BSPE16110-060-13

극지미생물의 신규 유전자를 이용한 차세대 항생제 개발 기획 연구

A Study on the Planning for the Next-generation antibiotics Development using genetic information of Polar microbes

2016. 05. 20

한 국 해 양 과 학 기 술 원
부 설 극 지 연 구 소

제 출 문

극지연구소장 귀하

본 보고서를 “ 극지미생물의 신규 유전자를 이용한 차세대 항생제 개발 기획 연구” 과제의 최종 보고서로 제출합니다.

2016. 05. 10.

연 구 책 임 자 : 이준혁

참 여 연 구 원 : 박현

“ : 이창우

보고서 초록

과제관리번호		해당단계 연구기간	2016. 01. 22. ~ 2016. 03. 21.	단계 구분	(해당단계) / (총단계)
연구사업명	중 사 업 명	창의연구사업			
	세부사업명	연구정책·지원과제			
연구과제명	중 과 제 명				
	세부(단위)과제명	극지미생물의 신규 유전자를 이용한 차세대 항생제 개발 기획 연구			
연구책임자	이준혁	해당단계 참여연구원수	총 : 3 명 내부 : 2 명 외부 : 1 명	해당단계 연구비	정부: 30,000 천원 기업: 천원 계: 천원
연구기관명 및 소속부서명	극지연구소 극지생명과학연구부		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :		상대국연구기관명 :		
위 탁 연 구	연구기관명 :		연구책임자 :		
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자이내)				보고서 면수	

1. 국민 건강을 위협하는 기존 항생제 내성균의 등장에 따른 차세대 항생제 개발이 요구되고 있고, 미국, 유럽을 포함한 선진국들은 이미 국가적인 차원의 전략으로 새로운 항생제를 찾는 연구를 지원하고 있음. 특히, 미국은 2015년부터 향후 5년간 국가 정책으로 새로운 항생제를 찾고, 항생제 내성 감염을 현재보다 더 빠르게 진단할 수 있는 방법을 찾으려는 연구 진행 중.

2. 항생물질의 경우 현재 알려진 천연 항생물질의 약 64% 정도가 방선균에 의해 생산되었음. 하지만 신규 항생물질 탐색과정에서 이미 밝혀진 물질이 재차 분리되는 악 순환이 계속되면서, 그 경제성과 효용성이 현격하게 떨어지고 있기 때문에 신규 생리활성 물질 탐색의 효용성을 높이는 새로운 실험적 방법 또는 신종 방선균의 발굴이 요구됨.

3. 극지생물은 극한 환경 (극저온, 건조, 강한 UV 등) 에서 살아남기 위해 강력한 항산화 물질 및 다양한 이차대사 산물을 합성하므로 극지생물로부터 새로운 차세대 항생제를 발굴할 가능성이 매우 높음

4. 최근 유전자 정보 분석 기술 (Next Generation Sequencing) 과 유전공학 기법의 발달로 새로운 유전자의 도입과 특정 유전자의 발현을 차단하여 기존의 항생물질 구조와 다른 고 활성의 항생물질 개발 기술 (Combinatorial Biosynthesis)이 이용되고 있음

5. 신종 극지 방선균 스크리닝 및 난 배양성 방선균의 유전정보를 이용한 이종숙주 발현으로 신규 항생제 개발이 가능할 것으로 판단됨

6. 극지연구소 에서는 미생물 기탁은행, Polar and Alpine Microbial Collection (PAMC), 을 운영하여 약 6500 여종 이상의 다양한 유용 극지 미생물자원 및 500여종의 방선균을 이미 확보하고 있어 즉시 연구시작 가능

색 인 어 (각 5개 이상)	한 글	극지미생물, 방선균, 생물자원, 유전자, 항생제
	영 어	Polar micobes, Actinomycetes, Bioresources, Gene, Antibiotics

요 약 문

Ⅰ. 제 목

극지미생물의 신규 유전자를 이용한 차세대 항생제 개발 기획 연구

Ⅱ. 연구개발의 목적 및 필요성

최근 항생제 남용으로 인해 기존 항생제 내성균이 등장하고 있어 새로운 항생제 개발이 절실한 실정이다. 항생물질의 경우 현재 알려진 천연 항생물질의 약 64% 정도가 방선균에 의해 생산되었다. 하지만 신규 항생물질 탐색과정에서 이미 밝혀진 물질이 재차 분리되는 악 순환이 계속되면서, 그 경제성과 효용성이 현격하게 떨어지는 문제점이 있다. 이는 배양되는 방선균에서만 연구하기 때문에 반복적인 동일 항생 물질만이 계속적으로 발견되기 때문이다.

이와 같은 문제점들을 해결하고자 본 과제에서는 극지 신규 방선균의 유전자 분석을 통하여 항생제 합성 유전자들을 규명하고 이를 이종숙주에서 발현하고자 한다. 극지방의 혹독한 환경 (강한 UV, 건조, 극저온) 은 신종 방선균 발굴 가능성 및 다양한 이차대사산물 합성을 유도하여 극지 방선균에서의 새로운 항생물질 발굴의 가능성을 높인다. 그리고 이종숙주 발현을 이용하면 항생물질 대량 생산 및 화학적 구조 변형을 유도할 수 있어, 그 동안 배양이 되지 않아 항생물질 연구가 불가능 했던 난 배양성 극지 신규 방선균 유래의 항생물질 개발이 가능하게 된다.

본 보고서는 극지 미생물의 유전정보를 이용한 신규 항생제 개발관련 시장 및 연구개발 현황을 분석하여 향후 국내외 다른 연구자와의 극지생명자원 활용을 위한 중개연구 및 산업화와 관련한 연구개발의 기초자료로 활용하고자 한다.

Ⅲ. 국내외 시장 및 기술 동향 분석

항생제에 내성을 가진 이른바 슈퍼박테리아가 등장하면서 슈퍼박테리아에도 효능을 보이는 차세대 항생제 시장은 연평균 2%의 꾸준한 성장을 할 것으로 전망된다. 전 세계 슈퍼박테리아 항생제 시장은 반코마이신(vancomycin), 뎁토마이신(Daptomycin) 및 자이복스(Zyvox)가 주도하고 있다. IMS Health 보고서에 따르면 화이자 '자이복스(Zyvox)'의 2009년 매출은 약 1조3000억 원에 달한다. BCC Research 자료 (Antibiotic Resistance and Antibiotic Technologies: Global Markets, 2009)에 따르면, 항생제 세계 시장은 2009년 415억 달러이며, 연 9.6% 성장을 지속할 것으로 예측하고 있다.

최근 유전자 정보 분석 기술 (Next Generation Sequencing) 과 유전공학 기법의 발달로 새로운 유전자의 도입과 특정 유전자의 발현을 차단하여 기존의 항생물질 구조와 다른 고 활성의 내성문제를 극복한 항생물질 유도체 개발 기술 (Combinatorial Biosynthesis)이 이용되고 있다. 미국, 유럽을 포함한 선진국들은 이미 국가적인 차원의 전략으로 새로운 항생제를 찾는 연구를 지원하고 있다. 특히, 미국은 2015년부터 향후 5년간 국가 정책으로 새로운 항생제를 찾고, 항생제 내성 감염을 현재보다 더 빠르게 진단할 수 있는 방법을 찾으려는 연구를 진행하고 있다. 극지연구소에서는 2012년부터 남극과 북극 그리고 알프스 지역에서 채집한 6500

여종의 미생물을 확보하고 Polar and Alpine Microbial Collection (PAMC)을 운영하면서 극지 미생물의 보관 및 분양을 지속적으로 수행해 왔다. 따라서 PAMC 에 보관중인 약 500여 종의 방선균을 이용하여 신규 항생물질 라이브러리 구축 및 탐색연구 시작이 가능 하다. 뿐만 아니라, 극지연구소에서는 극지 방선균의 (*Streptomyces* sp. PAMC26508) 전체 유전자 정보를 분석하였고 (PLoS One. 2013 Jul 23;8(7):e68824), 항생물질의 합성에 관여하는 효소들 중의 하나인 CYP105P2 효소의 삼차구조 해석에 성공하여 후속 기능연구를 수행하고 있다. 준비된 극지 방선균 샘플, 선행연구자료, 그리고 우수한 연구인력을 이용하여 극지연구소에서 차세대 항생제 개발이 가능 할 것으로 판단된다.

Ⅳ. 연구 개발의 목표 및 범위

본 연구의 최종 목표는 극지미생물의 새로운 유전자를 이용하여 항생제 내성을 극복할 수 있는 차세대 항생제 개발 하는 것으로 이러한 최종 목표를 수행하기 위한 단계별 목표는 다음과 같다.

○ 1 단계 (2017년-2018년): 2018년까지 극지 신종 방선균 발굴 및 항생물질 합성에 관여하는 신규유전자 클러스터 라이브러리 확보

- 극지 후보 미생물 50종이상의 유전정보 분석 및 대사 특성 규명
- 항생제 후보물질의 약효평가 방법 구축

○ 2 단계 (2019년-2021년): 2021년까지 신규 항생제 후보물질 2개 이상 확보 및 물질 최적화 작업 수행완료

- 항생물질 생산 유전자 클러스터의 이종숙주 발현
- 돌연변이를 유도하여 새로운 항생물질 개발
- 항생물질 대량생산을 위한 배양기술확립
- 타겟 단백질 구조기반 활성기작 분석 및 항생제 후보물질 최적화 연구

Ⅴ. 연구개발결과의 활용계획

- 글로벌 차세대 항생제 개발은 경제적 가치 창출 및 국민의 건강한 삶에 기여
- 실용화 연구를 통한 극지연구의 저변확대와 융합학문을 촉진시킴으로써 극지 생명공학 분야 국가 경쟁력 제고
- 극지 생명현상의 이해와 해석 정보를 바탕으로 새로운 유용물질 발굴, 창조산업의 기반아이디어 및 자원 제공
- 차세대 항생제 개발사업은 극지생명과학분야 기초연구, 의료 R&D 분야 및 실용화 연구를 연계시켜 주는 매개적인 역할 수행

S U M M A R Y
(영 문 요 약 문)

I. Title

A Study on the Planning for the Next-generation antibiotics Development using genetic information of Polar microbes

II. Purpose and Necessity of R&D

Due to the recent misuse of antibiotics, new antibiotics development is urgently needed against antibiotic resistance bacteria. In the case of antibiotics, about 64% of a natural antibiotic compound was produced by Actinomyces. However, roughly 64 percent of natural antibiotics have been produced from Actinobacteria but main problem is same materials are repeatedly found from only culturable Actinomyces. Thus, new experimental methods are required

To solve these problems, we will identify new antibiotic synthesis genes from polar Actinomycetes and express them in a heterologous host. The harsh polar environment (strong UV, drying, cryogenic) leads to various secondary metabolites synthesis and increases the possibility of discovering new antibiotics from polar actinomycetes. The heterologous host expression system allows mass-production of antibiotic compounds and it is possible to produce chemically modified antibiotics. Therefore, it make possible to develop new antibiotics from unculturable polar Actinobacteria.

This report analyzes the new antibiotic development market and research trend and serves fundamental data for research and development with the genetic information of polar organisms.

III. Domestic and overseas market and trend analysis

<Domestic>

○ Korea Polar Research Institute (KOPRI) has Polar and Alpine Microbial Collection (PAMC) Library that holds about 6500 species of microbes from polar and Alpine regions from 2012 therefore, immediate research is available for new antibiotics development

○ Gwangju Institute of Science and Technology research team determined the complex structure between Flavonoid and Neuramidase (2014, Acta Cryst D)

○ Recently, KOPRI research team analyzed the genetic information of an polar actinomyces (Streptomyces sp. PAMC26508) (PLoS One. 2013 Jul 23;8(7):e68824) and determined the three-dimensional structure of CYP105P2, which is involved in the composition of the antibiotics

<Foreign country>

○ The genome analysis technology (next generation sequencing) and genetic engineering technique by blocking a specific genes and the introduction of new gene expression are widely used to develop a new natural substance (combinatorial biosynthesis)

○ Roughly 64 percent of natural antibiotics have been produced from Actinobacteria but main problem is same materials are repeatedly found from only culturable actinomyces. Thus, new experimental methods are required.

○ The President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) in U.S. determined $ 900 million dollars investment on the development of new antibiotics

○ Success producing a derivative antibiotics, erythromycin using E. coli expression system (2015, Science Advances Vol1, e1500077)

Ⅳ. Goals and scope of R&D

The final goal of this study is the Next-generation antibiotics development using genetic information of Polar microbes. A step-by-step stage goal to carry out objective is as follows.

○ Stage 1 (2018 – 2017): Analysis of gene cluster involved in the antibiotics composition from Actinobacteria in polar regions by 2018

- Genetic information analysis on Polar microbes more than 50 candidates and metabolic characteristics analysis

○ Stage 2 (2021 - 2019) : Obtaining more than two candidates for new antibiotics and completion of lead optimization tasks by 2021

- Registration of more than 2 patent for new antibiotics candidates

Ⅴ. Application Plans of R&D Results

- Developing next generation of antibiotics may contribute to the economic value creation and healthy life
- Enlargement of polar research through the practical studies and improvement the national competitiveness in the field of polar biotechnology
- Discovery useful bioactive substances and resources from biological understanding of Polar organisms
- Project for the next generation antibiotics development has a role for making connection of Fundamental Study on polar life sciences fields, healthcare R&D, and Application study

C O N T E N T S

Chapter 1 Introduction
I. Background and purpose of research project
II. Necessity of this research

Chapter 2 Current R&D Status in Korea and Other Nations
I. Technical trends in Antibiotic development
1. Action mechanisms and kinds of antibiotics
2. Case studies in discovering new antibiotics

II. Patent analysis on the development next generation antibiotics
1. Trends in patents and technique
2. List of key patents
3. Analysis of marketability

Chapter 3 A Strategy for research and development to develop new antibiotics
I. Goal of research and development
1. The final goal of the research and development
2. Objectives by stage

II. The research content and scope
III. Development strategies and research system

Chapter 4 Application Plans of R&D Results

Chapter 5 References

목 차

제 1 장 서론
제1절 연구기획의 배경 및 목적
제2절 연구의 필요성

제 2 장 국내외 기술개발 현황
제1절 항생제 개발관련 기술 개요
1. 항생제의 종류 및 작용기작
2. 신규 항생제 발굴사례

제2절 차세대 항생제 개발관련 특허분석
1. 기술 및 특허동향 분석
2. 핵심특허 리스트
3. 시장성 분석

제 3 장 신규 항생제 개발을 위한 연구개발 추진 방안
제1절 연구 개발의 목표
1. 연구 개발의 최종 목표
2. 단계별 목표

제2절 연구 내용 및 범위
제3절 연구 추진 전략 및 체계

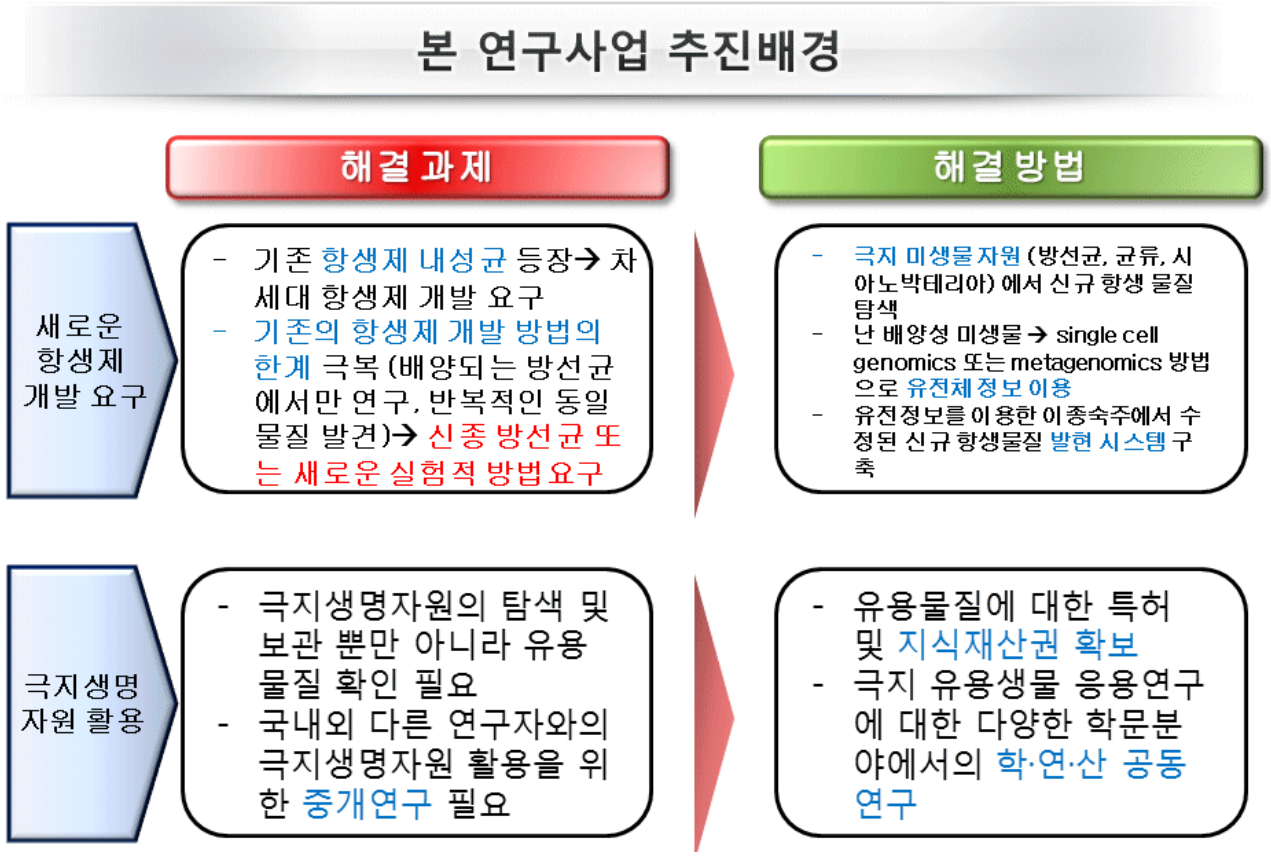
제 4 장 연구 개발의 활용방안

제 5 장 참고문헌

제 1장 서 론

제 1절 연구기획의 배경 및 목적

본 연구기획 과제에서는 항생제 남용으로 인해 발생한 항생제 내성균 대상의 신규 차세대 항생제 개발을 목표로 극지 미생물 특히 방선균의 유전정보를 이용하여 이종숙주 발현 또는 대사공학적 방법으로 수행하고자 하는 신규 항생제개발 연구에 대한 연구동향 분석, 국내외 전문가 분석, 기술 특허 동향 분석을 수행함으로써 항생제 개발 R&D 전략 수립의 기초자료 및 객관적인 타당성을 제공하고자 함



제 2절 연구의 필요성

○ 새로운 항생제 개발 요구
- 국민 건강을 위협하는 기존 항생제 내성균의 등장에 따른 차세대 항생제 개발 요구
- 기존의 항생제 개발 방법의 한계 극복 (배양되는 방선균에서만 연구, 반복적인 동일 물질 발견) 신종 방선균 또는 새로운 실험적 방법요구

○ 국내외 다른 연구자와의 극지생명자원 활용을 위한 중개연구 필요
- 극지 방선균을 이용한 항생제 개발 분야에서의 학 · 연 · 산 공동연구 수행

○ 미국, 유럽을 포함한 선진국들은 이미 국가적인 차원의 전략으로 새로운 항생제를 찾는 연구를 지원하고 있음. 특히, 미국은 2015년부터 향후 5년간 국가 정책으로 새로운 항생제를 찾고, 항생제 내성 감염을 현재보다 더 빠르게 진단할 수 있는 방법을 찾으려는 연구 진행

○ 예산 미반영시 항생제 내성균 문제라는 시급한 국가현안에 대한 선제적 대응이 늦추어지고 기존의 모든 항생제에 내성을 가지는 슈퍼박테리아 출현이라는 국가적 재난 발생 가능성 증가.

○ 뿐만 아니라, 극지 신규 항생물질 연구개발 파이프라인 구축이 늦어지고, 그로 인한 해외로의 지식재산권 유출이 예상됨

□ 기술적 측면

○ 최근 20년간 보고된 생리활성물질 중 방선균 유래의 것은 대략 64% 정도로, 곰팡이류 25.6%, 기타 미생물 10%에 비해 높은 비율을 나타내고 있음, 이러한 이유로 방선균은 항생물질을 생산하는 천연유기화합물의 보고로서 신물질의 탐색 및 생합성 기작에 대해 많은 연구가 되고 있음

○ 극지 연구를 통해 확보된 다양한 방선균을 포함한 극지 미생물자원 및 유전체 정보자원의 양에 비해 이를 활용한 응용연구는 상대적으로 미흡

○ 방선균은 편성호기성(obligate aerobe)으로서 그람양성균에 속하고 세균이면서도 균사를 형성하여 곰팡이와 같은 형태로 자라는 미생물이며, 이는 single circular chromosome으로 구성된, 대장균의 4배 크기인 약 10Mb 정도의 genome을 가지며 그 대사적 특성으로 인해 oxyganse, trasferase 등의 여러 세포외 효소, 항생물질 및 색소들과 같은 다양한 이차대사산물 들을 생산함

○ 특히 항생물질의 경우 현재 알려진 천연 항생물질의 약 64% 정도가 방선균에 의해 생산되었음. 하지만 신규 항생물질 탐색과정에서 이미 밝혀진 물질이 재차 분리되는 악 순환이 계속되면서, 그 경제성과 효용성이 현격하게 떨어지고 있기 때문에 신규 생리활성 물질의 탐색의 효용성을 높이는 새로운 패러다임의 전환이 요구됨.

○ 최근 유전자 정보 분석 기술과 유전공학 기법의 발달로 새로운 유전자의 도입과 특정 유전자의 발현을 차단하여 기존의 항생물질 구조와 다른 고 활성의 내성문제를 극복한 천연물질 유도체 개발 기술 (Combinatorial Biosynthesis)이 이용되고 있음

○ 항생제 내성을 가진 슈퍼박테리아로는 현재 질병관리본부에서 관리하는 다음 6종의 내성균 [반코마이신내성 황색포도상구균(VRSA), 메티실린내성 황색포도상구균 (MRSA), 반코마이신내성 장구균(VRE), 페니실린내성 폐렴구균(PRSP), 다제내성 녹농균 (MRPA), 다제내성 아시네토박터균(MRAB), 카르바페넴내성 장내구균(CRE)] 이 있고 이외에도 거의 모든 항생제가 듣지 않는 새로운 슈퍼버그(Superbugs)의 대유행이 우려되고 있어, 이를 해결하기 위한 새로운 항생제 개발이 지속적으로 요구됨

□ 경제・산업적 측면

○ 세계보건기구(WHO)가 세계 공공보건 3대 위협 중 하나로 선언한 ‘항생제 내성’ 문제 관련하여 미국 국립질병통제예방센터(CDC)의 보고에 따르면 2007년 한 해 동안 약 10만 명이 ’MRSA’에 감염되었으며, 이 중 약 2만 여명이 사망

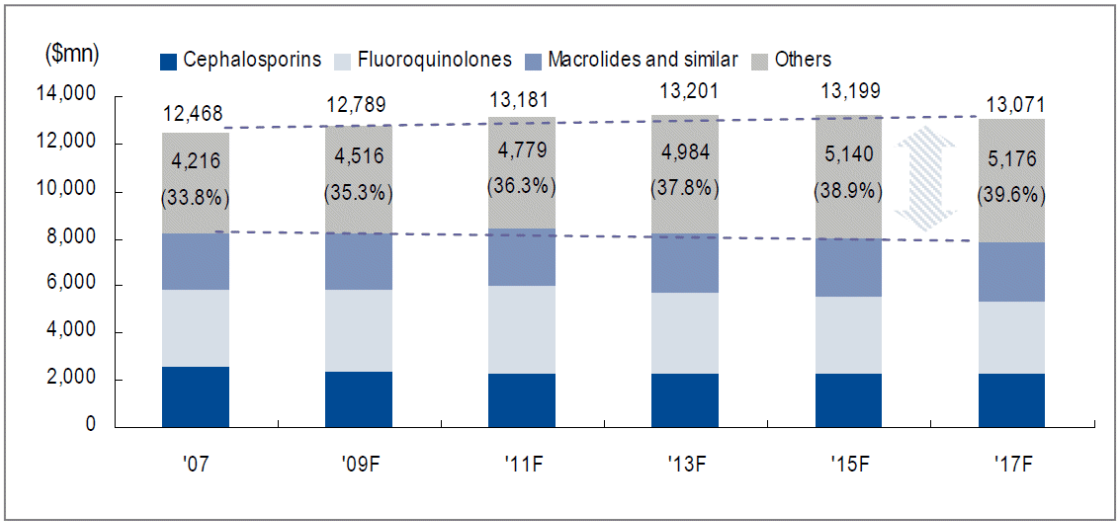
○ 1세대 항생제인 페니실린계 항생제 개발이후에 글로벌 제약회사들은 새로운 항생제 개발 연구를 더 이상 하지 않았음. 그 이유는 항생제 연구기간이 10년 정도로 길어 연구개발 비용이 높은데 비해 판매지속기간이 줄어든데 따른 것임. 실제로 지난 2003년부터 2007년까지 항생제 시장규모는 연평균 -3%의 역성장을 기록

○ 항생제에 내성을 가진 이른바 슈퍼박테리아가 등장하면서 슈퍼박테리아에도 효능을 보이는 슈퍼항생제 시장이 새롭게 주목받고 있음. 기존 항생제 시장은 정체국면이지만 슈퍼박테리아 시장은 꾸준히 성장할 것으로 전망되고 있으며, 향후 차세대 항생제 시장은 연평균 2%(CAGR 2009~2017)의 꾸준한 성장을 할 것으로 전망됨

○ BCC Research 자료(Antibiotic Resistance and Antibiotic Technologies: Global Markets, 2009)에 따르면, 항생제 세계 시장은 2009년 415억 달러이며, 연 9.6% 성장을 지속할 것으로 예측

○ 전 세계 슈퍼박테리아 항생제 시장은 반코마이신(vancomycin), 뎁토마이신(Daptomycin) 및 자이복스(Zyvox)가 주도. IMS Health 보고서에 따르면 화이자 '자이복스(Zyvox)'의 2009년 매출은 약 1조3000억 원에 달함

전 세계 항생제 시장 연평균 2%(CAGR 2009~2017)로 꾸준히 성장할 전망



주: 7개 국가 (미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국) 항생제 시장 규모 기준
자료: Datamonitor

□ 과학적 측면

○ 최근 유전공학기술과 분자생물학적 연구방법이 발달하면서 생리활성물질 생산균주에 대한 생합성 효소와 그 유전자들의 발현 조작에 대한 연구가 고전적인 생리활성물질의 스크리닝 방법과 더불어 새로운 생리활성물질 탐색에 대한 중요한 연구분야가 되고 있음

○ 최근 논문 (2011, The Journal of Antibiotics Vol64, page 401-412)에 의하면 방선균과 더불어 시아노박테리아가 생산하는 천연합성물질의 약 10% 정도가 항생물질의 활성을 가진다고 알려져 새로운 신약 발굴의 중요한 타겟이 되고 있음 (아래 그림 참조)

REVIEW ARTICLE

The Journal of Antibiotics (2011) 64, 401–412
© 2011 Japan Antibiotics Research Association All rights reserved 0021-8820/11 $32.00
www.nature.com/ja

Cyanobacteria: an emerging source for drug discovery

Rahul Kunwar Singh[1], Shree Prakash Tiwari[2], Ashwani K Rai[3] and Tribhuban M Mohapatra[1]

The c group of Gram-negative gliding bacteria, has a
the absence of sexual reproduction. This wide biodiv
These cyanobacterial secondary metabolites are biosy
synthetase or polyketide synthetase systems, and sho
antiviral and protease inhibition activities. This high
may thus constitute a prolific source of new entities
The Journal of Antibiotics (2011) **64**, 401–412; doi:

Keywords: anticancer; antibacterial; antiviral; cyanoba

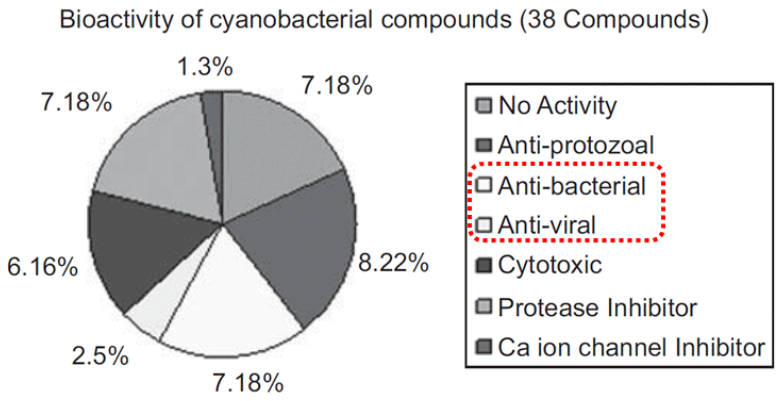


Figure 1 Bioactivity of cyanobacterial compounds. A full color version of this figure is available at the *Journal of Antibiotics* online

□ 사회 · 문화적 측면

○ 병원균에 항생제 저항성을 부여하는 핵심 유전자를 밝혀내는 등 슈퍼박테리아 퇴치를 위한 연구가 활발하게 진행되고 있음. 그럼에도 항생제의 남용과 오용으로 인한 문제가 갈수록 심각해지고 있으며, 이 슈퍼박테리아를 퇴치한다고 해도 또 다른 슈퍼박테리아들이 나타날 수 있음

○ 항생제 개발의 필요성에도 불구하고, 그동안 새로운 항생제 개발은 더디게 이루어져 왔음. 지난 50년간 새로 출시된 항생제는 oxazolidinone계열에 속하는 linezolid(Zyvox, Pfizer)와 사이클릭 지질단백질계의 daptomycin(Cubicin, Cubist) 2개에 불과하였으며, 이런 와중에 기존의 모든 항생제에 내성을 지닌 강력한 수퍼버그가 출현

○ 극지생물 연구가 단순한 호기심 충족의 기초연구에 그치지 않고 실용화 연구 및 신약개발로 이어질 수 있다는 것을 보여주는 사회적 홍보효과 기대

○ 연구소 기능 및 비전, 중기전략계획 등과의 연계성

- 현 정부 140대 국정과제 중 추진 전략 1번인 “창조경제 생태계 조성” 항목의 “국정과제 과학기술을 통한 창조 산업 육성”에 부합
- 2011년도-2025년 극지 연구소 중장기 비전과 발전전략의 중점 연구영역인 실용화 분야의 극지생물자원 활용 연구에 부합

□ 지금까지의 연구개발 실적

○ 극지 에서 분리한 다양한 방선균 (2차 대사산물에 있어서 화학구조의 다양성과 수의 풍부함으로 인하여 산업적으로 가장 중요한 미생물로서 인식되고 있음), 곰팡이류 또는 시아노박테리아의 균주 및 유전체 정보 확보로 신규활성 물질 라이브러리 구축 및 탐색연구 시작가능

○ 극지연구소 에서는 미생물 기탁은행, Polar and Alpine Microbial Collection (PAMC), 을 운영하여 다양한 유용 극지 미생물자원을 기 확보

○ 최근 본 연구실에서는 다양한 항생물질과 항암물질을 생산한다고 알려진 방선균 (*Streptomyces peucetius*)에서 항생물질의 합성에 관여하는 효소들 중의 하나인 CYP105P2 효소의 삼차구조를 해석에 성공하여 후속 기능연구 및 논문 발표를 준비 중

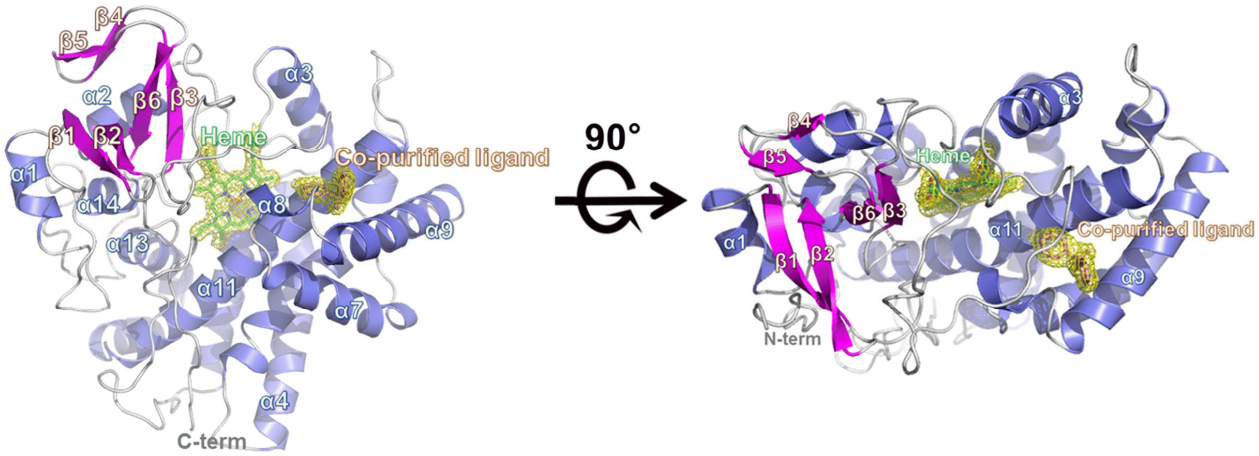


그림. CYP105P2 효소의 고해상도 삼차구조 모습

□ 외국의 사례

○ (미국) 최근 박테리아 배양액 추출물로 부터 개발한 항생제 2종 (Daptomycin, Dalbavancin) FDA 승인

○ (미국, 캐나다, 프랑스, 일본) 다양한 신규 항생제 후보 물질을 탐색, 개발하여 (Telavancin, Oritavancin, Ramoplanin, Efiprestin, Lyostaphin, WAP 829A2) 임상 실험 진행중

○ (미국) 최근 대장균 발현 시스템에 항생물질 구조를 조금식 변환시키는 유전자군을 삽입하여 고활성의 다양한 erythromycin 항생제 유도체 제작 성공 (2015, Science Advances Vol1, e1500077)

□ 현 기술상태의 취약성

○ 한 종의 방선균이 적게는 4개에서 많게는 100여개의 생리활성물질을 생산하지만 많은 유전자들이 특정조건에서만 발현되어 최종산물을 생산하기 때문에 천연물을 연구하는 연구자들이 간과해버린 생리활성물질이 다수 존재함

○ 1세대 항생제인 페니실린계 항생제에 대해 내성을 보이는 박테리아가 나타나면서 글로벌 제약회사들은 항생제 연구를 축소하였고 그 이유는 10년 연구라는 R&D투자대비 판매 지속 시간이 줄어들기 때문. 그러나 R&D투자가 지연되면서 나타난 부작용으로 기존 항생제에 대해 내성을 보이는 다양한 종류의 슈퍼박테리아들이 반복적으로 나타나기 시작했으며 이로 인한 사망자가 빠르게 증가

○ 스크리닝 과정을 통하여 선별된 높은 활성을 가지는 개량 균주는 형질전환이 일어나지 않도록 보존되어야 하며, 대량생산 단계에서도 형질전환이 일어나지 않도록 안정성이 있는 균주 개발 요구

○ 방선균은 자체적으로 자신이 생합성하는 항생물질에 대한 내성을 갖고 있음. 즉 항생물질을 불활성화 하는 효소를 지니고 있음. 그리고 대량배양시 이차대사산물 축적이 내성 한계 농도를 넘을 경우 자기독성(autotoxicity)이 나타나는 경우가 있음

○ 방선균 대량배양시 만들어지는 이차대사산물은 단일한 물질이 아닌 경우가 많아서 다양한 복합체 형태로 생합성되는 경우가 많음. 이러한 복합체의 생합성은 배양 조건을 변화시킴으로써 그 생합성이 조절되어 목적 산물만을 높은 비율로 얻을 수 있음

□ 앞으로의 전망

○ 미국의 경우에는 항생제 내성 슈퍼박테리아용 신규 항생제 개발연구에 인센티브를 부여하는 정책을 수행하고 있고, 메르스와 같은 국민 건강을 위협하는 새로운 바이러스의 출현으로 차세대 항생물질 탐색과 관련하여 연구경쟁이 가속화 될 것으로 예상.

제 2 장 국내외 기술개발 현황

제1절 항생제 개발관련 기술 개요

1. 항생제의 종류 및 작용기작

(1) 항생제의 종류

○ β-lactams계

화학구조상 β-lactam ring을 기본 구조로 하는 항생제로 peniciliin과 Cephalosporin이 β-lactam계의 가장 대표적인 항생제이며 그 외에 monobactam, carbapenem계 등이 여기에 포함

○ Aminoglycosides계

streptomycin, neomycin, gentamicin, amikacin 등이 대표적인 aminoglycosides계 항생제임. 그람음성균 외막의 porin을 통하여 세포 내로 이동한 다음 30S ribosome에 비가역적으로 결합하여 단백질 합성을 억제

○ Macrolides계

Macrolides는 "커다란 고리(large ring)"라는 뜻으로, 50S ribosome과 결합하여 단백질 합성을 억제하며 14각형, 15각형, 16각형의 고리 구조로 되어 있고 대표적인 macrolides계 항생제로는 erythromycin, azithromycin, clarithromycin 등이 있음

○ Tetracyclines계

광범위 항생제로 그람양성균, 그람음성균, 혐기성균, rickettsiae, mycoplasma, ameoba 등 여러 종류의 병원균에 우수한 항균효과를 보임. doxycycline, minocycline 등이 개발됨

○ Glycopeptides계

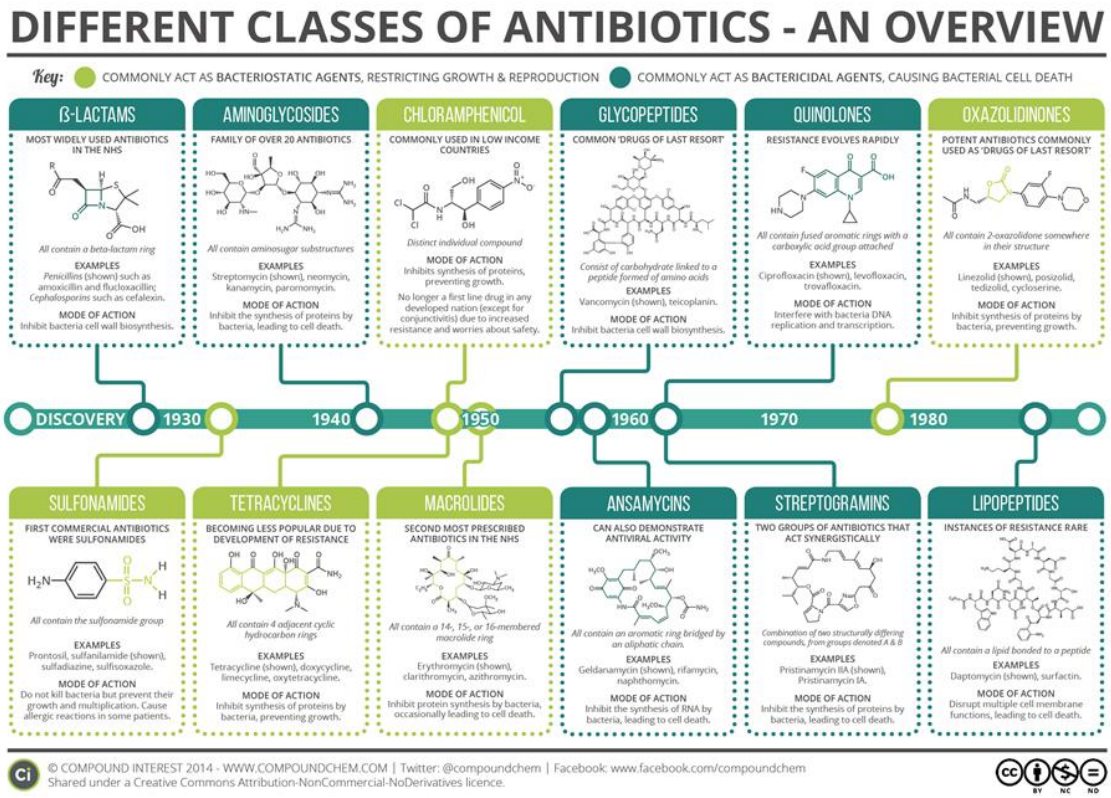
Glycopeptides계 항생제는 세포벽 생합성을 억제하여 작용하는 강력한 항생제로, 주로 그람양성균에만 작용하는 비교적 좁은 항균영역을 갖고 있으며 여기에는 vancomycin과 teicoplanin이 포함됨

○ Quinolones계

Quinolones계 항생제는 합성 화합물이며 DNA gyrase를 억제하여 DNA의 복제를 방해하는 광범위 항생제로 그람양성균과 특히 그람음성균에 대해 현저한 항균력을 보임. nalidixic acid, oxolinic acid, cinoxacin 등이 개발되었음

○ 기타

이외에도 chloramphenicol, sulfa제 및 trimethoprim, polymyxin, bacitracin, mupirocin, fusidic acid, streptogramin 등 다양한 항생제가 개발되어 사용되고 있음



<그림 1 > 항생제 세대 분류

(2) 항생제의 작용기작

○ 세포벽 합성 억제

- beta-lactam antibiotics (penicillin, cephalosporin, carbapenem, monobactam)

  세포벽 기본 구성물질인 peptidoglycan 형성의 마지막 단계에 관여하는 transpeptidase 효소와 비가역적 공유결합을 이루어 cross linking reaction을 억제

- Glycopeptides (vancomycin, teicoplanin)

  stem peptide의 terminal D-alanine-D-alanine component에 결합하여 subunits이 peptidoglycan backbone에 추가되는 것을 억제

○ 세포막 구조와 기능의 파괴

- polymyxin

  세포막에 있는 인지질에 작용하여 세포막의 투과성을 변화시켜 세포막 기능을 억제

  그람음성균의 단백질과 질소염기를 유출시킴

- amphotericin B, fluconazole, itraconazole

  진균막에 있는 스테롤과 복합체를 이루어 비정상적인 통로를 만들고 이온을 유출시킴

○ 단백질 합성 억제

- Aminoglycosides (gentamicin, kanamycin, tobramycin, streptomycin, neomycin, netilmicin, amikacin)

  박테리아 ribosome 30S subunits에 비가역적으로 결합하여 단백질 합성 시작을 차단

- Macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin)

  박테리아 ribosome의 50S 부분에 특이적으로 결합하여 단백질 chain elongation 억제

- Lincosamide (clindamycin, lincomycin)

  macrolides와 구조는 다르지만 50S ribosome에 결합하여 단백질 합성 억제

- Chloramphenicol

  박테리아 ribosome의 50S에 가역적으로 결합하여 peptide bond 형성을 억제

- Tetracyclines (tetracycline, doxycycline, minocycline)

  박테리아 30S ribosomal subunits와 가역적으로 결합하여 aminoacyl tRNA가 mRNA-ribosome complex와 결합하는 것을 억제

- Mupirocin (pseudomonic acid)

  isoleucine tRNA synthetase를 경쟁적으로 억제하여 isoleucine-charged tRNA의 세포내 저장을 고갈시켜 단백질 합성을 중지

○ 주요 대사경로 차단

- Sulfonamide

  기질인 p-aminobenzoic acid (PABA)와 유사한 구조로 정상적인 효소-기질 반응을 저지하여 folic acid 생성을 억제

- trimethoprim

  folic acid의 pteridine moiety와 유사한 구조로 dihydrofolate reductase의 competitive inhibitor로 작용하여 folic acid 생성을 억제

○ DNA와 RNA 구조와 기능의 억제

- quinolones(norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin)

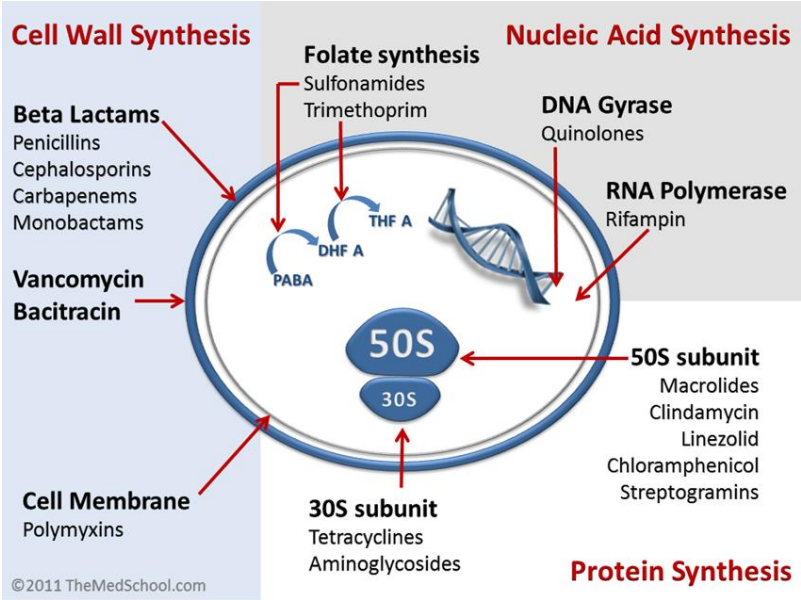
  DNA의 negative supercoiling에 관여하는 DNA gyrase의 subunits 중의 하나(A subunit)를 억제, DNA의 복제와 수선을 중단 시킴

- rifampin

  DNA-dependent RNA polymerase에 단단히 결합하여 DNA의 transcription을 억제

- nitrofurantoin

  DNA strand를 직, 간접적으로 파괴



<그림 2 > 항생제의 작용기전과 종류

2. 신규 항생제 발굴사례

(1) 국내

○ 국산 24호 신약 탄생, 동아에스티의 신약 슈퍼항생제 시벡스트로는 2014년 7월 미국 FDA(식품의약청)의 승인을 받았고, 2015년 국내 신약 허가 승인. 국산신약으로 미국에 진출한 것은 지난 2003년 LG생명과학의 팩티브 이후 두 번째

○ 국산 항생제 신약 개발, 2015년 국내 23호 신약 탄생 (자보란테정, 동화약품). 자보란테정은 '자보플록사신 D-아스파르트산염'을 주성분으로 하는 퀴놀론계 항생제로써 만성기관지염, 폐기종을 포함하는 만성폐쇄성폐질환 급성악화에 사용하는 제품.

(2) 국외

○ 전 세계 슈퍼박테리아 항생제 시장은 반코마이신(vancomycin), 뎁토마이신(Daptomycin) 및 자이복스(Zyvox)가 주도. IMS Health 보고서에 따르면 화이자 '자이복스(Zyvox)'의 2009년 매출은 약 1조3000억 원에 달함

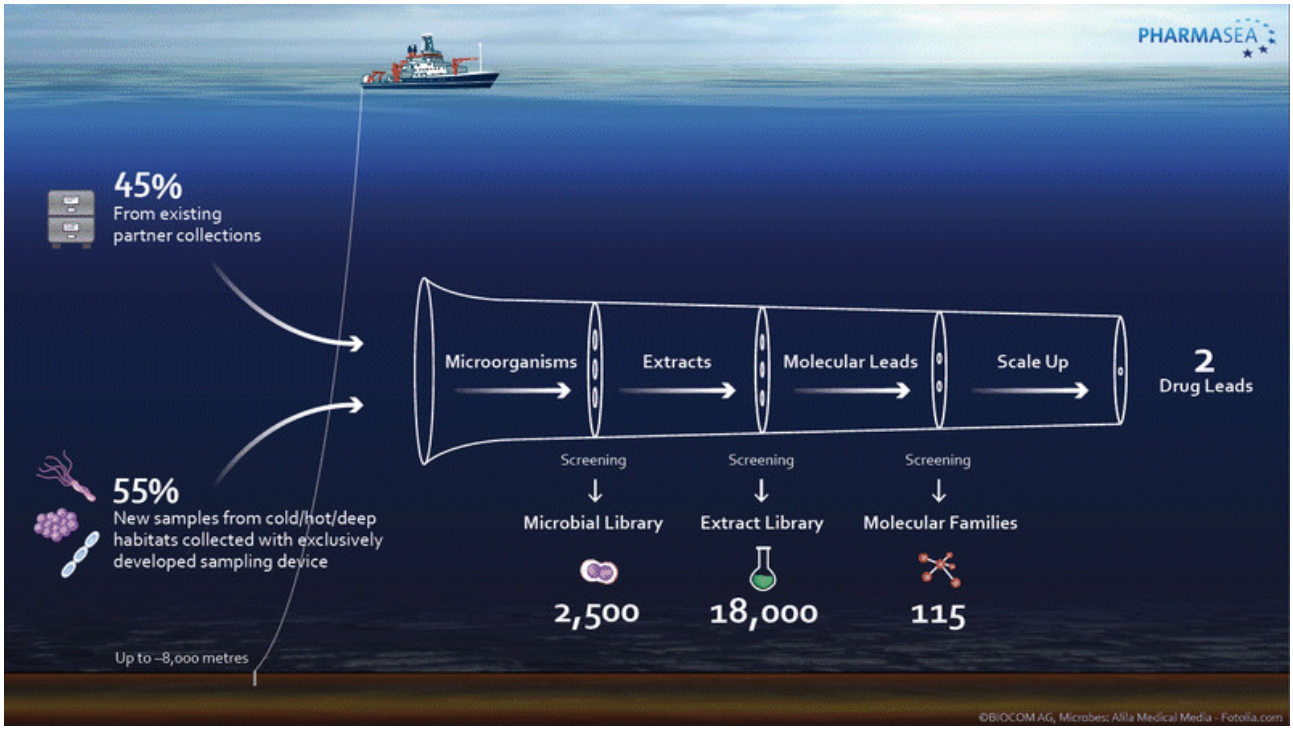
○ (미국) 최근 박테리아 배양액 추출물로 부터 개발한 항생제 2종 (Daptomycin, Dalbavancin) FDA 승인

○ (미국, 캐나다, 프랑스, 일본) 다양한 신규 항생제 후보 물질을 탐색, 개발하여 (Telavancin, Oritavancin, Ramoplanin, Efiprestin, Lyostaphin, WAP 829A2) 임상 실험 진행중

○ EU가 주관하는 "PharmaSea (2012.10.01~2016.09.30)"프로젝트는 남극과 북극을 포함한 해양에서 새로운 항생제 및 신약 후보 물질을 발굴하는 대형 프로젝트로 13개국에서 24개의 기업 및 연구기관이 참여하고 있으며, 4년간 950만유로 이상의 투자를 하고 있음

○ 연구가 진행 중인 과제로 현재까지 1000여개의 극지 및 해양 미생물을 스크리닝 하여 12,000 여종의 항생제 후보물질을 포함한 유용물질을 분리하였으며 40,000 여개의 활성 측정 실험을 수행하였음

○ 항생제 및 신약 발굴을 위한 유전체 분석과 대사경로 분석을 실시한 수편의 논문 발표. (Laura E. Lallier et al. 2014, Nat. Prod. Rep), (Botana et al. 2014, Marine Drugs), (Kennedy J, Flemer B, Jackson SA, Morrissey JP, O'Gara F, et al. 2015, PLoS ONE)



< "PharmaSea" 프로젝트의 전체 연구 모식도>

제2절 차세대 항생제 개발관련 특허분석

1. 기술 및 특허동향 분석

가, 분석 배경 및 목적

○ 본 특허 동향 분석에서는 『극지 미생물 이용 항생제 개발 기술』에 대한 특허 동향을 분석함으로써 주요국가의 특허출원동향 및 경쟁력 현황 등을 파악하고 각 분야별 핵심 특허 및 출원자 분석을 통한 분석대상기술의 R&D 전략 수립 및 IP 전략 수립에 대한 객관적인 타당성을 제공하고자 함

나, 분석 범위

(1) 분석 데이터 구축

□ 분석데이터 구축은 검색식 작성 및 특허검색, 서지정보 입수 및 초록추출, 노이즈 제거 및 전수검사, 데이터 정비의 순서로 진행하였음

검색식 작성 및 특허 검색

(1) 2015년 10월 6일까지 출원된 공개데이터(한국, 일본, 미국, 유럽)를 대상으로 하여, 미생물 이용 항생제 개발 기술 및 극지 미생물 이용 항생제 개발 기술 관련 키워드로 조합된 검색식을 사용, Title/Abstract/Claim 을 대상으로 검색함

서지정보 입수 및 초록 추출

(2) 원시데이터(Raw data)를 추출

전수검사

(3) 전수검사과정을 거쳐 기술의 정의에 부합하는 특허 선정

데이터 정비

(4) 연구주체별, 기술분류별, 출원인, 발명자, 인용정보 등의 서지정보를 정비

(2) 분석대상 특허

나.

□ 본 특허동향분석에서는 연구 성과의 파급효과 및 연구의 필요성 등을 고려하여 한국, 미국, 일본, 유럽에 공개 및 등록된 특허를 분석대상으로 선정함

분석대상 4개국(한국, 미국, 일본 및 유럽)의 공개 및 등록특허에서 이중으로 공개되어 중복되는 특허들은 중복제거를 통하여 제거하였음

<표 1> 특허검색 DB 및 검색범위

자료 구분	국 가	검색 DB	분석구간	검색범위
공개·등록특허 (공개·등록일 기준)	한국특허(KIPO)	WISDOMAIN	~ 2015.10.06	특허공개 및 등록 전체문헌
	미국특허(USPTO)	WISDOMAIN		
	일본특허(JPO)	WISDOMAIN		
	유럽특허(EPO)	WISDOMAIN		
	국제특허(WIPO)	WISDOMAIN		

일반적으로 공개 특허는 특허출원 후 18개월이 경과된 때에 출원 관련 정보를 대중에게 공개하도록 하고 있어, 2015년 10월까지 출원된 공개특허출원을 분석 대상으로 한 본 보고서에는 이와 같은 특허제도의 특성상 미공개 데이터가 존재하는 2015년 11월 이후의 특허출원은 분석대상에 포함하지 않음

(3) 분석 기준

■ 기술 분류

<표 2> 기술 분류 트리

대분류	세부분류
미생물 이용 항생제 개발 기술(A)	유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제 개발 기술(AA)
	배양조건 이용 방선균 유래 항생제 개발 기술(AB)
극지 미생물 이용 항생제 개발 기술(B)	유전자 변형 기술 이용 극지 미생물 유래 항생제 개발 기술(BA)
	배양조건 이용 극지 미생물 유래 항생제 개발 기술(BB)

■ 분석대상 검색식

<표 3> 핵심요소기술 키워드 A기술

구성 기술요소	핵심요소기술 키워드 (A 기술)		
	검색식	히팅건수	
미생물 (방선균) 유래 항생제 (A)	(방선균 or 방선균* or actinomyces or actinomycestes or actinomyce* or actinobacteria or actinomycetales or 악티노마이세스 or 악티노미세스) and (항생제 or 항생* or 항균제 or 항균* or antibiotic* or antimicrobial or antibio*)	한국	155
		일본	220
		미국	366
		유럽	122
		총합	863
유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제 (AA)	(방선균 or 방선균* or actinomyces or actinomycestes or actinomyce* or actinobacteria or actinomycetales or 악티노마이세스 or 악티노미세스) and (항생제 or 항생* or 항균제 or 항균* or antibiotic* or antimicrobial or antibio*) and (유전자 or 변이 or 유전자변이 or “유전자 변형” or “genetic” or “variance” or “mutation” or gene or 형질전환 or genome or transcriptome or "translational genomics" or transformat* or transgenic or modification or modif* or 재조합 or recombina*)	한국	35
		일본	65
		미국	139
		유럽	54
		총합	293
배양 조건 이용 방선균 유래 항생제 (AB)	(방선균 or 방선균* or actinomyces or actinomycestes or actinomyce* or actinobacteria or actinomycetales or 악티노마이세스 or 악티노미세스) and (항생제 or 항생* or 항균제 or 항균* or antibiotic* or antimicrobial or antibio*) and (배양 or 배지 or 배양물 or culture or cultivation or incubation or cultivat*)	한국	67
		일본	88
		미국	130
		유럽	68
		총합	353

<표 4> 핵심요소기술 키워드 B기술

구성 기술요소	핵심요소기술 키워드(B 기술)		
	검색식	히팅건수	
극지 미생물 유래 항생제 (B)	(미생물 or microorganism* or microbe or "micro-organism" or "micropic organism" or 효모 or fungi or yeast or 방선균 or actinomyces or actinomycetales or 악티노마이세스 or 악티노미세스 or 조류 or 미세조류 or microalgae or algae) and ("Antarctic Microorganisms" or "Antarctic Microorganism" or Janthinobacterium or "Polaribacter irgensii" or antarctica or Antarctic or 안타티카 or 극지 or "극지" or polar or “polar” or 남극 or 북극 or “cold adapted” or “cold-adapted”) and (항생제 or 항생* or 항균제 or 항균* or antibiotic* or antimicrobial or antibio*)	한국	2
		일본	3
		미국	189
		유럽	37
		총합	232
유전자 변형 기술 이용 항생제 개발 (BA)	("Antarctic Microorganisms" or "Antarctic Microorganism" or Janthinobacterium or "Polaribacter irgensii" or antarctica or Antarctic or 안타티카 or 극지 or "극지" or (polar and region) or 남극 or 북극 or “cold adapted” or “cold-adapted”) and (항생제 or 항생* or 항균제 or 항균* or antibiotic* or antimicrobial or antibio*) and (유전자 or 변이 or 유전자변이 or “유전자 변형” or “genetic” or “variance” or “mutation” or gene or 형질전환 or genome or transcriptome or "translational genomics" or transformat* or transgenic or modification or modif* or 재조합 or recombina*)	한국	1
		일본	3
		미국	42
		유럽	6
		총합	52
배양 조건 이용 항생제 개발 (BB)	("Antarctic Microorganisms" or "Antarctic Microorganism" or Janthinobacterium or "Polaribacter irgensii" or antarctica or Antarctic or 안타티카 or 극지 or "극지" or (polar and region) or 남극 or 북극 or “cold adapted” or “cold-adapted”) and (항생제 or 항생* or 항균제 or 항균* or antibiotic* or antimicrobial or antibio*) and (배양 or 배지 or 배양물 or culture or cultivation or incubation or cultivat*)	한국	1
		일본	2
		미국	15
		유럽	1
		총합	19

■ 분석 방법

□ 본 분석에서는 양적인 통계를 의미하는 정량분석과 각 특허가 갖는 기술적인 내용을 의미하는 정성분석으로 나누어 분석함

정량분석 방법

- 특허를 출원 연도별, 국가별, 기술별 및 출원인별로 분류하여 각 부문별 특허건수, 점유율 등으로 구분하여 분석을 수행함

(1) 이를 통해 세부 기술 분야별 기술개발 현황과 주요 기술혁신 리더의 기술개발 활동을 분석함

정성분석 방법

(2) 기술 분야별 핵심 특허 및 요지리스트 분석을 수행함

의미::: 분석 목적은 특허정보를 통해 제시하고자 하는 내용이 포함되어야하며, 그를 통하여 본 연구개발과제 수행의 타당성에 대한 객관적인 특허정보를 제공해야 함

의미::: 분석 범위는 특허정보의 조사범위, 조사기간, 출원국가, 대상문헌 및 정보조사 시 사용되는 특허정보 DB의 종류가 포함됨

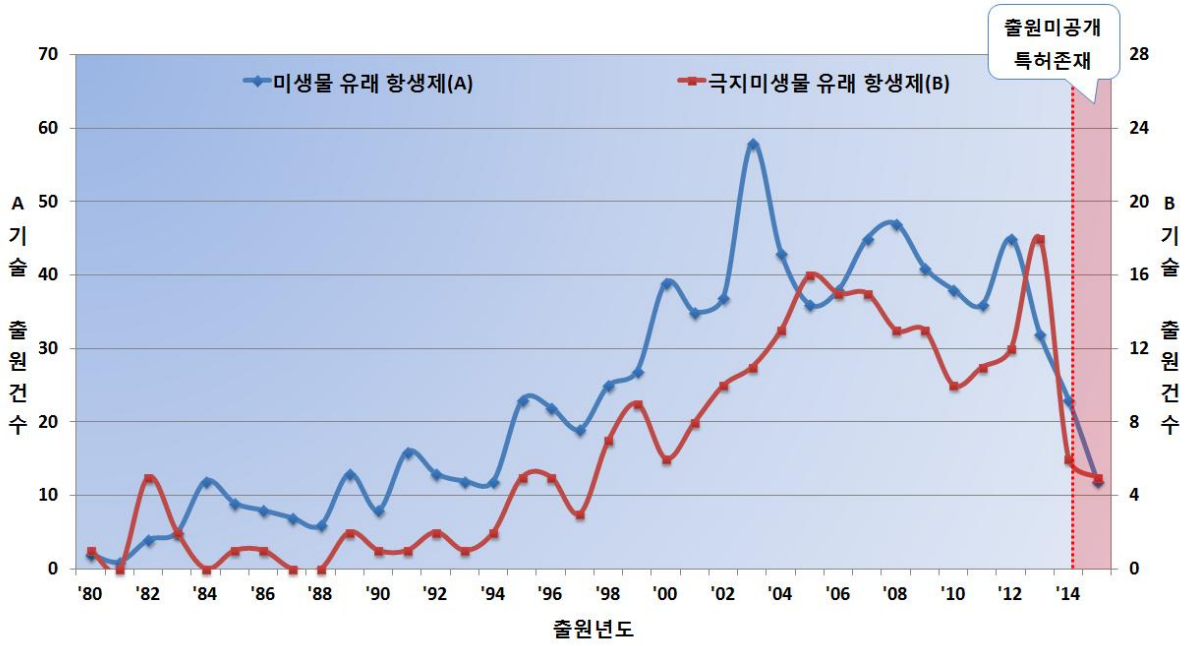
다, 특허동향 분석

□ 전체 연도별 특허출원

미생물(방선균) 유래 항생제(A) 관련 기술 분야의 전체적인 특허동향을 살펴보면, 그래프에는 나타나지 않았으나, 1973년도에 처음으로 출원되었고, 1980년대 초반부터 본격적인 출원활동이 시작되어 등락을 반복하며 2000년대 초반까지 증가하다가 2000년대 후반부터 출원이 점차 감소하는 추세임

반면 극지 미생물 유래 항생제(B) 관련 기술 분야의 경우, 1975년도에 처음으로 출원되기 시작하였으나, 1990년대 중반까지는 출원활동이 미미하게 나타났으며, 1990년대 후반부터 전체적으로 출원활동이 증가되는 추세를 보이고 있음

2014년 8월 이후에 출원된 특허 중 아직 공개되지 않은 건이 존재할 것으로 예상되므로, 2014년 이후 역시 지속적인 출원이 이루어지고 있을 것으로 판단됨



<그림 8 > 전체 연도별 특허출원 현황 추이

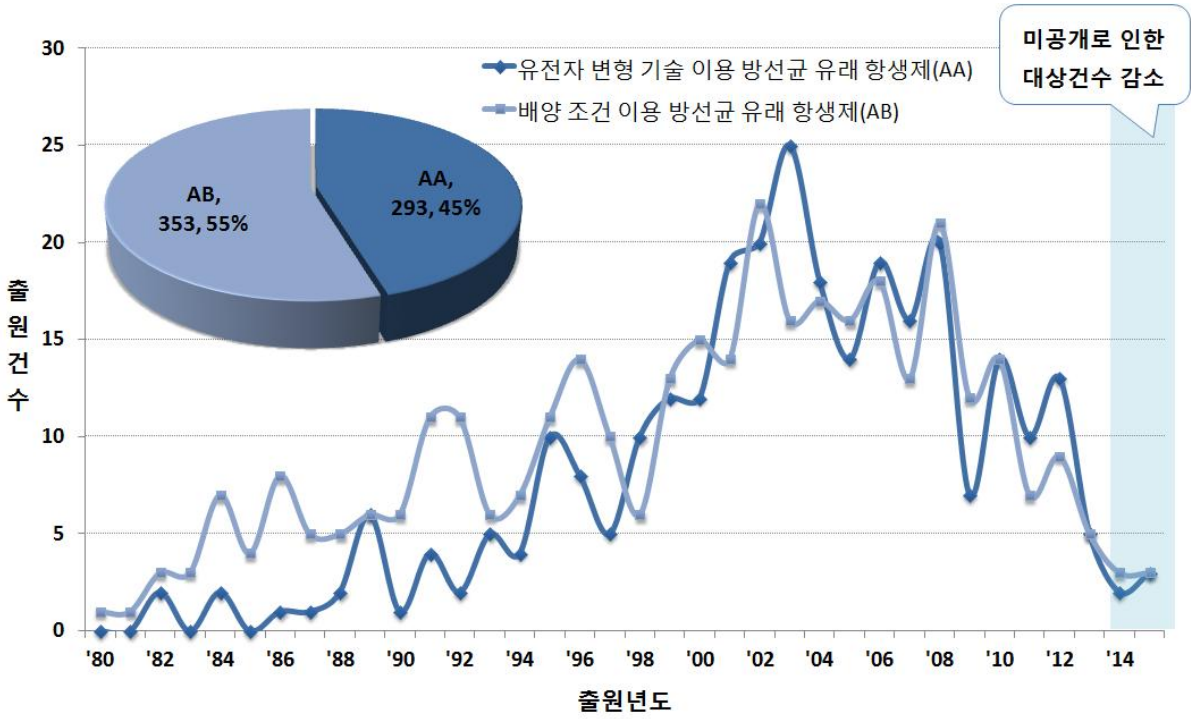
□ A기술 기술별 특허출원

미생물(방선균) 유래 항생제(A) 관련 기술 분야의 연도별 특허동향을 살펴보면, 하기에서 보이는 바와 같이, 1980년대 초반부터 본격적인 출원활동이 시작되어 등락을 반복하며 꾸준히 출원되고 있음

- 유전자 변형기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술 분야와 배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)

기술 분야 모두 1980년대부터 2000년대 초반까지 등락을 반복하며 전체적으로 증가하는 추세이다가 2008년도 이후 출원이 감소되는 유사한 출원 양상을 보임

- AA 및 AB 기술 분야의 점유율은 비슷하게 나타났으며, AB기술 분야(353건, 55%)가 AA 기술 분야(293건, 45%)보다 비교적 더 많은 출원 건수를 보이고 있음



<그림 9 > A기술 연도별 특허출원 현황 추이

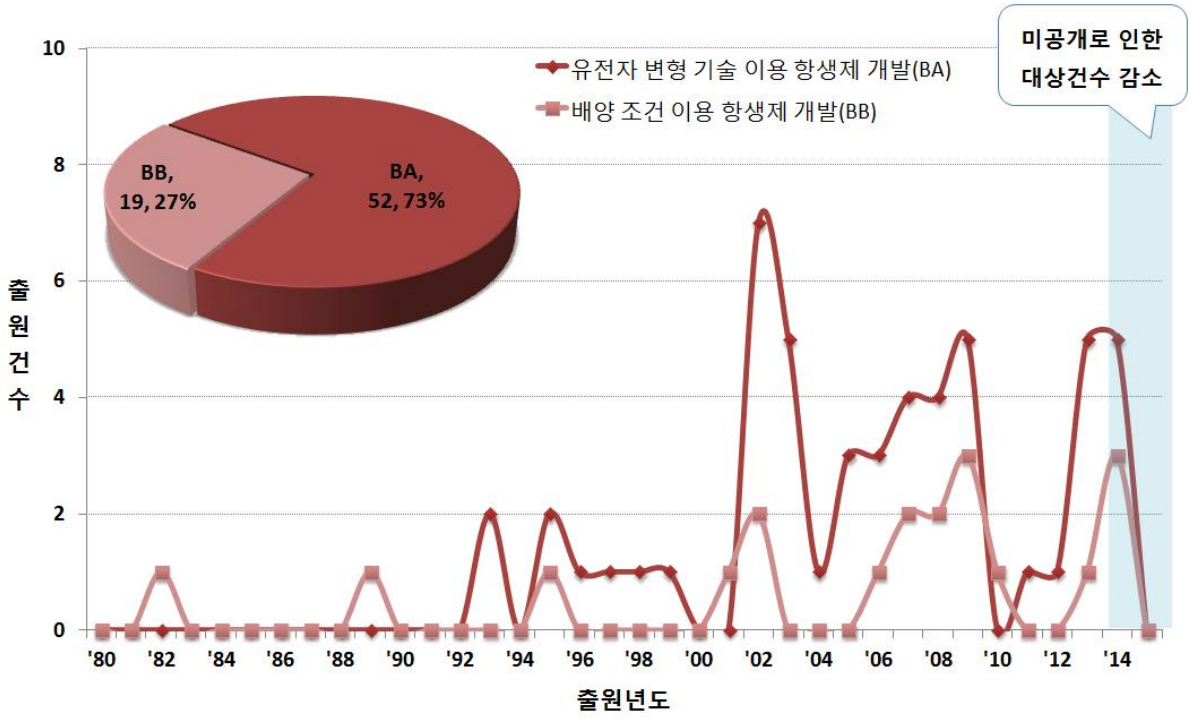
□ B기술 기술별 특허출원

극지 미생물 유래 항생제(B) 관련 기술 분야의 연도별 특허동향을 살펴보면, 하기에서 보이는 바와 같이, 1990년대 후반까지는 출원활동이 거의 이루어지지 않았고, 2000년대 초반 이후 출원건수가 다소 증가하였음

(3) 유전자 변형기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 분야의 경우 1993년도에 출원이 시작되었으며, 이후 등락을 반복하며 출원이 이루어지고 있고, 2002년도에 가장 많은 출원건수를 보임

(4) 배양조건 이용 항생제 개발(BB) 기술 분야의 경우 1982년도에 출원이 시작되어 BA기술보다 더 빠른 출원이 이루어졌으나, 1990년대 후반까지 출원활동이 거의 이루어지지 않았고, 2000년대 중반에 비교적 많은 출원이 이루어진 것으로 나타남

(5) BA기술 분야(52건, 73%)가 BB 기술 분야(19건, 27%)보다 더 높은 점유율을 차지함

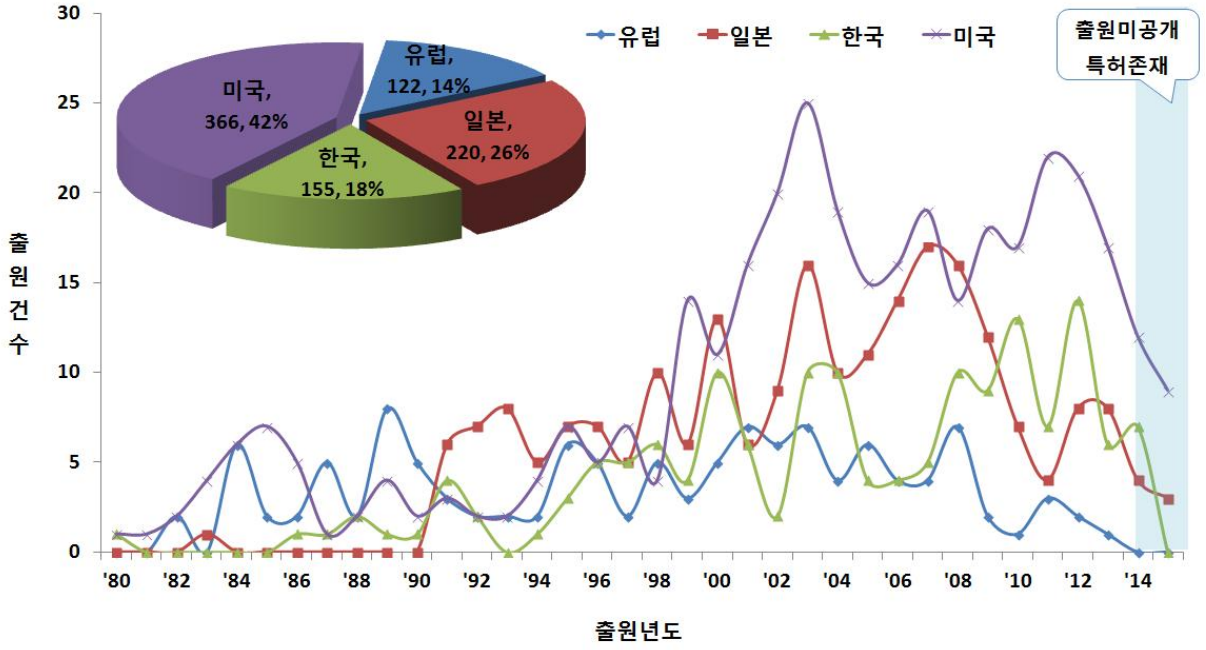


<그림 10 > B기술 연도별 특허출원 현황 추이

□ A기술 국가별 특허출원

국가별 점유율은 미국특허가 약 42%로 나타나 가장 많은 특허출원 건수를 보이고, 그 다음으로는 일본(26%), 한국(18%), 유럽(14%)의 순으로 출원 건수를 보임

(6) 본 기술분야에서는 미국이 기술의 흐름을 리드하는 것으로 볼 수 있음

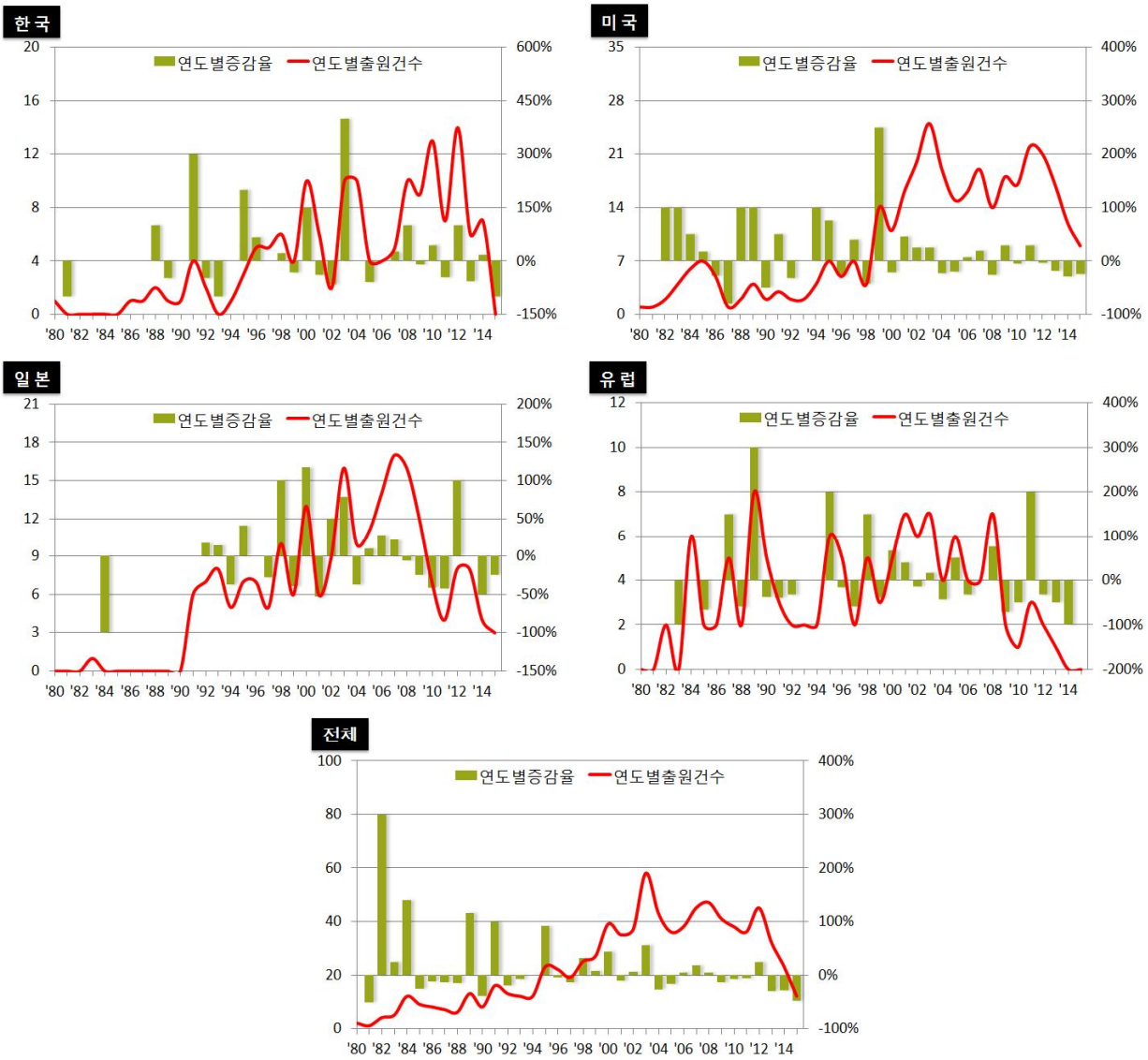


<그림 11> A기술 국가별 특허출원 현황 추이

□ A기술 주요시장국 연도별 특허동향

미생물(방선균) 유래 항생제(A) 관련 기술 분야의 국가별 연도별 특허동향을 살펴보면, 대부분의 출원 국가에서 2000년대 초반부터 후반까지 출원 활동이 집중되는 양상이 나타나는 것을 확인 할 수 있음

- 한국의 경우, 1990년대 초반부터 등락을 반복하며 지속적인 특허출원이 이루어졌으며, 2012년에 최대치를 보임
- 미국의 경우, 1990년대 초반까지 적은 수의 특허가 지속적으로 출원이 이루어지다가 1990년대 중반부터 특허출원이 점차 증가되는 경향을 보이고 있으며, 2000년대 초반부터 2010년대 초반까지 가장 활발한 출원활동을 보이다가 2010년대 중반에 이르러 감소하는 추세임
- 일본의 경우, 1990년대 초반에 특허출원이 급증하여 2000년대 중후반까지 집중적인 특허출원이 이루어지다가 2008년 이후 급격히 감소된 것으로 나타남
- 유럽의 경우, 1980년대 초반부터 1990년대 중반까지 타국가 대비 비교적 지속적인 출원이 이루어 졌고, 등락을 반복하며 출원 활동이 계속되다가 2008년 이후에는 미미한 특허출원을 보이고 있음

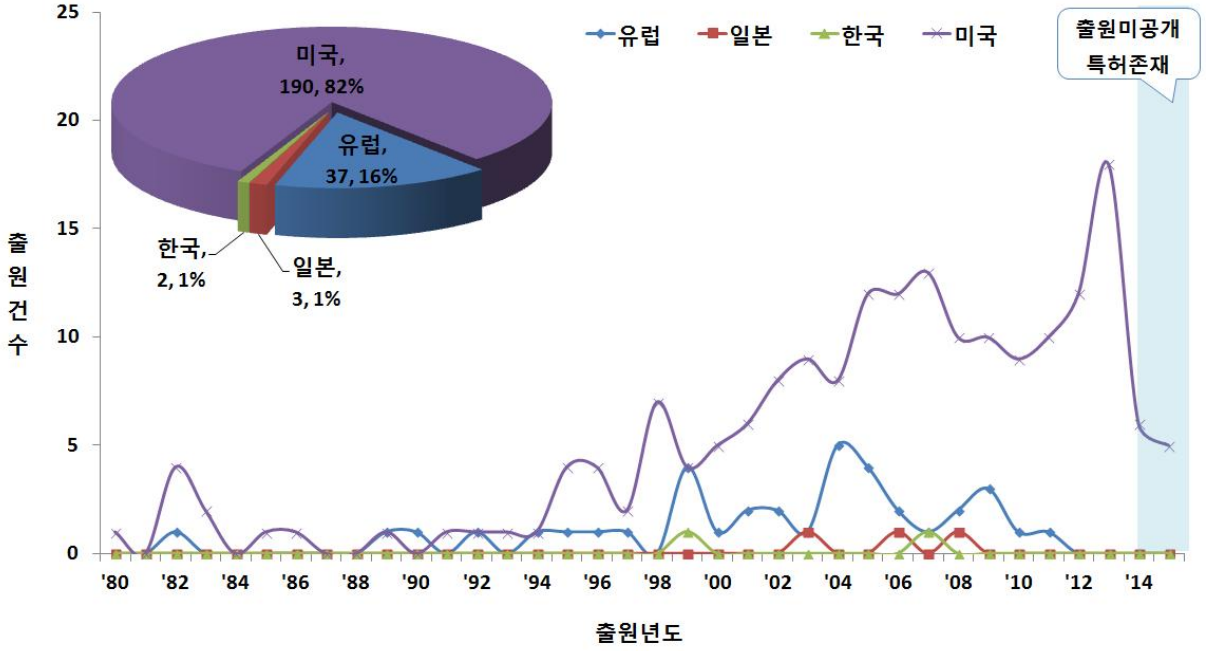


<그림 12> A기술 주요시장국 연도별 특허출원 현황 추이

□ B기술 국가별 특허출원

국가별 점유율은 미국특허가 약 82%로 나타나 가장 많은 특허출원 건수를 보이고, 타 국가 대비 매우 큰 점유율을 차지하고 있는 것으로 나타났으며, 그 다음으로는 유럽(16%), 일본(1%), 한국(1%)의 순으로 출원 건수를 보임

(7) 본 기술분야에서는 미국이 기술의 흐름을 리드하는 것으로 볼 수 있음

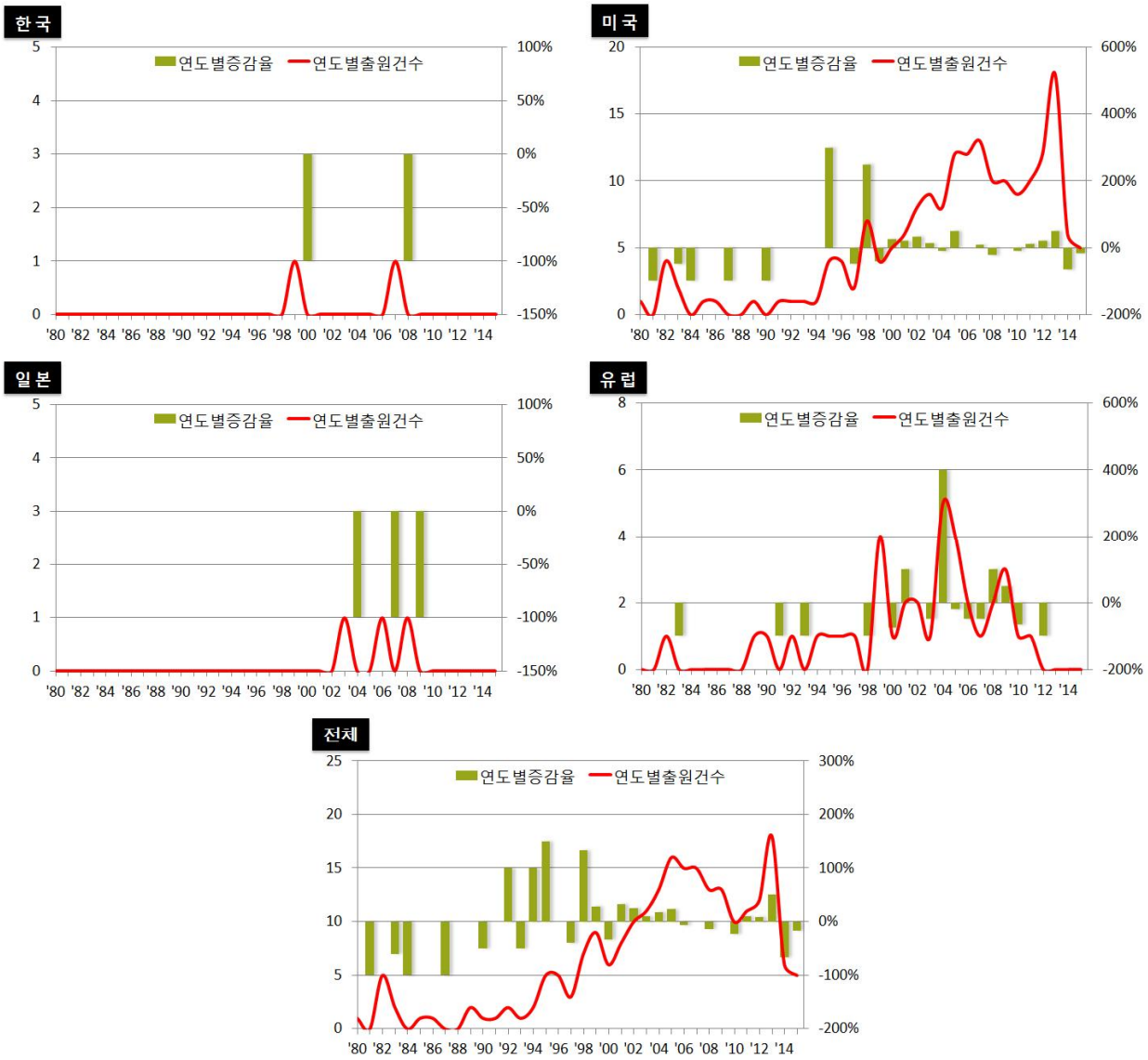


<그림 13> B기술 국가별 특허출원 현황 추이

□ B기술 주요시장국 연도별 특허동향

극지 미생물 유래 항생제(B) 관련 기술 분야의 국가별 연도별 특허동향을 살펴보면, 미국을 제외하고 전체적으로 미미한 특허출원을 보이고 있으며, 대부분의 출원 국가에서 2000년대 중반에 출원 활동이 집중되는 양상이 나타나는 것을 확인 할 수 있음

- 한국의 경우, 1999년과 2007년에만 각 1건씩의 특허출원이 이루어짐
- 미국의 경우, 1990년대 후반부터 특허출원 활동이 점차 증가하여 지속적인 출원활동을 보이고 있으며, 2013년에 최대치를 보임
- 일본의 경우, 2000년대 초반까지는 출원활동이 전혀 나타나지 않았고, 2000년대 중반부터 2000년대 후반까지 총 3건의 특허를 출원한 것으로 나타남
- 유럽의 경우, 적은 건수의 특허출원이 등락을 반복하며 지속되고 있고, 다른 출원년도에 비해 1990년대 후반부터 2000년대 후반까지 출원활동이 비교적 집중되어 이루어짐



<그림 14> B기술 주요시장국 연도별 특허출원 현황 추이

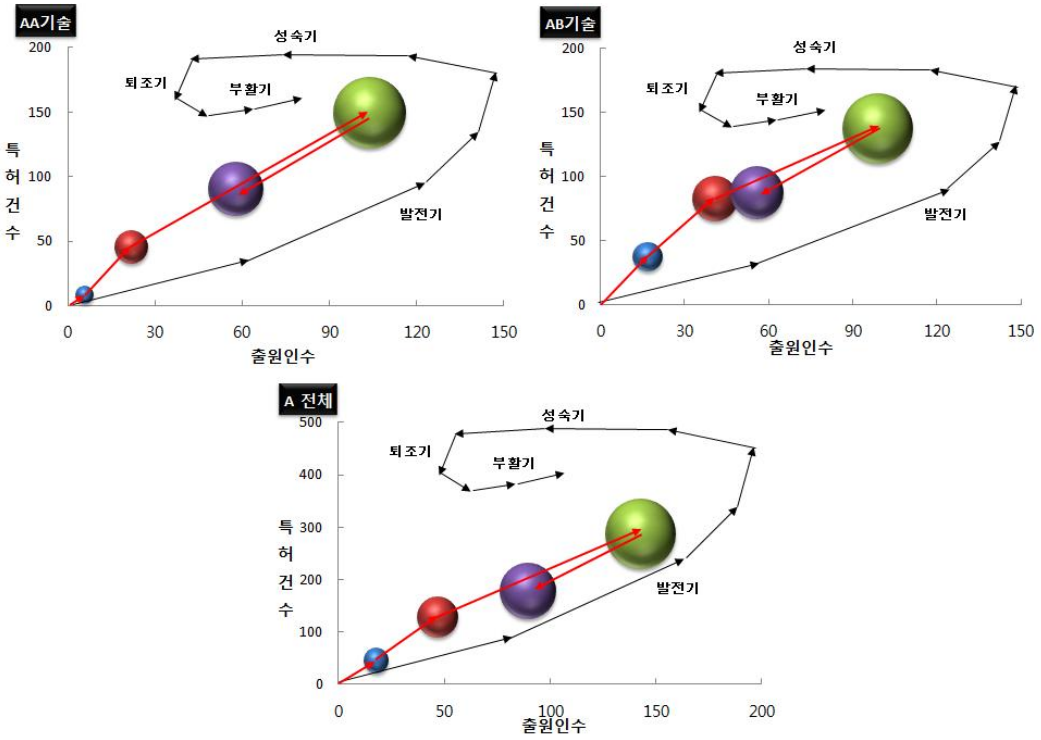
□ A기술 포트폴리오

특허건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델에서, 각 기술분야는 모두 동일한 단계를 보이고 있음

(8) 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 분야의 동향은 기술혁신의 주체인 출원인수와 기술혁신의 결과인 특허건수가 지속적으로 증가하다가 출원인수와 특허건수가 동시에 급격히 감소함에 따라, 포트폴리오 기본 모델에서 퇴조기에 해당하는 것으로 분석됨

(9) 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술 분야 역시 출원인수와 특허건수가 지속적으로 증가하다가 동시에 감소하는 퇴조기에 해당하는 것으로 분석됨

종합적으로 미생물(방선균) 유래 항생제(A) 분야의 기술주기 변화를 살펴보면, 특허건수 및 출원인수가 증가하다가 다시 감소하여 퇴조기에 해당함을 알 수 있음



<그림 15> 포트폴리오로 본 A기술 분야의 위치

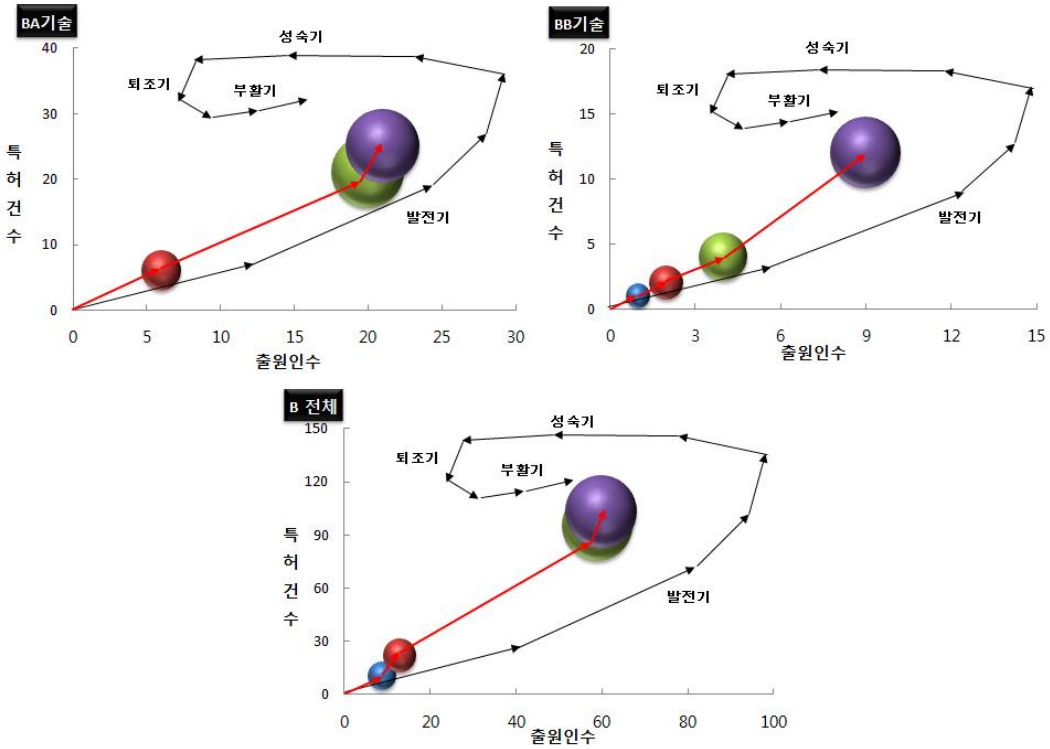
분석구간 : ‘80~‘88, ‘89~‘97, ‘98~‘06, ‘07~‘15(출원년도)

□ B기술 포트폴리오

특허건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델에서, 각 기술분야는 모두 동일한 단계를 보이고 있음

- 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(AA) 분야의 동향은 기술혁신의 주체인 출원인수와 기술혁신의 결과인 특허건수가 지속적으로 증가함에 따라, 포트폴리오 기본 모델에서 발전기에 해당하는 것으로 분석됨
- 배양 조건 이용 항생제 개발(AB) 기술 분야 역시 출원인수와 특허건수가 지속적으로 증가하는 발전기에 해당하는 것으로 분석됨

종합적으로 극지 미생물 유래 항생제(A) 분야의 기술주기 변화를 살펴보면, 특허건수 및 출원인수의 증가세가 지속적이여 발전기에 해당함을 알 수 있음



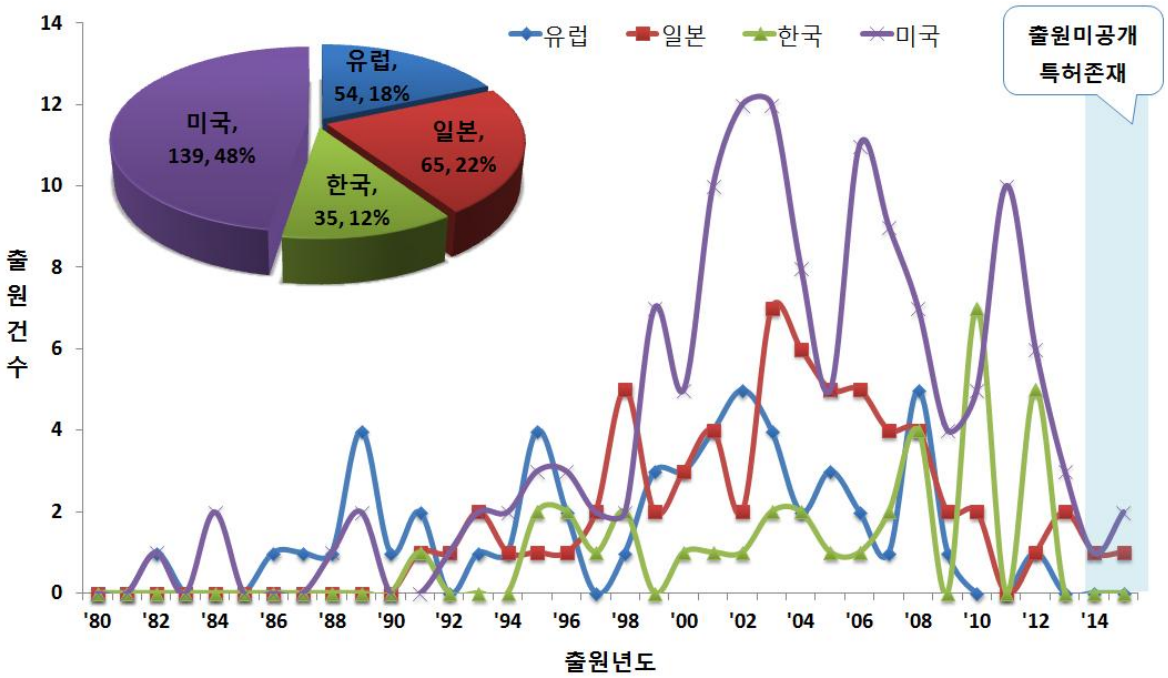
<그림 16> 포트폴리오로 본 B기술 분야의 위치

분석구간 : ‘80~‘88, ‘89~‘97, ‘98~‘06, ‘07~‘15(출원년도)

□ 유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술 연도별 특허출원

유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술 분야는 1977년에 미국에서 첫 출원이 이루어졌으나 본격적인 출원활동은 1980년대 후반부터 시작되었고, 전체적으로 1990년 중반에 특허출원 건수가 점차 증가하여 1990년 후반 이후부터는 등락을 반복하며 활발히 출원되다가 2012년도 이후 급격히 감소하는 추세를 보이고 있음

국가별 점유율은 미국특허가 약 48%로 나타나 가장 많은 특허출원 건수를 보이고, 그 다음으로는 일본(22%), 유럽(18%), 한국(12%)의 순으로 출원 건수를 보임. 따라서, 본 기술 분야에서는 미국이 기술의 흐름을 리드하는 것으로 볼 수 있음

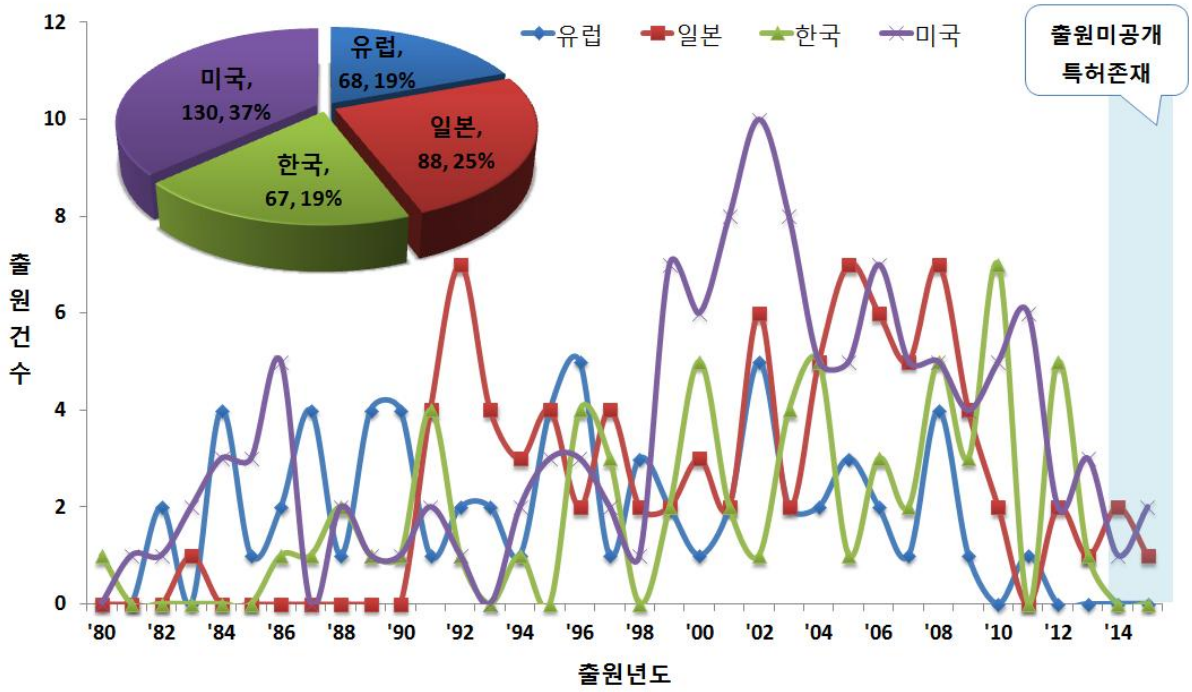


<그림 17> AA기술 분야 특허 점유율 및 특허건수 추이

□ 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술 연도별 특허출원

배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술 분야는 그래프에는 나타나 있지 않으나 1973년도에 미국에서 처음으로 출원되기 시작하였고, 일본은 가장 늦은 1983년도에 특허 출원이 시작되었으며, 큰 폭으로 잦은 등락을 보이며 출원이 이루어졌으며, 2000년 초반부터 2000년 후반까지 출원활동이 집중되어 나타남

국가별 점유율은 미국특허가 약 37%로 나타나 가장 많은 특허출원 건수를 보여 해당 기술에 대해 미국이 비교적 기술의 흐름을 리드하고 있는 것으로 판단되나, 일본(25%), 유럽(19%) 및 한국(19%) 대비 큰 차이가 없이 대체적으로 점유율이 비슷하게 나타남

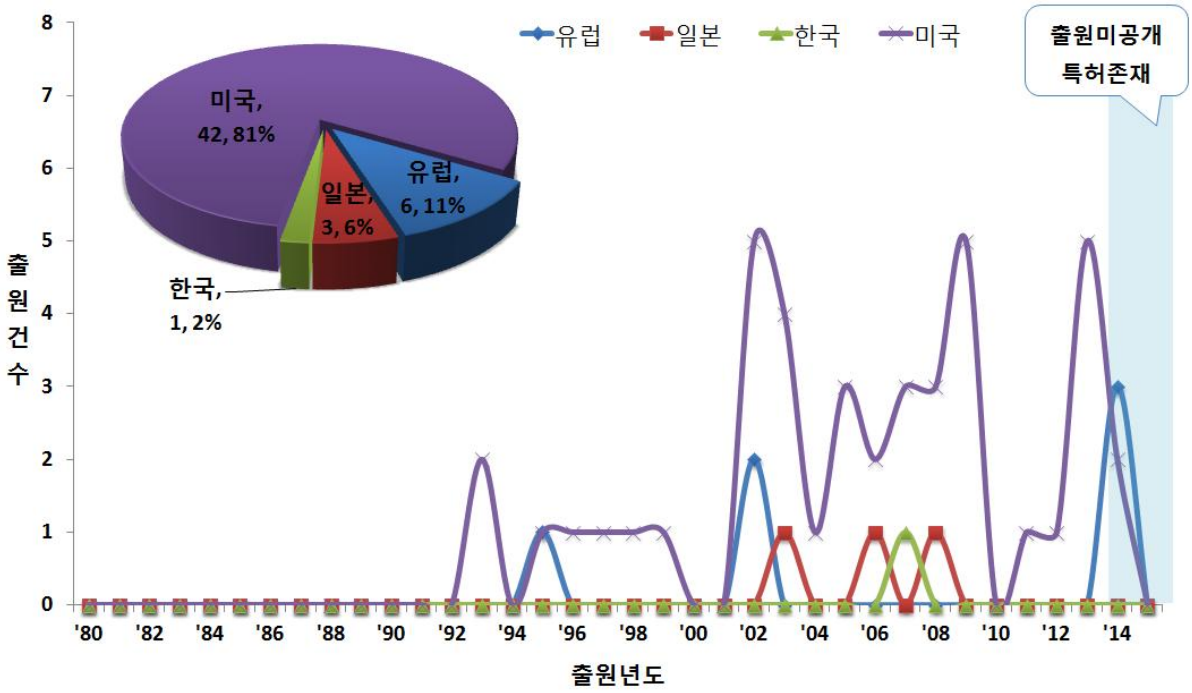


<그림 18> AB기술 분야 특허 점유율 및 특허건수 추이

□ 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 연도별 특허출원

유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 분야는 1993년도에 미국에서 처음으로 출원되기 시작하였고, 일본에서는 가장 늦은 2003년에 특허 출원이 시작되었으며, 현재까지 전체적으로 적은 수의 출원이 진행되고 있음

국가별 점유율은 미국특허가 약 81%로 나타나 대다수의 특허 점유율을 차지한 것으로 보여 해당 분야에서 미국이 기술 흐름을 리드하고 있는 것으로 나타났으며, 그 다음은 유럽(11%), 일본(6%), 한국(2%) 순으로 나타남

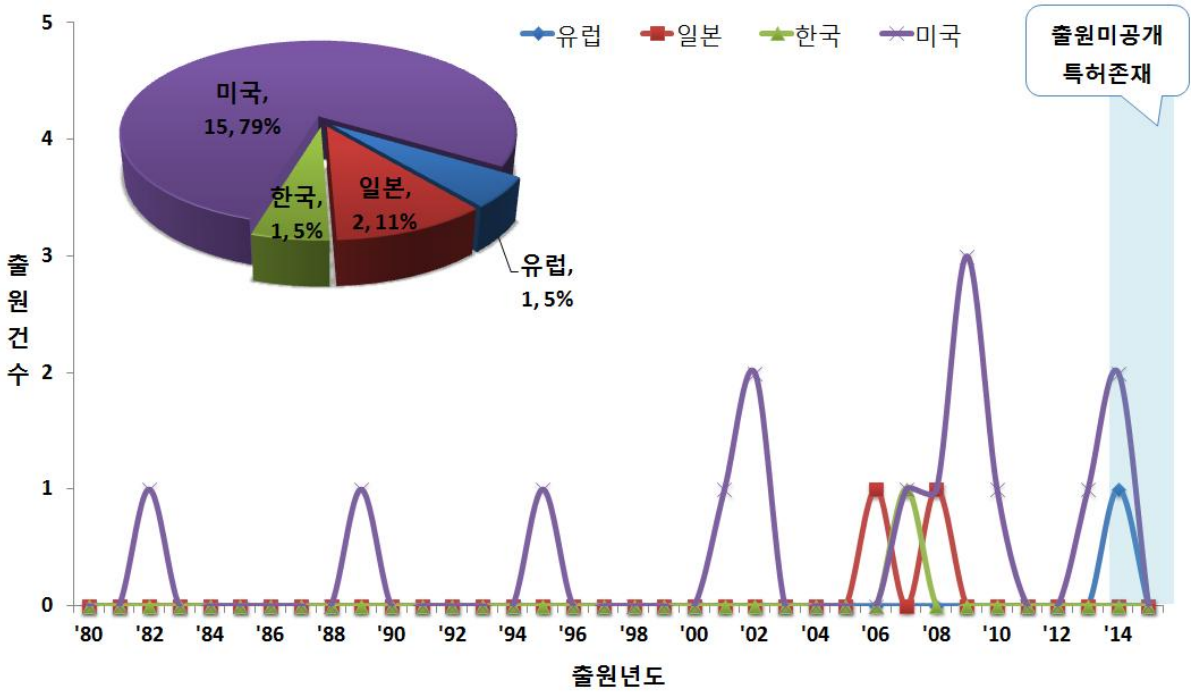


<그림 19> BA기술 분야 특허 점유율 및 특허건수 추이

□ 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술 연도별 특허출원

배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 분야는 1980년대 초반부터 2000년대 초반가지는 미국에서만 출원활동이 드물게 이루어졌고, 2000년대 중반부터 현재까지 매년 평균 1~2건 정도의 수준으로 출원이 진행되고 있음

국가별 점유율은 미국특허가 약 79%로 나타나 가장 많은 특허출원 건수 및 점유율을 보여 해당 분야에서 미국이 기술 흐름을 리드하고 있는 것으로 나타났으며, 그 다음으로는 일본(11%), 유럽(5%) 및 한국(5%) 순으로 나타남



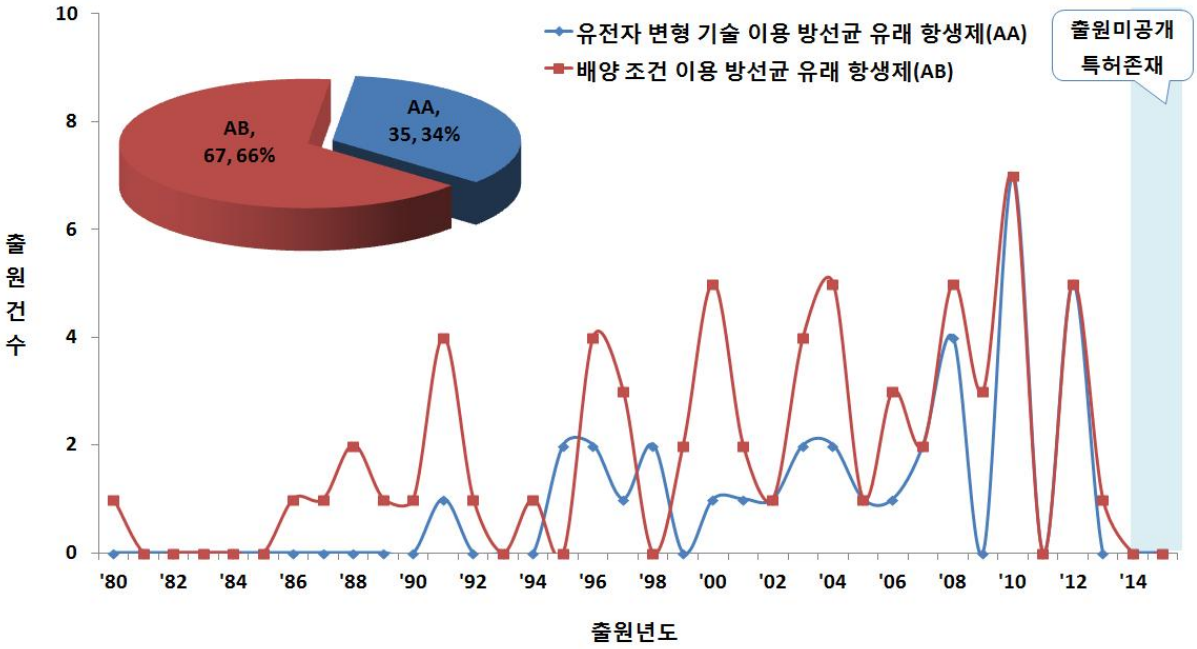
<그림 20> BB기술 분야 특허 점유율 및 특허건수 추이

□ 주요시장국의 연도별 특허동향

< 한국 >

한국의 A기술 분야의 기술분야별 출원동향은 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 출원이 66%로 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술(34%)보다 더 큰 점유율을 차지하고 있음

- 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술의 출원은 1991년에 시작되어 2012년까지 등락을 보이며 적은 수의 출원이 진행됨
- 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 출원은 1980년대부터 등락을 반복하며 지속적인 출원이 진행되고 있으며, 2010년에 최대치를 보임

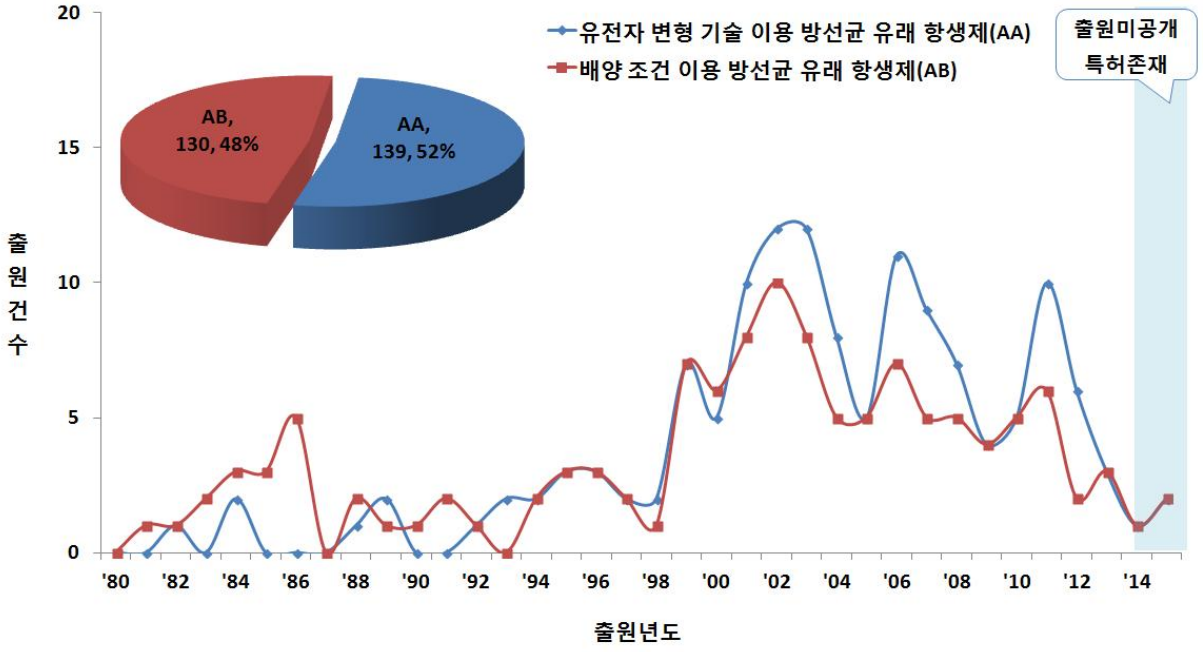


<그림 21> 한국의 A기술 분야 세부기술 분류별 동향

< 미국 >

미국의 A기술 분야의 기술분야별 출원동향은 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술의 출원이 52%로 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술 48%보다 비교적 더 큰 점유율을 차지하고 있음

- 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술의 출원은 1977년에 시작되었고, 1990년대 중반부터 2010년대 초반까지 활발하게 진행되다가 2011년을 기점으로 점차 감소하는 추세임
- 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 출원은 1973년에 시작되었으며, 2000년대에 집중적인 출원활동이 이루어진 것으로 나타났고, 2012년 이후 감소되는 추세를 보이고 있음

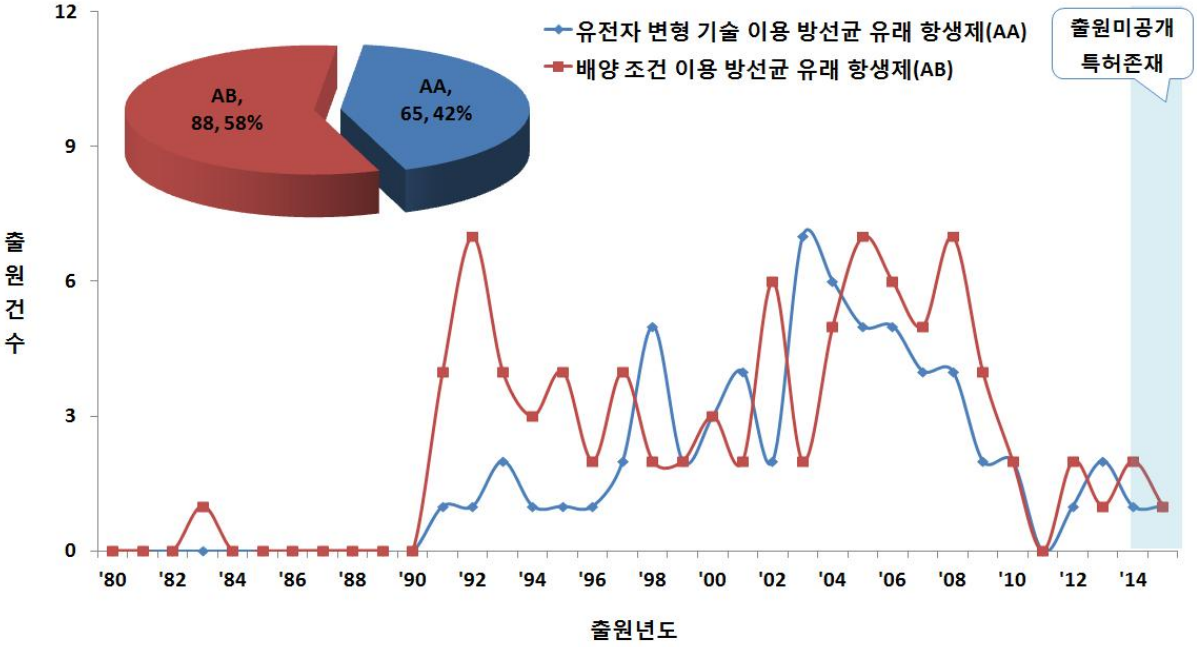


<그림 22> 미국의 A기술 분야 세부기술 분류별 동향
다.

< 일본 >

일본의 A기술 분야의 기술분야별 출원동향은 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 특허출원 점유율이 58%로 42%의 점유율을 차지한 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술보다 출원활동이 더 활발한 것으로 보임

- 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술의 출원은 1990년대 초반부터 다소 등락을 반복하며 전체적으로 증가하는 양상을 보였고, 2003년에 정점을 찍은 이후 출원활동이 점차 감소되어 2011년에는 출원이 전혀 이루어지지 않다가 2010년 중반에 출원이 평균 1~2건 정도 수준으로 다시 나타남
- 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 출원은 1990년대 초반에 급증하여 다소 등락을 보이며 지속적으로 활발한 출원이 이루어지다가 2000년대 후반부터 급격히 감소하는 추세를 보임

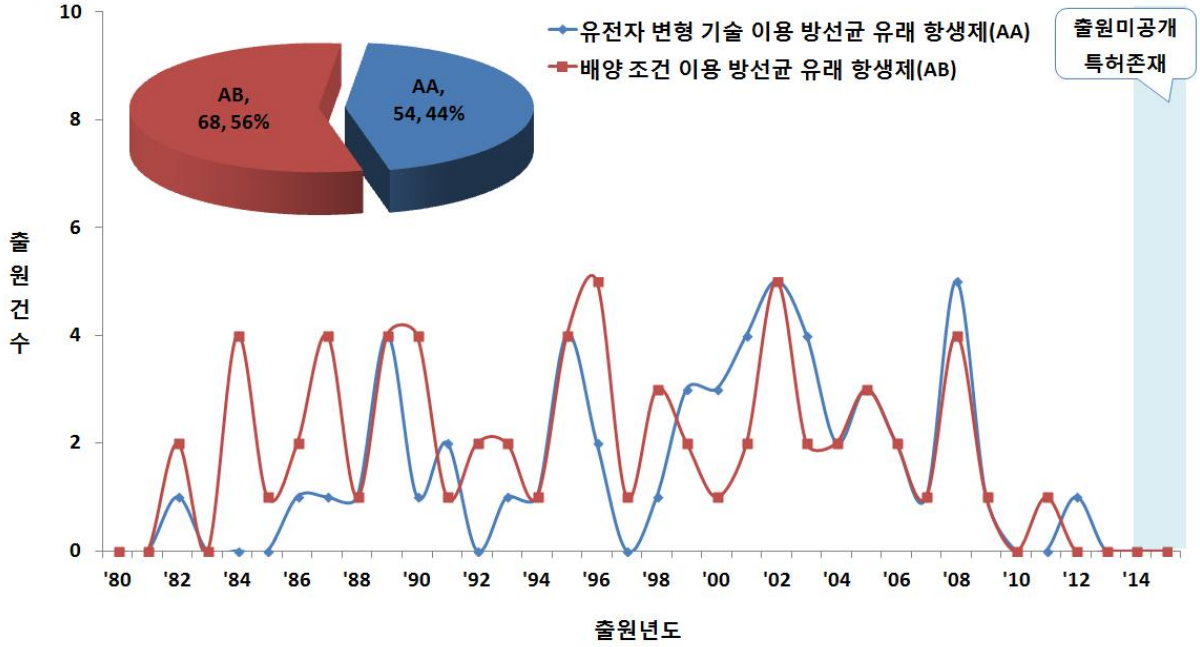


<그림 23> 일본의 A기술 분야 세부기술 분류별 동향

< 유럽 >

유럽의 A기술 분야의 기술분야별 출원동향은 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 특허출원 점유율이 58%로 비교적 활발하며, 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술은 44%의 점유율을 차지하고 있음

- 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술의 출원은 1980년대 후반부터 2000년대 후반까지 등락을 반복하며 출원이 진행되었고, 2009년 이후에는 출원활동이 거의 이루어지지 않음
- 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술의 출원은 1980년대 초반부터 2000년대 후반까지 지속적으로 출원이 이루어지다가 2009년 급감하여 이후에는 출원활동이 거의 나타나지 않았음



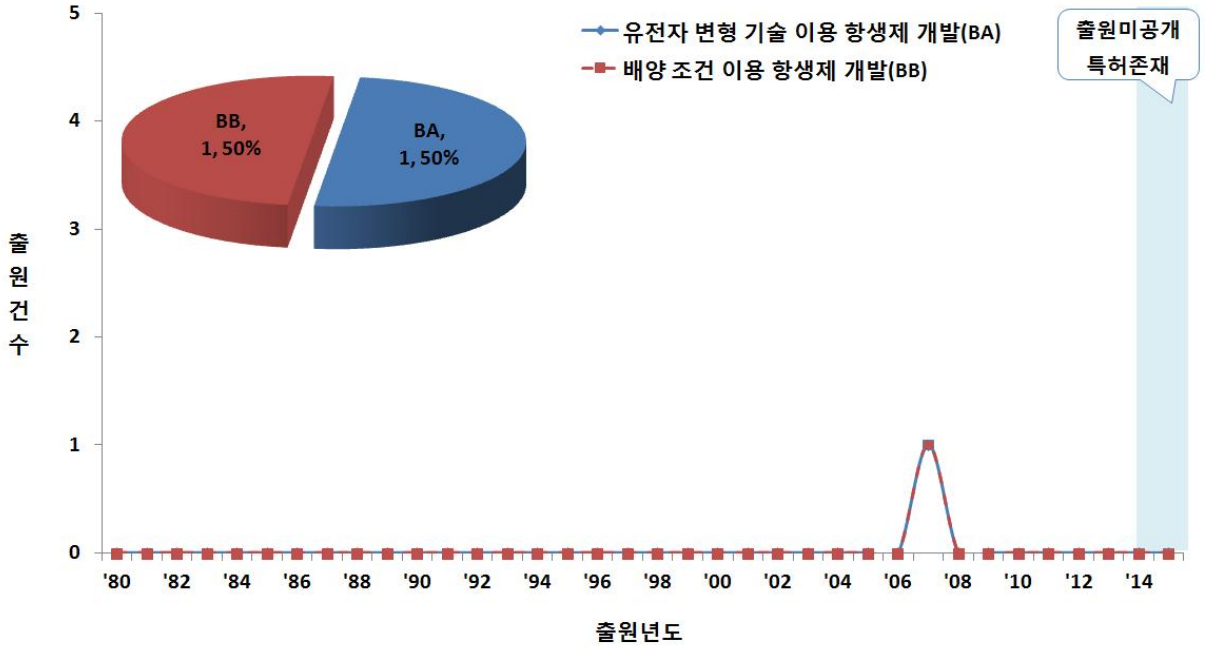
<그림 24> 유럽의 A기술 분야 세부기술 분류별 동향

□ 주요시장국의 연도별 특허동향

< 한국 >

한국의 B기술 분야의 기술분야별 출원동향은 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 및 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술의 출원이 각각 50%로 동일한 점유율을 차지하고 있음

유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 및 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술 모두 2007년도에만 각 1건씩 특허출원이 이루어짐

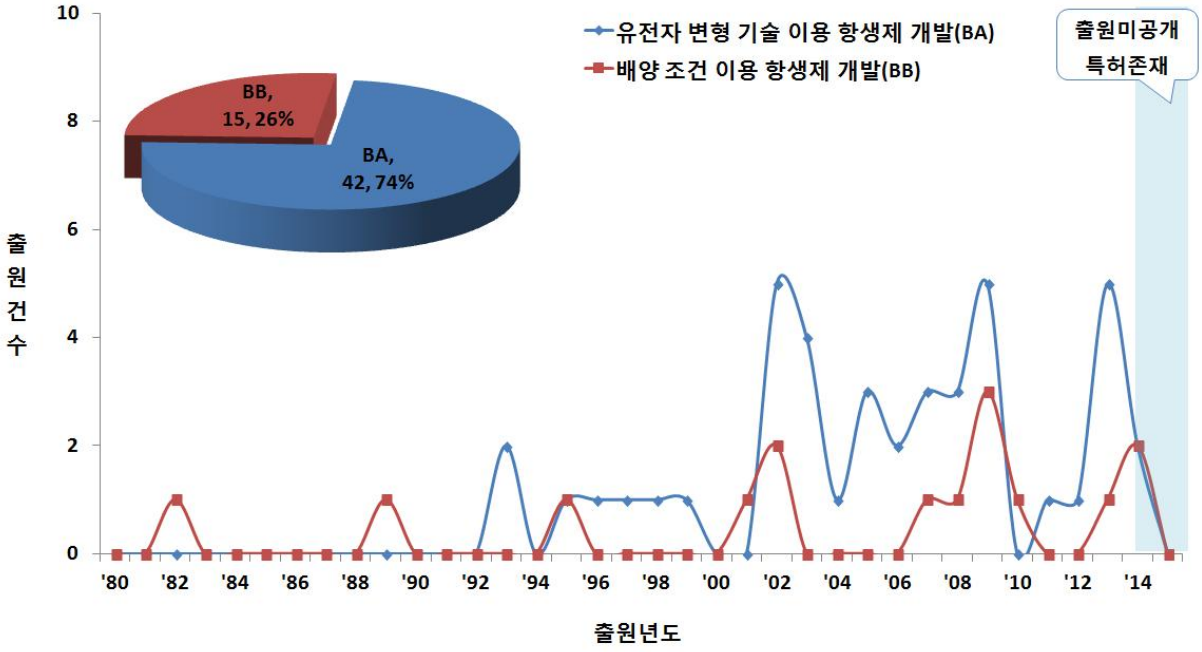


<그림 25> 한국의 B기술 분야 세부기술 분류별 동향

< 미국 >

미국의 B기술 분야의 기술분야별 출원동향은 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술의 출원이 74%로 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술 26%보다 큰 점유율을 차지하고 있어 출원활동이 더 활발한 것으로 나타남

- 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술의 출원은 1993년에 시작되었고, 다소 출원활동이 주춤한 연도도 있으나 2000년대 초반부터 현재까지 활발하게 진행되고 있음
- 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술의 출원은 AA기술보다 앞선 1982년에 시작되었으나, 2000년대 중반까지 드물게 출원이 이루어졌고, 2000년대 중반 이후에도 적은 건수의 출원을 보이고 있음

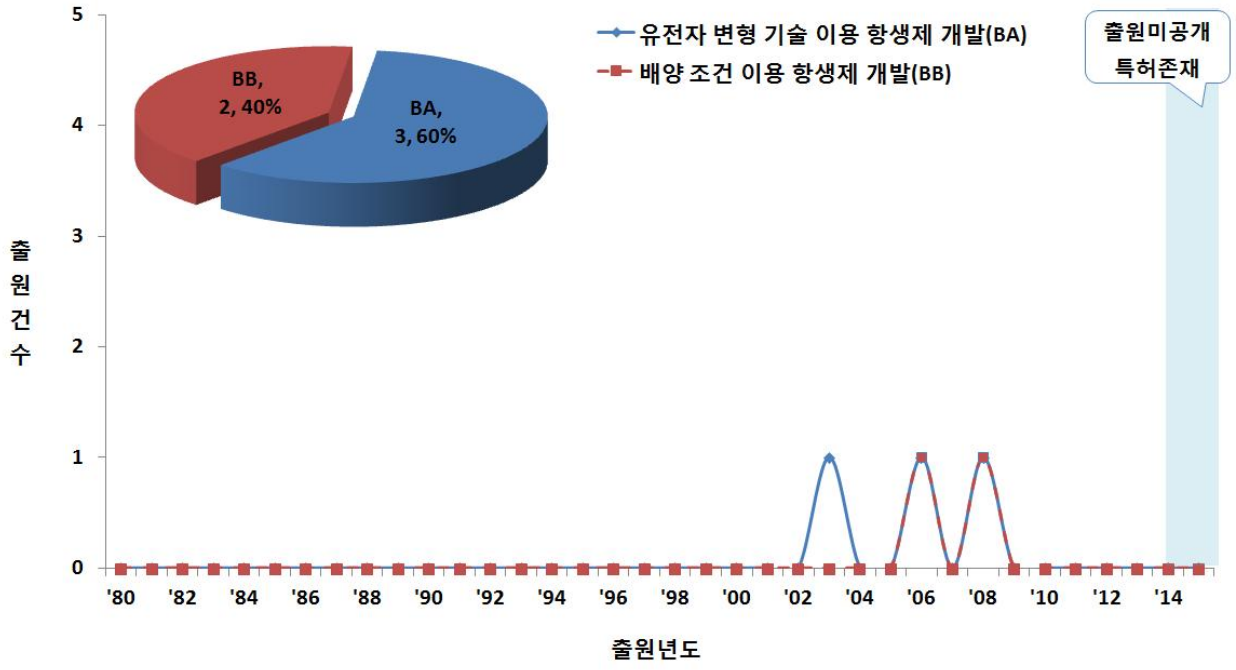


<그림 26> 미국의 B기술 분야 세부기술 분류별 동향

< 일본 >

일본의 B기술 분야의 기술분야별 출원동향은 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술의 특허출원 점유율이 60%로 40%의 점유율을 차지한 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술보다 비교적 더 많은 건수의 출원이 이루어진 것으로 나타남

- 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술의 출원활동은 2000년대에서만 나타났으며, 특히 2003년, 2006년, 및 2008년에만 특허출원이 이루어짐
- 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술의 출원은 2006년 및 2008년에만 각 1건씩 이루어진 것으로 나타남

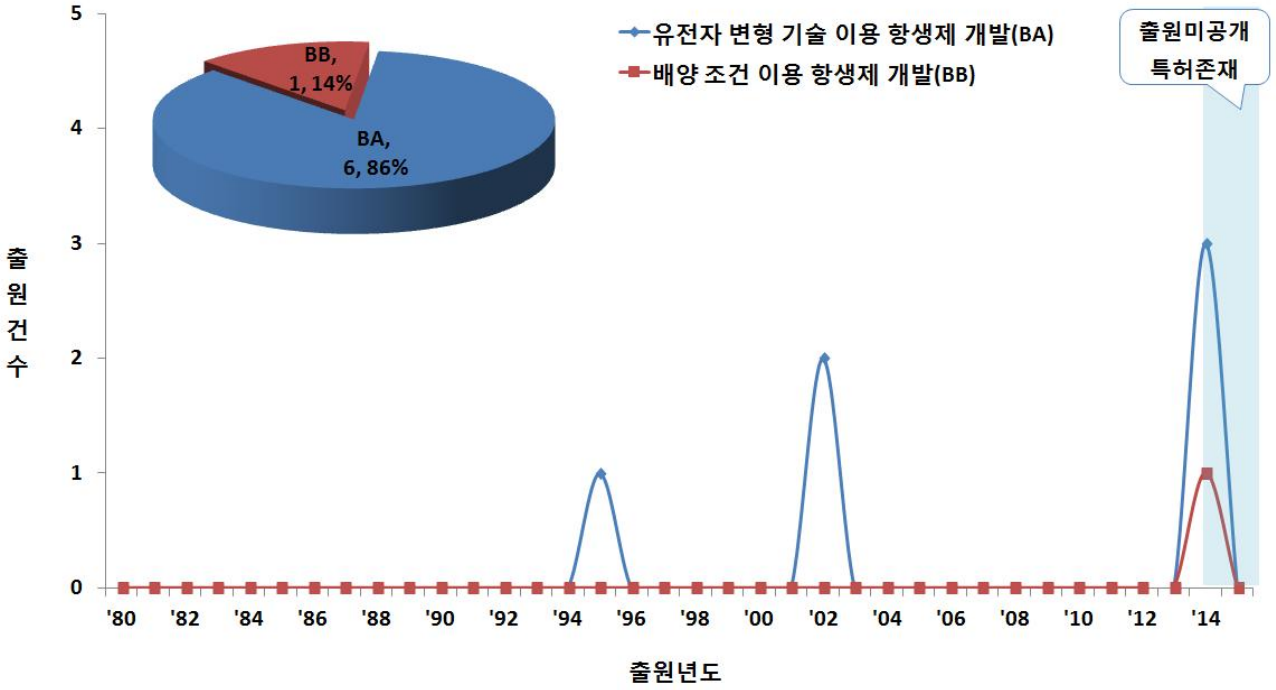


<그림 27> 일본의 B기술 분야 세부기술 분류별 동향

< 유럽 >

유럽의 B기술 분야의 기술분야별 출원동향은 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술의 특허출원 점유율이 86%로 대다수의 특허 점유율을 차지하고 있으며, 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술은 14%의 점유율을 차지하고 있음

- 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술의 출원은 분산적으로 나타났고, 2014년에 3건으로 최대치를 보임
- 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술은 2014년에 1건의 특허만 출원된 것으로 나타남



<그림 28> 유럽의 B기술 분야 세부기술 분류별 동향

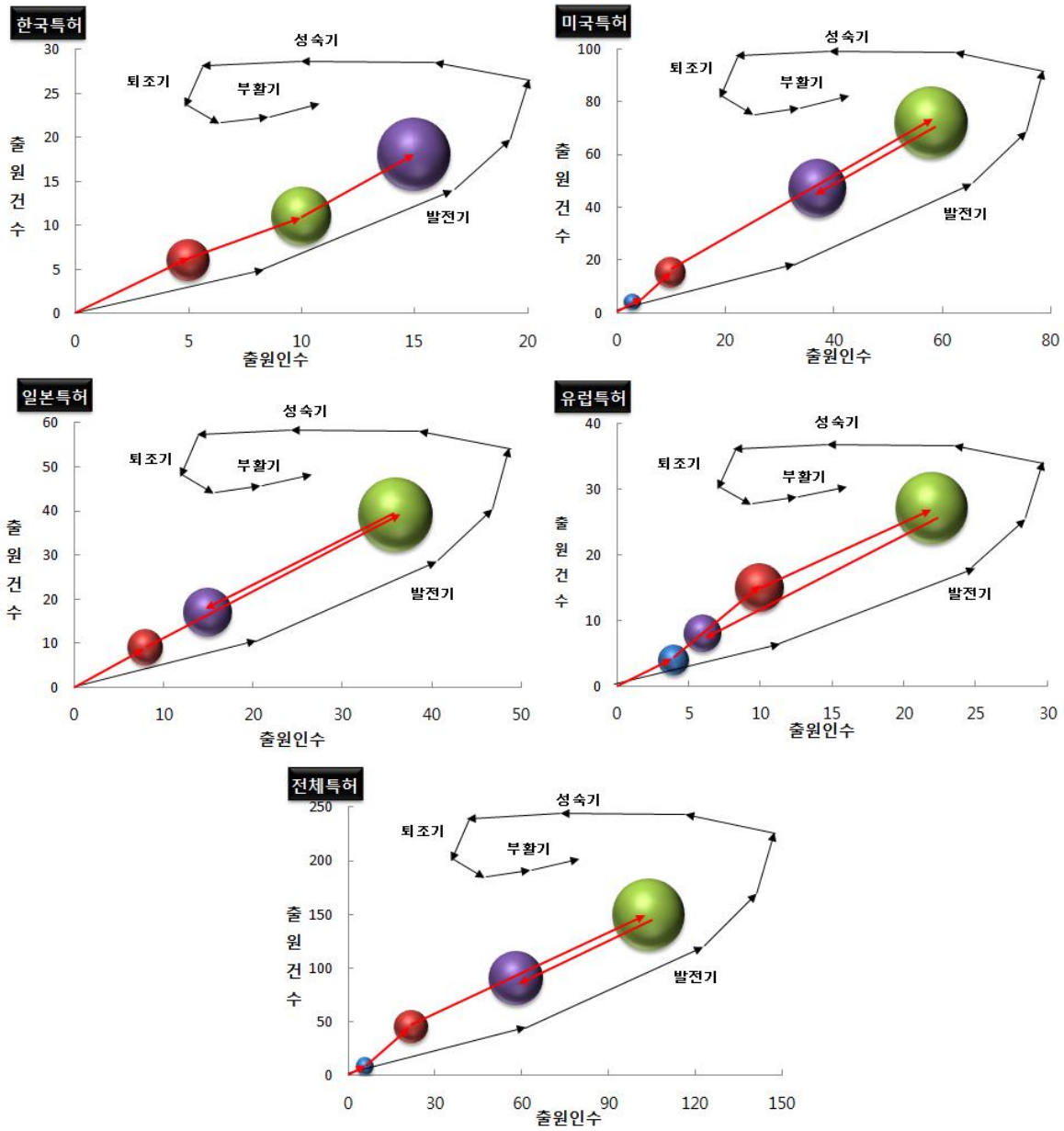
□ 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 기술 분야의 위치

출원건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델에서, 한국특허를 제외한 미국특허, 일본특허, 유럽특허는 동일한 단계를 보이고 있음

- **(한국)** `98~`97년 구간에서 `07~`15년 구간까지 기술혁신의 주체인 출원인수와 기술혁신의 결과인 출원건수가 지속적으로 증가하는 추세를 보임에 따라, 포트폴리오 기본 모델에서 발전기에 해당하는 것으로 분석됨
- **(미국)** `80~`88년 구간에서 `98~`06년 구간까지는 출원인수 및 출원건수가 증가하다가 `98~`06년 구간에서 `07~`15년 구간으로 가면서 출원인수와 출원건수가 동시에 감소하는 양상을 보여, 기술개발 단계 중 퇴조기에 해당하는 것으로 분석됨
- **(일본)** `98~`06년 구간에서 `07~`15년 구간으로 가면서 출원건수와 출원인수가 급격히 감소하는 추세를 보이고 있어, 퇴조기 단계임을 알 수 있음
- **(유럽)** 미국 및 일본과 마찬가지로 `98~`06년 구간에서 `07~`15년 구간에 이를 때 출원건수 및 출원인수가 급격히 감소되는 퇴조기 단계임을 알 수 있음

종합적으로 유전자 변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA) 분야의 기술주기 변화를 살펴보면, 출원건수 및 출원인수가 전체적으로 감소하는 퇴조기 단계에 해당한다고 할 수 있음

- 다만, 한국의 경우 출원건수 및 출원인수의 증가세를 보이고 있어 여전히 발전기임을 알 수 있음



<그림 29> 포트폴리오로 본 AA기술 분야의 위치

1. 분석구간 : ‘80~‘88, ‘89~‘97, ‘98~‘06, ‘07~‘15(출원년도)
2. X축 : 출원인수(특허권자수), Y축 : 출원건수(특허건수)

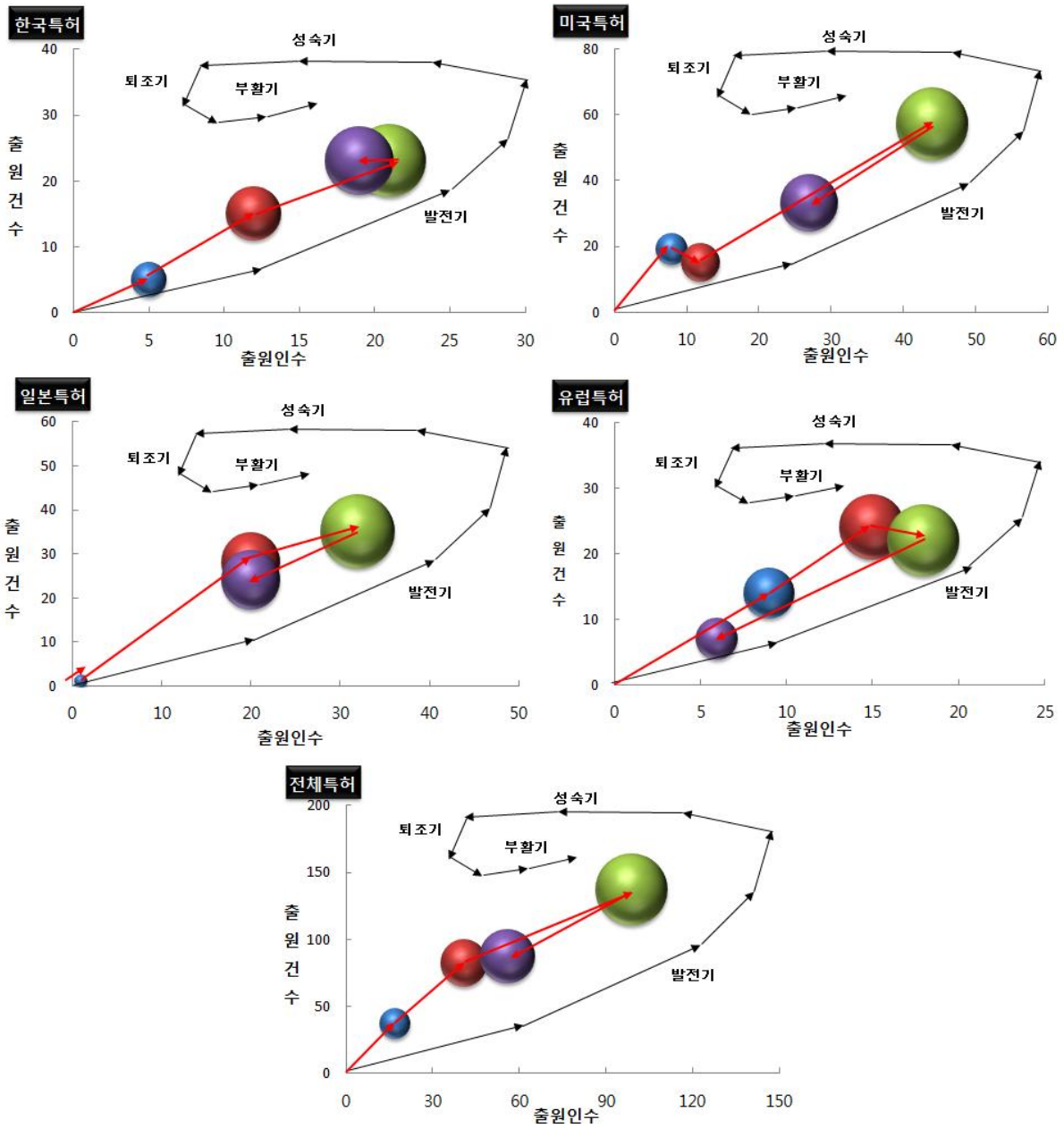
□ 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 기술 분야의 위치

출원건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델에서, 한국특허을 제외한 미국특허, 일본특허, 유럽특허는 동일한 단계를 보이고 있음

- **(한국)** `80~`88년 구간에서 `98~`06년 구간까지 기술혁신의 주체인 출원인수와 기술혁신의 결과인 출원건수가 지속적으로 증가하다가 `07~`15년 구간에 이르면서 출원건수는 유지되나 출원인수가 감소되는 추세를 보이고 있으며, 특허출원 이후 1년 6개월이 지나야 공개되는 제도에 의해 2014년 8월 이후 출원된 특허가운데 미공개 된 특허가 다소 존재할 것으로 예상되므로, 포트폴리오 기본 모델에서 발전 유지기 또는 성숙기에 해당하는 것으로 분석됨
- **(미국)** `80~`88년 구간에서 `98~`06년 구간까지는 출원인수 및 출원건수가 증가하다가 `98~`06년 구간에서 `07~`15년 구간으로 가면서 출원인수와 출원건수가 동시에 감소하는 양상을 보여, 기술개발 단계 중 퇴조기에 해당하는 것을 알 수 있음
- **(일본)** `98~`06년 구간에서 `07~`15년 구간으로 가면서 특허건수와 출원인수가 다소 감소하는 추세를 보이고 있어, 퇴조기 단계에 진입한 것으로 분석됨
- **(유럽)** 미국 및 일본과 마찬가지로 `98~`06년 구간에서 `07~`15년 구간에 이를 때 특허건수 및 출원인수가 급격히 감소되는 퇴조기 단계임을 알 수 있음

종합적으로 배양 조건 이용 방선균 유래 항생제(AB) 분야의 기술주기 변화를 살펴보면, 출원건수 및 출원인수가 전체적으로 감소하는 퇴조기 단계에 해당된다고 할 수 있음

- 다만, 한국의 경우 특허건수는 유지되나 출원인수가 다소 감소되는 추세를 보이고 있어, 아직 공개되지 않은 특허 건을 감안할 경우 발전기 유지 또는 성숙기에 진입한다고 볼 수 있음



<그림 30> 포트폴리오로 본 AB기술 분야의 위치

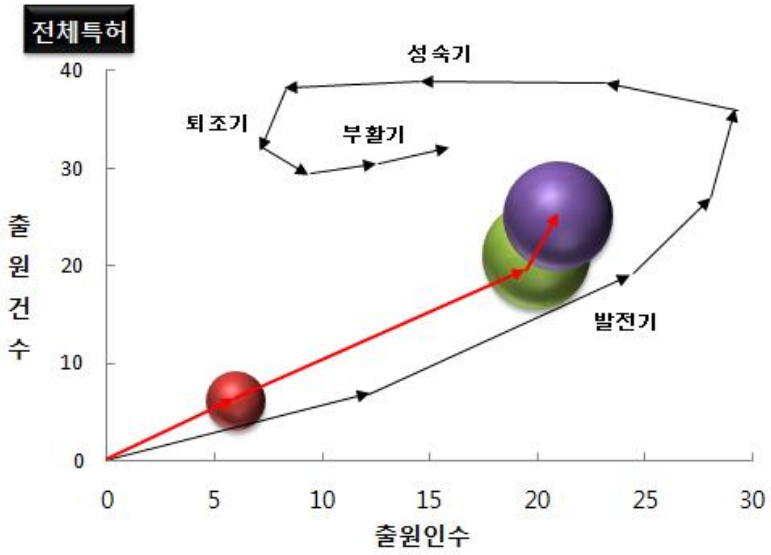
1. 분석구간 : ‘80~‘88, ‘89~‘97, ‘98~‘06, ‘07~‘15(출원년도)
2. X축 : 출원인수(특허권자수), Y축 : 출원건수(특허건수)

□ 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 분야의 위치

특허건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델에서, 전체(한국, 미국, 일본, 유럽 통합) 특허의 포트폴리오 모델을 살펴봄

유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술은 전체 유효 건수가 매우 적어 모집단의 수가 매우 적었으므로 국가별 분석 수행에 어려움이 있어 전체를 대상으로 분석을 수행함

한국, 미국, 일본, 유럽 전체 특허에 대해 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 분야의 기술주기 변화를 살펴보면, '80~'88년 구간에서는 특허출원이 이루어지지 않았고, '89~'97년 구간에서 '98년~'06년 구간을 거쳐 '07~'15년 구간에 이르기까지 특허건수 및 출원인이 급격히 증가하여, 발전기 단계에 해당한다고 분석하는 것이 타당함



<그림 31> 포트폴리오로 본 BA기술 분야의 위치

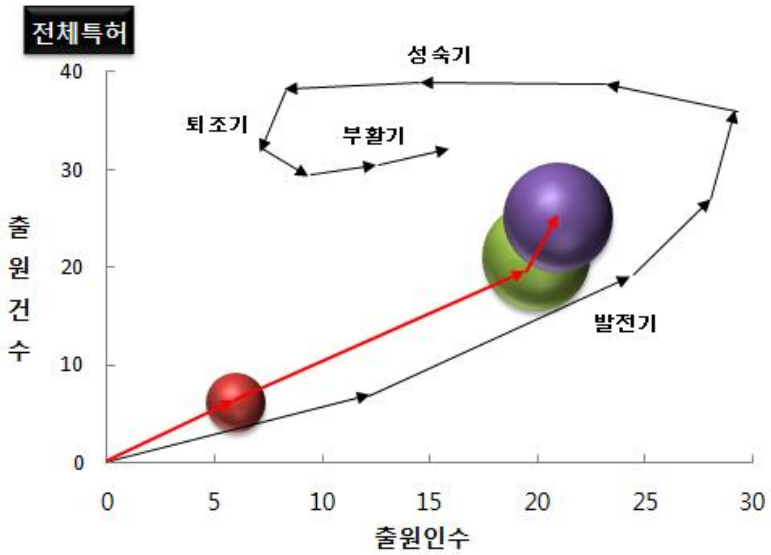
1. 분석구간 : '80~'88, '89~'97, '98~'06, '07~'15(출원년도)
2. X축 : 출원인수(특허권자수), Y축 : 출원건수(특허건수)

□ 배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술 분야의 위치

특허건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델에서, 전체(한국, 미국, 일본, 유럽 통합) 특허의 포트폴리오 모델을 살펴봄

배양 조건 이용 항생제 개발(BB) 기술 역시 전체 유효 건수가 매우 적어 모집단의 수가 매우 적었으므로 국가별 분석 수행에 어려움이 있어 전체를 대상으로 분석을 수행함

한국, 미국, 일본, 유럽 전체 특허에 대해 유전자 변형 기술 이용 항생제 개발(BA) 기술 분야의 기술주기 변화를 살펴보면, '80~'88년 구간에서 '89~'97년 구간을 거쳐 '98년~'06년 구간에 이르기까지 출원건수와 출원인수가 점차 증가하였고, 특히 '07~'15년 구간에 이르면서 출원건수 및 출원인수가 급격히 증가되는 양상을 보이고 있어, 발전기 단계에 해당하는 것으로 볼 수 있음



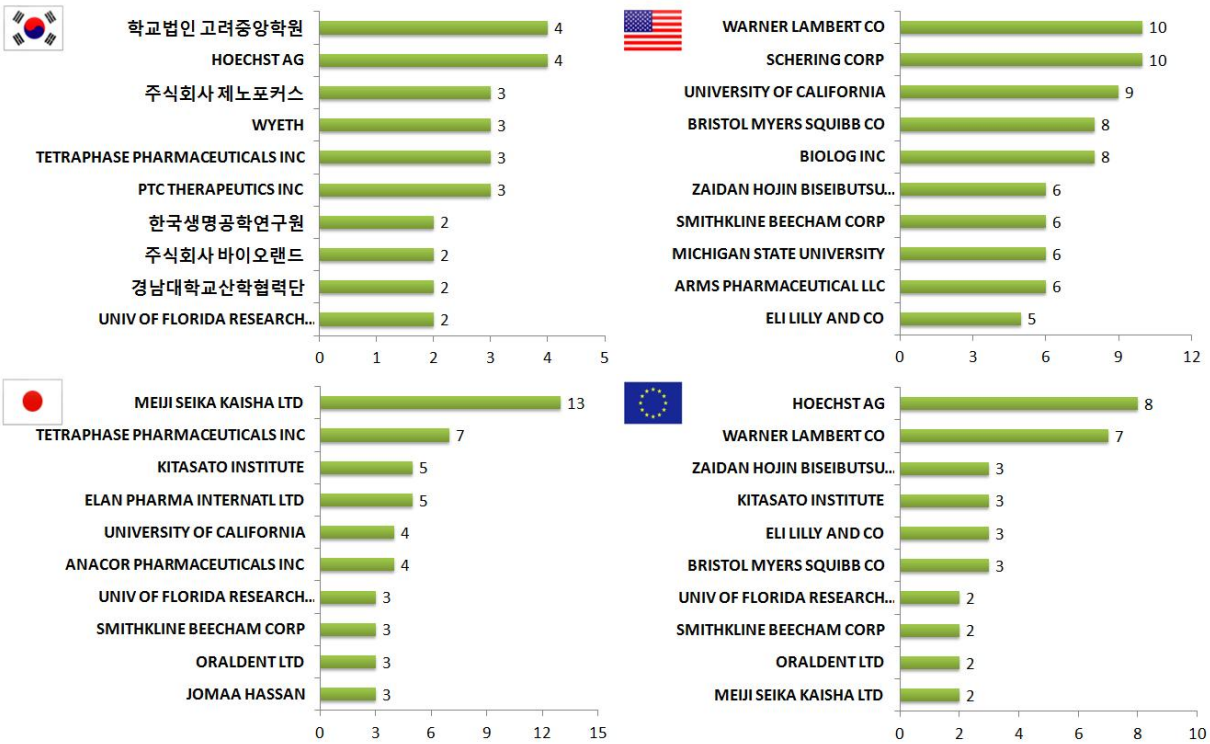
<그림 32> 포트폴리오로 본 BA기술 분야의 위치

1. 분석구간 : '80~'88, '89~'97, '98~'06, '07~'15(출원년도)
2. X축 : 출원인수(특허권자수), Y축 : 출원건수(특허건수)

□ 주요 출원인 특허동향

미생물(방선균) 유래 항생제(A) 기술에 대한 주요출원인으로는 미국과 유럽의 회사 및 대학교가 주축을 이루어, HOECHST AG(독일), WARNER LAMBERT CO(미국), FLORIDA 대학교(미국) 등이 있음

- 특이점은 한국의 주요출원인은 자국 출원인과 미국국적의 출원인이 많이 있었고, 일본, 유럽의 경우 자국 출원인과 타국적 출원인이 다양하게 분포되어 있는 반면, 미국의 경우 자국 출원인이 대부분을 이루고 있음
- 주목할 점은 한국과 미국의 주요출원인은 다국적 기업과 함께 대학교가 강세이고, 한국국적의 출원인은 거의 자국 중심의 출원활동을 하고 있는 반면, 미국을 비롯한 일본, 유럽국적의 출원인은 자국뿐만 아니라 해외에도 활발히 진출하고 있음을 알 수 있음
- 한국 내 다출원 공동 1위 출원인 중 하나인 학교법인 고려중앙학원(한국)은 자국의 대학교 법인으로, 방선균으로부터 제조된 항생물질 및 항생제에 관한 특허를 보유하고 있으며, 국내출원이 다수인 반면 해외출원에는 활발하지 않은 것으로 파악되었고, 한편, 주요출원인 중 하나인 ㈜바이오랜드(한국)는 화장품, 식품, 및 의약품 원료 관련 기업으로, 유전자 변형 기술을 이용하여 미생물 유래 항생물질을 증가 및 생산하는 방법에 관한 특허를 보유하고 있음
- 미국 내 다출원 기업인 WARNER LAMBERT(미국)는 진통제, 항생제 등의 의약품을 개발하는 제약회사로, 미생물 유래의 항균 화합물의 항생제 용도에 관한 특허를 보유하고 있으며, 또 다른 다출원 기업인 SCHERING(미국)은 유전자 변형 기술을 이용하여 미생물로부터 항생물질을 제조하는 방법에 관한 특허를 보유하고 있고, 미국 주요출원인 중 BRISTOL MYERS SQUIBB(미국) 및 SMITHKLINE BEECHAM(미국) 등은 한국, 일본, 및 유럽에도 모두 특허를 출원하였으며, 여러 국가에서 주요출원인에 포함되어 있어, 해외 출원활동 역시 매우 활발한 것을 알 수 있음
- 일본의 다출원 기업인 MEIJI SEIKA KAISHA LTD(일본)는 식품 및 의약품 제조판매업체로, 배양조건 또는 유전자 변형 기술을 이용한 미생물 유래 항진균 물질 제조 방법에 관하여 다수의 특허를 출원하고 있으며, 자국 중심으로 출원활동이 이루어지고 있으나 해외에도 특허 출원을 진행한 바 있음
- 유럽 내 다출원 기업인 HOECHST AG(독일)는 독일의 화학 및 제약회사로서, 미생물을 배양하여 제조된 항생제에 관한 특허를 보유하고 있으며, 국내뿐만 아니라 해외에도 활발히 출원하여 한국에서도 다출원 공동 1위 기업 중 하나인 것으로 나타남



<그림 33> A기술에 대한 각국의 주요출원인 (Top10)

1. 제 1출원인 기준(개인과 기관이 공동출원일 경우 기관을 제1출원으로 함)
2. 분석구간: 한국, 미국, 일본, 유럽 ~2015년(출원년도)

□ 주요 출원인 특허동향

극지 미생물 유래 항생제(B) 기술 분야는 미국을 제외한 국가의 유효 건수 및 출원인수가 매우 적었으므로 국가별 분석 수행에 어려움이 있어 전체 특허를 대상으로 주요출원인 분석을 수행하였음

- 또한, 극지 미생물로부터 유래된 항생제와 직접적으로 관련된 특허가 거의 없어, 본 기술은 주요 키워드를 포함하는 특허를 대상으로 분석을 진행하였기 때문에 해당 기술 분야를 주도하는 출원인 분석이 어려우므로, 각국 주요출원인에 대한 그래프는 생략함

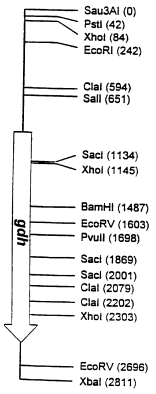
본 기술 분야에 대한 주요출원인으로는 미국과 유럽 국적의 출원인이 주축을 이루고 있으며, 특히 미국 국적의 출원인이 과반수를 차지하고 있었고, FOAMIX(이스라엘), PROCTER & GAMBLE(미국), MONOSOLRX(미국) 등이 상위권에 속해 있음

- 특이점으로 주요출원인은 다국적 기업 외에도 대학교에서 많은 특허를 출원한 것으로 나타났으며, 여러 국가에 진출하여 활발한 출원활동을 진행한 출원인은 거의 없는 것으로 파악됨
- 다출원 1위 출원인은 제약회사인 FOAMIX(이스라엘)로 확인되었는데, 대상 기술과 관련된 특허를 보유하고 있지는 않았고, 주요출원인 중 CALIFORNIA 대학교(미국)는 A기술 분야에서도 상위권에 속한 출원인임
- 한국 국적의 출원인은 주요출원인에 해당되지 않았고, 한국생명공학연구원(한국) 및 한국해양연구원(한국)에서 각각 1건씩 특허를 출원한 바 있으나, 항생기능을 갖는 재조합 단백질 제조방법과 남극에 서식하는 동물 유래 항생물질에 관한 특허인 것으로 확인됨
- 본 기술 분야의 전체적인 출원 건수가 적은 것은 대상 기술이 아직 개발 초기 단계여서 본격적인 연구가 진행되지 않았거나 공개되지 않은 특허가 많이 존재하기 때문인 것으로 판단됨

2. 핵심특허 리스트

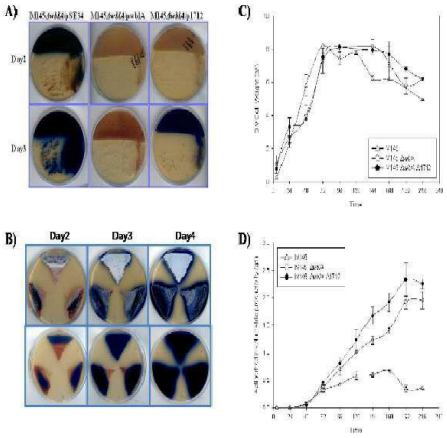
미생물 및 극지미생물 유래 항생제 개발 기술의 특허를 대상으로 극지연구소가 연구하고자 하는 기술과 관련성이 높은 핵심특허를 선정하여 요지리스트를 작성하였음

- 엑셀 DB화를 통해 분석된 관련 핵심특허로, 극지연구소가 향후 R&D 방향과 IP확보에 참고할 만한 특허에 대해 개별특허분석을 진행하였고, IP확보 시 유의할 점에 대해 하기와 같이 요지리스트 형태로 분석 내용을 기재함 (총 28건)

No.	1	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	US6300095	제 목	Promoters of the genes glutamate dehydrogenase β-N-acetylhexosaminidase and γ-actin and their use in filamentous fungi expression, secretion and antisense systems
출원인	ANTIBIOTICOS SA	발명자	Barredo Fuente;Jose Luis|Rodriguez Saiz;Marta|Collados De La Vieja;Alfonso J.|Moreno Valle;Migeul Angel|Salto Maldonado;Francisco|Diez Garcia;Bruno
우선권 주장	ES 9700482 (1997.03.05) , WO 1998ES000056 (1998.03.05)	패밀리 특허	CA2253250A1, ES2127697A1, HU0000870A3, IL126647D0, JP2000509613A, KR20000065202A, US6558921B1, WO9839459A1 외 18건
핵심특허분석			
특허평가등급	종합등급 B0 잔존권리기간 종료 항목 / 특허평가등급 참여 발명자 수준 B+ 기술 영향력 B0 기술 지속성 B- 시장성 B0 기술 집중도 B0 신규성 AA 출원인 권리 획득 노력 N/A 경쟁사 견제 정도 N/A 권리의 광역성 B+ 권리의 완전성 A-		
기술요지	글루탐산 탈수소효소, β-N-아세틸헥소사미니다제, γ-액틴을 코드화시키는 유전자들의 프로모터들의 사용에 관한 것으로, 상기 프로모터들을 이용하여 사상균, 방선균 등의 미생물의 항생물질 및 기타 고유한 단백질의 생성을 증가시키는 방법을 제공함 The invention relates to promoters of the genes glutamate dehydrogenase, .beta.-acetylhexosaminidase and .gamma.-actin and their use in systems of expression, secretion and anti-sense of filamentary fungi. The invention also relates to the use of the promoters of the genes which code: (I) glutamate dehydrogenase NADP depending (EC.1.4.1.4) of Penicillium chrysogenum, (II) .gamma.-N-actylhexosaminidase (EC.3.2.1.52) of Penicillium chrysogenum and (III) .gamma.-actin of Penicillium chrysogenum and Acrimonium chrysogenum, which can be used for the construction of potent vectors of expression and secretion useful both for P. chrysogenum and for A. chrysogenum and related species. These promoters can also be used for blocking the genic expression through anti-sense construction. Under the control of the above mentioned promoters, it is possible to conduct the expression of other genes in filamentary fungi, thereby increasing the production of antibiotics and/or proteins inherent to the same.		
청구항 분석 (독립항)	**1.** An isolated DNA comprising the promoter sequence of the gdh gene of P. chrysogenum or a DNA fragment thereof that is capable of directing expression of DNA downstream of said fragment in P. chrysogenum.		
대표도면			

No.	2	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	KR20120019334A	제 목	항생제 생산을 억제하는 방선균 조절유전자를 유전공학적으로 제어하여 항생제 생산성을 향상시키는 방법
출원인	인하대학교 산학협력단	발명자	김응수|이한나|임종혁|김선혜|노준희|스탠리 엔 코헨|지앤치앙 황
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR101177391B1
핵심특허분석			
특허평가등급			

항목	특허평가등급
참여 발명자 수준	B+
기술 영향력	A-
기술 지속성	B0
시장성	B0
기술 집중도	N/A
신규성	N/A
출원인 권리 획득 노력	C
경쟁사 견제 정도	C
권리의 광역성	B0
권리의 완전성	B0

기술요지	유전자 조작을 통해 미생물의 항생제 생산성을 향상시키는 방법에 관한 것으로, 스트렙토마이세스 속 미생물에서 항생제 생산성을 낮추는 SCO1712유전자를 불활성화하여 제거함으로써 상기 미생물의 항생제 생산성을 증가시키는 방법에 관하여 개시하고 있음
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 스트렙토마이세스 속 미생물로부터 SCO1712 유전자를 불활성화시켜 항생제 생산성을 향상시키는 방법. **[청구항 7]** SCO1712 유전자가 불활성화된 스트렙토마이세스 속 미생물.
대표도면	

No.	3	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	KR20090108319A	제 목	시그마 인자 R 및 이를 이용한 항생제 생산 증가 방법

출원인	재단법인 서울대학교산학협력재단	발명자	김병기|김우성|양영헌|송은정|송재경|이희찬|류광경
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR100997044B1

핵심특허분석

특허평가등급

항목	특허평가등급
참여 발명자 수준	B0
기술 영향력	A-
기술 지속성	B+
시장성	B0
기술 집중도	N/A
신규성	N/A
출원인 권리 획득 노력	C
경쟁사 견제 정도	C
권리의 광역성	B0
권리의 완전성	B0

기술요지

유전자를 이용한 미생물의 항생제 생산 증가 방법에 관한 것으로, 스트렙토마이세스 (Streptomyces) 속의 방선균에서 동정된 시그마 인자 R (sigR) 유전자를 이용하여 스트렙토마이세스 속의 방선균에서 의학적으로 유용한 물질의 생산을 증가시키는 방법, 이를 위한 발현 벡터, 및 상기 발현 벡터로 형질전환되어 항생 물질 생산성이 향상된 스트렙토마이세스 속의 방선균에 관하여 개시하고 있음

청구항 분석

(독립항)

[청구항 1]

스트렙토마이세스 (Streptomyces) 속의 방선균에서 유래한 시그마 인자 R (sigR) 유전자의 염기서열로 이루어진 DNA 절편을 포함하는, 스트렙토마이세스 속의 방선균을 형질전환하여 항생제, 항진균제, 및 항암제로 이루어진 군으로부터 선택되는 의학적으로 유용한 물질의 생산성을 향상시키기 위한 발현 벡터.

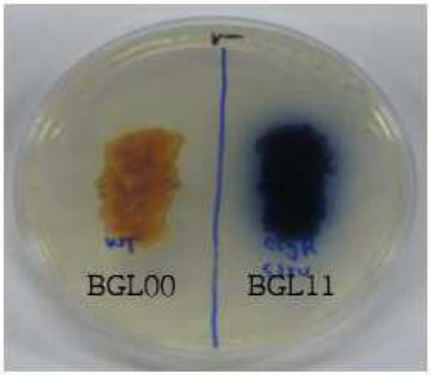
[청구항 5]

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 발현 벡터로 형질전환된 스트렙토마이세스 속의 방선균.

[청구항 7]

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 발현 벡터로 스트렙토마이세스 속의 방선균을 형질전환시키는 단계를 포함하는, 스트렙토마이세스 속의 방선균에서 항생제, 항진균제, 및 항암제로 이루어진 군으로부터 선택되는 의학적으로 유용한 물질의 생산성을 향상시키는 방법.

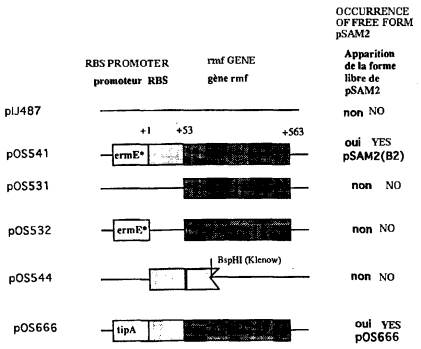
대표도면



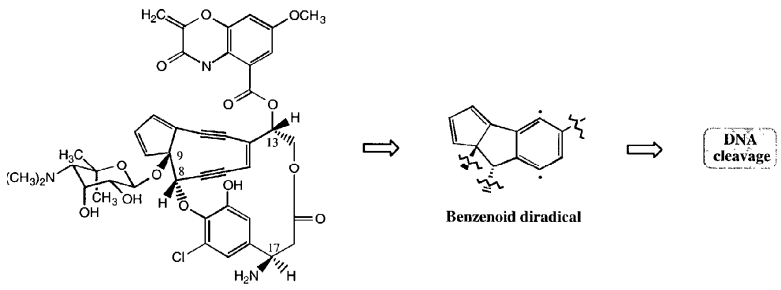
No.	4	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	EP00788549A1	제 목	REGULATORY NUCLEIC ACID SEQUENCES AND USES THEREOF

출원인	RHONE POULENC RORER SA	발명자	FRIEDMANN, Annick|GUERINEAU, Michel|HAGEGE, Juliette|PERNODET, Jean-Luc|SEZONOV, Guennady
우선권 주장	FR 9314701 (1993.12.08)	패밀리 특허	DE69434072T2, DK0788549T3, EP0788549B1, ES2229230T3, FR2713658A1, JPH09506257A, KR100367753B1, US5741675A, 외 12건
핵심특허분석			
특허평가등급			

항목	특허평가등급
참여 발명자 수준	B0
기술 영향력	C
기술 지속성	C
시장성	B0
기술 집중도	N/A
신규성	C
출원인 권리 획득 노력	N/A
경쟁사 견제 정도	N/A
권리의 광역성	B-
권리의 완전성	N/A

기술요지	항생제 생산을 위한 신규한 헥산 서열 및 이의 용도에 관한 것으로, 방선균 발효공정시 사용하여 형질전환시켜 항생제 생산에 이용할 수 있는 신규한 헥산 서열의 pSAM2으로부터 유도된 벡터 또는 이의 유도체를 제공함 Novel nucleic acid sequences, vectors for expressing same, and uses of said sequences, in particular in Actinomycetes fermentation methods, are disclosed.
청구항 분석 (독립항)	**1.** Nucleic acid molecule, characterized in that it is chosen from: ○(a) the nucleic acid sequence represented by SEQ ID No.1, ○(b) the fragments of this sequence encoding a polypeptide capable of allowing the appearance, from integrated forms, of replicative free forms of the plasmid pSAM2 in actinomycetes, ○(c) the variants of this sequence which result from the degeneracy of the genetic code and which encode a polypeptide capable of allowing the appearance, from integrated forms, of replicative free forms of the plasmid pSAM2 in actinomycetes.
대표도면	

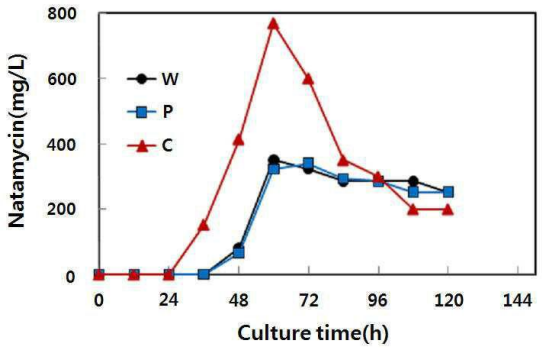
No.	5	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	US20040161828A1	제 목	Gene cluster for production of the enediyne antitumor antibiotic C-1027
출원인	UNIVERSITY OF CALIFORNIA	발명자	Shen; Ben|Liu; Wen|Christenson; Stephen D.|Standage; Scott
우선권 주장	없음	패밀리 특허	US2003157654A1, US6927286B1, US7105491B2,

			US7109019B2, WO0040596A1, WO0040704A1
핵심특허분석			
특허평가등급	 항목 / 특허평가등급 참여 발명자 수준 C 기술 영향력 C 기술 지속성 C 시장성 C 기술 집중도 B+ 신규성 B+ 출원인 권리 획득 노력 N/A 경쟁사 견제 정도 N/A 권리의 광역성 B0 권리의 완전성 A-		
기술요지	enediyne C-1027 제조를 위한 유전자군에 관한 것으로, enediyne 항생제의 생합성을 조절하는 유전자군 및 상기 유전자군을 포함하도록 방선균 등의 미생물을 형질 전환하는 방법을 제공함 This invention provides nucleic acid sequences and characterization of the gene cluster responsible for the biosynthesis of the enediyne C-1027 (produced by Streptomyces globisporus). Methods are provided for the biosynthesis of enediynes, enediyne analogs and other biological molecules.		
청구항 분석 (독립항)	**1.** An isolated nucleic acid comprising a nucleic acid selected from the group consisting of a nucleic acid encoding any of C-1027 open reading frames (ORFs) -7 through 60, excluding orf9 (cagA); a nucleic acid encoding a polypeptide encoded by any of C-1027 open reading frames (ORFs)-7 through 60, excluding orf9 (cagA); and a nucleic acid amplified by polymerase chain reaction (PCR) using primer pairs that amplify any of C-1027 open reading frames (ORFs)-7 through 60, excluding orf9 (cagA).		
대표도면			

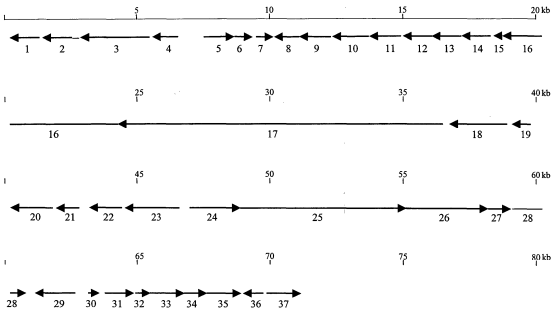
No.	6	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	JPWO09035107	제 목	비천연 형 항생 물질의 제조 방법
출원인	MEIJI SEIKA KAISHA LTD	발명자	隅田奈緒美|渡邊 學|矢内耕二
우선권 주장	JP 2007239001 (2007.09.14)	패밀리 특허	CN101802168A, CN101802168B, EP2192171A1, EP2192171A4, EP2192171B1, JP5422387B2, JPWO2009035107S, KR20100072023A, 외 4건
핵심특허분석			

특허평가등급	 항목 / 특허평가등급 참여 발명자 수준 B+ 기술 영향력 C 기술 지속성 C 시장성 B0 기술 집중도 B+ 신규성 B- 출원인 권리 획득 노력 C 경쟁사 견제 정도 C 권리의 광역성 B- 권리의 완전성 N/A
기술요지	다우노루비신을 생산하는 능력을 가지는 방선균에 L-에피반코사민의 생합성에 관여하는 케토리덕타아제 유전자를 도입한 형질전환체 및 이를 이용한 효율적인 비천연형 항생물질인 다우노루비신 유도체의 제조방법에 관한 것임
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 본래 다우 평균주가의 루비 신을 생산하는 능력을 가지는 방선균에, L-에피반코사민의 생합성에 관계되는 케토레다쿠타제 유전자를 도입했다, 형질 전환체. **[청구항 5]** 숙주의 방선균이 스토레푸토마이세스·켈레올비다스(Streptomyces coeruleorubidus)으로 있다, 청구항 1~4의 어느 한쪽 1항에 기재의 형질 전환체.
대표도면	-

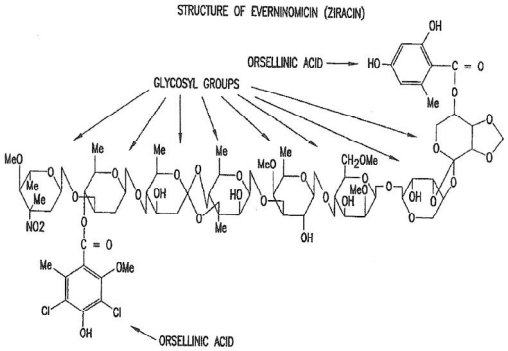
No.	7	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	KR20110083430A	제 목	고인산화 구아노신 뉴클레오티드 합성효소 ｒｅｌＡ 유전자 및 이의 항생물질 발현증가 용도
출원인	주식회사 바이오랜드	발명자	황용일|최선욱|조양회|유동민|이성구|유희종
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR101112141B1
핵심특허분석			

특허평가등급	종합등급: C 잔존권리기간: 13 년 11 개월 항목 / 특허평가등급 참여 발명자 수준: B+ 기술 영향력: C 기술 지속성: C 시장성: B0 기술 집중도: N/A 신규성: N/A 출원인 권리 획득 노력: C 경쟁사 견제 정도: C 권리의 광역성: B0 권리의 완전성: B+
기술요지	고인산화 구아노신 뉴클레오티드(guanosine nucleotide) 생합성 relA 유전자에 관한 것으로, 나타마이신의 발현의 증가를 유도하는 고인산화 구아노신 뉴클레오티드(guanosine nucleotide) 생합성 relA 유전자를 스트렙토마이세스 나탈렌시스로부터 얻을 수 있으며, 상기 relA 유전자를 스트렙토마이세스 나탈렌시스에 도입하는 경우, 나타마이신 고생산균주를 획득 할 수 있어 저렴한 가격으로 나타마이신 항생물질을 이용가능하다는 내용을 개시하고 있음
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩하는 것을 특징으로 하는 고인산화 구아노신 뉴클레오티드(guanosine nucleotide) 생합성 relA 유전자. **[청구항 10]** 제 1항에 따른 고인산화 구아노신 뉴클레오티드(guanosine nucleotide) 생합성 relA 유전자를 유효성분으로 함유하는 항생물질 발현 증가용 재조합벡터.
대표도면	

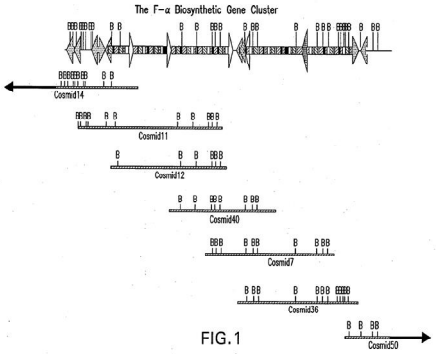
No.	8	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	EP01413626A1	제 목	Genes and proteins for the biosynthesis of the glycopeptide antibiotic A40926
출원인	VICURON PHARMACEUTICALS INC	발명자	Donadio, Stefano|Sosio, Margherita|Beltrametti, Fabrizio
우선권 주장	없음	패밀리 특허	AU2003294693A1, CA2501393A1, CN1732263A, EP1578972A2, JP2006516885A, KR20050050146A, US2008145892A1, WO2004038025A2
핵심특허분석			

특허평가등급	-
기술요지	글리코펩티드 항생제 생합성을 위한 유전자에 관한 것으로, 항생제 A40926 생산을 코딩하는 신규 생합성 유전자와 이를 이용하여 형질전환된 숙주 세포 및 상기 형질전환된 숙주 세포를 이용하는 글리코펩티드 항생제의 생산 방법에 관하여 개시하고 있음 The present invention relates to the field of antibiotics and more specifically to the isolation of nucleic acid molecules that code for the biosynthetic pathway of the glycopeptide antibiotic A40926. Disclosed are the functions of the gene products involved in A40926 production. The present invention provides biosynthetic genes that code for A40926 production, the encoded polypeptides, the recombinant vectors comprising the nucleic acid sequences that encode said polypeptides, the host cells transformed with said vectors and methods for producing glycopeptide antibiotics using said transformed host cells, including methods for producing A40926, a precursor thereof, a derivative thereof or a modified glycopeptide different from A40926 or a precursor thereof.
청구항 분석 (독립항)	**1.** An isolated nucleic acid comprising a nucleotide sequence selected from the group consisting of: ○a) the dbv gene cluster encoding the polypeptides required for the synthesis of A40926 (SEQ ID NO: 1); ○b) a nucleotide sequence encoding the same polypeptides encoded by thedbv gene cluster (SEQ ID NO: 1), other than the nucleotide sequence of the dbv gene cluster; ○c) any nucleotide sequence of dbv ORFs 1 to 37, encoding the polypeptides of SEQ ID NOS: 2 to 38; ○d) a nucleotide sequence encoding the same polypeptides encoded by any of dbv ORFs 1 to 37 (SEQ ID NOS: 2 to 38), other than the nucleotide sequence of said ORF.
대표도면	

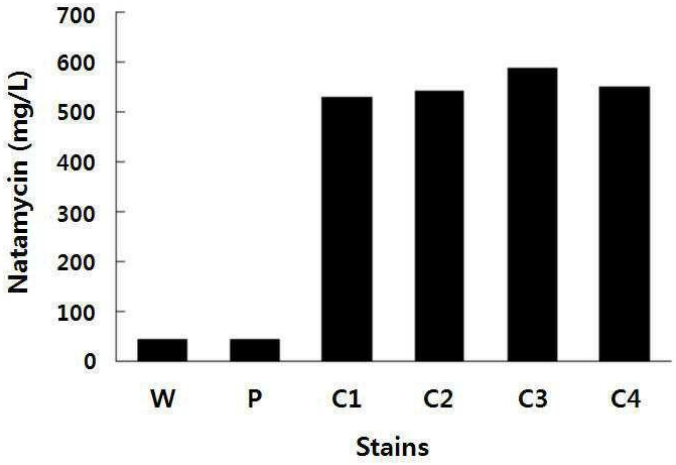
No.	9	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	US20110269216A1	제 목	EVERNINOMICIN BIOSYNTHETIC GENES
출원인	SCHERING CORP	발명자	Hosted; Thomas J.|Wang; Tim X.|Horan; Ann C.
우선권 주장	US 60/175751 (2000.01.12), US 09/758759 (2001.01.11), US 11/021825 (2004.12.23), US 11/739945 (2007.04.25), US 12/875342	패밀리 특허	AU2790301A, US2004101832A1, US2005233414A1, US2009004649A1, US6861513B2, US7229813B2, US7947480B2, WO0151639A2, 외 3건

	(2010.09.03)		
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	everninomycin 구조에 기초한 항균 활성을 갖는 화합물 합성을 유도하는 단백질의 핵산 분자에 관한 것으로, 상기 화합물을 생성하는 DNA를 이용하여 방선균의 유전자를 변형시켜 항생제를 생산하는 방법을 제공함 This invention is directed to nucleic acids which encode the proteins that direct the synthesis of the orthosomycin everninomicin and to use of the nucleic acids and proteins to produce compounds exhibiting antibiotic activity based on the everninomycin structure. The DNA sequence for the gene clusters responsible for encoding everninomicin biosynthetic genes, which provide the machinery for producing everninomicin, are provided. Thus, this invention provides the nucleic acid sequences needed to synthesize novel everninomicin-related compounds based on everninomicin, arising from modifications of the DNA sequence designed to change glycosyl and modified orsellinic acid groups contained in everninomicin. A Micromonospora site-specific integrase gene is also provided, which can be incorporated in a vector for integration into any actinomycete, and, particularly into Monospora. Thus, the invention further provides methods for introducing heterologous genes into an actinomycete chromosome using this particular vector.		
청구항 분석 (독립항)	**1.** An isolated polynucleotide encoding a polypeptide comprising an amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 177.		
대표도면			

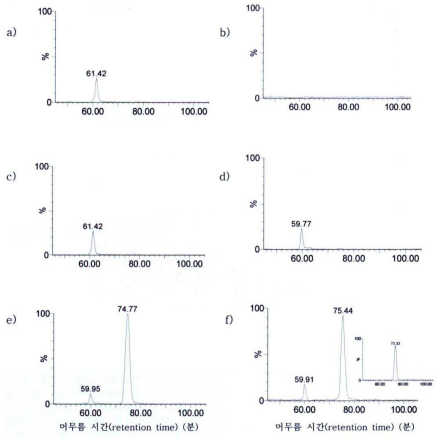
No.	10	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	US20090176969A1	제 목	CLONING GENES FROM STREPTOMYCES CYANEOGRISEUS SUBSP. NONCYANOGENUS FOR BIOSYNTHESIS OF ANTIBIOTICS AND METHODS OF USE
출원인	WYETH	발명자	Huang; Chengjin|Chaleff; Deborah T.|Ruppen; Mark E.|Stephens; Jerome
우선권 주장	US 60/471256 (2003.05.16) , US 10/844716 (2004.05.13)	패밀리 특허	CN1676607A, EP1477563A2, EP1477563A3, EP1477563A8, JP2004337169A, KR20040099138A, US2005003409A1, US7396660B2
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	LL-F28249 화합물을 생합성하는데 관여하는 단백질을 암호화하는 전체 뉴클레오티드 서열을 분리하고 특성을 규명하고, 이를 함유하고 발현하도록 형질전환된 균주를 배양하여 항생물질 화합물을 제조하는 방법을 제공함 The present invention relates to the complete biosynthetic pathway for the formation of the LL-F28249 compounds and, most importantly, the major component LL-F28249α. The		

	purified and isolated nucleic acid molecule encoding the proteins of the biosynthetic pathway, which is isolated from a wild-type or mutant Streptomyces, is fully described in FIG. 6 to FIG. 6-39 and SEQ ID NO:1. The DNA gene cluster and its expression in a suitable host enable the efficient production of the highly active natural metabolites and semisynthetic derivatives. The invention further concerns plasmids, vectors and host cells that contain and express the novel nucleic acid molecule. Of particular interest, the entire biosynthetic pathway fits compactly in three plasmids, Cos11, Cos36 and Cos40. The invention also concerns the purified and isolated biosynthesis proteins that are encoded by the whole DNA gene cluster. Additionally, the invention involves a new efficient, biochemical method of preparing moxidectin.
청구항 분석 (독립항)	**1.** A purified and isolated nucleic acid molecule encoding at least one protein of the biosynthetic pathway for producing an LL-F28249 compound, wherein said nucleic acid molecule is isolated from an antibiotic-producing wild-type or mutant Streptomyces. **26.** A plasmid or a combination of two or three plasmids for cloning the nucleic acid molecule which encodes the proteins of the biosynthetic pathway of an LL-F28249 compound, wherein said plasmid or combination contains the nucleic acid molecule that spans the entire biosynthetic gene cluster and encodes type I polyketide synthase that is responsible for producing the LL-F28249 compound.
대표도면	 FIG.1

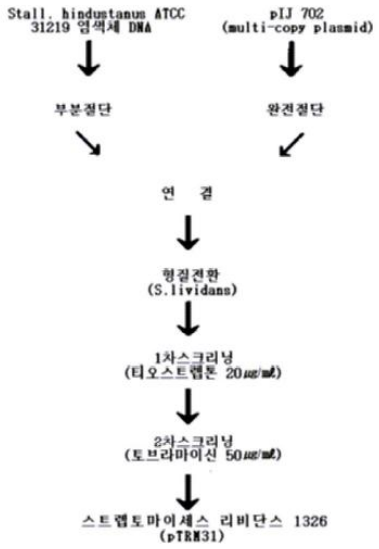
No.	11	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	KR20110083429A	제 목	S-아데노실메티오닌 합성효소 metK 유전자 및 이를 유효성분으로 포함하는 항생물질 증가용 조성물
출원인	주식회사 바이오랜드	발명자	황용일|최선욱|조양호|유동민|이성구|유희종
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine) 생합성 metK 유전자에 관한 것으로, 상기 metK 유전자 및 그 발현 단백질을 유효성분으로 함유하는 항생물질 발현 증가용 조성물 및 이를 이용하여 제조된 나타마이신 고생산균주를 이용한 항생물질 생산 방법을 개시함		
청구항 분석	**[청구항 1]**		

(독립항)	서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩하는 것을 특징으로 하는 S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine) 생합성 metK 유전자. **[청구항 10]** 제 1항에 따른 S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine) 생합성 metK 유전자 또는 그 발현 단백질을 유효성분으로 함유하는 항생물질 발현 증가용 조성물.
대표도면	

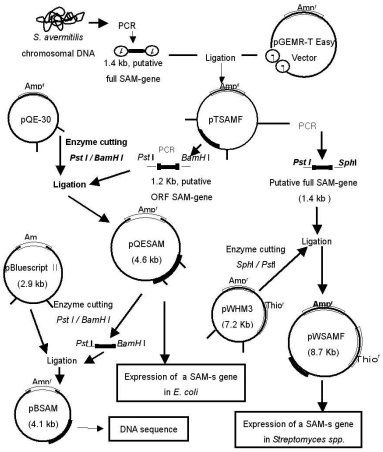
No.	12	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	KR20090005436A	제 목	겐타마이신 A2와 그 전구체를 생산하는 방법 및 재조합균주
출원인	주식회사 제노텍	발명자	김재종|임시규|윤여준|박제원|이미옥|이보미|김동환|유정현|이금순
우선권 주장	없음	패밀리 특허	WO2009008664A2, WO2009008664A3, WO2009008664A4
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	아미노글리코사이드 항생물질, 특히 겐타마이신(gentamicin)의 생합성 유전자를 재조합하여 2-데옥시스트랩타민(2-deoxystreptamine), 파로마민(promamine), 아세틸파로마민(2'-N-acetyl-D-paromamine) 또는 겐타마이신 A2 (gentamicin A2)를 이종숙주에서 생산하는 방법에 관한 내용을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 겐타마이신을 생합성하지 않는 이종숙주에 유전자 gntB, gntA, gntP, gntZ, gntD, btrD, kacA및 neo16를 재조합하여 구성되는 것을 특징으로 하는 겐타마이신, 파로마민(paromamine), 2'-N-아세틸 파로마민(2'-N-acetyl-paromamine) 및 2-데옥시스트렙타민(2-deoxystreptamine)으로 이루어진 그룹 중 선택된 1종 이상의 물질을 생산하는 재조합 균주.		

	[청구항 7] 겐타마이신을 생합성하지 않는 이종숙주에 유전자 gntB, gntA, gntP, gntZ, gntD, btrD, kacA및 neo16를 재조합하여 겐타마이신, 파로마민(paromamine), 2'-N-아세틸 파로마민(2'-N-acetyl-paromamine) 및 2-데옥시스트렙타민(2-deoxystreptamine)으로 이루어진 그룹 중 선택된 1종 이상의 물질을 생산하는 방법.
대표도면	

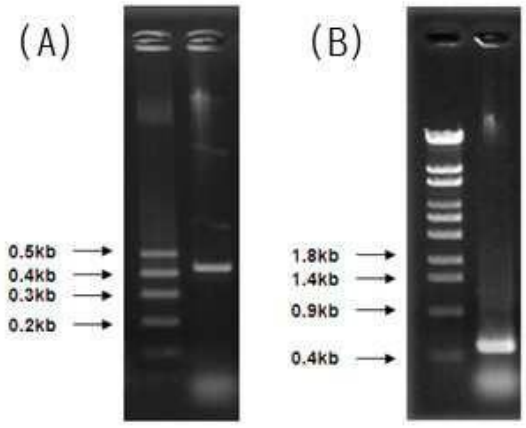
No.	13	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA)
공개(등록)번호	KR19990074514A	제 목	아미노글라이코사이드계 항생제에 대해 다제내성을지정하는유전자
출원인	동화약품 주식회사|서주원	발명자	윤성준|김종우|한재진|최영내|서주원|현창구
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	스트렙토알로테이쿠스 힌더스타너스(Streptoalloteichus hindustanus)의 염색체 DNA로부터 분리된 아미노글라이코 사이드계 항생제에 대해 다제내성을 지정하는 유전자, 그로부터 번역되는 아미노산 서열, 전기의 다제내성을 지정하는 유전자를 포함하는 재조합 플라스미드 및 그것으로 형질전환된 미생물에 관한 것으로, 상기 유전자를 항생제 생산 균주에 도입함으로써 항생제의 수율을 증가시킬 수 있다는 내용을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 스트렙토알로테이쿠스 힌더스타너스 (Streptoalloteichus hindustanus ATCC 31219)로부터 분리한 다음과 같은 염기서열을 가지는 아미노글라이코사이드계 항생제에 대해 다제내성을 지정하는 유전자(nbrB):		

대표도면	

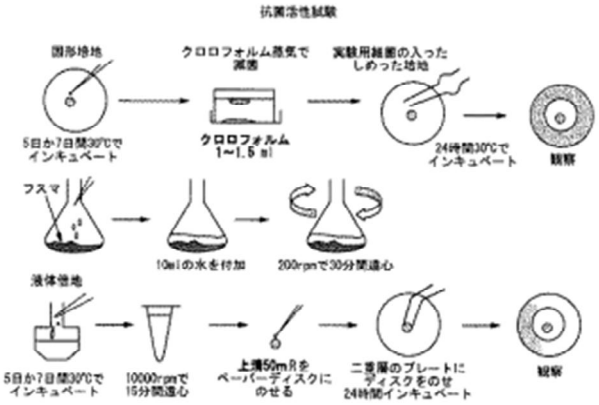
No.	14	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA), 배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR20060086924A	제 목	스트렙토마이세스 아버미틸리스로부터 분리한 에스아데노실메티오닌 생합성 효소 유전자, 이를 포함하는발현벡터 및 이를 이용한 폴리케티드 항생물질의대량생산방법
출원인	케이엠에이치 주식회사	발명자	윤기선|유연우
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR100848599B1
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	스트렙토마이세스 아버미틸리스(Streptomycesavermitilis) NRRL8165로부터 분리한 에스-아데노실메티오닌 생합성 효소를 코딩하는 유전자에 관한 것으로, 상기 유전자를 박테리아-스트렙토마이세스 셔틀벡터인 pWHM3에 클로닝하여 pWSAMF를 제조하였으며 이를 상기 균주 및 스트렙토마이세스 퍼시셔스(Streptomyces peucetius)에 형질도입하여 적절한 배양조건(pH 및 온도, 배양액 조건 등)에서 배양함으로써 폴리케티드 항생물질을 대량생산하는 방법을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 스트렙토마이세스 아버미틸리스 NRRL8165의 서열번호 2 또는 3으로 기재되는 에스-아데노실메티오닌 생합성 효소를 코딩하는 유전자의 ORF로 구성된 폴리뉴클레오티드를 방선균용 발현벡터에 삽입하여 제조되는 재조합 발현벡터. **[청구항 7]** 1) 제 1항의 발현벡터를 스트렙토마이세스속 균주에 형질도입하는 단계; 2) 단계 1에서 형질전환된 균주를 적절한 배양액에서 배양하는 단계; 및 3) 단계 2의 배양액으로부터 폴리케티드 항생물질을 회수하는 단계를 포함하는 폴리케티드 항		

	생물질의 대량생산방법.
대표도면	

No.	15	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA), 배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR20140021083A	제 목	스트렙토마이세스 아시디스카비스 에이티씨씨 49003 유래의 2성분계 유전자 및 그를 이용한 항생물질의 제조방법
출원인	경남대학교산학협력단	발명자	최선욱|황용일|박혜윤
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	Streptomycesacidiscabies ATCC 49003 유래의 이차대사산물 생산 조절 유전자 tcsK와tcsR에 관한 것으로, 상기 tcsK와 tcsR을 클로닝하고, 상기 클로닝한 유전자들을 이용하여 형질전환된 Streptomyces속 방선균을 배양함으로써항생물질 또는 항균물질을 제조하는 방법을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 스트렙토마이세스 아시디스카비스(Streptomycesacidiscabies) ATCC 49003 유래의 서열번호 1의 이차대사산물 생산 조절 tcsK 유전자. **[청구항 3]** 제 1항 또는 제 2항 기재의 유전자 발현용 벡터 pSET152ET. **[청구항 4]** 제 3항 기재의 유전자 발현용 벡터 pSET152ET가 삽입된 형질전환체. **[청구항 6]** 제 4항 기재의 형질전환체를 배양하여 제조됨을 특징으로 하는 항생물질 또는 항균물질.		

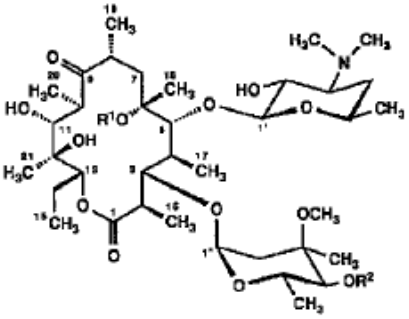
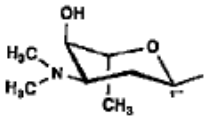
대표도면	 [주] Fragments for tcsK (A) and tcsR (B)

No.	16	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	JP2003250525A	제 목	내보내고 선 균배양 배양기, 및, 그것을 이용한 방선균에 의한 항생 물질의 제조 방법, 방선균의 항생 물질 산생능 개선방법 및 항생 물질의 스크리닝
출원인	YAMANASHI TLO:KK	발명자	IIMURA MINORU, HAYAKAWA MASAYUKI
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	곡물의 파쇄조각을 포함하는 방선균 배양 배양기, 전기록 내보내고 선 균배양 배양기를 이용하고 방선균을 배양하는 방선균에 의한 항생 물질의 제조 방법, 평판 배양 및 액체 배양의 적어도 어느 한쪽인가로 배양하게 되는 방선균을 전기록 내보내고 선 균배양 배양기를 이용하고 배양하는 방선균의 항생 물질 산생능 개선방법 및 전기록 내보내고 선 균배양 배양기를 이용하고 미생물을 배양하는 공정과 배양 후에 항생 물질의 존재를 확인하는 공정을 포함하는 항생 물질 산생균의 스크리닝 방법을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 곡물의 파쇄조각을 포함하는 것을 특징으로 하는 방선균 배양 배양기. **[청구항 11]** 청구항 1으로부터 10의 어느 한쪽에 기재가 내보내고 선 균배양 배양기를 이용하고 방선균을 배양하는 것을 특징으로 하는 방선균에 의한 항생 물질의 제조 방법. **【청구항 18】** 방선균이 Streptomyces속 방선균으로부터 선택하게 되는 적어도 1종 있는 청구항 17에 기재의 방선균의 항생 물질 산생능 개선방법. **【청구항 21】** 청구항 1으로부터 10의 어느 한쪽에 기재가 내보내고 선 균배양 배양기를 이용하고 미생물을 배양하는 배양 공정, 및 배양 후에 항생 물질의 존재를 확인하는 항생 물질 확인 공정을 포함하는 특징으로 하는 항생 물질의 스크리닝 방법.		

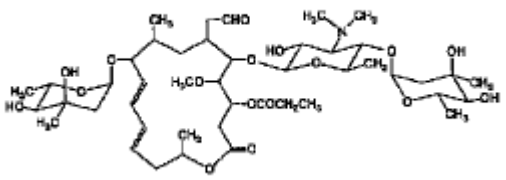
대표도면	 抗菌活性試験 固形培地 クロロフォルム蒸気で滅菌 実験用雑菌の入ったしめった培地 5日か7日間30℃でインキュベート クロロフォルム 1~1.5 ml 24時間30℃でインキュベート 観察 フスマ 10mlの水を付加 200rpmで30分間遠心 液体培地 5日か7日間30℃でインキュベート 10000rpmで15分間遠心 上清50mlをペーパーディスクにのせる 二重層のプレートにディスクをのせ24時間インキュベート 観察

No.	17	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	JP2003250525A	제 목	방선균의 형태 분화 및/또는 2차 대사 유도 물질 및 이것을 이용한 방선균의 항생 물질 생산 기능 증강 방법
출원인	BEPPU TERUHIKO	발명자	BEPPU TERUHIKO, UEDA KENJI, ENDO KOKI
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	방선균을 이용하고 항생 물질을 효율적으로 생산하는 방법 및 그를 위한 활성 물질에 관한 것으로, 페놀 옥시다아제를 L-도파(3,4-디히드록시 페닐 알라닌)에 작용하게 하고 얻어지는 반응생성물 인 방선균의 형태 분화 및/또는 2차 대사 유도 물질 및 이것을 이용한 방선균에 의한 항생 물질 생산 기능의 증강 방법을 개시하고 있으며, 상기 반응생성물은, 주로 도파키논 있지만 도파키논 생성 반응의 부생 물건 및/또는 페놀 옥시다아제 존재하에 도파키논으로부터 또한 생기는 반응성 생물도 포함함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 페놀 옥시다아제를 도파(3,4-디히드록시 페닐 알라닌)에 작용하게 하고 얻어지는 반응생성물 인 방선균의 형태 분화 및/또는 2차 대사 유도 물질. **[청구항 5]** 청구항 1내지 4의 어느 한쪽에 기재의 물질의 존재하에서 방선균을 배양하는 과정을 포함하는 방선균의 2차 대사 산물의 생산 기능 증강 방법.		
대표도면	-		

라.

No.	18	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	JP05286990A	제 목	신규 매크로 라이드 항생 물질 및 미생물 변환을 이용한 매크로 라이드 항생 물질의 제조법
출원인	MEIJI SEIKA KAISHA LTD	발명자	GOMI SHUICHI, KIKUCHI NOBUE, MIYAJI SHINJI, HARA OSAMU
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	미생물 변환에 의한 신규 매크로 라이드 항생 물질에 관한 것으로, 아미코라토푸시스·에스피·SF2748주를 이용하고 통상의 미생물이 이용할 수 있는 영양물을 함유하는 배양기로 엘리스로 마이신의 첨가 배양을 행하고, 얻어지는 배양물중부터 용제 추출법, 실리카 겔·카람쿠로마토법 등을 이용하여 3""-O-메틸메가 로 마이신 A 및 3""-O-메틸메가 로 마이신 B을 단리하는 상기 항생물질 제조방법을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 다음의 일반식(I) 【화 1】(식중, R1은α-L-megosaminyl기 있고, R2은 수소 원자 또는 아세틸기이다)으로 표 되는 화합물 또는 그 약학적에 허용할 수 있는 소금. **【청구항 2】** 아미코라토푸시스속(Amycolatopsis)에 속하는 방선균의 배양시에 에리스로마이신을 첨가하고, 그 배양물으로부터 청구항 1 기재의 일반식(I)으로 표 되는 14 원환 매크로 라이드 항생 물질을 모으는 것을 특징으로 하는 신규 14 원환 매크로 라이드 항생 물질의 제조법.		
대표도면	 I  II		

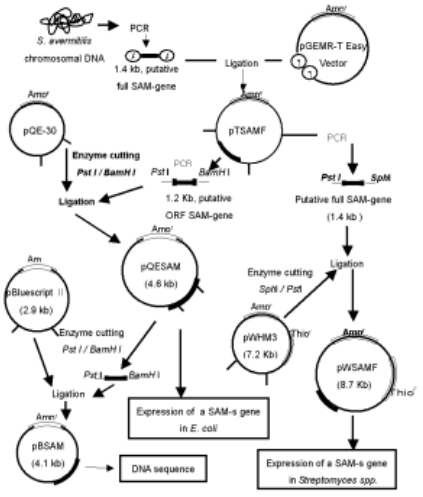
마.

No.	19	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	JP06056875A	제 목	신규 매크로 라이드 항생 물질 SF2757 물질 및 그 제조법
출원인	MEIJI SEIKA KAISHA LTD	발명자	GOMI SHUICHI, KIKUCHI NOBUE, MIYAJI SHINJI, HARA OSAMU
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	방선균의 배양법에 의하여 신규 항생 물질 SF2757 물질에 관한 것으로, 스토레푸토마이세스·에스피·SF2757주를 통상의 미생물이 이용할 수 있는 영양물을 함유하는 배양기로 배양하고, 얻어지는 배양물중부터 용제 추출법, 실리카 겔·카람쿠로마토법 등을 이용하고 목적물을 단리하여 분자식 C45H75NO17의 신규 항생 물질 SF2757을 제조하는 방법을 개시하고 있음		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 유리 염기로서 아래와 같은 특성을 가지는 SF2757 물질 또는 그 약학적에 허용하게 되는 무기산 또는 유기산의 소금. (1) 색 및 형상:백색 분말 (2) 분자식 :C45H75NO17 (3) 매스 스펙트럼 (SI-MS) : 902 (M+1)+ (4) 종류선 광도 : [α]D23= -124°(c 1.0, CH3OH) (5) 자외부 흡수 스펙트럼 λmax nm (E1cm1%) [MeOH]: 230 (363), 265 (sh, 20) (6) 적색 외부 흡수 스펙트럼 (KBr cm-1): 3484, 2945, 2936, 2842, 2788, 2727, 1732, 1663,1456, 1429, 1412, 1375, 1364, 1335, 1300, 1275,1240, 1163, 1121, 1084, 1053, 1013, 997, 928,864, 841, 808, 787, 733, 710 (7) 1H NMR 스펙트럼 (400 MHz, CDCl3) δ(ppm): 0.92 (1H, m), 0.96 (3H, d), 1.21 (3H, t), 1.21 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.26 (3H, d), 1.29 (3H, d), 1.46 (1H, ddd), 1.76(1H, dd), 1.79 (1H, dd), 1.94 (1H, m), 1.99 (1H,dd), 2.03 (1H, dd), 2.15 (1H, ddd), 2.15 (1H, m), 2.25 (1H, dd), 2.29 (1H, dd), 2.45 (1H, m), 2.48(1H, m), 2.49 (3H, s), 2.50 (1H, dq), 2.61 (1H, dq), 2.73 (1H, dd), 2.80 (1H, br dd), 2.94 (1H, d), 2.95 (1H, d), 3.22 (1H, dd), 3.26 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.53 (1H, dd), 3.59 (1H, dq), 3.86 (1H, dd), 3.92 (1H, dd), 3.99 (1H, s), 4.074.40 (1H, d), 4.96 (1H, br d), 5.02 (1H, ddq), 5.07 (1H, br d), 5.12 (1H, br d), 5.56 (1H, dd), 5.81 (1H, ddd), 6.07 (1H, ddd), 6.66 (1H, dd), 9.64 (1H, br s) (8) 13C NMR 스펙트럼 (100 MHz, CDCl3) δ(ppm): 200.9 d, 173.8 s, 169.8 s, 136.8 d, 133.3 d,131.7 d, 124.4 d, 103.9 d, 96.5 d, 95.8 d, 84.8 d,78.9 d, 77.7 d, 76.4 d, 76.4 d, 74.9 d, 73.1 d,71.7 d, 69.9 s, 69.4 s, 69.1 d, 68.8 d, 68.6 d,66.1 d, 66.0 d, 62.4 q, 42.3 t, 42.0 q, 42.0 q,41.1 t, 41.0 t, 40.9 t, 37.2 t, 31.0 d, 30.0 t,28.6 d, 27.6 t, 25.6 q, 25.4 q, 20.3 q, 19.0 q,18.2 q, 17.5 q, 14.9 q, 8.9 q (9) 용해성 : 클로로포름, 아세톤, 초산에틸, 메탄올, 산성 수요일에 가용으로, 중성 물 및 알칼리성 수요일에 불용 이다. (10) 알칼리성, 산성, 중성의 구별: 알칼리성 물질		
대표도면			

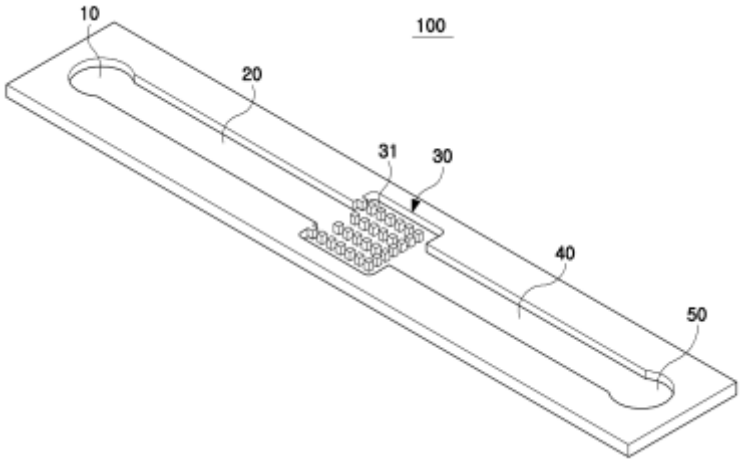
바.

No.	20	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA), 배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR20060086924A	제 목	스트렙토마이세스 아버미틸리스로부터 분리한 에스아데노실메티오닌 생합성 효소 유전자, 이를 포함하는발현벡터 및 이를 이용한 폴리케티드 항생물질의대량생산방법
출원인	케이엠에이치 주식회사	발명자	윤기선|유연우
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR100848599B1, KR20060086924A
특허평가등급	종합등급 B+ 잔존권리기간 종료		

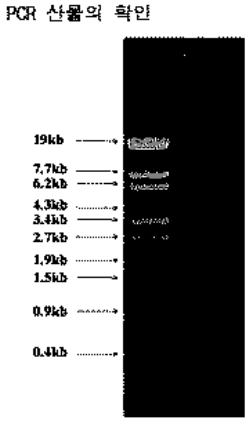
항목	특허평가등급
참여 발명자 수준	B+
기술 영향력	B0
기술 지속성	B+
시장성	B0
기술 집중도	N/A
신규성	N/A
출원인 권리 획득 노력	AA
경쟁사 견제 정도	C
권리의 광역성	B0
권리의 완전성	B+

기술요지	본 발명은 스트렙토마이세스 아버미틸리스(Streptomycesavermitilis) NRRL8165로부터 분리한 에스-아데노실메티오닌 생합성 효소를 코딩하는 유전자 및 이를 과발현시킨 상기 균주로부터 폴리케티드 항생물질을 대량생산하는 방법에 관한 것으로, 구체적으로 스트렙토마이세스 아버미틸리스 NRRL8165로부터 에스-아데노실메티오닌 생합성 효소를 코딩하는 유전자를 박테리아-스트렙토마이세스 셔틀벡터인 pWHM3에 클로닝하여 pWSAMF를 제조하였으며 이 발현벡터를 상기 균주 및 스트렙토마이세스 퍼시셔스(Streptomyces peucetius)에 과발현시켜 폴리케티드 항생물질을 대량생산하는 방법에 관하여 개시함
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 스트렙토마이세스 아버미틸리스 NRRL8165의 서열번호 2 또는 3으로 기재되는 에스-아데노실메티오닌 생합성 효소를 코딩하는 유전자의 ORF로 구성된 폴리뉴클레오티드를 방선균용 발현벡터에 삽입하여 제조되는 재조합 발현벡터. **[청구항 6]** 제 1항의 발현벡터로 형질전환된 형질전환체.
대표도면	

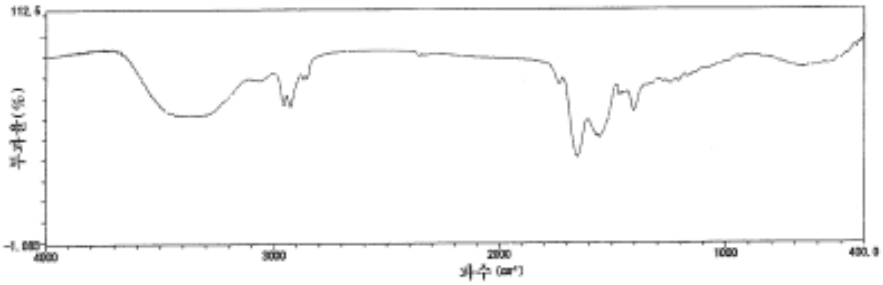
사.

No.	21	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR0927433B1	제 목	방선균이 고정된 극다공성 한천입자와 이를 이용한 방선균미세배양시스템 및 방선균 배양 방법
출원인	이화여자대학교 산학협력단	발명자	박성수|박제원|윤여준|이강무|임지선
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR100927433B1, KR20090001394A
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	본 발명은 방선균이 고정된 극다공성 한천입자와 이를 이용한 방선균 미세배양 시스템 및 방선균 배양 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 자체고정(부착)능력을 가지고 있지 않아 미세유체소자에서의 배양이 불가능했던 방선균을 극다공성 한천입자를 이용하여 고정시키고, 상기 극다공성 한천입자가 고정되는 공간으로서 한천입자가 유출되지 않도록 배열된 다수개의 미세기둥으로 이루어진 한천입자고정부를 포함하는 미세유체소자에 도입, 고정시킴으로써, 미세유체소자에서의 방선균의 연속배양, 방선균에서의 다양하고 새로운 항생물질 분리, 항생물질의 생산량 증가 및 생산기간 연장을 가능하게 한, 방선균이 고정된 극다공성 한천입자와 이를 이용한 방선균 미세배양 시스템 및 방선균 배양 방법에 관한 것임		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 배양시 방선균이 고정된 극다공성 한천 입자가 위치하며, 상기 한천입자가 유출되지 않도록 배열된 다수개의 미세기둥으로 이루어진 한천입자고정부가 있는 미세유체소자를 포함하는 방선균 미세배양 시스템. **[청구항 15]** 제1항 내지 제4항 및 제6항 내지 제14항 중 어느 한 항의 방선균 미세배양 시스템을 이용한 방선균 배양 방법.		
대표도면			

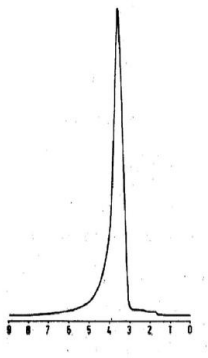
아.

No.	22	기술	유전자변형 기술 이용 방선균 유래 항생제(AA), 배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR20140021083A	제 목	스트렙토마이세스 아시디스카비스 에이티씨씨 49003 유래의 이차대사산물 생산 조절 유전자 및 그를 이용한 항생물질의 제조방법
출원인	경남대학교 산학협력단	발명자	최선욱|황용일|김민정
우선권 주장	없음	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	본 발명은 Streptomycesacidiscabies ATCC 49003 유래의 이차대사산물 생산 조절 유전자 afsR 및 그를 이용한 항생물질 또는 항균물질의 제조방법에 관한 것으로, Streptomycesacidiscabies ATCC 49003 유래의 afsR 유전자를 클로닝하고, 상기 클로닝한 afsR유전자를 이용하여 Streptomyces속 방선균 유래의 이차대사산물 생산조절과 방선균의 형태분화 조절을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 스트렙토마이세스 아시디스카비스(Streptomycesacidiscabies) ATCC 49003 유래의 서열번호 1의 이차대사산물 생산 조절 afsR 유전자. **[청구항 2]** 제 1항 기재의 유전자 발현용 벡터 pSET152ET. **[청구항 3]** 제 2항 기재의 유전자 발현용 벡터 pSET152ET가 삽입된 숙주 미생물 E. coli ET12567. **[청구항 4]** 제 3항 기재의 숙주 미생물 E. coli ET12567을 배양하여 제조됨을 특징으로 하는 항생물질 또는 항균물질. **[청구항 5]** 제 4항에 있어서, 상기 항생물질 또는 항균물질은 감자 더뎅이병을 방제함을 특징으로 하는 하기 <화학식 1>의 텍스토민 A.		
대표도면			

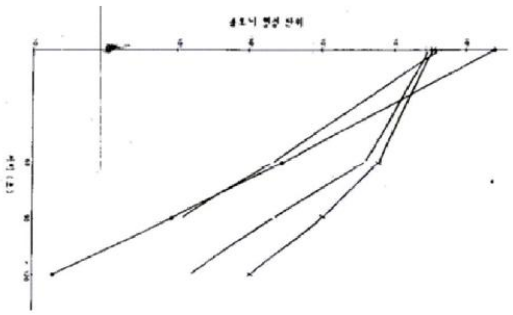
자.

No.	23	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR20080036637A	제 목	항균활성 물질 DM0507 및 그 이용
출원인	에이에이치씨 컴퍼니 리미티드|에이아이엠 에셋 매니지먼트 가부시키가이샤	발명자	야마시타 나오미|이이즈카 타케루|나카에 타이지|사타케 사치코
우선권 주장	없음	패밀리 특허	CN101084318A, EP1978099A1, JP3988953B2, JPWO2007052356A1, RU2383622C2, US2008193577A1, US2011171334A1, WO2007052356A1 외 4건
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	천연물로부터 유래되고 광범위한 항균 스펙트럼을 가지는 보다 강력한 신규한 항균활성 물질을 제공하는 것을 목적으로 하여, a) 바실루스 서브틸리스(Bacillussubtilis)를 배양하는 공정;(b) 얻어진 배양물로부터 상청액을 회수하는 공정;(c) 상청액의 pH를 3 이하로 조정해서 생긴 침전물을 회수하는 공정; 및(d) 침전물로부터 에탄올로 추출하는 공정을 포함하는 제조방법에 의해 얻어지는 항균활성 물질 DM0507을 제공함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 이하의 공정 (a) 내지 (d)를 포함하는 제조방법에 의해 얻어지는 항균활성 물질 DM0507: (a) 바실루스 서브틸리스(Bacillus subtilis)를 배양하는 공정; (b) 얻어진 배양물로부터 상청액을 회수하는 공정; (c) 상청액의 pH를 3 이하로 조정해서 생긴 침전물을 회수하는 공정; 및 (d) 침전물로부터 에탄올로 추출하는 공정. **[청구항 3]** 제1항 또는 제2항에 있어서, 바실루스 서브틸리스는 바실루스 서브틸리스DB9011(FERM BP-3418)인 항균활성 물질 DM0507. **[청구항 4]** 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 항균활성 물질 DM0507을 유효성분으로 하는 항균제. **[청구항 5]** 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 항균활성 물질 DM0507을 함유하는 음식품(food or drink).		
대표도면			

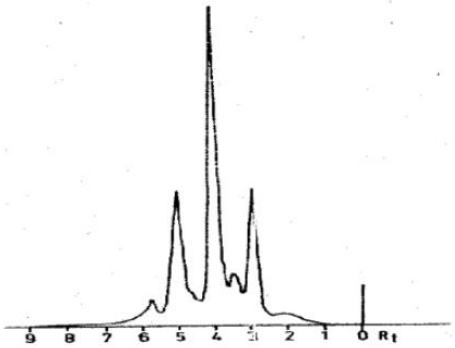
차.

No.	24	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR19900003194A	제 목	글리코펩티드 항생물질인 데카플라닌, 이의 제조방법 및 약제로서의 이의 용도
출원인	HOECHST AG	발명자	크리스토퍼 밀톤 매튜 프랑코|수가타 챠터지|에라 코테스와라 사트야 비자쿠마르|디팍 쿠마르 챠터지|비말 나레쉬 강굴리|리하르트 헬무투 루프|한스-볼프람 페흘하버|헤르베르트 코글러|게르하르트 자이버트|볼커 티쯔
우선권 주장	DE 88114022.2 (1988.08.27)	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	신규한 글리코펩티드 항생물질인 데카플라닌 및 방선균 배양물(제Y-86,36910호)에 관한 것으로, 상기 방선균 배양물 및 이의 변형물 또는 돌연변이체를 사용하여 데카플라닌을 제조하는 방법과 데카플라닌의 감염성 박테리아에 의해 유발되는 감염증 치료용 치료제로서의 용도에 관하여 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 하기 구조식(IV)의 화합물인 데카플라닌 및 이의 등가물 및 생리학적으로 허용되는 염. **[청구항 2]** 방선균 배양물[제 Y-86,36910호(DSM 4763)]을 탄소원, 질소원, 무기영양소원 및 무기염을 함유하는 수성 영양 배지에서 호기성 조건하에 배양시킴을 포함함을 특징으로 하여 제 1항의 화합물을 제조하는 방법. **[청구항 9]** 항생 작용을 갖는 약제를 제조하기 위한, 제 1항에서 청구한 화합물의 용도. **[청구항 10]** 방선균 배양물 [제 Y-86,36910호(DSM 4763)].		
대표도면			

카.

No.	25	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR19880011338A	제 목	마이크로모노스포라 에키노스포라 ssp. 칼리켄시스용 플라스미드 및 신규 돌연변이체 균주와 생산된 보완요소
출원인	AMERICAN CYANAMID CO	발명자	데이빗 마이클 로스스타인|수전 피터니 러브|엘런 주코프스키 밤
우선권 주장	US 7/022455 (1987.03.06)	패밀리 특허	AR242767A1, CA1286693C, DE69034194D1, EP0182152A3, JP2791028B2, NO172938C, SG64329A1, US4613594A, 외 130건
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	IL-E 33288 복합체라 불리는 항균 및 제암제를 생산하는 방선균류 마이크로모노스폴라 에키노스포라 ssp. 칼리켄시스로부터 생산된 보완요소를 개시하고 있으며, 상기 방선균류 DR46를 탄소, 질소, 옥소 및 무기염들의 적절한 급원을 함유한 수성 배지속에서 호기적으로 발효시키고, 이로부터 보완요소를 분리시킴으로써 보완요소를 생성하는 방법을 제공함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 플라스미드 pPP4(ATCC-67343). **[청구항 4]** 마이크로모노스포라 에키노스포라 ssp. 칼리첸시스(Micromonospora echinospora ssp. calichensis)DR 46(ATCC-53591)를 탄소, 질소,옥소 및 무기염들의 적절한 급원을 함유한 수성 배지속에서 호기적으로 발효시키고 그것으로부터 보완 요소를 분리시킴으로써 생성된 보완 요소. **[청구항 5]** 탄소, 질소, 옥소 및 무기염들의 동화성 급원을 함유하는 수성배지에서 호기성 발효에 의해 회수가능한 양으로 보완 요소를 생성할 수 있는, 미생물 마이크로모노스포타 에키노스포라 ssp. 칼리첸시스 DR16(ATCC-53591)을 함유하는 배양물.		
대표도면			

타.

No.	26	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR19880003010A	제 목	마크로라이드 항생물질, 그의 미생물학적 제조방법, 및 그의 약제로서의 용도
출원인	HOECHST AG	발명자	크리스토퍼 밀톤 매튜우 프랑코|줄리아 간디|슈가타 췌터지|고우카나팰리 산드라 쉬카라레디|바이맬 나레쉬 간굴리|리챠드 헬무트 루프|헤르베르트 코글러|한스-볼프람 펠하버
우선권 주장	DE P3629063.7 (1986.08.27)	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	미생물 균주 스트렙토마이세스 종(Streptomyces sp) Y-8430967(DSM 3740)로부터 그람 양성균 및 마이크플라스마의 광범위한 스펙트럼에 대하여 살미생물제로 작용하여 항생물질 약제 및 동물사료 첨가제로서 유용한 식(I)로 표시되는 마크로라이드 항생물질 스왈파마이신 및 이를 제조하기 위한 배양 조건 및 배양 방법을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 하기 구조식(Ⅰ)의 화합물. **[청구항 2]** 미생물 균주 스트립토마이세스 종(Streptomyces sp.) Y-84,30967(DSM 3740), 또는 그의 변종 또는 돌연변이체 중의 하나를 호기성 조건하에, pH 6 내지 7 및 20 내지 40℃의 온도에서, 탄소 및 질소 공급원, 무기 영양염류 및, 필요에 따라, 미량원소를 함유하는 통상의 영양배지 중에서 발효시키고, 배양여액 및 균사체를 유기용매로 추출시키거나, 배양여액을 흡착법으로 처리하고, 이어서 용매 추출물 또는 용출액을 크로마토그라피 처리하여 본 발명에 따르는 화합물을 분리 및 정제함을 특징으로 하여, 구조식(Ⅰ)의 화합물을 제조하는 방법. **[청구항 5]** 제1항에서 정의된 구조식(Ⅰ)의 화합물을 함유하는 약제. **[청구항 6]** 그람-양성균(Gram-positive bacteria), 마이코플라즈마(mycoplasmas) 및 액티노마이세테스(Actinomycetes)에 대하여 작용하는 약제의 제조를 위한 제1항에서 정의된 구조식(Ⅰ) 화합물의 용도. **[청구항 7]** 스트립토마이세스종 Y-84,30967(DSM 3740).		
대표도면			

파.

No.	27	기술	배양조건 이용 방선균 유래 항생제(AB)
공개(등록)번호	KR19870003204A	제 목	고분자종양 세포 증식-억제 항생제
출원인	SMITHKLINE BEECHAM CORP	발명자	제임스 아미고 찬|랜달 키쓰 죤슨
우선권 주장	US 781,292 (1985.09.27)	패밀리 특허	-
핵심특허분석			
특허평가등급	-		
기술요지	통기 상태에서 탄소와 질소 동화원을 포함하고 있는 수용성 배양 매질에서 항생제(예;AAC-345)가 복구될 때까지 ATCC 53270 또는 그 활성 돌연변이체나 유도체를 배양한 후, 이 배양에 의해 생성된 발효액으로부터 고분자 종양 세포 증식 억제 항생제(예;AAC-345)를 추출, 회수하는 것을 포함하는, ATCC의 숙성을 가지고 있는 생물학적으로 순수한 방선균 미생물 및 그 돌연변이체와 유도체를 배양하여 고분자 종양 세포 증식 억제 항생제를 제조하는 방법을 개시함		
청구항 분석 (독립항)	**[청구항 1]** 통기상태에서 탄소와 질소 동화원을 포함하고 있는 수용성 배양매질에서 항생제가 복구될 때까지 ATCC 53270 또는 그 활성 돌연변이체나 유도체를 배양하는 것 또는 동 항생제를 위 배양에 의하여 생성된 발효액으로부터 추출하는 것을 포함하는 고분자 종양 세포 증식-억제 항생제를 제조하는 방법. **[청구항 2]** AAC-345인 청구범위 1의 항생제를 제조하는 방법. **[청구항 6]** ATCC 42370, 그 활성 돌연변이체 및 유도체의 식별성을 가지고 있는 생물학적으로 순수한 미생물 배양체를 제조하는 방법. **[청구항 7]** 통기상태에서 항생제가 복구될 때까지;탄소 및 질소 동화원을 함유하고 있는 수용성 매질에서 ATCC 53270 또는 그 활성 돌연변이체나 유도체를 배양하고 그에 의하여 생성된 발효액으로부터 상기 항생제를 추출하는 만들어지는 항생제를 함유하는 조성으로서, 종양 세포 증식-억제에 유효하고 유독하지 아니한 양의 항생제를 함유하는 제약학적 조성.		
대표도면	–		

하.

No.	28	기술	유전자변형 기술 이용 항생제 개발(BA), 배양조건 이용 항생제 개발(BB)
공개(등록)번호	KR20090046231A	제 목	남극톡토기 유래의 베타-1,3-글루카나아제, 이를 코딩하는유전자, 및 이의 용도
출원인	한국해양연구원	발명자	이윤호|김충곤|송정민
우선권 주장	없음	패밀리 특허	KR100913233B1

핵심특허분석

특허평가등급

항목	특허평가등급
참여 발명자 수준	A0
기술 영향력	B+
기술 지속성	A-
시장성	B0
기술 집중도	N/A
신규성	N/A
출원인 권리 획득 노력	C
경쟁사 견제 정도	C
권리의 광역성	B0
권리의 완전성	B+

기술요지

본 발명은 남극에 서식하는 생물인 남극톡토기(Cryptopygusantarcticus)로부터 분리한 베타-1,3-글루칸 분해활성을 갖는 베타-1,3-글루카나아제(β-1,3-glucanase) 효소를 코딩하는 유전자, 상기 유전자를 포함하는 발현벡터, 발현벡터가 도입된 형질전환체, 형질전환체에 의해 생산된 베타(beta)-1,3-글루카나아제(β-1,3-glucanase) 효소 및 이의 제조방법에 관하여 개시함

청구항 분석

(독립항)

[청구항 1]

서열번호 3의 아미노산 서열로 구성되고 베타-1,3-글루칸 분해활성을 갖는 베타-1,3-글루카나아제 단백질.

[청구항 3]

제1항에 따른 아미노산 서열로 구성되고 베타-1,3-글루칸 분해활성을 갖는 베타-1,3-글루카나아제 단백질을 코딩하고, 서열번호 1의 29 내지 841 번째의 염기서열로 구성되는 폴리뉴클레오타이드.

[청구항 7]

제5항 또는 제6의 발현벡터를 도입하여 형질전환된 형질전환체.

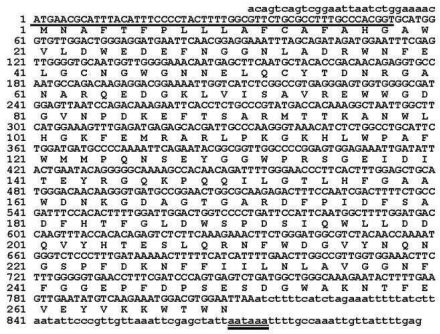
[청구항 8]

a) 제7항에 따른 형질전환체 또는 서열번호 3의 아미노산 서열로 구성되고 베타-1,3-글루칸 분해활성을 갖는 베타-1,3-글루카나아제 단백질의 코딩서열을 갖는 세포를 배양하는 단계;
b) 상기 배양된 세포에서의 베타-1,3-글루카나아제 단백질의 발현을 유도하는 단계;
c) 상기 베타-1,3-글루카나아제 단백질이 발현된 세포를 분쇄한 후 침전시켜 얻어진 상등액으로부터 단백질을 용출하는 단계; 및
d) 상기 용출된 단백질을 정제하는 단계
를 포함하는, 베타-1,3-글루칸 분해활성을 갖는 베타-1,3-글루카나아제의 제조방법.

[청구항 9]

제1항 또는 제2항의 단백질을 유효성분으로 포함하는 병원성 곰팡이 또는 효모에 대한 항균제.

대표도면



거.

3. 시장성 분석

- 항생제(Antibiotics)는 미생물 감염에 의한 질환을 치료하는 물질로서, 감염을 일으키는 미생물의 생육을 파괴하는 기전을 가짐

- 100여년이 넘는 기간 동안 인류 보건과 밀접한 연관을 가져온 의약품인 만큼 거의 모든 주요 제약 기업의 제품 포트폴리오에 포함되어 있고 처방을 통해 소비자에게 전달되는 빈도가 가장 높은 의약품군임

- 2014년 기준, 치료 영역별 5대 시장규모는 항암제 745억 달러, 당뇨치료제 639억달러, 진통제 598헉 달러, 고혈압 치료제 475억달러, 항생제 403억 달러로 집계되어 조사된바 있으며, 전체 치료제 시장규모에서 4.3%를 차지하고 있음(출처: Khidi brief, 보건산업브리프 vol.176, 2015.05)

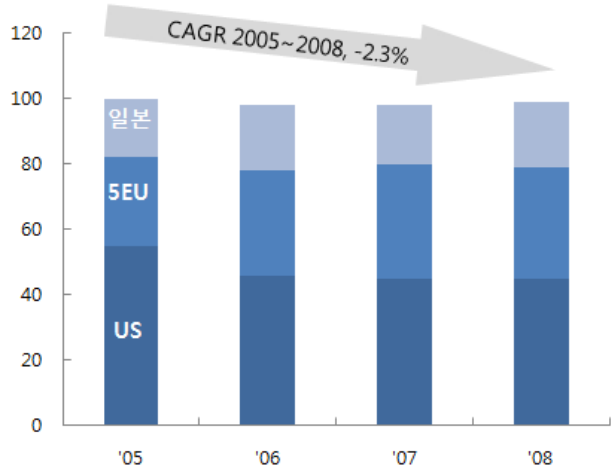
- 특히 국내 의약품 시장에서는 의약 분업의 정착으로 인해 의료기관의 처방 관행이 의약품 소비의 최대 변수로 부상하고 있는 바, 항생제는 보험 청구 약제비(곧 의료기관 처방에 의한 전문 의약품의 사용 동향을 의미) 중 최대액을 차지하고 있으며 특히 소비자의 접근 용이성이 큰 의원급 의료기관의 사용빈도가 높기 때문에 항생제 시장의 동향은 곧 전체 의약품 시장을 가늠할 수 있는 척도가 됨

- 항생제를 통한 감염증의 예방 또는 완치는 20세기 의학이 이룬 가장 큰 업적이라고 할 수 있으나, 치료제인 항생제의 내성이 증가하면서 치료 실패에 따른 사망이 증가하고 있는 추세임

- 최근까지도 각종 세균이 여러 항생제에 내성을 보이는 다제내성균이 돼 치료할 약제가 아예 없어지는 현상이 세계 병원에서 발생하고 있으며, 이러한 항생제 내성을 극복하기 위한 항생제 내성이 없는 항생제 개발이 요구됨

□ 세계 항생제 치료제 시장

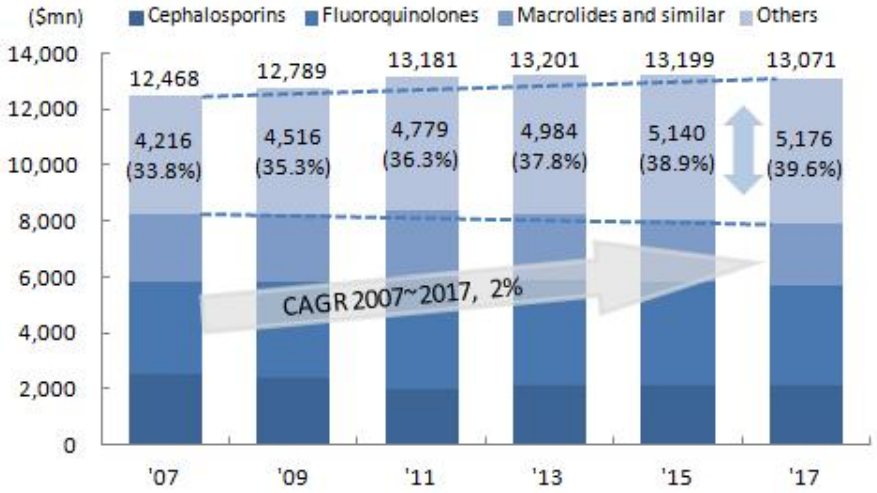
- 항생제는 세계 전체 의약품시장의 4.3%를 차지하며, 지난 2003년부터 2007년까지의 세계 항생제 시장규모는 연평균 -3%의 역성장을 기록한 바 있고, 2005~2008년 주요국의 항생제 시장의 연평균 성장률은 -2.3%로 규모가 감소했는데, 이는 항생제 산업이 매우 성숙됐고 다양한 클래스와 제품들이 제네릭에 의해 많이 개발됐기 때문임



<그림 27> 최근 항생제 시장규모 및 연평균증가율

출처: Datamonitor, MIDAS sales data, IMS Health, 2009.4.

- 향후 항생제 시장은 연평균 2%(CAGR 2009~2017)의 꾸준한 성장을 할 것으로 전망됨



<그림 28> 전세계 항생제 시장규모 기준

출처: Datamonitor

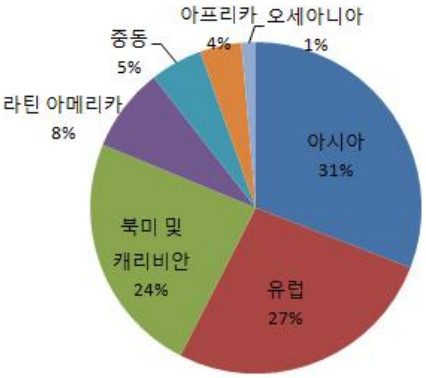
- 세계 항생제 시장을 지역별로 구분하였을 때, 아시아 지역 항생제 시장이 130억 달러(30.9%)로 가장 큰비중을 차지하고 있으며, 유럽(112억 달러, 26.6%)과 북미(100억 달

러, 23.7%) 지역 시장 비중이 높은 것으로 나타남

(단위: 백만 달러, %)

구분	시장규모	비중
아시아	13002	30.9
유럽	11215	26.6
북미 및 캐리비안	9982	23.7
라틴 아메리카	3450	8.2
중동	2159	5.1
아프리카	1708	4.1
오세아니아	587	1.4
전체 합계	42104	100.0

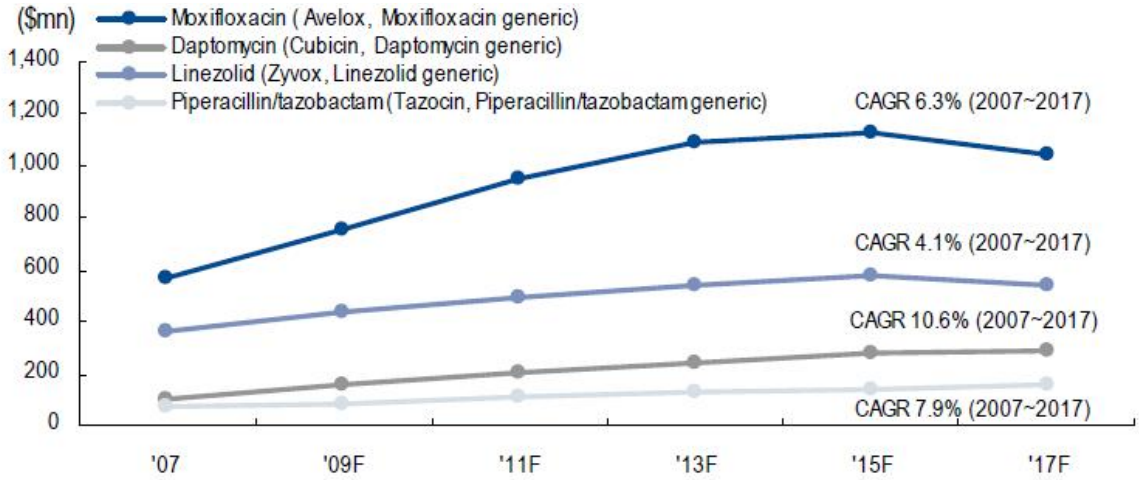
출처: Icon Group interntional Inc. (2010b)



<그림 29> 지역별 항생제 시장 현황, 2011년

- 최근 글로벌 항생제 R&D 파이프라인이 증가하는 추세이며, 이는 1, 2세대 항생제에 대해 내성을 보이는 새로운 박테리아가 나타나면서 강력한 슈퍼항생제의 필요성이 대두되었기 때문임

- 1세대 항생제인 페니실린계 항생제에 대해 내성을 보이는 박테리아가 나타나면서 글로벌 제약회사들은 항생제 연구를 줄였는데, 10년 연구 R&D 투자대비 판매 지속시간이 줄어들기 때문이였음
- 그러나 R&D 투자가 지연되면서 나타난 부작용으로 기존 항생제에 대해 내성을 보이는 다양한 종류의 슈퍼박테리아들이 반복적으로 나타나기 시작했으며 이로인한 사망자가 빠르게 증가하는 추세임
- 항생제는 치료에 있어서 선택이 아닌 생존을 위한 필수 불가적인 의약품으로 자리하고 있고, 항생제는 질병 감염 시에 가장 기본적으로 처방되는 의약품 중의 하나이므로 항생제의 시장은 감소하기 보다는 꾸준한 성장을 지속할 전망으로 보임



<그림 30> 전세계 항생제 종류별 시장규모 기준

출처: Datamonitor

- 세계 항생제 시장은 연간 성장률 2%로 추산되고 있으나, 항생제 시장규모보다 더 중요한 것은 현재 항생제 시장의 가장 큰 이슈인 저항성이고, 이로 인해 항생제 시장의 unmet needs 가 발생하고 있는 실정임

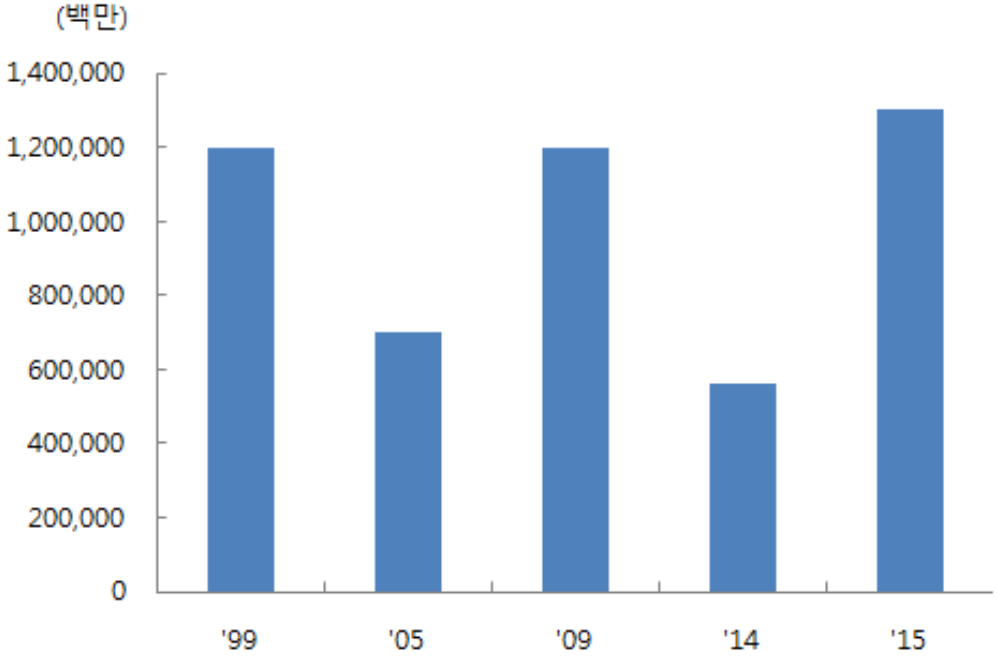
- 매년 6명 중 5명의 미국인이 항생제 처방을 받는다는 통계가 있는데, 이는 무려 연간 2억 6,200만 건의 항생제 처방 건수임

- 따라서 현재 항생제 시장은 새로운 치료약이 필요한 실정이고, 항생제 연구개발 연구소 또는 기업에게는 새로운 기회가 될 것으로 예상됨

□ 국내 항생제 치료제 시장

- 국내 제약산업은 내수용 완제품 중심이어서 초기 개발비를 투자하여 신약의 원료를 만들어 내는 것이 아니라 원료의 합성을 통한 최종 완제품 생산이 대부분을 차지하며, 이로인해 제품의 life cycle이 짧고, 신약개발투자비 보다는 상대적으로 판매비용의 비중이 높으며, 또한 특허권으로 보호되는 오리지널 의약품에 비해 부가가치 및 영업기반이 취약하며 질병의 다종다양성으로 인해 의약품 역시 다품종 소량생산 체제로 그 시장이 세분화 되어 있는 특징이 있음

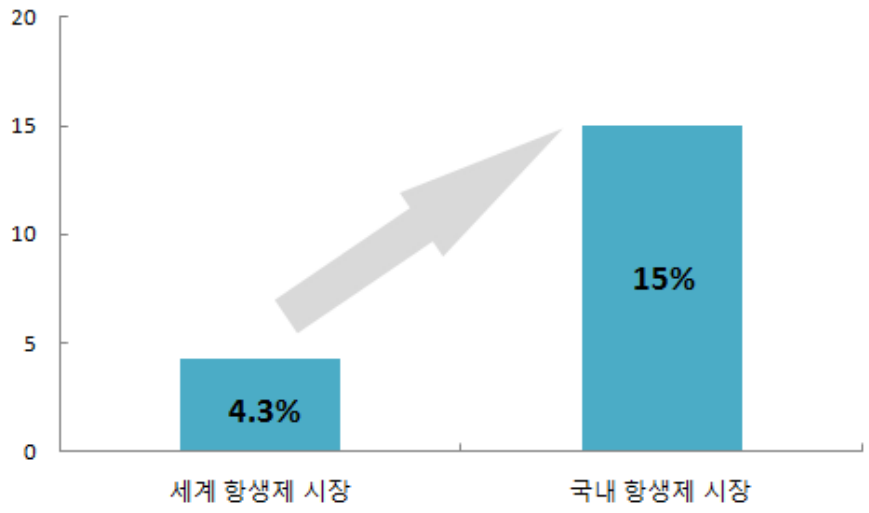
- 국내 항생제 시장은 2015년 기준 1조 3000억원으로 추정되고 있으며, 앞서 살펴본 전세계 항생제 시장과 부합하는 시장의 규모가 형성되고 있음을 확인하였음



<그림 31> 국내 항생제 시장규모

출처: 세계일보 2015년 03월 기사 발췌, 농진청 자료, 대웅화학 분석보고서, 세계일보 2015년 03월 기사 발췌 및 재구성

- 국내 제약산업에서 항생제 시장이 차지하는 비중은 전체 의약품 시장의 15% 수준으로서, 이는 전세계 항생제 시장 비중(4.3%)을 크게 상회하는 것으로서 국내 의약 소비의 특성을 반영한다고 볼 수 있음



<그림 32> 세계 및 국내 항생제 시장규모 비교

출처: 산업기술정보원,1999; 우경숙, 2006 재인용 및 재구성

- 보건복지가족부의 발표에 따르면 2010~2012년 사이 국내에서 소비된 항생제의 총량(DDDs)은 미미하게 증가하였고, 3년간 매년 항생제 사용량은 OECD에 속한 30개국의 항생제 사용량 자료와 비교하면 아직도 높은 수준에 있음

- 연도별 상반기 항생제 처방률을 보면, 2009년 28.6%, 2010년 27.3%, 2011년 26.2%, 2012년 26.1%으로 나타났고, 2000년 의약분업 이후 항생제 처방률이 지속적으로 감소하고 있으나 여전히 WHO 권장치(23%)보다는 높은 수준임

<표 5> 국내 연도별 항생제 사용량

(단위:DDD/1,000명/day)

구분	2010	2011	2012
사용량	27.1	26.6	27.3
전년대비	-	0.3%	2.9

출처: 2012년도 의약품 소비량 및 판매액 통계 심층분석, 한국보건사회연구원

* 인구 1,000명의 성인이 소비한 항생제 양을 DDD(Defined Daily Dose) 단위로 환산후 측정, 항생제 사용량 수치가 24.7이라면, 인구 1,000명 성인이 하루에 항생제 표준량으로 24.7명분을 복용하였다는 의미임, 자료출처: 보건복지가족부, 2009

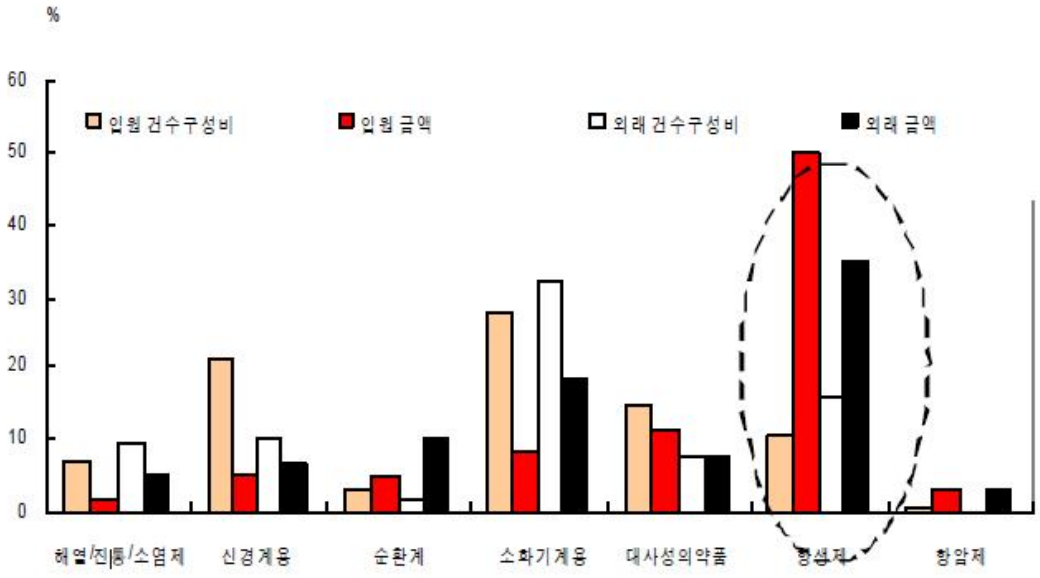
<표 6> OECD 가입국 연도별 항생제 사용량

(단위:DDD/1,000명/day)

국가	벨기에	포르투칼	한국	호주	노르웨이	독일	네덜란드
사용량	24.7	23.8	23.8	22.3	20.1	14.2	12.3

* 2006년 기준, OECE 국가 중 일부 국가들만이 자국의 항생제 사용량을 공개하고 있으며 공개된 16개 국가의 평균비율은 21.3(최고 27.2, 최저 12.3), 자료출처: 보건복지가족부, 2009

- 국내 항생제의 사용량은 전년도 대비 매년 증가하는 추세이고 국내 치료영역별 약재비 비중 또한 가장 많이 차지하고 있는바, 국내 항생제 시장성장률은 지속적으로 높아질 것으로 판단됨



<그림 33> 주요 치료영역 별 (보험) 약제비 비중

출처: 대한 의사 협회지, 신영증권리서치 센터

- 한편, 국내 제약산업은 내수용 완제품 중심이어서 초기개발비를 투자하여 신약의 원료를 만들어 내는 것이 아니라 원료의 합성을 통한 최종 완제품 생산이 대부분을 차지하며, 이로인해 제품의 life cycle이 짧고, 신약개발투자비 보다는 상대적으로 판매비용의 비중이 높으며, 또한 특허권으로 보호되는 오리지널 의약품에 비해 부가가치 및 영업기반이 취약하며 질병의 다종다양성으로 인해 의약품 역시 다품종 소량생산 체제로 그 시장이 세분화 되어있는 특징이 있음

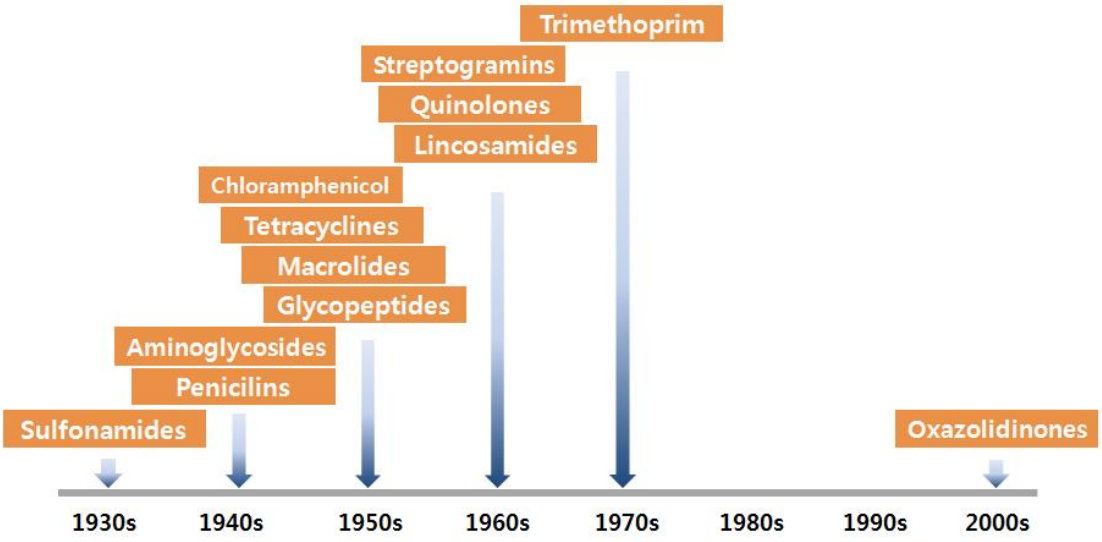
□ 항생제 시장의 변화

- 글로벌 제약사들은 항생제가 지속적인 매출과는 거리가 있어 이익이 안된다는 이유로 항생제 개발을 소홀히 해왔으며, 항생제 시장은 오래 전부터 있어왔었기 때문에 이미 성장한 시장이고 빅파마의 투자가 낮았던 이유로 현재 전세계 항생제 파이프라인은 부족한 실정임

- 주로 상업화가 어려운 대학, 국공립연구소에서 항생제 연구가 이루어져왔고, 이 때문에 항생제가 실질적으로 시장에 나올 수 있는 기회가 많지 않았음

- 실제로 1935~1968년 사이에는 142종의 항생제가 개발되었으나 이후 45년간 5종의 항생제만이 개발되었고, 1987년 이후에는 새로운 계열의 항생제가 나오지 않다가 2008~2012년에 2개의 항생제만이 승인을 받았음

- '15년 1월 글로벌 제약사 머크(Merck)가 항생제 개발회사인 큐비스트(Cubist Pharmaceuticals)를 95억불에 인수하였고, MRSA 등과 같은 슈퍼박테리아에 대한 항생제 파이프라인을 확보함에 따라 향후 글로벌 제약사들의 항생제에 대한 움직임이 보임

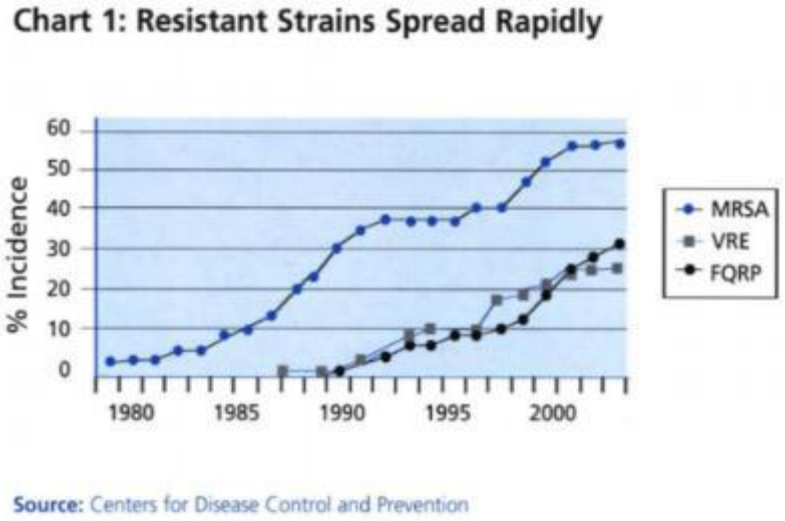


<그림 34> 항생제 개발 현황

□ 항생제 내성의 현황

- 미국 질병통제예방센터(CDC)와 항생제 내성에 대한 영국의 한 보고서에 따르면 미국에서 한해 슈퍼박테리아에 감염되는 환자수는 2백만명에 이르고 미국과 유럽에서 이로 인해 사망하는 환자수는 약 50,000명에 이르고, 이로 인한 생산성 손실비용은 200억 달러에 이름

- 미 오바마 대통령도 항생제 저항에 대한 우려를 표명하며 지난 2014년부터 새로운 항생제 개발을 위한 이니셔티브 시행, 예산 증대 등 다각적 방안을 마련하여 추진하고 있는 실정임



<그림 35> 저항성 균 발생 현황

□ 항생제 시장의 미래와 미국 정부의 지원 현황

- 세계 항생제 시장은 2010년 현재 약 420억 달러($42bn)에 이르고 있고, 연간 성장률은 4%로 추산되고 있음

- 그러나 항생제 시장규모보다 더 중요한 것은 현재 항생제 시장의 가장 큰 이슈는 저항성이고 이로 인해 이 시장의 unmet needs가 발생하고 있으며, 현재 항생제 시장은 새로운 치료약이 필요한 실정이고, 항생제 연구개발 기업에게는 새로운 기회가 될 것으로 전망됨

- 이에 각국 정부에서도 새로운 항생제를 개발하는 데 각종 지원정책을 시행하고 있는 실정이며 미국의 경우, 미국의 Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act of 2012는 항생제 후보물질을 qualified intellectual disabilities professionals (QIDPs)로 지정해 더 빠른 FDA 심사가 이루어지

며 5년간의 추가 시장독점권을 가지게 하였고, 카바페넴 내성 장내세균(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE)과 extended-spectrum β-lactamase producing enterobacteriaceae (ESBLs)가 QIDP 대상으로 지정된 사례임

- Antibiotic Development To Advance Patient Treatment (ADAPT) Act of 2013은 미 FDA가 생존을 위협하는 수준의 감염(life-threatening infections)을 치료하는 항생제에 대해 적은 수의 임상시험으로도 허가를 내주도록 하고 있는 실정임

- 미 보건복지부 산하 생물의약품첨단연구개발국(Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA)의 경우 항생제 전문 연구개발기업인 Achaogen의 그람음성균 항생제에 $60m을, Cempra에는 $58m을 지원한 바 있고, 최근에는 한 회사의 여러 항생제 파이프라인을 동시에 지원하는 프로그램도 시행하였는데 그 예가 지난 2013년 GSK의 항생제 개발에 5년간 $200m을 지원하는 협약을 체결한 바 있음

□ 주요 항생제 제품의 특허만료에 따른 시장 침체 전망

- '19년부터 주요 항생제 제품의 특허가 만료되어 전체적으로 시장침체가 예상됨

- 존슨앤존슨의 레바퀸(Levaquin), 화이자의 자이복스(Zyvox), 아스트라제네카의머렘(Merrem), 바이엘헬스케어 아벨록스(Avelox)

<표 7> 항생제 특허만료 및 출시예정

	미국	유럽	일본
2004	Ciproxin(2004년 특허만료)		Spectracef(2004년 특허만료)
2005	Zithromax(2005년 특허만료)		
	Biaxin(2005년 특허만료)		
2007	Zosyn(2007년 특허만료)	Tazocin(2007년 특허만료)	
2009	Vibativ(2009년 출시)	Merrem(2009년 특허만료)	
2010	Merrem(2010년 특허만료)	Zeftera(2010년 출시)	Tygacil(2010년 출시
	Zef tera(2010년 출시)		
2011	Levaquin(2011년 특허만료)	Tavanic(2011년 특허만료)	Cravit(2011년 특허만료)
	Ceftaroline(2011년 출시)	Vibativ(2011년 출시)	Merrem(2011년 특허만료)
		Ceftaroline (2005년 출시예정)	
2012	Doribax(2012년 특허만료)		Tygacil(2012년 특허만료)
2013			Zeftera(2013년 출시)
2014	Avelox(2014년 특허만료)	Avelox(2014년 특허만료)	Avelox(2014년 특허만료)
2015	Zybox(2015년 특허만료)		Vibativ(2015년 출시)
2016	Tygacil(2016년 특허만료)	Zyvox(2016년 특허만료)	
2018		Tygacil(2018년 특허만료)	

출처: Datamonitor, 생명공학정책연구센터

□ 주요 Key player 분석

- 항생제 시장에서 대부분의 시장을 차지하고 있는 제품은 존슨앤존슨의 레바퀸(Levaquin), 화이자의 자이복스(Zyvox), 아스트라제네카의 머렘(Merrem), 바이엘 헬스케어 아벨록스(Avelox)이고, 2006~2008의 매출액은 하기와 같음

- 특허 만료가 다가오고 있으나 아직까지 항암제 시장에서 가장 큰 점유율을 차지하고 있음

<표 8> 주요 항생제 매출액

(단위: 백만달러)

Brand	Generic	Compaies	Sales		
			2006	2007	2008
Cravit	Levofloxacin	Daiichi Sankyo, Santen	1002	1260	1903
Levaquin, Floxin	Levofloxacin	Johnson&Johnson	1530	1640	1600
Zosym/Tazocin	Piperacillin+ Tazobaclam	Wyeth		880	1200
Avelox, Avalox	Moxifloxacin	Bayer, Schering-Plough, Shionogi	822	962	1100
Zyvox	Linezolid	PFizer	782	944	1100
Augmentin	Co-amoxiclav	GlaxoSmithKline	1055	1060	1080
Merrem	Meropenem	Astra Zeneca			900

출처: 각사 annal report, 우리투자증권(2010),

- 화이자, 자이복스(linezolid)

Datamonitor 자료에 따르면 지난해 4억 3700만달러 정도의 매출을 기록한 화이자의 자이복스(linesolid)는 2017년까지 연평균 4.1%씩 성장할 것으로 전망되고 있음

- 바이엘, 아벨록스(Avelox)

바이엘사의 아벨록스의 매출은 2009년 7억5900만달러에서 2017년 10억5000만

달러로 연평균 성장률 6.3%를 기록할 것으로 전망되고 있음

- 동아ST, 시벡스트로(Sivextro)

미국 FDA로부터 신약허가 승인 획득하였고 폐렴 적응증 추가 등으로 글로벌 제품으로 성장 기대주임

수퍼박테리아 항생제로써 2,015년 유럽허가 받은 상태임

- 한미약품, 세트리악손

세파항생제 '세트리악손'에 대한 독일 시판허가를 획득하였고, 유럽통합승인철차(DCP)에 따라 3개국 (영국·프랑스·이태리)에 자동 시판 허가 획득함

연 100만 바이알 규모 수출-허가국가 확대 추진중에 있음

□ R&D 방향제언

- 본 분석의 수혜연구소인 극지연구소는 극지미생물을 활용함으로써 고부가가치를 창출할 수 있는 신규한 R&D 방향을 모색하는 것을 목적으로 함

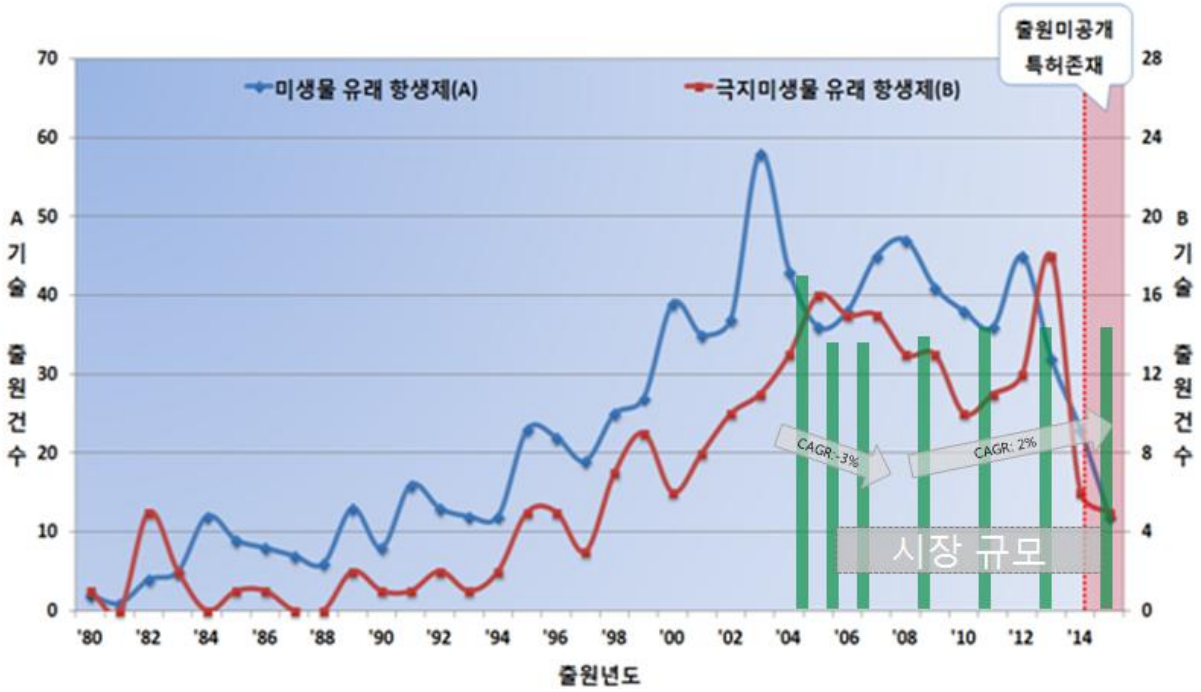
- 본 보고서에서는 극지미생물을 이용한 항생제 개발과 관련한 종래의 특허동향을 분석하기 위해 미생물 이용 항생제 개발 기술과 함께 비교 분석하였고, 이와 관련하여 세부기술(유전자 변형기술/배양기술)의 동향 또한 살펴봄으로써 극지연구소가 추진할 수 있는 R&D 방향에 대한 제안사항은 다음과 같음

- 현재까지 미생물 이용 항생제 개발 기술과 관련하여 상당히 많은 연구가 이루어져 왔고, 2000년대 가장 많은 특허출원을 보이다가 2000년 이후 감소하는 추세를 보이고 있는데, 이는 방선균을 이용한 기술은 기술이 포화도에 이르렀으며 새로운 기술개발이 필요한 상태로서 본 연구소에서는 극지미생물을 이용하는 기술을 개발하려고함

- 한편 극지미생물 이용 항생제 기술은 현재까지 소수의 특허 출원만이 진행되고 있어 기술 개발이 초기단계로 보이며 극지연구소가 선두그룹이 될 수 있을 것으로 사료됨

- 시장성과 관련하여 2007년까지 역성장률을 보이던 항생제 시장은 2017년까지 연평균성장률 2%로 성장될 것으로 추산되고 있으며, 이는 기존 항생제에 내성을 가지는 슈퍼박테리아 및 메르스와 같은 신종 바이러스의 등장에 대항하는 새로운 항생물질 개발의 요구에 따른 것으로 판단됨

- 따라서 항생제의 사용이 매년 증가하고 있으며 항생제 내성균의 출현이 급증하고 있어 향후 항생제 시장은 빠르게 성장될 전망인 바, 항생제 내성을 개선할 수 있는 새로운 차세대 항생제를 극지미생물로부터 발굴하는 기술이 필요한 실정임



<그림 36> A, B 기술 특허동향 비교 분석 및 시장규모 분석

- 이러한 실정에 맞춰 본 보고서의 수혜연구소인 극지연구소는 현재 극지에서 분리한 다양한 방선균, 곰팡이류 또는 시아노박테리아 균주 및 유전체 정보를 확보한 상태이고, 미생물 기탁은행, Polar and Alpine Microbial Collection(PAMC)을 직접 운영하여 다양한 유용 극지 미생물자원을 기 확보한 상태임

- 최근 극지연구소에서는 다양한 항생물질과 항암물질을 생산한다고 알려진 방선균에서 항생물질의 합성에 관여하는 효소의 삼차구조 해석에 성공하여 후속 기능연구 및 논문 발표를 준비중에 있는바, 극지 미생물을 이용한 유용물질의 생산기술의 성공 가능성을 위한 기초 기술이 유리하게 확보된 상태로 판단됨

- 따라서, 향후 극지연구소의 연구 결과를 활용하여 차세대 항생제 물질 발굴이 가능할 것으로 판단됨

□ IP 확보방안

- 극지연구소 보유 기술 및 연구의 특허활용전략과 시장 내에서 유리한 위치 선점을 위한 IP 확보 전략을 제안하면 다음과 같음

- 해양과학기술원에서 출원한 특허는 총 805건이고, 이 중 총 34건이 미생물과 관련된 기술로 해양과학기술원 전체 특허수 대비 미생물 관련 기술 지식재산권 확보 현황은 다소 저조하다고 판단되고, 위즈도메인(WISDOMAIN)에서 실시한 특허평가등급은 다소 낮은 것으로 나타났음(A등급 4건, B등급 14건, C등급 6건 및 등급없음 10건)

- 또한 극지연구소가 보유한 미생물 관련 특허 중 본 보고서의 기술인 극지 미생물 유래 항생제 기술은 지식재산권으로 아직 확보되지 않은 것으로 파악되며, 극지생명으로부터 유용물질 개발 기술은 육상 및 해양생물자원에 비해 극히 일부분만이 진행되어 있어, 극지는 아직까지 신물질의 원천이라고 할 수 있고 이에 대한 선점 및 선두 연구그룹이 될 수 있음

- 따라서, 극지연구소는 극지 미생물 유래 항생제 개발 기술에 대한 지식재산권 확보가 미약한 것으로 판단되며, 앞으로 극지연구소의 연구 결과를 적극 활용하여 질적으로 우수한 원천특허나 핵심특허의 확보에 더욱 치중할 필요가 있다고 판단됨

- 극지연구소가 보유하고 있는 연구 기술을 특허로 활용할 수 있는 측면으로는, 신규한 극지미생물의 발견 및 이로부터 유래한 항생제 물질을 발굴할 경우, <u>원천특허 및 핵심특허 확보가 가능함</u>

<그림 37> IP 활용방법

□ 시사점

- 극지미생물 유래 항생제 개발 기술 과제를 통하여 극지연구소는 극지미생물 유래 항생제에 대한 종합적인 데이터를 확보하고, 종래 기술의 현재 위치 및 동향을 파악함으로써 신규한 R&D 방향을 모색하여 극지미생물 유래 항생제와 관련한 새로운 고부가가치화 기술 및 원천기술을 확보하는 것을 목적으로 함

- 본 과제를 통하여 분석해 본 결과, 미생물 유래 항생제 개발 관련 기술은 주로 육상 및 해양생물자원을 이용한 항생제에 기초한 것으로, 현재까지 알려진 거의 모든 미생물로부터 항생·항균성에 대해 이미 특허출원이 이루어진 것으로 분석되었음

- 다만 극지미생물 유래 항생물질은 출원이 소수 진행된 것으로 나타났고 극지미생물 관련 특허로는 주로 바이오연료 생산을 위한 대량생산 방법/신규 극지미생물 유래 저온저항성 유전자 이용 기술 등이 주를 이루는 것으로 나타나, 현재 극지미생물 유래 항생제 개발 기술과 관련하여서는 초기 또는 성장기 단계에 있는 것으로 판단됨

- 따라서 향후 극지연구소가 연구개발함에 있어서는 아직까지 상대적으로 기술개발이 미비한 상기 극지미생물 유래 항생제 개발 기술과 관련된 연구에 집중하여 신물질에 대한 선점 및 원천기술 확보를 하는 것이 바람직한 것으로 판단됨

- 또한 미생물 유래 항생제와 관련하여 항생효과가 우수한 항생제 개발 연구도 중요하지만, 항생제의 인체 내성을 개선할 수 있는 연구에 대해서도 지속하여 ip 확보를 하는 것이 가장 중요하며, 특히 슈퍼버그(Superbug)에 대비하여 이를 해결하기 위한 새로운 항생제의 개발을 극지미생물 연구를 통해 이루는 것도 좋을 것으로 판단됨

제 3장 신규 항생제 개발을 위한 연구개발 추진 방안

제 1절 연구 개발의 목표

1. 연구 개발의 최종목표

극지미생물의 새로운 유전자를 이용하여 항생제 내성을 극복할 수 있는 차세대 항생제 개발

2. 단계별 목표

○ (2017-2018년) 극지 신종 방선균 발굴 및 항생물질 합성에 관여하는 신규유전자 클러스터 라이브러리 DB 확보
- 극지 후보 미생물 50종이상의 유전정보 분석 및 대사 특성 규명,
- 특허등록 3건 이상
- 관련 SCI(E) 논문 30편 이상 발표/이 가운데 상위 10% IF 이내 논문 3편 이상

○ (2019-2021년) 신규 항생제 후보물질 2개 이상 확보 및 물질 최적화 작업 수행완료
- 고활성 신규 항생물질 원천 특허등록 4건 이상-상용화 가능성 및 시장성을 가지는 특허
- 관련 SCI(E) 논문 45편 이상 발표/이 가운데 상위 10% IF 이내 논문 5편 이상

제 2절 연구내용 및 범위

1. 극지 미생물의 유전체 분석
- 소내 보관중인 극지 유용미생물 (방선균, 곰팡이류, 시아노박테리아) 선별
- 국내외 타기관에서 분양가능한 균주 탐색 및 선별작업 수행
- 국제 공동연구를 통한 신종 극지 방선균 발굴
- Next Generation Sequencing (NGS) 기술을 이용한 극지 미생물 유전자 분석 연구
- 비교 유전체 연구를 통한 항생제 합성에 관여하는 신규유전자 규명 및 클러스터 라이브러리 확보

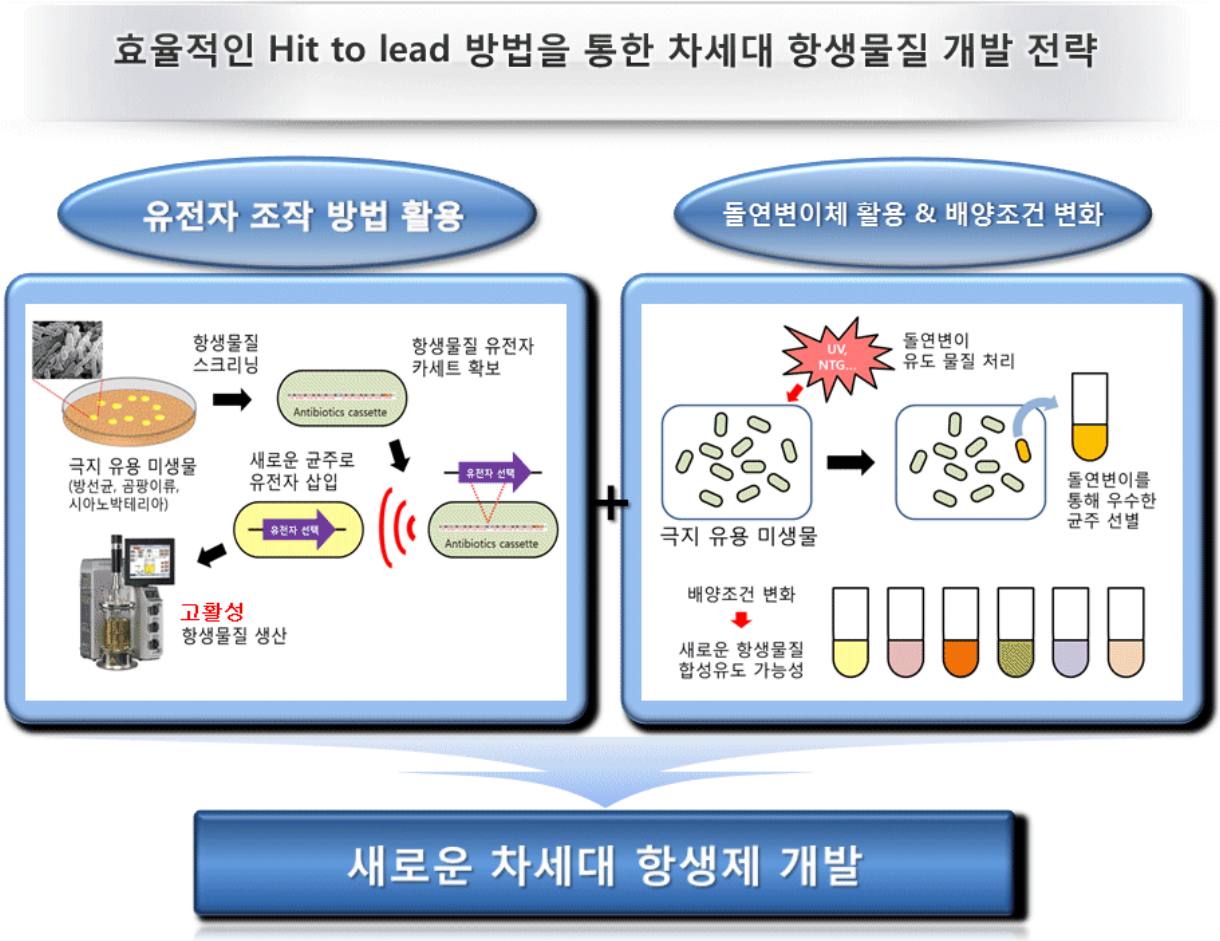
2. 신규 생합성 유전자의 이종 숙주 발현 시스템 개발
- 항생제 합성 유전자 클러스터 조작을 통한 개량된 신규 항생물질 개발 연구
- 유전자 클러스터 라이브러리 조작 및 발현 시스템 구축
- 신규 생합성 유전자에 의해 생산된 물질의 분석, 정제, 및 동정 시스템 구축
- 이종숙주에서의 항생물질 대량 생산
- 미생물 대량 배양 시스템 개발
- 선택된 높은 생산성의 미생물 균주의 장기 동결보존

3. 약효평가 및 구조분석 시스템 구축
- 항균활성 스크리닝 시스템 확보
- High throughtput 활성 검증 플랫폼 구축
- 항균활성 메카니즘 연구
- 항생제 후보물질의 구조분석 연구
- 항생제 후보물질의 대량 화학적 합성
- NMR을 이용한 생합성 물질의 구조분석 및 활성 최적화 연구

4. 항생활성 기작 분석
- 항생제가 결합하는 타겟 단백질 발현 및 정제
- 항생제가 결합된 타겟 단백질의 삼차구조 분석
- 구조정보로부터 항생제 결합 부위 확인

5. 항생물질 상용화
- 최적화된 항생제 후보물질에 대한 특허권 확보
- 기술이전 및 산업화 완료
- 물질의 독성시험 및 임상연구는 항생제 개발경험이 많은 제약회사 또는 CRO 에 결과물의 기술이전을 통해 수행

<그림> 극지미생물의 유전정보를 이용한 항생물질 개발 연구추진 내용



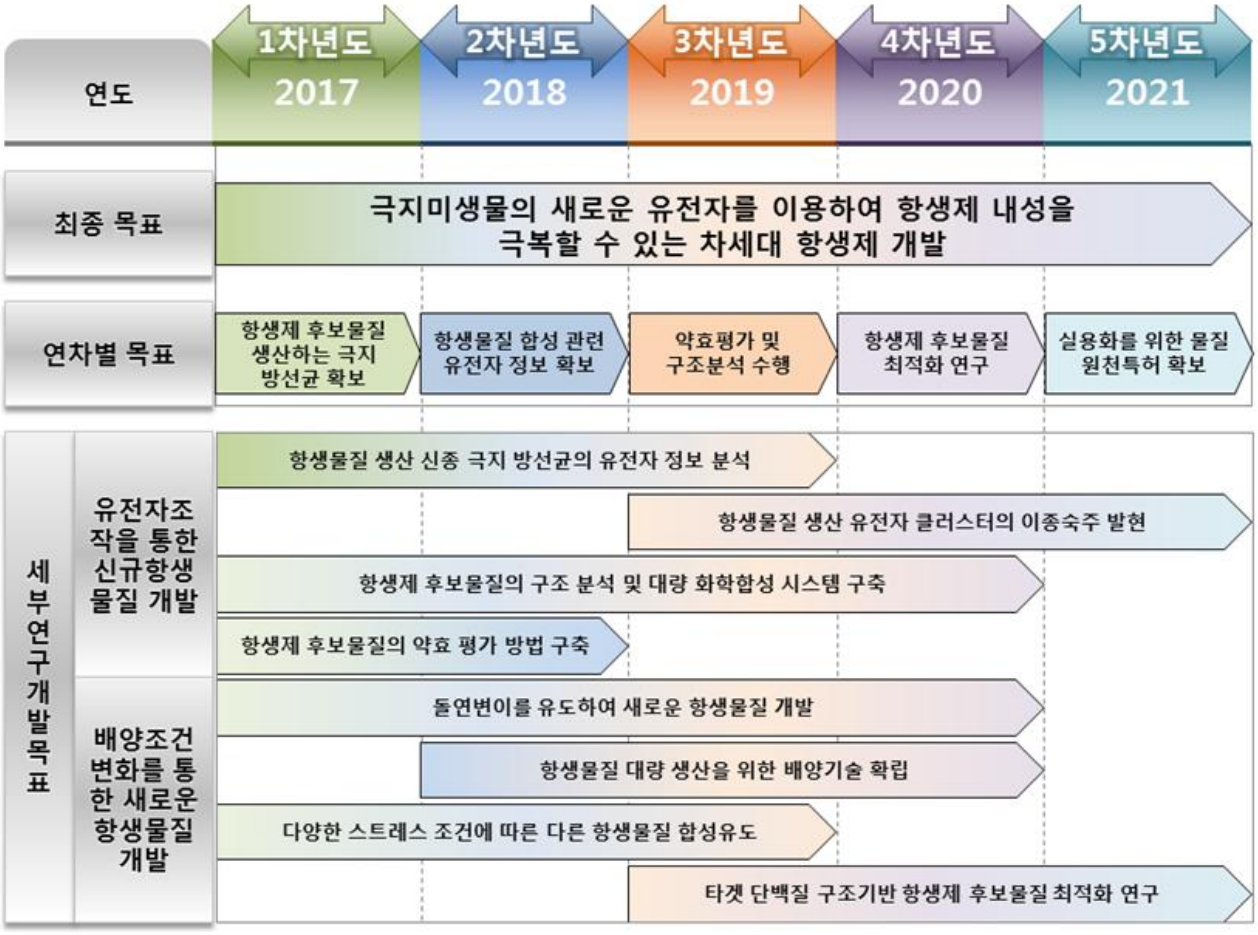
<그림.> 본 사업의 연구 추진 방법에 대한 개략도

제 3절 연구추진 전략 및 체계

(제1 세부과제) 유전자조작을 통한 신규항생 물질 개발 (이종 유전자 발현 시스템 이용)
- 항생물질 생산 신종 극지 방선균의 유전자 정보 분석
- 항생물질 생산 유전자 클러스터의 이종숙주 발현
- 항생제 후보물질의 구조분석 및 대량 화학합성 시스템 구축
- 항생제 후보물질의 약효 평가 방법 구축

(제2 세부과제) 배양조건 변화를 통한 새로운 항생물질 개발 (대사공학 발현 시스템 이용)
- 돌연변이를 유도하여 새로운 항생물질 개발
- 항생물질 대량 생산을 위한 배양기술 확립
- 다양한 스트레스 조건에 따른 다른 항생물질 합성 유도
- 타겟 단백질 구조기반 항생제 후보물질 최적화 연구

<그림> 극지미생물의 유전정보를 이용한 항생물질 개발 연구추진 체계



<그림> 극지미생물의 유전정보를 이용한 항생물질 개발 향후 5년간의 연구 로드맵

제 4장 연구개발의 활용방안

□ 기술적 측면

○ 실용화 연구를 통한 극지연구의 저변확대와 극지생명 연구 분야 세계 1위의 국제적 선도 기관으로 도약

○ 미지의 극지생명 유전정보를 적극 활용하여 화학합성, 제약산업 등 다른 융합학문을 촉진시킴으로써 극지 생명공학 분야 국가 경쟁력 제고

○ 극지 생명현상의 이해와 해석 정보를 바탕으로 새로운 신생명자원을 개발하기 위한 창조산업의 기반아이디어 및 자원 제공

□ 경제 산업적 측면

○ 확보된 차세대 항생제 후보물질의 임상시험을 통한 글로벌 항생제 개발은 경제적 가치 창출 및 국민의 건강한 삶에 기여할 것으로 기대되어짐

○ 국내기업 및 외국제약사와의 공동개발 또는 기술이전을 통한 실용화 추진으로 관련 산업 개발에 기여

○ 극지생물유래 유용 항생제 개발사업은 신약 개발을 위한 기반이 되는 사업으로 극지생명과학분야 기초연구, 의료 R&D 분야 및 실용화 연구 단계를 연계시켜 주는 매개적인 역할 수행

제 5장 참고문헌

1. Zhang G, Li Y, Fang L, Pfeifer BA. Tailoring pathway modularity in the biosynthesis of erythromycin analogs heterologously engineered in E. coli. Sci Adv. 2015 May 29;1(4):e1500077. doi: 10.1126/sciadv.1500077. eCollection 2015 May. PubMed PMID: 26601183; PubMed Central PMCID: PMC4640655.

2. Vicente M, Hodgson J, Massidda O, Tonjum T, Henriques-Normark B, Ron EZ. The fallacies of hope: will we discover new antibiotics to combat pathogenic bacteria in time? FEMS Microbiol Rev. 2006 Nov;30(6):841-52. Review. PubMed PMID:17064283.

3. Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I. Chemosphere. 2009 Apr;75(4):417-34. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.11.086. Epub 2009 Jan 30. Review. PubMed PMID: 19185900.

4. Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part II. Chemosphere. 2009 Apr;75(4):435-41. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.12.006. Review. PubMed PMID: 19178931.

5. Singh RK, Tiwari SP, Rai AK, Mohapatra TM. Cyanobacteria: an emerging source for drug discovery. J Antibiot (Tokyo). 2011 Jun;64(6):401-12. doi:10.1038/ja.2011.21. Epub 2011 Apr 6. Review. PubMed PMID: 21468079

6. 1: 1: Clardy J, Fischbach MA, Walsh CT. New antibiotics from bacterial natural products. Nat Biotechnol. 2006 Dec;24(12):1541-50. Review. PubMed PMID: 17160060.

7. Hong W, Zeng J, Xie J. Antibiotic drugs targeting bacterial RNAs. Acta Pharm Sin B. 2014 Aug;4(4):258-65. doi: 10.1016/j.apsb.2014.06.012. Epub 2014 Jul 31. Review. PubMed PMID: 26579393; PubMed Central PMCID: PMC4629089.

편집순서 8

본 문

(작 성 요 령)

1. 본문의 순서는 장, 절, 1, 가, (1), (가), ①, ㉮, 등으로 하고,
   - 장은 17 포인트 중고딕체
   - 절은 15 포인트 명조체
   - 본문은 11 포인트 신명조체로 한다.
     단, 본문의 내용중 중요부문은 중고딕체로 사용할 수 있다.

2. 장은 원칙적으로 페이지를 바꾸어 시작한다.

3. 본문은 명조체 11 포인트 횡으로 작성한다.

4. 페이지 번호는 하단 중앙 끝에 11 포인트로 한다.

5. 각주는 해당 페이지 하단에 8포인트 활자로 표기하며, 본문과 구분토록 한다.

6. 페이지수는 편집순서 2의 제출문부터 시작한다.
   단, 삽입물이 있을 때는 그 삽입물의 크기에 불문하고 1면을 한 페이지로 하여 일련번호를 붙인다.

7. 한글, 한문, 영문을 혼용할 수 있다.

8. 뒷면지에 주의문을 넣는다.

9.참고문헌(reference) 인용의 경우 본문 중에 사용처를 반드시 표시한다.

편집순서 9

뒷 면

(국내 과제용)

주 의

1. 이 보고서는 극지연구소에서 수행한 기본연구사업의 연구결과보고서입니다.

2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 극지연구소에서 수행한 기본연구사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.

3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.