

660.6  
7373人

조사연구보고서

GOVP 12018555

# 생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 기획연구

연구기관  
강원대학교

과학기술부

## 제 출 문

### 과학기술부장관 귀하

본 보고서를 “생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 기획연구”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2000년 11월

주관연구기관명 : 강원대학교  
총괄연구책임자 : 권영근 (강원대학교)  
기 획 위 원 : 배윤수 (이화여대)  
윤종복 (연세대)  
심호섭 (ACT Korea)  
박병철 (KRIBB)  
유영숙 (KIST)  
권호정 (세종대)  
서해영 (아주대)  
최의열 (한림대)  
박웅양 (서울대)  
강봉균 (서울대)  
김영명 (강원대)  
박두홍 (목암연)  
박 찬 (국립보건원)  
안광석 (고려대)

# 목 차

<b>제 1 부 연구 개요</b> .....	1
I. 기획연구의 배경과 필요성 .....	2
1. 추진 경위 .....	2
2. 배경 및 필요성 .....	2
II. 연구의 목적과 범위 .....	4
III. 연구추진 방법 .....	5
<b>제 2 부 생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 기획연구 결과</b> .....	9
I. 연구 타당성 조사 방법 .....	10
II. 과제별 연구 타당성 조사 결과 .....	11
I. 세포신호전달연구를 통한 신약개발에 대한 연구 타당성 조사 결과 .....	11
1. 기술의 개요 및 특성 .....	11
2. 연구의 필요성 .....	11
3. 연구의 장점과 문제점 .....	12
4. 연구 추진 방향 .....	13
5. 결론 .....	14
II. Proteomics 연구에 대한 연구 타당성 조사 결과 .....	16
1. 기술의 개요 및 특성 .....	16
2. 연구의 필요성 .....	16
3. 연구의 장점과 문제점 .....	17
4. 연구 추진 방향 .....	18
5. 결론 .....	19
III. Stem Cell 연구에 대한 연구 타당성 조사 결과 .....	20
1. 기술의 개요 및 특성 .....	20
2. 연구의 필요성 .....	20
3. 정부주도 기술개발사업의 필요성 .....	21
4. 연구개발 현황 및 문제점 .....	21
5. 연구 추진 방향 .....	22
6. 연구의 내용 .....	23
7. 결론 .....	24
IV. 유전자 및 질병진단용 protein chip 개발에 대한 연구 타당성 조사 결과 .....	25
1. 기술의 개요 및 특성 .....	25

2. 연구의 필요성 .....	26
3. 연구의 장점과 문제점 .....	26
4. 연구 추진 방향 .....	27
5. 결론 .....	28
<b>제 3 부 종합 결론 .....</b>	<b>29</b>
<b>제 4 부 과제별 제안서 .....</b>	<b>33</b>
I. 세포신호전달연구를 통한 신약개발 .....	34
II. Proteomics 연구 .....	64
III. Stem cell 연구 .....	100
IV. 유전자 및 질병진단용 protein chip 개발 .....	140
<b>첨부 .....</b>	<b>237</b>
I. 평가질의서 .....	238
II. 서면평가 결과 .....	242

제 1 부  
연구 개요

## 제 1 부 연구 개요

### I. 기획연구의 배경과 필요성

#### 1. 추진 경위

- 2000년 5월 : “생명공학 4개 유망기술과제 연구 타당성 조사 및 향후 추진 계획”
  - 과학기술부 생명환경기술개발과
  
- 2000년 8월 - 10월 : “생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 기획 연구”
  - 연구기관 : 강원대학교

#### 2. 배경 및 필요성

- 인간의 유전자 염기서열을 규명하는 「게놈 지도」가 최근에 미국을 중심으로 발표되어 인간 생명의 실체를 이해하는 기초가 마련됨으로서 이를 이용한 신약개발과 질병치료 기술 및 관련 의약 산업의 비약적인 발전으로 이어질 전망이다.
  
- 바이오산업은 21세기 새로운 경제성장 원천으로 자리잡아 나갈 것이 확실시되고, 생명공학산업의 기술수준이 국력을 좌우한다는 바이오기술 혁명이 세계산업계에 제 4의 물결로 인식되고 있다.
  
- 미국 등 선도국가들은 경우 정부 주도의 생명공학 사업을 확대·추진해가고 있으며, 세계 우수 민간기업들도 R&D투자와 함께 경쟁기업들간 전략적 제휴를 늘리는 등 세계시장을 선점하기 위한 치열한 경쟁을 벌이고 있다. 미국의 경우 정부투자를 제외한 민간기업들의 2000년도 생명공학 투자 규모는 180억달러로 분야별 투자규모 1위에 올랐고, 일본도 응용분야에서 기술 우위를 목표로 지난해보다 123%나 이 분야에 대한 투자 예산을 증가하였다.
  
- 선진국의 생명공학분야에 대한 조속한 대규모 투자 요인에는 최근에 게

놈정보에 대한 특허권 부여에 대한 논란이 있었던 것 처럼, 기술 선도국 혹은 선발기업이 특허를 독점할 경우 후발국 혹은 후발기업은 국민의 생명을 담보로 엄청난 로열티를 지불할 수밖에 없는 위기감이 있기 때문이다. 따라서, 생명공학분야에 대한 관심과 투자를 등한시하고서는 21세기 국가경쟁에서 우위를 차지할 수 없다.

- 선진국의 대규모 투자에 비하여 우리나라의 경우 정부 및 민간 기업에서 생명공학분야의 R&D투자는 미약한 규모로 2000년도 생명공학 분야에 배정된 예산은 모두 2천1백40억원 이다. 이러한 예산은 99년에 미국의 경우 1백80억달러(약 20조원), 일본의 경우 2천9백억엔(약 2조원)에 비해 턱없이 부족한 수치다. 연구개발 총액 대비는 생명공학분야의 투자비중도 미국 22%, 일본 7%인데 비해 우리나라는 5%에 그치고 있다.
- 최근에 정부에서 바이오산업의 중요성을 인식하고, 바이오산업을 21세기 핵심 전략산업으로 육성해 오는 2010년에는 제품 100억달러어치를 수출, 세계시장의 6.5%를 점유할 계획을 세워 추진하고자 하는 의지를 표명한 바 있다. 그러나, 여전히 국내의 생명공학분야의 연구는 선진국에 비하여 기술부분 및 투자부분에 있어서 매우 열악한 조건에 있는 것이 현실이며, 단기간내에 연구투자를 선진국 수준으로 확대하여 생명공학 전분야에서 기술력의 우위를 점유하는 것은 국내 연구기반 및 국가경제 규모상 어려운 점이 많다.
- 우리나라의 연구기반 및 연구재원이 선진국에 비하여 한정된 점을 고려하면, 단순히 선진국의 연구투자 동향을 모방해서는 국제경쟁력을 확보하기에는 뒤늦은 감이 있다. 따라서, 국내외 연구동향 및 국내 연구여건을 면밀히 검토하여 국제적 연구우위를 점유할 수 있는 유망기술분야를 선정하여 우리나라의 실정에 맞는 차별화된 전략을 세워 정부차원에서 집중적으로 투자하는 것이 필요한 시기이다.
- 이러한 시기에 국내 저명한 생명공학 전문가들에 의해 아래와 같은 21세기 생명공학분야의 4개 유망 기술개발과제를 정부주도 사업으로 추진함

이 과학기술부에 제안되었다.

1. 세포신호전달연구를 통한 신약개발
2. Proteomics 연구
3. Stem cell 연구
4. 유전자 및 질병진단용 protein chip 개발

상기 제안된 4개 과제는 선진국에서도 21세기 바이오산업의 핵심기술로 중요시되고 있는 연구분야로, 우리 정부에서도 21세기 고부가가치 산업의 토대를 마련하는 차원에서 연구투자를 고려할 충분한 가치가 있다.

- 정부재원을 효율적으로 활용하기 위해서는 투자에 앞서 전문가 그룹에 의한 개별 과제에 대한 정밀한 타당성 조사와 투자 우선 순위, 시기 및 사업 추진방안에 대한 구체적인 기술적 검토가 필요하며, 이는 정부사업에 대한 객관성 확보 및 사업의 성공가능성을 높이는데 매우 중요하다.

## II. 연구의 목적과 범위

- 연구의 최종 목적은 생명공학 4개 유망기술과제에 대한 연구의 타당성을 객관적으로 조사하여 정부 지원사업으로서 투자 우선 순위, 시기 및 효율적인 사업 추진방안을 마련하는데 있다.
- 연구의 내용 및 범위는 다음과 같다
  - 상기 4개 과제에 대한 기술개발의 중요도, 국·내외 연구개발 현황, 향후 시장전망, 실현가능성, 요소기술 도출, 연구투자 모형, 문제점 및 해결방안, 최종/단계별 목표 설정, 연구 기간 및 연구 비용 산출을 포함한 각 과제별 제안서 작성
  - 각 과제별 연구의 타당성 평가 및 효율적인 연구추진 방향 제시
  - 상기 4개 과제에 대한 상호비교 평가를 통한 투자 우선 순위 도출
  - 정부의 효율적인 사업추진전략 제시

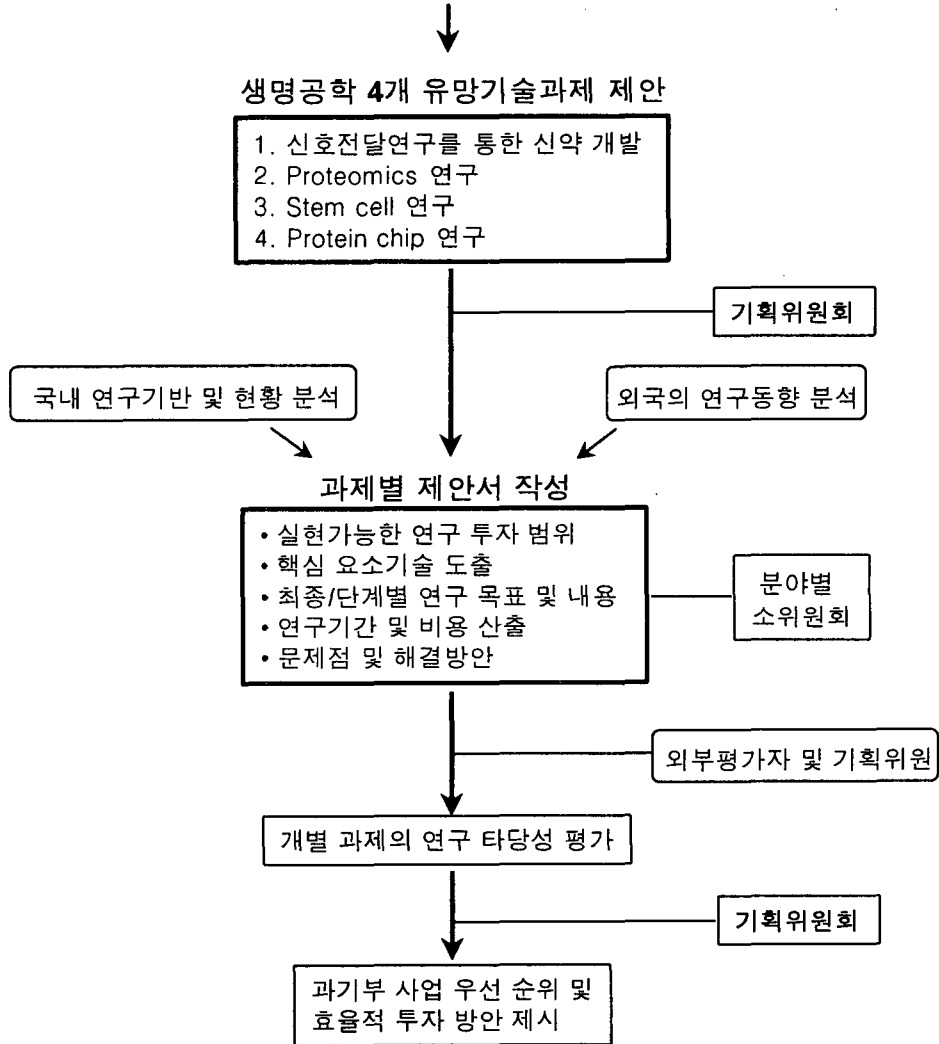


### III. 연구추진 방법

- 관련 분야의 산학연 전문가로 기획위원회를 구성하여 총괄 연구기획 방향의 수립
- 각 과제별 2인의 책임평가위원을 중심으로 개별 과제에 대한 제안서 작성
  - 관련 자료의 수집
    - 학술보고서 및 각종 통계자료, WEB site 검색을 통한 관련 분야 기술 현황의 분석
    - 학술대회 및 개인적 유대를 활용한 국내외 연구동향의 분석
    - 외국 연구기관의 자료 분석
  - 연구 내용, 목표 및 추진 방향 수립
    - 분야별 연구회, 소위원회등을 통한 기술 목표 및 연구 내용의 도출
    - 기술동향 세미나 및 Workshop을 통한 다양한 의견 수렴
    - 기획위원회 심의를 통한 개별 과제의 문제점 파악 및 보완안 마련
    - 외부 평가를 통하여 개별 과제 제안서의 객관성 확보 및 문제점 파악
    - 개별 과제 제안서의 작성
- 4개 기술과제의 타당성 및 사업 우선순위 도출
  - 개별 과제 제안서를 평가자료로 활용
  - 기획위원회의 심의를 거쳐 객관성 있는 평가 질의서 작성
  - 4개 기술분야를 공정하고 전문적으로 평가할 수 있는 외부 평가자 선정
  - 외부 전문가 및 기획위원의 서면평가로 개별 과제의 타당성 및 사업 우선 순위의 객관적인 자료 수집 및 확보
  - 평가 결과를 문항별로 통계 처리하여 과제의 특성 파악 및 사업 우선 순위의 도출

- 평가결과를 기초로 하여 기획위원회에서 4개 유망기술과제의 효율적인 사업 추진방안의 의결
- 기획결과를 과학기술부에 제출

21세기 유망 생명공학기술의 예측



<그림 1-1> 생명공학 4개 유망기술과제 타당성 평가 기획 추진체계

● 기획 참여 전문가 명단

구분	성명	소속및 직위	학위	관련 연구분야	Tel /HP	e-mail
기획책임자	권영근	강원대 생명과학부 (조교수)	이학박사	세포 생화학	033-250-8517	ygkwon@cc.kangwon.ac.kr
책임평가위원 (신호전달)	배운수	이화여대 분자생명과학부 (조교수)	이학박사	신호전달	02-3277-2729	baeys@m.ewha.ac.kr
책임평가위원 (Proteomics)	윤종복	연세대 생화학과 (부교수)	이학박사	Proteomics	02-361-2704	yoonj@yonsei.ac.kr
책임평가위원 (Stem cell)	심호섭	ACT Korea (대표이사)	이학박사	Stem cell	011-9729-3465	gregshim@netsgo.com
책임평가위원 (Protein chip)	박병철	생명공학 연구소 (선임연구원)	이학박사	Protein chip	042-860-4132	parkbc@mail.kribb.re.kr
책임평가위원 (신호전달)	유영숙	KIST (책임연구원)	이학박사	신호전달	02-958-5066	ysyoo@kist.re.kr
책임평가위원 (Proteomics)	권호정	세종대 생명공학과 (조교수)	이학박사	Proteomics & Chemical genomics	02-3408-3640	kwonhj@sejong.ac.kr
책임평가위원 (Stem cell)	서해영	아주대의대 (조교수)	이학박사	Stem cell	031-219-5033	hysuh@mandang.ajou.ac.kr
책임평가위원 (Protein chip)	최의열	한림대 유전공학과 (부교수)	이학박사	Protein chip	033-240-1465	euichoi@sun.hallym.ac.kr
기획위원	박용양	서울의대 생화학교실 (조교수)	의학박사	신호전달	02-740-8241	wypark@snu.ac.kr
기획위원	박두홍	목암생명공학 연구소 (책임연구원)	이학박사	신호전달	0331-262-3851	doohpark@greencross.com
기획위원	박찬	국립보건원 (선임연구원)	이학박사	Proteomics	02-380-1240	chanpark@nih.go.kr
기획위원	강봉균	서울대 생명과학과 (부교수)	이학박사	신경생물학	02-880-7525/ 884-9577	kaang@snu.ac.kr
기획위원	안광석	고려대 생명공학원 (부교수)	이학박사	면역학	02-3290-3445	ksahn@kucxn.korea.ac.kr
기획위원	김영명	강원대 의대 생화학교실 (조교수)	이학박사	세포사멸	033-250-8831	ymkim@cc.kangwon.ac.kr

## 제 2 부

# 생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 기획연구 결과

## 제 2 부 생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 기획 연구 결과

### I. 연구 타당성 조사 방법

- 생명공학 4개 유망기술에 대한 타당성 평가를 위하여 국내외 연구개발 현황을 고려하여 한국의 현실에 맞는 미래 지향적인 과제별 제안서를 작성하고자 하였다.
- 과제별 연구기획보고서는 관련 기술분야 연구회 및 소위원회 활동을 통한 의견 수렴과정을 거쳐 작성되었으며, 특정 개인 혹은 연구기관의 이익보다는 한국의 생명공학 발전과 국익에 실질적인 도움이 되는 연구추진 방안을 제시하고자 노력하였다.
- 하기에 제시된 타당성 조사결과는 약 30인의 전문가가 평가질의서에 근거하여 4개 과제를 평가한 결과와 기타 관련 분야 전문가의 개별 자문 내용을 기초로 하고 있다.
- 제 2부에서는 과제별 제안서에 구체적으로 기술된 내용은 축약 혹은 생략하였으며, 개별 과제의 속성 파악, 한국의 현실에 기초한 미래 연구추진 방향, 개별과제의 실현가능성등 정부 정책 수립시 핵심적으로 고려해야 할 사항에 초점을 두었다.
- 과제별 제안서, 평가 질의서 및 서면평가의 결과는 본 보고서의 후미에 수록되어 있다.

## II. 과제별 연구 타당성 조사 결과

### I. “세포신호전달연구를 통한 신약개발”에 대한 연구 타당성 조사 결과

#### 1. 기술의 개요 및 특성

- 세포신호전달 (cellular signal transduction)이란, 세포막에 존재하는 수용체에 주어지는 외부 자극인자의 신호에 따라 다양한 세포반응을 일으키는 전 과정을 지칭함
- 세포신호전달은 생명의 기본 현상이며, 이들 중 한가지 이상의 손상 또는 비정상적인 반응은 생체 내에서 질병을 유발하는 원인이 됨
- 세포신호전달에 대한 정확한 이해와 비정상적인 반응에 대한 원리규명은 치명적인 생체질환을 치료하는 신약개발의 중요한 기반으로 기초연구가 중요시되는 기술분야임
- 세포신호전달연구를 통한 신약개발은 특정 질환에 직접적으로 관련된 병인기전을 기초로 하기 때문에 가장 효과적이며, 부작용이 작은 약제의 개발이 가능함
- 대부분의 생체질환 원인이 비정상적인 세포내 신호전달경로와 직간접적으로 연결되어 있기 때문에 신약개발의 범위가 매우 광범위함

#### 2. 연구의 필요성

- 생명현상의 원리를 규명하는 핵심적인 기초학문임
- 지놈 연구를 통하여 찾은 신규 유전자의 기능을 규명하는데 필수적인 연구 분야
- 외국에서 산업화 가능성 및 시장성이 검증되어, 국내에서 개발시 교부가

## 가치 창출이 기대되는 중요한 기술분야임

- 절대 다수의 관련 국내 연구진 지원 및 연구자간의 infra structure 구축을 통한 연구 활성화가 필요시됨
- 새로운 세포신호전달체계의 확립과 이에 근거한 신약개발을 위한 탐색법 개발이 필요시됨
- 제약회사 및 벤처기업의 국제 경쟁력 강화를 통하여 국내 바이오산업계의 발전에 파급효과를 기대할 수 있음

## 3. 연구의 장점과 문제점

### ● 장점

- 전문 연구인력이 확보되어 인적분야에서 경쟁력이 있음
- 기초연구가 활발히 진행되고, 연구결과가 급속한 성장추세에 있음
- 타 분야에 비하여 기존 연구비 지원이 이루어지고 있음  
(창의과제, NRL, 중점 생명현상등 과기부에서 집행하는 과제와 보건복지부, 학술진흥재단, 과학재단에서 집행하는 과제 등 매년 약 100-200 억원의 연구비가 세포신호전달 분야에 지원)
- 국내 제약회사 및 벤처기업의 기술개발 참여 의지

### ● 문제점

- 대부분의 연구실이 소규모로 운영되어 단편적인 연구에 의존  
(외국의 경우, 단일 주제에 목적을 둔 대규모 연구실 혹은 연구기관은 다수의 전문가로 구성되어 복잡한 신호전달체계의 총체적인 연구가 가능)
- 단일 과제에 대한 연구비 규모가 작고, 연구 infra structure가 부재하여 집중화된 선도적 연구가 수행되지 못함
- 제약회사의 규모 및 R&D가 외국 기업에 비해 절대적으로 작으며, 현재까지 대부분 선진국에서 개발된 제품의 모방형 연구에 의존
- 개발된 약제에 대한 임상실험이 용이하지 못함



- Drug screening의 첨단 요소기술인 **chemical genomics**에 대한 기술 및 연구기반이 매우 미흡함

#### 4. 연구 추진 방향

##### ● 인적자원 활용의 극대화

- 단위 과제에 대한 연구비 규모를 확대하여 실질적인 연구가 가능하게 지원
- 소규모 연구실의 연구효과 및 응집력을 극대화 할 수 있는 **infra structure**의 구축
  - 연구회등 **community**의 활성화를 촉진하는 연구비 지원
  - 연구분야별 인적자원을 정확히 파악하여 인적자원이 확보된 중요 연구 주제별로 사업단을 설립하고, 연구 자원 축적, 관리 및 필요한 연구자에 신속한 공익적 서비스를 수행하는 연구기관의 지정 혹은 신규 설립 (기존의 SRC, 국가지정 연구실의 기능을 보완 확대하여 추진)
  - 경쟁력 있는 연구과제에 집중적으로 투자. 단계적으로 개발 대상을 확대
  - 동일 기관내 공동연구실 지원 확대 등을 통하여 단위 연구실의 규모를 확대하여 연구 역량을 강화하는 방안 모색 (NRL의 경우 공동연구자에 대한 지원 확대)
  - 궁극적으로 외국의 대형화된 단일 연구진 혹은 연구기관의 **infra structure**에 경쟁할 수 있는 체제로 전환이 필요

##### ● 최첨단 연구공동기반시설의 확충 및 공익적 관점에서 체계적인 관리 (예를 들면, 개별 연구자가 쉽게 해결할 수 없는 DNA chip, proteomics, bioinformatics등의 서비스가 가능한 구조)

- 한국의 경우 개별 연구실 및 연구기관의 규모와 연구기반이 선진국에 비하여 열악하므로, 전 연구자에 파급효과가 큰 연구 **infra**는 정부차원에서 신속하게 구축해야함

##### ● 현재 진행중인 사업 및 신규사업에 대한 효율적인 연구비 분배

- 나눠먹기식 연구비 분배를 최대한 배제하여 연구 집중화 추진

- 연구 역량과 선행 연구실적이 있는 해당분야 전문가의 참여 기회를 확대
  - 연구의 성격을 기초와 산업화 과제로 구별하여 과제 지원 목적을 분명히 하여 투자. 한 과제에서 기초연구로부터 신약개발까지 목표를 광범위하게 설정하는 것은 연구의 초점이 흐려져 비효율적인 것으로 나타남
  - 신규 사업은 기존에 지원되고 있는 사업의 성격과 중복성 및 차별화가 고려 되어야함
- **신약개발에 필수적인 chemical genomics에 대한 투자 확대**
    - Chemical genomics를 지원하는 연구비의 신설
    - 기술의 속성상 생물학적 탐색체계를 개발하는 생물학 분야와 chemical library를 담당하는 화학계간의 유기적인 협동연구가 활성화 될 수 있는 기반을 조성
- **학연에서 수행된 기초연구결과를 산업체에서 활용하는 형태로 적극적인 산학연 콘소시엄의 구성이 필요시 됨**
    - 국내 제약회사 및 생명공학 관련 산업체의 규모 및 R&D 투자가 선진국의 대기업에 비하여 매우 열악하여 기초연구를 통한 요소기술 개발이 어려운 현실을 인식
    - 산업화 과제의 경우 연구비 선정시 국내 기초연구의 결과가 신약개발로 연결되는 과제를 우선 고려하여 지원할 필요가 있음
    - 조속히 모방형 연구를 탈피하는 기반을 마련

## 5. 결론

- 국내외 연구상황을 종합적으로 검토할 때, 세포신호전달연구를 통한 신약 개발에 정부의 지원은 지속적으로 확충되어야 할 가치가 충분히 있음
- 정부에서는 국내 연구환경의 특수성을 정확히 파악하고, 개별 연구진의 연구 역량 및 효율을 극대화 할 수 있는 연구기반 및 여건 조성에 정책적 지원을 조속히 가시화할 필요가 있음

- 신호전달 관련 분야의 실질적인 전문가로 위원회를 구성하여 인적 및 기술적 측면에서 국가 경쟁력이 있는 연구과제를 선별한 후 집중적인 투자가 이루어질 경우 신약개발의 성공가능성이 높은 것으로 나타남

## II. “Proteomics 연구”에 대한 연구 타당성 조사 결과

### 1. 기술의 개요 및 특성

- Proteomics는 1995년 Marc Wilkins에 의해 소개된 개념으로 특정 조건에서 세포나 조직의 지놈으로부터 발현되는 단백질의 종류와 양에 관한 총체적이고 체계적인 유전정보를 정확히 파악 가능하게 함
- DNA chip과 같은 핵산 연구에서 발견할 수 없는 유전자의 발현 결과를 용이하게 규명할 수 있음
- 단백질의 발현 및 상호작용을 분석 가능하게 하여, 전반적인 생명현상의 원리를 규명하는데 필수적인 공통기반기술
- 특정 유전자의 이상에 기인한 인체 질환의 예방 및 치료를 위한 신약개발의 중요한 기초 자료를 제공할 수 있는 기반기술
- 고가의 장비 (MALDI-TOF MS 또는 ESI/MS 등)와 bioinformatics를 이용한 data 분석이 반드시 요구되는 기술
- 생명공학연구의 국가간 정보화 교류에 중요한 기술

### 2. 연구의 필요성

- Proteomics는 의약학 및 생명과학분야의 연구에 핵심적인 기반시설로 선진국과 기술경쟁에 필수적인 미래형 공통기반기술
- 질병의 초고속 진단 및 고 효능성의 치료제 개발에 핵심적인 요소기술로 중요시됨
- 생명공학 기초 및 응용연구에 큰 파급효과를 기대할 수 있음

- 유전자 정보화 시대의 핵산연구에서 후진성을 만회할 수 있는 국제적 태동기 기술
- 한국형 proteome database는 post-genome 시대를 맞아 생명과학 정보에 대한 국가간 폐쇄화 정책에 대처하는 효율적인 기술방안

### 3. 연구의 장점과 문제점

#### ● 장점

- 국제적으로 볼 때 본 연구 분야는 태동기에 있는 미래형 유망기술로 국제적 경쟁력이 있음
- 외국과 비교하여 원천기술의 격차가 비교적 작으므로 짧은 기간내에 국제적 우위를 점유할 가능성이 큼
- 국내 대학, 제약회사 및 벤처기업을 중심으로 기술참여에 대한 의지가 급속히 증가
- Proteomics는 국내 개발시 산업화로 연결될 수 있는 지적소유권 확보가 용이
- 연구인력의 풀 (pool)이 작은 국내에서 정부 투자시 단기간내 연구인프라 구축을 통한 생명공학 발전에 대한 기대효과가 큼

#### ● 문제점

- 국내에서는 proteomics 분석을 국제적 수준으로 수행하는데 필요한 연구 투자 및 기반이 열악함
  - 선진국에서는 대규모 연구지원을 하고 있으나, 국내에서는 정부로부터 1-4억원 정도의 소액 연구비를 수혜 받는 곳은 연세대, 대전 기초과학지원연구소, 경상대, 포항공대, 현대약품 등으로 기존 인프라가 열악함
- 고가의 분석장비를 효율적으로 운영할 수 있는 기술인력의 부족
- 외국의 경우 대기업을 중심으로 거대한 투자가 이루어지는데 반하여, 국내의 경우 산업체에서의 연구가 매우 미약하고, 또한, 산학연의 협동 연구 체계가 조성되지 않음

- Data 분석에 필요한 bioinformatics의 기반이 열악
- Proteomics에 핵심이 되는 요소기술 개발 실적이 전무함

#### 4. 연구 추진 방향

- 국내 보유기술과 산업체 연구기반이 열악하므로 **태동기 기술의 육성차원**에서 **정책적 투자의 확대**
- **Proteomics 연구의 전초기지(연구센터)를 설립**으로 post-genome시대의 과학기술 및 산업화 연구체제 구성
  - 연구센터는 지역을 고려하여 선행 연구 업적 및 전문인력을 갖춘 연구기관에 지원을 확대하여 **3~4개의 프로테오믹스센터를 설립**
  - 한 개의 센터를 본부로 하여 bioinformatics 지원체계를 확립하고, intranet을 통해 지방 거점 proteomics 연구센터와 유기적 협력체제가 가능한 분석서비스 시스템 및 지원체계망 정립
  - 연구센터는 공익적 서비스의 기능을 수행
    - 년 20,000건 시료(호주 APAF 수준)의 프로테오믹스 분석 지원
  - 국제수준의 proteomics 전문연구기관 확립
  - 고가의 장비 구입 및 database 구축에 대한 중복 투자를 최소화하여 정부 재원의 투자 가치를 극대화
- **센터 중심의 전문 산업인력 훈련 및 양성 시스템**을 구축하여 21세기 생명공학 및 산업기반 기술을 주도하는 우수인력 배출
- 국제적으로 폐쇄화되고 있는 생명공학의 정보화 경쟁 시대에 대비한 생명현상 및 특정 질병에 관련된 **한국형 proteome database화**에 대한 적극적인 지원
- 각종 연구결과를 공여 하는 국제적 인간프로테오믹스 콘소시움 (예, human proteome initiative)에 참여

- 선진국에 차별화된 한국형 요소기술의 개발 육성
- 산학연 컨소시엄 구성을 통하여 연구효과를 극대화하고, 기초결과를 조속히 산업화할 수 있는 연구지원 확대

## 5. 결론

- Proteomics는 생명공학의 기초 및 응용 연구에 필수적인 공통 기반기술로 국내 생명공학 발전에 파급효과가 크기 때문에 조속한 연구기반 확충이 요구됨
- Proteomics는 고가의 장비와 전문인력이 필요한 연구분야로 연구센터를 지정하여 자체 연구 개발과 공익적 연구를 동시에 수행할 수 있도록 정부의 적극적인 재정 및 행정적 지원이 반드시 요구됨

### III. “Stem cell 연구”에 대한 연구 타당성 조사 결과

#### 1. 기술의 개요 및 특성

- 근간세포(stem cell)는 미분화상태에서 무한히 증식하는 세포로 전능성(totipotency) 또는 다능성(pluripotency)을 지니고 있으며 체외에서 분화과정의 재개를 통하여 다양한 세포나 조직을 형성
- 인체의 발생과정이나 질병과 관련된 각종 유전적, 생화학적 기전들을 연구할 수 있으며, 이러한 세포 또는 조직을 사용하여 질환모델을 개발함으로써 신약의 효능을 효과적으로 검증할 수 있음
- 다양한 세포나 조직을 체외에서 무한정 확보할 수 있으므로 이러한 세포 또는 조직을 환자에게 이식하여 질병의 치료에 이용
- 체외에서 분화시킨 근간세포를 이식하여 환자의 치료에 이용하는 것을 근간세포치료(stem cell therapy)라고 하며, 이 기술을 이용하면 이식 후의 거부반응을 완전히 배제할 수 있음

#### 2. 연구의 필요성

- 근간세포치료기술을 이용하여 거부반응이 없는 세포 또는 조직을 무한히 생산해 낼 수 있으며 파킨슨씨병, 알츠하이머, 심장질환, 화상, 당뇨, 간염, 면역질환, 관절염, 각종 암에 이르기까지 대다수의 질병을 세포, 조직 또는 장기의 대체를 통하여 근원적으로 치료할 수 있음
- 약물치료가 주종을 이룬 임상적 의학기술의 한계를 극복
- 세포치료의 혜택을 받을 수 있는 환자의 수는 미국에서 만도 1억 명에 이르고, 그들의 치료에 소요되는 비용이 연간 260억 달러로 추정되어 막대한 의료시장성을 지님



- 각종 근간세포의 개발, 분화유도기술 등에 대한 지적 재산권이 증가하고 있으므로 자체 기술개발 없이는 국내의 환자치료에 막대한 기술료를 지불해야 하고, 이로 인하여 의료시장이 외국에 종속될 우려가 큼
- 신약의 효용성 검토, 유전자치료 및 근간세포의 분화기전을 이용한 종양 발생의 억제 등 파급효과가 큼

### 3. 정부주도 기술개발사업의 필요성

- 연구의 태동기 - 근간세포에 관한 연구는 세계적으로 아직 태동기이므로 단기간에 국제적 경쟁력을 갖출 수 있는 분야
- 기술의 복합성 - 근간세포기술은 그 개발의 기초에서부터 임상예의 적용에 이르기까지, 분자생물학, 발생학, 의학 등 다방면의 지식과 기술이 요구되므로 정책적 투자와 총체적 관리가 필요함
- 연구의 효율성 제고 - 우리나라와 같이 자본, 인력이 제한된 경우에는 국제적인 경쟁력을 갖추기 위해서 집중적인 투자와 연구자간의 원활한 정보교환을 통해 연구의 효율성을 높이고 상승효과를 유도하여야함
- 자체 개발 기술의 필요성 - 여타의 기술과 달리 선진국으로부터 단순한 기술의 도입만으로는 우리 국민의 질병치료에 쓰일 수 있는 근간세포를 확보할 수 없으며, 한국인의 세포, 유전학적 특성에 적합한 근간세포의 자체 개발이 필수적임

### 4. 연구개발 현황 및 문제점

- 기반기술의 수준은 분야별로 선진국과 대등한 수준이거나 1-2년 차 정도 근접

- 국내에서도 첨단기술을 습득한 다수의 신진연구자들을 중심으로 근간세포의 기반기술이 활발히 연구되기 시작하였으며 **stem cell 연구회가 구성되어 기술교류가 이루어지고 있음**
- 현재 국내에는 근간세포관련 연구를 진행하고 있는 70여 개의 연구실이 있으며 태동기에 있는 근간세포연구의 특성으로 인하여 **연구인력이 최근 급격히 증가하고 있음**
- Post-genome 시대에 가장 중요한 연구의 하나로 선진외국에서 집중적인 투자가 이루어지는데 반하여 **국내에는 연구비의 지원이 극히 미미한 실정임**
- 최근 미국, 영국, 일본 등 기술선진국들이 인간 배아근간세포 연구에 있어서 전향적인 제도를 만들어 가는 것은 이 기술이 국가경쟁력에 미치는 영향을 단적으로 보여주는 사례. 장차 이러한 추세는 세계 각국으로 확산될 것으로 전망되나 현재 우리나라는 연구목적의 인간수정란 사용에 관하여 의학협회의 지침 외에는 **제도적인 뒷받침이 전무함**

## 5. 연구 추진 방향

- 현재 세계적으로 근간세포연구가 태동기에 있으며 국내에도 경쟁력을 갖춘 연구자들이 각종 기반기술에 대한 활발한 연구를 수행하고 있으므로 빠른 시간내에 선진국과 대등한 연구성과를 낼 수 있도록 조속한 정부주도의 투자
- **요소기술의 유기적인 통합** - 근간세포의 요소기술에 대한 연구를 진행함과 동시에 각각의 요소기술의 연구에서 얻어진 정보와 지식의 교환을 관리하고 통합하는 시스템을 구축하여 연구목표를 단기간에 달성
- **중앙관리체제의 연구사업단 구성** - 대규모의 인적, 물적 자원이 필요한 과제이므로 과제 수행의 효율성을 기하기 위하여 **산학연을 포괄한 연구사업단**의 형태로 수행. 연구사업단에 참여할 연구자들의 연구경력, **연구능력** 등을 고려하여 효율적으로 배치함으로써 각 요소기술의 개발 및 개

발된 기술을 효율적으로 연계하여 상승효과를 일으킬 수 있도록 함

- **연구자원의 교류 활성화** - 연구단에는 연구단장을 중심으로 중앙관리시스템을 도입하여 각 요소기술 연구자들간의 기술, 정보의 교류, 인적·물적 자원의 도입, 교류, 재배치, 신진연구인력의 보강 등을 담당
- **근간세포주 은행 설립 추진**- 연구단내에 근간세포주 은행을 설립하고 각 연구자들이 개발한 근간세포 및 분화, 질환모델 세포주 등을 보관하여 중앙관리 함으로서 임상시험 등 필요시에 이를 효율적으로 사용할 수 있도록 함
- **개발된 기술의 임상적용 지원** - 임상시험은 충분한 기초연구와 임상전 단계의 완료 후 시행하며 이를 위하여 연구단에는 임상의 및 의과대학 연구자들의 참여가 필요. 연구단은 개발된 기술을 순차적으로 임상부문에 이전하는데 기술적, 행정적 지원의 확대
- 선진국의 예에서 보는 바와 같이 근간세포기술이 지닌 잠재력과 이에 따른 국가경쟁력의 확보, 또 이러한 연구가 장차 국민의 건강과 복지에 미칠 영향 등을 고려한 제도적인 뒷받침이 조속히 마련되어야함

## 6. 연구의 내용

- 근간세포연구는 배아근간세포 및 성인근간세포의 연구를 효율적으로 통합하고 각 세포주의 개발, 분화 및 분리기술, 체세포 핵이식기술, 질환모델의 개발 등 요소기술에 대한 기초연구 및 조직공학, 유전자도입·치료, 대체장기의 개발 등 임상에 즉시 적용할 수 있는 연구
- 개발을 목표로 하는 인공장기는 배아근간세포 및 혈액근간세포, 신경근간세포, 간엽근간세포 등 주요 성인근간세포로부터 분화해 낼 수 있는 혈액, 신경, 뼈, 연골, 근육, 상피 등임. 이를 이용하여 백혈병, 알츠하이머, 파킨슨 병, 척수부상, 뇌졸중, 관절염, 뼈질환, 심장질환, 동맥경화, 화상 등의 치료 연구

- 근간세포연구는 각 3년씩 3단계로 나누어 각각의 단계에서 근간세포주의 개발 및 국내기술자원의 네트워크 구축(1단계), 근간세포주를 이용한 세포 치료기술의 개발(2단계) 및 임상전단계 연구완료 및 산업체로의 기술이전(3단계)의 순으로 수행함

## 7. 결론

- 근간세포연구는 post-genome시대의 가장 중요한 연구의 하나로 평가되고 있으며 human genome project를 통하여 밝혀진 유전자의 기능을 종합적으로 평가할 수 있는 유일한 모델임
- 세계적으로도 현재 근간세포의 연구는 기술의 태동기에 있으며 최근 우리나라에서 근간세포의 요소기술을 보유하고 있는 우수한 연구인력을 감안할 때 기술선진국과 충분한 경쟁력이 있음
- 외국으로부터 단순한 기술도입이 불가능하고 우리의 유전적 특성에 맞는 자체기술의 개발이 필수적인 것으로 나타남
- 관련연구에 가장 경쟁력 있는 과학자로 연구단장을 선임하여 요소기술을 보유한 연구자들로 각 요소기술의 연구팀을 구성하고 연구자간의 정보교환, 인적·물적 교류를 원활히 수행할 수 있는 중앙관리 시스템을 갖추어 이를 효율적으로 운영하여 각 요소기술의 연구간에 상승작용을 유도한다면 과제의 성공적인 수행이 예상 됨

## IV. “유전자 및 질병진단용 protein chip 개발”에 대한 연구 타당성 조사 결과

### 1. 기술의 개요 및 특성

- 유전자 및 질병진단용 protein chip (단백질칩) 연구는 단백질을 부착한 microchip을 이용하여 여러 가지 질환을 대량으로 자동 진단하는 시스템을 개발하는 것을 목표로 함. 지금까지 개발된 거의 모든 바이오칩은 DNA, RNA 등 핵산을 분석용으로 개발되고 있음
- Protein chip은 신개념의 종합적인 첨단기술로서 생명공학의 단백질공학 기술과 전자, 정보통신의 반도체, 전자센서 기술이 상호 접목되어야만 개발이 가능함
- Protein chip은 유전자의 최종 산물인 단백질을 대상으로 하기 때문에 DNA chip보다 다양한 질병에 대하여 정확한 조기진단이 가능
- Protein chip은 DNA chip에서 나타난 1) 단백질-단백질간 상호작용 탐지 불가능, 2) 해독후 단백질 변화 탐지 불가능, 3) mRNA 생성 후 발생하는 문제점 검출 불가능, 4) mRNA가 단백질로 발현시 둘 사이의 정량적인 상관 관계가 그리 높지 않다는 한계를 극복할 수 있는 기술적 장점이 있음
- Protein chip을 이용하면 단백질-단백질간 상관 관계에 대한 이해가 가능하며, 또한 신약개발시 시간, 비용 절감효과를 가져올 수 있음. 현재의 유전자를 이용한 치료약 개발보다 걸리는 시간을 비약적으로 단축시킬 수 있음
- 동식물 검역이나 식품안전성 검사, 항생제 내성검사, 신약개발, 법의학, 고고학, 환경 모니터링, 유해성 검진 등 다양한 분야에도 적용될 수 있음
- Protein chip은 선진국도 이제 연구를 시작하는 분야로 간암 등의 자가질병이나 에이즈 등 감염질환을 미량의 혈액으로 실시간 진단할 수 있으며

광센서 등과 연결해 멀리 떨어진 환자의 생체정보를 실제 시간별로 병원에서 체크할 수 있어 원격진료 등에 획기적인 전환을 가져다 줄 것으로 전망됨

## 2. 연구의 필요성

- 기초기술 투자가 산업화로 이어지는 상징적인 연구분야임
- Protein chip 연구개발은 기초학문의 연구, 신약개발, 의료기기 및 정보처리 영역에 이르기까지 기술의 파급효과가 큰 21세기형 첨단분야임
- Protein chip 연구는 생명공학 관련 연구분야에서 최초로 등장한 기초학문의 첨단 응용 영역으로 산업화 연구를 통한 시장성이 수십억 달러 수준을 넘는 거대시장 잠재력과 성공 가능성이 큰 분야임 (2003년에 시장규모가 3000억 달러로 전망)
- Glass chip의 경우 개발시 단 기간내 상품화가 가능하여 국내 바이오산업에 자신감을 부여할 수 있음
- 다양한 질병진단에 응용되어 국민복지 향상에 파급효과가 클 것으로 기대됨

## 3. 연구의 장점과 문제점

- 장점
  - 기술의 태동기로 외국과 기술 격차가 작음
  - 응용분야가 다양하여 틈새 시장의 공략이 가능함
  - 복잡한 임상 실험을 거치지 않고 상품화 될 수 있기 때문에 임상 실험 환경이 취약한 국내 사정에 부합됨
  - 기초연구보다는 기술적 측면이 강조되어 기초 연구의 바탕이 부족한 국내 실정에 부합됨

- 벤처기업등 산업체의 기술개발 참여가 확대되는 추세임
- 국내 고유의 원천기술 개발을 통한 지적 소유권의 확보가 용이함

- 문제점

- 선진국에 비해 연구투자가 매우 열악하고, 동일 기술에 대하여 막대한 자본력을 갖춘 선진국과 경쟁해야함
- 기술의 발전 속도 및 변화가 빠를 것으로 예측 됨
- 국내 연구 개발 경험이 미흡하고, proteomics를 비롯한 관련 연구 **infra**가 열악함
- 국내 산업체의 규모가 작고, 분야별 전문 연구 인력이 산발적으로 존재하여 유기적인 협력체제가 미흡함
- 복합적인 기술을 통합하여 연구 개발을 주도할 수 있는 연구 주체가 불분명함

#### 4. 연구 추진 방향

- 외국에 비해 자본력 및 인적 자원면에서 열악한 환경으로 산학연 콘소시엄 구성등을 통하여 기술력을 집약하고 인적 풀 (pool)을 확대
- **Proteomics, bioinformatics**등 최첨단 연구공통기반시설의 확충
- 기술 개발 단계별 **상품화**를 고려하여 외국기술의 시장잠식을 방지하고 개발된 기술의 검증을 위한 체계적인 투자
- 다양한 응용성을 가지므로 **선진국의 틈새 시장을 겨냥한 제품 개발**로 세계시장 점유 가능성을 높이는 전략 수립
- 경쟁력이 있는 **핵심요소기술 개발**에 투자하여 **지적소유권 확보**를 통한 산업화 전략

## 5. 결론

- 국내외 연구상황을 종합적으로 검토할 때, protein chip 연구는 연구기반이 매우 열악한 것으로 나타남. 기술발전 속도가 빠르기 때문에 미래에 protein chip이 외국기술로 상용화되었을 때 기술종속에 대비한 국내 기술 개발과 이에 대한 정책적 지원이 필요함
- 고유기술 개발 잠재력이 있는 연구진 혹은 산업체를 선정하여 집중적으로 지원하는 것이 현실성 있는 연구투자 방안으로 나타남



## 제 3 부

### 종합 결론

### 제 3 부 종합 결론

- 바이오산업은 21세기 새로운 경제성장 원천으로 자리잡아 가는 최첨단 산업의 하나로 미래형 핵심 생명공학기술 수준은 국력과 직결되어 미국, 일본 등 선진국은 정부 및 민간 차원에서 10년 이상의 장기적 계획을 수립하고 정책적인 투자를 확대해 나가고 있다.
  - 이러한 선진국의 추세에 동반하여 우리 정부에서도 생명공학기술의 중요성을 인식하고 이 분야에 정부차원에서 지원 의지를 표명한 바 있으며, 새로운 미래형 핵심기술을 발굴하고 이에 대한 정책적인 투자방안을 모색하고자 하는 노력은 매우 고무적으로 평가되고 있다.
  - 이러한 정부의 생명공학 육성책과 맥을 같이하여 국내 전문가 그룹에 의하여 미래형 생명공학기술로 상기 4개 유망기술에 대한 정부차원의 사업 추진이 제안되었다. 이에 과학기술부에서는 본 기획사업을 통하여 상기 4개 유망기술과제에 대한 타당성과 추진방안을 종합적으로 검토하고자 하였다.
  - 본 기획사업에서는 국내 관련 전문가로 기획위원회를 구성하고, 각 계의 자문을 구하여 상기 4개 유망과제의 타당성을 객관적으로 조사하고, 종합적인 평가를 통하여 정부 지원사업으로서 투자의 필요성, 우선 순위, 시기 및 효율적인 사업 추진방안을 다음과 같이 제안한다.
1. 국내의 연구현황을 고려할 때, 상기 4개 유망 기술과제는 생명공학분야의 미래형 핵심기술로 정부차원에서 지원이 반드시 요구되고, 지원시 국내 생명공학 발전에 파급효과가 큰 분야로 평가되었다.
  2. 정부의 한정된 재원을 고려한다면, 4개 유망과제중 stem cell 연구가 정부주도 사업으로 최우선적으로 지원될 필요가 있는 것으로 평가되었다. 이러한 결과의 근거로서 stem cell 연구는
    - 1) 생명공학의 기초 및 응용분야의 발전에 기여도가 큼
    - 2) 미래형 필수 연구분야로 미개발시 선진국에 기술종속의 가능성이 매우 큼

- 3) 국내 기반이 열악함으로 조속한 정부의 정책적 지원 없이는 국가경쟁력 확보가 불가능함
- 4) 연구 지원시 기초, 응용, 및 산업화에 대한 총체적 기대효과가 매우 높음 등으로 평가되었다.
3. 최근의 생명공학분야는 공통기반기술의 뒷받침 없이는 선도적인 연구 수행을 기대할 수 없다. 따라서, 국내에서도 생명공학 연구기반의 확충이 절대적으로 요구되는 시점으로 **proteomics**는 가장 필수적이고 광범위하게 요구되는 공통기반기술로 정부의 지원이 필요한 것으로 평가되었다. 이에 대한 대안으로 선행 연구 실적 및 전문 연구인력이 있는 기존의 연구기관을 지원하여 자체 연구 개발과 공익적 연구를 동시에 수행할 수 있는 기관으로 확대시키는 것이 효율적인 지원 방안으로 나타났다.
4. 세포신호전달연구는 타 분야에 비하여 국내에 가장 많은 전문 연구인력이 확보되어 인적분야에서 경쟁력 및 기존 연구비 지급을 통하여 기초연구가 활발히 진행되고 있는 연구분야로 평가되었다. 그러나, 국내 개별 연구진의 규모가 작아 자체 연구 infra를 구축하고 있는 외국의 대형 연구실 및 연구기관과 비교할 때, 대부분의 연구가 산발적이고 단편적인 수준에 머무르고 있는 것으로 나타났다. 따라서, 소규모로 운영되고 있는 절대 다수의 연구진에 연구제원 및 관련 연구자간 유기적인 공동연구 체계를 지원하는 **infra structure**의 구축이 시급한 것으로 제안된다. 또한, 기초연구가 신약개발을 통한 산업화로 연결되기 위해서는 drug screening의 핵심기술인 chemical genomics의 조속한 국내 정착이 필요한 것으로 나타났다.
5. **Protein chip**의 경우 향후 경제 산업적 부가가치가 큰 미래형 기술로 평가되었다. 기술의 속성이 응용연구가 강조되는 분야로 국내 연구소 및 산업체를 중심으로 제품개발이 진행되고 있으나, 대기업에 의해 주도되고 있는 선진국에 비하여 투자 규모가 매우 열악한 것으로 나타났다. Protein chip은 생명과학은 물론 화학, 전자, 기계등 다학분야가 연계되어 다양한 요소기술을 필요로 하며, 그 응용범위가 매우 광범위하다. 국내에서는 protein chip의 핵심이 되는 한국형 원천기술을 개발

하기 용이하고, 외국과 경쟁력을 갖출 수 있는 응용분야를 선정하여 틈새시장을 공략할 경우 산업화로 성공가능성이 있다. 따라서, **고유기술 개발 잠재력이 있는 연구진 혹은 산업체를 선정하여 집중적으로 지원**하는 것이 바람직하다.

6. 상기한 바와 같이 각 기술이 가진 특성과 국내외 여건을 고려할 때, 아래와 같은 투자모형을 제안한다.

- 1) **Stem cell 연구**는 기초연구가 응용연구를 통하여 산업화로 연결되는 분야로 3-3-3 년의 3단계로 프론티어사업 투자모형이 적절
- 2) **Proteomics 연구**는 공통기반기술로 초기 투자가 강조되어 프론티어사업 혹은 연구기반확충사업으로 3년의 집중적인 투자를 기본으로 하고, 재평가 후 2단계 투자모형을 결정함이 적절
- 3) **세포신호전달을 통한 신약개발 연구**는 개별과제가 선도적으로 수행될 수 있도록 지원을 현실성 있게 확대하고, 정부에서 신규사업으로 계획하고 있는 chemical genomics 사업과 연계하여 추진함이 적절
- 4) **Protein chip 연구**는 현 국가지정연구실의 형태로 3-3-3 년의 3단계로 확장하여 지원함이 적절하고, 1단계 평가 후 계획지원 여부를 결정

7. 본 기획사업에서 조사한 **4개 유망기술은 개별과제로 미래형 유망기술로 정부주도 사업으로 지원할 충분한 가치가 있다.** 또한, 상기 4개 유망과제는 상호 밀접한 연계 관계를 갖고 있으므로 향후 이들 과제에 대한 전반적인 지원이 이루어질 경우 국내 생명공학 발전 및 산업화에 시너지 효과를 창출할 것으로 기대된다.

## 제 4 부 과제별 제안서

## I. 세포신호전달연구를 통한 신약개발

# 1. 기술개발의 중요도

## 1) 기술의 개요

세포신호전달이란, 세포막에 있는 수용체의 시그널 수용에서부터 시작하여 세포의 기능 발현에 이르기까지의 정보(signal) 전달을 이른다. 즉 호르몬, 성장인자, 분화인자, 또는 Neurotransmitter와 같은 외부 자극인자가 세포막에 존재하는 특정 수용체에 결합을 하게 되고, 그들의 독특한 신호가 수용체를 통하여 세포내부로 전달된 뒤, 이차신호전달물질(Second messenger)의 생성 등 다양한 신호전달 경로를 통하여 핵 내로 전달되어, 그 신호에 따라 다양한 세포반응을 일으키는 전 과정을 이른다. 세포내의 이차신호전달물질로는 cyclic AMP(cAMP), cyclic GMP(cGMP), inositol(1,4,5) triphosphate(IP<sub>3</sub>)등이 잘 알려져 있으며, 다양한 이차신호전달물질의 생성에는 receptor 이외에 transducer, adaptor, protein kinase와 같은 세포 내 요소들이 관여한다 (T. Hunter, 2000). 다양한 이차신호전달물질은 유전자 발현, 세포 성장(cell proliferation), 세포분화 (cell differentiation), 세포사멸(apoptosis), 분비 (secretion), 세포 이동(cell motility)과 신경전달과정(neuro-transmission)등의 세포기능을 조절하게 된다 (그림1). 이와 같이 세포신호전달은 생명의 기본 현상이며, 이들 중 한가지 이상의 손상 또는 비정상적인 반응은 생체 내에서 질병을 유발하게 된다. 따라서 세포신호전달에 대한 정확한 이해와 비정상적인 반응에 대한 원리규명은 신약개발의 기반을 조성할 수 있다

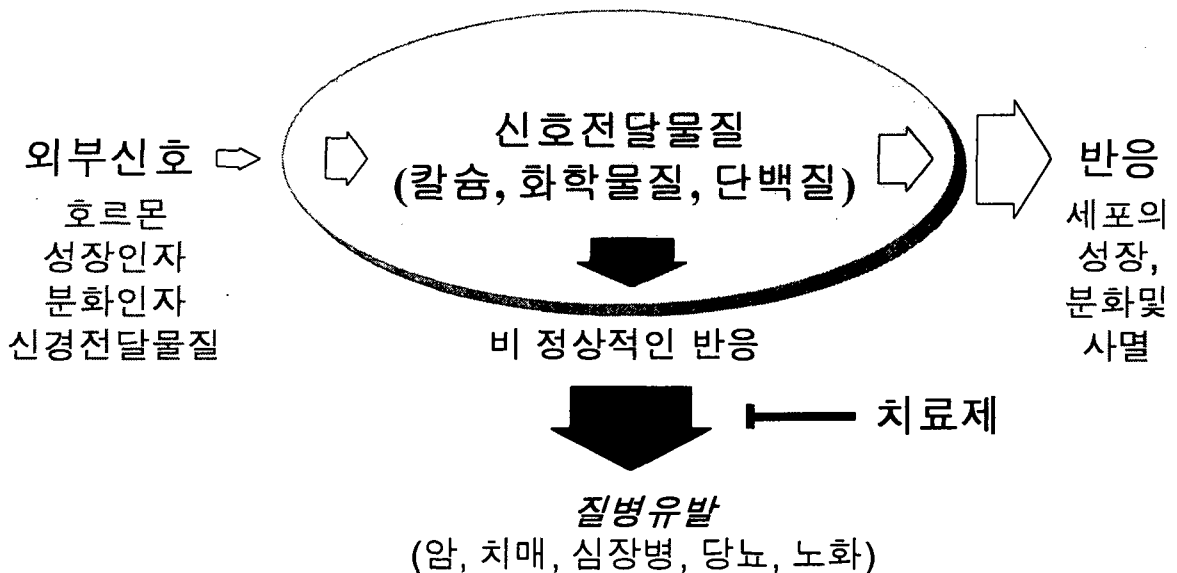


그림1) 세포신호전달과정과 세포내의 생명현상

● 세포신호전달기전 중심의 신약개발 (Mechanism-based Target Molecules)

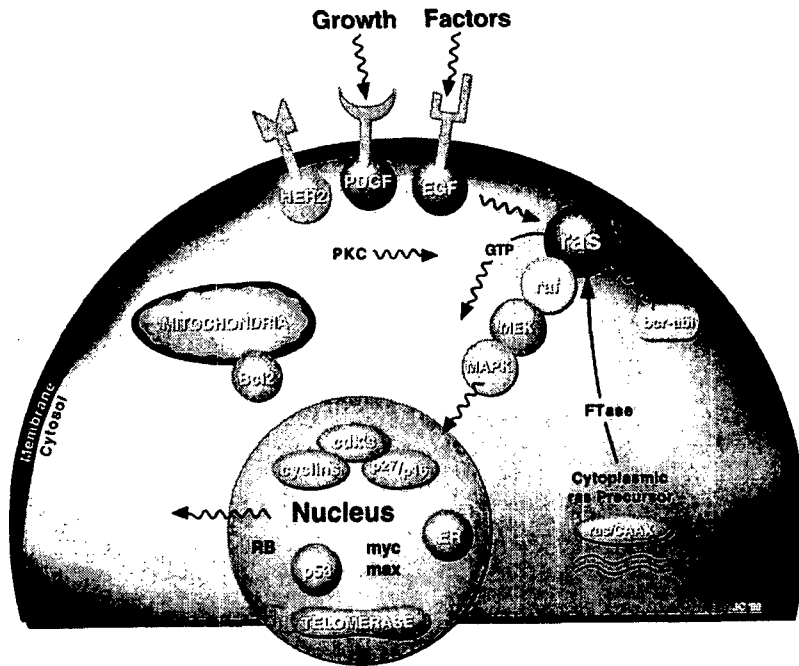


그림2) 성장인자에 의하여 활성화되는 세포신호전달 물질과 그들에 의한 신호전달기전.

지난 20년간의 세포생물학, 분자생물학, 생화학의 발전은 암 (Cancer)이나 심장 질환 (Cardiovascular disease)과 같은 질병의 원인을 분자적 기전, 특히 세포 신호 전달과정으로 설명하였다. 그림2에서 보는 것과 같이 성장인자와 같은 외부의 자극에 의하여 다양한 분자들이 서로 결합을 하며 영향을 주고 있다. Protein Tyrosine Kinase (PTK), Protein Kinase (PKC), Ras, raf protein, Protein Tyrosine Phosphatase (PTPase), transcriptional factor, Cell cycle 관련 단백질들 등 많은 물질이 생명현상에 관여한다. 질병의 종류에 따라서 다른 경향을 보이지만, 암의 경우에는 EGF나 IGF receptor의 mutation 이 많이 나타난다.

VEGF receptor의 과발현은 유방암, 난소암, 폐암 등에 중요하게 작용하며, Telomerase는 모든 암에서 중요하게 작용한다. 심혈관계 질환에서는 TGF- $\beta$ , erbB2의 mutation이 cardiac defect에 중요하며, VCAM과 Cell adhesion molecule과 HERG 와 같은 ion channel molecule, GATA-4, NF-AT와 같은 Transcriptional factor의 mutation도 cardiac defect를 유도한다. 따라서, 신호전달을 담당하는 물질의 기능에 대한 저해제(inhibitor)와 활성화제(activator)의 개발연구는 신약개발에 중요한 기반을 조성한다. 세포 신호전달체계에서 기능 저해제에 대한 대표적인 약물은



Viagra (Sildenafil Citrate)를 들 수 있다. 이 약물은 cGMP를 분해하는 phosphodiesterase(PDE)의 저해제로 작용하여 세포 내에 cGMP의 양을 증가시켜서 세포현상(발기부전 치료제)을 일으키게 한다. (그림3)

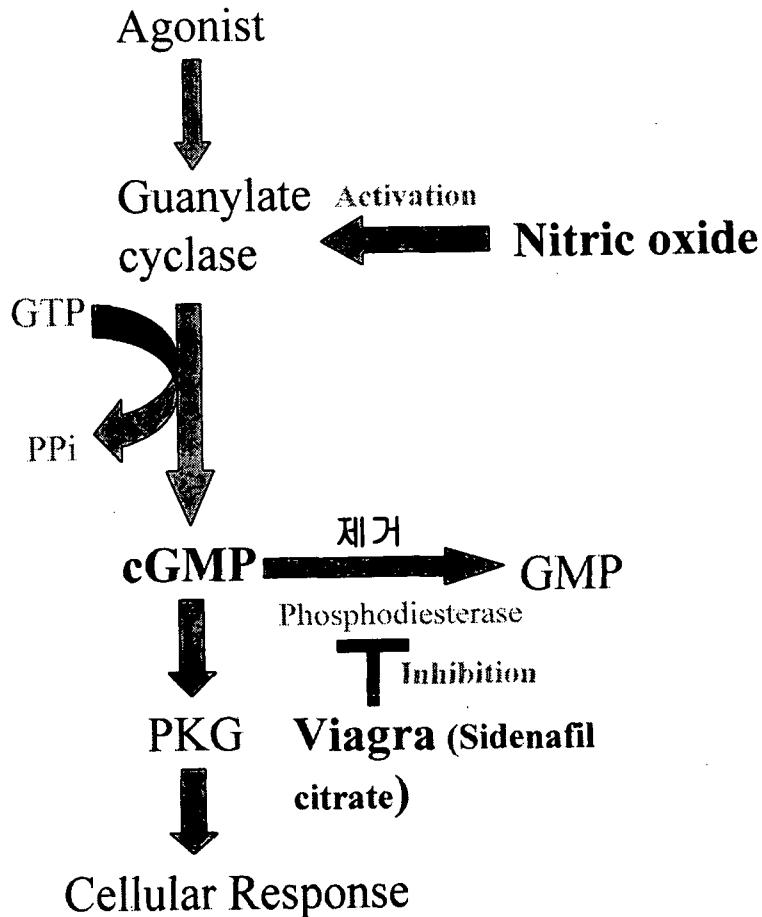


그림3) Viagra의 신호전달저해기전

따라서, protein tyrosine kinase의 저해제 개발, ras 활성화에 대한 저해제 개발 등과 같은 노력을 신약개발의 기반을 조성하는 것이다. 본 기획서에서는 이와 같은 세포신호전달물질의 기능에 관련되는 High throughput screening(HTS) 방법을 핵심협력연구실들과 Screening technology development committee사이의 공동 연구를 통하여 신약개발의 요소기술을 개발하고 궁극적으로 신약개발을 하려는 것이다.

## ● 세포신호전달 module을 통한 신약개발 (Signaling Module-based Target Molecules)

세포의 신호전달과정은 50-100개의 아미노산으로 구성되어 있는 단백질 domain과 domain사이의 결합에 의하여 진행되는 경우가 많다. 이들 단백질 domain은 독립적인 signaling module로 작용하여 세포내에 다양하게 존재하며 각종 신호전달 현상을 조절하고 있다. 이런 신호전달에 관련된 domain에 대한 연구는 1980년도 말에 src homology domain 2(SH2)와 src homology domain 3(SH3)의 발견에서 비롯되었다. 이들의 발견은 성장인자의 작용을 잘 설명하였으며, 이후 신호전달 domain에 대한 많은 연구는 생명과학의 한 축을 이루고 있다. SH2 domain 이 발견된 이후 많은 과학자들은 다른 functional domain을 찾기 위하여 노력한 결과 세포의 사멸과 관련이 있는 death domain과 세포의 성장과 밀접한 관계를 갖는 pleckstrin homology domain(PH)등 50여 종류의 신호전달관련 domain들이 밝혀져 있다. Human genome sequence가 밝혀진 지금은 새로운 domain을 찾으려는 노력이 방대히 진행되고 있다. 따라서 이런 연구에 대한 조직적이고 집중적인 연구는 세포신호전달체계 규명에 도움이 된다 (그림4).

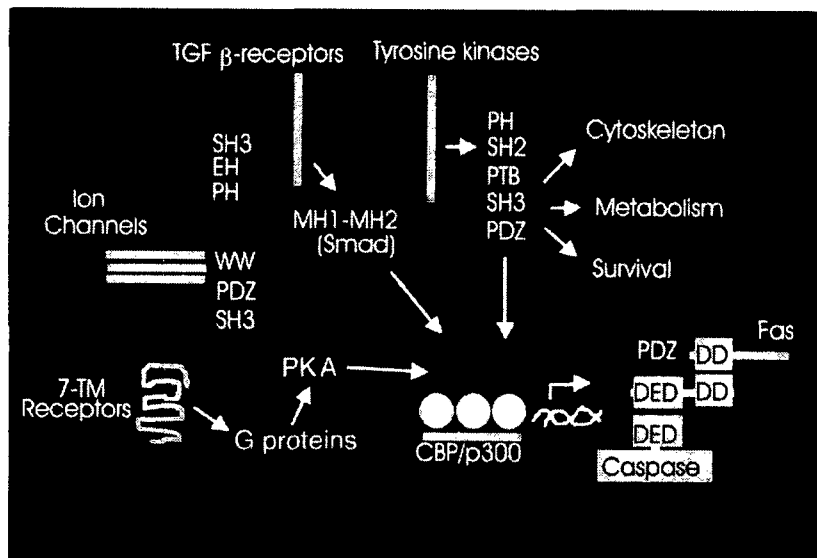


그림4) Signaling module에 의한 세포신호전달

현재 세포신호전달과정에서 signaling module에 기초를 둔 신약개발은 여러 가지 방법으로 시도되고 있다. 항암제 개발에서 *SH2 domain*에 의한 *myc/max dimerization*을 저해하는 *peptide*의 개발과 *ras/raf* 결합을 약화시키는 저해제 (*inhibitor*)의 개발을 추진하고 있다. 심혈관치료제 개발에는 integrin에 의한 신호

전달체계를 저해하는 물질을 개발하는데 주력하고 있다. 이와 같이 단백질과 단백질의 상호작용에 근거한 저해제 개발연구는 세포신호전달을 통한 신약개발에 기반을 조성할 것이다. Human genome sequence가 완전히 해독된 후에는 세포내 단백질의 70%가 세포신호전달에 관련이 있는 단백질이며, 많은 부분이 단백질과 단백질사이의 결합을 통하여 신호를 전달할 것으로 예상된다. 따라서 본 기획에서는 signaling module에 기초를 둔 screening 체계를 개발하고, 이 방법을 통하여 chemical library, peptide library, natural source library에서 lead compound를 개발하는 것을 그 목적으로 한다 (그림5).

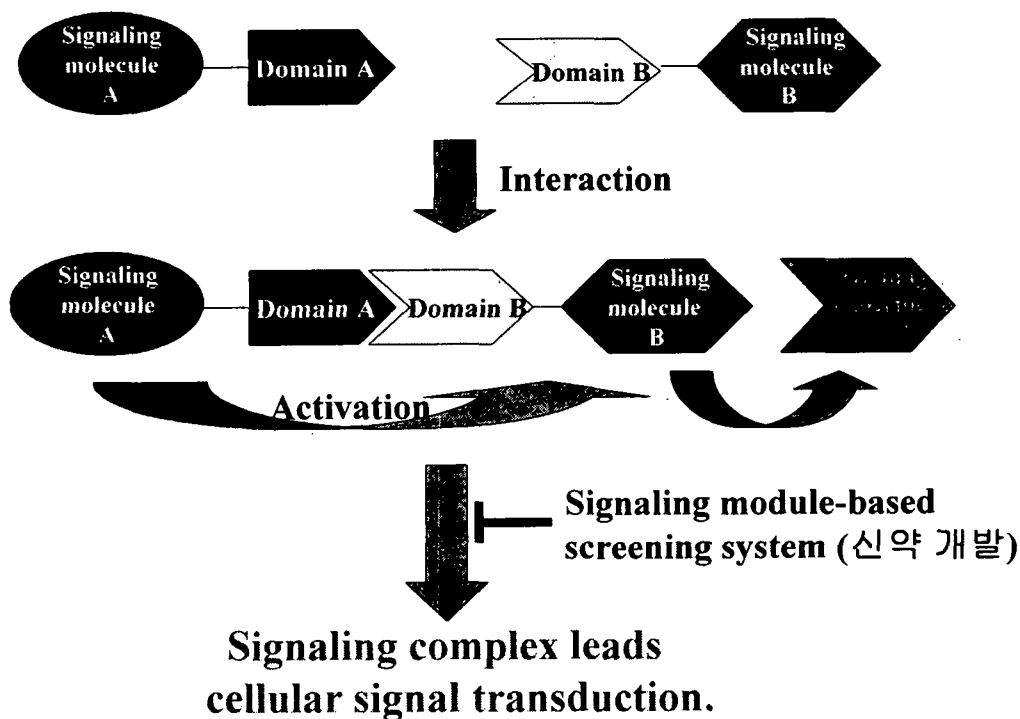


그림5) Signaling Module을 이용한 screening system의 개발

## 2) 기술 개발의 필요성

### (1) 기술적인 측면

최근 20년간의 많은 연구결과에 의하여 세포 안에서 일어나는 여러 신호전달체계를 규명함으로써 생명현상을 이해 할 수 있었다. 따라서 생명현상의 원리와 질병의 원인을 규명하기 위해서는 신호전달체계에 대한 보다 체계적이고 집중적이며, 지

속적인 연구와 공동 연구자사이의 interdisciplinary research가 필요하다. 여러 가지 신호전달체계를 연구하는 연구자사이의 활발한 공동 연구와 그들 사이의의 infra structure의 구축은 세포내의 생명현상을 신속하게 잘 이해 할 수 있으며 이는 신약 개발의 기반이 될 것이다.

최근 국내의 신호전달에 대한 연구는 매우 활성화되어 있으며, 국외 SCI 저널에 게재 건수의 30%이상을 차지 할 정도로 많은 부분을 차지하고 있다(표1). 그러나, 세포신호전달체계에 대한 국내연구자들은 서로들 간의 공동연구가 매우 미흡하며 이들 연구자들 사이의 infra structure의 구축이 요구되는 현실이다. 이에 세포신호전달에 대한 집중적인 국가적인 지원이 있다면 이들 연구자들의 공동연구가 더욱 활발해 지고, 더 나아가 신약개발의 크게 기여 할 것으로 생각된다.

표1) 국내연구로 외국SCI 논문 (IF 4.0이상)에 게재된 전체연구논문과 세포신호전달 관련 게재 편수 (참조 : 분자생물학회 뉴스지 98-00)

	세포신호전달관련 논문편수	전체 논문편수
1998년	41	115
1999년	75	224
2000년(1.1-6.2)	51(예상 약 100편)	190
합계	130 (31%)	424 (100%)

따라서, 초기에는 연구인력간의 효율성을 높이기 위하여 infra structure 구축을 수행한다 (그림6). 이에 연구자간의 연구인력과 생물소재(cDNA, protein, antibody, cell line등)를 pooling하여 핵심협동연구자 뿐만 아니라 Signaling community에 있는 연구자에게도 제공한다. 또한 이들 사업단안에 있는 Signaling Module Searching Committee를 통하여 새로운 signaling module을 탐색하며, 각 직능별 핵심협동연구실 (Core alliance laboratory)을 통하여 그 기능을 검색한다. Screening Technology Development committee는 각 협동연구자로부터 받은 물질의 기능에 기초한 탐색법을 개발하며, 새로운 signaling module에 대한 탐색법을 개발한다. 이러한 탐색법 역시 핵심협동연구자와 signaling community에 있는 다른 연구자에게 제공을 함으로써 공동연구의 효율성을 높인다.

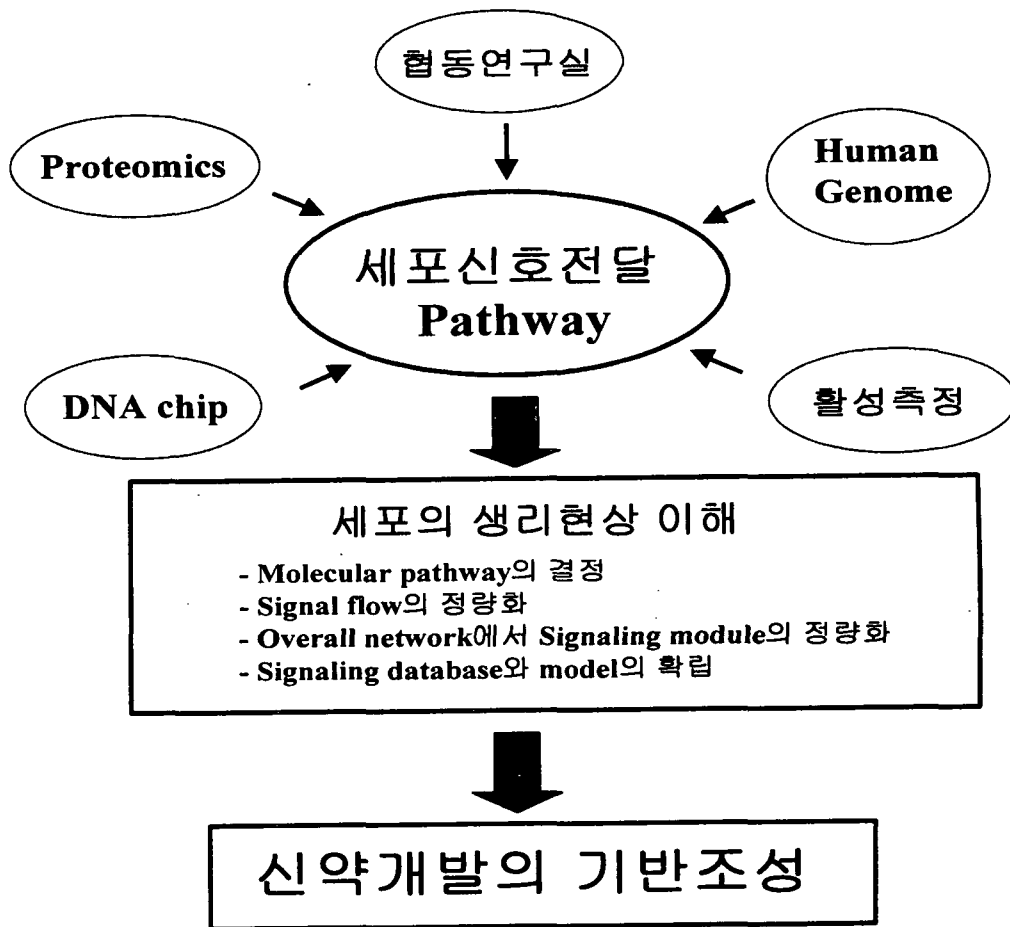


그림6) 세포신호전달과정의 체계적인 이해와 공동연구의 필요성

## (2) 경제적인 측면

Interdisciplinary한 공동 연구는 많은 새로운 생물소재 (cDNA, antibody, protein, cell line등)를 개발함으로써 기업체에 기술이전이 가능하다. Mechanism- 또는 signaling module-based screening system등의 개발은 많은 특허권 창출에 기여할 것이며, 이 방법을 통하여 밝혀진 신물질들은 신약 개발의 기초가 되어서 많은 경제적 고부가가치를 창출할 것이다.

### (3) 정부 주도의 정책적 기술 개발사업으로 조속히 수행되어야 하는 이유

#### ● 국내 세포신호전달체계를 연구하는 연구자들의 *infra structure* 구축 필요

국내에서 세포신호전달에 관련된 외국의 SCI 저널(I.F.4.0이상)에 게재된 총 논문 중 30%를 차지할 만큼 많은 연구인력을 가지고 있다. 그러나, 이들의 연구력의 효율성을 극대화하고, 원활한 공동 연구를 할 수 있게 하는 *infra structure*가 필요하다. 이런 조직적 연구활동에 대한 국가적인 지원은 국내 Bioscience의 수준을 세계적인 수준으로 도약할 수 있으며 이와 함께 신약개발의 기반을 조속히 구축할 것이다.

#### ● 새로운 세포신호전달 체계의 확립과 이에 근거한 탐색법의 개발의 중요도

국내 세포신호전달 연구자간의 공동연구와 새로운 signaling module에 대한 탐색과 그 기능 규명은 새로운 세포신호전달 체계를 확립할 수 있으며, 이에 근거한 탐색법의 개발은 새로운 lead compound의 발견을 가져올 것이다.

#### ● 국내 Bioscience 업계의 발전 기대

새로운 signaling module과 전달체계가 밝혀진다면, 그에 수반되는 많은 생물소재(cDNA, protein, antibody, cell line, model 동물 등등)에 대한 국내 산업계로의 기술이전이 가능하며, 탐색법 개발과 신 기능 물질의 발견을 통한 신약 개발들은 또한 국내 제약업계의 연구 활성화에 기여할 것이다.

## 2. 국내외 연구개발 현황

### 1) 기초연구 현황

생체를 구성하고 있는 세포는 외부의 신호나 여러 종류의 자극에 대해 다양한 반응을 나타낸다. 이러한 반응은 세포의 성장, 하나의 세포가 그 형태나 성질이 다른 것으로 변화하는 분화, 외부의 자극 또는 세포내의 여러 가지 반응들에 의한 세포의 사멸 등으로 나누어 볼 수 있다. 이러한 세포의 반응들은 세포의 여러 가지 구성성분, 세포막의 수용체, 효소, 채널, 조절 단백질 등의 작용에 의하여 나타나게 된다. 조직의 기본단위인 세포는 신호전달 기전을 통하여 주변환경의 변화를 감지하고 반응하며, 세포의 성장, 분화, 사멸을 조절하므로, 인체의 많은 질병과 밀접한 연관성을 갖는다. 때문에 국내외 세포신호전

달에 대한 연구는 매우 활발히 진행되고 있다.

### (1) 세포의 성장·분화

일반적으로 세포는 hormone이나 growth factor, cytokine, 외부의 물리적 자극 등에 의해 세포의 성장, 분화, 사멸 같은 반응성을 나타내는데, 최근에는 이 같은 반응을 연구하기 위해 cell line을 사용하여 이러한 자극에 의한 세포의 반응성을 연구하고, 이를 실제 동물 모델이나 조직과 같은 생체 시스템 내의 반응성 연구에 응용하는 방법으로 발전하고 있다.

국내의 세포성장·분화 신호전달 기전 연구의 몇몇 예를 소개하자면, 포항공대 생명과학과에서 신경세포의 성장과 분화에 대한 신호전달 기전에 작용하는 효소중 하나인 Phospholipase C- $\gamma$ 1의 역할을 연구하였으며, Phospholipase C- $\gamma$ 1이 세포 내 과 발현시 세포의 분화가 촉진됨을 확인하였다(Chang JS *et al.* 1997, Bae SS *et al.* 1998). 특히 이 효소의 구성요소 중 SH(Src Homology) 도메인으로 불리는 특정 부위가 암을 일으키는 직접적 역할을 하고 있다는 사실도 밝혀냈다. 신경 전달물질, 호르몬, 성장인자 같은 세포 밖의 신호가 그들의 특이적인 수용체에 결합하면, 세포막의 인지질의 분해가 일어난다. 인지질의 분해 산물은 이차전달 물질로써 세포 밖으로부터 전달된 신호를 증폭하고 하부의 신호전달 분자에게 그 신호를 전달한다. 이러한 신호전달의 결과로써 세포의 성장, 분화, 사멸과 같은 세포의 생리적 현상들이 조절되어 진다. 인지질 가수분해 효소는 인지질을 가수분해하는 위치와 생성된 산물에 따라 A, C, D의 3가지 종류로 구분된다. Phospholipase C- $\gamma$ 1같은 인지질 가수분해효소를 연구하기 위해서는 다양한 동위효소들을 분리하고 이들의 효소 활성을 비교 분석하며, DNA조작 기술을 이용하여 인지질 가수분해 효소들과 이들의 조절자로 추정되는 분자들간의 결합, 활성 조절 등을 조사하고, 세포에 인지질 효소 및 신호전달에 관련되는 유전인자를 인위적으로 발현시키는 등의 기술이 필요하다.

한편, 세포에서 노화가 진행될 때 세포벽에 카베올린(caveolin)이라는 단백질이 증가되어 세포의 신호전달체계를 방해한다는 사실을 서울대 의대 생화학교실에서 밝혀냈다. 이 단백질은 세포 분열, 성장 등을 일으키는 상피성장인자와 반응 상호전달물질의 활성화를 막는다. 또한 세포막의 카베올린 단백질 양을 조절하면 세포의 노화현상 조절도 가능하며, 카베올린 단백질 양 조절 연구와 암세포의 노화를 유도해 암을 치료하는 방법도 가능하리라 생각된다(한겨레신문, 2000. 4. 27). 신경 세포의 성장, 분화를 유도하는 신호전달 기전 연구는 많은 대학교와 연구소에서 이루어지고 있다. 외국의 경우 세포의 성장, 분화에 관한 신호전달 연구로 유명 저널에 많은 논문을 기고하고 있다. 그 예로써, 심장으로의 발달과정 중 특정 유전자의 돌연변이에

의해 심장질환이 야기될 수 있는데, 세포신호전달 유전자의 돌연변이도 관여되어 있다.

표2) 신호전달 분자에 관련된 심장 질환의 예 (Deepak Srivastava et al. 2000)

Protein	Species	Cardiac defect
<b>Signalling molecule</b>		
Neuregulin	Mouse	Absent myocardial trabeculation
ErbB2, B4	Mouse	Absent myocardial trabeculation
Neurotrophin-3	Mouse	Outflow tract defects
Neuropilin-1	Mouse	Outflow tract and arch defects
Endothelin-1	Mouse	Outflow tract and arch defects
Jagged-1	Human	Pulmonary stenosis, outflow tract
TGF- $\beta$	Mouse	Cardiac valve defects
Endoglin	Human	Arteriovenous malformations

또한 Yale University School of Medicine의 연구팀은 면역계에서 중요한 역할을 하는 T cell의 증식에 대한 연구를 하였다 (Xin-Yuan Fu *et al.* 1999).

## (2) 세포의 사멸

세포사멸 현상은 생체의 발달 과정에서 몸의 cavity를 생성하거나, 완벽한 구조를 형성하기 위해 일부분을 제거해야 할 때나, 항상성 유지를 위해서 정상적으로 일어나는 기전이다. 선진국에서 약 10년 전부터 본격적인 연구가 시작돼 실체가 드러나고 있는 '세포의 사멸'은 생물학 분야에서 세포설 이후 금세기 최대의 발견 가운데 하나로 꼽힌다. 특히 암·에이즈·치매도 정상 궤도에서 벗어난 세포의 사멸 때문에 발생한다는 사실이 밝혀지면서, 세포의 사멸을 조절해 이런 난치병들을 치료하고자 하는 연구가 최근 세계 의학계에서 유행처럼 번지고 있다(한겨레신문, 1997. 5. 21). 비정상적인 세포사멸은 neurodegeneration, autoimmunity 등의 여러 가지 질병을 야기하기도 한다.



세포사멸을 야기하는 발단 신호는 extracellular death signal과 intracellular death signal로 크게 나눌 수 있다. 단백질 결합에 관계된 가장 특성화된 apoptotic signaling pathway는 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Fas ligand(FasL)와 TNF-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL 또는 Apo-3L)에 의한 신호 경로이며, 이들은 TNFR1, Fas등의 수용체에 결합함으로써 일어날 수 있다. Apoptotic signal transduction의 기전에서 공통적으로 보이는 현상이 caspase의 연속적 활성화이다. Caspase precursor는 다른 caspase의 internal cleavage작용에 의해 활성화된다.

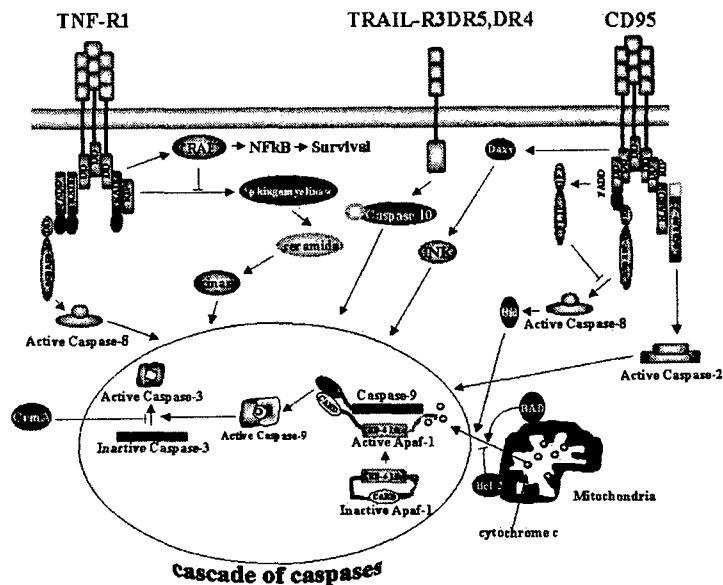


그림7) 세포사멸에 관여하는 신호전달 기전 (<http://www.postech.ac.kr/life>)

현재 국내에서 많이 이루어지고 있는 세포사멸에 관련된 세포신호전달 기전 연구 부분이 tumor necrosis factor (TNF) 수용체군에 관한 것이다. 고려대학교 생명공학원에서 TNF와 Fas에 의한 신호전달과 세포사멸에 관한 연구를 수행하고 있으며, 고려대, 한효과학기술원, 연세대에서 배양세포에 자외선이나 엑스선 등의 스트레스를 가하면 SAP(Stress activated protein) kinase가 활성화되면서 세포의 사멸이 일어나는데, Bcl-2가 세포의 사멸을 억제할 수 있으며 이 때 SAP kinase 효소의 활성이 떨어진다는 것을 확인하였다. Bcl-2는 백혈병 환자의 백혈구 세포에서 처음 발견된 단백질로, 과학자들은 사람의 세포 안에서 이 단백질이 많이 생성되면 세포들이 죽지 않고 계속 성장해 암으로 발전된다고 생각하고 있다. 백혈병 등 bcl-2가 관련됐다고 추측되는 질병의 치료에 이러한 연구 결과가 이용될 수 있으며, 치매·뇌졸중·파킨슨씨병처럼 신경세포가 일찍 사멸됨으로써 일어나는 퇴행성 뇌 질환을 예방 또는 치료하는 것도 bcl-2를 이용하면 이론적으로 치료가 가능할 것으로 생각되어지고 있다.

실제로 bcl-2 유전자를 사람의 몸 속에 이식해 뇌 질환을 치료하는 실험이 외국에서 진행되고 있다. 또한 sphingolipid 대사물에 의한 세포신호전달기전이 포항공과대학과 미국의 South Carolina 의과대학과 공동연구로 진행되고 있다(한겨레신문, 1997. 7. 30).

미국 하워드휴즈 의학연구소의 연구진은 자외선 노출에 따른 세포사멸을 조절하는 유전자 기능을 규명하였는데, JNK (c-Jun N-terminal kinase)가 세포사멸 기전에 중요한 구실을 담당하는 것을 밝혔다(Roger J. Davis *et al.* 2000). 이 효소를 차단하는 약물을 개발한다면, 심장발작, 기관 이식 등의 과정에 수반하는 세포사멸을 인위적으로 저지하는 것이 가능하며, 이와 반대로 JNK 효소를 활성화시키는 약물을 개발하면 선택적으로 종양세포만 세포사멸이 일어날 수 있도록 조작하는 것이 가능해서 암과 같은 불치의 병을 치료할 수 있을 것으로 보인다(<http://www.hhmi.org/news>). 한편, 미국 콜럼비아 대학 연구진은 전립선암 치료에 좋은 효과를 보이는 엑시서린드(Exisulind)라는 신약에 대한 임상 연구결과를 발표했다. 엑시서린드는 선택성 세포 사멸 항-종양 약물이라 불리는 새로운 계통의 화합물에 속하는 물질로써 cyclic GMP phosphodiesterase를 저해하여 세포사멸(apoptosis)을 선택적으로 유도하는 기능을 한다(<http://unisci.com>).

### (3) 단백질 신호전달 모듈

세포 외부의 자극, 즉 세포 수용체를 통하여 전달된 신호는 세포 내부의 여러 단백질에 의해 전달되는데, 이때 중요한 역할을 하는 것이 여러 종류의 Protein module, 즉 도메인(domain)이다. 이러한 여러 도메인의 모듈을 통하여 세포내부 신호전달 단백질간의 상호작용을 매개한다. 대표적으로 Src-homology-2 domain(SH-2), Src-homology-3 domain(SH-3), phosphotyrosine binding(PTB) domain, Pleckstrin homology(PH) domain 등이 있다(Tyagi MG *et al.* 1999, Buday 1999, Tamir I *et al.* 2000). 이러한 도메인들은 여러 수용체에 반응하여 다양한 신호를 전달하게 되는데, 때문에 여러 질병과도 밀접한 관련을 갖고 있다. 앞에서 소개했듯이 포항공대 생명 과학과에서 Phospholipase C- $\gamma$ 1 효소의 구성요소 중 SH 도메인으로 불리는 특정부위가 암을 일으키는 직접적 역할을 하고 있다는 사실을 밝혀냈다.

### (4) 국내 연구현황

현재 국내외 신호전달 연구 현황은 1998년 이후로 국외 SCI 논문집(IF4.0 이상)에 40-50% 이상 증가를 하였다.(표1참조) 연구비도 창의과제, NRL, 중점 생명현상 등 과기부에서 집행하는 과제와 보건복지부, 학술진흥재단, 과학재단에서 집행하는

과제 등 약 200-300억원을 연구비가 세포신호전달 분야에 지원되고 있다. 이와 같이 국내의 신호전달에 대한 연구열의는 매우 높다고 할 수 있다.

## 2) 기업체 연구개발 현황

세포신호 기전은 여러 가지 질병의 원인과 밀접하게 연관되어 있다. 때문에 이러한 질병을 치료하기 위해 세포신호 기전연구를 기반으로 한 신약개발을 위해 여러 기업체에서 노력하고 있다. 최근 지난 20년간 암에 대한 분자적 기전이 밝혀짐에 따라 여러 가지 drug이 개발되고 있다. 암을 유발하는 분자적 기전은 복잡적이다. src, ras, myb 등과 같은 암 유전자나 세포 수용체 이상, 비정상적인 세포 신호에 의해 암이 유발된다.

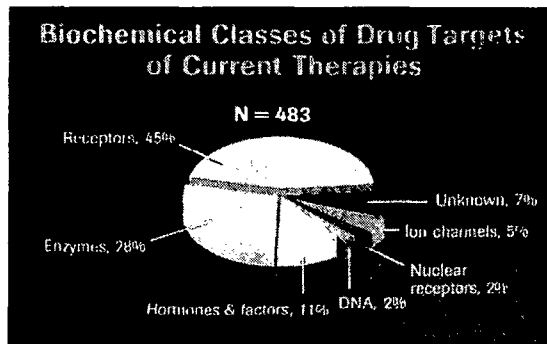


그림8) drug 치료의 분자 표적 (Jurgen Drews, 2000)

세포신호전달 기전 등의 연구를 기초로 신약개발을 하고있는 우리 나라의 기관은, 생명과학분야에서 선두주자로 평가되는 화학업체로 LG화학과 SK(주)다. 이들 기업에 이어 삼성정밀화학, 이수화학 등이 생명과학 사업을 중점적으로 육성키 위해 분주히 움직이고 있다.

LG화학은 지난 79년 「럭키 중앙연구소」를 설립, 생명과학분야에 대한 투자에 착수했다. LG는 현재 인체의약, 식물체의약, 동물의 약 등 3개 분야를 집중적으로 육성하고 있다. LG는 신약의 연구개발에서부터 판매까지 전 과정을 독자적으로 추진하는 것을 목표로 선진국업체들과의 전략적 제휴에 나서고 있다. LG의 퀴놀린계 항생제 「팩티브」는 임상을 모두 마치고 미국 식품의약청(FDA)의 신약 승인을 기다리고 있다. 팩티브는 연내에 승인을 얻어 곧 상품화될 전망이다. LG는 이밖에 고혈

압치료제, 천식치료제에 대한 임상시험을 진행중이다. 또한 항암제는 동물을 대상으로 안전성과 약효를 검증하는 전 임상을 마쳤다. LG는 항응혈제 등 5개 이상의 신약개발을 추진중이다(<http://www.rnd.lgchem.co.kr>).

SK(주)는 정보기술(IT)사업과 함께 생명과학 사업을 새로운 성장엔진으로 삼고 있다. SK는 세계시장을 겨냥해 중추신경계, 항암제 분야에 경영자원을 집중적으로 투입시켜 나갈 방침이다. SK도 LG화학과 마찬가지로 생명과학 분야에서 가시적인 성과를 내고 있다. SK는 지난해 간질치료제 기술을 미국의 존슨앤존슨사에 판매하는 개가를 올렸다. 간질치료제와 함께 우울증치료제, 정신질환치료제, 항암제 등에 대한 임상 및 전임상이 진행되고 있다. 또한 항 불안제와 노인성 신경질환 치료제가 개발되었다.

삼성정밀화학은 정밀화학분야에서 구축한 노하우를 바이오 기술을 결합해 생명과학사업을 확대해 나가기로 했다. 이수화학은 원료의약품, 신약중간체 등을 통해 생명과학사업을 전개해 나갈 계획이다. 현재 벤처기업인 선바이오사와 공동으로 뇌졸중 치료제, 항암활성제 등에 대한 개발을 진행중이다. 이수화학은 효율적인 생명과학사업을 위해 미국의 컨설팅업체인 ADL에 용역을 의뢰해 구체적인 사업분야를 결정할 계획이다. 이밖에 남해화학이 생명과학사업에 진출키 위해 영일케미칼을 인수한 것을 비롯, 생명과학사업에 신규 진출하는 화학업체들이 서서히 늘고 있다.

외국의 경우, 신호전달에 관련된 약제(Viagra)를 개발하여 큰 성공을 거둔 Pfizer와 같은 회사와 Merck, Lilly, Amgen 등과 같은 대기업 제약회사, Sugene, Tularik과 같은 소그룹 제약회사들이 세포신호전달에 대한 연구와 관련신약개발에 많이 투자하였다. Pfizer은 협심증, 고혈압 치료제(Norvasc), 우울증 치료제(Zoloft), 항생제(Zithromax), 발기부전 치료제(Viagra)등을 개발하여 시판하고 있다.

표3) 신호기전을 기본으로 한 암 치료의 예(Jackson B. Gibbs, 2000)

Drug	Target
<i>Receptor antagonists</i>	
Raloxifene	Estrogen receptor
LY353381	Estrogen receptor
GW 5638	Estrogen receptor
CP336156	Estrogen receptor
EM-800	Estrogen receptor
EMD-121974	Integrin
<i>Protein kinase inhibitors</i>	
CGP 57148/STI 571	Bcr-abl
ZD-1839	EGF receptor
CP-358,774	EGF receptor
SU-5416	KDR
SU-6668	KDR, FGFR, and PDGFR
UCN-01	Cyclin-dependent kinases
CGP 60474	Cyclin-dependent kinases
Flavopiridol	Protein kinase C
CGP 41251	Protein kinase C
<i>Other enzyme inhibitors</i>	
R115777	FTase
SCH 66336	FTase
L-778,123	FTase
BMS-214662	FTase
CP-609,754	FTase
Marimastat	MMPs
AG-3340	MMPs
BMS-275291	MMPs
CGS-27023A	MMPs
BAY 12-9566	MMPs

표4) 한국의 생물공학제품 판매현황(치료제)(한국유전공학연구조합 조사, 1991. 3)

제 품	상 품 명	발매년 도	발매회사	도입및 개발현황
인슐린	Humulin-M.R.	1987	대웅윌리제약	미국 Eli Lilly사 도입
인체성장	Novolin	1990	녹십자	덴마크 Novo사 도입
호르몬	Genotropin	1987	동아제약	스웨덴 Kabi Vitrum사 도입
알파	Humatrope	1989	대웅윌리제약	미국 Eli Lilly사 도입
인테페론	Eutropin	1993	럭키	자체개발
베타인테페론	Intron A	1987	한국에섹스	미국 Schering Plough사 도입
감마인테페론	Roceron A	1988	한국로슈	스위스 Roche사 도입
TPA	알파페론주	1989	제일제당	자체개발
신장이식거부 치료제	인터맥스알파	1992	럭키	자체개발
Erythropoitein (EPO)	베타페론	1987	제일제당	일본 Toray사 도입
	인터맥스감마	1990	럭키	자체개발
	Actilyse	1988	한국베링거인겔	독일 Boehringer Ingelheim사
	Orthoclone, OKT3	1988	하임	도입
	Eprex	1990	한국씨락	미국 Cliag International사 도입
	Epogin	1991	한국씨락 중외제약	미국 Cliag International사 도입 일본 중외제약 도입

### 3) 국내·외 기술수준 비교

현재 신호전달 기전에 대한 연구는 학교나 기업, 그밖에 여러 연구소에서 진행되고 있다. 세포 신호전달 연구는 학문적, 경제적으로 파급효과가 큰 분야이므로, 세계적으로 신약개발에 열을 올리고 있다. 신호전달 기전의 기초연구는 생명체를 이해하는 기초가 될 뿐만 아니라 이를 기반으로 하는, 의학이나 여러 가지 산업을 뒷받침하는 근원이 되기 때문에 무엇보다 투자가 시급하다고 생각되어진다.

우리 나라 생명공학에 관련된 기술수준은 1980년대부터 동 분야에 관심을 갖고 연구개발을 추진 해온 관계로 유전자 재조합 등 기초기술은 어느 정도 축적되어 있어 선진국 대비 65-75% 수준으로 선진국에서 개발된 제품의 모방이 가능한 단계인 것으로 평가되고 있다. 하지만 생명공학 제품의 외국기술 의존도는 80%에 이른다.

표5) 생명공학기술개발 분야별 현황 (<http://biozine.kribb.re.kr>)

기술분류	세부기술분야	선진국과 기술수준 비교
탐색기술	스크리닝기술 구조분석기술 활성측정/평가기술 균주/세포주 보존기술	탐색기술은 선진국의 60%수준 전문인력의 체계화 필요 구조분석기술의 경우 아직 know-how의 축적이 미흡하여 외국과의 공동연구 필요
개량기술	유전공학기술 단백질공학기술 세포공학/면역학기술 탄수화물공학기술 동.식물 형질전환기술	개량기술은 선진국의 40%수준 유전공학기술의 경우 비교적 국제경쟁력이 확보됨 단백질공학, 탄수화물공학, 세포/배양/면역학기술은 전문인력의 부족이 심각함. -동.식물 형질전환기술의 경우 학계 및 연구기관을 중심으로 기본핵심기술은 확보된 상태. (응용기술 기반 취약)
생산기술	발효공정기술 세포배양기술 바이오리액터기술 분리정제기술	생산기술은 선진국의 70% 수준 발효공정기술은 국제수준 근접 세포배양, 분리정제기술의 경우 전문인력부족

외국의 경우, 신호전달연구를 기반으로 많은 신약개발의 성과를 이루고 있다. 우리나라의 경우 근래에 들어 기업의 투자가 이루어지고 있으나, 개발을 위한 기초연구가 아직까지는 미흡한 실정이다. 그러나 정부와 기업이 관심을 갖고, 투자를 한다면 신호전달 기초연구를 기반으로 한 여러 가지 신약개발에 선진국과 경쟁할 수 있으리라 여겨진다.

#### 4) 국가별 인프라 및 투자 규모 비교

미국, 일본, 영국을 중심으로 한 선진국들이 많은 예산을 들여 세포신호 전달기전 연구와 신약개발에 주도적 역할을 하고 있다. 특히 미국은 National Institutes of Health(NIH) Grants가 98년도 기준 130억불을 지원하였으며, 전체 액수 중 약 30%의 예산이 세포전달체계 연구로 투자되었다면, 39억불이 소모되었다. National Science Foundation(NSF)의 연구투자까지 상정한다면 더욱 증가 할 것이다. 더욱이

미국, 일본, 영국의 기업들은 신약개발의 성과를 위하여 이 분야의 투자가 활발히 이루어지고 있으므로 선진국들의 투자 규모는 수천만 달러에 이를 것으로 생각되어진다.

표6) 생명과학분야의 연구개발 투자 규모(단위: 억원)

구분	기추진		제1단계				제2단계	제3단계
	92	93	94	95	96	97	(98-2002)	(2003-2007)
정부	80	90	100	165	240	390	1.000	800
민간	.	.	.	.	25	45	1.500	3.200
계	80	90	100	165	265	435	2.500	4.000

국내의 세포신호전달 관련연구 지원은 행정부처 및 연구지원 단체에서 주로 이루어지고 있는데, 그 규모가 점점 더 증가되고 있다. (투자 규모의 예: 표6). 국내의 투자 규모가 점점 증가되고 있으나 외국과 비교하면 국내외 연구비 및 기술수준은 아직까지 미흡한 실정이다. 이를 극복하기 위하여서는 국내 연구진의 응집력을 키우기 위한 국내 연구의 Infra structure가 구성되어야 하며, 이를 통한 활발한 공동 연구력 만이 외국의 기술력과 자본력과 겨룰 수 있을 것이다.

### 3. 시장전망 조사

미국, 일본 유럽을 비롯한 선진국들은 정부와 기업, 연구소들이 산학협동으로 생명공학 선점을 위해 노력하고 있다. 선진국들의 이러한 노력은 암과 치매 등 불치병의 정복에 이르기까지 인류의 과제를 해결 할 수 있을 뿐만 아니라 부가가치가 크기 때문이다. 또한 우리 나라에서도 생물·의약 분야에서 생명공학연구소를 중심으로 한 정부출연 연구기관에서 미생물을 이용한 신규 생체활성물질의 탐색, 인터루킨-2의 유전공학적 생산, 항생 . 항암 물질 생산, 단백질공학 기본기술개발, AIDS진단 시약, IGF면역 치료제 등의 연구가 진행중이다. 그러나 향후 생명공학연구소는 인류화" 전문화" 프론티어 프로그램 등을 확정하고 유전자치료, 뇌신경관련연구, 구조생물학을 이용한 신약개발 등에 박차를 가하고 있다.



국내 시장 규모는 2000년 1조 1천억 원에 달할 것이며 2003년에는 2조 5천억 원, 2008년에는 6조 3천억 원으로 생각되어지며, 지난 97년 이 분야의 생명공학 세계시장 규모는 313억 달러로 90년의 44억 달러에 비해 7년 사이에 8배 가까이 성장했다. 세계 시장은 2000년 을 해 540억 달러, 2003년 740억 달러, 그리고 2013년에는 2100억 달러로 예측되어 고 성장을 거듭할 것으로 예측된다

#### 4. 실현가능성 평가

##### 1) 국내와 국외의 기초연구분야 및 산업체의 연구기반, 연구수준, 보유기술현황을 종합비교 분석한 실현 가능성 평가.

본 기획에서 제안한 세포신호전달을 통한 신약개발은 국내연구진의 수준으로 보아 연구력만 결집한다면 외국의 연구수준과 견줄 수 있다고 생각한다. 그 이유는 암과 같은 질병은 단순히 한가지 원인으로 발병하는 것이 아니라 여러 복합적인 원인이 있음으로 해서 발생하는 것이다. 따라서, 다양한 연구집단(세포 생물학, 분자생물학, 단백질 생화학, Bioinformatics, screening system, Natural resource)사이의 infra structure가 구축되고 여러 원인에 대하여 체계적인 연구가 가능해지면, 이는 외국의 연구보다 우위에 설 수 있음을 보여주는 것이다.

## 2) 실현 가능한 연구투자범위

분류	사업의 창의성	선진국 대비 기술 격차	기술적 성공 가능성
연구자간의 Infra structure 구축	100%	80%	100%
기존 및 미지의 세포 신호전달물질 기능 규 명	80%	80%	90%
기존 및 미지의 signaling molecule의 탐색과 기능규명	80%	70%	100%
Mechanism-또는 signaling module- based screening system 확립	90%	70%	100%
Natural resource library, Chemical library, peptide library 확보	80%	80%	100%

## 3) 기존 연구사업과의 차별성

본 기획에서 제기하는 연구사업은 기존에 있는 국내의 사업과 큰 차별성을 보인다(표2). 가장 큰 차별성은 국내의 여러 협동 연구실과의 협동관계를 맺음으로써 연구성과의 극대화를 가져올 수 있다. 또한, 사업단 내에서 screening system의 개발을 통하여 필요로 하는 signaling community에 제공함으로써 공익 서비스도 수행한다.

표7) 세포신호사업단과 기존의 연구사업과의 비교

	세포신호사업단(가칭)	NRL(과기부)	특성화 사업(과학재단)
Multidisciplinary Research Program	○	×	×
Technology-based research program	○	○	×
Resource-oriented program	○	×	○

더 나아가, 사업단 본부내에 있는 Signaling Domain Searching Committee, Screening Technology Development Committee와 핵심공동연구실(Core Alliance Laboratory)들 사이의 공동 연구는 핵심요소기술(mechanism- 과 signaling module-based screening system)을 개발함으로써 신약개발을 위한 연구체계를 구축한다.

#### 4) 요소기술 개발

본 기획에서 개발하고자 하는 요소기술은

- 세포신호전달기전에서 *signaling molecule*들의 기능성을 정량화 함으로써 세포내의 *overall network*의 신호 *flow*를 파악하며,

- *Signaling module*을 탐색하고 그 기능을 규명함으로써,

⇒ *Mechanism- 과 Signaling module-based screening system*을 확립하여

⇒ *Natural resource library, Chemical library, Peptide library*에서 *Lead compound*를 개발한다.

## 5) 성공적인 연구추진을 위한 가장 효율적인 연구투자모형

세포신호전달체계를 통한 신약개발의 효율적인 연구추진체계를 갖추는 연구투자모형은 핵심협동연구실(core alliance laboratory)을 갖는 연구사업단이 좋은 model이 될 것이다. 그 이유는 국내 여러 연구팀의 인력과 생물소재를 pooling하며, 연구력을 집중화하여 연구성과의 극대화를 바라 볼 수 있다. 더 나아가 연구사업단의 하부에 새로운 signaling module을 찾는 연구실과 세포신호전달물질의 기능과 signaling module에 기초하는 탐색법 개발에 주력하는 연구실을 두어서 core alliance laboratories와 다른 signaling community에 개발한 탐색법과 signaling module을 제공하여야 한다.

### 5-1) 세포신호연구사업단 (가칭)

사업단의 본부로서 연구의 방향을 집행하며, 각 핵심협동연구실사이의 연구를 조율한다. 또한 각 핵심협동연구실로부터 pooling한 생물소재 (cDNA, antibody, protein, cell line)를 중심으로 소재 은행을 유지하며, 이를 국내의 signaling community에 있는 연구자에게 service한다.

### 5-2) Signaling Module Searching Committee

기존의 signaling module를 확보하며, Signaling module의 partner를 yeast two hybridization을 통하여 탐색하며, 새로운 signaling module의 탐색을 주된 업무로 한다. 새로운 signaling module의 탐색을 위하여 핵심협동연구실의 하나인 bioinformatics 연구실과 공동연구를 통하여 탐색 algorithm을 개발한다.

### 5-3) Screening Technology Development Committee

신호전달물질의 기능과 signaling module의 결합에 기초한 high throughput screening (FTS)를 개발하여, 핵심협동연구실과 다른 연구자에게 제공한다. Signal transduction의 분석에 필요한 새로운 reagent와 실험적 변형을 개발함으로써 나머지 labs의 실험적 영역을 확장시켜주는 것이다. 부속으로 Chemical Biology 연구실을 운영하여 저분자량 유기물질의 합성과 screening법을 개발한다.

### 5-4) 핵심협동연구실 (Core Alliance Laboratory)

국내의 각 분야 (세포생물학, 분자생물학, 단백질화학, Chemical Biology, Image, 항체제작, bioinformatics)에 많은 연구실적을 갖춘 연구실로 선정하여 협동 연구를 수행한다.

### 5-4-1) Cell Preparation and Analysis Laboratory

실험실은 여러 실험적인 조작 그리고 그 다음 단계 분석 실험 수행을 위해서 cell을 분석하고 기능을 계량하는데 그 목적이 있다. Protein Chemistry, Molecular Biology, and Antibody Laboratories에 의서분석에 필요한 samples를 부분적으로 준비하며, mammalian cells에서 Protein-protein interactions를 알기 위해, 실시되는 실험의 초기 단계 수행하며, 더 발전된 실험 protocols와 분석 방법 개발, Proteins 생산을 위한 baculoviruses and Sf9 cell등의 제작을 주목적으로 한다.

### 5-4-2) Molecular Biology Laboratory

The Molecular Biology Laboratory는 nucleic acid와 genome에 기반을 둔 materials를 생산하고 유전자 발현 시 이들의 양적 변화를 측정하고 단백질 사이에 결합을 알아내기 위한 nucleic acid에 기반을 둔 assays를 수행하게 된다. 또한 이 실험실은 특수화된 vectors, libraries, 그리고 clones를 준비하고 유지하고 배분하는 일을 하게 될 것이다. Screening technology development committee와 협동하여 high-throughput molecular biological assays에 이용을 위해 실험재료 개발한다. DNA-array technology와 분석에 기여하며, 현 기술 상황을 update시킨다.

### 5-4-3) Protein Chemistry Laboratory

이 실험실은 protein-protein interaction screening을 통하여 확인된 단백질의 기능을 규명하고, two-dimensional gel electrophoresis를 통하여 signaling proteins에 modification된 것을 확인하며, 이들의 생화학적인 기능을 규명하는데 그 목적을 둔다. 또한 미량 단백질의 분리와 정제를 통하여 새로운 단백질을 규명하며, screening development 연구실과 공동 연구를 통하여 screening 체계 확립에 기여한다.

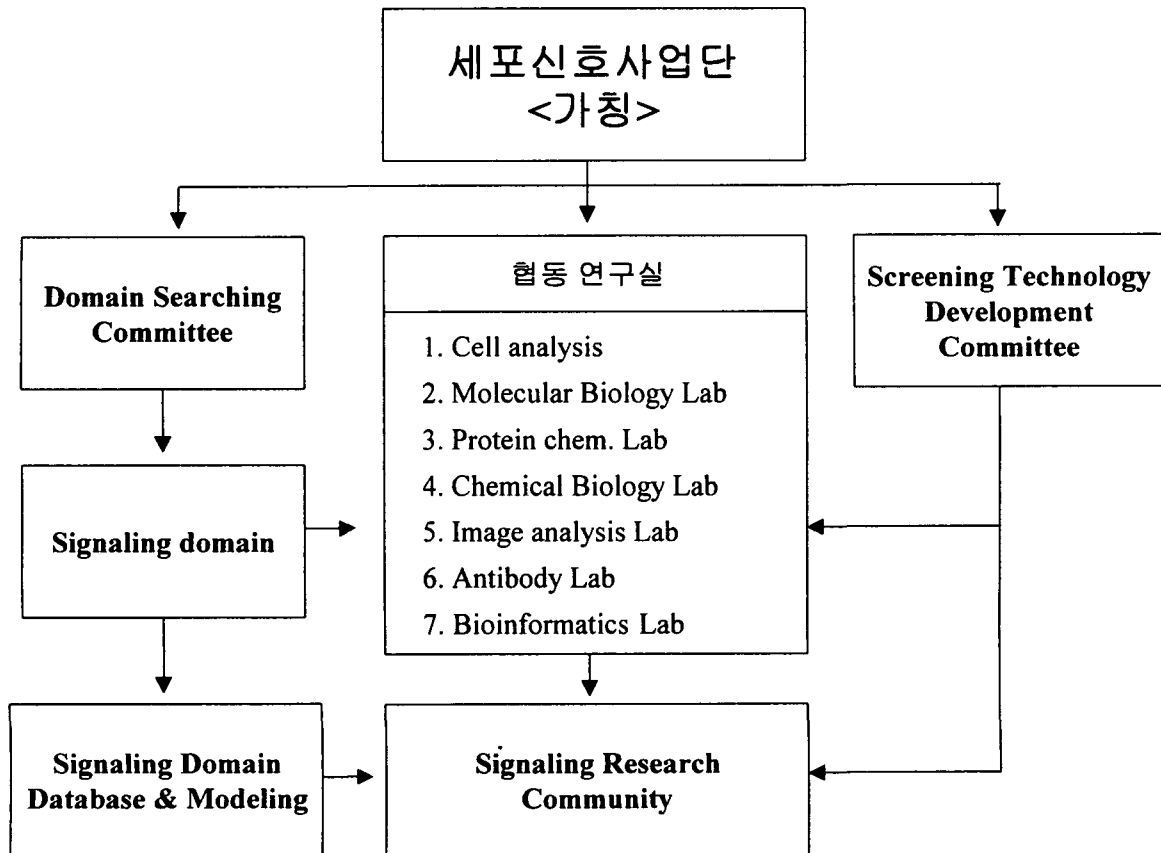
### 5-4-4) Image Laboratory

Image laboratory는 microscopy를 이용해서 signal transduction process를 보여주며, 크게 두 가지 주요 목적을 다음과 같다. Cell에 자극을 주었을 때 signaling molecule의 intracellular distribution을 분석하기 confocal microscopy를 이용하여 측정하며, single cells에서 일어나는 signaling processes중에 일시적 relationships를

알기 위해, single cell fluorescence assays를 이용한다.

### 5-4-5) Antibody Laboratory

항체 연구실은 세포신호전달에 관련된 항체를 제작하고, 협동연구실에서 pooling한 antibody들의 질과 유용성을 평가하는 일을 주목적으로 한다. 부수적으로 whole cell lysates나 fractions에서 signaling proteins를 알아내고, 정량화 함으로써 자극에 의한 신호 flow의 정량화를 시도한다.



## 5. 최종 목표 설정

- Protein-based screening을 통하여 세포내 signaling module 결정
- Molecular pathway의 결정
- Signal flow의 정량화
- Overall network에서 signaling module의 정량화
- Signaling module의 database와 model의 확립
- 신호전달물질의 기능Mechanism과 Signaling module을 바탕으로 하는 screening system 확립
- 여러 가지 screening system을 통한 Lead compound의 탐색

### ▶ 단계별 목표

#### 1단계

- 연구 Infra structure 구축
- Signaling Module의 탐색 및 기능규명



#### 2 단계

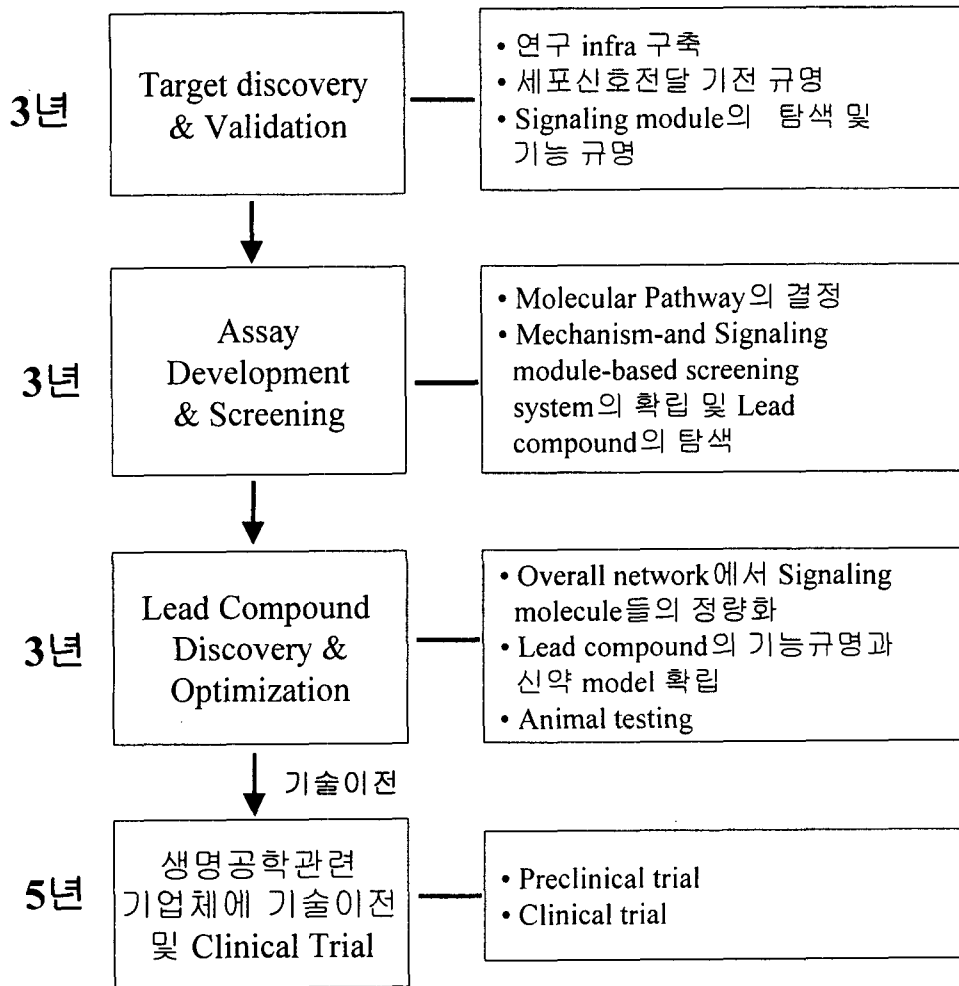
- Molecular Pathway의 결정
- Signaling module-based screening system의 확립 및 lead compound의 탐색



#### 3 단계

- Overall network에서 signaling module의 정량화
- Signaling module의 database 및 Model 확립
- Lead compound의 기능 규명과 신약model 확립

## Road Map for Drug Discovery





## 6. 연구기간 및 연구비용 산출

	1 단계	2 단계	3 단계
목표	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 연구 infra 구축</li> <li>· 세포신호전달기전규명</li> <li>· Signaling module의 탐색 및 기능 규명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Molecular Pathway의 결정</li> <li>· Mechanism-and Signaling module-based screening system의 확립 및 Lead compound의 탐색</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Overall network에서 Signaling molecule들의 정량화</li> <li>· Lead compound의 기능 규명과 신약 model 확립</li> <li>· Animal testing</li> </ul>
	1) 협동연구실 (각 5억/3년) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cell analysis</li> <li>- Molecular Biology</li> <li>- Protein Chem</li> <li>- Antibody</li> <li>- Image</li> </ul> 2) Signaling module Searching Committee 8억/년 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기존 Signaling module 확립 : 3억</li> <li>- 새로운 Signaling module 탐색 : 5억</li> </ul> 3) Screening Technology development Committee 12억/년 <ul style="list-style-type: none"> <li>- mechanism-based system 확립 : 6억</li> <li>- Signaling module based system 확립 : 6억</li> </ul> 4) 중앙관리비용 5억           5) 총 50억/년(150억/3년)	1) 협동연구실 : 40억/년 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cell analysis : 10억</li> <li>- Molecular Biology : 10억</li> <li>- Protein Chem : 10억</li> <li>- Antibody : 5억</li> <li>- Image : 5억</li> </ul> 2) Signaling module Searching Committee : 10억 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기존 Signaling module : 5억</li> <li>- 새로운 Signaling module : 5억</li> </ul> 3) Screening Technology development Committee 20억 <ul style="list-style-type: none"> <li>- mechanism-based system : 10억</li> <li>- Signaling module based system : 10억</li> </ul> 4) 중앙관리비용 5억           5) 총 75억/년(225억/3년)	1) 협동연구실 50억 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cell analysis : 15억</li> <li>- Molecular Biology : 15억</li> <li>- Protein Chem : 10억</li> <li>- Antibody : 5억</li> <li>- Image : 5억</li> </ul> 2) Signaling module Searching Committee : 5억           3) Screening Technology development Committee : 5억           4) Animal testing : 20억           5) 중앙관리비용 5억           6) 총 85억/년(255억/3년)

## 7. 결론

- 국내 세포신호전달 관련 연구자들을 위한 Infra Structure 형성
    - ▶ 국내 연구자를 위한 cDNA, antibody, cell line, protein등을 수집하고 분배하는 공공 기능 수행
  - Signaling module의 탐색과 signaling research community에 공급
  - Mechanism- 또는 Signaling module-based screening system의 개발과 lead compound의 탐색
- ➔ 위의 기능을 수행 할 만한 세포신호사업단 (가칭)의 설립을 제안한다.

## 8. 참고문헌

Bae SS, Lee YH, Chang JS, Kim YS. 1998. Src homology domains of phospholipase C gamma1 inhibit nerve growth factor-induced differentiation of PC 12 cells. J Neurochem 71:178-185

Buday L. 1999. Membrane-targeting of signaling molecules by SH2/SH3 domain-containing adaptor proteins. Biochem Biophys Acta 1422:187-204

Cathy Tournier, Patricia Hess, Derek D. Yang, Jie Xu. 2000. Requirement of JNK for stress-induced activation of the Cytochrome c-mediated death pathway. Science 288:870-874

Chang JS, Noh DY, Park IA, Kim MJ, Song H. 1997. Overexpression of phospholipase C-gamma 1 in rat 3Y1 fibro cells leads to malignant transformation. Cancer Res 57:5465-5468

Deepak Srivastava, Eric N. Olson. 2000. A genetic blueprint for cardiac development. Nature 407:221-226

Jackson B. Gibbs. 2000. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science* 287:1969-1973

Jurgen Drews. 2000. Drug discovery: A historical perspective. *Science* 287:1960-1964

Hunter, Tony, 2000, Signaling-2000 and Beyond *Cell* 100, 113-127

Tamir I, Dal Porto JM, Cambier JC. 2000. Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2: regulators of B cell signal transduction. *Curr Opin Immunol.* 12:307-315

Thomas Welte, David Leitenberg, Bonnie N. Dittel, Kim Bottomly, Xin-Yuan Fu. 2000. STAT5 interaction with the T cell receptor complex and stimulation of T cell proliferation. *Science* 283:222-225

Tyagi MG, Bapna JS. 1999. Enigmatic relationship of Pleckstrin homology domain with phospholipid breakdown mediated signal transduction. *Indian J Exp Biol* 37:1-5

## II. Proteomics 연구

# 1. 기술개발의 중요도

## 가. 기술의 개요

- 프로테옴(proteome)이란 특정 조건에서 지놈(genome)으로부터 발현되는 단백질들의 종류와 양에 대한 총체적이고 체계적인 정보를 말한다. 이 개념은 1995년에 Marc Wilkins에 의해 처음 만들어져 소개되었고 현재는 Proteomics라는 이름으로 세계 각처에서 연구되고 있다. 이렇게 프로테옴이 급속도로 관심을 받는 것은 아래의 여러 가지 측면에서 설명할 수 있다.
- 첫 번째는, 인간지놈 프로젝트의 성공적인 수행을 들 수 있다. 2000년 6월 26일 인간의 모든 유전정보를 담고있는 30억 개의 염기 쌍을 밝히는 작업인 인간지놈 프로젝트의 초안이 발표되었다. 이른바 포스트 지놈 (Post Genome)의 시대가 도래한 것이다. 그러나 세포에서 얻어낸 지놈의 서열정보를 아무리 많이 보유하고 있다 하더라도 그것이 발현하는 단백질의 기능을 모른다면 그 정보는 의미 없는 부호일 뿐이다. 단백질의 종류와 양에 대한 정보는 직접 단백질을 분석함으로써 가장 정확히 알 수 있다. 따라서 관심있는 단백질과 그것의 유전자 정보를 연결해주는 기술적 방법에 대한 필요성이 높아지고 있다. 그리고 더 나아가 특정 조건에서 조절되는 유전자와 그것의 발현유형을 데이터베이스화 하여 유전자들 각각의 기능을 알아내고 그것을 활용해야한다. 따라서 유전자들이 발현하는 단백질들의 생체 내 역할에 눈을 돌려 생명과학 기초 학문의 발전 뿐 만 아니라 생명 공학 산업에 응용하는 국가적인 사업으로 적극적인 투자가 필요하다.
- 두번째로, 프로테옴 연구가 생명관련 기초과학의 발전을 가속화 할 뿐 아니라 첨단 의학산업의 새로운 대안으로 제시되고 있다. 한 사람의 체세포에 있는 유전자 집합, 즉 지놈은 세포마다 모두 동일하지만 그것이 발현하여 생성해내는 단백질들 즉 프로테옴은 발현시기와 장소, 상태에 따라 모두 달라진다. 거의 모든 질병의 원인은 단백질의 작용이상, 즉 그것을 발현하는 유전자의 조절 이상에 기인하는 것이므로 질병에 걸린 세포에서는 정상세포와는 다른 프로테옴 유형을 보일 것이다. 따라서 정상적인 프로테옴에서 벗어나는 단백질의 정체를 정확하게 알아내는 것이 프로테옴을 이용한 치료법 개발의 핵심이 된다. 즉 여러 주요 질환에 대한 프로테옴 유형의 변화를 알고 있다면 질병의 진단 및 치료에 직접 이용할 수 있다.

○ 이러한 세포나 특정 조직의 총체적인 단백질의 분석이 게놈 분석의 발전에 버금가게 연구가 가능하게 된 이유는 최근에 들어서 이루어진 다음의 획기적인 단백질 분석기술의 발전에 기인한다고 할 수 있다. 1) Immobilized pH Gradient와 같은 단백질 이차원 전기영동법의 발전, 2) 전기영동으로 전개된 단백질의 패턴을 분석하기 위한 컴퓨터 소프트웨어의 발전 등의 전반적인 image analyzer의 발전, 3) 90년대에 들어서 발전한 Mass Spectrometer의 감도의 증진 및 단백질 분석방법의 발전에 기인한다. 그리고 이와 때를 맞춰 지놈프로젝트가 제공한 정보의 분석에 대한 필요성이 프로테오믹스 연구의 발전을 가속화시키고 있다고 할 수 있다. 이러한 프로테오믹스 분석은 지놈 프로젝트나 핵산의 연구에서 발견할 수 없는 연구 결과를 제공하기 때문에 선진국의 연구소나 대학 그리고 국제적으로 우수한 제약회사에서 프로테오믹스 데이터베이스 구축 및 여러 가지 주요 질환들의 진단시약이나 치료제 개발에 연구의 박차를 가하고 있다.

○ 프로테오믹스 분석 기술은 크게 다음의 4 단계로 나눌 수 있다.

- 분석하고자 하는 프로테오믹스 시료의 전처리 기술
- 2D PAGE 또는 multi-dimensional HPLC를 이용한 프로테오믹스 전개 기술
- MALDI-TOF MS 또는 ESI/MS/MS를 이용한 프로테오믹스 구성 단백질의 확인
- Database 구축과 bioinformatics를 이용한 data 분석

## 1) 프로테오믹스 시료의 전처리 기술

○ 특정 프로테오믹스를 분석하기 전에 시료에서 단백질을 추출한 후 단백질을 다양한 종류의 단백질 군으로 분리하는 단백질 분획기술로 단백질은 2-D 전기영동으로 분리하기 전에 필수적으로 수행되는 단계이다. 현재 2-D 전기영동을 통해 분리될 수 있는 단백질의 수는 약 2,000 정도이지만 그 중 분석할 수 있는 단백질 수는 대체로 200~300개 정도에 불과하다. 세포내에서 기능을 수행하는 단백질 수는 세포의 종류에 따라 달라지지만 대략 수만개 정도로 알려져 있다. 따라서 세포를 구성하는 모든 단백질을 분석하기 위해서는 다양한

단백질 혼합군을 분리하는 기술이 필수적인데 이것이 단백질 분획기술이다. 단백질의 분획은 세포의 특성과 단백질의 특성을 이용해 다양한 종류의 단백질 군을 분리하는데 이를 단계별로 정리하면 (1) 순수세포군의 분리 (2) 세포의 분획(cell fractionation) (3) 단백질의 분획으로 ammonium sulfate 침전, 당 단백질 분리, alcohol 침전, affinity chromatography로 분리하고 농축한다. 단백질 분획과정에서 예상될 수 있는 문제점은 모든 시료에 대해 반복적으로 같은 종류의 단백질군을 얻을 수 있어야 한다는 것인데 단백질 분획기술의 표준화를 통해 극복될 수 있을 것으로 예상된다.

## 2) 프로테옴 전개 기술

- 생화학적 분리 기술인 이차원 전기영동 (2-dimensional electrophoresis, 2-DE)은 1975년 P.H. O'Farrel과 J. Klose에 의해 소개되어 잘 알려져 있었지만 실질적으로 프로테옴 연구에 실제 도입되기 시작한 것은 최근의 일로서 다른 인접 분야의 기술발달과 더불어 발전되었다. 2-DE는 1차적으로 단백질들의 표면 전하, 즉 등전점(isoelectric point, pI)에 따라서 단백질들을 분리하고 2차적으로 분자량에 따라서 분리하는 기술이다. 등전점과 분자량은 단백질의 독립적인 물리화학적 성질로서 이론적으로 15,000개의 단백질을 하나의 젤에서 분리가 가능하나 실질적으로는 5,000개의 단백질 스팟이 뚜렷하게 구분되어 분리가 된다. 따라서 프로테옴 연구를 위해서는 신속성, 단순성, 고분해능, 재현성이 보장된 2-DE 분석법을 갖추어야 한다. 성공적인 프로테옴 분석을 위한 2-DE의 선결요건으로 극산성 또는 글 알카리 pI을 갖는 단백질들의 분리, 단백질 스팟 유형의 재현성, 시료 처리공정의 최대 효율화, 단백질 염색과정의 높은 재현성과 고감도, 단백질 스팟 데이터의 저장 및 비교분석과정의 자동화가 있다.
- 2D PAGE외에 최근에 개발되고 있는 분석방법으로 다차원 HPLC를 이용한 프로테옴 분석이 활발히 진행되고 있다.

## 3) 프로테옴 구성 단백질의 확인

- 이차원적 전기영동에 의해 단백질을 분리하고 얻어진 단백질 spot을 단백질 분해효소로 분해한 후 MALDI-TOF MS를 이용해 펩타이드들의 질량을 분석하여 질량 핑거프린팅 방법으로 단백질을 확인 할 수 있다. MALDI-TOF

MS 방법으로 단백질의 확인이 불가능한 경우 ESI/MS/MS 방법으로 펩타이드들의 아미노산 서열을 결정하여 단백질을 확인한다.

#### 4) Database 구축과 bioinformatics를 이용한 data 분석

- 세계적으로 현재 약 20 여개의 프로테오믹스 database가 운영되고 있으며, 이중 특히 Swiss Institute of Bioinformatics에서 운영중인 ExPasy는 2D database 및 기타 proteome 분석에 필요한 여러 유용한 engine을 서비스하고 있음. 그러나, 많은 경우 2D proteome database는 국내의 연구자들이 이를 이용하여 유용한 결과를 산출하기에는 많은 부족함이 있다. 그 이유는 대다수 DB들은 Intranet과 Internet을 구분하여 운영중이기 때문이다. 대부분의 유용정보들은 public한 성격을 가지고 있는 internet상에 공개되기 보다는, 연구그룹내의 intranet에만 이를 open하여 group내의 연구능력 향상을 도모하기 때문이다. 이는 다시 말해 functional genomics의 주요 한 부분으로 인식되고 있는 proteome 정보가 주된 보안의 대상이 되고 있으며, 이를 이용해서 많은 유용 결과들을 산출해 낼 수 있다는 것을 의미한다.
- 그러나, 국내의 경우 프로테오믹스 database 및 기타 유용 engine을 운영하고 있는 곳이 전무한 실정이다. 다시 말해 proteome database의 이용은 전적으로 선진국에서 이미 운영중인 폐쇄적인 성격의 proteome database에 의존할 수 밖에 없다는 것을 의미한다.
- ExPasy는 현존하는 proteome analysis program 및 2D database의 서비스에 있어서, 확고한 제일의 위치에 있으며, 비교적 public한 운영방침으로 전세계 관련 연구자들에게 유용정보를 제공하고 있다. 이러한 ExPasy의 mirror site는 현재 호주, 캐나다, 중국, 대만 등 총 4개국에서 운영되고 있으며, ExPasy의 mirror site의 운영은 앞으로 예상되는 각종 유용 engine 및 database의 폐쇄화 조치에 대처할 수 있는 효과가 예상된다.
- 장기적으로는 자체적으로 database 구축 프로그램 개발, 각종 유용 proteome 분석 프로그램 개발 및 운영 등을 통해 선진국 연구그룹과의 동등한 위치에서의 정보 교환 및 각종 연구를 추진 할 수 있을 것이다.



## 5) 기타 프로테옴 분석기법

### ○ 수식화 단백질의 구조분석기술

- 수식화 단백질의 분석은 크게 인산화, 알킬화 분석과 올리고당 분석으로 나누어 실시한다. 인산화, 알킬화 분석은 주로 충돌유발분해기술(MALDI/PSD, ESI/CID)을 이용한다. 올리고당 구조분석은 올리고당의 순수분리와 서열분석으로 나누어 진행된다. 올리고당의 서열분석 기술은 탄수화물 서열분석 시스템(Carbohydrate Sequencing System)과 탄뎀질량분석기를 이용한다. 올리고당 분석의 문제점은 다른 분석에 비해 많은 양의 시료가 필요하다는 점인데 예상보다 많은 시료가 필요할 경우 lectin을 이용해 당단백질을 부분적으로 분리한 후 이차 전기영동을 실시해 해결할 수 있다.

## 나. 기술 개발의 필요성

### 1) 기술적 측면에서의 필요성

- 현재 프로테옴 연구는 우리와 충분히 경쟁할 수 있는 덴마크, 호주, 스위스 등이 선도하고 있다. 따라서 국내의 인력과 기술로도 충분히 따라갈 수 있는 분야이므로 세계적 추세에 발맞춰 새로운 프로테옴 분석기술을 개발하고 국내의 많은 연구진에게 효과적으로 보급되어야 한다. 따라서 국내 연구진들에게 기술을 교육하여 폭발적 수요가 예상되는 이 분야의 연구 인력으로 양성할 필요가 있다. 특히, 프로테옴 연구의 최신 기술을 국내에 소개하여 국내 연구자들에게 연구의욕을 고취시키며, 활발한 기술교류에 의해 선진 생명과학기술을 습득하여야 한다. 그리고 프로테옴의 분석기술 개발은 물론 프로테옴 분석의 기술훈련 및 서비스 기능도 병행되어야 한다. 또한 MALDI/MS, ESI/MS등에 의해 극미량 단백질의 질량 핑거프린팅을 수행하고 미지 단백질 및 수식화 단백질의 서열분석을 위한 기술훈련 시스템이 구축되어야 한다. 이를 통해 프로테옴 연구의 기본기술중 이차원 전기영동법, 질량분석및 단백질동정은 기술교육과 워샵을 통하여 국내 다른 실험실에 보급되어야 한다.

- 이러한 프로테오믹스 기술의 개발에 대한 필요성은 아래의 몇 가지로 요약할 수 있다.

### ① 단백질 작용의 네트워크 분석을 통한 생명현상의 이해

- 유전인자로부터 만들어진 단백질이 단순히 아미노산의 연결로만 되어있는 것이 아니라 N 말단의 blocking, 당쇄화, 인산화, ADP-ribosylation 등 다양한 수식화에 의하여 다양한 형태로 존재한다고 알려져 있다. 따라서 실제로 세포에서 작용을 하는 주체인 단백질의 발현 및 작용방법에 관한 정보는 DNA의 구조를 아는 것만으로는 충분하지 않다. mRNA의 differential expression 역시 실제로 작용하는 단백질의 발현 및 조절을 그대로 반영하지 못한다는 점에서 다양한 환경에서 다양하게 조절되는 생명현상의 조절을 충분히 설명할 수는 없다.
- 궁극적으로 분화 및 외부환경에 따라 조절되는 다양한 생명현상을 이해하기 위하여서는 유전인자 정보에 더하여 단백질의 발현 및 조절에 관한 지식이 필수적이다. 프로테오믹스 연구는 외부자극에 대한 반응으로써 변화하는 단백질을 직접적으로 연구함으로써 발생 및 분화단계에 따라 복잡하게 상호작용하는 생체내 조절기구에 대한 이해의 폭을 넓힐 수 있도록 하며 세포내 수많은 단백질의 작용 및 이들의 상호작용의 결과 나타나는 생명현상을 이해할 수 있는 중요한 정보를 제공하여 줄 것이다.

### ② 단백질 연구를 위한 종합적 분석기술 확립

- 질병원인 단백질을 규명하기 위하여서는 단백질의 정보를 분자수준에서 밝힘이 필수적인데, 이를 위한 과정의 첫 단계로써 정상 세포(또는 기관, 개체, 혈액 등)와 비정상 세포(또는 기관, 개체, 혈액 등)에서 차이를 보이는 단백질의 종류와 이 단백질이 어떤 식으로 변형되는가에 관한 정보를 알아야한다. 같은 질병을 앓는 환자라 하여도 그 환자가 처한 환경 및 영양상태 등 다양한 조건에 의하여 proteome의 분포는 차이를 보일 수 있으므로 단백질의 분포는 환자 및 환자가 처한 상황에 따라 다양한 형태를 보일 수 있다. 따라서 다양한 조건으로 단백질의 분획, 검출, 분석을 위한 시도를 하여야 한다. 단백질의 분리, 검출 및 활성조사과정이 유전인자의

조사과정에 비하여 복잡하고 느린 까닭으로 인하여 최근까지 단백질 수준에서의 연구는 유전인자 수준에서의 연구에 비하여서는 제한적으로만 사용되어 오고 있었다. 그러나 재현성 및 분리능이 뛰어난 상업적인 IPG strip이 보급되어 2-D 전기영동을 통한 단백질의 분리 정도가 상당히 진전되고 있고, 고분자량의 질량분석이 가능하게 되어 단백질 분석의 속도가 상당히 빨라졌으며, 지놈 프로젝트에 의하여 단백질의 1차구조에 대한 정보가 데이터 베이스화됨에 따라서 단백질 수준에서의 분석이 빠르고 직접적인 방법이 될 수 있는 길이 열리고 있다. 단백질의 직접적인 분석 및 대량 분석시스템의 구축은 유전인자 정보로는 검출할 수 없는 복잡한 단백질 작용의 네트워크 및 단백질 수준에서의 발현 조절, 수식화 등에 대한 정보를 제공하여 준다. 따라서 프로테오믹스 분석은 유전인자 분석이 생명공학의 새 장을 열었던 것과 같은 정도의 혁신적인 연구수단이라 할 수 있다.

- 프로테오믹스 연구는 사람 뿐 만 아니라 동식물이나 미생물을 포함한 전 개체에 적용할 수 있는 것으로서 본 연구의 결과 확립된 기술을 국내 관련 연구자들에게 제공함으로써 생명과학의 발전을 유도할 것이다. 정상세포에서 환경 및 분화단계에 따라 발현되는 단백질의 2차 전기영동 패턴 및 각 spot에 나타난 단백질의 종류에 관한 정보를 데이터 베이스화 함으로써 관련 연구 연구자들과 정보를 공유함으로써 국내 연구자들의 연구에 지대한 도움을 줄 것이다.

## 2) 경제산업적 측면

- 유전체 연구가 특정질병에 관여하는 단백질에 대하여 간접적으로 접근하는 것에 비하여 프로테오믹스는 단백질 자체를 연구의 주대상으로 삼아 신약 개발과 질병 진단, 나아가서는 치료제 개발등의 궁극적 목적에 좀더 효과적으로 접근할 수 있다. 대부분의 프로테오믹스 사업은 질병진단을 1차 과제로 진행하는데 이미 상당한 진전을 보이고 있다. 이중 영국의 Oxford GlycoScience(OGS)사는 "Proteograph"라는 시스템을 실용화하였고 이 기술을 이용하면 방사선을 이용하여 간암을 진단하는 것 보다 6개월을 더 빠르게 탐지할 수 있다. 이상과 같이 프로테오믹스 분석을 통한 신약개발이 박차를 가할 수 있으며 또한 멀지

않아 프로테옴 연구가 생명과학의 여러 분야에서 폭 넓게 적용되어 국내 생명 사업에 있어서 커다란 파급효과를 나타낼 것이다.

## (1) 21 세기를 선도할 생명공학 산업인력 양성

- 생명공학 산업의 중요한 특성의 하나는 고도로 훈련된 인력 및 기술이 요구 된다는 것이다. 본 연구의 결과 얻어지는 사회적 경제적 가치의 첫 번째로는 국내 프로테옴 연구인력의 양성을 들 수 있다. DNA의 이중 나선 구조가 밝혀진 이래로 유전인자 연구를 통한 생명공학이 급진전하였듯이 프로테옴의 연구는 작용의 주체인 단백질을 직접 분석한다는 면에서 생명과학분야 연구의 또다른 도약을 유도할 것으로 기대되고 있다. 이러한 선도적인 역할을 할 프로테옴 연구를 위하여서는 수많은 단백질을 빠른 시간 내에 분석하는 것이 요구되는데, 이를 위하여 단백질의 분리, 수식화 단백질의 분석, 분석목적에 적합한 시료의 준비, 단백질간의 상호작용 및 조절에 관한 연구 등 까다롭고 정확한 기술을 필요로 한다. 이러한 기술을 프로테옴 훈련센터의 운영을 통하여 국내 유수의 관련 연구자들에게 효과적으로 보급할 것이다. 이는 폭발적인 수요 및 부가가치의 창출이 예상되는 이 분야의 세계적인 추세에 발맞추어 갈 고급인력을 양성하는 것으로서, 이러한 훈련된 인력은 21세기를 선도하는 한국의 생명공학 산업에 필수적인 요소가 될 것이다.

## (2) 진단 및 치료제의 개발

- 사회 경제적 가치의 또다른 측면으로 가장 고부가가치를 올릴 수 있는 분야는 주요질병을 조기진단하기 위한 진단법 및 치료제의 개발등과 같이 의학산업적으로 활용되어 질 수 있는 기술의 개발이다.
- 최근에 이르기까지 질병의 진단 및 치료를 위하여서는 유전인자의 구조 및 발현의 조절과정을 알려는 노력에 집중되어 왔다. 이러한 노력의 결과 PCR 또는 RT-PCR을 통한 감염균 진단법 등과 같은 유전적인 요인에 의하여 유발되는 질병의 진단 및 임상약품의 개발 등에 있어서 혁신적인 성과를 거두었다. 그러나 유전인자의 상호작용 및 세포의 환경 등에 의하여 작용주체인 단백질의 발현 및 구조가 변화됨에 의하여 질병이 유발되는 경우가 많으므로 유전인자 분석만으로는 질병의 진단이 어렵다.
- 포유류에서 mRNA의 differential display를 이용한 연구에 의하면 알려진 질

병 가운데서 30,000여 가지의 질병이 단백질 분자의 이상에 의한다고 보고되어 있다. 이 가운데서 유전인자 자체의 이상에 의하여 기원한 질병은 아주 적은 부분만을 차지하여 Storhman (1994) 등에 의하면 약 2 % 만의 single gene의 이상에 의하여 질병이 유발된다고 보고되어 있다. 따라서 유전인자의 이상여부를 확인하는 것만으로는 질병의 원인을 밝히기에 부족하다. 암의 발병과정에서와 같이 몇몇 유전인자의 조합에 의하여 세포의 조절이상(질병)을 보이는 경우가 많으므로 생명현상의 이해 및 질병의 원인을 밝히기 위하여서는 단백질의 네트워크에 대한 이해가 필요하다.

- 이와 같이 프로테오믹 연구는 발현된 단백질을 대량으로 분석함으로써 유전인자 분석법을 포함한 다른 분석법을 능가하는 질병의 원인 분석법이 될 수 있으며, 이러한 분석을 통하여 알려진 정보는 바로 진단법의 개발과 연계될 수 있다. 이는 적은 비용으로 간단하게 질병을 진단할 수 있는 길을 열어준다. 또한 질병의 원인 및 진행과정을 분석할 수 있도록 하여 이에 대처할 수 있는 치료제의 개발과도 직결될 수 있다.

### 3) 정부 주도의 정책적 기술개발사업으로 조속히 수행되어야 하는 이유

- 프로테오믹 연구는 다른 분야의 연구와는 달리 미국보다는 호주 (Australian Proteome Analysis Facility, APAF)나 스위스 (Swiss Institute of Bioinformatics) 그리고 덴마크 (Danish Center for Human Genome Research)등 주변국에서 국책연구센터를 설립하여 이 분야의 연구를 선도하고 있다. 이중, 호주의 APAF는 1995년 호주 정부의 지원을 받아 국가 연구소로 지정되어 세계 최초의 프로테오믹 센터로 발전하였다. 현재 우리나라의 프로테오믹 사업은 출발선상에 놓여있다. 하지만 다른 분야에 비하여 앞선 국가들과의 격차가 크지 않으며 아울러 이 연구를 통한 다른 생명과학 연구에 대한 커다란 파급효과를 고려한다면 조속한 연구가 필요하다. 하지만 연구의 큰 초기투자 비용과 또한 국내에 이러한 기술에 대한 전문인력의 부족은 호주나 그 외의 나라와 같은 정부의 주도하에 정책적인 기술개발이 요구되어 진다.

## 2. 국내·외 연구개발 현황

### 가. 기초연구 현황

- 국내에서는 프로티오믹스 분석을 세계적 수준으로 처음부터 끝까지 수행 할 수 있는 연구소는 현재 없는 형편이다. 산발적으로 기초연구를 2차 전기영동 분석 수준에서 하는 곳은 일부 있으나 개인차원이고, 매우 열악한 조건에서 단백질 기초연구를 하고 있다. 현재 프로티오믹스에 가장 중요한 기반기기인 MALDI-TOF을 보유하여 자체적으로 운영하는 곳은 전국적으로 4-5군데 정도이며(연세대, 대전 기초과학지원연구소, 경상대, 현대약품 등) 이나마도 공식적으로 센터를 설립하여 전문적으로 프로티오믹스 연구를 수행하는 곳은 연세대 정도밖에 없는 실정이다. 최근 frontier 21 사업의 일환으로 약 10억원의 연구비가 투자되었고 NRL 사업으로 한 개의 실험실이 프로테오믹스 분야로 선정되었다.(표 1.참조)

[ 표 1. 국내 기초연구 현황 ]

연구자	투자연구비	연구내용
이창원(경상대)	4억원	간암, 위암 표적 단백질 발굴관련 프로테오믹스 사업
오영준(연세대)	1억원	신경세포관련 프로테오믹스 연구
백용기(연세대)	4.8억원	간암, 위암 표적 단백질 발굴관련 프로테오믹스 사업
류성호 (포항공대)	2억원	Cell Map Proteomics

- 국외에서는 1995년에 Marc Wilkins에 의해 프로테오믹스가 처음 소개된 이후 급격한 발전을 하였다. 프로테오믹스 연구는 미국보다는 호주 (Australian Proteome Analysis Facility, APAF)나 스위스 (Swiss Institute of

Bioinformatics) 그리고 덴마크 (Danish Center for Human Genome Research)등 주변국에서 국책연구센터를 설립하여 이 분야 연구를 선도하고 있으며 이중, 호주의 APAF는 1995년 호주 정부의 지원을 받아 국가 연구소로 지정되어 세계 최초의 프로테오믹스 센터로 발전하였다. 그외에도 독일 연방 정부는 1998년에 100억원 가까운 예산을 들여 깬새차에 프로테오믹스 센터를 건립하기로 하였고, 일본도 대형 프로테오믹스 연구에 30억원을 이미 작년에 요청하였을 뿐 아니라 프랑스도 60억원의 연구비를 프로테오믹스 쪽으로 분배하여 지원하고 있다. 국외의 프로테오믹스 관련 연구현황을 표 2에 나타내었다.

## 나. 기업체 연구개발 현황

- 국내에서는 프로테오믹스 연구가 이제 출발선상에 있으며 몇군데에서 기초 연구가 되고있고 아직까지는 기업체에서의 연구가 활발히 이루어지지 않는다고 있다. 현재 프로테오믹스 테크와 같은 벤처기업에서 연구를 시작하였다.
- 국외기업으로는 미국의 Celera사가 최근 대규모 프로테오믹스 분석 사업을 시작하였으며 프로테오믹스 관련 기기를 전문으로 하는 PE biosystems과 질병 특이 단백질의 발견과 해당 질병의 진단, 그리고 치료제 개발을 연구하는 영국의 Oxford GlycoScience(OGS)사 등이 활발히 프로테오믹스 관련 사업을하고있다.. OGS사에서는 "Proteograph"라는 시스템을 실용화하고 있다. 건강한 사람과 류마티스 관절염에 걸린 사람의 활액(synovial fluid)을 비교한 결과, 류마티스 환자의 활액에서는 47가지의 독특한 단백질이 발견되었다. 이 단백질들의 상호 작용을 연구한 결과 관절부의 세포막을 파괴시키는 효소를 발견했다. 이외에도 다수의 기업들이 프로테오믹스 기술을 이용한 진단시약 개발 및 치료제 개발을 목적으로 연구를 진행중에 있으며 그 현황을 표 3에 나타내었다.

[ 표 2. 국외 기초연구 현황 ]

주제	국가	연구자	연구내용
Sample selection and preparation	Australia	D. F. Hochstrasser	Toolset of methods for comprehensive proteome analysis
	Australia	K. Williams	Advances in sample preparation for high throughput proteomics
	England	P. J. Selby	Laser-capture microdissection
Separation science	U. S. A.	S. D. Patterson	Chromatography-based proteomic analyses
	U. S. A.	T. D. Veenstra	Rapid quantitative measurements of proteomes
	Switzerland	H. H. Girault	Polymer micro-chips for fast protein analysis
	Canada	D. Michels	single cell proteome project
	Germany	W. Weiss	IPG-Dalt : state of the art
Mass spectrometry	Denmark	M. Mann	Direct protein identification by mass spectrometry
	England	M. Dunn	Analysis of protein digests from 2D gels using a MALDI-TOF mass spectrometer
Pharmacology	Austria	E. Gianazza	Proteomics of rat serum
	Switzerland	L. Suter	Changes in hepatic protein levels following treatment with acetaminophen
	U. S. A.	P. T. Manning	identification and characterization of a novel protein induced in the sympathetic nervous system following guanethidine treatment
	U. S. A.	N. L. Anderson	proteomics to display lovastatin-induced protein and pathway regulation in rat liver
Detection method	England	E. Hawkins	2D fluorescent difference gel electrophoresis addressing the bottle-neck
	Switzerland	D. Twerenbold	Detection down to one molecule
	U. S. A.	C. R. Merril	Protein detection by exponential amplification
Identification, characterization and quantitation	U. S. A.	R. Aebersold	Quantitative proteome analysis
	Germany	A. Sickmann	Identification of proteins containing posttranslational modifications or point mutations by MALDI-MS/PSD
Automation	Australia	B. J. Walsh	Rapid progress in proteome projects
	Switzerland	D. F. Hochstrasser	Comprehensive one step proteome analysis by the molecular scanner
Signaling pathways	Canada	C. Ramachandran	The nuts and bolts of a minimalist proteomic approach
	Denmark	J. E. Celis	Proteomic strategies in bladder cancer



[ 표 3. 기업체 연구개발 현황 ]

회사명	위치	연구분야
Celera	Rockville, MD	- Databases
Incyte Pharmaceuticals	Palo Alto, CA	- GEM-microarray instrument - protein expression & sequence database - microarray soft ware
GeneBio	Geneva, Switzerland	- Database
PE Biosystems		- proteomics 관련 instrumentation
Oxford GlycoSciences	Oxford, U. K.	- proteomics를 이용한 drug discovery
Large Scale Proteomics Corp.	Rockville, MD	- 2D gel electrophoresis system

## 다. 국내외 기술 수준 비교

- 국내의 프로테오믹 사업은 이제 출발선상에 놓여 있다. 아직 어느 곳에서도 프로테오믹 DB를 구축하지 않았고, 기반 기술을 개발하고 있을 뿐이다. 프로테오믹 연구의 가장 기본이라 할 수 있는 2D 전기영동법은 몇몇 실험실에서 상당한 수준에 이르렀다고도 볼 수 있으나, 프로테오믹스를 가능할 정도의 2D 조건 확립에는 조금 더 개발의 여지가 있다고 할 수 있다. 그러나 전기영동 젤로부터 효소를 이용한 절단, 그리고 질량 분석기를 이용한 단백질의 핑거프린팅 기술과 미지 단백질 구조 분석에 필요한 탄뎀질량분석법에 이르기까지 단백질 특성 분석 개발에 있어서는 비교적 높은 수준이나 high-throughput 분석을 위하여 기술 집약이 요구된다.

- 기초 생물학 관련 전문 연구인력이 풍부하며, 이 분야에 대한 연구가 가장 앞선 호주에서도 1995년에 시작하였고 대부분의 나라에서도 최근 몇 년 동안에 시작하였으며 이분야의 커다란 잠재성에 비하여 현재까지의 연구성과가 미비하므로 국내에서도 시급한 투자가 요구된다. 각 기반기술에 대한 선진국과의 수준은 표 4에 나타내었다.

[ 표 4. 프로테오믹스 관련 기술 수준 ]

관련 기술		기술 현황		선진국 대비 기술격차
		국내	국외	
프로테오믹스 시료 전처리 기술		○	○	
프로테오믹스 전개 분석 기술	2D-gel PAGE	○	○	
	Multi-dimensional HPLC		○	2년
단백질 확인 기술	MALDI-TOF	○	○	
	ESI-MS/MS		○	2년
Bioinformatics			○	3년

## 라. 국가별 인프라 및 투자 규모 비교

- 국내에서는 신기술 연구수행 전문기관이 극히 제한되어 있고, 인프라 구축도 매우 열악한 형편이다.

### 3. 시장전망 조사

- 주시장 : 생명과학 기술을 이용한 산물 (예, 의약품, 농수산물, 식품 등)을 생산하는 전 국가로 주요 선진국이 이에 해당됨.
- 시장규모

구 분	현재의 시장 규모	예상되는 시장규모
세계시장규모	추정불가	(2005년) 2조원
한국시장규모	추정불가	(2005년) 1000억원

※ 근거 : 현재 프로티오믹스 기술을 이용한 산업은 초기 단계로서 정확한 시장규모의 예측은 사실상 불가하다. 의학산업으로서의 프로티오믹스 적용가능성은 매우 크며, 이에 따른 세계시장 및 한국 시장에서의 규모는 예측하기 어려울 정도로 증가할 것으로 예상된다.

### 4. 실현가능성 평가

가. 정부 투자시 프로테오믹스센터를 구축함으로써 프로테오믹스가 가장 짧은 기간에 국제적 우위를 점할 수 있는 근거

- 1) 2000년 6월 26일 인간지놈구조 결과를 발표한 이후 한국은 본 사업에 전혀 공헌을 하지 못한 관계로 '지놈약소국으로 전락'하는 수모를 당하게 됨.
- 2) 이렇게 실추된 한국의 산업·과학기술 위상을 3~4개의 프로티오믹스의 전초기지(연구센터)를 설립하여, 이의 혁신적인 운영을 통해 포스트지놈시대의 산업·과학기술에서 세계적 경쟁성을 회복시킬 수 있음.

- 3) 프로테오믹스는 기술기반성이 넓고, 새로운 경쟁성이 확보될 수 있기 때문에 이 분야에 집중투입하여 국내 연구자들의 연구수행을 촉진시킬 경우 2-3년내 선진국 수준으로 끌어 올리는 견인차역할을 할 것으로 예상된다.
- 4) 프로테오믹스는 다양한 적용성과 HTS 방식의 하나이므로 한국에서 몇 가지 병목점만 해결하면 세계적으로 기술적인 우위를 점할 수 있음.
- 5) 프로테오믹스의 자동화는 현재 전세계적으로 추진하고 있는 과제로 국내에서도 이러한 분야에 함께 투자하면 충분히 경쟁성을 이룰 수 있음.
- 6) 프로테오믹스의 전 분야는 개발중에 있는 관계로 어느 한 국가가 독점적 지위를 누리고 있지 않음. 단, 프로테오믹스인포매틱스에 한해서는 이미 스위스의 SIB (Swiss Institute of Bioinformatics) 에게 선점을 당한 관계로 이들과의 관계 설정을 통하여 공동 기술개발을 병행할 필요가 있음.
- 7) 국내 최초로 국책 프로테오믹스연구센터를 설립하면 프로테오믹스의 광범위한 산업적응용방법을 세계에서는 처음으로 개발하여 소위 프로테오믹스의 **Flagship 연구센터**로서의 역할을 하게함.
- 8) 다른 국가에서 아직 활발하게 추진하지 않는 농림, 수산, 임업등 분야에의 프로테오믹스 적용은 매우 큰 경쟁성을 가질 수 있음.
- 9) 인간게놈사업처럼 곧 형성될 국제적인 '**인간프로테오미 콘소시움**' (예, **Human Proteome Initiative**) 에 각종 연구결과 공여를 통해 사업참여국으로 **당당히 기여 할 수 있을 것으로 판단됨.**
- 10) 전주기성 프로테오믹스 전문산업인력 훈련 및 양성을 할 수 있어 선진국이 하지 못한 체계적인 인력양성을 달성할 수 있음.
- 11) 국제공동연구 및 협력 네트워크 구성의 주도국으로 인간게놈사업불참으로 인한 상실된 국가위상회복이 가능함.
- 12) 관련 산업의 동반 발전도모: 생물정보학 인프라 구축, 지노믹스분야 발전추진과 경쟁성 있는 국책과제 발굴 및 연구수행을 하게 되면 충분히 국제 경쟁성을 확보 할 수 있음.

## 나. 국내와 국외의 기초연구분야 및 산업체의 연구기반, 보유기술현황을 비교 분석한 실현가능성 평가

1) 이 분야는 초기분야이므로 우선 프로테오믹스 연구를 받아 시키는 것이 급선무임.

- 따라서, 현재 국내의 보유기술이나 산업체의 연구기반을 국외의 그것과 비교한다는 것 자체가 무의미 할 뿐 아니라 투자우선순위 측면에서 모든 기준을 신생기술의 육성이라는 기준을 적용해야지 상대적 우위를 적용하여서는 아니 됨.

2) 실현가능성이란, 초기 국가투자가 이루어져 2-3년 지났을 때 국제적인 경쟁성이 실현되는가에 대한 가능성을 말함일 텐데 이것은 충분하다고 판단된다. 모든 국가가 아직은 시작점에 머물고 있고, 도저히 따라 갈 수 없는 그런 시점은 아니기 때문임.

3) 국내의 경우 산업체나 학계 모두 기반이 취약함.

- 국내 모대학 프로테오믹스연구센터의 경우에 호주의 APAF 과 비교하여 기반시설, 전문인력, 인프라 등에서 40% 정도에 미치고 있음. 이것을 최소기간내에 90% 수준까지 올려야 국내 프로테오믹스가 발전할 수 있음.

## 다. 실현(성공)가능한 연구투자 범위

### 1) 3~4 개의 국책 다목적 '프로테오믹스연구센터'의 건립

- 2DE와 고도의 MALDI-MS 서비스를 수행 할 수 있는 프로테오믹스 연구거점으로 기능수행 가능. 이러한 거점 선정은 최소한의 연구 기반이 되어 있고 관련 기술이 축적되어 있는 곳을 중심으로 지정함.
- 이 센터를 중심으로 프로테오믹스의 기반 기술보급, 목표중심의 연구과제 수행, 국제교류와 국제 콘소시움참여 및 전문인력 교육훈련등을 달성 할 수 있음.

#### (1) 본 센터의 기능

- 한국을 대표하여 2000년 9월에 시작된 인간프로테오믹스프로젝트 (Human Proteome Initiatives) 에 각종 연구결과의 공여를 통해 당당히 사업참여국으로 한국의 국제적인 위상을 제고함.
- 프로테오믹스의 광범위한 산업적 응용방법을 개발하여 한국내 Flagship 센터로서의 역할수행
- 전주기성 프로테오믹스 전문인력 훈련 및 양성
- 관련 산업의 동반 발전도모: 생물정보학 인프라 구축, 지노믹스분야 발전추진과 경쟁성 있는 국책과제 발굴 및 연구수행을 하게 되면 충분히 국제 경쟁성을 확보 할 수 있음.

#### (2) 투자 범위:

- 기본 장비구입, 프로테오믹스 분석기술(=프로테오믹스인포메틱스)개발, 서비스운영체계 구축경비, 핵심기술개발비 지원
- 국내연구자들에게 최상의 프로테오믹스분석서비스를 제공하는데 필요한 기수지원과 운영경비

- 각 프로테오믹스의 주요 병목성 문제점(Bottleneck)을 파악, 해결하여 국가산업 기반기술의 확보와 유전자-기반 생물소재 신물질 및 biomarker를 창출하는 연구비지원
- 국제적인 연구연합체 구성과 이의 운영에 소요되는 기본 경비 (예, 인간프로테오믹스콘소시움 활동, 생물정보학운영체계 공동운영비등)

## 라. 실현가능한 구체적인 연구추진방향

### 1) 3~4개의 국책 프로테오믹스연구센터설립을 통한 국내 프로테오믹스 연구기반 확충사업 추진

- (1) 설립방향: Benchmarking 한 스위스의 SIB (Swiss Institute of Bioinformatics) 와 호주의 APAF (Australian Proteome Analysis Facility)와 같은 복합적 기능의 국책 “프로테오믹스 연구센터”설립
- (2) 센터의 서비스 목표 : 전체 기능의 70%를 고도의 프로테오믹스 분석 서비스를 통해 국내 연구자들에게 국제적 수준의 과제수행이 가능토록 지원함.
- (3) 자체연구개발 목표 : 전체기능의 30%를 독자적인 자체연구개발에 집중함. 실현가능한 연구 과제는 인간프로테오믹스 분석으로 제한함.
  - 방향: 성공가능성과 세계적 경쟁성을 보유한 과제에 한해 발굴하며, 모든 과제는 경쟁성 있는 과제를 투명하고 공정하게 선정한다.

### 2) 국내프로테오믹스 핵심기술 확산

- 방향: 각종 프로테오믹스 분석서비스 -단백질 구조분석, MALDI-MS 서비스, N-terminal 서열분석, 2DE 분석 서비스, 핵심기술 이전

### 3) 교육 및 연구자 Training

- 방향: 장단기 정규코스, 실험 기술 워크샵 (분기별), 대학원 과정 운영, 해외기관 과 공동 training 과정 운영

#### 4) 성과 활용

- 방향: 성과 도출위한 벤처 Spin-off 전략을 효율적으로 구사
  - 기술이전 전략을 전방위, 상설화

#### 5) 요소기술 도출 (전체사업비의 30%이내에서 수행할 기술 개발과제)

핵심기술명	연구대상기술의 범위	호주대비 한국의 수준(%)
프로테오 2D 전기영동기술	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 단백질 분획기술               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 질병 관련 세포군의 분리기술</li> <li>2) 세포의 분획기술</li> <li>3) 단백질의 분획기술</li> </ol> </li> </ul>	>95%
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2D 전기영동 분석기술               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) IPG/SDS PAGE 표준화 분석기술</li> <li>2) 막단백질의 전기영동 분석기술</li> <li>3) 이차원 이미지 Mapping 및 DB 구축기술</li> </ol> </li> </ul>	>80%
프로테오 질량분석기술	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 극미량 단백질의 질량 핑거프린팅 분석기술               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) In-gel digestion 및 단백질 추출기술</li> <li>2) MALDI/MS 분석 표준화기술</li> <li>3) 질량 핑거프린팅 DB 검색 및 구축기술</li> </ol> </li> </ul>	>60%
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 미지단백질 서열분석 기술               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)ESI/Tandem 질량분석기술 (Nanospray ESI, dC/MS/MS)</li> <li>2) 미지단백질 DB 구축기술</li> </ol> </li> </ul>	>55%
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 수식화 단백질 구조분석기술 (인산화, 당쇄화, 알킬화)               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 탄뎀질량분석기에 의한 수식화 구조분석기술</li> <li>충돌유발분해기술(MALDI/PSD, ESI/CID)</li> </ol> </li> </ul>	>60%



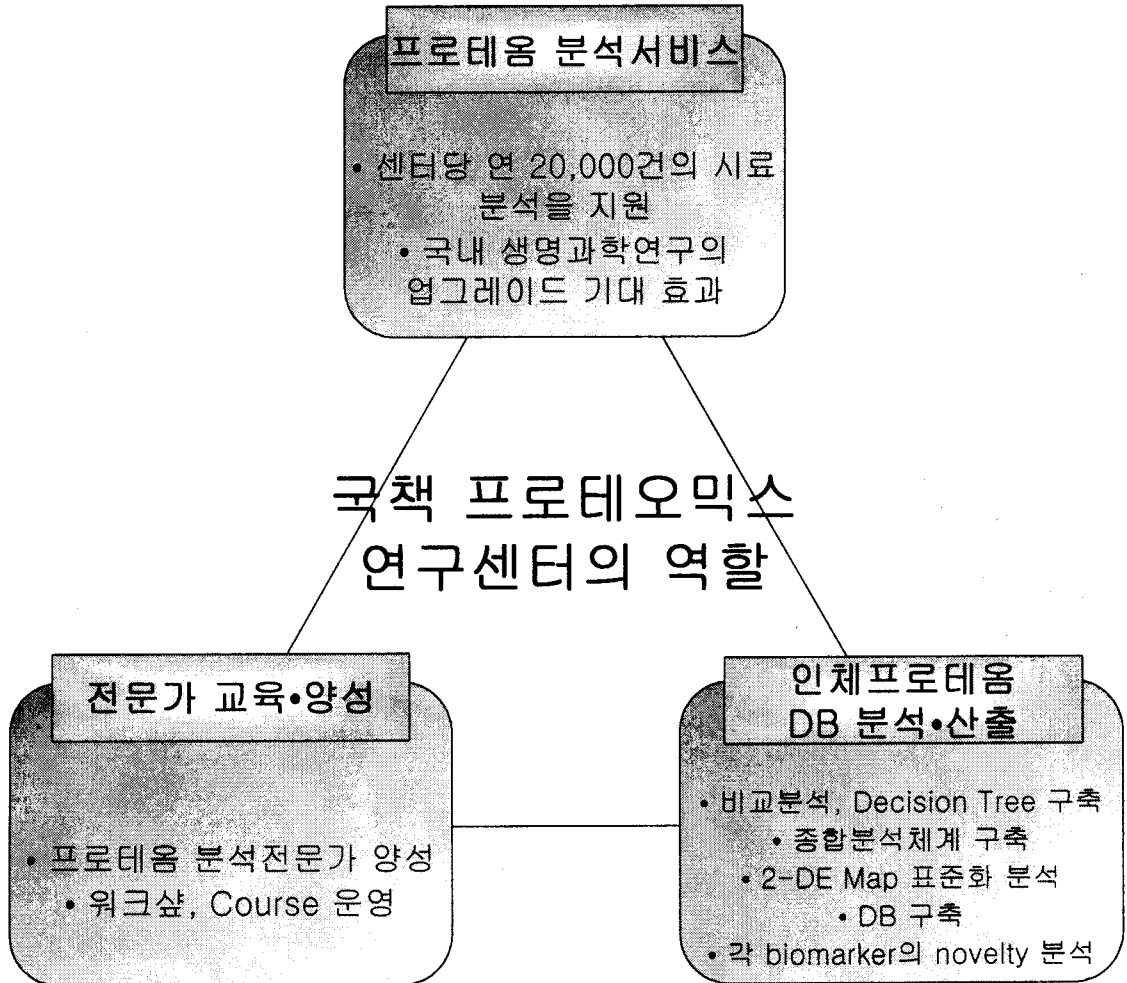
프로테오믹 서열분석기술	○ 미지단백질 서열분석 기술 1) 극미량 단백질 서열분석기술 (N-term, C-term, Internal)	>90%
	○ 수식화 단백질 구조 분석기술 1) 당 서열분석기술: 올리고당 순수 분리기술 올리고당서열 분석기술	>60%
Cell-Map proteomics 기술	○ 단백질 상호작용 분석 기술 1) 단백질 복합체 분리 분석기술 2) SELDI protein chip 이용기술	<40%

마. 성공적인 연구추진을 위한 가장 효율적인 연구투자모형

1) 투자모형 중 가장 적합한 대상에 대한 우선순위와 고려사항

투자모형	이유	고려사항
연구기반 확충사업	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 일정규모의 장기적인 안정적정부지원이 확보가능</li> <li>2. 분석서비스, 교육 및 기술보급 운영이 용이함.</li> <li>3. 고유 기반 과제 수행 용이</li> <li>4. 세계적인 기관과의 협력 유대 용이등</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 기존의 서비스체제와 역할 분담 필요.</li> <li>2. 센터는 이 분야의 우수연구집단이 이미 형성되어 있고 국제적협력기반과 기반기술축적이 어느정도 이루어진 곳이 바람직함.</li> <li>3. 기반이 없는 곳을 신규지정할 경우 건물신축등에 시간지연은 물론 막대한 국고지원이 들어 부담되기 때문임.</li> <li>4. 소규모 연구센터를 설립하되 적은 비용으로 최대의 효과를 올릴수 있는 방향으로 추진. 즉, 기존의 프로테오믹스 관련 연구센터가 있다면 이들을 대상으로 공모하고, 가장 적합한 대상의 기관을 선정한 후 이 시설을 최소비용으로 확대 개편하여 추진함이 바람직함. 신축건물이나 신규투자가 될 경우 막대한 부담은 물론 이 분야의 발전속도에 비취 볼 때 그렇게 해야할 시간적 여유가 없음.</li> </ol>

## 2) 과기부지정 국책 프로테오믹스연구센터의 운영방식



## 바. 프로테오믹스 과제의 문제점 및 해결방안

문 제 점	해 결 방 안
국내 프로테오믹스분석기술의 취약성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 외국의 우수 프로테오믹스연구센터와의 기술협력으로 신속한 기술이전</li> </ul>
분석장비의 빠른 기술개발로 인한 상대적 노후화 가속	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 대량구입의 문제점을 지양하여 단계적인 최신 기기 도입 추진</li> <li>• 리스 방식의 기기 사용 추진</li> </ul>
수개의 센터를 설립함으로써 발생할 수 있는 연구사업비용 과다 문제	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 기존 연구기반이 있는 기관을 중심으로 국책 프로테오믹스연구센터 설립추진</li> </ul>
사설 database의 이용료에 과다한 비용 지출	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사업 초기에는 public database의 이용, 사업이 진행되어 자체 2DE database 및 기타 엔진 등을 개발하여 이를 선진국의 database 운영주체와 공유함으로써 이 문제를 해결</li> </ul>

## 5. 최종 단계별 목표 설정

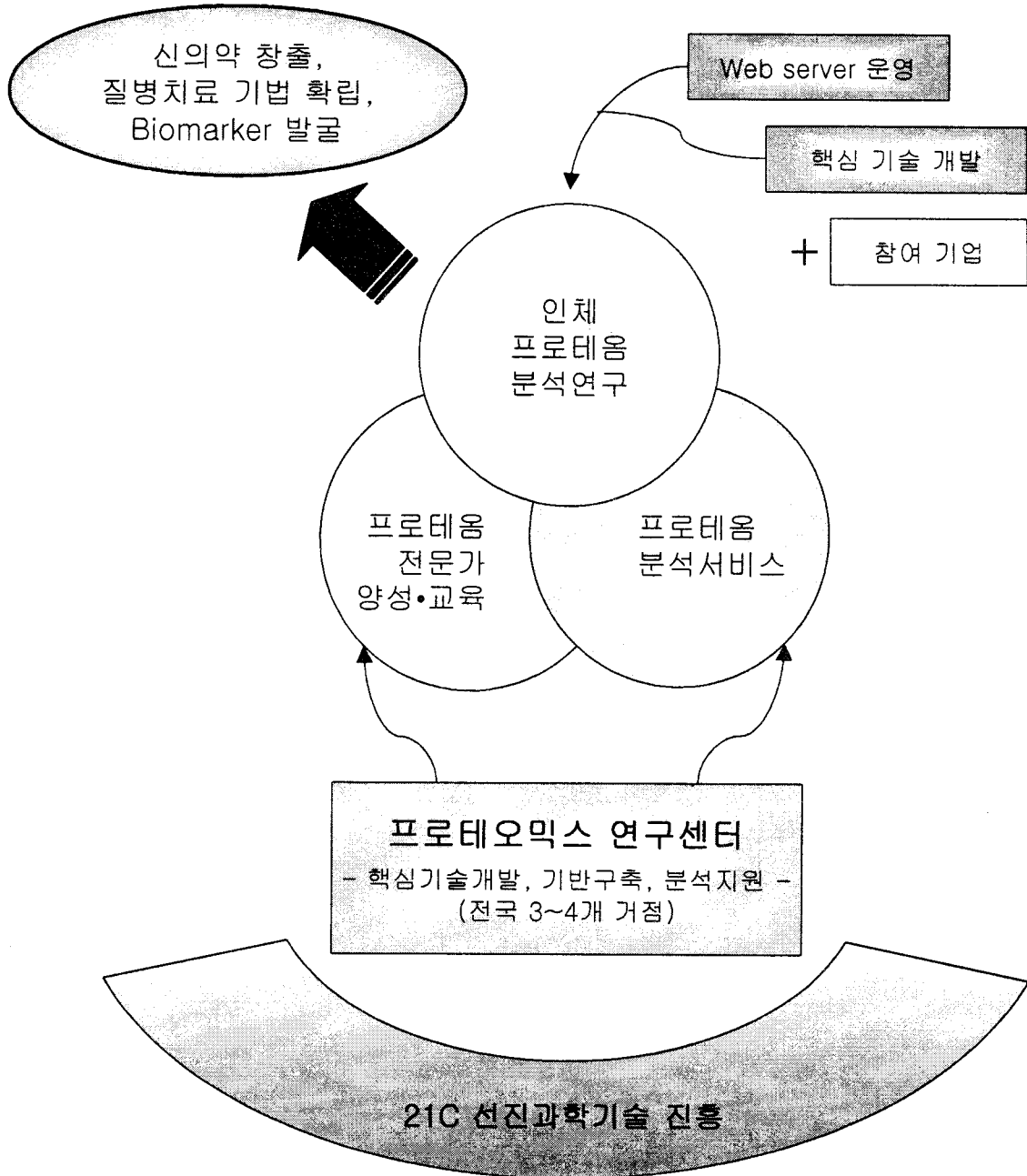
### 가. 최종 목표

- 1) 국내프로테옴분석의 공통기반기술확립
- 2) 국내 프로테오믹스 전용 분석서비스 시스템 구축 및 지원체계망 정립
- 3) 년 20,000건 시료(호주 APAF 수준)의 프로테옴분석지원
- 4) 년 200명 이상의 전문인력 양성
- 5) 국제수준의 프로테오믹스 전문연구기관 확립

### 나. 최종목표 설정 근거 및 배경

- 1) 포스트 지능시대에 산업기반성이 넓고, 새로운 경쟁성이 확보될 수 있는 “프로테오믹스 전문연구센터를 설립하여 이 분야를 2년내 호주의 APAF (Australian Proteome Analysis Facility) 수준으로 끌어 올리는 견인차 역할 하는 것임.
- 2) 국내 최초의 프로테오믹스연구소로서 프로테오믹스의 광범위한 산업적응용방법을 지속적으로 개발하여 Flagship 센터로서의 역할을 수행하는 기관이 국내에도 있어야 함.
- 3) 과학기반기술로서 실용화기술과 기초원천기술의 개발을 동시에 수행하여 프로테오믹스를 국내에 정착, 보급시켜야 함.
- 4) 국제공동연구 및 협력 네트워크 구성의 주도국으로 인간지능사업불참으로 인한 상실된 국가위상회복이 절실함.
- 5) 각 프로테오믹스의 주요 병목성 문제점(Bottleneck)을 파악, 해결하여 생물산업기반기술의 확보와 유전자-기반 생물소재 신물질과 biomarker를 창출.
- 6) Proteomics에서 경쟁성의 승부를 걸고, genomics와 bioinformatics의 기반을 선진국 수준으로까지 구축할 필요가 있음.

## 다. 국책 프로테오믹스 연구센터의 모형

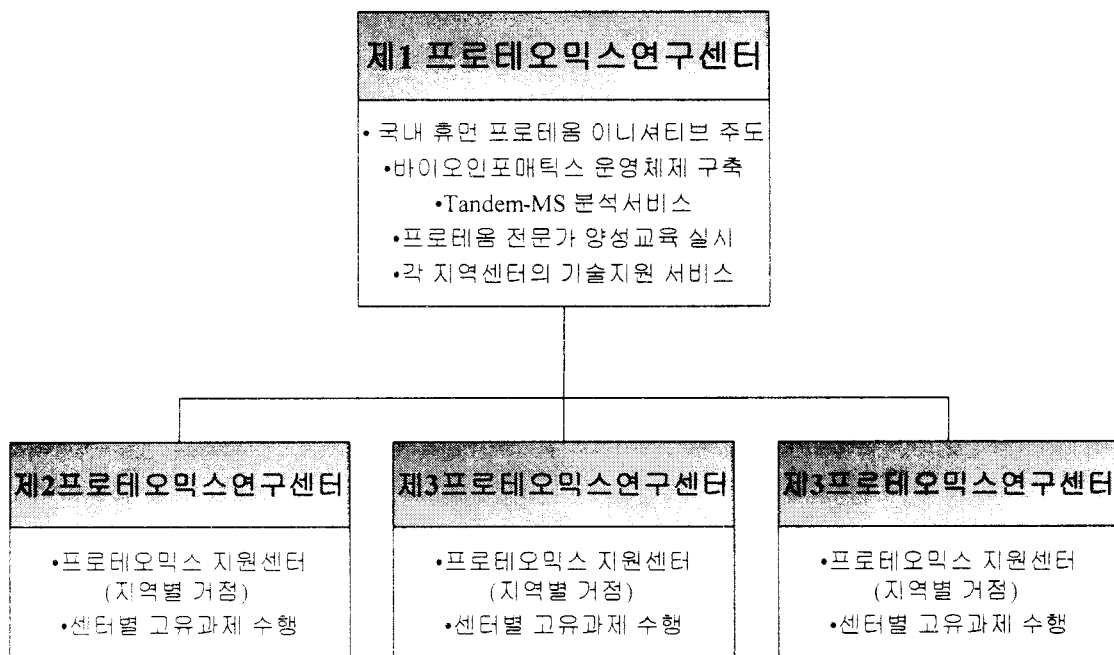


## 라. 단계별 목표

단계	세부목표	추진 내용	
제1단계: (초기1년)	센터설립기반구축 (전국적으로 3~4개)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 세계주요연구센터의 벤치마킹을 통한 시설, 운영사례 수집, 국내 유사 서비스의 문제점 파악, 연구자 그룹연계조직 형성, 국제 협력망 구축, 주요 정보운영체계 확립등</li> <li>2) 연구시설 구축: 공모하여 선정된 기준 연구센터확장 또는 임대(신축은 공사기간의 소요로 불가)</li> <li>3) 연구기자재 도입 및 시범운영, 고유 핵심사업 설정(2-3단계 수행과제)</li> </ol>	
제2-3단계 (>2년차)	프로테옴분석 서비스운영체계 구축 및 운영	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 단백질 구조분석 서비스(MALDI-MS)</li> <li>2) 2DE 분석 서비스</li> <li>3) Gel Image Analysis 서비스</li> <li>4) N-terminal 분석 서비스등.</li> <li>5) 프로테옴인포매틱스지원망 운영</li> </ol>	
	전문인력양성 (년 200명 이상)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 장단기 전문과정 개설 운영</li> <li>2) 각종 기술워크샵</li> <li>3) 국제공동교육프로그램운영</li> <li>4) 자매결연기관에 파견교육</li> </ol>	
	고유의 인체 프로테옴 연구과제 수행 및 원천 기술개발	3D Proteomics 기술 개발 (2DE + CE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 샘플 제조 및 각종 생물체분획 기술개발</li> <li>1) 질병관련 세포군의 분리</li> <li>2) 세포의 분획</li> <li>3) 단백질의 분획</li> <li>○ 2DE 및 3DE 분석기술 개발 및 기술훈련</li> <li>1) IPG/SDS-PAGE 표준화 분석기술 개발</li> <li>2) 이미지 Analysis 기술개발 및 database 구축</li> </ul>
		질량분석 기술개발	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 극미량 단백질의 질량 핑거프린팅 분석기술 개발</li> <li>1) In-gel digestion 및 단백질 추출기술</li> <li>2) MALDI/MS 분석 표준화</li> <li>○ 미지단백질 서열분석 기술개발</li> <li>1) ESI/Tandem 질량분석 (Nanospray ESI)</li> <li>2) 미지단백질 database 구축기술 개발</li> </ul>
		프로테옴 서열분석	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 미지단백질 서열분석 기술개발</li> <li>1) 극미량 단백질 서열분석 기술 (N-term, C-term, Internal)</li> <li>○ 당서열 분석 기술 개발</li> <li>1) 올리고당 순수 분리 기술개발</li> <li>2) 올리고당 서열 분석 기술개발</li> </ul>
Cell-Map proteomics 기술개발		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 단백질 상호작용 분석기술 개발</li> <li>1) 단백질 복합체 분리분석 기술개발</li> <li>2) SELDI protein-chip을 이용한 단백질 상호작용 mapping 기술 개발</li> </ul>	

## 마. 추진전략

- 1) 첫해에 3~4개의 프로테오믹스센터를 설립함.
- 2) 제1프로테오믹스연구센터는 본 과제의 중심적인 역할을 담당하는 본부로 bioinformatics 지원체계를 함께 운영하고 intranet을 통해 지방 거점 프로테오믹스연구센터와 상호 지원체계 구축.



- 3) 각 센터는 공모를 통해 엄정한 심사를 거쳐 확정함.
- 4) dBase 구축에 필요한 인원, 기자재 및 설비를 확보함.
- 5) 전문연구요원의 교육훈련 및 해외연구
- 6) 연구자들의 연구목표 실시 (분기별로 총 200명 목표)
- 7) 국제 프로테오믹스 인포매틱스 운영체제 구축

## 바. 연구결과활용 산업화 가능성전망과 사례

### 제약산업과 신의약개발분야

- 1) 고부가가치성 신규항균약물표적 발굴 실용화 사업  
(항진균제, 항균제, 살균제, 농약등의 신규표적)
  - 착수가능한 과제명-신규 항진균제 표적발굴사업
- 2) 난치성대사질환 표적발굴용 실용화 사업  
[고지혈증, 고혈압, 당뇨 등 복합질환의 새로운 치료표적 발굴과 이들의 상업화 표적 발굴 후 별도의 공정없이 즉시 라이선싱아웃 하는 것으로 매출 발생]
  - 착수가능한 과제명-신규고지혈증 치료표적 발굴사업

### 의학산업

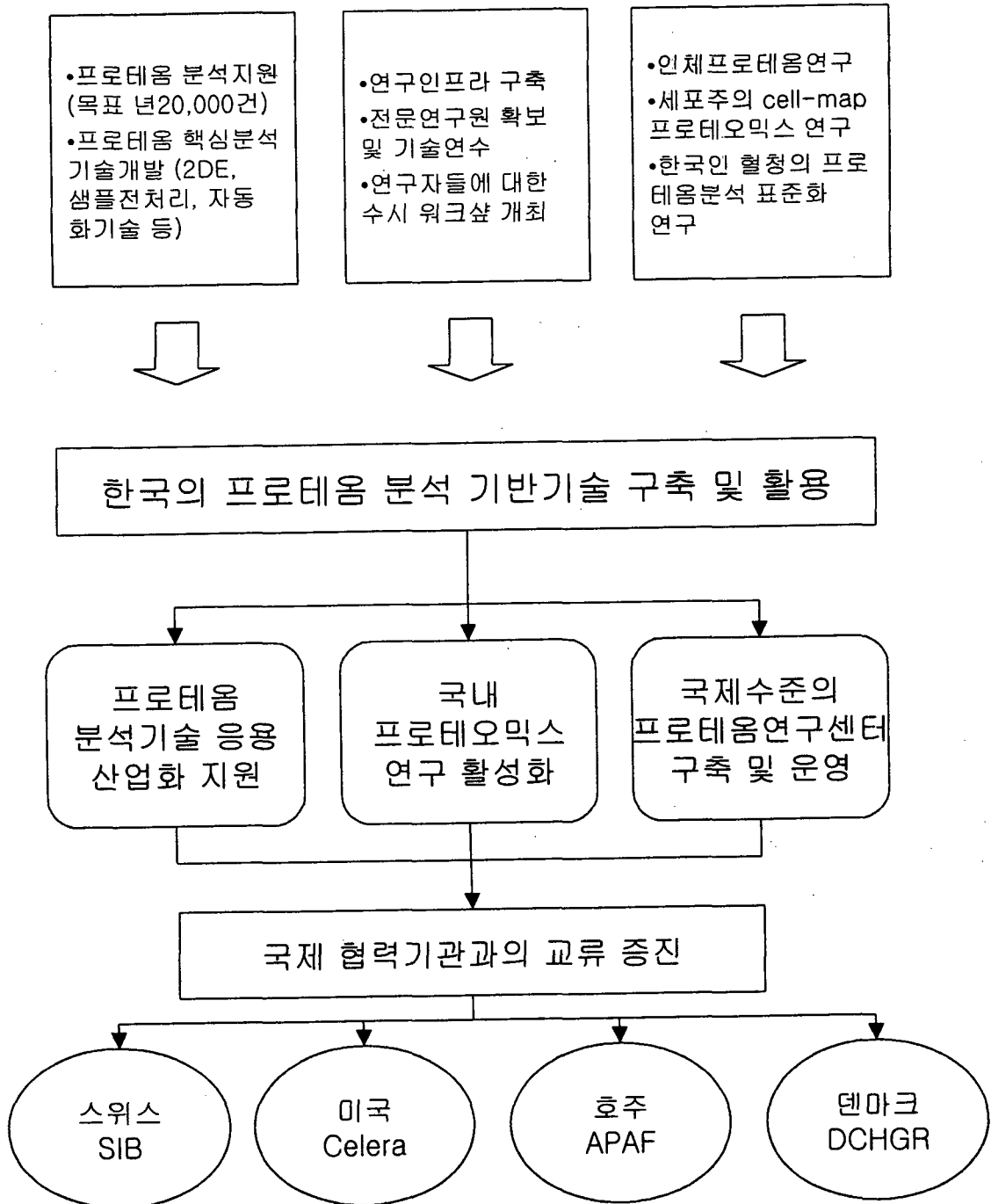
- 3) 한국인 표준혈청 분석과 DB
  - 한국인의 표준혈청을 프로티옴 분석을 통해 성, 나이별로 분석하여 DB를 구축하고, 이를 각종 질환진단의 표준자료로 활용함.
  - 착수가능한 과제-한국인 표준혈청의 프로티옴분석 및 DB 구축
- 4) 조직이식시 면역거부반응의 프로티옴분석
  - 조직이식시에 일어나는 거부반응의 실체를 프로티옴분석으로 규명함.
  - 착수가능한 과제-면역거부반응의 프로티옴 분석과 주요단백질 발굴

### 프로티옴믹스 원천기술 과제

- 5) 수식화된 지질막단백질의 효과적인 프로티옴분석기술
  - 본 과제를 통하여 프로티옴분석에 핵심이 되는 단백질의 수식화문제(당쇄화, 알킬화, 지질분자결합등)를 탐지하고, 이를 해결할 수 있는 방법과 관련 시약 개발
  - 착수가능한 과제- 변형 프로티옴 분석기술



## 사. 전체적인 사업실행도



## 6. 연구기간 및 연구비용 산출

### 가. 연구사업기간

총 3개년: 2001. 1. 1. - 2003. 12. 31.

### 나. 연구비용 산출 : 당해연도 (2001년도)

□ 총 소요예산 : 100 억원 / 년

(40억원, 제1센터; 20억원 x 3, 제 2,3,4센터)

(단위 : 억원)

구 분	내 용	제1센터	제2, 3, 4 센터
센터시설확충 및 기자재구입 (20)	· 기자재 및 시설확충	17	8
센터운영비 (5)	· 기기 및 시설운영비, 행정비, 인건비	4	2
프로테옴분석지원비 (5)	· 연간 20,000건 기준, · MALDI-MS, 2DE 분석 및 관련 연구지원	4	4
전문인력양성비 (2)	· 연간 200명 기준, 장단기 워샷, 교과과정운영, 해외연수등 지원경비	2	-
공통기반기술 구축용 자체 연구지원비 (18)	· 프로테오믹스 핵심기술개발비 · 분석 tool 개발, 3DE 분석, DB 구축방법 등	13	6
소 계		40	20 x 3
총 계		100	

## □ 조달방안

- 소요 예산중 첫 1년간 정부지원분은 100억원
- 2차년도 부터 산학협동 등으로 정부지원 감소예정

## □ 추진일정안

- 국내 기존센터를 대상으로 공모 및 선정 :  
2000년 11월 중순~2000년 12월 20일까지
- 국책프로티오믹스연구센터 설립 및 발족 : 2001년 1월 5일
  - 연구소 주요책임자의 선임, 소요 예산의 조달, 관계 제도의 확립  
2000년 12월 31일까지
  - 연구전문인력의 채용, 연구시설 가동 및 지원 서비스시작 :  
2001년 3월

## 7. 결 론

- 가. 전국적으로 3~4개의 국책 프로테오믹스센터를 설립하여, 프로테오믹스의 광범위한 산업적 응용방법 개발 및 Flagship 센터로서의 역할 수행.
- 나. 생물산업기반기술로서 프로테오믹스를 국내에 정착, 보급시키고 단기간에 많은 전문인력을 배출함.
- 다. State-of-the Art Technology를 개발하여 국내외에 원천 기술 제공
- 라. 인간게놈사업처럼 곧 형성될 국제적인 '인간프로테오믹스 콘소시움'에 사업참여국으로 당당히 참여하여 결과를 공여하고, 한국의 국제적인 위상을 높이는데 중추적인 역할 수행
- 마. 프로테오믹스 등 포스트게놈 연구분야의 전문산업인력 전 주기적 훈련 및 양성기관
- 바. 포스트게놈 국책사업 주관 연구기관으로 발전, 과기부의 게놈사업을 수행하는 '인간유전체기능연구센터'와 대별되고 상호보완성 보유.

## 8. 참고자료

1. **Pandey, A. and M. Mann.** 2000. Proteomics to study genes and genomes. **Nature** 405:837-846.
2. **Debouck, C. and B. Metcalf.** 2000. The impact of genomics on drug discovery. **Annu.Rev.Pharmacol Toxicol.** 40:193-207.
3. **Dutt, M. J. and K. H. Lee.** 2000. Proteomic analysis. **Curr.Opin.Biotechnol.** 11:176-179.
4. **Blackstock, W. P. and M. P. Weir.** 1999. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. **Trends Biotechnol.** 17:121-127.
5. **Blobel, G. and R. W. Wozniak.** 2000. Proteomics for the pore [news]. **Nature** 403:835-836.
6. 1999. Proteomics, transcriptomics: what's in a name? [news] [see comments]. **Nature** 402:715.
7. **Patterson, S. D.** 2000. Proteomics: the industrialization of protein chemistry [In Process Citation]. **Curr.Opin.Biotechnol.** 11:413-418.
8. **Anderson, N. L., A. D. Matheson, and S. Steiner.** 2000. Proteomics: applications in basic and applied biology [In Process Citation]. **Curr.Opin.Biotechnol.** 11:408-412.
9. **Legrain, P., J. L. Jestin, and V. Schachter.** 2000. From the analysis of protein complexes to proteome-wide linkage maps [In Process Citation]. **Curr.Opin.Biotechnol.** 11:402-407.
10. **Gygi, S. P., B. Rist, and R. Aebersold.** 2000. Measuring gene expression by quantitative proteome analysis [In Process Citation]. **Curr.Opin.Biotechnol.** 11:396-401.
11. **Fenyó, D.** 2000. Identifying the proteome: software tools [In Process Citation]. **Curr.Opin.Biotechnol.** 11:391-395.
12. **Chalmers, M. J. and S. J. Gaskell.** 2000. Advances in mass spectrometry for proteome analysis [In Process Citation]. **Curr.Opin.Biotechnol.**

11:384-390.

13. **Celis, J. E., M. Kruhoffer, I. Gromova, C. Frederiksen, M. Ostergaard, T. Thykjaer, P. Gromov, J. Yu, H. Palsdottir, N. Magnusson, and T. F. Orntoft.** 2000. Gene expression profiling: monitoring transcription and translation products using DNA microarrays and proteomics [In Process Citation]. **FEBS Lett.** 480:2-16.
14. **Alaiya, A. A., B. Franzen, G. Auer, and S. Linder.** 2000. Cancer proteomics: from identification of novel markers to creation of artificial learning models for tumor classification. **Electrophoresis** 21:1210-1217.
15. **Service, R. F.** 2000. Proteomics. Can Celera do it again? [news]. **Science** 287:2136-2138.
16. **Smith, H. B.** 2000. Proteomics: broad strokes of expressionism? [comment]. **Plant Cell** 12:303-304.
17. **Yates, J. R., III.** 2000. Mass spectrometry. From genomics to proteomics. **Trends Genet.** 16:5-8.
18. **Saegusa, A.** 2000. Japan creeps toward proteomics. **Nat.Biotechnol.** 18:16-17.
19. **Frederickson, R.** 1999. "Functional" proteomics? **Nat.Biotechnol.** 17:1050.
20. **Mann, M.** 1999. Quantitative proteomics? [news]. **Nat.Biotechnol.** 17:954-955.
21. **DeWitt, N.** 1999. Proteomics get complex. **Nat.Biotechnol.** 17:626.
22. **Hatzimanikatis, V., L. H. Choe, and K. H. Lee.** 1999. Proteomics: theoretical and experimental considerations. **Biotechnol.Prog** 15:312-318.
23. **Schilling, C. H., J. S. Edwards, and B. O. Palsson.** 1999. Toward metabolic phenomics: analysis of genomic data using flux balances. **Biotechnol.Prog** 15:288-295.
24. **Wang, J. H. and R. M. Hewick.** 1999. Proteomics in drug discovery. **Drug Discov.Today** 4:129-133.

25. **Page, M. J., B. Amess, C. Rohlff, C. Stubberfield, and R. Parekh.** 1999. Proteomics: a major new technology for the drug discovery process. **Drug Discov.Today** 4:55-62.
26. **Blackstock, W. P. and M. P. Weir.** 1999. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. **Trends Biotechnol.** 17:121-127.
27. **Dove, A.** 1999. Proteomics: translating genomics into products? **Nat.Biotechnol.** 17:233-236.
28. **Persidis, A.** 1998. Proteomics. **Nat.Biotechnol.** 16:393-394.
29. **Geisow, M. J.** 1998. Proteomics: one small step for a digital computer, one giant leap for humankind. **Nat.Biotechnol.** 16:206.

### III. Stem Cell 연구



# 1. 기술개발의 중요도

## 1) 기술의 개요

### ■ 근간세포(stem cell)

근간세포는 미분화상태에서 무한히 증식하는 세포로 전능성(totipotency) 또는 다능성(pluripotency)을 지니고 있으며 분화과정의 재개를 통하여 이식에 필요한 각종의 세포나 조직을 체외에서 무한히 만들어낼 수 있다. 이렇게 만들어진 세포 또는 조직을 이용함으로써 인체의 발생과정이나 질병과 관련된 각종 유전적, 생화학적 기전들을 연구할 수 있으며, 또한 이러한 세포 또는 조직을 사용하여 질환모델을 개발함으로써 신약의 효능을 효과적으로 검증할 수도 있다. 또한 다양한 세포나 조직을 체외에서 무한정 확보함으로써 이러한 세포 또는 조직을 궁극적으로 환자에게 이식하여 질병의 치료에 이용할 수 있을 것이다. 근간세포연구의 다양한 적용사례를 다음에 제시하였다.

- **근간세포치료(stem cell therapy)**
  - ▶ 세포 또는 조직의 이식에 의한 치료
- **인체 발생과정의 연구**
  - ▶ 증식 및 분화기전연구
  - ▶ 발생관련 유전자 기능의 연구
  - ▶ 조직의 형태발생(tissue morphogenesis) 연구
  - ▶ 선천성 기형(birth defect)의 치료
- **분화인자(differentiation factor)의 연구**
  - ▶ 조직재생(tissue regeneration) 유도
  - ▶ 종양발생의 억제(tumor suppression)
- **질환모델(disease model) 세포·조직의 개발**

### ■ 근간세포치료(stem cell therapy)

최근 장기이식기술의 발달은 지금까지 치료가 불가능하였던 여러 질병에 있어서 근원적인 해결책을 제시하고 있다. 그러나 이식용 장기의 공급 부족은 치료에 있어서의 어려움뿐만 아니라 장기밀매, 후진국으로부터 장기의 유입 등 사회·문

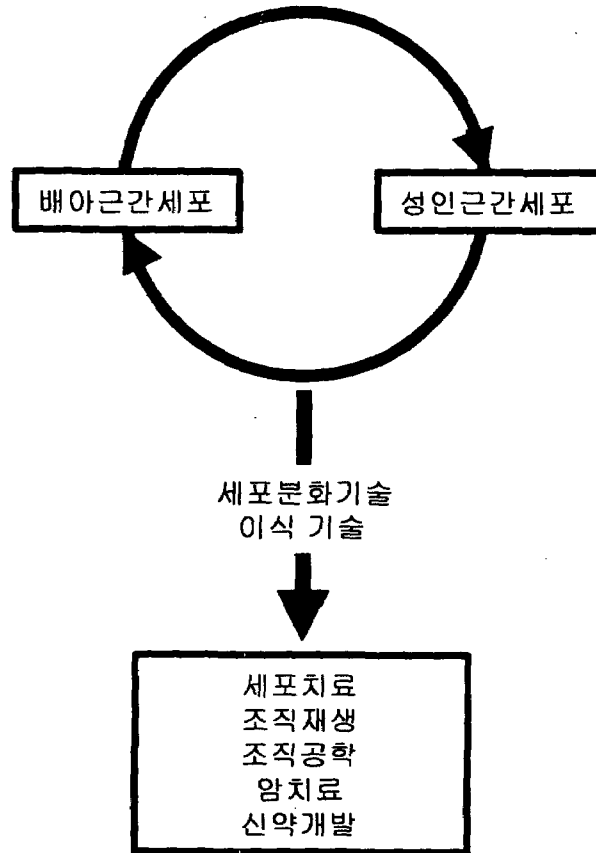
화적인 문제로까지 확대되고 있는 실정이다. 이를 해결하기 위해서는 첨단 생명공학 기술을 이용한 이식용 장기의 생산이 필수적이며 근간세포기술(stem cell technology), 인공장기(artificial organ), 동물장기이식(xenotransplantation) 등 다양한 방법들이 제시되고 있다. 그러나 신기술을 이용한 이식용 장기의 생산에 있어서 가장 큰 난점의 하나는 환자에게 이식하였을 때의 거부반응을 최소화하는 문제이다. 그러나 근간세포를 분화시켜 다양한 세포나 조직을 생산한 후 이를 환자의 치료에 이용한다면 이식 후에도 거부반응을 나타내지 않으므로 최근 크게 주목받고 있다. 근간세포치료(stem cell therapy)라고 불리는 이러한 기술을 이용하면 현존하는 대다수의 질병을 세포, 조직 또는 장기의 대체를 통하여 근원적으로 치료할 수 있다. 세포치료를 적용할 수 있는 각종 질병을 표 1에 제시하였다. 보는 바와 같이 근간세포치료기술은 여타의 치료법과는 달리 동일한 기술에 의하여 거의 모든 질병이 치료될 수 있다는 점에서 유사 이래 개발된 가장 획기적인 치료법으로 평가되고 있다.

표 1. 근간세포기술에 의하여 치료될 수 있는 질병

질병	이식에 필요한 세포
알츠하이머, 간질, 헌팅턴병, 척수부상, 뇌졸중	신경세포
축상동맥경화증	내피세포
화상	상피세포
만성통증	크롬친화세포
당뇨	췌장세포
심장질환	심근세포
저칼슘혈증	부갑상선세포
간질환, 저콜레스테롤혈증	간(肝)세포
신장질환	신장세포
백혈병	조혈세포
황반변성	망막세포
다발성경화증	신경교세포
근이영양증	골격근세포
골관절염	연골세포

근간세포치료에 이용될 수 있는 세포는 크게 두 가지, 즉 배아근간세포(embryonic stem cell)와 성인근간세포(adult stem cell)로 나누어지는데 본 기획서에서는 지금까지 분리된 연구에 한정되어 있던 이 두 부분을 상호 유기적

으로 연계함으로써 연구의 목적을 효율적으로 달성하고자 한다. 즉, 배아 및 성인의 근간세포연구에서 이루어진 결과에 대한 정보를 서로 교환하고, 개발된 기술을 교류함으로써 기술의 통합성 및 적용범위를 확대하여 연구의 상승효과를 기대할 수 있다. 다음에서 각각의 기술을 좀 더 자세히 기술하였다.



### ■ 배아근간세포(embryonic stem cell)

배아의 발달은 크게 두 가지 과정을 수반하는데 세포분열에 의해 세포의 수가 늘어나는 증식(proliferation)과, 배아를 이루고 있는 세포들이 간, 심장 등과 같이 여러 형태의 조직으로 변화하는 분화(differentiation)가 있다. 정자와 난자가 수정이 된 후 일정시기까지는 세포들이 분화되지 않은 상태이기 때문에 각각의 세포는 아직 전능성(totipotency), 즉 개체를 이루는 모든 형태의 조직으로 분화할 수 있는 능력이 있다. 배아로부터 전능성을 가진 세포를 얻어 분화를 억제하면서 시험관내 배양을 계속하면 이 세포들은 전능성은 유지하되 영구히 증식하는 세포로 변하게 되는데 이를 배아근간세포(embryonic stem cell, ES cell)라고 한다. 1981년 Evans와 Kaufman 그리고 Martin에 의해 마우스의 배아근간세포가 보고된 이래, 다수의 동물에서 유사한 세포주가 연구되어 왔으며 최근에는 인간의 배아근

간세포가 보고된 바 있다(Shamblott 등, 1998; Thomson 등, 1998). 이 세포들은 영구적으로 시험관내 배양이 가능할 뿐 아니라 배양조건을 바꾸어 주면 분화를 재개하여 혈구, 근육, 신경세포 등 신체를 구성하고 있는 다양한 세포로 발달하게 된다.

우선 이러한 세포들은 미분화상태의 수정란과 유사한 특성을 지니고 있으므로 재료의 희귀성으로 인해 많은 제약을 받고 있는 인간수정란 및 이로부터 분화되는 각종 세포 또는 조직을 대신하여 인체발생학의 연구에 귀중한 재료로 쓰일 수 있을 것이다. 또 인간의 배아근간세포를 분화시킨 후 질환모델을 개발한다면 신약의 효과를 체외에서 용이하게 분석할 수도 있다. 그러나 최근 인간의 배아근간세포에 관심이 집중된 것은 이 세포들을 체외분화시켜 세포나 조직의 이식이 필요한 환자에 공급함으로써 각종 질병의 치료에 이용될 수 있기 때문이다. 간세포치료라고 불리는 이 기술은 이제 시작단계에 와 있으나 앞으로 급속한 발전이 예상되고 있다(Sci Am 281:30, 1999; Science 283:2023, 1999; Science 286:2050, 1999).

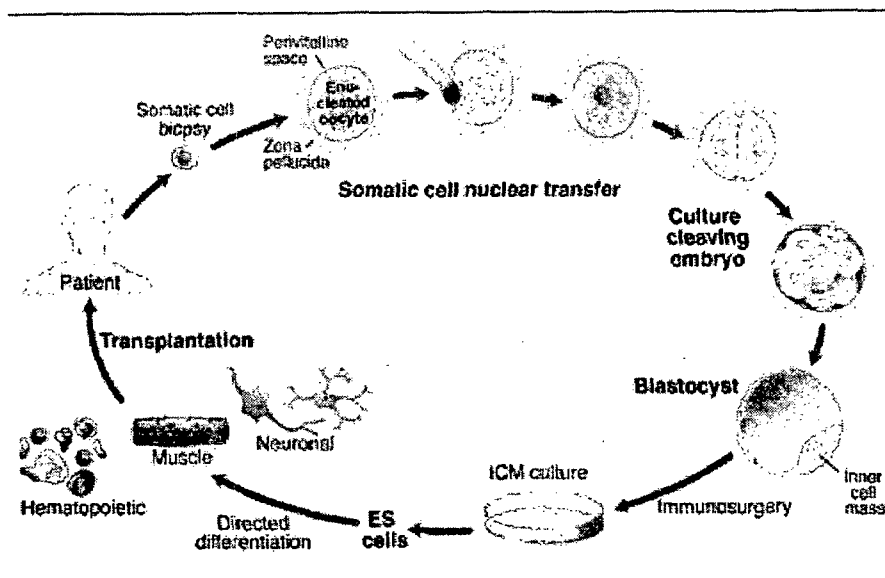


그림 1. 배아근간세포를 이용한 치료과정  
(Solter and Gearhart, Science 283: 1468, 1999)

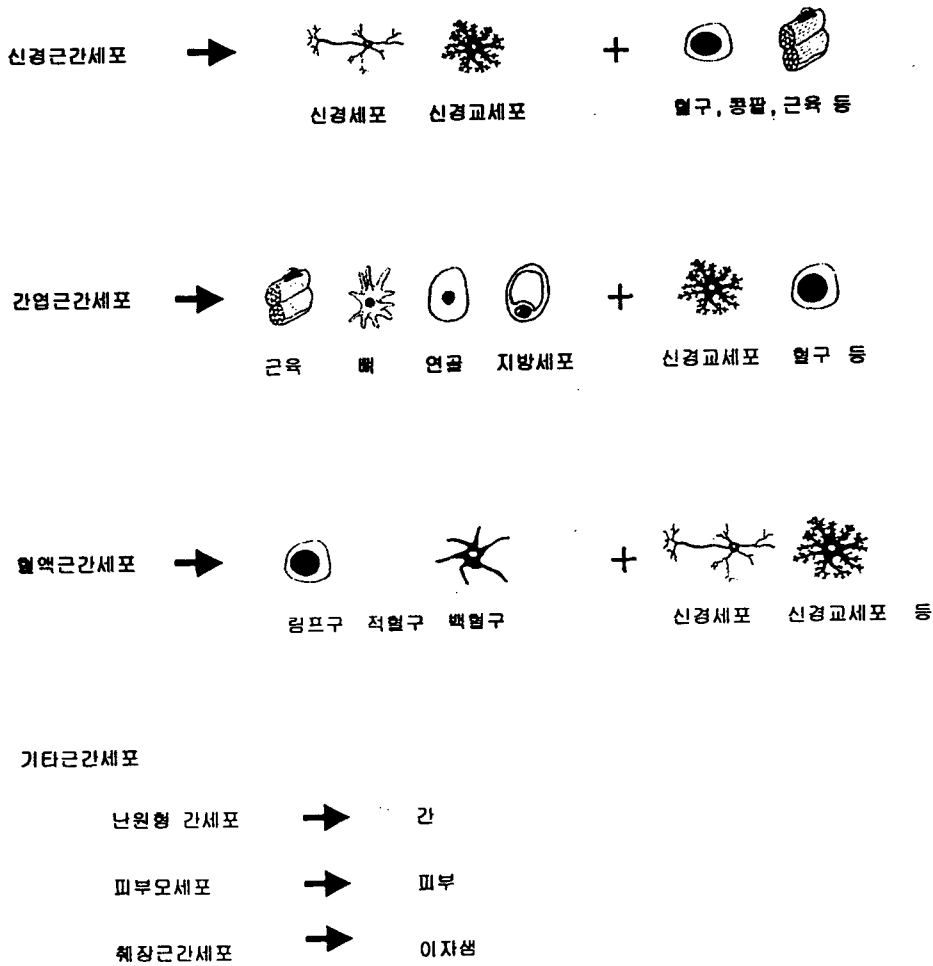
그림 1에서 보는 바와 같이 배아근간세포를 이용한 치료기술은 체세포 핵이식(somatic cell nuclear transfer), 배아근간세포주의 수립(isolation of embryonic stem cells), 배아근간세포의 체외분화(in vitro differentiation of ES cells)의 세 부분으로 이루어져 있다. 특히, 체세포 핵이식(somatic cell nuclear transfer)이 개발되어 1997년 Wilmut 등에 의

한 복제양 돌리(Dolly)의 탄생을 필두로 하여 성체에서 얻은 체세포의 핵을 정상적인 난자의 핵과 치환하는 방법에 의해 다수의 복제동물이 탄생한 바 있다. 이 연구는 정자와 난자의 결합에 의한 생명의 창조라는 지금까지의 개념을 뒤엎고 이미 분화된 세포를 다시 초기발생단계로 환원(reprogramming)시켜 완전한 개체로의 발생이 가능하다는 것을 입증하였다. 이러한 체세포 핵이식기술을 인간 배아근간세포의 수립과 접목하여, 환자에게 이식할 때 거부반응을 일으키지 않는 조직을 생산할 수 있다. 그림에서 보는 바와 같이 우선, 이식을 필요로 하는 환자로부터 건강한 세포를 채취한 후 이 세포의 핵을 정상적인 난자에서 핵을 제거한 자리에 이식한다. 이렇게 재조합한 난자를 시험관에서 배양하여 배아근간세포를 수립한다. 그 후 배아근간세포는 일정한 배양조건을 부여한 시험관 내에서 혈구, 근육, 신경 등 필요한 세포들로 분화를 유도하고 이렇게 얻은 세포들을 환자의 치료하고자하는 부위에 이식한다. 무엇보다도 이러한 세포 또는 조직은 환자 자신에서 유래한 것이기 때문에 이식하였을 때 전혀 거부반응을 일으키지 않을 것이다. 또한 만약을 대비하여 모든 사람이 자신의 배아근간세포를 냉동보존할 수도 있을 것이며 나아가서 질병치료에 도움을 주는 외래유전자를 체외분화 전후의 배아근간세포에 도입할 수도 있을 것이다.

## ■ 성인근간세포(adult stem cell)

배아근간세포가 착상전의 수정란 또는 태아의 원시생식세포(primordial germ cell)로부터 세포주를 수립할 수 있는 반면 성인으로부터 얻을 수 있는 미분화 근간세포는 발생 중 여러 장기에서 관찰되며, 손상된 조직을 재생하는 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 이러한 세포는 미분화 상태에서 세포증식을 통해 무한히 생산이 가능하고 주변 환경에 따라 정해진 여러 가지 세포로 분화할 수 있는 잠재력을 지니고 있다. 성인근간세포는 분화할 수 있는 세포의 스펙트럼이 비교적 제한되어 있어 원하는 세포로의 분화가 용이하며 환자로부터 채취 후 유전자도입 등의 방법을 통해 원하는 세포로 전환시킨 후 자가이식이 가능하다. 또한 환자 자신의 세포를 사용함으로써 면역거부반응을 최소화할 수 있으며 윤리적인 문제를 야기하지 않으므로 이식에 필요한 세포, 조직 또는 장기를 생산하기 위한 재료로 적합하다. 성인의 미분화 근간세포로는 혈액근간세포(조혈모세포; hematopoietic stem cell), 신경근간세포(neural stem cell), 간엽근간세포(간엽모세포; mesenchymal stem cell), 간근간세포(hepatic stem cell), 피부모세포(epithelial cell) 등이 있으며 각각의 미분화 근간세포의 특성은 그림 2에서 보는 바와 같다.

그림 2. 성인으로부터 얻은 미분화 근간세포의 종류 및 특성



특히, 성인의 미분화 근간세포는 다능성(multipotency)을 지니고 있어서 최근에는 한가지 미분화 근간세포가 발생학적으로 연관성이 없는 다른 세포나 조직으로 분화가 가능한 것이 보고되었다. 대부분의 미분화 근간세포는 증식을 통해 수적으로 증가하나 특정한 세포로만 분화하는 progenitor cell이 성격을 지니고 있지만 근래에 밝혀진 것처럼 성인의 미분화 근간세포가 전혀 다른 세포또는 조직으로 분화한 예는 표 2에서 보는 바와 같다.

표 2. 성인으로부터 얻은 비분화 근간세포의 다능성분화

성인의 미분화 근간세포	다능성 분화의 예
신경간세포	외, 중, 내배엽성 조직으로 분화
조혈모세포	신경세포등으로 분화
간엽모세포	중배엽성 조직, 신경조직으로 분화

## 2) 기술개발의 필요성

### (1) 기술적 측면

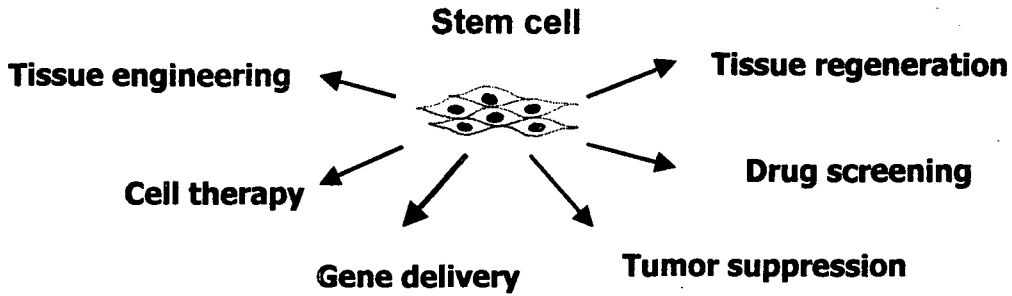
인공장기의 개발, 동물장기이식 등 많은 연구가 시도되었던 기존의 방법들과 달리 근간세포치료가 혁신적인 기술로 주목받고 있는 이유는 이 기술을 이용하여 적용할 수 있는 치료의 범위가 무한히 넓고 이식시에 일어나는 거부반응을 완벽하게 배제할 수 있기 때문이다(표 3). 그러므로 가장 최근에 연구개발이 시작되었음에도 불구하고 의과학의 핵심기술로 평가되고 있다(Nature 399:92, 1999; Science 283:1432, 1999; Science 287:949, 2000).

표 3. 이식용 장기생산을 위한 각종 첨단 의과학 기술의 비교

기술의 종류 및 내용	인공장기	동물장기이식	근간세포기술
적용범위	각종 장기를 따로 개발해야 함	크기와 생리가 비슷한 동물장기만 이식 가능	이식이 필요한 모든 질병에 적용 가능
거부반응	인공장기를 이루는 물질의 항원성에 따라 차이	동물장기에 존재하는 항원에 대한 거부반응	환자와 유전형이 일치하므로 거부반응 없음

modified from Nature 392 suppl. 18-24 (1998)

특히 약물치료가 주종을 이룬 임상의학기술의 한계를 극복하고, 손상된 부위를 대신할 수 있는 세포(cell), 조직(tissue) 및 장기(organ)를 개발하기 위하여, 무한한 증식능력을 지니고 다양한 세포, 조직 및 장기로 분화할 수 있는 근간세포에 대한 기술의 개발이 필수적이다. 이를 위하여 배아 및 성인근간세포에 관한 연구를 통하여 전능성(totipotency)을 지닌 배아근간세포로부터 다능성(pluripotency) 또는 단능성(monopotency)을 지닌 성인근간세포에 이르기까지 증식 및 분화의 기전을 규명하고 이로부터 얻어진 지식을 토대로 각 근간세포가 가진 장점을 극대화함으로써 (예, 성인의 미분화 근간세포의 배양 및 분화기전을 밝히고 이를 장차 인간의 배아근간세포의 체외분화에 적용) 이식에 필요한 세포, 조직 및 장기를 가장 효율적으로 생산해 낼 수 있다. 배아와 성인근간세포의 연구에서 얻은 결과는 근간세포치료 외에도 각종 조직의 재생, 질환모델 세포·조직의 개발을 통한 신약의 효용성 검토, 유전자치료, 근간세포의 분화기전을 이용한 종양발생의 억제 등에 활용할 수 있을 것이다.



## [2] 경제산업적 측면

주지하는 바와 같이 근간세포의 불멸성, 다분화성을 이용한 세포치료(stem cell therapy)기술은 조직공학, 맞춤의학, 재생의학으로도 불리며 인류의 질병을 치료하는 궁극적인 방법으로 대두되고 있다. 세포치료의 혜택을 받을 수 있는 환자의 수(표 4 참조)가 미국에서 만도 1억 명 이상으로 추정되며, 그들의 치료에 소요되는 비용이 연간 260억 달러로 이르고 있다(Independence of older americans: An investment of our nation's future, a report by the Alliance for Aging Research). 또한 각종 근간세포의 개발, 분화유도 등의 기술 등에 대한 지적 재산권의 증가로 인해 자체개발이 없는 국내의 환자치료에 막대한 기술료를 지불해야 하며, 의료시장이 다국적 기업에 의하여 잠식될 것으로 예측된다. 또한 이로 인하여 의료혜택을 받을 수 있는 사람이 제한되고 기술료의 해외지불을 통한 외환손실이 증가할 것이다.

표 4. 미국 내 근간세포의 수혜대상 환자의 수

질병상태	환자수
심장, 혈관계 질병	58,000,000
자가면역병	30,000,000
당뇨병	16,000,000
골다공증	10,000,000
암	8,200,000
알츠하이머병	4,000,000
파킨슨병	1,500,000
화상	300,000
척수손상	250,000
선천성기형	150,000
계	128,000,000



근간세포기술에 대한 연구의 중요성을 보여주는 예로서, 1999년 1월 미국 보건원(National Institute of Health)은 인간 배아연구에 대해 연구비를 지원하지 않는다는 그 동안의 정책과는 반대로 인간 배아근간세포의 연구에 정부출연연구비의 사용을 허가하였으며, 1999년 7월에는 대통령직속 국립생명윤리자문위원회(National Bioethics Advisory Committee)가 보건원의 결정을 지지하였다. 이에 앞서 37명의 노벨상 수상자들이 백악관에 인간배아근간세포의 연구를 지지한다는 서신을 보낸 바 있다. 이는 근간세포의 연구가 인류에게 가져다 줄 잠재적인 이익이 매우 크다는 사실을 보여준다고 하겠다.

배아근간세포 및 성인근간세포기술은 그 각각으로도 이미 지난 세기 말에 이루어진 생명공학의 핵심기술임은 주지하는 바와 같다. 나아가서 이러한 기술을 결합하여 실제 질병의 치료에 직접 적용할 수 있는 새로운 기술을 창출함으로써 기술의 효용성을 극대화 할 수 있다. 이러한 연구가 성공적으로 수행된다면 거부반응이 없는 세포 또는 조직을 대량으로 생산해 낼 수 있으며 파킨슨씨병, 알츠하이머, 심장질환, 화상, 당뇨, 간염, 면역질환, 관절염, 각종 암에 이르기까지 이식에 의하여 치료될 수 있는 모든 종류의 질병에 걸쳐 그 적용범위는 무한하리라고 생각된다.

### 3) 정부 주도의 정책적 기술개발사업으로 조속히 수행되어야 하는 이유

#### (1) 기술적 측면

##### ■ 연구의 태동기

세계적으로 근간세포에 관한 연구는 아직 태동기로서 지금 시작하면 국제적 경쟁력을 갖출 수 있는 분야이다. 1997년에 들어서야 인간의 뇌로부터 성인근간세포를 분리하였으며 1998년 말에 인간의 배아근간세포주가 최초로 수립되었다. 현재 우리나라에도 첨단기술을 습득한 다수의 신진연구자들이 근간세포의 각 분야에 있어 개별적인 연구를 시작하였으며 지금 정책적인 지원이 뒤따른다면 조속한 시일 내에 기술선진국과 대등한 수준에 이를 것이다.

##### ■ 기술의 복합성

근간세포기술은 그 개발의 기초에서부터 임상예의 적용에 이르기까지, 분자생물학, 발생학, 의학 등 다방면의 지식과 기술이 요구되고 있으며 대규모의 투자로

현재 이 분야 연구의 선두를 달리고 있는 국제적인 생명과학관련기업들과 경쟁하기 위해서는 정책적 기술개발사업으로 수행하여 집중적인 투자와 총체적 관리가 필요하다.

## ■ 연구의 효율성 제고

우리나라와 같이 자본, 인력이 제한된 경우에는 국제적인 경쟁력을 갖추기 위해서 집중적인 투자와 연구자간의 원활한 정보교환을 통해 연구의 효율성을 높이고 상승효과를 유도하여야 할 것이다.

## [2] 경제·산업적 측면

### ■ 새로운 치료법의 개발 필요성

다양하고 복잡한 질병이 계속 생겨나고 있으며, 현대사회가 점차 고령화되면서 국민복지의 증진을 위하여 보다 나은 치료법의 개발 필요성이 대두되고 있다. 근간세포기술은 지금까지의 치료법 개념을 획기적으로 변화시켜, 한가지 기술에 의하여 대다수의 질병을 치료할 수 있는 궁극적인 의료기술이다.

### ■ 자체개발 기술의 필요성

여타의 기술과는 달리 선진국으로부터 단순한 기술의 도입만으로는 우리 국민의 치료에 쓰일 수 있는 근간세포를 확보할 수 없다. 그러므로 한국인의 세포, 유전학적 특성에 적합한 근간세포의 자체개발이 필수적이다.

### ■ 의료시장성

차세대 의료기술인 근간세포기술 및 세포치료기술은 막대한 의료시장성을 지니고 있다. 그러므로 선진국으로부터의 기술도입이 가능하다해도 막대한 기술료를 지급해야 하므로 의료비의 인상으로 인하여 수혜대상이 매우 제한되고 국고의 해외유출이 불가피하므로 독자적인 기술개발이 시급한 실정이다.

## 2. 국내외 연구개발 현황

### 1) 기초연구 현황

#### (1) 배아근간세포(embryonic stem cell)

면역거부반응을 일으키지 않는 배아근간세포치료를 위하여 필요한 체세포 핵이식기술을 이용한 개체복제는 Wilmut 등(1997)이 복제양 돌리의 생산을 보고한 후 지금까지 양, 염소, 소 및 생쥐의 체세포 복제가 이루어졌으며 소의 경우 다수의 연구자들이 섬유아세포, 근유세포, 피부세포등을 이용하여 체세포 복제에 성공하였다. 우리나라에서도 젓소 및 한우의 복제가 보고된 바 있다(표 5 참조).

표 5. 국내외의 체세포 핵이식 연구 현황

연도	국가	연구자	기술 개발 내용
1997	영국	Wilmut 등	면양의 유선상피세포를 이용하여 최초로 체세포 복제
1997	영국	Schnieke 등	체세포 복제에 의해 Factor IX 형질전환 면양생산
1998	미국	Cibelli 등	소의 태아 섬유아세포로부터 복제소 생산
1998	미국	Wakayama 등	생쥐 난구세포를 복제하여 생쥐생산
1998	일본	Kato 등	소의 난관 상피세포 및 난구세포에서 복제소 생산
1999	뉴질랜드	Wells 등	난소 과립막세포 유래의 복제소 생산
1999	프랑스	Renard 등	피부의 섬유아세포로부터 복제소 생산
1999	한국	황 등	자궁세포로부터 젓소의 복제에 성공
1999	한국	황 등	체세포 복제 한우 생산
1999	미국	Baguishi 등	인간 항 트롬빈을 생산하는 형질전환 복제 산양 생산
1999	미국	Yang 등	노화된 소의 피부세포로부터 복제소 생산
1999	일본	Shiga 등	근육세포로부터 복제 화우 생산
2000	미국	Wakayama 등	배아근간세포의 핵이식에 의한 복제생쥐 생산
2000	미국	Polejaeva 등	유전자 적중 기술에 의한 복제양 생산
2000	미국	Polejaeva 등	체세포 복제 돼지의 생산
2000	일본	Onish 등	체세포 복제 돼지의 생산

국내에서 체세포 복제기술은 서울대학교 수의과대학(Theriogenology, 53:220, 2000)이 체세포 핵이식 및 배아근간세포 기술은 포천중문 의과대학교와 마리아 기초의학연구소에서 보유하고 있으며(Biol Reprod 57:1089, 1997; Proc TG Anim Res Conf 51, 1999) 기반기술의 수준은 선진국에 1-2년 차 정도로 근접한 것으로 생각된다.

배아근간세포는 내부세포괴(inner cell mass, ICM) 또는 원시생식세포(primordial germ cell, PGC)를 배양하여 세포주를 수립한다. 내부세포괴는 분화가 이루어지지 않은 상태를 유지하면서 계대배양하여 세포주를 얻는 반면, 원시생식세포는 아직 그 기전이 잘 밝혀져 있지 않은 역분화(dedifferentiation)과정을 거쳐 세포주가 만들어지게 된다. 세포주의 근원을 구분하기 위하여 통상 내부세포괴 유래의 미분화 세포는 embryonic stem (ES) cell, 원시생식세포 유래의 세포는 embryonic germ (EG) cell로 불린다. ES 및 EG cell은 모두 미분화상태로 전능성 또는 다능성(pluripotency)를 가지고 있다는 점에서 여타의 많은 세포주와 구별된다. 이 세포들은 체외에서 영구적인 계대배양이 가능하고, 배양조건을 변화시키면 체외에서 혈액, 근육, 신경세포 등 다양한 종류의 세포로 분화한다. 만약 면역기능이 결핍된 누드(nude) 또는 SCID (severe combined immunodeficient) 마우스에 이식하면 기형종(teratocarcinoma)을 비롯한 다양한 조직을 형성한다. 또한 배반포기 수정란에 주입한 후 대리모에 이식하면 태어나는 카이메라(chimera)의 생식기계(germ line)를 비롯하여 대다수의 조직으로 분화한다.

표 6. 국내외의 배아근간세포 연구 현황

●국내 · 국외 ○국외

구분	종(種)	세포주의 수립	체외 분화	면역결핍생쥐에서 분화	Chimera생산	생식기 전파
ES cell	Mouse	●	●	●	●	●
	Hamster	○	○			
	Sheep	○				
	Mink	○	○			
	Rabbit	○	○			
	Rat	○			○	
	Pig	○	○	○	○	
	Monkey	○	○	○		
	Cow	○			○	
	Man	○		○		
EG cell	Mouse	○	○	○	○	○
	Cow	●	●			
	Pig	●	●		●	
	Man	○	○			

1981년 마우스에서 ES cell이 수립된 것을 시작으로 1998년 인간의 ES 및 EG cell에 이르기까지 여러 포유동물 중에서 배아근간세포의 수립이 보고되었으며 전능성 또는 다능성에 관한 다양한 증거들이 제시되었다. 그러나 현재까지 마우스의 ES 및 EG cell에서만 배아근간세포의 전능성을 궁극적으로 증명하는 생식기계전파(germ line transmission)가 이루어졌다. 한편, 1981년 마우스에서 처음 배아근간세포주가 수립된 것을 시작으로 1998년 인간의 배아근간세포주 수립에 이르기까지 여러 포유동물 중에서 배아근간세포의 수립이 보고되었으며 이들 중 체내·외에서 다능성 즉, 다수의 세포로 분화가 이루어진 예는 마우스(Evans와 Kaufman, 1981; Martin, 1981), 돼지(Wheeler 등, 1994; Shim 등, 1997) 및 소(Cibelli 등, 1998)의 배아근간세포가 있다 (표 6 참조).

인간의 내부세포과 및 원시생식세포 유래의 배아근간세포는 Geron Corporation (Menro Park, CA, USA)에서 미국을 비롯한 여러 나라의 특허를 보유하고 있으며 이종간 핵이식(interspecies nuclear transfer) 유래의 수정란에서 배아근간세포를 분리하는 기술은 Advanced Cell Technology사에서 미국 및 국제특허를 출원 중이다. 한편, 표 7에서 보는 바와 같이 우리나라에서는 포천중문 의과대학교, 미즈메디병원, 마리아병원, ACT Korea 등에서 인간의 배아근간세포를 연구하고 있는 것으로 알려져 있다.

표 7. 국내의 배아근간세포 연구현황

기술별	연구기관	기술개발내용
배아근간세포	중문의대	인간배아근간세포(ES cell)의 분리
	아주대	마우스 배아근간세포의 체외분화
	한양대	마우스 배아근간세포의 체외분화
	마리아 기초의학연구소	인간배아근간세포(ES cell)의 분리
	미즈메디병원	인간배아근간세포(EG cell)의 분리
	LG화학연구소	소 배아근간세포의 분리
	ACT Korea	돼지, 인간배아근간세포(ES 및 EG cell)의 분리 및 체외분화
체세포핵이식	서울대	소의 체세포핵이식, 이종간 체세포핵이식
	건국대	소의 체세포핵이식 및 형질전환
	경상대	소의 체세포핵이식
	강원대	소, 마우스의 체세포핵이식
	한경대	소, 돼지 및 이종간 핵이식
	생명공학연구소	소, 돼지의 체세포핵이식 및 형질전환
	마크로젠	마우스의 체세포핵이식
	ACT Korea	소의 체세포핵이식, 이종간 체세포핵이식 및 형질전환

## (2) 성인근간세포(adult stem cell)

성인의 각종 미분화 근간세포에 관한 국내외의 중요한 연구현황은 아래의 도표에서 보는 바와 같다(표 8). 선진국에서는 이미 이러한 연구를 통하여 얻어진 결과들을 지적재산권으로 보호하여 외국으로의 기술유출을 억제하고 있는 실정이다. 성인의 근간세포에 관한 미국의 특허출원 현황은 그림 3에서 보는 바와 같다.

표 8. 국내외의 성인근간세포 연구현황

●국내·국외 ○국외

세포의 종류	연구대상	세포주수립	체외분화	다분화능	체내분화	임상적용
Neural stem cell	Animal	●	●	●	●	
	Human	●				
Mesenchymal stem cell	Animal	○				
	Human	●	○	○		
Hematopoietic stem cell	Human	○	○	○	○	○
Keratinocyte stem cell	Skin	●	●	●	○	○
	Cornea	○	○	○		○
Hepatic stem cell	Animal	●	○	○	○	
	Human	○				
Pancreatic stem cell	Animal	○	○	○	○	

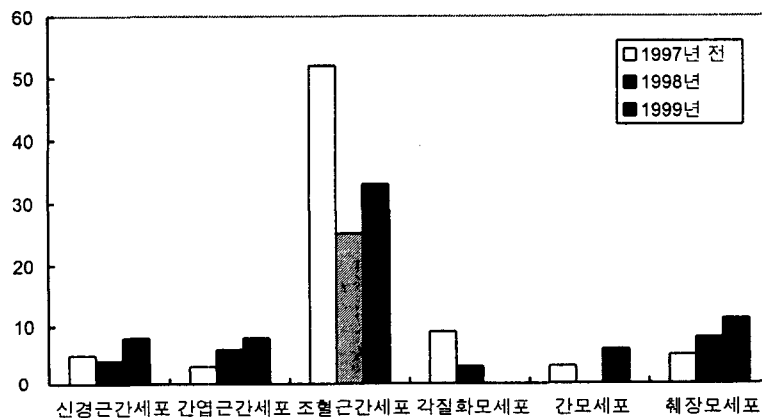


그림 3. 성인 미분화 근간세포와 관련된 미국 특허 출원 현황

근간세포의 연구가 최근에 시작되었기 때문에 특허의 출원은 대부분 1997년 이후에 집중되어 있으며 이 분야의 특허출원 개수는 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

국내에도 다수의 연구자들이 성인의 근간세포와 관련된 연구를 수행하고 있으며 그 현황은 아래의 도표에서 보는 바와 같다(표 9).

표 9. 국내의 성인근간세포 연구현황

근간세포의 종류	연구기관	연구 내용
Neural stem cell	아주대	사람 신경근간세포의 개발 및 뇌질환 치료
		신경세포분화 촉진 전사인자를 이용한 신경세포 개발
		파킨슨병 동물모델의 제작 및 원인규명
		신경세포의 뇌이식 기술 개발
		알츠하이머병의 원인규명 및 치료
		뇌졸중의 예방과 치료법 개발
		뇌세포 이식시 cytokine의 역할
	뇌세포 이식시 cytokine의 역할	
	울산대	neural crest stem cell의 배양 및 분화 경로 연구
	연세대	생쥐 신경근간세포의 분리 및 이식
		파킨슨병 질병의 원인 조사
		파킨슨병 질병의 원인 조사
	knockout mouse를 이용한 파킨슨병의 기전 규명	
	보건원	신경세포의 재생 및 신호전달 경로
	고려대	흰쥐 신경세포를 발생과 분화에 관여하는 유전자 pool 확보
	서울대	파킨슨 모델에서의 신경근간세포를 이용한 뇌질환 치료 연구
		알츠하이머병의 원인규명 및 치료
		헌팅틴병의 원인규명 및 치료
	한양대	생쥐ES 세포로부터 유도된 신경세포의 이식
		신경세포의 발생과 분화에 관여하는 유전자의 DNA chip 개발 (고려대와 공동연구)
	KIST	척수손상의 재생을 위한 치료법 개발
		신경세포의 분화에 관여하는 신호전달 경로 연구
경희대	신경세포의 분화에 관여하는 신호전달 경로 연구	
한림대	신경세포의 분화에 관여하는 신호전달 경로 연구	
	신경전달물질과 관련된 유전자 이입(transgenic)생쥐 제작	
전북대	간질동물 모델의 제작 및 관련 유전자에 관한 연구	
이화여대	운동신경 동물질환모델의 제작	

Mesenchymal stem cell	아주대	Mesenchymal cell을 이용한 조직공학의 분화과정에 관여하는 신호전달경로 연구 Mesenchymal cell의 pool 확보
	광주과학기술원	Mesenchymal cell의 분화과정에 관여하는 신호전달경로 연구
	목암연구소	Mesenchymal cell로의 유전자 도입을 위한 벡터개발
	인하대	Mesenchymal cell의 분화과정에 관여하는 신호전달경로 연구
Hematopoietics stem cell	가톨릭대	Allogenic 골수세포의 분리 및 이식
		Allogenic 골수세포의 분리 및 이식
	울산대	조혈모세포의 cytokine에 의한 분화 유도
		myleolma 환자의 골수세포에 관한 연구
	이화여대	혈액세포의 분화 관련 유전자의 SAGE
	인하대	조혈모세포의 분리 및 특성분석
	조선대	성인 T cell에 관한 연구
	전남대	조혈모세포의 분리 및 이식
한림대	한국인에서 HLA의 분자생물학적 규명	
Hepatic stem cell	원자력병원	간근간세포의 일종인 oval cell의 특성
	보건원	동물 간근간세포의 생체이식
	아주대	간세포의 재생과 관련된 cytokine의 작용기전
간세포의 이식 및 재생 방법의 개발		
Keratinocyte stem cell	원자력병원	Keratinocyte의 3차원적 배양기술을 이용한 인조피부의 제작 기술 개발
Pancreatic islet stem cell	가톨릭대	췌도이식원의 개발 및 적용
	서울대	췌장소도 이식술의 개발과 응용
	인하대	췌장샘세포의 재생
	아주대	췌장샘세포의 사멸 및 재생 기전 연구

## 2) 기업체 연구개발 현황

배아근간세포를 이용한 세포치료기술의 개발을 가장 활발히 진행하고 있는 기관은 미국의 **Geron Corporation**이며 이 회사는 최근 근간세포치료의 연구를 위하여 복제양 돌리를 생산하였던 영국 Roslin Institute의 Ian Wilmut과 함께 Geron Biomed라는 생명공학 회사를 따로 설립하였다(Nature, 399:92, 1999). 이 그룹은 현재 체세포복제기술과 함께 인간의 배아근간세포 기술을 보유하고 있다. 또 소의 체세포 복제를 처음 성공시켰던 미국의 **Advanced Cell Technology**사는 체세포 복제 및 배아근간세포 기술을 보유하고 있으며 근간세포치료분야에서 활발한 연구를 하고 있다. 국내 기업체에서 체세포 핵이식 및 근간세포에 관한 기



술개발을 진행하고 있는 곳은 LG화학, (주)마크로젠, (주)ACT Korea 등이 있다. 한편 국외에는 성인근간세포를 이용한 치료기술의 개발을 진행하는 다수의 생명공학회사들이 설립되었으며 그 현황은 표 10에서 보는 바와 같다.

표 10. 성인근간세포기술을 개발중인생명공학회사

회사명	연구자	국가	특성화분야
Aastrom Biosciences	-	미국	Hematopoietic stem cells
Layton BioScience	Snyder	미국	Fetal neural stem cells
NeuralSTEM Biopharmaceuticals	McKay	미국	Fetal neural stem cells
Neuronyx Inc.	Ho	미국	Neural stem cells
Nexell Therapeutics Inc.	-	미국	Hematopoietic stem cells
Osiris Therapeutics	Marshak	미국	Mesenchymal stem cells
ReNeuron	-	영국	Neural stem cells
StemCells Inc.	Uchida Weissman	미국	Adult neural stem cells

### 3) 국내외 기술 수준 비교

기반기술의 수준은 선진국에 1-4년 차 정도로 생각되며 위의 핵심기술인 배아근간세포기술과 성인근간세포기술을 접목하였을 때의 상승효과 및 근간세포기술이 여러 기초학문 분야 및 의학에 미치는 무한한 잠재력을 고려할 때 우리나라에서도 시급한 투자가 요망된다. 근간세포기술은 아직 태동기에 있으며 우리나라에서도 정부주도의 정책적 기술개발사업으로 지금 투자가 이루어질 경우 기술선진국과 충분히 경쟁해 나갈 것으로 전망된다. 각 기반기술에 있어서 선진국과의 격차는 표 11에서 보는 바와 같다.

표 11. 국내 근간세포 관련 기술 수준

관련기술	선진국대비 기술격차			
	1년	2년	3년	4년
체세포 핵이식 기술				
배아근간세포 기술				
신경근간세포 기술				
간엽근간세포 기술				
조혈근간세포 기술				
미분화 피부세포 기술				
미분화 간세포 기술				
미분화 췌장세포 기술				

## 4) 국가별 인프라 및 투자 규모 비교

근간세포에 관한 연구는 미국과 영국에서 주도적으로 이루어져 왔으며 최근 들어 유럽의 다른 나라들과 호주, 일본 등에서도 활발한 연구가 이루어지고 있다. 대다수 요소기술의 개발은 미국과 영국의 생명공학회사에서 대규모의 투자를 수반하여 수행되었고 이들 회사에 대한 투자규모는 대부분의 경우 알려져 있지 않으나 부분적인 기술의 개발에 수백만에서 수천만 달러에 이르는 것으로 추산되어지고 있다(예, 최근 미국 MorphoGen사에서 수행한 근간세포의 분화의 연구비 규모는 약 천만 달러). 또한 미국과 영국은 근간세포의 연구의 관련 법규 및 규정에 있어서도 다른 나라에 비하여 전향적인 입장을 취하고 있다. 2000년 8월 치료목적의 복제 및 인간수정란을 이용한 연구를 영국과 미국에서 차례로 허용하고 정부출연 연구비의 사용을 허가한 것은 근간세포의 연구를 국가경쟁력의 확보라는 차원에서 접근하고 있는 것을 보여준다.

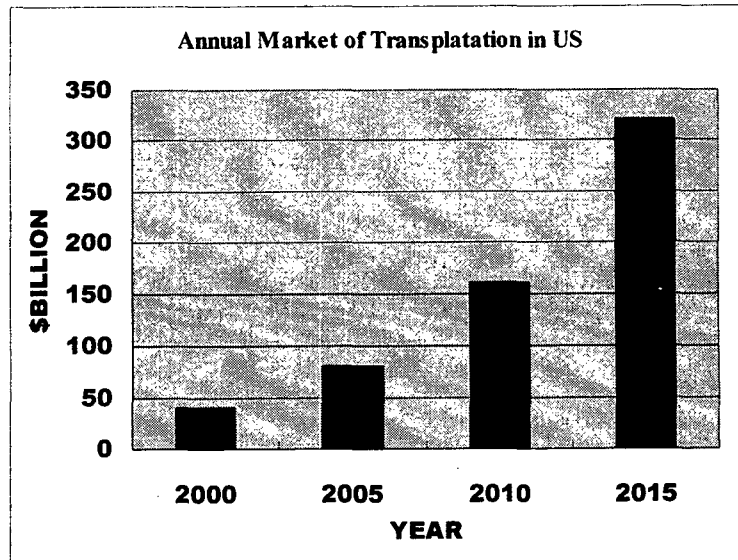
국내에서 개별적인 근간세포 관련연구의 지원은 과학기술부, 보건복지부, 학술진흥재단 및 한국과학재단 등의 관련 행정부처 및 연구지원단체에서 주로 이루어졌으며, 이를 통해 의료기술을 향상시키려는 노력이 진행되어 왔다. 그러나 근간세포기술개발과 같이 국민복지의 증진 및 국가경쟁력확보에 중요한 기술로 대규모의 투자가 수반되어야 하는 분야에서는 정부 해당관련부처의 대폭적인 지원이 지속적으로 이루어져야 할 것이다 .

## 3. 시장전망 조사

미국에서만 한해 장기이식을 기다리는 환자는 약 6만 5천명으로 추산되며 이 숫자는 장기기증의 부족으로 매년 10-15%씩 증가하고 있다(Nat Med 3:978, 1997). 대기기간 또한 환자가 기증을 요망할 경우, 평균 5년 정도가 소요된다. 우리나라의 경우도 매년 만명 이상이 장기이식을 기다리고 있는 것으로 추산되며 이를 근간세포 치료 등의 방법으로 대체할 경우, 환자의 복지뿐만 아니라 금액으로 환산한다면 국내는 연 최소 6000억원, 국외는 연 30-40억 달러의 대체효과를 가져올 수 있다(생명·의료 기술개발 동향 pp 423, 과학기술정책관리연구소 1998).

치료의 관점에서 보면 향후의 수요는 연 10-15%에 이르는 현재의 증가추세를 증가를 감안할 때 2015년에는 국내는 연간 약 4조 5000억 원, 국외는 연 250억 달러의 수요를 예측할 수 있다. 분만 아니라, 현재의 인공장기 생산을 위한 조직공학기술과의 결합 또한 예견할 수 있으며 궁극적으로 장기의 부족을 근원적으로 해결할 수 있을

것으로 전망된다. 또, 제안하는 과제의 기반기술인 인간 미분화세포의 증식 및 분화는 의학, 생물학, 생명공학 분야의 중요한 연구분야의 하나이므로 과제의 수행을 통하여 조직재생, 질환모델의 개발, 암치료 등에도 크게 기여 할 수 있을 것으로 예상된다.



#### 4. 실현가능성 평가

##### 1) 국내와 국외의 기초연구분야 및 산업체의 연구기반, 연구수준, 보유기술 현황을 종합 비교분석한 실현가능성 평가

제안된 과제는 선진국에서도 아직 태동기에 있으며 외국과의 기술격차가 크지 않으므로 기술개발의 신규투자가 집행되어질 경우 3-5년 내에 외국의 과학기술 수준과 동등, 혹은 우수한 기술력을 보유할 가능성이 높다고 사료된다(국내외 기술수준비교 참조). 이러한 근거로는 위의 국내의 연구개발 현황(표 7 및 9 참조)에서 보는 바와 같이 현재 배아근간세포, 성인근간세포분야에 대한 기반기술이 국내의 기초연구분야 및 산업체에서 개별적인 연구를 통하여 다수 확립되어 있으며, 선진기술을 습득한 우수인력이 국내 관련기관에 대거 포진하였고, 필요한 실험기자재들이 구비되어 있다는 점등이다(98 생명·의료기술개발 동향 pp 135, 과학기술정책관리연구소). 정부의 지속적인 투자와 함께 국내의 이러한 관련연구를 유기적으로 통합하여 상승효과를 가져온다면 현재보다 월등히 빠른 속도로 기술개발이 이루어져 빠른 시일 내에 선진국과 대등한 경쟁이 가능하게 될 것이다.

## 2) 실현가능한 연구투자 범위

근간세포분야의 기반기술에 대한 연구투자의 범위와 성공 가능성 여부는 표 12에서 보는 바와 같다.

표 12. 근간세포분야의 연구투자의 범위와 성공 가능성

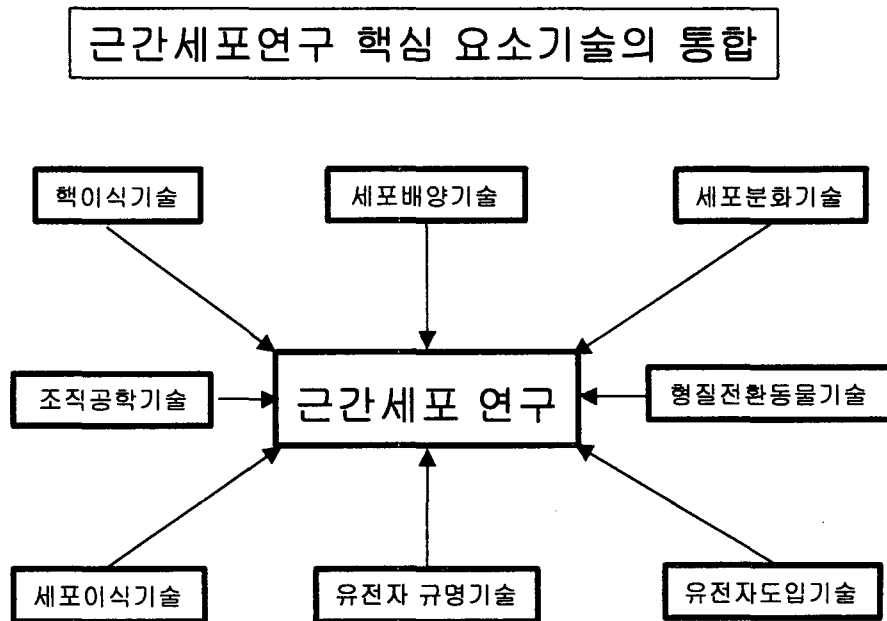
분류	사업의 창의성	선진국대비 기술격차	기술적 성공확률	경제적 성공확률	비고
Isolation of human ESC	100%	2년	100%	80%	전능성을 지닌 인간의 배아근간세포주의 수립
Differentiation of human ESC	100%	2년	80%	80%	배아근간세포를 각종 세포나 조직으로 체외분화 유도
Somatic cell nuclear transfer	100%	1년	100%	90%	거부반응 없는 배아근간세포주 의 수립을 위하여 체세포 핵이 식 기술 개발
Neural stem cell	100%	2년	80%	80%	퇴행성 뇌질환 환자의 치료에 활용
Mesenchymal stem cell	100%	2년	80%	80%	연골, 뼈, 근육, 신경조직의 재생 가능
Hematopoietic stem cell	100%	3년	90%	80%	골수이식환자를 대상으로 하여 임상예의 적용이 수월함
Hepatic stem cell	100%	2년	70%	70%	간질환 환자의 치료에 사용되며 국내시장이 매우 큼
Keratinocyte stem cell	80%	5년	90%	80%	피부조직과 각막의 재생에 활용됨
Pancreatic stem cell	90%	4년	70%	60%	제1형 당뇨병환자의 치료에 이용됨

## 3) 실현가능한 구체적인 연구추진 방향

### (1) 요소기술의 유기적인 통합

근간세포기술에 있어서의 요소기술은 다음에 열거한 바와 같으며 이들 요소기술에 대한 연구를 진행함과 동시에 각각의 요소기술의 연구에서 얻어진 정보와 지식의 교환을 관리하고 통합하는 시스템을 구축하는 것이 바람직하다. 즉, 배아근간세포의 요소기술간의 유기적인 통합, 성인근간세포의 요소기술간의 유기적인

연결, 나아가서 배아와 성인근간세포기술간에 얻어진 정보를 상호 연결함으로써 연구의 목표는 한층 빨리 달성될 수 있을 것이다.



## (2) 배아근간세포의 요소기술

### ■ 체세포핵이식

체세포 핵이식에 의한 복제동물의 생산은 국내의 기술수준이 선진국과 근접한 상태이며 이미 국내에서도 복제 한우 및 젓소의 생산이 보고된 바 있다 (Theriogenology, 53:220, 2000). 그러나 체세포 핵이식기술을 치료 목적으로 이용할 경우 인간의 체세포를 발생초기 단계로 환원(reprogramming)시켜야 하므로 이 분야의 기술개발이 필수적이다. 현재 인간의 공여난자에 체세포의 핵을 이식한 공식적인 보고는 없으며 미국의 Advanced Cell Technology사에서 이종간의 핵이식에 의해 핵이식 난자의 발생이 보고된 바 있다(Lanza 등, 1999).

### ■ 배아근간세포의 수립과 분화

배아근간세포는 1998년 말 미국의 Wisconsin대와 Johns Hopkins대에서 각각 인간의 ES 및 EG cell을 보고한 바 있다. 이들은 배아근간세포를 체내 또는 체외 분화시켜 내배엽, 중배엽 및 외배엽에서 유래한 4-6종의 다른 세포들로의 분화함

을 보고하였다(Shamblott 등, 1998; Thomson 등, 1998). 또 최근에는 오스트레일리아의 Monash대에서 인간의 배아근간세포로부터 신경세포의 분화를 유도한 바 있다(Reubinoff 등, 2000). 우리나라에서는 인간배아근간세포주의 수립에 대한 공식적인 보고는 아직 없으나 중문의대, 미즈메디병원, 마리아 기초의학연구소 등에서 배아근간세포주의 수립 및 체외분화를 연구하고 있다.

## ■ 형질전환

국내외 모두 현재까지 배아근간세포에 형질전환을 유도한 예는 대다수가 마우스에 국한하여 이루어 졌다. 치료목적으로 이식할 세포에 유전적인 변형을 하려면 부작용을 피하기 위하여 무엇보다도 정확성이 전제되어야하므로 상동유전자 재조합(homologous recombination) 기술이 필수적이다. 그러나 인간의 체세포에 있어서 유전자치료(gene therapy)를 위한 상동유전자 재조합의 연구가 다수 이루어져 있으므로 이를 배아근간세포의 형질전환에 이용할 수 있을 것이다. 또한 국내에서도 생명공학연구소, 성균관대학교, 포항공과대학 등에서 상동유전자 재조합에 의한 형질전환생쥐의 생산기술을 보유하고 있으므로 국내의 기술수준이 외국과 견주어 뒤지지 않는 것으로 생각된다.

## (2) 성인근간세포의 요소기술

성인근간세포의 기술개발을 위하여 연구하여야 할 요소기술의 국내외 연구기반을 아래에 제시하였다. 표 13에서 보는 바와 같이 현재 국내의 연구 수준이나 보유기술이 기술선진국에 견주어 크게 뒤지지 않음을 알 수 있다. 성인근간세포 연구의 요소기술 대부분이 현재 태동기에 있으며 이미 외국에서 많은 기초 연구가 진행된 일부 분야에서는 우리나라가 다소 뒤져 있으나 전체적으로 빠른 시일 안에 우리나라 근간세포 분야에 투자가 이루어지고 현재 요소기술을 보유하고 있는 연구자들이 효율적으로 공동연구를 진행한다면 가까운 장래에 외국에 비하여 동등하거나 또는 그 이상의 연구결과를 보유할 수 있을 것으로 보여진다.

표 13. 성인근간세포개발을 위한 요소기술

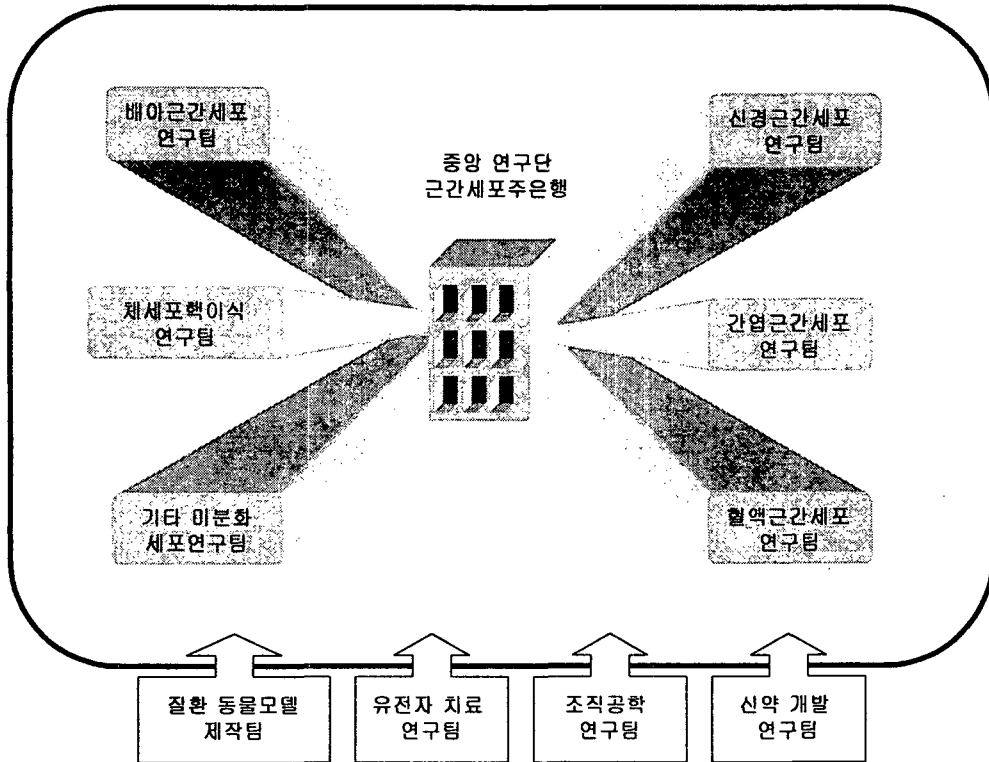
	기초연구		산업체연구기반		연구수준		보유기술현황	
	국내	국외	국내	국외	국내	국외	국내	국외
<b>Neural stem cell</b>								
분리, 배양법의 개발	태동기	태동기			중상	상상	상상	상상
특성 조사	태동기	태동기			중상	상상	상상	상상
면역반응								
분화 유도인자의 규명	태동기	태동기			중중중	중중중	상상상	상상상
Ex vivo therapy	태동기	태동기			중중중	중중중	상상상	상상상
이식 및 활용	태동기	태동기			중중중	중중중	상상상	상상상
<b>Hematopoietic stem cell</b>								
분리, 배양법의 개발	태동기	성장기					상상	상상
특성 조사	태동기	성장기					상상	상상
면역반응	발전기	성장기					상상	상상
분화 유도인자의 규명	태동기	태동기					상상	상상
Ex vivo therapy	태동기	-					상상	상상
이식 및 활용	발전기	임상실험					상상	상상
<b>Mesenchymal stem cell</b>								
분리, 배양법의 개발	태동기	태동기	태동기		중중	중중	상상	상상
특성 조사	태동기	태동기	태동기		중중	중중	상상	상상
면역반응	태동기	태동기	태동기		하하	하하	상상	상상
분화 유도인자의 규명	태동기	태동기	태동기		하하	하하	상상	상상
Ex vivo therapy	태동기	태동기	태동기		하하	하하	상상	상상
이식 및 활용	태동기	태동기	태동기		하하	중	상상	상상
<b>기타</b>								
Hepatic stem cell	-	-						
Keratinocyte stem cell	성장기	임상실험						
Pancreatic islet stem cell	임상실험	임상실험						

#### 4) 성공적인 연구추진을 위한 가장 효율적인 연구투자 모형

##### ■ 중앙관리체제의 연구사업단

대규모의 인적, 물적 자원이 필요한 과제이므로 사업의 형태는 현행 과학기술부의 중점사업 연구투자 모형과 유사하다. 과제 수행의 효율성을 기하기 위하여 전체 과제는 산·학·의·연을 포괄한 연구사업단의 형태로 수행하되 필요에 따라 일부는 위탁 또는 협동과제의 형식으로 자유공모를 실시하는 것이 바람직할 것이다. 연구사업단에 참여할 연구자들의 연구경력, 연구능력 등을 고려하여 효율적으로 배치함으로써 각 요소기술의 개발 및 개발된 기술을 효율적으로 연계하여 상승효과를 일으킬 수 있도록 한다. 과제수행의 중심적 역할을 하게 될 중앙연구

단의 연구단장은 근간세포 분야에서 연구업적과 관리능력을 갖춘 과학자를 엄정한 심사를 거쳐 선정한다. 중앙연구단에는 연구단장을 중심으로 각 소연구단의 연구책임자들로 위원회를 구성하고 중앙관리시스템을 도입하여 각 요소기술 연구자들간의 기술, 정보의 교류, 인적·물적자원의 도입, 교류, 재배치, 신진연구인력의 보강, 국제공동연구 및 기술교류, 기타 연구지원업무를 담당하게 한다.



## ■ 근간세포주은행

중앙연구단에는 각 연구자들이 개발한 근간세포 및 분화, 질환모델 세포주 등을 banking하여 중앙관리 함으로서 필요시에 이를 효율적으로 사용할 수 있도록 한다. 중앙연구단에 설치할 근간세포주은행은 ATCC(American Type Culture Collection) 모델을 따라 각 연구자들이 개발한 세포주를 근간세포주은행에 의무적으로 보관하여 중앙연구단의 관리 하에 연구재료의 교류가 원활히 이루어지도록 하고 모든 연구자들이 개발된 세포주를 자유롭게 이용할 수 있도록 하며 임상실험 시에도 세포주를 제공할 수 있게 한다. 세포주에 대한 권리는 개별 연구기관에서 보유하는 것을 원칙으로 하지만 선진국의 예에서처럼 특허권으로부터 유래한 로열티의 일정부분은 세포주를 개발한 연구자에게 환원하는 인센티브제도를 도입하여 적극적인 연구참여를 유도한다. 근간세포주은행은 연구사업단의 사업종료 후 국가에서 관리하도록 한다.



## ■ 개발된 기술의 임상적용

제시된 근간세포연구는 배아근간세포 및 성인근간세포의 연구를 효율적으로 통합하고 각 세포주의 개발, 분화 및 분리기술, 체세포 핵이식기술, 질환모델의 개발 등 요소기술에 대한 기초연구와 함께 조직공학, 유전자도입·치료, 대체장기의 개발 등 임상에 즉시 적용할 수 있는 연구까지 포괄적으로 이루어져 있다. 개발을 목표로 하는 인공장기는 배아근간세포 및 혈액근간세포, 신경근간세포, 간엽근간세포 등 주요 성인근간세포로부터 분화해 낼 수 있는 혈액, 신경, 뼈, 연골, 근육, 상피 등이 포함되어 있으며 이를 이용하여 백혈병, 알츠하이머, 파킨슨병, 척수부상, 뇌졸중, 관절염, 뼈질환, 심장질환, 동맥경화, 화상 등의 치료를 시도할 수 있다. 근간세포의 연구를 통하여 생산을 목표로 하는 세포의 종류 및 치료대상질병은 표 14에서 보는 바와 같다. 임상시험은 충분한 기초연구와 임상전 단계의 완료 후 시행한다. 이를 위하여 연구단에는 임상의 및 의과대학의 연구자들이 다수 참여할 것이며, 기초 및 임상연구자로 구성된 위원회를 구성하여 연구단장의 책임 하에 개발된 기술을 순차적으로 임상부문에 이전하는데 기술적, 행정적 지원을 하도록 한다.

표 14. 근간세포 연구에서 개발을 목표로 하는 세포 및 치료대상 질병

대상 질병	근간세포종류	최종개발세포	치료 범위
심장병	ESC	심근세포	심근세포 이식을 통한 심장병 치료
파킨슨병	ESC, NSC	도파민성 신경세포	뇌이식을 통한 파킨슨병의 치료
알츠하이머병	ESC, NSC	아세틸콜린성 신경세포	예방 및 치료약품의 스크린을 위한 in vitro model 확립
백혈병	ESC, HSC	골수세포	골수이식을 통한 백혈병의 치료
골관절염	MSC	연골세포	이식을 통한 퇴행성관절염의 치료
골다공증	MSC	뼈세포	골다공증의 치료약품의 스크린을 위한 in vitro model 확립
간경화증	hepatic stem cell	hepatocyte	간경화증 억제 약품의 스크린을 위한 in vitro model 확립
화상	keratinocyte stem cell	keratinocyte	keratinocyte를 이용한 인공 피부의 이식
신약개발	모든 근간세포		chemical genomics를 위한 in vitro 모델의 확립

## 5) 문제점 및 해결방안

### ■ 근간세포연구의 잠재력과 윤리적 문제

근간세포의 연구분야 중 특히 인간의 배아근간세포 연구는 그 대상으로 인간의 수정란을 사용하기 때문에 윤리적인 문제가 논의되어 왔다. 또한 거부반응을 없앤 배아근간세포의 생산을 위하여 치료목적의 체세포 복제기술(therapeutic cloning)을 이용하기 때문에 논란이 되어왔다. 과학적인 관점에서 보면 수정란에서 추출한 내부세포괴(inner cell mass)는 미분화된 세포의 덩어리이며 장차 태반으로 발달할 영양배엽(trophectoderm)을 결여하고 있기 때문에 태아로 발달할 수 없다. 또한 이로부터 수립된 배아근간세포 역시 체외에서 **각종의 세포로 분화만이 가능하고 결코 그 자체로는 태아로 발달할 수 없다.** 현재 세계 각국에서 배아 기간세포의 연구에 쓰이는 수정란은 불임치료 후에 남은 잉여 수정란으로 이들은 동결보존되어 있다가 수년 후에는 대부분 폐기처분되고 있다. 이러한 수정란을 현재와 같이 폐기되도록 하는 것보다는 질병의 치료 및 기초연구와 같이 인간의 생명과 복지를 위해 사용하도록 하는 것이 합리적인 방안으로 생각된다.

### ■ 현황과 전망

근간세포연구에 있어서 그동안 논란이 되어왔던 윤리적인 문제에 있어서 2000년 8월 16일 영국정부는 의료연구목적에 한해 인간 배아를 복제할 수 있도록 최초로 허용하였다. 이로서 수정 후 14일 이내의 인간배아에서 근간세포의 추출이 가능하게 되었다. 일주일 후인 8월 14일, 미국정부는 국립보건원의 개정된 인간 배아복제 연구지침을 발표하였으며, 이 지침에서 동결보존된 수정란을 이용한 인간의 배아근간세포의 연구에 대하여 연방정부의 연구비 지원을 허용하였다. 지금까지는 민간부분에서만 수정란 및 태아를 사용한 배아근간세포 연구가 이루어져왔다. 국립보건원의 새로운 지침을 재가하면서 클린턴 대통령은 근간세포의 연구가 인간의 생명을 구조하고 인류복지를 증진할 잠재력을 외면할 수 없다고 하였고 전문가들은 이 기술이 21세기 인류의 난치병 해결을 위한 의료혁명의 열쇠가 될 수 있기 때문이라고 부연하였다. 실제 선진국들이 차례로 근간세포의 연구에 있어서 전향적인 제도를 만들어 가는 것은 이 기술이 국가경쟁력에 미치는 영향을 단적으로 보여주는 사례이며 장차 이러한 추세는 세계 각국으로 확산될 것으로 전망된다. 현재 우리나라에서는 의학협회의 지침에 의하여 수정 후 14일 이전의 수정란을 환자의 동의를 얻어 연구목적에 사용하도록 하고 있다. 1999년 국회

에서 관련법안에 대한 공청회가 열렸으며 인간복제금지법안이 상정되었으나 회기 종료와 함께 자동 폐기된 바 있다.

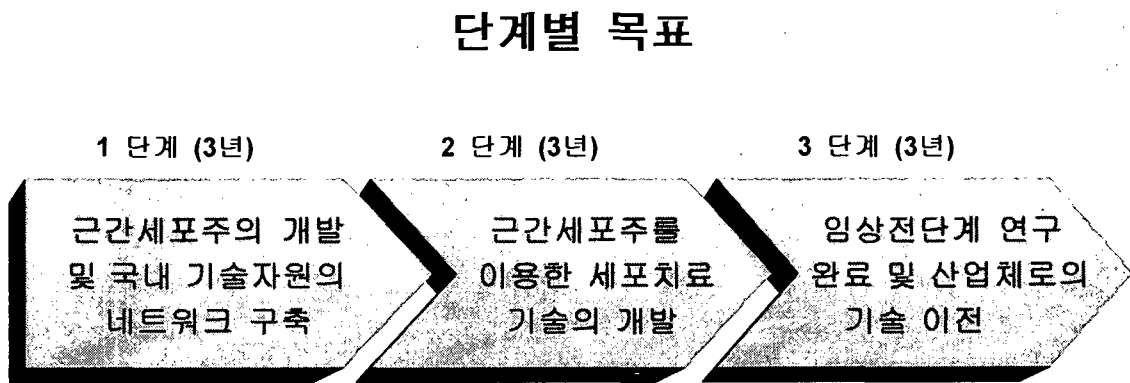
### ■ 대처방안 및 제언

우리나라에도 복제 및 배아근간세포의 연구에 대한 관련 법규 및 지침의 제정이 시급할 것으로 보인다. 그러나 선진국의 예에서 보는 바와 같이 근간세포기술이 지닌 잠재력과 이에 따른 국가경쟁력의 확보, 또 이러한 연구가 장차 국민의 건강과 복지에 미칠 영향 등을 고려하여 관련법규 및 지침이 합리적인 선에서 연구를 허용하는 방향으로 전향적인 검토가 이루어져야 할 것이다.

## 5. 단계별 목표 설정

### ■ 세부과제 및 연구목표

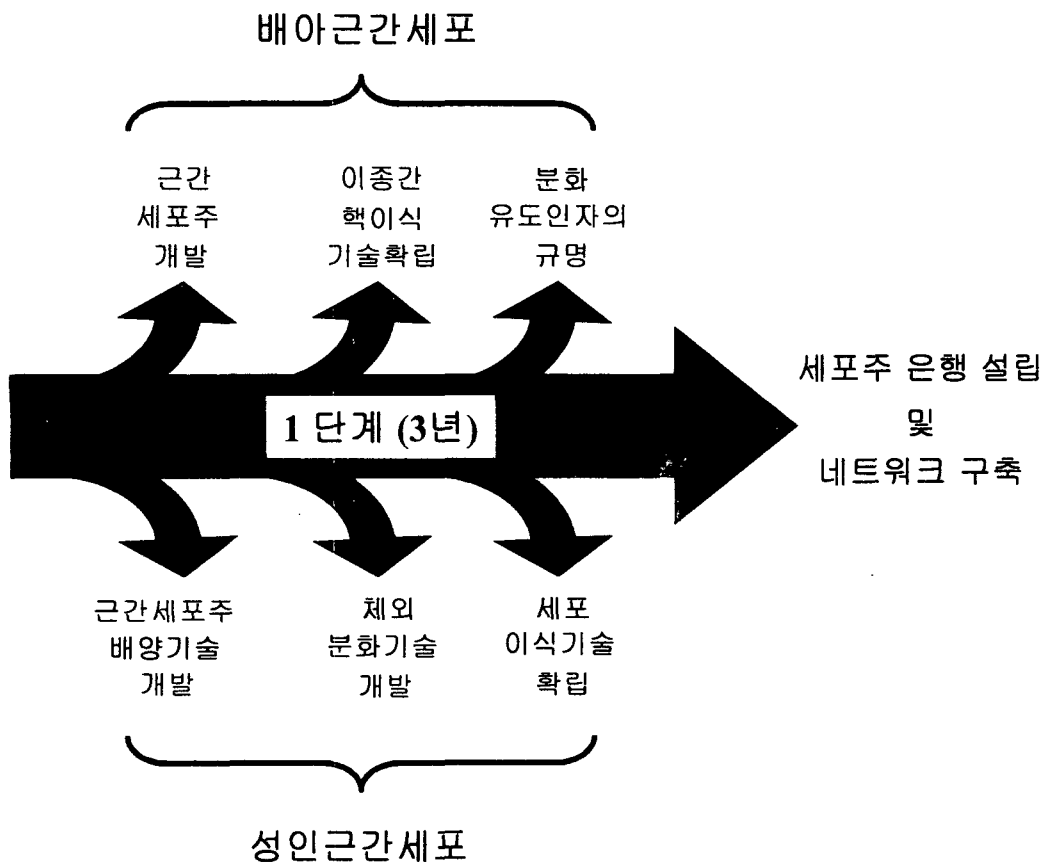
전체과제는 각 3년씩 3단계로 구분하여 각 단계별로 우선 전반적인 목표를 제시하고, 각 단계별로 연구목표 및 세부과제를 아래 그림으로 나타내었다.



## ■ 제1단계

제1단계에서는 국내 연구자원의 네트워크를 구축하여 배아 및 각종 성인근간세포의 세포주를 개발하고 체세포핵이식, 근간세포의 배양조건, 분화유도인자의 규명을 통한 근간세포의 체외분화, 세포이식기술의 개발 등 근간세포관련 요소기술의 토대를 구축한다. 근간세포주은행도 제1단계에서 설립한다. 초기 3년 간 근간세포의 각종 기초연구가 이루어지는 만큼 제1단계 연구가 향후 연구의 성패를 결정할 것으로 생각되므로 초기 국내 연구자원의 효율적인 활용 및 통합 관리가 중요하다.

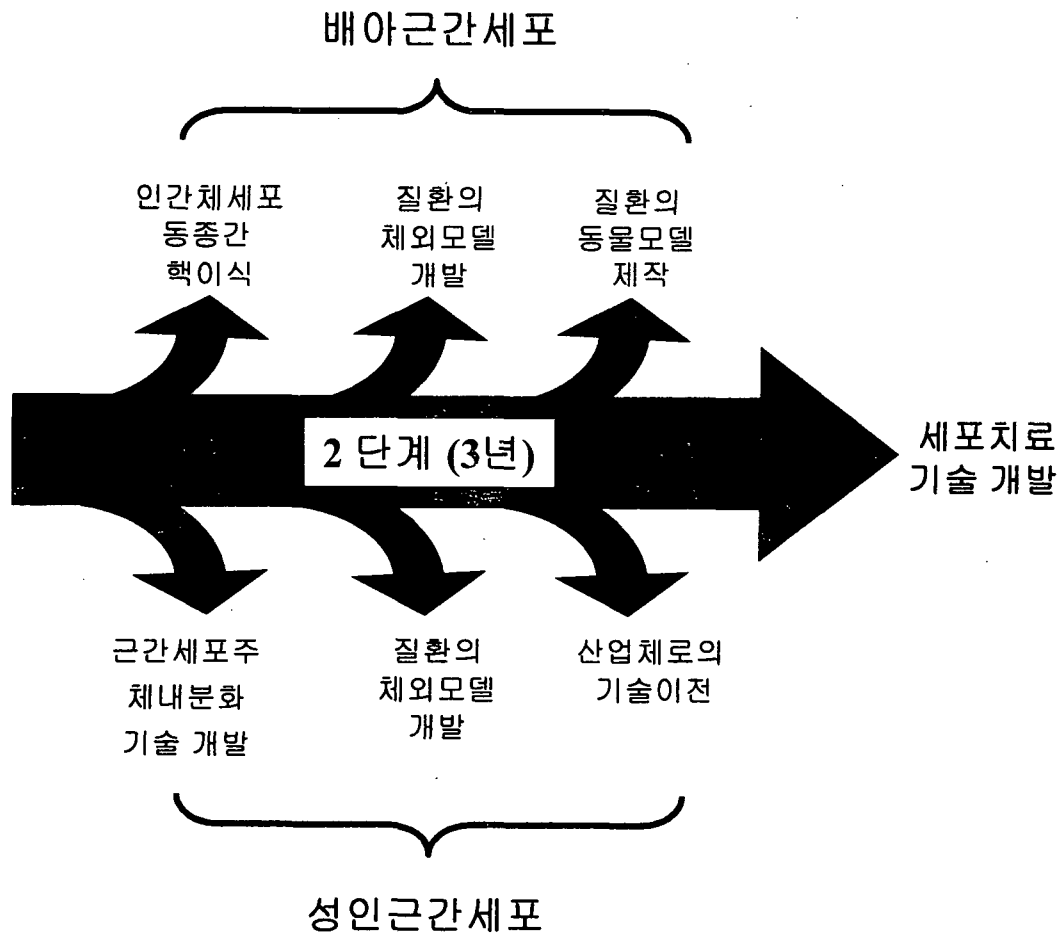
### 제 1 단계 연구목표



## ■ 제2단계

제2단계 3년 간은 연구의 성숙기로 배아 및 성인근간세포에서 유래한 각종 세포와 조직을 이용한 세포치료 기술을 개발하고 제1단계에서 기초적인 토양을 마련한 요소기술들을 발전시켜 동종간의 체세포 핵이식, 근간세포주의 체내분화, 질환동물모델 등을 개발하고 분화과정이 규명된 근간세포(예, 혈액근간세포, 신경근간세포, 간엽근간세포 등)를 이용하여 전임상단계 및 산업체로의 기술이전을 시작한다.

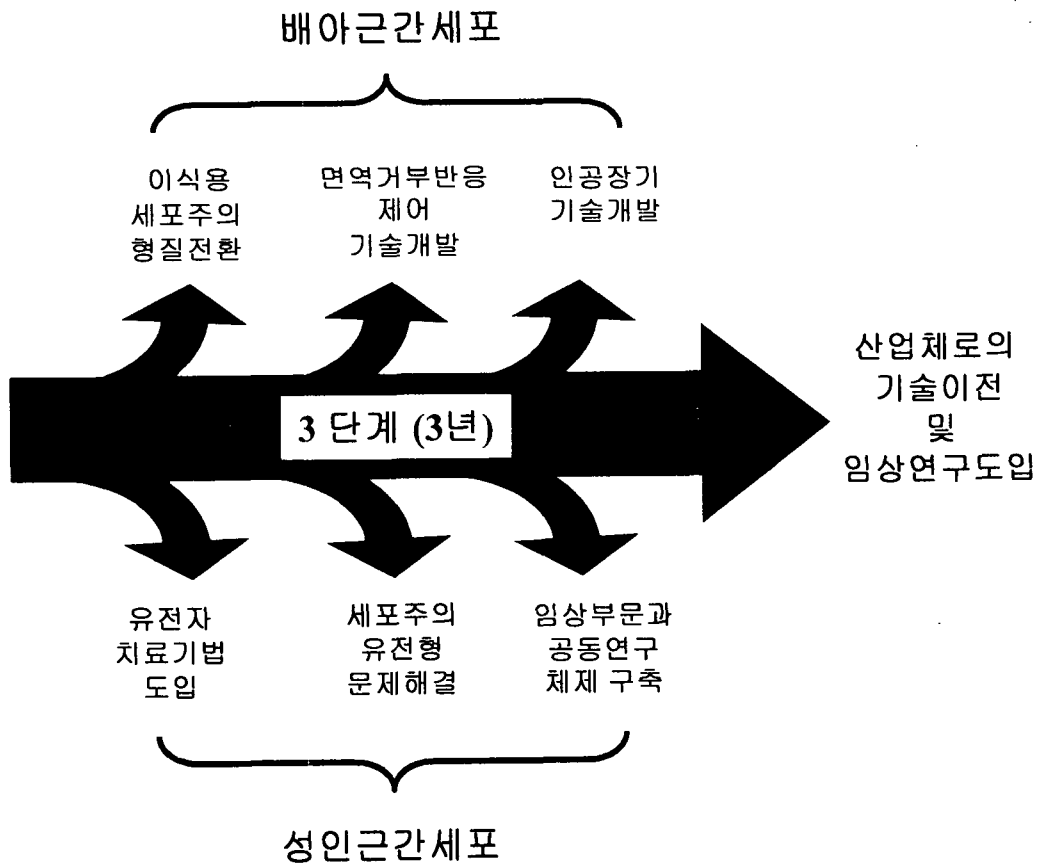
### 제 2 단계 연구 목표



## ■ 제3단계

제3단계에서는 연구의 완성기로 형질전환을 통하여 거부반응 없는 이식용 세포주를 개발하고 이식후의 면역거부반응 제어기술을 개발한다. 동시에 이식용 세포에 유전자치료기법을 도입하고 임상부문과의 공동연구로 개발된 근간세포주의 임상시험을 순차적으로 진행한다. 세포주의 분화 후 조직재생(tissue regeneration) 및 형태분화(tissue morphogenesis)를 통하여 인공장기를 개발한다. 제3단계까지 개발된 근간세포기술의 산업체로의 이전을 완료한다.

### 제 3 단계 연구 목표



## ■ 단계별 연구내용

각 단계별 연구목표에 따라 수행할 연구의 내용은 아래와 같다. 제시된 근간세포연구는 배아근간세포 및 성인근간세포의 연구를 효율적으로 통합하고 각 세포주의 분리 및 체내외분화, 체세포 핵이식, 질환모델의 개발 등 요소기술에 대한 기초연구와 함께 근간세포주은행, 조직공학, 유전자도입·치료, 대체장기의 개발 등 임상에 즉시 이전할 수 있는 연구까지 순차적으로 이루어져 있다.

### 제 1단계

#### 근간세포주의 개발 및 국내 기술자원의 네트워크 구축

<b>근간세포주의 분리, 배양 기술 구축</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 근간세포의 배양 및 세포주 개발 배아근간세포 성인근간세포</li> <li>· 인간체세포의 이종간 핵이식 기술 확립</li> <li>· 성인근간세포주의 다분화기능 확인기술 확립</li> </ul>
<b>근간세포의 분화유도인자 규명</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 내재성 유도인자의 규명</li> <li>· 환경적 유도인자의 규명</li> </ul>
<b>근간세포주 은행의 설립 및 네트워크 구축</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 분야별 연구센터 분소 설치 및 운영</li> <li>· 중앙연구센터에 근간세포주은행의 설립 및 관리</li> </ul>

### 제 2 단계

#### 근간세포주를 이용한 세포치료 기술의 개발

<b>근간세포주의 체내분화기술 개발</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 분화유도인자를 이용한 세포주의 분화 유도기술 확립 배아근간세포 성인근간세포</li> </ul>
<b>관련기술 개발</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 세포이식을 위한 질환 동물모델 제작</li> <li>· 분화후 세포의 유형별 분리 방법 개발</li> <li>· 질환의 체외모델의 개발</li> <li>· 인간체세포의 동종간 핵이식</li> </ul>

### 제 3 단계 전 임상전단계 연구 완료 및 산업체로의 기술 이전

<b>임상전단계 (preclinical phase) 연구 완료</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 유전형에 맞는 세포주의 다양화</li> <li>· 면역거부반응의 최소화 기술</li> <li>· 독성검사</li> <li>· 순수 분리 기술</li> <li>· 질환동물모델을 이용한 세포치료기술의 효과 검증</li> </ul>

<b>관련분야와의 협력에 의한 효율성 극대화</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 유전자 치료를 병행한 세포치료법의 효과 극대화</li> <li>· 신약개발을 위한 질환의 체외모델 개발</li> <li>· 근간세포 기술을 이용한 함암치료법의 개발</li> <li>· 근간세포를 이용한 인공장기의 개발</li> </ul>

<b>산업체로의 기술 이전</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 임상적용을 위한 준비단계</li> <li>· 각 연구분야의 종합을 통한 상승효과 기대</li> </ul>

## 6. 연구기간 및 연구비용 산출

연구비의 산정은 3년씩 3단계로 나누어서 9년에 걸쳐 단계별로 산정하였다. 각 요소기술별로 이 분야를 주도하고 있는 외국 생명공학회사의 투자비용인 단일 요소기술 프로젝트별 수백만에서 수천만 달러에는 크게 미치지 못하지만 요소기술별로 최소한의 소요연구비 규모를 산정하였다. 각 단계별 연구비는 물가상승률, 개발된 연구결과 유지비용 증가, 국제교류의 증가, 특허출원비용, 신진연구인력의 영입, 임상시험으로의 이전 등을 감안하여 연간 3.7%정도의 증가를 예상하였고 전체 연구비의 10%를 중앙관리 통합시스템의 유지에 사용하도록 하였다. 연구비의 증가추이 및 세부내역은 아래의 표 15 및 그림 4에서 보는 바와 같다.

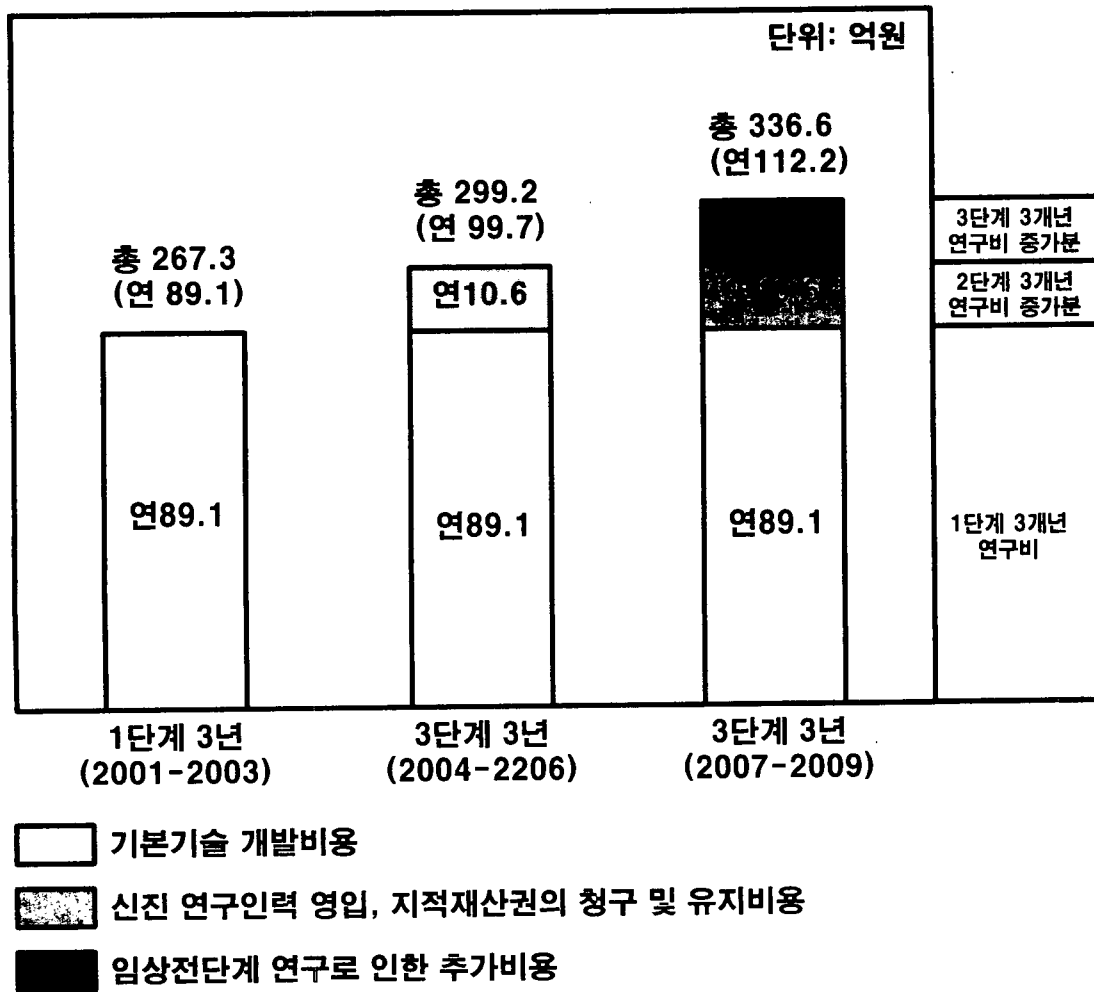


표 15. 연구비 산정 세부내역

(단위: 원)

단계	1단계 (3년)	2단계 (3년)	3단계 (3년)
목표	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 인간 배아근간세포주의 수립</li> <li>2. 이종간 체세포 핵이식</li> <li>3. 성인근간세포주의 개발</li> <li>4. 체외분화 분석기술의 확립</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 인간배아근간세포의 체외분화</li> <li>2. 동종간 체세포 핵이식</li> <li>3. 세포주의 동물모델(체내)에서의 연구</li> <li>4. 세포주 개발방법의 비교분석</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 체세포핵이식 수정란 유래 배아근간세포의 체외분화 및 이식</li> <li>2. 제반기술의 종합 및 분제점 해결</li> <li>3. 세포주은행의 설립</li> </ol>
연구내용	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 인간배아근간세포주의 수립 및 배양기술 확립</li> <li>2. 인간체세포의 역분화과정 연구</li> <li>3. 체세포 핵이식의 효율성 검토</li> <li>4. 성인근간세포의 분리 및 배양기술 확립</li> <li>5. 세포주의 다분화기능 확인기술 확립</li> <li>6. 유형별 세포로의 분화인자 규명</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 인간 배아근간세포의 체외분화 기술 확립</li> <li>2. 체세포 핵이식수정란 유래 배아근간세포주 수립</li> <li>3. 질환모델 인간 배아근간세포주 수립</li> <li>4. 개발된 세포주의 in vivo 분화능 검증</li> <li>5. 분화유도인자를 이용한 유형별 세포주 개발</li> <li>6. 관련기술의 개발</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 배아근간세포의 형질전환에 의한 universal donor human ES cell line 수립 및 이식</li> <li>2. 치료목적을 위한 배아근간세포의 형질전환 및 이식</li> <li>3. 배아근간세포주 은행</li> <li>4. 질환동물모델에서의 효과 조사</li> <li>5. 유전형에 맞는 세포주의 다양화</li> <li>6. 인체적용시 문제점 해결기술 개발</li> </ol>
연구비	연구내용 1: 33억 연구내용 2: 33억 연구내용 3: 33억 연구내용 4-6: 144억 -신경근간세포: 36억 -간엽모세포: 36억 -조혈모세포: 36억 -기타 미분화세포: 36억 중앙관리비용: 25억	연구내용 1: 35억 연구내용 2: 35억 연구내용 3: 42억 연구내용 4-6: 160억 -신경근간세포: 40억 -간엽모세포: 40억 -조혈모세포: 40억 -기타 미분화세포: 40억 중앙관리비용: 27.2억	연구내용 1: 38억 연구내용 2: 38억 연구내용 3: 50억 연구내용 4-6: 180억 -신경근간세포: 45억 -간엽모세포: 45억 -조혈모세포: 45억 -기타 미분화세포: 45억 중앙관리비용: 30.6억
계	267.3억(연 89.1억)	299.2억(연 99.7억)	336.6억(연 112.2억)

그림 4. 단계별 연구비의 증감



## 7. 결론

### ■ Post-genome시대의 핵심 과제

근간세포연구는 post-genome시대의 가장 중요한 연구의 하나로 평가되고 있으며 human genome project를 통하여 밝혀진 유전자의 기능을 종합적으로 평가할 수 있는 유일한 모델이다. 이는 human genome project의 주역이었던 Celera Genomics사가 인간의 배아근간세포 특허를 보유하고 있는 Geron Corporation에 최근 투자 및 연구에 참여하는 것으로 증명되고 있다.

## ■ 기술의 태동기에 자체기술의 개발

세계적으로도 현재 근간세포의 연구는 기술의 태동기에 있으며 최근 들어 우리나라에서 근간세포의 요소기술을 보유하고 있는 우수한 연구인력을 감안할 때 기술선진국과 충분한 경쟁력이 있는 것으로 생각된다. 더구나 외국에서의 단순기술 도입이 불가능하고 우리의 유전적 특성에 맞는 자체기술의 개발이 필수적인 근간세포분야에 정부에서 적절한 투자가 지속적으로 이루어지고 적합한 연구단을 구성하여 효율적으로 연구를 수행한다면 단기간에 조직재생, 암치료, 질환모델의 개발등 기초과학에 필수적인 분야 및 근간세포를 이용한 혁신적 치료법의 개발로 의료산업을 선도할 수 있는 분야로 성장할 것이다.

## ■ 효율적 연구시스템의 도입

본 연구의 핵심은 참가연구원 사이의 긴밀한 협력관계이다. 현재 관련연구에 가장 경쟁력 있는 과학자로 연구단장을 선임하여 요소기술을 보유한 연구자들로 각 요소기술의 연구팀을 구성하고 연구자간의 정보교환, 인적·물적 교류를 원활히 수행할 수 있는 중앙관리 시스템을 갖추어 이를 효율적으로 운영하여 각 요소기술 연구간에 상승작용을 유도한다면 과제의 성공적인 수행을 담보해 낼 수 있을 것이다.

## 8. 참고자료

Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ. 1998. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats--similarities to astrocyte grafts. Proc Natl Acad Sci USA 95:3908-13.

Bain G, Gottlieb DI. 1998. Neural cells derived by in vitro differentiation of P19 and embryonic stem cells. Perspect Dev Neurobiol 5:175-8.

Beardsley T. 1999. Stem cells come of age. Sci Am 281:30-1.

Bjorklund A. 1999. The use of neural stem cells for gene therapy in the central nervous system. J Gene Med. 1:223-6.

Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. 1999. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*. 283:534-7.

Brustle O, Spiro AC, Karram K, Choudhary K, Okabe S, McKay RD. 1997. In vitro-generated neural precursors participate in mammalian brain development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94:14809-14.

Brustle O, Jones KN, Learish RD, Karram K, Choudhary K, Wiestler OD, Duncan ID, McKay RD. 1999. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science*. 285:754-6.

Capecchi MR. 1994. Targeted gene replacement. *Sci Am* 270:52-9.

Cherny RA, Stokes TM, Merei J, Lom L, Brandon MR, Williams RL. 1994. Strategies for the isolation and characterization of bovine embryonic stem cells. *Reprod Fertil Dev* 6:569-75.

Choi K, Kennedy M, Kazarov A, Papadimitriou JC, Keller G. 1998. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 125:725-32.

Cibelli JB, Stice SL, Golueke PJ, Kane JJ, Jerry J, Blackwell C, Ponce de Leon FA, Robl JM. 1998. Transgenic bovine chimeric offspring produced from somatic cell-derived stem-like cells. *Nat Biotechnol* 16:642-6.

Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, Lendahl U, Frisen J. 2000. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*. 288:1660-3.

Dani C, Smith AG, Dessolin S, Leroy P, Staccini L, Villageois P, Darimont C, Ailhaud G. 1997. Differentiation of embryonic stem cells into adipocytes in vitro. *J Cell Sci* 110:1279-85.

Doetschman TC, Williams P, Maeda N. 1988. Establishment of hamster blastocyst-derived embryonic stem (ES) cells. *Dev Biol* 127:224-7.

Evans MJ, Kaufman MH. 1981. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292:154-6.

- Flax JD, Aurora S, Yang C, Simonin C, Wills AM, Billingham LL, Jendoubi M, Sidman RL, Wolfe JH, Kim SU, Snyder EY. 1998. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes. *Nat Biotechnol.* 16:1033-9.
- Gage FH. 2000. Mammalian neural stem cells. *Science* 287:1433-8.
- Gage FH. 1998. Cell therapy. *Nature* 392:suppl 18-24.
- Gordon JW. 1999. Genetic enhancement in humans. *Science* 283:2023-4.
- Graves KH, Moreadith RW. 1993. Derivation and characterization of putative pluripotential embryonic stem cells from preimplantation rabbit embryos. *Mol Reprod Dev* 36:424-33.
- Iannaccone PM, Taborn GU, Ray L, Garton RL, Caplice MD, Brenin DR. 1994. Pluripotent embryonic stem cells from the rat are capable of producing chimeras. *Dev Biol* 163:288-92.
- Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. 1999 Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96:10711-6.
- Lanza RP, Cibelli, JB, West MD. 1999. Prospect for the use of nuclear transfer in human transplantation. *Nat Biotechnol* 17:1171-4.
- Matsui YD, Zsebo K, Hogan BLM. 1992. Derivation of pluripotent embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture. *Cell* 70:841-7.
- Martin GR. 1981. Isolation of pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7634-8.
- McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, Gottlieb DI, Choi DW. 1999. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med.* 5:1410-2.
- Narita N, Bielinska M, Wilson DB. 1997. Cardiomyocyte differentiation by GATA-4-deficient embryonic stem cells. *Development* 124:3755-64.
- Normile D. 2000. Stem cells. Report would open up research in Japan. *Science* 287:949.

Notarianni E, Galli C, Laurie S, Moor RM, Evans MJ. 1991. Derivation of pluripotent, embryonic cell lines from the pig and sheep. *J Reprod Fertil Suppl* 43:255-60.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. 1999. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284:143-7.

Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. 2000. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med* 6: 278-82.

Resnick JL, Bixler LS, Cheng L, Donovan PJ. 1992. Long-term proliferation of mouse primordial germ cells in culture. *Nature* 359:550-1.

Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. 2000. Embryonic stem cell lines from human blastocyst: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 18:399-404.

Shamblott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, Gearhart JD. 1998. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13726-31.

Shim H, Gutierrez-Adan A, Chen LR, BonDurant RH, Behboodi E, Anderson GB. 1997. Isolation of pluripotent stem cells from cultured porcine primordial germ cells. *Biol Reprod* 57:1089-95.

Solter D, Gearhart J. 1999. Putting stem cells to work. *Science* 283:1468-70.

Sukoyan M, Vatolin S, Golubitsa A. 1993. Embryonic stem cells derived from morulae, inner cell mass, and blastocysts of mink; comparisons of their pluripotencies. *Mol Reprod Dev* 36:148-58.

Thomas M, Northrup SR, Hornsby P. 1997. Adenocortical tissue formed by transplantation of normal clones of bovine adrenocortical cells in scid mice replaces the essential functions of the animals' adrenal glands. *Nat Med* 3:978-83.

Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Becker RA, Hearn JP. 1995. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7844-8.

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282:1145-7.

Vogel G. 1999. Harnessing the power of stem cells. *Science* 283:1432-4.

Vogel G. 1999. NIH sets rules for funding embryonic stem cell research. *Science* 286:2050-1.

Wadman M. 1999. US stem-cell pioneers buy 'Dolly' cloning company. *Nature* 399:92.

Wheeler MB. 1994. Development and validation of swine embryonic stem cells; a review. *Reprod Fertil Dev* 6:563-8.

Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385:810-3.

Wu JX, Adamson ED. 1996. Kinase-negative mutant epidermal growth factor receptor (EGFR) expression during embryonal stem cell differentiation favours EGFR-independent lineages. *Development* 122:3331-42.

생명 · 의료기술개발 동향. 1998. pp 423 과학기술정책관리연구소

#### IV. 유전자 및 질병진단용 protein chip 개발



## 요 약

### Post-Genome 시대의 도래

2000년 6월 26일 인간의 모든 유전정보를 담고있는 30억개의 염기쌍을 읽어 내는 작업인 인간게놈 프로젝트의 초안이 일반인들에게 공개되었다. Genomics 분야의 기술발전에 따라 앞으로는 질병진단이 분자 (DNA, 단백질) 레벨에서 이루어지며 유전자와 밀접한 관계를 가지고 있는 암, 당뇨 등을 미리 예측하고 치료하는 기술이 가능해질 것이다. 또한 이로 인한 상업효과는 인간의 삶의 질을 추구하는 미래사회에서는 기하급수적으로 증가하리라 예상된다.

### Biotechnology 분야의 연구동향 : DNA에서 Protein으로

DNA 정보가 생명체에서 일어나는 모든 활동을 근본적으로 지배하고 있지만 질병의 발현은 한 단계 더 위인 단백질 레벨에서 나타나며 clinical diagnostic testing의 99%는 더 직접적인 결과를 알 수 있는 protein과 small molecule level에서 일어난다. 이러한 이유로 인간게놈 프로젝트가 끝나는 지금 Post Human Genome Project로 protein의 상호작용이나 그것의 function을 규명하는 Functional Genomics 시대가 미국에서부터 새롭게 시작되고 있다. 미국에는 지금 Proteomics와 protein chip의 연구개발이 활발하게 시작하고 있으며 이것을 토대로 한 벤처기업들도 나타나고 있다. Protein chip은 DNA Chip 개발에 비하여 비교적 초보단계에 있기 때문에 우리나라에서도 전략적인 투자를 통하여 일찍 시작하면 경쟁력을 확보할 수 있으리라 본다.

### Protein Chip 연구개발의 중요성

DNA Chip의 개발과 Genomics 연구결과로 의료진단에서는 DNA testing이 일반화되리라 예상되고 있지만 DNA Chip에서 얻을 수 있는 정보에는 다음과 같은 한계가 있다.

첫째, Protein-Protein간의 interaction에 관한 정보를 얻을 수 없다.

둘째, Phosphorylation, Oxidation 등과 같은 Post-translational modification에 관한 정보를 얻을 수 없다.

셋째, mRNA 생성후 발생하는 문제점은 검출이 불가능하다.

넷째, mRNA가 Protein으로 발현 시 둘 사이의 정량적인 상관 관계가 그리 높지 않다는 한계를 가지고 있다.

다섯째, DNA Chip에서 염기서열의 차이를 검출해도 얻고자하는 정보의 질은 단백질칩으로부터 얻는 정보의 중요성에는 크게 떨어질 수밖에 없다.

그러므로 protein chip이 개발되면 DNA chip보다 정확한 진단이 가능하여 암 및 질병의 조기진단이 가능하게 되고 동식물 검역이나 식품안전성 검사, 항생제 내성검사, 신약개발, 법의학, DNA고고학 등 다양한 분야에도 적용될 수 있을 것으로 보인다. protein chip은 선진국도 이제 연구를 시작하는 분야로 간암 등의 자가질병이나 에이즈 등 감염질환을 미량의 혈액으로 실시간 진단할 수 있으며 광센서 등과 연결해 멀리 떨어진 환자의 생체정보를 실시간으로 병원에서 체크할 수 있어 원격진료 등에 획기적인 전환을 가져다 줄 것으로 전망된다. 특히 바이오칩을 이용한 생체정보처리기술은 향후 5년 이내에 전세계 시장규모가 300억 달러에 이를 것으로 예상되고 있다.

Protein chip은 DNA Chip 보다 감지해야하는 protein이나 항체들이 더 다양하므로 chip 표면에 antibody, peptide, ligand, aptamer 등 여러 probe들을 개발하고 고정시키는 기술이 필요하다. 현재 protein assay에서 쓰이는 detection 방법들은 2-D gel, mass spectrometry, ELISA, Western blot test, yeast 2-hybrid system, fluorescence와 SPR 등 여러 방법들이 있으나 아직 정확성이나 속도가 많이 떨어지는 편이고 무엇보다도 소형화되어 자동화되기 힘든 방법들이다. 그러므로 이 과제에서는 MEMS와 반도체기술을 이용하여 새로운 detection 방법과 그것에 compatible한 probe를 개발하여 chip 위에 집적화가 되어 휴대용으로도 쓰일 수 있는 요소기술들과 특히 확보를 목표로 하고있다.

## 연구개발전략

미국은 genomics나 proteomics 분야에서 chip 자체를 만드는 hardware적인 제조업과 contents를 개발하여 bioinformatics 분야의 고부가가치를 창출하는 전방위적인 연구형태를 보이고 있다. 기초과학기술이 약한 우리나라는 다양한 형태의 protein chip의 개발로 세계시장을 장악하는 방향이 더 경쟁력이 있다고 본다. 응용분야로서는 clinical diagnostic 시장이 크며 앞으로는 centralized clinical lab에서 휴대용/일회용 Protein chip 진단 kit나

system이 상당히 유리할 것이라고 본다. 휴대용 식품/환경 sensor도 환경친화적인 social needs로 인해 상당히 큰 시장을 이루리라 본다. 즉 연구개발의 전략을 현재 어느 정도 개발되어 있고 즉시 실용화가 가능한 glass-chip의 단기연구개발과 진정한 의미의 단백질칩이라고 할 수 있는 전기신호소자를 응용한 반도체칩을 이용하여 앞으로 5년 이후를 실용화 시점으로 한 첨단연구개발로 나누어 진행하는 것이 바람직하다고 본다. 따라서 본 과제에서는 실용화 시점을 기준으로 초기기술인 glass-chip 상품화의 단기연구와 첨단반도체칩인 중장기연구를 병행하여 진행하고 성숙되고있는 요소기술들이 반도체 양산기술과 접목되면 다가오는 biotechnology 시대에 chip maker로서 우리 나라는 다시 한번 세계시장을 장악할 수 있으리라 본다. 이와 동시에 질병을 감지할 수 있는 biomarker를 발견하거나 contents 자체를 개발하는 업무는 상당히 중요하고 방대한 사업이므로 proteomics를 포함한 대형 국책 과제로서 추진해야만 경쟁력이 있다고 본다.

이처럼 학문적으로나 산업화측면으로나 무한한 잠재력을 가진 차세대 첨단 연구분야는 대부분의 국가에서 먼저 국가 주도로 연구가 진행되다가 차츰 산업계로 이관되는 경향이 뚜렷하다. 이는 사실 연구소나 특정 회사가 개발하기에는 광범위한 전문지식과 인력 수급에 어려움이 있고 영리 추구의 특성 때문에 그 근본 목표가 특수 분야로만 치우질 개연성이 농후하다. 국민복리에 관계된 연구는 국가 주도로 이루어져야만 정보와 성과가 공개될 수 있기 때문이다. 미국의 경우도 단백질칩 연구분야가 산업계에 의해서 주도되고 있는 것처럼 보이지만 기실 이전단계에서 이러한 연구가 NIH와 NIST 등의 기관과 Stanford, MIT, Harvard 등의 대학을 통해서 먼저 국가주도로 이루어 졌고 현재도 진행중이라는 사실을 간과하고 있는 것이며 더불어 이들 기업들이 대개는 이런 기관과 연계된 벤처기업이라는 사실로도 확인된다. 단백질칩 연구 개발시에는 학제간 공동연구와 기업간 협력 활성화가 필수 불가결한 요소이고 이를 위해서는 공통의 목표 하에 여러 연구팀들이 유기적으로 협력할 수 있는 토대를 마련하는 것이 중요하다. 따라서 빠른 시간 내에 국가주도로 연구사업이 개시될 수 있다면 앞에서 열거한 우려를 불식시키고 이제 막 국가경제대란의 위기를 헤쳐나가고 있는 우리 국가경제의 새로운 활로를 개척할 수 있을 것이다. 현재의 국내기술 수준은 선진국에 비교하여 다소 뒤쳐져 있기는 하나 전체적인 자동화 시스템 구현에 가장 근간이 되는 초소형 구조물 제작기술인 MEMS와 Microfluidics, 대량생산을 위한 manufacturing 기술이 경쟁력을 가지고 있으므로 빠른 시간 내에 국가주도

적인 연구가 개시되어 기술분야의 융합과 산·학·연 협동을 통한 시너지 효과를 충분히 발휘한다면 선진국보다 먼저 더 우수한 단백질칩을 개발하는 것이 충분히 가능하다.

## 연구목표

초소형, 전자동 protein chip을 제작

1. 모든 반도체기술과 생명공학 요소기술들이 접목된 Protein sensor 및 자동화 시스템 개발 (Hardware Platform 개발)
  - Protein Micro Array 기술
  - New Detection Method
  - Sample Delivery System & Sample preparation (Microfluidics)
2. glass-chip의 연구개발 및 실용화
  - 즉시 실용화가 가능한 glass-chip의 단기연구개발
3. 생체진단용 Protein marker 개발
  - Enzyme, Antibody, Receptor protein, Antigen 등을 망라한 protein marker 개발

1단계는 핵심/기반기술개발에 초점을 두어 진단용 단백질 marker를 단순 배열, 신호검출을 위한 초기형 glass-chip의 단기과제와 upgrade를 전제로 한 반도체칩의 중장기과제로 나누어 진행.

2단계부터는 중장기과제로만 구성. 1단계에서 얻어진 핵심/기반기술개발을 토대로 다양한 marker 기술에 새로운 detection 방법과 검사기술이 접목되어 소형화되고 기능이 업그레이드 된 protein chip개발.

3단계 목표는 첨단기술의 상업화. 모든 반도체기술과 생명공학 요소기술들이 접목된 One-Chip 초소형 자동화 Protein Chip system의 상업화를 목표로 한다.

# 1. 기술개발의 중요성

## 1.1 해당산업의 특성

### 1. 전형적인 신기술 사업

- 기술/제품 확산을 통한 시장 확장형
- 국제적으로 선두 그룹으로 등장

### 2. 조기 사업화 가능

### 3. 투자의 안전성 : 소규모 투자로 1차 제품 완성

→ 테스트후 추가 투자 여부 검토

### 4. 진단시약 개발 전문가로 구성

### 5. 참여기업의 기존 생산라인과 판매조직 활용이 가능

#### 1.1.1. Protein Chip 연구의 필요성

최근, 미국 Celera사와 NIH를 중심으로 한 인간게놈 유전자 콘소시움은 30억개 염기의 인간염색체 염기서열 초안을 공개하였다. 이 외에도 벌써 31종의 생물체의 게놈구조도 밝혀져 있을 정도로 이제는 이른바 '포스트 게놈시대'가 열린 것이다. 그러나 이처럼 막대한 비용을 들여서 아무리 염기서열을 밝혀내도 이들의 기능을 규명하지 않으면 게놈프로젝트 완성의 의미도 없을 것이다. 이와 같이 유전자의 기능을 규명하는 총체적인 연구분야를 'Functional genomics'라 정의하며, 이는 유전자를 실험재료로 사용하며 연구하는 genomics, 세포내의 총체적인 단백질군은 대상으로 연구하여 유전자기능을 규명하는 proteomics, 그리고 이 두 분야를 공통적으로 지원하는 bioinformatics로 구분되어 접근될 수 있다. 최근까지만 하더라도 유전자나 세포의 기능연구에 대한 분자생물학적인 접근은 대부분 단일 유전자나 그 유전자가 발현하는 mRNA의 발현조절을 중심으로 이루어졌으나, 요즘에는 유전체나 단백질체를 중심으로 한 이른바 총체적 생물학의 개념하에 연구로 바뀌고 있는 추세이다.

DNA chip이 개발된 것과 같은 이유로 protein chip의 개발이 대두되었으며, 이는 (1) 단백질-단백질 상호작용, (2) 효소-기질 (혹은 저해제) 상호작용, (3) 리간드-drug 상호작용, (4) on-chip assay등을 가능케하는 기술로 평가되고 있다. DNA chip의 경우와 마찬가지로 적은 양의 시료로부터 위의 응용/분석 분야에서의 이용을 가능케 하므로 선진국의 많은 회사를 주축으로 학·연이 참여하여 개발에 박차를 가하고 있다.

현재 미국을 위시해 선진국들이 DNA칩 기술 및 제조기, 분석기 등을 거의 독점하고 있고 특허까지 다수 출원해 놓은 상태이다. 이는 유전정보를 신속하게 대량으로 얻을 수 있으며 진단, 신약개발을 비롯한 다양한 분야에 이용될 수 있다는 DNA Chip이 가진 대단히 큰 가능성과 큰 시장성 때문이라고 보여진다. 그러나 DNA Chip으로는 알아내지 못하는 다음과 같은 부분이 있다.

첫째, Protein-Protein간의 interaction에 관한 정보를 얻을 수 없다. Cellular signaling이나 조절은 Protein-protein interaction의 형태로 나타나는데 이를 전혀 이해할 수가 없다.

둘째, 인간을 포함한 고등생물체에서부터 효모에 이르기까지 단백질은 유전자와 관계없이 이차적인 수식이 일어나는데 Phosphorylation, Oxidation 등과 같은 Post-translational modification에 관한 정보를 얻을 수 없다.

셋째, mRNA 생성후 발생하는 문제점은 검출이 불가능하다. 많은 질병이 전사후 조절이나 protein 생성, 그리고 심지어는 localiztion과 같은 문제점으로부터 야기되는데 mRNA만 가지고는 이런 정보를 얻기가 힘들다.

넷째, mRNA가 Protein으로 발현 시 둘 사이의 정량적인 상관 관계가 그리 높지 않을 수 있기 때문에 경우에 따라 Protein에 관한 정확한 정보를 제공할 수 없다는 한계를 가지고 있다.

다섯째, 유전자의 염기서열의 차이가 직접적인 질병을 의미하거나 표현형의 차이를 나타내지 않는다. 염색체의 극히 일부가 유전자이고 유전자의 극히 일부가 아미노산을 결정하며 이 triplet codon은 몇 개가 중복된 아미노산을 지칭하고 있다. 더욱이 비슷한 특성을 가진 아미노산으로의 돌연변이는 대개 단백질의 고유특성을 유지하기 때문에 질병이나 표현형의 차이를 유발하지 않는다. 따라서 DNA Chip에서 염기서열의 차이를 검출해도 얻고자하는 정보의 질은 단백질칩으로부터 얻는 정보의 중요성에는 크게 떨어질 수밖에 없다.

이와 같은 DNA Chip의 한계를 극복하기 위해서는 Protein에 관한 정확한 정보를 제공할 수 있는 protein chip과 같은 tool이 필요한 것이다. **protein chip**은 선진국에서도 아직 연구가 초기단계이며 이 기술이 시작단계임을 감안한다면, 본 연구 분야에 대한 집중투자로 인한 기술우위의 선점은 **protein chip** 관련시장에서 매우 유리한 위치를 차지할 수 있을 것이다.

Protein chip을 이용하면 Protein-Protein간의 correlation에 관한 data generation이 가능하다. 또한 Drug 개발시 시간, 비용 절감효과를 가져올 수 있는데 한 예로 현재의 유전자를 이용한 치료약 개발보다 걸리는 시간을 비약적으로 단축시킬 수 있다. 산업적 수요 뿐 아니라 질환진단, 환경 monitoring, 유해성 검진 등 잠재수요도 대단히 크다. 이러한 장점들로 인해서 DNA Chip보다 더 큰 Market을 형성할 것이라 예상하는 전문가들이 많으며 protein chip의 필요성에 관한 목소리는 점점 높아져 가고 있다.

**protein chip**은 신개념의 종합적인 첨단기술로서 생명공학기술의 Protein Engineering 기술과 전자, 정보통신 기술의 Semiconductor, electronic sensor 기술이 상호 접목되어야만 그 개발이 가능하다. Sensor의 개발은 protein chip의 핵심부분이고 chip의 발전 속도를 결정하는 요인이 되고 있는 분야이다. sensor는 초미량의 특정 생물학적 물질에 대하여 선택적인 인지 기능을 바탕으로 분석대상물질을 인식하고 이로부터 감지 가능한 신호를 발생시키는 부분이다. 따라서 sensor의 개발에는 생물학적 물질이 가지는 물리, 화학적 특성을 유지하고 활용할 수 있는 생물학적 기술, 생물학적 물질을 고유의 활성과 기본구조를 유지한 상태로 고체 표면에 고정화 할 수 있는 기술과 이러한 시스템의 제반 특성을 단계별로 분석하고 평가할 수 있는 복합적인 기술이 뒷받침되어야 한다. 더욱이 sensor 개발에 문제점으로 대두되고 있는 비특정 표면고정화(unspecific surface immobilization), 고체 표면에의 고정화에 따른 생물학적 활성의 상실, 상대적으로 낮은 생체활성 물질의 표면 농도, 표면이탈에 따른 분석신호의 소멸 등의 기술적 어려움을 해결하는 안정제의 연구가 단백질 칩 개발의 성패를 좌우하고 있다. 한편 protein chip 개발에 사용 가능한 신호감지 및 변환기술은 미세 신호를 광, 전기적 신호, 주파수 등의 신호로 변환하고 증폭하는 기술로 이미 많은 분야에서 상용화 되어 있는 기술이다. 예를 들면 sensor에 도달하는 복사선의 광물리화학적 특성을 이용한 Surface Plasmon Resonance (SPR), 감지 대상물질과의 상호 작용에 의해 형성된 구조의 산화 환원 반응을 이용하는 Light-Addressable Potentiometric Sensor (LAPS), 물질의 흡착에 따른 진동자의 주파수 변화를 감지하는 Surface Acoustic Wave (SAW) 디바이스 등에 있으며 이러한 감응장치는 고감도, 고정도, 고속의 계측기술을 요구한다. 또한 검출 성분의 반복분석에 따르는 재현성, 안정성 및 신뢰성의 문제 등을 고려한 소자개발이 필수적이다.

Protein chip은 이제 대동하는 분야로 **세부요소기술 개발이 급선무**이고 이 분야에 대한 집중적인 투자는 향후 막대한 경제적 이익을 창출할 수 있을 뿐 아니라 국제 경쟁력 있는 분야로 성장할 수 있을 것이라 예상한다. 이러한 protein chip기술이 가능하게 된다면 한 사람의 혈액을 수십가지 질환에 대하여 동시에 진단하거나 한 가지 바이러스성 질환에 대하여 수십~수천명의 혈액을 동시에 빠른 속도로 진단하거나 수십가지 질환에 대하여 수십~수천명의 혈액을 동시에 자동 진단하는 것이 가능하게 되며 환경, 식품신선도 감지 등이 가능한 새로운 응용제품도 가능하게 된다.

삶의 질에 대한 관심이 증대되면서 인간의 생활에 있어 환경과 식품의 중요성은 날로 확대되고 있으며 이들의 품질을 보존하고 향상시키려는 노력들이 다채롭게 행해지고 있다. 이런 노력의 일환으로 환경과 식품의 품질을 수시로 감시하여 이들에 대한 위해 요소를 사전에 감지하여 문제발생을 억제시키려는 작업들이 진행되고 있으며 이런 작업들을 간단하고 빠르며 경제적으로 행함으로써 문제발생의 빈도를 줄일 수 있는 방법의 고안이 요구되고 있다. 최근 임상실험, 식품의 신선도 및 오염도 측정, 생물공정 제어, 환경 모니터링 등 여러 분야에서 기존의 전통적인 시험 방법의 대안의 하나로서 여러 생화학적 성분에 대해 연속적으로 한 위치에서 이루어지며 신속한 시험을 가능케 하는 바이오센서의 개발에 상당한 관심이 집중되고 있다.

이러한 경향은 국제 동향의 하나인 환경 규제와 식품위생관리 및 그에 따른 제품의 법적인 통제에서도 잘 나타나고 있으며 국가기술 경쟁력 제고 차원 및 시장형성이 급속한 성장을 보일 것으로 기대되어지고 있다.

본 기술은 기계공학 기술과 유전공학 기술이 결합된 것으로, 단백질을 부착한 **microchip(단백질칩)**을 이용하여 여러 가지 질환을 대량으로 자동 진단하는 시스템을 개발하는 것을 목표로 한다. 지금까지 개발된 거의 모든 바이오칩은 DNA, RNA등 핵산을 분석하는 데 사용되고 있다. 이 기술은 이미 수년 전부터 미국이 중심이 되어 인간 게놈 프로젝트 등에서 나온 유전자들을 지적 재산권으로 개발해가고 있는 실정이다. 그러나, 한국의 경우 자체 발견하거나 기능 분석한 유전자가 없기 때문에 단순한 기술복사 수준에 머물고 있어 산업재산권 측면에서 많은 문제점을 안고 있으며, 그나마 인적 자원,~재원의 부족으로 모방경쟁력 조차 확보하기 어려운 상태이다. 그러나 단백질칩은 미국에서도 아직 초보단계이며 산업 지적재산권 문제가



비교적 적고 이미 형성되어 있는 시장을 빠르게 대체할 수 있기 때문에 시장이 이미 확보되어 있어 산업화가 용이하다는 장점이 있다.

Protein chip은 전자, 생물, 화학, 재료 등 수 많은 학문분야의 공동 연구를 통한 시너지 창출이 필수적이고 국가주도의 산·학간 융합을 통해서만 연구개발이 가능한 대표적인 분야이다. 따라서 본 연구를 통하여 국내 관련 분야의 협조체계 구축 및 연구 수준을 향상시키고, 이제 시장 형성 단계에 이른 바이오칩 산업을 선도 할 위치에 오르는 것이 시급하다 할 수 있다.

### 1.1.2. 기술적인 측면과 그 응용분야

#### A. 기술의 발전방향

본 보고서에서는 고효율 단백질 분석장치를 개발하기 위한 현 단계 기술의 수준 및 관련 산업군의 동향에 대하여 분석하고, 개발의 중요성에 대한 판단의 근거를 마련할 수 있는 자료들을 조사하였다. 최근 들어 현대 생명공학의 급속한 발달로 인하여 생체분자 및 대사과정을 이용한 기술들이 고부가가치 산업을 창출하기 위한 원천기술로 이용될 수 있다는 인식이 확산되고 있다. 더구나 인간 게놈프로젝트가 사실상 완료단계에 접어들게 되면서 생명공학 분야의 산업군이 이용할 수 있는 정보가 폭발적으로 증가함에 따라, 이를 이용하여 보건의료분야 관련 산업에 이용될 신기술을 개발할 수 있는 폭넓은 기반이 확립되고 있다. 주로 구미 각국 및 일본과 같은 생명공학 선진국을 중심으로 활발히 진행되고 있는 포스트게놈 시대 산업구조의 점진적 재편현상은 우리 나라에도 큰 영향을 미치고 있으며 현시점에서 우리가 이러한 흐름에 어떤 방식으로 대응해 나가야 할 것인가에 대한 논의의 필요가 절실히 제기되고 있다.

생명공학 분야 산업은 기존의 수공업적, 개별연구집단 중심적 개발환경에서 점차 자동화된 시설에서 수행되는 집단간 협력에 의한 개발이 중시되는 환경으로 규모와 효율이 증대되고 있다. 또한 생명현상의 원리를 발견하는 upstream 연구가 주도하던 분위기에서, 발견된 원리와 주어진 정보를 이용한 응용기술의 개발이 주도하는 분위기로 전환되고 있다. 이러한 상황에서 서로 연관성이 결여된 것으로 파악되었던 산업기술 분야간의 상호침투가 급속히 진행되어 분야간 기술융합현상이 두드러지게 되었는데, 본 보고서에서 개

발의 필요성에 대해 분석하고자 하는 단백질칩기술도 이러한 양상이 극대화 된 한 전형으로 이해될 수 있다.

특정 protein을 검출하기 위한 기술 및 기기의 시장은 여태까지 단백질 검사 가 특별한 경우에만 행해지는 고가의 검사이었기 때문에 비록 부가가치는 매우 높으나 아직 그 규모가 크지는 않다. 그러나 시장 규모가 상당히 빠른 속도로 팽창하고 있다고 보고되고 있다. 만약 특별한 전문가가 아니어도 사용할 수 있으면서 가격도 너무 높지 않은 검출 기기를 개발한다면 시장 규모의 팽창 속도는 더욱더 빨라질 것으로 예상된다.

현재 검출 기기의 개발은 시장을 확장하기 위하여 일반적인 목적으로 사용할 수 있는 기기를 개발하고자 하는 방향으로 추진되어 왔다. 물론 매우 커다란 시장을 가지고 있는 기기의 경우에는 특별히 그 응용 사례에 맞도록 기기를 개발하는 사례도 없지는 않다. 그러나 그러한 경우는 매우 한정되어 있었기 때문에 중소형 기업을 중심으로 발전할 수밖에 없었다. Lab-on-a-chip과 같이 검출 기기와 시스템을 동시에 만들어 일반인에게 판매하려고 하는 경우에는 그 시장 규모가 매우 클 것이고 따라서 특정 목적을 위한 검출 기기의 개발도 의미를 갖게 된다. 현재까지 이루어진 검사 방식에서는 검출 기기를 많은 곳에서 갖출 필요가 없었으며 그에 따라 검출 기기 개발에 필요한 기술 확보가 중요하게 여겨지지 않았다. 그러나 lab-on-a-chip과 같은 제품의 개발은 검출기기에 대한 기술을 확보하지 않고서는 절대로 실현시킬 수 없다. 그러므로 검출 기술의 개발과 함께 지금까지 외국에서 도입하여 사용하였던 측정 기기의 기술 개발도 이루어져야 할 것이다.

측정 기기는 검출 방법에 의하여 필요한 종류가 결정될 뿐만 아니라 그 종류도 다양하다. 그러나 한정된 연구인력과 재원을 가진 국내 현실 여건을 고려할 때 모든 측정 기기의 기술을 연구 개발한다는 것은 불가능에 가깝다. 따라서 과제의 목적에 알맞은 몇 개의 분석 기술과 그에 필요한 측정 기기를 선택하는 작업이 선행되어야 한다. 본 과제의 최종 목표인 protein lab-on-a-chip에 사용될 수 있어야 한다는 것이 선택 기준을 마련하는 기본 원칙이 되어야 할 것이다. 또 하나의 중요한 선택 기준으로 먼저 정해지는 것이 있다면 그것은 lab-on-a-chip을 만들 공정 기술인 micromachining 기술로 제작 가능해야 한다는 점을 제시할 수 있다.

측정 기기는 지금까지 특정 분야의 전문가들이 사용하기 위하여 개발되어 왔다. 따라서 가능한 범위에서 다양한 기능을 제공하도록 설계되는 경우가 많다. 그러나 lab-on-a-chip의 측정 기기는 1회용일 가능성이 크다. 지금까지 개발되어온 측정 기기와는 설계 개념이 달라진다. 다시 말하면 여태까지는 소수의 전문가들이 다루기 위한 시스템이었기 때문에 사용의 용이함이나 자동화 등이 큰 문제가 안 되었던 반면 본 과제가 지향하는 시스템에서는 이 두 가지가 매우 중요하다. 왜냐하면 이 두 가지 측면이 만족되어야 시장 확대가 이루어질 수 있기 때문이다. 따라서 본 과제는 사용자 용이성과 자동화를 극대화 할 수 있는 초소형 자동화 단백질칩 System을 개발하여 중소 병원 및 일반인들 역시 질병 진단시 사용할 수 있도록 하고 이를 통하여 최대의 시장 파급효과를 가진다는 것을 목표로 한다.

본 기술의 잠재적 파급력이 강하게 미치리라고 예상되는 분야들은 공통적으로 인류의 생활 수준이 향상되고 고도의 삶의 질에 대한 욕구가 증대되는 21세기의 중요산업 부문에 집중되어 있으므로, 과거의 산업구조로부터 단선적으로 유추될 수 없는 새로운 안목과 식견으로 그 가능성을 가늠하여야 할 것이다. 최근 들어 국내에서도 초보적 수준의 생체 chip 개발에 대한 사례들이 보고되기 시작하였는데 이들은 이미 생명공학, 의·약학, 신소재공학, 전자-정보기술, 자동화 산업기술 등이 혼합된 특성을 보여주고 있다. 그러나, 국내는 물론 선진국에서조차도 아직 단백질 반도체칩에 대해 완성된 형태의 개발사례가 존재하지 않고, 단백질 chip에 대한 기반기술이 탐색되는 단계이기 때문에 표준화된 개발방식이 정립되어 있지 않다는 것이 본 산업 기술 현황의 큰 특징이라 하겠다.

항 목	ELISA 방법	단백질칩을 이용한 자동화시스템*	ELISA/PCA
샘플 처리부	96웰 플레이트 (12.5×8.5 cm)	반도체칩 글래스 슬라이드 (2.5×7.6 cm)	> 5
검사가능한 샘플수/플레이트	최대 96개	100~3,000개	최소 1~ 30
샘플 반응 온도	37℃	실온에서 가능	
여러 항목의 동시 검사 가능여부	일부 품목에서만 가능	거의 모든 품목에서 가능	
소요 검체량	100~200 $\mu$ l	10~100 pl	$10^6 \sim 10^7$
원료량/샘플	0.1~1 $\mu$ g	1~10 pg	$10^4 \sim 10^6$
검사 소요시간	4~5 시간	~30 min	> 4
시간당 처리 속도	60T	~3,000T	~ 50

현재 진행되고 있는 각 기술들을 비교해 보면 표와 같다.

면역진단 방법을 이용한 자동화 검사시약은 효소 면역측정법이 주로 사용되었으며, 1990년대에 이르러 화학발광 면역측정법을 이용한 자동화 검사시약이 개발되어 EIA와 시장을 공유하고 있다. 그러나, 향후 5년 내에 단백질칩 방법이 자동화 검사시장의 대부분을 차지할 것으로 예상되는 바, 단백질칩 제작 및 다목적 자동화 진단시스템 기술과 칩을 구성하는 생물학적 재료(즉 항원과 항체)의 개발이 시급한 실정이다.

선진국 회사에서는 최근 몇 년간 호르몬이나 각종 암표식자의 일부를 DNA 칩으로 개발하고 있으나, HBV, HCV, HIV 등과 같이 시장성이 큰 감염성 질환에 대하여는 아직 개발된 성과가 없다. 특히 단백질칩에 대해서는 아직 연구초기단계이며 감염성질환을 진단하는 단백질칩은 제품화된 적이 없다. 또한, 바이오칩 제작 및 진단 시스템의 개발 문제에 있어서도, DNA칩을 대상으로 한 정비의 개발은 활발히 진행되어 상용화되어 있으나 단백질칩용 제품은 전무한 상태이다.

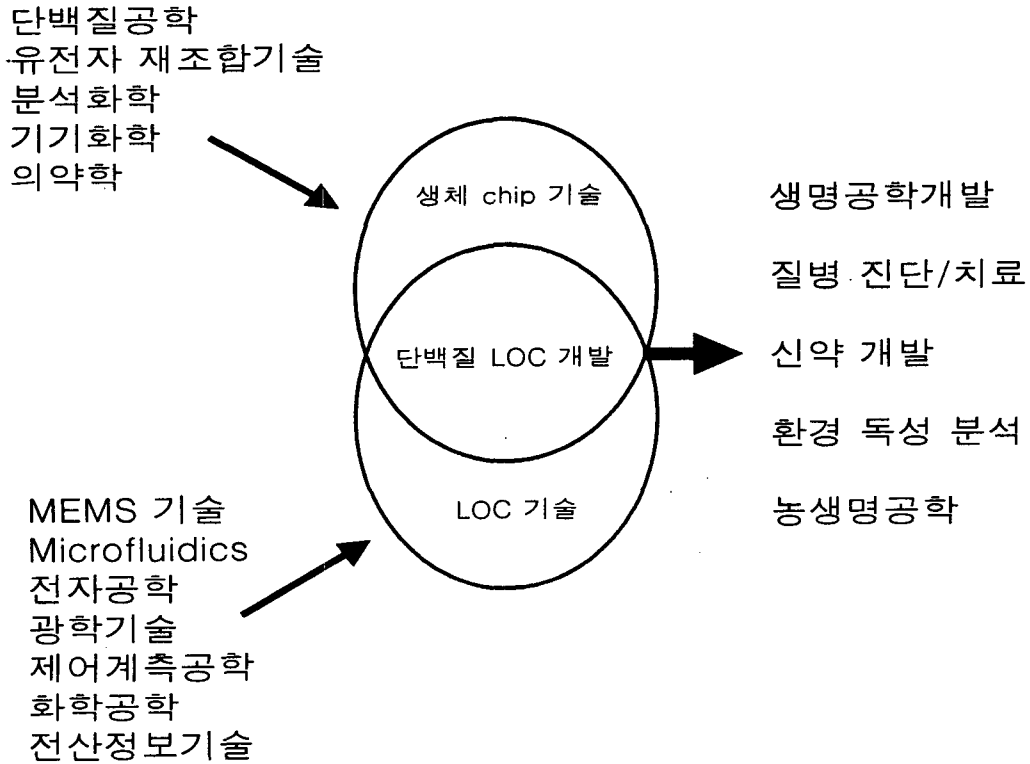
## B. 응용분야

지금까지 바이오 물질 검출 기기의 수요자는 제약 회사나 병원의 검사실과 같은 의료 분야에 종사하는 사람이나 회사들과 연구에 종사하는 사람들뿐이었다. 그러나 목표하는 단백질칩이 완성되면 그 사용자는 의료업에 종사하는 사람이나 고도의 전문연구자에 국한되지 않는다. 따라서 본 과제가 지향하는 기술이 완성되어 목표하는 종류의 제품을 개발하면 새로운 산업을 창출하는 효과를 가지게 된다. 선진 외국에서는 현재 가장 첨단 기술이라고 할 수 있는 검출 기술들이 개발되어 상용화되고 있으나 미국의 경우를 보더라도 소형 벤처기업 형태의 단백질칩 관련 기기 회사들이 설립되어 사업을 시작하고 있는 단계이다.

단백질칩은 진단 및 신약개발외에도 식품 및 환경 monitoring 분야에도 그 시장성이 큰데, 급속한 산업발달로 인하여 1만여 종 이상의 합성화학물질이 환경 중에 노출되어 있으며 이들 중 대부분은 생태계 및 인체에 악영향을 미치는 유해화학물질들이 포함되어 있어서 이들 유해물질의 독성 및 dose reponse 평가가 절실히 요구되고 있는 실정이다. 환경/식품 센서의 경우 검사하기 위한 대부분의 장치가 거대하므로 휴대하기가 어렵고, 고가이며 또한 일반화되지 못한 문제점을 해결하기 위해 현장에서 시료를 분석할 수 있는 바이오센서는 절대적으로 필요한 시점이다. 또한 바이오 센서를 소형화하고 chip화하여 여러 가지 검출을 한번에 할 수 있는 시스템 형태의 센서를 개발한다면 고부가가치의 창출이 가능하다.

## C. 단백질칩 연구의 특성

현대의 첨단기술은 한 분야의 독자적인 연구가 아닌 여러 과학분야의 공동 연구로 이루어진다. 단백질칩은 그 대표적인 예로서 생물학, 반도체 제조, 로봇 제어, 전자학, 재료학, 전산학 등 첨단기술의 총 결합체라고 할 수 있다. 단백질칩 개발에는 매우 다양한 분야의 전문기술이 요구되며, 기업간 협력, licensing, 기술이전과 정보공유가 필수적이다. 만약 개발자간의 협력이 이루어지지 않아 연구비 편중과 연구방향 상실 현상이 일어나게 된다



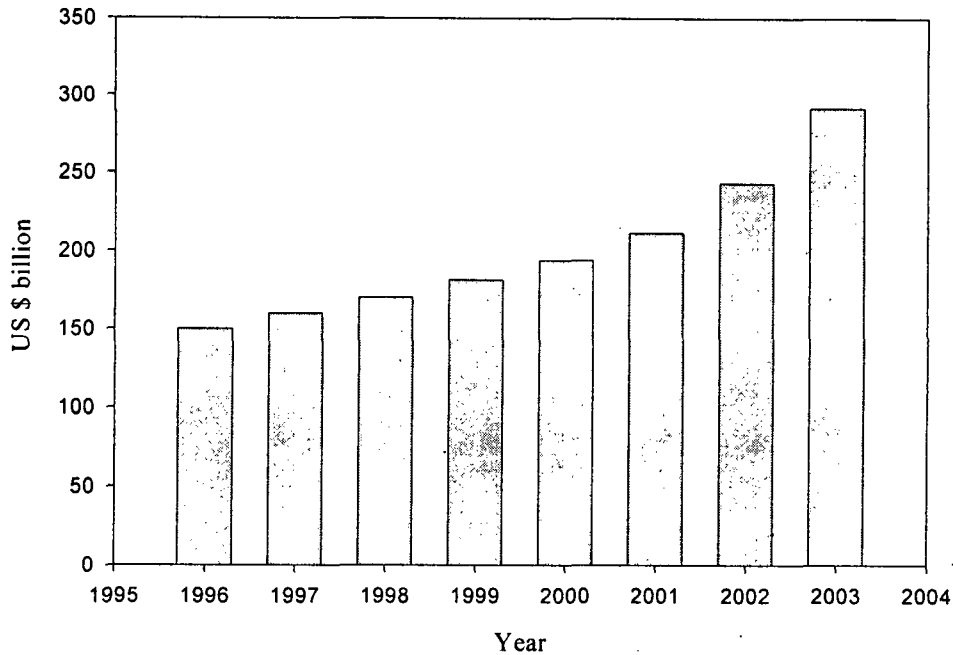
**그림 1-1. 단백질칩 개발을 위한 필요기술 및 그 파급효과**

면 이는 개발의욕 상실로 연결될 것이다. 이러한 현상은 현재도 일어나고 있는데, lab-on-a-chip 형태의 단백질칩 제품을 개발할 만큼 모든 전문지식을 가지고 있는 기업이 없어 균형 있는 개발계획을 수립하고 추진하는 데 어려움이 따르기 때문이다. 현재 우리 나라의 연구풍토나 기업풍토에서는 학제간·기업간 협력은 어려운 현실이며, 이는 새로운 개념의 기술을 개발시 연구비나 기자재 부족과 같은 물리적 요건보다 더 큰 장애물이라 할 수 있다. 단백질칩 연구 개발시에는 학제간 공동연구와 기업간 협력 활성화가 필수 불가결한 요소이고 이를 위해서는 공통의 목표 하에 여러 기업들이 유기적으로 협력할 수 있는 토대를 마련하는 것이 중요하다. 이것이 가능해질 때 국내 지식자원의 활용과 기술개발에 커다란 진보를 가져올 것이다.

### 1.1.3. 경제산업적인 측면

단백질칩 자체만의 시장은 아직 형성 초기단계이므로 자체만의 시장을 판단하기는 어렵지만, 그 무궁무진한 가능성으로 인하여 지금까지 나온 어떤 진단기 시장보다 더 큰 시장성을 가질 것이라 예상하고 있다.

2000년 현재 진단시약 세계 시장 규모 추정치는 약 300억 달러(약 36조 원)이며 이중 본 개발과 직접 관련된 면역 진단 세계 시장 규모는 약 7조 원이다. 또한 국내 시장의 규모를 살펴보면 1997년 기준 국내 진단시약 시장의 전체 규모는 약 2440억원대이고. 이 중 약 28%에 달하는 670억원이 면역진단시약에 해당되며, 자동화 면역 검사시약이 차지하는 비중은 전체의 약 22%인 520억원에 달한다. 한국은 전체 시장의 약 80%에 달하는 2000억원 가량을 수입에 의존하는 반면, 국내 기업에 의한 해외수출은 5백만달러 이하(약 65억원)에 그치고 있으므로 수출 비중의 확대가 절실히 요구된다 하겠다. 세계의약 진단 시장을 예상한 자료에 의하면 2003년에는 시장규모가 약 3천억 달러로 성장할 전망이다(그림 1-2). 또한 이러한 진단 시장은 매년 6.5%의 시장 성장률을 보이고 있다. 아직은 진단시약이 차지하는 비중이 높고 진단용 센서나 DNA Chip 및 단백질칩이 차지하는 비중이 미미하기는 하지만, Human Genome Project의 완성과 Functional Genomics 및 Proteomics 분야의 기술의 발전에 따라 이 분야의 시장은 기하급수적으로 성장할 것이라 예측할 수 있다.



**그림 1-2. 세계 의약 진단 시장**

### 예상되는 경제적 효과

2005년, 10조를 넘어설 것으로 예상되는 세계 면역진단시약 시장의 규모를 감안할 때 자동화된 진단시스템을 개발하고 시약 제조에 필수적 원료인 유전자재조합 항원, 항체 및 항원-형광 접합체를 자체 개발하는 것은 약 1조 이상의 경제적 가치가 있다고 판단된다. 항원-형광 접합체나 유전자 재조합 물을 외국회사에서 구입하여 단백질칩 진단시약을 개발하려면 원료 자체의 가격뿐만 아니라 기술료를 지불해야 하는 문제점이 있다. 더구나 유전자재조합 항원의 경우, 필요한 재료를 모두 구매에 의존하기란 현실적으로 어렵다. 감염성 질환에 대한 진단 시약을 단백질칩으로 개발한다면 2003년 기준, 최소 5천여만 달러에 이르는 EIA 진단시약 등에 대한 수입 대체를 가져올 수 있음은 물론 4조원에 해당하는 시장에 수출도 기대할 수 있다. 또한 제작 및 진단 장비들도 거의 전량이 고가에 수입되고 있는 실정이므로 본 연구를 통해서 자동화된 진단시스템이 개발되면 매우 커다란 수입 대체 효과를 기대할 수 있다.



## 1.2 정부주도의 조속한 연구개발이 요구되는 이유

- 사실 연구소나 특정 회사가 개발하기에는 광범위한 전문지식과 인력 수급에 어려움이 있고 영리 추구의 특성 때문에 그 근본 목표가 특수 분야로만 치우칠 개연성이 농후하다. 국민복리에 관계된 연구는 국가 주도로 이루어져야만 정보와 성과가 공개될 수 있다.

단백질칩의 응용 분야는 질병의 진단, 신약개발, Protein - Protein correlation 연구, 약리 - 환경적 독성 시험, 농·생명공학 기술 개발 분야 등 무궁무진하다. 특히 단백질칩을 이용한 질병진단과 새로운 신약개발은 커다란 잠재적 가능성과 시장성을 내포하고 있다. 때문에 과거 유전자 치료법 개발에만 몰두하고 있던 세계 유수의 생명공학 회사들이 이제는 단백질 연구에 눈을 돌리고 있다. 이는 세포의 생명활동을 지배하는 단백질을 직접 분석해 치료약을 만드는 편이 유전정보를 알아내 치료에 이용하는 방법보다 훨씬 돈벌이가 되기 때문이다. 현재의 게놈 연구가 구체적인 치료약을 내놓는 데까지 10 ~ 15년이 걸릴 것으로 전망된 반면에 단백질 연구는 그 절반 정도의 시간에 훨씬 안전하고 효과적인 약을 만들 수 있는 것으로 예측됐다. 또한 게놈 연구를 통해 유전자정보를 파악한다고 해도 효소나 항체를 형성하는 단백질의 구체적인 활동과 기능을 알아내지 못하고서는 치료약의 대량 생산이 불가능하기 때문에 단백질 연구는 반드시 필요하다는 판단이다.

이처럼 학문적으로나 산업화측면으로나 무한한 잠재력을 가진 차세대 첨단연구분야는 대부분의 국가에서 먼저 국가 주도로 연구가 진행되다가 차츰 산업계로 이관되는 경향이 뚜렷하다. 이는 사실 연구소나 특정 회사가 개발하기에는 광범위한 전문지식과 인력 수급에 어려움이 있고 영리 추구의 특성 때문에 그 근본 목표가 특수 분야로만 치우칠 개연성이 농후하다. 국민복리에 관계된 연구는 국가 주도로 이루어져야만 정보와 성과가 공개될 수 있기 때문이다. 미국의 경우도 단백질칩 연구분야가 산업계에 의해서 주도되고 있는 것처럼 보이지만 기실 이전단계에서 이러한 연구가 NIH와 NIST 등의 기관과 Stanford, MIT, Harvard 등의 대학을 통해서 먼저 국가 주도로 이루어 졌고 현재도 진행중이라는 사실을 관과하고 있는 것이며 더불어 이들 기업들이 대개는 이런 기관과 연계된 벤처기업이라는 사실로도 확인된다. 1999년부터 시작된 산업자원부 DNA chip 중점 연구사업은 현재

삼성이라는 대기업의 주도로 진행되고 있는데 여기에서도 정보와 연구결과의 지나친 대기업 편중현상과 개발방향의 단순화라는 잠재적인 위험요인이 벌써 드러나고 있다. 만약 개발자간의 협력이 이루어지지 않아 연구비 편중과 연구방향 상실 현상이 일어나게 된다면 이는 개발의욕 상실로 연결될 것이다. 이는 새로운 개념의 기술을 개발시 연구비나 기자재 부족과 같은 물리적 요건보다 더 큰 장애물이라 할 수 있다. 단백질칩 연구 개발시에는 학제간 공동연구와 기업간 협력 활성화가 필수 불가결한 요소이고 이를 위해서는 공통의 목표 하에 여러 연구팀들이 유기적으로 협력할 수 있는 토대를 마련하는 것이 중요하다. 따라서 빠른 시간내에 국가주도로 연구사업이 개시될 수 있다면 앞에서 열거한 우려를 불식시키고 이제 막 국가경제대란의 위기를 헤쳐나가고 있는 우리 국가경제의 새로운 활로를 개척할 수 있을 것이다.

아래의 표 1-1.에서는 One-chip 초소형 자동화 단백질칩 시스템 개발을 위한 각 요소기술 수준을 선진국과 비교하여 보았다. 현재의 국내기술 수준은 선진국에 비교하여 다소 뒤쳐져 있기는 하나 전체적인 자동화 시스템 구현에 가장 근간이 되는 초소형 구조물 제작기술인 MEMS와 시스템내의 시료와 Target sample의 이동을 가능케 하는 Microfluidics, 대량생산을 위한 manufacturing 기술이 경쟁력을 가지고 있으므로 빠른 시간내에 국가주도적인 연구가 개시되어 기술분야의 융합과 산·학·연 협동을 통한 시너지 효과를 충분히 발휘한다면 선진국보다 먼저 더 우수한 단백질칩을 개발하는 것이 가능하리라 본다.

표 1-1. 선진국 대비 국내 해당분야의 기술수준 비교표

분야	기술항목	선진국 대비 기술수준				
		부족	다소 부족	동등	우월	보다 우월
단백질	대상단백질 발굴		○			
	단백질-다른 분자 상호작용		○			
	단백질 생산 기술			○		
	단백질 immobilization		○			
표면화학	고체표면에 단백질 부착기술			○		
MEMS	초소형 구조물 제작기술			○		
	마이크로센서 제작 기술			○		
	소형 chip 개발 기술		○			
Microfluidics	Microfluidics		○			
데이터 해석	데이터 해석기술		○			
	Bioinformatics	○				
	Data processing 기술				○	
임상	단백질칩 임상/검증		○			
Lab-on-a -Chip	Molecular Force Detection using Micro-cantilever Deflection	○				
	Quartz Crystal Microbalance	○				
	chip표면 처리기술		○			
	biosensor 기술		○			
	-Color assay (horseradish peroxidase, alkine phosphatase 그리고 beta-D-Glucuronidase)			○		
	-Fluorescence assay			○		
	-Surface Plasmon Resonance	○				
	-MALDI-TOF mass spectrometry	○				
	-SELDI-TOF mass spectrometry	○				
	Lab-on-a chip 생산 자동화 기술				○	
	미생물/효소공학			○		
	박막기술		○			

## 2. 국내외 연구개발 현황

### 2.1 국내 연구개발의 현황

#### 2.1.1 국내 연구개발 분석

국내에서의 생체 chip에 대한 관심은 이미 선진국과 비슷한 시기에 시작되었으나, 연구개발을 위한 조직구성 및 지원이 부재한 상태에서 취약한 기반기술을 발전시키지 못하였으므로 지난 수년간 선진국의 동향을 파악하는 탐색 단계에 머물러 왔다. 그러나 최근의 국내 생명공학기술에 대한 인식의 전환과 기초생명과학의 성장에 힘입어, 국가출연연구소 및 대학연구실을 중심으로 DNA chip과 단백질칩 제작 및 시제품 개발에 대한 움직임이 활발히 전개되고 있다. 이들은 비록 고성능 chip 분석제품을 본격적으로 생산하지 못하고 있으나 chip 기술에 대한 관심을 산업계 전반에 확산시키는데 견인차 역할을 하고 있다.

현재까지는 출연연구소 및 의과대학, 생물학 관련 대학 연구실을 중심으로 의·약학 응용기술이 꾸준히 개발되어온 상태이다. 특히 백신개발, 유전자 발현 제어, 진단시약 개발 등에 대한 성공사례들이 보고되었고 개발에 참여한 실험실들 중 일부는 벤처기업으로 전환되어 산업화되는 추세를 보이고 있다. 대학 실험실에서 개발된 기초기술은 응용화를 위한 경제성 및 현실성이 충분히 검증되지 못한 경우가 대부분이나 chip과 관련된 우수한 기술이 발굴되어 산업계와 적절히 연계될 경우 크게 성장할 수 있는 잠재력을 보유하고 있다.

질병 진단과 관련된 단백질칩의 경우, 연구소와 학교 등을 중심으로 기초연구가 이루어지고 있으며, 항원-항체 반응을 이용한 질병진단 및 유해물질 검출용 kit을 개발중이다. 그러나 환경/식품관련 유해 화학물질의 독성평가 관련 단백질칩 연구 및 data base 구축에 관한 연구는 전무하고, 단백질칩을 이용한 극소량의 분석기술 및 검출 물질 판독 기술이 제대로 정립되어 있지 않다. 따라서 앞으로는 다양한 유해환경에 대한 data base 작성 및 protein marker를 확보하는 작업이 필요할 것이다.

국내 기술 및 동향을 보다 구체적으로 분석해 보면, 대부분 감염성 질환과 대사질환에 대한 진단시약으로서 (주)녹십자, (주)동아제약, LG 화학 등이 자체 개발하여 판매하고 있다. 그러나 국내 회사가 개발하여 판매하고 있는 제품은 반(半)자동 EIA 진단시약에 한정되어 있고, 분석에 필요한 기기는 거의 모두 외국에서 수입하는 실정이다. 비록 최근 들어 각광을 받기 시작한 genomics 사업의 연속으로 국내에서도 proteomics 사업에 대한 관심이 증폭되고 있지만, 현재까지 단백질을 이용한 진단시약 개발 연구는 전혀 진행되고 있지 않은 실정이다. 또한 국내회사는 최종 제품의 정체가 뚜렷하지 않고 거의가 연구자를 최종소비자로 해서 개발하고 있으나, 국내 연구비 수준을 감안할 때 이러한 제품들의 시장은 50억 원 미만일 것으로 추정된다. 이러한 상황으로 판단했을 때, 현재까지의 국내회사는 국제경쟁력을 거의 갖추고 있지 않은 실정이다.

현재 국내 면역 진단시약시장은 효소 면역측정법(EIA)이나 화학발광 면역측정법(CLIA)이 대부분을 차지하고 있으며, 이에 필요한 모든 소모성 시약과 장비는 거의 수입에 의존하고 있는 실정이다.

또한 세계적으로 볼 때 면역진단시약 시장은 기존 EIA나 CLIA에서 바이오칩으로 이행되고 있는 추세이며, 2003년경 진단시장의 대부분이 EIA에서 단백질칩으로 대체될 것이 확실하지만 국내에서는 개발이 진행되고 있지 않아 이에 대한 연구가 절실히 필요한 상황이다.

국내의 단백질칩과 관련된 기술별 현황을 보면 다음과 같다.

#### \* Protein Sensor

Quartz Crystal Microbalance(QCM) : 기계 시스템의 공진 주파수 변화를 측정하여 아주 미세한 양의 질량을 측정하기 위해 quartz crystal을 이용한 QCM에 관련된 기술은 현재 몇몇 중소기업에서 제품을 생산하고 있지만 미국, 일본 등과 같은 선진국에 비하면 아직 미비한 실정이라 할 수 있다. 이와 같은 원인은 1997년 전자신문이 발행한 한국전자연감에 따르면, QCM의 원자재인 quartz crystal의 생산수량의 경우 미국을 100이라 볼 때 우리나라는 20정도에 불과하고 이를 원하는 기능에 맞도록 절단하고 가공하는 기술은 일본(100)의 80, 전극을 증착하고 조립하는 기술은 일본의 90, Holder 제

작기술은 일본의 70 등으로 아직까지 전반적인 기술 노하우가 부족하기 때문이다. 또한 QCM은 아주 정밀도가 높아 ~ ng 수준까지 측정 가능하므로 아직까지는 반도체 업계, 분석화학 분야, 우주항공 산업 등 몇몇 특수한 분야만에 사용되고 미세 질량을 측정하기 위해서는 Network Analyzer, Frequency counter, Oscillator 등 고가의 주변기기들이 필요하므로 우리나라의 경우 널리 보급하기에는 현실적으로 제약이 따르므로 수요가 그리 많지 않아 QCM에 대한 관심 및 개발을 위한 재정적인 지원이 부족한 상태이다.

그러나 DNA, 단백질, 효소 등과 같은 물질의 아주 미세한 질량을 측정하기 위해, 마이크로머시닝(micromachining)으로 제작한 초소형 구조물에 QCM의 기본원리인 Mass Microbalancing 기법을 적용한 기기에 대한 연구는 국내는 물론 아직 전 세계적으로 이루지지 않고 있어 이를 집중적으로 육성한다면 이 분야에 대해서는 독보적인 기술력을 확보할 수 있을 것이다.

Atomic Force Microscope(AFM) : AFM은 높은 배율로 미세한 표면을 관찰하는 것을 필요로 하는 거의 모든 연구소와 산업체에서 쓰일 수 있는 잠재 수요가 높은 최첨단 계측장비로 전 세계적으로 아직 개발이 시작된지 얼마 되지 않은 신기술 분야다. AFM 기술은 반도체나 정보저장 분야에서는 집적도가 높아지면서 기존의 장비로는 더 이상 관찰이 불가능한 미세 영역의 측정을 위해, 바이오 분야에서는 특정한 미생물 혹은 유전자 등의 검출을 위해 반도체와 정보저장 업계 및 바이오 업계로부터 커다란 기대를 받고 있다.

그러나 현재 국내에서는 유일하게 1997년 설립된 벤처회사인 PSIA가 연구·개발하고 있을 뿐 아직까지 AFM의 거의 전량을 주요 선진국에서 수입해서 사용하고 있는 실정이다.

이러한 Sensing 기술 방향을 요약해 보면 주로 다음의 방향을 목표로 나아가고 있음을 알 수 있다.

- 간편한 측정 방식 (복잡한 회로로 꾸며진 측정기기가 필요 없는 방식)
- 간단한 내부 구조 (평면적 구조이거나 복잡한 조립과정이 없는 구조)
- 소형화 가능 (크기가 성능에 커다란 영향을 미치지 않는 방식)
- Silicon Compatible (실리콘 위에서 실현이 가능한 방식)
- 전기적 출력 (인간의 눈으로 판단할 필요 없는 방식)

**\* 사용상의 용이성**

- 전기적 출력으로 자동화가 가능한 방식
- 검출 신뢰도가 높은 방식
- 검출 환경에 무관한 방식 (온도, 습도, 압력 등)
- 특별한 환경 조건을 요구하지 않는 방식 (고온 또는 극저온 등)
- 단기간에 이루어질 수 있는 방식
- 정량적 출력이 가능한 방식

**\* 검출기술**

한편, 단백질칩 검출기술에 있어서 검출에 필요한 형광물질은 선진국에 크게 의존하고 있으며, scanner는 개발 중이다. 학계나 생명공학연구소, 전자통신연구소 등에서는 SPR, LAPS 등의 광학적, 전기적 검출기술의 작동원리 및 시스템을 연구하고 있다.

**\* 환경/식품센서**

환경과 식품을 분석하고 감시하는 연구는 현재 대부분 대학 및 국가연구소에서 이루어지고 있고 이 분야에 대해 Micro System화 된 바이오센서는 국내에서는 그 예를 찾아볼 수 없으며 외국의 경우도 연구가 시작되고 있는 단계에 있다.

국내의 경우, 경북대 센서기술연구소가 각종 센서 개발의 일환으로서 지속적인 화학센서의 개발을 수행하고 있으며 여타 소속의 연구진들도 센서 개발의 중요성에 대해 인식하여 최근 연구 개발에 노력하고 있는 실정이다. 이들은 환경센서의 기초적 개발연구 또는 기존의 상용 화학센서소자를 이용한 시스템화에 주력하고 있으며 이에 따라 최근에 국내의 경우에도 환경관련 센서의 연구 저변확대가 이루어지고 있다. 따라서 이러한 환경 관련 센서기술 연구의 결과를 결집시키고 MEMS 기술을 이용한 소형화, 집적화, 시스템화를 위한 연구 개발의 능력 및 분위기 조성은 되어있다고 사료되며 선진외국의 연구사례도 미비한 실정이므로 본 연구의 가치는 매우 크다고 생각된다.

결론적으로 말하면, 산업계에서 초기부터 생명공학을 기반으로 성장해온 업체는 몇몇 제약-화학공학 중심기업들에 국한되어 있고, 이들도 전통적 약물

개발 방식의 체제에서 벗어나지 못한 경우가 대부분이다. 그러나 게놈정보 및 유전자조작 기술 중심의 새로운 신약개발 구조로 이행하려는 움직임이 확산되고 있으며 내부 구조조정, 혹은 자회사 설립 등을 통하여 chip 기술 기반을 확립하려는 시도를 진행하고 있다.

국내의 선진적인 반도체, 전자정보기술 등이 곧바로 생체 chip 제조의 원천 기술로 이용될 수 있다는 점이 인식되면서 기존의 전자/재료/정보 관련 산업 군에 소속되었던 기업 연구소들이 생체 chip 이용기술 개발에 활발히 참여하고 있다. DNA chip 이용기술 개발과 관련하여서는 이미 이들을 중심으로 대학/연구소 그룹들이 연대하여 협력 개발 체제를 구축해 가고 있다. 단백질 chip 제조에 관련되어서도 유사한 양상이 전개되리라 예상된다.

## 2.1.2 국내 산업의 시장점유율 분석

1997년을 기준으로 한 국내 진단시약 시장의 전체 규모는 약 2440억원대이다. 이 중 약 28%에 달하는 670억 원이 면역진단 시약에 해당되며, 자동화 면역 검사시약이 차지하는 비중은 전체의 약 22%인 520억 원에 달한다. 한국은 전체 시장의 약 80%에 달하는 2000억 원 가량을 수입에 의존하는 반면, 국내 기업에 의한 해외수출은 5백만 달러 이하(약 65억 원)에 그치고 있다. 따라서 수출 비중의 확대가 절실히 요구되는 상황이다. 본 연구와 직접 관련된 자동면역 측정시약의 국내시장 예상규모는 1998년 600억 원 수준인데 2003년에는 1200억 원대로 늘어날 전망이다. 그러나 국내 개발이 이루어지지 않을 경우에는, 이 시장의 2003년 수입 규모가 4600만 달러에 이를 것으로 예상된다. 본 연구를 통해 개발될 1차 제품의 (즉, 3개 바이러스 진단시약) 시장 규모는 1997년 300억 원을 기준으로 할 때, 2004년대에는 700억 원에 이를 것으로 기대하고 있다.



## 1) 국내 주요 생산업체

기술/업체명		주 생산품목과 특징	비 고
AFM	PSIA	산업용 원자현미경 SM5 시제품 완성 300mm 웨이퍼용 SM5-300 시제품 완성	미국 PSI 제품을 아시아지역에 공급
QCM	SHIn	Resonant Frequency: 10 MHz Sensitivity: 4.2 ng/Hzcm <sup>2</sup>	QCM관련 각종 Hardware 및 Software 판매
바디텍, 프로테오젠		금속박막과 단백질을 결합하는 분자링커를이용한 프로칩(단백질칩)	분석시스템 개발 중
바이오니아		DNA 칩제작기, 판독기 개발	판매중
다이아 칩		glass칩 (ELISA류) 자동화 진단시스템 개발중	상업화 준비중
제노티카		포항공대로부터 ligands 기술이전, micro array 관련 연구 수행중	상업화 준비중

## 2) 국내 Biochip 관련 업체간의 비교

- 대부분의 바이오칩 관련업체들은 genomics 사업을 추진하고 있으며 proteomics 사업은 아직 해외제품의 판매 및 연구초기 수준에 머물고 있음
- 대부분 DNA Chip과 관련된 연구를 진행중이며, 칩과 관련된 자동장비들을 자체 개발하고 있는 업체는 없음 --> 이는 제품의 판매가 본격화 될 경우, 바이오칩 제작 및 검사에 필요한 고가의 자동장비를 전부 해외에 의존할 수밖에 없음을 의미함

### 3) 국제시장과 국내시장의 규모

구 분	현재의 시장규모	예상되는 시장규모
세 계 시 장 규 모	7.2조원	(2005년) 24조원
한 국 시 장 규 모	-	(2005년) 3.5조원

※ 산출근거 : ISB(Information System for Biotechnology) News  
Report U.S.A. Sep. 1997,  
한국경제(11. 2. 1999)

## 2.2 선진국의 현황

### 2.2.1 선진국 해당산업 분석

① 현재 국제 진단시약 시장은 총 300억 달러(약 36조원) 규모로써 선진 구미국가들이 주도하고 있음(이중 면역진단 시장은 약 7조원 대에 이 름).

#### 주요 진단시약 제조 판매 회사

- Abbott Laboratories
- Becton Dickinson
- Organon Teknika
- Roche
- Beckman Coulter
- Chiron Diagnostics

② 현재 바이오칩은 거의 모든 경우 핵산(DNA, RNA) 분석에 활발히 사용되고 있으며 단백질칩에 대한 연구는 미국에서조차 시작단계임.

③ 바이오칩 제조기, 분석기 등의 hardware, software는 미국이 주도 적으로 개발하고 있으나, 국내에서도 비교적 용이하게 (산업재산권 문제없이) 개발할 수 있는 수준임.

④ 바이오칩을 이용한 진단체계의 개발에서 핵심기술은 단백질칩 자 체와 이의 적용례를 개발하는 것임.

## 1) 단백질칩에서의 Delivery기술 분석

의약학적 응용잠재력을 내포하는 Protein들에 대한 연구는 전통적으로 개별 Protein의 기능 및 조절기작 규명에 초점을 맞추어 수행되어 왔다. 그러나, genomics / proteomics 관련 선도기술의 등장에 의하여 Protein 관련 산업의 기술동향은 점차 대규모화 / 고효율화 되는 추세를 보이고 있고, 다수의 Protein들을 동시에 처리-분석하기 위한 신기술들이 개발되고 있다. 최근의 이러한 기술발전은 산·학·연 복합체의 유기적 연계가 잘 확립되어온 구미 선진국에서 더욱 두드러지게 일어나고 있으며, 생명공학의 학제적 속성(multidisciplinary nature)에 기인한 관련분야 기술들의 상호침투는 대규모/초고속 Protein 처리-분석기술의 발전을 가속화하고 있다.

질병진단 및 신약개발 과정에서 취급하게 되는 임상의학/생물학적 Protein 시료의 수도 급속히 증가되어, 기존의 전통적 기술들이 지니는 효율의 한계를 극명하게 드러냄으로써, 생명공학 선진주자들로 하여금 대체기술 개발의 필요를 인식시키고 있다.

미세병렬형 분석기술(microarray technology)은 현재 대규모 유전자 발현/변이분석을 위한 최적의 방법으로 확립되어 가고 있는데, 지난 수년동안 선진국에서는 미세병렬형 분석기술을, 단백질을 재료로 한 산업분야에 적용하는 연구가 시도되어 왔다. 시료를 병렬식 array 형태로 취급하게 될 경우 분석기술의 개별 조작단계를 표준화하기가 용이하고 로봇 공학, 이미지분석 기술 등을 접목시킨 초고속 시료처리가 가능해진다는 사실이 DNA chip 개발의 성공적 사례들에서 이미 확인된 상태이다. 따라서 지금까지 선진국에서 단백질칩 개발을 위해 수행해온 대부분의 연구는 기존의 DNA 미세병렬형 분석기술에 Protein 시료를 어떤 방식으로 도입할 것인가 하는 부분에 집중되어져 왔다.

### (1-1) 펩티드 단백질 chip의 제조

Protein을 chip의 형태로 취급하기 위해서는 우선 Protein을 chip에 고착시키는 기술을 필요로 하였다. 이를 위한 두 가지 해결 방안이 모색되어 왔는데, 이미 합성된 Protein에 chip 표면과 결합할 수 있는 연결 부위를 첨가

하여 chip에 고착화시키는 방안과 chip 표면에서 직접 아미노산(단백질의 구성 단위체)을 중합하여 단백질을 합성하는 방안이 시도되었다. 후자의 경우 소형화된 단백질 형태인 펩티드를 주로 이용하여 개발이 진행되어 왔다. 펩티드는 비교적 적은 수의 아미노산으로 구성되어 있으므로 제조가 용이하여 초기 개발모델로 채택되었다.

전통적인 펩티드 화학합성법에서는 solid phase에 아미노산을 순차적으로 첨가하는 방식으로 한번에 한 종류의 펩티드를 제조해 내었으나, combinatorial chemistry에 의거한 병렬형 합성방식이 시도되면서 다양한 합성환경(96-micro titer plate 혹은 cellulose filter 용지의 spot 형태)에서 다른 아미노산 서열을 가지는 여러 종류의 펩티드를 동시에 제조하는 기술이 개발되었다. 이러한 초기 개발과정에서 미세병렬형 단백질 chip의 기반 기술이 탐색되기 시작하였으나, 실제로 고효율 단백질칩에 요구되는 수준의 집적도를 충족시키는 기술은 공법이 도입되면서 본격화되었다.

Photolithography chip 제조공법은 미국 Affymetrix 사에 의해 개발되어 펩티드 chip에 최초로, 곧 이어 Oligonucleotide DNA chip 제조에 응용된 방법이며, chip 단위면적당 고정화되는 펩티드의 수를 비약적으로 증가시켰다. Photolithography에 의해 펩티드 chip을 제조한 경우 입방 센티미터당 250,000 종의 다른 펩티드를 고정화 할 수 있었고, 다섯개의 아미노산으로 구성된 펩티드 microarray를 이용하여 단일클론항체의 표적단백질 서열을 고효율로 검색해 낼 수 있음이 입증되었다. 그러나 Photolithography 기술은 펩티드 chip의 집적도를 증대시킬 수 있었지만 아직 펩티드 합성 길이의 한계를 극복하지 못하여, 더 많은 수의 아미노산으로 구성된 단백질을 필요로 하는 chip 개발에는 활발히 응용되지 못하고 있다. 그러나 적은 수의 아미노산으로 매개되는 생체반응의 분석, 예를 들어 단일클론항체를 이용한 진단시약 개발 등의 분야에는 효과적으로 활용될 수 있을 것으로 보인다.

## (1-2) 단백질칩 개발을 위한 기반 기술

제한된 수의 아미노산으로 구성된 펩티드를 이용하여 분석할 수 없는, 보다 고차원적인 생체 기작, 예를 들어 생촉매 반응이나 단백질 입체구조에 의존적인 고분자 상호작용 등의 분석을 위한 산업기술을 개발하기 위해서는, 펩티드보다 더 많은 수의 아미노산으로 구성된 단백질을 병렬형으로 동시처리

할 수 있어야 한다. 이러한 경우 펩티드 chip제작에서 이용되었던 방법인 chip 표면 아미노산 중합 공정은 유기 화학적 펩티드합성 반응이 지니는 현실적 한계(최대 30-40 아미노산 펩티드 합성)로 인하여 현실적 응용이 어려워진다. 대신 이미 합성된 단백질에 chip 표면과 결합할 수 있는 연결부위를 첨가하여 chip에 고착화시키는 방안이 강구되어야 하는데 선진국에서도 이러한 개념을 응용하여 성공적인 단백질 chip을 개발한 사례는 그리 많지 않다. 이미 준비된 단백질을 chip 환경에 이식하는 경우 펩티드 표면합성법에 의해 제작된 chip에 상응하는 수준의 집적도를 달성하기 힘들다는 기술적 장벽이 극복되어야 한다.

비교적 고밀도의 단백질 array를 제조하기 위한 기초원리를 제시하는 원천기술들이 최근 대학연구소들에서 보고되었다. 미국 뉴욕대학교의 Morozov 교수팀은 electrospray deposition 기법에 의해, 표면전하를 지니는 단백질을 부분적 conductance를 가지는 평판에 정전기적 상호작용으로 부착시키는 기술을 개발하였다. 또한 독일 막스플랑크 연구소의 Walter 박사팀에서는 미세 spotting 방식에 의해 polyvinylidene difluoride filter표면에 단백질을 고착화시키는 방법을 보고하였다. 그러나 이러한 기술들은 아직 upstream 단계의 기반기술 탐색 수준에 머무르고 있으며 생명공학 기업의 대규모 생산공정을 위한 적용이 충분히 이루어지지 않은 상태이다.

따라서, 지금까지 선진국에서의 단백질 chip 제작 동향은 전체 proteome 수준의 복잡도를 포괄하는 고밀도 chip의 개발에 주력하기 보다는 분석목적이 구체적으로 확립된 제한된 수의 단백질을 chip 표면에 고착한 후, 분석대상 시료내에 존재하며 고정화된 marker 단백질과 상호 작용하는 표적 단백질을 신속-정확하게 검출하는 기술을 개발하는 데에 연구개발 역량을 집중하였다.

이와 같이 제한된 수의 특정 단백질이 고정화된 저밀도 chip을 활용하는 방안과 관련되어 가장 매력적인 적용대상으로 인식되어 온 것이 항원-항체 상호작용을 이용한 검체분석 기술이다. DNA의 경우 각기 다른 유전자를 포함하는 DNA 조각들도 화학적으로는 동일한 특성을 나타내므로 표준화된 병렬형 시료처리 공정이 용이하게 개발되었으나, 단백질의 경우 그 종류마다 상이한 생화학적 특성(용해도, 표면전하분포, 안정성 등)을 나타내므로 시료처리의 표준화-자동화 공정이 어려워지게 된다. 그러나 항체의 경우, 다양한 종류의 항체분자들이 비교적 유사한 단백질 구조와 화학적 특성을 가지

게 되므로 동일한 처리공정을 통하여 chip에 고정화되고 시료와 반응할 수 있도록 하는 설계가 가능하다. 또한 지금까지 항체를 이용하여 개발된 막대한 수의 임상의학적인 진단기술을 chip 기술의 적용대상으로 전환할 수 있다는 잠재력도 항체 chip 개발의 동인으로 작용하였다. 항체와 같은 단백질을 고체표면에 고정화하는 일반적인 기술은 기존의 ELISA 및 SPR 분석법에서 잘 정착된 부분이므로 특정 질병의 진단을 목적으로 하는 항체 chip의 개발이 향후 활발히 진행될 것으로 예상된다.

단백질이 직접 고정화된 chip과는 달리, 단백질과 상호 작용하는 기질을 chip에 고정화하여 시료내에 존재하는 단백질들이 chip내부에서 분획되도록 하는 제품들이 개발되어 왔다. 이러한 형식의 단백질 chip은 시료내 단백질 종류의 분포변화를 검색하기 위한 목적으로 고안되었다. 임상의학적인 검체 시료내에 존재하는 단백질 종류의 상대적 분포는 각 시료가 추출된 시점의 질병상태 및 생체환경에 따라 변화하게 되므로 그 자체가 진단의 marker로 이용될 수 있다. 전통적으로 질병과 연관된 개별 단백질에 대한 정량적 분석을 수행하게 하는 진단시약이 개발되어 왔으나, 검체내의 총 단백질 분포를 proteome scale에서 신속하게 파악하게 될 경우 질병에 의해 유발되는 총체적인 단백질 분포변화를 감지할 수 있게 되어 보다 정확한 진단이 가능해진다. 현재 이러한 목적에 부합하는 단백질 chip 제품을 출시하는 기업은 CIPHERGEN 사를 위시한 극소수 그룹에 국한되어 있다. CIPHERGEN사는 상이한 생화학적 원리에 의해 단백질을 분획하는 장치요소들을 chip 내부에 설치하여 각 요소들에 의해 분리된 단백질의 profile을 감지하는 기술을 보유하고 있다.

한편 국가별로 protein marker를 밝히는 기술도 발전을 거듭하고 있다. 미국, 독일, 일본 등은 유해물질 등의 관련 data base 구축을 완료하고 protein chip에 삽입되는 protein marker도 상당량 확보한 상태이고 각종 유해 화학물질로 유도되는 protein 중 321종을 규명하였다. 그리고 1995년 최초로 Haemophilus influenzae의 모든 게놈(genome) 염기서열이 밝혀진 상태이다. 현재까지는 Saccharomyces cerevisiae Caenorhabditis elegans, Mycobacterium tuberculosis 등 약 19종의 원핵생물 게놈 유전자 배열이 규명되었다.

### (1-3) Chip 기반에서의 단백질 검출/동정 기술

단백질이 고정화된 chip과 단백질 분석장치가 고정화된 chip에서 공통으로 요구되는 기술로 단백질 감지/동정기술을 들 수 있다. Chip 기반의 단백질 분석은 전통적 방식에 비하여 소량의 단백질 시료를 처리한다는 측면에서 매우 민감한 단백질 감지법을 필요로 한다. 단백질 공학의 원천기술 중 이러한 요구에 부합하는 방법으로 surface plasmon resonance (SPR) 기술과 mass spectrometry (MS)가 주로 채택되어 왔다.

SPR 측정은 고체표면상에서 발생하는 고분자 상호작용을 측정하기 위한 방법으로 Biacore 사에서 개발한 기술이며 chip에 고정된 단백질과 검체내 표적 단백질간의 결합자체를 검출해낼 뿐 아니라 결합열역학 상수를 동시에 계산해 낼 수 있기 때문에 매우 높은 응용잠재력을 지니고 있다.

MS에 의해 chip으로 분석된 단백질을 검출하는 방안은 matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight MS (MALDI-TOF)를 중심으로 발전되어 왔다. MALDI-TOF 기술에서는 휘발성 분자막에 고착된 생체분자를 laser로 분리/이온화 한 후, 전하를 지니는 생체분자의 전기장에서의 이동시간을 측정함으로써 생체고분자 이온의 질량/전하비(mass/charge ratio)를 측정한다.

Ciphergen 사에서는 휘발성분자막에 별도로 단백질을 부착시키지 않고 chip 표면에 바로 laser를 투사하여 MALDI-TOF로 연결시키는 SELDI (surface-enhanced laser desorption/ionization)방법을 개발하여 단백질 chip의 검체 감지기술을 향상시켰다. 한편 Intrinsic Biomarker사는 SPR과 MALDI-TOF를 chip상에서 동시에 수행하여 단백질 정량/동정을 동시에 해결하는 BIA/MS 방법을 고안하였다. 각 업체들의 연구개발 사례들은 단백질 chip 기술의 세부 문제들이 성공적으로 해결되고 있음을 보여주며, 고도의 통합적 기능성을 보유한 chip의 출현에 대한 전망을 밝게 해주고 있다.

지금까지 서술한 선진국의 단백질칩관련기술의 현황을 종합하면 다음과 같다.

첫째, 단백질칩의 산업적 이용가지가 산·학·연 각 부문에서 공히 인식되어 그 기반 기술들이 최근 5년 동안 탐색되었다.

둘째, 단백질칩 을 구성하는 각 부분에 대한 기초기술이 일부 완성되었고 몇몇 선도기업에서 부분기술을 조합한 초기형태의 시제품을 최근 1년 사이에 출시하였다.

셋째, 단백질칩의 본격적 활용을 가능하게 할 표준화된 전형이 아직 제시되지 않았고 고효율 분석을 위한 chip 제조가 본격적으로 개시되지 않았다.

## 2) Lab-on-a-Chip 기술 분석

혈액과 같은 검체로부터 여러 가지 질병을 진단하기 위해서는 간편성과 정확성이 요구되어 진다. 그러나 지금까지 혈액 시료로부터의 진단은 전처리 및 분석을 수행하는 데에 수시간에서 수일이 소요되는 상황이다. 따라서 선진국들 뿐 만 아니라 세계의 여러 국가에서는 빠른 시간에, 그리고 단 한번에 모든 분석을 수행할 수 있는 고효율/자동화 기술 개발에 역점을 두고 있다. 최근 이러한 요구를 충족시키기 위해 Microfluidics 및 Microelectromechanical system (MEMS) 기술을 기존의 chip 분석 기술에 접목시켜 소위 Lab-on-a-chip (이하 LOC) 형태의 제품개발이 시도되고 있다.

LOC란 미세 가공 기술을 이용하여 시료 희석, 혼합, 반응, 분리, 정량 등 모든 단계를 하나의 chip 위에서 모두 수행하는 것을 말한다. 이렇듯 여러 복잡한 단계를 거치지 않고 시료 주입만으로 최종결과를 얻어낼 수 있는 chip 을 개발한다면 의료종사자의 도움 없이도 일반인들이 손쉽게 널리 사용할 수 있게됨을 의미한다.

이는 단백질칩 사용의 간편성 뿐만 아니라, 검사자의 실험상 오류를 최대한 제거하여 얻어진 결과에 대해 신뢰성을 부여함으로써 단백질칩 사용의 보편화에 중대한 역할을 할 것이다. 즉 검체의 전처리, 측정, 분석을 한번의 조작으로 수행할 수 있는 LOC형식의 진단기술은 간편성과 신속성을 확보할 수 있는 방안으로 인식이 되고 있다.

현재까지 LOC 형식으로 혈액 시료를 측정 할 수 있게 개발된 제품의 예로는 i-STAT사에서 출시된 Portable Clinical Analyzer를 들 수 있다. 이 제품은 microfluidic과 biosensor 기술을 이용하여 개발되었고 혈액으로부터 2분 이내에 이온과 pH, 그리고 혈당량 등을 측정할 수 있다. LOC의 개념이



초보적으로 구현된 이와 같은 제품의 등장은 곧바로 DNA chip 기술에 응용되어 Agilent, Caliper사와 같은 전문 기업군들이 등장하고 있다.

실험장비의 소형화 연구는 모든 기능을 다 갖춘 장비의 개발보다는 반드시 필요한 기능만을 갖추면서 단순성, 휴대성, 저가성, 적은 양의 시료처리를 만족하는 장비의 개발에 중점을 두고 있다. LOC는 나노테크놀러지(nanotechnology or nanofabrication)의 발전으로 인해 가능하며, 이는 silicon 혹은 다른 재료를 이용하여 수십 마이크로미터에서 수십 나노미터에 이르는 크기의 장치를 개발하는 기술이다. 나노테크놀러지는 광학식각(photolithography), 화학식각(chemical etching), 물질고정(material deposition), micromachining 등의 제조공법과 이 모든 것을 하나로 묶을 수 있는 디자인, 소프트웨어가 융합된 기술이라고 할 수 있다.

## 2-1) 관련 기술

### (A) MEMS (Micro Electro Mechanical System)

단백질칩 개발에서 MEMS가 차지하는 중요성은 매우 크며, 이는 microgear, microvalve, micropump, microheater와 같은 단백질칩 개발에 필요한 여러 구성체를 만드는 것을 가능하게 하기 때문이다. MEMS는 반도체 제조에 이용되는 실리콘 박막, lithography 등의 미세가공 기술을 이용하여 전기와 기계부품을 초소형으로 일체화하여 만드는 기술로 기계공학 이외에도 전자공학, 물리학, 화학, 생물학 등 다양한 첨단 기술이 접목된 융합기술로 볼 수 있다. MEMS 기술을 이용하면 대량생산을 통한 저가의 고성능, 초소형, 초경량 시스템의 개발이 가능하다.

단백질칩에서 샘플도입부 개발, 마이크로 채널 구조 제작, Protein 검사센서, 처리회로 개발, 출력신호 발생부 제작, 제작 Process, 신규 복합형 칩 개발 등은 모두 MEMS 기술을 바탕으로 한다. 따라서 MEMS는 단백질칩에서의 가장 핵심되는 기술의 하나로 MEMS 기술을 단백질칩 제작에 이용할 경우 반도체 일괄공정(Batch Process)을 통한 단백질칩의 생산이 가능하게 되므로 저가의 chip을 만드는 것이 가능하게 되고 chip 자체의 소형화가 가능하다. 더욱이 MEMS를 이용하여 chip상에서 Protein의 추출과 이동, 반응과 검출 과정을 모두 할 수 있는 복합적이고 전자동화 된 단백질칩을 만들 경우

Protein 추출과 판독시 필요로 하는 고가의 장비를 모두 제거할 수 있으므로 전체시스템의 최소화가 가능해진다.

따라서 MEMS 기술을 시장 잠재성이 큰 단백질칩 분야에 접목시키면 고부가가치의 상품을 개발해낼 수 있고, 이에 따른 거대 시장을 창출할 수 있을 것으로 기대한다.

### **(B) Microfluidics**

Microfluidics 기술은 정보 통신, bio-system 및 환경 감시 분야에 두루 이용되는 기술로 microscale에서 발생하는 열 및 유체의 특성을 초 미세 구조에 적용하고, 미세 구조물에서 나타나는 여러 현상을 응용하여 초소형 시스템의 실현을 가능하게 한다. 이 기술은 Lab on a chip으로서의 단백질칩 설계에 필요한 micro 및 nano level의 유체 및 열의 제어를 가능하게 하여, 고도의 반복성과 정확성으로 미세유체나 기체를 microchannel로 이동시킬 수 있게 한다. 따라서, microfluidics 기술은 유체를 더욱 정밀하게 조절할 수 있는 밸브와 노즐, 힘을 전달하는 펌프 등의 초소형 액추에이터의 설계 등에 적용될 수 있어 MEMS 기술과 함께 단백질칩의 소형화와 kit화에 매우 중요한 기술로 여겨진다.

### **(C) Microseparations**

대부분의 분석용 반도체칩은 특정성분을 효율적이고 정확히 분리하는 기능이 요구된다. 특히 병원에서의 혈액이나 환경모니터를 위한 흙, 물, 공기와 같은 복합성분의 시료분석에서는 필수적이다.

### **(D) Optoelectronics and Integrated Optics**

여러 분야에서 증명된 광학센서의 빠르고 다양한 기능은 반도체칩에 매우 적합하다. 그 중에서도 자외선에서 적외선에 이르는 넓은 파장은 특정현상이나 화학반응을 감지하는데 매우 유용하다.

## 2-2) 단백질칩의 장점

(A) 적은 면적 차지 : 기존 장비에 비해 훨씬 적은 면적의 공간을 요구

(B) 특별한 setting이 필요없다.

(C) Nanotechnology의 발전

단백질칩의 개발은 MEMS와 같은 고도의 microfabrication 기술을 요구하므로, nanotechnology 발전에 커다란 기여를 할 것이다.

(D) 학제간 연구 촉진

기계, 전자, 생물학, 전산 등 서로 다른 기술간 협력을 증대시킨다.

(E) 저 비용의 휴대 가능한 장치 개발

(F) 적은 시료 요구

적은 양의 시료만으로 적절한 치료가 요구되는 병원에서는 매우 필수적이라 할 수 있다.

(G) 적은 전력 소비

수백 와트가 필요한 기존 실험 장비에 비해 소형 전지 하나로도 충분히 작동할 수 있다.

(H) 여러 분석이 동시에 가능한 시스템을 개발할 수 있으며 사용자 중심의 장치 개발이 가능하다.

## 3) 환경/식품 검역

단백질칩의 활용분야는 질병진단 뿐만 아니라 동식물 및 식품 검역소, 유해 화학물질 평가 등으로 확대해가는 추세이다.

환경분야 계측기시장은 늘어나는 유해 산업폐기물에 의해 점점 늘어나고 있다. 현재 형성되어 있는 환경분야 관련 계측기의 시장규모는 약 1.4억 달러 정도이고, 향후 5년간 매년 약 7%의 성장률을 나타낼 것으로 기대된다. 현재 미국에서 연구실이 아닌 실제 사용현장에서의 시장은 1995년도에 약 2천 8백만 달러로 추정된다. 이러한 시장규모는 각 국가의 정부가 환경관련 규제를 더욱 강화시켜 나가고 있는 가운데 전세계적으로 확산되고 있다.

현재 유럽연합(EU)에서는 산업용수의 처리에 16개 분야 이상의 연속적인 감시를 규제화하고 있어 수질오염에 관련된 시장은 앞으로 실험실에 기초한 분석이나 측정정보는 원격통신에 의한 실시간 감시 분야로 발전할 것이며 MEMS기술을 기반으로 한 환경감시 시스템에 대한 환경산업 분야의 막대한 시장이 형성될 수 있을 것이다.

식품분야에서는 미국의 경우 1989년에 'HACCP-식품제조에 관한 원칙'이라는 지침서를 공표함으로써 식품제조, 유통에 있어 위생관리를 강화하였다. 이 규정에 따라 특히 식육제품에 있어 도축장에서 fast food chain, 병원에 이르기까지 병원성 미생물에 대한 검사가 필수적인 요소로 등장하였고 E. coli의 경우 일년에 약 90만 건의 필요 검사 건이 발생하여 E. coli에 근거한 MEMS 바이오센서가 새로운 거대한 시장을 형성하게 될 것으로 보인다. 또한 미국은 살모넬라와 함께 대표적인 식중독균인 리스테리아 균에 대한 발생률을 2005년까지 절반으로 줄이고자 계획하고 있고 미 농무성은 모든 식물과 시설물에 리스테리아 검사를 반드시 하도록 할 계획이다. 이와 함께 미 농무성은 퍼듀대의 식품안정공학 프로젝트를 후원하여 리스테리아 센서의 개발이 진행되고 있다.

국제적으로, 특히 일본과 미국에서 환경과 식품분야뿐만 아니라 바이오센서 전 분야에 걸쳐 바이오센서 개발의 복잡성과 비용 때문에 바이오센서 개발을 위한 컨소시엄을 구성해서 연구를 위한 전략적 제휴를 하고 있는 추세이며 미국의 경우 U.S. NIST와 Wisconsin대가 각각 추축이 된 Consortium Advanced Biosensor와 Biological Interface Material Consortium이 있고 일본에는 Ten-year Japanese Consortium과 Biosensor Technology for the Food Industry 등이 있다.

## 2.2.2 해당산업의 세계시장 현황 분석

### 1) 주요국가의 시장규모

#### 1-1) 단백질칩 시장

Protein 칩은 Protein과 Protein 반응을 활용해서 수십 가지의 질병을 간편하고 빠른 시간 내에 진단할 수 있는 바이오칩이다. 현재의 선진국의 바이오 칩은 대부분 DNA, RNA 등 핵산을 분석해 인체내의 특이질병과 질환을 알아내는 것이 주종이며, 현재 미국을 위시해 선진국들이 DNA칩 기술 및 제조기, 분석기 등을 거의 독점하고 있고 특허까지 다수 출원해 놓은 상태이다. 그러나 단백질칩은 선진국에서도 아직 연구가 초기단계이며 이 기술이 시작단계임을 감안한다면, 본 연구 분야에 대한 집중투자로 인한 기술우위의 선점은 단백질칩 관련시장에서 매우 유리한 위치를 차지할 수 있을 것이다.

현재 세계적으로 단백질칩 관련 산업은 시작단계에 있기 때문에 정확한 분석은 어렵지만 앞으로 단백질칩이 개발되면 생명공학, 보건 의료, 제약산업 등의 분야에서 광범위하게 활용될 것이다. 최근의 보고(DR Report, Decision Resources, K.K. Jain, 1999) 에 의하면 현재 국제 진단시약 시장은 총 300억 달러(약 36조원) 규모로써 선진 구미국가들이 주도하고 있으며(이중 면역진단 시장은 약 7조원 대에 이룸) 2005년에는 55억 불에 이를 것으로 예측된다. 이중 상당 부분을 단백질칩이 점유할 것으로 예측하고 있으며 다음으로 신약 스크리닝 분야가 11억불에 이를 것으로 예측되었다.

- 현재 바이오칩은 거의 모든 경우 핵산(DNA, RNA) 분석에 활발히 사용되고 있으며 단백질칩에 대한 연구는 미국에서조차 시작단계임.
- 바이오칩 제조기, 분석기 등의 hardware, software는 미국이 주도적으로 개발하고 있으나, 국내에서도 비교적 용이하게 (산업재산권 문제없이) 개발할 수 있는 수준임.
- 바이오칩을 이용한 진단체계의 개발에서 핵심기술은 단백질칩 자체와 이의 적용례를 개발하는 것임.

## 1-2) 응용분야

구체적으로 단백질칩 과 관련되어 구체적으로 형성될 산업분야는 다음과 같다. 먼저 단백질칩은 암, AIDS, 그리고 인체질병 및 감염성 질환의 조기 진단이나 질병의 원인 규명에 효율적으로 활용될 것이다. 이 경우 질병의 특이단백질(Biomarker)의 존재 여부를 분석하여 질병을 조기에 진단하게 된다. 최근의 연구보고에 의하면 전립선암의 경우 암의 진행 정도에 따라 특이 단백질(Biomarker)의 종류가 다른 것으로 밝혀졌으며, 이 경우 암의 진행 정도에 따라 10 여종의 서로 다른 특이 단백질이 확인되었다. 따라서, 이러한 단백질칩은 암의 발병 및 진행정도를 조기에 진단하는데 효과적으로 활용될 것이다.

신호전달과 관련된 receptor나 단백질들의 상호작용을 체계적으로 분석하면 생체내에서의 신호전달체계나 복잡한 생명현상을 규명할 수 있다. Receptor와 상호 작용하는 protein이나 ligand의 탐색 및 기능 분석은 새로운 의약품의 개발에 획기적인 기여를 할 것으로 사료된다.

새로운 의약품이나 생리활성 물질의 성공적인 개발은 수많은 library 중에서 특정 생체분자와 특이적으로 작용하는 후보 물질을 대량으로 신속하게 탐색할 수 있는 HTS(High Throughput Screening) 시스템의 구축에 달려있다. 특정 단백질이나 ligand의 microarray를 제작하고 이와 특이적으로 반응하는 생체분자를 단백질이나 ligand library로부터 일차적으로 선별하게 되면 새로운 의약품이나 생리활성 물질의 개발을 위한 후보 물질을 효율적으로 도출할 수 있다.

특정 세균의 세포벽이나 toxin과 반응하는 생체물질이 microarray 된 단백질칩은 특정 병원성 세균이나 toxin의 감염 여부를 신속하게 분석하여 식품의 안정성 여부를 파악하는데 효과적으로 사용될 것이다.

여러 종류의 효소를 이용하면 이들 효소와 반응하는 특정 기질이나 대사산물을 신속하게 정량할 수 있고, 이는 독성 오염물질이나 환경호르몬의 신속한 분석이 요구되는 환경 분야, 그리고 생물공정 분야에서 광범위하게 이용될 것이다.

## 2) 세계시장을 선도하는 주요생산 업체

현재 단백질칩 및 Lab-on-a-Chip 관련 시장을 선도하는 주요생산 업체는 표 2-1.과 같다.

표 2-1. 단백질칩 & Lab-on-a-Chip 관련 주요생산 업체

업체명	생산품목과 주요특징	비고
Lumicyte	*Protein Array제작 *Information 사업	*SELDI-TOF이용
Ciphergen	*Protein Array제작 *SELDI-TOF이용	아직 정확도가 많이 떨어짐
Somalogic	*빠른 시간에 많은 Protein 정보획득목표	시작단계
Biacore	*SPR기술을 이용	광학적 방법 실시간 측정
Intrinsic Biomarker	*SPR과 MALDI-TOF를 동시에 수행	단일항체를 이용한 진단용 Chip개발
Affymetrics	*기존의 DNA Chip기술을 이용한 단백질칩제작	SPN identification and typing, micromax spotted cDNA arrays
i-STAT	Microfluidic 와 Biosenor를 이용한 임상진단 kit 생산	
Caliper	Microfluidics 이용한 단백질칩	
Agilent	Microfluidics를 이용한 단백질칩	
Beckman Coulter Inc.	Non-photolithography produced DNA arrays Cross-licensed technology with Affymetix.	
BioChip Technologies	DNA arrays for diagnostic and analytical use, including LeukoChip, ViroChip, SensoChip	

업체명	생산품목과 주요특징	비고
CipherGen Inc. (Palo Alto, CA)	Atlas arrays for gene expression analysis and profiling, etc. Custom arrays available soon	
BioChip Technologies GmbH(Freiburg, Germany)	ProteinChip arrays for studying protein biology Uses Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization (SELDI), a mass spectrometry technology	
Gene Logic Inc.	MALDI-TOF DNA analysis arrays	
Clontech Lab. Inc.	Agreement with Affymetrix to build commercial gene expression database GeneChips.	
다카라 슈조사	단백질 칩 자동화 진단 시스템 개발	한국다이아칩사와 공동개발
Molecular Dedice사	LAPS system : Cytosensor, Microphysiometer Threshold: 전기화학적 방법으로 생물학적 유해성분 및 부동화 단백질, 호르몬 등의 측정에 이용되고 있음	

현재 단백질 칩에 관한 회사는 모두 Venture이며 그나마 숫자도 그다지 많지 않은 편이다. 대부분의 회사는 미국에 집결되어 있으며 대부분의 회사가 추구하는 바는 약간 상이하다. 대표적인 기업 Ciphergen, Biostar, i-stat 등의 기술은 부록에 소개하였다.



## 2.3 국내 산업구조 및 지원정책 현황

### 2.3.1 국내 제조업체의 규모 및 인력 현황

현재의 국내 단백질칩 관련 연구는 매우 미비한 실정이며 아직은 단백질칩 시판을 본격적으로 하는 국내업체는 존재하지 않는다. 따라서 관련분야의 국내제조업체의 규모 및 인력 현황을 조사하는 것은 불가능하다.

### 2.3.2 국내 해당산업분야의 연구기반 현황

현재의 단백질칩 관련 연구는 앞에서 언급한 바와 같이 아주 초기 단계이고 전체적인 Protein 반도체칩을 위한 기반기술을 모두 갖춘 연구기관은 존재하지 않는다. 다만 각 세부요소 기술들을 연구소나 대학교, 몇몇 벤처들을 중심으로 연구하고 있을 따름이다.

### 2.3.3 정부지원 정책 현황

현재까지 정부에서 계놈 프로젝트에 지원한 연구비는 96~99년까지 40억원을 투자한 것이 전부이며 그나마도 20여개 프로젝트에 분산 투자해서 큰 과학적 성과를 얻지 못했다. 최근 들어 생명공학분야에 대한 산업적 중요성이 점차 확대됨에 따라 21세기 프론티어 사업의 일환으로 연간 100억원씩 10년 동안 지원하게 되었지만, 연간 수천억 내지 수조원 단위로 투자하는 미·일(美·日) 등 선진국에 비하면 50분~100분의 1 수준이며 2-3개 연구 그룹에 집중 지원해도 모자랄 돈을 수십 개 프로젝트에 분산 지원하고 있어 실효를 거둘 수 있을지 의문을 사고 있다. 그러므로 단시간내에 산업적 가시효과를 얻으려면 이 분야에 대한 집중 지원이 필요하다.

#### 1) 선진국의 해당산업 지원정책 현황

세계 각국에서는 현재 인체계놈과 유전자요법, 형질전환 동·식물, 바이오칩 등 신기술개발이 활발히 진행 중에 있다. 현재 미국을 비롯한 일본, 유럽 등 선진국이 세계 바이오시장의 90% 이상을 점유하고 있다. 부문별로는 생물 의약부문이 60% 이상을 차지한다.

새로운 기능을 지닌 바이오산업 신제품 종류가 증가하고 신규 수요가 창출되면서 생물농업, 생물화학, 생물환경 등의 비중이 증대할 것으로 전망된다. 선진국은 우수한 원천기술력을 바탕으로 기술우위를 선점하는 동시에 물질 특허 등 지적재산권 보호와 자체기술 권리를 보호 또는 강화시키는 정책을 실시하고 있다.

## A. 미국

미국 바이오산업은 기초기술과 생산기술, 지원기술 등 바이오 산업관련 기술 기반이 확립돼 있으며 88년 '생명공학경쟁조정법'을 제정한 이후 연방정부 차원에서 기술개발에 대한 지원을 강화하고 있다.

미국의 바이오산업 육성방안의 특징은 기능별 정책수단을 이용해 간접적으로 지원한다는 점이다. 지난 92년 '21세기를 위한 바이오기술' 같은 범부처적인 계획을 수립해 각 부처간 바이오산업 관련 정책을 조정하고 있다. 또한 메릴랜드주, 뉴저지주 등 생물공학센터를 운영중이며 기술이전, 공공교육, 보조금 지원 등을 지원하고 있다.

## B. 유럽

유럽은 역내 바이오산업 육성을 위해 최근 R&D(연구개발)능력 향상과 활성화를 위한 프레임워크 프로그램(FWP), 유럽내 첨단기술분야에서 국가간 연구협력 촉진프로그램인 유레카(EUREKA) 등과 같은 바이오 산업 협력프로그램을 추진하고 있다.

바이오산업이 활성화되고 있는 영국의 경우 과학기술 기반이 산업화로 이전할 수 있는 산·학·연 연계프로그램이 활성화돼 있다. 특히 바이오산업 집적지(cluster)는 런던을 비롯, 잉글랜드와 스코틀랜드, 웨일즈 등 각 지역내 설정된 대학과 업계, 연구소 등을 연계하는 협력프로그램이 대표적인 사례다.

한편 독일은 95년을 전후해 바이오산업에 대한 육성방안이 구체적으로 수립됐다. 독일은 전통적으로 광범위하게 수행돼 온 기초연구능력을 바탕으로 이를 새로운 기술혁신창출로 나갈 수 있는 시스템을 구축하고 있다. 대표적인 사례로는 96년부터 운영중인 BioRegio 프로그램인데, 주요 내용은 독일내 17개 주요 지역을 선정해 산업기술혁신체제가 원활히 진행할 수 있도록 관·산·학 협동연구 시스템을 운영하고 있다.

## C. 일본

일본은 지난 99년 초 과학기술처 등 5개 부처가 합의한 '산업재생계획'에 의거, 신사업·고용창출의 관점에서 부처간 협력에 의한 바이오 산업 진흥정책을 추진중이다.

일본 바이오산업 육성방안의 주요 내용은 뉴바이오에 대응한 지적기반 정비와 독자적인 경쟁력확보가 가능한 연구개발분야를 집중적으로 투자하는 데에 있다.

한편 헬릭스(Helix) 계획을 수립했는데 2000~2005년간 총 1조~2조엔 규모 재원을 마련해 첨단건강 사회실현, 환경조화형 산업구조로의 전환, 생명정보 고도활용사회 실현 등을 목표로 추진하고 있다.

이렇듯 선진 각국이 추진하고 있는 바이오산업 지원정책의 특징은 다음과 같다.

첫째 21세기 주력산업으로 바이오산업을 선정하고 정부차원에서의 지원 방안이 확대되고 있다.

둘째 기초과학기술의 산업화 지원프로그램을 적극 활용하고 셋째 지역별 특성에 맞는 바이오산업을 육성함으로써 전지역을 바이오산업화를 추진하고 있다는 점을 들 수 있다.

## 2.4 국내외 산업기술개발 추진 방향성

### 2.4.1 국내 기술개발 동향

국내에서의 단백질 칩 분야의 연구는 극히 제한된 숫자의 생명공학분야의 연구자들에 의해 산발적인 노력이 최근에 시작되었으며 전자공학 등 타 분야와의 긴밀한 협동을 통한 복합적인 연구 노력은 생명공학연구소와 전자통신연구원과의 단백질칩 공동연구가 전부이다. 그러나 LOC 단백질칩의 핵심 기술중의 하나인 반도체 공정기술에 대한 많은 기술을 보유하고 있는 국내 실정을 고려할 때 집중적인 투자를 한다면 단기간 내에 선진국 기술을 능가하는 수준에 이를 것으로 전망된다.

생명공학연구소와 전자통신연구원과의 단백질칩 공동연구로 현재 glass chip을 이용한 microarray연구가 완성단계에 있고 보다 발전된 형태인 반도체칩을 이용한 전기신호 및 SPR 검출방식의 단백질칩 연구가 본격적으로 진행 중이다. KAIST 이상엽 교수팀은 최근 유전병인 윌슨씨 병(Wilson disease)을 진단할 수 있는 DNA chip을 개발하였는데, 이 과정에서 습득한 biomolecule의 고체표면 부착기술과, 그간 중점적으로 연구해온 단백질 생산-분리기술을 접목하여 protein-protein interaction과 효소의 substrate, inhibitor interaction을 연구 중이다. 국내 벤처기업인 다이아칩사는 기존에 96 well plate에서 수행하던 ELISA 진단방법을 유리 슬라이드에서 수행할 수 있는 기술을 개발 중이다. 역시 국내 벤처기업인 바디텍과 프로테아젠사는 새로운 단백질 고정화 기술을 개발하였다. 켈릭스 크라운 단분자층 제조에 성공하였고, 단백질 고정화시 이 기술에 의한 것이 기존의 방법보다 균일도에서 앞선다고 평가하고 있다. 또 하나의 벤처기업인 바이오메크사에서는 단백질칩 arrayer와 데이터를 읽기 위한 scanner를 개발중에 있다.

(주)녹십자, (주)동아제약, LG 화학 등이 감염성질환, 대사질환에 대한 진단시약을 자체 개발하여 판매하고 있다. 그러나, 이들 회사가 개발하여 판매하고 있는 제품은 반(半)자동 EIA 진단시약에 한정되어 있고, 게다가 분석에 필요한 기기는 거의 모두 외국에서 수입하는 실정이다.

비록 최근 들어 각광을 받기 시작한 genomics 사업의 영향으로 국내에서도 proteomics 사업에 대한 관심이 증폭되고 있지만, 현재까지 단백질칩을 이용한 진단시약개발 연구는 전혀 진행되고 있지 않은 실정이다. 국내회사는 최종 제품의 정체가 뚜렷하지 않고 거의가 연구자를 최종소비자로 해서 개발하고 있으나, 국내 연구비 수준을 감안할 때 이러한 제품들의 시장은 50 억원 미만일 것으로 추정된다. 또한 현재의 인력, 자금, 기술 네트워크, 경영 능력 등을 감안할 때 국제 경쟁력을 갖출 수 없다.

표 2-2. 국내업체들의 기술개발 동향

업체명	사업분야	연구성과	판매제품	기술력 (특허출원여부)
(주)다이아칩	자동진단시스템 개발	감염성질환 동시진단 단백질칩 진단시약개발중	없음	단백질칩을 이용한 다목적 자동진단시스템 으로 특허출원
(주)파이크	프로테오믹스 제품 판매 및 게놈관련 정보	없음	각종 효소판매, 펩티드 정제 및 분석	없음
(주)바디텍 (주)프로테오젠	단백질 기능 탐색 및 칩 코팅물질 연구	단백질 고정을 위한 슬라이드 코팅 물질 개발	-	단백질고정을 위한 코팅물질 개발로 특허출원
(주)바이오넥스	유전자 분석 및 합성, SNP검색과 DNA칩 제작	단염기 다형성(SNP) 대량고속판별기술개발	Sequence 서비스, 올리고 합성	단염기 다형성 검색 기술(SDT)로 국제특허 출원
(주)SJ하이테크	유전질환 진단용 DNA칩 제작	20여가지의 결핵균을 진단할 수 있는 DNA칩 개발중	-	-

상기 표와 같이 대부분의 바이오칩 관련업체들은 제노믹스 사업을 추진하고 있으며 프로테오믹스 사업은 해외제품을 판매하거나 아직 연구초기 수준에 머물고 있다.

현재 국내에서 진행되고 있는 단백질칩 관련한 연구의 대부분은 Surface에 단백질이나 리간드를 고체표면에 고밀도로 부착(고정화)시키는 기술이다. Chip의 개념을 도입하기 위해서는 수십에서 수 백 종류의 서로 다른 protein이나 ligand를 수 cm<sup>2</sup> 넓이의 고체(chip) 표면에 microarray 형태로 집적시키는 기술이 필요하게 된다. 이 경우 chip 표면에 집적되는 한 종류의 생체 분자의 양은 10<sup>-15</sup> ~ 10<sup>-14</sup> mol 수준이므로 이로부터 충분한 민감도(Sensitivity)와 분해능(Resolution)을 얻을 수 있는 단백질이나 리간드의 부착 기술이 단백질칩의 개발에서 핵심이 되고 있다.

국내의 경우 단백질이나 효소의 고정화에 대해 많은 연구가 진행되어 왔으나 대부분 단백질칩의 개발을 염두에 두지 않고 기존에 일반적으로 사용되던 방법(흡착, 이온결합, 공유결합, cross-linking 등)을 사용하였다. 그러나, 이러한 방법들은 생체분자의 인식부위(Binding 혹은 interacting region)를 기능적으로 보존하면서 균일하고 안정한 생체분자의 monolayer를 제조하기가 어렵고, 생체분자의 microarray를 형성하는 것은 거의 불가능하기 때문에 단백질칩에 적용하기는 불가능하다. 따라서 여기서는 위에 언급된 점을 고려하여 단백질이나 리간드의 부착에 관한 연구를 중심으로 기술개발 동향을 분석하고자 한다.

KAIST의 김 학성 교수 연구실에서는 단백질을 고체표면에 단분자막형태로 고밀도로 부착시키는 방법을 개발하였다. 구체적으로는 금이 증착된 chip 표면에 alkanthiol 분자를 이용하여 자기조립박막(SAM)을 제조하고 여기에 단백질이나 효소의 monolayer를 형성하는 기술을 개발하였다. 즉 Chip 표면에 자기조립박막을 형성하고 여기에 독특한 물리 화학적 성질을 갖는 고분자물질인 Dendrimer를 공유결합시켜 Dendrimer의 단분자막을 형성시키고 그 위에 다시 단백질을 공유 결합시킴으로써 고밀도의 단백질 단분자막을 제조할 수 있는 기술을 개발하였다.

한림대학교의 김 태선, 최 의열 교수 등은 캘릭스크라운(Calixcrown)이라는 물질을 이용하여 단백질의 단분자막을 제조하는 기술을 보고하였다. 구체적으로 설명하면 먼저 금전극 위에 캘릭스크라운의 단분자막을 제조하고 단백질의 아미노를 protonation 시켜서 반응시키면 이온반응에 의해 단백질의 단분자막이 형성되는 것이다. 바이오 벤처기업인 프로테오젠, 바디텍에서 이 기술을 이용하여 단백질칩의 개발에 관한 연구를 수행 중에 있다.

생명공학연구소의 김 승호, 박 병철, 박 성구 박사 등은 유리표면이나 금, 반도체 등에 단백질을 부착시키는 기술을 개발하였다. 전자통신연구원과의 단백질칩 공동연구를 통하여 이를 반도체를 이용한 첨단방식으로 단백질간의 상호작용을 전기신호와 SPR 방식으로 두 번 검출하는 연구를 진행하고 있다.

LOC 단백질칩을 위한 국내의 기술수준을 종합적으로 판단할 때 현재의 국내기술 수준은 선진국에 비해 약간 뒤진 수준이나, 조속한 연구개발을 통해 따라잡을 수 있을 것으로 판단된다. 특히 MEMS, Microfluidics 등의 주요

기반기술 등이 강한 경쟁력을 가지고 있으므로 이 분야를 기점으로 목표하는 반도체칩 기술을 발전시켜 나간다면 충분히 승산이 있으리라 예상된다.

## 2.4.2 선진국의 기술개발 동향

생체 chip 이용기술에 대한 선진국의 기술수준은 DNA chip을 중심으로 폭발적으로 상승하고 있으며 극소수의 몇몇 회사에서는 초기단계의 연구용 단백질칩과 그 판독장치를 판매하고 있다. 그러나 선진국에서도 아직 '단백질칩'이라는 구체적인 형식에 초점을 맞춘 연구개발 그룹이 등장하지 않은 상태이다. 그러나 부분기술의 해결을 위한 핵심 원천기술을 보유한 기업 및 대학/연구소에서 활발한 개발작업을 수행하고 있으므로, LOC 형식의 분석기술 방향에 대한 필연적 흐름을 따라 단백질 LOC 분야에 단기간 내에 진입할 것으로 예상된다. 아래에는 단백질 chip 개발에 비교적 근접하여 있는 각 업체 및 연구개발 그룹의 기술개발 현황과 개발의 원동력, 향후 개발방향에 대하여 정리하였다. 부록 참조

## 3. 향후 시장전망과 정책방향

미국 NIST에서 예측한 자료에 의하면 미국내 체외 진단 시장은 1992년에 50억 달러이며(임상화학, 면역 분석, hematology, DNA marker 포함), 매년 15 ~ 20 %의 성장율을 기록하고 있어 2000년까지는 약 200억 달러에 이를 것으로 예상되고 있다. 바이오센서의 시장은 의료진단 시장과 단백질과 생체조직 등을 포함한 시장이 1996년에 4억 달러였고, 2000년에 5.1억 달러를 예상하고 있으며 이는 연평균 7% 성장률이다. 1996년 매출액의 90%가 의학 관련 분야, 5%(2천만 달러)가 환경분야, 3%(1천2백만 달러)가 식품 등 산업계의 공정 제어 관련 분야이었다. 바이오센서분야는 최근 가능하게 된 초소형화 기술과 현재까지 발달된 의학, Bio기술을 접목시키는 것이 중요하다. 의학 및 Bio에 비해 많이 뒤쳐져 있는 MEMS기술을 정확히 목표와 부합되게 제작하기 위해서는 선택과 집중화된 분야를 설정해야 할 필요가 있다. 다행스러운 것은 역사는 비교적 오래된 바이오센서분야가 초소형화의 개념이 들어간 것은 비교적 최근이므로 이에 대한 충분한 고찰을 하여 새로운 연구 분야에 도입할 수 있도록 하는 것이 외국과의 격차를 줄이는데 가장 중요한 포인트이다.

## 4. 실현가능성평가

### 1) 국내와 국외의 연구기반 및 보유기술 현황을 비교한 결과의 실현 가능성

현재의 국내기술 수준은 선진국에 비교하여 다소 뒤쳐져 있기는 하나 전체적인 자동화 시스템 구현에 가장 근간이 되는 주요기술이 경쟁력을 가지고 있으므로 빠른 시간내에 국가주도적인 연구가 개시되어 기술분야의 융합과 산·학·연 협동을 통한 시너지 효과를 충분히 발휘한다면 선진국보다 먼저 더 우수한 단백질칩을 개발하는 것이 가능하리라 본다. 더욱이 국내의 대학과 연구소 등에 선진기술을 습득한 우수인력이 대거 포진하여 있고 벤처와 같은 전문 연구집단이 꾸준한 연구개발을 지속하고 있기 때문에 정부의 투자만 이루어진다면 관련연구를 유기적으로 통합하여 빠른 시일내에 선진국과 대등하거나 앞선 수준을 이룰것으로 예측된다. 따라서 우리나라는 실용화 시점을 기준으로 초기기술인 glass-chip 상품화의 단기연구와 첨단반도체칩인 중장기연구를 병행하여 진행하고 성숙되고있는 요소기술들이 반도체 양산기술과 접목되면 다가오는 biotechnology 시대에 chip maker로서 우리 나라는 다시 한번 세계시장을 장악할 수 있으리라 본다. 이와 동시에 질병을 감지할 수 있는 biomarker를 발견하거나 contents 자체를 개발하는 업무는 상당히 중요하고 방대한 사업이므로 proteomics를 포함한 대형 국책 과제로서 추진해야만 경쟁력이 있다고 본다.

159쪽 표 1-1 참조



## 2) 실현 가능한 연구투자범위 및 성공가능성

순서	세부 추진대상과제	핵심기술 및 주요특징	선진국과 기술격차	성공확률	독창성	비고
1 순 위	Protein Sensor 및 자동화 System 개발 (반도체칩) -Detection 방 법 개발 -하드웨어 시 스템의 제작	○ MEMS technology	0	90%	90%	
		○ marker/target interaction 검출기술	1년	80%	100%	Ampero metric
		○ Data분석 프로그램	2년	90%	90%	2-D
		○ Data 처리기술	1년	80%	80%	
		○ 단백질칩 임상검증/ 성능평가	2년	80%	90%	
2 순 위	초기 산업화를 위한 생체진단 용 단백질칩 개발 (Glass chip)	○ marker 고정화/안 정화 기술	1년	90%	100%	Microarr ay
		○ Protein separation,	1년	80%	90%	Ab 포함
		○ Substrate surface modification	2년	90%	90%	
		○ Microfluidics	1년	80%	100%	
3 순 위	Protein marker Development	○ marker 발굴: 항체 및 단백질 marker	2년	90%	90%	
		○ marker 생산: 항체 및 단백질 marker	0	90%	100%	
		○ 환경용 monitoring system 개발	1년	80%	100%	
		○ 식품안전성 및 독 성검출용칩 개발	2년	90%	90%	

## 3) 실현 가능한 구체적인 연구추진 방향

### 접근방법의 관점

- 분석장비의 기술개발은 각 공동연구팀을 기반으로 하여 독자적으로 수행한다. 단기산업화 과제(Glasschip)는 즉시 상품화 가능기술에 중점을 두고 중장기과제는 5년 이후를 염두에 둔 첨단기술개발에 집중한다.
- 분석 장비 기술 개발 책임자의 지휘 아래 공개 경쟁으로 과제를 선정하

- 고 진행하는 것을 원칙으로 해야 한다.
- 시스템의 관점에서 이루어져야 하는 기술 개발이나 연구는 개발 책임자의 직속 연구팀이 담당한다.

**단계별 진행방법의 관점**

- 1 단계에서는 기술 기반 확충을 통한 이미 상용화되어 있는 ELISA를 이용한 간염 진단방식을 glass-chip기술에 도입, 중장기 첨단연구와 병행하여 이를 초기 산업화에 응용하고 반도체칩에 이용될 수 있는 초소형화, 자동화 될 수 있는 시스템의 아이디어 창출에 집중한다.
- 2 단계에서는 2단계 단기 목표로 제시될 단백질칩에 필요한 초소형 분석기를 설계 제작할 수 있는 기술을 개발한다.
- 3 단계에서는 최종 목표인 protein lab-on-a-chip에 사용될 분석기의 설계 제작과 관련 기술 개발에 집중하여 상용화를 추구한다.

**4)성공적인 연구추진을 위한 연구투자 모형**

**연구팀 구성방법의 관점**

1단계; Glass-chip 제품 생산 (50%) + 첨단반도체칩 연구 (50%)

\*Glasschip 컨소시움 2: 산업체가 주관 학교와 연구소가 공동 및 위탁으로 참여- Glass-chip 제품 생산이 주 목표

\*첨단 반도체칩 컨소시움 2: 연구소가 주관 학교와 산업체가 공동 및 위탁으로 참여

각 주관 연구팀이 연구의 목표 결정

2단계 및 3단계는 반도체칩의 실용화에 초점을 두어 두 개의 컨소시움을 진행, 연구소가 주관 학교와 산업체가 공동 및 위탁으로 참여

연구 내용	연구 책임자	1단계			2단계			3단계			비고
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Glass chip 제조	기업체	▶▶	▶▶	▶▶							
첨단칩 기술개발 및 제조	연구소	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	
marker 발굴	학교	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	▶▶	
사업진도(%) 무엇이 나오나		Glass chip 생산			첨단칩 prototype 제작 및 시판			첨단칩 완성 및 시판			

## 바람직한 과기부 추진사업의 형태

Portein Chip 연구는 국가주도의 기반기술확충 및 산업화추진 과제이기 때문에 프론티어사업이나 중점사업과는 다른 중간 형태의 사업으로 추진해야만 성공가능성이 높다고 보여진다. 즉 독립된 4개 정도의 컨소시엄이 각각의 사업추진목표를 책임지고 연구를 진행하되 이들을 종합적으로 관리하는 중앙의 종합지휘팀을 이루는 형태를 말하는 것으로 독립과 경쟁을 적절히 조절하여 성공적인 연구를 수행할 수 있는 가장 좋은 연구지휘 체계로 여겨진다.

## 5) 이 연구과제가 안고있는 문제점 및 해결방안

### ◎ 기존 국내에서 진행되고 있는 타 지원사업 (과기부 NRL, 산자부과제) 과 차별성

현재 과기부의 NRL과제로 KAIST의 김학성박사팀에서 Ligands를 연구하고 있으며 산자부에서는 과기부와 별도로 삼성종합기술원을 중심으로 단백질칩 기획사업을 통한 과제의 타당성을 검토하고 있다. NRL 지원사업은 단백질칩 고정화에 필요한 요소기술인 ligands 연구를 지원하는 것으로 10여가지 요소 기술중의 한가지 개발에 충분한 지원이지만 나머지 10여가지 지원은 거의 전무한 상태이다. 주요 요소기술은 기초과학기술의 개발을 통한 과학기술의 선진화를 통한 산업의 잠재력확보라는 차원에서 매우 중요한 의미를 가지고 있다.

산자부 단백질칩 기획사업은 슈퍼지능칩과 같은 다른 주요 중장기 산업기술 개발사업에 밀려 사업화 가능성이 희박하며 만약 지원이 이루어 진다해도 DNA칩 지원사업의 경우처럼 삼성이라는 대기업의 주도로 진행된다면 여기에서도 정보와 연구결과의 지나친 사기업 편중현상과 개발방향의 단순화라는 잠재적인 위험요인이 크다고 볼 수 있다. 만약 개발자간의 협력이 이루어지지 않아 연구비 편중과 연구방향 상실 현상이 일어나게 된다면 이는 개발의욕 상실로 연결될 것이며 따라서 새로운 개념의 기술을 개발시 연구비나 기자재 부족과 같은 물리적 요건보다 더 큰 장애물이라 할 수 있다. 더욱이 단백질칩 연구 개발시에는 학제간 공동연구와 기업간 협력 활성화가 필수 불가결한 요소이고 이를 위해서는 공통의 목표 하에 여러 연구팀들이 유기적으로 협력할 수 있는 토대를 마련하는 것이 중요하다. 따라서 과기부의 주도로 빠른 시간내에 여러 컨소시엄으로 연구사업이 개시될 수 있다면 앞에서 열거한 우려를 불식시키고 이제 막 국가경제대란의 위기를 헤쳐나가고 있는 우리 국가경제의 새로운 활로를 개척할 수 있을 것이다.

### ◎ DNA chip과 요소기술의 차별성

단백질칩 주요 요소기술은 표 1-1과 연구개발 현황에서 보듯이 대부분 DNA 칩기술과는 다른 다양한 요소기술이 요구된다. 다만 MEMS나 기계적인 chip 제조기술의 이름이 동일하게 나타나는 것은 이런 분야가 동일한 기반기술로부터 유래되었기 때문이다. DNA chip의 경우는 glass chip일 뿐이며 고정하는 물질도 oligonucleotide, cDNA 등으로 매우 단순하고 이들은 상온에서 매우 안정적이고 검출하는 반응도 고작 hybridization에 불과하기 때문에 단백질칩의 고정화기술, 안정화기술, protein 사이의 interaction 검출기술, 시료처리기술, marker의 발굴과 생산기술 같은 다양한 요소기술이 필요 없다. 따라서 DNA chip의 요소기술과 단백질칩의 요소기술은 판이하게 다를 수밖에 없다. 더욱이 이런 요소기술은 DNA chip의 경우와는 다르게 아직 특허로 묶여 있지 않아서 빠른 개발을 통한 지적소유권으로의 확보가 용이하다.

### ◎ 연구개발 내용에 항체 제조 부분의 첨가

항체는 단백질칩 주요 marker의 대부분을 차지하고 있기 때문에 당연히 포함되어 있으며 제조뿐만 아니라 발굴도 매우 중요하다고 할 수 있다. 따라서 항체의 발굴 및 제조는 protein chip marker 개발의 핵심 분야이다.

### ◎ 항체 및 원천기술에 대한 특허 문제와 대책

이미 앞에서 수차례 언급하였듯이 단백질칩의 요소기술은 DNA chip의 경우와는 다르게 아직 특허로 묶여 있지 않아서 빠른 개발을 통한 지적소유권으로의 확보가 용이하고 다양한 항체의 대부분은 특허에 묶여 있지 않거나 물질 자체에 한정된 경우가 대부분이다. 단백질칩처럼 고도로 전문화되고 복합된 응용분야는 제조방법과 용도가 새로운 특허의 창출에 발판이 되고 응용범위의 확대가 곧 특허로 연결될 수 있는 새로운 연구영역이다. 그래서 빠른 기술개발을 통한 과학기술의 산업화가 외국의 시장잠식을 막는 적극적인 대응방안이라 할 수 있다.

(부록 선진국 주요특허분석 참조)

### ◎ 외국과 비교하여 국내에서 추진하고자 하는 연구개발내용의 차별성 및 경쟁성

외국의 연구개발 현황에서 볼 수 있듯이 주요 선진국은 막대한 자본과 기술력을 바탕으로 첨단 단백질칩 연구에만 주력하고 있다. 따라서 자본과 기술력에서 뒤지는 우리나라는 먼저 1단계에서 이미 상용화되어 있는 ELISA를

이용한 간염 진단방식을 glass-chip기술에 도입 이를 초기 산업화에 응용하여 상업화하고 중장기 첨단연구와 병행하여 반도체칩에 이용될 수 있는 초소형화, 자동화 될 수 있는 시스템의 아이디어 창출에 집중한다. 중장기과제는 산업화 시점을 5년 이후를 염두에 둔 첨단기술개발에 집중한다. 첨단연구의 방향은 우리나라의 장점이라고 할 수 있는 반도체칩의 형태로 현재 우리가 가장 앞서 있고 반응결과를 양적인 개념과 병의 진행정도를 염두에 둔 Amperometric 검출방식에 맞추어서 진행하면 충분히 세계시장에서 성공을 거둘 수 있다.

### ◎ 국내 산학연 컨소시엄 추진 및 운영 방안

1단계; Glass-chip 제품 생산 (50%) + 첨단반도체칩 연구 (50%)

\*Glasschip 컨소시엄 2: 산업체가 주관 학교와 연구소가 공동 및 위탁으로 참여- Glass-chip 제품 생산이 주 목표

\*첨단 반도체칩 컨소시엄 2: 연구소가 주관 학교와 산업체가 공동 및 위탁으로 참여

각 주관 연구팀이 연구의 목표 결정

2단계 및 3단계는 반도체칩의 실용화에 초점을 두어 두 개의 컨소시엄을 진행, 연구소가 주관 학교와 산업체가 공동 및 위탁으로 참여

### ◎ 컨소시엄을 구성할 경우 결과물에 대한 특허권 share 문제 및 대책

특허권 및 결과물의 소유권 문제는 단백질칩 시장 잠재력이 매우 큰 만큼 충분히 검토되고 논의되어야 할 분야이다. Bio 산업의 기업화 선례가 단백질칩의 경우처럼 충분치 않아서 쉽게 결론 내리기가 쉽지 않으나 정부지원 연구사업의 산업화의 새로운 선례를 만들기 위해서라도 다음과 같은 원칙이 세워져야 한다고 본다.

먼저 특허권은 정부지원금과 기업체 출연금의 비율만큼 배분되어야 하고 정부와 연구개발자가 공유하되 기업화를 장려하기 위해서 컨소시엄에 참여한 기업에 우선 실시권을 준다. 참여 기업이 2개 이상일 경우에는 공동실시권을 주되 컨소시엄의 책임기업이 우선권을 갖는다. 특허의 실시로 얻어진 이익금은 로열티 형태로 정부로 환수하여 다른 첨단 연구의 지원에 사용한다. 연구소나 학교의 특허는 정부와 연구개발자가 공유하고 기업화를 통한 특허의 실시로 얻어진 로열티는 국가와 해당 연구개발자가 배분하되 주요 지침은 과기부 연구개발지침에 준한다.

## 5.단계별 목표설정

### 5.1 우선순위 설정기준

선정 기준	가중치
생명/전자 복합기술	30
개발의 적시성	20
복합적 연구과제	10
상업화 가능성	10
기술의 첨단성	10
기술의 창의성	10
확대가능성	5
기술의 위험도 및 난이도	5

분석에 필요한 기기 중에서 marker에 sample이 반응하여 부착되었는가 여부를 판단하기 위한 검출 기술 중 목표에 가장 적합한 기술을 선정하기 위한 선택 기준이 마련되어야 한다. 현시점에서 제시할 수 있는 선택 기준을 살펴보면 아래와 같다.

#### 5.1.1 선정된 제조 기반 기술의 관점

- 간편한 측정 방식 (가능한 단순 신호검출 방식)
- 소형화 가능 (크기가 성능에 커다란 영향을 미치지 않는 방식)
- Silicon Compatible (실리콘 위에서 실현이 가능한 방식)
- 전기적 출력 (인간의 눈으로 판단할 필요 없는 방식)

#### 5.1.2 사용상의 용이성을 고려한 관점

- 전기적 출력으로 자동화가 가능한 방식
- 검출 신뢰도가 높은 방식
- 검출 환경에 무관한 방식 (온도, 습도, 등)
- 특별한 환경 조건을 요구하지 않는 방식 (고온 또는 극저온 등)

- 단기간에 이루어질 수 있는 방식
- 정량적 출력이 가능한 방식

앞의 2장에서 기술한 여러 검출 방식 중에서 위에 제시한 조건에 가장 합당한 것이 반도체를 이용한 전기적 신호전달 방식과 SPR을 이용한 굴절을 검출방식이다. 하지만 이기술은 아직 완성이 되지 않아서 더 많은 연구가 진행되어야 하므로 이 기술이 완성될 때까지 산업화의 공백을 메꾸줄 단순한 형태의 백색광 및 laser를 이용한 QCM 방식의 연구도 초기단계에서 필요하다. 따라서 QCM 방식을 변형시켜 소형화 자동화 된 단백질칩에 이용될 수 있는 검출 기술을 개발하는 것도 본 과제의 목표 달성을 위하여 반드시 필요하다고 판단된다.

Protein 검사에 사용될 수 있는 검출 기술 중 최근에 새로이 활발히 연구가 진행되는 방식이 원자현미경에 사용되고 있는 초소형 외팔보(micro cantilever)를 응용하는 방식이다. 이 방식은 현재 개발된 형태나 그의 적당한 변형으로는 목표인 protein lab-on-a-chip에 적용되기 힘들다. 그러나 이 방식이 줄 수 있는 정보는 매우 다양할 수 있어 실험실에서 연구를 위한 다목적 측정 기기로 쓰이기에는 안성맞춤이다. 또 시스템을 꾸미기에 따라서는 여러 가지 분석을 이 하나의 기기만을 이용하여 수행할 수 있는 가능성도 있어서 다양한 분석을 해야 하는 경우를 위한 workstation으로 개발될 수도 있을 것이다. 따라서 일반인에게 판매되는 단백질칩에는 적용될 수 없더라도 이 기술은 인간의 유전자나 단백질에 대한 지식을 넓히기 위한 연구에 많은 기여를 할 것으로 예상되며 나아가 먼 미래에 유전자 조작이나 protein 조작 등이 필요할 때에 그것들을 가능하게 하는 기기를 만드는 기반 기술이 될 것으로 판단된다.

## 5.2 추진대상과제 현황

### 5.2.1 추진대상과제

분 야	세부 연구추진 대상과제	우선순위
단백질칩 System 개발	1. MEMS 기술을 이용한 Protein Sensor 및 자동화 System 개발	1순위
	2. 초기 산업화를 위한 생체진단용 단백질칩 개발 (Glass chip)	2순위
	3. Protein marker 개발	3순위

### 5.2.2 핵심기술과 특징

순서	세부 추진대상과제	핵심기술 및 주요특징
1순위	MEMS 기술을 이용한 Protein Sensor 및 자동화 System 개발 (반도체칩) - 새로운 Detection 방법 개발 - Lab-on-a-chip 구현을 위한 하드웨어 시스템의 제작	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ MEMS technology               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시료 injection 기술, etching, valving, chip 내 chamber의 최적화 기술</li> </ul> </li> <li>○ marker/target interaction의 detection 기술               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단백질사이의 작용을 검출하는 기술로서 Fluorescence assay, SELDI MALDI-TOF, SPR 등의 기술을 chip에 적용</li> <li>- marker 단백질과 analyte의 상호작용을 정량적으로 분석가능한 detection 방법 개발</li> </ul> </li> <li>- Micro-Cantilever를 이용한 분자력 측정 기술 연구 : 미세 변위 감지 기술, Microcantilever 설계 제작 기술, 정밀 위치제어 기술, 정밀 구동기 기술</li> <li>○ Data분석 프로그램               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단백질과 analyte의 상호작용 분석이 가능한 tool 개발</li> </ul> </li> <li>○ Data 처리기술               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검출기로부터 나온 전기화학적 신호를 처리하는 기술</li> </ul> </li> <li>○ 단백질칩 임상검증/성능평가: 제조된 chip의 실제 성능평가 및 feedback에 의한 성능 개선</li> </ul>



순서	세부 추진대상과제	핵심기술 및 주요특징
2순위	초기 산업화를 위한 생체 진단용 단백질칩 개발 (Glass chip)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ marker 고정화/안정화 기술 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 항체 또는 항원등 marker 단백질을 chip내의 chamber에 고정화, 안정화시키는 기술 (Glass chip용 우선 고려, 반도체칩에도 사용가능)</li> </ul> </li> <li>○ Protein separation,</li> <li>○ Substrate surface modification</li> <li>○ Microfluidics 기술 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyte등 유체의 효율적 전달 기술</li> </ul> </li> </ul>
3순위	Protein marker Development	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ marker 발굴: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 현재 비효율적인 진단 시스템을 대체 할 수 있는 단백질 marker들의 발굴</li> <li>- 한국에 특이적으로 호발하는 병원균과 독소의 탐색이 가능한 protein marker를 발굴</li> </ul> </li> <li>○ marker 생산 및 분리정제 <ul style="list-style-type: none"> <li>- marker 선정 후 효율적인 생산 및 분리정제 방법 개발</li> </ul> </li> <li>○ 환경유해물질 검출용 Protein marker 및 monitoring system 개발</li> <li>○ 식품안전성 및 독성검출용 단백질칩 개발</li> </ul>

## 6. 추진방법 및 연구비용산출

### 1) 추진 전략

#### 가. 전체 추진전략

- 본 사업의 성공적인 목표달성을 위하여 MALDI-TOF-Mass spectrophotometer or SELDI-TOF-Mass spectrophotometer 등 핵심 장비의 구입이 요구되며 이와 같은 고가장비는 거점지역 (예로서 대전, 서울 등)에

기술기반 조성사업의 일환으로 설치 운영함이 바람직함

- 즉시 실용화가 가능한 glass-chip의 단기연구개발과 첨단형 단백질칩인 전기신호검출이나 SPR을 응용한 반도체칩을 이용한 중장기연구개발로 나누어 진행하는 것이 바람직함.

- 상기 제시한 세부 추진 대상과제들은 학·연·산 공동으로 전문가 집단을 구성하여 추진하며, 긴밀한 정보공유를 통한 확고한 산업화 방향 설정 후 추진함이 바람직함.

미국은 genomics나 proteomics 분야에서 chip 자체를 만드는 hardware적인 제조업과 contents를 개발하여 bioinformatics 분야의 고부가가치를 창출하는 전방위적인 연구형태를 보이고 있다. 기초과학기술이 약한 우리 나라는 단순형과 첨단형을 망라한 다양한 형태의 단백질칩의 개발로 세계시장을 장악하는 방향이 더 경쟁력 있다고 본다. 응용분야로서는 clinical diagnostic 시장이 크며 앞으로는 centralized clinical lab에서 point-of-care용 휴대용/일회용 lab-on-a-chip 진단 kit나 system이 상당히 유리할 것이라고 본다. 휴대용 식품/환경 sensor도 환경친화적인 social needs로 인해 상당히 큰 시장을 이루리라 본다. 즉 연구개발의 전략을 현재 어느 정도 개발되어 있고 즉시 실용화가 가능한 glass-chip의 단기연구개발과 진정한 의미의 단백질칩이라고 할 수 있는 전기신호소자를 응용한 반도체칩을 이용하여 앞으로 5년 이후를 실용화 시점으로 한 첨단연구개발로 나누어 진행하는 것이 바람직하다고 본다. 따라서 본 과제에서는 실용화 시점을 기준으로 초기기술인 glass-chip 상품화의 단기연구와 첨단반도체칩인 중장기연구를 병행하여 진행하고 성숙되고있는 요소기술들이 반도체 양산기술과 접목되면 다가오는 biotechnology 시대에 chip maker로서 우리 나라는 다시 한번 세계시장을 장악할 수 있으리라 본다. 이와 동시에 질병을 감지할 수 있는 biomarker를 발견하거나 contents 자체를 개발하는 업무는 상당히 중요하고 방대한 사업이므로 proteomics를 포함한 대형 국책 과제로서 추진해야만 경쟁력이 있다고 본다.

1 단계 chip 개발에서는 이미 상용화되어 있는 ELISA를 이용한 간염 진단 방식을 glass-chip기술에 도입, 중장기 첨단연구와 병행하여 이를 초기 산업화에 응용하고, 2 단계 chip 개발에서는 중장기 첨단연구를 중점으로 한 반도체칩으로 chip의 기능과 정확도를 증가시키고 1 단계 chip에서는 chip 외부에서 이루어졌던 공정을 chip 내부로 integration시킴으로써 lab-on-a-chip

의 개념을 완성시키며, sensitivity가 증가된 새로운 검출기술을 접목시킨다. 3 단계 chip 개발에서는 새로운 marker 고정화 기술과, marker/target 상호작용의 검출기술을 개발하여, protein lab on a chip의 적용 범위를 증가시키고, 그의 상품화를 가능케 한다.

## 나. 세부 개발 전략

### A. Detection Sensor : 분석장비

분석 장비 개발 기술은 국내에 그 기술 기반이 거의 없다고 말할 수 있으리 만큼 취약하다. 그러나 protein lab-on-a-chip을 개발하기 위해서는 꼭 필요한 기술이어서 초보적인 수준부터 시작해야 할 것으로 판단된다. 물론 선진 외국의 경우에도 protein 관련 분석 장비에 대한 기술 개발의 역사가 아주 긴 것은 아니고 단백질칩 관련 분야가 시작 단계에 있는 분야이므로 기반 기술이 취약한 현실에서 기초부터 차분히 다져 나간다면 선진 외국의 기술 수준을 따라잡을 수 기회가 충분히 있다고 판단된다. 더욱이 우리가 개발하고자 하는 기술은 현재 완성되지 않은 기술로 생명/전자기술이 복합된 종합기술이기 때문에 지금부터 서둘러도 충분히 세계시장에서 성공이 가능 하리라고 여겨진다.

기술 기반이 취약한 분석 장비 분야를 제한된 자원으로 기술 개발에 성공하기 위한 전략과 접근 방법을 정리하면 아래와 같다.

- 제한된 자원과 인원으로 새로운 분야를 개척하기 위해서는 선택과 집중의 전략을 선택할 수밖에 없다.
- Lab-on-a-chip에 적용될 수 있는 기술을 정선하여 집중 투자하되 기반 기술부터 면밀하게 개발한다.
- 1 단계에서는 기존 기술의 완전 확보를 목표로 하여 glasschip 생산에, 2 단계에서 새로운 초소형 기기의 개발에 착수한다. 이는 기초를 확실히 하기 위함이다. 그리고 초소형화가 이루어지지 않더라도 선진 외국의 기술과 동등한 수준의 기술을 보유하면 최종 목표를 이루지는 못하더라도 상용화를 이룰 수 있는 응용 사례가 있을 수 있다.

## B. 환경/식품 Sensor

궁극적인 목적은 환경과 식품의 시료를 in situ 상태에서 검사할 수 있는 단백질칩의 개발에 있다. 전 세계적으로 부분적인 바이오센서의 기술을 보유하고 있는 회사와 연구소는 많이 있기 때문에 cross-licensing이나 out-licensing 할 수 있는 기회가 많고 그러기 위해 우리 고유기술의 확보가 필수적이며 MEMS 기술 등을 이용해 system integration 및 양산화하기 위해 전자회사와의 공동연구가 필요하다.

### 2) 단계별 추진대상과제

#### (1) 1 단계 chip 개발

1 단계 glass chip의 detection 기술은 항원/항체 반응으로 야기되는 fluorescence를 이용하여 chamber에서 직접 detection하는 방법을 채택한다. ELISA 방식에서 사용되는 기술을 확대 응용하여 초기형태를 완성하는 것으로 상품화가 가능한 수준이기 때문에 중장기 첨단방식의 기술개발과 별도로 진행이 쉽다.

중장기 첨단방식에 이용할 전기신호 검출이나 신호의 정량적 도출을 위한 부가적인 기술의 문제점을 해결하기 위한 초기 형태의 proto-type 반도체칩을 제작하고 이를 한정된 범위의 진단 등에 사용할 수 있도록 발전시킨다.

#### (2) 2 단계 chip 개발

2 단계 chip개발에서는 1 단계 chip에서는 chip 외부에서 sample의 전처리 과정을(pretreatment process) chip내부로 integration시킴으로써 lab on a chip의 개념을 완성하고, 그 chip의 accuracy와 capacity를 증가시킨다. 또, detection 기술을 보다 sensitive하고, 정확한 결과를 도출할 수 있는 MALDI-TOF 또는 SELDI-TOF system을 integration시켜 chip의 성능을 향상시킨다.

#### (3) 3 단계 chip 개발

Biotin-streptavidin interaction외에 또 다른 기술로써, marker의 고정화를 가능케 함으로써 chip에 고정화 될 수 있는 물질의 범위를 증가시키고, ligand/receptor 결합과 같은 항원/항체 반응 이외의 molecular interaction을 이용한 marker를 고정화시키는 기술을 개발하여 chip의 이용 범위를 확대시킨다.

순서	세부 추진 대상과제	단계별 추진일정										비고	
		1단계			2단계			3단계					
		00	01	02	03	04	05	06	07	08	09		
1	MEMS 기술을 이용한 Protein Sensor 및 자동화 System 개발 (반도체칩)												
2	초기 산업화를 위한 생체진단용 단백질칩 개발 (Glass chip)												
3	Protein marker 개발												

### 3) 연도별 예상소요 자금

#### 1. 총소요자금

(단위 : 백만원)

구분	소요금액	자금 형태			비고
		출연금	융자금	민간	
2000년	4,500	3,000		1,500	
2001년	4,500	3,000		1,500	
2002년	4,500	3,000		1,500	
2003년	4,500	3,000		1,500	
2004년	4,500	3,000		1,500	
2005년	4,500	3,000		1,500	
2006년	9,000	6,000		3,000	
2007년	9,000	6,000		3,000	
2008년	9,000	6,000		3,000	
2009년	9,000	6,000		3,000	
합계	63,000	42,000		21,000	

## 2. 대상과제별 소요자금

(단위 : 백만원)

순서	세부 추진 대상과제	단계별 추진일정										비 고		
		1단계			2단계			3단계						
		00	01	02	03	04	05	06	07	08	09			
1	MEMS 기술을 이용한 Protein Sensor 및 자동화 System 개발 (반도체칩)													총 44,100 정부 29,400 민간 14,700
2	초기 산업화를 위한 생체진단용 단백질칩 개발 (Glass chip)													총 9,450 정부 6,300 민간 3,150
3	Protein marker 개발													총 9,450 정부 6,300 민간 3,150

## 4) 기대효과

현재 단백질 칩 검출 시스템은 학문 기술분야가 형성되기 시작한 것은 극히 최근의 일이다. 단백질 검출시스템은 기술 자체의 문제뿐만 아니라 다양한 기초과학을 뿌리로 하고 여러 응용과학 및 기술을 기초로 하여 형성되는 다학문 복합기술이라는 점 때문에 관련학문 및 기술의 융합과 집적이 체계적으로 이루어지는 데는 긴 시간이 요구된 것으로 생각된다.

본 연구가 성공적으로 수행된다면 과학기술적인 면에서는 기존의 검출한계를 넘어선 고감도의 분석시스템이 개발되어 이 분야에서의 학문적 수준을 선진국화 시키는데 기여할 수 있을 것으로 기대되며, 경제·산업적 측면에서는 국내에서 자체적으로 고감도 분석시스템을 저렴한 비용으로 제작할 수 있고 기술을 산업체로 이전할 경우 이를 필요로 하는 각 기관에 다량으로 공급할 수 있을 것이다. 더욱이 광학 및 집적회로 공정기술을 이용한 단백질 칩 검출시스템은 광소자 및 집적회로가 갖는 소형, 경량, 안전성 등의 특징에 고속, 고감도의 측정이 가능하기 때문에 앞으로의 연구가능성과 발전성은

무한하다고 본다.

좀 더 자세히 말해서 단백질칩 기술은 적은 양의 시료를 이용하여, 방대한 양의 sample을 짧은 시간 내에 분석할 수 있는 기술이다. 이로 인해 기존의 분석 방식으로는 불가능했던 양의 sample분석이 가능해지고 그 비용의 절감이 기대된다. 이와 함께 단백질칩 기술은 DNA chip 기술과 함께 앞으로 생명과학 분야의 기반 기술로 자리잡을 것이라 예상된다. 따라서, 단백질칩은 그 자체의 상품성과 함께 생명 과학분야 및 그 응용 분야에 있어서 기술 파급 효과를 갖게될 것이다. 먼저, 단백질칩의 상품성으로부터 생기는 기대 효과는 새로운 진단 방법의 개발과 신약 개발에의 이용, 미생물이나 환경오염의 감지기로의 이용, 해독 물질에 대한 유전자를 찾아내어 유전자 재조합 기술을 이용하여 해독 물질을 대량 생산하거나 의약품 농작물, 저지방 육류의 생산에도 이용될 수 있는 등, 거의 대부분의 생물 관련 산업에 혁명적인 발전을 가져올 것이다. 또, 생명 과학 분야의 기반 기술로서는 앞으로의 순수 생명 과학 분야의 연구에서도 방법론적인 패러다임으로 자리잡을 것이다. 그러나, 단백질칩의 관련 연구는 현재까지 초기 단계라고 할 수 있으며, 미국과 일본 및 유럽이외의 국가에서는 단백질칩에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있다. 따라서, 본 분야의 투자로 형성된 기술 선점의 우위는 단백질칩 관련시장에서와 국내 생명 과학 분야의 발전에 유리한 위치를 차지할 수 있게 할 것이다.

그 외에 식품, 환경 분야에서도 다양한 기대효과를 가져올 수 있을 것이다.

- 첫째, 단백질칩을 이용한 화학물질의 유해성 평가기술의 산업화 가능
- 둘째, 식품 등에 함유된 다이옥신 등 유해물질 평가의 신속성, 경제성 도모
- 셋째, 화학물질의 유해성 평가 및 유용성 진단 가능  
(신규 화학물질의 유해성 / 유용성 평가)
- 넷째, 생물 유해환경 관련산업의 안정성 평가에 활용
- 다섯째, 국내 유해물질 평가기술의 자립화 및 선진국의 규제 강화에 대응

기존에 사용되던 진단 시스템과 병원균/독소 탐색 시스템이 앞으로는 효율적이고 고성능의 단백질칩으로 대체되어 나갈 것이다. 앞으로는 병원에서 뿐 아니라 환자가 직접 진단을 할 수 있는 단백질칩 시스템이 개발될 것이며 시장규모는 본 사업에서 prototype이 나올 2006년에는 세계시장 10조원, 국내시장 2,000억원에 이를 것으로 추산된다. 세계시장의 10%를 장악하여 1조

원의 수출이 가능하게 될 것이며, 국내시장의 90%를 장악하여 1,800억원의 수입대체 효과를 얻을 수 있을 것이다.

이처럼 많은 의학, 기술 및 경제, 사회적인 수많은 분야에 커다란 파급효과를 가져올 수 있는 단백질칩의 연구는 현재 국내의 기술이 아직 미비하기는 하지만 상대적으로 Lab-on-a-Chip 시스템의 세부 파트를 위한 기반기술(MEMS, Microfluidics, Manufacturing 등)은 선진국과 비교해도 뒤떨어지지 않을 정도로 발전해 있기 때문에 기계, 전자, 생명공학, 화학 등의 기술을 한데 집중하는 한편 산, 학, 연의 컨소시엄 형성을 통해 최대한의 시너지 효과를 얻어낸다면 충분히 경쟁력이 있을 것이라 본다. 이러한 연구는 기술 개발시 다소의 위험성과 기술개발을 위한 막대한 예산이 필요하므로 기업단위에서의 개별적인 연구보다는 정부차원에서의 투자가 필요할 것으로 보인다. 또한 현재의 단백질칩 연구가 선진국에서조차 최첨단의 연구분야로 거의 연구가 진행되지 않았다는 것과 현재 국내의 상황을 고려한다면 지금이 투자의 가장 적시라 예상한다.

#### 가. 기술적 측면

- 독자적 단백질칩 자동화 진단시스템 개발
- 고집적 바이오칩을 제작하기 위한 MicroArrayer 제작 및 운용 기술 개발
- 새로운 센서를 사용하여 빠른 분석을 통한 Reader 개발로 경쟁력 구축
- 다용도 바이오칩을 분석하기 위한 S/W 기술 개발
- 진단 데이터베이스 구축을 통한 효과적 진단 관리 시스템 구축
- PCA에 필요한 재료와 기술 개발
- 분리/정제기술(특히 protein refolding) 향상으로 경쟁력 구축
- 민감도와 특이도가 높은 항원 개발로 진단시약의 질 향상
- 개발된 기술을 확산시켜 암, 대사질환 등 기타 질병에 대한 진단시약 개발

#### 나. 경제·산업적 측면

- EIA 시장을 대체하여 2004년에는 약 1100억원의 새로운 시장 확보 예상
- 대부분 수입에 의존 하였던 것을 국내에서 독자 개발하여 약 550억원 수입 대체 효과
- 기술을 확산시켜 다른 감염성질환, 암, 대사질환용 진단시약 개발이 가능



- 하여 300억원의 시장을 확보할 수 있음.
- 대부분 수입에 의존하던 바이오칩 제작 및 분석 장비 시장의 약 200억원 수입대체 효과 및 수출 기대 효과
  - 독자적 기술의 바이오칩 분석 S/W 기술 개발로 수입대체 및 수출 기대.

[예상수익]

수익금액/매출금액(단위 : 백만원)

제품·기술명	개발 후 1년	개발 후 3년	개발 후 5년	개발 후 10년
단백질칩 진단 시약	5,000/15,000	120,000 /200,000	150,000 /300,000	300,000 /600,000
단백질칩 진단 장비	5,000/10,000	30,000 /60,000	45,000 /90,000	100,000 /200,000

## 7. 결론

이상에서 본 단백질칩의 사업적인 특성은 다음과 같다.

1. 전형적인 신기술 사업
  - 기술/제품 확산을 통한 시장 확장형
  - 국제적으로 선두 그룹으로 등장
2. 조기 사업화 가능
3. 투자의 안전성 : 소규모 투자로 1차 제품 완성  
→ 테스트후 추가 투자 여부 검토
4. 진단시약 개발 전문가로 구성
5. 참여기업의 기존 생산라인과 판매조직 활용이 가능

생물분자들의 고밀도 집적에 의한 진단, 신약개발의 고효율화는 이미 세계적으로 가장 중요한 기술이 되어가고 있다. 극소량의 시료로부터 다양한 분석을 효율적으로 가능케하는 가장 큰 장점이 불러온 이러한 추세는 이미 결정적이며, 우리나라에서 외면시 생물산업 전반에서 낙오자가 될 수밖에 없다. 따라서 단백질칩의 개발은 더 이상 미룰 수 없는 사업이라 하겠다.

단기연구과제를 통해 Glass chip을 이용한 초기 산업화를 통해서 시장공백과 외국자본과 기술에의 종속을 방지하고 개발된 기술을 시험 검증하며 중장기 연구개발을 통해서 첨단형 단백질칩을 완성하여 초기칩을 발전시킨 형태로 산업에 투입하는 것은 개발의 안전성과 위에 언급한 장점을 모두 살릴 수 있다.

# 부 록

## 1. 외국 업체의 주요기술

### A. CIPHERGEN

SELDI-TOF을 이용한 단백질칩과 제품은 모든 protein work에서 필요한 문제를 1차로 해결하고 protein lab on a chip으로 가기 위한 전 단계의 연구라고 할 수 있다. SELDI의 이점은 생물학, 약품개발, 임상치료, 그리고 기능적 genomics 등과 같이 몇몇 분야에 국한되어 중요하게 응용된다. 혁신적으로 감도가 좋은 SELDI 단백질칩은 처음으로 복잡한 생물학적 mixture를 bench top 사이즈에서 정확히 분석하게 하였다는 데에 의미를 둘 수 있다. 아래의 그림 2-1.은 SELDI-TOF를 이용한 단백질칩의 이용을 보여준다.

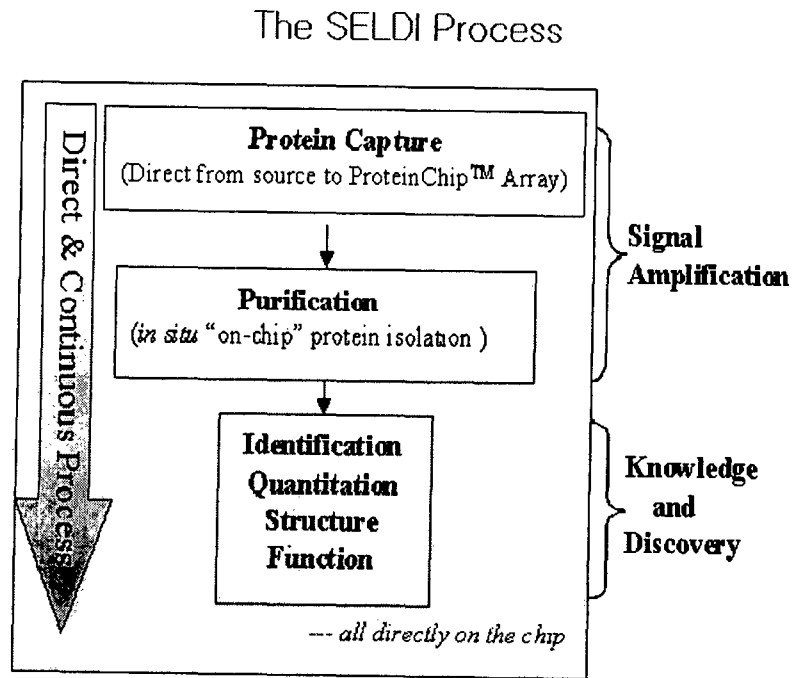
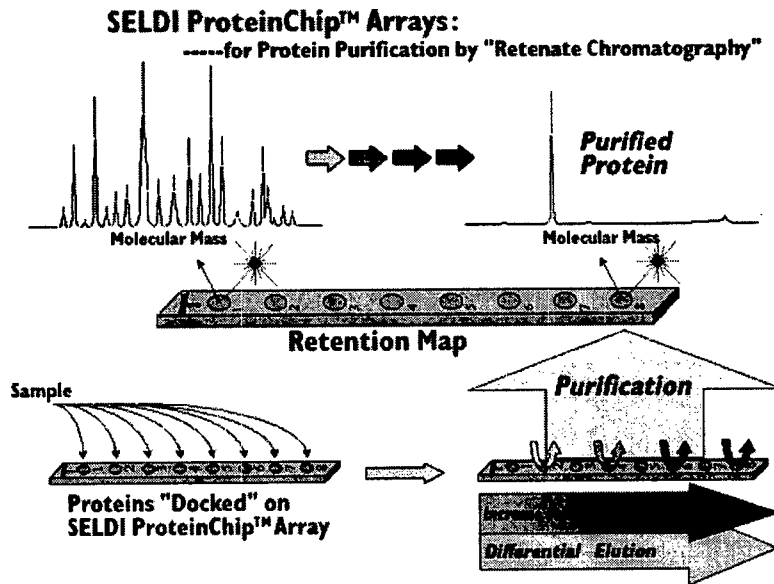


그림 2-1. SELDI 단백질칩 Process



**그림 2-2. SELDI 단백질칩 Arrays for Protein Purification**

### Data 취득

Ciphergen 단백질칩으로부터 실험결과를 얻어내기 아주 쉽다. 지시 메시지는 사용자가 proteinchip을 읽기 위한 Protocol parameters를 입력하기 쉽게 안내한다. Protocols는 반복되거나 비슷한 실험들을 위해서 저장되어 있다. 원하는 protocol을 정한 다음에 proteinchip array를 reader에 넣고 간단히 클릭만 하면 reader가 자동적으로 칩위의 여덟 개 Protein 샘플의 분자량을 측정한다. 이 무게수치는 map 위에 나타나고 그것은 나중에 모든 protein sample들을 대표한다. 연결능력이 발달된 이 proteinchip reader와 software는 사용자 위주로 되어있어 빠르고 사용이 편리하며 모든 다양한 실험의 분석이 하나의 chip위에서 이루어진다.

### B. Biostar(www.biostar.com)

#### Company Information

Thermo Electron Corporation,의 종속 회사인 BioStar, Inc.는 Colorado

Boulder에 있는 clinical diagnostic company이다. 최근의 Biostar는 다음과 같은 diagnostic test를 생산, 판매하였다.

- Group A streptococcus (GAS)-급성 인후염증을 일으키는 박테리아.
- Group B streptococcus (GBS)-신생아에게 패혈증, 수막염을 일으키는 세균성 감염.
- Chlamydia trachomatis-골반의 염증성의 질환과 infertility를 일으키는 sexually transmitted bacteria.
- Influenza A and B viruses-미국에서만 평균 1년에 20,000을 죽이는 심각한 호흡기 질환("The Flu")을 바이러스.

### **OIA Technology**

Optical ImmunoAssay (OIA)는 Biostar에 의해 발전된 기술이다.

OIA는 다음의 두 가지 개념을 결합시켰다.

- molecular thin films의 두께를 광학적 변화로 볼 수 있는 인간의 눈의 능력.
- 항원과 항체의 결합반응의 감지.

### **OIA의 응용분야**

OIA 기술의 가능성은 엄청나다. OIA는 whole blood, plasma, serum, CSF, sterile fluids, urine 그리고 mucous등의 다양한 넓은 적용 분야를 가지고 있다. 그리고, antibodies, antigens, haptens, nucleic acids, large molecules, 그리고 small molecules 의 분석에도 사용할 수 있다. 전염병에서의 OIA의 의학적 영향은 상당하다.

다음 10년 동안 우리는 point-of-care clinical diagnostics 새로운 분석을 발전시킬 것이다. 우리는 또한 OIA 기술을 식량 분석이나 환경 산업 또는 수의약품 산업 등의 빠르고 정확한 분석이 요청되는 다른 상업적 분야에서도 사용할 것이다.

### **C. i-stat (www.i-stat.com)**

정확하고 빠른 혈액 분석을 위한 medical diagnostic products의 개발과 생산

그리고 판매를 하는 회사이다.

진보된 반도체 생산 기술, 전기 화학의 원리와 state-of-the-art computer electronics와 software를 통해 i-STAT는 혈액 2 ~ 3 방울로서 단 2분만에 환자의 상태를 진단하는 휴대용 자동 혈액 분석기를 최초로 만들었다.

## Company information

### Company profile

목적 : 환자 치료 과정을 향상시키는 제품을 제공함으로써 치료의 질을 증가시키고, 가격은 줄이는 것이다.

기술:

회사는 지난 30년에 임상 진찰 약(의학)에서 가장 중요한 기술적 해결을 했다. i-STAT의 핵심 기술인 완전 자동화되고 pocket-size의 혈액분석기는 혈액 분석에 있어 혁명적이었다.

제품:

① i-STAT System ;

1992년 중반 미국에서 환자 치료의 핵심에 사용하기 위해 설계되었다.

다음 두 가지를 갖추고 있다.

- 1) 휴대 가능한 microprocessor-based analyzer 이다.
- 2) silicon chip에 biosensor array가 있는 간단히 쓰고 버릴 수 있는 test cartridges 이다.

광범위한 data management system은 모든 test 결과가 연구소나 의학 정보 system에 조직화됨을 보증한다.

최근 test의 menu는 다양하게 이용할 수 있다.

- Blood Gases (pH, PCO<sub>2</sub> & PO<sub>2</sub>)
  - activated clotting time (ACT)
  - sodium, potassium, chloride, glucose, lactate, creatinine,
  - urea nitrogen (BUN), ionized calcium, and hematocrit
- 등을 포함해서 다양한 시료를 검출하는데 사용가능하며 다양한 계산 값을

측정한 test를 이용함으로써 얻을 수 있다.

#### 전략:

환자 쪽에서의 혈액 분석을 위한 진료의 기준이 되는 것이다. 이 최근 제품 제안은 vitro diagnostic 시장의 worldwide US \$190억 중 \$30억에 달하는 부분을 직접적으로 겨냥한다. 지속적인 기술과 제품의 발달과 국제와 국내 모두의 시장 진출은 지속된 성장과 i-STAT의 확장을 만들 것이다. 미국에서 i-STAT System은 현재 2000이상의 병원에서 혈액 분석에 사용되고 있다. 회사의 전체의 미국 소비자들은 그들의 중대한 치료 부분의 모든 부분에서 i-STAT System을 사용한다.

#### 유통 & 주요 협정:

1998년 9월, i-STAT Corporation와 Abbott 연구소는 i-STAT 제품의 전문적인 인간 진료 시장에 세계적인 유통 동의를 포함하는 주요 협정에 기입했다. Abbott와의 협정은 기업의 소유권 부분뿐만 아니라 새 제품 개발의 공동 연구까지도 포함한다. i-STAT system은 Abbott에 의해 일본을 제외한 지역에서 주목 할만큼 팔렸다. 일본에서는 i-STAT system은 FUSO Pharmaceutical Industries와 Dainabot Co. Ltd. 두 곳에 의해 팔렸다.

기업은 Agilent Technologies (Hewlett-Packard의 자회사)와 환자 진찰을 위한 i-STAT 기술의 특허사용에 관한 협약을 맺었다. 1997년에는 Hewlett-Packard는 HP의 Omnicare Component Monitoring System과 함께 i-STAT 카트리지를 이용한 HP Blood Analysis Module에 진출했다. HP는 세계로 Blood Analysis Module을 팔았다. Heska Corporation은 veterinary 시장에 i-STAT system의 유일한 세계 판매자가 되었다.

## Product Information

### Overview

The i-STAT System은 환자 옆에서 혈액 분석을 하는데 필요로 하는 모든 것을 회사화하였다. 일회용의 test cartridge와 micro-processor로 조절되는 휴대용 분석기는 test 결과가 즉석에서 필요로 하는 병원 모든 부분에 기동성을 부여하였다. 휴대용 printer와 infrared communication interface는 환자의 모든 정보를 환자 곁에서 요구에 따라 출력하고 병원 중앙 정보

system 에 기록을 입력하고 보유 할 수 있게 하였다.

1994년 후반에 i-STAT Corporation은 electrolytes과 blood chemistries의 현재 메뉴의 보충을 위한 발전된 blood gas test panel (pH, PCO<sub>2</sub> & PO<sub>2</sub>)으로 휴대용 혈액 분석기 기술을 향상 시켰다. 향상된 i-STAT의 휴대할 수 있는 의학용 분석기의 version은 37° C에서 측정을 요하는 test를 위한 온도 조절도 지원한다. Demographic information의 entry는 환자와 환자의 체온과 sample type (동맥, 정맥, 모세혈관), FIO<sub>2</sub> 그리고 ventilator setting과 같은 data를 위한 세 가지 사용자 정의 부분까지 포함하는 사용자 식별 코드 너머까지 확장되었다.

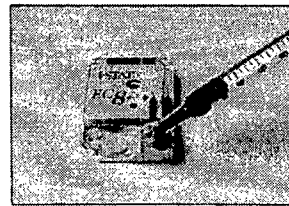
Blood gas testing의 추가는 신진 대사 상태를 빠르게 판단하게 하였고, 환자의 곁을 떠나지 않고 mechanical ventilation, oxygen therapy나 medication, 그리고 즉각적으로 복잡한 반응을 관찰 할 수 있게 하였다. 연구소 test의 넓은 분야는 pH, PCO<sub>2</sub> PO<sub>2</sub>, activated clotting time (ACT), glucose, lactate, creatinine, sodium, potassium, chloride, ionized calcium, urea nitrogen (BUN), hematocrit 등의 다양한 시료의 검출이 가능하다.

이 test 과정은 self-calibrates miniaturized sensor가 있는 일회용의 cartridge를 사용한다. 단 2 ~ 3 방울의 신선한 혈액을 단 2분만에 휴대할 수 있고 건전지도 작동하는 분석기로 결과를 보여줌으로써 과정의 번거로움과 복잡함을 줄였다. i-STAT system은 최근 미국에서 2000개 이상의 병원에서 이용되고 있다.

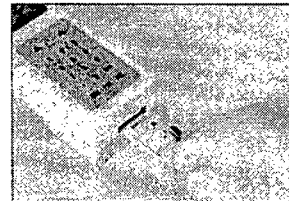


# i-STAT

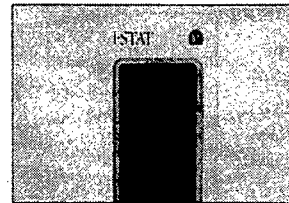
Fast. Simple. Reliable.



Fill cartridge with fresh whole blood and seal.



Insert cartridge into hand-held analyzer.



View test results in 2 minutes.



Cartridge # 121300  
Sodium  
Potassium  
Chloride  
Urea Nitrogen  
Glucose  
pH  
PCO<sub>2</sub>  
Hemoglobin  
Hemoglobin\*  
Total Carbon Dioxide\*  
Total Protein\*  
Amion Gap\*  
Hemoglobin\*



Cartridge # 221300  
Sodium  
Potassium  
Ionized Calcium  
pH  
PCO<sub>2</sub>  
PO<sub>2</sub>  
Hemoglobin  
Bicarbonate\*  
Total Carbon Dioxide\*  
Base Excess\*  
O<sub>2</sub> Saturation\*  
Hemoglobin\*



Cartridge # 121000  
Sodium  
Potassium  
Ionized Calcium  
pH  
Hemoglobin  
Hemoglobin\*



Cartridge # 221000  
Sodium  
Potassium  
pH  
PCO<sub>2</sub>  
PO<sub>2</sub>  
Hemoglobin  
Bicarbonate\*  
Total Carbon Dioxide\*  
Base Excess\*  
O<sub>2</sub> Saturation\*  
Hemoglobin\*



Cartridge # 121000  
Sodium  
Potassium  
Chloride  
Urea Nitrogen  
Glucose  
Hemoglobin  
Hemoglobin\*



Cartridge # 121000  
Sodium  
Potassium  
Glucose  
Hemoglobin  
Hemoglobin\*



Cartridge # 121000  
pH  
PCO<sub>2</sub>  
PO<sub>2</sub>  
Bicarbonate\*  
Total Carbon Dioxide\*  
Base Excess\*  
O<sub>2</sub> Saturation\*



Cartridge # 121000  
Sodium  
Potassium  
Hemoglobin  
Hemoglobin\*



Cartridge # 121000  
Glucose

For Technical Assistance  
or Customer Service call:  
**(800) 346-6020**

## 그림 2-3. i-STAT의 제품 팜플렛

## Biosensor Technology

### Microfluidic and Biosensor Chip Technology

i-STAT System은 생화학과 silicon chip 기술을 접목시켜 혈액분석기의 정교한 요소들을 정확도와 신뢰도의 희생 없이 소형화하였다. 센서 형태의 다양성은 병원에서 필요로 하는 많은 의료 진료 분석(electrolytes, general chemistries, blood gases, hematology)을 가능케 하였다.

일회용 카트리지는 오늘날 복잡한 연구소 분석기에서 볼 수 있는 소조립품들을 포함한다. 센서는 micro-fabricated thin film electrode 이다. 전기 화학 원리를 이용하는 반도체 생산 공정 기술은 재생산이 가능한 초소형화 된 센서의 생산을 가능하게 하였다. 생산된 전기 신호는 i-STAT 휴대용 의료 분석기의 amperometric, potentiometric, conductometric으로 측정된다.

Calibrant 용액은 cartridge의 알루미늄 박 주머니에 있는데 이 용액은 pH buffered 수용액이다. 이 test cycle은 분석기에 혈액 샘플이 들은 cartridge를 넣는 것에서 시작된다. test cycle 동안 분석기는 주머니에 구멍을 내기 위한 가시로 인해 cartridge 앞부분을 누른다. Calibrant 용액은 sensor array 위를 흐른다. Calibration 이 되면 분석기는 calibrant 용액을 waste reservoir에 밀고 sensor array 위로 혈액 sample을 보내는 cartridge 기포를 누른다. 모든 혈액과 calibrant 용액은 safe bio-hazard disposal을 위한 cartridge안에 들어있다.

### Quality results by design

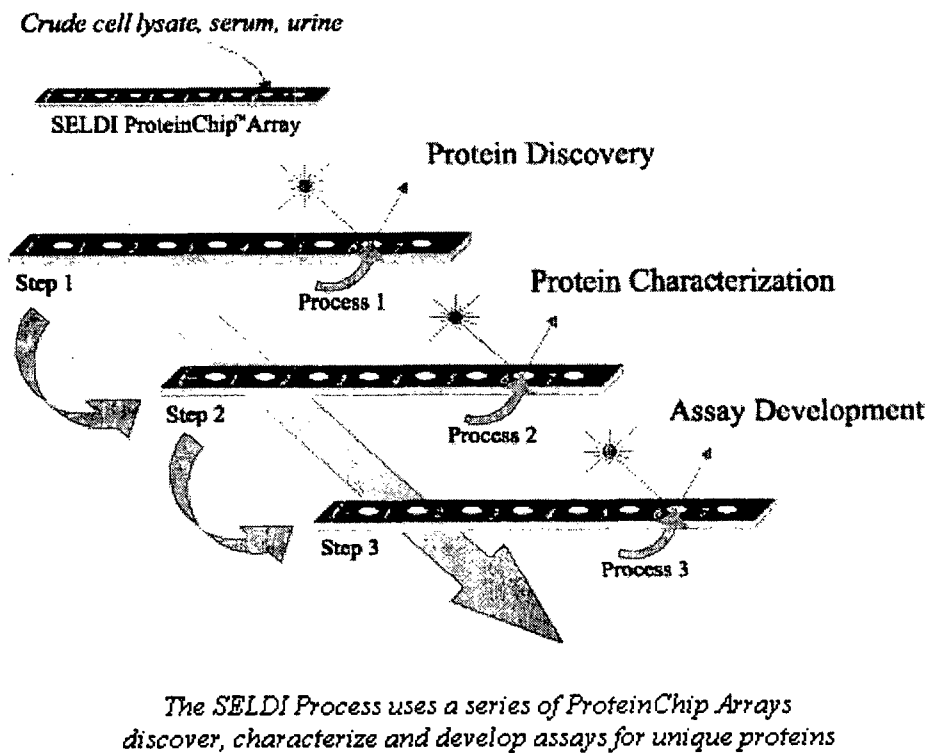
The i-STAT sensor array는 분석 전 과정의 무결성을 보증한다. 고체 상태의 chip은 화학적으로 민감한 막과 화학 물질을 포함한 film으로 test를 하는 biosensor를 가지고 있다. biosensor는 sample의 상태를 관찰하는 그런 기능을 한다. 고 품질 물질을 활용한 Silicon-type microfabrication은 high-volume manufacturing environment에서의 조화된 재생성을 가능케 한다. 이 기술은 cartridge의 정확성과 신뢰도를 높게 해준다.

혈액 sample이 sensor에 접했을 때 ion-selective electrode potentiometry에 측정된 Sodium, Potassium, Chloride, Ionized Calcium, pH and PCO<sub>2</sub>의 전기적 신호를 측정한다. 농도는 Nernst equation로 계산한다. Urea는 urease 효소에 의해 ammonium ion과 반응하다. The ammonium ion은 ion-selective electrode로 측정하고 농도는 Nernst equation로 계산한다. Glucose와 PO<sub>2</sub>는 amperometric으로 측정한다. Oxygen sensor는 conventional Clark electrode과 유사하다. Oxygen은 혈액 샘플로부터 기체 투과성 막을 통과하여 cathod에 옮겨진 internal electrolyte 용액에 퍼진다. 산소 환원 전류는 용존 산소 농도에 비례한다. Hematocrit는 conductometric하게 결정된다. 측정된 전도도는 hematocrit와 관련 있다. 계산된 결과의 다양성은 HCO<sub>3</sub>, TCO<sub>2</sub>, BE, sO<sub>2</sub>, Anion Gap 그리고 Hemoglobin에 이용할 수 있다.

## 2. 외국 산업체와 학계의 연구동향과 기술분석

### 1. CIPHERGEN사

- Chip 환경에서 mass spectrometry로 단백질을 동정할 수 있는 SELDI-TOF Mass Spectrometry 기술을 보유한 것이 최대 강점으로 작용.
- 업체의 출발단계에서 이미 단백질 chip제작에 주력하여 급속한 성장이 예상됨.



**그림 2-4. CIPHERGEN Chip Process**

미국 Ciphergen biosystems사에서 생산하는 단백질칩™은 surface-enhanced laser desorption/ionization (SELDI)-TOF Mass spectrometer로 단백질칩에 부착된 protein 종류의 시료간 차이를 감별하는 방법이다. 직경 1 mm 정도 크기의 일정한 영역 표면을 화학적 성질 (ionic, metal ion, hydrophobic, hydrophilic)이 다르도록 설계하거나 혹은 이 작은 영역에 여러 종류의 분자 (항체 · 수용체 · DNA 등)를 부착시켜 단백질 chip을 구성한 후 시료에 포함된 단백질이 이 칩과 반응하도록 하였다(그림 2-4). 그후 조건에 따라 일정

한 친화도를 갖는 분자만이 붙어있도록 한 후, 최종적으로 이 칩과 붙어 있는 단백질의 질량을 질량분석기로 측정한다. 이러한 방법을 이용하여 치매 병에 고유한 단백질인 amyloid  $\beta$  peptide variants 발현을 검색하였고, 전립선암에 고유한 단백질 발현 및 M. tuberculosis, H. influenza 등의 병원균에서 병원성과 연관된 단백질을 발견하였다 (Davies H. et al., 1999).

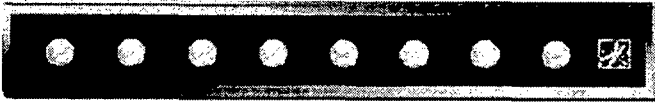


그림 2-5. CIPHERGEN사에서 개발한 Hydrophobic ProteinChip™ array의 사진.

## 2. Biacore사

- SPR (surface plasmon resonance) 고분자 검출기술 개발.
- 비교적 초기부터 고분자 상호작용 분석 기기를 제작 시판하여 경험을 축적.
- 최근 SPR 기술을 미세 병렬형 분석에 도입하여 chip 환경의 제품개발을 가속화하고 있음.
- 정확하고, 안정성 있고, 재현성 있는 센서가 되기 위해서는 surface의 역할이 매우 중요

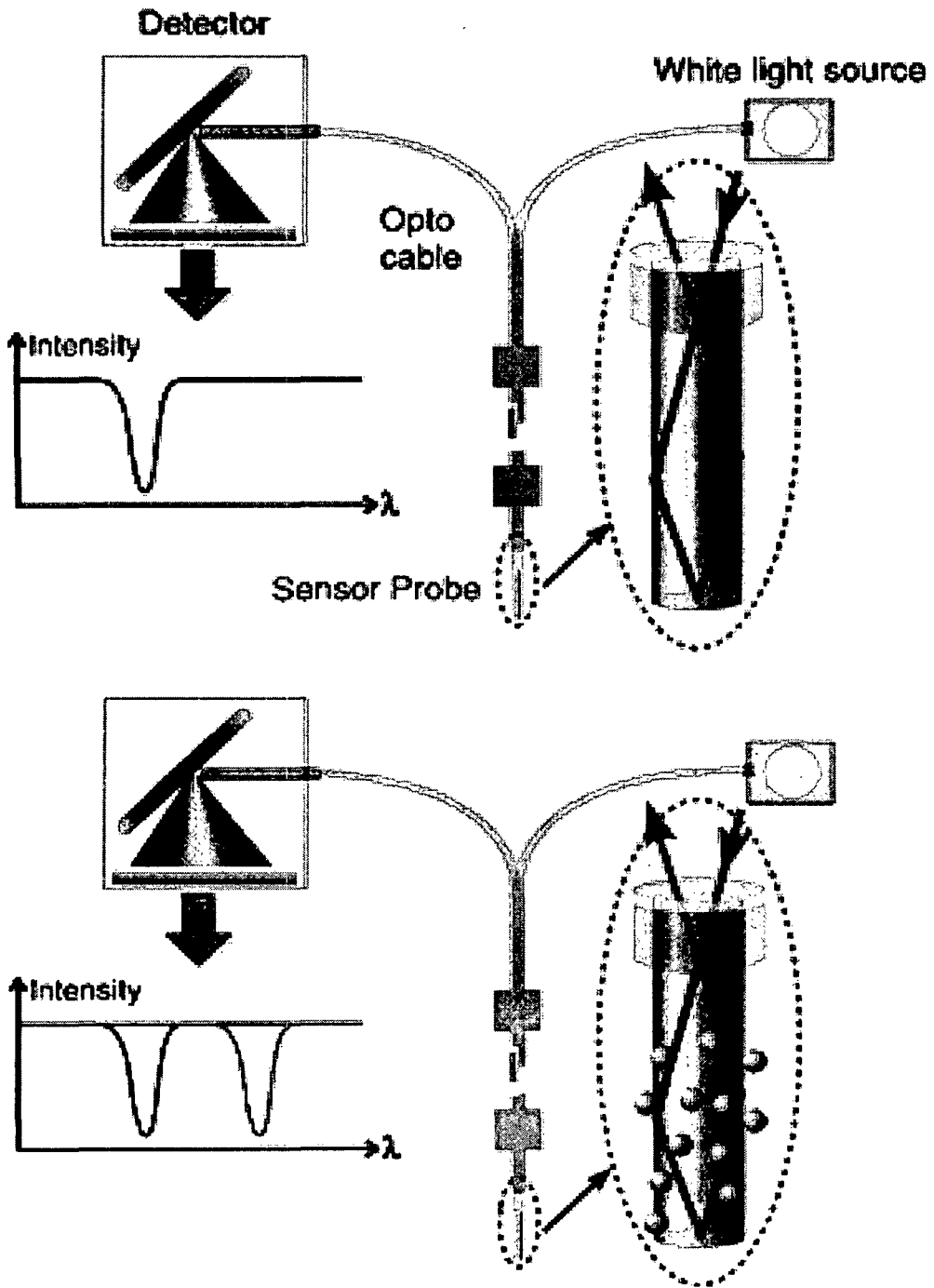


그림 2-6. SPR 원리를 사용한 Biacoremarker의 검출원리

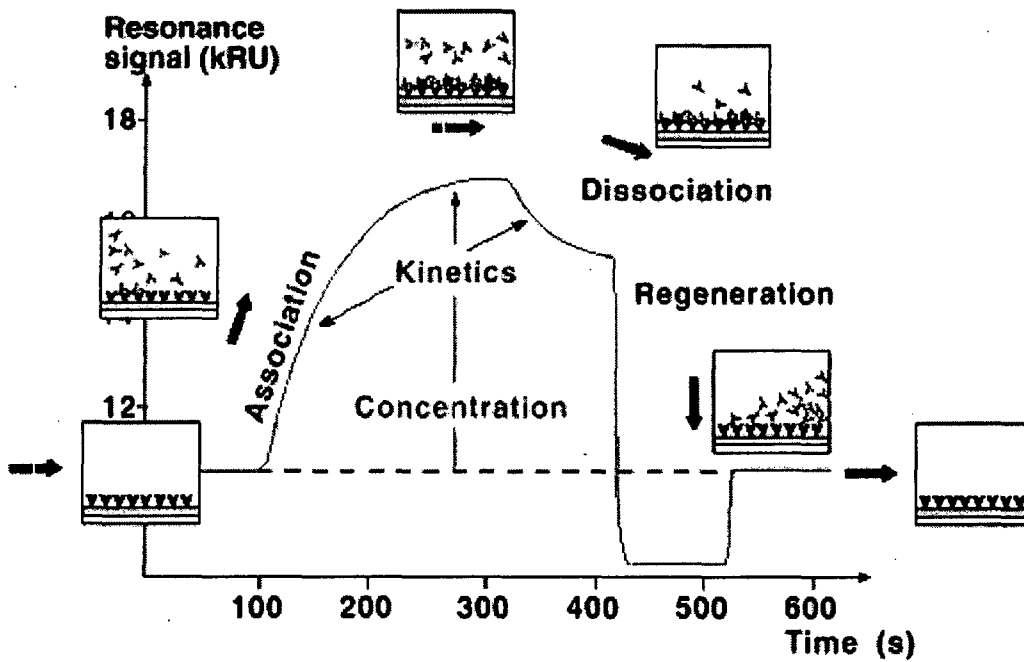


그림 2-7. SPR을 이용한 실험결과의 예

그림 2-7.는 SPR을 이용한 실험결과를 보여주는 한 예로 결과에 따르면 표면 농도  $1 \text{ ng/mm}^2$ 의 변화는 1000 RU (resonance signal)에 해당하는 민감도를 가지고 있음을 보여준다. 또한 SPR의 최대 장점중의 하나인 실시간 관측이 가능하다는 것을 보여주고 있다.

### 3. University of Washington

- 표면 플라즈몬 공명현상을 이용하여 다양한 형태의 SPR marker(white light fiber optic SPR marker, Planar SPR marker, Lightpipe SPR Sensor)를 개발하여 바이오 분자 상호간의 작용을 연구.

- White-Light fiber optic SPR marker : 다중모드 광섬유의 끝단에 반사 거울을 두고 백색광을 입사시켜 시료의 종류, 농도에 따른 굴절을 변화를 측정한다(그림 2-8. 참고).

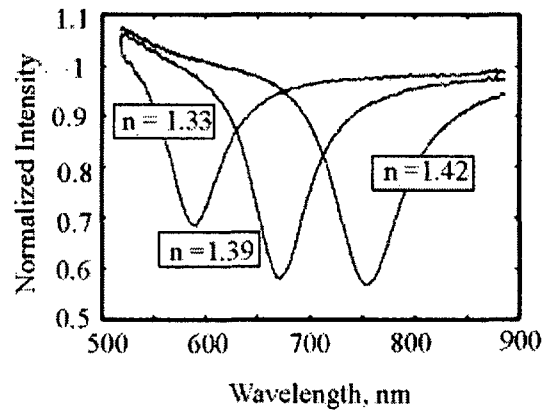
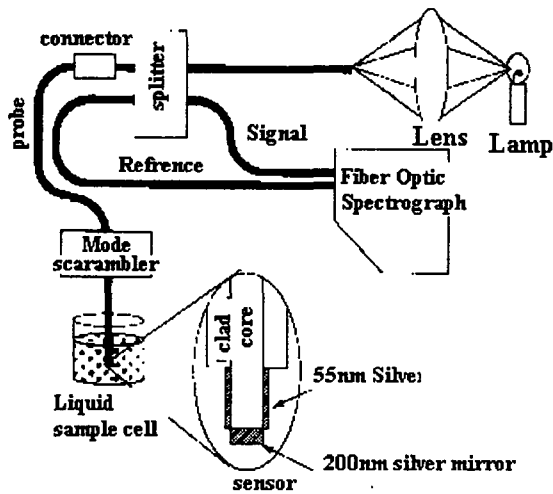


그림 2-8. White-Light fiber optic SPR marker

- Lightpipe SPR Sensor : 광이 도파될 수 있는 파이프형태의 도파로를 만들어 측정 대상을 검출하는 시스템으로 간단한 구조를 가지며 multiple 센싱이 가능한 장점을 가지고 있다(그림 2-9. 참고).

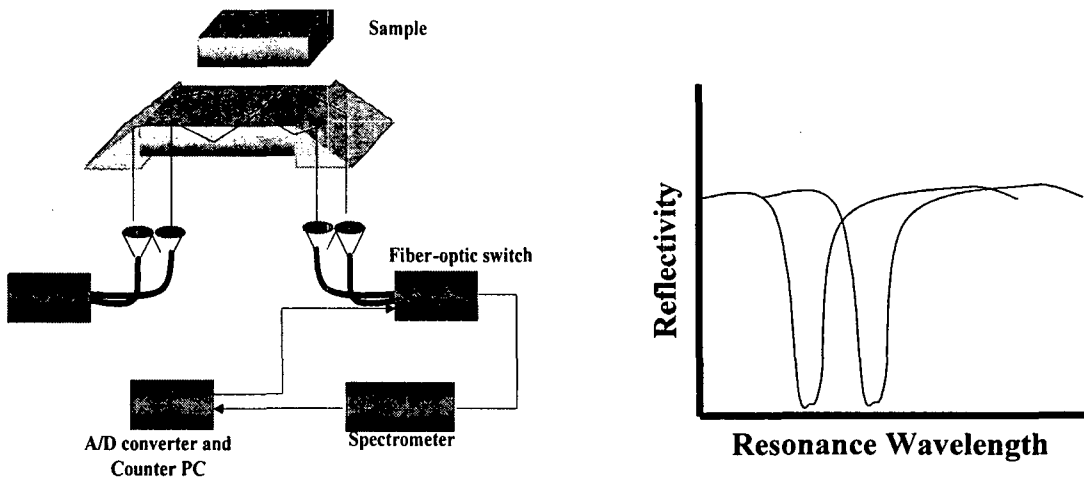


그림 2-9. Lightpipe SPR Sensor



#### 4. Intrinsic Biomarker사

- SPR과 MALDI-TOF를 동시에 수행하여 단백질을 검출하는 기술 개발.
- 단일항체를 이용한 진단용 chip 개발에 중점을 두고 있음.

Intrinsic Biomarkers([www.inficad.com/~ibi](http://www.inficad.com/~ibi))사는 Bioreactive<sup>TM</sup> marker를 개발·시판하고 있으며 이는 trypsin, chymotrypsin 및 pepsin 등의 protease를 고정화하여 MALDI-TOF를 사용하여 단백질의 mass-mapping을 가능하게 한 제품이다(그림 2-10). Mass-mapping은 다양한 방법에 의해 단백질을 발굴한 후 protease로 specific하게 절단한 이 단백질 절편들의 질량분포 분석을 통하여 기존 database와의 비교 등을 통해 단백질을 identify 하는 방법이다.

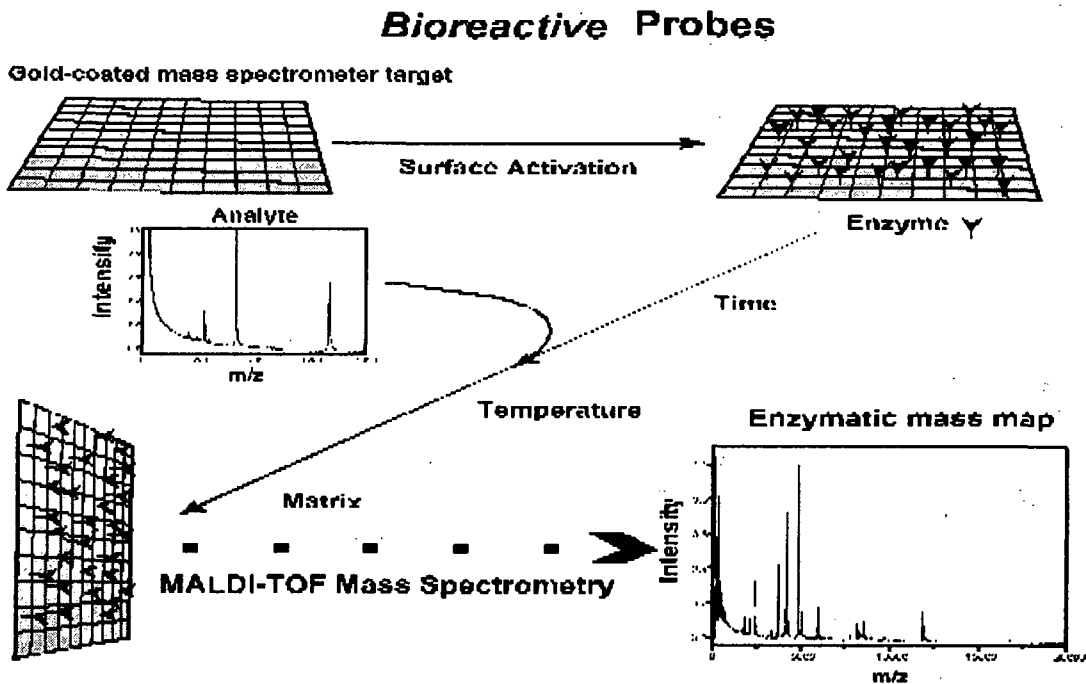


그림 2-10. Intrinsic Biomarkers사에서 개발한 Bioreactive<sup>TM</sup> marker chip의 이용방법

또한 분자간의 상호작용을 분석할 수 있는 mass spectrometric immunoassay (MSIA<sup>TM</sup>)와 chip 위에서 시행할 수 있는 장비인 SPR-BIA와 MS를 겸비한 BIA/MS<sup>TM</sup>를 시판하고 있으며 이는 competitive binding 연구,

binding kinetics/affinity constants, ligand fishing/identification, epitope mapping 등에 이용할 수 있다

## 5. Affymetrix사

- 당사에서 개발한 Photolithography 기술의 초기 모델로 펩티드 chip이 이용되어 비교적 단백질/펩티드 분석분야에 조기 진입한 업체임.
- 현재 oligonucleotide gene chip에 주력하고 있으나 동일기술의 단백질 chip으로의 전환이 용이한 상태.
- 고집적 chip 제조기술에서 우위를 지님.

## 6. Agilent Technologies 사

- 기초적인 단백질칩 최초 상용화.
- Hewlett Packard에 의해 설립되어 전자기기 중심으로 출발.
- Hardware 구축에 강점.

## 7. Caliper Technologies 사

- LOC/microfluidics 기술 표방.
- 기존의 전통적 분석기술을 자동화-소형화하는데 주력.
- Agilent와 전략적 제휴.

## 8. 독일 INTERATIVA사 ([www.interactiva.de](http://www.interactiva.de))

이 회사는 자체개발 한 XNA on Gold™을 이용하여 단백질칩을 제작하였다. 1/10000 mm 두께의 24 carrot gold층에 흡수되는 long chain thiol alkanes의 self-assembling 원리를 이용한 thin film immobilization 기술을 사용한다(그림 2-11). 결합은 biotin-streptavidine 결합을 이용하며 detection은 chemiluminescence 및 fluorescenc도 이용가능하다. DNA, RNA 및 antibody와 lectin과 같은 단백질에까지 응용이 가능하다.

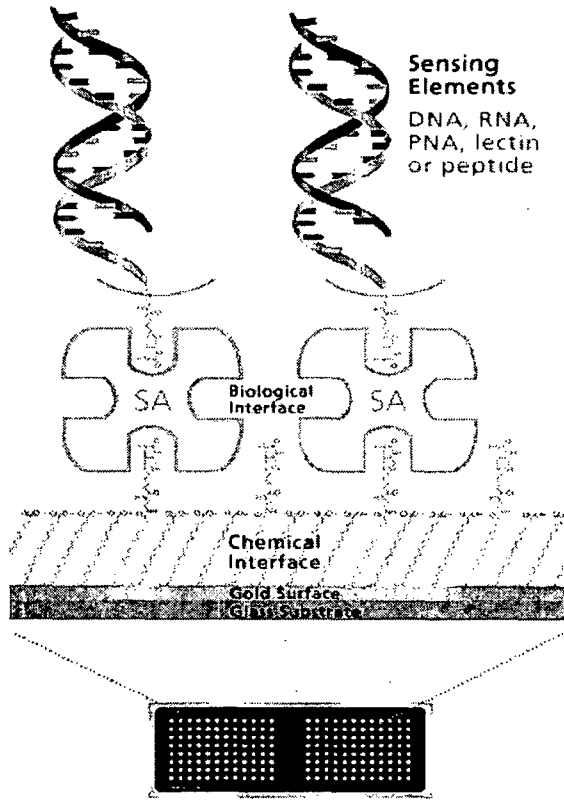


그림 2-11. INTERATIVA사의 XNA on Gold<sup>TM</sup>을 이용한 단백질칩 원리 모형도.

## 9. 미국 Geo-Centers 사

이 회사는 다양한 antibody를 microarray로 만들어 환자로부터 혹은 식품으로부터 병원체와 독소를 검출할 수 있는 제품을 개발하였는데 bacteria의 경우 105 colony forming unit/mL, 독소의 경우 10 ng/mL 까지의 민감도를 보였다고 발표하였다.

## 10. 미국 Motorola

최근 미국의 표준연구소로부터 900만 달러를 받아 인체 감염 병원체의 신속한 진단이 가능한 단백질칩을 개발하고 있다. 3년간 진행되는 이 연구에는 미국 아리조나 주립대 연구팀이 공동 연구로 참여하여 면역학 및 의학 지식을 제공하고 있다.

## 11. 기타

최근 Science (2000년 3월 24일자)지에 따르면 인간 게놈구조를 3년만에 완결한 미국 Celera사가 이제 proteomics를 하겠다고 선언하고 이 분야에 10조 달러 이상의 천문학적인 연구비를 투입하여 인간조직의 단백질을 분석하겠다고 나섰다. 미국의 NIST (The National Institute of Standards and Technology)에서도 엄청난 연구비를 투자하여 단백질칩 개발 연구를 지원중이다.

이뿐 아니라, 세계적인 주요 생명공학 회사와 제약회사에서도 그 동안 내걸던 Genomics와 더불어 proteomics와 단백질칩 등의 단백질 관련 연구를 하여 신약표적을 개발하겠다는 의지를 표명하고 연구를 시작했다. 의약산업 시장의 규모는 전 세계 약 1000여 개의 제약회사에서 연간 250억 달러 이상의 판매고를 기록하고 있으며, 신약개발에는 약 15년 정도의 기간이 소요되게 된다. 또한, 개발된 신약의 가치는 하나 당 500만 달러 정도로 추정되어진다. 그러나 단백질칩 관련기술의 발전으로 이러한 신약개발 패러다임을 매우 크게 변화시킬 것으로 보인다. 즉, 연구개발 기간을 최소한 1/3 이상 단축함은 물론 연구효율도 매우 높아질 뿐 아니라 보다 다양한 작용기전을 갖는 약물을 개발할 수 있는 장점을 갖게 되었다. 이처럼 단백질칩 관련 연구는 국제적으로도 이미 포스트 게놈시대에 핵심적인 연구분야로 자리잡고

있으며 상업적인 활용도 점차 증가되고 있는 추세에 있다.

위와 같은 기업 외에 여러 연구소와 대학들에서 단백질칩 연구에 박차를 가하고 있다.

우선 항원항체 반응과 같은 면역학적 방법을 이용한 진단용 단백질칩 개발이다. Row C. A. 등은 식품이나 환자의 검체에서 병원체와 세균독을 검출할 수 있는 antibody microarray를 제조하였다. 이는 미세관 배열과 microarray의 개념을 합친 면역진단용 단백질칩이다(그림 2-12). Piranha (2:1  $H_2SO_4/H_2O_2$ ) solution으로 처리한 glass microscope slide 위에 NeutrAvidin biotin binding protein을 고정화시킨다. 여기에 poly(dimethylsiloxane) (PDMS) flow cell을 이용하여 biotin으로 labeling 된 capture antibody (marker)를 원하는 pattern으로 slide 위에 고정화함으로써 microarray를 제작하였다.

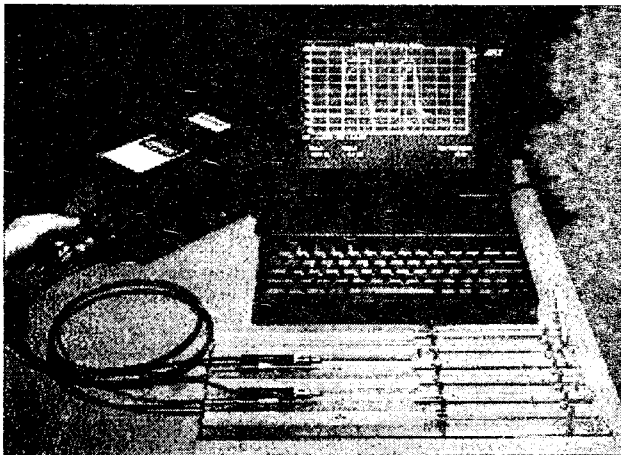


그림 2-12. The fiber-optic biosensor 매우 낮은 농도의 공해물질이나 시료를 검출할 수 있는 장점이 있다.

검색하고자 하는 sample은 항원-항체 반응을 이용한 것으로 Cy5 dye로 labeling 되어있어 결합반응이 이뤄진 경우 CCD camera를 이용하여 특정파장에서 ( $\lambda_{ex} = 649nm$ ,  $\lambda_{em} = 670nm$ ) 검색할 수 있다. 이는 기존의 ELISA 방법과 비교하여 일정 수준 이상의 농도에서 같은 민감도를 나타내었다. 세균(*Bacillus globigii*)의 경우  $10^5$  cfu/ml, 박테리오파아지(MS2 coliphage)의

경우  $10^7$ cfu/ml, 독소(staphylococcal enterotoxin B, SEB)의 경우 10 ng/ml의 민감도를 보였다. 또한 SEB, plaque F1 antigen, 및 D-dimer를 saliva, nasal, serum, urine, blood와 같은 체액에서 검출하는 실험을 같은 방법으로 수행하였으며, 대부분의 경우에 단순한 Phosphate-buffered saline(PBS)에 있는 경우와 같은 수치로 검색될 수 있음을 확인하였다(Rowe C. A. et al., 1999).

Arenkov P. 등은 유리 슬라이드 표면에 polyacrylamide를 중합한 후 단백질을 공유 결합하여 chip을 제작하는 소위 Micro Array of Gel Immobilization Compounds (MAGIC) chip 제조방법을 고안하였다. 이 방법으로  $100 \times 100 \mu\text{m}$  넓이의 정사각형을  $300 \mu\text{m}$ 의 간격으로  $9 \times 9 \text{ mm}$  정사각형 안에 676개의 단백질을 배열한 단백질칩을 제작하였다. Immunoaffinity를 이용한 protein 결합은 상온에서 24 시간동안 이뤄졌고, 형광염색법으로 labeling된 protein을 CCD camera로 detection하였다.  $\alpha$ -fetoprotein, B형 간염 바이러스의 유전자 재조합 항원 및 HIV의 항원 결정기를 부착시킨 단백질칩을 제조하였으며 이의 항체 유무를 정성분석 할 수 있었다(Arenkov P. et al., 2000).

Proteomics와 단백질칩의 매우 중요한 응용분야는 생체가 갖고 있는 각각의 단백질에 대한 기능을 발굴하는 작업이다. 이를 위하여는 단백질의 발현을 다량으로 손쉽게 정량분석할 수 있는 방법의 개발이 필수적이다. 독일의 Bussow K. 등은 고밀도 집적된 cDNA clone으로부터의 단백질 생성물을 검색하는 방법을 개발하였다(Bussow K. et al., 1998). 인체 fetal brain cDNA를 IPTG inducible expression 및 His<sub>6</sub>-tagged fusion system이 있는 vector에 cloning 한 뒤 cDNA library를 만든다. Agar plate의 library를 automatic robot를 이용하여 384-well microtitre plate에 접종한 후 배양하고 다시 polyvinylidene difluoride (PVDF) filter에 grid한다. PVDF filter를 agar plate에서 배양한 뒤 다시 1 mM IPTG가 포함된 배지에서 배양함으로써 단백질 발현을 유도한다. Denaturation, neutralization 및 washing 과정 후 상온에서 건조 보관한다. 여기에 monoclonal antibody RGS-His를 이용하여 단백질 생성을 검색할 수가 있다. RGS-His는 fusion 단백질의 N-말단의 RGS<sub>H6</sub>를 인식하여 결합할 수가 있다. Detection은 long-wave UV를 조사후 CCD camera를 이용하여 검색하였다.

Lueking A. 등은 고밀도로 집적된 cDNA clone을 이용하여 gene expression 과 antibody screening에 이용할 수 있는 protein microarray를 제작하였다 (Lueking A. et al., 1999). 먼저 IPTG induction이 가능하고 hisitidine tag을 fusion 시켜 단백질의 생산과 정제가 가능한 pQE-30NST plasmid를 이용하여 cDNA library를 제작한다. 이를 E. coli에 transformation 한 후 384 plate에서 배양하고 IPTG를 이용한 induction을 수행, 원하는 단백질을 생산한 다음 metal column으로 단백질을 정제한다. 이를 robot을 이용한 자동 spotting이 가능한 arrayer를 이용하여 polyvinylidene difluoride filter 위에 고정화한다. 그리고 단백질 생산시 fusion된 hisitidine tag에 대한 monoclonal antibody를 이용하여 2% BSA/TBST 조건에서 반응시킨 후, secondary antibody를 같은 조건에서 다시 반응시켜 고정화 효율을 검색한다. 그 결과 10 pg 단백질이 높은 sensitivity로 고정화되어 있음을 알 수 있었다. 이 방법은 전체적인 반응이 다양한 sample을 다량 다루고, robot을 이용 자동화를 이룬 high-throughput 기술로서, cDNA library를 보다 더 신속하게 검색할 수 있는 중요한 수단으로써 뿐만 아니라 다른 조직이나 발달 단계에서 단백질 생성 목록을 확립할 수가 있으며 또한 항체특이성, 단백질 상호작용, ligand-receptor 시스템의 high-throughput analysis를 가능하게 하여준다.

Protein-Protein, protein-DNA, protein-RNA 및 protein-ligand의 상호작용은 유전자 발현 pathway의 연구에 널리 이용되어 왔으며 새로운 신약개발에 있어서도 새로운 기술로서 고려가 되고 있다. 미국의 Ge H.는 이러한 분자간의 특정 상호작용을 판단할 수 있는 매우 유용한 기술을 제공할 수 있는 Universal Protein Array (UPA)를 개발하였다(Ge H., 2000). 일반적으로 transcriptional coactivator로 알려진 p52 단백질의 target 물질을 검색하기 위한 단백질칩을 제작하였다. 진핵생물의 유전자 전사(transcription)에 작용하는 것으로 알려진 48개의 단백질 (TFIIA, TFIIB, TBP, RXR, TopoI 등)을 재조합 대장균에서 생산·순수분리 하여 nitrocellulose membrane에 array형식으로 blotting하였다. p52 단백질은 glutathione S-transferase (GST)에 fusion된 상태로 생산된 뒤 heart muscle kinase (HMK)를 이용하여 <sup>32</sup>P를 labeling하였으며 glutathion-Sepharose bead을 이용하여 분리 정제하였다. 20-50 ng marker/ml 농도의 p52단백질을 membrane의 protein들과 incubation 한 후(4°C, 12hr), 다양한 농도의 KCl 용액으로 washing 하였다. Detection 은 autoradiography로 한 뒤 densitometer로 정량하였다. 그 결과

p52 단백질이 SR fraction의 nucleolin 및 RXR, PC4-C와 강하게 결합하는 것을 알 수 있었다. p52 단백질 외에도 dsDNA, ssDNA, RNA와의 결합여부의 탐색도 용이하게 수행됨을 확인할 수 있었다 (그림 2-13).

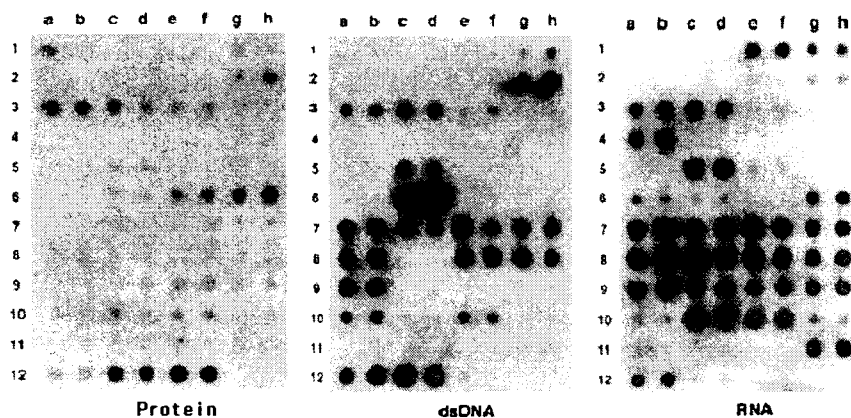


그림 2-13. UPA를 사용하여 Protein-protein, protein-RNA, protein-DNA interaction monitoring을 수행한 autoradiography.

Sensor chip 표면에 ligand의 고정화를 수행할 경우에는 각각의 system에 따라 최적화가 요구된다. Nieba L 등은 binding constant나 kinetic measurement를 적은 양의 sample도 빠른 시간 내에 검색할 수 있는 BIACORE 기기를 이용한 측정을 통해, histidine tag를 이용한 단백질 고정화 방법이 가장 이상적인 방법임을 보여주고 있다(Nieba L. et. al., 1997). Histidine tag는 단백질 정제와 검색에 널리 이용되고 있지만 표면에 고정화된 금속 이온과 약한 affinity를 가진다. 이는 실험에 사용한 높은 농도로 고정화된  $Ni^{2+}$ -nitrilotriacetic acid (NTA)에 의한 강한 rebinding effect에 의한 것이다. 이는 mass transport limitation과 고정화된 ligand의 rebinding effect를 최소화하기 위해서 상대적으로 낮은 농도의 ligand를 사용함으로써 해결할 수 있었다. 아홉 가지의 서로 다른 단백질과 서로 다른 숫자의 Histidine tag를 사용하여  $Ni^{2+}$ -NTA 표면에 고정화 시켜 본 결과, 대부분의 단백질에서 하나의 Histidine tag를 가질 경우에는  $Ni^{2+}$ -NTA 표면으로부터 빨리 해리 됨을 알 수 있었다. 이와는 반대로 두 개의 Histidine tag를 가질 경우에는, 대부분의 단백질에서 고정화에 적당함을 알 수 있었다. 또한 이렇게 ligand가 고정화된 sensor chip의 경우에는 EDTA나 imidazole을 이용한 강력한 재생 과정이 있어 재활용이 가능함을 보여주고 있다. Sweden의 Biacore AB사 ([www.biacore.com](http://www.biacore.com))에서는 surface plasmon resonance (SPR)



원리를 이용하여 상기의 metal chelating 방법의 Sensor Chip SA를 비롯한 여러 가지 종류의 chip과 SPR 장비들을 시판하고 있다 (그림 2-14). 이를 이용하면 시료내 측정하고자 하는 분자의 농도 및 chip 표면의 분자와 시료내 분자와의 친화도를 계산할 수 있다. 이 방법은 또한 항원의 항원결정기 분석, 효소 활성의 분석 및 치료제 발굴 등에 응용할 수 있다.

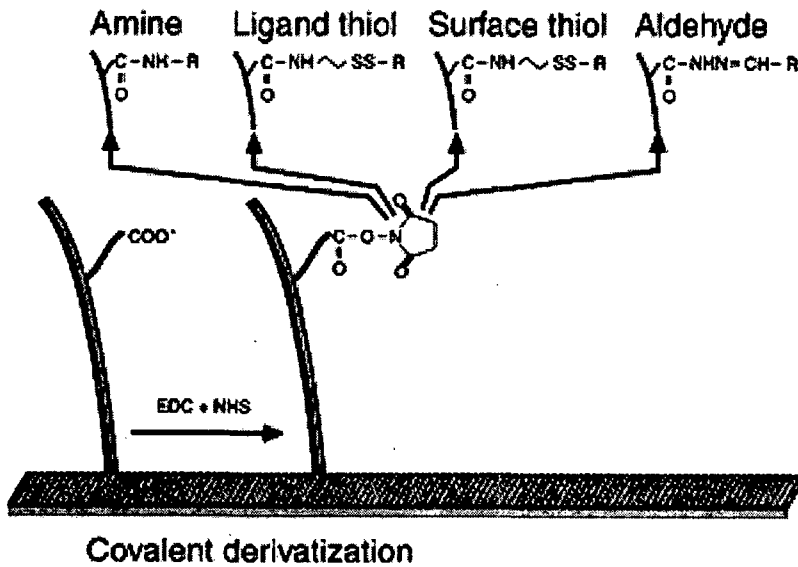


그림 2-14. Senesor chip CM5에서 Ligand immobilization 과정.

G protein-coupled receptors(GPCRs)는 신약 개발면에서 최근 주목을 받고 있는 대표적인 단백질이다. 기존의 기술은 세포를 배양하여 약제에 의한 이 receptor의 활성화를 정량 분석하는 방법이었다. Bieri C 등은 GPCR를 streptavidin과 biotine을 이용하여 원하는 위치에 안정하게 고정화하는 방법에 관하여 보고하였다(Bieri C. et al., 1999). GPCRs의 extracellular N 말단에는 일정한 glycosylation site가 존재하고, 이러한 경향은 대부분의 GPCRs에서 나타난다. 따라서 glycosylation site에 carbohydrate-specific chemistry를 이용하여 biotine을 붙여준 다음, streptavidin과 결합시키면 모든 GPCRs의 일정한 위치를 고정화시킬 수 있다. 그리고 extracellular N 말단을 고정화시키므로 활성을 갖는 intracellular 부분은 바깥쪽으로 나와 GPCRs이 receptor로써도 충분히 작용할 수 있게 된다(그림 2-15). 고정화 방법은 먼저, 과량의  $\omega$ -hydroxy-undecanethiol(HTA)과 microcontact printing을 통해 일정 pattern을 갖는 biotinylated thiols이 self-assembled monolayer(SAM)을 형성하고 있는 sensor chip을 제작한다. 그리고 나서,

표면에 네 개의 biotine 결합 site를 가지는 streptavidin을 반응시키고, 반응하지 않은 다른 결합 site에 biotinylated GPCRs을 결합시키면 GPCRs을 가진 sensor chip을 제작할 수 있다. 이렇게 제작된 chip은 수 시간 동안은 안정성이 유지되고, 여러 번의 activation cycle을 거칠 수도 있다. 제작된 GPCRs sensor의 기능은 형광의 차이를 보이는 cis-retinal이 GPCRs에 의해서 tran-retinal로 전환되는 양을 측정함으로써 검사할 수 있다.

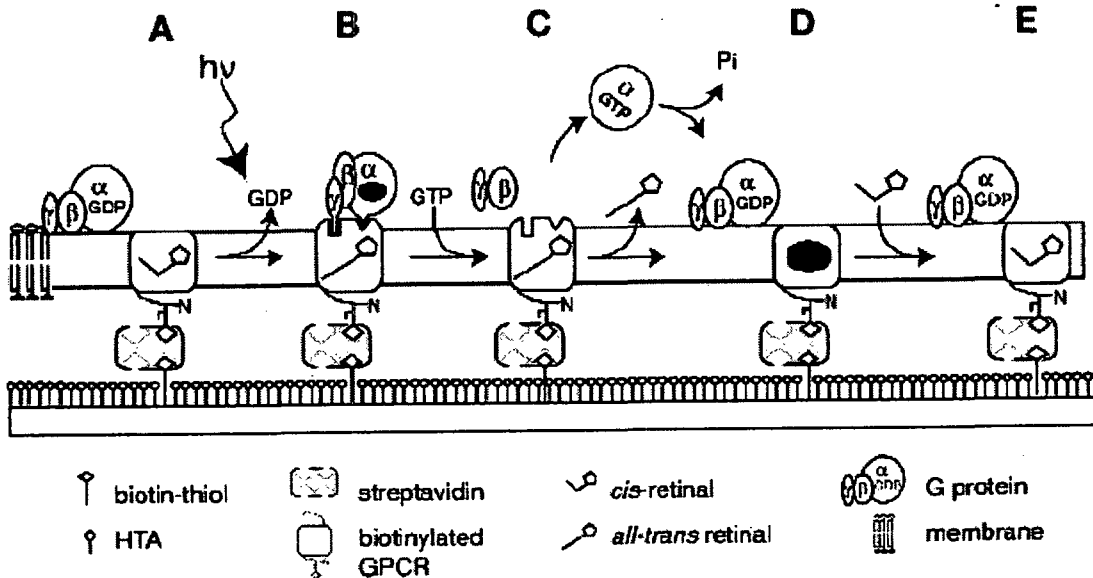


그림 2-15. G-protein coupled receptor의 고정화, 단백질 검출 및 재생과정

단백질칩 제조에서 가장 문제가 되는 것은 생물학적으로 활성을 갖는 단백질을 이차원의 고체표면에 어떻게 고밀도로 부착시킬 수 있는냐이다. Mooney J. F. 등은 반도체 제조공정을 응용하여 단백질 활성이 유지되는 고밀도의 단백질칩 제조방법을 보고하였다(Mooney J. F. et al., 1996). 실리콘 와이퍼에 n-octadecyltrimethoxysilane (OTMS)으로 self-assembled monolayers (SAM)을 형성시키고 단백질 부착부분을 제외한 나머지 부분은 UV에 노출시켜 SAM을 제거한다. 형성된 hydrophobic SAM에 bovine serum albumin (BSA)과 biotin이 결합된 biotylated BSA를 붙여 BSA가 SAM에 부착될 수 있다. 여기에 biotin과 결합하는 streptavidin을 가하여 두 번째 층을 형성한다. 형성된 streptavidin에는 이론상 어떠한 biotinylated 분자는 붙을 수 있어 다양한 종류의 단백질을 검색할 수 있게 된다 (그림 2-16). BSA 대신 염소의 immunoglobulinG (IgG)를 사용하였을 경우 형광

물질인 FITC가 결합된 쥐의 IgG와 특이적으로 결합하였다. 따라서, 다양한 종류의 biotinylated protein을 사용하여 2차원의 단백질칩을 개발할 수 있다.

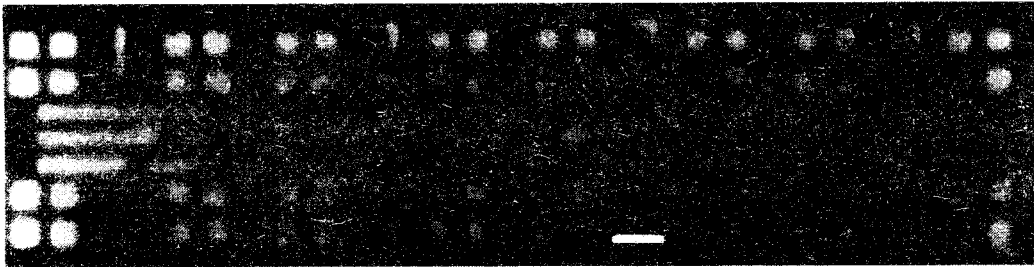


그림 2-16. CCD camera를 이용한 FITC-BSA의 형광검색 사진.  
내부의 하얀 선이 10  $\mu\text{m}$ 이며 pattern의 가장 작은 선의 길이는 1  $\mu\text{m}$ 이다.

Protein microarray를 만드는데 있어 특정부위에만 국한하여 붙이고자 하는 목적으로 전도성을 갖는 고분자를 사용하는 방법이 있다. Livache T. 등은 전기전도성을 갖는 polymer (pyrrole)를 이용하여 silicon chip 위에서 단백질과 함께 고분자를 형성하는 단백질 chip을 개발하였다(Thierry Livache et al., 1998). Pyrrole peptide는 peptide 합성과정에서 dT10 oligonucleotide linker를 이용하여 pyrrolyl residue를 coupling함으로서 제작할 수가 있다. 실험적으로 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)를 사용하여 pyrrole copolymerization을 과정을 수행하여 silicon chip 위에 배열하였으며 biotinylated monoclonal antibody와 hybridization 하였다. Detection은 CCD camera를 이용하였으며 단백질 chip은 사용 후 1% SDS 용액에 5분간 incubation 함으로서 다시 재생할 수가 있다 (그림 2-17).

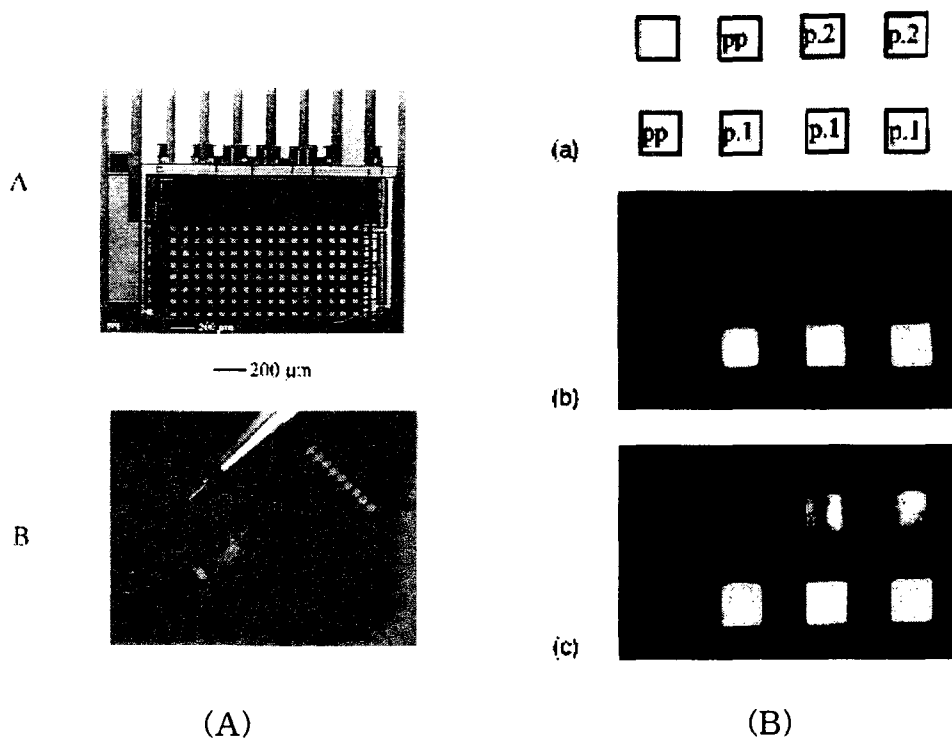


그림 2-17. (A) Second-generation multiplexed chip의 모형  
(B) peptide 검색결과

향후 이 기술은 전도성 단백질과의 접목을 통하여 분자간 상호작용의 분석에 응용될 수 있을 것이라 판단된다. 전도성을 갖는 단백질은 컴퓨터의 소자로서 기능을 하며 이는 기존의 반도체 소자보다 훨씬 작은 용량으로 기능을 할 수 있으므로 정보의 집적을 향상에 크게 기여할 것이다.

단백질을 고체표면에 부착시키기 위해서 반도체 공정을 응용하거나 여러 특성을 갖춘 고체표면(hydrophobic, hydrophilic region 등)을 형성하는 등 여러 방법이 적용되고 있다. 이러한 방법은 chip 제조방법이 복잡하고 비용이 많이 들기 때문에 실험실에서 제작하여 사용하기에는 부적합하다.

단백질칩을 개발하기 위해서는 수십에서 수 백 종류의 서로 다른 생체분자를 Chip표면에 microarray 시키는 기술이 필요하다. 기존에 전자공학 분야에서 사용되는 lithography방법은 제조하는데 많은 비용이 들고 생체분자에 적용하기는 어려운 점이 많다. 최근에 미국 Harvard 대학의 Whitesides 박사 그룹에서는 수 십 um 간격으로 생체분자를 patterning 하여 microarray를 제조할 수 있는 microcontact printing 방법을 개발하였다 (J. Am. Chem.

Soc. 1998, **120**, 6179 ; Langmuir, 1999, **15**, 2055). 이 방법은 thiol이 printing 된 elastomer stamp를 이용하여 생체분자를 patterning 하는 것으로 실용화를 위한 많은 연구가 진행 중에 있다. 미국의 Argon 연구소에서는 러시아 과학원과 공동으로 polyacrylamide 표면에 항체를 array 시켜 면역 진단용 단백질칩을 제안하였고( Anal. Biochem. 2000, **278**, 123), 독일 Max-Planck 연구소에서는 DNA microarray 기술과 비슷한 형태로 단백질의 microarray를 제조하는 방법을 보고하였다 (Anal. Biochem. 1999, **270**, 103).

또한 미국의 해군 연구소에서는 photoactivatable polymer를 이용하여 단백질의 microarray를 제조하는 기술을 발표하였다( 미국 특허 5,847,019). 구체적으로는 먼저 acrylamide나 bis-acrylamide와 같이 Vinyl 기를 포함하는 monomer, 그리고 photoactivatable compound를 혼합한 용액을 hydroxyl 기를 갖는 고체표면에 polymerization 시켜서 film을 형성시킨다. 다음으로 일정한 크기를 갖는 mask를 이용하여 특정 부분만을 UV로 쬐이면 그 부분에 있는 photoactivatable compound가 광 반응에 의해 aldehyde group으로 변하게 된다. 여기에 항체와 같은 단백질을 반응시키면 amide 결합에 의해 단백질이 고정화된다. 그리고, mask를 사용하게됨으로 원하는 부분만을 UV로 activation 시키고 여기에 단백질을 부착시킴으로써 단백질의 microarray를 제조하는 것이다.

#### \* 환경/식품 센서

미국은 12개 이상의 기업들이 NIST(National Institute of Standards and Technology) 산하의 새로운 Consortium on Advanced Biosensor(CAB) 내의 연구자들과 공동으로 연구를 하고 있다. 이 컨소시엄의 목적은 바이오센서 signal로부터 배경 간섭을 제거하고 잘 계획된 연구 프로그램에서 바이오센서를 제작하는 과정의 문제를 해결하는 것이다. 최근 Hewlett-Packard 연구소는 항체와 결합된 물리적 transducer로서 STW(Surface Transverse Wave)를 사용한 새로운 Prototype biosensor를 개발하였다. Boehringer Mannheim Corp.는 액체 샘플로부터 분석물을 검출 및 측정할 수 있는 단순한 Potentiometric biosensor를 개발하였다.

영국은 적어도 65개의 공식 기관들이 센서 연구에 참여하고 있으며, 이중에 23개의 기관이 바이오 센서 연구에 참여하고 있다. 영국의 바이오 센서 연

구는 매우 활발한 편이며, Cranfield Biotechnology 센터를 비롯한 몇몇 그룹은 세계적으로 중요한 위치를 차지하고 있다

일본의 biosensor 연구의 특징은 대기업을 중심으로 개량 연구 등 응용연구에 치중하며, 기초과학 분야의 취약부분은 미국의 대학, 기업체와 전략적 제휴 관계를 맺음으로써 극복하고 있다. 그러나, 점점 실용연구에서 기초 연구쪽으로 미국의 뒤를 따라가고 있는 추세이며 R&D 투자의 대부분이 개인 회사에 의해 이루어진다. 일본은 바이오 센서의 상업화에 있어서 매우 큰 잠재력을 가지고 있다. 30개 이상의 기업들과 정부 출연연구소, 학교들이 이 분야에서 연구를 하고 있다. 대기업들과 연구 기관들 사이에서 증가되고 있는 전략적 제휴로 말미암아 의료와 산업 공정 응용 바이오 센서 시장을 일본이 주도하게 될 것으로 생각된다. 일본의 전기전자 업체의 경우, 바이오센서에 상당한 관심을 보이고, 이는 압전소자, 광소자, 반도체 소자 등, 전자기술의 응용으로 transducer를 수반하는 biosensor 개발이 가능하고, 이는 bio소자 개발의 전초적인 기본연구가 되기 때문으로, 상품실용화 및 관련 기초 연구에 장기적으로 투자하고 있다.

후지전기, 미쯔비시 전기, 히다찌 제작소는 환경 계측용 biosensor에 주력하고 있고, 도시바, 마쯔시다 전기, 도레이, 일본전기는 의료용 biosensor에 주력하고 있다. 일본의 연구 동향은 mobility를 증가시키고, 필요한 샘플과 시약의 양을 줄이는 실리콘 칩을 이용한 융합된 분석장치로서 바이오센서를 소형화하는 방향으로 개발하고 있다.

## 선진국 주요특허분석 : 특허분석(1999.1.1-2000.8.8)

### 1. 단백질칩관련 기술

특허번호	제목	기술요약	기관/연도
WO9859362	Retentate chromatography and 단백질칩 arrays with applications in biology and medicine	Methods of retentate chromatography for resolving analytes in a sample-adsorbing the analytes to substrate under different selectivity conditions, detecting the analytes retained on the substrate by desorption spectrometry	Ciphergen Biosystems, Inc.(Palo Alto, CA, USA) 1998
US5847019	Photocleavatable polymers for producing patterned biomolecular assemblies	Novel biochip and a method for forming said biochips and photocleavatable compounds	USA , secretary of the Navy(Washington D.C. USA) 1997
US5955729	Surface plasmon resonance-mass spectrometry	Analyzing analytes within a sample by surface plasmon resonance while analyte is captured by interactive surface layer	Biacore AB(Sweden) 1999
US5948231	Compositions, methods and apparatus for ultrafast electroseparation analysis	Compositions, methods and apparatus for performing ultrafast binding assays by capillary electrophoresis or other electroseparation techniques	PerSeptive Biosystems, Inc. (Framingham, UK) 1999
US6027890	Methods and compositions for enhancing sensitivity in the analysis of biological-based assays	Methods for detecting the binding of a first member to second member of a ligand pair	Rapigene, Inc.(Bothell, WA, USA) 2000
WO0014197	Biochip and method of using biochip	A biochip capable of a centralized control of information and a method of using the biochip	Hitachi software engineering Co. Ltd.(Japan) 2000

## 2. Detection 방법

특허번호	제목	기술요약	기관/연도
US5716825	Integrated nucleic acid analysis system for MALDI-TOF MS	Miniaturized integrated sample handling system interfaced directly with MALDI-TOF	Hewlett Packard Company(Palo Alto, CA, USA) 1998
US5948624	Methods for the detection and isolation of biomolecules	Agents and conjugates using to detect and isolate target components from complex mixtures	Rothschild, etc.(USA) 1999
US6057543	Time-of-flight mass spectrometry analysis of biomolecules	Measurement the mass-to-charge ratio of a sample molecule	PerSeptive Biosystems, Inc. (Framingham, MA, USA) 2000

## 3. 고정화

특허번호	제목	기술요약	기관/연도
US5973124	Modified avidin and streptavidin molecules and use thereof	Modification of avidin-type molecules	Yeda research and development Co. Ltd.(Rehovot, Israel) 1999
US5932433	Biotinylation of proteins	Biotinylation fusion proteins in vivo or in vitro	Affymax Technologies N. V.(Greenford, UK) 1999
JP11311624	Assay surface enabling analysis material liberation stage	Surface coating by molecules chemically bonded on biotin or biotin imitator	Ortho clinical diagnostics(Japan) 1999
US6087188	Two-site immunoassay for an antibody with chemiluminescent label and biotin bound ligand	Method of detecting an antibody in a sample using a labeling compound and comprising the steps of mixing a ligand antigen, antibody or hapten bound to biotin with the sample	ALK A/S (Horsholm, Denmark) 2000



## 첨부 자료

첨부자료 I. 생명공학 4개 유망기술과제  
타당성 평가질의서

**\* 평가대상 4개 생명공학기술 분야 \***

- 1) 세포신호전달연구를 통한 신약 개발
- 2) Proteomics 연구
- 3) Stem Cell 연구
- 4) Protein Chip 연구

**A. 평가자의 일반적 정보**

1. 본인의 관련 연구분야는? ( )

- 1) 신호전달 연구 2) Proteomics 연구 3) Stem cell 연구 4) Protein Chip 연구
- 5) 기타

\* 1)-4) 연구분야가 중복될 경우 가장 근접한 연구과제 하나만 선택

\* 기타일 경우 본인의 관련 연구분야는? ( )

2. 향후 본인이 수행하고자 하는 연구와 관련된 분야는? ( )

- 1) 신호전달 연구 2) Proteomics 연구 3) Stem cell 연구 4) Protein Chip 연구

\* 1)-4)에 직접적인 관련이 없다면 가장 근접한 분야를 선택

3. 본인은 상기의 4대 유망기술과제를 충분히 이해하고 있는가? ( )

- 1) 예 2) 아니오

4. 상기 제안된 4개 생명공학기술과제가 국가차원에서 시급히 지원해야할 가치가 있는 사업으로 판단되는가? ( )

- 1) 매우 가치가 있다 2) 가치가 있다 3) 보통이다 4) 아니다

**B. 생명공학 4개 유망기술과제에 대한 상호비교 평가 문항**

\* 상기 제시된 과제 번호를 따라 숫자로 기재해 주시기 바랍니다.

1. 생명공학 연구에 있어서 기술적 중요성 및 기여도를 고려한 우선 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
2. 국내 생명공학 연구분야의 공통기반기술로 필요성이 요구되는 순서는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
3. 우리나라 생명공학의 현실을 고려할 때, 기초학문의 발전을 위하여 시급히 지원되어야 할 연구과제 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
4. 정부차원에서 지원이 있을 경우 실질적인 산·학·연 협력을 통하여 연구 상승효과를 기대할 수 있는 과제 순서는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
5. 현 국내외 기술동향 및 연구수준을 고려할 때 가장 국제 경쟁력이 있는 연구분야 순서는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
6. 해당과제가 국가경쟁력을 확보하기 위해서 정부주도의 투자가 반드시 요구되는 과제 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
7. 지원시 국내에서 새로운 고유기술개발이 가장 가능한 과제 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
8. 정부차원에서 지원시 제안서에 명시된 최종목표 실현가능성이 큰 과제 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
9. 기술개발시 경제산업적 부가가치가 큰 순서는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
10. 연구투자 비용에 대한 총체적 (기초, 응용, 및 산업화) 기대효과가 큰 과제 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )
11. 국내 생명공학 분야의 발전에 파급효과가 큰 과제 순서는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )

12. 현재 진행중이거나 향후 예측되는 국외의 연구동향 및 기술투자를 고려할 때, 해당 과제의 국가 경쟁력 확보를 위하여 가장 시급히 지원되어야 할 과제 순위는?  
( ) - ( ) - ( ) - ( )

13. 종합적으로 볼 때, 과학기술부 연구지원사업으로 가장 우선적으로 수행되어야 할 과제 순위는?

1) 본인의 연구영역과 가장 중복되는 과제를 제외한 우선 순위는?

( ) - ( ) - ( )

2) 본인의 연구영역과 중복되는 과제를 포함할 경우 우선 순위는?

( ) - ( ) - ( ) - ( )

첨부자료 II. 생명공학 4개 유망기술과제  
타당성 평가 결과

- 본 자료는 첨부자료 I의 평가절의서를 바탕으로 26인의 평가자 (기획위원 13명, 외부평가자 13명)가 수행한 결과를 기초로하여 작성되었습니다.

**\* 평가대상 4개 생명공학기술 분야 \***

- 1) 세포신호전달연구를 통한 신약 개발
- 2) Proteomics 연구
- 3) Stem Cell 연구
- 4) Protein Chip 연구

**A. 평가자의 일반적 정보**

1. 평가자의 관련 연구분야는?

구분	신호전달	Proteomics	Stem cell	Chip	기타	총계
인원	9	5	2	2	8	26

2. 향후 본인이 수행하고자 하는 연구와 관련된 분야는?

구분	신호전달	Proteomics	Stem cell	Chip	기타	총계
인원	9	8	7	2		26

3. 본인은 상기 4개 유망기술과제를 충분히 이해하고 있는가?

구분	예	아니오	총계
인원	26		26

4. 상기 제안된 4개 생명공학기술과제가 국가차원에서 시급히 지원해야할 가치가 있는 사업으로 판단되는가?

구분	1) 매우 가치가 있다	2) 가치가 있다	3) 보통이다	4) 아니다	총계
인원	20	6			26

## B. 생명공학 4개 유망기술과제에 대한 상호비교 평가 결과

\*\*\* 배점 ; 1순위 : 4점, 2순위 : 3점, 3순위 : 2점, 4순위 : 1점

1. 생명공학 연구에 있어서 기술적 중요성 및 기여도를 고려한 우선 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	7	6	4	9
총점	63			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	7	10	6	3
총점	73			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	8	8	6	4
총점	72			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	4	2	10	10
총점	52			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	63	73	72	52
종합순위	3	1	2	4

2. 국내 생명공학 연구분야의 공통기반기술로 필요성이 요구되는 순서는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	6	3	9	8
총점	59			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	13	9	3	1
총점	86			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	5	9	5	7
총점	64			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	2	5	9	10
총점	51			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	59	86	64	51
종합순위	3	1	2	4

3. 우리나라 생명공학의 현실을 고려할 때, 기초학문의 발전을 위하여 시급히 지원되어야 할 연구과제 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	8	5	7	6
총점	67			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	7	10	8	1
총점	75			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	9	11	5	1
총점	80			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	2	0	6	18
총점	38			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	67	75	80	38
종합순위	3	2	1	4



4. 정부차원에서 지원이 있을 경우 실질적인 산.학.연 협력을 통하여 연구 상승효과를 기대할 수 있는 과제 순서는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	5	5	5	11
총점	56			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	3	7	11	5
총점	60			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	5	8	6	7
총점	63			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	13	6	4	3
총점	81			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	56	60	63	81
종합순위	4	3	2	1

5. 현 국내의 기술동향 및 연구수준을 고려할 때 가장 국제 경쟁력이 있는 연구분야 순서는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	12	5	5	4
총점	77			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	2	14	5	5
총점	65			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	8	4	6	8
총점	64			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	4	3	10	9
총점	54			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	77	65	64	54
종합순위	1	2	3	4

6. 해당과제가 국가경쟁력을 확보하기 위해서 정부주도의 투자가 반드시 요구되는 과제 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	5	4	3	14
총점	52			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	5	10	11	0
총점	72			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	12	6	5	3
총점	79			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	4	6	7	9
총점	57			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	52	72	79	57
종합순위	4	2	1	3

7. 지원시 국내에서 새로운 고유기술개발이 가장 가능한 과제 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	3	8	6	9
총점	57			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	4	7	7	8
총점	59			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	8	7	7	4
총점	71			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	11	4	6	5
총점	73			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	57	59	71	73
종합순위	4	3	2	1

8. 정부차원에서 지원시 제안서에 명시된 최종목표 실현가능성이 큰 과제 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	7	8	4	7
총점	67			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	4	7	9	6
총점	61			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	9	6	5	6
총점	70			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	6	5	8	7
총점	62			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	67	61	70	62
종합순위	2	4	1	3

9. 기술개발시 경제산업적 부가가치가 큰 순서는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	9	3	6	8
총점	65			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	2	3	10	11
총점	48			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	7	9	5	5
총점	70			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	8	11	5	2
총점	77			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	65	48	70	77
종합순위	3	4	2	1

10. 연구투자 비용에 대한 총체적 (기초, 응용, 및 산업화) 기대효과가 큰 과제 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	9	6	2	9
총점	67			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	5	7	8	6
총점	63			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	7	11	4	4
총점	73			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	5	2	12	7
총점	57			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	67	63	73	57
종합순위	2	3	1	4

11. 국내 생명공학 분야의 발전에 파급효과가 큰 과제 순서는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	11	3	5	7
총점	70			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	10	9	6	1
총점	80			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	5	7	10	4
총점	65			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	0	7	5	14
총점	45			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	70	80	65	45
종합순위	2	1	3	4

12. 현재 진행중이거나 향후 예측되는 국외의 연구동향 및 기술투자를 고려할 때, 해당 과 제의 국가 경쟁력 확보를 위하여 가장 시급히 지원되어야 할 과제 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	6	3	6	11
총점	56			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	5	13	7	1
총점	74			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	11	7	2	6
총점	75			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	4	3	11	8
총점	55			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	56	74	75	55
종합순위	3	2	1	4

13. 종합적으로 볼 때, 과학기술부 연구지원사업으로 가장 우선적으로 수행되어야 할 과제 순위는?

1) 본인의 연구영역과 가장 중복되는 과제를 제외한 우선 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	계
인원	4	3	6	13

Proteomics				
순위	1	2	3	계
인원	6	9	5	20

Stem cell				
순위	1	2	3	계
인원	14	3	5	22

Protein chip				
순위	1	2	3	계
인원	2	11	10	23

2) 본인의 연구영역과 중복되는 과제를 포함할 경우 우선 순위는?

신호전달				
순위	1	2	3	4
인원	6	8	3	9
총점	63			

Proteomics				
순위	1	2	3	4
인원	5	10	8	3
총점	69			

Stem cell				
순위	1	2	3	4
인원	11	7	4	4
총점	77			

Protein chip				
순위	1	2	3	4
인원	4	1	11	10
총점	51			

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	63	69	77	51
종합순위	3	2	1	4

## <B항 상호비교 평가 결과 요약>

### 1. 기술적 중요성 및 기여도

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	63	73	72	52
종합순위	3	1	2	4

### 2. 공통기반기술로 필요성

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	59	86	64	51
종합순위	3	1	2	4

### 3. 기초학문의 발전

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	67	75	80	38
종합순위	3	2	1	4

### 4. 산.학.연 협력을 통하여 연구 상승효과

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	56	60	63	81
종합순위	4	3	2	1

### 5. 현 국내의 기술동향 및 연구수준을 고려한 국제 경쟁력

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	77	65	64	54
종합순위	1	2	3	4

### 6. 정부주도의 투자가 반드시 요구되는 과제

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	52	72	79	57
종합순위	4	2	1	3

### 7. 국내에서 새로운 고유기술개발 가능성

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	57	59	71	73
종합순위	4	3	2	1

### 8. 최종목표 실현가능성

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	67	61	70	62
종합순위	2	4	1	3

### 9. 경제산업적 부가가치

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	65	48	70	77
종합순위	3	4	2	1

10. 총체적 (기초, 응용, 및 산업화) 기대효과

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	67	63	73	57
종합순위	2	3	1	4

11. 생명공학 분야의 발전에 파급효과

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	70	80	65	45
종합순위	2	1	3	4

12. 국외의 연구동향 및 기술투자를 고려할 때, 해당 과제의 국가 경쟁력 확보를 위하여 가장 시급히 지원되어야 할 과제

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	56	74	75	55
종합순위	3	2	1	4

13. 종합적으로 볼 때, 과학기술부 연구지원사업으로 가장 우선적으로 수행되어야 할 과제 순위

1) 본인의 연구영역과 가장 중복되는 과제를 제외할 경우

		신호전달			
순위	1	2	3	계	
인원	4	3	6	13	

		Proteomics			
순위	1	2	3	계	
인원	6	9	5	20	

		Stem cell			
순위	1	2	3	계	
인원	14	3	5	22	

		Protein chip			
순위	1	2	3	계	
인원	2	11	10	23	

2) 본인의 연구영역과 중복되는 과제를 포함한 경우

분야	신호전달	Proteomics	Stem cell	Protein chip
총점	63	69	77	51
종합순위	3	2	1	4