

M103KV010018-05K2201-01810

21세기 프론티어연구개발사업
뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업

21C Frontier R & D Program in Neuroscience

뇌연구를 위한 인프라 구축

Core Facility for Brain Research and Development

뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단

과 학 기 술 부

제 출 문

과학기술부 장관 귀하

본 보고서를 “ 뇌연구를 위한 인프라 구축”의 보고서로 제출합니다.

2006 . 5 . 30

주관연구기관명	: 뇌기능활용및뇌질환치료기술 개발연구사업단
주관연구책임자	: 김 경 진
협동연구기관명	: 고려대학교
협동연구책임자	: 김 현
협동연구기관명	: 연세대학교
협동연구책임자	: 이 한 웅
협동연구기관명	: 고려대학교
협동연구책임자	: 김 현 택
협동연구기관명	: 서울대학교
협동연구책임자	: 정 천 기

보고서 초록

과제관리번호	NC-1	해당단계 연구기간	2003.10.1~2006.3.31	단계 구분	(1단계) / (3단계)
연구사업명	중 사 업 명	21세기 프론티어연구개발사업			
	세부사업명	뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업			
연구과제명	중 과 제 명	뇌연구를 위한 인프라 구축			
	세부(단위)과제명				
연구책임자	김 경 진	해당단계 참여연구원수	총 : 77 명 내부 : 명 외부 : 명	해당단계 연구비	정부: 3,723,750 천원 기업: 천원 계: 3,723,750 천원
연구기관명 및 소속부서명	뇌기능활용및뇌질환치료기술개발 연구사업단		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 : 영국, 미국 등		상대국연구기관명 : Manchester Univ. 등 ,		
위 탁 연 구	연구기관명 :		연구책임자 :		
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자이내)					보고서 면수
현대 생명과학 및 의약품 개발을 위한 R&D의 세계적인 추세는 대단위화, 집적화로 요약된다. 연구의 대단위 집적화는 가설에 기반하여 진행되는 전통적인 방법의 소규모 연구가 아닌, 대형화를 통한 새로운 방식의 연구 능력 창출 (Creative new research capability)을 추구하고 있다. 선진화된 연구 사업의 핵심은 대형 연구를 위한 인프라를 얼마나 효과적으로 구축하느냐에 달려 있는데, 새로이 창출된 연구 기반을 통해 기초 과학의 연구 업적이 신약 개발 등 응용 산업에 도달하는데 걸리는 시간과 자본의 효율이 극대화 될 것으로 기대한다. 국내의 경우, 뇌연구를 위한 개별 연구 인력의 수준은 뛰어나지만 선진국에 비해 인력의 수가 절대적으로 부족하므로 학제간 연구의 시너지를 기대하기 어렵다는 문제점이 있어 국내 뇌과학의 수준을 선진국 수준으로 끌어올리고, 이를 바탕으로 [뇌기능 활용 및 뇌질환 치료기술 개발]을 완수하는 국가적인 목표를 달성하기 위해서는 범국가적 팀웍을 구축하고, 나아가서는 긴밀한 국제협력관계를 확립하는 것이 필수적이라 할 수 있다. 따라서 뇌연구를 효과적으로 수행하기 위한 연구 인프라로 기능하며, 경쟁력 있는 연구를 위해 필수적이지만 현재 국내 여건상 연구자가 개별적으로 해결하기 어렵거나, 연구의 성격상 대형화 및 집중화가 필요한 과제는 1) 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행, 2) 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행, 3) 실험동물 행동분석 서비스, 4) 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행 및 5) 사업단 국제협력연구 과제이다. 결국, 본 연구 과제가 지향하는 뇌연구 인프라 구축은 본 프론티어 사업의 기반이 될 뿐만 아니라, 궁극적으로는 한국 뇌과학 및 뇌 관련 산업 분야의 기본 자료 및 연구 여건을 마련함으로써 중요한 사회기반 구축에 기여할 것이다.					
색 인 어 (각 5개 이상)	한 글	인프라, 코아퍼실리티, 유전체은행, 동물모델, 행동분석, 뇌질환샘플, 국제협력			
	영 어	infra, corefacility, gene bank, animal model, behavior test, international cooperation			

요 약 문

I. 제 목

뇌연구를 위한 인프라 구축

II. 연구개발의 목적 및 필요성

선진화된 연구사업의 핵심은 대형연구를 위한 인프라를 얼마나 효과적으로 구축하느냐에 달려 있다. 국내의 경우, 뇌과학의 수준을 선진국 수준으로 끌어올리고, 이를 바탕으로 뇌기능 활용 및 뇌질환 치료 기술개발을 완수하는 국가적인 목표를 달성하기 위해서 범국가적 팀워크를 구축하고 나아가서는 긴밀한 국제협력관계를 확립하는 것이 필수적이다. 뇌연구의 인프라 구축은 본 프론티어 사업의 기반이 될 뿐만 아니라, 궁극적으로는 한국 뇌과학 및 뇌 관련 산업분야의 기존자료 및 연구여건을 마련함으로써 중요한 사회 기반 구축에 기여할 것이다.

III. 연구개발의 내용 및 범위

1. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

뇌 발현 유전자의 확보, 관리/분양 및 뇌 유전자 발현양상 프로파일링의 허브로써 역할 수행을 통하여 사업단 전체 연구를 효과적으로 지원하는 한편, 뇌 특이적 유전자의 체계적 발굴을 통해 고유 뇌 유전자원을 확보함을 목표로 한다.

2. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

각종 뇌질환 연구를 위한 형질전환 마우스를 도입하거나 자체 제작하여 연구자들에게 제공함으로써 치료법 개발 및 실험을 용이하게 하며, 270 여종에 이르는 뇌질환 마우스 모델의 수정란 동결보존 등의 방법을 통해 저장/유지하고자 한다.

3. 실험동물 행동분석 서비스

국내 연구진에 의해 수행되는 다양한 뇌연구에서 요구되는 동물 행동분석 연구를 수탁 받아 실시하여 각종 동물모델이나 신약품의 최종 시험단계에 필수적인 서비스를 제공, 궁극적으로는 국제적으로 인정받는 동물 행동분석 연구의 전문 인프라를 국내에 구축하여 뇌 연구자들과 공유함을 목표로 한다.

4. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

인체로부터 얻을 수 있는 실제 신경계 샘플의 희소성 및 중요성을 감안하여 뇌질환 샘플의 체계적인 관리 및 공유를 통해 연구 자료로서의 효율을 극대화 하고 기초에서 임상에 이르는 다양한 연구자들이 접근할 수 있는 DB를 구축하고자 한다.

5. 사업단 국제협력연구

국제협력연구를 효과적으로 추진하기 위하여 국내외 뇌연구의 최신 동향 분석을 위한 해외 기술 및 산업화 동향 조사를 실시하고, 영국의 3개 대학 (Manchester 대학, Sheffield 대학, Bristol 대학), 미국 NIH, 일본 및 프랑스 등의 뇌연구 선진국과 국제공동연구 협력협정체결로, 다양한 형태로 협력연구를 수행하여 국내 취약기술의 보완 및 신장을 추진하고자 한다. 또한 장단기 방문연구, 해외 저명 학자의 국내 초청 및 활용, 권위 있는 국제학술 대회의 참여 등을 지원하여 국내 뇌과학 연구 수준의 세계화를 지향하고자 한다.

IV. 연구개발결과

1. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

뇌신경과학 분야를 포함한 의생명과학 분야에 있어서 유전자 microarray 법 등을 이용한 전체 유전자를 대상으로 하는 대규모 유전자 발현양상 분석에 대한 필요성은 날로 점증되고 있다. 이와 관련한 다양한 국내 뇌연구자들의 요구에 부응하기 위하여 신경유전체센터의 코아퍼실리티 기능을 지원하고 있다. 신경유전체센터에서는 affymetrix microarray 분석장비를 확보하여 서비스를 실시하였으며, *in situ* hybridization 조직화화학법 서비스 및 면역조직화화학법 기술이전 등을 활발히 수행하였다. 이를 바탕으로 한 유전자발현 데이터베이스를 구축하고, 대뇌 발달에 관여하는 신규 유전자들에 대한 기능분석을 *in vitro* 및 *in vivo* 수준에서 진행하였다.

2. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

본 과제는 뇌연구의 인프라를 구축하는 것을 그 목표로 하여, 다음과 같은 괄목할 만한 성과를 이루었다. ① 뇌질환 마우스 모델의 데이터베이스화와 마우스 bank의 체계적 재정비, ② 뇌질환 동물 모델을 이용한 연구의 증대 및 ③ 뇌질환 동물 모델의 제작 및 분석등 이다.

3. 실험동물 행동분석 서비스

본 뇌기능 행동분석 서비스센터는 기본 기능인 뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스를 비롯하여 뇌기능 행동검사집과 뇌질환 행동검사집을 개발하였다. 또한 행동분석 연구 전문가 양성을 위한 교육훈련 프로그램을 개발하여 뇌기능 행동검사 워크샵을 개최하였으며, 행동검사를 위한 하드웨어 및 소프트웨어를 개발하여 특허를 출원하였다.

4. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

권역별, 의료원별로 각각 4개 센터 (총 8개 센터)가 참여하는 코아그룹을 형성하였으며 이들을

총 관리하는 core facility를 서울대병원내 임상의학연구센터에 설립하였고 그룹간 및 그룹과 사용자간 연계망을 확립하기 위하여 홈페이지 (www.brainbank.or.kr)를 개설하였다. 또한 3기의 초저온 냉동고를 3개 센터 내에 각각 도입하였고 5기가 추가 도입 예정이며 공간임대업체 (SANA medi)와의 계약을 통해 장기 시료 보관체계를 확충하였다.

5. 사업단 국제협력연구

본 사업단은 국내 뇌연구 수준의 제고와 획기적인 활성화를 위하여 국외 저명 연구기관과의 네트워크를 확립하는데 중점을 두었다. ① 국내외 뇌연구 개발 및 산업화 관련 해외기술 및 시장 동향조사 ② 국제공동연구 협력협정체결, ③ 해외 장단기 방문연구 프로그램 시행, ④ 해외 전문가 초청 및 활용 및 ⑤ 해외 저명 학술대회 참석을 통한 국제 교류 지원 등 다양한 형태의 국제 교류 및 기술 도입은 단기간 내에 선진국과의 기술적 격차를 극복하고 국제 수준의 연구를 구현할 수 있도록 하였으며, 본 사업단 연구결과의 국제적 인지도를 높이는 데 기여함으로써 이후 주도적 입장에서 국제협력연구를 추진할 수 있는 계기가 되었다.

V. 향후 연구개발 계획

1. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

1단계 사업기간 중 예상보다 많은 서비스 실적은 현재 신경유전체 센터에서 지원하고 있는 서비스에 대한 필요성 및 가치가 매우 높음을 의미하는 것이다. 이에, 2단계에서도 지속적이고 보다 효과적인 관련 서비스 지원을 수행할 예정이다.

2. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

1단계에서 brain disease 관련 mouse model 및 여러 mouse model의 DB 및 Bank의 구축 (약 280여종의 mouse model)이 이루어졌으나, 뇌질환 연구를 위한 mouse model은 아직도 그 수요를 더 필요로 하고 있다. 2단계 연구기간 중에는 telomerase의 이와 같은 기능에 대해 보다 심도 있는 연구를 진행할 예정이다. 이를 바탕으로 뇌질환 관련 질병 연구에 있어서 telomerase의 기능과 그 중요성에 대해 밝힐 것이다.

3. 실험동물 행동분석 서비스

뇌기능 행동분석 서비스센터의 기본기능으로 여러 연구자들의 행동검사를 수탁 받아 뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스를 수행하는 일을 계속할 것이다. 본 센터에서 제작한 뇌기능 행동 검사집과 뇌질환 행동검사의 내용을 개정, 확장하여 국제적으로 인정받을 수 있는 검사집을 출간할 것이다. 또한 국내 동물 행동분석 연구의 인적인프라를 갖추기 위해서는 동물행동검사 교육프로그램을 개발하고 행동연구에 관심이 있는 연구자들을 모집하여 정기적으로 workshop을 개최하고, 뇌기능 행동검사 연구회를 조직할 것이다. 또한 레지던트 제도를 도입하여 일정기간 실제 연구를 수행하도록 하여 동물행동검사 전문가를 양성할 것이다.

4. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

인체로부터 혈액, 뇌척수액, 조직 등을 확보하는 경우 뿐 아니라, 인적사항, 진단명, 병력, 가족력 등의 내용을 획득하는 경우에, 윤리적인지, 과학적 근거에 의하는지, 효율적으로 운영되는지를 검토하여야 한다. 이러한 윤리성, 과학성, 효율성은 연구에 관련된 임상 의사와 연구진의 과제이기도 하지만 각 의료기관에 개설되어 있는 연구 윤리위원회인 임상연구위원회 (Institutional Review Board, 이하 IRB라고 함)가 이러한 역할을 하여야 하며 이는 전 세계적으로 수용되고 있는 방법이다. 따라서 본 사업에 있어서 IRB 승인은 필수라고 할 수 있으며 현재까지 2개 센터 (서울대, 전남대) 에서 IRB 승인을 받았으며 core facility인 서울대에서 prototype을 개발하여 각 센터에 배부하여 승인 작업 진행 중이다.

또, 센터별로 보관되어지는 샘플의 숫자가 늘어나면서 각 연구기관으로의 공여시 그 숫적 파악이 점점 어려워지고 있다. 따라서 이들 샘플의 입고와 출고시 모든 자료는 바코드 시스템으로 처리하는 것이 바람직하며 이 바코드 시스템에는 자료에 연관된 자료가 함께 처리될 수 있도록 고안 및 개발 추진 중이다.

5. 사업단 국제협력연구

1단계의 결과를 바탕으로 뇌연구 개발 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장동향조사를 더 체계적이고 지속적으로 실시할 것이다. 국제협력연구에서는 영국과의 협약에 따라 2단계에서는 양국간의 Matching fund로 신약후보물질 탐색 공동연구에 박차를 가할 것이며, 미국, 일본, 유럽의 뇌연구 관련 연구소 및 대학과의 협력을 바탕으로 연구원 파견 및 신기술 도입 등으로 국내 취약기술의 보완 및 신장에 더욱 주력하고자 한다. 또한 장단기 방문연구, 해외 전문가의 국내 초청, 권위 있는 국제 학술대회 참석을 적극 유도하고, 사업단의 지원을 통하여 국내 뇌과학 연구 수준의 세계화를 지향하고자 한다.

S U M M A R Y

Large-scale integration is the global trend for R & D in life science and drug development. Large-scale integration in research strives to generate a creative new research capability as supposed to the traditional hypothesis-based small-scale research.

The key to establishing an advanced research industry lies in developing an effective infrastructure for large-scale research. Through development of this basis, the cost and time effectiveness of a basic research project reaching its applicative potential can be maximized.

In Korea, despite the high capabilities of individual researchers in Neuroscience, the number of researchers is still lacking. To improve domestic research proficiency and create a milieu for multidisciplinary research synergism, it is absolutely necessary to establish a national basis for collaboration and extend this overseas. This is the key to a successful culmination of the brain research promotion project.

The underlying tasks for an intensified research infrastructure for effective Neuroscience research are 1) Establishment of brain gene bank and expression DB, 2) Establishment of mouse model DB for neuronal diseases, 3) Service for brain-behavior analysis, 4) Establishment of DB and human brain banking for specimens of brain disease patients, and 5) International collaboration projects.

Our aim to establish a Neuroscience research infrastructure will not only become the basis for the present Frontier Project, but will further benefit domestic Neuroscience research and related industries as a whole. This will have important social implications.

C O N T E N T S

I . The overview of the project.....	10
II . Current status in Research & Development	15
III . The outcome and details from the project	20
IV . The achievement and contribution for reated research fields	34
V . The plans for the further applications.....	38

목 차

제 1 장 연구개발과제의 개요	10
제 2 장 국내외 기술개발 현황	15
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과	20
제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	34
제 5 장 연구개발결과의 활용 및 향후계획	38

제 1 장 연구개발과제의 개요

1. 연구개발의 필요성

- 뇌의약학을 포함한 현대 생명과학 및 의약품 개발을 위한 R&D의 세계적인 추세는 대단위화, 집적화로 요약됨. 연구의 대단위 집적화는 가설에 기반하여 진행되는 전통적 방법의 소규모 연구가 아닌, 대형화를 통한 새로운 방식의 연구 능력 창출 (Creative new research capability)을 추구함.
- 선진화된 연구 사업의 핵심은 대형 연구를 위한 인프라를 얼마나 효과적으로 구축하느냐에 달려있음. 새로이 창출된 연구 기반을 통해 기초 과학의 연구 업적이 신약 개발 등 응용 산업에 도달하는데 걸리는 시간과 자본의 효율이 극대화될 것을 기대하는 것임.
- 국내의 경우, 뇌연구를 위한 개별 연구 인력의 수준은 뛰어나지만, 선진국에 비하여 인력의 수가 절대적으로 부족하므로 학제간 연구의 시너지를 기대하기 어렵다는 문제점이 있음.
- 국내 뇌과학의 수준을 선진국 수준으로 끌어올리고, 이를 바탕으로 [뇌 기능 향진 및 뇌질환 치료 기술 개발]을 완수하는, 국가적인 목표를 달성하기 위해서는 범국가적 팀워크를 구축하고, 나아가서는 긴밀한 국제협력관계를 확립하는 것이 필수적임.
- 뇌 연구를 효과적으로 수행하기 위한 연구 인프라로 기능하며, 경쟁력 있는 연구를 위해 필수적이지만 현재 국내 여건상 연구자가 개별적으로 해결하기 어렵거나, 연구의 성격상 대형화 및 집중화가 필요한 과제는 다음과 같다.

- 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행
- 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행
- 실험동물 행동분석 서비스
- 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행
- 사업단 국제협력연구

- 결국, 본 연구 과제가 지향하는 뇌연구 인프라 구축은 본 프론티어 사업의 기반이 될 뿐만 아니라, 궁극적으로는 한국 뇌과학 및 뇌 관련 산업 분야의 기본 자료 및 연구 여건을 마련함으로써 중요한 사회기반 구축에 기여할 것임.

2. 과제별 연구개발의 중요성

가. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

- 국내외에 가용한 인간, 생쥐 그리고 흰쥐 등 뇌 연구의 중요한 실험동물 모델의 유전체들을 집중화하고 체계적으로 관리하여 국내 뇌 연구자들에게 분양하며, 새로운 유전자들을 지속적으로 발굴하여 기능을 연구하는 임무를 수행하는 유전체 은행 설립은 연구의 효율성 향상 및 범국가적 연구자원 기반 구축의 의의가 있음.
- 뇌에서의 발현이 확인된 유전자를 포함하는 cDNA 또는 oligomer chip을 이용한 microarray 검색법은 뇌에서 일어나는 유전자 발현 변화를 총체적으로 규명할 수 있는 효과적인 방법임. 또한, *in situ* hybridization 조직화학법은 뇌 신경계에서 유전자 발현을 명확히 확인할 수 있는 방법이므로, 뇌신경계를 실험 대상으로 한 cDNA microarray 결과와 시공간적인 유전자 발현 변화 정보의 DB 확립은 중요한 기반 자료로 이용될 수 있으며 산업적 가치가 있음.
- Microarray는 그 강력한 효용성에도 불구하고, 제작 및 분석 장비의 구입, 설치에 고비용이 소요될 뿐만 아니라, 데이터 분석 및 bioinformatics 분야는 연구의 매우 중요한 부분을 차지하고 있으나 일반 생명과학자가 개인적으로 해결하기는 어려운 실정이므로, center를 설립하여 집중화하는 것이 바람직함.
- 신규 뇌 유전자 기능 검색을 위해서는 일차배양 세포 또는 계배에 유전자를 도입하고, 세포내 분포 및 과발현에 의한 발생 및 분화의 변화를 측정하는 방법을 사용할 수 있음. 특히 GFP로 표지된 유전자를 이용하면 대량 고속 분석계를 확립하기 용이함.
- 신기능성 유전자 기능 확인 기술의 확립은 경제성 있는 유용 유전자의 확보와 함께 살아있는 생명체 내에서 유전자의 기능 분석을 통해 이들 유전자들의 학술적 및 산업적 가치를 증가시켜, 기전연구 및 실용화 연구를 목표로 하는 타 연구과제에 중요한 자료를 제공함으로써 국민 의료복지 향상에 도움을 줄 것으로 생각됨.
- 뇌질환 연구결과에서 얻어질 수많은 유전자 및 그 산물들은 직접적인 산업적인 가치와 함께 산/학 전반에 걸쳐 거대한 파급효과를 줄 수 있다는 것은 자명한 사실로 받아들여지고 있음. 따라서 본 연구 개발 계획의 내용과 같이 현재까지 많은 연구 관심대상이었으나 단편적인 연구들만 이루어져왔던 유전체의 대량탐색/확보 및 DB화, 그리고 기능연구의 결과는 국내에서도 독자적인 유전자 연구 영역을 구축할 수 있는 기회가 될 것임.

나. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

- 새로운 동물 모델의 개발을 위해 필수적인 사항은 각 동물 모델의 특수성과 환경적, 유전적 배경을 실험에 맞게 철저히 격리, 조절할 수 있는 환경을 설계, 유지하는 것임. 이를 위해서는 철저한 외부와의 격리 공조를 위하여 SPF (Specific Pathogen-Free) 상태의 사육실에서 각 케이지별로 독립된 공조가 이루어지고 있는 MSPF (Microisolated SPF) 동물실을 갖추어야 함.
- 우리나라는 연구 공간이 부족하고 SPF 사육실을 건설하는 데에 엄청난 경비가 소요되므로, 효율적이면서도 국내 현실에 적합한 실험동물실을 확보하고, 사육 동물의 숫자에 대한 SPF 공간의 활용률을 향상시키며 오염을 철저히 예방할 수 있는 infra를 구축이 절실함.
- 마우스 모델을 이용한 연구는 특정 유전자를 knock out 하여 이에 수반되는 표현형을 연구하는 수준이었지만 유전체 기능 연구를 위해서는 다량의 유전자를 체계적으로 분석하는 기술개발이 필요한 실정이며 국제적인 수준에 발맞추기 위하여 이러한 기술을 국내에서 확립하는 것은 당연하며 필수적임.
- 더 나아가서 특정 조직이나 특정 시간에 특정 유전자를 파괴하거나 과발현 시킨 생쥐를 생산하고 그들을 교배하면 각 유전자의 장기별, 시간별 및 세포별 기능을 각각 독립적으로 연구할 수 있으며 이렇게 생산된 생쥐들을 그 목적에 맞게 서로 교배하여 두 가지 이상의 유전자들의 상호 연관성을 연구함으로써 특정 질병이나 생명 현상의 기전을 연구할 수 있는 동물 모델을 생산할 수 있다는 큰 장점도 가지고 있음.
- 국내의 여건상 마우스 유전학 전공자의 부족과 세부 전공자들 간의 긴밀한 협조체계가 이루어지지 않아, 마우스 모델을 통한 뇌질환연구에 있어 많은 차질을 빚어왔음. 이를 극복하기 위해 본 연구 과제에서는 다음과 같은 임무를 수행하고자 한다.
 - 1) 현재까지 개발된 뇌질환 마우스 모델을 확보
 - 2) 이를 토대로서 뇌질환 관련 마우스 모델의 database 및 마우스 bank 확립
 - 3) 이를 관리하고 사업단의 연구자들에게 공급
- 국제화된 동물 사육시설의 확보 및 뇌질환 마우스 모델의 제작 및 공급 체계의 구축은 궁극적으로 국내 뇌질환 연구의 수준을 선진국 수준으로 높이고, 이른 바탕으로 본 프론티어 사업이 지향하는 목표를 달성하는데 매우 핵심적인 인프라로 작용할 것임.

다. 실험동물 행동분석 서비스

- 동물행동검사는 동물개체 수준을 실험대상으로 하는 연구로서, 시스템 수준이나 기관수준, 조직수준, 유전체 수준, 유전자 수준의 연구와 마찬가지로 실험대상인 행동에 대해서 전문적으로 훈련된 연구자원이 필요함
- 현재 국내에는 전문화된 행동검사 기관이 없으며, 행동검사 관련 교육프로그램도 개설되어 있지 않다. 이로 인해 국내 행동검사 연구는 체계적으로 수행되지 못하고 국제적으로 인정받는데 어려움이 있다. 세계적으로 공인되는 뇌연구를 위해서는 국내에서 체계적인 동물 행동검사 연구기반을 조성하는 것이 필수적임.
- 동물 행동분석 연구에는 행동검사의 기본원리, 절차 및 실시, 해석에 전문가의 참여가 필수적이다. 행동검사는 살아있는 동물 자체를 대상으로 하며, 다른 어떤 이화학적 검사보다 동물과 실험자 사이의 상호작용이 많은 검사임. 그러므로 행동검사 프로토콜에 더해서 실험에 영향을 미칠 수 있는 많은 실험자 변수 및 상황 변수, 행동 검사기기의 특성에 대한 전문화된 지식이 요구된다. 이를 위해서는 동물 행동과학에 대한 교육훈련 프로그램이 실시되어 숙련된 행동과학자가 확보되어야 할 것이다.
- 위 과제가 성공리에 수행되면, 국내의 동물행동검사 수탁에 따른 외화절약의 이득을 얻을 수 있으며, 행동검사의 국제 수탁에 따른 외화획득도 가능하게 됨. 더욱 중요한 점은, 우리나라에서 모델 질환별 행동 데이터베이스를 구축할 수 있으므로, 프로토콜 없이 행한 호환성 없는 유사한 많은 실험으로 낭비되는 자원을 절감할 수 있고 축적된 데이터를 활용하여 효율적으로 연구가 진행될 수 있음.

라. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

- 신경계 연구에 있어서 인체에서 획득할 수 있는 자료 (진단명, 병력, 가족력, 검사 결과, 혈액, 뇌척수액, 조직 등)는 매우 중요함. 신경계 연구의 고급화를 위하여 이러한 인체 자료의 획득, 보관, 사용을 체계화하고 활성화할 필요가 있음.
- 임상 의사들이 환자로부터 자료를 얻어서 잘 보관하고 관리하고 있다 하여도 기술적, 인적, 경제적 자원이 모자라 연구를 수행하고 있지 못하는 경우가 많은 데에 반하여, 다른 우수한 연구진이 이러한 자료를 이용하여 연구를 수행하고자 할 경우 학문적, 경제적 보상이 따르지 않아 서로의 협조가 이루어지지 않는 경우가 많음.

- 획득한 자료는 학문적, 지적 자원이기 때문에 쉽게 중앙화 (자료를 중앙 기관에 실제로 이동시키는 것)하여 보관하기는 어려우므로 자료를 획득한 기관에서 보관, 관리하는 것이 현실적으로 타당함. 다만, 여건상 자료의 보관이 어려운 의료기관이나 연구기관을 위하여 권역별 관리 센터를 지정할 필요가 있음.
- 연구 자료의 통합 관리를 위하여는 공정성이 그 신뢰의 바탕이 되며 신뢰가 손상되면 본 사업 자체가 불가능하므로, 관리 센터의 책임자는 지역이나 범위에서 학문 및 기술적으로 인정받고, 사사로운 욕심이 없으며, 행동이 양심적이고 공정하여 연구자 사회로부터 존경 받는 자가 되어야 하며 권역내 연구진들의 평가에 의하여 바뀔 수 있어야 함.

마. 사업단 국제협력연구

- 국내 뇌연구 기술은 급속한 속도로 발전하여 일부 기술은 거의 선진국 수준에 도달하였다고 볼 수 있으나 미국, 일본, 유럽 등 선진국에서는 뇌질환 및 행동이상 치료를 위해 10년 이상 연구를 수행하여 왔음은 주지의 사실임.
- 전반적으로 볼 때, 미국과 일본에 비해 우리의 뇌연구 분야별 기술 수준 및 실용화 시기는 평균 3-5년 차이가 있는 것으로 평가됨 선진국과의 물적, 인적 자원의 차이를 고려한다면, 국내 뇌연구 인력의 역량은 높이 평가해야 하지만, 적절한 틈새시장의 발굴 및 집중화 투자의 전략을 세워야 함은 자명한 일임
- 이러한 현실적 한계를 극복하고 단기간 내에 선진국 수준의 연구를 구현하기 위해서는 국제 공동연구, 해외 연수 프로그램, 해외 전문가 초청, 국내외 교육 워크숍 개최 등의 형태를 통해 선진국과의 교류 및 기술 도입을 적극 추진해야 함.
- 단위과제 주관의 산발적인 국제협력연구 보다는 사업단 수준의 적극적이고 체계적인 공동 연구를 추진함으로써 다자간 국제공동연구 콘소시움과 같은 대규모 협력연구 프로그램에 참여하여 핵심 신기술의 개발 과정에 주도적으로 참여할 수 있는 계기가 마련될 것으로 기대함.
- 본 연구과제가 우선적으로 국제협력연구 대상기관으로 선정한 미국 NIH 뇌신경과학 연구그룹, 일본 RIKEN BSI 및 영국 MRC는 세계 뇌신경과학 분야를 기초연구에서부터 질환 치료와 같은 응용기술 개발연구까지 선도하는 기관들로서, 이들과의 협력연구는 본 사업단의 운영에 있어서 의사 결정의 중요한 참고자료가 될 수 있어서, 효율성을 극대화할 수 있는 유력한 방법이 될 것으로 사료됨.

제 2 장 국내외 기술개발 현황

1. 지금까지의 연구개발 실적

가. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

- cDNA microarray의 제작과 관련된 기술은 국내에서도 선진국에 비교할 만한 수준으로 확보된 상태이며 뇌에서의 발현이 확인된 유전자 10,000 종을 포함해 20,000종의 흰쥐 유전자가 부착된 cDNA chip을 이용하여 뇌기능 항진 및 뇌질환에서의 유전자 발현양상을 cDNA microarray로 검색하는 접근 방법을 성공적으로 수행한다면 흰쥐를 이용한 뇌기능 항진 및 뇌질환 유전자 발현 연구에서는 선진국과의 경쟁에서 뒤지지 않을 것으로 생각되며 Affimatrix사의 oligochip (사람, 생쥐, 흰쥐)을 이용한 연구를 병행한다면 사람과 생쥐를 대상으로 한 유전체 연구에서도 선진국과 경쟁이 가능할 것으로 생각됨.
- 본 연구팀에서는 Differential-display PCR법 등을 이용하여 흰쥐의 신규 유전자 대량 발굴 및 기능 분석 연구를 진행해 오고 있으며, 신규 발굴한 흰쥐 유전자 1200종 이상을 Genbank에 등록하는 등의 연구 업적을 가지고 있음. 또한, 신규 발굴 유전자의 발현 양상을 *in situ* hybridization 조직화학법을 이용하여 발현 지도 작성하는 연구의 풍부한 경험을 갖고 있음. 뿐만 아니라, 형태적, 기능적 유전자 분석의 다양한 경험을 지닌 연구진의 편성으로 유전자의 일차적 기능 검증이 연구팀 내에서 효과적으로 진행될 수 있을 것임.

나. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

- 본 연구팀은 DePinho 박사와 함께 Albert Einstein 의과대학에서 Transgenic 및 knockout facility를 설립하여 당시 전 세계에서 극소수의 연구실에서만 성공하였던 ES 세포를 이용한 gene targeting 방법을 독자적으로 정립하며 연구를 시작하였다. 이것을 계기로 그 이후 약 3 년간 연구과제의 특성에 따라 총 8 종류의 유전자의 적중 파괴를 시도하여 그 중 7 가지의 유전자 (L-myc, c-myc, Max, glucokinase, INK4a, telomerase RNA, Mxi-1)를 knockout 하는데 성공하였고, 그 표현형질들을 연구하여 좋은 결과를 얻어 국제 학술지에 발표한 바 있음 (Cell 85:27, 1996; Cell 91:25, 1997; Cell 92:713, 1998; Nature 392:569, 1998; Nature 393:483, 1998; Cell 96:701, 1999; EMBO J. 18:2950-2960, 1999).
- 현재 유전자 과발현 생쥐(transgenic mouse)의 경우 20-80% 정도의 유전자 도입 효율을 보여, 선진국의 기술력을 앞지른다고 자부함. 현재 본 연구진이 사용하는 시설은 아시아의 academic institute로서는 처음으로 국제 실험동물실 공인(AAALAC; Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)을 받은 권위 있는

기관임.

- 따라서 본 연구팀은 뇌연구 프런티어 사업의 성공적인 수행에 필수적인 뇌질환 마우스 모델을 위한 코아 퍼실리티를 확립, 유지 및 기능화를 성공적으로 실현시키는데 필요한 분자생물학 기술, ES 세포 배양기술, 배아 분리 및 미세 주입, chimera의 생산 및 생쥐 사육시설의 관리와 운영에 관한 전문적이면서도 총체적인 지식과 기술을 이미 모두 습득하고 가치적인 성과가 이미 도출되고 있음.

다. 실험동물 행동분석 서비스

- 본 연구팀은 1980년 이래 현재까지 실험동물과 인간을 대상으로 다양한 수준의 행동과 관련된 뇌기제 연구를 수행하여 왔음. 그 동안 본 실험실에서는 다수의 행동검사를 실시해왔으며 다양한 뇌질환 동물모델 연구 경험을 축적하여 왔음. (주요연구업적 및 논문 참조).
- 학습과 기억의 신경실체에 관한 행동 연구 및 전기생리학적 연구
 - 다양한 행동 학습 패러다임 실시
 - 고전적 조건화 / 도구적 조건화 패러다임
 - 감각-운동 학습, 정서 학습, 공간 학습
 - 기본 운동기능 감각기능 정서기능 인지기능 사회기능 검사
- 뇌질환 동물모델의 연구: 파킨슨병, 우울증, 불안증, 치매, 정신분열증, 강박증, 약물 남용장애 등의 동물모델
- 뇌질환 동물모델을 이용한 행동 검사 및 약물 효능 연구: SSRI 약물, 각종 천연물, 신개발된 신약, 기존 화합물
- 유전자 변형 동물의 phenotype 연구: PLC $\beta 4$ Mutant Mice, Calcium channel Mutant Mice, Circling Mice
- 행동 검사를 위한 다양한 하드웨어와 소프트웨어의 개발
 - SmarTrack (tracking system)
 - 행동검사 시행 및 분석 프로그램
 - 경악반응, pre-pulse inhibition 측정 장비 및 프로그램
 - 수면 측정 장비 및 프로그램
 - 동물 전기생리적 신호 측정 프로그램 (EEG, ERP, LTP 등)
 - 차동 증폭기

라. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

- 본 연구진은 소아뇌종양은행을 운영하여 300예 이상의 소아 뇌종양환자의 조직을 보관하고 30예 이상의 소아 뇌종양 세포 일차배양을 시행하여 세포주를 냉동보관하는 등 인간 샘플의 은행 운영 경험을 가지고 있음.
- 연구조직을 excel file을 이용하여 효율적인 데이터베이스화 하는 등 전산화 하였으며, 샘플의 관리 및 일차배양주 확립 등의 경험과 확립된 세포들을 이용한 연구 업적을 다수 보유하고 있음 (주요연구업적 및 논문 참조).

마. 사업단 국제협력연구

(1) 미국

- 국립 보건원(NIH)에서는 1993년부터 ‘인간 두뇌 과제(Human Brain Project)’ 지원 등의 사업이 대규모로 이루어지고 있으며, 현재 NIH 산하 11개 연구기관이 참여하는 NIH 신경과학 연구그룹 (Neuroscience@NIH program)을 중심으로 지속적이고, 체계적인 신경과학 연구 지원이 이루어지고 있음.
- 특히 NIH의 지원 연구비 규모를 기준으로 할 때, 뇌신경생물학 분야가 차지하는 비중은 유전자 치료나 여타 생명공학 분야를 능가하고 있음.
- 또한, 국립과학재단(NSF)에서도 신경발생학, 인지 및 감각 신경생물학, 행동 신경생물학, 신경내분비학 등의 분야를 핵심 신경생물학 지원분야로 선정하여 중점적으로 지원하고 있음.

(2) 일본

- RIKEN BSI는 크게 뇌신경과학 (뇌의 이해), 뇌의약학 (뇌의 보호), 뇌공학 (뇌의 창조)의 세 분야로 구분되어 운영되고 있었으나 최근에는 이외에도 뇌의 양성 (Nurturing the Brain) 분야를 추가하여 그 연구범위를 확장하고 있음.
- 또한 2003년 일본 과기청(Science Technology Agency)에서는 뇌연구 예산을 300% 증액하였을 뿐만 아니라, 일본 통상산업부와 보건복지부에서도 새로운 뇌연구 예산을 편성하여 지원을 기획하고 있음.

(3) 영국 및 기타유럽

- 유럽의 경우에도 뇌신경계질환의 퇴치 및 뇌기능 응용기술의 개발을 목표로 뇌과학 분야 연구에 국가적 차원에서 최우선 투자를 하고 있으며, 그 대표적인 예가 영국의 Medical Research Council (MRC) 산하의 뇌신경생물학 연구 부문임.
- MRC는 영국 왕립학회 산하기관으로 국민 건강과 국가의 복지 증진을 위한 의학 및 관련 과학 전반 분야의 연구를 지원하는 역할을 담당함. MRC의 1999-2000년도 총 연구비 지원 예산은 3억3천7백만 파운드였으며 이들 중 신경과학 및 정신건강 분야에 지원된 액수는 6천3백만 파운드로, 유전 및 분자생물학이나 세포생물학 분야 전반의 투자와 거의 맞먹는 액수임.
- 프랑스는 INSERM, 독일은 Max-Planck Institute를 통하여 신경과학 연구에 집중 투자하고 있다. 스위스는 Zurich 대학에 Institute of Neuroinformatics (INI) 설립하였으며, 네덜란드는 Nijmegen Institute for Cognition and Information을 중심으로 감각정보처리의 신경생물학적 연구를 적극 지원하고 있다.

2. 현기술상태의 취약성

- 개별적 연구 인력이나 연구 방법을 중심으로 본다면, 국내 연구 역량은 선진국 수준에 크게 되지 않는 수준에 이르렀다고 판단되나, 연구 인력의 절대적인 수적 열세에 있기 때문에 기반 기술의 개발이 어려움. 즉, 개별 연구 능력의 문제가 아니라 팀웍과 연구 경영에 문제점이 있다고 사료됨.
- 그러므로, 과감한 투자를 바탕으로 우리 현실에 맞는 연구 인프라를 구축하고, 확보된 인프라를 뇌 연구자들이 효과적으로 사용할 수 있는 여건을 조성한다면, 국제적 경쟁력을 갖춘 연구 및 개발 사업을 추진할 수 있을 것으로 생각됨.
- 유전체 연구의 선두그룹인 미국과 일본은 사람과 생쥐를 대상으로 하는 연구에 주안점을 두고 있는 것에 비해 뇌기능 향진 및 뇌질환 모델을 쉽게 제작할 수 있고 형태학적 연구를 포함하여 뇌의약학 연구자료가 많이 확보된 흰쥐를 대상으로 하는 연구를 수행한다면 선진국과의 경쟁이 가능할 것으로 생각됨. 최근 완료된 흰쥐 유전체사업 결과는 사람 및 생쥐 유전체 사업 결과와 함께 흰쥐를 대상으로 하는 연구에 경쟁력을 배가시켜줄 것으로 생각됨.
- 선진국의 경우에는 실험 동물의 제조 및 행동 검사 전문가 양성코스가 다양한 형태로 존재하므로, 실험 동물 제조 및 분석의 전문인력이 확보되어 있음. 반면 국내의 경우 실험 동물

제조는 매우 소수의 연구실에서만 가능하고, 행동연구의 경우엔 체계화된 행동검사 연구기관이 부재하며 표준화된 행동 연구 프로토콜의 부재로 데이터베이스가 생성되지 못하여 데이터의 교환이나 축적이 이루어지지 않고 있는 실정임. 더욱 심각한 문제는 행동검사의 전문성에 대한 인식의 부재임. 그러므로, 실험동물 은행 및 행동분석 전문 센터의 발족은 국내 연구진의 인식의 전환과 함께 세계적 표준에 맞는 전문적 실험 동물 제조 및 행동 분석을 가능하게 할 것으로 기대됨.

- 신경계 연구의 고급화를 위하여 인체 자료의 획득, 보관, 사용을 체계화하고 활성화할 필요가 있음. 인체 자료의 희소성 및 특수성, 그리고 감염의 위험성 등 보안의 문제 등이 있어서 뇌 기능 및 뇌 질환 연구를 위해서는 인간 샘플의 특수한 관리 및 사용이 필요함. 뇌질환 샘플의 DB 구축 및 은행 확립은 center화하여 효과적인 네트워크의 구축과 관리 및 운영을 담당하는것이 바람직함.

3. 앞으로의 전망

- 뇌질환 실험동물 은행, 뇌기능 행동분석 서비스 센터, 뇌 유전체 은행 및 뇌질환 샘플 은행 등 뇌 연구 인프라를 위한 연구 코아가 성립하면, 국가적 기반 연구를 위한 인프라로서의 기능을 담당함.
- 뿐만 아니라 국내에서도 microarray를 이용한 뇌유전체 연구의 요구가 급증하고 있는 상황 이므로, 뇌 연구를 위한 유전체 은행의 확립과 유전자 발현 프로파일링 허브의 구축은 유전자 확보에 걸리는 비용 및 시간을 단축하며, 뇌기능 및 뇌질환에 대한 기전 연구 및 중요 유전자 선별에 획기적 자료를 마련할 것이며, 유전자원의 지적 재산권 선점에 기여함.
- 뇌질환 실험동물 은행, 뇌기능 행동분석 서비스 센터, 뇌질환 샘플 은행 등 역시 국제적 표준에 맞는 권위 있는 연구 기관으로 성장하게 되어 국내연구의 국제적 신뢰도를 향상시킬 것임.
- 핵심기반기술의 우위를 위하여 다양한 국제협력과 공동연구를 적극 추진해야 함. 특히, 앞으로의 국제 협력연구는 단순한 기술교류 및 도입의 차원을 넘어, 다자간 국제 공동연구 컨소시엄에의 참여 등과 같은 보다 적극적인 방안을 통해 핵심기술 개발과정에서의 주도적 참여를 지향해야 할 것으로 사료됨. 이를 위해서는 산발적인 국제공동연구에서 탈피하여, 사업단 주도의 체계적이고 적극적인 국제협력연구 프로그램을 운영할 필요가 있을 것으로 판단됨.

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

1. 연구개발 수행 내용

가. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

뇌신경과학 분야를 포함한 의생명과학 분야에 있어서 유전자 microarray 법 등을 이용한 전체 유전자를 대상으로 하는 대규모 유전자 발현양상 분석에 대한 필요성은 날로 증대되고 있다. 이와 관련한 다양한 국내 뇌연구자들의 요구에 부응하기 위하여 신경유전체센터의 코아퍼실리티 기능을 지원하고 있다. 신경유전체센터에서는 affymetrix microarray 분석장비를 확보하여 서비스를 실시하였으며, *in situ* hybridization 조직화학법 서비스 및 면역조직화학법 기술이전 등을 활발히 수행하였다. 이를 바탕으로 한 유전자발현 데이터베이스를 구축하고, 대뇌 발달에 관여하는 신규 유전자들에 대한 기능분석을 *in vitro* 및 *in vivo* 수준에서 진행하였다.

나. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

본 과제는 뇌연구의 인프라를 구축하는 것을 그 목표로 하여, 다음과 같은 과목할 만한 성과를 이루었다. ① 뇌질환 마우스 모델의 데이터베이스화와 마우스 bank의 체계적 재정비, ② 뇌질환 동물 모델을 이용한 연구의 증대 및 ③ 뇌질환 동물 모델의 제작 및 분석등 이다.

다. 실험동물 행동분석 서비스

본 뇌기능 행동분석 서비스센터는 기본 기능인 뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스를 비롯하여 뇌기능 행동검사집과 뇌질환 행동검사집을 개발하였다. 또한 행동분석 연구 전문가 양성을 위한 교육훈련 프로그램을 개발하여 뇌기능 행동검사 워크샵을 개최하였으며, 행동검사를 위한 하드웨어 및 소프트웨어를 개발하여 특허를 출원하였다.

라. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

권역별, 의료원별로 각각 4개 센터 (총 8개 센터)가 참여하는 코아그룹을 형성하였으며 이들을 총 관리하는 core facility를 서울대병원내 임상의학연구센터에 설립하였고 그룹간 및 그룹과 사용자간 연계망을 확립하기 위하여 홈페이지 (www.brainbank.or.kr)를 개설하였다. 또한 3기의 초저온 냉동고를 3개 센터 내에 각각 도입하였고 5기가 추가 도입 예정이며 공간임대업체 (SANA medi)와의 계약을 통해 장기 시료 보관체계를 확충하였다.

마. 사업단 국제협력연구

본 사업단은 국내 뇌연구 수준의 제고와 획기적인 활성화를 위하여 국외 저명 연구기관과의 네트워크를 확립하는데 중점을 두었다. ① 국내외 뇌연구 개발 및 산업화 관련 해외기술 및 시장 동향조사 ② 국제공동연구 협력협정체결, ③ 해외 장단기 방문연구 프로그램 시행, ④ 해외 전문가 초청 및 활용 및 ⑤ 해외 저명 학술대회 참석을 통한 국제 교류 지원 등 다양한 형태의 국제 교류 및 기술 도입은 단기간 내에 선진국과의 기술적 격차를 극복하고 국제 수준의 연구

를 구현할 수 있도록 하였으며, 본 사업단 연구결과의 국제적 인지도를 높이는데 기여함으로써 이후 주도적 입장에서 국제협력연구를 추진할 수 있는 계기가 되었다.

2. 1단계 연구결과

가. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

○ 서비스 실적

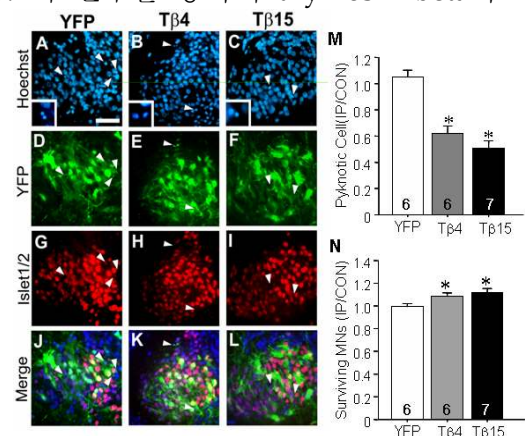
- 뇌 특이적 유전자의 발굴 및 확보 : 생쥐 유전자 12,000종 확보, 흰쥐 유전자 10,959종 확보, 신규 분리 흰쥐 유전자 1,711종
- Microarray 서비스 : 80 건, 워크샵 2회 실시
- 뇌 특이적 유전자 발현 데이터베이스 : 440 종 뇌유전자 발현 지도 작성 완료, 디지털화 된 DB 구축 중
- *In situ* hybridization 서비스 : 189건
- 면역조직화학염색법 교육서비스 : 9 건

몇몇 중요한 연구결과는 다음과 같다.

(1) 배 발달 중 thymosin beta의 신경세포보호기능 규명

Thymosin beta는 수용성 peptide로 세포질 및 세포외 기질에 분포한다고 알려져 있으며 뇌척수액 속에도 존재하는 것으로 보고된 바 있어 신경계에서 분비성 물질로 기능하는 것으로 생각된다. 세포질 속에서는 G-actin과 결합하여 신경 발달에 관여하는 것으로 잘 알려져 있으나, 분비된 thymosin beta의 기능에 대한 연구는 미진하였다. 이 연구를 통하여 thymosin beta가 발달중 진행되는 운동신경세포 및 후척수근 감각세포의 사멸 조절에 관여한다는 신규 기능을 발굴하였다.

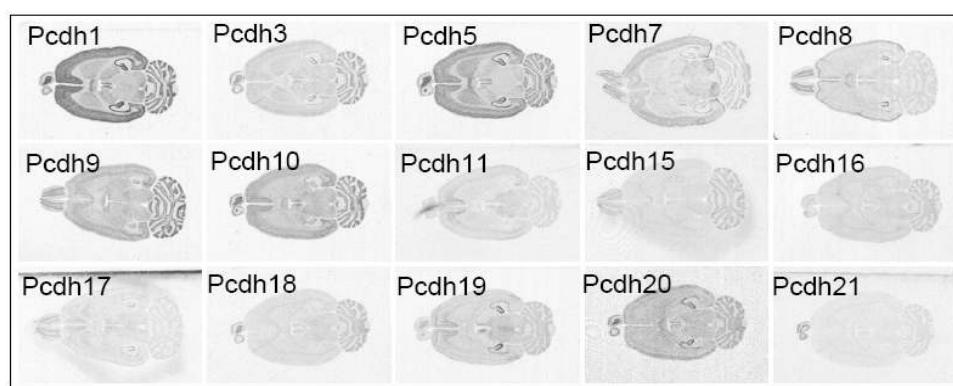
① 발달중인 척수에서 thymosin 면역반응이 관찰되었으며, ② thymosin beta의 유전자 도입에 의한 과발현이 유의하게 운동신경세포 사멸을 감소시켰다. 또한 ③ thymosin beta 항체의 주입이 신경세포 사멸을 촉진함을 관찰하였다. 이러한 점을 종합할 때 발달과정 중 생성 분비된 thymosin beta는 신경세포사멸 조절에 관여하는 인자로 작용함을 시사한다.



(2) Protocadherin의 신경연접 특이적인 발현 양상

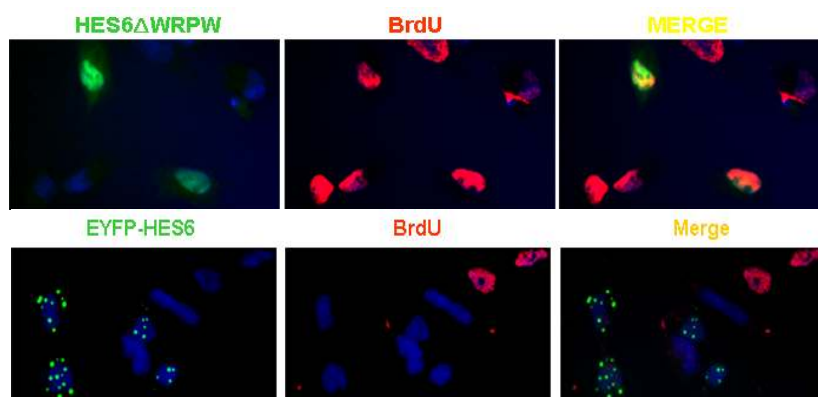
최근 발굴된 protocadherin들은 cadherin family의 하나로서 칼슘의존적인 세포간 결합을 조절하는 단백질로 알려져 있어 신경계 발달 과정 중 뇌신경 회로의 형성 및 조절에 관여할 것으로 생각되고 있다. 우리 연구진을 포함한 다수의 연구진에 의하여 20종 이상의 protocadherin 유전자가 발굴되어 왔으나, 이들의 구체적인 발현 양상 및 신경계에서의 기능은 아직 알려진

바 없다. 이 연구에서는 뇌 발현이 관찰된 15종의 protocadherin에 대한 보다 자세한 유전자 발현 양상을 발달 중인 뇌 조직에서 조사하였다. 대부분의 protocadherin은 배아시기 (E16)의 신경계에서 강하게 발현하였으며, 전반적으로는 발달 과정이 진행되면서 발현 수준이 감소함을 관찰하였다. 특히, 생후 3-10일 중에는 신경 회로에 매우 특이적인 발현 양상을 보이는 protocadherin 들이 많아서, 특이적인 신경 회로 형성 과정에 관여할 가능성을 강력하게 시사하였다. 예를 들면 protocadherin 21의 경우 후각신경회로에, protocadherin 20은 시상-대뇌피질 회로에 주로 발현하는 것을 들 수 있다. 특히 성체 뇌에서도 지속적인 회로 재구성이 왕성한 것으로 알려진 후각망울, 해마, 소뇌 등지에서 지속적인 발현을 보이는 protocadherin들이 많았는데 이와 같은 사실은 이들 유전자 발현의 변화와 이들 뇌지역 관련 신경회로 이상 질환이 상호 관련될 가능성도 있음을 암시한다.



(3) Hes6에 의한 세포주기 조절

Hes6는 발달과정 중 줄기세포의 분화에 관여하는 것으로 알려진 hairy/enhancer of split (Hes) 계열의 전사억제인자로 알려져 있다. 최근 우리 연구진은 Hes6의 발현이 대뇌 발달중 조절되고 있음을 발견하였으며, Hes6 유전자 도입이 HeLa 세포의 분열을 강력히 억제함을 관찰하였다. 과발현된 Hes6는 nuclear body (NB) 라고 불리는 핵 내 거대 복합체에 유입됨을 관찰하였으며, 이 복합체에 의하여 분열 억제가 진행됨을 알 수 있었다. 뿐만 아니라, Hes6 단



백질 내 WRPW 부위에 의하여 NB 복합체 결합 및 세포분열 조절이 이루어진다는 사실을 발견하였다. 흥미롭게도 Hes6의 발현이 p21과 같은 세포주기조절 단백질 발현을 상위 프로모터 부위의 히스톤아세틸화에 의하여 조절하고 있음을 발견하여, Hes6에 의한 세포 분열 및 분화

조절에 관한 새로운 기전을 알 수 있었다.

나. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

○ 마우스 DB화와 Bank의 확충

- Homepage for Mouse Bank for Brain Research : <http://mousegeneticslab.org>

• Homepage 활용 :

- 뇌질환 관련 마우스 모델을 포함하여 많은 유전자 변형 마우스에 관한 정보와 상황을 간단한 검색을 통해서 찾아 볼 수 있게 구성되어 있다.
- 뇌질환 관련 마우스를 비롯하여 보유하고 있는 마우스들이 질환별로 분류되어져 있어서 접근이 용이하다.
- 형질전환 마우스의 제작과 공급에 관한 내용이 상세히 기술되어 있다.
- 형질전환 마우스를 제작하는데 유용한 website가 link 되어 있다.



- IGTC (International Gene Trap Consortium) : IGTC

는 Gene Trap technology를 통해 Knockout된 ES cell clone을 무상 또는 최소의 비용으로 생산 및 공급하는 국제협회이다. 이곳을 통해서 KO construct의 제작과 ES cell targeting에 대한 노력과 시간을 절약할 수 있으며 최근 본 연구실에서는 IGTC를 통해 받은 KO ES cell로부터 KO mouse를 생산하였다.

- 새로 제작 및 반입된 마우스 KO (32종), TG (33종)를 포함하여 전체 KO 143종과 TG 142종의 형질전환마우스를 확보하고 있다.

○ 공동연구를 통한 뇌질환관련 마우스 모델 및 여러 질환 마우스 모델의 제공

(1) 뇌기능연구 프론티어사업단 참여 연구자에게 제공 : 22건

- GnRH Tg (서울대 김경진 교수) : GnRH Tg 생산을 위한 vector construction, 생산, 유지 및 보관 (sperm freezing)하였고, 5종류의 founder가 생산되어 in vivo에서의 GnRH 조절에 관한 연구 수행 중에 있음.
- Bmal1 KO (서울대 김경진 교수) : Bmal1 KO 생산을 위한 ES cell culture를 하고 이를 C57BL/6J의 blastocyst에 미세주입.
- CDR2 Tg (연세대 오영준 교수) : CDR2 Tg 제작을 위한 pCAGGS vector를 제공.
- CDR2 KO (연세대 오영준 교수) : CDR2 KO 제작을 위한 pPNT vector를 제공.
- CXCR4 KO (고려대 김현 교수) : CXCR4 KO mouse를 banking, 유지 및 제공.
- Bax KO (고려대 김현 교수) : Bax KO mouse를 banking함.
- Ahi-1 KO (고려대 김현 교수) : Ahi-1 KO 제작을 위한 pPNT, pKOII vector를 제공, TC-1 genomic DNA를 제공하였다. ES cell에 gene targeting을 하여 첫 번째 screening을 통해 8

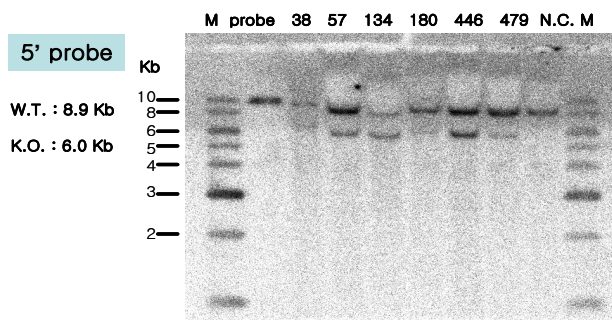
개의 positive clone을 얻었으나, 다른 기관에서의 KO 생산으로 중단.

- CaMKII KO (고려대 김현 교수) : CaMKII KO mouse를 유지하고 제공.
- mIP3K Tg (고려대 김현 교수) : 3종류의 founder를 생산.
- TERC/TERT Tg (고려대 김현 교수) : TERC 및 TERT Tg mouse의 brain에서의 *in situ* hybridization 실험을 수행.
- Mxi-1 KO (숙명여대 박종훈 교수) : Mxi-1 KO mouse 및 genotyping primer를 제공.
- PKD2 Tg (숙명여대 박종훈 교수) : PKD2 Tg를 생산, 유지, 제공 및 보관(sperm freezing)하였고, 6종류의 founder를 얻어 expression test를 수행.
- p53 KO (아주대 광병주 교수) : p53 KO mouse를 제공.
- DN1 Tg (아주대 광병주 교수) : DN1 Tg (ASC-2 KO) mouse를 제공.
- Klotho KO (서울대 묵인희 교수) : Klotho KO mouse를 제공.
- Hes6 KO (이화여대 김재상 교수) : Hes6 KO mouse를 제공(mouse banking).
- Dopamine2 receptor KO (고려대 백자현 교수) : Dopamine2 receptor KO mouse를 banking함.
- Bcl2 Tg (경희대 김윤희 교수) : Bcl-2 Tg mouse를 banking함.
- Klotho KO (강원대 김형춘 교수) : Klotho KO mouse에서 telomerase activity 측정에 대한 기술 지원.
- Jab1 Tg (서울대 김규원 교수, 성균관대 이한웅 교수) : Jab1 Tg 생산, 유지 및 sperm freezing하였고, 4종류의 founder가 확보되어 현재 *in vivo* 연구 수행.
- TERC KO (고려대 김현택 교수) : 공동 연구하여 TERT KO mouse의 behavior (olfactory bulb) test에 대한 실험을 수행.
- TERT Tg (전북대 김기원 교수) : TERT Tg mouse를 제공하였고, 공동연구를 통해 J. Neuroscience에 발표.

○ 뇌질환 관련 유전자 및 질병 관련 유전자에 대한 마우스 모델 제작

(1) 뇌기능연구 프론티어사업단 참여 연구자에게 제작 : 15건

- Ahi-1 KO mice (고려대 김현 교수) : Ahi-1은 Abelson pre-B-cell lymphoma에서 처음 동정되었고, 종양 발생에 관여하는 유전자이다. Ahi-1은 뇌의 시상하부, 편도체, 소뇌에서 강한 발현을 보여, Ahi-1 KO mouse는 소뇌의 vermis 형성에 이상을 보일 것으로 예상되며 Joubert syndrome의 발병 기작을 밝히는 중요한 질병모델이 될 것으로 본다. 현재 첫 번째 construct를 ES cell에 targeting하여 총 8종류의 positive clone을 얻었으나, 다른 그룹에서 KO mice를 만들어 현재는 project가 중단된 상태이다.

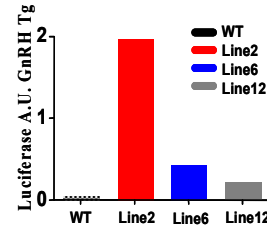
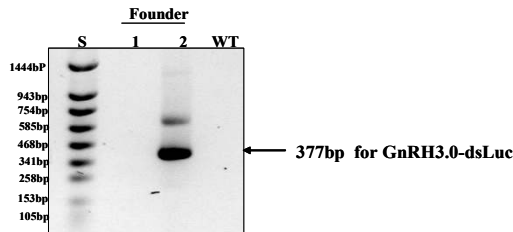


- GnRH 3.0-dsLuc reporter transgenic mice (서울대 김경진 교수) : GnRH reporter Tg mouse

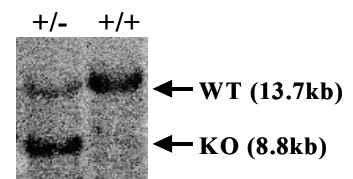
는 생체 내에서 GnRH의 조절이 어떻게 이루어지는지를 연구하기 위해 제작되었다. 5마리의 founder가 확보되어 germline transmission되었고, luciferase assay를 통해 이 발현 정도를 확인하였다.

Generation of GnRH3.0-dsLuc Tg Mice

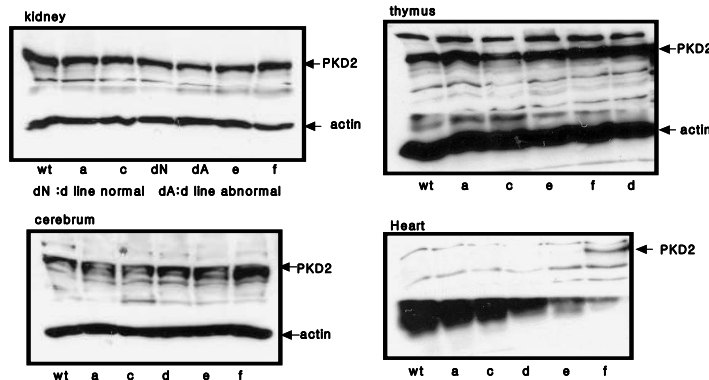
Luciferase activity / GnRH content in POA



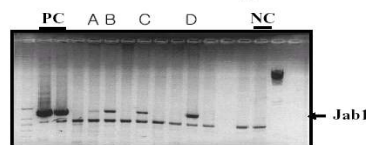
- Ei24 KO mice (성균관대 이한웅 교수) : Ei24는 p53에 의해 조절되며 apoptosis와 관련된 인자로 알려져 있다. IGTC로부터 ES cell clone을 얻어 미세주입하여 10마리의 chimera를 만들어 KO mice를 생산하였다.



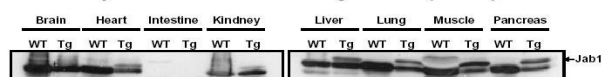
- PKD2 Tg mice (숙명여대 박종훈 교수) : PKD2 (polycystin2)는 cell-cell/matrix interaction에 관여하는 막단백질로서 renal tubular development와 morphology에서 중요한 역할을 하며 이 유전자의 돌연변이는 autosomal dominant polycystic kidney disease와 관련되어 있다. 현재 7마리의 founder를 얻었고 Western blotting을 통해 발현양상을 확인하였다.
- Jab1 Transgenic mice (서울대 김규원 교수) : Jab1/CSN5는 COP9 signalosome의 다섯 번째



Founder Screening

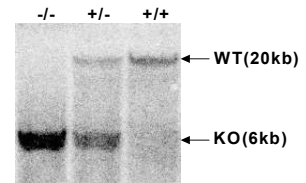


Expression test on Jab1 Tg mouse (line C)



소단위이다. Jab1은 c-Jun, p27, LFA-1, MIF, HIF-1 α , Smad4,7, p53 등의 다양한 단백질과 상호작용하여 degradation을 유도하거나 stabilization 시키는 것으로 알려져 있다. 4종류의 founder를 얻었고 germline transmission을 확인하였다.

- p23 KO mice (성균관대 이한웅 교수) : Hsp90의 co-chaperone으로 알려진 p23은 estrogen receptor (ER) signaling을 증가시키고 증가된 ER은 Bcl2나 Tbx3와 같은 유전자의 전사수준을 증가시킨다. 현재 p23 Tg에서 약 1.5 ~ 2.0 년 사이에 자발적으로 tumor가 형성되어 그 기작을 밝히고자 KO를 제작, 분석 중에 있다.



- Bmal1 KO mice (서울대 김정진 교수) : Bmal1 KO는 circadian rhythm 연구에 좋은 in vivo model로 생각되고 있다. 외부로부터 이 KO mouse를 얻고자 하였지만 얻을 수 없어 IGTC로부터 ES cell clone을 분양받아 6마리의 foster mother에 직접 미세주입을 한 상태이다.
- BLT2 Tg mice (고려대 김재홍 교수/성균관대 이한웅 교수) : 2 종류의 founder 확보.
- NSE-mIP3Kα Transgenic Mice (고려대 김현 교수) : 4마리의 founder가 확보.
- Cdr2 Transgenic Mice (연세대 오영준 교수) : 5마리의 founder가 확보.
- Sir2 KO Mice (성균관대 이한웅 교수) : 8마리의 chimera 확보 및 germline transmission이 확인.
- Rif1 KO Mice (성균관대 이한웅 교수) : 1마리 chimera가 확보.
- Tankyrase1 KO Mice (성균관대 이한웅 교수) : 11마리 chimera가 확보.
- EST1 KO Mice (성균관대 이한웅 교수) : 1마리 chimera 확보가 확보.
- TFF1-Cre Tg Mice (성균관대 이한웅 교수) : 7마리 founder가 확보.

(2) 뇌기능연구 프론티어 사업단 참여 연구자 외 제작 : 16건

- TRE-Runx3 wild type Tg mice (충북대 배석철 교수) : 10마리의 founder가 확보.
- TRE-Runx3 mutant Tg mice (충북대 배석철 교수) : 8마리의 founder가 확보.
- mckp2 Tg mice (성균관대 박주배 교수) : 5마리의 founder가 확보.
- CD11C-hDEC205 Tg mice (Rocefeller Univ. 박채규 교수) : 5마리의 founder가 확보.
- TRE-mTERC/sRosa Tg mice (독일 하노버 대학 Dr. Rudolph Lenhard) : 1마리의 founder가 확보.
- Tet-on/TRE-mTERC Tg mice (독일 하노버 대학 Dr. Rudolph Lenhard) : 4마리의 founder가 확보.
- NME2 Tg Mice (충북대 김대곤 교수) : 4마리의 founder가 확보.
- Alb/mNME2 Tg Mice (충북대 김대곤 교수) : 7마리의 founder가 확보.
- NG-29 Tg Mice (성균관대 김태진 교수) : 9마리의 founder가 확보.
- mp62 Tg Mice (성균관대 신재균 교수) : 4마리의 founder가 확보.
- P2x7 Tg Mice (성균관대 김태진 교수) : 8마리의 founder가 확보.
- Rani Tg Mice (단국대 신득용 교수) : 8마리의 founder가 확보.
- Casc3 KO Mice (성균관대 배용수 교수) : 4마리의 chimera 확보 및 germline transmission이 확인.
- Thymosin β4 KO Mice (삼성병원 이승훈 박사) : 2마리의 chimera가 확보
- Thymosin β10 KO Mice (삼성병원 이승훈 박사) : ES cell clone을 미세주입한 상태이다.

- Prps1 KO Mice (삼성병원 김종원 박사) : 11마리의 chimera 확보 및 germline transmission 이 확인.

다. 실험동물 행동분석 서비스

○ 뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스

뇌기능 행동검사 서비스센터에서는 총 93회의 행동검사 서비스를 다양한 분야의 연구자들에게 제공하였다. 국내에서는 최초로 유전자 맞춤형 행동검사를 시도하였고, 엄격한 통제집단과의 비교를 통해 정확한 분석이 가능하도록 하였으며, 유사 검사의 비교 분석을 통해 결과의 신뢰성을 확보하였다. 나아가, 다양한 행동검사를 통해 가능한 뇌기능 및 뇌질환 모델을 제시하고, 유전자 변형 동물의 기능 이상을 밝히는 데 기여하였다.

- 93회의 행동검사 서비스 수행 내용 :

- Neurological tests : Placing reflex(2회), Surface righting reflex(2회), Air righting reflex(2회)
- Tape test : 2회
- Sensory function : Acoustic startle response(7회), Visual cliff(3회), Light-dark choice test(2회), Odor test(4회), Odor discrimination test(4회)
- Motor function : Rotarod(7회), Open field test(9회)
- Emotion : Forced swim test(2회), Open field test(1회), Elevated plus maze(3회), light-dark test(2회)
- Social behavior : Sexual behavior test(1회)
- Cognition : Pre-pulse inhibition(3회), Water maze (hidden platform version)(8회), Water maze (visible platform version)(10회), Conditioned taste aversion(1회), Fear conditioning(5회), Fear extinction(2회), Object recognition test(2회), Radial arm maze test(2회), Motor learning(1회), Y-maze test(1회)
- Reward : Sucrose test(1회)
- Electrophysiological test : ERP(Event-related potential) with auditory oddball paradigm(4회)

○ 뇌기능 행동검사집 개발

다양한 정상 뇌기능을 검사하는 뇌기능 행동 검사집을 확립하였다. 일반건강검사, 신경학적 검사, 운동기능 검사, 감각기능 검사, 인지기능 (학습과 기억) 검사, 정서관련 검사, 전기생리학적인 검사로 유목을 나누었으며, 총 25가지 행동검사 프로토콜이 포함되어 있다. 초안이 완성되었고 현재 출간중이며, 내용은 다음과 같다.

<뇌기능 행동분석 서비스 센터>에서 수행 가능한 뇌기능 행동검사 항목을 설정하고 각 항목내의 개별 행동검사를 선별하였다.

- General Health : 인간의 일반건강검진에 해당. 동물의 외모검사, 체중, 체온, 자세와 걸음걸이 등.

- Reflex : 기본적 반사기능에 대한 검사.
- Somatosensory : 감각기능에 대한 검사. 시각, 청각, 후각, 전정감각에 대한 검사.
- Motor / Activity : 고등운동기능에 대한 검사. locomotor, rotarod 검사, 수평/수직막대 매달리기 검사, 쳇바퀴돌리기 검사, 일주율 검사 등.
- Motivation / Emotion : 생식행동 관련 검사, 공격행동 관련 검사 등 정서학습 패러다임
- Learning and Memory : 고전적 조건화, 도구적 조건화 패러다임
- Cognition : Water Maze, radial arm maze 검사, 배경자극 조건화, 수동/능동회피학습 등. 역전학습, 작업기억, 참조기억, 일화기억 등이 동원이 요구되는 검사.
- Social Behavior: 상대치장행동, 공격행동, 생식행동, 서열짓기 등. 집단주거 환경에서의 다수의 개체사이의 상호작용이 관찰 대상.

이를 근거로 뇌기능 검사집 초안을 제작하고, 표준화된 행동검사를 실시하여 다음과 같은 내용의 뇌질환 행동검사 프로토콜 초안을 제작하였다.

- General Health : Body weight, Temperature
- Neurological Test : Righting reflex, Limb Placing test, Tape test
- Motor and Sensory function : General activity: open field test, Motor coordination (rotarod), Visual acuity (visual cliff test, light-dark choice test), Auditory acuity: acoustic startle, Olfactory acuity: odor discrimination
- Cognition (Learning and Memory) : Attention: prepulse inhibition, Morris water maze, Fear conditioning, Eye blink conditioning, Passive avoidance, Y-maze, radial arm maze
- Emotion : Elevated plus maze, Light-dark preference, Fear potentiated startle, Forced swim test
- Electrophysiological test : Electroencephalography, Electromyography, Long term potentiation (in vivo)

본 <뇌기능 행동분석 서비스 센터> 에서 개발된 행동검사 프로토콜을 사용하여 현재 전문 행동검사 서비스가 실시되고 있으며, 이로써 장기적으로는 국내 연구진의 해외 동물행동검사 수탁에 따른 외화절약의 이득을 얻을 수 있게 되었다. 본 행동검사 프로토콜을 사용한 행동검사 데이터베이스가 구축되면, 프로토콜 없이 행한 호환성 없는 유사한 많은 실험으로 낭비되는 자원을 절감할 수 있고 축적된 데이터를 활용하여 효율적으로 연구가 진행 가능해지게 될 것이다.

○ 뇌질환 행동검사집 개발

특정 뇌 영역의 기능은 결국 행동으로 산출된다. 만약 해당영역이 기능적 장애를 일으킨다면 행동 이전의 모든 생리적 과정을 통하여 최종적으로 행동의 변화를 초래하게 되는 것이다. 따라서, 동물 모델을 통해 특정 뇌질환을 연구할 때에는 해당 뇌질환의 광범위한 양상을 이해하고 연구목적에 맞는 행동 검사의 범위를 정하는 것이 중요하였다.

행동 검사의 범위를 고려할 때 특정 뇌 영역에 대해 특화된 행동검사가 필요한 경우도 있으나, 유전적 조작 혹은 약물 처치의 효과를 보기 위해서는 일차적으로 행동적 표현형(phenotyping)의 분석이 필요하므로, 동물에 대한 행동분석은 일반적인 test battery로 시작하였다. 이를 통해

동물의 구체적이고도 광범위한 기능적 프로파일을 얻을 수 있었다(뇌기능 행동검사집 및 프로토콜로 검사). 이러한 프로파일을 바탕으로 해당 뇌질환에 특징적인 영역에 대해 특화된 행동검사를 선택할 수 있었다.

이처럼 test battery를 실행하고 특화된 행동검사를 선택하기 위해서 ① 구조화된 체계와 ② 일관된 기준, ③ 선택한 행동검사에 대한 구체적인 프로토콜을 설정하였다.

뇌질환 행동검사집 및 프로토콜은 이러한 필요를 반영하여 제작되었으며 아래와 같이 13종의 뇌질환에 대해서 감각, 운동, 인지, 정서, 기타 항목에 따른 55가지의 구체적인 행동검사를 포함하고 있다.

- Anxiety disorders
- Attention-deficit/hyperactivity disorder
- Dementia of the Alzheimer's type
- Depression
- Drug addiction
- Obsessive-compulsive disorder
- Pain
- Parkinson's disease/Huntington's disease
- Perinatal brain injury
- Perinatal stress-related diseases
- Schizophrenia
- Seizure disorders/epilepsy
- Stroke

일반적인 특징, 지금까지 밝혀진 뇌 메커니즘, 특히 유전자조작 마우스와 관련한 연구추세, 행동연구와의 관련성, 적절한 행동검사를 선택하기 위한 기준과 주의점 등을 개괄하였다. 각 뇌질환 연구에서 널리 사용되는 행동검사를 감각, 운동, 인지, 정서 및 기타 기능 검사 항목으로 나누어 구체적으로 소개하였으며, 각 행동검사는 일반적인 실험목적, 표준 장비, 자세한 검사절차 및 구체적 측정치로 구성되었다. 1차적으로는 실험적으로 검증되어 가장 많이 사용되는 절차를 중심으로 기술하되 본 서비스 센터 내 해당 연구원들의 경험을 반영하여 실제 연구현장에서 사용할 수 있는 프로토콜을 제작하는데 중점을 두었다.

○ 동물 행동분석 연구 전문가양성 교육 프로그램을 개발

행동검사는 동물개체 수준을 실험대상으로 하는 연구로서, 시스템 수준이나 기관수준, 조직수준, 유전체 수준, 유전자 수준의 연구와 마찬가지로 실험대상인 행동에 대해서 전문적으로 훈련된 연구자원이 필요하다. 본 센터에서는 국내 동물 행동분석 연구의 인적인프라를 갖추기 위한 일환으로 동물행동검사 교육프로그램을 개발하고 행동연구에 관심이 있는 연구자들을 모집하여 다음과 같이 workshop을 개최하였다.

- Lectures
- 동물행동분석 기법 I : 일반 행동검사 절차 (고대의대, CNG 박순권 교수)

I. Introduction to Behavioral Neuroscience

II. Motor Function

- Activity pattern
- Motor coordination
- Exploration
- Motor skill : Acrobat training

III. Sensory Function

- Vision : Color vision of rat
- Vision : Visual acuity of rat
- Vision : Depth perception
- Auditory
- Olfactory
- Somatosensory : Pain behaviors

IV. Emotion, Motivation, & Aggression

- Anxiety
- Depression
- Sexual behavior
- Aggressive behavior

V. Cognition

- Attention

VI. Neurological test

VII. SHIRPA protocol

- 동물행동분석 기법 II : 학습과 기억을 중심으로,
(고려대, CBAS 최준식 교수)

I. Cognition (Learning and Memory)

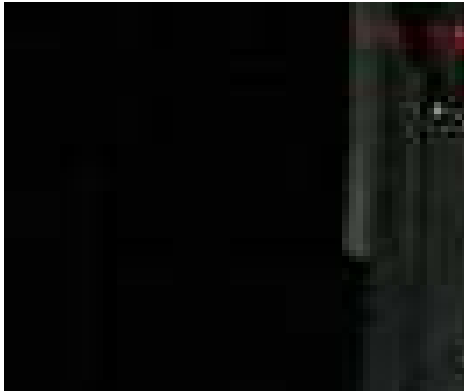
- Attention : prepulse inhibition
- Morris water maze
- Fear conditioning
- Eyeblink conditioning
- Passive avoidance
- Y-maze; radial arm maze

II. Electrophysiological test

- Electroencephalography (EEG)
- Electromyography (EMG)
- Long-term potentiation (in vivo)
- Single-unit and field potential recording

- Hands-on training of behavior tests





Emotional Learning Test:
Fear Conditioning



Operant Conditioning:
Bar Pressing



Sensory Function
Screening:
Startle Response Test



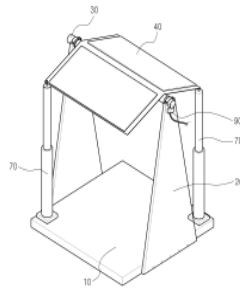
Spatial Learning Test:
Morris Water-maze



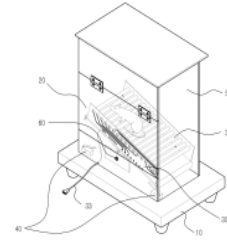
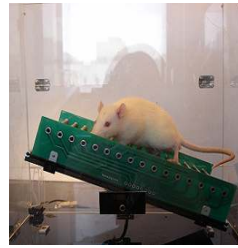
Motor Coordination Test:
Rotarod

○ 동물 행동분석 연구를 위한 행동검사장비 하드웨어 및 소프트웨어를 개발하고 두 건의 특허를 출원

뇌기능/뇌질환 모델 동물 및 유전자 조작동물의 경우는 기본적인 감각 운동기능 이외에도 평형감각기능과 같은 다양한 종류 감각 및 운동 기능의 손상을 가지고 있을 수 있기 때문에 이를 사전에 확인하여 객관적으로 분석할 수 있는 검사장비 및 검사프로토콜이 요구된다. 또한, 수면 연구에서 중요한 수면 박탈 효과를 독립적으로 측정할 수 있는 장비와 측정지표가 필요한 실정이다. 이에 본 센터에서는 행동분석 과정에서 쌓은 경험들을 토대로 간단하고, 편리하면서도 정확하고, 객관적인 측정 장비를 개발하여 효율적인 뇌 연구가 진행되도록 하기 위해서 평형감각 테스트 장치와 다기능 수면 행동 분석 테스트 장치를 개발하여 특허출원을 하였다.



평형감각 측정 장비



수면박탈 및 다기능 행동분석 장비

라. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

○ 주요 의료기관과 연구기관을 연계하는 코아 그룹 형성

권역별, 의료원별로 각각 4개 센터 (총 8개 센터)가 참여하는 코아 그룹을 형성 후, 이들을 총 관리하는 core facility를 서울대병원내 임상의학연구센터에 설립하였다.

• 권역별 관리 센터 :

- 수도, 강원권: 서울대학교병원 신경외과 정천기
- 충청권: 충남대학교병원 신경외과 송시현
- 전라권: 전남대학교병원 신경외과 정 신
- 경상권: 경북대학교병원 신경외과 황성규

• 의료원별 관리 센터 :

- 연세의료원: 신촌세브란스병원 신경외과 김동석
- 가톨릭의료원: 강남성모병원 신경외과 전신수
- 아산의료원: 서울아산병원 신경외과 김정훈
- 삼성의료원: 삼성서울병원 신경외과 남도현

○ 안정적 시료 보관 및 관리를 위한 체계 구축 지원

3기의 초저온 냉동고를 3개 센터 내 (서울대, 전남대, 삼성의료원)에 각각 도입하였고 5기가 추가 도입 예정이며 공간임대업체 (SANA medi)와의 계약을 통해 장기 시료 보관체계를 확충하였다. 이들 냉동고는 영하 70°C에서 샘플을 보관하며 무정전 전원체제로 운영되고 있다.

○ 기관별로 연결하는 임상 자료 관리 전산망 구축

그룹간 및 그룹과 사용자간 연계망을 확립하기 위하여 외주 업체와 계약하여 database 운영 관리 틀을 만들었고 (<http://www.brainbank.or.kr>) 질환 관리 코드를 입력하였으며 조회 체계 등을 개발하였다.



마. 사업단 국제협력연구

○ 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외기술 및 시장동향 조사

3차에 걸쳐 뇌연구 관련 기술동향 조사분석사업을 실시하여 국가별 뇌연구 개발 동향 및 시장 동향 조사□분석, 국내 뇌연구 개발 동향 및 연구현황 조사, 뇌질환별 특허기술지도를 작성하였다.

○ 국제공동연구를 위한 협약 체결

영국의 Bristol 대학의 MRC 산하 연구기관 중 신경가소성센터와 공동협약을 시작으로 Manchester 대학, Bristol 대학, Sheffield 대학 소속의 뇌연구 기관과 본 사업단의 UK-BRC Cooperative Research Centre를 현지에 구축하고 신약후보물질 탐색을 위한 공동연구협약을 체결하였다. 또한 미국의 NIH/NICHD, Cornell 대학, Iowa 대학, 프랑스의 CNRS/IGBMC, 일본의 Kobe 대학과 국제 공동연구 협약 체결로 국내 연구인력의 파견을 통한 해외 연구인력과 의 교류를 확대하였다.

○ 장단기 방문연구 프로그램 시행 및 확대

미국의 워싱턴대학, NIH/NICHD, 프랑스의 DNRS/IGMBC, 일본의 Kobe 대학 등에 국내 우수 연구원의 장단기 방문연구 프로그램의 시행으로 뇌기능 연구에 필요한 새로운 연구기술의 국내 도입 뿐 아니라 해외 여력 동향 및 정보를 직접적으로 수입, 분석함으로써 국내 뇌기능 연구의 질적, 양적 성장에 크게 공헌하였다.

○ 해외 전문가 초청 및 활용

국내 학술대회 및 사업단 주관 세미나에 여러 분야의 해외전문가를 초청 지원하여 국내 연구자들과 연구정보의 교류를 증진시키는데 있어 토대를 구축하였고, 사업단 주관 제1회 한□영 신경과학 국제 심포지움에 영국왕립학회 회원인 Alan Northry수, Graham Collingridge 교수, Richard Morris 교수등 6명을 초청하여 국내 신경과학자들이 함께 참여하여 국제 공동연구 협약에 따른 효과를 극대화 시켰다.

○ 해외 저명 학술대회를 통한 국제 교류 지원

매년 미국 신경과학회에 사업단 소속 연구 인력이 참여를 정례화하였고, 재미 한국인 신경과학자 모임(AKN)을 공동 주관하고, HBPP, UKC 등 국제학회의 학술대회에 사업단 소속 연구원을 파견, 지원하여 선진국과의 인적 교류 기회를 확대하였다.

제 4장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

1. 목표달성도

구분	연구개발 세부목표	추진실적	달성도 (%)
2003	뇌 유전자 대량 확보 및 유전자 발현 양상 DB화를 위한 기반 구축	○ 흰쥐 유전자 10,949종 확보, 신규 흰쥐 뇌유전자 120종 발굴 ○ Microarray 허브 서비스를 위한 장비 및 분석기술 확립 및 8건 서비스 ○ 뇌 유전자 발현지도 100종 제작 ○ 뇌 유전자 기능 검증 시스템 확립	120
	행동분석 연구 서비스 기반 구축	○ 뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스 총 27 회의 시행 ○ 뇌기능 행동검사집 및 프로토콜 초안 제작	100
	뇌질환 샘플 은행 인프라 구축	○ 권역별, 의료원별 각 4개 센터 (총 8개)가 참여하는 코아그룹 형성	100
	국제공동연구의 기반 조성	○ 제1차 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장동향조사 ○ 영국 MRC와 국제 협력 추진, 미국 국립보건원(NIH) NICHD 및 코넬 의대와 공동연구 협약 체결 ○ 해외전문가 초청 및 활용, 해외 저명 학술대회 (미 신경과학회)를 통한 국제교류 지원, 연구원 파견	110
2004	뇌 유전자은행 서비스 및 뇌유전자 발현 양상 DB 구축	○ 생쥐 뇌유전자 12,000종 확보 ○ 뇌유전자 관리 및 12건 분양 ○ 34건의 Microarray 허브 서비스 ○ 120종의 뇌유전자 발현지도 작성 및 DB 구축 ○ 뇌부위 및 발달 특이적 유전자 기능 15종 검증	150
	뇌질환 모델 선정 및 모델 마우스 확보와 공급	○ SPF room으로의 도입, 형질전환 마우스 270여종 동결보존, 관리 및 유지 ○ 인터넷 홈페이지 구축과 프로토콜 확립 ○ 뇌질환 마우스 모델의 DB화 마우스 bank의 체계적 정비 ○ 뇌질환 동물 모델을 이용한 연구의 증대	150

		○ 뇌질환 동물 모델의 제공, 국내 연구자들과 공동연구 수행	
	행동분석 연구 서비스 활성화	○ 총 37회의 행동분석 서비스 ○ 뇌질환 행동검사집 및 프로토콜 초안 제작됨	110
	뇌질환 샘플 은행 활성화	○ 외주 업체와 계약, 데이터베이스 운영관리 틀을 만들어 진환관리 코드입력, 조회 체계 개발(http://www.brainbank.or.kr) ○ 3기의 초저온 냉동고 도입, 시료보관 체계 구축	100
	국제공동연구의 활성화	○ 제2차 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외기술 및 시장동향조사 ○ 영국의 협력기관 (Manchester 대학, Bristol 대학, Sheffield 대학)과 공동연구협약 : UK-BRC Cooperative Research Centre 구축 ○ 제1회 한·영 신경과학 국제심포지엄 개최 ○ 미국 Cornell 대학, Iowa 대학, NICHD 및 프랑스 IBNMC와 국제공동연구 개발 및 연구원 파견 ○ 해외 장단기 방문연구 프로그램 시행 ○ 해외 전문가 초청 활용 및 해외 저명학술대회를 통한 국제교류 지원	110
2005	뇌 유전자은행 서비스 및 뇌 유전자 발현 양상 DB 구축	○ 사람 뇌유전자 확보, 뇌부위 및 발달 특이적 유전자 35종 선별, 10종 기능 검증 ○ 뇌유전자 관리 및 33건 분양 ○ Microarray 허브 38건 서비스 ○ 뇌유전자 발현지도 220종 작성 및 디지털화된 DB 구축중 ○ 신경계 유전자 189종 발현양상검증	100
	뇌질환 모델 확보 및 공급	○ DB의 효율적 관리 및 마우스를 이용한 연구에 대한 지식 전달 ○ 2차년도에 정립된 프로토콜에 따라 마우스 관리, 동결 보존된 마우스의 재생능력을 향상 ○ 뇌질환 마우스의 공급 통한 연구의 확대 및 workshop을 통한 전문인력 양성	100

		○ 다양한 시스템의 개발과 도입으로 형질전화 마우스 제작 및 전문가의 능동적 섭외를 통한 효율적 분석 시스템의 정착 ○ Brain에서 telomerase의 non-telomeric function을 증명함	
	행동분석 연구 서비스 상용화	○ 총 29회의 행동분석 서비스 ○ 뇌기능 행동검사집, 프로토콜 출판 협의 중 ○ 뇌기능 행동검사 워크샵 개최	100
	뇌질환 샘플 은행 보강	○ 2개 센터에서 IRB 승인, 본 센터에서 prototype를 개발하여 각 센터에 배부, 승인 작업 진행 중	80
	국제공동연구 강화	○ 제3차 뇌기능 연구 및 산업화 관련 해외기술 및 시장동향조사 ○ 협약 기관과의 장단기 방문연구 프로그램 확대 ○ 해외 전문가 초청 및 활용 ○ 해외 저명 학술대회를 통한 국제 교류 지원	100

2. 주요성과 및 관련분야에의 기여도

가. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

각종 뇌유전체 관련 서비스의 성공적으로 수행하였고, 신규 뇌유전자 기능 분석을 수행하였다.

나. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

본 연구실에 의해 구축된 마우스 데이터베이스 (DB) 및 은행을 본 연구실의 홈페이지 개설 및 이메일로 국내 연구자들에게 알림으로써, 이를 통해 손쉽게 마우스 모델을 분양받을 수 있게 했을 뿐 아니라, 서로 간의 긴밀한 공동연구를 유도함으로써 기존보다 양질의 연구 성과를 도출할 수 있었다.

또한, 국내 연구자들의 기술 및 자본의 부족으로 인한 연구의 질적 저하를 막고, 뇌질환 및 기능 연구를 비롯한 인간 질병에 관한 연구의 인프라를 구축하여 세계적인 수준의 연구 업적을 만들어 낼 수 있을 것으로 생각되어 그 활용가치가 높다.

그리고 새로이 제작된 KO mouse 및 Tg mouse를 포함하여 총 280여종의 GEM 마우스 모델을 확보하고 있어, 이는 보다 질적인 연구를 가능케 하여 뇌질환을 비롯한 인간의 여러 질병을 치료하는 데 기여하여 인류의 건강과 사회 복지에도 이바지할 것으로 기대된다.

다. 실험동물 행동분석 서비스

뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스 제공으로 여타 신경과학 분야와의 종합적 연구 및 체계적이고 효율적인 뇌연구의 기반이 마련되었다. 그리고 뇌기능 및 뇌질환 행동검사

집 개발, 동물 행동분석 연구 전문가양성 교육 프로그램을 개발, 평형감각 테스트 장치와 다기능 수면 행동 분석 테스트 장치 개발 및 특허를 출원하였다.

라. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

현재 까지 전국 8개 센터에 약 2500여 조직 샘플이 확보되어 있는 상태이며 core facility만 해도 약 1900여개의 샘플이 보관되어 있다. 이들 중 서울의대 생화학 교실에 cDNA 합성연구에 2개의 뇌 측두엽 샘플, 서울의대 생화학 및 약리학 교실에 단백질 분석학 연구에 2개의 뇌 측두엽 샘플, 아주대 의대에 측두엽 간질 환자의 조직 3-4 샘플, Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology 의 '뇌발현 전장 유전자 대량 발굴 연구'에 뇌종양 조직 20건과 간질 조직 11건의 31샘플, 그리고 한국 기초과학 지원 연구원의 '국제협력을 통한 인간 뇌 proteome 연구'에 5개의 뇌 측두엽 샘플 등 각종 연구 단체에 총 50여건의 샘플들을 공여해 왔으며 아직 국내외 우수 잡지에 논문으로의 결과를 내지는 못하였지만 서서히 잠정적 결과가 나타나고 있는 실정이다.

마. 사업단 국제협력연구

영국의 Bristol 대학의 MRC 산하 연구기관 중 신경가소성센터와 공동협약을 시작으로 Manchester 대학, Bristol 대학, Sheffield 대학 소속의 뇌연구 기관과 본 사업단의 UK-BRC Cooperative Research Centre를 현지에 구축하고 신약후보물질 탐색을 위한 공동연구협약을 체결하였다.

제5장 연구개발결과의 활용 및 향후 계획

1. 뇌기능 유전체 DB 구축 및 은행

1단계 사업기간 중 예상보다 많은 서비스 실적은 현재 신경유전체 센터에서 지원하고 있는 서비스에 대한 필요성 및 가치가 매우 높음을 의미하는 것이다. 이에, 2단계에서도 지속적이고 보다 효과적인 관련 서비스 지원을 수행할 예정이다. 한편, 신규 신경연구인력을 주로 대상으로 하여 신경조직학적 연구 지원 및 특히 조직면역염색과 같은 연구방법의 기술 이전을 활발히 수행하여 관련 연구 기술의 확산을 도모할 것이다. 이러한 일련의 서비스 기술 지원의 국내 뇌연구를 위한 보다 강건한 저변이 되기를 기대한다. 뇌유전자의 기능 연구를 위해서도, 현재 3종의 유전자 적중 생쥐 (Hes6, Egr-1, reeler) 와 1종의 형질전환생쥐 (IP₃K)를 확보 또는 제작하였으며 이들을 이용한 *in vivo* 분석을 수행할 예정이다. 뿐만 아니라 신경세포 배양법을 혁신하여 신경연접 관련 연구를 위한 새로운 스크리닝법을 고안하고 있다.

2. 뇌질환 동물모델 DB 구축 및 은행

1단계에서 brain disease 관련 mouse model 및 여러 mouse model의 DB 및 Bank의 구축 (약 280여종의 mouse model)이 이루어졌으나, 뇌질환 연구를 위한 mouse model은 아직도 그 수요를 더 필요로 하고 있다. 따라서 우리는 이 분야의 지속적인 연구를 위해 여러 연구자들이 보유하고 있는 많은 마우스 모델의 banking을 유도하고 여러 연구실과 공동 연구하여 서로간의 긴밀한 연구가 가능하도록 더욱 적극적인 홍보를 통해 뇌질환 연구의 가속화를 도모할 것이다. 현재 우리나라의 경우 동물 모델을 이용한 연구가 많이 부족하다. 이는 동물 모델을 이용한 연구에 있어 전문성의 부족과 연구비 부족에서 기인한다고 본다. Workshop의 개최를 통해 동물 모델의 중요성과 가치, 활용에 대해 알리고, 동물 모델을 이용한 실험/동물 모델 제작을 적극 장려할 뿐 아니라, 이에 대한 전문 인력 양성의 필요성을 알릴 것이다. 특히, IGTC를 통한 KO ES cell로부터의 유전자 적중 생쥐 제작은 기존의 방법에 비해, 엄청난 시간과 연구비용을 절감하면서 동물 모델 제작의 가속화를 이룬 쾌거이므로 BRC 연구자들뿐 아니라 국내 연구자들에게 그 효능을 알리고 적극 장려하도록 홍보할 것이다.

현재 제작하고 있는 Tg 및 KO mouse 중에는 아직 완료되지 않고 진행상태에 있는 종류가 있다. 동물 모델을 이용한 연구는 그 모델을 확보하는 데에 많은 시간과 노력이 들 뿐만 아니라, 만들어진 모델을 이용한 *in vivo* 연구 역시 장기간을 필요로 한다. 따라서 2단계 연구과정에서는 현재 만들어진 GEM 모델의 분석과 동시에 개발 중인 마우스 모델을 확보하는 데 총력을 기울일 것이다.

연구 활동기간 중, 본 연구실에서는 telomerase가 기존에 알려진 기능과는 달리 neuronal cell에서 외부 자극에 대해 보호하는 기능을 지니고 있음을 밝힌 바 있다. 2단계 연구기간 중에는 telomerase의 이와 같은 기능에 대해 보다 심도 있는 연구를 진행할 예정이다. 이를 바탕으로 뇌질환 관련 질병 연구에 있어서 telomerase의 기능과 그 중요성에 대해 밝힐 것이다.

3. 실험동물 행동분석 서비스

뇌기능 행동분석 서비스센터의 기본기능으로 여러 연구자들의 행동검사를 수탁 받아 뇌기능 및 뇌질환 동물모델 행동분석 연구 서비스를 수행하는 일을 계속할 것이다. 본 센터에서 제작한 뇌기능 행동 검사집과 뇌질환 행동검사의 내용을 개정, 확장하여 국제적으로 인정받을 수 있는 검사집을 출간할 것이다. 또한 국내 동물 행동분석 연구의 인적인프라를 갖추기 위해서는 동물행동검사 교육프로그램을 개발하고 행동연구에 관심이 있는 연구자들을 모집하여 정기적으로 **workshop**을 개최하고, 뇌기능 행동검사 연구회를 조직할 것이다. 또한 레지던트 제도를 도입하여 일정기간 실제 연구를 수행하도록 하여 동물행동검사 전문가를 양성할 것이다.

나아가 다양한 뇌질환 동물모델에 대해 엄정한 실험 프로토콜에 근거한 행동분석연구 결과가 다량 축적되면 실험에서 얻어진 **database** 및 **know-how**를 공유하여 연구자와 기업이 함께 특정 뇌질환 모델에 대한 행동검사기기 및 프로토콜을 확립할 것이다. 이렇게 되면 상호 비교가 가능한 연구결과가 더욱 효율적으로 얻어질 것이다. 마지막으로, 행동검사 장비 및 소프트웨어를 개발하여 특허를 획득하고, 산업체 참여를 유도하여 국내 인프라를 바탕으로 제작된 행동검사 장비와 소프트웨어가 국내 및 국제 시장에서 상품화되도록 할 것이다.

4. 뇌질환 샘플 DB 구축 및 은행

인체로부터 혈액, 뇌척수액, 조직 등을 확보하는 경우 뿐 아니라, 인적사항, 진단명, 병력, 가족력 등의 내용을 획득하는 경우에, 윤리적인지, 과학적 근거에 의하는지, 효율적으로 운영되는지를 검토하여야 한다. 이러한 윤리성, 과학성, 효율성은 연구에 관련된 임상 의사와 연구진의 과제이기도 하지만 각 의료기관에 개설되어 있는 연구 윤리위원회인 임상연구위원회 (**Institutional Review Board**, 이하 **IRB**라고 함)가 이러한 역할을 하여야 하며 이는 전 세계적으로 수용되고 있는 방법이다. 따라서 본 사업에 있어서 **IRB** 승인은 필수라고 할 수 있으며 현재까지 2개 센터(서울대, 전남대)에서 **IRB** 승인을 받았으며 **core facility**인 서울대에서 **prototype**을 개발하여 각 센터에 배부하여 승인 작업 진행 중이다.

또, 센터별로 보관되어지는 샘플의 숫자가 늘어나면서 각 연구기관으로의 공여시 그 숫적 파악이 점점 어려워지고 있다. 따라서 이들 샘플의 입고와 출고시 모든 자료는 바코드 시스템으로 처리하는 것이 바람직하며 이 바코드 시스템에는 자료에 연관된 자료가 함께 처리될 수 있도록 고안 및 개발 추진 중이다.

5. 사업단 국제협력연구

1단계의 결과를 바탕으로 뇌연구 개발 및 산업화 관련 해외 기술 및 시장동향조사를 더 체계적이고 지속적으로 실시할 것이다. 국제협력연구에서는 영국과의 협약에 따라 2단계에서는 양국간의 **Matching fund**로 신약후보물질 탐색 공동연구에 박차를 가할 것이며, 미국, 일본, 유럽의 뇌연구 관련 연구소 및 대학과의 협력을 바탕으로 연구원 파견 및 신기술 도입 등으로 국내 취약기술의 보완 및 신장에 더욱 주력하고자 한다. 또한 장단기 방문연구, 해외 전문가의 국내 초청, 권위 있는 국제 학술대회 참석을 적극 유도하고, 사업단의 지원을 통하여 국내 뇌과학 연구 수준의 세계화를 지향하고자 한다.

6. 2단계 뇌연구 인프라 구축 확대

사업단의 궁극적 목표인 범국가적 뇌연구 인프라 구축을 위하여 2단계에는 1단계부터 추진해 온 코아퍼실리티 과제를 확대하여 뇌단백질체 DB구축, 천연물 DB구축 및 뇌영상 장비 활용 서비스 과제를 지원하여 국내 뇌연구에 대한 서비스를 더욱 확대할 계획이다.

가. 뇌단백질체 DB 구축

파킨슨병의 모델을 이용한 proteome analysis를 통해 조기진단을 위한 biomarker와 치료제 개발의 양측면을 추진할 것이다. 세부적인 연구내용은 다음과 같다.

- (1) 세계적 수준의 display (expression)와 functional proteome분석 기술의 확립 및 기술지도
- (2) 파킨슨질환의 동물 또는 cell death-mode특이적인 세포배양모델을 이용하여 stage- 및 death type-특이적으로 발현이 조절되는 표적단백질군의 대량발굴
- (3) 발굴 변화 단백질체를 이용한 기능적인 protein map의 작성 시도
- (4) Mitochondria proteomics 또는 cellular fractionation등의 방법을 이용한 이동단백질 또는 세포내기관 특이적 변화 표적단백질군을 대량발굴
- (5) Caspase 및 calpain에 의하여 절단이 되는 세포내기질의 대량발굴
- (6) 특정 표적단백질의 조건적 과발현 및 발현억제 (siRNA knock-down)등의 세포배양모델과 동물모델 (동물모델의 경우 일차적으로 TG mice활용)을 동시에 운영하여 발굴된 표적단백질 중에서 세포사멸의 조절기능을 확립
- (7) 파킨슨병을 포함한 기타 유사한 여러 퇴행성 신경계 질환들의 새로운 진단 및 치료기술 개발의 응용 가능성 탐색

나. 천연물 DB 구축

뇌기능 향진 및 뇌질환 치료제 뿐만 아니라 다양한 활성을 대상으로 적용이 가능한 천연물 복합소재 은행 구축을 통해 다양한 정보와 자료를 서비스할 것이다. 이러한 노력은 의약품 개발에 요구되는 시간 및 비용을 대폭적으로 절감시킬 것으로 예상된다. 천연물 DB 구축 연구팀은 의약품 개발을 위해 효과적으로 이용할 수 있는 천연물 복합 소재 은행을 구축하고 이를 체계적으로 운영하고 활용하기 위한 시스템을 확립할 계획이다.

- (1) 기존의 구축된 천연물 엑스(Plant extract bank) 및 화합물 은행(Chemical library) 확장
 - 유통 한약재, 자생식물 및 식품원료 등 모두 600여종의 엑스로 구성됨
 - 각 소재의 학명, 과, 용도, 화학성분 등에 대한 정보 보유
 - 천연물 유래의 순수 화합물 200여종 이상 보유
 - 기존의 시약상에서 구입할 수 없거나, 고가의 물질인 경우가 대부분
- (2) 천연물 복합 소재 공급 시스템 구축
- (3) 천연물 복합 소재 표준화 시스템 구축

다. 뇌영상 장비 활용 서비스

최근들어 관심이 증가하고 있는 뇌 과학 연구에서 그 중심에 있는 뇌 영상 특히, 뇌기능 영상(functional brain imaging)과 분자 영상법(molecular imaging)의 개발과 발전은 미래의 뇌 과학 연구에 있어서 가장 중요한 열쇠가 될 것이다.

가천의과학대 뇌과학연구소는 사업단 1단계 연구사업을 수행하면서 뇌의 고해상도 고감도 뇌 영상 전용 PET인 HRRT (high resolution research tomograph) PET, 세계에서 4번째로 보유한 고자장의 7.0 Tesla MRI (magnetic resonance imaging), 임상에서 쓰이고 있는 1.5 Tesla MRI, PET 과 CT 가 융합된 첨단 뇌영상 지원을 위한 인프라를 구축한 상태이다.

2단계에는 구축된 뇌영상 지원 인프라를 활용하여 국내 뇌 연구자들에게 맞춤형 뇌영상 정보를 제공하는 것을 목표로 다음의 내용들을 수행할 계획이다.

- (1) 뇌영상 정보의 제공 및 뇌영상 전문 교육을 통한 연구 인프라의 강화
- (2) 국내 연구진에 의해 수행되는 다양한 뇌연구에서 요구되는 뇌영상 정보 및 분석 연구를 의뢰받아 실시하는 서비스의 제공
- (3) 이를 위한 다양한 뇌영상 기술을 확립 및 여러 뇌질환에 대한 효과적인 뇌영상 기술의 정립, 연구 인력 확충을 통한 뇌영상 관련 전문 교육 프로그램 및 워크숍 개최 등

주 의

- 1. 이 보고서는 과학기술부에서 시행한 특정연구개발사업의 연구보고서입니다.**
- 2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 과학기술부에서 시행한 특정연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.**
- 3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.**