

## Executive Summary

### □ 이 기획 연구의 필요성

- 21C는 산업의 판도가 급격히 변하여 생명과학에 기반한 의생명공학이 주력산업으로 부상하였다. 따라서 국가 미래 산업의 전략적인 발전을 위해서는 새로운 의생명공학 연구분야의 개척을 통한 전세계적인 선도그룹 육성이 필요하다.
- 한편, 의생명공학에서 질환이 발병하기 전에 예측하고 조기에 진단하는 것은 21C가 추구하는 새로운 의료 패러다임이다. 질병을 조기에 진단/예측 할 수 있는 바이오마커 정보의 개발은 새로운 의료 패러다임을 구축하는 필수요소이다.
- 그동안 미래창조과학부등 정부 부처를 중심으로 바이오마커 개발에 접목될 수 있는 공학적 검출 플랫폼 (DNA, 바이오 칩 기술 등)과 바이오마커 발굴기술 (프로테오믹스 이용기술 등)에 대한 연구는 많이 진행되어 왔다. 이제 이러한 플랫폼과 기술에 기반한, 실질적인 새로운 진단용 원천 바이오마커 정보를 도출하는 연구가 필요하다. 이 바이오마커의 중요성은, 2013년 키스트에서 발표한 정부 20대 중점융합기술(안)과 산자부에서 발표한 10대 유망기술에서, 유전체 정보를 이용한 바이오마커 발굴 기술, 질병진단 치료 예방을 위한 분자지표 개발 기술과 생물학적 오믹스 정보기반 질병원인 규명과 대응기술이 선정된 것으로 잘 알 수 있다.
- 이에 본 기획 연구는 지금까지 국내외에서 기획된 적이 없는 비교의학기반 인체병인규명 및 진단용 바이오마커를 개발하는 새로운 연구전략을 제안한다.

### □ 이 보고서가 제시하는 새로운 전략은..

- 반려동물과 사람은 유전적으로 높은 상동성 (예, 개는 사람 발현 유전자의 85%를 공유)을 보이며, 유사 근린 환경에서 살고 있기 때문에 환경적 요인 (예, 공해, 집안 먼지 진드기, 미생물, 전자기장, 화학적 유해물 노출 등)에 의한 질환의 발병 또한 유사성을 보이고 있다.
- 이러한 유전과 환경에 의한 동물과 사람의 질환에 대한 접근법을 비교의학적 연구라 부른다. 최근 많은 연구에서 비교의학적 유전 분석은 병인 유전자를 찾고, 그 조절자를 밝히는 후성유전 연구에도 매우 효과적임을 보여주고 있다.
- 한편 핵심기술인 “비교의학기반 인체병인규명 바이오마커 개발” 기술에 대한 선행특허, 논문, 기술을 조사한 결과, 반려동물의 암 진단을 위한 바이오마커 개발 기술과 같은 기반 기술에 대한 연구는 진행되었지만, 반려동물과 인간사이의 비교의학적 접근을 통한 바이오마커 개발 기술 분

야에 대한 자료는 거의 존재하지 않는 신기술 분야임이 밝혀졌다.

- 따라서 본 기획연구는, 바이오마커 개발연구에서 새로운 접근법인 비교의학적 접근법을 통해, 어떤 전략으로 암등 질환의 새로운 진단방법을 구축할 수 있는지를 보여주고 있다.

## □ 왜 비교의학적 접근법의 바이오마커 개발이 필요한가?

- 순수 종으로 개발된 반려동물들은 유전적 노이즈 (noise)가 적어서, 유전과 환경의 복합요인으로 발생하는 질환의 원인규명과 바이오마커 개발에 매우 유용하다. 예를 들어, 병인을 찾는 단일유전자변이 연구에서도 유전적 복잡성이 높은 사람에서 찾으려면, 수백만 개의 단일유전자변이를 수천 명의 사람에서 연구해야 하지만 유전적으로 단순한 개의 경우 수 만개의 단일유전자변이를 수백 마리에서 조사하면 찾을 수 있는 것으로 밝혀져 있다.
- 한편, 개 등 반려동물은 수명이 짧고, 대사가 빠르며, 환경적 노출에 대한 질환의 민감도 (susceptibility)가 높으며, 암등 질환의 발병과 진행이 사람보다 빠르다. 이것은 중요한 개념으로서, 동물이 사람에게 Sentinel (보초자) 역할을 하게 됨을 의미한다. 따라서 동물에서 질환이 발견될 때, 유사환경에 살아가는 사람에서 미리 진단하고 대비할 수 있게 해준다. 예를 들어, 2-3년전 가슴기 첨가제로 인한 폐섬유화증이 사람에서 보고되기 몇 개월 전, 서울대 동물병원에서는 고양이에서 유사한 이상 폐섬유화증 케이스가 발견되었다.
- 반려동물은 인간과 발현유전자 부분이 유사 할 뿐만 아니라 (사람은 20,300개, 개는 25,000여개), 개의 경우 사람과 인트론이나 유전자사이 (intergenic) 염기서열 유사도가 높아 유전자/단백질 발현을 조절하는 부위의 연구에서 유효성이 높다고 알려져 있다.

## □ 비교의학기반 바이오마커개발 연구의 목표는 ?

- 유사한 근린환경에서 살아가는 반려동물과 사람의 유전적 변화, 후성유전학적 그리고 단백질체의 변화 연구를 통하여, 비교의학 기반 인체 병인규명 바이오마커를 개발하고 이를 활용한 병인론을 연구하며, 발굴된 바이오마커의 임상 검증을 통하여 사람 및 동물용 암 진단키트를 개발하는 것이 본 연구의 목표이다.
- 이것을 달성하기 위한 좀더 구체적인 세부 연구 목표로는 아래와 같은 7대 분야를 설정할 수 있다. 즉, 1) 비교의학 접근법 기반으로 환경요인과 유전요인이 결합된 질환의 바이오마커 개발 및 연구, 2) 반려동물 종간 유

전자 데이터기반 정보 활용 인체 병인규명 바이오마커 개발 및 연구, 3) 반려동물과 사람의 조직 및 혈액 임상샘플 بانک 구축 및 활용기술개발, 4) 반려동물과 사람 오믹스 데이터의 비교통합분석 기술개발 및 바이오마커 발굴연구, 5) 비교의학 기반 바이오마커 검증방법 확립 및 임상 검증 연구, 6) 비교의학 기반 바이오마커를 활용한 인체 병인론 규명 연구, 7) 비교의학 기반 바이오마커 활용 사람 및 동물 암 진단키트 개발 등이다.

## □ 비교의학기반 바이오마커개발 연구전략은 ?

- 본 비교의학 기반 바이오마커 개발 연구의 대상 질환은 바이오마커의 임상적 수요가 많고, 두 종 모두에서 발병률이 높아 공중보건적 중요성과 연구용 시료 확보의 편의성 모두 높은 질환으로, 여러 번의 관련 전문가들의 기획회의를 통해, 폐암과 유방암 등 암을 중심으로 접근하게 된다. 그러나 질병의 원인규명 측면에서는 환경요인의 영향이 큰 아토피성 피부염 등 면역관련 질환 일부는 모델 연구로 한다.
- 환경요인과 유전적 복합요인에 기인한 바이오마커를 발굴하기 위해서는 전술하였듯이 동일 질환을 가진 동물과 사람에서 공통으로 찾는 것이 매우 효율적이다. 이를 위해서 동물의 질환조직과 혈액, 사람의 혈액을 체계적으로 banking하는 기반을 구축하게 된다. 이때 암이 걸린 동물과 사람의 그룹간 샘플링과 오믹스 데이터 비교분석을 수행한다. 아울러 암에 걸린 동물의 샘플과 동반보호자의 혈액 샘플을 통해 비교하고, 사람의 경우 전향적 샘플링과 연구를 위한 기반 샘플 은행을 구축한다.
- 따라서, 본 과제를 효율적으로 수행하기 위한 샘플 بانک 구축에 필요한 프로토콜과 전략은 미국 NIH의 CCOGC 프로그램과 Broad 연구소에서 개발한 프로토콜을 확보하였으며, 이를 국내 현실에 맞추어 사용하게 된다.
- 이를 기반으로 효율적인 비교의학 기반 바이오마커 개발 연구를 수행하기 위해서는, 수의학 임상의, 의학임상의, 오믹스전문가, 생물정보학 전문가들이 유기적으로 역할을 분담하고 융합하는 연구 그룹을 구성하여야 한다.
- 최근 후성유전학과 단백질체학 그리고 NGS 기술의 급속한 발전에 따라 한 개체 또는 조직에서 다각도의 오믹스 정보를 보다 신속하게 적은 비용으로 생산할 수 있게 되었고, 나아가 이들 세 오믹스 기술을 통합하는 생물정보학 기술이 발전하고 있다. 본 연구에서는 세 가지 오믹스 데이터를 생산하고, 국내에서 기본적인 데이터 분석을 하게 된다.
- 그러나, 이러한 동물과 사람의 후성유전학, 단백질체학, 유전학의 대량 오믹스 데이터 (빅데이터)를 동물과 사람사이에서 비교하는 기술은 국내에

서 아직 구축되어 있지 않으므로, Broad/MIT에 구축된 파이프라인을 국제협력을 통해 활용함으로써 가능하게 된다.

- 본 연구를 수행하기 위한 예산적 측면에서는 수의학분야, 인의분야, 기술분야의 융합연구를 통해 단백질체, 후성유전체, 유전체 데이터의 생산과 통합적 분석을 위해 최소 연 30-50억으로 5년간의 국가 연구지원이 필요하며, 인체 샘플의 전향적 추적 연구를 위해, 그 후 연구비 규모는 작은 10억원으로 최소 10년 이상의 지속적인 연구지원이 필요하다.

#### □ 이 연구를 통해 무엇을 얻을 수 있는가 ?

- 본 비교의학 기반 바이오마커 연구를 통해 폐암, 유방암 등 암의 진단/예측용 핵심 바이오마커를 개발하게 되고 이들 통해 새로운 진단키트를 개발할 수 있게 된다. 여기서 큰 장점은 인체용 진단기술 뿐 아니라, 조기사업화를 할 수 있는 동물용 진단키트도 동시에 개발하게 되는 것이다.
- 또한 비교의학기반 바이오마커 기술은 아직 본격적으로 개발된 것이 없으므로, 관련 바이오마커 표지자는 국제적으로 많은 원천 특허를 생성하여 기술이전을 할 수 있게 될 것이다.
- 한편, 본 비교의학 기반 바이오마커 개발에 필수적으로 구축되는 반려동물과 동반보호자 조직, 혈액 은행은 지금까지 시도된 적이 없는 것으로, 향후 관련 연구에서도 사용될 수 있는 소중한 자원이 될 것이다.
- 그리고, 본 연구수행을 위해 구축하는 인간에 비교할 반려동물의 오믹스 정보 (단백체, 후성유전체, 유전체)는 과학적으로 중요한 벤치마크 정보이며, 국제적으로 인정받는 우수한 논문을 발표하게 될 것이다.

#### □ 비교의학기반 바이오마커 개발연구의 정책적 활용도

- 본 연구는 의학바이오 연구에서 예산이 많이 드는 치료제에서 기간과 예산이 적게 들면서 성공가능성 높은 진단 분야의 중요성 제시하고 있다.
- 진단의 원천 핵심기술인 바이오마커 개발의 정책적 필요성을 제시한다.
- 바이오마커 개발의 지난 연구는 샘플의 복잡성으로 인한 어려움과 환경요인에 대한 고려가 부족하다.
- 본 연구는 유전적 단순성을 가지고 있으면서, 사람과 비슷한 환경에 살아가고, 비슷한 질환이 걸리는 반려동물에서 바이오마커를 찾고 사람에게 검증하고 적용하는 방향을 제시한다.
- 또한 사람의 암 진단키트에 앞서, 동물용 진단키트를 단시간에 시장에 진입시킴으로서 국가R&D의 사업화를 앞당기는 정책의 좋은 예시가 된다.