

보안과제(), 일반과제(○)

과제번호: M103K01002908K220102910

21세기프론티어연구개발사업
뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업
(21st Frontier Program in Neuroscience)

뇌연구 인프라 구축-4: 국제협력기반
(BRC International Collaboration Program)

21세기프론티어연구개발사업
뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단

교육과학기술부

제 출 문

교육과학기술부 장관 귀하

이 보고서를 "21세기프론티어연구개발사업 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발 연구사업"과제(세부과제 "뇌연구인프라구축-4: 국제협력기반")의 보고서로 제출합니다.

2009년 5월 29일

주관연구기관명 : 21세기프론티어연구개발사업
뇌기능활용및뇌질환치료기술
개발연구사업단

주관연구책임자 : 김 경 진

협동연구기관명 : 영국 브리스톨대
영국 맨체스터대
미국 하버드대
미국 시카고대

협동연구책임자 : Graham Collingridge
Alan North
김 광 수
강 운 중

보고서 요약서

과제고유번호	M103KV01 002908K22 0102910	해당단계 연구기간	2006.4.1 -2009.3.31	단계구분	2단계/ 3단계
연구사업명	중 사업명	21세기프론티어연구개발사업			
	세부사업명	뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업			
연구과제명	대 과제명	뇌연구 인프라 구축-4			
	세부과제명	국제협력기반			
연구책임자	김 경 진	해당단계 참여 연구원수	총 : 55명 내부 : 5명 외부 : 50명	해당단계 연구비	정부 : 2,272,000천원 기업 : 천원 계 : 2,272,000천원
연구기관명 및 소속부서명	뇌기능활용및뇌질환치 료기술개발연구사업단	참여기업명			
국제공동연구	상대국명 : 영국, 미국	상대국연구기관명 : 영국 브리스톨대 및 맨체스터대, 미국 하버드대 및 시카고대			
위탁연구	연구기관명 :		연구책임자 :		
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자 이내)				보고서 면수	75
<ul style="list-style-type: none"> ● 영국 및 미국을 중심으로 사업단 참여 연구자의 국제 공동 연구 추진을 장려 및 지원하고, 우수 과제를 뇌기능 프론티어 연구개발 사업의 위탁 과제화 ● 영국 대학 및 연구소와의 국제 협력 연구를 효과적으로 추진, 관리하기 위해 브리스톨 대학 내에 설립된 한·영 현지 협력센터 운영을 통한 효율적 협력 연구 지원 ● 사업단 소속 연구원을 영국 협력 기관에 파견하여 실질적인 협력 연구 진행 ● 뇌기능 연구와 산업화 관련된 해외 기술 및 산업화 동향을 조사하고, 보고서를 발간하여 국내 뇌과학 연구의 참고 자료로 활용 ● 해외 저명 학자의 국내 초청 및 활용, 권위있는 국제학술대회의 참여 지원을 					

<p>통한 국내 뇌과학 연구의 세계화 지향</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 한·영 국제협력을 위해 매년 한·영 국제 심포지엄을 교대로 개최하고, 한·미 국제협력의 일환으로 매년 AKN(한·미 신경과학자 심포지엄)을 공동 개최함으로써 정보 공유 및 개별 연구자의 공동 연구를 강화 ● 세계적인 수준의 뇌연구 인프라를 구축하여 국내외 협력 연구의 효율성을 극대화하기 위한 목적으로 사업단 산하 연구지원 시설로서 ‘뇌프론티어사업단 코아퍼실리티 연구센터(신경세포 이미징 및 동력학 센터)’ 설립 및 운영 ● 코아퍼실리티 연구실은 연구자들의 의견 수렴 과정을 거쳐 세포 이미징 및 동력학 연구 지원에 특화된 첨단 연구 기자재를 중심으로 구축 		
색 인 어	한 글	국제 협력 연구, 파견 및 방문 연구 지원, 해외 기술 및 산업화 동향 보고, 한·영 국제 심포지엄, 뇌프론티어사업단 코아퍼실리티 연구실
	영 어	BRC International Collaboration Program, Survey on Trends in Brain Sciences, Korea-UK Joint Symposium on Neuroscience, BRC CoreFacility

1. 요약문

I. 제목

뇌연구 인프라 구축-4: 국제협력기반

II. 연구개발 목적 및 범위

본 과제는 1) 우수 국제 협력 연구 과제를 발굴, 지원하고, 2) 사업단장을 주축으로 한·영 현지 협력 센터 및 운영 위원회를 설치함으로써 전반적인 국제 협력 연구의 운영 관리를 담당하며, 3) 국내외 뇌연구 기술 분석 및 국제 협력 파트너의 전략적 탐색, 4) 참여연구원의 연구 교류 및 파견 지원, 5) 신경세포 이미징 및 동력학 분야 첨단 연구 인프라를 사업단 수준에서 코아퍼실리티 연구실로 구축, 운영함으로써 뇌연구 분야 국제 협력 기반 확립을 목표로 한다.

III. 연구개발 결과

본 과제는 주지한 바와 같이 1) 국제 공동 연구 탐색 및 추진, 2) 해외 기술 동향 분석, 3) 연구 교류 및 국제 학술정보 활동 지원, 4) 수준 높은 국내외 협력 연구를 지원하기 위한 사업단 코아퍼실리티 지원 시설 구축을 주된 내용으로 추진되었다. 이를 위하여 1차년도에 미국과 영국을 대상으로 4건의 국제 협력 연구 협약을 체결하였으며, 2차년도 이후에는 이를 별도의 위탁 과제로 독립하여 추진하였다. 아울러 영국의 경우 한·영 현지 협력 센터 및 운영 위원회를 설치 운영하여 국제 공동 연구 관리의 효율성을 높이고 한·영 국제 공동 심포지엄을 통한 정보 교류 및 영국을 포함한 유럽의 뇌연구 현황 조사 사업을 수행하였다. 이와는 별도로 각 국가별, 분야별 자료의 효율적 수집 및 분석을 위하여 사업단 내 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장 동향 조사 기획사업 위원회를 구성하고, 관련 해외 동향 조사 보고서를 작성하여 3단계 연구과제 기획에 반영하였다.

이외에도 본 과제는 장단기 방문 연구자에 대한 지원, 해외 저명 학자의 국내 초청 및 활용, 권위 있는 국제 학술대회의 참여 지원을 통해 국내 뇌과학 연구의 세계화에 기여하였으며, 또한 국내외 협력 연구를 효율적으로 지원하기 위하여 사업단 참여 연구자들의 의견을 바탕으로 신경세포 이미징 및 동력학

연구에 특화된 사업단 코아퍼실리티 연구실을 설립, 운영하였다. 이는 개별 연구자들이 구비하기 힘든 세계적 수준의 첨단 공동 기자재를 사업단에서 운용함으로써 국내외 협력 연구의 수준 제고를 효율적으로 추진하기 위한 목적으로 추진되었다.

IV. 연구개발 결과의 활용계획

1) 국제 공동 연구, 해외 연수 프로그램을 추진하여 국제 협력 연구의 기반을 공고히 함으로써 사업단의 연구 능력 향상 및 선진 뇌연구 기술 이전 등의 시너지 효과가 기대된다.

2) 영국 현지에 한·영 현지 협력 센터를 설치, 운영함으로써 양국 간의 협력 연구의 효율 극대화를 통해 본 사업단의 연구 목표인 뇌질환 치료 신약후보물질 발굴에 기여할 것이다.

3) 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장 동향 조사는 국내 뇌과학 연구에 있어 유용한 활용 자료가 될 뿐 아니라 향후 지향해야할 지표로 사용 가능하다.

4) 해외 전문가 초청, 국내외 교육 워크숍 개최, 저명 국제 학술대회를 통한 우수 연구 결과의 발표 등 국제 학술 교류 지원은 본 사업단 연구 결과의 국제적 인지도를 높이는데 기여할 것으로 기대된다.

5) 사업단 코아퍼실리티 연구실의 운영은 앞으로 3단계 연구기간 동안 더욱 활성화 될 것으로 기대되는 바, 이는 개별 연구자들이 구비하기 힘든 고가 첨단 기기를 사업단에서 운영함으로써 국내외 협력 연구를 포함한 사업단 연구개발 사업 전반의 수준을 제고하는데 큰 기여를 할 것으로 사료된다.

2. 영문 요약서

'BRC International Collaboration Program' aims to promote creative and productive international collaborations with a wide range of competitive topics on neuroscience. To achieve its primary goal, the program covers following subjects: 1) Networking and stimulating the constructive collaborations between BRC participants and foreign partners, 2) Publishing surveys on current trends in neuroscience fields, 3) Supporting collaborations and qualified visiting researchers, and 4) Encouraging research communications by hosting and supporting world-class conferences on brain sciences, 5) Operating BRC core facility laboratory specialized in cell imaging and dynamics to support and facilitate R&D in molecular and cellular neuroscience.

In the 2nd phase, the BRC collaboration program promoted 4 outstanding international co-operative research projects with UK and USA groups. Especially this BRC program organized the Korea-UK joint committee, and successfully operated the UK-BRC research and development branch laboratory, which is located in Henry-Wellcome Laboratory of Integrative Neuroscience and Endocrinology of Bristol University, UK. It helped to develop creative and active co-works between Korean and UK neuroscientists, and co-hosted the 2nd and 3rd 'Korea-UK Joint Symposium on Neuroscience', held in London (2006) and Seoul (2008), respectively. Furthermore BRC core facility laboratory was fully established during the 2nd phase, and is expected to support diverse and fundamental studies on molecular and cellular aspects of the nervous system in the next phase of the program.

Taken together, it is evident that our outstanding international program greatly contributed to stimulating and reinforcing Korean society for neuroscience research through BRC international program on neuroscience.

3. 목차

제1장 연구개발과제의 개요.....7

제1절 연구개발의 목표

1. 최종목표
2. 2단계 사업목표

제2절 연구범위

1. 주요 연구내용
2. 주요 연구성과

제2장 연구개발수행 내용 및 결과.....9

제1절 2단계 연구개발의 세부목표 대비 추진실적

제2절 2단계 연구결과

1. 한·영 및 한·미 국제 협력 연구의 효율적 추진
2. 한·영 및 한·미 협력 연구결과
3. 뇌과학 분야 국내외 기술동향 조사 및 분석
4. 참여연구원 연구교류 및 파견 지원
5. 한·영 국제 공동 심포지엄 개최
6. 기타 국제 학술교류 지원
7. 코아퍼실리티: 세포 이미징 및 동력학 센터

제3장 연구성과 및 활용계획.....69

제1절 연구성과

1. 연구개발의 성과
2. 정량적 연구실적

제2절 활용계획 및 기대효과

[별첨1] 영국 국제 협력연구 협약서 원문

[별첨2] 미국 국제 협력연구 협약서 원문

4. 본문

제1장 연구개발과제의 개요

제1절 연구개발의 목표

1. 최종목표

: 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단(“이하 뇌프론티어사업단“)을 중심으로 국제 협력 연구의 기반 조성

2. 2단계 사업목표

: 본 과제는 1) 뇌프론티어사업단 사업단장을 주축으로 한·영 현지 협력 센터 및 운영 위원회를 설치하여 전반적인 국제 협력 연구의 운영 관리를 담당하고, 2) 국내외 뇌연구 기술 분석 및 국제 협력 파트너의 전략적 탐색, 3) 참여연구원의 연구 교류 및 파견 지원, 4) 세계적인 수준의 세포 이미징 및 동력학 분야 첨단 연구 인프라를 사업단 수준에서 코아퍼실리티 연구실로 구축, 운영함으로써 뇌연구 분야 국제 협력 기반 확립을 목표로 함.

제2절 연구범위

1. 주요 연구내용

- 가. 영국과 미국을 중심으로 국제 공동 연구 과제 개발 및 해외 연수 프로그램을 추진하여 실질적인 국제 협력 연구의 기반을 공고히 함
- 나. 영국 대학 및 연구소와의 국제 협력 연구를 효과적으로 추진, 관리하기 위해 브리스톨 대학 내에 설립된 한·영 현지 협력 센터 운영을 통한 효율적 협력 연구 지원
- 다. 사업단 소속 연구원을 영국 협력 기관에 파견하여 실질적인 한·영 협력 연구 진행
- 라. 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장 동향을 조사하고, 보고서를 발간하여 국내 뇌과학 연구의 참고 자료로 활용
- 마. 해외 저명 학자의 국내 초청 및 활용, 권위 있는 국제학술대회의 참여 지원

- 을 통한 국내 뇌과학 연구의 세계화 지향
- 바. 사업단 직속 코아퍼실리티 연구실을 구축하여, 그 활용 기술을 개발하고, 필요할 경우 기기 활용 지원 서비스를 수행함으로써 분자-세포 신경과학 분야 국제 협력 연구를 포함한 사업단 참여 연구의 기술적 지원

2. 주요 연구성과

- 가. 영국(2건), 미국(2건)과의 실질적 국제협력 연구 수행
- 나. 김경진(서울대), North RA (맨체스터대), Collingridge GL (브리스틀대), Cho K (브리스틀대)로 한·영 현지 국제 협력 센터 운영위원회 구성
- 다. 한·영 국제 협력 연구의 실질적 진행: 박사급 참여연구원 2인의 파견 지원 및 한·영 신경과학 국제 공동 심포지엄 개최
- 라. 선진 해외 연구 동향 조사 및 보고서 작성
- 마. 뇌연구 인프라 구축의 일환으로 사업단 직속의 코아퍼실리티 연구 시설인 신경세포 이미징 및 동력학 센터를 개설, 운영
- 바. 이상의 국제 협력 연구 및 인프라 구축 사업의 진행 결과 SCI급 논문 15건을 비롯한 다수의 학술적 성과를 도출하였으며, 8종의 뇌질환 표적 유전자 및 4종의 유용 선도 물질을 도출

제2장 연구개발수행 내용 및 결과

제1절 2단계 연구개발의 세부목표 대비 추진실적

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도(%)
2단계 (2006.4~ 2009.3)	한·영 및 한·미 국제 협력 연구 추진	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 국제 협력 파트너의 전략적 탐색 ▶ 영국(2건), 미국(2건)과 협약 체결 후 국제협력과제로 독립 수행 ▶ SCI급 논문을 비롯한 연구 성과 도출 	100
	한·영 현지 국제 협력 센터의 효율적 운영	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 운영 위원회 구성을 통해 협력 연구 계획서 검토 및 확정 ▶ 장단기 연구원 파견 계획 심의 ▶ 연구비 배분, 결과 보고서 확인 및 검수 ▶ 기술 정보 제출 등의 효율적 운영 관리 	100
	참여연구원 연구 교류 파견 지원	▶ 박사급 참여연구원 2인의 영국 내 연구기관 파견 지원	100
	뇌과학분야 국내외 기술 분석	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 한·영 국제 공동 심포지엄 개최 (2회) ▶ 영국 및 유럽의 연구 동향 조사보고서 작성 (3건) ▶ 한·미 국제 협력사업 지원 	100
	BRC 코아퍼실리티 세포 이미징 및 동역학 센터 개설 및 운영	<ul style="list-style-type: none"> ▶ BRC 사무국 내 BRC 세포 이미징 및 동역학 센터 개설 ▶ 실시간 유전자 발현 및 단백질 상호작용 분석 기자재를 중심으로 5종의 첨단 연구 기자재 도입 및 최적화 ▶ BRC 코아퍼실리티 기자재를 이용한 실험 기법의 개발 및 서비스 	100

제2절 2단계 연구결과

1. 한·영 및 한·미 국제 협력 연구의 효율적 추진

가. 미국과 영국을 중심으로 국제 협력 연구 파트너의 전략적 탐색을 통해 2단계 연구 기간 중 총 4건의 국제 협력 연구 과제를 발굴, 추진하였으며, 한·영 국제 협력 과제(맨체스터 대학 및 브리스톨 대학), 한·미 국제 협력 과제(하버드대학 및 시카고 대학)를 수행하였다.

나. 특히 영국의 경우는 김경진(서울대, 너프론티어사업단장), North RA (맨체스터대), Collingridge GL (브리스톨대), Cho K (브리스톨대)로 구성된 한·영 현지 국제 협력 센터 운영 위원회를 발족하고, 브리스톨대 Henry Wellcome Laboratory 내에 실무를 담당할 현지 BRC 사무소를 설치, 운영하였다.

나. 한·영 현지 국제 협력 센터 및 영국 현지 BRC 사무소를 통해 협력 연구 계획서 검토 및 확정, 장단기 연구원 파견 계획 심의, 연구비 배분, 결과보고서 확인 및 진도 관리 등의 전반적인 운영의 효율성을 제고하였으며 아울러 영국 및 유럽 내 기술 동향 분석의 중추로 활용하였다.

다. 한·영 및 한·미 국제 협력 사업 현황

구 분	연구기관	연구자	연구과제
한·영 국제 협력 과제	브리스톨대	GL Collingridge	GluR5 수용체 후보물질 연구
	맨체스터대	RA North	신경성 통증 치료 P2X 후보물질 연구
	BRC 영국 현지 센터 (브리스톨대)	GL Collingridge K Cho	BRC 영국 현지 센터 운영
한·미 국제 협력 과제	하버드대	김광수	도파민 신경세포 연구
	시카고대	강운중	파킨슨병 발병기전 연구

2. 한·영 및 한·미 협력 연구결과

가. 한·영 국제 협력 과제 1: 영국 브리스톨 대학교

연구책임자	Graham Collingridge	협동연구기관	브리스톨 대학교
과제명	GluR5 수용체에 결합하는 화합물 개발과 생리학적 분석		

(1) 요약

본 연구는 글루타메이트 수용체 아형 중 KA 수용체, 특히 GluR5 수용체에 선택적으로 결합하는 화합물을 개발하고 이를 이용하여 GluR5의 생리적 기능을 규명하고 유용한 신약 후보물질을 도출하는 것을 목표로 한다. 질환동물 모델에서 생리적 혹은 임상적 의미를 연구하기 위하여 5종의 잠재적인 후보물질을 합성하고 4종을 뇌프론티어 사업단에 제공하였다. 하지만 후속 연구 과정에서 2종의 주요 화합물이 GluR5 뿐만 아니라 GluR7 수용체에도 특이적으로 결합한다는 사실이 발견되어 이들의 선택성에 대한 추가 연구가 요구되기에 원래 계획되었던 적용 및 임상 연구가 보류된 상태이다.

(2) 2단계 연구목표

본 연구는 GluR5 수용체에 특이적으로 작용하는 신규 길항제를 개발하는 것을 목표로 한다. 이를 위하여 본 연구는 다음과 같은 세부목표에 의거하여 수행되었다. (1) 분자 설계를 바탕으로 뇌에 침투 가능한 GluR5 결합 화합물을 개발하고 이를 최적화한다. (2) 합성된 후보물질을 이용하여 다양한 질환동물 모델의 중추신경계에서 GluR5 수용체의 생리적 역할을 규명하는 것을 목표로 한다.

(3) 연구내용 및 결과

(가) 연구의 세부목표 대비 추진실적

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도
2007	뇌에 침투 가능한 GluR5 결합 화합물의 개발 및 최적화	- 5종의 GluR5 수용체 선택적인 길항제 후보물질 합성 - 이 중 ACET 및 UBP310을 합성/정제하여 일부를 한국 측 뇌프론티어 사업단에 제공	100%
2008	중추신경계에서 GluR5 수용체의 생리적 역할 규명	- UBP317 및 UBP318 을 합성/ 정제하여 일부를 한국 측 뇌프론티어 사업단에 제공 - ACET 및 UBP310이 GluR7 KA 수용체 아형에 대해서도 유의한 선택성을 보임 - 이로 인해 GluR5 수용체의 생리적 기능 연구가 보류됨	80%

(나) 2단계 연구결과

① 뇌에 침투 가능한 GluR5 결합 화합물의 개발 및 최적화

본 연구에서는 뇌에 침투 가능한 GluR5 KA 수용체의 선택적 길항제를 개발하고자 2종의 선도물질(ACET 및 UBP319)을 기반으로 보다 최적화된 화합물을 개발하고자 하였다. 특히 GluR5 수용체의 리간드 결합부위에 대한 구조생물학적 연구

결과들을 바탕으로 UBP319의 잔기들이 가지는 극성을 줄임으로써 선택성 및 결합성이 강화된 3종의 후보물질을 추가적으로 도출하였다(그림 1). ACET의 경우 재조합 인간 GluR5 수용체에 대해 K_D 값이 5 nM 정도였으며, UBP310은 자연형 GluR5 수용체에 대해 22 μM 정도의 K_D 값을 보임으로써 선도물질이었던 UBP319에 비해 월등한 선택성을 나타내었다. UBP310의 경우 GluR5에 대한 선택성과는 대조적으로 GluR6나 GluR2 AMPA 수용체에 대해서는 작용하지 않았다(그림 2). 또다른 변이 화합물인 UBP317 및 UBP318의 경우는 UBP319와 유사한 정도의 선택성을 가지는 것으로 나타났다. 2단계 연구 기간 중 ACET, UBP310, UBP317, UBP318은 대량으로 합성 및 정제되었으며 공동연구의 목적으로 각각 100~500 mg 썩의 화합물들이 뇌프론티어 사업단에 제공되었다.

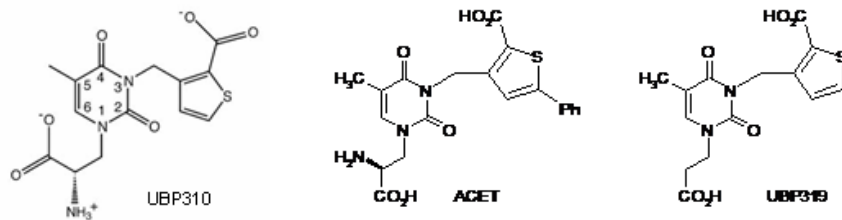


그림 1. GluR5 수용체 결합 후보물질의 구조

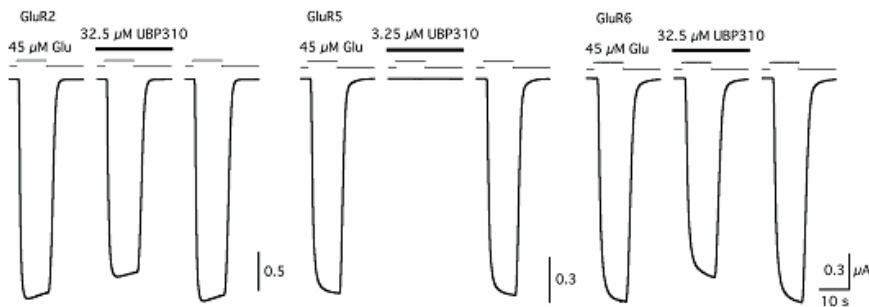


그림 2. GluR5 수용체에 대한 UBP310의 선택성

② ACET와 UBP310의 GluR7 수용체에 대한 결합

최근 David Jane 교수의 공동연구자인 Christophe Mulle 교수가 과발현된 재조합 KA 수용체를 이용하여 수행한 선행연구에 따르면 본 연구에서 합성한 후보물질 중 ACET 및 UBP310이 GluR5 뿐만 아니라 GluR7에도 결합한다는 사실이 밝혀졌다. 그림 3은 UBP310의 GluR5, GluR6 및 GluR7에 대한 결합 방식 모델링 결과를 도시한 것이다. 앞서 언급한 AMPA 수용체나 GluR6 수용체와는 달리 GluR7에 대해 ACET는 23 ± 2 nM, UBP310은 92 ± 9 nM의 K_D 값이 측정되었다. 이상의 결과는 ACET 및 UBP310이 GluR5 뿐만 아니라 GluR7 수용체에 대해서도 선택적인 길항제로 작용할 수 있다는 사실을 입증한 것으로 추가적인 최적화 과정을 거쳐 두 수용체 아형을 구별하는 화합물의 도출이 필요함을 의미한다.

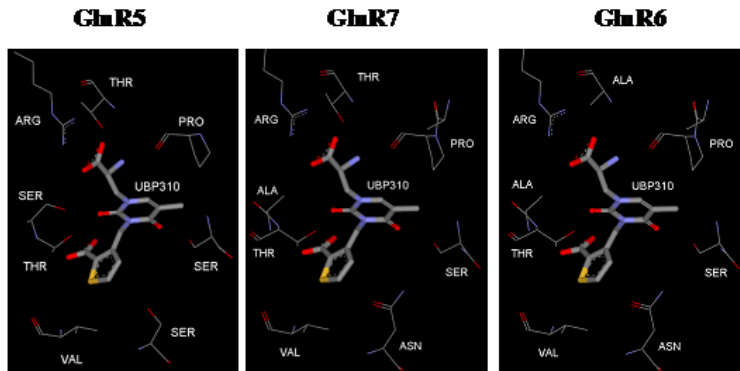


그림 3. GluR5, GLUR7 및 GluR6에 대한 UB310의 결합방식에 대한 분자모델링 결과
(다) 주요 연구 성과

- ① 본 연구는 구조 기반의 분자 설계를 통해 5종(ACET, UB310, UB317, UB318 및 UB319)의 GluR5 수용체 선택적인 길항제 후보물질들을 도출하였다.
- ② 하지만 이들 중 GluR5에 대해 가장 높은 선택성을 보였던 ACET와 UB310이 GluR5 뿐 만 아니라 GluR7에도 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다.
- ③ 이상의 연구는 KA 수용체 중 특정 아형들에만 선택적으로 결합하는 화합물을 도출한 것이나 생리/임상 연구를 위해서는 두 아형에 대해서 각각 특이적인 화합물 개발이 필요하다.

(4) 연구결과 활용계획

- ① KA 수용체 특정 아형에 선택적으로 결합하는 화합물을 바탕으로 최적화 과정을 거친 후, 다양한 중추 신경계 질환 모델에 대한 약리적, 생리적 연구에 활용할 예정이다.
- ② 이러한 연구는 중추신경계 질환의 신약 개발로 연결될 것으로 기대된다.

나. 한영 국제 협력 과제 2: 영국 맨체스터 대학교

연구책임자	Alan North	협동연구기관	맨체스터 대학교
과제명	통증과 기억에서 P2X 수용체의 역할 이해		

(1) 요약

본 연구는 ATP에 의해 활성화되는 이온 채널인 P2X 수용체가 가지는 기억과 통증에서의 역할을 규명하는 것을 목표로 한다. (1) 학습과 기억에서의 역할을 규명하기 위해서는 선행 연구에서 제작된 P2X4 유전자적중 생쥐를 모델로 해마(hippocampus) 흥분성 신경 전달의 전기 생리학적 특성을 조사하였으며, 아울러 HEK293 세포주에 기반한 체외 실험모델을 통해 P2X4 수용체가 NMDA 수용체의

기능에 미치는 영향을 조사하였다. (2) 통증과 관련해서 본 연구는 microglia 세포의 P2X 수용체의 특성을 규명하고자 하였는데, 소교세포의 표지 유전자인 CX3cr1에 GFP가 융합된 형질전환 생쥐의 3차신경핵 절편 및 복막 대식세포(휴지 상태의 소교세포를 대체하는 모델)를 대상으로 수용체 아형 동정 및 전기 생리학적 분석을 수행하였다. (3) 마지막으로 3환성 항우울제의 일종인 amitriptyline가 재조합 P2X4 및 P2X7 수용체의 활성화에 미치는 영향을 조사함으로써 신경병증성 통증(neuropathic pain) 치료제로서의 적용 가능성을 검증하였다.

(2) 2단계 연구목표

본 연구는 기억과 통증에서 P2X 수용체의 역할을 규명하고 이를 바탕으로 뇌신경 질환 치료의 새로운 후보 유전자의 발굴을 목표로 한다. 이를 위하여 본 연구는 다음과 같은 세부 목표에 의거 수행되었다. (1) 기억에서의 역할을 규명하기 위해서는 학습과 기억의 중추인 해마의 시냅스 가소성 및 흥분성 신경전달 과정에서 P2X의 역할을 규명한다. (2) 또한 신경병증성 통증을 매개하는 소교세포에서 P2X의 기능 검증과 관련된 수용체 아형의 동정을 목표로 한다. (3) 마지막으로 상기 기초 연구를 기반으로 질환 모델의 표적 유전자로서 P2X의 신기능 점검과 3환성 항우울제의 신경병성 통증에 대한 치료제로서의 적용 가능성을 검증하는 것을 목표로 한다.

(3) 연구내용 및 결과

(가) 연구의 세부목표 대비 추진실적

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도
2007	해마 시냅스 가소성에서 P2X4 수용체의 역할	<ul style="list-style-type: none"> - P2X4 유전자 적중 생쥐의 Schaffer collateral pathway를 대상 - 전시냅스 기능 조사를 위해 paired-pulse facilitation 수행 - 후시냅스 long-term potentiation 조사 - Spontaneous mEPSC 측정 	100%
	3차핵 절편 내 소교 세포의 가시화 및 전기 생리학적 특성	<ul style="list-style-type: none"> - CX3cr1-GFP를 발현하는 형질전환 생쥐를 이용 - 3차핵 내 소교세포를 가시화하고 이들의 P2X 수용체 특성 연구 	100%

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도
2008	P2X 수용체와 NMDA 수용체의 상호작용	<ul style="list-style-type: none"> - NMDA 수용체와 P2X 수용체 사이의 물리적 상호작용 조사 시도 - 해마 절편에서 NMDA 수용체를 통한 전류 측정 - HEK293 세포주를 기반으로 수용체 과발현 시스템을 구축 - 과발현된 P2X 및 NMDA 수용체간의 기능적 상호작용 조사 	100%
	복막 대식세포의 P2X 수용체 아형의 동정	<ul style="list-style-type: none"> - 복막 대식세포의 P2X 수용체 아형 동정 - 전기생리학적 특성 규명 	100%
	P2X 수용체 기능에 대한 3환성 항우울제의 효과	<ul style="list-style-type: none"> - HEK293 세포주에 과발현된 P2X4 수용체 활성화에 대한 3환성 항우울제 amitriptyline의 효과 	100%

(나) 2단계 연구결과

① 해마의 시냅스 가소성에서 P2X4 수용체의 역할

본 연구는 P2X4 수용체가 가지는 시냅스 가소성에서의 역할을 검증하기 위하여 P2X4 유전자 적중 생쥐의 Schaffer collateral pathway를 대상으로 일련의 전기생리학적 연구를 수행하였다. 우선 전시냅스 기능에서 P2X4의 잠재적인 기능을 검증하기 위하여 정상 생쥐와 P2X4 유전자적중 생쥐에서 각각 적출한 해마 CA1 영역에서 paired-pulse facilitation (PPF) 실험을 수행하였다.

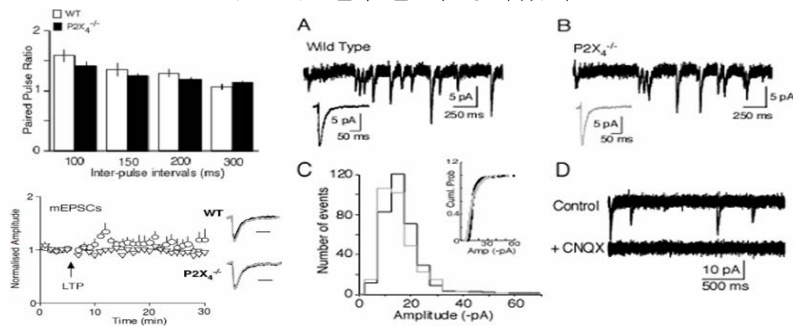


그림 1. Paired-pulse facilitation (상) 및 100 Hz 자극에 의한 LTP (하)

그림 2. 정상 생쥐와 P2X4 유전자 적중 생쥐의 해마 신경세포에서 측정된 spontaneous mEPSC

그림 1의 위쪽 결과에서 도시된 바와 같이 100~300 msec의 interpulse interval에서의 반응의 증가도를 조사했을 때 두 그룹 사이의 유의한 변화를 발견할 수 없었다. 이 결과는 P2X4가 전시냅스 수준에서 시냅스 가소성에는 관여하지 않음을 보여준다. 하지만 P2X4 유전자 적중 생쥐의 경우 후시냅스 수준의 장기강화(long-term potentiation, LTP) 유도 정도는 정상 생쥐에 비해 유의하게 감소되어 있는 바 P2X4 수용체가 시냅스 후 세포에서 시냅스 가소성에 기여하고 있음을 입증

하였다. 하지만 P2X4 수용체가 LTP의 형성에 필수적이었으나 그림 2의 결과와 같이 spontaneous mEPSC의 경우는 진폭과 빈도 모두 정상 생쥐와 유전자 적중 생쥐 사이에 큰 차이를 보이지 않는데, 이상의 결과는 기저 수준의 신경전달에서는 P2X4 수용체가 그리 요구되지 않으며 시냅스 가소성 과정에서만 중요한 역할을 수행한다는 사실을 보여준다.

② P2X4 수용체와 NMDA 수용체의 상호작용 규명

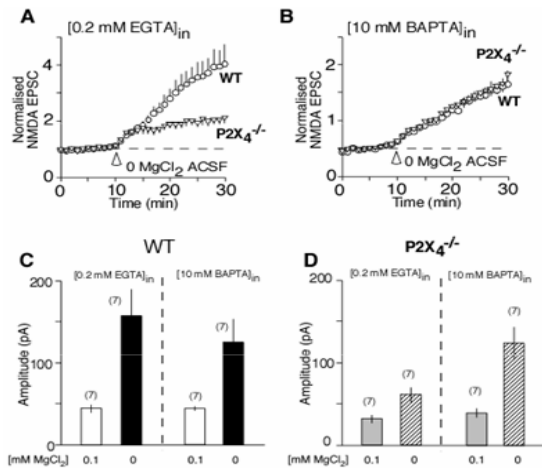


그림 3. Mg²⁺-free ACSF에 의해 유도되는 NMDA 수용체 의존적인 EPSC

이러한 효과는 BAPTA를 통해 세포 내 칼슘의 작용을 차단한 경우 사라지는 것으로 보아 P2X4 수용체를 통한 칼슘의 유입이 NMDA 수용체 활성을 강화하는 것으로 볼 수 있다.

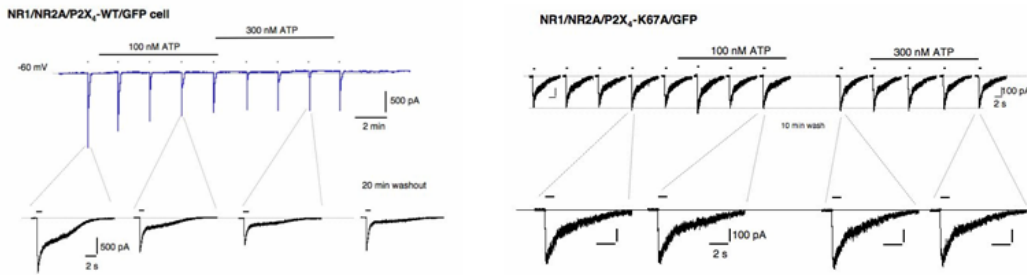


그림 4. 정상(좌) 혹은 돌연변이(우) P2X4 수용체의 co-transfection 및 ATP 처리가 과발현된 NMDA 수용체 활성이 미치는 영향

다음 단계로 P2X4 수용체가 NMDA 수용체의 기능에 미치는 영향을 좀 더 심도 깊게 분석하기 위해 본 연구는 HEK 세포주에 기반한 과발현 시스템을 이용하였다. 기능적인 NMDA 수용체를 형성하기 위하여 NR1 및 NR2A 아형 유전자를 정상 혹은 돌연변이 P2X4 수용체 유전자와 함께 HEK 세포주에 과발현 한 후, P2X4의 리간드인 ATP의 처리와 함께 나타나는 NMDA 수용체 활성을 측정하였다(그림 4).

정상 P2X4를 NMDA 수용체와 함께 transfection 한 경우는 처리된 ATP의 농도 의존적으로 NMDA 수용체의 활성이 저해되는 반면, 돌연변이 P2X4 수용체의 경우는 이러한 효과가 나타나지 않았다. 이상의 결과는 해마 신경세포에서 관찰된 결과와는 상반되는 것으로 두 수용체 사이의 직접적인 상호작용이 존재하기 보다는 2차적인 신호전달 체계를 통한 간접적인 영향이 존재함을 시사하는 것이다. 이러한 기능적인 상호작용과 함께 현재 두 수용체 시스템 사이의 물리적인 상호작용 여부를 연구 중이다.

③ 3차신경핵 절편 내 소교세포의 가시화 및 전기 생리학적 특성

살아있는 뇌절편에서 소교세포의 전기 생리학적 속성을 분석하기 위하여, 우선 소교세포의 표지 유전자인 CX3cr1에 의해 형광 단백질이 발현되도록 조작된 B6.129P-Cx3cr1tm1Litt/J 형질전환 생쥐를 이용해서 소교세포를 가시화하고자 하였다. 그림 5에서 볼 수 있듯이 3차핵 뇌절편으로부터 세포 특이적 형광신호를 이용해서 가시화함으로써 소교세포만을 동정할 수 있었다.

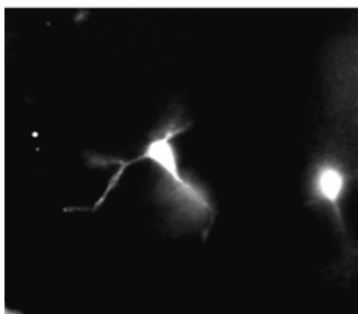


그림 5. 형광단백질에 의해 표지된 소교세포

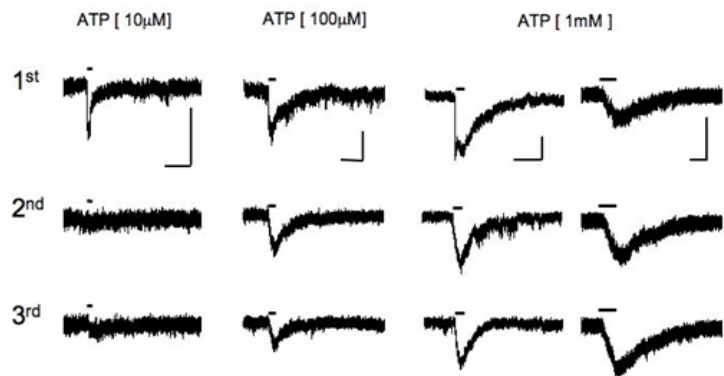


그림 6. ATP 처리에 대한 소교세포의 전기생리학적 반응

분별된 소교세포들을 대상으로 기능적인 P2X 수용체의 존재 여부를 전기생리학적 방법으로 조사하였다(그림 6). ATP 처리에 의해 소교세포들은 전기적으로 반응을 보였으며 반복처리에 의해서는 그 반응성이 감소하는 것으로 나타났다. 흥미롭게도 높은 농도의 ATP (1 mM)을 처리할 경우 세포에 따라 다소 차등적인 반응을 보이는데 이는 세포에 따라 발현하는 P2X 수용체의 양이나 아형이 다양할 가능성을 시사하는 결과이다.

④ 복막 대식세포의 P2X 수용체 아형 동정

대식세포의 경우 P2X 수용체의 활성화가 싸이토카인의 분비에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 복막 대식세포에 존재하는 P2X 수용체의 아형을 동정하고 전기생리학적 특성을 규명하고자 하였다. 면역 염색법을 통해 조사한 결과 휴지 상태의 대식세포는 주로 P2X1 수용체 아형을 발현하며 P2X4

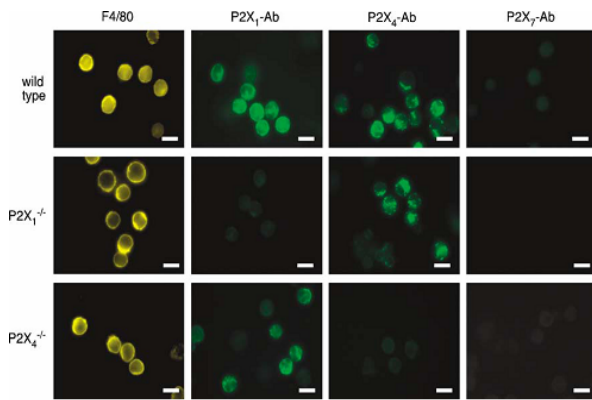


그림 7. 정상생쥐 및 P2X1, P2X4 유전자 적중 생쥐에서 적출한 복막 대식세포들을 면역 세포염색법으로 분석

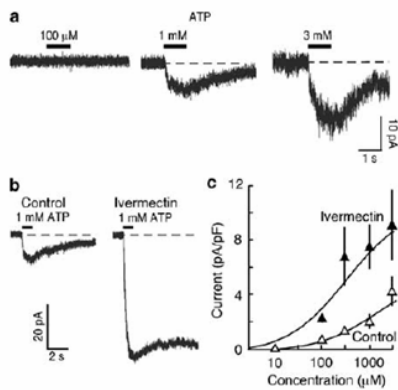


그림 8. P2X1 유전자 적중 생쥐에서 적출한 대식세포들의 전기생리학적 특성

수용체 역시 발현하고 있는 것으로 나타났다(그림 7).

이상의 결과가 가지는 생리적 의미를 규명하기 위하여 정상 생쥐와 P2X1 및 P2X4 유전자 적중 생쥐로부터 분리한 휴지기 대식세포를 대상으로 자연상태의 리간드인 ATP 및 화합물 항진제에 대한 전기생리학적 반응을 조사하였다.

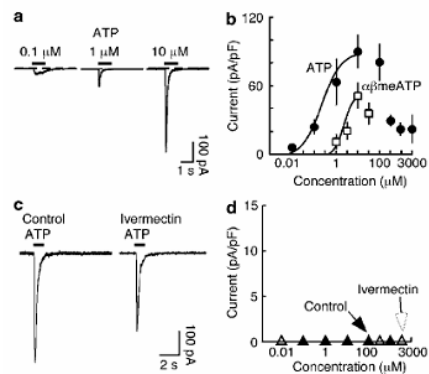


그림 9. P2X4 유전자 적중 생쥐에서 적출한 대식세포들의 전기생리학적 특성

P2X1 유전자적중 생쥐의 대식세포는 mM 범위의 ATP 처리에 의해 지속적인 반응을 보이며 특히 P2X4의 기능 항진제인 Ivermectin에 의한 항진 효과가 뚜렷하게 나타났다(그림 8). 이에 비해 P2X4 유전자 적중 생쥐의 경우는 μM 범위의 ATP 및 P2X1의 항진제인 $\alpha\beta\text{meATP}$ 처리에 의해서 짧고 강한 반응을 나타내는 반면 Ivermectin에 의한 항진 효과는 나타나지 않았다(그림 9). 이상의 결과는 휴지 상태의 복막 대식세포가 기능적인 P2X1 및 P2X4 수용체를 발현하고 있으며 ATP의 농도에 따라 각 아형이 독립적인 기능을 수행할 수 있음을 시사한다.

⑤ P2X 수용체 기능에 대한 3환성 항우울제의 효과

3환성 항우울제인 amitriptyline이 만성 통증이나 신경병증성 통증을 완화시킨다는 사실에 착안하여 해당 화합물이 P2X4 수용체의 기능에 미치는 잠재적인 영향을 검증하고자 하였다. 이를 위하여 HEK 세포주에 각각 흰쥐, 생쥐 및 인간 P2X4 유전자를 발현시킨 후 amitriptyline의 처리에 의한 P2X4 수용체의 활성을 조사하였다. ATP 처리 전 $10 \mu\text{M}$ amitriptyline을 2~6시간 선처리할 경우, 흰쥐 P2X4 수용체에 의해 매개되는 전기생리학적 활성이 유의하게 저해되었다(그림 10).

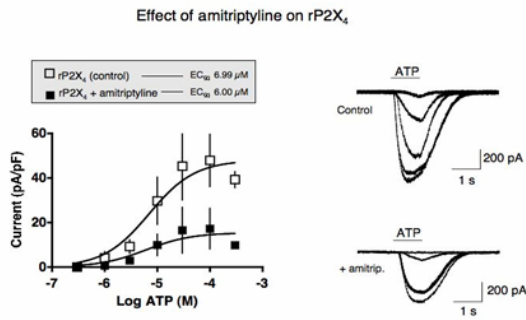


그림 10. 삼환성 항우울제 amitriptyline이 흰쥐 P2X4 수용체 활성화에 미치는 영향

이에 비해 생쥐 P2X4의 경우는 저해되는 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었으며. 인간 P2X4 수용체 활성화에는 amitriptyline이 아무런 효과가 없었다. 이상의 결과는 amitriptyline이 적어도 설치류의 P2X4 수용체에 대해서는 비경쟁적 길항제로 작용할 수 있을 가능성을 시사한다. 아울러 인간의 경우는 P2X4 외 다른 아형의 조사 필요성을 보여준다.

(다) 주요 연구 성과

- ① 본 연구는 P2X4 수용체 유전자 적중 생쥐를 이용하여 P2X4 수용체의 활성화 후 시냅스 수준의 조절 기작을 통해 해마 시냅스 가소성의 유도에 필수적임을 입증하였다.
- ② 이와 관련하여 P2X4 수용체와 NMDA 수용체의 기능적인 상호작용을 연구하였는데, 돌연변이 생쥐를 이용한 실험에서 P2X4를 통한 칼슘의 유입이 NMDA 수용체 활성을 강화할 가능성이 시사되었으나 이는 직접적인 상호작용 보다는 신호 전달체를 경유한 간접적인 기작에 의한 것으로 추정된다.
- ③ 소교세포 특이적으로 형광 단백질을 발현하는 형질전환 생쥐로부터 적출한 3차 신경 핵 절편을 이용하여 3차핵 소교세포들이 기능적인 P2X 수용체를 발현하고 있으나 세포에 따라 그 발현양이나 아형은 상당히 불균질하다는 사실을 입증하였다.
- ④ 또한 본 연구는 휴지 상태의 복막 대식세포가 기능적인 P2X1 및 P2X4 수용체를 발현하고 있으며 ATP의 농도에 따라 각 아형이 독립적인 기능을 수행할 수 있음을 보였다.
- ⑤ 3환성 항우울제인 amitriptyline의 통증 경감 효능과 관련하여 P2X4 수용체의 잠재적인 관련 가능성을 조사하였으나 설치류의 P2X4 수용체와는 달리 인간의 수용체에는 amitriptyline이 별다른 효과를 미치지 못하였다. 이는 다른 아형, 특히 P2X7의 관련 가능성을 제기한다.

(4) 연구결과 활용계획

향후 신경병증성 통증과 인지 기능에 있어서 심도깊은 P2X 수용체 아형의 기능 규명을 통해 잠재적인 신약 개발 표적 유전자로 발굴 예정

다. 한·미 국제 협력 과제 1: 미국 하버드 대학교

연구책임자	김광수	협동연구기관	하버드 대학교
과제명	전사 단계에서 카테콜아민 신경세포의 발생 및 유지에 관한 연구: 파킨슨병 새로운 치료전략으로서 가능성 탐색		

(1) 요약

카테콜아민은 중추신경계 및 자율신경계에서 매우 중요한 신경전달 물질로 알려져 왔다. 이들 카테콜아민은 카테콜 분자와 아민의 지방족 성분으로 구성된 교감신경 흥분성 화합물군중 하나로서 에피네프린과 노르에피네프린 그리고 도파민이 여기에 속하며, 이들은 신체에 의해 자연적으로 생산되어 중요한 신경 전달물질로 작용한다. 이들 카테콜아민의 생산이 부족하거나, 과잉 생산 등과 같이 항상성이 깨지게 되면 파킨슨병, 우울증, 약물중독, 전신분열증, 및 자율신경계 유래 질병이 발생하는 것으로 알려져 왔다. 파킨슨병은 도파민 유래 신경세포의 사멸로 발생하는 병으로 알려져 왔으며, 자율신경계 질병 중 하나인 기립성 저혈압은 노르에피네프린의 결핍에 의해 생성되는 질병으로 알려져 왔다. 카테콜아민의 생산에 중요한 유전자의 발현을 조절하는 전사인자들은 따라서 매우 중요한 병리학적 목표물이 되어 왔으며, 본 연구진은 이들 카테콜아민 유전자의 발현을 조절하는 전사인자들의 역할을 규명하고 새로운 치료제로서 목표물로서 단서를 제공하고자 한다.

(2) 2단계 연구목표

- ① 도파민 신경세포 특이적인 전사인자 Nurr1의 역할을 규명하고, Nurr1의 활성물질을 FDA 승인 화합물 창고에서 분리 동정하며, 이들 화합물이 생체 내, 생체 외, 및 동물 실험에서 효력을 나타내는지를 조사하고 새로운 파킨슨 치료제로서 가능성을 탐색하고자 한다.
- ② 자율신경계 질병 중 하나인 기립성 저혈압의 원인이 되는 유전자를 규명하고, 기작을 분자 생물학적, 세포 생물학적, 생화학적 방법으로 조사하여, 새로운 치료제 개발에 초점을 두고자 한다.

(3) 연구내용 및 결과

카테콜아민의 생산에 관여하는 유전자의 발현을 전사 레벨에서 조절할 수 있는 전사인자들을 조사하고, 이들의 역할을 규명함으로써 파킨슨병 및 노르에피네프린 결핍증과 같은 질병의 새로운 치료제로서 개발을 촉진하고자 한다.

(가) 연구의 세부목표 대비 추진실적

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도
2006	도파민 신경세포 특이 전사인자 Nurr1의 역할 규명	TH 유전자의 발현 조절 기작 규명	100%
	도파민 신경세포 특이 전사인자 Nurr1의 활성 화합물의 분리 동정	1000개의 화합물 군에서 2종의 화합물 발굴	100%
	노르에피네프린 결핍증의 원인 유전자 발굴	DBH 유전자에서 새로운 7종의 변이 발굴	100%
2007	도파민 신경세포 특이 전사인자들인 Pitx3, Lmx1a, Math3 등의 역할 규명	Pitx 결손 동물의 파킨슨병 모델로서 가능성 제시	100%
	도파민 신경세포 특이 전사인자 Nurr1의 활성 화합물의 활성 측정	생체 내에서 높은 활성도를 가진 것으로 확인	100%
	노르에피네프린 결핍증의 원인 유전자 변이 발굴	Splicing 변이와 아미노산 변이를 발굴하고 이의 기능을 분자 생물학적으로 규명	100%
2008	도파민 신경세포 특이 전사인자들인 Pitx3, Lmx1a, Math3 등의 생체 외 역할 규명	배아 및 성체 세포에서 이들 유전자의 발현 및 조절 기능을 규명함	100%
	도파민 신경세포 특이 전사인자 Nurr1의 활성 화합물의 동물시험	ak 동물을 이용한 파킨슨병 모델에서 우수한 약효를 확인하였음	100%
	노르에피네프린 결핍증 원인 유전자의 변이가 병에 미치는 기작 발굴 및 새로운 치료제로서의 분자 발굴	아미노산의 변이가 세포내에서 과립내로 이동을 저해하는 것을 확인하였고 이를 이용하여 치료제 개발의 가능성을 보여줌	100%

(나) 2단계 연구결과

① 도파민 신경세포 특이적인 전사인자들의 역할 규명

도파민 신경세포에서 도파민을 만드는데 중요한 효소인 tyrosine hydroxylase (TH) 유전자는 도파민 신경세포의 중요한 표지 단백질로서, TH 유전자의 발현을 전사단계에서 조절하는 전사인자를 발굴하는 것은 도파민 신경세포의 발생 및 유지에 매우 중요한 의미가 있다. 최근 고아 핵수용체인 Nurr1 유전자가 결손된 동물에서 도파민 신경세포가 선택적으로 생성되지 않는다는 보고가 있었고, 또한 Pitx3 유전자가 결손된 동물에서 중뇌의 흑질(substantia nigra) 부위에 존재하는 도파민 신경세포가 선택적으로 결핍되었다는 보고에 따라 이들 전사인자들이 TH 유전자의 발현에 직접적으로 관여하는지를 생체 내 실험을 통해 조사하였다. 먼저 Nurr1 유전자가 TH 유전자의 발현에 관련이 있는지를 조사하기 위하여, TH 프로모터를 이용한 실험을 수행하였으며, Nurr1 단백질은 세포내에서 TH 유전자의 프로모터에 있는 Nurr1 결합부위인 NBRE에 직접 결합하는 것을 전기영동으로 확인하였고, TH

유전자의 발현을 전사단계에서 조절한다는 것을 확인하였다(그림 1).

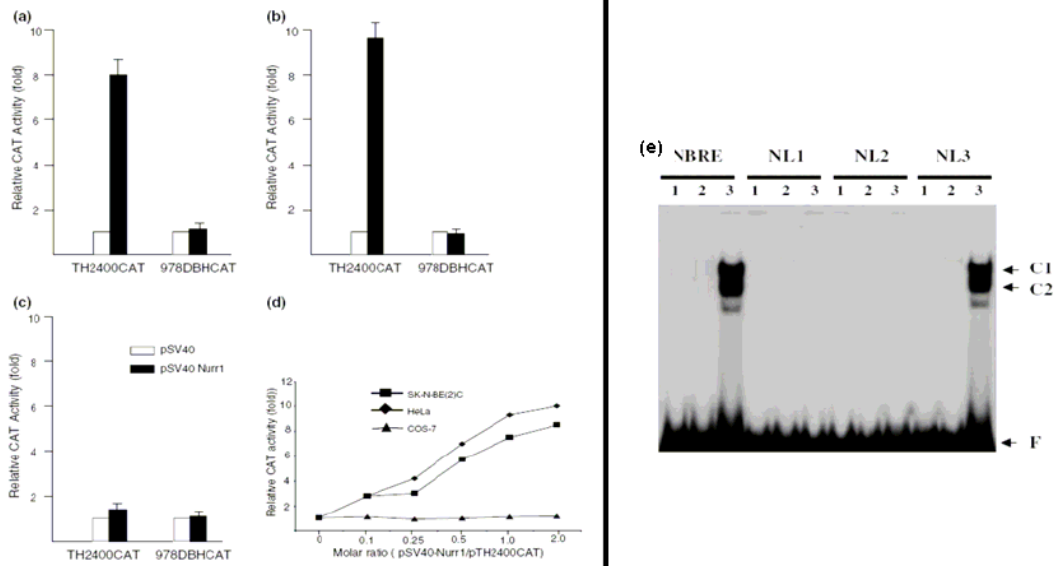
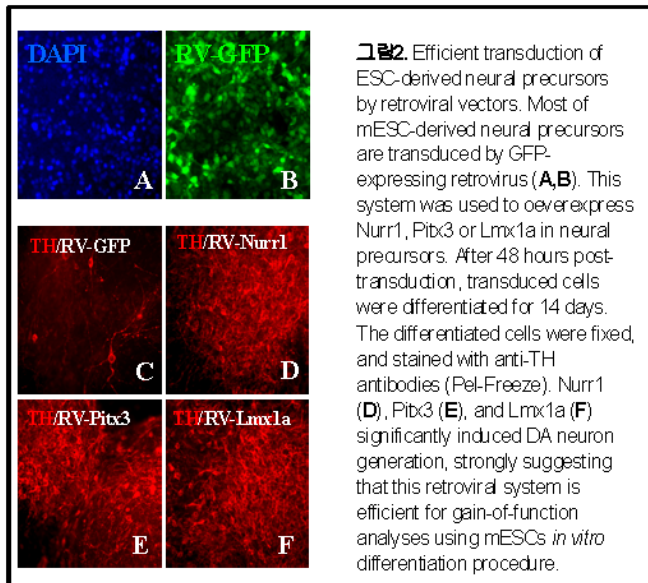


그림 1. Nurr1 transactivates the TH, but not DBH, promoters in a cell-specific manner.



본 연구자는 쥐 배아줄기세포에 Nurr1 및 Pitx3 전사인자를 과 발현 시킨 뒤 도파민 신경세포로 유도하였을 때 다량의 순수한 도파민 신경세포가 얻을 수 있음을 확인하였으며, 이와 같이 유전자 조작으로 배아줄기세포에서 얻어진 도파민 신경세포는 전기 생리학적으로 또는 행동생태학적으로 중뇌의 흑질에 존재하는 도파민 신경세포와 차이가 없음을 확인하였다(그림 2).

② 고아 핵 수용체 Nurr1을 활성화 시키는 화합물의 분리 동정

생체 내 및 생체 외 실험에서 Nurr1 전사인자가 도파민 신경세포의 표지 단백질인 TH 유전자 발현 및 유지에 매우 중요한 역할을 하므로 Nurr1 전사인자를 활성화시킬 수 있는 화합물은 파킨슨병의 원인인 도파민 신경세포의 손실을 최소화 할 뿐만 아니라, 새로운 도파민 신경세포의 발생에 따른 도파민 신경전달 물질의 복구로 인하여 직접적인 치료 방법을 제공 할 수 있을 것으로 사료됨에 따라 1680여종의 화합물 창고 (chemical library)로부터 Nurr1 전사인자를 활성화 시키는 화합물을 GAL4 분석 시스템을 이용하여 찾고자 하였다. 먼저 GAL4의 DNA 결합부위와

Nurr1의 리간드 결합부위를 연결한 융합단백질을 발현할 수 있는 플라스미드와 GAL4-UAS와 리포터 유전자로 luciferase를 가지고 있는 플라스미드를 인간 신경 아세포종인 SK-N-BE(2)C 세포내로 주입시킨 뒤 약 1-10 μ M의 화합물을 세포에 직접 처리하여 리포터 유전자의 발현 여부를 발광 분석기를 이용하여 측정하였다. 그 결과 리포터 유전자인 luciferase를 3~4배 이상 증가시키는 2 종의 화합물을 일차적으로 동정하였으며 이를 각각 4E와 10A로 명명하였다(그림 3).

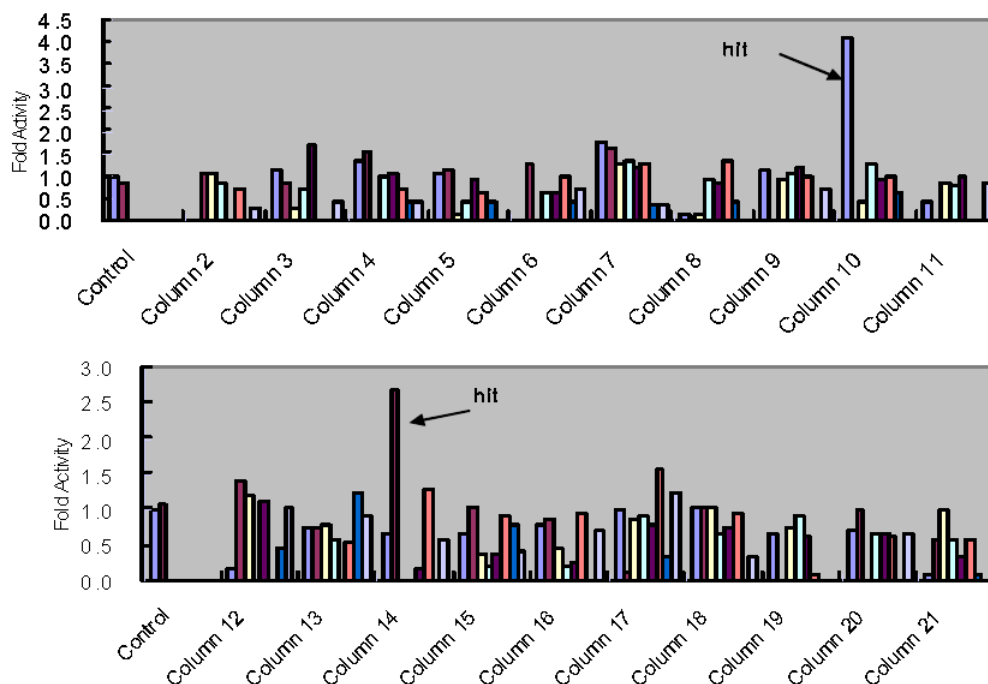


그림 3 An example of preliminary screening data with a small chemical library. Transiently expressed Nurr1 activity in SK-N-BE(2)C cells was measured by luciferase activity with GAL4-UAS after incubation with each compound for 18hrs. The cell-based assay system generated a positive hit candidate that showed an apparent increase in luciferase activity compared to control with DMSO. Each column has eight different chemical compounds.

4E화합물에 대한 분석을 더 진행하고자 분석의 최적화를 결정하기 위하여 세포 수 및 약물 처리시간을 최적화 하였고, 이에 따른 약물의 최적 농도 등을 결정한 결과 30 μ M의 농도의 4E 에서 DMSO만을 처리한 경우에 비해 약 20배 정도 리포터 유전자의 발현을 촉진시키는 것으로 확인하였고, 50%의 활성을 보여주는 농도 (EC50)는 약 15 μ M 임으로 확인 되었다(그림 4). 4E 화합물에 의한 Nurr1 전사인의 활성화가 Nurr1의 리간드 결합부위와 관련이 있는 것인지를 알아보기 위하여, GAL4의 DNA 결합부위만 존재하는 플라스미드, GAL4의 DNA 결합부위에 Nurr1의 리간드 결합부위가 연결된 플라스미드, 그리고 GAL4의 DNA 결합부위에 Nurr1의 DNA 결합부위가 연결된 플라스미드를 사용하여 4E 화합물의 효과를 검증한 결과

4E 화합물은 Nurr1의 리간드 결합부위만을 포함한 플라스미드에 선택적으로 작용함을 알 수 있었다 (그림 5).

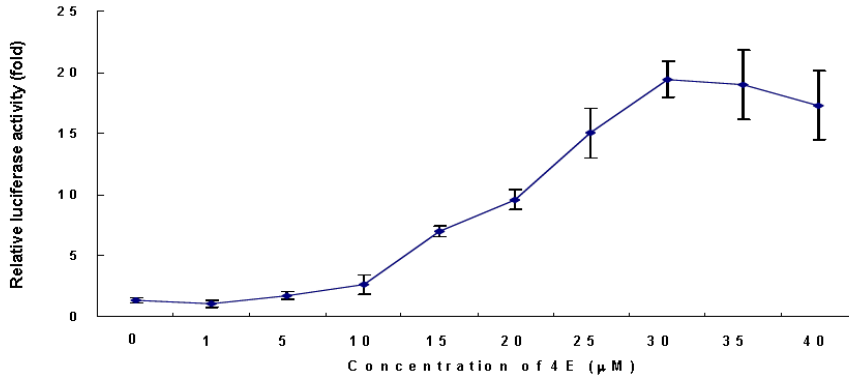


그림 4 4E increases the luciferase activity in a dose-dependent manner.

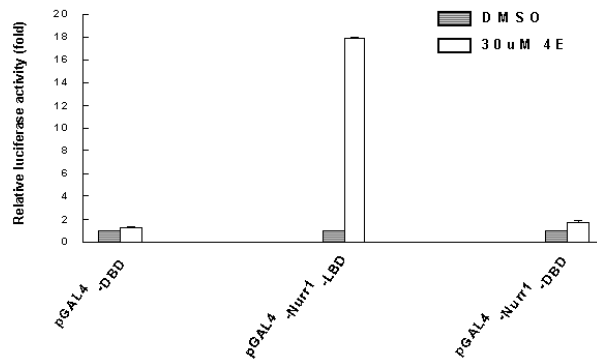


그림 5 4E compound increases the reporter activity by interacting with Nurr1 LBD domain.

③ 도파민 신경세포 특이적인 전사인자로서 Pitx3 역할 규명

최근 본 연구자는 Pitx3 전사인자가 도파민 신경세포의 발생 및 유지에 매우 중요한 역할을 하는 것을 밝혔고 특히 파킨슨씨병과 밀접한 연관성을 가지고 있는 흑질 부위에 존재하는 도파민 신경세포에 특이적으로 작용한다는 사실이 본 연구자와 타 연구자에 의해 밝혀지게 되면서 주목을 받기 시작하였다. Pitx3 유전자 결핍 쥐인 aphakia (ak)의 경우 매우 특이적으로 흑질부위(substantia nigra, SN: A9)에서 도파민 신경세포가 생성되지 않는 것으로 확인되었으며 이러한 현상은 배쪽피개구역(ventral tegmental area, VTA; A10)에 존재하는 도파민 신경세포에는 아무런 영향을 미치지 않음을 확인한 바 흑질부위의 도파민 신경세포 형성에 Pitx3 유전자의 중요성을 나타내는 것으로 파킨슨씨병에서 보여지는 흑질부위 도파민 신경세포 사멸 연구에 매우 중요한 역할을 할 것으로 추정되었다(그림 6). 이를 바탕으로 흑질부위 도파민 신경세포에 주요한 Pitx3 전사인자의 downstream target을 찾고자 ak/ak 쥐의 배아로부터 도파민 신경세포 형성 부위를 laser capture 기술을 이용하여 분리한 뒤 이로부터 mRNA를 얻어 microarray 실험을 행하였음(그림 7). 그 결과 약 390여종의 유전자가 wild-type에 비해 유의성 있게 변화되었음을 확인하였고,

이 중 도파민 신경세포에 특이적으로 존재하는 dopamine transporter(DAT)와 vesicular monoamine transporter(VMAT2) 유전자의 발현이 감소되었음을 정량 분석 PCR을 통해 확인하였음(그림 8).

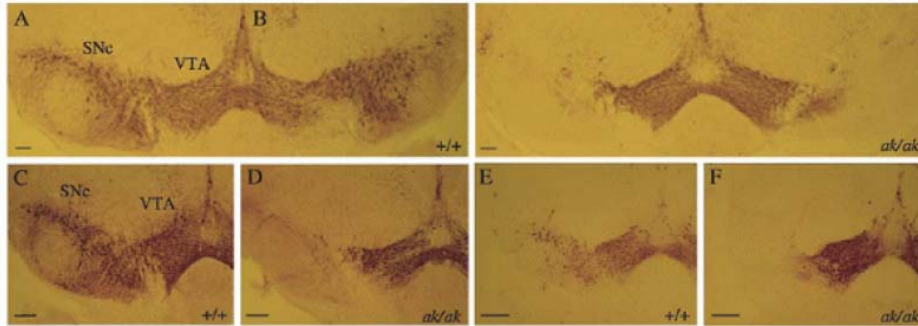


그림 6 Comparison of TH-ir in wild type (A,C, and E) and *ak/ak* (B,D, and F) mice. 4 week-old (C and D) newborn mouse brains (E and F) were stained with anti-TH antibody. TH-ir in the substantia nigra of *ak/ak* mice was greatly reduced compared to wild type mice. However, no reduction of TH-ir was detected in the ventral tegmental area of *ak/ak* mice compared to wild type counterparts.

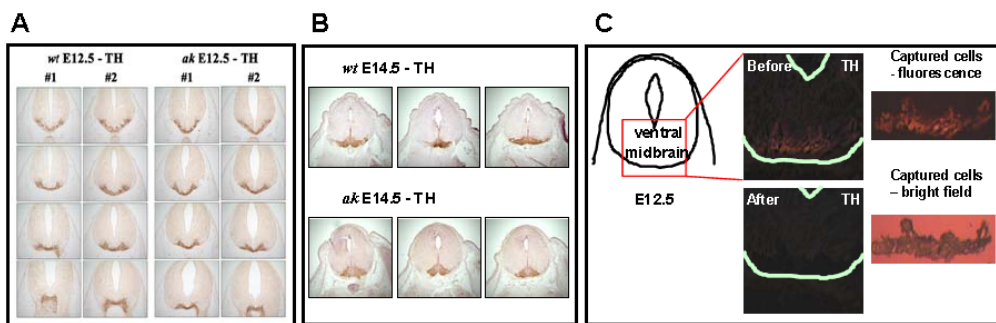


그림 7 Distribution of TH-positive neurons in E12.5 (A) and E14.5 (B) embryos of *wt* and *ak* mice. (A) A series of coronal sections from two embryos (#1 and #2) for both *wt* E12.5 and *ak* E12.5 were stained with antibody against TH. (B) A series of coronal sections of both *wt* E14.5 and *ak* E14.5 embryos are compared for the distribution of TH-positive neurons. (C) Schematically shows laser microdissection of TH positive neurons from E12.5 ventral midbrain area.

또한 본 연구자는 Pitx3 전사인자를 과발현 시킨 레트로바이러스를 쥐 배아줄기 세포에 감염 시킨 뒤 도파민 신경세포로 유도하였을 때 다량의 순수한 도파민 신경세포가 얻을 수 있음을 확인하였으며, 이와 같이 유전자 조작으로 배아줄기세포에서 얻어진 도파민 신경세포는 전기생리학적으로나 행동생태학적으로 중뇌의 흑질에 존재하는 도파민 신경세포와 차이가 없음을 확인하였다.

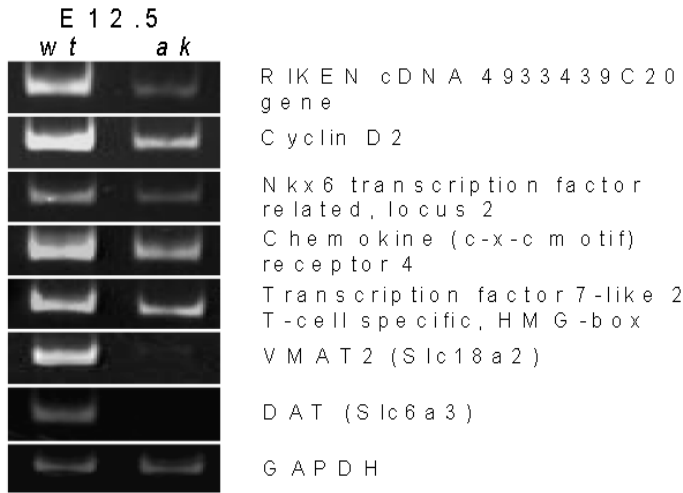


그림 8. Semi-quantitative RT-PCR analysis. Laser captured RNAs from mDA neurons of E12.5 embryos (both wt and ak mice) were converted to cDNAs and the 7 most representative genes were amplified by PCR.

파킨슨병의 치료 및 발병 기작을 정확히 인지하기 위해서는 동물 모델 시스템을 확립하는 것이 필수적이다. 현재 널리 사용되는 동물 모델로는 MPTP로 처리된 rat 또는 6-OHDA로 처리된 rat을 사용하는 것이 일반적이다. 이러한 동물 모델은 매 사용 시 약물 처리를 한 뒤 일련의 behavior 실험을 통해 validation을 해야 하는 번거로움이 있고 또한 고가로 구입에 어려움이 존재하고 있는 실정이다. 본 연구자는 Pitx3 결손 쥐 (ak/ak mouse) 가 파킨슨병의 운동 결손 능력과 유사한 행동을 보인다는 사실을 여러 가지 behavior 실험을 통해 밝힌 바 있다 (Hwang et al., 2005). 최근에 파킨슨병의 특징 중 하나인 운동 결손 능력 뿐 아니라 인지 능력의 결손 또한 많은 주목을 받고 있다. 그러나 이러한 파킨슨씨병에 의한 인지 능력의 결손은 적절한 동물 모델이 없기 때문에 이 분야에 대한 연구는 매우 제한적일 수밖에 없었고 그 원인과 치료를 위한 연구는 전무한 실정이었다. 최근 본 연구자는 ak/ak mouse 가 파킨슨씨병에서 보이는 인지능력 결손과 유사한 행동을 보이는 것을 여러 가지 behavior 도구를 이용하여 확인하는데 성공하였다. Rotarod, T-maze, inhibitory avoidance task 실험을 통해 ak/ak mouse는 정상 쥐에 비해 인지 능력이 많이 저하되는 것을 확인할 수 있었으며(그림 9), 이는 ak/ak mouse가 파킨슨씨병의 인지 능력 결손을 대체할 수 있는 동물 모델로서 적합할 수 있음을 보여 주는 것으로 생각된다.

최근에 neurogenin2 등 bHLH 계열에 속하는 전사인자가 중뇌의 발생에 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 알려짐에 따라 본 연구자는 새로운 bHLH 계열의 전사인자를 찾기 위해 degenerate PCR 방법을 도입하여 중뇌부위에 존재하는 전사인자 유전자를 증폭하였다. 증폭된 유전자들을 염기 분석 한 결과 Math3 전사가 반복적으로 관찰되었고 이 Math3 전사인자의 발현 부위를 쥐 배아 d10.5에서 in situ hybridization 을 통해 확인 해 본 결과 중뇌 부위에 발현이 됨을 확인하였다(그림 10). 이러한 예비 결과는 Math3 전사인자가 중뇌의 발생에 매우 중요한 후보 유전자가 될 수 있음을 알 수 있었다.

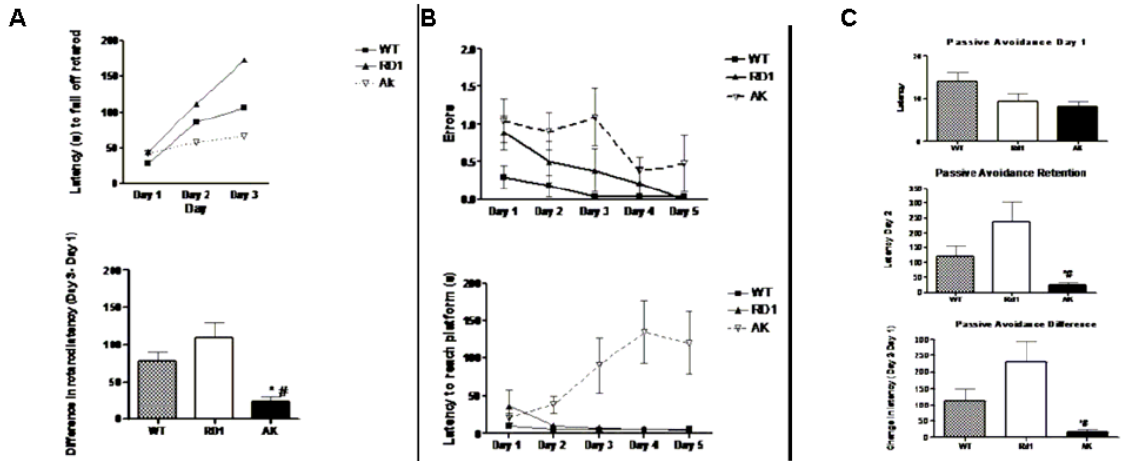


그림 5. (A) *ak* mice are impaired on motor learning in the rotarod. ($n=8-9$ mice per group). (Top Panel) Mean latency to fall off the rotarod during three consecutive trials per day for three days in *wt* (checkered bar), *rd1* (white bar) and *ak* (black bar) mice. Change in latency to fall off of rotarod over 3 days, reported as difference in latency from day 1 to day 3. $*p<0.05$ compared to *wt* mice. $\#p<0.001$ compared to *rd1* mice (Kruskal-Wallis test, Dunn's Multiple Comparison Test). **(B)** *ak* mice are impaired on the swimming t maze. ($n=6-9$ mice per group). (Top panel) Mean number of errors made in swimming t maze over 5 days (mean of 3 trials per day per animal). Main effect of genotype $F(2,76)=8.28$, $p=0.0026$ and day $F(4,76)=4.46$, $p=0.00026$. Criterion was 3 consecutive days without errors (9 consecutive trials). The number of mice that achieved this criterion was lower ($p=0.0319$) in *ak* mice (1 out of 7) than in the *wt* (7 out of 9) or *rd1* (4 out of 6) groups. (Bottom Panel) Latency to swim to platform in seconds. (Main effect of day $F(4,76)=3.10$, $p=0.02$ and genotype $F(2,76)=8.88$, $p=0.0019$. Day \times genotype interaction ($F(8,76)=6.19$, $p<0.0001$)). **(C)** *ak* mice are impaired on passive avoidance learning. (*wt*, checkered bar, $n=11$; *rd1*, white bar, $n=5$; *ak*, black bar, $n=14$). (Top panel) No difference in latency (in seconds) to enter the shock paired compartment on day 1 between the three groups. (Middle Panel) *ak* mice do not show an enhanced latency to enter shock paired side 24 hrs after receiving shock indicating impaired memory (retention). (Bottom Panel) Passive avoidance, the change in latency due to learning (Day 2-Day 1) is reduced in *ak* mice. $*p<0.05$, compared to *wt* mice, $\#p<0.01$ compared to *rd1* mice, One-way ANOVA, Tukeys post-hoc test

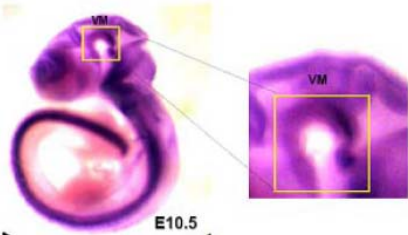


그림 10 Detection of MATH3 mRNA by whole-mount in situ hybridization analysis of the mouse embryo at E10.5. Expression of Math3 mRNA is prominently detected in the ventral midbrain area (VM, yellow box) where DA precursors arise soon after.

④ Nurr1 활성 화합물의 약물로서 가능성 탐색

화합물 창고에서 분리 동정된 4E 화합물이 파킨슨병의 치료제로서 효과가 있는지를 알아보기 위하여, Pitx3 유전자가 결손된 *ak/ak* 쥐를 파킨슨병 동물모델로 사용하여 실험을 수행하였다. 4E 화합물을 20mg/kg의 농도로 2주 동안 복강 주사한 뒤 여러 가지 행동능력을 관찰하였다.

4E 화합물이 운동능력에 관해 미치는 영향을 알아보기 위하여, nigrostriatal 손상 시 많이 연구되는 cylinder, challenging beam, 그리고 pole test 와 같은 행동 시험을 수행하였다(Fleming et al., 2004). 그림 11 과 그림 12에서 보이는 바와 같이 4E 화합물을 파킨슨병 동물 모델에 투여하였을 때 control에 비해 매우 유의성 있게 행동 능력이 좋아졌음을 알 수 있었다.

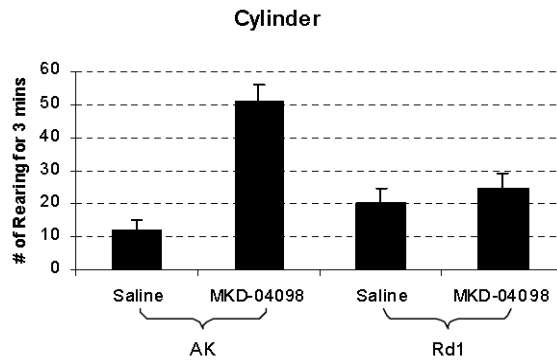


그림 11. Cylinder Test: ak treated MKD-04098 exhibited functional recovery in cylinder test.

A. Pole Test

B. Beam Test

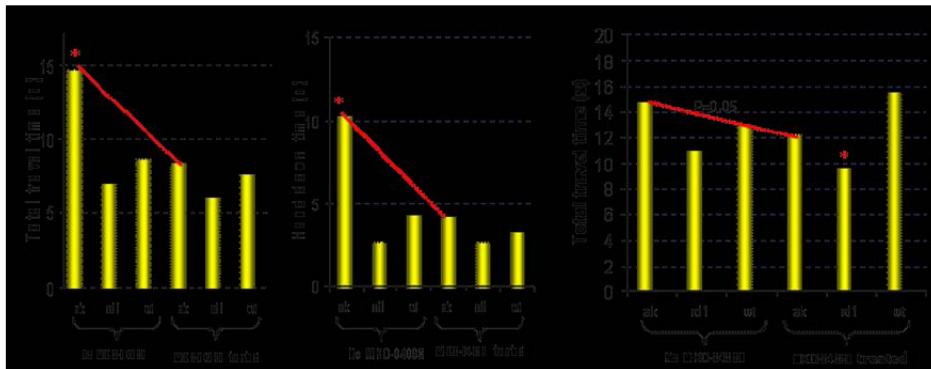


그림 12. 4E treated ak mice showed functional recovery in nigrostriatal specific motor function in Pole test (A) and Beam Test (B).

⑤ 노르에피네프린 신경세포 특이 전사인자인 AP-2b의 역할 규명

AP-2 전사인자는 신체를 구성하는 여러 조직의 발생과 형태에 매우 중요한 역할을 하는 전사인자로 알려져 왔다. 최근에 신경능 줄기세포 (neural crest stem cell)에서 AP-2 전사인자가 특이적으로 발현이 되고 또한 교감 신경절 (sympathetic ganglia)에서 특이적으로 발현이 된다는 보고에 따라 신경능 줄기세포 및 교감 신경절에서 AP-2b가 결손된 쥐를 분석한 결과 이들 쥐에서 중요한 카테콜아민 신경전달물질 중 하나인 노르에피네프린이 결핍되어 있음을 확인하였고, 노르에피네프린을 합성하는 주요한 효소인 Dopamine-beta hydroxylase (DBH) 유전자를 전사 단계에서 조절하고 있는 것을 확인하였다.

⑥ 노르에피네프린 결핍증을 유발하는 돌연변이의 발견

주요한 자율신경계의 병증 하나인 기립성 저혈압 (orthostatic hypotension)은 오랜 기간동안 발병의 원인이 알려져 있지 않았다. 최근 본 연구자는 임상학적으로 기립성 저혈압이 특징인 노르에피네프린 결핍증을 앓고 있는 환자들의 유전자를 분

석한 결과 노르에피네프린을 합성하는 주 효소인 DBH의 아미노산이 변형되어 있음을 확인하였고, 이들 아미노산의 변이가 DBH 단백질의 접힘을 불완전하게 하고, 이들 단백질의 세포내 이동을 방해한다는 사실을 분자 생물학적, 생화학적, 세포 생물학적 방법을 이용하여 규명하였고, 분자 수준에서 chaperone을 이용하여 이 결핍증을 치료할 수 있다는 가설을 제공하였다.

(다) 주요 연구 성과

- ① 도파민 신경세포 특이 전사인자들의 발굴 및 그들의 역할을 밝히고 이들이 파킨슨병의 치료제로서 표적이 될 수 있음을 세포 및 동물 실험을 통하여 확인하였다.
- ② 노르에피네프린 결핍증에 주요 원인 유전자로부터 변이를 찾고 이들 변이가 노르에피네프린을 생산에 중요한 역할을 하는 DBH 유전자의 과립내로 이동을 저해하는 기작을 밝혔으며, 이들 기작을 기반으로 분자 chaperone을 이용하여 변이로 인한 세포내 이동을 촉진시켜 새로운 치료제로서 가능성을 확립하였다.

(4) 연구결과 활용계획

기존의 파킨슨병 치료제와는 다르게 도파민 신경세포의 전사인자인 고아 핵수용체의 활성물질을 이용하여 도파민 신경세포의 재생 및 유지를 통해 파킨슨병의 원인인 도파민 신경세포 사멸을 억제하고 유전자의 활성을 촉진시키는 치료제 개발이 용이하게 되었다. 또한 이들 활성물질의 핵심 구조를 이용하여 의약품 개발을 이용한 새로운 의약품 개발이 가능하게 되었다. 또한 노르에피네프린 결핍증의 원인을 분자 수준에서 기작을 규명하였다.

라. 한·미 국제 협력 과제 2: 미국 시카고 대학교

연구책임자	강운중	협동연구기관	시카고 대학교
과제명	파킨슨병의 유전성-내인성 요인		

(1) 요약

2단계 연구개발을 통해 파킨슨병과 운동 장애에 대한 현행 증상 치료의 한계를 지적하고 도파민 신경퇴행에 대한 DJ-1, PINK-1의 돌연변이 등 유전적 기작과 과량의 도파민이 가지는 독성 등 내인성 기작을 제시하였다.

(2) 2단계 연구목표

본 연구는 파킨슨병(PD)의 발병에 영향을 주는 유전적, 내인적 인자를 규명하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 세가지 세부 목표를 설정하였다. 첫째, 현재 PD 치료의 가장 중대한 부작용인, L-DOPA에 의한 운동 장애의 기작을 연구하였다. 본 연구진은 운동 장애를 유발하는 분자, 세포적 변화를 연구하기 위해 PD와 운동 장애의 새로운 유전 모델을 개발하였다. 둘째, PD에 연관된 신경퇴행에서 DJ-1의 역할을 knock-out 생쥐 모델과 세포주 모델에서 연구하였다. 셋째, PD의 열성유전과 연관되어 있는 유전자인 PINK1의 역할에 대해 연구하였다. 이 역시 knock-out 생쥐 모델과 세포주 모델에서 수행되었다. 또한 DJ-1과 PINK1 사이의 상호작용 및 alpha-synuclein과의 상호작용을 규명하였다.

(3) 연구내용 및 결과

(가) 연구의 세부목표 대비 추진실적

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도
2006	운동 장애의 새로운 생체 모델 개발과 해부학적 분석	논문 발표 (Ding et al., 2007)	100%
	생체 내 도파민 독성	논문 발표 (Chen et al., 2008)	100%
	PINK1 처리에 미치는 DJ-1의 영향, double knock-out	현재까지 두드러지는 영향 없음	100%
2007	DJ-1이 proteasome에 갖는 효과	논문 발표 (Yang et al., 2007)	100%
	DJ-1이 alpha-synuclein에 갖는 효과	현재까지 두드러지는 영향 없음	100%
	PINK1의 세포 내 분포와 분해	논문 발표 (Lin et al., 2008)	100%
2008	DJ-1이 alpha-synuclein에 갖는 효과	현재까지 두드러지는 영향 없음	100%
	hsp90이 PINK1에 갖는 효과	논문 발표 (Lin et al., 2008)	100%
	세포질형과 미토콘드리아형 PINK1의 기능	논문 준비중	100%

(나) 2단계 연구결과

① 본 연구진은 pitx3 유전자 프로모터 지역의 자발적인 돌연변이로 인한 aphakia 생쥐에서 도파민 신경세포가 생성되는 E12 직후에 nigrostriatal 도파민 시스템이 사라짐을 발견했다. 또한 약간의 무운동증이 관찰되었고, 반복된 L-DOPA 처리에 의해 비정상적 불수의 운동(abnormal involuntary movement: AIM)이 발생했다. 이러한 AIM은 PD 환자에서 관찰된 L-DOPA 유래 운동장애 및 설치류에 적용되는 다른 전통적인 독소에 의한 PD 모델의 특징들을 모두 보이고 있었다. AIM은 몇 주 간의 L-DOPA 처리 기간 동안 발달하였고 fos-B, dynorphin의 발현과 상관을 보였으며

adenosine 길항제에 의해 저해되었다. 이 결과는 2007년 논문(Ding et al., 2007)으로 보고되었다. 더불어 본 연구진은 fos-B가 PPN에서 발현함을 발견하여 운동장애와의 새로운 해부학적 연관성을 제시하였다. 또한 본 연구진은 콜린성 신경세포에서 ERK 활성화가 특이적으로 AIM과 연관이 있으며, M1 길항제가 무운동증을 개선시키며 운동장애 발생도 억제함을 발견하였다.

- ② 본 연구진은 proteasome의 기능에서 DJ-1의 역할을 연구하였다. 제초제의 일종인 paraquat으로 대표되는 환경적 요인과 DJ knock-out이 모델이 되는 유전적 요소가 결합되었을 때 proteasome 기능에 이상을 가져오지만, DJ-1 knock-out 혹은 paraquat 처리 단독으로는 이상을 야기하지 않았다. 이는 행동적, 생화학적 이상과도 연관이 있었다. 그 기작을 규명하기 위해 본 연구진은 결합된 스트레스가 proteasome 단위체의 발현 수준 감소와 더불어 nrf2의 발현 감소를 야기함에 주목하였다 (Yang et al., 2007). 이 과정에서 DJ-1에 의한 nrf2 조절 기작을 중점적으로 연구하였다. DJ-1을 Hela 세포주에서 과발현 할 경우, PINK1 수준을 변화시키지 않았고, DJ-1 knock-out 생쥐 두뇌에서 PINK1 mRNA 수준도 WT 두뇌에 비해 차이를 보이지 않았다. 현재 DJ-1 knock-out과 A53T alpha-synuclein 과발현을 동시에 갖는 double transgenic 생쥐 모델을 이용하여 DJ-1이 alpha-synuclein에 미치는 영향을 분석하고 있으나, 현재까지 double transgenic 생쥐는 행동이나 MPTP 감수성의 측면에서 차이를 보이지 않고 있다.
- ③ 잠재적으로 도파민 신경독성을 증가시킬 수 있는 도파민 재흡수가 DJ-1이 결여될 경우 증가하는 선행 연구 결과를 기반으로 본 연구진은 조직 특이적이며 조절 가능한 방식으로 dopamine transporter (DAT)를 선조체 신경세포에서 과발현시킨 최초의 *in vivo* 모델을 제작하였다. 이와 같은 모델에서 만성적인 세포 내 도파민 함량의 증가는 신경세포 기능 이상과 구조적인 위축을 야기하였다.
- ④ 마지막으로 본 연구진은 PINK1 knock-out 생쥐 및 DJ-1과 PINK1의 double knock-out 생쥐를 제작하였다. PINK1 knock-out 생쥐는 광범위한 행동, 생화학, 조직학적 연구에도 불구하고 두드러진 이상을 보이지 않았고, double knock-out 생쥐는 E3 배아 시기에서 치사 현상을 보였다. 또한 본 연구를 통해 미토콘드리아 막 전위 의존적인 PINK1의 해독 후 조절 과정, 세포 내 분포 및 proteasome에 의한 PINK1의 분해와 이를 억제하는 hsp90과의 상호작용 등을 규명하였다. 본 연구진은 현재 PINK1의 세포질 형태와 미토콘드리아 형태의 기능 차별성 여부를 조사하고 있다.

(다) 주요 연구 성과

- ① L-DOPA에 의한 운동장애에 관여하는 새로운 해부학적 구조(PPN)와 세포 유형

(cholinergic interneurons)의 발견

- ② 산화와 proteasome 기능을 연결하는 DJ-1 보호의 분자 기작 규명
- ③ 생쥐 모델을 이용하여 도파민 자체적으로 가지는 독성을 최초로 *in vivo*에서 규명
- ④ PINK1 기능 연구의 초점을 미토콘드리아 형태와 세포질 형태의 상호작용으로 확장

(4) 연구결과 활용계획

- ① 본 연구진은 L-DOPA에 의해 유발되는 운동장애에 cholinergic interneuron이 관여한다는 새로운 발견을 확장해 나가고 있다. 그 일환으로 운동장애를 줄이기 위해 ERK를 저해제로 차단하는 연구과 dominant negative mutant를 사용하는 연구를 계획 중이다. 이 외에도 운동 장애 치료를 위해 M1 수용체에 작용하는 anti cholinergic reagent를 시험하고 있다. 이 연구는 추후 NIH 연구제안서로 제출될 것이다.
- ② 도파민의 신경독성에 대해서는 상당한 논란이 있어왔으나, 본 연구결과는 생체 내에서 그 가능성을 시사하였다. MAO 저해제의 효과와 도파민 산화 산물에 의한 특이적 세포 사멸 기작의 연구를 통해 그 분자적 기작을 연구할 계획이다.
- ③ 향후 DJ-1에 대해서는 nrf2와 산화적 스트레스에 반응하는 nrf2의 표적 유전자에 대해 초점을 둘 것이다. 또한 PD의 발병과 산화 스트레스의 진행을 추적하는 데 이용할 수 있는 생체 지표로서 DJ-1을 이용할 계획이다.
- ④ PINK1의 경우 미토콘드리아에서 뿐만 아니라 세포질에서도 분포한다는 사실을 최초로 규명하였다. 향후 치료법 개발에 도움이 되리라는 시각에서, 각 세포내 위치에서 PINK1의 차별적 기능을 연구할 것이다.

3. 뇌과학 분야 국내외 기술동향 조사 및 분석

가. 개요

- (1) 뇌연구의 국제 경쟁력을 확보하기 위해서는 국내외 기술 및 연구 동향에 대해 적극적으로 대응하여야 하며, 이에 따라 사업단에서는 한·영 국제 공동 심포지엄 외에도 주기적으로 미국과 영국을 중심으로 국내외 뇌연구 동향 분석을 추진하였다.
- (2) 미국의 경우 뇌연구 분야 최대 학회인 미신경과학회(Society for Neuroscience)에 매년 사업단 참여연구자의 참가를 독려하고 최신의 국제 연구 동향을 파악, 정보 교류를 추진하였다. 특히 한·미 신경과학자 심포지엄을 동기간에 개최하여 참가의 의의를 제고하고자 하였다.
- (3) 영국 및 유럽의 경우는 한·영 국제 협력 연구 협정에 근거하여 2단계 기간 중에는

영국 브리스톨 대학 내에 설치된 현지 BRC 사무소를 통해 영국 및 유럽연합 내 뇌 연구 동향에 대한 정책 및 기술동향을 조사하여, 다음과 같은 3건의 동향 조사 보고서를 작성하였다.

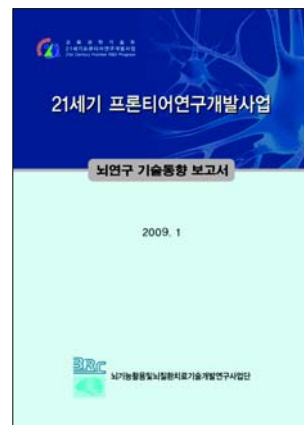
<p style="text-align: center;">UK-BRC 해외 동향 조사 보고:</p> <p style="text-align: center;">영국 BBSRC의 신진 연구자 지원 프로그램</p> <p style="text-align: center;">2007년 1월 15일</p> <p style="text-align: center;">Kwangwook Cho</p> <p style="text-align: center;">Henry Wellcome Laboratories & The MRC Centre for Synaptic Plasticity, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Bristol, UK.</p>	<p style="text-align: center;">해외 동향 조사 보고:</p> <p style="text-align: center;">European Research Council (유럽 연구 위원회)의 설립 및 운영 현황</p> <p style="text-align: center;">2008년 1월 7일</p> <p style="text-align: center;">UK-BRC Office (Prof. Kei Cho)</p> <p style="text-align: center;">Henry Wellcome Laboratories & The MRC Centre for Synaptic Plasticity, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Bristol, UK.</p>	<p style="text-align: center;">해외 동향 조사 보고:</p> <p style="text-align: center;">제 7차 EU Framework Program (EU FP7)에서 신경과학 관련 과제 현황 조사</p> <p style="text-align: center;">2008년 11월 11일</p> <p style="text-align: center;">UK-BRC Office (Prof. Kei Cho)</p> <p style="text-align: center;">Henry Wellcome Laboratories & The MRC Centre for Synaptic Plasticity, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Bristol, UK.</p>
---	--	---

- ① European Research Council (ERC, 유럽 연구 위원회)의 설립 및 운영 현황
 - : 2007년 2월 공식적으로 발족된 ERC는 유럽 연합 (EU)의 학술 및 과학기술 분야 활동의 일환으로 7년간 75억 유로 (한화 약 10조원)의 예산을 기반으로 한다. 4년 이상의 지속적인 지원을 기본 방침으로 하여 연구자 기반의 선도 연구 과제를 선정, 지원함으로써 유럽 학술계의 전반적인 창조성과 경쟁력의 증진에 기여하는 것을 목표로 한다.
 - ② 영국 BBSRC의 신진 연구자 지원 프로그램
 - : 영국 생명공학 및 생명과학 연구 협의회(Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC)의 New Investigator (NI) Scheme은 신진 연구 인력에 대한 지원 강화를 목적으로 2001년부터 BBSRC의 정식 지원 프로그램으로 시작되었다. 독립적인 연구를 시작하는 단계에 있는 신진 연구자들이 정착하고 발전하도록 하는 것을 주된 목적으로 하기 때문에 BBSRC NI Scheme은 지원자들의 현재까지의 연구 업적보다도 개개의 지원자가 가지는 연구 역량 및 잠재력을 중시한다.
 - ③ 제7차 EU Framework Program (EU FP7)에서 신경과학 관련 과제 현황 조사
 - : EU Framework Program은 연구 개발 사업에 있어서 유럽 국가 간 긴밀한 협력 체제 구축을 목적으로 1984년에 출범하였는데 현재 유럽 연합의 연구 개발 지원 정책의 핵심 프로그램으로서 운영되고 있다. EU FP7은 7년간의 일정으로 2007년에 출범하였다.
- (4) 또한 영국 BRC 사무소는 3단계 연구과제 기획의 일환으로 추진된 사업단 주도의

국내외 동향 조사, 분석 사업에 영국 BBSRC와 MRC의 새로운 운영 방침에 대한 기초 정보를 제공하였다.

(5) 국내외 뇌연구 기술 동향 및 시장 동향

- ① 빠르게 변화하고 있는 국내외 뇌연구 동향에 적극적으로 대응하기 위하여 현시점에서의 국내외 뇌연구 기술 동향 및 시장 동향에 대해 조사, 분석 사업을 수행하고자 하였다.
- ② 이를 위해 본 과제의 일환으로 2008년 9월부터 12월까지 4개월간 주요 국가별, 기술별 기술 동향 및 시장 동향을 조사, 분석하고, 그 결과를 3단계 연구과제 기획에 반영하였으며, 동향조사 보고서는 단행본으로 발간하였다.



나. European Research Council (유럽 연구 위원회)의 설립 및 운영 현황

(1) 개요

2007년 2월 공식적으로 발족된 European Research Council (유럽 연구 위원회, 이하 ERC)는 유럽 연합 (EU)의 학술 및 과학기술 분야 활동의 일환으로 유럽 내의 과학 정책에 있어서 획기적인 전기를 마련하고 있다. 실제 ERC는 전 유럽을 대상으로 한 최초의 선도 개척 연구 (Frontier Research) 지원 프로그램으로서 인문-사회 과학에서부터 생명과학, 그리고 물리-공학 분야에 이르기까지 광범위한 학술 전분야를 그 대상으로 한다.

특히 ERC 과학 위원회 (Scientific Council)는 ERC에 의한 자체적인 정책 입안의 핵심 기구로서, 이는 현직 과학자들로서, 독자적인 절차에 의해 다양한 분야로부터 선출된 4년 임기의 22인의 위원으로 구성된다. Scientific Council은 ERC의 과학기술 분야 전략 수립 및 운영 프로그램을 관장하며, 특히 객관적이고 공정한 기준에 의거 최선의 지원 대상을 선별하는 작업을 그 주 임무로 한다. 현재 Scientific Council은 예산 집행을 비롯한 ERC의 일반 운영을 담당하는 EU 내의 Commission's Dedicated Implementation Structure (이하 ERC-DIS)와 긴밀한 공조 체제를 이루도록 조직되어 있으나, 보다 원만한 운영을 위해 ERC-DIS는 2008년 중반 이후에는 ERC 전담 지원 기구 (ERC Executive Agency, ERCEA)로 전환될 예정이다.

현재 ERC는 7년간 75억 유로 (한화 약 10조원)의 예산을 기반으로 하고 있는데, 최초 준비 기간 14개월을 포함하여 4년 이상의 지속적인 지원을 기본 방침으로 하여 연구자 기반의 선도 연구 과제를 선정-지원함으로써 유럽 학술계의 전반적인 창조성과 경쟁력의 증진에 기여하는 것을 목표로 한다. 이를 위하여 ERC는 우수

연구의 지원이라는 유일 기준을 바탕으로 EU 역내에서 현재 활동 중인 과학자라면 국적을 불문하며, 기존 과학자들뿐만 아니라 시작 단계의 젊은 연구자들도 지원 대상으로 한다.

본 보고는 국제적인 협력 연구 및 지원 프로그램의 모델로서 ERC의 설립 취지 및 운영 현황에 대한 전반적인 사항들을 다루고자 한다.

(2) ERC의 설립 과정

(가) 연혁

ERC와 같은 전 유럽을 대상으로 하는 학술 위원회의 설립은 일차적으로 보다 효율적이고 높은 수준의 연구를 위해 기존의 국가 단위의 분리된 시스템 보다는 EU 수준에서 협력 연구 및 그 지원 프로그램을 총괄할 수 있는 공식 기구의 필요성에 대한 공감대가 연구자들 사이에 형성되면서 이루어진 것이다.

2002년 11월, EU 회원국 과학 기술 분야 장관 회의에서 전 유럽을 대상으로 하는 연구 위원회의 목적 및 취지에 관한 협의가 처음으로 이루어진 이래, 공식적으로 소집된 전문가 그룹 (ERC Expert Group, 이하 ERCEG)에 의해 기구의 설립 가능성에 대한 논의가 처음으로 이루어졌다.

2003년, ERCEG에 의해 ERC의 설립 방안에 대한 보고서가 발표되었는데, 이는 정치계 및 연구자 집단 양자에서 모두 지지를 얻게 되었다. 이후 2005년 유럽 위원회에서 FP-7의 'Ideas Programme'을 기반으로 ERC가 독립적으로 설립 및 운영되도록 하는 안건이 공식적으로 상정되었으며, 2005년 6월, 유럽 위원회의 과학기술 분과 위원장인 Janez Potocnik은 유럽 과학계의 다양한 의견 수렴을 거쳐 선정된 22인의 연구자들로 구성된 ERC Scientific Council의 발족을 최종적으로 승인, 발표하였다.

2005년 10월, ERC Scientific Council의 창립 위원들이 최초로 공식적인 회동을 가져, 유럽의 과학 기술 정책의 이정표가 되었다. 같은 해 12월 위원회는 Fotis Kafatos 교수를 위원장으로, Helga Nowotny 교수 및 Daniel Estève 박사를 부위원장으로 선출, 공표하고, ERC의 출범 및 향후 운영 방향에 대한 전략 초안을 수립하여 발표하였다. 이와 함께 2006년 12월, 유럽 의회는 7년간 75억 유로를 ERC의 예산으로 승인하였다.

이를 바탕으로 이듬해 2007년 2월, 당시 EU 의장국인 독일의 베를린에서 ERC가 공식적으로 출범하였다. 2007년 4월에 종료된 최초의 과제 공모에서는 9167개의 과제가 응모할 정도로 유럽 과학계에 큰 반향을 일으켰다.

(나) 비교

① 선도 개척 연구 (Frontier Research)

ERC가 정의하는 선도 개척 연구는 '기초 학문 분야의 새로운 이해를 증진하는 일련의 연구'라고 볼 수 있다. 특히 과학기술 분야의 기초 연구로서 사회-경제적

잠재성을 가지는 연구를 장려하며, 다른 한편으로는 과제의 출발점은 새로운 분야이거나, 혹은 기존의 연구 분야일 수 있지만, 기본적으로 상당한 위험성이 따르더라도 기존 학설의 경계를 허물 수 있는 선도 연구를 지향한다.

② FP-7 Ideas Programme

Ideas Specific Programme은 제 7차 EU Research Framework Programme (FP-7)의 일환으로, 국가 간 협력 (Cooperation), 과학자 집단에 기반한 연구자 주도의 연구 지원 (Ideas), 개별 연구자에 대한 지원 (People) 및 유럽 내 연구 역량의 증진 (Capacities) 이라는 4가지 활동으로 이루어지는데, 이는 ERC 창설의 모태가 되며, 법적으로 그 예산 기반이 되고 있다.

(3) 설립 목표

(가) What is the ERC?

ERC는 연구자 기반의 선도 프런티어 연구 과제를 지원하기 위하여 설립된 최초의 공식적인 EU 산하의 지원 프로그램이다. 따라서 ERC 는 일급 과학-기술자 및 학자들을 발굴, 지원 및 육성함으로써 학술 분야의 선도 인력 양성을 그 일차적인 목표로 한다. ERC의 지원 프로그램은 EU의 협력 연구 지원 프로그램인 제 7차 Research Framework Programme (이하 FP-7)의 일환으로 일체의 국가 단위의 기존 연구비 집행 기관과는 별도로 운영되어 이를 보완한다.

ERC는 다양한 분야의 연구자들이 새로운 기회를 얻을 수 있도록 하기 위하여, 정책 입안자들에 의한 하향식 지원 분야 결정 보다는 연구자 중심, 즉 자유 공모 형태의 상향식 과제 신청 및 선정을 기본 방침으로 한다. 이러한 방침은 본 연구 기금이 보다 새롭고 유망한 분야에 유연하게 지원이 되도록 해줄 것으로 기대된다.

따라서, ERC 연구비는 기성 및 신진 과학자에 의해 입안된 각종 연구 프로젝트 중 과학적 우수성이라는 유일한 기준에 따라, 공개경쟁을 통해 선별된 과제에 대해 지급이 되는데, 현재 유럽 내에서 활동 중인 연구자라면 그들의 출신지 및 국적을 불문함으로써 유럽 역내뿐만 아니라 역외 지역의 최고의 아이디어 및 인재들이 유럽 내로 유입되도록 하는 것을 목표로 한다.

하지만 ERC가 단순히 연구비 지원 프로그램으로 머무르고자 하는 것은 아니다. 장기적으로 ERC는 다양한 외부의 성공 사례들과 그 요인을 분석하고 이들을 벤치마킹하여 유럽 내 연구 시스템의 방향을 설정하고, 그 역량을 강화하고자 한다. 결국 이러한 과정이 대학 및 각종 연구 기관들로 하여금 국제적으로 경쟁력 있는 연구 기관으로 거듭 날수 있도록 하는 데에 도움이 될 것이며, 보다 많은 혁신적인 과학적, 기술적 발견을 이루도록 할 것이다. 이러한 과학적 발달이 미래에 새로운 산업이나 시장, 혹은 사회적 혁신을 가져올 것이라는 것은 자명한 사실이다.

마지막으로 ERC는 유럽의 연구 역량 및 기반이 앞으로 다가올 지식기반 사회의 사회적 요구에 보다 더 부합하도록 만들며, 국제적인 경쟁력을 획득하도록 하는 것을

목표로 한다. 보다 구체적인 정보는 ERC 홈페이지 (<http://erc.europa.eu/index.cfm>)를 통해 얻을 수 있다.

(나) ERC in a nutshell

따라서 ERC는 다음과 같은 목표를 지향한다:

- ▶ 과학기술 및 전 학술 분야를 대상으로 유럽 내 최고의 연구를 지원한다.
- ▶ 연구자 주도의, 즉 상향식 선도 개척 연구 과제를 선정, 육성한다.
- ▶ 기성 연구자들에 대한 지원과 더불어 차세대 신진 연구 인력을 양성한다.
- ▶ 특정 연구 분야에 치중하기 보다는 아이디어 자체에 주안점을 두어 혁신적인 제안들을 우선적으로 지원한다.
- ▶ 유럽 내 연구 역량의 다양화를 지향하며, 동시에 선택된 우수 연구자에게 집중적으로 연구비가 지급되도록 한다.
- ▶ 유럽의 선도적 연구 역량을 고양하며, 현재 및 미래의 일류 연구자를 양성한다.
- ▶ 연구의 우수성을 제일의 가치로 확립한다.

(다) What is 'frontier research' and what are its benefits?

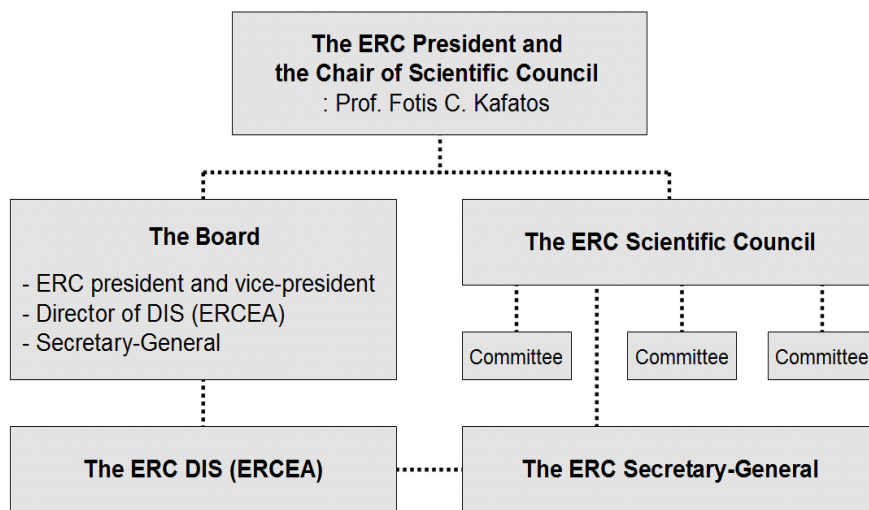
급변하는 과학기술 분야의 특성 상 끊임없이 새로운 분야가 나타나며, 기존의 영역들이 교차하는 시점인 현재, 더 이상 과학기술 분야를 기초과학 및 응용과학으로 양분하는 것은 그 의미가 많이 퇴색되었다. 따라서 ERC는 기존의 이분법적 분류에서 탈피하여 지식의 근본적인 발전을 선도할 수 있는 새로운 분야의 프런티어 연구의 지원을 그 설립 취지로 하고 있다.

따라서 ERC는 다음과 같은 측면에서 장점과 파급 효과를 가질 것으로 기대된다:

- ▶ 유럽 내 연구자들 사이의 개방적이고 직접적인 경쟁을 통해, 그들의 성취를 고양하고자 하며, 이는 일개 국가 수준을 탈피해서 보다 넓은 인재 풀로부터 최선의 아이디어와 재능을 이끌어 낼 수 있도록 해줄 것이다.
- ▶ ERC의 이러한 개방적이면서도 경쟁적인 시스템은 연구 자원이 실현 가능성이 높으면서도 새로운 분야로 연결될 수 있도록 하여, 기존의 국가 수준의 지원 프로그램 보다 높은 효율성을 보장할 것으로 기대된다.
- ▶ 또한 각급 연구 기관이 신진 과학자들에 대한 지원을 늘리도록 함으로써 학문 후속 세대의 양성에 기여할 것이다.
- ▶ 경제적인 측면에서, ERC는 전반적인 과학기술 기반 산업의 육성과 더불어 다양한 연구 기반 산업 분야의 활성화 및 다각화에 기여할 것이다.
- ▶ 사회적인 측면에서 ERC는 급변하는 사회에 부합하는 새롭고 다양한 문제에 대해 기존의 연구 체계가 보다 신속히 대응할 수 있도록 하는 전략적인 메커니즘을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

(4) 조직 구성

현재 ERC는 크게 Scientific Council과 유럽 위원회 산하의 행정 지원 조직 (Dedicated Implementation Structure, ERC-DIS)로 구성된다. Scientific Council은 연구비 집행 방향 및 추진 전략을 수립하고, ERC-DIS는 수립된 전략에 따라 이를 실제로 집행하는 등의 운영 및 관리 업무를 수행한다. ERC-DIS의 경우 2008년 중반까지는 한시적으로 유럽 위원회의 지원 기구의 형식을 유지하지만, 추후 공식적으로 독립된 ERC 전담 기구 (ERC Executive Agency, ERCEA)로 개편될 예정이다. 이는 결국 2008년 이후에는 ERC의 독립적이면서도 통합적인 운영을 유럽 위원회가 보장한다는 것을 의미한다. 보다 세부적으로 ERC는 다음과 같은 조직 체계에 의해 운영된다.



[ERC의 조직 구성]

- ▶ 의장 (The President) 및 의장단
- ▶ 운영위원단 (The Board)
- ▶ 과학/학술 위원회 (The Scientific Council)
- ▶ 행정 지원 조직 및 그 책임자 (ERC-DIS, 추후 ERCEA로 개편 예정)
- ▶ 사무 총장 (The Secretary General)

(가) The President

공식적으로 Scientific Council의 위원장이 전체 ERC의 의장을 겸임하도록 하여, 유럽 위원회를 비롯한 모든 경우에서 ERC를 대표하도록 하고 있다. 또한 의장은 ERC 운영위원단 및 Scientific Council, 양쪽 모두의 회합을 주관하며, 의제를 상정할 수 있는 권한을 가진다. 현재 ERC의 의장은 Fortis C. Kafatos 교수가 맡고 있으며, 의장을 보좌할 두 명의 부의장은 Helga Nowotny 교수와 Daniel Esteve 박사가 맡고 있다.

(나) The Board

ERC 운영 위원단은 Scientific Council에 의해 입안된 정책 방향과 이를 실현할 집행 기구 사이의 연결 고리 역할을 주 임무로 한다. ERC 운영 위원단은 앞서 언급한 3인의 의장단과 ERC-DIS의 장 및 사무총장을 포함하여 5인의 위원으로 구성된다.

(다) The Scientific Council

Scientific Council은 실질적으로 ERC의 정책 전반을 입안하고 관장하는 ERC의 핵심 기구이다. 이는 기본적으로 전 유럽 과학계를 대표하여 창조적이고 핵심적인 연구가 이루어지도록 하는 것을 그 소임으로 한다. 특히 Scientific Council은 실질적으로 ERC 운영 과정에서 각각의 연구 제안 및 결과 보고에 대한 평가 척도 및 방향을 설정해야 하기 때문에, 원칙적으로 그 멤버는 연구자 집단의 지지를 받는 현직 연구자로 구성하는 것을 원칙으로 한다. Scientific Council은 기본적으로 상기 3인의 의장단을 포함하여 22인의 전문 위원으로 구성된다. 보다 세부적으로는 Scientific Council의 역할은 다음과 같다.

① Decide on a scientific strategy:

Scientific Council은 ERC에서 지원하는 연구비의 전반적인 지원 방향을 결정, 공표하고, 기본적인 ERC의 운영 지침을 결정한다. 특히 당해 과제 공모의 분야를 선정하며, 그 평가 기준을 확정하고 지원 규칙을 설정하는 것이 이 위원회의 권한이다.

② Monitor and control quality and performance:

Scientific Council은 ERC 집행 전반을 관리한다. 특히 과제 공모 및 평가, 과제 평가를 담당할 전문가 집단의 선정, 연구비 집행 및 관리 등의 실질적인 운영 프로그램을 감독한다. 또한 진도 평가 역시 이 위원회의 몫이며, 경우에 따라서는 개선 사항을 권고하기도 한다.

③ Establish a communication strategy:

또한, Scientific Council은 과학계 전반과의 연락 창구 역할을 담당하여, ERC 운영 과정의 투명성을 보장할 책임을 가진다.

(라) The Director of the Dedicated Implementation Structure (ERC-DIS)

DIS의 책임자는 ERC 연구비의 운용 및 집행, 특히 Scientific Council에 의해 마련된 집행 방침의 준수에 일차적인 책임을 가진다. ERC의 출범 단계에 있어서는 과제 공모 및 ERC 연구비 집행을 위한 실질적인 조직 구성 및 실천 강령을 수립하는 것이 바로 DIS의 역할이다. 현재 Jack Metthey 박사가 ERC-DIS의 수장을 맡고 있다.

(마) The Secretary General

ERC 사무총장의 소임은 일차적으로 Scientific Council에 의해 수립된 추진 전략 및 프로그램에 따라 ERC가 통합적으로 운영되도록 하는 것이다. 앞서 언급한 바와 같이 ERC 사무총장 역시 Scientific Council의 의장단과 ERC-DIS 책임자와 함께 ERC 운영 위원단의 일원이다. 즉, 사무총장은 기본적으로 Scientific Council과 ERC-DIS 사이의 연결 고리 역할을 담당해야 하며, Scientific Council에 의해 마련된 추진 전략의 집행 과정을 감시, 감독하는 역할을 담당한다.

(5) ERC 지원 프로그램의 운영

ERC의 지원 프로그램은 다음과 같은 기본 원칙에 따라 운영된다.

- ▶ 독립적인 단일 책임 연구원에 의한 단일 연구팀을 그 지원 대상으로 한다. (Individual teams led by independent Principal Investigators are supported)
- ▶ 학문 전영역을 그 지원 대상으로 한다. (All fields of research are eligible)
- ▶ 정해진 과제 공모 기간 중 자체프로그램을 통해 온라인으로 제출된 과제 제안서만을 대상으로 지원 대상을 선정한다. (Proposal Submission only in response to calls for proposals and only online via the web-based EPSS tool)
- ▶ 과제 선정의 기준으로는 단지 학문적 우수성만을 적용한다. (Scientific excellence is the sole selection criterion)
- ▶ 최고의 연구자에 최선의 지원을 하는 것을 원칙으로 한다. (Attractive grants are provided to support the best researchers)

각 항에 있어서 보다 구체적인 사항은 다음과 같다.

(가) Individual teams led by independent Principal Investigators are supported

기본적으로 ERC 연구비는 선도 개척 연구를 담당할 단일 연구자(Principal Investigator)에게 지급되는 것을 원칙으로 한다. 따라서 콘소시움의 형태로 지원하는 것은 허용되지 않는다.

책임 연구원은 과제 공모 단계에서는 법적으로 특정 소속 기관에 의해 정식으로 고용이 되어 있을 필요는 없으나, 과제 선정 후 협약 및 집행 과정에서는 반드시 특정 소속 기관에 정식으로 고용이 되어야 한다. 특히 책임 연구원은 반드시 독립적인 연구팀을 이끄는 사람이거나 적어도 독립적인 연구 프로그램을 운영할 수 있는 사람이어야 한다. 이는 책임 연구원이 상급 연구자들로부터 독립적으로 연구비를 집행할 수 있고, 연구의 방향을 설정할 수 있어야 하며, 독립적인 연구 공간 및 설비를 갖추고 있어야 하고, 최종적으로 연구 결과물의 출판 시 반드시 핵심 저자가 될 수 있어야 한다는 것

을 의미한다.

이에 비해 연구팀의 구성 및 형태는 비교적 자유롭다. 기본적으로는 책임 연구원이 이끄는 연구 그룹의 일원이 연구팀의 일원이 될 수 있으며, 같은 소속기관 내에서는 누구든지 연구팀의 구성원으로 위촉할 수 있다. 하지만 과제의 성격에 따라서는 다른 소속 기관 (심지어 다른 국가의 연구 기관)의 연구원도 과제 수행팀의 일원이 될 수 있다.

(나) Frontier Research Project: All fields of research are eligible

ERC 프로그램은 기존의 학문적 경계를 뛰어넘는 프런티어 연구를 지원하는 것을 제일의 목표로 한다. 따라서 모든 학문 분야 - 과학기술 분야뿐만 아니라 인문, 사회과학 분야를 포괄해서 - 는 ERC 프로그램의 지원 대상이 될 수 있다. 특히 다른 학문 분야 간의 학제간 연구가 장려되며, '고위험-고소득 (high risk-high gain)'의 속성을 가지는 새로운 연구 분야가 선호된다. 본질적으로 ERC의 지원을 받는 과제는 과학-기술 분야의 지평을 넓히는 것을 목표로 해야 하며, 직접적으로 상업적인 목적과 결부된 과제는 지원 대상에서 제외된다.

(다) Proposal Submission: only in response to calls for proposals and online via the web-based EPSS tool

ERC 프로그램은 정해진 과제 공모 기간 중에만 지원할 수 있다. 기본적으로 과제 심사는 2단계에 걸쳐서 이루어지는데, 1단계에서는 전반적인 개요를 바탕으로 심사가 이루어지며, 이를 통과한 연구자는 구체적인 제안서를 2단계 심사에 제출할 수 있다. 모든 서류는 단지 ERC 자체의 온라인 시스템 (web-based Electronic Submission Services, EPSS)을 통해서만 제출 될 수 있다.

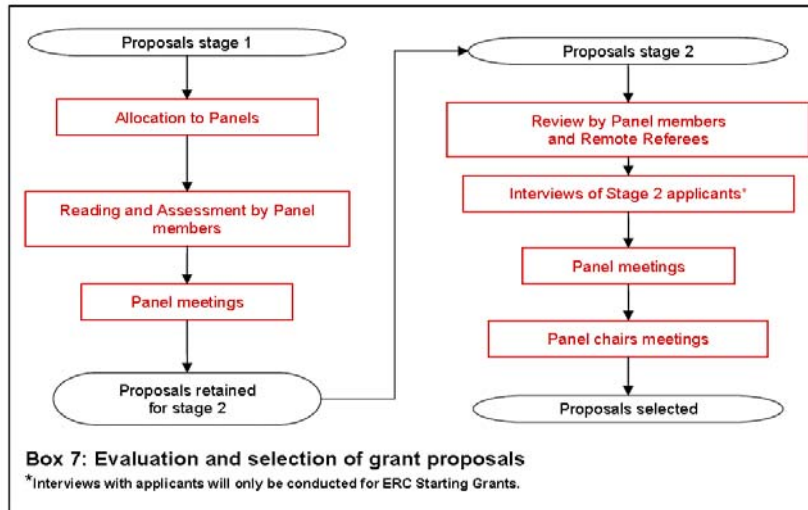
(라) Peer Review Evaluation: Scientific excellence is the sole selection criterion

ERC 프로그램에 신청된 과제는 각 단계에서 관련 분야의 전문가들로 이루어진 평가단에 의해 심사를 받게 된다. 전 학문 분야를 망라할 수 있도록 20개로 세분화 되어 있는데, 평가단의 인적 구성은 최종적으로 Scientific Council에 의해 결정된다.

크게 ①인문-사회과학 분과, ②수리-물리-지구과학 및 공학 분과, 그리고 ③생명과학 분과의 3개의 분과로 나뉘어져 있으며, 현재 각 분과별로 5-8 인의 평가위원장이 배속이 되어 있다.

제출된 과제 제안서는 그것이 속하는 분야에 따라서 담당 평가관에게 배정되며, 그 가능성에 대한 1단계 심사를 받는다. 2단계에서 평가관은 외부 심사위원을 위촉할 수 있는데, 특정 분야에 대한 전문가이자 동료 연구자로서 외부 심사위원은 신청된 과제의 채택 여부를 보다 전문적인 입장에서 평가할 수 있다. 과제 평가의 전반적인 과정은 아래에 도시된 바와 같다.

심사 과정에서 가장 중요시 되는 것은 물론 책임 연구원의 역량과 제안된 과제
 질적인 우수성이며, 이에 더하여 책임 연구원이 소속된 기관의 연구 환경 및 자원 역
 시 고려된다. 소속 기관 및 그 연구 환경의 경우는 평가 과정에서 계량화 하기 보다는
 단지 적합-부적합으로만 판정된다.



[ERC 지원 프로그램의 과제 평가 및 선정 과정]

(마) Attractive grants are provided to support the best researchers

ERC의 연구 과제 지원 프로그램은 기성 과학자와 신진 연구자를 구분하여 다음과
 같은 두 가지 방향으로 운영된다. 독립된 경로를 유지하지만, 과제 공모 과정에서 과제
 평가 및 선정은 유사한 평가 방식에 따라 일원화되어 이루어진다.

① ERC Starting Independent Researcher Grant

Starting Independent Researcher Grant는 갓 독립한, 혹은 독립하고자 하는 신진
 연구자들을 대상으로 하는 지원 프로그램이다. 이는 그 명칭대로 유럽의 기존 연구 지
 원 프로그램들이 신진 연구자들이 기존의 기성 과학자로부터 독립하거나, 혹은 독립적
 인 경력을 쌓는 과정에 대해서는 충분한 지원을 해오지 않은 문제를 해결하기 위해 설
 치된 프로그램이다.

결국 ERC의 설립 과정에서 이러한 구조적인 문제가 유럽 내 연구 역량의 큰 낭비
 를 초래할 뿐만 아니라, 새로운 아이디어를 창출할 수 있는 학문 후속 세대의 출현 및
 양성을 가로막는 큰 장애가 된다는 데에 중지가 모아져서, 우수한 신진 연구 인력이
 초기 단계에서 안정적으로 정착하여 큰 성장을 이룰 수 있도록 지원하자는 취지로 해
 당 프로그램을 독립적인 항목으로 운영하게 되었다.

따라서 ERC Starting Independent Researcher Grant는 유럽 내에서 우수한 신진
 연구자가 새로이 연구팀을 구성하고, 독립적인 연구 주제를 시작할 수 있도록 지원하
 는데, 평가 결과에 따라 연간 최대 400,000 유로 (한화 약 5.5억원)를 최장 5년까지

지원할 수 있도록 규정하고 있다. ERC Starting Independent Researcher Grant의 지원 자격은 다음과 같이 제한된다.

- ▶ 과제 공모 마감일 기준으로 박사 학위 및 동등 학력의 취득 후 2년 이상 9년 미만인 연구자
- ▶ 독립적인 연구자이거나 현재 독립적인 연구팀을 구성하는 단계의 연구자
- ▶ 책임 연구원의 국적에 대한 제한은 없으나, EU 회원국 및 인정 국가에 등록된 공공 혹은 사설 연구 기관에 소속되어야 한다. 인정 국가로는 a) 아이슬란드, 리히텐슈타인, 노르웨이 b) 이스라엘, 스위스 c) 크로아티아, 마케도니아, 세르비아 및 터키를 들 수 있다.

② ERC Advanced Investigator Grant

Advanced Grant는 기존의 정상급 연구자에 의한 혁신적인 연구 과제를 발굴 지원하는 것을 목표로 한다. 이 프로그램은 이미 세계 정상급으로 인정받은 기성 과학자를 대상으로 하는데, 역시 최장 5년까지 지원하며, 연간 최대 500,000 유로 (한화 약 6.8 억원)까지 지원이 가능하다.

독립적인 연구자라면 경력에 관계없이 누구나 지원할 수 있으며, Starting Grant와 마찬가지로 EU 회원국 및 인정 국가에서 연구 중인 과학자라면 누구든지 신청할 수 있다.

(6) 제언

끝으로 2007년 초 출범한 ERC 프로그램은 기초 학문 진흥 및 국제 협력 연구 지원 프로그램의 새로운 방향을 보여주는 사례로서, 다음과 같은 측면은 향후 국내 과학 기술 정책 수립 과정에 있어서 하나의 역할 모델로 충분히 고려할 가치가 있을 것으로 판단된다.

(가) 국가간 협력 연구 지원의 모범 사례

우선, ERC 프로그램은 단일 책임 연구원 및 그 연구팀을 대상으로 하는 프로그램이지만, 책임 연구원의 판단에 따라 누구든지 해당 과제의 참여 연구원으로 위촉될 수 있는 개방적인 구조를 가진다. 이는 결국 연구의 질을 높이고, 그 성공 가능성을 높일 수 있도록 최선의 지원을 한다는 ERC 기본 방침에 의한 것으로 최종 목표의 달성을 위해서는 최고의 연구 역량을 결집할 수 있도록 해야 한다는 개방적이고, 실용적인 철학에 기반을 한 것이다.

아울러, ERC 프로그램은 Starting Researcher Grant와 Advanced Grant 모두 유럽 역내에서 활동하는 연구자라면, 국적에 관계없이 신청할 수 있다는 측면에서 또 다른 개방성을 보여준다. 이는 ERC 프로그램이 단순한 연구 지원 프로그램에 그치는 것이 아니라, 우수한 인재의 유럽 역내로의 유입까지도 고려하는 국가를 초월한 정책이라는 것을 단적으로 보여준다.

아울러 ERC 프로그램은 기존의 국가 수준에서의 연구 지원 정책들을 인정하면서 운영될 수 있도록 상당한 유연성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 오히려 유럽 내 연구 지원 정책이나 집행 절차를 표준화 하는 역할 역시 담당할 것으로 기대된다.

ERC 프로그램이 가지는 이러한 개방성은 기본적으로는 현재 유럽이 정치, 경제적으로 EU라는 초국가적 공동체를 지향하고 있는 현실을 반영하는 것이다. 특히 초국가적 정치-경제 공동체의 존재가 ERC 프로그램 운영을 위한 재정적인 문제 해결에 있어서 핵심적인 측면이라는 사실은 부인할 수 없다.

하지만, 동아시아 혹은 범아시아적인 역내 연구 지원 허브의 구축 필요성 역시 국내에서 많은 논의가 있어온 바, ERC가 지역 공동체 기반의 국제 협력 연구 허브의 구축 과정에 있어서 훌륭한 선례가 된다는 것은 분명한 사실이다.

(나) 상향식 정책 결정 과정

ERC는 ‘연구자 주도의 과제 선정과 지원 프로그램의 개발’이라는 상향식 정책 결정 과정을 중시한다. ERC가 추구하는 이러한 상향식 정책 결정 과정은 실제 현장 연구자를 겸하고 있는 의장단 및 Scientific Council 위원들에 이루어진다는 점에서 현실화된다. 실제 핵심 정책의 결정은 의장단 및 이를 포함하는 Scientific Council에 의해 전적으로 이루어지며, ERC-DIS나 일반 사무국은 단지 그 집행에만 관여할 뿐이다. 그럼에도 불구하고, 현재 유럽위원회 소속의 ERC-DIS를 추후에는 ERC 산하의 전담 행정 조직으로 개편할 예정을 가지고 있다.

더욱이 ERC 정책 전반이 Scientific Council에 의해 결정되지만, 실제 지원을 받을 과제가 정책적으로 분야 선정이 선행된 후 해당 분야를 대상으로 공모가 이루어지는 것은 아니다. 오히려, 과제 공모 자체는 학술 전문분야를 대상으로 개방된 자유 공모의 형태를 기본적으로 유지한다. 개별 연구자에 의해 제기된 연구 과제의 선정 여부를 동료 연구자들의 엄격한 심사에 의해 결정되도록 한 점 역시 상향식 정책 결정 원칙에 충실한 시스템이라고 할 수 있다.

특히 엄격한 심사를 요구하지만, 학문 분야 및 주제가 개방되어 있는 현재의 시스템은 ERC가 추구하는 선도 개척 연구는 연구자 개인의 창의성을 극대화할 수 있도록 하는 개방적인 구조 하에서 가능하다는 인식에 기반한 것이다.

(다) 학술 인재 양성 프로그램

ERC 프로그램은 단순히 연구 지원 프로그램에 그치는 것이 아니라, 유럽 내 학술 역량을 총체적으로 고양하는 것을 최종 목표로 하는 정책이기 때문에, 선도 연구의 지원과 실제 연구를 수행할 인재 양성을 일원화하는 방식을 취한다. 이는 학술 진흥 프로그램과 인재 양성 지원 프로그램이 다소 분리되어 이루어지는 기존의 일반적인 연구 지원 프로그램과는 차별화 되는 측면이다.

앞선 언급에서처럼 ERC는 유럽 역내에 공식적으로 소속되어 활동 중인 연구자라면 국적에 관계 없이 ERC의 지원 프로그램을 신청할 수 있도록 한다. 이는 유럽 내

연구 환경의 전반적인 향상과 더불어, 역외 출신 인재에 대해 일체의 차별을 두지 않음으로써, 장기적으로는 우수한 인재가 유럽 학계로 유입될 수 있도록 하기 위함이다. 특히 과학기술 분야의 인재 유출이 사회 문제화 되고 있는 우리나라의 현실에서 ERC가 추구하는 이러한 국제성과 개방성은 반드시 눈 여겨 보아야 할 대목일 것이다.

아울러, 새로이 독자적인 연구 활동을 시작하는 신진 연구자에 대한 지원 프로그램과 기성 과학자에 대한 지원을 독립적인 경로에 의해 병행하고 있는 점 역시 ERC의 학문 후속 세대 양성 중시의 정책을 보여주는 것이다. 특히 기성 과학자의 경우와는 달리 신진 과학자에 대한 프로그램은 연구 결과 생산과 더불어, 젊은 연구자의 정착 여부에 대해 큰 비중을 둠으로써, 학술 진흥 지원과 인재 양성을 양립시키고자 하는 ERC의 기본 방침을 보여준다.

다. 영국 BBSRC의 신진 연구자 지원 프로그램

(1) BBSRC

영국 생명공학 및 생명과학 연구 협의회(Biotechnology and Biological Sciences Research Council, 이하 BBSRC)는 영국이 현재 운용 중인 7개의 핵심 연구 협의회(Research Council UK, 이하 RCUK)의 하나로서, 1993년 영국 정부에 의해 공표된 RCUK 재정비 방안에 따라, 기존의 농업 및 식품 연구 협의회와 공학 및 과학 연구 협의회와 생명과학 관련 분과를 통합하여 1994년에 출범하였다.

기초 및 응용 분야에 걸쳐 생명과학 전반에 대한 영국 정부의 연구 지원을 총괄하는 BBSRC 프로그램은 영국 정부 부처 중 Department for Innovation, Universities and Skills (DIUS)에 의해 지원 및 운영되고 있는데, 현재 총 예산 규모는 연간 약 350,000,000 파운드 (한화 약 6400억원)에 이른다. BBSRC에 의해 지원되는 영국 내 연구자의 수는 1600여 명에 이르며, 약 2000여 명의 생명과학 분야 학생들 역시 BBSRC의 지원을 받고 있다.

BBSRC에서 공식적으로 제시하는 지원 대상 분과는 다음과 같다.

- ▶ Agri-food
- ▶ Animal sciences
- ▶ Biochemistry and cell biology
- ▶ Biomolecular sciences
- ▶ Engineering and biological systems
- ▶ Genes and developmental biology
- ▶ Plant and microbial sciences
- ▶ Tools and resources
- ▶ **New investigator scheme**
- ▶ Longer and larger grants

▶ Cross- and joint-committee priorities

그런데, 여기서 특기할 만 한 점은 연구 분야에 따른 분류와는 별도로, 본 보고서에서 중점적으로 다루게 될 신진 연구 인력에 대한 지원 프로그램이나 대규모 장기 지원 프로그램 및 학제간 협력 연구에 대해서는 별도의 분과를 운영을 한다는 점이다. 이는 세계 수준의 연구 역량을 유지-발전시키기 위해 중요한 지원 대상에 대해서는 기존의 연구 분야에 따른 분류 체계와는 독립적인 운영 체계를 유지하려는 의도에서 비롯된 것이다.

(2) BBSRC New Investigator (NI) Scheme

BBSRC New Investigator (NI) Scheme은 신진 연구 인력에 대한 지원 강화를 목적으로 2001년부터 BBSRC의 정식 지원 프로그램으로 시작되었다. 그 명칭에 걸맞게 BBSRC 지원 기관에 새로이 채용된 lecturer, fellow 및 researcher를 그 지원 대상으로 하며, 이에 상응하는 Medical Research Council이나 Natural Environment Research Council의 지원 기관의 동등 자격 소지자에게도 그 문호를 열어두고 있다. 독립적인 연구를 시작하는 단계에 있는 신진 연구자들이 정착하고 발전하도록 하는 것을 주된 목적으로 하기 때문에 BBSRC NI Scheme은 지원자들의 현재까지의 연구 업적보다도 개개의 지원자가 가지는 연구 역량 및 잠재력을 중시한다.

2001년 출범한 후, 5년 동안의 NI Scheme 운영 결과에 대한 총괄적인 평가가 이루어졌으며, 그 결과가 2007년 11월에 공개되었다 (Review of the BBSRC New Investigator Scheme and Support for Early-Career Researchers). 이번 평가는 NI Scheme의 지원 유경험자, 즉 수혜자와 탈락자 양자를 대상으로 표본 조사가 이루어졌으며, 아울러 이들을 고용하는 기관의 상급 책임자 및 기성 연구자들도 포함되었다. 이는 향후 NI Scheme의 효율적 운영을 위한 개선점을 찾고자 하는 노력의 일환으로 지원 자격 요건에 관한 부분에서 그 실효성에 관한 문제까지 포괄적으로 이루어졌으며, 연구자들로 구성된 조사 대상자들의 설문 응답 결과를 기반으로 작성되었다. 따라서 본 보고서는 공개된 평가서를 바탕으로 BBSRC NI Scheme의 운영 현황에 대해 간략히 소개하고자 한다. 평가서 원문은 BBSRC의 홈페이지 (<http://www.bbsrc.ac.uk/>)에서 열람할 수 있다.

(3) 현행 BBSRC NI Scheme의 특징

(가) 자격 요건

BBSRC NI Scheme에 의거 New Investigator로 지정되기 위한 자격 요건은 다음과 같다.

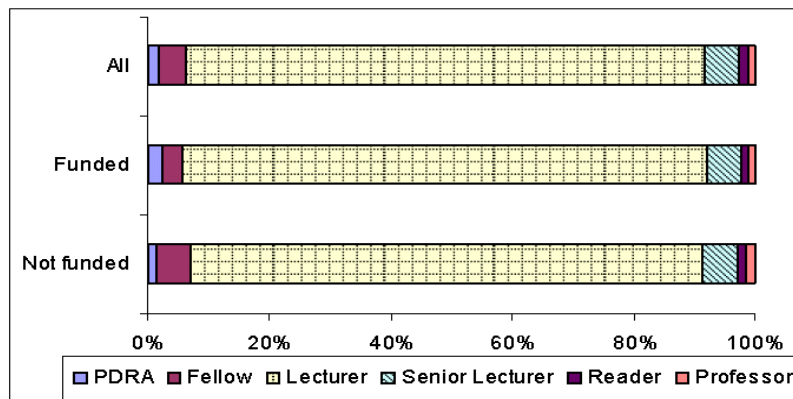
- ▶ 지원 시점을 기준으로 최초 고용 이후 3년 이내의 연구자.
- ▶ 연구비 수혜 실적이 150,000파운드 (한화 약 270,000,000원) 이내인 연구자.

- ▶ BBSRC를 포함한 RCUK의 research fellowship의 수혜자는 원칙적으로 제외.
- ▶ 단독 지원을 원칙으로 하지만, 학제간 협력 연구를 장려하기 위해, 생명과학 전공자와 비전공자 간의 공동 연구팀 구성은 허용.

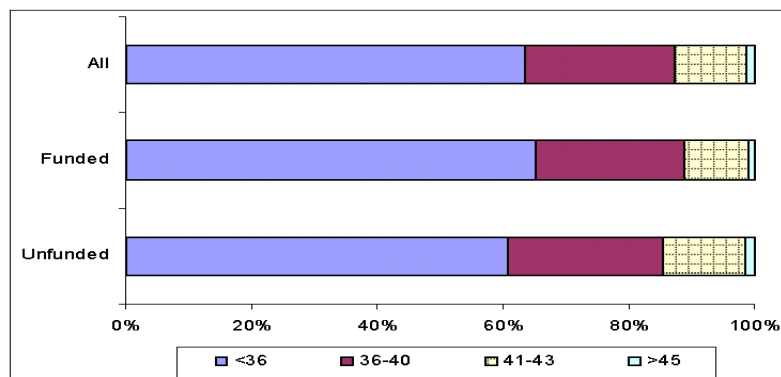
이상의 엄격한 자격 요건은 책임 연구원으로 갖 독립한 신진 연구자들의 자립 및 성장을 돕는다는 BBSRC NI Scheme의 설립 목적을 여실히 보여주는 것으로, 특히 제 2항과 3항의 조항은 부익부 빈익빈 현상을 최소화하면서, 학문 후속 세대의 인재 풀을 최대화 하려는 BBSRC의 방침을 반영한 것이다.

다음의 도표는 BBSRC NI Scheme의 지원자 및 수혜자들의 지원 당시의 상황 및 자격을 보여주는 통계이다. 통계 결과에서 볼 수 있듯이, BBSRC NI Scheme의 지원자 및 수혜자는 대부분 박사학위 취득 후 4~9년이 경과한 36세 미만의 lecturer 급의 연구자인 것으로 드러났으며, 이는 앞서 언급한 BBSRC NI Scheme의 기본 취지 및 운영 방침이 비교적 잘 적용되고 있는 결과로 볼 수 있다.

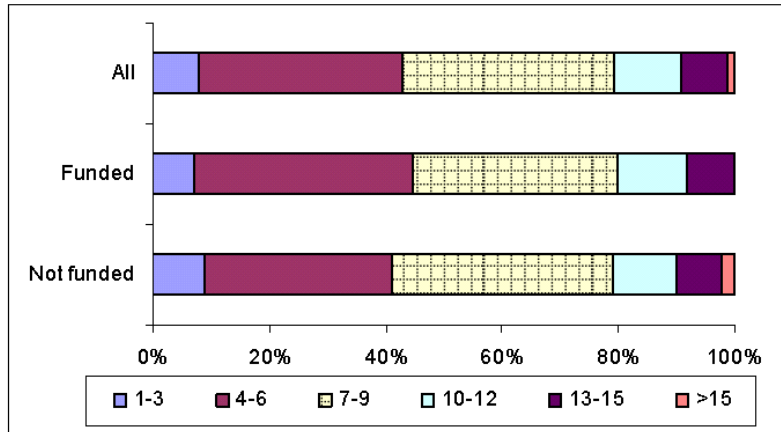
① 지원 당시의 직급: Lecturer



② 최초 지원 당시의 연령: 36세 이상 40세 이하



③ 박사 학위 취득 후 기간: 4~9년



(나) 지원 규모

출범 당시 BBSRC NI Scheme은 그 지원 규모를 3년 간 250,000 파운드 (한화 약 450,000,000원)로 제한하였으나, 연구비 지원 규모의 정책적 상한선 제한을 철폐하는 내용을 포함하는 full economic costing (fEC) 정책이 2006년 4월부터 시행되면서, 이 같은 제한이 사라졌다. 따라서 현재는 동료 연구자들로 구성된 평가 위원회의 판단에 따라 과제의 채택 여부 및 적정 지원 규모가 결정된다.

지난 5년 간 BBSRC NI Scheme의 지원을 받은 신진 연구자는 연간 150~200 여 명이며, 연간 BBSRC 예산 중 직접 연구비 지원 예산의 5~10%는 NI Scheme에 투입되고 있다. 이러한 비중은 BBSRC의 대형 핵심 연구과제 지원 프로그램 (Core strategic grant, 2007년 기준 전체 직접 연구비 예산의 35% 수준)을 제외한 일반 과제 지원 예산을 기준으로 하면 더욱 높아진다.

특히 BBSRC NI Scheme의 자격 기준 및 지원 규모 선정 과정에서 start-up 비용은 포함하지 않으며, 오히려 과제 선정 과정에서 소속 기관에서 보장하는 start-up 지원 비용의 규모를 반영함으로써 소속 기관의 지원 증대를 유도한다. 또한 NI Scheme 선정 이후의 연구비 수혜에는 일절 제한을 가하지 않는다.

(4) 향후 운영 방향

앞서 언급한 바와 같이 BBSRC 내의 Science and Technology Group과 Human Resource Group에 의해 작성된 5년간의 BBSRC NI Scheme 운영 평가 결과, 대체적으로 현재까지 NI Scheme의 운영이 그 근본 취지에 부합하며, 생산적으로 이루어지고 있다는 평가가 지배적이지만, 몇몇 부분에 있어서는 일부 개선 사항이 제기되기도 하였다. BBSRC는 이러한 개선 요구 사항들을 검토하여, 향후 NI Scheme의 운영 개선안을 마련하였다.

가장 빈번하게 제기된 문제는 현행 NI Scheme의 지원 자격 요건이 너무나도 까다

롭고, 제한적이라는 점이다. 특히 지원 과제를 단독 과제의 형태로 제한하는 방침이나, 지원자들의 과거 연구비 수혜 현황에 대해 지나친 제한을 두고 있다는 불만들이 가장 빈번하게 나타났는데, 보다 자세한 지적 사항 및 그 해결 방안들은 다음과 같다.

(가) 연구비 수혜 실적에 대한 제한

주지한 바대로 현행 NI Scheme은 기존의 연구비 수혜 실적이 150,000 파운드 이내인 연구자들로 그 지원 자격을 엄격히 제한하고 있다. 하지만 이런 제한이 독립 전 소규모 연구비 수혜 실적이 있는 연구자들이나 연구 기자재 지원을 받은 적이 있는 연구자에게는 오히려 역차별적인 요인으로 작용한다는 평가가 많다. 특히, FEC 규정이 적용된 이후로는 150,000 파운드라는 금액 자체가 그다지 충분한 금액이 아니라는 지적도 상당하다. 따라서 NI Scheme 개선안에서는 post-doctoral fellow와 같은 research staff을 고용할 수 있는 연구비 지원을 받아본 적이 없는 연구자들로 NI Scheme 수혜 자격을 제한하자는 의견이 제안되었다. 즉, 'New Investigator'의 판단을 수혜 금액 기준이 아니라 박사급 연구원의 고용 지원을 포함하는 연구비의 수혜 경험 여부로서 판단하는 것이 현실적이라는 것이다.

(나) Fellowship 수혜자 및 파트타임 계약직의 문제

NI scheme의 지원 자격과 관련해서, 정식 연구비 수혜 실적뿐만 아니라, fellowship 수혜 실적에 관해서도 다소 간의 논란이 있어왔다. 이는 전적으로 인건비 지급 및 고용 지원만을 규정하는 RCUK Academic Fellowship의 시행과도 맞물려 있다. 결국 RCUK Academic Fellowship 수혜자에 대해서 예외적으로 NI Scheme 지원 자격을 부여하면서 촉발된 fellowship 수혜자에 대한 지원 자격 부여의 문제는 현재 해당 fellowship이 연구비 지원을 포함할 경우, 이에 대해서는 기존 연구비 수혜 실적과 동일한 기준을 적용하며, 이외의 fellowship 관련 제한 규정은 철폐하는 방향으로 개선안이 마련되었다. 아울러 최초 고용 이후 3년 이내라는 지원 자격에서 문제가 된 파트타임 고용직의 문제는 '풀타임 고용 이후 실질적인 고용 기간 (휴직 기간 제외)만을 고려하여 3년 이내' 라는 조건으로 완화되었다.

결국, 지난 5년간의 운영 결과에 대한 평가를 바탕으로 마련된 지원 자격에 관한 개선안은 경력상 초기 단계의 연구자들 중, 특히 독립을 위한 기초적인 지원이 필요한 연구자들로 그 지원 대상을 엄격히 제한하면서, 그 과정에서 나타날 수 있는 역차별적인 요인들은 최소화하는 방안으로 마련된 것으로 볼 수 있다.

아울러 이번 개선안은 지원 자격 및 규모에 관한 기본적인 개선과 더불어, NI Scheme과 관련한 커뮤니케이션 프로그램의 구축 및 2년마다 전반적인 운영 현황에 대한 평가를 제안함으로써 NI Scheme의 활성화와 필요에 따라 신속하고 유연한 개선을 도모할 수 있는 시스템을 마련할 것을 권고하였다.

(5) 결론 및 제언

현재의 국가 과학기술 수준을 앞으로도 유지-발전시키기 위해서는 기성 과학자들의 연구 역량 증대뿐만 아니라, 학문 후속 세대의 양성이 필수적임은 이론의 여지가 없다. 하지만, 독립 초기에 기성 과학자들과의 경쟁에서 신진 연구 인력들이 안정적인 지원을 확보하여 생존하기에는 현실적으로 많은 어려움이 따른다. 이러한 맥락에서, BBSRC NI Scheme은 학문 후속 세대 양성의 중요성을 바탕으로 특화된 프로그램의 전형으로 벤치마킹 할만한 프로그램이다.

BBSRC NI Scheme은 갖 독립한 신진 연구자들이 연구 재정적인 측면에서 연착륙을 하고, 초동 연구를 안정적으로 수행하는 것이 그들의 성장 및 추후 안정적인 연구 성과 생산에 핵심적인 단계라는 인식을 그 기반으로 한다. 따라서 ‘New Investigator’라는 기준을 엄격히 적용하면서도 선정된 연구자 및 연구 과제에 대해서는 실질적이고 안정적으로 지원할 것을 기본 원칙으로 하고 있다.

즉, NI Scheme의 핵심은 (1) 지금까지의 연구 실적이 핵심적인 평가 기준으로 작용할 수 밖에 없는 기성 과학자들을 대상으로 한 일반 연구비 지원 프로그램과는 독립적으로 운영되며, 그 비중을 일정 수준 이상으로 유지한다는 점이다. (2) 또한 일반 프로그램과는 다른 기준, 즉 현재까지의 성과 보다는 잠재력에 그 초점을 맞추므로써, 신진 연구자들 간의 경쟁 및 평가를 통해 잠재력이 큰 신진 연구 인력이 새로운 아이디어와 충분한 경쟁력을 갖추고 기성 과학계에 진입할 수 있도록 하는 것이다.

라. 7차 EU Framework Program (EU FP7)에서 신경과학 관련 과제 현황 조사

(1) 제 7차 EU Framework Program

EU Framework Program은 연구 개발 사업에 있어서 유럽 국가 간 긴밀한 협력 체제 구축을 목적으로 1984년에 출범하였는데 현재 유럽 연합의 연구 개발 지원 정책의 핵심 프로그램으로서 운영되고 있다. 제 7차 EU Framework Program (이하 FP7)은 7년간의 일정으로 2007년에 출범하였는데, 2006년 승인된 출범 첫해 예산은 53억 유로였으며 순차적으로 연간 예산을 증액하여 2013년에는 100억 유로 이상을 배정할 계획이다. FP7은 협력(Cooperation), 창의(Ideas), 인력(People) 및 역량(Capacities)이라는 4대 목표 및 대분류에 기반하며, 그 산하에 9개의 핵심 연구 분야를 선정하여 지원한다. 이 중 협력 과제는 EU 역내 및 역외의 연구 기관들 사이의 공동 연구 네트워크 구성 및 그에 기반한 선도 기술 개발을 지원하기 위한 프로그램으로서 전체 FP7 예산의 60% 이상이 배정된 핵심 연구 개발 사업이다.

The indicative breakdown (€ million) of FP7

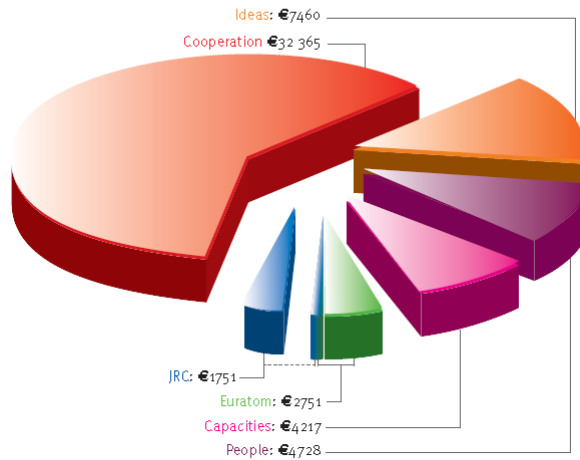


그림1. 대분류 분야 별 예산 배정 내역

특히 협력 부문은 단지 EU 역내 기관 간의 연구 네트워크뿐 만아니라 역외 국가들의 컨소시엄 참여를 허용하는데 우리나라의 경우도 기술 선진국으로 분류되어 협력 부문 연구 컨소시엄에 참여가 가능한 상황이다. FP7과 관련한 전반적인 정보는 EU FP7 공식 홈페이지(<http://cordis.europe.eu/fp7/>) 및 국내 EU FP7 참여지원 사업 홈페이지(<http://www.fp.or.kr/>)에서 열람이 가능하며, 본 보고에서는 FP7 협력 과제에서 신경과학 분야의 과제 현황을 소개하고자 한다.

(2) FP7에 기반한 신경과학 분야 과제 지원 현황

FP7 프로그램에서 의-생명과학 및 생명공학 분야의 지원은 주로 보건의료(Health) 분과 및 식품-농수산-생명공학(Food, Agriculture, and Fisheries, and Biotechnolgy) 분과를 통해 이루어진다. 협력 분야 예산 중 약 19% 가량 보건의료 분과에, 그리고 6% 가량이 식품-농수산-생명공학 분과에 지원된다.

특히 신경과학 관련 연구 과제들은 대부분 보건의료 분과로 분류되어 지원을 받고 있었는데, 2008년 11월 현재 보건의료 분야에서 이미 선정되어 지원 중인 155개의 과제 중 약 20%인 30 여 개의 과제들이 신경과학 관련 분야의 연구인 것으로 조사되었다. 보건의료 분야가 의-생명과학 기초 연구뿐만 아니라 보건 행정 및 정책 연구 부분까지 포괄하는 지원 프로그램이라는 것을 고려한다면 신경과학 분야의 연구가 FP7 내에서도 매우 높은 비중을 차지한다고 볼 수 있다.

The Cooperation Programme breakdown (€ million)

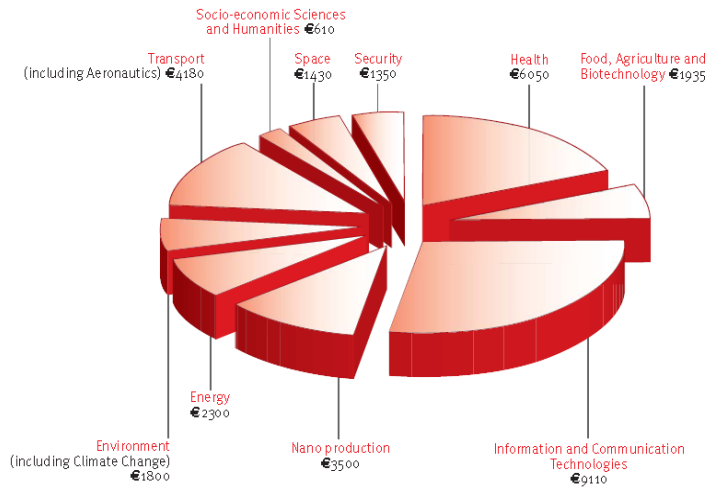


그림 2. 협력 부분내 분과별 예산 배정 현황

(가) 협력 부분 보건의료 분과 내의 신경과학 관련 지원 현황

[목록1]은 2008년 11월 현재 FP7의 지원을 받고 있는 신경과학 관련 30개 과제 목록으로서 과제 코드의 링크를 통해 구체적인 과제 정보를 열람할 수 있다.

(나) 대표적인 신경과학 관련 과제

FP7 협력 분야의 연구는 복수의 기관들이 구성하는 컨소시움을 바탕으로 학제 간 혹은 융합 연구를 지향하며, 기초 연구에서부터 실용화까지를 아우르는 과제 제안을 장려하는 것이 특징이다. [목록1]의 연구 과제 목중 일부를 소개하면 다음과 같다.

① European drug initiative on channels and transporters (EDICT)

영국, 네덜란드, 스위스, 독일, 스웨덴 등 11개국 20개 이상의 연구팀으로 구성되는 본 컨소시움은 FP7에서 지원되는 약 1200만 유로를 포함하여 연 1500만 유로 이상의 예산을 바탕으로 4년간 운영된다. 뇌기능과 각종 뇌질환에 관련된 막운반체(membrane transporter) 및 채널 단백질들을 대상으로 이들의 구조 및 기능을 신속-정확하게 규명할 수 있는 High-throughput system을 구축하고, 이를 X-선 회절법, 전자 현미경, 자기공명영상 등의 기존 기술들과 병행하여 운영함으로써 유용한 표적 유전자를 발굴하고, 연구 결과를 바탕으로 막운반체 및 채널 단백질들의 데이터베이스를 구축하여 신약 개발의 기초 정보를 제공하는 것을 목표로 한다.

② Hybrid MEG-MRI imaging system (MEGMRI)

핀란드, 독일, 프랑스, 스웨덴, 이탈리아의 5개국 13개 연구팀이 참여하는 본 컨소시움은 뇌영상 분야의 핵심 기술들인 자기공명영상 기술(Magnetic Resonance Imaging, MRI)과 뇌자기장 측정기술(Magnetoencephalography, MEG)을 융합한 신기술을 개발

함으로써 뇌의 구조적인 측면(MRI)와 기능적인 측면(MEG)를 동시에 진단-분석하는 기술을 개발하는 것을 목표로 한다. 이들이 개발하고자 하는 기술은 비침습적인 방식에 기반하면서도 실시간으로 뇌 구조 및 활성의 변화를 3차원적으로 구현하도록 하는 것을 골자로 한다. FP7은 본 과제에 4년간 490만 유로를 지원하게 된다.

③ Oligopeptidase inhibitors in brain function and dysfunction: towards new therapeutic strategies for neuroprotection (NEUROPRO)

벨기에, 영국, 독일 등 7개국의 11개 연구팀이 추진하는 본 과제는 FP7에서 4년간 480만 유로가 지원된다. 본 과제는 각종 신경퇴행 질환의 진행 과정에서 최근 그 중요성이 부각되고 있는 propyl oligopeptidase (PREP)의 역할을 보다 구체적으로 규명하고, 기억 및 인지 기능 저하에 대한 잠재적인 치료제로서 PREP의 새로운 저해제 개발을 목표로 한다.

④ Restorative plasticity at corticostriatal excitatory synapses (REPLACES)

영국, 프랑스, 독일, 스위스 등 7개국 11개 연구팀이 참여하는 본 컨소시움은 상대적으로 연구가 미진했던 대뇌 피질-선조체(corticostriatal) 신경회로에서의 시냅스 가소성을 주 연구 대상으로 한다. 특히 본 과제는 파킨슨병에서 나타나는 신경퇴행 과정과 시냅스 가소성 사이의 분자적 공유점에 착안하여 이에 기반한 치료 요법 및 신경회복 기술 개발을 목표로 한다. 해당 과제에는 4년간 420만 유로가 FP7에서 지원된다.

(3) 신경과학 분야 과제 신청을 위한 컨소시움 구성 현황

이미 선정되어 진행 중인 30여 개 과제 외에도 추후 과제 공모에 응모하기 위해 많은 컨소시움들이 구성 중이다. 컨소시움의 구성은 반드시 2개국 이상의 EU 국가를 포함하도록 하지만 역외 국가들의 참여 역시 허용된다. 단 우리나라의 경우 기술 선진국으로 분류되어 연구개발비를 분담하고 연구개발 종료 후 성과에 대한 지분을 확보하는 방식으로 참여가 가능하다. FP7 공식 홈페이지에서는 컨소시움 구성을 돕기 위해서 ‘공동 연구자 찾기’ 게시판을 운영하고 있는데, 2008년 11월 현재 게시된 광고 중 신경과학 관련 항목을 [목록2]를 통해 소개한다.

[목록1] 현재 FP7에 의해 운영 중인 신경과학 관련 과제 현황 (2008년 11월 현재)

1. [MEGMRI](#)

Title: Hybrid MEG-MRI imaging system
Research area: HEALTH-2007-1.2-1 Development of a hybrid imaging system
Project start date: [2008-05-01]

2. [ARISE](#)

Title: Affording recovery in stroke
Research area: HEALTH-2007-2.2.1-1 Stroke and mechanisms underlying ischemic brain damage
Project start date: [2008-03-01]

3. [EUSTROKE](#)
 Title: European stroke research network
 Research area: HEALTH-2007-2.4.2-3 Combating stroke
 Project start date: [2008-03-01]
4. [BRAINSYNC](#)
 Title: Large scale interactions in brain networks and their breakdown in brain diseases
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-2 Coding in neuronal assemblies
 Project start date: [2008-03-01]
5. [EURIPIDES](#)
 Title: European research initiative to develop Imaging Probes for early In-vivo Diagnosis and Evaluation of response to therapeutic substances
 Research area: HEALTH-2007-1.2-3 Novel targeted imaging probes for early in vivo diagnosis and/or evaluation of response to therapy
 Project start date: [2008-02-01]
6. [NEUROPRO](#)
 Title: Oligopeptidase inhibitors in brain function and dysfunction: towards new therapeutic strategies for neuroprotection
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-7 Restorative approaches for therapy of neurodegenerative diseases
 Project start date: [2008-10-01]
7. [DIAMARK](#)
 Title: Sensory and biomechanical markers in diabetic neuropathy of the gut. Basic investigations and new approaches for treatment
 Research area: HEALTH-2007-2.4.3-7 Markers and treatment for diabetic neuropathy complications
 Project start date: [2008-11-01]
8. [REPLACES](#)
 Title: Restorative plasticity at corticostriatal excitatory synapses
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-7 Restorative approaches for therapy of neurodegenerative diseases
 Project start date: [2008-11-01]
9. [NEURO.GSK3](#)
 Title: GSK-3 in neuronal plasticity and neurodegeneration: basic mechanisms and pre-clinical assessment
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-7 Restorative approaches for therapy of neurodegenerative diseases
 Project start date: [2008-10-01]
10. [SPACEBRAIN](#)
 Title: Space coding in hippocampo-entorhinal neuronal assemblies
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-2 Coding in neuronal assemblies
 Project start date: [2008-02-01]
11. [NEUROGLIA](#)
 Title: Molecular and cellular investigation of neuron-astroglia interactions: Understanding *brain* function and dysfunction
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-6 Neuron-glia interactions in health and disease
 Project start date: [2008-01-01]
12. [MEMOSAD](#)
 Title: Memory loss in Alzheimer disease: underlying mechanisms and therapeutic targets
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-4 Memory loss: underlying mechanisms and therapy
 Project start date: [2008-01-01]
13. [NEUROPT](#)
 Title: Non-invasive imaging of brain function and disease by pulsed near infrared light
 Research area: HEALTH-2007-1.2-2 Novel optical methodologies for detection, diagnosis and monitoring of disease or disease-related processes
 Project start date: [2008-04-01]
14. [CISSTEM](#)
 Title: Cis-regulatory logic of the transcriptional control in neural stem cells
 Research area: HEALTH-2007-2.1.2-5 Multidisciplinary fundamental genomics and molecular biology approaches to study basic biological processes relevant to health and diseases
 Project start date: [2008-10-01]
15. [NEUGENE](#)
 Title: Advanced gene therapy tools for treatment of CNS-specific disorders
 Research area: HEALTH-2007-1.4-5 Gene therapy tools targeting the central nervous system
 Project start date: [2008-10-01]

16. [DEVANX](#)
 Title: Serotonin and GABA-B receptors in anxiety: from developmental risk factors to treatment
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-3 Neurobiology of anxiety disorders
 Project start date: [2008-02-01]
17. [MEMSTICK](#)
 Title: Synaptic mechanisms of memory loss: novel cell adhesion molecules as therapeutic targets
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-4 Memory loss: underlying mechanisms and therapy
 Project start date: [2008-02-01]
18. [NGIDD](#)
 Title: Neuron-Glia interactions in nerve development and disease
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-6 Neuron-glia interactions in health and disease
 Project start date: [2008-04-01]
19. [CRUMBS IN SIGHT](#)
 Title: Restoring Mueller glia cell photoreceptor interactions with Crumbs
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-6 Neuron-glia interactions in health and disease
 Project start date: [2008-04-01]
20. [LIPIDIET](#)
 Title: Theurapeutic and preventive impact of nutritional lipids on neuronal and cognitive performance in aging, alzheimer's disease and vascular dementia
 Research area: KBBE-2007-2-2-02 Impact of diet on ageing
 Project start date: [2008-08-01]
21. [SPINAL CORD REPAIR](#)
 Title: Spinal locomotor circuits: organization and repair after injury
 Research area: HEALTH-2007-2.2.1-5 From basic spinal mechanisms to spinal cord disease and trauma
 Project start date: [2008-01-01]
22. [EUROVISIONNET](#)
 Title: Visual impairment and degeneration: A road-map for vision research within Europe
 Research area: HEALTH-2007-2.4.5-9 Visual impairment and degeneration
 Project start date: [2008-03-01]
23. [CARS EXPLORER](#)
 Title: Innovativecontrast imaging by non-linear optics (NLO) for the observation of biological tissues in vivo and in real time, at cellular and molecular levels
 Research area: HEALTH-2007-1.2-2 Novel optical methodologies for detection, diagnosis and monitoring of disease or disease-related processes
 Project start date: [2008-03-01]
24. [EURADRENAL](#)
 Title: Pathophysiology and natural course of autoimmune adrenal failure in Europe
 Research area: HEALTH-2007-2.4.4-1 Natural course and pathophysiology of rare diseases
 Project start date: [2008-04-01]
25. [HYPERIMAGE](#)
 Title: Hybrid PET-MR system for concurrent ultra-sensitive imaging
 Research area: HEALTH-2007-1.2-1 Development of a hybrid imaging system
 Project start date: [2008-04-01]
26. [AHEAD III](#)
 Title: Assessment of hearing in the elderly: aging and degeneration - integration through immediate intervention
 Research area: HEALTH-2007-2.4.5-7 Hearing impairment and degeneration
 Project start date: [2008-05-01]
27. [NMD-CHIP](#)
 Title: Development of targeted DNA-chips for high throughput diagnosis of neuromuscular disorders
 Research area: HEALTH-2007-1.2-6 High throughput molecular diagnostics in individual patients for genetic diseases with heterogeneous clinical presentation
 Project start date: [2008-10-01]
28. [EDICT](#)
 Title: European drug initiative on channels and transporters
 Research area: HEALTH-2007-2.1.1-5 Structure-function analysis of membrane-transporters and channels for the identification of potential drug target sites
 Project start date: [2008-02-01]
29. [MITIN](#)
 Title: INTEGRATION OF THE SYSTEM MODELS OF INSULIN SIGNALLING AND OF MITOCHONDRIAL FUNCTION AND ITS APPLICATION IN THE STUDY OF COMPLEX DISEASES

Research area: HEALTH-2007-2.1.2-5 Multidisciplinary fundamental genomics and molecular biology approaches to study basic biological processes relevant to health and diseases
Project start date: [2008-11-01]

30. [PEPCHIPOMICS](#)

Title: High-density peptide microarrays and parallel on-line detection of peptide-ligand interactions
Research area: HEALTH-2007-1.1-4 SME-driven collaborative research projects for developing tools and technologies for high-throughput research
Project start date: [2008-10-01]

[목록2] 현재 컨소시엄 구성을 추진 중인 신경과학 관련 과제 예

1. [INSERM U583 Institute for Neuroscience](#) Collaboration title: Endogenous human and mouse adult spinal cord stem cellsCountry: FRANCE
2. [University of Coimbra](#) Collaboration title:Active laser induced transmembrane molecular deliverCountry: PORTUGAL
3. [Catholic University of Milan](#) Collaboration title:Neuropsychological correlates of motor representation and action execution: a fundamental relationship between psychology and physiologyCountry: ITALY
4. [FICYT](#) Collaboration title: New mechanisms of neuroprotection against brain injury mediated by estrogens and phytoestrogens: implications for the plasma membrane estrogen receptorCountry: SPAIN
5. [Universita' Politecnica delle Marche](#) Collaboration title:Biochemical Characterization of Oxidative Stress and Ageing ProcessesCountry: ITALY
6. [Consiglio Nazionale Ricerche \[CNR\]](#) Collaboration title:Autofluorescence spectroscopy diagnosisCountry:ITALY
7. [IBEXPERTS Ltd](#) Collaboration title:Molecular pathways in food intake at CNS -liver-gut regulation levelCountry: ISRAEL
8. [CSU "Analytical spectrometry" Ltd.](#) Collaboration title:Development new methods of diagnosis and treatment of various diseases of endocrine, cardiovascular and urogenital systems and their applicationCountry: RUSSIAN FEDERATION
9. [Huazhong Agricultural University](#) Collaboration title: Animal production, sex control, diseaseCountry: CHINA
10. [Bioviron](#) Collaboration title: Innovative viral vectors for therapeutic or non-therapeutic gene transferCountry: FRANCE
11. [BrainResearch Institute](#) Collaboration title: Conditional genetic manipulation of neuronal progenitors in the adult CNS - plasticity of the adult injured CNSCountry: SWITZERLAND
12. [Catholic University of Milan](#) Collaboration title: Brain, wellness, and mood disturbsCountry: ITALY
13. [Institute of Molecular Biology and Genetics](#) Collaboration title:Regulation of functional diversity of Down syndrome-related intersectin adaptor protein involved in endocytosis, cell signaling and actin rearrangementsCountry: UKRAINE
14. [University of Bologna](#) Collaboration title: Neural substrates of visual perception and attentional processingCountry: ITALY
15. [UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA](#) Collaboration title: Brain computer interface - multi modal interface for tetrapelgic impaired peopleCountry: SPAIN
16. [Dept. of Biochemistry and Biophysics, Second University of Naples](#) Collaboration title:Role of transglutaminases in neurodegenerative diseasesCountry: ITALY
17. [University College Dublin](#) Collaboration title:Health-2007-2.3.2-1 HIV/AIDS drug discovery and preclinical developmentCountry: IRELAND
18. [Health-Smart Ltd](#) Collaboration title:Personal health system monitoring and point of care diagnosticsCountry: UNITED KINGDOM
19. [INCI](#) Collaboration title: Sterol metabolism in the brainCountry: FRANCE
20. [National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneology](#) Collaboration title:Lithium, mineral waters and human healthCountry:ROMANIA
21. [YEDITEPE UNIVERSITY](#) Collaboration title:Molecular mechanisms underlying neuronal survival and neuroregenerationCountry: TURKEY
22. [University of Southern Denmark](#) Collaboration title: Cortical development, central nervous system disorders, models and drug discoveryCountry: DENMARK
23. [University of Bari](#) Collaboration title: Development of hybrid technologies Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance (PET/MR) and bifunctional agents to evaluate the Nervous SystemCountry: ITALY

4. 참여연구원 연구교류 및 파견 지원

참여 연구원의 파견 지원 프로그램에 의해 2단계 연구기간 중 박사급 참여연구원을 한·영 국제 협력 연구 대상 기관인 영국 맨체스터 대학(최세준 박사) 및 브리스톨 대학(조익현 박사)에 각 1명씩 파견하고 필요 연구비를 지원하였다.

성명	기간 및 장소	상대국 연구자			활동내용	소요금액 (GBP)
		국가	소속	성명		
조익현	브리스톨대학교 (2007.9~2009.2, 18개월)	영국	시냅스 가소성 MRC센터	Monar E, Collingridge GL	뇌에서 발생학적, 경험의존성 카이네이트 수용체의 발현 변화	36,603
최세준	맨체스터대학교 (2008.4~2009.3, 12개월)	영국	생명과학부	North RA	통증과 기억에서 P2X4 수용체의 역할 이해	20,000

5. 한·영 국제 공동 심포지엄 개최

2단계 연구기간 동안 제2회 및 제3회 한·영 국제 공동 심포지엄을 개최하였다.
가. 2006 제2회 한·영 신경과학 국제 심포지움



- ▶ 행사명 : 2006 2nd UK-Korea Joint Symposium on Neuroscience
- ▶ 기간 : 2006년 12월 11(월)~12일(화)
- ▶ 장소 : 영국 런던 The Royal Society
- ▶ 참가인원 : 100여명(한국측 26명 참가)
- ▶ 주최 : 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단(BRC)
- ▶ 후원 : 영국왕립학회(The Royal Society), 과학기술부, 주한영국대사관, 영국문화원, MRC (The Medical Research Council)

나. 2008 제3회 한·영 신경과학 국제 심포지움



- ▶ 행사명 : 2008 3rd UK-Korea Joint Symposium on Neuroscience
- ▶ 기간 : 2008년 11월 27(목)
- ▶ 장소 : 호암 컨벤션 센터
- ▶ 참가인원 : 150여명(영국 측 20여명 참가)
- ▶ 주최 : 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단(BRC)
- ▶ 후원 : 교육과학기술부, 주한영국대사관

6. 기타 국제 학술교류 지원

이외에도 본 연구과제는 2단계 연구기간 중 매년 AKN (한·미 신경과학자 심포지움) 을 한·미 국제 협력 연구 지원의 일환으로 공동 개최한 것을 비롯하여 23건의 학회 참가 및 학술 행사와 7건의 초청세미나를 지원 혹은 주최하였다.

가. 학회 참가 및 학술 행사 지원

행사	기간	장소	비고
UKC 2006 학술회의	2006.08.10~13	Marriott Hotel at Glenpointe, Teaneck, NJ	사업단장 및 참여연구자 참가
Brain-Mind Symposium	2006.08.13~16	호주 시드니대학	사업단장 및 참여연구자 참가
2006 한·미 신경과학자 심포지움(AKN)	2006.10.17	Georgia World Congress Center, Atlanta, USA	제36회 미 신경과학회 기간중 개최
FAOPS 2006	2006.10.16~18	JW Marriott Hotel, Central city	아세아-오세아니아 생리학 학술대회

행사	기간	장소	비고
2006 한국뇌신경과학회 학술대회	2006.11.02~03	리츠칼튼 호텔	Neurobiology of Stress 심포지엄을 지원
2007 세계 뇌주간 행사	2007.03.17	서울대 문화관	세계 뇌주간 국내 행사 지원
2007 한국뇌학회 학술대회	2007.06.29	호암 컨벤션 센터	사업단장 및 참여연구자 참가
2007 한국생물과학협회 학술대회	2007.08.16	삼성동 COEX	학술대회 좌장 지원
2007 미 신경과학회(SfN)	2007.11.03~07	San Diego, California	사업단장 및 참여연구자 참가
2007 한·미 신경과학자 심포지엄(AKN)	2007.11.06	San Diego 컨벤션 센터 (Room 3)	제37회 미 신경과학회 기간중 개최
2007 한국뇌신경과학회 학술대회	2007.11.02	제주도 샤인빌	사업단장 및 참여연구자 참가
과학기술부 울트라 프로그램	2007.12.05	제주도 신라호텔	과기부 주관
The 6th Congress of the AOSCE	2007.12.08	인도 Darjeeling	사업단장 참가
제3회 한국동물학회	2008.01.07~09	강원도 정선	사업단장 및 참여연구자 참가
2008 세계뇌주간 행사	2008.03.08~16	전국 12개 기관	국내 뇌주간행사 주관 및 참가
SNU-Hokkaido Joint Symposium	2008.01.25	서울대 목암홀	행사 주관 및 지원
YTN 월드사이언스 포럼	2008.04.10~11	YTN 주최	자문위원회 참가
과학엠베서더	2008.05.02	숙명여고	청소년의 뇌 강연
제3회 ICNBD	2008.08.03	서울대 국제회의실	강연 및 지원
2008 BMAP	2008.08.30	싱가폴	사업단장 및 참여연구자 참가
2008 미 신경과학회(SfN)	2008.11.15~19	Washington D.C. USA.	사업단장 및 참여연구자 참가
2008 AKN Annual Symposium	2008.11.18	Grand Ballroom I, JW Marriott Hotel, Washington DC, USA	사업단장 및 참여연구자 참가
2008 한국뇌신경과학회 추계학술대회	2008.12.04~05	가톨릭대학교 의과대학 성의회관	참가 및 지원

나. 초청세미나

초청일시	초청연사	소속	강연내용	비고
06.11.01			Vagal Mechanism in the gastrointestinal and hepatic control of eating	
06.11.01			Peripheral and central feeding inhibitory actions of cholecystokinin	
07.06.25			Cellular stress triggers protective responses in dopaminergic cells	
07.11.30			Engineering specificity of TGF-beta signal receptors	
08.04.07			초청세미나, 국제협력방안 협의	-
08.06.02			Toward a new science of connectomics	-
08.09.22			초청세미나, 국제협력방안 협의	

7. 코아퍼실리티: 세포 이미징 및 동력학 센터

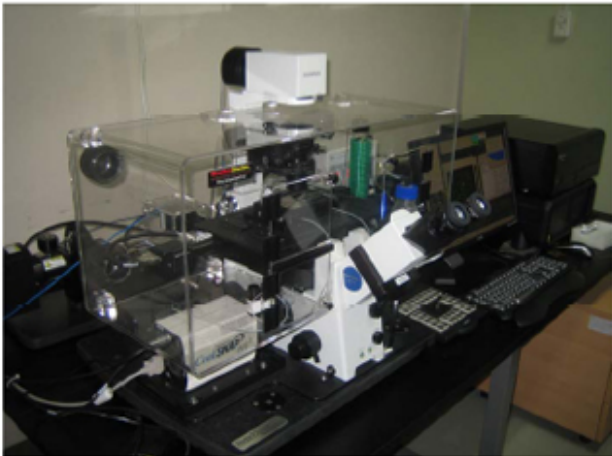
가. 설립 배경

- (1) 본 연구 과제는 주지한 바와 같은 국제 협력 연구의 발굴 및 지원 뿐 만 아니라, 세계적인 수준의 인프라를 구축하여 국내외 협력 연구의 효율성을 극대화하기 위한 목적으로 사업단 직속 연구 지원 시설로서 '뇌프론티어사업단 코아퍼실리티 연구실' 설립, 운영하였다.
- (2) 코아퍼실리티 연구실은 연구자들의 의견 수렴 과정을 거친 후, 가장 시급한 분야 이면서도 범용성을 가지는 세포 이미징 및 동력학 연구 지원에 특화하였다.
- (3) 국내외 많은 연구 그룹들이 세포 동력학적 연구 기법을 활용하고 있으나, 상대적으로 짧은 시간(수초~수분 정도) 동안의 측정에 국한되어 왔다. 이는 상당 부분 기술적인 한계에 기인하는 것으로 수일에 걸친 장기간 동안의 안정적인 배양 조건 및 신호 유지 기술의 확보가 요구되는 상황이었다.
- (4) 따라서 코아퍼실리티 연구실은 세포 혹은 조직 절편을 장기간 배양하면서 fluorescence 및 bioluminescence를 이용하여 실시간 유전자 발현 분석 및 단백질의 기능 연구에 적합한 첨단 연구 기기를 중심으로 구축되었다.

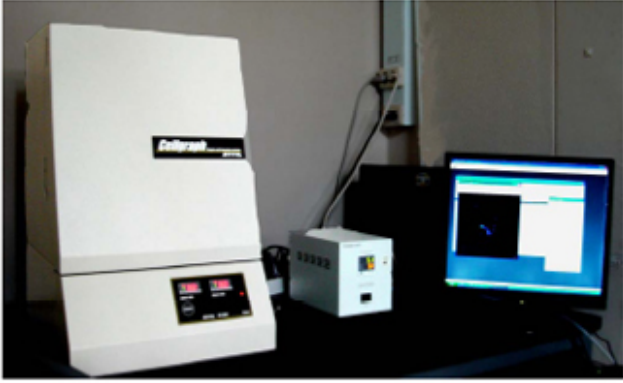
나. 운영 현황

- (1) 2단계 연구 기간 중 3종의 live cell imaging 장비와 2종의 기초 지원 장비를 구비하고 뇌기능 프론티어 사업단 사무국이 위치하는 서울대학교 자연과학대학 연구동 내에 신경세포 이미징 및 동력학 센터를 발족하였다.
- (2) 도입 초기에는 기기 최적화 과정 및 운용 조교 양성 등에 주력하였으며, 또한 관련 활용 기술 개발을 수행하였다. 이러한 이유로 2단계 연구기간에는 일부 핵심 과제를 대상으로 시범 서비스만을 수행하였으며, 3단계 연구기간부터는 국제 협력 연구 과제뿐만 아니라 사업단 참여 연구자를 포함한 국내 연구자들을 대상으로 본격적인 연구 지원 서비스를 시작할 예정이다.
- (3) 이를 위해서 뇌기능 프론티어 사업단 홈페이지(<http://brainfrontier.or.kr>)에 보유 기기 목록 및 이용 방법을 게시하였으며, 구체적인 사항은 다음과 같다.

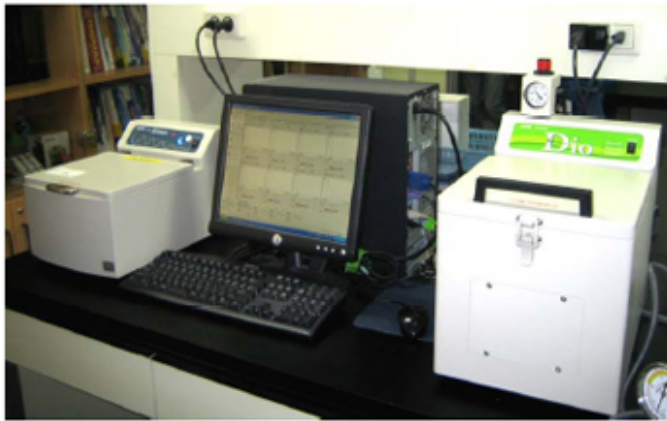
Live Cell Imaging System-DeltaVision

모델명	Personal DV
제조사	Applied
사진	
기기 특 징 및 용 도	<p>특성</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 장시간 live cell imaging을 위한 CO2 및 humidity controler 내장 ▪ 정확한 x-y-z축 위치 이동을 위한 Nano Motion Stage 장착 ▪ 5-color(BFP,CFP,GFP,YFP,RFP) multichannel Imaging ▪ Autofocus, Point visiting 및 Cell tracking 기능 ▪ Image 개선을 위한 deconvolution 기능 <p>용도</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 단일세포에서 실시간 분자 활동 및 단백질들간 상호작용 관찰 (FRET) ▪ 세포 및 분자 이동에 대한 실시간 추적 및 분석
사용시간 및 예약방법	사용 가능 시간 : ~ 사용신청서 작성 후 FAX로 신청 TEL : 02) 872-9100 FAX : 02) 872-9108
담당자	이영

Realtime luminescence imaging system

모델명	Cellgraph AB-1000
제조사	Atto corporation, Japan
사진	
기기 특성 및 용도	<p>특징</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ultrasensitive CCD camera를 이용하여 개별 세포에서 실시간으로 luminescence imaging ▪ 90°C-cooled EM-CCD with >95% quantum efficiency for 400~500 nm luminescence ▪ humidified CO₂ incubator 내장 ▪ Background correction 기능이 결합된 영상 분석 시스템 <p>용도</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Luciferase reporter를 이용하여 실시간으로 promoter activity를 계측 ▪ 개별 세포 수준에서 drug에 대한 반응 동역학을 비침습적으로 측정
사용시간 및 예약방법	사용 가능 시간 : ~ 사용신청서 작성 후 FAX로 신청 TEL : 02) 872-9100 FAX: 02) 872-9108
담당자	최한경


Real-Time Bioluminescence Measuring System

모델명	Kronos AB-2500, Kronos-Dio AB-2550
제조사	Atto corporation, Japan
사진	
기기 특성 및 용도	<p>특징</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 35mm culture dish (최대 8개)에 cell culture 하면서 유전자 발현을 장시간에 걸쳐 monitoring 할 수 있는 Luminometer ▪ 장시간 세포배양을 위한 온도, Humidify 및 CO₂ control 가능 (Krono-Dio) ▪ 광학 filter가 내재되어 있어 발광색이 다른 luciferase (Red, Green) 를 사용하여 최대 3종류의 유전자 발현을 동시에 monitoring 하는 Multi-color assay 에 사용 가능 <p>용도</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Culture dish 상에서 Luciferase reporter를 이용하여 장시간으로 promoter activity를 계속: 생체시계 유전자 등 ▪ 유전자 발현의 시간에 따른 변화 측정
사용시간 및 예약방법	<p style="text-align: center;">사용 가능 시간 : ~ 사용신청서 작성 후 FAX로 신청 TEL : 02) 872-9100 FAX : 02) 872-9108</p>
담당자	장성훈

Confocal Laser Scanning Microscope

모델명	DIGITAL ECLIPSE C1 plus
제조사	Nikon, Japan
사진	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Configured with the ECLIPSE 90i Upright Research Microscope</p>
기기 특성 및 용도	<p>특성</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laser 광원과 pinhole을 이용한 공초점 원리로 해상도를 극대화한 현미경 ▪ Optical section 기법을 이용한 단일 초점면 영상화 및 3차원 재구성 ▪ Laser 구성: B-LD (408 nm), Multi-Ar (488/514 nm), G-HeNe (543 nm) <p>용도</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 슬라이드 시료에 대한 고해상도 이미징 ▪ (ECLIPSE 90i -upright microscope) ▪ 세포 내 물질의 colocalization 확인 ▪ 시료의 단면관찰 및 3차원 영상화
사용시간 및 예약방법	<p>사용 가능 시간 : ~ 사용신청서 작성 후 FAX로 신청 TEL : (02) 872-9100 FAX : (02) 872-9108</p>
담당자	김희대

Real-time PCR cycler

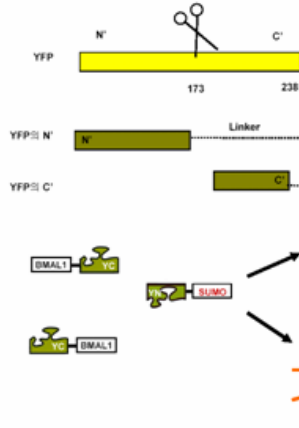
모델명	Chromo4™ Four-Color Real-Time Detector and PTC-0200 DNA Engine
제조사	
사진	
기기 특성 및 용도	<p>특성</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR을 이용한 DNA 및 RNA의 실시간 정량 ▪ 4-Channel detection system ▪ Fluorescent dyes: SYBR green, ROX, Cy3, Cy5, FAM, TAMRA, VIC etc. <p>용도</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 질병과 연관된 특정 유전자의 발현, 조절 및 진행정도를 측정 ▪ 미량의 RNA를 이용한 유전자 발현 정량분석
사용시간 및 예약방법	<p style="text-align: center;">사용 가능 시간 : ~ (연속사용시간 4시간) 사용신청서 작성 후 FAX로 신청 TEL : 02) 872-9100 FAX : 02) 872-9108</p>
담당자	정수영

다. 활용기술 개발

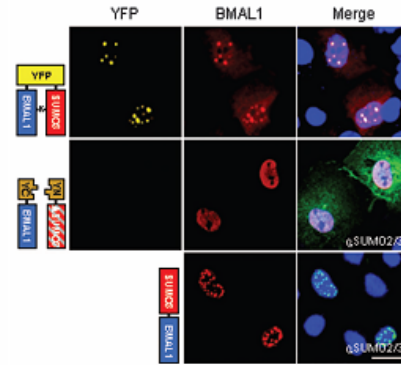
2단계 연구기간에 진행된 신경세포 이미징 및 동역학 센터의 시험 운영 및 최적화 과정에서 다음과 같은 3종의 활용 기술을 개발하고 최적화 하였다. 이러한 실험 기법들은 추후 본격적인 서비스 시행 시 이용 연구자들에게 교육될 예정이다.

(1) BiFC (Bimolecular fluorescence complementation) 기술 도입 및 최적화

A. 실험 개요



B. BiFC 기법에 의한 BMAL1의 sumoylation

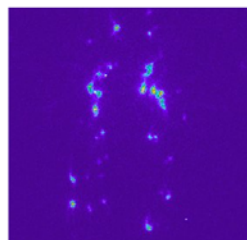


- ▶ 본 연구팀은 2단계 연구 과정에서 BiFC 시험법을 처음 도입하여 단백질 전사 후 조절 과정에 적용한 바 있음.
- ▶ A와 같은 tagging 전략을 통해 Bmal1의 sumoylation 과정을 가시화하는 데 성공하고 이상의 연구 결과를 2008년 Mol Cell Biol지에 게재 (Lee et al., 2008, Mol Cell Biol 28:6056)
- ▶ Sumoylation과 같은 covalent bond 형성을 통한 단백질 사이의 결합과 더불어 보다 일반적인 활용을 위해 protein-protein interaction과 같은 non-covalent interaction까지도 측정할 수 있도록 최적화

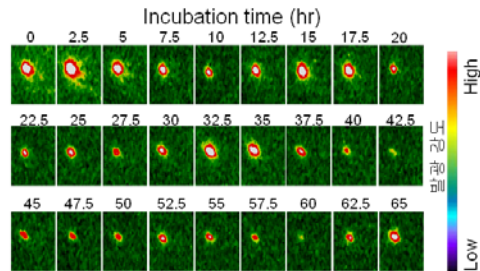
(2) Bioluminescence를 이용한 단일 신경세포 수준의 실시간 유전자 발현 분석 기술

- ▶ 선행연구에서 GnRH-dsLuc 형질전환 생쥐 모델 개발하고 해당 돌연변이 생쥐의 두뇌 절편 배양(organotypic brain slice culture) 시스템을 확립

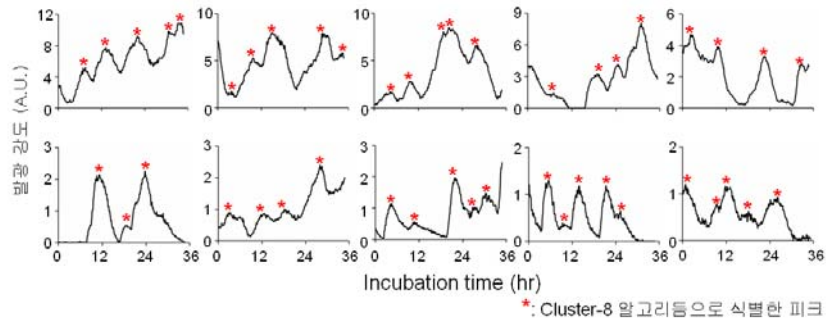
A. 두뇌 절편 배양의 발광 영상



B. 시간에 따른 단일 신경 세포의 활성화



C. 정량화된 GnRH 프로모터 활성



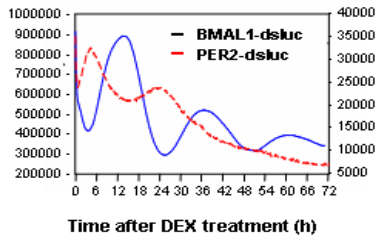
- ▶ Cellgraph를 이용하여 배양된 시상하부 절편에서 bioluminescence signal을 검출
- ▶ GnRH-dsLuc 생쥐의 시상하부 절편 배양을 약 3일간 추적한 결과 bioluminescence signal의 맥동성이 관찰됨
- ▶ 앞으로의 연구에서 이러한 맥동성에 대한 심도 깊은 연구를 위해서는 viral vector를 포함한 high-efficient transfection 기술과의 연계가 이루어질 예정임

(3) Bioluminescence의 정량적인 측정을 통한 실시간 유전자 발현 분석 기술

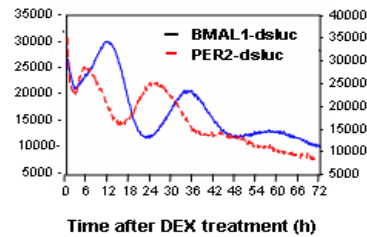
A. 실험 개요



B. NIH3T3



C. GT1-1



- ▶ Kronos system의 구축을 위해 이미 알려진 Bmal1과 Per2 프로모터 활성의 일주기성을 이용
- ▶ NIH3T3와 GT1-1 세포주 모델에 해당 리포터를 각각 도입한 후 프로모터 활성의 일주기 리듬을 정량적으로 기록 (그래프는 중첩하여 작성)
- ▶ 현재 core clock 유전자와 표적 clock-controlled gene의 발현 양상을 정교히 관찰하기 위해 단일 세포 내에 두 종류 이상의 리포터를 동시에 측정하는 기술 개발 중임
- ▶ 아울러 single cell imaging system의 경우와 마찬가지로 프로모터 활성뿐만 아니라 유전자 발현의 다양한 단계를 반영 혹은 측정할 수 있는 새로운 리포터 시스템의 개발이 진행 중임

제3장 연구성과 및 활용계획

제1절 연구성과

1. 연구개발의 성과

- 가. 영국(2건) 및 미국(2건) 연구 기관과 국제 공동 연구 협약을 체결하고 별도 위탁 연구과제로 독립화하였다.
- 나. 브리스톨 대학 내에 한·영 현지 협력 센터를 설치하고, 사업단장과 영국 측 연구책임자로 이루어진 운영위원회를 구성함으로써 국제 협력 연구 추진 및 관리의 효율성을 높였으며, 아울러 현지 사무소는 영국을 비롯한 유럽의 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장동향을 조사, 보고하였다.
- 다. 사업단 수준에서 주요 국가별, 기술별 기술 동향 및 시장 동향을 조사하여 동향 조사 보고서를 작성, 단행본으로 발간하였으며, 이를 3단계 연구과제 기획에 반영하였다.
- 라. 사업단 소속 박사급 연구원을 영국 협력 기관에 파견하고, 정기적인 한·영 국제 공동 심포지엄을 개최함으로써 실질적인 협력 연구를 진행하여 3편의 SCI급 논문 도출에 기여하였다.
- 마. 해외 저명 학자의 국내 초청 및 활용, 권위 있는 국제 학술 대회의 참여 지원을 통한 국내 뇌과학 연구의 세계화에 기여하였다.
- 바. 세계적인 수준의 인프라를 구축하여 국내외 협력 연구의 효율성을 극대화하기 위한 목적으로 사업단 직속 연구 지원 시설로서 ‘뇌프론티어사업단 코아퍼실리티 연구실: 세포 이미징 및 동력학 센터’를 설립, 운영하였다.
- 사. 세포 이미징 및 동력학 센터 보유 공동기기의 활용 기술을 개발하고, 필요할 경우 기기 활용 지원 서비스를 수행함으로써 분자-세포 신경과학 분야 국제 협력 연구를 포함한 사업단 참여 연구를 지원하였다.

2. 정량적 연구실적

가. SCI 논문

- (1) Kwon I, Lee J, Chang SH, Jung NC, Lee BJ, Son GH, Kim K, Lee KH (2006) BMAL1 shuttling controls transactivation and degradation of the CLOCK/BMAL1 heterodimer. *Mol Cell Biol* 26: 7318–7330.
- (2) Dolman NP, More JC, Alt A, Knauss JL, Pentikäinen OT, Glasser CR, Bleakman D, Mayer ML, Collingridge GL, Jane DE (2007) Synthesis and

- pharmacological characterization of N3-substituted willardiine derivatives: role of the substituent at the 5-position of the uracil ring in the development of highly potent and selective GLUK5 kainate receptor antagonists. *J Med Chem* 50: 1558–1570.
- (3) Sim JA, Park CK, Oh SB, Evans RJ, North RA (2007) P2X1 and P2X4 receptor currents in mouse macrophages. *Br J Pharmacol* 152: 1283–1290.
 - (4) Yang W, Chen L, Ding Y, Zhuang X, Kang UJ (2007) Paraquat induces dopaminergic dysfunction and proteasome impairment in DJ-1-deficient mice. *Hum Mol Genet* 16: 2900–2910.
 - (5) Ding Y, Restrepo J, Won L, Hwang DY, Kim KS, Kang UJ (2007) Chronic 3,4-dihydroxyphenylalanine treatment induces dyskinesia in aphakia mice, a novel genetic model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 27: 11–23.
 - (6) Shim HS, Kim H, Lee J, Son GH, Cho S, Oh TH, Kang SH, Seen DS, Lee KH, Kim K (2007) Rapid activation of CLOCK by Ca²⁺-dependent protein kinase C mediates resetting of the mammalian circadian clock. *EMBO Rep* 8: 366–371.
 - (7) Jo J, Heon S, Kim MJ, Son GH, Park Y, Henley JM, Weiss JL, Sheng M, Collingridge GL, Cho K (2008) Metabotropic glutamate receptor-mediated LTD involves two interacting Ca²⁺ sensors, NCS-1 and PICK1. *Neuron* 60: 1095–1111.
 - (8) Chen L, Ding Y, Cagniard B, Van Laar AD, Mortimer A, Chi W, Hastings TG, Kang UJ, Zhuang X (2008) Unregulated cytosolic dopamine causes neurodegeneration associated with oxidative stress in mice. *J Neurosci* 28: 425–433.
 - (9) Lin W, Kang UJ (2008) Characterization of PINK1 processing, stability, and subcellular localization. *J Neurochem* 106: 464–474.
 - (10) Hong SJ, Lardaro T, Oh MS, Huh Y, Ding Y, Kang UJ, Kirfel J, Buettner R, Kim KS (2008) Regulation of the noradrenaline neurotransmitter phenotype by the transcription factor AP-2beta. *J Biol Chem* 283: 16860–16867.
 - (11) Ardayfio P, Moon J, Leung KK, Youn-Hwang D, Kim KS (2008) Impaired learning and memory in Pitx3 deficient aphakia mice: a genetic model for striatum-dependent cognitive symptoms in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 31: 406–412.
 - (12) Lee J, Lee Y, Lee MJ, Park E, Kang SH, Chung CH, Lee KH, Kim K (2008) Dual modification of BMAL1 by SUMO2/3 and ubiquitin promotes circadian activation of the CLOCK/BMAL1 complex. *Mol Cell Biol* 28: 6056–6065.
 - (13) Son GH, Chung S, Choe HK, Kim HD, Baik SM, Lee H, Lee HW, Choi S, Sun W, Kim H, Cho S, Lee KH, Kim K (2008) Adrenal peripheral clock

controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. PNAS USA 105: 20970–20975.

- (14) Oh MS, Hong SJ, Huh Y, Kim KS (2009) Expression of transgenes in midbrain dopamine neurons using the tyrosine hydroxylase promoter. Gene Ther 16: 437–440.
- (15) Park E, Lee MS, Baik SM, Cho EB, Son GH, Seong JY, Lee KH, Kim K (2009) Nova-1 mediates glucocorticoid-induced inhibition of pre-mRNA splicing of gonadotropin-releasing hormone transcripts. J Biol Chem 284: 12792–12800.

나. 학술대회 발표

발표자	학술대회명	장소	기간	발표제목
Jane DE	제2회 한·영 신경과학 심포지움	런던	06.12.11 ~12	Kainate receptors: discovery of potent, specific antagonists
강운중	11th Int'l Congress of PD and Movement Disorders			Endogenous dopamine causes neurodegeneration in mice
강운중	Society for Neuroscience	샌디 에고	07.11.03 ~07	Dysregulation of AChE splicing in acute and chronic models of Parkinson's disease
강운중	Society for Neuroscience	샌디 에고	07.11.03 ~07	Processing occurs in the mitochondria but localizes and degrades in the cytosol
강운중	Society for Neuroscience	샌디 에고	07.11.03 ~07	Chronic 3, 4-dihydroxyphenylalanine treatment induces dyskinesia in aphakia mice, a novel genetic model of Parkinson's Disease
강운중	Annual Chicago Chapter Meeting of the Society for Neuroscience	시카고	07.03.03	50 Years of fopamine in Parkinson's Disease: a Time to Retire?
강운중	Annual Biotechnology Symposium	서울	08.02.20	Recent Advances in Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Disease Session. Pathophysiological Insight from Recessive Forms of PD
Collingridge GL	제3회 한·영 신경과학 심포지움	서울	08.11.27	Glutamate receptors and synaptic plasticity in the hippocampus
김경진	제3회 한·영 신경과학 심포지움	서울	08.11.27	Adrenal peripheral clock in generating the circadian rhythm of glucocorticoid

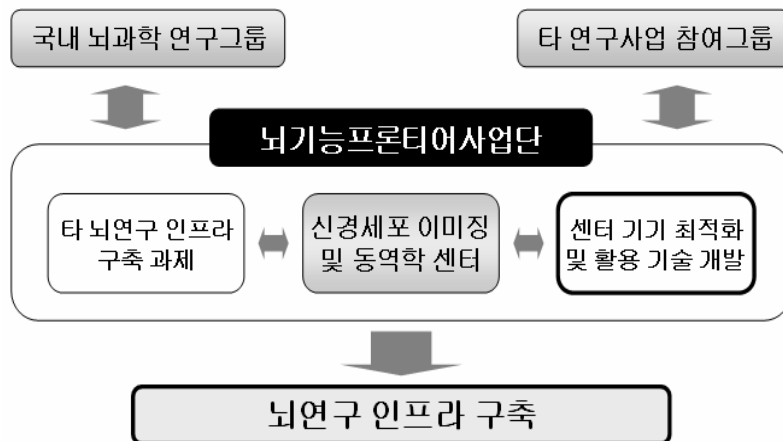
Cho K	제3회 한·영 신경과학 심포지움	서울	08.11.27	Neuronal calcium sensor and synaptic plasticity
Jo J & Son GH	제3회 한·영 신경과학 심포지움	서울	08.11.27	Muscarinic receptors and synaptic plasticity in the hippocampus
Dargan S	제3회 한·영 신경과학 심포지움	서울	08.11.27	Role of kainate receptors and mGluRs in hippocampal mossy fibre LTP: simultaneous 2-photon calcium imaging and electrophysiology

다. 특허

- (1) 혈청반응성 프로모터를 가진 리포터 아데노바이러스를 이용한 고속생리활성 물질의 검색 방법 (Reporter adenovirus having serum responsive element (SRE) promoter for high throughput screening system for G protein-coupled receptor (GPCR) modulators). 대한민국. 특허등록. 10-0844581. (2008-07)
- (2) 씨포스 전암유전자의 프로모터를 가진 리포터 아데노바이러스를 이용한 고속생리활성 물질의 검색 방법 (Reporter adenovirus having c-fos promoter for high throughput screening system for G protein-coupled receptor (GPCR) modulators). 대한민국. 특허등록. 10-0847149. (2008-07)
- (3) 고리모양 에이엠피 반응성 프로모터를 가진 리포터 아데노바이러스를 이용한 고속생리활성 물질의 검색 방법 (Reporter adenovirus having cAMP responsive element (CRE) promoter for high throughput screening system for G protein-coupled receptor (GPCR) modulators). 대한민국. 특허등록. 10-0847150. (2008-07)
- (4) 핵인자카파-비 반응성 프로모터를 가진 리포터 아데노바이러스를 이용한 고속생리활성 물질의 검색 방법 (Reporter adenovirus having NFkB responsive promoter for high throughput screening system for G protein-coupled receptor (GPCR) modulators). 대한민국. 특허등록. 10-0847151. (2008-07)
- (5) 생체시계 분자 네트워크에 기반한 부신 스테로이드 합성 제어 기술의 분자 표적 발굴 및 스크리닝 시스템 개발 (Identification of molecular target and development of screening system on molecular clock machinery-based control of adrenal steroid synthesis). 대한민국. 특허출원. 10-2008-0128114. (2008-12)

제2절 활용계획 및 기대효과

1. 국제 공동 연구, 해외 연수 프로그램을 추진하여 국제 협력 연구의 기반을 공고히 함으로써 사업단의 연구 능력 향상 및 선진 뇌연구 기술 이전 등의 시너지 효과가 기대된다.
2. 영국 현지에 한·영 현지 협력 센터를 설치, 운영함으로써 세계적인 뇌신경과학 분야를 선도하는 맨체스터 대학 및 브리스톨 대학과의 안정적인 정보 교류, 파견 연구 및 행정 지원 등 양국 간의 협력 연구의 효율 극대화를 통해 본 사업단의 연구 목표인 뇌질환 치료 신약후보물질 발굴에 기여할 것이다.
3. 해외 전문가 초청, 국내외 교육 워크숍 개최, 저명 국제학술대회를 통한 우수 연구 결과의 발표 등 국제 학술 교류 지원은 본 사업단 연구 결과의 국제적 인지도를 높이는데 기여할 것으로 기대된다.
4. 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장 동향 조사는 국내 뇌과학 연구에 있어 유용한 활용 자료가 될 뿐 아니라 향후 지향해야 할 지표로 사용 가능할 것으로 사료된다.
5. 특히 3단계 연구기간에는 신경세포 이미징 및 동력학 센터를 독립적인 뇌연구 인프라 과제로 분리, 운영함으로써 국제 협력 연구뿐만 아니라 참여 연구자를 포함한 국내 일반 연구자에게도 문호를 개방하여 국내 뇌연구 수준 향상에 기여할 것으로 기대된다.



6. 아울러 신경세포 이미징 및 동력학 센터의 첨단 기기는 기초연구뿐만 아니라 이에 기반한 새로운 뉴로틀의 개발에 기여할 것이다.

주 의

1. 이 보고서는 교육과학기술부에서 시행한 21세기프론티어 연구개발사업 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 교육과학기술부에서 시행한 21세기프론티어연구개발사업 뇌기능활용 및뇌질환치료기술개발연구사업사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.

PROPOSAL FOR A BRC-UK RESEARCH GRANT

Brain Research Centre (BRC)
3rd Floor, International Vaccine Institute,
SNU Research Park, San4-8 Bongcheon-7dong,
Gwanak-gu, Seoul, 151-818, South Korea

BRC-UK Phase II (01 April 2006 ~ 31 April 2008)

1. Details	Principal Investigator 1	Principal Investigator 2	Principal Investigator 3
Surname	Cho	Collingridge	North
Forenames(s)	Kei	Graham L.	R. Alan
Title	Dr.	Professor	Professor
Post held	Lecturer	Director	Vice President
Other professional role(s)		Director, MRC Centre. FRS Editor, Neuropharmacology	President of Physiological Society, FRS
Role of BRC-UK Centre	Co-ordinator	Co-Director	Co-Director
Institution	University of Sheffield	University of Bristol	University of Manchester
Department	Biomedical Science	Anatomy	Faculty of Life Science
Telephone			
Fax			
e-mail			

2. Indicate the appropriate category within the BRC-UK Cooperative Research Centre

- BRC-UK Research Project
 BRC-UK Core-Facility and Infrastructure Fund

3. Proposed start date: 1st April 2006

4. Title of proposal: Korea-UK Research Partnership in Neuroscience

5. Summary of proposed research plan: To promote research between the Brain Research Centre (BRC) in Korea and the BRC UK (a consortium of the Universities of Bristol, Manchester and Sheffield) to understand key areas of research and to develop new therapeutics for major disorders of the central nervous system. These include:

5.1. Bristol

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the brain, where it acts via four main classes of receptors, named AMPA, NMDA, kainate and mGluR. Each receptor has multiple subtypes with distinct pharmacology. There has been intense effort in developing selective agonists, antagonists and allosteric modulators of glutamate receptors, as novel therapeutic agents for various neurological and psychiatric disorders. Indeed, recently the NMDA antagonist memantine has been approved for the treatment of Alzheimer's disease and is grossing approximately \$500,000,000 per year in sales.

The Medicinal chemistry group in Bristol – originally lead by Jeff Watkins FRS and now by David Jane – has led the world in the development of specific glutamate receptor ligands. They have been responsible for the discovery of numerous compounds, including NMDA, D-AP5, L-AP4 and MCPG. In collaboration with the group led by Graham Collingridge FRS they have identified, for example, the

role of NMDA receptors in synaptic plasticity. Collingridge' group also help to provide the rationale basis for the therapeutic potential of memantine.

David Jane has discovered many compounds that could provide useful leads in the development of subtype specific glutamate receptor ligands. In particular he has discovered subtype selective NMDA and kainate receptor antagonists and subtype selective mGlu receptor agonists and antagonists. The multidisciplinary project will employ four postdocs to discover and evaluate new subtype selective glutamate receptor ligands, based on these leads and on other avenues.

- Post 1 (Bristol): A chemist will be employed to use computer modelling for rationale drug design based on the known, or projected, structures of the ligand binding cores of various glutamate receptors. The initial focus will be on GluR6 kainate receptors and group III mGlu receptors (in particular, ,Glu7 and mGlu8). The chemist will also make these compounds.
- Post 2 (Bristol): A biochemist / molecular biologist will evaluate the selectivity of the novel ligands using recombinant receptors expressed in cell lines. Both radioligand binding and Ca^{2+} imaging will be used as assay systems. Mutant receptors will be generated to test predictions about the binding core, and so aid computer-based drug design.

5.2. Manchester

Neuropathic pain is a common and severely disabling condition. Recent evidence implicates both P2X₄ and P2X₇ receptors expressed by spinal microglia in the re-wiring of neuronal connections that leads to neuropathic pain after spinal nerve ligation. These two receptor subunits can form homomeric ion channels activated by extracellular ATP.

There are two main aims to the proposed work. First, to investigate the role of P2X receptors expressed by neurons and glia in the primary sensory region of the nervous system, specifically the trigeminal nucleus in the mouse. This can be done before and after mental nerve ligation, and in both wild-type mice and mice genetically modified to lack either P2X receptor subunit. Second, to investigate the subunit composition of the P2X receptors expressed by mouse peritoneal macrophages, and brain microglia. This will also be done by electrophysiological recording of membrane currents. The determination of the subunit composition will allow heterologous expression of the appropriate combinations, and ultimately screening for candidate receptor antagonists.

Such antagonists are likely to be of value in the search for drugs effective in the treatment of neuropathic pain.

- Post 1 (Manchester): A senior postdoctoral scientist with skills in electrophysiology and tissue culture.
- Post 2 (Manchester: 50%): Technical support for cell culture and molecular biology.

5.3. Sheffield

To investigate the actions on newly developed pharmaceutical agents on a variety of neuronal preparations, including the perirhinal cortex (an area involved in recognition memory), hippocampus and spinal cord.

- Post 1 (Sheffield): The selectivity of the ligands on native receptors will be determined using rat and mouse (including appropriate knockouts) hippocampal slices. The compounds will then be used to establish the roles of specific receptor subtypes in synaptic function in the hippocampus.
- Post 2 (Sheffield 50%): Further evaluation of the compounds will be conducted using human embryonic stem cell-derived neurones and spinal cord tissue. The potential role of these novel ligands as neuroprotectants will be established using models of neuropathic pain and motoneuron disease.

Sheffield will support other core-facility such as Brain Tissue Data Bank. This core-facility will arrange data access for Korean neuroscientists.

5.4. BRC-UK Head Office

This Korea-UK research partnership has two missions;

(1) enable participation in international programmes through sharing knowledge, technology and infrastructure

(2) Develop Korea-UK Co-op networks: **BRC-UK COOPERATIVE RESEARCH CENTRE** will support Korea-UK research partnerships by bringing to it research components supported by other potential resources, and by facilitating the involvement of corporate partners. This will actively arrange an existing international exchange programme between the two countries.

In particular, BRC-UK (Bristol, Manchester and Sheffield) will support visiting scientists from Korea. This activity will promote solid Korea-UK Co-op networking and exchange fundamental biomedical research. Host institutes will offer generic support, and share infrastructure in the UK. Specifically, BRC-UK will offer;

MRC Centre for Synaptic Plasticity in Bristol – Synaptic plasticity, Molecular biology, Drug design.

Faculty of Life Science in Manchester - Molecular Physiology for ion-channels, New Drug development and Pain mechanisms.

School of Medicine and Biomedical Science in Sheffield - Synaptic plasticity, Gene-targeting, human stem-cell biology, MRC Brain Data Bank, Stress and Cognition analysis in human.

- Post 1 (Bristol & Manchester & Sheffield): To administer and promote the research collaboration from an office based at Sheffield University (Supervisors: Cho, Collingridge and North).

6. The prospective benefits of this proposal to the BRC in Korea:

Short-term benefits: Scientific collaboration with leading UK Neuroscience laboratories. Training opportunities for postdoctoral scientists and junior faculty. Research publications in high profile journals necessitating multidisciplinary collaborative research.

Long-term benefits: Potential licensing opportunities with new compounds for major disorders of the central nervous system. Intellectual property. Established collaboration affording future opportunities.



9. PROPOSED PRINCIPLES FOR MANAGEMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

The following principles represent the understanding under which the Universities of Sheffield, Bristol and Manchester would undertake the work enclosed in the main body of the application. We would propose that these principles should be agreed and compiled into an agreement covering the execution of Phase II which is agreed by the Project Steering Committee with input from relevant Offices within each organisation prior to the start of Phase II. This agreement would necessarily involve the input of BRC in defining detailed terms.

9.1. Definitions

"Background Intellectual Property"	Any and all intellectual property which is conceived, reduced to practice or writing or developed independently of the Programme of Research, either before or during the lifetime of the Programme of Research.
"Foreground Intellectual Property"	Any and all intellectual property which is conceived, first reduced to practice or writing or developed in whole or substantial part in the course of the Programme of Research.
"Party"	Any one of the organisations involved in the programme – BRC, University of Sheffield, University of Bristol and University of Manchester
"Parties"	Two or more of the organisations referred to as being a "Party" within the programme
"Programme"	The work carried out through Phase II of the "BRC Co-operative of Research" Research Centre Collaboration with the UK".

9.2. Intellectual Property

- All Background Intellectual Property (BIP) introduced into the project and used in connection with the Programme of Research will remain the property of the Party introducing the same.
- All Parties will share BIP owned by any party which is needed to complete the work on the Programme of Research. This will be on the basis of a royalty free, non-exclusive, non-transferable license to use BIP for the purposes of carrying out the Programme of Research.
- All Foreground Intellectual Property (FIP) arising from the Programme of Research will belong to the Party generating the same. Where FIP involves input from more than one Party, the FIP will be deemed to be jointly owned by the Parties, with decisions relating to jointly owned FIP being taken jointly.
- Where necessary Parties will share FIP needed to complete work on the Programme of Research. This will be on the basis of a royalty free, non-exclusive, non-transferable license to use FIP for the purposes of carrying out the Programme of Research.

9.3. Exploitation of Foreground Intellectual Property

- Decisions and associated actions on protection and exploitation of FIP generated in the course of the research programme will be made by the Party or Parties owning the FIP. In the case of FIP owned jointly, these decisions will be taken jointly between the Parties owning the FIP.
- If a Party does not wish to file a patent or otherwise protect FIP, the other Parties will be offered the opportunity to do so. In this case, a fair and reasonable royalty will be paid to the owning Parties.

- In recognition of BRC's contribution in funding this Programme of Research, it is proposed that the following will be considered and agreed upon prior to the start of Phase II of this programme:
 - Provision of a royalty to BRC from exploitation of FIP generated by this Programme of Research, taking into account the financial and intellectual contribution of all the Parties to the commercial exploitation. The intellectual contribution of BRC shall be understood to include that contributed by the visiting researchers.

9.4. Special considerations for visiting researchers

- Foreground Intellectual Property (FIP) generated by visiting researchers will be owned by the host organisation. BRC shall be responsible for sharing any royalties received from exploitation of FIP with the appropriate visiting researchers as it deems appropriate.







APPENDIX 2 – 21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT – TERMS AND CONDITIONS

R&D Project Title: Korea-UK research partnership in Neuroscience - Development of novel therapeutic agents for various neurological and mental disorders

Current year research period; April 1, 2007 – March 31, 2008 (12 months) in the first instance.

(Further years to be agreed by the mutual written agreement of the Parties authorised representatives, including confirmation of funding, programme of proposed work and terms and conditions).

Agreed R&D Funds 2007/2008:

- Brain Research Center : £50,000
- Matching Funds (from BRISTOL): £135,600 (*See Notes 1 and 2 in Appendix 3)
- Total : £185,600

Direct salary support for Korean scientists working on this Project in Bristol, will be negotiated on a case by case basis and is excluded from the funds above.

Parties in Agreement;

(A): DIRECTOR, BRAIN RESEARCH CENTER (BRC) of 501-308 college of Natural Science, Seoul National University, San 56-1, Sillim-9dong, Gwanak-gu, Seoul, 151-747 South Korea in this instance acting through the Director (Director); and

(B): THE UNIVERSITY OF BRISTOL of Senate House, Tyndall Avenue, Bristol BS8 1TH, represented for the purposes of this Contract by the Principal Investigators Prof. Graham Collingridge (Director of MRC centre for Synaptic Plasticity, University of Bristol), and Professor Kei Cho, Chair of Neuroscience; and

(C): THE KOREA UNIVERSITY, Industry and Academy Cooperation Foundation, Anam-dong, Seonguk-gu, Seoul, 138-713 South Korea.

In concluding the Contract, the Parties (A), (B) and (C) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 As detailed in the R&D Plan (Appendix 3).

1.2 Party (B) shall faithfully effectuate its duties as detailed in Appendix 3.

1.3 Party (C) will support the Project providing appropriate scientific expertise and guidance. Specifically, (C) will undertake vivo analysis, will provide data to (B) and shall be involved in Project discussions as deemed appropriate.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Subject to (B)'s full compliance with the terms of the Contract, Director agrees to deposit the Fund upon signature of this Contract by wire transfer to a bank account designated by (B).

2.2 Any interest accrued on the Fund during the Term shall be reinvested in the Project and/or used for other expenses as approved by the Director.

3. TERM AND TERMINATION

3.1 The Parties agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2007 to March 31, 2008 ("the Term"). (B) agrees to notify (C) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract or that is likely to occasion any material delay in delivery of the Project outcome. Upon receipt of such a notice, (C) shall promptly inform (A) accordingly. In accordance with Clause 5 below (B) shall apply for further years funding to (A). (B) understands that grant funding is not guaranteed year on year, and is conditional on (A) receiving corresponding funding from the Korean authorities.

3.2 At (A)'s instruction, (C) may terminate this Contract at any time during the Term if any of the following occurs:

- (1) The Project outcome is achieved by a third party unfunded by (A), and any further research by (B) is deemed futile;
- (2) A breach or threatened breach of any material condition of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (3) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (4) (B)'s Principal Investigator is unable to continue the Project;
- (5) The effectuation of the Project by (B) is delayed to the extent that (B) is deemed unable to accomplish the Project outcome under Clause 1 (except where outside of (B)'s control) or is otherwise deemed unfit to conduct the Project;
- (6) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately repay and deposit by wire transfer to a bank account designated by Director any and all of the Fund allocated to (B), that has not already been incurred or committed by (B) in relation to the Project.

3.4 Notwithstanding termination, (B)'s rights and obligations under the Contract, except for Clause 7, shall remain in full force and effect.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate account as follows:

- (1) (B) shall designate one person in its staff to be responsible for the administration of the Fund (the "Administrator").
- (2) The Administrator shall arrange for the Fund to be deposited into an interest-bearing account held by (B) or any person authorized by (B) pursuant to its regulations at a nearby bank, and shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.
- (3) The Administrator shall maintain a "cash receipt and spending register", or something equivalent, and log and itemize the receipt and spending of the Fund.

(4) The Administrator shall secure and maintain documents to evidence the spending of the Fund and auditing records. The Administrator shall produce on a quarterly basis a financial statement of actual expenditure against budgeted expenditure to ensure appropriate financial control.

(5) The Administrator shall retain the bankbooks, accounting books, and supporting documents concerning the Fund for the period required under the School regulations or for a minimum of five (5) years following the completion of the research Project for each fiscal year, whichever is later.

4.2 Expenses paid out of the Fund shall be classified by different research activities and itemized individually.

4.3 In the event there remains any outstanding balance of the Fund at termination of the Project, after agreement by both (A) and (B) on the final statement of expenditure, (B) shall immediately notify (A) and deposit by wire transfer such balance to a bank account designated by the Director

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

(B) shall submit to (C) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund into further years.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (C) three months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (C) may request (B), and (B) shall comply, to produce the original or photocopy of the account statements of the separate research account along with other supporting documents in accordance with Clause 4 of the Contract.

7. EVALUATION OF PROJECT OUTCOME

(B) shall perform the Project using due diligence and care. (B) shall use all reasonable endeavours to perform the research described in Appendix 3 and to meet the milestone dates/deliverables contained therein. However (B) does not undertake that work carried out under or pursuant to this Contract will lead to any particular result, nor is the success of such work guaranteed. In the event the Project outcome fails to satisfy reasonable academic standards, (B) and (C) shall work together to remedy the situation. If (B) and (C) cannot remedy the situation the Director reserves the right to suspend the allocation of the Fund for the remaining fiscal year and to request (C) to conduct an audit of (B)'s records and/or to suspend the Project for the fiscal year

8. LICENSING

8.1 The Parties agree to negotiate in good faith with other Parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. This agreement will include:

- (1) identification of which Party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;
- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;

- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to Parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each Party's financial and intellectual contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

9. OWNERSHIP AND RIGHTS

9.1 For the avoidance of doubt each Party shall own and continue to own the background intellectual property vested in it at the commencement of this Contract, and nothing in this Contract shall transfer those rights to another Party under this Contract. The Parties agree to share background intellectual property owned by them which is needed to complete the work on the Project. This will be on the basis of a royalty free, non-exclusive, non-transferable license to use background intellectual property for the purposes of carrying out the Project.

9.2 All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (A) in the course of the Project ("Intellectual Property of (A)"), will belong to (A). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (B) ("Intellectual Property of (B)"), will belong to (B). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (C) ("Intellectual Property of (C)"), will belong to (C). Rights to Inventions which are invented jointly by employees of more than one Party will be the joint property of the Parties jointly involved ("Joint Intellectual Property").

9.3 The Parties jointly owning Joint Intellectual Property will negotiate in good faith, in accordance with Clause 8, an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed for Joint Intellectual Property.

9.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Contract, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

9.5 Subject to Clause 11, each Party agrees to preserve as confidential any and all trade secrets, privileged records and other proprietary information belonging to another Parties and disclosed to the recipient Party or its employees during the course of the Project covered by this Contract. (B) and its employees will have the right, consistent with academic standards, to publish the results of research performed under this Contract, provided such publication does not disclose proprietary trade secrets or confidential information of (A) or (C). (B) agrees that, prior to submission of a manuscript describing the results for publication, (B) will forward to (A) and (C) a copy of the manuscript to be submitted and will allow (A) and (C) thirty (30) days to determine whether a patent application or other intellectual property protection should be sought prior to publication in order to protect (A) or (C)'s proprietary interest in any product or invention developed in connection with this R&D Project. With reasonable justification, (B) agrees to withhold such publication an additional 60 days, if required, to obtain patent protection. At this time (B) will be free to submit the manuscript and publish results in any manner consistent with academic standards. Director will have the right to request deletion of any trade secret, proprietary, or confidential information supplied by (A) or (C) to (B)

10. AMENDMENT

At Director's instruction, and with the written agreement of (B) which will not unreasonably be withheld, this Contract or the Plan may be amended or suspended terms of the Contract or those of the Plan if deemed necessary to effectuate the Project.

11. CONFIDENTIALITY

11.1 Except for where permitted by Clause 9.5 above or Clause 11.3 below, the Parties shall keep confidential all information of a confidential nature (whether written or oral) concerning the business affairs or proprietary information (including background intellectual property and Intellectual Property arising from the Project) of the other Party that it shall have obtained or received as a result of the discussions leading up to or entering into or performance of this Contract.

11.2 If any Party is required under applicable law to disclose any confidential information under the foregoing clauses in this section by any court or to any governmental authority, the Party required to disclose such confidential information shall, prior to such disclosure, notify the other Party of such requirement and all particulars related to such requirement. The notified Party shall have the right, at its expense, to object to such disclosure and to seek confidential treatment of any confidential information to be so disclosed on such terms as it shall determine, and the other Party shall fully cooperate with the notified Party in this regard.

11.3 Where a Party is the recipient of confidential information neither Party shall incur an obligation under Clause 11.1 with respect to information which:

- 11.3.1 is known to the recipient before the date of this Contract
- 11.3.2 is or becomes publicly known without the fault of the recipient
- 11.3.3 is obtained by the recipient from a third party in circumstances where the recipient has no reason to believe that there has been a breach of an obligation of confidentiality
- 11.3.4 is independently developed by the recipient
- 11.3.5 is approved for release in writing by an authorised representative of the discloser;

12. INDEMNITY

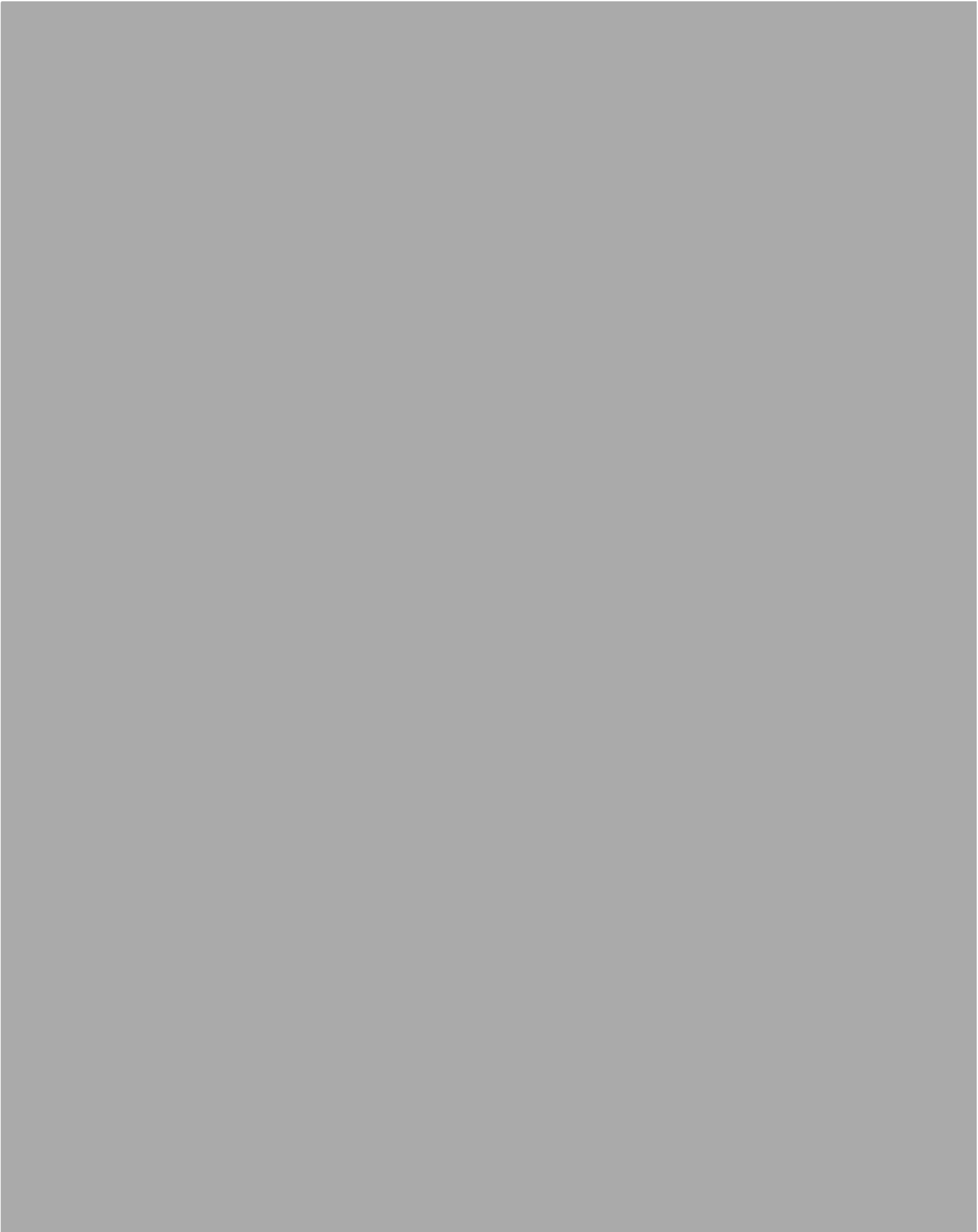
12.1 (B) makes no representation or warranty that advice or information given by the Principal Investigator or any other of its employees, or the content or use of any materials, works or information provided in connection with the Project, will not constitute or result in infringement of third-party rights.

12.2 (B) accepts no responsibility for any use which may be made of any work carried out under or pursuant to this Contract, or of the results, nor for any reliance which may be placed on such work or results, nor for advice or information given in connection with them.

12.3 Without prejudice to any right which (A) or (C) may have to claim against (B), (A) and (C) undertake to make no claim against the Principal Investigator or any other employee, student, agent or appointee of (B), being a claim which seeks to enforce against any of them any liability whatsoever in connection with this Contract or its subject-matter. The liability of either Party for any breach of this Contract, or arising in any other way out of the subject-matter of this Contract, will not extend to any incidental or consequential damages or losses including (without limitation) loss of profits.

12.4 In any event, the maximum liability of the (B) to (A) or (C) under or otherwise in connection with this Contract or its subject-matter shall not exceed the return of all moneys provided by (A) and (C).

12.5 Subject to clause 12.6, the aggregate liability of each party to the other for all and any breaches of this Contract, any negligence or arising in any other way out of the subject matter of this Contract, the Project and the results, will not exceed in total the Agreed R&D Funds as stated in this Appendix 2.



APPENDIX 3 – UNIVERSITY OF BRISTOL RESEARCH AND DEVELOPMENT PLAN - 2007/2008

PROJECT TITLE: Development of novel therapeutic agents for various neurological and mental disorders - develop GluR5 antagonists and fluorescently labelled GluR5 selective ligands to establish the role of GluR5 in CNS disease models.

SUMMARY: Evidence for a role for GluR5 in epilepsy, migraine, chronic pain, anxiety and neurodegeneration is accumulating and therefore GluR5 antagonists may have therapeutic application in a range of CNS disorders and pathologies. David Jane (MRC Centre, Bristol) discovered a novel kainate receptor antagonist (UBP310). Currently Jane's group develops highly selective GluR5 antagonists (ACET).

While recently developed GluR5 subunit selective drugs create new opportunities for functional studies of KARs, the distribution and molecular organisation of these receptors are poorly defined. The better understanding of the distribution and molecular composition of native KARs is crucial to understand their involvement in synaptic transmission, neuronal plasticity and neuronal development. One way in which the distribution of GluR5 in the CNS could be studied would be to produce a fluorescently labelled compound that selectively and irreversibly binds to GluR5. We plan to synthesise analogues of ACET, which contain a biotin linker that is suitable for attachment of a fluorescent label. The fluorescently labelled GluR5 ligand will be used, in collaboration with Professor Elek Molnar, to study the distribution and molecular organisation of native kainate receptors in the CNS.

Kainate receptors have been suggested to clinical implications including learning and memory and neurogenesis. Recently, there are growing evidences that kainate receptors have a role in synaptic transmission in the hippocampus and the perirhinal cortex. The aims of this work are to test a number of hypotheses relating to the role of kainate receptor in synaptic transmission in the hippocampus and the perirhinal cortex of the rat brain. The work is important because the hippocampus and the perirhinal cortex are involved in cognition and recognition. Specifically, using *in vitro* electrophysiological methods and molecular biology this work proposes: the role of GluR5 antagonists in excitatory synapses in the hippocampus and the perirhinal cortex, the role of GluR5 antagonist in pain pathway in the spinal cord.

PROGRAMME OF PROPOSED WORK: Our Bristol-BRC project will employ four postdoctoral research associates (RAs) to discover and evaluate new subtype selective glutamate receptor ligands, based on these leads and on other avenues. To investigate the actions on newly developed pharmaceutical agents on a variety of neuronal preparations, including the perirhinal cortex (an area involved in recognition memory), hippocampus and human embryonic stem-cell derived neuron.

MRC Centre for Synaptic Plasticity (G.L. Collingridge, E. Molnar, D. Jane)

- Post 1 (Dr. Val Collett, University of Bristol employee, 50% funded by BRC and 50% funded by the University of Bristol): A chemist will be employed to use computer modelling for rationale drug design based on the known, or projected, structures of the ligand binding cores of various glutamate receptors. The initial focus will be on GluR5 kainate receptors.
- Post 2 (Dr Ik-Hyun Cho, BRC employee hosted by the University of Bristol as a Visiting Researcher for the purposes of this Contract, 100% funded by BRC): A biochemist / molecular biologist will evaluate the selectivity of the novel ligands using recombinant receptors expressed in cell lines. Both radioligand binding and Ca²⁺ imaging will be used as assay systems. In addition, GluR5/6 receptor expression will be determined during the different development stage in the rat brain, and mutant receptors will be generated to test predictions about the binding core, and so aid computer-based drug design.

MRC Centre for Synaptic Plasticity & Henry Wellcome Laboratories, Bristol (K. Cho, G.L. Collingridge, S. Lightman):

- Post 3 (Dr. Jihoon Jo, University of Bristol employee, 30% contribution to this project, 100% funded by Bristol): The selectivity of the ligands on native receptors will be determined using rat and mouse (including appropriate knockouts) hippocampal slices. The compounds will then be used to establish the roles of specific receptor subtypes in synaptic function in the hippocampus. Further evaluation of the compounds will be conducted using human embryonic stem cell-derived neurons. This will provide further understanding of the pharmacological role of GluR5/6 selective compounds in human cell model. Using whole-cell patch clamping recording and Ca²⁺ imaging, this set of experiments will analyse the effects of GluR5 mediated current and any cross talk between NMDA and AMPA receptor currents and calcium mobilisation by GluR5 selective antagonist. Dr. Jo's contribution in this UK projects is essential. He will teach organotypic brain culture and gene-manipulation techniques.
- Post 4 (Dr. Gihoon Son, University of Bristol employee, 100% funded by Bristol): Using a combination of electrophysiology and molecular techniques, Dr. Son will explore whether GluR5/6 compounds has an important role in stress related neurodegeneration and A β -production in the hippocampus. This is particularly important experiment because 3rd year of this project will test clinical implications of GluR5/6 compound. Therefore, this proposed experiment will provide a spring board to move the next level of investigation.

Note 1: Year 2007-8 Matching funds from MRC Centre for Synaptic Plasticity, Department of Anatomy, University of Bristol include:

Full economic cost for Project Leader PI contribution @ 10%	20,824
Research Co-investigator @ 20%	10,844
Research Assistant salary @ 50%	18,000
Space and facility	6,360
Indirect costs	16,273
TOTAL Contribution from MRC Centre for Synaptic Plasticity	£72,301

Note 2: Year 2007-8 Matching funds from Henry Wellcome LINE, University of Bristol include:

Full economic cost for Project Lead PI contribution@10%	24,605
Research Fellow salary @30%	9,428
Space and facility	6,360
Indirect cost	29,266
TOTAL Contribution from Henry Wellcome LINE, DHB	£69,659

**APPENDIX 2 – 21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM
PROJECT CONTRACT – TERMS AND CONDITIONS – Version 2 dated 1 April
2008**

R&D Project Title: Korea-UK research partnership in Neuroscience - Development of novel therapeutic agents for various neurological and mental disorders

Current year research period; April 1, 2008 – March 31, 2009 (12 months) in the first instance.

(Further years to be agreed by the mutual written agreement of the Parties authorised representatives, including confirmation of funding, programme of proposed work and terms and conditions).

Agreed R&D Funds 2007/2008:

- Brain Research Center : £50,000
- Matching Funds (from BRISTOL): £135,600 (*See Notes 1 and 2 in Appendix 3)
- Total : £185,600

Agreed R&D Funds 2008/2009:

- Brain Research Center : £50,000
- Matching Funds (from BRISTOL): £107,698 (*See Notes 1 and 2 in Appendix 3)
- Total : £157,698

Direct salary support for Korean scientists working on this Project in Bristol, will be negotiated on a case by case basis and is excluded from the funds above.

Parties in Agreement;

(A): DIRECTOR, BRAIN RESEARCH CENTER (BRC) of 501-308 college of Natural Science, Seoul National University, San 56-1, Sillim-9dong, Gwanak-gu, Seoul, 151-747 South Korea in this instance acting through the Director (Director); and

(B): THE UNIVERSITY OF BRISTOL of Senate House, Tyndall Avenue, Bristol BS8 1TH, represented for the purposes of this Contract by the Principal Investigators Prof. Graham Collingridge (Director of MRC centre for Synaptic Plasticity, University of Bristol), and Professor Kei Cho, Chair of Neuroscience; and

(C): THE KOREA UNIVERSITY, Industry and Academy Cooperation Foundation, Anam-dong, Seonguk-gu, Seoul, 138-713 South Korea.

In concluding the Contract, the Parties (A), (B) and (C) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 As detailed in the R&D Plan (Appendix 3).

1.2 Party (B) shall faithfully effectuate its duties as detailed in Appendix 3.

1.3 Party (C) will support the Project providing appropriate scientific expertise and guidance. Specifically, (C) will undertake vivo analysis, will provide data to (B) and shall be involved in Project discussions as deemed appropriate.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Subject to (B)'s full compliance with the terms of the Contract, Director agrees to deposit the Fund upon signature of this Contract by wire transfer to a bank account designated by (B).

2.2 Any interest accrued on the Fund during the Term shall be reinvested in the Project and/or used for other expenses as approved by the Director.

3. TERM AND TERMINATION

3.1 The Parties agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2008 to March 31, 2009 ("the Term"). (B) agrees to notify (C) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract or that is likely to occasion any material delay in delivery of the Project outcome. Upon receipt of such a notice, (C) shall promptly inform (A) accordingly. In accordance with Clause 5 below (B) shall apply for further years funding to (A). (B) understands that grant funding is not guaranteed year on year, and is conditional on (A) receiving corresponding funding from the Korean authorities.

3.2 At (A)'s instruction, (C) may terminate this Contract at any time during the Term if any of the following occurs:

- (1) The Project outcome is achieved by a third party unfunded by (A), and any further research by (B) is deemed futile;
- (2) A breach or threatened breach of any material condition of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (3) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (4) (B)'s Principal Investigator is unable to continue the Project;
- (5) The effectuation of the Project by (B) is delayed to the extent that (B) is deemed unable to accomplish the Project outcome under Clause 1 (except where outside of (B)'s control) or is otherwise deemed unfit to conduct the Project;
- (6) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately repay and deposit by wire transfer to a bank account designated by Director any and all of the Fund allocated to (B), that has not already been incurred or committed by (B) in relation to the Project.

3.4 Notwithstanding termination, (B)'s rights and obligations under the Contract, except for Clause 7, shall remain in full force and effect.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate account as follows:

(1) (B) shall designate one person in its staff to be responsible for the administration of the Fund (the "Administrator").

(2) The Administrator shall arrange for the Fund to be deposited into an interest-bearing account held by (B) or any person authorized by (B) pursuant to its regulations at a nearby bank, and shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.

(3) The Administrator shall maintain a "cash receipt and spending register", or something equivalent, and log and itemize the receipt and spending of the Fund.

(4) The Administrator shall secure and maintain documents to evidence the spending of the Fund and auditing records. The Administrator shall produce on a quarterly basis a financial statement of actual expenditure against budgeted expenditure to ensure appropriate financial control.

(5) The Administrator shall retain the bankbooks, accounting books, and supporting documents concerning the Fund for the period required under the School regulations or for a minimum of five (5) years following the completion of the research Project for each fiscal year, whichever is later.

4.2 Expenses paid out of the Fund shall be classified by different research activities and itemized individually.

4.3 In the event there remains any outstanding balance of the Fund at termination of the Project, after agreement by both (A) and (B) on the final statement of expenditure, (B) shall immediately notify (A) and deposit by wire transfer such balance to a bank account designated by the Director

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

(B) shall submit to (C) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund into further years.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (C) three months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (C) may request (B), and (B) shall comply, to produce the original or photocopy of the account statements of the separate research account along with other supporting documents in accordance with Clause 4 of the Contract.

7. EVALUATION OF PROJECT OUTCOME

(B) shall perform the Project using due diligence and care. (B) shall use all reasonable endeavours to perform the research described in Appendix 3 and to meet the milestone dates/deliverables contained therein. However (B) does not undertake that work carried out under or pursuant to this Contract will lead to any particular result, nor is the success of such work guaranteed. In the event the Project outcome fails to satisfy reasonable academic standards, (B) and (C) shall work together to remedy the situation. If (B) and (C) cannot remedy the situation the Director reserves the right to suspend the allocation of the Fund for the remaining fiscal year and to request (C) to conduct an audit of (B)'s records and/or to suspend the Project for the fiscal year

8. LICENSING

8.1 The Parties agree to negotiate in good faith with other Parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. This agreement will include:

- (1) identification of which Party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;
- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;
- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to Parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each Party's financial and intellectual contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

9. OWNERSHIP AND RIGHTS

9.1 For the avoidance of doubt each Party shall own and continue to own the background intellectual property vested in it at the commencement of this Contract, and nothing in this Contract shall transfer those rights to another Party under this Contract. The Parties agree to share background intellectual property owned by them which is needed to complete the work on the Project. This will be on the basis of a royalty free, non-exclusive, non-transferable license to use background intellectual property for the purposes of carrying out the Project.

9.2 All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (A) in the course of the Project ("Intellectual Property of (A)"), will belong to (A). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (B) ("Intellectual Property of (B)"), will belong to (B). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (C) ("Intellectual Property of (C)"), will belong to (C). Rights to Inventions which are invented jointly by employees of more than one Party will be the joint property of the Parties jointly involved ("Joint Intellectual Property").

9.3 The Parties jointly owning Joint Intellectual Property will negotiate in good faith, in accordance with Clause 8, an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed for Joint Intellectual Property.

9.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Contract, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

9.5 Subject to Clause 11, each Party agrees to preserve as confidential any and all trade secrets, privileged records and other proprietary information belonging to another Parties and disclosed to the recipient Party or its employees during the course of the Project covered by this Contract. (B) and its employees will have the right, consistent with academic standards, to publish the results of research performed under this Contract, provided such publication does not disclose proprietary trade secrets or confidential information of (A) or (C). (B) agrees that, prior to submission of a manuscript describing the results for publication, (B) will forward to (A) and (C) a copy of the manuscript to be submitted and will allow (A) and (C) thirty (30) days to determine whether a patent application or other intellectual property protection should be sought prior to publication in order to protect (A) or (C)'s proprietary interest in any product or invention developed in

connection with this R&D Project. With reasonable justification, (B) agrees to withhold such publication an additional 60 days, if required, to obtain patent protection. At this time (B) will be free to submit the manuscript and publish results in any manner consistent with academic standards. Director will have the right to request deletion of any trade secret, proprietary, or confidential information supplied by (A) or (C) to (B)

10. AMENDMENT

At Director's instruction, and with the written agreement of (B) which will not unreasonably be withheld, this Contract or the Plan may be amended or suspended terms of the Contract or those of the Plan if deemed necessary to effectuate the Project.

11. CONFIDENTIALITY

11.1 Except for where permitted by Clause 9.5 above or Clause 11.3 below, the Parties shall keep confidential all information of a confidential nature (whether written or oral) concerning the business affairs or proprietary information (including background intellectual property and Intellectual Property arising from the Project) of the other Party that it shall have obtained or received as a result of the discussions leading up to or entering into or performance of this Contract.

11.2 If any Party is required under applicable law to disclose any confidential information under the foregoing clauses in this section by any court or to any governmental authority, the Party required to disclose such confidential information shall, prior to such disclosure, notify the other Party of such requirement and all particulars related to such requirement. The notified Party shall have the right, at its expense, to object to such disclosure and to seek confidential treatment of any confidential information to be so disclosed on such terms as it shall determine, and the other Party shall fully cooperate with the notified Party in this regard.

11.3 Where a Party is the recipient of confidential information neither Party shall incur an obligation under Clause 11.1 with respect to information which:

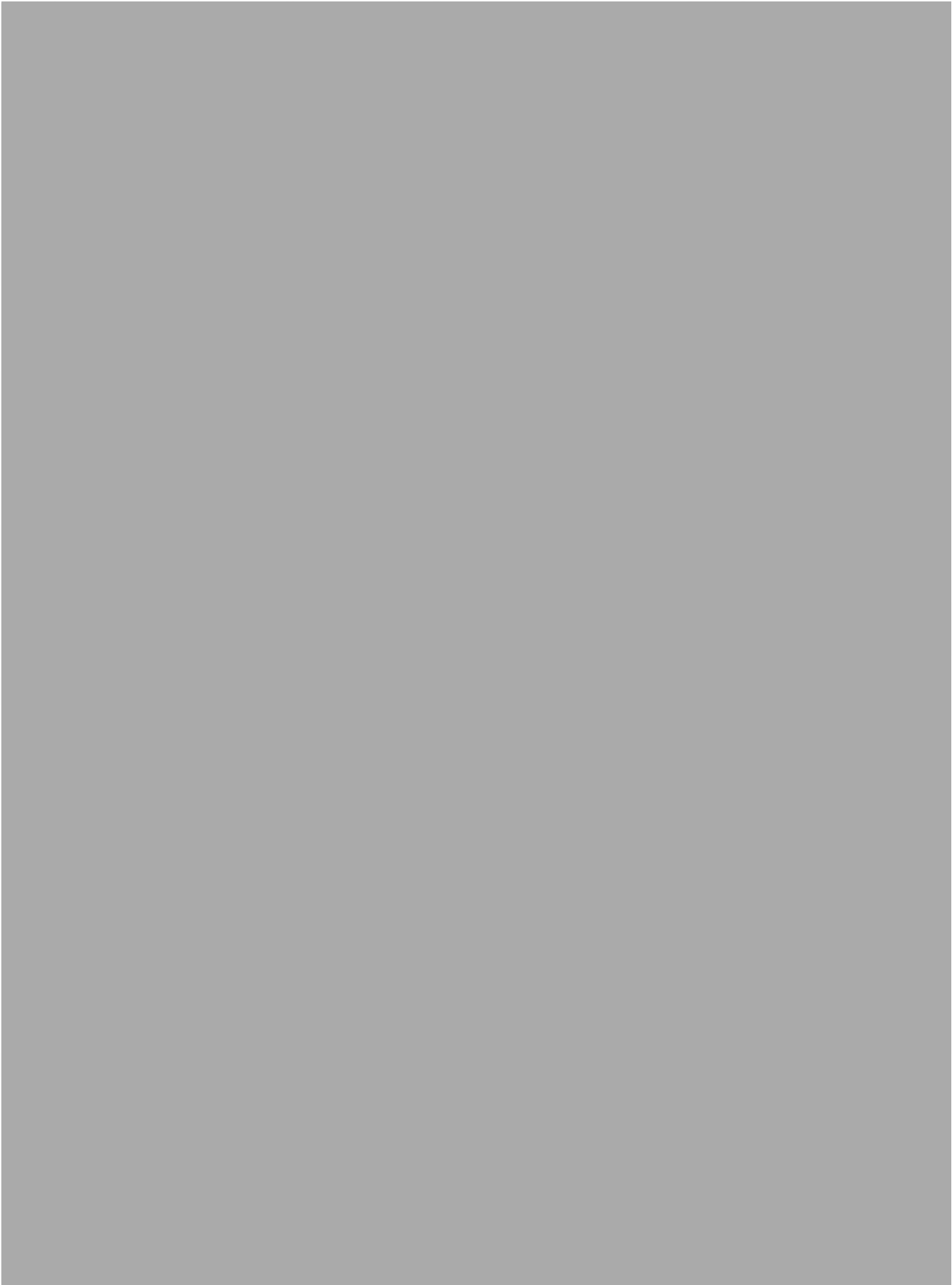
- 11.3.1 is known to the recipient before the date of this Contract
- 11.3.2 is or becomes publicly known without the fault of the recipient
- 11.3.3 is obtained by the recipient from a third party in circumstances where the recipient has no reason to believe that there has been a breach of an obligation of confidentiality
- 11.3.4 is independently developed by the recipient
- 11.3.5 is approved for release in writing by an authorised representative of the discloser;

12. INDEMNITY

12.1 (B) makes no representation or warranty that advice or information given by the Principal Investigator or any other of its employees, or the content or use of any materials, works or information provided in connection with the Project, will not constitute or result in infringement of third-party rights.

12.2 (B) accepts no responsibility for any use which may be made of any work carried out under or pursuant to this Contract, or of the results, nor for any reliance which may be placed on such work or results, nor for advice or information given in connection with them.

12.3 Without prejudice to any right which (A) or (C) may have to claim against (B), (A) and (C) undertake to make no claim against the Principal Investigator or any other employee, student, agent or appointee of (B), being a claim which seeks to enforce against any of them any liability whatsoever in connection with this Contract or its subject-matter. The liability of either Party for any breach of this Contract, or arising in any other way out of the subject-matter of this Contract,





APPENDIX 3 – UNIVERSITY OF BRISTOL RESEARCH AND DEVELOPMENT PLAN (2007 - 2009) – Version 2 dated 1 April 2008

PROJECT TITLE: Development of novel therapeutic agents for various neurological and mental disorders - develop GluR5 antagonists and fluorescently labelled GluR5 selective ligands to establish the role of GluR5 in CNS disease models.

SUMMARY: Evidence for a role for GluR5 in epilepsy, migraine, chronic pain, anxiety and neurodegeneration is accumulating and therefore GluR5 antagonists may have therapeutic application in a range of CNS disorders and pathologies. David Jane (MRC Centre, Bristol) discovered a novel kainate receptor antagonist (UBP310). Currently Jane's group develops highly selective GluR5 antagonists (ACET).

While recently developed GluR5 subunit selective drugs create new opportunities for functional studies of KARs, the distribution and molecular organisation of these receptors are poorly defined. The better understanding of the distribution and molecular composition of native KARs is crucial to understand their involvement in synaptic transmission, neuronal plasticity and neuronal development. One way in which the distribution of GluR5 in the CNS could be studied would be to produce a fluorescently labelled compound that selectively and irreversibly binds to GluR5. We plan to synthesise analogues of ACET, which contain a biotin linker that is suitable for attachment of a fluorescent label. The fluorescently labelled GluR5 ligand will be used, in collaboration with Professor Elek Molnar, to study the distribution and molecular organisation of native kainate receptors in the CNS.

Kainate receptors have been suggested to clinical implications including learning and memory and neurogenesis. Recently, there are growing evidences that kainate receptors have a role in synaptic transmission in the hippocampus and the perirhinal cortex. The aims of this work are to test a number of hypotheses relating to the role of kainate receptor in synaptic transmission in the hippocampus and the perirhinal cortex of the rat brain. The work is important because the hippocampus and the perirhinal cortex are involved in cognition and recognition. Specifically, using *in vitro* electrophysiological methods and molecular biology this work proposes: the role of GluR5 antagonists in excitatory synapses in the hippocampus and the perirhinal cortex, the role of GluR5 antagonist in pain pathway in the spinal cord.

PROGRAMME OF PROPOSED WORK: Our Bristol-BRC project will employ four postdoctoral research associates (RAs) to discover and evaluate new subtype selective glutamate receptor ligands, based on these leads and on other avenues. To investigate the actions on newly developed pharmaceutical agents on a variety of neuronal preparations, including the perirhinal cortex (an area involved in recognition memory), hippocampus and human embryonic stem-cell derived neuron.

MRC Centre for Synaptic Plasticity (G.L. Collingridge, E. Molnar, D. Jane)

- Post 1 (Dr. Val Collett, University of Bristol employee, 50% funded by BRC and 50% funded by the University of Bristol): A chemist will be employed to use computer modelling for rationale drug design based on the known, or projected, structures of the ligand binding cores of various glutamate receptors. The initial focus will be on GluR5 kainate receptors.
- Post 2 (Dr Ik-Hyun Cho, BRC employee hosted by the University of Bristol as a Visiting Researcher for the purposes of this Contract, 100% funded by BRC): A biochemist / molecular biologist will evaluate the selectivity of the novel ligands using recombinant receptors expressed in cell lines. Both radioligand binding and Ca²⁺ imaging will be used as assay systems. In addition, GluR5/6 receptor expression will be determined during the different development stage in the rat brain, and mutant receptors will be generated to test predictions about the binding core, and so aid computer-based drug design.

MRC Centre for Synaptic Plasticity & Henry Wellcome Laboratories, Bristol (K. Cho, G.L. Collingridge, S. Lightman):

- Post 3 (Dr. Jihoon Jo, University of Bristol employee, 30% contribution to this project, 100% funded by Bristol): The selectivity of the ligands on native receptors will be determined using rat and mouse (including appropriate knockouts) hippocampal slices. The compounds will then be used to establish the roles of specific receptor subtypes in synaptic function in the hippocampus. Further evaluation of the compounds will be conducted using human embryonic stem cell-derived neurons. This will provide further understanding of the pharmacological role of GluR5/6 selective compounds in human cell model. Using whole-cell patch clamping recording and Ca²⁺ imaging, this set of experiments will analyse the effects of GluR5 mediated current and any cross talk between NMDA and AMPA receptor currents and calcium mobilisation by GluR5 selective antagonist. Dr. Jo's contribution in this UK projects is essential. He will teach organotypic brain culture and gene-manipulation techniques.
- Post 4 (Dr. Jihoon Son, University of Bristol employee, 100% funded by Bristol): Using a combination of electrophysiology and molecular techniques, Dr. Son will explore whether GluR5/6 compounds has an important role in stress related neurodegeneration and A β -production in the hippocampus. This is particularly important experiment because 3rd year of this project will test clinical implications of GluR5/6 compound. Therefore, this proposed experiment will provide a spring board to move the next level of investigation.

Note 1(a): Year 2007-8 Matching funds from MRC Centre for Synaptic Plasticity, Department of Anatomy, University of Bristol include:

Full economic cost for Project Leader PI contribution @ 10%	20,824
Research Co-investigator @ 20%	10,844
Research Assistant salary @ 50%	18,000
Space and facility	6,360
Indirect costs	16,273
TOTAL Contribution from MRC Centre for Synaptic Plasticity	£72,301

Note 2(a): Year 2007-8 Matching funds from Henry Wellcome LINE, University of Bristol include:

Full economic cost for Project Lead PI contribution@10%	24,605
Research Fellow salary @30%	9,428
Space and facility	6,360
Indirect cost	29,266
TOTAL Contribution from Henry Wellcome LINE, DHB	£69,659

Note 1(a): Year 2008-9 Matching funds from MRC Centre for Synaptic Plasticity, Department of Anatomy, University of Bristol include:

Full economic cost for Project Leader PI contribution @ 10%	20,824
Research Co-investigator @ 20%	10,844
Research Assistant salary @ 50%	18,000
Space and facility	6,360
Indirect costs	16,273
TOTAL Contribution from MRC Centre for Synaptic Plasticity	£72,301

Note 2(b): Year 2008-9 Matching funds from Henry Wellcome LINE, University of Bristol include:

Full economic cost for Project Lead PI contribution@5%	12,302
Research Fellow salary @30%	9,428
Space and facility	6,360
Indirect cost	7,307
TOTAL Contribution from Henry Wellcome LINE, DHB	£35,397



The following text is extremely faint and illegible due to low contrast and blurring. It appears to be a list of items or a series of short paragraphs, but the specific content cannot be discerned.

21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT

R&D Project Title;

To understand the role of P2X receptors in pain and memory

Current year research period; April 1, 2007 – March 31, 2008 (12 months) in the first instance.

(Further years to be agreed by the mutual written agreement of the Parties authorised representatives.)

Agreed R&D Funds 2007/2008:

- Brain Research Center : £50,000
- Matching Funds (from MANCHESTER): £66,317* note 1
- Total : £116,317

Direct salary support for Korean scientists working on this project in Manchester, will be negotiated on a case by case basis and is excluded from the funds above, up to a maximum of £72,500.

Parties in Agreement;

(A): THE BRAIN RESEARCH CENTER (BRC), 501-308 college of Natural Science, Seoul National University, San 56-1, Sillim-9dong, Gwanak-gu, Seoul, 151-747 South Korea in this instance acting through the Director (Director)

(B): THE UNIVERSITY OF MANCHESTER, Oxford Road Manchester M13 9PL represented for the purposes of this Contract by the Principal Investigator Prof. Alan North (Dean of the Faculty of Life Sciences, The University of Manchester),

(C): THE KOREA UNIVERSITY, INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION FOUNDATION, Anam-dong, Seonguk-gu, Seoul, 138-713 South Korea, For the purposes of this Contract, it is noted that THE KOREA UNIVERSITY, INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION FOUNDATION (Korea University) will support the Project providing appropriate scientific expertise and guidance. Specifically, Korea University will undertake vivo analysis, will provide data to (B) and shall be involved in Project discussions as considered appropriate. (A) shall however, remain entirely responsible for the actions of Korea University including ensuring compliance with the terms of this Contract.

In concluding the contract, the parties (A) and (B) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 As detailed in the R&D Plan (Appendix 1)

1.2 Party (B) must faithfully effectuate its duties as detailed in Appendix 1.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Subject to (B)'s full compliance with the terms of the Contract, Director agrees to deposit the Fund upon signature of this Agreement by wire transfer to a bank account designated by (B).

2.2 Any interest accrued on the Fund during the Term shall be reinvested in the Project and/or used for other expenses as approved by Director.

3. TERM AND TERMINATION

3.1 (A) and (B) agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2007 to March 31, 2008 ("the Term"). (B) further agrees to notify (A) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract or that is likely to occasion any material delay in delivery of the Project outcome. Upon receipt of such a notice, (A) shall promptly inform the Director accordingly. In accordance with Clause 5 below (B) shall apply for further years funding to (A). (B) understands that grant funding is not guaranteed year on year, and is conditional on the (A) receiving corresponding funding from the Korean authorities.

3.2 At Director's instruction, (A) may terminate this Contract at any time during the Term if any of the following occurs:

- (1) The Project outcome is achieved by a third party unfunded by (A), and any further research by (B) is deemed futile;
- (2) A breach or threatened breach of any material condition of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (3) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (4) (B)'s Principal Investigator is unable to continue the project ;
- (5) The effectuation of the Project by (B) is delayed to the extent that (B) is deemed unable to accomplish the Project outcome under Section 1 (except where outside of (B)'s control) or is otherwise deemed unfit to conduct the Project;
- (6) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately repay and deposit by wire transfer to a bank account designated by Director any and all of the Fund allocated to (B), that has not already been incurred or committed by (B) in relation to the Project.

3.4 Notwithstanding termination, (B)'s rights and obligations under the Contract, except for Section 7, shall remain in full force and effect.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate research account as follows:

- (1) (B) shall designate one person in its staff to be responsible for the administration of the Fund (the "Administrator").
- (2) The Administrator shall arrange for the Fund to be deposited into an account held by (B) or any person authorized by (B) pursuant to its regulations at a nearby bank, and shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.

(3) The Administrator shall maintain a “cash receipt and spending register”, or something equivalent, and log and itemize the receipt and spending of the Fund.

(4) The Administrator shall secure and maintain documents to evidence the spending of the Fund and auditing records. The Administrator shall produce on a quarterly basis a financial statement of actual expenditure against budgeted expenditure to ensure appropriate financial control.

(5) The Administrator shall retain the bankbooks, accounting books, and supporting documents concerning the Fund for the period required under the (B) regulations or for a minimum of five (5) years following the completion of the research project for each fiscal year, whichever is later.

4.2 In the event that there remains any outstanding balance of the Fund at termination of the Project, after agreement by both (A) and (B) on the final statement of expenditure, (B) shall immediately notify (A) and deposit by wire transfer such balance to a bank account designated by Director.

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

(B) shall submit to (A) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund into further years.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (A) three months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (A) may request (B), and (B) shall comply, to produce the original or photocopy of the account statements of the separate research account along with other supporting documents in accordance with Section 4 of the Contract.

7. EVALUATION OF PROJECT OUTCOME

(B) shall perform the project using due diligence and care. (B) shall use all reasonable endeavours to perform the research described in Appendix 1 and to meet the milestone dates/deliverables contained therein. However (B) does not undertake that work carried out under or pursuant to this agreement will lead to any particular result, nor is the success of such work guaranteed. In the event the Project outcome fails to satisfy reasonable standards, (A) and (B) shall work together to remedy the situation. If (A) and (B) cannot remedy the situation the Director reserves the right to suspend the allocation of the Fund for the remaining fiscal year and to request (A) to conduct an audit of (B)'s records and/or to suspend the Project for the fiscal year.

8. LICENSING

8.1 (B) agrees to negotiate in good faith with parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. For the avoidance of doubt any such negotiations will be conducted by UMIP (“The University of Manchester Intellectual Property Limited” which is the University's wholly owned technology, development and exploitation company) on B's behalf. This agreement will include:

- (1) identification of which party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;

- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;
- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each party's contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

9. OWNERSHIP AND RIGHTS

9.1 For the avoidance of doubt each party shall own and continue to own the background intellectual property vested in it at the commencement of this contract, and nothing in this contract shall transfer those rights to another party under this contract.

9.2 All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (B) ("Intellectual Property of (B)"), will belong to (B). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (BRC) ("Intellectual Property of (BRC)"), will belong to (BRC). Rights to Inventions which are invented jointly by employees of more than one party will be the joint property of the parties jointly involved ("Joint Intellectual Property").

9.3 If (BRC) requests (B) to apply for a patent or copyright registration for Joint Intellectual Property disclosed to (B), (B) will consider such request. The parties jointly owning Joint Intellectual Property will negotiate in good faith, in accordance with clause 8, an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed by (B) for Joint Intellectual Property .

9.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Agreement, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

9.5 (B) agrees to preserve as confidential any and all trade secrets, privileged records and other proprietary information belonging to (BRC) and disclosed to (B) or its employees during the course of the project covered by this Agreement. (B) and its employees will have the right, consistent with academic standards, to publish the results of research performed under this Agreement, provided such publication does not disclose proprietary trade secrets or confidential information of (BRC). (B) agrees that, prior to submission of a manuscript describing the results for publication, (B) will forward to Director a copy of the manuscript to be submitted and will allow Director thirty (30) days to determine whether a patent application or other intellectual property protection should be sought prior to publication in order to protect (BRC)'s proprietary interest in any product or invention developed in connection with this R&D Project. In addition, with reasonable justification, (B) agrees to withhold such publication an additional 60 days, if required, to obtain patent protection. At this time (B) will be free to submit the manuscript and publish results in any manner consistent with academic standards. Director will have the right to request deletion of any trade secret, proprietary, or confidential information supplied by (BRC) to (B)

10. AMENDMENT

At Director's instruction, and with the agreement of (B) which will not unreasonably be withheld, this Contract or the Plan may be amended or suspended terms of the Contract or those of the Plan if deemed necessary to effectuate the Project.

11. CONFIDENTIALITY

11.1 Except for where permitted by 11.3 below, (A) and (B) shall keep confidential all information of a confidential nature (whether written or oral) concerning the business affairs of the other Party that it shall have obtained or received as a result of the discussions leading up to or entering into the performance of this contract.

11.2 If either party is required under applicable law to disclose any confidential information under the foregoing clauses in this section by any court or to any governmental authority, the party required to disclose such confidential information shall, prior to such disclosure, notify the other party of such requirement and all particulars related to such requirement. The notified party shall have the right, at its expense, to object to such disclosure and to seek confidential treatment of any confidential information to be so disclosed on such terms as it shall determine, and the other party shall fully cooperate with the notified party in this regard.

11.3 Where (A) or (B) is the recipient of confidential information neither party shall incur an obligation under Clause 11.1 with respect to information which:

- 11.3.1 is known to the recipient before the date of this contract
- 11.3.2 is or becomes publicly known without the fault of the recipient
- 11.3.3 is obtained by the recipient from a third party in circumstances where the recipient has no reason to believe that there has been a breach of an obligation of confidentiality
- 11.3.4 is independently developed by the recipient
- 11.3.5 is approved for release in writing by an authorised representative of the discloser;

12. INDEMNITY

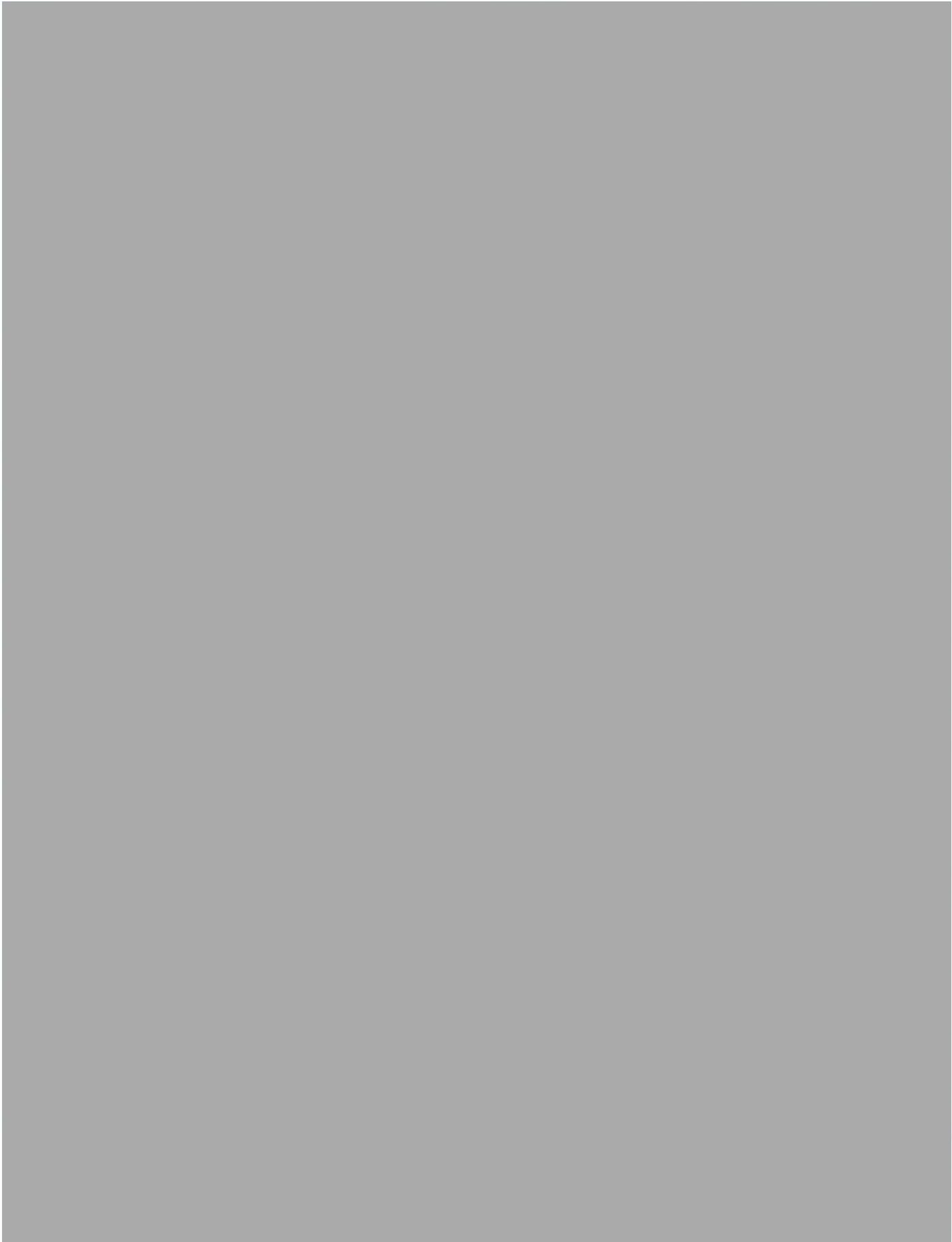
12.1 (B) makes no representation or warranty that advice or information given by the Principal Investigator or any other of its employees, or the content or use of any materials, works or information provided in connection with the Project, will not constitute or result in infringement of third-party rights.

12.2 (B) accepts no responsibility for any use which may be made of any work carried out under or pursuant to this agreement, or of the results, nor for any reliance which may be placed on such work or results, nor for advice or information given in connection with them.

12.3 Without prejudice to any right which (A) may have to claim against (B), (A) undertakes to make no claim against the Principal Investigator or any other employee, student, agent or appointee of (B), being a claim which seeks to enforce against any of them any liability whatsoever in connection with this agreement or its subject-matter. The liability of either party for any breach of this agreement, or arising in any other way out of the subject-matter of this agreement, will not extend to any incidental or consequential damages or losses including (without limitation) loss of profits.

12.4 In any event, the maximum liability of the (B) to the (A) under or otherwise in connection with this agreement or its subject-matter shall not exceed the return of all moneys provided by (A).

13. ADDITIONAL AGREEMENT



APPENDIX 1 – UNIVERSITY OF MANCHESTER RESEARCH AND DEVELOPMENT PLAN

Neuropathic pain is a common and severely disabling condition (Woolf and Salter, 2000). Recent evidence implicates both P2X4 (Tsuda *et al.*, 2003; Rassendren, unpublished) and P2X7 (Chessell *et al.*, 2005) receptors. These receptor subunits have wide-ranging distributions, but it is their expression on microglia that is currently believed to be responsible for the phenotypes in neuropathic pain. Activation of either receptor leads to the opening of an intrinsic cation channel. In the case of the P2X7 receptor there are several further downstream sequelae; one of these, activation of p38 MAP-kinase, has been particularly implicated in the neuropathic phenotype.

The aim of the proposed work is to investigate electrophysiologically the role of P2X receptors expressed by neurons and/or glia in the primary sensory region of the nervous system. We propose to develop an *in vitro* preparation of the trigeminal nucleus of the mouse, in which whole-cell and/or sharp electrode recordings can be made from visualised neurons (Yoshimura & North, 1982). This will be optimal for several reasons: (1) the different levels normally carry different modalities of sensory input and can therefore be compared, (2) the afferent inputs can be electrically stimulated, and (3) it should be possible to make, several days in advance, lesions of the mandibular division of the trigeminal nerve that lead to allodynia. It may also be possible to lesion selectively the mental nerve supplying the teeth, which is purportedly purely 'nociceptive' (instruction in these methods has been offered by Professor Seog Bae Oh, of Seoul National University). We will compare the properties of the neurons in the various laminae, and study the pre- and post-synaptic responses to ATP. We will compare these effects in normal mice, and in mice with allodynia-inducing nerve lesions. We will further compare these properties in neurons from wild type, P2X4-knock out and P2X7-knock out mice. We will investigate the properties of blockers of p38 MAP kinase on the responses to ATP and nerve stimulation, and carry out similar studies with antagonists of P2X4 and P2X7 receptors as they become available.

Chessell, I. *et al.* *Pain* (in press)

North, R.A. (2002). *Physiol Rev* 82, 1013-1067

Tsuda, M. *et al.* *Nature* 424, 778-783

Woolf, C.J. & Salter, M.W. (2000). *Science* 288, 1765-1769

Yoshimura, M. & North, R.A. (1983). *Nature* 205, 529-530.

Note 1:

Matching funds from University of Manchester include:

Premises costs (space charges, energy, water, rents, rates etc)	19,725
Technical support staff (running lab facilities, stores, media prep)	2,921
Other University support services (eg IT, Library)	10,360
Administration – Central and Faculty (Contracts Team, Human Resources, Finance, academic support etc)	29,048
Faculty research administration (grant applications, claims, finance)	4,263

TOTAL **66,317**

21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT

- R&D Project Title;
To understand the role of P2X receptors in pain and memory
- Current year research period; April 1, 2008– March 31, 2009 (12 months) in the first instance.

(Further years to be agreed by the mutual written agreement of the Parties authorised representatives.)
- Agreed R&D Funds 2008/2009:
 - Brain Research Center : £50,000
 - Matching Funds (from MANCHESTER): £58,924* note 1
 - Total : £108,924
- Direct salary support for Korean scientists working on this project in Manchester, will be negotiated on a case by case basis and is excluded from the funds above, up to a maximum of £72,500.
- Parties in Agreement;

(A): THE BRAIN RESEARCH CENTER (BRC), 501-308 college of Natural Science, Seoul National University, San 56-1, Sillim-9dong, Gwanak-gu, Seoul, 151-747 South Korea in this instance acting through the Director (Director)

(B): THE UNIVERSITY OF MANCHESTER, Oxford Road Manchester M13 9PL represented for the purposes of this Contract by the Principal Investigator Prof. Alan North (Dean of the Faculty of Life Sciences, The University of Manchester),

(C): THE KOREA UNIVERSITY, INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION FOUNDATION, Anam-dong, Seonguk-gu, Seoul, 138-713 South Korea, For the purposes of this Contract, it is noted that THE KOREA UNIVERSITY, INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION FOUNDATION (Korea University) will support the Project providing appropriate scientific expertise and guidance. Specifically, Korea University will undertake vivo analysis, will provide data to (B) and shall be involved in Project discussions as considered appropriate. (A) shall however, remain entirely responsible for the actions of Korea University including ensuring compliance with the terms of this Contract.

In concluding the contract, the parties (A) and (B) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 As detailed in the R&D Plan (Appendix 1)

1.2 Party (B) must faithfully effectuate its duties as detailed in Appendix 1.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Subject to (B)'s full compliance with the terms of the Contract, Director agrees to deposit the Fund upon signature of this Agreement by wire transfer to a bank account designated by (B).

2.2 Any interest accrued on the Fund during the Term shall be reinvested in the Project and/or used for other expenses as approved by Director.

3. TERM AND TERMINATION

3.1 (A) and (B) agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2008 to March 31, 2009 ("the Term"). (B) further agrees to notify (A) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract or that is likely to occasion any material delay in delivery of the Project outcome. Upon receipt of such a notice, (A) shall promptly inform the Director accordingly. In accordance with Clause 5 below (B) shall apply for further years funding to (A). (B) understands that grant funding is not guaranteed year on year, and is conditional on the (A) receiving corresponding funding from the Korean authorities.

3.2 At Director's instruction, (A) may terminate this Contract at any time during the Term if any of the following occurs:

- (1) The Project outcome is achieved by a third party unfunded by (A), and any further research by (B) is deemed futile;
- (2) A breach or threatened breach of any material condition of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (3) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (4) (B)'s Principal Investigator is unable to continue the project ;
- (5) The effectuation of the Project by (B) is delayed to the extent that (B) is deemed unable to accomplish the Project outcome under Section 1 (except where outside of (B)'s control) or is otherwise deemed unfit to conduct the Project;
- (6) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately repay and deposit by wire transfer to a bank account designated by Director any and all of the Fund allocated to (B), that has not already been incurred or committed by (B) in relation to the Project.

3.4 Notwithstanding termination, (B)'s rights and obligations under the Contract, except for Section 7, shall remain in full force and effect.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate research account as follows:

- (1) (B) shall designate one person in its staff to be responsible for the administration of the Fund (the "Administrator").
- (2) The Administrator shall arrange for the Fund to be deposited into an account held by (B) or any person authorized by (B) pursuant to its regulations at a nearby bank, and shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.
- (3) The Administrator shall maintain a "cash receipt and spending register", or something equivalent, and log and itemize the receipt and spending of the Fund.

(4) The Administrator shall secure and maintain documents to evidence the spending of the Fund and auditing records. The Administrator shall produce on a quarterly basis a financial statement of actual expenditure against budgeted expenditure to ensure appropriate financial control.

(5) The Administrator shall retain the bankbooks, accounting books, and supporting documents concerning the Fund for the period required under the (B) regulations or for a minimum of five (5) years following the completion of the research project for each fiscal year, whichever is later.

4.2 In the event that there remains any outstanding balance of the Fund at termination of the Project, after agreement by both (A) and (B) on the final statement of expenditure, (B) shall immediately notify (A) and deposit by wire transfer such balance to a bank account designated by Director.

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

(B) shall submit to (A) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund into further years.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (A) three months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (A) may request (B), and (B) shall comply, to produce the original or photocopy of the account statements of the separate research account along with other supporting documents in accordance with Section 4 of the Contract.

7. EVALUATION OF PROJECT OUTCOME

(B) shall perform the project using due diligence and care. (B) shall use all reasonable endeavours to perform the research described in Appendix 1 and to meet the milestone dates/deliverables contained therein. However (B) does not undertake that work carried out under or pursuant to this agreement will lead to any particular result, nor is the success of such work guaranteed. In the event the Project outcome fails to satisfy reasonable standards, (A) and (B) shall work together to remedy the situation. If (A) and (B) cannot remedy the situation the Director reserves the right to suspend the allocation of the Fund for the remaining fiscal year and to request (A) to conduct an audit of (B)'s records and/or to suspend the Project for the fiscal year.

8. LICENSING

8.1 (B) agrees to negotiate in good faith with parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. For the avoidance of doubt any such negotiations will be conducted by UMIP ("The University of Manchester Intellectual Property Limited" which is the University's wholly owned technology, development and exploitation company) on B's behalf. This agreement will include:

- (1) identification of which party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;
- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;

- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each party's contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

9. OWNERSHIP AND RIGHTS

9.1 For the avoidance of doubt each party shall own and continue to own the background intellectual property vested in it at the commencement of this contract, and nothing in this contract shall transfer those rights to another party under this contract.

9.2 All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (B) ("Intellectual Property of (B)"), will belong to (B). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (BRC) ("Intellectual Property of (BRC)"), will belong to (BRC). Rights to Inventions which are invented jointly by employees of more than one party will be the joint property of the parties jointly involved ("Joint Intellectual Property").

9.3 If (BRC) requests (B) to apply for a patent or copyright registration for Joint Intellectual Property disclosed to (B), (B) will consider such request. The parties jointly owning Joint Intellectual Property will negotiate in good faith, in accordance with clause 8, an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed by (B) for Joint Intellectual Property .

9.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Agreement, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

9.5 (B) agrees to preserve as confidential any and all trade secrets, privileged records and other proprietary information belonging to (BRC) and disclosed to (B) or its employees during the course of the project covered by this Agreement. (B) and its employees will have the right, consistent with academic standards, to publish the results of research performed under this Agreement, provided such publication does not disclose proprietary trade secrets or confidential information of (BRC). (B) agrees that, prior to submission of a manuscript describing the results for publication, (B) will forward to Director a copy of the manuscript to be submitted and will allow Director thirty (30) days to determine whether a patent application or other intellectual property protection should be sought prior to publication in order to protect (BRC)'s proprietary interest in any product or invention developed in connection with this R&D Project. In addition, with reasonable justification, (B) agrees to withhold such publication an additional 60 days, if required, to obtain patent protection. At this time (B) will be free to submit the manuscript and publish results in any manner consistent with academic standards. Director will have the right to request deletion of any trade secret, proprietary, or confidential information supplied by (BRC) to (B)

10. AMENDMENT

At Director's instruction, and with the agreement of (B) which will not unreasonably be withheld, this Contract or the Plan may be amended or suspended terms of the Contract or those of the Plan if deemed necessary to effectuate the Project.

11. CONFIDENTIALITY

11.1 Except for where permitted by 11.3 below, (A) and (B) shall keep confidential all information of a confidential nature (whether written or oral) concerning the business affairs of the other Party that it shall have obtained or received as a result of the discussions leading up to or entering into the performance of this contract.

11.2 If either party is required under applicable law to disclose any confidential information under the foregoing clauses in this section by any court or to any governmental authority, the party required to disclose such confidential information shall, prior to such disclosure, notify the other party of such requirement and all particulars related to such requirement. The notified party shall have the right, at its expense, to object to such disclosure and to seek confidential treatment of any confidential information to be so disclosed on such terms as it shall determine, and the other party shall fully cooperate with the notified party in this regard.

11.3 Where (A) or (B) is the recipient of confidential information neither party shall incur an obligation under Clause 11.1 with respect to information which:

11.3.1 is known to the recipient before the date of this contract

11.3.2 is or becomes publicly known without the fault of the recipient

11.3.3 is obtained by the recipient from a third party in circumstances where the recipient has no reason to believe that there has been a breach of an obligation of confidentiality

11.3.4 is independently developed by the recipient

11.3.5 is approved for release in writing by an authorised representative of the discloser;

12. INDEMNITY

(B) makes no representation or warranty that advice or information given by the Principal Investigator or any other of its employees, or the content or use of any materials, works or information provided in connection with the Project, will not constitute or result in infringement of third-party rights.

(B) accepts no responsibility for any use which may be made of any work carried out under or pursuant to this agreement, or of the results, nor for any reliance which may be placed on such work or results, nor for advice or information given in connection with them.

Without prejudice to any right which (A) may have to claim against (B), (A) undertakes to make no claim against the Principal Investigator or any other employee, student, agent or appointee of (B), being a claim which seeks to enforce against any of them any liability whatsoever in connection with this agreement or its subject-matter. The liability of either party for any breach of this agreement, or arising in any other way out of the subject-matter of this agreement, will not extend to any incidental or consequential damages or losses including (without limitation) loss of profits.

In any event, the maximum liability of the (B) to the (A) under or otherwise in connection with this agreement or its subject-matter shall not exceed the return of all moneys provided by (A).

13. ADDITIONAL AGREEMENT

13.1 Upon (A)'s request, (B) shall use reasonable endeavours to supplement or revise the Project accordingly, subject to additionally incurred costs being met by (A).



APPENDIX 1 – UNIVERSITY OF MANCHESTER RESEARCH AND DEVELOPMENT PLAN

Neuropathic pain is a common and severely disabling condition (Woolf and Salter, 2000). Recent evidence implicates both P2X4 (Tsuda *et al.*, 2003; Rassendren, unpublished) and P2X7 (Chessell *et al.*, 2005) receptors. These receptor subunits have wide-ranging distributions, but it is their expression on microglia that is currently believed to be responsible for the phenotypes in neuropathic pain. Activation of either receptor leads to the opening of an intrinsic cation channel. In the case of the P2X7 receptor there are several further downstream sequelae; one of these, activation of p38 MAP-kinase, has been particularly implicated in the neuropathic phenotype.

The aim of the proposed work is to investigate electrophysiologically the role of P2X receptors expressed by neurons and/or glia in the primary sensory region of the nervous system. We propose to develop an *in vitro* preparation of the trigeminal nucleus of the mouse, in which whole-cell and/or sharp electrode recordings can be made from visualised neurons (Yoshimura & North, 1982). This will be optimal for several reasons: (1) the different levels normally carry different modalities of sensory input and can therefore be compared, (2) the afferent inputs can be electrically stimulated, and (3) it should be possible to make, several days in advance, lesions of the mandibular division of the trigeminal nerve that lead to allodynia. It may also be possible to lesion selectively the mental nerve supplying the teeth, which is purported purely 'nociceptive' (instruction in these methods has been offered by Professor Seog Bae Oh, of Seoul National University). We will compare the properties of the neurons in the various laminae, and study the pre- and post-synaptic responses to ATP. We will compare these effects in normal mice, and in mice with allodynia-inducing nerve lesions. We will further compare these properties in neurons from wild type, P2X4-knock out and P2X7-knock out mice. We will investigate the properties of blockers of p38 MAP kinase on the responses to ATP and nerve stimulation, and carry out similar studies with antagonists of P2X4 and P2X7 receptors as they become available.

Chessell, I. *et al.* *Pain* (in press)
North, R.A. (2002). *Physiol Rev* 82, 1013-1067
Tsuda, M. *et al.* *Nature* 424, 778-783
Woolf, C.J. & Salter, M.W. (2000). *Science* 288, 1765-1769
Yoshimura, M. & North, R.A. (1983). *Nature* 205, 529-530.

Note 1:

Matching funds from University of Manchester include:

Direct and indirect costs including:
Premises costs (space charges, energy, water, rents, rates etc)
Technical support staff (running lab facilities, stores, media prep)
Administration – Central and Faculty (Contracts Team,
Human Resources, Finance, academic support etc)
Faculty research administration (grant applications, claims, finance)

TOTAL

58,924

AGREEMENT OF R & D COOPERATION
BETWEEN
THE BRAIN RESEARCH CENTER
21ST FRONTIER PROGRAM OF NEUROSCIENCE
AT SEOUL NATIONAL UNIVERSITY
AND
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

The University of Chicago (University) and the Brain Research Center (BRC) of 21st Frontier Program in Neuroscience at Seoul National University (SNU) join in the following agreement (the "Agreement") in order to further promote mutual cooperation on research & development. This bilateral relationship in the field of neuroscience stems from a desire to improve professional and scientific knowledge. It is thus agreed that University and BRC will facilitate basic and clinical research activities, hold joint conferences and seminars, and exchange scientific and educational information initiated by two parties.

1. Within neuroscience field that are mutually acceptable, the following general forms of cooperation may be pursued:
 - (a) Exchanges of scientific materials and information;
 - (b) Visits or temporary appointments of faculty members and research scholars;
 - (c) Joint research activities and organization of joint conferences.
2. Each institution shall require that any visiting scholars, postdoctoral and graduate students who participate in a cooperative program shall meet the other institution's standards of maturity and ability.
3. These activities are to be carried out after mutual consultation between the two parties or the divisions thereof concerned.
4. All participants will be responsible for their own travel and living expenses during visits to the other institution. For the purposes of this Agreement, the parties may make full or partial use of any financial support offered by public or private bodies or such institutions.
5. On the basis of this Agreement, the studies undertaken at the University will be acknowledged by the BRC and vice versa.



21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT

R&D Project Title;

- Genetic and Intrinsic Factors in Parkinson's Disease

Current year research period;

- April 1, 2007 – March 31, 2008 (12 months)

Agreed R&D Funds;

- Brain Research Center : ₩ 100,000,000

- Matching Funds(from Chicago) : ₩ 0

- Total : ₩ 100,000,000

Parties in Agreement;

- "Director" : DIRECTOR, BRAIN RESEARCH CENTER(BRC)

- (A) : AJOU UNIVERSITY INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION
FOUNDATION

and

- (B) : THE UNIVERSITY OF CHICAGO

with

Prof. Un Jung KANG as Investigator ("Investigator")

In concluding the contract, Director, (A) and (B) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 Identical to Aim and Contents of the Attachment 1, R&D Program Plan.

1.2 (B) and (C) must, in good faith, effectuate as Attachment 1 R&D Program Plan with the rights and responsibilities.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Director agrees to deposit the Fund in full on or before October, 2007 by wire transfer to a bank account designated by (B).

3. TERM AND TERMINATION

3.1 (A) and (B) agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2007 to March 31, 2008. (B) further agrees to notify (A) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract or that is likely to occasion any material delay in delivery of the Project outcome. Upon receipt of such a notice, (A) shall promptly inform Director accordingly.

3.2 At Director's instruction, (A) may terminate the Contract within thirty (30) days written notice during the Term if any of the following occurs:

- (1) A breach of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (2) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (3) Investigator passes away or is disabled otherwise;
- (4) The effectuation of the Project by (B) is delayed to the extent that (B) is deemed unable to accomplish the Project outcome under Section 1 or is otherwise deemed unfit to conduct the Project;
- (5) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately reimburse by wire transfer to a bank account designated by Director for actual costs incurred through date of termination.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate account as follows:

- (1) (B) shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.
- (2) (B) shall maintain "a cash receipt and spending register", or something equivalent, and log and itemize the receipt and spending of the Fund.
- (3) (B) shall secure and maintain documents to evince the spending of the Fund, including payment declarations, receipts, invoices, quotes, bills, contracts and auditing records.
- (4) (B) shall retain the bankbooks, accounting books, and supporting documents concerning the Fund for a minimum of five (5) years following the completion of the research project for each fiscal year.

4.2 (B) shall itemize the spending of the Fund into two categories of institutional overhead and expenditure.

4.3 Expenses paid out of the Fund shall be classified by different research units and itemized individually.

4.4 In the event there remains any outstanding balance of the Fund at termination of the Project, (B) shall immediately notify (A) and deposit by wire transfer such balance to a bank account designated by Director

4.5 Director shall be entitled to recover from (B) any and all expenses that are not properly documented in accordance with Section 4.1.

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

Investigator shall submit to (A) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (A) three (3) months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (A) may request (B), and (B) shall comply, to produce a photocopy of the statements of the separate Fund account along with other supporting documents in accordance with Section 4 of the Contract.

7. LICENSING

7.1 (B) agrees to negotiate in good faith with parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. This agreement will include:

- (1) identification of which party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;
- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;
- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each party's contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

8. OWNERSHIP AND RIGHTS

8.1 All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (A) ("Intellectual Property of (A)"), will belong to (A). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (B) ("Intellectual Property of (B)"), will belong to (B). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (BRC) ("Intellectual Property of (BRC)"), will belong to (BRC). Rights to Inventions which are invented jointly by employees of more than one party will be the joint property of the parties jointly involved ("Joint Intellectual Property").

8.2 If (A) or (BRC) requests (B) to apply for a patent or copyright registration for Joint Intellectual Property disclosed to (B), (B) will consider such request. If (B) decides to file such an application, (B) will promptly prepare, file, and prosecute such U.S. and foreign application(s). The parties jointly owning Joint Intellectual Property will negotiate in good faith an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed by (B) for Joint Intellectual Property.

8.3 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Agreement, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

8.4 (B) agrees to preserve as confidential any and all trade secrets, privileged records and other proprietary information belonging to (A) and (BRC) and disclosed to (B) or its

employees during the course of the project covered by this Agreement. (B) and its employees will have the right, consistent with academic standards, to publish the results of research performed under this Agreement, provided such publication does not disclose proprietary trade secrets or confidential information of (A) or (BRC). (B) agrees that, prior to submission of a manuscript describing the results for publication, (B) will forward to Director a copy of the manuscript to be submitted and will allow Director thirty (30) days to determine whether a patent application or other intellectual property protection should be sought prior to publication in order to protect (A)'s and (BRC)'s proprietary interest in any product or invention developed in connection with this R&D Project. In addition, with reasonable justification, (B) agrees to withhold such publication an additional 60 days, if required, to obtain patent protection. At this time (B) will be free to submit the manuscript and publish results in any manner consistent with academic standards. Director will have the right to request deletion of any trade secret, proprietary, or confidential information supplied by (A) or (BRC) to (B).

9. AMENDMENT

Any changes made to this agreement require the prior written approval of each party.

10. ADDITIONAL AGREEMENT

10.1 Upon the mutual agreement of all parties in the form of an amendment to this agreement, (B) shall direct Investigator to supplement or revise the Project accordingly.

10.2 The Contract and the Plan attached hereto contain every obligation and understanding between the parties relating to the subject hereof and merge all prior discussions, negotiations and agreements, if any, between them, and none of the parties shall be bound by any conditions, definitions, understandings, warranties or representations other than as expressly provided or referred to herein.

10.3 The Contract shall not constitute or be construed as creating a partnership or joint venture between (A) and (B). Neither party shall in any way be considered as being an agent or representative of the other party in any dealings with any third party, and neither party may act for, nor bind, the other party in any such dealings.

10.4 The Contract is prepared in four (4) sets each in the Korean and English languages and Director, (A), and (B), and Investigator each has custody to one copy. The Contract may be executed by facsimile signature and in any number of counterparts, each of which shall be deemed an original but all of which together shall constitute one and the same instrument.





21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT

□ R&D Project Title;

- Genetic and Intrinsic Factors in Parkinson's Disease

□ Current year research period;

- April 1, 2008 – March 31, 2009 (12 months)

□ Agreed R&D Funds;

- Brain Research Center : ₩ 100,000,000

- Matching Funds(from Chicago) : ₩ 0

- Total : ₩ 100,000,000

□ Parties in Agreement;

- "Director" : DIRECTOR, BRAIN RESEARCH CENTER(BRC)

- (A) : KYUNGHEE UNIVERSITY

INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION FOUNDATION

and

- (B) : THE UNIVERSITY OF CHICAGO

with

Prof. Un Jung KANG as Investigator ("Investigator")

In concluding the contract, Director, (A) and (B) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 Identical to Aim and Contents of the Attachment 1, R&D Program Plan.

1.2 (B) and (C) must, in good faith, effectuate as Attachment 1 R&D Program Plan with the rights and responsibilities.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Director agrees to deposit the Fund in full on or before October, 2008 by wire transfer to a bank account designated by (B).

3. TERM AND TERMINATION

3.1 (A) and (B) agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2008 to March 31, 2009. (B) further agrees to notify (A) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract or that is likely to occasion any material delay in delivery of the Project outcome. Upon receipt of such a notice, (A) shall promptly inform Director accordingly.

3.2 At Director's instruction, (A) may terminate the Contract within thirty (30) days written notice during the Term if any of the following occurs:

- (1) A breach of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (2) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (3) Investigator passes away or is disabled otherwise;
- (4) The effectuation of the Project by (B) is delayed to the extent that (B) is deemed unable to accomplish the Project outcome under Section 1 or is otherwise deemed unfit to conduct the Project;
- (5) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately reimburse by wire transfer to a bank account designated by Director for unexpended funds through date of termination.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate account as follows:

- (1) (B) shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.
- (2) (B) shall maintain “a cash receipt and spending register”, or something equivalent, and log and itemize the receipt and spending of the Fund.
- (3) (B) shall secure and maintain documents to evince the spending of the Fund, including payment declarations, receipts, invoices, quotes, bills, contracts and auditing records.
- (4) (B) shall retain the bankbooks, accounting books, and supporting documents concerning the Fund for a minimum of five (5) years following the completion of the research project for each fiscal year.

4.2 (B) shall itemize the spending of the Fund into two categories of institutional overhead and expenditure.

4.3 Expenses paid out of the Fund shall be classified by different research units and itemized individually.

4.4 In the event there remains any outstanding balance of the Fund at termination of the Project, (B) shall immediately notify (A) and deposit by wire transfer such balance to a bank account designated by Director

4.5 Director shall be entitled to recover from (B) any and all expenses that are not properly documented in accordance with Section 4.1.

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

Investigator shall submit to (A) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (A) three (3) months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (A) may request (B), and (B) shall comply, to produce a photocopy of the statements of the separate Fund account along with other supporting documents in accordance with Section 4 of the Contract.

7. LICENSING

7.1 (B) agrees to negotiate in good faith with parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. This agreement will include:

- (1) identification of which party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;
- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;
- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each party's contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

8. OWNERSHIP AND RIGHTS

8.1 Under the policy of (B), inventions (including certain computer software, such as for example software for a novel clinical application) resulting from work performed by members of its faculty and staff are the property of (B), whether patentable or copyrightable or not. If such inventions or software arise under the R&D Project during the time the R&D Project remains in effect as specified in Section 3 (hereafter "Inventions"), each party will promptly and confidentially notify the other in writing. All parties agree to use reasonable efforts to facilitate timely and complete disclosure of Inventions. Inventorship will be determined in accordance with United States patent law.

8.2 All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (A) ("Intellectual Property of (A)"), will belong to (A). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (B) ("Intellectual Property of (B)"), will belong to (B). All rights, title and interest to Inventions solely invented by employees of (BRC) ("Intellectual Property of (BRC)"), will belong to (BRC). Rights to Inventions

which are invented jointly by employees of more than one party will be the joint property of the parties jointly involved (“Joint Intellectual Property”).

8.3 If (A) or (BRC) requests (B) to apply for a patent or copyright registration for Joint Intellectual Property disclosed to (B), (B) will consider such request. If (B) decides to file such an application, (B) will promptly prepare, file, and prosecute such U.S. and foreign application(s). The parties jointly owning Joint Intellectual Property will negotiate in good faith an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed by (B) for Joint Intellectual Property.

8.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Agreement, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

8.5 (B) agrees to preserve as confidential any and all trade secrets, privileged records and other proprietary information belonging to (A) and (BRC) and disclosed to (B) or its employees during the course of the project covered by this Agreement. (B) and its employees will have the right, consistent with academic standards, to publish the results of research performed under this Agreement, provided such publication does not disclose proprietary trade secrets or confidential information of (A) or (BRC). (B) agrees that, prior to submission of a manuscript describing the results for publication, (B) will forward to Director a copy of the manuscript to be submitted and will allow Director thirty (30) days to determine whether a patent application or other intellectual property protection should be sought prior to publication in order to protect (A)'s and (BRC)'s proprietary interest in any product or invention developed in connection with this R&D Project. In addition, with reasonable justification, (B) agrees to withhold such publication an additional 60 days, if required, to obtain patent protection. At this time (B) will be free to submit the manuscript and publish results in any manner consistent with academic standards. Director will have the right to request deletion of any trade secret, proprietary, or confidential information supplied by (A) or (BRC) to (B).

9. AMENDMENT

Any changes made to this agreement require the prior written approval of each party.

10. ADDITIONAL AGREEMENT

10.1 Upon the mutual agreement of all parties in the form of an amendment to this agreement, (B) shall direct Investigator to supplement or revise the Project accordingly.

10.2 The Contract and the Plan attached hereto contain every obligation and understanding between the parties relating to the subject hereof and merge all prior discussions, negotiations and agreements, if any, between them, and none of the parties shall be bound by any conditions, definitions, understandings, warranties or representations other than as expressly provided or referred to herein.

10.3 The Contract shall not constitute or be construed as creating a partnership or joint venture between (A) and (B). Neither party shall in any way be considered as being an agent or representative of the other party in any dealings with any third party, and neither party may act for, nor bind, the other party in any such dealings.

10.4 The Contract is prepared in four (4) sets each in the English languages and Director, (A), and (B), and Investigator each has custody to one copy. The Contract may be executed by facsimile signature and in any number of counterparts, each of which shall be deemed an original but all of which together shall constitute one and the same instrument.

IN WITNESS WHEREOF, the parties have executed the Contract by their authorized representatives as of the effective date.

2008. 5. 22.

“Director”

(A)

(B)





COLLABORATION AGREEMENT

This Agreement is made as of the 1st day of June, 2006 ("Effective Date"), between the Brain Research Center at the Seoul National University, a not-for-profit corporation of the Republic of Korea, having a principal place of business at Department of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Seoul National University, Seoul 151-742, (hereinafter called "BRC"), and The McLean Hospital Corporation, a not-for-profit corporation doing business as Mclean Hospital, having a principal place of business at 115 Mill Street, Belmont, Massachusetts 02478 (hereinafter called "MCLEAN").

BRC and MCLEAN desire to collaborate on a specific research project herein described upon the terms provided.

NOW THEREFORE, the parties hereto agree as follows:

1. Research Collaboration. (a) The research project described in Appendix A ("Project") shall be performed by Dr. Kwang-Soo Kim (the "MCLEAN Principal Investigator") and other MCLEAN personnel working under the direction of the MCLEAN Principal Investigator (collectively with the MCLEAN Principal Investigator, "MCLEAN Investigators") in collaboration with Dr. Kyungjin Kim of BRC (the "BRC Principal Investigator") and other BRC personnel working under the direction of the BRC Principal Investigator (collectively with the BRC Principal Investigator, "BRC Investigators").

(b) During the term of this Agreement, BRC shall have the right to request that BRC Investigators visit MCLEAN Principal Investigator's laboratory at MCLEAN for the purpose of learning how to conduct the Nurr-1 Assay and other techniques related to the Project ("Visiting Investigators"). BRC shall provide MCLEAN with ninety (90) days advance written notice of such intent, and such visits shall be limited to one (1) Visiting Investigator at any time. BRC shall be responsible for paying the salaries and living expenses of such Visiting Investigators. During the time he or she is working at MCLEAN, each Visiting Investigator shall be subject to all MCLEAN's policies and procedures.

2. Term. (a) This agreement shall remain in effect for a term of three (3) year(s) from the Effective Date, contingent upon satisfactory evaluation of each annual progress report. MCLEAN shall provide BRC with a progress report within ten (10) months of the Effective Date, and BRC shall have the right, upon written notice to MCLEAN within ninety (90) days of its receipt of such report, to terminate this agreement, effective on the first anniversary of the Effective Date. If the annual progress report is evaluated to be satisfactory, the agreement shall remain in effect for the full three year term.

(b) This agreement may be extended by the mutual written agreement of the parties.

3. Research Grant. BRC agrees to provide MCLEAN with a grant of One hundred thousand United States dollars (US \$100,000) per year, for a total of Three hundred thousand United States dollars (US \$300,000), which includes the full direct costs of the Project. Since this is a subcontract for international collaboration by the academic institute (BRC), it is understood that there is no indirect cost in the budget. The foregoing grant shall be paid on the following schedule:

\$100,000 upon execution of this Agreement;

\$100,000 on or before the first and second anniversary of the Effective Date, contingent upon the satisfactory annual progress report pursuant to Section 2(a).

Payment shall be made to "The McLean Hospital Corporation" and shall be sent to:

Peter A. Paskevich
Director, Research Administration
McLean Hospital
115 Mill Street
Belmont, MA 02478

4. Results. MCLEAN Principal Investigator and BRC Principal Investigator shall communicate frequently regarding the results of the Project ("Results") and shall have periodic joint meetings at McLean or at BRC. Subject to the provisions hereof, both parties shall have the right to use the Results for their internal research and educational purposes. No commercial use of any of the Results shall be made by either party, except as expressly provided in this Agreement.

5. Materials. (a) The parties anticipate that, to carry out the collaboration contemplated herein, each party may provide to the other certain tangible materials, including the specific cell lines, reagents, DNA constructs or transgenic animals identified in Appendix B (which, together with any progeny or unmodified derivatives thereof, shall be referred to hereinafter as "Material"). Material shall include the specific categories of materials identified and defined in Appendix B. For the purposes of this Article 5, the party providing any Material to the other shall be referred to as Provider, and the party receiving any Material from the other shall be referred to as a Recipient.

(b) The following provisions shall apply with respect to any Material transferred hereunder:

(i) The Material is the property of Provider and is to be used by Recipient solely for research or drug screening purposes at Recipient's institution only and only under the direction of the Recipient's Principal Investigator. The Material will not be

used in human subjects or in clinical trials involving human subjects without the written permission of Provider.

(ii) The Recipient's Principal Investigator agrees not to transfer the Material to anyone who does not work under his or her direct supervision at Recipient's institution without the prior written consent of Provider. Recipient's Principal Investigator shall refer any request for the Material to Provider.

(iii) (A) Except as expressly provided in this Agreement, no rights are provided to Recipient under any patents, patent applications, trade secrets or other proprietary rights of Provider. In particular, no rights are provided to use the Material or any modifications or derivatives thereof, and any related patents of Provider, for profit-making or commercial purposes, such as sale of the Material, modifications or derivatives, use in manufacturing, provision of a service to a third party in exchange for consideration.

(B) If Recipient desires to use the Material, or modifications or derivatives thereof for such profit-making or commercial purposes, Recipient agrees, in advance of such use, to negotiate in good faith with Provider to establish the terms of a commercial license. It is understood by Recipient that Provider shall have no obligation to grant such a license to Recipient, and may grant exclusive or non-exclusive commercial licenses to others.

(iv) Recipient agrees to use the Material in compliance with all applicable statutes and regulations, including, for example, those relating to research involving the use of animals or recombinant DNA.

(v) Any Material delivered pursuant to this Agreement is understood to be experimental in nature and may have hazardous properties. THE MATERIAL IS PROVIDED WITHOUT WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR OF FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE OR ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS OR IMPLIED, AND RECIPIENT AGREES THAT THE PROVIDER, ANY OF ITS CORPORATE AFFILIATES, PROVIDER'S PRINCIPAL INVESTIGATOR, AND THEIR RESPECTIVE EMPLOYEES, AGENTS, AND TRUSTEES HAVE NO LIABILITY IN CONNECTION WITH SUPPLYING RECIPIENT WITH THE MATERIAL OR RECIPIENT'S USE OF SAID MATERIAL.

(c) The following provisions apply with respect to MCLEAN's transfer of Original Assay Materials and Improved Assay Materials, as defined in Appendix B, to BRC.

(i) MCLEAN'S Principal Investigator shall provide the Original Assay Materials to BRC upon BRC investigators' request.

(ii) MCLEAN'S Principal Investigator shall provide the Improved Assay Materials to BRC from time to time during the term of this Agreement, when in his judgement said Improved Assay Materials are suitable to be used in an improved version of the Nurr-1 Assay.

(ii) MCLEAN grants BRC a limited, royalty-free, non-exclusive license to use the Original Assay Materials and Improved Assay Materials for research and drug screening purposes, in accordance with this Agreement.

(d) The following provisions apply with respect to BRC's transfer of Compounds to MCLEAN.

(i) MCLEAN shall use all Preliminary Hit Compounds provided by BRC only to carry out the *in vivo* testing that is contemplated hereunder.

(ii) MCLEAN shall have the right, from time to time, to request that BRC provide samples of Preliminary Hit Compounds or Drug Candidates, for MCLEAN's Principal Investigator to use for internal research outside the Project. BRC shall not unreasonably withhold its consent to any such requests. MCLEAN's use of any such Preliminary Hit Compounds or Drug Candidates provided by BRC shall be limited to research purposes only and shall be subject to the provisions of this Agreement.

6. Confidential Information. It is anticipated that, in the performance of the collaboration contemplated hereunder, each party will need to disclose to the other certain scientific, technical, or business information that is confidential and/or proprietary to that party ("Information"). Any Information disclosed by one party ("disclosing party") to the other ("receiving party") in accordance with this Agreement and requiring confidential treatment shall be identified in writing as confidential or, if disclosed orally or visually, shall be summarized and confirmed in writing as confidential within 30 days of such disclosure. Each receiving party shall use reasonable efforts, no less than those it uses to protect its own information of a like nature, to keep Information received from the disclosing party confidential, to disclose Information only to its own employees or staff who need to know such Information in the performance of this Agreement, and to use Information solely for the purposes of this Agreement. The obligations of confidentiality and non-use under this Agreement shall be limited to a period of five (5) years from the date of each receipt of Information by a receiving party. The receiving party shall not have any obligation of confidentiality with respect to any Information that:

- (a) is or becomes in the public domain through no fault of the receiving party; or
- (b) is already in the possession of the receiving party prior to receipt from the disclosing party; or
- (c) is obtained by the recipient from a third party who is not under a confidentiality obligation to the disclosing party; or
- (d) is approved for disclosure by prior written consent of the disclosing party; or

- (e) is required to be disclosed by court rule or governmental law or regulation, provided that the receiving party gives the disclosing party prompt notice of any such requirement and cooperates with the disclosing party in attempting to limit such disclosure; or
- (f) is proven independently developed by the recipient without recourse or access to the Information.

Any and all Information received by either party from the other, including all copies thereof, shall be promptly returned upon request, or upon any termination of this Agreement; excepting, however, that one copy of all Information may be retained by each parties' Legal Departments for archival purposes.

It is understood that no patent right or license in or to the Information, express or implied, is granted by this Agreement, except as explicitly provided hereunder and that the disclosure of Information does not result in any obligation to grant either party any right in and to such Information.

7. Publication. Both parties shall have the right to present or publish the results of the research done hereunder and shall provide an early draft of any such presentation or manuscript or abstract for review by the other party prior to its first presentation or submission for publication, at least thirty (30) days in advance in the case of a presentation or manuscript, and at least seven (7) days in advance in the case of an abstract. At the end of such thirty or seven days, as the case may be, the party proposing the publication shall have the right, in its discretion, to make such presentation or to submit such manuscript for publication. Both parties agree that all published and oral communications describing the results of the Project shall be joint communications, with the Principal Investigators of both parties, at a minimum, named as co-authors thereon.

8. Inventions and Patents.

(a) Any invention that is conceived and reduced to practice by MCLEAN Investigators and/or BRC Investigators, solely or jointly, in the performance of Project shall hereinafter be referred to as an "Invention"). Any Invention that is a new use, modification, or improvement to the Nurr-1 Assay shall be assigned to MCLEAN ("Nurr-1 Inventions). Any Invention that is a chemical modification to, or a new method of manufacture of, any Compound, shall be assigned to BRC ("Compound Inventions"). With respect to Inventions other than Nurr-1 Inventions and Compound Inventions ("Other Inventions"), those Other Inventions made solely by MCLEAN Investigators shall be owned by MCLEAN; Other Inventions made solely by BRC Investigators shall be owned by BRC; and Other Inventions made jointly by MCLEAN Investigators and BRC Investigators shall be jointly owned by MCLEAN and BRC.

(b) Each party shall promptly report each such Invention to the other party, and said other party shall hold all such disclosures in confidence and shall not further disclose or use same in ways not previously approved in writing by the reporting party.

(c) Inventions owned solely by MCLEAN shall be filed by MCLEAN, Inventions owned solely by BRC shall be filed by BRC, and jointly-owned Inventions shall be filed as the parties may agree. All costs for the preparation, filing and prosecution of such patent applications shall be at the expense of the party owning such patent application, or shall be shared by the parties for patent applications on jointly-owned Inventions.

(d) The parties agree to cooperate in efforts to license or otherwise commercially exploit any Invention, Preliminary Hit Compound or Drug Candidate arising hereunder. Neither party shall grant any third party a license, option or other right to any such Invention, Preliminary Hit Compound or Drug Candidate until MCLEAN and BRC have entered into a suitable Inter-Institutional Agreement specifying the parties' roles and responsibilities with respect to such Invention, Preliminary Hit Compound or Drug Candidate, and specifying the formulas by which BRC and MCLEAN shall share expenses and revenues relating thereto.

(i) It is the parties' expectation that BRC will attempt to identify licensees or commercial partners for the commercial development of Preliminary Hit Compounds or Drug Candidates, subject to revenue sharing with MCLEAN. Unless the parties shall otherwise agree in writing, BRC shall receive fifty percent (50%) and MCLEAN shall receive fifty percent (50%) of all revenues received by either party from the licensing of any Preliminary Hit Compound or Drug Candidate.

(ii) The parties will use good faith efforts to negotiate a mutually-acceptable Inter-Institutional Agreement governing the licensing or commercial development of any Invention arising hereunder.

9. Indemnification. MCLEAN and BRC shall each be responsible and shall hold the other and its directors, trustees, employees, and staff harmless for any injury to persons or damage to property, to the extent that such injury or damage is caused by the negligence or the reckless or intentional misconduct of their directors, trustees, employees or staff in carrying out the Project.

10. Use of Names. Each party agrees that it will not use the name or logo of the other party or of any employee or staff member of the other party in any advertising, promotional material, press release or other publicity without the prior written approval of the party or person whose name or logo is to be used.

11. Survival. The obligations of the parties under Paragraphs 7, 8, 9 and 10 shall survive the termination of this Agreement.



Appendix A. Research Project.

Appendix B. Materials.

1. MCLEAN shall provide the following materials to BRC, all of which are collectively referred to as MCLEAN's Materials:

- a. Certain cell lines and DNA constructs which are necessary to carry out a cell based assay known as the Nurr-1 assay (defined as "Original Assay Materials").
- b. Certain cell lines and DNA constructs which are necessary to carry out an improved version of the cell based assay known as the Nurr-1 assay, and which are developed in the performance of the Project hereunder (defined as "Improved Assay Materials").
- c. Other materials as may be desirable to further the goals of the Project.

2. BRC shall or may provide the following materials to MCLEAN, all of which are collectively referred to as BRC's Materials:

- a. Chemical compounds arising from chemical libraries proprietary to BRC ("Compounds").
- b. Certain Compounds which have been identified as possibly having desired activity, through the use of the Nurr-1 assay ("Preliminary Hit Compounds").
- c. Certain Preliminary Hit Compounds which have been identified as being more likely to have desired activity, on the basis of positive results in *in vivo* assays ("Drug Candidates").
- d. Other materials as may be desirable to further the goals of the Project.

21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT

R&D Project Title;

- Transcriptional regulatory mechanism of development and maintenance of Dopamine neurons

Current year research period;

- April 1, 2007 – March 31, 2008 (12 months)

Agreed R&D Funds;

- Brain Research Center : ₩100,000,000
- Matching Funds(from McLean Hospital) : ₩0
- Total : ₩100,000,000

Parties in Agreement;

- "Director" : DIRECTOR, BRAIN RESEARCH CENTER(BRC)
- (A) : KOREA UNIVERSITY INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION FOUNDATION
- (B) : MCLEAN HOSPITAL
- (C) : Prof. Kwang-Soo Kim
(Director, Molecular Neurobiology Laboratory, McLean Hospital)

In concluding the contract, Director, (A) and (B) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 Identical to Aim and Contents of the Attachment 1, R&D Program Plan.

1.2 (B) and (C) shall faithfully conduct the Program Plan as described in Attachment 1 R&D Program Plan, in accordance with the rights and responsibilities specified therein.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Director agrees to deposit the Fund in two installments on September 30, 2007 and December 31, 2007 by wire transfer to a bank account designated by (B).

3. TERM AND TERMINATION

3.1 (A) and (B) agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2007 to March 31, 2008. (B) further agrees to notify (A) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract. Upon receipt of such a notice, (B) shall promptly inform Director accordingly.

3.2 At Director's instruction, (A) may terminate the Contract upon thirty (30) days written notice during the Term if any of the following occurs:

- (1) A breach of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (2) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (3) (C) passes away or is disabled otherwise;
- (4) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately repay and deposit by wire transfer to a bank account designated by Director any and all of the Fund allocated to (B), except for the expenses that have already been administered by (B) in relation to the Project, or which have been committed by (B), including but not limited to salary support of investigators covered by this Agreement.

3.4 Notwithstanding termination, (B)'s obligations under the Contract, except for Section 7, shall remain in full force and effect.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate account as follows:

- (1) (B) and (C) shall designate one person in the staff to be responsible for the administration of the Fund (the "Administrator").

- (2) The Administrator shall deposit the Fund into an account held by (B) or any person authorized by (B) pursuant to its regulations, and shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.
- (3) The Administrator shall maintain records of such funds and such account in accordance with its normal operating procedures.

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

(C) shall submit to (A) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (A) three (3) months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (A) may request (B), and (B) shall comply, to produce the original or photocopy of applicable records and documents in accordance with Section 4 of the Contract.

7. PUBLICATION.

Both parties shall have the right to present or publish the results of the research done hereunder and shall provide an early draft of any such presentation or manuscript or abstract for review by the other party prior to its first presentation or submission for publication, at least thirty (30) days in advance in the case of a presentation or manuscript, and at least seven (7) days in advance in the case of an abstract. At the end of such thirty or seven days, as the case may be, the party proposing the publication shall have the right, in its discretion, to make such presentation or to submit such manuscript for publication. Both parties agree that all published and oral communications describing the results of the Project shall be joint communications, with the principal investigators of both parties, at a minimum, named as co-authors thereon.

8. LICENSING

(B) agrees to negotiate in good faith with parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. This agreement will include:

- (1) identification of which party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;

- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;
- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each party's contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

9. OWNERSHIP AND RIGHTS

9.1. (C) and any other investigator working under (C)'s supervision who shall conceive and reduce to practice an invention, solely or jointly, in the performance of Project (hereinafter referred to as "Invention") shall promptly report such Invention to (B) and shall assign all of his or her rights, title and interest in the Invention to (B). In the event of joint inventorship between personnel of (A) and (B), (A) personnel shall assign all of their rights, title and interest in the Invention ("Joint Invention") to (A), and (B) Investigators shall assign all of their rights, title and interest in the Joint Invention to (B), and the Joint Invention will be deemed to be jointly owned.

9.2. (B) shall promptly advise (A) in writing of each Invention disclosed to (B), provided that (A) shall hold all such disclosures in confidence and shall not further disclose or use same in ways not previously approved in writing by (B).

9.3 (B) shall be solely responsible for preparing, filing and prosecuting U.S. and foreign patent application(s) on Inventions owned by (B). If (A) requests (B) to apply for a patent for any Joint Invention disclosed to (B), (B) will consider such request. If (B) decides to file such an application, (B) will promptly prepare, file, and prosecute such U.S. and foreign application(s). The parties jointly owning any Joint Invention will negotiate in good faith an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed by (B) for such Joint Invention.

9.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Agreement, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

10. AMENDMENT

Any changes to this agreement require the prior written approval of each party.

11. CONFIDENTIALITY

11.1 It is anticipated that, in the performance of the collaboration contemplated hereunder, each party will need to disclose to the other certain scientific, technical, or business information that is confidential and/or proprietary to that party (“Information”). Any Information disclosed by one party (“disclosing party”) to the other (“receiving party”) in accordance with this Agreement and requiring confidential treatment shall be identified in writing as confidential or, if disclosed orally or visually, shall be summarized and confirmed in writing as confidential within 30 days of such disclosure. Each receiving party shall use reasonable efforts, no less than those it uses to protect its own information of a like nature, to keep Information received from the disclosing party confidential, to disclose Information only to its own employees or staff who need to know such Information in the performance of this Agreement, and to use Information solely for the purposes of this Agreement. The obligations of confidentiality and non-use under this Agreement shall be limited to a period of five (5) years from the date of each receipt of Information by a receiving party. The receiving party shall not have any obligation of confidentiality with respect to any Information that:

- (a) is or becomes in the public domain through no fault of the receiving party; or
- (b) is already in the possession of the receiving party prior to receipt from the disclosing party; or
- (c) is obtained by the recipient from a third party who is not under a confidentiality obligation to the disclosing party; or
- (d) is approved for disclosure by prior written consent of the disclosing party; or
- (e) is required to be disclosed by court rule or governmental law or regulation, provided that the receiving party gives the disclosing party prompt notice of any such requirement and cooperates with the disclosing party in attempting to limit such disclosure; or
- (f) is proven independently developed by the recipient without recourse or access to the Information.

11.2 Any and all Information received by either party from the other, including all copies thereof, shall be promptly returned upon request, or upon any termination of this Agreement; excepting, however, that one copy of all Information may be retained by each parties’ Legal Departments for archival purposes.

11.3 It is understood that no patent right or license in or to the Information, express or implied, is granted by this Agreement, except as explicitly provided hereunder and that the disclosure of Information does not result in any obligation to grant either party any right in and to such Information.

12. ADDITIONAL AGREEMENT

12.1 Upon the mutual agreement of all parties in the form of an amendment to this agreement, (B) shall direct (C) to supplement or revise the Project accordingly.

12.3 The Contract and the Plan attached hereto contain every obligation and understanding between the parties relating to the subject hereof and merge all prior discussions, negotiations and agreements, if any, between them, and none of the parties shall be bound by any conditions, definitions, understandings, warranties or representations other than as expressly provided or referred to herein.

12.4 The Contract shall not constitute or be construed as creating a partnership or joint venture between (A) and (B). Neither party shall in any way be considered as being an agent or representative of the other party in any dealings with any third party, and neither party may act for, nor bind, the other party in any such dealings.

12.5 The Contract is prepared in four (4) sets each in the English language and Director, (A), (B), and (C) each has custody to one copy. The Contract may be executed by facsimile signature and in any number of counterparts, each of which shall be deemed an original but all of which together shall constitute one and the same instrument.

13. INDEMNIFICATION.

13.1 (B) and (A) shall each be responsible and shall hold the other and its directors, trustees, employees, and staff harmless for any injury to persons or damage to property, to the extent that such injury or damage is caused by the negligence or the reckless or intentional misconduct of their directors, trustees, employees or staff in carrying out the Project.

14. USE OF NAMES.

14.1 Each party agrees that it will not use the name or logo of the other party or of any employee or staff member of the other party in any advertising, promotional material, press release or other publicity without the prior written approval of the party or person whose name or logo is to be used.

June 4, 2008

Dear Mr. Byung-Kyun Kim,

Enclosed are four copies of the BRC Project Contract for Dr. Kwang-Soo Kim.

Please have the parties sign all four copies where indicated. Retain two copies for your organization and return two copies to me.

Thank you.

Cynthia Webster

Assistant to Dr. Kwang-Soo Kim
Room 304
Mailman Research Center
McLean Hospital
115 Mill Street
Belmont, MA 02478

21C FRONTIER RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAM PROJECT CONTRACT

R&D Project Title;

- Transcriptional regulatory mechanism of development and maintenance of Dopamin neurons

Current year research period;

- April 1, 2008 – March 31, 2009 (12 months)

Agreed R&D Funds;

- Brain Research Center : ₩100,000,000
- Matching Funds(from McLean Hospital) : ₩0
- Total : ₩100,000,000

Parties in Agreement;

- "Director" : DIRECTOR, BRAIN RESEARCH CENTER(BRC)
- (A) : KYUNGHEE UNIVERSITY INDUSTRY & ACADEMY COOPERATION
FOUNDATION
- (B) : MCLEAN HOSPITAL
- (C) : Prof. Kwang-Soo Kim
(Director, Molecular Neurobiology Laboratory, McLean Hospital)

In concluding the contract, Director, (A) and (B) agree to the following pertaining to the effectuation of the Specific R&D Project.

1. R&D AIM AND EFFECTUATION

1.1 Identical to Aim and Contents of the Attachment 1, R&D Program Plan.

1.2 (B) and (C) shall faithfully conduct the Program Plan as described in Attachment 1 R&D Program Plan, in accordance with the rights and responsibilities specified therein.

2. PAYMENT OF R&D FUNDS

2.1 Director agrees to deposit the Fund in full on before June, 2008 by wire transfer to a bank account designated by (B).

3. TERM AND TERMINATION

3.1 (A) and (B) agree that the Project shall remain in effect from April 1, 2008 to March 31, 2009. (B) further agrees to notify (A) promptly of any factor, occurrence or event coming to its attention that may affect (B)'s ability to meet the terms of this Contract. Upon receipt of such a notice, (B) shall promptly inform Director accordingly.

3.2 At Director's instruction, (A) may terminate the Contract upon thirty (30) days written notice during the Term if any of the following occurs:

- (1) A breach of the Contract by (B) effectively renders (B)'s continued performance under the Contract meaningless;
- (2) (B) voluntarily ceases to effectuate the Project;
- (3) (C) passes away or is disabled otherwise;
- (4) Director determines that the termination of business by (B) renders the continued effectuation of the Project impossible or unnecessary.

3.3 Upon termination pursuant to any of the foregoing clauses, (B) shall immediately repay and deposit by wire transfer to a bank account designated by Director any and all of the Fund allocated to (B), except for the expenses that have already been administered by (B) in relation to the Project, or which have been committed by (B), including but not limited to salary support of investigators covered by this Agreement.

3.4 Notwithstanding termination, (B)'s obligations under the Contract, except for Section 7, shall remain in full force and effect.

4. MANAGEMENT AND APPROPRIATION OF FUND

4.1 To separate the Fund from other government and non-government endowments as well as corporate contributions to this Project and to verify accounting management of the Fund, (B) shall establish and administer a separate account as follows:

- (1) (B) and (C) shall designate one person in the staff to be responsible for the administration of the Fund (the "Administrator").

- (2) The Administrator shall deposit the Fund into an account held by (B) or any person authorized by (B) pursuant to its regulations, and shall administer such an account with the fiduciary duty of good faith.
- (3) The Administrator shall maintain records of such funds and such account in accordance with its normal operating procedures.

5. REPORTS ON PROJECT OUTCOME

(C) shall submit to (A) a progress report with next year planning, a plan to utilize the Project outcome, and a self-evaluation statement one (1) month prior to the termination of the Contract for the purpose of assessing the validity of continuing the Fund.

6. ACCOUNTING

6.1 (B) shall submit a Fund appropriation report to (A) three (3) months after the termination of the Contract.

6.2 To review and verify (B)'s accounting reports, (A) may request (B), and (B) shall comply, to produce the original or photocopy of applicable records and documents in accordance with Section 4 of the Contract.

7. PUBLICATION.

Both parties shall have the right to present or publish the results of the research done hereunder and shall provide an early draft of any such presentation or manuscript or abstract for review by the other party prior to its first presentation or submission for publication, at least thirty (30) days in advance in the case of a presentation or manuscript, and at least seven (7) days in advance in the case of an abstract. At the end of such thirty or seven days, as the case may be, the party proposing the publication shall have the right, in its discretion, to make such presentation or to submit such manuscript for publication. Both parties agree that all published and oral communications describing the results of the Project shall be joint communications, with the principal investigators of both parties, at a minimum, named as co-authors thereon.

8. LICENSING

(B) agrees to negotiate in good faith with parties jointly owning Joint Intellectual Property an agreement to manage the licensing and marketing of Joint Intellectual Property to outside corporate entities. This agreement will include:

- (1) identification of which party will lead the licensing and marketing efforts;
- (2) notification and approval requirements for entering into agreements with outside entities;

- (3) requirements for reporting the execution and amendment of agreements with outside entities;
- (4) procedures for the collection of license revenue from licenses in accordance with pertinent license agreements;
- (5) distribution of license revenue to parties jointly owning Joint Intellectual Property based on each party's contribution to the Joint Intellectual Property; and
- (6) reporting and maintenance of financial records submitted by licensees in accordance with pertinent license agreements.

9. OWNERSHIP AND RIGHTS

9.1. (C) and any other investigator working under (C)'s supervision who shall conceive and reduce to practice an invention, solely or jointly, in the performance of Project (hereinafter referred to as "Invention") shall promptly report such Invention to (B) and shall assign all of his or her rights, title and interest in the Invention to (B). In the event of joint inventorship between personnel of (A) and (B), (A) personnel shall assign all of their rights, title and interest in the Invention ("Joint Invention") to (A), and (B) Investigators shall assign all of their rights, title and interest in the Joint Invention to (B), and the Joint Invention will be deemed to be jointly owned.

9.2. (B) shall promptly advise (A) in writing of each Invention disclosed to (B), provided that (A) shall hold all such disclosures in confidence and shall not further disclose or use same in ways not previously approved in writing by (B).

9.3 (B) shall be solely responsible for preparing, filing and prosecuting U.S. and foreign patent application(s) on Inventions owned by (B). If (A) requests (B) to apply for a patent for any Joint Invention disclosed to (B), (B) will consider such request. If (B) decides to file such an application, (B) will promptly prepare, file, and prosecute such U.S. and foreign application(s). The parties jointly owning any Joint Invention will negotiate in good faith an agreement dictating the procedures for the prosecution and management of patents or copyright registrations filed by (B) for such Joint Invention.

9.4 (B) will have the right to use any information and/or data developed by (B) under this Agreement, Joint Intellectual Property jointly owned by (B) or Intellectual Property of (B) for educational and research purposes. The results of such research shall be the sole property of (B).

10. AMENDMENT

Any changes to this agreement require the prior written approval of each party.

11. CONFIDENTIALITY

11.1 It is anticipated that, in the performance of the collaboration contemplated hereunder, each party will need to disclose to the other certain scientific, technical, or business information that is confidential and/or proprietary to that party ("Information"). Any Information disclosed by one party ("disclosing party") to the other ("receiving party") in accordance with this Agreement and requiring confidential treatment shall be identified in writing as confidential or, if disclosed orally or visually, shall be summarized and confirmed in writing as confidential within 30 days of such disclosure. Each receiving party shall use reasonable efforts, no less than those it uses to protect its own information of a like nature, to keep Information received from the disclosing party confidential, to disclose Information only to its own employees or staff who need to know such Information in the performance of this Agreement, and to use Information solely for the purposes of this Agreement. The obligations of confidentiality and non-use under this Agreement shall be limited to a period of five (5) years from the date of each receipt of Information by a receiving party. The receiving party shall not have any obligation of confidentiality with respect to any Information that:

- (a) is or becomes in the public domain through no fault of the receiving party; or
- (b) is already in the possession of the receiving party prior to receipt from the disclosing party; or
- (c) is obtained by the recipient from a third party who is not under a confidentiality obligation to the disclosing party; or
- (d) is approved for disclosure by prior written consent of the disclosing party; or
- (e) is required to be disclosed by court rule or governmental law or regulation, provided that the receiving party gives the disclosing party prompt notice of any such requirement and cooperates with the disclosing party in attempting to limit such disclosure; or
- (f) is proven independently developed by the recipient without recourse or access to the Information.

11.2 Any and all Information received by either party from the other, including all copies thereof, shall be promptly returned upon request, or upon any termination of this Agreement; excepting, however, that one copy of all Information may be retained by each parties' Legal Departments for archival purposes.

11.3 It is understood that no patent right or license in or to the Information, express or implied, is granted by this Agreement, except as explicitly provided hereunder and that the disclosure of Information does not result in any obligation to grant either party any right in and to such Information.

12. ADDITIONAL AGREEMENT

12.1 Upon the mutual agreement of all parties in the form of an amendment to this agreement, (B) shall direct (C) to supplement or revise the Project accordingly.

12.2 The Contract and the Plan attached hereto contain every obligation and understanding between the parties relating to the subject hereof and merge all prior discussions, negotiations and agreements, if any, between them, and none of the parties shall be bound by any conditions, definitions, understandings, warranties or representations other than as expressly provided or referred to herein.

12.3 The Contract shall not constitute or be construed as creating a partnership or joint venture between (A) and (B). Neither party shall in any way be considered as being an agent or representative of the other party in any dealings with any third party, and neither party may act for, nor bind, the other party in any such dealings.

12.4 The Contract is prepared in four (4) sets each in the English language and Director, (A), (B), and (C) each has custody to one copy. The Contract may be executed by facsimile signature and in any number of counterparts, each of which shall be deemed an original but all of which together shall constitute one and the same instrument.

13. INDEMNIFICATION.

13.1 (B) and (A) shall each be responsible and shall hold the other and its directors, trustees, employees, and staff harmless for any injury to persons or damage to property, to the extent that such injury or damage is caused by the negligence or the reckless or intentional misconduct of their directors, trustees, employees or staff in carrying out the Project.

14. USE OF NAMES.

14.1 Each party agrees that it will not use the name or logo of the other party or of any employee or staff member of the other party in any advertising, promotional material, press release or other publicity without the prior written approval of the party or person whose name or logo is to be used.

