

2018M3B5A2052598

뇌융합 그랜드 챌린지 프로젝트
(The Brain Fusion Grand Challenge Project)

인터젠 컨설팅

한국연구재단

제 출 문

한국연구재단 이사장 귀하

본 보고서를 “뇌융합 그랜드 챌린지 프로젝트”의 최종보고서로 제출합니다.

2019. 03. 15.

연구기관명 : 인터젠컨설팅(주)

연구책임자 : 유종학 수석연구원

공동 연구원 : 김승혁 대표

연구원 : 지운태 책임연구원

연구원 : 장재강 선임연구원

연구원 : 구상희 선임연구원

연구원 : 성경숙 연구원

요약문

뇌융합 그랜드 챌린지 프로젝트

I. 추진배경

- 4차 산업혁명 시대 도래에 따른 뇌과학의 대응력 강화 필요성 증대
- 국민생활문제 해결을 위한 뇌질환 진단/극복기술개발 및 뇌과학 기술혁신 가속화
- 이에 선진국은 뇌연구를 국가 중점분야로 인식하고 연구개발에 집중 투자하는 등 뇌연구 관련 중·대형 국가연구개발 사업을 기획

II. 필요성

- 뇌연구는 현재 인류가 해결해야 할 미래에 가장 기대되는 분야의 하나로 초고령화 시대를 대비한 건강하고 행복한 삶의 기반마련에 뇌연구는 필수요소임

III. 뇌융합 그랜드 챌린지 프로젝트의 정의

- 제3차 뇌연구 촉진 기본계획에 근거, 인간 뇌에 대한 심층적 이해도 제고 및 뇌질환 극복을 위한 High-risk, High-return형 창의적, 도전적 기반·응용기술 중심의 연구개발 프로젝트

IV. 사업의 규모

- 연간 50억 원 이내, 3+2년 (총 사업비 300억 이내)

V. 지원대상 및 지원방식

- 대학 및 연구소를 중심으로 지원하며, 내역사업 단위로 공모

VI. 사업내용

○ 내역사업별(4개) 세부기술개(14개)을 통해 국내 뇌과학 기술혁신의 가속화 추진

[주요 국가별 뇌연구 프로그램]

내역	세부기술	연간 투입금액	핵심 성과물
뇌신경질환의 신경 재생 및 가소성 증진을 위한 전자약 개발	뇌·척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경재생 및 가소성 기전 규명	15억/년	뇌 혹은 척수신경의 전기 자극을 통해 신경 재생 혹은 가소성 증진과 이로 인한 기능적 회복 효과를 보이는 전자약(시제품) 개발
	신경재생 및 가소성 증진이 가능한 다양한 자극 형태의 전자약 개발	15억/년	
	전자약을 이용한 신경기능 회복 치료기술 개발	15억/년	
오가노이드 기반의 뇌-장기간 연계 기술개발을 통한 뇌신경질환 치료 원천기술 개발	뇌-장기간 연계를 위한 신경계 원천 기술 개발 및 치료제 개발	14억	뇌장관축 및 뇌안구축 연계 오가노이드 및 동물 모델
	조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경 질환 환자 코호트 분석	9억	
	인간 뇌장관축 연계 모델 기반 퇴행성 뇌질환의 BGA 상호작용 연구	9억	뇌장관축 및 뇌안구축 연계 기전분석 DB 퇴행성 뇌질환의 조기 진단을 위한 마커 퇴행성 뇌질환의 새로운 차원의 치료 후보 물질
	뇌안구축 오가노이드 모델 고도화 및 질환 모델 개발	9억	
	뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발	9억	
정상노화 인지장애 개선 뉴로모듈레이터 기술개발	일화기억 뇌신경망 기능규명 및 기억손실 예측기술 개발	15억/년	일화기억 감퇴 기전규명, 비침습형 심부자극 뉴로모듈레이터
	노화성 일화기억 기전규명 및 뉴로모듈레이션 기법 개발	15억/년	
	노화성 일화기억 감퇴 억제	15억/년	
영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시 진단·치료기술개발	허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축	15억/년	허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 및 라이브러리(설치류, 영장류 모두 포함), 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료용 테라노시스(theranosis) 임상후보물질 및 사업화(최종 임상 1상 IND 승인 획득)
	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발	20억/년	
	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화	15억/년	

- 실패관리위원회 운영을 통한 프로젝트의 성공을 극대화
 - 내역사업별 세부기술개발은 도전적인 과제인 만큼 실패관리 위원회를 운영하여 연구단에서의 실패요인을 파악하고 개선사항에 대하여 분석하여 기술개발의 성공가능성을 증대
- 개별 프로그램은 연구재단을 통하여 공모하며, 연구추진을 위한 사설 장비 등은 연구단 선정기준에 반영하도록 하며, 해당 기술의 현재 기술수준을 고려하여 기술개발 가능성도 연구단 선정시 고려
- 세부과제의 구성은 연구단 선정 후 협의를 통하여 적합성을 획득할 수 있도록 조정

SUMMARY

The Brain Fusion Grand Challenge Project

I. Background

- The necessity of the brain science responsiveness is increased through the advent of the fourth industrial revolution
- The necessity of the acceleration for the brain science technology revolution and the technology for scanning and curing brain disease related with the life of the people is increased
- For this reason, the developed countries realize the importance of brain research as a key focus area and plan a big research projects on this

II. Necessity

- The brain research is one of the most anticipated realm for current mankind to solve for the future and this is the essential condition for the healthy and happy life in a super aged society

III. The definition of the brain fusion grand challenge project

- Based on the third brain research promotion plan, it means creative, high-risk and high-return, and application technology focused R&D projects for enhancing understanding human brain and for overcoming brain disease

IV. Business Scale

- within 5M USD a year, 3+2 years (Total 30M USD)

V. Supporting Target and Method

- research institutes and university labs (through inviting public participation)

VI. Project Activities

[주요 국가별 뇌연구 프로그램]

Main objective	Specific aims	amount/ per year	Key output
Development of e-Pharmacy (Electronic Pharmacy) for enhancement of neuroplasticity	Identification of mechanism of neuroplasticity of brain or spinal cord injury model	15억/year	Development of e-Pharmacy with multi-type of stimulation to brain, or spinal cord for enhancement of neuroplasticity and functional recovery
	e-Pharmacy with multi-type of stimulation for enhancement of neuroplasticity	20억/year	
	Development of e-Pharmacy treatment technology for neuro-functional recovery	15억/year	
Development of Brain-organ interaction model through organoid technology and building platform technology for therapeutics of brain and neural diseases	Development of neural model system for brain-organ interaction and platform technology for therapeutics	14억/year	Organoid models and animal models for brain-gut axis (BGA) and brain-retina axis (BRA)
	Development of early diagnosis methods based on analysis of neurodegenerative disease patient cohorts	9억/year	
	Development of organoid model for brain-gut axis and platform technology for neurodegenerative disease	9억/year	Database of BGA and BRA for analysing brain-organ interaction
	Development of organoid model for brain-retina axis and platform technology for neural and retinal diseases	9억/year	Early diagnosis markers for neurodegenerative diseases
	Development of in vivo animal models for analysing brain-organ interaction and platform technology for neural diseases	9억/year	Therapeutics of new paradigm for neurodegenerative diseases
Developing neuromodulator for reducing cognitive decline in normal aging	Investigating the neural networks for episodic memory and developing techniques to predict memory loss	15억/year	Clarifying the mechanism of episodic memory decline, non-invasive deep brain neuromodulator
	Investigating the aging of episodic memory and developing neuromodulation techniques	15억/year	
	Preventing age-related episodic memory loss	15억/year	
Simultaneous diagnosis and treatment technology of ischemic brain disease in Primate models	development of primate models for ischemic brain disease and establishment of library	15억/year	primate models for ischemic brain disease and library (include rodent and primate), Teranosis candidates for simultaneous diagnosis and treatment of ischemic brain disease Clinical trial candidates and commercialization (final clinical phase 1 approval)
	Development of novel candidates for simultaneous diagnosis and treatment of ischemic brain disease	20억/year	
	Commercialization of novel candidates for simultaneous diagnosis and treatment of ischemic brain disease	15억/year	

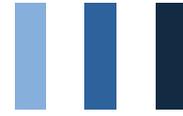


CONTENTS

Chapter1. Background on Propulsion and Necessity	1
Chapter2. Development of e-Pharmacy (Electronic Pharmacy) for enhancement of neuroplasticity	34
Chapter3. Developing neuromodulator for reducing cognitive decline in normal aging	63
Chapter4. Simultaneous diagnosis and treatment technology of ischemic brain disease in Primate models	97
Chapter5. Development of Brain-organ interaction model through organoid technology and building platform technology for therapeutics of brain and neural diseases	143



목 차



제1장. 추진경위, 배경 및 필요성	1
제2장. 신경병증성 통증치료를 위한 전자약 개발	34
제3장. 정상노화 인지장애 개선 Neuromodulator 개발	63
제4장. 영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시 진단·치료기술개발	97
제5장. 오가노이드 기반의 뇌-장기간 연계 기술개발을 통한 뇌신경질환 치료 원천기술 개발	143

제1장 추진경위, 배경 및 필요성

1. 추진경위, 배경 및 필요성

1-1. 추진경위

○ 추진근거

◇ 생명공학 육성법

(제13조) 정부는 생명공학의 효율적인 육성을 위하여 생명공학의 기초연구 및 산업적 응용연구에 관하여 다음 각호의 시책을 강구한다. 다만, 기초의과학 분야의 연구개발 촉진 및 육성업무는 과학기술정보통신부 장관 및 보건복지부 장관의 소관으로 한다.

2. 과학기술정보통신부 장관 : 제4조 2항의 규정에 의한 기본계획의 수립과 부처별 정책 수립의 지원 및 종합조정, 생명공학 관련 기초기술 및 첨단기술의 개발지원, 과학기술 분야의 유용한 유전자의 확보, 분석, 이용, 보전을 위한 연구의 지원, 생명공학 지원기관의 육성, 발전, 생명공학의 육성, 발전을 위한 정보통신기술의 개발지원을 위한 시책

◇ 뇌연구 촉진법

(제9조) 정부는 제5조 3항 2호의 투자재원의 확대방안 및 추진계획에 따라 예산의 범위에서 뇌연구 투자를 확대하기 위하여 최대한 노력하여야 한다.

(제11조) 정부는 뇌연구와 그 기술개발을 효율적으로 육성하기 위하여 학계, 연구기관 및 산업계 간의 공동연구를 촉진하고 관련 학회 및 학회의 학술활동을 적극 지원하여야 한다.

(제12조) 정부는 뇌연구 결과의 산업화를 촉진하기 위하여 신기술제품의 생산을 지원할 수 있다.

○ 관련정책 현황

◇ 바이오경제 혁신전략 2025 (제3차 생명공학육성기본계획)

- * 정부는 바이오분야 혁신성장동력 창출을 위해 신약개발, 헬스케어, 뇌연구 등 미래 유망 분야에 집중 투자할 계획
- * 뇌연구 분야에서는 인지기능을 보조증강하는 뇌 인터페이스 기술 등 뇌연구 4대분야 (뇌인지, 뇌신경생물, 뇌신경계질환, 뇌공학)을 지원

◇ 제3차 뇌연구촉진 기본계획

- * 치매국가책임제 대응, '30년 이후 치매발병 5년 지연을 통한 치매 증가 속도 50% 감소를 목표로 과학 기술을 통한 치매극복 추진
- * 치매 외 우울증, 중독, 자폐 등 사회적 요구가 큰 뇌질환에 대한 투자를 강화하고, 질병별 코호트 및 빅데이터 구축 등을 통해 정밀의료를 구현

○ 기술기획 추진경과

- ① (18.10.17) 과기부 1차 미팅을 통한 사업방향 설정
 - ② (18.10.26) FGI 전문가 회의
- * 제3차 기본계획 중시의 기술기획

1-2. 추진배경 및 필요성

- (배경) 4차 산업혁명 시대 도래에 따른 뇌과학의 대응력 강화 및 필요성 증대
 - 뇌 연구는 미래사회를 선도하고 가장 기대되는 분야로 평가받고 있으며 특히 인간 뇌와 4차 산업혁명과의 융합기술은 미래핵심기술이 될 것으로 예측
 - 또한 뇌기능 이해를 기반으로한 뉴로모픽 칩 등 혁신적 제품 및 교육·문화·건축·디자인 등 신시장 창출
 - 최근 4차 산업혁명 시대의 도래에 따라 뇌연구도 4차 산업과의 기술융합 등으로 인공지능(AI), 빅데이터 등의 기술을 활용하여 뇌질환 치료 연구개발이 활발히 진행되고 있음
- 국민생활문제 해결을 위한 뇌질환 진단/극복 기술개발 및 뇌과학 기술혁신 가속화
 - 우리나라는 노령화가 전세계에서 가장 빠르게 진행되고 있는 국가로서 뇌 질환 문제 해결을 위한 국가적 차원의 뇌 관련 융합 기술개발이 시급
 - * 뇌질환 관련 사회경제적 비용은 23조원('15 보건산업진흥원)으로 추산
 - * 치매노인 유병율은 9.8%('15) → 10.4%('20) → 15.1%('50)로 증가 예정
 - * 출처: 한국보건산업진흥원('15), The Neurotechnology Industry '15~'16 Report)
 - 사회적 수요의 증가에 따라 뇌 관련 산업시장도 빠르게 증가하고 있는 추세로, 미래 유망산업으로 주목받고 있음
 - 뇌의약품이 시장 대부분(83%)을 점유, 연구장비 시장은 꾸준히 성장(연 5%), 뇌질환 치료 임상 장비와 일반인 대상 제품은 높은 성장률을 보임(연 10% 이상)
- 이에 선진국은 뇌연구를 국가 중점분야로 인식하고 연구개발에 집중 투자하는 등 뇌연구 관련 중·대형 국가연구개발 사업을 기획
 - 해외 주요국들은 4차 산업혁명 시대에 대비, 미래산업 혁신패러다임의 핵심축인 뇌과학 기술선점을 위해 대규모 뇌연구 추진

[주요 국가별 뇌연구 프로그램]

구분	미국	영국	일본	중국
계획	BRAIN Initiative('13)	Human Brain Project('12)	Brain/MINDS('14)	China Brain('15)
기간	'14년~'23년	'13년~'22년	'14년~'23년	'15년~
투자규모	50억달러('14) (NIH예산 16%)	1억4,150만파운드('10) (보건예산 20%)	약 300억엔('10) (BT 예산 7%)	1,030억원('14)
중점분야	구조·기능연구 뇌지도 작성 차세대 뇌질환 치료제 개발	뇌기능 규명 뇌지도 작성 뇌 응용 개발	뇌의 이해 뇌지도기반기술 개발 뇌질환 치료	스마트 AI 기반 의료 인프라확충 첨단기술 서비스 혁신
연구체제	NIH 주도	MRC 주도	뇌과학위원회	뇌과학원

- (필요성) 뇌연구는 현재 인류가 해결해야 할 미래에 가장 기대되는 분야의 하나로 초고령화 시대를 대비한 건강하고 행복한 삶의 기반마련에 뇌연구는 필수요소임
- 국내 뇌과학 연구수준은 세계적 연구성과가 창출되는 등 기초연구 수준이 높아지고 있으나, 전체적인 기술역량은 선진국과 비교하여 낮은 수준임
- 광유전학, 뇌 오가노이드, 인지증강, 뇌자극·활성측정기술 등의 기술력은 글로벌 최고 대비 약 77% 수준에 머물러 투자 강화 필요

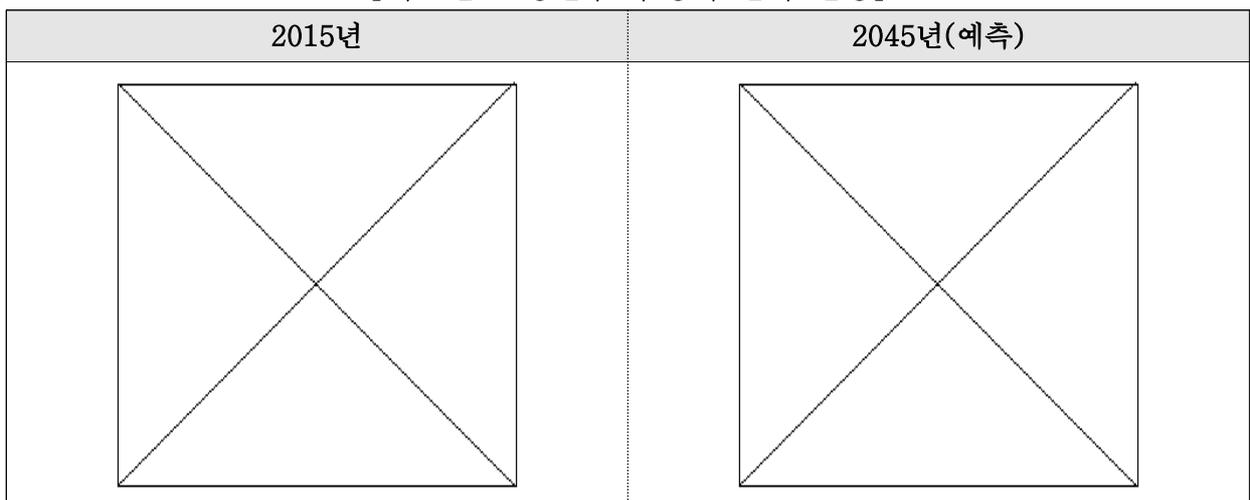
2. 대내외 환경분석

2-1. 주요 환경변화

□ 노령인구의 증가에 따른 퇴행성 뇌질환의 급격한 증가

- (고령화) 주요 선진국을 중심으로 저출산 고령화 경향이 나타나고 있으며, 특히 우리나라의 경우 고령화의 영향이 심각
- 전 세계 인구대비 60세 이상 고령자 비중은 '10년, 11%(7.6억명)→'20년, 13.4%(10.3억명), '50년, 21.9%(15.1억명)으로 증가 전망
- 국내의 경우 고령자 비중은 세계 평균 대비 높을 것으로 예상되며, '15년, 13%(654만명)→'25년, 20%(1,051만명)→'45년, 36%(1,891만명)에 이를 것으로 예상

[시도별 고령인구 구성비 변화 전망]

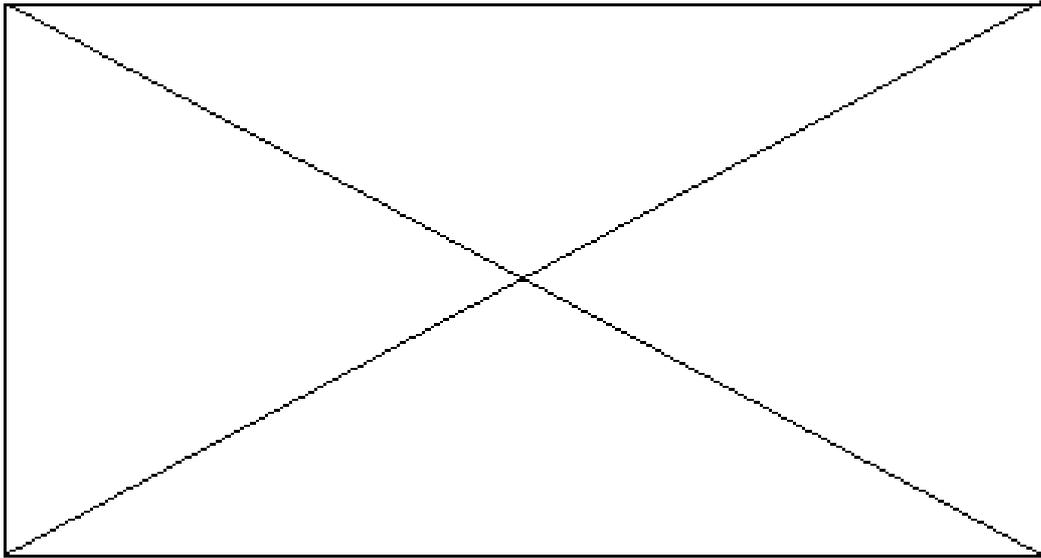


- (퇴행성 질환의 증가) 고령화 사회로의 급속한 진전과 함께 파킨슨, 알츠하이머, 뇌졸중 등 퇴행성 질환의 발생도 급격히 증가
- 최근 5년 간 퇴행성 뇌질환(파킨슨, 알츠하이머, 뇌졸중)의 진료인원 수는 매년 지속적으로 증가하여 '16년에는 116만명에 육박

[퇴행성 뇌질환 진료인원 수]

(단위 : 명)

구분	2012	2013	2014	2015	2016
파킨슨	74,627	79,930	84,884	91,302	96,720
알츠하이머	203,541	240,951	301,150	353,035	401,106
뇌졸중	524,623	587,903	591,401	613,323	660,431
합계	802,791	908,784	977,435	1,057,660	1,158,257



* 출처 : 통계청, 건강보험통계

* 주) 파킨슨병 : 질병분류코드 G20, 알츠하이머 : 질병분류코드 F0, G30, 뇌졸중 : 질병분류코드 I60~66

□ 외상성 뇌손상으로 인한 의료비의 급격한 증가 추세

- 최근 5년 간 국내 외부 요인에 의한 두개내 손상 진료인원 수는 꾸준히 감소하고 있는 반면, 진료비는 지속적으로 증가하는 추세
- 외부적 요인에 의한 뇌손상의 경우 심각한 후유증과 함께 이후 치료과정에서 발생하는 의료비 부담이 큰 것으로 추정

[외부적 요인에 의한 두개내 손상 진료인원 수 및 진료비]

구분	2012	2013	2014	2015	2016
진료인원 수 (명)	277,333	270,636	259,956	248,577	235,886
진료비 (억원)	1,926	1,980	2,121	2,368	2,554

* 출처 : 통계청, 건강보험통계

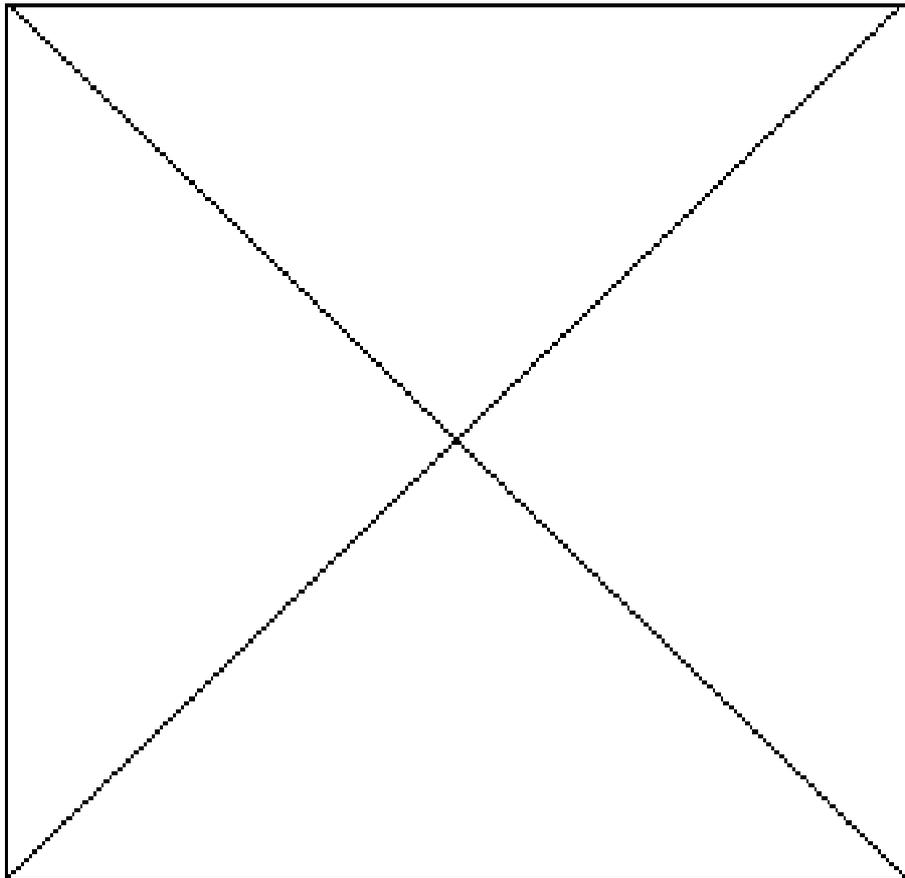
* 주) 두개내 손상 : 질병분류코드 S6

□ 정신질환 발생의 증가에 따른 사회적 문제 대두

- (정신질환 증가) 국내의 경우, 연 470만명이 정신질환을 앓고 있으며, 이중 75만명이 우울장애, 불안장애 등 기분장애를 겪고 있는 것으로 나타남

- 우울장애는 기억력 감퇴로 이어져, 사회성을 약화 시켜 우울증을 증폭 시키고 심할 경우 자살로 이어지고 있어 심각한 사회문제로 대두
- 실제 성인의 2.9%가 한번 이상 자살을 심각하게 생각한 것으로 나타났으며, 0.1%는 실제 자살을 시도한 것으로 나타남

[국내 정신질환 평생 유병률]



* 출처 : 보건복지부

□ 국내외 뇌질환 및 장애 관련 뇌연구 정책 동향

- (주요국) 미국, 일본 등은 기초연구 중심의 뇌연구를 집중 지원하고, 응용분야를 확장, 중국은 뇌질환 등 응용분야 집중지원
- (미국) 'Brain Initiative' ('13)를 발표 후, 실행계획으로 국립보건원(NIH)에서 'Brain 2025 : A Scientific Vision'('14)을 발표하여 뇌연구 우선순위 및 장·단기 목표 제시

[미국 Brain Initiative]

프로젝트	상세설명
Brain Initiative	뇌 내부 신경망에서 일어나는 신경네트워크에서의 신경흥분패턴 Dynamics를 규명하고, 원인이 불분명한 알츠하이머, 파킨슨 등 다양한 뇌 질환 메커니즘 규명 및 치료법 개발
Brain 2025	Brain Initiative 실행조직으로 구성된 Brain Multi-Council Working Group에서 과학적 비전 및 철학을 기준으로 우선 순위가 높은 연구영역을 선정하고 장·단기 목표 제시

[미국 Brain Initiative 우선순위 연구영역]

우선순위 연구영역	연구내용
세포유형	·뇌세포 유형에 따라 건강/질병에 다르게 미치는 영향에 관한 연구 ·동물 및 인간의 뉴런 및 Glial 세포 유형 특성화 및 뉴런 표시, 조작 도구 개발
뇌 회로도	·뇌 전체 및 시냅스 등 여러비율(Macro, Micro, Meso)의 회로도를 작성하여, 뉴런 구조와 기능 간 관계 이해도 향상
뉴런 활동 모니터링	·신경활동의 대규모 모니터링 방법론을 개선하여 뇌의 기능을 화상처리하는 연구이며, 전기, 광학, 분자 유전학, 나노 과학 기반 방법론이 요구
중재 도구	·동물 및 인간의 신경세포를 조작하는 도구를 개발하여 신경 과학의 접근법이 '관찰'에서 '원인규명'으로 진행
이론 및 데이터 분석 도구	·정신 프로세스의 생물학적 기초의 개념적 토대 마련을 위한 이론 및 데이터 분석 도구를 개발하여 복잡한 비선형 뇌기능 규명 ·통계학, 물리학, 수학, 공학 및 컴퓨터 과학의 접목
인간 신경과학	·인간의 뇌 기능, 뇌 질환 메커니즘, 진단 및 치료 효과에 대한 연구
통합적 접근	·상기연구로부터 산출된 신기술 및 개념 접근법을 통합하여 신경 활동의 동적 패턴, 건강/질병 진단, 감정, 인식 및 행동의 변화 탐지

* 출처 : Brain Initiative 홈페이지

- (일본) 문부과학성은 'Brain/Minds'('14) 프로젝트를 통해 영장류 뇌지도 작성을 통한 인간 질병 이해 제고를 시도, 마모셋 원숭이 연구를 통해 미국, EU 등의 뇌연구와 차별화 노력
 - '뇌과학연구전략추진프로그램'('08)을 통해 개발된 유전자 발현 제어기술, 유전자 변환기술 등으로 알츠하이머, 조현병 같은 뇌질환 극복기술 개발 추진
 - (중국) 'China Brain Project'('15)를 통해, 뇌질환 조기 진단 도구 개발, 관련 질환 발병 예방 및 치료를 위한 장기적 연구개발 추진
 - 중국 국립자연과학재단(NSFC), 중국 과학기술부(MoST)의 프로젝트로 뉴로 기초이해 및 뇌연구 기술 플랫폼 개발을 통해, 뇌질환 조기진단 기술 개발 추진
- 주요국은 치매 환자의 급증에 따라 퇴행성 뇌질환 관련 연구역량 강화 적극 추진

- (미국) 치매관리종합계획 추진을 위해 15.6백만 달러를 투자하고, AAA(Alzheimer's Accountability Act) 제정 후 알츠하이머 연구비로만 25백만 달러를 추가 배정
- 미국은 정부 소속 연구기관에서 직접 퇴행성 뇌질환 관련 연구를 수행함과 동시에 임상 정보를 통합 관리함으로써 연구개발을 위한 코호트 확보 등 안정적 연구기반 마련
- (영국) 영국은 뇌은행 네트워크 (Brains for Dementia Research)를 구축, 치매 연구를 위한 국가 차원의 핵심 연구 인프라 구축

[주요국 퇴행성 정신질환 전략 연구 동향]

연구분야	국가	지원내용
바이오마커	프랑스	·임상연구센터(CIC)-바이오뱅크 네트워크 간 협력 기반, 임상적 생물학적 데이터, 뇌영상, 생물학적 사료 수집 및 처리에 대한 표준화 시행 및 지원 ·영상의학연구개발센터(CATI) 중심으로 국가데이터베이스 및 통합 네트워크 관리와 영상바이오마커에 대한 연구 촉진
	미국	·알츠하이머병의 분자생물학적 및 세포학적 기전규명 및 치료제 개발
코호트	프랑스	·진행 중인 코호트 연구 촉진 및 코호트를 이용한 바이오 마커 검증 지원 ·일반 노인 코호트에 대한 모니터링(뇌 노화 및 알츠하이머 역학연구)
	미국	·알츠하이머병의 위험/방어 인자 규명을 위한 유전역학연구 지원
	캐나다	·‘노화에 대한 전향적 연구(Canadian Longitudinal Study on Aging)’에 20년간 5천만달러 지원하여, 치매 근본원인과 경과 규명
역학연구	캐나다	·국가인구건강연구(National Dementia Research and Prevention Plan) 추진
	독일	·질병의 원인, 진행, 빈도, 분포 사이의 연관성 이해 연구
	미국	·알츠하이머병의 위험 및 보호인자를 파악하기 위한 유전학 연구
임상참여 촉진	미국	·치매 관련 임상시험 및 기타 임상연구 참여 증진을 위한 지역사회, 국가 및 범세계적 지원 ·유망 치료제 임상시험 지원
고위험군 연구	캐나다	·치매 예방에 초점을 두고 치매위험요인 중 하나인 외상성 뇌손상 연구에 5년간 일천만 달러 투자
	프랑스	·신경심리학, 바이오마커, 영상의학, 퇴행성뇌신경질환 연구 등을 바탕으로 치매를 비롯한 퇴행성 뇌질환 전임상 기 분석 지원

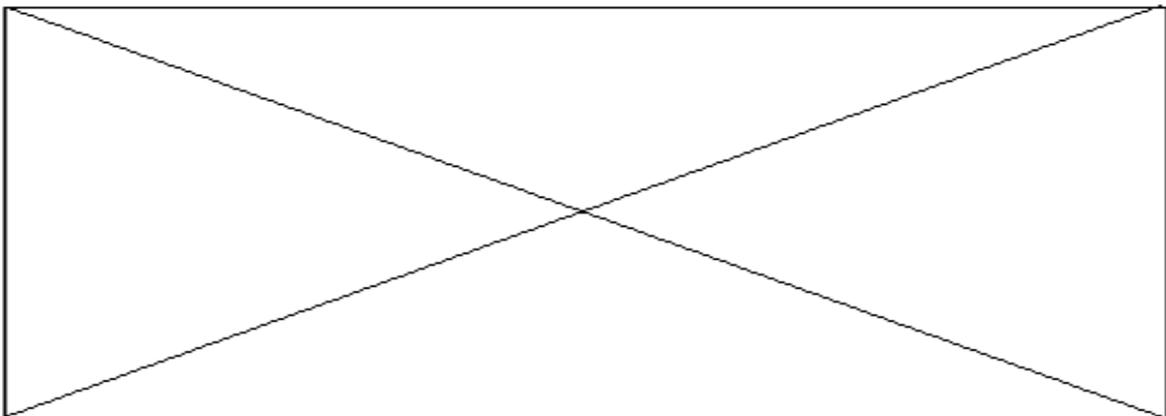
- (국내) ‘바이오경제 2025’의 일환으로 ‘제3차 뇌연구촉진 기본계획(’18~’22)’을 수립, 인간 뇌에 대한 근원적 이해 및 뇌질환 극복 연구개발 투자 강화
- 그간 기초연구 집중 투자로 기초분야 성과가 축적되고 있으나, 광유전학, 뇌 오가노이드, 인지증강, 뇌 자극·활성측정기술 등의 기술력은 글로벌 최고 대비 약 77% 수준에 머물러 투자 강화 필요

- 제3차 계획은 뇌질환 및 장애의 사회적 증가와 글로벌 정책 트렌드를 반영, ①생애주기별 맞춤형 건강뇌 실현, ②뇌연구를 통한 사회·문화적 행동 이해 제고 등을 중점 연구방향으로 선정하고 지원
- 그러나, 퇴행성 질환의 경우 연구 데이터에 대한 통합적 관리체계가 부족하고, 연구개발비 규모도 '12년, 123억→'14년, 252억을 꾸준히 증가하였으나 암 연구개발비의 1/7 수준에 머물고 있음

3. 글로벌 정책동향

(1) 미국

- '09년 NIH Blueprint for Neuroscience Research (BNR) 를 통하여 뇌신경과학의 지원방향을 설정하고 대규모 예산을 편성
- NIH는 신경계 질환 치료를 목적으로 대규모 프로그램인 「Blueprint Grand Challenges」 를 추진
 - 본 프로그램을 통해 ①시스템 바이올로지 성격의 Human Connectome Project, ② 새로운 약과 치료법을 찾는 Grand Challenges on Pain, ③ 신경과학 계열의 Blueprint Neurotherapeutics Network의 연구개발 추진¹⁾
- Brain Initiative 프로젝트
 - 인간 행동 연관 신경회로 지도 작성 및 신경 활동 패턴의 이해를 목표로 12년간 총 45억 달러(약5.5조원) 투입
 - 인간의 두뇌 활동방식을 규명하고 두뇌질환의 신 치료법을 개발하며 뇌 관련과학을 융합하여 차세대 기술 개발을 목적으로 함



출처 : <http://www.kavlifoundation.org/about-brain-initiative>

[그림 2-4] Brain Initiative 참여기관

1) 글로벌 Brain Project 추진 동향분석 (ETRI-조영환) 참조

□ 브레인 액티비티맵 (Brain activity map)

- 뇌를 탐사하는 새로운 신경기술 개발에 향후 10년간 45억 달러 투자
- 이 계획은 뇌지도 자체는 물론, 뇌지도를 구축하는 도구(실시간 영상장비), 그리고 뇌의 기능을 연구하는 데까지 초점을 맞추고 있으며, 뇌과학의 모든 분야를 ‘브레인 맵’을 중심으로 정리한다는 계획

□ 휴먼 커넥툼 프로젝트

- 미국에서 '09년부터 시작하여 5년간 3850만 달러 (432억 원)가 투자되고 있음
- 뇌 안의 보이지 않는 네트워크(영역 사이에 존재하는 해부학적, 기능적 연관성)를 찾는 것을 목표로 함

□ 앨런 브레인 아틀라스

- '04년 최초의 쥐 뇌지도를 완성한 뒤 쥐 뇌 발달지도, 척추지도, 영장류 뇌지도, 쥐 연결성 지도, 인간 뇌지도 등을 완성하고 이를 무료로 연구자들에게 개방 중
- '12년에는 인간 뇌에서 뇌세포가 어떤 유전자를 사용하는지 밝히는 뇌전사체지도를 완성해 공개
- ‘앨런 브레인 인간뇌전사체지도’는 24세와 39세의 미국 흑인 남성의 뇌를 이용해 만들어졌으며, 먼저 뇌 전체의 MRI 영상을 찍고 조직과 해부학적 구조를 촬영한 뒤 뇌를 약 1000개의 조각으로 잘라 부위별로 전사체를 분석함

□ MiCrONS (Machine Intelligence from Cortical Networks Program) 프로젝트

- 최근 미국 국가정보국의 정보고등연구기획청(IARPA)은 1억 달러 예산을 투자하여 뇌의 역공학 연구를 통해 머신 러닝의 혁신을 주도 할 “MiCrONS” 프로젝트를 발표
- 오바마 대통령의 브레인 이니셔티브의 일환인 MiCrONS 프로그램은 뇌 조직에서 발견된 코드를 역공학으로 분석하여 기계학습, 인공지능 연구에 활용 할 것을 목표로 함

(2) 유럽

□ EU내 European Brain Council은 유럽의 신경과학 부문에서 중추적인 역할을 수행

- 유럽 뇌위원회는 '12년에 뇌연구 기금으로 10억 유로를 보유
- '2014 유럽 뇌의 해 (Year of the Brain in Europe 2014)' 프로젝트를 수행

□ EU의 뇌 공공연구 프로그램은 다음과 같으며, '07년부터 '12년까지 매년 3억 유로(약 5,400억 원)를 뇌과학에 투자

<표 2-2> EU의 뇌 공동연구프로그램

유럽 뇌 공동 프로그램	설립 목적 및 주요 기능
Blue Brain Project ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> •포유류 두뇌를 분자 수준으로 역설계(reverse-engineering) •로잔 공과대학교(EPFL) 주도로 '05년에 시작 •'14년 1억개의 뉴런간의 상호작용 모델 발표 예정으로, 최종적으로 '23년에 인간 뇌 모델 완성 목표
FENS (Federation of European Neuroscience Societies)	<ul style="list-style-type: none"> •유럽 각국의 신경과학 학회들의 연합 •신경과학 분야 연구 및 교육의 발전이 목표
NEWS (Network of European Neuroscience Schools)	<ul style="list-style-type: none"> •유럽의 뇌 연구 대학원생들에게 체계적이고 선진적인 신경과학 교육을 제공하기 위한 기구
NEWMOOD Project (for NEW molecules in MOOD disorders)	<ul style="list-style-type: none"> •영국 맨체스터 대학 주도로 우울증을 연구하는 유럽의 13개 실험실로 구성 •우울증의 병인기전 연구 및 새로운 치료제 개발
Neurex (Neuroscience upper Rhine network)	<ul style="list-style-type: none"> •1999년 라인강 상부에 위치한 영국, 프랑스, 독일의 약 100개 실험실들이 구성한 Netwo가 인력 및 정보를 교환하고 우수 인력을 뇌연구 관련 생명공학 회사에 제공

출처: 과학기술자문회의, 뇌 중심 융합과학의 세계적 허브 실현방안 ('15)

- '05년 스위스 연방 로잔공과대학(EPFL)은 IBM의 Blue gene * 을 활용해 언어, 학습, 기억 등 복잡한 사고를 다루는 두뇌의 신경피질을 컴퓨터로 3차원으로 재현하는 Blue Brain Project * * 시작

* Blue gene : 블루진은 낮은 소비 전력과 더불어 PFLOPS(페타플롭스) 대역의 처리 속도에 도달할 수 있는 슈퍼 컴퓨터 설계에 초점을 둔 IBM 프로젝트

** Blue Brain project : IBM이 지원하는 프로젝트로 수천 개의 컴퓨터 칩을 연결하면서 인간의 뇌의 구조를 역공학하여 그 구조를 그대로 만들어가는 방식의 인공뇌 프로젝트

- '13년 EU는 사람의 뇌를 슈퍼컴퓨터에서 시뮬레이션하는 것을 목표로 「Human Brain Project」 추진

- 휴먼브레인프로젝트 (Human Brain Project)

- 유럽연합(EU)은 1991년 ‘유럽 뇌 10년’을 선언하며 뇌 연구를 시작하였고, ‘휴먼브레인 프로젝트 (Human Brain Project)’에 착수하며 '14년부터 10년간 12억 유로 (1조 8000억원)를 투자해 인간의 뇌 기능을 모방한 인공 뇌 제작을 연구 중

- 빅 브레인 (Big Brain)

- 독일 울리히 신경의학연구소 Katrin Amunts 박사팀은 '13년 기존보다 50배 정밀한 ‘3D 뇌지도’를 완성

2) http://en.wikipedia.org/wiki/Blue_Brain_project

(3) 일본

- 일본은 1997년 ‘뇌과학의 세기(Century of brain)’를 선언하고 뇌과학에 대한 관심과 사회적 공론화를 제기
 - 1997년 일본은 21세기를 「뇌과학의 세기(Century of Brain)」로 선언하고 뇌에 관한 연구개발 방향에 대한 장기적 추진방안 수립
 - 1998년 ‘뇌과학 종합연구소’를 이화학연구소(RIKEN)* 내에 설치하여 뇌의 이해, 뇌의 보호, 뇌의 창조, 뇌의 육성 분야를 연구
 - ※ RIKEN: 1997년에 설립된 일본의 핵심 뇌과학 연구소로 뇌의 이해, 뇌의 보호, 뇌의 창조, 뇌의 육성 등 4개 핵심연구분야를 수행하고 있으며 신경회로망(neural circuit)분야가 강점 분야로 알려짐
- '08년 사회에 기여하기 위한 뇌연구 추진을 목표로 문부성 주도아래 「뇌과학연구 추진전략 프로그램」을 추진
 - 동 프로그램의 중점 연구방향은 기반기술 개발, 뇌기능 규명, 융·복합을 통한 새로운 분야의 개척으로 구성
 - 타 기술분야와의 융합에 의한 새로운 영역 창출
 - BMI (Brain Machine interface), 외골격 로봇 등
- '09년에는 ‘뇌과학연구의 기본적 구상 및 추진 전략’을 통해 ‘종합적 인간 과학의 구축’과 ‘사회에 대한 공헌’을 뇌연구의 구체적 주요 목표로 제시
- '14년부터는 소형 영장류(Marmoset)를 활용하여 정신질환의 근원을 밝히고자 「Brain/MINDS(Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease)」 프로젝트 추진
- Brain/MIDNS 프로젝트
 - 14년~'23년, 10년간 뇌과학 기반 지능기술 개발과 뇌질환 극복³⁾을 목표로 영장류 뇌 지도 작성을 위한 기반 기술 개발

(4) 중국

- (중앙정부) '90년대 후반부터 중국은 뇌연구의 경쟁력 확보를 위해 적극적 지원을 하기 시작
 - 「국가 중장기 과기발전계획 요강('06~'20)」 중 ‘뇌과학 및 인지’분야를 기초과학 선행발전 분야로 확정 하였고, 「12차 5개년 기간 국가기초연구발전 전문프로그램계획」과 「12차 5개년 기간 의과학기술발전계획」 중 ‘뇌과학 및 인지과학’분야를 중점 발전방향으로 확정

3) Brain/MINDS: brain-mapping project in Japan (Hideyuki Okano)

- 뇌기능의 세포 및 분자메커니즘, 중대 뇌질환의 발병 및 진행 메커니즘, 인간 지력 및 고급 인지능력, 뇌와 정보시스템의 상호작용 등 4개 분야에 집중
- 중국 과학원은 선행 과학의 발전을 위해 우수한 연구자원을 집결한 「뇌과학 및 지능기술 탁월혁신센터」 사업 본격 추진
- (지방정부) '15년 상하이, 「상하이 뇌과학 및 뇌유사지능 발전」 프로그램 추진 및 '15년 베이징, 「뇌과학연구」 프로그램 추진
- 상하이과학기술위원회의 주도하에 푸단대학 등 10여개 기관이 공동으로 「상하이 뇌과학 및 뇌유사지능 발전」 프로그램 가동
- 중국은 '16년부터 ‘차이나 브레인 프로젝트('16~'30)’를 추진하여 중국의 뇌연구와 지능기술 발전을 위한 장기적, 지속적 투자를 실시할 예정
- China Brain Project
 - 상하이 신경과학 연구소를 설립하여 인공지능 (AI)에 초점을 맞춰 연구하겠다고 밝힘
 - 인공지능 기술 개발 : Brain Inspired Intelligence 지능기술 연구개발
 - ※ 이미징 기술, 생체내 생리학기법 연구, 뉴로모듈레이션, 신경정보학, 영장류 형질전환 모델개발 등
 - 뇌질환 극복 : 생애주기별 뇌질환에 대한 기전, 조기진단, 조기조절기술 연구
 - ※ 영장류 동물모델 이용 발달장애(소아청소년), 정신질환(중년), 퇴행성뇌질환(노인) 연구

<표 2-3> 중국 ‘Brain Chian’ 프로젝트 주요 연구내용

분야	세부 연구내용
뇌과학 기초연구플랫폼 구축 (From Mapping to Understanding)	<ul style="list-style-type: none"> - 대뇌 서로 다른 구역의 세포 유형과 기능구조, 그리고 대뇌 세포 간 연결에 대한 전방위적 인식 - 대뇌 인지과정(대뇌세포 노드 형성의 분자 및 유전요소, 뇌활동의 형성 및 행위 유발의 메커니즘) 연구 - 신경마커 및 신경회로 추적자 기술, 대뇌영상기술, 신경조절기술, 신경정보처리 플랫폼 구축 - 뇌영상 국가플랫폼, 대뇌기능실조 혈액바이오뱅크 및 대뇌바이오뱅크, 대뇌 건강훈련·교육센터 구축 * 중국은 풍부한 영장류 동물 유형과 규모 보유, 비인간 영장류 뇌질환 모델 구축 분야에서도 이미 세계 선진수준 확보
대뇌질환 치료 (자폐증, 심리장애, 우울증, 중독, 알츠하이머, 파킨슨질환 등 우선 목표)	<ul style="list-style-type: none"> - 분자, 영상 및 관련 마커를 통해 대뇌질환의 조기진단 및 간섭 가능 - 유전, 후성유전 및 병리성 기능실조 등 분야 연구를 통해 대뇌질환의 발병메커니즘 규명
인공지능기술 개발	<ul style="list-style-type: none"> - 뇌유사 신경네트워크 모델과 전산방법의 구축, 그리고 뇌유사 전산·처리·저장 설비기술의 연구를 통해 차세대 인공지능 로봇과 뇌유사 로봇 개발

출처 : 한중과학기술협력센터, '16 중국의 뇌과학 정책 및 연구동향 ('16)

- 중국은 이전부터 뇌과학 및 인지연구를 꾸준히 수행해왔으며, 최근 뇌연구와 지능 기술 발전을 위한 프로젝트에 착수
- China Brain Project ('16~'30)를 통해 대뇌의 감지능력 탐구, 감정 형성과정 연구 및 지능기술 개발에 관한 연구 수행을 목표

4. 프로그램별 기술개발 개요 및 시장동향

① 신경병증성 통증치료를 위한 전자약 개발

(1) 기술개발 개요

- **(목적)** 뇌·척수신경의 손상이나 뇌혈관질환, 퇴행성 신경질환까지 다양한 신경 질환에서 손상된 신경의 재생 혹은 가소성 증진을 통해 기능적으로 회복시키기 위한 전자약 치료기술 개발
- **(필요성)** 외상성 뇌손상 및 퇴행성 뇌신경 질환에 따른 기능저하에 대한 단일 약물 치료제는 부재한 상황
 - 임상에서는 개별 증상 개선을 위한 약물 투여나 재활치료가 시행되고 있으나, 기능 개선을 위한 근본적인 신경재생 또는 가소성 치료는 이루어지지 못하고 있음
 - 기존의 약물이나 재활치료 외에 명확한 치료기전에 근거한 새로운 방식의 신경재생 및 가소성 증진 치료기술 개발이 필요한 시점

○ 기술개발 범위

- (세부1) 뇌·척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경 재생 및 가소성 기전 규명
- (세부2) 신경 재생 및 가소성 증진이 가능한 다양한 자극 형태의 전자약 개발
- (세부3) 전자약을 이용한 신경 기능 회복 치료기술 개발

○ 개발기간 및 예산

개발기술	예산
뇌·척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경재생 및 가소성 기전 규명	15억/년
신경재생 및 가소성 증진이 가능한 다양한 자극 형태의 전자약 개발	20억/년
전자약을 이용한 신경기능 회복 치료기술 개발	15억/년

(2) 시장동향

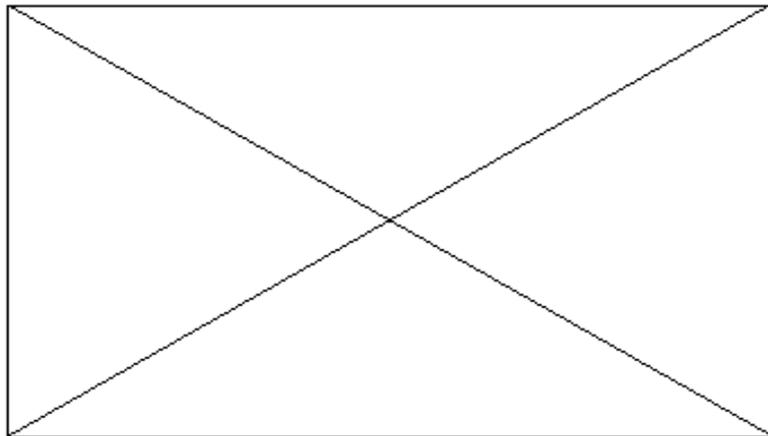
1. 전자약 분야 시장동향

가. 전자약 관련 시장규모

□ 세계 전자약 시장은 '21년 까지 약 252억 달러 규모로 성장할 것으로 예상

- 시장조사기관 마켓앤드마켓에 따르면, 2016년 172억 달러(약 19조 7,000억 원) 규모의 세계 전자약 시장은 연간 7.9% 정도씩 성장하여 2021년에는 252억 달러(약 28조 9,000억 원)에 이를 것으로 전망
- 또한, 치료제가 없는 질병에서도 전자약 개발이 성공한다면, 관련 시장은 이보다 훨씬 커질 수 있을 것으로 전망

[세계 전자약 시장규모]

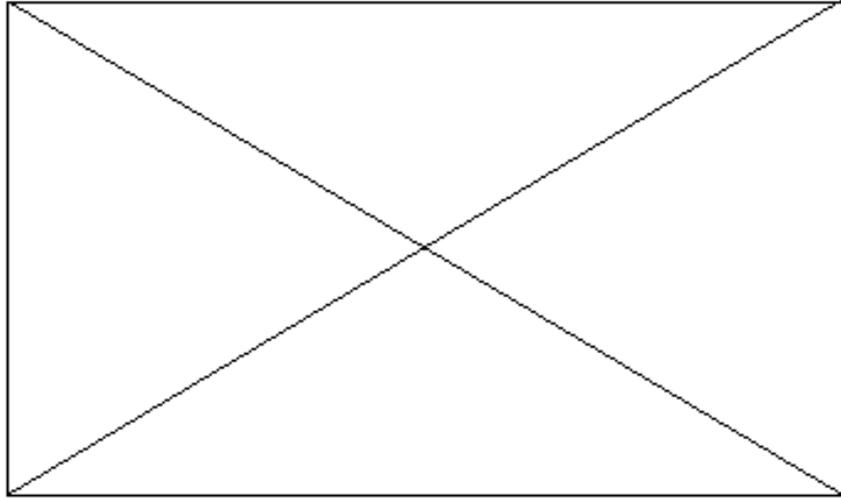


* 출처 : Marketandamrket

□ 특히, 뇌신경 질환을 치료하기 위한 뇌 심부자극 디바이스(Deep Brain Stimulation Device) 시장도 급성장 예상

- 글로벌 뇌 심부자극용 디바이스 시장은 2016년 795.6 백만달러 규모에서 연평균 11.5%로 증가하여 2025년에는 약 2,100 백만달러 규모로 성장할 전망

[Deep Brain Stimulation Device 시장 전망]

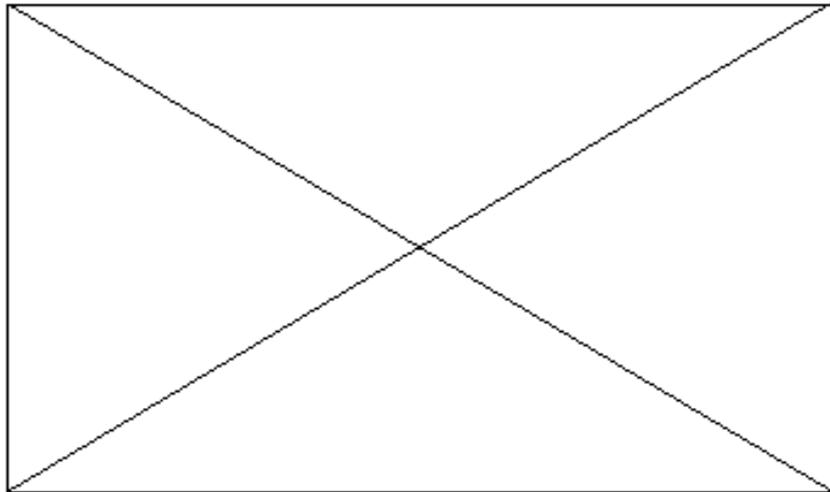


* 출처 : Deep Brain Stimulation Devices Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Pain Management, Epilepsy, Essential Tremor, OCD, Depression, Dystonia, Parkinson's), By Region, And Segment Forecasts, 2018 - 2025

□ 신경자극장치(Neurostimulation Devices) 시장 역시 뇌신경계 장애의 증가와 함께 급성할 것으로 예상

○ 2016년 글로벌 뇌신경자극장치 시장 규모는 약 407 백만달러 규모에서 연평균 11.7%로 성장하여 2024년에는 986.3 백만달러에 이를 것으로 전망

[Neurostimulation Devices 시장 전망]



* 출처 : Neurostimulation Devices Market Size, Share & Trend Analysis By Product (Spinal Cord Stimulator, Deep Brain Stimulator, Sacral Nerve Stimulator), By Application, And Segment Forecasts, 2018 - 2024

나. 전자약 분야 주요 시장동인

□ (사회적 요인) 노인인구의 급격한 증가로 인한 뇌신경 관련 질환 발생 증가 및 삶의 질 증시에 따른 최소 침습적 치료 수요 증대

- 노인 인구의 증가로 인해 파킨슨병, 알츠하이머, 뇌졸중, 긴장성 이상 등의 뇌신경 관련 질환이 증가
 - * 뇌졸중은 미국내 사망원인 3위를 차지하고 있으며, 알츠하이머는 사망원인 6위에 이를 정도로 노인인구 증가와 함께 뇌 관련 질환의 발생도 빈번(American Academy of Neurology)
 - * 미국내 파킨슨병 인구는 약 백만명에 이르며 매년 6만여 명의 새로운 환자가 발생하는 것으로 보고됨(American Academy of Neurology)
- 라이프스타일 변화에 따른 스트레스 및 비만 등으로 인한 우울증 등 뇌신경 관련 질환이 꾸준히 증가
 - 미국 내에서 주요우울장애를 겪는 성인은 2012년 160만명(National institute of mental health)에 이르며, 전세계적으로는 약 3억명 가량(WHO)이 우울장애를 겪고 있는 것으로 나타남
 - * WHO에 따르면 2005~2015까지 전세계 우울증 환자 수는 약 18% 이상 증가
- 한편, 단지 질환의 치료뿐만 아니라 질환 치료과정 및 이후 삶의 질에 대한 관심 증가로 침습 최소화 치료 및 최소한의 약물복용 등에 대한 환자들의 수요가 증대
 - 이러한 새로운 새로운 트렌드의 등장은 향후 전자약에 대한 시장성장을 견인하는 중요한 요인이 될 것으로 예상

□ (기술적 요인) ICT 기술 등의 급속한 발전과 함께 신기술을 적용한 새로운 치료방법이 대두

- 의료기기 및 검사·진단기술의 발전, 의료 ICT와 IoT의 진전, 헬스케어와 기능성 식품의 진화 등으로 기존 제약산업에 파괴적 혁신의 기회 제공
 - 전자약 분야 역시 IT 기술의 진전으로 뇌질환 관련 전자약 디바이스 장치의 성능향상 및 소형화 등이 시장성장을 주도
 - * 미세전극설계, robot-assisted implantation, multi-target stimulation, 개인맞춤형 프로그래밍, 침습을 최소화한 경피 뉴로모듈레이션 기술 등의 기술적 진보

□ (경제적 요인) ‘Beyond the pills’(의약품을 넘어)라는 기치를 내걸고 ‘기존의 의약품 이외’ 부문에서 사업기회를 모색하는 제약기업 증가

- 저분자를 중심으로 한 신약 개발의 대상이 고갈되고 있으며, 기존 연구방법의 연장선상에서 신약의 단초가 나오기 어려워 짐
 - 저분자 의약품과 항체 의약품 등 고분자 의약품을 중심으로 한 약물개발에 의존하는 사업 구조가 성립하기 어려워지고 있기에, 제약업계가 새로운 형태로 전환 및 신규사업을 검토할 필요성 증대
 - * 헬스케어 분야 시장조사 기관인 The Human Protein Atlas에 따르면, 승인되지 않은 신규 약제 표적으로 삼을 만한 단백질은 약 1,200개 정도
 - * 그러나 이들 1,200개는 이미 제약기업들의 검증 결과 안전성, 효율성, 사업성 관점에서 부정적인 평가가 내려짐
- 또한, 항체의약품 중심의 새로운 구조로 전환한 기업도, 새로운 사업이 매출에서 차지하는 비중이 증가할수록 제조비용이 높아져 수익성이 악화되는 문제에 직면
 - 바이오로직스는 제조비용이 높기 때문에 생산역량의 관점에서 바이오 CMO의 협상력이 높아지게 되고 이는 결국 수익성에 부정적 영향을 미치고 있음
 - 새로운 형태의 제품에 대한 투자와 희귀질환 분야 진출, 암치료 중심으로 진전되고 있는 의료 수요 증가는 환자유형 별 맞춤형 연구개발로 이어지고 결과적으로약품당 연구개발 비용은 더욱 증가
- 이에 따라 제약기업들은 새로운 파괴적 혁신기술을 활용한 다양한 새로운 사업기회를 모색
 - IT 기술을 활용한 의료기기 및 검사/진단 장비의 발전, 복합적인 치료법의 등장 등은 타업종과의 협업을 가속화하고 있으며, 이러한 트렌트의 연장선 상에서 전자약에 대한 관심 증대

[전자약 분야 주요 시장동인]

구분	시장 동인	주요 내용
사회적 요인	노령 인구의 급격한 증가	▶노인인구의 급증에 따라 인해 파킨슨병, 알츠하이머, 뇌졸중, 긴장성 이상 등의 뇌신경 관련 질환이 증가
	치료 전/후 삶의 질에 대한 관심 증대	▶질환 치료과정 및 이후 삶의 질에 대한 관심 증가로 침습 최소화 치료 및 최소한의 약물복용 등에 대한 환자들의 수요가 증대
기술적 요인	ICT 기술의 급진전	▶IT 기술의 진전으로 뇌질환 관련 전자약 디바이스 장치의 성능향상 및 소형화 가능
경제적 요인	제약사의 신약개발 한계	▶저분자를 중심으로 한 신약 개발의 대상이 고갈되고 있으며, 기존 연구방법의 연장선상에서 신약의 단초가 나오기 어려워 짐
	제약사 수익성 악화	▶바이오로직스의 경우에도 높은 제조비용과 연구개발 비용으로 기업의 수익성이 낮아지고 연구개발 리스크는 높아짐

② 정상노화 인지장애 개선 Neuromodulator 개발

1. 기획배경 및 대내외 환경

(1) 기술개발 개요

- **(목적)** 정상노화에 의해 결손이 발생하는 일화기억의 원인규명 및 비침습적 뉴로모듈레이션 기법을 통한 기억회복 기술개발
- **(필요성)** 고령화 인구의 증가로 인하여 노화성 일화기억(episodic memory) 손상을 포함한 인지기능의 감퇴를 억제하고 회복시킬 수 있는 기술 개발이 시급함
- 뉴로모듈레이션은 특정영역에 자극을 주어 뉴런의 활동을 변화시키는 방법으로, 기존의 비침습적 뉴로모듈레이션 기술은 일화기억에 관여하는 뇌의 심부 영역을 자극하기 어렵고, 침습적 기술은 수술이 필요하다는 단점이 있기 때문에, 비침습적으로 대뇌피질과 심부를 자극할 수 있는 새로운 기술의 개발이 필요함
- 기술개발 범위

- (세부1) 인간 일화기억 뇌신경망 기능규명 및 기억손실 예측 기술개발
-
- (세부2) 동물 모델 기반 노화성 일화기억 기전규명 및 뉴로모듈레이션 기법 개발
-
- (세부3) 노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 인간용 뉴로모듈레이션 기술 개발

○ 개발기간 및 예산

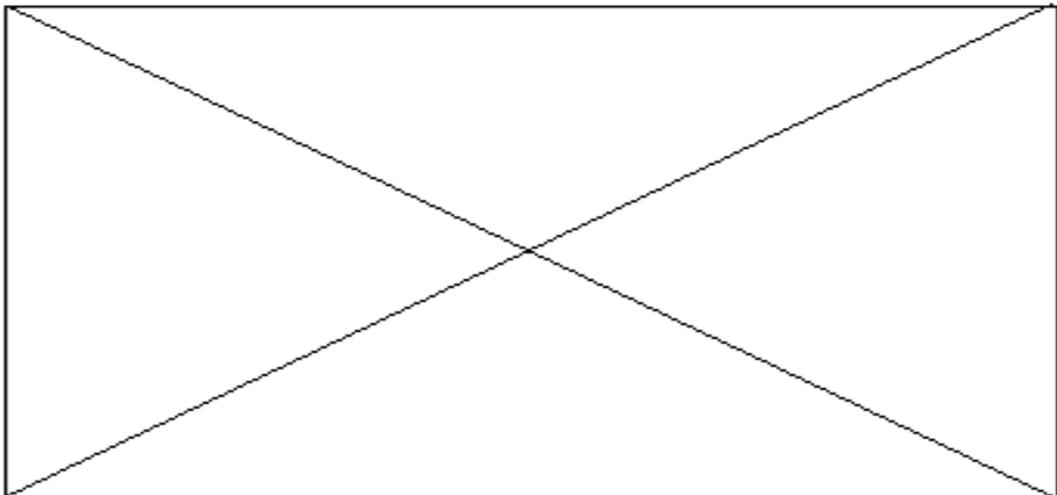
개발기술	예산
인간 일화기억 뇌신경망 기능규명 및 기억손실 예측기술 개발	15억/년
동물 모델 기반 노화성 일화기억 기전규명 및 뉴로모듈레이션 기법 개발	15억/년
노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 인간 대상 뉴로모듈레이션 기술 개발	15억/년

(2) 시장동향

□ 뉴로모듈레이션 시장 및 산업 동향

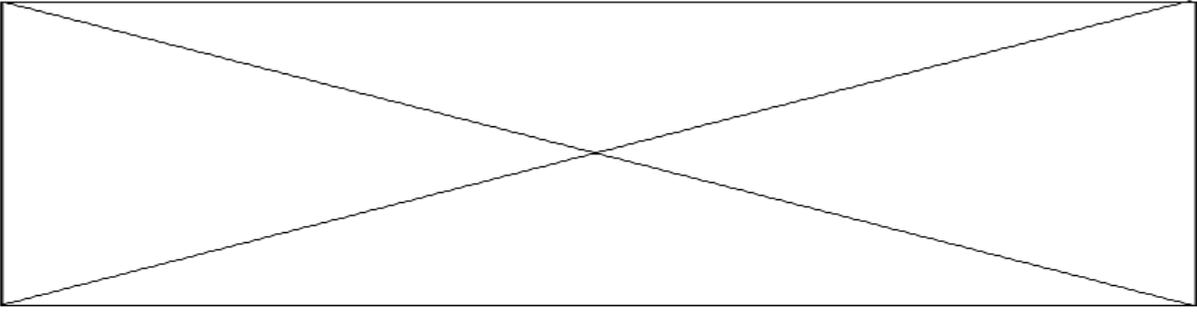
- (응용분야의 변화) 우울증, 만성통증 등의 분야를 중심으로 시장이 형성되었으나 최근 파킨슨병, 알츠하이머 등 중증 정신질환 분야 등으로 시장이 확대되고 있음
- (기술적 변화) 비침습적 치료(Non Invasive Therapies, External Neuromodulation)는 침습적 치료(Invasive Therapies, Internal Neuromodulation)에 비해 상대적으로 안전하다는 장점에도 불구하고 자극 해상도가 좋지 않아 사용 규모가 작았지만, 그 단점을 극복하기 위한 연구가 세계적으로 많이 이루어지고 있음
 - 뇌의 심층에 자리하고 있는 뉴로모듈레이터를 자극할 수 있는 새로운 비침습적 기술이 도입되고 치료 효과를 극대화 할 수 있어야 시장규모 변화의 주요 동인으로 작용할 것으로 예상됨
- 2000년대 초반부터 비침습적 기술인 경두개광생체자극기법(transcranial photobiomodulation, tPBM)이 임상연구에 소개되고 여러 분야에 활용되면서 점점 저변이 확대되고 있으나, 우리나라에서는 아직 연구가 이루어지고 있지 않음
 - tPBM은 머리 외부에서 LED를 사용하여 파장이 600~1100 nm 정도인 근적외선(near infrared: NIR)을 머리 내부로 비춰주어, 근적외선이 두개골을 통과한 후 뇌를 자극하는 방법이므로 비침습적인 치료법으로, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 알츠하이머, 파킨슨병 등의 질환 치료나 전전두엽을 자극하여 인지기능 향상의 효과가 보고되고 있음
 - 이미 근적외선을 측정이나 치료에 활용하는 기기들이 있으므로 이용자가 쉽게 받아들일 수 있을 것으로 생각되며, 의료기기로서의 가치를 고려할 때 뇌활동의 변화를 실시간으로 관찰하면서 자극할 수 있는 기기의 개발이 중요함

[tPBM 관련 논문 출판수. 출처 : ISI Web of knowledge]



- 근적외선에 반응하는 광수용기(photoacceptor)에 의한 효과나 근적외선 파장에 의해 미토콘드리아에 나타나는 효과 등이 제시되고 있지만 정확하게 그 원리가 정립되지 않음

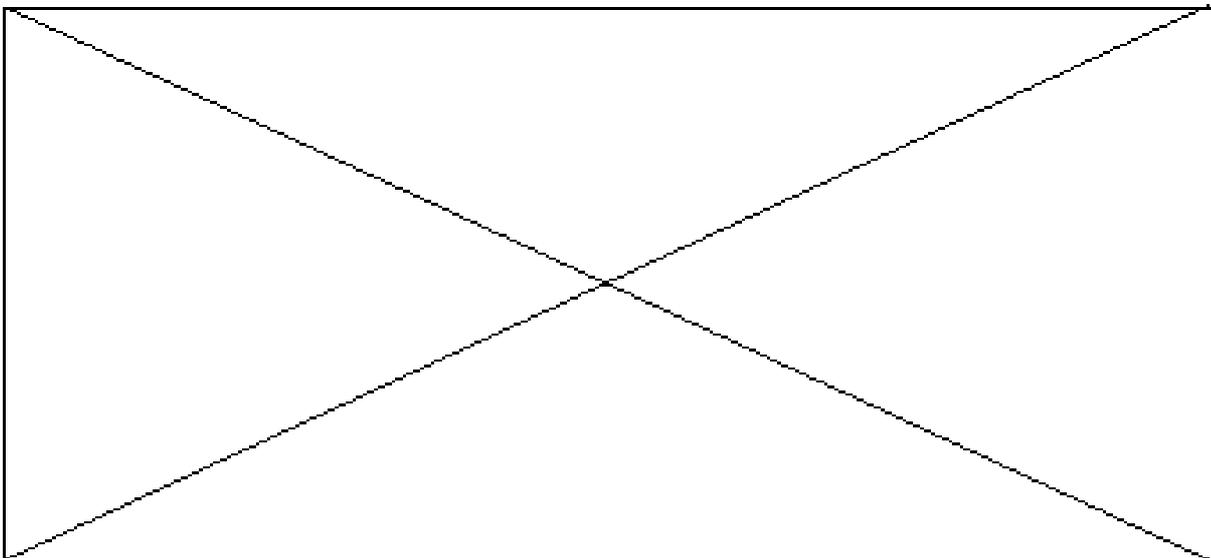
표 [뉴로모듈레이션 기술 유형에 따른 시장구분과 응용분야]



기술유형	Spinal Cord Stimulation(침습)	Deep Brain Stimulation(침습)	Sacral Nerve Stimulation(침습)	Vagus Nerve Stimulation(침습)
응용분야	통증증후군, 만성통증, 허혈증	파킨슨병, 손떨림, 우울증 등	요실금 등	뇌전증 등
기술유형	Gastric Electrical Stimulation(침습)	Transcutaneous Electrical nerve Stimulation(비침습)	Repetitive Transcranial magnetic Stimulation(비침습)	Respiratory Electrical Stimulation(비침습)
응용분야	위부전 마비, 비만 등	치료 저항적 우울증 등	우울증, 편두통 등	척추 손상 등

○ (시장규모) 침습과 비침습을 포함한 전체 시장 규모는 '15년, 36억 달러 규모에서 '20년, 62억 달러 규모로 성장할 것으로 예상

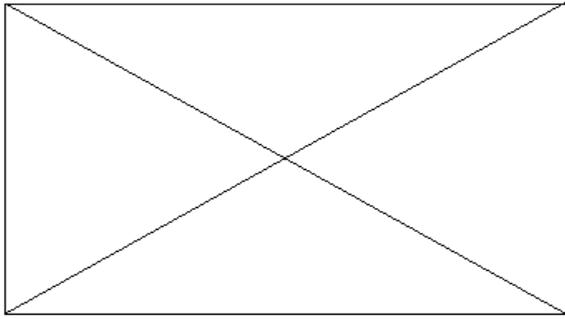
- '15년 기준, 침습적 치료가 글로벌 시장의 약 31.2억 달러(85.5%)를 차지하고, 비침습적 치료는 약 5.3억 달러 수준에 불과하지만, '15~'20년의 기간 동안 비침습적 치료 시장은 9.9% 성장 전망



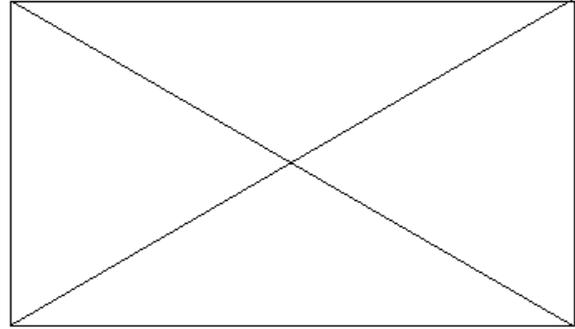
○ tPBM의 경우 외국에서는 이미 상용 제품이 판매되고 있음

- 캐나다의 Vielight, 영국의 BrainTHOR

[경두개광생체자극 장치. (a) Vielight, (b) BrainTHOR]



(a)



(b)

- tPBM의 기전 연구부터 응용까지 국내 관련 전문가들을 모아 하나의 연구그룹을 만든다면 세계적인 수준에서 관련 기술을 선도해나가며 앞서 나갈 수 있을 것으로 보임
- 인간을 대상으로 일화기억 기전 및 노화 과정을 규명하고, 동물 모델을 통해 일화기억 뉴로모듈레이션을 검증하여, 최종적으로 인간의 노화성 일화기억 감퇴 억제, 회복을 위한 tPBM 기술의 실용화를 완성할 수 있으리라 기대됨

③ 영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시 진단·치료기술

1. 기획배경 및 대내외 환경

(1) 기술개발 개요

- (목적) 세계적으로 유병률이 높고, 생존 시에도 심각한 휴유증을 유발하는 허혈성 뇌질환(또는 뇌혈관질환)의 정밀진단과 치료가 동시에 가능한 신개념 진단/치료 개발 및 사업화
- (필요성) 뇌질환은 단기 질환 중 가장 사망률이 높은 질환으로 최근 고령화 사회로인하여 뇌질환 환자는 지속적으로 증가하고 아직 효과적인 치료제는 거의 개발되지 못하고 있는 실정임
 - 뇌질환의 치료제 수요는 나날이 늘어나고 있지만 현재 공인된 치료제는 1995년 미국식품의약국(FDA)승인을 얻은 혈전용해제(tPA)“액티라제”가 유일하며 이후 20년간 치료제 개발의 큰 성과는 없음
 - 뇌질환 치료기술은 현재 태동기로서, 치료제 개발 성공 시 국제 치료제 시장을 선점할 수 있어 막대한 부가가치를 창출할 수 있음

○ 기술개발 범위

- (세부1) 허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축
- (세부2) 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발
- (세부3) 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화

○ 개발기간 및 예산

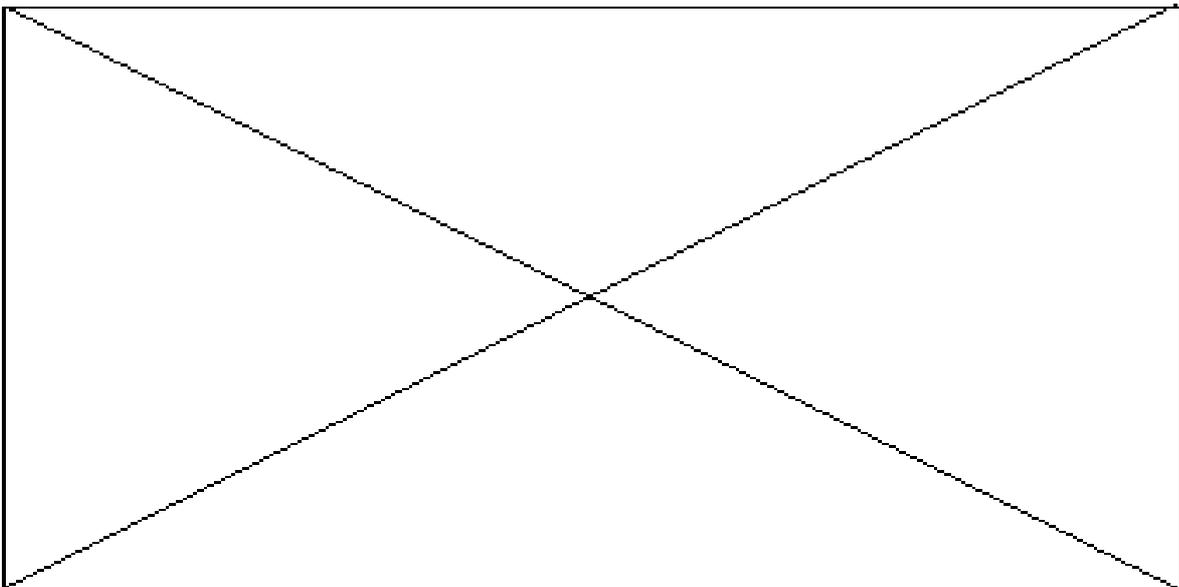
개발기술	예산
허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축	15억/년
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발	15억/년
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화	10억/년

(2) 시장동향

- (뇌혈관질환 증가) “뇌혈관질환”은 우리나라 사망의 주요 원인으로 전체 사망원인의 24.3%를 차지하고 있으며 지속적으로 높은 순위를 유지(통계청, ‘17.9)
- 뇌혈관질환으로 인한 장애·생산력 감소 의료비 증가 등으로 인한 사회경제적 비용은 약4초 2천 억원으로 암(5초 5천억원)과 비견될 정도로 높은 수준임
- 뇌질환이 발생하면 치료가 쉽지 않고 치료가 되더라도 감각장애, 인지장애 등 휴유증을 남길 수 있어 심각한 사회문제로 대두

[국내 뇌졸중 진료비 (단위: 백만원)]

구분	2011	2012	2013	2014	2015
출혈성 뇌졸중	396,930	411,205	433,623	476,318	540,659
허혈성 뇌졸중	874,023	919,449	964,231	1,032,094	1,118,205
출혈 및 경색증 이외의 뇌졸중	28,639	27,935	23,979	27,229	25,888
뇌졸중 전체	1,299,592	1,358,589	1,424,833	1,535,641	1,684,751



* 출처 : 통계청, 건강보험통계

□ 허혈성 뇌질환 시장 및 산업 동향

- (허혈성 뇌질환의 분류) 뇌혈관이 막혀 영양분과 산소를 공급하는 피가 뇌에 통하지 않는 상태를 말하며 동맥경화증이 생겨 발생하는 “뇌혈전증”,과 심장 등 큰 동맥에서 발생하는 “뇌경색증”으로 분류

○ (치료기술) 1980년 이후 현재까지 전세계적으로 많은 제약회사들이 뇌질환 치료제를 개발하고자 비임상 및 임상실험을 진행하여 노력하였으나 모두 실패하였음

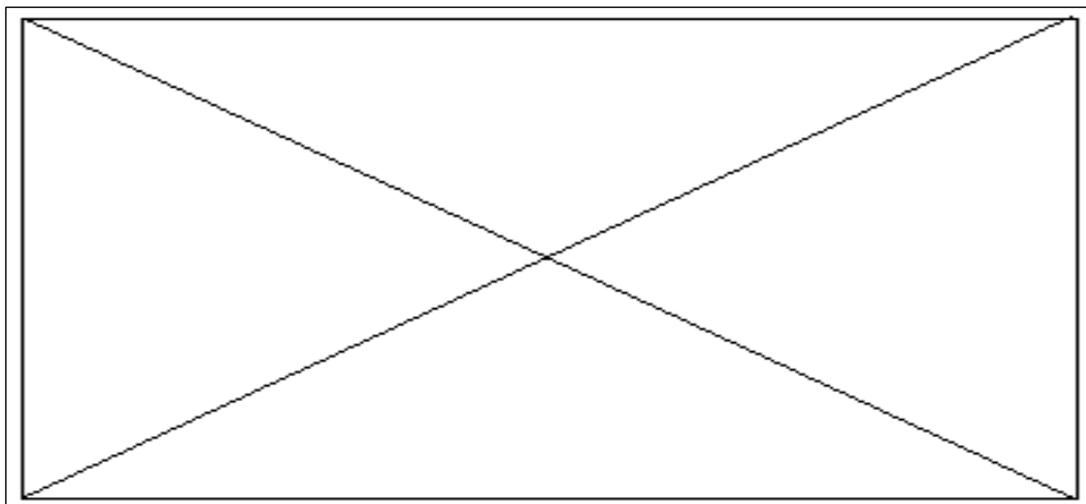
- 뇌질환의 치료제는 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 혈전용해제(tPA) “액티라제”가 유일하나 투약 골든타임이 짧으며, 발병 후 3~4시간 이내에 투약하지 않으면 약효가 떨어지고 부작용이 발생하는 단점이있음

- 허혈성 뇌질환은 발병 후 경과시간에 따른 병변의 다양성과 허혈 후 뇌조직 손상 경로의 다양성, 재관류 시간의 예측 불가 등의 특성을 가지고 있어 기존 치료법인 단일표적 약물개발의 한계성 극복 필요

○ (글로벌 시장규모) 세계 허혈성뇌졸중 치료제 시장은 2011년 31.4억 달러에서 2017년 38.4억 달러로 연평균 3.41%로 성장하고 있음

- 특히 미국과 유럽 일본 등 선진국의 노령인구가 증가하여 뇌질환 치료제의 시장규모는 지속적으로 성장할 것으로 예측됨

[글로벌 허혈성 뇌질환 치료제 시장규모 (단위: 억달러)]

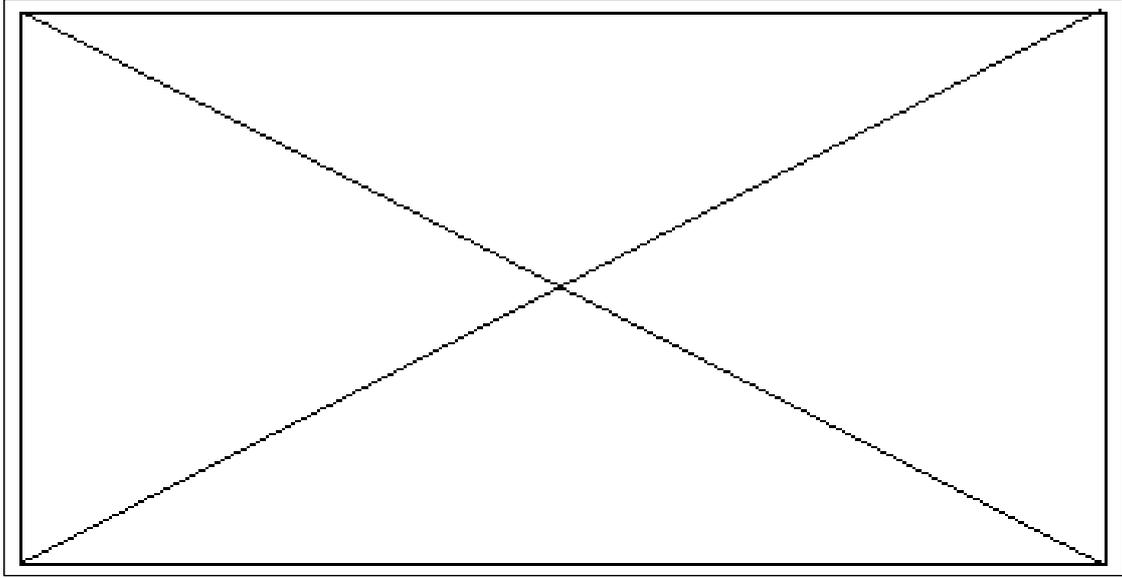


* 출처 : '33억달러 뇌졸중 치료제 시장을 선점하라, 초이스경제, 2013

○ (글로벌 시장규모) 국내 뇌혈관 치료시장은 2012년 1조 6,940억원에서 2017년에는 2조 7,425억원으로 연평균 12.8%의 증가율로 지속적으로 성장하고 있음

- 국내 역시 주요 선진국과 마찬가지로 65세이상 인구가 증가함에 따라 향후 시장규모는 계속 증가할 것으로 예측됨

[국내 뇌혈관 치료제 시장규모 (단위: 억원)]

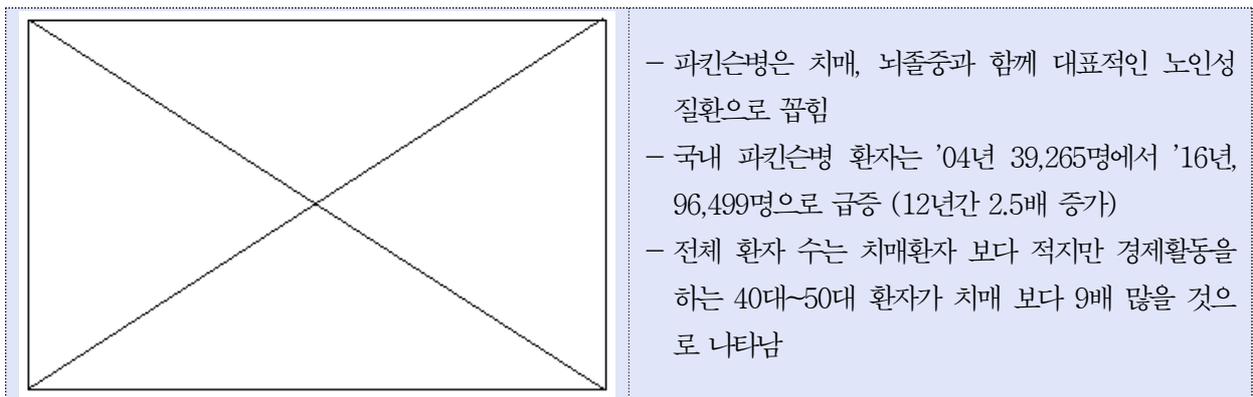


* 출처 : 심뇌혈관질환 극복을 위한 중장기 연구로드맵, 질병관리본부, 2012

④ 오가노이드 기반의 뇌-장기간 연계 기술개발을 통한 뇌신경 질환 치료 원천기술 개발

(1) 기술개발 개요

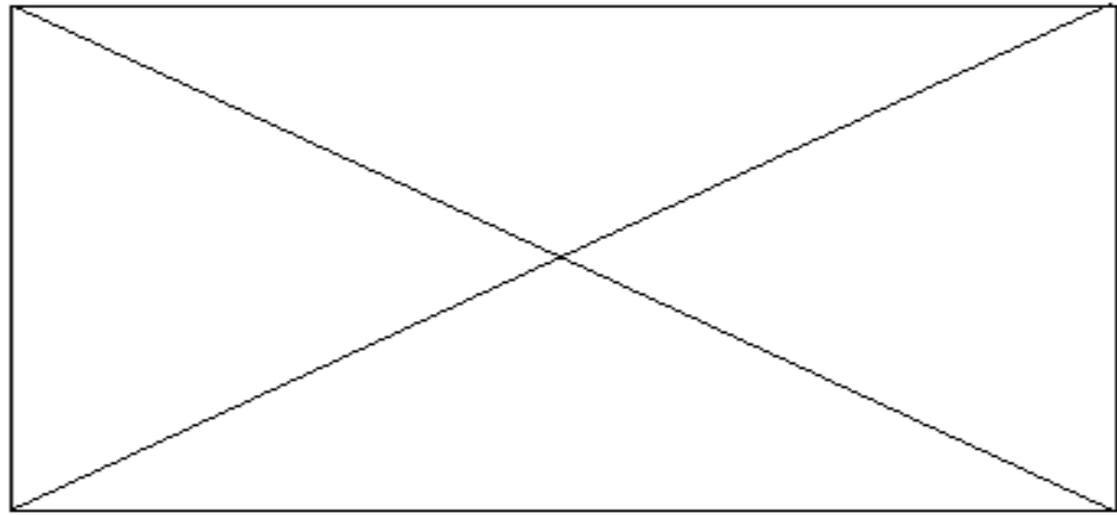
- **(목적)** 뇌신경질환의 근본적인 치료를 위해 뇌와 다른 장기와의 연계 (뇌장관축(BGA) & 뇌안구축(BRA))를 통한 뇌-장기간 연계 기전을 분석하고 규명하여 치료 원천기술을 개발하고자 함.
- **(필요성)** 파킨슨병 및 알츠하이머병과 같은 퇴행성 뇌질환은 고령화 사회로 진입하면서 발병비율이 증가하고 있으며, 의학적, 경제적인 이유로 사회에 미치는 영향이 증가할 것으로 예상되고 있음
- 그러나 현재까지 근본적인 치료제가 개발되지 않고 있기 때문에, 뇌의 기능에만 집중했던 기존의 연구 패러다임에서 벗어나 뇌와 다른 장기와의 연계성을 파악하여 새로운 개념으로 문제를 해결하려는 시도가 필요



- **(배경/목표)** 최근 급격히 증가하는 퇴행성 뇌질환의 영향을 최소화하기 위해서는 새로운 진단 기법 및 예방/치료법의 개발이 시급함. 이를 위해서 현재까지 대규모의 연구가 전세계적으로 이루어지고 있지만, 아직까지 괄목할만한 연구 성과가 부족한 실정임
 - 예를들어, 대표적인 퇴행성 뇌질환인 파킨슨병은 도파민성 신경 (Dopaminergic neuron)의 감소로 인해 운동능력이 저하되고, 손떨림, 근육강직, 자세이상 등과 같은 병증을 수반하는 것으로 알려져 있음
 - 현재까지 파킨슨병을 일으키는 원인을 정확히 밝혀내지 못하였지만, 파킨슨병을 겪고 있는 환자의 뇌에서 알파시누클레인 (alpha-synuclein)의 발현이 증가하며, 비정상 알파시누클레인에 의한 단백질 aggregate들로 구성된 Lewy body가 발견됨으로 인해 알파시누클레인 단백질 접합 오류로 인한 Lewy body의 생성이 파킨슨병을 일으키는 주된 원인으로 여겨지고 있으나, 비정상 알파시누클레인의 발현이 어떻게 시작되며, 어떤 경로와 기전을 통해 전파되는지는 아직 정확하게 기전이 밝혀지지 않았음

- 최근 보고에 따르면, 비정형 알파시누클레인의 생성 및 전이에 있어 뇌장관축(Brain-Gut Axis, BGA or GBA)이 중요한 역할을 하고 있다는 보고들이 이어지고 있음

[Bidirectional communications between Gut-Microbiota and Gut-Brain Axis (GBA). (Kumar et al. Pharmacol Clin Toxicol. 2014)]



- 장-뇌 연결축(BGA)이라는 개념은 뇌와 장의 상호작용이 존재하며, 장내 미생물이 장 신경망 또는 뇌에 영향을 주는 과정, 또는 뇌 활성이 직접 또는 면역세포를 통해 장내 미생물에 영향을 주는 과정까지 포함. 즉, 뇌의 기능 조절에 다른 장기와의 연계를 고려해야한다는 것임

[그간 발표된 뇌장관축 관련 논문]

- “동물 모델에서 파킨슨병 유전인자 (알파시누클라인)가 장에 분포한 미주신경을 타고 뇌로 이동된 것을 확인” (Acta Neuropathol 2014)
- “파킨슨 발병이 높은 쥐의 장내 미생물을 없앤 쥐와 없애지 않은 쥐로 분류하여 독성 섬유질 및 운동장애 증상을 비교한 결과 장내미생물이 존재하는 쥐에서 두뇌 독성과 운동장애가 증가” (Cell 2016)
- “무균 쥐에 파킨슨병 환자의 장 박테리아를 이식한 결과, 파킨슨 병 증상(운동장애)이 급속히 발생” (Neurology 2017)
- “ESC와 iPSC를 이용하여 Matrigel, hydrogel, Spinning bioreactor 를 이용하여, celldeath를 감소시키고 다양한 cell type의 whole brain organoid를 얻을 수 있음” (Lancaster et al 2013 Nature ; Linborg. B.A et al 2016 stem cells tranl med; Quadrato, G et al 2017 Nature)

- “ESC와 iPSC로부터 BMP, SMAD inhibitor와 Noggin, CHIR99021, cAMP pathway activator 등 여러 인자들을 이용하여 Midbrain organoid로 분화 할 수 있으며, (Qian X et al 2016 Cell ; Jo, J et al 2016 cell stem cell) NESC로부터 midbrain 분화 가능” (Monzel, A.S. et al 2017 stem cell rep)
- “iPSC 로부터 Dorsomorphin, SB431542, 여러 성장 인자들을 이용하여 Cortexorganoid로 분화 가능”(Paşca, A. M. et al. 2015 Nat.Method)
- “파킨슨병을 앓고 있는 환자의 30% 이상이 메스꺼움과 구토, 변비와 같은 장 운동질환을 함께 겪고 있으며, 파킨슨병의 악화와 함께 장 운동질환의 악화도 함께 진행되는 것으로 보고” (Abbott, RD. et al. Neurology, 2001; Savica, R. et al. Neurology, 2009)
- “미주신경절단술(vagotomy)을 받은 사람의 경우 받지 않은 사람에 비해 파킨슨병 발병률이 낮은 것이 보고됨에 따라 미주신경을 통한 뇌장관축이 파킨슨병 발병에 연관이 있을 것으로 보고됨” (Svensson, E. et al. Ann. Neurol., 2015; Liu, B. Neurology, 2017)
 - 이를 뒷받침하는 실험 결과로써, 쥐 모델에 파킨슨병 환자의 알파시누클레인을 주입해 경과를 관찰한 결과 알파시누클레인이 장에 분포한 미주신경을 따라 뇌간 미주신경으로 전이되는 것을 확인했음 (Holmqvist S. et al., Acta Neuropathol., 2014)

- 신경계로 이루어져 있는 인구는 뇌와는 별도의 기관으로 다루어지는 경우가 대부분이지만 시신경맹증과 관련된 망막 이상은 태생적으로 망막 발달이 되지 않은 경우나 생후 초기 시력 발달에 문제가 생긴 약시 등 선천성 맹증보다 후천적으로 망막이 퇴화되어 나타나는 경우가 대부분임
- 망막 퇴행성 질환들은 유전적 영향이 상대적으로 낮은 녹내장, 황반변성 등과 같이 노화에 따른 망막 신경의 퇴화로 인한 질환이 주를 이루며, 치매나 파킨슨병 등 퇴행성뇌질환자에서도 망막퇴행증이 관찰되는 등, 최근에는 망막 퇴화가 퇴행성뇌질환을 모니터링 할 수 표현형으로 인식되기 시작하고 있음
- 결론적으로 최근 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌질환은 BGA와 더불어 뇌안구축 (Brain-Retina Axis, BRA)과도 밀접한 관련이 있음에 따라 뇌질환을 연구하기 위해서는 단순히 뇌의 기능에 초점을 맞출 것이 아니라 뇌와 다른 장기간의 연계성을 규명하여 뇌질환을 극복하려는 새로운 연구개발 시도가 필요

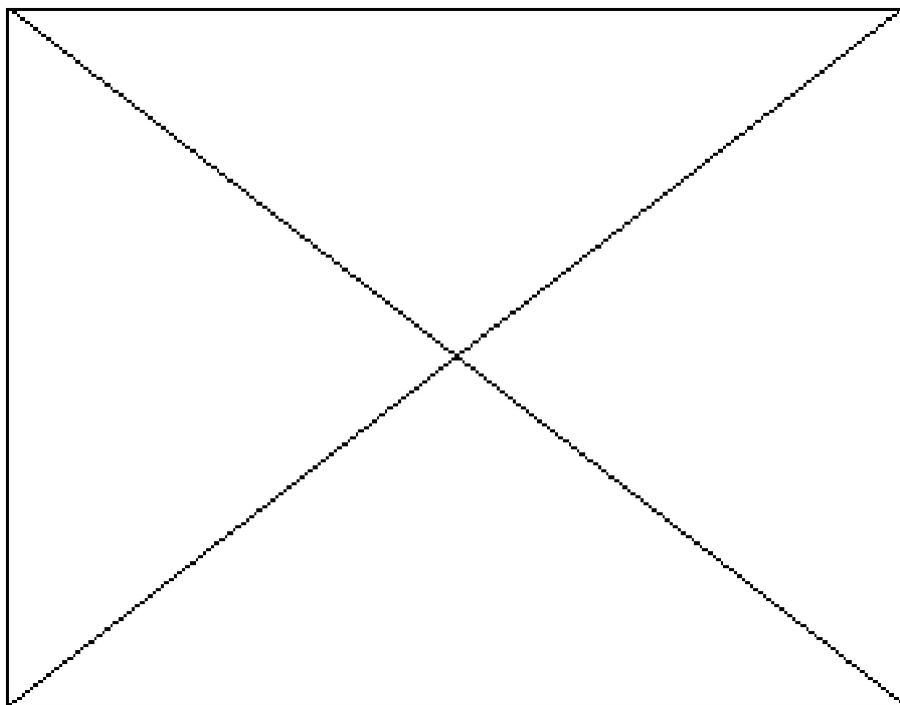
○ 기술개발 범위

- 뇌와 다른 장기간의 연계성을 연구하기 위해 in vitro에서 장기 및 조직의 구조를 표현할 수 있는 오가노이드를 활용하여 뇌, 장관, 안구의 오가노이드를 제작하고 그들을 연계하는 모델을 개발함으로써 in vitro에서 뇌-장기간 연계를 연구할 수 있을 것으로 기대
- 궁극적으로 퇴행성 뇌질환의 치료를 위한 원천기술을 개발하기 위해서는 임상적인 측면에서의 접근이 필요함. 특히 뇌-장기간 연계라는 새로운 접근방법은 퇴행성 뇌질환의 조기진단을 위한 마커와 방법론을 개발할 수 있는 가능성이 높음

- 뇌-장기간 연계의 생체 내에서의 상황을 관찰하기 위해서 동물을 활용한 모델의 개발은 in vivo 상황을 명확히 파악하고, 오가노이드 모델의 평가를 위해서 필수
- 상기와 같은 목표를 달성하기 위해 아래와 같은 세부 구성을 갖는 것이 요구됨

- (세부1) 뇌-장기간 연계를 위한 신경계 모델 개발 및 치료 원천기술 개발
- (세부2) 퇴행성 뇌신경질환의 조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경질환 환자 코호트 분석
- (세부3) 뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천기술 개발
- (세부4) 뇌안구축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 신경질환 극복 원천기술 개발
- (세부5) 뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발

[뇌-장기간 연계를 통한 퇴행성 뇌질환의 연구개발 전략의 구조]



○ 개발기간 및 예산

개발기술	예산
뇌-장기간 연계를 위한 신경계 모델 개발 및 치료 원천기술 개발	14억/년
퇴행성 뇌신경질환의 조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경질환 환자 코호트 분석	9억/년
뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천기술 개발	9억/년
뇌안구축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 신경질환 극복 원천기술 개발	9억/년
뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발	9억/년

(2) 시장동향

□ 뇌신경질환 환자의 급증

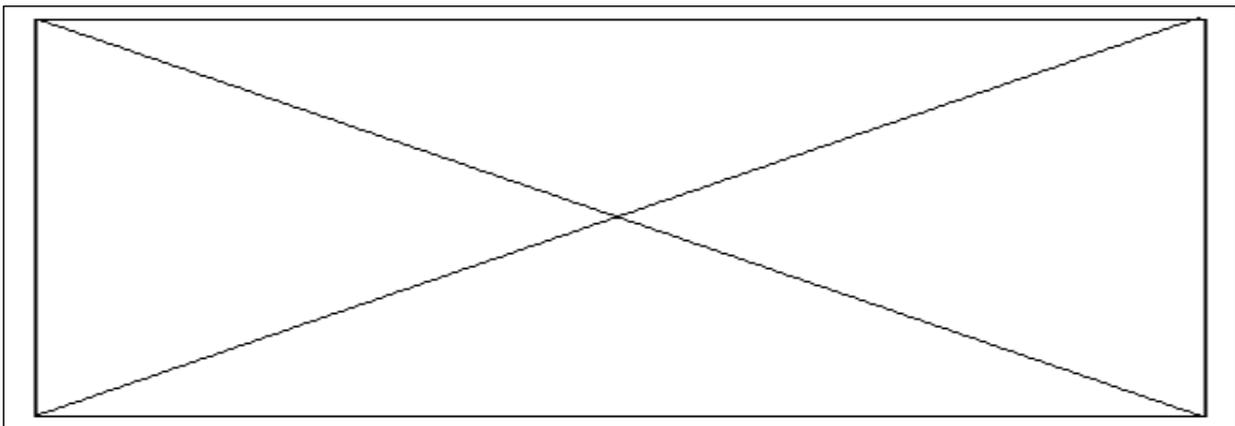
- 퇴행성 신경질환(Neurodegenerative Disease)은 신경세포의 감소 또는 소실로 운동조절능력, 인지기능, 지각기능, 감각기능 및 자율신경의 기능 이상이 생기는 질병
- 알츠하이머병은 대개 만성적 진행성으로 기억, 판단, 언어능력 등 지적 기능 감퇴, 인격장애, 행동장애로 나타나며, 파킨슨병은 떨림, 마비, 서동, 강직 등 운동장애, 통증, 우울증을 동반

[퇴행성 신경질환의 분류]

주요증상	주요질환
진행성 인지기능 장애	알츠하이머병, 전두측두치매, 루이치매, 피질기저퇴행증 등
진행성 운동실조	파킨슨병, 다계통위축병, 헌팅턴병, 진행성핵상마비
근력저하 및 근위축	루게릭병, 원발성측삭경화증, 척수근육위축병

- 세계적으로 인구 고령화가 빠르게 진행되면서 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌졸중 등의 퇴행성 신경질환 환자가 급속히 증가
- 세계적으로 치매환자 수는 '15년, 약 46.8백만명→ '50년, 약 131.5백만명으로 증가할 것으로 예측되고 있으며, 아시아 지역이 전세계의 51.1%를 차지할 것으로 전망되고 있음

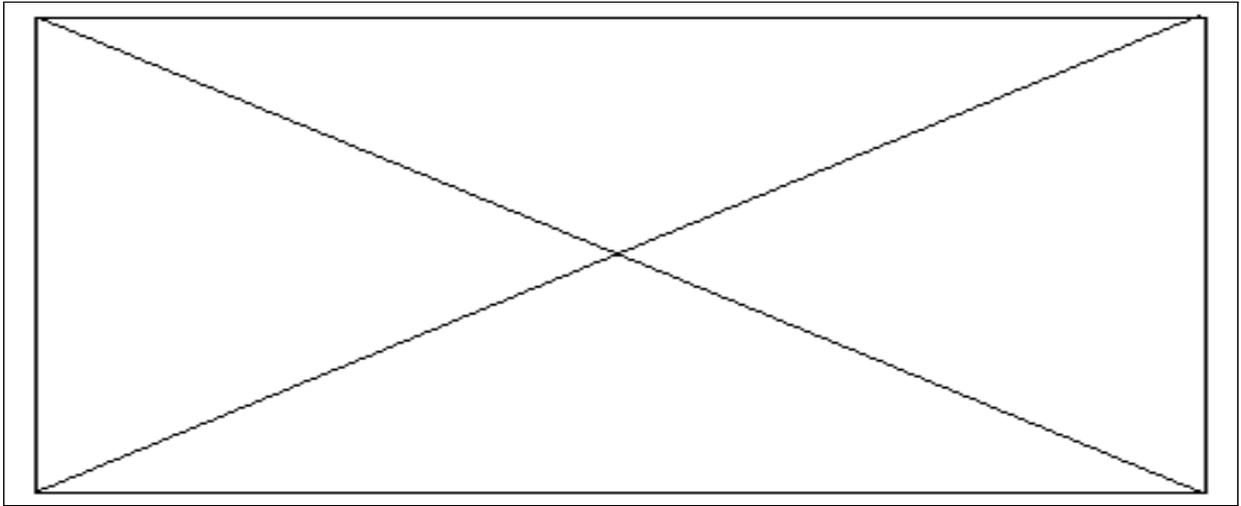
[글로벌 치매환자 수 증가 추이]



출처 : Transparency Market research, 2016

- 국내의 경우 '13년, 65세 이상 인구가 전체의 12.2%를 차지해 이미 초고령화 사회에 진입하였고, 치매환자 수는 156,488명('07년)~666,918명('17년)으로 4.2배 증가

[국내 치매환자 및 의료비용 증가 추이]



출처 : 요양급여비용 청구자료, 건강보험심사평가원, 2007~2017

- (정신질환 증가) 국내의 경우 사회적 스트레스로 인해 정신질환을 앓고 있는 환자가 급속히 증가하는 추세
 - 조현병, 기분장애, 우울장애 등 알코올과 같은 물질 의존적 정신질환을 제외한 정신장애 일년 유병률은 7.2%, 평생 유병률은 13.2%에 달함

[주요 정신질환 유형]

분류	주요질환
조현병, 분열형 및 망상장애	조현병, 지속성, 망상장애, 급성 및 일과성 정신병적 장애 등
기분(정감)장애	양극성 정감장애, 우울증 에피소드, 반복성 우울장애
신경증성, 스트레스 관련성 및 신체형 장애	불안장애(사회공포, 공황장애 등), 급성 스트레스반응, 외상 후 스트레스 장애, 적응장애, 신경쇠약증 등
생리적 장애 및 신체적 요인과 연관된 행태 증후군	섭식장애, 비기질성 불면증, 몽유증, 야경증, 성욕의 결핍 또는 상실 등

- '17년, 기준 조현병 치료환자 수는 13.9만명, 기분장애 80.9만명, 불안장애 96만명으로 추산됨

* 출처 : 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단 자료 참조

□ 퇴행성 뇌질환 치료제 및 정신질환 의약품 시장 및 산업 동향

- (퇴행성 뇌질환 치료제 시장) 알츠하이머 치매, 파킨슨병 등 퇴행성 치료제 시장은 최근 급성장 하고 있음
 - (치매) 치매 치료제 시장은 '17년, 139억 달러 규모로 연평균 8.4% 성장할 것으로 전망
 - '11년, 치매 치료를 위한 가이드라인 조차 마련되지 못했으나, 최근 뇌 속의 beta-amynoid의 양을 측정하는 바이오마커가 개발되는 등 기업별로 기술개발 진행 중

- (알츠하이머) 알츠하이머 치료제 시장은 '17년, 36.4억 달러 규모로 '24년에 56.6억 달러 까지 연평균 8%의 성장률로 성장할 것으로 전망됨
- 알츠하이머는 치매의 유형으로, 알츠하이머의 60~70%는 치매가 발병의 원인인 것으로 알려져 있음
- 알츠하이머 시장의 확대는 서구 선진국 중심의 발병률 증가가 주된 원인으로 파악되고 있음
- 현재 시장은 콜린성제제(Cholinergic), 메만틴제제(Memantine), 조합제제(Combined Drug) 시장으로 분류되며, 메만틴 유형의 약물이 향후 시장을 주도할 것으로 전망 (출처 : Global Alzheimer's Drugs Market, 2018-2024, Ziom Market Research)
- * 콜린성 제제 : 콜린 분해효소 억제제로 콜린 농도를 증가시켜 환자의 인지기능을 향상시킴, 초기, 중기 알츠하이머 병에 효과를 인정받고 있지만 중증 이상의 알츠하이머 병 및 혈관성 치매에도 효과가 있는 것으로 알려짐
- * 메만틴 제제 : 최초로 글루탐산성 신경전달계에 작용하는 질환 치료제로, 기존 콜린성 제제와 달리 NMDA 수용체에 작용, 글루탐산성 신경전달경로를 조절
- (파킨슨병) 파킨슨병 시장은 2014년 210억 달러에서 연평균 5.7%의 증가율로 2021년 320억 달러로 증가할 것으로 예상됨(GBI resarch,2016)
- 국내 파킨슨병 환자는 2010년 6만 1,556명에서 2014년 8만 5,888명으로 40%증가 하였으며, 연령이 높을수록 유병율이 증가하는 양상을 보임
- 전체 파킨슨 환자 중 50대 이상의 환자가 약 93%, 60대 이상환자는 79%를 차지
- 현재까지 파킨슨병의 정확한 병리원인은 규명되지 않았으나 환경 및 유전적인 요인이 모두 복합적으로 작용하는 것으로 추정하고 있음
- 파킨슨병 치료제는 Dopamine 대체제, Dopamine agonist, MAO 저해제, COMT 저해제로 구분되며, 대표적인 약물로는 Dopamine 대체제 성분의 'Sinemet', Dopamine agonist인 'Mirapex', MAO 저해제인 'Azilect', COMT(Catechol O-methyltransferase) 저해제인 'Comtan'으로 분류

○

제2장 신경병증성 통증치료를 위한 전자약 개발

제2장. 신경병증성 통증치료를 위한 전자약 개발

1. 기술 기획방향 및 지표설정

□ 추진방향

- ◇ (근본적인 원리의 이해) 질환별 신경손상 및 재생방해특성을 규명하고 신경재생 및 가소성 활성화 관련 기전분석 및 기능적 상태와의 연관성을 파악
- ◇ (치료 적용성 지향) 근본적인 신경 기능 회복 치료를 위하여 고성능·소형화 전자약 시제품 개발 추진
- ◇ (융합형 연구 지향) 기존 신약개발과는 다른 IT 기술 및 기타 공학기술 분야와의 융합형 연구 추진

□ 성과목표 및 지표

- 세부과제 1: 뇌·척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경 재생 및 가소성 기전 규명

No	성과지표
1	뇌·척수신경 손상 혹은 질환 표준모델 구축
2	핵심 기능(운동, 감각 및 인지 기능) 특화 대뇌피질 뇌지도 구축
3	전사체 및 후성유전학적 분석 등을 통한 신경 재생 및 가소성 관련 핵심 유전자 발굴
4	영상학적 분석 등을 통한 신경 손상 후 신경 재생 혹은 가소성 확인
5	핵심 유전자 조절이 가능한 후보물질 발굴
6	생체 내 핵심 유전자 전달 기술 개발
7	대량 약물 스크리닝을 통한 신경 재생 및 가소성 증진 후보약물 발굴

- 세부과제 2: 신경 재생 및 가소성 증진을 위한 전자약 개발

NO	성과지표
1	단일 자극 또는 융복합 자극 소자/센싱 전자약 성능 및 안정 평가
2	단일 자극 또는 융복합형 자극 전자약의 자극부 및 패키징 물질 위의 세포생존률
3	고집적 단일 또는 융복합 자극 소자/센서 전자약 집적도
4	고용량 소형 충전 배터리 용량
5	무선 통신 기반 5 cm 거리 이내 출력 전압(1kΩ 부하)
6	회로최적화를 통한 저전력 회로 소모전력량
7	초소형 단일 또는 융복합 자극 소자의 세기
8	초소형 전기, 광, 자성, 초음파 자극 또는 융복합 자극 소자/센싱 전자약 성능 및 안전 평가
9	시한성 소재의 생체적합성
10	시한성 융복합 자극 소자의 세기
11	시한성 전자약의 체내 모사 환경 내 전기적 성능 90% 감소 시 걸리는 기간

○ 세부과제 3: 전자약을 이용한 신경 기능 회복 치료기술 개발

No	성과지표
1	신경 재생 및 가소성 증진과 기능 회복에 최적의 조건을 가진 전자약 개발
2	전자약의 유효성 판정에 필요한 평가 프로토콜 개발
3	소동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
4	영장류 혹은 대동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
5	GLP 규정에 맞춘 전자약 생산
6	공인 비임상시험기관 안전성 평가 통과
7	식약처 임상시험 신청 서류 완성

2. 신규사업 추진계획

(1) 기술 정의

□ (전자약의 정의) 뇌와 신경세포에서 발생하는 전기신호로 질병을 치료하는 전자장치를 의미

- 전자약(Electroceuticals)은 기존 약물이 아닌, 치료가 필요한 특정 신경만 골라서 미세전류로 자극하여 질병을 치료하는 전자장치

□ (전자약의 특징) 전자약은 치료가 필요한 특정 신경만 골라서 자극 가능

- 기존 약들은 화학약품으로 혈관을 타고 돌면서 원하지 않는 부위에서 부작용이 발생할 가능성이 높음
- 그러나 전자약의 경우 흡수 과정이 없어 화학적 부작용 발생을 원천적으로 차단
- 한 번의 이식만으로 매일 약을 먹는 불편을 없앨 수 있으며, 약을 제대로 복용하지 않아 질환이 악화되는 문제를 해소
- 신경계를 자극해 면역기능을 조절하는 등 다양한 질병치료에 활용 가능

(2) 기술개발 개요

□ 기술개발 목적

- 뇌척수신경의 손상이나 뇌혈관질환, 퇴행성 신경질환까지 다양한 신경 질환에서 손상된 신경의 재생 혹은 가소성 증진을 통해 기능적으로 회복시키기 위한 전자약 치료기술 개발

□ 기술개발 필요성

- 다양한 뇌신경질환*에서 신경 손상으로 인한 기능 저하(인지, 운동, 감각기능 등)가 발생하고 있으나 이에 대한 적절한 치료제는 아직 없음(단일 약물치료가 사실상 불가능)

* 외상성 뇌손상, 척수손상과 같은 외상성 질환부터 뇌졸중과 같은 뇌혈관질환, 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 퇴행성 질환

- 임상에서는 개별 증상 개선을 위한 약물 투여나 재활치료가 시행되고 있으나, 기능 개선을 위한 근본적인 신경 재생이나 가소성 치료는 이루어지지 못하고 있음
- 특히 고령화 사회 진입으로 인한 퇴행성 질환이 급증하고 있으며, 이로 인한 치매, 거동 장애, 낙상 등의 증상은 사회 문제로까지 대두되고 있는 현실임
- 따라서 기존의 약물이거나 재활치료 이외에 명확한 치료 기전에 근거한 새로운 방식(IT 융합기반)의 신경 재생 및 가소성 증진 치료기술 개발 필요

□ 기술개발 범위

- (세부1) 뇌척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경 재생 및 가소성 기전 규명 (15억 원/연)
 - 신경 재생 및 가소성 연구에 적용 가능한 뇌척수신경의 물리적 손상 모델(예, 외상성 뇌손상, 척수손상), 뇌혈관질환 모델(예, 뇌졸중) 혹은 퇴행성 신경 질환(예, 알츠하이머병 및 파킨슨병)모델 개발
 - 질환별 신경 손상 및 재생 방해 환경 병태생리학적 특성 규명
 - 동물모델 활용 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 분석
- (세부2) 신경 재생 및 가소성 증진이 가능한 다양한 자극 형태의 전자약 개발 (20억 원/연)
 - 중추신경 재생 및 가소성 증진을 위한 전기, 광, 자성, 초음파 자극 형태의 전자약(시작품) 개발
 - 초소형화를 위한 요소기술(저전력 구동, 생체 적합성 물질, 무선 통신 등) 개발
 - 의료적용성 확대를 위한 최소 침습형 소자 개발(생분해성 물질, 생분해성 소자, 유연전극 등)
- (세부3) 전자약을 이용한 신경 기능 회복 치료기술 개발 (15억 원/연)
 - 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발
 - 전자약과 대조약물 간 효능 비교 또는 약효동등성 평가
 - 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 비임상 독성시험(GLP)

□ 핵심 성과물

- (핵심성과물) 뇌 혹은 척수신경의 전기자극을 통해 신경 재생 혹은 가소성 증진과 이로 인한 기능적 회복 효과를 보이는 전자약(시제품) 개발
 - 다양한 뇌신경 손상 혹은 질환에서 나타나는 인지, 운동 및 감각기능 회복과 관련된 신경기능 조절 기술 개발
 - 무선으로 미세전류를 특정 뇌신경에 지속 자극하는 전자약 소자 개발
 - 동물실험을 통한 이식 안전성 향상(GLP 포함) 및 장기 기능성 유지 기술 개발

□ 개발기간 및 예산

개발기술	예산
뇌척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경 재생 및 가소성 기전 규명	15억/연
신경 재생 및 가소성 증진이 가능한 다양한 자극 형태의 전자약 개발	15억/연
전자약을 이용한 신경 기능 회복 치료기술 개발	15억/연

(3) 세부 사업추진 계획

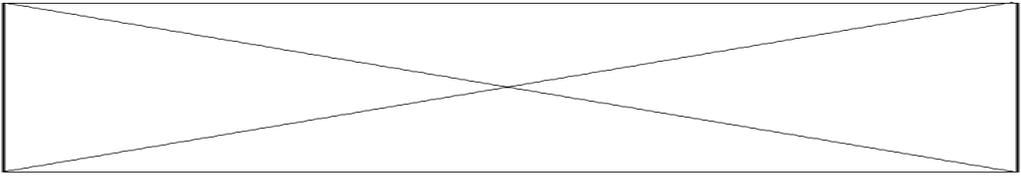
가. 세부과제 1: 뇌·척수신경 손상 및 퇴행성 질환 관련 신경 재생 및 가소성 기전 규명

(1) 연구 목표

- 뇌·척수신경의 손상 및 퇴행성 질환 동물모델을 이용한 신경 재생 및 가소성 기전 분석과 기능적 상태와의 연관 관계를 파악하고 전자약 치료의 필요성 여부를 확인함
 - 뇌·척수신경의 손상, 뇌혈관 질환 혹은 퇴행성 신경 질환 동물모델 구축
 - 신경 재생 및 가소성에 관련된 분자생물학적 및 병태생리학적 특성 규명
 - 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 분석

개발 목표	뇌·척수신경의 손상 및 퇴행성 질환 동물모델을 이용한 신경 재생 및 가소성 기전 분석과 기능적 상태와의 연관 관계를 파악하고 전자약 치료의 필요성 여부 확인
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 뇌·척수신경의 손상, 뇌혈관질환 혹은 퇴행성 신경 질환 동물모델 구축 - 신경 재생 및 가소성에 관련된 분자생물학적 및 병태생리학적 특성 규명 - 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 분석

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
-----------------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 질환모델 구축과 이를 통한 신경 재생 및 가소성 기전과 활성화 할 수 있는 방법을 찾는 과정을 통해서 전자약 치료의 필요성 확인
 - 생물학 및 의학 분야에서의 동물모델 구축 및 치료 기전 규명에 중점
 - 향후 중추신경계 질환에서 전자약 치료 적용 가능성을 확인하는 기초 연구임

□ 주요 연구개발 내용

- 뇌척수신경의 물리적 손상, 뇌혈관질환 혹은 퇴행성 신경 질환 모델 구축
 - 뇌척수신경의 재생 혹은 가소성 확인 및 치료 이후 기능 회복 여부의 증명이 장기간 가능한 손상 혹은 질환 동물모델 선정 및 제작
 - 뇌신경 손상 혹은 질환별 핵심 목표 기능(운동, 감각, 인지 기능 등) 설정 및 기능별 대뇌피질 뇌지도 구축
 - 척수신경 손상에서 핵심 목표 기능(운동 및 감각 기능) 설정 및 기능에 관련된 대뇌피질 뇌지도 구축
 - 정상 대조군과 손상 혹은 질환군 간의 뇌 영역 지도 차이 확인 및 메커니즘 규명
- 질환별 신경 재생 및 가소성에 관련된 분자생물학적 및 병태생리학적 특성 규명
 - 동물모델 내 신경 손상 정도의 객관적 평가 방법 구축
 - 중추신경계에서 신경 재생 및 가소성에 관련된 핵심 유전자 발굴
 - 중추신경계에서 신경 손상 및 재생 방해 환경 규명
 - 중추신경 손상 후 발생하는 신경 재생 및 가소성 기전 규명
- 동물모델 활용 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 분석
 - 신경 재생 및 가소성 관련 핵심 유전자 조절 후보물질 발굴
 - 동물모델에서 핵심 유전자의 억제 혹은 활성화 방법 구축
 - 동물모델에서 핵심 유전자 조절 후 신경 재생 혹은 가소성 활성화 여부 확인

- 동물모델에서 신경 재생 및 가소성 활성화 후 목표 기능 개선 효과 확인

② 세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
세부과제1	TRL2	TRL4	뇌·척수신경의 손상 및 퇴행성 질환 동물모델 제작 및 평가 기술	0	0	
			기능별 뇌 영역 지도 구축	0	0	0
			신경 재생 및 가소성 기전 분석	0		
			질환별 신경 손상 및 재생 방해 환경 분석 기술	0		
			중추신경계 손상모델 대상 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 분석 기술	0		

□ 세부기술 1 : 신경 재생 및 가소성 연구에 적용 가능한 뇌척수신경의 물리적 손상 모델(예, 외상성 뇌손상, 척수손상), 뇌혈관질환 모델(예, 뇌졸중) 혹은 퇴행성 신경 질환(예, 알츠하이머병 및 파킨슨 병)모델 개발

○ (기술 개요)

- 신경 재생은 손상된 뇌 혹은 척수 신경세포가 회복이 불가능한 경우 이를 대체할 수 있는 신경이 새로 생성되거나 축삭의 단절 혹은 탈수초화로 신경 신호 전달이 중단된 상태에서 축삭의 재연결 혹은 재수초화로 원래의 기능을 회복하는 기전을 의미함
- 신경 가소성은 중추신경계에서 신경 손상 후 이루어지는 신경 경로와 시냅스의 구조적 혹은 전기생리학적 변화를 의미하며, 손상 부위에서 신경 재생이 일어나지 않아도 손상받지 않은 뇌 부위가 손상 부위의 기능을 담당하는 효과가 뇌졸중이나 외상성 뇌손상을 중심으로 증명이 되었고, 신경 재생 없이도 기능 회복을 이룰 수 있는 중요한 치료 기전임
- 뇌척수신경의 손상 혹은 질환 동물모델 선정 및 제작에는 신경 재생 혹은 가소성 확인 및 전자약 치료 이후 기능 회복 증명이 가능하도록 신경 손상 혹은 질환의 특성이 장기간 유지 가능하고 손상 혹은 질환 시기(급성기, 아급성기 혹은 만성기)별 조직학적, 전기생리학적, 영상학적 혹은 기능적 변화 측정이 가능한 모델이어야 함
- 모델 제작에는 뇌척수신경의 손상모델의 경우 뇌 혹은 척수의 손상 정도를 객관적, 정량적으로 측정이 가능한 장치가 포함된 충격기(impactor) 등을 사용하여 제작하며, 질환 모델의 경우 약물 혹은 혈관 결찰 등의 방법을 이용한 허혈성 질환, 바이러스성 혹은 비바이러스성 매개체를 이용한 유전자 변형 모델 등을 포함

- 뇌신경 손상 혹은 질환별 핵심 목표 기능(운동, 감각, 인지 기능 등) 설정에는 임상에서 복원이 반드시 필요한 기능을 중심으로 선별하는 과정이 필요
- 기능별 대뇌피질 뇌지도 구축은 멀티스케일로 조직학적, 광화학적 방법 등을 이용하여 동물모델에서의 핵심 기능과 관련된 뇌 영역의 측정이 가능하도록 개발되어야 하며, 대조군과 치료군 사이의 기능 회복과 관련된 변화 여부 측정 및 이에 대한 메커니즘 분석 및 해석이 가능해야 함
- 동물모델은 설치류와 같은 소동물 모델부터 영장류나 대동물에 이르기까지 비임상시험의 최종단계를 마무리 할 수 있는 모델까지 선정하여 연구를 진행함

○ (기술확보 전략)

- 동물모델의 수립은 외부에서 충격이나 압박, 절단 등의 외상을 가하는 손상 모델부터 독성물질의 주입, 유전자 변형까지 다양한 방법으로 제작이 가능함
- 각 동물모델의 특성을 파악하여 ‘전자약 적용’과 ‘신경 재생 및 가소성 증진을 통한 기능적 회복’ 연구 목적에 적합한 모델을 선정해야 함
- 동물 제작은 자체적으로 개발함이 바람직하나 유전자 변형 등 고도의 기술이 필요하거나 시판 중인 동물 모델의 경우 외부에서의 기술 도입 혹은 구입을 통해 연구기간을 단축할 수 있음
- 대뇌피질 뇌지도 구축은 특정 기능(운동, 감각 및 인지)의 뇌 영역 활성화 여부를 확인하기 위한 필수 과정으로 여기에 관련된 장비 및 기술이 확보되어야 연구 진행이 가능하기 때문에 시간 및 비용이 많이 소요되기 때문에 이미 관련 연구나 기술이 확보된 연구팀과의 협업이나 기술 도입을 통해서 연구 기간 단축이 가능함
- 영장류 및 대동물모델의 경우 대부분은 동물을 사육, 관리하는 전문 업체 의뢰가 요구되며, 무균사육실 및 수술실 등의 GLP 조건을 만족하는 업체 선정이 필요

□ 세부기술 2 : 질환별 신경 손상 및 재생 방해 환경 병태생리학적 특성 규명

○ (기술 개요)

- 동물모델 수립 후 신경 손상 정도에 따른 객관적 평가 방법 구축이 필요함. 예를 들면, 조직학적으로 손상 부위를 측정하거나, 확산텐서영상 등의 영상학적 분석을 통해서 뇌척수 부위의 신경경로 손상 및 재연결 확인, 신경 손상에 관련된 유전자 분석, 행동 평가 등을 통한 기능적 분석을 포함
- 중추신경계에서 신경 재생 및 가소성에 관련된 핵심 유전자의 발굴은 뇌신경 조직 혹은 신경세포나 아교세포와 같은 세포 단위에서 차세대 염기서열 분석과 같은 전사체와 후성유전학적 분석을 통해서 규명하며, 대조군과 비교되는 동물모델의 유전학적 변화를 확인하여 향후 전자약 치료 효과를 분자생물학적으로 규명하는 기초 자료로 활용

- 동물모델에서 신경 손상 및 재생 방해와 관련된 환경 및 중추신경 손상 후 발생하는 신경 재생 및 가소성 기전을 규명하기 위해서 대조군과 구분되는 유전학적, 영상학적 혹은 조직학적 변화를 확인하여, 향후 진행될 전자약 치료가 이러한 환경을 극복할 수 있는지 기초 자료로 활용함

○ (기술확보 전략)

- 신경 손상, 재생 및 가소성에 관련된 유전자 분석은 차세대 염기서열 분석(Next generation sequencing; NGS)방법을 통해서 진행이 가능하나, 분석을 전문으로 하는 사설 업체에 기본적인 분석을 의뢰하고 전문 소프트웨어로 핵심 결과를 도출하는 과정이 필요하여 연구 비용 및 시간이 많이 소요

□ 세부기술 3 : 동물모델 활용 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 분석

○ (기술 개요)

- 세부기술 2를 통해서 도출된 신경 재생 및 가소성 관련 핵심 유전자의 억제 혹은 활성화 조절이 가능한 후보물질(약물, 줄기세포, 생체재료 혹은 천연물)을 발굴하여 세포 혹은 동물모델 수준에서 유전자 변화를 확인함
- 동물모델에서 핵심 유전자의 억제 혹은 활성화를 유전자 치료 혹은 후보물질의 투여를 통해서 유전자 변화가 가능한지 확인하며, 이러한 변화가 실제로 신경의 재생이나 활성화까지 나타나는지 객관적인 방법을 통해서 확인함
- 동물모델에서 유전자 조절을 통한 신경 재생 및 가소성 활성화가 연구에서 설정했던 핵심 기능의 개선 효과까지 나타났는지 확인함

○ (기술확보 전략)

- NGS 등을 통해 밝혀지는 핵심 유전자의 억제 혹은 활성화를 시도하기 위해서는 유전자를 체내에 직접 전달하는 방법과 전사체 혹은 후성유전학적 변화를 유도하는 약물이나 인자를 찾는 방법이 있음
- 유전자 전달하는 기술은 중추신경 손상 동물모델에 지질 전달체나 초음파에 반응하는 나노 전달체, 투여기간 조절이 가능한 바이러스 전달체 등 다양한 전달방법으로 유전자를 전달하는 기술들이 최근에 개발되어 후보물질의 발굴 없이도 동물모델에 적용이 가능할 수 있으나 임상에서 적용 가능할지에 관한 고려가 필요함
- 유전자 조절 후보물질의 발굴은 기존 연구결과들의 검색을 통해 우선 리스트를 확보하고, 세포 실험 등을 통해서 유전자 변화 여부를 확인하는 반복 실험이 필요하기 때문에 상당한 기간 및 비용이 들어갈 수 있으며, 후보물질 발굴에 실패할 가능성도 있음
- 따라서 원인 분석을 통한 치료제 발굴은 분명히 필요하지만 임상에서의 실현 가능성을 높이기 위해서는 현재까지 개발된 약물들을 대상으로 스크리닝을 진행해서 신경 재생 및 가소성 증진에 효과적인 후보약물들을 발굴하는 한편 이들을 적용했을 때 나타나는 전사체 및 후성유전자 변화를 확인하는 역분석 과정도 필요할 수 있음

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2020 ~ 2021	<ul style="list-style-type: none"> 뇌척수신경의 손상, 뇌혈관 혹은 퇴행성 질환 동물모델 수립 	<ul style="list-style-type: none"> 전자약 치료 적용 및 기능 회복 확인이 가능한 동물모델 구축 핵심 기능(운동, 감각 및 인지 기능)을 담당하는 대뇌피질 뇌지도 구축
2022 - 2023	<ul style="list-style-type: none"> 신경 재생 및 가소성에 관련된 분자생물학적 및 병태생리학적 특성 규명 	<ul style="list-style-type: none"> 전사체 및 후성유전학적 분석 등을 통한 신경 재생 및 가소성 관련 핵심 유전자 발굴 영상학적 분석 등을 통한 신경 손상 후 신경 재생 혹은 가소성 확인
2023 - 2024	<ul style="list-style-type: none"> 신경 재생 및 가소성 활성화 기전 규명 	<ul style="list-style-type: none"> 핵심 유전자 조절이 가능한 후보물질 발굴 생체 내 핵심 유전자 전달 기술 개발 대량 약물 스크리닝을 통한 신경 재생 및 가소성 증진 후보약물 발굴

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	2019
세부과제1	15억원

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- 뇌척수신경 손상 혹은 질환 표준모델 구축
 - 전자약 치료 및 기능 회복 측정이 가능한 동물모델 구축 여부 (O, X)
- 핵심 기능(운동, 감각 및 인지 기능) 특화 대뇌피질 뇌지도 구축
 - 정상모델에서 핵심 기능에 관련된 뇌지도 구축 완료 (O, X)
 - 치료 기간과 치료 이후 추적관찰 기간 동안 손상 혹은 질환모델에서 뇌지도 활성화 여부 관찰 가능 (O,X)
- 전사체 및 후성유전학적 분석 등을 통한 신경 재생 및 가소성 관련 핵심 유전자 발굴
 - RNA Seq, ChIP Seq 및 Methyl Seq 분석을 통한 유전자 분석 (O, X)

- 결과 통합 분석을 통한 핵심 유전자 발굴 (5개 이상)
- 영상학적 분석 등을 통한 신경 손상 후 신경 재생 혹은 가소성 확인
 - 뇌척수 신경 경로추적 혹은 뇌활성화 확인이 가능한 확산텐서영상 혹은 functional MRI 등의 영상학적 분석 진행 (1종류 이상 분석)
 - 동물모델에서 신경 손상 후 재생 혹은 가소성 영상학적 확인 (O, X)
- 핵심 유전자 조절이 가능한 후보물질 발굴
 - 핵심 유전자의 억제 혹은 활성화가 가능한 후보물질 리스트 작성 (5개 이상)
 - 세포 수준에서 후보물질의 유전자 조절 확인 (O, X)
 - 유전자 직접 전달 치료와 후보물질 사용 치료와의 비교 (80% 이상 효과)
- 생체 내 핵심 유전자 전달 기술 개발
 - 유전자 전달체 후보 리스트 작성 (2개 이상)
 - 핵심 유전자를 전달체와 결합하여 세포 혹은 생체 내 적용 후 효과 확인 (O, X)
- 대량 약물 스크리닝을 통한 신경 재생 및 가소성 증진 후보약물 발굴
 - 신경손상 세포모델을 사용, 후보물질 도출 (20개 이상)
 - 후보물질의 농도별 세포 수준에서의 신경 재생 효과 확인 (5개 이상)

NO	성과지표
1	뇌척수신경 손상 혹은 질환 표준모델 구축
2	핵심 기능(운동, 감각 및 인지 기능) 특화 대뇌피질 뇌지도 구축
3	전사체 및 후성유전학적 분석 등을 통한 신경 재생 및 가소성 관련 핵심 유전자 발굴
4	영상학적 분석 등을 통한 신경 손상 후 신경 재생 혹은 가소성 확인
5	핵심 유전자 조절이 가능한 후보물질 발굴
6	생체 내 핵심 유전자 전달 기술 개발
7	대량 약물 스크리닝을 통한 신경 재생 및 가소성 증진 후보약물 발굴

나. 세부과제 2: 신경 재생 및 가소성 증진을 위한 전자약 개발

(1) 연구 목표

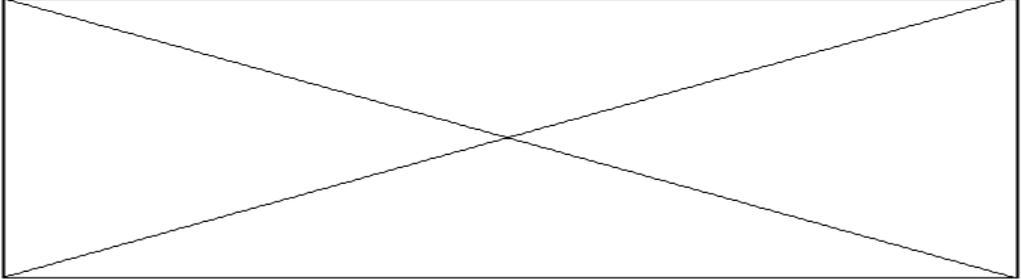
□ 신경 재생 및 가소성 증진을 위한 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극이 가능한 시한성 초소형 전자약 개발

- 중추 신경재생/가소성 증진 극대화를 위한 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극 전자약 시작품 개발
- 수술 접근성 및 삽입 부작용 최소화를 위한 초소형 전자약 개발
- 사후 관리 및 2차 손상 방지를 위한 시한성 전자약 개발

개발 목표	신경 재생 및 가소성 증진의 극대화를 위한 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극 가능한 시한성 초소형 전자약 개발
--------------	--

세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 중추 신경재생/가소성 증진 극대화를 위한 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극 전자약 시작품 개발 - 수술 접근성 및 삽입 부작용 최소화를 위한 초소형 전자약 개발 - 사후 관리 및 2차 손상 방지를 위한 시한성 전자약 개발
-----------------	--

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
-----------------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 중추신경 재생/가소성 증진 극대화를 위한 맞춤형 자극이 가능하며 삽입형 재활/재생 치료에 최적화된 전주
기적 선진 의료형 전자약 개발
 - 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극이 가능하여 맞춤형 자극을 통한 중추 신경 재생/가소성 증진 극대화
 - 전자약의 초소형화를 통하여 수술적 접근성을 높여주고, 부작용 최소화
 - 시한성 작동 후 분해되는 전자약을 통하여 사후 관리 및 2차 손상 방지

□ 주요 연구개발 내용

- 중추 신경재생/가소성 증진 극대화를 위한 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극 전자약 시작품 개발
 - 전기, 자기, 광, 초음파, 또는 융복합적 자극 및 센싱 모듈 개발
 - 전기, 자기, 광, 초음파, 또는 융복합적 자극과 센싱이 가능한 페루프 시스템의 전자약 개발
 - 무선 전력 전달 및 무선 정보 수신이 가능한 무선 통신 기반 전자약 개발
 - 중추 신경 자극 및 센싱을 위한 매크로 전극 개발
- 수술 접근성 및 삽입 부작용 최소화를 위한 초소형 전자약 개발
 - 전기, 자기, 광, 초음파 자극/센싱을 위한 초소형 소자 제작
 - 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합 자극/센싱이 가능한 모듈 제작
 - 초소형 삽입부/기능 집약된 처리부, 이원화 설계
 - 저전력 구동을 위한 자극기/센서의 최적화 배열 및 CMOS 단계의 회로적 최적화
 - 고용량 소형 충전 배터리 개발 및 무선 통신 모듈 결합
 - 체내 면역 반응 최소화를 위한 유연성 전극 개발

○ 사후 관리 및 2차 손상 방지를 위한 시한성 전자약 개발

- 시한성 보호피막기술 및 전자소재기술 개발
- 전력 수신을 위한 무선통신모듈을 포함한 전력부 회로 설계
- 무선 전력 전달을 위한 외부 시스템 구축
- 센싱 기반 최적 자극 출력을 위한 중앙 프로세서 알고리즘 개발
- 자극소자, 중앙 프로세서, 센서 및 전력부의 호환을 위한 최적화 회로 설계
- 생체 모사 환경 및 생체 환경 내 자극필요시간 및 재활효능기간에 따른 시한성 전자약의 전기적 성능 안정성을 위한 시한성 보호피막 최적화
- 무선통신 기반 재활/재생 치료를 위한 충분한 전력 수신 판단 기준을 위한 재활/재생 필요 전력, 자극 크기 파악
- 연조직과의 밀착 자극을 위한 시한성 유연성 전극 개발

② 세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
세부과제 2	TRL2	TRL5	중추 신경 재생 및 가소성 증진 극대화를 위한 전기, 광, 자성, 초음파, 또는 융복합 자극 형태의 전자약(시작품) 개발	0		
	TRL2	TRL5	수술 접근성 및 삽입 부작용 최소화를 위한 초소형 전자약 개발	0	0	
	TRL2	TRL4	사후 관리 및 2차 손상 예방을 위한 시한성 전자약 구현	0	0	

□ 세부기술 1 : 중추 신경 재생 및 가소성 증진 극대화를 위한 전기, 광, 자성, 초음파, 또는 융복합 자극 형태의 전자약(시작품) 개발

○ (기술 개요)

- 한 종류 자극 전자약 삽입하면, 자극 형태의 재선택이 불가능. 삽입 전 환자의 신경 재생/가소성을 위한 최적의 자극 형태 알 수 없음. 따라서, 중추신경 재생/가소성 증진 극대화를 위한 최적의 자극 형태 선택을 위해선 다양한 자극이 가능한 전자약을 삽입해야함

- 전기, 자기, 광, 초음파, 또는 융복합형 자극에 대한 복합적 생체 반응을 센싱하면, 조직의 상태에 따른 치료를 위한 최적의 자극을 줄 수 있음
- 전기, 자기, 광, 초음파, 또는 융복합적 자극에 대한 조직의 융복합적 반응 센싱 기반 최적 자극 신호 선택을 위해선 중앙 프로세서 알고리즘 개발 필요
- 생체모사 환경 및 생체 환경에서 융복합형 자극 전자약의 자극부 및 패키징 물질의 생체적합성 검증필요
- 임상승인을 위하여 제작된 시제품에 대한 자극 성능 및 시제품의 안전 확인을 위한 인허가 획득

○ (기술확보 전략)

- 시제품 제작 담당, 디바이스 패키징과 시스템 안정성 평가 및 생체 환경 적용을 통한 유효성 검증, 및 임상 승인을 위한 인허가 전략 구성팀 필요
- 전기, 광, 자기, 초음파, 또는 융복합형 자극 전자약 생산을 위한 플랜트 확보 및 전자약 분야의 기업과 연계

□ 세부기술 2 : 수술 접근성 및 삽입 부작용 최소화를 위한 초소형 전자약 개발

○ (기술 개요)

- 초소형화된 전자약은 삽입 수술 시에 삽입하기 수월하며, 삽입을 필요로 하는 면적 또한 적기 때문에 삽입 부작용을 최소화할 수 있음
- 자극기의 초소형화는 국부적 집중 치료를 가능하게 해주며, 센서의 초소형화는 생체 신호에 대한 공간적 해상도를 증가시켜, 위치에 따른 조직의 상태 파악에 용이
- 전자약을 초소형화하기 위해서는 초소형화된 소자 제작뿐만 아니라 에너지 저장소 또한 소형화되어야 하기 때문에 전자약이 적은 에너지로 구동이 가능하게 해야함
- 저전력 구동을 위하여 자극기/센서의 최적화 배열 및 CMOS 단계의 회로적 최적화 필요
- 외부 전력 전달로 충분한 에너지 수신을 위한 무선 통신 모듈을 사용
- 에너지 확보를 위한 고용량 소형 충전 배터리 개발 필요
- 삽입부를 초소형 제작 및 삽입될 필요가 없는 부분에 기능을 집약하면 침습 부피와 삽입 부작용을 최소화할 수 있음
- 금속 마이크로 전극의 경우 조직과 큰 강성 차이로 인해 삽입 시 지속적인 면역반응을 일으켜 기능 수명

감축됨. 마이크로 전극의 기능 수명 연장을 위해서는 유연성 마이크로 전극 개발 필요

- 삽입 소자들과 조직 사이 강성 차이가 크면, 지속적인 면역반응을 일으켜 소자의 수명을 단축시키고, 조직에 밀착하지 못하여 대상 조직과의 상호작용성이 떨어짐. 예를들어, 전기 자극을 전달하는 경우, 밀착 인터페이스를 유지하지 못하면, 비대상 조직 자극으로 인해 부작용을 유발
- 유연성 소재 기반 소자 설계를 통해 신경 조직-기기의 유연성 및 밀착 인터페이스 구현 및 면역 반응의 최소화 가능함.

○ (기술확보 전략)

- 소재개발 팀, 전기전자 설계팀, Custom chip 회로설계 및 무선 통신 시스템 구축팀, 마이크로 공정 기반 초소형 자극기 제작팀, 및 제작된 전자약의 시스템 안정성 평가 및 생체 모델 적용을 통한 유효성 검증팀
- 국외 유연성 소재 공정 기술 도입 및 이를 기반한 초소형의 자극부 제작, 커머셜한 무선 통신 소자 기반 무선 시스템 구축
- 기업 참여를 통한 시작품 제작

□ 세부기술 3 : 사후 관리 및 2차 손상 예방을 위한 시한성 전자약 구현

○ (기술 개요)

- 신경 재생/재활 치료는 수술 위한 절개를 통해 전자약을 추가 절개 없이 삽입 가능
- 신경 재생/재활 치료 종료 후 전자약을 체내로부터 제거할 경우 위험한 추가 제거 수술을 동반하며, 제거하지 않을 경우 전자약의 체내 부식, 또는 감염 발발 등 2차 손상을 유발하는 딜레마적 문제를 지님
- 재생/재활 치료는 치료 기간이 일시적이기 때문에, 일시적으로만 기능하고 사라지는 시한성 전자약 필요
- 재생/재활 치료 필요 기간 동안 전자약이 작동하고, 이후 체내에서 분해되어 사라지는 시한성 전자약으로 2차 손상 방지 및 MRI를 이용한 진단 등 사후 관리 향상
- 시한성 전자약을 구현을 위하여 체내 환경에서 분해되는 전자소재와 전자적 회로의 전기적 성능을 보호함과 동시에 천천히 분해되는 보호피막에 관한 기술 필요
- 체내 환경에서 분해되는 전자소재의 체내 삽입을 위해서는 소재 생체적합성을 입증해야함
- 시한성 전자약의 구동을 위한 전력 수신 및 센싱 데이터 외부 송신을 위한 무선통신 및 회로 설계
- 무선통신 기반 재활/재생 치료를 위한 충분한 전력 수신 판단 기준을 위한 재활/재생 필요 전력, 자극 크기 파악

- 신경 재생/가소성의 극대화를 위하여 센서를 통한 조직의 상태 파악 기반 최적의 자극 신호 전달을 하기 위한 중앙 프로세서 알고리즘 개발 필요
- 자극/센싱 모듈, 중앙 프로세서, 및 전력부의 호환을 위한 최적화 회로 설계 필요
- 생체 모사 환경 및 생체 환경 내 자극필요시간 및 재활효능기간에 따른 시한성 전 자약의 전기적 성능 안전성을 위한 시한성 보호피막 최적화 필요
- 연한 뇌/척수 조직에 밀착 자극을 위한 시한성 유연성 전극 개발

○ (기술확보 전략)

- 소재개발팀, 전기전자 설계팀, 공정팀 및 이의 생체 내 기능성 평가를 위한 팀 필요
- 국외 시한성 전자소자 기술 도입 및 이를 응용한 시한성 전자약의 개발

기간	연구목표	주요 성과물
2020 ~ 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일 자극기반 전자약 또는 융복합형 전자약 개발 ▪ 초소형의 저전력형 모듈 제작 ▪ 시한성 전자소재 최적화 및 생적합성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일 자극기반 ▪ 초소형 전기,자기, 광, 초음파 융복합 자극/센싱 모듈 개발 ▪ 시한성 전자소재 확보
2021 ~ 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일 자극 또는 융복합형 페루프시스템 전자약 시작품 제작, 성능 평가 지원 및 자체 안전 관련 규격 평가 ▪ 초소형 단일 자극 또는 융복합형 전자약 시작품 제작 ▪ 시한성 다양한 에너지 형태의 자극기 및 센서 제작 및 복합 모듈 개발 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일 자극 또는 융복합형 페루프시스템 전자약 시작품, 성능 인증 서류 및 안전 평가 서류 완성 ▪ 초소형 단일 자극 또는 융복합형 전자약 시작품 ▪ 시한성 전기, 자기, 광, 초음파 융복합 자극/센싱 모듈
2023 ~ 2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일 자극 또는 융복합형 페루프시스템 전자약 안전성 평가 지원 ▪ 초소형 단일 자극 또는 융복합형 전자약 시작품 성능 평가 및 안전 규격 자체 평가 ▪ 시한성 단일 자극 또는 융복합 자극 전자약 개발 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일 자극 또는 융복합형 페루프시스템 전자약 안전성 평가 통과 ▪ 초소형 단일 자극 또는 융복합형 전자약 성능 인증 서류 및 안전성 평가 지원 서류 완성 ▪ 시한성 전기, 자기, 광, 초음파 융복합 자극/센싱 전자약

(3) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총 소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	2019
세부과제2	20억원

(4) 성과지표 및 목표치 설정

- 초소형 융복합 자극 소자/센서의 집적도
 - 면적 당 소자 개수 (30개 소자/mm² 이상)
- 무선 통신 기반 출력 전압
 - 외부 입력으로부터 전자약 사이 거리 5 cm에서의 무선 출력 전압 (5V 이상)
- 초소형화 전자약을 위한 회로의 최적화를 통한 저전력 구동
 - 회로의 구동전압 측정 (40 mW 이하)
- 생체 모사 환경 내 초소형 자극기의 출력 신호 세기
 - 전기 자극 (1 V 이상)
 - 광 자극 (10 mLux)
 - 자기 자극 (8 mGauss)
 - 초음파 자극 (8 mW/cm²)
- 초소형 자극 소자/센싱 전자약 인허가 및 규격 획득
 - 전기적 안정성 규격 획득
 - 삽입 기기 안정성 규격 획득
- 시한성 소재의 생체적합성
 - 대상 소재 위에 세포 생장 시 7일 세포생존율 (90%)

- 생체 모사 환경 내 초소형 자극기의 출력 신호 세기
 - 전기 자극 (500 mV 이상)
 - 광 자극 (5 mLux)
 - 자기 자극 (3 mGauss)
 - 초음파 자극 (5 mW/cm²)
- 체내 모사 환경 내 시한성 전자약의 전기적 성능 유지 기간
 - 전기적 출력 90% 감소 기간 (1달 이상)
- 단일 자극 또는 융복합 자극 소자/센싱 전자약 시제품 평가
 - 공인인증 성능 평가 서류
 - 안정성 평가 통과 서류 혹은 피드백
- 초소형의 단일 자극 또는 융복합 자극 소자/센싱 전자약 시제품 평가
 - 공인 성능 인증 서류
 - 안정성 평가 신청 서류
- 성과지표 (목표치 설정)

NO	성과지표
1	단일 자극 또는 융복합 자극 소자/센싱 전자약 성능 및 안정 평가
2	단일 자극 또는 융복합형 자극 전자약의 자극부 및 패키징 물질 위의 세포생존률
3	고집적 단일 또는 융복합 자극 소자/센서 전자약 집적도
4	고용량 소형 충전 배터리 용량
5	무선 통신 기반 5 cm 거리 이내 출력 전압(1kΩ 부하)
6	회로최적화를 통한 저전력 회로 소모전력량
7	초소형 단일 또는 융복합 자극 소자의 세기
8	초소형 전기, 광, 자성, 초음파 자극 또는 융복합 자극 소자/센싱 전자약 성능 및 안전 평가
9	시한성 소재의 생체적합성
10	시한성 융복합 자극 소자의 세기
11	시한성 전자약의 체내 모사 환경 내 전기적 성능 90% 감소 시 걸리는 기간

다. 세부과제 3: 전자약을 이용한 신경 기능 회복 치료기술 개발

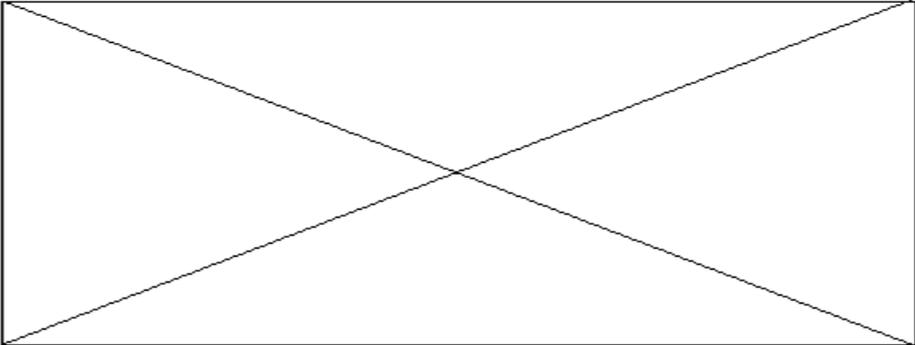
(1) 연구 목표

- 기존의 약물이나 재활치료 이외에 신경 재생 및 가소성에 대한 명확한 치료기전에 근거한 새로운 방식 (IT 융합기반)의 전자약 치료기술 개발
 - 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발
 - 전자약과 대조 후보물질 간 효능 비교 또는 약효동등성 평가
 - 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 비임상 안전성 평가(GLP)

개발 목표	전자약을 이용한 신경 기능 회복 치료기술 개발
-------	---------------------------

세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발 - 전자약과 대조 후보물질 간 효능 비교 또는 약효동등성 평가 - 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 비임상 안전성 평가(GLP)
----------	---

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
----------	--

①세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 중추신경계 손상 혹은 질환에서 전자약의 신경 재생 및 가소성 증진 및 기능 회복 치료에 대한 근거를 마련하고 임상에 적용가능한 융합IT 치료기술 개발이 목적임
- 세부과제 2에서 동물모델 치료에 효과적인 전기, 광, 자성, 혹은 초음파 자극기반 전자약을 선정하고 이에 대한 평가 프로토콜을 개발함
- 세부과제 1을 통해서 확인된 핵심 유전자 변화를 통한 기능 회복 결과를 보인 후보물질 혹은 유전자 치료 및 신경 가소성 증진에 관련된 재활치료 등 치료 효과에 대해서 비교 가능한 대조군을 선정한 뒤 치료 효과 비교
- 효과 비교를 통해서 검증된 전기, 광, 자성, 혹은 초음파 자극기반의 전자약에 대한 비임상 독성시험 (GLP) 진행

□ 주요 연구개발 내용

- 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발
 - 세부과제 2를 통해서 개발된 전자약의 동물모델 치료 효과 확인
 - 임상 기반으로 치료 효과 확인을 위한 평가 프로토콜 탐색
 - 선정된 평가 프로토콜을 동물모델에 적용하여 유용성 확인
- 전자약과 대조 후보물질 간 효능 비교 또는 약효동등성 평가
 - 세부과제 2를 통해서 개발된 전자약의 치료 조건(자극 강도, 부위, 기간 등)을 다양화하여 최적의 치료 효과 확인
 - 세부과제 1을 통해서 확인된 핵심 유전자 변화를 통한 기능 회복 결과를 보인 후보물질 혹은 유전자 치료 및 신경 가소성 증진에 관련된 재활치료 등 비교 가능한 대조군 선정
 - 동물모델에서 다양한 분석 방법을 사용하여 최적의 치료 효과를 보이는 전자약 치료군과 선정된 대조군 간의 기능 회복 효과 확인

- 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 비임상 안전성 평가(GLP)
 - 전자약의 임상 적용을 위한 준비 과정으로 비임상시험관리기준(GLP)을 준수하는 안전성 평가 의뢰 및 통과
 - 전자약 제조 공정 표준화 및 비GMP / GMP 안전성 평가 의뢰
 - 의료기기의 생물학적 안전에 관한 시험을 식약처장이 지정한 비임상시험실시기관에 의뢰하여 안전성 평가에 통과된 최종보고서 획득

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
세부과제3	TRL2	TRL6	전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발	0		
			전자약과 대조 후보물질 간 유효성 평가	0	0	
			전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 비임상 안전성 평가(GLP)	0	0	

□ 세부기술 1 : 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발

- (기술 개요)
 - 세부과제 2를 통해서 개발된 전자약의 동물모델 치료 효과를 분자생물학적, 조직학적, 영상학적 및 기능적 평가방법들을 사용하여 확인함
 - 임상에 전자약을 적용하기 위한 준비 단계로 임상에서 치료 효과 확인이 가능한 평가 프로토콜을 탐색하여 장단점을 분석하고 수립된 동물모델에 평가 가능한 방법 선별
 - 선정된 평가 프로토콜을 동물모델에 적용하여 치료 효과 판정이 가능한지 프로토콜의 유용성을 확인함
- (기술확보 전략)
 - 동물모델에서 전자약 적용 시 체내 자극의 전달 여부 및 전달 강도와 범위 등의 객관화된 지표 획득 가능 기술 확보
 - 임상 진입을 위해서 임상에서 치료 효과 확인이 가능한 평가 항목 리스트 작성
 - 평가 항목 리스트 중 동물모델에 적용 가능한 항목 선별 후 적용하여 치료 효과의 검증이 가능한지 확인

□ 세부기술 2 : 전자약과 대조 후보물질 간 효능 비교 또는 약효동등성 평가

○ (기술 개요)

- 다양한 치료 조건(자극 강도, 부위, 기간 등)으로 전자약을 동물모델에 적용하여 최적의 치료 조건 및 부작용 여부 등을 확인함
- 세부과제 1을 통해서 확인된 핵심 유전자 변화를 통한 기능 회복 결과를 보인 후보물질이나 유전자를 직접 이식하는 치료, 혹은 신경 가소성 증진에 관련된 재활치료 등의 다양한 치료 중에서 동물모델의 기능 회복에 가장 효과적인 대조군을 선정함
- 동물모델에서 최적의 치료 조건을 가지는 전자약으로 치료한 동물모델군과 선정된 대조군 간의 기능 회복 효과 확인

○ (기술확보 전략)

- 동물모델에서 신경 재생 및 가소성 증진 치료방법이 아직 임상에서 적용 가능한 치료법으로 인정되지 않은 상태에서 치료 후보물질이나 유전자가 발굴되지 못할 가능성도 있음. 이에 대해서는 평가 프로토콜 발굴 후에 절대적인 평가 결과가 치료 전후에 효과를 보고 치료의 유효성 평가를 진행함
- 침습적인 방법에서 치료 효과가 분명하게 나타나는 경우 비침습적인 방법에서의 전자약 전환 가능성을 확인하는 과정이 필요함
- 소동물모델에서의 유효성이 확인된 경우 영장류 혹은 대동물모델로의 적용 가능성을 확인함. 이를 위해서는 영장류 혹은 대동물 신경손상 혹은 질환모델이 기 확보되어 있거나 기술 이전 혹은 외주를 통해서 동물 모델을 확보함

□ 세부기술 3 : 전기, 광, 자성, 초음파 자극기반 전자약 비임상 유효성 평가(GLP)

○ (기술 개요)

- 전자약의 임상시험 준비 및 제조 허가 신청을 준비하는 과정으로 GLP 규정에 맞는 안전성 평가를 진행함
- 전자약 제조 공정 표준화 및 멸균 등의 GLP 규정 확인 및 준비
- 의료기기의 생물학적 안전에 관한 시험을 식약처장이 지정한 비 임상시험 실시기관에 의뢰하여 안전성 평가에 통과된 최종보고서를 획득하여 식약처에 임상시험 허가 서류 제출

○ (기술 확보 전략)

- 비임상시험의 최종 단계로 식약처와 협의 하에 단계별 의료기기 품목허가 승인 과정에 맞추어 연구 진행
- 식약처장이 지정한 비임상시험실시기관의 협의를 거쳐 GLP 시험계획을 완성하고 시험을 진행하며 결과에서 통과되지 않는 경우 재의뢰 가능성까지 연구 기간에 포함
- 식약처 품목허가에 필요한 기술 문서, 가이드라인 등의 문서 작업 진행

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2009 - 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 전기, 광, 자성, 초음파 자극 기반 전자약 효능평가 프로토콜 개발 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 신경 재생 및 가소성 증진과 기능 회복에 최적의 조건을 가진 전자약 개발 ▪ 전자약의 유효성 판정에 필요한 평가 프로토콜 개발
2011 - 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 전자약과 대조 후보물질 간 유효성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 소동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발 ▪ 영장류 혹은 대동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
2013 - 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 전기, 광, 자성, 초음파 자극 기반 전자약 비임상 안전성 평가(GLP) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GLP 규정에 맞춘 전자약 생산 ▪ 공인 비임상시험기관 안전성 평가 통과 ▪ 식약처 임상시험 신청 서류 완성

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	2009 - 2014
세부과제3	15억원

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- 신경 재생 및 가소성 증진과 기능 회복에 최적의 조건을 가진 전자약 개발
 - 신경 재생 및 가소성 증진에 최적의 전자약 형태, 강도 및 위치 확정 (O, X)
- 전자약의 유효성 판정에 필요한 평가 프로토콜 개발

- 임상에서 치료 효과 확인이 가능한 평가 항목 리스트 확보 (O, X)
- 동물모델에서 평가 프로토콜 이용, 효과 검증 가능 (O, X)
- 유효성 판정 평가 프로토콜 확정 (O, X)
- 소동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
 - 기존 연구를 통해서 기능회복 효과가 나타난 신경 재생 및 가소성 증진 약물, 인자 혹은 재활치료 등의 대조군과 비교하여 동등 혹은 우월한 유효성 평가 결과 (대조군 대비 100% 이상)
 - 기존 연구 결과가 기능회복 효과가 뚜렷하지 않은 경우 대조군 대비 기능 회복 통계적 유의성이 있는 유효성 획득 (O, X)
- 영장류 혹은 대동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
 - 대조군 대비 기능 회복 통계적 유의성이 있는 유효성 획득 (O, X)
- GLP 규정에 맞춘 전자약 생산
 - GLP 규정에 맞춘 전자약 (O, X)
- 공인 비임상시험기관 안전성 평가 통과
 - 안전성 평가 통과 최종보고서 (O, X)
- 식약처 임상시험 신청 서류 완성
 - 임상시험 신청 서류 (O, X)

NO	성과지표
1	신경 재생 및 가소성 증진과 기능 회복에 최적의 조건을 가진 전자약 개발
2	전자약의 유효성 판정에 필요한 평가 프로토콜 개발
3	소동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
4	영장류 혹은 대동물모델에서 신경손상 후 기능회복 효과가 나타나는 전자약 개발
5	GLP 규정에 맞춘 전자약 생산
6	공인 비임상시험기관 안전성 평가 통과
7	식약처 임상시험 신청 서류 완성

4. 그간 정부투자 동향

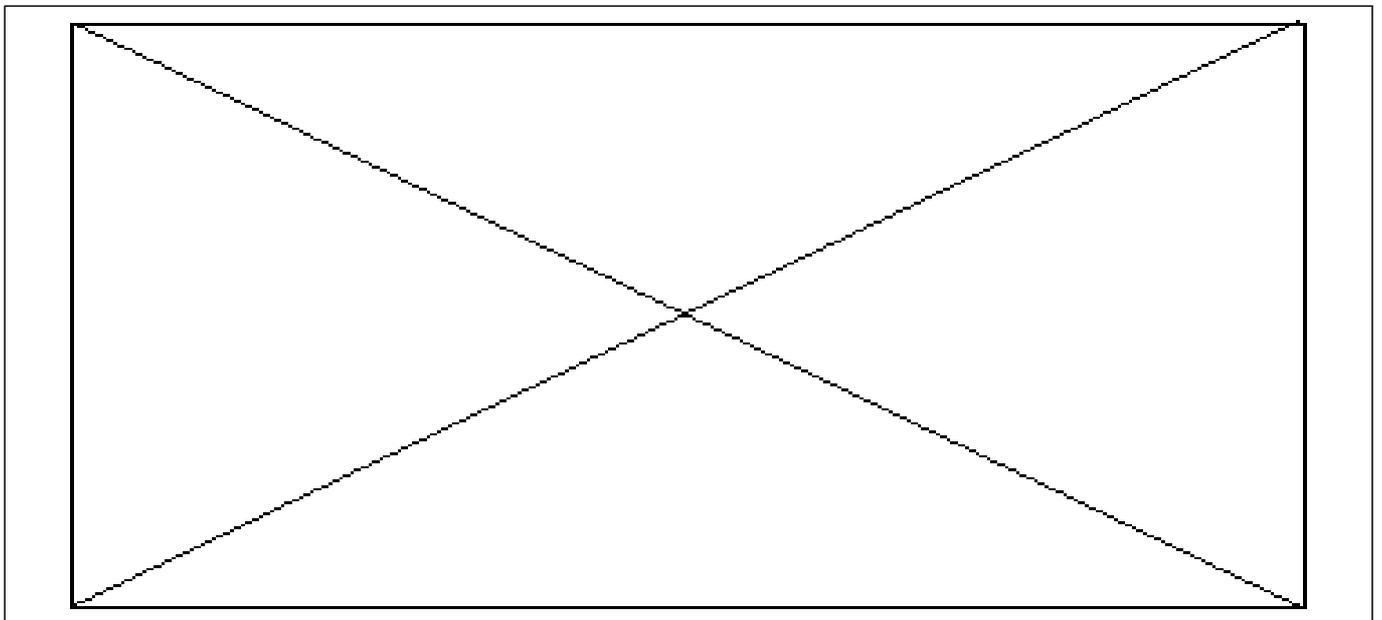
(1) NTIS 분석개요

- (기간범위) 뇌연구 관련 투자가 이루어진 '98년~'18년의 기간
- (조사범위) 뇌신경질환 신경재생, 가소성 증진 전자약 개발 관련 정부투자 동향

(2) NTIS 분석결과

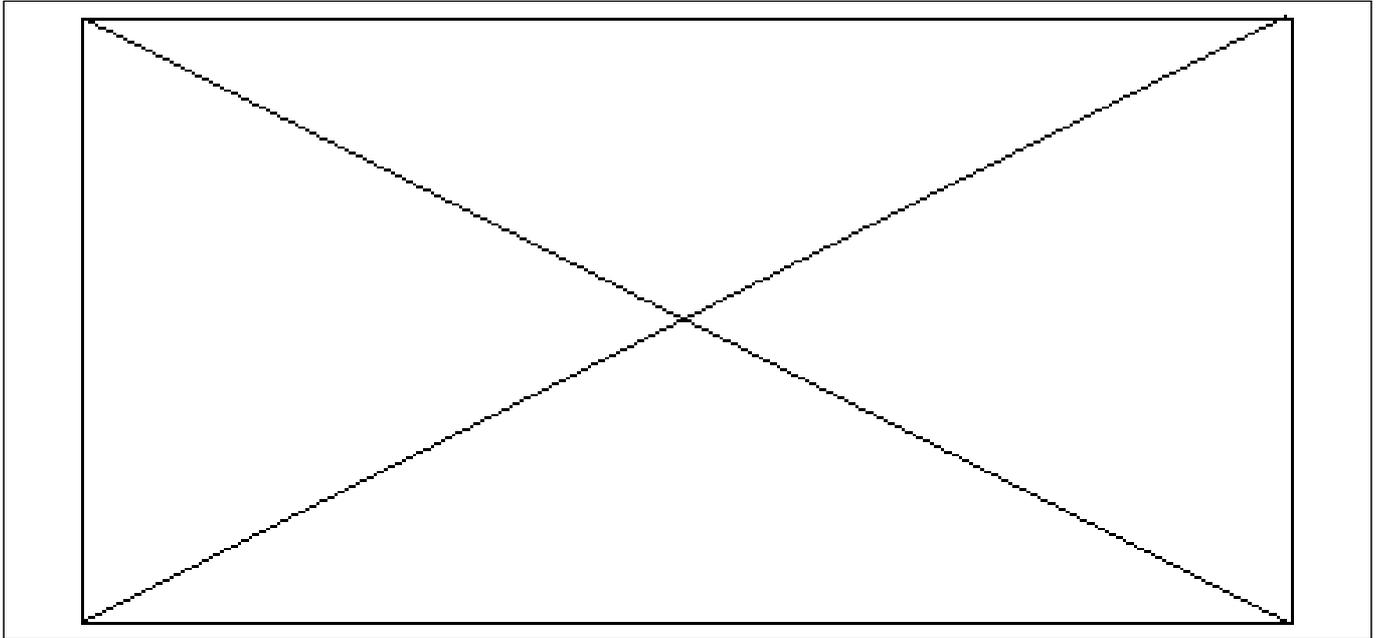
- (투자규모) 뇌신경질환 신경재생, 가소성 증진 전자약 개발 관련 정부투자는 총 234건, 73,467백만원이 투자된 것으로 조사됨

[연도별 전자약 관련 사업수행 건 수]



구분	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	계 (백만원)
건수	11	14	11	12	18	13	7	11	13	20	16	19	37	14	216
규모	3,469	6,126	3,176	1,522	3,044	19,780	5,111	8,846	4,915	2,961	3,681	2,541	3,686	681	69,539

[연도별 전자약 관련 정부투자 금액 (백만원)]



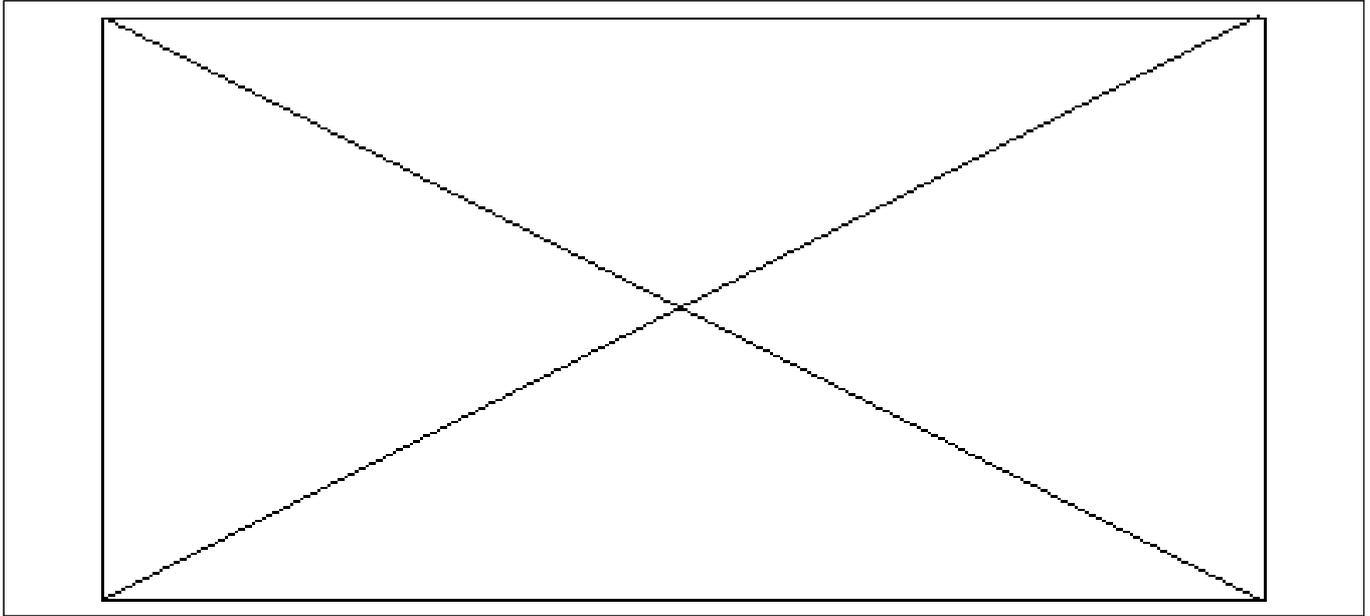
- **(투자방향)** 정부 투자는 주로 신경병증 기전 이해, 신경병증 치료 약물 개발, 신경재생 등을 중심으로 이루어졌으며, '05년 이후 투자가 점진적으로 증가하는 추세임
 - 단, 신경재생, 가소성 증진을 위한 전자약 개발에 대한 투자는 매우 미흡
- 관련 정부 투자는 과기부, 산업부, 중기부, 보건복지부 등을 중심으로 이루어졌으며, 주로 과기부를 통하여 투자 진행
 - 과기부가 76.5%로 가장 많은 투자를 하였고, 보건복지부는 13.24%를 차지

구분	과기부	산업부	중기부	보건복지부	계(건)
건수	179	18	6	31	234

- 연구재단의 과기부 기초연구 지원이 대부분이고, 보건복지부 등의 치료기술 및 치료제 개발이 별도로 추진, 양자를 연결하는 원천기술 연구 미흡

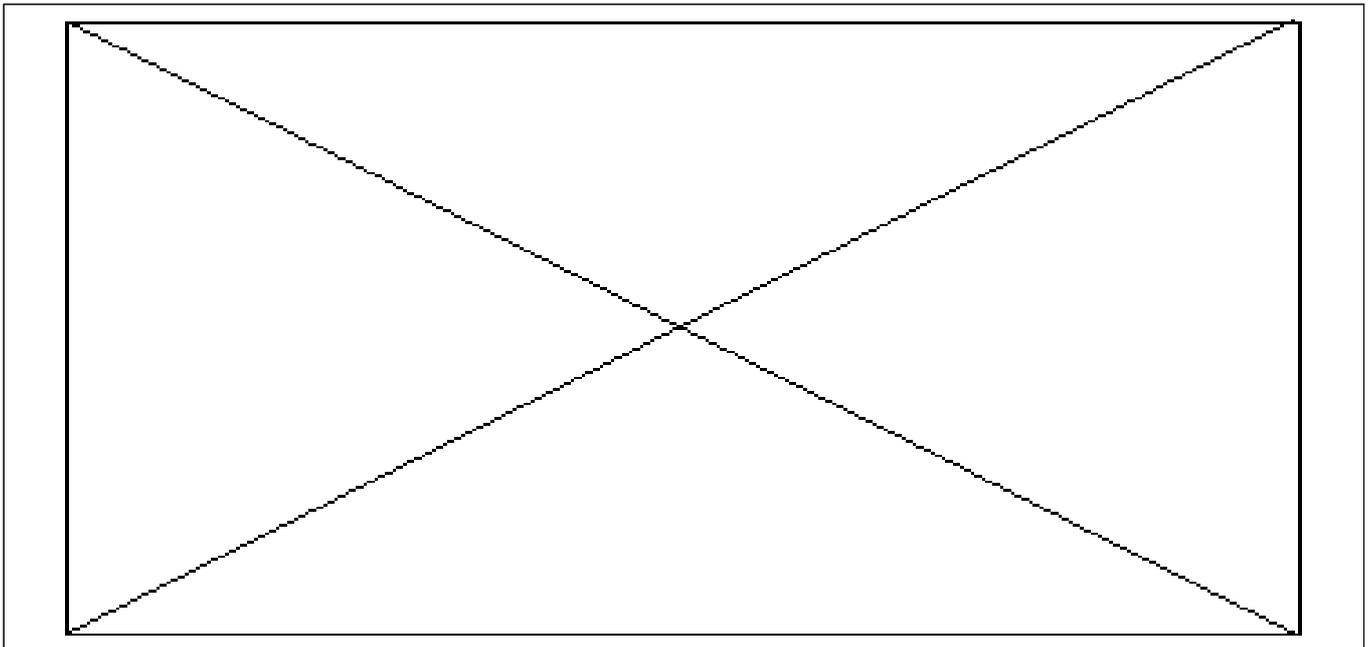
○ (연구방향) 관련 연구는 뇌의약학(67%), 뇌신경생물(24.8%) 관점에서 주로 이루어졌음

[전자약 연구 분야별 과제 수]



○ (연구주체) 연구는 주로 대학, 연구소 등을 중심으로 수행되어 왔으나, 기업 연구도 지속적으로 추진되었음

[연도별 전자약 관련 연구주체 수]





제3장 정상노화 인지장애 개선 Neuromodulator 개발



제3장. 정상노화 인지장애 개선 Neuromodulator 개발

1. 기술 기획방향 및 지표설정

□ 기획방향

- ◇ (근원적 원리 이해) 손실된 일화기억 회복을 위해 일화기억 관련 뇌신경망 작동의 근원적 원리를 이해
- ◇ (미래 지향) 현재 주로 활용되고 있는 침습적 치료기법의 한계를 극복, 미래 시장을 주도할 수 있는 비침습적 자극기법 개발 및 이를 활용한 손상 일화기억 회복
- ◇ (실용성 지향) ‘이해’에서 ‘응용’으로 뇌연구 방향이 전환됨에 따라 원리의 이해를 넘어 비침습형 심부자극 뉴로모듈레이터 시제품을 개발함으로써 기술 활용도 제고

□ 성과목표 및 지표

- 세부과제 1: 일화기억 뇌신경망 기능 규명 및 기억손실 예측기술 개발

NO	성과지표
1	일화기억 신경망 기전 이해
2	연령대별 기억 변화 예측 뉴럴 마커 및 계산모형
3	신경영상 기술 개선 및 실험 플랫폼 개발

- 세부과제 2: 노화성 일화기억 기전 규명 및 뉴로모듈레이션 기반 기억 향상 기법 개발

NO	성과지표
1	노화성 일화기억손상 동물모델
2	실험동물기반 노화성 일화기억손상 측정 기법
3	노화에 의한 일화기억손상관련 신호체계 분석 기술
4	뇌신경망회로 가소성 기전 조절을 통한 노화성 일화기억손상 회복 기술
5	기억 엔그램 기반 노화성 일화기억손상 회복 기술
6	노화성 일화기억손상 진단 및 회복을 위한 분자 타겟
7	노화성 일화기억손상 극복이 가능한 비침습적 자극 기술 최적화
8	새로운 개념의 비침습적 자극 기술의 개발 및 이를 활용한 노화성 일화기억손상 극복기술
9	뇌파 또는 수면 조절을 통한 정상/노화 기억의 향상 기술

○ 세부과제 3: 노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 심부자극기 개발

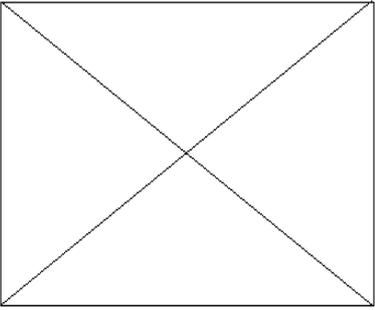
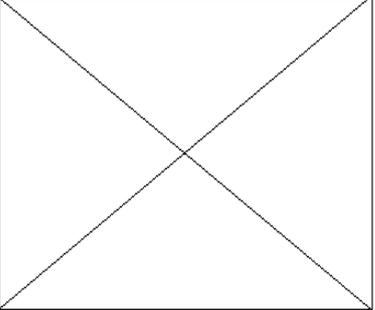
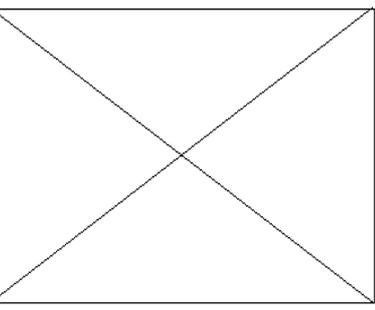
NO	성과지표
1	관련 논문 연 10편
2	tPBM 수학적 모델
3	tPBM 안전기준
4	tPBM 해석기법
5	tPBM 최적자극 기법
6	tPBM 최적자극 파라미터
7	tPBM 융합 자극기

2. 신규사업 추진계획

(1) 기술 정의

- (뉴로모듈레이션 정의) 뉴런 간 신호 전달체인 뉴로모듈레이터를 자극할 수 있는 기술로 피부노화 방지, 인지개선 등에 활용
 - 뉴로모듈레이션 기술은 뉴로모듈레이터에 자극을 주어, 뉴로모듈레이터에서 발신되는 신호를 통제, 뇌의 활동에 원하는 방향으로 영향을 미치는 기술로,
 - 비침습적 뉴로모듈레이션(External Neuromodulation)과 침습적 뉴로모듈레이션(Internal Neuromodulation)으로 구분
 - 뉴로모듈레이션 기술은 만성통증제어, 근긴장이상증 등 외과적 시술 후 통증증후군, 파킨슨병 등 인지기능 향상에 활용

[주요 뉴로모듈레이션 유형별 작동 원리 비교]

Vagus Nerve Stimulation (침습)	Transcranial Magnetic Stimulation (비침습)	Deep Brain Stimulation (침습)
		

(2) 기술개발 개요

□ 기술개발 목적

- 정상노화에 의해 결손이 발생하는 일화기억의 원인규명 및 새로운 비침습적 심부자극 뉴로모듈레이션을 통한 기억회복 기술개발
- 뉴로모듈레이션을 통한 노화성 일화기억 감퇴 회복
 - 기억은 나이가 들어도 감퇴하지 않는 의미기억(semantic memory)과 노화와 함께 기능이 저하되는 일화기억(episodic memory)으로 구분

	일화기억	의미기억
정보의 유형	구체적 사건, 대상, 사람들	세상에 관한 일반적 지식, 사실
기억조직의 유형	시간이나 공간	틀이나 범주
초점	주관적 현실, 자아	객관적 현실, 세계

□ 기술개발 필요성

- 일화기억 감퇴로 인한 노인의 자아상실 등, 노인 삶의 질 저하가 예상되나 일화기억 감퇴 원인과 치료에 대한 이해는 여전히 부족
- 인구고령화로 노인층 인구가 급증하는 가운데, 개인의 일화 기억이 감퇴되면서 노인 우울증으로 이어지고 있음
 - 기억력 감퇴와 우울증은 서로 상호적 영향을 통해 증상을 악화시키며, 특히 청년층 (14.4%) 보다 노인층 (26.1%)에서 우울증에 따른 기억력 감퇴에 더 부정적인 영향을 가져옴
- * 출처 : 국제정신약물학술대회, Barbara Sahakian (<http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=92446>)
- 일화기억 감퇴 치료를 위해 현재 사용되고 있는 침습적 심부자극법의 경우 부작용이 보고되고 있음
 - 뇌 수술 후 뇌출혈, 뇌부종 등이 발생하거나, 전극선 이탈로 심각한 인격장애 발생이 보고

□ 기술개발 범위

- (세부1) 일화기억 뇌신경망 기능 규명 및 기억손실 예측기술 개발
 - 매크로스케일 뇌영상기법(fMRI 등) 활용 일화기억 신경망 기능 규명
 - 일화기억 내용 해독 기술개발
 - 노화에 따른 일화기억 기능 예측모델 개발
- (세부2) 노화성 일화기억 기전규명 및 뉴로모듈레이션 기반 기억 향상 기법 개발
 - 일화기억 손실 관련 기전 규명 (동물모델 개발 기반)
 - 노화성 일화기억 손상 복구 기술 및 생물학적 기전규명 (광유전학 및 뉴로모듈레이션 기법 활용)
- (세부3) 노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 심부자극기 개발

- 해마 및 해마 기능과 관련된 대뇌피질 영역의 특정 자극기술 개발
- 해마 표적 비침습형 심부자극기(시제품) 개발 및 치료 프로토콜 개발
- 심부자극기 유효성 평가 적용을 위한 자극 파라미터 최적화

□ 핵심성과물

- 일화기억 감퇴 기전규명, 비침습형 심부자극 뉴로모듈레이터
 - 노화에 따른 기억 감퇴를 측정 및 예측할 수 있는 바이오마커
 - 비침습적 해마 특이 자극 뇌 심부자극기 개발 및 파라미터 최적화

□ 개발기간 및 예산

개발기술	예산
인간 일화기억 뇌신경망 기능규명 및 기억손실 예측기술 개발	15억/년
동물 모델 기반 노화성 일화기억 기전규명 및 뉴로모듈레이션 기법 개발	15억/년
노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 인간 대상 뉴로모듈레이션 기술 개발	15억/년

(3) 세부 사업추진 계획

가. 세부과제 1: 일화기억 뇌신경망 기능 규명 및 기억손실 예측기술 개발

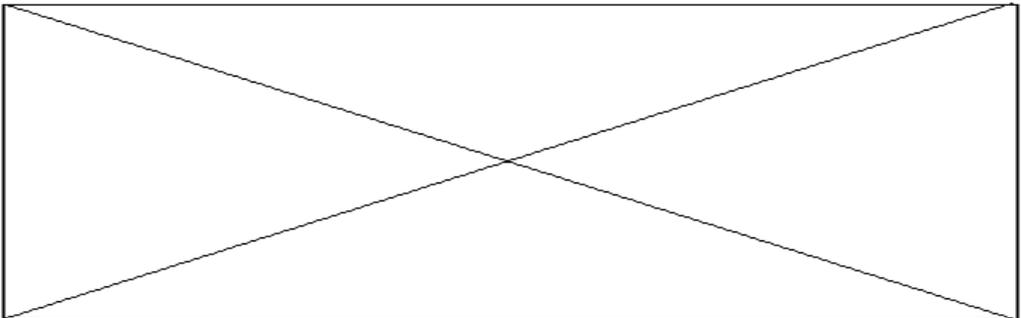
(1) 연구 목표

□ 정상노화에 따른 인지기능 변화 기전 규명

- 기억은 나이가 들어도 감퇴하지 않는 의미기억(semantic memory)과 노화와 함께 기능이 저하되는 일화기억(episodic memory)이 있음
- 일화기억의 감퇴는 정상적 노화과정이기 때문에 모든 사람에게 발생하는 현상임
- 정상노화에 따른 일화기억 및 인지기능 변화 연구를 통해 일화기억 신경망의 작동 기전을 이해하고, 이를 조절할 수 있는 뉴로모듈레이션 기술의 이론적 기반을 마련

개발 목표	인간 일화기억 신경망 기능 규명 및 기억손실 예측 기술 개발
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 일화기억 종류별 신경망 기능의 통합적 이해 - 신경영상을 활용한 일화기억 해독 및 재구성 기술 개발 - 발달 및 노화에 따른 일화기억 신경망 변화 예측 기술 확보 - 일화기억 발달 및 노화 과정 계산모형 개발 - 일화기억 연구를 위한 신경영상 응용 기술 개발

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
----------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 인간 대상 일화기억 신경망 기능 규명 및 발달 변화 예측 기술 개발
 - 인간의 일화기억은 시각, 청각 자극, 정서 등 다양한 정보를 저장하고 있으며, 일생에 걸쳐 변화하기 때문에 작동 기전을 통합적으로 이해하기 어려움
 - 본 연구는 일화기억 신경망의 기능을 기억 내용의 종류별, 연령대별로 조사하여 발달과 노화에 따라 변화하는 일화기억의 전체적인 작동기전을 통합적으로 이해하고자 함
 - 특히 고해상도 매크로스케일 신경영상 기술을 적용해 해마(hippocampus)와 내측두 영역은 물론 후두정피질을 포함한 전체 뇌 수준에서 신경망의 작동 기전을 이해하려고 함
 - 연구의 결과를 바탕으로 노화에 따른 기억 감퇴를 예측할 수 있는 뉴럴 마커를 확보하고, 계산모형을 도출할 수 있으리라 예상됨
 - 연구의 성과를 동물모델에 적용해 신경생물학적 증거를 확보하고, 뉴로모듈레이션 기술에 활용할 수 있는 이론적 기반을 제공할 수 있으리라 기대됨

□ 주요 연구개발 내용

- 인간 일화기억 종류별 신경망 작동 기전 이해
 - 일화기억 종류별로 특화된 신경망과 공통된 신경망을 파악
 - 전체 뇌 수준에서 각 신경망의 특성 및 작동 기전 조사
- 일화기억 해독 및 재구성 기술 개발
 - 일화기억 종류별로 내용을 분류할 수 있는 디코딩 모델 개발
 - 신경영상 데이터에서 일화기억 내용을 재구성(reconstruction)해낼 수 있는 기술 확보
- 발달과 노화에 따른 기억 변화 예측
 - 연령대별 일화기억 신경망 표준을 개발하여 기억 감퇴 예측 기술 개발
- 일화기억 계산모형 개발

- 발달과 노화에 따른 기억의 변화를 설명할 수 있는 계산 모형 도출
- 연령대별 기억 작동을 계산 모형으로 재구성
- 신경영상 응용 기술 개발
 - 고해상도로 whole brain 촬영이 가능하도록 신경영상 기술 개선
 - 인간 일화기억 연구에 활용할 수 있는 가상/증강현실(VR/AR) 실험 환경 개발
 - 기억조절을 위한 실시간 fMRI feedback 기술 확보

② 세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
일화기억 뇌신경망 기능 규명 및 기억손실 예측기술 개발	TRL2	TRL5	일화기억 종류별 신경망 기능 규명	0		
			일화기억 해독 및 재구성 기술	0		
			발달 및 노화에 따른 일화기억 신경망 변화 예측	0		0
			노년층 일화기억의 계산과학적 모델링 구현	0		0
			인간 일화기억 연구를 위한 신경영상 응용 기술 개발	0	0	0

□ 세부기술 1 : 일화기억 종류별 신경망 규명

○ (기술 개요)

- 일화기억 신경망의 통합적 이해를 위해 일화기억 종류별 기능 신경망의 작동 기전을 연구

○ (기술확보 전략)

- 시간기억(temporal memory), 정서기억(emotional memory), 경로탐색 기억(navigational memory) 등 종류별 일화기억 네트워크를 세분화하고, 네트워크 간 상호작용을 분석

- 전체 뇌 수준에서 기억 종류 간 공통 네트워크와 종류별 특화 네트워크를 구분
- 구조와 기능적 네트워크 변화 패턴간 상호작용 탐색
- 세부 일화기억별 뇌신경망 모듈간 상호작용 특징 및 효율성 변화 정보 구축

□ 세부기술 2 : 일화기억 해독 및 재구성 기술 개발

○ (기술 개요)

- 매크로스케일 신경영상 기법을 활용하여 일화기억의 내용을 읽어낼 수 있는 기술 개발
- 신경영상 데이터에서 일화기억 내용을 재구성(reconstruction)할 수 있는 기술 개발

○ (기술확보 전략)

- fMRI, EEG 등 매크로스케일 신경영상 데이터에서 기계학습을 사용해 일화기억 내 개별 사건 해독 (decoding) 모델 개발
- 인코딩(encoding) 모델을 통해 신경영상 데이터에서 일화기억의 내용을 재구성(reconstruction) 및 시각화
- 표준화된 디코딩 및 인코딩 모델을 통해 개인 간의 기억 내용 예측

□ 세부기술 3 : 발달 및 노화에 따른 세부 일화기억별 신경망 변화 예측

○ (기술 개요)

- 노년층의 연령대 및 신경인지수준 단계별 일화기억 뇌신경망 패턴 표준 구성
- 발달에 따른 연령대별 일화기억 뇌신경망 패턴 표준 구성
- 신경심리평가도구 보완 및 대체가능한 노인형 일화기억 뇌기억 예측도구 개발

○ (기술확보 전략)

- 노년층의 연령대 및 신경인지수준 단계별 일화기억 뇌신경망지도 표준 구성
- 세부 일화기억 종류별 뇌신경망 모듈간 상호작용 특징 및 효율성 변화 정보 구축
- 기계학습과 인공지능 알고리즘을 활용한 일화기억 기능연령 예측 플랫폼 개발

□ 세부기술 4 : 노년층 일화기억의 계산과학적 모델링

○ (기술 개요)

- 일화기억 형성기제 수학적, 계산과학적 뇌신경 모델 구성
- 노년층 일화기억 뇌신경연결망 변화에 대한 수학적 모델 표상 및 다이내믹 정립
- 연령별 정상노화 기억변화 및 손실에 대한 모델기반 예측

○ (기술확보 전략)

- 시공간적 맥락형성모델, 맥락 유지 및 인출모델 등 기억형성관련 모델링
- Model-based Imaging을 통한 연관 뇌신경망 확인
- 연령별 신경영상 데이터를 통한 기억형성 모델 시뮬레이션 및 기억손실 예측력 검증

□ 세부기술 5 : 인간 일화기억 연구를 위한 신경영상 응용 기술 개발

○ (기술 개요)

- 일화기억을 담당하는 해마세부영역의 기능적 커넥토프와 대뇌피질을 동시에 탐색하기 위한 고해상도 신경영상기법 프로토콜 개발
- 가상/증강현실(VR, AR)을 이용한 일화기억 변화탐지 기술 개발
- 비침습적 일화기억 조절을 위한 실시간 fMRI feedback 기술 개발

○ (기술확보 전략)

- 해마 및 내측두엽을 넘어 후두정피질을 포함한 뇌 전체의 매크로스케일 일화기억 신경망을 규명하기 위해 기존 고해상도 신경영상기법의 제약을 넘어서는 프로토콜을 개발
- Multi-factor 이미징 기술을 도입하여 시간적, 공간적 해상도를 향상
- 기존 signal dropout 및 distortion을 개선할 수 있는 신경영상 프로토콜을 개발
- 노년층의 일화기억 형성 경험 정보 제약(공간탐색, 움직임의 물리적 제약 등) 탈피 가능한 뇌인지검사도구 개발을 통해 기억손실 특징정보 발견

- 증강 현실 및 혼합현실 기술을 기반으로 한 일화기억 뇌신경기억증강 모델 구성
- 몰입감 증진된 Navigation 환경 (신경영상 실험 셋팅)구축을 통한 시공간적 일화기억 뇌신경모델 구축

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2020~2024	• 일화기억 종류별 신경망 기능 규명	• 기억 종류별 뇌기능 신경망 작동 기전 이해
	• 일화기억 해독 및 재구성 기술	• 일화기억 내용 디코딩 및 인코딩 모델 개발
	• 발달 및 노화에 따른 일화기억 신경망 변화 예측	• 일화기억 감퇴 예측 뉴럴 마커
	• 노년층 일화기억의 계산 과학적 모델링 구현	• 일화기억 발달 및 노화 계산 모형
	• 인간 일화기억 연구를 위한 신경영상 응용 기술 개발	• 고해상도 이미징 프로토콜 • 일화기억 연구용 가상/증강현실 플랫폼 • 실시간 fMRI feedback 기술

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	5년
일화기억 뇌신경망 기능 규명 및 기억손실 예측기술 개발	7,500

(단위: 백만 원)

세부기술	총사업 금액
	5년
일화기억 종류별 신경망 기능 규명	1,750
일화기억 해독 및 재구성 기술	1,000
발달 및 노화에 따른 일화기억 신경망 변화 예측	2,000
노년층 일화기억의 계산과학적 모델링 구현	750
인간 일화기억 연구를 위한 신경영상 응용 기술 개발	2,000

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- 본 연구의 주요 예상 성과는 인간 일화기억 종류별 신경망 작동 기전 규명, 연령대별 기억 변화 예측 뉴럴 마커 개발 및 계산모형 도출, 연령대별 기억 변화 예측 뉴럴 마커, 신경영상 기술을 응용한 실험 플랫폼을 개발 등임

NO	성과지표
1	일화기억 신경망 기전 이해
2	연령대별 기억 변화 예측 뉴럴 마커 및 계산모형
3	신경영상 기술 개선 및 실험 플랫폼 개발

나.

세부과제 2: 노화성 일화기억 기전 규명 및 뉴로모듈레이션 기반 기억 향상 기법 개발

(1) 연구 목표

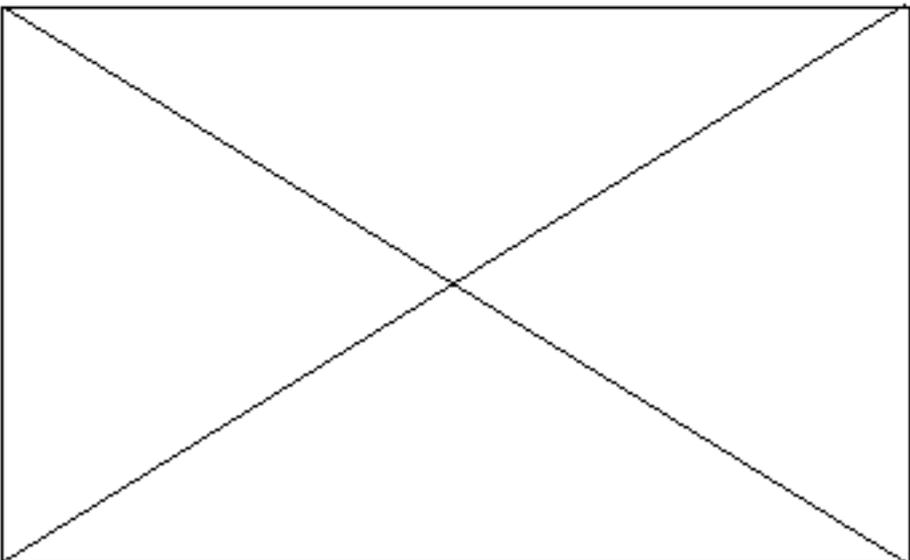
□ 노화성 일화기억 기전 규명 및 뉴로모듈레이션 기반 노화성 기억저하 회복 기법 개발

- 동물모델 및 관련 활용 기술 개발을 통한 일화기억 손상 관련 기전 탐구 및 회복 기술 제시
- 비침습적 자극 기법을 활용한 뉴로모듈레이션 기술 개발 및 노화성 일화기억 손상 복구 기전 규명

개발 목표	일화기억 조절 기전 규명을 통한 노화성 기억저하 회복 기술 개발
-------	-------------------------------------

세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 일화기억 연구 동물모델 및 관련 기반 기술 개발 - 일화기억 조절 기전 규명 및 기억증강 타겟 제시 - 비침습적 자극 기술 개발 및 이를 활용한 기억 증강 기전 규명
----------	--

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
----------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

○ 동물모델 활용 인간 일화기억 기전 탐구

- 인간의 일화기억은 해마 및 관련 피질 영역에 의해 조절되는 것으로 알려져 있으나, 분자수준의 일화기억 저장, 유지, 소멸 기전은 아직 많이 알려져 있지 않음
- 기억은 신경세포 및 주변 비신경세포간의 상호작용을 통해 발생하는 신경회로망의 가소적 변화에 의해 조절될 것으로 생각되고 있으며, 이러한 신경회로망의 장기 가소성은 유전자/단백질 발현, 이온채널 및 수송체의 발현 및 활성도 변화, 시냅스 및 주변 구조의 변화, 신경계 세포의 생성/소멸 등의 다양한 수준에서 나타남
- 또한, 학습을 통해 입력된 정보들은 신경계에 특정 물리/화학적 형태로 저장될 것으로 생각되고 있으며, 이를 엔그램(engram)이라 통칭하기도 함
- 하지만, 엔그램이 무엇인가에 대해서 밝혀진 바가 없으며, 현재까지의 연구에 따르면 엔그램은 세포, 시냅스, 유전자 및 단백질, 또는 신경망 활성도 패턴 등으로 존재할 것이라 생각됨
- 이처럼, 아직 많은 것들이 밝혀져 있지 않은 인간 일화기억의 신경생물학적 기전을 이해하기 위해서는 일화기억 관련 뇌신경회로망의 분자부터 뇌영역간 장거리 연결망 수준까지의 선택적 조작을 통한 연구가 필수적임
- 그러므로, 인간 일화기억 형성/유지 및 노화성 일화기억 감소현상의 자세한 기작을 이해하기 위해서는 동물모델을 활용한 기억 기전 연구가 필수적
- 기억 형성 및 감퇴의 신경생물학적 기전을 이해한다면, 인간 기억 연구 결과에 대한 이해를 높이고 새로운 기억 조절 기술 개발에 중요한 단서를 제공할 수 있음
- 이를 위하여 (1) 인간 일화기억 연구 모델과 유사한 일화기억 행동 관련 동물모델을 구축하고 이를 활용한 일화기억 손실 행동 테스트를 확립하며, (2) 노화성 일화기억 감소의 신경생물학적 원리를 동물모델 활용 연구를 통해 규명하는 것을 목표로 함
- 본 연구는 인간 대상 일화기억 기전 탐구 연구와 밀접하게 연계되어 정상 및 노화 뇌에서의 일화기억 형성 및 감퇴 기전을 이해하고, 이를 기반으로 노화성 일화기억저하 회복에 필요한 새로운 타겟 기전을 제시할 수 있을 것으로 기대

○ 비침습적 자극 기법 기반 일화기억 증강 기술 개발

- 두뇌를 자극할 수 있는 다양한 매체(전자기, 음파, 광유전학 등)들이 개발되어 왔으며, 이들은 침습/비침습적 방식을 통해 뇌신경계의 활성화를 유도할 수 있는 뉴로모듈레이터 기술들로 알려져 있음

- 이 중 비침습적 자극 기술 기반 뉴로모듈레이터는 정상인 및 경증 뇌신경계질환자에게도 적용 가능하여, 뇌기능 증강 기술로 각광 받아옴
- 하지만, 비침습적 뉴로모듈레이터 기술이 실제로 인간의 뇌신경계에 어떠한 변화를 일으키는지에 대한 신경생물학적 근거가 확실하지 않은 상태이므로, 더욱 효율적인 뉴로모듈레이션 기법 개발이 지체되고 있는 상황
- 이처럼 비침습적 뉴로모듈레이션 기술의 신경생물학적 작동 원리에 대한 요구성이 높아지고 있으며, 최근 설치류 등의 소동물에 이를 적용함으로써 뉴로모듈레이션의 분자적 작동 기전을 찾고자 하는 연구들이 증가하는 추세
- 또한, 일련의 연구들을 통해 학습과 기억이 각성상태에서의 뇌신경계 활동 뿐만 아니라 수면 과정 동안 발생하는 특수한 신경계 활성화에 의해 조절된다는 사실이 알려져 있으며, 노화에 따라 수면의 양과 질이 모두 달라지는 것이 잘 알려져 있으므로, 뉴로모듈레이션을 통한 수면 조절 기법이 학습과 기억을 조절하는 새로운 기술이 될 가능성이 있음
- 그러므로, 본 연구를 통해 동물모델을 기반으로 (1) 비침습적 자극 기술 기반 뉴로모듈레이션의 기전 및 새로운 뉴로모듈레이션 기술을 개발함과 동시에, (2) 수면 등 일주기성 뇌신경계활성을 조절하는 것을 바탕으로 하는 뉴로모듈레이션 기술을 통한 노화성 일화기억저하의 회복 가능성을 타진하고자 함
- 본 연구는 뇌공학적 뉴로모듈레이션 기술 개발 연구들과 밀접하게 연계되어, 기존 비침습적 자극 기술이 기억 향상에 최적화 되었는지에 대한 신경생물학적 증거를 제공하는 한편, 새롭게 제시된 비침습적 뇌신경계활성 조절 기술의 생물학적 안정성 및 효율성을 검증할 수 있을 것으로 기대

□ 주요 연구개발 내용

○ 인간 일화기억 모사 동물모델 개발

- 일화기억 형성/유지/소멸 등을 분자 및 세포 수준으로 연구할 수 있는 동물모델 및 관련 기술들을 개발함으로써, 인간대상연구의 한계를 극복하고 새로운 기억조절 원리를 제시하고자 함
- 형질전환동물개발, 기존 행동테스트의 발전 또는 새로운 행동테스트 개발, 일화기억 관련 뇌신경망 활성화 및 구조적 변화를 분자수준까지 측정 가능한 기법을 제공함으로써 일화기억 연구 촉진화를 위한 기반 마련
- 노화에 의한 기억력 변화의 자세한 기전 이해를 위해, 노화 관련 신호체계 분석 도구 및 특정 노화 관련 신호체계를 손쉽게 조절할 수 있는 실험동물 기반 기술 등을 개발함으로써, 노화성 일화기억의 기전을 이해하고 이를 회복시킬 수 있는 연구를 촉진하는 기반을 마련

○ 정상 및 노화과정 동안 일화기억의 형성 및 유지 관련 기전 비교 분석

- 일화기억 측정 행동테스트, 뇌신경계 시냅스 및 세포들의 활성의존적 해부학적 구조 변화 연구, 이미징 또는 전기생리학 기반 뇌신경계 세포 및 신경망 활성 연구 등을 기반으로, 일화기억의 형성, 유지, 소멸 등에 핵심적으로 관여하는 신경생물학적 기전 및 일화기억엔그램의 생물학적 근거 등을 제시함
- 특히, 신경/비신경세포의 활성변화와 신경회로망 및 기억 엔그램 등의 일화기억 관련 가소적 변화에 기반하여, 정상 및 노화 동물에서의 일화기억 관련 기전들을 선택적으로 조절함으로써 실험동물의 노화성 기억 저하 회복 가능성을 타진함
- 동물모델에서의 일화기억 연구를 위한 비침습적 자극 기술 기반 뉴로모듈레이션 기법 개발 및 작동 기전 규명
 - 동물모델에 적용 가능한 전자기, 음파, 빛 등의 매체에 기반한 비침습적 자극 기술들을 활용하여 뇌신경계 활성을 조절함으로써 기억 증강을 꾀하고, 이들이 어떠한 기전을 통해 기억향상이 가능한지에 대한 근거 마련
 - 비침습적 자극 기술 적용에 따른 뇌신경망 활성 변화의 분자적 기전을 규명하고, 뉴로모듈레이션 기법의 최적화 및 고도화를 통한 기억 증강 가능성 타진
 - 주/야간 또는 각성/수면 시 각기 활용 가능한 측정/자극 기술 등에 기반하여, 활동전주기 또는 각성/수면 시간동안 뇌신경계 활성 조절을 통한 비침습적 기억 향상 기술 제시

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌협력
노화성 일화기억 기전 규명 및 뉴로모듈레이션 기법 개발	TRL2	TRL5	일화기억 손실 행동 테스트 및 동물모델 구축	0	0	0
			동물모델을 활용한 일화기억 손상 관련 신경회로 규명	0		
			동물 모델을 활용한 일화기억 손상 관련 분자 타겟 규명	0		
			기억 엔그램 형성 기전 규명을 통한 기억 향상 기술 개발	0		
			비침습적 자극 기술의 생물학적 메커니즘 규명을 통한 노화성 일화기억 저하 극복 기술 개발	0		
			Closed-loop 기반 수면 조절을 통한 기억 향상 기술 개발	0	0	0

□ 세부기술 1 : 인간일화기억 모사 행동 테스트 및 동물모델 구축

○ (기술 개요)

- 실험동물을 활용하여 인간 일화기억과정을 모사할 수 있는 행동 테스트 기법 및 동물모델을 구축하고, 이를 활용한 노화성 일화기억저하 관련 핵심조절인자를 탐색

○ (기술확보 전략)

- 인간 대상 일화기억연구결과와 비교 가능한 동물 일화기억측정 행동 기법 확립
- 인간 및 동물 노화 관련 신호체계 분석을 통한 노화성 일화기억저하 동물모델
- 노화에 따른 일화기억 관련 뇌신경망 활성화 및 구조 변화 측정을 위한 동물모델 및 측정/분석기술 개발
- 일화기억에 영향을 미치는 노화 관련 분자신호체계 분석 및 이들의 선택적 조절이 가능한 실험동물 기반 분자조절 기술 등의 개발

□ 세부기술 2 : 동물 모델을 활용한 일화기억 저하 관련 신경회로 규명

○ (기술 개요)

- 정상 일화기억을 조절하는 뇌신경회로 내 세포 및 시냅스 망을 동정하고 이들간의 상호작용 및 가소성 기전을 탐색함으로써, 노화성 일화기억저하 기전을 발굴하고자 함

○ (기술확보 전략)

- 정상적 일화기억의 획득, 유지, 변경 및 소멸과정 등을 조절하는 뇌신경계 세포 및 신경회로망의 노화에 따른 가소적 변화 비교 분석
- 노화성 일화기억저하에 따른 뇌영역 연결성들의 가소적 변화 탐색 및 이에 기반한 신경회로망 수준 노화성 일화기억저하기전 탐색
- 신경회로망의 가소성 회복을 통한 노화성 일화기억저하 복구 기술 발굴

□ 세부기술 3 : 동물 모델을 활용한 일화기억 저하 관련 분자 타겟 규명

○ (기술 개요)

- 노화성 일화기억 저하 기전을 분자수준에서 이해함으로써, 특정 분자 타겟의 조절을 통한 기억 저하 극복 가능 기술을 탐색하기 위함

○ (기술확보 전략)

- 노화에 의해 변화/손상되는 신경 및 비신경세포 활성 조절 관련 분자 (예: 전사인자, 유전자발현 조절 단백질, 이온채널 및 수용체 등) 들을 탐색하고, 이들에 의해 조절되는 정상적 일화기억 기전 탐색
- 노화성 신경회로망 기능 저하 복구를 위한 분자타겟을 제시하고, 이를 조절하여 기억향상을 유도할 수 있는 기술 확립

□ 세부기술 4: 기억 엔그램 규명을 통한 기억 향상 기술 개발

○ (기술 개요)

- 외부의 정보가 뇌에 기억으로 저장되는 형태인 엔그램의 형성 기전 및 생체 내 실체를 규명함으로써, 일화기억의 저장 및 소실 원리를 밝히고 이를 응용한 기억 향상 기술을 개발하고자 함

○ (기술확보 전략)

- 기억 엔그램 세포 및 시냅스 표지 기술 개발을 통해, 노화과정을 통해 소실되거나 그렇지 않은 기억 엔그램들의 특징 비교 분석 및 형성원리 규명
- 기억 배분 (memory allocation)의 생물학적 기작 규명 및 노화에 의한 변화 비교 분석
- 기억 엔그램 조절을 통한 노화성 일화기억저하 복구기술 개발

□ 세부기술 5: 비침습적 자극 기술 기반 뉴로모듈레이션 기법의 신경생물학적 작동원리 규명을 통한 노화성 일화 기억저하 극복 기술 개발

○ (기술 개요)

- 비침습적 자극 기술을 활용한 뇌신경계 활성조절 기법의 신경생물학적 작동 기전을 이해함으로써, 기존 뉴로모듈레이션 기법을 최적화 하고 새로운 개념의 비침습적 뉴로모듈레이션 기법 개발을 촉진하기 위함

○ (기술확보 전략)

- 빛, 음파, 전자기 등 비침습적 자극 가능 매체 활용 신규 뉴로모듈레이션 기법에 기반한 소동물 대상 뇌자극 기술 개발 및 신경생물학적 작동원리 제시
- 신규 소동물 대상 뉴로모듈레이션 기법을 활용한 뇌신경회로 가소성 및 기억 향상 기술 개발

- 기존 뉴로모듈레이션 기법의 최적화를 통한 정상 또는 노화 동물 일화성 기억향상 기술 개발 및 신경생물학적 근거 마련

□ 세부기술 6: Closed-loop 기반 일주기적 뇌활성 조절기술 활용한 기억 향상 추구

○ (기술 개요)

- 동물 일화기억형성을 조절하는 일주기적 변화를 비침습적 뇌활성 조절기술을 통해 조작함으로써, 노화성 기억저하극복이 가능한 기술 탐색

○ (기술확보 전략)

- Closed-loop 기반 뇌파 조절 기술 확립 및 특정 일주기 동안 뇌신경계 활성 조절을 통한 기억 향상 기술 탐색
- 수면 단계별 뇌신경계 활성 조절을 통한 기억 향상 가능성 타진 및 기전 제시
- 노화 및 인지기능 저하 모델 생쥐를 이용하여 일주기성 뇌신경계 활성 조절 기술 기반 일화기억 회복 검증 및 그 기전 탐색

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2020 ~ 2024	<ul style="list-style-type: none"> • 인간 일화기억 모사 동물모델 개발 	<ul style="list-style-type: none"> • 노화에 따른 일화기억 감퇴를 모사할 수 있는 행동 측정 기법 및 동물 모델 • 노화에 따른 일화기억손상 관련 신호체계 분석 기법 및 조절 기술
	<ul style="list-style-type: none"> • 노화에 의해 저하되는 일화기억의 형성 및 유지 관련 기전 비교 분석 	<ul style="list-style-type: none"> • 세포 및 회로 수준의 일화기억손상 기전 제시 • 노화성 일화기억손상 핵심적 분자 타겟 제시
	<ul style="list-style-type: none"> • 동물모델 일화기억 연구를 위한 비침습적 자극 기술 개발 및 작동 기전 규명 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물의 노화성 일화기억손상 복구가 가능한 뉴로모듈레이션 기술 제시 • 수면조절을 통한 노화성 일화기억손상 복구 기술 제시

(5) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	5년
노화성 일화기억 기전 규명 및 뉴로모듈레이션 기법 개발	7,500

(단위: 백만 원)

세부기술	총사업 금액
	5년
일화기억 손실 행동 테스트 및 동물모델 구축	1,000
동물모델을 활용한 일화기억 손상 관련 신경회로 규명	1,500
동물모델을 활용한 일화기억 손상 관련 분자 타겟 규명	1,500
기억 엔그램 형성 기전 규명을 통한 기억 향상 기술 개발	1,000
비침습적 자극 기술의 생물학적 메커니즘 규명을 통한 노화성 일화기억 저하 극복 기술 개발	1,500
Closed-loop 기반 비침습적 뇌자극 및 수면 조절을 통한 기억 향상 기술 개발	1,000

(6) 성과지표 및 목표치 설정

○ 본 연구의 주요 성과는 3가지로 예상할 수 있음

- (1) 인간 일화기억 조절원리를 이해하기 위한 동물모델 및 관련 측정/조절 기법
- (2) 동물모델을 활용한 인간 일화기억 조절원리의 분자, 세포, 회로 수준에서의 연구성과 및 관련 파생기술,
- (3) 기존 비침습적 뇌자극 기술의 최적화 또는 새로운 비침습적 뇌자극 기술 개발을 통한 새로운 뉴로모듈레이션 기법 및 이들의 기억 향상 생물학적 근거

NO	성과지표
1	노화성 일화기억손상 동물모델
2	실험동물기반 노화성 일화기억손상 측정 기법
3	노화에 의한 일화기억손상관련 신호체계 분석 기술
4	뇌신경망회로 가소성 기전 조절을 통한 노화성 일화기억손상 회복 기술
5	기억 엔그램 기반 노화성 일화기억손상 회복 기술
6	노화성 일화기억손상 진단 및 회복을 위한 분자 타겟
7	노화성 일화기억손상 극복이 가능한 비침습적 자극 기술 최적화
8	새로운 개념의 비침습적 자극 기술의 개발 및 이를 활용한 노화성 일화기억손상 극복기술
9	뇌파 또는 수면 조절을 통한 정상/노화 기억의 향상 기술

다. 세부과제 3: 노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 심부자극기 개발

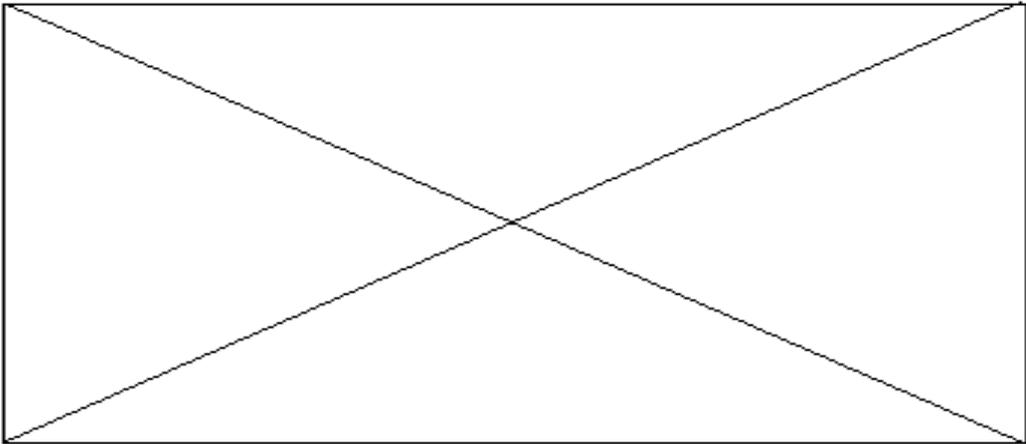
(1) 연구 목표

□ 해마를 직간접적으로 자극하기 위한 기법 및 자극기 개발

○ 해마는 일화기억을 담당하는 뇌영역으로, 노화에 의해 일화기억 감퇴가 발생하는데, 이를 억제하고 회복하기 위해 해마를 자극하는 새로운 기법에 대한 연구를 수행하고 자극기를 개발하고자 함

개발 목표	노화성 일화기억 감퇴 억제를 위한 광학기반 해마 자극 기법 및 자극기 개발
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 광학기반 뇌자극의 기저 원리 연구 - 광학기반 뇌자극의 해석모델 및 해석기법 개발 - 효율적 해마 자극을 위한 최적 자극 기법 연구 - 광학기반 융합 자극기 개발

(2) 세부과제 구성 및 내용

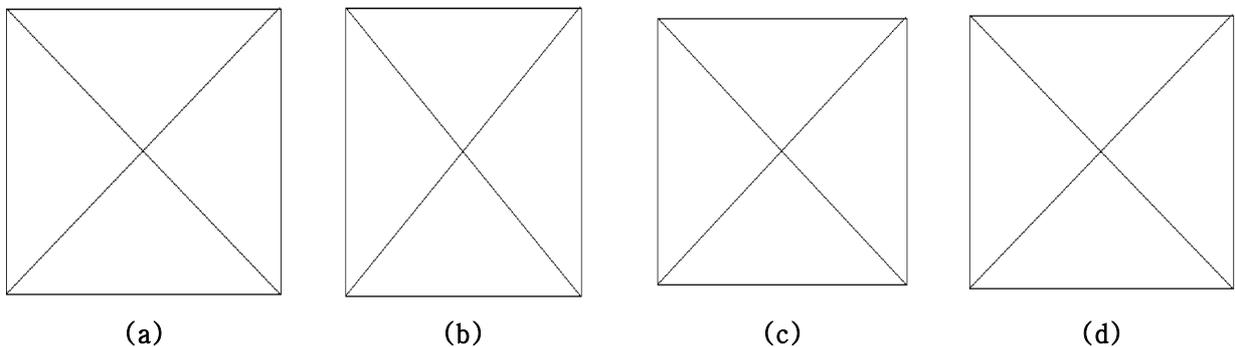
세부과제 구성도	<p style="text-align: center;">기저원리 규명, 소프트웨어 개발, 하드웨어 개발로 구분할 수 있음</p> 
-----------------	--

①세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 해마는 뇌의 측두엽(temporal lobe)의 안쪽에 위치하여 대뇌피질에 비해 깊은 영역에 위치함
- 기존 방법으로는 해마를 자극시키기에 한계점이 있음
 - 심부자극기법(deep brain stimulation: DBS)은 목표영역을 바로 자극할 수 있지만 침습적인 방법임
 - 경두개직류전기자극(transcranial direct current stimulation: tDCS)은 비침습적 방법이지만 자극해상도가 낮고, 대부분의 전류가 두개골에 막혀 두피를 따라 흘러버리기 때문에 심부영역을 목표로 자극하기엔 한계가 있음
- 기존 방법을 극복하기 위해서는 새로운 개념의 심부자극법을 개발하여 해마를 자극하여야 함
- 경두개광생체자극기법(transcranial photobiomodulation, tPBM)은 2000년도 초반부터 뇌의 활성도를 조절하는 기법으로 활용되었음
 - tPBM은 저준위레이저치료(low-level laser therapy 또는 low-level light therapy: LLLT)라고도 불림
 - tPBM을 이용한 심부자극 방법이 제안되고 있지만 이는 사용자에게 불쾌감을 주는 방법으로, 빛의 특성을 고려하여 최적 자극법을 개발하면 비침습적인 자극이 가능할 것으로 사료됨
 - 현재 판매중인 제품들은 하나의 파장을 사용하거나, 단순히 머리 전체를 대상으로 근적외선을 통과시켜주는 장치이며, 특정 부위를 목표로 한 정밀자극 시스템은 아님

[tPBM의 예시. (a) 전두엽 자극. (b) 심부 자극. (c) 하부 전전두엽 자극.
(d) 중뇌, 연수 자극]



- 아직까지 임상실험을 통한 결과를 바탕으로 출판한 논문들이 전부이며, 정확한 해석을 바탕으로 머리내부의 빛의 세기 분포를 관찰한 연구는 없으며, 자극 목표영역을 얼마나 효율적으로 자극하는지에 대한 논문도 없음

- 지금까지 심부자극을 위한 자극법으로 제안된 것은 코나 입 내부에 LED를 집어넣어 자극하는 방식이었는데, 이는 사용자에게 너무 큰 불편함을 제공하는 것으로 새로운 개념의 심부자극법이 제안되어야 함

□ 주요 연구개발 내용

- 광학기반 뇌자극의 기저 원리 연구
 - tPBM의 기저 작동 원리 연구
 - 빛의 파라미터에 따른 효과 분석을 통해 가장 효과적인 파장, 세기, 자극 시간 등의 최적화
 - 빛의 파라미터에 따른 부작용 연구
- 광학기반 뇌자극의 해석모델 및 해석기법 개발
 - LED에서 나온 빛이 생체 조직(피부, 두개골, 뇌 등)을 통과하면서 발생하는 현상들을 모사할 수 있는 수학적 모델 정립
 - 해석모델 추출의 효율적 프로세스 확립
 - 수립된 수학적 모델을 풀기위한 해석기법 개발
- 효율적 해마 자극을 위한 최적 자극 기법 연구
 - 해마와 높은 연결성을 가진 대뇌 피질을 자극 목표로 한 최적 자극 기법 개발 및 검증
 - 심부영역을 직접적으로 자극시킬 수 있는 기법 개발 및 검증
- 광학기반 융합 자극기 개발
 - 멀티채널이면서 빛의 파장, 세기 등이 조절 가능한 자극기 개발
 - 뇌파측정과 같은 추가적인 기능을 융합한 자극기 개발이 필요함

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술 수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌협력
노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 심부자극기 개발	TRL2	TRL5	광학기반 뇌자극의 기저 원리 연구	0		
			광학기반 뇌자극의 해석모델 및 해석기법 개발	0		
			효율적 해마 자극을 위한 최적 자극 기법 연구	0		
			광학기반 융합 자극기 개발	0		

□ 세부기술 1 : 광학기반 뇌자극의 기저 원리 연구

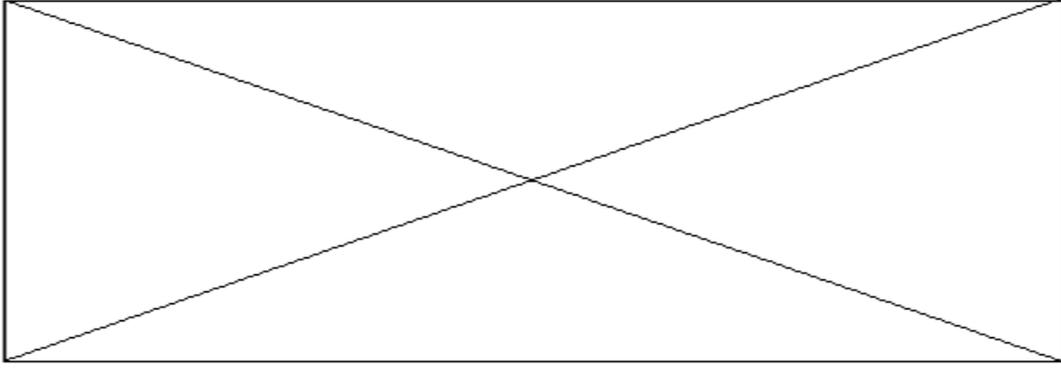
○ (기술 개요)

- tPBM의 기저 작동 원리 연구
- 빛의 파라미터에 따른 효과 분석을 통해 가장 효과적인 파장, 세기, 자극 시간 등의 최적화
- 빛의 파라미터에 따른 부작용 연구

○ (기술확보 전략)

- 동물 실험을 통한 분자생물학 수준에서의 기저 작동 원리 연구
- 빛의 세기에 따른 자극의 효과 분석
- 빛의 파장에 따른 자극의 효과 분석
- 자극 시간에 따른 효과와 그 효과의 지속성 연구
- 자극의 효과는 자극영역 주변의 혈류나 세포 또는 미토콘드리아에서 발생하는 생물학적, 화학적 반응을 관찰
- 빛의 파라미터들과 자극 효과와의 상관관계를 바탕으로 조직별 효과적인 자극이 가능한 파라미터를 제공
- 조직이 손상되지 않는 범위의 빛의 세기를 결정해주어 향후 자극 안전성 기준을 확립하여야 함

[세부기술1의 개요도]



□ 세부기술 2 : 광학기반 뇌자극의 해석모델 및 해석기법 개발

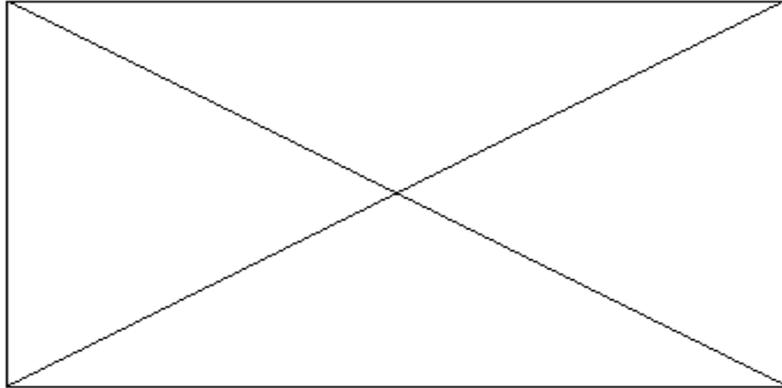
○ (기술 개요)

- LED에서 나온 빛이 생체 조직(피부, 두개골, 뇌 등)을 통과하면서 발생하는 현상들을 모사할 수 있는 수학적 모델 정립
- 해석모델 추출의 효율적 프로세스 확립
- 수립된 수학적 모델을 풀기위한 해석기법 개발

○ (기술확보 전략)

- LED로부터 나오는 빛의 세기, 방향 등의 정보를 경계조건으로, 머리내부의 빛의 세기 또는 에너지 분포를 설명하는 지배방정식을 수립함
- CT나 MRI 등으로부터 획득한 머리 내부의 구조적 데이터를 해석모델로 추출 및 변환하는 프로세스 정립
- 수치해석적 기법 중, 가장 효율적이고 타당한 해석 기법 선택
- 해석모델 내부의 생체 조직이 가지는 유전율 등의 광학적 특성 프로파일 파악
- 하나의 LED로부터 발생한 근적외선에 의한 머리 내부의 에너지 분포 계산
- 서로 다른 파장의 근적외선을 발생시키는 LED에 의해 자극될 때, 머리 내부의 빛의 세기 또는 에너지 분포 계산 기법 개발
- 서로 다른 LED에서 나온 근적외선이 일으키는 보강간섭, 상쇄간섭에 대한 해석 기법 개발

[세부기술2의 개요도]



□ 세부기술 3 : 효율적 해마 자극을 위한 최적 자극 기법 연구

○ (기술 개요)

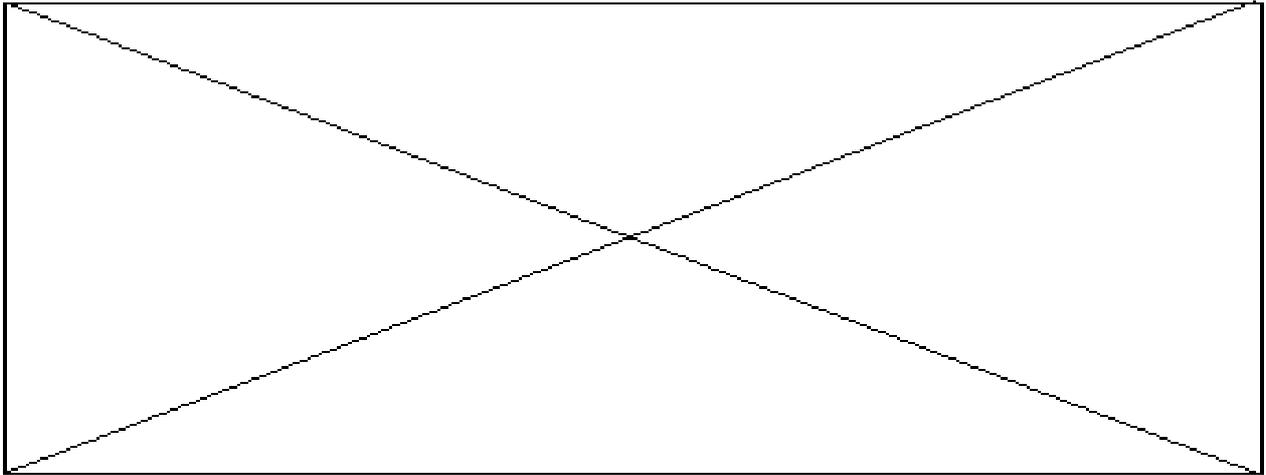
- 해마와 높은 연결성을 가진 대뇌 피질을 자극 목표로 한 최적 자극 기법 개발 및 검증
- 심부영역을 직접적으로 자극시킬 수 있는 기법 개발 및 검증

○ (기술확보 전략)

- ‘세부과제1’에서 연구된 해마와 연결성이 강한 대뇌피질영역, 즉 밀접하게 관련이 있는 대뇌피질영역을 목표영역으로 설정함
- ‘세부기술1’에서 밝혀진 뇌조직의 안전성이 확보된 빛의 세기 및 기타 파라미터를 만족하는 기준 내에서 자극 기법 탐색
- ‘세부기술2’에서 개발한 해석 기법을 활용하여 최적 기법을 탐색
- 빛의 분산이나 굴절 등의 특성을 고려하려면 정확한 머리 내부의 물질 특성을 파악하여야 하는 것이 선결되어야 함
- 대뇌 피질은 LED와 가까운 영역이므로 상대적으로 쉬울 것으로 예상되나 자극해야할 영역의 넓이, 모양에 따라 최적 자극의 형태가 달라질 것임
- 해마를 자극시키기 위한 몇몇 후보군에 대하여 tPBM을 수행하고 그 효과를 기능성자기공명영상 (functional magnetic resonance imaging: fMRI)과 같은 뇌이미징 기법을 활용하여 검증함
- 심부에 있는 해마를 비침습적으로 머리 외부에서의 LED만으로 자극하기 위해서는 다수의 LED를 사용하는 멀티채널 시스템이 필수적임

- 다수의 LED가 하나의 파장만을 가질 때, 다수의 LED가 여러 파장을 가질 때, 인접한 LED에 의한 보강간섭, 상쇄간섭 등의 효과를 해석을 통해 관찰 할 수 있어야 함

[세부기술3의 개요도]



□ 세부기술 4 : 광학기반 융합 자극기 개발

○ (기술 개요)

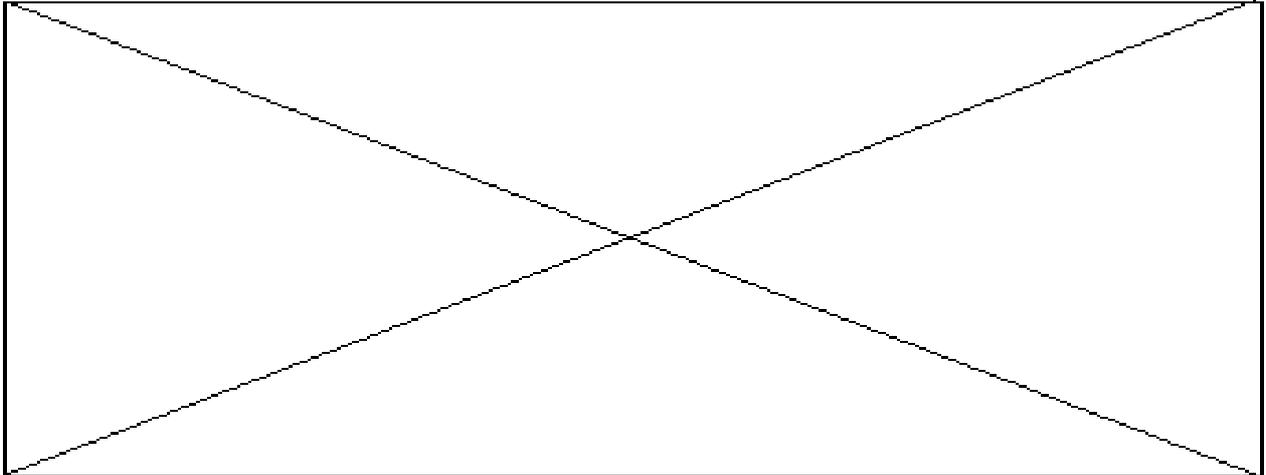
- 멀티채널이면서 빛의 파장, 세기 등이 조절 가능한 자극기 개발
- 뇌파측정과 같은 추가적인 기능을 융합한 자극기 개발이 필요함

○ (기술확보 전략)

- 근적외선 LED는 제작 또는 구입
- 구동회로와 구동 소프트웨어는 자체 개발
- 자극기에 사용될 LED의 근적외선 파장은 ‘세부기술1’에서 검증된 효과적인 자극이 가능하고, ‘세부기술3’에서 구한 자극 최적화 결과를 만족하는 파장으로 결정함
- LED의 파위는 ‘세부기술1’에서 제안된 안전성을 확보하는 레벨에서 결정
- 자극 목표영역이 주어지면 ‘세부기술3’에서 개발한 최적화 기술로 목표영역을 가장 효과적으로 자극하는 파라미터가 정해짐
- 1단계로 tPBM을 구현하고, 2단계에서 tPBM으로 인한 뇌의 변화를 실시간으로 확인할 수 있는 뇌활동 측정장비를 결합

- tPBM은 근적외선이라는 빛을 사용하므로 뇌의 전기적인 활동을 측정하는 뇌파를 활용하는 것이 서로 간섭이 없으므로 적당할 것으로 보이며, 특히 뇌파기는 소형 제작이 가능하여 결합시키기에도 용이할 것으로 판단됨

[세부기술4의 개요도]



(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
1~2	<ul style="list-style-type: none"> 광학기반 뇌자극의 해석 모델 및 해석기법 개발 	<ul style="list-style-type: none"> tPBM의 수학적 모델
1~3	<ul style="list-style-type: none"> 광학기반 뇌자극의 기저 원리 연구 광학기반 융합 자극기 개발 	<ul style="list-style-type: none"> tPBM의 원리 tPBM 안전기준 tPBM 자극기
3	<ul style="list-style-type: none"> 광학기반 뇌자극의 해석 모델 및 해석기법 개발 	<ul style="list-style-type: none"> tPBM의 해석 기법
4~5	<ul style="list-style-type: none"> 효율적 해마 자극을 위한 최적 자극 기법 연구 광학기반 융합 자극기 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 최적자극 기법 및 최적 자극 파라미터 뇌파기와의 융합 tPBM 자극기

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	5년
노화성 일화기억 감퇴 억제·회복을 위한 심부자극기 개발	7,500

(단위: 백만 원)

세부기술	총사업 금액
	5년
광학기반 뇌자극의 기저 원리 연구	2,500
광학기반 뇌자극의 해석모델 및 해석기법 개발	1,000
효율적 해마 자극을 위한 최적 자극 기법 연구	1,000
광학기반 융합 자극기 개발	3,000

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- tPBM의 원리 규명
 - 생물학적, 화학적인 분석을 통한 tPBM의 원리 규명
- tPBM의 수학적 모델
 - 근적외선의 세기, 에너지 분포 등을 설명하는 지배방정식과 경계조건 정립
- tPBM 안전기준
 - 동물 실험 기준
 - 조직을 상하게 하지 않는 범위 내의 근적외선의 세기, 에너지 등의 기준 마련
 - 조직을 상하게 하지 않는 자극 시간 제안
- tPBM 자극기 개발
 - tPBM만을 이용한 자극기 개발

- LED 20개 이상의 멀티채널 시스템, 적용 가능 파장 2개 이상

○ tPBM의 해석기법

- 주어진 근적외선 입력값을 경계조건으로, 지배방정식을 풀 수 있는 수치해석 기법 개발

○ tPBM의 최적자극 기법 및 최적 자극 파라미터

- 최적화 기법을 적용하여, 자극 목표마다의 최적 자극 파라미터 제안

- 대뇌 피질 자극 경우 2~3 cm 단위 이하의 정밀도로 자극 가능

- 해마 자극의 경우 5 cm 정도의 정밀도로 자극 가능

○ 뇌파기와의 융합 tPBM 자극기

- LED 20개 이상, 뇌파센서 10개 이상의 멀티채널 시스템.

NO	성과지표
1	관련 논문 연 10편
2	tPBM 수학적 모델
3	tPBM 안전기준
4	tPBM 해석기법
5	tPBM 최적자극 기법
6	tPBM 최적자극 파라미터
7	tPBM 융합 자극기

3. 그간 정부투자 동향

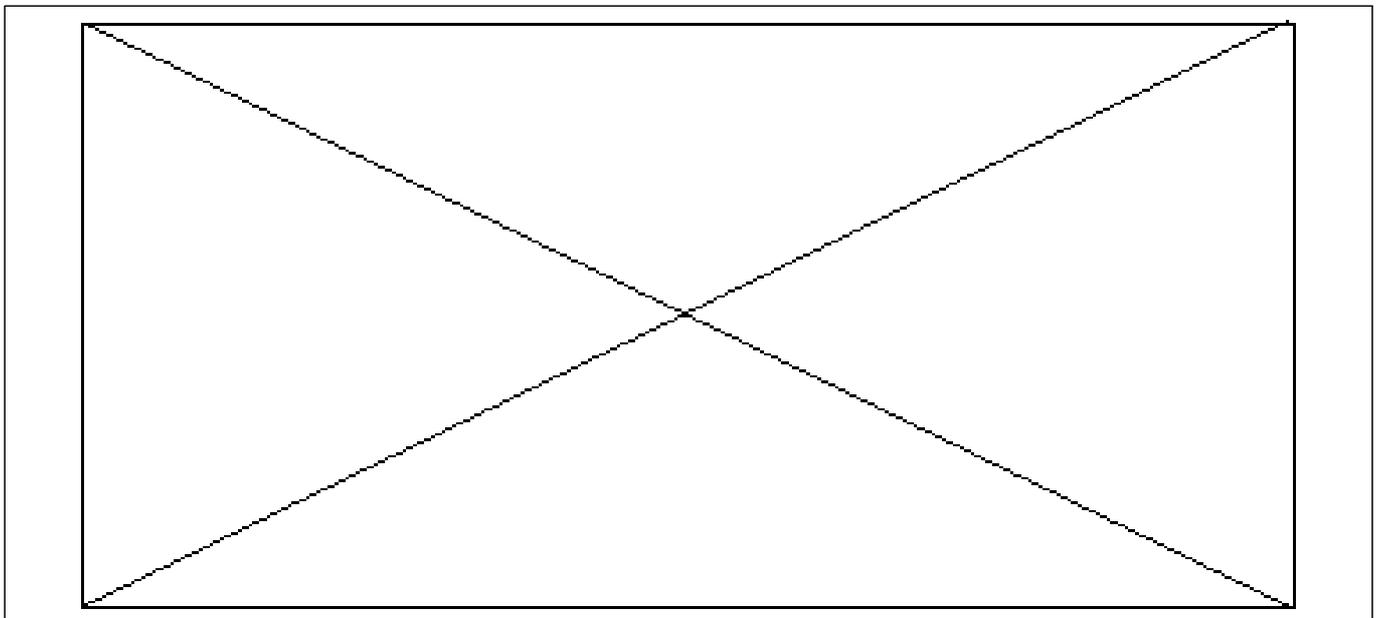
(1) NTIS 분석개요

- (기간범위) 뇌연구 관련 투자가 이루어진 '98년~'18년의 기간
- (조사범위) 정상노화 인지장애 개선 뉴로모듈레이션 개발 관련 정부투자 동향

(2) NTIS 분석결과

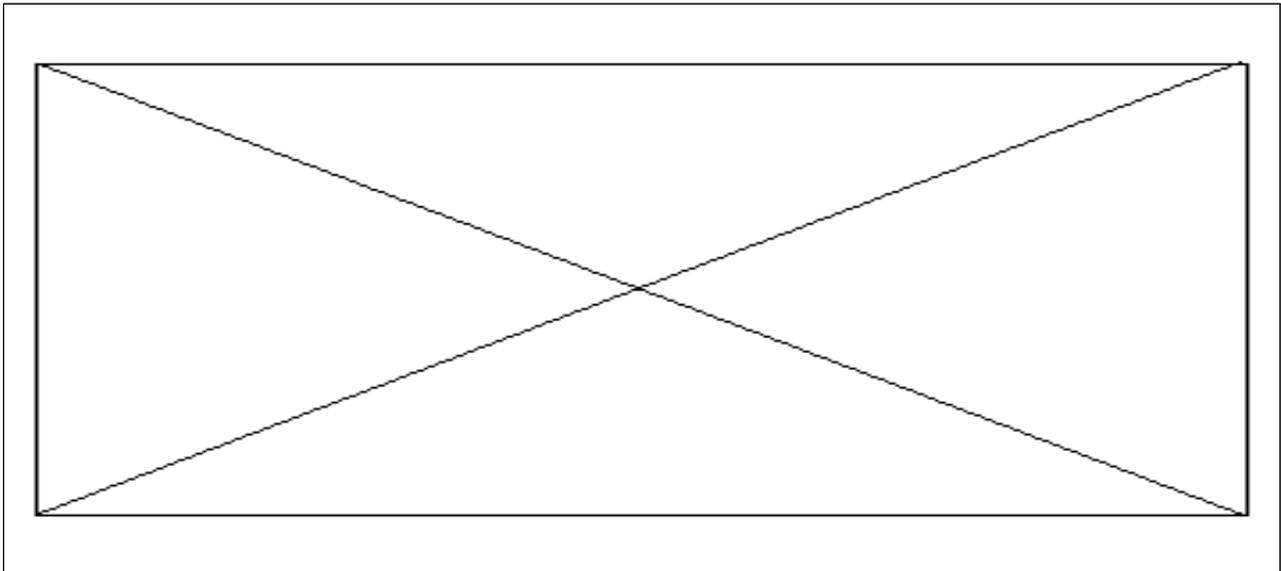
- (투자규모) 정상노화 인지장애 개선 뉴로모듈레이션 개발 관련 정부투자는 총 733건, 136,638백만원이 투자된 것으로 조사됨

[연도별 뇌연구 관련 사업수행 건 수]



구분	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	계 (백만원)
건수	30	58	22	23	33	27	32	41	41	45	54	72	124	85	687
규모	2827	6799	1613	1893	4029	1772 7	2717	1460 9	2642	7675	2510 3	1645 1	1538 0	1250 8	131973

[연도별 뉴로모듈레이터 관련 정부투자 금액 (백만원)]

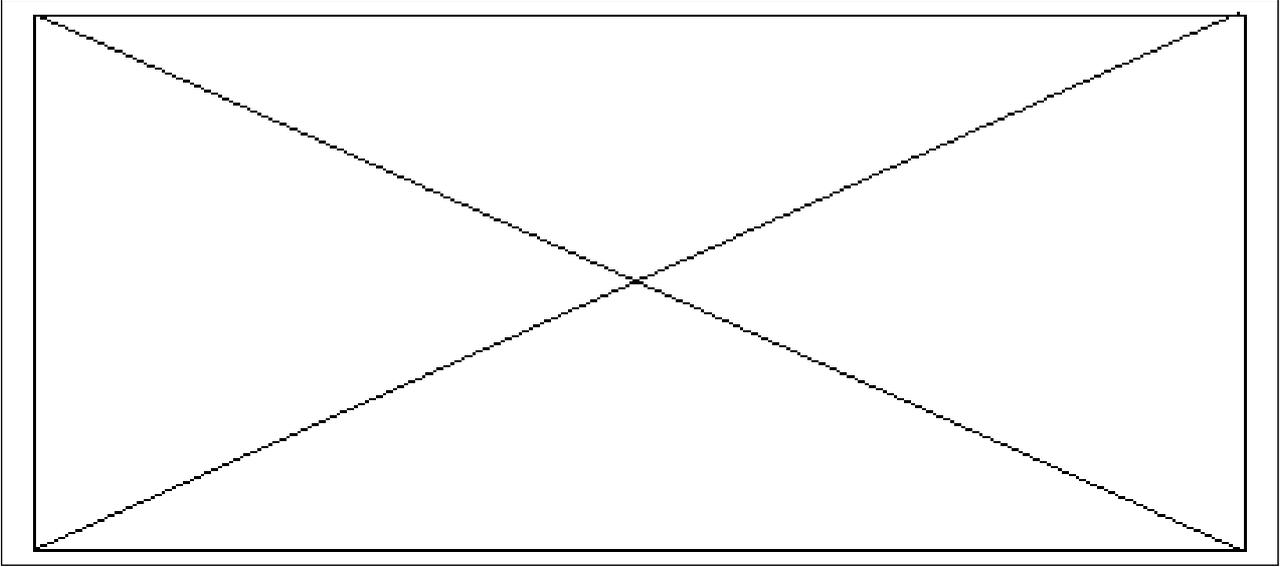


- **(투자방향)** 정부 투자는 주로 퇴행성 뇌질환에 있어 뉴로모듈레이터 작동 원리에 대한 이해, 진단기술 등에 집중되고 있고 '10년 이후 정부 투자가 집중되는 경향을 보임
 - 단, 기전이해와 진단방법 개발에 투자가 집중되어 있고, 뉴로모듈레이터 심층 자극 기술개발 투자는 매우 미흡
- 관련 정부 투자는 과기부, 산업부, 중기부, 보건복지부 등을 중심으로 이루어졌으며, 주로 과기부를 통하여 투자 진행
 - 과기부가 78.1%로 가장 많은 투자를 하였고, 보건복지부는 16.9%를 차지

구분	과기부	산업부	중기부	보건복지부	계(건)
건수	573	24	12	124	733

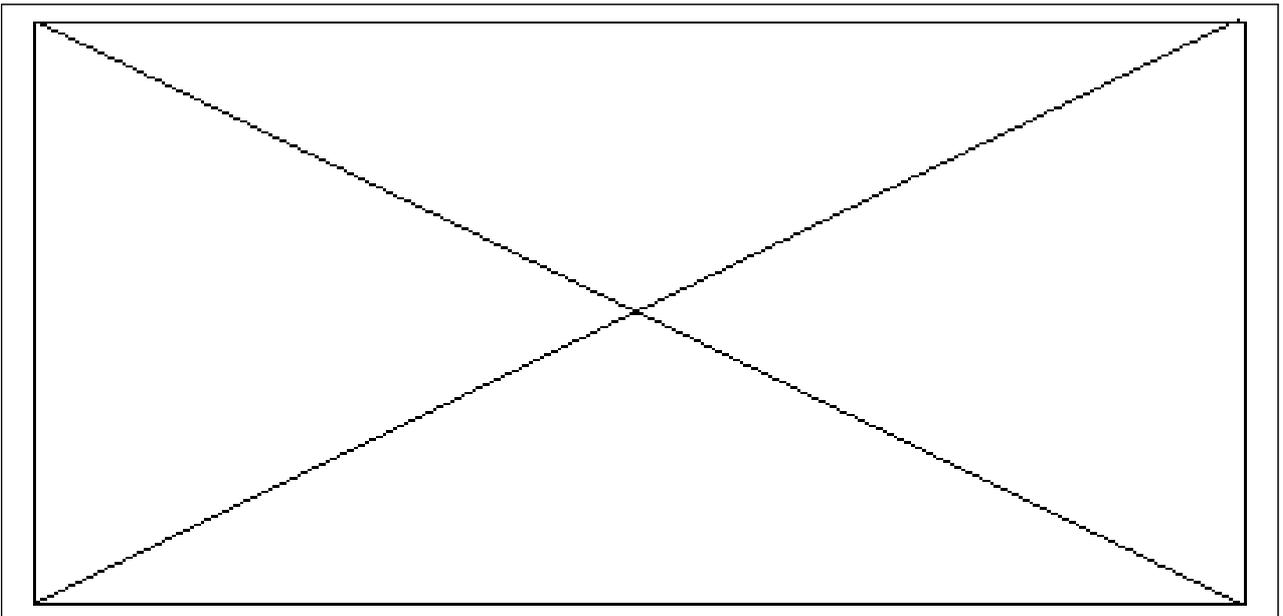
- 연구재단 등 과기부 기초연구 지원이 대부분이고, 보건복지부 등의 진단 기술개발이 추진되고 있으나, 치료를 위한 뇌 심부 자극 기술 관련 원천 연구 미흡
- **(연구방향)** 관련 연구는 뇌의약학(62.0%), 뇌신경생물(20.0%) 관점에서 주로 이루어졌고, 뇌인지(10.5%), 뇌공학(7.5%) 순으로 연구가 진행됨

[뉴로모듈레이터 연구 분야별 과제 수]



- (연구주체) 연구는 연구소 보다 주로 대학과 기업을 중심으로 수행되어 산업적 활용도가 매우 높은 것으로 나타남

[연도별 뉴로모듈레이터 관련 연구주체 수]



제4장 영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시 진단·치료 기술개발

제4장. 영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시 진단·치료 기술개발

1. 기술 기획방향 및 지표설정

□ 추진방향

- ◇ (근원적 원리 이해) 허혈성 뇌질환의 조기진단 및 치료기술 개발을 위해 퇴행성 뇌질환 관련 발생원인 파악
- ◇ (치료 적용성 지향) 유전학적·조직병리학적·면역학적으로 인간과 유사성이 높은 영장류를 활용하여 허혈성 뇌질환 진단 및 치료제 개발

□ 성과목표 및 지표

○ 세부과제 1: 허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축

NO	성과지표
1	중대동물 허혈성 뇌질환 모델과 평가기법 개발 6종
2	조영제 유효성/약리/안전성/독성 평가 18건
3	허혈성 뇌질환 동물모델/MRI 영상기법 논문 7건
4	초고속 고해상도 혈관계 영상기술 특허등록 4건
5	인공지능/CAD 기반 중대형 동물모델 허혈성 뇌질환 분석 소프트웨어 기술 1건

○ 세부과제 2: 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발

NO	성과지표
1	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자 선도물질 9종 개발
2	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자 물질에 대한 특허 출원 9건 및 등록 5건
3	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자물질에 대한 상위 10% 논문 6건
4	뇌기능 손실 예방 및 재생치료기술

○ 세부과제 3: 허혈성 뇌질환 동시 영상 진단/치료 물질 사업화

NO	성과지표
1	원료 대량생산 공정 및 완제의약품 기시범 확립
2	임상 허가용 비임상시험 수행
3	완제의약품 안정성

2. 신규사업 추진계획

(1) 기술 정의

- (허혈성 뇌질환의 정의) 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 여러 가지 형태의 병리학적 이상이 발생해 뇌혈류의 장애를 초래하게 하는 질환으로 허혈성 뇌질환 또는 뇌경색으로 정의
 - 허혈성 뇌졸중은 갑작스럽게 발생하는 질환으로 발생과 함께 편측마비, 안면마비 감각 이상 등이 동반될 수 있음에 따라 조기발견과 치료가 중요
- (개발기술) 유전학적·조직병리학적·면역학적으로 인간과 유사성이 높은 실험동물(비글, 영장류)을 활용한 뇌질환 동물모델을 개발하여 신약개발

(2) 기술개발 개요

□ 기술개발 목적

- 세계적으로 유병률이 높고, 생존 시에도 심각한 후유증을 유발하는 허혈성 뇌질환의 정밀진단과 동시에 치료가 가능하도록 비글, 영장류를 활용한 치료제 개발
- 설치류 동물과 영장류 동물모델 등 체계적인 뇌질환 동물 모델 개발 및 관련 라이브러리 구축
- 단일 물질을 이용하여 허혈성 뇌질환의 진단 및 치료가 가능한 원천기술개발

□ 기술개발 필요성

- 인구고령화로 노인층 인구가 급증하는 가운데, 뇌질환은 암, 심장병과 함께 3대 사망원인으로 꼽히고 있지만 현재 마땅한 치료제가 없는 실정
- 또한 뇌질환을 일으키는 원인 및 발생경로가 다양하기 때문에 치료 방법 접근이 어려움
- 현재 허혈성 뇌질환에 대해 허가받은 치료제는 막힌 혈전을 제거하는 혈전용해제 tPA(tissue Plasminogen Activator)가 유일하며, 지난 20년간 제약회사들이 200여 차례 임상실험에 도전했지만 모두 실패
- 매년 수백만명의 허혈성 뇌질환 환자가 발생하기 때문에 치료제 개발 시 국제시장을 선점할 수 있으며 막대한 부가가치창출이 가능

□ 기술개발 범위

- (세부1) 허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축 (15억 원/연)
 - 비글과 원숭이를 사용한 허혈성 뇌질환 동물모델 개발
 - MRI, CT 영상 기반 허혈성 뇌질환 영상진단과 평가기법 개발
 - 중동물과 원숭이 예비 약리/안전성/독성 평가 시험
- (세부2) 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발 (20억 원/연)
 - 저분자 기반의 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질의 설계 및 합성·분리·정제 기술개발
 - 저분자 기반의 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료물질 유효성 검증
 - 저분자 기반의 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료용 선도물질 개발(2종 이상)
- (세부3) 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화 (15억 원/연)
 - 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질의 임상후보 물질 개발
 - 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질의 허가용 비임상시험(GLP)
 - 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질의 임상 1상 IND 승인

□ 핵심성과물

- 허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 및 라이브러리(설치류, 영장류 모두 포함), 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료용 테라노시스(theranosis)⁴⁾ 임상후보물질 및 사업화(최종 임상 1상 IND 승인 획득)

□ 개발기간 및 예산

개발기술	예산
허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축	15억/년
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발	15억/년
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화	10억/년

4) 치료(Therapy)와 진단(Diagnosis)의 합성어로 난치성 질환의 진단 및 치료를 동시에 수행하는 차세대 핵심 의료기술

(3) 세부 사업추진 계획

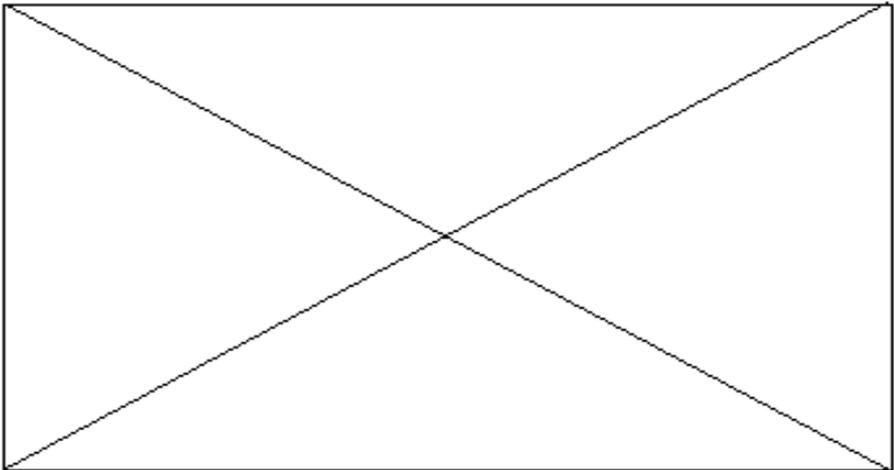
가. 세부과제 1: 허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축

(1) 연구 목표

□ 허혈성 뇌질환의 동시 영상진단/치료 물질 평가용 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축

개발 목표	영장류 기반 허혈성 뇌질환 동물모델 개발 및 동물모델 영상평가기술 개발을 통하여 허혈성 뇌질환 영장류 라이브러리 구축과 영장류 비임상 기술 확보
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 비글과 원숭이를 사용한 인간과 더욱 유사한 허혈성 뇌질환 동물모델 개발 - 설치류, 중동물과 원숭이를 활용한 후보물질 유효성과 예비 약리/안전성/독성 평가 시험 - 중대형 영장류 동물모델에서 허혈성 뇌질환에 대한 초정밀 영상진단이 가능하며 향후 임상으로 확장성이 매우 높은 초고속 고해상도 멀티스케일 (macro-, meso-, micro-scale) 혈관계 MRI 기반 영상기술 (혈관 조영술, 관류 영상술, vessel size 정량화 등) 개발 - 중대형 영장류 허혈성 동물모델에 적용 가능하며 임상 확장성이 매우 높은 혈관계 주변 미세환경 (cell swelling, pH 등) 영상화를 위한 초고속 고해상도 MRI 기술 개발 - 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상을 이용하여 인공지능/CAD를 활용한 허혈성 뇌질환 중대형 동물대상 전임상 검증 및 평가기법 개발

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
----------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 뇌혈관 질환은 국내 암 다음으로 사망원인 2위로써, 뇌혈관이 파열되면 생명을 잃거나 일상생활이 불가능해질 만큼 심각한 장애가 남으므로 무엇보다 조기발견과 치료가 중요함.
 - * 허혈성 뇌질환 : 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 여러가지 형태의 병리학적 이상이 발생해 뇌혈류의 장애를 초래하게 되는 질환
- 전 세계 매년 620만 명이 뇌졸중으로 사망(WHO, 2011). 국내는 53만 명이 뇌졸중 진단을 받았으며, 그 중에 60대 이상 노인이 78% 차지 (보건복지부, 2017).
- 허혈성 뇌혈관 질환 치료기술은 태동기로서, 본 기술개발 성공 시 국제 치료제 시장을 선점할 수 있어 막대한 부가가치를 창출할 수 있음
- 허혈성 뇌질환(뇌졸중)의 글로벌 시장은 연간 10조 원 이상인 것으로 추산됨. 현재 뇌졸중으로 허가 받은 치료제는 막힌 혈전을 제거하는 혈전용해제 tissue Plasminogen Activator (tPA)가 유일한 상태로 치료제 개발에 대한 미충족 수요(unmet needs)가 매우 높음
- 대부분의 뇌질환 치료제는 개발단계에서 유효성 평가를 설치류 위주로 수행되며, 비임상시험에서 효과가 검증되어도 임상시험에서 실패하는 확률이 매우 높음.
- 유전학적·조직병리학적·면역학적으로 인간과 유사성이 높은 실험동물(비글, 영장류)을 활용한 뇌질환 동물모델을 개발하여 비임상시험의 검증력을 증가시켜, 신약개발의 가능성을 증대시킴.
- 중대동물에 최적화된 영상진단 및 평가기법 개발하여 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료제의 유효성을 검증함
- 중동물과 원숭이 기반 예비 약리/안전성/독성 평가를 통한 GLP 시험 진입 자료 구축함
- 허혈성 뇌질환 진단과 치료제 필수적인 MRI 영상 촬영과 평가기법을 개발하고, 후보물질의 유효성 검증에 활용함
 - 허혈성 뇌질환에 관한 영상진단 및 평가에서 중요한 정보는 급성기에서 회복기에 걸쳐 뇌 조직의 생존 및 기능회복 여부를 정밀하게 평가할 수 있는 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상획득 및 복원 방법과 정량적이며 자동적인 평가기법의 개발임
 - 이를 통하여, ischemic infarction core, penumbra, 그리고 benign oligemia 지역의 공간적 분포를 초정밀 영상화가 매우 중요함

- 혈관계 및 혈관주변 미세환경의 초정밀 영상화를 위한, 초고속 고해상도 멀티스케일 (macro-, meso-, micro-scale) MRI 영상기법 및 평가기법의 개발이 매우 중요함

□ 주요 연구개발 내용

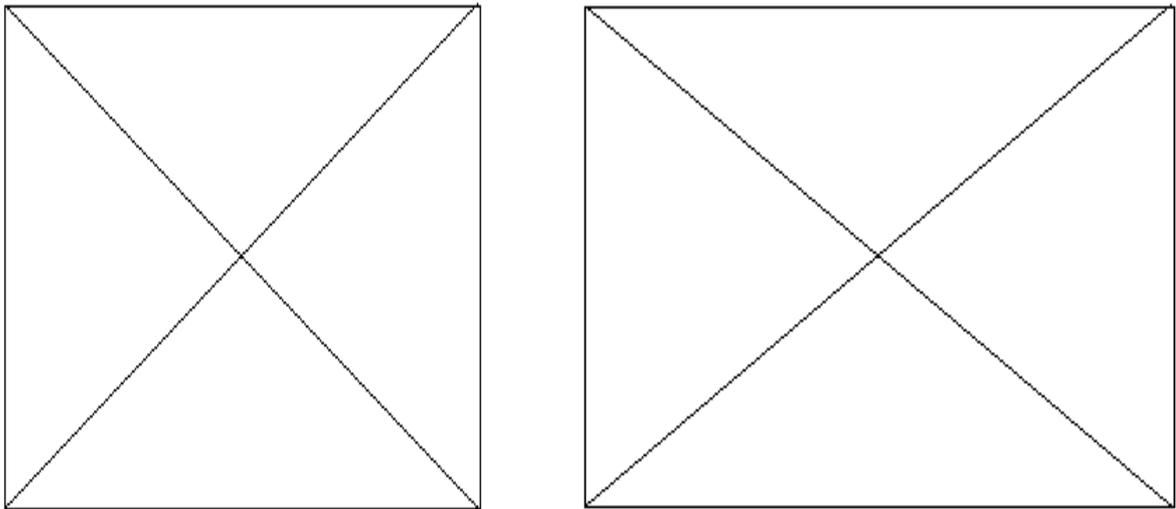
○ 1차년도

- 중동물(비글견) 허혈 성 뇌질환 모델 개발과 MRI 영상기법 개발

1. 비글견 기반 허혈성 뇌질환 모델 개발

- 혈관내 중대동맥 폐쇄술 (intraluminal middle cerebral artery occlusion model) 제작
- 혈전색전 모델 (thromboembolic model) 제작
- 펩타이드 주입에 의한 중대뇌동맥 폐쇄 모델 제작
- 여러 가지 허혈성 뇌질환 모델을 비글견에서 시도하여 최적의 허혈모델을 구축하고, 영장류 허혈모델 제작을 위한 기초자료 활용함.

[비글견 기반 허혈성 모델의 MRI, CT 뇌영상]



2. 중대형 영장류 동물모델에서 허혈성 뇌질환에 대한 초정밀 영상진단 기법 개발

- 허혈성 뇌질환에 대한 초정밀 영상진단이 가능하며 향후 임상으로 확장성이 매우 높은 초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기반 영상기술 개발

- 초고속 고해상도 Macro-scale 혈관계 영상기술 (혈관조영술 등) 개발
- 초고속 고해상도 Meso-scale 혈관계 영상기술 (관류영상 등) 개발
- 초고속 고해상도 Micro-scale 혈관계 영상기술 (vessel size 영상 등) 개발

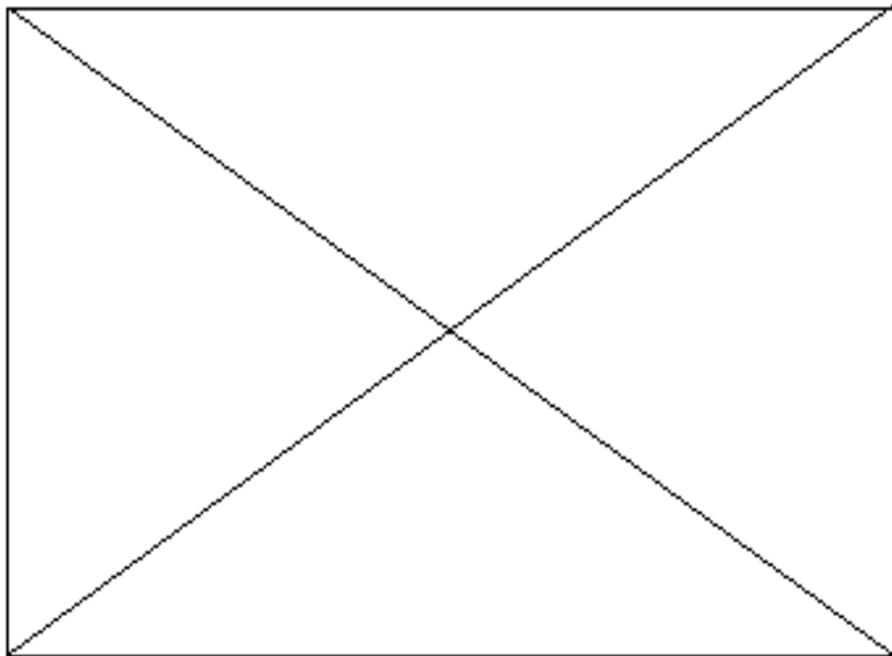
○ 2차년도

- 중동물 허혈성 뇌질환 모델을 이용한 후보물질 유효성 탐색

1. 허혈성 뇌질환 비글 동물 모델에서의 후보물질 조영능력 평가 및 단계별 영상 분석을 통한 진단 기술 평가

- 비글 동물 모델 허혈 부위 MR 영상 진단: 단계별 contrast-enhanced perfusion imaging, contrast-enhanced dynamic T1W, T2W, FLAIR, DWI 촬영 및 이미지 프로세싱

[허혈성 뇌질환 비글 동물 모델의 단계별 MR 진단 영상]



2. 설치류에서 후보물질 조영능력 평가와 약리/안전성 평가

- 래트에 후보물질을 주입하여 3T, 9.4T MRI로 자기장 변화에 따른 조영능력 평가함
- 후보물질의 약동학을 파악하기 위해 래트 약동학 시험을 수행함
- 비글견에 앞서서 후보물질의 안전성/독성 평가를 위한 예비 실험을 수행함

3. 중대형 영장류 동물모델에서 초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기반 영상기술 개발

- 비글견 기반 허혈모델에서 진단/치료 조영제의 영상 촬영과 분석을 위한 영상기술 개발

- 초고속 고해상도 Macro-scale 혈관계 영상기술 (혈관조영술 등) 개발
- 초고속 고해상도 Meso-scale 혈관계 영상기술 (관류영상 등) 개발
- 초고속 고해상도 Micro-scale 혈관계 영상기술 (vessel size 영상 등) 개발

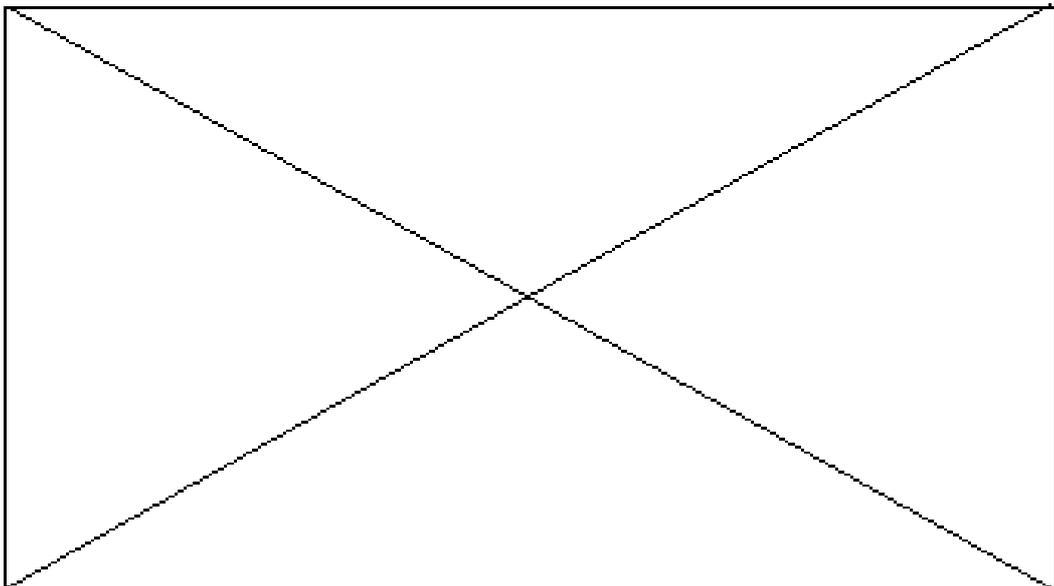
○ 3차년도

- 영장류 허혈성 뇌질환 모델 개발과 혈관계 초고속 고해상도 MRI 기술 개발

1. 영장류 기반 허혈성 뇌질환 모델 개발

- 혈관내 중대동맥 폐쇄술 (intraluminal middle cerebral artery occlusion model) 제작
- 혈전색전 모델 (thromboembolic model) 제작
- 펩타이드 주입에 의한 중대뇌동맥 폐쇄 모델 제작
- 비글견 허혈성 뇌질환 모델제작을 통해 확보한 자료를 기반으로 영장류에서 허혈성 모델을 다양한 방법으로 제작함
- MRI, CT 영상 촬영을 통해 혈류량의 변화, 병변의 크기 등 해부학적, 기능적 증상변화를 관측하고 자료 구축함
- 뇌병변에 의한 운동장애를 정량화하기 위한 행동검사 프로토콜을 구축함
- 뇌졸중 전문 임상외과가 모델제작과 MRI 평가에 참여하여, 인간질환과 유사성이 높은 모델 제작함

[허혈성 뇌질환 영장류모델의 MRI 뇌영상]



2. 혈관계 주변 미세환경 영상화를 위한 초고속 고해상도 MRI 기술 개발

- 중대형 영장류 허혈성 동물모델에 적용 가능하며 임상 확장성이 매우 높은 혈관계 주변 미세환경 영상화를 위한 초고속 고해상도 MRI 기술 개발

- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 (cell swelling, pH, 등) 영상을 통하여 허혈성 뇌질환에서 나타나는 조직의 ischemic infarction core, penumbra, benign oligemia를 초정밀 영상화 및 정량화

○ 4차년도

- 영장류 허혈성 뇌질환 모델기반 유효성/약리 평가

1. 중대동물과 영장류 기반 허혈성 뇌질환관련 신약후보물질 유효성/약리 평가 수행

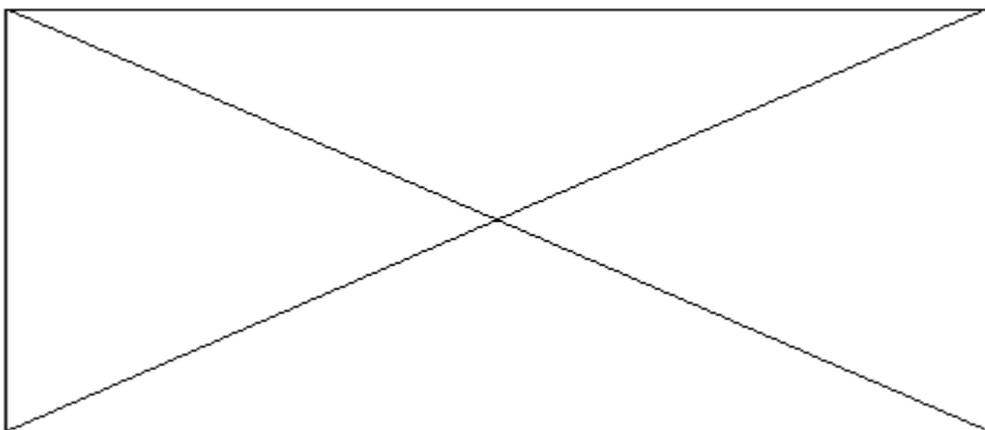
- 비글견에서 약동학, 예비 독성 시험 수행
- 허혈성 뇌질환 모델 영장류 모델 기반으로 2세부에서 개발한 영상진단/치료제의 유효성을 MRI 영상, 행동검사, 조직병리 등을 통해 검증함
- 영장류 모델에서 MRI 영상으로 해부학적 병변의 크기, 혈류량의 변화를 정량화하여 유효성 검증 프로토콜 및 라이브러리 구축함

2. 인공지능/CAD를 활용한 허혈성 뇌질환 비임상 검증 및 평가기법 개발

- 멀티스케일 혈관계 및 주변 미세환경 영상을 이용하여 인공지능/CAD를 활용한 허혈성 뇌질환 중대형 동물대상 전임상 검증 및 평가기법 개발

- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상을 기반으로 인공지능/CAD를 활용한 허혈성 뇌질환 소프트웨어 개발
- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상을 기반으로 허혈성 뇌질환 중대형 동물대상 전임상 검증 및 정밀평가 기법 개발

[허혈성 뇌질환 진단용 MRI기반 영상평가기법 개발]



○ 5차년도

- 영장류 동물모델에서 예비 약리/안전성/독성 평가

1. 영장류 기반 예비 약리/안전성 평가

- 영장류에서 2세부에서 개발한 물질의 약동학 시험
- 영장류 기반 예비 안전성/독성 평가 수행
- MRI 조영제의 효과적 평가기법 구축
- IND enabling study package 수행

② 세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축	TRL2	TRL5	비글견 허혈성 뇌질환 모델 제작과 평가기법	0		
			영장류 허혈성 뇌질환 모델 제작과 평가기법	0		
			MRI 조영제의 영장류 기반 유효성/안전성/독성 평가기법	0		
			초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기술	0		
			초고속 고해상도 혈관계 주변 미세환경 MRI 기술	0		
			인공지능/CAD 기반 중대형 동물모델 허혈성 뇌질환 분석 소프트웨어 기술	0		
			허혈성 뇌질환 중대형 동물모델 기반 전임상 검증 및 판단기술	0		

□ 세부기술 1 : 비글견 허혈성 뇌질환 모델 개발과 치료제 평가기술

○ (기술 개요)

- 비글견기반 허혈성 뇌질환 모델 확보
- 비글의 MRI 영상, 행동검사를 통한 허혈성 뇌질환 치료제 평가 기법 확보

○ (기술확보 전략)

- 혈관내 중대동맥 폐쇄술 (intraluminal middle cerebral artery occlusion model), 혈전색전 모델 (thromboembolic model), 펩타이드 주입에 의한 중대뇌동맥 폐쇄 모델 제작기법 등 적용하여 최적의 허혈성 뇌질환 모델 구축
- 임상 및 비임상 MRI 영상기법 적용과 개발, 행동검사 기법 구축

□ 세부기술 2 : 영장류 허혈성 뇌질환 모델 제작과 평가기법

○ (기술 개요)

- 영장류 허혈성 뇌질환 모델 확보
- 영장류 동물 모델의 MR 진단 영상의 뇌 해부학 구조 표준화 (brain normalization) 기술
- 허혈부위 정량 기술

○ (기술확보 전략)

- 혈관내 중대동맥 폐쇄술, 혈전색전 모델, 펩타이드 주입 등 기법을 적용한 허혈모델제작 기법 구축
- DWI, DCE, DSC 등 MRI 진단기법 활용과 비임상실험에 최적화한 병변 정량화 기술 구축

□ 세부기술 3 : MRI 조영제의 영장류 기반 유효성/안전성/독성 평가기법

○ (기술 개요)

- 영장류에서 MRI 조영증강 효과 검증
- 영장류 예비 안전성/독성 평가기법과 MRI 영상 활용한 평가 기법

○ (기술확보 전략)

- 임상 진단에 사용되는 MRI 시퀀스 및 초고속 고해상도 혈관 영상 기법 구축
- GLP CRO 기관과 연계하여 안전성/독성 평가기법 구축
- 구축된 혈관 영상기법을 활용한 안전성 보완기술 확립

□ 세부기술 4 : 초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기술

- 초고속 고해상도 Macro-scale 혈관계 영상기술 (혈관조영술 등) 개발
- 초고속 고해상도 Meso-scale 혈관계 영상기술 (관류영상 등) 개발
- 초고속 고해상도 Micro-scale 혈관계 영상기술 (vessel size 영상 등) 개발

○ (기술확보 전략) 자기공명영상 펄스열 전문가 (MRI Physicist), 자기공명영상의 초고속 인코딩 및 영상복원 전문가의 협업을 통하여 국내 순수 자체기술 확보

□ 세부기술 5 : 초고속 고해상도 혈관계 주변 미세환경 MRI 기술

- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 (cell swelling, pH, 등) 영상을 통하여 허혈성 뇌질환에서 나타나는 조직의 ischemic infarction core, penumbra, benign oligemia를 초정밀 영상화 및 정량화 기술 개발

○ (기술확보 전략) 자기공명영상 펄스열 전문가 (MRI Physicist), 자기공명영상의 초고속 인코딩 및 영상복원 전문가, 신호 및 영상처리 전문가의 협업을 통하여 국내 순수 자체기술 확보

□ 세부기술 6 : 인공지능/CAD 기반 중대형 동물모델 허혈성 뇌질환 분석 소프트웨어 기술

- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상의 장기적 선형적 데이터베이스 구축
- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상을 기반으로 인공지능/CAD를 활용한 허혈성 뇌질환 진단 및 예후 예측을 위한 소프트웨어 개발

○ (기술확보 전략) 뇌신경 영상의학 전문가와 영상처리 전문가의 협업을 통하여 국내 순수 자체기술 확보

□ 세부기술 7: 허혈성 뇌질환 중대형 동물모델 기반 전임상 검증 및 판단기술

- 멀티스케일 혈관계 및 혈관계 주변 미세환경 영상을 기반으로 허혈성 뇌질환 중대형 동물대상 전임상 검증 및 정밀평가 기법 개발

○ (기술확보 전략) 뇌신경 영상의학 전문가와 영상처리 전문가의 협업을 통하여 국내 순수 자체기술 확보

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
1차년도	<ul style="list-style-type: none"> 비글견 기반 허혈성 뇌질환모델 개발 초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기술개발 	<ul style="list-style-type: none"> 허혈성 뇌질환 비글모델 개발 2종 이상 MRI 기법 개발 1건
2차년도	<ul style="list-style-type: none"> 허혈성 뇌질환 비글 동물 모델에서의 후보물질 조영능력 평가 및 단계별 영상 분석을 통한 진단 기술 평가 중대형 영장류 동물모델에서 초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기반 영상기술 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 조영제 평가 2건 이상 MRI 기법 개발 1건 상위 10% 국제 SCI 논문 1건 게재
3차년도	<ul style="list-style-type: none"> 영장류 기반 허혈성 뇌질환 모델 개발 혈관계 주변 미세환경 영상화를 위한 초고속 고해상도 MRI 기술 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 허혈성 뇌질환 영장류모델 개발 2종 이상 상위 10% 학술지 2건 게재 특허출원 2건 이상
4차년도	<ul style="list-style-type: none"> 중대동물과 영장류 기반 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료제 유효성/약리 평가 수행 인공지능/CAD를 활용한 허혈성 뇌질환 비임상 검증 및 평가기법 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 유효성/약리 평가 2건 이상 상위 10% 학술지 2건 게재
5차년도	<ul style="list-style-type: none"> 허혈성 뇌질환 중대형 동물모델 기반 전임상 검증 및 판단기술 영장류 기반 예비 약리/안전성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> 상위 10% 학술지 2건 게재 특허등록 2건 전임상 및 임상으로 확장성이 높은 MRI 펄스열 소프트웨어, 영상 복원 소프트웨어, 인공지능/CAD 기반 진단 소프트웨어

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
허혈성 뇌질환 영장류 동물모델 개발 및 라이브러리 구축	7,500 (연 15억/ 5년)

세부기술	소요 예산
비글견 허혈성 뇌질환 모델 제작과 평가기법	500
영장류 허혈성 뇌질환 모델 제작과 평가기법	2,000
MRI 조영제의 영장류 기반 유효성/안전성/독성 평가기법	2,000
초고속 고해상도 멀티스케일 혈관계 MRI 기술	500
초고속 고해상도 혈관계 주변 미세환경 MRI 기술	500
인공지능/CAD 기반 중대형 동물모델 허혈성 뇌질환 분석 소프트웨어 기술	1,000
허혈성 뇌질환 중대형 동물모델 기반 전임상 검증 및 판단기술	1,000

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- 중대동물/영장류 기반 허혈성 뇌질환 동물모델 개발과 활용을 통한 뇌질환 치료제 성공률 향상 기반 마련
 - 인간과 유사한 뇌질환 동물모델을 개발하여 신약개발의 장애물을 극복하여 국민건강 향상
 - 논문, 특허 출원 및 등록 등 지적재산권 성과
- 중대동물 허혈성 뇌질환 진단과 조영제 성능검증을 위한 영상기술 개발
 - 초고속 고해상도 Macro-scale 혈관계 영상기술 (혈관조영술 등)
 - 초고속 고해상도 Meso-scale 혈관계 영상기술 (관류영상 등)
 - 초고속 고해상도 Micro-scale 혈관계 영상기술 (vessel size 영상 등)
 - 초고속 고해상도 혈관계 주변 미세환경 MRI 기술
 - 인공지능/CAD 기반 중대형 동물모델 허혈성 뇌질환 분석 소프트웨어 기술
 - 허혈성 뇌질환 중대형 동물모델 기반 전임상 검증 및 판단기술: 목표치

NO	성과지표
1	중대동물 허혈성 뇌질환 모델과 평가기법 개발 6종
2	조영제 유효성/약리/안전성/독성 평가 18건
3	허혈성 뇌질환 동물모델/MRI 영상기법 논문 7건
4	초고속 고해상도 혈관계 영상기술 특허등록 4건
5	인공지능/CAD 기반 중대형 동물모델 허혈성 뇌질환 분석 소프트웨어 기술 1건

나.

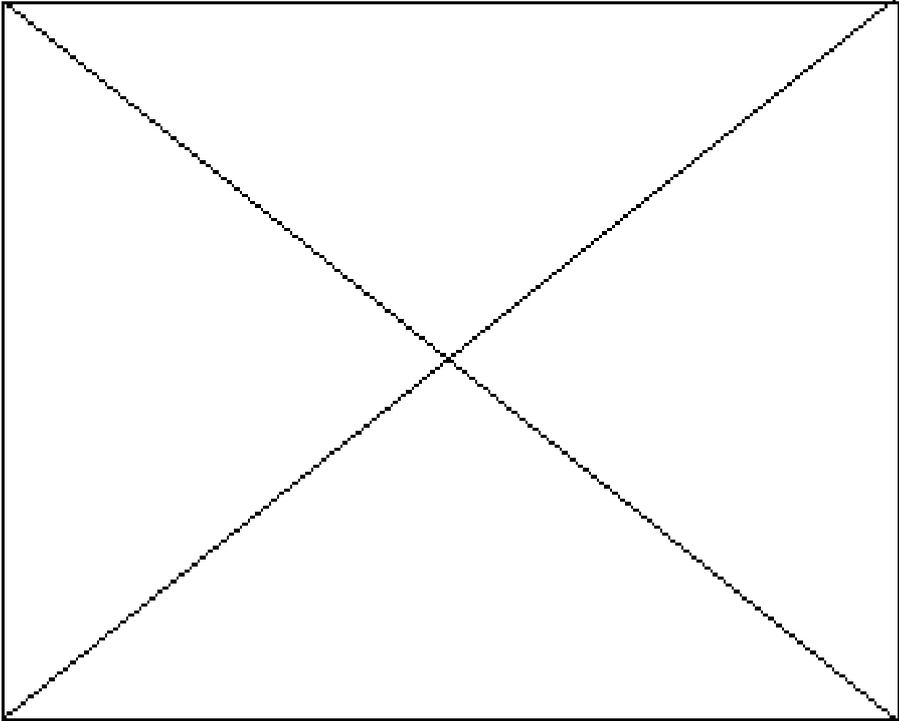
세부과제 2: 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발

(1) 연구 목표

□ 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료를 위한 저분자 테라노시스 제제 연구

개발 목표	허혈성 뇌질환 유발 단계에 따른 자기공명영상 진단 및 치료가 동시에 가능한 저분자 기반의 테라노시스 제제 개발
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 저분자 기반의 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 설계/합성 및 분리/정제 기술개발 - 영장류 동물모델을 대상으로 한 개발한 저분자 기반의 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료물질 유효성 검증 - 허혈성 뇌질환 유발 단계별 저분자 동시 영상진단/치료용 선도물질을 각 단계별 3종씩 총 9종을 선정하여 확보 - 선도 물질의 영상진단 및 치료 효능 평가를 통해 후보물질 3종 선정 - 뇌질환 유발 단계에 따른 영장류 동물모델을 대상으로 한 영상진단 및 치료 유효성 평가

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
-----------------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 뇌졸중은 전 세계 고령인구의 주요 사망원인으로써 혈전 용해제를 사용한 치료가 일반적이지만 손상 부위와 발병 단계에 따른 사망 및 기능 장애 후유증에 대한 위험이 있으므로 단계별 진단에 따른 약물 치료가 중요함
- MRI 뇌영상 기법은 비침습적이고 다양한 기법을 통한 초고해상도 뇌구조영상을 제공함으로써 뇌졸중 진단의 지표로 활용 가능성이 높음
- 현재 혈전용해제 외에 상용화된 뇌졸중 치료제는 전무하며, 현대 의학수준으로 뇌질환 발병 후 3-6시간 내에 치료가능성이 높으므로 뇌질환 단계별 진단에 따른 치료가 동시에 가능한 테라노시스 후보물질의 개발은 사회적, 경제적 파급효과가 클 것으로 예상됨
- 따라서 본 세부 과제는 허혈성 뇌질환 유발 단계에 따른 다양한 구조의 가돌리늄 기반의 테라노시스 선도물질 9종을 개발하고 효능 검증을 통해 후보물질 3종을 선별하여 자기공명영상 장비를 이용한 허혈성 뇌질환 영장류 동물모델에서 진단 실험을 수행함

- 허혈성 뇌질환 1단계: 급성 혈관성 질환(혈전증) 발생

- 현재 혈전 용해제로 사용되고 있는 t-PA와 같이 플라스미노겐 활성화제 역할을 하는 저분자 유기화합물을 탐색하고 테라노시스 제제로 활용할 수 있는 구조체들을 선별하여 항혈소판 제제 개발

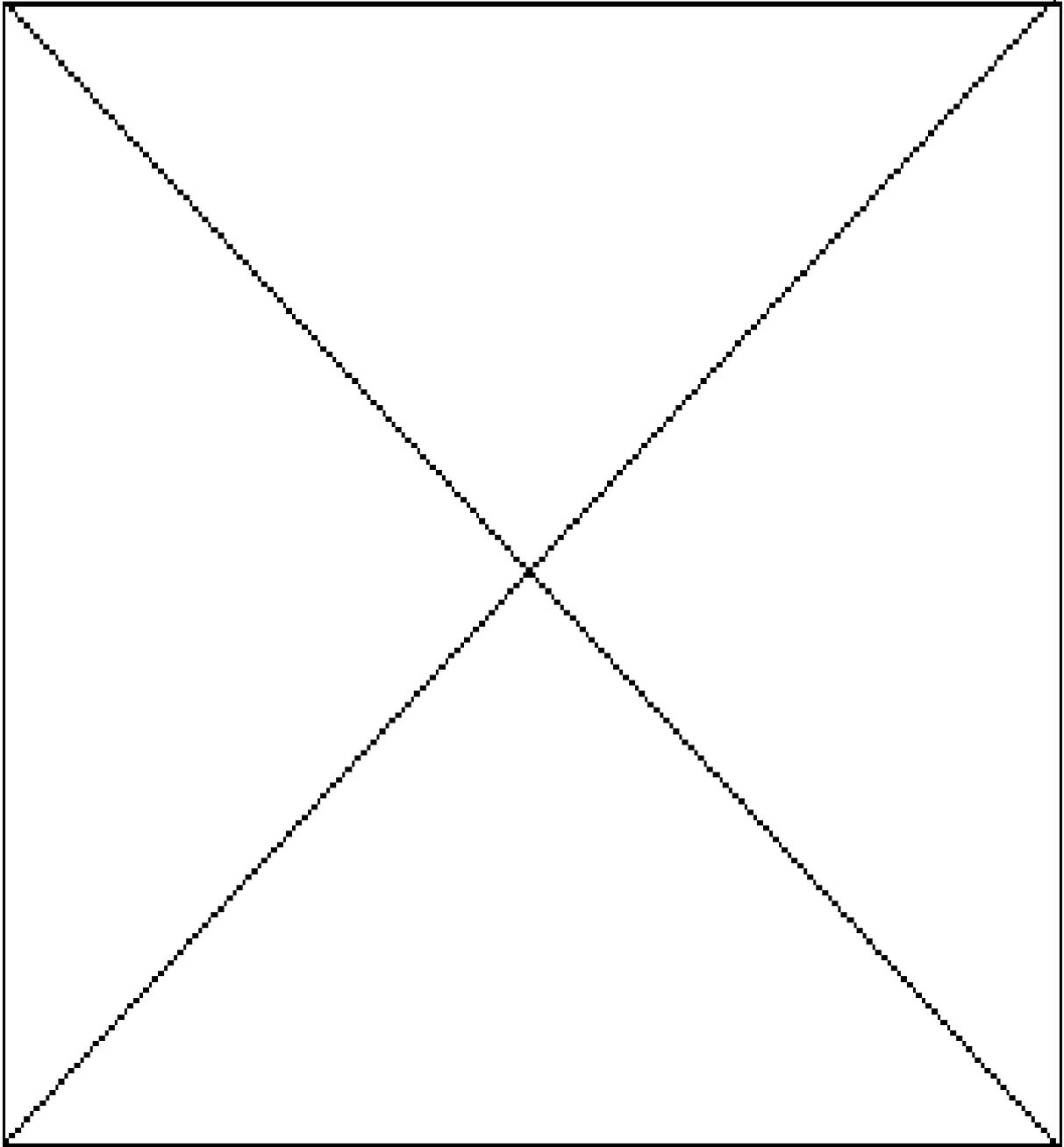
- 허혈성 뇌질환 2단계: 뇌동맥 혈관 폐쇄 및 재관류에 의한 뇌염증 인자 유발

- 뇌동맥 혈관 폐쇄 및 재관류에 의해 발생하는 COX-2, MMP-9등과 같은 뇌염증 인자들을 저해하는 저분자 구조체들을 선별하여 개발

- 허혈성 뇌질환 3단계: 뇌염증 및 뇌경색

- 뇌염증 및 뇌경색으로 인한 후유증으로 발생할 수 있는 인지 능력 저하 등의 뇌 기능 손실의 예방 및 신경 재생 치료가 가능한 저분자 구조체들을 선별하여 개발.

[허혈성 뇌질환 유발 단계에 따른 MR 진단 및 치료가 동시에 가능한 가돌리늄 기반의 테라노시스 제제 개발 전략]



□ 주요 연구개발 내용

○ 1차 년도

- 허혈성 뇌질환 동시 진단/치료 물질의 설계 및 개발

1. 허혈성 뇌질환 유발 단계별 선도물질 후보 약물의 탐색

- 허혈성 뇌질환은 진행 단계별 뇌 손상에 대한 병리 메커니즘이 다름. 따라서 진행 단계별 적절한 치료 전략 구축이 필요함.

- 1 단계: 혈전용해 활성 또는 플라스미노겐 활성화 제제로 사용할 수 있는 저분자 물질 선별.

- 2 단계: 뇌염증 인자 저해제로 평가되는 저분자 비스테로이드 항염증 제제 선별.

- 3 단계: 뇌신경세포 또는 뇌혈관 분화 촉진 효과가 있다고 평가되는 저분자 뇌신경재생 제제 선별

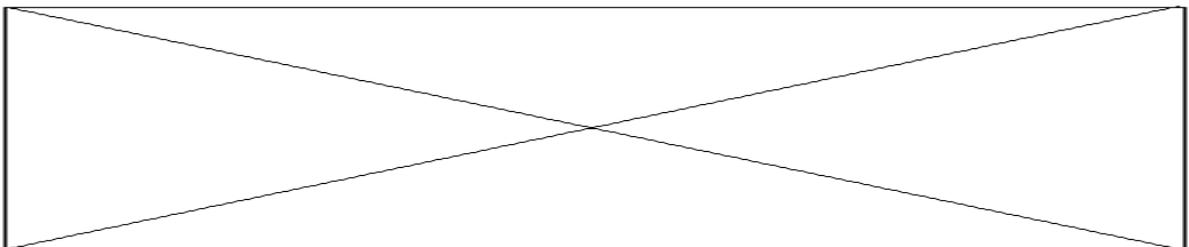
2. 단계별 후보 약물 분류 및 관련 자료를 통한 기능 평가

3. 단계별 3종씩 선도물질 9종에 대한 테라노시스 제제의 약물 디자인

- 선도물질 후보 약물의 기능기 수식 디자인

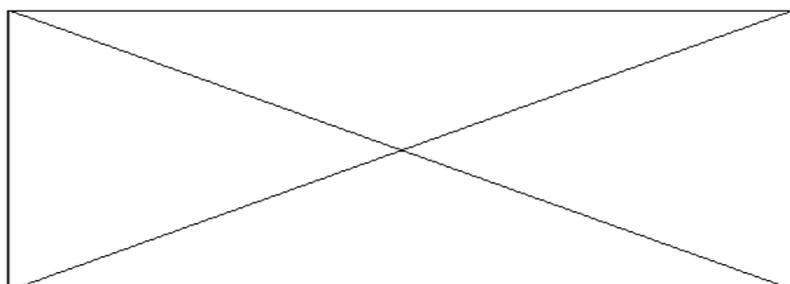
- 허혈성 뇌질환에 유효한 약물특이분자단(Pharmacophore)을 포함하는 저분자 복합체 합성 디자인

[선도 물질 9종에 대한 테라노시스 제제의 약물 합성 디자인]



4. 선도물질 9종의 합성

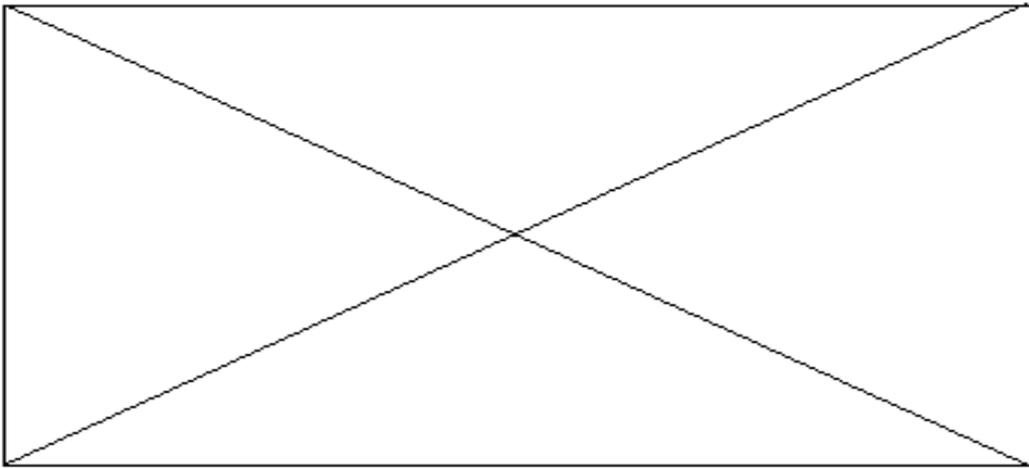
[선도 물질의 모식도]



5. 합성 물질의 구조 분석 및 순도 분석

- 합성 단계별 중간체(intermediates) 및 결과물(products)의 화학적 구조 분석: ^1H NMR, FT-IR, Liquid Chromotography-mass(LC-MS), High resolution FAB-mass (HRFAB-MS), UV-vis-NIR spectra, X-ray crystallography
- 합성 물질의 순도 분석: Element anlysis(EA), High-performance liquid chromato graphy(HPLC), inductively-coupled plasma-mass(ICP-MS)

[합성 물질의 구조 및 순도, 화학적 특성 분석기기]



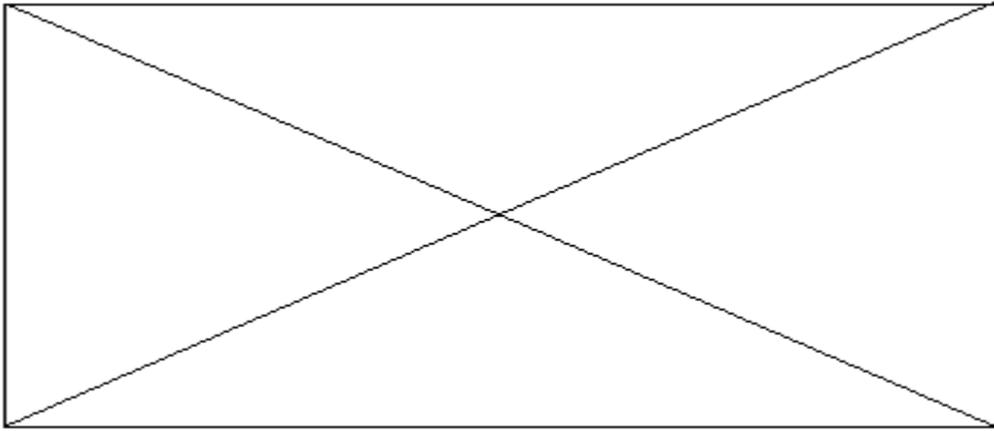
○ 2차 년도

- 선도물질의 화학/생물학적 분석을 통한 유효성 검증

1. 선도물질의 물리 화학적 분석

- 혈액 내 단백질 결합력에 관여하는 지질 친화성을 분석하여 저분자 테라노시스 제제의 분배계수 측정
 - ▶ Partition Coefficients test
- 체내에서 저분자 물질과 금속 교환 반응을 일으킬 수 있는 경쟁 금속들에 대해 열역학적 안정성 측정
 - ▶ Potentiometric measurements

[열역학적 안정성 및 지질 친화성 측정]



2. 허혈성 뇌세포 모델에서의 치료 효능 탐색

- Hypoxia-injured SH-SY5Y 세포 모델에서의 저산소증에 대한 치료 효능 검증

- Cell viability assay: CCK assay, Annexin V-PI staining assay

3. 주요 원인 병증 혈전증에 대한 항혈소판 및 혈전용해 효능 검증을 통한 유효물질 선별

- 혈소판 활성화에 대한 치료 효능 검증

- 혈소판 활성화 측정 시험: 혈소판 응집능 측정 (platelet aggregation test), 트롬복산 생성 측정 (thromboxane B2 formation)

- 혈전 용해 효능 검증

- 혈전 용해능 측정 시험: 피브린 분해능 측정 (Fibrinolytic activity assay)

4. 뇌염증 모델에서의 치료효능 탐색

- 마이크로 글리아 (microglia) 염증 세포 모델에서의 치료효능 검증

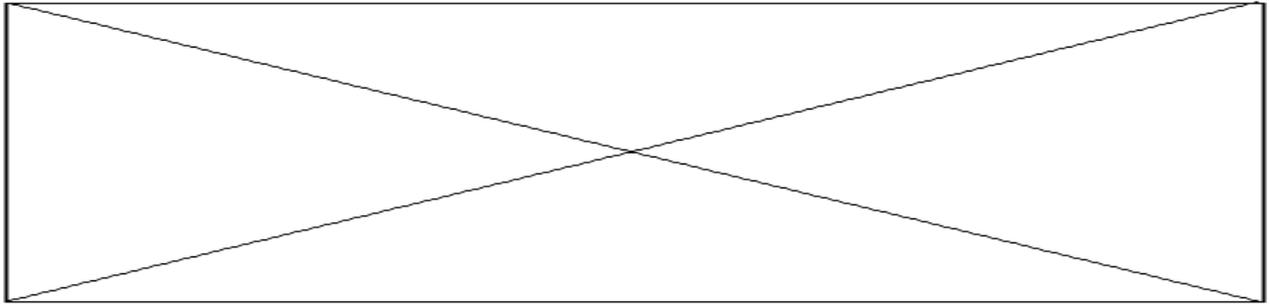
- 염증억제 효능 검증: 염증 인자-Nitro oxide, IL6, TNF- α IL1- β 측정

5. 뇌신경 세포 생성효능 탐색

- 뇌신경 세포에서의 증식 및 분화 효능 검증

- 세포 증식 및 생성 측정: CCK 측정, DNA 합성 (BrdU incorporation), 신경분화 측정 (Neurite outgrowth measurement)

[선도물질의 세포기반 생물학적 유효성 분석]



6. 효능 탐색을 통해 단계별 1종씩 유효물질 3종 확보

○ 3차 년도

- 자기 공명 영상 진단을 통해 3종의 후보물질 선별

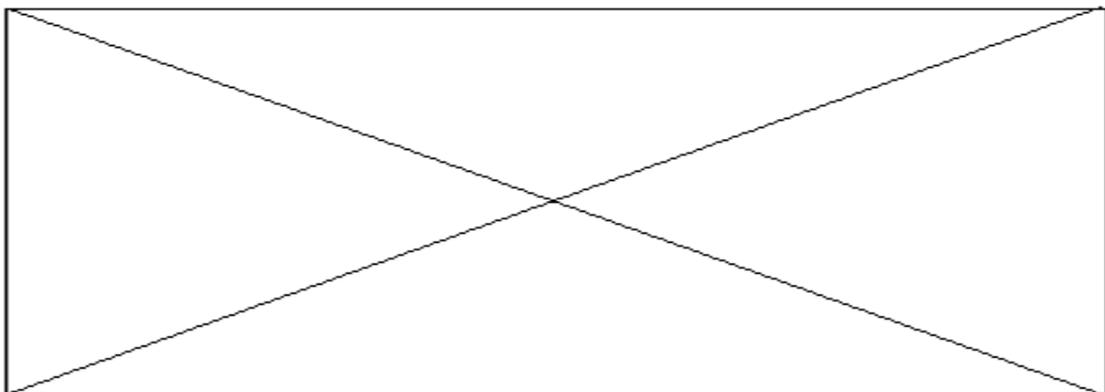
1. MR 영상진단 및 분석을 위한 평가 기법 개발

- 동물 모델에서의 허혈성 뇌졸중 진단 MRI 영상 시퀀스 및 허혈 부위 정량 맵핑 분석법 최적화

2. MR 영상 진단 분석을 통해 후보물질 3종 선별

- 허혈성 뇌졸중 바이오마커 존재 시 후보물질 팬텀의 조영 증강 T1 강조 영상 촬영: 대조군과의 T1 자기이완시간 비교 및 바이오마커-선도물질 친화 상수(binding affinity constant, K_a) 계산 및 분석을 통한 후보물질 선별

[바이오마커 존재 시 농도별 R1 자기이완속도 측정 및 표적친화도 분석]

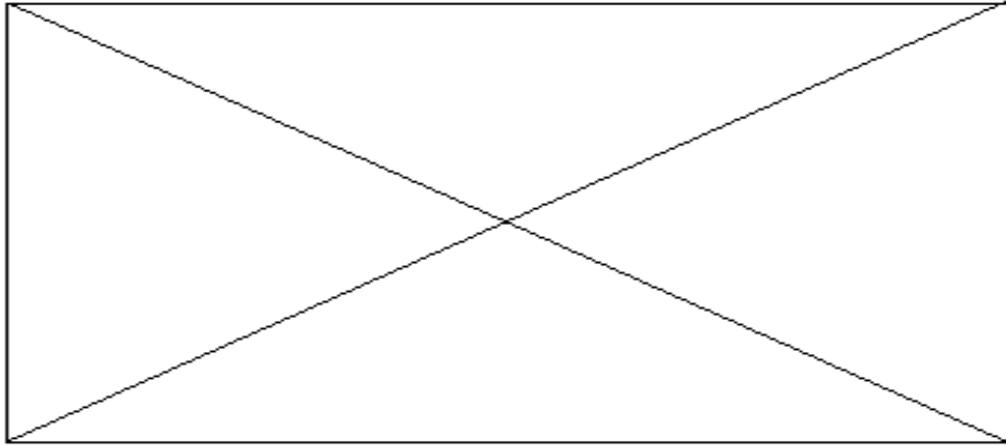


3. 후보물질 3종의 MR 진단 조영제제로써의 유용성 평가 및 후보물질 3종 선별

- 후보물질의 자기이완시간(T_1 , T_2 relaxation time) 측정 및 자기이완율(r_1 , r_2) 피팅: DI water / phosphate-buffer / human serum albumin solution media

- 후보물질의 금속 결합 부위의 속도론적 안정성 평가: 과량의 아연(Zn^{2+}) 존재 하에서 금속교환반응 (transmetallation) 측정 / 제제 media 산도(pH) 1-9에서의 안정도 측정

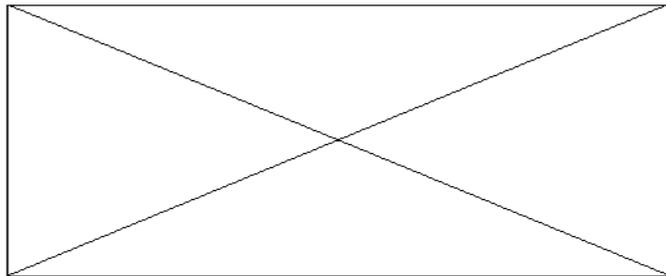
[후보물질의 MR 진단 유용성 평가 분석]



4. 허혈성 뇌질환 설치류 동물 모델 구축

- 허혈성 뇌졸중(MCAO) 설치류 모델 구축: 랫드(rat) 모델

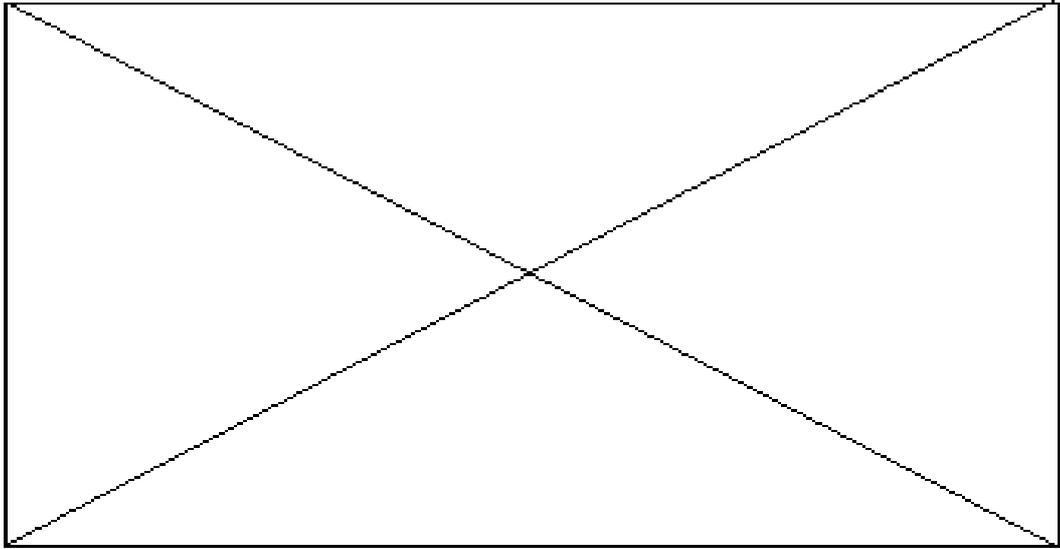
[허혈성 뇌졸중 설치류 모델 제작 모식]



5. 허혈성 뇌질환 설치류 모델을 이용한 후보물질의 MR영상 진단 및 치료 능력 검증

- 허혈 부위 MR 영상 진단 및 질환 진행 단계 사전 평가: 조영 증강 관류 영상 (contrast-enhanced perfusion imaging)
- 후보 물질의 생체분포 영상 획득 및 허혈 부위 표적성 정량 분석: 조영 증강 T1 강조 영상 (contrast-enhanced dynamic T1-weighted imaging)
- 허혈 부위 치료 효과 분석: 확산 강조 영상 (diffusion-weighted imaging), T2 강조 영상 (T2-weighted imaging), T1 강조 영상(T1-weighted imaging) 촬영 및 이미지 프로세싱

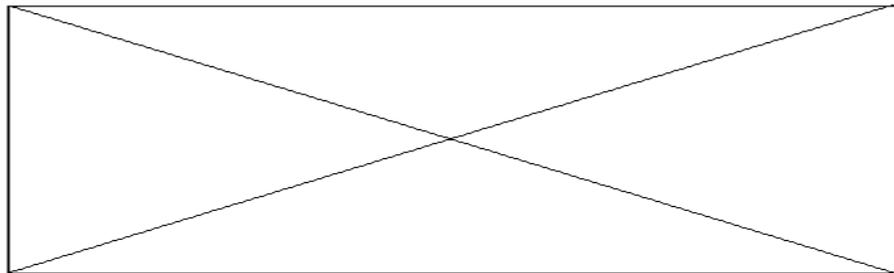
[허혈성 뇌질환 설치류 모델을 이용한 MR 영상 진단 및 제반 분석을 이용한 허혈 부위 치료 효과 정량]



6. 허혈성 뇌질환 설치류 동물모델을 이용한 체내 추적 경로 분석

- 시간별, 장기별 저분자물질 농도 ICP-MS 측정: 뇌, 심장, 폐, 간, 담낭, 신장, 소장, 비장, 방광에 추적된 저분자 물질 농도

[ICP-MS를 이용한 생체 분포 비율 측정 및 분석]



7. 영장류 실험을 위한 최종 후보물질 3종을 선별

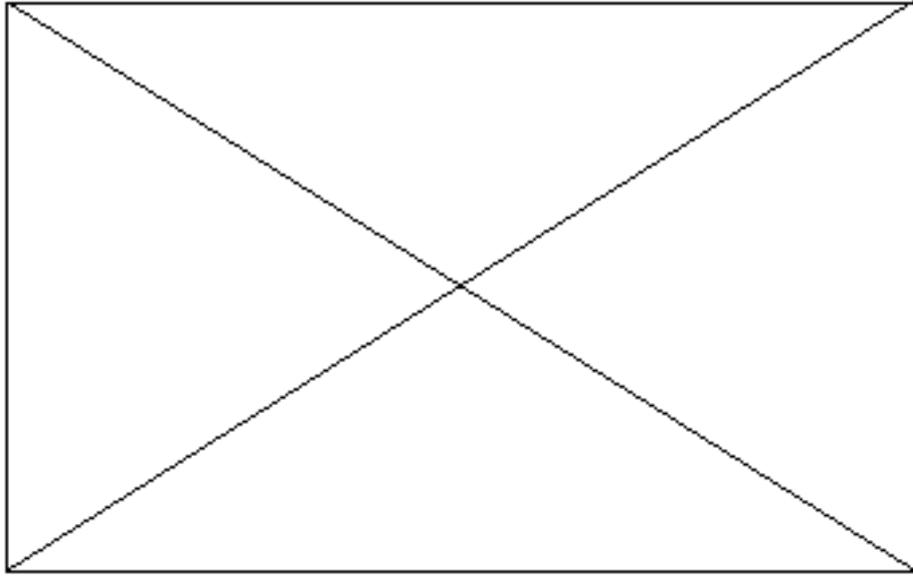
○ 4차 년도

- 허혈성 뇌질환 비글/영장류 동물 모델을 이용한 MR 진단 능력 평가

1. 허혈성 뇌질환 비글 동물 모델에서의 후보물질 조영능력 평가 및 단계별 영상 분석을 통한 진단 기술 평가

- 비글 동물 모델 허혈 부위 MR 영상 진단: 단계별 contrast-enhanced perfusion imaging, contrast-enhanced dynamic T1W, T2W, FLAIR, DWI 촬영 및 이미지 프로세싱

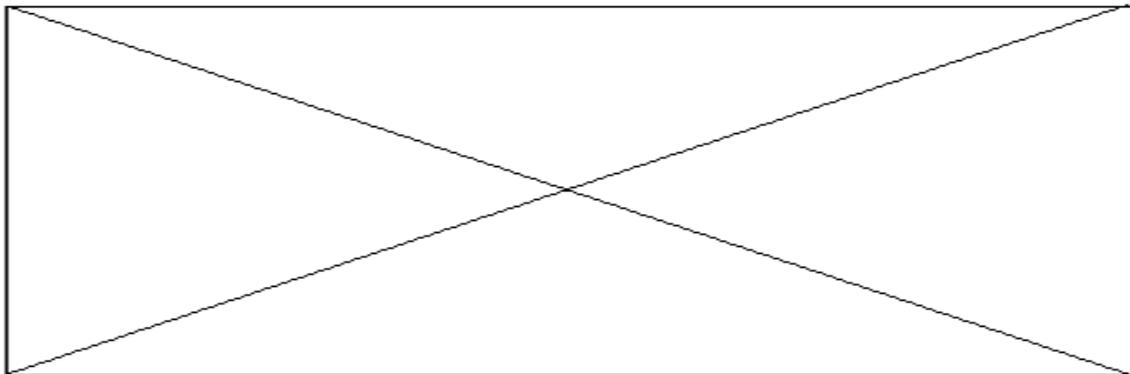
[허혈성 뇌질환 비글 동물 모델의 단계별 MR 진단 영상]



2. 허혈성 뇌질환 영장류 동물 모델에서의 후보물질 조영능력 평가 및 단계별 영상 분석을 통한 진단 기술 평가

- 영장류 동물 모델 허혈 부위 MR 영상 진단: 단계별 contrast-enhanced perfusion imaging, contrast-enhanced dynamic T1W, T2W, FLAIR, DWI 촬영

[허혈성 뇌질환 영장류 동물 모델의 단계별 MR 진단 영상]



○ 5차 년도

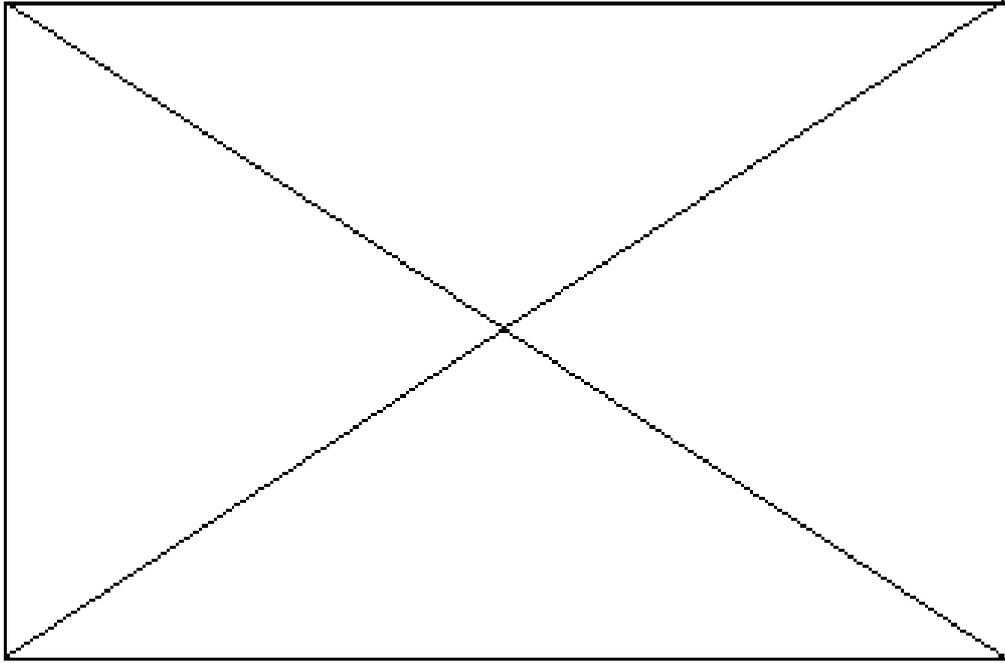
- 허혈성 뇌질환 영장류 동물 모델에서의 치료효과를 MRI 분석을 통해 정량화

1. 허혈성 뇌질환 영장류의 발병 시기별 MR진단 실험을 통해 병증 부위의 치료효과 정도 영상 분석 및 정량화

- 단계별 contrast-enhanced perfusion imaging, contrast-enhanced dynamic T1W, T2W, FLAIR, DWI 이미지 프

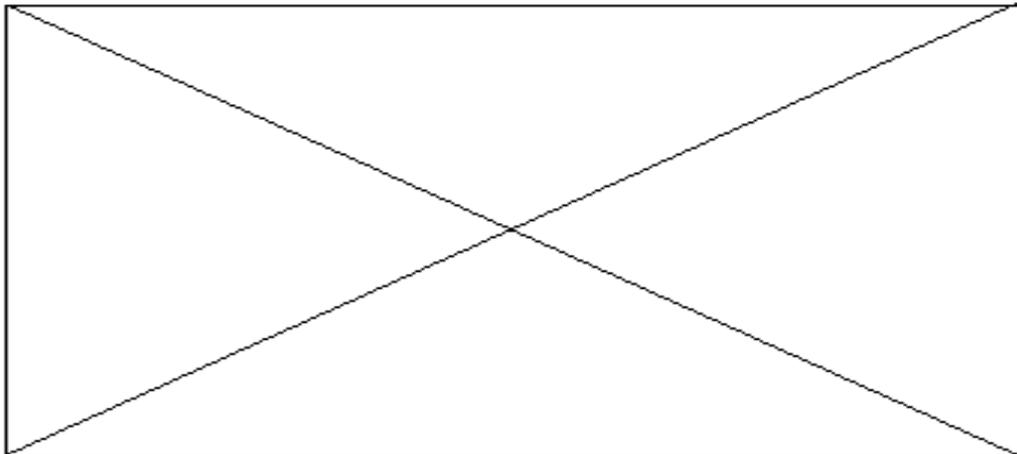
로세싱

[허혈성 뇌질환 영장류 동물 모델의 단계별 치료 효능 검증을 위한 MR 진단 영상 프로세싱]



- 허혈성 뇌질환 발병 후 시간에 따른 MR영상 진단을 통해 진단 3D 뇌경색 부피를 계산하여 치료 효과를 확인

[허혈성 뇌질환 영장류 모델의 치료 효과 확인을 위한 뇌경색 3D 부피 측정]



②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌협력
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 개발	TRL2	TRL5	저분자 테라노시스 물질의 디자인/합성기술	0		
			저분자 테라노시스 물질의 분리정제 기술	0		
			약물 효능 검증 기술	0		
			허혈성 뇌질환 설치류 동물모델 구축 기술	0		
			자기공명영상의 진단영상 분석 기술	0		

□ 세부기술 1 : 저분자 테라노시스 물질의 디자인/합성 기술

○ (기술 개요)

- 저분자 기반의 무기 금속 착화합물 합성이 가능한 기술 확보
- 안정성 있는 저분자 테라노시스 물질 디자인을 위해 저분자 배위결합에 안정성을 가지는 사이클렌 기반의 DO2A 또는 DO3A 리간드의 디자인 및 합성 기술 확보

○ (기술확보 전략)

- 무기 금속 착화합물 합성이 가능한 Schlenk line 기술 구축
- 유기 및 무기 합성이 모두 가능한 연구 인력 확보

□ 세부기술 2 : 저분자 테라노시스 물질의 분리정제 기술

○ (기술 개요)

- 저분자 기반의 테라노시스 물질은 고전적 방법인 침전 및 추출로 순도 95%의 물질로 분리 정제가 어려움.
- 최종 저분자 착화합물은 수분 흡습성을 가지고 있어 결정화를 이용한 정제에 대한 어려움이 있음.
- 저분자 착화합물 형성 후 Prep-HPLC를 이용한 분리/정제 및 순도 평가를 통해 시간과 비용을 줄일 수 있는 기술 확보가 필요.

○ (기술확보 전략)

- 합성된 물질의 분리/정제를 위해 최신 분리장비의 구축 (FLASH Column 및 Prep-HPLC)
- 분리/정제된 물질의 확인과 순도 평가를 위해 질량 분석 장비(LC-Mass) 및 분석용 HPLC 구축

□ 세부기술 3 : 허혈성 뇌질환 세포 기반의 약물 효능 검증

○ (기술 개요)

- 허혈성 뇌질환의 주요원인 혈전증 세포 혈소판 활성화 측정 및 분자생물학적 기전연구 기술
- 혈전 용해능 측정 기술
- 허혈성 세포 모델 (hypoxia-injured cell model) 배양 기술 및 이를 이용한 기전연구 기술
- 뇌신경 세포의 생성 측정 및 기전연구 기술
- 뇌염증 세포 모델 배양 기술 및 이를 이용한 기전연구 기술

○ (기술확보 전략)

- 혈소판 분리 기술 구축 및 활성화 측정 기술 및 분자생물학적 기전연구 기술 구축
- 피브린 생성 및 용해능 측정 기술 구축
- SH-SY5Y 뇌세포를 이용한 허혈성 세포 모델 확립 및 기전연구 기술 구축
- NE-4C 뇌신경 세포를 이용한 증식 및 생성 측정 및 기전연구 기술 구축
- SIM-A9 마이크로 글리아 세포 (microglia cell)의 염증 유발 세포모델 구축 및 기전연구 기술 구축

□ 세부기술 4 : 허혈성 뇌질환 설치류 동물모델 구축 기술

○ (기술 개요)

- 혈전생성 (thrombus formation) 동물모델 수행 기술
- 중뇌동맥 폐쇄 및 관류 뇌졸중 (MCAO/R stroke: middle cerebral artery occlusion/reperfusion-induced

stroke) 동물모델 수행 기술

○ 기술확보 전략

- 설치류 경동맥에서의 혈전 생성 기술 구축
- 중뇌동맥 폐쇄 및 관류를 통한 뇌졸중 유발 기술 구축

□ 세부기술 5 : 자기공명영상의 진단 영상 분석 기술

○ (기술 개요)

- 비글/영장류 동물 모델의 MR 진단 영상의 뇌 해부학 구조 표준화 (brain normalization) 기술
- 허혈부위 정량 기술

○ (기술확보 전략)

- 비글/영장류 동물 모델의 고해상도/고속 T1W, T2W 영상 획득 기술 구축
- 이미지 프로세싱을 이용한 영상 인공물 제거, DCE, DSC, MTT, ADC, FA map 추출 및 뇌 용적을 계산 기술 구축

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
1차년도	• 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료를 위한 저분자 테라노시스 제제 개발	• 선도물질 9종 확보
2차년도	• 선도물질 유효성 검증을 통한 유효물질 3종 선별	• 유효물질 3종 확보 • 국내외 특허출원 9건
3차년도	• MR 영상 진단 분석을 통한 후보물질 3종 선별	• 상위 10% 학술지 2건 게재
4차년도	• 허혈성 뇌질환 설치류 동물 모델을 이용한 후보물질 3종의 MR 영상진단 및 치료 능력 평가	• 상위 10% 학술지 2건 게재 • 특허등록 2건
5차년도	• 허혈성 뇌질환 영장류 동물 모델을 이용한 최종 후보물질 3종의 MR 영상 진단 및 치료 능력 평가	• 상위 10% 학술지 2건 게재 • 특허등록 3건

(4) 세부기술별 예산 (사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자 물질 개발	7,500 (연 15억/ 5년)

세부기술	소요 예산
저분자 테라노시스 물질의 디자인/합성기술	4,000
저분자 테라노시스 물질의 분리정제 기술	1,300
약물 효능 검증 기술	1,500
허혈성 뇌질환 설치류 동물모델 구축 기술	200
자기공명영상의 진단영상 분석 기술	500

(5) 성과지표 및 목표치 설정

○ (1~3단계) 논문, 특허 출원·등록 등 실용화 기반 마련

- 신규 뇌원천기술에 대한 논문 및 지식재산권 확보를 통해 빠른 실용화 추진으로 뇌원천기술에 대한 국민 체감도 향상
- 논문, 특허 출원 및 등록 등 지식재산권 성과

○ (1~3단계) 허혈성 뇌질환의 기전이해 및 신개념 치료기술

- 허혈성 뇌질환의 기전이해 및 뇌 기능 손실 예방 및 신경 재생 치료등 새로운 뇌질환예방,치료 원천기술 발굴

NO	성과지표
1	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자 선도물질 9종 개발
2	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자 물질에 대한 특허 출원 9건 및 등록 5건
3	허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 저분자물질에 대한 상위 10% 논문 6건
4	뇌기능 손실 예방 및 재생치료기술

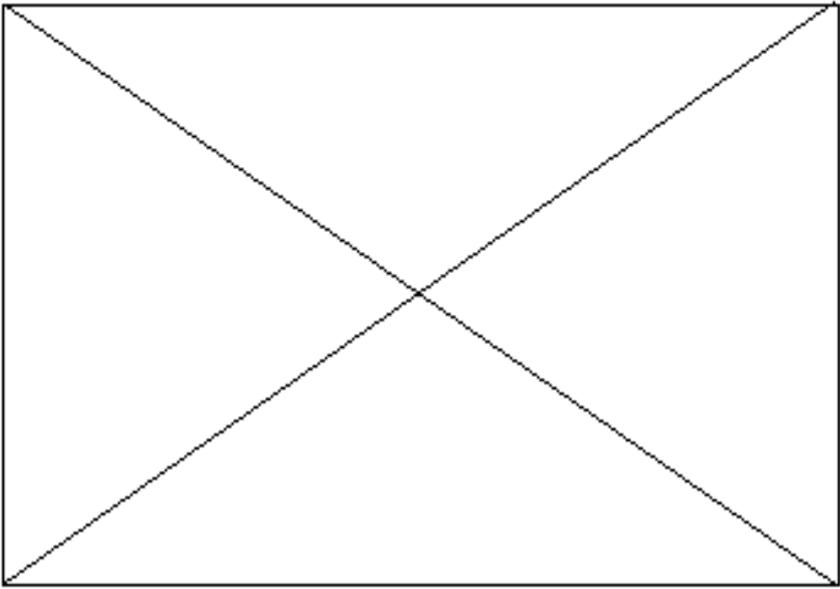
다. 세부과제 3: 허혈성 뇌질환 동시 영상 진단/치료 물질 사업화

(1) 연구 목표

- 개발된 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 임상후보물질의 허가용 전임상시험 완료 및 임상 1상 IND 승인
- 참여기업이 주관하여 지식재산권 확보 및 다국적 제약사에 기술 license out을 통해 사업화 추진

개발 목표	허혈성 뇌질환의 영상 진단과 치료가 동시에 가능한 새로운 개념의 조영물질 플랫폼 기술 사업화
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 선도 물질 원료 생산 및 확립, QC 시험 분석법 확립 및 수율 확보의 대량화 공정 수립 - 선도 물질 9종의 세포내 표적 및 효능 검증, in silico/docking simulation을 통한 구조-활성상관관계 분석 완료 - 선별된 유효 물질 3종의 뇌질환 설치류 동물 모델에서의 표적 및 효능 검증 - 후보 물질 3종에 대한 대량공정 및 기준시험법 확립, 수율 확보와 제형 연구, 안전성/안정성 시험, 시제품 생산 완료 - IND 승인 신청 및 지식재산권 확보

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
----------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 허혈성 뇌질환의 영상진단에는 뇌구조의 고해상도 영상과 매우 뛰어난 연부조직 대조도를 가지는 자기공명영상(MRI)이 가장 우수한 것으로 인정받고 있으며 의료기관에서 가장 우선적으로 선호되고 있음.
- 세계에서 가장 큰 의료용 영상 시장을 갖는 미국의 경우, 의료기기 시장과 더불어 정확한 질환 진단을 위한 조영제 시장 또한 꾸준한 증가세를 보임. MR 진단 영상 분야의 경우 새로운 MRI 장비의 개발과 더불어 잠재적인 성장 가능성이 큼.
- MR 진단 영상 분야의 급격한 성장세로 중국, 한국, 일본 및 아시아 지역의 조영제 판매 실적은 미국의 두 배에 가까운 성장 잠재력을 나타냄
- 한편, 허혈성 뇌질환은 급성으로 유발되는 형태로 출혈성 뇌졸중보다 허혈성 뇌졸중이 더 많이 유발되고 있으며, 발병 후 3-4.5시간 이내에 혈전 용해제를 이용하여 막힌 부위를 치료해야 하는 병증으로 혈전 용해 및 진단이 동시에 이루어 질 수 있는 저분자 기반의 진단/치료 조영제의 개발이 필요함
- 허혈성 뇌질환의 경우 혈전용해제 tPA (tissue plasminogen activator)가 일반적으로 처치되기 때문에 tPA가 효과를 낼 수 있는 골든타임을 늘려주는 병용 투여제 개발이 이루어지고 있음
- 현재까지 허혈성 뇌질환의 발병 후 발병부위의 최소화를 통한 치료기술은 태동기에 있으며 개발 성공 시 막대한 뇌질환 치료제 시장을 선점할 수 있음

□ 주요 연구개발 내용

○ 1차년도

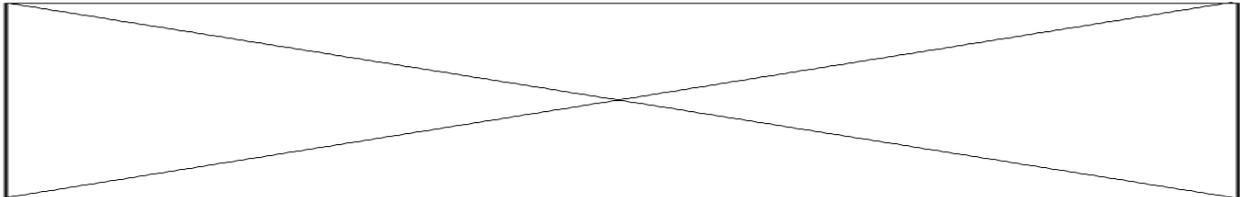
- 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 선도물질 원료 생산 공정 확립
- 선도물질의 전구체 원료 물질 생산 공정 확립
- 수율 개선을 위한 합성 공정 개량 연구
- 분리 및 정제과정 개선을 통한 2차적 수율개선 연구
- 분석 연구 및 규격설정 (QC 시험 분석법 확립)
- 선도물질 원료 생산 및 공급

○ 2차년도

- 선도물질 9종의 세포 내 효능 표적 검증 및 구조 활성 상관관계 분석

1. In vitro 세포 표적군에서의 MRI 조영 증강 효과 분석

[테라노스틱 제제를 처리한 세포주의 세포 분획별 MRI T1 강조 영상 예시]



- 허혈성 뇌세포 모델에서의 효능 표적 규명

• Hypoxia-injured SH-SY5Y 세포모델에서의 저산소증 후 영양 재공급으로 유발되는 손상에 대한 치료 효능의 분자생물학적 기술 (Western blot, RT-PCR, immunostaining, FACS 측정)을 이용한 효능 표적 규명

- 혈전증에 대한 억제 효능 및 혈전 용해능의 효능 표적 규명

• 혈소판 활성 억제효능의 분자생물학적 기전연구를 통한 효능표적 규명
• 피브리린 용해 기전 중 혈장에서의 plasminogen 활성화 유발기전 규명

- 뇌염증 세포 모델에서의 항염증 효능 표적 규명

• 마이크로 글리아 (microglia) 염증 세포 모델에서의 분자생물학적 기전연구를 통한 치료효능 표적 검증

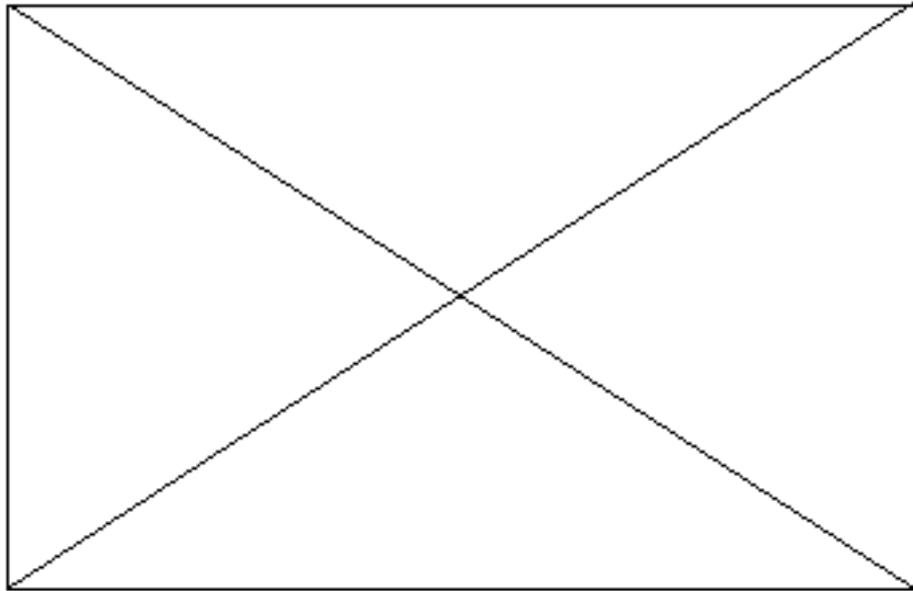
- 뇌신경 세포 생성 효능 표적 규명

• 뇌신경 세포의 증식 및 분화 유발 기전연구를 통한 효능표적 검증

2. In silico/docking simulation을 통한 선도물질 9종 간의 구조활성에 따른 효능 검증 비교 분석

- 후보 물질의 '구조-활성 관계' 평가를 위한 약물특이분자단(pharmacophore) 계산. 화학 구조의 다양화에 따른 '구조-활성 관계'를 예측하여 유효물질 3종의 선정 근거의 지표로 삼고자 함.

[약물특이분자단 모델링 및 계산]



3. 유효물질의 허혈성 뇌질환의 효능 기전 연구를 통한 효능표적 규명

○ 3차년도

- 유효물질 3종의 비임상 뇌질환 동물모델에서의 유효성 및 효능표적 검증

1. 혈전증 생성 동물모델 (thrombus formation)에서의 억제효능 검증

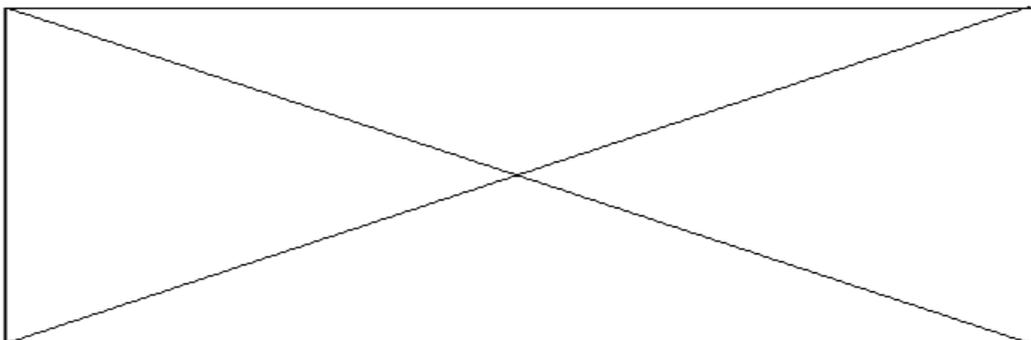
- 혈전 생성에 따른 경동맥 폐쇄시간 억제 효능

- 혈전 생성 이후 혈전 용해에 경동맥 폐쇄시간 억제 효능

2. 중뇌동맥 폐쇄/관류 유발 뇌졸중 동물모델 (middle cerebral artery occlusion /reperfusion-induced stroke)에서의 억제 효능 검증

- 뇌경색에 대한 치료 효능 및 효능 표적 검증

[혈전 생성 및 중뇌동맥 뇌졸중 동물모델]



○ 4차년도

- 후보 물질 3종에 대한 시제품 생산 및 안전성 시험 수행
- 후보물질의 대량공정 확립 및 표준화 연구
- 수율 개선 합성법 개발 및 제형연구
- 기준시험법 개발 연구
- 시제품 생산
- 안전성 시험
- 유전독성, 돌연변이 변성시험, 단기 및 장기 독성시험, 소핵시험

○ 5차년도

- IND 승인 자료 수집 및 신청

1. 지적권 확보 및 비임상 시험자료 확보

- 특허 출원
- 비임상 시험 SCI(E) 논문 게재

2. 안정성 시험

- pH stability
- 체내 환경 HPLC 항상성 평가
- 장기보관에 따른 물성변화 확인

② 세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌협력
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화	TRL4	TRL6	·허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 임상 후보 물질 대량 공정 확립 ·기준시험법 확립 및 표준화	0		
			·임상후보물질의 원료 물질의 제형화 연구	0		
			·임상후보물질의 허가용 비임상 시험 수행	0		
			·후보 물질의 안정성/안전성 시험 ·시제품 개발	0		
			·IND 승인 신청 및 지식재산권 확보	0		

□ 세부기술 1 : 허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 임상후보 물질 대량화 공정 연구 및 표준화

○ (기술 개요)

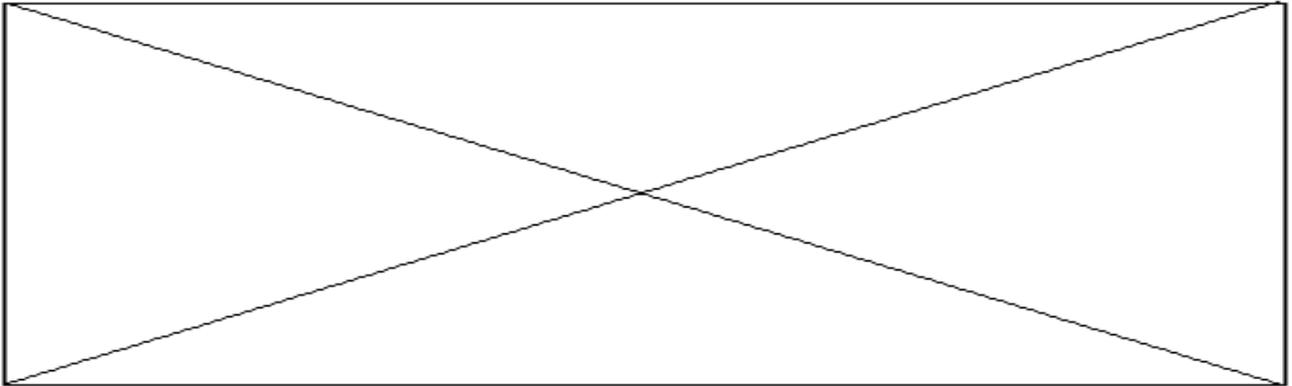
- 1.대량생산공정 확립
- 2.기준시험법 확립 및 표준화
- 3.임상후보물질의 시제품 개발

○ (기술확보 전략)

1. 대량생산공정 개발

- 원재료 대량 공급 방안 모색 (중국 및 국내 원료 공급 가능한 회사 접촉, 생산 및 공급 가능 시기 고려)
- 선도물질 원료 및 임상후보물질의 현장 생산을 위한 합성 공정 최적화 연구
- 원료의약품 제조공정 확립

[대량생산공정 확립 모식도]



2. 품질 표준화

- 정량적 목표 항목에 대한 평가를 통해 개발 임상 후보물질의 품질 표준화를 확립함

평가항목	평가방법	
함량	액체크로마토그래프법의 정량 시험법	
순도	액체크로마토그래프법의 순도 시험법	
기준 및 시험방법 설정	대한민국 약전에 기준한 시험법	
분석법 벨리데이션	특이성	크로마토그램, UV스펙트럼
	직선성	회귀방정식을 통한 직선성평가
	정확성	회수율 계산
	반복성	반복 분석한 회수율 값
	정밀성	동일 실험실에서 반복성 방법
	범위	최종농도범위 설정

3. 표준품 제조

- 확립된 제조법으로 시제품 시험 생산 및 평가
- 시험 생산 된 활성물질을 작성 된 기준 및 시험방법에 따라 시험 후 평가
- GMP 생산 후 전임상시험 및 효력시험 평가 원료로 사용

□ 세부기술 2 : 임상후보물질의 원료 물질의 제형화 연구 및 안정성 시험

○ (기술 개요)

1. 첨가제 및 부형제 조성 확립
2. 안정성시험을 통한 최종 처방 확정

○ (기술 확보 전략)

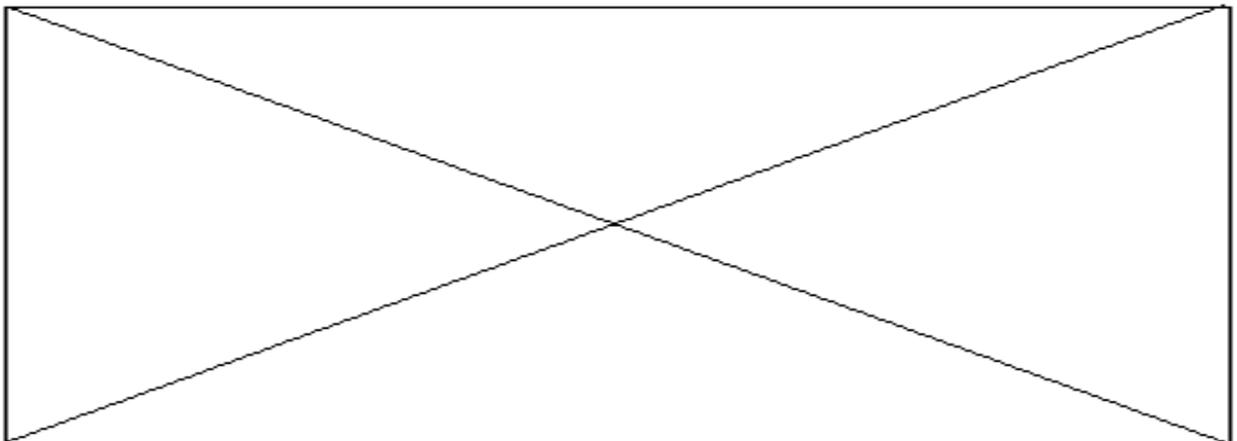
1. 첨가제 및 부형제 조성 확립

- 임상후보물질 제조 시, 원료의약품의 배합적합성 시험을 통해 안정성에 무관한 첨가제를 선정
- 부형제를 기준 및 시험방법에 따라 함량 등을 확인하여 연구 진행

2. 안정성시험

- 확정된 시험법을 기반으로 신규 조영제 약물의 장기보관에 따른 안정성 확인
- 가속조건에서의 물성 및 기타 특성의 변화를 측정 후, 신규 조영제 약물에 대한 안정성자료 확보
- 시험결과를 기반으로 약물의 shelf life 설정
- 장기 및 가속시험 조건 6개월 안정성 자료 확보
- 안정성시험 결과에 따라 formulation 수정 및 보완
- 안정성시험 등의 결과를 통해 최종 처방 확정
- 첨가제 적합성 및 안정성 시험 등의 결과를 통하여 최종 처방 확정
- 배합목적, 규격, 분량 등을 기재 (의약품 첨가제 평가가이드라인 참조)

[원료약품 및 분량 (예시)]



□ 세부기술 3 : 임상후보물질의 허가용 비임상시험 수행

○ (기술 개요)

- 1. 효력시험자료 수집
- 2. 약물동태학 시험 수행
- 3. 전임상 독성 시험을 통한 안전성 평가

○ (기술확보 전략)

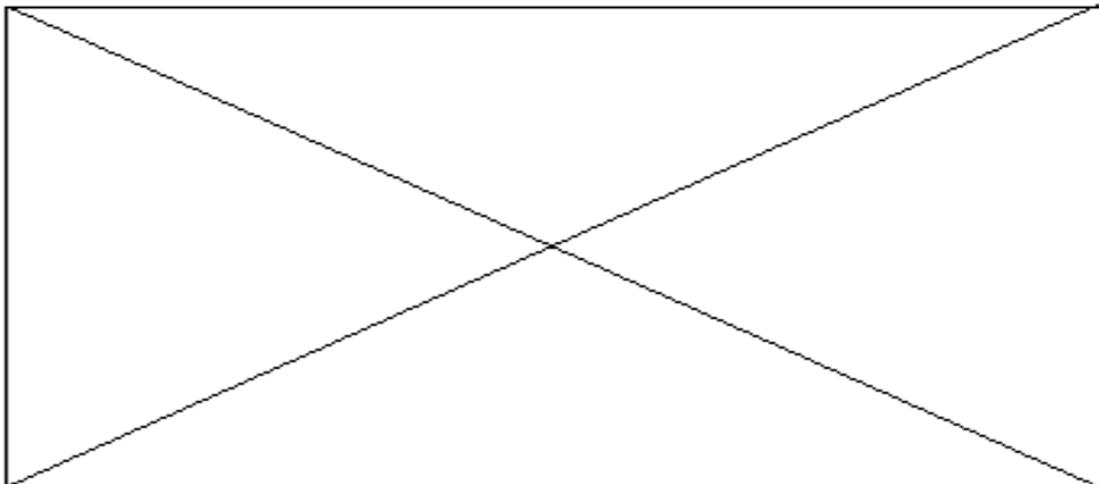
1. 효력시험 기술 구축

- 허혈성 뇌세포 (Hypoxia-injured SH-SY5Y) 모델에서의 효능 표적 시험
- 혈전증에 대한 억제 효능 및 혈전 용해능의 효능 표적 시험
- 뇌염증 세포 모델에서의 항염증 효능 표적 시험
- 뇌신경 세포 생성 효능 표적 시험
- 혈전증 생성 동물모델 (thrombus formation)에서의 유효성 검증 시험
- 중뇌동맥 폐쇄/관류 유발 뇌졸중 동물모델 (MCAO/R stroke)에서의 유효성 검증 시험

2. 약물동태학 시험 수행 기술 확립 및 수행기관 연계

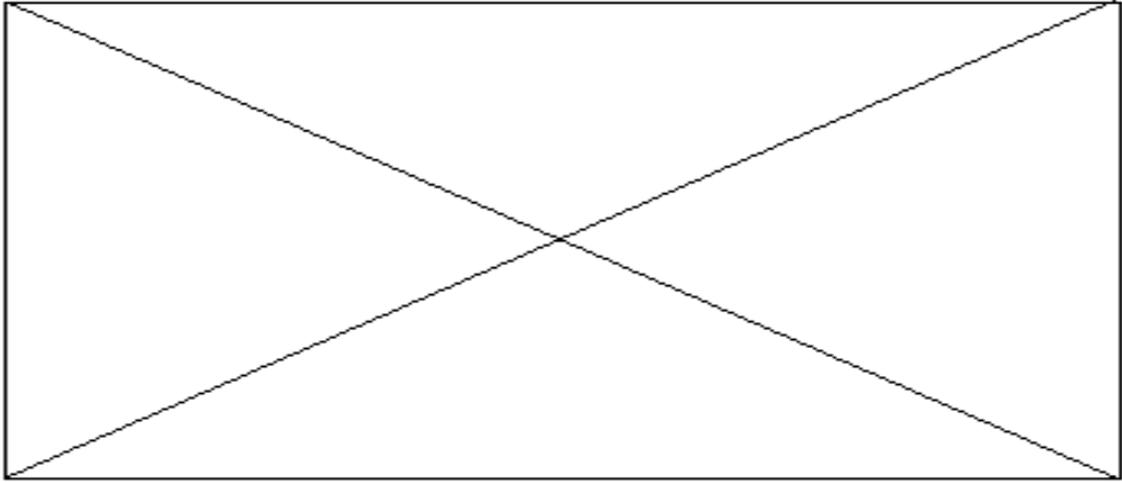
- Absorption: ^{153}Gd 방사능 동위원소 표지한 임상후보물질의 혈중 대사체 농도를 HPLC, LC-MS/MS를 측정하여 약물의 생체이용률 및 체내 흡수율 평가 기술

[임상후보물질의 투여 후 평균 혈장농도-시간 프로파일 예시]



- Distribution: 약물 투여 후, 특정 시간대에서의 ^{153}Gd 표지된 임상후보물질 농도(조직분포) 측정 기술

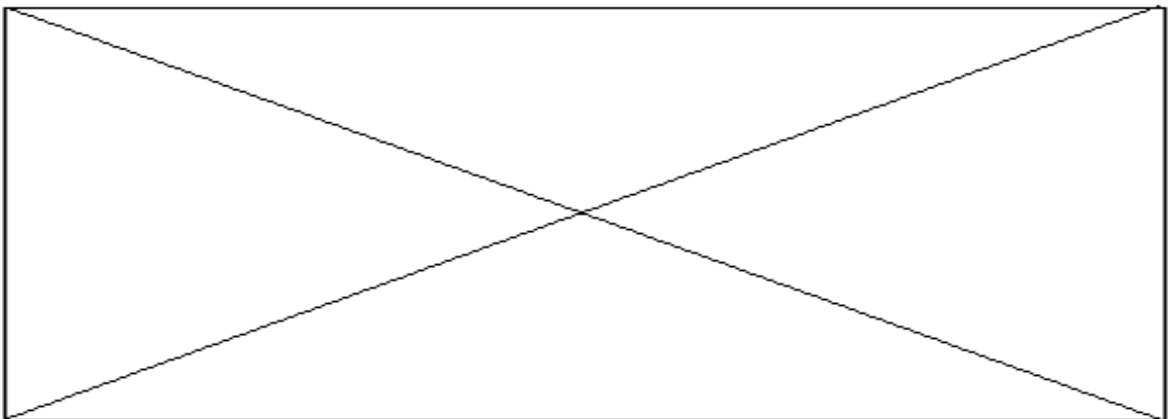
[임상후보물질의 투여 후 주요 장기의 약물농도 분포 실험 예시]



- Metabolism: 약물 투여 후, 시간 별 체외배설 측정 기술

- Excretion: 뇨, 변, 담즙을 통하여 ^{153}Gd 표지된 후보물질의 배설을 측정 및 배설 경로 조사 기술

[임상후보물질의 투여 후 약물의 배설률 측정 및 배설 경로 조사 예시]



3. 전임상 독성 시험을 통한 안전성 평가

- ^{153}Gd 표지된 임상후보물질의 신장 기능 평가, 안정성 약리시험, 독성시험자료 (단회독성 반복독성 유전독성, 생식발생독성, 만성독성) 의 확보를 위한 기술 구축 및 수행기관 연계

□ 세부기술 4 : IND 승인 자료 수집 및 신청

○ (기술 개요)

1. IND 승인을 위한 자료 제출

- 임상시험용 의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료
- 전임상자료 정리
- IND 승인용 전임상자료 정리

○ (기술확보 전략)

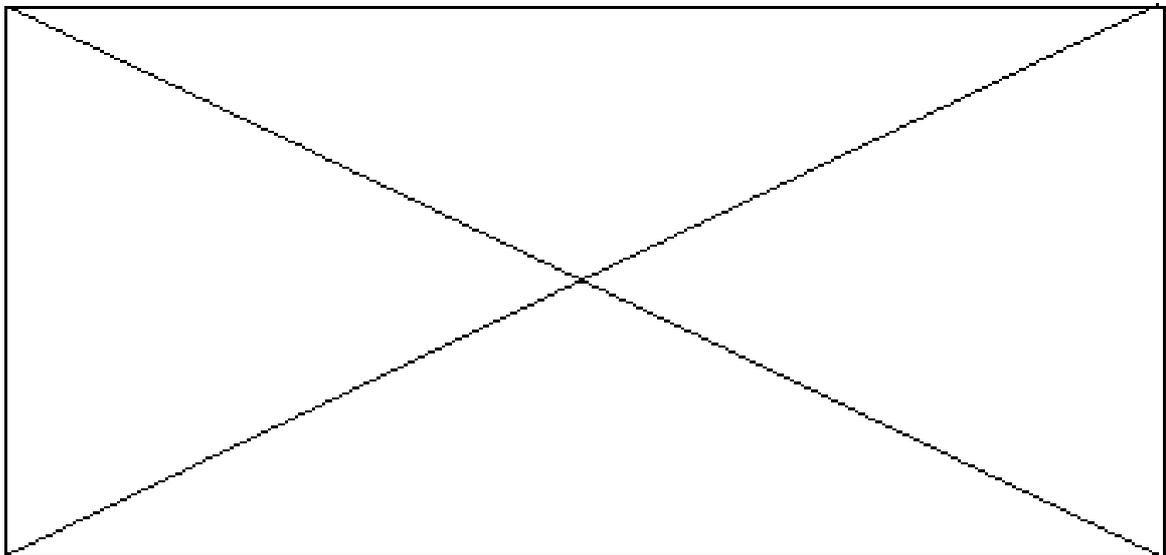
1. IND 승인을 위한 자료 제출

- IND 승인용 전임상 자료정리

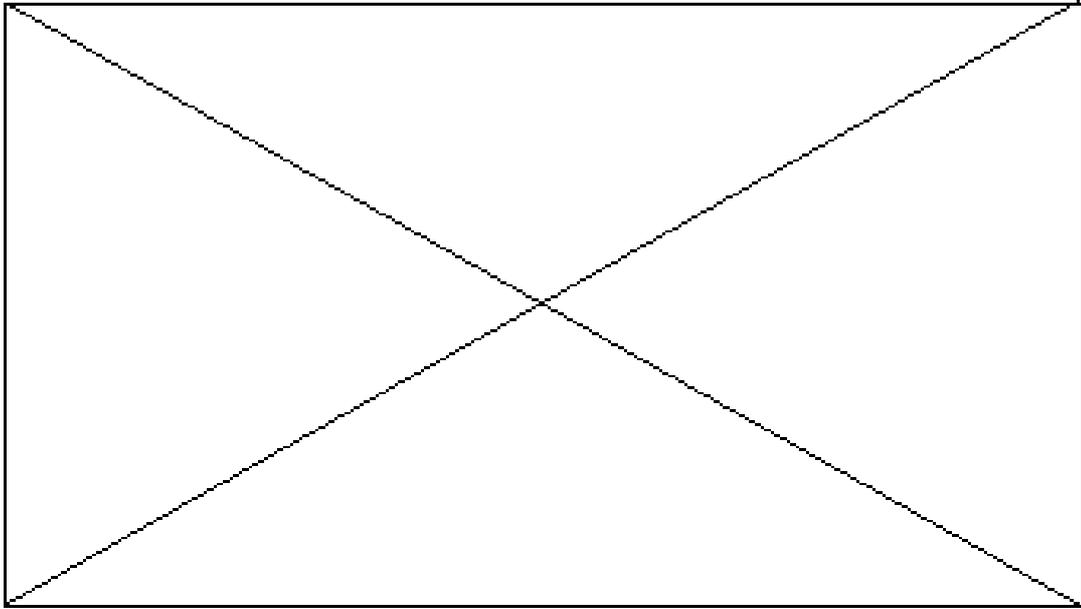
- 원료 및 완제의 시험성적서 (CMC)
- 약효 및 작용기전 자료
- 약물 동태 자료
- 독성시험 자료

- 제조시설 입증자료
- 임상시험계획서 (Protocol 준비)
- 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 승인서
- IB 자료집 작성

[의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(2016-69호)]



[임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위]



(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
1차년도	<ul style="list-style-type: none"> 선도 물질 원료 생산 및 확립, QC 시험 분석법 확립 및 수율 확보의 대량화 공정 수립 	<ul style="list-style-type: none"> 선도 물질 9종의 원료 물질 대량 확보
2차년도	<ul style="list-style-type: none"> 선도 물질 9종의 세포내 표적 및 효능 검증, SAR 분석 	<ul style="list-style-type: none"> 선별된 유효물질 3종 확보
3차년도	<ul style="list-style-type: none"> 유효 물질 3종의 뇌질환 설치류 동물 모델에서의 표적 및 효능 검증 	<ul style="list-style-type: none"> 유효 물질 3종의 효능 검증 완료 후보물질 3종 확보 상위 10% SCI(E) 학술지 2건 게재
4차년도	<ul style="list-style-type: none"> 후보 물질 3종에 대한 대량공정 및 기준시험법 확립 안정성/안전성 시험 시제품 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 후보 물질 대량 확보 IND 승인을 위한 전임상 자료 확보 시제품 개발 완료
5차년도	<ul style="list-style-type: none"> IND 자료집 구축 및 신청 	<ul style="list-style-type: none"> IND 승인을 위한 자료 제출 완료

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 물질 사업화	5,000 (연 10억/ 5년)

세부기술	소요 예산
허혈성 뇌질환 동시 영상진단/치료 임상 후보 물질의 대량 공정 및 기분시험법 확립과 표준화	1500
후보 물질 원료의 제형화 연구	1300
임상 허가용 비임상시험 수행	1400
후보 물질의 안정성 시험	400
IND 자료집 구축 및 승인	400

5) 성과지표 및 목표치 설정

- 허가용 비임상 및 IND신청을 통한 실용화 추진
 - 뇌원천기술개발 성과물의 빠른 실용화 추진으로 국가 혁신성장동력 확보
 - 대량생산공정기술, 제제화 기술 특허 출원 및 등록 등 지식재산권 성과

NO	성과지표
1	원료 대량생산 공정 및 완제의약품 기시험 확립
2	임상 허가용 비임상시험 수행
3	완제의약품 안정성
4	임상 1상 IND 제출

3. 그간 정부투자 동향

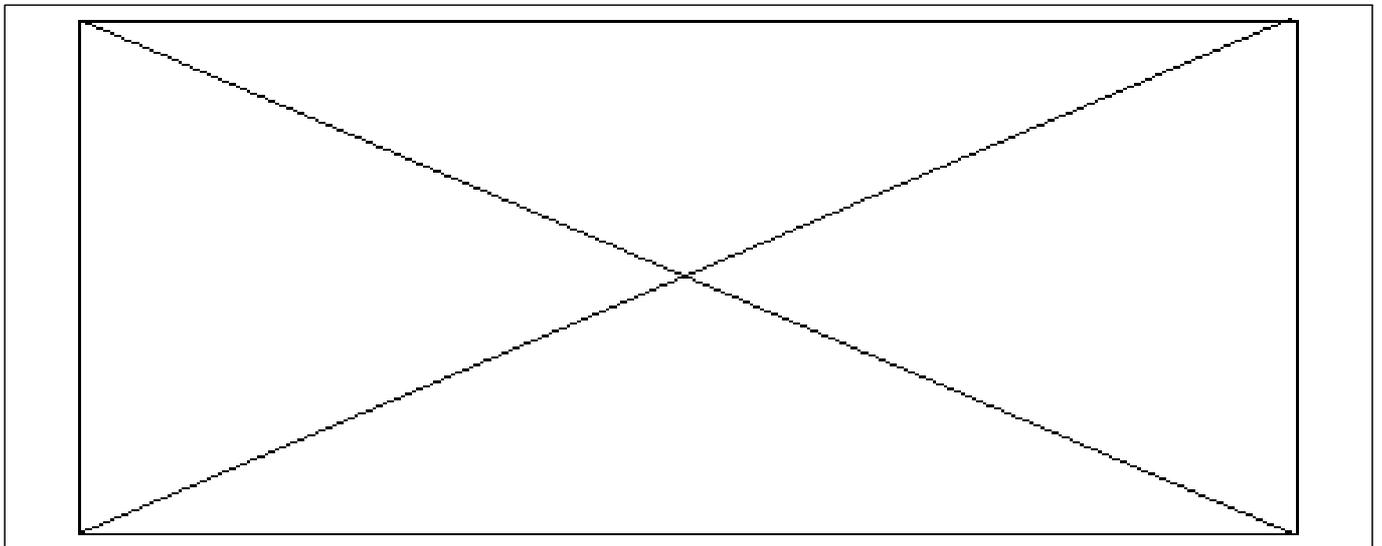
(1) NTIS 분석개요

- (기간범위) 뇌연구 관련 투자가 이루어진 '98년~'18년의 기간
- (조사범위) 영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시진단·치료기술 개발 관련 정부투자 동향

(2) NTIS 분석결과

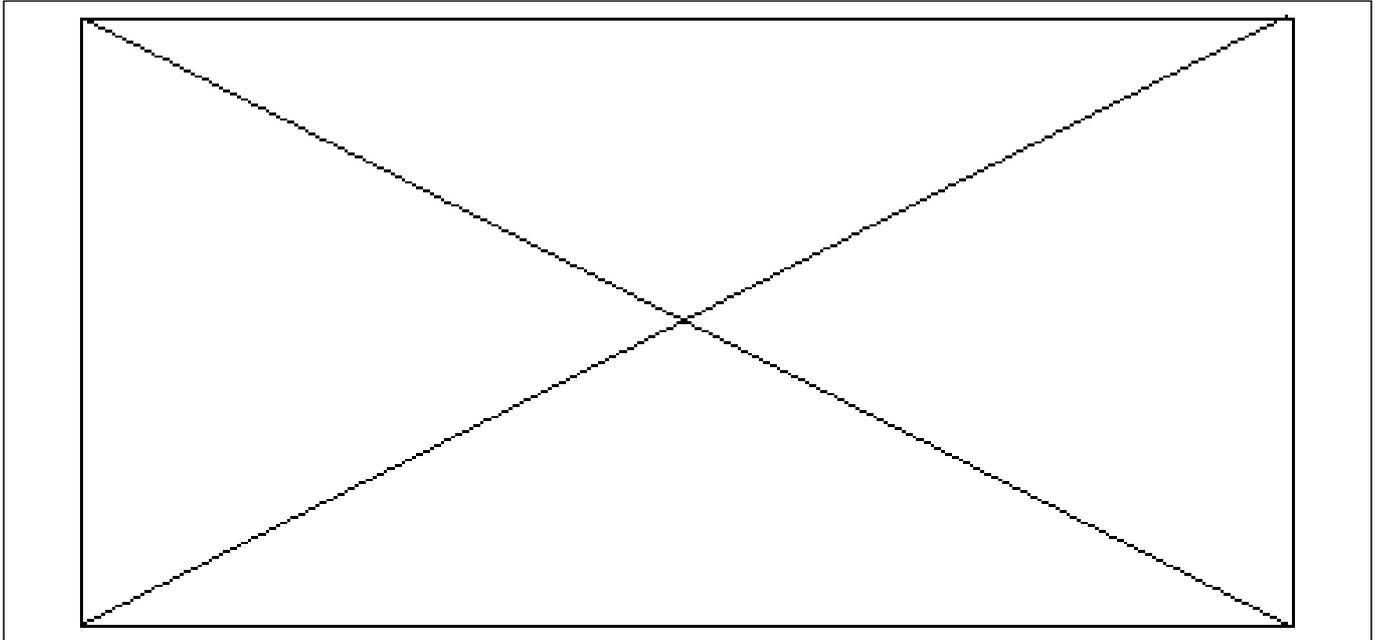
- (투자규모) 영장류 활용 허혈성 뇌질환 동시진단·치료기술 개발 관련 정부투자는 총 480건, 96,120백만원이 투자된 것으로 조사됨

[연도별 허혈성 뇌질환 관련 사업수행 건 수]



구분	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	계 (백만원)
건수	36	35	31	29	37	32	25	22	17	33	28	33	40	25	423
규모	5,953	9,332	5,817	5,402	4,848	4,251	2,976	13,255	9,814	6,141	3,743	4,698	4,713	3,331	84,274

[연도별 허혈성 뇌질환 관련 정부투자 금액 (백만원)]



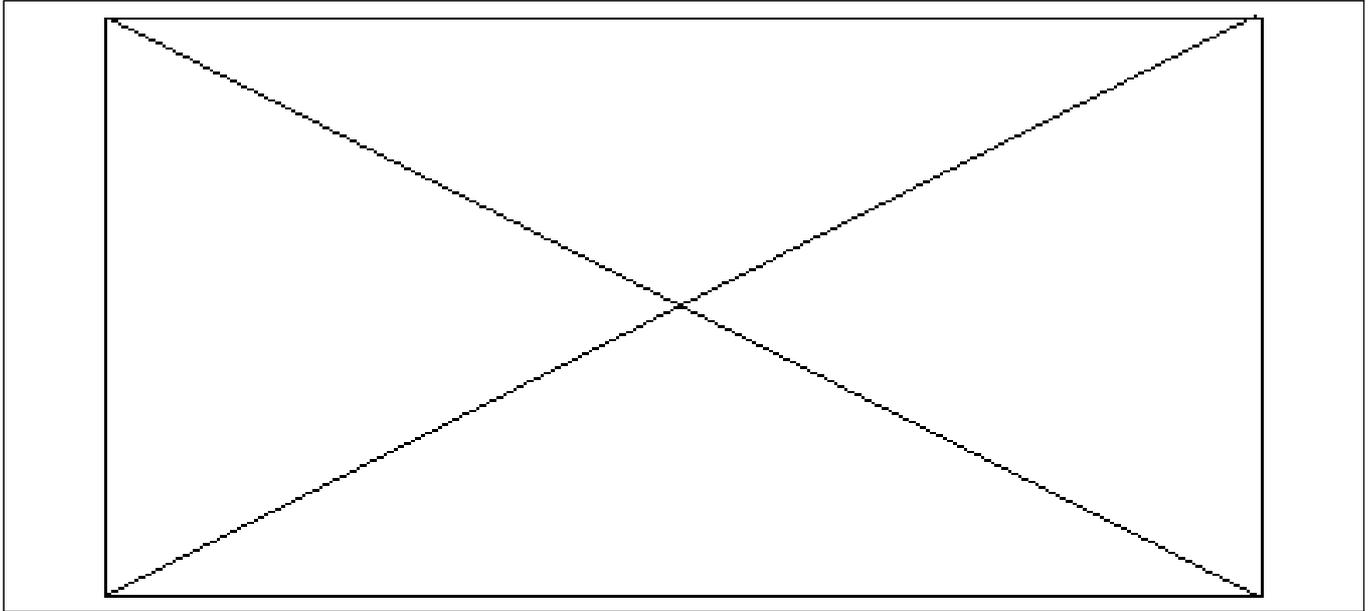
- (투자방향) 정부 투자는 주로 허혈성 뇌질환 기전 이해, 치료 약물 개발 등을 중심으로 이루어졌으며, 임상류를 활용한 연구도 지원된 바 있으며, 투자도 지속적으로 이루어지고 있음
 - 단, 기전이해와 치료제 개발에 개별적으로 투자가 집중되어 있고, 허혈성 뇌질환의 핵심인 진단과 치료를 동시에 할 수 있는 조영제 개발 투자는 매우 미흡
- 관련 정부 투자는 과기부, 산업부, 중기부, 보건복지부 등을 중심으로 이루어졌으며, 주로 과기부를 통하여 투자 진행
 - 과기부가 78.9%로 가장 많은 투자를 하였고, 보건복지부는 17.29%를 차지

구분	과기부	산업부	중기부	보건복지부	계(건)
건수	379	15	3	83	480

- 연구재단 등 과기부 기초연구 지원이 대부분이고, 보건복지부 등의 치료기술 및 치료제 개발이 별도로 추진되고 있어, 기전이해-진단-치료로 연계되는 원천 연구 미흡

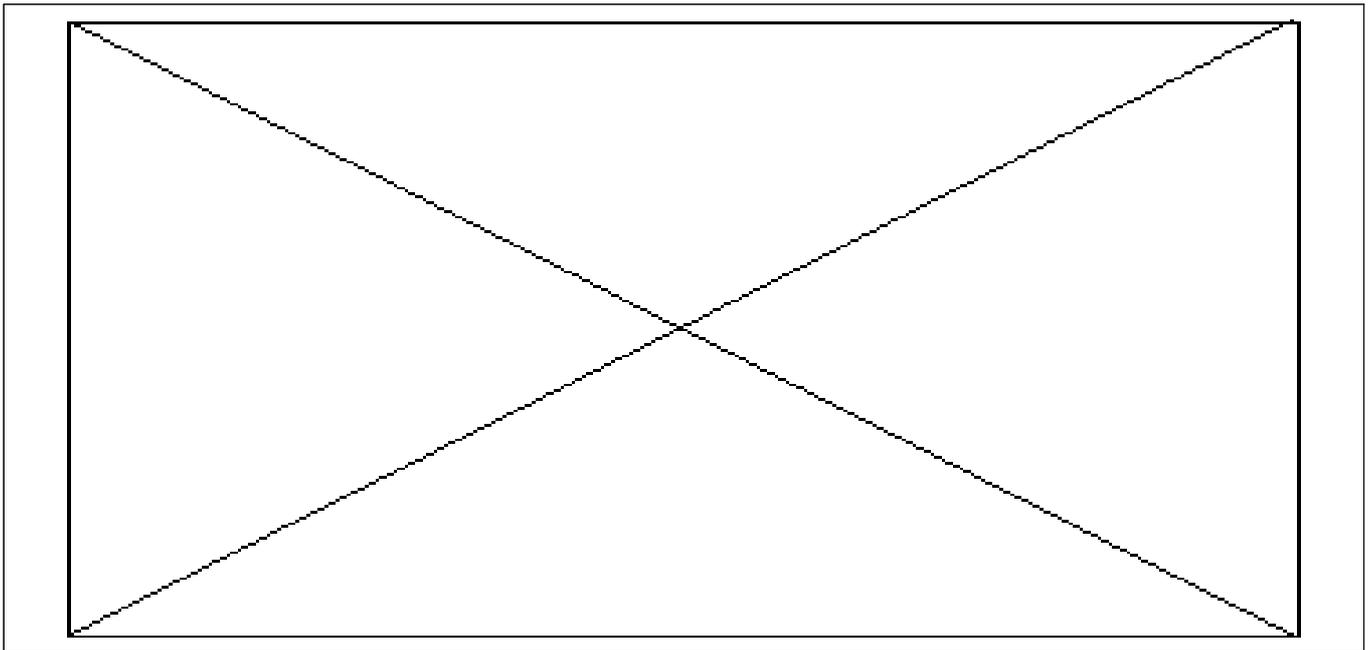
○ (연구방향) 관련 연구는 뇌의약학(63.1%), 뇌신경생물(31.8%) 관점에서 주로 이루어졌음

[허혈성 뇌질환 연구 분야별 과제 수]



○ (연구주체) 연구는 주로 대학, 연구소 등을 중심으로 수행되어 왔으나, 기업 연구도 지속적으로 추진되었음

[연도별 허혈성 뇌질환 관련 연구주체 수]



제5장 오가노이드 기반의 뇌-장기간 연계기술
개발을 통한 뇌신경질환 치료 원천기술 개발

제5장. 오가노이드 기반의 뇌-장기간 연계기술 개발을 통한 뇌신경질환 치료 원천기술 개발

1. 기술 기획방향 및 지표설정

□ 추진방향

- ◇ (뇌-장기 연계로 패러다임 전환) 뇌질환을 위해 뇌를 연구하던 기존 패러다임에서 벗어나 뇌와 장기간의 연계 및 상호작용의 관점으로 접근하여 뇌질환 치료기술 개발 패러다임의 근본적 전환
- ◇ (연구효율성 향상) 인간세포로 제작된 오가노이드와 이들의 연계 기술을 개발함으로써 창의적인 모델 개발과 함께 인체와 유사한 진보된 모델의 활용으로 연구결과의 임상적용의 효율성이 향상될 것으로 기대
- ◇ (사업성 지향) 대표적인 퇴행성 뇌질환을 목표로 하고 임상적 필요성을 고려한 연구개발을 지향함으로써 개발된 기술과 약물 등의 실용성과 사업성을 제고할 수 있을 것으로 기대

□ 성과목표 및 지표

○ 세부과제 1: 뇌-장기간 연계를 위한 신경계 모델 개발 및 치료 원천기술 개발

NO	성과지표
1	퇴행성 뇌질환 환자로부터 리프로그래밍 된 세포 개발 (iPSC, iNSC, iDP 등)
2	다양한 뇌오가노이드 개발 및 장기 오가노이드와 연계기술 개발
3	세부 연구팀의 자료를 통합 분석하여 뇌-장기 연계 DB 구축
4	치료제 후보물질 탐색 및 검증을 통한 치료제 후보 발굴
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화
6	세부 연구팀의 실질적 성과창출을 위한 코어팀 제공 및 연구 조율

○ 세부과제 2: 퇴행성 뇌신경질환의 조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경질환 환자 코호트 분석

NO	성과지표
1	코호트 및 데이터베이스 시스템 구축
2	수집한 코호트 자료 활용하여 다면적 바이오마커 개발
3	종형적 임상지표의 확립
4	유효성을 검증한 바이오마커 확보
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

○ 세부과제 3: 뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천기술 개발

NO	성과지표
1	장관 오가노이드 대량생산, 고도화 및 장신경세포 연계 기술 개발
2	뇌-장관 하이브리드 오가노이드 및 연계 세포를 통한 연계기술 개발
3	퇴행성 뇌질환용 뇌-장관 연계 모델 개발 및 뇌-장관 상호작용 연구
4	퇴행성 뇌질환의 조기진단을 위한 마커 개발 및 치료물질 탐색
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

○ 세부과제 4: 뇌안구축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 신경질환 극복 원천기술 개발

NO	성과지표
1	망막 오가노이드 대량생산, 고도화 및 시신경세포 연계 기술 개발
2	뇌-안구 하이브리드 오가노이드 및 연계 세포를 통한 연계 기술 개발
3	퇴행성 뇌질환용 뇌-안구 연계 모델 개발 및 뇌-안구 상호작용 연구
4	망막퇴행성질환 및 퇴행성 뇌질환 치료제 탐색 및 검증
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

○ 세부과제 5: 뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발

NO	성과지표
1	뇌-장기간 연계 in vivo 동물모델 개발 (초파리, 물고기, 생쥐 등)
2	뇌-장기간 연계 in vivo 상호작용 연구 및 조절 분자타겟 발굴
3	뇌-장기 연계 오가노이드 연구결과의 in vivo 모델 검증
4	퇴행성 뇌신경질환 치료 후보물질 탐색 및 in vivo 검증
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

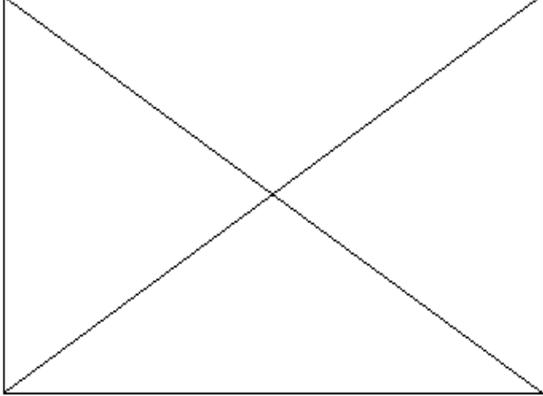
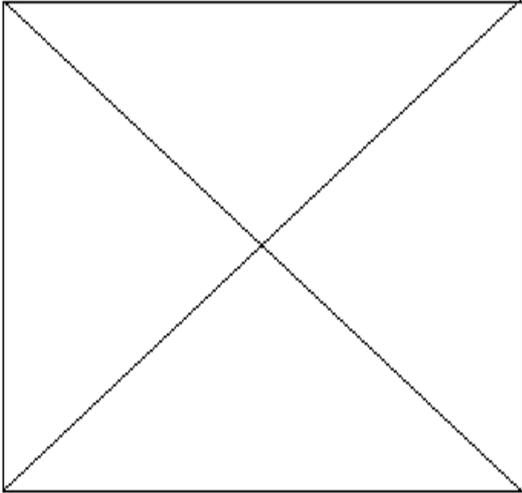
2. 신규사업 추진계획

(1) 기술 정의

□ (뇌-장기 연계 오가노이드 정의) 인체 조직을 모사하는 오가노이드를 활용하여 뇌 및 뇌와 연계된 조직의 오가노이드를 개발하고 이들을 연계하여 뇌-장기간 상호작용을 연구할 수 있는 모델의 개발

- 뇌장관축 (Brain-Gut Axis, BGA)은 위, 대장, 소장 등의 장관계와 뇌 사이에 상호작용을 하는 관계가 존재함을 의미
 - 시각, 후각 등 외부자극이나 감정, 사고 등과 같은 중추신경계에서 생기는 변화들은 위장관의 감각, 운동, 염증, 분비 등과 같은 기능에 영향을 미침.
 - 위장관 내에서 발생하는 여러 자극들도 중추신경계의 통증인지, 기분, 행동 등에 영향을 줌이 밝혀지고 있음.
- 오가노이드(Organoid)는 장기유사체라고도 불리며, 성체줄기세포, 배아줄기세포, 유도만능줄기세포로부터 분화된 세포들이 자가 조직화를 통해 형성된 3차원의 세포집합체이며, 실제 장기의 특이적 세포들 및 구조를 구현함.
- 뇌안구축 (Brain-Retina Axis, BRA)은 안구의 핵심 신경조직인 망막계와 뇌 사이에 상호작용을 하는 관계가 존재함을 의미
 - 안구는 신경계의 하나이지만, 뇌와는 독립된 기관으로 인지되어 왔으나, 퇴행성망막질환 및 퇴행성뇌질환의 진척과정에서 상호작용을 하고 있음이 밝혀지고 있음.
- 따라서, 뇌장관축 및 뇌안구축의 연구는 다양한 뇌질환과 각 장기와의 연계 및 상호작용을 파악하여 뇌질환 치료의 새로운 패러다임을 제시할 것으로 기대됨.
 - 뇌장관축, 뇌안구축의 연구를 활성화하기 위하여 인간 줄기세포를 이용한 각 기관/장기의 오가노이드 및 연계 오가노이드를 개발하여 뇌질환의 심층적이고 다면적인 이해가 가능할 것임.
 - 즉, 뇌-장기간 연계 및 상호작용을 연구할 수 있는 모델을 개발함으로써 아직까지 궁극적인 치료제가 개발되지 않은 퇴행성 뇌질환과 같은 질환의 근원적인 치료를 위한 원천기술의 개발이 가능할 것으로 기대됨.

[뇌장관측과 오가노이드]

뇌장관측	LGR5 줄기세포를 이용해 만든 장기 오가노이드
	

(2) 기술개발 개요

□ 기술개발 목적

- 뇌-장기간 상호작용을 이해할 수 있는 모델을 개발하고 기전을 규명하여 뇌신경질환의 조기 진단과 근본적인 치료제 개발
 - 뇌장관측 및 뇌안구축의 각각의 연계 모델을 개발하고 동일한 뇌질환에서의 뇌장관 및 뇌안구 상호작용을 규명.
 - 뇌장관측 및 뇌안구축의 상호작용 이해를 통한 핵심적인 조절인자를 발굴하여 뇌질환의 조기진단 원천기술 개발
 - 뇌장관측 및 뇌안구축의 상호작용의 핵심적인 인자를 목표로하는 치료 물질을 발굴 및 검증하여 뇌신경질환의 근본적인 치료제 개발 추진

□ 기술개발 필요성

- 뇌신경 질환은 고령화 시대로 접어들면서 삶의 질 측면에서 더욱 관심이 집중되는 질환이며, 또한 뇌신경계는 의생명과학 분야에서 아직 미지의 영역이 가장 많은 장기임
 - 특히, 최근 4차 산업시대의 도래와 함께 AI의 적극적인 활용이 예상되기 때문에, 인간의 지적능력에 대한 관심과 더불어 뇌신경 질환에 대한 근본적인 기전을 파악하고자 하는 과학적, 의학적, 사회적 수요가 증가하고 있음

- 하지만, 현재까지의 뇌신경질환에 대한 접근은 뇌신경계만을 질환의 대상으로 파악하여 다른 장기와의 연계성에 대한 이해가 부족했었음. 최근 뇌장관축 (Brain-Gut Axis, BGA)의 존재 확인과 함께 뇌신경계가 각종 장기와 연계되어 상호작용 (inter-organ interaction, IOI)을 하고 있음이 확인되고 있음
- 상기와 같은 뇌장기간 연계성을 규명하는 것은 뇌신경 질환을 극복하기 위한 새로운 돌파구를 제공하고, IOI에 대한 연구분야를 개척할 수 있을 것으로 기대함.
- 뇌장기간 IOI의 모델 구현을 위해, 최근 활발히 기술개발이 이루어지고 있는 organoid 기술을 활용하는 한편, IOI를 위한 organoid의 차세대 기술로 예상되는 hybrid-organoid 기술을 개척 또한 이를 수 있을 것으로 기대함.

◇ 장에 존재하는 세균이 뇌에 영향을 준다는 다수의 연구성과 보고

- 동물모델에서 파킨슨병 유전인자(알파시 뉴클라인)가 장→뇌로 이동된 것을 확인(Acta Neuropathol, 2014)
- 무균 쥐에 파킨슨병 환자의 장 박테리아를 이식한 결과, 파킨슨병 증상(운동장애)이 급속히 발생 (Neurology, 2017)

◇ 미국 Entein社에서는 뇌가 아닌 장을 타겟으로 하는 파킨슨병 후보 치료제(ENT-01)을 개발하여 임상 1/2 진행 중('17.7월에 치료제 개발을 위해 1,270만 달러 투자유통 성공 발표)

- 뇌-장기간 연계 관점에서 신경망과 장관 및 안구간의 상호작용을 고려 파악함으로써 정밀한 뇌신경 질환의 기전분석이 가능해 짐으로써 뇌신경질환의 원인 파악과 정밀의료의 구현을 기대함

□ 기술개발 범위

- (세부1, 총괄) 뇌-장기간 연계를 위한 신경계 모델 개발 및 치료 원천기술 개발
 - 뇌-장기간 연계 기술의 핵심이 되는 신경계 모델의 고도화 및 연계 관련 세포들의 개발과 생물학적 및 융합적 연계 기술의 개발 및 치료제 후보물질의 발굴
 - 각 세부에 코어 기술을 제공하고 세부의 연구결과를 종합하는 DB 구축을 통한 일원화된 과제 관리 및 실용화를 위한 실질적인 기술개발 유도 및 조율
- (세부2) 퇴행성 뇌신경질환의 조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경 질환 환자 코호트 분석
 - 퇴행성 뇌질환 환자의 코호트 구축 및 분석을 통한 다양한 바이오 마커를 발굴하고 이를 활용하여 뇌질환의 조기 진단을 위한 기술을 개발
 - 임상측면에서의 연구개발 need를 제공하여 실용적인 연구성과 창출이 이루어질 수 있도록 임상측면의 연구 개발

- (세부3) 뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천기술 개발
 - 뇌장관축 연계 모델 개발에 집중하여 각각의 오가노이드의 생산과 연계를 고도화하고 퇴행성 뇌질환의 뇌장관축 상호작용 기전을 파악
 - 뇌장관축 상호작용을 바탕으로 질환의 진단과 치료를 위한 원천기술 개발
- (세부4) 뇌안구축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 신경질환 극복 원천기술 개발
 - 뇌안구축 연계 모델 개발에 집중하여 각각의 오가노이드의 생산과 연계를 고도화하고 퇴행성 뇌질환 및 망막질환의 뇌안구축 상호작용 기전을 파악
 - 뇌안구축 상호작용을 바탕으로 질환의 진단과 치료를 위한 원천기술 개발
- (세부5) 뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발
 - 뇌-장기간 연계기전의 in vivo 특성을 파악하기 위하여 다양한 실험동물을 활용한 모델을 개발하여 뇌-장기간 연계 기전의 심층적인 분석이 가능하도록 함
 - 뇌-장기간 연계 모델의 개발을 통해 타 세부에서 개발한 기술 및 치료제 후보를 검증하여 실용성을 타진함.

□ 핵심성과물

- 뇌장관축 및 뇌안구축 연계 오가노이드 및 동물 모델
- 뇌장관축 및 뇌안구축 연계 기전분석 DB
- 퇴행성 뇌질환의 조기 진단을 위한 마커
- 퇴행성 뇌질환의 새로운 차원의 치료 후보 물질

□ 개발기간 및 예산

개발기술	예산
뇌-장기간 연계를 위한 신경계 모델 개발 및 치료 원천기술 개발	14억/년
퇴행성 뇌신경질환의 조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경질환 환자 코호트 분석	9억/년
뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천기술 개발	9억/년
뇌안구축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 신경질환 극복 원천기술 개발	9억/년
뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발	9억/년

□ 기대효과

- (패러다임 전환) 과거 연구 방식을 탈피, 국내 뇌질환을 인식하는 시각을 뇌 자체에서 뇌-장기간 상호작용으로 전환
- (창의혁신 기술개발) 뇌신경질환 연구에 BGA, BRA 모델을 적용함으로써 창의적 돌파구를 제시할 것으로 기대

- 퇴행성 뇌질환 극복을 위해 동물모델 기반, 뇌, 장관 개별기술에 대한 주요국의 집중 투자*에도 아직 성공사례가 없는 상황

* 미국은 NIH 전체 예산의 18%에 달하는 52억 달러를 개별연구에 투자('08년 기준)

- BGA, BRA 관점 및 오가노이드 기술을 적용한 연구 패러다임 전환으로 퇴행성 뇌질환 연구에 창의적 대안 제시

* 오가노이드 연구 효율성이 입증되면서 다양한 질병 연구에 오가노이드가 적용되고 있으며, 뇌신경 질환 분야에도 오가노이드 업그레이드가 경쟁적으로 이루어짐

□ 기술개발 로드맵

산출물	요소기술	연차별 기술개발 계획			
		1단계 (2020 ~ 2022)		2단계 (2024 ~ 2025)	
뇌-장기 연계를 통한 퇴행성 뇌질환의 조기진단 및 치료 후보물질	뇌-장기 연계를 위한 신경계 모델	환자 맞춤형 신경계 세포/오가노이드 개발	뇌-장기 연계 융합기술 개발	뇌-장기 연계 DB 구축	뇌질환 치료 후보물질 탐색
	환자 코호트 구축 및 진단 마커 개발	환자 코호트 구축	환자 코호트의 다면적 분석	조기진단용 마커 발굴	환자 코호트 및 뇌-장기 모델 활용 진단 마커 검증
	뇌장관축 모델 및 치료 원천기술	뇌장관축 오가노이드 모델 개발	뇌장관축 연계 기전 연구	뇌장관축 조절 인자 발굴	퇴행성 뇌질환의 뇌장관축 조절 치료 원천기술 개발
	뇌안구축 모델 및 치료 원천기술	뇌안구축 오가노이드 모델 개발	뇌안구축 연계 기전 연구	뇌안구축 조절 인자 발굴	퇴행성 뇌질환의 뇌안구축 조절 치료 원천기술 개발
	뇌-장기 연계를 위한 동물모델	뇌-장기 연계 동물모델 개발	뇌-장기 연계 동물모델 검증	뇌-장기 연계 동물모델 활용 기전분석	뇌-장기 연계 동물 모델을 통한 치료 후보물질 검증

(3) 세부 사업추진 계획

가. 세부과제 1: 뇌-장기간 연계를 위한 신경계 모델 개발 및 치료 원천기술 개발

(1) 연구 목표

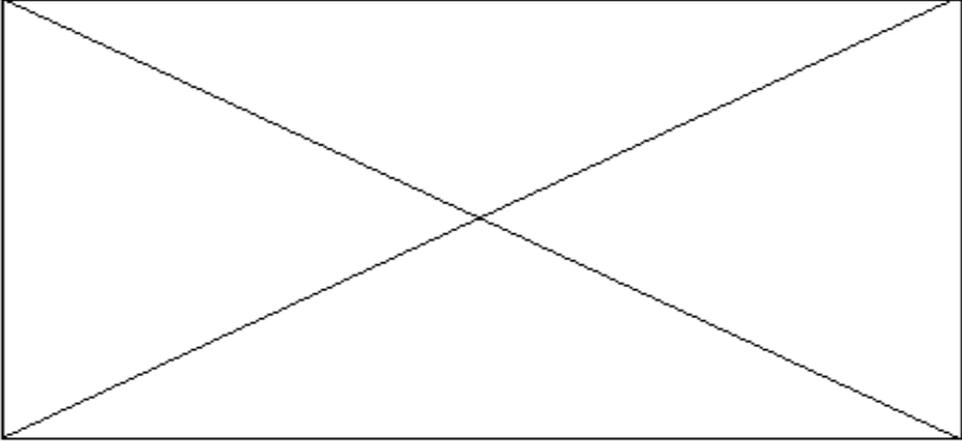
□ 오가노이드 기반 뇌-장기간 연계 모델 기술 개발 및 파킨슨 질환의 치료제 및 치료 기술 개발

- 기존 단일 장기 중심의 기전 분석 시스템에서 벗어나 뇌-장기 상호작용을 고려한 파킨슨 질환의 기전을 규명하기 위해 오가노이드 기반 뇌-장기 분화 방법 개발하고자 함
- 오가노이드 기반 뇌-장기축을 이용하여 인체 시스템의 상호작용을 고려한 생체 모사 시스템을 기술 개발하여 퇴행성 뇌질환을 제어할 수 있는 치료제 및 치료 기술 개발하고자 함
- 뇌-장기간 연계 연구의 성과를 종합하고 실용적 성과를 조기에 창출할 수 있도록 과제간 협력 유도 및 조율

개발 목표	뇌-장기간 생체모사의 핵심 시스템 개발 및 이를 이용한 퇴행성 뇌질환의 기전 분석 및 신약 스크리닝을 통한 치료제 개발
--------------	--

세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 퇴행성 뇌질환 환자로부터 유래된 다양한 초대 배양 세포를 이용하여 iPSC, iNSC, iDP 제작 - 뇌오가노이드 중심 연구 및 뇌-장기 연계 모델 개발 연구를 통한 신약 스크리닝 - 뇌와 장기의 상호 연결 모델 개발 및 다중 오믹스 분석을 통한 정밀 기전 분석 - 각 세부 과제로부터 수집된 빅데이터의 AI 기반 분석 및 분석 결과 DB 제공 - 시장 동향과 정보 분석 및 기술평가를 통한 전략 수립
-----------------	---

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
-------------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 파킨슨병을 비롯한 퇴행성 뇌질환은 뇌뿐만 아니라, 신경망과 다른 조직과의 밀접한 상호작용에 의해 유발, 진전됨
- 과거에는 뇌와 장관이 따로 존재하는 별개의 조직이라 생각하였으나, 최근 뇌장기축을 중심으로 한 상호작용에 대한 이해가 증진됨.
- 뇌-장기 시스템을 모사하기 위해 다양한 뇌 오가노이드 와 장기를 연결시키는 신경세포를 확보하는 원천 기술을 개발하여 뇌와 장기사이 상호관계를 규명할 수 있는 인체 뇌-장기 모사 시스템 구축을 통해 신경계 질환의 정확한 기전 연구 및 치료제 개발의 새로운 대안 모델을 확보할 필요 증진

□ 주요 연구개발 내용

- 과제 관리 및 실용화 추진을 위한 총괄팀 운영
- 비삽입 방법을 이용한 인간유래 유도만능줄기세포 및 직접 교차분화 방법을 통한 신경 퇴행성 질환자로 부터 유래한 iNSC, iDP 제작 방법 개발
- 현재 퇴행성 뇌질환 연구는 주로 동물실험을 활용하고 있으나 이럴 경우 사람과 유전적, 환경적 요인으로 인한 종간 차이가 나타나며, 대규모 스크리닝 및 다양한 생화학/분자생물학적 기전연구에 제한적으로 사용 가능하다는 단점이 있어 실험동물을 대체할 수 있는 세포 또는 조직 수준의 새로운 모사 모델시스템의 개발이 시급한 실정임
- 레트로/렌티 바이러스 방법 이외에 이식유전자의 삽입이 없는 방법을 통한 유도만능줄기세포 생성이 요구되고 있음

- 따라서, 본 연구진은 Seki T. 가 사용했었던 temperature sensitive mutated Sendai virus vector를 사용하여 신경 퇴행성 질환자로부터 유래한 다양한 초대배양세포를 감염시켜 유도만능줄기세포를 제작하려 함. (Seki T. et al., 2010, Cell Stem Cell)
 - Sendai 바이러스는 viral genome의 복제가 세포질에서 일어나서 단백질이 형성되므로 viral genome이 핵안으로 들어가지 않고, viral genome이 RNA이므로 host의 chromosomal DNA와는 화학적으로 달라 이식 유전자 삽입의 기회가 적음. 그리고 이 변형된 바이러스는 특정온도에서는 이식유전자의 발현이 적어져서 더욱 삽입의 기회가 줄어들음
 - Episomal vector를 이용한 유도만능줄기세포 제작법은 세포의 염색체에 부착되어서 세포 분열시 같이 복제가 되는 vector를 이용하는 방법으로서 non-viral system이며 유전자에 삽입되는 일 없이 장기간 세포내 유전자의 발현 레벨을 유지할 수 있음
 - 역분화 줄기세포를 이용하지 않고, iPSC 제작에 필요한 4가지 전사 인자 (OCT3/4, SOX2, KLF4, cMYC)를 일시적으로 발현 시킨 후, 리프로그래밍이 진행 하는 중에 신경줄기세포를 얻을 수 있음이 보고됨 (Kim et al., 2011 PNAS)
 - 따라서 퇴행성 뇌질환 유래 다양한 초대 배양 세포를 확보하고, 이를 비삽입적 방법을 통해 역분화 줄기 세포를 생성 및 직접 교차분화를 통해 iNSC와 iDP를 확보하여 많은 수의 정상인과 뇌질환 라인 구축 개발이 필요함
- 퇴행성 뇌질환자로부터 제작된 iPSC, iNSC, iDP를 이용하여 세부 영역 뇌 오가노이드 제작
- 특히, 파킨슨 질환은 뇌와 장기의 상호작용을 통해 영향을 주고받는다라는 논문이 다수 발표됨. 이로 이해 뇌 단독 연구가 아닌 뇌와 장관축의 상호작용을 규명해야 함. 각 장기에 대한 특정 뇌 영역이 존재하기 때문에 세부적인 뇌 영역 오가노이드의 개발이 시급함.
- 뇌-장기 연결을 위한 connective nervous system 기술 개발
- Enteric nervous system (ENS)은 장에 연결되어 있는 신경 세포망을 의미하며,ENS는 미주 신경 (Vagus nerve)을 거쳐 뇌까지 연결되어 있음. 따라서 뇌와 장관 사이의 상호작용에 대한 이해를 증진시키기 위해 뇌와 장기를 연결해 주는 ENS와 미주신경을 확보 할 수 있는 분화 기술이 필요
 - 뇌와 장관 연결에 필요한 connective nervous system을 개발하기 위해 원천 세포인 Neural crest cell (NCC)을 확보가 필요하며, 현재 stromal cell과 ESC의 공배양을 통해 NCC를 얻을 수 있지만, 효율이 매우 낮고 세포 특이성이 매우 낮다는 단점이 있음 (Pomp O et al 2008 Brain Res)
 - 분화 시간은 오래 걸리지만, SOX10-GFP를 이용하여 NCC를 얻는 방법 (Kawaguchi J 2010 Development), BMP inhibitor, tgf- β inhibitor, GSK3 β inhibitor를 이용하여 iPSC로부터 NCC를 확보 할 수 있는 방법이 발표 됨 (Chamber SM et al 2009 Nat Biotechnol; Lee G et al 2010 Nat Protocl; Chambers SM 2016 Methods Mol Biol)
 - 파킨슨 질환 유래 iPSC, iNSC, iDP를 이용하여 Neural crest cell (NCC) 로 분화하는 방법을 개발하고, 이를 통해 뇌와 장관 오가노이드와의 공배양을 통해 모사 장기 시스템을 구축하고자 함

○ 뇌신경 질환 치료용 후보물질 발굴

- 뇌-장관축 오가노이드 연계 모델의 검증 및 신약 발굴을 위해 기존에 알려진 뇌신경 질환 치료물질 및 가능성이 있는 파생물질을 포함하는 치료용 후보물질 라이브러리를 구축
- 뇌-장관축 오가노이드 연계 모델과 후보물질 라이브러리를 이용한 스크리닝을 통하여 도출된 약물을 타 세부과제와 연계하여 뇌-안구축 연계 모델 및 동물모델에서 검증

○ 뇌-장기간 오가노이드 연계를 위한 organ-on-a-chip 기술 및 빅데이터 종합 및 분석 개발

- 현재 다장기 오가노이드 연구에서 사용되고 있는 직접 접촉식 방법이나 fluidics를 이용한 방법은 혈관을 통해 연계되는 장기 간 상호작용의 경우 유효하나 직접 신경을 통해 이어져 있는 뇌-장기간 오가노이드를 모사하기에는 적합하지 않기 때문에 새로운 시스템의 개발이 필요함
- 신경세포는 세포가 자라는 물리적인 환경에 민감하게 반응하는 것으로 알려져 있어 이를 이용한 기계생물학적(Mechanobiology) 접근을 통한 신경세포의 분화, 성장, 축삭 인도(axon guidance)등이 가능함
- 이를 이용하여 뇌-장관 오가노이드 연계 모델에 적합한 물성과 구조적 특성을 가진 microchip을 개발하고, 이 microchip 상에서 뇌와 장관 오가노이드를 배양하여 미주신경(vagus nerve) 및 장 신경(enteric nerve)을 매개로 두 오가노이드가 상호작용할 수 있는 환경을 구축하고자 함
- 실제 환자, 인간 세포, 쥐, 초파리, 물고기 등 다양한 종과 샘플에서의 다양한 멀티오믹스 결과들이 각 세부과제로부터 도출될 것이며, 이러한 결과를 집대성하여 참고할 수 있도록 정리하고 분석하는 것은 세부과제 간 긴밀한 협력을 증진시킬 수 있으므로, 이러한 역할을 수행하기 위한 분석팀을 운영

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
뇌-장기간 연계를 위한 신경계 원천 기술 개발 및 치료제 개발	TRL2	TRL5	퇴행성 뇌질환의 다양한 초대배양 세포로부터 iPSC 및 iNSC, iDP 제작 및 배양과 유지기술 확보	○		
			퇴행성 뇌질환 유래 iPSC, iNSC, iDP를 이용하여 whole brain, forebrain, midbrain, cortex organoid 분화 기술 개발	○		
			고효율의 NCC 분화 기술 개발하여 뇌와 장관 오가노이드를 연결 한 후, 파킨슨 질병 생체 시스템 모사 모델 구축	○		
			뇌와 장기 오가노이드를 이용한 생체모사 시스템 (organ-on-a-chip) 기술 개발	○		
			퇴행성 뇌질환 치료용 후보물질 발굴 및 기전 분석	○		

□ 세부기술 1 : 퇴행성 뇌질환자로부터 유래한 다양한 초대배양세포 및 직접 교차 분화를 통한 iNSC, iDP 확보

○ (기술 개요)

- 퇴행성 뇌질환자로부터 유래한 다양한 초대배양세포를 확보
- 이식 유전자의 삽입이 없는 방법을 통해 정상인과 뇌질환자로부터 역분화 줄기세포와 교차직접 분화를 통한 iNSC, iDP 확보

○ (기술확보 전략)

- 각 세부와의 협업을 통해 퇴행성 뇌질환자의 섬유아 세포, 혈액, 소변 등을 얻고, 이를 통해 다양한 초대 배양 세포를 확보할 예정임.

□ 세부기술 2 : 뇌-장기축 모사 시스템 구축을 위해 iPSC, iNSC, iDP로부터 뇌 세부 영역 오가노이드 제작 원천 기술 확보

○ (기술 개요)

- 뇌와 장기의 상호작용 모사 시스템을 구축하기 위해, 퇴행성 뇌질환 유래 iPSC, iNSC, iDP를 이용하여 뇌 세부 영역 오가노이드 제작 기술 개발
- 뇌 세부 영역 오가노이드는 whole brain, Forebrain, midbrain , cortex organoid 등의 분화 방법을 개발하고 이를 각 세부 연구자들이 이용하여 다양한 뇌오가노이드와 이에 적합한 장기 오가노이드와의 상호작용 연구 및 기전 분석 지원

○ (기술확보 전략)

- 각 세부와의 협업을 통해 장관, 망막 오가노이드 분화 기술 방법 확보 예정
- 현재 iPSC, hESC로부터 다양한 뇌 오가노이드 분화 방법이 발표되었음. 이러한 방법들을 응용하여 퇴행성 뇌질환자로부터 얻은 iNSC와 iDP로부터 다양한 뇌 오가노이드 분화 원천 기술 확보 할 예정임.

□ 세부기술 3 : 뇌-장기축 connective nerve system에 필요한 신경 세포 분화 기술 개발

○ (기술 개요)

- 퇴행성 뇌질환자 유래 iPSC, iNSC로부터 고순도, 고효율의 NCC (Neural crest cell) 분화 방법 개발
- NCC세포와 장관오가노이드 공배양을 통해 hIO (Intestine organoid)+Enteric nerve 존재하는 성숙한 장 오가노이드 확보 할 수 있는 방법 및 뇌 오가노이드와 NCC 공배양을 통해 hBO(brain organoid)+Vagus

nerve가 존재하는 성숙한 뇌 오가노이드를 확보할 수 있는 기술을 개발하여 뇌-장관축 모사 시스템 구축할 예정

- 고순도 고효율의 NCC 세포를 각 세부에 공급하여 뇌-장기축 모사 시스템을 구축

○ (기술확보 전략)

- 현재 hiPSC 유래 NCC 분화 방법을 응용하여, 퇴행성 뇌질환유래 iPSC, iNSC로 이용한 NCC분화 방법을 기술 개발 예정

- 뇌-장관축, 뇌-망막축등의 모사 시스템 구축을 위한 각 세부 과정과 협업 할 예정

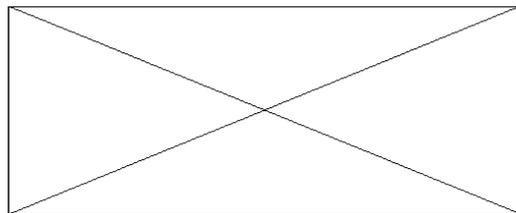
□ 세부기술 4 : 뇌-장기축 오가노이드 연계 모델을 위한 Microchip 개발

○ (기술 개요)

- 뇌-장기의 상호작용을 모사하기에 적합한 물성 및 구조를 가진 단계별 microchip 개발(오가노이드 직접 접촉 모델, 신경을 통한 상호작용 모델(단방향/양방향) 등)

- 실제 체내 뇌-장기의 연결을 모사하기 위하여 뇌 오가노이드와 장관 오가노이드가 미주신경(vagus nerve) 및 장 신경(enteric nerve)를 통해 연결되어 상호작용할 수 있도록 하는 microchip의 개발

[Microchip 예시]



○ (기술확보 전략)

- 뇌-장관 모사 microchip은 나노·바이오 소재 개발 전문 연구팀 혹은 기업과의 외주 또는 협업을 통해 개발

□ 세부기술 5 : 퇴행성 뇌질환 치료용 후보물질 발굴 및 기전 분석

○ (기술 개요)

- 목표 뇌신경 질환을 치료하기 위한 약물 스크리닝을 위하여 치료용 후보물질 라이브러리 구축

- 뇌-장관축 오가노이드 연계 모델과 치료용 후보물질 라이브러리를 이용하여 이 모델에서 유효한 후보 약물을 도출하고, 이를 뇌-안구축 연계 모델 및 동물 모델에서 검증

- 후보물질의 작용 기전 규명을 통해 뇌-장관축에서의 뇌질환 발병 기전 연구

○ (기술확보 전략)

- 타 업체 및 연구기관과의 협업을 통해 기존에 목표 뇌신경 질환 치료에 사용되었거나 유효하다고 알려진 약물 및 그의 파생물질, 치료용으로 사용 가능한 기존의 라이브러리를 이용하여 목표 뇌신경 질환 치료를 위한 라이브러리 구축하고자 함

□ 세부기술 6 : 데이터 종합 분석 및 DB 구축

○ (기술 개요)

- 각 세부에서 도출된 인간, 쥐, 초파리, 물고기 등 여러 종에서의 성과 및 데이터를 통합 및 정리하여 분석

- 통합 데이터를 각 세부 연구자들이 참고할 수 있도록 DB를 구축하고 피드백 지원

○ (기술확보 전략)

- 데이터 종합 분석은 바이오정보학 전문 인력이 자체 분석 및 국가생명연구자원정보센터(KOBIC) 활용 예정

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
1차년도	<ul style="list-style-type: none"> 2D 시스템을 이용한 치료제 후보 물질 발굴 	<ul style="list-style-type: none"> 기존 시스템에서 유효한 1차 치료제 후보 물질 확보
2차년도	<ul style="list-style-type: none"> 환자 맞춤형 오가노이드 모델 구축 	<ul style="list-style-type: none"> 비삽입적 방법을 통해 얻은 정상인과 파킨슨 질환 유래 iPSC, iNSC, iDP 세포주 확보 iPSC, iNCS, iDP로부터 whole brain, forebrain, midbrain, cortex organoid 제작기술 확보
3차년도	<ul style="list-style-type: none"> BGA 모델 구현 및 다중 오믹스 분석을 통한 바이오 마커 발굴 	<ul style="list-style-type: none"> 정상인과 파킨슨 환자 특이적 iPSC, iNSC로부터 NCC 확보 및 공배양을 통한 성숙한 뇌 오가노이드 및 connective nerve 제작 기술 확보 및 뇌질환 진단을 위한 바이오 마커 확보
4차년도	<ul style="list-style-type: none"> BGA 근거 목표 질환의 치료제 후보물질 검증 및 기능 분석 	<ul style="list-style-type: none"> 1차 치료제 후보 물질 중 BGA 모델에서 유효한 효과를 보이는 2차 치료제 후보 물질 확보 및 작용 기전 규명을 통한 비임상 연구 근거 확보
5차년도	<ul style="list-style-type: none"> 치료제 후보물질의 상업화를 위한 비임상 연구 개시 	<ul style="list-style-type: none"> 비임상 연구를 통해 임상 연구에 돌입할 수 있는 최종 치료제 후보 물질 확보

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
뇌-장기간 연계를 위한 신경계 원천 기술 개발 및 치료제 개발	900 * 5년
실용화 추진 총괄팀 운영	200 * 5년
Microchip 개발 및 데이터 종합 분석 코어팀 운영	300 * 5년

(5) 성과지표 및 목표치 설정

○ 환자 맞춤형 오가노이드 모델 구축

- iNSC, iDP유래 뇌 오가노이드 원천 기술 관련 SCI, SCIE급 논문 2 편 (IF>10 1편 이상)
- 뇌-장관 모사 시스템 구축 관련 SCI, SCIE급 논문 2편 이상 (IF >10 1편 이상)
- 국내 및 국제 특허 출원 5건 이상
- 기술 이전 2건

○ 뇌-장기축 오가노이드 연계모델을 통한 뇌질환 치료제 후보물질 발굴

- 뇌-장관 모사 시스템을 이용한 치료제 후보물질 스크리닝 관련 논문 2 편
- 뇌-장관 모사 시스템을 통한 후보물질 5건 이상 도출
- 비임상 연구를 통한 최종 후보물질 1건 이상 도출
- 뇌질환 치료제 후보물질 관련 특허 1건 이상
- 기술 이전 1건 이상

NO	성과지표
1	퇴행성 뇌질환 환자로부터 리프로그래밍 된 세포 개발 (iPSC, iNSC, iDP 등)
2	다양한 뇌오가노이드 개발 및 장기 오가노이드와 연계기술 개발
3	세부 연구팀의 자료를 통합 분석하여 뇌-장기 연계 DB 구축
4	치료제 후보물질 탐색 및 검증을 통한 치료제 후보 발굴
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화
6	세부 연구팀의 실질적 성과창출을 위한 코어팀 제공 및 연구 조율

나.

세부과제 2: 퇴행성 뇌신경질환의 조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경 질환 환자 코호트 분석

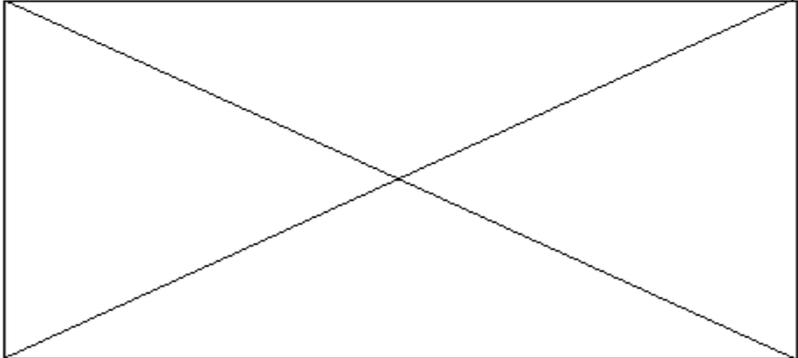
(1) 연구 목표

- 인체에서 신경퇴행성질환과 연관되어 일어나는 변화를 감지하고, 또한 병리학적 진행을 정량적으로 측정함으로써, 개발된 원천기술을 인체에 적용할 때, 그 효과를 정량 및 정성적으로 판단할 수 있도록 하기 위한, 포괄적이고 다면적인 데이터베이스 구축
 - 코호트로부터 얻어진 인체 유래물과 바이오마커를 각 코어에서의 질병의 발생 및 진행을 억제할 수 있는 치료제 개발에 활용할 수 있도록 지원함.
 - 본 연구의 뇌신경질환 환자 코호트는 기존 연구문헌들로부터 Brain-gut axis 및 Brain-retina axis 의 연관성이 잘 입증된 대표적 난치성 신경퇴행성 질환인 파킨슨병을 대상으로 함.

개발 목표	파킨슨병의 발병과 이후 질병의 진행에 관한 병태생리학적 기전을 밝히고 이에 기반하여 질환의 발생과 진행을 예측 및 측정할 수 있는 정확하고 유용한 임상지표 및 바이오마커를 갖춘 질환 코호트를 구축
-------	---

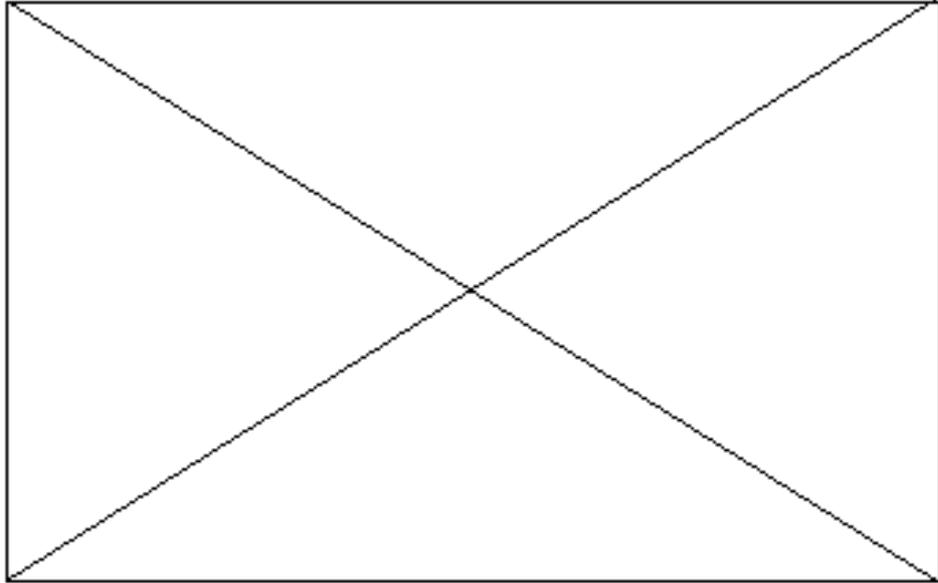
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 파킨슨병의 경과에 따른 3가지 주요 단계에 해당하는 코호트와 연령을 짝지은 정상대조군 코호트 구축 - 다면적 바이오마커 개발 및 정량적 측정 - 코호트의 전향적 추적관찰 및 바이오마커 데이터베이스 생성 - 코호트의 각 시점에서의 생체시료 구축 - 코호트 데이터베이스의 유효성 검증
----------	--

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	
----------	--

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요



- 각 90명의 대상자로 이루어진 4개의 층(Tier)으로 이루어진 코호트를 총 4회의 시점에서 4개의 division 으로 구성된 데이터베이스를 구축함.
- 4개의 division은 임상적 측정, 뇌이미징을 통한 검증, 망막이미징을 통한 검증, 혈액등의 조직 시료 측면으로 나누어 그 연계성을 확인하여 정밀한 임상적 의미를 확인하도록 함.
- 구축된 데이터베이스의 각 데이터의 유효성을 검증하고, 4개의 division에서 생성된 데이터의 상호관련성을 발전된 통계 모델로 분석함.

□ 주요 연구개발 내용

- 파킨슨병의 진단 후 초기 단계에서 질병의 진행을 모니터링할 수 있는 다면적 바이오마커의 개발
 - 고위험집단에서 어떻게 발병하고 질환이 시작되는지 조기에 모니터링할 수 있는 진단법은 질환극복치료법 개발에서 impact 가 아주 큼. 또한, 신경보호제 혹은 발병억제제의 치료법의 효과를 측정할 수 있는 적절한 바이오마커의 개발은 치료제개발의 신뢰도를 확보하기 위한 중요한 전제임.
 - 파킨슨병 발병 이후 초기 3-4년은 질병의 진행을 결정하는 시기로 뇌신경계의 병리가 복잡한 합병증을 동반 가속도로 진행하므로 이 시기의 disease modifying therapy 는 임상적용 가능성 제고에 매우 중요

- 이 시기는 파킨슨병이 본격적으로 장애를 초래하기 시작하는 단계로, 항파킨슨약물 치료로 인한 복잡한 합병증이 나타나며, 이 시기의 병의 진행을 modify 할 수 있는 방법에 대한 연구는 현재 파킨슨병을 앓고 있는 환자들의 치료에 바로 실용화 가능함

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경 질환 환자 코호트 분석	TRL2	TRL5	Metabolic covariance analysis using 18F-FDG-PET	○		
			Monoaminergic degeneration index based on the 18F-FP-CIT PET data	○		
			Retinal structure analysis using optical coherence tomography (OCT) and OCTA	○		
			Coupling of structural and functional brain changes using multimodal imaging	○		
			Advanced statistical prediction model based on multimodal biomarkers	○		

□ 세부기술 1 : Metabolic covariance analysis

○ (기술 개요)

- 18F-FDG PET 영상을 preprocessing 후 질환과 연관된 spatial covariance pattern을 찾기 위해, scaled subprofile model/principal component 분석(SSM/PCA)을 시행함. variance pattern을 분석. 가장 disease status를 잘 설명하는 principle component를 추출하여 linear regression을 이용하여 질환군에 대한 설명력을 검증

○ (기술확보 전략)

- 이 분석법은 다른 PD 코호트연구에서 보고된 바 있음. 보다 다양한 stage의 독립적 환자군 샘플에서 10명 이상의 표본 집단을 추출하여 reproducibility를 검증하여 분석기술의 신뢰도를 높임

□ 세부기술 2 : Monoaminergic degeneration index

○ (기술 개요)

- F-FP-CIT PET을 촬영하여 얻은 영상에서 monoaminergic projection에 해당하는 뇌영역의 cell body

와 axon terminal에서 각각 DVR을 구하고, 정상인 데이터로부터 구한 연령을 보정한 표준치로부터 감소 정도를 비율로 구하고 annual rate of decline을 구함. 오른쪽과 같이 발병전후의 시간 frame에서 병의 진행속도를 정량화. 기울기가 감소는 진행속도를 늦추었음을 의미

○ (기술확보 전략)

- 파킨슨병환자 연구에서 60-70대의 표준데이터를 구하고 분석과 reproducibility를 확인함. 본 코호트구축을 위해서 40대부터로 확대하여 표준치 및 연령을 보정한 산출값을 생성

□ 세부기술 3 : Retinal structure analysis

○ (기술 개요)

- 망막의 홍반과 시신경유두부위를 광학간섭촬영기기로 스캔하여 망막의 조직학적 세포층을 영상화한 후 망막내 신경세포층 (retinal ganglion cell complex = GCC) 의 두께 및 용적과 각 층의 혈관분포를 구역별로 측정

○ (기술확보 전략)

- PD 환자의 망막병리가 나타나는 부위가 보고되었기 때문에(REF), 이를 최적화하기 위해 영상스캔법을 표준화하고, 각 구역에서 얻어진 세포층 두께 값을 인구학적 및 안구의 특성을 보정한 인덱스로 전환하여 그룹간 및 개체간 비교가 가능한 지표를 만드는 통계적 모델을 구성함

□ 세부기술 4 : Coupling of structural & functional brain changes using multimodal imaging

○ (기술 개요)

- 3T MRI를 이용한 뇌의 구조적 측정값 (피질두께, 피질하 작은 구조물들의 용적 및 shape, 뇌의 voxel-based volumetry, 텐서영상을 이용하여 측정된 피질하 구조물들의 미세구조변화) 과 resting state functional MRI 데이터를 coupling 하여 구조와 기능적 brain network 변화를 분석함.

○ (기술확보 전략)

- 표준화된 MRI 분석 소프트웨어를 이용하여 분석 가능한 기술임

□ 세부기술 5 : Advanced statistical prediction model based on multimodal biomarkers

○ (기술 개요)

- 코호트의 대상자별 각 바이오마커데이터를 구축하고 전향적 추적의 outcome 과 바이오마커의 변화량을 측정하여, 각각의 바이오마커와 인구학적 특성 및 임상적 측정값을 입력하였을 때 파킨슨병의 발병 및 질병의 진행을 예측할 수 있는 통계학적 모델을 구성

○ (기술확보 전략)

- 각각의 마커를 validation 하고 통계전문가를 팀으로 구성하여 작업을 수행

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
1~2차년도	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 대규모 코호트 데이터베이스 확립 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 다기관 코호트연구 launching 및 recruit
1~3차년도	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 질환의 단계별 임상정보의 정량적 데이터베이스화 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinical, Brain imaging, Retinal imaging, Body fluid and tissue sampling 의 4개의 division database 구축
2~4차년도	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 다면적 바이오마커데이터베이스를 임상데이터와 짝 지은 코호트 데이터베이스 확립 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 임상적 및 다면적 바이오마커 지표의 유효성을 검증 ▪ 임상지표에 따른 다면적 바이오마커의 연관성을 검증하고 데이터베이스화
4~5차년도	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 코호트 결과물의 실용화 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 코호트 데이터와 본 연구의 BGA, BRA 코어와의 상호협력을 통해 개발한 기술을 실용화할 수 있는 전임상 및 초기 임상시험의 설계 및 수행

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
조기 임상진단 기술 개발 및 뇌신경 질환 환자 코호트 분석	900 * 5년

(5) 성과지표 및 목표치 설정

○ 코호트 구축 및 각 단계별 바이오마커의 특성을 밝힘

- 코호트의 임상적, 영상학적 병리학적 바이오마커의 상호연관성을 밝힘
- 바이오마커의 유효성을 baseline 및 전향적 추적 관찰시점에서의 임상적 진행에 근거하여 검증

○ 다면적 바이오마커 데이터 베이스 구축

- 다면적 바이오마커의 상호연관성 분석

NO	성과지표
1	코호트 및 데이터베이스 시스템 구축
2	수집한 코호트 자료 활용하여 다면적 바이오마커 개발
3	종횡적 임상지표의 확립
4	유효성을 검증한 바이오마커 확보
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

다.

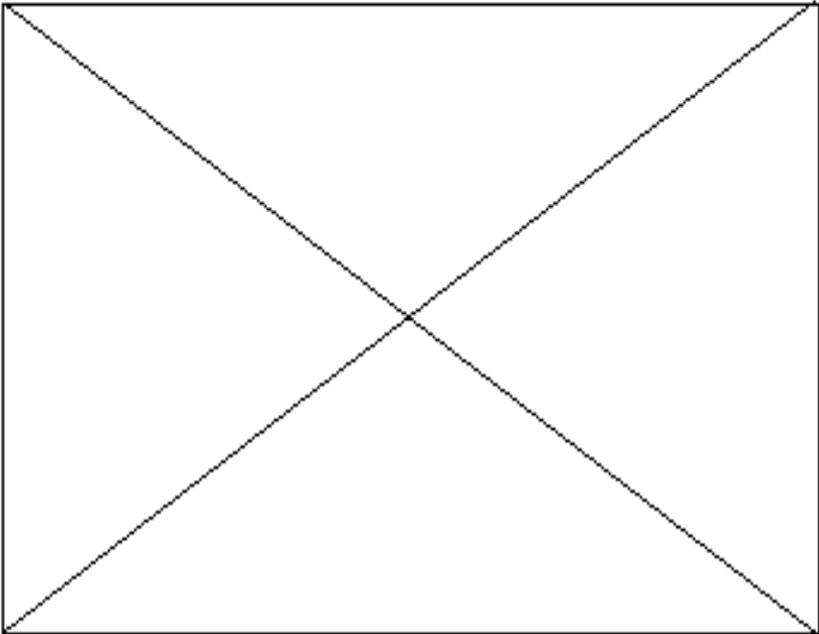
세부과제 3: 뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천 기술 개발

(1) 연구 목표

□ 뇌장관축 연계 모델개발과 퇴행성 뇌질환 치료 및 진단을 위한 원천기술 개발

개발 목표	퇴행성 뇌질환 환자-유래 역분화 줄기세포를 이용하여 장관 오가노이드 및 장신경세포 분화기술을 구축하고, 새로운 뇌장관축 연계모델을 개발함으로써 동물실험의 한계를 극복하고, 퇴행성 뇌질환 치료 및 진단을 위한 원천기술 개발을 목표로 함
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 정상/환자 체세포 유래 역분화 줄기세포 제작 - 장관 오가노이드 및 장신경세포 분화 및 배양 기술 구축 - 장관 오가노이드와 장신경세포와 공배양을 통한 새로운 뇌장관축 연계 모델시스템 개발 - 뇌장관축 연계 모델 기술을 활용한 퇴행성 뇌 질병 모델링(파킨슨 및 치매) 및 분자기전 연구 - 뇌 오가이드의 분화 및 배양 기술 구축 - 뇌 오가노이드와 장관 특이적 대사산물 및 마이크로바이옴의 상호작용 연구를 위한 모델 시스템 개발 - 퇴행성 질병모델을 활용한 치료 및 진단 원천 기술 개발

(2) 세부과제 구성 및 내용

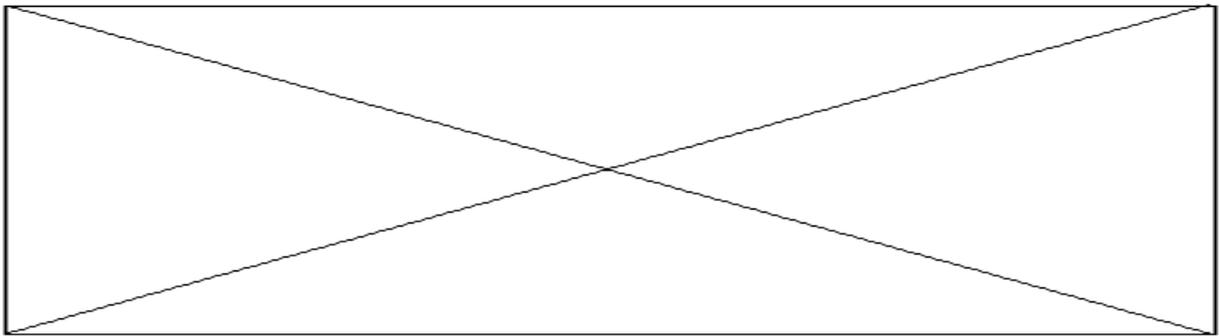
세부과제 구성도	
----------	--

①세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제

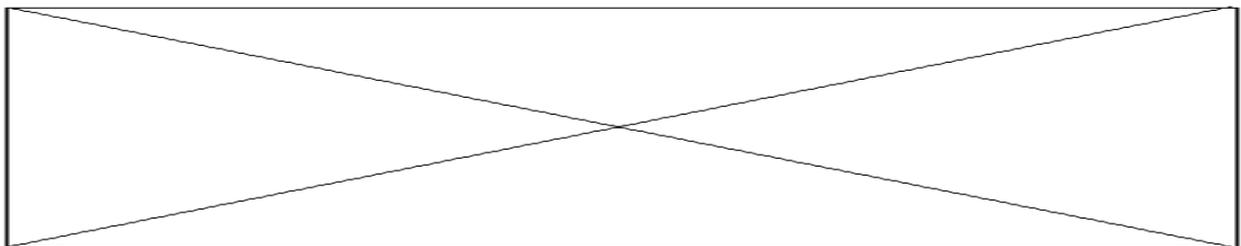
- 파킨슨병의 발생 및 전이에 있어 뇌장관축(Gut-Brain Axis)의 중요성이 지속적으로 증가하고 있는 추세이나 발병 기작 및 분자 기전을 연구하기 위한 모델 실험시스템은 아주 열악한 실정이므로, 현재 뇌장관축 관련 연구는 쥐와 같은 실험동물 모델을 주로 사용하고 있음
- 하지만, 최근 들어 실험동물과 사람의 종간 차이로 인해 질병의 발생 기작과 분자 기전에 차이가 생기고, 그로 인해 실험동물에서 효과가 있는 것으로 발견된 신약후보물질들이 실제 임상테스트에서 효능을 보이지 않는 일이 연속적으로 발생함에 따라 실험동물을 대체할 수 있는 모델시스템 개발의 필요성이 대두되고 있음 (Nature News, 2018)

[장에 미세주입한 알파시누클레인의 미주신경을 통한 전이 (Holmqvist S. et al., Acta Neuropathol., 2014)]



- 충수절제술(Appendectomy) 시술 경험이 있는 환자 160만 여명의 파킨슨병 발병률을 추적 관찰한 결과 충수절제술을 받은 사람이 그렇지 않은 사람에 비해 파킨슨병 발병이 낮다는 보고가 올해 10월 Science Translational Medicine 지에 보고됨에 따라 파킨슨병의 발생 및 전이에 뇌장관축의 중요성이 다시 한 번 크게 부각되었음 (Kilinger, BA. et al. Sci. Transl. Med., 2018)

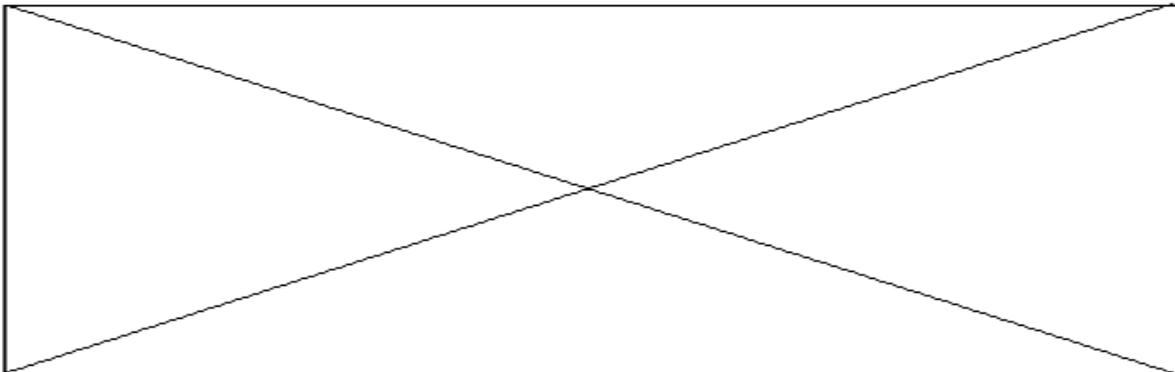
[충수절제술 시술 환자에서 파킨슨병 발병 저하 및 충수 내 알파시누클레인 aggregate 이미지 (Kilinger, BA. et al. Sci. Transl. Med., 2018)]



- 파킨슨병의 발병에 있어 뇌장관축이 중요한 역할을 하고 있음을 알려주는 또 다른 연구결과로서 장내 미생물이 파킨슨병의 발병 및 진행에 관여하고 있다는 보고들이 이어지고 있음

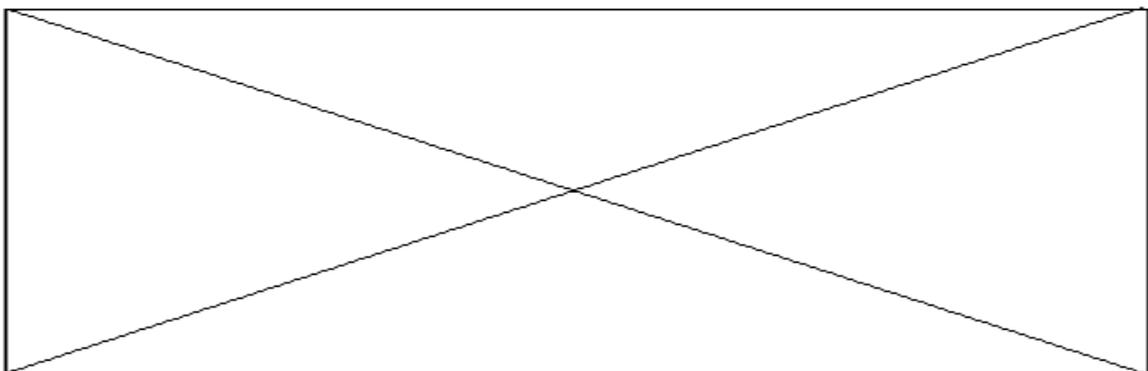
- 알파시누클레인을 과발현 하는 파킨슨병 모델 쥐를 이용한 최근 연구 결과에 따르면 장내미생물이 생산하는 대사산물에 의해 파킨슨병 발병이 영향을 받으며, 쥐를 무균상태로 유지하거나 항생제를 투여하여 장내미생물의 생장을 저해한 경우 파킨슨병의 발생이 일어나지 않는 것을 확인하였음
- 파킨슨병 환자의 장 박테리아를 무균 쥐에게 주사한 결과, 6~7주 후 운동장애와 같은 파킨슨 병의 징후가 나타났지만, 정상인의 장 박테리아를 무균 쥐에게 주사한 경우 운동장애가 발생하지 않았음. (Sampson, TR et al., Cell, 2016)

[파킨슨병 발병에 있어서 장내미생물의 중요성 (Sampson, TR et al., Cell, 2016)]



- 본 연구에서는 정상/환자 유래 역분화줄기세포를 이용한 장관 오가노이드 및 장신경세포 분화 기술을 이용하여 in vitro 상에서 뇌장관축을 모사할 수 있는 새로운 뇌장관축 연계모델시스템을 구축하여, 실험동물이 지닌 한계를 극복하는 새로운 플랫폼 기술을 개발하고자 하며, 새로운 플랫폼 기술을 활용한 질병의 발병 기작 및 분자 기전 연구, 대규모 스크리닝을 통한 신약후보물질 도출과 같은 응용연구에 활용

[정상/환자 유래 역분화줄기세포를 이용한 뇌장관축 연계모델 개발을 통한 파킨슨병 질병 모델링 및 신약스크리닝 모식도]



□ 주요 연구개발 내용

- 동일한 유전적 배경을 지닌 역분화줄기세포를 이용한 뇌장관축 연계모델시스템 구축
 - 정상/환자 유래 역분화줄기세포를 이용한 장관 오가노이드 및 장신경세포 분화 기술 구축
 - 장관오가노이드 및 장신경세포 공배양을 통한 새로운 뇌장관축 연계모델시스템 개발
- 장관 특이적인 대사산물 및 마이크로바이옴을 이용하여 뇌 오가노이드와의 상호작용을 통한 in vitro 파킨슨병 모델 구축
 - 장관 특이적 대사산물을 통한 뇌염증모델을 이용하여 파킨슨병 모델링 기술 구축
 - 뇌 오가노이드와 장내미생물 대사체 상호작용을 통해 in vitro 파킨슨병 기전 연구
- 새로운 뇌장관축 연계모델시스템을 활용한 in vitro 파킨슨병 모델링 및 신약스크리닝 시스템 개발
 - 뇌장관축 연계모델시스템을 활용한 알파시누클레인 생성 및 전이 기전 연구
 - 알파시누클레인 생성 및 전이 기전에 영향을 미치는 유전적/환경적 요인 탐색
 - 알파시누클레인 생성 및 전이를 저해하는 새로운 신약후보물질 스크리닝

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
퇴행성 뇌질환의 BGA 상호작용 전담 연구	TRL2	TRL5	정상/환자 체세포 유래 역분화 줄기세포 제작	0		
			장관 오가노이드 및 장신경세포 분화 및 배양 기술 구축	0		
			장관 오가노이드와 장신경세포 공배양 기술 구축 및 뇌장관축 연계모델시스템 개발	0		
			뇌장관축 연계 모델 기술을 활용한 파킨슨병 질병 모델링	0		
			뇌 오가노이드의 분화 및 배양 기술 구축	0		
			뇌 오가노이드와 장관 특이적 대사산물 상호작용 연구를 위한 모델 시스템 개발	0		
			파킨슨병 질병모델시스템을 활용한 신약스크리닝 시스템 구축	0		

□ 세부기술 1 : 정상/환자 체세포 유래 역분화줄기세포 제작

○ (기술 개요)

- 정상/환자 유래 역분화줄기세포를 제작을 통해 동일한 유전적 배경을 지닌 장관오가노이드 및 장신경세포를 만들고, 이를 통해 개인맞춤형 또는 환자맞춤형 뇌장관축 연계모델시스템을 구축하고자 함
- 비침습적 방법을 통한 정상/환자 유래 체세포 분리 배양
- 정상/환자 유래 체세포를 이용한 역분화줄기세포 제작 및 배양
- 염색체 이상과 같은 유전적 변이가 없으며, 삼배엽(외/중/내배엽)으로 분화 가능한 전분화능 역분화줄기세포 분리 정제

○ (기술확보 전략)

- 비침습적 방법을 통해 공여자의 부담을 최소화하기 위하여 피부 또는 구강 내 상피세포, 혈액 세포 등 접근이 용이하며 분리가 쉬운 체세포를 확보
- 유전적 변이가 없는 역분화줄기세포 제작을 위해 유전체에 삽입되지 않으며, 일시적으로 역분화에 필요한 단백질을 발현하는 Episome 또는 Sendai virus와 같은 시스템을 활용
- 단일클론 유래 역분화 줄기세포 분리 배양을 통해 염색체 이상이 없으며, 삼배엽(외/중/내배엽)으로 분화 가능한 전분화능 역분화줄기세포 분리 정제

□ 세부기술 2 : 역분화줄기세포 유래 장관 오가노이드 및 장신경세포 분화 기술 구축

○ (기술 개요)

- 인간의 장관 및 장신경세포의 발생과정을 in vitro 상에서 모사하여 역분화줄기세포 유래 장관 오가노이드 및 장신경세포 분화 기술 구축 및 최적화
- 역분화 줄기세포 유래 장관 오가노이드 분화 기술 구축 및 최적화
- 역분화 줄기세포 유래 장신경세포 분화 기술 구축 및 최적화

○ (기술확보 전략)

- 본 연구진의 선행연구결과 (Jung, KB. et al. Nat. Comm., 2018)를 활용하여 고기능성의 장관 오가노이드 분화 기법

확립

- 역분화 줄기세포 유래 장신경세포 분화 기법 확립을 위해 세계 최고 수준의 장신경세포 분화 기법 도입 (Bajpai, R. et al. Nature, 2010; Workman, MJ. et al. Nat. Med., 2017)

□ 세부기술 3 : 장관 오가노이드와 장신경세포 공배양을 통한 새로운 뇌장관축 연계모델시스템 개발

○ (기술 개요)

- 장관 오가노이드와 장신경세포의 공배양이 가능한 최적의 환경을 조성하고, 이를 활용하여 새로운 뇌장관축 연계모델시스템을 개발
- 장관 오가노이드와 장신경세포 배지 및 배양 조건을 탐색하여 공배양이 가능한 최적의 조건 확립
- 장관 오가노이드와 장신경세포의 미성숙 문제를 해결할 수 있는 고기능성 뇌장관축 연계모델시스템 배양 기술 개발
- 다양한 형태의 공배양 조건 탐색을 통해 인체 모사도가 가장 높은 뇌장관축 연계모델시스템 기술 개발

○ (기술확보 전략)

- 장관 오가노이드와 장신경세포 공배양을 위한 in vitro 배양 기법 및 이식 기술 도입 (Workman, MJ. et al. Nat. Med., 2017)
- in vitro 상에서 장관 오가노이드와 장신경세포 공배양을 할 경우 발생하는 미성숙화 문제를 해결하기 위한 다양한 성장인자, 사이토카인, 대사산물을 활용한 고기능성 뇌장관축 연계모델시스템 배양 기술 탐색
- 인체와 가장 유사한 뇌장관축 연계모델시스템을 개발하기 위하여 transwell, micro-fluidic chip 등을 활용한 다양한 배양 조건 탐색

□ 세부기술 4 : 뇌장관축 연계모델 시스템을 활용한 파킨슨병 질병 모델링

○ (기술 개요)

- 알파시누클레인의 생성 및 전이에 있어 뇌장관축의 중요성 및 분자 기전 연구를 위하여 뇌장관축 연계모델 시스템을 활용
- 정제된 알파시누클레인의 미세주입을 통하여 뇌장관축을 통한 알파시누클레인의 전이 과정 및 관련 분자 기전 연구

- 알파시누클레인을 과발현 하는 장관 오가노이드를 활용하여 장에서 만들어진 알파시누클레인이 장신경세포로 전달 및 이동하는 과정 및 관련 분자 기전 연구
- 파킨슨병 발병에 관련된 것으로 알려진 다양한 유전적 변이와 환경적 요인을 주어 뇌장관축 연계모델 시스템 상에서 비정형 알파시누클레인의 생성 및 전이 가능성을 탐색하고, 관련 분자 기전을 연구

○ (기술확보 전략)

- 분리 정제된 비정형 알파시누클레인 단백질(공동연구/기술도입)을 이용하여 뇌장관축 연계모델 시스템에 미세주입 할 수 있는 기술 개발 (ex. microinjection)
- 비정형 알파시누클레인을 과발현하는 장관 오가노이드를 제작하여 비정형 알파시누클레인이 장관 오가노이드로부터 장신경세포로 전이되는 과정을 모사할 수 있는 뇌장관축 연계모델 시스템 개발
- CRIPSR-Cas9 genome editing 기술을 통해 파킨슨병을 유발하는 것으로 알려진 질환 유전자를 도입하거나, 파킨슨병에 관련된 환경적 요인을 처리함으로써 인해 비정형 알파시누클레인의 생성 및 전이 과정을 모사할 수 있는 뇌장관축 연계모델 시스템 구축

□ 세부기술 5 : 뇌 오가노이드의 분화 및 배양 기술 구축

○ (기술 개요)

- 뇌장관축 연계모델 시스템 구축을 위해 인간의 뇌 발생과정을 모사하여 in vitro 상에서 뇌 오가노이드의 분화 및 배양 기술 개발
- 파킨슨병에 관련된 환자 특이적 진단을 위해 정상/환자 유래 역분화줄기세포를 이용한 뇌 오가노이드 분화 기술 구축 및 최적화

○ (기술확보 전략)

- 인간 줄기세포를 이용해 신경세포가 들어있는 뇌 오가노이드 분화 및 배양 기법 도입 (Madeline A. et al. Nature, 2013)
- 파킨슨병 환자에서 획득한 샘플을 통해 만든 뇌 오가노이드를 활용하여 정상 유래 뇌오가노이드와 비교 분석 및 환자 특이적 인자 발굴

□ 세부기술 6 : 뇌 오가노이드와 장관 특이적 대사산물 상호작용 연구를 위한 모델 시스템 개발

○ (기술 개요)

- 뇌 오가노이드를 분화 및 배양 후 장 특이적 대사산물과의 상호작용 연구를 위한 시스템 구축

- 장관 특이적 대사산물 탐색 및 뇌 오가노이드의 변화 관찰이 용이한 최적의 조건 확립
- 정상 유래 뇌 오가노이드 배양 시 장관 특이적 대사산물 (SCFA)로 인한 알파시누클레인 증가 및 염증반응을 관측할 수 있는 모델 개발
- 환자 유래 역분화줄기세포로 분화한 뇌 오가노이드와 장관 특이적 대사산물과의 상호작용 연구를 위한 연계 모델시스템 개발

○ (기술확보 전략)

- 장관 특이적 대사산물과 뇌 오가노이드의 상호작용 연구를 위해 배양 시 처리 적정 농도 탐색
- 뇌 오가노이드에 장관 특이적 대사산물을 처리하였을 때, 알파시누클레인의 증가로 인해 신경염증 유도 및 motor dysfunction의 발생 기전 연구를 통한 자세한 분자적 기전 연구
- 장내미생물 대사체를 정상인/파킨슨병 뇌 오가노이드에 처리하여 이들의 상호작용 및 분자 기전 연구를 통해 뇌장관축 연계모델 시스템 개발

□ 세부기술 7 : 파킨슨병 질병모델시스템을 활용한 신약스크리닝 시스템 구축

○ (기술 개요)

- 파킨슨병을 모사하는 뇌장관축 연계모델 시스템을 활용하여 신약스크리닝을 위한 플랫폼 기술 구축
- 신약 개발을 위한 High-throughput 스크리닝에 적합한 균질한 파킨슨병 모사 뇌장관축 연계모델 시스템 구축
- 다양한 화합물 및 단백질 약물 후보들을 처리하여 파킨슨병을 예방 및 완화, 치료할 수 있는 신약후보물질 발굴

○ (기술확보 전략)

- multi-well plate를 이용한 배양 또는 자동화 배양 기법 기술 개발하여 균질한 파킨슨병 모사 뇌장관축 연계모델 시스템을 개발하고, 이를 이용하여 High-throughput 스크리닝 플랫폼 기술 구축
- 화합물 또는 단백질 약물 라이브러리를 활용한 신약후보물질 스크리닝 또는 분자 기전 연구를 통해 밝혀진 타깃 단백질 저해를 통한 신약후보물질 발굴

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2020 - 2021	<ul style="list-style-type: none"> 정상/환자 유래 역분화줄기세포 제작 장관 오가노이드 및 장 신경세포 분화 및 배양 기술 구축 뇌 오가노이드 분화 및 배양 기술 구축 	<ul style="list-style-type: none"> 정상 및 환자 유래 역분화줄기세포 각 3종 이상 확보 장관 오가노이드 및 장 신경세포 분화 및 배양을 위한 표준 실험법 구축 뇌 오가노이드 분화 및 배양을 위한 표준 실험법 구축
2022 - 2024	<ul style="list-style-type: none"> 장관 오가노이드 및 장 신경세포 공배양 시스템 구축 뇌장관 연계모델시스템을 활용한 파킨슨병 질병 모델링 장관 특이적 대사산물 및 마이크로바이옴 상호작용 연구를 위한 모델 시스템 구축 	<ul style="list-style-type: none"> 트랜스웰(Transwell) 및 미세유동칩(micro-fluidic chip)기반의 장관 오가노이드 및 장 신경 세포 공배양 시스템 구축 알파시누클레인 미세주입 시스템 및 CRISPR-Cas9기반 알파시누클레인 과발현 세포 주 제작을 통한 파킨슨 질병모델링 시스템 구축 장관 특이적 대사산물(SCFA)로 인한 알파시누클레인 증가 및 염증반응 관측을 위한 모델 개발 뇌 오가노이드와 장관 특이적 대사산물 또는 마이크로바이옴 공배양이 가능한 시스템 구축
2022 - 2024	<ul style="list-style-type: none"> 파킨슨병 모사 뇌장관 연계모델시스템 기반 신약스크리닝 시스템 구축 	<ul style="list-style-type: none"> 신약스크리닝을 위한 균질한 뇌장관연계모델 시스템 개발 High-throughput 스크리닝을 위한 multiwell 기반의 스크리닝시스템 개발

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
뇌장관축 연계 오가노이드 모델 개발 및 퇴행성 뇌질환 극복 원천기술 개발	900 * 5년

(5) 성과지표 및 목표치 설정

○ 정상/환자 유래 역분화줄기세포 제작 & 장관 오가노이드/장신경세포/뇌 오가노이드 분화 및 배양 기술 구축

- 정상/환자 유래 역분화줄기세포 제작 기술 (S.O.P 작성 & 특허출원)

- 장관 오가노이드/장신경세포/뇌 오가노이드 분화 및 배양 기술 (S.O.P 작성)
- 장관 오가노이드/장신경세포를 활용한 뇌장관 연계모델 시스템 구축
 - Transwell & Microfluidic-chip 기반 뇌장관 연계모델 시스템 (논문1; IF>10, 특허1)
- 뇌장관 연계모델시스템 구축을 통한 파킨슨병 질병모델링
 - 알파시누클레인 미세주입 기술 구축 및 CRISPR-Cas9 유전자 편집기술을 통한 알파시누클레인 과발현 세포 주 제작 (S.O.P 작성 및 특허1)
 - 상기 명시된 기술 기반 파킨슨병 모사 뇌장관 연계모델시스템 개발 (논문1; IF>10)
- 장관 특이적 대사산물 및 마이크로바이옴 상호작용 연구를 위한 모델시스템 구축
 - 장관 특이적 대사산물을 통한 알파시누클레인 증가 및 염증반응을 관찰할 수 있는 뇌장관 연계모델시스템 기반 실험 기법 구축 (논문1; IF>10)
 - 장내미생물 대사체와 정상/환자 유래 뇌 오가노이드 상호작용 기전 연구 (논문1; IF>10)
- 파킨슨병 모사 뇌장관 연계모델시스템 기반의 신약스크리닝 시스템 구축
 - 신약 개발을 위해 High-throughput 스크리닝에 적합한 multi-well 기반 균질한 파킨슨병 모사 뇌장관축 연계모델 시스템 구축 (S.O.P. 작성 및 특허1)
 - 화합물 또는 단백질 약물 라이브러리를 활용한 신약후보물질 스크리닝 및 분자 기전 연구를 통해 신약후보물질 발굴 (특허>1)

NO	성과지표
1	장관 오가노이드 대량생산, 고도화 및 장신경세포 연계 기술 개발
2	뇌-장관 하이브리드 오가노이드 및 연계 세포를 통한 연계기술 개발
3	퇴행성 뇌질환용 뇌-장관 연계 모델 개발 및 뇌-장관 상호작용 연구
4	퇴행성 뇌질환의 조기진단을 위한 마커 개발 및 치료물질 탐색
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

라.

세부과제 4: 뇌안구축 오가노이드 모델 고도화 및 질환 모델 개발

(1) 연구 목표

□ 뇌안구축 질환 기전 연구 및 치료제 효능 검증

- 뇌안구축 오가노이드 및 질환 모델 개발 협력
- 뇌안구축 질환 임상 진단 기술 개발을 위한 협력

개발 목표	망막퇴행성 질환뿐만 아니라 시력 이상을 동반하는 퇴행성뇌질환 치료제 검증 플랫폼으로 이용될 수 있는 망막 오가노이드 대량 생산 기술을 확립. 또한, 시상하부나 중뇌 등 시신경이 연결되는 뇌조직과 망막과의 뇌 융합 망막 오가노이드를 구축하여 퇴행성 뇌질환 관련 시각 이상의 원인을 규명.
-------	---

세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 대규모 망막 및 뇌 오가노이드 유도 기술 개발: 미니어처 바이오리액터 (Miniature Spinning Bioreactor; MSB) 기술을 이용한 망막 및 뇌 세부조직 오가노이드 대량 생산 기술 확립 - 뇌 융합 망막 오가노이드 유도 기술 개발: 시신경이 연결되는 뇌의 시상하부와 중뇌 오가노이드와 망막 오가노이드의 공동 배양을 통해 기존 망막 오가노이드 기술이 구현하지 못하는 망막 주변 조직과 연계된 시각신경계 모델 구축 - 인간 망막 조직과의 단일 세포 유전체 비교를 통한 망막 오가노이드 유효성 검증: 인간 망막 오가노이드의 망막과 인간 망막의 단일세포 유전체 양상과 비교해 뇌 융합 망막 오가노이드와 실제 생체 조직과의 유도 검증 - 뇌 융합 망막 오가노이드를 이용한 퇴행성 뇌질환 모델링: 시각 이상을 동반하는 파킨슨병(Parkinson's Disease, PD) 등 퇴행성뇌질환자 유래 망막 융합 오가노이드 확립 - 뇌 융합 망막 오가노이드 기반 퇴행성 뇌질환 치료제 효용성 검증: 망막 오가노이드를 이용한 퇴행성뇌질환 치료제의 효과 검증 플랫폼 구축
----------	---

(2) 세부과제 구성 및 내용

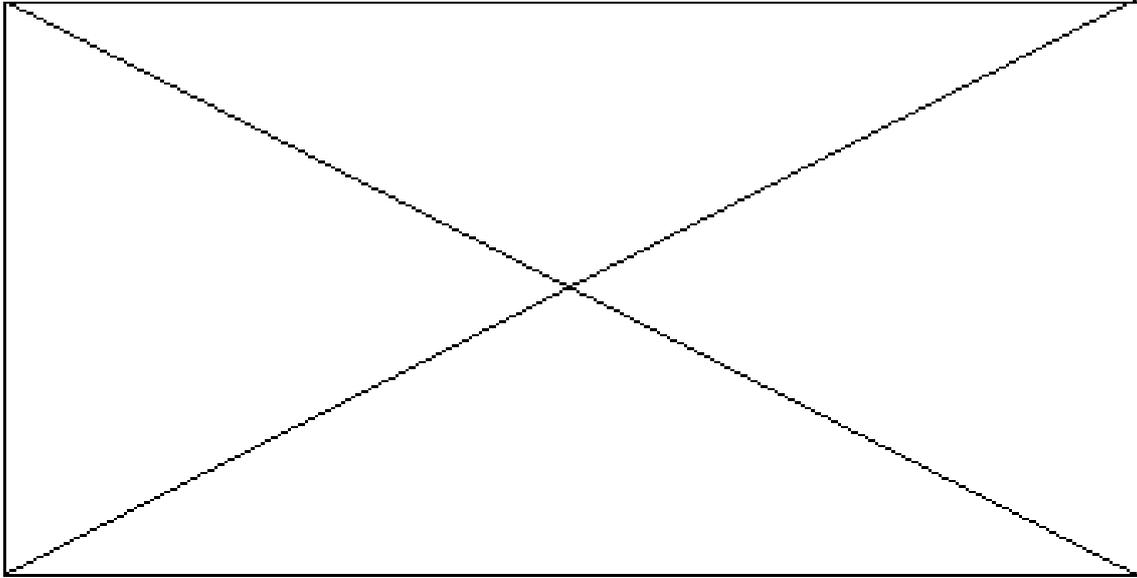
세부과제 구성도	<ul style="list-style-type: none"> - 망막 오가노이드 대량 생산 플랫폼 구축 및 망막퇴행성질환 치료제 효과 검증 - 뇌 융합 망막 오가노이드 유도 기술 개발 및 시각 신경계 모사 - 망막 오가노이드를 이용한 PD 환자의 시각 기능 이상 기전 연구 및 치료제 효과 검증
----------	--

①세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 대부분 치료제 효능 검사를 위해 사용하는 세포나 질환 동물 모델은 다양한 유전적, 환경적 요인에 의해 발생하는 인간 망막퇴행성 질환의 특징을 잘 반영하지 못하는 약점이 있다. 이를 극복하고자 최근에는 환자 개인별 특성을 고려한 오가노이드 기반 치료제 및 치료법 개발이 그 대안으로 떠오르고 있음
- 망막 오가노이드 기술은 2011년 최초 개발된 이후 생산 효율 등이 향상된 방법이 제시되고 있지만, 완전한 망막의 구조와 기능을 모사하는 수준까지는 여전히 이르지 못하고 있음
 - 이는 생체 내 망막의 환경이 단순히 신경 세포만으로 구성이 된 것이 아니라 주변 세포들과의 상호작용이 필요하고 시신경이 뇌로 연결되어야 온전히 기능을 하는 특징을 가지기 때문임
- 따라서 망막과 연계된 뇌 조직 및 망막혈관장벽 모사체를 함께 배양하는 융합 오가노이드를 제작을 통해 시각을 좀더 정확히 모사하는 것이 필요하다. 융합 망막 오가노이드는 망막신경절세포 퇴화와 관련된 녹내장, 망막과 인접한 망막색소상피세포 이상에 의해 발생하는 건성황반변성, 망막-뇌 연결 이상에 의한 약시 등 다양한 시각 기능 이상 질환에 대한 치료제의 유효성을 검증하는 플랫폼으로 이용이 가능
- 또한 여전히 정확한 모사가 어려운 전체 뇌조직에 비해 구조적으로 온전한 망막 오가노이드는 파킨슨병과 같은 망막 퇴화를 동반하는 퇴행성뇌질환 치료제의 검증에도 유효
- 다양한 망막 및 뇌질환 치료제 효과 검증을 위한 선결 조건은 오가노이드의 대량 생산 및 표준화임
 - 따라서 최근 Johns Hopkins 대학 등에서 개발한 미니어처 바이오리액터 (Miniature Spinning Bioreactor, MSB) 방법 등 이 이에 대한 대안으로 볼 수 있다

[연구 요약: 융합 오가노이드 기술을 이용한 기능성 망막 기반 치료제 유효성 검증]



□ 주요 연구개발 내용

- 뇌 융합 망막 오가노이드 기술 확립
 - 뇌 세부 조직 및 망막 오가노이드 대량 생산 기술 개발
 - 뇌 융합 망막 오가노이드 배양 기술 확립
 - 인간 조직과의 유전체 비교를 통한 융합 오가노이드 유효성 검증
- 뇌 융합 망막 오가노이드를 이용한 퇴행성 질환 모델링 및 치료제 효용성 검증
 - PD 환자 유래 망막 오가노이드를 이용한 PD 치료제 효용성 뇌질환 연구
 - 뇌 융합 망막 오가노이드를 이용한 시각 기능 이상 질환 기전 연구
 - 뇌 융합 망막 오가노이드를 이용한 시각 기능 이상 질환 치료제 효용성 검증

② 세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개발	기술도입	글로벌 협력
망막 오가노이드 모델 고도화 및 뇌안구축 질환 모델 개발	TRL2	TRL5	망막 및 뇌 조직 특이적 오가노이드 제작 기술	0		
			대규모 오가노이드 생산 기술	0		
			뇌 융합 망막 오가노이드 유도 기술	0		
			망막 및 뇌 오가노이드의 유전적 조작 기술 및 이미징 기술	0		
			뇌 융합 망막 오가노이드 기능 검증	0		

□ 세부기술 1 : 망막 및 뇌 세부조직 특이적 오가노이드 제작 기술

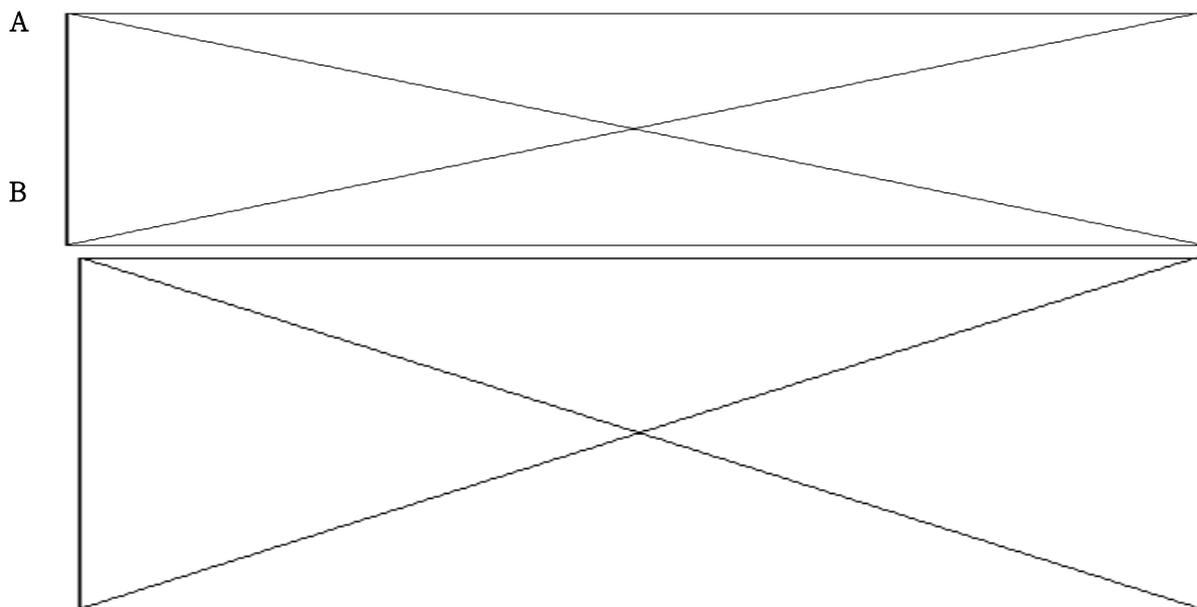
○ (기술 개요)

- 망막 오가노이드는 2011년 일본 리켄 발달생물학 연구소의 Yoshiki Sasai 박사 연구팀에서 개발됨. 망막 오가노이드 기술은 가장 빠른 진화를 거치고 있음
- 뇌오가노이드 배양 시스템은 다양한 뇌 부위를 만들어 낼 수 있는 장점은 있지만, 균일하고 반복 가능한 세부 뇌조직 배양이 어려운 단점있음. (Lancaster et al., Nature, 2014, Quadrato et al., Nature, 2017). 이를 극복하기 위한 다양한 분화 및 배양 기술들이 개발됨. (Qian et al., Cell, 2016; Qian et al., Nat Protocol, 2018)
- 하지만, 이들을 실질적으로 활용할 수 있는 수준에 이르지 못해 망막-뇌 연계를 위한 오가노이드 제작기술의 고도화가 필요함

○ (기술확보 전략)

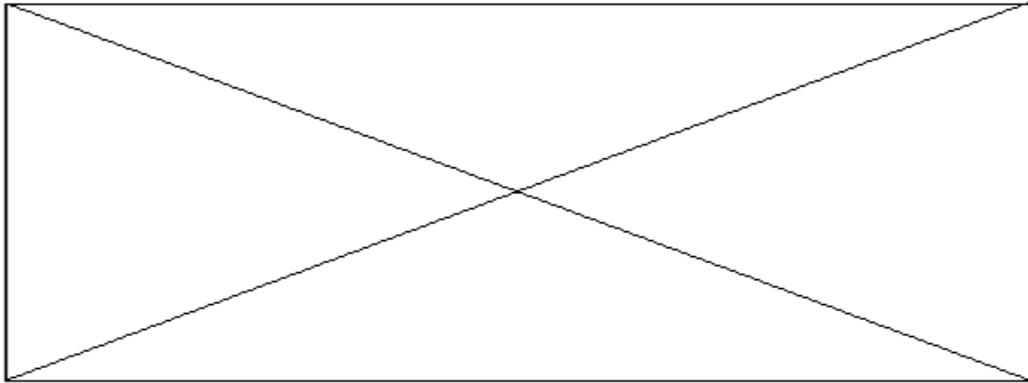
- 현재 가장 널리 사용되는 망막 오가노이드 기술은 Johns Hopkins 대학의 Valeria Cantor-Soler 교수 연구팀에서 구축한 방법임 (Zhong et al., Nat Comm., 2014). 하지만, 상대적으로 장기간의 분화 과정을 거치는 단점이 있음
- 최근 RIKEN CDB의 Eiraku 박사 연구팀이 뇌 오가노이드를 거치지 않는 간소화된 망막 오가노이드 기술을 확립 (그림 1A; Kuwahara et al., Nature Commun, 2015). 독일 Max Plank Institute의 Mike Karl 박사 연구팀이 고속 망막 오가노이드 구축 방법을 제시 (그림 1B; Völkner et al., Stem Cell Rep, 2016)
- 망막 오가노이드의 고속/대량 배양을 위해서 각각의 기술을 병합하여 기술을 확보할 수 있을 것으로 기대함

[망막 오가노이드 생산 속도 및 규모 증진 전략. (A) Matrigel-free 망막 오가노이드 제작 방법. (Kawahara et al., Nat Comm, 2015). (B) Microdissection을 이용한 망막 오가노이드 대량 배양 시스템. (Volkner et al., Stem Cell Rep, 2017)]



- 뇌 세부조직 오가노이드 제작 기술: 현재 전뇌, 중뇌 그리고 뇌하수체 조직을 선택적으로 분화시킬 수 방법이 개발되어 있고 (그림 2). 이 기술을 활용하여 시스템 구현을 추진하고자 함.

[뇌 영역 특이적 오가노이드 제작법 (A) iPSC로부터 중뇌 오가노이드를 제작하는 프로토콜 모식도. (B) iPSC로부터 뇌하수체 오가노이드를 제작하는 프로토콜 모식도. (Qian et al., Cell, 2016)]



□ 세부기술 2 : 망막 및 뇌 세부조직 오가노이드 대량 생산 기술

○ (기술 개요)

- 각각의 망막 및 뇌 오가노이드를 개발하더라도 이를 대량으로 균질하게 생산할 수 있어야만 안정된 뇌안구 연계 시스템을 개발할 수 있음
- 현재 오가노이드 기술의 최대 난점은 heterogeneity임. 이를 극복하기 위해서는 다양한 분화/배양 기술의 개발이 필요하고 이를 단기간에 테스트하기 위해서는 소량 및 다종의 조건을 구현할 수 있는 시스템이 필요
- 오가노이드의 균질성을 확보하기 위해서는 기계적인 장치를 이용한 시스템의 개발이 필요

○ (기술확보 전략)

- Miniature Spinning Bioreactor를 이용한 뇌 세부 조직 및 망막 오가노이드 생산 기술 2017년 Johns Hopkins 대학 Hongjun Song 연구실에서 3D 프린팅을 이용해 소형화된 생물배양기 (Miniature Spinning Bioreactor; MSB) 를 제작 (그림 3).
- MSB를 사용한 방법은 소량의 배양액 (1-2ml) 을 이용하여 high-throughput 신약 screening이 가능하며 여러 개의 소형화 생물배양기를 통합하여 사용하면 대량 생산 플랫폼을 구축할 수 있음. MSB 시스템을 확보하고 개량하여 각각의 오가노이드를 균질하게 대량생산할 수 있는 시스템을 구현

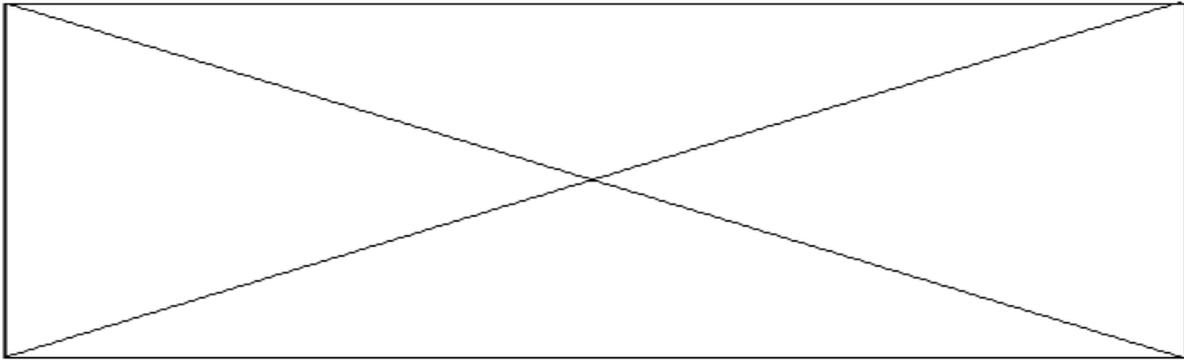
□ 세부기술 3 : 뇌 융합 망막 오가노이드 배양 기술

○ (기술 개요)

- 시상하부-망막 융합 오가노이드 배양 기술: 일주기 조절과 물체 방향성에 관여하는 망막 신경이 연결되는 시상하부와 망막과의 융합 오가노이드 제작을 통해 일주기 조절 시각신경망 형성과 유지, 변화 기전 연구가 가능
- 중뇌 융합 망막 오가노이드 배양 기술: 망막에서 받아들인 물체의 2차원적 정보가 전달되는 주요 뇌 영역 중 하나인 중뇌 superiro colliculus (SC)와 망막과의 융합 오가노이드를 구축하여 물체 인식 시각신경망 형성과 유지, 변화 기전 연구가 가능
- 안구 모사 오가노이드 배양 기술: 망막이 정상적인 기능을 하기 위해서는 망막의 광수용세포의 바깥을 둘러싸는 망막색소상피세포의 기능이 필수적임. 하지만 현재의 기술은 망막과 망막색소상피세포가 합쳐진 기능성 망막 오가노이드를 구축하지 못하고 있음
- 특히 뇌 융합 망막 오가노이드 기술은 망막과 다른 뇌 부위의 상호 작용으로 인해 일어나는 퇴행성 질환의 진행 기전을 연구하는데 매우 유용한 모델임
- 파킨슨병 환자들에게서 망막 퇴화나 황반 변성등의 시각 이상이 발생하지만, 그 구체적인 진행 기전은 잘 알려져 있지 않다. 본 연구를 통해 구축한 망막-중뇌 오가노이드 시스템을 사용해, 중뇌의 도파민 뉴런의 상실이 망막의 구조와 기능에 어떻게 영향을 줄 수 있는지 연구할 수 있는 플랫폼 구축이 가능함
- 예를 들어, 파킨슨병 환자의 중뇌 오가노이드와 정상인의 망막 오가노이드를 융합하여 두 부분의 상호작용을 연구할 수 있음

○ (기술확보 전략)

- 뇌 융합 망막 오가노이드: 중뇌 또는 시상하부 오가노이드를 망막 오가노이드와 서로 인접한 상태로 붙인 다음 matrigel로 고정하여 물리적으로 분리가 되지 않는 하이브리드 오가노이드를 제작 (그림 4A)
- 안구 오가노이드: 망막색소상피세포와 맥락막 혈관으로 구성된 망막혈관장벽 모사체와 뇌 융합 망막 오가노이드를 복합 배양함으로써 망막이 input에서 output까지 생체 환경과 유사한 환경에 있도록 모사 (그림 4B)



뇌 융합 망막 오가노이드 제작법. (A) ES 또는 iPSC로부터 망막 오가노이드와 뇌 영역 오가노이드를 생성한 후 이들 두 오가노이드를 융합하여 3일동안 배양하여 두 오가노이드 내 세포들 간 상호작용을 유도한다. 다시 2-3주를 배양하며 실제 두 오가노이드 간 신경망 형성까지 유도가 가능한지를 탐색할 예정이다. (B) 완성된 뇌 융합 망막 오가노이드를 제2세부과제에서 구축할 RPE-EC 망막혈관장벽 구조와 동시 배양하여 실제 생체 내 망막과 상호작용하는 핵심 세포들을 모사한 구조체를 만들 예정이다.

□ 세부기술 4 : 망막 및 뇌 오가노이드의 유전자 조작 및 이미징 기술

○ (기술 개요)

- 오가노이드에 특정 유전자 과발현, shRNA 과발현 등의 조작을 유도하기 위해서는 특이적이고 효율적인 전달 기술이 필요
- 퇴행성 뇌질환의 발병 과정을 모델링 하기 위해 망막 오가노이드와 중뇌 오가노이드의 연결에 대한 상세 관찰이 필요함. 하지만 기존의 2D 면역 염색 기술로는 한계가 있기 때문에 이를 극복하기 위하여 전체 오가노이드의 구조를 3D로 이미징하여 시신경의 연결 구조를 손쉽게 관찰할 수 있는 기술이 필요

○ (기술확보 전략)

- 현재 광범위하게 활용되는 electroporation을 통해 DNA plasmid를 특정 오가노이드 부위에 전달하여 특정 부위를 관찰할 수 있는 기술을 개발
- 3차원의 작지 않은 구조체의 세부구조를 확인하기 위해 CUBIC 기술을 이용한 오가노이드의 투명화하여 단일 세포 수준의 구조를 3D 이미징할 수 있을 것으로 기대함 (그림 6)

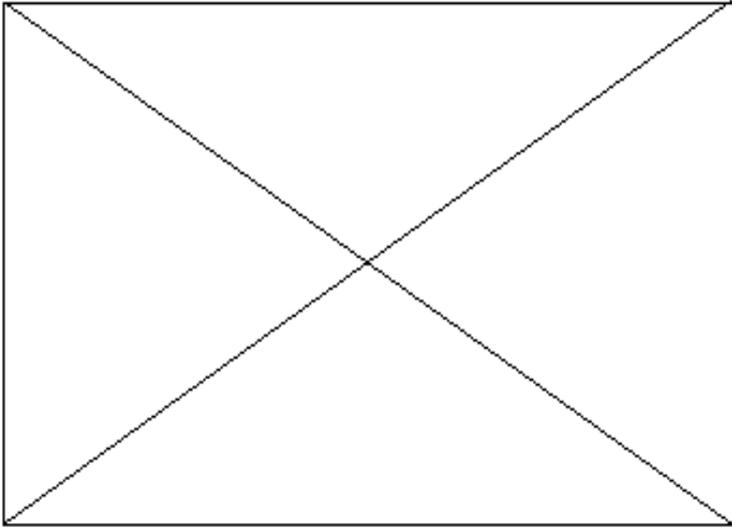


그림 6. 오가노이드 내 유전자 도입 및 이미징 시스템 구축 (A) 배양후 45일이 된 전뇌 오가노이드에 GFP를 발현하는 벡터를 electroporation으로 도입한 후 7일 후에 면역 염색을 통해 확인한 모습. SOX2 (red)를 발현하는 신경전구세포들에 GFP 벡터가 효과적으로 전달되어 개개의 신경전구세포들의 모양을 잘 보여주고 있다. 이를 통해 향후 오가노이드내 세포들에 대한 효율적인 유전적 조작이 가능하다. **(B)** CUBIC imaging 기술을 이용하여 전뇌 오가노이드를 투명화하고, 오가노이드를 통째로 면역 염색하여 콘포칼 이미징을 한 모습. SOX2를 발현하는 신경전구세포들이 오가노이드내에 잘 조직된 구조로 분포하고 있는 것을 확인할 수 있음

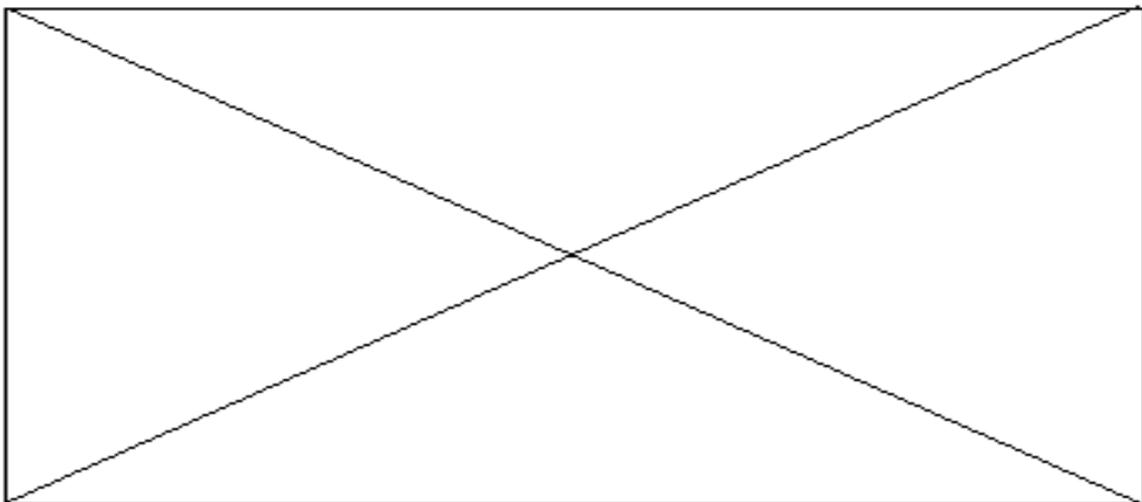
□ 세부기술 5 : 뇌 융합 망막 오가노이드 기능 검증

○ (기술 개요)

- 뇌 융합 망막 오가노이드 내 시각 신경망 형성 여부 판별: 뇌 조직 및 타 인구조직과 융합하여 배양한 망막 오가노이드 내 신경세포 분포를 각 망막신경세포에 대한 면역형광염색 등 해부학적 방법을 이용하여 조사 후 단독 배양 망막 오가노이드와 비교
- 뇌-망막 신경망 형성 여부 판별: 망막신경절세포와 망막 내 신경망이 뇌 융합 망막 오가노이드에서 정상적으로 유지되는지를 뇌 오가노이드의 망막신경절세포를 확인함으로써 검증
- 뇌 융합 망막 오가노이드 기능 검증

○ (기술확보 전략)

- 해부학적 분석: 분리한 오가노이드를 동결 절편으로 만들어 다양한 망막신경세포 (망막신경절세포 (Brn3b, Nf160); 아마크린세포 (Pax6; Syntaxin; ChAT), 양극세포 (Vsx2; PKCalpha; mGluR6), rod 광수용세포 (rhodopsin); cone 광수용세포 (M-opsin; S-opsin); 플러글리아 (Sox9; Glutamine synthase)) 에 대한 항체를 이용하여 면역 형광염색을 통해 증명
- 형성된 망막 오가노이드의 신경 활성화: 다중채널전극(multielectrode array)를 이용한 전기생리학적 기법을 이용하여 검증. 기존 망막 오가노이드는 광수용세포가 빛에 반응해 ERG 신호를 생성하지만, 망막신경절세포가 퇴화하고 하부신경망이 정상적으로 형성되지 않아 MEA를 이용한 신경 측정이 불가능함. 따라서, ERG 신호뿐만 아니라, MEA 전기신호를 동시에 분석하는 시스템을 개발하여 망막 신경망을 관찰하고 검증함 (그림 7).



망막 신경망 기능 검사. (A) 망막 신경망 모식도. 다른 신경계 시스템과 다르게 광수용세포(rods, cones)는 빛 자극이 없는 상태에서 활성화되어 타겟 신경세포인 양극세포를 자극하며 그 결과로 OFF 타입의 양극세포는 암흑 자극 정보를

하부 신경망을 통해 망막신경절세포로 전달한다. 반대로 암흑상태에서 자극된 ON 양극세포는 거꾸로 신경활성이 억제되어 하부 신경세포의 활성을 유도하지 않는다. 이런 상태는 광수용세포가 빛을 받아들인 상태에서 반전이 되어 ON 양극세포와 연결된 신경망이 자극을 받아 정보를 망막신경절세포로 전달한다. 따라서 개별 망막신경절세포는 연결된 양극세포의 특성에 따라 암흑 상태와 빛 자극 상태에서 활성 양상이 달라지고, 이를 전극을 통해 측정이 가능하다. (B) 다수의 망막신경절세포의 활성을 동시에 측정하기 위해 복수의 전극을 행렬로 집적한 multi-electrode array (MAE)를 이용하여 측정할 예정

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2019 ~ 2021	뇌 융합 망막 오가노이드 기술 확립	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 망막 오가노이드 대량 생산 기술 ▪ 시상하부 오가노이드 대량 생산 기술 ▪ 중뇌 오가노이드 대량 생산 기술 ▪ 망막-시상하부 융합 오가노이드 제작 기술 ▪ 망막-중뇌 융합 오가노이드 제작 기술
2022 ~ 2023	뇌 융합 망막 오가노이드를 이용한 망막 퇴행성 질환 모델링 및 치료제 효용성 검증	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PD 환자 망막 오가노이드를 이용한 질환 모델링 ▪ PD 환자 뇌 융합 망막 오가노이드를 이용한 질환 모델링 ▪ PD 환자 망막 오가노이드를 이용한 질환 치료제 효용성 검증

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Yr
뇌안구축 연계 오가노이드들 모델 개발 및 퇴행성 신경질환 극복 원천기술 개발	900 * 5년

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- 뇌 융합 망막 오가노이드 기술 확립
 - 뇌 융합 망막 오가노이드 구축 기술 최적화
 - 연구 관련 내용 국내 특허 출원 1건, 등록 1건
 - JCR 10% 이내 최상위권 SCI 논문 1편 포함 3편 이상

○ 망막 오가노이드를 이용한 퇴행성 질환 모델링 및 치료제 효용성 검증

- 망막 오가노이드 및 뇌 융합 망막 오가노이드 기반 치료제 후보 기능 검증 플랫폼 구축
- 연구 관련 내용 국외 특허 출원 1건, 국내 특허 등록 1건
- JCR 5% 이내 논문 1편, 10% 논문 1편 등 최상위권 논문 포함 SCI 3편 이상 (누적 6편)
- 망막 오가노이드 대량 생산 플랫폼 관련 기술 이전 1건

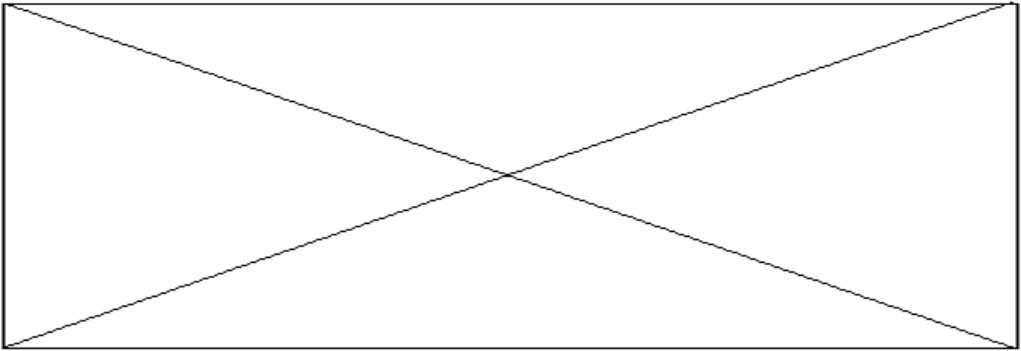
NO	성과지표
1	망막 오가노이드 대량생산, 고도화 및 시신경세포 연계 기술 개발
2	뇌-안구 하이브리드 오가노이드 및 연계 세포를 통한 연계 기술 개발
3	퇴행성 뇌질환용 뇌-안구 연계 모델 개발 및 뇌-안구 상호작용 연구
4	망막퇴행성질환 및 퇴행성 뇌질환 치료제 탐색 및 검증
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

(1) 연구 목표

- 대표적인 뇌신경질환(알츠하이머성 치매와 파킨슨병)를 대상으로 임상진입 및 실용화가 가능한 신개념의 뇌-장기간 연계성 조절 치료 원천기술을 개발하고자 함.
 - 뇌-장기간 연계성 분석이 가능한 in vivo 동물모델을 확립하여 신경연결망 (neural circuit) 및 체액성분비인자 (humoral factor)에 의한 장기간 상호작용 조절 연구
 - 뇌-장기간 연계성의 붕괴를 통해 질병을 유발하는 분자 타겟 발굴 및 약물설계, 선도물질 도출, 약물최적화, 후보물질 선정의 과정을 수행
 - 최종적으로 마우스를 포함하는 in vivo 뇌신경질환 모델 및 인간 오가노이드 모델을 대상으로 뇌-장기간 연계성 조절 후보약물의 전임상 유효성 검증을 통해 임상진입 및 실용화가 가능한 치료 원천기술을 제공함

개발 목표	뇌-장기간 연계성 기전 분석을 위한 동물 모델 개발 및 이를 통한 차별화된 뇌신경질환 치료 원천기술 개발
세부 추진 목표	<ul style="list-style-type: none"> - 뇌-장기축 연계성 조절 인자의 분자기전을 규명하기 위한 in vivo 동물 모델 기반 구축 - 뇌-장기축 신경연결망 및 체액성인자의 뇌신경질환의 병인기전 연구 - 뇌-장기축 조절 분자타겟 기반 약물 설계/탐색 기반 구축 - 뇌신경질환 대상 약물최적화 및 유효성 검증을 통한 후보물질 도출 - 전임상 동물 모델 및 인간 오가노이드 대상 유효성 교차 검증

(2) 세부과제 구성 및 내용

세부과제 구성도	<ul style="list-style-type: none"> - 초파리 in vivo 뇌-장기간 연계성 분석 연구 모델 구축 - 제브라피쉬 in vivo 뇌-장관-장내세균 연계성 기전 분석 모델 구축 - 뇌-장기간 연계성조절 분자 타겟 기반 약물 설계 및 후보물질 도출 - 마우스 뇌신경질환 모델 기반 뇌-장기 연계성 조절 치료기술의 POC 검증 및 효능평가
세부과제 구성도	

① 세부과제 개요 및 연구개발 내용

□ 세부과제 개요

- 뇌-장기간 연계성을 파악하기 위하여 환자 코호트 분석 및 인간세포를 이용한 오가노이드 모델 개발 및 분석을 진행할 수 있지만, 확립된 모델이 얼마나 정확하게 뇌-장기간 연계성 표현할 수 있는지 평가하고, 이를 활용하여 직접적으로 in vivo에서의 현상을 확인할 수 있는 방법이 필요함
- 뇌-장기간 연계성은 포유류에서만 나타나는 것이아니라, 유전학적 모델 동물인 초파리에서 장내세균과 개체의 관계에 대해서 알려진 바가 있어, 뇌과학 연구의 시조가 된 초파리를 이용하여 뇌-장기간 연계성을 파악할 필요가 있음
- 초파리에서 단순화된 뇌-장기간 연계성을 확인하고, 척추동물 모델로써 zebrafish에서 이를 검증한다면 뇌-장기간 연계성의 진화에 따른 복잡성을 추정할 수 있을 것으로 기대함
- 최종적으로 생쥐모델을 이용하여 뇌-장기 연계성의 구체화된 모델을 검증하고, 퇴행성 뇌질환과 연관된 뇌-장기간 연계 조절물질의 실질적인 효과를 검증할 수 있을 것으로 기대함

□ 주요 연구개발 내용

- 뇌-장기간 연계성을 조절하는 신경연결망 및 체액성인자의 관여 기전을 연구하기 위한 in vivo 동물모델을 구축
 - 뇌를 비롯한 근육, 지방체, 소화계 기관의 기능이 보전되어 있고 조직 특이적인 유전자 발현조절이 가능한 초파리 in vivo 모델 활용
 - 신경연결망 및 체액성인자-수용체 신호전달 분석에 최적화된 동물 모델 구축
- 뇌-장관계-장내세균 상호작용 연구를 위한 in vivo 동물모델을 구축
 - 면역계를 포함한 순환계의 기능이 보전되어 있고 유전자 기능연구 및 이미징이 용이한 제브라피쉬 in vivo 모델 활용
 - 장관 장내세균총 동태에 따른 뇌신경질환 병인조절 기능 연구 기반 구축
- 뇌-장기간 연계성 조절인자 분자타겟을 대상으로 하는 뇌신경질환 약물설계
 - 신경연접부 막단백질 및 체액성인자 수용체 기반 약물탐색 기반 구축
 - 신규인자 구조기반 약물설계 및 in vivo 표현형 기반 선도물질 최적화를 통한 후보물질 도출
- 뇌신경질환 전임상 모델 기반 후보물질 유효성 평가 기반 구축
 - 알츠하이머성 치매, 파킨슨병 질환 전임상모델 (초파리, 제브라피쉬, 마우스) 확보
 - 뇌신경질환 동물모델에서 뇌-장기간 연계성 붕괴 POC 검증
 - 뇌-장기간 연계성 조절 후보물질의 뇌신경질환 개선 효능 검증
 - 뇌-장기간 연계성 표현형을 이용한 후보물질 분자기전 (MOA) 규명
 - 인간 오가노이드 모델과의 교차검증
- 장기 특이적 다중 유전자 발현조절 시스템 기반 구축
 - 뇌-장기간 연계성 추적을 위한 조직 특이적 유전자발현 시스템 개발
 - 뇌조직과 장관 및 안구 조직에서 서로 다른 유전자 발현조절이 가능한 다중 유전자 발현 조절 플랫폼 구

축

- 신경연결망(neural circuit)에 의해 조절되는 뇌-장기간 상호작용 조절기전 연구
 - 단일 개체내의 뇌-장기간 신경연결망의 형광이미징을 통한 상호조절 기전 연구 기반 구축
 - 뇌-장기 연계성 조절인자 돌연변이에 따른 신경연결망 동태 분석
 - 신경연결망 활성화 분석에 기반한 뇌신경질환 표현형 분석 시간 구축
- 체액성인자(humoral factor)와 수용체에 의해 조절되는 뇌-장기간 상호작용 조절기전 연구
 - 뇌-장기간 연계성을 조절하는 뇌조직 또는 기타 장기 유래 체액성인자 및 해당 수용체의 기능 규명
 - 체액성인자/수용체의 신호전달 기전 분석 및 질환 특이적 체액성인자 동태 분석
- 질환모델기반 뇌-장기간 연결 부조화에 의한 뇌신경질환 병변 확인
 - 뇌신경질환 모델에서의 뇌-장기 연계성 조절인자 동태 및 질환 병인 기전 분석
 - 뇌신경질환 원인유전자에 의한 뇌-장기 연결 부조화의 표현형 분석
 - 뇌신경질환 특이적 뇌-장기 유래 대사물질 동태 및 질환 병인, 개선효능 검증
 - 장내세균종 변화에 따른 뇌신경질환 표현형 변화 분석
- 임상진입 및 실용화가 가능한 뇌신경질환 치료 후보물질 도출
 - 뇌-장기간 연계성 조절인자를 대상으로 하는 약물 설계/탐색 기반확보
 - 뇌-장기 연계성 붕괴 표현형을 보유하는 뇌신경질환 모델 구축
 - 세포주-초파리 in vivo 모델 교차 검증을 통한 선도물질 최적화 및 효능 검증
 - 뇌-장기 연계성 조절 후보물질에 의한 초파리, 제브라피쉬, 마우스 뇌신경질환 개선 효능 검증
 - 전주기 모델 교차 검증을 통한 전임상 효능 검증 및 약동성 평가

②세부기술 구성

세부과제	현재 기술수준	목표 기술수준	세부기술	세부기술 확보 전략		
				자체개 발	기술도 입	글로벌 협력
뇌-장기간 연계 기전 분석을 위한 in vivo 모델 개발 및 치료 원천기술 개발	TRL2	TRL5	초파리 in vivo 뇌-장기간 연계성 기전 연구 모델 플랫폼	0		
			제브라피쉬 in vivo 뇌-장관-장내세균 연계성 기전 연구 모델 플랫폼	0		
			뇌-장기간 연계성조절 분자 타겟 기반 약물 설계 및 후보물질 도출	0	0	
			마우스 뇌신경질환 모델 기반 뇌-장기 연계성 조절 치료기술의 POC 검증 및 효능평가	0	0	

□ 세부기술 1 : 초파리 in vivo 뇌-장기간 연계성 기전 연구 모델 플랫폼

○ (기술 개요)

- 초파리 모델은 뇌-장기간 연계성 조절인자 기능연구를 위한 조직 특이적 다중 유전자 발현조절 기술이 확보가능하며, 인간 질병유전자의 상동성이 높고, 다양한 질환 모델 구축에 대한 개념이 이미 정립되어 있음
- 단일개체 수준에서 장기별로 서로 다른 유전자 발현조절이 가능한 기술 확보
- CRISPR 유전자편집 기반 뇌-장기간 연계성 조절인자 돌연변이 질환 모델 구축
- 뇌-장기를 연결하는 단일 신경세포연결망 (neural circuit) 지도화 기술 구축
- 체액성인자에 의한 기관 상호작용 분자 기전 연구 모델 구축
- 뇌신경질환 원인유전자 발현에 의한 뇌-장기 연계성 붕괴 여부 및 뇌를 제외한 장기 손상여부를 검증

○ (기술확보 전략)

- 초파리 뇌-장기간 조절 후보 유전자에 해당하는 과발현, 돌연변이, RNA 간섭을 통한 유전자 발현조절 모델 확보

○ 초파리 뇌조직 및 뇌-장기 연결 신경세포 특이적인 유전자 발현 유도 프로모터 라인 제작 및 확보

- UAS/Gal4, LexA/AOP, QF/QUAS 등 다중 유전자 발현조절 시스템 구축
- 단일 신경세포 Mosaic 클론 제작을 통한 뇌-장기간 신경연결망(neural circuit) 지도화 분석 기반 구축
- 시험관내 장기배양 (ex vivo culture) 기술 및 다중유전자 발현조절을 통한 뇌-장기간 조절 체액성인자의 in vivo 분자 기전 분석
- 알츠하이머성 치매, 파킨슨병을 포함한 뇌신경질환 모델의 확보를 통한 다양한 치료전략 탐색 및 유효성 검증에 활용

□ 세부기술 2 : 제브라피쉬 in vivo 뇌-장관-장내세균 연계성 기전 연구 모델 플랫폼

○ (기술 개요)

- 제브라피쉬를 이용한 뇌-장관축-장내세균의 연계성에 기반하여, germ-free 배양조건, 실시간 in vivo 이미징, 분자유전학적 동물모델 구축, 신경행동학적 연구 기반을 구축하여 신규 병인기전에 의한 뇌신경질환 표현형 연구 및 질환 치료 원천기술 검증을 수행

[제브라피쉬 강점]

- 제브라피쉬 동물모델은 유전자 과발현 및 knockout 돌연변이체 제작과 같은 유전학적 접근법, 형광형질전환체를 활용한 개체수준의 in vivo imaging 등이 용이한 대표적 장점을 지닌 대표적 척추동물 질환 모델임
- 특히, 제브라피쉬 모델은 뇌-장관축 (brain-gut axis) 연구를 위한 이상적인 동물모델로 (1) 기관 간 상호작용을 개체수준에서 분석 가능, (2) 제브라피쉬의 뇌와 장관은 포유류와 해부학적, 발생학적, 생리학적 기능이 상당부분 유사하여 중개연구에 활용이 용이, (3) 특히, 뇌 중추신경계와 장을 연결하는 핵심 신경인 vagus nerve가 존재하고, 뇌-장간의 각종 체액성인자 (cytokine 및 metabolites)가 잘 보존되어 있음.
- 뇌-장관축을 조절하는 핵심인자 중 하나인 장내세균총의 기능 분석을 위한 germ-free 배양 조건 구축 및 단일 세균 접종에 따른 뇌신경질환 병리생태 및 개선효능 분석 기반을 구축함

○ (기술확보 전략)

- 유전자 과발현 형질전환체 또는 knockout 제작 및 분석을 통한 뇌-장관축 상호작용 기능검증용 개체 확립: Tol2 기반 형질전환체 제작 기술 및 CRISPR/Cas9 기반 knockout 제작 기술의 기 확보
- 장내세균 분석 기반 확보 : 뇌-장관축의 핵심 조절인자인 장내미생물의 역할을 GF 조건과 antibiotics를 활용하여 검증

- 장내세균총 분석을 위한 metagenome 분석법 및 germ-free 유지와 ex-GF 실험기법, antibiotics 처리에 의한 장내세균총의 동태 분석 기반 확보
- 뇌-장관축 상호 작용 분석을 위한 대사물질 (metabolites) 및 체액성인자 (cytokines) 분석법 확립 : 장기 적출 후 대사체 및 체액성인자 변화 검증
- 뇌-장관축 신경연결망 실시간 이미징 검증: 뇌신경 또는 장관 특이적 형광 형질전환체를 이용한 고해상도 실시간 이미징 기법 및 장내세균 형광표지에 의한 colonization의 실시간 추적법 확립
- 뇌-장관축 상호작용에 의한 신경행동학적 assay 에세이 확립: 신경계 hyperactivity 검증을 위한 locomotion 측정, anxiety level 검증을 위한 thigmotaxis 측정, 사회성 측정을 위한 soiling behavior 측정 등을 위한 검증 에세이 확보

□ 세부기술 3 : 뇌-장기간 연계성조절 분자 타겟 기반 약물 설계 및 후보물질 도출

○ (기술 개요)

- 타 세부과제 협력을 통한 뇌-장기간 연계성 조절 분자타겟 및 바이오마커 도출
- 유전체 수준의 RNA 간섭 screening을 통한 신규 분자타겟 및 바이오 마커 도출
- 신경세포 막단백질 및 체액성 인자 대상 뇌-장기간 상호조절 POC 확보
- 뇌-장기간 연계성 조절인자를 타겟으로 하는 뇌신경질환 치료 후보물질 도출
- 뇌신경질환 모델 및 인간 오가노이드 대상 치료 후보물질 효능 교차검증

○ (기술확보 전략)

- 뇌-장기간 신경연접부 막단백질 Reporter assay 탐색 기반
- 뇌-장기간 체액성인자 수용체 Reporter assay 탐색 기반
- 뇌-장기간 연계성 조절인자 구조기반 약물설계 (DGMIFF 신약개발지원센터 위탁)
- Medi-chem 기반 선도 물질의 약물최적화
- 뇌-장기간 연계성 분석 동물 모델을 이용한 후보물질 MOA 검증
- 전임상 기반 후보물질 약동학/독성학 분석을 통한 임상 진입 전략 설계

□ 세부기술 4 : 뇌신경질환 모델 기반 뇌-장기 연계성 조절 치료기술의 POC 검증 및 효능평가

○ (기술 개요)

- 알츠하이머성 치매 및 파킨슨병 마우스 모델을 대상으로 하는 신개념 뇌-장기간 조절 후보물질의 유효성 및 약효 분석
- 알츠하이머성 치매 및 파킨슨병 마우스 모델을 대상으로 하는 프로바이오틱스의 질환 개선 효능 분석
- 뇌신경질환 모델에서 뇌-장기 신경연결망 및 체액성 인자 동태의 표현형 정립

○ (기술확보 전략)

- 알츠하이머성 치매 유전자 모델 (5XFAD 마우스, Tau TG 마우스, LRRK2 TG 마우스 확보)
- 표현형 모델 (Chemical-induced, 뇌수술) 마우스 뇌신경질환 모델 확보
- 마우스 뇌-장축, 뇌-안구축 신경연결망 분석 기반 확보 (위탁)
- 뇌-장기간 연계성 조절 후보물질의 뇌실주입 제형 및 BBB 통과성이 개선된 경구투여 제형 효능 평가 기반 구축
- 뇌신경질환 병변 및 표현형 분석 기반 구축을 통한 치료 원천기술 효능 평가

(3) 연구목표 및 주요 성과물

기간	연구목표	주요 성과물
2020~2024	초파리 in vivo 뇌-장기간 연계성 기전 연구 모델 기반 구축	<ul style="list-style-type: none"> ■ 뇌-장기간 연계성 분자기전 분석 동물모델 플랫폼 ■ 신규 뇌-장기간 연계성 조절 분자 타겟 제시 ■ 질환 특이적 뇌-장기간 신경연결망 표현형 제시
	제브라피쉬 in vivo 뇌-장관-장내세균 연계성 기전 연구 모델 기반 구축	<ul style="list-style-type: none"> ■ 뇌-장관축 연계성 조절 실시간 이미징 분석 플랫폼 ■ 뇌-장관축 조절 대사체 및 체액성인자 제거 ■ 뇌신경질환 개선 프로바이오틱스 후보 제시
	뇌-장기간 연계성 조절 분자 타겟 기반 약물설계 및 후보물질 도출	<ul style="list-style-type: none"> ■ 뇌-장기간 연계성 조절 신규약물 탐색 기반 플랫폼 ■ 뇌-장기간 연계성 조절 치료 후보물질 제시
	마우스 뇌신경질환 모델 기반 뇌-장기간 연계성 조절 치료기술의 POC 검증 및 효능 평가	<ul style="list-style-type: none"> ■ 뇌-장기간 연계성 조절을 통한 뇌신경질환 개선 효능 후보물질 효능 제시 ■ 뇌-장기간 연계성 조절 후보물질 기반 전임상 기반

(4) 세부기술별 예산(사업기간 및 소요예산)

□ 전체 총소요예산

(단위: 백만 원)

구분	총사업 금액
	Y
초파리 in vivo 뇌-장기간 연계성 기전 연구 모델 플랫폼	200 * 5년
제브라피쉬 in vivo 뇌-장관-장내세균 연계성 기전 연구 모델 플랫폼	200 * 5년
뇌-장기간 연계성조절 분자 타겟 기반 약물 설계 및 후보물질 도출	300 * 5년
마우스 뇌신경질환 모델 기반 뇌-장기 연계성 조절 치료기술의 POC 검증 및 효능평가	200 * 5년

(5) 성과지표 및 목표치 설정

- 뇌-장기간 연계성 조절인자에 의한 신개념 뇌신경질환 병인 분자기전 제시
 - IF>10 이상 논문 5편 (NSC 자매지급 2편 포함), SCI 논문 15편
- 뇌-장기 연계성 분석 동물 모델 플랫폼 10종
 - 조직특이적 다중 유전자조절 시스템 (2), 신경연결망 분석 기반 (2), 체액성인자/수용체 유전자 적중 돌연변이 (6)
- 뇌-장기 연계성 조절인자 기반 뇌신경질환 치료 원천기술 개발
 - 신경망 조절 (후보물질 1종), 체액성인자 (후보물질 2종), 프로바이오틱스 (1종)
 - 뇌신경질환 특이적 뇌-장기축 표현형 분석 전임상 효능검증 기반

NO	성과지표
1	뇌-장기간 연계 in vivo 동물모델 개발 (초파리, 물고기, 생쥐 등)
2	뇌-장기간 연계 in vivo 상호작용 연구 및 조절 분자타겟 발굴
3	뇌-장기 연계 오가노이드 연구결과의 in vivo 모델 검증
4	퇴행성 뇌신경질환 치료 후보물질 탐색 및 in vivo 검증
5	JCR <10% 논문 추구, 사업화 가능한 특허 확보, 및 기술 사업화

3. 그간 정부투자 동향

(1) NTIS 분석개요

- (기간범위) 뇌연구 관련 투자가 이루어진 '98년~'18년의 전체기간
- (조사범위) 뇌장관축, 뇌안구축 오가노이드 관련 정부투자 동향

② NTIS 분석결과

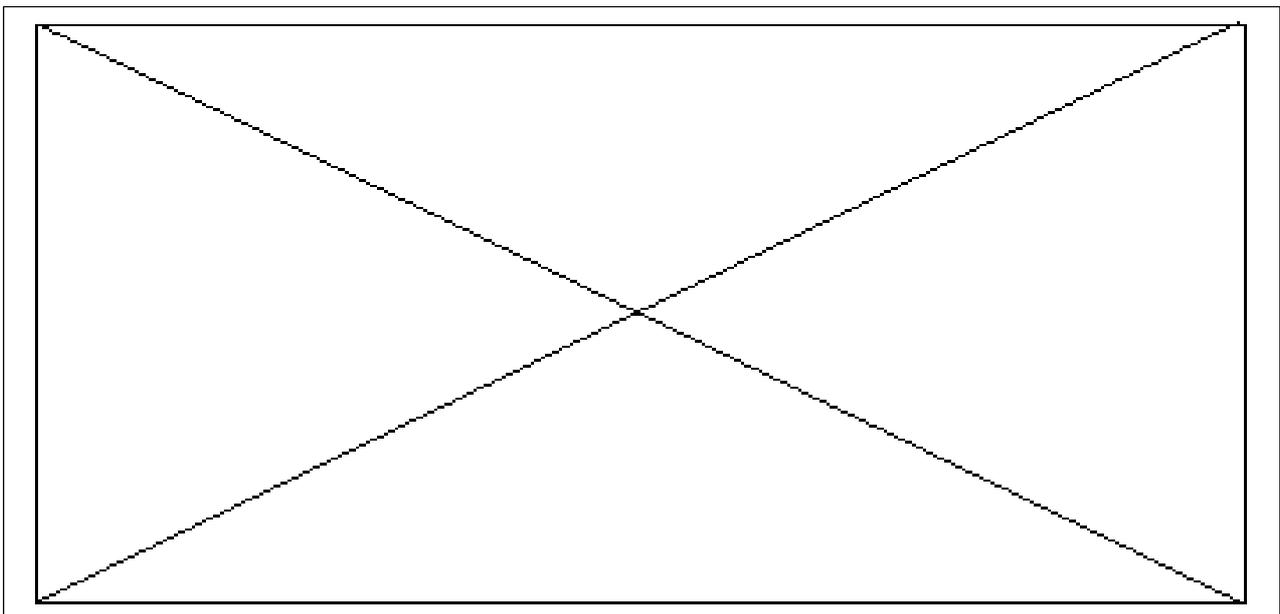
- (투자규모) 뇌-장관축, 뇌-안구축 오가노이드 관련 정부투자는 총 31건, 6,187백만원이 투자된 것으로 조사됨

연도	2012	2014	2015	2016	2017	2018	계(건, 백만원)
투자건수	1	1	1	8	9	11	31
투자액수	405	201	160	2,490	1,396	1,534	6,187

- (투자방향) 정부 투자는 주로 오가노이드를 중심으로 이루어졌으며, 오가노이드의 혁신성으로 인하여 '12년 이후 투자가 이루어져, '17년, '18년에 투자가 집중되는 경향을 보임

- 단, 오가노이드에 대한 투자 중 뇌-장관축 또는 뇌-안구축 모델 구축을 위한 투자는 부재하여, 오가노이드 만큼 뇌-장관축, 뇌-안구축 모델 구축에 대한 투자가 혁신적이며, 시급하다는 점을 시사

[연도별 뇌장관축 오가노이드 관련 사업수행 건 수]

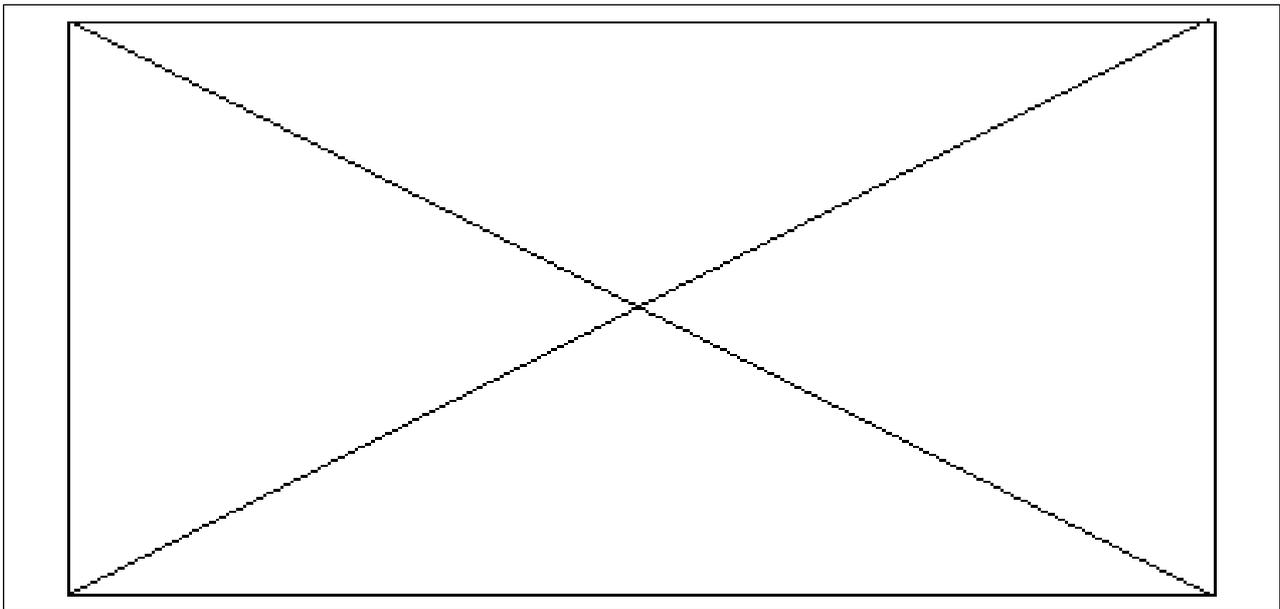


- 오가노이드 관련 정부투자는 과기부(77.4%)를 통하여 이루어졌으며, 최근 중기부, 산업부, 보건복지부의 투자도 추진
- 지원기관 별로 연구재단 외, 중소기업기술정보진흥원, 보건산업진흥원, 산업기술평가관리원 등 실용화 기관의 지원도 이루어지고 있음

연도	2012	2014	2015	2016	2017	2018	계(건)
연구재단	1	1	1	5	7	9	24
중소기업 기술정보진흥원					1	1	2
보건산업진흥원				2	1	1	4
산업기술평가관 리원				1			1
계	1	1	1	8	9	11	31

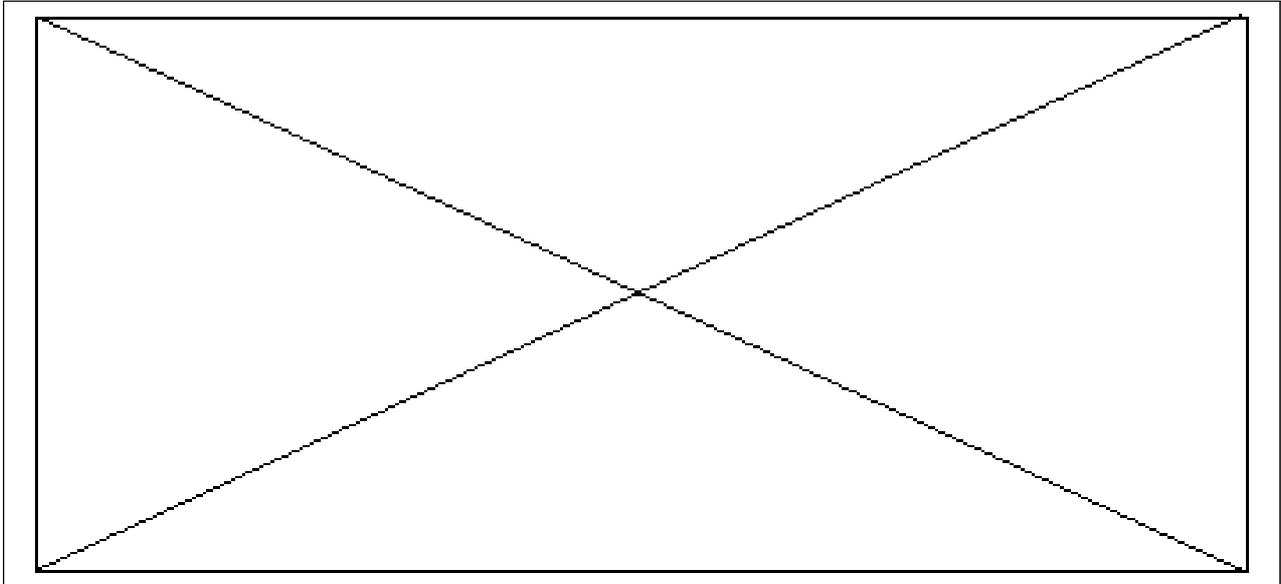
- (연구방향) 뇌과학 4대 분야(뇌신경생물, 뇌의약학, 뇌공학, 뇌인지)의 관점에서 고려할 때 오가노이드 연구는 뇌신경생물, 뇌의약학 관점의 연구가 주를 이루고 있음

[뇌장관축 오가노이드 분야별 과제 수]



- (연구주체) 오가노이드 연구는 주로 대학, 연구소 등을 중심으로 수행되어 왔으나, 실용화 기관의 지원으로 기업 연구도 진행

[연도별 뇌장관축 오가노이드 관련 연구주체 수]



주 의

1. 이 보고서는 한국연구재단에서 위탁받아 수행한 연구보고서입니다.
2. 본 연구보고서에 기재된 내용들은 연구책임자의 개인적 견해이며 한국연구재단의 공식견해가 아님을 알려드립니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.