

DGMIF 신약 및 의료기기 개발 지원현황 및 기술



김길수

대구경북첨단의료산업진흥재단 실험동물센터 센터장

- 충남대학교 수의학 학사
- 경북대학교 기능수의학 석사, 박사
- 아산생명과학연구소 선임연구원(실험동물연구실장)
- (주)오리엔트바이오 해은생명과학연구소장
- 서울대학교 의과대학 BK21계약 조교수
- 한양대학교 의과대학 연구부교수
- 경북대학교 수의과대학 교수
- 대구경북첨단의료산업진흥재단 실험동물센터 센터장

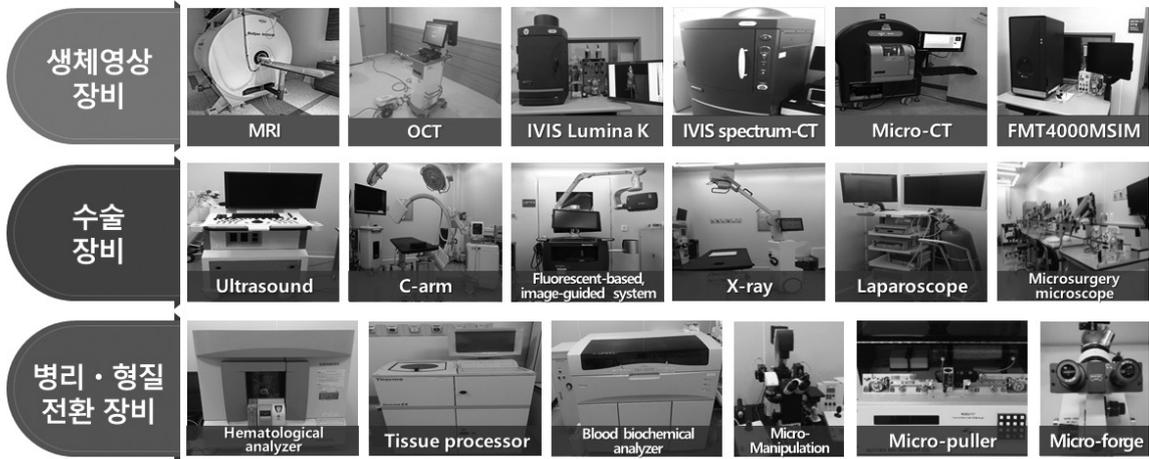
대구경북첨단의료복합단지는 국가 차원에서 합성신약과 첨단의료기기산업을 전략적으로 육성하기 위해 조성된 정부 주도 의료산업 클러스터로서, 대구 동구 혁신도시에 자리하고 있다. 대구경북첨단의료산업진흥재단(DGMIF, 이하 재단)은 「첨단의료복합단지 지정 및 지원에 관한 특별법」 제11조에 의거, 국내 의료산업 발전에 기여하고 대구경북첨단의료복합단지를 세계적인 의료산업 R&D 허브로 육성하기 위해 설립되었다. 재단의 핵심연구시설로는 △신약개발지원센터 △첨단의료기기개발지원센터 △실험동물센터 △의약품생산센터가 있으며, 실험동물센터는 의약품과 의료기기 개발 과정에 필요한 동물실험 지원을 주요 기능으로 하고 있다.

실험동물센터(2013년 완공, 건축면적 8,696㎡)는 우수한 사육시설(원숭이, 개, 미니피그, 토끼, 마우스 및 랫드)과 동물실험시설(수술구역,

ABSL-2 구역, 생체영상구역 등)을 갖추고 있으며, 최첨단 영상장비와 우수한 전문인력으로 신약 및 의료기기 개발을 위한 in vivo 유효성 및 예비안전성(Non-GLP) 평가를 중점적으로 지원하고 있다.

동물실험시설은 SPF(specific Pathogen Free) 소동물, 중동물(개, 돼지, 토끼) 및 원숭이 등 다양한 종의 실험동물의 유지관리와 동물 실험을 지원할 수 있다. 시설활용의 편의성, 실험동물별 특성과 동물복지를 고려한 환경을 조성하여 국내외 인증(식약처 우수동물실험시설, AAALAC International)을 획득하였으며, 동물 실험 데이터의 신뢰성 확보 및 대외 경쟁력 강화의 토대가 되었다.

실험동물센터는 약 190억 원 규모의 초기 연구장비로 소동물에 특화된 9.4T MRI, μ CT, IVIS spectrum-CT, FMT, Lumina K, benchTOP PET 등 생체영상장비를 구축하여 산하



[그림 1] DGMIF 실험동물센터 주요 연구장비

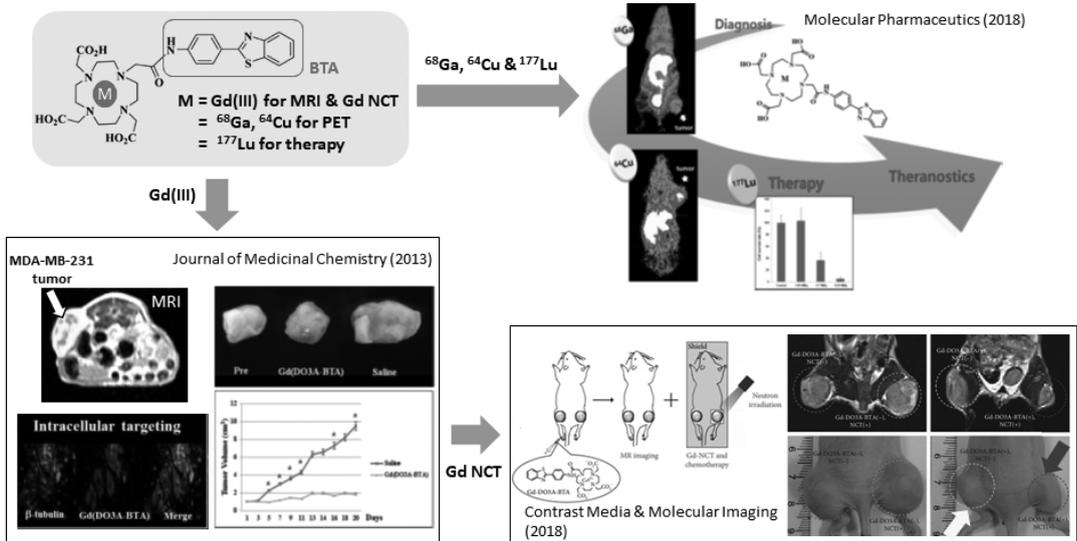
연에 많은 영상분석을 지원하고 있다. 또한, 첨단의료기기개발지원센터의 인체용 MRI, PET-CT, Angio 장비와 연계되어 소동물에서부터 중대동물까지 영상분석을 지원할 수 있다는 것은 가장 큰 장점이라고 할 수 있다. 그 외에도 C-arm, 초음파, 복강경, 형광영상 시스템 등의 수술실장비와 혈액분석기, 혈액생화학분석기 등과 같은 임상병리장비 등이 구축되어 활용되고 있다.

본고에서는 실험동물센터에서 수행하는 연구 중에서 방사성 동위원소와 관련된 몇몇 연구사례를 소개하고자 한다.

동물실험과 생체영상기법

생체영상기법의 많은 장점(실험에 사용되는 동물의 수를 줄일 수 있고, 같은 개체에서 연속적으로 결과를 얻음으로써 신뢰도 높은 결과를

얻을 수 있음)으로 신약 및 의료기기 개발 과정에서 생체영상을 활용하여 개발 소요 시간과 비용을 줄일 수 있다. 실험동물센터도 최첨단 소동물 생체영상 장비를 활용하여 다양한 질환 동물을 대상으로 의료제품의 효능 및 예비안전성 평가를 수행하고 있다. 예를 들어, 인구 고령화에 따른 뇌질환의 치료제 개발을 촉진하기 위해 각종 뇌질환 동물모델(알츠하이머 마우스(AD), 파킨슨 마우스(PD), 뇌졸중(MCAO) 랫드 등)을 대상으로 MRI를 활용하여 뇌영상을 분석하고 다양한 행동분석장비(Open field, Y-maze, Fear Conditioning test 등)를 기반으로 유효성 평가를 수행하고 있다. 또한 사망률이 가장 높은 질병인 암의 치료제를 평가하기 위해 다양한 발광암 세포주로 종양 동물 모델을 제작하고, 광학영상을 이용하여 고품질의 항암제 유효성 평가도 수행하고 있으며 micro-CT 장비를 사용하여 골밀도, 지방 분포도 등을 측정하여 대사성 질환



[그림 2] 동일 리간드를 사용한 MRI와 PET 테라노틱스 제제 개발

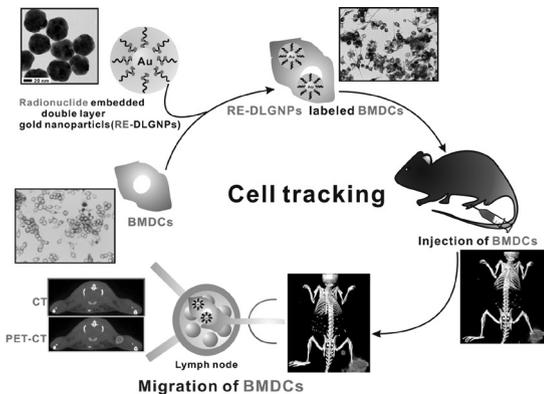
유효성 평가를 진행하고 있다.

현재 MRI 조영제와 같은 생체영상 제제를 디자인하고 합성하여 제제의 생물학적, 화학적, 물리학적 특성을 연구하고 있고, 이를 임상에 응용할 수 있는 연구를 진행 중이다. 특히 비교적 치매 초기 단계에 발현되는 아밀로이드 베타 올리고머를 표적할 수 있는 치매병리 특이적 MRI 조영제를 개발하였고 이를 활용하여 치매 마우스인 5×FAD에서 MRI 영상 진단이 가능함을 확인하였다. 더 나아가 개발 중인 리간드에 PET 이미징이 가능한 ^{68}Ga 혹은 ^{64}Cu 을 표지하거나 ^{177}Lu 등을 표지할 경우 표적 방사선 리간드 치료제로 활용할 수 있어서 동일 리간드의 활용이 가능한 물질 개발을 통해 다기능성 영상제제를 개발할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

미분화갑상선암과 방사성요오드 치료법

실험동물센터는 한 개의 금 나노입자에 수백 개 이상의 짧은 DNA 염기서열이 결합할 수 있는 특성(아데닌 DNA 염기서열의 화학적 반응성을 이용)을 활용하여, 금 나노입자 한 개에 수천 개의 방사성 동위원소가 결합할 수 있도록 하였으며, 생체 내 안정성을 극대화하기 위하여 입자 표면에 추가적인 금 나노 보호층을 형성하는 방법으로 고민감성, 고안정성 핵의학영상이 가능한 나노입자 조영제를 완성하였다. 조영제는 매우 낮은 농도에서도 높은 방사선 신호를 방출하는 특성과 함께 강한 체렌코프 광학신호를 나타내었다. 특히 항암면역작용에 필수적인 역할을 하는 수지상세포에 제조한 나노입자로 표지하여 마우스에 주사한 경우에는 수지상 세포의 생

체 내에서 림프절로의 이동과 축적, 분포 변화를 주사 후 실시간으로 핵의학영상(PET/CT) 및 광학영상(luminescence)을 통해 추적할 수 있음을 밝혔다. 본 연구는 항암면역작용에 기반을 둔 항암치료 효과를 평가하는 데 필수적인 면역세포들의 생체 내 이동, 분포 및 거동을 민감하고, 정량적인 방법으로 추적할 수 있음을 보여주는 결과이며, 특히 고민감성·고안정성 분자영상 나노입자 조영제의 플랫폼 기술로 활용할 수 있어서 생체 내 다양한 면역세포의 추적 목적 외에 매우 작은 암 조직, 염증 부위 등을 조기에 탐지하는 데 유용하게 활용할 수 있을 것으로 보인다. 또한, 방사화학 및 나노화학을 접목한 합성 화학에 대한 직관적 이해를 의료분야에 적용한 융합 연구를 통해 기존 의학 분야의 난제를 해결하는 데 이바지할 수 있으며, 적용 범위를 차츰 넓혀 실제 환자치료에 적용할 수준에 도달할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

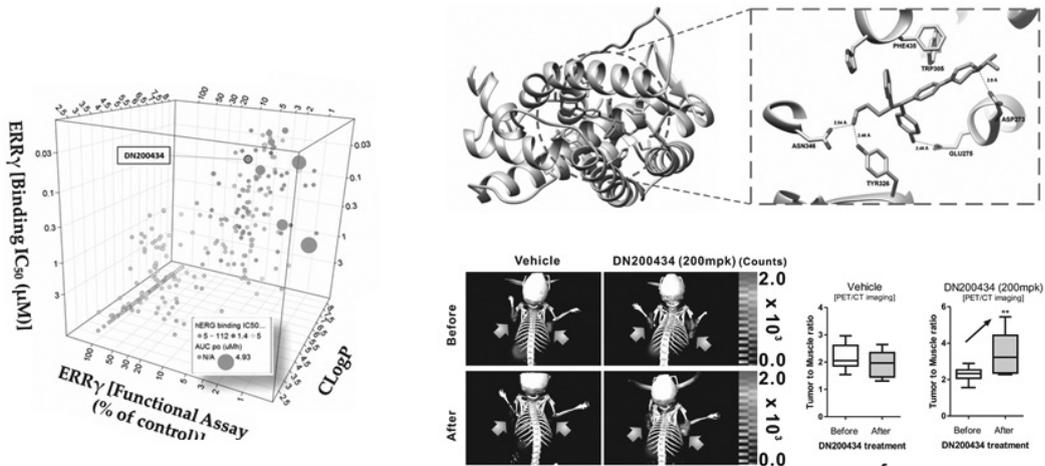


[그림 3] 고민감성·고안정성 나노입자 기반 핵의학 영상 조영제를 이용한 수지상 세포 추적기술 개발

미분화갑상선암은 수술적 치료 이외의 효과적인 치료 방법이 없어, 평균 생존 기간이 3~5개월로 빠른 속도로 진행되는 매우 공격적인 암종 하나다. 일반적으로 갑상선암의 치료 방법은 암 부위 또는 갑상선 전체를 떼어 내는 수술이나, 방사능 치료 또는 화학적 항암제를 이용한 치료 방법이 있는데, 미분화갑상선암의 경우 치료용 방사성옥소를 이용한 치료나 일반적인 항암제를 이용한 화학적 치료가 잘 이루어지지 않는 암으로 알려져 있다. 실험동물센터는 표적 단백질인 estrogen related receptor gamma(ER γ)의 활성을 선택적이고 효과적으로 조절할 수 있는 새로운 경구용 미분화갑상선암 치료후보물질을 개발하였다. 최종 후보물질과 표적 단백질이 결합한 구조의 조절 기작을 X-ray 결정화법을 이용하여 규명하였으며, 이 약물을 질환동물에 투여 시 미분화갑상선암의 재분화를 유도하여 방사성옥소 섭취능을 복원해 줌으로써, 최종적으로는 방사성 요오드 치료를 가능하게 하였다. 임상 현장에서의 개발 요구가 계속되고 있는 희귀난치성 질환인 미분화갑상선암 치료제는 개발만 되면 빠르게 시장에 진입할 것으로 예상된다.

의료기기 개발에서의 RI 적용

수술 후 장기 및 조직의 과도한 유착이나 의도하지 않은 다른 장기 및 조직과의 유착은 장기의 기능 장애를 초래하여 경우에 따라서는 유착



[그림 4] 미분화갑상선암 치료후보물질 발굴, ERK2 표적 단백질의 결합을 구조분석, PET/CT를 이용한 미분화갑상선암의 방사성요오드 섭취 복원 분석

박리 재수술이 필요하며 생명을 위협하는 요인이 되기도 한다. 이러한 유착을 방지하기 위하여 수술 후 유착방지제(Anti-adhesion agent)를 사용하여 상처 부위를 감싸거나 덮어줌으로써 주변 조직과의 접촉을 차단하여 유착을 방지하는 방법이 임상에서 널리 사용되고 있다. 여러 형태의 유착방지제가 개발되어 임상에 적용되었는데, 그중에서도 가교 폴리머를 이용한 하이드로겔 제품이 최근 각광을 받고 있다. 또한, 체내 수술 부위의 지혈, 보호, 조직재생을 목적으로 하는 창상피복제(Wound healing agent)나 지혈제(Hemostatic) 역시 하이드로겔을 이용하여 많이 개발되고 있다. 이러한 체내에 삽입되는 하이드로겔 제품들은 재생·재건에 필요한 작용을 하다가 일정 기간이 지난 후 분해 또는 흡수되어 이물질로 남아 있지 않아야 한다.

2017년 부산의 한 병원에서 갑상선 수술환자

에 적용된 지혈제가 체내에서 분해되지 않아 33명이 부작용에 따른 재수술을 받는 사태가 있었고, 자궁경부암 수술 후 사용한 유착방지제가 자궁 내에서 분해되지 않고 염증으로 발전하여 통증을 호소하는 사례가 계속해서 이어지고 있다. 이처럼 체내에 삽입되는 소재의 예측하기 힘든 분해력과 분해산물로 인한 잠재적 위험요소들이 계속해서 잔존하고 있으므로, 적용된 지혈제, 유착방지제, 창상피복제가 체내에서 어떻게 분해되고 어떻게 대사·배출되는지에 관한 연구가 적극적으로 필요하다.

지금까지 방사성 동위원소(RI, Radioisotope)는 생명과학 분야를 중심으로 널리 이용되고 있지만 최근 많은 방법이 형광 등의 non-RI 실험으로 이행하고 있다. 하지만 RI 실험의 높은 감도, 정량성 등의 유용성은 여전히 변하지 않고 non-RI 실험보다 우수한 부분이 많이 있다.

체내 동태시험(ADME)은 약물의 약리 및 독성의 발현을 알아내는 데 중요한 시험이다. RI를 사용하지 않고 ADME를 조사하려면 약물 특이적인 화학 특성을 밝혀내고 약물과 생체 내 물질을 분리·분석하는 기술이 필요하며, 대사물을 포함한 약물의 움직임을 정량적으로 추적하기 어려운 경우가 많다. 약물에 특이성을 준다는 관점에서 RI 표지는 매우 뛰어난 방법이며 RI 표지 화합물을 동물에게 투여하여 그 동태를 조사하는 방법이 일반적이고 표준적이다. 기본적인 동태시험은 RI 표지 화합물을 동물에게 투여하고 경시적으로 혈액, 조직, 소변의 방사능을 측정해 방사능의 내용물(대사물)을 평가하는 방법이다.

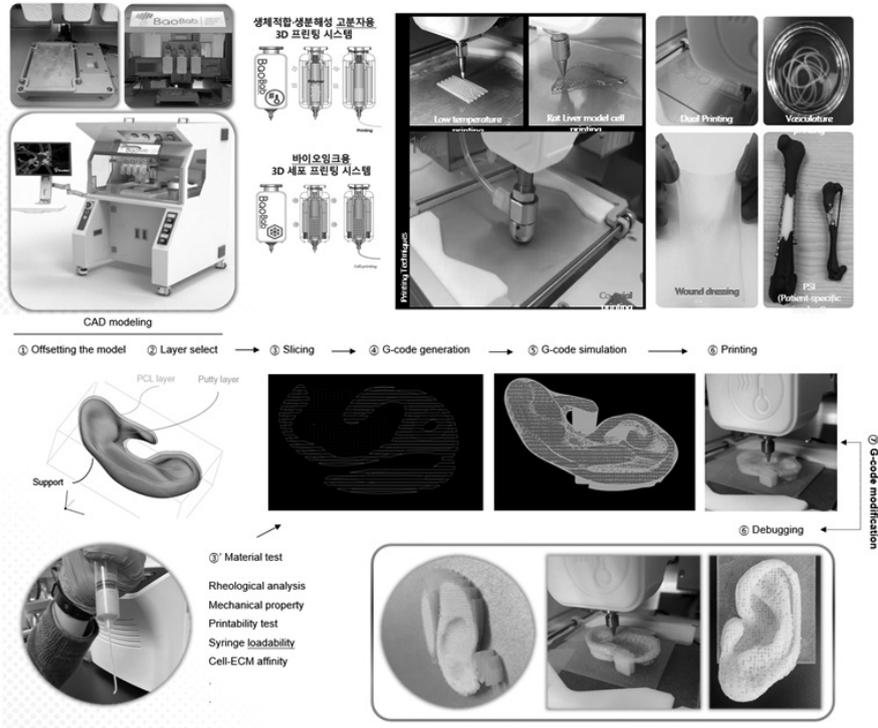
이처럼 약물의 ADME를 바탕으로 하여 체내에 삽입되는 의료소재에 적용하여 비방사능과 생체에서 채취한 시료의 중량과 그 방사능에서 생체시료 중 대사물을 포함한 화합물 농도와 양, 투여량의 비율을 계산해서 동물에서의 화합물의 체내 동태를 정량적으로 평가할 수 있을 것으로 보인다. 이전의 육안적·화학적인 검사로만 진행했던 소재의 분해, 배출, 대사, 동태 검사를 RI를 이용하면 좀 더 정확하게 입증할 수 있을 것으로 생각된다.

최근에는 인공조직 및 인공장기 제작을 위한 3D 바이오프린팅에 대한 관심이 높아지고 있다. 3D 바이오프린팅은 3D 프린팅 기술과 생명공학이 융합된 개념으로서, 나노소재와 바이오소재가 복합화 기능을 향상하여 세포를 원하는

형상으로 쌓아 올려 조직, 장기를 제작하는 방법이다. 하이드로겔을 이용하여 동결건조나 발포 등의 2차 가공된 멤브레인 제품의 경우에는 RI 표지가 매우 어렵다. 그러나 3D 바이오프린팅 기술을 통해서 2차 가공 없이 멤브레인 형식으로 제작할 수 있고 다양한 형태를 만들 수 있게 됨으로써 앞으로 RI 표지에 대한 소재특성 연구가 더욱 빠르게 진행될 것으로 예측되며 잠재적 리스크가 많이 해소될 것으로 전망된다.

또한, RI 단독 또는 RI 표지된 전구체(아미노산, DNA 전구체, 대사 전구체 등)를 세포의 배지나 표지용 버퍼에 첨가함으로써 세포 기반 3D 바이오잉크 제작 및 프린팅 제품의 특성 분석이 좀 더 다양하고 정밀해질 것으로 보인다. 이러한 라벨링을 이용한 세포 기반의 바이오잉크 소재 및 바이오잉크로 제작된 세포지지체(Scaffold)는 다양한 조직(식도, 연골, 뼈, 피부, 간, 요도, 혈관 등)을 재생 및 재건하는 연구에 활용할 수 있을 것으로 보이며, 여러 조직 및 장기로의 특이적 분화·성숙을 가속화할 수 있는 체외자극을 이용한 바이오리액터(Bioreactor) 개발에도 방사선 및 동의원소의 활용은 체외-체내 상호작용 연구의 좋은 주제가 될 것으로 생각된다.

실험동물센터는 우수한 인프라와 전문인력, 기반기술을 바탕으로 신약 및 의료기기 개발을 위해 산학연과 공동연구를 활발히 진행하고 있다. 신약개발 분야에서는 주로 4대 중증질환(종양, 퇴행성 뇌질환, 심혈관계 질환, 당뇨대사 질



[그림 5] 3D프린팅을 이용한 조직공학용 지지체 개발

환)을 중심으로 많은 정부과제를 수행하고 있으며, 의료기기개발 분야에서는 정형용품, 치과용 의료기기, 혈관접속용 기기 등에 관한 연구를 활발히 수행하고 있다. 앞으로 국가 원자력 기술

의 발전과 원자력산업의 활성화를 위해 재단과 실험동물센터가 소기의 역할을 다할 수 있는 여건이 마련되고 많은 분야에서 협력할 수 있기를 기대한다. **KMF**