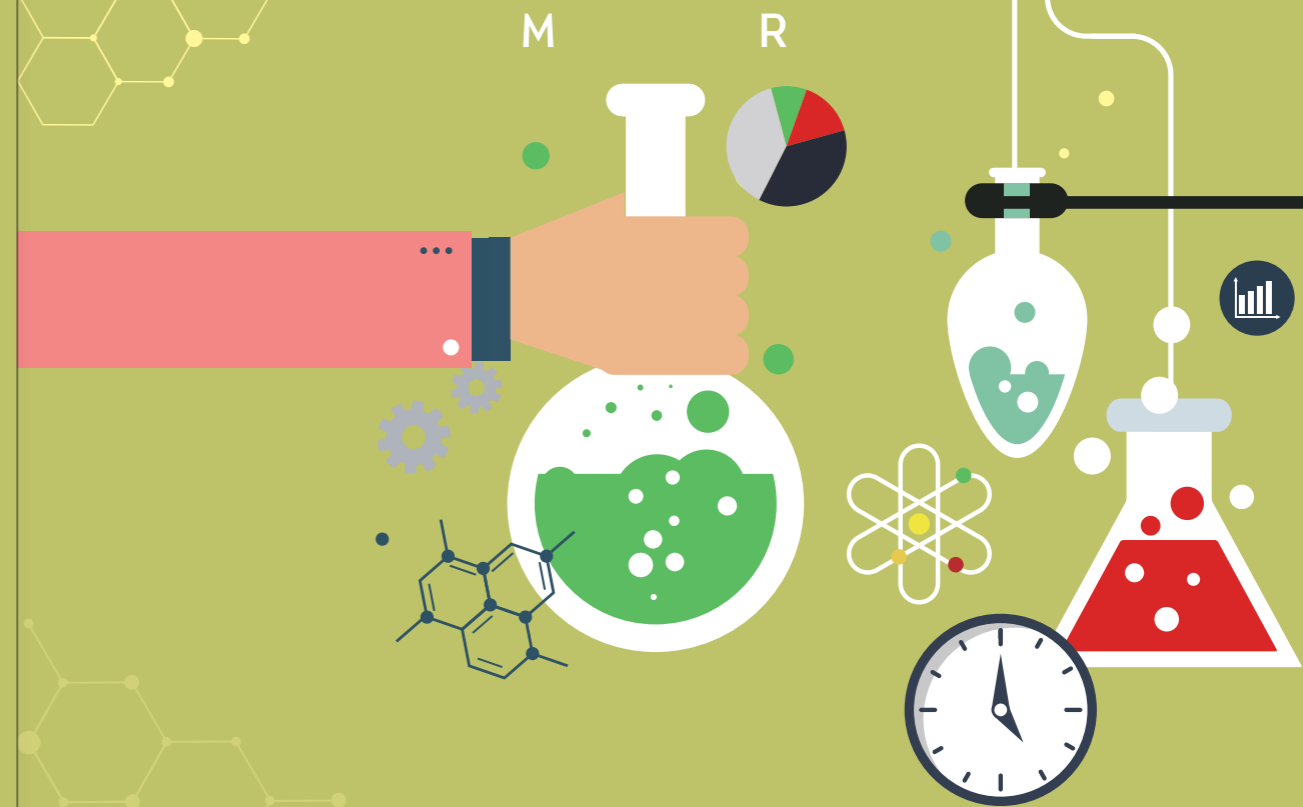
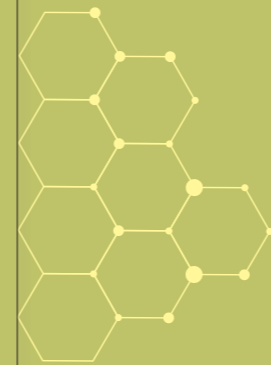


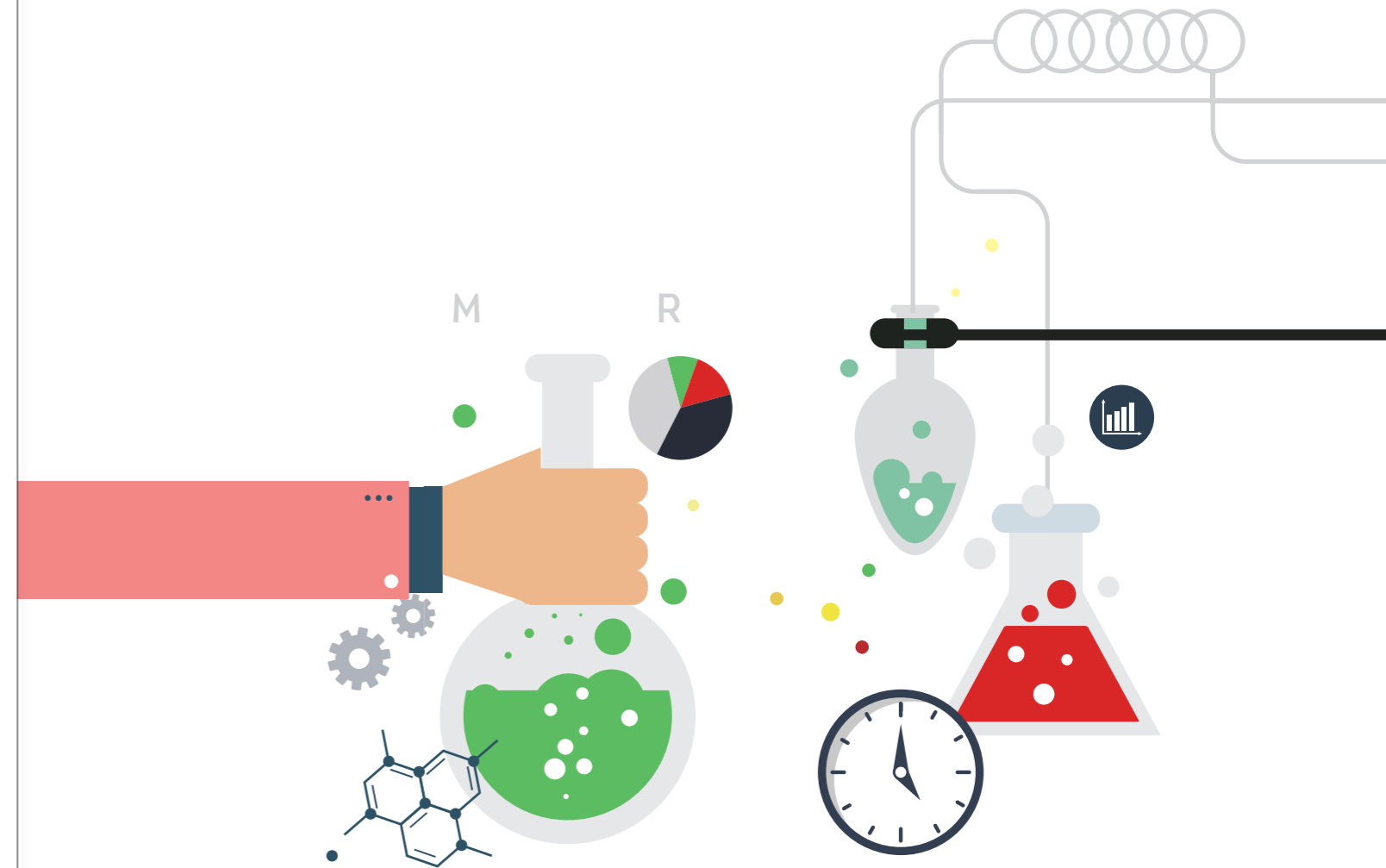
2019

보건의료 R&D 우수성과 사례집



2019

보건의료 R&D 우수성과 사례집



보건의료기술(Health Technology)이란?



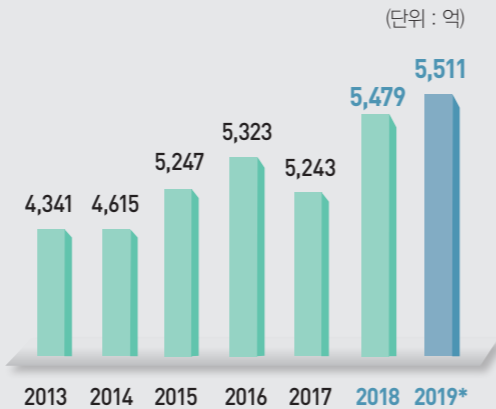
* 보건의료기술은 국민의 건강증진을 위한 진단, 치료, 재활에 쓰이는 모든 기술 및 산업을 말한다.

보건의료 R&D 예산 현황

보건의료 R&D에 대한 사회적 수요 증가에 따라 정부투자도 매년 증가하고 있습니다.

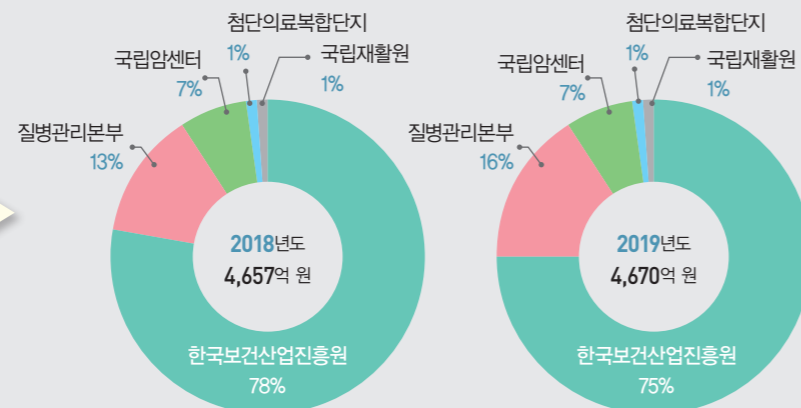
보건의료 R&D 복지부 예산

정부 전체 R&D 예산 대비
보건복지부 R&D 예산 비중은
평균 2.7% 수준이며,
연평균 4%로 꾸준히 증가



2019년 기관별 주요 R&D 예산 현황

한국보건산업진흥원의
보건의료
R&D 예산 비중
75%



보건의료기술 R&D 중장기전략 및 중점과제

제2차 보건의료기술육성기본계획 비전 및 목표

비전

Research to People, 보건의료기술 혁신으로 국민 모두가 건강한 내일

목표

우리 국민의 건강수명 3세 연장과 제약·의료기기·화장품 산업 신규 일자리 창출

제2차 보건의료기술육성기본계획 3대전략, 9개 중점과제

3대 전략방향

Strategy 01

국민의 삶과
의료현장에 연결되는
R&D

People - Friendly

strategy 02

연구의 창의·융합을
뒷받침하는
R&D 지원시스템 구축

R&D Supporting

strategy 03

R&D 성과의
가치창출 확대를 통한
미래성장동력 확보

Value up

중점과제

- 고비용 사회문제 해결로 의료의 지속가능성 확보
- 질환·계층·남북 간 건강 형평성 강화
- 예방·관리 중심의 미래의료 기반 확충
- 국민과 연구자 모두를 위한 연구자원 공유개방 활용 강화
- 연구정책 협력을 위한 촘촘한 네트워크
- 혁신을 뒷받침하는 R&D 지원시스템
- 혁신성장을 선도하는 미래 신산업 육성
- 연구개발 성과의 가치 성장 촉진
- 기술-규제 간 소통확대 및 국제 기준과의 조화

보건복지부 주요 R&D 사업 현황

No.	사업명	'18년도 예산	'19년도 예산	'18년도 대비 증감액	증감율	관리기관
1	환자중심 의료기술 최적화 연구사업	-	5,990	5,990	순증	한국 보건 산업 진흥원
2	CDM기반 정밀의료데이터통합플랫폼기술개발사업	-	3,495	3,495	순증	
3	돌봄로봇중개연구 및 서비스모델개발사업	-	1,300	1,300	순증	
4	마이크로의료로봇 실용화기술개발사업	-	7,693	7,693	순증	
5	스마트임상시험플랫폼기반구축사업	-	2,780	2,780	순증	
6	인공지능신약개발플랫폼구축사업	-	2,500	2,500	순증	
7	의료데이터보호·활용기술개발사업	-	3,743	3,743	순증	
8	혁신형의사과학자공동연구사업	-	1,875	1,875	순증	
9	바이오메디컬글로벌인재양성사업	-	6,000	6,000	순증	
10	정신건강문제해결연구사업	-	3,511	3,511	순증	
11	100세사회대응고령친화제품연구개발사업	3,023	2,795	△228	△7.5	
12	사회서비스R&D사업	472	311	△161	△34.1	
13	임상연구인프라조성사업	36,736	23,614	△13,122	△35.7	
14	연구중심병원육성사업	30,015	34,050	4,035	13.4	
15	포스트게놈다부처유전체사업	11,234	10,100	△1,134	△10.1	
16	혁신성장동력프로젝트	13,846	11,261	△2,885	△20.4	
17	양·한방융합기반기술개발사업	4,767	2,060	△2,707	△56.8	
18	정신건강기술개발사업	5,267	857	△4,410	△83.7	
19	심혈관계질환첨단의료기술가상훈련시스템기술개발사업	467	778	311	66.6	
20	라이프케어융합서비스개발사업	6,436	8,152	1,716	26.7	
21	연구자주도질병극복연구사업	9,300	14,680	5,380	57.8	
22	공익적질병극복연구지원사업	3,755	6,036	2,281	60.7	
23	국가치매극복기술개발사업	7,945	12,029	4,084	51.4	
24	인공지능바이오로봇의료융합기술개발사업	2,800	2,800	-	-	
25	한의학반응융합기술개발사업	1,967	3,565	1,598	81.2	
26	한의학선도기술개발사업	17,196	9,945	△7,251	△42.2	
27	질환극복기술개발사업	41,340	29,975	△11,365	△27.5	
28	선도형특성화연구사업	8,021	5,170	△2,851	△35.5	
29	감염병위기대응기술개발사업	28,481	25,172	△3,309	△11.6	
30	첨단의료기술개발사업	73,944	52,164	△21,780	△29.5	
31	의료기기기술개발사업	29,106	29,579	473	1.6	
32	국가항암신약개발사업	14,632	14,224	△408	△2.8	
33	범부처전주기신약개발사업	11,000	9,549	△1,451	△13.2	

보건의료기술 R&D 주요성과

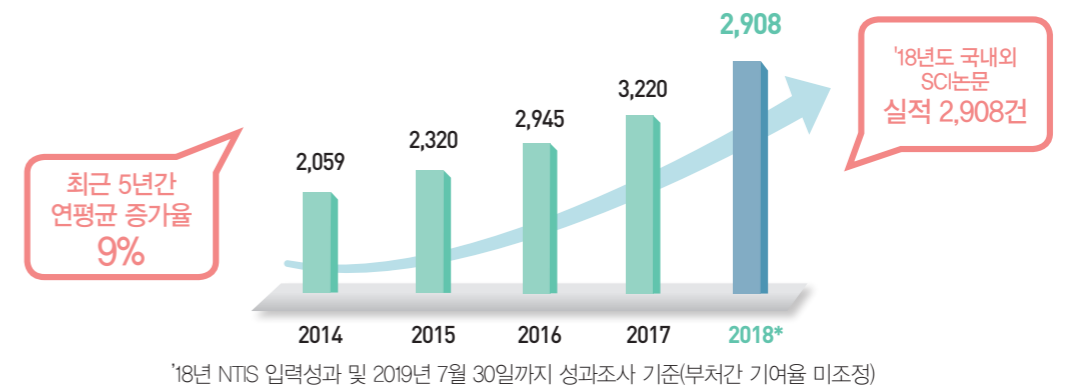
보건의료 R&D 투자를 통해 논문, 특허의 양적 성과 증가 뿐 아니라 의약품, 의료기기 개발을 통한 경제적 효과, 선진국 수준의 임상시험 역량 강화 등 다양한 성과가 나타나고 있습니다.

○ 과학적 성과

⇒ 논문의 질적 수준을 나타내는 피인용지수(Impact Factor, IF)가 높은 수준

* '18년도 SCI논문 실적 평균 IF는 4.27점으로 국가전체 평균 3.36('17년)대비 1.3배, 표준화된순위보정영향력지수(mmIF)는 65.24점으로 국가전체 평균 59.80점('17년) 대비 1.1배 높은 수준임

최근 5년간 국내외 SCI 논문 게재건수 : 13,452건

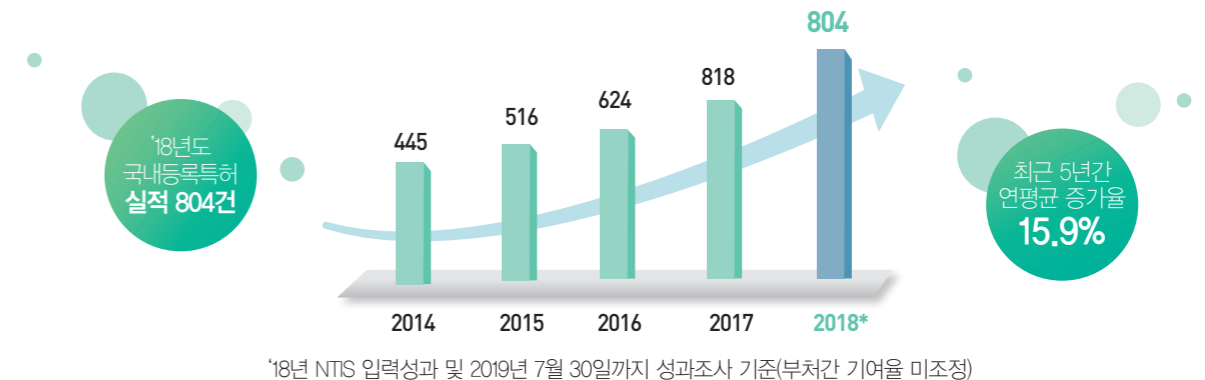


○ 기술적 성과

⇒ '18년도 국내 등록특허 성과의 질적수준 평가(특허분석평가시스템, SMART)결과, A등급 이상 특허 보유 비중은 3.8%로 국가R&D 대비 우수

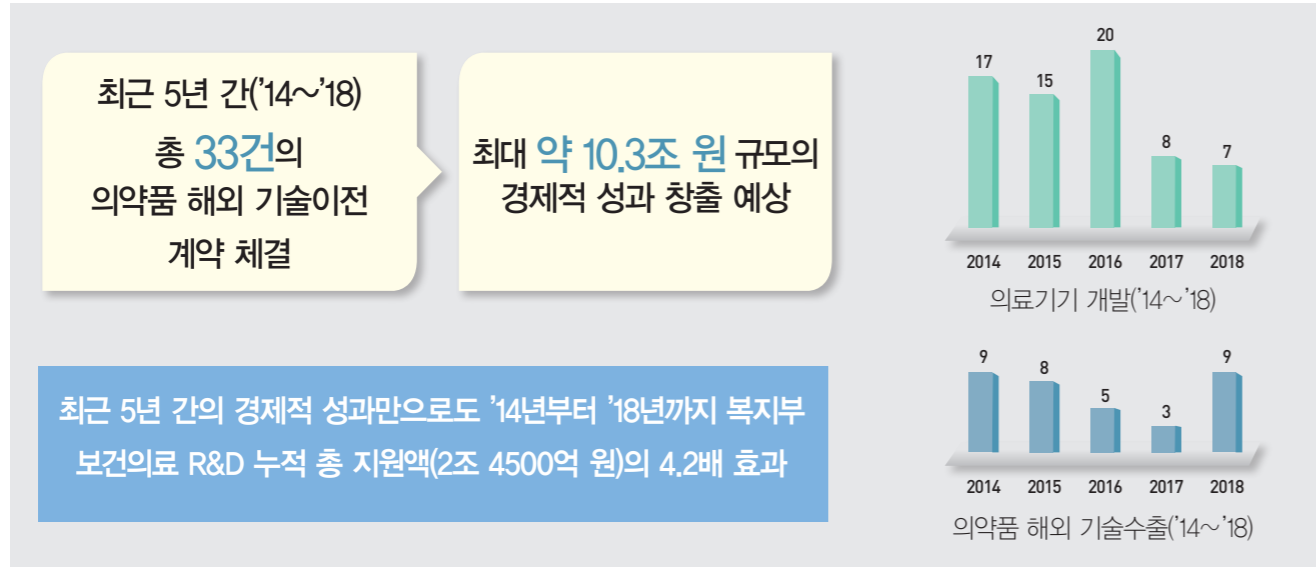
* '17년도 국가R&D 전체 SMART A등급 이상 특허 비율은 2.6% 임

최근 5년간 국내 특허등록 건수 : 3,207건



◎ 경제적 성과

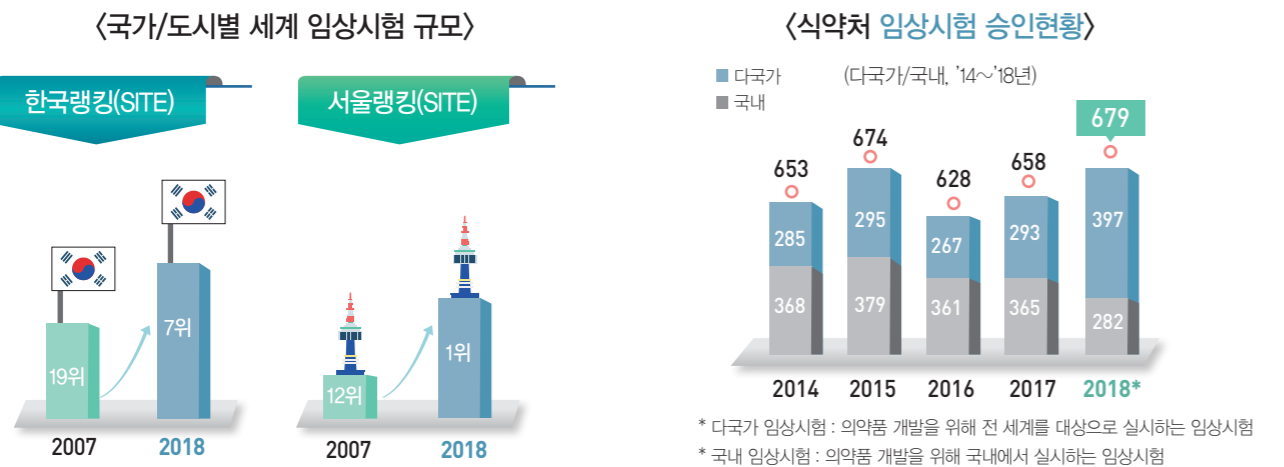
- ⇒ 의약품·의료기기·화장품 등 제품개발 지원을 통하여 해외 기술이전 및 시장출시 등 경제적 성과 창출
 - '95년부터 '18년까지 의약품 30건*, 의료기기 213건, 화장품 324건 등 총 567건의 제품개발
 - *국산신약 16건 포함 : 카나브정(보령제약, 고혈압), 슈펙트(일양약품, 백혈병) 등
 - 최근 5년 간('14~'18) 총 33건의 의약품 해외 기술이전 계약 체결, 최대 약 10.3조* 원 규모의 경제적 성과 창출 예상
 - * 마일스톤에 따른 총 계약규모 기준(초기계약금(upfront fee)은 5천 9백억원 규모)
 - ☞ 최근 5년 간의 경제적 성과만으로도 '14년부터 '18년까지 복지부 보건 의료 R&D 누적 총 지원액 (2조 4500억 원)의 4.2배 효과



◎ 인프라 성과

- ⇒ 우수한 의료인력·의료기술 등 민간의 역량과 결합하여, 임상시험 규모가 세계 상위권으로 성장
- * 임상시험 ('07년) 국가기준 19위, 도시기준 12위 → ('18년) 국가기준 7위, 도시기준 1위

글로벌 역량 갖춘 임상시험 인프라 구축



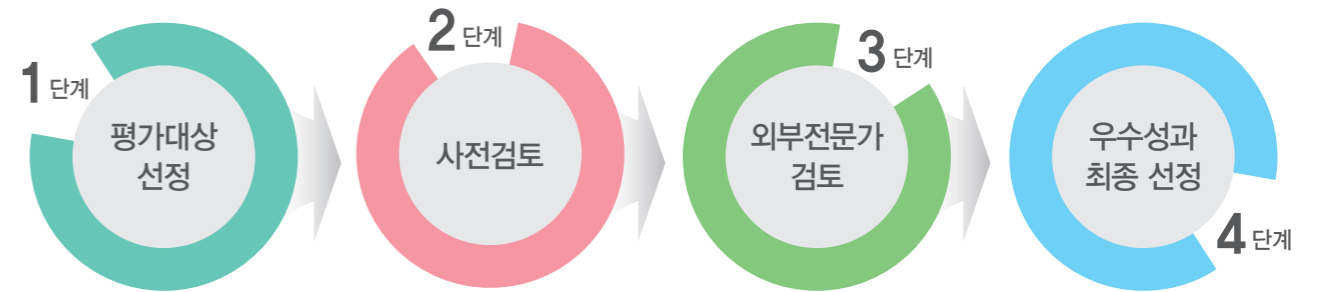
우수성과 정의 및 선정절차

1. 우수성과 정의

- ◎ 보건 의료 R&D 연구자들의 자긍심을 고취하고 보건 의료 R&D 역할에 대해 국민들의 이해와 관심을 제고하고자, 매년 「보건 의료 R&D 우수성과」를 선정하여 사례집 발간
- ◎ 당해 연도 보건 의료 R&D 조사대상과제에서 창출한 우수성과 후보 중 '보건 의료 R&D 우수성과'를 선정
 - ⇒ (선정대상) '14~'17년 종료과제와 '18년 신규·계속과제에서 당해연도 성과를 대상으로 과제 우수성을 평가함
 - ⇒ (선정기준) 기초-응용-개발의 연구개발단계 전주기에 걸쳐 논문, 특허, 기술이전 등 질적으로 우수한 성과 사례 발굴 및 선정

2. 우수성과 선정절차

- ◎ 우수성과 발굴 프로세스에 따라 정성적+정량적 평가를 실시하여 성과의 우수성 검토 및 최종 선정



<우수성과 발굴 프로세스>

- ⇒ (1단계: 평가대상 선정 및 검증) 당해 연도 성과 검증 후 평가 대상과제 선정
- ⇒ (2단계: 내부사전검토) 평가기준에 따라 제시된 해당 성과의 우수성 검토
- ⇒ (3단계: 외부전문가 검토) 외부전문가가 정량적 평가결과 및 각 연구기관에서 작성한 우수성과 소개서를 검토하여 질적으로 우수한 성과를 선정
- ⇒ (4단계: 우수성과 최종 선정) 내외부 검토결과를 반영하여 최종적으로 우수성과를 선정

우수 성과 사례



01 폐암치료제(레이저티닙)의 글로벌제약사 기술수출 계약 01 <small>(주)유한양행 / 오세웅</small>
02 효율적이고 보편적인 신경세포 분화방법을 이용한 줄기세포치료제 개발 04 <small>연세대학교 의과대학 / 김동욱</small>
03 악성 뇌종양, 소아 뇌종양의 근본 원인 규명 및 혁신 치료법 개발 07 <small>한국과학기술원 의과대학학원 / 이정호</small>
04 치료제 없는 '수족구병' 기술이전으로 국산 백신 개발 진입 '시동' 10 <small>질병관리본부 국립보건연구원 / 이준우</small>
05 손안의 진단기기 '랩언어디스크' 개발 13 <small>UNIST 생명공학과 / 조윤경</small>
06 헬리코박터 치료의 위암 예방 효과 증명 16 <small>국립암센터 / 최일주</small>
07 항암제-바이오마커 동시발굴 플랫폼을 활용한 항암신약 후보물질 대규모 발굴 19 <small>연세대학교 의생명과학부 / 김현석</small>
08 비마약성 진통제 '오피란제린' 미국 임상 3상 진행 및 Fast Track 지정 22 <small>(주)비보존 / 이두현</small>
09 실시간 임상근거자료 제공을 위한 네트워크 플랫폼 개발 및 운영 25 <small>아주대학교 의과대학 의료정보학과 / 박래웅</small>
10 '담관협착을 동반한 담관종양 고주파 열치료술' 신의료기술 승인 28 <small>인하대학교 소화기내과 / 이도형</small>
11 양한방 융합의 신개념 한방원료가 적용된 고기능성 화장품 개발 및 사업화 31 <small>(주)참존기술원 / 문은정</small>
12 면역항암제, 위암 환자에서 효과 입증 34 <small>삼성서울병원 혈액종양내과 / 이지연</small>
13 이중항체 신약 후보물질(NOV-1501)의 기술수출 계약 37 <small>국가항암신약개발 사업단 / 박영환, 에이비엘바이오 / 이상훈</small>
14 진행성 위암 '수술후 항암치료 효과 예측법' 개발 40 <small>연세대학교 외과 / 정재호</small>
15 제대혈유래 간엽줄기세포를 이용한 치매와 미숙아 폐질환 치료제 개발 43 <small>(주)메디포스트 / 양윤선</small>

16 GMP 기반기술 플랫폼을 활용한 창업 46 <small>삼성서울병원 줄기세포재생의학연구소 / 장종욱</small>
17 세계 최초 전장 게놈 단위 드 노보 단배체위상 서열조합 기술(Trio Binning) 개발 49 <small>미국립보건원, 서울대학교 의학연구원 / 이아람</small>
18 장티푸스 다당-단백질 접합백신 임상2상 IND 승인 52 <small>(주)SK케미칼 / 김훈</small>
19 '한국인맞춤형 유전체분석용칩' 기술이전을 통한 상용화 55 <small>국립보건연구원 유전체연구과 / 김봉조</small>
20 당뇨병성 신경병증 치료제의 기술수출 계약 58 <small>(주)뉴로보 / 최상진</small>
21 치과용 바이오융합 의료기기 '노보시스인젝트' 국내 판매 허가 61 <small>(주)시지바이오 연구센터 / 서준혁</small>
22 세계 최초 경구용 'HDAC6 저해제' 자가면역질환 치료제 개발 64 <small>(주)종근당 약리연구실 / 최영일</small>
23 First-in-class 슈퍼박테리아 바이오신약 N-Rephasin SAL200 개발 및 7,500억원 규모의 글로벌 기술수출 성공 67 <small>(주)인트론바이오테크놀로지 / 전수연</small>
24 영장류 모델을 이용한 골수이식 치료기술 개발 70 <small>가톨릭대학교 의과대학 / 유경록</small>
25 췌장암 진단용 바이오마커 발굴 및 이를 이용한 췌장암 진단 방법 개발 73 <small>서울대학교병원 외과 / 장진영</small>
26 3차원 세포배양용 나노섬유지지체 개발 및 사업화 76 <small>아주대학교 의과대학 / 광종영</small>
27 신개념의 급성 허혈성 뇌졸중 신약개발을 위한 전기 2상 임상시험의 성공적 완수 및 후속임상시험 조기 진입 79 <small>신풍제약(주) / 유제만</small>
28 광열기반 인간 유래 줄기세포시트 제작용 용기 개발 82 <small>연세대학교 화공생명공학과 / 김은경</small>
29 자가 줄기세포를 이용하여 암을 예방하는 백신의 개념 증명 85 <small>서울성모병원 면역질환융합 연구사업단 / 김영균</small>
30 간암 복합면역치료 적용 가능성 확인 88 <small>한국과학기술원 의과대학학원 / 박수형</small>



우수 성과 사례



폐암치료제(레이저티닙)의 글로벌제약사 기술수출 계약

“오픈 이노베이션을 통한 성과 창출, 안센 바이오텍에 1.4조원 규모 기술수출 성공”



오세웅 (상무)
 (주)유한양행
 031-899-4205
 swoh@yuhan.co.kr

- 성과 유형 : 특허, 기술이전, 학술대회
- 성과 창출자 : 오세웅
- 사업명 : 첨단의료기술개발
- 과제명 : 신규 3세대 best-in-class EGFR 타이로신키나아제 저해 폐암치료제 YH25448의 비임상연구
- 총 연구기간 : 2016. 04. 01 ~ 2016. 12. 28
- 총 연구비 : 3.75 억원
- 과제번호 : HI16C0498

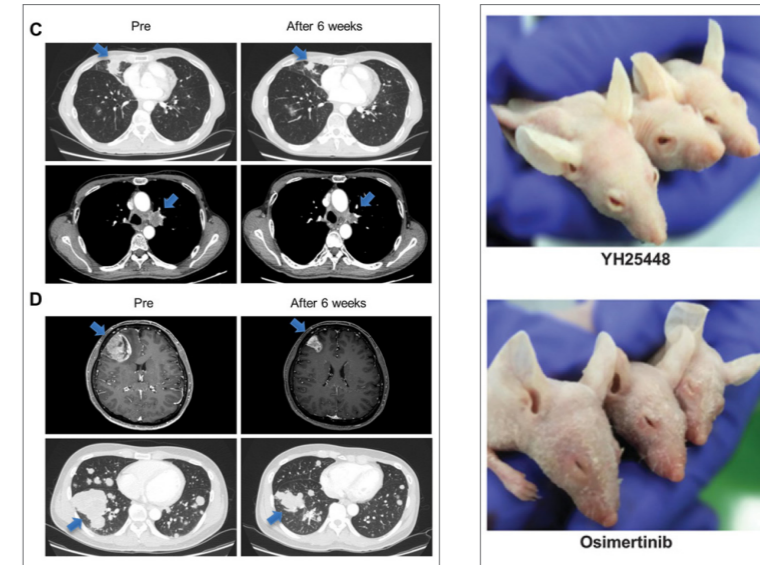
연구배경 및 필요성

비세포성폐암은 선암(40%), 편평세포암(25-30%), 대세포암 및 기타(20%)로 분류되고, 주로 흡연과 관련성이 높은 편평세포암의 발생율은 감소하는 추세에 있으나, 선암은 증가하는 경향을 보이고 있다. 폐선암의 경우 EGFR의 돌연변이는 서양인에서 약 15%, 우리나라를 비롯한 아시아인에서 약 40% 정도의 환자에서 발생하고, EGFR 일차 돌연변이의 대부분은 exon 19 del(50%) 및 L858R(40%)이다.

내성의 기전은 다양하지만, 가장 중요한 기전은 50-63%의 환자에서 나타나는 T790M 돌연변이다. YH25448은 단일 돌연변이(Del19, L858R), 이중 돌연변이(T790M)에 대해 in vitro, in vivo 시험에서 높은 반응성과 야생형 대비 우수한 선택성으로 EGFR 돌연변이의 1, 2차 치료제로서 충분한 가능성을 가지고 있다.

주요 성과내용

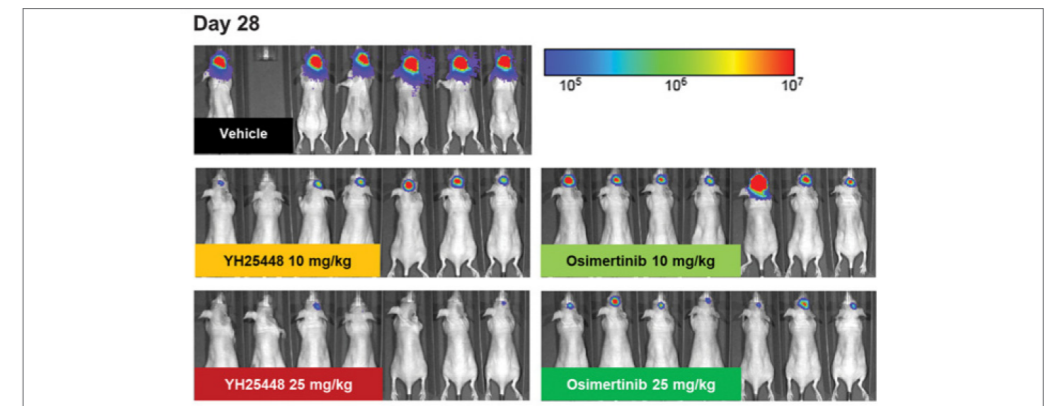
현재까지 알려진 EGFR 저해 작용 기전의 약물 중에 비임상 in vitro 활성과 선택성 및 in vivo 폐암 동물 모델에서 세계 최고의 항암 효능을 가진 약물로 판단되며, 임상 결과에서도 경쟁약물 대비 동등 이상의 우수한 유효성이 입증되었다. 뇌혈관장벽에 대한 우수한 투과성으로 뇌전이 동물모델에서 우수한 효능을 보였으며, 진행 중인 환자 대상 임상시험에서도 효능이 입증되고 있다.



▲ 폐암환자 대상 1/2상 시험에서의 항암 효능(좌), 마우스에서 고용량 투여시 피부독성의 비교(우)

연구 결과의 차별성·우수성

EGFR 야생형에 대한 높은 선택성으로 기존 약물들에서 보고된 피부발진, 설사 등의 부작용 발생이 낮아 타 항암제들과의 병용투여 가능성이 높다. 글로벌 CRO에서 수행된 비임상 반복투여 독성시험, 안전성 약리 및 유전독성시험에서 우수한 안전성이 입증되었다. EGFR 돌연변이 비세포성폐암 환자 대상 임상시험에서 비임상시험에서 관찰된 우수한 내약성과 안전성 확인되었다.



▲ EGFR 돌연변이 폐암 뇌전이 동물모델에서의 항암 효능

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

일차치료제로서 개발에서는 1세대 또는 2세대 상피세포성장인자수용체(EGFR) 억제제 약물 치료후 약물 저항 내성 돌연변이(T790M)가 발생한 폐암 환자(치료 환자의 약 50~60%에서 발생)에서 기존 화학요법 대비 유의미한 생존기간의 증가가 확인되었다. 일차치료제로서의 개발 또한 EGFR 돌연변이 양성 폐암 환자의 일차치료제로서 기존 1세대 또는 2세대 약물 대비, 내성돌연변이 발생을 억제함으로써 환자 생존 기간 증가가 기대된다. 야생형 EGFR에 대한 높은 선택성으로 1세대 또는 2세대 약물에서 빈번히 발생하는 피부발진, 설사 등의 유의미한 부작용 개선으로 기존 약물 대비 높은 가치를 기대할 수 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

EGFR 돌연변이 표적 항암제 사용으로 불필요한 화학 항암제 사용과 빈도를 줄일 수 있으며, 폐암 환자의 생존을 향상으로 암 치료에 발생하는 경제적/사회적 비용을 절감할 수 있다. 또한 기존 약물에 비해 개선된 부작용으로 폐암으로부터 고통 받는 환자들의 삶에 질을 향상시킨다. 원천기술을 도출한 오스코텍/제노스코사와의 기술수출 수익 공유를 통해, 관련 국내 바이오벤처를 활성화하고 국내 오픈이노베이션 생태계 성장 환경을 조성한다.

성과 근거 자료

* 특허

- Improved process for preparing aminopyrimidine derivatives, PCT/KR2018/008379
- 아미노피리미딘 유도체 또는 이의 염을 포함하는 경구투여용 약학조성물, 10-2018-0124171, 대한민국
- Salt of an aminopyridine derivative compound, A crystalline form thereof, and a process for preparing the same, PCT/KR2018/004473

* 기술이전

- EGFR 표적 항암치료제, 안센 바이오테크



▲ 연구팀 사진

02 효율적이고 보편적인 신경세포 분화방법을 이용한 줄기세포치료제 개발

“배아줄기세포 또는 유도만능줄기세포(iPSC)로부터 내재적 분화 경향성을 극복하고 모든 줄기세포주를 신경세포로 고수율 분화시키는 방법이 유럽 11개국, 미국, 일본에 특허 등록됨”



김동욱 (교수)

연세대학교 의과대학
02-2228-1703
dwkim@yuhs.ac

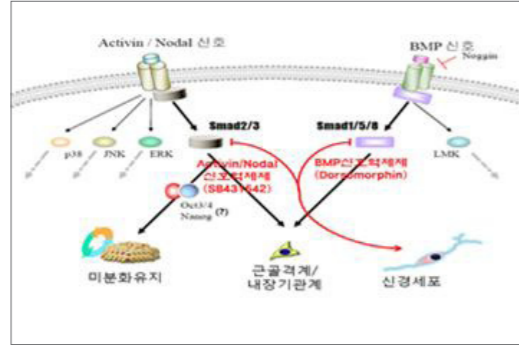
- 성과 유형 : 논문, 특허, 기술이전
- 연구자명 : 김동욱
- 사업명 : 첨단의료기술개발
- 과제명 : 배아줄기세포 유래 PSA-NCAM 양성 신경전구세포 척수 손상 임상적용을 위한 전임상 유효성 및 안전성 연구
- 총연구기간 : 2015. 08. 05 ~ 2018. 08. 04
- 총연구비 : 11.1 억원
- 과제번호 : H15C0916

연구배경 및 필요성

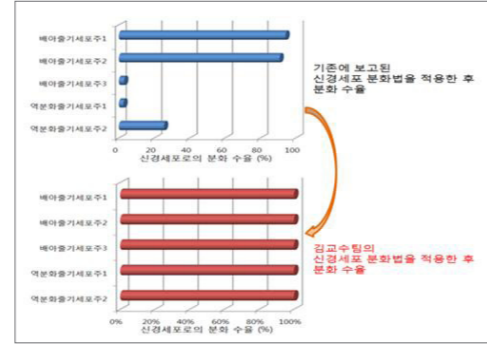
배아줄기세포(ESC) 또는 유도만능줄기세포(iPSC)와 같은 전분화능 줄기세포는 줄기세포 기원에 따라 세포 분화 수율이 서로 크게 다르다. 이는 세포치료제 개발 시 모든 세포주를 미리 테스트해서 원하는 세포주(예, 신경세포로 분화가 잘되는 세포주)를 골라야 하는 문제를 발생시킨다. 따라서 내재적 경향성에 상관없이 모든 세포주를 신경세포로 잘 분화시키는 보편적이고 효율적인 분화법의 개발이 필요하게 되어 본 연구에 착수했다.

주요 성과내용

배아줄기세포 또는 유도만능줄기세포(iPSC)를 이용하여 효율적이고 보편적인 신경 분화방법을 개발하여 국제줄기세포 포럼에 의해 국제 표준화로 채택되었던 기술이 유럽 11개국에 특허로 등록되었다. 해당 성과는 현재 기업체에 기술 이전되어 파킨슨병, 척수손상 등 난치성 질환의 세포치료제 개발에 활용되고 있다. 세계적 규모의 난치성 세포치료제 임상 및 제품화를 통해 새로운 시장 개척이 가능할 것으로 예상된다.



▲ 모든 전분화능 줄기세포를 신경세포로 고효율 분화 유도할 수 있는 보편적 만능 분화법



▲ 기존 분화법 대비 모든 줄기세포에서 분화 수율의 증대 효과

연구 결과의 차별성·우수성

저분자화합물을 사용하여 두 가지 특정 신호 전달체계(BMP, Activin/Nodal signaling pathway)를 제어함으로써 모든 전분화능 줄기세포(배아줄기세포 및 역분화 줄기세포(유도만능줄기세포/iPS세포))로부터 내배엽과 중배엽성 세포 분화를 강력히 차단하고, 신경세포를 효율적으로 분화 유도할 수 있다.

줄기세포의 기원 및 세포 분화의 내재적 경향성과 관계없이 모든 전분화능 줄기세포를 효율적으로 신경 세포로 분화 유도할 수 있는 보편적 만능 분화법이다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

해당 성과는 기업체에 기술 이전되어 척수손상, 파킨슨병 등 난치성 질환의 세포치료제 개발에 활용되고 있다. 과학 기술적으로는 국제줄기세포 포럼에 의해 국제 표준화로 채택되었던 우리의 우수한 배아줄기세포 분화기술이 적용되어 신경 세포를 효율적으로 분화시킨 후, 그중 중량의 원인이 되는 PSA-NCAM 음성 세포를 제거하면 암이 생기지 않는다는 것을 논문으로 발표하고 특허를 출원하였다.

▶ 경제·사회적 파급효과

경제·사회적으로는 국제적으로 난치성 세포치료제 임상 및 제품화를 이루어 국부 창출에 기여하고, 의약 산업계에 배아줄기세포 유래 PSA-NCAM 양성 신경 전구세포 및 생체물질과의 혼합 또는 세포분비체를 이용한 척수손상 치료기술이라는 새로운 패러다임을 제공하여 차세대 기반기술을 마련할 수 있다. 또한, 관련 기술의 특허권 확보 및 추가 연구를 통하여 시장성을 확보할 수 있고 난치성 질환인 척수손상 및 파킨슨병 환자 기능 회복에 기여함으로써 환자 삶의 개선 효과를 기대할 수 있다.

성과 근거 자료

* 논문

- Wnt signal activation induces midbrain specification through direct binding of the beta-catenin/TCF4 complex to the EN1 promoter in human pluripotent stem cells, Experimental and Molecular Medicine (EMM)
- Defined Conditions for Differentiation of Functional Retinal Ganglion Cells From Human Pluripotent Stem Cells, Investigative ophthalmology & visual science (IOVS)
- Generation of Isthmic Organizer-Like Cells from Human Embryonic Stem Cells, Molecules and Cells (Mol. Cells)

* 특허

- EFFICIENT AND UNIVERSAL METHOD FOR INDUCING THE DIFFERENTIATION OF NERVE CELLS FROM PLURIPOTENT STEM CELLS, 2502987, 유럽
- A Composition for Treating Ischemic Diseases or Neuroinflammatory Diseases Comprising Secretome of Neural Precursor Cells as Active Ingredient, 6400744, 일본
- PSA-NCAM 양성 신경전구세포를 유효성분으로 포함하는 척수손상 치료용 조성물, 10-1889228, 한국

* 기술이전

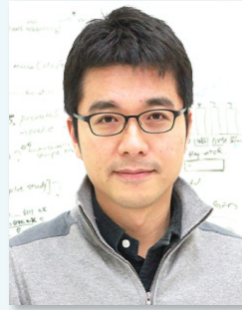
- 세포 또는 분비체를 이용한 난치성질환 치료제, 에스바이오메딕스
- 안전한 신경세포를 이용한 신경계 치료제, 에스바이오메딕스



▲ 연구팀 사진

03 악성 뇌종양, 소아 뇌종양의 근본 원인 규명 및 혁신 치료법 개발

“교모세포종 유발 돌연변이의 뇌실하영역 기원 사실 세계 최초 규명”



2019년
국가연구개발
우수성과 100선

이정호 (교수)

한국과학기술원 의과대학원
042-350-4246
jhlee4246@kaist.ac.kr

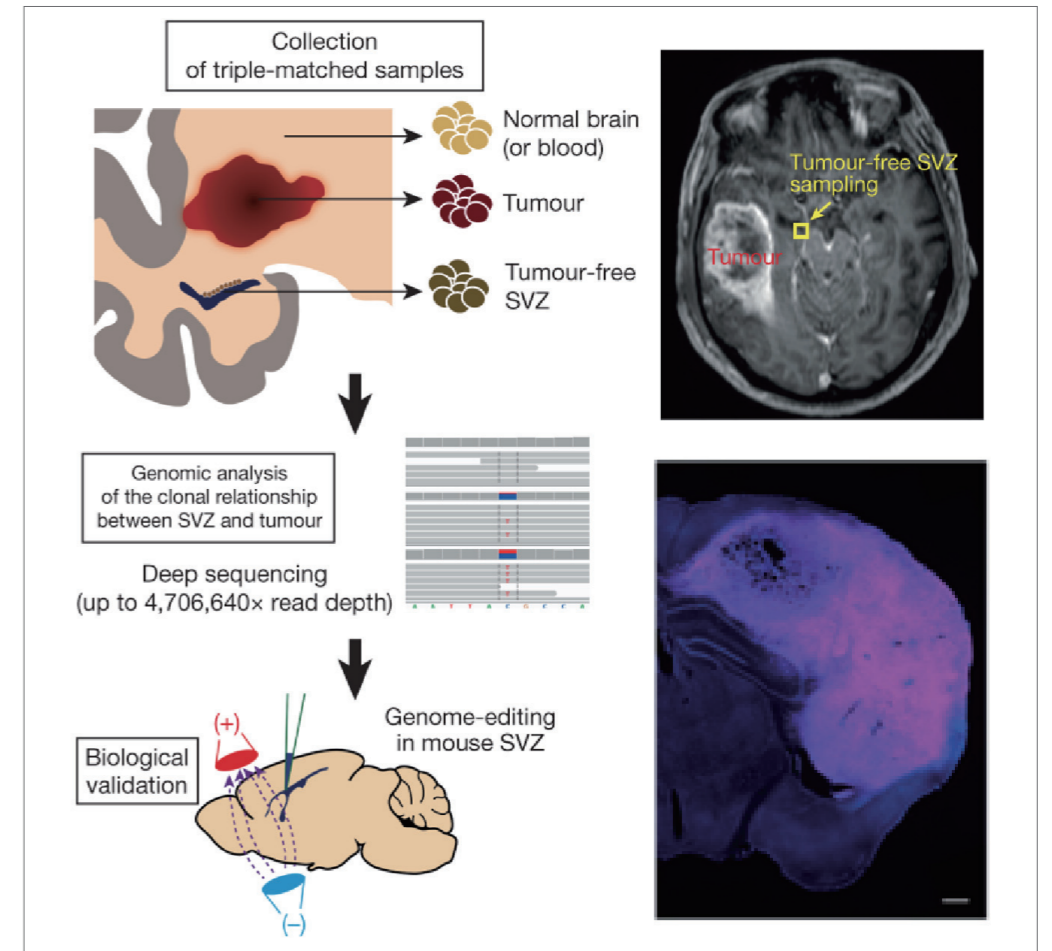
- 성과 유형 : 논문, 기술이전, 사업화
- 연구자명 : 이정호
- 사업명 : 질환극복기술개발
- 과제명 : 뇌 발달 장애에서 뇌 특이적 체성 유전 변이 규명
- 총연구기간 : 2015. 12. 03 ~ 2020. 11. 30
- 총연구비 : 12.2 억원 (~18년도)
- 과제번호 : H15C3143

연구배경 및 필요성

성인과 소아의 뇌에서 모두 발생할 수 있는 뇌종양은 그 근본적인 원인과 병인 기전에 대한 이해가 부족하여 치료법이 요원한 상황이다. 이정호 교수팀은 인간의 뇌의 발달 및 노화 과정에 후천적으로 발생하는 돌연변이를 연구하여 소아 뇌종양 및 성인 악성 뇌종양을 일으키는 돌연변이의 기원, 분자 유전학적 병인기전 및 새로운 치료법을 제시하는 연구 성과를 창출하였다.

주요 성과내용

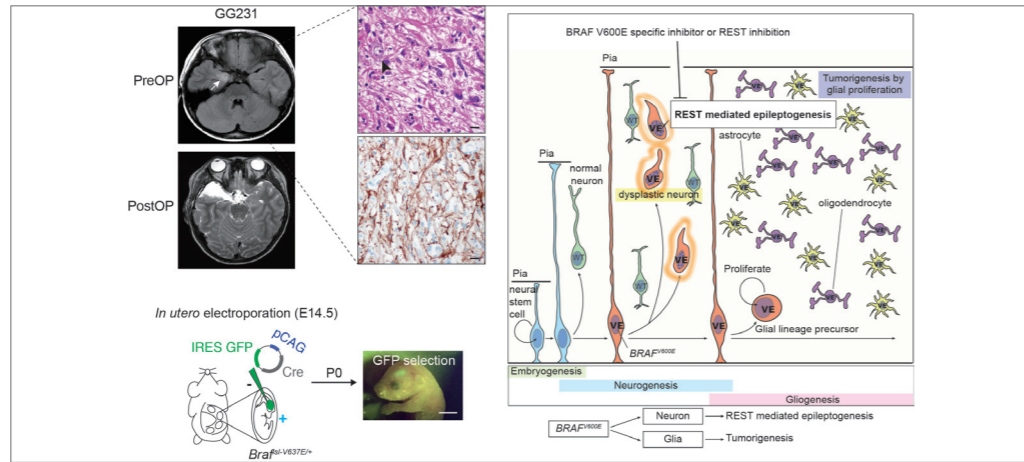
교모세포종은 가장 예후가 좋지 않은 암 중 하나로, 암 발생의 근본적인 원인에 대한 이해가 부족하며, 수술적 치료가 가장 중요하지만 수술만으로 치료할 수 없으며 항암치료, 방사선치료, 표적항암제 등이 사용 중이나 아직도 그 치료법이 묘연한 암이다. 교모세포종 유발 돌연변이가 암 부위가 아니라, 암에서 멀리 떨어진 뇌실하영역 부위에서 기원된다는 사실을 세계 최초로 규명하였다. 교모세포종의 근본 원인을 규명한 획기적 연구 결과로, 기존 치료법과 연구의 한계를 뛰어 넘어 암이 존재하지 않는 뇌실하영역에서 암이 시작된다는 새로운 발상으로 교모세포종 치료의 새로운 전기가 마련 될 것으로 예상된다.



▲ 교모세포종 환자의 종양, 정상, 뇌실하 조직을 얻어 변이 분석 후 생물학적 모델링을 하는 과정

연구 결과의 차별성·우수성

소아 뇌종양은 성인 뇌종양에 비해 난치성 뇌전증이 빈번하게 동반되는 특징을 갖고 있다. 그러나 소아 뇌종양에서 특이적으로 난치성 뇌전증이 발생하는 원인에 대해서는 밝혀진 바가 없으며 현존하는 항 뇌전증 약물에 반응하지 않기 때문에 환자의 치료에 많은 어려움을 겪고 있다. 난치성 뇌전증을 일으키는 소아 뇌종양의 근본 원인과 뇌전증 발생의 원리 규명을 통해 새로운 치료법을 제시하였다. 본 연구 결과는 수술 치료에 어려움이 있는 소아 뇌종양 난치성 뇌전증 치료에 큰 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.



▲ 뇌전증을 유발하는 소아 뇌종양 환자의 조직을 분석 후 생물학적 모델링을 하는 과정과 뇌전증 발생 기전

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

본 연구는 뇌종양의 기원을 환자의 뇌조직을 가지고 유전학적 분석을 통해 실제 가설 검증을 했다는데 의의가 있으며, 이러한 결과를 통해서 환자에게서 발생하는 돌연변이의 기원을 찾고 해당 부분의 치료를 통해 종양의 재발을 낮출 수 있는 중요한 임상적인 결과를 제시했다. 또한 연구 과정 중 제작한 동물 모델은 환자의 병태생리를 잘 반영한 마우스 모델로서 이러한 모델을 이용한다면 앞으로 종양이 뇌실하 지역에서 이동하는 기전이나 재발을 방지하기 위한 치료제를 추가적으로 확보할 수 있는 데 활용될 수 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

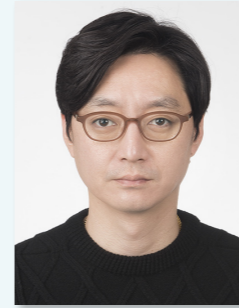
환자 특이적 원인 유전 변이 발굴 및 맞춤형 치료법 개발을 통해 향후 맞춤형 임상 시험 계획을 가능하도록 하여 불필요한 시간, 인력, 비용 소모를 절약하며, 나아가 주요 난치성 뇌질환인 뇌종양의 새로운 진단 및 치료법 개발을 통한 치료 가능성 제시로 국민 보건 및 인류 삶의 질 향상에 기여하고 국내 바이오산업을 활성화 할 것으로 예상된다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations, Nature
 - BRAF somatic mutation contributes to intrinsic epileptogenicity in pediatric brain tumors, Nature medicine
- * 기술이전
 - 난치성 뇌질환에 뇌 유전체 분석에 기반한 새로운 진단법 및 치료법 개발 기술, 소바젠 주식회사
- * 사업화
 - 본인이 그동안 발명하고 개발한 후천성 뇌 돌연변이 기반 신경 질환의 연구결과를 바탕으로 신약 개발 및 진단 방법을 사업화하여 국내 및 해외 의료 발전에 기여 하고자 함, 소바젠 주식회사

04 치료제 없는 '수족구병' 기술이전으로 국산 백신 개발 진입 '시동'

“예방 백신 및 치료제가 없는 수족구병의 국내 유행주 기반 백신 후보주를 발굴하여, 국민보건 증진을 위해 민간((주) 디헬스케어)으로 기술이전하여 실용화 추진”



2019년
국가연구개발
우수성과 100선

이준우 (보건연구사)

질병관리본부 국립보건연구원
043-719-8152
junewoo1213@korea.kr

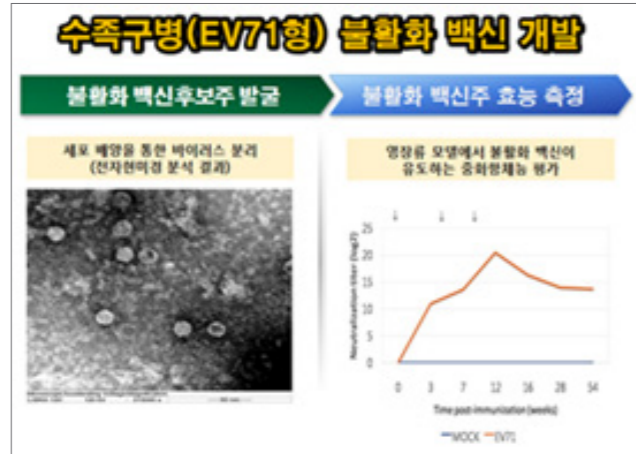
- 성과 유형 : 논문, 특허, 기술이전
- 연구자명 : 이준우
- 사업명 : 감염병위기대응기술개발
- 과제명 : 수족구병(EV71형) 예방백신 실용화 기반연구
- 총연구기간 : 2012. 01. 01 ~ 2014. 12. 31
- 총연구비 : 7.2 억원
- 과제번호 : 2012-NG48001-00

연구배경 및 필요성

2009년부터 법정전염병으로 지정되어 관리되고 있는 수족구병은 엔테로바이러스 감염에 의해 주로 영유아에서 발병되며, 경우에 따라 신경계 합병증을 동반한 중증 사례를 유발한다. 그러나 현재까지 국내에 상용화된 예방백신 및 치료제는 없으며, 지속적으로 환자가 발생하여 이에 대한 대비책 마련이 필요한 실정이다.

주요 성과내용

본 연구는 2000년대 중반 이후 서태평양지역 국가를 중심으로 급증하고 있는 엔테로 바이러스 71형 감염에 의한 수족구병 백신개발에 관한 것으로 그 성과가 실용화에 성공할 경우 국민보건 증진 및 백신산업 발전에 크게 기여할 것으로 사료된다.



▲ 공공백신 수족구병(EV71형) 예방 백신후보주 발굴(좌), 특허 출원서(우)



연구 결과의 차별성·우수성

수족구병이 서태평양 지역 국가를 중심으로 발생하기에 전세계적으로 상용화된 백신을 보유한 나라는 중국이 유일하다. 중국의 예방백신은 본 과제의 성과물과 동일한 혈청형의 백신이며, 유사한 세포배양법을 사용하였다. 국내 개발 백신 후보주는 중국의 유행주와 전장유전자 염기서열 분석결과 1% 상이하였으며, 영양류에서 장기간(54주) 중화항체능이 유지됨을 보였다. 백신후보주의 선별은 1999년부터 2015년까지 수행된 국내 엔테로바이러스 실험실 표본감시 결과를 토대로 유행 양상을 분석하여 선정하였기에 국내 감염병 확산의 예방에 최적화 된 것으로 판단된다. 또한 중국과 다르게 단가가 아닌 다가 백신의 형태로 실용화를 추진할 계획이기에 시장에서의 경쟁력이 높을 것으로 예상된다.



▲ 수족구병 백신 후보주 기술이전 협약식(좌), 관련 게재논문(우)



성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

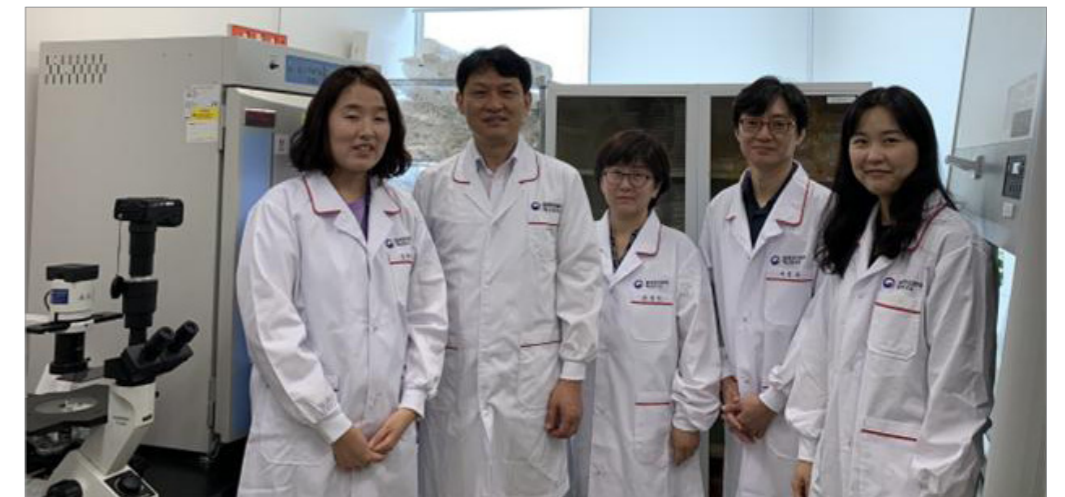
본 기술은 현재 백신후보주의 유효성을 비임상적으로 확인한 단계이며, 중화항체능, 교차면역능, 방어능, 수동면역능 등 백신으로서의 면역효능 지표가 될 수 있는 결과들을 제시하였다. 또한 현재 국내에 출시된 백신 및 치료제가 없는 실정하기에 전임상, 임상시험, 인허가 완료 시 국민건강 증진에 크게 기여할 것이며, 해외 시장의 경우 중국기업만이 유일한 경쟁기관이기 때문에 아시아지역 시장 진출이 수월할 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

현재 전세계적으로 상용화에 성공한 중국의 수족구병 예방 백신은 단가 형태로 중국내 시장만을 선점하고 있으나, 향후 국내 및 아시아지역 시장으로 확장될 가능성이 크다. 현재 일본과 대만 등의 국가에서도 각국의 유행주를 기반으로 한 예방백신 개발이 추진되고 있으나, 국내의 유행주와 일치하지 않아 기술 개발에 성공하더라도 국내 시장 진입이 어려울 것으로 보인다. 다가 형태의 백신이 실용화 될 경우 국내 소아감염 예방 및 글로벌 백신 시장 진입이 예측되어 국내 백신 산업의 활성화에 기여 할 것으로 기대된다.

성과 근거 자료

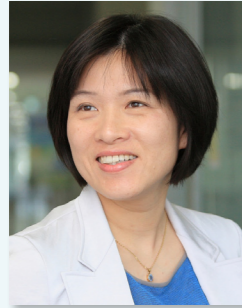
- * 논문
 - Enhanced neutralizing antibody response induced by inactivated enterovirus 71 in cynomolgus monkeys. PLoS One. 2018;13(10):e0202552.
- * 특허
 - 엔테로바이러스 71형 불활화 백신 및 이의 용도, 10-2017-0026363, 대한민국
- * 기술이전
 - 공공백신(수족구병) 후보주 민간 기술이전, (주)CJ헬스케어



▲ 연구팀 사진

05 손안의 진단기기 '랩온어디스크' 개발

“가역적 밸브 자동 제어 기술로 전자동 랩온어디스크를 구현하고 암환자의 혈액이나 소변으로부터 암세포와 암세포 유래 나노소포체 등 액체생검마커를 저비용 고민감도로 검출하는 장비 상용화“



조윤경 (교수)
UNIST 생명공학과
052-217-2511
ykcho@unist.ac.kr

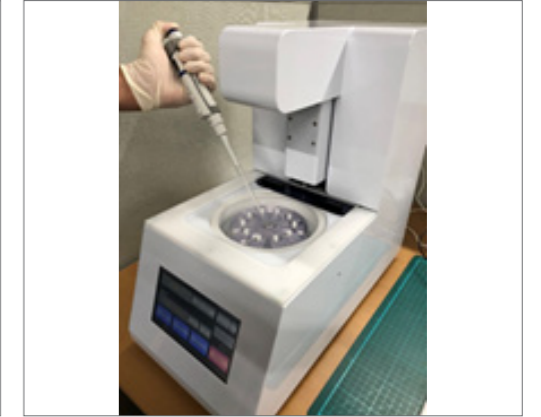
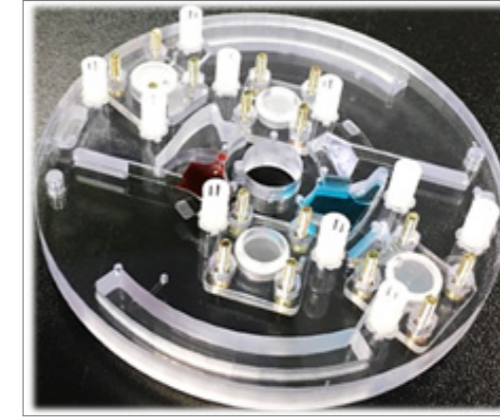
- 성과 유형 : 논문, 특허, 기기판매허가, 사업화
- 성과 창출자 : 조윤경
- 사업명 : 질환극복기술개발사업
- 과제명 : 혈액순환종양세포 검출용 분자진단 칩 개발
- 총 연구기간 : 2012. 12. 01 ~ 2018. 10. 31
- 총 연구비 : 30 억원
- 과제번호 : HI12C1845

연구배경 및 필요성

최근 전세계적으로 혈액 내에 극미량으로 존재하는 혈액순환종양세포 (circulating tumor cells, CTCs)를 고민감도로 검출하여 각종 암의 진단과 치료에 활용하기 위한 액체생검 관련 연구가 활발하다. 그러나 기존 방법들은 고가의 장비를 사용해야 하며, 사용방법이 복잡하여 대형병원에서만 가능하다는 한계점이 있다. 랩온어칩은 보통 실험실에서만 가능하던 각종 분석을 칩 상에서 전자동으로 이루어지게 하는 디바이스를 뜻하지만, 복잡한 샘플준비과정을 자동화하는 데에 어려움이 있어, 실제 현장진단형 랩온어칩은 그 예가 드물다. 본 연구에서는 일반병원에서도 손쉽게 액체생검을 활용할 수 있도록, 다공성 멤브레인을 장착한 랩온어디스크와 전자동 제어가 가능한 가역 밸브를 개발하였다. 나아가, 암 환자의 혈액이나 소변으로부터 CTC 뿐만 아니라 cell-free DNA (cfDNA) 또는 나노소포체 (Exosomes을 포함하는 Extracellular Vesicles)와 같은 상호보완적인 액체 생검 마커를 분석 가능하도록 하였다.

주요 성과내용

본 대표 성과는 전자동화된 액체생검용 디바이스를 가능하게 한 핵심 특허로서, 디스크 상에서 유체 흐름을 제어할 수 있는 가역적인 밸브 및 밸브 자동 제어에 관한 내용으로 미국 (2018-11-20), 유럽 (2019-01-09)을 포함 5개국 (대한민국, 일본, 중국, 유럽, 미국)에 등록되었다. 이 특허에 명시된 전자동화된 밸브 제어 기술을 기반으로 암환자의 혈액이나 소변으로부터 cfDNA (Lab Chip 2018) 또는 나노소포체 (ACS Nano 2017, Lab Chip 2019, Theranostics 2019)를 전자동으로 분리 검출하는 Lab-on-a-disc를 개발할 수 있었으며, 본 특허는 현재 국내기업에 기술이전 되어(2015년 6월) 암환자 혈액으로부터 CTC나 plasma를 분리하는 장비 (CTC-PRIME) 및 디스크 (CD-CTC, CD-LBx) 등 다양한 상용화 제품에 활용되고 있다.



▲ 현장진단용 미세칩 전자동 밸브제어 기술이 적용된 프로토타입 랩온어디스크(좌), 이를 구동하기 위한 소형 구동기(우)

연구 결과의 차별성·우수성

가역적 밸브 자동제어 기술로 세계최고 수준의 전자동 랩온어디스크를 구현해냈다. 본 특허 (US10130948, 2018; Lab Chip 2016)는 회전하는 디스크 상에서 탄성체를 이용한 밸브와 자동제어에 관한 것으로, 고온 응용분야에 활용 가능하고 가역적인 밸브제어가 용이하다는 장점이 있다. 또한 본 과제에서 주로 연구한 분야인 액체생검 분야나, 바이러스나 박테리아의 분자진단이나 단백질 분석 등 바이오메디컬 분야뿐만 아니라, 식품안전이나 환경오염 분석 등 다양한 응용분야에 적용이 가능한 플랫폼 기술이라는 점에서 그 우수성과 활용가치가 매우 높다고 볼 수 있다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

기존의 액체생검 관련 기술은 장비가 비싸고 전문가가 필요한 어려움이 있어 임상현장에 적용이 어려웠다. 본 특허를 토대로 전자동화된 소형 장비를 개발하였고, 일반 병원에서도 이를 비교적 쉽게 활용할 수 있을 것으로 예상 된다. 향후 암의 조기 진단, 약물치료 전후 혹은 수술 후의 예후 진단 단계에서 소형 장비가 유용하게 활용되면, 보다 많은 정보를 의사에게 제공할 수 있을 것으로 기대 된다. 이는 비침습적 암 조기 및 예후 진단 분야에 큰 파급효과를 가져올 것으로 예상되며, 전자동 소형 디바이스를 활용한 액체생검 기술이 일반화된다면 개인 맞춤형 암치료를 통한 생존율 증가를 기대할 수 있다.

▶ **경제·사회적 파급효과**

현재까지도 CTC 검출기 중 CellSearch 시스템만이 유일하게 FDA 승인을 받은 제품이다. CTC 검출 및 분리를 위한 국제적 경쟁력있는 국산 제품이 보고되지 않고 있으며, 국내에서의 연구를 위해서는 전량 해외 제품의 수입에 의존하고 있는 등 국가 기술 경쟁력이 약한 실정이다. 본 연구에 의해 개발된 CTC 검출용 FAST disc는 해외에서 상용화 된 제품 대비 우수한 성능과 쉬운 인터페이스를 가지며, 단순한 구동 원리로 인하여 여러 면에서 우수한 기술 경쟁력을 보유하고 있다. 전 세계 연간 600억 달러에 달하는 체외 진단 시장에서 해당 기기는 liquid biopsy 기반의 진단 도구로 훌륭한 경쟁력을 지니고 있으므로, 수입대체효과 뿐만 아니라 수출을 통한 해외 시장 점유율 확보 등 국가 경쟁력을 높이는데 크게 기여 할 수 있을 것으로 예상된다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - Fully automated, on-site isolation of cfDNA from whole blood for cancer therapy monitoring, Lab on a Chip
 - Centrifugal Microfluidic System for a Fully Automated N-fold Serial Dilution, Sensors and Actuators B: Chemical
 - Liquid Biopsy in Lung Cancer: Clinical Applications of Circulating Biomarkers(CTCs and cfDNA), Micromachines
- * 특허
 - Microfluidic device and control equipment for microfluidic device, 10130948, 미국
 - RARE CELL ISOLATION DEVICE, RARE CELL ISOLATION METHOD, AND RARE CELL DETECTION METHOD USING THE SAME, 9863951, 미국
 - 핵산 정제 장치 및 핵산 정제 방법, 10-1912435, 대한민국
- * 기기판매허가
 - Desing, Development and Manufacture of Cell Enrichment Device, EN ISO 13485:2012, 터키
 - Registration of Persons Placing General Medical Devices on the Market, CA017140, 영국
 - Establishment Registration & Device Listing, 864.524, 미국
- * 사업화
 - 특허 공동출원에 따른 기술 상용화/상품화, (주)클리노믹스



▲ 연구팀 사진

06 헬리코박터 치료의 위암 예방 효과 증명

“조기위암 환자의 위점막의 위축성 변화가 진행된 경우 제균 치료를 통해 위축성 위염이 호전되는 것을 확인”



최일주 (최고연구원)
 국립암센터
 031-920-2282
 cij1224@ncc.re.kr

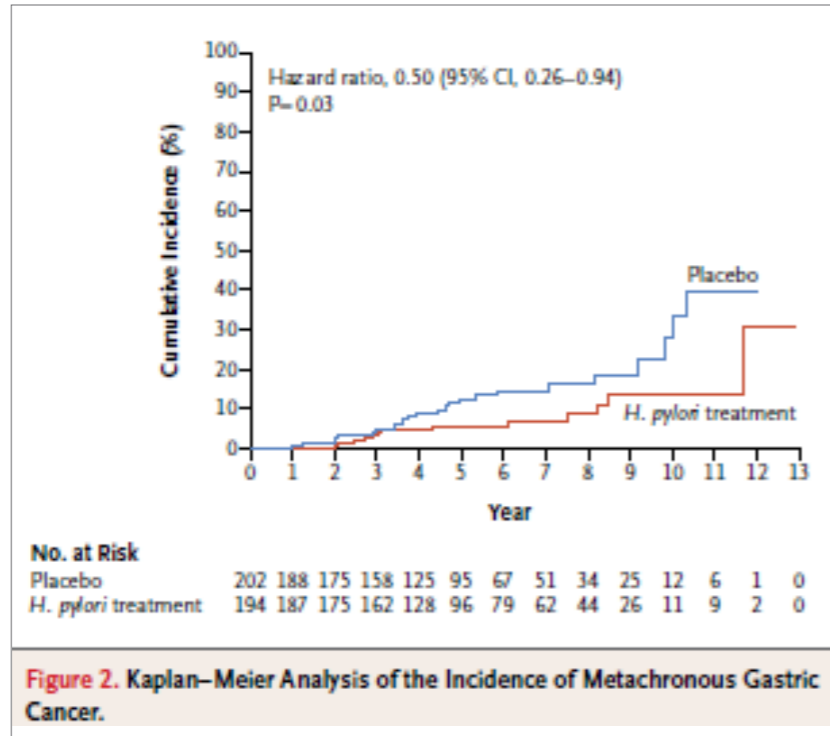
- 성과 유형 : 논문
- 연구자명 : 최일주
- 사업명 : 암연구소 및 국가암관리 사업본부 연구운영비지원
- 과제명 : 위암 고위험군에서 헬리코박터 감염과 위암 발생
- 총연구기간 : (1단계) 2013. 01. 01. ~ 2015. 12. 31.
(2단계) 2016. 01. 01. ~ 2018. 12. 31.
- 총연구비 : 11.4 억원
- 과제번호 : 1610180-3

연구배경 및 필요성

위암은 우리나라에서 가장 흔한 암으로 내시경 검사를 통한 조기 발견 이외는 예방법에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 또한 헬리코박터 감염은 장기간 감염되었을 때 위축성 위염을 발생시키고, 위암 발생 위험성도 높아지는 것으로 알려져 있다.

주요 성과내용

위암 치료 후 헬리코박터균을 제균하면 위암 재발 위험을 감소시킬 수 있다는 연구결과를 발표했다. 이 연구는 조기위암으로 내시경 절제술을 받은 396명의 환자를 대상으로 헬리코박터 제균 치료 후 위암 예방 효과를 분석한 결과, 중앙값 5.9년(최장 13년)동안 헬리코박터균을 제균하는 경우 위암의 재발 위험이 50%로 감소하고, 48%의 환자에게서 위암의 위험인자인 위축성 위염이 호전되는 사실을 발견했다. 또한 헬리코박터 제균의 성공 여부에 따라 추가분석을 실시한 결과 헬리코박터가 성공적으로 제균된 환자는 지속적으로 감염돼 있는 환자에 비해 위암 발생 위험이 68%나 감소했다.



▲ 이시성 위암의 발생에 대한 Kaplan–Meier 분석 결과

연구 결과의 차별성·우수성

본 연구의 결과는 의학저널 중 가장 인용지수가 높고 권위 있는 '뉴 잉글랜드 저널 오브 메디슨(N Engl J Med, 이하 NEJM, 2018년 3월, IF 79.258)에 게재되었다. 국내에서 시행된 임상연구로는 종양학, 또는 소화기학 분야에서 최초로 NEJM에 게재된 논문이다. NEJM에 게재된 헬리코박터와 위암 연관 주제의 논문 중에서는 유일하게 전향적 위약 대조군 비교 연구로 진행되었으며 가장 높은 수준의 위암 예방 관련 근거를 제시하였다. 이 연구의 의의는 헬리코박터 제균 치료가 위암 예방 효과가 있다는 것을 고위험군인 조기위암 환자에서 증명했다는 데 있다. 특히 조기위암 환자에서는 위암 발생의 위험인자인 위점막의 위축성 변화가 진행돼 있는데 이러한 경우 제균 치료를 통해 위축성 위염이 호전되는 것을 확인할 수 있었다.



▲ NEJM 게재 논문

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

헬리코박터 세균의 제균치료가 위암 예방에 효과가 있음을 입증하여, 전 세계 진료 지침(guideline) 분야에서 위암 예방 관련 근거로 활용되어질 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

본 연구의 2017년 초록 발표 이후 이에 근거하여 2018년 1월을 시작으로 조기위암 환자 대상 내시경 절제 후 진행되는 헬리코박터 치료가 보험 급여로 인정되었다. 국내 기준, 위암 검진에 연 3,000억원 이상의 비용이 직·간접비용으로 지출되고 있다. 향후 연계되어 진행되는 일반인 대상의 헬리코박터 치료가, 위암 예방 효과가 있다는 것이 증명된다면 검진에 소요되는 검진비용 절감을 통해 국가 예산 절약이 가능할 것으로 판단된다.

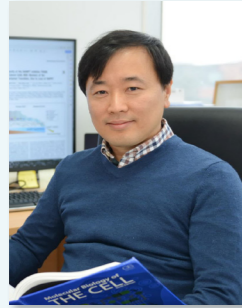
성과 근거 자료

* 논문

- Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer, THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2018 Mar 22;378(12):1085–1095.

항암제-바이오마커 동시발굴 플랫폼을 활용한 항암신약 후보물질 대규모 발굴

“난치암 치료에 적용가능한 새로운 항암치료표적, 치료약물, 동반진단마커를 동시에 발굴, 생명과학분야 세계적 저널 Cell 게재”



김현석 (부교수)

연세대학교 의생명과학부
02-2228-0912
hsfkim@yuhs.ac

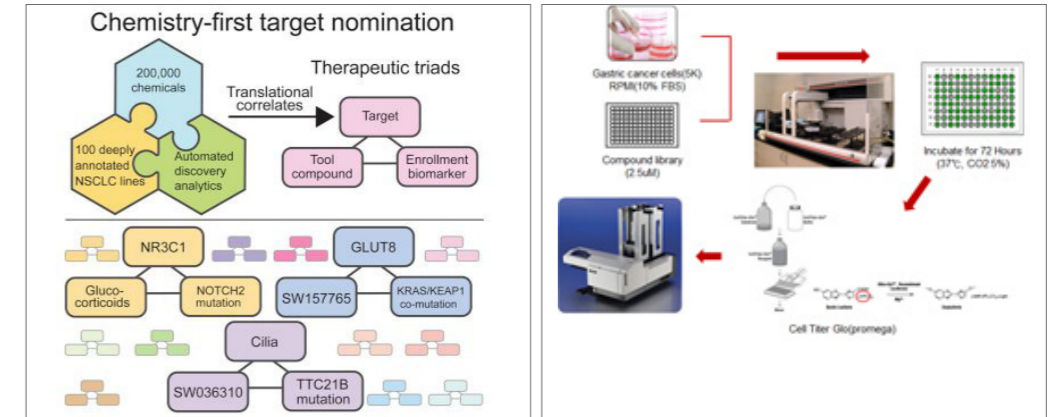
- 성과 유형 : 논문, 특허, 기술이전
- 연구자명 : 김현석
- 사업명 : 연구중심병원육성 R&D
- 과제명 : 신개념 항암약물-바이오마커 동시개발 플랫폼 구축을 통한 환자맞춤형 폐암, 위암 리드 화합물 발굴
- 총연구기간 : 2014. 10. 01. ~ 2023. 03. 31
- 총연구비 : 27.6 억원(~'18년도)
- 과제번호 : HR14C0005

연구배경 및 필요성

표적 치료(Target therapy)는 암세포에서만 발현되는 특정 표적을 공격해 부작용을 최소화하고 최대의 치료 효과를 얻는 항암 치료법을 의미한다. 현재 여러 암에서 표적 치료제가 다국적 제약사 중심으로 개발되어 이용되고 있으나, 국내에서 개발된 "First-in-class" 표적 치료제 신약은 전무하다. 현재 국내연구진에 의해 발견되었거나 국내 제약사에서 개발 중인 소수의 후보물질이 임상시험 단계에 있으나 대부분 "First-in-class"가 아닌 이미 잘 알려진 표적을 대상으로 한 "Best-in-class"를 지향하고 있다.

주요 성과내용

본 연구는 기존의 타겟(표적)을 중심으로 한 접근법에서 벗어나 물질을 중심(Chemistry-first)으로 접근하였다는 점에서 큰 의의가 있는데, 그 이유는 이미 항암 표적은 돌연변이 발굴이 대부분 완료되어 더 이상의 새로운 표적이 나오기 힘들기 때문이다. 물질을 중심으로 접근을 하게 되면 수백만 종의 화합물에 적합한 암환자군을 찾고 그 바이오마커를 제시한다는 점에서 혁신적이다.



▲ chemistry – first target nomination

연구 결과의 차별성·우수성

기존의 항암제로 치료가 불가능한 다수의 암환자에게 새로운 치료제에 대한 가능성을 제시할 수 있는 신개념의 신약 후보물질 발굴 플랫폼을 구축하였다는 점에 우수성 및 차별성이 존재한다고 판단된다. 본 연구는 연세대학교 의과대학 연구진이 해외 연구팀과의 공동 연구를 통해 폐암을 대상으로 도출한 성과이며, 현재 연세대학교 의과대학내에 자체 플랫폼 구축을 완료하고 위암, 대장암으로 범위를 확대하여 후보물질 발굴을 자체적으로 진행하고 있다. 다수의 물질에 대해 국내 특허등록 및 해외 특허출원 또한 진행 중에 있다.



▲ 특허증(좌) 및 관련 저널(우)

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

본 연구 성과를 기반으로 상피중간엽전이(EMT) 특성을 갖는 위암, 대장암, 췌장암에 대한 신약 선도물질을 자체적으로 발굴하였고, 해당 물질은 현재 물질특허가 완료되어 국내에 등록 되었으며, 국외는 미국, 중국, 일본, 유럽에 특허출원이 완료되었다.

▶ 경제·사회적 파급효과

지속적인 신약후보물질 도출이 가능한 혁신적인 항암신약개발 플랫폼을 제시하고 이를 이용해 난치성 암에 대한 신약 선도물질을 발굴하고 원천 특허를 확보하였다는 점에서 의의가 있다. 본 연구의 성과물은 실제 환자에 적용되기 위해서는 향후 선도물질 최적화, 비임상시험, 임상시험의 긴 개발과정을 필요로 한다. 이러한 개발과정은 대학이 아닌 기업이 주체가 되어 이루어지게 되므로, 단기적으로는 기업으로의 기술 이전을 통해 경제적, 사회적 파급효과를 낼 것으로 기대한다.

성과 근거 자료

* 논문

- Chemistry-first approach for nomination of personalized treatment in lung cancer, Cell
- Selective cytotoxicity of the NAMPT inhibitor FK866 toward gastric cancer cells with markers of the epithelial-mesenchymal transition, due to loss of NAPRT, Gastroenterology

* 특허

- NOVEL COMPOUND FOR INHIBITING NICOTINAMIDE PHOSPHORIBOSYL-TRANSFERASE AND COMPOSITION CONTAINING SAME, 16085774(미국), 17767017(유럽연합)
- NAMPT 억제용 신규 화합물 및 이를 포함하는 조성물, 10-1893997-0000(대한민국)

* 기술이전

- 암 치료용 약물 스크리닝을 위한 암 세포주 패널, 제이더블유중외제약



▲ 연구팀 사진

08 비마약성 진통제 ‘오피란제린’ 미국 임상 3상 진행 및 Fast Track 지정

“오피오이드 위기를 극복할 First-in-Class 비마약성 진통제”



이두현 (대표이사)

(주)비보존
02-196-1004
dhlee@vivozon.com

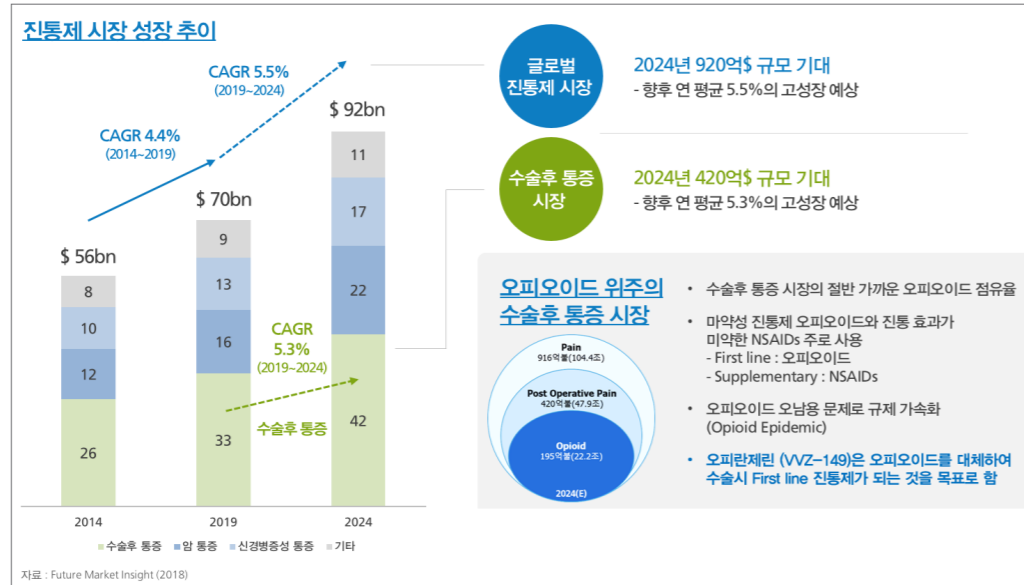
- | | |
|----------|---|
| · 성과 유형 | 논문, 특허, 임상시험 |
| · 성과 창출자 | 이두현 |
| · 사업명 | 첨단의료기술개발 |
| · 과제명 | 비마약성 진통제 VVZ-149의 수술 후 통증 치료제
글로벌 임상 2상 개발 |
| · 총 연구기간 | 2015. 12. 01 ~ 2019 03 31 |
| · 총 연구비 | 51.85 억원 |
| · 과제번호 | HI15C2006 |

연구배경 및 필요성

미국에서 매년 7000만명이 수술을 받고 90% 이상이 수술 후 통증 제어를 위해 오피오이드 치료를 받게 되는데, 이중 높은 확률이 오피오이드 오남용으로 이어지며 오피오이드 과다처방으로 인한 사망률이 교통사고 사망률을 능가했다. 미국 정부는 2017년 10월, Opioid Crisis를 공중보건 비상사태로 선언하고 오피오이드 처방과 사용 규제를 강화하였으나 아직까지 오피오이드를 대체할 뛰어난 효능의 비마약성 진통제는 부재한 상황이다.

주요 성과내용

한국과 미국에서 임상 2상 시험 4건을 완료하고 미국 임상3상 시험을 진행 중이다. 2018년 10월 미국 FDA의 Fast Track으로 지정 받으며, 거대 진통제 시장에 새로운 기전의 비마약성 진통제 신약 출시가 가능할 것으로 기대된다. 한국, 미국, 중국, 일본, 유럽(14개국) 물질특허 등록을 완료했으며, 미국 임상 3상 시험은 “오피오이드를 대체하는 수술 후 통증 일차 치료제를 목표로” 시험을 진행하고 있다.



▲ 진통제시장 성장 관련 추이

연구 결과의 차별성·우수성

(주)비보존은 신약 발굴 초기의 스크리닝 단계 안으로 효능 검증 절차를 도입하여 신약의 궁극적 목표인 '효능'에 기반한 물질 검색 시스템을 구현하고 Bait-target 접근법을 통해 효능 시너지를 지니는 다중-타겟 조합을 도출하는 다중-타겟 신약개발 플랫폼 기술을 구축하였다. 이를 구축하고 1년 만에 발굴된 오피란제린은 주사제로 신속하게 개발되어 FDA Fast Track 지정을 받음으로서, 임상 3상 진행 중 사전 검토를 요청할 수 있어 품목허가에 대한 FDA 검토 기간이 대폭 단축될 것으로 예상된다. 오피란제린 주사제는 한국과 미국에서 6건의 임상시험(1상 2건, 2상 4건)을 완료하고 우수한 안전성과 내약성을 확보하였다.

임상2상 시험에서 수술후 통증 경감 및 마약성진통제 사용량 절감 효능이 일관되게 확인되었고 특히 오피오이드에 취약한 특정 환자군에서 오피오이드에 비하여 현저히 우수한 진통효능이 확인되었다.

제약업계 유일의 블루오션 영역인 통증 및 중추신경계 질환 전문 신약개발 바이오 기업

Pioneer-ship

- 진통제 시장: 항암제 다음으로 거대 시장
- 진통제 신약 개발: 높은 진입 장벽
- 지난 20년간 수많은 글로벌 회사들이 실패했던 영역
- Opioid Crisis: 마약성 진통제 오남용의 사회적 문제 심각

미개척 거대 잠재시장

Paradigm Shift

- 선도적 다중-타겟 신약 개발 플랫폼 기술
- 초기 스크리닝에 적용 가능한 조직 수준 효능 검사법
- 임상시험에 준하는 기존의 동물 효능 연구 (무선혈당, 이중 맹검, 양성 대조군 및 PK/PD correlation)

후보물질 선별 단계에서 약물 효능을 지닌 임상 성공 가능성이 높은 물질 도출

Gigantic Impact

- VVZ-149 (오피란제린) First-in-Class 비마약성 진통제
- 주사제 글로벌 임상 3상 진입 FDA Fast Track 지정
- 외용제 임상 1/2a상 진입
- 우수한 후속 신약 파이프라인

성공시 메가톤급 파급력

↓ ↓ ↓

글로벌 바이오 기업으로 도약

▲ 오피란제린 주사제 개요

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

오피란제린 주사제의 개발 성공은 신약 발굴의 시간과 비용을 극적으로 감소시킨 본사 고유 기술인 다중-타겟 신약개발 플랫폼 기술의 타당성과 효용에 대한 proof-of-concept을 확보하게 되는 것이다. 이제까지 방법론을 찾지 못하고 있는 다중-타겟 신약개발이라는 새로운 패러다임이 본 계도에 오르면서 그 방법론에 대한 연구가 활성화 될 것이며 본 기반 기술의 본격적인 사업화가 가능해질 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

오피란제린 주사제가 임상 3상을 통해 일차 치료제로서의 효능이 입증되면 시장 진입이 매우 용이할 것이고 미국에서만 최소 1조원 이상의 매출을 올리는 블록버스터 신약이 될 것으로 예상된다.

성과 근거 자료

* 논문

- Randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the analgesic efficacy and safety of VVZ-149 injections for postoperative pain following laparoscopic colorectal surgery, *BMJ Open*, 2017, 7: e011035
- Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Characteristics of a Novel Nonopioid Analgesic, VVZ-149 Injections in Healthy Volunteers: A First-in-Class, First-in-Human Study, *Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 58(1) 64-73

* 특허

- Novel benzamide derivative and use thereof, 한국 미국 중국 일본 유럽(14개국) 특허등록



박래웅 (교수)
 아주대학교 의과대학
 의료정보학과
 031-219-4471
 veritas@ajou.ac.kr

- 성과 유형 : 논문, 기술이전, 사업화
- 성과 창출자 : 박래웅
- 사업명 : 연구중심병원육성 R&D
- 과제명 : 실시간 임상근거 제공 네트워크 플랫폼 (EvidNet Evidence Validating and Interchanging Data Network)
- 총 연구기간 : 2016. 04. 01 ~ 2024. 12. 31
- 총 연구비 : 14.3 억원 (~18년도)
- 과제번호 : HR16C0001

연구배경 및 필요성

병원별 전자의무기록과 보험 청구자료 등 가용한 보건자료 빅 데이터가 점차 증가하고 있지만 의료 데이터는 데이터의 구조와 형식의 이질성으로 인해 공유하기 힘든 속성을 갖고 있다. 따라서 사용에 제한을 받지 않고, 사용자가 필요에 따라 발전시켜 나갈 수 있는 의료 데이터 활용 생태환경의 개발 및 공개를 기반으로 한 오픈 이노베이션이 필요하다. 분산연구망 기반의 의료데이터 활용을 위한 개방형 플랫폼 개발 및 개방이 필요하며, 다기관 임상 빅데이터를 개방형 플랫폼을 통해 제공하고 사용자 요구수준에 맞춘 실시간 분석 환경을 제공할 필요가 있다. 데이터 제공자 및 분석 서비스 앱 개발자의 동등한 수익 배분으로 모든 참여자가 이익을 얻는 상생 구조의 생태계 조성을 이뤄 세계적인 수준의 네트워크로 확대하고자 한다.

주요 성과내용

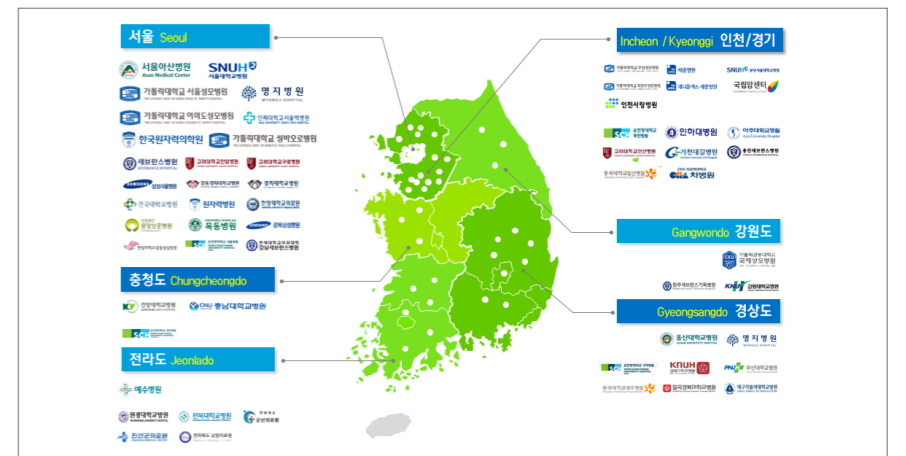
다기관 임상 빅데이터와 분석 서비스앱 연계 플랫폼을 구축했다. 분산형 분석 통합 플랫폼을 개발하거나 기술지원을 진행하고, 에비드넷과 버드온 2건의 창업, 총 10억원 가치 이상을 기록한 3건의 기술이전과 5건의 지적재산권 등록이 이루어졌다. 또한 10개의 참여기관과 MOU체결 및 다기관 임상데이터 네트워크를 구축하고, 중개연구 서비스 자문 50건 진행, 외부연구 3건 수주(총 90억원 이상) 등 다기관 임상 빅데이터 네트워크를 운영하고 기술 지원을 진행하였다.



▲ 다기관 임상빅데이터와 분석 서비스앱 연계 플랫폼 구축

연구 결과의 차별성·우수성

바이오헬스 빅데이터 네트워크 플랫폼에서 제공하는 의료정보는 영상정보, 처방정보, 전자의무기록정보 등이 비정형화 데이터까지 확장하여 정밀데이터가 포함되어 국내 최고 수준 및 세계적인 수준을 유지하고 있다. 난치성 천식 코호트와 장기간 추적을 위한 데이터를 제공하여 천식 환자 임상데이터를 통해 난치성 천식환자의 장기간 치료 기간 중 악화 빈도에 따른 장기간 폐 기능의 변화를 추적했으며, 세계적 수준의 연구를 진행하고 있다. 또한 난치성 천식, 원발성 면역결핍증, 호산구성 천식, 만성두드러기 및 건선 등 기타 면역질환의 미충족 의료 수요 발굴을 위한 연구진행에 데이터를 제공하고 있으며, 신약 개발의 기초자료로 활용하고 있다.



▲ 다기관 임상빅데이터 네트워크 구축

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

임상연구자의 수요에 맞는 임상 빅데이터를 제공할 수 있는 실시간 임상근거자료 제공을 위한 네트워크 플랫폼 기술을 적기에 개발하였고, 임상 연구자가 원하는 임상 빅데이터를 제공하기 위한 플랫폼을 안정적으로 운영중에 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

매년 성장하고 있는 의료정보 관리 플랫폼 분야의 산업경쟁력을 높이는데 기여하고 있으며, 국내 의료정보 관리 플랫폼 분야 시장규모 성장에 파급적인 효과를 미치고 있다.

성과 근거 자료

* 논문

- You SC, An MH, Yoon D, Ban GY, Yang PS, Yu HT, Park RW, Joung B. Rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and obstructive lung disease. Heart Rhythm. 2018 Dec;15(12):1825-1832.
- Heo J, Noh OK, Kim HI, Chun M, Cho O, Park RW, Yoon D, Oh YT. Lung dose and the potential risk of death in postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer: A study using the method of stratified grouping. Radiother Oncol. 2018 Oct;129(1):61-67.
- Chung D, Choi J, Jang JH, Kim TY, Byun J, Park H, Lim HS, Park RW, Yoon D. Construction of an Electrocardiogram Database Including 12 Lead Waveforms. Healthc Inform Res. 2018 Jul;24(3): 242-246.

* 기술이전 및 사업화

- 바이오헬스 빅데이터 서비스 구현, 주식회사 에비드넷
- 지적재산권 이용허락(국내 의학용어와 OMOP(옴) 코드간 매핑 테이블), 연세대학교 원주산학협력단, 삼성서울병원
- 소프트웨어 기반 정보 제공 서비스 사업화, ㈜버드온 설립



▲ 연구팀 사진

10 '담관협착을 동반한 담관종양 고주파 열치료술' 신의료기술 승인

“보건복지부 고시 제 2018-195호 신의료기술의 안전성 및 유효성 평가결과 고시”



이동행 (교수)

인하대학교 소화기내과
032-890-1170
ldh@inha.ac.kr

- 성과 유형 : 논문, 신의료기술인증
- 성과 창출자 : 이동행
- 사업명 : 임상연구인프라조성사업
- 과제명 : 소화기질환 T2B 기반구축센터
- 총연구기간 : 2015. 08. 05 ~ 2020. 03. 31
- 총연구비 : 51.3 억원 (~'18년도)
- 과제번호 : H15C0989

연구배경 및 필요성

기존의 담관종양의 내시경 국소 암치료를 위한 카테터형 담관 고주파열치료기기는 접촉한 담관 벽조직에서 과도한 열 발생으로 인한 조직 응고범위의 확대로 담관 주변 혈관 손상 및 혈전증, 간 경색, 혈복증 등 심각한 합병증 발생의 위험성이 있었다. 이에 고주파열치료 시술 중 과도한 조직 열손상을 방지하기 위하여, 고주파 열치료기 작동 중 설정된 안전 목표 온도를 초과하지 못하도록 자동 온도조절이 가능한 새로운 카테터형 고주파 열치료기를 개발하였고, 담관에서의 해당 의로기기의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

주요 성과내용

본 과제에서는 Mini pig Model을 이용하여 카테터의 끝 부분에서 발생하는 고주파를 이용하여 담관 내 조직의 국소괴사를 유발하는 고주파소작술(Radiofrequency ablation, RFA)에 대한 안전성 및 유효성 평가에 대한 시험을 진행하였고, 해당 기술을 이용한 “담관종양 고주파 열치료술”이라는 명칭으로 신의료기술 신청을 하였으며, 2018년 9월 17일 보건복지부 고시 제2018-195호에서 ‘담관협착을 동반한 담관종양 고주파 열치료술’에 대한 신의료기술의 안전성 및 유효성 평가결과가 고시되었다.

담관협착을 동반한 담관종양 고주파 열치료술은 수술이 불가능한 담관협착이 일어난 환자를 대상으로 내시경 또는 영상의학적 검사 유도 하에 고주파 전극을 담관종양 내에 위치시키고 전기를 흘려주어 담관 내 종양에 열손상을 가하여 종양 세포를 괴사시킨 후 스텐트를 삽입하는 방법이다. 기존의 스텐트 삽입술 단독 시행과 비교 시 시술 관련 합병증은 유사하며, 적절한 처치를 통해 회복이 가능하여 안전성은 수용가능한 수준이다. 스텐트 개통기간이 길고 생존율 및 삶의 질이 더 나은 경향을 보여 유효한 기술로 평가되었다.



▲ VIVA Combo™ RF Generator(의료용 전기소작기)(좌), ELRA™ Electrode(일회용 전기수술기용 전극)(우)

연구 결과의 차별성·우수성

내시경 기반 담관암 국소 암치료를 위한 담관 고주파소작술(RFA)을 위해서는 카테터 장치가 필요한데 아직 국내에 도입되어 있지 않았으며, 세계적으로 영국 EMcision사의 Habib™EndoHPB가 유일하였으나, 본 과제를 통하여 국내 기업인 (주)스타메드에서 ELRATM를 개발하였다

내시경 시술 시 용이성을 극대화하는 디자인과 기능을 완성하고 최적의 치료 프로토콜을 구축하게 함으로써 내시경 기술의 장벽을 낮추어 보편화하고 저변을 확대하여, 시장규모의 성장을 가능하게 한다.



▲ 시술 전/후 비교사진(좌), 신의료기술평가보고서(우)



성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

본 기술은 2014년 유럽 CE mark 승인되었으며, 2015년 2월 식약처(MFDS) 임상승인을 득하였다. 전임상연구를 통하여 안전성을 검증하고 치료 프로토콜을 구축하여 2017년 유럽에서 예비임상시험을 진행하여 그 데이터를 국제공인학술지에 게재하였다.

국내에서는 2016년 다기관 예비임상시험을 진행하였고, 그 연구결과 역시 2019년 국제공인학술지에 게재 승인된 바 있다. 2018년 9월 보건복지부 신의료기술 평가위원회에서 신의료기술로 인정되어 2019년 2월 임상연구 요양급여 적용에 관한 기준 '제 4조에 따라, ELRA Electrode의 임상연구 요양 급여 적용을 승인받았으며 현재 총 14개의 연구기관에서 다기관 무작위 대조연구 임상시험이 진행 중에 있다.

성과 근거 자료

* 논문

- Long-term results of temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation in a normal swine model, Gastrointestinal Endoscopy

* 기타(신의료기술인증)

- 담관협착을 동반한 담관종양 고주파 열치료술, 보건복지부 장관표창, 보건산업기술유공포상

양한방 융합의 신개념 한방원료가 적용된 고기능성 화장품 개발 및 사업화

“국내자생 생약으로 구성된 과학적 증빙 기반의 新한방처방 원료가 적용된
기능성화장품 5종 출시 및 매출 91억원 달성”



문은정 (책임연구원)

(주)참존기술원
070-4863-2412
run_moonej@hanmail.net

- 성과 유형 : 논문, 사업화, 학술대회
- 성과 창출자 : 문은정
- 사업명 : 한의약선도기술개발사업
- 과제명 : 리버스 한방 기능성 화장품 개발
- 총 연구기간 : 2014. 06. 01 ~ 2017. 05. 31
- 총 연구비 : 2.1 억원
- 과제번호 : HI14C0779

연구배경 및 필요성

고령화 사회로의 진입이 가속화되고 기본소득이 증가함에 따라 소비자들의 노화에 대한 관심도 함께 증가하고 있다. 이에 노화를 개선하기 위한 제품개발이 활발히 이루어지고 있는데 대표적인 것이 바로 코스메슈티컬 등과 같은 고효능 화장품이다. 한방화장품은 한방이론의 과학적 증명이 어렵고 기본 탕재 기반 원료의 경우 기능성 작용확인이 매우 어렵다는 단점을 가지고 있어서, 현재 한방화장품은 과학적 검증보다는 마케팅의 영역에서 주로 적용되고 있다. 한방화장품 개발에 있어 한방이론을 과학적으로 접근한 후 이를 화장품으로 재해석하는 새로운 틀이 필요하다. 이에 신규기술, 컨셉을 가지는 기술영역이 요구되고 있다.

주요 성과내용

본 과제를 통해 과학적 증빙 기반 양한방 융합의 신개념 한방화장품 5종이 개발되었다. 정부출연금 연간 7,000만원, 3년간 총 2억 1,000만원을 투입하여 2018년에 관련제품 매출 91억원을 달성함으로써 정부출연금 투입 대비 4,352%라는 높은 사업화 실적을 도출하였다. 또한 학술논문, 학술대회 발표 등 우수한 학술적 성과를 도출하였다.



▲ 기존 한방화장품과 참존의 새로운 한방화장품 비교

- ▲ (1) 참존 마유크림 엑스트라 골든컴플렉스
- (2) 미드나이트 스페셜크림 더 프레스티지
- (3) 디알프로그 인텐시브 카밍 선블록 및 디알프로그 피피크림 선블록
- (4) 지안 생기연 크림

연구 결과의 차별성·우수성

본 과제를 통해 특허등록, 학술논문 게재, 국내저명 학술대회 발표 등의 성과가 도출되었다. 이와 같은 다양한 학술성과물은 제품 품질 증빙에도 활용되지만, 글로벌 스탠다드를 표방하는 국내 화장품산업계의 연구 활성화에 도움을 줄 수 있을 것이라 기대된다.

개발된 원료를 적용하여 양한방 융합의 고효능 화장품을 5종 개발 후 사업화하, 홈쇼핑, H&B, 온라인, 군납 등 다양한 유통라인에 진출하였으며, 2018년도에 총 91억원의 매출을 달성하였다. 개발된 원료는 지속적인 제품 적용이 가능하며, 응용 및 보완이 용이하여 추가 제품개발, 매출달성 등 지속적인 사업화 실적 도출을 기대할 수 있다.

본 과제에서는 개발한 화장품은 성분과 효능을 기반으로 천연소재를 조합하고 이에 전통한방이론을 접목, 新한방처방으로 구축한 기존과는 전혀 다른 방식으로 개발된 신개념 한방화장품이라고 할 수 있다. 이러한 개발 방식은 추후 다양한 컨셉, 기능, 효능의 한방화장품 제품군 개발에 기여할 수 있을 것이며, 국내·외 시장에 양한방 융합 화장품이라는 새로운 시장 창출 및 시장 확대 촉진에 이바지할 수 있을 것이다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

기능성 한방 소재를 함유하는 화장품 제형화 기술 개발에 활용하고, 과학적 증빙과 한방철학이 융합된 신개념의 한방화장품 개발이라는 기술군 확립에 기여할 수 있다.

▶ 경제·산업적 파급효과

국내산/국내자생 한약재의 우수성을 확인함으로써 수입대체 효과를 기대할 수 있으며, 국내외에 고효능 양한방 화장품 시장 확보에 이바지할 수 있다.

▶ 사회적 파급효과

한방화장품 효능의 과학적 증명에 대한 소비자들의 관심과 수요 증대, 이를 해결하기 위한 산업계의 연구 개발 촉진에 기여할 수 있다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - Isoquercitrin 함유 연꽃잎 추출물의 피부주름개선 효능 연구, 대한화장품학회_2018.06
- * 사업화
 - 상품화(마유크림 엑스트라 골든컴플렉스, 단일매출 80억원 달성), 참존 / 상품화(미드나이트 스페셜크림 더 프레스티지), 참존 / 상품화(지안 생기면 크림), 참존 / 상품화(디알프로그 인텐시브 카밍 선블록), 참존 / 상품화(디알프로그 피피 크림 선블록), 참존
- * 학술대회
 - 2018 춘계 한국생약학회 구두발표, 학술성과
 - 2018 춘계 대한화장품학회 포스터 발표, 학술성과



▲ 연구팀 사진

12 면역항암제, 위암 환자에서 효과 입증

“전이성 위암환자서 면역항암제 효과 입증 및 효능 예측 바이오마커 발견”



이지연 (교수)

삼성서울병원 혈액종양내과
02-3410-1779
jyunlee@skku.edu

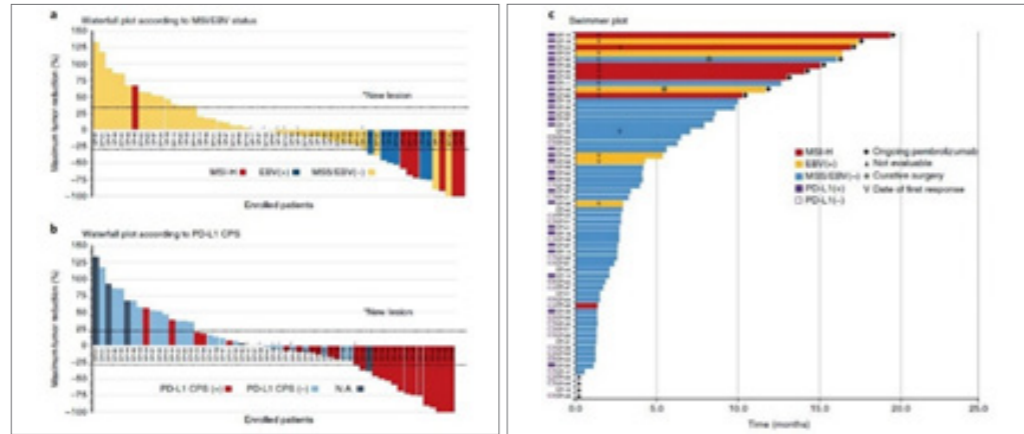
- | | |
|---------|---|
| · 성과 유형 | 논문, 특허 |
| · 연구자명 | 이지연 |
| · 사업명 | 포스트게놈신산업육성을 위한 다부처유전체사업 |
| · 과제명 | 진행성 위암 환자의 유전자 발현 시그니처 기반 치료반응 예측 키트 개발 |
| · 총연구기간 | 2016. 08. 04 ~ 2019. 05. 03 |
| · 총연구비 | 7.4 억원(~'18년도) |
| · 과제번호 | H116C1990 |

연구배경 및 필요성

면역항암제가 어떤 환자에게 효과가 있는지에 대한 의학적인 근거는 연구가 진행단계에 있어 밝혀진 것이 없다.

주요 성과내용

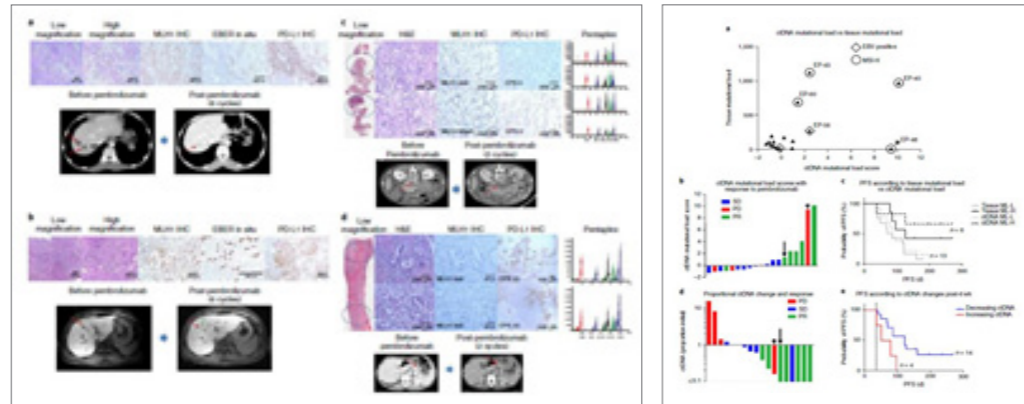
기존 치료법에 별다른 반응을 보이지 않았던 61례 환자들로, 면역항암제 펌브롤리주맙을 투여해 2년간 추적 관찰을 시행한 결과, 환자의 절반 정도인 30명에게서 암세포 감소가 확인됐고, 이 중 15명은 30% 이상 종양이 감소한 것으로 나타났으며, 75% 이상 종양이 사라진 환자도 5명이 확인되었다. 이들 환자의 유전체를 분석하여 종양이 줄어든 환자들에게서 공통점을 발견하고 암세포가 줄어들 정도로 면역항암제에 반응을 보이는 환자들은 모두 암세포 표면에 있는 단백질 PD-L1이 양성인 경우였다. 유전체 분석한 환자(67명) 중 엡스타인-바 바이러스(EBV) 양성 환자 전체에서(6명) 종양 감소율이 30%를 넘었고, 고빈도 현미부수체 불안정성이 나타난 환자도 1명을 제외하고 6명의 종양 감소율이 50%를 육박했다. 반대로 메센키말 아형(EMT) 위암환자는 PD-L1의 양성 여부와 상관없이 반응율이 떨어지는 것이 나타나며, 이 결과는 전이성 위암에서 환자에서 면역항암제 효과를 최초로 입증하는 동시에 면역항암제 치료에 대한 가이드라인을 최초로 제시하였다.



▲ Response to pembrolizumab in patients with gastric cancer

연구 결과의 차별성·우수성

기존 항암제로 치료가 어려운 전이성 위암 환자에게 면역관문억제제(면역항암제)가 최초로 새로운 대안을 제시했다. 세계 최대 규모의 전이성위암 환자의 유전체 특성분석하여 면역 항암제의 효과 유무를 미리 예측하였으며, 면역항암제가 어떤 환자에게 주요한지 아직 의학적 근거가 부족한 상황에서 국내 연구팀이 최초로 새로운 바이오마커 기대주를 발견했다.



▲ Patients with EBV(+) or MSI-H achieve superior responses to pembrolizumab

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

치료가 제한적인 진행성 위암환자에게 어떤 치료가 얼마나 효과 있을지 미리 알 수만 있다면 그에 맞춰 치료 전략 계획도 가능하다. 새로운 치료법 개발 속도에도 긍정적 영향을 끼치고, 위암에서 보다 정확한 면역치료제 사용을 위한 선별 툴(Tool)로써 활용될 수 있다. 환자에게 맞는 약제를 미리 선정할 수 있기 때문에 환자의 의료비 부담은 감소할 것이며, 환자맞춤 치료를 가능하게 하여 전이 위암환자의 생존율 향상에 기여할 수 있다. 또한 새로운 바이오마커 개발과 함께 면역항암제 반응을 높이기 위한 신약 개발에 기반이 될 수 있으며, 위암을 포함한 타암종에서 면역치료제 사용에 대한 임상시험 환자 선별에 광범위하게 활용될 수 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

위암은 국내에서 뿐만 아니라 전 세계적으로 암으로 인한 사망의 주요 원인이다. 본 연구결과를 통해 활발하게 연구가 진행되고 있는 위암 관련 맞춤형으로 시장 진출이 가능해지며, 면역항암제는 암 종에 관계없이 다양한 종양에서 광범위하게 사용 및 적용이 시도되고 있으므로, 향후 예측의료 및 신약 개발 시장의 선점을 기대할 수 있다.

성과 근거 자료

* 논문

- Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer, Nature Medicine
- Impact of genomic alterations on lapatinib treatment outcome and cell-free genomic landscape during HER2 therapy in HER2+ gastric cancer patients, ANNALS OF ONCOLOGY
- Triptolide as a novel agent in pancreatic cancer: the validation using patient derived pancreatic tumor cell line, BMC CANCER

* 특허

- 소화기암 환자의 면역치료 반응성 예측용 CISH 마커 및 이의 용도(10-2017-0126728)
- 소화기암 환자의 면역치료 반응성 예측용 TIRAP 마커 및 이의 용도(10-2017-0126732)
- 소화기암 환자의 면역치료 반응성 예측용 TLR3 마커 및 이의 용도(10-2017-0126749)
- 소화기암 환자의 면역치료 반응성 예측용 TLR7 마커 및 이의 용도(10-2017-0126743)
- 위암의 항암제 치료 반응성 예측용 바이오마커(16/249,115)
- 위암의 예후 예측용 마커 및 이의 용도(10-2017-0126718)
- 항암제 반응성 예측용 바이오마커 및 이의 용도(10-2019-000621)

이중항체 신약 후보물질(NOV-1501)의 기술수출 계약

“국가항암신약개발사업단과 에이비엘바이오가 공동개발하여 임상 1상 진행 중, 이중항체 후보물질을 미국 TRIGR사에 6,700억원 규모 기술수출 성공“



박영환 (단장)

국가항암신약개발 사업단
031-920-2780
parkyo@ncc.re.kr



이상훈 (대표)

에이비엘바이오
sang.lee@ablbio.com

- 성과 유형 : 특허, 기술이전
- 성과 창출자 : 박영환
- 사업명 : 국가 항암신약개발사업
- 과제명 : 항암신약 후보물질 개발
- 총연구기간 : 2017. 05. 01 ~ 2021. 04. 30
- 총연구비 : 198.6 억원 (~'18년도)
- 과제번호 : HI17C2196

연구배경 및 필요성

최근의 신약개발의 글로벌 트렌드 중의 하나인 이중항체 기술개발을 반영하여 연구개발하게 되었으며, 에이비엘바이오 사가 보유하고 있는 이중항체 개발 원천기술을 바탕으로 하여 기존의 항체 대비 효능과 안전성이 우수한 항암 항체 신약 개발이 가능하도록 하였다.

개발 중인 이중항체는 VEGF와 DLL4를 각각 억제하는 항체로 각각의 장점을 모아서 항암효과를 극대화할 필요가 있다. 현재 시판 중인 VEGF 항체의 경우는 항체에 대한 저항성 극복과 보다 우수한 약효 등의 의학적 수요 (Medical Unmet Needs)가 있어 이를 만족하는 약물 개발이 필요하다. 국내에서 항체신약 개발을 선도하여 글로벌 경쟁력을 확보하고 더 나아가 글로벌 기술이전을 통해 세계시장에 진출할 필요성이 있다.



▲ NOV1501(ABL001) 제품 사진

주요 성과내용

본 물질은 anti-VEGF-IgG1의 C-말단에 anti-DLL4-Ab scFv가 연결된 이중항체(bispecific antibody)로서 VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)와 DLL4(Delta-Like Ligand 4)를 동시에 타겟으로 한다. VEGF의 저해로 인한 신생혈관형성 억제뿐만 아니라 DLL4의 저해로 비정상적 혈관의 생성을 통한 암성장 억제로 synergic한 항암효과를 나타낸다. Avastin에 저항성을 나타내는 환자들의 unmet needs를 충족시킬 수 있으며, DLL4/Notch signaling pathway는 cancer cell의 stemness에도 관여하여 암의 전이 및 진행을 막을 수 있을 것으로 기대한다.

효능 : NOV1501의 경쟁물질인 OMP-305B83 이중항체 대비 동등 이상의 in vitro/in vivo 효능, 특히 신생혈관형성 억제 능력에 중요한 지표인 혈관내피세포 증식 저해 활성의 경우, NOV1501이 100배 이상 강하다.

안전성 : 현재까지의 임상시험에서 용량제한독성(DLT)반응/심한 고혈압이 관찰되지 않으며, 경쟁사의 이중항체에 비해 안전하고 독성이 적게 나타난다.

생산 : 단일 형태의 이중항체 구조로 일반적인 항체치료제 정제 공정과 유사하게 정제가 가능하여 보다 효율적인 생산성을 가진다.

연구 결과의 차별성·우수성

이중항체 후보물질인 NOV1501을 2018년 11월 30일 미국의 TRIGR 사에 기술을 이전하였다(총 기술료 : 6,675억원, 계약금 : 56억원) 이전권리는 한국을 제외한 전세계 판권(항암제), 한국과 일본을 제외한 전세계 판권(안과질환치료제)이다. 기술료는 총 6,675억원(계약금 56억원, 마일스톤 6,619억원)이며 이중, 항암제 기술료는 4,600억원이다.

성과의 차별성·우수성은 기술료가 총 6,675억원으로, 5,000억원을 상회하는 대규모의 기술이전 계약으로 당후보물질의 경제적 가치를 직접적으로 인정받았다. 이중항체 신약으로는 국내에서 최초로 임상시험을 진입하였으며 성공리에 임상시험을 진행 중인 항체 신약이다. 국내 벤처기업의 이중항체가 최초로 글로벌 기술이전 달성하여 글로벌 경쟁력을 인정받은 사례이다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

이중항체 치료제 개발의 기반 기술 및 이중항체 플랫폼 개선 기술로 활용되어 다양한 타겟에 대한 이중항체 개발이 가능하게 될 것이며, 국내의 이중항체 치료제가 글로벌 시장에서 인정받아, 국내 이중 항체 기술들이 활용되어 다양한 항체 신약 개발이 활성화 될 것으로 기대된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

VEGF 억제제 시장에서 DLL4와의 병용 투여나 이중항체는 VEGF 억제제 치료의 한계점을 극복함과 동시에 면역관문 조절 항암 치료제와의 병용 투여가 가능하여 항체신약의 단독 치료 시장 외에 시장 확대의 잠재력이 매우 클 것으로 예상된다. 기술이전을 통한 기술료 수익 및 향후 글로벌 치료제로 발매되면, 매출로 인한 로열티 등의 수입도 기대할 수 있으며, 보다 효능이 좋은 항암 항체 치료제 제공을 통하여 암환자의 치료율을 배가시키고 암환자의 관리 및 간호 등의 사회적·경제적 부담을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

성과 근거 자료

* 논문

- COMBINED COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER COMPRISING A BENZOPHENONE THIAZOLE DERIVATIVES AS A VDA AND TOPOISOMERASE INHIBITOR, US 9,980,953 B2, 미국
- DLL4와 VEGF에 특이적으로 결합하는 신규 이중표적 단백질 및 이의 용도, 6283411, 일본

* 기술이전

- VEGF/DLL4 이중항체(NOV1501), TRIGR 사(미국)에 기술이전(항암제/안과질환치료제, 총기술료 : 6,675억원)

용어 해설

- 이중항체(bispecific Antibody) : 두 개의 Target을 조절하는 두 종류의 항체를 하나의 물질에 포함하고 있는 항체
- VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor) : 신생혈관 생성에 관여하는 대표적인 성장인자를 의미한다.
- DLL-4 (Delta-Like Ligand 4) : Notch 신호전달체계에 관여하는 물질로 암줄기세포 생성과 신생혈관 형성을 돕는 역할 수행한다.

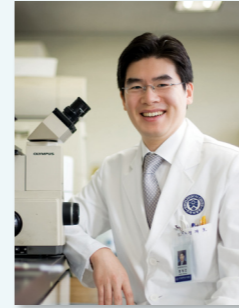


▲ 연구팀 사진

14

진행성 위암 '수술후 항암치료 효과 예측법' 개발

“위암 수술 후 예후 및 항암제 적합성을 구분할 수 있는 바이오마커 및 알고리즘 개발”



정재호 (교수)

연세대학교 외과
02-2228-2094
jhcheong@yuhs.ac

• 성과 유형	논문
• 연구자명	정재호
• 사업명	암연구소 및 국가암관리 사업본부 연구운영비 지원과제(암정복 추진 연구개발사업)
• 과제명	위암환자에서 맞춤형 암치료를 위한 항암화학요법 치료반응예측 바이오마커발굴 및 임상 유용성 검증
• 총연구기간	2013. 06. 01 ~ 2016. 05. 31
• 총연구비	7.5 억원
• 과제번호	1320360

연구배경 및 필요성

전 세계적으로 매년 100만명 이상이 발생하고 약 80만명이 사망하는 위암은 우리나라에서도 여전히 발생률 1,2위를 다투는 악성 종양이다. 현재로서는 위암의 근치적 절제 후 예후와 보조적 항암치료의 효과를 예측하는 검사법이 없으므로 암질환의 치명성을 고려하여 2~3기 전체 환자를 대상으로 일괄적인 항암치료를 시행하는 것이 표준치료법으로 인정되고 있다. 따라서 항암치료의 잠재적 독성 및 부작용과 사회적 비용 등을 고려할 때 수술로 완치가 가능한 환자군과 항암제 효과를 예측하는 진단 검사법을 개발하는 것은 임상적으로 중요한 연구라 할 수 있는데, 본 연구 개발은 이러한 종양의학 분야의 중요한 미충족 임상 수요를 해결하기 위해 수행 되었다.



▲ 위암 수술 후 예후 및 항암제 적합성을 구분할 수 있는 바이오마커

주요 성과내용

조기 유방암 대상 다중 유전자기반 진단 예후 서비스를 제공하는 회사는 Genomic Health(미국), Agendia(네덜란드) 등이 있으나 진행성 위암에 대한 기술개발은 세계 최초로 개발된 것이다. 사용성 측면에서도 9개의 관련 유전자(4개 표적유전자, 5개 참고유전자)의 발현 정도를 측정하고 예후 예측 분류 알고리즘(SPC-prognosis) 및 항암제 적합성 예측 분류 알고리즘(SPC-prediction)를 사용하여 위암 환자의 수술 후 예후(저위험군, 중위험군, 고위험군) 및 항암제 적합성(적합군, 부적합군)에 대한 정보를 제공할 수 있다. 본 기술은 예후가 양호하며 항암제가 반응하지 않는 군, 예후에 관계없이 항암제에 반응하는 군, 예후가 불량하며 항암제에 반응하지 않은 군을 구분할 수 있다는 것을 검증함으로써 수술 후 항암제를 필요로 하지 않는 환자를 대상으로 과잉치료를 피할 수 있고, 표준 치료이외에 보다 적극적인 환자를 대상으로 선제적으로 치료할 수 있는 장점이 있으며, 건강보험 재정 및 의료 자원의 효율적인 배분을 유도할 수 있다.

연구 결과의 차별성·우수성

CLASSIC 다기관 중개 연구를 통한 높은 수준의 증거능력을 갖춘 기술의 개발 및 상용화를 달성했다. 높은 근거 수준을 갖도록 검정하기 위해서는 대조군과 치료군이 무작위로 배정된 코호트가 필요한데, CLASSIC 임상시험 샘플을 검정에 사용하여 현실적으로 실현 가능한 가장 높은 단계(Level of Evidence, IB)의 근거 수준을 달성했다. 전향적 후향적 설계 방법론(prospective-retrospective design)에 따라 임상 검체의 사용에 앞서 그 의도 및 시행 절차, 분석 방법 등을 사전에 결정하여 프로토콜을 작성·게시하였고, 이 절차에 따라 검정이 이루어졌고, 항암제 적합군 구분과 항암제 투약에 따른 생존율 사이의 교호 작용이 유의미함을 관찰하였다.

종양생물학적 근거에 기반한 알고리즘을 개발을 통해 유전자 발현량과 예후, 항암제 적합군간의 상관 관계를 규명하였으며, 본 기술에 따른 아형 구분은 항후 면역항암제, 타겟치료제등 신약을 대상으로 한 임상시험의 대상이 될 수 있으며, 이는 국민 건강 증진 향상 뿐 아니라 의료기술의 산업화를 이룰 수 있는 계기가 될 것으로 예상된다.

Lancet Oncology의 Comment에서 본 기술은 분자생물학적 기반의 임상적 연관성 결과는 향후 위암의 맞춤형 의료를 실현하는데 주요한 토대가 되는 연구가 될 것이라고 언급하였다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

임상에서 절제 수술 후 TNM 병기 기반의 기존 진단 지식을 보완하여 보다 구체적으로 치료 전략 수립에 도움이 될 수 있는 정보를 제공한다. 환자가 항암제 적합군으로 분류될 경우 위암의 병기가 비교적 초기일지라도 전체생존기간 향상을 위해 절제 수술 후 보조항암요법을 적극 고려할 수 있다. 기존 해부학적 분류 시스템(TNM system) 지식과 MSI 진단 검사 방법에 더하여 보다 종합적이고 정밀한 치료 전략을 수립할 수 있는 정보를 제공할 수 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

2016년도 진료비 심사실적 통계에 따르면 위암으로 인한 건강보험 요양급여비가 3,242억원에 달한다. 위험군으로 분류된 환자들은 수술 후 항암치료로 인한 추가적인 생존이익이 확인되지 않았는데, 이는 즉, 저위험군에 해당하는 환자는 항암제 투여로 인한 편익(생존연장)보다 위험(항암제 부작용으로 인한 삶의 질 저하, 불필요한 투약 비용 증가 등)이 클 수 있다는 의미이다. 따라서 이들 환자의 경우, 항암 치료를 줄이는 대신에 치료 후 경과를 보다 적극적으로 관찰하는 방법 등의 맞춤형 치료를 제공할 수 있을 것으로 기대되고, 이는 또한 건강보험 재정 및 환자의 부담 감소에도 기여할 수 있을 것이다.

성과 근거 자료

* 논문

- Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer: a multi-cohort, retrospective analysis, Lancet Oncology
- Single Patient Classifier Assay, Microsatellite Instability, and Epstein-Barr Virus Status Predict Clinical Outcomes in Stage II/III Gastric Cancer: Results from CLASSIC Trial, Yonsei Med J.
- Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study, Annals of Surgery
- Modification of the TNM Staging System for Stage II/III Gastric Cancer Based on a Prognostic Single Patient Classifier Algorithm, J Gastric Cancer



양윤선 (대표이사)

(주)메디포스트
02-3465-6677
ysyang@medi-post.co.kr

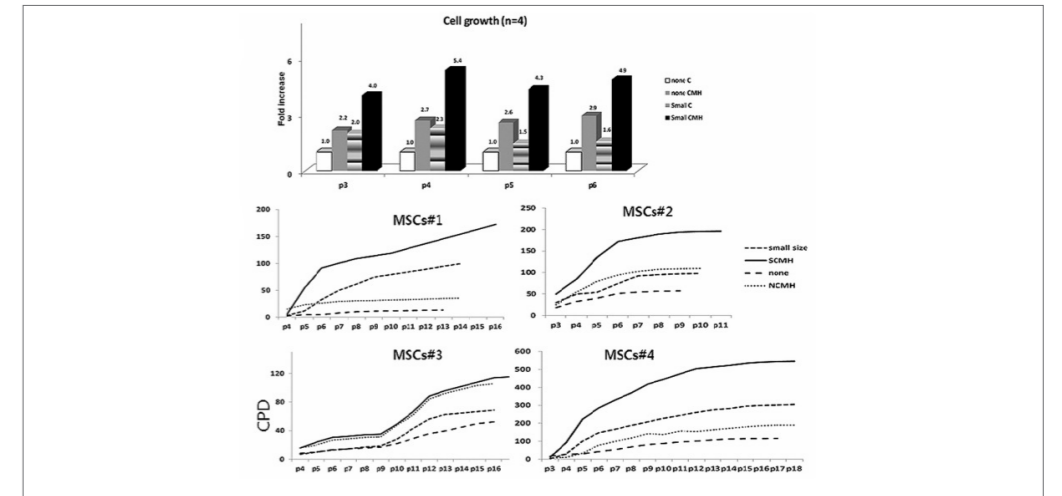
- 성과 유형 : 논문, 특허
- 성과 창출자 : 양윤선
- 사업명 : 첨단의료기술개발사업
- 과제명 : 동종 제대혈 유래 간엽줄기세포를 이용한 알츠하이머형 치매와 미숙아 기관지폐이형성증 치료제 개발
- 총 연구기간 : 2012. 12. 18 ~ 2017. 12. 17
- 총 연구비 : 136 억원
- 과제번호 : HI12C1821

연구배경 및 필요성

본 과제에서 진행된 성과는 기존 줄기세포 배양기술의 한계점을 극복하여, 여러 차례의 계대배양에도 세포의 증식과 줄기세포능력이 유지되고, 효율이 감소되지 않는 차세대 줄기세포 치료제 플랫폼을 구축하고자 시작된 연구에서 비롯되었다. 개발된 세포 배양 및 대량생산 기술이 확대된다면, 환자들이 기존 배양법 보다 고효율 줄기세포를 안정적으로 공급받을 수 있고, 적응증 확대에 따라 더 많은 환자에게 치료기회가 확대되어, 국민에게 건강한 삶의 질을 제공하고, 국가적으로 의료비 지출을 감소시킬 수 있을 것으로 기대한다.

주요 성과내용

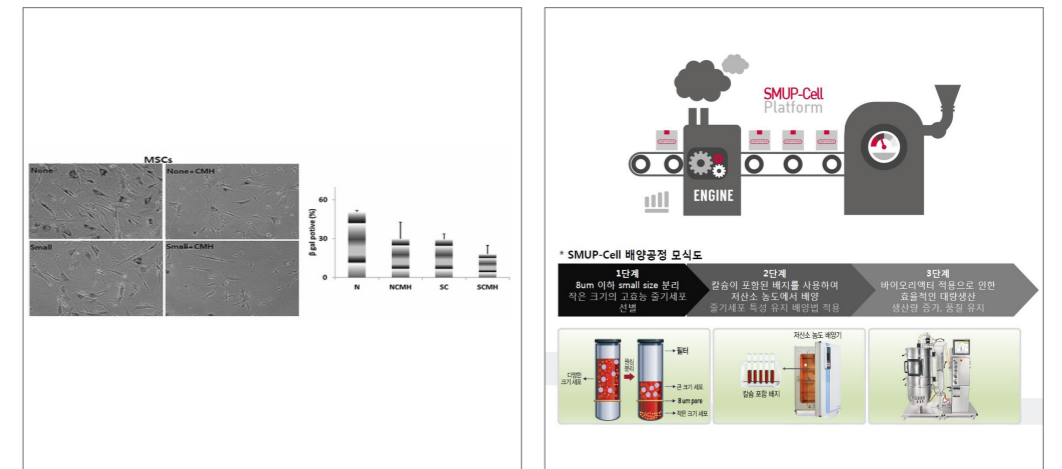
일반적으로 골수, 지방, 제대혈 등에서 간엽줄기세포 배양이 가능한데, Donor 유래 세포 lot 별로 다양한 크기의 세포가 혼재되어 있다. 본 발명은 제대혈에서 유래한 여러 크기가 혼재되어 있는 간엽줄기세포에서 일정 크기인 8um 이하 세포를 분리하여 칼슘, 마그네슘, 저산소 배합 조건에서 배양하는 방법에 관한 내용이다. 이러한 조건에서 배양된 세포는 간엽줄기세포의 특성을 유지하면서, 증식력, 분화능, 줄기세포능 등이 향상됨을 보고하고 있다. 동종 제대혈유래 간엽줄기세포 4개 lot을 비교한 결과, 일반적으로 사용되고 있는 기존 배양법에 비해 본 발명의 신규 배양법은 증식률이 가장 높은 시기인 3~7계대에서 한 계대당 최소 3.5배의 세포를 더 많이 획득 할 수 있었다. 줄기세포 배양배지를 생산하는 해외 유명 공급업체들은 사이토카인을 배합하여 증식능을 높이는 배양배지를 개발하였으나, 사용결과 증식이 빠르는데 비해 세포 노화현상이 촉진되는 경향이 있었다. 본 과제의 신규 배양법은 줄기세포능이 향상되었고, 같은 계대에서 노화된 세포의 수가 적었으며, 노화관련 단백질 발현이 낮음을 확인할 수 있었다.



▲ 신공정에 의한 세포 증식능 개선

연구 결과의 차별성·우수성

본 과제에서 개발한 발명의 신규 배양법은 간엽줄기세포의 양성 마커는 모두 95% 이상 발현되었고, 음성 마커들은 1% 이하의 발현을 나타내어, "세포 크기에 따른 신규 배양법"으로 대량생산을 적용하여도 세포 효율은 높이면서, 기본적인 세포 특성이 변하지 않아 안정적인 세포를 생산할 수 있다는 것을 의미하고 있다.



▲ 신공정에 의한 세포노화 개선(좌), SMUP-Cell 배양공정 모식도(우)

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

“세포 크기에 따른 배양방법”에서의 배양 조건은 세포를 선별하여 배양 조건을 조절해 줌으로써, 계대 배양이 지속되어도 효율이 증대된 고효능 세포를 기대할 수 있고, 기존 세포치료제 연구에서 세포 노화로 치료제 효능에 대한 명확한 결과를 확보하지 못했던 연구자들에게 새로운 방법의 세포배양법을 제공할 수 있다. 더 나아가 본 발명에서 개발된 세포로 다양한 적응증의 전임상 및 임상에서 효능이 입증 된다면, 이미 안전성이 확보된 간엽줄기세포 치료제에서 더 효능이 좋은 세포를 이용하여 다양한 질병 연구에 대한 개발기회가 확대 될 것이다.

▶ 경제·사회적 파급효과

본 과제의 발명은 일정한 수의 세포 수 획득 대비 배양시간 및 비용이 절감되는 효과가 있는데, 개발사 입장에서는 원가를 절감할 수 있고, 유효성 평가를 통한 고효율 세포 배양을 다량으로 확보할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 치료제를 필요로 하는 임상에서 많은 수의 세포를 안정적으로 공급할 수 있으며, 세포 치료제를 이용하여 질환을 치료하고자 하는 환자의 입장에서는 개발사 원가절감에 따라 환자의 의료비 부담이 감소될 것이다. 따라서, 기존 배양법 보다 고효율 줄기세포를 안정적으로 공급할 수 있고, 적응증 확대에 따라 더 많은 환자에게 치료기회가 확대될 수 있을 것이며, 저비용 고효율의 세포치료제는 난치병을 치료함으로써, 국민에게 건강한 삶을 제공하고, 국가 의료비 지출을 감소시킬 수 있을 것이다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on amyloid beta levels in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease, Biochem Biophys Res Commun
- * 특허
 - Method for culturing mesenchymal stem cells according to cell size, 10150950, 미국
 - Method for culturing mesenchymal stem cells according to cell size, 3041930, 유럽
 - Method for culturing mesenchymal stem cells according to cell size, 6348183, 일본



▲ 연구팀 사진

16 GMP 기반기술 플랫폼을 활용한 창업

“세포치료제의 전문적인 위탁생산 시장 개척”



장종욱 (교수)

삼성서울병원
줄기세포재생의학연구소
02-3410-6048
jongwook.chang@samsung.com

- 성과 유형 : 논문, 특허, 사업화
- 연구자명 : 장종욱
- 사업명 : 연구중심병원육성
- 과제명 : 줄기세포 재생치료제 GMP 기반기술 및 차세대 기술 연구
- 총연구기간 : 2014. 12. 1 ~ 2023. 01. 10
- 총연구비 : 24.3 억원 (~'18년도)
- 과제번호 : HR14C0008

연구배경 및 필요성

글로벌 줄기세포 시장은 2017년 628억 달러 규모를 형성하고 있으며, 향후 빠르게 성장하여, 2025년 3,940억 달러 규모로 성장할 전망이다. 국내 줄기세포 시장 역시 빠르게 성장 및 선도하고 있으나, 비용, 노하우 등의 부족으로 인하여 국내 제약사 및 벤처기업들이 GMP 시설을 확충하기가 어렵다는 문제점이 있다. 따라서 세포치료제의 위탁생산 및 공급을 통하여 임상시험 진입을 용이하게 하며, 국내 줄기세포 기술력의 세계 최고 수준을 유지 시키고자 함에 본 연구의 필요성이 있다.

주요 성과내용

우리나라 CMO(Contract Manufacturing Organization)는 항체 혹은 바이오시밀러 분야의 GMP 시설이 주를 이루고 있고, 기존 줄기세포 기업의 경우는 GMP시설을 보유하고 있는 자사의 제품 개발에만 사용하고 있다. 따라서, 세포치료제를 개발하고자 하는 GMP 미보유 기업 및 대학 등은 GMP를 확보하지 못하여 연구가 활성화 되지 못하는 실정이다. 본 과제를 통해 구축된 GMP 기반기술 플랫폼을 활용하여 '18년 3월 이엔셀(주)를 창업하고, 한미약품, 메디노, 서울아산병원과 같이 세포치료제 GMP 미보유 제약사, 벤처기업, 대학, 연구소 등에 임상시험 진입 가속화를 위한 줄기세포 및 세포치료제 위탁생산 수행을 하고 있으며, 난치 희귀 질환을 위한 줄기세포치료제 개발을 진행중에 있다.



▲ ㈜ENCell CI 및 CMO/CDMO 사업영역 소개

연구 결과의 차별성·우수성

삼성서울병원과 연계하여 EU GMP 수준의 최신 GMP 시설을 바탕으로 우수한 인프라와 세포치료제 GMP 분야 10년 이상 GMP 제조 및 품질관리 전문 인력을 확보하고 있으며, 지속적으로 GMP 전문 인력을 육성하고 있다. 핵심 기술력으로는 기존 줄기세포 기업의 단품목 임상등급 줄기세포 생산을 넘어선 다품목 임상등급 줄기세포의 대량 생산 기술 및 자체 치료제 개발 역량과 더불어 제품 개발 컨설팅부터 임상시험 허가까지 신약개발의 전주기 프로세스가 가능한 능력을 보유하고 있다.



▲ GMP 무균 공정실(좌), 품질검사실(우)

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

국내 줄기세포 기술력은 세계 최고 수준(글로벌 4위, 국가전략기술 120개 중 10위)에 있다. 하지만 최근, 규제 및 시설 등으로 인한 경쟁력 상실이 우려되는 상황이다. 이엔셀(주)는 기존에 없던 줄기세포치료제 및 엑소좀의 전문적인 위탁생산 시장을 개척을 통해 세포치료제 GMP 시설 미 보유 기업, 대학 등에 세포치료제의 위탁생산 및 공급을 하여 임상시험 진입을 용이하게 하며, 국내 줄기세포 기술력 수준 유지에 기여할 수 있을 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

병원의 GMP시설을 이엔셀(주)에서 운영함에 따라 병원 연구자립화에 기여하고, 특히 줄기세포 및 세포 치료제 위탁개발생산으로 발생한 수익의 선순환을 통해 GMP 기반기술 연구에 재투자하여 줄기세포 기술력을 향상 시켜 국내 줄기세포재생의학 분야의 활성화를 선도하고자 한다. 또한, 희귀 난치 근육병 줄기세포치료제 개발을 통해 국민 보건 수준 향상 및 일자리 창출을 하고, 나아가, 희귀 난치 치료제 시장을 선점하고, 글로벌 진출을 통해 인류의 건강한 삶에 기여하고자 한다.

성과 근거 자료

* 논문

- Optimal mesenchymal stem cell delivery routes to enhance neurogenesis for the treatment of Alzheimer's disease, HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY
- killing two birds with one stone : The multifunctional roles of mesenchymal stem cells in the treatment of neurodegenerative and muscle diseases, HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY

* 특허

- 중간엽 줄기세포 또는 XCL1을 포함하는 근육질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 10-1833971, 대한민국
- 뇌척수액을 포함하는 줄기세포 투여 제형 및 그의 제조방법, PCT/KR2018/011394
- 줄기세포의 증식능을 탐지하기 위한 마커 및 이를 이용한 줄기세포의 효율 증식방법, 10-2018-0143910, 대한민국

* 사업화

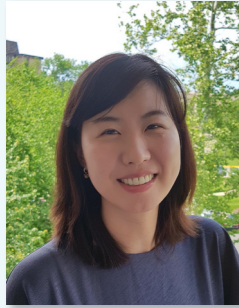
- GMP 기반기술 플랫폼을 활용하여 2018년 3월 이엔셀(주) 창업



▲ 연구팀 사진

17 세계 최초 전장 게놈 단위 드 노보 단배체위상 서열조합 기술(Trio Binning) 개발

“한 명의 게놈으로 두 개의 게놈지도 만들기”



이아랑 (박사후연구원)
 미국립보건원 / 서울대학교 의학연구원
 arrhie@gmail.com

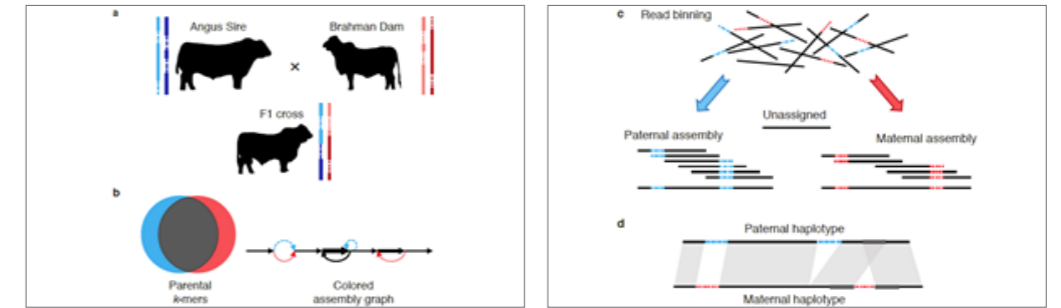
- 성과 유형 : 논문
- 성과 창출자 : 이아랑
- 사업명 : 질환극복기술개발
- 과제명 : 3세대 시퀀싱 기술과 Hi-C를 활용한 정밀의학용 드 노보 단배체 위상 게놈지도 구축
- 총 연구기간 : 2017. 09. 01 ~ 2019. 08. 31
- 총 연구비 : 0.8 억원 (~'18년도)
- 과제번호 : HI17C2098

연구배경 및 필요성

서열 조합 (genome assembly)의 최종 목적은 게놈의 본래 모습을 디지털화하여 재구성하는 것이다. 서열조합이 어려운 이유는 단위 반복서열의 길이가 시퀀싱 서열보다 길고, 반복서열의 유사도와 최근의 3세대 시퀀싱 기술의 어려움이 비슷하기 때문이다. 반복서열 중 가장 큰 단위가 상동염색체간의 중복으로, 서열간의 유사도가 높아 기존의 서열 조합 방식에서 하나로 합치거나(collapse) 중복시켜 (false allelic duplication) 최종 결과물인 서열에 에러(mis-assembly)를 야기하게 된다. 따라서 보다 정밀하게 염색체 단위의 서열 문맥 및 구조변이를 연구하기 위해 전장 게놈 단위의 페이징은 필수적으로 요구된다.

주요 성과내용

본 연구는 기존의 국소 지역에 국한되었던 페이징 기술을 세계 최초로 전장 게놈 단위로 가능하게 하여 부/모로부터 물려받은 유전형질을 서열단위로 온전하고 보다 정밀하게 구축(서열 조합)할 수 있게 되었다. 시작부터 부/모 서열을 분리하고 독립적으로 서열정렬을 하기 때문에 추가 작업 없이 쉽게 전장게놈 단위로 페이징이 가능하다. 3세대 시퀀싱 기술별 어려움과 목표 유전체의 heterozygosity(상동 염색체간의 차이 정도)가 달라도 적용 가능하여 기존의 페이징 기술 플랫폼 및 신규 플랫폼에도 적용이 가능하다.

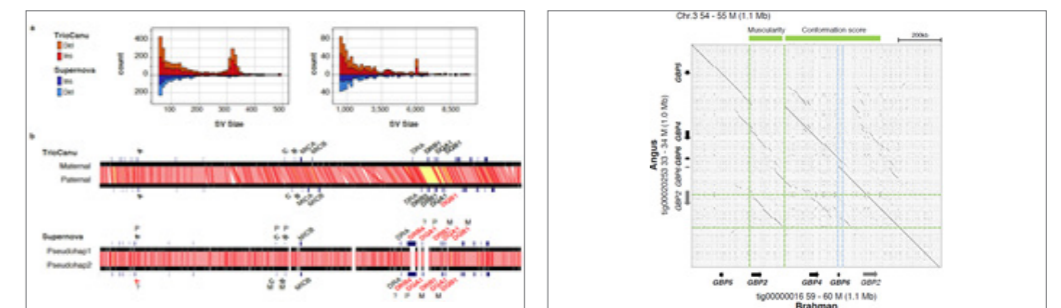


▲ 기존 페이징과 신규 페이징 기술 비교 설명도

연구 결과의 차별성·우수성

본 기술로 전장단위의 페이징이 가능해지며, 서열간 비교를 통해 상동염색체간의 차이 비교가 가능하고 세계 최초로 하플로타입간 비교를 통하여 인간 게놈에서 흔히 발견되는 Alu/Sine, Line 반복서열이 상동염색체 상에서 구조적으로 다른 위치에 끼어 들어가 있음이 확인되었다.

유전체 변이를 가장 정확하게 확인할 수 있다고 알려져 왔던 Illumina 기반의 전장게놈 시퀀싱 기술로 읽는 서열은 Alu(~300bp) 길이보다 길지 않기 때문에 300bp 이상 되는 구조적 차이를 확인할 수 없는 반면, trio binning으로 어셈블한 trio canu버전 어셈블리에서는 컨티그 길이에 한해서 구조적 차이를 규명할 수 있다. 의학적으로 중요한 유전자들 중 반복서열과 복잡하게 얽혀있는 구간인 주요 조직 적합성 복합체(Major histocompatibility complex)을 에러 없이 재구축함으로써 복잡한 구간의 유전자 연구에 기여함을 증명했다. 표현형질 차이가 뚜렷한 아종간 교배에서 비용대비 효과가 뚜렷함 유전자 복제수 변이가 원인으로 알려진 특정 형질을, 단순히 복제수 차이가 아닌 서열 단위의 비교 분석으로 종간의 특수성에 관여하는 유전적 차이를 보다 쉽게 규명할 수 있다.



▲ Haplotype variation in a diploid human genome

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

이형염색체 연구 및 유전체 발현 및 메틸화 등의 생물학적 연구를 하플로타입 수준으로 정밀하게 분석할 수 있는 후속연구의 기반이 되었으며, USDA의 공동연구자들이 이 기술을 적용하여 축산업에 중요한 가축의 품질을 개량하는 후속 연구를 진행하고 있다. 복잡한 구조변이를 쉽게 규명함으로써 진단하지 못하였던 질병의 원인 유전체 변이 발굴이나 암 유전체 치료용 마커 발굴에 대한 새로운 접근법을 제시하여 정밀의학에 활용할 수 있는 미래원천기술이 될 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

본 연구결과를 통해 개인의 게놈지도를 구축하고 제공하는 서비스나, 환자의 게놈지도에 기반한 맞춤형 의료 서비스를 하는 신산업을 창출할 수 있다. 새로이 부상하고 있는 시퀀싱 플랫폼에 대하여 정밀의학용 게놈지도 구축에 최적화된 솔루션을 제공함으로써, 국내외 유전자 진단 검사 등과 관련한 R&D 비용을 절감하여 장기적으로 의료산업 및 축산업에 크게 기여할 것으로 기대된다. 기존 방식으로 표준유전체를 만드는 비용을 고려할 때, Trio binning을 적용하면 하나의 표준유전체가 아닌 두 개의 표준유전체를 얻게 되므로 동일한 예산 대비 두 배의 결과물을 얻을 수 있다.

성과 근거 자료

* 논문

- De novo assembly of haplotype-resolved genomes with trio binning, Nature Biotechnology
- Nanopore sequencing and assembly of a human genome with ultra-long reads, Nature Biotechnology

18

장티푸스 다당-단백질 접합백신 임상2상 IND 승인

“기존 장티푸스 백신의 단점을 개선한 차세대 장티푸스 다당-단백질 접합백신 개발 비임상 및 임상1상 시험을 통해 백신의 안전성 및 유효성 확인 완료 임상2상 시험 IND 승인으로 백신 제품화 가능성 높여”



김훈 (CTO)

(주)SK케미칼
02-2008-3920
ebolakim@sk.com

· 성과 유형	기타
· 성과 창출자	김훈
· 사업명	감염병위기대응기술개발
· 과제명	장티푸스 다당-단백질 접합백신 생산 기술 개발
· 총 연구기간	2013. 06. 24 ~ 2018. 06. 23
· 총 연구비	17.5 억원
· 과제번호	H113C0907

연구배경 및 필요성

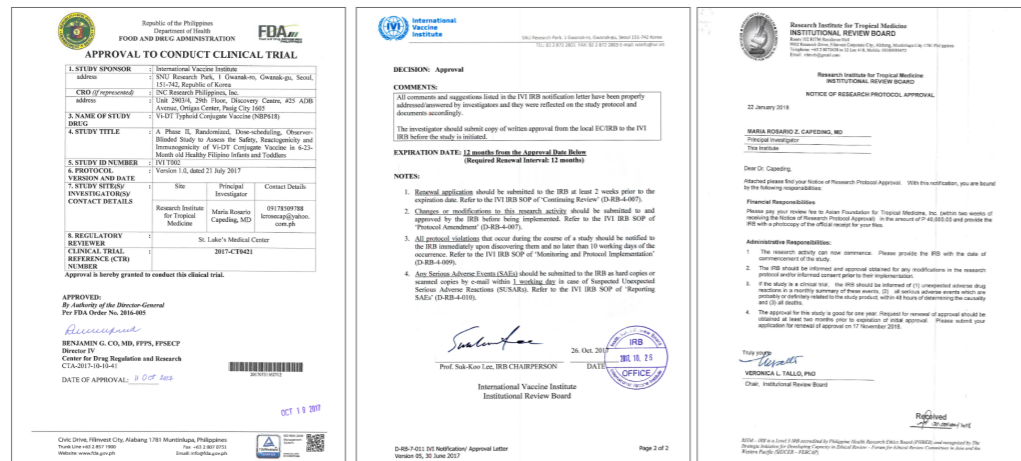
장티푸스는 Salmonella Typhi에 의해 발생하는 급성 전신감염질환으로 WHO는 전 세계적으로 연간 2,000만 명의 장티푸스 환자가 발생하여 이중 1-4%가 사망하는 것으로 추정하고 있다. 이러한 장티푸스의 발병은 주로 저개발 국가에 집중되어 있으며, 장티푸스 균주의 항생제 내성 균주가 전 세계적으로 보고됨에 따라, 전 세계 보건안전에 위협이 되고 있다. 이러한 장티푸스를 예방하기 위해 백신이 사용되고 있으나, 기존 장티푸스 백신의 경우 영유아에게서 면역원성이 낮고 백신에 의해 생성된 항체가 오래 유지되지 않는다는 단점이 있다. 따라서 이러한 기존 백신의 단점을 개선한 차세대 장티푸스 다당-단백질 접합백신을 개발하고자 하며, 이러한 백신의 개발을 통해 전 세계적인 장티푸스 발병에 선제 대응하고 세계 보건안전에 기여하고자 한다.

주요 성과내용

본 연구는 차세대 장티푸스 다당-단백질 접합백신을 제조하기 위하여 운반체 단백질과 다당류 항원의 효율적인 접합 기술을 개발하여 백신을 제조하였으며, 비임상 시험 및 임상1상 시험을 통하여 백신의 안전성 및 유효성을 1차적으로 확인한 바 있다. 이어서 임상 2상 시험 진입을 위하여 임상 2상 의약품 제조 및 의약품 안정성 자료 확보 등을 통해 필리핀 FDA에 임상시험계획서를 제출 하였으며, 임상 2상 시험 승인을 획득한 후 임상 2상 시험을 개시하였다.

연구 결과의 차별성·우수성

본 연구의 목적은 기존 상용화 된 장티푸스 백신의 낮은 영유아 면역원성 및 장기면역원성 부재 등의 단점을 개선 할 수 있는 차세대 장티푸스 백신 개발이며, 이러한 백신의 효과는 비임상 및 임상상 시험을 통해 확인되었고, 이어서 임상2상 시험에 진입하기 위한 IND 승인을 획득하였다. 본 과제의 접합기술은 제조공정의 최적화 등을 통해 60%이상의 공정수율을 확보하여 기존 접합기술의 수율을 개선하였고, 전 세계적으로 유일하게 WHO PQ인증을 획득하여 공급되고 있는 Bharat사의 장티푸스 접합백신(Vi-TT)과는 다른 운반체 단백질질을 사용함으로써 접합기술에 대한 고유기술도 확보하였다. 성공적인 임상 시험을 통해 공공성이 큰 장티푸스 접합백신을 전 세계적으로 위생상태가 열악한 저개발 국가에 공급한다면 전 세계 보건의 질적 향상 및 보건 관련 예산 절감에 기여할 수 있으며, 또한 국내불안전 급수지역, 식품위생업소 종사자 및 최근 증가하고 있는 해외여행자를 대상으로 본 백신을 접종함으로써 국민보건안전에 기여할 수 있을 것으로 기대 된다.



▲ 필리핀 임상2상 IND 및 IRB 승인 문서

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

본 연구를 통해 개발될 백신은 기존 Vi 다당류 백신의 단기면역효과 및 영유아 면역원성 부재의 단점을 보완하고 대체할 수 있는 제품으로 1회 접종으로 고 면역원성 및 장기 면역원성을 유도 할 수 있는 편의성이 향상된 제품이다. 또한, 접합백신 제조기술 플랫폼은 신규발생 및 난치성 세균유래 감염질환 예방을 위한 다양한 백신개발을 위해 이용될 수 있다. 특히, 콜레라, 이질, Rota 같은 타 장질환 (enteric disease) 예방 백신과 조합 또는 다른 감염성 예방 백신과 조합하여 영유아를 위한 combo-vaccine 개발에도 적용할 수 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

본 연구를 통해 장티푸스 접합백신이 성공적으로 제품화 된다면 전 세계적으로 위생상태가 취약한 저개발 국가에 공급함으로써 전 세계 위생상태 향상 증대에 기여할 수 있을 것이고, 또한 이러한 공공성이 큰 백신을 당국이 공급한다면 국제기구 조달시장 진출 시 국내 기업이 가산점을 받을 가능성이 높을 것으로 기대된다. 더불어, 의약품 산업의 미래 성장동력으로 예상되는 백신분야에서 선진 기술인 다당류-단백질 접합기술을 이용하여 세균유래 접합백신의 국산화를 이룰 경우 의약품 분야의 국가경쟁력 측면에서도 상당한 기여할 수 있을 것으로 예상되며, 또한 관련 백신 제조시설 확충, 고용 창출 효과도 기대 할 수 있을 것이다.

성과 근거 자료

* 기타

- 차세대 장티푸스 다당-단백질 접합백신의 성공적인 임상 2상 진입, 필리핀 임상2상 승인



▲ 연구팀 사진

‘한국인맞춤형 유전체분석용칩’ 기술이전을 통한 상용화

“한국인 질병유전체 연구에 최적화된 맞춤형 유전체분석용칩을 개발하여 개인별 맞춤치료 연구에 기여”



김봉조 (과장)

국립보건연구원 유전체연구과
043-719-8870
kbj6181@cdc.go.kr

- 성과 유형 : 논문, 특허, 기술이전
- 연구자명 : 김봉조
- 사업명 : 형질분석연구
- 과제명 : 한국인 칩을 이용한 만성질환 연관 유전인자의 임상활용 기반 구축
- 총연구기간 : 2016. 01. 01 ~ 2018. 12. 31
- 총연구비 : 12.8 억원
- 과제번호 : NI73001-02

연구배경 및 필요성

유전체정보를 생산하는 방법은 크게 2가지로, 차세대 염기서열 (Next Generation Sequencing, NGS)분석과 유전체칩(SNP chip)을 사용하는 방법이 있다. 유전체칩은 여러 연구를 통해 알려져 있는 수십만 개 이상의 유전변이를 포함하고 있으며, NGS분석에 비해 낮은 실험 비용과 낮은 수준의 컴퓨터 계산력을 요구하기 때문에 이미 알려져 있는 유전체정보를 대상으로 연구를 하는 경우에는 NGS분석 보다 더 효율적으로 사용할 수 있다. 최근 연구결과를 통해 상용칩을 이용한 기존 연구 기법의 한계가 지적되었다. 기존 상용칩들은 서양인 중심으로 설계되어 있어 아시아인에 대한 유전체대표성이 낮고 NGS분석으로 새롭게 발굴된 유전체정보를 포함하지 않아 질병에 연관된 새로운 유전변이를 발굴하는데 한계가 있다. 유전체정보는 인종에 따라 유전적 다양성을 가지고 있어 공통적인 부분과 서로 다른 부분이 존재한다. 질병의 유전적 요인 발굴 연구는 인종의 유전적 구조와 유전변이의 빈도 차이에 따라 서로 다르게 관찰 될 수 있기 때문에 각 인종 유전체 연구에 최적화된 유전체연구 플랫폼을 활용하는 것이 효율적이다. 최근 전 세계에서 자국민 유전체정보에 최적화된 유전체칩을 제작하고 이를 대규모 유전체정보 생산 및 연구에 활용하고 있다.



▲ <상용화된 한국인칩 (Product: AXIOM KORV1.1 96-ARRAY 96S96)>

주요 성과내용

국립보건연구원은 약 10여 년간 축적된 유전체분석연구 노하우(기술)를 바탕으로 한국인 질병유전체 연구에 최적화된 한국인칩을 개발하였다. 한국인칩의 가장 큰 특징은 한국인 질병유전체 연구에 최적화되어 있다는 점이다. 기존의 상용화된 유전체칩들은 대부분 서양인 기반으로 제작되어 한국인 대상으로 연구할 경우 약 60~70%의 정보만 활용이 가능했으나, 한국인칩을 사용하여 한국인 유전체정보 분석을 진행하는 경우 약 95% 이상의 유전체정보를 활용할 수 있다. 다수의 국내 연구자들이 한국인칩을 사용하기 위해 지속적으로 상용화 해 줄 것을 요청하였으며, 이에 유전체분야 전문가 의견수렴 및 법률자문을 통해 한국인칩 상표권 등록 (상표명: KNIH Biobank Array) 및 기술이전 계약 체결을 통해 상용화를 추진하였다.

연구 결과의 차별성·우수성

한국인칩에는 다양한 기능 유전변이를 포함하고 있다. 기존에 수행되었던 전장유전체연관 분석은 대부분 유전자 간 지역 (intergenic)이나 비발현 부위 (intron)에서 질병에 연관된 SNP를 발굴하였다. 이는 기존의 상용칩에 유전자 발현에 관계되어 단백질 형성 등에 영향을 미치는 SNP를 많이 포함하고 있지 않기 때문인데, 한국인칩에는 NGS를 통해 대량으로 발굴된 단백질 형성에 영향을 주는 것으로 보이는 SNP 정보를 포함하였다. 또한 기존 전장유전체연관 분석을 통해 발굴되고 논문으로 보고된 SNP를 포함하여 서양인 중심으로 수행된 기존의 전장유전체연관 분석 결과를 한국인에게서 재확인 할 수 있도록 하였다. 그 외 유전자 발현과 높은 상관성을 보이는 eQTL (expression-QTL) SNP과 약물반응에 연관되어 있는 SNP 정보를 포함하였다.

유전체칩의 종류	유전체 대표성		단백질 형성 관련 SNP 수 (동아시아인 빈도 > 0)
	전체	공통변이 (MAF ≥ 0.05)	
한국인칩	88.37	95.25	89,413
Axiom PMRA	87.09	94.48	6,088
UK Biobank	85.21	94.05	19,487
Illumina GSA	84.38	92.27	21,371
Axiom Biobank	81.94	91.56	46,416
Affymetrix 5.0	76.25	84.78	769
Affymetrix 6.0	83.93	91.67	1,750
Illumina Omni 1M	86.97	94.10	12,516

유전체대표성 (Genomic coverage): imputation 분석 후 활용 가능한 고품질 유전변이의 비율. 단백질 형성 관련 SNP 수는 동아시아인 (1,000 Genomes project의 동아시아인 504명 기준)에서 빈도가 0보다 큰 경우만 고려. Axiom PMRA, Axiom Precision Medicine Research Array; Illumina GSA, Illumina Global Screening Array (출처: Moon et al. Scientific reports 2019)

▲ 한국인칩과 대표 상용 유전체칩의 주요 성능 비교

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

한국인칩 상용화를 통해 국내 연구자들에게 사용 편의를 제공함으로써 한국인칩의 수요가 증가할 것으로 예상되며 이를 통해 국내 유전체시장 활성화 및 한국인 유전체정보 표준화를 가져올 것으로 기대된다. 또한 국립보건연구원에서 생산된 한국인칩 유전체정보 공개 및 개별 연구자들이 생산한 유전체정보를 활용하여 질병의 유전 요인에 과학적 근거정보를 구축하고, 병원 등에서 질환 스크리닝과 예측모델에 적용 등 산업화 연계가 가능할 것으로 기대된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

한국인칩은 2018년 12월 기준으로 국내 2개 사업체에 기술이전 되었으며, 각 사업체에서 납입하는 실시료는 국고 귀속을 통해 향후 국내 연구자 자원에 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 국립보건연구원에서 생산된 한국인칩 유전체정보 공개를 통해 국내연구자들이 대조군으로 활용 가능하게 함으로써, 질환-대조군 연구 시 발생하는 대조군 생산 비용 등 중복 투자를 줄이고 연구의 효율성을 높일 수 있다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - The Korea Biobank Array: Design and Identification of Coding Variants Associated with Blood Biochemical Traits, Scientific Reports, (2019) 9:1382
- * 특허
 - KNIH Biobank Array, 제2018-0130219호
 - 한국인 맞춤형 유전체 칩 및 이를 이용한 간질환 진단 또는 예측용 SNP를 발굴하는 방법, 10-1947506 (2019.02.07), 대한민국
- * 기술이전
 - 한국인 맞춤형 유전체 분석용 칩, (주)디엔에이링크, (주)테라젠이텍스 바이오연구소



▲ 연구팀 사진

20 당뇨병성 신경병증 치료제의 기술수출 계약

“국내 천연물의약품의 우수성을 입증하여 선진국 시장으로 진출한 최초의 성공적 사례”



최상진 (부사장)

(주)뉴로보
010-8203-2339
szchoi@
neurobopharma.com

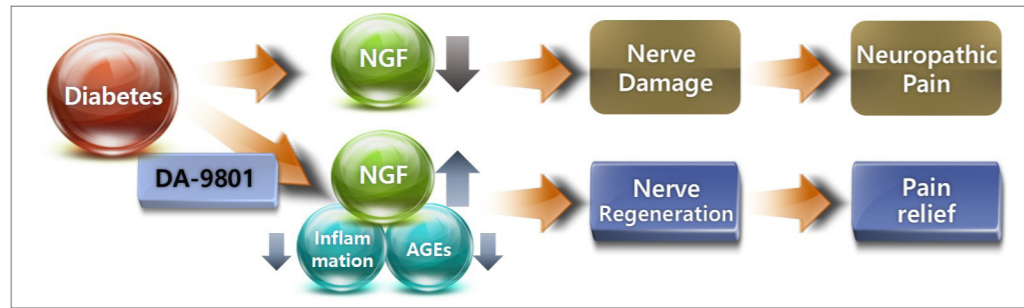
- | | |
|----------|--|
| · 성과 유형 | 기술이전 |
| · 성과 창출자 | 최상진 |
| · 사업명 | 첨단의료기술개발 |
| · 과제명 | 당뇨병성 신경병증 치료제로서 천연물 신약, DA-9801의 임상2상 연구 |
| · 총 연구기간 | 2011. 05. 01 ~ 2013. 03. 31 |
| · 총 연구비 | 7.5 억원 |
| · 과제번호 | A11108212 |

연구배경 및 필요성

당뇨병성 신경병증은 당뇨병 환자의 가장 흔한 합병증 중의 하나로서 말초신경계에 흔히 나타나며, 일상 생활의 장애를 초래하게 되어 문제가 되고 있다. Neuropathic pain 시장 중 당뇨병성 신경병증의 시장 규모가 전 세계적으로 증가 추세에 있어 시장 선도 제품의 출시가 이루어지면 연구개발 투자가 급속히 집중되어 관련분야의 기술발달이 매우 빨라질 것으로 판단된다. Neuropathic pain 관련 gabapentin류 등의 CNS 약물들이 주를 이루고 있으나 증상 완화의 목적으로 사용되며, 부작용이 나타나는 등 현재 근본적 치료제가 없는 상황으로 새로운 대체약물의 개발이 필요하고 시급성 또한 높다.

주요 성과내용

미국 뉴로보 파마슈티컬스와 당뇨병성 신경병증 치료제 천연물 의약품 'DA-9801'에 대한 기술이전 계약은 계약금 200만 달러와 뉴로보 지분 5%, 임상 단계별 성공에 따른 마일스톤 최대 1억7,800만달러, 상업화 이후 판매에 대한 로열티 별도 조건으로 체결되었다. 계약금과 마일스톤을 합한 계약을 통해 1억8,000만 달러(한화 1,900억원)의 성과 창출이 예상된다.



▲ DA-9801의 기전

연구 결과의 차별성·우수성

DA-9801은 신경성장인자인 (NGF, Nerve Growth Factor)의 증가를 통해 신경세포를 보호하고 재생시켜 질환의 원인을 개선한다는 점에서 기존의 치료제들과는 차별성을 가진 근본적인 치료제이다. 신경성장인자는 신경세포의 퇴화, 사멸을 억제함으로써 신경세포의 감소를 방지하며, 신경세포의 손상을 보호하는 작용을 하여 성숙한 신경원(Neuron) 유지에 중요한 역할을 한다. 실제 당뇨병성 신경병증 동물모델과 환자에서 신경성장인자의 결핍이 확인되었고, 신경성장인자가 당뇨병성신경병증에서 통증 발생에 중요한 역할을 하고 있을 것으로 여겨지고 있다. 또한, 신경성장인자는 여러 원인에 의한 신경손상을 보호한다는 연구 결과들이 학계에서 다수 보고되고 있다.

전임상 연구 결과, DA-9801은 당뇨병성 신경병증 동물모델의 좌골신경 (Sciatic nerve) 내 결핍된 신경성장인자를 정상 수준으로 증가시킨다는 것을 확인하였다. 또한, 좌골신경의 조직학적 변성을 완화시켰고, 열 자극 및 기계적 자극에 대한 통각 과민 현상 (Hyperalgesia) 완화시키는 등 우수한 치료 효능을 보였다. 2013년 하반기에 개시된 미국 임상2상 시험은 존스홉킨스 대학병원을 포함해 총 14개 임상기관에서 당뇨병성 신경병증 환자 128명을 대상으로 실시되었으며, 12주간 DA-9801 300, 600, 900mg과 위약 (placebo)을 투여하고, 투여 전후 환자들의 통증강도 차이를 비교 분석하였다. 그 결과, DA9801 300mg 및 600mg 투여군은 3점 이상의 통증수치 감소를 보였으며, 600mg을 복용한 환자 중 절반은 50% 이상 통증이 감소되는 결과를 보였다. 임상 유효성 평가 기준으로 통증점수 2점 감소 또는 통증 감소 30%를 만족시킬 경우 유효성을 인정해 준다는 사실을 고려할 때 DA-9801의 임상결과가 매우 뛰어났음을 알 수 있다.

미국 하버드대학 신경학과 교수로 현행 치료제로 사용 중인 Pregabalin 임상에서 과학자문위원 (Scientific Advisory Board)을 역임했던 프리먼 박사는 DA-9801의 임상2상 결과가 기존 치료제인 Lyrica 및 Symbalta와 비교하여 그 효과가 동등하거나 뛰어나, 우수한 효능의 당뇨병성 신경병증 치료제로 개발 가능하다는 의견을 제시하였고, 위의 약물들은 심각한 부작용을 일으키는 반면, DA-9801은 임상에서 최소한의 부작용만을 나타내어 당뇨병성 신경병증 시장에서 큰 경쟁력을 가질 수 있다는 의견을 표명하였다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

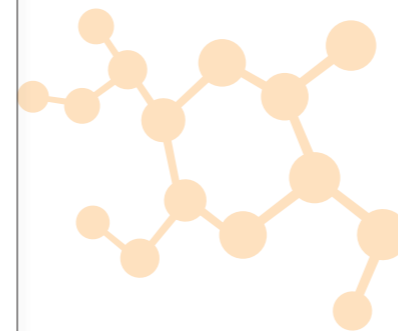
유효성분/유효분획 연구를 통한 천연물 의약품으로서 후보물질 도출 및 신약의 seed 화합물로 제시 및 유도체 연구 활성화가 기대된다. 학계, 연구소, CMO 및 CRO 등 국내 공동연구 기관들의 기술수준을 세계적 수준으로 한단계 업그레이드 시킬 수 있는 계기가 되었다고 생각된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

DA-9801의 미국 시장 진출은 국내 천연물 의약품이 의약품 선진국 시장에 성공적으로 진출한 최초 사례로, 개별 품목의 해외 진출을 넘어서 천연물 의약품의 글로벌 진출 성공 가능성을 확인하고, 후발 업체들에게 글로벌 개발 가이드라인을 제시하였다.

성과 근거 자료

- * 기술이전
 - 기술수출, DA-9801, 미국 뉴보로 파마슈티컬스



▲ 연구팀 사진

치과용 바이오융합 의료기기 '노보시스인젝트' 국내 판매 허가

“골형성 촉진 단백질인 rhBMP-2와 베타트리칼슘포스페이트 세라믹 기반의 주입형 합성골이식재를 접목한 골이식용 복합재료(노보시스인젝트) 개발”



서준혁 (센터장)

(주)시지바이오 연구센터
031-736-0151
seoscy@cgbio.co.kr

- 성 과 유 형 : 기타
- 연 구 자 명 : 서준혁
- 사 업 명 : 의료기기기술개발사업
- 과 제 명 : rhBMP-2를 담지한 주입형 세라믹 골이식재의 임상 평가
- 총 연구기간 : 2015. 08. 01 ~ 2017. 06. 30
- 총 연구비 : 6 억원
- 과 제 번 호 : HI15C0884

연구배경 및 필요성

대한치과의사협회에서 조사한 건전 치아 수명에 따르면 저작 가능한 치아 수는 50세 이후부터 급격히 감소하며, 남성은 65세, 여성은 60세 이후부터 10개 내외의 건전치아를 보유한다. 또한 전 세계적인 인구 고령화에 따라 2050년에 60세 이상의 인구가 전체의 21.8%에 달할 것으로 전망된다. 치아가 상실되면 뇌세포 노화 촉진으로 치매 유병률이 증가한다는 보고도 있으며 씹는 능력이 떨어지면서 침 분비 및 소화력 저하로 영양의 불균형으로 인한 노인 만성질환을 악화시킨다. 따라서 인구 고령화에 따른 임플란트 수요와 골이식재의 사용 비중이 증가될 것으로 예상된다. 그러므로 상실된 치아를 복원해 줄 수 있는 다양한 임플란트와 함께 치조골을 복원해줄 수 있는 골이식재의 개발이 필요하다. rhBMP-2를 함유한 주입형 세라믹 골이식재는 얇은 침을 통해 주입 가능한 형태로 최소침습형 골이식술 및 screw augmentation 등에 효과적으로 사용할 수 있고 최소침습형의 골이식술은 회복 기간을 단축시켜 보건비용을 절감하며 삶의 질을 높여주는 역할을 할 수 있다.

주요 성과내용

의료기기기술개발사업의 허가용 임상연구를 통해 4등급 의료기기 제조허가 받았다. 의료기기 허가·신의료기술 통합운영시스템 활용한 신의료기술평가 동시 진행으로 평가기간을 단축하고 골이식재 조성 및 제조방법 관련 국내/외 특허등록을 완료했다. 골형성 촉진 단백질인 rhBMP-2를 융합하여 골결손부위의 양질의 신생골 형성에 도움을 주며, 치과용 임플란트 식립의 성공률과 생존율을 높여 유지기간을 장기화 할 수 있다. 골질이 좋지 않은 골다공증, 난치성, 고령환자에게 최적화된 골이식용 복합재료로 수술시간과 출혈감소로 재수술이나 합병증 우려가 없어 관련 환자들의 삶의 질 향상에 기여했다.



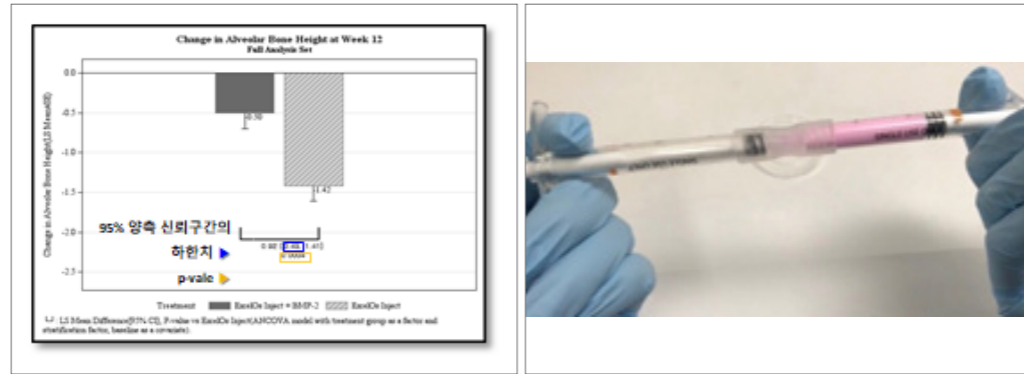
▲ 의료기기 구성 및 포장 디자인

연구 결과의 차별성·우수성

임상연구를 통해 치조골 재건 및 보존을 필요로 하는 발치와 환자용 의료기기로 신생골 형성의 효과적인 rhBMP-2를 첨가한 주입형 골이식재가 rhBMP-2를 첨가하지 않은 골이식재보다 우수한 치조골 보존 효과를 나타낸다는 것을 입증하였다. 또한 rhBMP-2를 첨가하지 않은 골이식재와 유사한 안전성 프로파일을 보이는 것을 확인하였다. rhBMP-2가 함유된 주입형 세라믹 골이식재는 기허가제품인 노보시스(입자 제형의 세라믹 합성골이식재가 carrier로 구성) 대비 치조골 결손 환자에게 간편한 시술과 더불어 높은 치조골 보존 효과와 우수한 골질의 신생골 형성효과를 기대할 수 있는 안전한 의료기기다. 주원료인 rhBMP-2는 골 형성 능력이 약한 기존 골 대체제의 단점을 극복해 인체 내 줄기세포를 골세포로 유도하는 단백질이다. 대장균 유래의 rhBMP-2 대량생산이 가능해지고 98% 이상의 고순도로 제조가능하며 균일성이 확보된 refolding 기술을 보유하고 있을 뿐 아니라, 노령화나 골다공증으로 인하여 임플란트를 시술하기에는 잇몸 뼈가 부실한 환자에게 고품질의 BMP-2를 담지한 골이식재를 투여하면 양질의 뼈가 형성되어 임플란트가 빠르게 고정되고, 치료기간을 크게 줄일 수 있다는 장점이 있다. rhBMP-2가 함유된 주입형 세라믹 골이식재는 세계에서 최초로 개발된 제품으로, 다양한 임상연구를 통해 국내/외 인증을 받을 수 있으며, 또한 새로운 시장을 개척할 수 있는 의료기기로 기대된다.

22 세계 최초 경구용 'HDAC6 저해제' 자가면역질환 치료제 개발

“다양한 자가 면역 질환 치료제로 적용이 가능한 차세대 저분자 경구용 치료제 개발 프로그램”



▲ 12주 후 치조골 높이 변화량 비교 및 의료기기 제형 혼합사진

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

전문 의료기관에서 처방을 통해 환자에게 알맞은 용도로 시술되어 안전하게 유지되며, 임플란트와 같이 장기간 사용해도 부작용이 없는 안정성이 확보된 의료기기로 제공된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

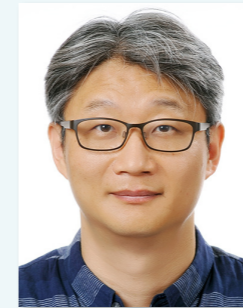
허가용 임상연구로 국산 의료기기의 유효성에 대한 신뢰도를 높여줄 수 있고, 이를 통해 주입이 가능한 rhBMP-2 함유된 제형으로는 최초로 수입의료기기의 국산화를 통한 국익창출의 효과를 기대해 볼 수 있다. 또한, rhBMP-2가 함유된 주입형의 세라믹 골이식재는 세계에서 최초로 개발되는 품목으로 사용 편의성이 극대화된 제품으로 새로운 시장을 개척할 수 있다.

성과 근거 자료

- * 의료기기 제조허가
 - 골이식용복합재료(4등급), 제품명(노보시스-인젝트), 제허 18-799호



▲ 연구팀 사진



최영일 (수석연구원)
 (주)종근당 약리연구실
 031-340-1260
 choiyi@ckdpharm.com

- 성과 유형 : 논문, 특허
- 성과 창출자 : 최영일
- 사업명 : 첨단의료기술개발
- 과제명 : HDAC6 저해제의 자가 면역 질환 적용증 확장을 위한 약효 및 기전 연구
- 총 연구기간 : 2014. 10. 01 ~ 2016. 09. 30
- 총 연구비 : 4.75 억원
- 과제번호 : H114C1747

연구배경 및 필요성

인구 고령화에 따라서 자가면역질환 발생이 급격히 증가하고 있지만, 관절염과 같은 일부 질환을 제외하고는 적절한 치료제가 아직 부족하거나, 없는 자가면역 질환이 많다. 치료제가 부족한 자가면역질환에 속하는 대표적인 질환은 염증성 장질환, 루프스, 포도막염, 다발성 경화증 등이 있으며, 이와 같은 자가면역질환에 대한 신약 개발 시급성이 증가하고 있다. CKD-506은 관절염 치료제로 개발 중에 있지만, 사이토카인 발현 억제, 염증 세포 이동 억제 등의 기전을 가지고 있어서, 관절염 외에 다른 자가면역질환에 대한 약효가 있을 가능성이 높다고 판단되어, 본 과제를 통해 CKD-506의 추가적응증 선정을 위한 다양한 자가면역 질환 동물 모델 약효 평가 연구를 진행하였다.

Potential Indications of CKD-506

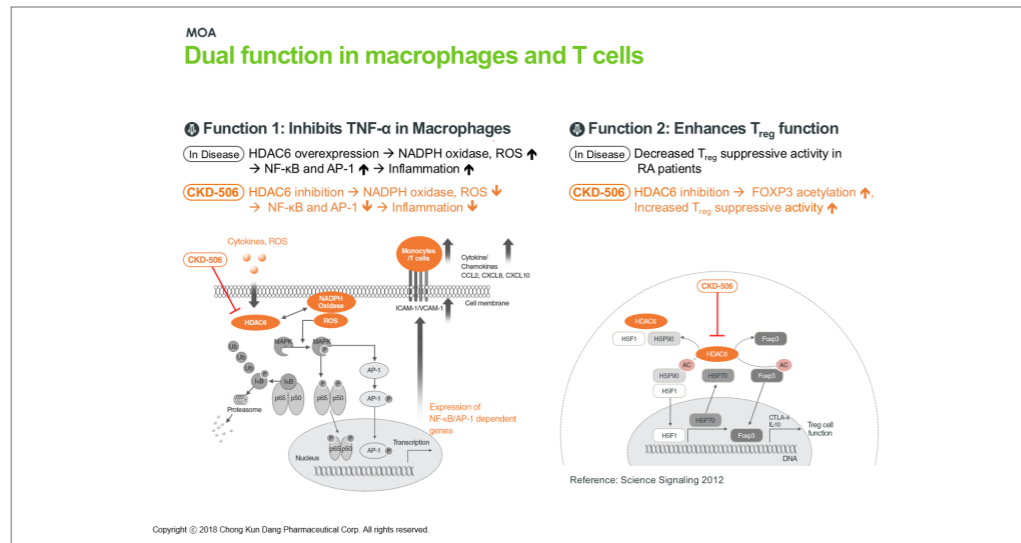
- In addition to rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, CKD-506 has been tested for a range of autoimmune diseases
- About 10 indications can be developed in clinical trials

	Discovery	Preclinical	Phase1	Phase2	Phase3
Rheumatoid Arthritis					PH2 will be completed in 2020 2Q
Inflammatory Bowel Disease				PH2 will be initiated in 2020 3Q, Study using IBD patient* sample ongoing	
Systemic Lupus Erythematosus		Confirmed efficacy in NZW/NZB F1 mouse and SLE patient* PBMC			
Multiple Sclerosis		Confirmed superior efficacy than Filgotimod in MOG/PLP induced EAE mouse model			
Uveitis		Confirmed efficacy in EAU model			
Poiciliasis		Confirmed efficacy in IMQ-induced model			
Chronic Obstructive Pulmonary Disease		Confirmed efficacy in Cigarette smoke and PolyIC induced acute COPD model			
Idiopathic Pulmonary Fibrosis		Confirmed prophylactic efficacy in Bleomycin induced model, Therapeutic efficacy study ongoing in Fibrotic phase			
Asthma		Confirmed prophylactic efficacy in House dust mite induced Asthma model			
Psoriatic Arthritis					
Ankylosing spondylitis	In plan				

▲ CKD-506 적응증

주요 성과내용

CKD-506를 통해 시장의 요구가 크다고 판단되는 자가면역질환의 동물모델에서 약효 평가를 수행한 결과, 대표적으로 염증성 장질환, 다발성 경화증, 루프스 등의 질환에서 우수한 약효를 확인하였다. 특히 CD45Rbhi T세포 이식 염증성 장질환 모델에서 기존 염증성 장질환 치료제보다 우수한 약효를 보여주었다. CKD-506은 2가지 다발성 경화증 모델 동물(PLP 및 MOG 모델)에서 현재 사용 중인 치료제와 유사한 초기 질환 억제 효능을 보였으며, 투약 중단 이후에도 장기간 약효가 지속되는 효과를 보여주어 약효 측면에서 현재 사용 중인 치료제보다 훨씬 우수한 효과를 보여주었다. CKD-506은 사람의 루프스에 가장 가까운 NZB/NZW F1 동물 모델에서 염증성 사이토카인 억제, 자가 항체 생성 억제, 신장 기능 보존 및 생존율 개선 효능이 있음이 확인되었기 때문에 향후 CKD-506의 추가 적응증으로 기대가 되고 있다.



▲ CKD-506 기전

연구 결과의 차별성·우수성

현재 많이 사용되고 있는 경구용 자가면역질환 치료제인 JAK 억제제 또는 S1P 수용체 조절 물질은 일부 자가면역질환에서만 약효가 입증되었고, 약리 기전과 연관되는 많은 부작용이 있다. HDAC6 선택적 억제제인 CKD-506은 본 연구를 통해서 1차 적응증인 관절염 외에 치료제가 부족한 다양한 적응증에서 약효가 확인되었다. 특히, HDAC6는 염증 상황과 같은 스트레스 상황에서 필요한 단백질이고, 정상적인 환경에서는 억제되어도 부작용이 나타나지 않기 때문에 기존 약제 대비 안전성이 더 높아서 임상 성공 가능성이 높을 것으로 기대가 되고 있다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

CKD-506은 HDAC6 억제제 계열에서 세계 최초로 자가면역질환 치료제로 개발되고 있기 때문에, 다양한 시행 착오를 통해서 국내 신약 연구 역량을 높게 개선하는데 기여할 것으로 기대된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

본 연구를 통해서 확인된 적절한 치료제가 없는 자가면역질환에 대한 치료제로 개발을 통하여 향후 치료제가 부족한 자가면역질환 환자에게 신약을 제공하여 환자 삶의 질 개선에 기여하고 해외 제약 시장에 진출하여 경제적 효과도 얻을 수 있을 것으로 예상된다.

성과 근거 자료

* 논문

- CKD-506, a novel HDAC6-selective inhibitor, improves renal outcomes and survival in a mouse model of systemic lupus erythematosus, Scientific Reports

* 특허

- 예방 또는 치료를 위한 조성물, PCT/KR2018/014524, PCT
- 포도막염의 예방 또는 치료를 위한 조성물, 10-2018-0041378, 한국
- 건성안의 예방 또는 치료를 위한 조성물, 10-2018-0041378, 한국

용어 해설

HDAC6: histone deacetylase 6; TNF α : tumor necrosis factor alpha; Treg: regulatory T cell
 JAK: janus kinase; S1P: sphingosine-1-phosphate; DSS: dextran sulfate sodium
 TNBS: 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; PLP: proteolipid protein; MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein.



▲ 연구팀 사진

First-in-class 슈퍼박테리아 바이오신약 N-Rephasin SAL200 개발 및 7,500억원 규모의 글로벌 기술수출 성공

“기존 항생제들과는 작용기전이 완전히 다른 슈퍼박테리아 감염증 치료제를 개발하여, 세계 최초로 엔도리신 계열 바이오신약의 인체 대상 임상시험을 성공적으로 수행하여 안전성 입증”



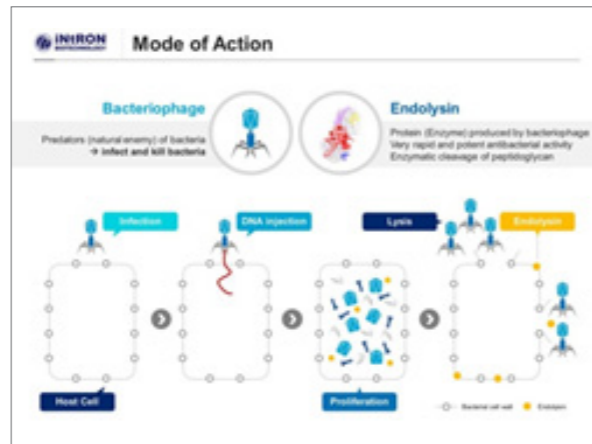
전수연 (상무/센터장)

(주)인트론바이오테크놀로지
031-739-5332
jsy@intron.co.kr

- 성과 유형 : 논문, 특허, 기술이전
- 연구자명 : 전수연
- 사업명 : 첨단의료기술개발사업
- 과제명 : (임상 IIa) 황색포도알균에 의한 지속성 균혈증 환자에서 N-Rephasin SAL200의 안전성 평가 및 유효성을 탐색하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 플라시보-대조, 다기관 전기 2상 임상시험
- 총 연구기간 : 2017. 04. 10 ~ 2018. 11. 20
- 총 연구비 : 17.9 억원
- 과제번호 : HI17C1395

연구배경 및 필요성

현재 전 세계적으로 MRSA 감염은 매우 심각하며, 관련한 사회적 지불이 매우 큰 실정에서, 무엇보다 기존 항생제에 의한 치료 효과가 지속적으로 떨어지고 있다는 점이 큰 문제로 지적되고 있다. 따라서 MRSA 감염증 치료제는 전 세계적으로 매우 큰 규모의 시장을 형성하고 있으며, 신규 약물에 대한 사회적 요구도 높다. 기존 항생제들에 대한 내성균에도 효과적인 약물이 되려면 기존 항생제들과는 완전히 다른 작용 기전을 가져야 할 것이다. 기존 항생제와는 전혀 다른 작용 기전을 갖는 새로운 계열의 항생물질을 위해 박테리오파지 유래의 엔도리신을 유효성분으로 하는 바이오신약 개발을 진행하였다.



▲ 엔도리신 계열 의약품의 작용 기전(좌), 임상시험 약물사진(N-Rephasin SAL200)(우)

주요 성과내용

기존 항생제들과는 작용기전이 완전히 다른 First-in-class 슈퍼박테리아 바이오신약 N-Rephasin® SAL200을 개발하여 최근 글로벌 기업인 로이반트 사이언스에 기술수출 하였다. SAL200은 자연계에 널리 존재하는 미생물인 박테리오파지 유래의 엔도리신을 유효성분으로 하여 개발된 바이오신약이며, 인체투여 임상시험을 세계 최초로 추진하여 성공적으로 수행한 바 있는 약물이다. SAL200 개발의 성공은 세균과 함께 오랜 기간 동안 진화되어 발전한 박테리오파지 및 파지 엔도리신이라는 생물자원을 인간이 효과적으로 활용하는 계기가 될 수 있으며, 파지 엔도리신이라는 새로운 약물 소재의 활용을 제약분야에 제시한 첫 번째 사례로 평가 받고 있다. SAL200의 개발은 신규 생물자원인 박테리오파지 유래의 엔도리신을 활용하여 슈퍼박테리아 감염 및 항생제 내성균 감염 치료에 탁월한 효과를 제공할 수 있는 신개념의 바이오신약 개발이라는 측면에서도 의미가 있다.

연구 결과의 차별성·우수성

SAL200은 기존 항생제들과는 완전히 다른 작용기전을 갖는 first-in-class 의약품일 뿐만 아니라, 기존 항생제 처치로는 치료 효과가 낮았던 내성균 감염 치료에도 매우 효과적이며, 신속한 항균력 발휘 및 완벽한 살균력 등 기존 약물들에 대비하여 "차별적 우수성"을 보유하고 있는 바이오신약이다. SAL200은 세균 특이적 작용 기전을 가지기 때문에 펩티도글리칸 층을 갖고 있지 않은 동물세포에는 전혀 작용하지 않아 사람을 포함한 동물에 있어 그 사용이 안전하며, 세균에 작용할 때에도 포도알균에만 특이적으로 작용하므로 인체 내의 정상 세균총을 교란하지 않는다. 즉, SAL200은 사용에 있어 매우 안전하다는 "차별적 성능"을 갖는 바이오신약이라 할 수 있다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

박테리오파지 유래의 파지 엔도리신 단백질을 활용한 슈퍼박테리아 감염증에 대한 치료제의 개발은 최근 세계적으로 많은 관심을 받고 있으나 아직까지 제품화된 사례는 없다. 이번 기술수출을 통하여 글로벌 기업의 사업화 전문성이 더해져 first-in-class 바이오신약 SAL200의 제품화가 보다 가속화될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 이번 기술수출을 시작으로 단계적인 추가 기술수출의 가능성을 확인했으며, 파지 엔도리신 분야에 대한 다양한 후속 기술 개발이 촉진되어 국민 보건 및 국가 과학기술 증진에 이바지할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

▶ 경제·사회적 파급효과

항생제 내성균 감염성 질환은 사회에 매우 큰 부담을 주고 있다. 이와 관련하여 미국에서만 직접 치료 비용이 연간 \$30 billion으로 추정될 만큼 심각한 상황이며, 영국 국가항생제내성대책위원회 (AMR)에 따르면 유럽에서 한 해 평균 3만여 명이 항생제 내성균 감염으로 사망하고 있고 2050년에는 1000만 명까지 늘어나 치료 비용이 100조 달러(약 12경원)에 이르게 될 것으로 예측된다. 항생제 내성균 감염 문제는 인류 보건과 생존을 위해 반드시 해결해야 할 문제라고 지적되고 있는데, SAL200은 기존의 약물들로는 치료가 불가능한 경우에도, 효과적인 치료 수단으로 활용될 수 있으며, 내성균 감염으로 인한 사망을 줄이는 데 크게 기여할 수 있어 경제적 기대 효과를 포함한 그 산업적 파급효과는 매우 크다고 할 수 있다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - Effects of phage endolysin SAL200 combined with antibiotics on Staphylococcus aureus infection, Antimicrobial agents and chemotherapy, 24:62(10), 2018
- * 특허
 - An antibacterial composition and a method of treating Staphylococcal infections with the antibacterial composition, US 16/300,566, 미국
- * 기술이전
 - N-Rephasin® SAL200, ROIVANT SCIENCE



▲ 연구팀 사진

24

영장류 모델을 이용한 골수이식 치료기술 개발

“세계 최초로 영장류 골수이식에 CRISPR/Cas9 기술을 도입하여 노화 연구 및 면역치료기술 개발”



유경록 (조교수)
가톨릭대학교 의과대학
kryu@chatholic.ac.kr

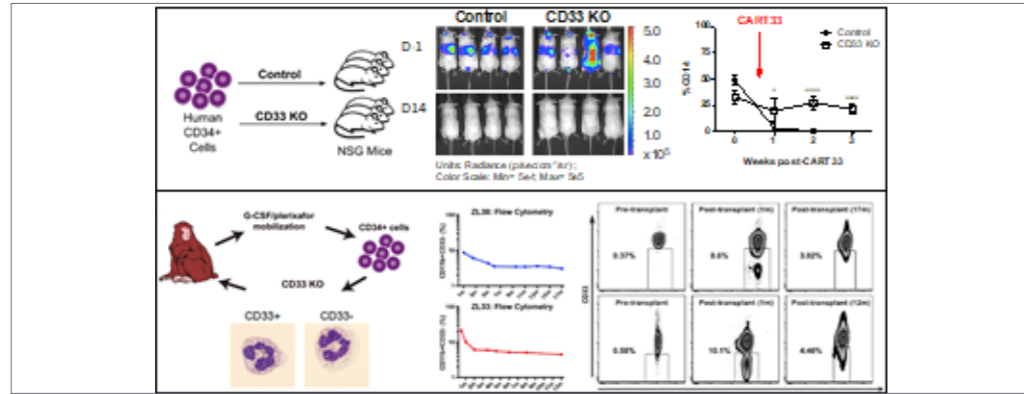
· 성과 유형	논문
· 성과 창출자	유경록
· 사업명	질환극복기술개발
· 과제명	영장류 골수부전 모델을 이용한 조혈모 줄기세포 노화 연구 및 조혈모 줄기세포 이식 이후 조혈작용 변화의 유전학적 클로날 추적 연구
· 총 연구기간	2014. 12. 01 ~ 2016. 11. 30
· 총 연구비	1.0 억원
· 과제번호	H114C1148

연구배경 및 필요성

현대 고령화 사회에서 조혈모 줄기세포 이식 및 혈액암 표적 면역치료를 받는 수요가 크게 증가하고 있으나, 그에 대한 줄기세포 노화에 대한 이해와 치료시 수반되는 독성에 대한 이해가 부족한 실정이다. 마우스를 이용한 골수이식 실험이 활발히 진행되고 있지만, 인간과 마우스의 차이로 인해 해당 실험 결과를 통해 임상 결과를 예측하는데 한계가 있다. 따라서 본 연구진은 인간과 계통학적, 혈액학적으로 유사한 영장류 (rhesus macaque)를 이용해 조혈모 줄기세포 이식 실험을 진행하고, 노화가 골수이식에 미치는 영향 및 CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) 세포를 이용한 면역 치료시 독성을 최소화하는 연구를 수행하여 임상학적으로 유의미한 결과를 도출하고자 하였다.

주요 성과내용

본 연구팀은 미 국립보건원(NIH) 영장류 골수이식센터를 활용해 인간과 유전적으로 95%이상 일치하고 조혈기관 또한 유사한 영장류(Rhesus macaque)에 골수 이식을 실시, 노화 및 면역치료법 개발연구를 진행하였다. 세계 최초로 고연령(18~25세) 영장류에게 조혈모 줄기세포 골수 이식을 하는 데 성공하여, 저연령 (3~5세) 영장류와 비교, 분석을 진행하였고 (2018 BLOOD), CRISPR/Cas9 시스템을 이용해 혈액세포 카메라 영장류 모델을 확립하고 유전자기위 기술과 CAR-T 세포를 융합한 면역치료법을 개발에 성공하였다. (2018 CELL)

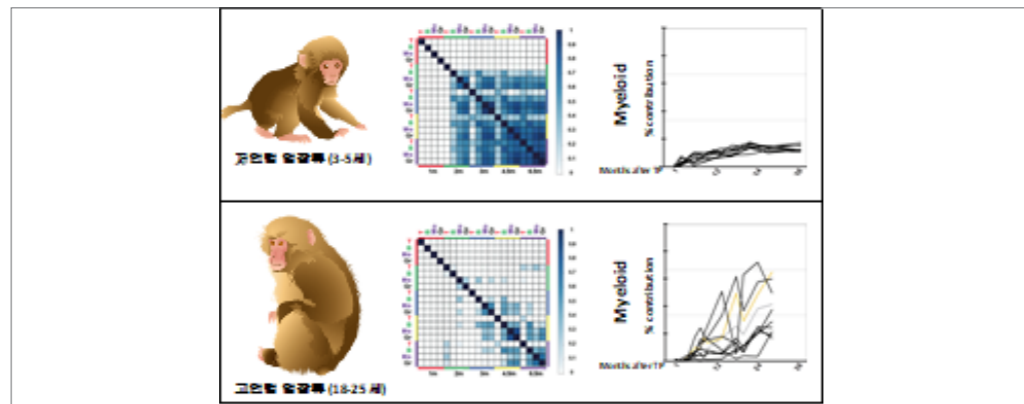


▲ CRISPR/Cas9 및 CD33 CAR-T를 이용한 급성 골수성 백혈병 치료 기반 기술 개발

연구 결과의 차별성·우수성

영장류 조혈모 줄기세포 골수이식은 특정병원체부재동물을 사용하여야 하고, 이식 후 각종 합병증을 예방하며, 동시에 지속적인 혈액, 골수 검사를 진행해야하므로 기술적인 어려움이 있다. 따라서 감염 등에 취약한 고연령 영장류 골수이식은 전 세계적으로 진행되지 못했으나, 본 연구를 통해 18, 25세의 고연령 영장류에서 성공적으로 골수이식을 진행하였으며, 분석 결과 저연령 영장류 (3-5세)들과 현저히 다른 조혈작용 패턴을 보이는 것을 확인했다. 구체적으로 고연령 영장류에서는 다분화능 (multipotent) 클론이 시기적으로 늦게 나타났으며, 점진적으로 클론 사이즈가 커지는 클론성 증식 (clonal expansion) 현상이 관측되었다.

급성 백혈병의 65%를 차지하는 급성 골수성 백혈병은 항체치료, 골수이식 등의 치료법이 있지만 재발률이 30-50%에 이른다. 최근 개발된 CD33 CAR-T세포는 효과적인 급성 백혈병 면역 치료제로서 가능성을 인정받았지만 동시에 정상 세포도 함께 공격하는 세포 독성이 한계점으로 지적되어 왔다. 본 연구에서는 유전자가위 기술을 활용하여 CD33 항원을 제거한 조혈모 줄기세포 골수를 먼저 이식 후, CAR-T세포를 이어서 처리하여, 해당 조혈모 줄기세포가 CAR-T 세포 공격에서 회피하여 정상 세포에 대한 CD33 CAR-T세포의 세포 독성을 해결할 수 있음을 입증하였다.



▲ 저연령 영장류 및 고연령 영장류 골수 이식 후 클론 추적 연구

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

조혈모 줄기세포의 내재적 특성이 골수 이식 시 미치는 영향에 대해서는 마우스를 이용한 연구 외에 자료가 희박하다. 따라서 인간과 유사한 영장류 모델을 이용해 노화가 골수 이식에 미치는 영향을 클론 단위로 밝힌 본 연구는 향후 조혈모 줄기세포 노화 연구에 중요한 자료가 될 것이며, 고연령 영장류에서 보여진 클론성 조혈현상은 2014년 최초로 보고된 인간 클론성 조혈현상의 원인을 밝히는데 도움을 줄 것으로 기대된다. 또한 유전자 편집된 조혈모 줄기세포 골수이식 기술은 향후 다양한 타겟 질병의 발생 기전을 규명하는데 기여할 것으로 기대된다.

치료를 위해 영장류 모델에서 전임상적 효용성을 파악할 수 있는 중요한 기술적 플랫폼을 제공할 것으로 기대된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

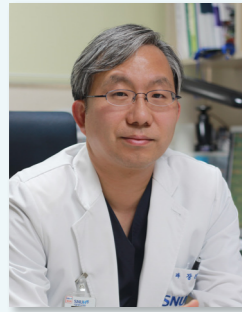
본 연구에서 도출한 결과는 고연령 환자 골수 이식 성공률을 높이기 위한 전략 수립, 노화에 따른 기능 변화 억제 약물 규명 등에 중요한 역할을 할 것으로 기대 된다. 또한 유전자 편집 기술과 영장류 골수이식 기술을 통해 인간 질병을 모사한 영장류 질병 모델을 구축할 수 있고, 해당 모델을 통해 다양한 치료제의 전임상적 효용성을 파악할 수 있는 중요한 기술적 플랫폼을 제공할 것으로 기대된다.

성과 근거 자료

- * 논문
 - Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia, CELL
 - The Impact of Aging on Primate Hematopoiesis as Interrogated by Clonal Tracking, BLOOD



▲ 연구팀 사진



장진영 (교수)

서울대학교병원 외과
02-2072-2194
jangjy4@gmail.com

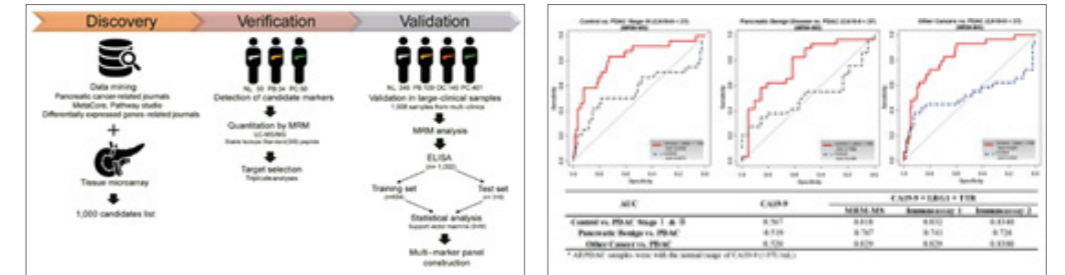
- 성과 유형 : 논문, 특허
- 연구자명 : 장진영
- 사업명 : 질환극복기술개발
- 과제명 : 다중Omics 기법을 이용한 췌장암 진단 바이오마커 개발 및 췌장전구병변의 췌장암 진행 예측/진단 방법 개발
- 총연구기간 : 2014. 12. 01. ~ 2020. 11. 30
- 총연구비 : 18,7 억원
- 과제번호 : HI14C2640

연구배경 및 필요성

췌장암은 우리나라 암 발생 8위, 암 사망률 3위의 질환으로 그 발생이 지속적으로 늘어나고 있으나 진단 시 수술을 받지 못할 경우 6~12개월 내에 사망하게 되는 매우 치명적인 암이다. 그러나 췌장암은 특징적인 증상이 없고 조기진단 방법도 없어, 진단시 80% 이상의 환자는 치료가 불가능한 말기암 상태이며, 그로 인해 전체 췌장암 환자의 5년 생존율은 10%미만에 불과하다. 현재 췌장암의 진단을 위해 사용되는 종양표지자로는 CEA, CA19-9 등이 주로 쓰이고 있다. 그러나 두 종양표지자의 췌장암에 대한 진단적 예민도는 각각 50%와 80%에 불과하며 장기 특이성도 낮은 편이다. 이에 췌장암의 조기발견을 위한 종양표지자 개발이 췌장암 치료 성적 향상을 위해 필수적이다.

주요 성과내용

췌장암 진단 바이오마커의 조합을 선정하여 특허출원 및 등록을 시행하였고, CA19-9, LRG1, TTR의 조합의 3-marker panel을 사용했을 때 현재 유일무이하게 바이오마커로 사용되는 CA19-9 단독 사용보다 민감도와 특이도가 모두 증가한 것으로 나타난 것을 확인하였다. 이러한 결과는 전체 췌장암에서 뿐만 아니라 조기 췌장암이나 CA19-9 값이 낮은 췌장암에서도 확인할 수 있다.



▲ 췌장암 조기진단 바이오마커 발굴 과정(좌), 췌장암 조기진단 바이오마커의 유용성 비교(우)

연구 결과의 차별성·우수성

본 연구진은 췌장암 진단 바이오마커의 발굴을 위해 문헌고찰, 상용화 데이터베이스 분석, 췌장암 조직을 이용한 후보 유전자를 선정하였다. 후보 유전자의 췌장암 연관성, 혈액에서의 측정 가능성, 항체 존재 여부, 비용대비 최대 효과를 고려하여 CA19-9, LRG1, TTR 3개의 단백질 조합이 가장 효율적으로 췌장암을 진단할 수 있는 복합 바이오 마커임을 증명하였으며 이를 특허 등록하였다.

본 연구진이 개발하여 특허 등록된 복합 바이오마커는 현재 췌장암의 종양표지자로 사용되는 CA19-9보다 민감도와 특이도가 모두 증가한 것으로 나타났다. 또한 이 마커는 유방암, 갑상선암, 대장암과 같은 타 장기의 암종 환자와 췌장암 환자를 감별할 수 있어 췌장암에 대한 특이도를 높임을 확인하였다.

6개의 기관에서 모인 1,008개의 혈액 샘플을 통해 대규모 임상 검증을 시행한 결과 본 연구진의 복합 바이오마커 조합의 3-marker panel을 사용했을 때, 전체 췌장암에서 뿐만 아니라 조기 췌장암이나 CA19-9 값이 낮은 췌장암에서도 진단이 가능함을 확인할 수 있었다. 질환극복기술개발과제를 통해 복합마커를 개발함으로써 치료 가능한 췌장암을 조기에 진단하여 췌장암 생존율 증가에 기여하고 췌장암 검진 마커사용으로 국민 건강증진에 이바지 할 것으로 생각된다.



▲ 췌장암 표적 후보물질 선정(좌), 췌장암 조기진단 바이오마커 실험 및 임상검증을 위한 ELISA KIT 시제품 구현(우)

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

본 연구진은 본 과제를 통해 발굴한 바이오마커 조합인 CA19-9, LRG1, TTR을 특허에 등록 후 임상적으로 사용하기 위해 최적의 항체를 생산하여 상용화 가능성이 있는 ELISA KIT를 제조하였다. 췌장암 조기 진단용 ELISA KIT는 소량의 시료를 사용하여 짧은 시간에 검사를 가능하게 하여 상용화 가능성이 크다.

▶ 경제·사회적 파급효과

췌장암 조기진단 KIT 검증이 이루어질 경우, 방사선 검사 없이 혈액만으로 췌장암을 진단 할 수 있으므로, 시장의 반응은 클 것이며, 추후 건강검진 프로그램에도 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 경제적 측면에서 점점 중요성이 커지는 중앙 진단 시장에서 원천 기술 확보 및 상용화를 통한 국가 경쟁력 확보 및 기술 수출 효과와 새로운 췌장암 치료 방법의 제시는 급격히 증가하고 있는 환자들의 의료비 절감이 기대된다.

성과 근거 자료

* 논문

- Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size, Gastroenterology
- Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial, Annals of surgery
- Quantitative proteomic analysis of pancreatic cyst fluid proteins associated with malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms, Clinical proteomics

* 특허

- 췌장암 진단용 조성물 및 이를 이용한 췌장암 진단방법, 10-1837672-0000, 대한민국
- 췌장암 진단용 조성물 및 이를 이용한 췌장암 진단방법, 10-1858717-0000, 대한민국
- COMPOSITION FOR DIAGNOSING PANCREATIC CANCER AND METHOD FOR DIAGNOSING PANCREATIC CANCER USING THE SAME, 9983208, 미국



▲ 연구팀 사진

26 3차원 세포배양용 나노섬유지지체 개발 및 사업화

“투명 나노섬유를 기반으로 한 3차원 세포배양으로부터 4차원 세포배양이 가능한 기능성 세포배양용 지지체 제품 개발을 통한 사업화 구축”



곽종영 (교수)

아주대학교 의과대학
031-219-5064
jkwak@ajou.ac.kr

- | | |
|----------|-------------------------------|
| • 성과 유형 | 특허, 기술이전, 사업화, 기타 |
| • 성과 창출자 | 곽종영 |
| • 사업명 | 연구중심병원육성 R&D |
| • 과제명 | 3D 면역칩 기반 비임상 개발 서비스 플랫폼 |
| • 총 연구기간 | 2016. 04. 01. ~ 2024. 12. 31. |
| • 총 연구비 | 20.1 억원 (~'18년도) |
| • 과제번호 | HR16C0001 |

연구배경 및 필요성

바이오산업의 제품개발을 위해서는 세포수준에서의 기초연구 및 임상시험이 필수사항이며 이는 고비용, 고위험성 및 오랜 기간이 소요되는 특징을 보이고 있다. 실험동물 사용 규제에 의한 실험동물 대체 수요와 99% 임상시험 실패에 따른 현재 세포배양방식의 문제점 인식으로 3차원 세포배양 수요가 급속도로 증가하고 있음을 알 수 있다.

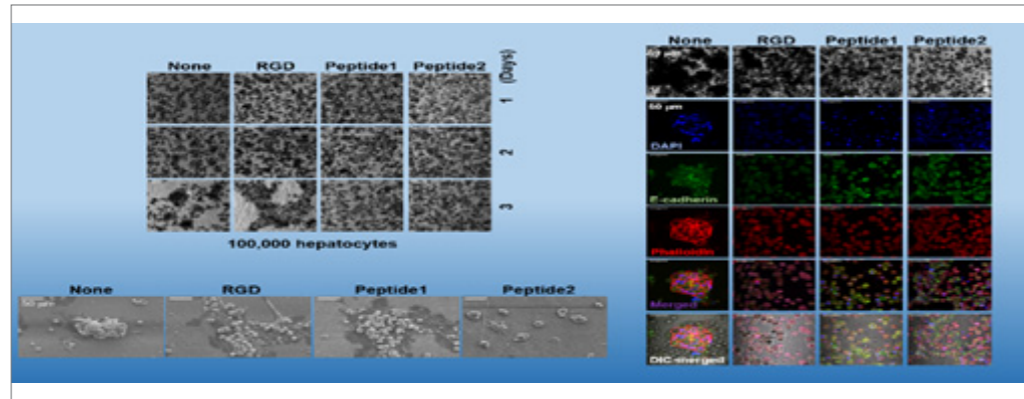
3차원 세포배양 세계시장은 7,825억원('18년)에서 2조2,653억원('24년)으로 20%의 고성장을 전망하고 있다. 그러나 국내외 기업에서 인체와 유사한 세포배양을 위해 다양한 소재 발굴 및 새로운 배양방법을 개발하고 있으나, 표준화된 방법이 정립되어 있지 않은 초기 단계에 머무르고 있다.

주요 성과내용

투명하고 세포부착능이 뛰어나며 세포기능 조절성을 가지는 3차원(3D) 세포배양 지지체 시제품을 개발하고 사업화하였으며, (주)나노팜텍 설립(2018)을 통해 3D 배양용 나노섬유 시제품 및 에세이용 플레이트를 제작하고 판매 중에 있다.

3D 세포배양 지지체 지식재산권 개발 및 배양 플랫폼 개발에 성공하며, 시제품 관련특허 등록 3건, PCT 출원 3건, 미국특허출원 3건, 대한민국특허출원 1건 성과를 바탕으로 시제품화의 실용성을 입증했다.

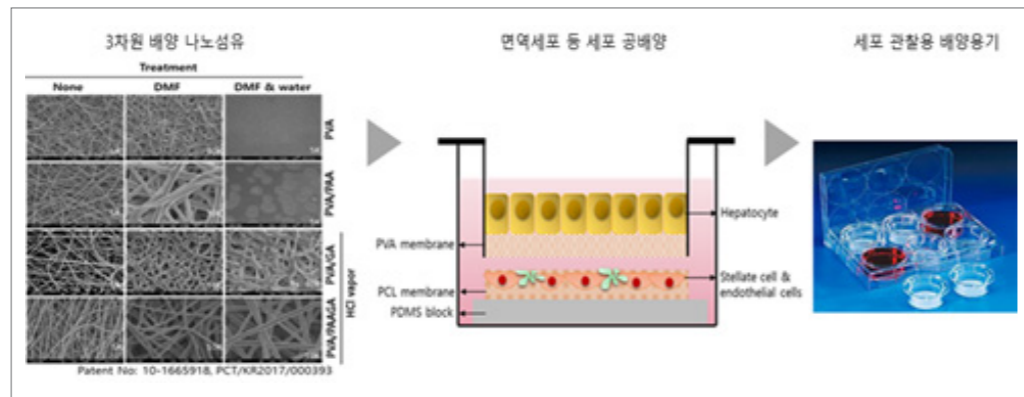
3D 초대 간세포배양 시스템 구축의 지식재산권 개발을 통한 약물대사 검사 사업화를 구축했으며(특허출원 1건, PCT 출원 1건) 3D 세포배양 지지체 제작의 기술력 확보를 통한 인공 세포외 기질 제작 성공과 사업화에 대한 지식재산권을 확보했다.



▲ 나노섬유 기반 장기배양 간세포의 단일층 형성

연구 결과의 차별성·우수성

바이오나노 융합기술개발로서 중개 및 임상연구에 필요한 3D 생체모사 배양 시스템을 칩 수준에서 구축할 수 있는 기술력을 확보하고 3D 세포배양 시장에서 경쟁력을 갖출 수 있는 글로벌 사업화가 가능한 나노소재의 시제품화를 제시하였다. 상피세포가 가지고 있는 고유의 활성이나 분화에는 영향을 미치지 않으면서 인체에 유사한 3차원적 부착성을 제공하고 여러 종류의 고기능성 생체물질들을 함유하는 연구자 맞춤형 PVA 나노섬유를 제공할 수 있도록 제품화하였다. 간세포와 같이 스페리드를 형성하는 세포는 배양 기술의 한계로 장기배양이 어려웠으나 본 개발제품에서는 안정적으로 자랐음이 확인되었고, 기존의 간세포배양기술을 대체할 수 있는 장기배양 초대간세포 배양법에 성공함에 따라 약물대사 측정 등의 open innovation 플랫폼을 구축하고 사업화하였다. 각 조직이나 장기의 세포 부착능 및 성장 특성에 맞게 배양할 수 있는 펩타이드 등을 함유하는 기능성 3차원 지지체로서 사용할 수 있는 시제품의 사업화 성공으로 3차원 배양 시장성과 기술력을 확보하였다.



▲ 3차원 배양 나노섬유(좌), 면역세포 등 세포 공급배양(중), 세포 관찰용 배양용기(우)

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

3차 세포배양제품은 “세포 활성측정 및 독성검사”, “암세포 연구”, “3D 프린팅 스캐폴드”, “재생의학”, “줄기세포 분화” 등을 위한 용도로 제품이 개발될 수 있다. 본 개발제품은 인체와 최대한 유사하게 배양할 수 있는 3차원 세포 배양용 나노소재에 관한 것으로 기존 2차원적인 세포배양 제품 및 고비용, 고위험성, 장기간의 한계를 극복할 수 있는 원천기술로서 활용될 수 있으며, 시장 선점 및 기업의 지속가능한 성장을 위해 단순 제품개발 보다는 다양한 용도의 3차원 배양 제품에 적용할 수 있는 원천소재로 볼 수 있다. 개발된 기술과 제품은 바이오산업에서 기본적으로 수행해야 하는 세포배양과 관련된 시장에서 3차원 배양을 위한 기본 소재로 사용할 수 있고 개발한 나노섬유를 현재 사용되고 있는 다양한 형태의 세포배양 용기에 적용할 수 있는 제품으로 개발 확대가 가능하다.

▶ 경제·사회적 파급효과

최근 3차원 세포배양에 대한 관심이 높아지면서 제품 출시가 이어지고 있으나 특정 제품에 대한 독점은 이루어지지 않고 있는 상황이다. 현재까지 사용되고 있는 2차원 세포배양 시장 및 동물실험 대체시장 (2020년 100억 달러 예상)을 본 제품개발을 통해 선점할 수 있고, 미국 Sigma사 제품을 대부분 사용하고 있으며 본 제품개발을 통해 수입 대체 및 국산화에 기여할 수 있을 것으로 보인다.

성과 근거 자료

- * 특허
 - 나노섬유 기반 장기배양 초대간세포 3차원 배양시스템 및 배양방법, 10-2018011-0880, 대한민국
- * 기술이전 및 사업화
 - PVA 나노섬유 및 그 제작방법, 투명한 3차원 세포배양 지지체, (주)나노팜텍
- * 기타
 - 보건복지부 장관표창, 의료기술사업화유공자



▲ 연구팀 사진

신개념의 급성 허혈성 뇌졸중 신약개발을 위한 전기 2상 임상시험의 성공적 완수 및 후속임상시험 조기 진입

“다중기전의 뇌세포보호작용을 통하여 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 예후개선을 극대화 시키는 신개념의 First-in-class, 혁신신약개발 완료 및 R&D 기반 글로벌 제약 기업의 성공 모델 도출”



유제만 (연구책임자)
신풍제약(주)
031-492-5789
jeimryu@shinpoong.co.kr

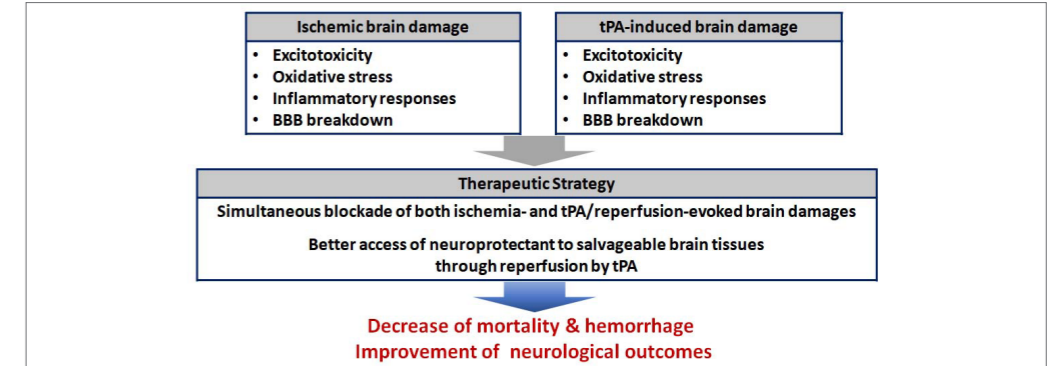
- 성과 유형 : 논문, 특허, 기타
- 연구자명 : 유제만
- 사업명 : 첨단의료기술개발사업
- 과제명 : 급성허혈성 뇌졸중 치료제 SP-8203의 개발
- 총연구기간 : 2015. 12. 01 ~ 2020. 05. 31
- 총연구비 : 19,4 억원 (~18년도)
- 과제번호 : HI15C2796

연구배경 및 필요성

세계보건기구에 따르면, 뇌졸중은 주된 사망 원인 2위로, 매년 전 세계에서 뇌졸중으로 약 7백만 명이 사망하고 있는 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 현재 유일한 허혈성 뇌졸중 치료제로서, 미국 FDA에서 공인받은 뇌졸중 치료제는 tPA가 유일하지만 부작용 증가와 유효성의 한계로 인해 제한적으로 뇌졸중 발생 후 4.5시간 이내의 환자만 쓸 수 있어 급성 허혈성 뇌졸중 전체 환자 중 겨우 10%만이 tPA 투여가 가능할 정도로 치료유효시간이 짧다. 기계적 혈전제거술이 최근 미국 심장협회 및 뇌졸중 협회에서 권고되고 있기는 하나 이는 시술이 가능한 큰 동맥에서의 허혈 환자로 국한되어지며 출혈 및 재관류에 의한 추가적 뇌손상을 포함하고 있어 허혈성 뇌손상과 tPA 및 기계적 혈전제거술에 의한 뇌손상을 동시에 차단하는 세포보호제 개발이 필수적이다.

주요 성과내용

임상전기2상 시험을 위한 대상자 모집을 조기에 종료하였으며, 글로벌 신약개발 추세에 부응하여 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서의 안전성 확인과 유효성 판단 근거를 확보하였다. 대규모 임상3상 시험을 위해 신뢰성 있는 유효성 결과를 확보하고자 임상시험 대상자 수를 확대한 임상후기 2상 시험계획에 대해 IND 승인을 득하는 성과를 이뤄냈다. 임상시험의 결과보고를 완료했으며, 임상후기2상 시험을 위한 프로토크올과 플랫폼을 구축, 임상시험용 의약품 생산하며, SP-8203의 허혈성 손상 및 tPA의 부작용으로 인해 증가되는 MMP를 TIMP의 발현 증가 기전을 통해 효과적으로 억제함을 확인, tPA의 부작용을 줄이는 SP-8203의 작용 기전을 규명해냈다.



▲ [SP-8203의 치료 전략]: 다중기전 약물인 SP-8203과 tPA와의 병용투여를 통해 tPA의 부작용 및 허혈성 뇌손상을 동시에 차단하여 궁극적으로 뇌졸중 환자의 예후를 극대화 시킴

연구 결과의 차별성·우수성

SP-8203은 기존의 단일 기전 차단제들과 달리 허혈 및 tPA 지연투여 후 재관류와 함께 급격히 증가되는 MMP 활성을 차단하는 주작용과 더불어 항염증작용, 흥분성 신경독성 억제 작용 및 항산화작용을 가지는 다중기전의 뇌세포 보호작용을 통하여 허혈과 tPA 지연투여에 의한 뇌손상을 동시에 차단하는 신개념의 First-in-Class의 뇌졸중 치료제로, 다양한 뇌졸중 질환동물모델에서의 효력결과와 임상1상 결과를 통한 독성학적 안전성을 확보하였고, 최근 완료된 임상전기2상 시험 결과를 통해 tPA 병용투여 환자에서의 안전성을 확보하였다. MRI를 이용한 뇌경색 부피증가 억제를 포함하여 예후에 대해 유의적인 개선 효과를 확인하였다.

제품명 (회사명)	특징	작용기전	개발과정	장단점
3K3A-APC ZZ Biotech (USA)	Recombinant protease	PAR-1과 APCR에 의한 세포보호/항염, Va, Villa 억제로 인한 항염고작용 약화	임상2상 (완료)	2상에서 tPA와의 병용 투여 안전성은 확인하였으나 위약군 대비 mRS, 뇌경색 크기의 유의적 차이 없음. 높은 생산 비용
NA-1 NoNo Inc (Canada)	펩타이드	NMDA 수용체-PSD95 interaction에 의한 허혈성 세포독성	임상3상 (진행 중)	뇌동맥류에서 진행된 2상 임상연구결과에서 volume of new ischemic lesions 및 mRS, NIHSS 지표의 유의적 차이가 없음. (Ruptured Aneurysms 제외) 동맥류에서 2상 임상연구를 진행한 반면 3상 임상연구를 Acute Ischemic Stroke으로 변경 진행함 (AIS에서의 유효성이 검증되지 않음) 높은 생산 비용
LT-3001 Lumosa Therap (Taiwan)	펩타이드와 저분자화합물의 복합제	혈전용해 및 세포보호작용	임상1상 (완료)	아직 뇌졸중 환자에서의 안전성과 유효성이 검증되지 않음
SP-8203 신풍제약(주) (Korea)	합성화합물	다중기전 항염분독성/항산화/항염증/BBB 보호	임상후기2상 (진행 중)	<ul style="list-style-type: none"> tPA와 병용투여에서의 안전성 확인 뇌경색 크기 증가 억제 가능성 확인 mRS 및 NIHSS에서의 개선 가능성 확인 대량생산 및 낮은 생산비용

▲ 뇌졸중 치료제 관련 신약개발 현황

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

본 연구는 유효표적 선정에서부터 후보물질 개발까지의 핵심기술을 축적하는 계기가 될 것이며 허혈성 뇌졸중에서 2차적 뇌조직 손상의 주요 기전이 염증조절에 관련되어 있다는 연구결과가 발표되고 있어 이러한 치료효과는 새로운 치료제 개발 분야로 여겨지고 있다. 따라서 제약회사와의 협력연구를 통해 안정적이고 독창성이 높은 치료약물 개발이 가능할 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

SP-82030이 tPA의 치료유효시간을 안전하게 연장시킬 수 있다면 10배 이상의 tPA 시장으로 확장시킬 수 있다. 급성허혈성 뇌졸중으로 인한 중증도 후유증은 전체 환자 중 50%를 차지하며 이들의 평생 치료에 대한 사회적 보건비용은 천문학적 수치이나, SP-82030에 의해 이들의 예후를 개선시킬 수 있다면 국가적 측면에서의 산업, 경제적 이익을 극대화 할 수 있을 전망이다.

성과 근거 자료

* 논문

- Visualization of synthetic vascular smooth muscle cells in atherosclerotic carotid rat arteries by F-18 FDG PET, Won-Ki Kim et al., SCIENTIFIC REPORTS.(SC)
- Hepatitis C virus p7 induces mitochondrial depolarization of isolated liver mitochondria, Won-Ki Kim et al., MOLECULAR MEDICINE REPORTS.(SC)

* 특허

- 신규한 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 및 이를 함유하는 뇌신경질환 예방 및 치료용 의약 조성물(AR074372; 아르헨티나 / US 9,290,480 B2; 미국 / I519524; 대만)

* 특허

- 임상시험 승인서: tPA 표준 치료를 받는 급성 뇌경색 환자에서 SP-82030의 유효성과 안정성을 평가하기 위한 위약대조, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군 비교, 후기 2상 임상시험 계획 승인, 국내 임상 2b 승인
- 화합물 (Chemical Abstracts Service): CAS1176758-4-5, (International Nonproprietary Names): INNp5-180-19



▲ 연구팀 사진

28 광열기반 인간 유래 줄기세포시트 제작용 용기 개발

“세계 최고 수준의 유기물 기반 에너지 저장 특성과 광열 특성을 갖는 dual-function 소재 개발”



김은경 (교수)

연세대학교 화공생명공학과
02-2123-5752
eunkim@yonsei.ac.kr

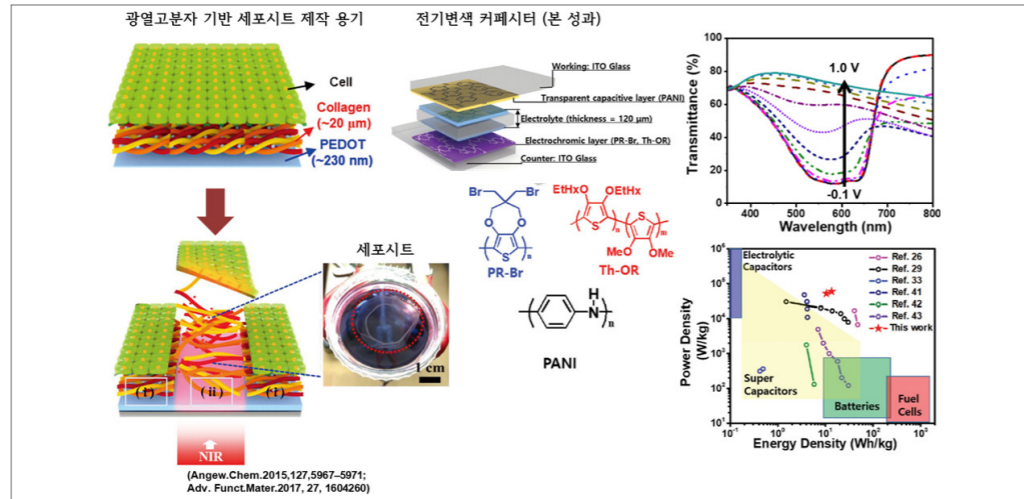
· 성과 유형	논문
· 성과 창출자	김은경
· 사업명	첨단의료기술개발
· 과제명	광열기반 인간조직유래 줄기세포시트 제작용 전도성 고분자 용기 개발
· 총 연구기간	2015. 08. 0 ~ 2018. 08. 04
· 총 연구비	4.0 억원
· 과제번호	H15C0942

연구배경 및 필요성

의학 기술이 발전함에 따라, 본래의 기능을 상실한 조직이나 장기는 새로운 장기를 이식하여 회복을 시킬 수 있다. 현재까지는 환자에게서 세포를 채취하여 배양한 후 충분한 양의 세포를 손상된 조직 혹은 장기에 주사하여 세포로 하여금 재생을 유도하는 방법이 임상에 많이 적용되어 왔으나, 이 방법은 세포를 부유물 상태로 주사하는 방식으로 세포의 정확한 위치 제어가 어렵고, 손실된 세포가 유발할 수 있는 부작용 등의 문제가 있었다. 그에 따라 정확한 목표 부위에 세포를 고정시켜 장기간 치료 효과를 유지하기 위해서, 세포간의 연결이 유지되면서 손상된 조직이나 장기에 부착이 가능한 세포 시트의 필요성이 대두되었다.

주요 성과내용

본 연구는 광열특성 고분자인 전도성 고분자를 이용하여 저전력에서 구동하는 전기변색 커패시터 소자에 관한 성과이다. 전기변색 커패시터란 전압을 가해줌에 따라서 소자의 색깔이 변함과 동시에 에너지저장 특성을 나타내는 장치로, 연구를 수행하는 과정에서 발견된 광열 전환 효율이 높은 공액 고분자를 전기변색 소자에 응용하였다. 상기 고분자는 비수용액조건인 전기화학 셀에서 전압에 의한 색깔 변화와 동시에 우수한 에너지 저장 특성을 보였다.



▲ 광열고분자 기반 세포시트 제작 용기와 전기변색 커패시터

연구 결과의 차별성·우수성

기존에 알려진 세포 시트 제작방법들은 용기 제작과 세포시트 수확에 복잡한 공정이 포함되어 제작 단가가 비싸거나, 시간이 오래 걸려 실용화에 어려움이 있다. 본 과제에서는 간단한 방법으로 광열 특성 전도성 고분자 필름과 세포 친화성 콜라겐을 이용해 세포 시트를 제작하는 용기를 제작하였다. 이러한 세포 시트제작 용기에 사용된 전도성 고분자는 광열 특성뿐만 아니라 전하저장 및 전기변색 특성이 있어 세포 주변 환경 변화를 확인 할 수 있는 가능성을 가지고 있다. 용기제작 소재의 특성을 확인하기 위해 전도성 고분자의 전기변색과 에너지를 저장할 수 있는 융합형 소재를 개발하였다.

본 논문은 광열 특성을 가지는 고분자 중에서 티오펜 및 아닐린계 전도성 고분자를 이용한 전기변색 커패시터 연구에서 괄목할만한 성과를 내어 impact factor 최상위권의 Energy & Environmental Science 저널에 소개되었다. 본 과제를 수행하면서 발견한 전하균형 현상을 활용하여 저전압 구동이 가능하면서 높은 색대비와 에너지 저장 특성을 갖는 전기변색 커패시터 창을 구현하였다. 에너지 저장 특성에서 13.5 Wh/kg 의 높은 에너지 밀도와 58.8 kW/kg의 높은 힘밀도를 동시에 보였는데 이는 다른 전자 소자와 비교하였을 때에도 매우 높은 수준이며 고분자를 사용하였다는 점에서 차별성이 크다. 공액 고분자 소재를 사용하여 에너지 저장량을 소자의 색깔로 바로 보여줌으로써 한 소자에서 세 가지 이상의 기능(광열 에너지 전환 필름, 가시광선 투과/차단, 에너지 저장)을 갖는 융합형 소자의 가능성을 보여주었으며, 최근 기술 트렌드인 소형화된 융합형 소자에 잘 맞는 소재를 발견하였다.

성과의 파급효과

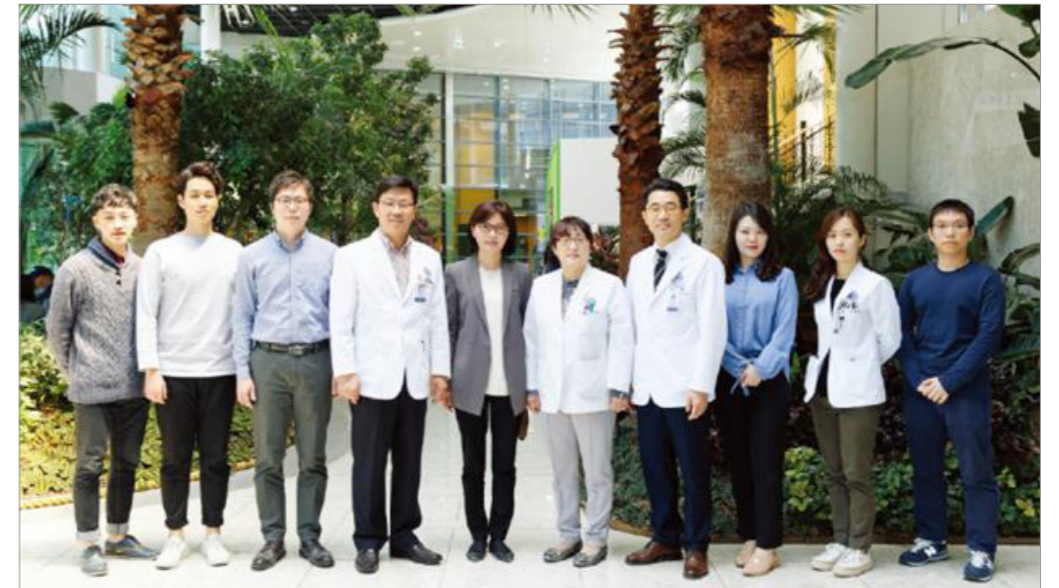
▶ 과학·기술적 파급효과

향후 광열-전기변색-에너지 저장 특성을 가지는 세포 시트 제작 용기로 개발 가능하며, 본 공역 소재가 적용된 세포시트 배양 용기는 세포 배양액을 전해질로 활용한다면 한 개의 회로를 형성할 수 있고, 이로부터 세포에 전기 자극을 원할 때 가해줄 수 있고, 전위차에 따른 광열 특성 및 세포 제어가 가능하고, 레이저 조사에 따른 세포 패턴이 가능하다는 세가지의 새로운 기술이 동시에 구현 가능한 세포제작 용기로 개발 가능할 것으로 기대된다.

성과 근거 자료

* 논문

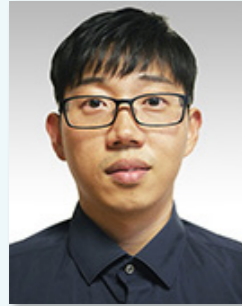
- Electrochromic capacitive windows based on all conjugated polymers for a dual function smart window, Energy and environmental science
- Protein-Engineered Large Area Adipose-derived Stem Cell Sheets for Wound Healing, Scientific Reports



▲ 연구팀 사진

29 자가 줄기세포를 이용하여 암을 예방하는 백신의 개념 증명

“유도분화줄기세포를 이용한 항암 예방 백신의 가능성 증명”



김영균 (연구교수)

서울성모병원 면역질환융합
연구사업단
02-2258-6852
crcid@catholic.ac.jp

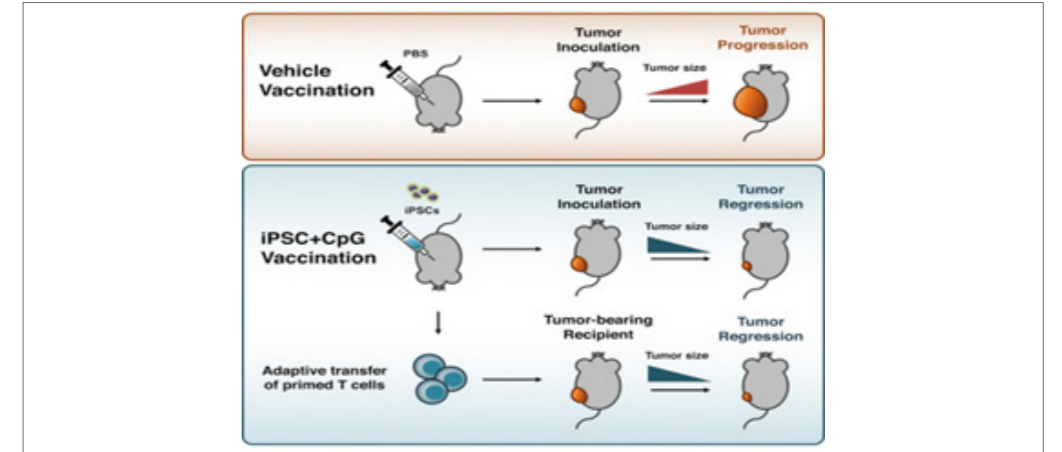
- 성 과 유 형 : 논문
- 연 구 자 명 : 김영균
- 사 업 명 : 선도형특성화연구사업
- 과 제 명 : 고형장기이식에서 면역관용 유도의 임상 시험
- 총 연구기간 : 2014. 12. 01 ~ 2019. 11. 30
- 총 연구비 : 28.1 억원
- 과 제 번 호 : HI14C3417

연구배경 및 필요성

현존하는 암백신의 경우 치료 백신의 개념으로 외과 수술을 통해 암조직을 확보하고 이를 통해 항원을 획득해야 하는 절차를 거친다. 얻어진 항원은 다시 체내에 주입되어 면역반응을 개시하게 되고 이렇게 개시된 면역반응을 통해 암세포를 제거하게 되는 것이 치료 백신의 개념이다. 하지만, 이러한 암세포를 기반으로 하는 치료 백신에는 두가지의 한계점이 존재한다. 첫번째는 환자가 반드시 외과적 수술로 제거할 만한 암세포를 가져야만 하는 것이며, 두번째는 적절한 면역반응을 유도할 수 있는 항원들을 찾아내야 한다는 것이다. 본 연구에서는 이러한 한계점을 극복하기 위해 암세포를 가지지 않았어도 암세포와 유사한 성격을 가진 유도만능줄기세포를 환자의 체세포에서 확보함으로써 암세포에게서만 얻을 수 있었던 항원을 확보하고 이를 통해 치료 백신의 면역반응을 유도할 수 있는 지를 살펴보았다. 이렇게 환자 개별로 제작된 유도만능줄기세포를 이용할 경우 항원예측이 용이해 지고, 환자 맞춤형으로 치료 백신의 수준을 넘어 예방 백신의 이용 가능성이 존재한다고 판단된다.

주요 성과내용

암을 치료하는 치료방법으로 암세포 특이적인 항원을 사람 몸에 주입하여 이를 통해 면역반응을 유도하는 방법이 존재한다. 하지만, 이 방법은 암이 발병하였을 때만 가능하며, 암 특이적인 항원을 확보하는 것도 어렵다. 이를 해결하기 위해 줄기세포가 암과 유사한 암세포 특이적인 항원을 가지고 있다는 사실을 이용하여 사람의 체세포를 이용한 유도 만능 줄기세포를 만들고, 이 줄기세포에서 항암효과를 가진 항원 활용을 통해 암에 대한 백신의 제작이 가능하다는 것을 최초로 규명했다.



▲ 유도만능줄기 세포를 이용한 항암 치료 백신 연구의 기본적 원리

연구 결과의 차별성·우수성

기존 연구에 따르면 암세포를 이용한 치료 백신은 암세포를 외과적 수술로 확보해야 하며, 이렇게 얻어진 조직에서 다시 항원을 확보하고 이를 통해 면역반응을 유도해야만 한다는 것이다. 이렇게 진행되는 치료 백신의 개념은 외과적 수술을 반드시 포함하고 있어야 하며, 이는 예방 백신이 아닌 치료 백신의 수준에 머무를 수 없게 하는 한계점을 지닌다.

이에 대해 본 연구에서는 몸 안에 존재하는 줄기세포가 암세포와 유사한 특성을 공유하고 있다는 사실에 착안하여 다양한 연구를 통해 체세포에서 유도되어진 유도만능줄기세포가 항암을 유도할 수 있는 항원을 다량 보유하고 있으며, 이것이 항암 백신으로서의 역할을 할 수 있다는 것을 밝혀내었다. 이러한 연구 결과는 실제로 기존 항암 백신의 한계점을 “체세포를 이용한 유도만능줄기세포”를 사용한다는 점으로 극복하였으며, 더불어 유도만능줄기세포를 사용한다는 것을 통해 추가적인 차별성을 가질 수 있게 되었다. 이러한 기술을 이용함에 있어 가장 큰 차별성이라고 할 수 있는 것은 유도만능줄기세포는 언제든지 만들어 낼 수 있으며, 이렇게 얻어진 유도만능줄기세포에서 사용된 항원은 치료 백신의 수준에 머무르는 것이 아니라 예방 백신으로 그 영역을 확대할 수 있다는 점이다.

실제로 암에 걸리지 않더라도 예방 백신의 개념으로 유도만능줄기세포를 구축하고, 이렇게 구축된 세포를 통해 항암 항원을 선별하여 몸 안에 이미 면역반응을 유도할 수 있다면, 실제 암이 생기는 시점에 그 암을 이겨낼 면역반응을 확보할 수 있게 된다. 이는 세계 최초로 유도만능줄기세포가 예방 백신으로서 암을 예방, 치료할 수 있다는 사실을 밝혀내고 기존의 배아줄기세포를 활용하는 것보다 진일보 하여 윤리적 문제를 상쇄하고, 누구라도 역분화 기술을 통해 자기에게 맞는 항암 예방 백신을 제작, 투여할 수 있는 가능성을 제시하였다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

자가 줄기세포가 다양한 암세포에 대한 항암 면역을 가진다는 결론을 도출하고 유도만능줄기세포를 이용해 암 발병 전에 백신화 이용을 통한 암 발생 예방 개념을 최초로 증명해냈다. 다양한 실험방법을 통해 항암 면역 유도 및 예방 효과를 증명하였으며, 향후 본 실험결과를 기반으로 연계된 후속연구 진행이 주목되고 있다.

개념적 증명을 기반으로 암세포에 특이적인 항원을 동정해내고, 그것을 기반으로 하는 항암 백신을 개발 할 수 있음을 규명하여, 유도만능줄기세포를 이용하여, 항암 치료제 혹은 치료 타겟 발굴에 사용할 수 있다는 가능성을 제시하였다.

성과 근거 자료

* 논문

- Autologous iPSC-Based Vaccines Elicit Anti-tumor Responses In Vivo, Cell Stem Cell

용어 해설

- 항원: 면역 반응의 시작점이 되는 물질. 항원을 인지하는 것으로 면역 반응이 유도되며, 특정 질병에 대한 특정 항원이 존재할 때 몸은 비로소 그 질병에 대한 면역 반응을 확보할 수 있다.
- 항암 치료 백신: 몸 안의 면역 시스템을 이용하여 암세포에 대한 면역반응을 유도, 이를 통해 항암 치료제와 유사한 형태의 효과를 내는 것이다.
- 유도만능줄기세포 : 체세포를 이용하여 특정 유전자를 외부도입, 이를 통해 배아줄기세포와 유사한 형태의 줄기세포를 인위적으로 만든 것을 의미한다.

30

간암 복합면역치료 적용 가능성 확인

“간암 환자군 구분법을 세계 최초로 제시”



박수형 (부교수)

한국과학기술원 의과대학원
042-350-4248
park3@kaist.ac.kr

• 성과 유형	논문
• 성과 창출자	박수형
• 사업명	첨단의료기술개발
• 과제명	간이식 장기 생존율 향상을 위한 PD-L1 기반 면역억제제의 전임상연구
• 총 연구기간	2015. 12. 10. ~ 2020. 11. 30.
• 총 연구비	5.9 억원(~'18년도)
• 과제번호	H15C2859

연구배경 및 필요성

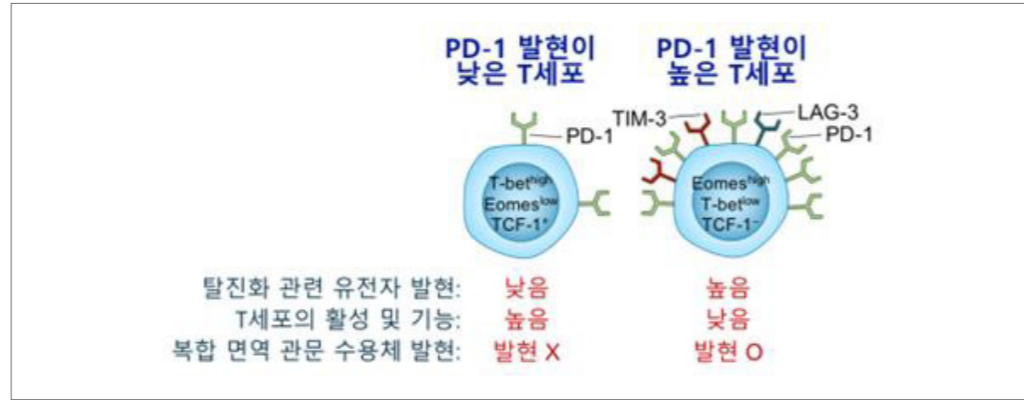
최근 악성종양에서 PD-1의 과발현으로 대변되는 T세포의 탈진(exhaustion)이 알려지고, 이것이 종양 특이 T세포의 기능부전(dysfunction)의 주요 원인이 밝혀졌다.

종양 환자의 탈진T세포 및 PD-1 과발현 연구는 단순히 기전 규명에서 그치지 않고, anti-PD-1 blocking 항체를 위시로 한 탈진T세포 기능회복(restoration)에 기반한 항암제 개발로 이어졌다. 이러한 클래스의 항암제를 면역 관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)라고 부르며, 임상에서는 이를 포함한 면역항암제(immuno-oncology drug) 개발이 활발히 이루어지고 있다.

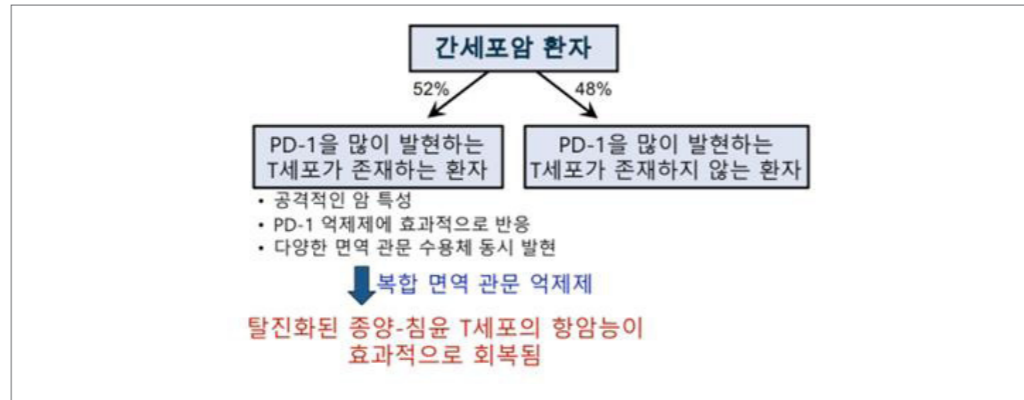
하지만 immune checkpoint inhibitor는 모든 환자에서 항암 치료 효능을 보이지는 않으며, 한 환자 내에서도 모든 탈진 T세포의 기능이 회복되지는 않는 것으로 알려져 있음. 또한, 암종에 따른 치료 효과가 상이하며 같은 암종 내에서도 환자 간 반응률이 다양하여, 종양-침투 T 세포 탈진(exhaustion) 및 활성화(activation)에 대한 더 깊은 이해를 바탕으로 개선된 치료효과를 가진 새로운 치료 전략의 개발이 절실하게 필요한 상황으로 이에 대한 해답을 제시하기 위하여 연구를 추진하였다.

주요 성과내용

본 연구는 간조직에서의 PD-1 발현에 따른 CD8+ T세포의 이질성과 PD-L1 발현의 관계를 최초로 규명하였고, 면역학적 표현형을 면역 관문 분자의 관점에서의 규명, 기능 분석을 최초로 체계적으로 보여줌으로서 국제 학술지 Gastroenterology 지에 2018년 12월에 출판되었다.



▲ 간세포암에서 탈진화된 종양 침투 CD8 T세포의 PD-1 발현에 따른 이질성



▲ 탈진 면역세포의 이질성에 따른 간세포암 환자 구분 및 면역 항암 치료 전략 제시

연구 결과의 차별성·우수성

간세포암 환자에서 탈진된 종양-침윤 면역세포의 이질성에 따른 간암 환자군 구분법을 세계에서 최초로 제시하고, 간암 환자에 대한 새로운 면역치료법 적용의 가능성을 확인하였다. 구체적으로, 간세포암 환자의 종양침윤 CD8+ T 세포에서 PD-1의 발현양에 따라 PD1-high, PD1-intermediate, PD1-negative의 고유한 세포군이 있음을 발견하였고, 유세포 분석과 전사체 분석을 통해서 T 세포 탈진에 관여하는 유전자들의 발현이 의미 있게 높음과 PD1-high 세포들에서만 TIM3와 LAG3를 발현함을 규명하였다. 또한, PD1-high CD8+ T 세포의 존재비율에 따른 두 가지 특징적인 환자군을 규명하였고, PD1-high 세포의 비율이 높은 환자군에서만 면역조직화학염색을 통해 분석한 PD-1의 발현이 높아져 있음을 확인하여 추후 PD-1에 기반한 면역 억제제 기반의 중요한 메커니즘을 발견하였다. 특히, 이번 연구는 임상 연구진과의 동물 모델이 아닌 임상을 통해 새 면역 항암 치료법을 위한 협업을 진행한 것으로 중개 연구(translational research)의 모델로서 향후 중개 연구 설계를 위한 근거를 제시할 것으로 예상된다.

성과의 파급효과

▶ 과학·기술적 파급효과

Immune checkpoint inhibitor를 이용한 면역항암 요법은 모든 환자에서 항암 치료 효능을 보이지는 않으며, 한 환자 내에서도 모든 탈진 T세포의 기능이 회복되지는 않는 것으로 알려져 있다. 또한, 암종에 따른 치료 효과가 상이하며 같은 암종 내에서도 환자 간 반응률이 다양하여, 종양-침투 T 세포탈진 (exhaustion) 및 활성화(activation)에 대한 더 깊은 이해를 바탕으로 개선된 치료효과를 가진 새로운 치료 전략의 개발이 절실하게 필요한 상황이다. 따라서, 본 연구는 이에 대한 해답으로 관련 원인 기전 및 임상 적용 가능한 해결책을 최초로 제시하였다는 점에서 큰 의미가 있으며, 종양-면역 연구에 중요한 기여를 할 수 있는 연구 결과이다. 연구 결과는 암환자의 예후 및 치료반응을 예측할 수 있는 바이오마커 개발 등에 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 예상된다.

▶ 경제·사회적 파급효과

연구 결과는 향후 환자군 선별 및 치료 대상 선정에 매우 유용하게 쓰일 수 있는 환자군 분류 제시를 통해 간세포암 환자들의 면역치료 효능을 직접적으로 높여줌으로써, 암환자의 생존율 향상 및 사회 경제적인 부담을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

성과 근거 자료

* 논문

- Association Between Expression Level of PD1 by Tumor-Infiltrating CD8+ T Cells and Features of Hepatocellular Carcinoma, Gastroenterology, 2018, 155(6):1936-50.

용어 해설

- 면역 관문 분자 (Immune checkpoint receptor) : 지속적인 항원 자극에 대해서 유도된 과도한 면역 반응에 의한 면역 병리를 억제하기 위해 억제 신호를 T세포에 전달하는 수용체이다. 대표적인 분자로는 PD-1이 있으며, 이 외에 TIM-3, LAG-3 등이 알려져 있다.
- 면역 관문 억제제(Immune checkpoint inhibitor) : 면역 관문 분자의 억제성 신호를 차단함으로써, 종양-특이 T세포의 기능을 회복시키는 치료제로서, 현재 CTLA-4 단클론 항체로 ipilimumab, PD-1 단클론 항체로 nivolumab, pembrolizumab 등이 있으며 PD-1 단클론 항체로 atezolizumab, avelumab, durvalumab 등이 임상에 적용되고 있다.



▲ 연구팀 사진



KHIDI 한국보건산업진흥원
Korea Health Industry Development Institute