 등의 혈구계 세포에 RNA retrovirus 벡터를 이용하고, 치료용 유전자를 고효율로 도입할 수 있는 retronectin법에 대해 특허권을 보유하고 있다. Retronectin법을 이용한 유전자 치료의 임상시험은 지금까지 전 세계적으로 39건이 진행되고 있어 치료 예정을 포함한 환자는 총 300명을 넘을 것이다.

이번 공동 개발에서는 양 회사가 보유하는 상보적인 기술(Cell Gen Tech, Inc.: 이식용 지방세포의 배양·조제

기술, TaKaRa: Retronectin법을 기본으로 RNA retrovirus 벡터에 의한 유전자 도입기술 및 유전자 치료용 세포의 조제기술)을 조합하여 지방세포를 이용한 유전자 치료 관련 기술을 개발한다.

1형 당뇨병의 「인슐린 보충 요법」의 구조와 관련 기술의 개발

현재, 세계의 1형 당뇨병 환자는 약 2,000만명 정도가 있으며, 환자는 매일 인슐린을 주사하여야 한다. 「인슐린 보충 요법」에서는 1형 당뇨병 환자에서 선별한 자기 지방세포에 RNA retrovirus 벡터를 이용한 인슐린 유전자를 도입하여 인슐린을 안전하게 생산하는 최초의 지방세포를 만든다. 이러한 세포를 배양하여 세포수를 늘리고, 환자의 피부에 자가 이식하는 방식을 계획하고 있다. 인슐린을 생산하는 지방세포를 이식하여 식사에 의존하지 않고 혈액 중에 항상 일정량의 인슐린이 안전하게 공급되어 여러 차례의 인슐린 주사를 맞아야 하는 불편함으로부터 당뇨병 환자를 해방시킬 수 있다.

현재, 유전자 치료는 혈액 세포(T 세포)에 치료용 유전자를 도입하여 혈구계 세포가 혈류를 따라 전신을 순환하는 것을 이용해 치료 효과를 보고자 하는 것이다. 이에 비해 지방세포는 환자의 피하로부터의 적출이나 이식이 용이하고, 이식 후에도 살아 있는 세포로 그대로 정착할 가능성이 높은 성질을 가지고 있기 때문에, 지방세포를 유전자 치료에 이용한다면 유용 단백질을 공급하는 치료법 등, 지금까지 없는 새로운 체외 유전자 치료가 가능해지며 유전자 치료의 새로운 플랫폼이 될 것으로 기대한다.

「명일엽 Chalcone」 신발매

TaKaRa Bio Inc.(사장: Ikunoshin Kato)는 명일엽에서 추출한 건강 활성성분, 명일엽 chalcone 엑기스 함유식품을 제품명 「명일엽 Chalcone」으로 2006년 1월 17일부터 발매하였다.

명일엽 chalcone은 명일엽의 단면에서 배어 나오는 노란액에 포함되는 폴리페놀계의 성분이다. 당사는 명일엽으로부터 고효율로 chalcone을 추출하는 기술을 개발하여 한층 더 명일엽 chalcone의 체내 흡수성을 높였다(특허 출원중). 「명일엽 chalcone」은 당사 독자 기술로 조제한 명일엽 chalcone 농축 엑기스를 1팩 당 3000mg 배합한, 레토르트 파우치 형태의 음료 제품이다. 또한 기능성 성분인 banaba엑기스를 배합하고 칼로리를

신경쓰는 사람들을 배려하여 감미료로서 rakanka의 엑기스를 사용하는 등 칼로리를 제로*로 하면서 좋은 맛을 내도록 했다. 원재료는 재배부터 수확까지 모든 공정을 수작업으로 진행하며, 흙 조제에서부터 수확에 이르기까지 직접 관리하고 재배한 명일엽 100%를 사용하고 있기 때문에 안심하고 마실 수 있다.

명일엽(학명: *Angelica keiskei*)은 경매과의 야채로, chalcone류 등의 기능성 성분을 시작으로 미네랄, 비타민, 식이섬유를 포함한 건강에 좋은 야채이다. 당사는 「의식동원」을 키워드로 첨단 바이오 연구에 근거한 의약품의 개발을 추진하고, 해조 유래의 다시마 다당류 「후코이당」, 한천 다당을 분해한 「아가로올리고당」, 버섯 유래의 「polyterpene」을 중심으로 한 기능성 식품 소재의 연구개발을 지속적으로 추진할 계획이다.

「명일엽 두유」 신발매

TaKaRa Bio Inc.(사장: Ikunoshin Kato)는 명일엽과 두유의 분말을 배합한 tablet 형태인 「명일엽 두유」를 2006년 1월 25일 발매하였다.

「명일엽 두유」는 당사의 「명일엽 녹즙」인 인기 메뉴와 「명일엽 두유 믹스」의 맛을 tablet 형태로 한 건강식품이다. 명일엽과 조제 두유의 분말을 당사 독자적인 비율로 배합하여 과자처럼 간편하게 먹을 수 있는 영양제이다. 명일엽 유래의 폴리페놀계의 건강 활성성분, 「명일엽 chalcone」을 함유하고 있으며, 여성에게 인기가 높은 isoflavone 20 mg과 식이섬유 950 mg을 배합하였다(1일 섭취 기준량 4 tablet).

당사는 「의식동원」을 키워드로 첨단 바이오 연구에 근거한 의약품 개발을 추진하고, 해조 유래의 다시마 다당류 「후코이당」, 한천 다당을 분해한 「아가로올리고당」, 버섯 유래의 「polyterpene」을 중심으로 한 기능성 식품 소재의 연구개발을 지속적으로 추진할 계획이다.