

덴기 바이러스 검출기술 관련 특허동향 분석

Analysis of Patent Trend on Dengue Virus Detection Technology

최재원, 조병관, 김학용
충북대학교 생명과학부

Jae-Won Choi(jwchoi0211@gmail.com), Byung-Gwan Jo(bgwanjo91@naver.com),
Hak Yong Kim(hykim@chungbuk.ac.kr)

요약

덴기 바이러스는 대표적인 모기-매개 바이러스로, 전 세계 인구의 약 절반에 가까운 인구가 감염 위험에 노출되어 있다. 덴기 바이러스는 덴기열과 같은 비교적 경미한 증상을 나타내지만, 적절한 치료를 받지 않을 경우 치사율이 20%가 넘는 덴기 출혈열 및 덴기 쇼크 증후군과 같은 심각한 증상을 유발하기도 한다. 덴기 바이러스 검출을 통해 감염 여부를 조기에 진단한다면 치사율을 1% 미만으로 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있기 때문에, 덴기 바이러스 검출기술의 개발이 매우 중요한 상황이다. 본 연구에서는 특허 5대 강대국인 한국·미국·유럽·일본·중국을 대상으로 덴기 바이러스 검출기술 및 덴기열 진단기술과 관련된 특허문헌 검색을 수행하였다. 검색된 특허문헌으로부터 관련도가 높은 유효 특허문헌 69건을 대상으로 국가별·연도별·특허권자별 정량분석을 수행하였으며, 모든 특허문헌을 검토하여 유전자 검출 기반의 분자진단, 단백질 검출 기반의 면역진단, 세포배양법을 통한 진단 등의 3가지 분류로 나누어 정성분석을 수행하였다. 이를 종합하여 덴기 바이러스 검출기술 및 덴기열 진단기술 관련 특허동향을 파악하였으며, 현재 수준에서의 분자진단과 면역진단의 특징 및 한계점을 분석하였다. 더 나아가 한계점을 극복하기 위한 기술 개발 방향과 앞으로의 전망에 대해 논의하였다.

■ 중심어 : | 덴기 바이러스 | 덴기열 | 검출 | 진단 | 특허동향 |

Abstract

Dengue virus is a typical mosquito-borne virus, and the half of the world's population is exposed to infection. Dengue virus causes relatively mild symptoms such as dengue fever. However, when not treated properly, it is known to cause severe symptoms such as dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome with a mortality rate of over 20%. Development of dengue virus detection technology is very important because it is reported that early diagnosis of dengue fever can lower the mortality rate to less than 1%. In this study, patent search related to dengue virus detection technology was conducted in Korea, USA, Europe, Japan, and China. The quantitative analysis of 69 validated patents from the searched patents was conducted by country, year, and patent holder. In addition, in-depth analysis was carried out by classifying into three categories: molecular diagnostics, immuno-diagnostics, and cell culture-based diagnostics from all validated patents. From these results, we analyzed the patent trend related to dengue virus detection and dengue fever diagnosis technology and discussed the features and limitations of molecular diagnostics and immuno-diagnostics at present level. Furthermore, we discussed the direction of technology development and future prospects to overcome limitations.

■ keyword : | Dengue Virus | Dengue Fever | Detection | Diagnosis | Patent Trend |

* 본 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2017R1A2B4C009918).

접수일자 : 2018년 11월 27일

심사완료일 : 2018년 12월 10일

수정일자 : 2018년 12월 10일

교신저자 : 김학용, e-mail : hykim@chungbuk.ac.kr

I. 서론

덴기 바이러스(Dengue virus)는 대표적인 모기-매개 바이러스(mosquito-borne virus)로, 플라비비리과(Flaviviridae family)의 하위 생물학적 분류인 플라비 바이러스속(Flavivirus genus)에 해당한다. 덴기 바이러스는 전자현미경을 이용하여 관찰이 가능하고 약 50 nm 직경의 구형(spherical shape)을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 중심부에 여러 단백질을 암호화하는 단일양성가닥의 리보핵산(single positive-stranded RNA)을 갖는 것으로 알려져 있다[1][2]. 덴기 바이러스 유전체는 약 11,000개의 염기(base)로 구성되어있으며, 이 유전체는 3 종류의 구조 단백질과 7 종류의 비구조 단백질을 암호화하고 있다. 구조 단백질에는 캡시드 단백질(capsid protein), 막 단백질(membrane protein) 및 외피 단백질(envelope protein)이 있으며, 비구조 단백질에는 비구조 단백질 1, 비구조 단백질 2A, 비구조 단백질 2B, 비구조 단백질 3, 비구조 단백질 4A, 비구조 단백질 4B 및 비구조 단백질 5가 있다[3][4]. 특히 비구조 단백질의 경우 아직까지 기능이 명확히 밝혀지지 않았지만, 최근 여러 연구결과들에 따르면 바이러스 복제, 단백질 분해, 리보핵산 복제, 자가포식(autophagy) 등의 역할을 수행하는 것으로 밝혀지고 있다[5].

덴기 바이러스는 주로 각다귀속(*Aedes* genus)에 해당하는 이집트 숲모기(*Aedes aegypti*)나 흰줄 숲모기(*Aedes albopictus*)에 물림으로 인해 모기로부터 사람이 바이러스에 감염될 수 있다. 아직까지 사람 간의 전염사례는 보고된 바 없으며, '모기-사람-모기 순환경로'를 통해 감염자가 급속도로 증가하는 것으로 알려져 있다[6-8]. 덴기 바이러스 감염은 주로 아시아, 아프리카 및 아메리카 대륙과 같은 온대지방이나 열대지방에서 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다[9][10]. 덴기 바이러스에 감염되면, 3-14일 사이의 잠복기를 거쳐 발열, 두통, 근육통, 안구통, 발진, 구토 등의 증상을 동반하는 것으로 알려져 있으며, 이 때 나타나는 열성 질환이 덴기열(dengue fever)이다. 덴기열은 비교적 경미하나, 적절한 치료를 받지 않은 경우에는 출혈을 동반하는 덴기 출혈열(dengue hemorrhagic fever)이나 혈압이 떨어지

는 덴기 쇼크 증후군(dengue shock syndrome) 등과 같이 비교적 치사율이 높은 질병으로 이어질 수 있다고 알려져 있다[7][8][11-13]. 지난 50년 동안 전 세계에서 덴기 바이러스 감염자 수가 약 30배 이상 증가한 것으로 나타났으며, 감염자 발생 국가도 3개 국가에서 128개 국가로 증가한 것으로 나타났다. 보고되지 않은 사례를 포함하면 이 수치를 훨씬 상회할 것으로 예상된다[7]. 최근에는 1년에 약 3억 9천만 명이 덴기 바이러스에 감염되는 것으로 알려져 있으며, 이 중 약 24.6%에 달하는 9천 6백만 명의 감염자는 덴기 출혈열이나 덴기 쇼크 증후군과 같은 비교적 심한 증상을 보이는 것으로 알려져 있다[10]. 덴기 바이러스 감염 사례 증가의 원인으로서는 1) 지구 온난화 현상으로 인한 모기 서식지 확대, 2) 도시화로 인한 인구 밀집 현상에 의한 감염기회 확대, 3) 항공기와 같은 교통수단 발달로 인한 해외여행의 증가, 4) 개발도상국들의 시설 및 인력 부족으로 인한 대유행 조절의 어려움 등을 들 수 있다[14][15]. 최근 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면 전 세계 128개 국가의 30억 명 이상의 인구가 덴기 바이러스 감염 위험에 노출되어 있는 것으로 알려져 있으며, 이는 전 세계 인구의 약 절반에 가까운 수치이다[10]. 따라서 덴기 바이러스 감염에 각별한 주의가 요구되고 있다.

아직까지 덴기 바이러스 감염증에 대한 뚜렷한 치료 방법은 없지만, 주사제나 수액요법 등을 통해 체온 조절, 통증 감소, 체액 조절 등을 통해 치료하고 있는 상황이다. 최근 다국적 제약회사인 사노피 파스퇴르(Sanofi Pasteur)에서 덴그박시아(Dengvaxia®)라는 덴기 바이러스 백신을 최초로 상업화했지만[16], 2018년 필리핀에서 보고된 백신 투여 아동 사망과 같은 부작용 사례로 인해 덴기 바이러스 백신의 안정성에 대한 우려가 커지고 있는 상황이다[17]. 덴기 바이러스에 감염되지 않는 것이 최선이겠지만, 만일 덴기 바이러스에 감염되었다면 바이러스 감염 여부를 빠르고 정확하게 확인하는 것이 필수적일 것이다. 특히 치사율이 20%대에 육박하는 덴기 출혈열이나 덴기 쇼크 증후군의 경우 조기 진단을 통해 적절한 치료를 수행하면 치사율을 1% 내외까지 낮출 수 있기 때문에[12][15], 어느 때 보다는 덴

기 바이러스 검출기술이나 Dengue열 진단기술이 시기적으로 매우 중요하다고 할 수 있다.

Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술은 검출 대상에 따라 1) 분자진단(molecular diagnostics), 2) 면역진단(immuno-diagnostics), 3) 세포배양법(cell culture method) 등과 같이 3가지 기술로 분류할 수 있다 [11][18][19]. 분자진단은 Dengue 바이러스의 리보핵산(유전자)에 상보적으로 결합할 수 있는 1쌍의 프라이머(primer) 세트를 이용하여 유전자 증폭(gene amplification) 여부를 통해 Dengue 바이러스를 확인하는 방법이며, 주로 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한다. 면역진단은 항원-항체 결합(antigen-antibody binding)을 이용한 기술로, Dengue 바이러스를 구성하는 단백질이나 Dengue 바이러스 감염으로 인해 체내에 생성된 항체나 사이토카인(cytokine)과 같은 단백질 검출을 통해 Dengue 바이러스를 확인하는 방법이다. 세포배양법은 Dengue 바이러스의 숙주세포를 배양한 다음 감염 여부 확인을 위한 검체를 처리한 후, 현미경이나 육안으로 직접 바이러스를 확인하는 방법이다. 이와 같이 여러 종류의 Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술이 존재하지만, 관련 기술이 시기적으로 더욱 중요해짐에 따라 보다 빠르고 정확한 기술이 전 세계에서 개발되고 있는 상황이다. 그럼에도 불구하고 아직까지 Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술과 관련된 특허동향 분석에 대한 논문이 존재하지 않는다. 따라서 본 논문에서는 5대 특허 강국인 한국, 미국, 유럽, 일본, 중국에서 출원된 Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술과 관련된 특허문헌들에 대해 조사하고자 한다. 더 나아가 특허문헌들을 연도별, 국가별, 특허권자별로 정량 분석하고, Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술 관련 특허문헌을 진단 방법의 특징에 따라 세부 기술 분류별로 심층 분석하여 특허동향을 파악하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 특허문헌 검색 데이터베이스 선정

Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술 관련 특

허문헌 검색을 위해, 국내에서 가장 잘 알려져 있는 유료 데이터베이스 중의 하나인 웹스온(WIPSON, <http://www.wipson.com>)을 이용하였다. 웹스온을 이용하면 한국의 특허문헌 검색이 가능할 뿐만 아니라, 다른 특허 검색 데이터베이스에 비해 해외특허 검색 및 결과의 가공이 편리하다는 이점으로 인해 기업체 및 기관에서 많이 이용하는 데이터베이스이다.

2. 특허문헌 검색대상 국가 선정

Dengue 바이러스 유행 지역이 과거에는 아프리카나 동남아시아 지역으로 한정되어 있었으나, 최근 들어서는 아시아, 아메리카 및 유럽을 포함한 전 세계가 Dengue 바이러스 감염에 노출되었기 때문에, 5대 특허 강국인 한국, 미국, 유럽, 일본, 중국을 특허문헌 검색대상 국가로 선정하였다.

3. 특허문헌 검색을 위한 키워드 선정 및 검색식 작성

Dengue 바이러스 검출기술 및 Dengue열 진단기술 관련 특허문헌을 검색하기 위해, 1) Dengue 바이러스, 2) Dengue열, 3) 검출 또는 진단과 같이 3가지 핵심 키워드를 선정하였으며, 각각의 핵심 키워드로 동의어, 유의어, 영어표현 등을 고려하여 키워드를 확장하였다. 이로부터 ‘Dengue 바이러스’ 또는 ‘Dengue열’을 ‘검출하거나 진단’할 수 있는 특허문헌이 검색되도록 AND 연산자 및 OR 연산자를 활용하였으며, 키워드 중의 일부는 단수·복수 형태 및 영어 품사(명사·형용사·동사 등) 표현의 다양성을 고려하여 절단연산자(*)를 활용하였다. 보다 자세한 특허문헌 검색식은 [표 1]에 나타내었다.

4. 특허문헌 검색조건

완성된 검색식을 이용하여 발명의 핵심적인 내용이 포함되는 ‘발명의 명칭(제목)’ 및 ‘발명의 요약(초록)’과 실제 특허권을 주장할 수 있는 ‘청구범위(청구항)’를 대상으로 특허문헌 검색을 수행하였다. 별도의 특허출원일 및 특허 공개일 등의 범위는 한정하지 않았다. 특허문헌 행정상태의 경우, 검색 시점에서 권리가 있는 Dengue

기 바이러스 검출기술을 정확하게 파악하기 위해 특허권이 유지되고 있거나 앞으로 특허권이 발생할 수 있는 'live 또는 active' 상태의 등록·공개 특허문헌으로 한정하였으며, 특허권이 없는 'dead 또는 inactive' 상태의 거절·소멸·취하 특허문헌은 검색대상에서 제외하였다.

5. 유효 특허문헌 도출

초기 검색결과로부터 검색된 모든 특허문헌의 명세서 내용을 면밀히 검토하여, 저자들의 주관적인 기준으로 탱기 바이러스 검출기술 및 탱기열 진단기술과 직접적으로 관련이 없는 특허문헌은 노이즈로 판단하여 분석 대상으로부터 제외시켰다. 분석 대상으로부터 제외된 나머지 특허문헌을 정량분석 및 정성분석 수행을 위한 유효 특허문헌으로 최종 선정하였다.

6. 특허문헌 정량분석 및 정성분석

선별된 유효 특허문헌을 대상으로, 어떤 국가에 탱기 바이러스 검출기술 관련 특허가 많이 출원되어 있는지 파악하기 위해 국가별 정량분석을 수행하였으며, 탱기 바이러스 검출기술이 출원된 시기를 파악하기 위해 연도별 정량분석을 수행하였다. 또한 어떤 주체가 탱기 바이러스 검출기술 관련 특허를 가장 많이 보유하고 있는지 파악하기 위해 특허권자별 정량분석을 수행하였다. 더 나아가 탱기 바이러스 검출기술의 종류와 특징을 심층적으로 파악하기 위해, 특허문헌의 기술적 내용을 면밀히 검토하여 1) 분자진단, 2) 면역진단, 3) 세포배양법의 3가지 기술 분류로 나누어 정성분석을 진행하였다.

III. 연구 결과 및 논의

1. 특허문헌 검색을 위한 데이터베이스 선정 및 유효 특허문헌 도출

대표적인 특허문헌 검색을 위한 데이터베이스로는 대한민국 특허청과 한국특허정보원에서 제공하는 키프리스(KIPRIS), (주)웹스에서 제공하는 웹스온, 한국과

학기술정보연구원에서 제공하는 NDSL(National Digital Science Library) 등이 있다. 3가지 데이터베이스 모두 특허 검색이 가능하지만, 키프리스는 한국 특허의 경우 최신 정보와 심사과정을 제공하지만 해외 특허의 경우 단순 원문만을 제공하고 있어 효과적인 검색 및 분석이 어렵다. 또한 연산자 자동 연관검색 기능으로 인해 주어진 특허검색 키워드와 관련이 없는 특허정보가 다수 검색 될 수 있다는 단점이 있다. NDSL의 경우 본 논문에서 분석하고자 하는 5개 국가 중의 하나인 중국의 특허문헌을 제공하지 않는다는 단점이 있다. 반면에 웹스온의 전 세계의 특허 데이터베이스를 표준화된 형태로 재가공하여 제공하며 다양한 연산자의 활용이 가능하기 때문에, 효율적인 검색 및 분석에 유리하다는 장점이 있다. 따라서 특허 정보의 표준화와 분석에 용이한 웹스온을 이용하여 특허 검색을 수행하였다.

본 논문에서는 탱기 바이러스 검출기술 및 탱기열 진단기술 관련 특허문헌만을 고려하고 논문을 고려하지 않았는데, 이는 특허문헌과 달리 청구범위가 없기 때문이다. 특허 청구범위는 발명의 권리범위를 정의하는 영역이며, 궁극적으로 특허법에 의해 보장되는 재산권이므로 발명의 내용에 대한 권리범위를 명확히 해야 한다. 하나의 특허문헌의 기술에 기초하여 일부 변형을 통한 여러 편의 논문을 출판하는 것은 가능하겠지만, 신규성과 진보성이 필수 구성요소인 특허문헌의 경우 등록이 불가능하다. 또한 논문 출판 이전에 특허로 출원을 선행하는 흐름을 반영해 볼 때, 특허문헌이 기술동향 파악을 위한 연도별 대표문헌으로 자리 잡고 있을 가능성이 매우 높다. 따라서 본 연구에서는 논문을 탱기 바이러스 검출기술 및 탱기열 진단기술 동향 분석을 위한 문헌으로는 고려하지 않았다.

웹스온 데이터베이스를 이용하여 한국, 미국, 유럽, 일본, 중국 5개국을 대상으로 탱기 바이러스 검출기술과 관련된 특허문헌을 [표 1]에 나타난 바와 같은 검색 조건으로 검색을 수행하였다. 그 결과 한국에서 17건, 미국에서 55건, 유럽에서 23건, 일본에서 5건, 중국에서 24건을 통틀어 124건의 특허문헌이 검색되었다.

검색된 124건의 특허문헌으로부터 실제 탱기 바이러스 검출기술 및 탱기열 진단기술만을 선별하기 위해,

모든 특허 명세서의 기술내용을 검토하여 유효 특허문헌을 선별하였다. 기술 주제와 관련도가 떨어지는 특허문헌을 노이즈(noise)로 분석 대상에서 제외하여, 한국에서 10건, 미국에서 26건, 유럽에서 11건, 일본에서 4건, 중국에서 18건을 통틀어 총 69건의 유효 특허문헌을 최종 선정하였다[표 2]. 노이즈로는 메기 바이러스 백신(vaccine), 메기 바이러스 단백질의 대량 발현 시스템, 메기 바이러스 활성 억제제 및 중화제, 메기열 치료를 위한 약물 전달체, 메기 바이러스 배양법 등의 기술과 관련된 특허문헌이 포함되어 있었으며, 특히 메기 바이러스 백신과 관련된 특허문헌이 노이즈의 대다수를 차지했다.

표 1. 메기 바이러스 검출기술 관련 특허문헌 검색조건

검색 DB	웍스온(WIPS ON), http://www.wipson.com
검색국가	한국, 미국, 유럽, 일본, 중국
검색식	(((메기 OR 메기 OR 메기 OR 메기 OR Dengue) ADJ1 (바이러스 OR 비루스 OR Virus* OR Virion)) OR (메기열 OR 메기열 OR 메기열 OR 메기열 OR "Dengue Fever")) AND (검출 OR 진단 OR 확진 OR 확인 OR 체크 OR Detect* OR Diagnos* OR Confirm* OR Identif* OR Check*) · A OR B: A 또는 B를 포함하는 특허문헌 검색 · A AND B: A와 B를 동시에 포함하는 특허문헌 검색 · A ADJ1 B: A 뒤쪽으로 B가 1단어 떨어져 위치하는 특허문헌 검색 · "A B" : "A B" 를 한 단어로 인식하여 특허문헌 검색 · A*: A를 포함하는 특허문헌 검색
검색범위	· 출원일 또는 공개일: 별도로 한정하지 않음 · 검색식의 검색범위: 발명의 명칭 또는 요약 또는 청구항 · 행정상태: Live 또는 Active 상태의 문헌 (등록 또는 공개 (심사중 포함))

표 2. 메기 바이러스 검출기술 관련 특허문헌 검색결과

검색국가	검색 특허건수	노이즈 특허건수*	유효 특허건수
한국	17건	7건	10건
미국	55건	29건	26건
유럽	23건	12건	11건
일본	5건	1건	4건
중국	24건	6건	18건
합계	124건	55건	69건

* 검색식을 이용하여 초기 검색된 특허로부터, 검색 주제인 메기 바이러스 검출기술 및 메기열 진단기술과 관련이 없는 특허문헌의 건수

2. 국가별 정량분석

유효 특허문헌 69건에 대해 국가별로 정량분석을 수행해본 결과, [그림 1]에 나타난 바와 같이 미국이 26건으로 37.7%를 차지해 메기 바이러스 검출기술과 관련된 특허문헌이 가장 많았으며, 중국이 18건으로 26.1%, 유럽과 한국이 11건과 10건으로 각각 15.9%와 14.5%를 차지해 뒤를 이었다. 일본의 경우 4건으로 5.8%를 차지해 메기 바이러스 검출기술과 관련된 특허문헌이 가장 적은 것으로 나타났다.

미국의 경우 세계적으로 우수한 연구기관이 다수 존재하고, 진단기술과 관련하여 시장을 선도하는 다국적 기업들이 많이 분포하고 있다. 따라서 그만큼 기술 경쟁과 시장 경쟁이 다른 국가들에 비해 더욱 치열하기 때문에, 메기 바이러스 검출기술 관련 특허권 선점을 위해 관련 특허가 많이 출원된 것으로 보인다. 일본의 경우 메기 바이러스 보다는 같은 플라비바이러스속에 해당하는 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus) 검출기술 및 일본 뇌염 진단기술 개발이 국가적으로 더욱 중요하기 때문에, 메기 바이러스 검출기술 및 메기열 진단기술과 관련된 특허문헌이 다른 국가들에 비해 상대적으로 많지 않은 것으로 생각된다.

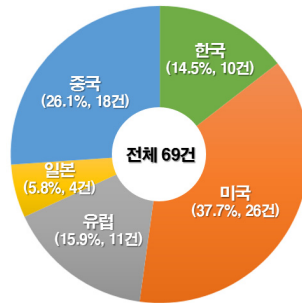


그림 1. 메기 바이러스 검출기술 관련 특허문헌의 국가별 정량분석

3. 연도별 정량분석

유효 특허문헌 69건에 대해 연도별로 정량분석을 수행해본 결과, [그림 2]에 나타난 바와 같이 2000년 1건(미국 1건)을 시작으로, 2004년에는 3건(미국 1건, 유럽 1건, 중국 1건), 2007년부터 2009년까지 매년 2건의 특허가 출원된 것으로 나타났다.

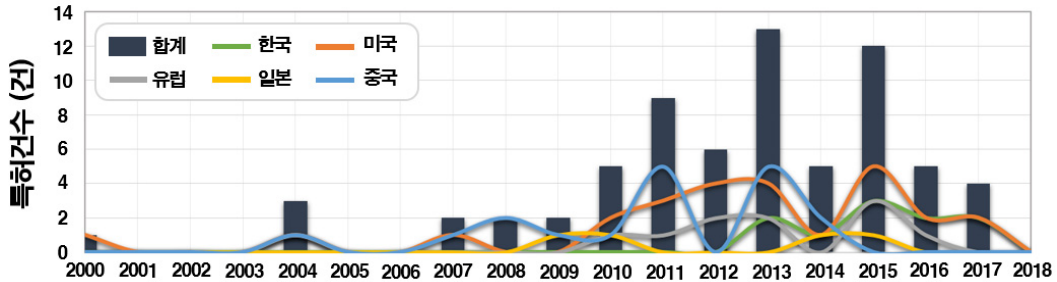


그림 2. 뎅기 바이러스 검출기술 관련 특허문헌의 연도별 정량분석

2010년부터 뎅기 바이러스 검출기술 및 뎅기열 진단 기술 관련 특허건수가 급격히 증가한 것으로 나타났는데, 이는 2010년대 들어와서 일정 시간 간격을 두고 발생한 여러 국가들의 뎅기 바이러스 대유행(dengue outbreaks) 및 세계보건기구의 여러 차례의 주의로 인해[10], 전 세계에서 뎅기 바이러스에 대한 관심이 높아져 뎅기 바이러스 검출기술에 대한 개발이 활발하게 이루어졌음을 짐작해볼 수 있다.

2015년에는 뎅기 바이러스와 같은 플라비바이러스속에 해당하는 지카 바이러스의 대유행(Zika outbreaks)으로 인해[20], 플라비바이러스에 대한 관심이 높아져 관련 검출기술 및 감염병 진단기술에 대한 개발이 활발하게 이루어진 것으로 생각해볼 수 있다. 특허 출원일로부터 18개월 이후 공개된다는 특허문헌의 고유한 특징으로 인해, 2017년 및 2018년에 조사된 각각의 특허건수인 4건 및 0건 보다는 실제로 더욱 많은 특허가 출원되었을 것으로 예상된다.

4. 특허권자별 정량분석

유효 특허문헌 69건의 특허권을 보유하고 있는 특허권자에 대해 정량분석을 수행해본 결과, 미국 진단기업인 Visterra, Inc. 및 프랑스 진단기업인 BioMerieux, Inc.가 각각 5건의 특허를 보유하고 있어 공동 1위를 차지했다. 미국의 대학인 Massachusetts Institute of Technology (MIT) 및 다국적 진단기업인 Roche Molecular Systems, Inc.가 각각 4건의 특허를 보유하고 있어 공동 2위를 차지했다. 미국의 진단기업인 Gen-Probe, Inc. 및 InBios International, Inc., 미국의 대학인 The University of North Carolina 및 The

Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University에서 각각 3건의 특허를 보유하고 있어 그 뒤를 이었다[표 3]. 이 외의 특허권자들은 1건 또는 2건의 특허권을 보유하고 있었다.

특허건수 Top 3에 해당하는 특허권자들의 특징을 살펴보면 8개의 특허권자 중 7개 특허권자의 국적이 미국이라는 점으로 미루어 볼 때, 뎅기 바이러스 검출기술 및 뎅기열 진단기술은 주로 미국 국적의 개발자들에 의해 기술 개발이 이루어지고 있음을 확인할 수 있었다. 또한 8개의 특허권자 중 3개의 특허권자가 대학이라는 점에서, 대학에서도 뎅기 바이러스 검출기술 및 뎅기열 진단기술에 대한 관심이 비교적 높다는 것을 확인할 수 있었다.

표 3. 뎅기 바이러스 검출기술의 주요 특허권자

순위	특허권자(국적)	특허건수
1	Visterra, Inc. (미국)	5건
	BioMerieux, Inc. (프랑스)	5건
2	Massachusetts Institute of Technology (미국)	4건
	Roche Molecular Systems, Inc. (미국)	4건
3	Gen-Probe, Inc. (미국)	3건
	InBios International, Inc. (미국)	3건
	The University of North Carolina (미국)	3건
	The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University (미국)	3건

5. 기술분류별 심층분석

유효 특허문헌 69건의 세부 기술분포를 확인하기 위해 바이러스를 구성하는 유전자 검출을 기반으로 하는

분자진단, 단백질 검출을 기반으로 하는 면역진단, 바이러스 자체를 검출하는 세포배양법 등의 3가지 기술 분류로 나누어 심층분석을 수행했다. 그 결과 [표 4]에 나타난 바와 같이, 면역진단(53.6%), 분자진단(43.5%), 세포배양(2.9%) 순으로 나타났다. 한국, 미국, 일본에서는 면역진단 관련 특허가 우세한 것으로 나타났으며, 중국에서는 분자진단 관련 특허가 우세한 것으로 나타났다. 유럽의 경우 면역진단 관련 특허건수와 분자진단 관련 특허건수가 대등했으며, 유일하게 미국에서만 세포배양 관련 진단기술에 대한 특허가 존재하는 것으로 나타났다.

표 4. 국가별 메기 바이러스 검출기술의 분포

국가	분자진단	면역진단	세포배양
한국	20.0% (2건)	80.0% (8건)	-
미국	30.8% (8건)	61.5% (16건)	7.7% (2건)
유럽	45.5% (5건)	54.5% (6건)	-
일본	25.0% (1건)	75.0% (3건)	-
중국	77.8% (14건)	22.2% (4건)	-
합계	43.5% (30건)	53.6% (37건)	2.9% (2건)

기술분류별 특허분석에서 더 나아가 해당 특허들을 연도별로 심층분석을 수행하였다. [그림 3(a)]에 나타난 바와 같이, 기술개발 초기에는 분자진단 관련 특허들이 많이 출원되었으며, 2010년대 들어서는 분자진단 관련 특허들이 미약해지는 동시에 면역진단 관련 특허들이 강세를 보이는 것으로 나타났다. 이는 바이러스 검출 및 감염병 진단을 위해 바이러스 리보핵산(유전자)에 특이적인 프라이머를 이용해 증폭하여 바이러스 유전자의 존재 유무를 확인하는 분자진단법이 일반적인 바이러스 진단을 위한 '표준시험법(Gold Standard)'으로 이용되고 있었기 때문일 것이다. 그러나 숙련된 전문가 요구, 고가의 시험장비 요구, 분석에 소요되는 긴 시간 등의 단점 및 개발도상국에서의 활용이 어렵다는 단점으로 인해, 이를 극복할 수 있는 면역진단과 관련된 기술 개발이 활발히 이루어진 것으로 생각된다. 면역진단은 신속한 진단이 가능하지만 위양성(false-positive) 진단 결과 및 낮은 민감도 등과 같은 문제로 인해 세포배양을 통한 확진을 권장하고 있다. 따라서 세포배양 관련 특허들이 비교적 최근 들어서인 2015년과 2017년에 출원된 것으로 생각된다.

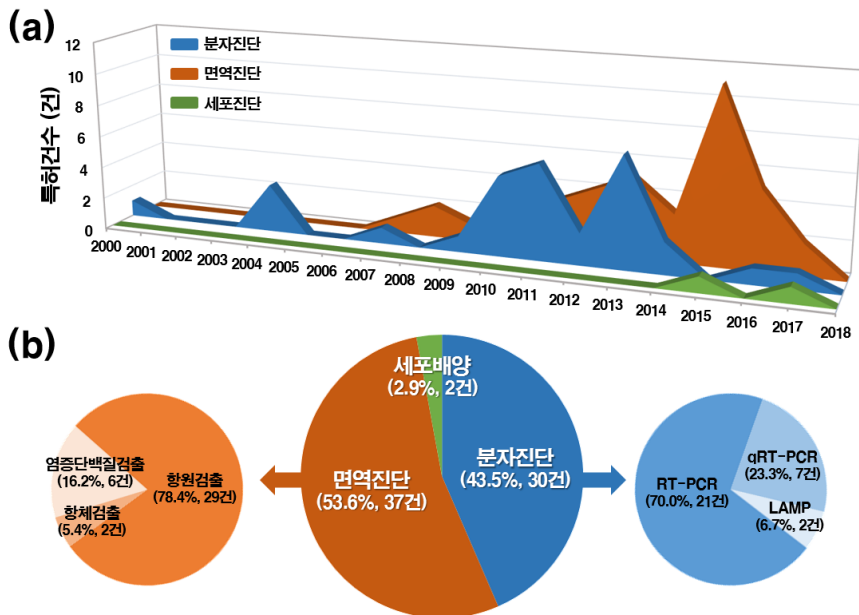


그림 3. 메기 바이러스 검출기술 관련 특허문헌의 기술분류별 심층분석

분자진단, 면역진단 및 세포배양을 통한 진단기술을 보다 세부적으로 분류해보면 [그림 3(b)]에 나타낸 바와 같이, 분자진단에서는 가장 일반적인 방법인 역전사-중합효소연쇄반응(reverse transcription-PCR, RT-PCR)과 관련된 특허가 70.0%로 가장 많았으며, 이를 보완할 수 있는 정량적 역전사 중합효소연쇄반응 (quantitative RT-PCR, qRT-PCR)이 23.3%, 현장진단에 적용 가능한 분자진단 기술인 루프-매개 등온유전자증폭기술(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)이 6.7%를 차지했다.

면역진단에서는 뎅기 바이러스를 구성하는 단백질을 검출하는 항원검출이 78.4%로 가장 많았으며, 어느 정도 해당 기술에 대한 포화가 이루어졌다. 따라서 이를 회피하기 위해, 바이러스 감염으로 체내에 생성된 염증 관련 단백질을 검출하는 기술 및 체내에 생성된 항체를 검출하는 기술이 개발되어 특허출원으로 이어진 것으로 생각되며, 염증 단백질검출이 16.2%, 항체검출이 5.4%를 차지했다.

IV. 결론

본 연구에서는 전 세계 인구의 절반에 가까운 인구감염 위험에 노출되어 있는 뎅기 바이러스 검출기술 및 뎅기 바이러스가 유발하는 감염증인 뎅기열 진단기술에 대한 특허문헌을 검색하였으며, 유효 특허문헌 69건에 대한 특허동향을 분석하였다.

국가별로 분석해본 결과 미국, 중국, 유럽, 한국, 일본 순으로 특허가 많이 출원된 것을 확인할 수 있었다. 연도별로 분석해본 결과 2000년을 시작으로 2010년대 들어 전 세계에서 산발적으로 발생한 뎅기 대발생으로 인해, 관련 특허건수가 급격히 증가한 것으로 판단된다. 특허권자별로 살펴보면 미국 기업인 Visterra, Inc. 및 프랑스 기업인 BioMerieux, Inc.가 가장 많은 특허를 보유하고 있었으며, 기업 뿐만 아니라 대학에서도 기술개발이 비교적 활발한 것으로 나타났다.

기술분류별 심층분석을 수행해본 결과 기술개발 초기에는 분자진단 관련기술이 비교적 우세했으나, 최근

들어서는 분자진단이 갖는 여러 문제점으로 인해 면역진단 관련기술이 상대적으로 우세한 것으로 나타났다. 그러나 면역진단 관련기술 역시 현재 기술수준으로는 정밀한 진단이 어렵다는 단점이 있기 때문에, 보다 확실한 세포배양법과 같은 기술이 개발되고 있는 것으로 짐작해볼 수 있다.

의료의 패러다임이 치료 중심에서 예방 중심으로 변화되고 있는 상황이다. 특히 분석건수의 대부분을 차지하는 분자진단과 면역진단이 속하는 체외진단(*in vitro* diagnosis) 기술은 신속하고 간편하게 검출(진단)이 가능한 방향으로 진화하고 있으며, 2021년까지 연평균 분자진단은 연평균 8.8%, 면역진단은 연평균 6.8%의 규모로 지속적으로 성장할 것으로 예상되는 유망한 분야이다[21].

최근 18개월간의 뎅기 바이러스 검출기술 및 뎅기열 진단기술의 동향은 특허제도의 고유한 특징으로 인해 정확하게 파악하기는 어렵다. 그러나 2000년부터 현재까지의 특허동향 분석결과와 체외진단 시장 현황으로 미루어 볼 때, 분자진단의 경우에는 전통적인 방법인 RT-PCR 기술과 관련된 특허건수는 점점 감소할 것으로 예상된다. 그러나 전통적인 RT-PCR 기술과 비교했을 때, 보다 빠른 시간 안에 검출이 가능하며 정량이 가능한 방법인 qRT-PCR 기술은 보다 신속·정확한 정보를 제공하기 때문에 관련 특허는 다소 증가할 것으로 예상된다. 또한 최근 복잡한 장비나 숙련자 없이 현장에서 신속하게 진단하는 기술에 대한 관심이 높아지고 있는 상황으로 미루어 볼 때[21], 기존의 RT-PCR 기술과 달리 온도구배가 필요 없어 비교적 간편한 장치를 이용하거나 휴대용 장치로의 개발이 가능한 LAMP와 같은 등온 유전자증폭기술과 같은 특허 역시 다소 증가할 것으로 예상된다.

면역진단의 경우 항원검출 기술이 어느 정도 포화를 이루었지만, 뎅기 바이러스를 다른 플라비바이러스와 구별할 수 있는 기술에 대한 관심과 향원을 보다 높은 민감도로 정밀하게 진단할 수 있는 기술에 대한 관심이 높아지고 있다[22][23]. 따라서 뎅기 바이러스만을 선택적으로 검출할 수 있는 항원기술과 관련된 특허가 다소 증가할 것으로 예상되며, 항체검출 및 염증 단백질검출

의 경우 검출할 수 있는 체내 항체 및 염증 단백질의 종류가 제한적이기 때문에 관련 특허가 크게 증가할 것으로 보이지 않는다. 그러나 최근 암이나 알츠하이머 병과 같은 질환에서 기존 기술 대비 민감도와 정밀도를 높일 수 있는 디지털 진단과 관련한 많은 기술들에 대한 연구가 진행되고 있기 때문에[23], 디지털 진단기술이 적용된 덴기 바이러스 검출기술 및 덴기열 진단기술 관련 특허가 다소 증가할 것으로 예상된다.

궁극적으로 분자진단과 면역진단 모두 시험단계나 시스템을 간소화시켜 신속하게 진단할 수 있는 기술에 대한 경쟁이 치열해질 것으로 예상되며, 한편으로는 디지털 진단기술과 같이 기존 제품 대비 민감도와 측정의 정밀도를 높이는 동시에 정량적인 측정을 가능하게 하는 기술에 대한 경쟁도 치열해질 것으로 예상된다. 본 연구결과는 덴기 바이러스 검출기술 및 덴기열 진단기술과 관련하여 진단 방법에 기초한 세부 기술 분류별 분석을 수행한 최초의 논문으로 생각된다. 이는 덴기 바이러스 검출기술 및 덴기열 진단기술을 수행하기에 앞서 중복투자로 인한 연구개발 비용의 손실을 방지하기 위한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 더 나아가 앞으로 더욱 치열해질 것으로 예상되는 덴기 바이러스 검출기술 및 덴기열 진단기술 개발의 동향 파악을 위한 기초자료로도 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- [1] R. J. Kuhn, W. Zhang, M. G. Rossmann, S. V. Pletnev, J. Corver, E. Lenches, C. T. Jones, S. Mukhopadhyay, P. R. Chipman, E. G. Strauss, T. S. Baker, and J. H. Strauss, "Structure of Dengue Virus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion," *Cell*, Vol.108, No.8, pp.717-725, 2002.
- [2] Y. Modis, S. Ogata, D. Clements, and S. C. Harrison, "Structure of the Dengue Virus Envelope Protein after Membrane Fusion," *Nature*, Vol.427, No.6972, pp.313-319, 2004.
- [3] J. N. Conde, E. M. Silva, A. S. Barbosa, and R. Mohana-Borges, "The Complement System in Flavivirus Infections," *Front. Microbiol.*, Vol.8, p.213, 2017.
- [4] W. C. Ng, R. Soto-Acosta, S. S. Bradrick, M. A. Garcia-Blanco, and E. E. Ooi, "The 5' and 3' Untranslated Regions of the Flaviviral Genome," *Viruses*, Vol.9, No.6, p.137, 2017.
- [5] J. D. Zeidler, L. O. Fernandes-Siqueira, G. M. Barbosa, and A. T. Da Poian, "Non-Canonical Roles of Dengue Virus Non-Structural Proteins," *Viruses*, Vol.9, No.3, p.42, 2017.
- [6] S. Leta, T. J. Beyene, E. M. De Clercq, K. Amenu, M. U. G. Kraemer, and C. W. Revie, "Global Risk Mapping for Major Diseases Transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*," *Int. J. Infect. Dis.*, Vol.67, pp.25-35, 2018.
- [7] 조승희, 이동한, "2016년 동남아시아 지역 덴기열 발생 현황," *주간 건강과 질병*, 제9권, 제8호, pp.139-143, 2016.
- [8] T. M. Ross, "Dengue Virus," *Clin. Lab. Med.*, Vol.30, No.1, pp.149-160, 2010.
- [9] M. G. Guzman, D. J. Gubler, A. Izquierdo, E. Martinez, and S. B. Halstead, "Dengue Infection," *Nat. Rev. Dis. Primers*, Vol.2, p.16055, 2016.
- [10] <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- [11] 김백남, "한국에서 덴기열을 어떻게 진단할 것인가," *J. Korean Med. Assoc.*, 제57권, 제7호, pp.624-626, 2014.
- [12] 이재갑, "덴기열," *대한내과학회지*, 제86권, 제3호, pp.277-281, 2014.
- [13] V. Wiwanitkit, "Dengue Fever: Diagnosis and Treatment," *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, Vol.8, No.7, pp.841-845, 2010.
- [14] 정문현, "덴기열," *대한내과학회지*, 제77권, 제2

호, pp.165-170, 2009.

- [15] 염준섭, “국내 모기매개 질환의 현황과 전망,” J. Korean Med. Assoc., 제60권, 제6호, pp.468-474, 2017.
- [16] M. Aguiar and N. Stollenwerk, “Dengvaxia Efficacy Dependency on Serostatus: A Closer Look at More Recent Data,” Clin. Infect. Dis., Vol.66, No.4, pp.641-642, 2018.
- [17] K. Fatima and N. I. Syed, “Dengvaxia Controversy: Impact on Vaccine Hesitancy,” J. Glob. Health, Vol.8, No.2, p.010312, 2018.
- [18] 정영의, 이은주, “국내 뎅기열 진단실험실의 현황,” 주간 건강과 질병, 제6권, 제38호, pp.761-765, 2013.
- [19] D. A. Muller, A. C. Depelsenaire, and P. R. Young, “Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection,” J. Infect. Dis., Vol.215, pp.S89-S95, 2017.
- [20] <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
- [21] *체외진단 시장(연구개발특구기술 글로벌 시장동향 보고서)*, 연구개발특구진흥재단, 2017.
- [22] H. J. Ho, J. G. X. Wong, W. Mar Kyaw, D. C. Lye, Y. S. Leo, and A. Chow, “Diagnostic Accuracy of Parameters for Zika and Dengue Virus Infections, Singapore,” Emerg. Infect. Dis., Vol.23, No.12, pp.2085-2088, 2017.
- [23] 이상호, 정석, 이정훈, 강지윤, “디지털 진단 기술 및 동향 분석,” KEIT PD Issue Report, 제18권, 제7호, pp.19-32, 2018.

저 자 소 개

최 재 원(Jae-Won Choi)

정회원



- 2010년 2월 : 충북대학교 생화학
과(이학사)
- 2012년 2월 : 충북대학교 생화학
과(이학석사)
- 2018년 2월 : 충북대학교 생화학
과(이학박사)

<관심분야> : 나노바이오융합기술, 바이오칩, 랩온어
칩, 단백질체학, 항체공학, 면역진단, 특허정보 분석

조 병 관(Byung-Gwan Jo)

준회원



- 2017년 2월 : 충북대학교 생화학
과(이학사)
- 2017년 3월 ~ 현재 : 충북대학교
생화학과 석사과정

<관심분야> : 바이오칩, 면역진단, 분자진단, 감염병
진단, 특허정보 분석

김 학 용(Hak Yong Kim)

종신회원



- 1985년 2월 : 충북대학교 농화학
과(농학사)
- 1987년 2월 : 충북대학교 화학과
(이학석사)
- 1994년 5월 : 미국 코네티컷대학
교 분자세포생물학과(이학박사)

▪ 1998년 3월 ~ 현재 : 충북대학교 생명과학부 교수
<관심분야> : 시스템생물학, 유전체학, 차세대 염기서
열분석, 단백질 네트워크, 바이오칩, 진단키트