

정책연구용역사업 최종결과보고서

편집순서 1 : 겉표지

(뒷면) (측면) (앞면)

주 의 (주 의 내 용 기 재) (한글 14 point 고딕체)	질 환 중 심 형 바 이 오 뱅크 사 전 기 획 (질 병 A) 2 0 1 6 질 병 관 리 본 부	발 간 등 록 번 호 00-0000000-000000-00 정책연구용역사업 최종결과보고서 질환중심형 바이오뱅크 사전기획 (질병 A) Planning for disease oriented biobank (Disease A) 주관연구기관: 아주대학교 산학협력단 질병관리본부
---	---	---

※ 주의 내용

주 의

1. 이 보고서는 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 최종결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.

정책연구용역사업 최종결과보고서

연구사업명	질환중심형 바이오뱅크 사전기획 (질병 A)		
발주부서	생물자원은행과	과제담당관	박 혜 경
주관연구 기관	기관명	소 재 지	대 표
	아주대학교 산학협력단	(우:443-380)수원시 영통구 월 드컵로	최 경 희
책임연구원	성 명	소속 및 부서	직위/전공
	홍 창 형	정신건강의학교실	교수/정신건강의학
총 연구기간	2016.05.26-2016.07.25	총 연구비	20,000천원
당해연도 연구기간	2016.05.26-2016.07.25	당해연도 연구비	20,000천원
보안 여부	보안(), 일반(O)	결과 공개 여부	가(O), 부()
연구참여자	총 25 명 [책임연구원 1명, 연구원 14명, 연구보조원 9명, 보조원 1명]		
세부사업 여부	해당(), 해당없음(✓) (해당사항 √표기)	세부사업 수	총 0 개

2016년도 정책연구용역사업의 최종결과보고서를 붙임과 같이 제출합니다.

붙임1. 최종결과보고서 제본(발주부서에서 요구한 부수: 붙임1 엑셀파일)

2. CD 2매(1장의 CD에 HWP, PDF파일, 결과평가의견 반영 대비표 모두 포함)

2016년 7월 25일

책임연구원 홍 창 형 (인 또는 서명)

주관연구기관장 최 경 희 (직인)

질병관리본부장 귀하

목 차

I. 연구결과 요약문

(한글)	1
(영문)	2

II. 정책연구용역사업 연구결과

제1장 최종 목표	3
제2장 국내외 기술 현황	8
제3장 최종 정책연구용역사업 내용 및 방법	24
제4장 최종 정책연구용역사업 결과	28
제5장 연구결과 고찰 및 결론	181
제6장 연구성과 및 활용계획	187
제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보	189
제8장 기타 중요변경사항	197
제9장 연구비 사용 내역	198
제10장 참고문헌	200
제11장 첨부서류	202

보고서 요약문

연구사업명	질환 중심형 바이오뱅크 사전기획 (질병 A)		
색인어	만성뇌혈관질환, 바이오뱅크, 6-Core 맞춤형 서비스, 허브, 실용화		
주관연구기관	아주대학교 산학협력단	책임연구원	홍창형
연구기간	2016. 05. 26. - 2016. 07. 25.		
■ 연구목표 ○ 최종목표 - 본 연구의 최종 목표(비전)는 만성뇌혈관질환 인체자원 6-Core 맞춤형 실용화 서비스 허브 구축을 통한 개방형 지원체계 구축임 ○ 세부목표 - 만성뇌혈관질환(혈관성치매 및 혈관성 우울증 등) 관련 인체자원 6-Core 맞춤형 실용화 서비스 허브 구축 "6-Core VISA(Verified, Integrated, Standardized, Available) Solution Biobank Service" ✓ 바이오뱅크core(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 조직) ✓ 임상core ✓ 뇌영상마커core ✓ 빅데이터 core(임상빅데이터, 모바일데이터) ✓ 활용연구 core ✓ 신경병리/뇌은행연계 core - 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축 및 개방형 네트워크 자원 활용 연구를 위한 컨소시엄 구성 - 인체자원 및 임상역학정보 표준화와 수집 계획 수립 - 수집자원 활용 방안제시 ■ 연구결과 ○ 바이오뱅크 기반 인체유래물 R&D 컨소시엄 구축 - 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 허브 구축 및 실용화를 위해 국내 6개 주요병원(아주대학교병원, 삼성서울병원, 서울아산병원, 인하대학교병원, 부산대학교병원, 전남대학교병원)을 중심으로 컨소시엄을 구성하였으며, 원활한 사업 수행을 위해 글로벌 기업 등이 참여하는 산/학/연/병 네트워크를 구축함. 인체자원 수집, 네트워크 구축 - 수집자원의 표준화와 질관리를 담당할 거점 및 핵심바이오뱅크 core 구성(아주대학교병원, 인하대학교병원, 서울아산병원) - 임상 빅데이터 및 모바일데이터 core 구성 - 뇌영상마커 core 구성 - R&D 및 산업체 연계를 위한 활용연구 core 구성 - 뇌은행연계 core 구성 ○ 인체자원 수집 계획(8.5억 원 예산 기준) - 연간 인체자원 수집 계획 수립(혈액 330건, 섬유아세포 30건, 뇌척수액 10건, 뇌조직(동의서포함) 15건) - 연간 인체자원 연계 정보 수집 계획 수립(임상/신경인지 330건, MRI 260건, 아밀로이드 PET 130건, 라이프로그데이터 30건) ○ 인체자원/임상 빅데이터/뇌영상마커 표준화 - 질병관리본부 인체자원 관리 표준지침에 따른 인체자원(혈액, 섬유아세포, 뇌척수액, 뇌조직) 수집 표준화 - 분산형-통합시스템을 이용하여 각종 임상정보와 모바일데이터의 효율적 활용 방안 제시 - MRI, PET 촬영 프로토콜 표준화 및 Data Coordination Center(DCC)를 통한 데이터 관리 ○ 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 실용화 및 연구 방안 제시 - 관련 기업체 및 연구소의 전문가 자문을 통해 Proof of Concept 연구 등 인체유래물을 이용한 연구 방향 설정 - 잠재적 target 경로 검증을 통한 바이오마커 개발 및 신약후보물질 발굴(예: 오토파지, 리소좀 네트워크, 일주기리듬장애 등) - 오믹스 연구 기반 만성뇌혈관질환 바이오마커 개발 ■ 활용방안 ○ 만성뇌혈관질환 관련 인체자원 성과창출 6-Core 맞춤형 바이오뱅크 허브 구축(VISA; Verified Integrated Standardized Available) - 성과지향 및 전향적인 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 컨소시엄 운영안 마련 - 만성뇌혈관질환 관련 인체자원 관리 및 공급의 주요 플랫폼 역할 수행			

Summary

Title of Project	Planning for disease oriented biobank (Disease A)		
Key Words	chronic cerebrovascular disease, biobank, 6-Core personalized service, hub, commercialization		
Institute	Ajou University	Project Leader	Chang Hyung Hong
Project Period	2016. 05. 26. - 2016. 07. 25.		
■ Study Goals ○ Goals : the construction of the open support system through the construction of the 6-Core VISA Solution Biobank Service. ○ Objectives: - the construction of the chronic cerebrovascular disease(e. g., vascular dementia or vascular depression) related human biospecimens, 6-Core VISA Solution Biobank Service. ✓ biobank core(blood, cerebrospinal fluid, fibroblast) ✓ clinical core ✓ brain imagining maker core ✓ big data(clinical bag data, mobile data) core ✓ research of practical use core ✓ neuropathology/an association with a brain bank core - the construction of the consortium for building a chronic cerebrovascular disease biobank and researching on open network resources - the collection of the data about human biospecimen and clinical epidemiology and their standardization - a suggestion for utilization of the collected data ■ Study Results ○ the construction of the biobank-based R&D consortium - the construction of the consortium with 6 major hospitals(Ajou University Hospital, Samsung Medican Center, Asan Medical Center, Inha University Hospital, Pusan Natioanl University Hospital, Chonnam National University Hospital) for building and utilizing the biobank hub for chronic cerebrovascular diseases, establishing networks with global businesses, collecting human biospecimens - determination of the core institutions for standardization of the collected data and for quality of the project (Ajou University Hospital, Inha University Hospital, Asan Medical Center) - the construction of the core of clinical big data and of mobile data - the construction of the core of brain imaging markers - the construction of research of practical use for R&U - the construction of an association with a brain bank ○ the collection of the human biospecimens(with the budget of 850 million won) - the establishment of an annual plan for collecting human biospecimens(blood 330 case, fibroblast 30 case, CSF 10 case, brain tissue 15 case) - the establishment of an annual plan for collecting information affiliated human biospecimens(clinical data 330 case, MRI 260 case, amyloid PET 130 case, life-log data 30case) ○ standardization of the human biospecimens/ clinical big data/ brain imagining maker - standardization of the human biospecimens according to standard guideline for management of human biospecimens by the Korea Centers for Disease Control and Prevention - suggestion for an effective usage of the clinical information and mobile data using the contributed-combined system - standardization of the MIR/ PET scan protocols and data management through the Data Coordination Center(DCC) ○ the utilization of the biobank for chronic cerebrovascular diseases and suggestion for future research - determination for research designs, such as research about Proof of Concept, with experts from related institutions and laboratories - the development of biomakers and of new drug substitutes through an investigation of potential target paths (e. g., autophagy, lysosome network, circadian rthym disorder etc) - the development of biomarkers for chronic cerebrovascular diseases based on omics research ■ Suggestion for utilization ○ the construction of a 6-Core VISA(Verified, Integrated, Standardized, Available) Solution Biobank Hub - suggestion for operating the chronic cerebrovascular diseases biobank consortium - a role of framework for management and supply of chronic cerebrovascular diseases related human biospecimens			

제1장 최종 목표

1. 목표

가. 연구목표

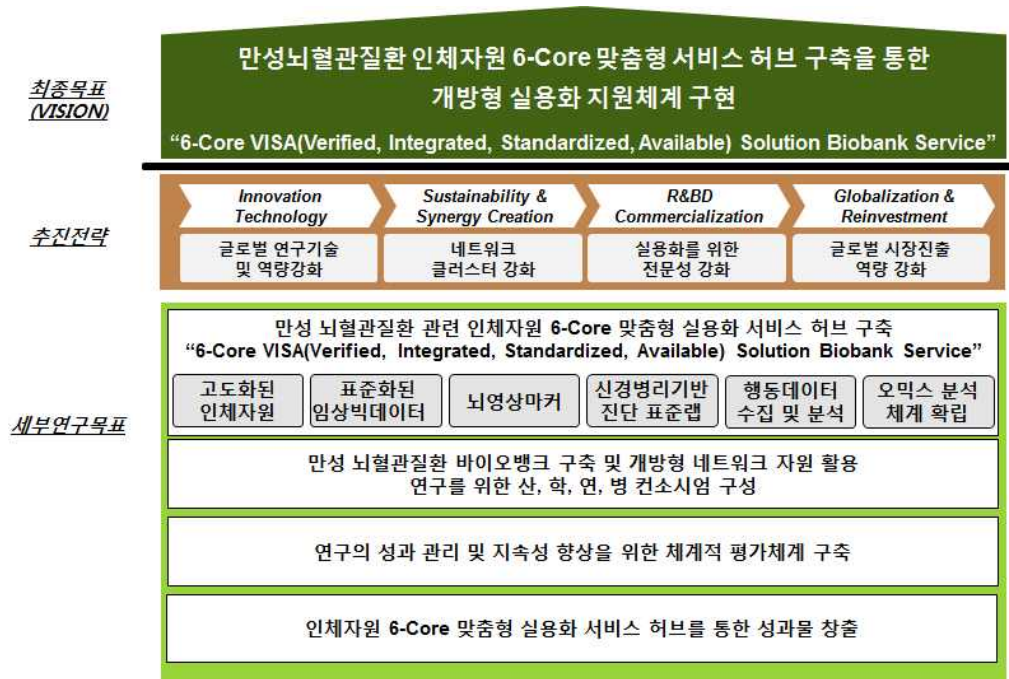


그림. 연구목표, 전략 체계도

1) 연구 최종목표

본 연구의 최종 목표(비전)은 만성뇌혈관질환 인체자원 6-Core 맞춤형 서비스 허브 구축을 통한 개방형 실용화 지원체계 구축임

2) 연구 세부목표

가) 만성뇌혈관질환 관련 인체자원 6-Core 맞춤형 실용화 서비스 허브 구축 “6-Core VISA(Verified, Integrated, Standardized, Available) Solution Biobank Service”

- (1) 표준화된 인체자원 및 맞춤형(관련) 정보 제공
- (2) 고도화된 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 조직)
- (3) 표준화된 임상 빅데이터
- (4) 뇌영상마커
- (5) 신경병리기반 진단 표준랩
- (6) 행동데이터 수집 및 분석
- (7) 오믹스 분석 체계 확립

나) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축 및 개방형 네트워크 자원 활용 연구를 위한 산, 학, 연, 병 컨소시엄 구성

다) 연구의 성과 관리 및 지속성 향상을 위한 체계적 평가체계 구축

라) 인체자원 6-Core 맞춤형 실용화 서비스 허브를 통한 성과물 창출

2. 연구추진 전략 · 방법 및 추진체계

- 아주대학교병원을 중심으로 내·외부 환경 및 역량 분석을 통하여 역량 강화, 네트워크 클러스터 강화, 실용화 역량 강화, 글로벌 역량 강화의 4가지 방향성 도출
- 전략 방향성을 바탕으로 ‘만성뇌혈관질환 인체자원 6 Core 맞춤형 서비스 허브 구축을 통한 개방형 실용화 지원체계 구현’의 최종목표 설정
- 주관연구책임자를 중심으로 6 Core 센터에서 연구를 수행하며 자문위원회, 대내외협력기관, 운영위원회, 지원활동부를 편제하여 지원 및 협력체계를 구성

가. SWOT을 통한 연구의 전략방향성 도출



그림. SWOT을 통한 연구의 전략 방향성 도출

- 1) 고령화 시대의 진입으로 노인 인구의 증가 및 만성질환 등 건강에 대한 관심 증대로 만성뇌혈관 질환연구에 기회요인이 발생하게 될 것임. 특히 만성뇌혈관질환 관련 치료제 시장이 확장되고 정부의 지원이 가속화될 것으로 예상되며 임상개발 중심의 산업의 R&D 투자도 확대될 것임
- 2) 치매질환 분야에 대한 정부의 R&D 투자는 지속되고 있으나 신약개발 등의 성과가 낮은 부분 그리고 암 등 중증질환 대비 낮은 관심도라는 위기 요인이 존재함
- 3) 본 연구팀은 만성뇌혈관질환 관련 우수한 인적/물적 인프라가 존재하며 빅데이터를 기반으로 학제적으로 접근이 가능하다는 장점이 존재함
- 4) 아주대학교병원(삼성서울병원, 서울아산병원, 인하대학교병원)을 포함 지역별 메이저 병원들이므로 많은 환자로 인해 진료와 연구를 해야 한다는 어려움이 존재함

나. 전략 방향성 도출

- 1) 글로벌 연구기술 및 역량 강화를 통한 맞춤형 서비스 제공
- 2) 네트워크 클러스터 강화 및 실용화 지원체계 구현
- 3) 실용화를 위한 전문성 강화
- 4) 글로벌 시장진출역량 강화

다. 연구목표 및 전략체계도 수립



그림. 전략체계도(최종목표-전략 연계)

1) 최종목표

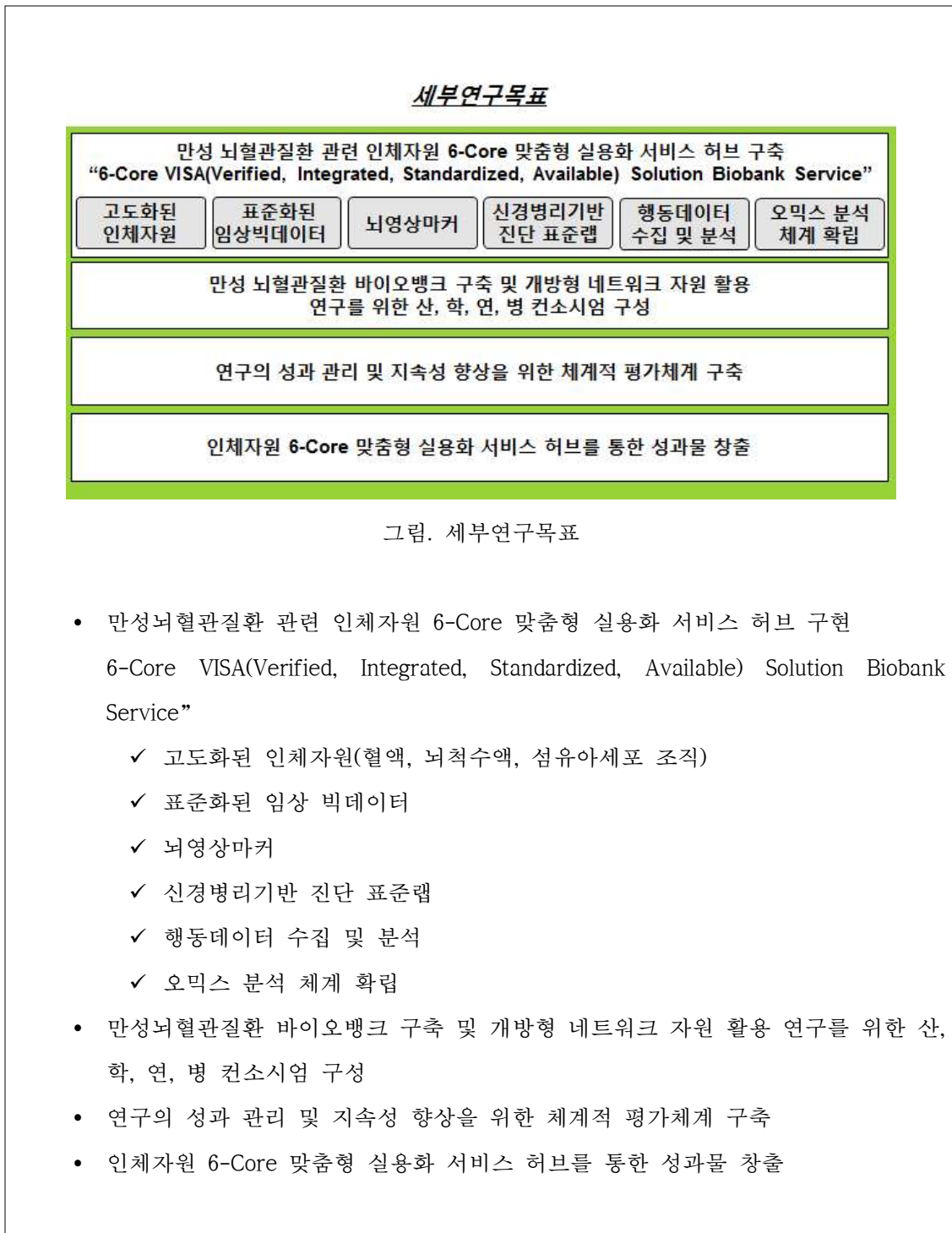
마) 만성뇌혈관질환 인체자원 6 Core 맞춤형 서비스 허브 구축을 통한 개방형 실용화 지원체계 구현이라는 최종적인 목표를 제시함

2) 추진전략

- 가) 글로벌 연구기술 및 역량 강화: 만성뇌혈관질환 관련 글로벌 기준에 부합한 연구기술의 확보 및 인적역량 강화를 전략으로 함
- 바) 네트워크 클러스터 강화(활성화): 만성뇌혈관질환에 관련된 최상의 병원들이 네트워크로 연계되어 있으며 기존의 팀워크를 중심으로 산, 학, 연, 병이 조화를 이룰 수 있는 클러스터를 형성하는 것을 전략으로 함
- 사) 실용화를 위한 전문성 강화: 연구를 넘어 실질적으로 보건의료 산업의 성장과 질병 정복을 통해 국민에 기여할 수 있도록 실용화를 강조함

3) 세부연구목표

진행되는 연구들의 연계와 연구에 대한 목표, 네트워크 자원의 활용, 체계적 평가체계, 성과물에 대한 계획을 제시함



3. 목표달성도

가. 사전 기획 과제 목표

- 1) 바이오뱅크 기반 인체유래물 R&D 컨소시엄 구축: 인체자원수집네트워크, 임상빅데이터팀, R&D연구팀, 모바일데이터연구팀, 산업체 등으로 컨소시엄 구성
- 2) 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포, 뇌조직)/IoT 라이프로그 데이터 수집 계획
- 3) 인체자원/임상 빅데이터/뇌영상마커 표준화 계획
- 4) 자원 분석 및 연구방향 선정: 잠재적 타겟 경로 검증을 통한 바이오마커 발굴/오믹스 연구

가. 목표달성도

연구 목표	세부 연구 내용	목표 달성도
질환 선정 및 이론적 근거 확립	- 치매, 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환의 환자 규모 - 사회 경제적 비용 - 치료 만족도 - 국내외 연구 동향 조사 - 자원 구축 용이성 - 연구 개발 수요 - 산업계 수요 파악	100%
질환중심형 바이오뱅크 컨소시엄 구성 및 운영계획 수립	- 대표성 고려 전국적 컨소시엄 구성 계획 - 컨소시엄 운영규정(안) 마련: 사업진도 관리, 정기회의 개최, 예산 관리, 개인정보보호, 생명 윤리 등 법적 규정사항 포함 - 컨소시엄 참여기관 간 소통 및 공동 연구 제시	100%
수집자원 및 임상역학정보 표준화, 수집 계획 수립	- 수집자원의 정의, 종류, 수집방법(SPREC코드), 패널 종류, 연도별 목표량, 정도관리 방안 ✓ 혈액 ✓ 뇌척수액 ✓ 섬유아세포 ✓ 뇌조직 (뇌은행 연계방안) ✓ MRI ✓ amyloid PET ✓ 임상변인, 신경인지검사 ✓ 병원 간 EMR 기반 빅데이터 ✓ IoT 기반 모바일 데이터	100%
수집자원 활용방안 제시	- 수집자원 분석 및 연구 개발 계획: 분석 자원의 종류 및 건수, 분석방법을 구체적으로 제시(기업체 등 연계 모색) ✓ 오믹스 등 구체적 분석 계획 수립 ✓ 질병기전 및 역학연구, 진단, 치료기술, 신약바이오마커 후보물질 개발 및 실용화 등	100%

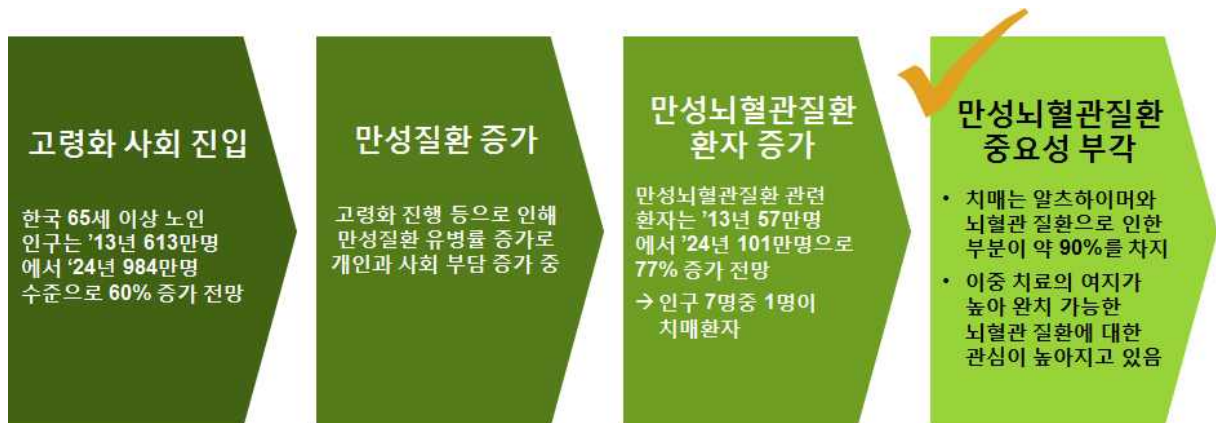
제2장 국내외 기술 현황

1. 질환 선정 배경 및 이론적 근거

- 본 연구의 범위는 고령화 및 만성질환의 증가로 발생하는 **혈관성 치매 및 혈관성 우울증**을 중심으로 한 **만성뇌혈관질환**임
- 고령화 사회 진입으로 사회적 비용이 급속히 증가하는 만성뇌혈관질환에 대하여 국가, 사회, 기업의 관심이 높아지고 있는 가운데 만성뇌혈관질환을 바이오뱅크 허브 구축을 위한 대상 질환으로 선정함
- 만성뇌혈관질환은 조기발견 시 증상완화 또는 진행을 지연시킬 수 있는 질병이나 현재 적절한 조기진단 및 치료방법 부재로 많은 의료비용(글로벌 기준 2030년 1조 달러 예상)이 발생함
- 만성뇌혈관질환의 특이적인 치료제 개발 및 조기진단 등을 위한 정확한 진단기술 개발이 절실히 요구되며 적극적 R&D 지원이 필요한 분야임

가. 만성뇌혈관질환(혈관성 치매 및 혈관성 우울증) 연구의 중요성

1) 질환 선정 개요



*출처: 한국생물공학회, KDI, 보건복지백서

그림. 대상 질환 선정

- 가) 본 사업은 **혈관성 치매 및 혈관성 우울증** 등 만성뇌혈관질환을 중심으로 기획함
- 나) 고령화 사회에 진입하면서 치매와 혈관성 우울증 같은 만성뇌질환이 지속적으로 증가할 것으로 전망됨
- 다) 뇌혈관 문제로, 질병 진행 억제 및 치료 가능성이 높은 만성뇌혈관질환에 대해 글로벌 제약업체의 연구에 대한 관심이 높아 본 연구의 대상 질환으로 선정함

가. 만성뇌혈관질환 선정 이유

1) 고령화 사회로 인한 만성뇌혈관질환 환자 수 증가



고령화 사회로 인한 노인인구 증가로 만성뇌혈관질환 환자수가 급속히 증가하고 있음에 따라 만성뇌혈관질환 치료 및 관리가 중요해지고 있음

그림. 만성뇌혈관질환 환자 수 증가

- 가) 초고령 사회를 맞이하여 노인 인구가 급증함에 따라 만성뇌혈관질환 환자 수가 지속적으로 증가하고 있으며, World Alzheimer Report에 따르면 2015년 기준 세계 만성뇌혈관질환 인구는 약 4,680만 명이나 2050년에는 3배인 1억 3,150만 명에 이를 것으로 전망됨
- 나) 국내의 경우 2012 기준 만성뇌혈관질환 노인 환자 수는 54만 명이나 2030년에는 2배 이상인 120만 명을 넘어설 것으로 전망됨

2) 치매로 인한 질병 부담 증가

가) 치매 질병 현황

- (1) 고령화 시대를 맞이하여 노인 인구가 급증함에 따라 전체 노인(65세 이상)의 치매 유병률은 전 세계적으로 5-10% 정도로 알려졌으며 2020년에는 9.0%(약 69만 명)로 추정됨
- (2) 현재 65세 이상 한국 노인의 치매 유병률은 6.3-13%로 추정되며(보건사회연구원 1997; Youn et al. 2005; 김기웅 등 2006), 2020년에는 치매 환자수가 77만 명에 이를 것으로 추산됨

구분	2000	2007	2010	2020
65세 이상 노인인구 수	3,395	4,810	5,357	7,701
치매 노인 수	282	399	461	693
치매 유병률(%)	8.3	8.3	8.6	9.0

표. 국내 치매 환자 수 추이 (한국보건사회연구원)

- (3) 전 세계 치매 인구는 2015년에 약 4,680만 명이나, 2050년에는 약 3배 증가하여 1억 3,150만 명에 이를 것으로 예상
- (4) 2012년 약 54만 명에서 2030년에는 약 127만 명, 2050년에는 약 271만 명으로 20년마다 약 2배씩 증가할 것으로 추산



그림. 치매노인 수 및 유병률 추이

나) 치매의 정책적 측면

- (1) 선진국인 미국, 영국과 고령화로 사회적 문제를 겪고 있는 일본 등은 치매의 중요성을 국가적으로 인식하며 법률제정 및 예산편제를 통해 국가적 대처방안을 제시함

- **법.제도**
1992년 치매 연구법을 시작으로 치매관련 프로젝트법 및 책임법 제정
- **국가계획**
'12년 치매관리를 위한 국가계획 수립
- **예산**
'12년 국가치매관리종합계획 추진을 위해 15,600만 달러를 투자
- **연구개발**
Alzheimer's disease research center (ADRC)를 전국적으로 지정하고 연간 900억원 예산으로 운영
- **법.제도**
'12년 치매에 관한 조사연구 추진에 대한 규정을 추가하여 재개정
- **국가계획**
치매 관련 대책을 담은 '치매 대책 5개년 계획(오렌지플랜, 2013~2017년)'을 수립
- **예산**
'15년, 신오렌지 플랜: 약 161억엔 예산 배정
일본료연구개발기구 뇌질환연구: 68억엔 책정
- **연구개발**
뇌전체의 신경회로 구조 및 기능해명, 치매·우울증 등의 정신질환의 발병 메커니즘 분석 등의 연구진행



- **법.제도**
'Disability Discrimination Act 1995': 치매환자 임금보장, 'Mental Capacity Act 2005': 치매환자 지원 및 보호하는 법 제정
- **국가계획**
'09년 'Living well with Dementia: National Dementia Strategy' 발표
- **예산**
치매연구개발에 2015년 6,600만 파운드의 투자
뇌질환 연구에 향후 5년간 1억 파운드 투입계획
- **연구개발**
뇌신경 및 정신건강 관련 연구는 여러 연구기관 간의 공동 프로젝트를 통하여 대부분 추진
- **법.제도**
'11년 8월 치매관리법을 제정하여 '12년 시행하였고 '15년 1월 법률의 일부를 개정
- **국가계획**
'정부, '제3차 치매관리종합계획 (2016~2020년)' 확정
- **예산**
치매 관리 사업에 대한 보건복지부의 2014년 예산은 516억원(치매관리사업의 현황과 개선과제, 2014)
- **연구개발**
치매 관리법 제10조에 따라 중앙치매 센터를 중심으로 연구를 수행

그림. 치매 관련 해외 정책환경 비교

- (2) 치매 예방과 치료 방법을 적극적으로 모색하고 국제적인 협력과 정보교환을 유도
- (3) 한국은 2015년 1월 법률의 일부를 개정하여 같은 해 7월부터 강도 높게 시행하고 있으며 치매관리법에서는 치매의 예방, 치매환자의 진료·요양 및 치매퇴치를 위한 연구 등

에 관한 정책을 종합적으로 수립·시행하도록 규정함

- (4) 정부는 ‘제3차 치매관리종합계획(2016~2020년)’ 확정을 통해 치매관리를 위한 종합계획을 수요자 관점 정책으로 강도 높게 개편하였으며 향후 치매정밀검진 비용 건보 지원, 24시간 방문요양서비스, 치매가족상담 및 치매전문병동 수가를 신설할 예정임
- (5) 지원 예산은 약 4,807억 원으로 지역사회중심 치매예방, 진단, 치료, 돌봄서비스 통합제공, 치매환자 가족부담경감, 연구 및 통계 인프라 확충 등 4가지 분야를 중심으로 수요자 관점의 정책과제로 편성됨
- (6) ‘치매안심마을’ 지정, ‘치매예방실천지수’ 개발 등 추진

사업명	기간	금액 (단위: 억 원)
한국형 치매 예방을 위한 노인치매코호트 구축	‘16 ~ ’ 17	12
치매 조기진단을 위한 바이오마커	‘16 ~ ’ 18	60
한국형 치매환자의 특징에 부합한 맞춤형 치료제 개발	‘16 ~ ’ 20	46.8
뇌과학 원천기술개발, 한국인 표준 치매뇌지도 구축	‘14 ~ ’ 18	300

표. 정부추진 주요 치매임상연구 현황(2015년 기준)

다) 치매의 경제적 측면

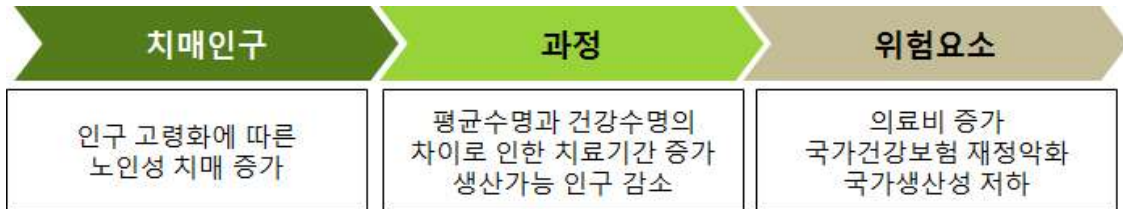
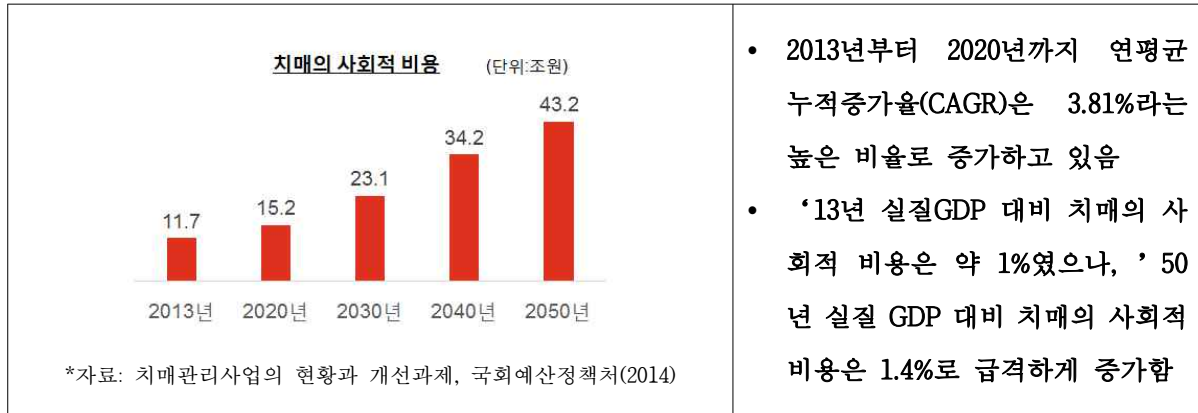


그림. 치매의 진행에 따른 경제적 효과

- (1) 치매는 조기 발견 시 질병 증상의 완화 또는 진행을 지연시킬 것으로 생각되는 질병임에도 현재 적절한 조기진단 및 치료 방법 부재
- (2) 현재 우리나라는 급속한 노령화로 치매 인구가 급증하고 있으며, 이에 따라 의료비와 사회경제적 부담이 증가할 것으로 예상
- (3) 치매 치료 및 관리 비용 증가로 사회·경제적 부담이 가중되고 있으며 전 세계 치매와 관련한 사회·경제적 비용은 2010년 6,040억 달러로 추산됨(전 세계 GDP의 1%). 2030년에는 1조 달러에 이를 것으로 예측됨(World Alzheimer Report 2014 (2014))
- (4) 심장질환보다 현저히 높은 금액이 발생하게 됨(World Alzheimer Report 2014 (2014))
- (5) 주요 질환별 사회적 비용: 치매 230억 파운드, 암 120억 파운드, 심장질환 80억 파운드, 뇌졸중 50억 파운드
- (6) 국내 치매와 관련된 사회·경제적 비용은 2013년 기준 11조 7,000억 원으로 2050년에는

43조 2,000억 원까지 증가할 것으로 예측 (*치매관리사업의 현황과 개선과제 (2014))



(7) 치매의 조기검진과 약물치료를 동시에 시행할 경우, 환자 1인당 연간 1,217만 원, 총 경제적 편익은 2조 7,987억 원 기대 가능

구분	개인당, 경제적 편익 구분	2007년	2013년
조기검진 및 약물치료	1인당 편익	10,695,480원	12,166,256원
	경제적 총 편익	-	2조 7,897억 원

표. 조기검진 및 약물치료로 인한 경제적 편익

아) 치매의 조기발견 중요성

(1) 치매 고위험군의 조기발견을 통해 치매의 발병을 2년 정도 지연시킬 경우 20년 후 치매 유병률이 80% 수준으로 감소할 것으로 예상

지연변수	0년	1년	2년	5년
20년 후	100	89.5	80.1	57.6
40년 후	100	89.4	79.5	56.3

* Jorm AF, Australian And New Zealand Journal of Psychiatry(2005)

표. 치매 고위험군 조기발견에 따른 유병률 감소

(2) 국민들의 치매 및 경도인지장애의 조기진단 욕구 증가

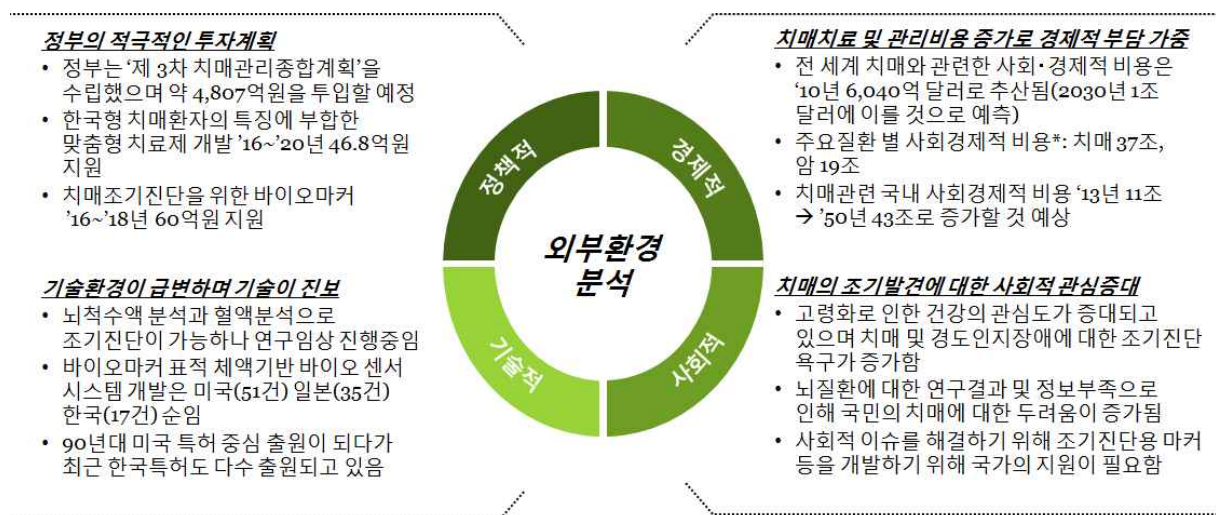
- 삶의 질 향상과 건강문제 해결에 관심이 고조되고 있으나 뇌질환에 대한 연구결과 및 정보 부족으로 치매, 정신질환 등에 대한 두려움이 증가

(3) 치매 선별을 위한 진단 마커 개발 필요성

- 치료제의 효능 검사를 빠른 시간 내에 측정하는 방법과 치매의 조기 진단과 질환에 특이적인 치료제의 투여를 위한 정확한 진단 기술 개발이 절실히 요구됨
- 진단 타겟으로서 혈액을 이용한 마커 개발의 합리성 및 필요성
- 현실적으로 MRI 등의 neuroimaging의 경우 비용과 정확도에 한계가 있고 확진 검사

에 필요한 조직의 생검은 불가능하여 병리학적 최종 진단을 내리는 것이 어려움

- 혈액이나 뇌척수액에서 특이하게 증가하거나 감소하는 biomarker를 측정함으로써 치매의 조기진단 및 감별 진단에 이용하려는 시도가 이루어지고 있음
- 최근 급속도로 발전하고 있는 오믹스 기술을 이용하여 biomarker의 양이나 변화를 측정함으로써 질환의 진단에 기여할 수 있을 것임
- 최소 침습적인 치매질환 조기 진단법은 차세대 진단시장을 견인할 수 있는 매우 획기적인 것으로 그 초기 개발과 시장개척은 국가적인 지원이 절대적으로 필요함. 특히 초기 치매질환은 복잡하고 다양한 검사가 필요하므로 간단하고 편리하게 초기 진단을 할 수 있는 진단법에 대한 시대적 요구가 증대되고 있으며, 마커의 개발로 보건의료 생태계의 성장이 견인될 수 있음



* 출처: World Alzheimer Report 2014

그림. 치매 관련 외부환경 분석

자) 피질하 허혈성 혈관성 인지장애(치매 및 경도인지장애)

(1) 혈관성 치매는 허혈성 및 출혈성 뇌혈관질환 혹은 심혈관질환에 의한 허혈성-저산소성 뇌병변과 관련된 치매의 임상적인 한 형태임

- 혈관성 치매는 기억력 등의 인지기능과 행동조절에 관여하는 대뇌 주요 부분에 뇌혈관질환으로 인한 병변이 발생하여 치매가 초래된 경우로 정의되며(Roman, 2002), 여러 가지 종류가 존재
- ‘혈관성 인지장애(vascular cognitive impairment; VCI)’는 이보다 광범위한 개념으로 뇌혈관질환에 의해 발생하는 모든 경우의 인지기능장애를 의미하며, 혈관성 치매와 뇌혈관질환으로 인한 다양한 형태의 혈관경도인지장애(vascular cognitive impairment no dementia; VCIND)를 모두 포함
- 혈관성 치매는 알츠하이머병 다음으로 흔한 치매의 원인이지만, 혼합치매를 포함한 다면 혈관성 치매는 노인에게서 가장 흔한 치매의 원인일 것임(Rockwood et al.,

2000)

- 혈관성 치매의 진단은 신경학적 진찰에서 국소 신경학적 결손 증상과 함께 뇌영상 검사에서 혈관성 병변이 확인되고, 병변과 치매 사이에 시간적-논리적인 연관성이 판명되면 진단을 내릴 수 있음
- 피질하 혈관성 치매인 경우에는 서서히 시작하여 점진적으로 악화되는 인지기능장애를 보일 수 있어서 뇌영상 없이는 알츠하이머병과 감별 진단이 어려울 수 있음 (Longstreth et al., 1996).
- 혈관성 치매 대상자가 나타내는 인지장애의 뚜렷한 특징은 수행능력 장애이며 (Graham et al., 2004) 행동심리증상이 나타남
- 혈관성 치매의 치료는 혈관성 위험인자의 조절을 통해 예방하는 것이 중요하며, 현 시점에서 혈관성 치매의 중심 증상을 개선하는 것으로 공식적으로 인정된 약제는 없음. 단지, ChEIs나 memantine 같은 몇몇 약제가 일부 임상 시험의 결과를 근거로 제한적으로 사용되고 있음

(2) 국내 치매환자 중 알츠하이머 치매는 71.3%, 혈관성 치매는 16.9%, 기타 치매는 11.8%의 비율을 차지함

구분	65-69	70-74	75-79	80-84	85≤	전체
치매 유병률(%)	3.6	5.2	11.3	17.8	30.5	9.2
혈관성 치매 유병률(%)	1.2	1.6	3.7	3.5	3.6	2.0

표. 국내 연령별 치매 유병률 (전국치매역학조사, 2011)

구분	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90≤	전체
유럽 (Lobo et al., 2000)	0.5/0.1	0.8/0.6	1.9/0.9	2.4/2.3	2.4/3.5	3.6/5.8	1.6
중국 (Liu et al., 2003)	0.3	0.5	0.7	1.2	2	3.1	0.7

표. 외국의 혈관성 치매의 성별, 연령별 유병률 (남성/여성, %)

(3) 이번 연구에서 정의하는 정책용역사업의 연구범위는 고령화 및 만성질환의 증가로 급격하게 증가하는 뇌혈관질환의 만성뇌혈관질환인 혈관성 치매임

- 뇌혈관질환은 전 세계적으로 2번째로 가장 흔한 사망원인이며 3번째로 가장 흔한 장애의 원인임(Feigin et al., 2010)
- 북미와 유럽에서 혈관성 치매는 전체 치매의 10-20%를 차지함(Lobo et al., 2000)
- 65세 이상 인구의 혈관성 치매 유병률은 1.2-4.2%로 추정되며(Hebert et al., 1995) 국내 혈관성 치매의 유병률은 연령별로 1.2-3.6%로 외국보다 상대적으로 높음(Kim et al., 2011)
- 65세 이상 한국 노인의 우울증 유병률은 주요 우울장애로 한정했을 때 약 1%, 경증

의 우울증상까지 포함했을 때 약 15%에 이르며 뇌혈관질환 환자의 약 24%에서 우울장애가 발생함(대한노인정신의학회, 2014)

3) 혈관성 우울증으로 인한 질병 부담 증가

가) 혈관성 우울증 질병 현황

- (1) 혈관성 우울증은 급성 뇌혈관질환 이후 혹은 만성 뇌허혈성 변화에 의해 발생하는 우울증을 의미함. 뇌졸중 후 우울증의 유병률은 25-32% 정도로 흔하며(Ayerbe et al., 2013) 특히 피질하 경색, 열공경색과 가장 높은 병발률을 보임. 뇌졸중 후 6개월 안에 주요 우울증이 발생하는 경우가 많고 이는 재활을 어렵게 하는 요인이 됨(Parikh et al., 1987). 또한, 노년기 우울증에서는 조발 우울증과 비교해 뇌혈관질환을 시사하는 뇌백질 이상이 4배 이상 많음(Herrmann et al., 2008)

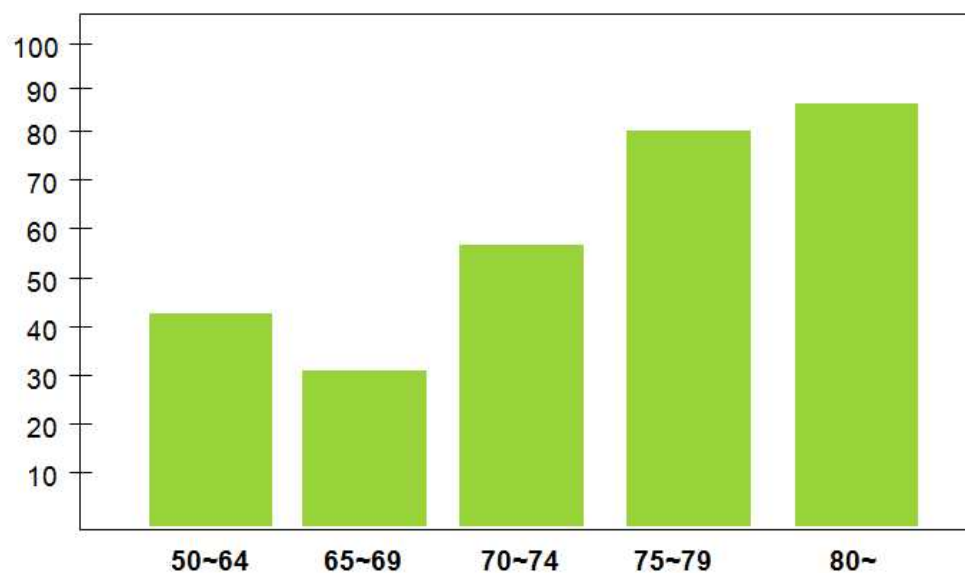


그림. 노인 우울증 중 나이에 따른 혈관성 우울증 정도

	Major depressive disorder	Minor depressive disorder
Age (years)		
65-69	5.54 (3.26-8.72)	3.58 (1.80-6.32)
70-74	3.23 (1.31-6.53)	4.61 (2.23-8.31)
75-79	9.32 (4.75-16.07)	5.93 (2.13-11.84)
≥80	1.39 (0.03-7.50)	6.94 (2.29-15.47)
Age-adjusted†	4.93 (3.34-6.52)	4.77 (3.20-6.33)
Gender		
Men	2.34 (0.63-4.06)	2.68 (0.85-4.50)
Women	6.99 (4.54-9.44)	6.02 (3.73-8.31)
Gender-adjusted†	5.09 (3.48-6.70)	4.66 (3.11-6.20)
Education		
Non-educated	10.14 (5.78-16.16)	6.76 (3.48-11.71)

	Major depressive disorder	Minor depressive disorder
Educated	3.71 (2.31-5.62)	4.06 (2.59-6.04)
Education-adjusted†	5.17 (3.55-6.79)	4.72 (3.17-6.28)
Overall crude	5.04 (3.44-6.65)	4.62 (3.08-6.16)
Age, gender- and education-adjusted†	4.90 (3.32-6.48)	4.95 (3.36-6.54)
Age, gender- and education-standardized‡	5.37 (3.72-7.03)	5.52 (3.84-7.19)

*Cases per 100 population of given age with 95% confidence intervals.

†Age-adjusted to the population of Seongnam

‡Standardized to 2005 Korean population

표. 노인 우울증 중 나이에 따른 혈관성 우울증 정도(Park et al. 2010)

- (2) 우울증은 의학적, 사회적, 경제적으로 중대한 건강 문제로서 인지기능 저하 및 치매 발병과도 연관되어 있고, 기능상실 정도와 내과적 사망률까지 악화시킬 수 있음(Avery, Winokur, 1976, 대한노인정신의학회, 2014)

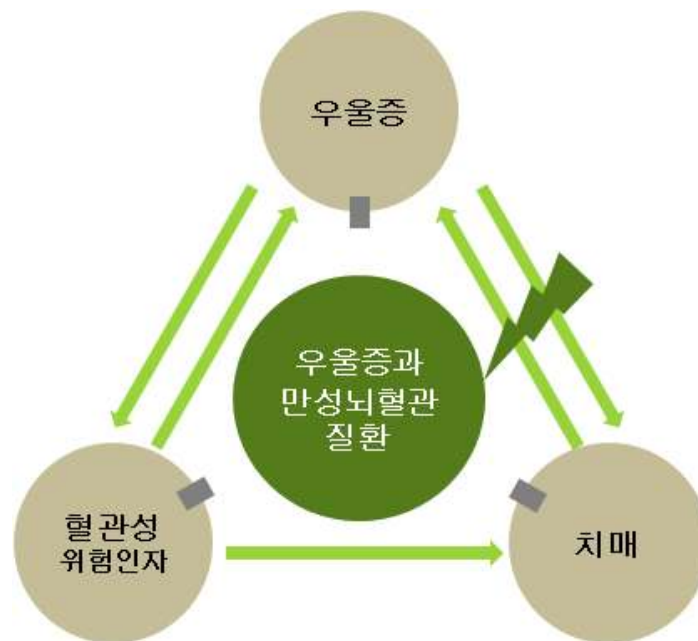


그림. 우울증과 만성뇌혈관질환과의 관계

- (3) 혈관성 우울증의 진단은 병력, 신체진찰, 뇌영상 검사에서 혈관성 병변이 확인되고, 병변과 우울증상 사이에 시간적-논리적인 연관성이 판명되면 진단을 내릴 수 있음
- 혈관성 우울증은 일반적인 우울증과 비교해 고령, 파킨슨증, 정신운동 지체, 무의욕, 인지기능 저하를 동반하며 죄책감, 망상, 환청이 덜 나타나는 것으로 알려짐(Alexopoulos et al., 1997, Krishnan et al., 1997, Krishnan et al., 2004)
 - 혈관성 우울증에서 나타나는 인지기능 저하는 수행기능장애로 동기, 조직화, 계획,

실행의 어려움과 무감동, 무관심을 동반함(Vataja et al., 2005, Alexopoulos et al., 2002)

- 혈관성 우울증의 치료는 정립되어 있지는 않으나 일반적인 우울증 치료와 마찬가지로 약물치료, 정신치료, 이들의 병용이 도움이 되는 것으로 알려짐
- 삼환계 항우울제, SSRI, SNRI, bupropion 등과 같은 항우울제의 표준용량으로 호전됨(대한노인정신의학회, 2014)

(4) 우울증 발생의 고위험군의 경우 뇌졸중 후에 항우울제를 예방적으로 사용해볼 수 있으나, 피질하 허혈성병변을 동반하는 혈관성 우울증은 항우울제에 대한 치료반응이 좋지 않음(Wint, Cumming, 2013). 혈관성 우울증에 대한 새로운 진단 및 치료 개입 방안을 모색할 필요가 있음

다. 만성뇌혈관질환(혈관성 치매 및 혈관성 우울증) 바이오뱅크 구축의 필요성

1) 만성뇌혈관질환(혈관성 치매 및 혈관성 우울증) 연구개발비용 증대 필요

가) 치매의 산업기술적 측면

(1) 치매에 대한 기술환경 변화

진단 유형		관련 기술명	조기진단 가능 여부	세계적 기술수준	임상적용 현황	진단 정확도
문진법		MMSE	불가	안정화 단계	적용	50-70%
뇌영상	구조적 뇌영상	MRI, CT	불가	안정화 단계	일부 적용	80%
	핵의학적 뇌영상	PET, SPECT	불가	개발 단계	연구임상	100%
뇌척수액 분석		CSF, Biomarker	가능	안정화 단계	연구임상	100%
혈액 분석		Blood, Plasma, Serum, Biomarker	가능	도입 단계	연구임상	100%

표. 치매 진단/예측 기술별 현황 및 특징 요약

* 자료: 치매 조기진단 연구개발 현황 및 전망, 한국연구재단 웹진

(2) 국가별 특허동향

(가) 국가적 지원의 당위성

- 알츠하이머 진단 방법 기술과 관련된 특허는 1990년대 초반부터 출원되기 시작하여 점차 증가하는 양상임
- 약 5년 주기로 비교적 큰 폭의 증가와 감소를 반복하며 최근에도 활발하게 출원되고 있음

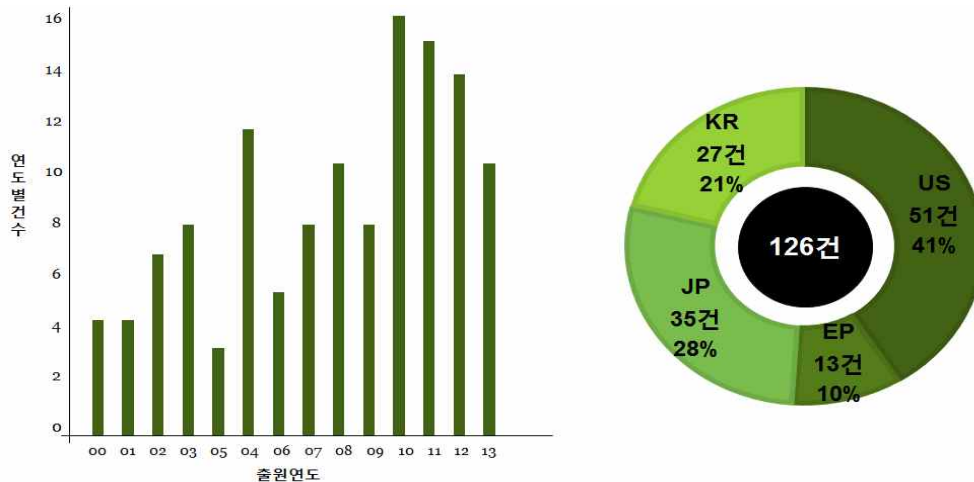


그림. 연도별 누적 특허동향

* 출처: 알츠하이머병 중심병태생리 바이오마커 표적 채액기반 조기 진단 바이오 센서 시스템 개발, 보건의료기술연구개발사업, 보건복지부, 2015

- 국가별 출원 동향을 살펴보면, 전체 126건 중 미국 특허가 51건(41%)으로 가장 높은 점유율을 보이고 있고, 이어서 일본, 한국, 유럽 특허 순이며, 1990년대에는 미국 특허 중심으로 출원되다가 최근에는 미국특허와 함께 일본특허와 한국특허도 다수 출원되고 있음
- 전 세계적으로 $A\beta$ 검출 기술에서부터 tau 검출 기술과 $A\beta + \text{tau}$ 검출 기술로 연구 개발이 확대되는 양상인데, 아직 한국에서는 이에 대한 연구개발이 미흡한 것으로 판단됨
- 이에 따라 tau 검출 기술과 $A\beta + \text{tau}$ 검출 기술에 대한 신속하고 집중적인 연구개발을 통하여 이 기술에 대한 한국에서의 특허 확보가 시급한 것으로 분석됨

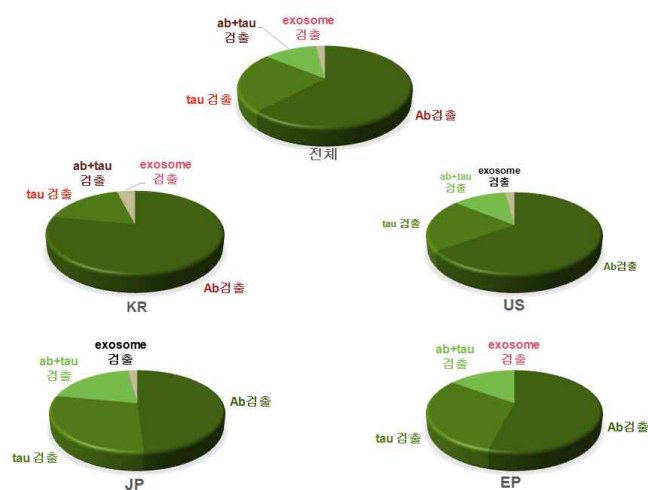


그림. 특허동향

* 출처: 알츠하이머병 중심병태생리 바이오마커 표적 채액기반 조기 진단 바이오 센서 시스템 개발, 보건의료기술연구개발사업, 보건복지부, 2015

(나) 주요 출원인별 특허동향

- 알츠하이머 진단 방법 기술에 대한 특허를 가장 많이 보유한 출원인은 Blanchette Rockefeller Neurosciences Institute(US)로서 전체 10건의 특허를 보유함
- 전체적으로 미국과 벨기에 및 독일 국적 출원인들이 연구개발을 주도하는 것으로 분석됨
- 다출원 상위 주요 출원인들은 미국특허, 일본특허 및 유럽특허를 고르게 보유하고 있으며, 한국 국적 출원인으로는 한국전자통신연구원과 서울대학교가 각각 3건의 특허를 보유하고 있음

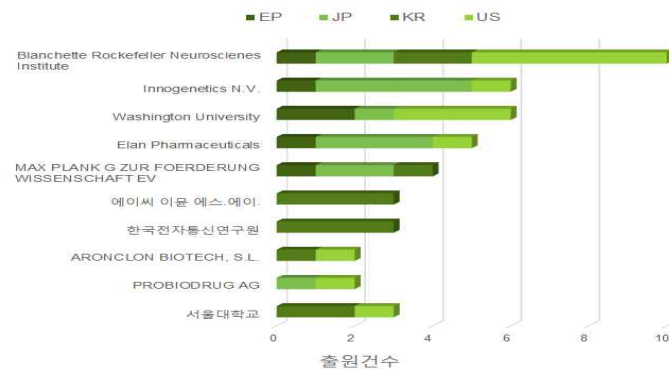


그림. 특허현황

* 출처: 주요 출원인 Top 10 알츠하이머병 중심병태생리 바이오마커 표적 체액기반 조기 진단 바이오 센서 시스템 개발, 보건의료기술연구개발사업, 보건복지부, 2015

가) 만성뇌혈관질환의 높은 사회비용 대비 현저히 낮은 연구비 투자 지속

- (1) 영국의학저널인 BMJ의 2015년 영국 데이터를 기반으로 만들어진 보고서에 따르면, 만성 뇌혈관질환은 암이나 심혈관질환보다 건강 및 사회적 비용이 3배 정도 소요되는데도 연구개발 비용이 현저히 적은 것이 문제점으로 지적됨
- (2) 2010년 기준으로 우리나라 정부의 연구개발 투자금액 중 만성뇌혈관질환 관련 연구개발 투자금액은 암 관련 연구개발 투자금액 2,097억 원의 7분의 1 수준인 318억 원에 불과했음
- (3) 급격한 인구 고령화에 따른 만성뇌혈관질환의 사회·경제적 비용 증가를 고려하여 국가 차원의 연구개발 투자 확대가 필요함

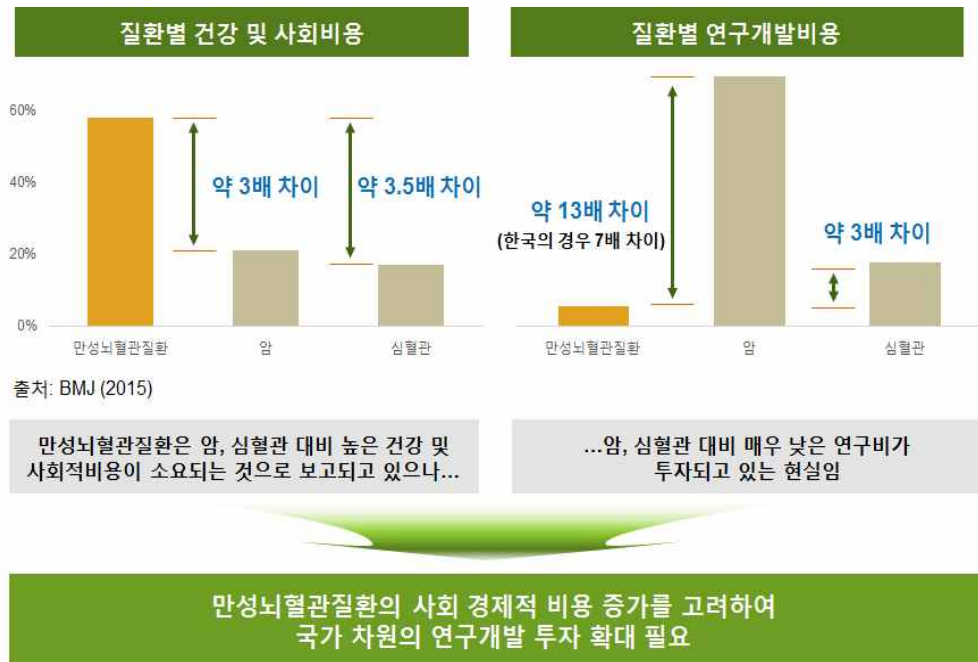


그림. 주요 질환별 건강/사회적 비용과 연구개발 비용 비교

2) 만성뇌혈관질환 치료제 시장 확대

가) 글로벌 기업들의 관심만성뇌혈관질환 치료제 시장 확대에 대한 높은 관심

- (1) Globaldata의 2015년 보고서에 따르면, 고령화 사회 이슈에 따른 글로벌 대표 제약사들의 관련 Pipeline 증대 등으로 만성뇌혈관질환에 대한 치료제 시장이 크게 성장할 것으로 전망됨



그림. 만성뇌혈관질환 치료제 시장 전망

- (2) 세계적으로 제약/바이오/의료기기/IT 등의 업체에서 만성뇌혈관질환 관련 치료제와 웨어러블기기 개발 등에 대한 관심이 지속적으로 높아지고 있음



그림. 글로벌 제약사의 만성뇌혈관질환 치료제 개발을 위한 높은 관심

- (2) 2015년 영국 보건복지부는 만성뇌혈관질환 관련 새로운 치료제 개발을 위해 1,000억 원 이상의 펀드를 조성하였으며, Biogen, GSK, Johnson & Johnson, Lilly, Pfizer, Takeda 등 글로벌 대표 바이오/제약사가 펀드에 참여할 정도로 만성뇌혈관질환 치료제 개발에 관심이 높음

3) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축의 필요성 및 방안

가) 해외 현황

(1) HBTRC (Harvard Brain Tissue Resource Center)

- (가) 하버드 대학에서 1978년 시작한 신경 및 정신질환 관련 바이오뱅크. 뇌조직, 혈액, 뇌척수액, 임상정보 등을 핵심 자원으로 하며, 지난 40년간 수천 건 이상의 자원을 모음. 2000년부터 2013년까지 Nature, Molecular Psychiatry 등 유수한 저널을 포함하여 300여 개 이상의 논문이 출간되었음

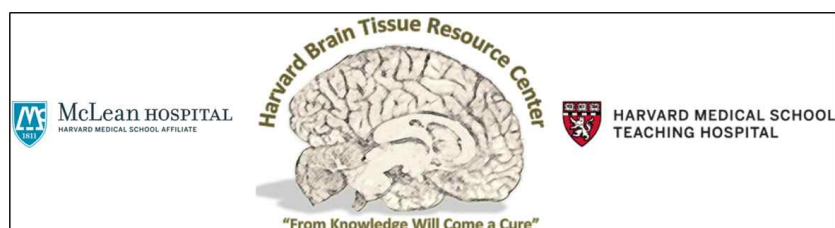


그림. Harvard Brain Tissue Resource Center

- (나) 하지만 HBTRC의 경우 뇌조직 이외의 생체정보 및 임상정보의 양이 제한적이라는 한계점이 있었고, 미국 내에서 비슷한 형태의 신경 및 정신 질환 관련 바이오뱅크들이 생겨나 바이오뱅크 간 네트워크 구축이 요구되었으며, 바이오뱅크 자원의 수요자 및 연구자 중심의 분양체계 및 고도화된 바이오뱅크의 필요성이 대두하면서 국가 주도 뇌질환 바이오뱅크 구축의 필요성이 제기됨

(2) NIH NeuroBioBank

(가) 2013년 미국 국립보건원(NIH)은 미국 전역의 6개 뇌질환 연구기관(마운트시나이대, 하버드대, 마이애미대, 피츠버그대, 메릴랜드대, 세폴베다연구조합)과 협력하여 NIH NeuroBioBank를 구축

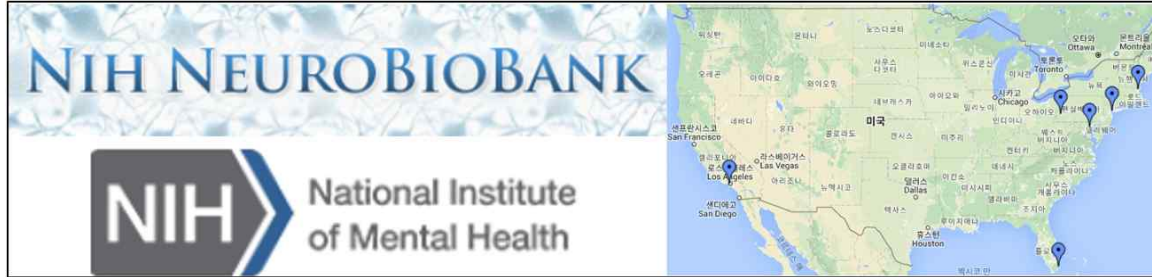


그림. NIH NeuroBioBank를 구성하는 6개 뇌질환 연구기관의 협력체제

(나) NIH NeuroBioBank에서는 뇌신경, 정신 질환 환자들의 인체자원을 공유하고 연구를 촉진하기 위한 일종의 플랫폼이자 웹기반 은행으로 볼 수 있음. 실제 NIH NeuroBioBank의 홈페이지에서는 바이오뱅크에서 보유하고 있는 자원의 종류 및 기본적인 환자정보(성별, 나이, 질환 등)를 공개하고 이를 검색할 수 있는 틀을 제공하고 있으며, 연구계획과 함께 인체자원 요청 시 이를 심사하여 적극적으로 자원분양을 진행하고 있음. 또한, 자원요청 및 심사과정이 온라인으로 진행되어 접근이 용이함

Age Group	Data Last Updated: May 27, 2016								Clear	Create Request
Brain Region	Repository	Subject Id	Disorder	Age	Sex	PMI (hours)	RIN	Material Type	Request (0)	
Brain Tissue Formalin Fixed Indicator	Miami	HBEC	Dementia, Schizophrenia	71	Male	14	8.5	Brain	☐	
Brain Tissue Frozen Indicator	Miami	HBEH	Parkinson's Disease	73	Male	23	5.1	Brain	☐	
Brain Tissue Paraffin Embedded Indicator	Miami	HBEK	Dementia	77	Female	25	8.6	Brain	☐	
	Miami	HCTZZD	Control	53	Male	20	8.3	Brain	☐	
	Miami	HCTZZG	Control	88	Female	18	7.8	Brain	☐	

그림. NIH NeuroBioBank 홈페이지에서 제공하는 연구대상자 검색도구 일부

(다) 하지만 위에서 언급한 HBTRC(Harvard Brain Tissue Resource Center) 및 NIH NeuroBioBank 모두 뇌조직, 혈액, 뇌척수액 등 인체자원을 수집하는 것을 첫째 목표로 하였기에 고도화된 임상자원 수집은 제한적이었던 것으로 보임. 또한, NIH NeuroBioBank에서는 웹기반 플랫폼을 제공함으로써 수요자 친화적 모델을 제시하고 있으나, 이 역시 특정 질환에 집중하지 않은 채 너무 다양한 질환을 대상으로 폭넓게 수집된 인체자원을 한군데로 모아 놓았기에 목적성이 모호해지는 부분이 있었음. 따라서 기초연구 및 응용연구에서의 활용이 원활치 않았을 것으로 추측됨. 새로운 바

이오뱅크의 모델에서는 수요자 친화적 모델에 더하여 질환 중심형 바이오뱅크를 구성하고 이를 지속 가능한 형태로 구축하는 것이 필수적임

가) 만성뇌혈관질환 관련 자원 구축의 현황 및 문제점

(1) 국내 자원 확보의 어려움

(2) 치매 및 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환 관련 고도화된 인체자원의 부족

질환 구분		자원수집 vial 수	자원수집 누적(명)수	비고
전체 질환	중양 + 비중양 질환	2,728,054	221,010	
치매 질환	알츠하이머 치매	21582	880	
	혈관성 치매	1471	71	
	파킨슨 치매	42	6	
	알코올성 치매	0	0	
	기타 치매	6734	925	
	소 계	29,829 vials	1,882명	

표. 치매 세부질환별 KBN 자원 보유 현황(2008-2014)

치매종류	강원대	계명대	경북대	부산대	서울대	원광대	전북대	제주대	충북대
알츠하이머	4,364	0	24	17,167	0	6	21	0	0
혈관성치매	344	0	0	1,104	0	5	0	0	18
파킨슨치매	42	0	0	0	0	0	0	0	0
알코올성치매	0	0	0	0	0	0	0	0	0
기타치매	5,845	35	0	554	236	0	7	12	45
합계	10,595	35	24	18,825	236	11	28	12	63

표. 병원별 KBN 치매 자원 보유 현황(2008-2014)

(가) 혈관성치매의 경우 누적 명수는 71명 정도로 부족한 실정임

(나) 상대적으로 많은 자원을 확보한 부산대학교병원이 본 컨소시움에 참여함

제3장 연구내용 및 방법

1. 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 연구 내용

세부 연구 내용
• 치매, 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환의 환자 규모 • 사회·경제적 비용 • 치료 만족도 • 국내외 연구 동향 조사 • 자원 구축 용이성 • 연구 개발 수요 • 산업계 수요 파악
• 대표성 고려 전국적 컨소시엄 구성 계획 • 컨소시엄 운영규정(안) 마련: 사업 진도관리, 정기회의 개최, 예산 관리, 개인정보보호, 생명 윤리 등 법적 규정사항 포함 • 컨소시엄 참여기관 간 소통 및 공동 연구 제시
• 수집자원의 정의, 종류, 수집 방법(SPREC코드), 패널 종류, 연도별 목표량, 정도관리 방안 ✓ 혈액 ✓ 뇌척수액 ✓ 섬유아세포 ✓ 뇌조직 (뇌은행 연계방안) ✓ MRI ✓ amyloid PET ✓ 임상변인, 신경인지검사 ✓ 병원 간 EMR 기반 빅데이터 ✓ IoT 기반 모바일 데이터
• 수집자원 분석 및 연구 개발 계획: 분석 자원의 종류 및 건수, 분석방법을 구체적으로 제시(기업체 등 연계 모색) ✓ 오믹스 등 구체적 분석 계획 수립 ✓ 질병기전 및 역학연구, 진단, 치료기술, 신약바이오마커 후보물질 개발 및 실용화 등

2. 연구 추진 방법

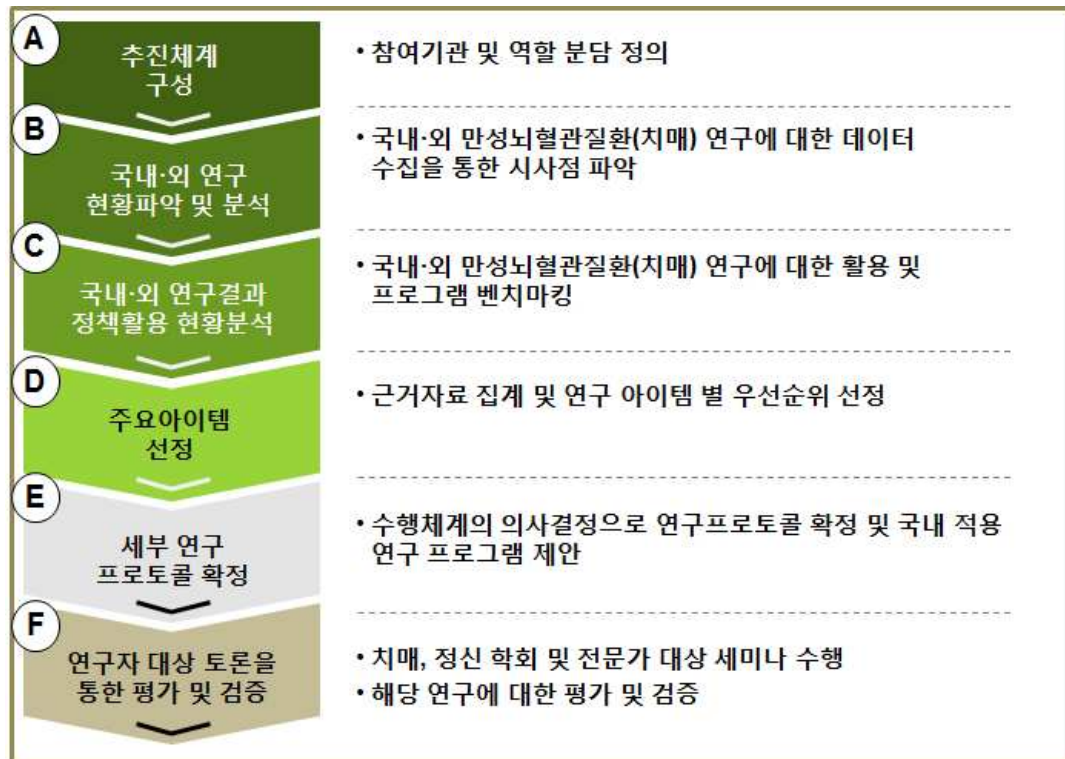


그림. 추진방법

가. 추진방법 프로세스

- 1) 추진체계 구성: 기관과 역할의 분담을 정의함
- 2) 국내외 연구현황 파악
 - 가) 국내외 코호트연구 등의 문헌에서 데이터 수집
 - 나) 체계적 문헌고찰을 통한 현황 분석
- 3) 연구결과 활용을 위한 현황 분석
 - 가) 유사 결과물에 대한 사례 벤치마킹
 - 나) 결과 활용을 위한 유관 기관 전문가 자문 시행
- 4) 바이오뱅크 컨소시엄 구축 및 주요 아이템 선정
 - 가) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축을 위한 전국 단위 컨소시엄 구성
 - 나) 6-core에 해당하는 세부 컨소시엄 구성
 - 다) 분석 자료를 통한 core별 연구 아이템 선정
- 5) 세부연구 프로토콜 확정
 - 가) 연구조직 및 추진체계 조직들의 회의를 통한 경과 및 결론 제시

날짜	장소	일정
5월 11일	서울아산병원	임상컨소시엄 회의
5월 20일	삼성서울병원	임상컨소시엄 회의
5월 31일	아주대학교병원	바이오뱅크팀 회의
6월 4일	아주대학교병원	임상컨소시엄 회의
6월 14일	아주대학교병원	제약회사 미팅, 핵심컨소시엄 구성 회의
6월 17일	아주대학교병원	바이오뱅크팀 회의
6월 20일	아주대학교병원	전체연구진 회의
6월 27일	아주대학교병원	활용연구단 회의
7월 1일	국립인체자원은행	중간평가
7월 6일	아주대학교병원	유관 연구소 미팅
7월 8일	더케이서울호텔	전문가 토론회/학회 자문

나) 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 구축을 위한 의견 수렴(설문 시행)

6) 평가 및 검증을 통한 조정

가) 한독약품, 노바티스, 동화제약, 에질런트, 휘트달라이프 등 관련 업계 R&D 담당자와 바이오뱅크 활용 연구에 대한 자문 및 공동 연구 조율

나) 대한노인정신의학회 및 대한치매학회 등 유관 학회 전문가 자문 회의 시행

다) 질환 중심형 바이오뱅크 구축을 위한 전문가 토론회 시행 (7월 8일, 오후 2-6시, 서울 양재동 K호텔)

만성뇌혈관질환 바이오뱅크 세미나 및 전문가 자문회

□ 행사 개요

○ 목 적

- 대규모 고품질 인체자원과 관련 정보를 연계하여 미래 보건 의료 연구 지원이 가능한 수요자 중심의 차세대 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축 시 고려해야 할 주요 기술 등에 대한 교류 및 전문가 자문 수행

○ 일 시: 2016.07.08(금) 14:00 - 18:00

○ 장 소: 더케이호텔 남강홀(B1층) (서울시 양재동)

○ 주 최: 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 기획팀

○ 주 관: 아주대학교병원

□ 프로그램

시 간	내 용	연 자
~14:00	참석자 등록 (등록명부 서명, 책자 배포)	-
14:00~15:40 (1시간40분)	Session 1 : 차세대 만성뇌혈관질환 바이오뱅크의 기능	
14:00~14:20 (20분)	만성뇌질환질환 바이오뱅크 소개	홍창형 (아주대학교의과대학)
14:20~14:40 (20분)	만성뇌혈관질환에서의 뇌영상뱅크 소개	서상원 (성균관대학교의과대학)
14:40~15:00 (20분)	질환목적형 차세대 인체자원은행	정재연 (아주대학교의과대학)
15:00~15:20 (20분)	병원 간 EMR 통합 빅데이터 활용	윤덕용 (아주대학교의과대학)
15:20~15:40 (20분)	Changing the practice of medicine-perspective from global pharmaceutical development	김용수 (노바티스코리아)
15:40~16:00 (20분)	coffee break	
16:00~18:00 (2시간)	Session 2 : 차세대 만성뇌혈관질환 바이오뱅크의 필요기술	
16:00~16:15 (15분)	NGS 관련기술 및 활용연구사례	이환석 (DNA Link)
16:15~16:30 (15분)	Omics-based biomarker discovery from human samples using -LC/MS	정현진 (Agilent Technologies Korea)
16:30~16:45 (15분)	Lipidomics and exosome: promising topics for brain disease	이상운 (아주대학교의과대학)
16:45~17:00 (15분)	진단표지인자 키트개발 연구사업 소개	김영호 (메디프론)
17:00~17:15 (15분)	MRI 개인분석 시스템	신대석 (마이더스 아이티)
17:15~17:30 (15분)	아밀로이드 리간드 Neuraceq	최지원 (시코코리아)
17:30~17:45 (15분)	아밀로이드 리간드 Vlzamy	류민호 (케어캠프)
17:45~18:00 (15분)	액티비티 트래커 휘트미터 활용 사례	정유석 (휘트닷라이프)
18:00~19:30 (1시간 30분)	전문가 및 발표자 간 토론 및 의견수렴 (석식 제공)	-

※ 전문가자문 : 채수천(원광대학교병원 병리과),

박종숙(부천순천향대학교병원 호흡기내과)

제4장 최종 연구결과

- 본 연구의 범위는 고령화 및 만성질환의 증가에 따라 발생하는 **혈관성 치매 및 혈관성 우울증**을 중심으로 한 만성뇌혈관질환임
- 전문가 설문조사에서 바이오뱅크 자원을 이용한 연구 활성화를 위해서는 인체자원의 품질과 그와 연계된 임상/뇌영상/의료정보빅데이터 등 관련 정보가 중요한 요인으로 파악됨
- 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축을 위하여 아주대학교병원, 서울삼성병원, 서울아산병원, 인하대학교병원, 부산대학교병원, 전남대학교병원이 참여하는 전국단위 컨소시움을 구성
- 6 Core (바이오뱅크, 임상, 뇌영상마커, 빅데이터, 뇌은행연계, 활용연구) 개념을 중심으로 과제 세부를 구성함
- 4.5년 연구 기간동안 수집할 인체자원 및 정보자원 수를 산정(혈액 1410건, 섬유아세포 130건, 뇌척수액 및 뇌조직(동의서) 60건), 임상/신경인지 1410건, MRI 1120건, 아밀로이드 PET 580건, 라이프로그데이터 130건)
- 국립인체자원은행의 프로토콜을 기준으로 각 자원의 표준화 방안 마련
- 제약 및 의료기기 기업체 등의 의견을 수렴하여 만성뇌혈관질환 바이오뱅크를 실용화 및 연구 방안 제시

1. 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 구축을 위한 전문가 설문 시행

가. 한국제약의학회, 유관 연구소 및 기업체 등을 통해 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 관련 온라인설문 시행

- 1) 총 102명 설문에 응함
- 2) 기간: 2016년 5-6월

가. 설문 결과

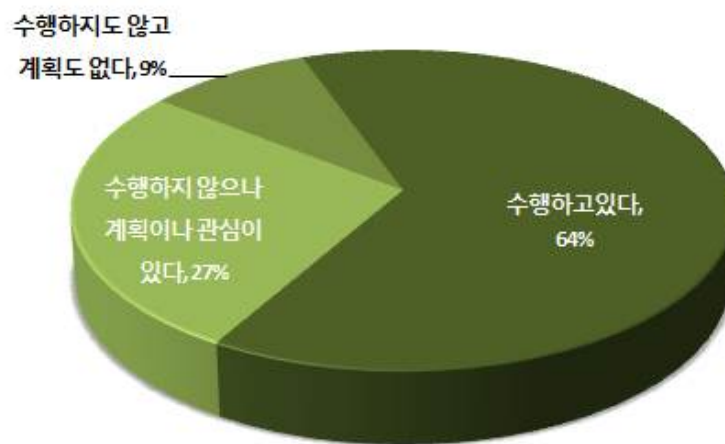
1. 귀하께서 종사하는 분야는 무엇입니까?



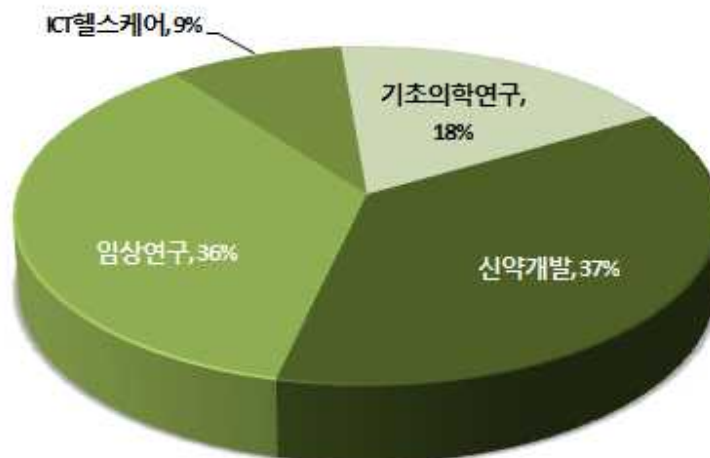
2. 귀하께서 근무하시는 기관의 행태는 무엇입니까?



3. 귀 기관은 현재 인체 자원을 이용한 연구를 수행하고 있거나 앞으로 수행할 계획이 있으십니까?



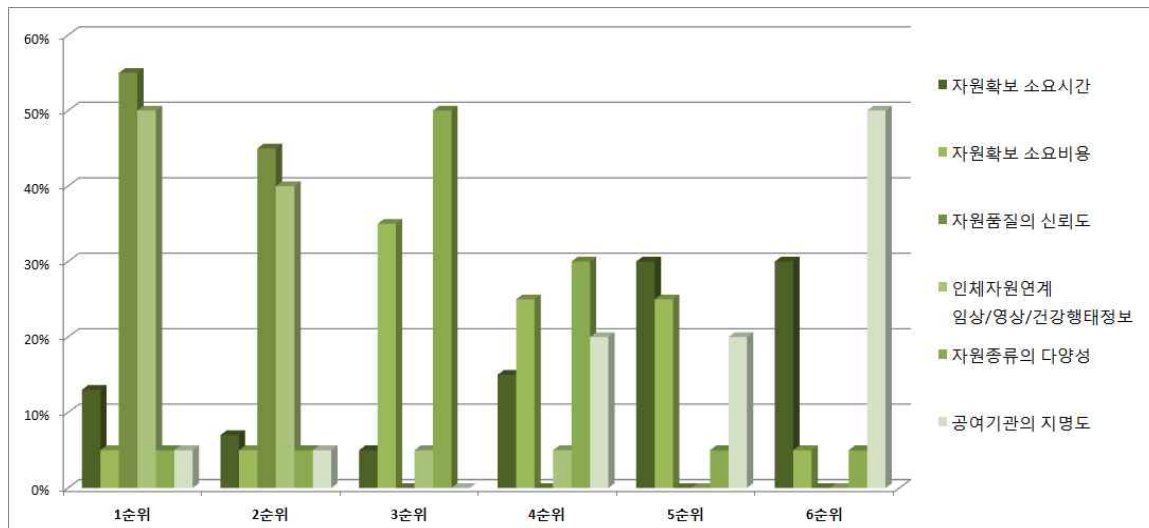
4. 현재 귀 기관에서 수행하는 연구의 분야를 표시해 주십시오.



5. 앞으로 인체자원 활용 수요가 빠르게 확대될 것으로 예상되는 연구 분야는 무엇입니까?



6. 귀하는 연구에 필요한 인체자원 확보 경로를 선택하는 데 가장 중요한 판단의 기준은 무엇이라고 생각하시는지 우선순위를 표시해 주십시오.



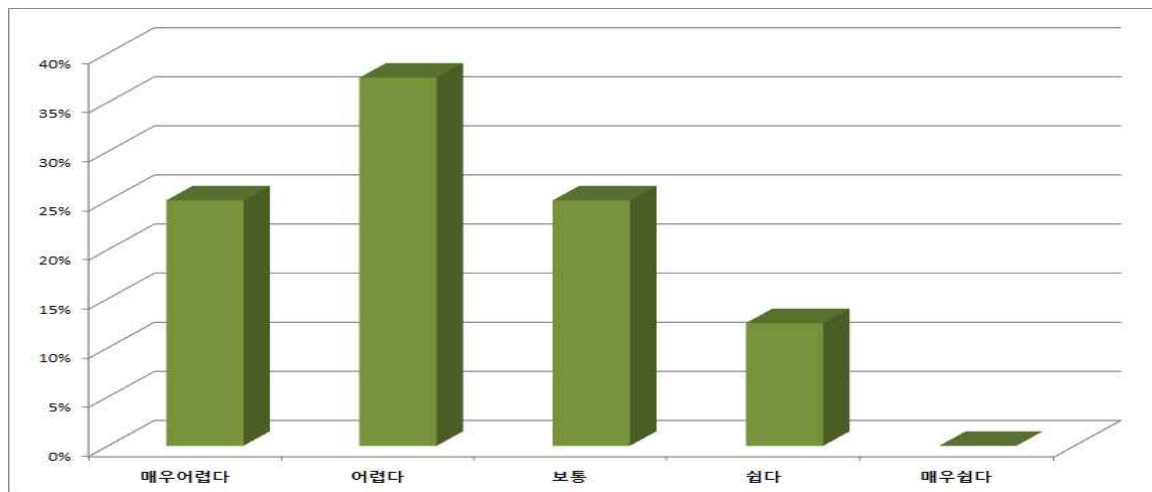
7. 치매 및 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환에 대한 연구를 수행하고 있거나, 계획이 있으십니까?



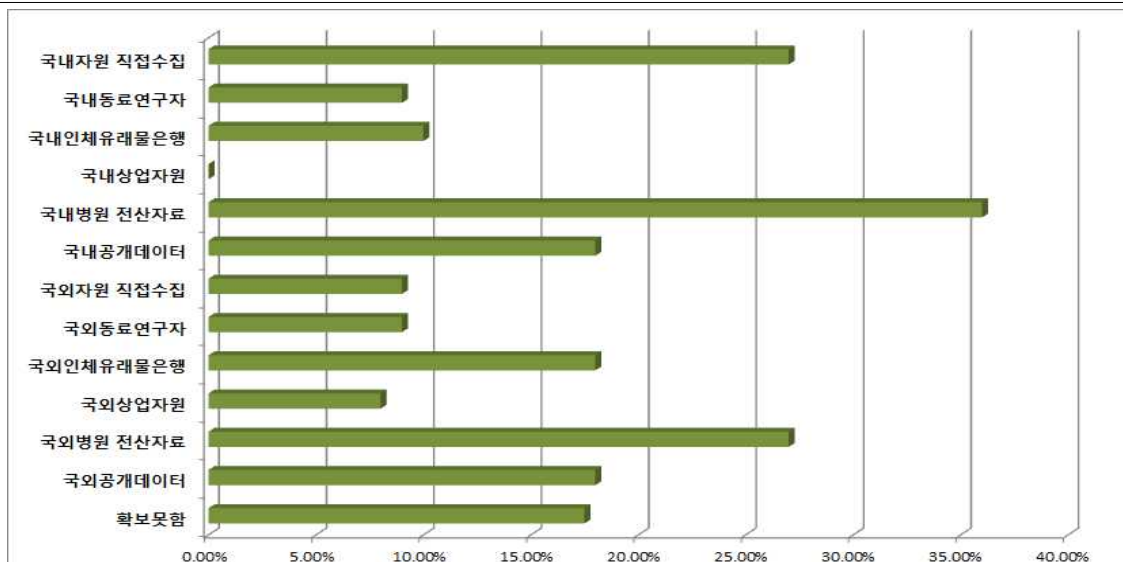
8. 귀하께서 진행하는(혹은 계획이나 관심 있는) 치매 및 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환에 대한 연구 분야는 무엇입니까?



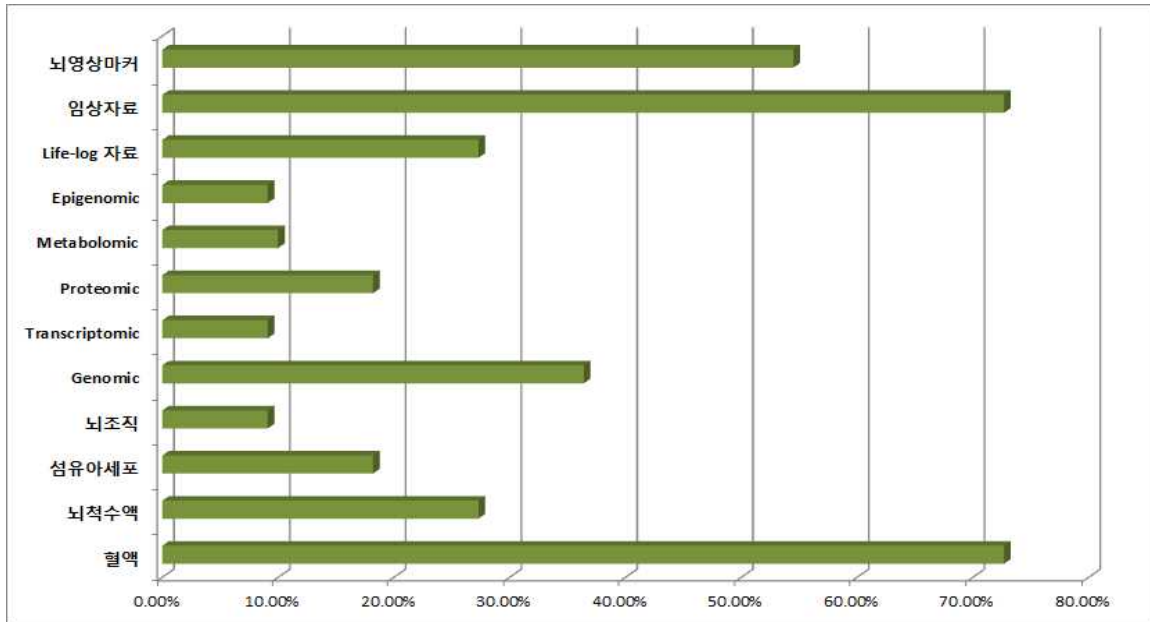
9. 귀하는 치매 및 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환 연구에 필요한 인체자원 확보가 용이하다고 생각하십니까?



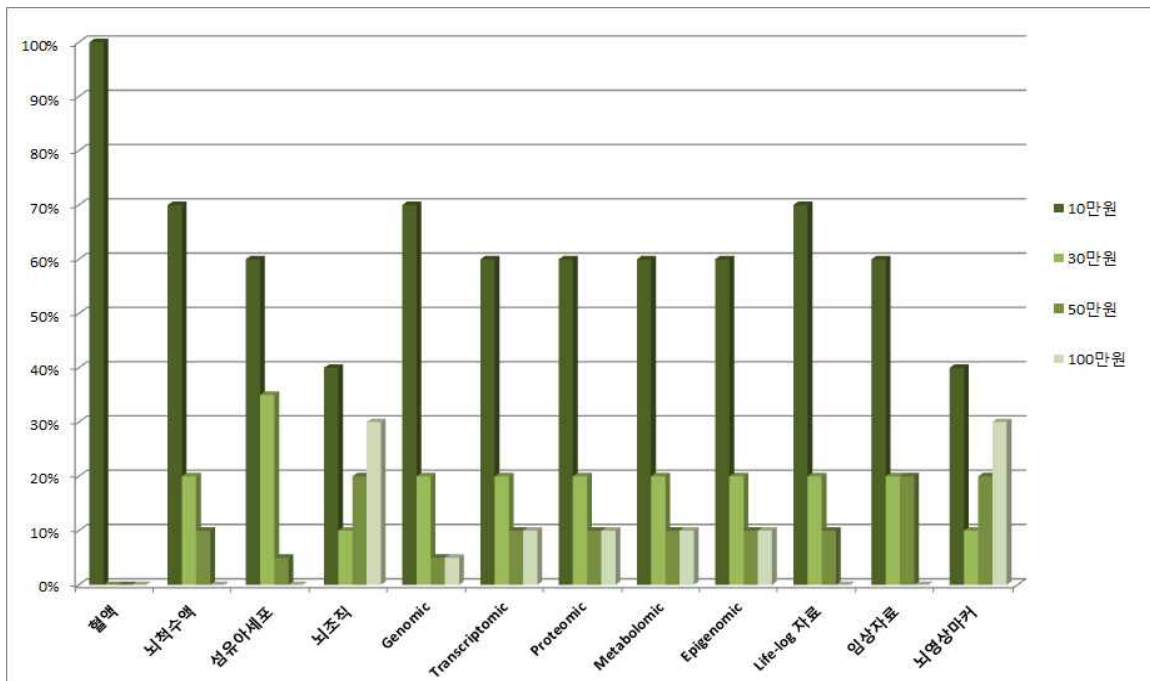
10. 현재 귀하께서 수행하는(혹은 수행할 계획을 세운다면) 치매 및 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환 연구에 사용되는 인체자원 및 정보의 수집 경로는 무엇입니까?(중복선택 가능)



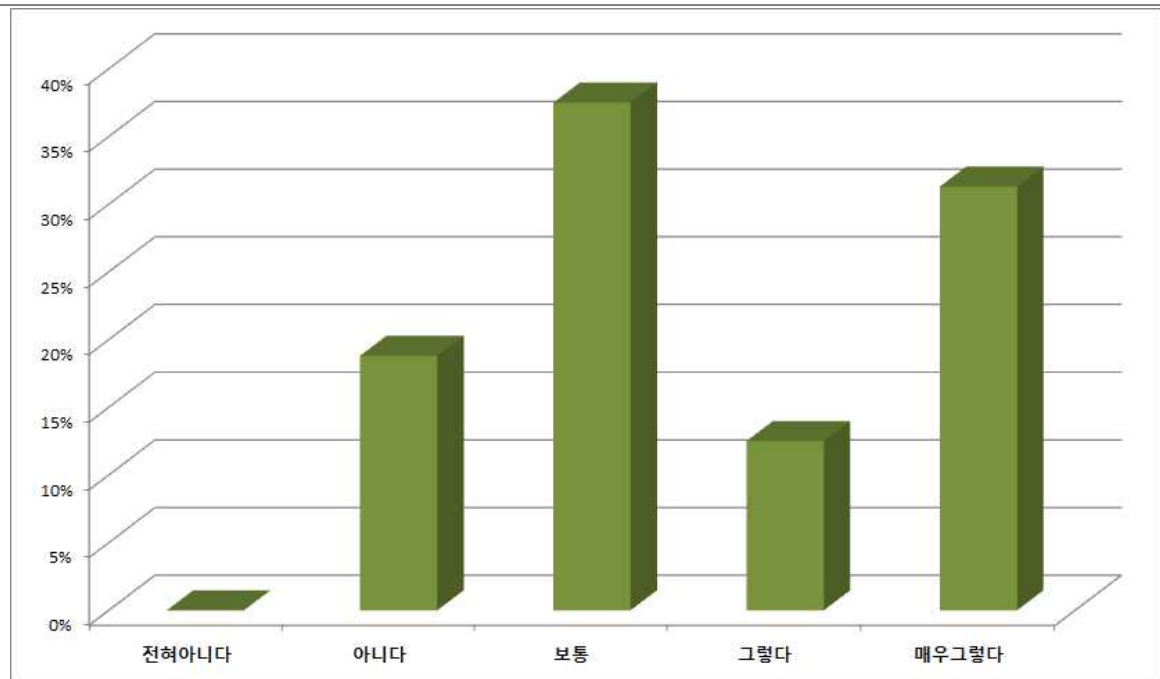
11. 현재 귀하께서 수행하는(혹은 수행할 계획을 세운다면) 치매 및 혈관성 우울증 등 만성뇌혈관질환 연구에 사용되는 인체자원 및 정보는 무엇입니까?(중복선택 가능)



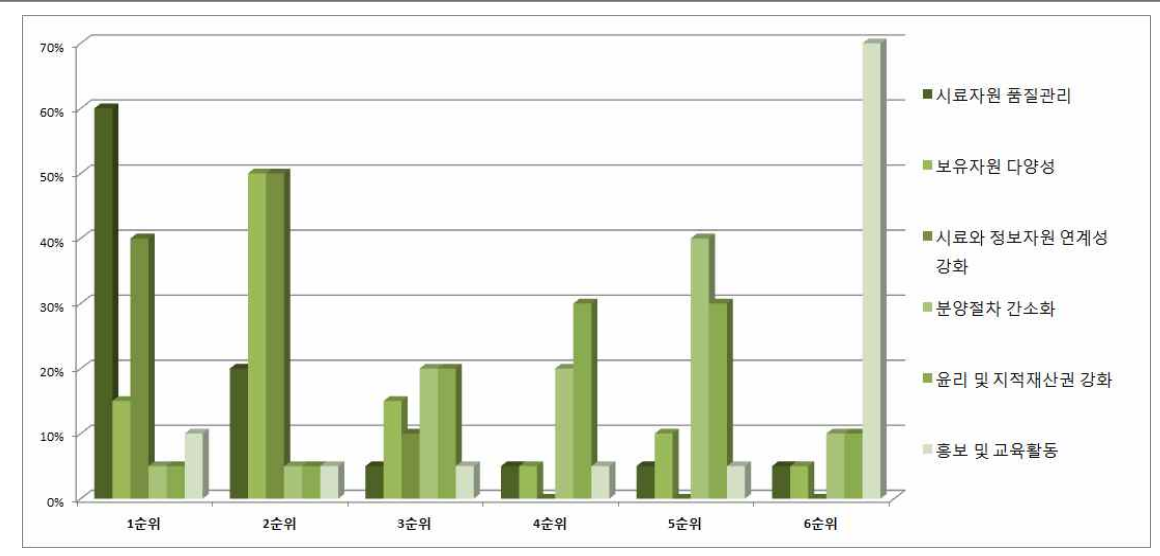
12. 귀하는 만성뇌혈관질환 연구 관련 인체자원 확보 시(확보 후 자체 관리유지비 및 ownership 획득 고려) 비용을 고려해야 할 상황이라면, 인체 자원 종류에 따라 한 건당 얼마까지 지불할 용의가 있으십니까?



13. 귀하는 앞으로 연구 수행을 위해 인체자원이 필요하다면 KBN(Korea Biobank Network, 한국인체자원은행네트워크)을 통해 인체자원을 확보할 의사가 있습니까?



14. KBN에서 제공하는 인체자원의 활용도를 제고하는 데 필요하다고 생각하시는 추진 과제를 우선순위별로 표시해 주십시오.



나. 설문 결과 분석

- 1) 바이오뱅크 활용을 증진하기 위해서 인체유래물 품질 관리, 시료와 정보자원의 연계성, 보유 자원의 다양성 등에 노력을 기울일 필요가 있음
- 2) 만성뇌혈관질환 수요자 맞춤형 바이오뱅크 구축을 위해서는 혈액자원에 대한 기본적인 요구가 많았으며, 임상 및 뇌영상 자료의 연계를 요구하는 경향을 보임

2. 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 컨소시엄 구성 계획

가. 사업 목표

- 1) 만성뇌혈관질환 인체자원 6-Core 맞춤형 서비스 허브 구축을 통한 개방형 실용화 지원체계 구축

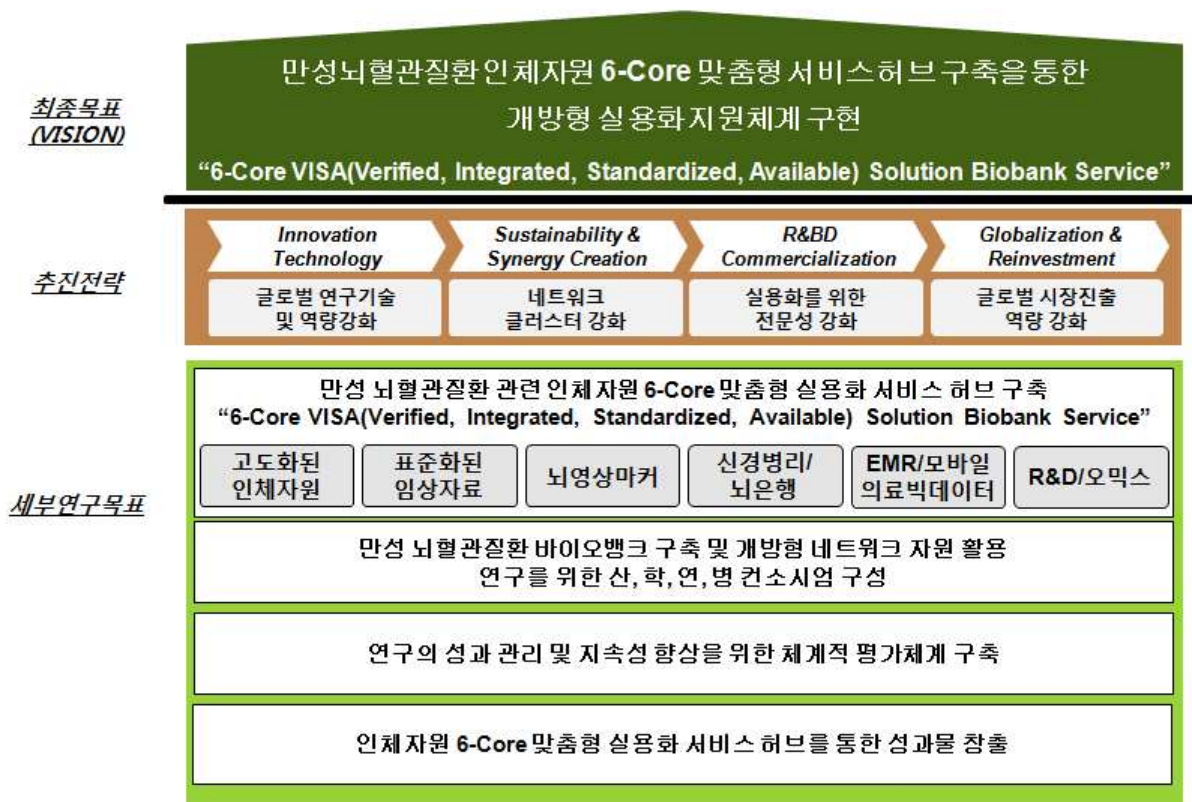


그림. 사업 목표, 전략 체계도

가) 연구 세부목표

- (1) 만성뇌혈관질환 관련 인체자원 6-Core 맞춤형 실용화 서비스 허브 구축 “6-Core VISA(Verified, Integrated, Standardized, Available) Solution Biobank Service”
- (2) 표준화된 인체자원 및 맞춤형(관련) 정보 제공
 - (가) 고도화된 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 조직)
 - (나) 임상/모바일 의료정보 빅데이터
 - (다) 뇌영상마커
 - (라) 신경병리표준랩/뇌은행연계
 - (마) 표준화된 임상정보 연계 및 분석
 - (바) R&D/오믹스 분석 체계 확립

가) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축 및 개방형 네트워크 자원 활용 연구를 위한 산, 학, 연,
병 컨소시엄 구성

- (1) 연구의 성과 관리 및 지속성 향상을 위한 체계적 평가체계 구축
- (2) 인체자원 6-Core 맞춤형 실용화 서비스 허브를 통한 성과물 창출

다) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 컨소시엄 구성안

(1) 컨소시엄 조직도

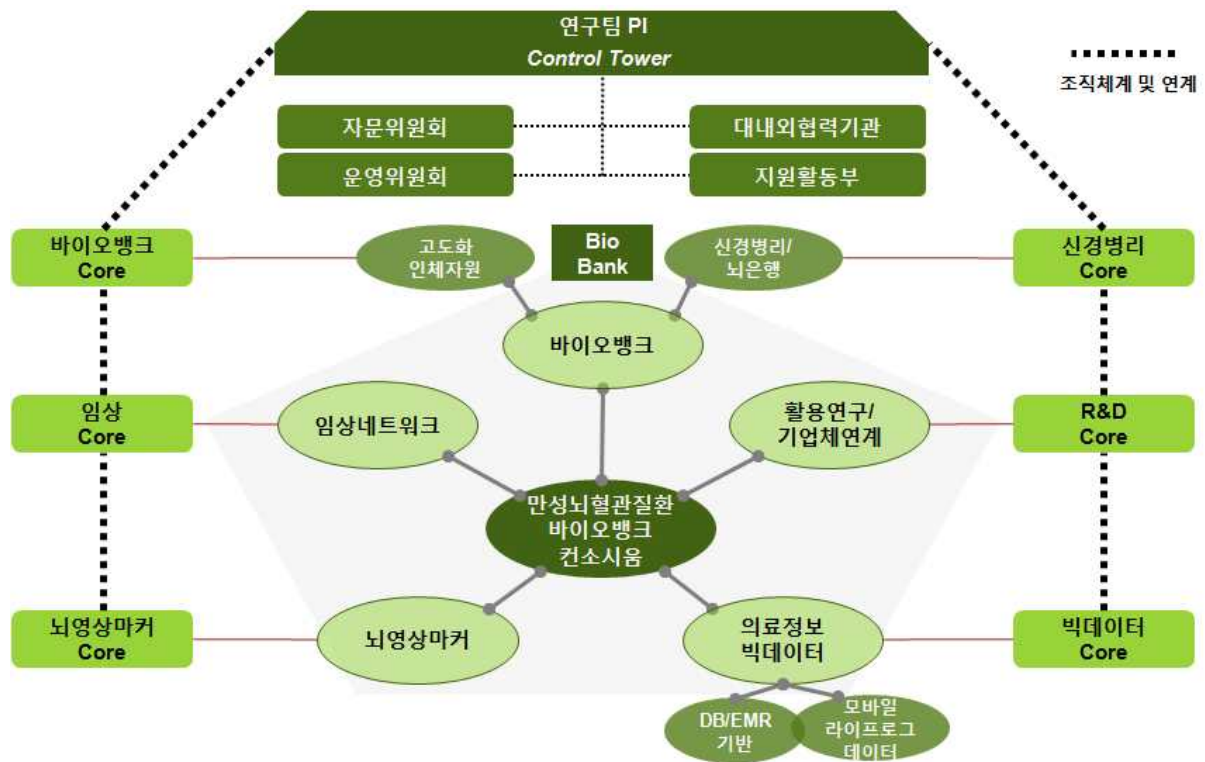


그림. 컨소시엄 구성안

가. 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구성안

1) 바이오뱅크 과제 구성

가) 세부 구성 및 책임자

세부(책임)	세세부	Team 구성	연구 내용	책임자
1.총괄 및 임상 (홍창형)	총괄	핵심컨소시엄 병원, 세부 및 세세부 책임자	총괄 및 컨소시엄 운영위원회	홍창형
	임상센터1	삼성서울병원 신경과	대상자 모집	서상원
	임상센터2	서울아산병원 정신건강의학과	대상자 모집	김성윤
	임상센터3	인하대학교병원 신경과	대상자 모집	최성혜
	임상센터4	부산대학병원 신경과	대상자 모집	김은주
	임상센터5	전남대학교병원 신경과	대상자 모집	김병채
	임상센터6	아주대학교병원 신경과	대상자 모집	임태성
	임상센터7	아주대학교병원 정신건강의학과	대상자 모집	손상준
2.바이오뱅크 (정재연)	거점 바이오뱅크	아주대학교병원 인체유래물은행	인체자원수집 총괄 관리 및 KBN 바이오뱅크 연계	정재연
	핵심 바이오뱅크	아주대학교병원 인체유래물은행	혈액 및 조직자원 수집/ 뇌은행연계	이용희
	핵심 바이오뱅크	인하대학교병원 바이오뱅크	혈액 및 조직자원 수집/ 뇌은행연계	김준미
	핵심 바이오뱅크	서울아산병원 바이오뱅크	혈액 및 조직자원 수집/ 뇌은행연계	남수정
3.뇌영상마커 (서상원)	MRI/Amyoid PET	삼성서울병원 신경과	뇌영상 자료 분석	서상원
4.의료정보 (윤덕용)	의료정보	아주의대 의료정보학과	의료정보 빅데이터/ 모바일기반 헬스케어	윤덕용
5.활용연구 (이상윤)	오믹스	아주의대 뇌과학과	오믹스	이상윤
	섬유아세포연구	아주의대 뇌과학과	바이오마커 연구	장재락
	바이오마커연구	아주의대 뇌과학과	바이오마커 연구	김은영
	수요자활용연구	아주대학교병원 정신건강의학과	참여기업 모집/ 공동연구 기획	손상준

표. 과제 구성안

1) 과제 예산안- 전체 예산 및 간접비는 추정치로 실제 과제 예산에 맞춰 수정할 계획임

※ 전체(단위: 천 원)

비 목	세목			연도					
				1차 연도	2차 연도	3차 연도	4차 연도	5차 연도	
				2016	2017	2018	2019	2020	
직 접 비	인 건 비	내부 인건 비	미지급						
			지급	현금	10,000	20,000	20,000	20,000	20,000
				현물					
		외부 인건 비	미지급						
			지급	현금	45,000	90,000	90,000	90,000	90,000
				현물					
	학생 인건비				15,500	31,000	31,000	31,000	31,000
	소계				55,500	111,000	111,000	111,000	111,000
	연구장비· 재료비	현금		133,050	266,100	266,100	266,100	266,100	
		현물							
	연구활동비				15,125	30,250	30,250	30,250	30,250
	연구과제추진비				9,525	19,050	19,050	19,050	19,050
	연구수당				9,800	19,600	19,600	19,600	19,600
	소계				157,500	315,000	315,000	315,000	315,000
	위탁연구개발비								
	직접비 소계				400,000	800,000	800,000	800,000	800,000
간접비 및 부가세				50,000	100,000	100,000	100,000	100,000	
연구비 총액				450,000	900,000	900,000	900,000	900,000	

※ 임상 세부(단위: 천 원)

비 목	세목			연도					
				1차 연도	2차 연도	3차 연도	4차 연도	5차 연도	
				2016	2017	2018	2019	2020	
직 접 비	인 건 비	내부 인건 비	미지급						
			지급	현금					
				현물					
		외부 인건 비	미지급						
			지급	현금	4,800	9,600	9,600	9,600	9,600
				현물					
	학생 인건비								
	소계			4,800	9,600	9,600	9,600	9,600	
	연구장비· 재료비	현금		16,500	16,500	16,500	16,500	16,500	
		현물							
	연구활동비			2,625	5,250	5,250	5,250	5,250	
	연구과제추진비			1,775	3,550	3,550	3,550	3,550	
	연구수당			550	1,100	1,100	1,100	1,100	
	소계			13,200	26,400	26,400	26,400	26,400	
	위탁연구개발비								
	직접비 소계			180,000	360,000	360,000	360,000	360,000	

※ 바이오뱅크 세부(단위: 천 원)

비 목	세 목			연도					
				1차 연도	2차 연도	3차 연도	4차 연도	5차 연도	
				2016	2017	2018	2019	2020	
직 접 비	인 건 비	내부 인건 비	미지급		150,000	300,000	300,000	300,000	300,000
			지급	현금					
				현물					
		외부 인건 비	미지급						
			지급	현금	38,400	38,400	38,400	38,400	38,400
				현물					
	학생 인건비								
	소계			38,400	38,400	38,400	38,400	38,400	
	연구장비· 재료비	현금		49,600	139,600	139,600	139,600	139,600	
		현물							
	연구활동비			2,000	4,000	4,000	4,000	4,000	
	연구과제추진비			2,000	4,500	4,500	4,500	4,500	
	연구수당			3,000	3,500	3,500	3,500	3,500	
	소계			56,600	151,600	151,600	151,600	151,600	
	위탁연구개발비								
	직접비 소계			95,000	190,000	190,000	190,000	190,000	

※ 뇌영상마커 세부(단위: 천 원)

비 목	세 목			연도					
				1차 연도	2차 연도	3차 연도	4차 연도	5차 연도	
				2016	2017	2018	2019	2020	
직 접 비	인 건 비	내부 인건 비	미지급						
			지급	현금					
				현물					
		외부 인건 비	미지급						
			지급	현금	15,000	30,000	30,000	30,000	30,000
				현물					
	학생 인건비								
	소계								
	연구장비· 재료비	현금		8,500	17,000	17,000	17,000	17,000	
		현물							
	연구활동비			1,500	3,000	3,000	3,000	3,000	
	연구과제추진비								
	연구수당								
	소계								
	위탁연구개발비								
	직접비 소계			25,000	50,000	50,000	50,000	50,000	

※ 의료정보 세부(단위: 천 원)

비 목	세 목			연도					
				1차 연도	2차 연도	3차 연도	4차 연도	5차 연도	
				2016	2017	2018	2019	2020	
직 접 비	인 건 비	내부 인건 비	미지급						
			지급	현금	10,000	20,000	20,000	20,000	20,000
				현물					
		외부 인건 비	미지급						
			지급	현금					
				현물					
	학생 인건비								
	소계			10,000	20,000	20,000	20,000	20,000	
	연구장비· 재료비	현금		9,500	19,000	19,000	19,000	19,000	
		현물							
	연구활동비			2,000	4,000	4,000	4,000	4,000	
	연구과제추진비			1,500	3,000	3,000	3,000	3,000	
	연구수당			2,000	4,000	4,000	4,000	4,000	
	소계			15,000	30,000	30,000	30,000	30,000	
	위탁연구개발비								
직접비 소계			25,000	50,000	50,000	50,000	50,000		

※ 활용연구 세부(이상윤)(단위: 천 원)

비 목	세 목			연도					
				1차 연도	2차 연도	3차 연도	4차 연도	5차 연도	
				2016	2017	2018	2019	2020	
직 접 비	인 건 비	내부 인건 비	미지급		14,600	34,800	34,800	34,800	34,800
			지급	현금					
				현물					
		외부 인건 비	미지급						
			지급	현금	6,500	12,000	12,000	12,000	12,000
				현물					
	학생 인건비			5,000	31,000	31,000	31,000	31,000	
	소계			11,500	43,000	43,000	43,000	43,000	
	연구장비· 재료비	현금		48,000	74,000	74,000	74,000	74,000	
		현물							
	연구활동비			7,000	14,000	14,000	14,000	14,000	
	연구과제추진비			3,500	8,000	8,000	8,000	8,000	
	연구수당			5,000	11,000	11,000	11,000	11,000	
	소계			63,500	107,000	107,000	107,000	107,000	
	위탁연구개발비								
직접비 소계			75,000	150,000	150,000	150,000	150,000		

2) 연차별 연구 내용

구분		1-2년차				3년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 1 세 부	주요 연구개발 내용								
	임상네트워크 구성								
	인체유래물 수집								
	임상 정보 수집								

구분		4년차				5년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 1 세 부	주요 연구개발 내용								
	인체유래물 수집								
	임상 정보 수집								

구분		1-2년차				3년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 2 세 부	주요 연구개발 내용								
	바이오뱅크 임상네트워크 구성								
	인체유래물 수집 및 질 관리								
	인체유래물 보관 및 분양								

구분		4년차				5년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 2 세 부	주요 연구개발 내용								
	인체유래물 수집 및 질 관리								
	인체유래물 보관 및 분양								

구분		1-2년차				3년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 3 세 부	표준프로토콜 제작								
	뇌영상자원 수집 개시 및 지속								
	뇌영상자원에 대한 정도관리								
	뇌영상자원을 이용한 임상시험 수행								

구분		4년차				5년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 3 세 부	뇌영상자원 수집 지속								
	뇌영상자원을 이용한 임상시험 수행								
	뇌영상자원 정도 관리								
	뇌영상자원 분양체계 확립								

구분		1-2년차				3년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 4 세 부	주요 연구개발 내용								
	병원 EMR 자료의 표준화 방안 수립 및 표준화 수행								
	컨소시엄 내 바이오뱅크 임상데이터의 표준화 방안 수립 및 표준화								
	라이프로그 데이터 수집 방안 수립								
	라이프로그 데이터 수집								

구분		4년차				5년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 4 세 부	주요 연구개발 내용								
	임상 데이터의 개인정보 보호 방안 수립								
	표준화된 데이터의 공동 연구 기반 환경 구축								
	표준화된 임상 데이터의 ICReaT로의 데이터 전송 자동화 방안 수립 및 개발								
	표준데이터 모델 내 라이프로그 데이터 연계 방안 수립 및 개발								

구분		1-2년차				3년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 5 세 부	주요 연구개발 내용								
	Exosome 분리, 정량 프로토콜 확립								
	Exosome 단백질, 지질, miRNA 분석과 DB 프로파일 구축								
	Exosome 생성, 분비 경로 패턴 분석								
	인체유래 섬유아세포를 이용한 일주기리듬 지표 분석 플랫폼 확립								
	만성뇌혈관질환 환자유래 섬유아세포로부터 일주기리듬 지표 분석								
	웨어러블 디바이스를 이용한 만성뇌혈관질환 환자의 운동량/수면 패턴 분석								
	섬유아세포 수집 및 분석 표준화								
	혈액, 섬유아세포 수집								
	기존 치매 바이오마커 확인								
	리소좀 네트워크 기반 바이오마커 발굴 연구								
	오토파지 기반 바이오마커 발굴 연구								

구분		4년차				5년차			
		1/4	2/4	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
제 5 세 부	주요 연구개발 내용								
	세분화된 만성뇌혈관 질환-특이적 exosome 마커의 대량분석 적용								
	세분화된 만성뇌혈관 질환-특이적 exosome 마커 확립								
	만성뇌혈관 질환 중증, 인지기능, 행동지표의 상관관계 분석을 통해 질병기전 및 진단 특이적 행동지표 바이오마커 확립								
	혈액, 섬유아세포 수집								
	리소좀 네트워크 기반 바이오마커 발굴 연구								
	오토파지 기반 바이오마커 발굴 연구								
	혈관성 치매연구 기반 바이오마커 발굴 연구								
	기타 바이오마커 발굴 연구								

다. 운영 계획

1) 컨소시엄 운영계획안 마련

가) 컨소시엄 참여 기관 간 소통 및 공동 연구 방안 모색

(1) 바이오뱅크 소위원회, 뇌은행 연계: 검체 관리

(1) 의료정보 소위원회

(2) 뇌영상 관련 소위원회

(3) 임상정도관리 소위원회(병원 컨소시엄)

(4) 자원활용 소위원회 및 기업 협의체

(5) 질병관리 본부

(6) 자문위원회

가) 사업진도관리, 중요 의사결정을 위한 정기회의, 예산관리, 개인정보보호, 생명윤리 등 법적 규정사항 등을 포함한 컨소시엄 운영규정(안) 마련

(1) 국립 인체자원은행 운영 안을 기본으로 인체자원의 수집 및 분양을 진행함

※ 운영계획 가안

□ 연구개발 내용: 센터 운영을 위한 위원회 설립

○ 주관연구책임자: 운영위원회의 대표 역할을 수행하며, 네트워크의 전반적인 운영을 관리하고, 책임을 짐. 운영위원회 및 각 특정 목적 위원회의 위원장이 되며, 네트워크의 연구, 개발, 기획 등 운영 전반에 관한 의사결정을 최종적으로 담당함

○ 운영위원회:

- 연구 방향을 설정 및 조정하며 네트워크의 운영에 관한 제반 사항과 예산 및 결산 심의 등 네트워크의 운영에 관한 전반적인 사항을 심의하고 의결함
- 총괄책임자, 세부책임자, 실무책임자, 핵심 컨소시엄 병원 바이오뱅크 및 임상 책임자
- 각 팀의 실적을 평가하고 이를 예산 편성에 반영
- 네트워크의 중요한 사안 즉, 신규 참여병원 선정, 각 소위원회 위원장 선정 등에 대해 결정

○ 환자검체관리 소위원회: 각 병원의 임상 검체물을 공동의 원칙하에 관리

- 구성인원: 의료윤리학자와 주관연구책임자와 각 참여병원에서 추천된 1명으로 구성되며 주관연구기관의 IRB 행정요원으로 구성

- 세부내용:

- 각 병원의 임상검체물을 관리하는 공동의 원칙을 제정하고 관리
- 임상시험과 생명윤리법과 관련된 제반의 업무 수행

○ 정도관리 소위원회: 네트워크의 연구자원 수집에 대한 정도 관리 및 교육

- 구성인원: 주관연구책임자와 각 참여병원에서 추천된 1명을 포함해 10인 이내로 구성
- 세부내용:
 - 인체유래물, 임상, 뇌영상 세부에서 연구 자원을 모으고 수집할 때 숙련된 연구자가 입력 및 자료를 등록하고 있는지를 확인함
 - 이들에 대한 현황 조사 및 교육을 통해 구축될 데이터의 질을 높이하고자 함
 - 각 팀에서 제작한 표준 프로토콜이 각 참여병원에서 제대로 활용되는지를 확인하고자 함
- 자료활용 소위원회: 생성되는 자료를 효율적으로 관리하고 회원들이 좀 더 활발하게 자료를 이용할 수 있도록 촉진하기 위함
- 구성인원: 주관연구책임자, 각 참여기관책임자 1명씩, DB 관리자, 간사를 포함해 10인 이내로 구성
- 세부내용:
 - DB를 이용한 임상 및 역학 연구 계획서 심의
 - DB를 이용한 임상 및 역학 연구를 위한 저작권, 우선순위, 심의기준 등 규정 제정
 - 연구자 간 이견 조정
 - 연구촉진을 위한 제반 대책 수립
- 환자 DB관리: 본격적인 다기관 연구를 진행할 때 매우 중요한 환자 DB 관리의 보안대책 마련 및 관리
- 구성인원: 주관연구책임자와 각 참여병원에서 추천된 1명으로 구성
- 세부내용:
 - 환자 정보에 대한 보안체계를 구축하여 등급별로 관리
 - 환자의 신원 및 임상정보를 해당 기관의 연구원만이 확인할 수 있도록 기관별로 계정을 배분
 - 참여연구원의 변경 시 계정을 관리
- 홈페이지 관리 소위원회: 센터의 홈페이지 관리
- 구성인원: 주관연구책임자, 각 참여병원에서 추천된 1명 및 관리업체 직원으로 구성
- 세부내용:
 - 네트워크의 운영현황 소개
 - 자료실 운영을 통해 다기관 연구 정보를 공유할 수 있도록 지원
 - 본 센터 설명과 이에 대한 문제점을 같이 고민할 수 있는 <질의·응답> 운영
 - 교육 프로그램을 일반인과 의료진이 편리하게 이용할 수 있도록 지원
- 연구자 교육 및 매뉴얼 제작
- 각 항목의 정의에 대한 CODE BOOK을 만들어야 함
- 참여병원 연구책임자와 실제로 입력해야 할 연구원들을 대상으로 한 교육을 2회에 걸쳐 시행할 예정
 - 각 질환의 정의

- 등록 기준과 배제 기준의 정의
- 입력해야 할 항목의 정의
- 실제로 입력하는 방법에 대한 강의 등이 포함될 예정이며, 이들에 대한 매뉴얼을 제작하여 보급할 계획임
- CODE BOOK의 내용
- 교육에서 강의되었던 내용
- Q&A에 대한 내용

□ 연구자원 통합 관리를 위한 제도, 조직관리 방안

- 국립 인체은행의 자원관리 방안을 기본으로 하며, 뇌은행 과제 등의 자원관리 방안을 참조
- 질병관리본부 뇌은행 과제 자원관리 방안

○ 연구자원 종류

- 각 거점병원 DB
 - 각 거점병원의 주요 사항에 관한 자료
- 연구자 DB
 - 각 거점병원에 소속된 연구원들의 DB. 각 연구원의 기관 내 역할과 직위 및 주전공 등에 관한 자료
- 과제 DB
 - 각 과제에서 요구하는 개인정보 내용
 - 각 과제에 관련된 사항
- 뇌조직 DB
 - 뇌조직 DB는 다양한 기관에서 수집된 각종 정보를 포괄하며, 비교 및 pooling을 위한 표준화가 필요하지만 각 기관의 필요에 따른 다양성을 포괄해야 함

○ 각 DB의 hierarchy

- DB는 내용적으로 다양한 목적으로 개발된 정보를 포함하고 있으며 개인정보보호와 자료를 생산한 각 기관의 권리의 보호도 필요함
- 따라서 등록된 자료는 전체적으로 다양한 자료를 포괄하되 자료는 원칙적으로 source에 따라 분산 보관하며 master data 형태의 자료의 취합은 상호 합의된 원칙과 규정을 통해서만 가능토록 함
- Linkage를 할 경우 다음과 같은 수준으로 구분하여 영역별로 보안수준과 기관에 따라 접근권에 차등을 둠

필수자료(Core DB1)

- 모든 자료에 반드시 포함되어야 하는 사항들로 이루어진 dataset
 - Minimum dataset (MDS)
 - 합법적인 등록과정을 거친 모든 사람에게 공개되며 웹상에서 정기적인 통계로 제시
 - 개인의 ID는 철저히 익명화하여 개인적 자료 확인은 할 수 없음
- 예) 나이, 성별, 교육수준, 임상적 진단, 병리적 진단, 혈액 바이오마커, 및 뇌영상마커 등

- 사업별 고유 정보(Core DB2)

- 개별 연구에 참가한 환자 및 대조군 DB에만 해당
- 해당 연구에서 요구하는 깊이의 모든 자료 포함
- 해당 연구에 참여하는 기관의 적법한 사람만이 접근 및 다운로드할 수 있음
- 익명화하여 제공

- 기관별 고유 정보(Institutional DB)

- 각 기관에서 개별적으로 진료 혹은 연구 목적으로 수집한 모든 자료가 이에 해당
- 자료를 직접 생산한 기관에서만 열람 및 다운로드가 가능하며, 다른 기관과의 공유는 해당 기관의 허락이 있어야만 가능
- 유전자 정보, biomarker, image 정보 등이 이에 해당할 수 있음

- 대조군 정보(Control DB)

- 대조군은 다양한 source를 통해 모집된 대조군을 연구과제의 필요성에 따라 적절한 DB를 만들어 추출함
- 익명화
- 해당 연구과제에 속한 기관의 자료 담당자만이 접근 및 다운로드할 수 있음

○ 자료의 입력

- 자료는 각 기관의 전담 전문요원에 의해 입력 및 수정될 수 있도록 함. 각 입력 요원은 적절한 훈련과정을 통해 표준화된 자료를 입력할 수 있도록 정도관리를 이수하여야 함
- 개별 자료의 입력과 수정은 원칙적으로 자료를 입력한 해당 기관에서만 가능하도록 함

○ 자료의 소유권

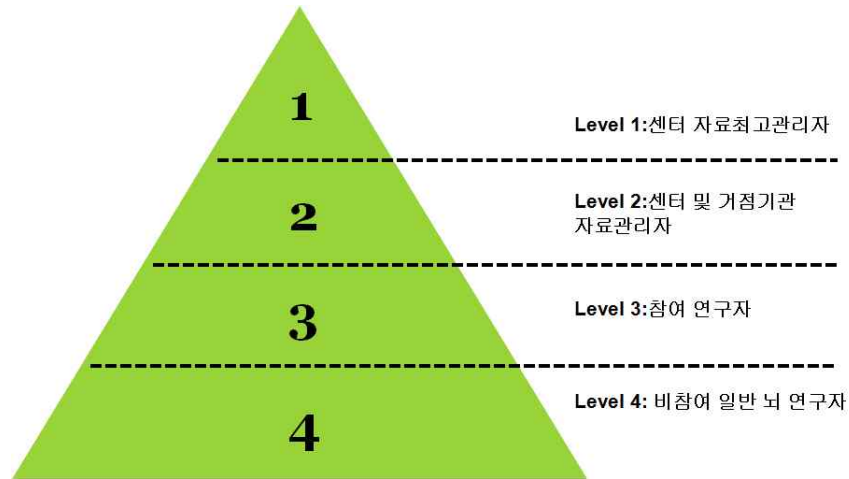
- 자료의 소유권 및 저작권 등과 관련하여 웹상으로 입력된 자료의 소유권, 공유 수준, 접근권, 새로운 연구사업에 따른 사용 승인 등은 운영위원회에 의해 결정됨
- 모든 자료를 운영할 때는 개인정보보호법과 생명윤리에 관한 법률을 준수함
- DB에 참가하는 모든 환자와 대조군에서 최초 참가 및 연구 진행 도중 사유 발생 시 informed consent를 받아야 함

□ 연구자원 통합관리 운영

○ 참여기관의 권리와 의무

- 개인정보보호 관련 대책
 - 개인정보는 등록된 기관에서만 조회 및 수정 가능
 - 자료를 공유할 때는 반드시 익명화: Random ID 생성
 - 중앙센터에서만 자료 merge가 가능하게 하되 merge할 때는 반드시 익명화한 별도의 ID로 변환
- 사용자가 등록할 때는 자료 사용에 관해 서약해야 함: 위배 시 추후 이용 불가

○ 보안 수준



- Level 1: 센터 자료 최고 관리자

- 원시자료를 포함한 전 영역의 자료를 열람 및 수정할 수 있음
- 데이터의 가공, 출력 및 다운로드 등 모든 형태의 활동이 가능
- 전체 자료의 개인 ID를 확인할 수 있음
- 최고의 보안 수준이 요구되며 DB관리위원회의 인준을 받은 소수의 관리인력만이 해당함

- Level 2: 센터 및 거점기관 자료 관리자

- 해당 기관의 원자료를 수정할 권한이 있음
- 해당기관 자료에 한하여 각 개인 ID를 확인할 수 있음
- 접속할 때 별도의 보안 암호가 필요함
- 타 기관 자료의 경우, Core DB2 및 Institutional DB의 경우, 공동연구를 위해 승인된 경우에 한해 열람 및 다운로드 가능. MDS는 열람 및 다운로드 가능

- Level 3: 참여 연구자

- 센터와 연구과제에 참여하는 연구자
- 등록된 환자의 통계치를 열람할 수 있음
- 허용된 범위의 자료에 대해 각 개인의 ID를 파악할 수 없도록 random ID를 부여하여 비실명화한 MDS를 열람할 수 있음. 이를 통해 향후 공동연구를 위한 대상을 물색할 수 있음
- 접속하는 데 암호가 요구됨

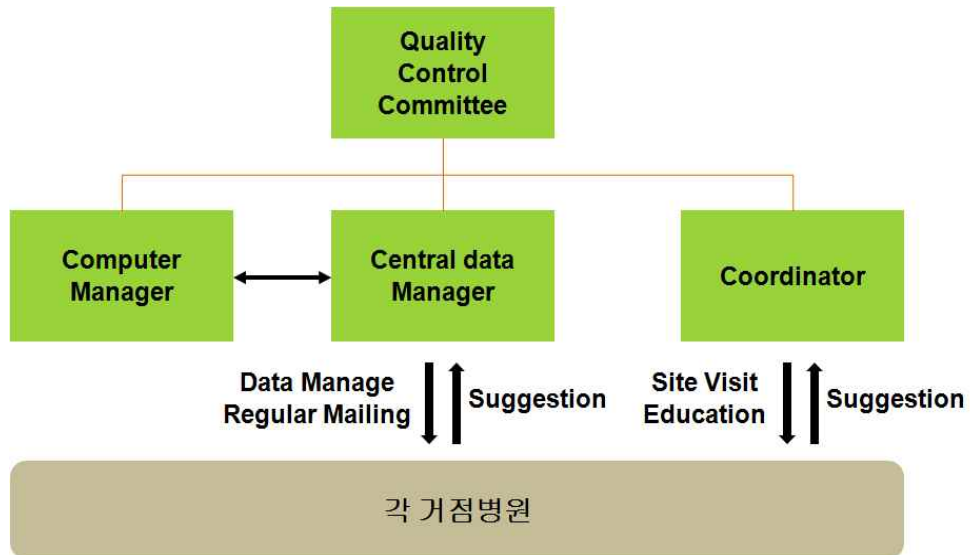
- Level 4: 비참여 일반 뇌 연구자

- 비실명화한 MDS 일부를 열람하고 웹상에서 통계자료를 산출해 볼 수 있음
- 접속하는 데 암호가 요구되지는 않으나 자료 열람에 따른 사전 등록이 요구됨

Quality control 시스템

○ 정도관리위원회 구성

- 주관연구기관과 참여연구기관의 연구자들을 대상으로 정도관리위원회를 구성함

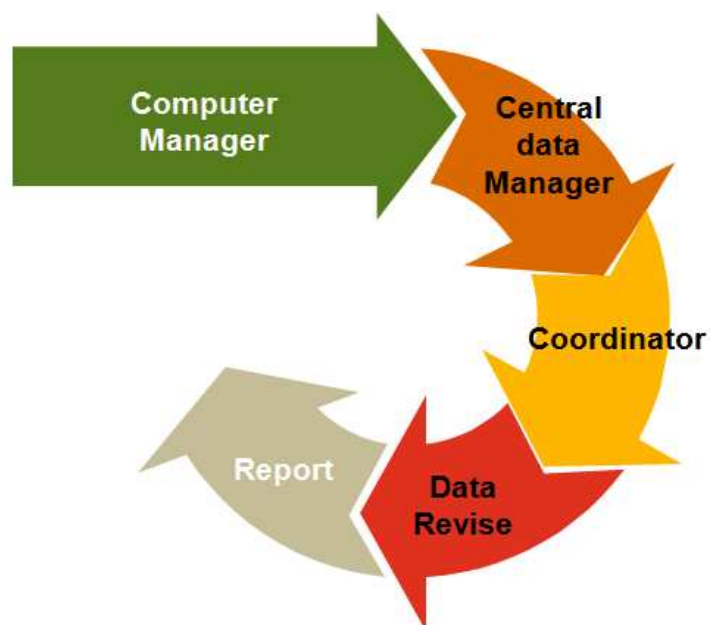


1단계 Data verification upon data entry

- 오류를 최소화하기 위해서 DB 입력 관련 전문가가 data 입력 시 이상치는 입력되지 않도록 할 것임
- Limit the range of entered data & missing values 항목은 아래와 같음

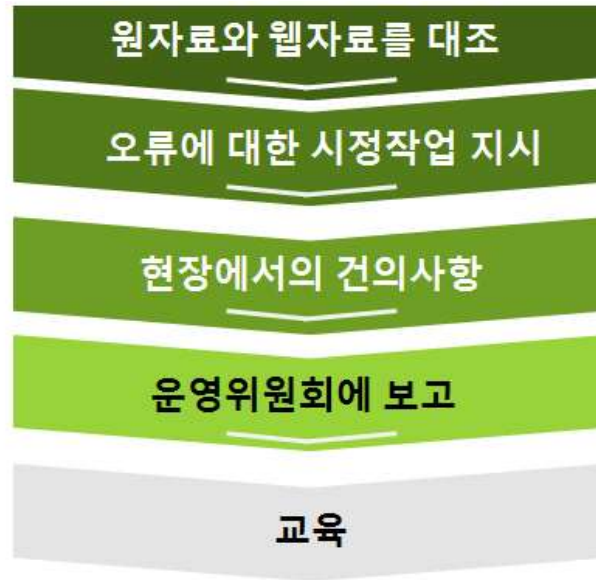
○ Data verification by centralized data management system

- central data manager가 전체 DB를 점검한 후 각 센터에 입력현황과 오류를 feedback 해 줄 예정임



○ Center visit for monitoring

- center coordinator가 거점병원을 방문해서 web상의 자료와 병원에 보관된 hard copy를 대조해 점검할 예정임



일반연구자 맞춤형 자원분양체계 확립

○ 취지

- 생성되는 자료를 효율적으로 관리하고 회원 및 비회원들이 좀 더 활발하게 자료를 이용할 수 있도록 하기 위함
- DB를 이용하여 좋은 연구가 양산될 수 있도록 제도적, 기술적 지원을 제공하기 위함

○ 구성

- 주관연구책임자
- 참여기관책임자 1명씩
- DB 관리자
- 간사

○ 역할

- 뇌조직 및 DB를 이용한 연구계획서 심의
- 뇌조직 및 DB를 이용한 연구를 위한 저자권, 우선순위, 심의기준 등 규정 제정
- 연구자 간 이견 조정
- 연구촉진을 위한 제반 대책 수립

○ 운영 규칙

- 연구자들로부터 들어온 연구계획서를 심의, 승인
- 자료를 이용하여 수행하여야 할 연구 과제를 공시하고 자격을 갖춘 사람이 신청할 경우 심의하여 승인
- 현재까지 공시/신청/승인/진행/완료된 연구 과제를 웹상으로 공시
- 수행된 연구업적을 홈페이지 등을 통하여 공시하고 운영위원회에 통보하여 실적 평가에 반영
- 연구계획서의 적정성을 평가하고 질적인 향상을 위한 조언과 통계 기법 등 지원을 제공
- 승인된 연구계획서에 대하여 적합한 형태의 자료를 제공

○ 과제의 심의 기준

- Originality
 - 국내외에 유사한 연구가 있었는가?
 - 이 자료를 이용하여 동일한 연구가 있었는가?
- Relevance
 - 연구목적이 타당한가?
 - 연구대상과 방법이 연구목적과 부합하는가?
 - 연구방법이 타당한가?
 - 문헌고찰을 충실히 하였는가?
 - 가설이 타당한가?
- 연구자의 credit
 - 현재까지의 과제 수행 경력: 점수화
 - DB를 이용한 연구 수행 경력 점수: 과제 수행 점수가 과락일 경우 승인이 거부됨

자료 활용 연구계획서 (예시)

자료 활용 연구계획서 (예시)					
연구자	000	소속	000	직위	000
공동연구자	000		000		
제출 일자	2018-6-14	연구기간	자료를 받은 날 이후로 - 2019.12.31		
연구 제목	PET-MR-Pathology의 상관성 및 치매 예측인자 발굴				

1. 연구 목표

- H&E염색, 베타아밀로이드, 타우 단백질, TDP, Synuclein, 3R 타우 염색을 해서 Thal's amyloid deposition phase, Braak 신경섬유다발 stage, CERAD neurite plaque score, NIA-AA Criteria를 이용한 결과와 뇌영상 소견 (MRI & PET)들과의 상관관계를 확인하고자 함
- 이들 인자 중 어떤 인자가 가장 치매를 잘 예측하는지를 보고자 함

2. 연구 방법

- 대상자: 임상적으로 진단된 치매, 경도인지장애, 정상인으로 진단된 대상자 중 brain bank에 brain을 기증한 대상자
- Predictors: MRI markers (cortical thickness, hippocampal volume,

microstructural changes, functional connectivities), 각종 PET markers (amyloid, tau, inflammation)

- Outcomes: Neuronal loss, gliosis, GFAP+ astrocytes, Thal' s amyloid deposition phase, Braak 신경섬유다발 stage, CERAD neurite plaque score, TDP43, 신경심리검사결과
- Possible confounders: 임상 자료 요청
- Possible mediators: 영상 자료 요청
- Possible effect modifiers: 유전자 자료 요청
- 통계 분석 방법: multiple linear regression, mixed effects model, SEM

3. 기대되는 결과

- Neuronal loss 또는 vacuolation은 Brain atrophy와 주로 관련이 있고
- Thal' s amyloid deposition phase는 amyloid retention ratio와 주로 관련이 있고
- Braak 신경섬유다발 stage는 tau의 regional distribution은 GFAP+ astrocytes는 inflammation PET의 activities와 관련이 있을 것으로 예상됨

필요한 자료	1) 임상 자료 (V), 2) 뇌 영상 자료 (V), 3) 유전체 자료 (V)
연구자 comments	pathology 결과도 포함, 가급적 전체 병원의 데이터를 원합니다

자료 활용 위원회 심의 의견

과제 제목		
심의 일자		
참석 위원		
심의 결과	Originality	
	Relevance	
	연구자의 credit	
	연구기간의 적정성	
	최종 결과	1) Accept (), 2) Revision (), 3) Reject ()
자료 제공	1) 임상 자료 (), 2) 뇌 영상 자료 (), 3) 유전체 자료 ()	
자료 제공에 참가하는 병원		
자료 제공 예상 일자		
중간 결과 발표일		
연구결과발표 마감일		
자료 활용 위원회 comments: 		

○ 심의 방법

- 심의위원은 과제를 심의할 뿐 아니라 연구의 질적 수준을 높이기 위하여 연구대상자의 선정방법과 연구방법에 대한 조언과 제안을 적극적으로 할 수 있음
- 심의과정에서 저자권에 대한 조정제안을 할 수 있음
- 각 항목에 대하여 점수를 부여하고 총점이 60점에 미달하거나 항목당 평가 점수의 50%에 미달할 경우 탈락시킴
- 제안자는 연구의 목적과 범위, 연구대상자 선정, 연구방법, 저자권에 대한 심의위원회의 조정에 응하여야 하며 심의에 이견이 있을 경우 이의를 제기할 수 있음
- 제안자는 해당기관의 IRB에 즉시 심의를 요청하고 IRB 승인을 받은 즉시 위원회에 data를 요청함
- 승인된 제안서는 연구자가 동의할 경우 DB 관리자에게 통보하여 조건에 적합한 자료를 추출하고 개인식별 자료를 삭제한 후 제안자가 원하는 형태의 dataset으로 만들어 제공함
- 연구자는 제안서에 명시한 기간 내에 연구를 수행하고 논문을 작성하여 제출하여야 함
- 연구논문을 제출한 후 책임저자는 웹상에 제출한 논문을 upload 하여야 함
- 논문을 제출할 경우 반드시 과제 acknowledgement를 명기하여야 함

○ 사후관리

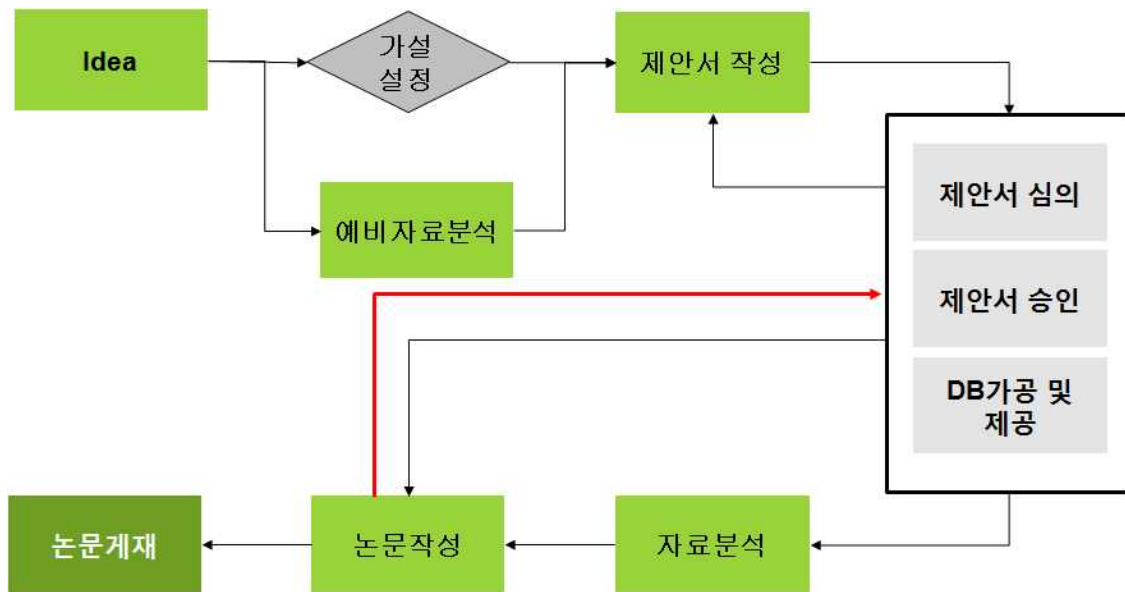
- 연구과제가 게재될 경우 원문을 pdf file로 link하여 홈페이지에 게재함
- 연구과제를 규정된 시한 내 완성하지 못할 경우.
- 규정시한 준수 여부: 논문을 완성하여 예정된 학술지에 제출하여 Acceptance letter를 받는 시기를 기준으로 판단

○ 저자권 적용

- 제1저자는 논문 작성자가 되어야 함
- 교신저자는 논문의 내용, 방법 및 윤리적 문제 등 제반 문제에 대하여 책임을 져야 함
- 공동저자는 Vancouver style에서 규정된 저자의 요건을 만족해야 함. 다만 전체 자료를 이용한 연구인 경우 참여 센터의 주요 연구자들이 모두 포함된 집단저자(group authorship)를 적용할 수 있음
- 과제 집단저자(group authorship)에 포함될 저자는 홈페이지에 명시함
- DB에 등록 완료된 자료의 관리권(custody)는 각 센터에 있지 아니하며 CRCD에 귀속됨
- 그러나 일반적으로 공개된 수준 이상의 추가 자료를 이용하여 연구하고자 할 경우 연구자는 대상으로 선정된 환자들의 소속 센터에 연구참여 여부 및 추가자료 제공 용의를 타진하고 소속 센터에서 이를 승인할 경우 해당 센터에서는 공동저자에 포함될 연구자를 추천할 수 있음

○ 연구계획서 On-Line Submission

- DB의 논문화를 장려하고 Authority의 공정성을 기하기 위해 on-line system을 이용하여 연구자료를 분양할 예정임
- 아이디어가 생기면 본인이 가지고 있는 자료를 이용해 예비 분석을 하고 제안서를 작성. Research Review Board에서 제안서를 심의하고 승인하게 되면 central data manager가 데이터를 가공하여 제공하게 됨
- 이때 연구자들이 분석하다가 가끔씩 이상한 데이터를 접할 수 있는데 이럴 경우에는 central data manager에게 문의하는 과정을 거쳐 한 번 더 data가 clearing되도록 함



※ 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

:

국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

질병관리본부 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

질병관리본부 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

질병관리본부 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

2014. 1. 6. 질병관리본부 예규 제231호

제1장 총칙

제1조(목적) 이 규정은 한국인 인체자원의 효율적인 관리와 생명윤리 및 안전 확보를 위한 국립중앙인체자원은행의 개설·운영 및 인체자원의 분장·검사·정보 등에 관한 사항을 규정함을 목적으로 한다.

제2조(정의) 이 규정에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

1. "자원"이란 보건의료 분야 연구개발 시 사용하는 "생체유리 및 안전에 관한 법률" 제11조 제2호 제11호에 따른 인체유래물과 미생물 등 생물체의 실험 및 그에 관한 정보를 말한다.
2. "인체자원"이란 개인으로부터 수집된 임상·역학정보, 혈액·조직·세포·체액 등으로부터 분리된 혈장, 혈청, DNA 등의 인체유래물(배아줄기세포주는 제외한다. 이하 같다) 및 이로부터 분석된 유전체 정보 등을 말한다.
3. "기탁"이란 개인 또는 기관(질병관리본부 각 센터를 포함한다)이 소유하는 인체자원 등의 관리 및 분장에 관한 책임과 권한 일체를 해당 자원과 함께 제3조에 따른 국립중앙인체자원은행에 위임하는 것을 말한다.
4. "위탁"이란 개인 또는 기관(질병관리본부 각 센터를 포함한다)이 소유하는 인체자원 등을 그 소유자의 사전 동의 없이 관련 정보를 공개하거나 분장하지 못하는 조건으로 그 보존 및 관리를 제3조에 따른 국립중앙인체자원은행에서 담당하도록 위임하는 것을 말한다.
5. "단위은행"이란 법 제41조에 따른 허가를 받은 인체유래물은행 중에서 국내 인체자원을 체계적으로 수집, 관리하기 위하여 보건복지부장관이 예산상·행정상 지원을 하거나 자체 기증에 따라 관리하는 인체유래물은행을 말한다.

제2장 국립중앙인체자원은행 개설·운영 등

제3조(국립중앙인체자원은행의 개설 등) ① "생명연구자원의 확보·관리 및 활용에 관한 법" 제8조에 따라 지정된 보건·의료분야 생명연구자원 책임기관으로서 국내 인체자원을 국가 차

원에서 체계적으로 관리하고, 또한 맞춤형 의료기술 개발 등 국내 보건의료 분야의 연구개발을 지원하여 국민보건을 향상하기 위하여 질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터에 법 제23조 제13호에 따른 인체유래물은행(이하 "인체유래물은행"이라 한다)인 국립중앙인체자원은행(이하 "중앙은행"이라 한다)을 둔다.

② 중앙은행에서 수행하는 업무는 다음 각 호와 같다.

1. 인체자원의 수집·확보
2. 인체자원 등의 보존·관리와 그에 관한 연구 및 기술개발
3. 인체자원 등의 분장(분장)체계 구축
4. 제23조에 따른 중앙은행장부관리시스템의 구축·운영
5. 국내 인체자원 등의 분류체계, 표기법, 보관방법의 표준 기법 및 관리 등에 관한 각종 지침 표준화
6. 단위은행의 인체자원 등 관리 및 관련 기술에 대한 지원
7. 단위은행의 인체자원 등 분장 활성화
8. 단위은행 운영관리 및 평가
9. 인체유래물은행 소속 직원 교육 및 인력 양성
10. 국내·외 인체유래물은행 및 관련 기관과의 교류 및 협력
11. 그 밖에 인체자원의 관리와 관련하여 질병관리본부가 필요하다고 인정하는 업무

제4조(중앙은행기관생명윤리위원회) ① 인체자원 등의 수집·관리·활용 시 생명윤리 및 안전 확보를 위하여 법 제103조에 따라 질병관리본부에 중앙은행기관생명윤리위원회(이하 "윤리위원회"라 한다)를 둔다.

② 윤리위원회는 법 제103조제3항에 따른 업무를 수행하고, 법 제43조제4항에 따라 자선 제도에 필요한 지원을 마련하며, 중앙은행이 자원을 해당 자원에 따라 제고하고 있는지 여부를 정기적으로 상사하여야 한다.

제5조(운영위원회 구성·운영 등) ① 인체자원 등의 수집·관리·분장 등 중앙은행 운영에 관한 다음 각 호의 사항을 심의하기 위하여 질병관리본부장 소속으로 중앙은행운영위원회(이하 "운영위원회"라 한다)를 둔다.

1. 중앙은행 운영의 기본정책 수립에 관한 사항
2. 인체자원(과학기술기법법, 「보건의료기술신용법」, 「국가연구개발사업 등의 성과평가 및 성과관리에 관한 법률」 등 관계 법령에 따라 국가연구개발사업에 수행한 자의 국가연구개발

4

5

질병관리본부 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

질병관리본부 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정

사업 수행으로 생산된 자원(이하 "연구성과물"이라 한다)을 포함한다) 등의 기탁 및 위탁에 관한 사항

3. 인체자원 등의 분장 활성화를 위한 사업기획 및 지원
 4. 중앙은행 및 단위은행의 홍보에 관한 사항
 5. 그 밖에 중앙은행 운영에 관한 중요사항으로서 질병관리본부장이 정하는 사항
- ② 운영위원회는 위원장 1명과 부위원장 1명을 포함하여 11명의 위원으로 구성한다.
- ③ 운영위원회의 위원장은 국립보건연구원장이 되고, 부위원장은 유전체센터장으로 한다.
- ④ 운영위원회 위원장은 운영위원회를 대표하며, 그 업무를 총괄한다.
- ⑤ 운영위원회 부위원장은 위원장을 보좌하며, 위원장이 부득이한 사유로 직무를 수행할 수 없을 때에는 그 직무를 대행한다.
- ⑥ 운영위원회 위원은 다음 각 호의 사람으로 질병관리본부장이 위촉 또는 임명한다.
1. 감염병센터장, 면역병리센터장, 생명과학센터장 및 유전체센터장
 2. 제23조제5항에 따른 단위은행의 장으로 구성된 한국인체자원은행협의회 위원장 1명
 3. 제9조에 따른 분장심의위원회 위원장 1명
 4. 「한국보건산업진흥법」에 따른 한국보건산업진흥원 R&D 진흥본부장 1명
 5. 보건의료 관련 분야 전문가 3명
- ⑦ 운영위원회 위원 중 제6항제1호부터 제4호까지의 위원의 임기는 위촉 위촉 또는 임명 당시 직위에 재임하는 기간으로 하며, 같은 항 제5호의 위원의 임기는 2년으로 한다. 다만, 위원(제5호의 위원에 한정한다)의 사임 등으로 새로 위촉된 위원의 임기는 전임 위원의 임기의 남은 기간으로 한다.

제6조(운영위원회 운영 등) ① 운영위원회의 회의는 특별한 사정이 있는 경우를 제외하고 정기적으로 1회 이상 개최한다.

- ② 운영위원회의 회의는 재석위원 과반수의 출석으로 개의(開議)하고, 출석위원 과반수의 찬성으로 의결하며, 위원장은 의결에 참여하지 아니한다. 다만, 가무동수일 때는 위원장이 정한다.
 - ③ 운영위원회의 사무를 처리하기 위하여 간사 1명을 두며, 간사는 생물자원은영과장으로 한다.
 - ④ 운영위원회를 효율적으로 운영하기 위하여 운영위원회에 분야별로 다음 각 호의 전문위원회를 둔다.
1. 정보전문위원회

2. 분장활성전문위원회
3. 교육·홍보 전문위원회
4. 특별전문위원회

⑤ 전문위원회는 위원회별로 다음 각 호의 사항과 관련하여 운영위원회 회의에 부치는 사항 및 해당 전문위원회가 필요하다고 인정하는 사항에 대하여 심의하고, 전문위원회 위원장은 심의결과를 위원회 보고하여야 한다.

1. 정보전문위원회: 제23조에 따른 중앙은행장부관리시스템의 구축·운영, 데이터나 자원별 임상·역학 정보 표준화 등 자원관리 프로그램 표준화 및 그에 필요한 정보화 사업 등에 관한 사항
2. 분장활성전문위원회: 인체자원 분장 활성화를 위한 사업기획 및 지원, 연구성과물 기탁에 관한 주요사항
3. 교육·홍보 전문위원회: 단위은행 실무자, 학계·산업계 등 연구자 대상의 교육·홍보 계획 수립, 자원 활용교육 분석 및 홍보 등에 관한 사항
4. 특별전문위원회: 운영위원회 위원장이 운영위원회의 의결을 거쳐 한시적으로 설치하는 특정 분야에 관한 사항
- ⑥ 전문위원회는 해당 위원회 분야별 전문가 5명 이상 7명 이하의 위원으로 각각 구성하며, 전문위원회 위원장은 해당 위원 중에서 각각 호선(互選)한다.
- ⑦ 전문위원회는 해당 위원회의 심의사항을 보다 전문적으로 검토·심의하기 위하여 관계 전문가 또는 관계 기관·단체 등에게 자문하거나 조사 또는 연구를 의뢰할 수 있다.
- ⑧ 전문위원회에 간사 1명을 각각 두며, 간사는 국립보건연구원(유전체센터에 소속된 연구사급 이상 관계공무원 또는 선임급 이상 연구원 중에서 지명하는 사람으로 한다).

제3장 인체자원 등의 분장

제7조(분장자원의 종류) 중앙은행에서 분장하는 자원의 종류는 다음 각 호와 같다.

1. 인체자원
2. 그 밖에 질병관리본부장이 분장대상으로 지정하는 자원

제8조(분장의 원칙) ① 중앙은행의 인체자원 등은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 기관 중 해당 자원을 이원 연구개발을 수행하는데 필요한 시설, 인력 및 장비를 보유한 것으로 인정되는 기관에 분장한다.

6

7

1. 「보건 의료기술 진흥법」 제3조제2항 각 호의 어느 하나에 해당하는 연구기관 등
2. 「의료법」 제3조제2항제3호에 따른 병원급 의료기관
3. 그 밖에 보건 의료 분야 연구개발 및 관련 산업발전을 위하여 분당할 필요가 있다고 질병관리본부장이 인정하는 기관
- ② 제1항에도 불구하고 질병관리본부장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 인제자원을 동등한 연구개발을 수행하는데 필요한 시설, 인력 및 장비의 보유 여부와 관계없이 분당할 수 있다.
 1. 2개 이상 국가의 공동연구인 경우
 2. 그 밖에 국가 이익 등을 위하여 질병관리본부장이 필요하다고 인정하는 경우
- ③ 제1항 및 제2항에 따라 자원을 분당할 때에는 제9조에 따른 분당심의위원회의 심의를 거쳐야 한다.
- ④ 제9항에 따라 심의를 할 때에는 인제자원을 수집한 목적과 자원의 특성이 충분히 반영되어 자원이 활용될 수 있도록 심의하여야 한다. 다만, 다음 각 호의 경우에는 그러하지 아니하다.
 1. 연구가 아닌 질병관리본부 고위 조사사업에 활용하는 경우
 2. 그 외에 국가적차원에서 국민건강증진 및 질병예방·관리를 위해 활용을 필요하고 있다고 질병관리본부장이 인정하는 경우
- ⑤ 인제자원은 해당 연구에 필요한 최소한의 양으로 제11조에 따라 제출하는 연구계획서상의 연구기간과 해당기관생명윤리위원회 승인기간이 넘지 않는 범위에서 분당하며, 분당받은 날로부터 1년 이내에 활용하여야 한다.

제9조(분당심의위원회 구성) ① 제7조에 따른 분당 심의를 위하여 다음 각 호의 사항을 심의하기 위하여 질병관리본부 국립중앙연구원 유전체센터에 중앙운영 분당심의위원회(이하 "심의위원회"라 한다)를 둔다.

1. 자원 활용의 적절성 평가
2. 분당하는 자원의 양, 활용기간 등 자원분당의 범위와 관련 사항
3. 분당 자원의 활용기간 연장 및 활용목적 변경에 관한 사항
4. 제16조에 따라 분당이 취소된 연구기관 및 연구자에 대한 제재조치 등에 관한 사항
5. 분당에 관한 이의신청에 관한 사항
6. 그 밖에 인제자원의 원활한 분당을 위하여 위원장이 필요하다고 인정하는 사항

8

- ② 심의위원회는 위원장 1명을 포함하여 16명 이상 20명 이하의 위원으로 구성한다.
- ③ 심의위원회 위원은 다음 각 호에 해당하는 사람을 질병관리본부장이 위촉 또는 임명하며, 위원장은 제2호부터 제5호의 위원 중에서 호선한다.
 1. 유전체센터장, 생물자원은행과장, 유전체역학과장, 바이오정보과학과장 및 형질연구과장
 2. 유전체·역학 분야 전문가 3명 이상
 3. 감염·면역·암·인성질환 등의 질환 연구분야의 전문가 3명 이상
 4. 생물통계·생물정보·단백체 등에 관한 연구분야의 전문가 3명 이상
 5. 윤리학회·법조계에 종사하는 사람 2명 이상
- ④ 심의위원회 위원의 임기는 2년으로 하며 중임할 수 있다. 다만, 공무원인 위원의 임기는 그 재임기간으로 한다.

제10조(심의위원회의 운영 등) ① 심의위원회의 회의는 정규회의와 신속회의로 구분한다. 이 경우 정규회의는 특별한 사항이 있는 경우를 제외하고 매달 1회 개최한다.

- ② 심의위원회 위원이 회의 대상 분당 신청을 하거나 분당을 신청한 자의 재정적·물리적·사회의적 연가 있어 전문적 판단에 영향을 미칠 수 있는 경우에 해당 위원은 회의에 참여할 수 없다.
- ③ 정규회의는 제9조제2항에 따라 구성된 위원의 재적위원 과반수의 출석으로 개회하고, 출석의 원 과반수의 찬성으로 의결한다. 이 경우 출석위원은 제9조제3항제2호·제4호·제5호에 해당하는 전문가 각 1명 이상이 포함되어야 한다.
- ④ 신속회의는 제9조제3항제1호에 따른 위원으로 구성되어 심의하며, 해당 회의에서 결정된 사항은 정규회의에서 추인(追認) 여부를 결정한다.
- ⑤ 다음 각 호에 해당하는 사항은 신속회의로 심의할 수 있다.
 1. 연구가 아닌 질병관리본부 고위사업(질병조사사업 등을 말한다)을 위한 자원 요청에 관한 사항
 2. 심의위원회의 정규회의를 통한 분당 결정 후 나이, 성별 등의 일부 역학정보를 추가로 요청하는 사항
 3. 기(期) 분당 2개에 대한 단순 기간 연장 및 연구원 변경 요청에 관한 사항
 4. 조간부 승인에 대한 확인 사항
 5. 분당에 관한 이의신청에 관한 사항
 6. 그 밖에 심의위원회에서 신속회의로 심의할 필요가 있다고 의결한 사항

9

- ⑥ 심의위원회의 사무를 처리하기 위하여 간사 1명을 두며, 간사는 생물자원은행과 연구관으로 한다.
- ⑦ 정규회의의 회의결과와 발지 제1호사서의 분당심의 결과서와 발지 제2호사서의 분당심의위원회 심의결과, 신속회의의 회의결과와 발지 제3호사서의 신속회의 심의결과에 각각 기록한다.
- 제11조(분당 신청)** 제7조에 따른 분당을 받으려는 자는 다음 각 호의 서류를 심의위원회에 제출하여야 한다.
 1. 발지 제4호사서의 분당신청서
 2. 발지 제6호사서의 서약서
 3. 발지 제8호사서의 인제자원이용계획서
 4. 연구계획서
 5. 연구자 소속의 기관생명윤리위원회 또는 법 제23조에 따른 공공기관생명윤리위원회 심의서
 6. 발지 제7호사서의 개인정보수집이용동의서

제12조(분당심의 및 심의결과 통보) ① 제13조에 따른 분당신청이 있으면 해당 신청서가 접수된 날부터 45일 이내에 심의위원회를 통하여 분당 여부를 심의하여야 한다.

- ② 제1항에도 불구하고 45일 이내에 심의하는 것이 어렵다고 판단되는 경우에는 1회에 한하여 30일을 넘지 않는 범위에서 그 기간을 연장할 수 있다. 이 경우 기한 내 심의가 어려운 사유와 심의가 가능한 일시를 적어 분당 신청자에게 통보하여야 한다.
- ③ 심의위원회는 필요한 경우에는 분당을 신청한 자에게 분당이 필요한 이유를 설명하도록 하거나 관련 자료를 제출하도록 하여야 한다.
- ④ 분당 여부에 대한 심의위원회의 심의 결과는 그 심의가 있는 날부터 14일 이내에 분당 신청자에게 통보하여야 한다.
- ⑤ 분당 여부에 대한 심의위원회 심의 결과 분당이 승인된 경우에는 제4항에 따른 통보 시 해당 자원의 이용기간 등을 함께 기재하여 통보한다.
- 제13조(인제자원의 제공)** ① 질병관리본부장은 인제자원을 분당하려면 분당을 요청한 자와 해당 자원의 이전에 관하여 협약을 체결한다.
- ② 제1항에 따른 협약은 분당 신청자가 제12조제3항에 따른 분당승인 통보를 받고 10일 이내에 발지 제8호사서의 분당인정협약서를 제출한 때 체결된 것으로 본다.
- ③ 분당이 승인된 자원은 분당 신청자에게 직접 이전하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 부득이한 사유가 있는 경우에는 우편 등의 방법으로 배송할 수 있다.

10

- ④ 제3항 단서에 따라 자원을 배송하는 경우에는 그에 따른 비용 및 배송에 따라 발생하는 문제에 대한 책임이 분당 신청자에게 있음을 명확히 하여야 한다.
- ⑤ 중앙운영은 인제자원의 제공현황을 연 4회 이상 윤리위원회에 보고하여야 한다.

제14조(분당자원의 이용 및 폐기) ① 인제자원을 분당받은 자는 해당 자원을 제12조제4항에 따라 통보한 기간 동안 사용할 수 있다.

- ② 자원을 분당받은 연구기관 등은 해당 자원을 일회·재활용 목적과 다른 용도로 사용해서는 아니 된다.
- ③ 제1항 및 제2항에도 불구하고 연구계획 변경 등 부득이한 사유로 연구기간을 연장하여 해당 자원을 사용하거나 다른 목적으로 사용할 필요가 있는 경우에는 심의위원회에 발지 제9호사서의 활용계획 변경신청서를 제출하여야 한다.
- ④ 자원을 분당받은 자는 분당받은 자료 및 자원을 제3자에게 제공하거나 열람, 복사하도록 할 수 없다.
- ⑤ 자원을 분당받은 자는 분당받은 자원에 관한 정보가 해당자원에 포함되어 있는 등으로 인해 분당받은 자원의 활용이 어려운 경우 해당 자원을 수령한 날부터 15일 이내에 발지 제10호사서의 분당이 의신청서를 질병관리본부장에게 제출할 수 있다.
- ⑥ 질병관리본부장은 제5항에 따른 이의신청을 접수한 날부터 14일 이내에 해당 사항을 검토하여 그 결과를 이의신청자에게 통보하며, 조치 사항은 이후 최초 개최되는 심의위원회에 보고한다.
- ⑦ 인제자원을 분당받은 자는 관련 연구 종료된 경우 해당 사용기간이 남아 있는 경우에도 포함한다. 남아 있는 자원을 즉시 모두 폐기하고 제11호사서의 자원에개기인사에 그 결과를 기재하여 질병관리본부장에게 통보하여야 한다.

제15조(사서표기) ① 인제자원을 분당받은 자가 해당 자원을 활용하여 얻은 결과를 논문 등에 발표하려는 경우에는 해당 논문 등에 활용한 자원의 종류와 출처를 표기하여야 한다.

- ② 분당받은 자는 제1항에 따른 인제자원을 활용한 성과물이 발표된 후 발표된 날로부터 3개월 이내에 발지 제2호사서의 자원제공보고서와 발표된 성과를 질병관리본부장에게 제출하여야 한다.

제16조(분당 취소 등) ① 질병관리본부장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 심의위원회 심의를 거쳐 분당을 취소할 수 있다. 다만, 제9항에 해당하는 경우에는 심의위원회 심의를 거치지 아니한다.

1. 분당 신청자가 정당한 이유 없이 제13조제2항에 따라 협약서를 제출하지 아니하거나 분당 승인된 자원을 수령하지 아니하는 경우

11

2. 분당된 자원 수락을 거부하는 등의 사유로 분당된 자원을 사용할 수 있는 기간이 너무 짧게 남아 자원을 수락하더라도 해당 연구를 진행하기 어렵다고 판단되는 경우
 3. 그 밖에 이 규정 및 분당 승인 당시 체결한 협약에 준수하지 아니하는 경우
- ② 질병관리본부장은 제1항에 따라 분당이 취소되었음에도 불구하고 일부의 논문 등에 해당 자원이 활용되었다는 내용이 포함된 경우에는 관련 기관, 학회 등에 해당 논문 등에 사용된 자원이 승인되지 않은 사실을 통보할 수 있다.
- ③ 질병관리본부장은 제1항에 따라 분당이 취소된 자(이 규정 및 분당 당시 체결한 협정을 준수하지 아니한 연구자를 포함한다)에 대하여는 그 취소한 날부터 다음 각 호의 기간 동안 분당을 거부할 수 있다.
1. 연구기관 등: 2년 이내
 2. 연구자: 5년 이내
- 제17조(질병관리본부 내 자원 이용) 질병관리본부 내에서 인체자원을 이용하는 경우에도 심의 위원회의 심의를 거쳐야 한다.

제4장 인체자원의 수집·보존·관리 등

- 제18조(자원의 기탁) ① 중앙연령에 기탁할 수 있는 자원은 자원 제공에 대한 공여자의 서명동의서나 기탁서 또는 제16조제3항에 따라 서명동의가 면제되는 다음 각 호의 자원으로 한다.
1. 질병관리본부 학술연구용역사업 또는 정책연구용역사업 등으로 수집된 자원
 2. 인체유래물은행, 법 제48조·제49조에 따른 유전자자료기관 및 유전자검사기관에서 보관 중인 자원
 3. 그 밖의 기관 또는 연구자가 법 제20조제12호에 따른 인체유래물연구를 통하여 연구용으로 보관 중인 자원
 4. 보건·의료분야 국가연구개발사업으로 생산된 생명연구자원 중 인체유래 연구자원
 5. 그 밖의 연구성과물
- ② 자원을 기탁하려는 자는 다음 각 호의 서류를 중앙연령에 제출하여야 한다.
1. 별지 제3호서식의 자원기탁신청서
 2. 해당 기관의 기관생명윤리위원회 심의서(자원을 기탁하려는 자 소속의 기관생명윤리위원회가 구성된 경우만 해당한다)

3. 「생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙」(이하 "규칙"이라 한다) 별지 제34호서식의 인체유래물 연구동의서 또는 별지 제41호서식의 인체유래물동의의 기증동의서 사본
 4. 기탁하려는 자원의 수집, 제작, 보관, 관리 등에 관한 정보
 5. 자원 청도관리 결과(중앙연령에서 요구한 것을 말한다)
 6. 별지 제7호서식의 개인정보수집이용동의서
- ③ 질병관리본부장은 다음 각 호의 사항을 종합적으로 검토한 다음 기탁에 대한 수락 여부를 결정한다. 이 경우 필요한 때에는 자원의 기탁평가 등을 위하여 제5조에 따른 위원회의 자문을 받을 수 있다.
1. 중앙연령의 자원 관리인력, 냉동장비, 보관시설 등의 수용능력
 2. 기탁 자원에 대한 품질검사 결과
 3. 그 밖에 기탁 자원의 중요성 등 자원이치
- ④ 질병관리본부장은 제3항에 따라 기탁을 수락하기로 결정되면 그 사실을 기탁을 하려는 자에게 통보하며, 기탁을 하려는 자와 해당 자원의 이전에 관하여 협약을 제공한다.
- ⑤ 제4항에 따른 협약은 제4항에 따라 기탁 수락의 통보를 받은 자가 10일 이내에 별지 제14호서식의 자원기탁이전협약서를 제출하는 때에 체결된 것으로 본다.
- ⑥ 제1항에도 불구하고 유전자센터에서 사람의 계획된 개념부터 협의하여 공공분야를 목적으로 수집·생산한 자원은 제2항부터 제5항까지의 기탁을 위한 신청, 승인, 협약 등의 과정을 생략할 수 있다.
- ⑦ 기탁된 자원은 중앙연령에 등록하여 관리한다.
- ⑧ 제1항부터 제7항까지의 규정에서 정한 사항 외에 자원의 기탁, 등록 등에 필요한 사항은 국립보건연구원 유전자센터장이 정한다.

- 제19조(자원의 위탁) ① 위탁대상 인체자원 등은 질병관리본부에서 고유의 목적 사업수행을 위하여 수집된 자원에 한정한다.
- ② 자원을 위탁하려는 자는 다음 각 호의 서류를 중앙연령에 제출하여야 한다.
1. 별지 제15호서식의 인체자원위탁신청서
 2. 별지 제7호서식의 개인정보수집이용동의서
 - ③ 질병관리본부장은 냉동장비, 보관시설 등의 수용능력을 고려하여 위탁에 대한 수락 여부를 결정한다.

- ④ 질병관리본부장은 제3항에 따라 위탁을 수락하기로 결정한 경우에는 그 사실을 위탁을 받는 자에게 통보하며, 위탁을 받는 자와 해당 자원의 이전에 관하여 위탁협약을 제공한다.
- ⑤ 제4항에 따른 협약은 제4항에 따라 위탁수락의 통보를 받은 자가 10일 이내에 별지 제16호서식의 자원위탁이전협약서를 제출하는 때에 체결된 것으로 본다.
- ⑥ 제1항부터 제5항까지의 규정에서 정한 사항 외에 인체자원의 위탁에 필요한 사항은 국립보건연구원 유전자센터장이 정한다.
- 제20조(자원의 보존 및 관리) ① 질병관리본부장은 중앙연령에 보관 중인 자원의 품질을 최대한 일정하게 유지하기 위하여 다음 각 호의 사항을 고려하여 주기적이고 체계적인 청도관리를 시행하여야 한다.
1. 중앙연령 인력·시설·장비 관리
 2. 중앙연령 자원의 품질에 대한 청도관리
 3. 제22조에 따른 중앙연령정보관리시스템의 인체자원정보 품질관리
- ② 질병관리본부장은 자원을 안전하게 보존하기 위하여 중앙연령에서 관리하는 자원의 일부를 인체유래물은행 중 특수 시설이 "백업은행"이라 한다에 분산하여 보관할 수 있다.
- ③ 질병관리본부장은 제2항에 따른 백업은행 운영에 필요한 경비예산의 범위에서 지원할 수 있다.
- ④ 제1항 및 제2항에 따른 자원 보존 및 관리에 필요한 사항은 국립보건연구원 유전자센터장이 정한다.

- 제21조(자원의 폐기) ① 질병관리본부장은 자원기증자가 중앙연령에 보관되어 있는 해당 자원에 대하여 폐기를 요청하는 경우에는 그에 따라야 한다.
- ② 질병관리본부장은 제1항에 따른 폐기 요청이 있는 경우에는 법 제30조제2항에 따라 폐기하며, 규칙 별지 제35호서식의 인체유래물등관리대상(전자문서)을 포함한다에 폐기에 관한 사항을 기록하여 폐기일로부터 5년간 보관한다.
- 제22조(중앙연령정보관리시스템) ① 질병관리본부장은 국내 인체자원 등을 효율적으로 관리하기 위하여 중앙연령에 중앙연령정보관리시스템(이하 "정보관리시스템"라 한다)을 구축·운영한다.
- ② 정보관리시스템은 다음 각 호와 같이 구성한다.
1. 제30조제2항에 따른 인체자원 등의 수집, 저장, 보존, 관리 등의 업무수행이 효율적이고 체계적으로 이루어지도록 인체자원 등의 관련 정보(기증자 정보, 자원 입출고 정보, 청도관

- 리결과 등을 포함한다)를 관리하는 인체자원은정보관리시스템(Biobank Information Management System, 이하 "BIMS"라 한다)
2. 인체자원 활용연구 활성화의 국내·외 인체유래물은행 및 관련 기관과의 정보 교류 및 협력에 필요한 데이터(대공개·공유가 가능한 데이터에 한한다)를 중앙에 집중시켜 공유·활용할 수 있게 하는 중앙연령정보관리시스템(Central Information Management System)
 - ③ 제2항제1호에 따라 구축된 BIMS는 국내 인체자원을 효율적으로 관리하기 위하여 법 제2조 제13호에 따른 인체유래물은행단위은행을 포함한다에 배부·운영지원 할 수 있다.
 - ④ 정보관리시스템은 정보관리의 본리성과 함께 자원기증자의 개인정보 보호에 중점을 두어야 하며 정보의 유출을 막을 수 있는 보안 장치를 갖추어야 한다.
 - ⑤ 정보관리시스템의 구성, 운영 등에 필요한 그 밖의 사항은 국립보건연구원 유전자센터장이 정한다.
- 제23조(개인정보 보호) ① 중앙연령에 보관하는 모든 자원은 그 제공자의 성명·주민등록번호 등을 별도의 고유식별자로 대체하는 방법으로 익명화하여 관리한다.
- ② 제1항에 따른 고유식별자로는 해당 자원의 보관이 용이하고 이동·검색 후추적 가능해야 필요한 때에 해당 자원 제공자의 임상정보 등과 연결할 수 있도록 한다.
- ③ 질병관리본부장은 제1항 및 제2항에서 정한 사항 외에 중앙연령에 보관하는 자원 제공자의 개인정보를 보호하기 위하여 준수하여야 할 지침을 정한다.

제5장 보칙

- 제24조(수당 및 예외 등) 운영위원회, 전문위원회 및 심의위원회의 각 회의에 출석한 위원 또는 각 위원회로부터 조사나 연구를 의뢰받은 자에 대해서는 예산의 범위에서 수당, 여비나 그 밖에 필요한 경비를 지급할 수 있다. 다만, 공무원이 그 소관 업무와 직접 관련하여 출석하는 경우에는 그러하지 아니하다.
- 제25조(위원회 운영세칙) 운영위원회, 전문위원회 및 심의위원회의 운영과 관련하여 이 규정에서 정한 사항 외에 필요한 사항은 해당 위원회의 의결을 거쳐 해당 위원회 위원장이 정한다.

부칙

- 제1조(시행일) 이 규정은 발령 후 2개월이 경과한 날부터 시행한다.

제25(윤리위원회에 관한 경과조치) ① 이 규정 시행 당시 질병관리본부 예규 제224호에 따라 구성된 질병관리본부 기관생명윤리위원회는 이 규정에 따른 윤리위원회로 본다.

② 이 규정 시행 당시 종전의 규정에 따라 임명 또는 위촉된 질병관리본부 기관생명윤리위원회 위원은 이 규정에 따라 임명 또는 위촉된 것으로 보며, 그 임기는 종전의 규정에 따른 임기의 나머지 기간으로 한다.

제33(자원분양에 관한 경과조치) 이 규정 시행 당시 종전 규정에 따른 자원 분양은 이 규정에 따른 것으로 본다.

[별지 제1호 사식] 분양심의 검토서

분양심의 검토서

연구번호			
심회종류	초기심회 ☐	재심회 ☐	
과제명			
소속			
연구책임자			
심회일자		초기심회일자	-

심회내용(각 항목에 대하여 V와 주시할 것입니다.)

검 토 항 목	
1. 자료·장비 사용의 필요성	☐ 확함 ☐ 부확함
2. 연구내용 및 자료·장비 종류와 목적성	☐ 확함 ☐ 부확함
3. 실험법 및 총류의 적절성	☐ 확함 ☐ 부확함
4. 자료·장비 장문의 적절성	☐ 확함 ☐ 부확함
분양조건 	
심의결과 승인 ☐ 조건부 승인 ☐ 보완 후 재심회 ☐ 반려 ☐ 승인된 사항의 종지 또는 보류 ☐ 기하 ☐	

위원 (서명)

16

17

[별지 제2호 사식] 분양심의위원회 심의서

분양심의위원회 심의서

연구번호			
심회종류	초기심회 ☐	재심회 ☐	
과제명			
소속			
연구책임자			
심회일자		초기심회일자	

귀하가 신청한 위 연구계획(보고)에 대한 심의 결과를 아래와 같이 알려드립니다.

심의결과 내용 및 의견	승인 ☐ 조건부 승인 ☐ 보완 후 재심회 ☐ 반려 ☐ 승인된 연구 및 사항의 종지 또는 보류 ☐ 내용 및 의견 :

질병관리본부 중앙은행 분양심의위원회

위원장 (서명)

18

[별지 제3호 사식] 신속심의 심의서

신속심의 심의서

연구번호			
연구번호	☐ 추가경보요청 ☐ 질병관리본부 그외사업 ☐ 기관연장		
심회종류	☐ 연구결정결 ☐ 조건부 승인 특임사항 ☐ 기하 ()		
과제명			
소속			
연구책임자			
심회일자		초기심회일자	

심의결과 내용 및 의견	승인 ☐ 재검토 ☐ 반려 ☐ 연구심회에 상정 ☐ 내용 및 의견 :

심의위원	위원 (서명)	위원 (서명)
	위원 (서명)	위원 (서명)
	위원 (서명)	

19

[별지 제4호 사식] 분양신청서

연구번호		연구일		접수일	
분양신청서					
과제명					
과제번호					
연구기관	기관명	주 소		대표자	
	(우편번호: -)				
연구책임자	성 명	부서/직위	/		
	전화번호	팩스번호			
	전자우편				
활용기간	년 월 일 - 년 월 일		폐기예정일	년 월 일	
※총연구기간 내 최대 1년					
요청목적	※ 연구내용과 관련 인체자원 요청목적을 기재				
요청내용	※ 요청목적에 필요한 최소한의 인체자원을 요청 ※ 필요한 인체자원의 종류와 수를 정확히 기재				
위와 같이 인체자원을 요청합니다. 20 연구책임자 (인)					
질병관리본부장 귀하					

20

[별지 제5호 사식] 서약서

서약서				
본인은 (연구제출기일) 을(를) 위하 이 질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터에서 분양받은 자원에 대하여 「질병관리본부 국립중앙의료원윤형 윤형 관리규정」을 준수하고 중앙윤형 분양심의위원회의 심의결과에 따르며, 관계 법령에서 정한 사항을 준수할 것 을 서약합니다.				
○ 인체자원이용자 (해당 인원 모두 기입)				
번호	소 속(직위)	성 명	생년월일	서 약
연구책임자 (인)				
질병관리본부장 귀하				

21

[별지 제6호 사식] 인체자원이용계획서

인체자원이용계획서					
과제명					
연구기간	년 월 일 부터	인체자원	년 월 일 부터		
	년 월 일 까지	활용기간	년 월 일 까지		
인체자원 이용내용					
이용목적					
인체자원 종류 및 수량					
산출근거					
연구의 필요성					
연구내용					
연구방법					
기대성과	※ 관련 학술지 논문 발표, 유전체자료(SNP, aHpy6.0) 생산 등 국제 적인 인체자원 활용산출물을 기재				
개인정보 보호조치					
위와 같이 인체자원을 이용하고자 합니다. 20 연구책임자 (인)					
질병관리본부장 귀하					

22

[별지 제7호 사식] 개인정보 수집 · 이용 동의서

개인정보 수집 · 이용 동의서			
수집하는 개인정보	성명, 소속, 직급(직위), 생년월일, 주소(사무실), 전화번호 (휴대전화, 사무실), 팩스번호, 전자우편, 학력사항 등		
개인정보의 수집 및 이용목적	제공하신 정보는 기탁·위탁·중앙인체자원의 리사소통 및 정보전달, 인체자원 활용성과 확인, 심의결과 통지 등을 위해서 사용합니다.		
개인정보의 보유 및 이용기간	수집된 개인정보의 보유기간은 관련서류 제출 후 영구 보관됩 니다.		
※ 귀하에서는 개인정보 수집·이용에 대한 동의할 거부할 권리가 있으나, 미동의시 생명윤리 및 안전에 관한 법률 43조, 질병관리본부 예규 231호 및 생물자원은원과 인체자원 취급관련 개인정보보호조치에 따른 인체자원의 기탁·위탁·중앙이 제한 되거나 거부될 수 있습니다.			
※ 개인정보 제공자가 동의한 내용의 다른 목적으로 활용하지 않으며, 제공된 개인정보의 이용을 거부하고자 할 때에는 개인정보 관리책임자를 통해 열람, 정정, 삭제할 요구할 수 있음.			
「개인정보보호법」 등 관련 법규에 의거하여 상기 본인은 위와 같은 개인정보 수집 및 활용에 동의함			
번호	소 속(직위)	성 명	서 약
연구책임자 (인)			
질병관리본부장 귀하			

23

[별지 제8호 서식] 분양이전협약서

분양이전협약서	
질병관리본부장은 (성명) (소속) (직위) (이하 "분양신청자"가 수행하는 연구에 사용될 인체자원을 (기관명)에 분양하기 위하여 다음과 같이 계약한다. 제1조(연구 범위) 분양신청자는 분양받은 인체자원을 (연구목적)에 국한하여 이용한다. 제2조(연구 방법) 상기 연구는 분양신청자의 소속 기관생명윤리심의위원회에서 승인된 연구계획서에 명시된 방법으로 진행된다. 제3조(인체자원 사용 제한) 분양신청자는 분양신청서에 명시된 활용기간이 종료될 경우 폐기하여야 한다. 제4조(연구 결과의 등록) 분양신청자는 상기에 연구 결과를 학회, 학술전공지 등에 발표 또는 게재할 경우, 국립중앙의료원운영본부에서 분양받은 인체자원을 사용하였음을 명시하여야 하고, 게재한 논문 사본 1부 등을 질병관리본부장에게 제출하여야 한다. 제5조(제3자에게 양도금지) 분양신청자는 분양받은 인체자원을 해당연구에 목적으로만 사용하며, 질병관리본부장이 동의 없이 제3자에게 양도할 수 없다. 제6조(기타) 본 협약서의 내용이나 계약서에 명시되지 아니한 사항에 관하여 해의 또는 내용 변경이 필요한 경우에는 질병관리본부장과 분양신청자가 합의하여 결정한다. 위 계약이 중개자 계약서 2부를 작성하여 질병관리본부장과 분양신청자가 상호 기명날인하고 각각 1부씩 보관한다. 년 월 일 질병관리본부장 : (인) 분양신청기관장 : (인) 분양신청자 : (서명)	

24

[별지 제9호 서식] 활용 계획 변경 신청서

활용 계획 변경 신청서														
(기관명)는 _____호로 제공받은 자료·자원의 활용 계획(일정)을 다음과 같은 사유로 변경하고자 하오니 허락하여 주시기 바랍니다. <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>달</th> <th>초</th> <th>변</th> <th>경</th> <th>사</th> <th>유</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> 연구책임자 (인) 질병관리본부장 귀하			달	초	변	경	사	유						
달	초	변	경	사	유									

25

[별지 제10호 서식] 분양이의신청서

분양이의신청서			
제공번호	제 공 일		
과제명			
연구책임자	성명	소 속	직 위
인체자원내역			
신청사유			
구체적 사유			
위의 같이 분양이의 신청서를 제출합니다. 연구책임자 (인) 질병관리본부장 귀하			

26

[별지 제1호 서식] 자원폐기확인서

자원폐기확인서	
연구(사업)의 수행을 위해 귀 본부로부터 _____(일자)호로 제공받은 자료·자원을 활용하여 목적을 달성하였으므로 위득한 자료·자원을 폐기하였음을 확인합니다. · 폐 기 일: 년 월 일 소 속 연구책임자 (인) 질병관리본부장 귀하	

27

[별지 제14호 서식] 자원기탁이전협약서(외부용)

자원기탁이전협약서	
질병관리본부장과 (기탁명) (이하 "기탁기관"이라 한다)이 인체자원을, 국립중앙인체자원은행에 기탁함에 있어서, 다음과 같이 계약을 체결한다.	
제1조 (인체자원 이관)	
(1) 질병관리본부장은 본 계약 체결 후 기탁기관으로부터 인체자원을 기탁 받는다.	
(2) 기탁기관은 본 계약 체결 후 인체자원을 국립중앙인체자원은행에 기탁하며, 그 내용은 다음과 같다.	
1. 기탁하는 인체자원 양	
가. 기탁 건(명)수 :	
나. 인체유래물 종류별 자원수량 :	
2. 정보제공 : (자원, 임상, 역학, 등시서, 기타()정보	
가. 정보는 인체유래물 기탁과 등시에 제공한다.	
나. '기' 항목도 분류하고 인체유래물 검수시점에 제공하지 못할 경우 (년 월)까지 제공한다.	
제2조 (소유권) 인체자원에 대한 소유권은 국립중앙인체자원은행에 이전한다.	
제3조 (분류)	
(1) 질병관리본부장은 기탁 받은 인체자원을 공익을 목적으로 연구자들에게 분양하여, 분양지 않은 기탁하는 즉시 시정한다.	
(2) 질병관리본부장 기탁 협약이 체결된 직후부터 기탁받은 인체자원이 (1% 이내에서 ()년간 기탁자에게 분양유선권을 부여하며, 유선권이 종료되면 분양유선권이 부여된 자원에 공공분양 대상으로 전환한다.	
(3) 인체자원 분양에 필요한 세부절차 등은 「질병관리본부 내규 제231호 질병관리본부 국립중앙인체자원은행 운영·관리 규정」을 따른다.	
제4조 (보관장비) 기탁한 인체자원이 보존·관리 비용은 질병관리본부장이 부담한다.	
제5조 (기탁료) 질병관리본부장은 기탁자가 기탁지침을 따르지 않거나, 검수오류 및 부적합 자원이 50%이상일 경우 기탁을 취소 할 수 있다.	
제6조 (계약의 변경) 본 계약이 내용은 「질병관리본부장」과 「기탁기관」의 계약제결정권이 있는 자의 서면 합의에 의하여 유효하게 변경 될 수 있다.	
제7조 (계약의 종료) 본 계약이 종료는 계약 당사자가 서명·날인한 이후에 유효하고, 계약서는 원본 2부를 작성하여 「질병관리본부장」과 「기탁기관」가 각각 1부씩 보관한다.	
년 월 일 질병관리본부장 : (서명) (기탁기관) 장 : (서명) 기탁자 : (서명)	

32

[별지 제15호 서식] 자원위탁신청서

장수번호	장수일	장수자

자원위탁신청서

1. 신청자 정보

성명	전화번호	
소속	팩스번호	
주식	팩스	
주소	이메일	

2. 자원정보

표본종(사실)명	사실기간	
위탁 장수	내) 100명	인체유래물 분할장 ☐ 내 () ☐ 아니요 ☐ 모름
위탁자원 종류, 수량 및 저장조건	☐ DNA	내) 용이사항 100μg/5ml, 총 200μg/ml, ep-tube, -70℃보관
	☐ Lymphocyte	
	☐ Serum	내) 용이사항 1ml/10μg/ml, 총 5000μg/ml, cryotube, -70℃보관
	☐ Plasma	
	☐ Urine	
	☐ Cell	
	☐ Precipitate tissue	
	☐ Paraffin tissue	
☐ 기타 ()		

상기 자원의 위탁을 신청합니다.

년 월 일

신청자 : (인)

질병관리본부장 귀하

33

[별지 제16호 서식] 자원위탁이전협약서

자원위탁이전협약서	
생물자원은행과장(위탁명) (이하 "위탁부서"라 한다)이 인체자원을, 국립중앙인체자원은행에 기탁함에 있어서, 다음과 같이 계약을 체결한다.	
제1조 (인체자원 이관)	
(1) 생물자원은행과장은 본 계약 체결 후 '위탁부서'에 인체자원을 위탁 받는다.	
(2) '위탁부서'는 본 계약 체결 후 인체자원을 국립중앙인체자원은행에 위탁하며, 그 내용은 다음과 같다.	
1. 위탁하는 인체자원 양	
가. 위탁자원 장수 :	
나. 인체자원 종류별 자원수량 :	
2. 정보제공 : 자원 정보(자원 검수)에 필요한 정보: 기탁자원번호, 기탁자원 설명 및 나이 등)	
제2조 (소유권)	
위탁한 자원에 대한 소유 및 책임은 위탁부서에 있으며, 생물자원은행과장은 위탁 자원이 손상, 훼손 등에 관하여 책임을 부담하지 아니한다.	
제3조 (분할관리)	
위탁한 자원에 대한 정도관리 및 검수는 국립중앙인체자원은행에서 수행하지 아니하며, 위탁한 자원이 분할에 대한 모든 책임은 위탁부서가 진다.	
제4조 (보관장비)	
생물자원은행과장은 위탁한 인체자원의 보존·관리를 위해 발생하는 비용의 일부를 위탁자에게 지원받을 수 있다.	
제5조 (위탁료)	
생물자원은행과장은 위탁부서가 위탁지침을 따르지 않거나, 검수하는 위탁자원이 중앙은행에 유입에 맞지 않을 경우 위탁을 취소 할 수 있다.	
제6조 (계약의 변경)	
본 계약이 내용은 생물자원은행과장과 위탁부서의 계약제결정권이 있는 자의 서면 합의에 의하여 유효하게 변경 될 수 있다.	
제7조 (계약의 종료)	
본 계약이 종료는 계약 당사자가 서명·날인한 이후에 유효하고, 계약서는 원본 2부를 작성하여 생물자원은행과장과 위탁부서가 각각 1부씩 보관한다.	
년 월 일 생물자원은행과장 : (서명) (위탁부서) 장 : (서명)	

34

다) 평가 및 운영 계획

(1) 투입(Input): 본 연구 수행과 관련하여 투입되어야 할 부분의 투입 여부를 적합하고 타당한 수준으로 검토 및 수행

- (가) 연구예산(국가보조금 및 민간 및 주관기관 부담금) 설정
- (나) 연구에 투입되는 시설 및 장비 확보
- (다) 아주대학교 병원, 서울아산병원, 인하대학교병원의 인체유래물은행 참여
- (라) 연구인력 및 지원인력의 구성 및 참여도 검토

(1) ②활동(Activity): 본 연구를 진행할 때 연구 분야별 마일스톤 달성 여부 검토

- (가) 고도화된 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 조직)
- (나) 임상/모바일 의료정보 빅데이터
- (다) 뇌영상마커
- (라) 신경병리표준랩/뇌은행연계
- (마) 표준화된 임상정보 연계 및 분석
- (바) R&D/오믹스 분석 체계 확립

(2) 산출(Output): 바이오뱅크 허브 구축을 통한 성과물 검토 및 평가

- (가) 바이오정보 수집 및 생명자원 활용 건수
- (나) 후보물질 및 바이오마커 개발 건수
- (다) 차세대 인체자원은행 정보관리시스템 개발

(3) 결과(Outcome): 바이오뱅크 허브를 통하여 활용 사례 검토 및 글로벌 네트워크 확장 추진

- (가) 연구수요 맞춤형 분양 활성화를 통한 성과 창출
- (나) 확장형 바이오뱅크를 활용한 국내외 제약사 등의 신약 및 진단키트 개발
- (다) 글로벌 네트워크 구축 (국외 인체유래물 은행 협력네트워크 등)

(5) 평가위원회 및 평가일정

- (가) 내·외부 자문 및 평가위원회 구성
- (나) 내부 전문가 구성
 - 연구수행 책임자 및 공동연구원
 - 연구행정 지원팀
 - 기술위원회
- (다) 외부 전문가 구성
 - 기술/특허/운영에 대한 자문단
 - 컨소시엄 구성병원(서울아산병원, 삼성서울병원, 인하대학교병원)의 연구수행 참여자
 - 연구수요대상 기업(제약회사 및 의료기기기업 등)

(라) 평가일정

- 총 연구기간 동안 반기 및 연차별로 평가 수행
- 반기에 대한 평가에서는 연구 분야별 모니터링, 정보공유 및 자문 수행
- 연차평가에서는 평가기준에 따른 평가결과를 기반으로 Go / No go 의사결정 수행

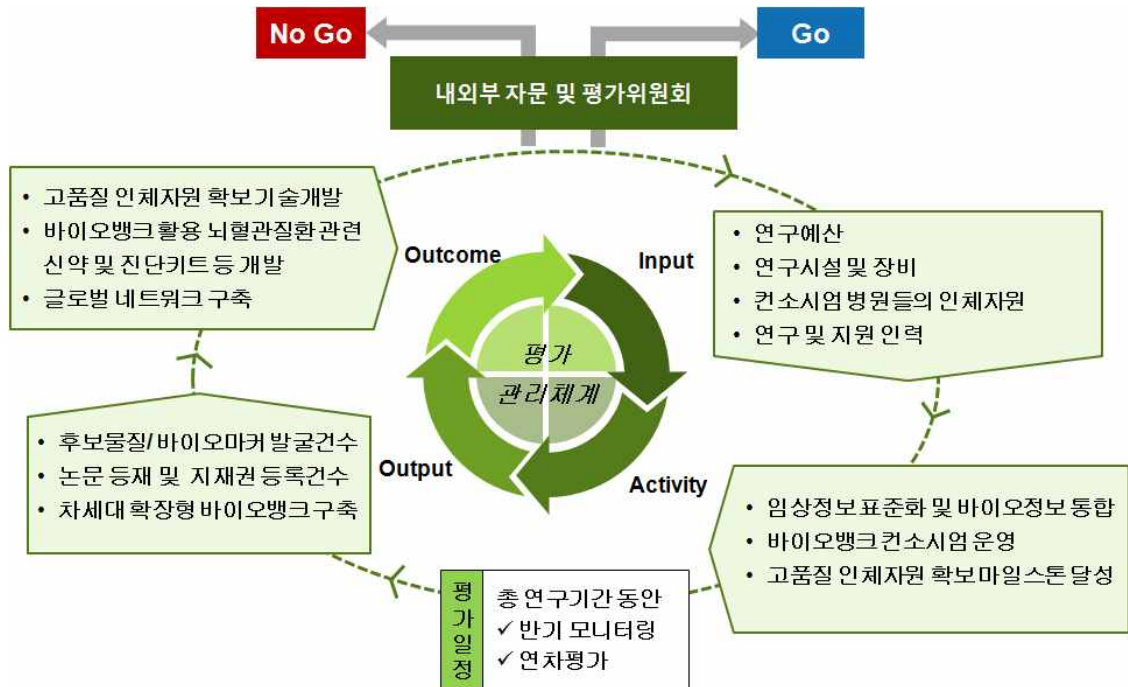


그림. 평가 및 운영 계획 개요

라. 세부 컨소시엄 구성

1) 임상 세부

차) 구성

(1) 컨소시엄 구성 계획

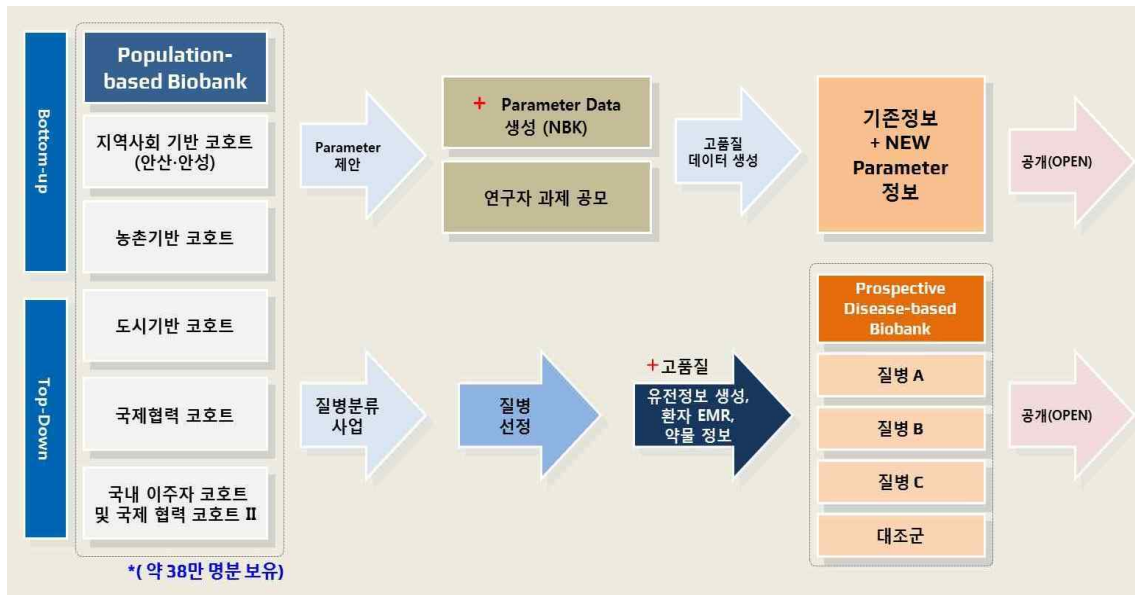
- (가) 구축 및 운영되고 있는 만성뇌혈관질환 병원 및 지역사회 코호트를 활용하여 전국적인 수집 네트워크를 확립할 계획
- (나) 구축된 임상네트워크를 바탕으로 open registry 개념의 인체자원 수집 네트워크 확정
- (다) 바이오뱅크 기획보고서에 제안된 코호트자원 활용사업(bottom-up)과 코호트 자원의 질환/대조군 인체자원 전환사업(Top-down) 방법으로 인체자원 수집

기존 코호트 및 질환 자원 효과적 활용·운영 체계 수립

(대규모 인체자원활용사업 기획연구 보고서, 질병관리본부 2015)

- 1) 코호트자원 활용 체계 구축: (Bottom-Up) 코호트자원 활용사업 / (Top-Down) 코호트자원의 질환목적형 인체자원 및 대조군 인체자원 전환사업

- 코호트자원 활용 체계 구축 전략(안)



[그림] NBK 코호트자원 효과적 활용·운영 체계 수립(안)

(1) (Bottom-Up) 코호트자원 활용사업

- (정보공개) 기존 코호트자원 및 정보 공개 → (公募) 코호트자원의 활용 목적 및 이를 위해 보충되어야 할 parameter 제안 → (자원운영위원회) 제안한 선정 → (자원운영위원회) ① 제안한 parameter 중 질환 자체 data 생성 ② 질환 자체 data 생성이 어려운 경우 연구자에게 과제公募, data 생성 → (분양) 코호트자원 + 기존정보 + 새로운 parameter 정보

(2) (Top-Down) 코호트자원의 질환 목적형 인체자원 및 대조군 인체자원 전환사업

· 현재 코호트자원은 역학조사에 활용되고 있으며, 코호트에 따라 10년에서 15년 이상의 이력을 가진 인체자원과 역학정보 확보

- (유발 질환 조사) 기억기반 코호트 내 유발 질환을 조사하여 질환별, 건강인별 그룹화 → (목적형 대상 질환 선정) 이들 질환 중 목적형으로 전환할 질환 선정 → (고품질 인체자원 전환) ① 대상자의 시료는 우선적으로 유전정보 분석 ② 환자 치료 병원에서 인체자원을 확보하고 의료정보 수집 → (인체자원 및 정보공개)

구분	기존 바이오뱅크	차세대 바이오뱅크
추진전략	양적 확대 중심	질적 수준 중심
수집목적	시료 확보 중심	가설 검증 중심(질병 중심)
수집방식	병원내원 환자의 진단, 검사, 수술 후 잔여검체 수집	기획을 통해 목적에 따라 질환별로 연구용 검체 수집
수집비용	검체 수집 후 처리 비용	자원수집을 위한 보험 적용되지 않은 각종 검사 등을 위한 비용
자원 표준화	각 병원의 가이드라인에 따라 수집 → 이후 표준화	기획을 통해 처음부터 표준화된 자원 수집 → 연구활용 바로 가능
활용분야	기초연구에 집중	R&D 전 주기 지원 대규모 자원확보를 통한 국가적 정책 활용 가능
특성	분절적 수집, 제한적 공개	통합적 관리, 공개 확대

[표] 목적형 차세대 인체자원은행의 특징

- 이렇게 확보된 질환 목적형 인체자원은 과거 10년의 retrograde 정보와 앞으로의 prospective한 정보를 갖추게 되므로 매우 가치 있는 고품질 인체자원
- 특히 장기간 추적조사를 통해 환자와 보호자와의 신뢰 구축이 용이하므로 치매와 같이 사후 조직 기증을 가능하게 할 것으로 생각됨
 - ※ 2013년 조사보고서(68)에 의하면 대규모 코호트연구에서 기 확보된 생체자원의 효율적 활용을 위해 nested case-control design과 case-cohort design을 이용한 대조군 선정기법이 개발되어 활용되고 있음
 - ※ 이를 통해 생체자표의 분석과 관련된 제반요인, 예를 들어 batch effect, sample decay, freeze-thaw cycle 등에 관련하여 시도할 수 있음
- 자원운용위원회 구성
- 코호트자원 분양의 수요자이면서 동시에 인체자원을 통한 데이터의 공급자 및 공유자가 될 수 있는 연구자의 활성화를 유도하기 위한 위원회 설립
- 대규모 코호트자원 활용을 위해서는 우선 국내 연구자들이 적극적으로 활용할 수 있도록 홍보체계를 강화할 필요 있음

표. 기존 코호트 및 질환 자원 효과적 활용 · 운영 체계

카) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 임상네트워크 구축

(1) 구축된 전국 규모의 치매임상연구 코호트 네트워크를 이용하여 컨소시엄 구성

(가) CREDOS(Clinical Research for Dementia of South Korea, 노인성치매임상연구센터)

- 2005년부터 10여 년간 진행되어온 CREDOS 네트워크를 이용
- 다면통합 Data를 확보하고 있는 기존 코호트 기반 인프라 모색

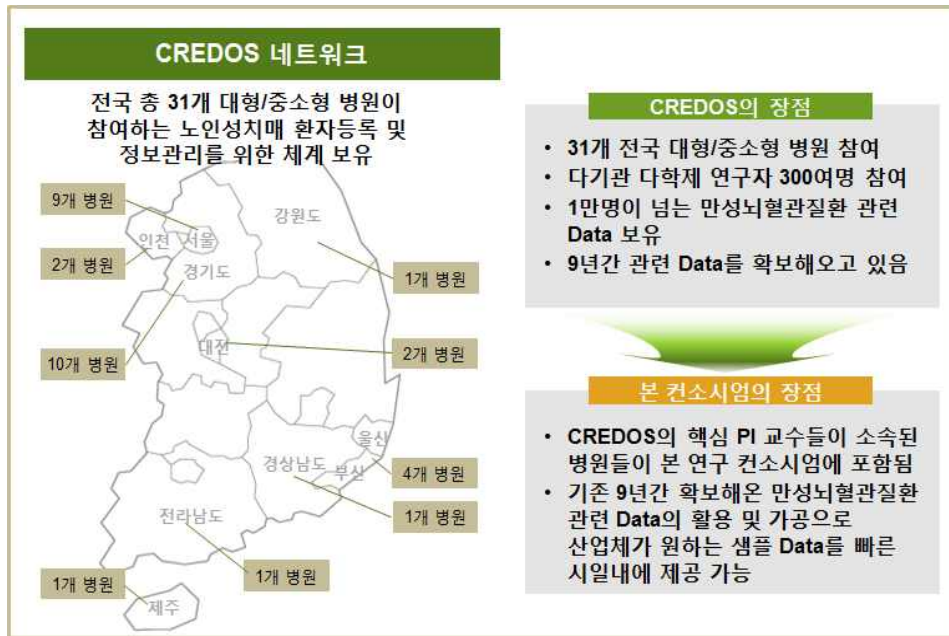


그림. 기존 전국단위 코호트 기반의 바이오뱅크 구성

(나) 31개 전국 대형/중소형 병원이 네트워크를 구성하여 참여하는 만성뇌혈관질환 및 치매 관련 CREDOS 네트워크의 핵심 PI 교수들이 소속된 병원들이 본 연구 컨소시엄에 포함됨

(다) CREDOS에서 지난 9년간 확보해온 관련 Data의 활용 및 가공으로 샘플 Data를 빠른 시일 내에 기업체의 요구에 맞게 제공할 수 있는 장점이 있음

(라) 본 컨소시엄은 임상 Big Data 공유체계를 구축하여 컨소시엄 구성 병원(서울아산병원, 아주대학교병원, 삼성서울병원, 인하대학교병원) 간 만성뇌혈관질환 관련 Data를 통합하기 쉬운 구조를 가지고 있어서 본 과제의 수행시간이 단축될 수 있다는 장점이 있음



그림. 임상 Big Data 공유체계 기반 네트워크 병원의 컨소시엄 참여

(2) 병원-지역사회 통합 코호트 샘플을 이용한 대표성 강화



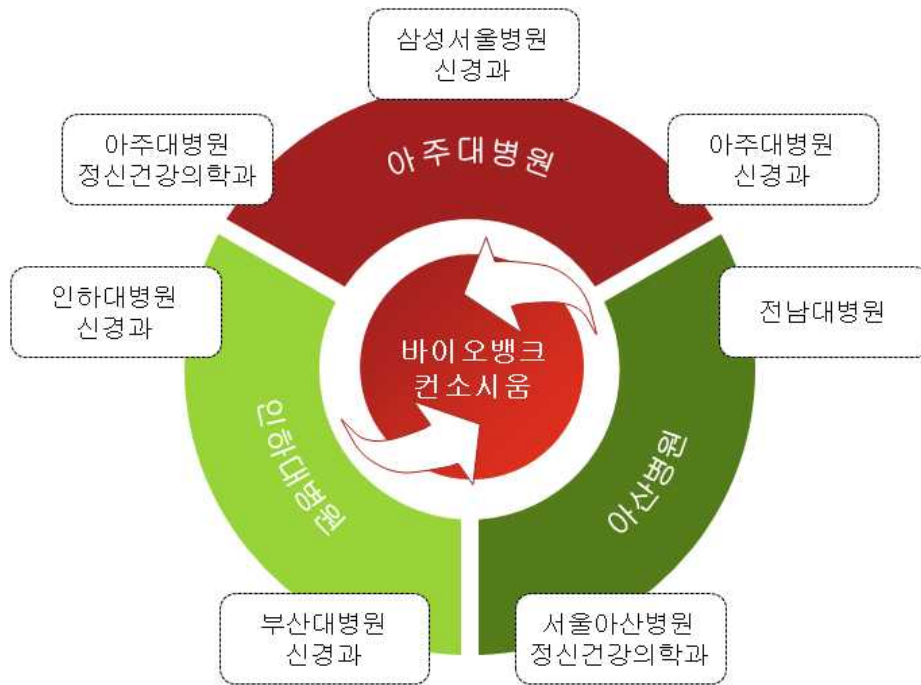


그림. 바이오뱅크 세부 구성

가) 역할(자원 수집 및 분양 관련, 세부 내 업무분장)

(1) 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크를 위한 컨소시엄 구성 및 한국인체자원은행네트워크의 효율적 활용 및 연계

- (가) 참여 병원의 한국인체자원은행네트워크(Korean Biobank Network, KBN) 및 기존의 인체유래물은행을 통해 혈액자원을 수집, 보관 및 연구에 활용하고 있어 기존의 자원 및 임상데이터의 확보 및 전향적인 인체자원 수집 및 분양에 최적화된 인프라를 활용
- (나) KBN에서는 수요자 맞춤형 웹 기반의 인체자원 분양서비스 제공 및 연구자의 자원 접근성을 쉽게 하고자 원스탑(One-Stop) 분양 포털 활용을 통해 분양신청부터 인체자원 수령까지의 소요 시간을 최소화, 불필요한 절차를 간소화하였으며, KBN에 참여하여 수년간 인체자원을 분양한 경험을 바탕으로 수요자의 요구를 최대한 고려한 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 컨소시엄을 구축
- (다) 만성뇌혈관질환 관련 인체자원 활용 연구자를 위한 분양 상담을 통하여 자원수요를 예측하여 소규모 단발성 자원 분양이 아닌 체계적인 자원 활용 및 분양시스템 고도화할 수 있는 전문 인력 양성
- (라) 국립중앙인체자원은행(NBK)은 인체유래물은행 표준운영지침 마련(' 15.05)을 통해 국가 차원의 인체자원은행 운영과 수집된 자원의 표준화를 관리하고 있으며, 본 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 컨소시엄은 이를 기반으로 표준운영지침을 세울 것임
- (마) 국립중앙인체자원은행은 질환군별 160여 개 질환과 관련하여 “2014 인체유래물은행 질환자원 임상정보수집 표준화를 위한 가이드라인”을 제작하였고, 본 컨소시엄

은 이를 기반으로 임상정보수집을 표준화할 계획이며, 만성뇌혈관질환에 대한 필수 임상정보를 정하여 데이터의 질을 표준화할 것임

- (바) 현재 KBN에서 개발하여 이용하고 있는 데이터관리 시스템인 BIMS를 활용하여 자료에 대한 기본정보 및 자원정보를 표준화하여 관리
 - 기본정보(총 11개 항목): 성별, 생년월일, 고유식별번호, 진단코드 등 기증자 간 구분을 위해 보유하는 정보
 - 자원정보(총 993개 항목): 자원의 채취일시, 저장위치, 정도관리결과, 자원 분주·반송·폐기기록 등 인체자원을 수집, 보관, 처리하는 과정에서 생산되는 정보

※ BIMS 3.0 관리항목: ① 자원접수 ② 분주, 배양 추출 ③ 자원 분양 ④ 반송, 폐기 ⑤ 자원 백업 ⑥ STR ⑦ DNA 관리 ⑧ RAN 관리 ⑨ 냉동고 관리 ⑩ 실시간 모니터링

- 인체자원의 활용 가치 극대화를 위해서는 표준화된 임상정보의 연계가 필수인데, 질환별 특화자원 및 정보 확보 시스템은 구축되어 있으나 은행별로 임의적 기준에 따라 운영되고 있어서 질환별 정보의 표준화가 이루어져 있음 없음. 본 컨소시엄에 속한 병원은 **만성뇌혈관질환에서 정보의 표준화를 실현하여 각 은행의 자원의 통합 활용**이 가능해야 함

(1) 만성뇌혈관질환 목적형 바이오뱅크 실현 및 인체자원기반 플랫폼 구축

- (가) 아주대병원 인체자원은행을 거점 바이오뱅크로 하여 만성뇌혈관질환 인체자원 수집 및 분양을 위한 2개의 핵심 컨소시엄을 구축하고 (인하대병원 바이오뱅크, 서울아산병원 바이오뱅크) 수요 및 목적에 맞는 인체자원 확보를 시행하여 수요기반 생체자원 확보 및 정보연계/통합 등 바이오뱅크 고도화를 실현함
- (나) 성공적으로 구축된 한국인체자원은행의 고품질 인체자원 수집 및 관리시스템을 이용하여 신뢰도가 높은 고품질 인체자원을 수집하여 효율적으로 보건의료 연구자에게 공급할 것이며 보건의료 R&D 가치창출을 위한 인체자원 기반 플랫폼 구축과 성공적 실행모델이 창출될 것임
- (다) 만성뇌혈관질환 환자를 대상으로 혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 등 고품질 인체자원을 수집, 분양, 활용 등 전 주기적 연구주체 통합 및 통합 인프라 활용·지원 체계 구축
- (라) 연구에 활용할 수 있는 충분한 수의 인체자원 확보 및 고품질 인체자원 수집을 위한 구체적인 프로토콜을 준비 중임
- (마) 만성뇌혈관질환에서 고품질 인체자원의 개념을 정립하기 위해 고품질 인체자원 평가요소(자원수집, 처리, 저장, 회수 및 분양/품질관리/임상데이터 수집 및 관리/바이오안전성/자원관리 및 운영 등 영역별 Best Practice 요소)를 제시하여 만성뇌혈관질환에서 수집한 인체자원의 수집-처리-저장에 대한 가이드라인 및 SOP를 준비 중임
- (바) 본 컨소시엄은 연구자 및 기업과의 긴밀한 소통을 통해 인체자원의 수요를 파악하고

- 자원 수집 우선순위를 선정하는 등 기획 체계를 구축하고 각 기관 및 지역 연구자와의 커뮤니케이션 창구를 마련함으로써 만성뇌혈관질환 연구에서 인체자원 수요 발굴 및 공급을 위한 상시 모니터링 체계를 구축하고 수요자 대상 만족도 조사를 진행할 것임
- (사) 본 컨소시엄의 바이오뱅크는 거점병원인 아주대병원 인체자원은행에 분양데스크를 운영하여 만성뇌혈관질환의 수요 파악 및 분양업무를 지원
 - (아) 자원의 수집 단계에서부터 고객의 요구를 적용하여 인체자원 활용 극대화 및 인체자원과 연계된 유전체 정보를 생산 및 지원하며, 구축된 분양시스템을 적극적으로 활용하여 인체자원 분양 컨설팅을 수행할 것임
 - (자) 아주대병원 인체자원은행은 컨소시엄의 바이오뱅크 파트에서 인체자원 관리 및 공급의 주요 플랫폼 역할을 수행
 - (차) 효율적인 고품질 인체자원 수집을 위하여 기탁자에게 인센티브(우선분양권, 공동연구자로 참여, 수집비용 지급 등)를 제공함
 - (카) 코호트자원 분양의 수요자이면서 동시에 인체자원을 통한 데이터의 공급자 및 공유자가 될 수 있는 연구자의 활성화를 유도하기 위하여 위원회를 설립

(3) 만성뇌혈관질환 관련 인체자원 수집을 위한 프로토콜

- (가) 한국인체자원은행네트워크(Korea biobank Network, KBN: 국립중앙인체자원은행, 17개 단위은행)에서 보유 중인 만성뇌혈관질환 관련 신경/정신/행동장애 관련 자원은 총 8,091개임(2008-2014)
- (나) 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 허브의 핵심 요소인 고도화된 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 조직)을 수집
- (다) 질병관리본부 바이오뱅크의 프로토콜을 기본으로 함
- (라) 개별적으로 진행되는 각각의 임상연구에서 최소한 갖추어야 할 임상정보와 시료의 종류, 채취방법의 공통 프로토콜 마련
- (마) 뇌질환 관련 바이오마커 연구를 위한 검체의 채취와 보관, 전달을 위한 최적화 프로토콜은 이미 여러 연구에서 제안되어 있으므로 연구 정보 및 자료 수집과 리뷰, 전문가 회의 활용을 통해 컨센서스를 이루어 최적의 프로토콜을 개선할 수 있음
- (바) 혈액 및 뇌척수액 이외 본 연구팀에서 수집하고자 하는 섬유아세포 등의 바이오뱅크 기반의 조직 수집은 미비한 실정임. 따라서 기존 국내외 연구의 프로토콜 연구 정보 및 자료 수집과 리뷰, 전문가 회의 활용을 통해 현 실정에 맞는 프로토콜 개발을 모색

(4) 국내외 바이오마커 선행 임상연구 정보수집

- (가) 전문가 회의를 통해 인체자원 수집 공통 프로토콜 적용에서 예상되는 문제점을 도출하고, 해결방안 계획과 대안을 검토
- (나) 임상연구 공통 프로토콜의 경직성을 보완하고자 최신 지견을 반영하여 공통 프로토콜을 개선할 수 있는 팀의 운영 방안을 전문가 회의를 통해 마련

- (다) 전문가 회의를 위한 기초 및 임상 의 질 환 전문가는 각 연구기관, 관련 학회, 논문 검색, 연구 제안서 검색을 통해 선정

(5) 거점병원(아주대병원) 인체유래물은행 업무분장

- 핵심 컨소시엄 거점병원인 아주대병원 인체유래물은행의 인력구성
: 은행장 1인, 실무교수 1인, 참여교수 1인, 분양관리자 및 행정담당 1인, 정보관리자 1인, 자원 및 정도관리자 1인, 조직자원 관리자 1인, 코디네이터 1인으로 구성

- (가) 은행장(총괄관리자): 인체자원은행의 전반적 운영을 책임. 아주대의료원 인체유전체 자원센터장, 아주대병원 인체유래물은행 은행장을 겸임
- (나) 은행정보 관리자(실무교수): 임상정보 및 자원관련정보를 통합 관리하는 관리자로 데이터 서버 등을 총괄 관리
- (다) 참여 교수: 임상정보 관리 및 자원을 활용한 연구를 담당하여 연구자의 요청 시 임상 데이터를 정리하여 제공하는 역할
- (라) 자원 관리자 및 행정: 인체자원은행의 관리 및 운영에 필요한 전반적인 행정업무 및 인체자원은행으로 접수되는 모든 분양과제를 관리하고 자원의 분양업무를 수행하며, 인체자원은행의 성과 및 실적관리는 물론 인체자원은행의 시설 및 장비에 대한 관리를 담당
- (마) 정보 관리자 : 임상정보 등의 D/B입력 및 관리, 자원현황을 한국인체자원은행네트워크의 DB 관리 프로그램인 BIMS 등록, 인체자원 정보의 관리를 담당
- (바) 조직자원 관리자: 수술실로부터 단시간 내에 양질의 조직자원을 얻기 위하여 수술조직원인력을 두어 수술실로부터 직접 수술조직자원을 수집하고 있으며 수술조직자원에서 가공하여 나오는 파라핀블럭자원 슬라이드를 보관·관리하고 조직적합성 정도관리 결과를 BIMS에 입력, 관리함. 조직 생검을 통해 나온 조직자원 역시 같은 조건으로 관리함
- (사) 자원관리 및 정도관리자: 혈액자원의 관리는 물론, 혈액자원의 DNA 추출 확보, DNA 안전성 정도관리, 조직자원에서부터 RNA 분리 분석을 통한 RNA 안정성 정도관리와 함께 조직자원의 cDNA 추출 및 인체자원을 이용한 연구수행 전담
- (아) 코디네이터: 동의서 구득전담 코디네이터가 외래에서 직접 자원 기증자로부터 인체유래물 기증동의서를 획득하며 혈액자원수집과 함께 구득된 동의서를 질환별, 자원종류별로 관리

타) 세부 운영안(정기 회의, 진도 관리, 의사결정 방안 등)

- (1) 핵심 바이오뱅크 컨소시엄의 구성원 및 자원 수요자인 연구자, 위촉위원을 포함한 “자원운용위원회(가칭)”를 구성하여, 인체자원의 수집, 분양, 관리 및 은행의 운영에 대한 사항을 자원운용위원회의 심의를 거쳐 결정함

(2) 정기회의

- (가) 바이오뱅크 컨소시엄의 자원운용위원회의 정기회의는 연 4회 분기별로 진행하며, 인체유래물은행의 모든 운영사항에 대해 회의를 거쳐 결정

(3) 자원운용위원회

- 자원운용위원회는 인체자원의 분양심의를 물론 은행의 운영과 관련된 모든 사항에 대해서 회의 및 심의를 거쳐 결정
- 자원운용위원회는 위원장(거점병원의 컨소시엄 바이오뱅크 세부과제장)을 포함하여 컨소시엄 구성 인체자원은행 책임자, 정신건강의학과, 신경과, 병리과 및 기초학교실 교수로 구성된 위촉위원을 두고 거점병원의 행정담당자를 간사로 둠
- 자원운용위원회는 다음 각 호의 사항을 검토하고 심의함
 - 인체자원 수집, 처리, 보관 및 분양 등 자원은행 운영에 필요한 제반 규정에 관한 사항
 - 만성뇌혈관질환 관련 인체자원신청서 검토 및 분양 승인에 관한 다음 각 목의 사항
 - (가) 연구 목적 및 방법의 타당성
 - (나) 자원 요구량의 적절성 평가
 - (다) 자원분양의 합당성 평가
 - (라) 분양 시 자원의 익명화 수준 결정
 - (마) 인체자원은행으로의 자원이관에 관한 사항

(4) 자원운용위원회의 분양심의

- 만성뇌혈관질환 연구 관련 분양데스크로 접수된 자원분양신청과제에 대해 분양 여부를 결정하는 분양심의를 자원운용위원회의 분양심의결과에 따라 결정
- 분양신청자가 제출한 분양서류일체(자원분양신청서, 인체유래물이용계획서, 규정준수서약서, 개인정보수집이용동의서, IRB 연구계획서, IRB 연구심의결과통보서)에 대하여 자원운용위원회 위원들은 분양을 심의하고 분양심의체크리스트를 작성
- 자원운용위원회 위원의 분양심의 의견에 따라 분양과 관련된 사항이 조정되며, 위원회 위원의 2/3 이상이 찬성하면 인체자원의 분양이 승인됨

(5) 자원운용위원회의 회의 및 의사결정

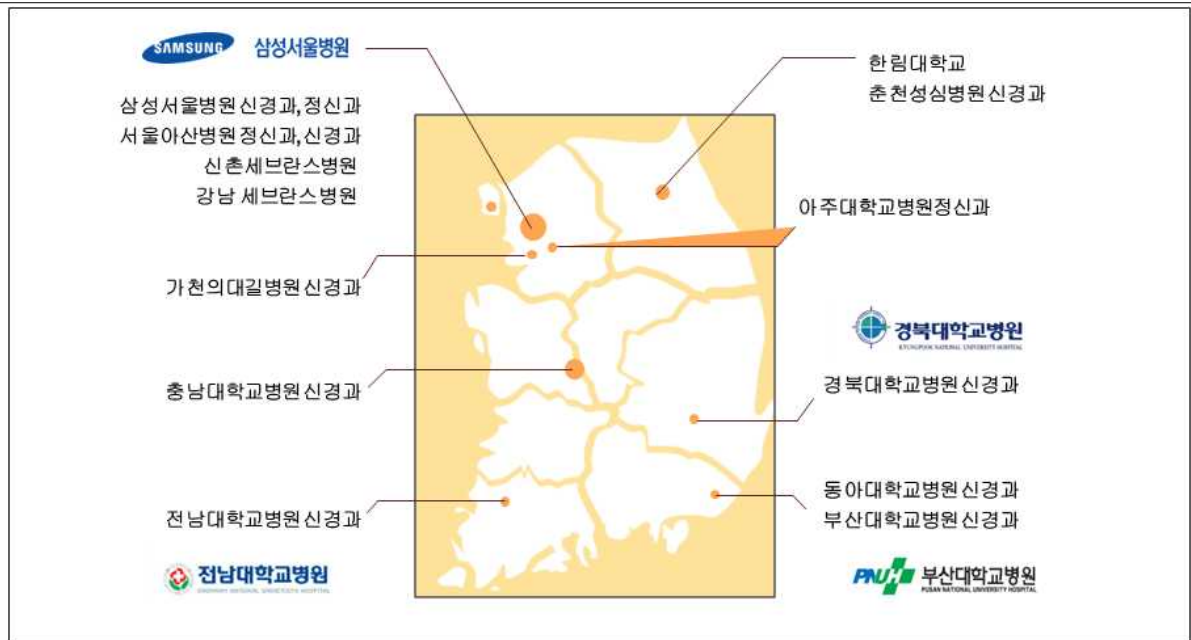
- (가) 자원운용위원회의 정기회의는 연 4회 분기별로 진행되며, 회의에서는 은행의 모든 운영사항을 결정함

(6) IRB 승인 및 정기보고

- 컨소시엄의 거점병원인 아주대병원 인체자원은행은 매년 인체자원은행 운영결과 및 차기연도 운영계획에 대해 아주대병원 기관연구윤리심의위원회에 심의를 신청하고 승인을 받아 운영함
- 컨소시엄 구성 병원의 인체유래물은행은 자원수집현황, 자원정도관리현황, 자원분양심의현황, 자원분양현황, SOP 수정사항 등의 운영사항을 각 기관의 기관연구윤리심의위원회에 보고

※질병관리본부 뇌은행 구축 과제와 연계하여 시행함: 바이오뱅크 세부에서 운영 및 프로토콜 공유

신경병리 core: 뇌은행 연계 시행



(가) 구성원

① 임상세부

- ㉔ 본 컨소시엄에 참여하고 있는 핵심 거점 임상센터 및 임상 네트워크 참여병원

② 병리세부

- ㉔ 자체적으로 뇌부검을 시행할 수 있는 거점 임상센터에 마련하여 주변 참여병원을 포함하는 뇌조직은행 네트워크를 유지함

③ 기초세부

- ㉔ 활용연구를 담당하고 있는 연구진

(나) 역할(자원 수집 및 분양 관련, 세부내 업무분장)

① 임상세부

- ㉔ 본 컨소시엄에 참여하고 있는 핵심 임상센터에서 고도화된 인체자원, 뇌영상자료 등의 수집이 완료된 연구 참여자를 대상으로 하여 뇌기증을 권유하고 동의서 획득을 담당함

② 병리세부-만성뇌혈관질환 바이오뱅크와 연계

- ㉔ 동의서가 획득된 연구 참여자에 대한 정기적인 추적관찰 및 참여자의 사망 시 부검 및 뇌조직 구득을 담당하며 바이오뱅크와 연계된 뇌조직의 보관 및 정도관리 프로그램을 유지함

③ 기초세부

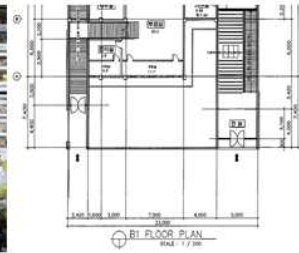
- ㉔ 활용연구 세부의 바이오마커, 오믹스, 행동지표 연구들에 보관된 뇌조직을 연계하여 추가연구를 수행하고 외부연구기관으로의 분양 및 활용방안을 마련함

삼성서울병원



경북대병원

부산대병원



전남대병원

(다) 세부 운영안 (세부 운영안은 국립 뇌조직은행과의 연계를 통해 확정함)

① 운영위원회

- ㉠ 매년 4회 분기마다 책임연구자를 운영위원장으로 하는 운영위원회를 개최하며 위원들은 각 세부책임자로 정함

② 외부 자문위원회

- ㉠ 1년에 1차례 임상 의사, 신경병리 의사, 기초 연구자, 의료 윤리학자들로 구성된 외부 자문위원회를 개최하여 현재 진행 중인 뇌부검 사례 및 이를 이용한 연구들에 대한 학술적, 윤리적 자문을 시행함

③ 분양위원회

- ㉠ 분양이 활성화되기 전까지 분양위원회 업무는 운영위원회에서 담당

부검 총 26건

등록된 기증 희망자 37명

연도	질환명	부검건수	명	유래	개
	계	26	26	조직	전뇌
1995	Creutzfeldt-Jakob disease	2	2	2	
1996	Rapidly progressive dementia	2	2	1	1
1997	Pink's disease	1	1	1	
1997	Cerebral amyloid angiopathy	1	1	1	
1998	Frontotemporal dementia with motor neuron disease	1	1	1	
1999	Posterior cerebral atrophy	2	2	1	1
1999	Rapidly progressive dementia	1	1	1	
2000	Frontotemporal dementia	1	1	1	
2007	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids	1	1	1	
2011	Alzheimer's disease	3	3	3	
2011	Behavioral variant frontotemporal dementia				
2011	Vascular dementia				
2012	Frontotemporal dementia with primary lateral sclerosis	4	4	4	
2012	Multiple system atrophy-cerebellar type / progressive supranuclear palsy				
2012	Alzheimer's disease				
2013	Perry syndrome	3	3	3	
2013	Behavioral variant frontotemporal dementia with motor neuron disease				
2013	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids				
2013	Nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia with chorea				
2014	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids	1	1	1	
2014	Corticobasal syndrome				
2015	Young onset dementia	4	4	4	
2015	Progressive non-fluent aphasia				
2015	Alzheimer's disease with cerebral infarction				
2016	Early onset Alzheimer's dementia	1	1	1	

연도	질환명	뇌기증 등록자 수	연구 활용 동의 여부	개인정보 익명화 여부	보존기간
			○ x	○ x	
2011	Right MCA infarction	1	○	○	영구
	Corticobasal syndrome	1	○	○	영구
	Young onset dementia	1	○	○	영구
	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids	1	○	○	영구
	DRPLA	1	○	○	영구
2012	Behavioral variant frontotemporal dementia with motor neuron disease	1	○	○	영구
	Dementia with parkinsonism	1	○	○	영구
	Semantic variant primary progressive aphasia	1	○	○	영구
	Perry syndrome	1	○	○	영구
	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids	1	○	○	영구
2013	Progressive bulbar palsy	1	○	○	영구
	non fluent/agrammatic variant primary progressive aphasia with chorea	1	○	○	영구
	MERFF	1	○	○	영구
	Early onset Alzheimer's disease	2	○	○	영구
	Late onset Alzheimer's disease	1	○	○	영구
2014	Familial Alzheimer's disease	1	○	○	영구
	Multiple system atrophy with parkinson type	1	○	○	영구
	Parkinson's disease dementia	1	○	○	영구
	Amotrophic lateral sclerosis	1	○	○	영구
	subcortical vascular mild cognitive impairment	1	○	○	영구
2015	Subjective cognitive impairment	1	○	○	영구
	Early onset Alzheimer's disease	2	○	○	영구
	Late onset Alzheimer's disease	1	○	○	영구
	Frontotemporal dementia	1	○	○	영구
	amnestic mild cognitive impairment	1	○	○	영구
2016	Frontotemporal dementia	1	○	○	영구
	Wernicke's aphasia	1	○	○	영구
	subcortical vascular dementia	1	○	○	영구
	Progressive bulbar palsy	1	○	○	영구
	Behavioral variant frontotemporal dementia	1	○	○	영구
계		37			

3) 의료정보/모바일 데이터 세부 컨소시엄

가) 임상 빅데이터 분석팀 구성

- (1) 병원 EMR 기반의 임상 빅데이터 분석 및 표준화 방안 고려
- (2) 바이오뱅크 핵심 컨소시엄 및 인체자원 수집 네트워크의 임상 빅데이터 연계를 위한 체계 마련

가) 모바일 데이터 연구팀 구성

- (1) 만성뇌혈관질환 임상자료와 더불어 행동지표 산출을 위한 모바일 데이터 축적을 위한 연구팀 구성
- (2) 환자들의 활동량 모니터링 및 분석을 위한 웨어러블 모바일 기기 이용
- (3) 모바일 데이터와 바이오뱅크 자원의 연계 활용을 위한 방안을 모색하여 제시함

나) 컨소시엄 역할: 임상(EMR 및 바이오뱅크) 데이터의 표준화

(1) 임상 데이터 표준화의 필요성

(가) 현재 다기관으로 구성된 컨소시엄이 공동으로 연구를 수행하기 위해서는 특정 목적에 따라 CRF(case report form) 등으로 필요한 데이터를 수집하여 분석하고 있음. 현재 질병관리본부의 iCReaT도 같은 형태. 하지만, 이러한 형태의 구성은 다음과 같은 한계점을 갖고 있음

- 특정 목적을 위해 수집된 데이터는 다른 연구를 위해 재사용하는 데 어려움이 있음
- 매번 데이터 획득을 위한 행정적 기술적 절차를 거쳐야 하는 부담이 있음(각 기관의 시스템 및 데이터 형태, 수준 등이 달라 매우 비효율적이며 신뢰를 쌓기 어려움)
- 데이터가 전송되는 과정에서 개인정보 보호 문제가 발생할 수 있음
- 데이터 소유주가 데이터를 제공할 동기가 부족함. 특히 민감한 데이터의 경우 심함

(나) 따라서 다음과 같은 형태를 갖는 일명 분산연구망(Distributed Research Network, DRN) 형태의 구성이 필요함

- 모든 데이터는 데이터 소유주의 관리하에 보관되며, 단지 분석 프로그램 혹은 쿼리만 네트워크를 통해 전달됨
- 분석 프로그램은 단지 각 기관의 데이터베이스에서만 분석됨
- 분석된 결과만 중앙에 모이게 함으로써 데이터의 전송을 최소화함
- 데이터 소유주에게 참여 자율성을 부여하면서도, 다른 참여기관의 데이터를 활용할 기회를 주는 등의 참여 유도가 필요
- 다양한 연구에 재 활용되는 등 효율성을 증대함으로써 데이터 소유주의 부담을 최소화해야 함

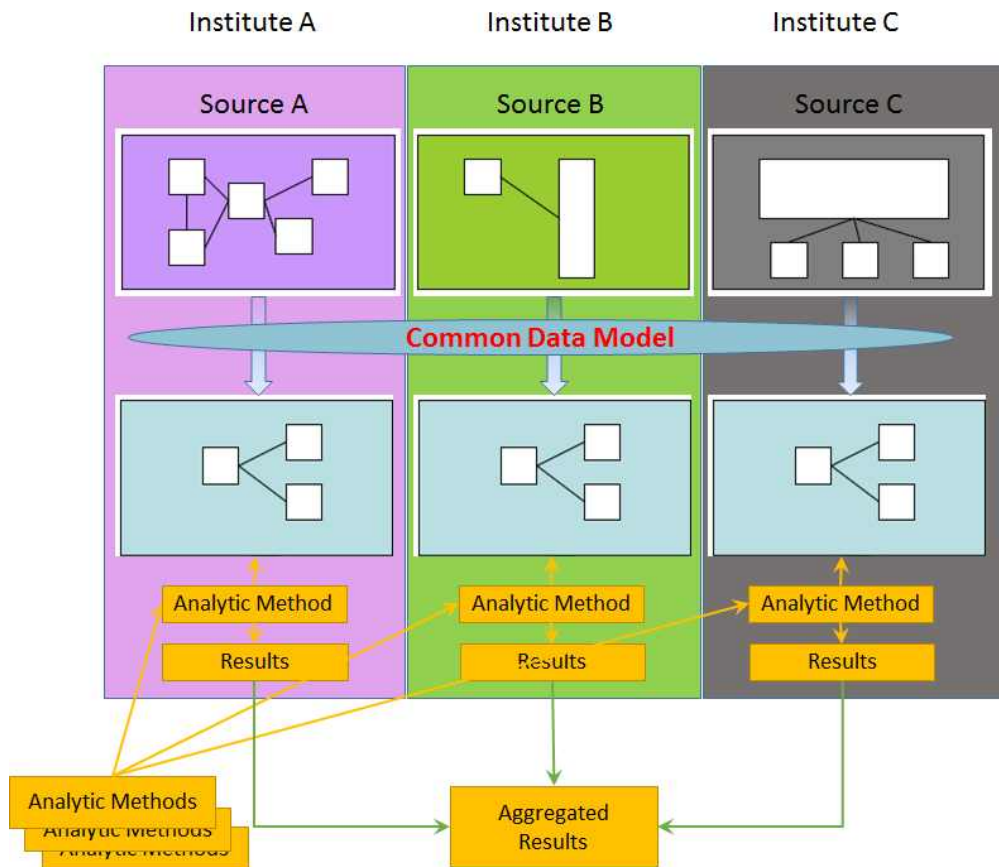


그림. 공통데이터 모델 기반 분산 연구망 구조 예시

(2) 임상 데이터 표준화 방안

(가) OHDSI의 표준데이터모델(Common Data Model, CDM) 기반의 분산연구망 구축

(나) OHDSI 컨소시엄

- 대규모 분석을 통해 관찰 데이터의 가치를 이끌어내고자 하는 국제적 학제간 공동 단체
- 임상의학, 생물통계학, 컴퓨터과학, 역학, 생명과학 등 여러 분야에 걸쳐 연구자, 환자, 공급자, 보험, 규제기관 등의 다양한 이해자 그룹으로 구성되어 있음
- DRN(Distributed Research Network) 형식을 기반으로 다양한 대규모의 데이터를 분석할 수 있는 도구를 개발 및 공개하고 있음
- 다양한 형식의 데이터를 용이하게 분석하기 위하여 OMOP(Observational Medical Outcomes Partnership)에서 개발한 CDM(Common Data Model)을 활용
- 현재 11개국 약 6억 6,000여 명의 데이터와 연계 가능



Ajou University School of Medicine

Albert Einstein College of Medicine
Ben-Gurion University
Children's Hospital of Philadelphia
Columbia University
Department of Veterans Affairs
Drug Safety Research Unit
Ephir, Inc.
Erasmus University Medical Center
Evidera
IMS Health
Indiana University School of Medicine
INSERM
Intermountain Healthcare
Janssen Research and Development
Johnson & Johnson
LTS Computing LLC

Maine Medical Center Research Institute
Massachusetts Institute of Technology
Medical University of South Carolina
Merck Research Laboratories
Montana State University
National Institutes of Health
New York University
Oracle Health Sciences
Outcomes Insights
Paxata
Regenstrief Institute
Rutgers University
Siemens Health Services
Stanford University School of Medicine
Taipei Medical University
The Ohio State University College of Medicine
University of California, Los Angeles

University of Colorado Denver
University of Florida
University of Hong Kong
University of Messina
University of New Mexico
University of Pittsburgh
University of Pittsburgh School of Medicine
University of South Australia
University of Southern California
University of Texas at Austin
University of Utah
University of Utah School of Medicine
University of Washington
Vanderbilt University
WHO Uppsala Monitoring Centre

그림. OHDSI 국제 협력 네트워크

Database	Data Type	Country	# of Patients (x1000)
AltaMed Health Services	EHR	USA	638
ARS	Claims	Italy	4,000
AUSOM (Ajou Univ. School Of Medicine)	EHR	Korea	2,610
BTRIS	EHR/CTDMS	USA	500
Clinical Practice Research Datalink (CPRD)	EHR	UK	11,560
CMSMedicare (Synthetic PUF)	Claims	USA	2,000
DARTNet Institute: CER2 Study	Clinical - 30 organizations	USA	1,300
Department of Veterans Affairs	EHR	USA	8,700
Flatiron	EMR	USA	732
HCUP NIS	Claims	USA	91,980
ICPI	EHR	Netherlands	2,000
IMS Ambulatory EMR	EMR	USA	25,000
IMS Ambulatory EMR - Canada	EMR	Canada	2,300
IMS Ambulatory EMR linked claims	Claims + EMR	USA	5,041
IMS Disease Analyzer - France	Claims	France	2,200
IMS Disease Analyzer - Germany	Claims	Germany	8,875
IMS Oncology Analyzer - France	Survey	France	4.2
IMS Oncology Analyzer - Germany	Survey	Germany	6
IMS Oncology Analyzer - Spain	Survey	Spain	4
IMS Oncology EMR	EMR	US	2,059
IMS Pharmetrics Plus	Claims	USA	105,009
Indiana Network for Patient Care	HIE	USA	11,900
Intermountain	EHR	USA	1,125

Database	Data Type	Country	# of Patients (x1000)
Japan Medical Data Center (JMDC)	Claims	Japan	2870
NHANES	Survey	USA	72
NYC-CDRN	EHR	USA	6,000
NYP/CUMC	EHR	USA	4,500
Optum ClinFormatics	Claims	USA	40,670
Premier	Hospital Billing	USA	107970
SAFTINet: Bi- State Primary Care Association	EHR-clinical information system; Medicaid claims	USA	100
SAFTINet: Cherokee Health Systems	EHR-clinical information system	USA	111
SAFTINet: Colorado Community Managed Care Network	“EHR-clinical information system; Medicaid claims”	USA	100
SAFTINet: Denver Health Hospital Authority	EHR-clinical information system; Medicaid claims	USA	250
San Francisco General Hospital	EHR	USA	500
SEER Medicare	Claims + Cancer Registry	USA	2,000
Stanford Clinical Data Warehouse (de-identified subset)	EHR	USA	2,011
Taiwan NHIRD	Claims	Taiwan	2,000
The Children’s Clinic	EHR	USA	190
THIN	EHR	UK	10,000
Truven MarketScan Commercial Claims and Encounters (CCAE)	Claims	USA	121,850
Truven MarketScan Medicare Supplemental (MDCR)	Claims	USA	9,250
Truven MarketScan Multi-state Medicaid (MDCD)	Claims	USA	17,340
TUD	EHR (Hospital)	Germany	4,000
University of California, Davis	EHR	USA	2,200
University of California, Irvine	EHR	USA	1,400
University of California, Los Angeles	EHR	USA	4,100
University of California, San Diego	EHR	USA	2,200
University of California, San Francisco	EHR	USA	3,000
University of Pittsburgh Medical Center	Drug dispensing	USA	4.7
University of Texas	EHR (Outpatient+Billing)	USA	2,400
University of Washington WPRN	EHR	USA	23,327

표. OHDSI 컨소시엄 데이터 보유 현황

- 현재 국내에서는 유일하게 아주대학교만이 데이터 파트너로서 주요 분석을 이끌고 있으며, 가천대학교병원, 서울삼성병원, 서울아산병원, 국민건강보험공단 등이 OHDSI 컨소시엄에 참여할 수 있도록 지원하고 있음
- 최근 OHDSI 컨소시엄은 6개의 서로 다른 데이터베이스를 활용하여 2가지 연구주제에 대한 분석을 단지 1시간 미만의 시간에 완료하여 결과를 발표함

(다) 본 과제에서 제시하는 OHDSI의 CDM 기반 분산연구망에 대해 대한의료정보학회에서 꾸준히 논의되어 오고 있음

- 2015 대한의료정보학회 춘계 학술대회:2015-08-11 / 14:40-16:10 / 서울대학교 간호대학 / 공통데이터모델 기반 임상 빅데이터 구축
- 2016 대한의료정보학회 춘계 학술대회:2015-06-24 / 09:30-11:00 / 아주대병원 / The CDM (Common Data Model) Revolutions in Korea

(라) 개별 임상학회에서도 본 방법에 대해 필요성을 공감하여 다양한 학회에서 OHDSI의 CDM 기반 분산연구망에 대해 논의 됨. 지난 2년간 CDM 관련 발표가 있었던 학회 리스트는 다음과 같음

- 2014.12.13. 대한심장혈관영상의학학회
- 2015.03.07. 대한심뇌혈관예방학회
- 2015.07.18. 대한중양외과학회
- 2015.11.06. 한국간담췌외과 학회
- 2015.11.06. 대한고혈압학회
- 2015.12.05 비뇨기과학회
- 2016.04.16 대한정형외과학회 춘계학술대회
- 2016.05.06 대한천식알레르기학회
- 2016.05.21 대한뇌졸중학회
- 2016.05.26 간호대학 학술대회
- 2016.06.16 대한약물역학위해학회
- 2016.06.29 시그마학회 학술대회
- 2016.07.09 대한의학영상정보학회 학술대회

(마) OMOP 공통데이터모델

- OHDSI 컨소시엄에서 채택한 공통데이터 모델로, version 5까지 개발되어 있음
- 다양한 관찰연구가 가능한 다목적성의 구조를 갖고 있음

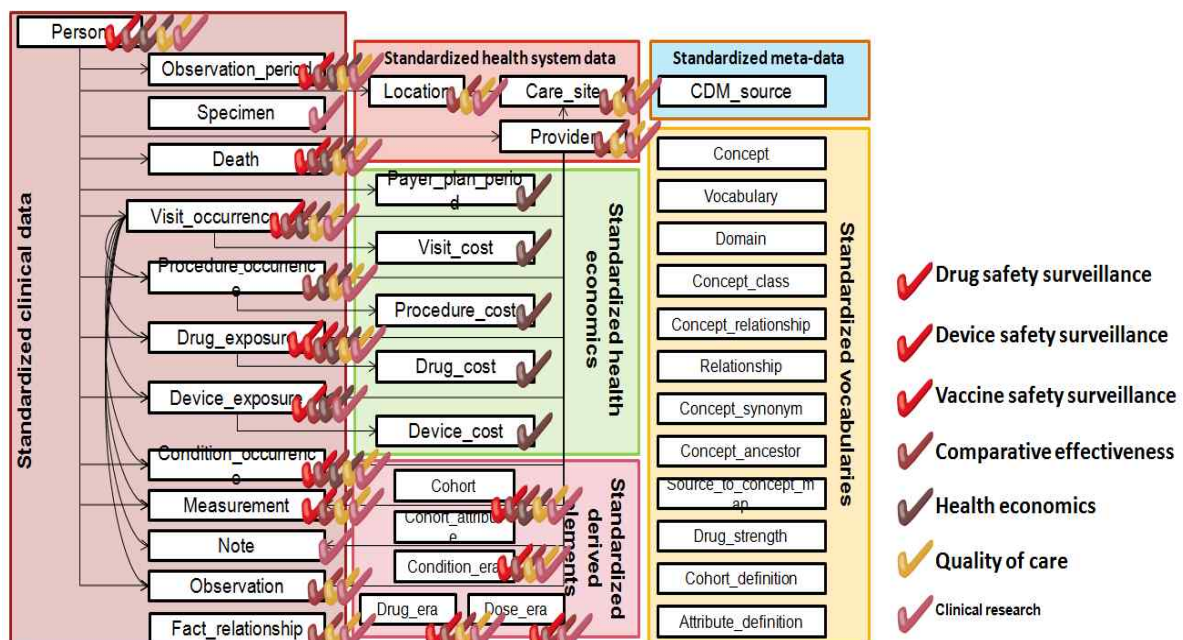


그림. OHDSI 컨소시엄의 OMOP CDM과 활용 영역

(바) 기타 분산연구망과의 비교

- OHDSI 이외의 DRN들은 대부분 미국 국내 컨소시엄이거나, 컨소시엄의 표준데이터 및 분석 툴을 공개하지 않음
- 반면, OHDSI 컨소시엄은 국제적인 네트워크를 추구하고 모든 자료를 공개하고 있으므로 도입에 큰 장점이 있음

USA domestic

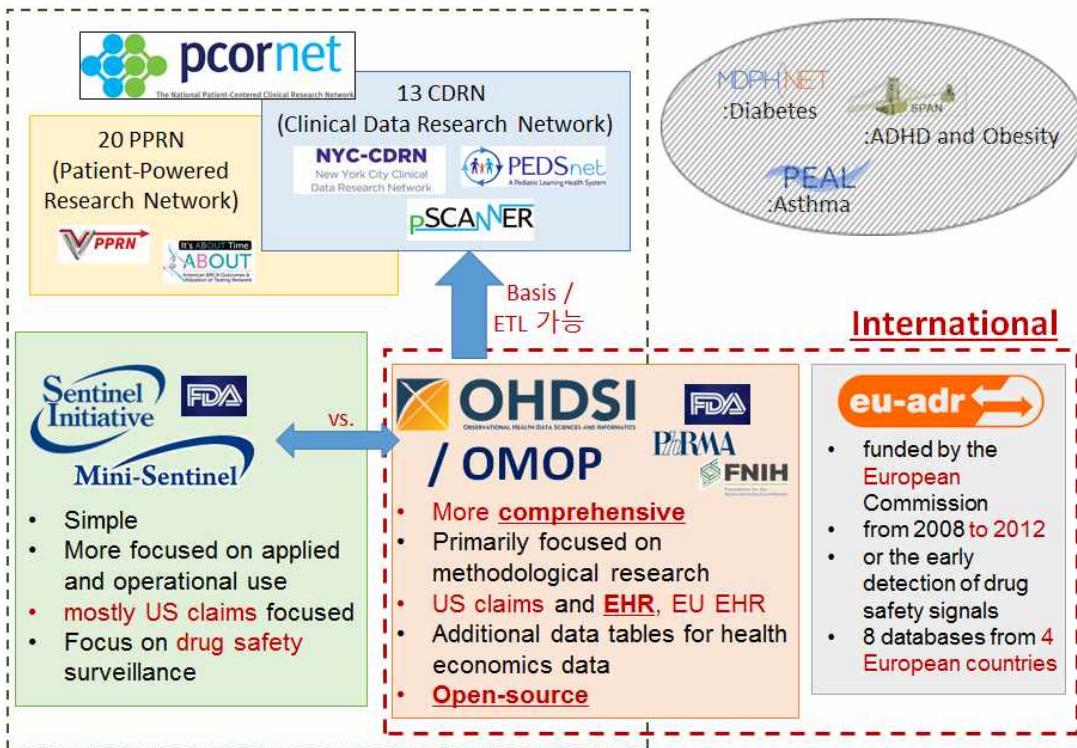


그림. 분산연구망 현황 비교

마) 모바일 데이터 기반 라이프로그 데이터

(1) 모바일 데이터 수집의 필요성

- (가) 만성질환의 예방 및 치료를 위해서는 운동, 수면 등 행동 및 활동량 지표의 모니터링이 필수임. 환자의 행동 및 활동량 분석은 인지, 운동, 심리, 수면 등 다양한 임상 지표와의 연계 가능성 등 확장 응용될 여지가 많음



그림. 모바일 데이터를 이용한 헬스케어

(1) IoT 기반 모바일 데이터 연계 바이오뱅크 구축

- (가) 모바일 데이터 수집을 위한 관련 전문가 및 산업체와 조율
(나) 바이오뱅크 연계하여 IoT 기기를 이용한 life-log 데이터 수집을 위한 registry 구축 모형 제시

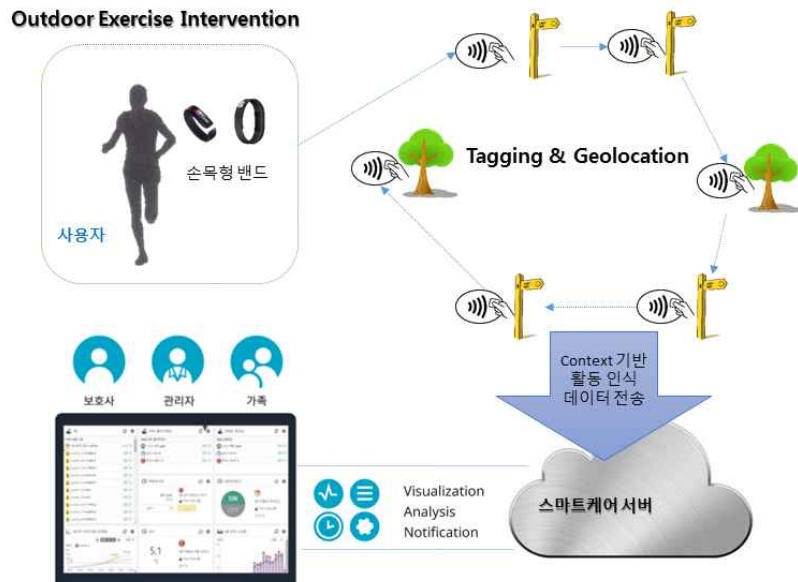
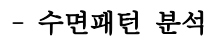


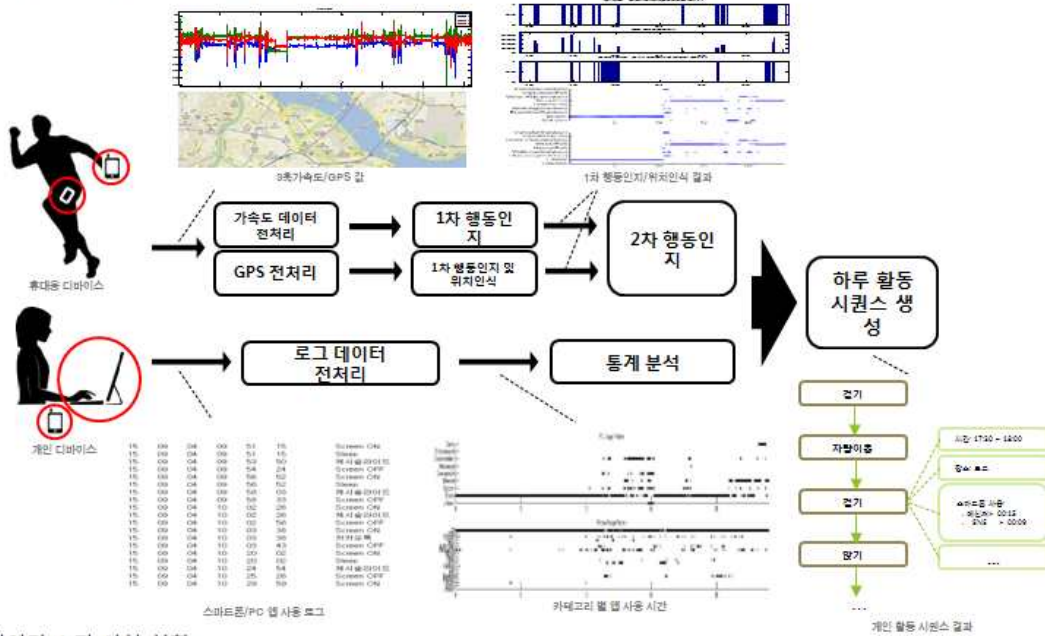
그림. IoT 기술을 이용한 진단 아형별 임상지표 개발

- 활동량 분석



- 생활패턴 모델링

- 이종의 라이프 로그 데이터를 결합하여 행동인식의 범위를 확장하고 개인의 하루 행동 패턴을 추적



데이터 수집 실험 현황

- 실험 대상 : 20대 남성, 연구실 학생 6명
- 수집 데이터 : 3축 가속도 데이터, GPS, 어플리케이션 사용 로그
- 수집 방법 : 활동량계(3축 가속도 데이터), 안드로이드 기반 수집 어플리케이션(GPS, 어플리케이션 사용 로그), C# 기반 수집 어플리케이션(PC)
- 수집 기간 : 2주(진행 중)

- IoT 신호데이터 수집 과정



가속도 센서 데이터 측정

- 착용 위치:
 - 허리: 하의 주머니 안쪽으로 부착된 클립으로 고정하여 착용
 - 손목: 벨트 밴드를 이용하여 주로 사용하는 손에 착용(왼손잡이는 왼손)
 - 착용 방향을 반드시 지킬 것.
- 착용 시간:
 - 장치가 침수되지 않는 시간 외에는 두 장치 항상 착용
 - 단, 허리는 수면 중에 미착용하며 손목은 착용한다.(각성판별)
- 장치 관리:
 - 이틀에 최소 3시간 이상 충전
 - 충전 시 장치 전원을 반드시 끌 것.
 - 손목의 장치는 샤워 등 침수의 우려가 있을 때 장치를 착용하지 않으면 그때 마다 충전할 것을 권장
 - 손목용 장치도 이틀에 한 번 정도 수면 시 착용하지 않고 충전
- 데이터 백업:
 - 약 2주에 1회 이상 장치의 옆면의 Micro SD카드에 저장된 데이터를 PC로 이동한 후 SD 카드를 포맷.
 - 최대 3주 정도 데이터를 수집할 수 있음.(24시간 수집 시)
- 수집 기간:
 - 2개월 ~ 3개월
 - 여러 행동에 대한 군집을 설정하기 위해서는 최소 1개월 이상 데이터 수집 기간이 필요함.

4) 뇌영상 세부 컨소시엄

가) 구성원

(1) 정신과 및 신경과 등의 임상 의사

- (가) 뇌영상 데이터(MRI, PET) 자원 수집
- (나) 만성뇌혈관질환의 임상 특성인 치매, 우울증에 대해 풍부한 임상 경험
- (다) 수도권, 영남, 호남 지역을 포함하는 전국적인 네트워크를 구성할 수 있도록 권함

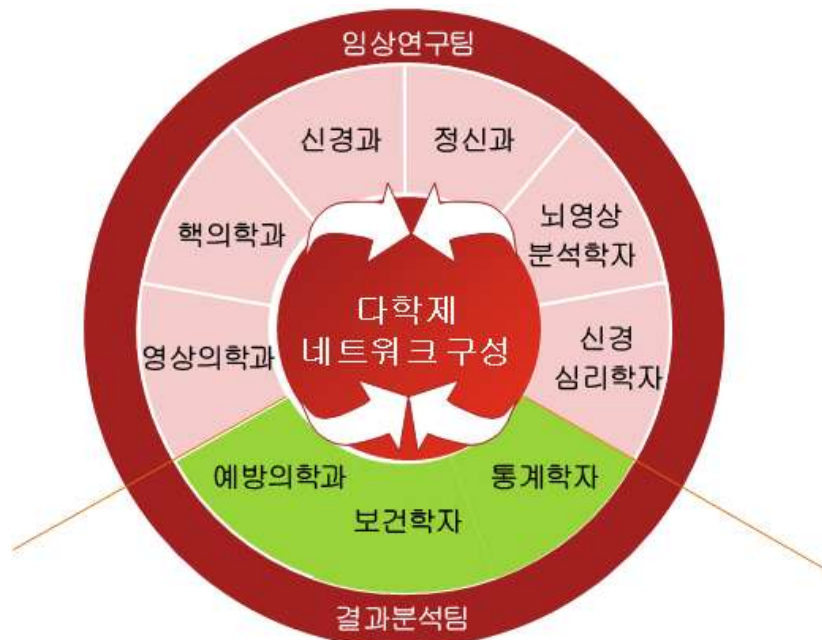


그림. 뇌영상 세부 및 자문단 구성

(2) 뇌영상 데이터 관리팀

- (가) 뇌영상 데이터를 웹상에서 보관하고 관리할 수 있는 팀
- (나) 또한, 이들을 웹상에서 분석 및 결과를 제공할 수 있는 팀으로 구성할 수 있도록 권함

(3) 뇌영상 데이터 분양을 원하는 수요자팀

- (가) 아밀로이드 PET 리간드를 생성하는 팀으로, 이와 관련해 전국적인 네트워크를 통해 Validation을 원하는 팀
- (나) 뇌영상 분석을 수행하는 팀으로, 이와 관련해 전국적인 네트워크를 통해 Validation을 원하는 팀
- (다) 만성뇌혈관 질환에 대한 새로운 뇌영상 마커를 개발하는 데 관심이 있는 팀으로, 이와 관련해 전국적인 네트워크를 통해 Validation을 원하는 팀

가) 역할(자원 수집 및 분양 관련, 세부 내 업무분장)

(1) 뇌영상 데이터(MRI, PET) 자원 수집

- (가) 만성뇌혈관질환에 임상 경험이 많은 정신과 및 신경과 임상 의사들로 구성
- (나) 수도권, 영남, 호남 지역을 포함하는 전국적인 네트워크를 구성할 수 있도록 권한

(2) 뇌영상 데이터(MRI, PET) 저장 및 보관

- (가) 전국적인 뇌영상 데이터를 수집하기 위해서는 이들을 웹상으로 업로드를 할 필요성이 있음
- (나) 또한, 환자의 정보를 안정적으로 관리하기 위한 방법이 필요
- (다) 수요자들에게 원활한 분량을 위한 기술이 필요
- (라) 다른 임상자료들과의 원활하게 연계할 수 있는 기술이 필요

(3) 원활한 뇌영상 데이터(MRI, PET) 분량

- (가) 아밀로이드 PET 리간드를 생성하고 본 바이오뱅크 뇌영상 데이터를 이용해 전국적인 네트워크에서 Validation 연구를 수행함
- (나) 새로운 뇌영상 분석 방법을 개발하고 본 바이오뱅크 뇌영상 데이터를 이용해 전국적인 네트워크에서 Validation 연구를 수행함
- (다) 만성뇌혈관 질환에 대한 새로운 뇌영상 마커를 개발하고 본 바이오뱅크 뇌영상 데이터를 이용해 전국적인 네트워크에서 Validation 연구를 수행함

다) 세부 운영안(정기회의, 진도 관리, 의사결정 방안 등)

(1) 정기회의

- (가) 참여 병원의 주요 연구자들을 중심으로 운영위원회 구성
- (나) 운영위원회는 한 달에 한 번씩 개최해 중요한 안건을 다룰 예정임

(1) 진도 관리

- (가) 내부 인사 및 외부 인사들로 구성된 성과 관리 및 진도 관리 팀을 구성
- (나) 1년에 두 번(상반기 및 하반기) 개최하여 진도 관리를 수행할 예정임

(2) 의사결정 방안

- (가) 운영위원회에서 중요한 안건을 결정함
- (나) 중요한 변경 사항이 있을 경우에는 내부 및 외부 인사들이 함께 참여하는 진도 관리 위원회에 안건을 올려서 결정함

※국내외 사례를 통해 적절한 운영 방안 모색

국외 사례 분석 (국가치매연구 인프라 구축 방안 연구, 질병관리본부, 2016)

1) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)
--

● 개요

- 미국을 중심으로 시작된 다기관 관찰연구
- On-going longitudinal study
- 알츠하이머병의 임상적 소견과 뇌영상 생물학적 지표를 추적하는 프로젝트임
- 2004년도 출범하여 미국에서 54개 센터, 캐나다에서 4개 센터가 참여함

● 목표

- MCI와 AD에서의 임상, 인지기능, 뇌영상 및 생물학적 표지자를 표준화된 방법으로 수집 · 분석함
- 이를 통해 AD의 조기진단과 경과 추적의 지표를 개발하는 것을 목표로 하였음

● 방법

- 55-90세 사이의 정상군 200명, MCI 400명, AD 200명의 코호트를 구성하여 임상평가, 신경심리검사, MRI, PET, 혈액과 뇌척수액에서의 생물학적 표지자를 6개월에서 1년의 주기로 정기적으로 시행함
- 후속연구지원(ADNI-GO; ADNI-2, 2011)을 통해 총 350명의 정상군, 900명의 MCI, 400명의 AD 환자에 대한 추적검사가 진행됨

● 결과

- ADNI 연구로 치매영상기법 개발과 알츠하이머치매의 생물학적 측면 등 의미 있는 결과를 얻어내었음. 얻어진 데이터를 archive화하여 연구자에게 개방하였으며, 이를 기반으로 수많은 영상, 임상연구가 이루어지고 있음
- MCI와 AD환자 모두에서 MRI가 신경심리학적 지표보다 치매진행을 훨씬 잘 예측한다는 점을 밝혀냄
- MRI상에서의 뇌 위축이 환자의 인지기능을 잘 반영한다는 결과 등이 밝혀짐
- 임상연구에서 치료의 효과를 가장 효율적으로 살펴보는 방법이 MRI상의 뇌 위축의 변화를 보는 것임을 밝혔음
- 뇌 아밀로이드 PIB PET은 알츠하이머 치매의 병리소견으로 사후부검을 대신할 수 있는 강력한 지표임을 밝혀내었음
- MCI에서 아밀로이드 PET 영상이 신경심리학적 지표나 MRI보다 치매진행을 훨씬 잘 예측한다는 점을 밝혀냄
- 임상연구에서 치료의 효과를 가장 효율적으로 살펴보는 방법이 MRI상의 뇌 위축의 변화를 보는 것임을 밝혔음
- ADNI 연구의 큰 성과로, support vector machine(SVM)이나 relevant vector machine(RVM) 등을 이용하여 training dataset에서 pattern recognition 및 learning을 시키면, 새로운 대상자가 진입했을 때 MRI의 뇌 구조의 pattern을 자동적으로 파악하여 그 대상자의 뇌 아밀로이드 축적 여부를 분류 해 줄 수 있는 classifier 개발의 가능성을 보여주었음

● 공통프로토콜

(1) MRI protocol

- ADNI에서 지정한 phantom QC sequence를 local service engineer가 적용하여 site qualification을 받은 center, scanner에서만 검사가 진행되도록 함. QC를 위하여 Mayo QC의 electronic protocol (WIPs)을 적용하는데 이는 연구자의 MRI가 연구를 위한 정확한 프로토콜을 사용함을 보장해줌
- Human Protocol: Mayo QC team이 정확한 프로토콜로 시행되었는지 확인

※ MRI protocol QC protocol은 영상기반표준랩구축_부록 참조

(2) PET protocol

- Site Qualification: PET scanner는 up to date한 calibration과 normalization이 시행되어야 함. 검사하는 날에는 검사 전에 QC check이 이루어져야 하며, 이 scan에서 눈으로 확인 시 이상이 확인되면 이상소견이 해결된 다른 날 검사를 시행하여야 함

※ PET protocol QC protocol은 영상기반표준랩구축_부록 참조

국내사례 분석

1) Korean Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (K-ADNI)

● 목표

- 한국의 경도인지장애, 알츠하이머 치매, 파질하 혈관성치매 등 치매의 병태생리 및 조기 진단 연구를 위해 최적화된 다기관 코호트 구축 및 평가지침을 개발하여 영상 및 임상자료의 데이터베이스를 구축하고 제공하는 것을 목표로 함

● 방법

- 정상군 50명, MCI 300명, Dementia(알츠하이머 치매 + 혈관성 치매) 150명을 목표로 코호트를 구축함
- 추적연구를 계획. 3년간 MRI 5회, PET 2회 촬영
- 웹 기반 영상자료(MRI, PET)의 취합, 관리, 표준화를 계획함. 영상검사의 protocol을 US-ADNI의 것을 거의 그대로 가져옴
- 대상자들에게서 수집한 임상자료, 영상자료 등은 모두 Data core center에 저장. 이들 자료는 철저히 대상자의 인적 정보를 삭제하고 연구 등록 번호를 부여하여 저장
- MRI상에서의 백질 신호증강 정도에 따라서, 인지기능에 따라서 정상대조군은 50명 모두 minimal한 백질 신호증강, MCI는 200명은 minimal, 50명은 moderate, 50명은 severe한 백질 신호증강을, Dementia는 minimal, moderate, severe 각각 50명씩 모집하기로 계획함
- MRI, PET 촬영방법을 단일 표준화함. 진료환경, 의료기기 환경을 고려한 최적화된 MRI 영상방법론과 프로토콜을 개발하고자 함. PET 영상 역시 촬영방법 및 프로토콜을 통일함. 얻어진

자료의 처리 및 저장을 프로토콜화하여 진행함

- 형태학적 MRI로 측정된 전체 뇌, 해마 등의 volume 변화
- FDG PET으로 측정한 대사를 연간 변화율
- Amyloid PET에 의해 측정된 아밀로이드 축적 연간 변화율을 측정함

● 결과

- 중단됨
- 알츠하이머 치매 및 유관 치매 질환군에 대한 장기 추적 코호트 구축 예정
- 수집된 임상자료, 뇌영상 자료, 생물학적 표지자 자료의 무료 공개를 통한 치매연구 활성화
- 국제 공동 연구 기반 확립 예정
- 치매 약물개발에 이용 예정

뇌영상 바이오마커 관련 국내 현황 및 문제점

● 뇌 영상기반 치매표준화 관련 국내 임상활용, 연구현황

- 인지저하 환자 평가의 기본적인 항목으로 뇌 MRI가 시행되고 있으며, 감별진단 및 애매한 case의 확실한 진단, 예후판정을 위해서 FDG-PET, Amyloid PET이 시행되고 있다.
- MRI 관련 연구의 경우, Cortical thickness, brain volume, Diffusion tensor image, functional MRI resting state connectivity 등 다양한 MRI-based imaging biomarker를 활용한 연구가 활발히 진행되고 있다.
- PET 관련 연구의 경우 국내 한 센터에서 Pittsburgh compound B PET (PIB-PET)의 활용한 혈관성 치매, 혈관성 인지저하의 연구가 코호트 기반으로 이루어지고 있다. 2015년에는 amyloid PET으로 반감기가 PIB-PET보다 길어 임상적용이 용이한 Florbetaben PET이 허가를 받아 임상에서 활용되고 있고, Florbetapir, Flutemetamol등 다른 amyloid PET marker 역시 임상허가를 기다리고 있다.

● 뇌영상 바이오마커 관련 문제점

- 센터(병원)마다 MRI protocol의 통일이 되지 않았다. 사실, 센터마다 다양한 MRI, PET machine을 갖추고 있어 획일적인 protocol의 적용은 불가능한 상태이다. ADNI 연구의 경험에 따르면, MRI biomarker와 관련해서는 tesla가 다른 image data의 경우 호환하여 분석하는 것이 아예 불가능하나 같은 tesla의 경우 다른 machine에서 시행되었더라도 호환 분석이 어느 정도 가능하므로 ADNI에서 정한 protocol을 MRI machine마다 적용할 경우 각 센터의 영상데이터를 호환하여 활용할 수 있을 것으로 생각된다.
- 각 imaging biomarker의 standardization이 이루어지지 않아 정성적인 분석이나 disease group 간의 비교는 가능하지만, individual imaging result를 정량적으로 분석/해석하는 것이 쉽지 않다.
- 특히 FDG-PET이나 Florbetaben PET의 경우는 센터마다 quality의 차이가 너무 심하여 임상해석조차 불가능한 영상이 촬영되는 경우가 있어 quality control이 시급하다. 핵의학과의 정성적

판독 및 training에도 센터별로 격차가 심하여 연구뿐 아니라 임상활용에도 문제가 있다. 핵의학과 전문의의 연구 및 임상참여, quality control을 위한 체계 확립이 시급한 상태이다.

- Florbetaben PET을 포함한 amyloid PET의 경우 아직 임상적 의미가 확립되지 않은 상태로, 인지기능이 정상인 경우에는 그 해석 및 환자 설명, 사회·경제적 영향에 대한 고려가 이루어지지 않고 있다. 미국의 경우 아밀로이드 PET 시행 후 결과를 공개했다가 환자가 자살하는 사고까지 있었던 것을 보면 윤리적/임상적 지침의 마련이 필요하다.
- US-ADNI study의 경우 imaging Contract Researching Organization(CRO)가 관여하여 뇌영상 촬영의 quality control이 이루어졌으나 국내에서는 CRO를 활용한 QC는 요원한 상태이다.
- 뇌영상 연구의 경우 연구자 간의 network가 충분치 못하여 일부 센터에서만 영상연구를 시행하고, 중소규모의 센터에서는 영상분석가와의 협력연구가 용이하지 않은 실정이다.

5) 활용연구 세부 컨소시엄

가) R&D 연구팀 구성

- (1) 거점병원을 주축으로 만성뇌혈관질환에 대한 인체자원 기반 R&D 연구팀을 구성함
- (2) 만성뇌혈관질환 관련 유력 타깃 바이오마커 검증뿐만 아니라, 잠재적 타깃 경로 검증 및 오믹스 연구 등을 통해 제약회사 등 수요자 요구에 맞는 바이오뱅크 활용 R&D 연구 기반을 조성
- (3) 관련 전문가 간담회 등을 통해 R&D팀 구성을 확정

가) 산업체 연계

- (1) 본 연구팀은 현재 N사 등 해외 대형제약회사 등과의 만성뇌혈관질환 관련 공동연구를 합의한 상태임. 이를 기반으로 바이오뱅크 기반의 인체자원을 활용한 가시적인 협력 연구 모형을 제시할 계획임
- (2) 신약, 유헬스케어, 진단키트, 의료기기, 건강식품개발 등 다양한 분야의 산업체 공동 연구를 활성화를 위한 간담회 등을 시행하여 산업체와의 연계 방안 모색

나) 컨소시엄 참여기관 간 소통 및 공동연구 제시

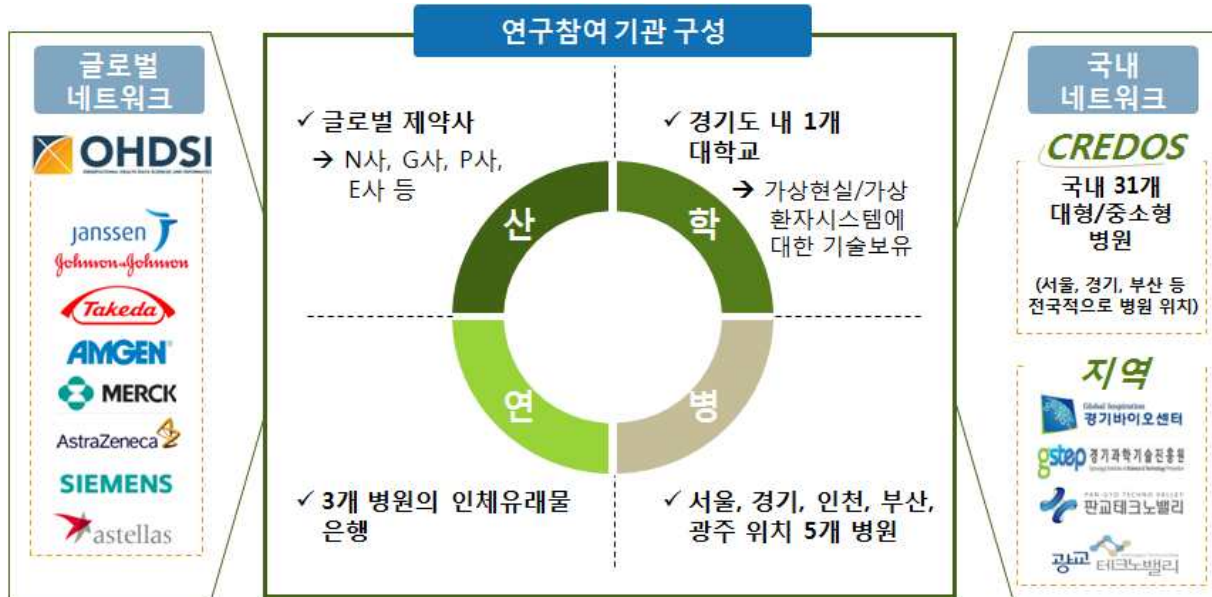


그림. 경쟁력 있는 산학연병 네트워크 보유

파) 구성원 역할

- (1) 바이오마커 발굴을 위한 인체자원 활용 계획, 수립오믹스 등 구체적 분석 계획 수립
- (2) 오믹스 분석 프로토콜 확립, 유력 검증 바이오마커의 검증
- (3) Exosome, 행동지표, 섬유아세포 등 분석 샘플 확보, quality control을 검증
- (4) 바이오마커 발굴뿐 아니라 고도화된 인체자원의 구축단계에서 표준화 지표로 활용하여 인체자원 수집 및 분류에 적용함
- (5) 인체자원 구축 단계에서 바이오뱅크 구축팀과 긴밀한 공조 체계 유지, 상호 간 피드백 유지를 통해 인체자원을 수집하고 구축의 자체 평가를 통해 노하우 개발

하) 세부 운영안

- (1) 정기회의 개최, 단계별 목표 및 일정 관리
- (2) 자체 평가지표 개발을 통한 연구 진척 사항 점검
- (3) 연구 결과 공유와 내부 토론을 통한 역량 강화
- (4) 전문가 자문, 교육 및 세미나 프로그램 개발

거) 연구 목표 로드맵 수립과 점검

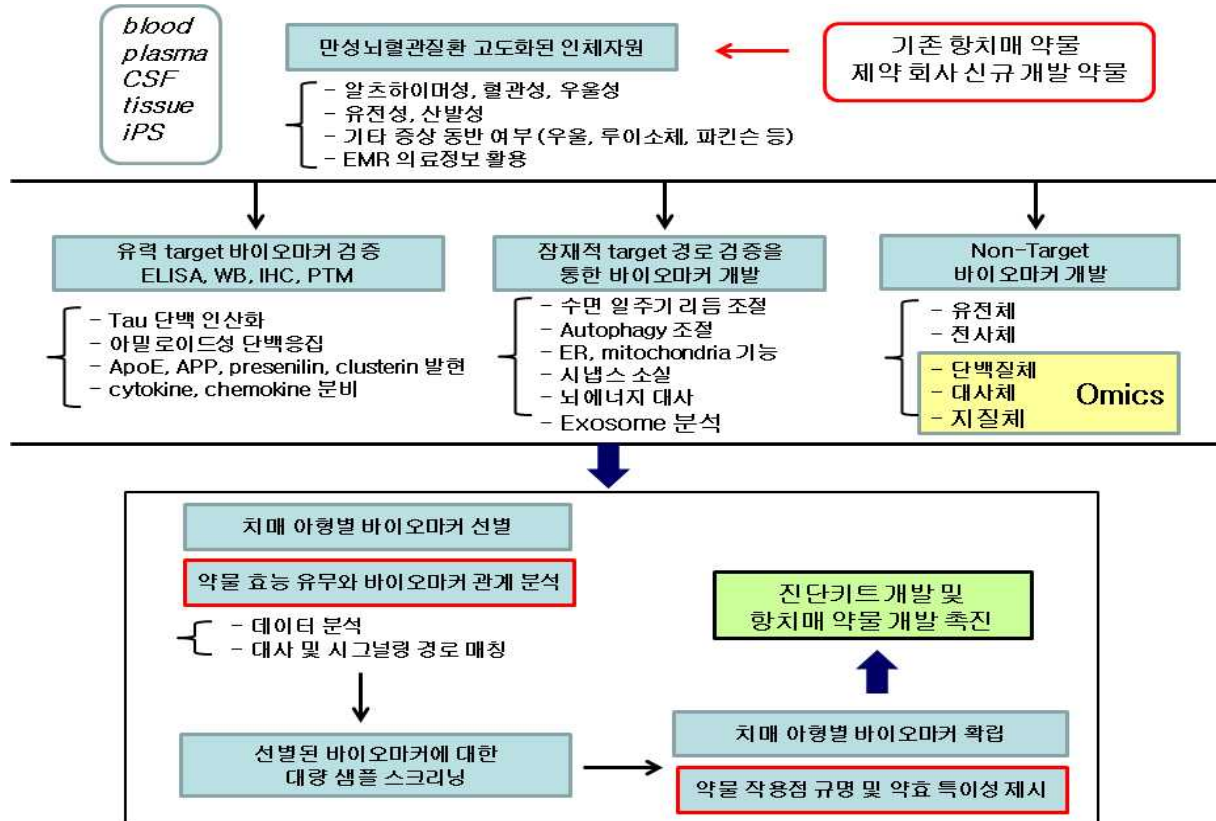


그림. 인체자원 활용연구 내용 개요 (빨간색 표기는 제약회사와의 연계 방안)



그림. 인체자원 활용연구팀 체계 및 네트워크

3. 인체자원 및 임상정보 수집 및 표준화 계획

가. 수집 자원 정의 및 종류

1) 인체자원 종류 및 수집 방법

가) 치매 진단 요소

- (1) 치매의 진단은 병리적 진행 과정에 따라 아밀로이드 및 타우 단백질, 구조적 뇌영상마커, 신경인지검사 및 임상증상 등에 대한 평가가 이루어짐

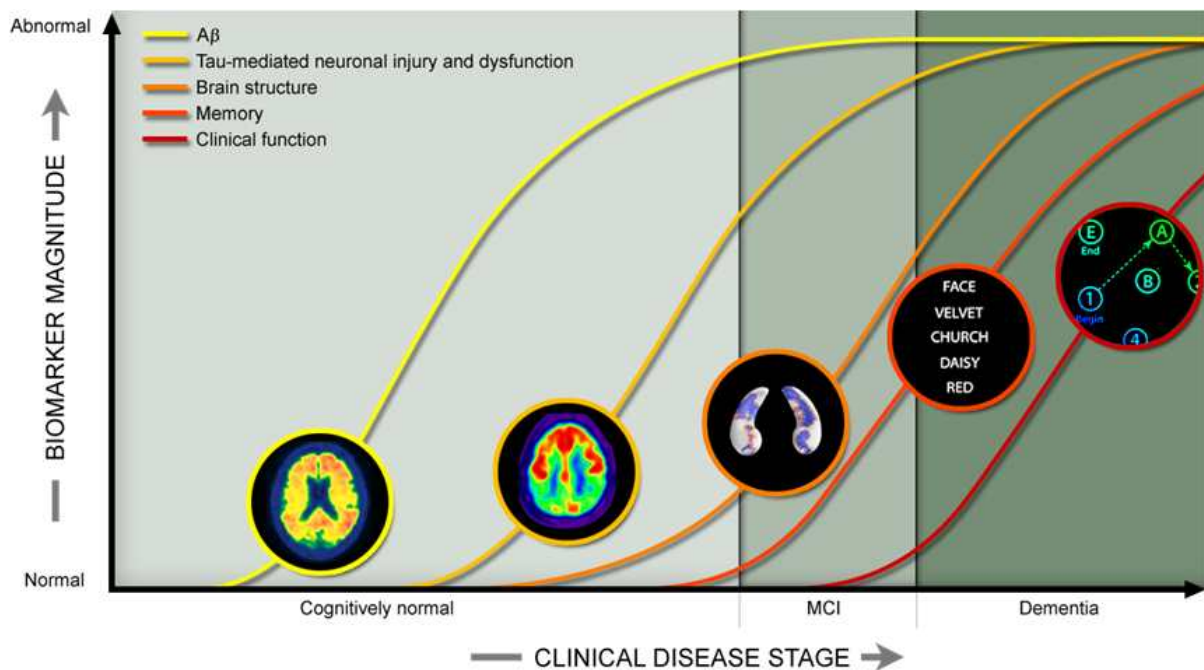


그림. 알츠하이머치매의 경과(Lancet Neurology, 2010)

- (2) 치매의 감별진단을 위해서는 임상지표(신경인지검사 포함), 뇌영상(MRI, PET), 생체지표(혈액 및 뇌척수액) 등의 평가가 필요함

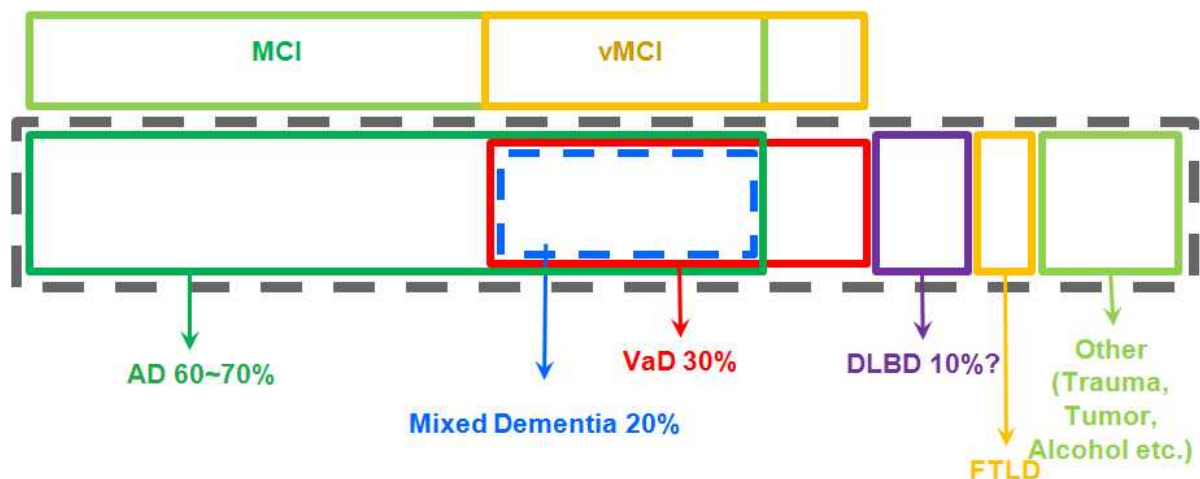


그림. 치매의 감별진단(MCI: Mild cognitive impairment, AD: Alzheimer's dementia, VaD: Vascular dementia, DLBD: Dementia of Lewy bodies, FTLTD: Frontotemporal lobar degeneration)

따라서 혈관성 치매 관련 연구를 위해서는 임상지표(신경인지검사), 뇌영상(MRI, PET), 생체지표(혈액 및 뇌척수액), 뇌조직 등의 인체자원과 정보자원이 필요함

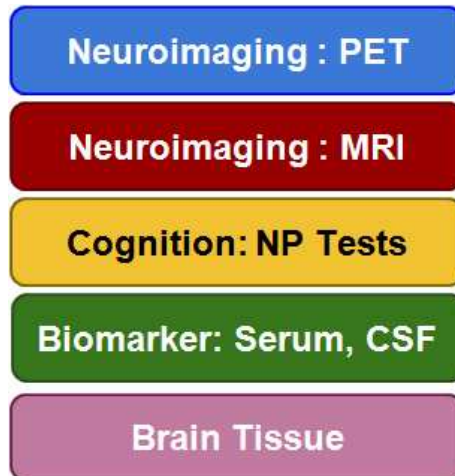


그림. 치매진단 요소

(3) 치매 관련 국내외 연구에서의 인체유래물, 임상 및 뇌영상 관련 정보

(가) US-ADNI(US-Alzheimer Dementia Neuroimaging Initiative)

(출처: 국가치매인프라 구축방안연구, 질병관리본부, 2016)

- 미국을 중심으로 시작된 다기관 관찰연구
- On-going longitudinal study
- 알츠하이머병의 임상적 소견과 뇌영상 생물학적 지표를 추적하는 프로젝트임
- 2004년도 출범하여 미국에서 54개 센터, 캐나다에서 4개 센터가 참여함
- MCI와 AD에서의 임상, 인지기능, 뇌영상, 및 생물학적 표지자를 표준화된 방법으로 수집, 분석함
- 이를 통해 AD의 조기진단과 경과 추적의 지표를 개발하는 것을 목표로 하였음
- 55-90세 사이의 정상군 200명, MCI 400명, AD 200명의 코호트를 구성하여 임상평가, 신경심리검사, MRI, PET, 혈액과 뇌척수액에서의 생물학적 표지자를 6개월에서 1년의 주기로 정기적으로 시행함
- 후속연구지원(ADNI-GO; ADNI-2, 2011)을 통해 총 350명의 정상군, 900명의 MCI, 400명의 AD 환자의 추적검사가 진행됨
- MCI와 AD환자 모두에서 MRI가 신경심리학적 지표보다 치매진행을 훨씬 잘 예측한다는 점을 밝혀냄
- MRI상에서의 뇌 위축이 환자의 인지기능을 잘 반영한다는 결과 등이 밝혀짐
- 임상연구에서 치료의 효과를 가장 효율적으로 살펴보는 방법이 MRI상의 뇌 위축의 변화를 보는 것임을 밝혀냄
- 뇌 아밀로이드 PIB PET은 알츠하이머 치매의 병리소견으로 사후부검을 대신할 수 있는 강력한 지표임을 밝혀냄

- MCI에서 아밀로이드 PET 영상이 신경심리학적 지표나 MRI보다 치매진행을 훨씬 잘 예측한다는 점을 밝혀냄
- 임상연구에서 치료의 효과를 가장 효율적으로 살펴보는 방법이 MRI상의 뇌 위축의 변화를 보는 것임을 밝혔음



- PI: Michael Weiner (UCSF)
- Cores
 - Clinical Cores
 - Ron Petersen (Mayo)
 - Paul Aisen (UCSD)
 - MRI Core: Cliff Jack (Mayo)
 - PET Core: Bill Jagust (Berkeley)
 - Biomarker Cores
 - Leslie Shaw (UPenn)
 - John Trojanowski (UPenn)
 - Biostat Core: Laurel Beckett (UCD)
 - LONI: Art Toga (UCLA)
 - Genetics Core: Andrew Saykin
 - Neuropathology Core: John Morris (WU)

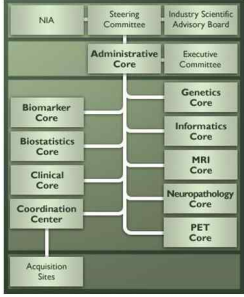




그림. US-ADNI연구

- US-ADNI protocol: 임상자료+뇌영상마커(MRI, PET)+혈액 및 뇌척수액 인체유래물+뇌조직 수집

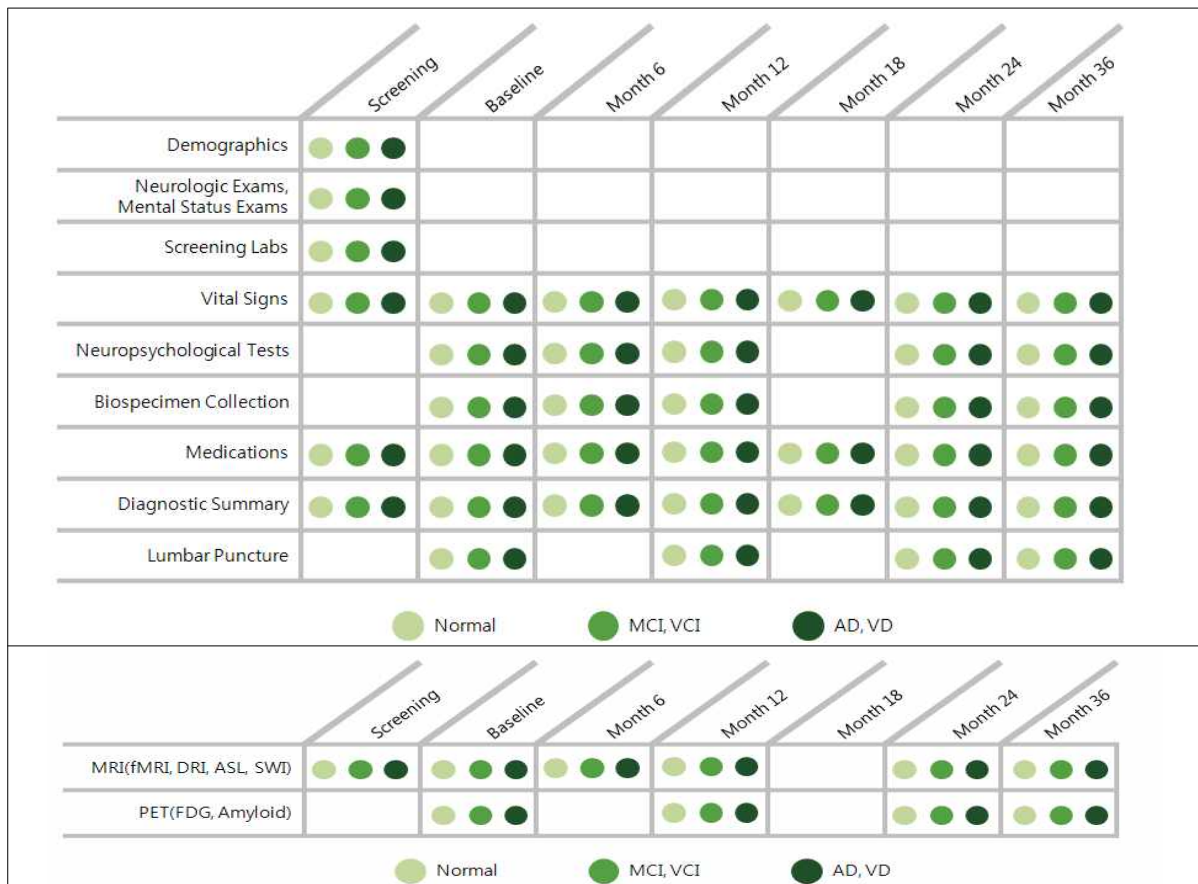


표. US-ADNI의 인체자원 및 정보자원 수집

(나) K-ADNI(Korean-Alzheimer Dementia Neuroimaging Initiative)

- 한국의 경도인지장애, 알츠하이머 치매, 피질하 혈관성 치매 등 치매의 병태생리 및 조기 진단 연구를 위해 최적화된 다기관 코호트 구축 및 평가지침을 개발하여 영상 및 임상자료의 데이터베이스를 구축하고 제공하는 것을 목표로 함
- 정상군 50명, MCI 300명, Dementia(알츠하이머 치매 + 혈관성 치매) 150명을 목표로 코호트를 구축할 계획
- 추적연구를 계획. 3년간 MRI 5회, PET 2회 촬영
- 웹 기반 영상자료(MRI, PET)의 취합, 관리, 표준화를 계획함. 영상검사의 protocol을 대상자들에게서 수집한 임상자료, 영상자료 등은 모두 Data core center에 저장. 이들 자료는 철저히 대상자의 인적 정보를 삭제하고 연구 등록 번호를 부여하여 저장
- MRI상에서의 백질 신호증강 정도에 따라서, 인지기능에 따라서 정상대조군은 50명 모두 minimal한 백질 신호증강, MCI는 200명은 minimal, 50명은 moderate, 50명은 severe한 백질 신호증강을, Dementia는 minimal, moderate, severe 각각 50명씩을 계획
- 현재 중단된 상태

			Screen	Baseline (BL)	Month 6 (M6)	Month 12 (M12)	Month 24 (M24)	Month 30 (M36)
Clinical		Explain study	○					
		Obtain consent	○					
		Demographics, FHx, Inclusion/ Exclusion	○					
		MedHx, P/E, N/E, Hachinski	○					
		Vital Signs	○	○	○	○	○	○
		Hight	○					
		Screening Labs	○					
Neuropsychology		APOE Genotyping and GWAS		○				
	Intelligence	K-WAIS		○				
	General	Mini Mental State Examination	○		○		○	○
	Memory	Logical Memory I and II	○			○	○	○
	General	Everyday Cognition (ECog)		○		○	○	○
	General	Montreal Cognitive Assessment (K-MoCA)		○		○	○	○
	Exec/ Activation	Category Fluency (Animals)		○		○	○	○
	Exec/ Activation	Phonemic Fluency (ㄱ, ㄴ, ㄷ)		○		○	○	○
	Exec/ Activation	Digit Symbol coding		○		○	○	○
	Exec/ Activation	Trails A & B (K-TMT-E)		○		○	○	○
	Exec/ Activation	Seoul Verbal Learning Test (SVLT-E)						
	Language	Boston Naming Test (30-Item)		○		○	○	○
	Visuospatial	Rey Copy						
	Visuospatial	Clock drawing		○		○	○	○
	Memory	Seoul Verbal Learning Test (SVLT-E)		○		○	○	○
	Memory	California Verbal Learning Test (K-CVLT)		○		○	○	○
	BPSD	Geriatric Depression Scale	○			○	○	○
	BPSD	Neuropsychiatric Inventory Q		○		○	○	○
	General	ADAS-Cog (Pfizer version)		○		○	○	○
Laboratory	General	Clinical Dementia Rating Scale	○			○	○	○
	Functional	Activities of Daily Living (FAQ)		○		○	○	○
	Functional	DAD		○		○	○	○
		Plasma and Serum Biomarker Collection		○		○	○	○
MRI		Concomitant Medications	○	○	○	○	○	○
		Adverse Events	○	○	○	○	○	○
		Diagnostic Summary	○	○	○	○	○	○
PET		Routine brain MRI	○					
		3T MRI Imaging		○	○	○	○	○
		FDG-PET Imaging		○	○	○	○	○
		18F-flutemetamol Amyloid Imaging		○	○	○	○	○
		CSF Collection by Lumbar Puncture (LP)		○		○	○	○

표. K-ADNI의 인체자원 및 정보자원 수집

나) 치매 진단의 기술별 현황 및 특징

(1) 치매 진단 기술의 특징(출처: 국가치매인프라 구축방안연구, 질병관리본부, 2016)

유형		관련 기술명	조기 진단 가능 여부	세계적 기술 수준	임상 적용 현황	진단 정확도	침습성
문진법		MMSE	불가	안정화 단계	적용	50-70%	비침습
뇌영상	구조적 뇌영상	MRI, CT	불가	안정화 단계	일부 적용	80%	비침습
	해의학적 뇌영상	PET, SPECT	불가	개발 단계	연구임상	100%	침습 (방사성 동위원소투여)
뇌척수액 분석		CSF, Biomarker	가능	안정화 단계	연구임상	100%	침습 (뇌척수액 추출)
혈액 분석		Blood, Plasma, Serum, Biomarker	가능	도입 단계	연구임상	100%	비침습 (건강검진 활용가능)

표. 치매 진단/예측 기술별 현황 및 특징 요약
(치매 조기진단 연구개발 현황 및 전망, 한국연구재단 웹진)

다) 혈관성 우울증의 진단

(1) 혈관성 우울증의 임상 개념

	나이	허혈성 병변	혈관성 위험 요인	실행기능 저하
임상적 정의에 따른 혈관성 우울증(Alexopoulos, 1997)	+	-	+	-
MRI 검사 소견 기반 혈관성 우울증 (Steffens and Krishnan 1998)	-	+	-	+
우울증 실행기능 장애 증후군 (Alexopoulos 2001)	-	-	-	+
피질하 허혈성 우울증(Krishnan 2004)	-	+	-	+

표. 혈관성 우울증의 진단 기준

(2) 혈관성 우울증의 진단 요소

- (가) DSM 기준에 맞는 주요 우울장애
- (나) 뇌영상 소견에서 관찰되는 피질하 허혈성 병변 소견
 - MRI영상 등에서 관찰되는 whitematter hyperintensities 소견
- (다) 실행인지기능의 저하 소견(신경인지검사)
- (라) 아밀로이드 PET 검사 등에서 음성 소견

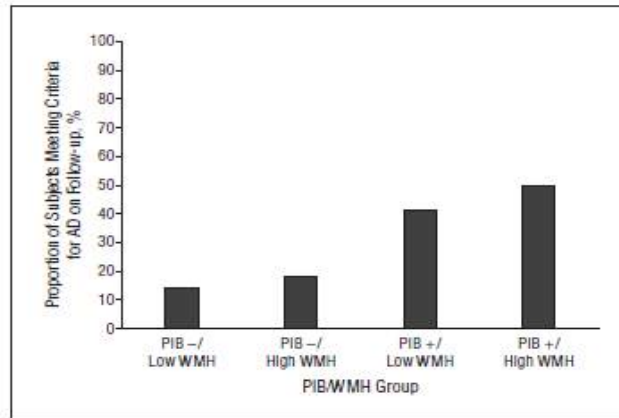


Figure 4. Proportion of subjects with mild cognitive impairment who converted to Alzheimer disease (AD) during the follow-up period as a function of the Pittsburgh Compound B (PIB)/white matter hyperintensity (WMH) group.

그림. 감별진단에 있어 아밀로이드 PET의 유용성

라) 만성뇌혈관질환 중심형 바이오뱅크의 인체자원수집 계획

(1) 인체자원 수집 종류 및 방법

수집방법	인체유래물자원	정보자원	참여병원
A. 기존 코호트 자원 활용(Bottom-up)	혈액	신경인지검사	전체 컨소시엄 참여병원
		임상정보	
	뇌조직(동의서 포함)	MRI	
		아밀로이드 PET	
B. 코호트 자원의 질환/대조군 인체자원(Top-down)	혈액	신경인지검사	아주대학교병원/ 핵심컨소시엄병원(일부)
	섬유아세포	임상정보	
		MRI	
	뇌척수액	아밀로이드 PET	
	뇌조직(동의서 포함)	라이프로그 정보	
C. 지역사회 코호트 자원을 활용	혈액	신경인지검사	아주대학교 병원
		임상정보	
	뇌조직(동의서 포함)	MRI	

표. 만성뇌혈관 질환 관련 인체자원 종류 및 수집 방법

가. 예산 고려 인체자원 수집 목표량

1) 치매 관련 연구 인체자원 수집량

가) 치매 연구를 위한 sample size

- (1) US-ADNI 등의 치매 관련 연구를 통해 밝혀진 바에 따르면, 현재 치매를 예측할 수 있는 지표는 뇌MRI영상을 통한 뇌 위축 정도임이 밝혀짐

(2) 뇌척수액 단일 마커로 필요한 연구대상자 수(6만여 명) → 뇌영상 연계 인체자원 확보 시 연구 대상자 수 (460여 명)

Comparison of outcome measure methods in clinical trials: sample size estimates per arm required to detect a 25% reduction in atrophy with 80% power, 5% significance

Outcome measure	Method tested	Sample size AD	Sample size MCI	Reference
Hippocampus	Two scans, 0-6 months	462	949	
	Three scans, 0-6-12 months	255	673	
	Three scans + Markov Chain + APOE ε4	86	343	[121]
Clinical	ADAS-cog two tests, 0-6 months	745	466	
	ADAS-cog three tests, 0-6-12 months	569	8354	
	MMSE two tests, 0-6 months	1280	6300	
	MMSE three tests, 0-6-12 months	780	3353	
Hippocampal atrophy	12-(24)-month	67 (46)	206 (123)	[64]
Hippocampal atrophy	12-month	78	285	[59]
Ventricular expansion	6-month change	342	1180	[175]
Clinical	MMSE	7056	7712	
	ADAS-cog	1667	>20,000	
MRI (Model T/Model D)	Entorhinal	4565	135241	[176]
	Inferior temporal	79/117	199049	
	Fusiform	73/114	185085	
	Mid temporal	83/122	229050	
	Hippocampus	67/118	1790510	
	Inferior lateral ventricle	76/157	1600550	
	Whole brain	101/389	1580541	
	Ventricles	86/240	1890144	
Clinical (Model T/Model D)	CDR-SB	226/236	4900551	
	ADAS-cog	324/283	1232004	
	MMSE	482/494	1214/1304	
Whole brain atrophy	KN-BSI	81	NA	[51]
	Classic-BSI	120	NA	
TBM	1.5-T MRI/3.0-T MRI	3748	107/159	[47]
SIENA*	1.5-T MRI/3.0-T MRI	11692	207/265	
TBM	sKL-MI SCLH†	48	88	[177]
Clinical	ADAS-cog	619	6797	
	MMSE	1078	3275	
	CDR-SB	408	796	
TBM	Gray matter atrophy	43	86	[120]
	Temporal lobe atrophy	43	82	
CSF biomarkers	Aβ-42	5,721,531	75,816	
	t-tau	81,292	19,098	
	t-tau/Aβ-42	66,293	533,091	
PET	ROI-avg‡		4605	[154]
	logSum/2.28%§		2176	
	logSum/2.28%§		1629	
	ED-ROIs¶		249	
MRI	VBSI**		284	
	Ventricles**		277	
	Hippocampus**		202	
	BSI††		177	
	ED-ROI‡		73	

*Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy (SIENA). See text for more details.
†A nonlinear registration algorithm driven by mutual information cost function and with a regularizing term based on the symmetric Kullback-Leibler (sKL) distance.
‡Ingest laboratory method.
§Ingest laboratory method, measures of glucose hypometabolism, log transformed.
¶Reisan laboratory method, data-driven summaries applied to independent test set.
**For laboratory method, ventricular boundary shift interval as a percentage of baseline brain volume.
††Schuff laboratory method (FreeSurfer).
‡‡Fox laboratory method, brain shift interval.

표. 진단 표지자에 따른 치매 임상 연구 필요 대상자 수(Brain, 2009)

(2) 국내외 치매 관련 연구비 및 모집 대상자 수

사업명	기간	금액 (단위: 억원)	비고
한국형 치매 예방을 위한 노인치매코호트 구축	‘16 ~ ’ 17	12	
치매 조기진단을 위한 바이오마커	‘16 ~ ’ 18	60	
한국형 치매환자의 특징에 부합한 맞춤형 치료제 개발	‘16 ~ ’ 20	46.8	
뇌과학 원천기술개발, 한국인 표준 치매뇌지도 구축	‘14 ~ ’ 18	300	
알츠하이머치매 뇌영상선도연구(K-ADNI)	‘13 ~ ’ 15	48	총 500명 모집 계획
US-Alzheimer Dementia Neuroimaging Initiative	‘04 ~ ongoing	\$ 6,700	총 800명 모집

표. 국내외 치매 연구 현황

2) 수집 방법에 따른 건당 비용

가) 기존 코호트자원 활용(A)

- (1) Amyloid PET을 추가로 검사하고 혈액 자원, 뇌조직(동의서)을 수집하는 방법
- (2) 검사비 및 인건비 고려하여 건당 100만 원 책정
- (3) 과제 총 비용 8.5억 원을 기준으로 병원당 연 20건 이상 수집(혈액자원 기준)

나) 코호트자원의 질환/대조군 자원 전환(B)

- (1) Amyloid PET, MRI, ICT life-log, 신경인지검사 시행
- (2) 혈액, 섬유아세포, 뇌척수액, 뇌조직(동의서) 자원을 수집하는 방법
- (3) 검사비 및 인건비(조직채취, PET, MRI검사 등)를 고려하여 건당 200만 원 책정
- (4) 거점병원 중심으로 연 30건 모집(혈액, 섬유아세포, 뇌영상마커, 모바일데이터)

다) 지역사회 코호트 자원 활용(C)

- (1) 신경인지검사 시행
- (2) 혈액 자원을 수집하는 방법
- (3) 검사비와 연구원 인건비를 고려하여 건당 50만 원 책정
- (4) 거점병원 중심으로 연 150건 모집(혈액자원 기준)

3) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 연차별 인체자원 수집 계획

가) 연차별 자원 수집 목표량

- (1) 선행 연구 및 본 과제 연구비(8.5억 원)를 고려하여 다음과 같이 인체 및 정보자원 수집 계획

수집 방법	인체자원 및 정보자원	1차년도	2차년도	3차년도	4차년도	5차년도	합계
A	혈액	50건	150건	150건	150건	150건	650건
	뇌조직(동의서 포함)	2건	10건	10건	10건	10건	42건
	영상정보	50건	150건	150건	150건	150건	650건
	MRI	50건	150건	150건	150건	150건	650건
	아밀로이드 PET	50건	100건	100건	100건	100건	450건
B	혈액	10건	30건	30건	30건	30건	130건
	섬유아세포	10건	30건	30건	30건	30건	130건
	뇌척수액	2건	10건	10건	10건	10건	42건
	뇌조직(동의서 포함)	1건	3건	3건	3건	3건	13건
	영상정보	10건	30건	30건	30건	30건	130건
	MRI	10건	30건	30건	30건	30건	130건
	아밀로이드 PET	10건	30건	30건	30건	30건	130건

수집 방법	인체자원 및 정보자원	1차년도	2차년도	3차년도	4차년도	5차년도	합계
	라이프로그 정보	10건	30건	30건	30건	30건	130건
C	혈액	30건	150건	150건	150건	150건	630건
	뇌조직(동의서 포함)	1건	2건	2건	2건	2건	5건
	임상정보	30건	150건	150건	150건	150건	630건
	MRI	20건	80건	80건	80건	80건	340건

표. 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 자원 수집 계획량

(2) 총 혈액: 1410건

(3) 총 섬유아세포: 130건

(4) 총 뇌조직(동의서포함): 60건

(5) 총 뇌척수액: 42건

(6) 총 연계 정보 자료: MRI-1120건, 아밀로이드PET-580건, 라이프로그 자료-130건, 임상정보-14010건

다. 인체자원 수집방법 및 패널 종류

1) 동의서 구득

- 인체유래물은행에서는 인체자원 기증자로부터 인체유래물 등의 기증동의서를 구득하며, 원본 1부와 사본 2부(총 3장)로 이루어진 종이동의서에 기증자의 서명을 구득
- 구득된 인체유래물 등의 기증동의서 중 사본 1부는 의무기록팀으로 보내 EMR 차트에 스캔해서 등록하고, 사본 1부는 환자에게 주고, 원본 1부는 인체유래물은행에서 보관
- 인체유래물 등의 기증동의서 구득방법은 다음과 같다.
 - ① 주치의는 환자에게 인체자원은행 조직 및 혈액자원 수집과 관련해 상담한다.
 - ② 상담 후 임상코디네이터나 주치의가 환자에게 추가설명을 하고 환자로부터 인체유래물 등의 기증동의서에 동의사인을 받는다.
 - ③ 동의서 구득 시 동의서 기입날짜와 환자 서명 란에 환자 본인이 반드시 자필로 기입하고 서명한다.
 - ④ 환자 본인이 서명하지 못하거나 환자가 미성년자인 경우 법정대리인이 서명하며, 이때는 반드시 법정대리인 증빙서류(가족관계확인서 등)를 첨부하여야 한다.

1) 자원의 식명화

인체자원은행으로 수집된 자원에 대해서는 2번의 식명화를 거치며 식명화 과정은 다음과 같다.

- ① 수집된 자원의 질환 및 자원종류에 따라 검체코드를 부여함으로써 1차 식명화를 거친다.
 - 즉, 2016년도 첫 번째 수집된 환자의 뇌조직의 경우 ABD-16-01-01, ABD-16-01-02, ABD-16-01-03, ABD-16-01-04, ABD-16-01-05,로 적는다.
 - 2016년도 첫 번째 수집된 환자의 혈액의 경우 ABD-16-01-01B, ABD-16-01-02B, ABD-16-01-03B, ABD-16-01-04B, ABD-16-01-05B,로 적는다.
 - 2016년도 첫 번째 수집된 환자의 혈장의 경우 ABD-16-01-01P, ABD-16-01-02P, ABD-16-01-03P, ABD-16-01-04P, ABD-16-01-05P,로 적는다.
 - 2016년도 첫 번째 수집된 환자의 혈청의 경우 ABD-16-01-01S, ABD-16-01-02S, ABD-16-01-03B, ABD-16-01-04S, ABD-16-01-05S,로 적는다.
- ② 인체유래물은행 DB 시스템인 BIMS에 자원 기증자 정보를 등록할 때 제공자 bcode가 부여되고, 각각의 자원을 등록할 때 자원 bcode가 부여됨으로써 2차 식명화가 이루어진다.
- ③ 인체유래물은행에서는 모든 자원이 식명화되어 관리되며, 이들 자원을 분양할 때도 식명화된 채로 분양된다.

2) 자원의 수집 및 보관

(가) 뇌조직의 수집 및 보관

- ① 검사실에서 검체가 나오기 전에 연락을 주면 조직관리자가 수술실(혹은 autopsy 시행장소)로 올라가 1ml RNA later solution이 담긴 샘플튜브에 뇌조직을 담아 인체자원은행으로 가지고 내려온다.
- ② 조직자원 수집내역을 기록하고 질환별 검체코드를 부여받아 라벨링한다.
- ③ 인체자원은행 DB에 제공자 등록을 하여 환자정보를 입력하고 제공자 bcode를 부여받는다.
- ④ 조직자원관리자가 조직을 꺼내서 적당한 크기(지름 약 0.5cm)로 등분하여 나눈다. 이때 핀셋과 칼날은 사용 전과 후, 또는 다른 종류의 조직을 자를 때마다 알코올 솜으로 깨끗이 닦는다.
- ⑤ 샘플튜브에 분획한 조직을 하나씩 나눠 담고 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력하여 자원 bcode를 부여받는다.
- ⑥ 2차원 자원바코드를 프린트하여 vial마다 붙인 후 검체 박스에 번호 순서대로 넣고, 검체가 보관된 box에도 box바코드를 프린트하여 붙인다.
- ⑦ 검체가 들어 있는 box를 -80도 초저온냉동고에 순서대로 보관한다.

(나) 혈액자원의 수집 및 보관

- ① 인체자원은행에서 수집한 혈액자원은 SST tube 6cc 1개, EDTA tube 6cc 1개이며, 혈액, 혈

장, 혈청으로 분리하여 보관한다.

- ② 외래나 병동에서 수집된 혈액자원을 냉장보관하고 자원수집내역을 기록하고 질환별 검체코드를 부여받아 라벨링한다.
- ③ 인체자원은행 DB에 제공자 등록을 하여 환자정보를 입력하고 제공자 bcode를 부여받는다.
- ④ 혈액자원관리자가 혈액자원을 3,500rpm, 4℃에서 5분 동안 원심분리를 하고 혈장과 혈청을 각각 300ul씩 분주하여 micro tube에 나누어 담는다.
- ⑤ 혈장의 분획이 끝난 혈액자원을 vortexing하여 잘 섞어주고 혈액을 각각 300ul씩 분획하여 micro tube에 나누어 담는다.
- ⑥ 분획된 자원을 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력하여 자원 bcode를 부여받는다.
- ⑦ 2차원 자원바코드를 프린트하여 vial마다 붙인 후 검체 박스에 번호 순서대로 넣고, 검체가 보관된 box에도 box바코드를 프린트하여 붙인다.
- ⑧ 검체가 들어 있는 box를 -80도 초저온냉동고에 순서대로 보관한다.

(다) 혈액자원 DNA의 수집 및 보관

- ① 수집된 혈액자원 개수가 4vial 이상인 경우에 혈액자원 1vial로부터 혈액자원관리자가 DNA를 추출한다.
- ② 혈액으로부터의 DNA 추출은 QIAGEN사의 QIAamp blood mini kit를 사용하고, 핵산자동추출 장비인 QIAcube를 사용하여 DNA 추출 protocol에 따라 이루어진다.
- ③ 추출된 DNA를 NanoDrop1000을 이용하여 DNA quality를 측정하고 agarose gel에 running하여 적합으로 확인된 DNA만 등록하여 보관한다.
- ④ 추출된 DNA 자원을 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력하여 자원 bcode를 부여받는다.
- ⑤ 2차원 자원바코드를 프린트하여 vial마다 붙인 후 검체 박스에 번호 순서대로 넣고, 검체가 보관된 box에도 box바코드를 프린트하여 붙인다.
- ⑥ 검체가 들어 있는 box를 -80도 초저온냉동고에 순서대로 보관한다.

(라) 조직자원 파라핀블록 제작 및 보관

- ① 수집된 조직자원의 개수가 4vial 이상인 경우에 조직자원 1vial을 파라핀 블록 제작에 사용한다.
- ② 조직관리자가 파라핀블록 제작용 조직을 N/S로 wash하고 10% 중성 포르말린 용액을 1ml 넣어 고정시킨다.
- ③ 파라핀 블록 제작용 조직이 담긴 tube에 조직자원의 검체코드를 적고 병리과에 보내어 파라핀 블록 제작을 한다.
- ④ 제작된 파라핀 블록자원을 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력하여 자원 bcode를 부여받는다.
- ⑤ 조직자원 검체코드가 적힌 파라핀블록을 질환별로 분류하여 파라핀블록 보관 박스에 번호

순서대로 넣고, box에 2차원 자원바코드를 프린트하여 순서대로 붙여놓는다.

⑥ 검체가 들어 있는 box를 실온의 파라핀블록 보관장에 순서대로 보관한다.

3) 임상정보의 수집 및 보관

(1) 현재 인체유래물은행에서는 기본적으로 다음과 같은 임상정보를 수집하여 DB 시스템에 입력하여 관리하고 있다.

1-1. 역학정보(13개 항목)	1-2. 임상검사정보(52개 항목)
• 성별(Gender) • 생년월일(Birthdate) • 나이(Age) • 동반질환(Comorbidity) 및 기저 질환(Underlying disease) : DM/ HTN/ PulTbc/ Renal disease/ Heart disease/ Liver disease/ Malignancy/ 기타 • 과거력(Past history) : 질환유무/ 수혈유무/ 수술유무 • 동일질환 가족력(Family history) : B형간염/ C형간염/ 간경화/ 간암/ 알코올간질환/ 기타 • 음주력(Alcohol) : 모름 / 비음주 / 과거음주 / 현재음주 - 주 몇 회, 기간(년) • 흡연력(Smoking) : 모름 / 비흡연 / 과거흡연 / 현재흡연 - 연갑년 = 하루에 피운 양(pack) x 피운 년수(year)	• 진단명(KCD 코드) • 진단혈액검사 10종(CBC) : WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV • 혈액응고검사 3종 : PT, aPTT, INR • 일반화학검사 25종(Biochemistry Analysis) : Total protein, Albumin, Total bilirubin, Direct bilirubin, ALP, ALT, AST, r-GTP, Uric acid, glucose, HbA1c, LDH, CRP, ESR, Total cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL, BUN, Cr, Calcium, Phosphorus, Na, K, Cl • 실험실안전관리를 위한 바이러스 등 표지자 5종 : HBV(HBs Ag), HCV(anti-HCV), HIV(anti-HIV), Syphilis(VDRL, TPHA) • 일반요화학검사 11종(Urinalysis) : Specific gravity, pH, Nitrate, Total protein, Ketone, Urobilinogen, Glucose, RBC, WBC, Bilirubin, Microalbumin
	1-3. 악성 신생물 질환 분류정보
	• 병리검사 결과 (ICD-O 코드) • 임상병기

- (2) 만성뇌혈관질환 자원에 대해서는 추가로 필요한 임상정보를 수집하여 DB 시스템에 입력하여 관리한다.
- (3) 임상정보의 수집을 위해 병원 OCS, 인체자원은행 자체 DB시스템, 인체자원은행 DB 시스템(BIMS) 간에 임상정보 연동네트워크를 구축하고 이를 통해 임상정보를 수집, 입력, 관리함
- (4) 그 외 임상정보의 확인이 필요한 경우(임상정보 분양 등)에는 정보관리자가 차트를 리뷰하거나 자원수집 임상의를 통해 임상정보를 추가로 수집하여 관리한다.

라. 인체자원 정도관리 방안

1) 정도관리의 기본사항

- ① 분양을 위한 최소한의 자원 확보를 위하여 수집된 자원의 분획 vial 개수가 4vial 이상인 경우에만 정도관리를 시행한다.
- ② 혈장과 혈청자원에 대한 정도관리를 위해 용혈상태를 확인한다.
- ③ 혈액자원에 대한 정도관리를 위해 혈액으로부터 DNA를 추출하여 DNA 안정성 정도관리를 시행한다.
- ④ 조직자원에 대한 정도관리를 위해 수집된 조직자원의 일부에서 조직 적합성 정도관리를 시행하고, 보관된 조직자원의 3% 이상에 대해 RNA를 추출하여 RNA 안정성 정도관리를 시행한다.
- ⑤ 모든 정도관리결과를 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력하고 자원의 분양 시 분양신청자에게 정도관리결과를 제공한다.

2) 혈장, 혈청 자원의 상태확인 정도관리

- ① 혈장과 혈청자원의 용혈상태를 육안으로 확인한다.
- ② 용혈이 없는 혈장이나 혈청자원은 적합으로 판정하여 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력한다.
- ③ 용혈된 혈장이나 혈청자원은 부적합으로 판정하여 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력한다.

3) 혈액자원의 DNA 안정성 정도관리

- ① 수집된 혈액자원 개수가 4vial 이상인 경우에 혈액자원 1vial로부터 정도관리자가 DNA를 추출한다.
- ② 혈액으로부터의 DNA 추출은 QIAGEN사의 QIAamp blood mini kit를 사용하고, 핵산자동추출 장비인 QIAcube를 사용하여 DNA 추출 protocol에 따라 이루어진다.
- ③ 추출된 DNA 안정성 정도관리의 적합기준은 다음과 같다.
 - 추출된 DNA를 NanoDrop1000을 이용하여 측정 시 260/280ratio 1.6이상, agarose gel running 시 21kb 위치에 smearing 없이 one band로 선명하게 나타나면 적합이며, 적합기준을 벗어나면 부적합이다.
- ④ DNA 안정성 정도관리결과를 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력한다.

4) 조직자원의 RNA 안정성 정도관리

- ① 수집된 조직자원 개수가 4vial 이상인 경우에 조직자원 1vial로부터 정도관리자가 RNA를 추출한다.
- ② 조직으로부터의 RNA 추출은 Tissue lyzer LT를 이용하여 조직자원을 갈아준 후, QIAGEN사의 RNeasy mini kit를 사용하고, 핵산자동추출장비인 QIAcube를 사용하여 RNA 추출 protocol에 따라 이루어진다.
- ③ 추출된 RNA 안정성 정도관리의 적합기준은 다음과 같다.
 - 추출된 RNA를 NanoDrop1000을 이용하여 측정 시 260/280ratio 1.6 이상, Bioanalyzer 이용 시 RIN(RNA integrity number)값이 7이상, rRNA ratio(28s / 18s)가 2 이상이면 적합이며, 적합기준을 벗어나면 부적합이다.
- ④ RNA 안정성 정도관리결과를 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력한다.

5) 조직자원의 조직적합성 정도관리

- ① 수집된 조직자원 개수가 4vial 이상이면 조직자원 1vial을 10% 포르말린 용액으로 고정하여 병리과에 보낸다.
- ② 병리과에서는 해당 조직자원으로부터 파라핀블록을 제작하고 제작된 파라핀블록으로부터 슬라이드를 제작한다.
- ③ 제작된 슬라이드에 대해 Hematoxylin eosin 염색을 하고 병리과 교수가 현미경 검경 후 평가를 내린다.
- ④ 조직 적합성 정도관리결과를 인체자원은행 DB 시스템(BIMS)에 입력한다.

6) 국립중앙인체자원은행(NBK)의 인체유래물은행 질관리 표준운영지침을 따름

□ 현황

- 국립중앙인체자원은행(NBK)은 인체유래물은행 표준운영지침 마련(' 15.05)을 통해 국가 차원의 인체자원은행 운영과 수집된 자원의 표준화 관리 시행
 - 다만, DNA, RNA 및 세포자원의 경우 정도관리 방법에 따라 주관적 평가요소가 존재하며, 체액자원은 단백질, 대사물질 등이 개인, 식이, 건강상태 등에 크게 영향을 받는 특징 등이 있어서 품질을 평가할 수 있는 정도관리 지표가 부재한 상황
 - 이러한 문제를 해결하기 위해 중앙은행에서는 자원제작 과정을 추적할 수 있도록 인체자원제작 전처리 과정을 코드화한 표준코드(SPREC Code)*를 사용하여 자원의 품질을 간접적으로 확인
- ※ PREC 코드 정보: 처리과정의 정보(검체 용기, 1차 보관용기, 원심분리 전 검체 지연시간, 1차 원심분리 조건, 2차 원심분리 조건, 원심 후 검체 보관 전 지연시간)를 포함한 내용을 기록

【※참고자료】 생체자원의 기술적 관리 및 운영의 Best Practice 요소(National Cancer Institute)

Best Practice (National Cancer Institute)

구 분		내 용	비고
1. 자원수집, 처리, 저장, 회수 및 분양	사전분석 및 분석변수 요인	사전변수(Pre-Analytic Variables) ① 생체자원 채취 전의 공여자 인체 생리상태 ② 자원수집(Collection Practice)의 일관성(Uniformity) ③ 자원처리과정: 자원처리과정에 따른 분자적 변화를 최소화	
	사전분석과 분석변수	분석변수(Analytic Variables): 자원분석 과정에서 분석재현성을 위한 오류 최소화	
	수집된 자원유형	수집된 생체자원은 후속 연구에 적합하게 응용되어야 하며, 임상연구 환경에 적합해야 함	
	참조자원 (Reference) 범위 규명	다양한 변수에 따라 정상(normal) 또는 건강한(healthy) 자원에 대한 분석값의 정확한 범위 결정 질환자원과의 비교를 통해 뚜렷한 편차를 규명하여 참조자원에 대한 범위 정의 설립	
	근거 기반 SOP를 위한 요구사항	목적에 맞는 시약의 사용과 분석의 확인이 중요 생체자원을 컨트롤하고 예측된 분석값의 범위를 제공할 수 있는 SOP 요구 특정 환경 조건의 생체분자에 일반적이고 안정적인 최적화된 실험방법(protocol)이 요구	
	방법연구 (Method Research)	모든 연구는 잘 특징지어지고 검증된 분석법을 바탕으로 수행 - “Proof of Performance” 테스트(ISBER 2008)는 분석을 수행할 때 표준편차 측정에 사용됨	
	자원 저장	유형별 자원의 SOP에 따라 처리되어 분석	

		모든 유형의 생체자원에 표준화된 실험방법 이 적용 안정적인 상태 에서 저장	
	자원 저장	저장용기는 계획된 저장 조건 내 안정적 상태이어야 함 각 샘플의 고유정보나 관련 사항 등을 명확하고 읽기 쉽게 표시 자동보안 시스템을 통해 저장장비의 기능과 전원공급 등 시스템 모니터링 및 관리 자원은 보안이 유지된 장소에 저장되어야 하며, 권한이 있는 직원만 접근할 수 있도록 제한되어 관리 Biospecimen Retrieval: 자원들은 샘플의 품질을 보호하기 위한 자원관리 SOP에 따라 회수	
	자원 운송(배송)	자원운송 환경 및 조건 자원 운송 기록(Documentation) 운송 규제 고려사항 인력 훈련	
2. 품질관리	품질관리 시스템(QMS)	공식화된 품질 보증/품질 관리(QA/QC) 정책과 서면 SOP를 포함하는 품질관리시스템(QMS) 준수 품질관리시스템(Quality Management System): 인체유래물 자원의 품질 보증/품질 관리 정책을 설명하고 요구 사항이 충족되는 프로그램을 보장하기 위해 접근	
	품질보증 및 품질관리	QA 및 QC (Quality Assurance/Quality Control) QA 및 QC 수행 및 감사에 대한 고려사항 i) 직원숙련도 ii) 시설 인프라(Facility infrastructure) iii) 기록 유지 및 문서 관리(Recordkeeping and document control) iv) 프로그램 및 정책의 내부감사	
	표준작업절차 (SOP) 매뉴얼	표준 운영 절차 매뉴얼은 최소한 다음과 같은 정보를 포함 i) 사전 동의서(Informed Consent): 각 인체유래물 자원은 각 ii) 장비 모니터링, 교정, 유지보수 및 수리 iii) 생체자원 수집공급 관리 iv) 생체자원 규명 및 라벨링 지침 등	

7) 인체자원 수집에 따른 고려 사항

- 본 정책연구과제를 수행하는 동안 수차례의 자문모임을 통해 인체자원 수집에 고려해야 할 사항을 자문받음

㉔ 생명윤리 및 안전에 관한 법률시행령 개정에 따른 동의서 취득 및 개인정보보호

① 동의서 취득

- 인체유래물은행은 자원을 수집하는 작업이 가장 중요한 단계인데, 여기에서 2013년부터 개정된 “생명윤리 및 안전에 관한 법률시행령”에 따라 인체유래물 기증을 받을 때에는 반드시 동의서를 구득하게 되어 있고, 자원이 활용되는 시기에 대해서도 인체자원 공여자의 서명을 받아서 진행하기로 되어 있음

② 구득한 동의서를 가진 인체유래물의 바이오뱅크 자원 활용

- 이전에 구득한 동의서의 내용에 다소 미비한 점이 있는 경우(동의서 기한에 체크가 안 돼

있는 등)에 대한 구체 대책과 관련해서는 일반적으로 IRB 회의의 결정은 은행 자체의 의견을 수용하는 입장임

- 동의서 연한을 5년 이내로 받거나 2013년 생명윤리에 대한 법률 제정 시에 아주대병원 IRB에서는 미비한 동의서를 일괄적으로 바이오뱅크에 기탁하여 익명화하는 조건으로 허가하였고, 그때 구체받지 못한 자원들은 연구용 인체자원으로 활용하기 어려운 상황임

③ 동의서 작성에 대한 실무적 문제

- 연구용 자원으로 수집하는 경우에는 안내에 대한 날짜와 연구를 계획한 날짜를 기입하도록 안내하고 있으며, 이는 동의서의 여백에 설명했음을 알리는 표시를 하고, 환자에게 복사본을 주고 이를 스캔하여 보관하고 있음 (예를 들어 같은 환자에서 추적 관찰 샘플로 4번 채혈을 하는 경우 동의서 여백에 이에 대한 설명을 기술)
- 동의서를 스캔하여 의무기록팀에서 보관하는 것에 문제는 없음

④ 인체자원은행 바이오뱅크 인프라 구축의 필요성 및 조직 적합성에 대한 SOP 필요성

① 조직 적합성 검사의 실제 및 타당성에 대한 제고

- 일반적으로 수술적 절제 후에 병리과로 병변이 왔을 때는 포르말린에 담겨져 있는 상태임. 그러나 인체유래물자원을 수집하기 위해서는 최대한 신선한 상태의 조직이 필요하므로, RNase에 의한 오염을 최소화하기 위해 RNA later 용액에 조직을 담가서 이동하며, 가능한 빠른 시간 내에 조직을 나누는 과정을 거쳐 초저온냉동고에 보관하고 있음. RNase가 간에 많은 것으로 알려졌으며, 자원의 종류에 따라 달라질 수 있음
- 현재까지 아주대병원의 인체자원은행에서 수집한 조직(주로 암조직)은 KBN의 지침에 따라 암조직에 대한 조직 적합성 검사를 위해 병리과 기사 및 연구원이 파라핀 블록을 만들면 병리과 교수가 암조직의 퍼센트를 측정하여 조직 적합성 여부를 판단하였음. 조직 적합성은 질병마다 차이가 있어 예를 들면 Colon cancer는 암 조직을 구분하기 쉬우나, 위암의 경우에는 어려운 점이 있었음
- 뇌조직의 경우에는 이러한 규칙이 성립되지 않으므로 뇌조직 뱅크의 SOP를 마련하여 표준화된 프로토콜을 사용하도록 권유함. 정상 뇌조직을 얻기는 힘든 상태이나, 뇌종양 수술 시에 종양 주변의 조직 채취는 가능함

② 파라핀 블록을 연구용으로 쓰는 것에 대한 논의

현재까지의 법률 시행령으로는 동의서가 없는 경우는 불가능한 상태임. 파라핀 블록에서 나온 조직은 DNA는 추출이 어렵지 않으나, RNA 경우는 quality를 믿을 수 없음

③ 인체자원은행의 인프라 구축의 필요성

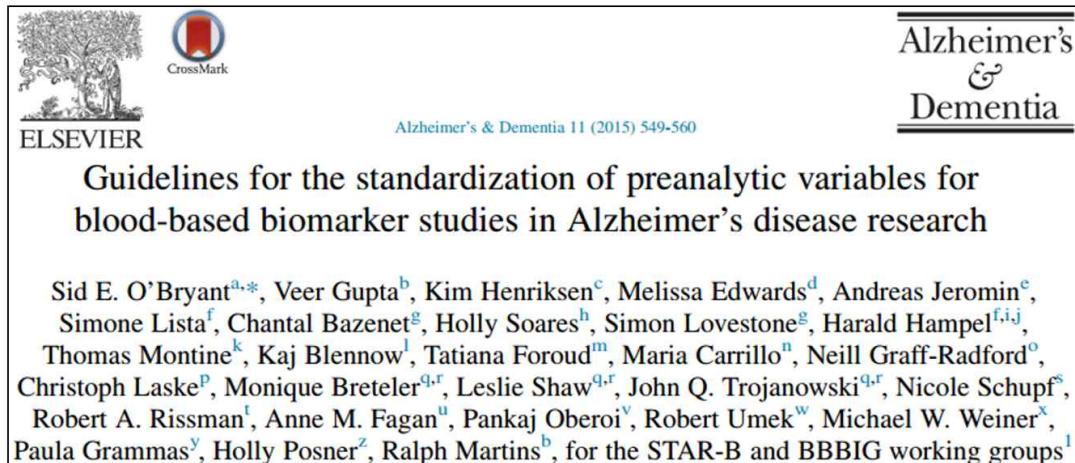
뱅크일을 병리과에서 진행하려면 병원에서 장소 및 공간, 인력을 공급해야 함을 언급함. 연구자가 자원을 기탁할 때 자원에 대한 보관이 무상으로 공급되는 것을 기대하고 있음. 현재 보관 문제 등으로 인체자원은행에서 모든 자원을 다 수용하기가 힘들. 자원의 종류, 기탁을 모두 받을 것인가, 혈액 분획 등의 작업을 누가 맡을 것인가, 저장 공간 등의 문제 해결이 필요함

마. 인체자원 및 정보 표준화 방안

1) 혈액 프로토콜(기존 방법 고찰 및 표준 수집 방법 제시(노현웅))

가) 기존 방법 고찰

(1) International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART)



[그림 XX. ISTAART에서 제시하는 ‘preanalytical processing guideline’ 이 실린 논문]

(가) ISTAART에서는 혈액 바이오마커를 알츠하이머병 진단 및 치료에 활용하는 방안을 연구하고 있으며, 그것에 선행하여 분석 전 혈액 채취 과정을 표준화하기 위해서도 노력해 옴. 여러 연구기관 및 바이오마커 관련 전문가들과 함께 혈액 채취 과정의 표준화를 논의하였고, 전문가 컨센서스를 가지는 최소한의 기준을 제시하며 이를 ‘preanalytical processing guideline’ 이라 명명한 후 Alzheimer's & Dementia (2015) 학술지에 게재함

(1) 기타 그룹

(가) ISTAART에서 제시하는 것 이외에도 Texas Alzheimer's Research and Care Consortium(TARCC), Australia Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing(AIBL) 등 노인성 질환을 다루고 있는 여러 그룹에서 제시하는 바를 살펴보면, 대개 내용이 크게 다르지 않아 상충하지는 않고자 함

가) 표준 수집 방법 제시

(1) 인체자원은행 자원관리 표준지침: 혈액자원 수집 관리 SOP

(가) 2013년 질병관리본부 한국인체자원은행에서 발간한 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 혈액자원 수집 관리 SOP’ 및 2015년 시행된 알츠하이머병 생물학적 지표 기반 진단표준화 연구(질병관리본부 과제)를 검토한 결과 ISTAART에서 제시하는 ‘preanalytical processing guideline’ 뿐 아니라 다른 그룹들에서 제시하는 것들과도 크게 상충하지 않음을 알 수 있었음.

(나) 따라서 본 기획과제에서는 인체자원 처리 중 오류 발생 가능성을 최소화하며, 기존

의 바이오뱅크 수집체계에 혼란을 주지 않기 위하여 만성뇌혈관질환 중심 바이오뱅크 사업의 표준 혈액 수집 방법으로 질병관리본부에서 제시한 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 혈액자원 수집 관리 SOP’ 을 따르는 것에 대해 제안함.

- (다) ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 혈액자원 수집 관리 SOP’ 의 자세한 내용은 질병관리본부 홈페이지 > 유전체 > 한국인체자원은행네트워크 > 인체자원웹북 > 발행도서 > 인체자원은행 자원관리 표준지침 (<http://kbn.cdc.go.kr>)에서 제공되고 있으며, 총 6 페이지 분량임

2013 _ Biobank Standard Operation Procedure	
인체자원은행 자원관리 표준지침	
□ 혈액자원 수집 · 관리 SOP	
1. 혈액자원 수집	45
1.1 혈액 채취	45
2. 혈액자원의 제작 및 보관	46
2.1 혈액 자원 종류별 권장수집량 및 보관온도	46
2.2 혈청(Serum)의 제작 및 보관	47
2.2.1 정의	47
2.2.2 작업순서	47
2.3 혈장(Plasma)의 제작 및 보관	47
2.3.1 정의	47
2.3.2 작업순서	47
2.4 연막(Buffy coat)의 제작 및 보관	48
2.4.1 정의	48
2.4.2 작업순서	48
3. 혈액자원의 정도관리	48
3.1 혈액자원 입고 시 정도관리	48
3.1.1 혈액자원 처리 소요시간의 적합성	48
3.1.2 혈액자원의 육안확인	48
3.1.3 혈액세포 오염 확인	48
표 1. 검체 채취와 관련된 오류	49
표 2. 용혈에 의한 혈청 내 성분들의 농도 변화	49
표 3. 항응고제/침가제가 혈액검사에 미치는 영향	50

그림. 질병관리본부에서 제시한 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 혈액자원 수집 관리 SOP’ 의 목차

- (라) ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 혈액자원 수집 관리 SOP’ 에서 구체적으로 정하지 않은 내용(수집혈액의 양, 항응고제의 종류 등)은 기본적으로 아래 프로토콜을 참고할 수 있으나, 세부 내용은 추후 다기관 협의 과정에서 일부 수정될 수 있음

혈액 채취 및 전달 프로토콜 (질병관리본부)	8시간 이상 공복 상태에서 채취하는 것을 기본원칙으로 하나, 불가능할 경우 마지막 식사시간을 기록함 - Central lab에서 배부한 Heparin vacutainer tube 10ml 1개, EDTA vacutainer tube 10ml 1개에 채혈하는데 용혈 방지를 위해 천천히 채혈한다. 채혈 후 혈액과 항응고제가 충분히 섞이도록 튜브를 부드럽게 8~10회 뒤집어 혼합 또는 roll mixer를 이용하여 혼합한다. 이후 튜브는 상온에서 보관하고 채혈 후 3시간 이내 혈장 분리한다. - Whole blood preparation 충분히 혼합한 채혈 튜브에서 whole blood를 각각 heparin-0.5ml와 EDTA-0.5ml씩 뽑아 1.5ml polypropylene(PP) tube에 분주한다. 나머지 (heparin-9.5ml, EDTA-6.5ml & 3ml-[15ml conical tube]) 혈액은 마개를 막은 후 원심분리한다. (아래 plasma preparation 참조)
---------------------------------	--

- Plasma preparation: 채혈 튜브의 혈액을 850G에서 30분간 원심분리한다. 가속은 빠른 속도로 해도 무방하나, 감속 시에는 브레이크 사용을 하지 말고 반드시 천천히 감속한다. 원심분리 후 혈구와 섞이지 않게 분리된 혈장을 뽑아 15ml conical tube(PP)에 넣는다. 남은 혈구는 아래 내용(buffy coat과 blood cell preparation)을 참조하여 처리한다. Vortex에 의해 잘 혼합된 혈장은 1ml씩 1.5ml PP tube에 분주한다.
- Buffy coat preparation (EDTA-3ml-[conical tube]만 해당됨): 위의 plasma preparation에서 혈장을 빼낸 나머지 부분이 혈구에 해당하는데 혈장과 혈구의 경계 부분에 흰색 막 같은 것이 있다. 이 부분을 중심으로 혈구를 조금 모아 1.5ml PP tube에 모두 분주한다. 나머지는 버린다.
- Blood cell preparation: 위의 plasma preparation에서 혈장을 빼낸 나머지 부분이 혈구(혈소판, 백혈구, 적혈구)에 해당한다. 최대한 plasma를 제거한 상태에서 혈구를 vortexing 하여 균일화한다. 균일화된 혈구를 1ml씩 1.5ml PP tube에 분주한다.
- 모든 샘플은 -80℃에 냉동 보관한다. 1명당 대략 총 22 tubes가 발생한다. box당 3명의 샘플을 저장한 다음 해당 정보를 표시한 후 paper cell box에 넣는다.

1) 섬유아세포(기존 방법 고찰 및 표준 수집 방법 제시

가) 현황

- (1) 기존의 환자 유래 인체 자원은 주로 최소 침습적인 자원인 혈액을 중심으로 수집되어 왔음
- (2) 치매를 포함한 만성뇌혈관질환 환자들의 섬유아세포를 수집하는 시스템은 체계적으로 갖추어져 있지 않음
- (3) 맞춤형 환자 진단, 나아가서는 치료를 위해서는 환자 개개인의 임상적인 특징을 정확히 파악하는 것이 필요하고 이를 위해서 섬유아세포와 같은 고도화된 인체자원의 수집이 요구되고 있음

가) 섬유아세포 수집의 필요성

(1) 기존 인체자원 수집의 한계

- (가) 기존 바이오뱅크 사업은 혈액, 유전자샘플, 암 조직 수집에 집중하였으나 제한된 검체의 양, 암조직의 특수성 등으로 인해 활용성에 대한 한계가 분명함

(1) 인체자원으로서의 섬유아세포의 장점

- (가) 세포주 구축이 가능하기 때문에 충분한 양의 샘플을 확보하는 것이 가능하고 분양을 통한 수집된 자원의 공유가 용이함
- (나) 뇌내 신경세포와 유사한 신경전달체계를 가지고 있으므로 뇌에서 유래된 분자 신호가 순환계를 거친 전달을 통해 반응되어 뇌내의 특정한 변화를 섬유아세포에서 동시에 관찰할 수 있음
- (다) 생리적인 활성을 가지므로 더욱 정확한 바이오마커 발굴, 약효 검증 및 독성 검사 등에 유용하게 사용될 수 있음
- (라) 혈액 샘플과 같이 침습성이 상대적으로 낮고 비용이 적게 들어가므로 바이오마커로서 필요한 ‘임상적 접근 용이성’ 이 확보됨
- (마) 환자 개개인의 독립적인 세포주를 구축할 수 있으므로 향후 맞춤형 치료 방법 개발을 위한 중요한 자원이 될 수 있음
- (바) 역분화 과정을 통해 세포치료, 약물 스크리닝, 질병모델구축 등에 매우 유용하게 사용될 수 있는 유도만능줄기세포 형성 유도가 가능함

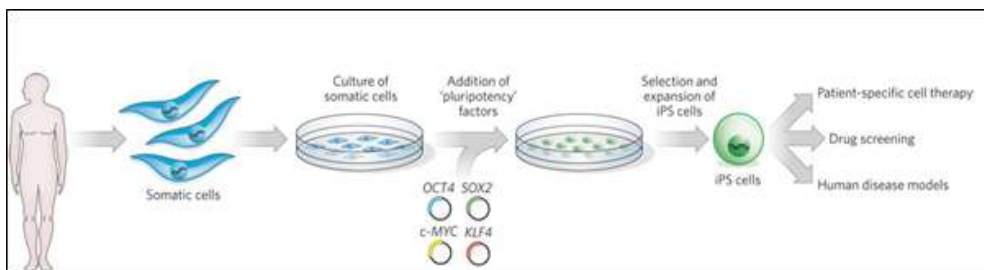


그림. 섬유아세포 → 유도만능줄기세포: 세포치료, 신약개발, 질병모델. *Nature*, 2010]

- (가) (사) 특히 최근에는 유도만능줄기세포로부터 3D 형태의 구형 신경계 세포조직을 만드는 기술이 개발되면서 일명 Mini Brain 연구가 시작되고 있음. 이 Mini Brain 역시 바이오마커, 신약 후보물질 개발에 큰 도움을 줄 것으로 예상됨

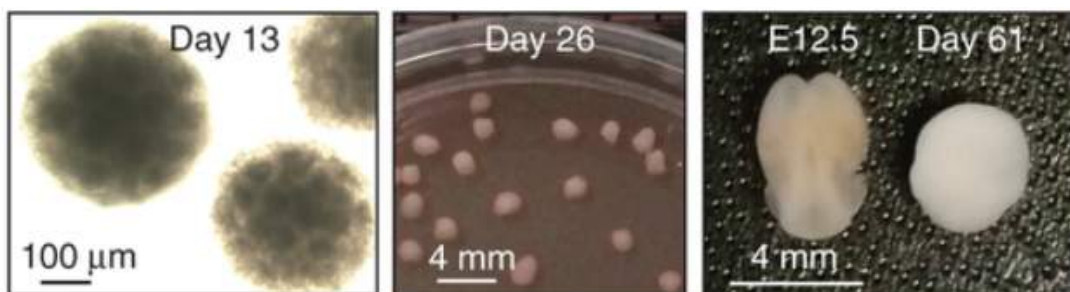


그림. 섬유아세포로 연구한 mini brain 기술, 배아 12.5일의 실제 뇌 vs Mini brain. *Nature methods*, 2015

다) 해외 사례

- (1) DIAN study 등과 같이 우수한 뇌질환 바이오뱅크 중 일부는 이미 환자 유래 섬유아세포의 수집, 보관, 분양을 시작했음. 이와 더불어 최근에는 섬유아세포로부터 역분화시킨 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells, iPS Cells) 세포주 역시 분양단계까지 온 상태임

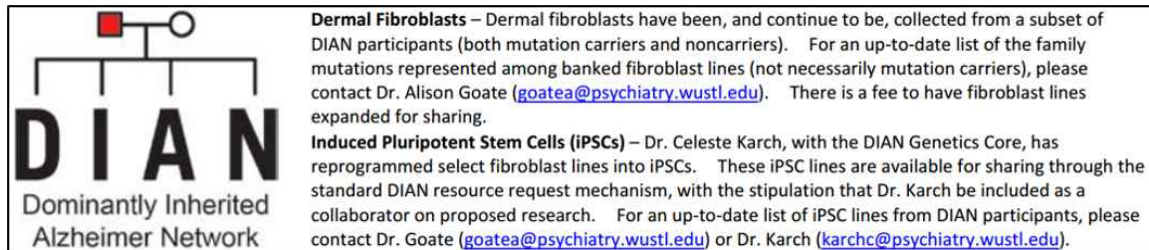


그림. DIAN study: 섬유아세포, 유도만능줄기세포에 대한 안내

라) 추진 계획

- (1) 특정 환자군의 섬유아세포를 수집하고, 이를 세포주로 만들어 분양 가능한 시스템을 구축
- (가) 유전자정보, 임상적 표현형, 빅데이터 기반 분석정보 등으로 확인하였을 때 연구가치가 큰 환자들을 대상으로 섬유아세포를 수집하며, 이를 세포주 형태로 만들어 많은 연구자들에게 분양 가능한 시스템을 구축하고자 함
- (나) 기존의 섬유아세포 수집 프로토콜을 세포배양 및 세포병리 전문가들과 함께 비교·연구하고 그것을 바이오뱅크에 적용함으로써, 국내연구자들이 우수한 표준화 환경에서 연구할 수 있는 토대를 구축하고자 함

(1) 섬유아세포 자원 수집 및 분석 표준화 프로토콜

- (가) 섬유아세포의 분리
- 지름 3mm 생검을 통해 환자의 팔 혹은 등으로부터 피부 조직을 분리해서 DPBS 용액에 일시 보관
 - 조직을 포비돈-요오드로 소독하고 DPBS로 두 번 wash 후, Trypsin-EDTA (Invitrogen/Gibco, Carlsbad, CA, USA) 용액이 들어 있는 6-well plate에 넣고 37°C, 5% incubator에서 2시간 보관
 - PBS로 wash 후, 표피층과 지방을 제거하고 진피 부분을 3조각으로 분리해서 0.1% Gelatin (Invitrogen/Gibco, Carlsbad, CA, USA) 코팅 된 6-well plate에서 30분간 seeding
 - 10% FBS가 포함된 DMEM 배양액(Invitrogen/ Gibco, Carlsbad, CA, USA)을 1ml 넣고 37°C, 5% incubator에서 배양
 - 3일마다 배양액을 갈아주면서 조직으로부터 섬유아세포가 충분히 자라기를 기다렸다가 조직을 분리하고 계대 배양을 진행

- 충분한 계대배양 후 10개의 cryotube에 분주해서 -80℃에서 하루 간 동결 후 세포주 보관 전용 액체 질소 용기에서 장기 보관



그림. 섬유아세포 분리 및 배양

(나) 면역염색법을 통한 섬유아세포의 확인

- 멸균된 12mm cover glass에 섬유아세포를 seeding한 후 37℃, 5% incubator에서 하루 간 배양
- PBS로 wash 후 4% Paraformaldehyde로 상온에서 15분간 고정
- PBS로 3번 wash, PBSS(0.05% saponin in PBS)으로 1번 wash
- Blocking 용액(3% BSA in PBSS)을 넣고 15분간 둔 후, 1차 항체인 Serpin-1 antibody(Sigma, S5950)를 blocking 용액에 희석한 용액을 넣고 2시간 incubation
- PBSS로 3번 wash 후, 2차 항체인 Alexa Fluor Goat anti-rabbit IgG (H+L)(Invitrogen, A11008)을 넣고 1시간 incubation
- PBSS로 wash 후 5분간 DAPI 염색
- PBSS로 2번 wash 후, slide glass에 mounting
- 형광현미경으로 관찰

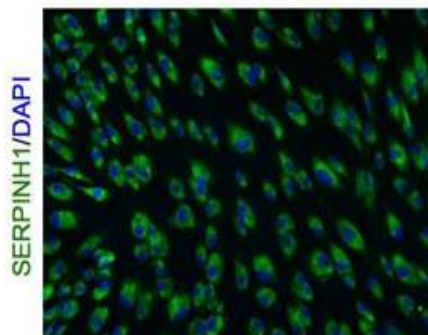


그림. 섬유아세포의 면역화학적 염색

3) 뇌척수액(기존 방법 고찰 및 표준 수집 방법 제시)

가) 기존 방법 고찰

(1) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

(가) 현재 많은 알츠하이머병 및 기타 치매 관련 노인 코호트에서 뇌척수액 수집 방법으로 ADNI가 제시한 방법을 따르고 있음. 뇌척수액 수집 과정에서는 복잡한 표준화 과정이나 다단계의 절차가 필요한 것은 아니나, 검사 전 조건, 검사 시의 과정, 검사 후 처리, 검체 배송(원내/원외) 등에 기본적인 SOP가 제시되어야 함. 기본적으로 ADNI에서 제시하는 뇌척수액 수집 프로토콜은 아래와 같음

(2) 기타 그룹

(가) ADNI에서 제시하는 것 이외에도 Global Biomarkers Standardization Consortium(GBSC), Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Study of Ageing(AIBL) 등 노인성 질환을 다루고 있는 여러 그룹에서 제시하는 바를 살펴보았으나, 대개 내용이 크게 다르지 않아 상술하지는 않고자 함

ADNI 뇌척수액 : 수집 과정	
- 혈액, 뇌척수액 샘플은 모두 폴리프로필렌 튜브를 사용한다. - 척추천자는 전일 물을 제외한 금식 후 (최소 6시간 이상) 시행한다. - 중앙 제공 물품 목록 : 13mL 폴리프로필렌 이송용 튜브, 10mL 플라스틱 튜브, 일회용 멸균 피펫, 21G 나비바늘이 포함된 채혈세트, 척추천자 세트, 스티로폼 박스, 배송용 박스, 바코드 라벨, 배송용 라벨, 포장지, 지퍼락 - 검사 시행 순서 -척추천자와 PET 검사(amyloid, FDG)를 같은 날에 시행 -> 척추천자를 먼저 시행한다. -PET을 먼저 시행 -> 12시간 이상 간격을 두고 척추천자를 시행한다. -MRI와 척추천자를 같은 시기에 MRI를 시행 -> 척추천자 이전에 MRI를 시행. -MRI를 나중에 시행하는 경우 3일 이상 간격을 두어야 한다. - 척추천자 시행 24시간 후에 연구 참여자 본인 혹은 보호자에게 연락하여 참가자의 상태를 확인하고 다른 부작용이 없는지 확인한다. - 척추 천자 후 두통 예방 - 예방 : 가능하면 비외상성 천자용 바늘을 사용하고 무리한 활동 (운동, 집안일, 원예, 물건 나르기, 성생활 혹은 다른 힘든 작업)은 24시간 이내에 하지 않도록 교육한다. 24시간동안 수분섭취를 권장하는 것을 권고한다.	
ADNI 뇌척수액 : 이송 과정	
- 중앙 실험실 (Penn AD Biomarker Laboratory) 로 배송될 CSF 샘플은 드라이아이스에 최소 20분정도 세워둔 채 냉동시킨 후 냉동된 plasma, serum 샘플들과 함께 포장, 드라이아이스로 냉동을 유지하며 밤사이에 중앙 실험실로 배송한다. - 배송 전에 온라인 폼을 작성하여 기입하여야 하며, 완성된 폼을 출력하여 배송 시 동봉한다. 각 기관에서 분석하는 샘플은 '실온보관, 수집 당일 배송한다.	

그림. ADNI에서 제시하는 뇌척수액 수집 및 이송과정 절차

가) 표준 수집 방법 제시

(1) 인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP + ADNI protocol

(가) 2013년 질병관리본부 한국인체자원은행에서 발간한 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP’ 및 2015년 시행된 알츠하이머병 생물학적 지표 기반 진단 표준화 연구(질병관리본부 과제)를 검토한 결과 ADNI 및 기타 그룹에서 제시하는 바와 크게 상충하지 않음을 알 수 있었음. 그러나 현재 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP’의 경우, 혈액자원 SOP와 비교해 그 분량이 적고, 내용이 구체적이지 않아 그대로 활용하는 것에 어려움이 있음. 따라서 본 기획과제에서는 뇌척수액 수집 과정에서 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP’을 활용하되, ADNI protocol을 함께 활용할 것을 권고함

2013 Biobank Standard Operation Procedure	
인체자원은행 자원관리 표준지침	
2. 뇌척수액(Cerebrospinal Fluid)	65
2.1 뇌척수액의 수집·제작·보관	65
2.1.1 수집 및 제작	65
2.1.2 보관	66
2.2 뇌척수액의 정도관리	66
2.2.1 육안확인	66
2.2.2 현미경 검사를 통한 백혈구 감별	66
2.2.3 뇌척수액 검사결과 확보	66

그림. 질병관리본부에서 제시한 ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP’의 목차

(나) ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP’의 자세한 내용은 질병관리본부 홈페이지 > 유전체 > 한국인체자원은행네트워크 > 인체자원웹북 > 발행도서 > 인체자원은행 자원관리 표준지침(<http://kbn.cdc.go.kr>)에서 제공되고 있으며, 총 2 페이지 분량임

(다) ‘인체자원은행 자원관리 표준지침: 체액자원 수집 관리 SOP’에서 구체적으로 정하지 않은 내용(뇌척수액 양 등)은 기본적으로 아래 프로토콜과 ADNI 프로토콜을 참고할 수 있으나, 세부 내용은 추후 다기관 협의 과정에서 일부 수정될 수 있음

CSF 바이오마커 수집 프로토콜 (질병관리본부)	• 수집 - 요추천자 전에 Neuroimaging을 시행한다. - 적어도 6시간 이상 금식한다. - 오전 8시에 요추천자를 시행한다. - 요추천자 부위는 L3~L5이다. - 요추천자 needle은 22G나 24G의 비외상성 바늘을 사용한다. - 처음 받은 CSF 5mL를 버린다. - 그리고 나서 받은 1~2mL CSF routine 분석을 한다. - 만약 요추천자 시 혈액이 섞여 나오면 나오지 않을 때까지 기다렸다가 받는다. - CSF 10-12mL 받는다. - CSF 모으는 tube는 15mL centrifuge conical bottom, sterile를 사용한다. - CSF 저장하는 tube는 screw cap을 가진 500μl PP tubes를 사용한다. • 보관 및 이송 - Room temperature에서 보관시간은 최대 4시간까지만 가능하다. - CSF 원심분리는 room temperature에서 10분간 2,000×g으로 시행한다. - Aliquot volume은 500μl PP tube에 400μl CSF를 넣는다. - 샘플은 드라이아이스 포장 상태로 배송하고, 저장은 -70℃~-80℃의 냉동고에 보관한다.
---	--

4) 뇌영상(기존 방법 고찰 및 표준 수집 방법 제시)

가) MRI

(1) MRI 촬영 프로토콜 표준화

- (가) 현재 연구용으로 주로 사용되는 프로토콜 T1 SE axial, T2 TSE axial, T2 FLAIR axial, T2 FFE axial, 3D T1-SPGR, DTI, resting state fMRI 중에서 어떤 항목을 필수로 하고 어떤 항목을 선택으로 할지를 결정해야 함. 또한, 추가해야 할 항목이 있는지 확인해야 함
- (나) 각 병원이 보유하고 있는 MRI 기기의 종류를 파악해야 함
- (다) 촬영하기로 결정된 프로토콜 T1 SE axial, T2 TSE axial, T2 FLAIR axial, T2 FFE axial, 3D T1-SPGR, DTI, resting state fMRI에 기존 촬영 표준 프로토콜을 활용할 예정임
- (라) 표준 프로토콜을 이용해 촬영한 MRI 데이터들을 사전 분석을 통해 확인할 예정임

가) Amyloid PET

(1) PET 촬영 프로토콜 표준화

- (2) 현재 각 연구자들이 연구용으로 촬영하고 있는 Amyloid PET Image는 Neuraceq과 vizamyl임
- (3) 이들의 현재 촬영 프로토콜을 모아서 비교해야 함
- (4) 각 병원이 보유한 PET 기기의 종류를 파악해야 함
- (5) 촬영하기로 결정된 프로토콜에는 기존 촬영 표준 프로토콜을 활용할 예정임

나) 뇌영상 자료 등록체계 구축

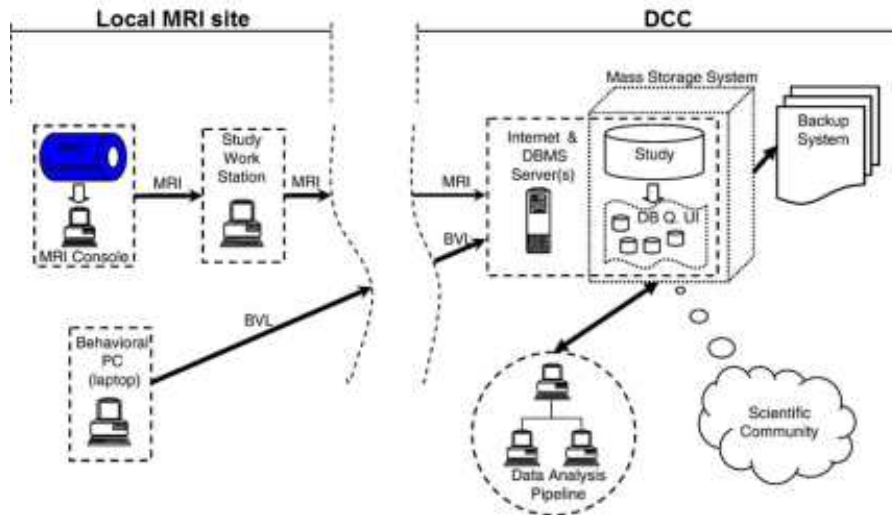
- 웹 기반의 데이터 수집 및 처리 시스템을 구축하고 안정적으로 다계층 정보 데이터를 관리할 수 있는 분산 플랫폼을 구축함
- 참여기관별로 수집된 데이터는 인터넷을 통해 데이터처리센터(Data Coordination Center, DCC)로 전송됨
- DCC의 하드웨어 시스템은 다음과 같이 유기적으로 구성됨
 - Web 서버: 사용자와의 소통을 위해 존재하는 서버이며, 외부로 노출됨
 - DB 서버: 사용자가 입력한 정보를 저장하는 서버임
 - Storage 서버: 사용자가 업로드한 대용량 데이터를 저장하는 하드디스크가 대량으로 존재하는 서버임

(1) DCC 테스트 서비스 수행

- (가) 데이터베이스 관리자 임용 및 교육
- (나) 테스트를 수행할 파일럿 데이터 수집
- (다) 파일럿 데이터 보유 병원에 데이터베이스 액세스 권한 부여 및 시범 사용

- (라) 병원 단말과 DCC의 통신 및 접속 테스트 시행
- (마) 파일럿 데이터의 데이터베이스화 테스트
- (바) 기본적인 자료의 입력부터 영상 데이터 업로드, 다운로드 테스트
- (사) 파일럿 데이터의 구조를 분석하여 실제로 서비스될 DB 저장 테이블 마련
- (아) 발생 가능한 시행착오에 대비하여 발생 시 재발 요소 제거

(1) 뇌영상 자료 등록 개시 및 유지



- (가) 병원에서 MRI와 PET 기기에서 영상 촬영, 인지검사 등의 임상 데이터 획득
- (나) 병원의 워크스테이션 또는 일반 PC의 웹브라우저를 사용하여 DCC의 DBMS에 접속
- (다) 연구에 사용된 임상 데이터 및 영상 데이터를 DBMS에 저장
- (라) 저장 시 기존 데이터와 비교 분석 수행, 중복 데이터 저장 방지
- (마) 영상 촬영 데이터의 QC 결과를 저장
- (바) 데이터의 공유 범위 설정

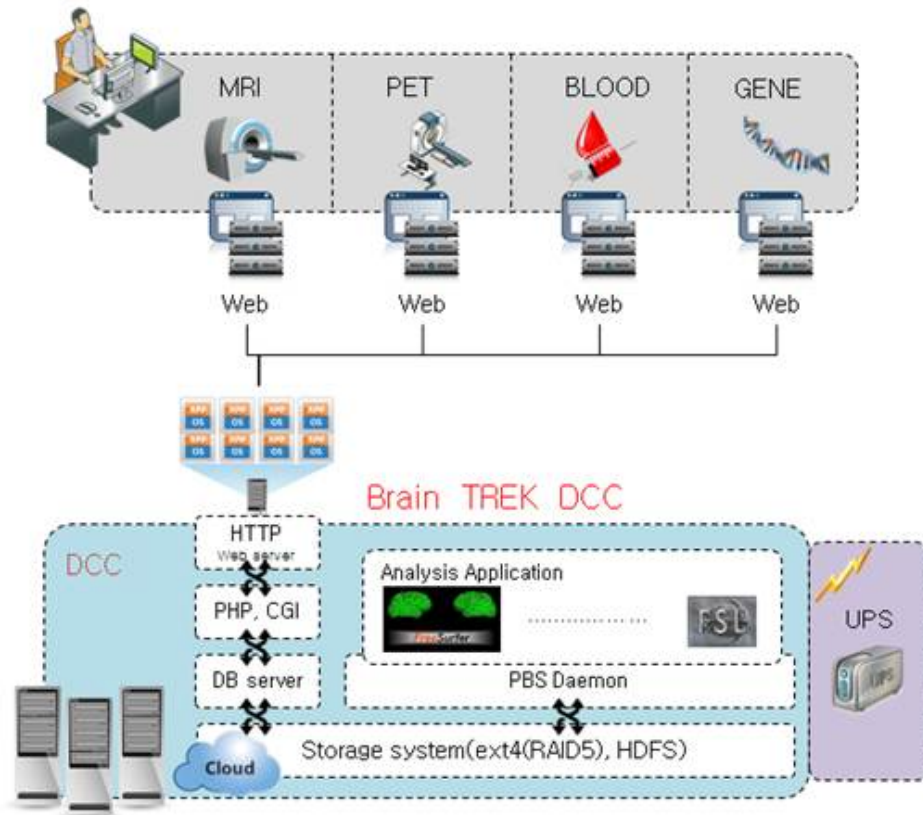


그림. DCC를 이용한 뇌영상 자료의 관리

(2) 데이터베이스 유지보수

- (가) 안정적인 데이터베이스 서비스를 위한 점검 및 유지보수
- (나) 앞으로 더 늘어날 데이터베이스 양에 대비할 수 있도록 스토리지 증설
- (다) Warranty 기간이 종료된 하드디스크의 교체
- (라) 백업장치의 안정성 및 백업 데이터 integrity 점검
- (마) 노후한 시스템의 유지보수
- (바) 과제 종료 이후에도 서비스할 수 있는 방안 마련

5) 임상자료 표준 수집 방법 제시

가) 임상적 자료 수집

(1) 선행 연구 등을 통한 치매 관련 표준 임상 자료 검토

(가) 질병관리본부의 표준 임상자료를 기준으로 한 임상지표

알츠하이머 및 기타치매(G30, 31, 32)(F00, 01, 02)		
진단 정보	증상 및 관찰	치매관련 증상 - 기억장애 - 경련발작 - 이상행동/성격변화 - 언어장애 - 운동장애(추체외로운동장애, 보행장애) - 시공간 감각저하 - 판단력 저하 - 실행증 - 두통 - 기타
		Syphilis Hx
		Brain injury Hx
		최종학력
		치매진단 - 알츠하이머치매 - 혈관성치매 - 루이소체치매/파킨슨치매 - 전측두엽치매 - 기타
		K-MMSE
	임상검사	갑상선 기능검사
		Vitamin B12, folate
		CDR, CDR-SOB
		APOE
	영상검사	MRI
추적 정보	경과 관찰	K-MMSE, CDR, CDR-SOB

표. 바이오뱅크 관련 표준 임상 자료(질병관리본부)

(나) ADNI protocol

Study procedure	SC	Baseline		6 M		12 M		24 M		36 M		전화 ⁵	Drop Out
		B-1	B-2	6-1	6-2	12-1	12-2	24-1	24-2	36-1	36-2	Every 3M	
Visit window	-28	0	+14	±14	+14	±14	+14	±14	+14	±14	+14	±14	
대상자 동의	x												
선정/제외기준 검토	x	x											
기본정보 조사	x												
치매 병력 및 기타 병력	x												
활력징후 ¹	x	x		x		x		x		x			x
키, 체중, 허리둘레 ²	x					x		x		x			x
신체검진 및 신경학적 검진	x			x		x		x		x			
Laboratory test ³	x												
Chest PA ⁴	x												
ECG ⁴	x												
M-Hachinski Ischemic scale(Rosen, 1980)	x												
K-MMSE	x			x		x		x		x			
CDR	x			x		x		x		x			
Logical memory in K-WMS	x			x		x		x		x			
GDS-S	x			x		x		x		x			
S-K-BNT(15-items)		x		x		x		x		x			
Digit symbol coding		x		x		x		x		x			
SVLT-E		x		x		x		x		x			
IQCODE-K		x		x		x		x		x			
Trial A & B (K-TMT-E)		x		x		x		x		x			
Category fluency (Animals+Phonemic 7, 0, 1)		x		x		x		x		x			
K-MoCA			x		x		x		x		x		
Clock Drawing Test			x		x		x		x		x		
Rey complex figure			x		x		x		x		x		
FAQ			x		x		x		x		x		
ECog			x		x		x		x		x		
ADAS-Cog (Pfizer version)			x		x		x		x		x		
NPI			x		x		x		x		x		
DAD-K			x		x		x		x		x		
MRI	x	x		x		x		x		x			
FDG PET imaging		x						x					
Amyloid PET			x						x				
CSF collection			x						x				
APOE sampling		x											
혈장, 혈청, DNA			x	x		x		x		x			
병용약물	x	x		x		x		x		x		x	x
이상반응		x		x		x		x		x		x	x

표. K-ADNI 프로토콜

(다) CREDOS 코호트 프로토콜

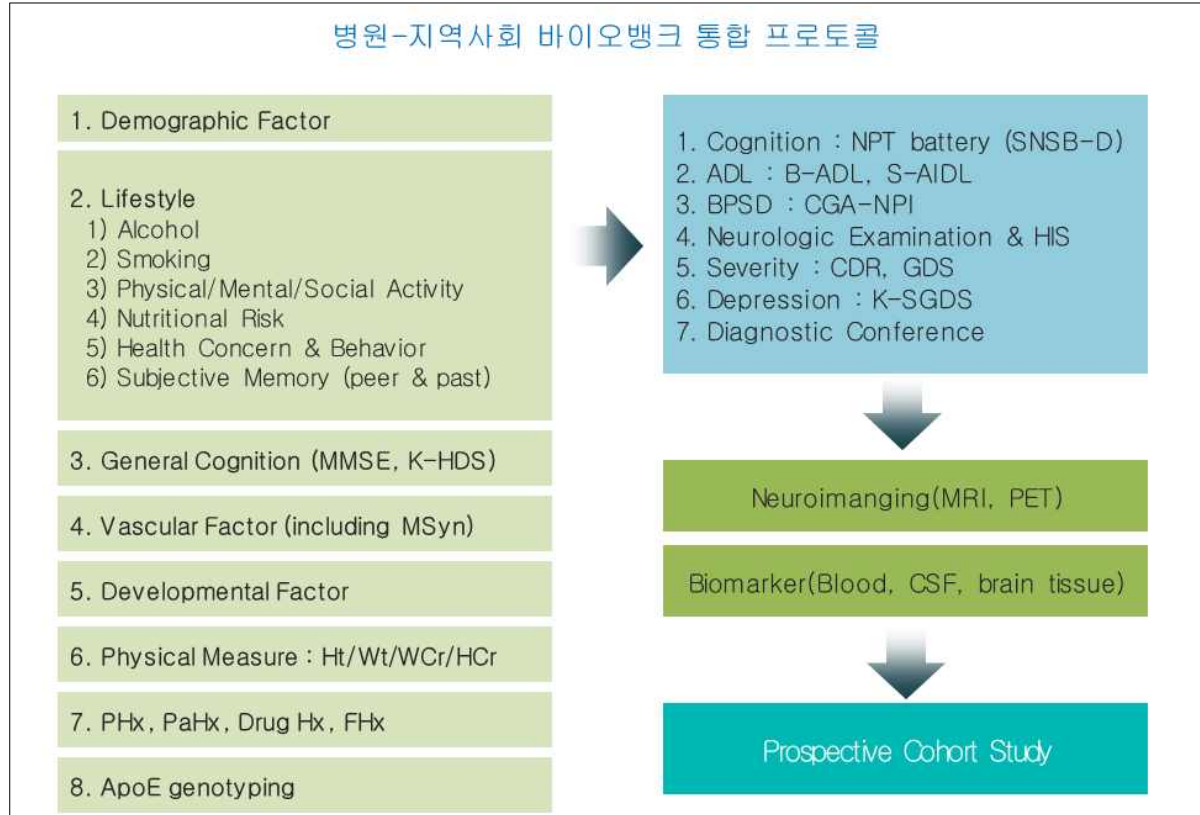


표. CREDOS 프로토콜

(라) 뇌은행 임상 프로토콜

분류	내용	환자군	분류	내용	환자군
개인 확인 및 고유번호	생년월일	○	건강보조식품	Vit-E	○
	성별	○		기타 항산화제	○
	학력	○		기타 비타민	○
연락처	보호자연락처/email	○		미네랄	○
사회경제적 요인	직장	○	민간요법	민간요법	○
	수입	○	치료	현 치료 약물	○
	취미	○		치료compliance	○
	여가활동	○	검사 및 측정치	Height	○
	사회활동	○		Weight	○
건강관련 행동	흡연	○		Fat content (%)	○
	음주	○		BP	○
	운동	○		T-chol	○
	간이 식이력	○		HDL	○
	상세 식이력	○		LDL	○
	수면	○		TG	○
과거병력	Stroke	○		GGT	○
	Head trauma	○	신경인지학적 지표	SIMD	○
	HT	○		SNSB-D	○
	DM	○		K-MMSE	○

분류	내용	환자군	분류	내용	환자군
	Glucose intolerance	○		CDR	○
	Hypercholesterolemia	○		GDS	○
	Heart diseases	○	이상운동질환 지표	UPDRS	○
	Homocystine	○	분자생물학적 지표		◇
	Depression	○	ApoEtype		◇
	Aspirin 과민증	○	뇌영상	MRI	○
현병력	발병시기	○		FDG-PET	◇
	사망일시	발생시		Amyloid PET	◇
	최초입원일시	○		F18 FP-CIT PET	
직업력 및 환경력	직업력(대분류)	○	병형		○
	직업력(상세)	○	중증도	dementia severity	○
	환경설문지(간이)			symptom severity	○
	환경설문지(상세)	○		acute morbidity	○
	거주지	○	자료관리	Gene sample 여부	○
	거주지 인근 정보	○		Sample 보관기관	○
가족력	치매	○		Informed consent 여부	○
	이상운동질환	○		Serum 보관여부	○
	Stroke	○		Serum 보관기관	○
	기타 신경질환	○	등록 기관		○
약물복용력	Aspirin	○	포함된 연구과제		○
	NSAID	○	주치의 연락처		○
	Hormones	○			
	골다공증 치료제	○			
	혈당강하제	○			
	항고혈압제	○			
	항울제	○			

(마) 기타 신경인지검사 및 척도(치매R&D인프라 구축, 질병관리본부, 2015)

-신경심리검사의 종류와 치매진단표준화 현황-

1) 인지선별설문지:

- 환자의 나이, 교육 정도에 따라 영향을 받지 않고, 문맹환자에게도 적용할 수 있고, 초기 치매에 더 민감하고, 검사자가 설문에 대해 특별한 훈련을 받을 필요가 없다.

① Samsung Dementia Questionnaire(SDQ)와 Short form of the Samsung Dementia Questionnaire(S-SDQ)

- 환자를 잘 아는 보호자가 질병의 발병 전과 발병 후의 임상 증상에 대한 정보를 제공함으로써 치매를 선별할 수 있게 개발된 설문이다.

② Korean Dementia Screening Questionnaire(KDSQ)

- 임상증상을 기억장애, 언어장애를 포함한 행동장애, 일상생활 수행장애의 세 부분으로 나누어 각각 5개의 질문을 포함한 구조로 구성되어 있다. 혈관성 치매를 포함하기 위한 문항과 우울증을 감별하기 위한 문항을 따로 포함하고 있으며, 읽기와 쓰기 항목을 제외하여 문맹환자에게도 적용할 수 있다.

2) 간이인지기능검사

① 간이정신상태검사(MMSE)

- 외국의 여러 임상진료지침에서 공통적으로 치매선별검사로 추천하는 도구가 MMSE이다. 우리나라에서 표준화되고 사용되는 도구로는 Korean Version of Mini- Mental State Examination (MMSE-K)과 Korean Mini-Mental State Examination(K-MMSE)가 있으며, The Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease(CERAD-K)에 포함되어 있는 MMSE-KC가 있다 MMSE는 시행방법이 까다롭지 않아서 간단한 교육을 받으면 쉽게 시행할 수 있다는 장점이 있지만, 교육수준과 연령, 문화와 언어의 차이에 많은 영향을 받고, 전두엽 기능을 평가하는 항목이 부족하여 전두측두치매나 혈관성 치매를 정확히 감별할 수 없으며, 난이도의 범위가 좁아 아주 경미하거나 심한 기억장애를 구별하지 못하는 단점이 있다. 검사자 간에 서로 다른 MMSE를 사용하여, 통합된 자료를 얻기 어렵다.
- MMSE의 장점을 최대한 유지하면서 단점을 보완한 검사인 Modified-MMSE(3MS)가 국내에 표준화되어 있다. 과거기억, 유창성, 추상적 사고, 지연기억검사 등 4가지의 간단한 검사가 추가되어 있으며, 기존 MMSE의 최대의 장점인 빠른 시간 내의 검사는 어려워 널리 사용되지 않고 있다.

② 하세가와 치매척도(Hasegawa Dementia Scale, HDS)

- 일본에서 개발되어 동양권에서 주로 사용되는 HDS는 MMSE에 비해 교육 수준과 연령의 영향을 적게 받고, 언어 유창성 검사와 숫자 거꾸로 대답하기 같은 전두엽기능검사가 포함되어 있으며, 동작성 과제가 없어 시각기능이나 운동기능장애가 있는 노인에게도 사용할 수 있고, 글자 읽기, 쓰기 항목이 없어 문맹자에도 적용할 수 있는 장점이 있다. 우리나라에서는 K-HDS-R과 HDS-K의 두 가지 version이 사용되고 있다. 두 검사는 치매의 절단점에서 차이가 있는데, 이러한 차이는 표준화 연구에 대상이 된 환자군의 교육수준과 연령, 치매의 중증도에서 차이가 컸기 때문이라 생각된다.

③ 7분 치매선별검사(7-Minute Screen Test, 7-MS)

- 검사결과가 연령, 성별, 교육수준에 영향을 받지 않으며, 비전문가도 짧은 시간 내에 간편하게 시행할 수 있으며, 결과해석에 전문적인 지식이 필요하지 않다. 하지만 국내

표준화 연구에서는 학력에 따른 차이가 관찰되었다.

④ 한국형 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-K)

- 우리나라에서는 2008년 표준화되었으며, 22점 이하일 경우, 경도인지장애 또는 치매를 의심할 수 있다.

⑤ 한국판 확장판 임상치매평가척도(Expanded Clinical Dementia Rating, CDR)와 한국판 Global Deterioration Scale (GDS)

- CDR와 GDS은 치매선별검사의 일종이 아니라, 알츠하이머병 환자의 전반적인 인지사회적기능의 정도를 평가하기 위해 개발된 도구로, 치매환자의 중증도를 평가하는 대표적인 척도이다. 모두 알츠하이머병과 같은 기억장애를 주된 증상으로 하는 퇴행성 치매를 위해 개발된 도구로, 전두엽 기능 저하가 초기에 나타나는 혈관성 치매나 전두측두치매에서는 적합하지 않을 수도 있으나, 실제로는 혈관성 치매의 연구에도 사용되고 있다.

3) 신경심리검사 총집

① 한국판 CERAD(CERAD-K)

- CERAD-K 신경심리평가집은 알츠하이머병 환자들 대부분에서 일관되게 저하되는 기억력, 언어능력, 시공간 능력 등의 개별인지기능을 정확하게 평가하는 필수적인 인지기능 검사들을 중심으로 치매와 관련이 깊은 인지기능영역 대부분을 포괄적으로 검사한다. 전체 검사시간이 30-40분 정도로 비교적 짧고, 검사시행과 평가가 용이해 노인 치매환자의 평가에 유용하다.

② 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)

- 인지기능에 대한 종합적이고 심층적인 평가를 통하여 치매의 조기진단과 원인 질환에 대한 유용한 정보를 제공하고 치료제의 효과를 평가할 목적으로 SNSB가 개발되었다. SNSB의 장점으로는 첫째, 학력이 낮은 노인에게도 쉽게 시행할 수 있도록 비교적 검사 지시와 수행이 단순하고, 둘째, 어느 곳에서도 쉽게 시행할 수 있도록 기록용지와 펜 이외에는 다른 도구나 설비가 필요하지 않으며, 셋째, 국내에서 표준화 연구가 수행된 검사들이 선정되었다. 검사에 소요되는 시간은 1시간 30분에서 2시간 정도이다. 하지만 쉽게 피로감을 느끼는 노인이나 인지기능이 떨어져 있는 치매 환자에게는 SNSB의 검사에 필요한 시간이 너무 길어 검사의 집중도가 떨어지고, 총점이 없어 종적 추적관찰 시 어려움이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 단축형 서울신경심리검사(SNSB- dementia version, SNSB-D)를 만들었다. SNSB-D는 배점이 가능하며, 전두엽 기능에 대한 평가를 점수화할 수 있다.

③ 알츠하이머병 평가척도(Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS)

- 알츠하이머병에서 특징적으로 관찰되는 인지영역, 비인지영역의 기능저하를 평가하고 진단에 이용하기 위해 개발되었다. ADAS-cog는 초기 알츠하이머병 환자 선별에 아주 민감하고, 시간에 따른 치매환자의 기능저하 정도를 민감하게 평가해 주며, 치매의 심각도와 진행정도를 측정하는 데 매우 유용한 도구로 알려져 있다. 교육수준이나 연령 등으로 수행성적이 영향 받지 않고, 여러 다른 문화권을 포함하여 전 세계적으로 신뢰도와 타당도 연구가 널리 진행되어 있다는 장점이 있어서 많은 항치매약물의 연구에서 약물의 효과를 평가하는 데 이용되었고, 현재 인지기능에 영향을 미치는 약물의 임상평가 시 표준적인 방법으로 제시되고 있다

④ Severe Impairment Battery (SIB)

- 기존의 도구들은 중증 치매환자들에게서는 극단화 효과 중 바닥 효과(floor effect) 때문에 검사의 정확도가 높지 않았고, 중증 치매환자의 검사거부나 심한 인지기능의 악화로 검사의 제약이 있었다. 이러한 단점을 보완한 검사로 의사소통능력 정도나 교육 정도에 상관없이 중증의 치매환자에 적용할 수 있다는 장점이 있다.

(1) 임상척도는 질병관리본부의 임상지표를 기본으로 SNSB 검사를 추가 시행함

1) 진단 기준

(1) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 참여 대상자의 진단적 개념

(가) 혈관성 치매 및 우울증 관련 임상 척도 수집

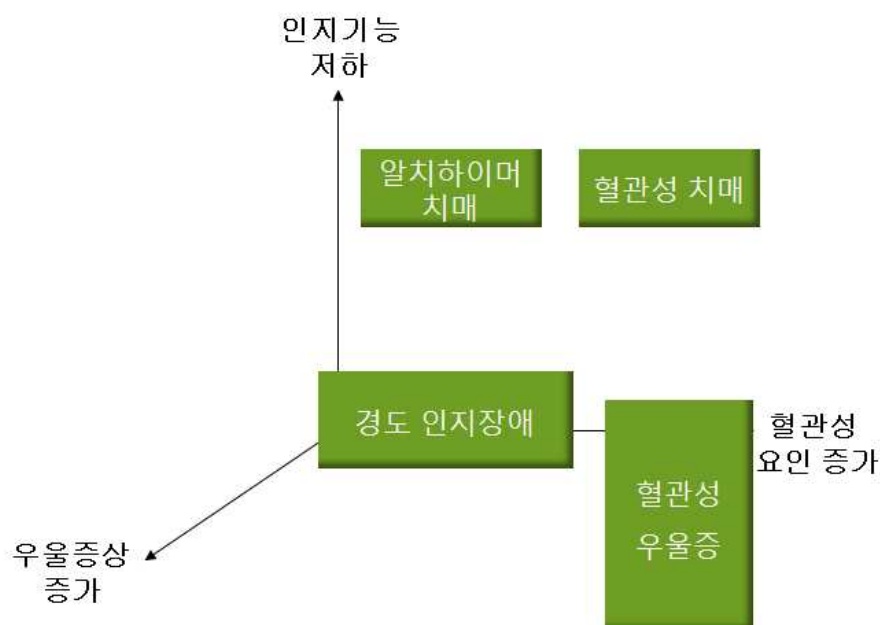


그림. 만성뇌혈관질환 관련 임상자료 수집 개요

- 노인의 인지기능 장애를 평가할 때 인지기능과 우울정도 및 혈관성 요인의 축을 기준으로 환자군을 분류함
- 혈관성 치매 및 혈관성 우울증을 특성을 찾기 위해 알츠하이머치매를 대조군으로 같이 모집함
- 다양한 혈관성 치매 중 만성뇌혈관질환인 피질하허혈성치매 환자를 모집하여 자원 수집

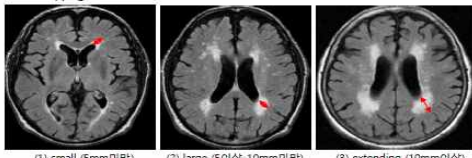
(나) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 관련 대상자 선정 진

-진단 개요-

혈관성 및 알츠하이머치매
CDR=0.5~1
MRI 검사상 moderate 이상의 white matter hyperintensities 소견(CREDOS기준)
치매: 알츠하이머치매, 피질하허혈성치매 (NINCDS-ADREN, NINCDS-ADRDA기준)
혈관성 우울증: subcortical ischemic depression(Krishinan)
주요 우울장애(DSM5)
실행기능 저하
MRI 검사상 moderate 이상의 white matter hyperintensities 소견(CREDOS 기준)

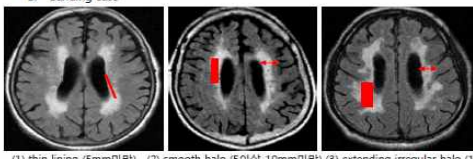
- 피질하 허혈성 인지장애 기준-

A. Capping case



(1) small (5mm 미만) (2) large (5이상-10mm 미만) (3) extending (10mm 이상)

B. Banding case



(1) thin lining (5mm 미만) (2) smooth halo (5이상-10mm 미만) (3) extending irregular halo (10mm 이상)

[표2] Clinical White Matter Rating-1,2,3

Deep White Matter		Periventricular Capping /Banding	
D1	10 mm 미만	P1	둘 다 5 mm 미만
D2	10 이상-25 mm 미만	P2	P1-P3 사이
D3	25 mm 이상	P3	둘 다 10 mm 이상

그림. CREDOS 피질하허혈성 기준

[피질하 허혈성 인지장애 선정 기준 (SIVD)]

① 주요 인지장애 기준에 합당한 자

② 조건을 모두 갖고 있는 자

A. 최근 5년 이내 다음의 혈관성 위험인자 중 2가지 이상에서 과거력이 있는 자

- 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만, 흡연

* 비만은 BMI 25.0 이상인 자를 기준으로 한다.

B. 1가지 이상의 혈관성 신경학적 증상(Symptom), 징후(Sign), 과거력의 증거 있는 자. 단, 과거력의 증거는 객관적으로 입증될 수 있는 증거로 제한함

C. 중등도(Moderate) 이상의 백질 고음영의 뇌영상학적 증거가 있는 자

표준화된 신경심리 검사 중 Verbal Learning Test)의 지연회상점수를 평가한 후 교육과 연령을 보정한 표준점수가 “평균-1.5 표준편차 미만”

	범위에 속한 자
	③ K-MMSE 점수가 교육과 연령을 보정한 표준 점수표에 따라 “평균-1.0 표준편차” 미만인 자
	④ CDR 점수가 0.5 또는 1.0점인 자

- 진단 기준-

공통 요건	① 등록 시점(Baseline, B-1) 기준 50세 이상 80세 이하인 자 만 나이로 계산하지 않으며 주민등록상의 나이와 실제 나이 모두 50세 이상인 자로 함 ② 신경 심리 검사 수행에 필요한 충분한 청력과 시력이 가능한 자 단, 교정된 청력과 시력일지라도 신경 심리 검사 수행에 지장이 없으면 참여할 수 있음 ③ 영상 연구에 참여할 수 있으며 뇌영상(MRI, PET) 검사에 의학적 금기사항-인공 심장 박동기, 동맥류 클립, 인공심장 판막, 귀 이식물 등이 없는 자 ④ 본 연구의 채혈, 시술(Lumbar puncture) 및 설문평가 수집 등 연구 참여에 모두 동의한 자 연구기간에 방문하는 동안 동일한 보호자의 상시 동행이 가능한 자로 각 경과 추적 시 동일한 보호자가 오도록 권장함 보호자는 간병인을 제외한 대상자의 발병 이전부터 그 상태를 알고 있고 발병 이후 대상자를 하루에 두 시간 이상 경과를 관찰할 수 있는 사람으로 한함 ⑤ 참여 시점 3개월 이내에 치료 약물의 증량 없이 병력이 안정되어 있는 자 단, 일부 치료 지침의 변경은 연구자의 판단에 따라 안정성 여부가 판단되어 참여할 수 있음
파질하 허혈성 혈관 치매 선정 기준 (SIVD)	① 공통 기준에 합당한 자 ② 다음 조건을 모두 갖고 있는 자. A. 최근 5년 이내 다음의 혈관성 위험인자 중 2가지 이상에서 과거력이 있는 자 - 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만, 흡연 * 비만은 BMI 25.0 이상인 자를 기준으로 한다. B. 1가지 이상의 혈관성 신경학적 증상(Symptom), 징후(Sign), 과거력의 증거가 있는 자. 단, 과거력의 증거는 객관적으로 입증될 수 있는

	증거로 제한함 C. 중등도(Moderate) 이상의 백질 고음영의 뇌영상학적 증거가 있는 자 ③ 신경심리학적 평가에서 1.5 표준편차 미만의 인지기능 수행 능력을 가진 자 ④ K-MMSE 점수가 18~26점인 자 ⑤ CDR 점수가 0.5 또는 1.0점인 자
알츠하이머병 선정 기준 (AD)	① 공통 기준에 합당한 자. ② 보호자, 연구자 평가상에서 기억력을 포함한 인지장애 병력이 있는 자 ③ 신경심리학적 평가에서 1.5 표준편차 미만의 인지기능 수행 능력을 가진 자 ④ K-MMSE 점수가 18~26점인 자 ⑤ CDR 점수가 0.5 또는 1.0점인 자 ⑥ NINCDS/ADRDA의 Probable AD에 해당하는 자 * NINCDS/ADRDA의 Probable AD 진단기준은 다음과 같다. • 정신상태 검사와 신경학적 검사를 통해 치매로 진단한 경우 • 신경심리 검사를 통해 치매로 확인된 경우 • 두 가지 이상의 인지기능영역에서 장애가 있는 경우 • 기억을 비롯한 인지기능장애가 점진적으로 진행된 경우 • 의식장애가 동반되지 않은 경우 • 발병연령이 40~90세인 경우 • 기억과 인지기능장애가 전신성 질환이나 기타 뇌질환으로 설명할 수 없는 경우
경도인지장애 선정 기준 (MCI)	① 공통 기준에 합당한 자 ② 대상자와 보호자, 임상 평가에서 모두 주관적인 기억력/인지기능 감퇴 호소가 있는 자 ③ 논리적 기억 검사(Logical/Memory)의 지연 회상 점수를 평가한 후 교육과 연령을 보정한 점수가 -1.0 이하 표준편차 범위에 속한 자 ④ K-MMSE 점수가 24점 이상인 자 ⑤ CDR 점수 및 기억력 점수가 모두 0.5점 인 자 ⑥ 전반적인 기능과 일상생활 수행 수준이 보존되어 있는 자
혈관성 우울증	① 공통 기준에 합당한 자 ② DSM5 기준에서 주요 우울장애를 만족하는 자 ③ 중등도(Moderate) 이상의 백질 고음영의 뇌영상학적 증거가 있는 자 ④ 신경심리학적 평가에서 1.5 표준편차 미만의 실행 기능 저하를 보이는 자

Category	Evaluation Applied	Healthy Control (HC)	Mild Cognitive Impairment (MCI)				Dementias	
			E-MCI	V E-MCI	L-MCI	V L-MCI	AD	SIVD
Screening Test	K-MMSE	≥ -1.5 SD in Age, Gender, Edu norm	≥ 24				18 ≤ and < 26	
Cognitive Test	SVLT-E	≥ -1.0 SD in Age, Gender, Edu norm	-1.5 ≤ and < -1.0 SD		< -1.5 SD		< -1.5 SD	
ADL Impairment	Clinician's Evaluation	-	-				ADL Impaired	
Severity	CDR Rating	0	0.5				0.5 or 1.0	
Dignostic Criteria	Probable AD by NINCDS-ADRDA	-	-				Applied	-
Vascularity	Vasc. Risk Factors: more than 2 out of 5 (regardless of control) : HTN / DM/ Dyslipid/ Obesity(BMI >25) / Smoking	-	-	Yes	-	Yes	-	Yes
	AND							
	WMH Moderate or higher on MRI							
	AND							
	Clinical judgment: Time correlation and Causality							

그림. 진단기준 개요

- 제외 기준

연구진은 대상자를 선별하거나 선별 검사 시행 후 다음의 해당 조건에 해당하는 조건이 있으면 대상자를 참여시켜서는 안 된다.

- ① 모든 대상군의 대상자들이 아래의 신경학적 질환과 혈관성 치매 진단을 받았다면 본 연구에 참여할 수 없다.
 1. 파킨슨씨병 등 주요 신경퇴행성 질환
 2. 다발성 뇌경색으로 인한 치매(Multi-infarct dementia), 전략 경색 치매 등 타 혈관성 치매
 3. 신경장애가 수반된 뇌 병변
예) Huntington's disease-무도병, Normal pressure Hydrocephalus - 정상뇌압수두증, Brain tumor - 뇌종양, Progressive supranuclear palsy - 진행성 핵상마비
 4. 대발작(GTCS: Generalized Tonic-Clonic Seizures)을 유발할 수 있는 경련성 질환
 5. 일산화탄소 중독이나 알코올성 치매와 같은 2차성 치매를 유발할 수 있는 뇌 질환
- ② Screening 또는 Baseline 때 시행한 뇌 MRI에서 감염(Infection), 경색(Infarction), 다른 국소 병변의 증거가 있는 자. 단 Screening 시 시행한 MRI에서 다발성 열공(Lacune)이 5개 미만이면 참여할 수 있음.
- ③ 과거 2년 이내 DSM-IV에 의해 기술된 정신분열병(조현병), 주요 우울증, 양극성 장애 등의 주요 정신 질환이 있는 자.

- ④ Screening 시점 3개월 이내 조절되지 않는 수면장애, 불안, 행동장애가 있는 자.
- ⑤ Screening 시점 과거 2년 이내에 알코올 또는 약물의 남용 또는 의존의 기왕력이 있는 자.
- 6. 다음과 같은 질병 과거력이 있어 연구에 순응하기 어렵다고 판단되는 자
 - A. Screening 시점 3년 이내에 악성 종양을 진단받은 자. 단, 초기에 발견되어 치료할 수 있는 암이나 갑상선 암은 제외하며 연구자의 판단하에 경증 여부를 결정함. 암 진단을 받았으나, 현재 시점으로 완치 판정을 받았다면 등록할 수 있음
 - B. 정신적 이상을 일으킬 수 있는 내과적 질환-갑상선, 간질환, 신장 질환 등을 가진 자. 대상자의 질환에 대한 평가는 연구자의 의학적 판단을 기준으로 함
- 7. 항우울제, 항정신병제, 항불안제 또는 진정 수면제 등의 약물 사용으로 신경심리학적 평가에 지장을 줄 수 있는 경우는 제외함
- 8. 임신 또는 수유 가능성이 있는 자. 폐경 또는 불임이 2년 이상 경과하면 참여할 수 있음
- 9. 다른 약물 연구에 참여 중인 자. 단 약물이 없는 관찰연구에 참여 중인 자는 본 연구에 참가할 수 있음
- 10. PET 스캔을 실시할 수 없는 경우. 다음을 포함하되 이에 국한되지는 않음.
 (폐소공포증, 협조가 되지 않아 40분간 양와위를 유지할 수 없는 경우)
 18F-flutemetamol이나 그 부형제(예: polysorbate 80)에 과민 반응의 기왕력이 있거나 의심되는 경우

다) 임상 데이터 및 라이프로그 데이터 표준화 방안

(1) 임상 데이터 표준화 연구 수행 내용

(가) 병원 EMR 자료의 표준화 방안 수립 및 표준화 수행

- 임상 데이터 표준화 방안 문헌 리뷰
- 바이오뱅크 임상 데이터 및 라이프로그 데이터와의 연계와 향후 효율적인 공동 연구를 고려한 데이터 표준 모델 선정
- EMR 데이터를 수립된 표준화 방안에 맞춰 표준화 수행 (참여기관 중 한 곳 이상의 대학병원)

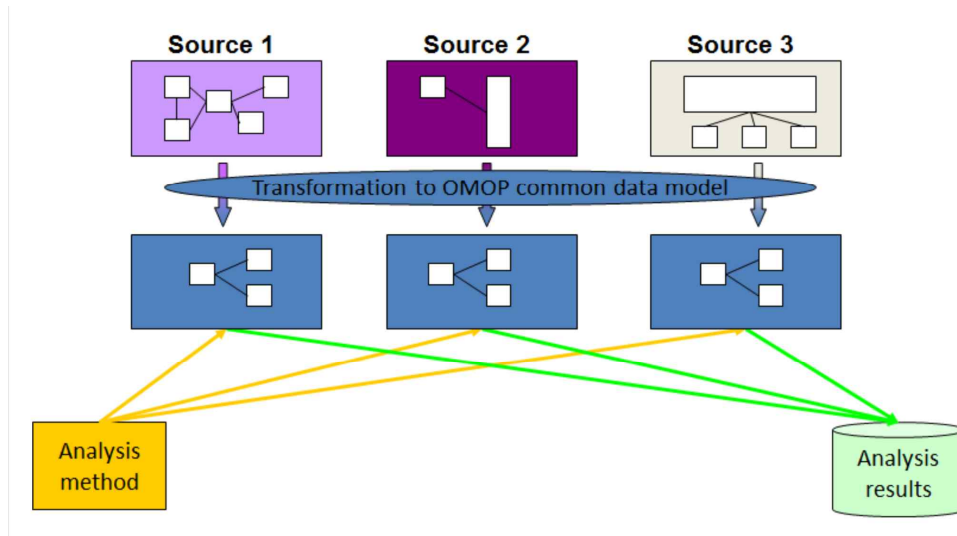


그림. 표준 데이터 모델 기반 공동 연구방안 예시

(나) 컨소시엄 내 바이오뱅크 임상 데이터의 표준화 방안 수립 및 표준화

- 선정된 EMR 데이터 표준 모델에 따른 바이오뱅크 내 임상데이터의 표준화 방안 수립
- 표준 데이터 모델에 따라 임상 데이터 수집 환경 개발

(다) 표준화된 데이터의 공동 연구 기반 환경 구축

- 표준화된 임상 데이터 간의 공동 활용을 위한 환경 구축
- 표준화된 임상 데이터가 각 기관에 보관되면서도 공동 연구가 가능한 분산 연구망 구축

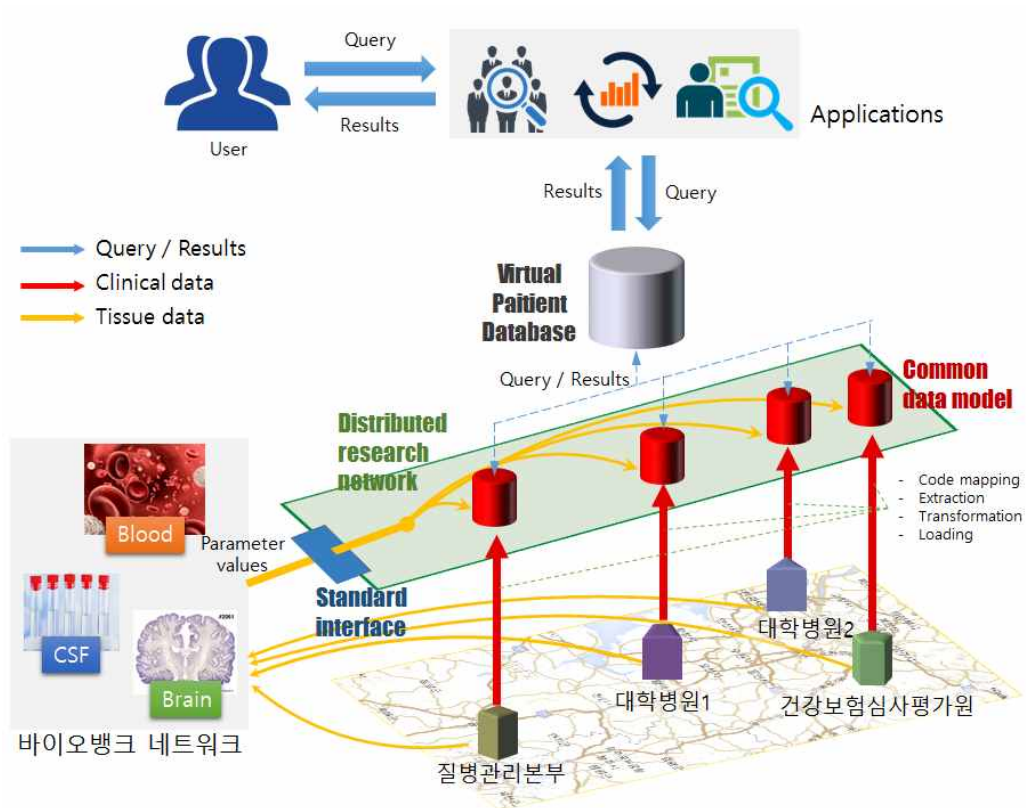


그림. 분산 연구망 설계안

(라) 임상 데이터의 개인정보 보호 방안 수립

- 개인정보 보호 항목 수립
- 일방향 해쉬 함수 등을 통한 개인정보 보호 및 암호화된 연계 키 생성

(마) 표준화된 임상 데이터의 ICReaT로의 데이터 전송 자동화 방안 수립 및 개발

- 표준 데이터 모델 및 ICReaT 데이터베이스 구조 리뷰
- 표준 데이터 모델 내 저장된 데이터를 ICReaT 데이터베이스로 변환할 수 있는 툴 개발

(1) 모바일 데이터 표준화 연구 수행 내용

(가) 라이프로그 데이터 수집 방안 수립

- 데이터 수집 비용 및 대상 질환의 특성을 고려한 최적의 라이프로그 데이터 수집 모델 선정
- 라이프로그 데이터 수집 모델 선정 시, 모델의 정확성 반영

	모델A	모델B	모델C	모델D
3축 가속값 저장	O	O	X	X
통신 방법	USB	USB	BLE	BLE

	모델A	모델B	모델C	모델D
내장 메모리	32MB	8GB	32MB	100KB
통신 속도	300KB/s	500KB/s	1KB/s	1KB/s
저장 데이터	3축 가속값 1분단위 활동량	3축 가속값	10초 단위 활동량	10초 단위 활동량
최대 저장일	2일	500일	200일	8일

표. 다양한 라이프로그 데이터 수집 모델의 제품 명세 예시

(나) 라이프로그 데이터 수집

- 생체 신호 데이터와 전자 의무기록 데이터의 통합을 위한 암호화된 키 생성
- 본 연구에 활용되는 환자의 데이터는 민감한 정보가 다수 포함된 개인정보 기록으로 이중 일방향 해쉬 함수를 적용하여 보안 확보
- 일방향 해쉬 함수의 경우 입력값이 동일하면 동일한 결과값을 반환하므로 익명화를 보장하면서도 데이터의 연계에 사용할 수 있음
- 단, 입력으로 암호문(해쉬값)을 생성해 낼 수는 있지만, 암호문으로 입력값을 알아낼 수는 없음

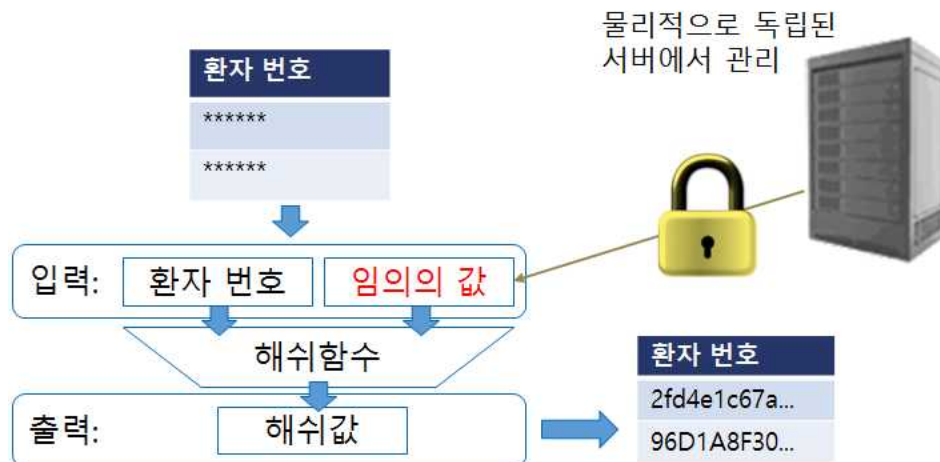
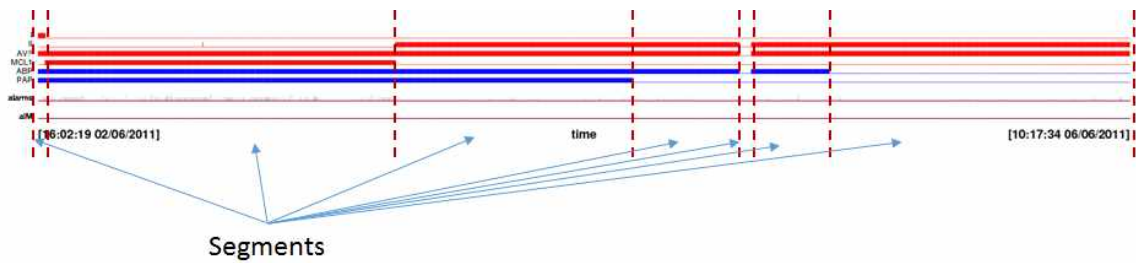


그림. 이중 일방향 해쉬 적용 예시

(다) 표준 데이터 모델 내 라이프로그 데이터 연계 방안 수립 및 개발

- 관계형 DB 내 표준데이터와 연계 가능한 메타데이터 저장
- 실제 데이터는 파일 형태로 연계



<Data>

#	CASE_ID	RECORD_NAME	SEGMENT_NUM	SEG_START	LENGTH	SAMPLE_FREQ	NUM_SIGNALS	FILENAME	SUBJECT_ID
1	a40007	a40007	32	2012-12-27 19:32:19	4	125	2	a40007_000028.dat	17666
2	a40007	a40007	33	2012-12-27 19:32:19	508	125	2	a40007_000029.dat	17666
3	a40007	a40007	34	2012-12-27 19:32:23	4	125	2	a40007_000030.dat	17666
4	a40007	a40007	35	2012-12-27 19:32:23	508	125	2	a40007_000031.dat	17666
5	a40007	a40007	36	2012-12-27 19:32:27	4	125	2	a40007_000032.dat	17666
6	a40007	a40007	37	2012-12-27 19:32:27	99150	125	2	a40007_000033.dat	17666
7	a40007	a40007	38	2012-12-27 19:40:00	1006	125	2	a40007_000034.dat	17666
8	a40007	a40007	39	2012-12-27 19:40:08	4	125	2	a40007_000035.dat	17666
9	a40007	a40007	40	2012-12-27 19:40:08	508	125	2	a40007_000036.dat	17666

그림. 센서 측정 데이터의 관계형 DB 연동 방안 예시

7) 뇌조직 (기존 방법 고찰 및 표준 수집 방법 제시)

가) 뇌조직 수집 프로토콜

1) 뇌기증에 대한 토의과정

- 임상진료 또는 연구 참여를 통하여 치매진단을 위한 병력청취, 뇌영상검사, 인지기능검사, 혈액검사 등을 마친 상태라면 누구나 뇌기증 권유의 대상자가 될 수 있음. 뇌기증 권유 대상자들은 치매 진단여부에 관계없이 가족들과 함께 임상 의사와 뇌기증에 대한 토의를 하게 됨. 이 첫 토의의 목적은 1) 임상적인 추정진단의 확정과 의학의 발전을 위해 뇌기증이 중요함을 전달함 2) 연구 참여자로 하여금 뇌기증에 대한 고려를 이끌어 냄 3) 뇌기증에 대한 잘못된 관념들과 그에 의한 우려들에 대해 질문과 답변임
- 이러한 토의는 정기적으로 시행되고 이를 통해 연구 참여자와 가족들에게 뇌기증에 대한 의지를 계속 확인하게 됨. 뇌기증 여부는 전적으로 연구 참여자와 가족들의 자발적인 동의에 따라 진행되며 어떠한 외압도 행사되어서는 안 됨. 임상 의사는 뇌기증에 참여하지 않는다고 하여 어떠한 진료상의 불이익도 없음을 알려야 할 의무가 있음
- 뇌기증에 자발적으로 동의하게 되면, 뇌기증 동의서에 본인 및 직계가족이 서명하게 되며, 동반된 인체유래물 동의서, 뇌조직의 포괄적인 연구 동의서 등에 선택적으로 서명하게 됨. 서명을 마친 후 설명문 및 동의서 사본과 함께 뇌기증 코디네이터의 연락처를 포함한 사망 시에 따라야 할 자세한 정보가 제공되고 이를 가족 및 법률 관계자들과 공유할 수 있도록 함

2) 뇌기증 동의자에 대한 지속적인 추적관찰

- 뇌기증 코디네이터는 동의자에 대한 정보를 매년 업데이트해야 함 (주소 등의 변경사항,

동의에 대한 철회 등)

- 각 센터의 상황에 맞추어 근무시간 외에 부검상황이 발생할 경우의 대처방법에 대해 미리 절차를 결정하여 공유해야 함
- 뇌기증 동의자의 사망 임박 시 뇌기증 코디네이터는 부검을 성공적으로 마칠 수 있도록 부검 장소, 부검시행 병리의사, 이송 등의 절차를 미리 준비해야 함

<설명문 및 동의서>

뇌기증 설명문

귀하께서는 이미 치매진단을 위하여 병력청취, MRI 또는 PET 등의 뇌영상검사, 인지기능검사 및 혈액검사 등을 시행하고 인지기능 저하 및 치매 질환 진단 여부에 대해 결과 설명을 받으신 상태입니다. 그러나 이러한 임상적 진단은 사후 신경병리학적 진단과 많게는 20% 이상의 불일치를 보이고 있으며 치매여부에 대한 확정 진단은 뇌기증을 통한 신경병리학적 진단을 통해서만 가능합니다. 뇌기증은 인류 최대의 난치질환 중 하나인 치매 정복을 위해 귀하께서 도움을 주실 수 있는 가장 가치 있고 소중한 선물입니다. 뇌기증을 통한 신경병리학적 평가를 통해 얻어진 확정 진단은 모든 치매 연구에서 진단의 불확실성을 제거할 수 있는 유일한 방법으로, 좀 더 나은 진단 및 치료제 개발에 필수적인 과정이나 불행히도 국내에서의 뇌기증을 통한 확정 진단율은 미미한 상태입니다. 또한, 뇌기증을 통해 확정 진단이 내려진 뇌조직을 이용하여 과학자들이 치매의 원인기전 규명 및 새로운 치료물질 개발 연구를 수행하는 데 도움을 줄 수 있습니다. 또한, 귀하가 인지기능 저하나 치매증상이 없더라도 뇌기증은 매우 중요합니다. 치매가 없는 건강한 뇌를 유지하는 방법에 대한 연구에는 정상노화과정을 보이는 뇌와 치매질환으로 인해 손상된 뇌의 비교 연구가 필수이기 때문입니다. 귀하의 소중한 뇌기증 동의는 후대의 사람들이 더는 알츠하이머병 등의 치매로 고통받지 않도록 하는 중요한 시작점이 될 수 있습니다. 본 설명문을 자세히 읽어보시고 뇌기증과 관련되어 궁금하신 점이 있으면 언제든지 질문해 주세요. 성심성의껏 대답해 드리겠습니다. 치매의 원인을 밝히고 치료에 대한 연구에 도움을 주셔서 감사합니다.

뇌기증 대상자

귀하께서는 이미 치매의 임상적 진단을 위한 다양한 검사를 수행하신 상태입니다. 기증받은 소중한 뇌조직을 최대한 활용하기 위해선 이러한 생전의 검사결과들이 필수적으로 함께 분석되어야 하며 아직 검사를 받지 않으신 상태라면 적절한 검사를 받으실 수 있는 연구를 소개하여 드리도록 하겠습니다.

뇌기증 동의 과정

본인 및 직계가족과 담당 의사와의 상담을 통해 동의 의사가 있으시다면 뇌기증 코디네이터와 상담한 후 뇌기증 동의서를 작성하게 됩니다. 이때 함께 인체유래물 동의서와 뇌조직의 포괄적인 연구 동의서를 작성하게 됩니다. 동의서를 작성하신 후에는 동의 내용이 담긴 설명문 및 동의서 사본을 배부받으신 후 매년 뇌기증 코디네이터가 연락하여 주소 등의 변경사항을 업데이트하게 됩니다.

사후 뇌기증 절차

뇌기증에 동의하신 기증자께서 돌아가신 직후 뇌기증 코디네이터에게 연락을 하시면 가능한 신속하게 시신을 부검이 가능한 장소로 옮긴 후 뇌조직을 기증받게 됩니다. 뇌기증은 안면부의 손상 없이 후두부의 절개선으로 이루어지게 되며 기증 후에는 최대한 기증자의 본래의 모습으로 복원을 진행하여 장례식장으로 이송하게 됩니다. 뇌기증 과정에서 기증자 및 유족들이 부담해야 하는 비용은 없으며 기증자 및 유족께서는 의학발전을 위한 헌신성에 대한 감사의 표시로 법률이 지정하는 소정의 장제비 보조금이 지급됩니다.

뇌기증 동의서

본인은 담당 의사 ○○○에게 뇌기증의 내용 및 절차에 대해 충분한 설명을 들었으며 질문할 기회를 가졌고 답변에 만족합니다. 본인은 다음 사안들에 대해 깊이 생각하였으며 본인의 자유 의사로써 뇌기증에 동의합니다.

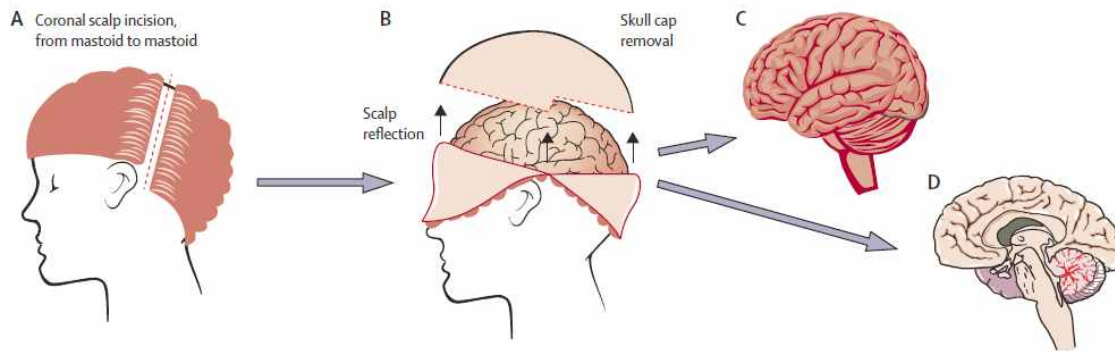
대상자	성명	서명	날짜 20 . .
법적 대리인	성명	서명	날짜 20 . .
	대상자와의 관계		
	대리 동의한 사유		
설명 및 동의서 취득자	성명	서명	날짜 20 . .

〈뇌기증 동의자 사망 시 연락 및 이송 프로토콜〉

- 1) 뇌기증 코디네이터는 기증자의 사망이 임박했다는 연락 또는 사망하였다는 연락을 받는 즉시 유족들에게 다시 한 번 사후 뇌기증 절차를 설명한 후 연구소와 연결된 장례식장 또는 외부 장례식장의 이용 여부를 확인하여야 함
- 2) 연구소와 연결된 장례식장 이용의 경우 장례식장 및 연결된 이송업체에 연락하여 즉시 부검실로의 이송을 요청하도록 함. 외부 장례식장의 경우 유족들과의 상의하에 외부 장례식장에 연락 후 이송업체를 결정하여 부검실로의 이송 및 외부 장례식장으로의 재이송 절차를 결정함. 이때 예상되는 비용에 대한 사전 산정이 이루어져야 함
- 3) 즉시 담당 의사 및 부검을 담당할 병리전문의와 연구원에게 연락하여 부검을 준비할 수 있도록 함. 근무시간 외 시간에 기증자가 사망하면 다음 날 아침에 부검이 시작됨을 설명함
- 4) 이송이 시작되면 이송 중의 가족과 전화통화를 통하여 사후질문지 내용을 작성해야 함. 이 과정은 부검이 시작되기 전 필수적으로 시행되어야 하며 이는 프리온질환 및 기타 감염성 질환의 가능성을 확인하기 위함임
- 5) 사후 질문지에는 치매의 진행 속도(정상에서 의사소통이 불가능할 정도의 말기 치매로 진행하기까지 5년 이내 여부), 프리온질환 의심증상(근간대, 강직, 파킨슨증, 경련 등) 동반 여부를 작성하여 의심 시 담당의사와의 토의 후 부검 시행 여부를 결정함
- 6) 기증자가 부검실에 도착하면 사망진단서/사체검안서를 작성한 후 부검을 시작함
- 7) 부검 종료 후에는 장례식장으로 이송하여 장례절차를 진행할 수 있도록 하며, 이때 신경병리학적 진단결과를 3개월 후에 통보받을 수 있음을 설명하고 연락처 및 이메일을 확인함

〈사망 당일 뇌부검 프로토콜〉

- 1) 시신이 도착하면 부검 테이블 위에서 누운 자세를 취하게 함
- 2) 후두부를 가로로 절개한 후 두개골과 피부를 분리하여 양쪽으로 뒤집어서 모발이 두개골 안으로 들어가는 것을 방지함

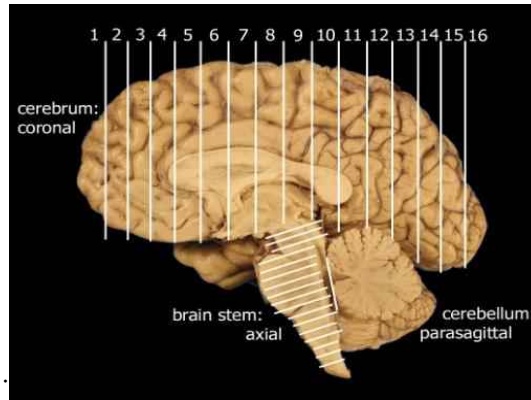


<사후 뇌적출 방법>

- 3) 후두부 두개골을 대뇌가 빠져나올 수 있을 정도로 충분히 절개함
- 4) 경수 1-2번 사이에서 뇌간과 척수를 분리하고 내경동맥의 두개내 부위를 최대한 보존하여 절단하여 뇌를 적출함
- 5) 뇌적출 시간을 기록하고 사망으로부터 뇌적출까지의 시간을 기록함
- 6) 경막을 제거하고 난 후 뇌(대뇌, 소뇌, 뇌간)의 무게를 재어 기록함
- 7) 윌리스환을 보존하여 대뇌동맥을 적출함
- 8) 중앙선을 따라 절단하여 corpus callosum을 갈라 양쪽 뇌반구를 분리하고 중뇌, 교뇌, 연수, 척수도 중앙선을 따라 절단하여 양분함
- 9) 우반구를 대뇌는 coronal plane을 따라 10mm 간격으로 절단하고 뇌간은 axial plane을 따라 5mm 간격으로 절단하며 소뇌는 parasagittal plane을 따라 5mm 간격으로 절단함. 절단 후 대뇌의 전두엽, 두정엽, 측두엽, 후두엽과 소뇌의 일부분을 5mm x 5mm x 5mm의 정육면체로 잘라 Eppendorf tube에 넣어 함께 급속냉각함. 이후 드라이아이스를 이용하여 미리 차갑게 해 놓은 Teflon-coated aluminium plate에 올려 액화질소탱크에 넣어 급속냉각한 후 영하 80도의 냉동고에 보관하여 추후 생화학적 연구를 위한 조직을 제공함
- 10) 좌반구를 10% neutral buffered formalin에 최소한 2주 이상 고정된 후 Brain Cutting Conference를 통해 연구자들 간의 육안관찰 소견에 대한 토의를 기록함

<고정된 뇌조직 표본 제작 프로토콜>

- 1) 고정된 좌반구는 후각 신경을 우선 적출하여 표본을 만들고 난 후 대뇌는 coronal plane을 따라 10mm 간격으로 절단하고 뇌간은 axial plane을 따라 5mm 간격으로 절단하며 소뇌는 parasagittal plane을 따라 5mm 간격으로 절단함



< 대뇌, 소뇌, 뇌간의 절단방법 >

- 2) 절단한 중뇌 중 흑색질 (substantia nigra)이 가장 잘 보이는 부분에서 중뇌 표본을 제작함
- 3) 절단한 교뇌(pons) 중 청반핵 (locus ceruleus)이 가장 잘 보이는 절단면에서 교뇌 표본을 제작함
- 4) 절단한 연수(medulla) 중 하측 올리브핵(inferior olivary nucleus)가 가장 잘 보이는 절단면에서 연수 표본을 제작함
- 5) 절단한 소뇌 중 내측에 위치한 vermis와 소뇌 좌측 반구에서 superior cerebellar lobe와 dentate nucleus를 포함한 표본을 제작함
- 6) 후두엽(Occipital lobe)의 시각피질(Visual cortex)을 나타내는 line of Gennari를 확인하여 표본을 제작함. 뇌질의 posterior horn과 닿는 백질 부분에서 후두부 백질(occipital white matter) 표본을 제작함
- 7) 두정엽(parietal lobe)의 inferior parietal lobule과 감각피질(sensory cortex)에서 표본을 제작하고 내측의 posterior cingulate gyrus에서 표본을 제작함
- 8) Central Sulcus 주위의 절단면에서 운동피질(Motor cortex) 표본과 시상(Thalamus), 유두체(Mamillary body) 표본을 제작함
- 9) 후전두엽/측두엽 절단면에서 해마(hippocampus), entorhinal cortex, superior temporal gyrus 표본을 제작함
- 10) 전전두엽/측두엽 절단면에서 middle frontal gyrus, 선조체(striatum; caudate/putamen), 창백핵(globus pallidus), 편도체(amygdala), nucleus basalis of Mynert with anterior commisure 표본을 제작함
- 11) 전전두엽 절단면에서 frontal pole, anterior cingulate gyrus with corpus callosum, 전두엽 백질(frontal white matter), 후각피질(olfactory cortex) 표본을 제작함

<기본 염색 및 면역조직화학염색법 프로토콜>

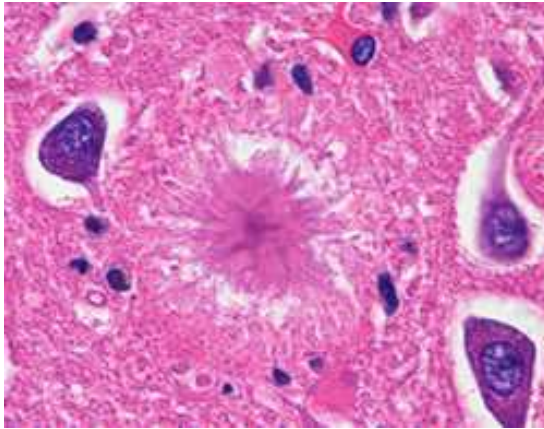
- 1) 만들어진 파라핀 블록으로 기본 염색인 hematoxylin and eosin 염색을 시행함

2) 면역화학염색(Immunohistochemistry)은 다음과 같은 항체를 이용하여 시행함

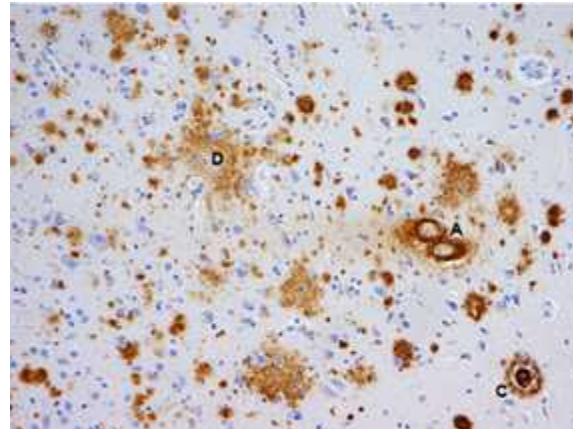
- Anti-tau (PHF-1)
- Anti-phosphorylation-dependent α -synuclein (Wako)
- Anti- β -amyloid (10D5, Eli Lilly)
- Anti-phosphorylation-dependent TAR DNA-binding protein of 43 kDa (pTDP-43, Cosmo)

3) 기본 염색과 4종류의 면역화학염색을 뇌의 50여 부분의 표본에서 시행하는 프로토콜로 현재까지 알려진 퇴행성 뇌질환의 95% 이상을 진단할 수 있음

4) 진단 가능한 주요 질환으로 Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Dementia with Lewy bodies, Vascular dementia, Frontotemporal Dementia associated with TDP-43, Progressive supranuclear palsy, Corticobasal Degeneration, Multiple System Atrophy 등이 있음



<H&E 염색으로 본 Fibrillar A β Plaque>



<Middle frontal gyrus 에서 시행한 Anti- β -amyloid 면역화학염색;
Diffuse plaque (D), Cored plaque (C), Amyloid angiopathy (A)>

<신경병리조직 및 데이터관리 프로토콜>

<보고서 작성법>

- 1) 첫 페이지 상단에는 연구 참여자의 ID, 성별, 인종, 사망 시 나이, 출생일, 사망일, 부검일, 사망과 부검 사이의 시간 등을 기록함
- 2) 임상의사에게서 전달받은 임상 소견서 및 사후 경과기록지에 작성된 Neuro-clinical summary를 기록함
- 3) 사망 당시 상황 및 사망 원인과 부검 당시의 육안 관찰소견 등을 정리한 Gross Description을 기록함
- 4) 사용한 기본염색과 면역화학염색을 기록하고 뇌의 각 부위별로 각각의 염색상의 소견을 정리한 Microscopic Description을 기록함

- 5) Gross Description과 Microscopic Description을 종합하여 각 질환의 병리학적 진단기준에 맞추어 Neuropathologic Final Diagnosis를 내림
- 6) 임상소견을 참조하여 연구 참여자의 임상적 증상들이 신경병리학적 진단으로 설명할 수 있는지를 설명한 Neuro Diagnosis Comment를 기록함
- 7) 신경병리학적 진단에 사용한 Reference를 기록함
- 8) 작성에 참여한 임상 의사와 병리 의사의 이름을 기록함

〈신경병리 데이터 관리〉

1) 신경병리자료 (진단 및 판독자료)

- 신경병리학적 판독소견은 미국의 National Alzheimer's Coordinating Center(NACC) database의 Neuropathology(NP) Data Set에 포함된 다음과 같은 항목을 데이터베이스화하게 됨
 - Subject demographics
 - Brain autopsy details
 - Gross findings and overall impressions
 - Methods for scoring cases
 - Alzheimer's disease
 - Cerebrovascular disease
 - Lewy body and substantia nigra pathology
 - Hippocampal sclerosis
 - Frontotemporal lobar degeneration, other tauopathies, and TDP- 43 pathology
 - Other pathologic diagnoses
 - Stored tissue and full autopsy details
 - Genetic, biomarker, and other relevant data obtained from other sources
- 연구소에서 생성된 모든 자료는 비실명으로 안전하게 데이터베이스에 보관하게 됨. 모든 자료는 인적 사항이 제거된 상태로 다른 임상자료, 생물학적 표지자 자료, 뇌영상 자료와 함께 적절한 절차를 거쳐 연구자들이 이용할 수 있는 상태로 보관됨

2) 뇌조직 관리

- 연구소에서 보관 중인 조직(동결조직과 파라핀블록)을 이용하려면 각 연구자는 연구계획서를 제출해야 함
- 모든 연구자는 연구계획서를 제출하기 전 뇌조직 관리 위원회의 구성원 중 한 명과 미리 접촉하여 조정하는 것이 권장됨
- 제출된 연구계획서는 2명의 심사위원이 배정되어 리뷰를 진행하게 되며, 완성된 리뷰와 함께 위원회에서 전자우편을 통한 투표 또는 정기회의를 통하여 조직 이용에 대한 승낙/거절을

결정하게 됨

- 심사위원들이 평가하는 항목은 과학적인 이점, 실현 가능성, 연구자의 적절성, 연구소에 대한 부담, 연구주제의 적절성 등임

4. 수집자원 활용방안 제시

가. 수집자원을 이용한 기업체 활용 연계 방안 모색

1) 수요자 맞춤형 바이오뱅크 구축을 위한 전문가 자문 시행

Novatis 김용구 전무	바이오뱅크를 이용한 Proof of Concept 연구 [자문내용] 1. 노바티스 코리아 전무 2. 소화기 내과 전문의 3. 글로벌 제약회사와 정부과제의 연계: 자원의 해외 유출 문제 4. 해외 연구소와의 연계 가능성 모색 5. 통합 integration 연계 6. 병원의 EMR 통합, 약물연계 방안의 모색 7. 한국의 임상 현황: 세계 7위 8. Neuroscience개발 46/675개 9. 하지만 CNS 국내외 모두 임상 담보 상태 10. 한국 식약처가 CNS 약을 1999년 이후 승인한 바가 없음 11. 최근 약 개발 비용 2.6조 원 12. 노바티스는 매출액의 20%를 연구 개발비에 투입 13. 바이오뱅크 비즈니스 모델을 구축 필요: 수요는 있음 14. 바이오뱅크 구축하여 연구 성과 도출 15. 노바티스만 1년에 600-800개의 논문연구 16. disease mechnism/unmet need....translational research---->Best project 17. functional imaging으로 clinal phenotype을 구분---->proof of concept 등에 이용 가능 18. proof of concept trials are a core element of R&D strategy 19. 현실적으로 만성뇌혈관질환 바이오뱅크는 proof of concept 연구에 투자가 필요함 20. 국가연구 투자: 기초연구, 제약연구의 gap이 크다. 21. 국가연구를 통합적으로 관리할 필요가 있다. 22. topic을 specific하게 작게 가져가라. 23. 바이오뱅크 구축과 판매! 24. 연구를 과제와 상관없이 진행하고 있어야 한다. 25. 인체자원에 대한 제공 가격: 검사비, 보관료 등
---------------------------	--

DNA Link
이환석 이상

Next Generation Sequencing

Sample	Total yield (bp)	Average throughput depth of target regions (X)	Mean depth of target regions (X)	% Coverage of target regions more than					
				10X	30X	50X	100X	150X	200X
FCD3_Blood	29,536,292,338	415	247	98.3	94.9	89.8	74.7	60.3	48.1
FCD3_Brain	29,351,900,072	412	239	98.1	95.0	90.6	76.3	61.4	48.0
FCD4_Blood*	34,286,435,660	481	303	98.8	97.3	94.8	85.3	73.3	61.1
FCD4_Brain*	44,955,786,194	631	332	97.8	95.0	91.6	81.2	70.2	59.8
FCD6_Blood*	32,301,016,040	453	167	98.1	90.2	78.5	53.1	36.8	26.3
FCD6_Brain*	35,810,627,266	503	309	98.8	97.4	95.1	85.8	74.1	62.1
FCD23_Blood*	47,644,904,932	668	385	98.9	97.7	96.0	89.4	80.9	71.8
FCD23_Brain*	47,484,904,166	666	392	99.0	98.0	96.6	90.8	82.9	74.0

*Deep WES data of FCD4, FCD6, FCD23 were generated by merging raw fastq files from two independent library preparation of each sample followed by WES with the average read depth of ~200-300x.

10

Genotyping Arrays



10

UK Biobank

biobank Call Us On: 0800 0 276 276

Home | Participants | Researchers | Donors | Data Resources | Register & Apply | Approved Research | Public Access

UK Biobank is currently working with Affymetrix to genotype 100,000 participants. Genotype data on all participants expected to be available by early 2015.

Genetic data

UK Biobank is currently working with Affymetrix to genotype 100,000 participants. Genotype data on all participants expected to be available by early 2015.

UK Biobank is currently working with Affymetrix to genotype 100,000 participants. Genotype data on all participants expected to be available by early 2015.

1. DNA Link와 국내외
바이오뱅크와의 공동
연구 경험을 공유

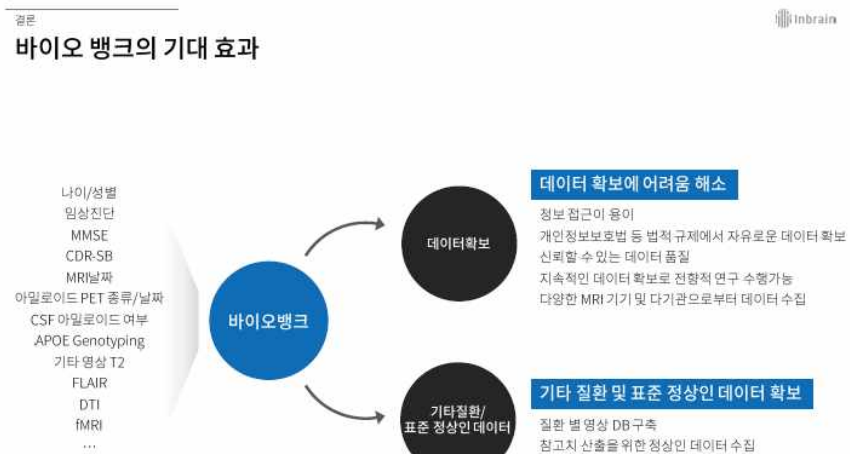
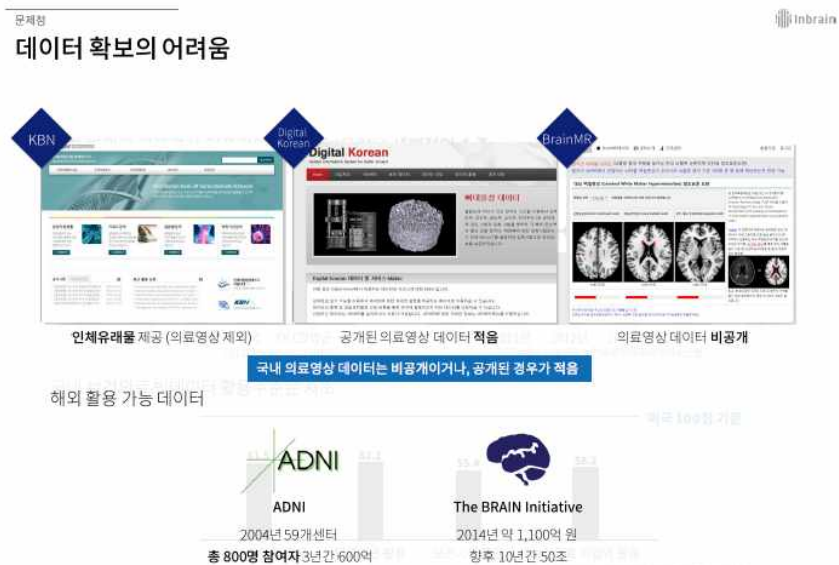
2. 만성뇌혈관질환
진단을 위한 키트 개발
가능성 제시

10

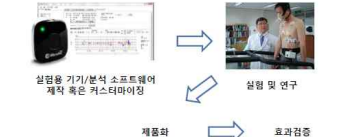
Agilent Technologies
정현진 이사

- ❑ We find that rapamycin treatment affects a wide range of biological processes, including translation, protein synthesis, DNA repair, purine metabolism, and stress response.
- ❑ Many of these individual biological responses have been corroborated by observations in other cell lines.
- ❑ This study shows how cellular response profile is obtained by co-analyzing data acquired from complementary technologies.
- ❑ Agilent offers a complete range of platforms that are necessary to perform a multi-omics study at genome, transcriptome, proteome and metabolome levels.
- ❑ Data from transcriptomics, proteomics and metabolomics were analyzed using the software 'GeneSpring 12-MPP' and integrated using the inbuilt pathway analysis tool.

마이다스 아이티
김낙영 과장



동아 ST 윤영수	1. 환자 recruit 시 정확한 환자 병명에 대한 진단이 있어야 나중에 환자에서 나온 biomarker 등과 연계된 연구에 정확한 결과를 기대할 수 있을 것 같습니다. Big pharma들이 과거 수행 했던 Amyloid beta anti-body의 경우 실패 원인이 다양하지만 그중 하나가 정확하지 못한 환자 진단으로 인해 유의적인 약효성을 입증하지 못한 것을 보면 정확한 환자 진단이 선행되어야 한다고 생각합니다. 발표 내용 중에 혈관성 치매 스펙트럼이란 단어가 있을 만큼 혈관성 치매에서는 다양한 신경 질환이 혼재한다고 하니 더욱 중요한 부분이 될 것 같습니다. 2. 환자를 모집하고 Amyloid PET과 다양한 sample(혈액, 뇌척수액) 등을 같이 모으는 것은 좋은 전략이라 생각합니다. 요새 혈액에서 biomarker를 찾고자 하는 시도가 많기 때문에 외부 업체와 사업화 측면에서 좋은 자원이 될 수 있을 것 같습니다. 또한, 혈액에서 iPSC를 만들어 신규 target 발굴 및 환자 맞춤형 약물개발 또 biomarker 등을 발굴할 수 있는 kit 개발 등 응용 가능성이 높기에 다양한 sample 등을 모집하는 게 중요할 것 같습니다. 3. 혹시 이번 과제에 모집한 환자들을 장기적인 관점에서 follow-up할 수 있으면 그 부분도 의미 있다고 생각합니다. 추적 검사를 통해 환자 질병 변화에 따른 biomarker 변화 등도 같이 관찰할 수 있으면 사업적인 측면이나 학술적인 측면에서 좋은 결과가 있을 것이라 생각합니다. 4. 한국에서 연구하는 제약회사 입장에서는 blood 등 환자 sample을 국내에서 얻어 실험하는 게 사실상 어려운 현실입니다. 이런 측면에서 충분한 수와 quality로 환자 sample이 banking이 되어 있고 이게 제약회사와 공동 연구로 이어질 수 있는 발판이 마련된다면 제약 산업에도 큰 도움이 될 거라 생각합니다. 이르기 위해서는 일단 제약회사 등에 과제를 홍보해야 하고 공개 가능한 범위에서 외부에서도 인터넷으로 쉽게 어떤 환자군이 있고 또 그 환자군의 어떤 sample 등이 연구가 가능한지를 검색할 수 있게 database화해 놓으면 좋을 것 같습니다. 5. 과제 초기부터 다양한 분야의 회사들과 협업하면 추후 개발 시간을 단축하고 올바른 방향으로 나아갈 수 있기 때문에 좋은 전략 같습니다.
----------------------	---

휘트닷 라이프 정유석	4. 휘트닷라이프의 활동 사례 효과 검증-비만 환자에 대한 인센티브 모델 · 일반관리군 vs 스마트케어군 vs 스마트케어+인센티브군  1 4. 휘트닷라이프의 활동 사례 정부 프로그램 적용-자가 당뇨 관리 프로그램 · 영국 내 당뇨 환자들의 운동관리를 위한 NHS 프로젝트  2 4. 휘트닷라이프의 활동 사례 관리 서비스 연계-노인 건강 관리 · 전문가에 의한 건강관리 서비스 연계  3 4. 휘트닷라이프의 활동 사례 신규 공동 연구 · 수면 관리 공동 연구, 보행 관리 공동 연구 외  4
이룸 연구소 박민구	1. Epigenetic 연구를 위한 바이오샘플 필요 2. KBN에 치매 관련 샘플을 분양받고자 하였으나, 분양 과정의 어려움으로 여의치 않았던 경험을 토대로 자원 분양 과정 정비를 통한 인체자원 활용 방안 증진을 모색

2) 유관 학회 및 전문가 자문 실시

바이오뱅크 채수천 박종숙	1. 본 연구과제는 기본적으로 바이오뱅크 사업이므로 전반적인 방향 수정이 요구됨 2. 우선 1-2개의 특화질환에 대한 샘플 확보방안, 목표치 및 네트워크 구성 3. 이와 같이 특화된 국제경쟁력을 갖춘 샘플을 이용한 연구방향 제시 및 시범연구 내용 4. 대부분의 예산은 인체자원 확보에 사용될 것으로 생각됨 5. 해외사용 가능 여부에 대한 확인이 필요함- 자국의 유전자원 해외반출을 법으로 정하고 있는 국가들이 있음 6. 이 사업의 목적 중 하나가 국내 연구자의 연구력 증대를 위한 양질의 인체자원 제공 및 국제경쟁력을 갖춘 국내 제약사업 육성임 7. 글로벌 제약사가 필요하면 국가 연구비가 아닌 각 기업의 연구비를 받아 수행하는 것이 일반적이나 이것 역시 국부유출로 차후 문제가 될 소지가 있음
------------------------------	--

	8. 기존 뇌혈관질환 사업을 수행 중인 기관과의 컨소시엄 구성은 중복투자가 되므로 마이너스 요인이 된다고 생각함 9. 복지부에 등록된 기존은행 중 같은 질환을 수집 가능한 은행을 더 추가시켜 외형 확대가 필요하다고 생각됨
대한치매학회 조한나	1. 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 허브 구축 및 실용화는 전 세계적인 흐름과 치료 및 연구방향에 알맞은 주제입니다. 미국 및 유럽연합에 비해서 우리나라의 만성뇌혈관질환 연구개발 투자금액은 매우 부족한 실정이며, 이에 반해 우리나라의 인구 고령화는 급속히 진행되고 있어 사회 경제적 비용이 기하급수적으로 증가하고 있습니다. 우리나라도 최근 치매지원센터 및 노인장기요양보험 등의 사회복지적 제도를 통하여 치매질환자들을 위해 많은 투자 및 노력을 하고 있지만, 이러한 노력이 예방 및 치료보다는 진단과 요양에만 주로 초점을 맞추고 있습니다. 2. 만성뇌질환의 바이오뱅크가 6-core로 (인체유래물인 혈액, 체액, 섬유아세포조직, 표준화된 임상 빅데이터, 뇌영상검사, 신경병리기반 PET, 유전자, 뇌부검 조직) 통합적으로 체계적으로 이루어진다면, 이는 질환의 조기진단뿐 아니라 앞으로 근본적인 치료제를 개발하는 데도 큰 도움이 될 것으로 생각합니다. 무엇보다도 우리나라는 매년 진행하는 국가건강검진제도와 대부분의 대학병원에서 EMR을 사용하는 만큼, 이러한 바이오뱅크가 모아지고 이 환자들의 평생의 의료진료 기록까지 합쳐져서 통합 빅데이터가 생성된다면 이 자료의 중요성은 매우 클 것으로 생각합니다. 3. 특히 인지기능저하와 치매의 감별 진단에 가장 중요한 PET 영상이 최근 개발되어 사후뿐 아니라 생존 환자들에서도 현재 신경병리를 추정할 수 있으므로, 이러한 바이오뱅크는 우리나라의 의료기술이 전 세계적으로 도약할 수 있는 주요 기반이 될 것으로 생각합니다.

나. 만성뇌혈관질환 바이오뱅크를 통한 활용 연구 방안 모색

1) 바이오뱅크 세부

가) 고품질 자원 확보에 대한 홍보

(1) 바이오뱅크 인지도 향상을 위한 홍보사업 전개

: 만성뇌혈관질환 R&D 이해당사자의 인식도 개선 및 정책고객 대상 신뢰도 향상을 위한 홍보 지속

(2) 만성뇌혈관질환 국내외 학회 발표 및 홍보 부스 운영

(3) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 컨소시엄의 자체 홈페이지를 구축하고, 중앙은행 원스탑 분양시스템과 연계하여 수요자 중심의 분양시스템 구축

나) 기업체 R & D 관련 연구소와 교류 및 협력

(1) 글로벌 기업들의 만성뇌혈관질환에 대한 높은 관심으로 만성뇌혈관질환 치료제 시장이 크게 성장할 것으로 전망됨

(2) 본 정책연구사업 기간에 만성뇌혈관질환과 관련된 약제 개발이 주요 파이프라인인 국내외 제약회사(노바티스, GSK, 동아쏘시오홀딩스)와 토론회 및 자문모임을 시행하면서 만성뇌혈관 치료제 개발에 대한 관심과 본 바이오뱅크 컨소시엄과의 협력에 대한 긍정적인 피드백을 얻었음

(3) 향후 지속적인 교류를 통해 알츠하이머 환자의 혈액 및 뇌조직, 뇌척수액에서 분석 가능한 whole genome sequencing, proteome 등과 amyloid PET 등 영상자료가 같이 구비되어 신약을 개발하거나 새로운 바이오마커에 최적화된 인체유래물자원을 효율적으로 이용할 수 있을 것임

(4) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 컨소시엄의 거점병원인 아주대병원은 보건복지부 지정 연구중심병원으로 지정되어 연구 관련 컨트롤타워인 첨단의학연구원에서 정기적으로 글로벌 제약회사의 연구 관련 책임자의 강연 및 산, 학, 연, 병의 연계를 위한 루트가 마련되어 있음. 따라서 이를 통해 만성뇌혈관질환 관련 신약 및 바이오마커 개발 수요자와 지속적으로 교류할 예정임

다) 인체유래물자원 수요자의 필요를 고려한 맞춤형 자원수집

(1) 임상 1, 2단계나 전임상단계 등 R&D 전주기에서 발굴된 후보약물이나 바이오마커들의 검증은 연구 진행 중 인체자원이 필요한 경우 효율적인 대응이 어려워 연구 기획 단계부터 보유자원의 활용 연계가 필요

(2) 본 만성뇌혈관질환 바이오뱅크에서 수집한 고품질 자원을 이용하여 고부가가치 연구를 위한 맞춤형 정보를 수집하고 제공하는 것이 본 컨소시엄의 목표이며, R&D 관련 기업체와 연구소에서 필요로 하는 정보를 정확히 파악하여 이에 대한 자원과 임상자료를 우선적으로 수집

(3) 연구자와 기업체에서 필요한 자원의 종류 및 분석 전 데이터(genomics/ epigenomics/

transcriptome 등)를 얻기 위하여 자원 수집 SOP에 따라 질관리를 진행하고 수요자가 만족할 만한 인체자원이 될 수 있도록 지속적인 교류 및 협력으로 신규 바이오마커 발굴 및 새로운 표적치료제 개발을 유도

- (4) 임상 및 역학정보 등 표준화된 데이터를 수집하여 research-database를 구축하여 임상 및 오믹스 데이터를 이용한 central de-identified web-based research DB를 구축

2) 뇌영상 세부

가) 뇌영상 분석

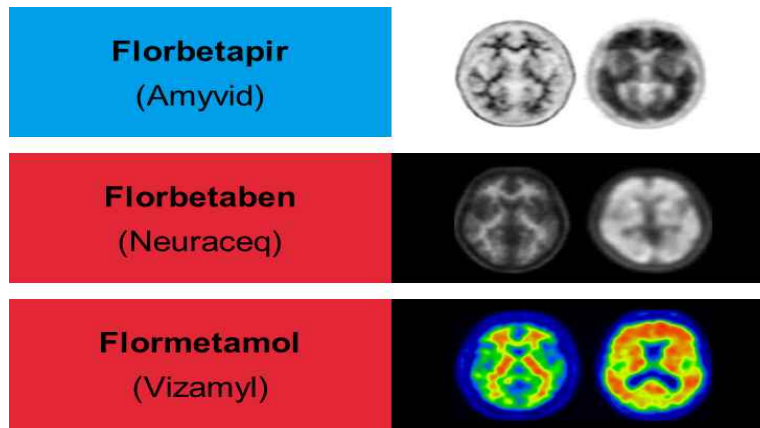
- (1) 마이다스 아이티는 두뇌 정량적 분석 및 퇴행성 뇌질환 진단 보조 서비스를 제공하는 업체로서 다양한 MRI measures에 대한 정량적 분석을 시도하고 있으며 이에 대해 3D 모델 웹뷰어를 제공하고 있음
- (2) 하지만 데이터 확보에 어려움을 겪고 있고 주로 외국 데이터를 통해 정량적 분석을 하고 있기 때문에 한국인에 적합한 자료를 만드는 데 어려움이 있음
- (3) 뇌영상 세부에는 웹상에서 데이터를 업로드하고 이를 분석해줄 수 있는 서비스를 제공할 예정이며, 마이다스 아이티에서는 이를 통해 데이터를 확보할 수 있는 장점이 있음

나) 아밀로이드 PET

- (1) 아밀로이드 PET는 혈관성 인지장애 환자의 예후를 결정짓는 데 매우 중요한 도구이나 아직 널리 알려지지 않음



- (2) 2015년도 하반기에 신의료기술로 등재되어 병원들에 아직 홍보가 미흡한 실정임
- (3) 현재 국내에서는 시코 코리아와 케어캠프에서 뉴라체크 및 비자밀 판매를 담당하고 있는데, 기업 차원에서는 이들 제품을 본 바이오뱅크를 이용해 홍보하는 좋은 기회가 될 수 있음. 또한, 연구자들에게는 제한된 연구비 때문에 고가의 리간드를 사용하는 데 제한이 있는데 싸게 공급받기 때문에 더 많은 자료를 모을 수 있을 것으로 기대됨



3) 의료정보 세부

가) 의료정보를 이용한 분석 서비스 제공

- (1) 제약회사 및 연구자 등 다양한 사용자에게 연구 데이터 및 분석 서비스 제공
- 데이터 분석 서비스 예시: 연구자 요구에 따른 임상아형(치료 반응군 vs. 비반응군) 분류 및 후보마커 추출 서비스

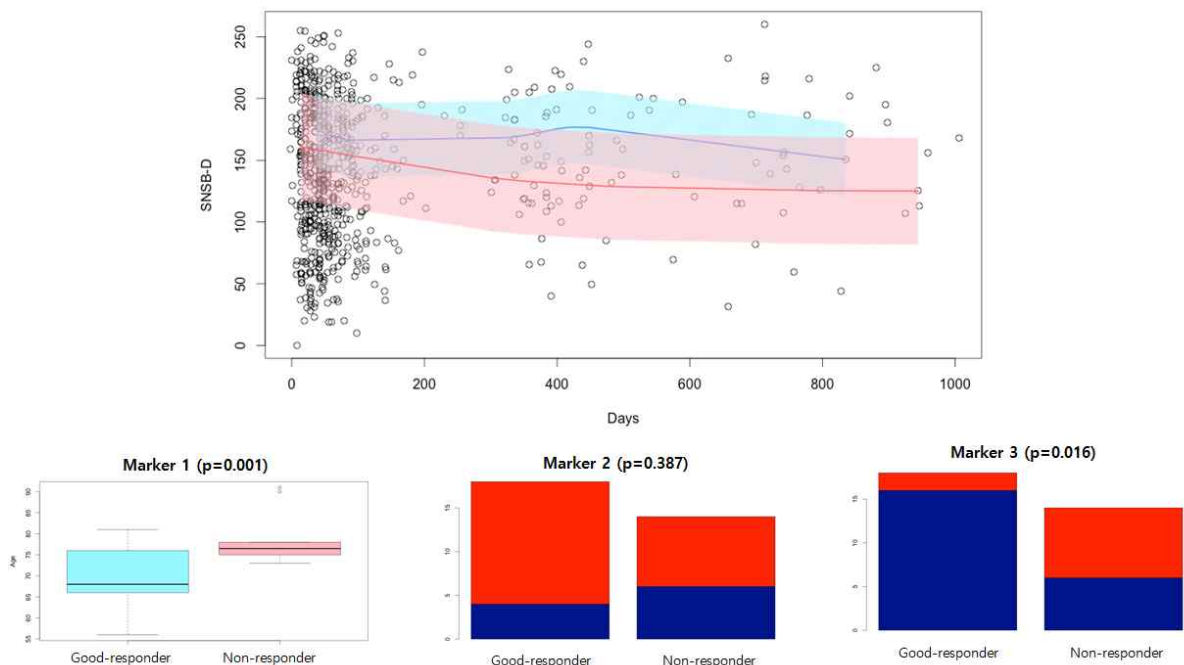


그림. 데이터 분석 서비스 예시: 연구자 요구에 따른 임상아형(치료 반응군 vs. 비반응군) 분류 및 후보마커 추출 서비스

나) 표준화된 임상 데이터 및 라이프로그 데이터를 연계 분석

(1) 딥러닝 등 라이프로그 분석이 가능한 기계학습 방법 응용

- 양방향 장단기메모리 재귀적 신경망을 이용한 패혈증 예측 모델 적용 가능
- 생체 정보 특징 추출: 재귀적 - 신경망 + 양방향 장단기메모리(BLSTM)
- 환자의 상태정보: 다층신경망(MLP)
- 이 두 가지 정보의 특징을 통합하고 예측 성능이 높도록 학습시키는 다입력 신경망 (Multi-modal Neural Network) 구조로 모델을 적용할 수 있음

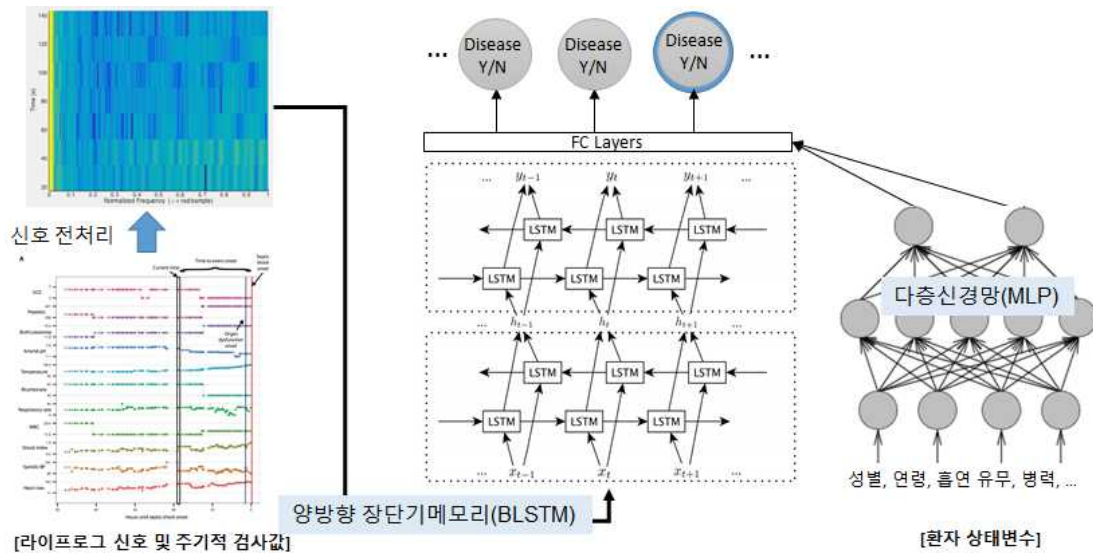


그림. 딥러닝 기반 임상 및 라이프로그 데이터를 활용한 질환 예측 모델 예시

다) 기대 효과

- (1) 라이프로그 분석 기술 확보를 통해 만성뇌혈관 질환 이외의 다양한 질환 예측에도 응용할 수 있음

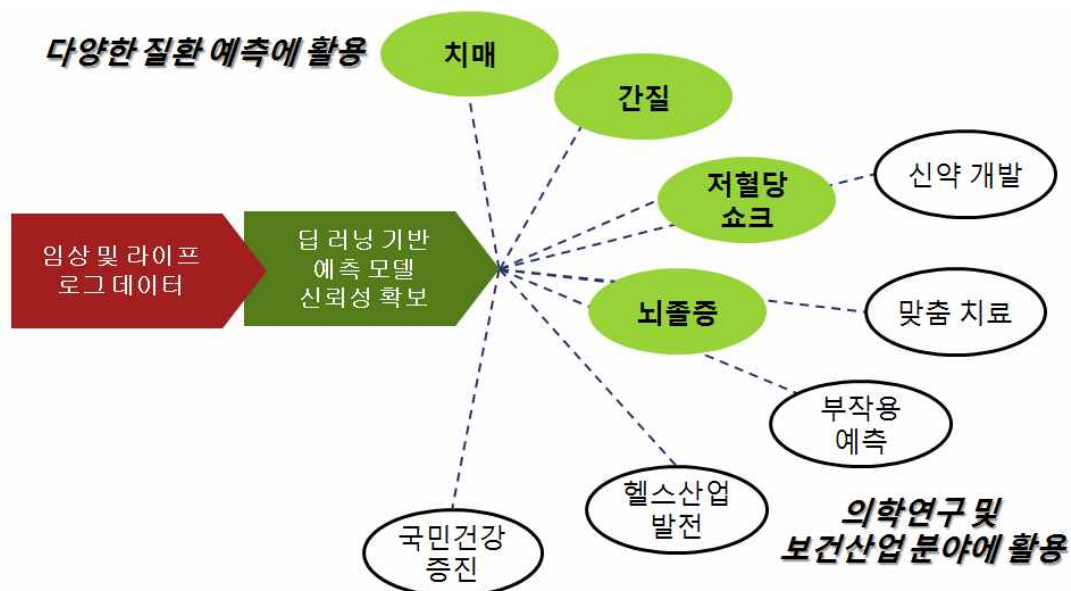


그림. 라이프로그 분석 기술의 응용 예시

4) 바이오마커 연구

가) 바이오마커 분석 전문 기관과의 협력 방안

- (1) 시료 분리 액체, 기체 크로마토그래피 및 질량분석을 기반으로 단백질, 지질, 대사체의 오믹스 연구 전문분야에서 고도의 분석 기술을 보유하고 세계적 명성을 지닌 Agilent Technologies Korea, Ltd. 회사 응용지원부, 생명과학 분석 그룹과 전략적 제휴를 모색하고 있음
- (2) LC(liquid chromatography)-MS(mass spectrometry) 이용한 바이오마커 발굴을 공동으로 진행
- (3) 임상샘플의 LC(liquid chromatography) - MS(mass spectrometry)를 적용한 바이오마커 검증과 정량적 분석 노하우를 가지고 있으며 다수의 연구 기관과 공동프로젝트를 수행한 경험이 있음
- (4) 장비 교육 및 기술 지원, 컨설팅을 통한 상호 협력, 오픈 개방형 플랫폼 지향

나) 산업체와의 협력 방안 모색

- (1) 발굴된 바이오마커의 조기 진단을 위한 키트 개발을 관련 업체와 가능성을 탐색함
- (2) 바이오마커 경로 분석을 통해 도출된 타깃 분자와 대사체 성분은 신약후보 물질이 될 수 있음
- (3) 기존 약물 혹은 개발 중인 약물의 부작용 검증을 위한 용도에 적용할 수 있음
- (4) 다양한 생체지표와 바이오마커 데이터를 접목하여 약물 효과의 특이성 및 적합성을 가늠할 수 있어 제약회사와 협력 가능성을 모색함

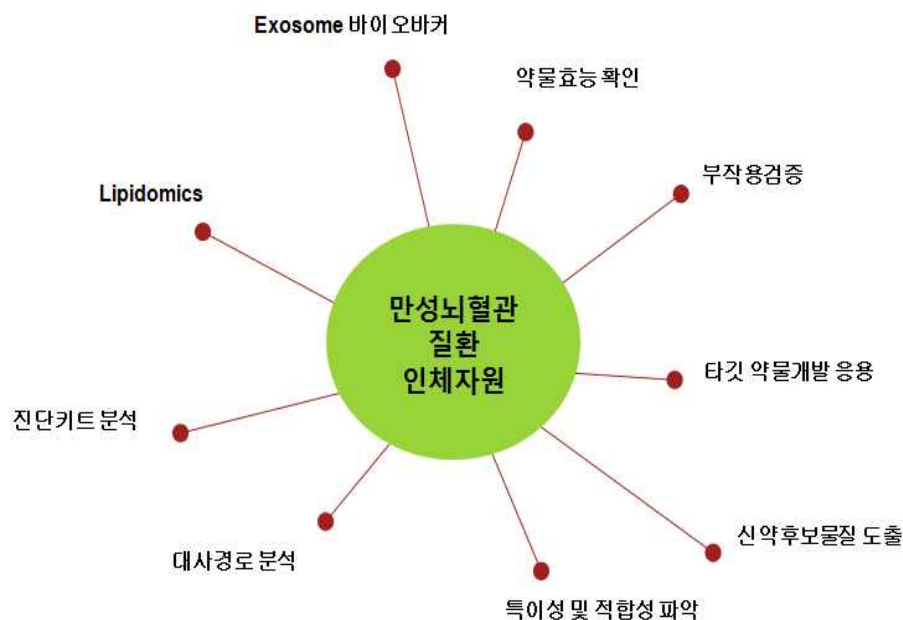


그림. 인체자원 활용 lipidomics와 exosome 연구의 활용 방안

다. 수집자원을 이용한 연구 계획

1) 바이오뱅크 연계 질병기전 연구(질병기전, 진단, 치료기술, 바이오마커 개발, 실용화 등)

가) 인체자원 exosome으로부터 바이오마커 검증

(1) Exosome: 매우 유망한 바이오마커

- Exosome(약 40~100nm 크기)은 a lipid bilayer 형태의 베시클(vesicle)로서 세포 내 multivesicular body(MVB)가 세포원형질막과 융합을 통해 세포 밖으로 분비되는 소포체로서 extracellular vesicles의 한 가지 형태임[참고: microvesicles(ectosome, microparticles이라고도 칭함)은 세포원형질막에서 분리되어 세포 밖으로 분비되는 또 다른 형태의 extracellular vesicles임]. Exosome과 microvesicles은 세포 밖에서 관찰되는 공통점이 있으나 생합성(biogenesis) 경로, 분비(secretion) 및 유래 과정이 서로 구분된다는 점에서 차이가 있음

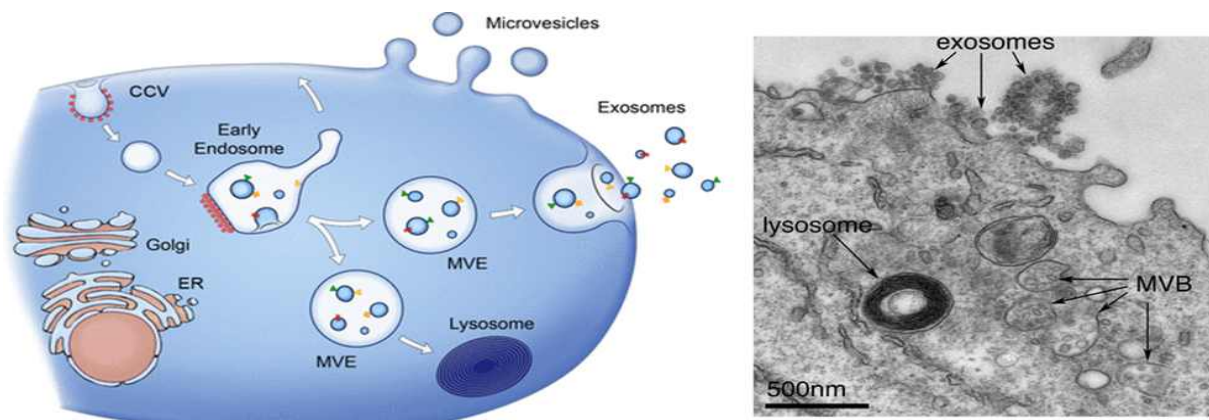


그림. Exosome의 생성, 이동, 분비 및 구조

(출처: Raposo & Stoorvogel, J. Cell Biol. 2013; Edgar JR, BMC Biol. 2016)

- Exosome 연구의 중요성: exosomes은 여러 가지 신호 전달 물질을 함유하고 세포 간 물질 교환을 매개함으로써 세포 신호전달 매개인자임. exosome 분비의 비정상적 조절은 신경계 질환, 면역염증질환, 종양 등 매우 다양한 병리현상의 주요한 원인으로 작용한다는 것이 알려짐에 따라 exosome 연구가 최근 들어 매우 활발하게 진행되고 있고 therapeutic targets으로서 그 중요성이 급속하게 대두하고 있음(Frühbeis, et al., 2012; Robbins & Morelli, 2014; Cicero et al., 2015)

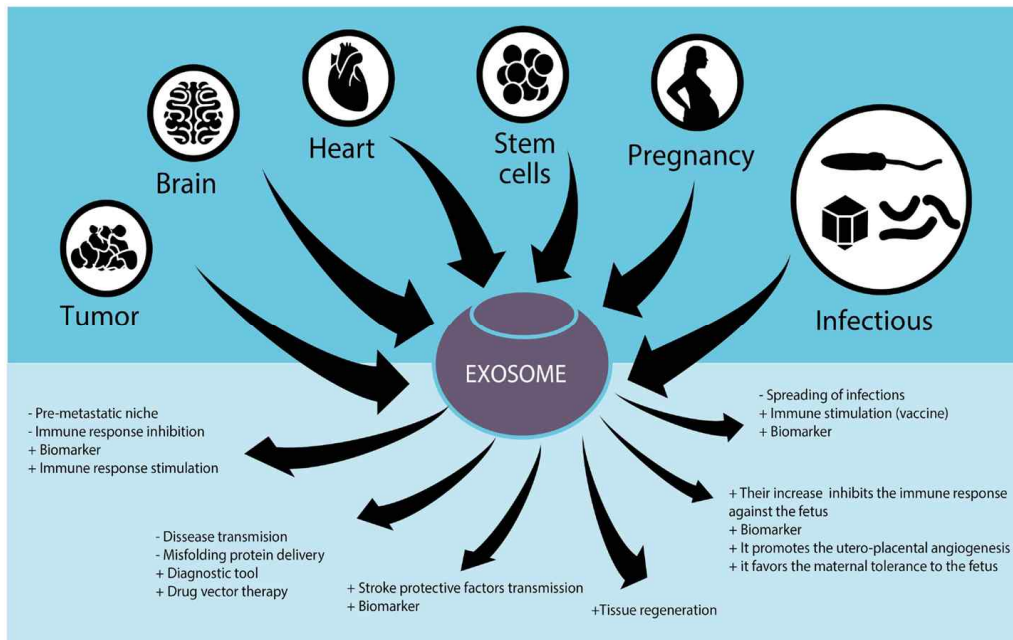


그림. 인체조직에서의 exosomes 역할, 질환 바이오마커로서의 활용 예시 (출처: De Toro et al., 2015)

(2) 인체자원으로부터 exosome 수집을 위한 정제 및 정량

- 시판 중인 exosome 정제 키트(예: JSR Life Sciences사 ExoCap, Cell Guidance Systems사 Exo-spin, Exiqon사 miRCURY, 101Bio사 PureExo 등)를 비교·분석하여 exosome을 정제함
- Exosome 마커 단백질(예: CD63, CD9, Tsg101, Alix 등)의 Western 분석을 통해 정제 효율 검증
- 시판 중인 Exosome 정량 제품(예: System Biosciences사 ExoELISA Quantification Kits, Cell Guidance Systems사 TRIFic™ Assay 등)을 이용하여 분리된 Exosome 정량화함

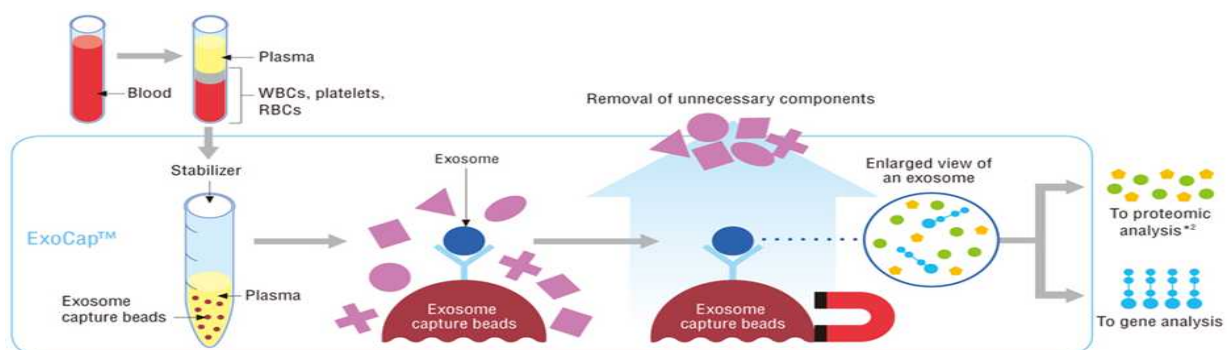


그림. Blood, plasma 샘플로부터 ExoCap Isolation Kit을 사용한 exosome 정제 예시 (출처: www.jsr.co.jp)

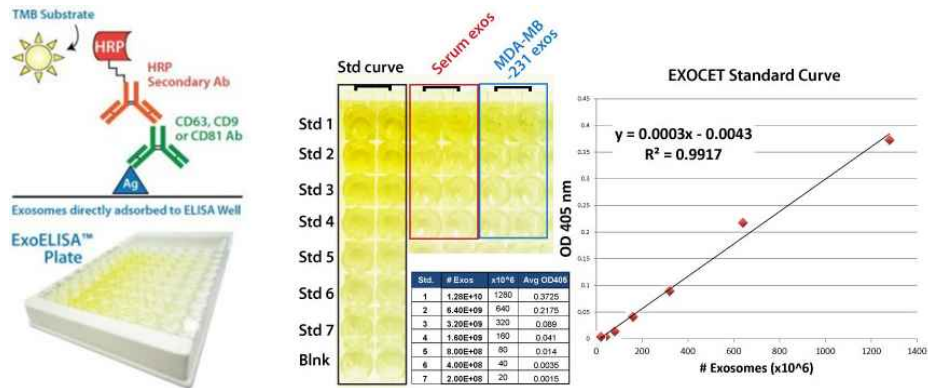


그림. Exosome ELISA kit를 사용한 exosome 정량화 예시

(출처: www.biocat.com)

(3) Exosome 정제 프로토콜 확립

- 이미 알려진 differential centrifugation, density gradient centrifugation 방법 및 antibody-coated affinity beads 등 상용화 제품을 활용한 방법을 면밀히 비교·검토하여 각 실험 방법의 장단점을 파악하고 고순도 고효율의 최적화된 exosome 정제 프로토콜을 확립함
- Blood, plasma, CSF 등 인체자원별 상대적 특성의 차이로 인해 최적화된 분리 조건이 동일하지 않을 수도 있으므로 샘플 간 차이를 반영하여 샘플별로 선별적인 exosome 분리 조건을 구축함
- Human exosome standards (Hansa BioMed사 제품)를 이용하여 인체자원으로부터 정제된 exosome의 quality control 검증 및 exosome 정제 프로토콜의 최적화에 활용함
- Proteomics, lipidomics를 통한 exosome 바이오마커 변화 및 새로운 exosome components 규명을 위해 오믹스 샘플 준비에 관한 자체 프로토콜을 수립함

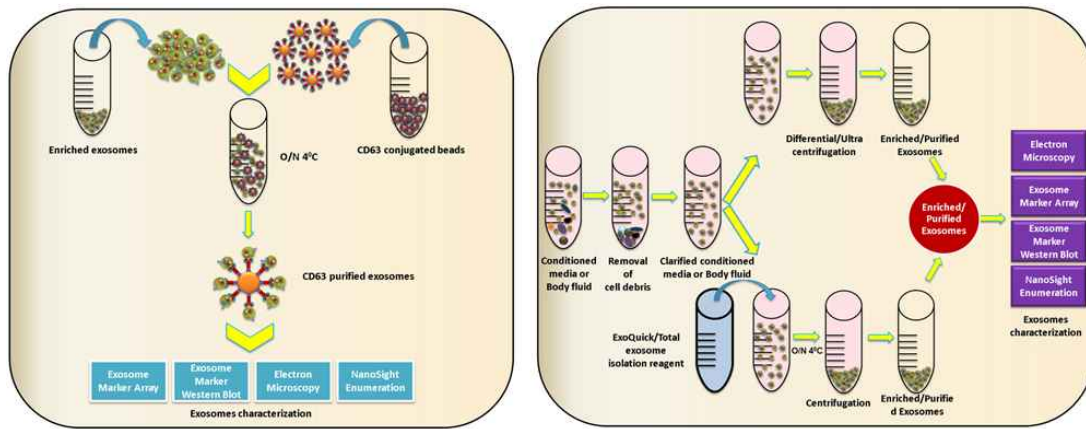


그림. Exosome 결합 beads와 정제 kit를 활용한 검증방법 예시

(출처: Chahar et al., Viruses 2015)

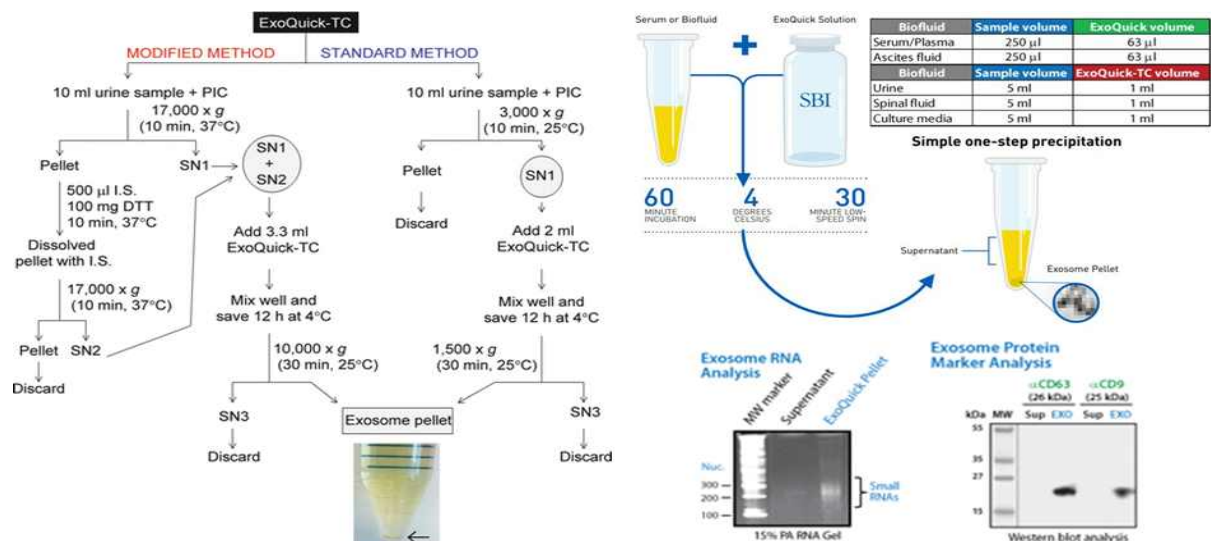


그림. 원심분리를 사용한 exosome 분리와 검증의 최적화 방법

(출처: <http://www.exosome-rna.com/isolation-of-urinary-exosomes>)

(4) 최적화된 바이오마커 확립을 위한 인체자원의 세분화

- Blood, plasma 등 수집된 자원으로부터 정제된 exosome 내의 바이오마커로서 광범위하게 연구되고 있는 microRNA, protein분석을 위해 각각의 샘플을 별도로 분리하여 정제함(Ludwig et al., 2012; Zhao & He, MOJ Proteom. Bioinform. 2014; Choi et al., Mass Spectrom. Rev. 2015)

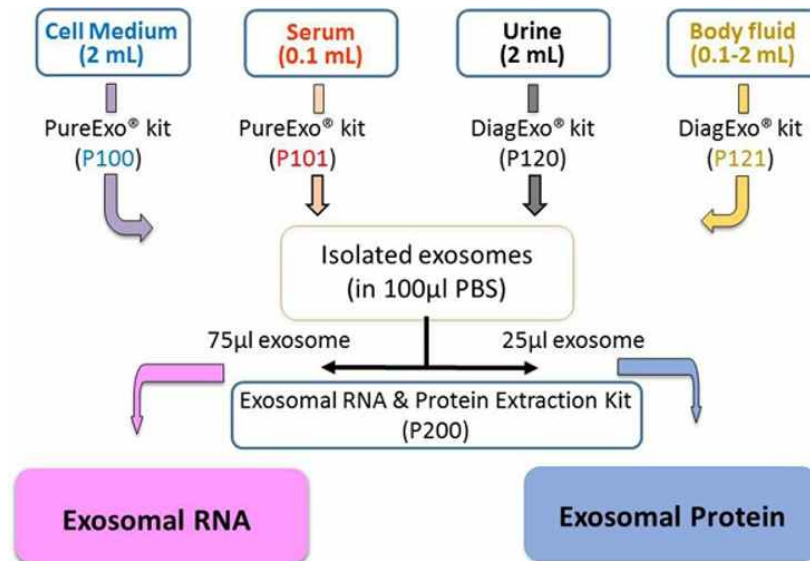


그림. 비침습성 인체 유래물로부터 exosomal RNA, protein 정제 방법 (출처: www.101bio.com)

(5) 바이오마커로 활용되는 exosome 구성 성분

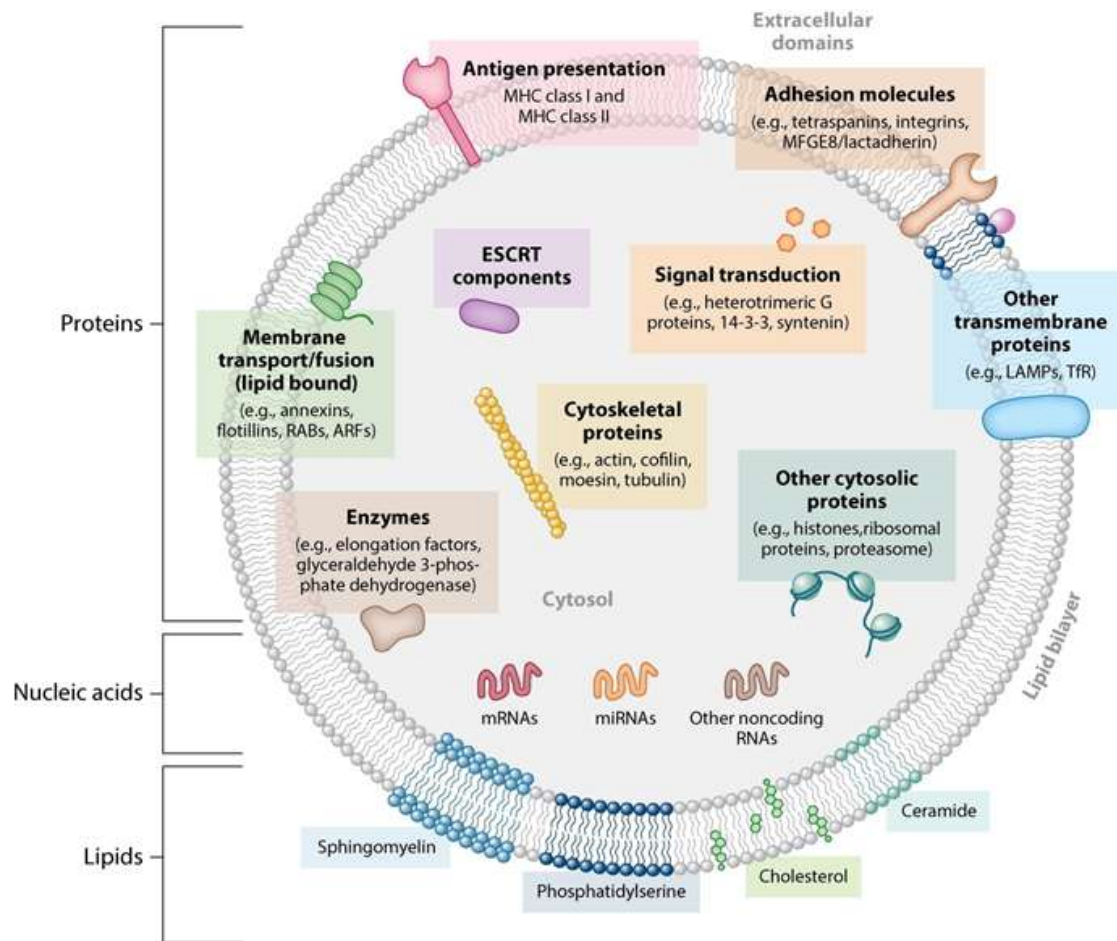
- Blood, plasma 등 수집된 exosome의 lipid 변화를 측정하기 위해 지질 성분(lipid components)을 선별적으로 추출함
- Exosome의 바이오마커로서 알려진 microRNA, protein 발현 수준을 각각 real-time RT-PCR과 Western blotting 방법으로 정량적으로 검증함
- Lipids 성분 분석을 위해 lipid ELISA, thin layer chromatography (TLC), lipid antibody를 활용한 dot blotting assay를 통해 정량적 변화를 측정함
- Blood, plasma, CSF 등 인체자원 각각으로부터 정제한 exosome의 microRNA, protein 발현 변화를 비교 분석하여 인체자원별 선별적인 바이오마커 프로파일을 구축함

나) 오믹스 연구를 통한 새로운 바이오마커 개발

(1) Exosome 자원 활용 연구 전략

(가) 만성뇌혈관질환의 인체자원인 exosome 자원을 다음 항목의 연구 개발에 활용하고자 함

- 바이오마커 발굴
- 진단키트 개발
- 신약후보물질 도출
- 약물 효능, 부작용 검증
- 질환 아형별 특화된 약물 개발
- 작용점 분석



Species	Biomarkers
Proteins	tetraspanins, heat shock proteins, lipid raft proteins, cytoskeletal proteins, cell adhesion proteins, vesicle trafficking proteins, signaling proteins, adaptor proteins 등
microRNA	miR-1, miR-15, miR-17, miR-119, miR-20, miR-21, miR-22, miR-25, miR-27, miR-30, miR-32, miR-93 등
Lipids	Lysophosphatidic acid, sphingomyelin, phosphatidylcholine, phosphatidylinositol, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, ganglioside GM3, ceramide, cholesterol 등

그림. 바이오마커로 사용되는 exosome proteins, lipids and microRNAs(출처: Hulsmans & Holvoet, Cardiovascular Res. 2013; Colombo et al., 2014; Lydic et al., Methods 2015)

(2) Lipidomics 연구의 중요성

- 물질 대사, 단백질 수송, 막의 변형, 융합 및 분열과 같은 세포내 중요한 현상은 세포막 지질 변화와 이를 매개하는 지질대사효소가 핵심적인 요소임. 특정 조건에서 일어나는 매우 광범위한 지질대사체(lipid metabolites) 변화는 특정 지질의 변화를 탐색하기보다는 분석 범위를 최대한 넓혀서 다량의 지질 변동 폭을 확인하는 것이 필요하며 지질 분자들에 대한 질량분석기를 활용한 오믹스(omics) 연구방법론(lipidomics)이 이러한 대안으로서 주목을 받고 있음

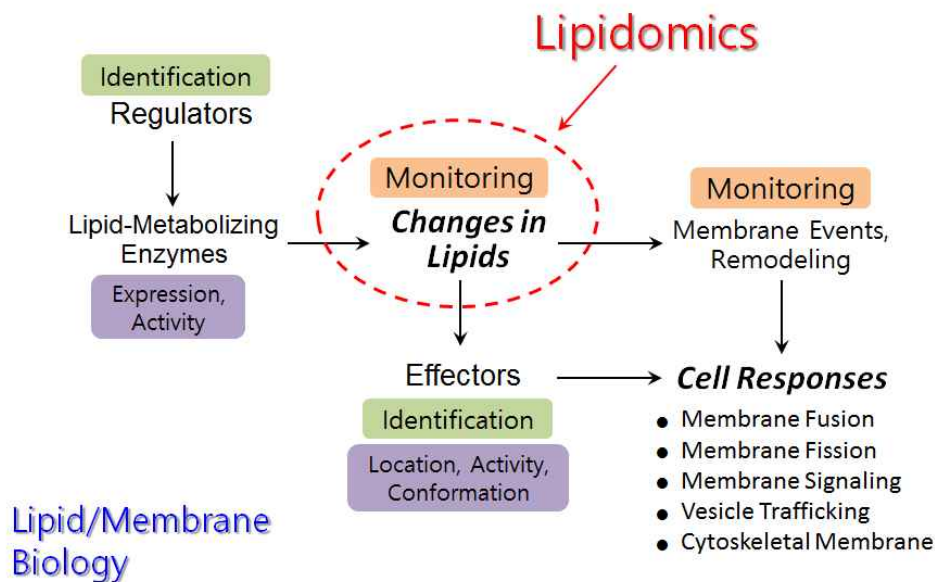


그림. Lipidomics 기반 세포 조절 연구

(3) Lipidomics 연구의 활용가치

- Lipidomics연구는 지질대사체의 정성 정량 분석을 주요 목표로 하며 질량 스펙트라 데이터 분석을 통해서 지질대사 경로를 파악하고 상응하는 대사 효소를 규명할 수 있음. 이를 통해 다양한 세포막 현상의 분자기전을 파악하는 데 도움이 되며 비정상적 지질대사와 연동된 다양한 질환, 예를 들어, 퇴행성뇌질환, 심혈관계질환, 대사성질환, 면역염증질환, 우울증과 같은 정신계질환, 암, 노화 등의 병태생리를 예측, 진단하는 데 귀중한 자료를 제공해 줌. 나아가 이러한 질환 특이적 타깃 생체지표를 설정과 지질대사 경로 약물의 효능성 검증 및 진단 키트 개발 등 다양한 형태의 연구 확장성을 뒷받침할 수 장점을 구현할 수 있음

(4) Exosome을 활용한 lipidomics 연구

- Exosome 연구에서 유전자분석, 프로테오믹스(proteomics)를 통한 단백질 분석은 활발하게 연구되고 있음. 반면 exosomal lipids 분석과 연구결과는 상대적으로 미흡한 실정에 머물러 있음 (Colombo et al., 2014). 이에 본 과제에서는 인체자원 exosomes 샘플을 가지고 질량분석기에 기반을 둔 지질체 분석을 통해 exosome을 구성하는 새로운 신호지질을 발굴함
- Blood, plasma 등 인체유래 샘플별로 exosome 구성 지질체 종류 및 구성 비율을 결정하여

exosome의 특이성을 규명함

- 나아가 인체자원의 독특한 성질을 반영하는 특성과 exosome lipidomics 연구 결과 상호 간에 어떤 상관관계가 있는지를 검토함

(5) Lipidomics 연구 전략

- 수집된 고도화된 인체자원으로부터 정제한 exosome 샘플을 활용하여 주로 지질대사체에 관한 lipidomics 연구 데이터를 확보하여 지질 바이오마커를 개발하고 임상, drug discovery 및 기전 연구에 적용하고자 함

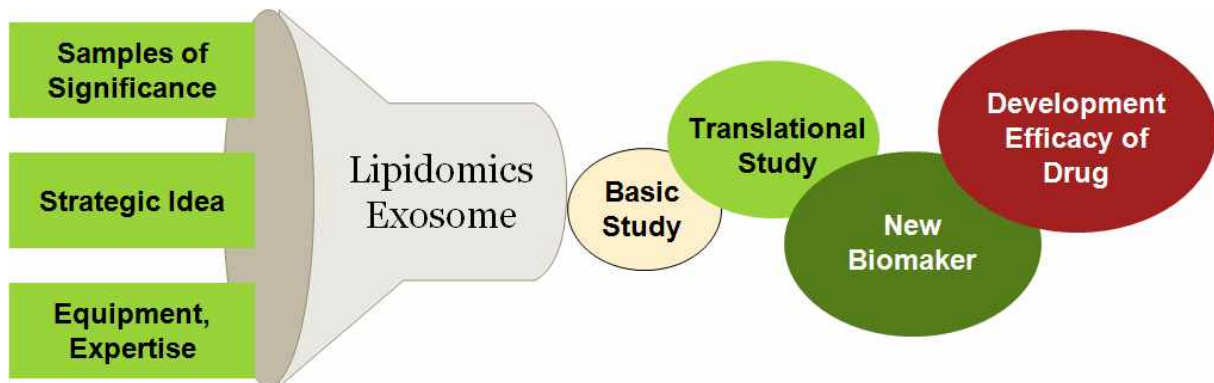


그림. 인체자원을 활용한 lipidomics, exosome 연구 수행의 전략

(6) Lipidomics workflow 확립

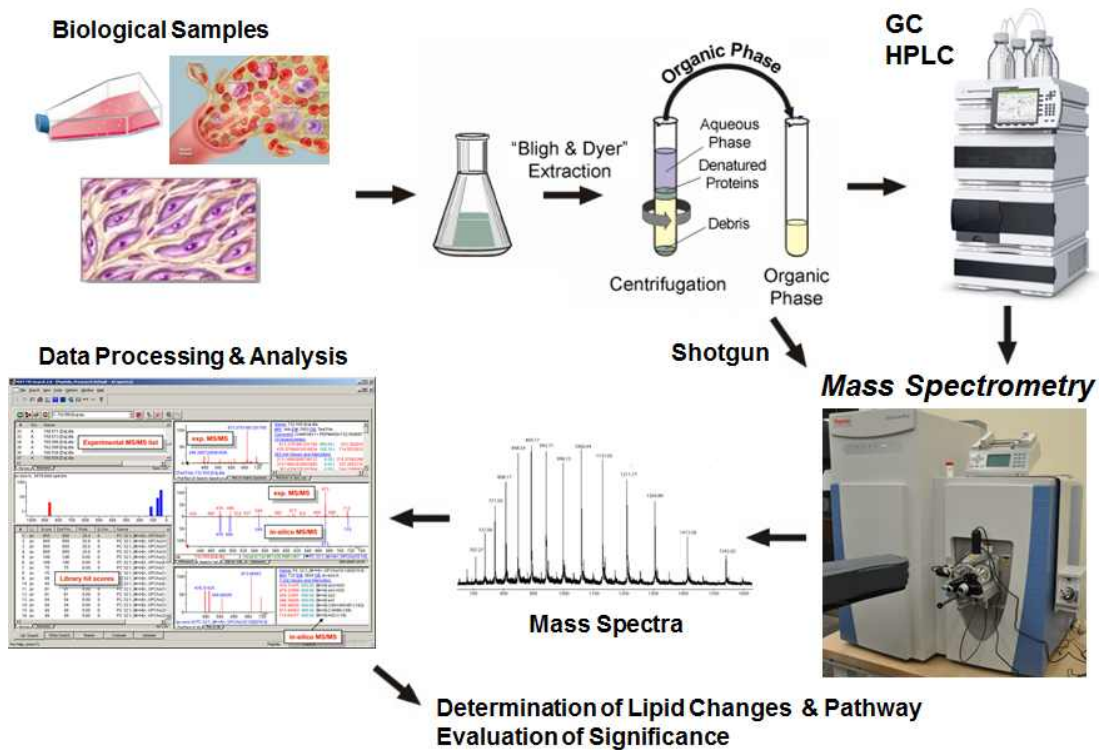
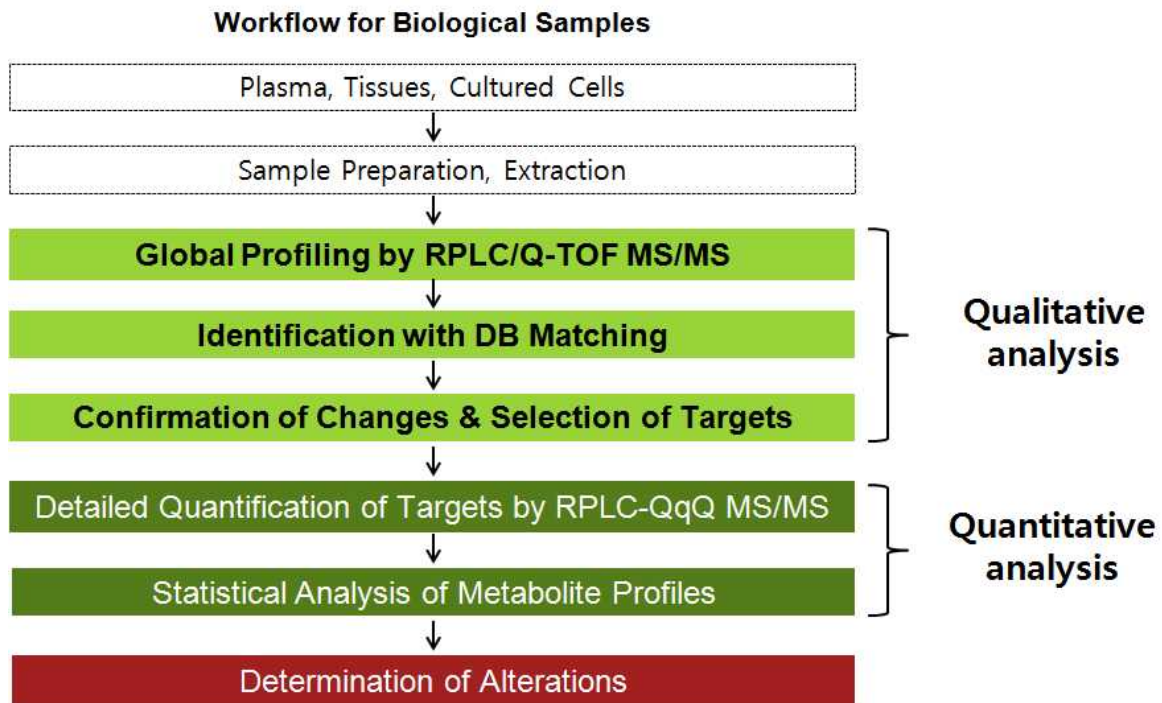


그림. Lipidomics workflow

(7) Lipidomics 플랫폼 구축

- 전체 플랫폼 방안은 다음과 같이 구성함



- Lipidomics 분석용도 샘플을 준비함

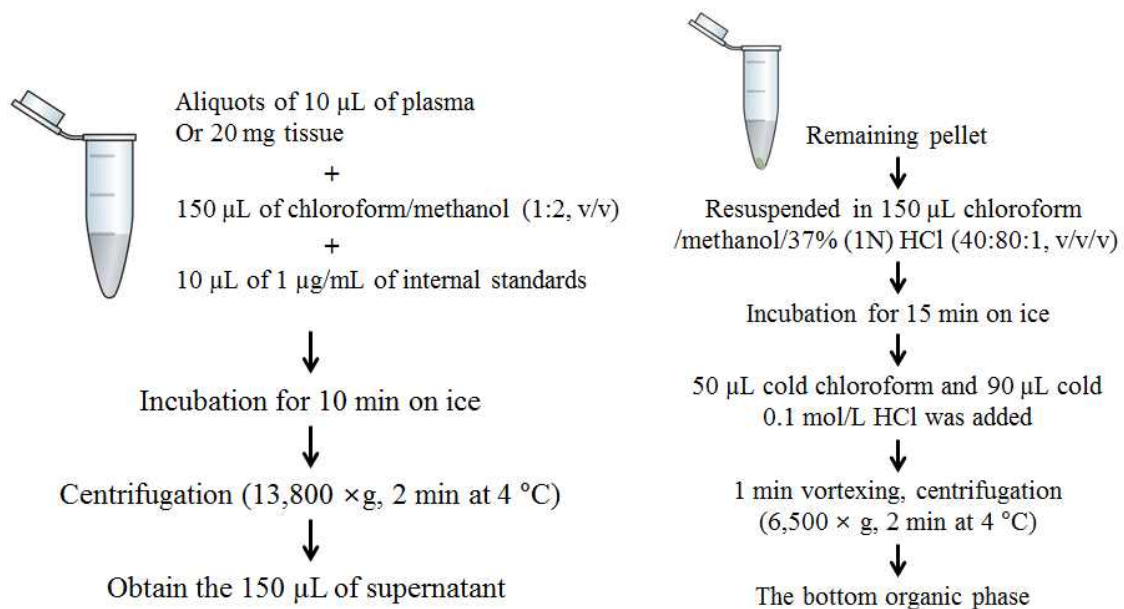


그림. 지질 추출 실험 절차

- Exosome 지질 대사체 규명을 위한 정성적 lipidomics 연구

Total ion chromatogram

Instrument

- LC/Q-TOF MS
- ODS column
- Run time: 45 min

2D map

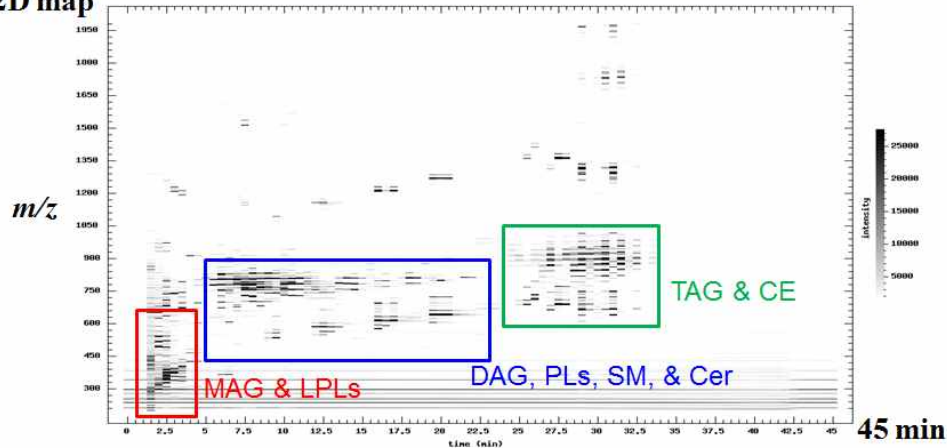


그림. Plasma 샘플에서 RPLC-qTOF tandem MS/MS 분석에 의한 global lipid profiling 실험 결과 예시

- Lipidomics 결과 분석과 해석 및 대사경로 규명을 위한 생물정보학 도구 구축함

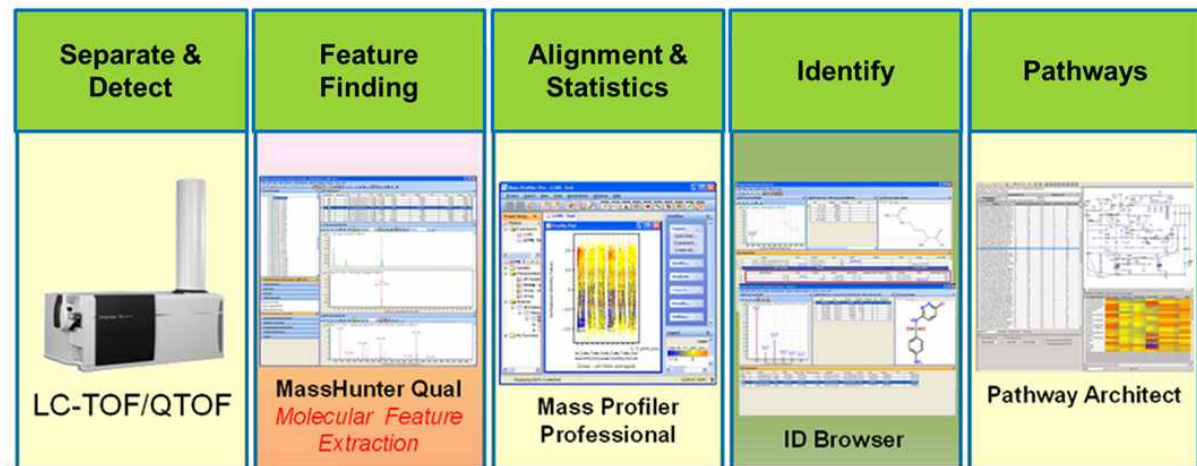


그림. Lipidomics 데이터 분석을 위한 생물정보학 플랫폼

- 새로운 지질 바이오마커 검증을 확인과정을 체계화함
 - 여러 종류의 소규모 exosomes 샘플로부터 특정 범주의 지질, 예를 들어 인지질(phospholipids)에 대한 프로파일링 데이터를 확보하고 후보 바이오마커를 선별함
 - 샘플 규모를 늘려서 선별된 바이오마커의 검증을 시행함
 - 임상 샘플에 대해 종류를 국한하고 대규모로 늘린 후 정성 분석 및 정량 분석 검증을 통해 최적화된 바이오마커를 확립함

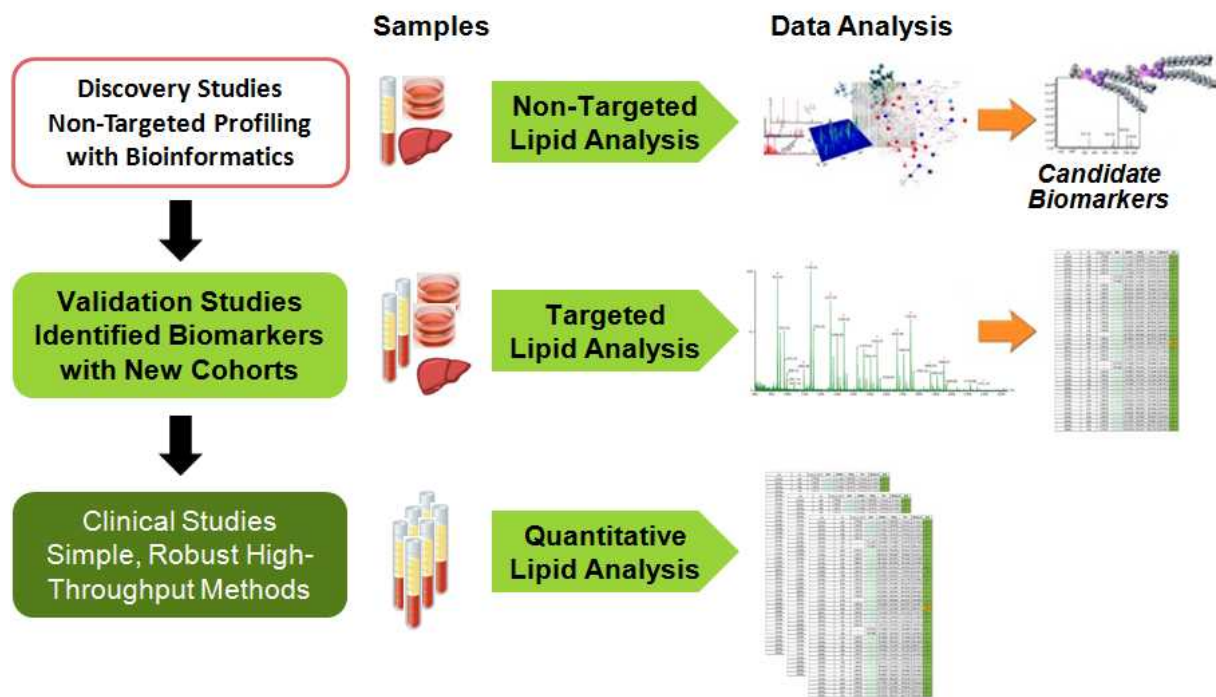


그림. 임상샘플로부터 새로운 바이오마커 발굴과 검증의 일반적인 연구 절차

다) 세포 내 바이오마커 검증

(1) 현황 및 기존 연구의 한계점

- 현재까지 알려진 단백질을 이용한 치매 관련 바이오마커는 Total tau, Phospho-tau, $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42 등이 있지만 이들 바이오마커는 주로 침습적인 수단인 뇌척수액 분석을 통한 진단에 사용되고 있으므로 임상 접근성의 관점에서 많은 제약이 있음
- 가족성 치매의 경우 APP(Amyloid precursor protein), PS1, 2(presenilin 1,2), APOE(Apolipoprotein E) 등의 유전자 진단지표가 바이오마커로 사용될 수 있지만, 유전자 변이에 의한 영향을 조사하는 데 많은 시간과 비용이 요구되며, 검사 이후 결과 통보에 대한 윤리적 문제가 존재함
- 즉 현실적으로 치매 진단을 위해 임상적으로 쉽게 사용될 수 있는 생물학적 바이오마커는 부재함

(2) 연구의 필요성

- 혈관성 치매의 경우, 알츠하이머 치매가 동시에 발견되는 복합성 치매가 빈번히 존재하기 때문에 보다 정확한 바이오마커, 나아가서는 환자 특이적인 바이오마커를 찾는 것이 조기 및 정확한 진단을 위해 필수적임
- 알츠하이머 치매와 비교해서 혈관성 치매는 실제로 사용되고 있는 바이오마커가 전무한 상황이고 비교적 비침습적인 혈액이나 조직으로부터 분석이 가능한 바이오마커를 발굴할 필요가 있음

- 잠재적 target 경로에 대한 다양한 검증 및 관련기전연구 역시 새로운 바이오마커 및 신약후보물질 개발에 있어 중요한 단계임

(3) 연구 추진 계획

- 연구 목표: 수집한 인체자원을 이용해서 만성뇌혈관질환에 특이적인 바이오마커의 후보물질을 동정함으로써 구축된 만성뇌혈관질환 바이오뱅크의 우수성을 증명하고 향후 응용가능성을 제고하고자 함
- 기존 치매 바이오마커 확인
 - 혈관성 치매의 상당수는 알츠하이머 치매를 동반하고 있으므로 정확한 진단을 위한 특이적인 바이오마커의 발굴이 필요함
 - 주로 뇌척수액 분석에 사용되는 알츠하이머 치매 바이오마커들을 세포 내 성분 분석을 통해 혈관성 치매의 진단에도 적용할 수 있는지 확인
 - tau, p-tau, A β 42 등의 알츠하이머 치매 바이오마커는 혈관성 치매 환자들에게서도 변화가 관찰되었다는 보고도 있음
 - 검증 대상 만성뇌혈관질환 바이오마커: A β 42, Total Tau (t-tau), Phospho-tau-181(p-tau-181)
 - 방법: 혈액에서 수집한 세포 혹은 조직으로부터 얻은 섬유아세포 내부에 존재하는 단백질의 양을 ELISA 방법을 이용한 진단 키트로 측정
- 만성뇌혈관질환 바이오마커 후보물질 분석을 통한 새로운 만성뇌혈관질환 바이오마커 발굴
 - 현재 사용되는 만성뇌혈관질환 바이오마커는 주로 대규모 확보가 쉽지 않은 뇌척수액 분석이 필요하므로 혈액이나 피부 조직 분석에 사용할 수 있는 신규 바이오마커의 추가 발굴이 필요함
 - 기존의 만성뇌혈관질환 관련 연구 결과를 바탕으로 만성뇌혈관질환 바이오마커 후보물질을 선정하고 인체 자원과 EMR 데이터를 이용한 분석을 통해 새로운 만성뇌혈관질환 바이오 마커를 발굴할 필요가 있음

(4) 분석 대상 바이오마커 후보물질

- 리소좀 네트워크 단백질
 - 엔도솜, 리소솜, 오토파지 시스템을 포함하는 리소좀 네트워크의 변화는 치매의 초기 진행과 밀접한 연관성이 있음. 기존 연구결과에 따르면, 리소좀 네트워크 단백질 중 LAMP-1, LAMP-2, LC3, Rab3, Rab7의 양이 치매 환자의 뇌척수액에서 확연히 증가해 있음
 - 치매 환자의 혈액 세포와 섬유아세포에 존재하는 LAMP-1, LAMP-2, LC3, Rab3, Rab7의 양을 western blotting을 통해 측정

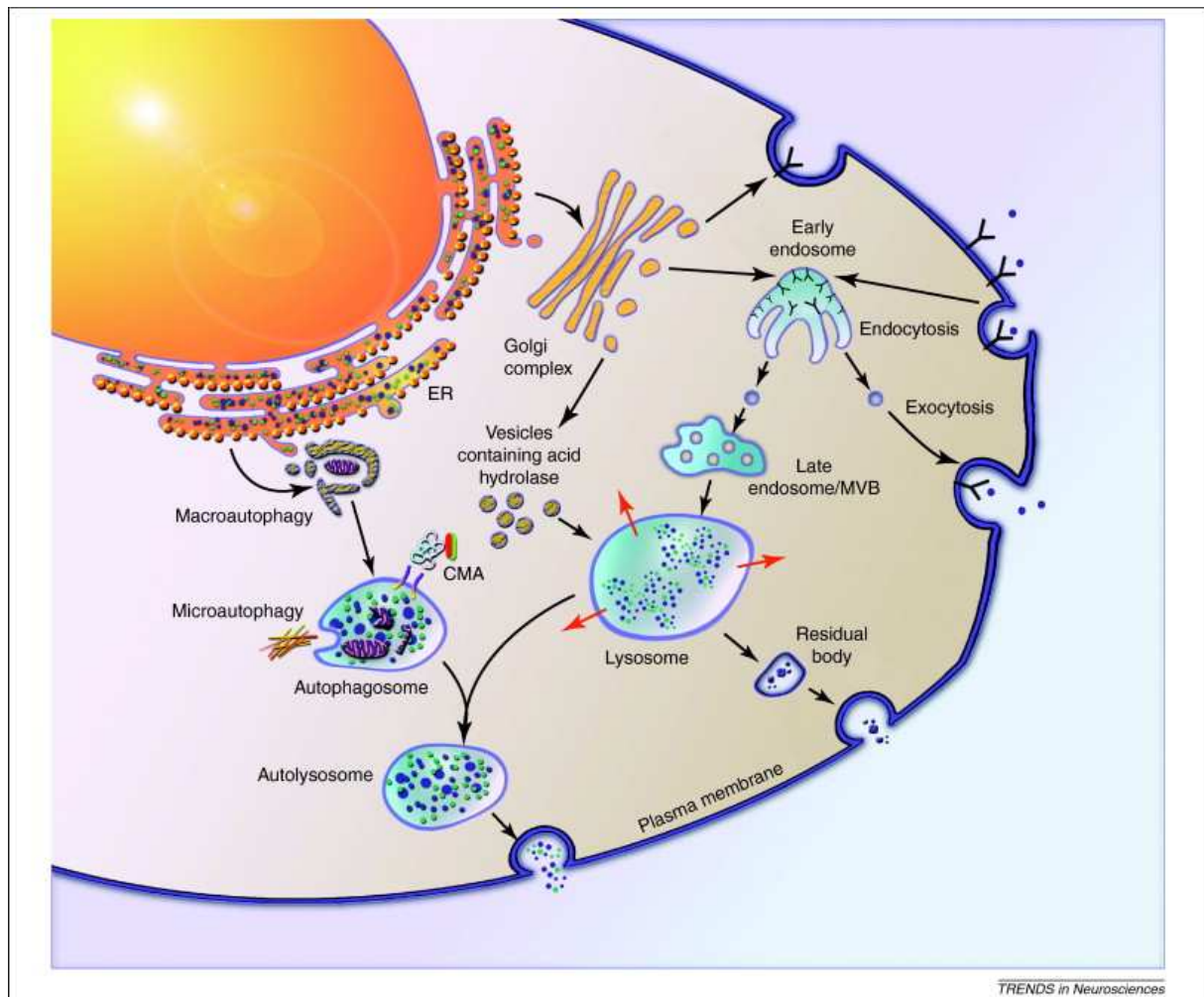


그림. 리소좀 연관 네트워크

- 오토마지 마커

- 오토파지의 이상은 치매와 밀접하게 관련되어 있고, 이상 여부를 마커 단백질의 양 분석을 통해 쉽게 판정할 수 있음. 게다가 가장 수월하게 확보할 수 있는 인체 자원인 혈액 분석을 통해 오토파지의 이상 여부를 판단할 수 있음. 또한, 점진적인 병인의 누적으로 발생하는 치매의 특성상, 오토파지 마커는 조기 치매 진단을 위한 유용한 바이오마커가 될 가능성이 큼
- LC3-II: lipidated 형태의 LC3는 오토파지 중에 있는 세포에 다량 존재하는 autophagosome과 autolysosome에 집중적으로 존재하므로 혈액 세포의 LC3-II의 양을 western blotting을 통해 측정하면 각 샘플의 오토파지 프로파일을 알 수 있음. 환자 조직으로부터 얻은 섬유아세포를 분석함으로써 살아 있는 환자 세포에서의 LC3-II의 양의 증감을 검증하고 나아가 LC-II의 면역염색을 통해 어느 단계에서 오토파지의 이상이 발생했는지도 알아낼 수 있음
- p62: 오토파지에 의해 분해되는 대표적인 단백질로서 오토파지의 활성을 보여주는 가장 대표적인 마커이고, 혈액 내에 존재하는 호중성 백혈구(neutrophil)의 p62 양을 western blotting을 통해 측정함으로써 샘플 간의 오토파지 활성을 비교할 수 있음.

섬유아세포 분석을 통해 살아 있는 세포에서의 p62 양의 차이를 검증할 수 있음

- 리소좀 활성화: 리소좀은 오토파지의 타겟 물질들을 실제로 분해하는 소기관으로 그 활성화에 따라 전반적인 오토파지의 변화를 유발하기에 다양한 관련 질환들의 원인 기관으로 알려져 있음. 섬유아세포를 통해 리소좀의 활성을 다양한 방법으로 확인할 수 있으므로 리소좀의 활성 역시 새로운 바이오마커가 될 수 있음
- 기타 오토파지 마커: BECN1, NBR1, Grp78/BiP 등의 양은 혈액 세포 및 섬유아세포를 이용한 western blotting을 통해 분석할 수 있음

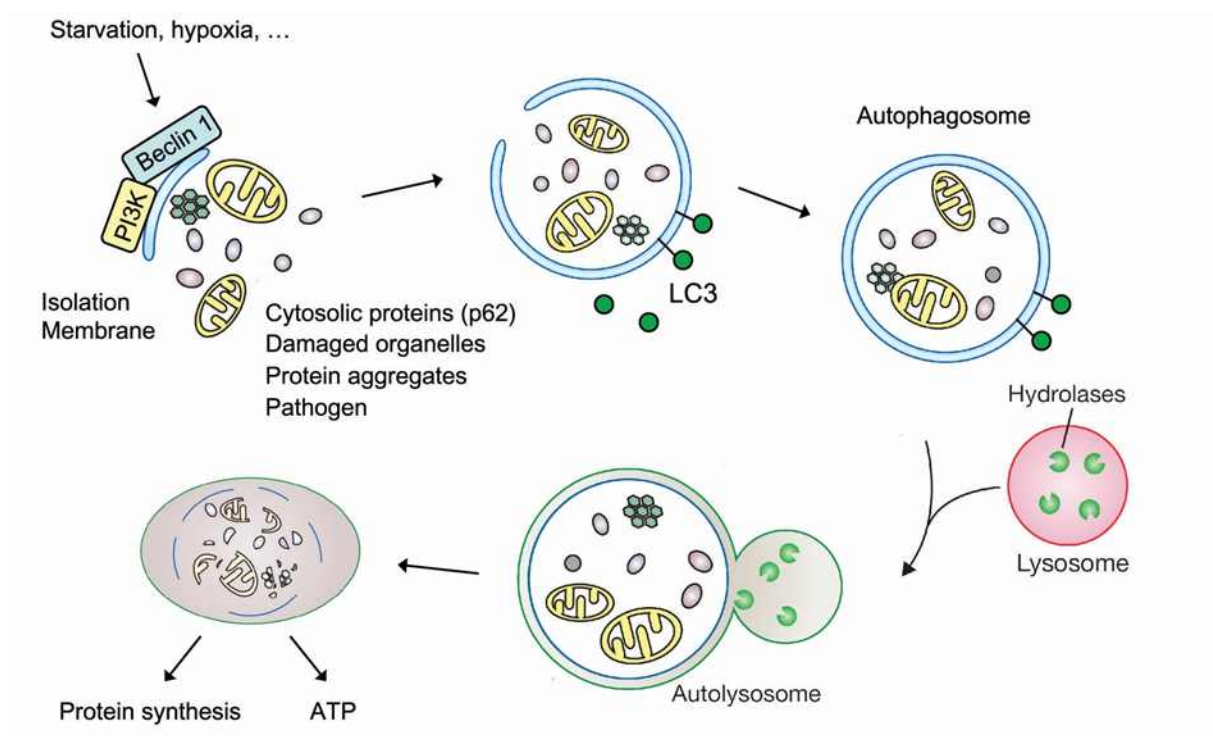


그림. 오토파지 과정 및 오토파지 마커

- 혈관성 치매 연관 단백질

- 뇌척수액을 이용한 사전 연구: Tau, p-tau, A β 42, ApoA-I, ApoA-II, Albumin, Immunoglobulin G, C3a, Cystatin C, Ubiquitin 3a, Secretogranin V, C4a 등의 단백질은 혈관성 치매 환자들의 뇌척수액에서 변화가 있다는 보고가 있으므로 혈액 세포 및 섬유아세포 내 단백질 분석을 통해 정확성과 실용성을 검증
- 혈장을 이용한 사전 연구: C-reactive protein, Lipoprotein A, BACE1, NEP, s-RAGE 등의 단백질은 혈관성 치매 환자들의 혈장에서 변화가 있다는 보고가 있으므로 혈액 세포 및 섬유아세포 내 단백질 분석을 통해 정확성과 실용성을 검증

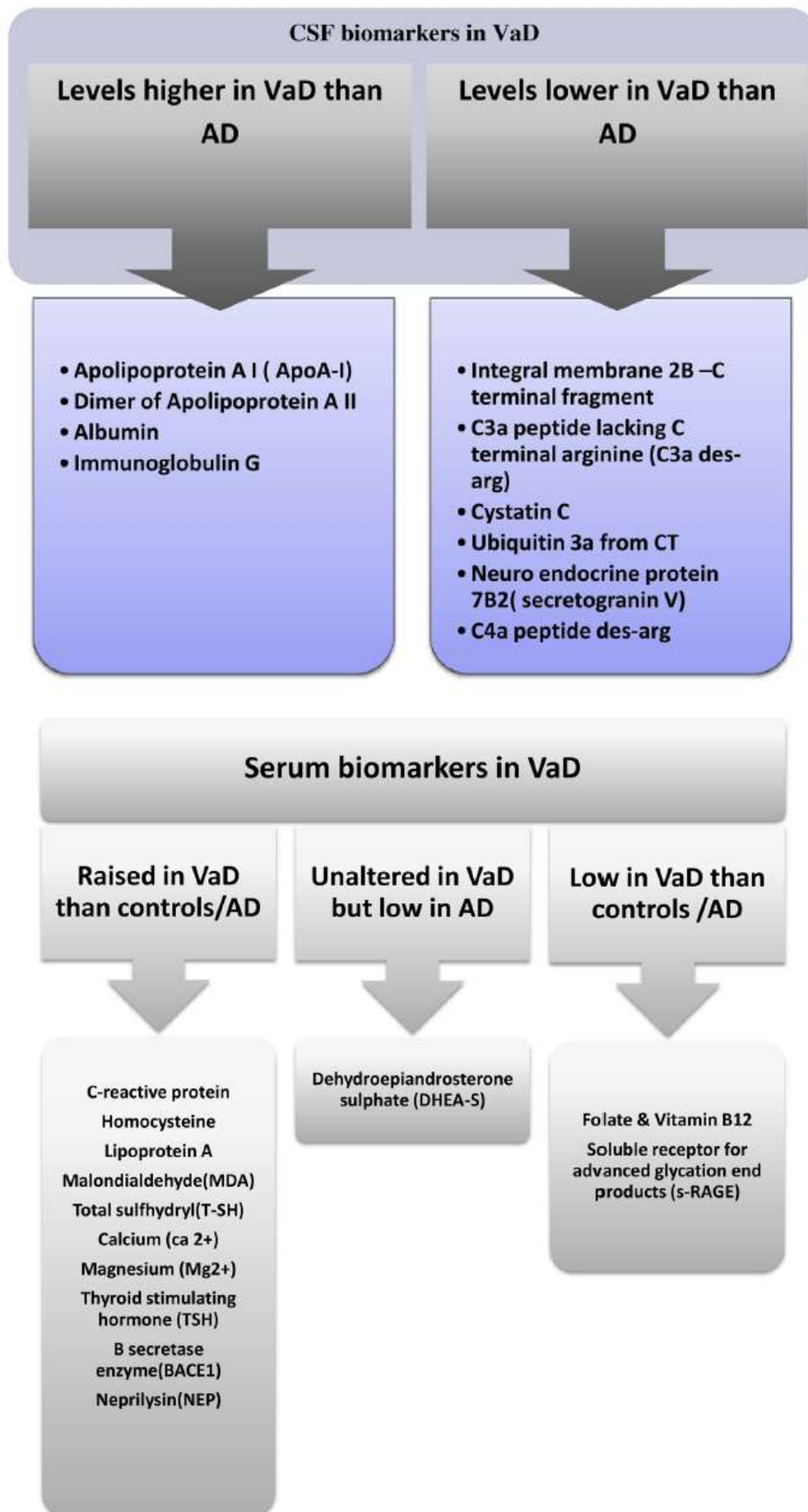


그림. 혈관성 치매 바이오 마커 후보군

- 기타 바이오마커 후보 물질

- sAPP α , Ubiquitine, p53, Bcl-2, SOD1, VCAM-1, ICAM-1: 치매 환자들의 뇌척수액, 혈액, 섬유아세포 등에서 증가하거나 감소해 있다고 보고되어 있음. 혈액 세포 및 섬유아세포를 이용한 western blotting을 통해 분석할 수 있음

구분	인체 자원	바이오마커 후보 물질	분석 방법
기존 치매 마커	혈액 세포, 섬유아세포	A β 42, Total Tau (t-tau), Phospho-tau-181 (p-tau-181)	ELISA, Western Blotting, EMR 데이터 분석
리소좀 네트워크	혈액 세포, 섬유아세포	LAMP-1, LAMP-2, LC3, Rab3, Rab7	Western Blotting, EMR 데이터 분석
오토파지	혈액 세포, 섬유아세포	LC3-II, p62, 리소좀 활성도, BECN1, NBR1, Grp78/BiP	Western Blotting, 면역염색법, Live Cell Imaging, EMR 데이터 분석
혈관성 치매 연관	혈액 세포, 섬유아세포	Tau, p-tau, A β 42, ApoA-I, ApoA-II, Albumin, Immunoglobulin G, C3a, Cystatin C, Ubiquitin 3a, Secretogranin V, C4a, C-reactive protein, Lipoprotein A, BACE1, NEP, s-RAGE	Western Blotting, EMR 데이터 분석
기타	혈액 세포, 섬유아세포	BACE1, sAPP α , Ubiquitine, p53, Bcl-2, SOD1, VCAM-1, ICAM-1	Western Blotting, EMR 데이터 분석

표. 세포 내 분석을 통한 바이오마커 후보 물질 동정 계획 Neuromolecular Med. 2014; Autophagy. 2016; Trends Biotechnol. 2011

(5) 연구 결과의 실용화 전망

- 진단 키트 개발: 새로 발굴된 치매 바이오마커를 이용한 치매 혹은 아형별 치매 진단 키트 개발이 가능함
- 약효 및 약물부작용 검증
 - 인체 자원을 이용한 기존 약물의 약효 및 약물부작용 검증: 기존 약물에 대한 치매 아형별 바이오 마커 분석 결과를 토대로 잠재적인 환자의 아형 진단과 더불어 치료 약물 효과 및 부작용을 조기에 예측할 수 있음. 이를 통해 기존 약물 효과의 극대화과 동시에 비용 절감을 기대할 수 있음
 - 인체자원이 신약개발의 플랫폼으로 기능할 가능성을 테스트: 대규모로 수집되었고 아형별로 분류된 치매 환자의 섬유아세포 세포주는 살아 있는 상태이므로 진단뿐 아니라 약효를 테스트하는 자원이 될 수 있음. 전임상단계 혹은 임상단계의 항치매 신약 후보 물질을 섬유아세포에 처리하고 약효 및 부작용을 검사하는 틀을 개발함으로써 전체적인 신약 개발 비용을 절감하고 개발 기간을 단축하는 효과를 기대할 수 있음

라) 행동지표

(1) 수면/일주기리듬 행동지표 연구의 필요성

- 일주기리듬과 치매의 강한 상관관계는 이미 잘 밝혀져 있음. 그간 상관관계의 방향성에 대한 논의가 있었는데, 최근의 보고에 따르면 일주기리듬 장애는 치매의 증상발생에 시간적으로 선행하며, 따라서 일주기리듬 변화라는 증상 자체 혹은 그와 관련된 다양한 생체정보가 치매의 조기진단 바이오마커로 활용될 가능성이 주목받고 있음.

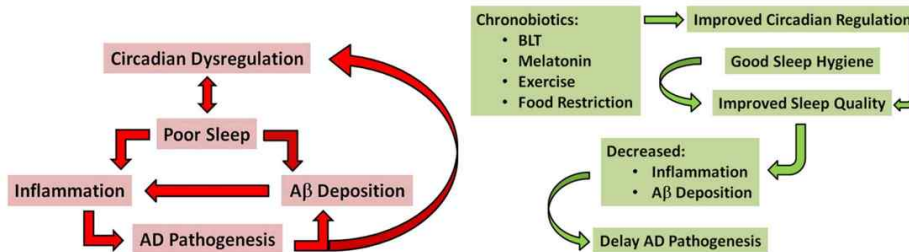
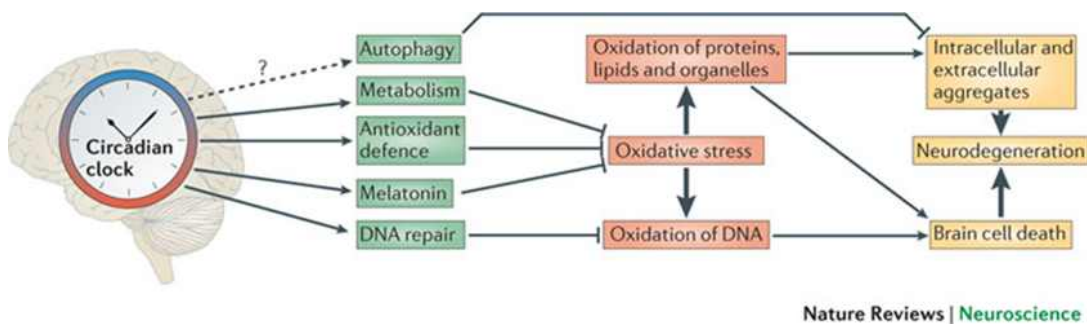


그림. 수면/일주기리듬과 치매 발병 및 진행의 상관관계

- 또한, 최근 일주기리듬의 이상이 알츠하이머치매의 원인물질로 알려진 아밀로이드베타의 형성을 가속화하여 치매의 경과를 악화시킨다는 보고들이 이어지면서 일주기리듬 측면에서 바라본 치매의 경과 및 예후에 관한 연구도 확장되고 있음. 게다가 일주기리듬장애를 보이는 치매전단계인 경도인지장애(mild cognitive impairment) 환자들에게 일주기리듬을 조정할 수 있는 광치료(bright light therapy)를 적용하는 것이 치매전환을 억제한다는 연구들도 보고되고 있음.



(2) 웨어러블 디바이스 기반 행동지표 연구의 필요성

- 웨어러블 디바이스(Wearable Device) 시장이 헬스케어 분야를 중심으로 발전함에 따라 개체 수준의 고도화된 생체정보(활동량, 수면주기, 체온, 빛의 양 등) 획득이 폭발적으로 증가하고 있음.
- 하지만 급증하는 웨어러블 디바이스(Wearable Device) 기반 생체정보가 질환의 예방 및 조기 진단, 치료 등에는 전혀 활용되지 못하고 있음. 그 이유로는, 첫째, 질환중심 행동지표가 충분히 연구되지 않았기 때문이며, 둘째, 상용화된 웨어러블 디바이스(Wearable Device) 기반

생체정보가 불특정 다수로부터 측정되고 임상정보들과 연계되어 있지 못했기 때문이며, 셋째, 개인정보 보호의 관점에서도 측정된 정보를 저장하거나 연구에 사용할 수 없었기 때문이다.

- 따라서 새로운 고도화된 바이오뱅크 구축 과정에서는 질환 중심으로 웨어러블 디바이스(Wearable Device) 기반 생체정보를 획득하여 행동지표를 연구할 수 있어야 하며, 이를 풍부한 임상정보 및 관련 빅데이터 자료들과 연계할 수 있어야 하고, 획득한 생체정보를 연구에 활용할 수 있도록 개인정보 보호의 문제를 해결하는 과정이 마련되어야 함.

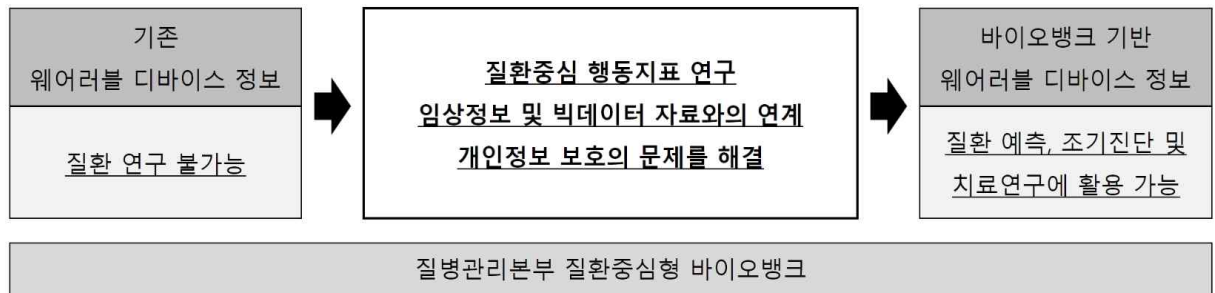


그림. 질환 중심형 바이오뱅크 기반 웨어러블 디바이스(Wearable Device) 정보의 연구 및 활용

(3) 행동지표 결과를 활용한 질병 연구 추진 계획

: 질병기전 및 진단 연구, 바이오마커 개발 및 실용화의 관점에서 접근할 수 있음.

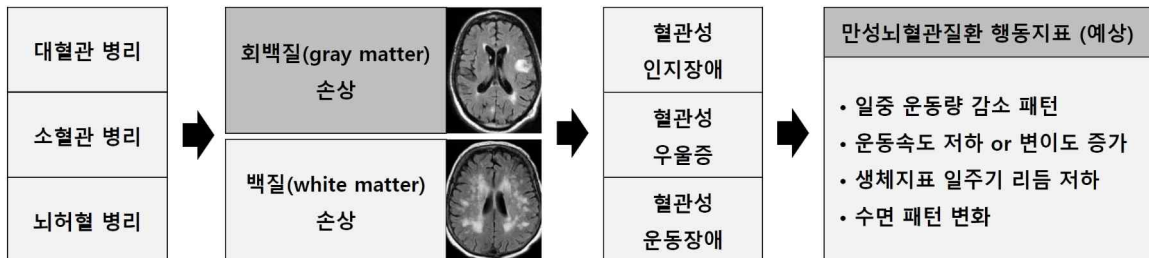


그림. 만성뇌혈관질환에 따른 행동지표(예상)

- 치매환자의 섬유아세포를 이용한 환자의 일주기리듬 지표 분석: 섬유아세포 (fibroblast)의 일주기리듬 관련 실험적 특성(in vitro)은 조직 공여자의 실제 일주기리듬 양상과 상당 부분 연관된 것으로 알려짐. 본 연구진은 섬유아세포 (fibroblast)을 채취하고 배양한 후에 혈장쇼크(serum shock)를 주어 생체리듬을 동기화(synchronize)한 이후 각종 지표에 대한 연구를 진행할 것임. 구체적으로는 1) RT-PCR 및 Real-time luciferase assay 기법을 통해 생체시계기전 관련 유전자 발현의 일주기리듬 이상과 인지기능 저하의 상관성 분석 2) EMR 데이터에 기반을 둔 각종 임상정보, 혈액샘플정보 등과 연계하여 새로운 생체시계관련 지표가 환자의 진단, 예후 예측에 유용한지에 대한 유의성 분석을 진행하고자 함.

- 운동량 및 수면 패턴 분석: 운동만성뇌혈관질환(혈관성 치매 및 혈관성 우울증)은 혈관병리

및 뇌 허혈로 인한 뇌기능 저하를 유발하며, 이는 운동피질이 분포하는 회백질을 직접 침범하거나 운동신경세포의 축삭(axon)이 분포하는 백질을 침범함으로써 다양한 운동관련 장애를 보이는 것으로 알려져 있음. 따라서 웨어러블 디바이스(Wearable Device)를 이용해 수면 패턴 붕괴, 일중 운동량 등의 행동 지표 등을 측정하고 이를 임상소견, MRI, 아밀로이드 PET, 오믹스, 세포분석결과, 임상빅데이터 등과 연계함으로써 질병기전 혹은 진단 특이적 행동지표 바이오 마커 확립에 활용할 것임. 이를 토대로 아래 그림에서와 같이 환자의 진단 세부아형 분류에 적용해볼 수 있음.

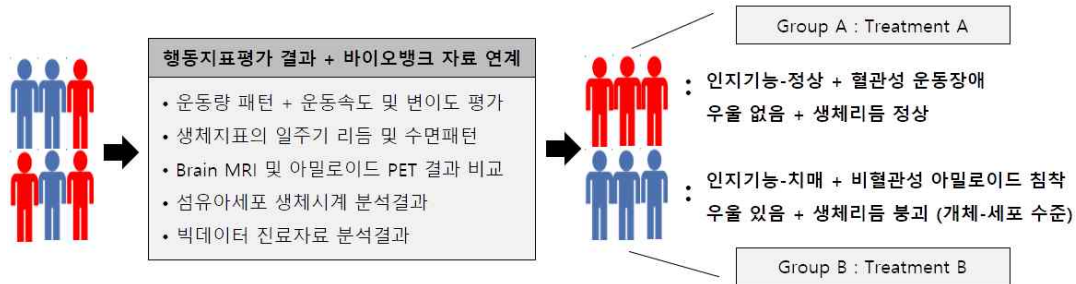
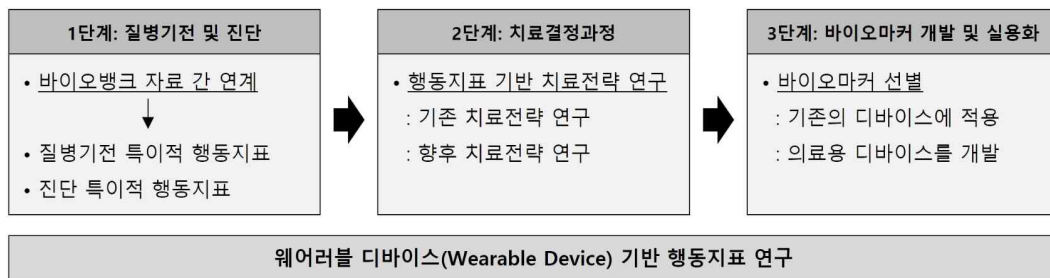


그림. 행동지표평가 결과와 바이오뱅크 자료 연계를 통한 진단 세부아형 분류 개념도

- 바이오마커 개발 및 실용화: 질병기전 혹은 진단 특이적 행동지표 중에서 바이오마커로 활용될 수 있는 지표를 선별하고, 이를 헬스케어 및 의료용 웨어러블 디바이스(Wearable Device) 전문 업체들과 협업하여 실질적으로 디바이스에 적용하거나 새로운 제품개발을 통해 실용화할 수 있는 방안을 연구할 수 있음



2) 인체유래물과 연계 자원을 활용한 연구

가) 혈관성 인지장애 환자에서의 아밀로이드 PET 유용성 확인을 위한 임상 연구

(1) 연구의 개요

혈관성인지장애 환자에서의 ...



(2) 연구 방법

- 혈관성 인지장애 환자들을 연구에 등록함
- 담당 의사로부터 진단, 진단에 대한 확신 정도, 치료 계획에 관한 설문지가 포함된 CRF를 얻음
- CRF를 얻은 후 1~3개월 이내에 Florbetaben PET를 시행함
- Florbetaben PET 검사 제시 후 1~2개월 사이에 진단, 진단에 대한 확신 정도, 치료 계획을 CRF로 얻음
- 이후 진단, 진단에 대한 확신 정도, 치료 계획의 변화가 있는지를 분석함

	Baseline (0 day)	Visit1 (0-30days)	Visit2 (30-90 days)	Visit3 (90±45 days)
피험자 선정 및 설명 및 동의		○		
의사 설문지 작성	○	○		○
신경심리검사시행	○			
뇌 MRI 시행	○			
아밀로이드 PET 시행			○	
아밀로이드 PET 결과 report				○

표. PET 이용 연구

(3) 아밀로이드 PET (Florbetaben PET) 촬영 방법

- 시험이 진행되는 동안 피험자는 PET 테이블에 누워 PET 안에 위치하게 되며 촬영 전에 스티로폼 재질의 쿠션을 이용하여 피험자의 움직임을 최소화할 것임. 환자가 검사 때 가만히 있지 못하고 움직일 경우에는 midazolam 3mg iv로 투여하고, 그래도 움직일 경우에는 2mg을 추가 투여할 예정임. 계속 움직일 경우에는 실패한 것으로 간주함
- 투여량: 성인환자에게 300MBq 플로르베타벤(18F)(8.1mCi)에 해당하는 양을 정맥투여함. 최소 투여용량은 240MBq 이며 최대 투여용량은 360MBq임. 이 약 0.5~10mL로 유효 용량인 300 MBq를 투여해야 함
- 투여방법: 플로르베타벤(18F)은 단회정맥주사로 6sec/mL로 투여함. 투여 후 생리식염수(9mg/mL, 0.9%) 약 10mL로 관류(flushing)함. 이 약의 투여량이 0.5~1mL일 경우 약 1mL 용량의 주사기를 사용하며 생리식염수로 관류(flushing)함. 이 약의 혈관외유출(extravasation)을 피하기 위해서 반드시 정맥에 주사해야 함. 최종 투여환자(제조시간으로부터 장시간 경과한 약을 투여받는)에 대한 최종 투여량은 적절한 붕괴상수를 사용하여 합성 후 시간(End of synthesis, EOS)으로부터 계산되어야 함. 이 약은 희석하여 사용하지 않음
- 영상 획득: 이 약을 정맥주사하고 약 90분 이후 20분의 영상획득 시간을 가짐. 환자는 영상을 확인하는 PET 스캐너 필드에 반드시 머리가 정중앙으로 똑바로 위치해야 함. 영상재구성은 단층 픽셀(transaxial pixel) 크기 2.0~3.0mm와 함께 감도보정을 포함함
- 예측 부작용: 아밀로이드 PET 사용 부작용은 현재까지 보고된 바 없음. 영상 검사를 위한 의약품으로 극소량이므로 인체에 별 해가 없을 것이며 이미 외국에서는 많이 사용하고 있음. 동물 독성실험 과정을 통해 안전성이 입증됨

(4) Amyloid PET에 대한 임상 유용성 평가

- amyloid PET 시행 전후 진단의 변화, 진단에 대한 확신도, 향후 management에 미치는 영향을 확인함
- 진단의 변화
 - Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease
 - Subcortical vascular mild cognitive impairment
- 진단에 대한 확신도 : %로 표시

- 향후 management의 변화

- 약물의 변경
- 항콜린에스테레이즈 약물의 시작
- 항콜린에스테레이즈 약물의 중단
- 항콜린에스테레이즈 약물의 지속
- 다른 약물의 시작
- 다른 약물의 중단
- 라이프스타일 변화 제안
- 환자와의 커뮤니케이션에서 나타난 변화 (의사의 진단에 대한 강한 신뢰도)
- 추가 검사
- 임상연구에의 등록
- 기타

- 통계기법

- 아밀로이드 PET 제시 전과 후 의사의 진단 변화, 진단의 확신도 변화, 치료 변화가 있는 지 paired t-test를 통해 분석
- 아밀로이드 PET 양성과 음성 환자의 PET 시행 전 진단의 확신도를 Independent sample t tests를 통해 분석
- 아밀로이드 PET 이후 진단이 바뀐 군과 바뀌지 않은 군 사이의, PET 시행 전 진단의 확신도를 Independent sample t tests를 통해 분석하고 $\alpha = 0.05$ 에서 검정

(5) 기대 효과

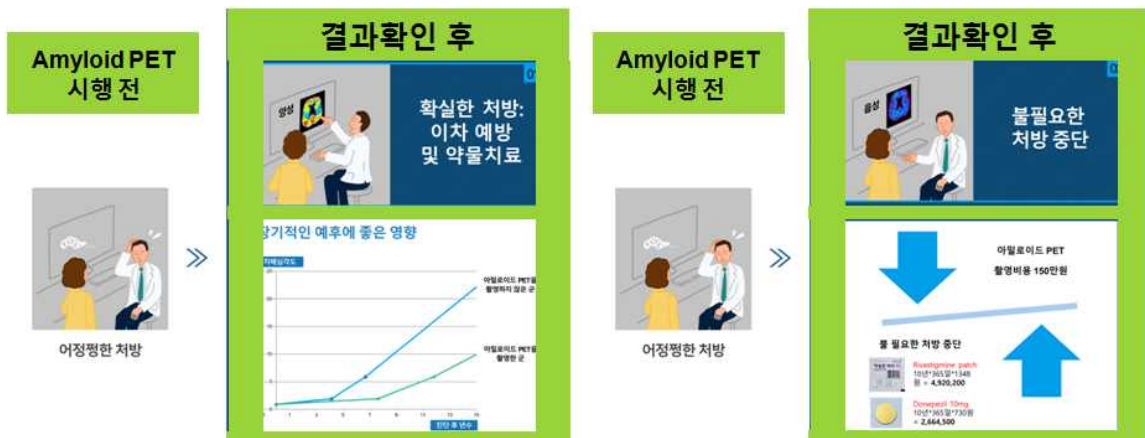
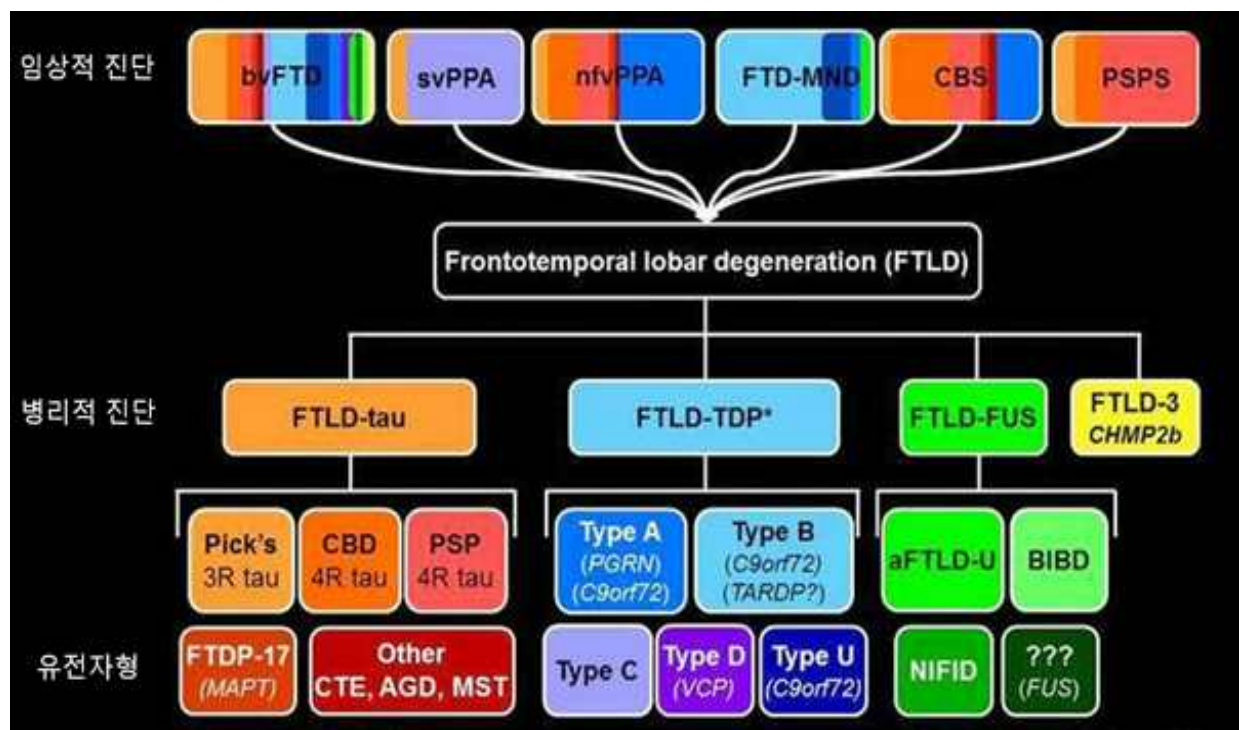


그림. 기대효과

나) 신경병리소견과 임상진단의 관련성 확인

- (1) 정상인지군부터 치매군까지 다양한 스펙트럼 환자군의 임상양상과 병리 burden의 일치도 및 차이점 확인
 - 임상진단에 따른 병리소견 및 인지저하의 정도에 따른 병리소견의 관련성 확인
 - 일반적으로 임상증상이 심할수록 심한 병리소견이 있을 가능성이 크지만 심한 병리소견이 있음에도 임상증상이 경한 경우와 임상증상이 심한데도 병리소견이 경한 경우와 같이 임상증상과 신경병리 결과가 불일치되는 경우 어떤 인자들이 영향을 미치는지 확인
 - 특히, 정상인지 기능을 가지고 있으나 심한 병리소견이 있는 환자들을 통해 건강한 뇌를 갖게 하는 요인을 확인
 - 정상인지군에서 나타나는 병리소견 및 노인노쇠와 관련된 병리소견 확인
 - 인지저하군에서 임상진단과 다른 병리진단을 보이는 경우의 확인 및 그 원인에 대한 분석



다) neuroimaging과 신경병리 소견간의 관련성 확인.

(1) brain MRI

- 신경뇌영상, 특히 brain MRI의 위축의 부위 및 정도, 백색질변성, 미세출혈 및 열공경색, 뇌경색 등과 같은 여러 인자를 이용하여 임상진단 및 임상경과를 예측할 수 있음
- 게다가 최근에는 뇌 두께를 측정하여 진단에 따른 특징과 임상양상과의 관련성 등을 보고 있음
- MRI 영상의 발달로 이전보다 높은 해상도로 기존에 확인하지 못했던 것들을 볼 수 있으나 이것들의 조직병리학적 확인이 필요함
- microinfarction, small vessel 등 최근 영상의 발달로 조금씩 확인하기 시작한 새로운 이미징 마커들과 실제 병리소견을 비교하여 이들의 정확도 및 예측도를 확인. 임상에서 이미지 마커를 활용하는 데 근거가 될 수 있음

(2) amyloid/tau PET

- amyloid/tau PET의 경우 기존의 사후에만 확인할 수 있었던 병리소견을 생전에 뇌영상을 통해서 확인하는 방법으로 최근 매우 활발하게 연구되고 있는 부분임.
- amyloid/tau PET을 통해 병리소견을 확인하고 종적 연구가 가능하다는 큰 장점이 있으나 이들이 항상 일치하는 것은 아님
- PET상에서 보이는 병리소견이 있는 부위와 신경병리검사를 통해 확인된 부위를 확인
- 이들의 일치도 및 차이점을 확인하여 임상에서 amyloid/tau PET 등을 촬영하고 판독할 때 어떠한 임상적 의미가 있는지를 연구

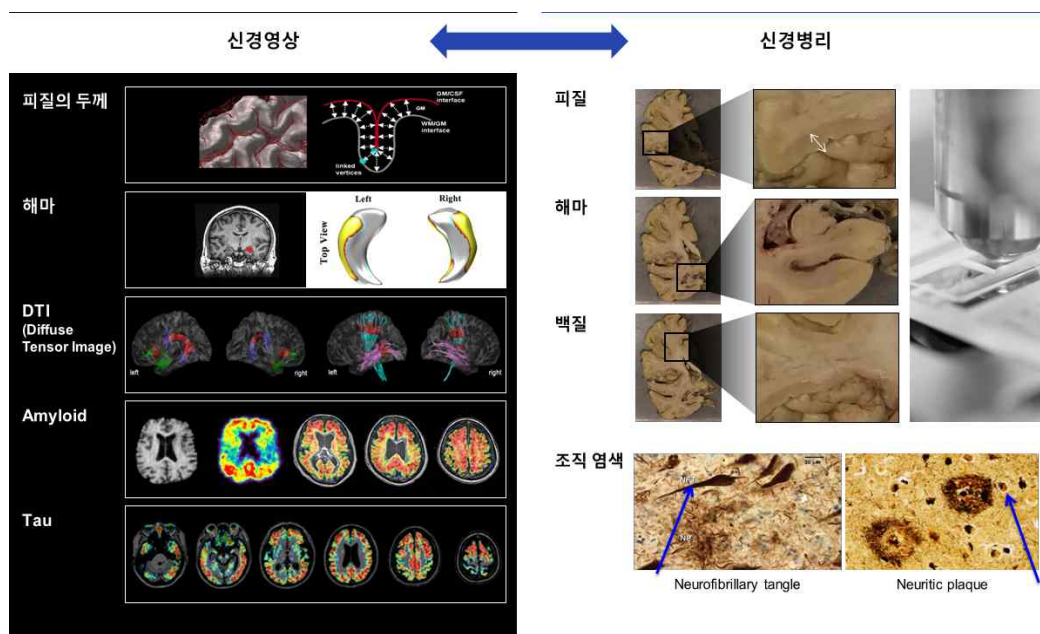


그림. 신경병리와 뇌영상 관련성 연구

라) 오믹스 기반 바이오마커 발굴

(1) 오믹스 분석 기기 회사인 Agilent Technologies와 상호 협력 연구 계획

- 오믹스/바이오마커 연구 분야의 세계적 선도 기업인 Agilent Technologies와 상호 협력을 통해 시너지 효과를 모색하고 있음
- Agilent Technologies는 본 과제가 지향하는 고도화된 인체자원 बैं킹에 대해 매우 높은 관심을 갖고 있으며 대학, 연구소와 R/D 기술 개발에 관한 많은 협력 경험과 노하우를 지니고 있음
 - 인체자원 종류와 특성에 따라 최적의 LC-MS 장비를 선택하는 기준,
 - LC-MS 조합을 구성하는 여러 장비들의 가지고 있는 장단점
 - 오믹스 분석을 위한 시료의 물리화학적 성질을 반영한 전처리 과정
 - 정성, 정량적 분석 방법에 따른 LC-MS 전략의 다변화
 - 인체 샘플 바이오마커 검증의 일반적 절차 및 효율적인 전략
- 본 과제 활용연구의 중요성에 대한 공통의 관심사 및 상호 unmet needs를 충족할 수 있는 협업에 대한 공감대를 바탕으로 향후 분석 장비 사용 및 교육 프로그램 등에 대한 구체적인 지원 계획을 논의
- Agilent Technologies와 open innovative lab facility 운영에 관해 지속적인 협력 모델 구축

마) 만성뇌혈관질환(치매) 환자 혈액을 통한 후성학적 연구

(1) 이룸황성주생식 연구소와 치매 후성학적 연구 진행

- 노인인지기능 개선 건강기능식품 개발을 위해 치매 및 경도인지장애 노인들의 혈액을 이용한 후성학적 연구를 진행
- 아주대병원이 운영하고 있는 경기도 광주 지역사회 치매코호트를 이용하여 수집된 혈액 자원을 이용하여 분석

Gene symbol	DB/resource category	Enriched terms associated with gene cluster	P-Value
NLRP7	INTERPRO	EF-HAND 1	8.80E-04
EPHA3	INTERPRO	EF-Hand type	1.10E-03
RIPK4	SP_PIR_KEYWORDS	calcium	3.70E-03
CERK	UP_SEQ_FEATURE	domain:EF-hand 1	9.90E-03
SLC17A4	INTERPRO	EF-HAND 2	1.60E-02
CLEC4C	GOTERM_MF_FAT	calcium ion binding	1.80E-02
SLC46A1	GOTERM_BP_FAT	carboxylic acid transport	8.50E-03
SLCO2A1	GOTERM_BP_FAT	organic acid transport	8.60E-03
S100A16			
S100A14	GOTERM_CC_FAT	cell fraction	1.50E-02
NKD1	GOTERM_CC_FAT	membrane fraction	1.70E-01
CABP5	GOTERM_CC_FAT	insoluble fraction	1.80E-01
GNA14	GOTERM_CC_FAT	plasma membrane part	9.30E-03
LDHB	SP_PIR_KEYWORDS	membrane	1.30E-02
SLC11A1	GOTERM_BP_FAT	defense response	1.90E-02
	GOTERM_CC_FAT	integral to plasma membrane	2.00E-02
	GOTERM_BP_FAT	receptor tyrosine kinase activity	2.20E-02
	GOTERM_BP_FAT	membrane receptor kinase activity	3.60E-02
	GOTERM_BP_FAT	inflammatory response	3.80E-02
	SP_PIR_KEYWORDS	nucleotide-binding	4.60E-02
	GOTERM_CC_FAT	extrinsic to membrane	7.60E-02

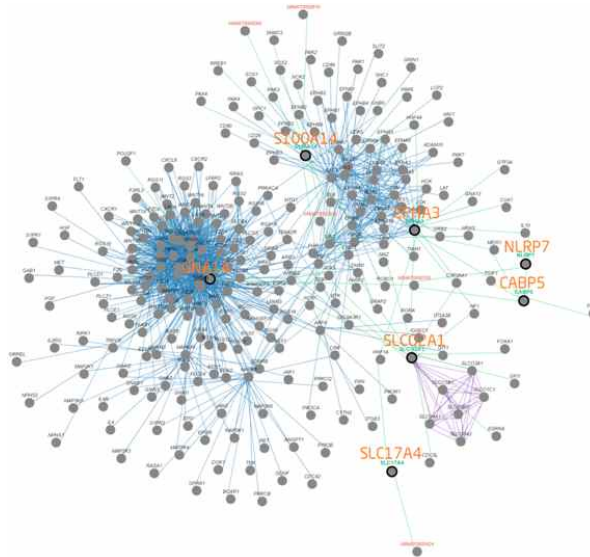


그림. 치매환자의 후성유전학적 특성

- 치매환자의 인체자원을 필요로 하는 기업체(이룸연구소)의 수요자 요구에 맞춰 적절한 인체유래물을 제공하고, 결과를 바탕으로 새로운 건강기능식품의 후보타킷을 모색

바) 라이프로그 데이터를 이용한 연구

(1) 본 연구 컨소시움에 참여한 헛트닷라이프와의 공동 연구

- 만성뇌혈관질환 관리에 필요한 라이프스타일 개입 방안을 모색하고 그에 따른 효과성을 바이오뱅크의 인체자원 및 정보자원을 통해 평가할 수 있음
- 다양한 Proof of Concept 연구 방안을 모색
- 헛트닷라이프는 의료정보 세부책임자와의 공동연구 경험을 공유

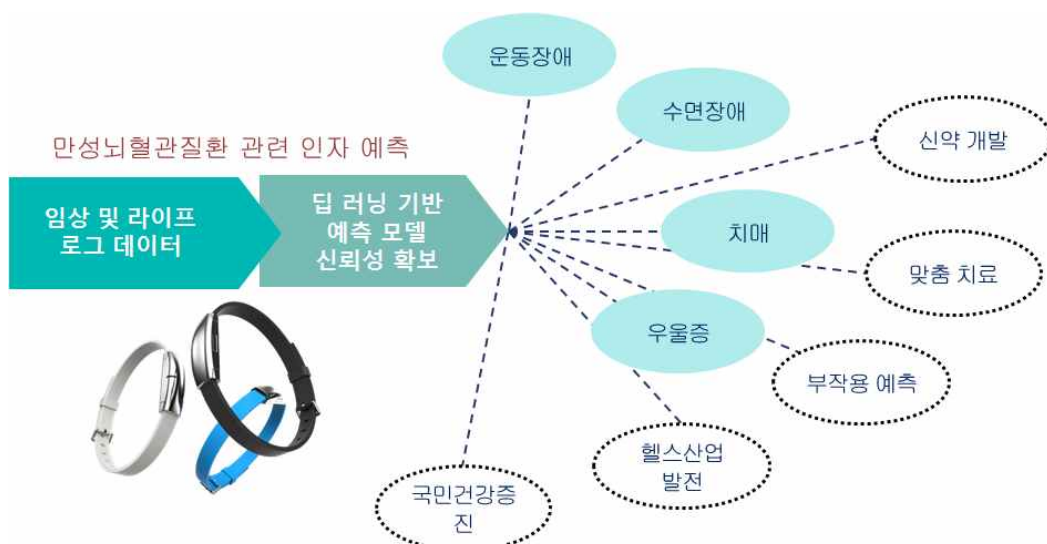


그림. 헛트닷라이프와의 공동 연구 기획

제5장 연구결과 고찰 및 결론

- 기존 바이오뱅크의 한계를 극복하고 연구 수요측면에서의 요구에 적합한 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 허브를 구축하고, 자원 수집 계획을 수립함
- 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 허브를 활용한 국내외 제약회사 및 의료기기 기업 등의 약효 및 약물 부작용 검증, 신약/진단키트 개발 등의 실용화 방안 모색

1. 연구결과에 대한 기여도, 기대효과 및 활용방안

가. 연구결과에 대한 기여도 및 기대효과

1) 확장형 바이오뱅크 구축을 통한 연구 기여도

가) 기존의 바이오뱅크 사업의 한계점

- (1) 기존의 바이오뱅크 사업은 수집건수 중심의 양적 성장을 추구하여 수집이 용이한 자원 확보에 집중, 특화자원 등 고부가가치 인체자원 확보에 미흡
- (2) 현재 수집된 자원은 대부분 진단을 위한 기초연구로 활용되고 있으며, 연구수요 측면에서 즉시 사용할 수 있는 임상·역학 정보가 연계된 자원 확보가 부족
- (3) 향후에는 보건의료 R&D의 고부가가치 성과창출에 기반이 될 수 있는 고품질 인체자원 수집 필요

나) 연구수요 측면에서의 요구

- (1) 정부의 2011년부터 2014년까지 만성뇌혈관질환 관련 R&D 투자금액은 암 질환 관련 R&D 투자금액의 10분의 1 수준에서 5분의 1 수준으로 점차 증가함
- (2) 정부의 만성뇌혈관질환 관련 연구 투자금액은 전체적으로 증가하는 추세이며 2014년 투자금액은 2011년 대비 약 2.8배 증가함
- (3) 국내외 제약기업 및 의료기기 회사는 약효 및 약물부작용 검증, 진단키트 개발 등 만성뇌혈관질환 관련하여 연구수요 측면에서 증가
- (4) 의사 중심이 아닌 연구수요에 적합하고 즉시 사용할 수 있는 임상·역학 정보를 바탕으로 국내외 제약기업 및 의료기기 회사에 맞춤형 바이오뱅크 서비스를 제공함

다) 확장형 바이오뱅크 컨소시엄 구축 및 연구내용

- (1) 표준화된 인체자원 및 관련 정보를 제공할 수 있도록 산, 학, 연, 병 컨소시엄 구성
- (2) 컨소시엄은 아주대학교병원을 중심으로 삼성서울병원과 인하대학교병원, 서울아산병원이 참여하며 임상네트워크 병원들과의 협업 구조를 구성함

연구항목 요약	
표준화된 인체자원 및 관련 정보 제공	고도화된 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포조직)
	신경병리/뇌은행 연계
	임상지표
	의료정보(임상EMR, 모바일데이터)
	뇌영상마커
	활용연구/오믹스
- 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 구축 및 개방형 네트워크 자원 활용 연구를 위한 산, 학, 연, 병 컨소시엄 구성 - 인체자원 수집 계획 수립 - 수요자 맞춤형 인체 자원 활용 방안 제시	

2. 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 구축 의의

가. 대상 질환 선정 이유와 본 컨소시엄이 사업 수행을 위해 보유한 장점

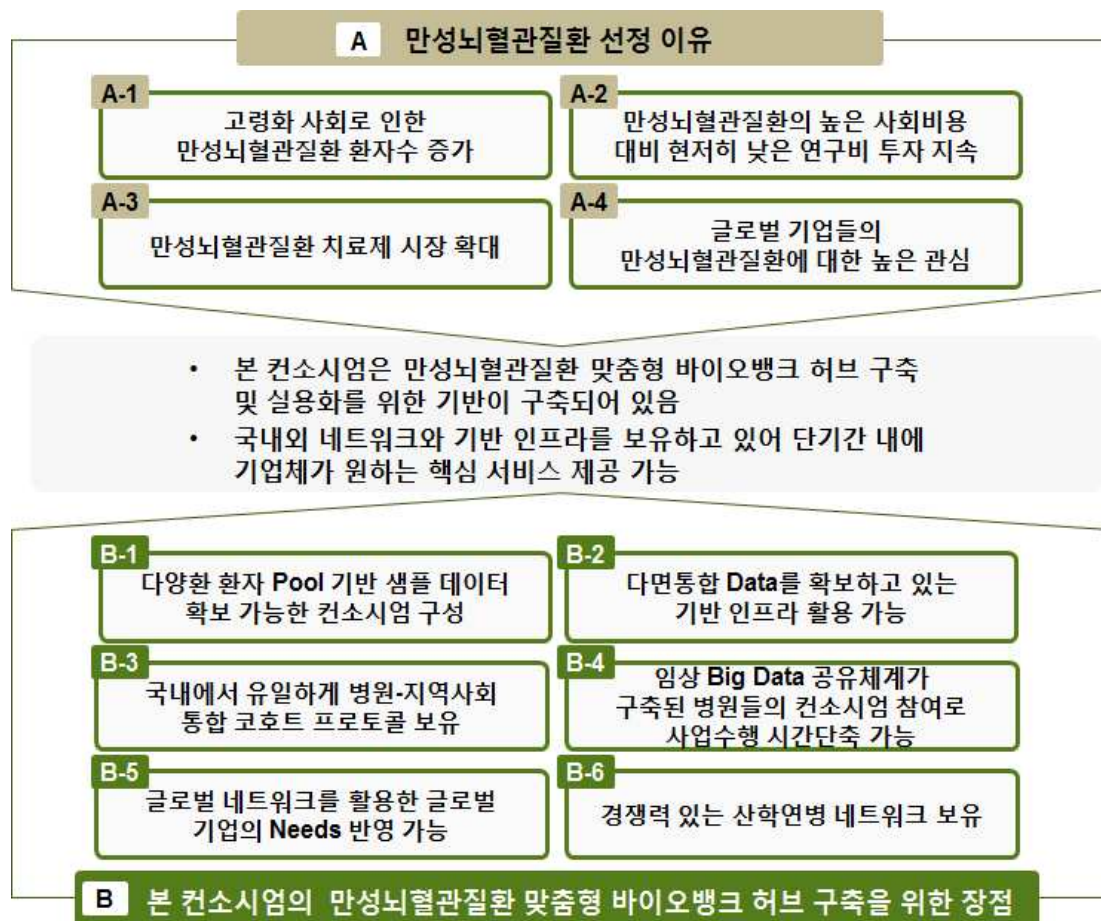


그림. 질환 선정 및 과제 수행을 위한 본 컨소시엄의 보유 장점

나. 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 허브 구축 및 실용화 (VISA; Verified Integrated Standardized Available)



그림. 맞춤형 바이오뱅크 허브 모델

3. 기대효과 및 활용

가. 기대효과

1) 사회적, 기술적, 정책적 기대효과

가) 사회적 효과

- (1) 인체자원 활용관련 이슈들에 대한 이해관계자 간의 대화 촉진을 통해 갈등 해소, 범국가적인 합의 도출을 통한 협력 문화 확산
- (2) 만성뇌혈관질환 관련 신약 개발 및 맞춤 의료를 촉진함으로써 국민의 삶의 질 향상 및 건강한 사회 실현
- (3) 바이오뱅크에 대한 수요자 대상 인식 제고 효과 및 인체자원 활용을 통한 성과창출 기대

가) 기술적 효과

- (1) 목표시장, 연구개발 대상 기술 및 R&D 전략에 대한 범국민적인 합의와 협력 네트워크 강화를 통해 글로벌 경쟁력 강화
- (2) 연구개발 성과 및 마일스톤과 기술개발이 연계된 효율적인 연구개발 차원 프로그램 기획과 효과적인 장애요소 극복을 통해 성과창출 극대화

나) 정책적 효과

- (1) 만성뇌혈관질환의 바이오마커 발굴 및 개발을 통하여 보건의료비용을 포함한 사회·경제적 비용 절감하고 적극적 활용정책 발굴

나. 활용방안

1) 만성뇌혈관질환 맞춤형 바이오뱅크 구축

가) 표준화된 인체자원 및 맞춤형(관련) 정보 제공

- (1) 고도화된 인체자원(혈액, 뇌척수액, 섬유아세포 조직)
- (2) 뇌영상마커
- (3) 신경병리/뇌은행 연계
- (4) 임상지표
- (5) 자원 활용 및 오믹스 분석
- (6) 의료정보빅데이터(EMR 및 모바일데이터) 기반 통합

1) 국내외 제약기업 및 의료기기 기업 등의 활용방안 예시

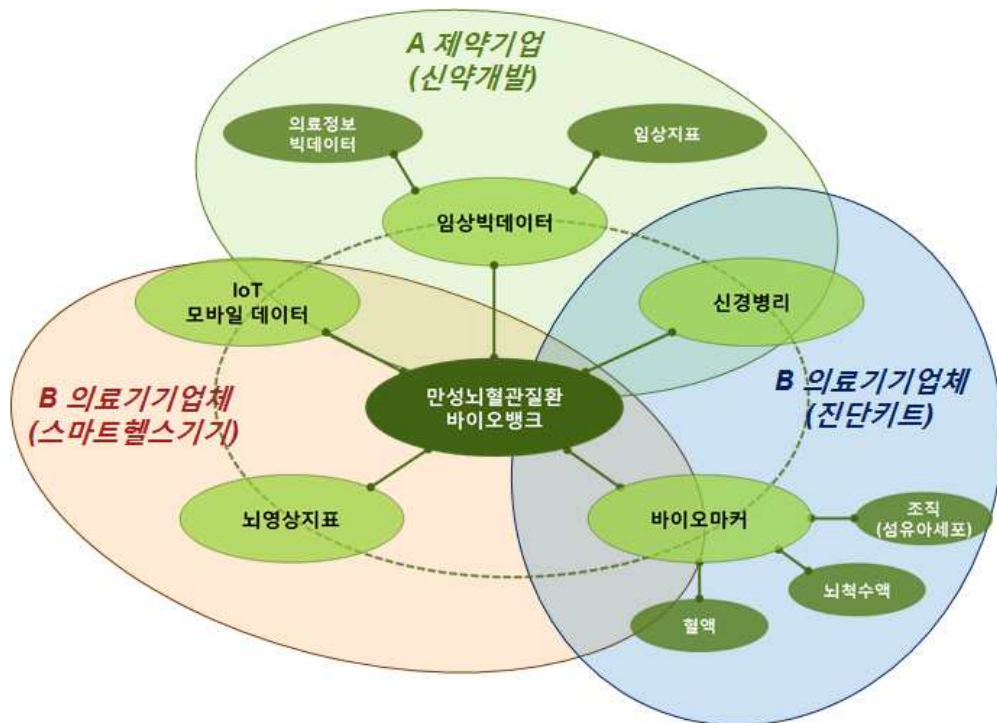


그림. 국내외 기업의 바이오뱅크 활용방안

- 가) 국내외 제약기업 및 의료기기기업은 만성뇌혈관질환 바이오뱅크 허브를 활용하여 개발하고자 하는 신약 및 의료기기에 대한 맞춤형 정보를 제공받음
- 나) 만성뇌혈관질환 바이오뱅크의 경우 연구수요자(기업 등) 대상으로 적합한 정보군을 선택하여 전향적 연구를 수행하는 데 서비스 제공이 가능함

2) 확장형 바이오뱅크 허브 활용방안

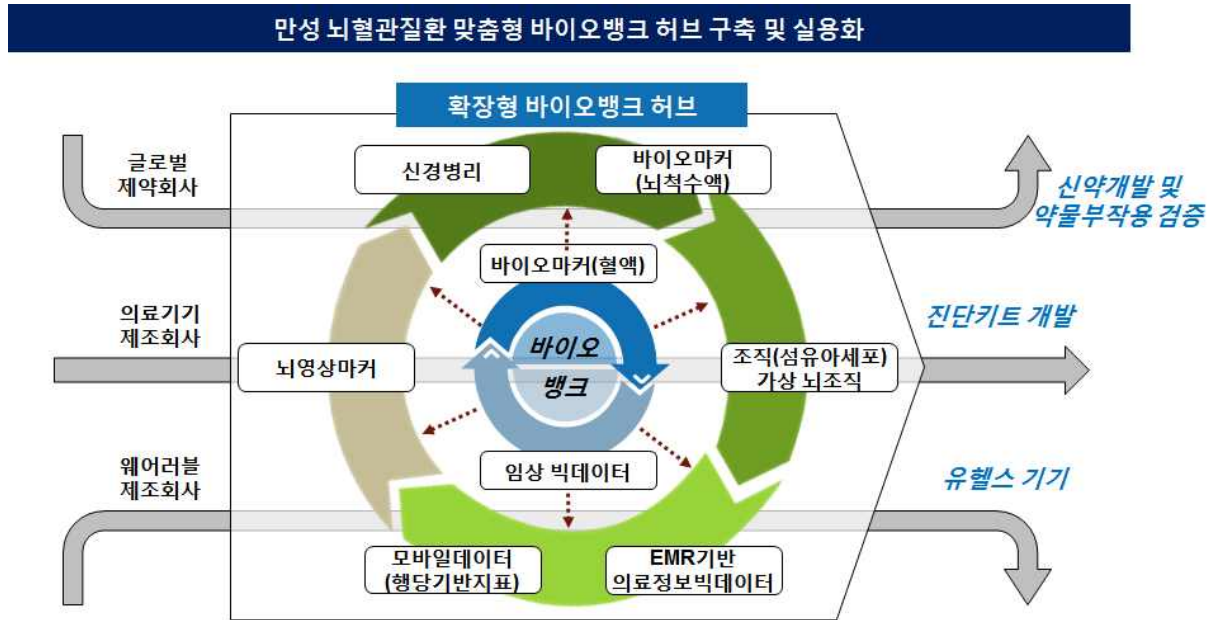


그림. 바이오뱅크 활용방안

- 가) 아주대학교병원 바이오뱅크는 국내외 제약기업, 의료기기회사 및 스마트헬스기업 등 다양한 연구수요를 충족하는 허브 역할 수행
- 나) 본 바이오뱅크는 바이오마커, 뇌영상지표, 신경병리, 섬유아세포 조직 및 의료정보 빅데이터 등을 제공하여 약효 및 약물부작용 검증, 신약/진단키트 개발의 연구를 수행

제6장 연구성과 및 활용계획

1. 연구성과

정책연구용역사업명	질환중심형 바이오뱅크 사전기획 (질병 A)
책임연구원	홍창형/아주대학교/정신건강의학

가. 정책 반영 및 정책 참조

'16년도 하반기 “질환중심형 바이오뱅크 구축 및 운영(민간경상보조사업)”사업 선정에 활용

나. 법령 제·개정 및 제도 개선

해당 없음

다. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
해당 없음								

라. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
해당 없음							

마. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
해당 없음						

바. 타연구/차기연구에 활용

해당 없음

사. 언론홍보 및 대국민교육

해당 없음

아 기타

해당 없음

2. 활용계획(종료일로부터 6개월 이내)

정책연구용역사업명	질환 중심형 바이오뱅크 사전기획 (질병 A)
책임연구원	홍창형/아주대학교/정신건강의학
부서/ 과제담당관	생물자원은행과/박혜경
활용구분	1. [] 법령 제·개정 2. [] 제도개선 3. [O] 정책반영 4. [O] 정책참조 5. [] 기타 성과

가. 정책 반영 및 정책 참조

'16년도 하반기 “질환 중심형 바이오뱅크 구축 및 운영(민간경상보조사업)”사업 선정에 활용

나. 법령 제·개정 및 제도 개선

해당 없음

다. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/ 국외	SCI 여부
해당 없음								

라. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/ 국제
해당 없음							

마. 지적재산권

번호	출원/ 등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
해당 없음						

바. 타연구/차기연구에 활용

해당 없음

사. 언론홍보 및 대국민교육

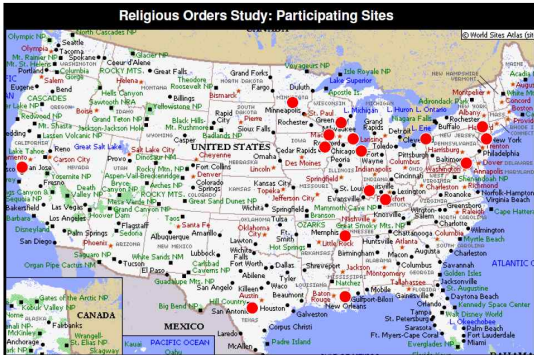
해당 없음

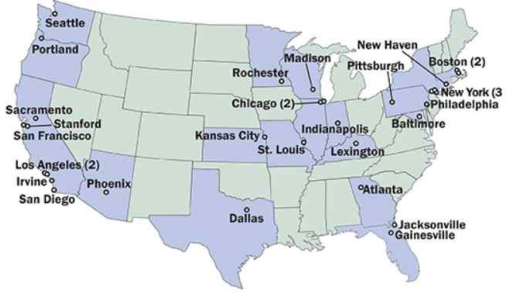
아 기타

해당 없음

제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보

※국내외 대규모 치매 및 뇌은행 연구

The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) 	○ 1958년부터 시행되었으며 US 전역에서 진행되고 있는 “oldest prospective study” ○ 나이가 들어감에 따라 신체적, 인지, 정신건강적으로 어떻게 변화하고 정상 노화나 병적상태에 따른 차이가 있는지 확인하기 위한 코호트 ○ 75세 이후부터 매년 인지기능 평가 시행 ○ 238명 사망 중 211명 부검을 하였고, 정상노화에서 형태학적, 생화학적 변화가 어떠한지, 알츠하이머병과 같은 퇴행성 질환의 초기 신경병리변화가 어떠한지 확인
The Religious Orders Study 	○ 1993년부터 시행된 US 전역에서 정상인지기능의 성직자를 대상으로 진행된 코호트 ○ 매년 임상양상, 혈액검사 시행 & 뇌부검 진행 ○ 1350명 중에서 675명 부검 시행
The Memory and Aging Project 	○ 1997년부터 Chicago 지역에서 정상인지기능을 가진 사람을 대상으로 한 코호트 ○ 매년 임상양상, 혈액검사 시행 & 부검 진행 ○ 1850명 중에서 650 명 부검 시행
Alzheimer's Disease Research Center (ADRC)	○ ADRC는 US 전역을 대상으로 하는 major medical institution으로 National institute on Aging에 의해 support되는 32개의 center로 이뤄짐

	○ 알츠하이머 치매 및 관련된 질병들에 대한 임상, 유전, 신경병리, 신경해부, 생화학, 신경심리, 신경정신학적 관점 등 다방면의 시각에서 연구를 진행
---	---

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
노인성 치매 임상연구센터 (CRCD)	1. 개요 2005년 이래 전국의 31개 병원의 신경과, 정신과 치매클리닉을 통해 치매연구를 위한 치매연구자들의 전국적인 네트워크를 구축 2. 방법 2005년부터 시작 9000명 이상의 정상군, 주관적 인지 저하군, 경도인지장애군, 알츠하이머병군, 허혈성 혈관성 치매군, 혈관성 경도인지장애군 등을 등록 - 약 2,500명이 추적되고 있음 - 피험자의 기본 정보, 병력, 가족력, MMSE 점수를 포함하는 자세한 인지기능 검사자료, 행동장애 이상, MRI 뇌영상 정보가 포함 - 매년 추적 검사가 이루어짐	1차 연구 종료 후 임상 코호트의 지속적인 유지 관리가 이뤄지고 있음 - 연구자의 자료 요청에 의해 축적된 자료를 이용한 학술 연구를 반개방형으로 진행함 - 현재까지 총 노인성 치매 임상연구센터 지원 연구 논문은 120여 건을 상회하며 심의 대기 및 진행 중인 연구 역시 90건에 이름
한국 ADNI	1. 목표 - 경도인지장애, 알츠하이머 치매, 피질하 혈관성치매 등 치매의 조기발견, 진단을 목표로 하고 있음 - 최적화된 평가지침 개발과 획득된 임상자료의 데이터베이스 구축을 목표로 함 - 뇌영상 조기진단 지표개발, 표준화 - 생물학적 표지자 측정 및 개발 2. 방법	연구 시작 단계임 - 알츠하이머 치매 및 유관 치매 질환군에 대한 장기 추적 코호트 구축 예정 - 임상자료, 뇌영상 자료, 생물학적 표지자 자료의 수집, 분석, 활용 기술 표준화 예정 - 국제 공동 연구 기반 확립 예정

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
	- 정상군 100명, MCI 200명, Dementia(알츠하이머병, 피질하 혈관성치매) 200명을 목표로 코호트를 구축하고 있음 - 추적연구를 계획 중임 - 웹 기반 영상자료 (MRI, PET)의 취합, 관리, 표준화 계획 중임	의료 경제화에 기여하고자 함
미국 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)	1. 개요 - 미국을 중심으로 시작된 다기관 관찰연구 - On-going longitudinal study - 알츠하이머병의 임상적 소견과 뇌영상 생물학적 지표를 추적하는 프로젝트임 2004년도 출범하여 미국에서 53개 센터, 캐나다에서 4개 센터가 참여함 2. 목표 - MCI와 AD에서의 임상, 인지기능, 뇌영상, 및 생물학적 표지자를 표준화된 방법으로 수집·분석하고, 이를 통해 AD의 조기진단과 경과 추적의 지표를 개발하는 것을 목표로 하였음 3. 방법 55-90세 사이의 정상군 200명, MCI 400명, AD 200명의 코호트를 구성하여 임상평가, 신경심리검사, MRI, PET, 혈액과 뇌척수액에서의 생물학적 표지자를 6개월에서 1년의 주기로 정기적으로 시행함 - 후속연구지원(ADNI-GO; ADNI-2, 2011)을 통해 총 350명의 정상군, 900명의 MCI, 400명의 AD 환자의 추적검사가 진행됨	- ADNI 연구의 결실로 치매영상기법 개발과 알츠하이머치매의 생물학적 측면 등 의미 있는 결과를 얻어내었음. - MCI와 AD환자 모두에서 MRI영상이 신경심리학적 지표보다 치매진행을 훨씬 잘 예측한다는 점을 밝혀냄 - MRI상에서의 뇌 위축이 환자의 인지기능을 잘 반영한다는 결과 등이 밝혀짐 - 임상연구에서 치료의 효과를 가장 효율적으로 살펴보는 방법이 MRI상의 뇌 위축의 변화를 보는 것임을 밝힘 - 이번 연구와 연관이 깊은 ADNI 연구의 큰 성과로, support vector machine (SVM)이나 relevant vector machine (RVM) 등을 이용하여 training dataset에서 pattern recognition 및 learning을 시키면, 새로운 대상자가

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
	- 유럽(E-ADNI)과 일본(J-ADNI)에서도 환자 등록 및 연구가 진행되고 있음. - 호주에서도 ADNI 연구가 Australian Imaging Biomarker and Lifestyle (AIBL)이라는 이름으로 진행되고 있으며, 60세 이상의 1112명(AD 211명, MCI 133명, 정상군 768명)을 recruit하여 이 중에서 250명에서 Brain MRI를 287명에서 PIB-PET을 시행하였음	진입했을 때 MRI의 뇌 구조의 pattern을 자동적으로 파악하여 그 대상자가 AD환자인지 정상군인지 분 해 줄 수 있는 classifier 개발의 가능성을 보여줌
AIBL (The Australian Imaging, Biomarkers & Lifestyle Flagship Study of Aging)	1. 개요 - 호주에서 2006년 11월 시작 - 알츠하이머병, 경도인지장애 및 건강한 지원자들로 구성된 전향적 종적 연구임. 2. 목표 - AD환자와 정상인간의 biological difference를 찾고자 함 - 정상인에서 symptomatic AD 발생에 영향을 미치는 biomarker, cognitive characteristics, health and lifestyle factor를 찾고자 함 3. 방법 2007년부터 60세 이상의 1,112명(AD 211명, MCI 133명, normal 768명)이 연구에 참여함 - 정상군은 media 광고를 통해 모집 - 다양한 biomarkers, 인지검사, 및 lifestyle factor를 조사함 18개월을 주기로 추적검사를 진행 중임	- 혈액학적 표지 연구 - 중등도의 진단적 유용성을 가지는 일부 후보 생물학적 표지자를 확인함 - 뇌구조: 정상인에서 amyloid accumulation이 많은 경우 빠른 뇌의 위축을 보임을 확인함 - Lifestyle 연구: 신체활동과 AD의 위험요인 규명 진행 중임
Worldwide ADNI	AD 관련 치매 질환 극복을 위하여 공통의 목표와 방법론을 적용하여 접근. 한국, 일본, 중국, 대만, 브라질, 아르헨티나 등 다양한 국가에서 다양한 형태로 지원 구조를 구현, 기획 중	World Wide Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative  World Wide Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative - About WW - North Amer - European AI - Japan ADNI - Australian A - Taiwan ADNI - Korea ADNI - China ADNI - Argentina A

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
	Japanese ADNI (J-ADNI) 1. 개요 • 동경대학의 Dr. Iwatsubo를 중심으로 일본 38개 센터가 참여하는 ADNI 프로젝트 • 일본 정부의 2개 부처, 11개의 제약회사로부터 공익적 연구비 지원: 연간 약 70억 원 규모. 2. 목표 • 알츠하이머병, 경도인지장애, 정상인에서 MRI, PET상에서의 장기적인 변화와 관련된 기준치를 정립하는 방법론 • 임상지표 조사, 신경심리검사, 혈액 및 척수액검사 등을 동시에 시행하여 신경영상 대리 표지자의 타당도를 조사 • 알츠하이머병의 질병 경과를 늦추는 약물들의 치료 효과 검증기법 개발 3. 방법 • 2008년부터 2010년까지 300명의 경도인지장애, 150명의 정상인, 150명의 알츠하이머병 환자들을 등록 • 2013년까지 추적 조사할 계획임 • MRI, PET 등의 영상검사, biomarker, 신경심리검사 등의 연구 디자인을 미국 ADNI와 최대한 공유함	

※OHDSI 권소시움

가. OHDSI 권소시움 분산 연구망

1) OHDSI 권소시움 개요

- 대규모 분석을 통해 관찰 데이터의 가치를 이끌어내고자 하는 국제적 학제간 공동 단체
- 임상의학, 생물통계학, 컴퓨터과학, 역학, 생명과학 등 여러 분야에 걸쳐 연구자, 환자, 공급자, 보험, 규제기관 등의 다양한 이해자 그룹으로 구성되어 있음

- DRN(Distributed Research Network) 형식을 기반으로 다양한 대규모의 데이터를 분석할 수 있는 도구를 개발 및 공개하고 있음
- 다양한 형식의 데이터를 용이하게 분석하기 위하여 OMOP(Observational Medical Outcomes Partnership)에서 개발한 CDM(Common Data Model)을 활용
- 현재 11개국의 약 6억 6,000여 명의 데이터와 연계 가능

Database	Data Type	Country	# of Patients (x1000)
AltaMed Health Services	EHR	USA	638
ARS	Claims	Italy	4,000
AUSOM (Ajou Univ. School Of Medicine)	EHR	Korea	2,610
BTRIS	EHR/CTDMS	USA	500
Clinical Practice Research Datalink (CPRD)	EHR	UK	11,560
CMSMedicare (Synthetic PUF)	Claims	USA	2,000
DARTNet Institute: CER2 Study	Clinical - 30 organizations	USA	1,300
Department of Veterans Affairs	EHR	USA	8,700
Flatiron	EMR	USA	732
HCUP NIS	Claims	USA	91,980
ICPI	EHR	Netherlands	2,000
IMS Ambulatory EMR	EMR	USA	25,000
IMS Ambulatory EMR - Canada	EMR	Canada	2,300
IMS Ambulatory EMR linked claims	Claims + EMR	USA	5,041
IMS Disease Analyzer - France	Claims	France	2,200
IMS Disease Analyzer - Germany	Claims	Germany	8,875
IMS Oncology Analyzer - France	Survey	France	4.2
IMS Oncology Analyzer - Germany	Survey	Germany	6
IMS Oncology Analyzer - Spain	Survey	Spain	4
IMS Oncology EMR	EMR	US	2,059
IMS Pharmetrics Plus	Claims	USA	105,009
Indiana Network for Patient Care	HIE	USA	11,900
Intermountain	EHR	USA	1,125
Japan Medical Data Center (JMDC)	Claims	Japan	2870
NHANES	Survey	USA	72
NYC-CDRN	EHR	USA	6,000
NYP/CUMC	EHR	USA	4,500
Optum ClinFormatics	Claims	USA	40,670
Premier	Hospital Billing	USA	107970
SAFTINet: Bi- State Primary Care Association	EHR-clinical information system; Medicaid claims	USA	100
SAFTINet: Cherokee Health Systems	EHR-clinical information system	USA	111
SAFTINet: Colorado Community Managed Care Network	“EHR-clinical information system; Medicaid claims”	USA	100
SAFTINet: Denver Health Hospital Authority	EHR-clinical information system; Medicaid claims	USA	250
San Francisco General Hospital	EHR	USA	500
SEER Medicare	Claims + Cancer Registry	USA	2,000
Stanford Clinical Data Warehouse (de-identified subset)	EHR	USA	2,011
Taiwan NHIRD	Claims	Taiwan	2,000
The Children's Clinic	EHR	USA	190
THIN	EHR	UK	10,000
Truven MarketScan Commercial Claims and Encounters (CCAE)	Claims	USA	121,850

Database	Data Type	Country	# of Patients (x1000)
Truven MarketScan Medicare Supplemental (MDCR)	Claims	USA	9,250
Truven MarketScan Multi-state Medicaid (MDCD)	Claims	USA	17,340
TUD	EHR (Hospital)	Germany	4,000
University of California, Davis	EHR	USA	2,200
University of California, Irvine	EHR	USA	1,400
University of California, Los Angeles	EHR	USA	4,100
University of California, San Diego	EHR	USA	2,200
University of California, San Francisco	EHR	USA	3,000
University of Pittsburgh Medical Center	Drug dispensing	USA	4.7
University of Texas	EHR (Outpatient+Billing)	USA	2,400
University of Washington WPRN	EHR	USA	23,327

표. OHDSI 컨소시엄 데이터 보유 현황

- 최근 OHDSI 컨소시엄은 6개의 서로 다른 데이터베이스를 활용하여 2가지 연구주제에 대한 분석을 단지 1시간 미만의 시간에 완료하여 결과를 발표함

2) OMOP 공통데이터모델

- OHDSI 컨소시엄에서 채택하고 있는 공통데이터모델로, version 5까지 개발되어 있음
- 다양한 관찰연구가 가능한 다목적성의 구조를 갖고 있음

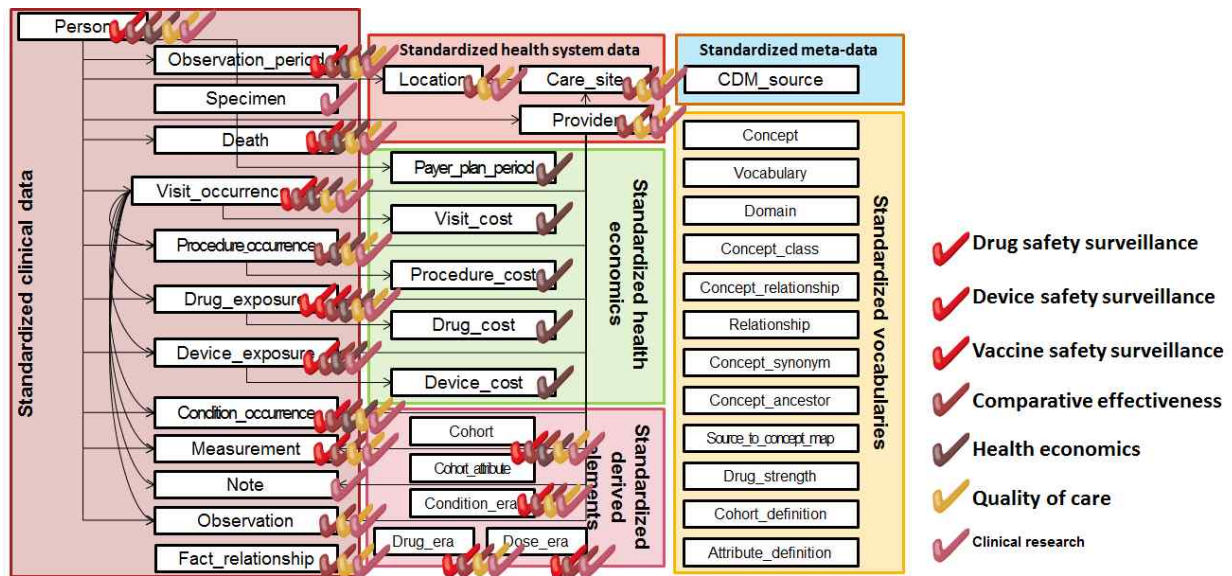


그림. OHDSI 컨소시엄의 OMOP CDM과 활용 영역

3) 기타 분산연구망과의 비교

- OHDSI 이외의 DRN들은 대부분 미국 국내 컨소시엄이거나, 컨소시엄의 표준데이터 및 분석 틀을 공개하지 않음

- 반면, OHDSI 컨소시엄의 경우, 국제적인 네트워크를 추구하고 모든 자료를 공개하고 있어 도입하는 데 큰 장점이 있음

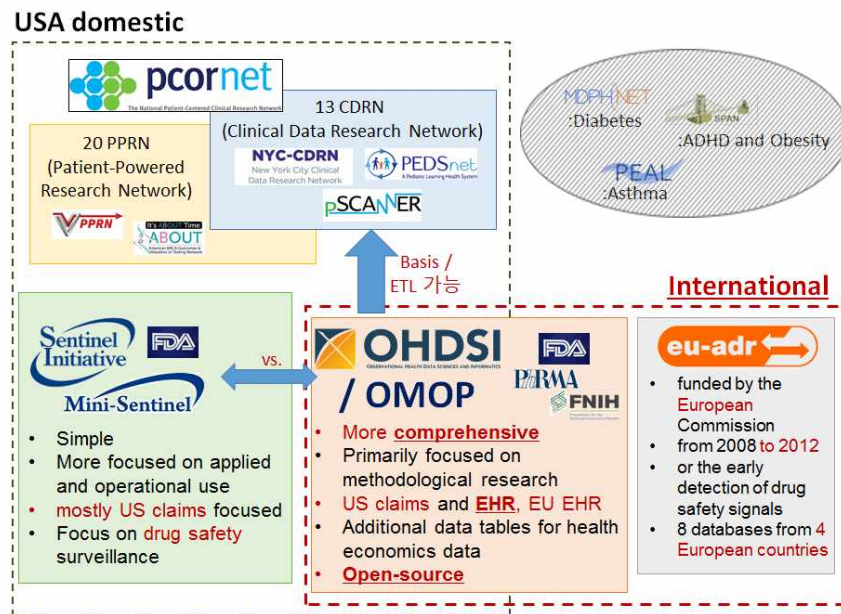


그림. 분산연구망 현황 비교

제8장 기타 중요변경사항

1. 연구비 항목 변경

연구비 변경사항					
비목	변경 전(원)	변경 후(원)	변경 사항		변경사유
			증감(원)	%	
인건비	2,000,000	2,000,000	0	0	
여비	600,000	200,000	-400,000	67	임차료 집행을 위한 예산조정
유인물비	1,000,000	3,000,000	2,000,000	200	공청회 등에 활용할 유인물제작 등의 비용 등 반영
전산처리비	762,500	762,500	0	0	
사약 및 연구용재료비	0	0	0	0	
회의비	11,400,000	8,732,000	-2,500,000	23	유인물비, 임차료 증액에 따른 예산조정
임차료	0	1,168,000	1,168,000	0	연구관련 전문가공청회 수행에 따른 장소임차료 발생
교통통신비	260,160	160,160	-100,000	38	유인물비, 임차료 증액에 따른 예산조정
위탁정산수수료	314,000	314,000	0	0	
연구활동비	816,159	816,159	0	0	
일반관리비	1,029,000	1,029,000	0	0	
부가가치세	1,818,181	1,818,181	0	0	
총액	20,000,000	20,000,000	0	0	

2. 연구원 추가

- 바이오뱅크 세부 책임연구자로 정재연 아주대학교병원 인체유래물은행 실무교수 참여
- 연구보조원 장미선 참여
 - 다기관, 다분야 참여 연구로 인한 연구 행정 부분 소요 증가
 - 과제 연구비 집행 요건에 맞추어 인건비 지급

제9장 연구비 사용 내역 및 연구원 분담표

1. 연구비 사용 내역

구분 \ 비목	금액(원)	구성비(%)	사용액	잔액
○ 인 건 비 소 계	2,000,000	10.00	2,000,000	0
책 임 연 구 원 (총 1 명)				
연 구 원 (총 14명)				
연 구 보 조 원 (총 9 명)	2,000,000	10.00	2,000,000	0
보 조 원 (총 1 명)				
○ 경 비 소 계	18,000,000	90.00	16,208,336	1,791,664
여 비	200,000	1.00	115,883	84,117
유 인 물 비	3,000,000	15.0	3,000,000	0
전 산 처 리 비	762,500	3.80	690,909	71,591
시 약 및 연 구 용 재 료 비	0	0	0	0
회 의 비	8,732,000	43.66	7,331,908	1,268,092
임 차 료	1,168,000	5.84	1,168,000	132,000
교 통 통 신 비	160,160	0.80	70,000	90,160
위 탁 정 산 수 수 료	314,000	1.57	285,455	28,545
연 구 활 동 비	816,159	4.08	699,000	117,159
부 가 가 치 세	1,818,181	9.09	1,639,015	179,166
일 반 관 리 비	1,029,000	5.15	1,029,000	0
계	20,000,000	100	18,029,170	1,970,830

9.2 연구분담표

구분	성명	과학기술인 등록번호	소속	직급	성별	분담율 (%)	전공 및 최종학위				업무
							학위	연도	전공	학교	
책임연구 원	홍창형	1011 6196	아주대학교병원 정신건강의학과	교수	남	10	박사	2008	노화 과학	연세 대학교	연구총괄
연구원	서상원	1012 2514	삼성서울병원 신경과	부교수	남	5	박사	2008	신경 과학	연세 대학교	임상/뇌영 상세부
연구원	김성윤	1005 5515	서울아산병원 정신건강의학과	교수	남	5	박사	2002	정신 과학	서울 대학교	임상/자원 수집
연구원	최성혜	1014 4712	인하대학교병원 신경과	교수	여	5	박사	2003	예방 의학	서울 대학교	임상/자원 수집
연구원	손상준	1117 1630	아주대학교병원 정신건강의학과	연구 조교수	남	7	박사	2013	정신 과학	연세 대학교	연구실무
연구원	임태성	1098 8639	아주대학교병원 신경과	진료 조교수	남	5	박사	2012	의학	아주 대학교	임상/자원 수집
연구원	정재연	1013 7017	아주대학교병원 소화기내과	교수	남	5	박사	2005	간장학	아주 대학교	인체유래물 은행
연구원	이용희	1007 9117	아주대학교병원 병리과	교수	여	5	박사	1996	병리학	연세 대학교	신경병리/ 뇌은행
연구원	김은영	1018 8462	아주대학교 의과대학 뇌과학과	부교수	여	5	박사	2000	신경 과학	아주 대학교	활용연구
연구원	이상운	1017 8037	아주대학교 의과대학 뇌과학과	부교수	남	5	박사	2002	생화학	서울 대학교	활용연구
연구원	장재락	1017 0139	아주대학교 의과대학 뇌과학과	조교수	남	5	박사	2009	생명 과학	서울 대학교	활용연구
연구원	윤덕용	1085 3698	아주대학교 의과대학 의료정보학과	조교수	남	5	박사	2016	의학	아주 대학교	의료정보/ 모바일
연구원	조성원	1007 2767	아주대학교병원 소화기내과 (인체자원은행)	교수	남	5	박사	1994	소화기 내과학	순천향 대학교	인체유래물 은행
연구원	김장희	1020 6198	아주대학교병원 병리과	부교수	남	5	박사	2012	병리학	아주 대학교	신경병리/ 뇌은행
연구원	김준미	1007 7195	인하대학교병원 병리과	교수	여	3	박사	1992	병리학	고려 대학교	신경병리/ 뇌은행
연구 보조원	노현웅	1117 1622	아주대학교 의과대학 뇌과학과	MD 조교	남	2	석사	2015	정신 과학	아주 대학교	활용연구
연구 보조원	장미	1126 5238	아주대학교병원 정신건강의학과	전공의	여	2	학사	2012	의학	아주 대학교	임상/자원 수집
연구 보조원	권연주	1087 0760	인하대학교병원 병리과	전공의	여	2	석사	2015	병리학	인하 대학교	신경병리/ 뇌은행
연구 보조원	진주현	1087 0761	아주대학교병원 인체자원은행	기사	여	2	석사	2000	미생물 학	아주 대학교	신경병리/ 뇌은행
연구 보조원	이정아	1089 7157	아주대학교병원 인체자원은행	연구원	여	2	학사	2002	보건 관리학	인제 대학교	인체유래물 은행
연구 보조원	남지선	1107 9903	아주대학교병원 인체자원은행	연구원	여	2	석사	2009	생화학	건국 대학교	인체유래물 은행
연구 보조원	강지현	1158 6911	아주대학교병원 인체자원은행	연구원	여	2	학사	2004	사회 체육학	수원과 학대학	인체유래물 은행
연구 보조원	권지선	1158 6976	아주대학교병원 인체자원은행	연구원	여	2	학사	2006	의상학	가천 대학교	인체유래물 은행
보조원	변은경	1158 5001	아주대학교병원 진료운영지원팀	대리	여	2	학사	2006	간호 과학	중앙 대학교	연구행정
연구 보조원	장미선	1131 7593	아주대학교병원 알레르기내과학교실	연구원	여	2	석사	2010	경영학	아주 대학교	연구행정
계	25					100					

제10장 참고문헌

1. Armstrong A : Lysosomal network proteins as potential novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, 16(1):150-60, 2014
2. Aleksandar Videnovic : 'The clocks that time us' ?circadian rhythms in neurodegenerative disorders, *Nature Review Neurology*, 10(12):683-693, 2014
3. Anca M Pasca : Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture, *Nature Methods*, 12:671-678, 2015
4. Anna A. Kondratova : The circadian clock and pathology of the ageing brain, *Nature Review Neuroscience*, 13:325-335, 2012
5. Dementia Discovery Fund, www.theddfund.com
6. Humpel C : Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*, 29(1):26-32, 2011
7. Jing Xu : Characterization of Proteome of Human Cerebrospinal Fluid, *International Review of Neurobiology*, 73:29-98, 2006
8. Jae Wook Lee : Development of Small-Molecule Cryptochrome Stabilizer Derivatives as Modulators of the Circadian Clock, *ChemMedChem*, 10(9):1489-1497, 2015
9. Klionsky DJ et al. : Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 12(1):1-222, 2016
10. Lasse Dahl Jensen : Opposing effects of circadian clock genes *bmal1* and *period2* in regulation of VEGF-dependent angiogenesis in developing zebrafish, *Cell Reports*, 2(2):231-41, 2012
11. Shinya Yamanaka : Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, *Cell*, 126(4):663-676, 2006
12. Shinya Yamanaka : Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches, *Nature*, 465(7299):704-712, 2010
13. Tobias Skillba : Cerebrospinal fluid tau and amyloid-beta 1-42 in patients with dementia, *Brain*, 138:2716-2731, 2015
14. World alzheimer report-The Golbal Impact of Dementia, Analysis of Prevalence, incidence, cost and trends, 2015
15. OHDSI-Observational Health data Sciences and Informatics, www.ohdsi.org
16. Schultz ML et al. : Clarifying lysosomal storage diseases, *Trends Neurosci*, 34(8):401-10, 2011
17. Chahar HS, Bao X, Casola A. : Exosomes and their role in the life cycle and pathogenesis of RNA viruses. *Viruses* 7(6):3204-3225, 2015
18. Hulsmans M, Holvoet P.: MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovasc. Res*, 100(1):7-18, 2013

19. Choi Ds, Kim DK, Kim YK, Gho YS. : Proteomics of extracellular vesicles: exosomes and ectosomes. *Mass Spectrom. Rev*, 34(4):474-490, 2015
20. Zhao Z, He M. : Microfluidic technologies: lifting the veil of exosomes. *MOJ Proteom. Bioinform*, 1(3):00014, 2014
21. Lydic TA, Townsend S, Adda CG, Collins C, Mathivanan S, Reid GE. : Rapid and comprehensive 'shotgun' lipidome profiling of colorectal cancer cell derived exosomes. *Methods*, 87:83-95, 2015
22. Raposo G, Stoorvogel W. : Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Bio*, 200(4):373-383, 2013
23. Edgar JR. Q&A: What are exosomes, exactly? *BMC Biol*, 14(1):46, 2016
24. Frühbeis C, Fröhlich D, Krämer-Albers E. : Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication. *Front. Physiol*, 3(119):1-7, 2012
25. Robbins PD, Morelli AE. : Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat. Rev. Immunol*, 14:195-208, 2014
26. Cicero AL, Stahl PD, Raposo G. : Extracellular vesicles shuffling intercellular messages: for good or for bad. *Curr. Opin. Cell Biol*, 35:69-77. 2015
27. Ludwig AK, Giebel B. Exosomes : small vesicles participating in intercellular communication. *Int. J. Biochem. Cell Biol*, 44(1):11-15, 2012
28. Colombo M, Raposo G, Théry C. : Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, 30:255-289, 2014
29. De Toro J, Herschlik L, Waldner C, Mongini C. : Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications. *Front Immunol*. 6:203, 2015
30. 국회예산정책처, 치매관리사업의 현황과 개선과제, 2014
31. 한국보건산업진흥원, 치매 분야 국가연구개발 조사분석보고서, 2015
32. 한국보건사회연구원, 효과적인 만성질환 관리방안 연구, 2013
33. 보건복지부/질병관리본부, 건강행태 및 만성질환 통계, 2012
34. 질병관리본부, 국가 치매연구 인프라 구축방안 연구, 2016
35. 질병관리본부, 대규모 인체자원 활용사업 기획연구보고서, 2015
36. 질병관리본부, 국립중앙인체자원은행 운영관리 규정, 2014
37. 질병관리본부, 인체유래물은행 표준운영지침, 2015

제11장 첨부서류

1. 질환 중심형 인체자원은행 시범 사업 기획(안)

가. 추진 배경

- 1) 미래 보건의료 및 맞춤형의료의 핵심 인프라로서 인체자원(정보)의 연구 활용도 및 부가가치 확대
- 2) 전 세계적으로 인체자원의 중요성을 인식함에 따라 각 국가별 연구를 지원하기 위해 매년 전략적 투자 확대

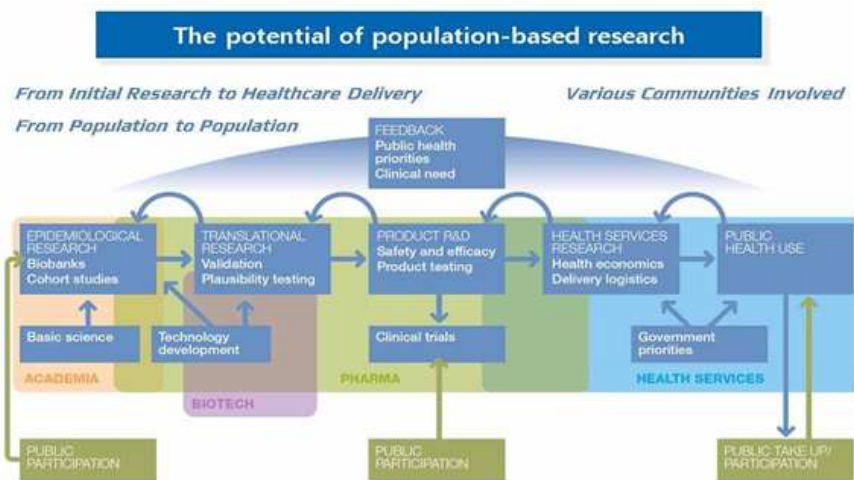


그림. 인체자원의 잠재적 가치

※ 자료 출처: European Commission-Wellcome Trust, “From Biobanks to Biomarkers

나. 지원 목적

- 1) 인체자원 기반 선순환적 R&D 생태계 조성을 통한 질병극복과 보건의료 창조경제 구현이라는 마스터플랜의 목적을 효율적으로 실현할 수 있도록 “Full system, Small scale” 사업 지원
- 2) 인체자원 기반의 성공적 R&D 선순환 플랫폼 구축을 조기에 달성하고 향후 확대의 기반으로 활용

다. 지원 분야

- 1) 만성뇌혈관질환(혈관성 치매 및 혈관성 우울증 등) 선정

가) 고령화 사회에 진입하면서 치매와 혈관성 우울증 같은 만성뇌질환이 지속적으로 증가할 것으로 전망됨

나) 뇌혈관 문제로, 질병 진행 억제 및 치료 가능성이 높은 만성뇌혈관질환에 대해 글로벌 제약업체의 연구에 대한 관심이 높아 본 연구의 대상 질환으로 선정함

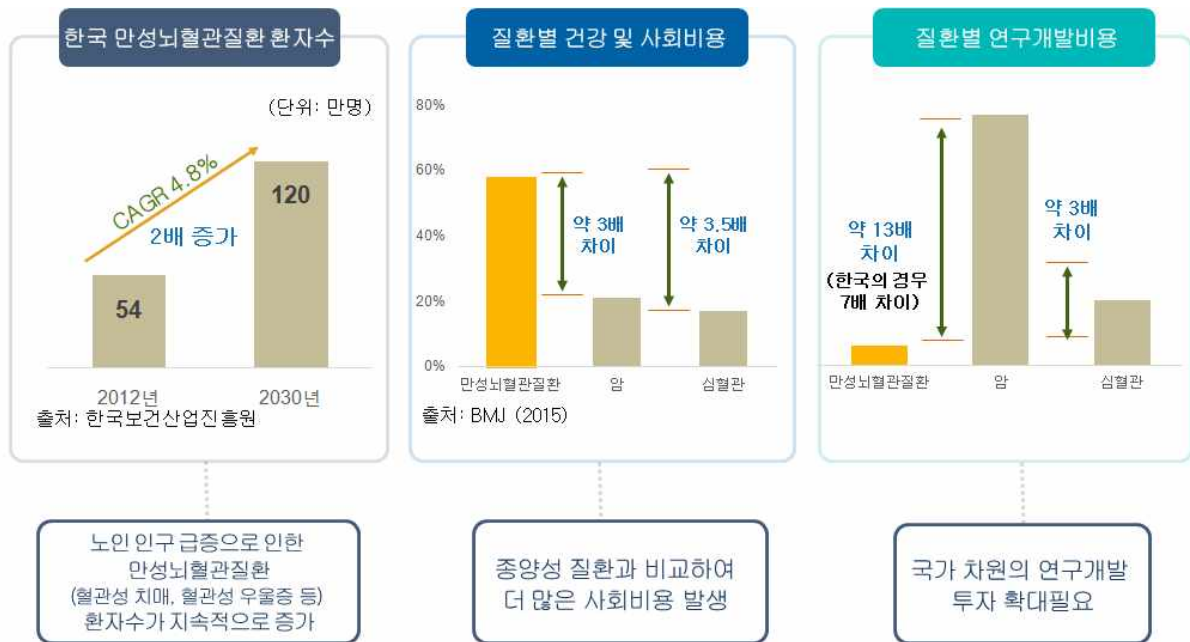


그림. 만성뇌혈관질환 연구의 중요성

라. 추진 전략 도출

1) SWOT을 통한 연구의 추진 전략 근거 및 방향성 도출



그림. SWOT을 통한 연구의 전략 방향성 도출

가) 고령화 시대의 진입으로 노인 인구의 증가 및 만성질환 등 건강에 대한 관심 증대로 만성뇌혈관 질환연구에 기회요인이 발생하게 될 것임. 특히 만성뇌혈관질환 관련 치료제 시장이 확장되고 정부의 지원이 가속화될 것으로 예상되며 임상개발 중심의 산업의 R&D 투자도 확대될 것임

나) 치매질환 분야에 대한 정부의 R&D 투자는 지속되고 있으나 신약개발 등의 성과가 낮은 부분 그리고 암 등 중증질환 대비 낮은 관심도라는 위기 요인이 존재함

2) 추진 전략

- 가) 글로벌 연구기술 및 역량 강화: 만성뇌혈관질환 관련 글로벌 기준에 부합한 연구기술의 확보 및 인적역량 강화를 전략으로 함
- 나) 네트워크 클러스터 강화(활성화): 만성뇌혈관질환에 관련된 최상의 병원들이 네트워크로 연계되어 있으며 기존의 팀워크를 중심으로 산, 학, 연, 병이 조화를 이룰 수 있는 클러스터를 형성하는 것을 전략으로 함
- 다) 실용화를 위한 전문성 강화: 연구를 넘어 실질적으로 보건의료 산업의 성장과 질병 정복을 통해 국민에 기여할 수 있도록 실용화를 강조함

마. 추진 전략에 근거한 성과 목표

- 1) 만성뇌혈관질환(혈관성치매 및 혈관성 우울증) 중심으로 거점병원 및 네트워크 구성을 통해 특화된 인체자원 수집·확보
- 2) 연구 목적에 부합하는 인체자원 수집과 자원가치 극대화를 위한 정도관리 및 임상정보 확보

바. 지원 내용

- 1) 만성뇌혈관질환 특화된 인체자원의 집중적 수집을 위한 거점병원, 병원 및 지역사회 기반 네트워크 운영 지원
 - 가) 인체자원 수집에 필요한 핵심 인프라 기술, 인력 및 장비 등의 네트워크 구축
 - 나) 만성뇌혈관질환 맞춤형 인체자원 수집과 자원가치 극대화를 위한 SOP 개발 및 임상정보 융합 지원
- 2) 인체자원 수집, 관리 및 분양 계획
 - 가) 수집자원 수, 패널자원 종류 및 양 등 제시
 - 나) 인체자원, 뇌영상마커, 모바일 데이터 표준화 및 수집 계획
 - ※ 고부가가치 연구성과를 창출할 수 있는 고품질 인체자원의 최소 수(N) 근거 마련 및 자원표준화에 관한 관련 전문가 합의도출 필요
 - ※ 고품질(High Quality) 인체자원 정의 및 기준 확보
 - (예시) 고품질(High Quality) 인체자원 정의:
 - ① 『생명윤리 및 안전에 관한 법률』에 근거하고,
 - ② 표준화된 수집절차(SOP)에 따라 확보된 인체자원(혈액, DNA, 조직)
 - ③ 질병의 표현형을 잘 유지하고 있고,
 - ④ 환자의 병력, 라이프로그, 진단, 치료 정보와 함께 통합되어 있으며,
 - ⑤ 치료 방법과 예후에 따른 후속 인체자원 및 정보가 잘 연계되어 있으며
 - ⑥ 익명화 되어 있는 인체자원
 - 다) 수집자원과 연계된 의료정보 빅데이터 병원간 통합 관리 계획
 - 라) 뇌은행 연계방안 제시

3) 인체자원 활용 R&D 지원

가) 자원 분석(Omics 분석 등), 질병기전 및 역학 연구 선정 및 구체적인 연구 방법 제시

※ 임상 및 기초의학과 다양한 오믹스 분석기술을 보유한 기업체의 공동 연구를 통해 보다 수요자 중심의 실질적 활용도가 높은 고품질 인체자원과 연구결과를 확보하고 이를 기탁함으로써 선순환 환류 시스템 구축

나) 약효 및 약물부작용 검증, 진단키트 개발 계획 등 구체적 활용방안 제시

사. 지원 대상

1) 만성뇌혈관질환 중심 인체자원 수집을 위한 거점병원 중심의 산·학·연 컨소시엄

가) 컨소시엄 구성요소: “인체자원수집 네트워크 + 활용연구단”

(인체자원 수집 네트워크) 거점병원 중심의 병원 네트워크

(인체자원 활용 연구단) 산·학·연

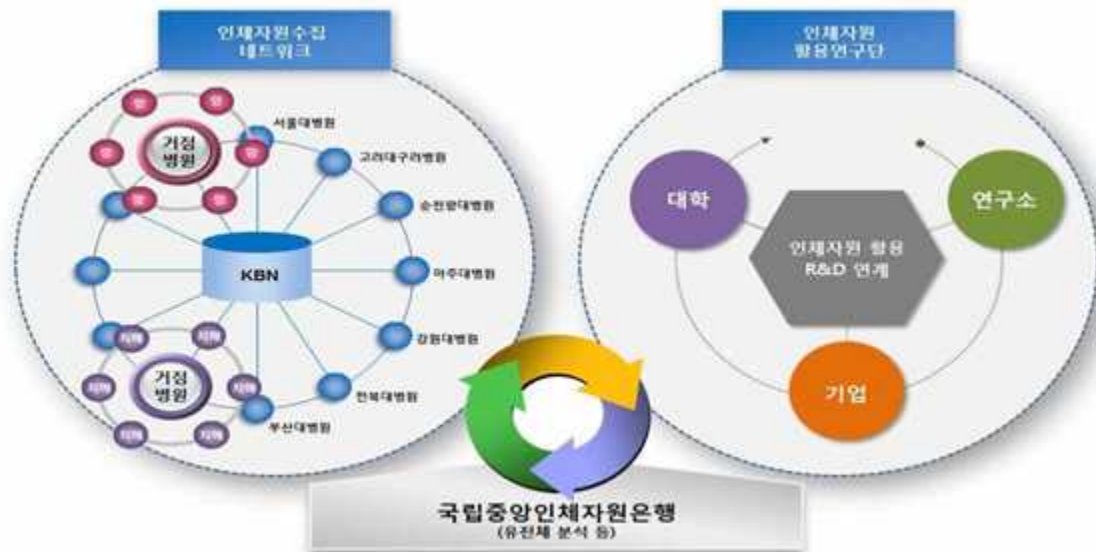


그림. 차세대 인체자원은행 시범사업 컨소시엄 구축(안)(질병관리본부, 2015)

2) 거점병원은 한국인체자원은행 네트워크 참여 병원이어야 함

3) 주관연구책임자는 박사학위 취득 후 해당 분야에 연구개발 경력 5년 이상

아. 지원 규모

1) 시범 사업: 4.5년 1.5+3년

가) 1단계(1.5년) 평가를 통해 수집 실적 부족시 지원을 중단

나) 지원 규모: 연간 8-16억 (단계에 따라 차등 지원)

자. 특기사항

1) 수집자원의 50%는 국립중앙인체자원은행에 귀속되어야 하며, 연구결과도 공개되어야

함(정보공개 유예기간은 3년으로 함)

- 2) 연차 및 단계평가 시 현장평가를 실시할 수 있음
- 3) 본 사업의 연구책임자는 『국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정』 적용제외(32조 연구수행에의 전념 항목)

2. 질병중심 인체자원 활용 시범사업' 제안요청서(RFP)

사 업 명	질병중심 인체자원활용 시범사업
과 제 명	만성뇌혈관질환 중심형 바이오뱅크 시범사업
지원규모 및 기간	연간 8~16억원 이내, 4.5년(1.5+3) 이내 지원
▶ 최종목표 ○ 인체자원 기반 선순환적 R&D 생태계 조성을 통한 질병극복과 보건의료 창조경제 구현이라는 마스터플랜의 목적을 효율적으로 실현할 수 있도록 Full system, Small scale” 사업 지원 - (성과목표) ① 만성뇌혈관질환(혈관성치매 및 혈관성 우울증) 중심으로 거점병원 및 네트워크 구성을 통해 특화된 인체자원 수집·확보 ② 연구목적에 부합하는 인체자원 수집과 자원가치 극대화를 위한 정도관리 및 임상정보 확보	
▶ 지원내용 ○ 만성뇌혈관질환 특화된 인체자원의 집중적 수집을 위한 거점병원, 병원 및 지역사회 기반 네트워크 운영 지원 - 인체자원 수집에 필요한 핵심 인프라 기술, 인력 및 장비 등의 네트워크 구축 - 만성뇌혈관질환 맞춤형 인체자원 수집과 자원가치 극대화를 위한 SOP 개발 및 임상정보 융합 지원 ○ 인체자원 수집, 관리 및 분양 계획 - 수집자원 수, 패널자원 종류 및 양 등 제시 - 인체자원, 뇌영상마커, 모바일 데이터 표준화 및 수집 계획 - 수집자원과 연계된 의료정보 빅데이터 병원간 통합 관리 계획 - 뇌은행 연계방안 제시 ○ 인체자원 활용 R&D 지원 - 자원 분석(Omics 분석 등), 질병기전 및 역학 연구 선정 및 구체적인 연구 방법 제시 - 약효 및 약물부작용 검증, 진단키트 개발 계획 등 구체적 활용방안 제시	
▶ 지원대상 ○ 만성뇌혈관질환 중심 인체자원 수집을 위한 거점병원 중심의 산·학·연 컨소시엄 - 컨소시엄 구성요소: “인체자원수집 네트워크 + 활용연구단” (인체자원 수집 네트워크) 거점병원 중심의 병원 네트워크 (인체자원 활용 연구단) 산·학·연 ○ 거점병원은 한국인체자원은행 네트워크 참여 병원이어야 함 ○ 주관연구책임자는 박사학위 취득 후 해당 분야에 연구개발 경력 5년 이상	
▶ 특기사항 ○ 수집자원의 50%는 국립중앙인체자원은행에 귀속되어야 하며, 연구결과도 공개되어야 함(정보공개 유예기간은 3년으로 함) ○ 연차 및 단계평가 시 현장평가를 실시할 수 있음 ○ 본 사업의 연구책임자는 『국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정』 적용제외(32조 연구수행에의 전념 항목)	