<코로나19 특허기술정보>

DNA 진단기기 특허기술

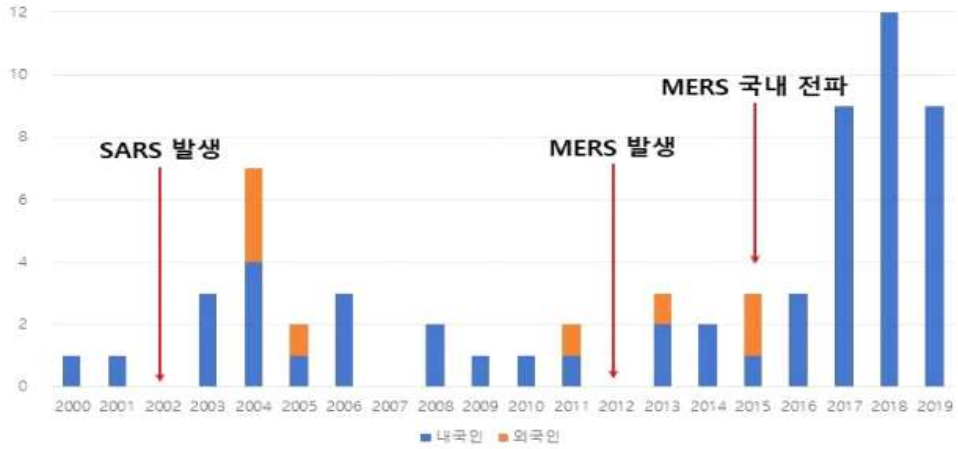
友緣 우연특허법률사무소 반용병 변리사

□ 체외진단 산업 특성[1)]

- 치료에서 진단과 예방으로 의료 패러다임 변화에 따른 체외진단 산업 급성장
- 최근 신종질병의 출현, 감염질병의 유행과 인구고령화로 조기진단의 중요성이 커짐
- 체외진단기기는 소형화, 자동차, 검사 효율성, 모듈화, 경제성, 사용자 편의성, 심미성 등의 경쟁력 확보 필요

□ 최근 메르스와 코로나19 등 코로나바이러스와 관련된 신종 감염병이 등장함에 따라 바이러스 진단기술의 연구개발 및 출원활동 활발해질 것으로 예상

< 최근 20년간 코로나바이러스 진단 관련 국내 전체 출원현황 >



*자료: 특허청, 코로나바이러스 진단기술 64건 출원, 의계신문, 2020.02

- 특허청에 따르면 최근 20년(2000~2019) 인체 감염 가능성이 있는 코로나바이러스에 대한 진단기술 총 64건(내국인 56건) 출원
- 2002년 첫 보고된 사스 유발 코로나바이러스(SARS-COV) 관련 진단기술 19건 출원,

1) 중소기업기술정보진흥원, 체외진단산업동향 및 시장전망, 2020.03. vol.1

2015년 국내 전파된 메르스(MERS-CoV) 관련 진단기술은 총 33건 출원

- 코로나바이러스 진단기술은 두 가지로, 항원-항체 반응 이용 진단기술(30분 내외 소요) 32건(내국인 25건), 실시간 유전자 증폭(PCR) 이용 진단기술(6시간 내외 소요) 33건(내국인 31건) 출원

□ 분자진단 기술

- 질병의 원인인 특정 유전자(DNA)를 찾는 것을 기초로 개발되었으며, 인체 외부의 바이러스, 세균 등의 유전자 검출에 대한 감도 및 정확도가 높아 감염병, 유전병이나 암 진단 등에 다양하게 활용
- 기존 분자진단 기술은 적은 양의 유전자를 증폭하여 측정하므로, 그 응용처가 제한적이었음
- 이 경우 진단의 정확도가 체외진단 중에서 가장 높으며, 연평균성장률(CAGR 15.2%)이 체외진단기기 중 가장 높은 분야로 이러한 기술은 특히 PCR을 기반으로 하며, 우리나라를 비롯해 선진국들은 비싸지만 정확도가 가장 높은 Realtime PCR 방식(정확도 99%이상)을 주로 사용하고 개발도상국들은 Real-time PCR보다 저렴한 Conventional PCR(정확도 90% 이상)을 주로 사용
- 분자진단 기술 개발의 핵심은 의학적으로 중요한 바이오마커 발굴

□ 주요특허 1 : SARS 관련 코로나바이러스 및 MERS 관련 코로나바이러스 동시 검출용 프라이머 및 이를 이용한 검출 방법

- 본 발명은 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스 동시 검출용 프라이머 세트, 조성물, 키트 및 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스를 동시에 검출하는 방법에 관한 것으로, 본 발명에서 제공하는 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스의 동시 검출용 프라이머 세트를 이용할 경우, 미량의 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스를 특이적이고 높은 민감도로 검출할 수 있으므로, 인간뿐 아니라

박쥐에서도 SARS 및 MERS를 신속하고 경제적으로 진단하여 이를 산업적으로 유용하게 이용할 수 있다.

- SARS는 2002년 11월 중국 남부 광둥(廣東)성에서 발생, 홍콩을 거쳐 세계로 확산된 전염병으로, 갑작스런 발열, 기침 및 호흡곤란이 주 증상이며, 심한 경우 폐렴으로 진행돼 죽음에 이를 수도 있는 질환이다. 전파되는 경로는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 대기 중에 떠다니는 고체나 액체의 미세한 입자에 의해 전파되는 것으로 추측하고 있다. SARS는 2003년 7월까지 유행하였으며, 약 7개월 동안 32개국에서 총 8,096명의 감염자가 발생하고 그 가운데 774명이 사망한 것으로 알려져 있다. MERS는 2012년 사우디아라비아에서 처음 발견되었고, 고열, 기침 및 호흡곤란 등 심한 호흡기 증상을 나타내며, 심한 경우 합병증이 동반되면서 사망에 이르기도 하는 질환이다. 명확한 감염원과 감염경로는 확인되지 않았으나, 중동 지역의 낙타와의 접촉을 통해 감염될 가능성이 크고 사람 간 밀접접촉에 의한 전파가 가능하다고 보고되었다. 주로 중동 지역에서 환자가 집중적으로 발생하였다가 2015년 5월부터 우리나라 전역에서 100명이 넘는 감염자가 발생한 바 있다. SARS 및 MERS는 모두 베타 코로나바이러스(Beta coronavirus) 속에 속하는 변종 코로나바이러스(SARS-CoV 및 MERS-CoV)가 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 따라서 SARS-CoV 및 MERS-CoV는 임상 증상, 병인 및 감염 등에 있어서 유사한 특성을 공유한다. 계통수(phylogenetic tree)에서, SARS-CoV는 박쥐 SARS-유사 코로나바이러스와 다른 박쥐 유래의 CoV를 포함하는 계통 B에 속하며, MERS-CoV는 박쥐 유래의 CoV를 포함하는 계통 C에 속한다(Trends Microbiol

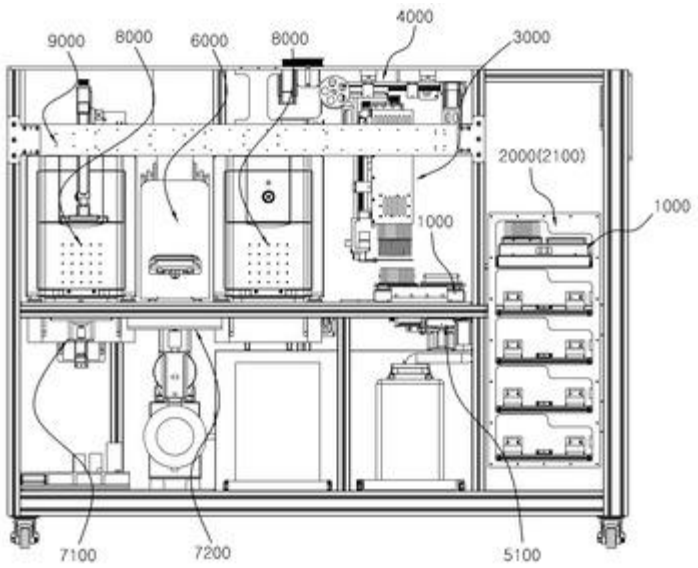
24:490-502). SARS-CoV 및 MERS-CoV는 모두 다양한 코로나바이러스의 1차적인 보유 숙주인 박쥐로부터 유래한 것으로 여겨지며(Antiviral Res 101:45-56), 그 정확한 감염 경로에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 한편, 사향고양이(palm civet) 및 단봉낙타(dromedary camel)에 대한 상기 바이러스의 종간 전염은 인간에 대해 인수공통 감염의 가능성을 증가시켰고(Nat Rev Microbiol 14:523-534), 병원 내 감염은 인간과 인간 사이의 SARS-CoV 및 MERS-CoV 감염의 주된 원인으로 여겨진다(BMC Med 13:1-12). 또한, 최근 ACE2 수용체를 사용하는 박쥐 SARS-유사 코로나바이러스에 대한 분석은 잠재적인 인체 감염에 대해 대비가 필요함을 강조한바 있다(Nature 503:535-538; Nat Med 12:1508-1513). 종래 박쥐 배설물로부터 박쥐 SARS-유사 코로나바이러스를 검출하는 실시간 RT-PCR 방법 및 신규한 인간 코로나바이러스(hCoV-EMC, 즉 MERS-CoV)를 검출하는 upE 영역 기반의 실시간 RT-PCR방법이 알려져 있으나, 각각 그 검출한계가 1 copy/μl 및 0.291 copies/μl로 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스의 정밀한 검출이 어려운 문제점이 있었다(Euro Surveill 17(39):pii: 20285; Scientific World Journal 2012:989514). 또한, SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스의 동시 검출용 프라이머 세트 및 프로브에 대해서는 알려진 바가 없었으며, 동시 검출용 RT-PCR 방법의 경우 2종 이상의 프라이머 및 프로브를 사용함에 따라 비특이적 증폭 DNA 산물이 증가하여 검출한계 및 검출 특이성이 낮아지는 문제점이 있었다. 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스가 공유하는 특성에 대해 주목하였고, 상기 바이러스의 외피에 존재하는 스파이크 단백질의 S2 영역을 암호화하는 유전자가 보존된 염기서열을 갖는다는 것으로부터 상기 바이러스를 동시에, 신속하게 검출할 수 있는 제제 및 키트를 개발하기 위해 예의 노력하였다. 그 결과, 본 발명의 프라이머 쌍 및 프로브를 사용하여 이중 RT-PCR(duplex RT-PCR)을 수행할 경우, 각각의 바이러스를 동시에 검출하는 방법임에도 불구하고, 미량의 SARS-관련 코로나바이러스 및 MERS-관련 코로나바이러스를 특이적이고,

높은 민감도로 검출할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

- 특징 : 2017년도에 출원한 특허임에도 불구하고 이미 박쥐 SARS-유사 코로나 바이러스에 대한 준비가 있었음.

□ 주요특허 2 : 다양한 생체시료분석을 위한 전자동 실시간 정량증폭장비, 다양한 생체시료분석을 위한 자동정제 및 반응준비 장치, 전자동 핵산정제 및 실시간 정량 유전자증폭 방법, 전자동 핵산정제방법, 실시간정량 ｐｃｒ을 이용한 병원균의 전자동 생균수 검사방법, 정량면역ｐｃｒ을 이용한 전자동 항원농도획득방법 및 타겟항원에 라벨링된 부착용 타겟핵산의 정제방법

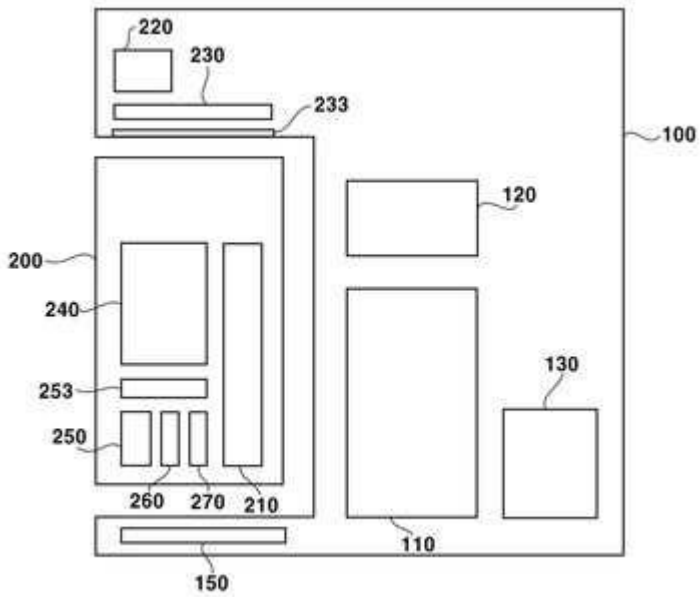
- 본 발명은 다양한 생체시료분석을 수행할 수 있는 전자동 실시간 정량증폭장비에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 다수개의 생체시료가 안착되는 다수개의 데크를 데크보관/이동장치에 입고시킴으로써, 상기 다수개의 생체시료에 함유된 타겟물질의 정제, 또는 배양 후 정제, 또는 반응 후 정제, 등의 일련의 과정을 거쳐 정제된 상기 타겟핵산의 증폭 및 증폭된 상기 타겟핵산의 양을 확인하는 일련의 과정을 통해 타겟핵산을 포함하고 있는 생체시료의 타겟물질 즉, 특정유전자, 또는 특정바이러스, 또는 특정병원균, 또는 특정단백질의 양이나 존재여부를 전자동으로 분석할 수 있는 생체시료분석을 위한 전자동 실시간 정량증폭장비에 관한 것이다.



- 실시간정량PCR법(Realtime qPCR)은 분자진단검사(Molecular diagnostic testing) 또는 핵산진단검사(NAT; nucleic acid testing)의 가장 널리 사용되는 검사방법으로 유전자를 정성뿐만 아니라 정량적으로 빠른 시간에 분석할 수 있어서, 체외진단 시장 중 가장 빠른 속도로 성장하고 있어 세계시장이 연평균 약 20%로 성장하고 있다. 이 검사방법은 수혈을 통한 감염질환을 예방하기 위한 혈액선별검사(Blood screening), 바이러스 감염질환의 치료법의 효능검증을 위한 바이러스 정량검사(Viral load test), 진단 검사의 결과를 독립적으로 확인하기 위한 확진 검사(confirmatory test), 치료법의 결정과 약물 선택 및 약효 평가를 위한 약물유전체검사(pharmacogenomic test), 질환예방을 목적으로 유전적 소인(genetic predisposition)을 확인하거나 종양과 관련된 이상 유전자를 검출하거나 또는 모니터링(monitoring)의 분야 등에서 다양하게 응용되고 있다. 그러나 실시간정량PCR분석법은 조작이 복잡하여 여러 가지 장점에도 불구하고 아직까지 면역화학검사법만큼 광범위하게 사용되지 못하고 있다. 이 방법은 유전자증폭을 방해하는 물질이 제거된 순수한 핵산을 가지고 검사하는 방법으로서, 먼저 생체시료로부터 순수하게 핵산을 분리해야만 한다. 그러므로 실시간정량유전자증폭을 수행하기 위해서는 전단계로 핵산정제단계를 거쳐야만 한다. 전통적으로 핵산정제는 수작업으로 수행되어 왔으나 검사의 수가 늘어나고 정도관리의 필요성이 높아지면서 자동화기기들이 빠르게 보급되고 있다. 그러나 핵산자동정제기기를 사용하여도 실시간정량분석을 위해서는 정제된 핵산과 여러 가지 시약을 섞어서 분석을 하는 것을 수작업으로 진행하기 때문에 작업자에 의한 실수를 배제하기 어렵다. 이를 해결하기 위해서 전자동으로 핵산정제부터 실시간정량유전자증폭까지 순차적으로 실행하기 여러 가지 장비들이 개발되었다.
- 특징 : 총 청구항 개수 82, 도면 수 48, 패밀리특허도 US, EP, CN, JP, WO, RU 까지 폭넓게 가지고 있음.

□ 주요특허 3 : 피씨알모듈, 이를 포함하는 피씨알시스템, 및 이를 이용한 검사방법

- 피씨알모듈은 리더시스템에 탈착가능하도록 결합된다. 상기 리더시스템은 광감지신호를 인가받아 유전자증폭량을 실시간으로 계산하고 온도신호 및 온도제어정보를 이용하여 온도조절신호를 생성하는 중앙정보처리부를 포함한다. 상기 피씨알모듈은 광학센서어셈블리, 격벽, 및 인터페이스모듈을 포함한다. 상기 광학센서어셈블리는 어레이 형상으로 배열되어 시료에서 발생되는 방출광을 감지하여 상기 광감지신호를 생성하는 복수개의 광센서들, 및 온도를 감지하여 온도신호를 출력하는 온도센서를 포함한다. 상기 격벽은 상기 광학센서어셈블리 상에 돌출되어 시료를 수납하는 반응공간을 정의한다. 상기 인터페이스모듈은 상기 광학센서어셈블리와 전기적으로 연결되어 상기 광감지신호 및 상기 온도신호를 상기 리더시스템으로 전송한다.



- 특징 : 이 회사는 PCR관련 특허 출원건수가 많음.

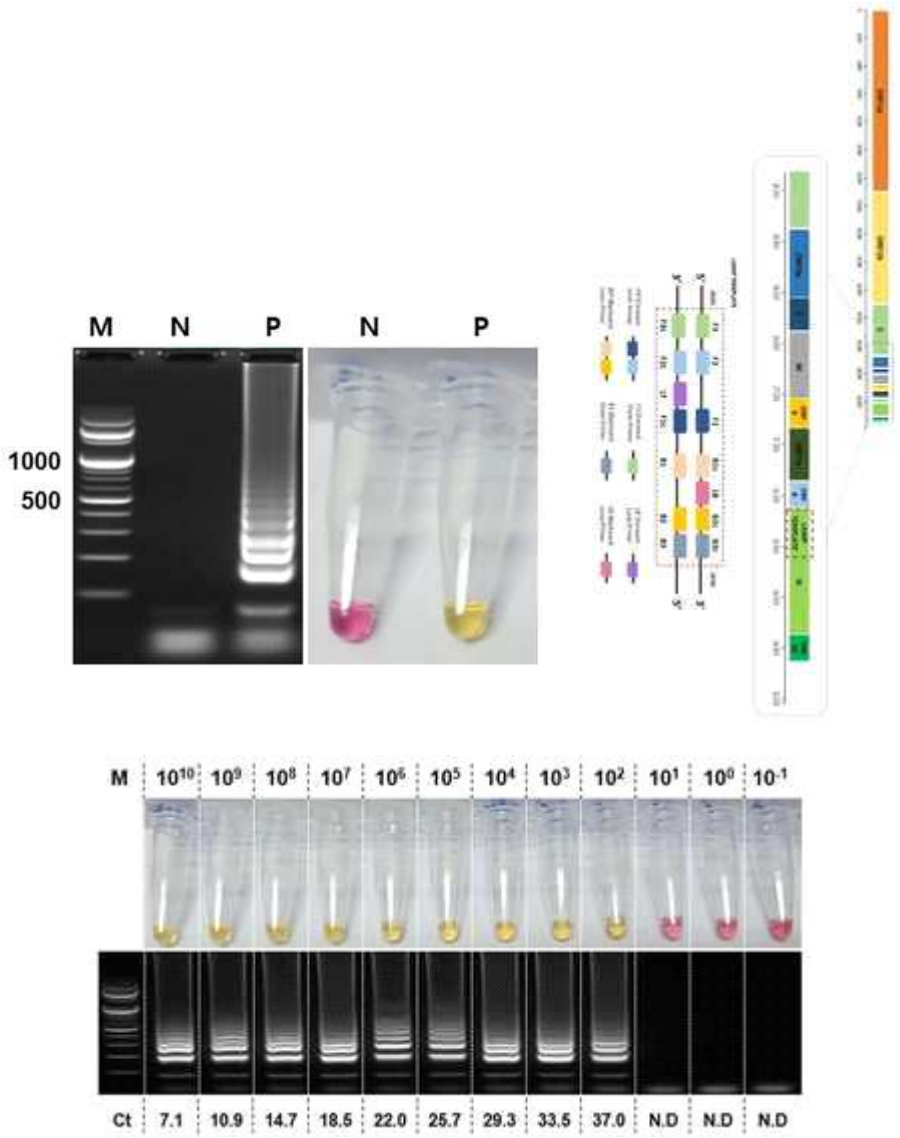
□ 주요특허 4 : 코로나 바이러스 검출을 위한 프라이머 세트 및 이의 용도

- 본 발명은 코로나 바이러스 검출을 위한 프라이머 세트 및 이의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명에 따른 특정 염기서열로 구성된 등온증폭용 프라이머 세트는 코로나 바이러스를 특이적으로 검출함으로써, 경제적이고 손쉽게 코로나

바이러스를 검출하거나 코로나 바이러스에 의해 발생하는 폐렴의 진단에 유용하게 사용될 수 있다.

- 코로나 바이러스는 단일가닥 양성 RNA를 게놈으로 가지고, 외피가 있는 바이러스로 1937년 처음 발견된 이후 사람을 포함하여 다양한 동물에게서 분리되었다. 코로나 바이러스는 4개의 그룹으로 나눌 수 있는데, 이중 α-코로나 코로나바이러스 및 β-코로나 바이러스는 주로 포유류에 감염되고, γ-코로나 바이러스 및 δ-코로나 바이러스는 조류에 감염된다. 그러나, 최근 돼지에서 δ-코로나 바이러스의 감염이 확인된 사례가 있다. 이와 같이, 코로나 바이러스는 이종 간 감염이 가능한 바이러스로 2003년에 전세계적으로 유행한 중증급성호흡기증후군을 일으키는 사스(SARS) 코로나 바이러스와 2015년에 국내에 전파되어 확산된 메르스(MERS) 코로나 바이러스가 있다. 이들 코로나 바이러스는 모두 박쥐에서 유래된 것으로 알려졌다. 또한, 최근 중국 우한에서 발생하여 전 세계적으로 유행하고 있는 신종 코로나 바이러스(2019-nCoV)도 이종 감염에 의한 것으로 확인되었다. 박쥐는 포유동물 중 비행능력이 있어 광범위한 지역에 서식할 수 있으며, 동굴 등 협소한 공간에서 다수의 개체가 집단으로 생활하는 특성으로 인해 한 개체가 바이러스에 감염될 경우 집단으로 감염이 전달된다. 또한, 비행을 통해 광범위한 지역으로 이동이 가능하여 다른 동물에로 감염을 확산시킬 수 있다. 또한, 박쥐는 다른 포유류와 달리 체온이 높아 바이러스에 대한 저항력이 있어 코로나 바이러스에 영향을 받지 않고 지속적인 감염을 전파할 수 있다. 즉, 사스나 메르스 바이러스의 대유행으로 큰 혼란을 겪은 바와 같이 사람에게 감염되지 않는 것으로 알려진 코로나 바이러스가 사람에게 감염될 가능성을 배제할 수 없게 되었다. 또한, 사람에게 감염이 되지 않는 것으로 알려진 박쥐 유래 코로나 바이러스가 사람에게 감염 및 전파되는 경우, 이의 확산을 조기에 차단하는 것이 어려워 그 사회적 파장과 혼란은 매우 크다. 따라서, 사전 예방적인 방역망 구축을 위해 사람에게 감염을 일으킬 수 있는 잠재적 위험성을 가진 새로운 코로나 바이러스를 신속 및 정확하게 검출할 수 있는 기술의 개발이

필요하다. 이와 관련하여, 대한민국 등록특허 제10-1916899호는 사스와 메르스의 증상이 유사한 점을 감안하여, 사스 코로나 바이러스와 메르스 코로나 바이러스를 중합효소연쇄반응(PCR) 방법을 이용하여 검출할 수 있는 프라이머 및 프로브를 개시하고 있다.



〈끝〉