

보안과제( ), 일반과제( O ) / 공개( O ), 비공개( )  
해양수산 연구기획사업 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발  
기획연구 최종보고서

R&D / 2015-0549

# 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 기획연구 최종보고서

2016. 04.

주관연구기관 / 한국해양과학기술원

해양수산부  
한국해양과학기술진흥원

# 제 출 문

해양수산부 장관 귀하

이 보고서를 “해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구”  
과제의 보고서로 제출합니다.

2016. 04

주관연구기관명 : 한국해양과학기술원

주관연구책임자 : 이 정 현

연 구 원 : 강성균, 권개경,  
이현숙, 김충곤  
염승식, 강길모  
김운재, 장덕희  
임형순, 박기정  
차선신, 정재연  
이재학, 남지영

## 보고서 요약서

과제고유번호	20150549	해 당 단 계 연 구 기 간	2015.10.15. ~2016.04.04	단 계 구 분	기 획
연 구 사 업 명	중 사 업 명	해양수산 연구기획 사업			
	세부사업명				
연 구 과 제 명	대 과 제 명	해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구			
	세부과제명				
연 구 책 임 자	이정현	해당단계 참 여 연구원수	총: 15명 내부 : 10명 외부 : 5명	해당단계 연 구 비	정부 :76,000 천원 기업 : 천원 계 : 천원
		총연구기간 참 여 연구원수	총: 15명 내부 : 10명 외부 : 5명	총연구비	정부 :76,000 천원 기업 : 천원 계 : 천원
연구기관명 및 소 속 부 서 명	한국해양과학기술원		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :		상대국연구기관명 :		
위 탁 연 구	연구기관명 :		연구책임자 :		
요 약				보고서면수	171
<p><b>I. 제목: 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 기획연구</b></p> <p><b>II. 기획연구의 배경:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 생명공학기술 발달로 해양생명자원 및 유전자원의 가치 상승</li> <li>2) 해양생명 자원 대상 유전체 분석기술의 발달과 활용 요구 증대</li> <li>3) 바이오 경제 시대의 도래와 해양생명공학산업의 부상</li> <li>4) 국가 성장 동력 및 창조경제 실현을 위한 해양바이오산업 창출</li> </ol> <p><b>III. 기획연구의 필요성:</b></p> <p>해양생물의 고유한 특이성에 기반한 바이오메디컬소재 원천기술 확보 필요</p> <p><b>IV. 기획 연구의 내용 및 범위:</b></p> <p>‘바이오메디컬소재’는 일반적으로 ‘질병의 관리, 진단, 치료 기능을 갖는 의약품(단</p>					

백질, 유전자, 세포 치료제), 화장품 소재, 생체 의용소재 (예, 임플란트, 생체조직, 보형물) 등을 포함함. 본 기획연구에서는 유전자치료제, 세포치료제, 생체의용소재를 제외한 단백질 기반 바이오메디컬 소재를 대상으로 함.

## V. 환경 및 역량 분석

### 1) 기술개발 동향:

- 해양단백질을 이용한 단백질의약품 개발은 아직 미진한 상태임
- 시장 창출형 신규 재조합 단백질의약품 개발에는 장기간의 기초연구가 요구됨
- 재조합단백질 의약품 개발은 기존 시장이 형성된 바이오베터를 중심으로 이루어지고 있음
- 일부 재조합단백질 치료제는 기능성 향장 소재로도 개발

### 2)특허 동향

- 기술시장 성장단계 분석 결과, 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 기술은 아직 태동기에 있으나 기존 시장에서의 국내 연구 진입이 가능하며, 해양 바이오메디컬 소재 개발 성공시, 이미 기존에 성숙기에 도달한 전체 바이오메디컬 소재 시장을 활용할 수 있을 것으로 판단됨.

### 3) 논문 분석

- 과학 선진국인 미국, 일본, 캐나다와 유럽 국가들을 중심으로 논문이 많이 발표되었으며 30년 사이의 통계임을 감안한다면 중국의 성장세는 괄목할 만 함
- 과학 선진국이기는 하지만 지리학적으로 해양 연안국들(스페인, 노르웨이 등)에서 많은 연구가 이루어지고 있음.

### 4) 시장동향

- 세계 해양생명공학 시장은 성장 초기 단계로 연평균 4,28%로 성장.
- 바이오의약품 시장에서 바이오베터의 개발로 단백질 치료제 시장이 크게 확대.

### 5) 국내외 정책 동향

이번 정부에서 해양수산부가 부활되었고, 2020 해양과학기술로드맵에 수산분야를 포함하고 대내외 여건을 반영한 중장기 R&D 추진전략 마련을 위해 '2020 해양수산 R&D 중장기계획'이 새로이 수립되었으며, 「국민의 꿈과 행복을 실현하는 창조형 해양수산 과학기술」을 비전으로 3대 전략 및 12대 실행전략을 설정

### 6) 중점 연구분야 도출

- 국내외 기술, 특히, 시장 동향 분석, 실현 가능성 등을 고려할 때 해양 생물에서 유래한 질환 치료 기능을 갖는 재조합단백질 개발이 적합함.
- 질환 치료 목적의 재조합단백질 소재는 신약 개발 전단계에서 규제와 진입 장벽이 낮은 항장 소재 (세포성장인자), 양식 첨가물 (세포성장인자) 등으로 개발 가능.
- 해양포유류의 대사적 특이성 (비만, 당뇨)과 생리적 특이성 (저산소 적응)이 반영된 해양단백질을 기반으로 세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제, 독단백질, 당전이효소 등이 원천성을 확보하는 동시에 항장소재 및 양식첨가물 등으로의 개발 가능성을 증대시킬 것으로 예측

#### 7) 연구 분야의 기술 수준 분석

- 미래창조과학부는 제3차 과학기술기본계획상 120개 국가전략기술에 대한 수준평가 (2014)에서 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 분야와 관련이 있는 전략기술 분야는 바이오분야의 유전체 정보를 이용한 질환원인 규명 기술, 유용유전자원 이용 기술, 생명시스템 분석 기술이 해당
- 정보를 이용한 질환원인 규명 기술, 유용유전자원 이용 기술, 생명시스템 분석 기술 등 전략기술 분야의 최고 기술국 (미국) 대비 우리나라 기술수준 평균은 72.1%로 조사

### VII. 연구 개발 목표 및 주요 내용

#### 1) 비전 및 연구 목표

- 비전; 바이오 경제 시대에 새로운 해양분야 성장 동력 기반 조성
- 연구목표
  - 단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 플랫폼 기술 확보
  - 기술이전을 통한 창조 경제 실현; 선도물질, 후보물질의 기술이전
  - 산학연 연계를 통한 R&D 생태계 조성; 통합 연구 시스템 구축으로 효율성 제고

#### 2) 주요 추진 과제

- 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술
- 해양 단백질 생산 기술
- 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술
- 해양단백질의 생체내외 활성 발굴 및 활용 기술

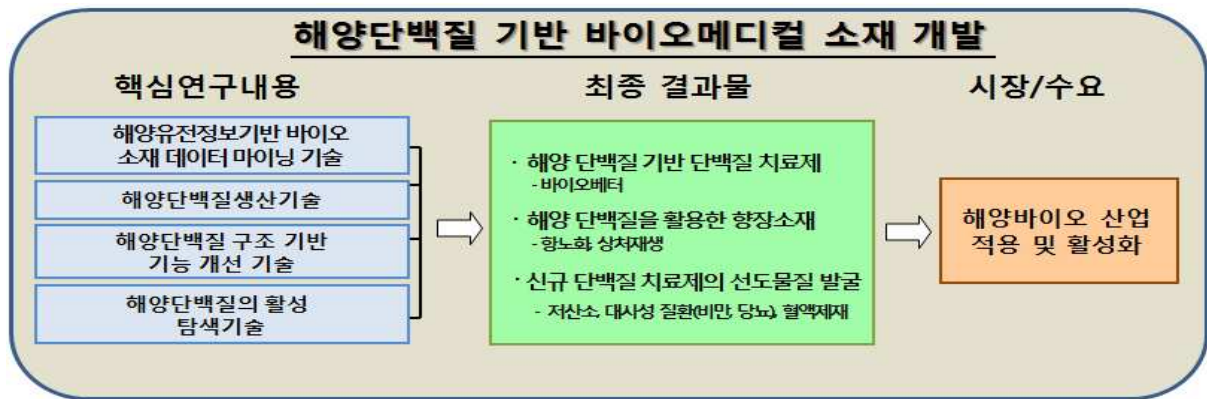
#### 3) 과제 운영 및 추진 체계

- 연구단 형태 구성 및 연구기간 6년으로 구성
- 주관기관은 연구의 수월성을 극대화하기 위해 전체 연구를 통합 관리함
  - 각 기술 분야별 책임자들과의 정기적이고 개방적인 협의를 통해 연구방향, 세부 연구 목표 (연구 후보 단백질)를 설정.
  - 활성 검증 시스템을 구축하며 분자세포생물학적 기초 연구 수행을 통해 신규 후보 단백질을 발굴.

#### 4) 추진 전략

- 기초부터 응용·실용화 연구로의 전주기적 통합 연구 시스템 구축
- 다양한 국가연구개발사업과의 협력 체계 구축
- 다학제간 융·복합 연구 추진

#### 5) 실행로드맵



### VIII. 사업 타당성 분석

- 정책적 타당성 검토; 국정 및 정부 정책과의 부합성
- 기술적 타당성; 기존 사업과의 중복성 및 연계 가능성 검토와 기술개발의 성공가능성 및 위험요인 분석
- 경제적 분석의 전체 및 결과

색 인 어 (각 5개 이상)	한 글	해양생명자원, 유전자, 단백질, 의약소재, 향장소재
	영 어	Marine genetic resources, genes, proteins, medical materials, cosmetics materials

# I 기획연구의 배경

## 1. 해양생명자원 및 유전자원의 가치 상승

- 최근 20년간 해양탐사기술, 생명공학기술, 유전자분석기술의 발달로 해양생물·유전자원의 활용 가능성 및 가치가 급격히 상승 (2013, OECD보고서).
- 이에 따른 해양생물자원 확보 및 활용을 위한 지식재산권 경쟁이 선진국을 중심으로 세계적으로 치열해짐 (2011, Science, Marine Biodiversity and Gene Patents).
- 해양생명공학분야의 세계 시장규모는 2018년 49억불로 예측 (2013, Marine Biotechnology: A Global Strategic Business Report, Global Industry Analysts, Inc.)

## 2. 해양 생명 자원 대상 유전체 분석기술의 발달

- 해양 생물의 특이성과 다양성은 생명현상의 중요한 연구 소재

<해양생물 연구 관련 노벨상 수상>

대상생물종 (노벨상 수상연도)	연구 분야
항유고래 (1962)	최초로 단백질 (myoglobin) 3차 구조 연구
성게 (2001)	세포 분열에 관여하는 cyclin연구
해파리 (2008)	녹색형광단백질(GFP) 분리 및 이용

- Craig Venter 박사가 주도한 Global Ocean Sampling Expedition을 통해 6백만개의 새로운 유전자를 발굴하여 신규 해양유전자원의 가능성 입증 (2004, Science).
- 해양생물 대상 바이오빅데이터 생산과 처리 기술로 신기능 유전자 발굴 확대 (2015년 해양 유전체 해독 건수(68,408)는 2013년(33,151)에 비해 2배 증가)

### 3. 바이오 경제 시대의 도래

- 바이오 관련 시장은 지속적으로 팽창하는 고부가가치 산업 분야: ‘15년 기준 국내 11.3조원 기록하며 ’13년 대비 25.5% 확대 전망 (2015, 바이오산업 분야별 시장동향과 유망 기술 개발전략’ 보고서)
- 세계 의약품시장 규모는 1,000조원으로 자동차(연간 약 600조원)나 반도체를 포함한 전자산업(연간 약 400조원)보다 규모가 훨씬 크며 2016년 1,400조로 전망 (2015, 한국다국적의약품협회 연간보고서).
- 국내 벤처캐피털들의 바이오·의료 분야 투자 규모는 2013년 1,463억 원에서 2014년 2,928억 원으로 증가한 반면 정보통신기술(ICT) 분야 투자는 2,955억 원에서 1,705억 원으로 감소.

### 4. 국가 성장 동력: 창조경제 실현

- 선진국 수준의 기술력 확보와 산업화 지원을 통하여 해양바이오산업을 차세대 성장동력산업으로 육성 (2014, 박근혜 정부의 창조경제 실현을 위한 해양수산 신산업 육성 종합대책, 해양수산부).
- 첨단 과학기술의 접목을 통한 고부가가치 창출과 양질의 일자리 창출을 위해 바이오 의약품 산업을 ‘창조경제 핵심 산업’으로 육성해 나갈 방침 (2015년 12월 21일, 대통령 삼성바이오로직스 제3공장 기공식).
- 국가주도 6대 미래기술로 선정된 ‘바이오제약’은 단백질과 유전자 등 생체물질 자체를 치료제로 사용하는 기술로 신시장의 창출 가능성 높음 (삼성경제연구소)



## II 기획연구의 필요성

### 1. 해양생물의 고유한 특이성에 기반한 바이오메디컬소재 원천기술 확보 필요

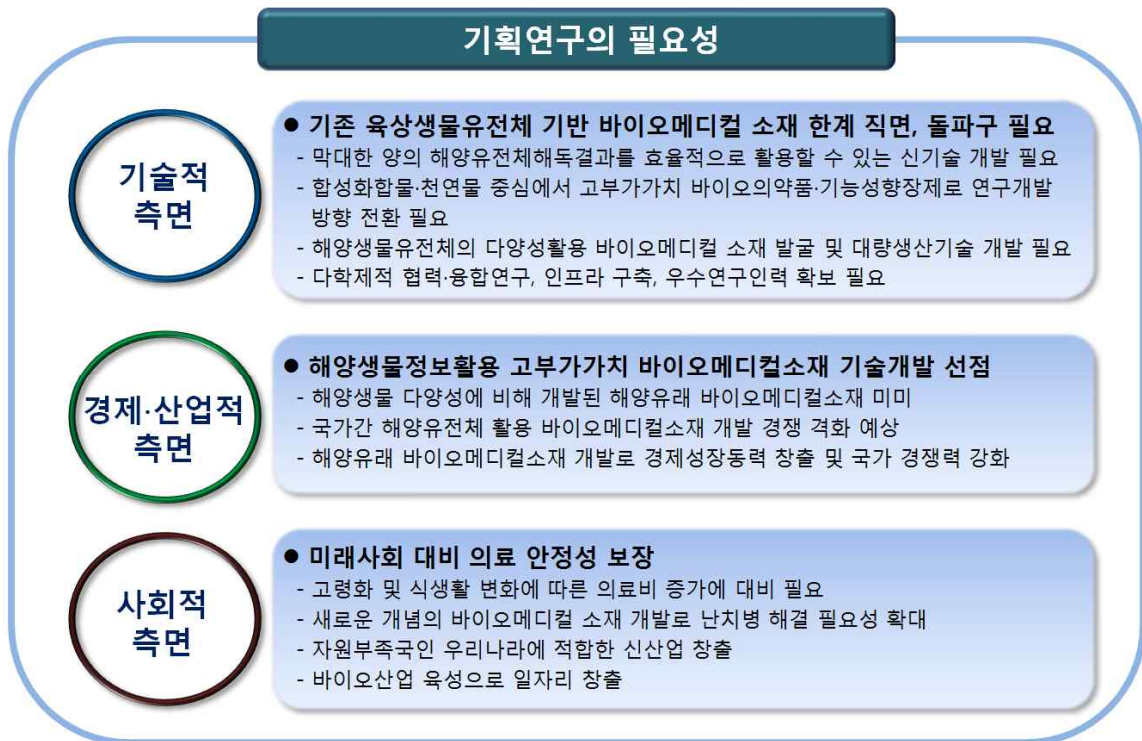
- 유전체해독 기술로 축적되는 막대한 양의 대용량 해양생명정보를 ICT와 연계한 고부가 산업으로 활용 필요
- 의약품과 향장 소재가 화합물, 천연물 중심에서 단백질, 유전자 중심의 고부가가치 바이오소재로 변하는 세계적 추세에 맞추어 연구 환경 마련 및 방향 전환 필요
- 해양생물유전체의 다양성으로부터 신규 단백질바이오메디컬 및 향장소재 발굴 및 활용 기술 개발 필요
- 심근경색, 뇌졸중, 비만, 당뇨 등의 중대 질환에 대한 획기적 치료법 개발 필요성
- 수천만년 진화를 통해 극복한 해양생물 (해양포유류) 유전체 정보 활용으로 육상생물 유전체의 활용의 한계를 돌파할 필요성
- 다학제적 협력융합연구, 인프라 구축, 우수연구인력 확보 필요

### 2. 해양생물 정보 활용 고부가가치 바이오메디컬소재 기술개발 선점

- 다양하고 특이적인 해양생물에 비해 개발된 해양유래 바이오메디컬소재 미미
- 해양과학기술 및 탐사기술의 발달로 전 지구적인 해양생물자원 접근의 어려움이 극복되기 시작함
- 국가간 해양유전체 활용 바이오메디컬소재 개발 경쟁 초기
- 신약개발은 성공시 높은 수익을 창출하지만 막대한 투자비와 많은 시간이 소요되며 성공률이 매우 낮은 고위험 사업이라 제약사들은 기술이전 전략을 선택하고 있어 국가적 차원에서 선도물질 개발 필요
- 다양하고 특이적인 해양생명정보 활용으로 혁신적인 신약 선도물질을 발굴하여 한국형 블록버스터 의약품 탄생을 위한 기반 제공, 경제성장동력 창출 및 국가 경쟁력 강화 필요

### 3. 미래사회 대비 의료 안정성 보장

- 고령화 및 식생활 변화에 따른 의료비 증가에 대비 필요
- 새로운 개념의 바이오메디컬 소재 개발로 난치병 해결 필요성 확대
- 자원부족국인 우리나라에 적합한 신산업 창출
- 바이오산업 육성으로 일자리 창출



### III 기획연구의 내용 및 범위

#### 1. 기술의 정의

- ‘해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발’은 해양생물의 유전자 정보로부터 알게 된 해양생물 특이적 단백질을 활용하여 바이오메디컬 소재를 개발하거나 실용화를 위한 기술을 개발함을 의미함.
- ‘바이오메디컬소재’는 일반적으로 ‘질병의 관리, 진단, 치료 기능을 갖는 의약품 (단백질, 유전자, 세포 치료제), 화장품 소재, 생체 의용소재 (예, 임플란트, 생체조직, 보형물) 등을 포함함. 본 기획연구에서는 유전자치료제, 세포치료제, 생체의용소재를 제외한 단백질 기반 바이오메디컬 소재를 대상으로 함.

#### 2. 기획연구범위

- 본 기획 연구에서는 현재 우리나라의 기술 수준과 해양 바이오산업의 미래 활용 가능성과 연계하여 ‘해양바이오메디컬소재’중에서 치료 기능을 갖는 단백질 치료제와 단백질 기반 기능성 향장 소재 기술 개발을 기획연구의 대상으로 함.
- 기획 연구의 주요 내용
  - 바이오메디컬소재 기술개발 관련 국내외 환경 분석: 기술, 특허, 정책, 산업
  - 연구개발 목표, 주요연구내용 및 연구범위 도출
  - 연구개발 추진계획 수립 (실행로드맵 포함)
  - 연구개발 타당성 분석: 경제적, 정책적, 기술적
  - 연구개발 결과의 활용방안 및 기대효과 제시

### 3. 추진경과

일시	추진 내용
2015.08.17	기획연구과제 제안서 제출
2015.09.09	기획과제 발표 평가
2015.10.05	기획연구과제 협약
2015.10.05	기획연구 kick-off 미팅 (장소: 해양과기원) : 참여자 대상 기획연구 설명 및 연구 분야 분담
2015.10.21	기획과제 설명회 (KIMST) : 해양수산부, KIMST, 연구책임자
2015.10.26.	특허 동향 조사 kick-off 미팅 (유미 특허)
2015.10.26.	기획과제 자문위원회의 서울역 KTX 회의실
2015.11.05.	오송 신약개발지원센터 방문. : 이태규센터장, 이정진 본부장 자문 및 협력 방안 협의
2015.11.18.	국내 연구 동향 자문: 박흥록 소장(대웅 바이오연구소)
2015.12.02.	국내 기능성 향장 산업 자문: 이병규 부사장 (프로셀테라퓨틱스)
2015.12.15.	특허 동향 조사 결과 보고
2015.12.16.	생물정보 분야 자문 회의; 이성훈박사(테라젠) 김기봉교수(상명대)
2016.01.18.	자체 중간 점검 회의 (연구자 및 자문위원 참석) 더케이호텔
2016.01.21.	기획연구 타당성 검토위원회 평가
2016.02.04.	기획과제 중간 설명회 (KIMST) : 해양수산부, KIMST, 연구책임자
2016.03.25	공청회 개최 (장소: 더케이호텔 대금홀) : 패널 5명, 해양수산부, KIMST, 연구관계자
2016.04.	RFP 작성
2016.04.20	최종 결과 평가회
2016.05	최종 결과 보고서 제출

## IV

## 환경 및 역량 분석

## 1. 환경 (STEEp) 분석

## &lt;&lt; 환경분석을 통한 이슈도출 &gt;&gt;

- 사회적(Social) 관점에서의 핵심적인 변화는 인구구조와 소비트렌드의 변화임
  - 평균수명과 고령인구의 증가, 웰빙을 추구하는 트렌드의 확산 등은 이른바 치유 산업의 수요를 증가시킬 것으로 예상되는바 **해양에서의 신약물질 발굴 등 의약품 개발과 향장소재 개발의 중요성이 증가될 전망**
- 기술적(Technological) 관점에서는 거대과학분야의 중요성 강조, 다학제·융합, 빅데이터 기반 지식사회의 도래가 중요한 변화임
  - 대용량 정보를 기반으로 한 **생물정보 탐색 및 활용기술 개발이 시급**
- 경제적(Economic) 관점에서는 세계경제질서의 개편, 중국 경제의 급성장 등이 중요한 변화
  - 경제적 잠재력이 뛰어난 **해양바이오 산업의 진흥과 활성화 정책 수립 필요**
- 환경적(Ecological) 관점에서는 지구온난화와 이에 따른 기후변화 현상, 해양환경의 가치에 대한 재인식이 중요한 변화
  - **유용 해양생물자원에 대한 지속가능한 발굴 및 생산기술 개발 필요**
- 정치적(Political) 관점에서는 아시아의 영향력 제고, 통일 한국에 대비한 해양수산 발전전략이 화두로 등장
  - 대용량 정보를 활용한 해양 바이오메디컬소재 개발의 최적기

## 2. SWOT

□ 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 분야는 세계적으로 태동기에 있는 산업분야로 우리나라와 같은 후발주자들도 효율적인 지원정책 수립 여부에 따라서 선도국가가 될 수 있는 장점이 있음

○ 전체적인 환경분석을 SWOT 분석을 통해 살펴보면 다음과 같음.

### <SWOT 분석>

 <b>TRENGTH(강점)</b>	 <b>EAKNESS(약점)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 지난 12년('04-'15년) 간 해양생명공학기술개발 사업을 통한 R&amp;D 기반 확립</li> <li>● 해양수산부 재출범(2013년)</li> <li>● 넓은 해양영토(남한면적의 4.5배)</li> <li>● 우수한 연구성과 도출 예상</li> <li>● KIMST 중심의 연구지원체계 구축</li> <li>● 해양생명공학 관련 융합연구기반 확보</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 중소기업 기반 및 지역 기반사업 취약</li> <li>● 해양기반 의약품, 향장소재 분야 전문인력 부족</li> <li>● 해양생명공학사업의 가시적 성과부족</li> <li>● 작은 국내시장규모</li> <li>● 낮은 국제협력 사업율</li> <li>● 부족한 R&amp;D 예산(BT대비 MBT 2% 미만)</li> <li>● 시장수요와 연구자 간 연결 취약</li> </ul>
 <b>PPORTUNITY(기회)</b>	 <b>HREAT(위협)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 의약품, 향장산업 시장규모의 지속적 확대예상</li> <li>● 전세계적으로 태동기에 있는 MBT 산업</li> <li>● IT, ET, NT 등 타 기술분야의 폭발적 성장</li> <li>● 해양생명공학 관련 기반기술의 비약적 발전 (NGS 등)</li> <li>● 해양생명(생물)자원의 지속적 축적</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 선진국과의 기술격차</li> <li>● 선진국 및 타 분야 BT에 비해 낮은 R&amp;D 투자</li> <li>● 국제 특허전략 부재</li> <li>● ABS, CBD 등 국제환경 변화</li> <li>● 산업화 연계기능 및 제도적 기반 취약</li> </ul>

## 1. 기술개발 동향:

- 해양단백질을 이용한 단백질의약품 개발은 아직 미진한 상태임
- 재조합단백질 의약품 개발은 **바이오베터\*** 를 중심으로 이루어지고 있음
- 시장 창출형 신규 재조합 단백질의약품 개발에는 장기간의 기초연구가 요구됨
- 일부 재조합단백질 치료제는 기능성 향장 소재로도 개발

\* 바이오베터란 1세대 바이오의약품에 비해 효능증대, 독성(면역원성) 감소, 안정성 증대, 체내 반감기를 개선시킨 의약품

## □ 해양생물유래 바이오메디컬 소재 기술 개발 동향

- 1960년대 이후 2008년까지 20,000개 이상의 새로운 해양천연물을 발견하였고 소염제, 진통제, 항암제, 상처치료, 조직 재생용으로 이용. 2012년 기준으로 세계적으로 해양 천연 화학물이 8,940종, 전임상 공급단계 1,458종, 임상 단계 11종, 미국 FDA 승인 의약품이 7종임.
- 연어 calcitonin (칼시토닌)이 1975년 파제트병의 처방약으로 최초 승인되었지만 해양 천연화학물 유래 바이오메디컬 소재에 비해 해양 단백질 기반 의약품 개발, 연구, 성과는 미진한 상태.

## □ 재조합 단백질 의약품 기술 개발 동향

- 재조합단백질을 이용한 의약품 개발은 1982년 제넨텍 (Genentech)에서 엘라이 릴리 (Eli Lilly)로 기술이전이 이루어진 인슐린의 상용화가 효시임.
- 2008년 현재 130여 개의 단백질 의약품이 시판되고 있고 이 중 95개 이상이 재조합 단백질 의약품임.
- First-in-class 재조합 단백질 의약품의 개발을 위해서는 오믹스를 기반으로 생물정보학적, 세포생물학적, 생화학적 기초 연구를 장기간 수행하여 특정 병리현상에 관련된 단백질들을 새로이 발굴하여야 함.
- 이러한 효능이 검증된 first-in-class 재조합단백질들의 특허 만료에 따라 다국적 제약사들은 의약품으로서의 가치가 높은 바이오베터 (biobetter)를 개발하여 시장 확대 및 유지를 모색함.
- 바이오베터를 만들기 위해서는 단백질의약품에 당쇄를 부가하거나, PEG (polyethylene glycol)·알부민·항체 Fc 조각 등을 붙이거나, 단백질의약품 아미노산의 일부를 치환함으로써 이루어 짐.

<대표적인 바이오베터 개발 기술>

기술	아미노산 치환	당쇄부착 (glycosylation)	PEG 부착 (Pegylation)	단백질 결합
기술 내용	아미노산 서열 일부를 치환하여 효능 또는 안정성 개선	단백질에 당쇄를 붙여 체내 반감기, 효능 증대 또는 독성(면역원성) 감소	특정 마이노산에 PEG라는 폴리머 부착. 안정성 및 반감기 개선	알부민, 항체Fc조각 등 체내 안정성이 큰 단백질을 붙여 안정성 및 체내 반감기 개선
제품 예 (질환)	사노피의 Lantus(당뇨), 일라이릴리의 Humalog(당뇨)	암젠의 Aranesp(빈혈)	로슈의 Pegasys(만성간염), 쉐링프라우의 PegIntron(만성간염)	암젠의 Enbrel(관절염)

- 한미약품은 바이오베터의 기반 기술 (platform technology)인 LAPSCOVERY (Long Acting protein/peptide discovery)를 개발하고 이 기술을 통해 2015년에 지속형 당뇨 치료제를 사노피 (약 5조원)와 안센 (1.1조원)에 수출함 (총 8조원 중 단백질 의약품 6.1조원).

<2015년 한미약품 기술 수출 현황>

시기	계약대상기업	제품 및 기술	계약규모
'15.3	스펙트럼(미국), 루예(중국)	포지오티닙 (다중표적 항암제)	비공개
'15.3	일라이릴리(미국)	HM71224(면역질환 치료제)	7.4억불(약 8,000억원)
'15.7	베링거인겔하임(독일)	HM1713(내성 표적 항암제)	7.8억불(약 8,600억원)
'15.11	사노피(프랑스)	퀀텀프로젝트(당뇨치료제)	45억불(약 5조원)
'15.11	안센(미국)	HM12525A(당뇨비만 치료제)	10.2억불(약 1.1조원)
'15.11	자이랩(중국)	HM1713 (내성 표적 항암제)	0.92억불(약1,000억원)

- 다국적 제약회사들에 의해 개발된 대표적인 바이오베터
  - Pegloticase (상품명: Krystexxa); 재조합 Uricase로 uric acid를 allantoin으로 바꾸는 대사 작용을 매개하며, uricase의 9 lysine 잔기에 페길레이션이 되어있음. 페길레이션에 의해 약 8시간의 반감기가 10-12일로 증가되었으며, 면역반응이 감소되었음. 만성 통풍(Chronic gout)의 치료제로 쓰임
  - Darbepoetin alfa (상품명: Aranesp); 유전자 재조합에 의해 생산되어진 에리스로포이틴의 변형체. 에리스로포이틴은 조혈작용에 관련된 호르몬으로 악성빈혈치료제로 쓰임. 기존의 에리스로포이틴 보다 2개 더 많은 올리고당 체인을 포함하며, 치료제의 인체 내 반감기를 증가시킴.



## □ 향장소재 기술 개발 동향

- 화장품 시장규모에서 기능성 화장품의 비중이 급격히 증가됨에 따라 기능성화장품에 적합한 기술 개발이 요구됨.
- 이를 위해 피부생리에 대한 기본적인 메커니즘 연구를 기반으로 피부활성물질의 개발 및 이를 효과적으로 전달할 적절한 제형 개발이 선행 과제. 생명공학기술, 세포배양기술, 면역학기술, 분자생물학적 기반기술 등의 뒷받침이 필요.
- 새로운 과학기술의 진보에 따른 메커니즘 규명으로 선택적으로 작용하는 효능·효과의 소재 발굴이 활발히 진행. 단백질 기반의 기능성 소재 개발 활발히 진행.
  - 미백기능: 과거에는 tyrosinase의 활성을 억제하는 기능을 갖는 성분개발. 현재는 멜라닌 색소 세포로의 신호 전달 차단, tyrosinase 합성 유전자 발현 억제하는 성분 개발.
  - 주름 개선: 주로 항산화 효과, 콜라젠이나 엘라스틴 탄력섬유의 촉진하는 소재에서 근육운동 억제하는 보톡스같은 소재로 발전.
  - 기능성화장품의 효능을 높이기 위해서는 유효성분의 경피흡수를 향상시키는 기술이 요구
- 기능성 향장소재로 활용되고 있는 단백질 소재에는 FGF (fibroblast growth factor), IGF (insulin-like growth factor) 같이 치료용 신약으로 개발되거나 혹은 개발 중인 것들도 다수 포함되어 있음.

## 2. 특허 동향

- 기술시장 성장단계 분석 결과, 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 기술은 아직 태동기에 있으므로 국내 연구진의 진입이 가능하며, 해양 바이오메디컬 소재 개발 성공시 이미 성숙기에 도달한 전체 바이오메디컬 소재 시장을 활용할 수 있을 것으로 판단됨.
- 세부기술 점유율과 연도별 출원동향 분석 결과 기술개발이 집중적으로 활발하게 이루어지고 있는 백신, 성장조절단백질, 면역단백질, 호르몬제제, 혈액제제 분야가 신기술 개발에 유망한 것으로 분석됨.

## □ 분석 전략

- 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재와 재조합 단백질 기반 바이오메디컬 소재의 2가지 대분류를 대상으로 하여 쌍방향 특허 분석을 통해 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재 연구개발의 타당성을 검증하고 연구개발 전략 수립을 위한 정보를 제공

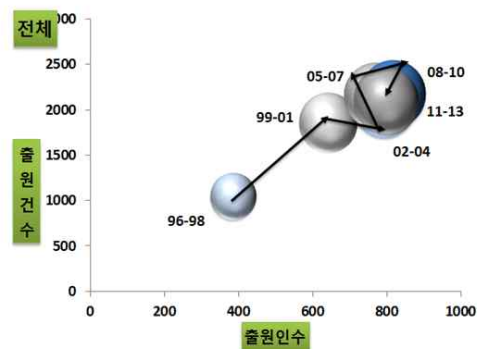
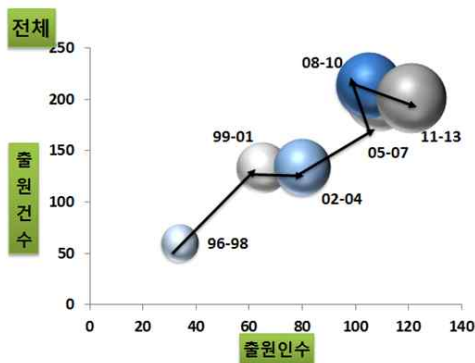


□ 기술시장 성장단계 분석

- 1996년부터 2013년까지를 3년 단위로 6개 구간으로 나누어 각 구간별 특허 출원인 수 및 출원건수를 비교한 결과 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 특허기술 위치는 출원건수 및 출원인 수가 증가추세이지만 아직 수가 적어 태동기에 해당하는 것으로 분석됨(A).
- 반면 전체 재조합단백질 기반 바이오메디컬 소재 특허기술은 1구간부터 5구간(1996-2010년)까지는 특허 출원인 수와 출원건수가 급격히 증가하는 성장기였으며, 6구간(2011-2013년)에 성장기에서 성숙기 단계로 진입하고 있는 것으로 분석됨(B).

(A) 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재

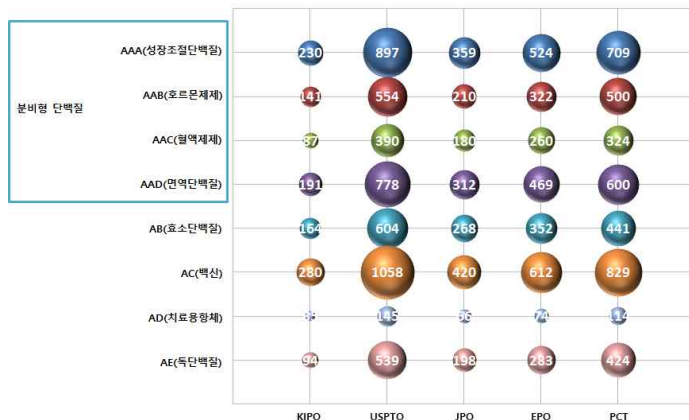
(B) 전체 재조합단백질 기반 바이오메디컬 소재



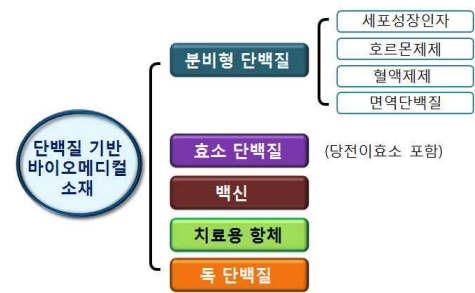
<출원인수와 출원건수로 본 기술시장 성장단계 분석>

□ 세부기술별 동향

- 단백질 기반 바이오메디컬 소재 특허기술을 분비형단백질 (세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제, 면역단백질), 효소단백질 (효소단백질, 당전이효소), 백신, 치료용항체, 독단백질의 5개군으로 나누어 분석함.
- 전체 단백질기반 치료제 특허기술은 전 세부기술 분야에 걸쳐 고른 출원활동이 일어나고 있으며, 특히 세포성장인자, 호르몬제제, 면역단백질 및 백신 분야에 많은 연구개발이 이루어지고 있어 시장의 관심과 집중도가 이 분야에 집중되고 있음을 알 수 있음.
- 반면, 치료용항체분야는 특허점유율이 낮아 기술보다는 생산규모에 의해 시장경쟁력이 좌우됨을 알 수 있음.
- 국내 특허출원활동은 미국, 일본, 유럽에 비해 현저히 낮은 수준임.



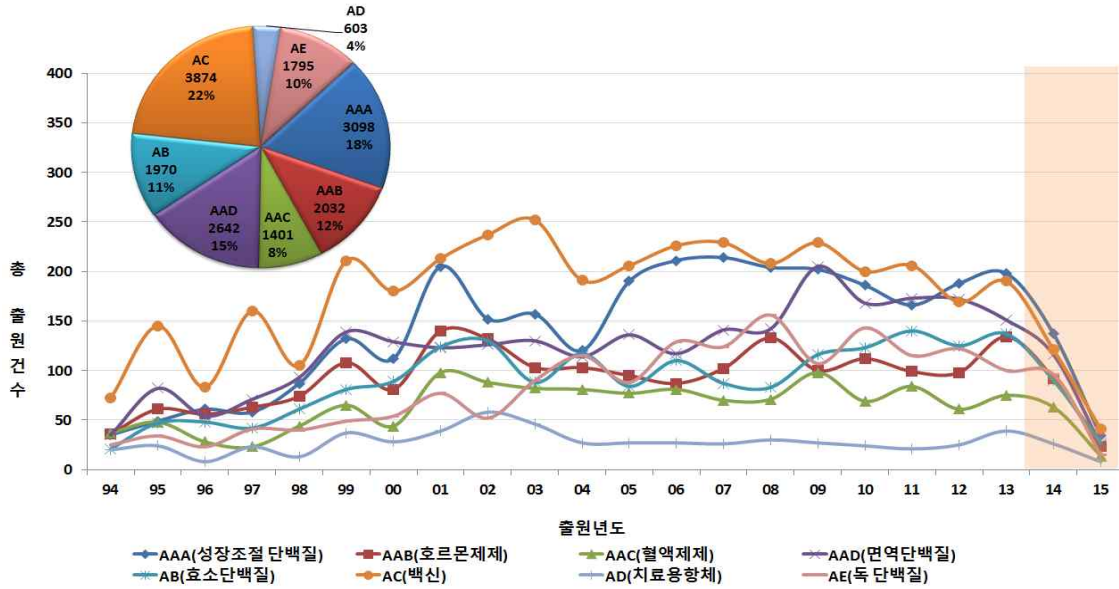
<전체 단백질기반 치료제 시장별 점유율>



<바이오메디컬 소재 분류>

- 전체 단백질기반 세부기술 동향을 연도별로 분석한 결과 백신 기술 (22%)이 가장 많은 분포를 차지하고 있으며, 성장조절단백질 (18%), 면역단백질 (15%), 호르몬제제 (12%), 효소단백질 (12%), 혈액제제 (8%), 독 단백질 (8%), 치료용항체 (4%) 순으로 분포하고 있음. 전체적으로 1990년대 후반부터 활발한 연구개발이 이루어지고 있음.

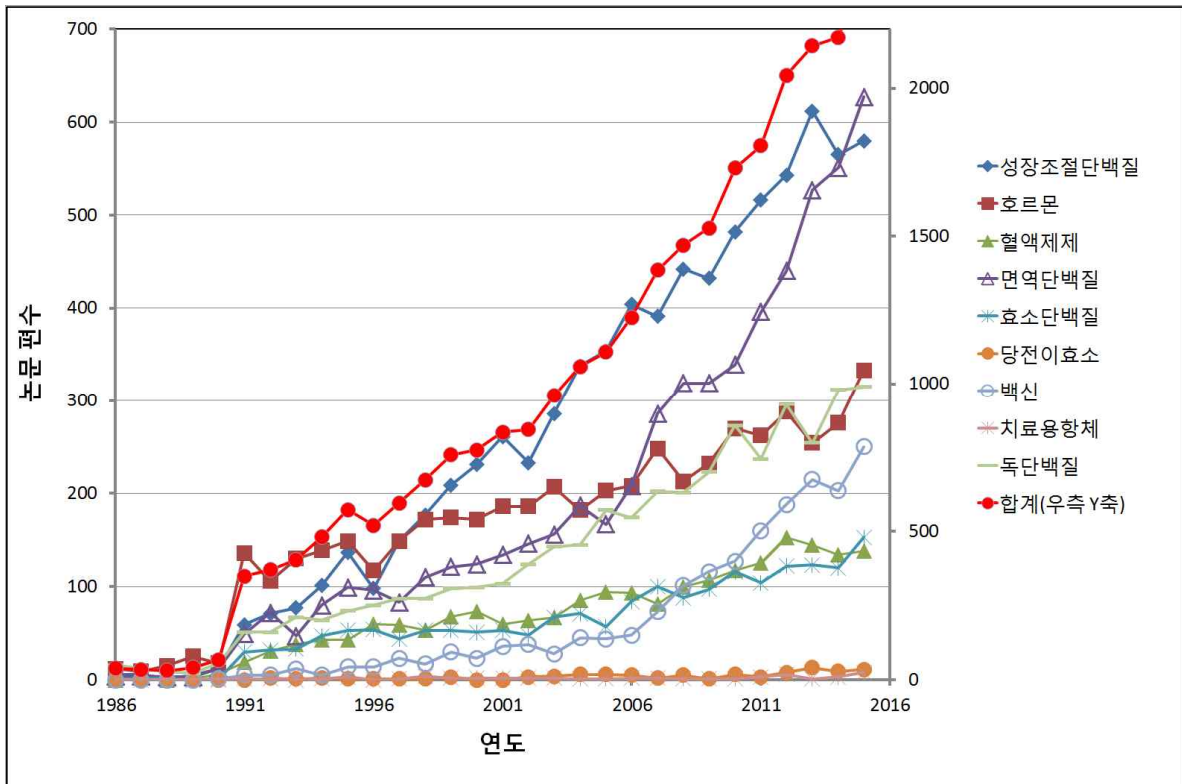
◎ 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구



<전체 단백질기반 치료제 세부기술별 점유율 및 연도별 출원동향>  
(2014-2015년 미공개 특허 존재구간)

### 3. 논문 분석

- 검색어는 연구의 일관성을 유지하기 위해 특허 분석에서 사용한 검색어와 검색식을 활용함
  - 1990년대에 들면서 해양단백질과 관련된 바이오메디컬소재에 대한 연구는 활발히 진행이 되었으며 특별히 성장 조절단백질과 면역단백질에 대한 연구 논문이 많이 발표 되었으나 전 분야에 걸쳐 증가세를 유지하고 있음.



<연도별 논문 발행 추이>

#### 4. 시장동향

- 세계 해양생명공학 시장은 성장 초기 단계로 연평균 4.28%로 성장.
- 바이오의약품 시장에서 바이오베터의 개발로 단백질 치료제 시장이 크게 확대.

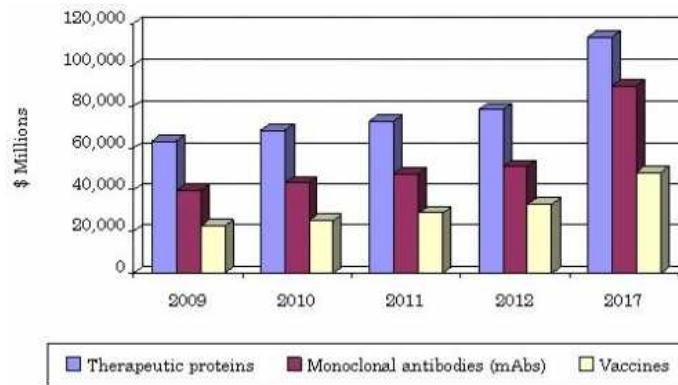
##### □ 해양생명 공학 시장의 성장

- 2005년~2009년 사이의 세계 해양생명공학 시장 총 가치는 120억 유로에 불과하나 성장 초기 단계로 연평균 4.28% 성장률 보임. 50%는 생체활성물질 시장으로 추정. 우리나라는 세계시장에서 약 2% 정도를 점유 (2013, 생명공학백서).

##### □ 바이오의약품의 부상

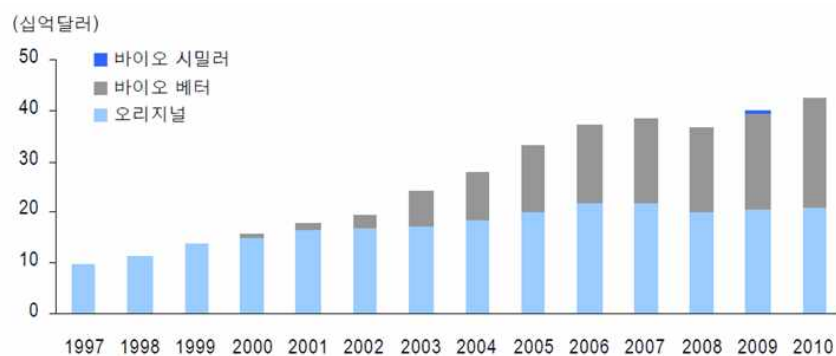
- 바이오 의약품은 강력한 치료 효과와 적은 부작용 및 독성 때문에 많은 치료 영역에서 천연물 및 화합물 기반 의약품을 대체할 새로운 치료제로 연구되고 있음.
- 바이오의약품 시장은 크게 단백질 치료제 (분비형, 효소형, 독)와 항체의약품, 그리고 백신으로 나누어짐. 2000년대 초 급부상한 항체치료제가 높은 성장률을 기록하고 있지만 인슐린, EPO (erythropoietin)와 같은 1세대 단백질치료제도 적응증의 다변화나

서방형 제제 등 약물설계를 재 디자인하는 방식의 바이오베터를 통해 시장을 키워나가고 있어 단백질치료제가 항체의약품이나 백신보다 더 높은 판매량을 계속 유지할 것으로 예측



<바이오의약품 시장 예측 (출처: BCC Research)>

- 바이오베터는 1세대 단백질의약품이 이미 시장에서 안정성과 효능 검증이 완료되었기 때문에 개발에 성공하면 매출 확대의 가능성은 높고 제품에 대한 불확실성은 적다는 장점을 가지고 있음.
- EPO의 경우 1세대 EPO 매출에는 영향을 주지 않으면서 지속형 Aranesp의 매출은 2001년 4억에서 2010년 33억달러로 증가했음.
- 인터페론의 경우 바이오베터가 시장의 70%를 차지하고 있음. 2002년부터 바이오베터의 매출은 급속히 증가하고 있음.



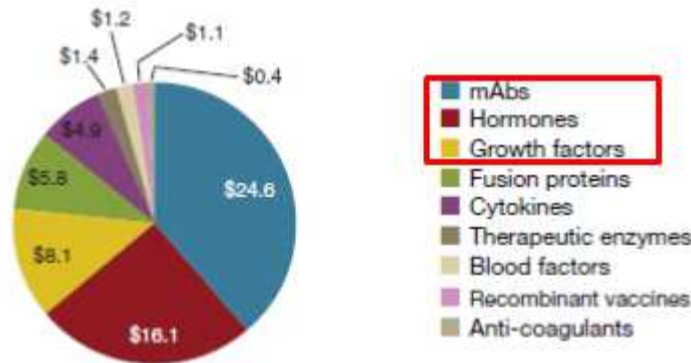
자료: La Merie, 신한금융투자

<단백질치료제 종류별 매출 현황>



□ 바이오의약품의 분야별 시장 분석

- 2012년도 미국 바이오의약품의 분야별 매출액에서 항체의약품, 호르몬, 성장조절단백질이 총매출액의 약 76%를 차지 (2014, Nature Biotechnology)



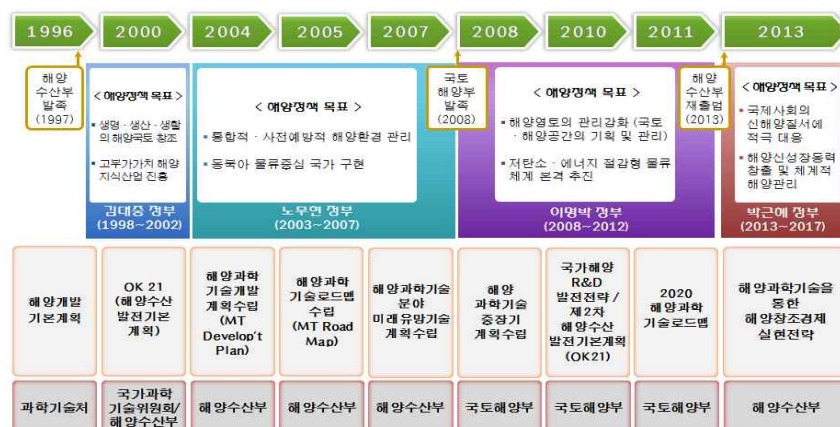
<2012년 미국 바이오의약품 분야별 매출액>

□ 기능성화장품 시장의 확대

- 다국적 시장조사 업체인 GBI research는 ‘18년까지의 기능성화장품 시장 (Cosmeceuticals Market to 2018)’ 보고서에서 ‘11년 309억불이던 약용화장품 시장 규모는 연평균 4.6% 성장하여 ‘18년 424억불에 이를 것으로 전망
- 화학물, 천연물, 유기농제품 위주의 향장제품에서 기능성 펩타이드 및 단백질로 개발 분야가 급속히 바뀌고 있음.

5. 정책 동향

- 박근혜 정부에서는 해양수산부가 재출범 하였으며, 국제사회의 신해양질서에 적극대응, 해양신성장동력 창출 및 체계적 해양관리를 강조



<우리나라 해양정책의 변화>

□ 2020 해양과학기술로드맵 (2012~2020)

○ 비전 및 추진전략

- 정부정책 및 변화된 환경 여건에 맞춘 장기적 비전 및 목표를 제시하고 효과적인 추진을 위해 2011년 수립된 '2020 해양과학기술 로드맵'은 「2020 신해양 가치 창출로 선진일류 국가 실현」을 비전으로 4대 이슈별 중점기술 달성목표를 설정하고 있음.

□ 2020 해양수산 R&D 중장기계획 (2014~2020)

○ 비전 및 추진전략

- 박근혜 정부에서의 해양수산부 부활에 따라 2020 해양과학기술로드맵에 수산분야를 포함하고 대내외 여건을 반영한 중장기 R&D 추진전략 마련을 위해 '2020 해양수산 R&D 중장기계획'이 새로이 수립되었으며, 「국민의 꿈과 행복을 실현하는 창조형 해양수산 과학기술」을 비전으로 3대 전략 및 12대 실행전략을 설정

## 6. 중점 연구 분야의 도출

- 국내외 기술, 특허, 시장 동향 분석, 실현 가능성 등을 고려할 때 해양 생물에서 유래한 질환 치료 기능을 갖는 재조합단백질 개발이 적합함.
- 질환 치료 목적의 재조합단백질 소재는 신약 개발 전단계에서 규제와 진입 장벽이 낮은 향장 소재 (세포성장인자), 양식 첨가물 (세포성장인자) 등으로 개발 가능.
- 재조합단백질 중에서도 소재의 원천성, 기술의 원천성, 기술의 자립도, 기술의 성숙도, 제품의 경제성, 실현 가능성 등을 고려하여 세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제, 효소 단백질, 독단백질 분야가 연구 대상으로 적합하다고 판단.
- 해양포유류의 대사적 특이성 (비만, 당뇨)과 생리적 특이성 (저산소 적응)이 반영된 해양단백질을 기반으로 세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제 등을 연구하면 원천성을 확보하는 동시에 개발 가능성을 증대시킬 것으로 예측
- 해양생물의 특이성과 다양성이 반영된 당전이효소와 독단백질을 발굴하여 신규성 및 원천성을 확보



<단백질 기반 해양바이오메디컬소재의 중점 연구 분야>

분류		소재의 신규성*	기술의 원천성**	국내기술수준	관련제품의 경제성	실현 가능성
분비형 단백질	세포성장인자	매우 높음	매우 높음	낮음	매우 높음	높음
	호르몬제제	매우 높음	매우 높음	낮음	매우 높음	높음
	혈액제제	매우 높음	매우 높음	낮음	보통	높음
	면역단백질	보통	보통	보통	높음	낮음
효소 단백질	효소단백질	매우 높음	높음	보통	높음	높음
	당전이효소	매우 높음	매우 높음	보통	높음	높음
백신		낮음	낮음	낮음	높음	낮음
치료용 항체		낮음	낮음	높음	매우 높음	낮음
독단백질		매우 높음	높음	보통	높음	높음

\* 소재의 신규성: 본 연구에서 개발될 소재의 신규성 (예: 물질 특허, 생명정보 자원)

\*\*기술의 원천성: 본 연구의 원천기술의 확보 여부 (예: 플랫폼 개발)

7. 연구 분야의 기술 수준 분석

□ 국가전략기술에 대한 수준평가 (2014, 미래창조과학부) 분석

- 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 기술 수준을 검토하기 위하여 미래창조과학부 (2014)의 국가전략기술 수준평가 결과 활용
- 미래창조과학부는 제3차 과학기술기본계획상 120개 국가전략기술에 대한 수준평가 (2014)를 실시하였으며, 이중 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 분야와 관련이 있는 전략기술 분야는 바이오분야의 유전체 정보를 이용한 질환원인 규명 기술, 유용 유전자원 이용 기술, 생명시스템 분석 기술로 판단
- 정보를 이용한 질환원인 규명 기술, 유용유전자원 이용 기술, 생명시스템 분석 기술 등 전략기술 분야의 최고 기술국 (미국) 대비 우리나라 기술수준 평균은 72.1%로 조사

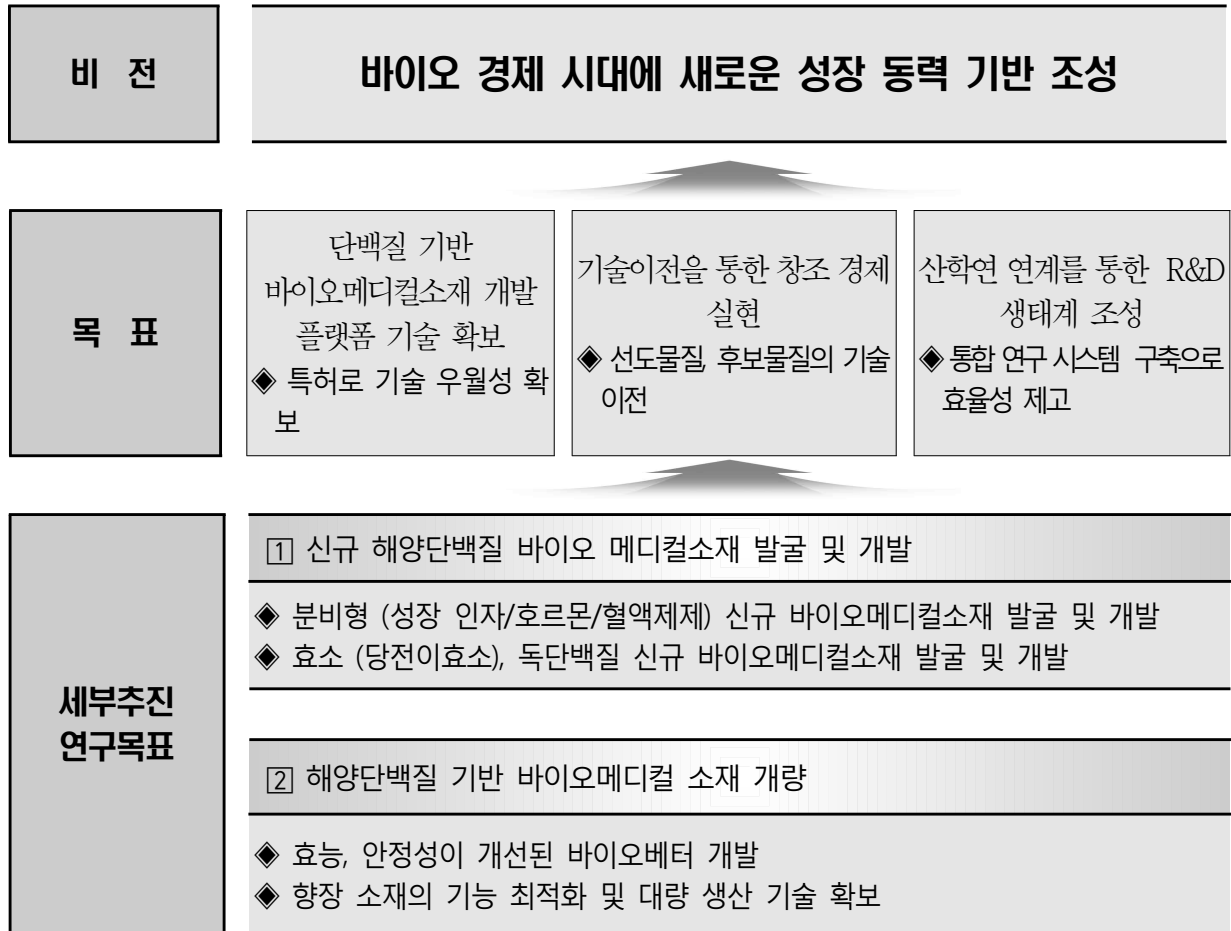
<국가전략기술 중 관련 기술 수준 분석>

국가전략기술명	최고 기술국	기술수준 (%미국대비)	본 과제 세부기술명
유전체 정보를 이용한 질환원인 규명 기술	미국	71.6	해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술
유용유전자원 이용 기술	미국	72.5	해양 단백질 생산 기술
생명시스템 분석 기술	미국	72.3	해양단백질 구조기반 기능 개선 기술
3개 전략기술수준 평균		72.1	해양단백질의 활성 발굴 및 활용 기술

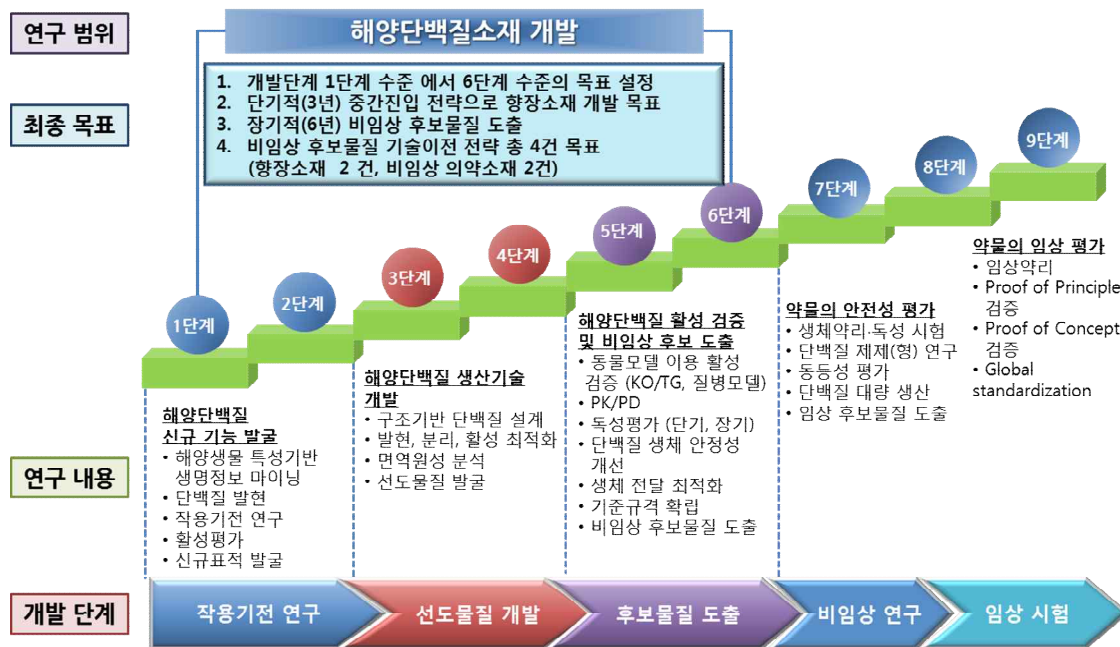
VI

연구 개발 목표 및 주요 내용

1. 비전 및 연구 목표



□ 바이오메디컬소재의 개발 단계에 따른 목표 설정



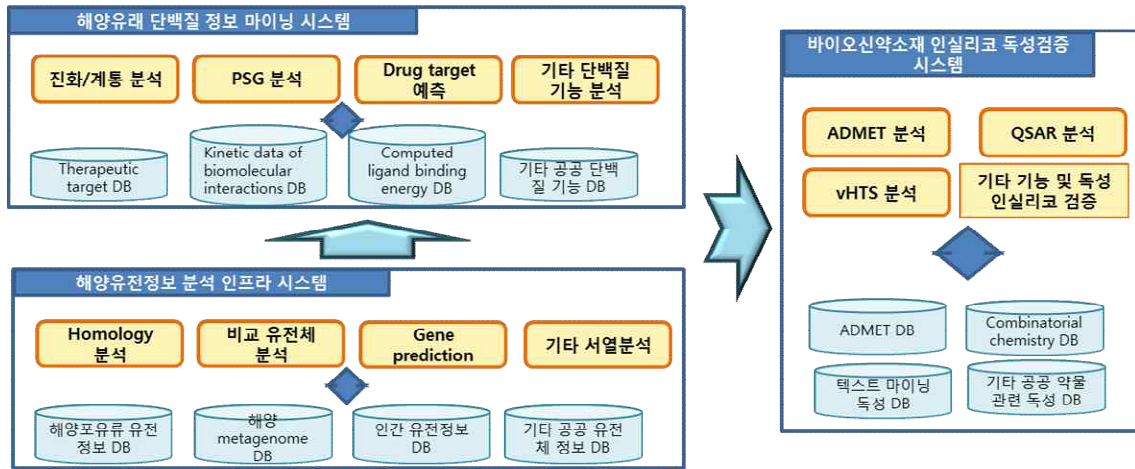
<기술성숙도에 따른 단계별 연구범위 및 목표>

2. 주요 연구 내용

□ 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술

- 해독된 해양 유래 유전정보 (metagenome 포함)를 활용하여 인간 질병 혹은 치료 관련 단백질과 진화적 측면에서 비교분석하고, 기능 및 활성 예측을 통해 활용가능한 단백질 후보 발굴
- 3차구조가 규명된 단백질이 활성, 안정성, 면역원성 면에서 최적화되기 위한 생물정보학 분석
- 핵심 기술
  - 해양유전정보 분석 인프라시스템 구축 (시스템 구축) : 활용 가능한 해양유전정보 및 바이오소재 발굴에서의 주요 분석 대상인 인간 유전정보에 대한 데이터베이스 구축 및 이를 활용하기 위한 인프라 분석시스템의 구축
  - 해양유전정보 분석 단백질 정보 마이닝 기술 : 인프라시스템과 연계하여 해양 유래 특정 유전자 및 단백질 기능분석을 위한 분석 시스템 개발 및 구축
  - 바이오신약소재 인실리코 독성검증 기술 : 신약소재 및 인체 독성 관련 데이터베이스 구축 및 독성예측을 위한 분석시스템 구축

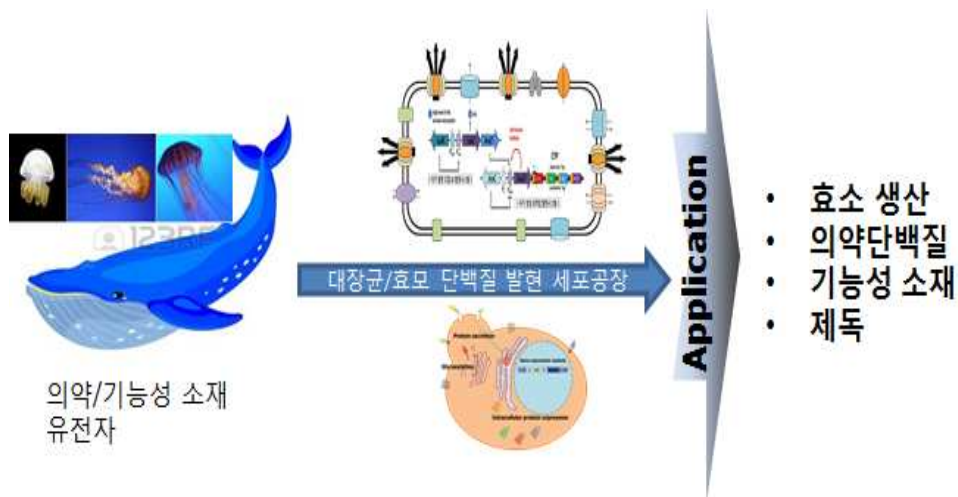
◎ 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구



<해양유전정보 기반 바이오소재 데이터 마이닝 단계>

□ 해양 단백질 생산 기술

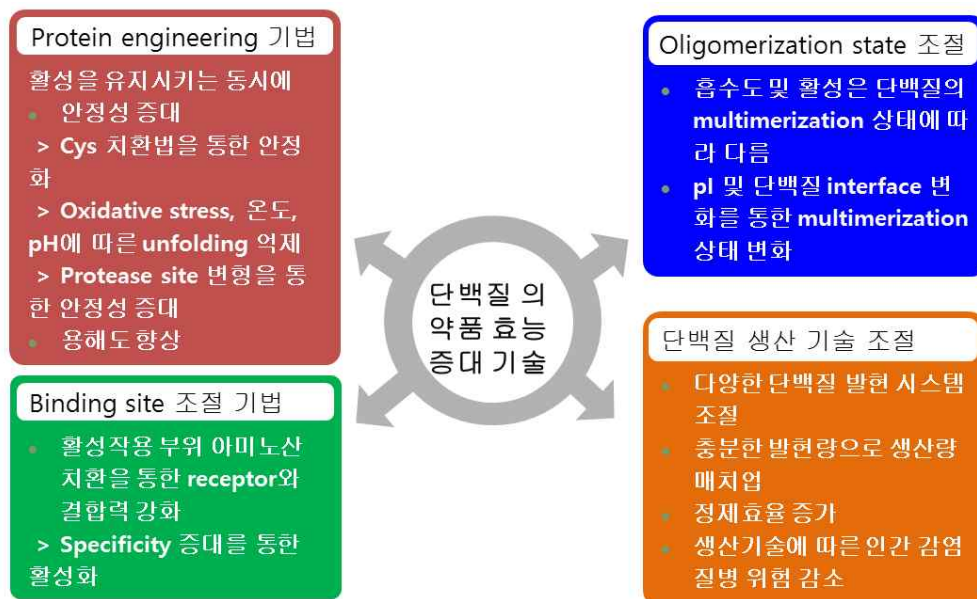
- : 연구/개발 대상 단백질을 대장균 또는 효모 시스템 내에서 발현, 대량생산 및 분리 기술을 개발하고 활성 및 구조연구의 기반을 구축
- 대장균과 효모에서 독립구동과 발현품질을 보장하는 Smart Expression Cassette (SEC) 의 개발
- SEC 이 포함된 발현모듈에 직교성 (orthogonal function)을 갖춘 자가유도 (autoinduciton) 기능과 발현지속 (self positive feedback) 시스템 구축
- 능동발현시스템을 장착한 대장균과 효모숙주 개발 및 발현공장 (cell factory)화



□ 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술

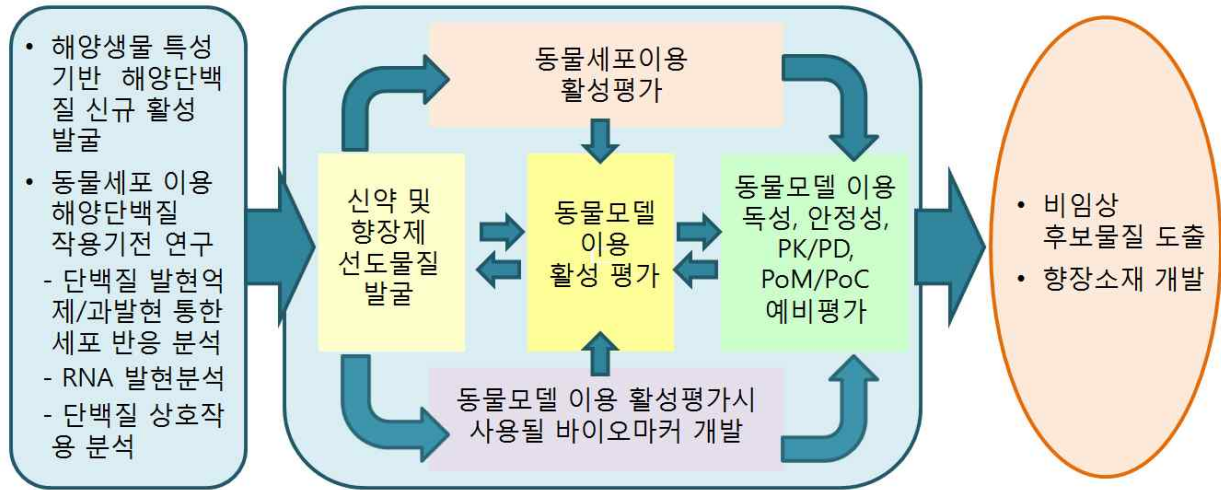
: 3차 구조를 기반으로 표적단백질의약품효능을 증대시킬 수 있는 돌연변이 설계

- x-선 결정학을 이용한 단백질의 3차 구조 규명
- Homology 모델링을 통한 3차 구조 확보
- 3차 구조 분석을 통해 단백질의 활성, 안정성, 용해도를 제어할 수 있는 아미노산 잔기 특정
- 3차 구조 분석을 통해 단백질 중합체 경계면 특정 (Identification of oligomerization sites)
- 3차 구조 분석을 통해 바이오베터 제형시 융합단백질의 접합 위치 특정



□ 해양단백질의 활성 발굴 및 활용 기술

- 해양단백질의 신규 기능을 연구하여 고부가가치 신개념 단백질 치료제 (first-in class 신약)로 개발가능한 해양단백질을 발굴
- 생물정보학 및 단백질공학 기술로 개발/개량된 치료 및 향장 소재 단백질의 활성, 안정성 및 독성을 평가하여 비임상 후보 및 향장소재 도출
- 핵심 기술
  - 해양단백질 신규 활성 및 작용기전 발굴 기술
  - 해양단백질 치료제 및 향장소재 활성 검증 기술
  - 동물모델 이용 활성, 안정성, 독성 예비평가 및 비임상 후보 도출



### 3. 예산 세부 내역 :

(단위:억원)

연도/연차	2017 1년차	2018 2년차	2019 3년차	2020 4년차	2021 5년차	2022 6년차	합계
해양단백질의 활성 발굴 및 활용	27	17	17	20	25	30	135
해양유전정보기반 바이오소재 데이터 마이닝	6	5	5	4	4	4	27
해양단백질 생산	7	6	6	5	5	5	33
해양단백질 구조 기반 기능 개선	10	7	7	6	6	6	45
합 계	50	35	35	35	40	45	240

### 4. 과제 운영 및 추진 체계

- 연구단 형태로 구성되며 목적 지향적 운영으로 성과물 도출에 최적화한 형태로 구성
- 연구사업의 총 연구기간은 6년으로 구성
- 주관기관은 연구의 수월성을 극대화하기 위해 전체 연구를 통합 관리함
  - 각 기술 분야별 책임자들과의 정기적이고 개방적인 협의를 통해 연구방향, 세부 연구 목표 (연구 후보 단백질)를 설정.
  - 활성 검증 시스템을 구축하며 분자세포생물학적 기초 연구 수행을 통해 신규 후보 단백질을 발굴.



- 연구과제별로 구체적인 정량적 연구목표를 설정하고 이를 기준으로 단계별 평가 실시

<연구 추진 체계>



5. 추진 전략

□ 기초부터 응용·실용화 연구로의 전주기적 통합 연구 시스템 구축

- 주관기관을 중심으로 핵심기술/요소기술별 과제를 구성하고 과제 간 유기적 연계를 통한 연구의 효율성을 제고

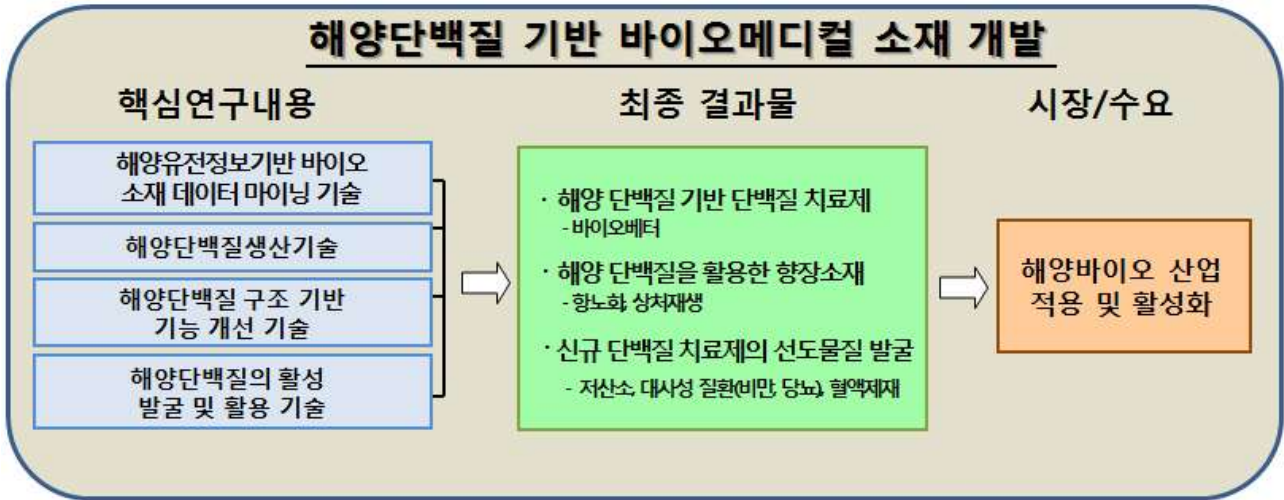
□ 다양한 국가연구개발사업과의 협력 체계 구축

- 해양생명공학기술개발사업 (기탁등록보존기관), 다부처유전체사업 (해양·수산생물 유전체 정보 분석 및 활용 기반연구) 과제와의 긴밀한 협력 체계 구축

□ 다학제간 융·복합 연구 추진

- 생물정보학 (Bioinformatics), 효소학 (enzymology), 구조생물학 (Structural biology), 세포생물학 (Cell biology) 분야 등 다학제간 연구체계 수립

6. 실행로드맵



주요연구내용	1차년 (2017)	2차년 (2018)	3차년 (2019)	4차년 (2020)	5차년 (2021)	6차년 (2022)
해양유전정보기반 바이오소재데이터 마이닝 기술	유전정보분석 인프라시스템 구축					
	해양유전체분석 단백질 정보 마이닝 기술					
	단백질소재의 인실리코 독성검증 기술					
해양단백질 생산기술	해양단백질 발현 시스템 구축					
	해양단백질 분리공정 기술					
	해양단백질 가용화					
	해양단백질 대량생산기술 개발					
해양단백질 구조기반 기능개선 기술	유전정보분석 인프라시스템 구축					
	해양유전체분석 단백질 정보 마이닝 기술					
해양단백질의 활성 발굴 및 활용기술	유전정보분석 인프라시스템 구축					
	해양유전체분석 단백질 정보 마이닝 기술					
	단백질소재의 인실리코 독성검증 기술					



## VII

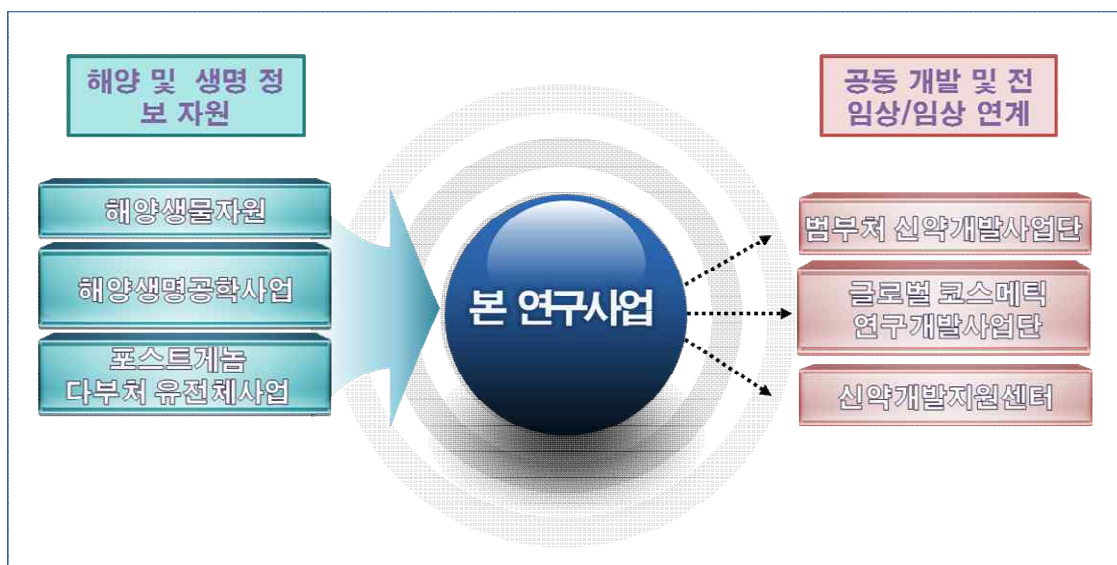
## 사업 타당성 분석

### 1. 경제적 타당성 분석 :

- 경제적 타당성을 평가하는 분석기법으로는 편익/비용 비율 (B/C ratio), 순현재가치 (NPV, Net Present Value), 내부수익률 (IRR, Internal Rate of Return) 등이 있는데, 일반적으로 이해가 용이하고, 사업규모의 고려가 가능한 B/C 분석 기법을 많이 사용함
- 경제성 분석의 전제사항
  - 분석 시점
    - 사업 시작 기간인 2017년으로 통일
  - 분석 개요
    - 분석 기간 : 편익발생 시점이후 2023년 이후 10년간
    - 할인율 : 예비타당성조사 일반지침에 근거하여 5.5% 적용
- 경제성 분석 결과
  - 경제성 분석 결과 편익-비용비율은 1.23으로서 본 사업은 경제적으로 타당한 것으로 분석
  - 내부수익율은 8.3%이며, 순현재가치는 4,305 백만원인 것으로 분석

### 2. 기술적 타당성 분석

- 기존 연구과제와 연계



□ 타 연구과제와의 중복성 검토

연번	유사 사업명(부처명)	기간/예산	분석/연구 대상	최종 성과물	중복성
1	WPM 바이오메디컬소재 사업단 (산업자원통상부)	2010-2018/1조원	바이오핵심소재	임플란트, 생체 조직, 비천연 아미노산	X
2	혁신형 의약바이오 컨버전스 기술 (미래창조과학부)	2011-202019/1000억	aminoacyl-tRNA transferase 관련 질병. 암	항암제, 진단기술	X
3	해양극지기초원천기술개발사업(미래창조과학부)	2012-/연 50억 내외	해양생물의 대사물질	천연물 신약 및 기능성 향장소재	X
4	해양바이오 프로세스연구단 (해양수산부) 종료사업	2004-2013/181억	해양유래 특이성에 부합되는 생산 공정을 개발	해양추출물 기반 소재	X
5	해양천연물신약연구단 (해양수산부) 종료사업	2004-2013/306	해양생물자원	천연물 신약 후보물질(대사성, 면역·퇴행성, 감염성 질환)	X
6	해양바이오산업 신소재사업단 (해양수산부)	2010-2019/430억	인체 및 화학산업용 기능성 소재	해양섬유 복합소재와 해양바이오플라스틱 소재	X
7	해양융복합 바이오닉스 소재 상용화 기술개발 (해양수산부)	2015-2019/250억	해양생물로부터 광반응성, 생리활성, 생체적합성을 보유한 기능성 물질	해양수산 및 보건의료 기술을 첨단화·고도화하고 초정밀 융합의료기기의 상용화	X
본 기획 연구 과제		6년/240억	해양 생명 정보 자원	단백질 기반 신약 및 향장소재	

\* 국가R&D사업관리서비스(<http://rmdgate.ntis.go.kr/>)로 유사과제 검색결과 유사과제는 검색되지 않아서 현재는 기수행과제나 타인등록과제는 없음(유사도 60% 기준)

### 3. 정책적 타당성 분석

#### □ 2020 해양과학기술로드맵 (2012~2020)

- 해양수산 관련 과제
  - 2020 해양과학기술 로드맵은 4대 이슈 대응을 위한 13대 전략기술 및 50대 중점과제를 선정함
  - 이슈 (해양산업진흥)-전략기술 (해양산업신소재)의 중점과제에 “해양생물유래 산업신소재 기술”이 포함됨

#### □ 2020 해양수산 R&D 중장기계획 (2014~2020)

- 해양수산 관련 과제
  - 해양수산 R&D 중장기계획은 12대 실행전략 하에 70대 중점기술을 선정
  - 해양수산생명자원의 산업화 촉진 (실행전략) 분야에 해양수산생물 유래 바이오메디컬 소재 개발, 해양유래 나노 복합소재기술 등이 포함

## VIII

## 기대 효과

### □ 기술적 효과

- 신규 단백질 바이오메디컬 혹은 기존 단백질 바이오메디컬 소재의 개선으로 다양한 질환 대상 (심혈관질환, 당뇨, 노화 등) 치료제 개발 플랫폼 구축
- 차세대 유전자 해독 기술 발전으로 급증하는 대규모 해양생명정보를 활용할 수 있는 기반을 조성.

### □ 사회적 효과

- 신규 의약소재 개발로 복지 등에 소요되는 사회적 비용 감소와 국민 삶의 질을 향상시킬 수 있으며 새로운 항생제 개발 플랫폼으로 다양한 신약을 생산하여 사회 불안 요소를 완화시킬 것임.
- 혁신적인 신규 소재 개발로 새로운 기업과 일자리 창출에 기여

### □ 경제적 효과

- 해양 생물 특이적 단백질 소재를 개발하여 기존 특허의 한계를 극복할 수 있으며 외국 바이오, 제약 기업과 차별된 전략으로 경쟁력에서 우위를 차지.
- 분비형 해양단백질과 새로운 항장소재 개발 플랫폼은 효과적인 경제 활성화 가능

IX

자문위원

구분	이름	소속	직위	전공
학계	박종화	UNIST	교수	생물정보학
	윤여준	이화여대	교수	단백질 소재
	송재경	선문대	교수	단백질 소재
	김근중	전남대	교수	단백질공학
	김동영	영남대	조교수	구조생물학
	강린우	건국대	교수	구조생물학
	김연길	포항가속기	책임연구원	구조생물학
	허종기	연세대 치과대학	교수	구강외과학
	김기봉	상명대	교수	생물정보학
연구소	이기종	KISTEP	부원장	연구 정책
	이태규	오송 신약개발지원센터	센터장	신약개발 총괄
산업계	정현호	(주)메디톡스	사장	단백질 신약
	이병규	(주)프로셀테라퓨틱스	부사장	향장 및 신약 소재
	이정진	오송 신약개발지원센터	본부장	단백질신약
	박흥록	(주)대웅/대웅제약	연구소장	신약
	장동일	(주)콧데	사장	향장
	김수현	큐베스트컨설팅	사장	임상시험 전문
	어승섭	Innovaluelab	사장	경제성분석
	이성훈	(주)테라젠	연구소장	생물정보학



# - 목 차 -

<b>제1장 사업개요</b>	<b>1</b>
<b>1. 추진배경</b>	<b>1</b>
가. 해양생명자원 및 유전자원의 가치 상승	1
나. 해양 생명 자원 대상 유전체 분석기술의 발달	1
다. 바이오 경제 시대의 도래	3
라. 국가 성장 동력: 창조경제 실현	4
마. 바이오 메디컬소재의 변화	5
<b>2. 필요성</b>	<b>6</b>
가. 기술적 측면	6
나. 경제산업적 측면	16
다. 사회문화적 측면	20
<b>3. 연구개요</b>	<b>22</b>
가. 기술의 정의	22
나. 기획연구범위	22
다. 기획연구의 추진방법 및 체계	23
<b>제2장 환경 및 역량분석</b>	<b>28</b>
<b>1. 환경 분석 및 이슈 도출</b>	<b>28</b>
가. 환경 변화분석	28
나. 환경 분석을 통한 이슈 도출	31
<b>2. 국내외 동향 분석</b>	<b>32</b>
가. 기술개발 동향	32
나. 특허동향	53
다. 논문 분석	62
라. 시장 동향	66
마. 정책동향	78
바. 시사점	92
<b>3. 기술 수준 및 역량 분석</b>	<b>93</b>
가. 요소기술에 대한 종합분석	93
나. 요소기술에 대한 SWOT 분석	97

## 제3장 연구 추진 방향 .....100

<b>1. 비전 및 목표</b> .....	<b>101</b>
<b>2. 과제 설정</b> .....	<b>101</b>
가. 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술 .....	101
나. 해양 단백질 생산 기술 .....	110
다. 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술 .....	118
라. 해양단백질 활성 발굴 및 탐색 기술 .....	123
<b>3. 추진계획 및 전략</b> .....	<b>131</b>
가. 실행 로드맵 .....	131
나. 추진 전략 .....	132
다. 추진 체계 .....	133
라. 운영 전략 .....	134
<b>4. 투자 계획</b> .....	<b>134</b>
가. 배경 .....	134
나. 사례 비교 .....	134
다. 소요 예산 .....	135

## 제4장 사업 타당성 분석 .....137

<b>1. 정책적 타당성 검토</b> .....	<b>137</b>
가. 국정 운영과의 부합성 .....	137
나. 정부 정책과의 부합성 .....	138
<b>2. 기술적 타당성 검토</b> .....	<b>139</b>
가. 기존 연구사업과의 중복 및 연계성 .....	139
나. 기술개발의 성공 가능성 .....	141
다. 기술개발 위험요인 검토 .....	141
<b>3. 경제적 타당성 검토</b> .....	<b>142</b>
가. 경제성 분석의 주요 전제 .....	142
나. 경제성 분석 방법 .....	151
다. 경제성 분석 결과 .....	154



<b>제5장 활용방안 및 기대효과</b>	<b>157</b>
1. 활용방안	157
2. 기대효과	158
<b>제6장 참고문헌</b>	<b>159</b>
<b>제7장 과제제안요구서(RFP) (안)</b>	<b>162</b>
1. 세부과제별 과제제안요구서 (RFP)	162
가. 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터 마이닝 기술	162
나. 난발현 해양단백질 생산 기술	164
다. 해양단백질 구조 기반 기능 개선	166
라. 해양단백질의 활성 발굴 및 활용기술	169
2. 기타사항	172
3. 최종성과물	172
<b>부 록</b>	<b>173</b>



## 제1장 사업개요

### 1 추진배경

#### 가. 해양생명자원 및 유전자원의 가치 상승

- 최근 20년간 해양탐사기술, 생명공학기술, 유전자분석기술의 발달로 해양생물·유전자원의 활용 가능성 및 가치가 급격히 상승 (2013, OECD보고서).
- 이에 따른 해양생물자원 확보 및 활용을 위한 지식재산권 경쟁이 선진국을 중심으로 세계적으로 치열해짐 (2010, Science, Marine Biodiversity and Gene Patents).
- 해양생명공학분야의 세계 시장규모는 2018년 49억불로 예측 (2013, Marine Biotechnology: A Global Strategic Business Report, Global Industry Analysts, Inc.)
- 해양 생명의 다양성: 지구상 존재하는 36개의 동물 분류군(phylum)에서 해양동물이 33개를 차지하고 18개는 오로지 해양에만 존재하여 해양환경에 고도로 적응된 시스템 보유하고 있음 (2010, Census of marine life)
  - '10년 CBD 나고야 의정서에 의해 자원보유국의 주권이 인정되고, 바이오산업의 원천 자원으로써 해양유전자원 (genetic resources)의 가치 상승
  - \* 나고야 의정서; 2010년 10월 일본 나고야에서 개최된 제10차 생물다양성협약 (CBD) 당사국 총회에서 유전자원 접근 및 이익 공유 (ABS : Access to Genetic Resources and Benefit Sharing)에 관한 의정서 (일명 나고야 의정서)가 채택

#### 나. 해양 생명 자원 대상 유전체 분석기술의 발달

- 해양생물은 특이성과 다양성 때문에 중요한 생물학적 현상을 증명하는 연구 대상으로 이용되어 왔으며 지속적으로 노벨상 수상 주요 연구 대상이 될 만큼 특화된 모델임.

표1-1. 노벨상 연구대상 해양생물 목록

대상생물종 (노벨상 수상연도)	연구 분야
불가사리 (1908)	대식세포를 발견하여 면역학의 기초를 마련
향유고래 (1962)	최초로 단백질 (myoglobin) 3차 구조 연구
오징어 (1963)	신경의 흥분 및 억제 메커니즘 발견
투구게 (1967)	시각 신경 체계 연구
군소 (2000)	신경세포들 간의 신호변화 체계 연구
성게 (2001)	세포 분열에 관여하는 cyclin연구
해파리 (2008)	녹색형광단백질(GFP) 분리 및 이용

- Craig Venter 박사가 주도한 Global Ocean Sampling Expedition을 통해 6백만개의 유전자와 1700여개의 특이한 protein family를 발굴하여 해양 유전 자원이 새로운 바이오 소재로서의 활용 가능성을 입증 (2004, Science).
- 해양생물은 특이적 생명현상과 다양성에도 불구하고 활용도가 적었던 원인은 시료의 접근성이 떨어지고 난배양에 기인하였으나 유전체 해독기술 발전으로 이 같은 문제를 해결
- 유전체 분석 기술의 획기적 발전과 해양 유전자원 정보의 폭발적 증가
  - NGS<sup>1)</sup> 장비 발전으로 정보생산 및 storage 기술 외에 분석기술의 대단위 변화가 예측됨 : 바이오의 패러다임 변화
  - 해양생물 대상 바이오빅데이터 생산과 처리 기술로 신기능 유전자 발굴 확대 (2015년 해양 유전체 해독 건수(68,408)는 2013년(33,151)에 비해 2배 증가) ('10. 10월 기준, <http://www.genomesonline.org/>) (그림 1-1)
    - Genome 10K project는 대표적인 전장 유전체 해독 프로젝트로 10,000종의 척추동물을 대상으로 하는데 (2009, J of Hered) 이중 4,000종은 어류 유전체가 목표 (2012, Marine Genomics).
    - GIGA (Global Invertebrate Genomics Alliance)는 동물의 95%를 차지하는 무척추동물 중 7000여종의 noninsect (非곤충)/nonnematode (非선충) 종을 분석 대상으로 하며 해양 무척추동물은 독특한 계통분화적 다양성 때문에 집중 분석 (2013, J. of Hered).

1) NGS (Next Generation Sequencing, 차세대 염기서열 분석기술)은 2004년 HGP (Human Genome Project) 시퀀싱에 비해 시간과 비용이 1%정도 밖에 소요되지 않음

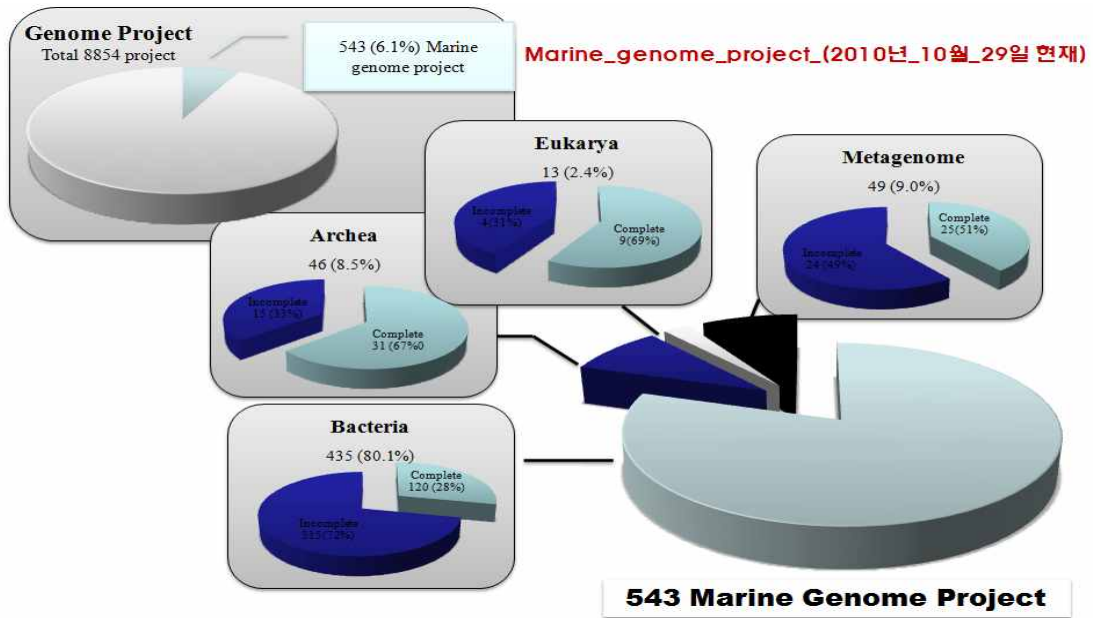


그림 1-1. 해양유전체 해독 상황

- 유전체 해독으로 축적된 정보를 분석해야 생명현상을 제대로 이해할 수 있음. 유전체가 해독된 원핵생물 유전자의 30-40%는 아직 기능이 알려져 있지 않은 미지유전자 (Hypothetical genes)로 유전체 분석을 통하여 유용한 유전자를 먼저 발굴하여야 활용 가치를 가짐.

다. 바이오 경제 시대의 도래

- 바이오 관련 시장은 지속적 팽창하는 고부가가치 산업 분야: ‘15년 기준 국내 11.3조원 기록하며 ‘13년 대비 25.5% 확대 전망 (2015, 바이오산업 분야별 시장동향과 유망기술 개발전략’ 보고서)
- 세계 의약품시장 규모는 1,000조원으로 자동차(연간 약 600조원)나 반도체를 포함한 전자산업(연간 약 400조원)보다 규모가 훨씬 크며 2016년 1,400조로 전망 (2015, 한국다국적의약품협회 연간보고서).
- 2014년~2018년까지 세계 신약시장의 성장률은 4~7%로 예상하며 2018년 시장규모는 1조 2,800~1조 3,100만달러로 전망 (그림 1-2).

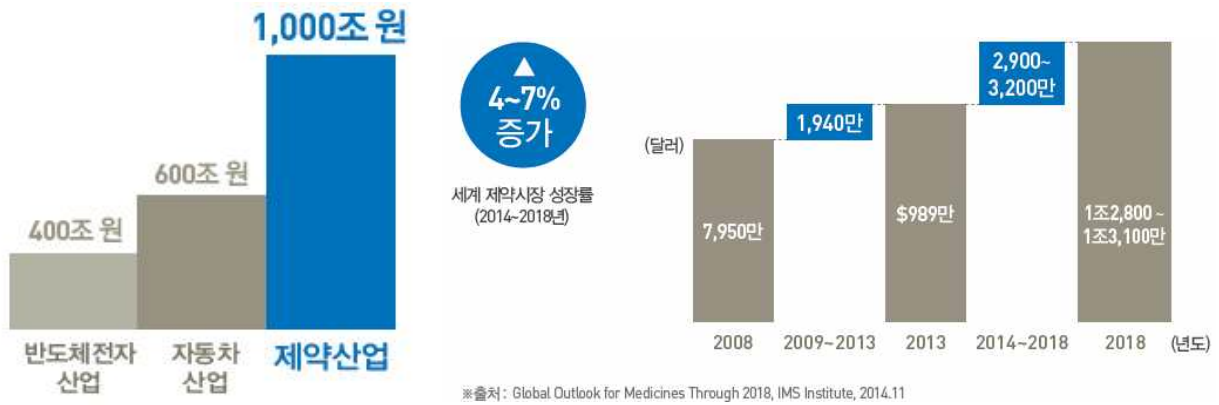
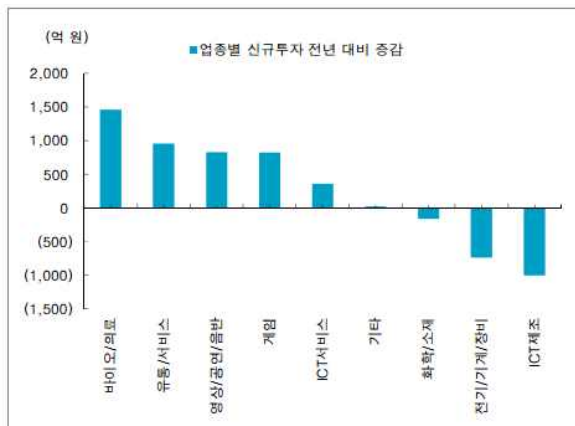


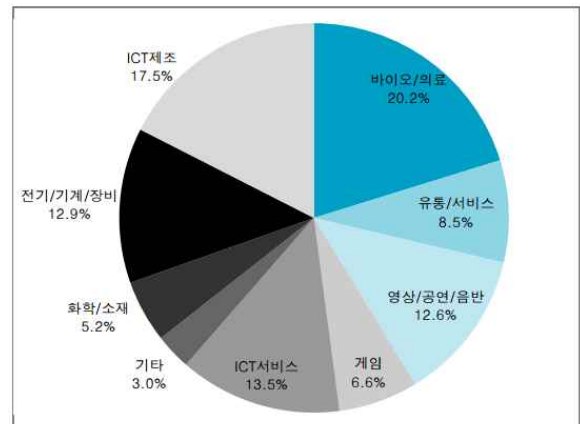
그림 1-2. 세계 의약품 시장 규모 및 성장률

□ 국내 벤처캐피털들의 바이오·의료 분야 투자 규모는 2013년 1,463억 원에서 2014년 2,928억 원으로 증가한 반면 정보통신기술(ICT) 분야 투자는 2,955억 원에서 1,705억 원으로 감소 (그림 1-3, 4).



자료: 한국벤처캐피탈협회, 한국투자증권

그림 1-3. 2014년 벤처캐피탈 업종별 신규투자 금액 증감



자료: 한국벤처캐피탈협회, 한국투자증권

그림 1-4. 2015년 벤처캐피탈 업종별 신규투자금액 비중전망

□ 세계적인 IT전문 업체인 애플, 구글, 삼성이 미래 산업으로 바이오 산업에 집중 투자하고 있으며 삼성의 경우 바이오·제약을 신수종 사업으로 선정하여 삼성바이오로직스, 삼성바이오에피스를 설립하여 투자 중

## 라. 국가 성장 동력: 창조경제 실현

□ 선진국 수준의 기술력 확보와 산업화 지원을 통해 해양바이오산업을 차세대 성장동력 산업으로 육성 (2014, 박근혜 정부의 창조경제 실현을 위한 해양수산 신산업 육성 종합대책, 해양수산부).

- 첨단 과학기술의 접목을 통한 고부가가치 창출과 양질의 일자리 창출을 위해 바이오 의약품 산업을 ‘창조경제 핵심 산업’ 육성해 나갈 방침 (2015년 12월 21일, 대통령 삼성바이오로직스 제3공장 기공식).
- 국가주도 6대 미래기술로 선정된 ‘바이오제약’은 단백질과 유전자 등 생체물질 자체를 치료제로 사용하는 기술로 신시장의 창출 가능성도 높음 (삼성경제연구소)
  - 지능형 인프라, 바이오제약, 청정에너지, 군 무인화, 나노소재, 인지과학을 선정하고 특히 바이오제약은 미래시장성이 크고 국가가 주도하면서 집중적으로 R&D 예산을 투입할만한 미래 산업으로 강조

마. 바이오 메디컬소재의 변화

- 기존 향장 소재나 치료약은 천연물 혹은 합성의약품을 기반으로 하였으나 최근에는 부가 가치가 높고 독성, 부작용이 작은 바이오 소재 (단백질, 유전자, 세포)가 기존 신약을 빠르게 대체하고 있는 상황
- 바이오 의약품의 시장성장 기여율이 78.2%나 차지하고 있으므로 저분자의약품 (천연물, 합성의약품)의 기여도를 크게 앞지르고 있는 상황 (그림1-5)

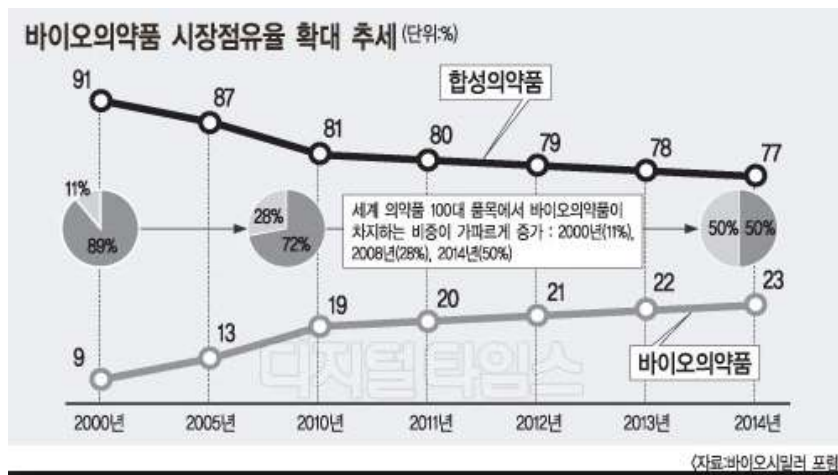


그림 1-5. 바이오의약품 시장점유율

해양유전자 및 단백질의 고유한 특성을 활용한 향장 및 의약품 소재를 개발함으로써 바이오산업의 신성장 동력을 제공하고 국민건강 복지 개선에 기여함

## 2 필요성

### 가. 기술적 측면

: 해양생물의 고유한 특이성에 기반한 바이오메디컬소재 원천기술 확보 필요

□ 해양 생물의 특이성과 다양성은 인간 질환 해결에 활용 가능

- 해양포유류는 오랜 시간을 통해 폐호흡을 하는 포유류가 해상서식지에서 적응하도록 진화하여 인간 질환의 해결책을 제공해 줄 수 있을 것으로 기대.

표 1-2. 최대 잠수 시간 비교

생물종	최대 잠수시간 (min)	체중 (kg)
사람	2.5	49.5
밍크고래	13.4	9,000
북극고래	61	79,400
향유고래	73	45,000

- 해양포유류의 잠수 비결과 저산소증 저항성은 뇌졸중과 심근 경색의 치료 방법 제시할 것임.
- 해양포유류는 높은 체지방을 유지하는데 대사성 질환 (비만, 당뇨, 지방간, 고지혈증) 의 기전을 이해하는데 활용
- 해양포유류는 매우 빠른 상처 치유 능력을 가지고 있어서 조직 재생, 노화 방지에 활용 가능

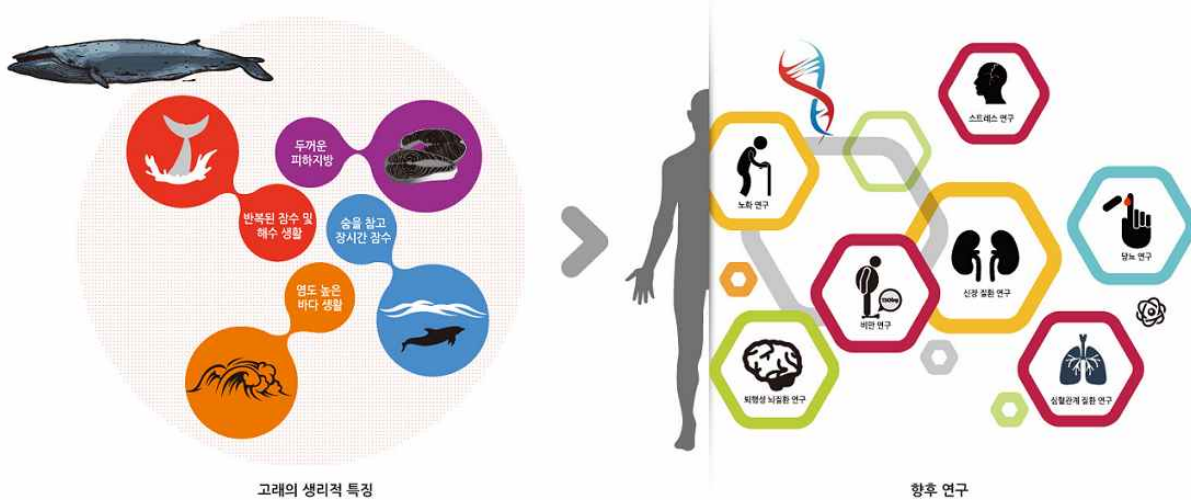


그림 1-6. 고래 연구의 활용 방안



- 고래는 진화적으로 매우 흥미로운 동물로 한국해양과학기술원이 밍크고래 유전체를 세계 최초로 연구 발표하면서 고래의 진화적, 생리적 특성이 유전체 수준에서 많이 규명되었음 (2014, Nature Genetics).
- 고래가 고염, 저산소 대사, 스트레스 대응에 관련된 유전자에 고래 특이적 변이가 있음을 확인

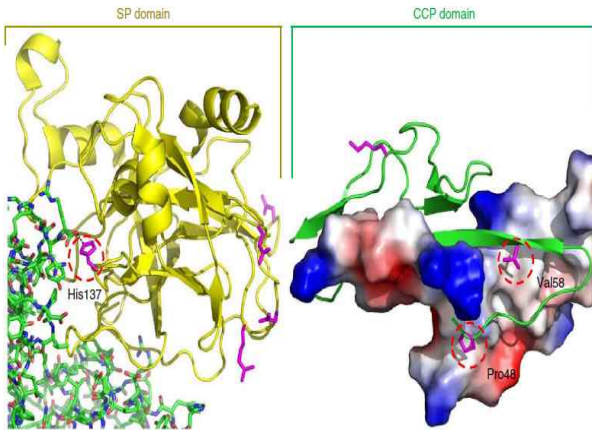


그림 1-7. 항산화 단백질 Haptoglobin의 고래특이적 변이

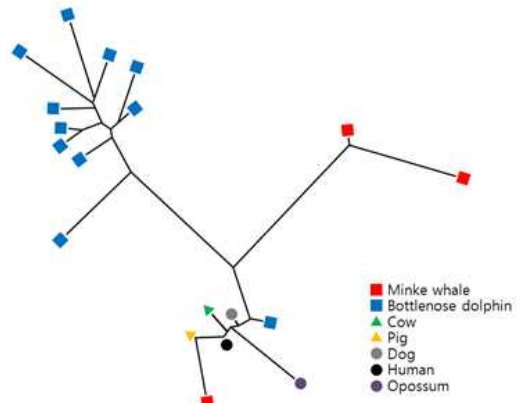


그림 1-8. 고래에서 스트레스 반응 단백질 OGT (O-GlcNAc transferase)의 expansion

- 북극고래는 가장 장수하는 포유류 (~200년)로 알려져 있는데 유전체 연구를 통하여 암, 노화 관련 유전자에 돌연변이와 DNA repair, 노화, cell cycle 관련 유전자들의 duplication을 확인하여 관련 연구에 기반 제공 (2015, Cell Reports, 그림 1-9).

The image shows the cover of a Cell Reports article titled 'Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome'. The authors listed are Michael Keane, Jeremy Semeiks, Andrew E. Webb, Yang L., Victor Quesada, Thomas Craig, Lone Bruun Madsen, Sjoeko van Diem, David Broward, Patricia I. Marques, Pawel Michalski, Lin Kang, Jong Bhak, Hyung-Soon Yim, Nick V. Grishin, Nynne Hjort Nielsen, Mads Peter Heide-Jorgensen, Elias M. Ozolator, Cole W. Matson, George M. Church, Gary W. Stuart, John C. Patton, J. Craig George, Robert Suydam, Knud Larsen, Carlos Lopez-Otin, Mary J. O'Connell, John W. Bickham, and Bo Thomsen.

Below the article cover is a diagram illustrating the research workflow. It starts with a 'Long-lived bowhead whale' (image of a whale). An arrow points to 'Genome + transcriptome' (represented by a DNA double helix). From there, two arrows branch out: one to 'Online resource for research community' (a blue box) and another to 'Comparative genome analysis'. Below the comparative genome analysis, a DNA sequence is shown: `CTCGGCTCCTCACA` and `CTCGGCTACCTCACA`, with a yellow highlight under the 'A' in the second sequence. A note says 'Bowhead changes relevant to cancer, aging and other traits'.

그림 1-9. 북극고래 유전체로부터 노화 및 장수 관련 유전자 연구

- 문어, 오징어 같은 두족류 (Cephalopod)는 오랜 동안 신경계 연구에 이용되어 미국 국립 생명과학연구 연합회에서 선정한 대표적인 해양 모델생물임. 최근 유전체가 해독 되어 신경계 연구에 더욱 활발히 활용될 것으로 기대됨 (2015, Nature).

- 무척추동물로서는 특이하게 신경 관련 유전자인 protocadherin과 zinc-finger transcription factor의 C2H2 superfamily가 많이 존재함을 확인

□ 유전체 해독기술 발달에 따른 패러다임의 변화

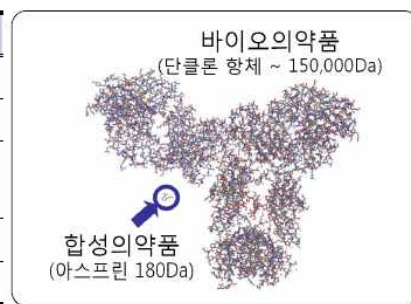
- 2005년 NGS (Next Generation Sequencing, 차세대 시퀀싱기술)의 도입으로 기존 유전체 해독기술의 1% 미만의 비용과 시간으로 유전체해독이 가능해짐에 따라 유전체 해독에 대한 무한 경쟁이 시작됨.
- 차세대 시퀀싱기술, 바이오 빅데이터 처리기술이 개발됨에 따라 개인별 맞춤의료가 가능해 지고, 유전자 및 단백질 기반의 기능성 바이오의약 개발로 심혈관, 대사성 질환의 치유방법을 찾고 있음. 인간 질병을 해결하기 위해서는 보다 창의적이고 성공적인 극복 사례를 자연의 다른 생물종에서 찾는 것이 효율적인 방법임.
- 막대한 양의 유전체 정보 축적이 가속됨에 따라 이제 연구의 방향이 유전체 해독에서 유전체 해석으로 전환되고 있음. 구글은 “Google X”라는 프로젝트를 통해 175명의 인간 유전체 정보를 분석하고 연구에 참여한 사람의 건강과 관련된 방대한 양의 신체 데이터 (소변/혈액/타액/눈물 검사, 가족의 유전적 히스토리, 음식/영양소/약제 대사/스트레스 상황에서의 심장 박동 등의 정보)와 개개 유전자와의 관계를 파악함으로써 질병과 관련된 생체 표지자 (Biomarker)를 발굴하고자 함.
- 인간 유전체 해독 속도를 획기적으로 앞당기는데 기여한 유전체학 분야의 거물인 크레이그 벤터는 2013년 “Human Longevity”라는 회사를 설립하여 100세이상 장수노인 100만명의 유전체를 완전히 해독하여 수명 연장을 가능케 할 유전정보를 찾아내려 하고 있음.
- 인간유전체는 엑솜 시퀀싱, 유전자를 이용한 진단 검사 의학, Genome-wide association studies (GWAS) 등을 통해 질병에 관련된 유전자를 예측하고, 분석하고, 질환을 진단하는데 활발하게 사용되고 있음. 이러한 정보는 맞춤의학의 발전에 큰 도움을 줄 것으로 기대됨
- 전 세계적으로 막대한 양의 해양생물 유전체가 해독되고 있으며, 해양수산부는 2014년부터 2021년까지 8년간 총 672억 원을 투자하는 포스트게놈 다부처 유전체사업에 착수함. 100여종의 해양 동식물, 미생물 전장 유전체 및 환경 유전체 정보가 확보될 예정임.
- 지금까지 해양생물 다양성은 해양천연물 다양성으로 해석되어 해양천연물 의약품 개발에 이용되어 왔음. 하지만 해양생물 다양성은 해양 유전자 다양성의 산물이며 해양생물이 다양한 해양환경에서 적응하는 것을 가능케 한 해양 유전자를 발굴하여 의약품 개발에 활용한다면 육상생물에서 찾지 못한 획기적 의약품을 개발할 수 있음.

- 해양 포유류의 수중생활 적응 기전 (뛰어난 상처치유능력, 장시간 잠수시 저산소에 저항하는 기전, 삼투압 조절기전, 지방을 많이 축적하면서도 대사성질환에 걸리지 않는 능력 등)을 유전적 수준에서 밝혀서 여러 가지 인간 질환을 제어하는 효율적이고 창의적인 방법을 제시하여 바이오메디컬소재<sup>2)</sup> 원천 기술을 획득할 것으로 기대.
- 단백질 기반 바이오메디컬 소재는 합성 및 천연물을 빠르게 대체하면서 높은 효율과 고부가가치를 창출하고 있으며 세계적으로 생명공학기술을 바탕으로 급성장하는 분야. 아직은 해양단백질을 활용한 소재가 많지 않은 현실에서 국내 산업이 추격형 (fast follower)에서 선도형 (first mover)이 되기 위해 초기 연구 개발에 선제적 투자가 필요.
- 인슐린, 성장호르몬, 인터페론과 같은 분비형 단백질은 그 자체를 약물로 사용할 수 있기 때문에 기전 연구가 바로 약물개발로 연결될 수 있음.

□ 바이오의약 시장과 기술의 급성장

- 의약품은 전통적 화학합성의약품과 바이오의약품으로 나눌 수 있음. 바이오의약품은 유전자 재조합, 세포배양, 세포융합 등 생명공학 기술을 이용해 생산되는 단백질, 유전자, 세포 등을 원료로 하는 의약품임.
- 바이오의약품은 화학합성의약품에 비해 분자량이 크고 구조가 복잡함. 또한 살아있는 생물 (미생물, 효모, 동물세포, 식물세포 등)에서 생산되기 때문에 1차 구조 이외에 당쇄 등 여러 가지 2차 변형이 있을 수 있어 유효성분의 정의가 어렵고 개발과정에서 오염가능성이 커 화학합성의약품에 비해 생산을 위한 진입 장벽이 매우 크고 고가(高價)로 판매됨 (그림 1-10).

구 분	바이오의약품	합성의약품
생산방법	살아있는 세포배양	화학적 합성
투여형태	비경구투여(주사제)	경구투여
분자크기	고분자의 복잡한 구조(>10kDa)	저분자의 단순한 구조(0.1-1kDa)
약가/제조비용	높음	낮음
진입장벽	높음	낮음



자료 : NICE, FDA, 생명공학정책연구센터, 산업은행 재작성

그림 1-10. 바이오의약품과 합성의약품의 비교

2) 바이오메디컬 소재: 질병의 관리, 진단, 치료 기능을 갖는 생체 의료 소재로 의약품, 화장품 소재, 생체 조직 등을 의미함.

- 바이오의약품은 합성의약품처럼 체내에서 발생하는 부산물이 없어 독성이 낮고, 질환의 발병기전에 선택적으로 작용하므로 부작용이 적어 임상성공률이 높고, 희귀성이나 난치성 질병에 대한 치료제 개발이 가능하므로 바이오의약품 비중이 확대되고 있음.
- 미국의 대표적인 생명공학회사인 제넨텍이 인간 인슐린, 인간 성장 호르몬을 선구적으로 단백질의약품으로 개발한 이후 2009년까지 165종의 단백질의약품이 개발됨.
- 단백질 의약품을 기능별로 구분하면 효소 및 조절작용이 있는 단백질 의약품, 특정 단백질의 활성 조절을 목적으로 개발된 의약품 (항체신약), 백신용 단백질, 진단용 단백질 등으로 나눌 수 있음. 효소 및 조절작용이 있는 단백질 의약품은 분비형 단백질 의약품 (호르몬, 성장인자, 사이토카인, 혈액제제 등) (표 1-3)과 효소 단백질 의약품 (표 1-4)이 있음.
- 효소 및 조절작용이 있는 단백질 의약품은 작용 기전에 따라 비정상적이거나 결핍된 단백질을 보충하는 치료제와, 기존에 있는 활성을 강화하는 치료제, 그리고 새로운 기능이나 활성을 제공하는 치료제로 나눌 수 있으며, 내분비 장애 (호르몬 결핍 치료), 지혈 혹은 혈전 제거, 대사관련 효소 결핍, 폐 및 위장관 질환, 면역결핍, 조혈 작용 등의 치료에 사용됨

표 1-3. 분비형 단백질의약품 (2012, Methods Mol. Biol).

01. Insulin (blood glucose regulator)	20. Interferon- $\alpha$ 2a (IFN $\alpha$ 2a)
02. Pramlintide acetate (glucose control)	21. Interferon- $\alpha$ 2b (IFN $\alpha$ 2b)
03. Growth hormone GH (growth failure)	22. Interferon- $\alpha$ n3 (IFN $\alpha$ n3)
04. Pegvisoman (growth hormone receptor antagonist)	23. Interferon- $\beta$ 1a (rIFN- $\beta$ )
05. Mecasermin (IGFI, growth failure)	24. Interferon- $\beta$ 1b (rIFN- $\beta$ )
06. Factor VIII (coagulation factor)	25. Interferon- $\gamma$ 1b (IFN $\gamma$ )
07. Factor IX (coagulation factor)	26. Salmon calcitonin (32-amino acid linear polypeptide hormone)
08. Protein C Concentrate (anti-coagulation)	27. Teriparatide(part of human parathyroid hormone 1-34 residues)
09. $\alpha$ 1-proteinase inhibitor (anti-trypsin inhibitor)	28. Exenatide (Incretin mimetic with actions similar to glucagon-like peptide 1)
10. Erythropoietin (stimulates erythropoiesis)	29. Octreotide (octapeptide that mimics natural somatostatin)
11. Filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF; stimulates neutrophil proliferation)	30. Diboterm-in- $\alpha$ (recombinant human bone morphogenic protein 2)
12. Sargramostim36, 37 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)	31. Recombinant human bone morphogenic protein 7
13. Oprelvekin (interleukin11, IL11)	32. Histrelin acetate (gonadotropin-releasing hormone; GnRH)
14. Human follicle-stimulating hormone (FSH)	33. Palifermin (keratinocyte growth factor, KGF)
15. Human chorionic gonadotropin (HCG)	34. Becaplermin (platelet-derived growth factor, PDGF)
16. Lutropin- $\alpha$ (human luteinizing hormone)	35. Nesiritide (recombinant human B-type natriuretic peptide)
17. Interleukin 2(IL2)	36. Lepirudin (recombinant variant of hirudin, another variant is Bivalirudin)
18. Denileukin difitox (fusion of IL2 and Diphtheria toxin)	37. Anakinra (interleukin 1(ILI) recceptor antagonist)
19. Interferon alfacon 1 (consensus interferon)	38. Enfuvirtide (an HIV-1 gp41-derived peptide)

표 1-4. 효소 단백질의약품 (2012, Methods Mol. Biol).

01. $\beta$ -Glucocerebrosidase (hydrolyzes to glucose and ceramide)	14. Botulinum toxin type A (protease, inactivates SNAP-25 which is involved in synaptic vesicle fusion)
02. Alglucosidase- $\alpha$ (degrades glycogen)	
03. Laronidase (digests glycosaminoglycans within lysosomes)	15. Botulinum toxin type B (protease that inactivates SNAP-25 which involved in synaptic vesicle fusion)
04. Idursulfase(cleaves O-sulfate preventing GAGs accumulation)	
05. Galsulfase (cleaves terminal sulphage from GAGs)	16. Collagenase (endopeptidase, digest native collagen)
06. Agalsidase- $\beta$ (human $\alpha$ -galactosidase A, hydrolyzes glycosphingolipids)	17. Human deoxyribonuclease I (endonuclease, DNase I, cleaves DNA)
07. Lactase (digest lactose)	18. Hyaluronidase (hydrolyzes hyaluronan)
08. Pancreatic enzymes(lipase, amylase, protease; digest food)	19. Papain (cysteine protease, hydrolyzes proteins)
09. Adenosine deaminase (metabolizes adenosine)	20. L-Asparaginase (catalyzes the conversion of L-asparagine to aspartic acid and ammonia)
10. Tissue plasminogen activator (tPA, serine protease involved in the breakdown of blood clots)	21. Rasburicase (urate oxidase, catalyzes the conversion of uric acid to allantoin)
11. Factor VIIa (serine protease, causes blood to clot)	22. streptokinase (Anistreplase is anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC))
12. Drotrecogin- $\alpha$ (serine protease, human activated protein C)	
13. Trypsin (serine protease, hydrolyzes proteins)	23. Antithrombin III (serine protease inhibitor)

## □ 해양생물 유전자를 활용한 해양 단백질기반 바이오메디컬 소재 개발

: Unmet medical needs에 대한 해결책 제시 필요성

- 고령화와 생활습관 변화로 뇌졸중, 심근경색, 암 및 대사성 질환 (당뇨, 비만)이 급격히 증가. 뇌졸중과 심근경색, 대사성질환과 같은 저산소증과 직, 간접적인 관련을 가진 중대 질환에 대한 근본적인 치료법은 개발되고 있지 않음
- 해양포유류가 수천만년간의 진화를 통해 발전시켜 온 저산소, 대사성 질환 저항 기전을 발굴하여 새로운 기전의 치료제 (first-in-class) 개발, unmet medical needs 충족
- 2005년 FDA의 승인을 받은 바이에타 (Byetta, exenatide)는 힐라 독도마뱀의 침샘에서 분리한 호르몬을 인공합성한 것임. 바이에타는 고혈당 상태에만 작용해 저혈당증의 위험을 줄여주며 식욕을 떨어뜨려 체중 감소에도 효과가 있는 획기적인 약물임.
- 기존의 단백질 의약품이 대부분 인간 단백질을 이용하였으므로 인간 단백질이 조절할 수 있는 범위나 기능을 벗어나지 못한다는 한계를 가짐.
- 해양생물은 해양의 다양한 생태환경에 적응하기 위해 여러 가지 특이한 유전적 변이를 겪었음. 해양생물 유전체로부터 이러한 특이적 변이를 가진 단백질을 발굴하여 활성을 평가하면 바이에타와 같은 신개념 단백질 치료제를 개발할 수 있음.



□ 바이오베터 (Biobetter) 단백질 의약품 개발

- 바이오베터 (biobetter)란 이미 효능과 안정성이 검증된 1세대 의약품을 대상으로 새로운 제형기술이나 아미노산 치환, 다른 물질과의 융합을 통해 개량한 바이오 의약품임
- 바이오베터는 1) 동결건조된 의약품을 용액상태로 만드는 것, 2) 반감기가 짧아서 자주 주사를 맞아야 하는 단백질을 서방형 (slow release)나 지속형 (long-acting)으로 만들어 주사 횟수를 줄이는 것, 3) 주사제를 경구용 알약 형태로 개량하는 것 등이 포함됨
- 바이오베터를 만들기 위해서는 단백질의약품의 효능증대, 독성 (면역원성) 감소, 안정성 증대, 체내 반감기 개선을 필요로 함. 이는 단백질의약품에 당쇄를 부가하거나, PEG·알부민·항체 Fc 조각 등을 붙이거나, 단백질의약품 아미노산의 일부를 치환함으로써 이루어 짐 (표 1-5)

표 1-5. 바이오베터 개발 기술

기술	아미노산 치환	당쇄부착 (Glycosylation)	PEG부착 (Pegylation)	단백질 결합
기술내용	아미노산 서열 중 일부를 치환하여 단백질의약품의 효능 또는 안정성 개선	단백질의약품에 당쇄를 붙여 체내 반감기, 효능 증대 또는 독성(면역원성)감소	특정 아미노산에 PEG라는 폴리머를 부착, 안정성 및 반감기 개선	알부민, 항체 FC조각 등 체내 안정성이 큰 단백질을 붙여 안정성 및 체내 반감기 개선
제품 (질환)	사노피의 Lantus(당뇨병), 일라이 릴리의 Humalog(당뇨병)등	임젠의 Aranesp(빈혈)	로슈의 Pegasys(만성간염), 쉐링 프라우의 Peg-Intron(만성간염)	임젠의 Enbrel(관절염)

- 바이오베터는 바이오의약품과 비교시 약효 개선과 투여 빈도, 투여방법의 개선을 통해 환자 편의성을 증진시킬 수 있으며, 면역원성과 부작용을 줄일 수 있음.
- 오리지널 바이오의약품보다 적은 개발비용과 연구개발 기간을 단축시킬 수 있다는 점을 통해 시장독점이 용이함. 바이오시밀러만큼 경쟁이 치열하지 않고, 개발단계에서 오리지널 바이오의약품사에 기술이전이 용이함 (표 1-6).

표 1-6. 개량신약, 바이오시밀러, 바이오베터 비교표 (2012, 글로벌 바이오베터 개발현황과 전략)

구분	개량신약	바이오 시밀러	바이오베터
특징	· 기존 오리지널 신약의 용법 용량 개선	· 오리지널과 동등한 복제약	· 제형 개선 및 새 효능 효과를 지닐 바이오 의약품의 개량 신약
강점	· 대량생산용이 효능 개선 (변형)이 비교적 용이	· 가격 경쟁력 오리지널과 동등한 복제약	· 시장 독점성 확보가 용이 임상 실패율 낮음. 연구개발 기간의 단축
약점	· 연구개발 기간이 김 · 개발실패율이 높음 · 표적단백질에 대한 제한이 있음	· 초기 투자 비용 크고 개발 어려움	· 약물 변형의 다양성이 적음 · 초기 시설 투자 비용이 큼 · 타겟 자체에 대한 특허의 제한 있음
기회	· Niche market Fast-follower 전략이 가능	· 바이오 의약품 시장의 성장 오리지널 의약품의 특허만료	· 희귀 질환을 표적단백질로 하는 Niche market 접근이 가능
위험	· 실패율의 증가 개발 비용의 증가 접근 가능한 표적단백질의 고갈	· 바이오시밀러 시장 내 치열한 경쟁 · 미국 시장의 바이오시밀러 도입 지연 · 오리지널 의약품의 특허기간 연장 움직임 · 대체처방 불허 움직임	· 접근 가능한 표적단백질의 고갈, 개발 비용의 증가

- 1세대 단백질의약품들의 특허가 만료됨에 따라 원 제작사들은 시장 점유율을 유지하고 성장을 지속시키기 위해 기존제품의 대체제로서 바이오베터를 개발하고 있음.
  - 시장에 출시된 지속형 단백질 약품은 암젠의 EPO "Aranesp"와 G-CSF "Neulata", 사노피아벤티스의 지속형 인슐린 "Lantus", 로슈의 지속형 인터페론 α "Pegasis"가 있음.
- 1세대 바이오의약품의 개발은 주로 암젠, 사노피 등 대기업에서 시작하였으나 바이오베터의 연구개발은 바이오벤처 회사들로부터 시작됨.
  - 바이오벤처들이 개발한 기술을 원 개발사들이 라이선스 인 하거나 기업인수합병을 통해 임상시험을 진행하고 약물 승인을 받는 경우가 대부분임
- 유전체 해독으로 생명체 생리활성 기전의 비밀이 해독된 후의 생체모방기술은 독특한 생리활성의 원인이 되는 유전자를 발굴하여 단백질 의약품을 만드는데 활용하는 것임.
  - 다양하고 극단적인 환경에서 살아가는 해양생물의 유전자를 연구하여 새로운 단백질 치료제를 개발하거나, 이미 안전성과 효능이 검증된 1세대 치료제를 개량한 바이오베터를 만드는데 활용하는 것은 전 세계적으로 아직 시도되지 않은 생명공학의 생체모방기술이 될 것이며, 기술이전과 제품화 가능성이 큰 새로운 접근법이 될 것임.

## □ 기능성화장품으로서의 해양 단백질 소재

- 기능성 화장품을 의미하는 코스메슈티컬 (Cosmeceuticals)은 화장품 “Cosmetics”와 “Pharmaceuticals”의 합성어로 화장품으로 분류되나 생물학적 기능을 포함하는 제품을 의미함
- 1980년대 후반부터 인기를 끌기 시작한 기능성화장품은 단순한 미용 효과 뿐 아니라 신체의 구조나 기능에 영향을 미쳐 치료 및 예방작용을 함
- 기술발달과 소비자의 필요성 확대로 세계 기능성화장품 시장은 2013년 350억 달러에 이르렀고, 2018년까지 연평균 7%의 성장률을 나타낼 것으로 예측됨 (2014, Global Cosmeceuticals Market Outlook 2018)
- 보툴리눔 독신은 1989년 눈근육경련, 얼굴경련, 뇌성미비 치료 목적으로 승인된 이래 환자의 눈가 주름살이 없어지는 것이 관찰되면서 주름살 제거, 사각턱과 같은 성형용도로 미용 목적으로 사용되기 시작함.
  - 최근 헌팅턴무도병, 턱관절장애, 근육장애, 다한증 등 사용 영역이 확장되고 있음. 전세계적 보툴리눔 독신 매출은 연 14% 판매량 증가율을 이루며 2018년 29억불로 예상되며, 전체 미용관련 매출의 62%를 차지할 것으로 예측됨
- 펩타이드 기능성화장품으로는 Matrixyl, GHK 등이 있으며 Matrixyl은 섬유아세포를 자극함으로써 fibronectin과 콜라겐I & II의 합성을 촉진하고, 상처치유 기능이 있음. GHK도 콜라겐 합성을 촉진하며 상처치유용으로 개발되었으며, 최근 보툴리눔 독신에서 유래한 짧은 펩타이드가 바르는 보톡스로 개발되었음.
- 펩타이드와 달리 분자량이 큰 단백질은 피부투과가 어려워 화장품에 사용이 제한적이었으나, 세포투과를 높이는 기술이 발달함에 따라 최근 상처치유효과와 피부재생 기능을 가진 TGF, PDGF, FGF 등의 세포성장인자들을 노화방지, 상처치유, 레이저 시술 후 재생 촉진 등의 목적으로 활용하기 시작했음 (그림 1-11)
- 기능성화장품은 의약품보다 제품화나 허가가 쉬우므로 특이 기능을 가진 해양 단백질을 기능성화장품으로 먼저 개발하는 전략이 필요함



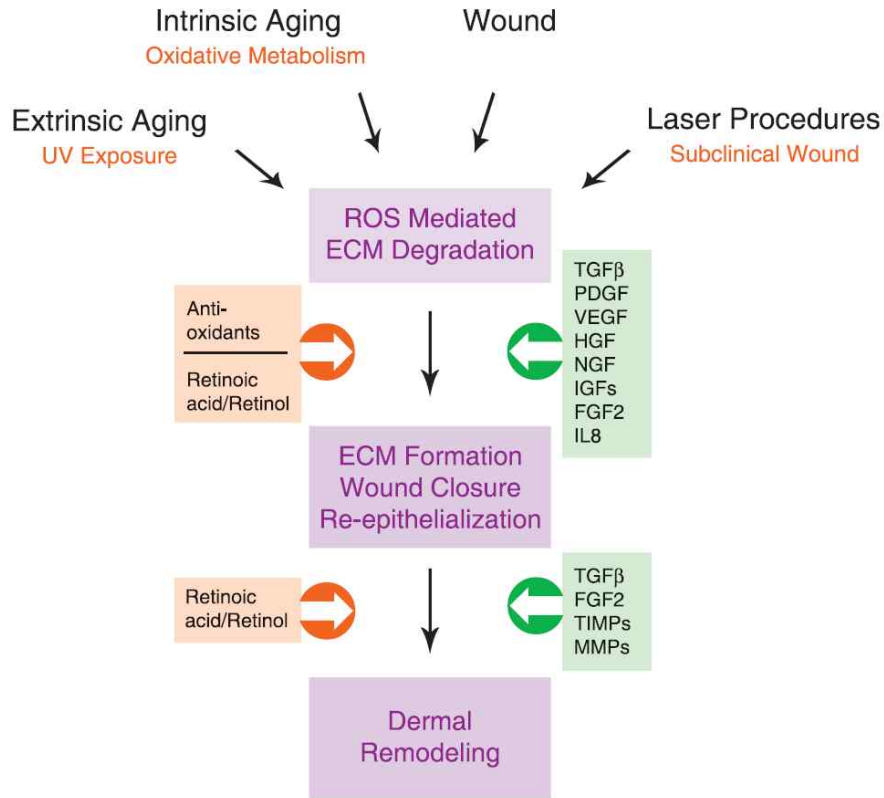


그림 1-11. 기능성화장품으로 사용되는 세포성장인자 (출처: Dermatologic Therapy, 2007)

□ 바이오메디컬소재 개량을 위한 당전이효소 발굴

- 당쇄부착은 수산화기 (Hydroxyl group)나 아민기 (amine group)와 같은 당 수용기 (glycosyl acceptor)에 당질 (carbohydrate)이 공유결합하는 반응임.
- 당쇄는 주로 단백질, 지질 등에 결합하여 단백질 접힘 (protein folding), 단백질 안정화 (protein stability), 세포막의 구성, 조직 (tissue)의 형태 유지 등을 위해 필요함. 특히, 염증 및 면역반응에서는 lectin domain을 가진 막 수용체와 결합하여 특정 면역세포의 조직 내 이동에 중요한 역할을 수행함.
- 특정 약물의 체내 흡수, 혈관을 통한 효능 부위로 약물의 운반, 대사에 의한 분해, 신장 (kidney)을 통한 배출 (absorption, distribution, metabolism, excretion; ADME)은 약물의 효능과 활성에 영향을 주는 중요한 인자임.
- 당쇄는 길이, 형태, 구성 당질에 따라 다양하고 복잡한 형태로 존재하며, 당질을 수용기에 결합시키는 당전이효소 (GT, glycosyl-transferase)와 수용기에서 떼어내는 glycosidase에 의해 이루어 짐.
- 기존에 주로 쓰이던 약물 당화의 방법은 화학반응에 의한 중심 약물의 당화 (Classical chemical glycosylation)로 여러 단계의 반응에 의한 복잡함과 제어의 어려움이 있었음.

- 현재 적용이 시도되고 있는 기법은 protein engineering을 통하여 변형된 당전이효소를 이용하여, 당화 약물의 library를 제작하는 방법 (Chemoenzymatic glycorandomization)이 시도되고 있으며, 제작된 당화약물의 library는 후속적인 약물효능 연구에 이용될 수 있음.
- 당전이효소를 이용한 약물 당화는 반응의 효율성/편의성과 약물 당화의 다양성 제공의 측면에서 다른 기법보다 유리함.
- 해양생물유전체 정보로부터 다양하고 새로운 활성을 지닌 당전이 효소의 발굴 및 그 플랫폼화는 단백질의약품 뿐만 아니라 신규 저분자 천연물/합성 의약소재 개발 및 개량에 있어서 잠재적인 응용력을 내포하고 있음.
- 거대매출을 기록 중인 항생제, 항암제, 면역억제제 등 이차대사산물유래 의약품들의 특허 만료로 제네릭 의약품 개발에 나서야 할 시기. 다양한 기능성/의약품 소재 후보 물질의 개발이 가능한 당전이효소 플랫폼 기술로 개량신약개발 가능.

## 나. 경제산업적 측면

: 해양생물 정보 활용 고부가가치 바이오메디컬소재 기술개발 선점

### □ 해양생물 유전체 정보분석 및 기능규명을 통한 원천 물질특허 확보

- 한국은 원천 물질특허 (20년 보장)가 거의 없어 고가의 신약을 대부분 수입에 의존해 있음
- 한국 정부는 많은 양의 연구비를 유전체 해독에 투여하고 있음. 하지만 해독된 유전체 정보는 공공기관 데이터베이스를 통하여 대중에게 공개되며 유전체 정보만으로는 특허획득이 어렵기 때문에 이제 유용 유전체 정보를 어떻게 발굴하고 활용할 것인지에 대한 계획이 수립되어야 할 시기임.
- 해양생물 유전체 정보로부터 인간 질환과 연관된 정보를 추출하고, 그 기능을 동물세포 및 동물모델에서 규명하여 제약산업 경쟁력 강화의 필수조건인 단백질의 원천 물질특허를 선제적으로 확보해야 함
- 2010년까지 전 세계적으로 4900개의 해양 유전자원 유래 특허가 있으며 매년 12% 증가 추세임. 해양유전자원 기반 특허 증가율은 해양천연물 기반 특허 증가율을 크게 상회하며, 활용분야는 보건(의료) 및 항장 소재 관련 특허가 큰 비중 (그림 1-12, 1-13, 2010, Proc Natl Acad Sci USA.)
- 1991년부터 2009년 사이 520종의 해양생물로부터 유래한 8648개 유전자가 677건의 국제특허로 등록됨. 해양생물유래 유전자 특허는 WIPO 전체 유전자 특허의 2%. 인간 유전자가 35%를 차지하는 것을 고려할 때 신규 특허 발굴 가능성이 높음 (2011, Science).

- 2012년 기준으로 세계적으로 의약품 개발 파이프라인에 있는 해양 천연 화학물이 8,940 종, 전임상 공급단계 1,458 종, 임상 단계 11종, 미국 FDA 승인 의약품이 7종이지만 해양단백질 소재는 전무함 (The global marine pharmaceutical pipeline).

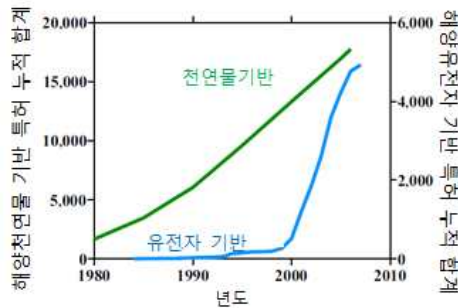


그림1-12. 해양 생물 기반 특허 추이

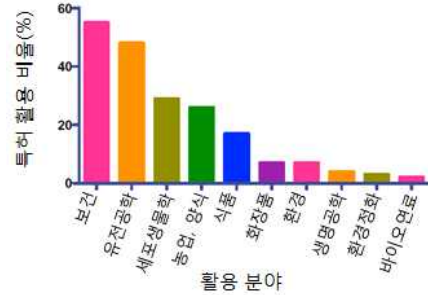


그림1-13. 해양유전자 기반 특허 활용 분야 (중복 집계. 합계는 100% 초과)

- 2005년~2009년 사이의 세계 해양생명공학 시장 총 가치는 120억 유로에 불과하나 성장 초기 단계로 연평균 4.28% 성장률 보임. 50%는 생체활성물질 시장으로 추정. 우리나라는 세계시장에서 약 2% 정도를 점유 (2013, 생명공학백서).
- 해양생물 유전체 해독 경쟁이 시작된 현 시점에 외국보다 먼저 해양 단백질 바이오메디컬 소재 개발에 착수한다면 국내·외에서 축적해 놓은 해양유전자원 데이터를 활용하여 해양단백질 특허를 선점하고 고부가가치를 창출할 수 있음
- 해양포유류의 뛰어난 상처재생능력, 저산소 저항성, 체온유지, 장수, 혈당 및 염도 조절능력 등에 관여하는 단백질을 이용하면 현재 천연물/화학물 소재나 단백질 바이오메디컬 소재보다 우수한 단백질 치료 소재 (심혈관질환, 당뇨, 노화 등)와 향장소재를 개발하여 새로운 산업 소재로 활용 가능.
- 해양생물의 유전자 정보로부터 신규 GT를 발굴하고 다양한 생리활성물질(항생제 포함)을 개발 가능성이 높음

### □ 바이오의약품의 부상

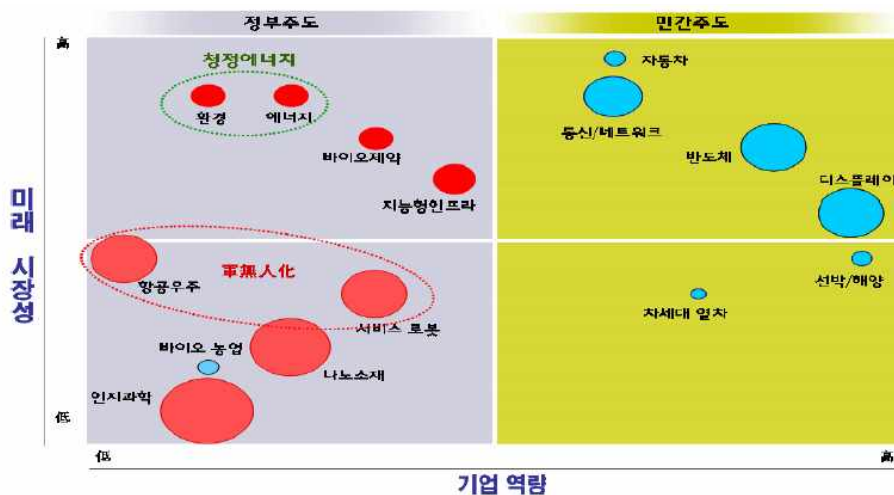
- 바이오 의약품은 강력한 치료 효과와 적은 부작용 및 독성 때문에 많은 치료 영역에서 천연물 및 화합물 기반 의약품을 대체할 새로운 치료제로 연구되고 있음. 특히 인슐린, EPO, 보톡스와 같은 호르몬 및 효소 단백질의약품은 상용화 수준에서 성장기에 해당되어 활발한 개발이 이루어지고 있음 (표 1-7).
- 바이오제약분야는 난치병 정복 등 국민 보건의료 질 향상에 필수적이면서 신시장 창출 가능성도 매우 크지만 민간기업이 독자적으로 기술개발을 하기에는 위험 부담이 너무 큼. 따라서 삼성경제연구소는 바이오제약을 미래 성장동력 확보 차원에서 국가

가 직접 주도할 필요가 있는 6대 미래기술에 선정함 (그림 1-14).

- 국내 제약산업은 외국에 비해 현저히 뒤쳐져 있음. 하지만 해양생물 유전체 해독은 세계적 수준을 유지하고 있으며, 특히 고래로 대표되는 해양포유류 유전체 해독은 세계를 선도하고 있음. 해양생물 유전체로부터 인간 질병을 이해할 수 있는 유전자를 발굴하고, 이를 급부상하고 있는 고부가가치 산업인 바이오제약과 연결시킴으로써 국가 성장동력의 원천을 제공하고, 국내 제약산업 발전의 토대를 제공할 수 있음.

표 1-7 바이오제약 기술의 구성 (2009, 국가가 주도해야 할 6대 미래기술)

구분	형태	기술부문	상용화수준	예시 및 참조사항
바이오신약	단백질	호르몬 및 효소	성장기	▷호르몬(인슐린, 성장호르몬 등), 효소, 혈액응고 단백질 등
		면역 단백질	성장기	▷면역기능 단백질(인터페론 등)
		백신	성숙기 진입	▷바이러스 질병 예방(간염, 에이즈 등)
		치료용 항체	상용화 초기	▷특정 질병원에만 작용하게한 인공 단백질
바이오치료	세포	세포치료	체세포: 상용화 초기 줄기세포: 기초연구	▷배아성체 줄기세포의 배양분화 ▷인체에서 추출한 체세포(연골, 혈액, 태반 등)의 주입
		조직·장기재생	기초연구 단계	▷피부, 혈액, 신장, 귀 등
	유전자	유전자치료	응용연구 단계	▷특정 유전자의 작동을 방해하는 작은 유전자 조각



주: 각 원의 크기는 산업간 파급효과의 정도를 의미

그림 1-14. 국가가 주도해야 할 6대 미래기술 (2009, 국가가 주도해야 할 6대 미래기술)

### □ 해양생물 유전체 정보를 활용한 바이오베터 개발

- 바이오의약품 시장은 크게 단백질 치료제와 항체의약품, 그리고 백신으로 나누어짐.
- 바이오베터는 1세대 단백질의약품이 안정성과 효능 검증이 완료되어 불확실성은 적고 개발에 성공하면 매출 확대의 가능성은 높음.
- 1세대 바이오의약품 제작사들은 바이오시밀러와의 경쟁을 피하기 위해 바이오베터 개발에 뛰어들고 있으며, 바이오벤처들이 개발한 기술을 사들이는데 적극적임.
  - 알부민 융합기술을 보유한 Human Genome Science는 노바티스와 인터페론 알파 제품을 공동 개발하고 있고, 당뇨병치료제 GLP-1 지속형제품은 GSK와 공동개발중임. Pegylation 기술을 가진 Ambrx사는 머크 세로노와 공동연구 중이며, transferrin 기술을 가진 BioRexis와 단편 펩타이드 융합기술을 가진 CovX는 화이저에 인수합병 됨.
- 해양생물 유전자 정보를 활용하여 안전성과 효능이 검증된 1세대 단백질의약품의 아미노산을 치환함으로써 안정성과 효능, 체내 반감기 등을 개량한 바이오베터를 개발할 수 있음

### □ 해양생물 유전체 정보를 활용한 기능성화장품 개발

- 다국적 시장조사 업체인 GBI research는 ‘18년까지의 기능성화장품 시장 (Cosmeceuticals Market to 2018)’ 보고서에서 ‘11년 309억불이던 약용화장품 시장 규모는 연평균 4.6% 성장하여 ’18년 424억불에 이를 것으로 전망
- 화학물, 천연물, 유기농제품 위주의 향장제품에서 기능성 펩타이드 및 단백질로 개발 분야가 급속히 바뀌고 있음.
- 해양동물의 뛰어난 상처치유와 피부재생능의 유전적 비밀을 밝히면 탁월한 기능성화장품으로 개발될 가능성이 매우 높음.
- 치료용 기능성 단백질 향장 소재는 임상이 필요 없으므로 개발단가가 낮고 개발소요기간이 짧아 상대적으로 제품화 가능성이 매우 높음. 그러나 생명공학기술의 기반이 뒷받침 없이는 개발이 불가능하며 안전성, 유효성에 대한 검증이 요구됨.
- 그 자체로 약물 혹은 기능성 소재로 활용할 수 있는 분비형 해양단백질을 발굴한다면 빠른 시장진입이 가능할 것으로 예상.

### □ 국내 제약기업에 최적화된 신약후보 제시

- 신약개발은 성공시 높은 수익을 창출하지만 막대한 투자비와 많은 시간이 소요되며 성공률이 매우 낮은 고위험 사업이라 제약사들은 기술이전 전략을 선택하고 있어 국가적 차원에서 선도물질 개발 필요

- 글로벌 제약사도 초기 R&D에 대한 투자를 꺼리고 비임상후보나 임상단계의 신약후보의 기술이전을 통해 신약을 개발하는 오픈 이노베이션 (open-innovation) 전략을 취함.
- 해양생물에 대한 깊은 이해를 가지고 있는 해양과학자들이 새로운 기전발굴과 신약 후보 발굴을 통해 국내 제약기업에 최적화된 신약후보 제시
- 해양생정보 이용 기존 단백질 메디컬소재의 개량을 통해 활성, 안정성, 사용편의성이 증가된 바이오베터, 기능성 향장제, 양식산업용 소재 개발

□ 다양하고 특이적인 해양생명정보 활용으로 혁신적인 신약 선도물질을 발굴하여 한국발블록버스터 의약품 탄생을 위한 기반 제공, 경제성장동력 창출 및 국가 경쟁력 강화 필요

#### 다. 사회문화적 측면

:미래 사회 대비 의료 안정성 보장

□ 새로운 개념의 바이오메디컬 소재 개발로 난치병 해결 필요성 확대

- 기존의 1세대 단백질, 항체와 같은 바이오의약품이 기존 화합물 의약품의 unmet needs를 상당부분 충족시키기는 하였지만 여전히 기존 약으로는 치료가 되지 않는 난치성 질환들이 남아있음.
  - 특히 특정 단백질이나 효소 결핍으로 생기는 고셔병, 폼페병, 점액다당류증 등의 희귀질환은 그 단백질을 보충해 줄 수 있는 유전자치료나 단백질의약품이 필수적임.
- 유전자치료가 아직 상용화되지 못하고 있는 상황에서 단백질치료제는 유일한 치료법임
- 경제성이 없다는 이유로 외면 받아온 희귀질환 의약품이 임상기간, 세금 등의 각종 혜택과 신약승인비율의 증가로 제약시장의 블루오션이 되고 있음.
  - 미국 식품의약국 (FDA) 신약 승인 현황에서 희귀질환 의약품 비중은 계속 높아져 2013년 전체 신약 승인 건수 대비 희귀질환 의약품 신약 승인 건수는 45.7%에 달했음 (그림 1-15).



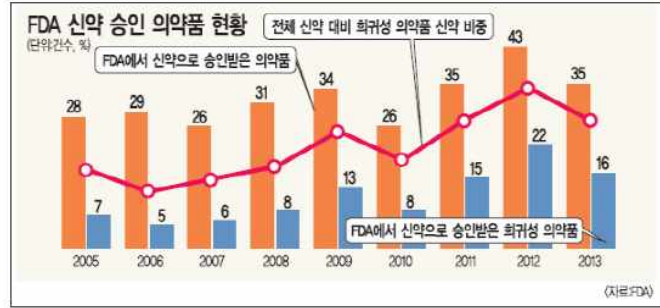


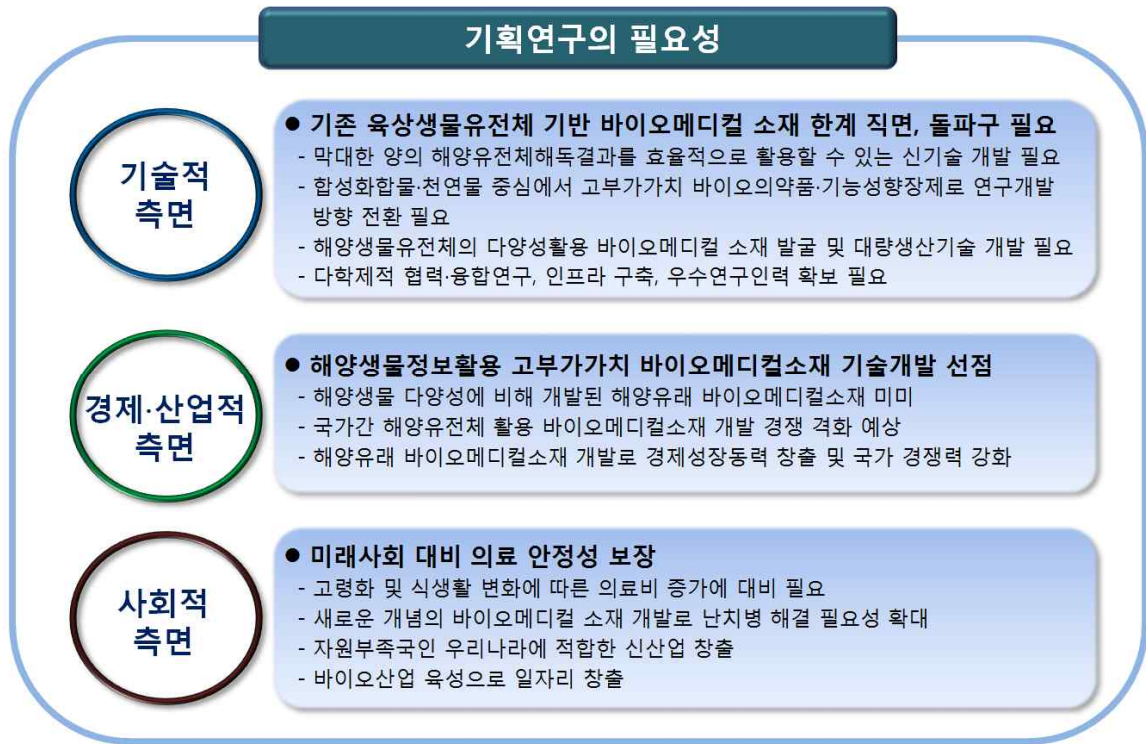
그림 1-15 FDA 신약 승인 의약품 현황 (출처: 디지털타임스, 2015)

- 2013년 희귀성의약품 매출은 전체 의약품 매출의 12.9%를 차지한 데 이어 2020년까지 연평균 성장률 10.5%를 기록하며 전체 전문의약품 성장률 5.2%를 앞질러 가파르게 성장할 전망이다 (2014, EvaluatePharma).
- 해양단백질을 이용하여 바이오베터 혹은 인간 단백질로는 만들 수 없었던 희귀질환 치료제를 개발할 수 있음.

#### □ 고령화 및 식생활 변화에 따른 의료비 증가에 대비 필요

- 글로벌 경기침체에도 불구하고 의약품 시장은 인구 고령화에 따른 노인성 질환에 대한 수요 증가로 꾸준히 성장하고 있음. 2005년 대비 2040년에는 65세 이상 고령인구가 약 171% 증가할 것으로 예상되어 의료비 부담이 높아질 것으로 예측됨.
- 2008년대비 2020년에는 고혈압, 당뇨, 관절염 등 만성질환에 의한 사망자 수가 약 15% 증가될 것으로 전망됨 (Global status report, 세계보건기구, 2010년). 인슐린 (당뇨), captopril (고혈압) 과 같은 부작용이 적고 효과적인 단백질의약품 개발이 요구되고 있음.
- 전 세계적 인구 고령화에 따라 항노화 및 피부회생제 산업이 헬스케어 분야에서 점차 중요해지며, 생명공학 기술의 발전과 더불어 더욱 활성화 될 것으로 전망 (2014, 생명공학백서).
- 장수 및 피부재생능력이 탁월한 해양생물유전체로부터 신규 바이오메디컬 소재를 개발하면 급속한 고령화에 따른 사회적 비용을 감소시킬 수 있으며, 국민 삶의 질 향상에 기여할 것임.

- 자원 부족 국가인 우리나라에 적합한 기술 집약형의 신산업을 창출하고 이를 통해 새로운 이 자리를 창출하는 기반을 마련하게 됨



## 3 연구개요

### 가. 기술의 정의

- ‘해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발’은 해양생물의 유전자 정보로부터 알게 된 해양생물 특이적 단백질을 활용하여 바이오메디컬 소재를 개발하거나 실용화를 위한 기술을 개발함을 의미함.
- ‘바이오메디컬소재’는 일반적으로 ‘질병의 관리, 진단, 치료 기능을 갖는 의약품(단백질, 유전자, 세포 치료제), 화장품 소재, 생체 의용소재 (예, 임플란트, 생체조직, 보형물) 등을 포함함. 본 기획연구에서는 유전자치료제, 세포치료제, 생체의용소재를 제외한 단백질 기반 바이오메디컬 소재를 대상으로 함.

### 나. 기획연구범위

- 본 기획 연구에서는 현재 우리나라의 기술 수준과 해양 바이오산업의 미래 활용 가능성과 연계하여 ‘해양바이오메디컬소재’중에서 치료 기능을 갖는 단백질 치료제와 단백



질 기반 기능성 향장 소재 기술 개발을 기획연구의 대상으로 함.

#### □ 기획 연구의 주요 내용

- 바이오메디컬소재 기술개발 관련 국내외 환경 분석: 기술, 특허, 정책, 산업
- 연구개발 목표, 주요연구내용 및 연구범위 도출
- 연구개발 추진계획 수립 (실행로드맵 포함)
- 연구개발 타당성 분석: 경제적, 정책적, 기술적
- 연구개발 결과의 활용방안 및 기대효과 제시

#### 다. 기획연구의 추진방법 및 체계

##### □ 기획연구의 추진 방법

- 환경분석을 통한 미래기술 예측 및 역량분석
  - 정책·시장·기술·특허 동향 및 전망 분석
  - 기술개발 수준 및 역량분석
- 연구개발 추진계획(안) 수립
  - 연구 추진계획 및 투자 전략 수립
- 연구개발 타당성 분석 및 활용방안 연구
  - 정책적·기술적·경제적 타당성 분석
  - 연구개발 활용방안 및 기대 효과
- 관련 전문가 그룹 구성 및 자문
  - 연구방향, 수립 목표의 적절성 검토, 도출된 중점 지원기술 및 세부 사업의 적정성 검토를 위한 전문가 자문회의 개최
  - 참여 전문가로부터 도출된 내용들은 연구기획 회의를 거쳐, 자문 위원회에서 검토
  - 전문기관과 정기적인 검토회의를 통해 연구추진의 방향성 유지
  - 기획위원회 및 자문위원회 이외의 전문가 의견 청취 및 기획연구의 보완

표 1-8. 기획연구 세부추진방법

연구내용	세부추진방법
국내·외 환경분석	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 해외연구 및 기획 사례조사로 국내외 기술수준 분석</li> <li>◦ 기술자료수집 및 전문가 그룹 의견 조사로 선행기술조사</li> </ul>
비전 및 최종목표 수립	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 국내·외 환경 및 역량분석 결과를 토대로 STEeP분석, SWOT 분석 및 비전 제시</li> <li>◦ 연구개발 기대성과의 사회·경제적 파급효과에 대한 분석 및 타당성 제시</li> <li>◦ 전문가로 구성된 팀 주도로 비전실현을 위한 부문별 목표수립 및 범위 설정</li> </ul>
핵심과제 도출	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 관련 기술 전문가 대상의 광범위한 설문조사를 통해 기술수요 파악</li> <li>◦ 학계 관련 산업계 등 전문가들을 대상으로 전문가 집단을 구성하고 의견 수렴</li> <li>◦ 핵심기술의 목표, 사업화 가능성, 시장전망 등을 근거로 핵심과제 도출</li> <li>◦ 국가 정책방향 분석과 전문가 설문을 통하여 핵심기술별 연구수행 예산 추정</li> <li>◦ 도출된 핵심과제별 우선순위 분석에 의한 로드맵 작성</li> <li>◦ 전문기관과 검토회의를 통한 연구추진의 방향성 확보</li> </ul>
추진전략 수립	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 성공적인 사업수행을 위한 추진체계와 운영방안 제시</li> <li>◦ 전문가의 자문 활용</li> </ul>
최종보고서 작성	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 최종 도출된 결과들에 대한 최종 자문회의 개최</li> <li>◦ 위에서 도출된 결과들을 토대로 최종 기획보고서 작성</li> </ul>

□ 기획연구의 추진체계

- 연구목표에 따라 전략적 목표 설정, 환경분석 및 여건파악, 대상기술 검토 및 핵심기술 과제 선정, 세부실행계획 작성 등 크게 4단계로 구분할 수 있으며, 단계별로 기획기법을 적용

**조직구성 체계**

- 정책수립 · 사업기획 분야에서 경험이 풍부한 전문가를 중심으로 효율적 인력투입 및 배치
- 환경 및 역량평가, 연구개발 추진계획 수립, 개발타당성 분석 등 3개 핵심분야로 워킹그룹 구성
- 대학, R&D전문기관, 바이오전문기업 등의 자문은 KIMST와 협의하여 객관성 · 전문성 확보

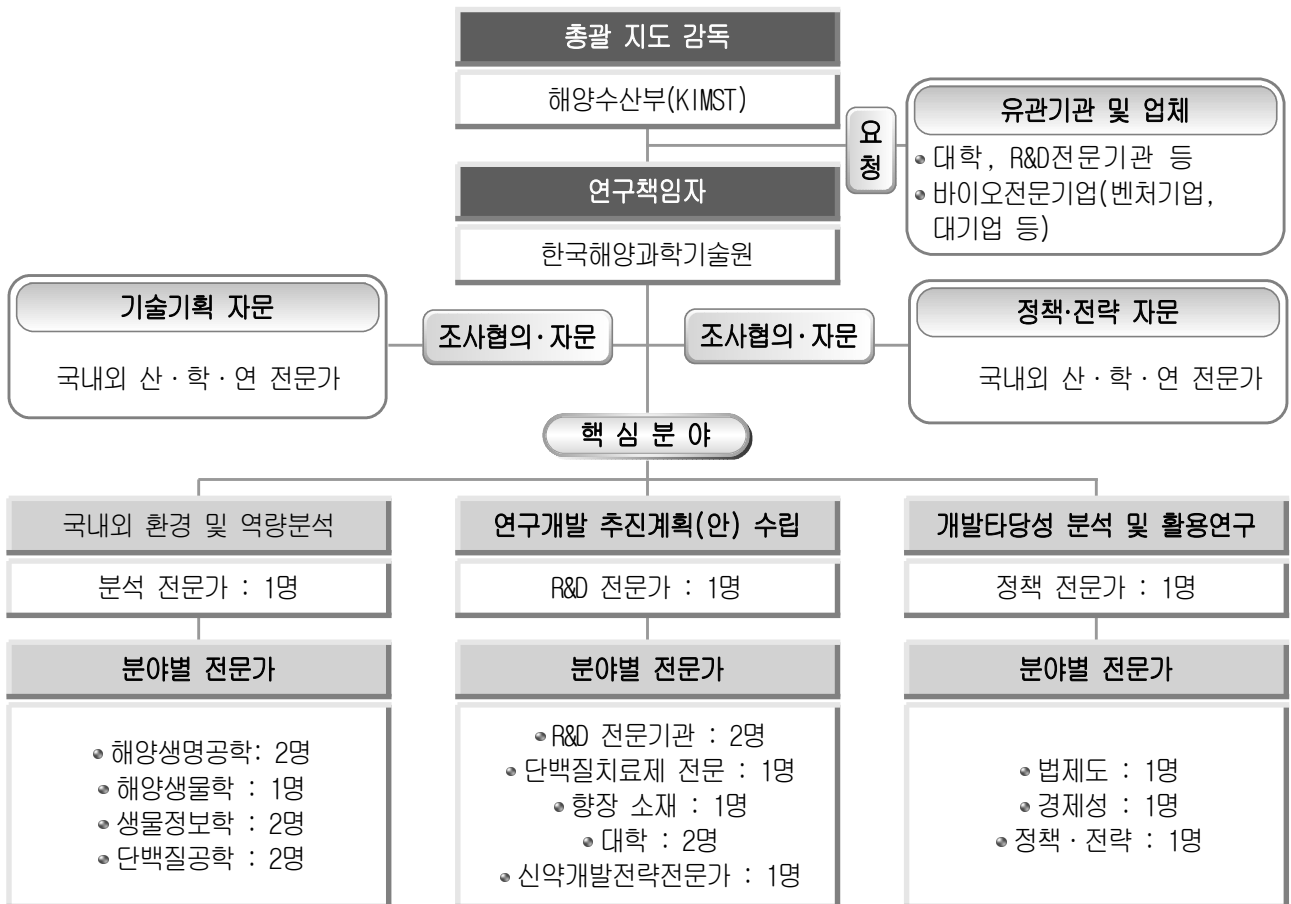


표 1-9. 기획위원

구분	성명	소속	전공
주관	이정현	KIOST	미생물학
주관	권개경	KIOST	환경미생물학
주관	강성균	KIOST	미생물학
주관	이현숙	KIOST	미생물학
주관	차선신	KIOST	생화학
주관	김충곤	KIOST	분자계통
주관	염승식	KIOST	동물학
주관	강길모	KIOST	과학기술정책
주관	김윤재	KIOST	생물공학
주관	장덕희	KIOST	행정학
주관	임형순	KIOST	미생물학
주관	정재연	KIOST	의과학
주관	박기정	KIOST	생물정보
주관	이재학	KIOST	생물정보
주관	남지영	KIOST	산업디자인

표 1-10. 자문위원

구분	이름	소속	직위	전공
학계	박종화	UNIST	교수	생물정보학
	윤여준	이화여대	교수	단백질 소재
	송재경	선문대	교수	단백질 소재
	김근중	전남대	교수	단백질공학
	김동영	영남대	조교수	구조생물학
	강린우	건국대	교수	구조생물학
	김연길	포항가속기	책임연구원	구조생물학
	허종기	연세대 치과대학	교수	구강외과학
	김기봉	상명대	교수	생물정보학
연구소	이기종	KISTEP	부원장	연구 정책
	이태규	오송 신약개발지원센터	센터장	신약개발 총괄
산업계	정현호	(주)메디톡스	사장	단백질 신약
	이병규	(주)프로셀테라퓨틱스	부사장	향장 및 신약 소재
	이정진	오송 신약개발지원센터	본부장	단백질신약
	박흥록	(주)대웅/대웅제약	연구소장	신약
	장동일	(주)콧데	사장	향장
	김수현	큐베스트컨설팅	사장	임상시험 전문
	어승섭	Innovaluelab	사장	경제성분석
	이성훈	(주)테라젠	연구소장	생물정보학

표 1-11. 추진 일정

일시	추진 내용
2015.08.17	기획연구과제 제안서 제출
2015.09.09	기획과제 발표 평가
2015.10.05	기획연구과제 협약
2015.10.05	기획연구 kick-off 미팅 (장소: 해양과기원) : 참여자 대상 기획연구 설명 및 연구 분야 분담
2015.10.21	기획과제 설명회 (KIMST) : 해양수산부, KIMST, 연구책임자
2015.10.26.	특허 동향 조사 kick-off 미팅 (유미 특허)
2015.10.26.	기획과제 자문위원회의 서울역 KTX 회의실
2015.11.05.	오송 신약개발지원센터 방문. : 이태규센터장, 이정진 본부장 자문 및 협력 방안 협의
2015.11.18.	국내 연구 동향 자문: 박흥록 소장(대웅 바이오연구소)
2015.12.02.	국내 기능성 향장 산업 자문: 이병규 부사장 (프로셀테라퓨틱스)
2015.12.15.	특허 동향 조사 결과 보고
2015.12.16.	생물정보 분야 자문 회의; 이성훈박사(테라젠) 김기봉교수(상명대)
2016.01.18.	자체 중간 점검 회의 (연구자 및 자문위원 참석) 더케이호텔
2016.01.21.	기획연구 타당성 검토위원회 평가
2016.02.04.	기획과제 중간 설명회 (KIMST) : 해양수산부, KIMST, 연구책임자
2016.03.25	공청회 개최 (장소: 더케이호텔 대금홀) : 패널 5명, 해양수산부, KIMST, 연구관계자
2016.04.	RFP 작성
2016.04.20	최종 결과 평가회
2016.05	최종 결과 보고서 제출

## 제2장 환경 및 역량분석

### 1 환경 분석 및 이슈 도출

#### 가. 환경 변화분석

- 사회경제적 환경 분석은 STEeP 분석 틀을 활용하여 각 분야별 주요 이슈를 체계적으로 연구과제와 연관시키도록 하였음.
  - STEeP : 국내·외적으로 현재사회와 ‘20년까지의 미래 사회를 지배할 결정인자 (혹은 이슈) 들을 사회(Social), 과학기술(Technological), 경제(Economic), 생태(ecological), 정치(Political) 및 기타로 구분하여 선정하고 그 영향을 분석.기술

#### (1) 사회 (Social)

- 저출산·고령화, 국가 간 인력이동 등에 따른 인구구조·가족개념의 변화
  - 우리나라 출산율은 2014년 기준 1.30명으로 ‘초저출산국’으로 분류되어 있으며, 2018년을 기점으로 고령화율<sup>3)</sup>이 14%를 차지하는 고령사회(aged society)로 진입 예상
  - 경제활동의 중심이 되는 25~54세 인구는 ‘09년부터 감소하여 내수시장 위축과 노동력 부족을 야기함에 따라 경제성장 저해요인으로 지적
  - 한편, 인구구조와 가족 기능의 변화는 개개인의 라이프스타일과 산업 전반에 영향을 미쳐 독신·맞벌이·고령·다문화가구를 위한 생활지원 서비스, 실버산업 등 새로운 서비스 수요들이 비약적으로 증가할 것으로 예상
- 정보통신·교통기술 발달에 따른 새로운 사회적 트렌드 형성
  - 교통기술의 발달, 노동시장의 유연화 등의 영향으로 국경을 초월한 인적 교류와 접촉이 증대
  - 초고속 인터넷 보급, SNS의 발달은 온라인 상의 교류를 더 빠르고 빈번하게 함으로써 문화의 확산과 변동을 더욱 가속화
- 안전하고 행복한 삶을 영위하기 위한 욕구 증가
  - ‘건강’과 ‘실속’이 새로운 소비 코드로 등장한 가운데 삶의 질을 추구하는 웰빙/로하

3) 고령화율 = 65세 이상 노인 인구 수 ÷ 전체 인구 수

스 시대 본격 도래

- 노동시간이 줄면서 휴식, 치유 등과 관련된 수요가 증가

## (2) 기술 (Technological)

### □ 거대과학분야 육성을 통한 국가적 위상제고

- 미국, 일본, 프랑스 등 선진국들은 1960년대부터 국가미래핵심연구분야로서 원자력, 우주개발, 해양개발을 3대 국가전략과제 (National Projects)로 선정하고 집중 육성

### □ 다학제적 융·복합기술을 통한 기술혁신 가속화

- 이종 분야 간 융합을 토대로 한 새로운 형태의 제품·서비스의 개발들이 높은 부가가치를 창출하거나 기존 산업이 다른 분야와의 융합을 통해 새로운 형태의 프리미엄을 지닌 산업으로 재편되는 사례가 다수 발생
  - 이종 분야의 기술·산업 간의 융합을 통해 새로운 산업영역이 만들어지고, 이에 따라 새로운 시장이 개척
  - 융합에 성공적인 기업들에서는 기존 제품·서비스의 재조합을 통해 비교적 단기간에 시장에서의 열세를 극복하는 경우도 다수 존재

### □ 빅데이터 (Big Data) 시대 본격 시작

- 데이터의 볼륨과 다양성이 증가된 빅데이터로부터 유용한 정보를 찾고 잠재된 정보를 활용하는 주체가 시장을 선도
- 빅데이터는 공공, 행정, 제조, 소매, 의료, 보건, 개인 등 사회 각 분야로 확산되고 활용될 전망이며, 사회 전반에 막대한 생산성 향상과 비용절감, 가치창출에 기여할 것으로 예상
  - '12년 50억 달러에서 '17년 530억 달러로 10배 이상 성장 전망 (Wikibon)

## (3) 경제 (Economic)

### □ 세계경제 질서의 개편과 개방화 진전

- '08년 세계금융 위기 이후 기존의 미국 중심의 G7 체제에서 우리나라를 포함한 G20 체제로 전환, 특히 중국은 많은 달러 보유고를 중심으로 세계 경제를 좌우하는 경향 증대
- 세계무역기구 (WTO) 체제를 통해 다자체제 진전과 자유무역협정 (FTA) 체결 확산으

로 무역자유화 및 무한경쟁 가속화

- 전 세계적으로 노동력, 상품, 서비스, 자본의 글로벌 이동이 빠르게 확대

□ 지식·정보·서비스 중심의 산업구조로 전환

- 소프트웨어 중심의 기술집약적 고부가가치 산업구조로 고도화 되면서 최첨단 융복합 산업의 급속한 성장이 예상

**(4) 환경 (Ecological)**

□ 지구온난화에 따른 기후변화로 자연재해 증가 및 해양생태계 교란 심화

- 21세기 전 세계 평균온도는 1.8~4.0℃ 상승, 3.0℃ 상승시 전 세계 해안의 30% 침수예상
- 환경오염, 아열대화에 따른 신종 열대성전염병 창궐로 건강에 심각한 위협

□ 지속가능성 추구 방식의 변화

- 지속가능성의 추구는 환경, 에너지, 노동 등 모든 분야에 걸쳐 그 중요성이 증가하고 있을 뿐만 아니라, 보다 구체적이고 실질적인 논의로 발전

□ 지구환경 보호를 위한 전 세계 국가들의 협력 강화

- 1958년 『제네바협약』과 1982년 『유엔해양법협약』 제정 이후 생물다양성협약, 람사협약, 나고야의정서 등 국제 사회의 질서 재편이 지속
- 1972년 『스톡홀름선언』이후 매 10년마다 지구차원의 새로운 환경 패러다임 채택

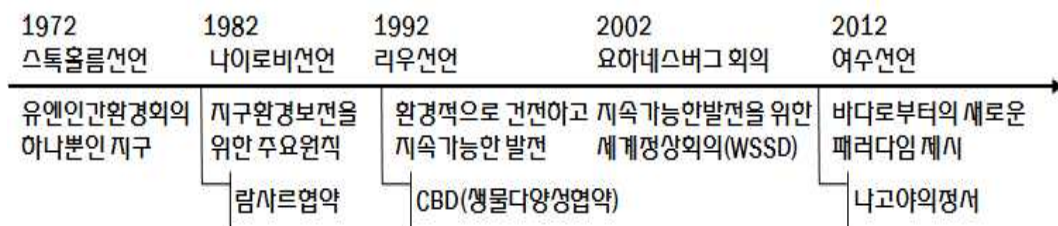


그림 2-1. 지구환경 관련 주요 패러다임의 진화

**(5) 정치 (Political)**

□ 아시아의 영향력 증대

- 중국, 인도의 경제력이 급격히 신장되고 있으며, 여기에 한국과 일본의 경제규모까지



합쳐져 북미와 유럽 이상의 경제규모를 실현하는 만큼 정치·사회·문화적 영향력도 함께 확장될 것으로 예상

- 아시아 국가들의 경제성장은 세계 차원뿐만 아니라 아시아권역 내에서도 서로 간의 활발한 교류와 경쟁을 야기

□ 통일한국에 대비한 동북아평화협력구상 본격화

- ‘아시아 패러독스를 넘어 평화와 협력의 동북아’ 라는 기치아래 대립과 갈등의 역내 구도를 대화와 협력의 질서로 전환코자 노력
- 역사·영토문제, 환경·에너지문제 등 초국가적 위협에 공동대응 및 협력

나. 환경 분석을 통한 이슈 도출

<< 환경분석을 통한 이슈도출 >>

- 사회적 관점에서의 핵심적인 변화는 인구구조와 소비트렌드의 변화임
    - 평균수명과 고령인구의 증가, 웰빙을 추구하는 트렌드의 확산 등은 이른바 치유산업의 수요를 증가시킬 것으로 예상되는바 **해양에서의 신약물질 발굴 등 의약품 개발과 향장소재 개발 등의 중요성이 증가될 전망**
  - 기술적 관점에서는 거대과학분야의 중요성 강조, 다학제·융합, 빅데이터 기반 지식사회의 도래가 중요한 변화임
    - 대용량 정보를 기반으로 한 **생물정보 탐색 및 활용기술 개발이 시급**
  - 경제적 관점에서는 세계경제질서의 개편, 중국 경제의 급성장 등이 중요한 변화이며, 정치적 관점에서는 아시아의 영향력 제고, 통일 한국에 대비한 해양수산 발전전략이 화두로 등장
    - 경제적 잠재력이 뛰어난 **해양바이오 산업의 진흥과 활성화 정책 수립 필요**
  - 환경적 관점에서는 지구온난화와 이에 따른 기후변화 현상, 해양환경의 가치에 대한 재인식이 중요한 변화
    - **유용 해양생물자원에 대한 지속가능한 발굴 및 생산기술 개발 필요**
- ⇒ **대용량 정보를 활용한 해양 바이오메디컬소재 개발의 최적기**

## 2 국내.외 동향 분석

### 가. 기술개발 동향

□ 해양 단백질 기반 바이오메디컬소재 개발에 필요한 요소 기술별로 기술 동향을 조사하였음.

#### (1) 유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술 동향

□ 유전체 정보기술 현황 - NGS 및 bioinformatics

- 서열정보를 생산하는 NGS (Next Generation Sequencing) 기술이 다양한 플랫폼으로 급속히 발전하여, 유전자 관련 연구의 패러다임이 유전체 단위의 정보를 확보하고 분석하는 오믹스 기반으로 전환
- NGS 기술이 비약적으로 발전하여 인간유전체 규모의 서열의 원시데이터 (raw data) 확보는 한 번의 시퀀서 동작으로 가능해짐 (그림 2-2).

Illumina sequencers www.illumina.com 20140120				
	MISeq	NextSeq 500	HiSeq 2500	HiSeq X
No. of flow cells (FC)	1 FC	1 FC	2 FC	2 FC
Lanes/FC	1 lane/FC	4 lanes/FC	2* or 8 lanes/FC	8 lanes/FC
Maxm. clusters/run	25M	400M	600M* or 4,000M	6000M
Maxm. read length	Up to 2x300 bp	Up to 2x150 bp	Up to 2x150* or 2x125bp	Up to 2x150 bp
Maxm. Gb/run	15Gb/run	120Gb/run	180Gb* or 1000Gb/run	1,800Gb/run
Maxm. Hrs/run	< 56 hrs	< 30 hrs	40 hrs* or 6 days	3 days
<b>Samples per run</b>		1 Hu WG/run	≤ 10 HuWG's/run	≤ 18 HuWG's/run
Human WGS (100Gb/sample)				
Exomes (25M clusters/sample)	1 exome/run	≤ 16 exomes/run	≤ 160 exomes/run	
Bacterial WGS (0.5Gb/sample)	≤ 30 Bact WG/run	≤ 240 Bact WG/run	≤ 2000 Bact WG/run	
Gene expression (20M clusters/sample)	1 RNA-seq/run	≤ 20 RNA-seq/run	≤ 200 RNA-seq/run	
TF ChIP-Seq (5M clusters/sample)	≤ 5 ChIPSeq/run	≤ 80 ChIPSeq/run	≤ 800 ChIPSeq/run	
Gene panels (2M clusters/sample)	≤ 12 gene panels/run	≤ 200 gene panels/run		
Dimensions (WxHxD)	68.6 x 56.5 x 52.3 cm	58.5 x 53.4 x 63.5 cm	119 x 76 x 94 cm	119 x 76 x 94 cm
Weight	54.5 Kg	83 Kg	225 Kg	226 Kg

\*Lower output modes are not described above      \*Applies to Rapid Run mode

그림 2-2. Illumina 기종의 서열생산 throughput 변화

- 유전체 단위에서 데이터를 생산하는 실험적 기술과 생물정보 분석 기술이 전장 유전체 서열분석 (whole genome sequencing) 외에도 엑솜 (exome), 전체 RNA 서열분석 (RNA-Seq), 후성유전체 분석 (epigenome) 등의 기술로 발전함

- 유전체 분석을 위한 생물정보기술도 NGS 데이터 기반으로 급속히 발전하여, 최근에는 엄청난 유전정보 빅데이터로부터 유용한 정보를 마이닝하기 위한 다양한 기법들이 발전
- 기존 서열분석의 많은 한계를 극복하기 위해 최근에는 long read 기반의 NGS 기술이 개발되어 PacBio, Oxford Nanopore 기종들이 발표되고 있으며, mixed read 기반의 새로운 기술이 10X genomics 등에서 발표되어, 분석의 정확도에 기여할 수 있을 것으로 기대됨.
- 유전체 규모의 대용량데이터가 기하급수적으로 증가함에 따라, 데이터베이스 처리 및 대용량의 데이터 비교 및 분석을 위해, 고성능 컴퓨터 (HPC) 기반의 데이터 분석이 일반화 됨.

#### □ 유전체 정보기술 활용 현황

- 인간유전체를 중심으로 하는 연구는 질병과 관련하여, 개인맞춤의학 기반의 진단, 치료, 예방 등의 목적으로 다양한 질병마커개발을 위한 연구가 최근 20년간 급속히 진행되고 있음
- 2008년 미국 (NHGRI), 영국 (Wellcome Trust Sanger Institute), 중국 (BGI)를 중심으로 추진되는 국제 공동연구를 다양한 인종으로 구성된 유전체를 해독하는 국제적 프로젝트가 진행됨
- 1000 게놈 프로젝트는 2012년에 파일럿 연구를 통해 1092명의 인간 유전체 통합 지도를 완성 (2012, Nature) 하였으며 2500명의 인간 유전체 서열이 완성되어 (2015, Nature) 25개의 인종집단의 SNP, Structural Variants 및 Haplotype 등의 정보와 함께 전세계 연구자들에게 제공
- 2000년대 초의 인간유전체 프로젝트의 결과 발표를 즈음하여, 다양한 빅프로젝트가 진행되어 왔으며 (그림 2-3) 국내에서도 다부처유전체에서 대형프로젝트를 진행하고 있음

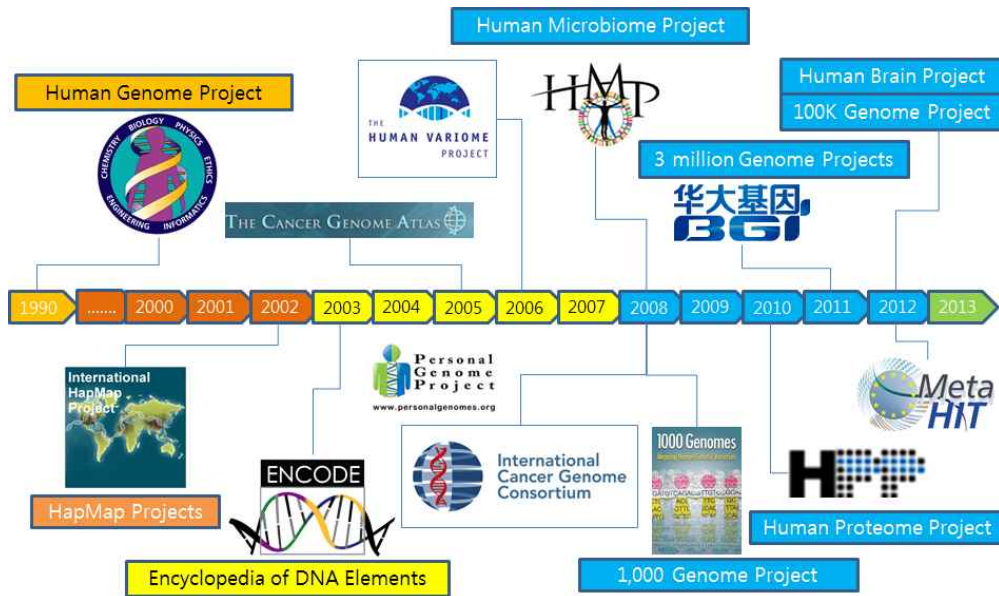


그림 2-3. 인간유전체 연구를 위한 국제적 대형프로젝트

- 질병과 관련하여 병원성 미생물에 대한 유전체 연구도 활발히 진행되어 왔으며, 최근에는 인간과의 질병 및 노화 등의 연관관계를 분석하기 위해 인간 관련 미생물 군집의 metagenome 분석 (human microbiome) 등의 프로젝트가 활발히 진행되고 있음.
- 유용 종자개량의 목표로 동식물의 유전체 프로젝트도 활발히 진행되고 있으며, 대부분의 식량작물과 식용동물에 대한 유전체 분석 연구가 진행되고 있음. 동시에 인간 유전체 연구를 위한 모델 동물에 대한 유전체 연구는 비교적 정밀한 수준에서 진행되고 있음.

□ 해양유전체/해양유전정보 활용 연구 현황 및 분석기술

- 극한의 생태환경에 진화적으로 적응한 해양생물은 유전자의 기능에 대한 연구와 유용유전자 발굴에 대한 연구에 가장 중요한 생물학적인 자원으로 평가되고 있음에도 기술적 어려움으로 상대적으로 진전이 느린 분야였으나, 최근 NGS 기술의 발전으로, 미생물, 동물, 식물 등 다양한 해양생물의 유전체 연구가 시작되고 있음 (그림 2-4).

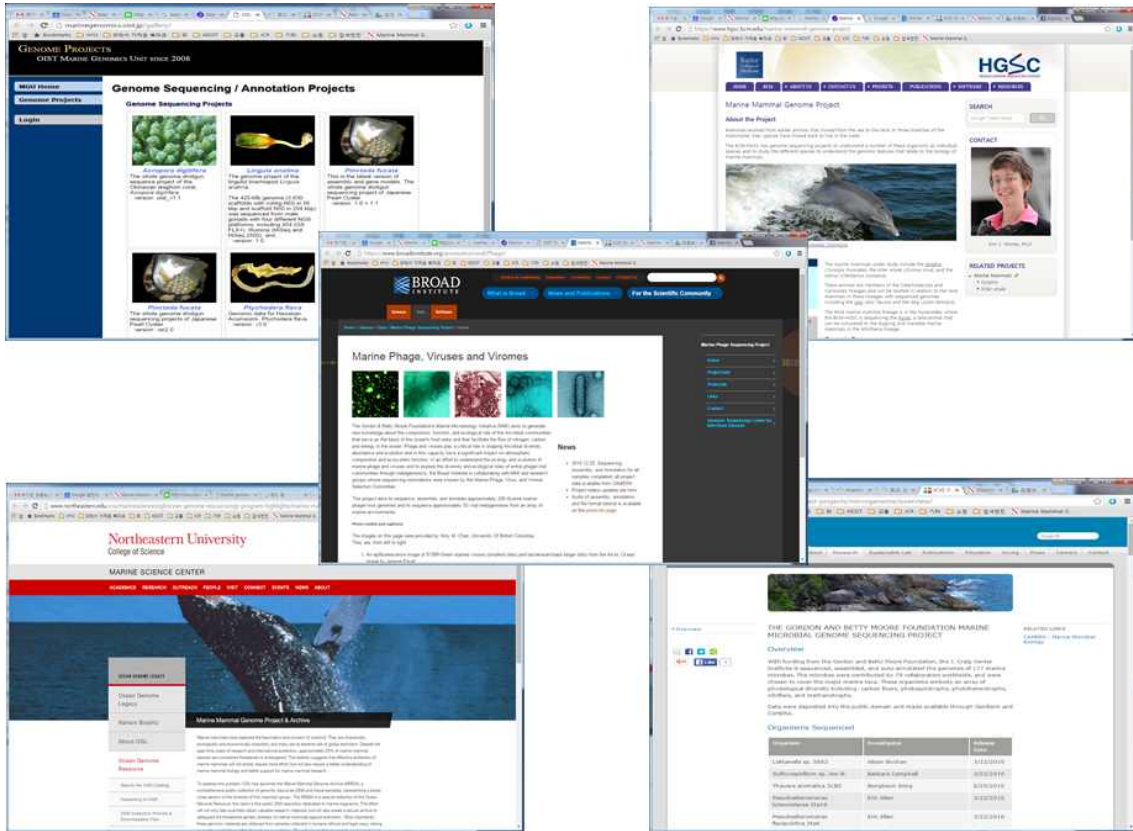


그림 2-4. 다양한 해양생물 유전체 프로젝트들

- 해양유전체는 기술적 장벽이 여전히 존재하고 있는 분야임에도 유전체 연구 중에서도 신규영역에 속하고 유용유전자 발굴의 가장 풍부한 유전적 자원이므로, 선진국들이 경쟁적으로 시작하고 있음.
- 동물유전체는 식량자원의 목적과 인간에 유용한 유전자원 발굴의 목적으로 계통분류상 다양한 종류에 대해서 많이 연구되고 있음 (그림 2-5). 특히, 해양 포유동물 유전체의 경우, 인간의 질병, 노화 등을 위한 직접적인 비교 연구를 위해 매우 유용한 자원으로, 고래 유전체를 대표로 연구가 진행되고 있음. 국내에서 KIOST에서 밍크고래 유전체 분석 연구를 2014년에 Nature Genetics에 발표하였으며 이후 유용유전자 발굴을 위한 기초 및 응용 연구를 진행하고 있음.

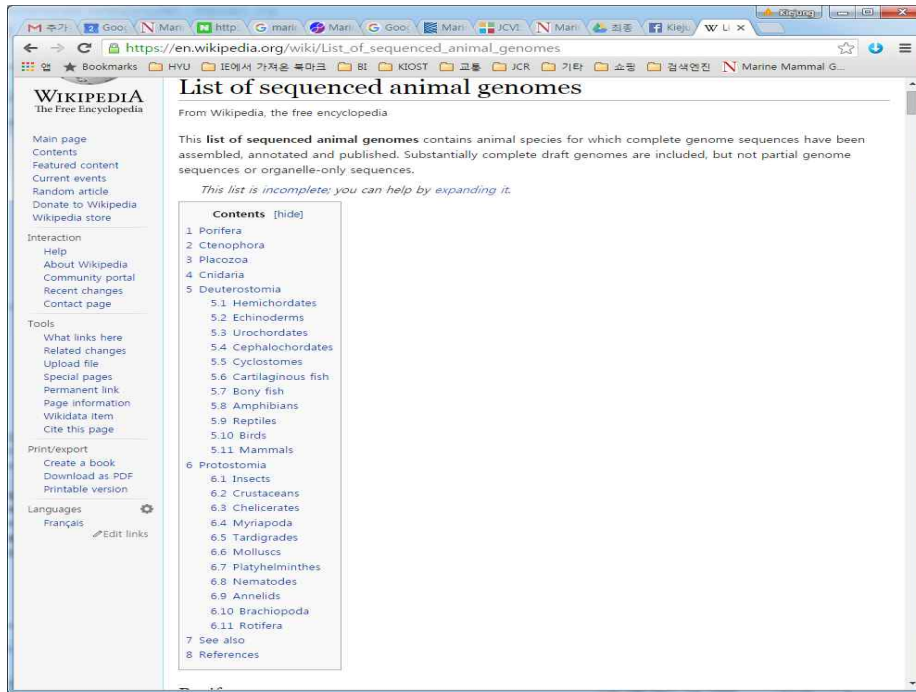


그림 2-5. 진행된 동물 유전체 프로젝트들 (위키피디아)

## (2) 단백질 생산기술 동향

### □ 대장균 기반 고부가 가치 재조합 단백질 발현기술

#### ○ 대장균 기반 재조합 단백질 기술 현황 (그림 2-6)

- 새로운 단백질 분비시그널과 신기능 융합 단백질 파트너의 개발
- 과발현 재조합 단백질 비활성 상태인 봉입체 (inclusion body) 형성을 막기 위한 번역 속도와 폴딩 (folding) 조절 방법
- 단백질 발현시 안정성이나 수명, 샤페론과의 상호작용에 중요한 N-말단의 변형 혹은 아미노산의 추가
- 다양한 의화학적 적용점을 지닌 저분자 재조합 폴리 펩타이드 분해 방지
- 코돈 사용빈도 편향 해소를 위한 기술 개발
- 안정성이나 번역효율 조절을 위한 전사체 재설계



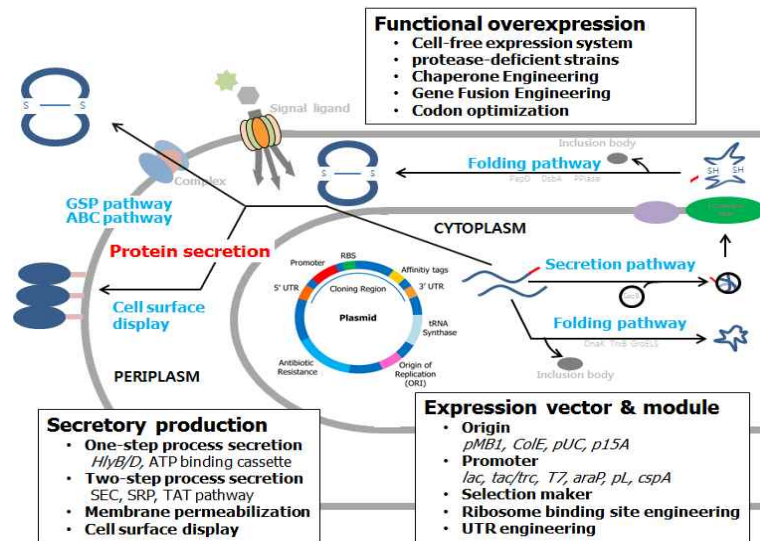


그림 2-6. 대장균 기반 재조합 단백질 기능적 과발현 기술

- 대장균 기반 고부가 소재 진핵유래 재조합 의약 단백질 발현 중점기술
  - 단백질 접힘 (folding)과정과 이황화 결합유도, 코돈편향성, 그리고 이에 따른 동역학적 (expression kinetics) 특성을 극복 필요
  - 다양한 단백질 샤페론, GroESL, DnaK, ClpB 및 IbpAB 등으로 이루어진 chaperone network를 도구화 (toolbox)하여 체계적으로 이용하기 위한 벡터 세트가 개발 (표2-1)

표 2-1. 대장균 숙주에서 샤페론 network 를 이용한 의약 단백질 발현

샤페론	샤페론 이용 벡터	적용 단백질
GroEL/GroES	pGro7, pGro6	Interferon $\gamma$ , ALDH3A1
	pGro11	pappilomavirus 16 E7 oncoprotein, XynB
DnaK/Dnaj/GrpE	pKjE7	ALDH3A1, lipase-Lip948
GrpE/ClpB	pBB540	IL-6
Trigger factor	pBAD33-Tig	Fab antibody
Skp	pAR3	Fab antibody
sHSP-Lol8	pACYC18	$\beta$ -Glucosidase

- 진핵 유래의 유용 약물단백질을 보다 안정적으로 과발현시킬 수 있는 방법으로, 외래 유전자 암호서열의 코돈을 숙주의 코돈 사용빈도를 반영하도록 최적화하는 방법 (codon optimization)도 개발 (표2-2)

표 2-2. 전형적인 숙주인 대장균의 희귀 코돈과 진핵세균에서의 사용빈도

생명체	AGG Arg	AGA Arg	CUA Leu	AUA Ile	CCC Pro	GGA Gly
원핵세포						
<i>Escherichia coli</i> B	2.1	2.4	3.4	5.0	2.4	8.2
<i>E. coli</i> K12	1.2	2.1	3.9	4.3	5.5	7.9
<i>Bacillus subtilis</i>	3.9	10.5	4.8	9.3	3.3	21.8
진핵세포						
<i>Arabidopsis thaliana</i>	10.9	18.9	9.9	12.6	5.3	24.2
<i>Homo sapiens</i>	11.9	12.0	7.2	7.4	19.9	16.5
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	9.3	21.3	13.4	17.8	6.8	10.9

○ 대장균 기반 재조합 단백질 발현숙주 개발현황

- 대장균은 진핵 생물의 post-translational modification (PTM) 기작이 없고 외부 단백질들이 자주 봉입체 (inclusion body) 형태로 발현된다는 문제점을 갖고 있어 이를 해결하기 위한 숙주개발이 중점적으로 진행 (표2-3)
- 또한 유전체/전사체/단백질체 정보의 유기적 통합과 재분석에 따른 단백질 분비경로 재설계 및 신규경로 도입, 새로운 단백질 폴딩 도움인자들의 도입 등으로 인해 세포 재설계 차원에서 신규 숙주를 개발하려는 연구들이 수행

표 2-3. 재조합 단백질 발현용 주요 대장균 숙주

균주	기원	특성
AD494	K-12	<i>trxB</i> mutant; facilitates cytoplasmic disulfide bond formation
BL21	B834	Deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases
BL21 <i>trxB</i>	BL21	<i>trxB</i> mutant; facilitates cytoplasmic disulfide bond formation; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases
BL21 CodonPlus-RIL	BL21	Enhances the expression of eukaryotic proteins that contain codons rarely used in <i>E. coli</i> : AGG, AGA, AUA, CUA; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases.
BL21 CodonPlus-RP	BL21	Enhances the expression of eukaryotic proteins that contain codons rarely used in <i>E. coli</i> : AGG, AGA, CCC; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases.
BLR	BL21	<i>recA</i> mutant; stabilizes tandem repeats; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases
B834	B strain	Met auxotroph; 35S-met labeling
C41	BL21	Mutant designed for expression of membrane proteins
C43	BL21	Double mutant designed for expression of membrane proteins
HMS174	K-12	<i>recA</i> mutant; Rif resistance
JM 83	K-12	Usable for secretion of recombinant proteins into the periplasm
Origami	K-12	<i>trxB/gor</i> mutant; greatly facilitates cytoplasmic disulfide bond formation
Origami B	BL21	<i>trxB/gor</i> mutant; greatly facilitates cytoplasmic disulfide bond formation; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases
Rosetta	BL21	Enhances the expression of eukaryotic proteins that contain codons rarely used in <i>E. coli</i> : AUA, AGG, AGA, CGG, CUA, CCC, and GGA; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases
Rosetta-gami	BL21	Enhances the expression of eukaryotic proteins that contain codons rarely used in <i>E. coli</i> : AUA, AGG, AGA, CGG, CUA, CCC, and GGA; deficient in <i>lon</i> and <i>ompT</i> proteases; <i>trxB/gor</i> mutant; greatly facilitates cytoplasmic disulfide bond formation



□ 효모 기반 고부가 가치 재조합 단백질 발현기술

○ 효모 재조합 단백질 기술 현황

- 유전자 발현모듈 (gene expression module)를 이용한 기술 (그림 2-7)

- 프로모터와 마커개발 관련기술, 안정성인 과생산을 위한 염색체내 도입기술, 분비시스템의 접목에 의한 독성완화와 스트레스 감소기술, 그리고 숙주개량 기술

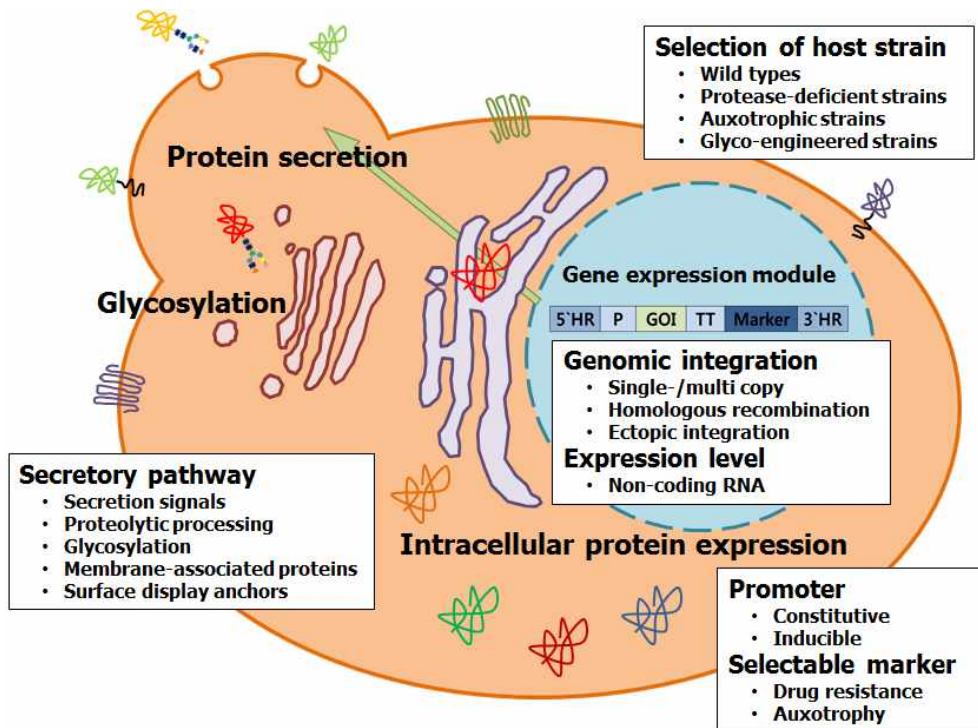


그림2-7. 효모 기반 재조합 단백질 기능적 과발현 기술개발 현황

○ 목적 산물 유전자 재조합 및 기능적 과발현을 위한 유전자 발현모듈

- Promoter, terminator, 그리고 안정적인 selection marker의 조합. 현재까지 발굴되어 활용되고 있는 프로모터를 대표적인 효모 숙주인 *P. pastoris*에서 살펴보면 아래와 같음 (표2-4).

표 2-4. *P. pastoris*의 대표적인 프로모터

Inducible	Corresponding gene	Regulation
AOX1	Alcohol oxidase 1	Inducible with MeOH
DAS	Dihydroxyacetone synthase	Inducible with MeOH
FLD1	Formaldehyde dehydrogenase 1	Inducible with MeOH or methylamine
ICL1	Isocitratelase	Repressed by glucose, induction in absence of glucose/by addition of ethanol
PHO89	Putative Na <sup>+</sup> /phosphate symporter	Induction upon phosphate starvation
THI11	Thiamine biosynthesis gene	Repressed by thiamin
ADH1	Alcohol dehydrogenase	Repressed on glucose and methanol, induced on glycerol and ethanol
ENO1	Enolase	Repressed on glucose, methanol and ethanol, induced on glycerol
GUT1	Glycerol kinase	Repressed on methanol, induced on glucose, glycerol and ethanol
Constitutive	Corresponding gene	Regulation
GAP	Glyceraldehyde-3-P dehydrogenase	Constitutive expression on glucose, to a lesser extent on glycerol and methanol
TEF1	Translation elongation factor 1	Constitutive expression on glycerol and glucose
PGK1	3-Phosphoglycerate kinase	Constitutive expression on glucose, to a lesser extent on glycerol and methanol
GCW14	Potential glycosyl phosphatidyl inositol (GPI)-anchored protein	Constitutive expression on glycerol, glucose and methanol
G1	High affinity glucose transporter	Repressed on glycerol, induced upon glucose limitation
G6	Putative aldehyde dehydrogenase	Repressed on glycerol, induced upon glucose limitation

- 다양한 프로모터를 개발하는 연구가 진행: 근연종 (species)으로부터 promoter 서열을 발굴, oligo-nucleotide 무작위 합성법이나 무작위 점돌연변이 기법 (error-prone PCR)을 이용해 제작한 다양한 라이브러리를 활용해 다양한 새로운 프로모터를 확보
- 다양한 selection marker의 활용: Auxotrophy markers (HIS4, MET2, ADE1, ARG4, URA3, URA5, GUT1)와 zeocin, geneticin (G418), 그리고 blasticidin S 와 같은 약물 내성과 관련 유전자들을 이용
- 클로닝된 발현모듈 (일정의 카세트) 카피수를 조절: YAC (Yeast Artificial Chromosome) 시스템

표 2-5. 효모인 *P. pastoris* 에서 이용 가능한 벡터시스템

Supplier	Promoter	Signal sequences	Selection in Yeast	Selection in bacteria	Comments
Life Technologies	<i>AOXI</i> , <i>FLDI</i> , <i>GAP</i>	<i>S. cerevisiae</i> α-MF; <i>P. pastoris PHO1</i>	Blasticidin, G418, Zeocin, <i>HIS4</i>	Zeocin, Ampicillin, Blasticidin	c-myc epitope, V5 epitope, C-terminal 6× His-tag available for detection/purification
Life Technologies -PichiaPink	<i>AOXI</i>	α-MF; set of eight different signal sequences - not ready to use	ADE2	Ampicillin	Low- and high-copy vectors available, TRP2 sequence for targeting
BioGrammatics	<i>AOXI</i>	α-MF	Zeocin, G418, Nourseothricin	Ampicillin	Intracellular or secreted expression
BioGrammatics -GlycoSwitch	<i>GAP</i>	-	Zeocin, G418, Hygromycin, <i>HIS4</i> , Nourseothricin	Zeocin, Ampicillin, Kanamycin, Nourseothricin	Human GlcNAc transferase I, rat Mannosidase II, human Gal transferase I
DNA2.0	<i>AOXI</i>	10 different signal sequences - ready to use	Zeocin, G418	Zeocin, Ampicillin	Intracellular or secreted

- 기능성 재조합 단백질 안정적 과생산을 위한 숙주세포 개량
  - Auxotrophic strains
  - Protease-deficient strains 활용
  - Glyco-engineered strains 활용

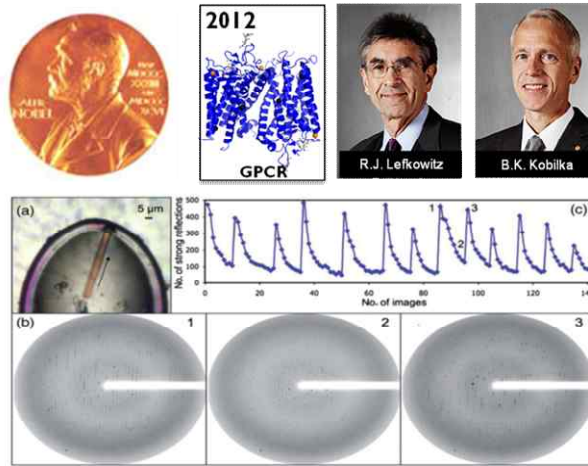
### (3) 단백질 구조 기반 기능 개선 기술

#### □ 단백질 구조 규명 기술

- 다양한 방법으로 단백질 구조를 규명하여 기능을 연구
  - NMR, 전자현미경, X-선 결정학이 대표적인 3차 구조 규명 방법임
  - 단백질 구조 정보 데이터베이스 (www.rcsb.org)에 등록된 구조의 통계 분석을 통해 X-선 결정학 방법이 가장 많이 활용되고 있음을 확인 (그림 2-8)
  - 세계적으로 다수의 3세대 방사광 가속기가 건설되어 X-선 결정학을 이용한 구조 규명이 용이해짐
  - 현대의 X-선 결정학 분야에서는 방사광의 활용이 필수적임
- 3세대 방사광을 활용한 단백질 구조 분석 기술의 발전
  - 결정크기의 한계 극복: X-선을 마이크로 단위로 집적할 수 있는 기술의 개발로 크기

가 작은 결정의 회절 실험이 가능해짐 (그림 2-8)

- 고감도 Fast Read Out 디텍터의 개발: 감도가 높은 디텍터를 개발하여 단백질 결정에서 발생하는 약한 회절도 감지함으로써 작은 결정을 활용한 구조 규명이 가능해짐



Beam size 5 μm, exposure time 15 sec/frame at ESRF ID1

그림 2-8. 마이크로 빔을 활용한 GPCR의 구조규명을 통해 노벨상 수상

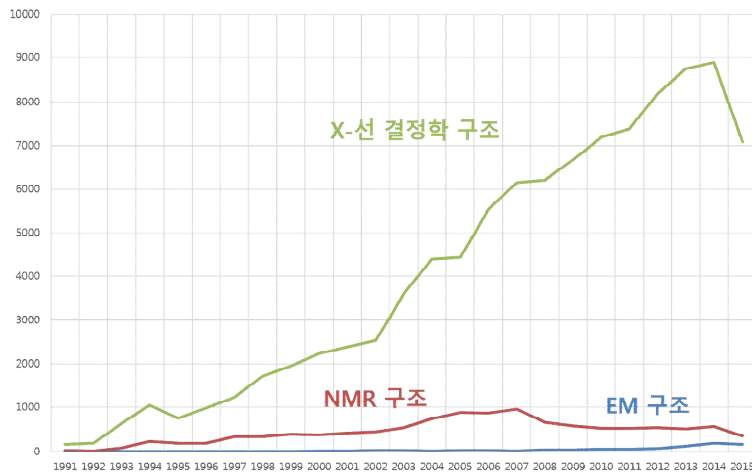


그림 2-9. 연도별 신규 단백질 구조 정보 개수와 활용 기술

○ 4세대 자유전자 레이저를 활용한 단백질 구조 분석 기술

- 4세대 자유전자 레이저는 빔의 세기가 극단적으로 높음
- 4세대 자유전자 레이저를 활용한 시리얼 펨토초 결정학 (serial femtosecond crystallography)에서는 상온에서 1 마이크로 이하의 결정의 회절상을 얻을 수 있고 구조 분석이 가능 (그림 2-10)

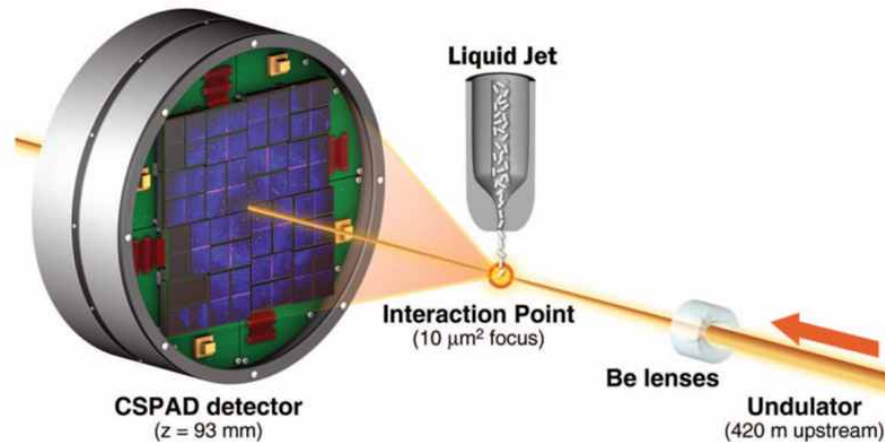


그림 2-10. 시리얼 펨토초 결정학(Serial femtosecond crystallography)의 실험 기법. 용액상의 마이크로 결정을 4세대 자유전자레이저 경로에 주사하고, 회절상을 획득함.

○ 단백질 3차 구조를 활용한 인슐린 기능 향상

- 대표적인 단백질 의약품인 인슐린은 1922년에 처음으로 소와 돼지의 췌장으로부터 분리하여 당뇨병 환자에게 투여되었음. 하지만 동물로부터 인슐린을 분리하는 일은 효율이 낮고, 비용이 많이 들며, 소수의 환자들에게서 면역 반응을 일으킴 (Leader *et al.*, 2008).
- 이런 문제점을 해결하기 위해서 인간의 인슐린 유전자를 재조합 DNA 기술을 사용하여 *Escherichia coli* 에 주입하여 인간의 인슐린을 발현하였음. 방대한 양의 bacteria를 키워서 저비용으로 대량의 인간 인슐린을 생산하였고, 이는 환자들에게서 면역 반응이 낮고 동물의 췌장 사용으로부터 자유로움. 재조합 인슐린은 1982년 FDA에 승인되어 처음으로 상업적으로 사용하는 재조합 단백질 의약품으로 당뇨병 치료에 대표적으로 사용됨 (Human insulin (Humulin®)) (Leader *et al.*, 2008).
- 이후 단백질 engineering 방법을 이용하여 인슐린의 아미노산 1 ~ 3개 변화를 통해 기존에 비해 약효가 개선된 인슐린이 개발되었음. (insulin lispro (Humalog®), insulin aspart (NovoRapid® and Novolog®) and insulin glulisine (Apidra®) and the long-acting analogs, insulin glargine (Optisulin® and Lantus®) and insulin detemir (Levemir®))(Carter, 2011, 그림 2-11).



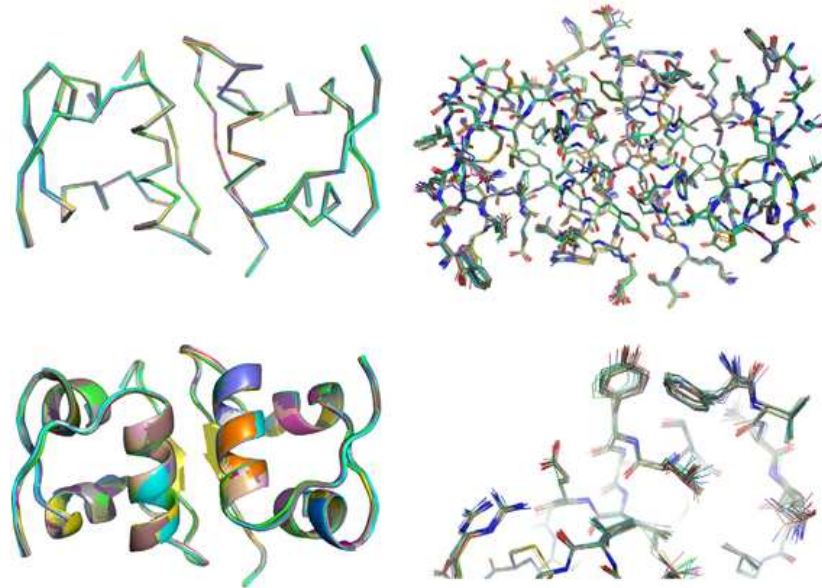


그림 2-11. The crystal structures of the human insulin from different formulations products (Humulin®R, Novolin®R, Insunorm®R and Betalin®R)(Favero-Retto *et al.*, 2013).

- 단백질 의약품이 신체로 흡수되어 활성을 나타내는데 걸리는 시간은 단백질의 분자량과 용해도에 따라 영향을 미침. 자연 상태의 인슐린은 dimers 와 hexamers 형태로 존재함(Marshall *et al.*, 2003, 그림 2-12).

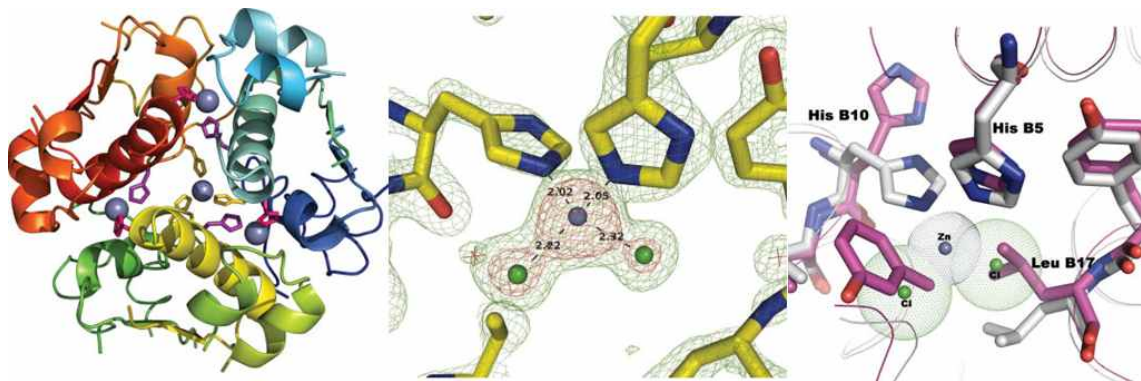


그림 2-12. Zinc coordination in the insulin hexamer (Wagner *et al.*, 2009).

- 인슐린 단백질 의약품 Humalog® (insulin lispro) 와 NovaLog® (insulin aspart)의 경우 아미노산 치환을 통해서 oligomerization 속도를 늦춰 흡수율을 높여 빠르게 약효가 나타남. 그리고 Lantus®의 경우 단백질의 pI를 증가시켜서 흡수율을 낮춰 효능이 지속되도록 함 (Marshall *et al.*, 2003).

#### (4) 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술

##### □ 동물세포기반 단백질 활성 탐색기술 동향

###### ○ RNA 발현 분석을 통한 활성 탐색기술 동향

- 단백질이 어떤 조직이나 세포, 자극 조건에서 발현되는지를 아는 것은 단백질의 기능을 이해하는 첫 단계임
- RNA 발현을 분석하기 위한 기술로는 reporter assay, Northern blot, real-time RT-PCR이 많이 사용되고 있으며, 단일 유전자 발현보다 multiplex real-time RT-PCR 등으로 다수의 유전자 발현을 한꺼번에 확인하는 방법으로 발전하고 있음
- RNA 발현을 대규모로 분석하기 위한 기술로는 microarray, Tiling array, SAGE (Serial analysis of gene expression), RNAseq 분석이 있음
- 유전체 해독기술의 발달로 microarray보다 RNA-seq 기술이 선호되고 있음

###### ○ 단백질 상호작용 분석을 통한 활성 탐색 동향

- 단백질 상호작용을 분석함으로써 단백질이 어떤 신호전달 pathway에 있는지, 어떤 역할을 하는 단백질인지 알 수 있음
- 단백질 상호작용 분석기술로는 yeast two-hybrid screening, membrane yeast two-hybrid system과 같이 대규모 라이브러리 제작을 통한 단백질 상호작용 네트워크 분석 기술이 있음
- 관심을 갖고 있는 단백질을 tandem tag으로 표지한 후 tandem affinity purification으로 결합 단백질을 분리한 후 Mass spectrometry로 상호작용 하는 단백질을 분석하는 방법과 protein-fragment complementation assay 사용이 증가하는 추세임.

###### ○ 단백질 발현 억제를 통한 활성 탐색 동향

- 단백질 발현 억제를 시킨 뒤 세포 반응이나 특정 신호전달체계의 활성 등을 보면 그 단백질의 기능을 알 수 있음
- RNA interference (RNAi)를 이용한 일시적인 단백질 발현 억제 기술이 많이 사용되고 있음. 그 중 외부에서 합성한 siRNA (small interfering RNA)를 세포에 넣어주어 일시적인 발현 억제를 관찰하는 방법과, shRNA (short hairpin RNA)를 포함하고 있는 발현벡터를 세포에 넣어주어 세포의 핵에서 만들어진 shRNA에 의해 특정 단백질의 발현을 억제하는 방법이 많이 사용되고 있음
- 최근 CRISPR (Clustered regularly-interspaced short palindromic repeats)/Cas9 이라 불리는 타겟 특이적 유전자 교정 기술이 나와 유전자 발현을 일시적으로 억제하던 것에서 영구히 유전자를 제거하는 방향으로 발전하고 있음



○ 단백질 과발현을 통한 활성 탐색 동향

- 특정 단백질을 과발현시켜 그 단백질과 상호작용하는 단백질을 발굴하거나, 단백질의 정상 기능을 확대하여 기능을 발굴할 수 있음
- 플라스미드 발현벡터에 삽입된 유전자를 세포에 도입하여 단백질을 과발현하는 방법이 가장 전통적인 방법임
- primary cells, adipocytes, neuronal cells, stem cells 등 플라스미드를 이용한 단백질 발현이 어려운 세포의 경우 adenoviral vector, lentiviral vector 등을 이용하여 발현시키는 방법이 확산되고 있음

□ 동물모델 기반 단백질 활성 탐색 기술

○ 유전자 제거 (knock-out) 및 발현억제 모델을 이용한 단백질 활성 탐색 기술 동향

- 세포수준에서 확인한 단백질 기능과 작용기전이 동물 개체수준에서도 작동하는지를 확인하기 위해 유전자 제거 동물 모델을 사용함
- 배아줄기세포로 유전자 제거가 가능한 마우스 모델이 가장 널리 사용되며, morpholino 주입으로 발생단계에서 유전자 발현 억제가 가능하여 짧은 시간 내에 동물 형질을 관찰할 수 있는 제브라피쉬 모델, 확립된 RNAi library를 먹이로 주어 특정 유전자 발현을 억제할 수 있는 *C. elegans* 모델 등이 널리 사용됨.

○ 형질전환 동물모델을 이용한 단백질 활성 탐색 기술 동향

- 중요한 단백질인 경우 유전자가 없어지거나 발현이 억제될 경우 유사한 유전자의 발현이 증가되거나 하여 손실/결핍된 단백질의 기능을 보충해 줌.
- 이러한 경우 형질전환 동물모델을 이용하여 단백질을 과발현시키면 그 단백질의 기능을 잘 드러나게 할 수 있음
- 기존 유전자의 일부를 치환하거나 GFP와 같은 형광표지를 붙인 knock-in 동물을 이용하면 그 단백질의 기능이나 특정 아미노산/도메인의 역할을 연구할 수 있으며, 특히 고래 단백질과 인간/육상포유류 단백질의 기능상 차이를 분석할 수 있음

○ 질병모델동물을 이용한 활성 탐색 기술 동향

- 단일 유전자에 의한 질병보다 여러 가지 원인으로 나타나는 질병의 경우 사람과 비슷한 질환을 가지는 동물모델을 이용함으로써, 미해결된 사람 질환의 원인 해명, 진단, 치료, 예방의 연구에 많은 공헌을 하고 있음. 고지방식으로 유도된 비만 모델, Streptozotocin으로 유발된 SD rat을 이용한 당뇨 모델 등이 있음

○ 약물활성 평가기술 개발 동향

- 신약개발 실패 원인 중 가장 큰 비중을 차지하는 것이 임상에서의 약효 부족임. 따라

서 신약개발 초기단계부터 약물활성을 평가하는 기술 개발이 매우 중요함(그림 2-13).

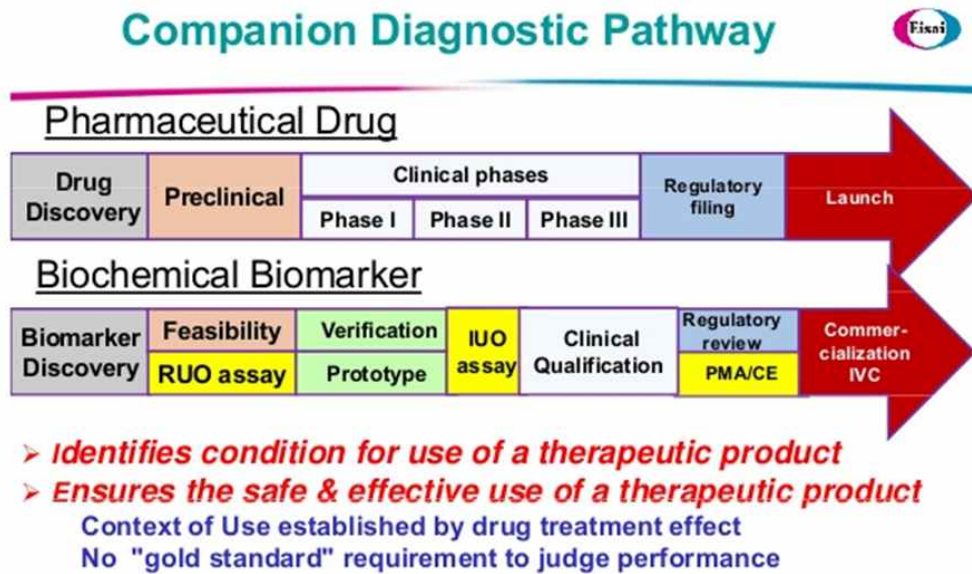


그림 2-13. 신약개발 단계별 활성평가 시스템 (2015, Biomarkers to Diagnostics)

- 약물이 생체에서 제대로 작용하는지를 확인할 수 있는 표지자를 “바이오마커”라고 하며 약물 표적에 따라 다른 바이오마커가 필요함. 특히 새로운 기전의 치료제를 개발할 때 바이오마커의 개발이 함께 이루어지고 있음 (그림 2-14)

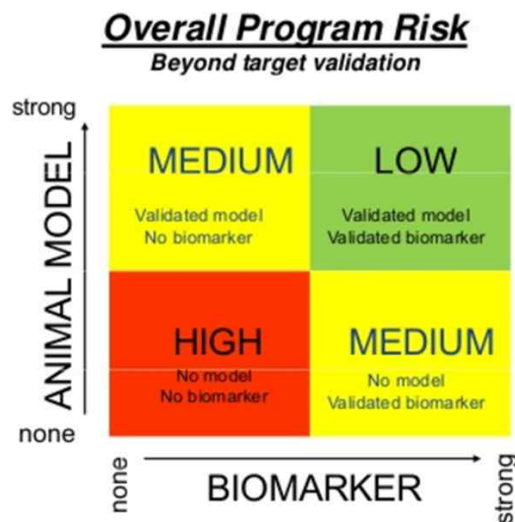


그림 2-14 신약개발 성공을 위한 필수 조건: 동물모델과 바이오마커 (2015, Biomarkers to Diagnostics)

- 신약 개발 성공을 위해 바이오마커 개발과 더불어 약물활성을 평가할 수 있는 동물 모델 개발이 필수적으로 되어가고 있음.

□ 기능성 향장제 활성 탐색 기술 동향

○ 동물실험 대체 활성 평가 시스템 동향

- 세계적으로 약물이나 향장제 개발시 동물 사용을 줄이거나 금지시키고 있는 추세임. 특히 향장제 개발에는 동물실험을 금지하는 국가가 증가하고 있으며, 동물실험을 한 향장제는 동물애호단체 등으로부터 비난과 외면을 당하고 있는 추세임. 동물실험을 대체할 수 있는 실험으로 “세포 및 조직 배양 시스템”을 사용하는 방법과 “인실리코 컴퓨터 시뮬레이션”을 사용하는 방법이 개발되고 있음(그림 2-15).
- 피부자극을 테스트하기 위해 자원자의 피부를 사용하기도 하고, 발열원성을 테스트하기 위해 수혈받은 사람 혈액을 사용하기도 함

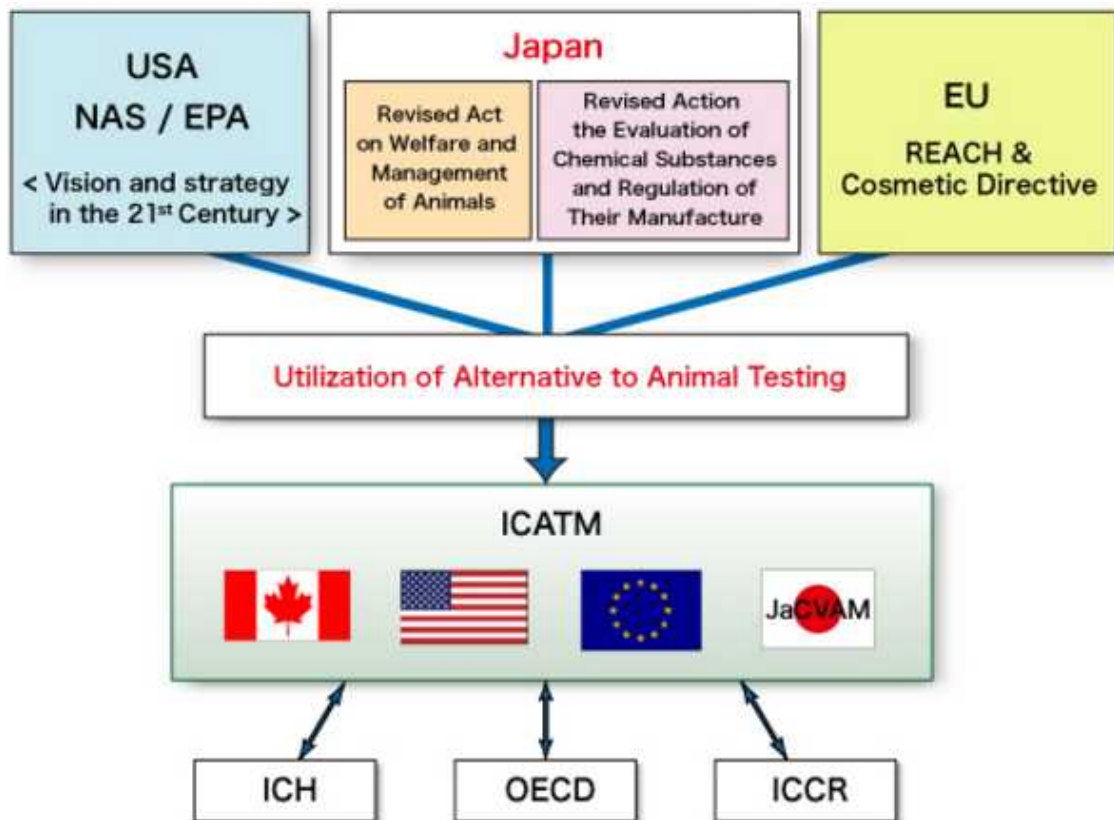


그림 2-15. 동물대체 실험법 개발을 위한 국제 기구 구성 (International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM))(출처: Wikipedia)

○ 세포 및 조직배양 시스템

- 세포배양시스템을 활용하여 분자수준에서 작용기전을 증명 (그림 2-16).

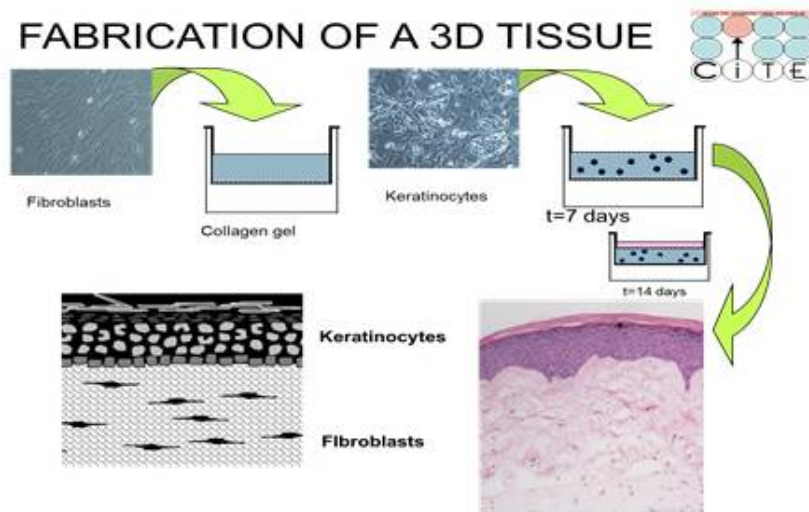


그림 2-16. 섬유아세포와 케라틴세포의 순차적 배양을 통한 인간 피부 3차원 배양 및 피부 대체제 개발

- 삼차원 세포배양을 통하여 인간 조직이나 조직 시스템을 대체하는 기술. 약물 활성검사, 독성 검사 등 전통적으로 동물을 사용하던 실험들을 대체하고 있음.
- 인간 피부를 대체하는 인공피부시스템을 통하여 피부 염증이나 피부 부식과 같은 인간 피부 알러지 테스트를 대체하고 약물의 침투 정도를 파악할 수 있음. 기니피그나 마우스, 토끼로 진행되는 실험을 대체함. 각 인종별로 피부세포를 얻어 배양함으로써 인종에 따른 피부 반응의 차이도 검출 가능함
- European Union Reference Library for alternatives to animal testing에서는 약품 속에 인간에 투여시 발열을 일으킬 수 있는 물질이 오염되어 있는지를 감지할 수 있는 시스템을 인간 혈액을 이용하여 개발함
- 화장품이나 의약품을 피부에 도포한 후 햇빛을 보면 햇빛에 탄 것과 같은 광독성이 나타남. 이를 사전에 테스트하기 위해 3T3 동물세포주를 이용한 Neutral Red Uptake phototoxicity test가 개발됨

(5) 재조합 단백질 의약품 기술 현황

□ 재조합 단백질 의약품의 생산

- 처음에는 개, 돼지와 같은 동물의 장기에서 직접 단백질 (insulin)을 추출하여 사용
- 재조합단백질을 이용한 의약품 개발은 1982년 제넨텍 (Genentech)에서 엘라이 릴리

(Eli Lilly)로 기술이전이 이루어진 인슐린의 상용화가 효시임

- 현재는 재조합 DNA 기술을 사용하여 bacteria, yeast, insect cells, mammalian cells, transgenic animals and plant 등 다양한 organisms에서 과발현하여 분리 정제된 재조합 단백질이 의약품으로 사용되고 있음
- 2008년 현재 130여 개의 단백질 의약품이 시판되고 있고 이 중 95개 이상이 재조합 단백질 의약품임.
- First-in-class 재조합 단백질 의약품의 개발을 위해서는 오믹스를 기반으로 생물정보학적, 세포생물학적, 생화학적 기초 연구를 장기간 수행하여 특정 병리현상에 관련된 단백질들을 새로이 발굴하여야 함.

□ 단백질 의약품의 기능 개선

- 효능이 검증된 first-in-class 재조합단백질들의 특허 만료에 따라 다국적 제약사들은 의약품으로서의 가치가 높은 바이오베터 (biobetter)를 개발하여 시장 확대 및 유지를 모색함
- 현재 대부분의 단백질 의약품의 야생형이 아니라 단백질 공학 (engineering)을 이용해 기능이 향상된 돌연변이 형태임 (표 2-6)

표 2-6. 시장에 출시된 engineering 단백질 의약품 종류 (Marshall *et al.*, 2003).

Name	Family	Company	Indication	Modification	Property
Proleukin* (aldesleukin)	IL-2	Chiron	Cancer	Mutated free cysteine	Decreased aggregation; improved bioavailability
Betaseron* (interferon beta-1b)	IFN-β	Berlex/Chiron	Multiple sclerosis	Mutated free cysteine	Decreased aggregation
Humalog* (insulin lispro)	Insulin	Eli Lilly	Diabetes	Monomer not hexamer	Fast acting
NovoLog* (insulin aspart)	Insulin	Novo Nordisk	Diabetes	Monomer not hexamer	Fast acting
Lantus* (insulin glargine)	Insulin	Aventis	Diabetes	Precipitates in dermis	Sustained release
Enbrel* (etanercept)	TNF receptor	Immunex/ Amgen/Wyeth	Rheumatoid arthritis	Fc fusion	Longer serum half-life; increased avidity
Ontak* (denileukin diftitox)	Diphtheria toxin- IL-2	Seragen/Ligand	Cancer	Fusion	Targets cancer cells
PEG-Intron* (peginterferon alfa-2b)	IFN-α	Schering-Plough	Hepatitis	PEGylation	Increased serum half-life; weaker receptor binding
PEGasys* (peginterferon alfa-2a)	IFN-α	Roche	Hepatitis	PEGylation	Increased serum half-life; weaker receptor binding
Neulasta* (pegfilgrastim)	G-CSF	Amgen	Leukopenia	PEGylation	increased serum half-life
Oncaspar* (pegaspargase)	Asparaginase	Enzon	Cancer	PEGylation	Decreased immunogenicity; increased serum half-life
Aranesp* (darbepoetin alfa)	Epo	Amgen	Anemia	Additional glycosylation sites	Increased serum half-life; weaker receptor binding
Somavert* (pegvisomant)	Growth hormone	Genentech/ Seragen/ Pharmacia		PEGylation; binding site mutations	Novel mode of action; increased serum half-life

Chiron (<http://www.chiron.com>); Berlex (<http://www.berlex.com>); Eli Lilly (<http://www.lilly.com>); Novo Nordisk (<http://www.novonordisk.com>); Aventis (<http://www.aventis.com>); Immunex/Amgen (<http://www.amgen.com>); Wyeth (<http://www.wyeth.com>); Seragen/Ligand (<http://www.ligand.com>); Schering-Plough (<http://www.sch-plough.com>); Roche (<http://www.roche.com>); Enzon (<http://www.enzon.com>); Genentech (<http://www.genentech.com>); Pharmacia (<http://www.pharmacia.com>);

\*Abbreviations: G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN-α; IK-2, interleukin 2; PEG, polyethylene glycol; TNF, tumor necrosis factor.



- 다국적 제약회사들에 의해 개발된 대표적인 바이오베터
  - Pegloticase (상품명: Krystexxa); 재조합 Uricase로 uric acid를 allantoin으로 바꾸는 대사 작용을 매개하며, uricase의 9 lysine 잔기에 페길레이션이 되어있음. 페길레이션에 의해 약 8시간의 반감기가 10-12일로 증가되었으며, 면역반응이 감소되었음. 만성 통풍 (Chronic gout)의 치료제로 쓰임
  - Darbepoetin alfa (상품명: Aranesp); 유전자 재조합에 의해 생산되어진 에리스로포이틴의 변형체. 에리스로포이틴은 조혈작용에 관련된 호르몬으로 악성빈혈치료제로 쓰임. 기존의 에리스로포이틴 보다 2개 더 많은 올리고당 체인을 포함하며, 치료제의 인체 내 반감기를 증가시킴.
  - 단백질-단백질 융합 (protein-protein fusion), 단백질 페길레이션 (protein PEGylation), 단백질 당화 (protein glycosylation)등의 방법이 기능이 개선된 바이오베터 제작에 이용되는 대표적인 기술(표 2-7)

표 2-7. 단백질 의약품 개발 기술 (KDB산업은행, 2015).

구분	적용의약품	기술내용
당쇄부가 (Glycosylation)	Aranesp	▶단백질의약품의 당쇄화를 조절하는 기술 ▶체내 안정성, 반감기 등을 개선하여 지속형으로 개량 ▶효능증대 및 독성(면역원성)감소
PEGylation	Neulasta, Pegasys	▶단백질의약품에 PEG(polyethylene Glycol)이라는 고분자 물질을 결합 ▶체내 안정성, 반감기 등을 개선하여 지속형으로 개량
단백질 융합	Enbrel	▶알부민 등과 단백질의약품을 결합하는 기술 ▶체내 안정성, 반감기 등을 개선하여 지속형으로 개량
아미노산 치환	Lantus	▶단백질의약품의 아미노산 일부를 치환하는 기술
Fc엔지니어링	Enbrel	▶아미노산 치환 등의 방법을 이용하여 항체의 Fc조각의 구조를 변경 ▶안정성, 반감기 등을 개선하여 지속형으로 개량
Affinity Maturation	Synagis	▶기존의 항체를 기반으로 항원에 대한 친화력을 개선 ▶효능을 증대시키는 효과
항체절편	Lucentis	▶항체에서 항원과 결합하는 부분(Fab)만을 분리하여 이용하는 기술 ▶효과적인 의약품전달, 효능증대, 독성(면역원성)감소
Antibody-Drug Conjugate(ADC)	Kadcyla	▶항체나 항체조각을 다른 합성의약품, 독소, 방사능 물질 등 과 접합 ▶의약품을 원하는 부위에 전달하여 효능 및 안전성 향상
이중표적 항체	-	▶서로 다른 항원을 동시에 인식하는 항체를 제작하는 기술 ▶치료효과 향상

자료: 글로벌 바이오베터 개발현황과 전략, 산업은행 재작성

□ 국내 재조합단백질 기술 개발

- 한미약품은 바이오베터의 기반 기술 (platform technology)인 LAPSCOVERY (Long Acting protein/peptide discovery)를 개발하고 이 기술을 통해 2015년에 지속형 당뇨 치료제를 사노피(약 5조원)와 얀센(1.1조원)에 수출함 (총 8조원 중 단백질 의약품 6.1조원, 표 2-8).

표 2-8. 2015년 한미약품 기술 수출 현황

시기	계약대상기업	제품 및 기술	계약규모
'15.3	스펙트럼(미국), 루예(중국)	포지오티닙 (다중표적 항암제)	비공개
'15.3	일라이릴리(미국)	HM71224(면역질환 치료제)	7.4억불(약 8,000억원)
'15.7	베링거인겔하임(독일)	HM1713(내성 표적 항암제)	7.8억불(약 8,600억원)
<b>'15.11</b>	<b>사노피(프랑스)</b>	<b>퀸텀프로젝트(당뇨치료제)</b>	<b>45억불(약 5조원)</b>
<b>'15.11</b>	<b>얀센(미국)</b>	<b>HM12525A(당뇨비만 치료제)</b>	<b>10.2억불(약 1.1조원)</b>
'15.11	자이랩(중국)	HM1713 (내성 표적 항암제)	0.92억불(약1,000억원)

- 국내 바이오산업관련 기업의 60% 이상이 단백질의약품을 개발 및 생산하고 있는데, 대표적인 제품으로는 B형 간염백신 (LG생명과학, 녹십자), 인간성장호르몬 (LG생명과학, 동아제약), GM-CSF (LG생명과학), G-CSF (동아제약), EPO (CJ제일제당, LG생명과학, 동아제약, 대웅제약), 인터페론 (LG생명과학, CJ제일제당, 녹십자, 동아제약), 진단시약제제 (동아제약, LG생명과학, CJ제일제당) 등이 있음.
- 한미약품 이외에 LG 생명과학 (성장호르몬), 동아제약 (성장호르몬), SK케미컬 (insulin), 한울, 제넥신 등이 바이오베터 제품을 중심으로 단백질 치료제 개발을 하고 있음.

□ 향장소재 기술 개발 동향

- 화장품 시장규모에서 기능성 화장품의 비중이 급격히 증가됨에 따라 기능성화장품에 적합한 기술 개발이 요구됨.
- 이를 위해 피부생리에 대한 기본적인 메커니즘 연구를 기반으로 피부활성물질의 개발 및 이를 효과적으로 전달할 적절한 제형 개발이 선행 과제. 생명공학기술, 세포배양기술, 면역학기술, 분자생물학적 기반기술 등의 뒷받침이 필요.
- 새로운 과학기술의 진보에 따른 메커니즘 규명으로 선택적으로 작용하는 효능·효과의 소재 발굴이 활발히 진행. 단백질 기반의 기능성 소재 개발 활발히 진행.
  - 미백기능: 과거에는 tyrosinase의 활성을 억제하는 기능을 갖는 성분개발. 현재는 멜라닌 색소 세포로의 신호 전달 차단, tyrosinase 합성 유전자 발현 억제하는 성분 개발.



- 주름 개선: 주로 항산화 효과, 콜라제이나 엘라스틴 탄력섬유의 촉진하는 소재에서 근육운동 억제하는 보톡스같은 소재로 발전.
- 기능성화장품의 효능을 높이기 위해서는 유효성분의 경피흡수를 향상시키는 기술이 요구
- 기능성 향장소재로 활용되고 있는 단백질 소재에는 FGF (fibroblast growth factor), IGF (insulin-like growth factor) 같이 치료용 신약으로 개발되거나 혹은 개발 중인 것들도 다수 포함되어 있음.
- 국내에서도 2000년대에 들어서 단백질이 향장소재로 활용되기 시작하여 Bio-FD&C, 캐어젠 등이 biomimetic peptide와 growth factor 등을 향장소재로 개발하여 생산하고 있음.

### 나. 특허동향

- 기술시장 성장단계 분석 결과, 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 기술은 아직 태동기에 있으므로 국내 연구진의 진입이 가능하며, 해양 바이오메디컬 소재 개발 성공시 이미 성숙기에 도달한 전체 바이오메디컬 소재 시장을 활용할 수 있을 것으로 판단됨.
- 세부기술 점유율과 연도별 출원동향 분석 결과 기술개발이 집중적으로 활발하게 이루어지고 있는 백신, 성장조절단백질, 면역단백질, 호르몬제제, 혈액제제 분야가 신기술 개발에 유망한 것으로 분석됨.

### (1) 분석 전략

- 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재와 재조합 단백질 기반 바이오메디컬 소재의 2가지 대분류를 대상으로 하여 쌍방향 특허 분석을 통해 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재 연구개발의 타당성을 검증하고 연구개발 전략 수립을 위한 정보를 제공 (그림 2-17)



그림 2-17. 특허 분석 전략

## (2) 분석 방법

### (가) 분석대상 특허

표 2-9. 검색 DB 및 검색범위

자료 구분	국 가	검색 DB	검색구간	검색범위
공개·등록특허 (공개·등록일 기준)	한국특허(KIPO)	THOMSON INNOVATION	1994.01.01~ 2015.10.28	특허공개 및 등록 전체문헌
	미국특허(USPTO)	THOMSON INNOVATION		
	일본특허(JPO)	THOMSON INNOVATION		
	유럽특허(EPO, 19개국 특허청4)	THOMSON INNOVATION		
	국제특허 PCT	THOMSON INNOVATION		

※ 정량분석구간: 한국, 미국, 일본, 유럽, 국제(PCT) ~2015 (출원년도 기준)

※ 정성분석구간: 전체분석구간 대상 (~2015)

### (나) 기술 분류 체계

- 본 분석에서는 과제의 연구내용 제안서를 기초로 관련 기술을 분류하였으며, 정량분석 대상으로 하여 동향분석(정량분석)을 실시하였으며, 심층분석 시의 기술 분야를 동일하게 적용함 (표 2-10)

표 2-10. 분석대상 기술분류

대분류	중분류	소분류
해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구	분비형 단백질	성장조절 단백질 의약품
		호르몬제제
		혈액제제
		면역단백질
	효소 단백질	효소단백질
		당전이 효소
		백신
		치료용 항체
		독 단백질
	바이오메디컬 소재 개발 기획연구	분비형 단백질
호르몬제제		
혈액제제		
면역단백질		
효소 단백질		효소단백질
		당전이 효소
		백신
		치료용 항체
		독 단백질

- 4) 유럽 19개 각국 특허청 : 유럽특허제도는 유럽특허조약의 회원국 사이에서 유효한 유럽특허를 부여하기 위해 만들어진 제도로써 유럽특허조약(EPC : European Patent Convention)에 따라 유럽특허청(EPO)에서 운영함. 유럽특허청(EPO)에 출원함과 관계없이 유럽의 각국 특허청에 출원한 특허를 포함하여 분석함. (DE, FR, GB, AT, BE, CH, DD, DK, ES, FI, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RU, SE, SU)

(다) 핵심 키워드 도출 및 검색식

- 기획위원들이 제공한 연구내용 제안서를 통해 기술내용에 근거하여 1차 키워드를 도출하고, 추가적인 논의를 거쳐 수정 및 부가를 통한 최종 키워드를 도출함
- 검색식
  - 기술분류체계에 따른 최종 검색식은 표 2-11.와 같음
  - 대분류 중 해양단백질 기반 바이오 메디컬 소재 개발 기획연구에 있어, 검색식에 공통으로 기재되는 “(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명)”은 하기 표 2-12. 와 같음

표 2-11. 기술분류체계에 따른 최종 검색식

대분류	중분류	소분류	검색식	검색건수					
				한국 KIPO	미국 USPTO	일본 JPO	유럽* EPO	국제 PCT	합계
해양단백질 기반 바이오 메디컬 소재 개발 기획 연구 (SET 1)	분비형 단백질	성장조절 단백질 의약품	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명)” AND (((growth*) near4 (factor* or protein*)) or (Fibroblast adj growth adj factor) or (bone adj morphogenetic adj protein) or (BMP) or (Erythropoietin) or (epoetin) or (Colony-stimulating adj factor) or (G-CSF or GM-CSF) or (Insulin adj like adj Growth adj Factor-1) or (IGF-1) or (platelet-derived adj growth adj factor) or (PDGF-BB))	141	388	185	248	304	1,266
		호르몬제	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명)” AND (((growth*) near3 (hormon*)) or (Insulin) or (leptin adj analog) or (Glucagon-Like adj Peptide) or (GLP-2) or (GLP-1) or (parathyroid adj hormone) or (calcitonin) or (leutinizing adj hormone) or (natriuretic adj peptide) or (choriogonotropin*) or (thyrotrophin*) or (Glucagon) or (Follicle-stimulating adj hormone))	127	372	159	234	264	1,156
		혈액제제	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명)” AND (hemophilia* or thrombosis* or clotbuster* or streptokonase* or urokonase* or (blood* adj (derivatide* or preparation* or product*)) or (Factor adj (VIII or IX or XIII or IIa or VIIa or IX or 8 or 9 or 13 or 2a or 7a)) or (Tissue adj plasminogen adj activator) or (plasmin) or (complement adj C1 adj esterase adj inhibitor) or (antithrombin) or (plasmin adj kallikrein adj inhibitor) or (activated adj protein adj C) or (hirudin))	75	181	98	107	130	591
		면역단백	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명)”	132	428	174	271	319	1,324

대분류	중분류	소분류	검색식	검색건수					
				한국 KIPO	미국 USPTO	일본 JPO	유럽* EPO	국제 PCT	합계
		질	영명) AND (((immun*) near4 (protein*)) or interleukin* or Interferon* or (Interferon or IFN) or (Interleukin or IL-1 or IL-11 or IL-2) or (TNF-alpha) or (TNF- $\alpha$ ) or (tumor adj necrosis adj factor) or lectin)						
	효소 단백질	효소 단백질	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) AND (((enzyme* or lactase*) near4 (protein* or deficiency*)) or (Glycosyltransferase) or (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase) or (urate adj oxidase) or (DNase) or (glucocerebrosidase) or (carboxypeptidase) or (acid- $\alpha$ -glucosidase) or (glucosidase) or (iduronate-2-sulfatase) or ((N-Acetylgalactosamine adj 4-Sulfatase) or (N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase)) or (iduronidase) or ( $\alpha$ -L-iduronidase) or (hyaluronidase) or (galactosidase) or ( $\alpha$ -galactosidase) or (asparaginase) or (l-asparaginase) or (Rasburicase) or (DJ-1))	154	310	202	192	243	1,101
		당전이 효소	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) AND (glycosyltransferase* or (glycosyl* adj transferase*))	33	54	19	25	20	151
		백신	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) AND (protein*) and (virus* or infect*) and (vaccin* or antibody* or immunit*)	68	286	102	198	249	903
		치료용 항체	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) AND ((treat* or cure or care or remedy* or therap*) near3 (antibody*))	18	34	10	24	30	116
		독 단백질	“(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) AND (botulinum* or (toxic adj protein*) or botox or toxin*)	69	297	97	164	195	822
<b>소 계</b>				<b>817</b>	<b>2,350</b>	<b>1,046</b>	<b>1,463</b>	<b>1,754</b>	<b>7,430</b>
바이오 메디컬 소재 개발 기획 연구 (SET 2)	분비형 단백질	성장조절 단백질 의약품	(((growth*) near4 (factor* or protein*)) or (Fibroblast adj growth adj factor) or (bone adj morphogenetic adj protein) or (BMP) or (Erythropoietin) or (epoetin) or (Colony-stimulating adj factor) or (G-CSF or GM-CSF) or (Insulin adj like adj Growth adj Factor-1) or (IGF-1) or (platelet-derived adj growth adj factor) or (PDGF-BB)) and (recombinant* near2 protein*)	519	2,221	820	1,441	1,637	6,638
		호르몬제	(((growth*) near3 (hormon*)) or (Insulin) or (leptin adj analog) or (Glucagon-Like adj Peptide) or (GLP-2) or (GLP-1) or (parathyroid adj hormone) or (calcitonin) or (leutinizing adj hormone) or (natriuretic adj peptide) or (choriogonadotropin*) or	299	1,363	484	923	1,012	4,081

대분류	중분류	소분류	검색식	검색건수					합계
				한국 KIPO	미국 USPTO	일본 JPO	유럽* EPO	국제 PCT	
			(thyrotrophin*) or (Glucagon) or (Follicle-stimulating adj hormone)) and (recombinant* near2 protein*)						
		혈액제제	(hemophilia* or thrombosis* or clotbuster* or streptokonase* or urokonase* or (blood* adj (derivatide* or preparation* or product*)) or (Factor adj (VIII or IX or XIII or IIa or VIIa or IX or 8 or 9 or 13 or 2a or 7a)) or (Tissue adj plasminogen adj activator) or (plasmin) or (complement adj C1 adj esterase adj inhibitor) or (antithrombin) or (plasmin adj kallikrein adj inhibitor) or (activated adj protein adj C) or (hirudin)) and (recombinant* near2 protein*)	191	881	373	559	638	2,642
		면역단백질	((immun*) near4 (protein*)) or interleukin* or Interferon* or (Interferon or IFN) or (Interleukin or IL-1 or IL-11 or IL-2) or (TNF-alpha) or (TNF- $\alpha$ ) or (tumor adj necrosis adj factor) or lectin) and (recombinant* near2 protein*)	580	3,182	1,134	2,182	2,326	9,404
	효소 단백질	효소 단백질	((enzyme* or lactase*) near4 (protein* or deficiency*)) or (Glycosyltransferase) or (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase) or (urate adj oxidase) or (DNase) or (glucocerebrosidase) or (carboxypeptidase) or (acid- $\alpha$ -glucosidase) or (glucosidase) or (iduronate-2-sulfatase) or ((N-Acetylgalactosamine adj 4-Sulfatase) or (N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase)) or (iduronidase) or ( $\alpha$ -L-iduronidase) or (hyaluronidase) or (galactosidase) or ( $\alpha$ -galactosidase) or (asparaginase) or (l-asparaginase) or (Rasburicase) or (DJ-1)) and (recombinant* near2 protein*)	340	1,327	539	891	1,065	4,162
		당전이 효소	(glycosyltransferase* or (glycosyl* adj transferase*)) and (recombinant* near2 protein*)	35	94	45	75	83	332
		백신	(protein*) and (virus* or infect*) and (vaccin* or antibody* or immunit*) and (recombinant* near2 protein*)	669	3,222	1,172	2,250	2,464	9,777
		치료용 항체	((treat* or cure or care or remedy* or therap*) near3 (antibody*)) and (recombinant* near2 protein*)	62	343	132	216	240	993
		독 단백질	(botulinum* or (toxic adj protein*) or botox or toxin*) near5 ((recombinant* near2 protein*) or peptide*)	164	1,379	398	757	949	3,647
		소 계		2,859	14,012	5,097	9,294	10,414	41,676
		총 합 계		3,676	16,362	6,143	10,757	12,168	49,105

표 2-12 (해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) 검색식

(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) 검색식
<p>(marine* or ocean* or sea) near2 (organism* or bio* or protein* or microbial* or microorganism* or bacteria* or animal* or deriv* or mamal* or amphibian* or bird* or insect* or reptil* or fish* or invertebrat* or plant* or (musci adj bryopsida*) or lichen* or seaweed* or algae* or stonewort* or hytoflagellat* or flagellat* or diatom* or cyanobacteria* or fungi* or fungus* or protista* or prokaryote* or eukaryote*)) or (Acipenser adj sinensis) or (Chinese adj sturgeon) or (Carcharodon adj carcharias) or (Shark) or (Clupea adj harengus) or (Atlantic adj herring) or (Delphinapterus adj leucas) or (Beluga adj whale) or (Diaphus adj dumerilii) or (Lanternfish) or (Eptatretus adj burgeri) or (Inshore adj hagfish) or (Gadus adj macrocephalus) or (Pacific adj cod) or (Lateolabrax adj japonicus) or (Japanese adj seabass) or (Megaptera adj novaeangliae) or (Whale) or (Misgurnus adj anguillicaudatus) or (Oriental adj Weather adj Loach) or (Mola adj mola) or (Sunfish) or (Monodon adj monoceros) or (Narwhal) or (Monopterus adj albus) or (Swamp adj Eel) or (Neophocaena adj phocoenoides) or (Finless adj Porpoise) or (Pampusargenteus) or (Pomfret) or (Physeter adj macrocephalus) or (Sperm adj whale) or (Platycephalus adj indicus) or (Bartail adj flathead) or (Strongylocentrotus adj intermedius) or (Thunnus adj albacares) or (Yellowfin adj tuna) or (Stichopus adj japonicus) or (Stichopus) or (Chinemys adj reevesii) or (Turtle) or (Clonorchis adj sinensis) or (Rana adj nigromaculata) or (Trionyx adj sinensis) or (Pelodiscus adj sinensis) or (Chinese adj softshell adj turtle) or (Acropora adj palmata) or (Elkhorncoral) or (Alligator adj sinensis) or (Chinese adj Alligator) or (Alvinella adj pompejana) or (Pompeii adj worm) or (Amia adj calva) or (Bowfin) or (Andrias adj davidianus) or (Chinese adj Giant adj Salamander) or (Anguilla adj anguilla) or (European adj freshwater adj eel) or (Apostichopus adj japonicus) or (Japanese adj Sea adj Cucumber) or (Aptenodytes adj forsteri) or (Emperor adj Penguin) or (Ascaphus adj truei) or (Tailed adj frog) or (Astyanaxmexicanus) or (Blind adj cave adj fish) or (Atelopus adj zeteki) or (Golden adj frog) or (Bombina adj orientalis) or (Oriental adj fire-bellied adj toad) or (Botryllus adj schlosseri) or (starascidian) or (Bufo adj bufo adj gargarizans adj Cantor) or (Castor adj canadensis) or (North adj American adj beaver) or (Chelonia adj mydas) or (Green adj turtle) or (Choeropsis adj liberiensis) or (Pygmy adj hippopotamus) or (Copadichromis adj conophorus) or (Ctenopharyngodon adj idellus) or (Grass adj Carp) or (Cynops adj orientalis) or (Chinese adj fire-bellied adj newt) or (Danio adj rerio) or (Zebrafish) or (Daphnia adj pulex) or (Water adj flea) or (Eleutherodactylus adj coqui) or (Coqui) or (Emydura adj macquarii) or (Macquarie adj turtle) or (Australian adj side-necked) or (Engystomops adj pustulosus) or (Tungara adj frog) or (Epinephelus adj drummondhayi) or (Carlico adj Grouper) or (Gastrotheca adj cornuta) or (Horned adj marsupial adj frog) or (Geochelone adj nigra) or (Galapagos adj tortoise) or (Gobiocypris adj rarus) or (Hippocampus adj comes) or (Tiger adj tail adj seahorse) or (Holothuria) or (Sea adj Cucumber) or (Hoplostethus adj atlanticus) or (Orange adj roughy) or (Jassa adj slatteryi) or (Karenia adj brevis) or (Latimeria adj chalumnae) or (South adj African adj coelocanth) or (Latimeria adj menadoensis) or (Indonesian adj coelocanth) or (Lepisosteus adj oculatus) or (Spotted adj gar) or (Leptonychotes adj weddellii) or (Weddell adj seal) or (Leucoraja adj erinacea) or (Raja adj erinacea) or (Little adj skate) or (Megalobrama adj amblycephala) or (Wuchang adj bream) or (Montastraea adj faveolata) or (Mytilus adj californianus) or (California adj mussel) or (Nanorana adj parkeri) or (Tibetan adj frog) or (Neocrinus adj decorus) or (Crinoid) or (Oophaga adj pumilio) or (Strawberry adj dart-poison adj frog) or (Paralvinella adj sulfincola adj ESTs) or (Pelodiscus adj sinensis) or (Chinese adj Soft-shelled adj Turtle) or (Petrolisthes adj cinctipes) or (Pinctadamartensi) or (Polypterus adj senegalus) or (Bichir) or (Psetta adj maxima) or (Turbot) or (Rhinophrynus adj dorsalis) or (Mexican adj burrowing adj toad) or (Riftia adj pachyptila) or (Scleropages adj formosus) or (Golden adj arowana) or (Sepiella adj maindroni) or (Cuttlefish) or (Siniperca adj chuatsi) or (Chinese adj Perch) or (Sousa adj chinensis) or (Chinese adj White adj Dolphin) or (Stiliger adj felinus) or (Sea adj Slug) or (Trichechus adj manatus) or (West adj Indian adj manatee) or (Turritopsis adj dohrnii) or (Jellyfish) or (Pseudosciaena adj crocea) or (Large adj yellow adj croaker) or (Aristichthys adj nobilis) or (Bighead adj Carp) or (Cynoglossus adj semilaevis) or (Tongue adj sole) or (Epinephelus adj coioides) or (Grouper) or (Gasterosteus adj aculeatus) or (Three-spined adj stickleback) or (Hypophthalmichthys adj molitrix) or (Silver adj Carp) or (Ictalurus adj punctatus) or (Channel adj catfish) or (Oncorhynchus adj mykiss) or (Rainbow adj trout) or (Oryzias adj latipes) or (Japanese adj medaka) or (Paralichthys adj olivaceus) or (Flounder) or (Alligator adj mississippiensis) or (American adj alligator) or (Anolis adj carolinensis) or (Green adj anole) or (Balaena adj mysticetus) or (Bowhead adj whale) or (Chrysemys adj picta) or (Painted adj turtle) or (Gadus adj morhua) or (Atlantic adj cod) or (Hippopotamus adj amphibius) or (Hippopotamus) or (Hydractinia adj symbiolongicarpus) or (Snailfur) or (Lethenteron adj japonicum) or (Japanese adj lamprey) or (Litopenaeus adj vannamei) or (Pacific adj white adj Shrimp) or (Mchenga adj conophoros) or (Copadichromis adj conophoros) or (Happy adj cichlid) or (Oreochromis adj niloticus) or (Nile adj tilapia) or (Petromyzon adj marinus) or (Sea adj lamprey) or (Pygoscelis adj adeliae) or (Adelie adj penguin) or (Pygoscelis adj antarctica) or (Penguin) or (Salmo adj salar) or</p>

(해양 생물 or 해양 동물종 학명 or 해양 동물종 영명) 검색식

(Atlantic adj salmon) or (Thunnus adj orientalis) or (Pacific adj bluefin adj tuna) or (Trichoplax adj adhaerens) or (Tursiops adj truncatus) or (Bottle-nosed adj dolphin) or (Ursus adj maritimus) or (Polar adj bear) or (Xiphophorus adj maculatus) or (Southern adj platyfish) or (Callorhinchus adj milii) or (Elephant adj shark) or (Crassostrea adj gigas) or (Oyster) or (Fugu adj rubripes) or (Globefish) or (Amphimedon adj queenslandica) or (Branchiostoma adj floridae) or (Ciona adj intestinalis) or (vase adj tunicate) or (Hellobdella adj robusta) or (Hydra adj magnipapillata) or (Hydra) or (Labeotropheus adj fueleborni) or (bluembuna) or (Lottia adj digitalis) or (Lottia adj gigantea) or (gastropodsnail) or (Lottia adj limatula) or (Lottia adj pelta) or (Lottia adj scabra) or (Lottia adj scutum) or (Melanochromis adj auratus) or (Golden adj mbuna) or (Metriaclima adj zebra) or (Zebra adj mbuna) or (Monosiga adj brevicollis) or (Nematostella adj vectensis) or (Sea adj Anemone) or (Ornithorhynchus adj anatinus) or (Platypus) or (Rhamphochromis adj esox) or (Tiger adj fish) or (Strongylocentrotus adj purpuratus) or (Sea adj Urchin) or (Tetraodon adj nigroviridis) or (Freshwater adj puffer adj fish) or (Xenopus adj tropicalis) or (Western adj Clawed adj Frog) or (Balaenoptera adj acutorostrata) or (minke adj whale) or (Orcinus adj orca) or (killer adj whale))

□ 유효특허 선별 및 자세한 분석 방법은 부록(특허기술동향조사 보고서)을 참고

(3) 분석 내용

□ 기술시장 성장단계 분석

- 1996년부터 2013년까지를 3년 단위로 6개 구간으로 나누어 각 구간별 특허 출원인 수 및 출원건수를 비교한 결과 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 특허기술 위치는 출원건수 및 출원인 수가 증가추세이지만 아직 수가 적어 태동기에 해당하는 것으로 분석됨 (그림 2-17. A).
- 반면 전체 재조합단백질 기반 바이오메디컬 소재 특허기술은 1구간부터 5구간 (1996년-2010년)까지는 특허 출원인 수와 출원건수가 급격히 증가하는 성장기였으며, 6구간 (2011년-2013년)에 성장기에서 성숙기 단계로 진입하고 있는 것으로 분석됨 (그림 2-18. B).
- 본 기획과제는 태동기를 지나 성장기로 전환될 가능성이 있음.

(A) 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 (B) 전체 재조합단백질 기반 바이오메디컬 소재

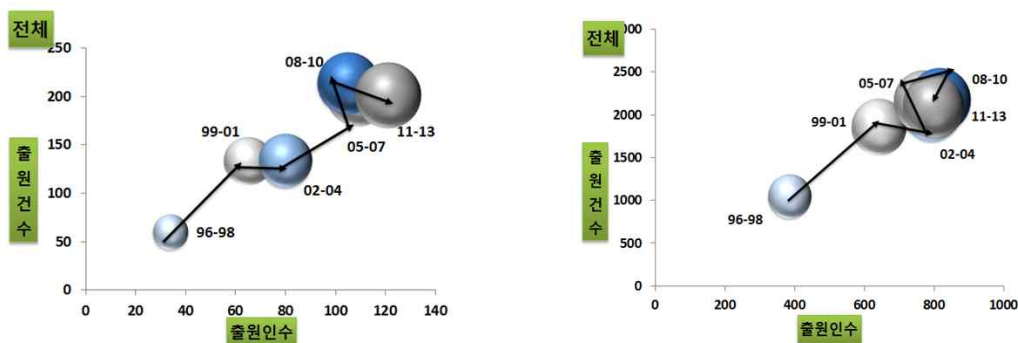


그림 2-18. 출원인수와 출원건수로 본 기술시장 성장단계 분석



□ 세부기술별 동향

- 단백질 기반 바이오메디컬 소재 특허기술을 분비형단백질 (세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제, 면역단백질), 효소단백질 (효소단백질, 당전이효소), 백신, 치료용항체, 독단백질의 5개군으로 나누어 분석함.
- 전체 단백질기반 치료제 특허기술은 전 세부기술 분야에 걸쳐 고른 출원 활동이 일어나고 있으며, 특히 세포성장인자, 호르몬제제, 면역단백질 및 백신 분야에 많은 연구개발이 이루어지고 있어 시장의 관심과 집중도가 이 분야에 집중되고 있음을 알 수 있음.
- 반면, 치료용 항체분야는 특허점유율이 낮아 기술보다는 생산규모에 의해 시장경쟁력이 좌우됨을 알 수 있음.
- 국내 특허출원활동은 미국, 일본, 유럽에 비해 현저히 낮은 수준임.



그림 2-19. 전체 단백질기반 치료제 시장별 세부기술 점유율 및 바이오메디컬 소재 분류

- 전체 단백질기반 세부기술 동향을 연도별로 분석한 결과 백신 기술 (22%)이 가장 많은 분포를 차지하고 있으며, 성장조절단백질 (18%), 면역단백질 (15%), 호르몬제제 (12%), 효소단백질 (12%), 혈액제제 (8%), 독 단백질 (8%), 치료용 항체 (4%) 순으로 분포하고 있음. 전체적으로 1990년대 후반부터 활발한 연구개발이 이루어지고 있음 (그림 2-20).

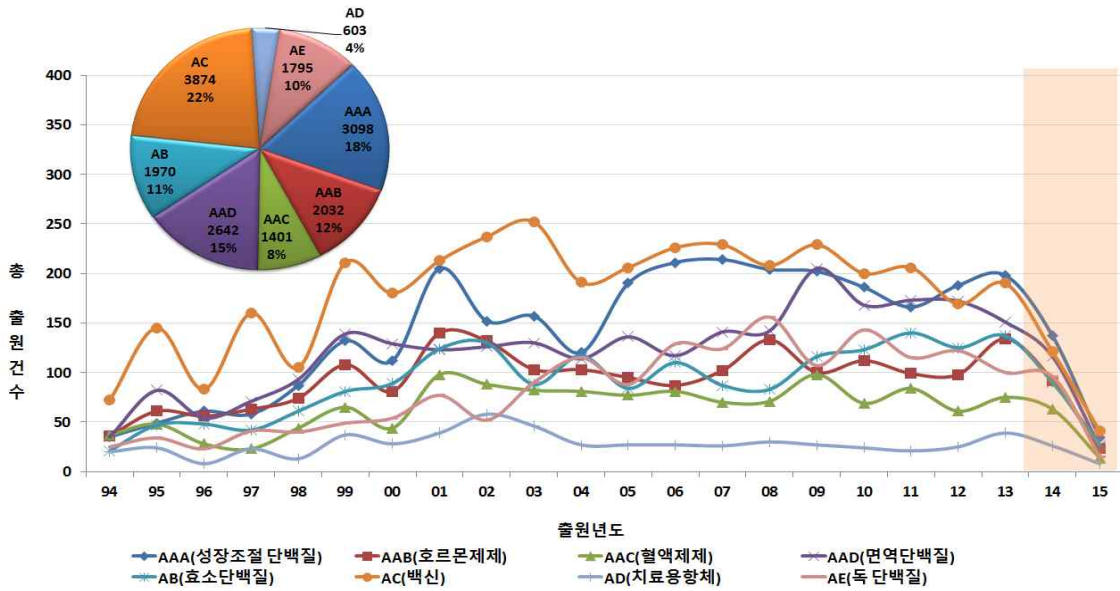


그림 2-20. 전체 단백질기반 치료제 세부기술별 점유율 및 연도별 출원동향 (2014-2015년 미공개 특허 존재구간)

□ 특허 분석의 종합

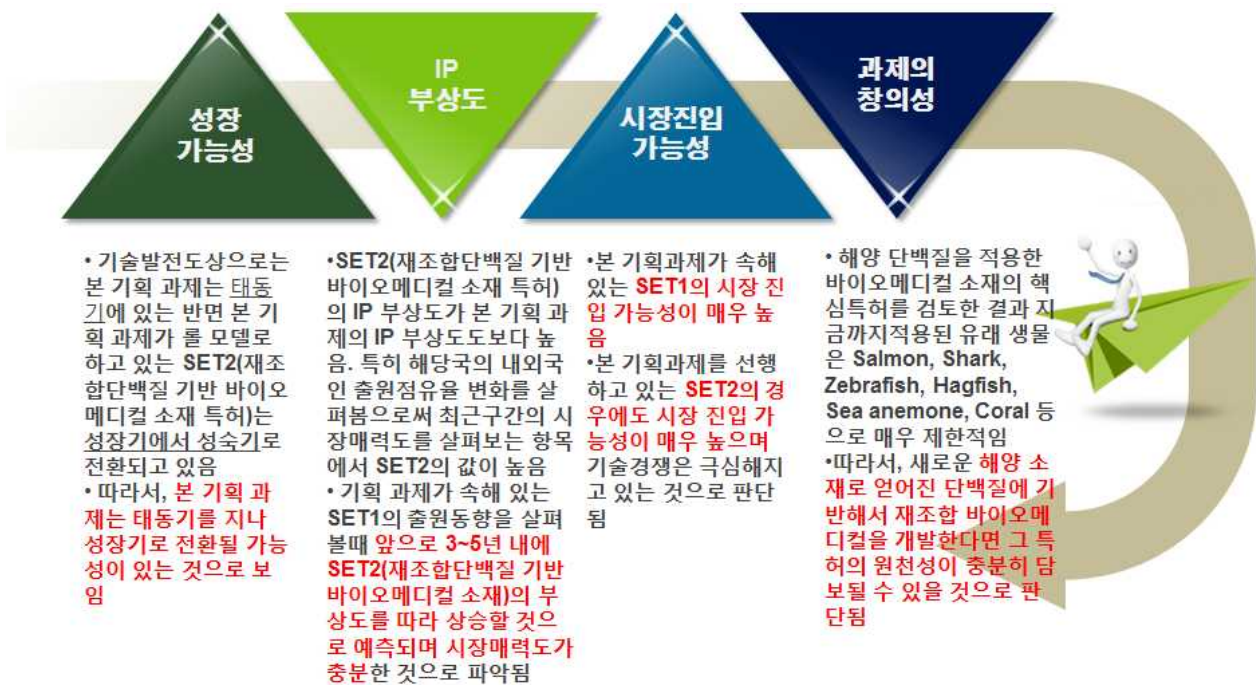


그림 2-21. 특허 분석 종합 결론

## 다. 논문 분석

### (1) 논문 검색 및 분석 방법

#### □ 분석의 목적

- 해양 단백질을 활용한 바이오메디컬소재에 관한 논문 동향을 분석함으로써 세계적이 연구개발 동향 및 핵심논문 현황을 파악하여 본 기획 과제의 수행을 위한 객관적 정보를 제공하고자 함.

#### □ 분석의 범위

- 논문 검색 및 분석 작업은 한국해양과학기술원 해양과학도서관의 도움을 받아 수행하였음.

항목	내용
검색대상	Thomson Reuters社의 Web of Science DB
논문등급	SCI, SCIE
분석기간	1986 ~ 2015 (최근 30년간)
검색범위	Article Titles, Abstracts, Keywords

#### □ 논문 분석의 검색어

- 논문 분석의 검색어는 연구의 일관성을 유지하기 위해 특히 분석에서 사용한 검색어와 검색식을 활용함 (표 2-11, 표 2-12).

### (2) 논문 분석 내용

#### □ 논문의 연도별 추이

- 1990년대에 들면서 해양단백질과 관련된 바이오메디컬소재에 대한 연구는 활발히 진행이 되었으며 특별히 성장 조절단백질과 면역단백질에 대한 연구 논문이 많이 발표되었음 (그림 2-22).
- 상대적으로 치료용 항체와 같은 분야의 연구는 소재의 특성상 연구가 진행되지 않았으나 전반적으로 최근까지 전 분야에 걸쳐 증가세를 유지하고 있음.

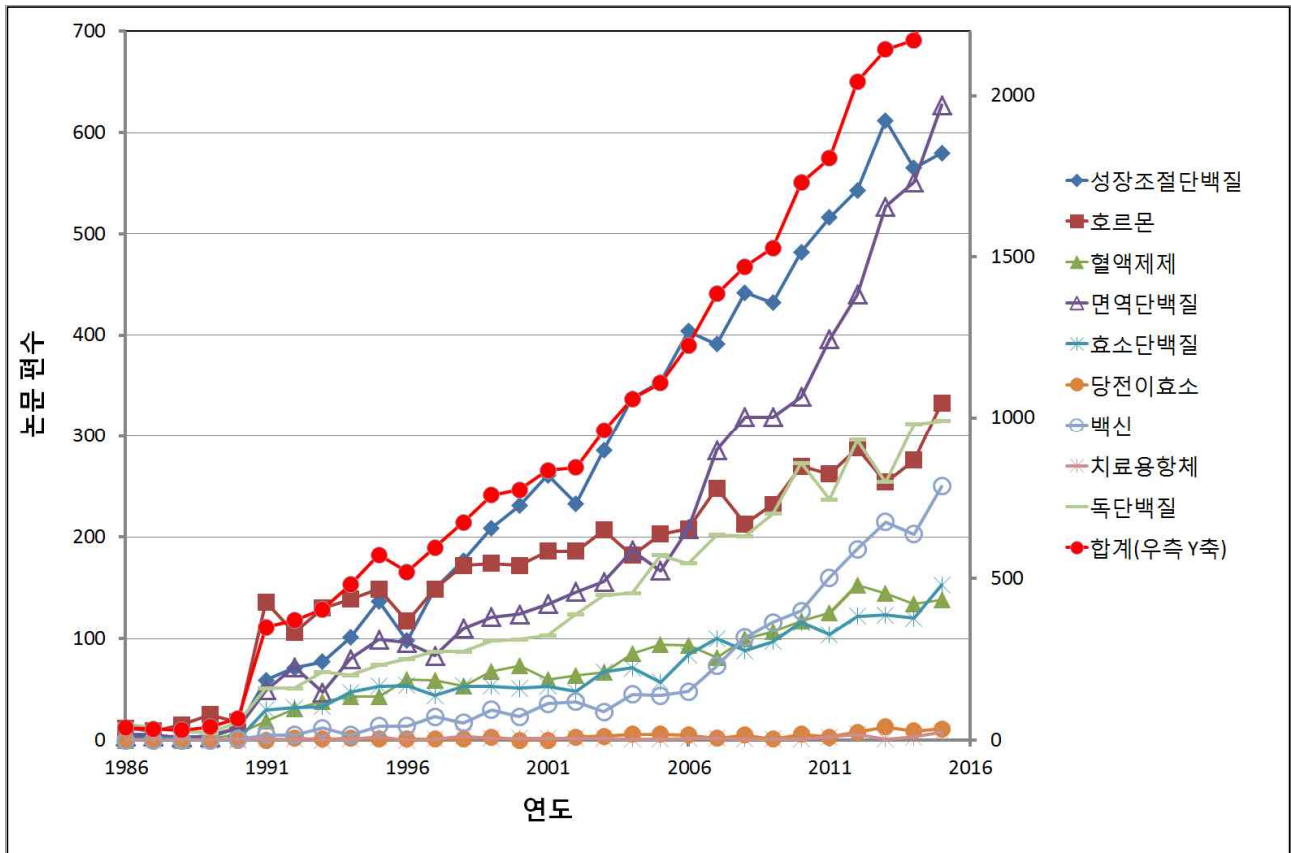


그림 2-22 연도별 논문 발행 추이

### □ 국가별 논문 발표

- 과학 선진국인 미국, 일본, 캐나다와 유럽 국가들을 중심으로 논문이 많이 발표되었으며 30년 사이의 통계임을 감안한다면 중국의 성장세는 괄목할 만 함 (표 2-13).
- 또한 과학 선진국이기도 하지만 지리학적으로 해양 연안국들 (스페인, 노르웨이 등)에서 많은 연구가 이루어지고 있음.
- 한국은 12위로 경제 규모 (GDP 규모 15위, 2013년) 와 전체 과학 논문 (SCI논문 12위, 2013년) 발표 수에 걸 맞는 순의 연구가 진행되고 있다고 판단됨.

표 2-13. 국가별 논문 발표 수

순위	국가명	성장	호르몬 제제	혈액제 제	면역단 백질	효소단 백질	당전이 효소	백신	치료용 항체	독단백 질	합계
1	USA	2659	1476	627	1341	447	35	329	19	1271	6,933
2	CHINA	873	513	200	1209	195	9	568	12	311	3,579
3	JAPAN	723	744	184	715	189	16	109	6	338	2,686
4	CANADA	497	652	211	328	123	9	84	3	203	1,907
5	FRANCE	518	428	113	249	102	7	58	2	283	1,477
6	SPAIN	374	357	65	387	114	2	109	0	211	1,408
7	GERMAN Y	561	115	121	253	116	10	45	3	278	1,224
8	NORWAY	347	266	98	340	74	0	118	0	79	1,243
9	ENGLAN D	417	173	104	172	82	14	41	3	155	1,006
10	AUSTRAL IA	267	168	62	147	58	5	41	3	269	751
11	ITALY	267	140	58	235	92	3	22	3	163	820
12	<b>SOUTH KOREA</b>	<b>220</b>	<b>113</b>	<b>68</b>	<b>256</b>	<b>78</b>	<b>4</b>	<b>112</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>851</b>
13	SCOTLAN D	202	98	39	282	50	0	70	1	97	742
14	INDIA	168	104	47	127	70	0	95	0	0	611
15	SWEDEN	171	232	38	73	0	2	0	4	0	520
16	BRAZIL	156	0	79	81	45	0	0	0	141	361
17	TAIWAN	133	95	40	129	0	2	72	1	0	472
18	NETHERL ANDS	165	104	43	112	36	0	0	0	0	460
19	PORTUG AL	128	85	0	0	37	0	0	0	69	250
20	DENMAR K	0	0	39	108	0	0	44	1	0	192

□ 기관별 논문 발표

- 이 분야에서 중국 (6개), 미국 (3개), 일본 (3개)이 우수한 연구 집단을 통해 많은 연구가 이루어지고 있음을 알 수 있음 (표 2-14).
- 국내에서는 부경대학교 김세권교수를 중심으로 해양 생물 유래 효소단백질에 대한 연구를 많이 진행하였음.

표 2-14. 기관별 논문 발표 수

순위	기관명	성장	호르몬	혈액제제	면역단백질	효소단백질	당전이효소	백신	치료용항체	독단백질	합계
1	CHINESE ACAD SCI	167	93	61	339	44	3	179	4	98	988
2	UNIV TOKYO	90	202		75	27	4			40	438
3	INRA	126	186		65	21		23			421
4	UNIV WASHINGTON	132	115	26	48	17				41	379
5	OCEAN UNIV CHINA	102	64	16	105	30		41	1		359
6	CSIC	81	98		100	22		25			326
7	UNIV ABERDEEN	87			204			32			323
8	HOKKAIDO UNIV	71	88		55	26	2				242
9	HARVARD UNIV	158		34		22					214
10	UNIV BARCELONA	70	105			18					193
11	SUN YAT SEN Un				98			92			190
12	UNIV BERGEN	65	77	19		20					181
13	KITASATO UNIV		114		54						168
14	CHINESE UNIV HONG KONG	75	89								164
15	IFREMER	76				23	2			59	160
16	NOAA	63								86	149
17	CHINESE ACAD FISHERY SCI				82			63			145
18	FISHERIES OCEANS CANADA		102	39							141
19	UNIV TROMSO			19	115						134
20	UNIV GUELPH		90	26							116
65	PUKYONG NATL UNIV					18					18



## 라. 시장 동향

### (1) 해양 유래 의약품 시장

- 신약개발 소재로서 해양천연물에 대한 해양천연물에 대한 연구는 1950년대 후반에 이르러서야 시작
  - 초기에는 천연물의 약리활성에 무관하게 물질의 화학적 구조 규명에 주력하였으며 1980년대 이후에 들어와서야 활성기전 규명 등 신약개발 측면이 강조되기 시작한 신생 산업분야
  - 신약개발의 산업적 가치가 조명되면서 1990년대 이후에는 해양천연물 연구의 방향이 신약개발의 원천물질 개발에 집중되는 경향을 보임
  
- 웰빙시대의 도래에 따라 자연유래 약물의 수요가 급속하게 증대되어 해양천연물 의약품 시장의 연평균 성장률 지속 상향 예상
  - 해양천연물 의약품연구가 활성화되기 시작한 1980년부터 2003년까지 23년간 천연물 유래 신약은 517종이었지만, 2003년부터 2006년까지 4년 동안 신규로 승인된 천연물 유래 신약은 96종으로 23년간의 연평균에 비해 매년 45%씩 성장하는 비약적인 성장<sup>5)</sup>
  - 지난 40년간 2만개 이상의 합성물이 해양생물자원에서부터 발견되었지만 그 구조가 복잡성을 띠는 점에서, 해양유래 의약품을 개발하는 것은 매우 어려운 일로 평가
  - 그러나 신약개발이 갖는 막대한 파급력으로 인해 신약개발 소재로서의 해양생명자원의 가치가 지속적으로 증가
  
- 해양천연물 의약품시장 규모는 지속적인 증가추세
  - 2010년 전세계 제약부문의 매출은 8,560억 달러였으며, 아직 해양생물 유래 신약시장의 규모는 43억 달러 규모로 전체 제약시장에서 차지하는 비중은 상대적으로 미미한 수준 (표 2-15)
  - 2011년 BCC 리서치에서 발간한 보고서<sup>6)</sup>에 따르면, 해양생물유래 신약개발 사례가 매우 제한된 숫자에도 불구하고 해양 유래 제약의 연매출은 2010년에 43억 달러 (약 4조 8천억원)인 것으로 보고되었으며 2016년 86억 달러 (약 9조 7천억원)로 증가할 것으로 추정

5) J. Nat. Prod., 2007, ASAP, Reuters , 2006

6) BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011



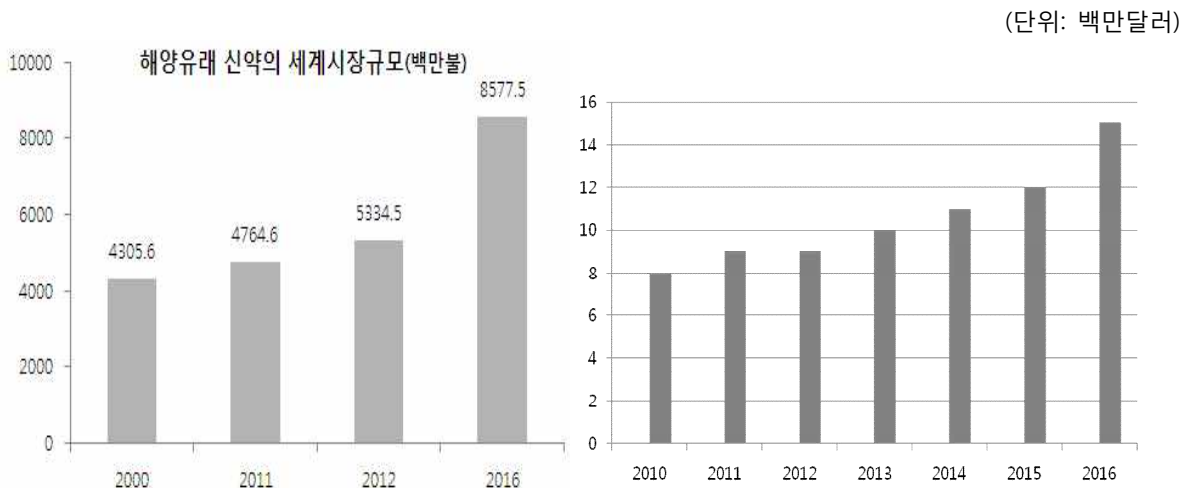
표 2-15. 해양 유래 신약의 세계시장 규모 예측

(단위: 백만불)

구분	2010	2011	2012	2016	CAGR(%) 2011~2016
세계시장 규모	4,305.6	4,764.6	5,334.5	8,577.5	12.5
(상품화된) 신약의 개수	8	9	9	15	13.4

※출처: BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011

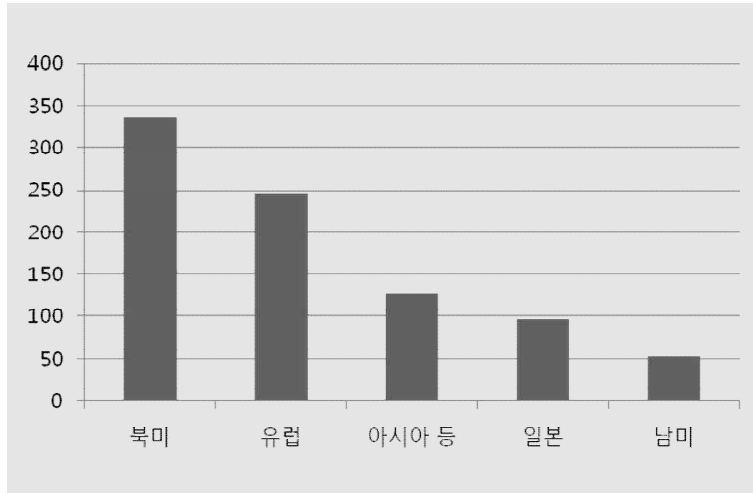
- 해양 유래 바이오 의약시장은 평균적으로 약 12.53%의 증가율을 보일 것으로 추정되며, 이러한 추세가 지속될 경우 2024년의 세계 해양바이오 의약시장 규모는 223억 달러 (한화 약 25조원 규모)에 달할 것으로 예측 (그림 2-23)
- 이는 해양생물유래 의약의 매출만으로 기존에 예측되었던 해양생명공학 글로벌 시장 규모를 넘어서는 것으로서 해양생명공학 분야의 커다란 잠재력을 보여주고 있다는 것을 의미



※출처: BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011

그림 2-23. 해양 유래 신약의 세계시장 규모 및 상업화된 해양 유래 신약 개수 예측

- 국가별 시장규모를 살펴보면 전 세계 제약시장 규모에서 북미가 가장 큰 시장규모를 가지고 있으며 다음 유럽, 아시아의 순임 (그림 2-24)



지역	매출 (십억 달러)
북미	335
유럽	245
아시아/아프리카/호주	127
일본	96
남미	53
합계	856

그림 2-24. 지역별 제약 시장규모

(출처: BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011)

- 소재별 시장규모를 살펴보면, 매출액 가운데 해면동물(sponge)을 소재로 한 신약시장이 가장 큰 것으로 판단되나, 미래 성장예측 결과에서는 어류의 소재를 활용한 신약개발 시장의 확대가 예상 (표 2-16, 그림 2-25)
  - 이외에도 멍게, 연체동물을 활용한 신약개발 역시 약진이 두드러질 것으로 예상
  - 해양 유래 제약시장의 높은 성장은 적은 수의 제품으로도 막대한 시장을 형성할 수 있는 제약 산업의 특성에 기인하는 것으로 보이며, 실제로 이러한 성공사례가 조금씩 나타나고 있음
    - Eisai사의 항암제인 Halaven는 5~7년 내에 10억 달러의 매출을 올릴 것으로 예상되며, 고중성지방혈증에 사용되는 GlaxoSmithKline's Lovaza는 이미 2011년 기준으로 10달러를 넘는 매출을 올리고 있는 것으로 알려짐
    - 상업적으로 이용되는 해양생물자원 유래 신약의 개수는 2012년 기준 9가지에서 2016년에는 15개 까지 증가할 수 있을 것으로 예상됨.

표 2-16. 해양 유래 신약 글로벌 시장의 소재별 예측

구분	2000	2011	2012	2016	CAGR(%) 2011~2016
해면(Sponge)	2,909.1	3,067.2	3,229.9	3,917.4	5.0
어류(Fish including shark)	1,260.0	1,499.0	1,783.0	3,174.0	16.2
멍게(Tunicate)	99.3	129.0	168.0	896.0	47.3
연체동물(Mollusc)	37.2	69.4	153.6	490.1	47.8
합계	4305.6	4764.6	5334.5	8577.5	12.5

※출처: BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011

(단위: 백만불)

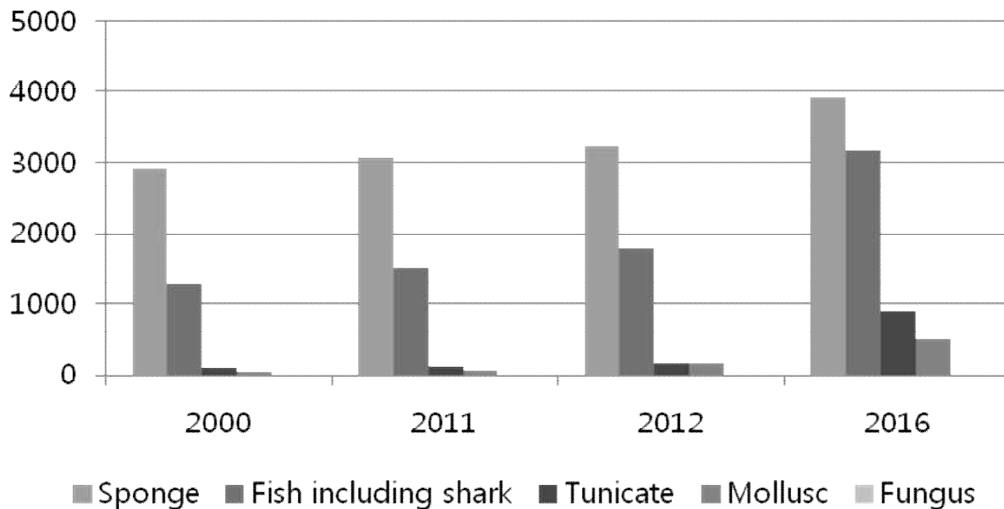


그림 2-25. 해양 유래 신약 글로벌 시장의 소재별 예측

(BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011)

- 해양천연물 의약 개발현황을 살펴보면, 2012년 기준으로 미국과 유럽에서 승인된 약품의 종류는 10가지에 불과하여 해양천연물 유래 의약소재 개발의 미래전망이 매우 밝은 것으로 판단됨
- 2012년 기준으로 지금까지 개발된 해양 유래 신약 중 현재까지 미국 혹은 유럽의 감독기관에 의해 승인된 약품의 종류는 10가지 (미국 FDA 승인건수는 7건)에 불과하며, 그 중에서 상업적으로 이용되고 있는 것은 9개에 불과

표 2-17. 해양 유래 신약 개발현황 (2013년 2월 기준-미국 FDA 승인 기준)

단계	화합물명	상표	천연물	회사(기관)	적응증
승인(FDA) 후 사용 중	Cytarabine, Ara-C	Cytoasr-U <sup>®</sup>	해면(sponge)	Bedford	항암제
	Vidarabine, Ara-A	Vira-A <sup>®</sup>	해면(sponge)	-	항바이러스
	ziconotide	Prialt <sup>®</sup>	청자고둥 (cone snail)	Azurpharma	진통제
	Omega-3-acid id Ethyl Ester	Lovaza <sup>®</sup>	어류(fish)	GlaxoSmithKline	고중성 지방혈증
	Trabectedin (유럽만 승인)	Yondelis <sup>®</sup>	멍게(tunicate)	PharmaMar	항암제
	Eribulin mesylate	Halaven <sup>®</sup>	해면(sponge)	Eisai Inc.	항암제
	Brentuximab vedotin	Cytoasr <sup>®</sup>	연체동물(mollusk)	Seattle Genetics	항암제
임상 3상 단계	Plitidepsin	Aplidin <sup>®</sup>	멍게(Tunicate)	PharmaMar	항암제
임상 2상 단계	DMXBA (GTS-21)		Worm	University of Colorado Health Sciences Centre	인지장애
	Plinabulin (NPI 2358)		곰팡이(Fungus)	Nereus Pharmaceuticals	항암제
	PM00104	Zalypsis <sup>®</sup>	연체동물(Mollusk)	PharmaMar	항암제
	Elisidepsin	Irvallec <sup>®</sup>	연체동물(Mollusk)	PharmaMar	항암제
	PM01183		멍게(Tunicate)	PharmaMar	항암제
	CDX-011		연체동물(Mollusk)	Celldex Therapeutics	항암제
	Tasidotin, Synthadotin (ILX-651)*		박테리아(Bacterium)	Genzyme corporation	항암제
임상 1상 단계	Marizomib(Salinosp oramide A, NPI-0052)		박테리아(Bacterium)	Nereus Pharmaceuticals	항암제
	PM060184		해면(sponge)	PharmaMar	항암제
	SGN-75		연체동물(Mollusk)	Seattle Genetics	항암제
	ASG-5ME		연체동물(Mollusk)	Seattle Genetics	항암제

※출처: marinepharmacology.midwestern.edu/clinPipeline.htm

- 표 2-17는 현재까지 개발된 해양 유래 신약 중 미국 FDA의 승인을 얻어 상업적으로 판매되고 있거나 임상시험 단계인 약품을 열거한 것
- 해양 유래 신약 개발의 가장 큰 방향은 항암제의 개발이고, 그 외에도 항바이러스제, 진통제, 중성지방 완화제 등을 들 수 있음
- 상업적으로 이용되는 해양생물자원 유래 신약의 개수는 2012년 기준 9가지에서 2016년에는 15개 까지 증가할 수 있을 것으로 예상됨

- 이외에도 관련 통계에 따르면, 2011년 현재 전임상 단계에 진입해 있는 해양천연물 신약 후보물질은 1,458개 수준 (BCC Research, Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals, 2011).

## (2) 해양 단백질 유래 의약품 시장

- 연어 calcitonin (칼시토닌)이 1975년 파제트병의 처방약으로 최초 승인되었으며 골다공증 치료제로도 처방되었음. 코 스프레이 (Miacalcin)과 주사제 (Calcimar)용이 있음.
  - 사람의 calcitonin과 단백질 서열은 50% 유사하나 체내 체류시간이 길고 수용체에 대한 affinity가 높음.
- Antifreeze protein (AFP 결빙방지 단백질, ISP, ice structuring protein)는 빙점하에서 생물이 생존이 가능하도록 하게 하는 단백질이며 ethylene glycol같이 빙점을 낮추는 역할을 하는 것이 아니고 noncolligative manner (농도와 독립적)로 작용. 그래서 다른 결빙방지 물질과는 달리 1/300~1/500 농도로 작용하여 osmotic pressure를 최소화함. 이 같은 성질은 생체 조직, 혈액의 변질을 일으키지 않으므로 의학용으로 사용 가능하게 함.
  - 1950년대 극지 어류가 혈액의 동결점보다 낮은 온도에서도 생존하다는 사실을 확인하였고 1960년 대 후반에 남극 어류로부터 AFP를 분리하였음. 현재는 어류, 곤충, 식물, 박테리아 유래 AFP가 생산되고 있음. 사용 용도는 양식, 냉동식품 보존기간 연장, 저온 수술 개선, 저체온증 치료, 장기 이식을 위한 장기 보존 등 임.
  - AFP는 그 특성상 저온에서 서식하는 생물에서 유래되는 경우가 많으며 따라서 극지 유래 미생물, 저온 서식 어류 (대서양 대구) 등에서 많이 발견되며 snow flea 유래 synthetic AFP를 제조하여 이식용 장기의 장기 보존용으로 연구 중이며 고온에서는 분해됨으로 이식 후 빨리 제거되는 장점이 있음.
  - 최근 미국 FDA에서 아이스크림과 요구르트 첨가제로 허가되었으며 2003년부터 2007년까지 4억 7천만 아이스크림 제품이 미국에서 판매되었음.
- Lectin은 탄수화물에 결합하는 단백질로 당에 특이적으로 결합하는 단백질로 항암, 면역조절, 항진균, HIV-1 reverse transcriptase 억제 활성을 가짐. 정제된 lectin은 인간의 적혈구에 있는 당지질, 당단백질을 동정하는데 활용할 수 있어서 혈액형 판정에 활용하고 있음 (표2-18).

표 2-18. lectin에 의해 동정하는 혈액

lectin의 유래 생물	lectin이 동정하는 항원
<i>Dolichos biflorus</i>	A1 blood group.
<i>Ulex europaeus</i>	H blood group antigen
<i>Vicia graminea</i>	N blood group antigen
<i>Iberis amara</i>	M blood group antigen
coconut milk	Theros antigen
Dorex	R antigen

- 대표적으로 투구게 (horseshoe crab)의 lectin은 bacterial lipopolysaccharide (LPS)같은 endotoxin에 의해 오염되었는지를 확인하는 바이오메디컬소재로 활용되고 있으며 해양 무척추동물, 어류, 조류 (algae)등에서도 다양한 lectin이 발굴되어 다양한 의료 부문에서 활용하기 위한 연구 진행 중.

□ 해양 천연화합물 유래 바이오메디컬 소재에 비해 해양 단백질 기반 의약품 개발 및 연구 그리고 성과는 미진한 상태.

### (3) 바이오의약품의 시장의 급성장

□ 바이오 의약품은 강력한 치료 효과와 적은 부작용 및 독성 때문에 많은 치료 영역에서 천연물 및 화합물 기반 의약품을 대체할 새로운 치료제로 연구되고 있음.

□ 바이오의약품 시장은 크게 단백질 치료제 (분비형, 효소형, 독)와 항체의약품, 그리고 백신으로 나누어짐.

- 2000년대 초 급부상한 항체치료제가 높은 성장률을 기록하고 있지만 인슐린, EPO와 같은 1세대 단백질치료제도 적응증의 다변화나 서방형 제제 등 약물설계를 재 디자인하는 방식의 바이오베터를 통해 시장을 키워나가고 있어 단백질치료제가 항체의약품이나 백신보다 더 높은 판매량을 계속 유지할 것으로 예측 (그림 2-26).

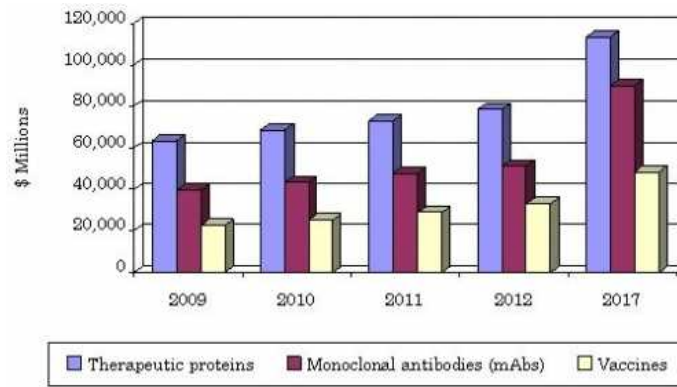
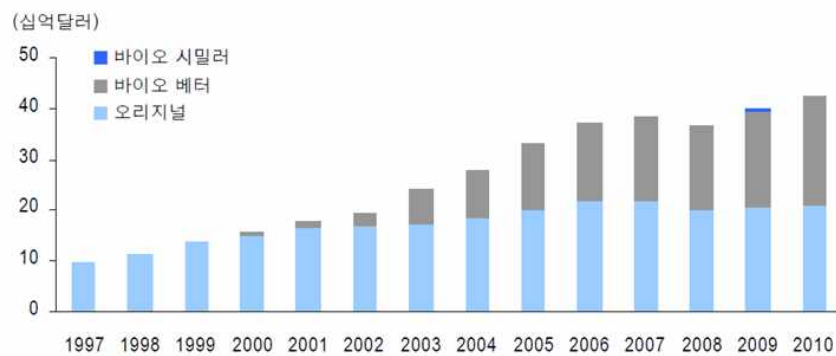


그림 2-26. 바이오의약품 시장 예측 (출처: BCC Research)

- 바이오베터는 1세대 단백질의약품이 이미 시장에서 안정성과 효능 검증이 완료되었기 때문에 개발에 성공하면 매출 확대의 가능성은 높고 제품에 대한 불확실성은 적다는 장점을 가지고 있음 (그림2-27).
- EPO의 경우 1세대 EPO 매출에는 영향을 주지 않으면서 지속형 Aranesp의 매출은 2001년 4억에서 2010년 33억달러로 증가했음.
- 인터페론의 경우 바이오베터가 시장의 70%를 차지하고 있음. 2002년부터 바이오베터의 매출은 급속히 증가하고 있음.



자료: La Merie, 신한금융투자

그림 2-27. 단백질의약품 종류별 매출 현황

□ 국내 바이오산업 실태 조사 보고서

- 국내 바이오 의약품 시장은 2조 8,195억 원(2012년)에 이르며 2008년부터 2012년까지 연평균 5.1% 성장. 전체 의약품 시장 규모 대비 14.9%.
- 국내 바이오 세부 시장별 규모를 살펴보면 백신, 혈액제제, 기타 바이오의약품제품 순이며 항암제, 호르몬제, 면역제제도 많은 비중을 차지하고 있음 (그림 2-28).



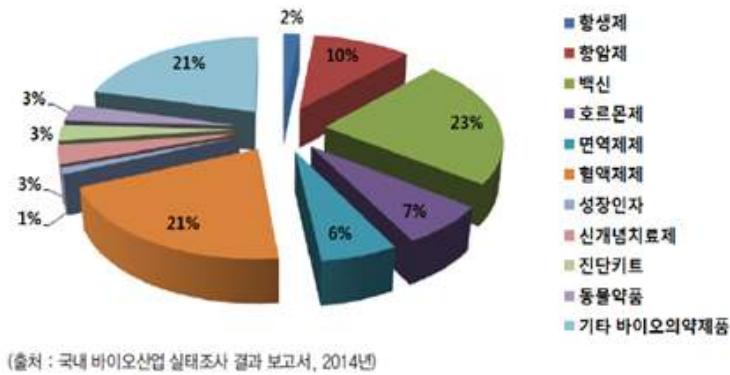
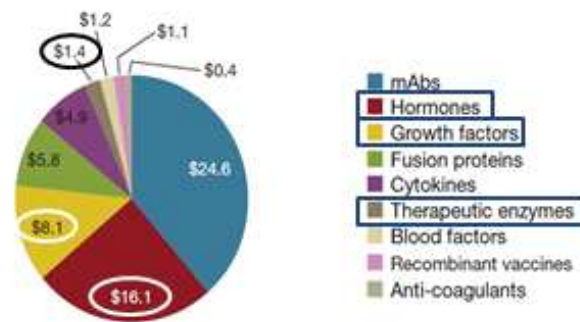


그림 2-28. 2012년 국내 바이오 의약품 분야별 비율

□ 미국 바이오의약품 분야별 매출액 및 성장률

- 2012년 미국 바이오기업은 항체 신약과 당뇨병 치료제의 출시에 힘입어 연 18.2%의 고도 성장을 계속 할 것으로 기대 (2014, Nature Biotech). 국내 바이오 의약품 시장은 2조 8,195억 원 (2012년)에 이르며 2008년부터 2012년까지 연평균 5.1% 성장. 전체 의약품 시장 규모 대비 14.9% (그림 2-29).
- 항체 신약, 호르몬, 성장인자 등이 큰 비중을 차지하고 있음. 신규 당뇨 치료제 (insulin-analog), glucagin-like peptide 1 (GLP-1) agonist의 출시로 호르몬 분야와 치료용 단백질 (therapeutic enzymes) 분야의 성장이 뚜렷하게 나타남.



	US sales (\$ billions)		Growth rate (%)	
	2011	2012	2011	2012
mAbs	20.8	24.6	12.4	18.3
Hormones	13.4	16.1	14.5	20.5
Growth factors	7.9	8.1	-10.3	2.8
Fusion proteins	4.3	5.8	6.6	35.3
Cytokines	4.2	4.9	4.3	14.5
Therapeutic enzymes	1.1	1.4	-10.2	34.3
Blood factors	1.2	1.2	-5.8	-1.8
Recombinant vaccines	0.9	1.1	14.5	32.1
Anti-coagulants	0.4	0.4	11.4	4.9

그림 2-29. 2012년 미국 바이오의약품 분야별 매출액 및 성장률

□ 세계 단백질 치료제 시장 예측

- 단백질 치료제는 2015년 1370억 달러 매출이었으며 이는 전년 대비 7% 성장함. 항체 치료제의 성장과 함께 insulin, 혈액응고제 등이 많은 비중을 차지. 2013-2020년 사이 약 8.7% 성장하여 2020년에는 2080억 달러 매출이 예상됨 (2015. Global Protein Therapeutics Market Outlook 2020) (그림 2-30).

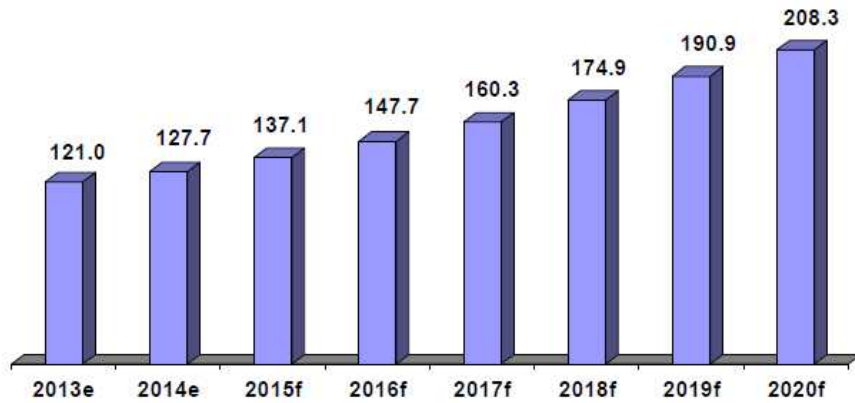


그림 2-30. 세계 단백질 치료제 시장 (2013-2020년, 단위 10억 달러)

(4) 해양 유래 기능성 화장품 시장

- 해양 유래 기능성 화장품 시장은 환경과 건강에 대한 관심고조와 더불어 천연물에서 유래한 화장품이 화장품업계의 키워드로 부각되면서 지속적인 성장추세를 보이고 있음
  - 지금까지 천연물을 이용한 화장품 개발에는 동서양을 막론하고 고대로부터 화장에 가장 널리 이용되었던 식물 추출액이 가장 많이 이용되어 왔음
  - 최근 들어 식물 이외에 해양으로부터 많은 생리활성을 찾아내고 이를 화장품에 응용하려는 연구가 활발함
  - 현재 해양에서 얻어진 생리 활성물질들은 7,000여 종이 넘었고, 스파 (Spa)나 해양심층수 등을 활용한 제품 개발이 이뤄지고 있음
- 해외에서는 이미 해양요법 (Thalasso-therapy) 제품들이 명성을 얻고 있으며, 해조, 바닷물, 바다 진흙을 기본으로 한 다양한 해양요법 화장품이 출시되고 있음
  - 화장품 중에서도 보습, 미백, 항노화, 여드름 방지 등의 기능성을 특징으로 하는 제품의 개발에는 바이오테크놀러지에 관한 경험, 지식 및 연구개발투자가 필요하며, 제약 기업 정도의 연구 설비가 필요한 경우도 많음
  - 화장품은 의약품과 비교했을 때 연구 성과를 상품에 직접적으로 적용할 수 있는 분

야이며, 성과의 발표가 그대로 기능성의 PR로 연결되는 측면이 있어, 해양바이오 기능성 화장품에 대한 관심이 더욱 높아지고 있음

□ Datamonitor에 의하면 세계 화장품 시장 성장률은 지속적으로 상향하고 있으며, 이와 감안할 때, 해양천연물 유래 기능성 화장품 시장 규모 역시 지속적으로 증가할 것이 예상 (그림 2-31)

- Datamonitor에 의하면 2011년 세계 화장품시장 규모는 2,428억 달러로 전년 2,337억 달러보다 3.9% 증가함
- 화장품 시장규모 증가추세는 향후에도 지속되어 2012년 2,526억 달러에서 2015년 2,876억 달러로 꾸준한 증가세를 보일 것으로 전망



그림 2-31. 화장품산업 세계 시장규모 및 성장률  
(2012년 이후의 수치는 추정치, Datamonitor Personal Care Market Data, 2012)

- 전 세계 화장품 시장 중 국가별 시장 점유율은 미국 (14.3%), 일본 (12.8%), 중국 (7.4%) 순이며, 우리나라 점유율은 1.9%로 세계12위를 기록하고 있음 (표 2-19)
- 세계 화장품 시장 중 국가별 시장 점유율은 미국 (14.3%), 일본 (12.8%), 중국 (7.4%) 순이며, 우리나라 점유율은 1.9% 수준
- 2011년 세계 화장품시장 규모는 2,428억 달러로 기능성 화장품의 점유율 25%로 시장규모를 예측해보면 607억 달러의 시장규모를 가지며, 전년대비 성장률을 3.9%로 나타남
- 따라서 전체 바이오시장의 5%가 해양 바이오산업임을 감안하여 추산하여 보면, 2010년 해양바이오산업의 기능성 화장품 분야는 30억 달러 규모의 시장으로 예측되고 2024년 51억 달러의 시장 규모를 가질 것으로 예측됨

표 2-19. 국가별 화장품 시장 규모(62개국 대상)

(단위: 억달러, %)

순위	국가명	'11년			'12년(추정치)		
		금액	점유율	전년대비 성장률	금액	점유율	전년대비 성장률
1	미국	331.63	14.3	1.7	337.60	14.0	1.8
2	일본	298.13	12.8	1.9	303.82	12.6	1.9
3	중국	171.21	7.4	7.5	183.61	7.6	7.2
4	브라질	147.04	6.3	9.5	160.64	6.6	9.2
5	독일	140.53	6	1.6	142.82	5.9	1.6
6	프랑스	137.86	5.9	1.8	140.43	5.8	1.9
7	영국	101.49	4.4	3.6	105.18	4.4	3.6
8	이탈리아	100.11	4.3	1.2	101.31	4.2	1.2
9	스페인	70.90	3.1	1.7	72.80	3.0	2.7
10	러시아	60.05	2.6	4.9	62.90	2.6	4.7
11	멕시코	51.79	2.2	5.0	54.40	2.3	5.0
12	대한민국	43.82	1.9	4.1	45.55	1.9	4.0
13	캐나다	43.19	1.9	3.2	44.49	1.8	3.0
14	인도	39.40	1.7	13.8	44.35	1.8	12.6
15	네덜란드	30.48	1.3	3.1	31.40	1.3	3.0
16	기타47개국	555.92	23.9	5.4	585.40	24.2	5.3
합계		2,323.54	100.0	4.0	2,416.70	100.0	4.0

※ 출처: 대한화장품협회

□ 제품별 국내 시장규모

- 화장품 중에서 효능·효과가 강조된 전문적인 기능을 갖는 제품을 ‘기능성 화장품’으로 분류하고 있으며, 기능성 화장품은 미백, 주름개선, 피부를 곱게 태워주는 기능, 자외선차단 화장품 등 3가지의 유형으로 분류 (표 2-20)
- 주요 기능성 소재 등 화장품 주요 원료는 대부분 수입에 의존
- 국내 화장품 시장에서 기능성 화장품의 비중은 지속적으로 증가하고 있으며, 2011년 기준 국내 화장품시장의 약 25% 정도가 기능성 화장품 시장으로 파악되며 그 규모는 약 1조 6천억원 규모

표 2-20. 화장품 제품별 국내 생산실적

(단위: 억원)

구분	2007년	2008년	2009년	2010년	2011년
<b>기능성 화장품</b>	<b>7,735</b>	<b>11,033</b>	<b>12,401</b>	<b>15,187</b>	<b>16,418</b>
기초화장용 제품류	18,691	21,090	22,540	25,099	27,305
눈 화장용 제품류	1,093	1,196	1,350	1,575	1,641
두발용 제품류	5,927	6,849	7,778	9,267	9,772
면도용 제품류	1,658	972	1,173	1,570	1,133
목욕용 제품류	156	49	51	69	55
방향용 제품류	301	246	276	329	427
색조 화장용 제품류	3,323	3,081	3,078	3,214	3,124
손발톱용 제품류	168	243	314	330	366
영·유아용 제품류	546	793	619	644	612
두발 염색용 제품류	125	106	270	339	362
인체 세정용 제품류	1,016	1,544	1,835	2,519	2,624
체취 방지용 제품류	-	-	-	5	17
총합계	40,737	47,201	51,686	60,146	63,856

□ 바이오 기반 기능성화장품 시장의 확대

- 다국적 시장조사 업체인 GBI research는 ‘18년까지의 기능성화장품 시장 (Cosmeceuticals Market to 2018)’ 보고서에서 ‘11년 309억불이던 약용화장품 시장 규모는 연평균 4.6% 성장하여 ’18년 424억불에 이를 것으로 전망
- 화학물, 천연물, 유기농제품 위주의 향장제품에서 기능성 펩타이드 및 단백질로 개발 분야가 급속히 바뀌고 있음.

마. 정책동향

(1) 해외 정책 동향

□ 미국

- 국가차원의 통합해양정책 수립 강화
  - 해양바이오를 21세기 4대 BT 과제로 선정하여 연구개발과 산업화를 지원하고 있으며, 해양대기청 (NOAA), 국립과학재단 (NSF) 중심으로 연구개발 지원
  - 해양바이오분야에 대한 세계 1위를 목표로 해양생명자원의 확보와 효율적 활용을 위한 해양바이오기술개발, 첨단해양장비개발 적극 추진

- Public Law 100-607 (1988) 입법으로 국가차원의 생명자원 정보관리체계를 구축·운영함으로써 세계 최대의 생명자원 보유국의 위치를 유지하고 있으며, 유용자원을 확보·관리·활용하는데 지속적으로 투자를 확대
- 오믹스 기법을 활용한 유전체·단백질체 구조 및 기능 대량분석 기술 개발 및 바이오 에너지 개발에 주력
  - 다양한 해양미생물로부터 방대한 양의 게놈 (genome) 정보를 확보하고 있으며, 유전체 수준의 단백질체, 대사체, 전위유전체 등을 대량으로 분석할 수 있는 기술개발을 적극 지원
  - 세계 최대의 원유소비국으로서 원유의 장기적인 공급 불안과 CO<sub>2</sub> 방출에 따른 지구 온난화 등 환경문제 해결을 위해 바이오에너지 개발

## □ 일본

- 해양생명분야 집중 육성 정책
  - 전통적 연구기반 위에 첨단기술이 접목된 해양바이오 기술개발을 추진하고 있으며, 해양과학기술센터 (JAMSTEC)와 해양생명공학연구소 (MBI)를 중심으로 한 단기간 집중투자과 연구개발로 해양바이오 분야 선도국가로 급부상
    - JAMSTEC: 심해미생물 프론티어 연구 (500억엔/10년간)
    - MBI: 복합생물계 등 해양생물 자원이용 기술개발 (연구비 15.8억엔)
  - 세계 일류의 바이오 선도국 부상을 목표로 COE (Center of Excellence) 프로그램을 확대하여 산·학·연 공동으로 추진
- 심해, 극한생물권 자원 탐사 및 확보, 관리 정책
  - 국제생물자원프로젝트 (NBRP), 신생물다양성 국가전략, 생명과학 통합DB 구축방안, Species 2000 프로그램 등 범부처 차원의 종합관리를 위한 국가전략을 수립하고 체계적인 자원 확보, 관리 및 활용사업을 추진
  - 국제생물자원센터 (NBRC)는 미얀마, 태국, 인도네시아, 말레이시아, 베트남 등 7개 나라와 MOU를 맺고 생명자원 확보에 박차를 가하고 있으며, 일본 기업이 생물종이 풍부한 국가에서 미생물을 확보해 연구할 수 있도록 가교 역할 담당



- 해양생물을 이용한 신재생에너지 정책
  - 오일쇼크, 교토의정서 등의 국제사회의 기조 변화를 계기로 에너지 정책에 대한 인식 전환 및 에너지 효율성 향상을 위한 법률 제·개정 등 에너지 규제 강화
  - 장기 정책 실현을 목표로 규제강화 및 보조금, 세제혜택 등 산·학·연에 대한 지원책을 마련해 해양바이오에너지 산업육성에 박차를 가하고 있음

## □ EU

- EU 회원국 간 해양바이오 연구 및 정책 네트워크 구축
  - 유럽생물자원센터네트워크 (EBRCN), 유럽생명정보연구소 (EBI) 등 EU 국가 간 연계 구축을 통해 자원을 활용하기 위한 기반 구축
  - 해양바이오, 해양과학의 중요성을 높이 인식해 ‘EurOCEAN 2004 컨퍼런스 Galway 선언’을 통해 유럽 각국에 해양과학기술의 중요성을 강조
  - 해양바이오 분야의 선두국가인 미국을 추격하는 것을 목표로 하고 있는 ‘신 리스본 전략’을 실현하기 위하여 ‘제7차 프레임워크 프로그램 (FP 7)’을 수립하여 추진
- 영국은 ‘바이오사이언스 2015’ 장기발전계획에 맞춰 해양생명공학기술 개발을 지원하고 있으며, 중점 연구 분야는 신약품 개발 및 임상실험인 것으로 파악됨
- 독일은 ‘BioIndustry 2021’에 따라 산학연 협력을 통해 해양생명공학분야의 산업 기반을 확대하고자 노력하고 있으며, 중점 연구 분야는 단백질과 유전공학, 세포와 조직 분야로 인간복지와 관련된 분야의 연구를 확대
- 프랑스는 해양연구소 (IFREMER) 주도로 심해 생태계 조사 및 심해열수 조사를 진행하였으며, 미생물의 분리와 효소류, 다당류 등을 미생물에서 분리하여 유용물질을 발효 생산하기 위한 연구를 중점적으로 추진
- 네덜란드는 산학연 협력연구기관에서 ‘01~’03년까지 OPSEME Project를 추진하였으며, 해양을 이용한 식재료, 에너지, 고부가가치물질의 생산, CO<sub>2</sub>의 재이용에 관해 중점적으로 연구 추진
- 노르웨이는 풍부한 해양생물다양성을 기반으로 해양생명공학에서 세계 선두국가인 동시에 해양자원의 중요성을 인식하고 지원을 활발히 수행
  - 어업자원과 해양자원의 침해에 대한 우려 때문에 EU에 가입하지 않은 유럽국가로 성공가능성이 높은 분야에 R&D 지원 집중하고 있으며, 국가적으로 기술경쟁력이 있는 의학, 헬스, 식품, 생산, 해양 분야를 선정하여 추진 중



□ 중국

- 식량자원 확보에서 선진국형 해양바이오에 이르는 단계적 정책 추진
  - 해양생명 정책의 최우선 목표는 세계에서 가장 많은 인구에게 안정적인 먹거리를 제공하고 중대한 질병과 전염병 예방을 위한 천연물의약과 공공위생안전을 확보
  - '96~'06년까지 해양생명 정책에 따라 해양생물로부터 신물질 개발 및 안정적인 먹거리 공급을 위한 양식기술 개발 추진
  
- '중국해양발전보고 2010 (China's Ocean Development Report)'을 통해 해양의 이용 및 관리에 대한 미래해양발전전략을 제시하고 성장동력으로서의 체계적인 해양생명산업 육성
  - 1986년에 국제경쟁력 강화 및 첨단기술 능력을 확보하기 위해 '863 프로그램'을 시행하였고, 이 중 Resource & Environmental Technology 분야에 해양생명공학과 관련된 해양자원의 탐사, 해양생명공학, 해양모니터링, 환경오염제어의 4가지 중점분야가 포함되어 있음
  - 8, 9차 경제개발 5개년 계획 (1991~2001): 해양생물에서의 신물질 개발, 양식기술 개발, 해양생태환경 보호기술, 유해 적조 발생 방지, 연근해 해양생태계 역학 및 생물자원의 지속적 이용
  - 해양발전 863프로그램 및 해양생물공학 819프로그램: 해양동식물 양식, 육종기술, 내염성 식품개발, 의료용 생체물질 및 생물과정 상품화 등 기술개발
  - IT, BT, NT, ST와 함께 ET, MT (Marine Technology)를 10차 경제개발 계획기간 (2001~2005년) 동안 추진할 6대 주요핵심기술로 선정하여 집중적으로 지원·육성

(2) 국내 정책 동향

□ 우리나라 해양정책 목표의 변화

- 각 정권에서는 국가 해양정책환경에 따라서 유사 또는 고유한 영역에 대한 정책개발을 강조해 왔으며, 이는 각 정권에서 수립한 해양수산 분야 국가계획에 의해 반영 (그림 2-32)
  - 김대중 정부는 생명.생산.생활의 해양국토를 강조하고, 고부가가치 해양지식산업 진흥을 해양정책의 목표로 설정
  - 노무현 정부는 통합적.사전 예방적 해양환경 관리와 동북아 물류중심국가 구현을 강조

- 이명박 정부는 기존의 해양수산부를 국토해양부로 개편하였으며, 해양영토의 관리강화, 녹색성장 관점에서의 저탄소 에너지 절감형 물류체계를 강조
- 박근혜 정부에서는 해양수산부가 재출범 하였으며, 국제사회의 신해양질서에 적극대응, 해양신성장동력 창출 및 체계적 해양관리를 강조



그림 2-32. 그간 우리나라 해양정책의 변화

□ 현 정부의 국정과제

- 박근혜 정부는 해양수산 분야 국정과제로 ①해양수산업의 미래산업화 및 체계적 해양영토 관리, ②해양환경 보전과 개발의 조화를 제시 (그림 2-33)

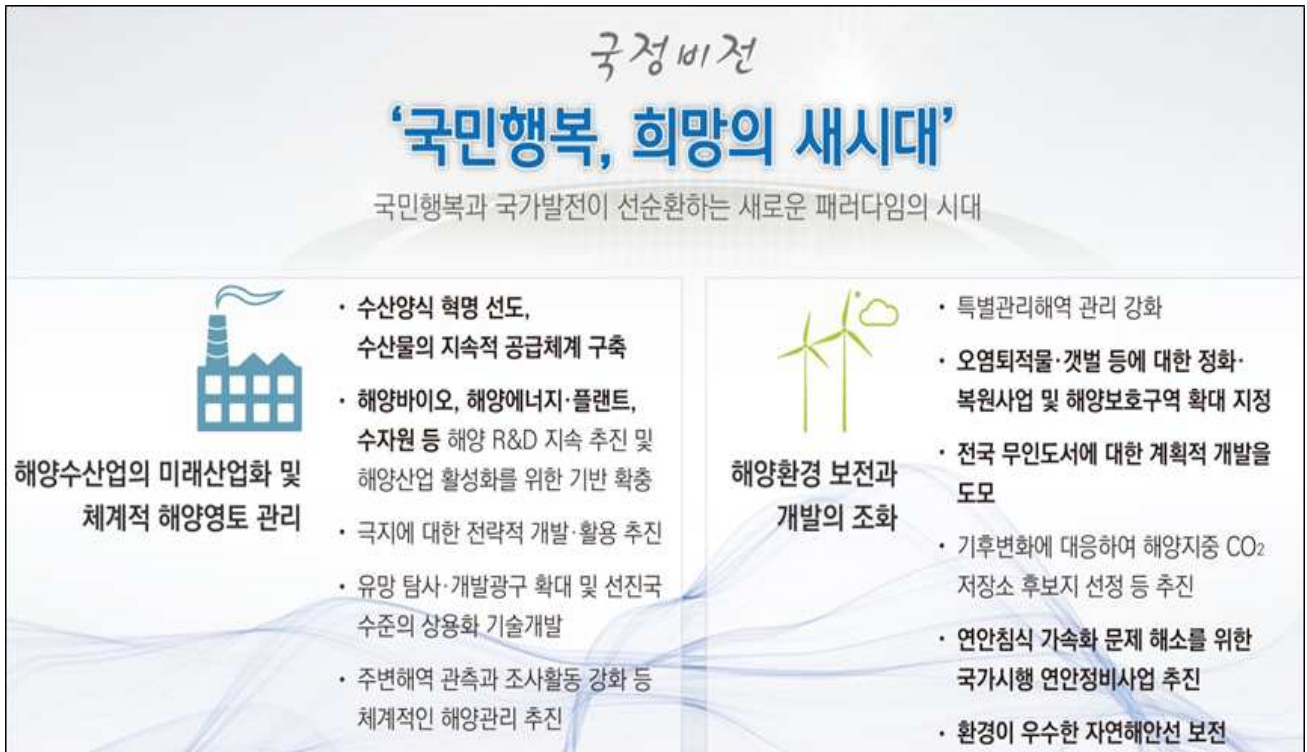


그림 2-33. 현정부 140대 국정과제 중 해양수산분야 과제

- “해양수산업의 미래산업화 및 체계적 해양영토 관리”는 다음과 같은 개념으로 접근 (그림 2-33)
  - 수산업의 미래산업화 : 피쉬플레이션 시대를 맞아 국민이 필요로 하는 신선한 수산물을 안정적으로 공급하고, 부가가치 및 일자리 창출에 기여
  - 해외신성장 동력 창출 및 체계적 영토관리 : 체계적 해양관리를 통해 해양주권을 강화하고, 해외 해양경제영역 개척, 해양신산업 육성 등 신성장동력 창출
- “해양환경 보전과 개발의 조화”는 다음과 같은 개념으로 접근
  - 지속가능하고 쾌적한 해양환경을 조성하고, 그간 방치된 해양공간에 대한 이용·활용 제고

표 2-21. 현정부 140대 국정과제 중 해양수산분야 과제 요소분해

분야		주요 추진계획
해양수산업의 미래산업화 및 체계적 해양영토 관리	수산업의 미래산업화	수산업의 미래산업화, 지속가능한 수산업실현, 어항 기능 고도화, 수산 식품산업 육성, 안정적 수산물 식량수급체계 구축
	해외 신성장 동력 창출 및 체계적 영토관리	해양바이오, 해양에너지·플랜트, 수자원 등 해양신산업 육성, 경제영토 개척, 해양관리
해양환경 보전과 개발의 조화		특별관리해역 관리강화, 해양정화 및 보호, 무인도서 관리, 기후변화 및 연안침식 관리 대응, 연안보호 강화

- 이밖에 또 다른 국정과제인 “산·학·연·지역 연계를 통한 창조산업 생태계 조성”에서는 첫째, 과학기술을 매개로 지역 대학·산업·연구소와 지자체를 융합공동체로 육성하고 둘째, 산학협력 매개와 중소기업 지원자로서의 출연(연) 역할 강화, ‘창업과 신산업 창출’로의 산·학·연 협력 패러다임 전환 등을 목표로 설정하고 있음

□ 제3차 과학기술기본계획 (2013~2017)

- 과학기술 분야의 최상위 국가정책은 과학기술기본법 제7조에 의거 수립하는 『과학기술기본계획』이며, 2013년 7월 제3차 과학기술기본계획 수립 (‘13~’17) (그림 2-34)
  - 『제3차 과학기술기본계획』에서는 ‘창조적 과학기술로 여는 희망의 새시대’라는 비전 하에 경제부흥과 국민행복을 위한 하이파이브 (High Five) 전략을 제시
  - 동 계획 상 추진전략은 투입관점에서 High 1. 국가 R&D 투자확대 및 효율화, 과정관점에서 High 2. 국가전략기술 개발, High 3. 중장기 창의역량 강화, High 4. 신산업 창출 지원, High 5. 일자리 창출로 설정
  - 특히 기본계획 상 성과목표로 ①R&D 경제성장 기여도 40%, ②일자리 64만개 창출, ③과학기술혁신역량 세계 Top 7 달성을 제시함으로써, 전체적으로 박근혜 정부 국정운영 기조인 ‘창조경제’의 축 안에서 추진전략과 성과목표 선정



그림 2-34. 제3차 과학기술기본계획 비전, 목표 및 추진전략

- 『제3차 과학기술기본계획』상 해양수산분야의 경우 20대 추진과제에 ‘해양수산의 미래 산업화’ 과제가 포함되어 있고, 이와 관련된 30개 중점 국가전략기술에 ‘첨단소재 개발’, ‘유용 유전자원 이용기술’이 포함됨 (그림 2-35)



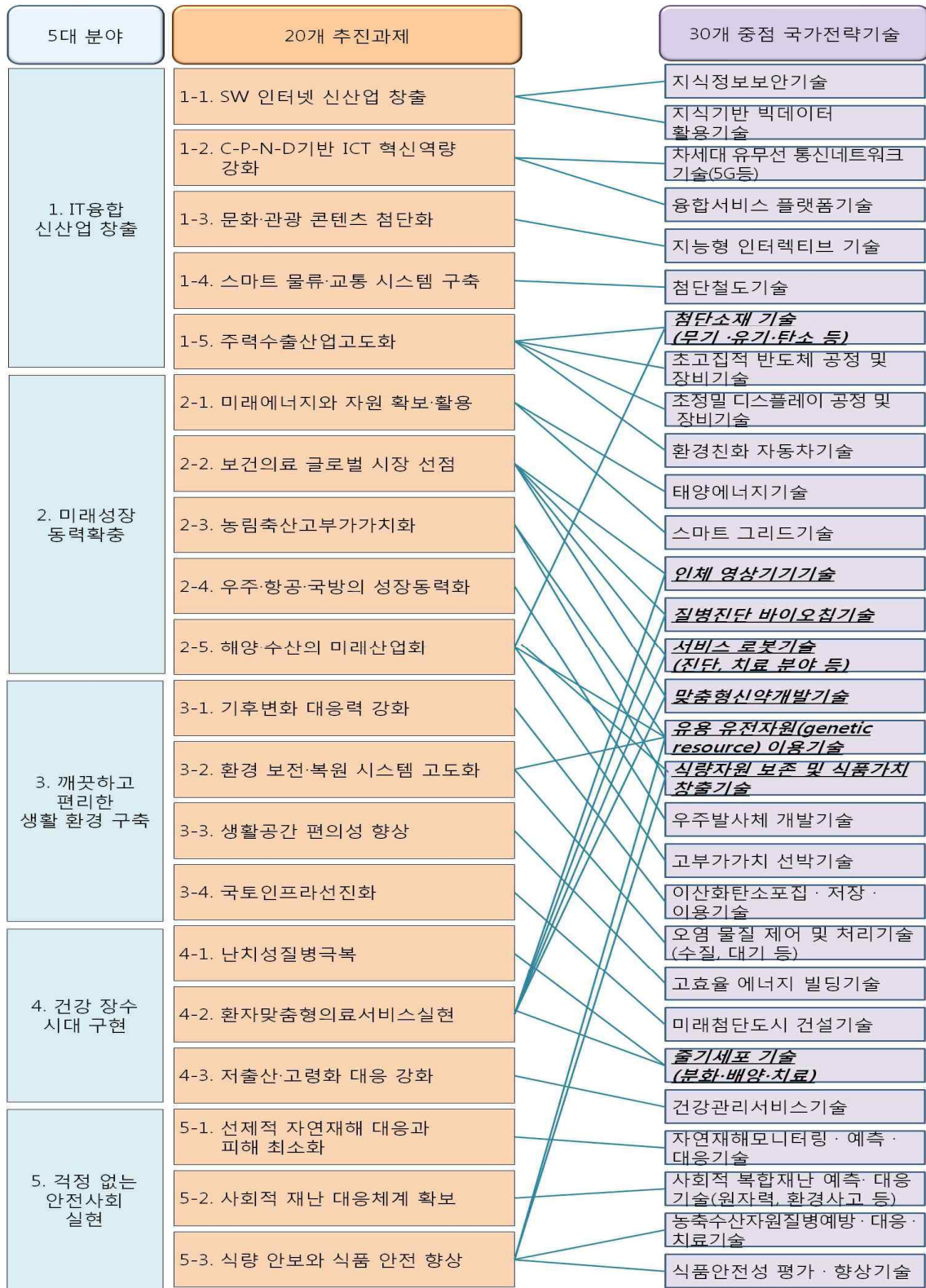


그림 2-35. 제3차 과학기술기본계획상의 30개 중점 국가과학기술

□ 2020 해양과학기술로드맵 (2012~2020)

○ 비전 및 추진전략

- 정부정책 및 변화된 환경 여건에 맞춘 장기적 비전 및 목표를 제시하고 효과적인 추진을 위해 2011년 수립된 ‘2020 해양과학기술 로드맵’은 「2020 신해양 가치 창출로 선진일류 국가 실현」을 비전으로 4대 이슈별 중점기술 달성목표를 설정하고 있음 (그림 2-36)



그림 2-36. 2020 해양과학기술 로드맵 비전 및 목표



○ 해양수산 관련 과제

- 2020 해양과학기술 로드맵은 다음 표와 같이 4대 이슈 대응을 위한 13대 전략기술 및 50대 중점과제를 선정함 (표 2-22)
- 이슈(해양산업진흥)-전략기술(해양산업신소재)의 중점과제에 “해양생물유래 산업신소재 기술”이 포함됨

표 2-22. 2020 해양과학기술 로드맵 중점과제

이슈	전략기술	중점과제
해양산업 진흥	해양에너지	01. 해양에너지 복합발전플랜트 기술 02. 해양바이오에너지 생산기술 03. 미활용 해수역 이용발전기술
	해양장비	04. 해양핵심장비 국산화 기술 05. 해양구조물 시공·유지보수 수중로봇 기술 06. 해저극한지 수중탐사 잠수정 기술 07. 수중무선통신 고도화·산업화 기술 08. 해저플랜트 구축 기반기술
	해양산업신소재	09. 해수용존물질의 산업소재화 생산기술 10. <b>해양생물유래 산업신소재 기술</b> 11. 해양 신재생에너지 기반 해수담수화 기술 12. 해양생명현상 분석을 통한 생리·기능 활용 기술 13. 이산화탄소 및 농축해수의 산업소재화 기술
	항만·물류시스템	14. 해상풍력기반 에너지 자립형 녹색 항만 구축 기술 15. 스마트그린 컨테이너 터미널 기술 16. U기반 해운물류시스템 기반기술 17. 피해저감 항만 구조물 개발 및 항만재해 대응기술
	신선박기술	18. 탄소배출 저감 녹색선박 기술 19. 무탄소 동력선박 기술 20. 극한지 운항 선박용 핵심기술 21. 위험환경 대응 지능형 무인선박 기술
기후변화 및 연안재해 대응	연안재해 관측·예보	22. 연안재해 관리기술 23. 운용해양(해양예보) 시스템 구축 기술 24. 침식해안관리기술
	전지구적 기후변화 예측 및 대응	25. 전지구적 통합 해양기후관측 및 예측모델링 기술 26. CO <sub>2</sub> 해양지중저장 기술 27. 해양산성화 관리 기술 28. 극지해양이 한반도 기후에 미치는 영향 규명
해양경제 영토확보	해양영토 주권강화	29. 해양 종합관측시스템 구축 및 활용 30. 해양영토관리를 위한 관할해역 해양과학조사 31. 위성기반 해양관측 정보시스템 구축
	해양자원선점	32. 해양생명자원 확보 및 통합관리 기술 33. 심해저광물자원 확보 및 실용화 기술 34. 극지 해저자원 보존 및 기반기술 35. 해외 해양과학기지 활용 다변화를 통한 과학외교 거점 구축
삶의 질 향상	청정한 바다조성	36. 유류·HNS 해양유출사고 대응 기술 37. 중금속/유해물질 해양생태계 위해성평가 기술 38. 해양 폐기물 및 쓰레기 오염 대응 기술
	건강한 연안환경 구축	39. 연안습지 및 하구역 보존·복원 기술 40. 장기해양생태계 관리 기술 41. 해양생태계 교란생물 감시·제어 기술
	안전한 해양이용	42. 지능형 해난구난 시스템 기술 43. 북극해 안전운항 기술 44. G-Navigation 기술 45. 위성항법시스템(GNSS) 기술 46. 첨단 항로표지 기술
	친수공간 해양문화 창조	47. 초대형 해양/항만구조물 구축 alv 활용기술 48. 친환경 항만조성 및 신기술 실증 인프라 구축 49. 해양레저 장비개발 및 기반조성기술 50. 해저문화재 관리기술

□ 2020 해양수산 R&D 중장기계획 (2014~2020)

○ 비전 및 추진전략

- 박근혜 정부에서의 해양수산부 부활에 따라 2020 해양과학기술로드맵에 수산분야를 포함하고 대내외 여건을 반영한 중장기 R&D 추진전략 마련을 위해 ‘2020 해양수산 R&D 중장기계획’이 새로이 수립되었으며, 「국민의 꿈과 행복을 실현하는 창조형 해양수산 과학기술」을 비전으로 3대 전략 및 12대 실행전략을 설정 (그림 2-37)

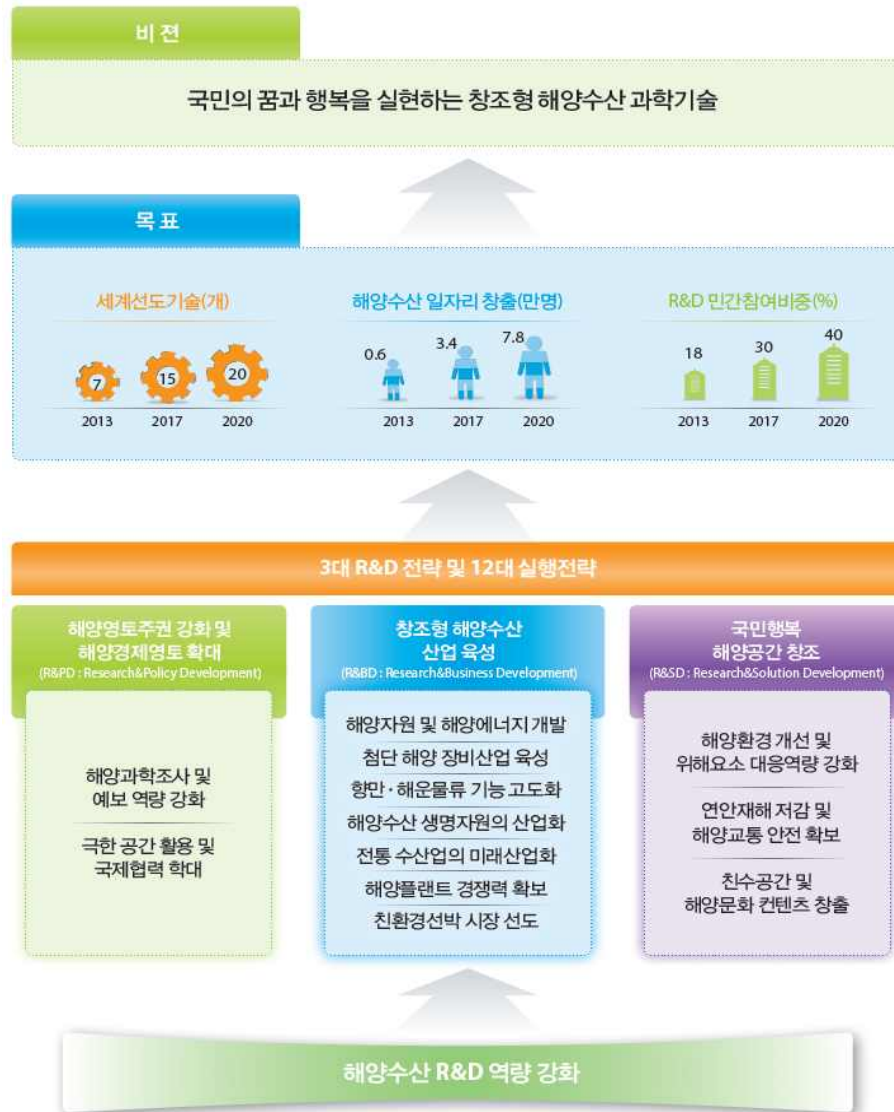


그림 2-37. 2020 해양수산 R&D 중장기계획 비전 및 전략

○ 해양수산 관련 과제

- 해양수산 R&D 중장기계획은 다음 표와 같이 12대 실행전략 하에 70대 중점기술을 선정 (표 2-23)

- 해양수산생명자원의 산업화 촉진(실행전략) 분야에 해양수산생물 유래 바이오메디컬 소재 개발, 해양유래 나노 복합소재기술 등이 포함

표 2-23. 2020 해양수산 R&D 중장기계획 중점기술

R&D 전략	실행전략	중점기술
해양영토 주권 강화 및 해양경제 영토 확대	1. 해양과학조사 및 예보 역량 강화	① 해양 예측·예보시스템 구축 기술, ② 전지구적 통합 해양기후 관측 및 모델링 기술, ③ 국가해양영토 광역 감시망 구축 및 활용, ④ 관할해역 해 양과학조사 및 탐사기술
	2. 극한 공간 활용 및 국제협력 확대	① 극한환경 용·복합 플랜트 기술 및 장비개발, ② 대양·심해지역 해양 탐 사 기술, ③ 남북극 환경 및 자원탐사 기술, ④ 북극해 수산자원 발굴 및 개 발기술, ⑤ 해외 해양수산과학기지 구축 및 활용
창조형 해양수산 산업 육성	3. 해양자원 및 해양 에너지 개발 활성화	① 해양자원 탐사 및 개발 기술, ② 이산화탄소 및 농축해수의 산업 소재화 기술, ③ 해양에너지 복합발전플랜트 기술, ④ 미활용 해양에너지원 발전기 술, ⑤ 해양에너지를 활용한 해수담수화 기술
	4. 첨단 해양장비산업 육성	① 수중로봇 개발 및 시스템 활용 기술, ② 해상 및 수중무선통신 고도화· 표준화 기술, ③ 마리나 등 해양레저산업 관련기술, ④ 해양수산 R&D 성과 물 사업화 기술
	5. 항만·해운물류의 허브기능 고도화	① 초대형 해양 항만 구조물 구축 및 활용기술, ② 항만재해 대응 및 피해 저감 기술, ③친환경 항만조성 기술, ④ U기반 해운물류 시스템 구축기술, ⑤ 스마트그린 항만 구축 기술, ⑥ 해중터널 실용화 기술
	6. <b>해양수산 생명자원의 산업화 촉진</b>	① <b>해양수산생물 유래 바이오메디컬 소재 기술</b> , ② 해양수산생물 기능 모방 기술, ③ 해양 생물로봇 합성 기술, ④ <b>해양유래 나노 복합소재 기술</b> , ⑤ 해 양 바이오에너지 생산 기술, ⑥ 국가관할해역 생명자원 통합관리기술, ⑦ 해 외 해양수산 생명자원 발굴 기술
	7. 전통 수산업의 미래산업화	① 수산종자 육성 및 산업화 기술, ② 친환경 수산물 생산 자동화 기술, ③ 수산물 질병관리 기술, ④ 친환경 고부가 양식기술, ⑤수산물 안전 및 유통 선진화 기술, ⑥ 수산물 고부가 가공기술
	8. 해양플랜트산업 경쟁력 확보	① 해양플랜트 엔지니어링 기술, ② 해양플랜트 기자재 기술, ③ 해저플랜 트 구축 기반기술, ④ 해상 부유식 벙커링 터미널 기술, ⑤ 해양플랜트 서 비스 산업 육성기술
	9. 친환경선박 시장 선도	① 선박 환경오염 저감기술, ② 현존선 운항 최적화 기술, ③ 차세대 선박 환경·안전 기자재 기술, ④ 선박 설계 및 성능의 시험·인증·표준화, ⑤ 선 박평형수 관리기술
국민행복 해양공간 창조	10. 해양환경 개선 및 위해요소 대응역량 강화	① 유류·위험유해물질 해양유출사고 신속 대응 기술, ② 적조·해파리 등 유 해해양생물 관리 기술, ③ 해양폐기물 및 쓰레기 오염 대응 기술, ④ 해양 산성화 관리 기술, ⑤ 중금속 유해물질 해양생태계 위해성 평가 기술, ⑥ CO2 해양지중저장기술, ⑦ 연안습지 및 하구역 보존·복원 기술, ⑧ 해양생 태계 보존·복원 기술, ⑨ 장기해양생태계 관리 기술
	11. 연안재해 저감 및 해양교통 안전 확보	① 연안재해 관리 기술, ② 침식해안 관리 기술, ③ e-Navigation 기술, ④ 첨단(IT 용·복합) 항로표지 기술, ⑤ 항법시스템 기술, ⑥ 북극항로 및 극지 권 안전 운항 기술, ⑦ 해양구난 기술, ⑧ 인적요인에 의한 해양사고 저감 기술
	12. 친수공간 및 해양문화 콘텐츠 창출	① 살기좋은 어촌 조성 기술, ② 유·무인 도서관리 및 활용 기술, ③ 해양 헬스케어 기반구축, ④ 해수욕장의 오염 관리 기술, ⑤ 해양수산 문화 진흥 기술, ⑥ 차세대 해양수산 융합과제 연구

- 또한, 중점적으로 지원하고자 하는 기술 중 파급효과가 크고 조기 성과창출이 가능한 분야 (20개 Quick-Win 기술)에 우선 지원하고자 하고 있으며 조기 성과창출이 가능한 20개 분야로는 국가해양영토광역감시망구축, 수중로봇개발, U기반 해운물류, e-Nav, 수산물 유통가공기술과 함께 해양바이오, 고부가 양식기술 등이 포함되어 있음

□ 2016년 해양수산부 R&D 기본방향

- 현 정부의 국정목표인 ‘창조경제’실현을 위해 해양수산부는 해양산업 비중을 2014년 6%에서 2020년 8%, 2030년 10%로 높이는 비전을 제시 (그림 2-38)
- 3대 R&D 전략의 목표로 “창조형 해양수산 산업 육성” 등을 설정

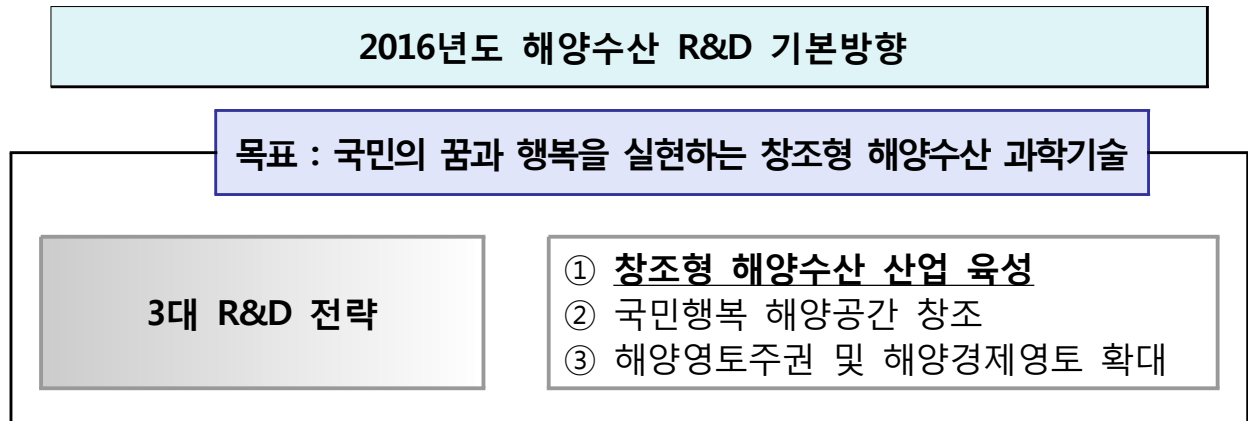


그림 2-38. 2016년 해양수산부 R&D 기본방향

- 중국의 경우 중국 국가해양국 <<’14년 중국해양경제통계 공보>> 발표(’15년 3월)에 따르면 ’14년 중국 해양총생산액은 5조 9,936억 위안(한화 1,024조원<sup>7)</sup>)으로 전년대비 10.4% 증가
- 2014년 중국의 해양산업은 GDP 대비 9.76% 비중을 차지
- 산업 분야별로 볼 때, 최근 5년간 연평균 10% 이상의 증가율을 보이는 산업 분야는 생물의약품, 전력업, 엔지니어링 건축업, 해변관광업, 화공업 순임

□ 2017년 정부 R&D 투자방향 및 기준

- 2017년 국가 R&D 투자 목표는 “경제 활력 및 국민의 삶의 질 향상”이며 기본 방향은 다음과 같음 (그림 2-39).



그림 2-39. 2017년 국가 R&D 투자 기본 방향

7) ’14년 평균환율 (1위안=170.93원) 기준. 자료: 외환은행 평균환율 정보(<http://www.keb.co.kr/>)

- 중점 추진분야 중 하나가 ‘미래 먹거리 창출을 위한 신산업 육성’이며 바이오신산업 육성 (글로벌 신시장 진출 잠재력이 높은 첨단바이오·맞춤의약품, 신개념의 진단·치료 기술 개발)이 포함(예, 치료용단백질·항체·세포·유전자치료제, 부작용 최소화 유용 치료 평가 기술 등).

바. 시사점

- 국내의 기술, 특허, 시장 동향 분석, 실현 가능성 등을 고려할 때 해양 생물에서 유래한 질환 치료 기능을 갖는 재조합단백질 개발이 적합함.
- 질환 치료 목적의 재조합단백질 소재는 신약 개발 전단계에서 규제와 진입 장벽이 낮은 항장 소재 (세포성장인자), 양식 첨가물 (세포성장인자) 등으로 개발 가능 (표 2-24).
- 재조합단백질 중에서도 소재의 원천성, 기술의 원천성, 기술의 자립도, 기술의 성숙도, 제품의 경제성, 실현 가능성 등을 고려하여 세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제, 효소단백질, 독단백질 분야가 연구 대상으로 적합하다고 판단.
- 해양포유류의 대사적 특이성 (비만, 당뇨)과 생리적 특이성 (저산소 적응)이 반영된 해양단백질을 기반으로 세포성장인자, 호르몬제제, 혈액제제 등을 연구하면 원천성을 확보하는 동시에 개발 가능성을 증대시킬 것으로 예측
- 해양생물의 특이성과 다양성이 반영된 당전이효소와 독단백질을 발굴하여 신규성 및 원천성을 확보

표 2-24. 단백질 기반 해양바이오메디컬소재의 중점 연구 분야

분류	소재의 신규성 <sup>8)</sup>	기술의 원천성 <sup>9)</sup>	국내기술 수준	관련제품의 경제성	실현 가능성	
분비형 단백질	세포성장인자	매우 높음	매우 높음	낮음	매우 높음	높음
	호르몬제제	매우 높음	매우 높음	낮음	매우 높음	높음
	혈액제제	매우 높음	매우 높음	낮음	보통	높음
	면역단백질	보통	보통	보통	높음	낮음
효소 단백질	효소단백질	매우 높음	높음	보통	높음	높음
	당전이효소	매우 높음	매우 높음	보통	높음	높음
백신	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	
치료용 항체	낮음	낮음	높음	매우 높음	낮음	
독단백질	매우 높음	높음	보통	높음	높음	

8) 소재의 신규성: 본 연구에서 개발될 소재의 신규성 (예: 물질 특허, 생명정보 자원)

9) 기술의 원천성: 본 연구의 원천기술의 확보 여부 (예: 플랫폼 개발)

### 3 기술 수준 및 역량 분석

#### 가. 요소기술에 대한 종합분석 (델파이 조사·분석)

##### □ 조사개요

- 기술수준, 적합도/매력도 지수 등을 산정하기 위하여 경력 10년 이상의 해양생명공학 전문가 30명을 대상으로 심층인터뷰 및 설문조사 (2013, 차세대 해양생명공학사업 추진방안 연구)
- Line-up 모델 (표2-25)
  - 핵심요소기술에 대하여 전문가 조사를 통하여 기술성, 경제성, 정책성을 평가
- 기술성, 산업성, 정책성 범주로 각각 3가지 세부평가항목을 포함하여 총 9개의 평가항목을 정의

표 2-25. Line-up 모델의 세부 평가항목 용어 정의

평가	세부평가항목	용어 정의
기술성 평가 (40%)	기술 우위성 (15%)	기술의 혁신성, 기술개발의 난이도 및 기술의 완성도(수준) 등을 고려한 기존유사 및 동종 기술과의 경쟁적 우위성 평가
	기술 실용화 가능성 (15%)	국내 기술에 의한 현장적용 가능성, 제품의 양산 가능성, 자동화 가능성, 국내소재활용 가능성 등을 고려한 국내 기술적 여건에 의한 산업 적용 가능성 평가
	기술활용성 (10%)	단일 품종 및 단일 산업에 한정된 기술, 원리적 측면의 응용에 의한 관련 산업에 적용 가능성 등을 고려한 기술 적용 범위 및 응용성에 대한 평가
산업적 평가 (30%)	직접 경제효과 (10%)	관련 업계의 생산유발 및 생산성 향상 효과와 국내 기술수요와 시장 규모 고려 시 수입대체 효과를 고려한 해양생명공학 기술개발 및 산업화와 수반한 직접 경제효과 평가
	산업 파급효과 (10%)	새로운 산업 창출효과, 타 산업의 생산유발 및 생산성 향상 효과 및 고용창출효과를 고려한 타 산업으로 파급에 의한 부가가치 생산성 평가
	수출 가능성 (10%)	국외 시장규모와 가격경쟁력 기반의 수출 가능성 평가
정책성 평가 (30%)	정책 연계성 (10%)	국민 삶의 질 향상 및 국가 정책과의 연계성 평가
	전략 중요성 (10%)	국가 산업기술발전전략 상의 중요성 평가
	기술개발의 시급성(10%)	국가적 차원에서 기술개발의 시간적 긴급성 평가



□ Risk-Return 모델 (표2-26)

- 위험요소와 이익요소 두 가지 범주로 설계된 모델로서 각각 4가지의 평가항목을 정의

표 2-26. Risk-Return 모델의 세부 평가항목 용어 정의

평가	세부평가항목	용어 정의
RISK (50%)	기술개발의 난이도 (15%)	기술의 혁신성, 기술개발의 난이도 및 기술의 완성도(수준) 등을 고려한 기존유사 및 동종 기술과의 경쟁우위 평가
	기술의 완성도 (15%)	국내 기술에 의한 현장적용 가능성, 제품의 양산 가능성, 자동화 가능성, 국내소재활용 가능성 등을 고려한 국내 기술적 여건에 의한 산업적용 가능성 평가
	기술 실용화 가능성 (10%)	국내 기술에 의한 현장 적용 가능성, 제품의 양산 가능성, 자동화 가능성, 국내 소재 활용 가능성 등을 고려한 국내 기술적 여건에 의한 제조 가능성 평가
	개발의 시급성(10%)	국가적 차원에서 기술개발의 시간적 긴급성 평가
Return (50%)	직접 경제효과 (15%)	관련 업계의 생산유발 및 생산성 향상 효과와 국내 기술수요와 시장 규모 고려 시 수입대체 효과를 고려한 해양생명공학 기술개발 및 산업화와 수반한 직접 경제효과 평가
	산업 파급효과 (15%)	새로운 산업 창출효과, 타 산업의 생산유발 및 생산성 향상 효과 및 고용창출효과를 고려한 타 산업으로 파급에 의한 부가가치 생산성 평가
	수출 가능성 (10%)	국외 시장규모와 가격경쟁력 기반의 수출 가능성 평가
	기술파급성 (10%)	단일 품종 및 단일 산업에 한정된 기술, 원리적 측면의 응용에 의한 관련 산업에 적용 가능성 등을 고려한 기술 적용 범위 및 응용성에 대한 평가

□ 매력도-적합도 모델 (표 2-27)

- 핵심요소기술에 대한 선택적 집중개발 분야 분석을 위해 매력도와 적합도 두 가지 범주로 분류하여 설계된 모델
- 매력도는 5점 척도, 적합도는 20점 척도로 평가
- 매력도와 적합도를 평가하여 모두 평균 이상인 기술은 최우선 투자기술군으로, 둘 중 하나의 요소라도 평균이하인 기술은 우선투자기술군으로, 둘 다 평균이하인 기술은 투자기술군으로 구분할 수 있음
- 분석결과 해양단백질 생산기술과 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술은 최우선투자 기술군, 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터 마이닝 기술은 우선투자기술군, 해양 단백질의 활성 발굴 및 활용 기술은 투자기술군으로 분류됨



표 2-27. 매력도-적합도 모델의 세부 평가항목 용어 정의

평가	세부평가항목	용어 정의
매력도 (50%)	직접경제효과 (10%)	관련 업계의 생산유발 및 생산성 향상 효과와 국내 기술수요와 시장규모 고려 시 수입대체 효과를 고려한 해양생명공학 기술개발 및 산업화를 수반한 직접 경제 효과 평가
	산업 파급효과 (10%)	새로운 산업 창출효과, 타 산업의 생산유발 및 생산성 향상 효과 및 고용창출 효과를 고려한 타 산업으로 파급에 의한 부가가치 생산성 평가
	기술 활용성 (10%)	단일 품종 및 단일 산업에 한정된 기술, 원리적 측면의 응용에 의한 관련 산업에 적용 가능성 등을 고려한 기술 적용 범위 및 응용성에 대한 평가
	기술 우위성 (10%)	기술의 혁신성, 기술개발의 난이도 및 기술의 완성도(수준) 등을 고려한 기존 유사 및 동종 기술과의 경쟁적 우위성 평가
	수출 가능성 (10%)	국외 시장규모와 가격경쟁력 기반의 수출 가능성 평가
적합도 (50%)	선진국 대비 기술수준 (10%)	최고 기술 선진국 대비 국내 기술의 현재 수준
	기술 실용화 가능성 (10%)	국내 기술에 의한 현장 적용 가능성, 제품의 양산 가능성, 자동화 가능성, 국내 소재 활용 가능성 등을 고려한 국내 기술적 여건에 의한 제조 가능성 평가
	기술개발의 시급성(10%)	국가적 차원에서 기술개발의 시간적 긴급성 평가
	전략적중요성 (10%)	국가 산업기술발전전략 상의 중요성 평가
	국가R&D 정책연계성 (10%)	국민 삶의 질 향상 국가 정책과의 연계성 평가

□ 기술수준 정의

- 최고기술국가 : 해당기술의 최고 기술수준을 보유한 국가
- 우리나라 기술수준 : 최고국을 100으로 보았을 때 해당기술의 우리나라 기술수준

□ TRL (Technology Readiness Level)의 정의

- TRL이란 연구개발 과정에서 특정기술의 성숙도를 평가하거나 서로 다른 유형의 기술 성숙도를 일관되게 비교할 수 있도록 도와주는 체계적인 평가모델임 (그림 2-40)
- NASA에서 처음 개발될 당시는 TRL은 7단계였으나, 이후 지속적인 개선을 거쳐 현재는 9단계로 통상 구분되고 있음

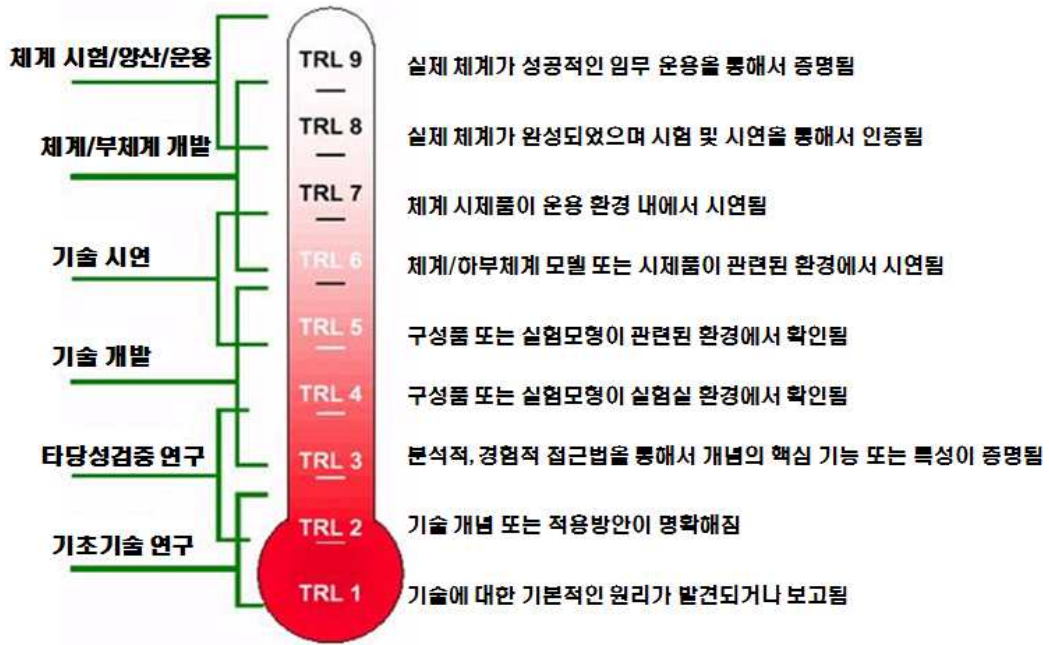


그림 2-40. TRL 등급 정의

□ 요소기술에 대한 종합분석

- Line-up, Risk-Return 및 적합도-매력도 모델에서 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술, 해양단백질 생산기술 순으로 우선순위가 높게 나타남 (표 2-28)
- 우리나라의 기술수준은 미국 등 최고기술 국가대비 약 71~74%의 기술수준을 보이며, 기술성숙도는 약 3~6 수준으로 분석됨

표 2-28. 요소기술에 대한 종합분석 결과

핵심 요소기술명	Line-up 지수	R-R 지수	적합도/매 력도 지수	최고국	우리나라 기술수준	TRL
해양단백질 생산기술	87.1	85.0	4.3 / 17.9	미국/ 일본	72.0	3~4
해양단백질 구조기반 기능 개선 기술	88.9	85.0	4.5 / 17.9	미국	72.0	4~5
해양유전정보 기반 바이오소재 데이터 마이닝 기술	78.2	76.8	4.1 / 18.2	미국	74.3	5~6
해양단백질의 활성 발굴 및 활용 기술	83.2	81.3	4.2 / 17.5	미국	71.0	3~4

- 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 기술 수준을 검토하기 위하여 미래창조과학부 (2014)의 국가전략기술 수준평가에 따라 추가 분석 (표 2-29)
  - 미래창조과학부는 제3차 과학기술기본계획상 120개 국가전략기술에 대한 수준평가 (2014)를 실시하였으며, 이중 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발 분야와 관련이 있는 전략기술 분야는 바이오분야의 유전체 정보를 이용한 질환원인 규명 기술, 유용 유전자원 이용 기술, 생명시스템 분석 기술로 판단
  - 정보를 이용한 질환원인 규명 기술, 유용유전자원 이용 기술, 생명시스템 분석 기술 등 전략기술 분야의 최고 기술국 (미국) 대비 우리나라 기술수준 평균은 72.1%로 조사되었으며 따라서 추격그룹 (60~79%)에 속해 있음.

표 2-29. 국가전략기술 중 관련 기술 수준 분석 (미국 대비 %)

국가전략기술명	한국	중국	일본	EU	미국	본 과제 세부기술명
유전체 정보를 이용한 질환원인 규명 기술	71.6	70.4	88.0	91.8	100	- 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터 마이닝 기술
유용유전자원 이용 기술	72.5	71.2	89.4	93.6	100	- 해양 단백질 생산 기술 - 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술
생명시스템 분석 기술	72.3	69.1	89.4	91.6	100	- 해양단백질의 활성 발굴 및 활용 기술
3개 전략기술수준 평균	72.1	70.2	88.9	92.3	100	

- 관련 기술에서 최고 기술국인 미국에 비해서는 약 5.4년의 기술 격차를 보이며 중국에 비해서는 0.8년 정도 앞서 있음 (표 2-30).

표 2-30. 요소기술의 우리나라와 주요국 간의 기술 격차 (단위 년)





국가전략기술명	對 최고국	對 중국	對 일본	對 EU	對 미국	본 과제 세부기술명
유전체 정보를 이용한 질환원인 규명 기술	5.1	-0.2	2.6	3.3	5.1	- 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터 마이닝 기술
유용유전자원 이용 기술	5.3	-1.6	2.4	3.2	5.3	- 해양 단백질 생산 기술 - 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술
생명시스템 분석 기술	5.7	-0.7	3.0	3.8	5.7	- 해양단백질의 활성 발굴 및 활용 기술
3개 기술수준 평균	5.4	-0.8	2.7	3.4	5.4	

### 나. 요소기술에 대한 SWOT 분석

- 해양단백질 기반 의약품, 향장소재 분야는 세계적으로 태동기에 있는 산업분야로 우리나라와 같은 후발주자들도 효율적인 지원정책 수립 여부에 따라서 선도국가가 될 수 있는 장점이 있음
- NGS (Next Generation Sequencing) 기술 등 해양생명공학 관련 기반기술의 비약적 발전이 이루어지고 있으며, 관련 시장규모의 지속적 확대 경향 등 주의할 만한변화가 이루어지고 있음



○ 전체적인 환경분석을 SWOT 분석을 통해 살펴보면 다음과 같음 (표 2-31)

표 2-31. SWOT 분석 결과

 STRENGTH(강점)	 WEAKNESS(약점)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 지난 12년('04-'15년) 간 해양생명공학기술 개발 사업을 통한 R&amp;D 기반 확립</li> <li>● 해양수산부 재출범(2013년)</li> <li>● 넓은 해양영토(남한면적의 4.5배)</li> <li>● 우수한 연구성과 도출 예상</li> <li>● KIMST 중심의 연구지원체계 구축</li> <li>● 해양생명공학 관련 융합연구기반 확보</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 중소기업 기반 및 지역 기반사업 취약</li> <li>● 해양기반 의약품, 항장소재 분야 전문인력 부족</li> <li>● 해양생명공학사업의 가시적 성과부족</li> <li>● 작은 국내시장규모</li> <li>● 낮은 국제협력 사업율</li> <li>● 부족한 R&amp;D 예산(BT대비 MBT 2% 미만)</li> <li>● 시장수요와 연구자 간 연결 취약</li> </ul>
 OPPORTUNITY(기회)	 THREAT(위협)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 의약품, 항장산업 시장규모의 지속적 확대예상</li> <li>● 전세계적으로 태동기에 있는 MBT 산업</li> <li>● IT, ET, NT 등 타 기술분야의 폭발적 성장</li> <li>● 해양생명공학 관련 기반기술의 비약적 발전 (NGS 등)</li> <li>● 해양생명(생물)자원의 지속적 축적</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 선진국과의 기술격차</li> <li>● 선진국 및 타 분야 BT에 비해 낮은 R&amp;D 투자</li> <li>● 국제 특허전략 부재</li> <li>● ABS, CBD 등 국제환경 변화</li> <li>● 산업화 연계기능 및 제도적 기반 취약</li> </ul>

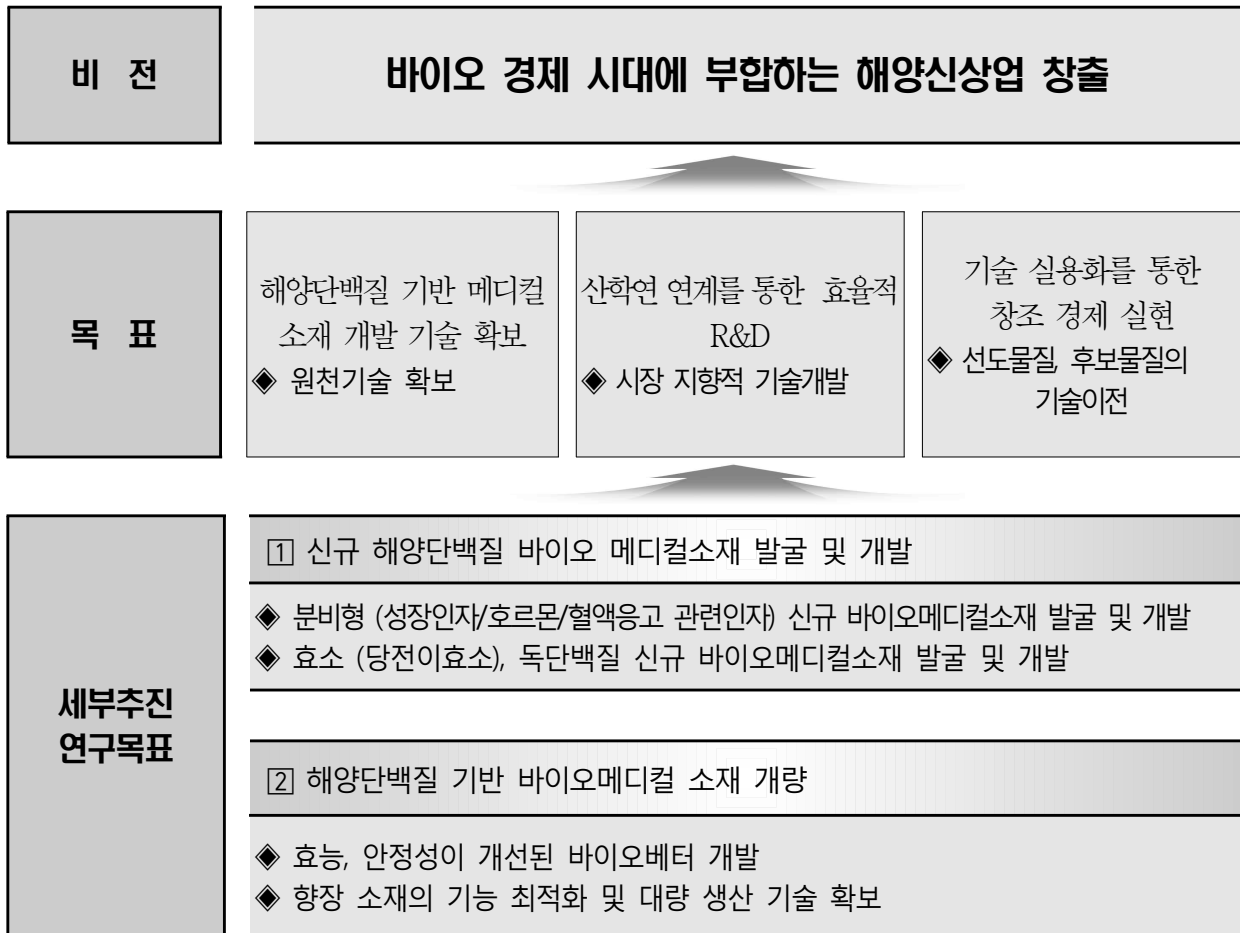
□ SWOT 분석에 따른 대응전략 및 전망은 아래와 같음 (표 2-32)

표 2-32. SWOT 분석 결과를 활용한 대응전략

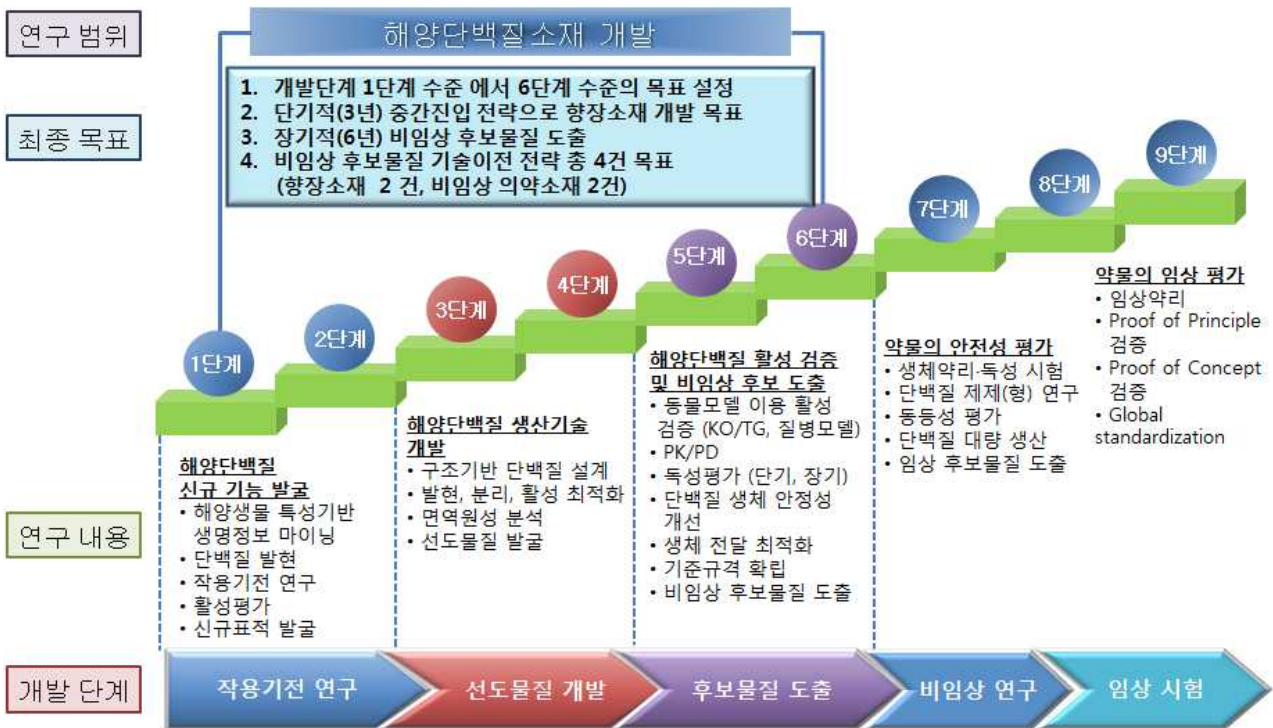
구분		
	<p style="text-align: center;"><b>SO 전략</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 핵심원천기술 확보를 통한 세계적 연구성과 창출</li> <li>● 해양수산부 중심의 전주기 R&amp;D 지원체계 수립</li> <li>● 유용 해양생명자원 확보를 통한 원천소재 발굴사업 지원</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>WO 전략</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 시장 수요형 R&amp;D 수요 발굴 및 지원(현안이슈 해결형 사업 추진)</li> <li>● 지역/산업체 연계형 산업화 전략 수립</li> <li>● 이사부호를 활용한 국내·외 유용·특이 해양생물자원 확보</li> <li>● 국제협력과제 수행을 통한 선진국 보유기술의 습득·확보</li> </ul>
	<p style="text-align: center;"><b>ST 전략</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 연구성과를 활용한 적극적인 산업화 연계전략(R&amp;BD) 강화</li> <li>● 타 연구개발 분야 전문가(BT) 유인을 통한 저변확대 전략 수립(단기전략)</li> <li>● 해양생명공학 분야 학문후속세대 양성 전략 수립(장기전략)</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>WT 전략</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 연구활동 강화를 위한 지속적인 R&amp;D 투자 확대</li> <li>● 해양생명공학사업의 단계별 타 부처 연계방안 구축</li> <li>● 공격적 PR을 통한 해양생명공학사업의 중요성 인식제고</li> <li>● 연구자 대상 특허교육 강화를 통한 지적재산권 확보전략 수립</li> </ul>

## 제3장 연구 추진 방향

### 1 비전 및 목표



□ 바이오메디컬소재의 개발 단계에 따른 목표 설정



2 과제 설정

가. 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술

(1) 기술개요

□ 정의

- 기능 및 활성 예측과 3차원 구조 분석 등을 통해 해양 유래 유전정보를 분석하여 유용하고 활용가능한 단백질 후보를 발굴하기 위한 정보 마이닝 시스템을 구축

□ 개요

- 해독된 해양 유래 유전정보 (metagenome 포함)를 활용하여 인간 질병 혹은 치료 관련 단백질과 진화적 측면에서 비교분석하고, 기능 및 활성 예측을 통해 활용가능한 단백질 후보 발굴



- 3차구조가 규명된 단백질이 활성, 안정성, 면역원성 면에서 최적화되기 위한 생물정보학 분석

## (2) 개발 필요성 및 해결과제

### □ 개발 필요성

- 유전체 규모의 유전정보 분석 및 계산을 위해 최신의 기반 데이터 (핵산 및 단백질 서열 정보 포함)와 최신의 생물정보분석 기법을 활용하기 위한 인프라시스템의 구축이 필요
- 유용유전자 발굴을 위한 기능 검증에 데이터마이닝 및 인실리코 검증 등을 통해 수행하기 위해, 일반적인 인프라 분석이 아닌 분석 목적에 특화된 데이터베이스 및 분석 프로그램의 설치 등을 통한 시스템의 구축이 필요
- 다양한 마이닝 분석 중 일부 시스템의 자체 개발 및 구축 필요

### □ 해결과제

- 생물정보분석 연구개발 인력의 부족이 예상되는 상황에서 대규모 인프라를 대신해 필수적인 인프라 데이터베이스 및 분석시스템의 구축이 가능한가?
- 정확도가 중요한 기준이 되는 인실리코 분석이나 예측에서 적절한 수준 이상의 정확도를 수행할 수 있도록 시스템을 구축
- 일련의 분석의 효율성을 제고하기 위해 분석 절차 파이프라인을 자동화 및 반자동화할 수 있는 시스템의 구축

## (3) 개발 목표

### □ 해양유전정보 마이닝을 위한 통합 분석시스템 구축

- 활용 가능한 해양유전정보 및 바이오소재 발굴에서의 주요 분석 대상인 인간 유전정보와 해양생물 유전정보에 대한 인프라시스템과 소재발굴 및 신약개발을 위한 다양한 마이닝시스템 및 인실리코 검증시스템 구축 (그림 3-1)

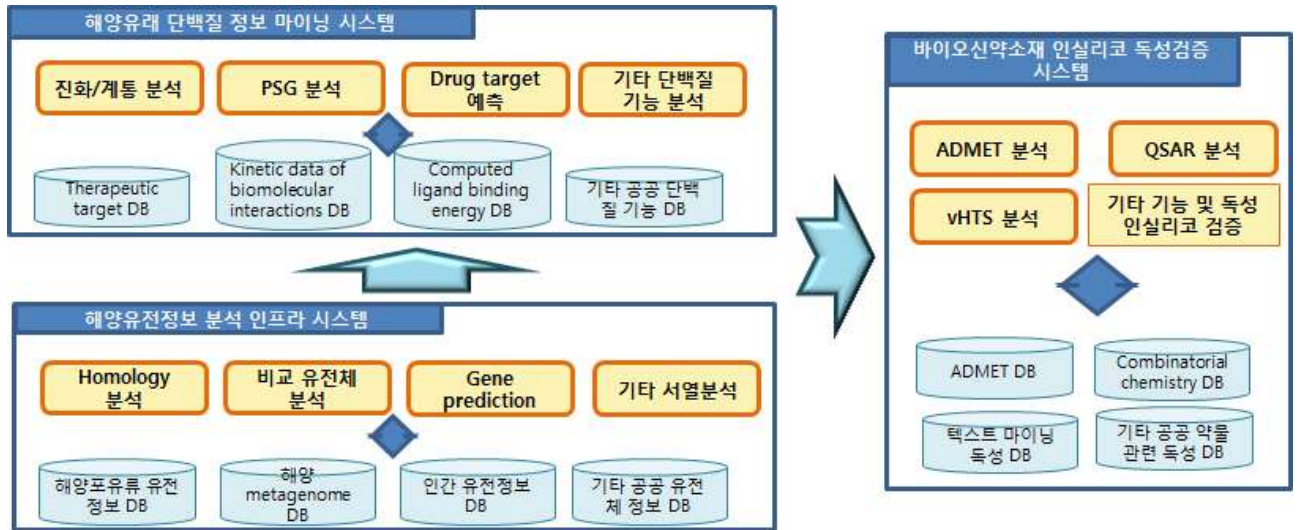


그림 3-1. 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 시스템

#### (4) 주요 내용

##### □ 해양유전정보 분석 인프라시스템 구축

- 활용 가능한 해양유전정보 및 바이오소재 발굴에서의 주요 분석 대상인 인간 유전정보와 해양생물 유전정보에 대한 데이터베이스 구축 및 이를 활용하기 위한 인프라 분석시스템의 구축
- 해양생물 유전정보 비교분석 및 관리를 위한 인프라 데이터베이스 구축
  - 해양 포유류 유전정보 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축
  - 해양 metagenome 유전정보 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축
  - 인간 유전정보 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축
  - GenBank, PIR/Swiss-Prot 등 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축
- 해양생물 유전정보 비교분석을 위한 인프라 분석 프로그램 구축
  - 주어진 서열의 기능 예측을 위한 서열 상동성 검색 시스템 구축
  - 유전체 수준에서의 synteny 비교 분석 시스템 구축
  - Gene prediction 및 annotation 시스템 구축
  - 서열 및 구조 기반의 비교 분석을 통한 단백질 기능 분석 시스템 구축
  - 도메인 구조, 도메인 shuffling 구조, 진화적으로 보존된 유전체 구성 등을 기반으로

### 한 기능 분석 시스템 구축

- 발현 프로파일을 통한 기능 분석 시스템 구축
- 단백질-단백질 상호작용 기반의 기능 분석 시스템 구축
- 발현 프로파일과 단백질 상호작용 정보를 기반으로 한 대사경로 재구성 분석 시스템 구축

### □ 해양유전정보 분석 단백질 정보 마이닝 시스템

- 인프라시스템과 연계하여 해양 유래 특정 유전자 및 단백질 기능분석을 위한 분석 시스템 개발 및 구축
- 인프라시스템에서 가공된 결과로부터 유용한 유전자 후보를 서열 수준에서 발굴하기 위한 분석 시스템 구축
  - 공개용 데이터 리소스들을 대상으로한 데이터 통합화와 문헌정보들을 대상으로 한 텍스트 마이닝 부분
  - 연관된 생물과의 서열수준에서의 진화 및 계통분석 시스템
  - 환경 적응 유전자 및 유전자 부위를 예측하기 위한 PSG 분석 시스템
- 분자 모델링, 표적 발굴 및 검증, 선도물질 발굴 및 최적화, ADMET 검증에 사용할 수 있는 유전체, 단백질체, 기능 유전체 데이터들을 확보하고 통합화 함
  - DNA/단백질/전장 유전체 서열 데이터
  - 단백질 모티브, 도메인, 구조 정보
  - 대사경로 및 네트워크 정보
  - 분자 상호작용 정보와 화합물 구조 및 생체활성 정보
  - 발현 정보, 변이 정보, 및 질환 정보 등
  - 화합물의 생체활성 및 구조 정보
- 유전자 중심의 정보자원을 활용한 서열기반 분석 파이프라인 구축 (그림 3-2, 3)
  - 유전자 발현 프로파일 분석 프로그램 구축
  - 약물학적으로 관련 있는 표적 변이체들을 발굴하기 위한 Alternative splicing 분석 프로그램 구축
  - 기능과 물질결합에 영향을 미치는 서열 변이 분석을 위한 다중서열 정렬 프로그램 구축

- 클러스터링, 대사경로, 및 기능 분석을 위한 유전자 발현 프로파일 분석 프로그램 구축
- Homologous & Orthologous 유전자, 유전자 순서, 유전자 클러스터, 유전자 온톨로지, 및 분자 대사경로와 조절네트워크 분석에 의한 표적 발굴 프로그램 구축
- SNP와 약물 반응 양상과의 연계를 통한 목록화 작업
- 다중서열 정렬에 의한 비교 유전체학 차원의 중간 공유 및 비공유 단백질 발굴

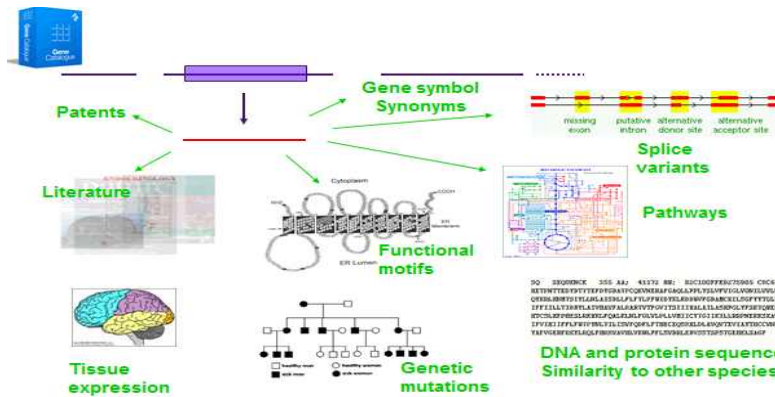


그림 3-2. 유전자 중심의 정보 자원 활용 분석 구성도

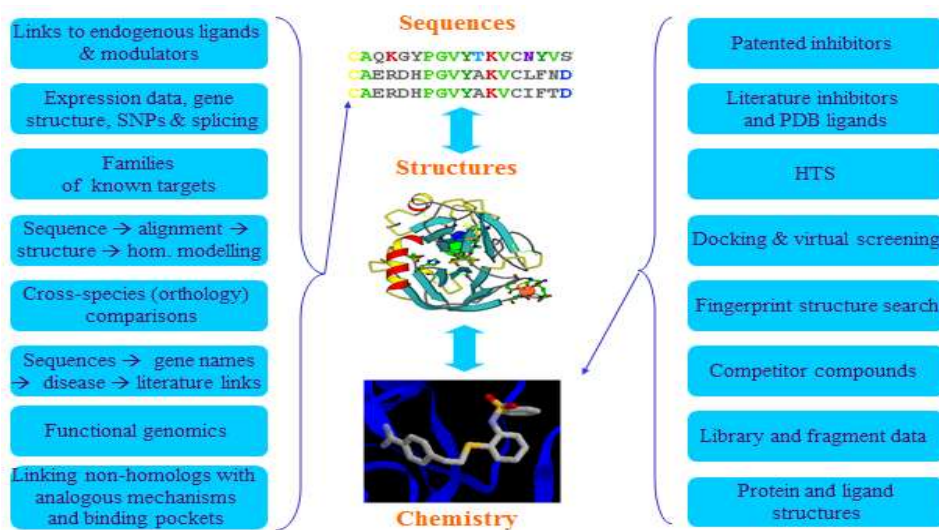


그림 3-3. 서열, 구조, 화학정보를 근간으로 이뤄지는 여러 내부 분석 모듈들

- 기능 유전체기반의 분석 모듈 구성 및 적용
  - 단백질-리간드 상호작용 기반 기능 분석 프로그램 구축
  - 결합부위 예측 시스템 구축
  - 약물반응을 기반으로 한 유전자 분류 체계 구축

- 조합화학 기반의 분석 시스템 구축
  - 화합물 라이브러리 구축 및 목록화
  - 화합물 라이브러리의 질과 다양성 평가 프로그램 구축
  - 약물-표적 상호작용 예측 프로그램 구축
  
- 단백질 1차 서열로부터 3D구조 및 단백질 역학으로 맵핑할 수 있는 분석 모듈 구축
  - 서열비교 분석을 통한 질환 연관 변이와 질환 비연관 변이 분석 (표적발굴)
  - 서열 데이터를 기반으로 단백질 구조 및 기능으로 Mapping (표적발굴)
  - 유전체 서열과 단백질 구조, 단백질 역학 및 단백질 기능 간의 관계 정립 모듈 프로그램 구축
  - 동질효소 (isozyme)와 조직 발현 간의 관계 예측 프로그램 구축 (조직 특이적 약물 설계)
  
- 유전체<-> 단백질체 관계 Mapping 모듈 확립 (6개 계층구조로 형성)
  - DNA 서열 분석 모듈 (유전자 탐색, 단백질을 암호화하지 않은 서열 분석, 조절 서열 검색, Orthologue와 Parologue, 진화분석 등을 포함)
  - 단백질 서열 분석 모듈 (상동성 검색, 서열정렬, 단백질 기능 분석 주석 작업, 세포성 국한 (Cellular localization) 분석 등을 포함)
  - 1차 서열로부터 3차 구조 모델링 (구조적 공간, 단백질 폴딩 모델링, 차별적 구조, 구조적 모호성 등을 파악할 수 있는 기능을 갖춘)
  - 기능을 갖는 구조 예측 모듈 (상동성 모델링, Ab initio 방법, 주형 사용법, 부분 정보를 이용한 모델링 등의 기능 포함)
  - 분자 상호작용 분석 모듈 (단백질-리간드, 단백질-단백질, 단백질-DNA, 단백질-RNA, 단백질-지질, 단백질-탄수화물)
  - 유전자 발현, 물질대사 및 조절 네트워크 분석 모듈
  
- 분석 결과 및 검색 결과를 체계적으로 보여줄 수 있는 가시화 도구 구현 및 적용

□ 바이오신약소재 인실리코 독성검증 시스템 구축

- 신약소재 및 인체 독성 관련 데이터베이스 구축 및 독성예측을 위한 분석시스템 구축
- vHTS (Virtual high throughput Screening) 모듈 구축
  - 저장, 추적, 및 기본적인 데이터 분석 기능 적용
  - 스크리닝 뿐만 아니라 Repurposing와 Repositioning 할 수 있는 약물-표적 상호작용 모델링 및 예측 기술 활용
  - Macromolecular docking, Small molecule docking, Rigid-body docking, Flexible ligand docking 등 docking 유형에 맞춘 차별화된 분석 가능 모듈 구축
- 체내에서 약물의 흡수·분포·대사·배설 등의 동태적 연구에 해당되는 약리역학 (Pharmacokinetics, PK)와 독성을 체계적으로 분석할 수 있는 *in silico* ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) 특성 검증 통합 시스템을 구축함으로써 신약개발의 초기단계부터 약후보물질의 약물 가능성 검증을 수행함.
- 신약개발에서 부적격 ADMET 특성들이 약물후보분자들의 핵심적인 실패요인임. 따라서 최종 개발단계에 도달할 수 있는 성공률을 높이기 위해서는 초기단계에서부터 ADMET 특성을 예측하는 것이 매우 중요함 (그림 3-4). 이러한 예측의 목적은 각 단계마다 상이함. 약물 설계의 초기에 사용 된 모델은 다수의 화합물을 신속하게 평가하기 위해 빠르게 작동해야하며, 반면에 나중 단계로 갈수록 보다 높은 정확성을 기해야 함.

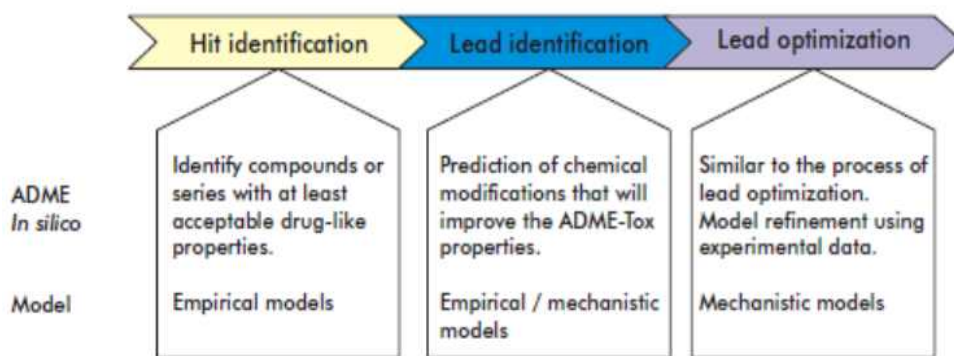


그림 3-4. 각기 다른 약물 설계 단계에서 *in silico* ADMET 특성 예측

- 분자 생리활성, 분자 구조, ADMET 특성 등에 대한 공개 데이터들 (표 3-1)을 활용하여 파싱, 재가공, 양식변환, 재구성 등을 통해 통합 데이터 시스템을 구축함 (그림 3-5).
- 구축된 통합 데이터 시스템 상에 ADMET 특성 예측을 위한 전산학적 기법을 구현하



여 탑재함 (그림 3-5).

- 데이터 기반 기법으로는 정량적 구조-특성 관계 분석 (QSPR Quantitative structure-property relationship)와 정량적 구조-활성 관계분석 (QSAR, Quantitative structure-activity relationship) 방법을 구현하여 탑재함. 데이터마이닝과 기계학습 기법을 활용하여 주어진 구조적 기술자들 (structural descriptors)와 해당 ADMET 특성 관측 파라메타 값들 사이의 선형/비선형 관계를 탐색할 수 있는 통계적 모델 생성하여 구현함.
- 데이터 기반 기법으로는 널리 사용되는 Neural Network, Self-Organizing Maps, Recursive Partitioning, Support Vector Machine 기법들의 비교분석을 통해 가장 적합하고 우수한 알고리즘 발굴.
- 명시적인 수학적 모델을 사용하지 않는 분자 유사도/비유사도 기반의 기법 적용 (k-nearest neighbor 기법, stochastic artificial neural network 기법).
- 3차 구조 정보와 양자 역학 (quantum mechanics) 정보를 이용하여 단백질과 리간드 간의 잠재적 상호작용을 평가하는 구조 기반 기법 활용 및 적용.

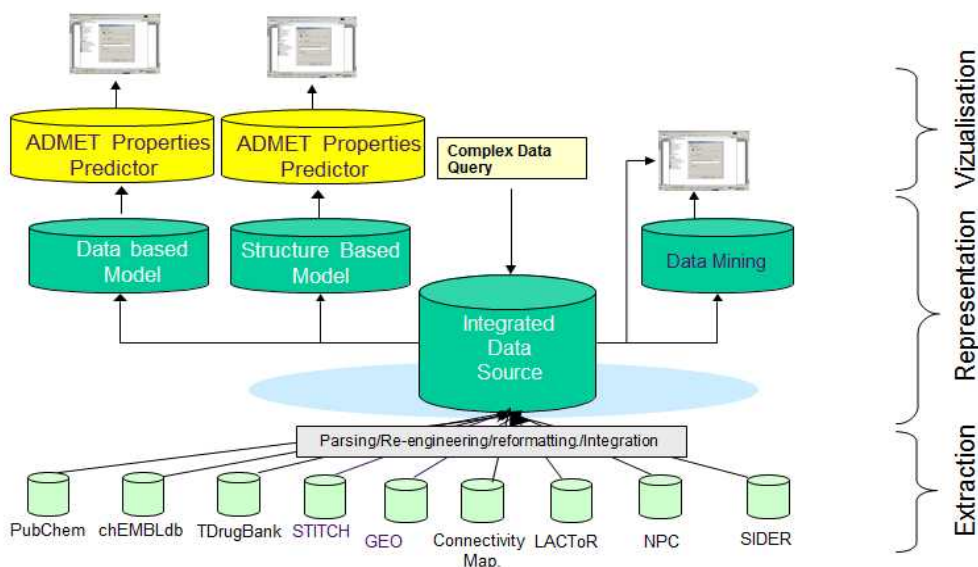


그림 3-5. *In Silico* ADMET 검증 시스템의 전체 구성도

- 예측 모델 생성에 사용될 학습 데이터 및 검증 데이터 발굴을 위한 데이터 마이닝 모듈 개발 (그림 3-5)
- ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity)의 파악을 위해 사용되는 특성들, 즉, 화합물의 물리적 특성, 용해도와 용해속도, 약산과 강산의 해리와 pH, 확산의 열역학 및 속도, 파티션과 분배계수, 분자 형태, 전하 분포 및 극성 표면적, 분자간 결합, 수소 결합 공여체의 수 (nBHD), 회전가능 결합 수, 몰 부피 (MV),



분자량 (MW), 수소 결합 수용체의 수 (nHBA), Lipinski의 Rule-of-five 인자값 등 효과적으로 추출할 수 있으며, 또한 신규 특성 인자 값들을 발굴 할 수 있는 데이터 마이닝 모듈 구축.

- 보다 정교한 분류 모델을 생성할 수 있는 분자 기술자 (Molecular Descriptor) 발굴에 크게 기여함.

표 3-1. 활용 가능한 공개용 분자 생리활성 및 ADMET 특성 리소스 리스트

Resources	URL	Description
Pubchem	<a href="http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	A comprehensive repository for small molecules and their biological activities. It includes more than 500,000 bioassay results, 130 million experimental bioassay results, 85 million substances representing 30 million chemically unique compounds.
chEMBLdb	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/</a>	A database that contains chemical properties (e.g. log P, Molecular Weight, Lipinski Parameters) and biological activities (e.g. binding constants, pharmacology and ADMET data) for over 700,000 distinct drug-like small molecules including more than 3 million bioactivity results from the scientific literature.
DrugBank	<a href="http://drugbank.ca/">http://drugbank.ca/</a>	Displays manually annotated fact sheets of drugs (with chemical, pharmacological and pharmaceutical information) and their targets (with sequence, structure, and pathway) of 6796 drug-like chemicals including 1571 FDA-approved small molecule and biotech (protein/peptide) drugs. Additionally, 4285 on-redundant proteins (i.e. drug targets/enzymes/transporters) are associated with drug entries including 230 richly illustrated drug-action pathways.
STITCH:	<a href="http://stitch.embl.de/">http://stitch.embl.de/</a>	A meta-repository to explore known and predicted interactions between more than 300,000 chemicals and their protein targets within the context of protein-protein association networks (2.6 million proteins in 1133 organisms)
GEO	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/</a>	A public repository that archives and freely distributes 20,000 microarray-based and sequence-based functional genomics studies including disease-associated experiments
Connectivity Map	<a href="http://www.broadinstitute.org/cmap/">http://www.broadinstitute.org/cmap/</a>	A large collection of genome-wide expression profiles generated with microarrays. It contains expression response of four cancer cell lines to over 1300 bioactive, drug-like molecules. With a simple pattern-matching algorithm available on the web server, drugs can be linked to each other or to diseases and genetic perturbations through signature (dis-)similarity search.
ACToR	<a href="http://actor.epa.gov/">http://actor.epa.gov/</a>	An online warehouse that integrates over 500 publicly available chemical toxicity resources including ToxRefDB, in vivo animal toxicity studies and ToxCastDB, 500 high-throughput assays of a thousand chemicals. It contains data on more than 500,000 chemicals and their potential health and environmental risks.
NPC	<a href="http://tripod.nih.gov/npc/">http://tripod.nih.gov/npc/</a>	A comprehensive resource of approved and experimental drugs useful for drug repositioning. In addition to being an electronic resource for computational approaches, it also offers a physical compound collection for high-throughput screening experiments
SIDER	<a href="http://sideeffects.embl.de/">http://sideeffects.embl.de/</a>	A machine-readable side effect resource that connects 888 approved drugs to 1450 recorded adverse effects extracted from public documents and package inserts. Moreover, it integrates and makes available side-effect frequency, and drug and side effect classifications.

## (5) 주요 연구개발 추진방법

### □ 연구개발 추진체계

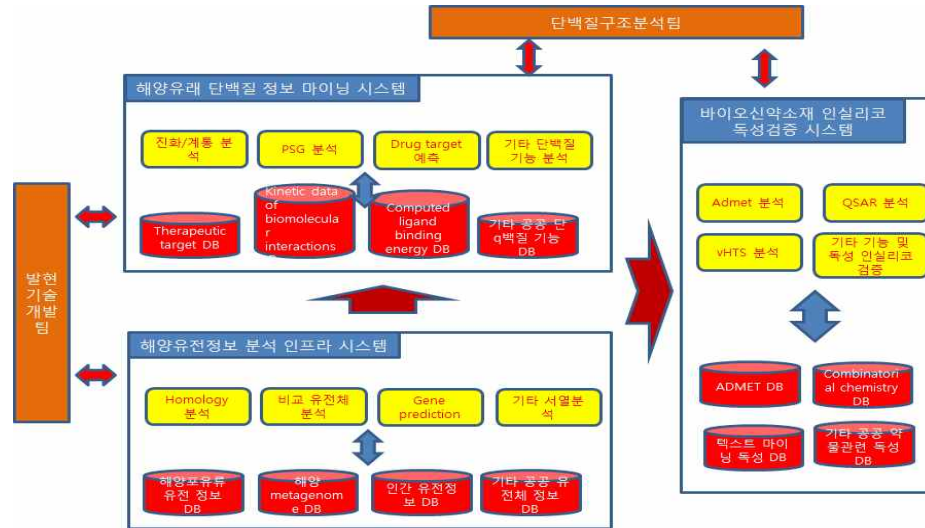


그림 3-6. 연구개발 추진체계 모식도

## 나. 해양 단백질 생산 기술

### (1) 기술개요

#### □ 정의

- 연구/개발 대상 단백질을 대장균 또는 효모 시스템내에서 발현, 대량생산 및 분리 기술을 개발하고 활성 및 구조연구의 기반을 구축

#### □ 개요

- 현재는 유전자 재조합 기술의 발달에 따라 유용 유전자를 원핵숙주인 대장균이나 진핵숙주인 효모에 형질전환시켜 재조합 단백질을 다량으로 용이하게 수득하는 방법이 보편적으로 사용되고 있음
- 그러나 전형적인 유전자 재조합 기술이나 숙주 개량으로는 이미 한계점에 도달한 생산성을 극복하는데 어려움이 있으며 특히, 난발현 단백질 (difficult-to-express proteins)의 기능적 과발현을 해결하기 위한 차세대 단백질 발현기술 개발이 필요한 실정
- 최근들어, codon 최적화가 아닌 codon de-optimization (최적화와 반대 논리를 적용해 preferred codon 을 rare codon으로 바꾸는 전략) 과정에서 오히려 발현율이 증가한다는

결과도 보고되고 있음

- 따라서 새로이 규명되고 있는 생체 단백질 발현논리를 공학적으로 구현한 proof of concepts 연구에서 파생된 신기술로서 단백질 (유전자) 고유 특성에는 변화가 없으며, 단백질 개량 (protein engineering)이나 코돈 최적화에 따른 유전자 합성을 필요로 하지 않는 논리화된 새로운 발현기술과 유도체가 필요없는 자가발현 유도, 초기 자극만으로 지속적인 구동이 가능한 양성피드백 모듈을 접목해, 숙주의 제한 없이 저비용으로 신속하게 재조합 유전자의 발현효율을 개선하거나 난발현 단백질의 과발현을 유도할 수 있는 새로운 발현 전략이 필요
- 이러한 미래지향적인 단백질 발현기술의 기술적 원형이 되는 발현모듈의 유전적 구성인자는 아래 그림과 같음 (그림 3-7)

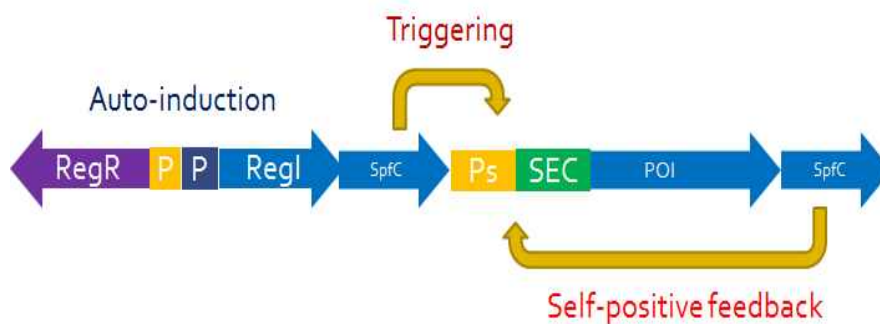


그림 3-7. 원핵과 진핵숙주 범용의 재조합 유전자 과발현 기술원형 모식도

## (2) 개발 필요성 및 해결과제

### □ 개발 필요성

- 유전자 재조합 기술과 미생물을 이용하여 유용단백질을 대량 생산하는 기술이 발달함에 따라 산업용 효소나 단백질 의약품을 비롯한 재조합 단백질을 비교적 저렴한 비용으로 생산이 가능
- 특히 호르몬, 항체, 백신, 기능성 단백질과 같은 재조합 단백질 의약품을 생산하는데 미생물을 숙주로 이용하는 공정개발이 크게 증가하고 있음
- 미생물을 이용한 유용 단백질 생산은 배양과 유전적인 변형이 쉬운 특성과 발현된 단백질의 분리 정제방법이 잘 정립되어 있기 때문에 매우 경제적이며 다른 생산 방법에 비해 많은 장점을 지님
- 또한, 효모와 같은 GRAS 균주를 발현 숙주로 활용할 경우, 높은 순도나 안전성을 요구하는 단백질의약품 생산에도 활용할 수 있음
- 하지만, 산업적·의학적 가치가 매우 큰 많은 단백질이 난발현 혹은 비발현의 특성을

보여주고, 이들 단백질 대부분의 경우는 기존의 방법으로 기능적 과발현을 유도하기가 매우 어려움

- 현재까지 알려진 바에 의하면 고등생물 유래 유전자의 대장균 이종숙주 발현 성공률을 매우 낮은 수준이며 (인체 유래 단백질의 경우 발현 성공률은 약 25% 이하), 이를 극복하기 위한 전략적인 접근이 필요한 실정
- 따라서 난발현 단백질을 효과적으로 발현시키거나, 원하는 수준의 생산성, 기능성을 담보할 수 있는 미생물 발현시스템을 개발하는 것이 시급함
- 기존의 전형적인 재조합 유전자 발현 논리를 지닌 생산 시스템의 한계를 획기적으로 극복할 수 있는 기능성 단백질 과발현 유도논리와 새로운 부품, 그리고 이들을 통합한 발현 모듈이나 카세트의 개발이 절대적으로 필요

#### □ 해결과제

- 난(비)발현 유전자를 포함한 고부가 기능성 단백질 암호화 유전자의 기능적 과발현에 원핵과 진핵숙주에서 범용으로 활용 가능한 발현논리의 구현이 가능한가?
- 상기 기술이 접목된 발현모듈이나 카세트를 유도체가 없는 조건에서 자가 유도 (auto-induction)할 수 있는가?
- 한번 유도된 발현시스템을 지속적으로 발현을 유지시킬 수 있는가?

### (3) 개발 목표

#### □ Smart expression cassette (SEC) 시스템 개발

- 기존의 전형적인 재조합 유전자 발현논리를 지닌 생산 시스템의 한계를 획기적으로 극복할 수 있는 기능성 의약/소재 단백질 과발현 유도 기술의 정립으로, 단백질(유전자) 고유 특성에는 변화가 없으며, 단백질 개량 (protein engineering)이나 코돈 최적화에 따른 유전자 합성을 필요로 하지 않는 논리화된 SEC만으로, 숙주의 제한없이 접목 수월성을 담보하여 저비용으로 신속하게 재조합 유전자의 발현효율을 개선하거나 난발현 단백질의 과발현을 유도하는 범용의 발현기술 개발
- SEC의 유전적 구성요소로는 독립구동에 필요한 localization signal, 발현속도 조절에 따른 발현품질 규격화와 표준화에 필요한 과생산 유도 expression signal, 발현대상 유전자 (gene of interest), termination signal, ribosome recycling signal 을 포함
- 범용의 SEC 이 포함된 발현모듈에 직교성 (orthogonal function)을 갖춘 자가유도 (autoinduciton) 기능과 발현지속 (self positive feedback) 기능 장착

- 상기 요소를 지닌 능동발현시스템을 장착한 대장균과 효모숙주 개발 및 발현공장 (cell factory)화 (그림 3-8)

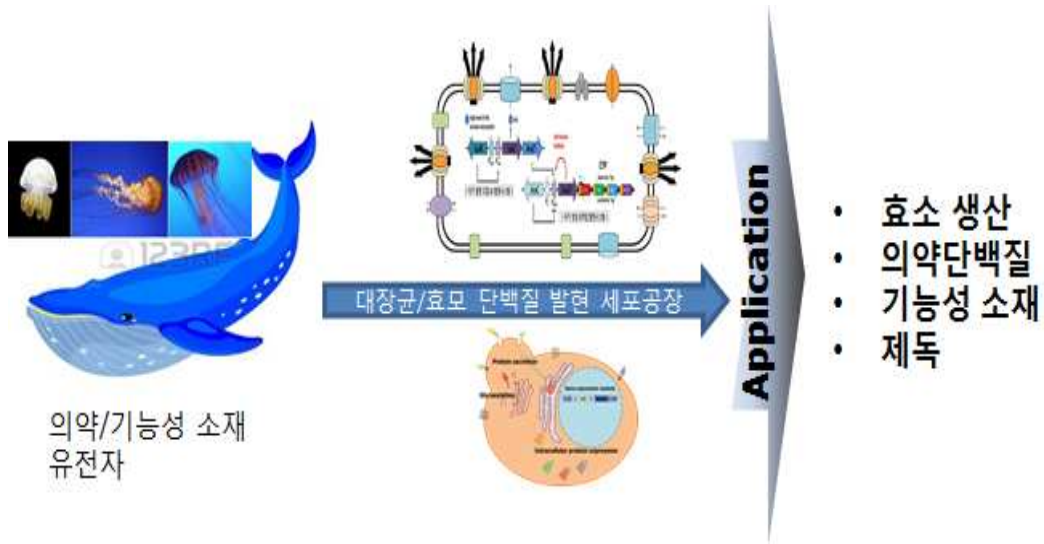


그림 3-8. 새로운 발현논리를 지닌 대장균/효모의 유용소재/기능성 단백질 생산공장화

#### (4) 주요 내용

##### □ 대장균과 효모에서 독립구동과 발현품질을 보장하는 SEC 의 개발

- 규격/표준화된 발현 전략을 다음과 같이 설계하였으며, 이들 요소의 합을 Smart Expression Cassette (SEC)라 명명하고 관련 기술을 개발 (그림 3-9)

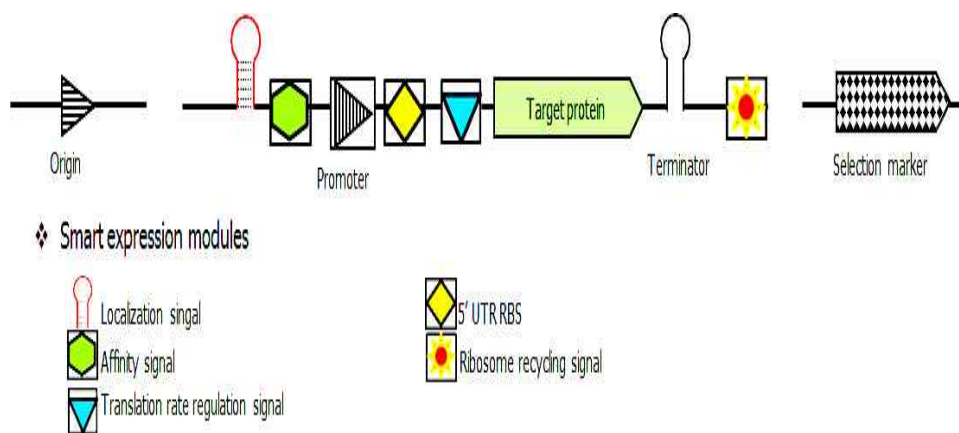


그림 3-9. 기존의 전형적인 expression cassette의 한계를 극복한 SEC 개념도

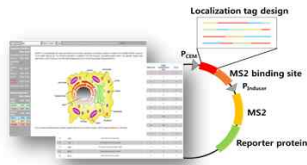
- Localization signal

- Membrane localization, cell pole localization, RNase E escape 에 관련된 서열을 확보하고

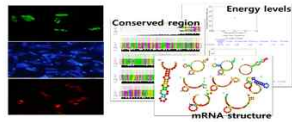


실제 재조합 단백질의 발현에 적용해 봄으로써, 단백질 발현 효율의 변화를 모니터링 하고, 숙주의 생리에 미치는 영향을 관찰하는 연구를 수행 (그림 3-10)

1. localization tag 선별 및 라이브러리 제작



2. Tracking 확인 및 패턴 분석



3. 범용 localization tag 제작

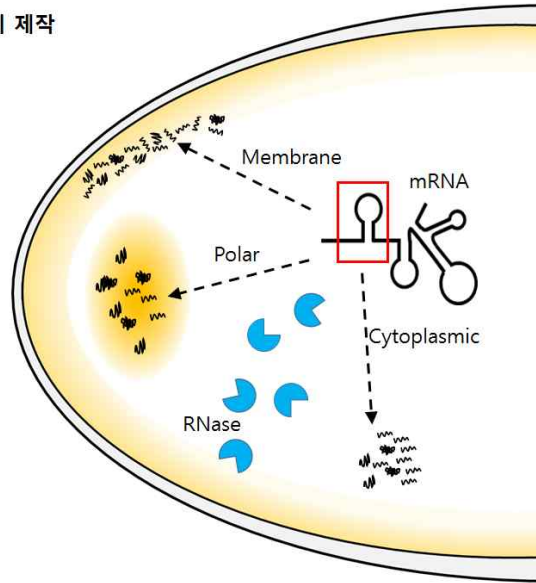
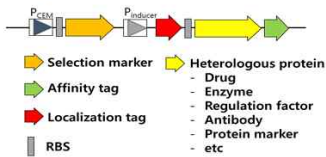


그림 3-10. 발현대상이 되는 유전자의 구획화에 의해 비간접 독립구동을 유도할 수 있는 localization signal 의 개념과 선별과정 모식도

○ 번역속도 조절 signal

- Rare codon의 조합을 설계하고 번역 속도를 조절함으로써 재조합단백질의 발현효율을 개선 (그림 3-11)

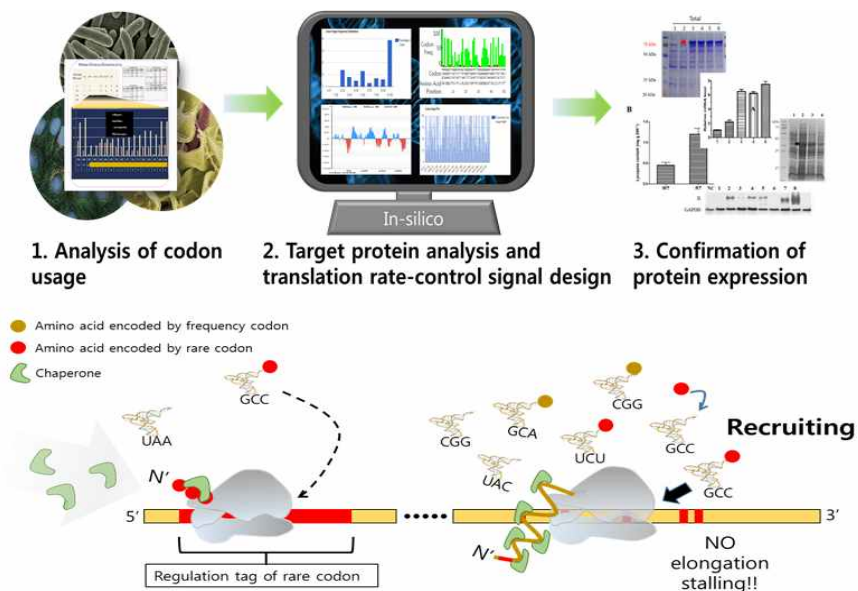


그림 3-11. 발현대상이 되는 유전자의 번역속도 조절에 의해 과발현을 유도할 수 있는 expression signal 의 개념과 선별과정 모식도

○ Ribosome recycling signal

- 진핵세포의 mRNA circularization은 mRNA의 5'-UTR과 3'-UTR을 각기 인식하는 인자들에 의해 상호작용을 가능하게 하는 원리에 의한 것으로 mRNA의 구조적 안정성을 제공할 뿐만 아니라 번역 과정을 주도하는 리보솜의 연속 사용을 유도하여 유전자 발현을 개선 (그림 3-12)

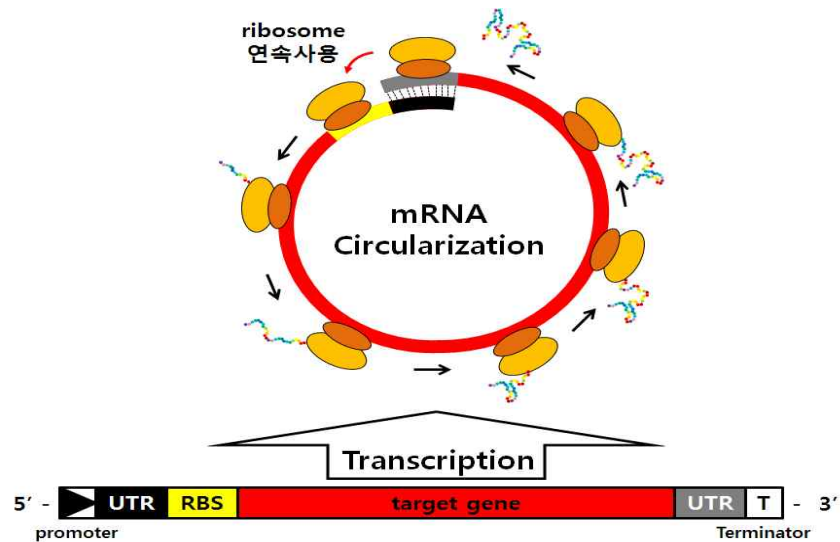


그림 3-12. Ribosome recycling signal 에 의한 mRNA circularization 유도. 도입된 signal 에 의해 번역에 참여한 리보솜의 이탈 없이 연속적으로 재사용됨.

□ SEC 이 포함된 발현모듈에 직교성 (orthogonal function)을 갖춘 자가유도(autoinduciton) 기능과 발현지속 (self positive feedback) 시스템 구축

○ Orthogonal factor

- Orthogonal-ribosome (O-ribosome, RBS를 특이적으로 인식하는 ribosome)을 사용하여 전사부터 번역까지 숙주의 발현시스템과 독립적으로 기능하는 발현 시스템을 구축 (그림 3-13)
- Orthogonal factor 로 사용할 수 있는 요소로 promoter와 transcription factor와 같은 cis/trans-acting 인자를 사용하는 것부터, 발현 숙주의 개량까지 다양한 방법으로 연구가 수행



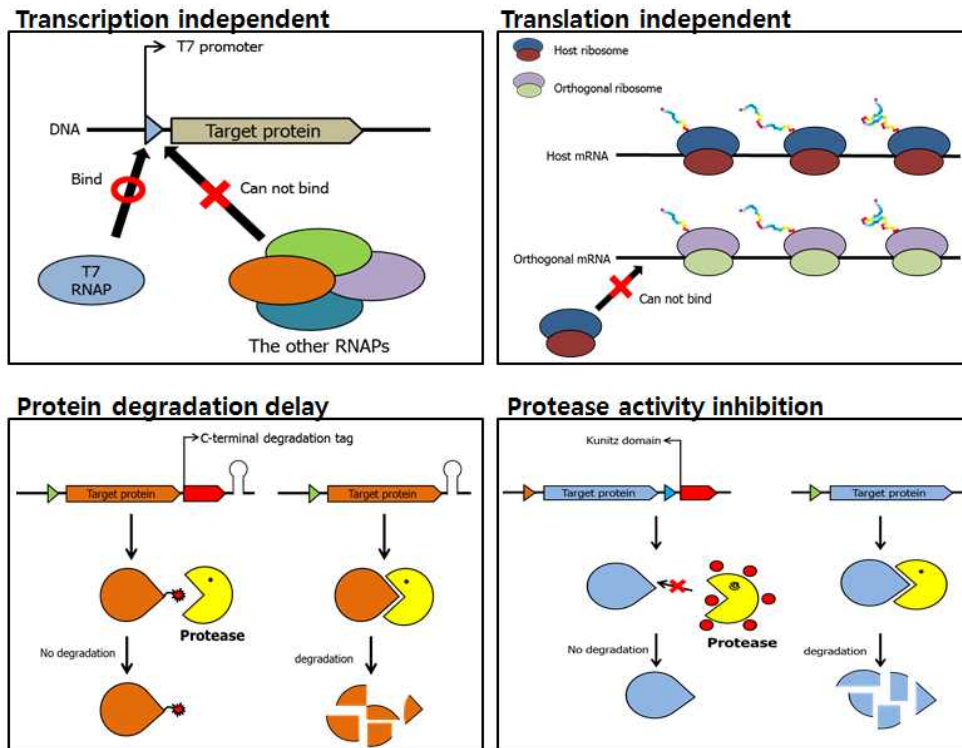


그림 3-13. Orthogonal factor의 적용분야와 기술접목에 따른 재조합 단백질 발현수준조절 원리

- Orthogonal factor를 지닌 자가 유도 시스템과 발현지속 시스템
  - 비간섭 독립구동 발현유도/지속 시스템 구축 (그림 3-14)

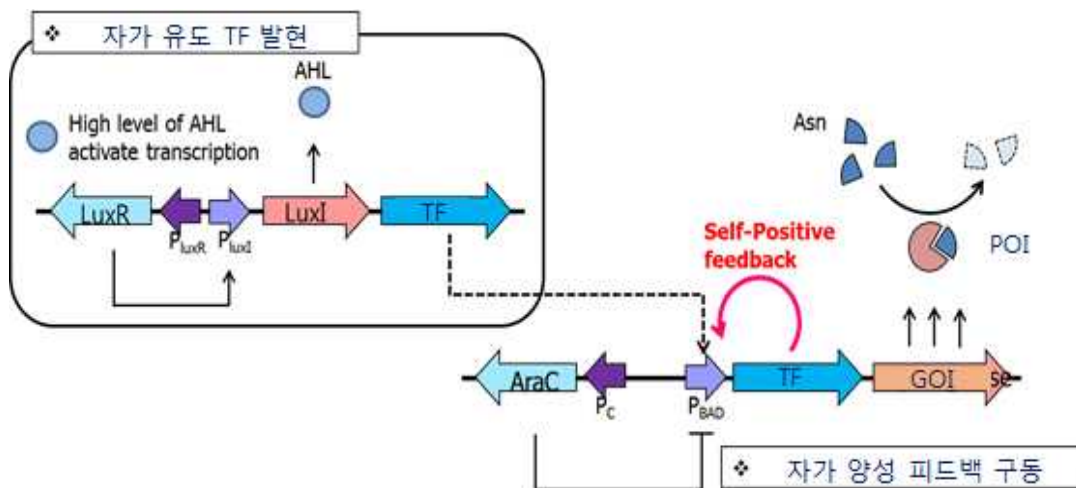


그림 3-14. Orthogonal factor가 접목된 자가발현 유도/지속 시스템 개념과 구동 모식도

- 자가유도/발현지속 시스템의 구현은 경제적인 측면이나 대량생산 가능성의 제고는 물론, 발현세포의 비균일성 (heterogeneous population)을 극복

□ 능동발현시스템을 장착한 대장균과 효모숙주 개발 및 발현공장 (cell factory)화

○ 신기능 발현모듈

- 각각의 부품과 orthogonal factor 는 기존 구성요소를 재설계하거나 유전체 정보를 이용한 mining 과정으로 제작 (그림 3-15)

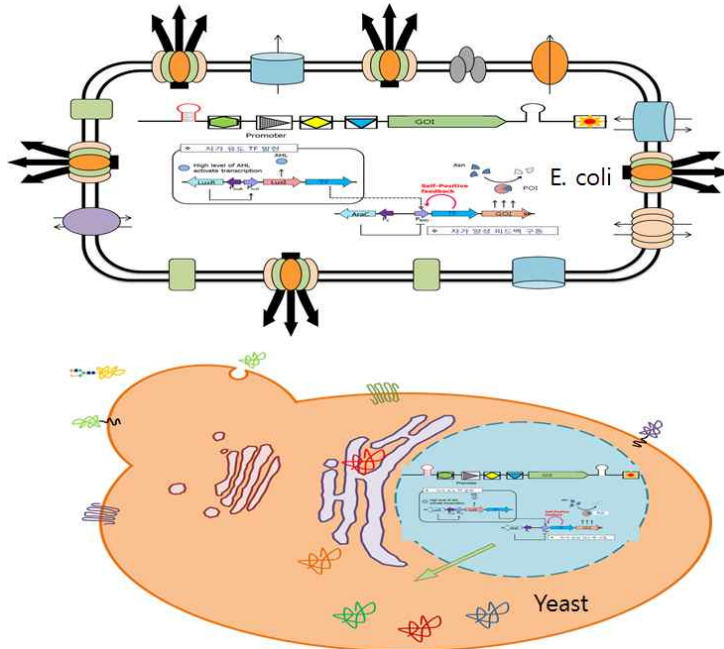


그림 3-15. 새로운 논리를 지닌 smart expression cassette 에 의해 발현이 조절되는 목적 유전자 (GOI, gene of interest)의 발현 유도시기를 자가조절 (auto-induction)하고 발현이 지속되는 self-positive feedback 시스템을 장착한 대장균과 효모 발현공장 모식도.

(5) 주요 연구개발 추진방법

□ 연구개발 추진체계

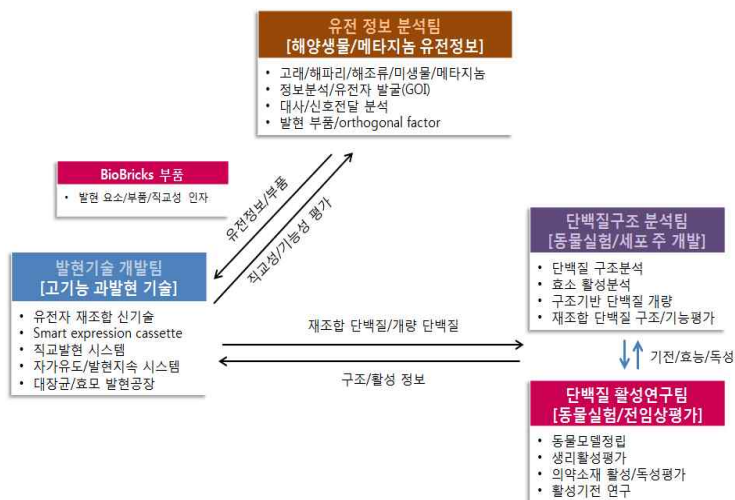


그림 3-16. 연구개발 추진체계 모식도

## 다. 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술

### (1) 기술개요

#### □ 정의

- 방사광을 이용하여 규명된 3차 구조를 기반으로 단백질의 기능을 향상시킬 수 있는 돌연변이 설계 개념을 확립함으로써 단백질 의약품의 질병 치료 효능을 개선함 (그림 3-17).

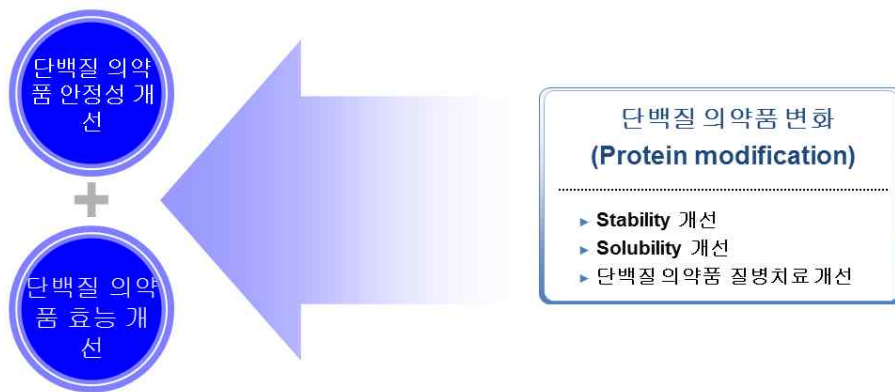


그림 3-17. 3차 구조를 기반으로 단백질의 기능을 향상

#### □ 개요

- 방사광과 고감도 Fast-read out 디텍터를 활용해서 기존에는 불가능했던 회절 실험 기법들을 개발하고 적용함으로써 동정된 단백질 의약품의 구조 분석 가능성을 극대화
- 표적 단백질의 생화학적 활성 데이터를 기반으로 3차 구조를 해석하여 단백질의 작용 기작을 분자수준에서 이해
- 단백질 의약품의 효능 및 안정성 개선을 위한 3차 구조 기반 돌연변이 설계 기술 및 engineering 전략 수립 (그림 3-18)

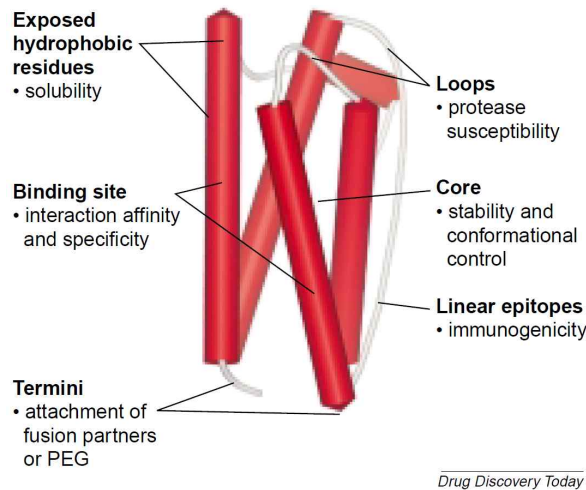


그림 3-18. 단백질 의약품의 합리적인 디자인 및 engineering 전략 (Marshall et al., 2003).

## (2) 개발 필요성 및 해결과제

### □ 개발 필요성

- 호르몬과 같은 분비형 단백질들은 세포표면 혹은 세포내의 수용체와 결합함으로써 기능을 발휘함. 분비형 단백질들의 의학적 효용가치를 높이기 위해서는 “ (1) 수용체에 대한 specificity 및 affinity” “ (2) 분비형 단백질 자체의 solubility와 stability”를 증진시켜야 됨.
- 이러한 기능 향상에 있어서 단백질의 고분해능 3차 구조 정보의 확보는 필수적임. 분비형 단백질과 수용체간의 상호작용 부위의 구조적 정보를 원자 수준에서 정확히 알 수 있다면 이 정보를 바탕으로 결합력을 증진시키는 돌연변이를 설계할 수 있음.
- 예를 들어, 새로운 수소 결합이나 salt bridge를 형성할 수 있는 아미노산을 도입한다면 결합력은 획기적으로 증가하게 됨.
- 또한 3차 구조 규명을 통해 단백질의 구조적 취약성을 확인하고 이를 교정한다면 안정성과 수용성이 증가된 돌연변이 단백질의 생산이 가능함.
- 예를 들면, 단백질의 hydrophobic core 부분의 빈 공간을 채울 수 있는 bulky 아미노산의 도입을 통해 안정성을 증가시키거나 단백질 표면에서 protease에 의해 공격받을 수 있는 부분의 구조를 단단하게 만들어 준다면 생체내 주입시 *in vivo* half-life를 증가시킬 수 있음.

□ 해결과제

- 표적으로 선택된 단백질의 고분해능 3차 구조를 적시에 규명할 수 있는가?
- 실험적으로 단백질 3차 구조 규명이 어려울 때 컴퓨터를 이용한 모델링을 통해 신뢰할 수 있는 구조 모델을 확보할 수 있는가?
- 3차 구조를 기반으로 단백질의 기능향상과 직결된 부위를 특정할 수 있는가?

(3) 개발 목표

□ 구조 기반 단백질의약품 효능 증대 기술 개발

- x-선 결정학을 이용한 단백질의 3차 구조 규명
- Homology 모델링을 통한 3차 구조 확보
- 3차 구조 분석을 통해 단백질의 활성, 안정성, 용해도를 제어할 수 있는 아미노산 잔기 특정
- 3차 구조 분석을 통해 단백질 중합체 경계면 특정 (Identification of oligomerization sites)
- 3차 구조 분석을 통해 바이오베터 제형시 융합단백질의 접합 위치 특정

(4) 주요 내용

□ 신규 기술 개발을 통한 단백질 구조분석 기법의 고도화

- 고해상도 회절 데이터 획득을 위한 실험 기법 개발: 단백질 결정으로부터 회절상을 획득할 때 해상도는 매우 중요한 의미를 가진다. 해상도에 따라서 3차원 구조 정보를 획득할 수 있느냐의 여부가 판가름 날뿐만 아니라, 구조의 정확도 및 정밀도를 의미한다. 따라서 고해상도의 회절 데이터를 획득하는 것은 매우 중요하며, 이를 위해서는 결정의 크기를 증가시키거나, 결정에 조사하는 빔의 세기를 증가시키면 된다. 또 다른 방법으로는 디텍터에 감지되는 회절점의 신호대잡음비(S/N ratio)가 가장 높아지는 방법으로 데이터를 수집하는 것이다.
- 상온 결정학 기법의 도입: 일반적으로 단백질 결정학에서는 방사선 손상을 최소화하기 위해서 냉각상태의 단백질 결정을 이용해서 회절 실험을 수행한다. 그러나 단백질 결정을 냉각하는 과정에서 결정성이 손상되는 사례는 매우 흔하게 접할 수 있다. 고감도의 Fast-read out 디텍터를 활용할 경우 기존에 비해서 상온 상태의 결정으로부터 10도 이상의 회절 데이터 측정이 가능할 것으로 예측된다

## □ 단백질 의약품의 실험적 삼차원 구조 결정

- 단백질 의약품의 삼차원 구조 모델링은 1차적 단계에 빠르게 구조 및 작동기작을 분석하는데 핵심적인 역할을 수행할 수 있다. 그러나 실제 단백질 의약품의 실험적인 삼차원 구조 결정이 보다 정확한 정보를 제공한다. 이를 위해서 단백질 구조 모델링과 함께 X-ray crystallography를 통한 삼차원 구조 결정과정이 동시에 수행되고 분석될 것이다.

## □ 단백질 의약품의 homology 구조 모델링을 통한 구조 분석

- 표적 단백질의약품의 활성 증대를 위해서 먼저 표적 단백질의 작동 기작 및 삼차원 구조와 아미노산 서열을 종합적으로 분석할 것이다. 이 과정에서는 표적 단백질 의약품과 아미노산 서열 및 작동기작이 비슷한 여러 종류의 단백질의 분석이 동시에 실시될 것이다.
- 이 과정에서 단백질의 구조를 prediction하고 모델링하는 방법이 사용될 것이다. 단백질 구조의 분석은 전혀 모르는 ab initio 방법이 아닌 sequence identity가 40%이상의 높은 유사도를 가지는 단백질들의 구조를 이용하여 homology 모델링이 이루어질 것이다. 이 과정에는 현재 사용될 수 있는 다양한 프로그램들을 쉽게 access 할 수 있다. 대표적인 프로그램은 아래와 같다(그림 3-19, 20).

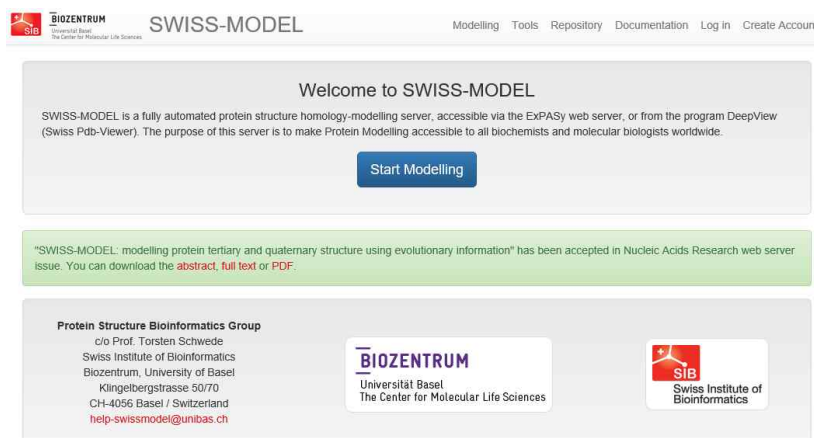
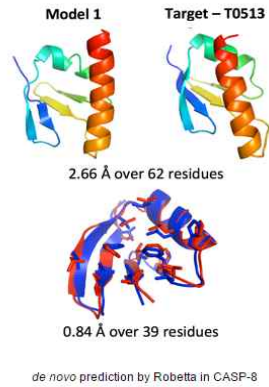


그림 3-19. SWISS-MODEL (swissmodel.expasy.org/)





**REGISTRATION**  
[ Register / Update ] [ Login ]

**DOCUMENTATION**  
[ Docs / FAQs ]

**SERVICES**  
Domain Parsing & 3-D Modeling  
[ Queue ] [ Submit ]

Interface Alanine Scanning  
[ Queue ] [ Submit ]

Fragment Libraries  
[ Queue ] [ Submit ]

DNA Interface Residue Scanning  
[ Queue ] [ Submit ]

**RELATED SITES**

Rosetta Commons  
Rosetta Commons ROSIE server \*NEW\*  
RosettaBackrub Server  
RosettaDesign Server  
Foldit  
Rosetta@home  
Human Proteome Folding Project  
Rosetta@Cloud

그림 3-20. ROBETTA (<http://robetta.bakerlab.org/>)

- 위의 homology 모델은 1차적으로 단백질 의약품의 안정도 및 활성 부위를 비슷한 아미노산 서열의 단백질들과 비교 분석하면서 protein engineering을 수행하는데 사용하게 된다.

□ 단백질의약품 효능 증대 기술 개발

- 3차 구조를 분석하여 단백질 의약품은 활성, 안정성, 체내 지속성, 체내 흡수성을 증진시킬 수 있는 돌연변이 기술을 개발 (그림 3-21)

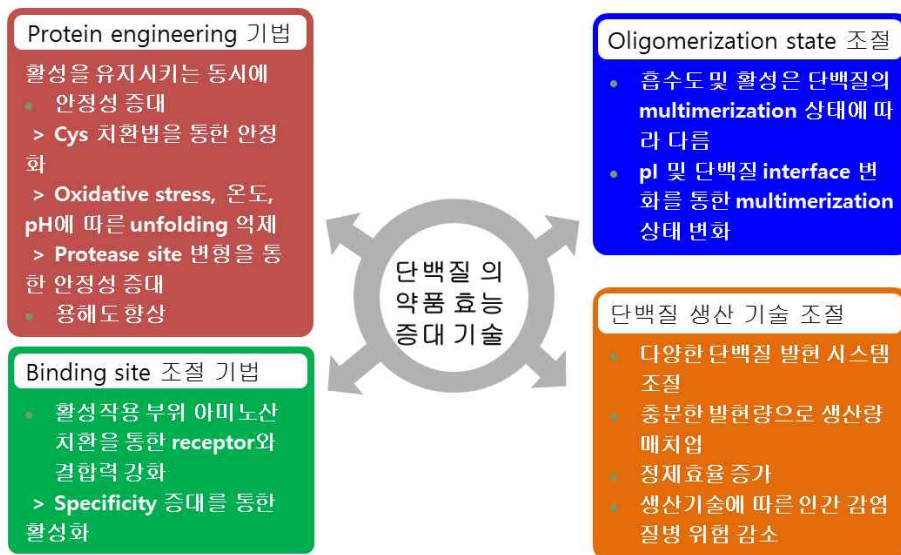


그림 3-21. 단백질 의약품 효능 증대 기술

### (5) 주요 연구개발 추진방법

#### □ 연구개발 추진체계

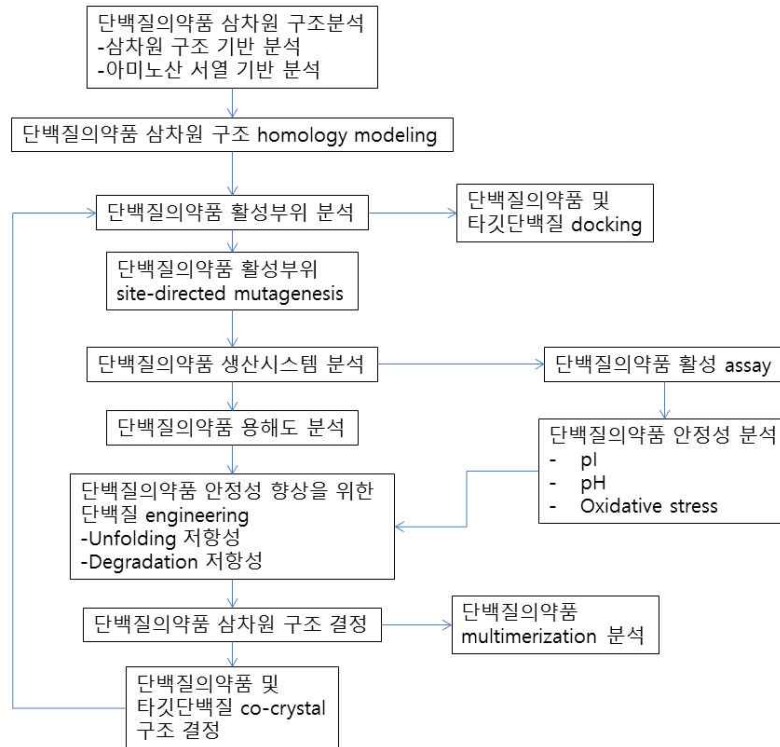


그림 3-22. 연구개발 추진체계 모식도

### 라. 해양단백질 활성 발굴 및 탐색 기술

#### (1) 기술개요

##### □ 정의

- 해양생물 특성을 이용한 신규 해양단백질 치료제 발굴 및 개량된 해양단백질 치료제의 활성 평가

##### □ 개요

- 해양단백질의 신규 기능을 연구하여 고부가가치 신개념 단백질 치료제 (first-in class 신약)로 개발가능한 해양단백질을 발굴
- 생물정보학 및 단백질공학 기술로 개발/개량된 치료 및 향장 소재 단백질의 활성, 안정성 및 독성을 평가하여 비임상 후보 및 향장소재 도출

## (2) 개발 필요성 및 해결과제

### □ 개발 필요성

- 생정보 분석으로부터 발굴된 유용 정보의 활용 가능성 평가시스템 개발 필요
  - 생정보 분석 결과가 세포 및 동물을 이용한 활성 평가와 긴밀히 연결되어 있어야 유용성 여부 판단이 가능
  - 해양포유류 세포를 이용한 실험을 통해 접근성이 떨어지는 해양생물 단백질의 기능 및 작용 기전을 정확히 판단 가능
- 해양단백질유래 바이오메디컬 소재 활성 평가 인프라 구축
  - 신개념, 고부가가치 first-in class 신약 개발을 위해 해양단백질 바이오메디컬 소재의 새로운 활성을 발굴, 비교 평가하는 동물세포 및 동물 시스템 구축이 필요
  - 지속적이고 성장 가능한 연구환경 확립을 위한 해양세포생물학 전문가 양성 필요

### □ 해결과제

- 해양생물의 저산소 및 대사성질환 저항성, 빠른 상처치유 등의 특징을 나타내는 원인 단백질을 발굴
- 해양단백질 작용 기전 발굴 및 활성 검증을 위한 시스템 개발
- 해양단백질 바이오메디컬 소재 개발을 위한 세포 및 동물모델 시스템 구축

## (3) 개발 목표

- 해양단백질 신규 활성 및 작용기전 발굴
- 해양단백질 치료제 (바이오베터), 항장소재 활성 검증
- 동물모델 이용 유효성 및 독성 평가

## (4) 주요 내용

- 해양단백질 신규 활성 및 작용기전 발굴
  - 대사성질환 관련 해양단백질 신규 활성 및 작용기전 발굴

- 고령화와 생활습관의 변화로 당뇨, 지방간 등의 대사성질환 환자가 급격히 증가하고 있음. 특히 대사성질환은 선진국형 질병에서 아시아, 아프리카, 호주, 중남미 등의 의약품 신흥국 중심으로 시장이 확대되고 있음.
- 대사성질환은 심혈관계 질환, 신장 기능 이상, 시력 상실, 신경퇴화 등의 합병증을 수반하며 삶의 질 하락과 사망률 증가에 직접적인 원인이 됨
- 현재까지 개발된 대사성질환 치료제는 증상 개선에는 효과가 있으나 질병을 근본적으로 치료하거나 질환의 진행을 막지는 못함.
- 비만은 대사성질환의 주요 인자임. 비만을 억제하는 방법으로는 식욕억제, 열량성분 흡수 저해, 체내 대사작용 촉진이 있음. 식욕억제제가 가장 많이 개발되었지만 식욕억제를 일으키는 약물들은 심각한 심혈관계나 신경계 부작용으로 인해 시장에서 퇴출되었음. 현재 지방흡수 저해제인 올리스타트 (orlistat, Xenical)가 가장 많이 사용되고 있으나 탄수화물 과다 섭취로 인한 비만에 대한 해결책은 없음.
- 해양포유류는 많은 양의 체지방을 갖고 있음에도 불구하고 대사성질환에 걸리지 않음. 최근 중등도 비만을 가진 사람이 저체중인 사람보다 사망 위험률이 낮다는 연구 결과가 연이어 밝혀지면서 비만 자체를 억제하는 것보다 비만이 대사성질환으로 진행되는 것을 막는 연구가 활발해지고 있음
- 식욕억제나 영양분 흡수 억제를 통하지 않고 생체대사증진을 통해 흡수한 에너지를 효율적으로 사용되도록 하여 비만을 저해할 수 있는 새로운 기전의 비만 치료제 개발이 필요함.
- 비만을 억제하지는 못하더라도 비만이 대사성질환을 유발하는 것을 효율적으로 저해할 수 있는 치료제 개발이 필요함
- 체지방은 백색지방과 갈색지방으로 나뉘며 백색지방은 지방을 저장하는 창고이며 성인이 갖고 있는 대부분의 지방이 백색지방임. 갈색지방은 지방을 태워 열을 발생시키는 지방 발열 용광로의 역할을 함. 사람의 경우 아기들만 목과 어깨, 등의 일부에 갖고 있는 것으로 알려졌으나 최근 PET-CT 촬영기술의 발달로 어른도 갈색지방을 소량 갖고 있음이 확인됨.
- 최근 백색지방을 갈색지방으로 전환시켜 비만과 대사성질환을 해결하려는 연구가 활발하게 진행 중임 (그림 3-23)

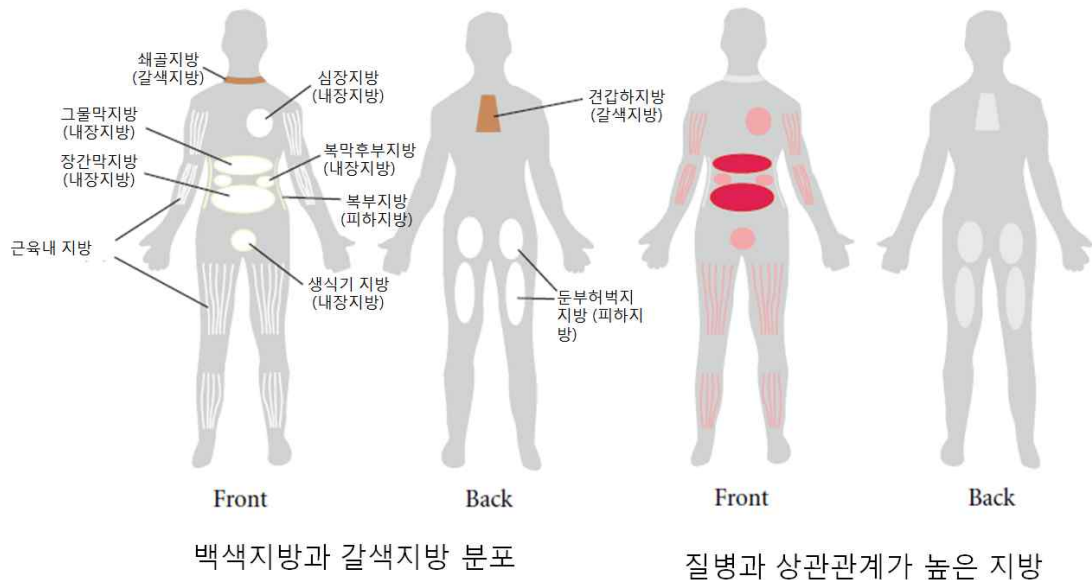


그림 3-23. 지방의 분포와 질병과의 상관관계. 질병위험도가 높은 지방은 붉은색으로 표시됨 (2011, J. Obesity)

- 해양포유류는 표피 밑에 blubber라는 5 ~ 30 cm 정도의 두꺼운 지방층을 갖고 있으며, 일부 해양포유류는 blubber의 무게가 체중의 50%에 해당되기도 함. 최근 고래 연구를 통해 Blubber의 가장 안쪽층에 갈색지방이 분포하고 있음이 밝혀짐 (2015, Plos One). 해양포유류가 백색지방을 갈색지방으로 효율적으로 전환시키는데 관련된 호르몬을 밝히면 인간의 비만과 비만에 따른 대사성질환 치료에 큰 도움을 줄 수 있는 호르몬 단백질 제제를 개발할 수 있음
- 백색지방도 부위별로 질병 위험도가 다름. 복부 내장지방이 가장 대사성질환 유발 위험도가 높으며, 심장 및 생식기 지방, 근육내 지방도 질병 유발과의 연관성이 있는 것으로 나타남. 둔부 및 허벅지의 피하지방은 백색지방임에도 불구하고 대사성 질환을 유발하지 않음.
- 해양포유류의 체내지방은 모두 피하지방임. 해양포유류 연구를 통해 지방축적이 피하에만 일어나는 기전을 알아내면 새로운 대사성질환 치료법을 제시할 수 있음.
- 해양생명정보 분석을 통해 발굴된 해양포유류 특이적 단백질의 작용기전을 동물세포를 이동하여 연구함.
- 대상 단백질 발현억제 및 과발현시 세포내 단백질들의 발현양상 변화 및 단백질 상호작용 변화를 파악하고 다양한 질병모델 시스템에서 활성 검증
- 해양과 인간 재조합 단백질의 활성 비교 연구를 통하여 선도물질 개발
- 동물 효능실험 및 독성 검증실험을 통해 비임상 후보물질 개발

## ○ 상처치유 관련 신규 바이오메디컬 소재 개발

- 해양포유류는 매우 빠른 상처 치유능 보유
- 상처치유는 지혈 및 세균 감염을 막기 위한 혈액응고단계, 감염된 세균과 죽은 세포를 제거하며 상처 치유에 필요한 세포를 불러들이기 위한 염증반응단계, 혈관신생, 콜라겐 축적, 섬유아세포 증식 및 육아조직 형성, 상피세포 증식 및 표피화 진행, 상처 축소 등을 포함하는 세포증식 단계, 그리고 역할을 다한 세포의 사멸과 콜라겐의 재배열을 포함하는 성숙 (리모델링) 단계로 구성된 복잡한 과정임
- 이런 단계들은 내, 외부적 요인에 의한 영향에 민감하며, 이런 단계 중 한 부분이라도 적절히 진행되지 못하면 만성 상처로 남거나 흉터가 남게 됨. 특히 당뇨, 혈관질환, 염증반응, 노화에 따른 대사 결핍이 만성 상처 형성을 유발하는 인자로 알려져 있음
- 상처치유는 물리적 손상, 화상, 위궤양, 항암치료 후 궤양 등의 치료에 필요한 빠른 상처 치유 기술과 수술이나 성형 후 흉터 없이 낮게 하는 기술이 요구됨
- 상피세포성장인자 (EGF), TGF $\alpha$ , 혈관내피세포성장인자 (VEGF), 혈소판유래성장인자 (PDGF), 섬유아세포 성장인자 (FGF1, FGF2), 케라틴세포성장인자 (KGF) 등은 상처치유를 촉진한다고 알려짐
- 해양동물모델 세포 및 조직을 이용하여 상처 치료에 관계된 새로운 단백질의 발현 연구
- 동물세포배양을 이용하여 신규 발견된 단백질의 작용 기전을 밝힘
- 인공세포모델 등을 활용하여 사람 단백질과 활성 비교 검증
- 동물장기모델 등을 활용하여 독성 검증
- 비임상 후보물질 도출

## ○ 저산소 저항성 관련 해양단백질 신규 활성 발굴

- 해양포유류는 인간이나 다른 육상 포유류와는 달리 깊고 오래 잠수하도록 진화하여 왔으므로 저산소에 대한 저항성을 가지는 분자적 기전을 갖고 있음
- 저산소증은 뇌졸중, 심근경색 등 산소 공급이 원활하지 않을 때 우리 몸의 20%의 산소를 사용하는 뇌조직에 치명적 손상을 초래함.
- 암세포의 전이, 당뇨병의 악화, 동맥경화, 수면 무호흡, 간질발작 등 각종 질환에 저산소가 관련되어 있음



- 해양생물의 저산소 저항성 원인 단백질을 발굴하면 신개념 치료제를 개발할 수 있음
- 해양포유류 조직별 RNAseq 분석, 해양포유류 세포를 이용한 저산소 실험 및 RNAseq 분석, 단백질 상호작용분석 등을 통하여 저산소 저항에 관련된 단백질 발굴
- 저산소 세포 모델에서 해양단백질과 인간 단백질의 활성 비교 분석
- 인간 단백질과의 차이점 비교 분석, 구조 모델링 등을 통해 인간 단백질 개량
- 저산소 동물 모델과 질병 모델에서 활성 및 독성 분석, 비임상 후보 도출

□ 해양단백질 치료제(신규, 바이오베터), 항장소재 활성 검증

○ 세포성장 촉진 단백질 활성 검증 (표 3-2)

- 고령화에 따른 근육, 신경, 피부 등의 노화가 각종 질병의 근원이 되고 있음.
- 세포성장인자로 불리는 세포성장 촉진 단백질들은 세포표면 수용체를 통하여 신호를 전달함으로써 세포의 증식, 사멸, 분화를 조절함.

표 3-2. 세포 성장인자와 기능

세포 성장인자	Full name	기능
EGF	Epidermal Growth Factor	다양한 세포들의 증식 촉진(상피세포)
FGF	Fibroblast Growth Factor	다양한 세포들의 성장, 증식 및 분화 촉진 (섬유아세포, 케라틴 생성세포)
KGF	Keratinocyte Growth Factor	케라틴 생성세포 증식 및 분화 촉진
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor	섬유아세포, 내피세포 증식, 혈관성숙 촉진
HGF	Hepatocyte Growth Factor	상피세포, 내피세포 증식
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	내피세포 이동, 증식, 생존 촉진
NGF	Nerve Growth Factor	신경세포 증식 및 분화
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I	다양한 세포들의 증식 촉진
BMP	Bone Morphogenic Protein	뼈 세포의 증식 및 분화
TGF- $\alpha$	Transforming Growth Factor- $\alpha$	간세포와 생식세포 증식, 항균펩타이드 발현, 상처치료 촉진
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$	뼈와 연골세포의 증식 및 분화

- 세포성장인자들은 기능이 떨어진 세포를 자극하여 세포 분열을 촉진시킴으로서 노화된 세포를 건강한 세포로 바꾸어 줌.
- 상처나 병증 부위에 세포성장인자를 공급하면 세포의 성장 및 조직 재생을 촉진하여 상처 부위의 회복을 빠르게 하고, 노화된 피부에 세포성장인자를 공급하면 세포 증식

- 과 콜라겐 생성을 촉진시켜 주름개선 및 피부 탄력 개선을 유도함.
- 탈모 부위에 성장인자를 공급하면 탈모를 방지하고 발모를 촉진함.
- 세포성장인자 개발시 해결 과제는 생산성 및 활성 향상, 보관상 또는 생체 투여시 안정성 향상임.
- 상처치유 등에 뛰어난 능력을 보이는 해양생물유래 세포성장인자의 특이성을 인간 유래 성장인자의 구조에 반영함으로써 보다 안정적이거나 (단백질 체내 반감기 증가) 활성이 뛰어난 성장인자를 개발할 수 있음
- 항체 Fc, albumin, PEG 등을 결합하여 시험관 내, 생체 안전성을 향상시킨 성장인자의 활성 및 독성 검증
- 동물세포에 해당 성장인자 수용체를 과발현하여 성장인자의 효능 분석
- 삼차원 피부세포 배양, 인공피부시스템, 3T3 동물세포를 이용한 neutral red uptake phototoxicity test
- 피부 각질 투과도 검증
- 기능성 향장제 소재 개발

#### □ 동물모델 이용 유효성 및 독성 평가

##### ○ 항당뇨 후보물질군의 유효성 평가

- streptozotocin이나 alloxan과 같은 베타세포 독성물질을 이용하여 사람의 1형 및 2형 당뇨 동물 모델에서 유효성 검증
- db/db mouse (제2형 당뇨병모델), ob/ob mouse (제2형 당뇨병모델, 비만형), Non-obese diabetic (NOD) mice (제1형 당뇨병모델), GK(Goto-Kakizaki) rat 등을 사용하여 유전적 소인에 의한 당뇨병에 대한 치료효과를 평가함
- 공복혈당, 식후 2시간 혈장 포도당농도, 내당능 및 당화혈색소, 인슐린 농도, C-peptide농도, 췌장 베타세포에서의 인슐린 peptide 및 RNA 발현농도, glucose transporter (GLUT) 발현, alpha glucosidase 활성도 측정 등의 바이오마커 측정을 이용해 동물에서 유효성 평가

##### ○ 항비만 후보물질군의 유효성 평가

- 고지방 식이를 통한 DIO (Diet-induced Obesity) 동물모델, 시상하부 복내측 (ventromedial)부분의 손상으로 유발된 비만 동물모델, ob/ob mouse, db/db mouse, fa mouse, fa/fa Zucker rat, OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) rat 등을 이용한 단일 유전자 변이 동물모델 (monogenic animal model)을 사용하여 비만개선 후보물질

### 유효성 평가

- 항비만 후보물질의 유효성 평가를 위해 체중 및 체지방 측정을 통한 체질량지수 (BMI) 계산, 체지방을 비교를 통한 비만수치 비교, 내장지방에서 분비되는 Leptin, Adiponectin, Restin, TNF- $\alpha$ , FFA(Free fatty acid) 등의 혈중 특이 단백질의 농도 및 분포 비교
- 저산소 저항성 후보물질군의 유효성 평가
  - 저산소 저항성 후보물질의 작용 기전과 적용 질환에 따른 동물모델 선정
  - 혈관내 중대뇌동맥 폐쇄술 (Intraluminal MCA occlusion model), 혈전색전 모델 (Thromboembolic model), 비혈전성 색전모델, 수술적 중대뇌동맥 폐쇄모델, 광화학적으로 유도된 혈전 모델, endothelin에 의해 유도된 중대뇌동맥 폐쇄 모델 등을 활용한 쥐(rat)을 이용한 뇌경색모델 이용 후보물질 유효성 검증
  - 자가혈액 주사모델, 박테리아 콜라겐분해효소 주입모델, 풍선확대술모델, 뇌혈관분리 모델 등을 이용한 뇌출혈모델을 통한 후보물질 유효성 검증
- 상처치유 후보물질군의 유효성 평가
  - 절개모델 (incisional wound), 적출모델 (excisional wound), dead space model, 화상모델 등을 이용한 급성 상처 모델 이용 후보물질 활성 평가
  - 당뇨, 비만, 면역학적 원인 등으로 인한 상처치유 지연 모델 이용 후보물질 활성 평가
  - 허혈, 괴사, 궤양 등으로 인한 만성 상처 모델 등을 이용하여 피부상처 치유 후보물질의 동물 활성 평가
- 노화방지 항장제 후보물질군의 유효성 평가
  - 삼차원 피부세포 배양을 통한 노화방지 후보물질 투과성 및 유효성 평가
  - 3T3 동물세포주를 이용한 광독성 검사
- 동물 이용 후보물질 독성, 안정성, PK, PD, PoM, PoC 예비평가
  - 비임상 진입 전 신약개발의 성공률을 높이기 위해 실험동물을 이용한 독성, 안정성, 약동/약력학 예비평가 필요
  - GLP 수준의 동물시설에서 비임상 수준의 독성 및 안정성 테스트 및 약동학/약력학 연구
  - 임상에서의 Proof of Mechanism (PoM) 및 Proof of Concept (PoC) 개념 확립

## (5) 주요 연구개발 추진방법

□ 연구개발 추진체계

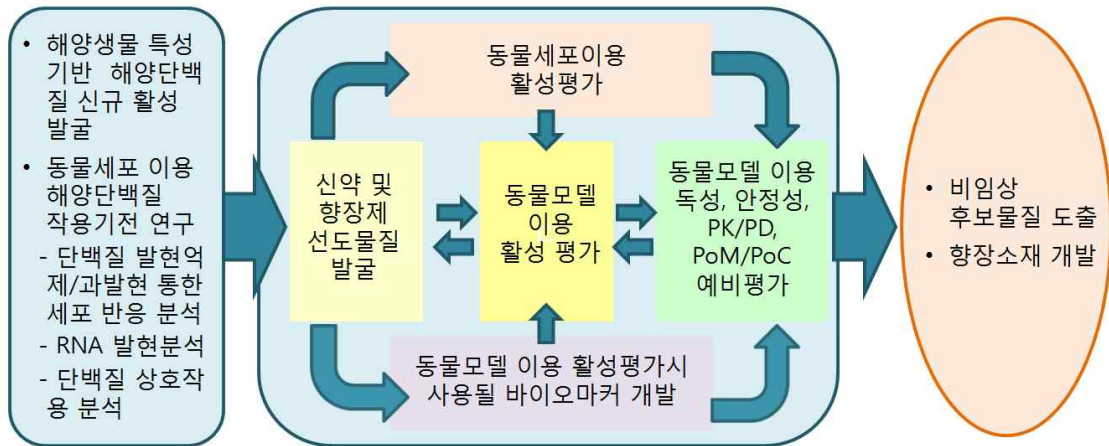
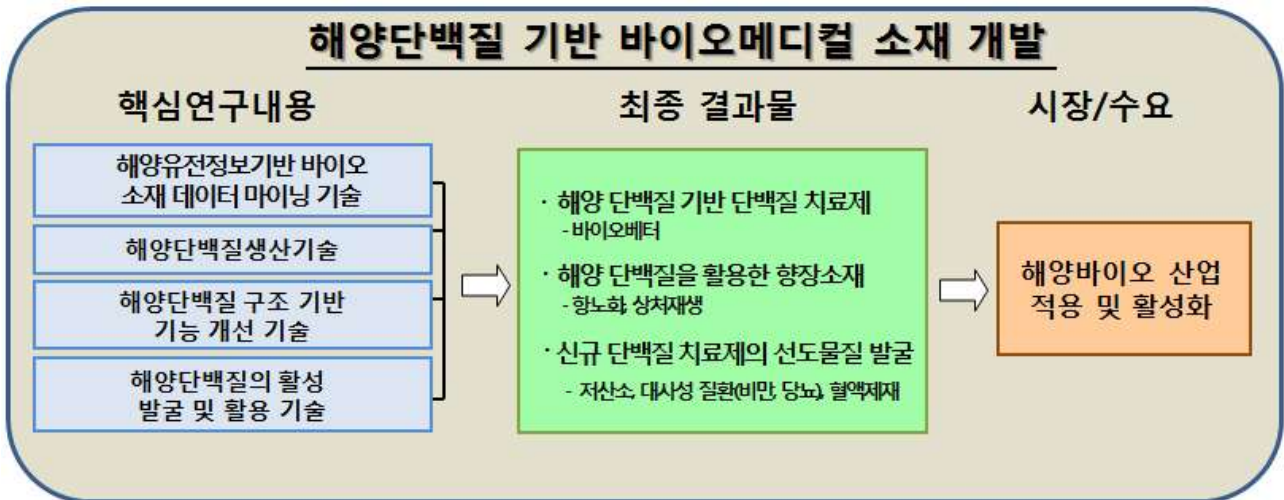


그림 3-24. 연구개발 추진체계 모식도

3 추진계획 및 전략

가. 실행 로드맵



주요연구내용	1차년 (2017)	2차년 (2018)	3차년 (2019)	4차년 (2020)	5차년 (2021)	6차년 (2022)
해양유전정보기반 바이오소재데이터 마이닝 기술		유전정보분석 인프라시스템 구축				
		해양유전체분석 단백질 정보 마이닝 기술				
		단백질소재의 인실리코 특성검증 기술				
해양단백질 생산기술		해양단백질 발현 시스템 구축				
		해양단백질 분리공정 기술				
		해양단백질 가용화				
					해양단백질 대량생산기술 개발	
해양단백질 구조기반 기능개선 기술			유전정보분석 인프라시스템 구축			
			해양유전체분석 단백질 정보 마이닝 기술			
해양단백질의 활성 발굴 및 활용기술			유전정보분석 인프라시스템 구축			
			해양유전체분석 단백질 정보 마이닝 기술			
			단백질소재의 인실리코 특성검증 기술			

## 나. 추진 전략

### □ 기초부터 응용·실용화 연구로의 전주기적 통합 연구 시스템 구축

- 주관기관을 중심으로 핵심기술/요소기술별 과제를 구성하고 과제 간 유기적 연계를 통한 연구의 효율성을 제고

### □ 다양한 국가연구개발사업과의 협력 체계 구축

- 해양생명공학기술개발사업 (기탁등록보존기관), 다부처유전체사업 (해양·수산생물 유전체 정보 분석 및 활용 기반연구) 과제와의 긴밀한 협력 체계 구축

### □ 다학제간 융·복합 연구 추진

- 생물정보학 (Bioinformatics), 효소학 (enzymology), 구조생물학 (Structural biology), 세포생물학 (Cell biology) 분야 등 다학제간 연구체계 수립

### □ 기술 사업화 중심의 연구단 운영 시스템 구축

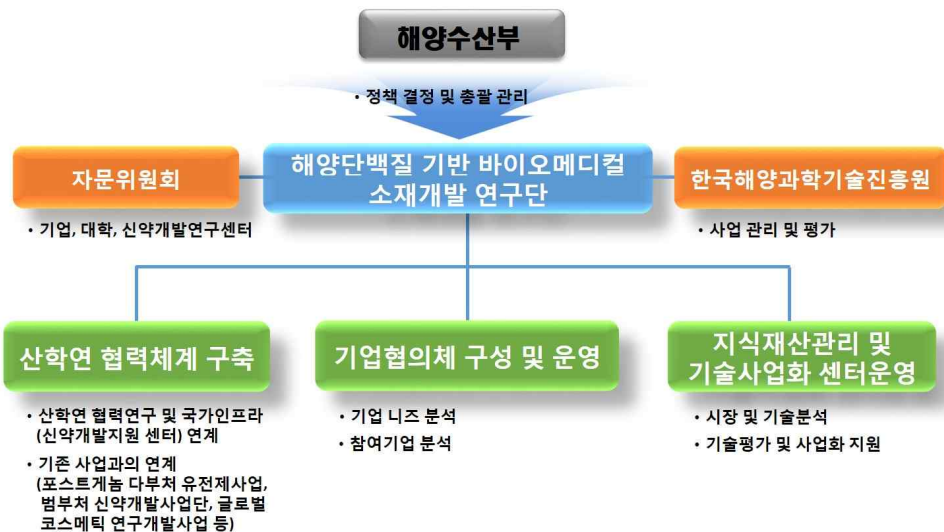
- 지식재산관리를 위한 외부 전담 변리업무 지원팀을 운영하여 시장 분석 및 기술 분석, 기술 평가 지원 업무를 담당
- 연구 개발 소재 선정에서 기업의 수요를 반영하고 협동 혹은 위탁 형태로 연구에 기업을 참여시켜 개발된 기술이 사업화로 연계되도록 운영.



### 다. 추진 체계

#### □ 사업 추진 체계; 기술 사업화 중심의 연구단 운영 시스템 구축

- 기업협의체 구성 및 운영
  - 기업협의체를 구성하고 운영하여 연구 개발 소재 선정에서 기업의 수요를 반영하고 협동 혹은 위탁 형태로 연구에 기업을 참여시켜 개발된 기술이 사업화로 연계되도록 운영.
- 지식재산관리 및 기술사업화 센터 운영
  - 지식재산관리 및 기술사업화 자문위원회(외부 전담 변리업무 지원팀)를 운영하여 시장 분석 및 기술 분석 (FTO 분석 등), 기술 가치 평가 지원 업무를 담당



#### □ 연구개발 추진 체계

- 표적 단백질의 효율적 개발을 위해 각 세부과제가 통합적으로 긴밀히 연계하여 추진





## 라. 운영 전략

- 연구단 형태로 구성되며 목적 지향적 운영으로 성과물 도출에 최적화된 형태로 구성
- 연구사업의 총 연구기간은 6년으로 구성
- 주관기관은 연구의 수월성을 극대화하기 위해 전체 연구를 통합 관리함
  - 각 기술 분야별 책임자들과의 정기적이고 개방적인 협의를 통해 연구방향, 세부 연구 목표 (연구 후보 단백질)를 설정.
  - 활성 검증 시스템을 구축하며 분자세포생물학적 기초 연구 수행을 통해 신규 후보 단백질을 발굴.
  - 연구과제별로 구체적인 정량적 연구목표를 설정하고 이를 기준으로 단계별 평가 실시

## 4 투자 계획

### 가. 배경

- 해양단백질 기반 바이오메디컬소재 개발은 원천기술 확보로부터 비임상후보물질 도출을 목표로 하기 때문에 유사한 연구 지원 사례가 없음.
  - 미래창조과학부 바이오·의료기술개발사업과 대구경북·오송 첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터에서 주관하는 R&D 지원사업의 연구개발비를 참고하여 타당한 전체 예산을 산출

### 나. 사례 비교

- 미래창조과학부 바이오·의료기술개발사업
  - 2013년부터 2018년까지 신약후보물질 발굴 및 최적화 사업
  - 비임상 단계 진입이 가능한 1종 이상의 후보물질 도출을 목표로 함
  - 연간 10억원 이내 5년까지 지원

□ 보건복지부 R&D 지원사업

- 대구경북·오송 첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터에서 주관
- 신약개발을 위한 지원 최적화 사업
- 후보 물질 개발 사업 : 과제당 6억원 이내 3년 이내 지원  
기반기술 개발 : 과제당 5억원 이내 3년 이내 지원

다. 소요 예산

□ 개요

- 6년간 총 240억원 소요

(단위:억원)

연도/연차 소요 내역	2017 1년차	2018 2년차	2019 3년차	2020 4년차	2021 5년차	2022 6년차	합계
해양단백질의 활성 발굴 및 활용	27	17	17	20	25	30	135
해양유전정보기반 바이오소재 데이터 마이닝	6	5	5	4	4	4	27
해양단백질 생산	7	6	6	5	5	5	33
해양단백질 구조 기반 기능 개선	10	7	7	6	6	6	45
<b>합 계</b>	<b>50</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>45</b>	<b>240</b>

□ 연구 과제별 산출 근거

- 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술

내역	1년차	2년차	3년차	4년차	5년차	6년차
연구원 인건비	3억원	3억원	3억원	3억원	3억원	3억원
인프라구축용 고성능서버 3억원 계산용 서버 2대 1억원 x 2	3억원	-	-	-	-	-
서버 유지 및 업그레이드	-	1억원	1억원	1억원	1억원	1억원
프로그램 구입 및 DB 구축 (면역원성 관련)	-	1억원	1억원	-	-	-
<b>합 계</b>	<b>6억원</b>	<b>5억원</b>	<b>5억원</b>	<b>4억원</b>	<b>4억원</b>	<b>4억원</b>

○ 해양 단백질 생산 기술

내역	1년차	2년차	3년차	4년차	5년차	6년차
인건비	2억	1.5억	1.5억	1억	1억	1억
장비 구축	2억	1억	-	-	-	-
단백질 발현 개선	2억	2억	2억	1억	1억	1억
단백질 분리 및 정제	1억	1.5억	2.5억	-	-	-
단백질 대량생산	-	-	-	3억	3억	3억
합계	7억원	6억원	6억원	5억원	5억원	5억원

- 1-2년차까지는 장비 구축 비용이 포함됨.

○ 해양단백질 구조기반 기능 개선 기술

내역	1년차	2년차	3년차	4년차	5년차	6년차
인건비	3억	3억	3억	3억	3억	3억
결정화 자동화 장비 & 단백질 정제 장비	3억	1억	1억	1억	1억	1억
단백질 구조 규명 및 모델링을 위한 고성능 컴퓨터	1억	-	-	-	-	-
방사광을 이용한 회절 실험, 구조 규명, 단백질 구조 모델링	2억	2억	2억	1억	1억	1억
구조기반 돌연변이 설계 및 생화학적 특성 분석	1억	1억	1억	1억	1억	1억
합계	10억원	7억원	7억원	6억원	6억원	6억원

○ 해양단백질의 활성 발굴 및 활용 기술

내역	1년차	2년차	3년차	4년차	5년차	6년차
인건비	7억원	7억원	7억원	7억원	9억원	9억원
해양단백질 신규 활성 발굴	8억원	5억원	5억원	5억원	3억원	2억원
해양단백질 활성 검증	8억원	3억원	3억원	5억원	5억원	8억원
질병 모델 시스템 구축 및 활성평가	3억원	1억원	1억원	2억원	7억원	10억원
운영비	1억원	1억원	1억원	1억원	1억원	1억원
합계	27억원	17억원	17억원	20억원	25억원	30억원

- 해양단백질 신규활성 발굴을 위한 활성검증용 장비 구축, 세포 및 질병 모델시스템 구축을 위해 초기에 인프라 구축에 투자되어야 하므로 첫해는 27억원 예산 배정.

- 5-6차년도에는 후보물질 활성검증을 위한 동물실험이 증가에 따른 연구비 증액 필요.

## 제4장 사업 타당성 분석

### 1 정책적 타당성 검토

#### 가. 국정 운영과의 부합성

- 박근혜 정부의 국정운영 비전/기조에서 국민행복과 국가발전이 선순환하는 새로운 패러다임의 시대(국정비전) - 일자리 중심의 창조경제(국정목표\_1) - 일자리 창출을 위한 성장동력(전략\_2), 창의와 혁신을 통한 과학기술 발전(전략\_4) - 해양 신성장 동력 창출 및 체계적 해양관리(국정과제\_13), 국가 과학기술 혁신역량 강화(국정과제\_24)에 본 연구개발 계획이 해당 (그림 4-1)

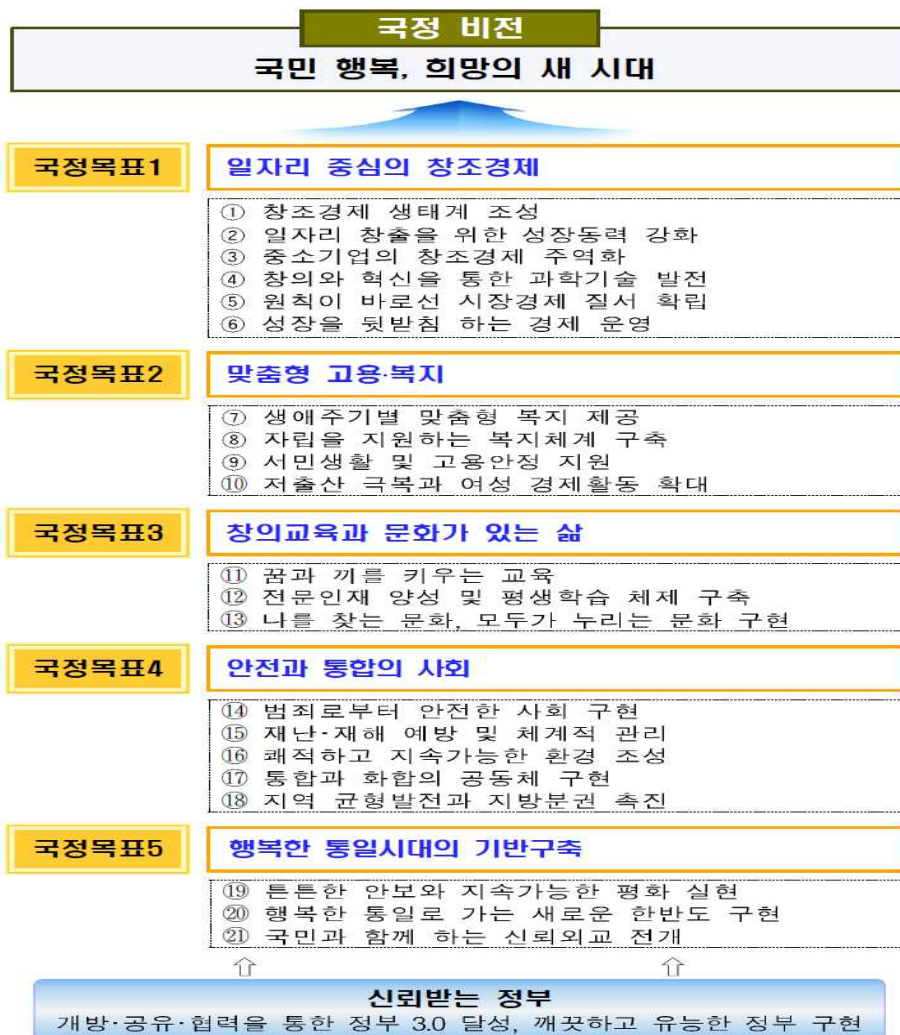


그림 4-1. 박근혜 정부 국정 비전 및 국정 목표

## 나. 정부 정책과의 부합성

### □ 제3차 과학기술기본계획(2013~2017)

- 과학기술 분야의 최상위 국가정책은 과학기술기본법 제7조에 의거 수립하는 『과학기술기본계획』 임.
- 해양수산분야의 경우 20대 추진과제에 ‘해양수산의 미래산업화’ 과제가 포함되어 있고, 이와 관련된 30개 중점 국가전략기술에 ‘첨단소재 개발’, ‘유용 유전자원 이용기술’이 포함되어 본 연구가 이에 부합함.

### □ 2020 해양과학기술로드맵 (2012~2020)

- 장기적 비전 및 목표를 제시하고 효과적인 추진을 위해 2011년 수립됨.
- 4대 이슈와 이에 대응을 위한 13대 전략기술 및 50대 중점과제를 선정함.
- 이슈(해양산업진흥)-전략기술(해양산업신소재)의 중점과제에 “해양생물유래 산업신소재 기술”이 본 연구 개발 내용과 부합함.

### □ 2020 해양수산 R&D 중장기계획 (2014~2020)

- 「국민의 꿈과 행복을 실현하는 창조형 해양수산 과학기술」을 비전으로 3대 전략 및 12대 실행전략을 설정
- 12대 실행전략 중 해양수산생명자원의 산업화 촉진 분야에 포함된 해양수산생물 유래 바이오메디컬소재 개발이 본 연구 개발 내용과 부합함.

### □ 2016년 해양수산부 R&D 기본방향

- 해양산업 비중을 2014년 6%에서 2020년 8%, 2030년 10%로 높이는 비전을 제시
- 본 연구과제는 3대 R&D 전략 중 창조형 해양수산 산업 육성에 부합함.

## 2 기술적 타당성 검토

### 가. 기존 연구사업과의 중복 및 연계성

#### (1) 기존 연구사업과 연계

##### □ 해양수산부 해양생명공학기술개발사업

- ‘해양·극한생물분자유전체사업’과 ‘포스트 게놈 다부처유전체사업’을 통해 축적된 해양 유전 정보를 본 연구과제의 기본 DB로 활용하여 연계

##### □ 한국해양생물자원관

- 세계 해양생물자원을 확보하고, 국내외 해양생물자원의 수집 · 보존 · 연구 · 전시 · 교육을 위해 설립.

##### □ 범부처 전주기 신약개발사업 (범부처신약개발사업단)

- 미래창조과학부, 산업통상자원부, 보건복지부가 공동으로 신약개발 전단계에 걸쳐 우수한 프로젝트를 발굴하고 일관성있게 연속적으로 지원
- 임상단계까지 지원하는 사업으로 본 연구사업에서 비임상 후보물질 도출 이후 연계하여 임상 시험 가능

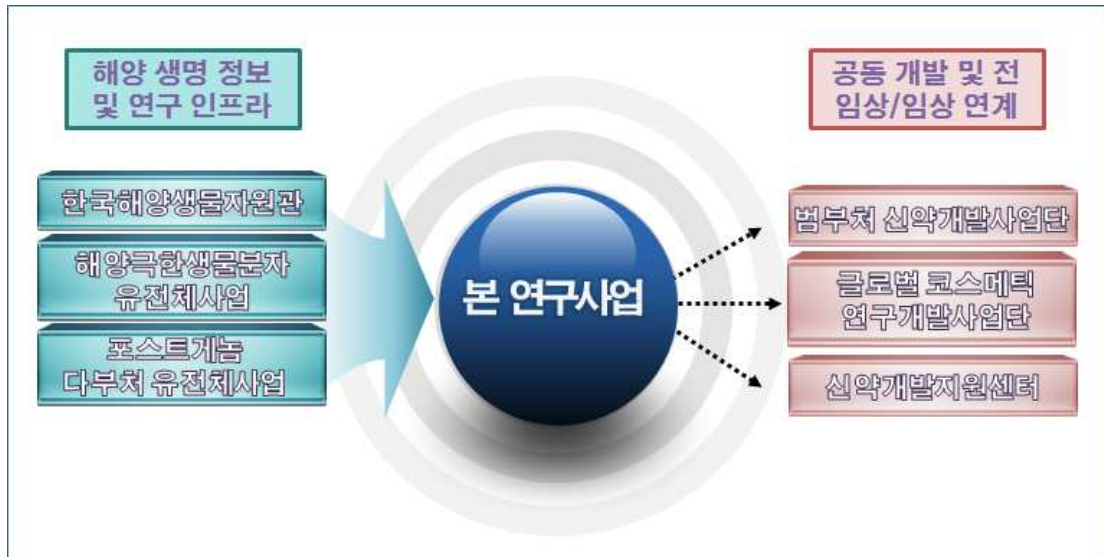
##### □ 신약개발지원센터

- 신약개발비용과 시간을 획기적으로 절감하여 조기에 상업적 성과를 도출해 낼 수 있도록 신약후보물질에 대한 평가 및 최적화를 실시하고, 후보물질 공동연구 수행
- 신약개발지원센터의 신약개발 인프라를 활용하여 연구의 효율성을 증대

##### □ 글로벌 코스메틱 연구개발사업단

- 보건복지부가 ‘글로벌 Top 7 국가로의 도약’을 목표로 화장품 연구개발의 체계적인 지원을 위해 설립
- 연구과제에서 개발된 향장소재의 제품화를 위한 지원사업으로 연계





(2) 기존 연구사업과 중복성 검토

연번	유사 사업명(부처명)	기간/예산	분석/연구 대상	최종 성과물	중복성
1	WPM 바이오메디컬소재 사업단 (산업자원통상부)	2010-2018/1조 원	바이오핵심소재	임플란트, 생체 조직, 비천연 아미노산	X
2	혁신형 의약바이오 컨버전스기술 (미래창조과학부)	2011-2020/1000억	aminoacyl-tRNA transferase 관련 질병. 암	항암제, 진단기술	X
3	해양극지기초원천기술개발사업 (미래창조과학부)	2012-/연 50억 내외	해양생물의 대사물질	천연물 신약 및 기능성 향장소재	X
4	해양바이오 프로세스연구단 (해양수산부) 종료사업	2004-2013/181억	해양유래 특이성에 부합되는 생상공정을 개발	해양추출물 기반 소재	X
5	해양천연물신약연구단 (해양수산부) 종료사업	2004-2013/306	해양생물자원	천연물 신약 후보물질 (대사성, 면역·퇴행성, 감염성 질환)	X
6	해양바이오산업 신소재사업단 (해양수산부)	2010-2019/430억	인체 및 화학산업용 기능성 소재	해양섬유 복합소재와 해양바이오플라스틱 소재	X
7	해양융복합 바이오닉스 소재 상용화 기술개발 (해양수산부)	2015-2019/250억	해양생물로부터 광반응성, 생리활성, 생체적합성을 보유한 기능성 물질	해양수산 및 보건의료 기술을 첨단화·고도화하고 초정밀 융합의료기기의 상용화	X
본 기획 연구 과제		6년/240억	해양 생명 정보 자원	단백질 기반 신약 및 향장소재	

\*국가R&D사업관리서비스(<http://rndgate.ntis.go.kr/>)로 유사과제 검색결과 유사과제는 검색되지 않아서 현재는 기수행과제나 타인등록과제는 없음(유사도 60% 기준)

## 나. 기술개발의 성공 가능성

### □ 현 기술 수준 분석

- 요소 기술 수준 분석을 통해 국내 기술 수준은 세계적 수준과 차이를 보임 (미국 대비 72% 수준)
- 그러나 국내 제약 기업의 최근 기술 이전 성과를 통해 볼 때 기술 경쟁력을 확보하고 있다고 판단됨.

### □ 본 연구단계 중 단백질 의약품은 성공 확률이 낮은(유효물질 과제가 개발이 진행되어 임상2상을 통과할 확률은 6%) 영역으로 국가 차원의 전략적 투자가 필요.

- 과제의 최종 목표는 비임상 후보물질 개발이므로 과제 성공률은 이 보다 훨씬 높을 것으로 기대.

표 4-1. 신약개발 단계별 성공률

단계	유효물질	선도물질	후보물질	비임상	임상1상	임상2상	누적
프로젝트(과제) 성공률*	80%	75%	85%	69%	54%	34%	6%

출처 : 네이처지 [Nat Rev Drug Dis (2010)]

- 연구 개발을 통해서 축적된 인프라는 지속적으로 새로운 의약품 소재를 개발 가능.

### □ 임상이 필요하지 않은 해양단백질 기반 항장소재는 경제성을 갖춘 소재인 경우 충분히 기술 이전 또는 사업화 성공 가능성이 높음.

## 다. 기술개발 위협요인 검토

### □ 기술개발에 대한 독자성 확보

- 재조합단백질 의약품 소재는 글로벌 제약회사도 연구·개발하고 있는 분야로 기존 개발 전략과는 다른 해양 유전 자원을 활용함으로써 원천성과 신규성을 확보하며 연구 기획단계에서 IP전략을 수립

- 무엇보다도 빠른 전략과 동시에 연구·개발로 착수시기를 단축할 필요가 있기 때문에 전문 연구 개발 기관, 제약기업과 적극적인 연구 개발 협력이 필요함.

□ 안정성에 대한 대비

- 면역원성을 포함하는 안전성 입증 문제에 있어서 전임상 단계에서 미리 면역원성을 알아낼 수 없기 때문에 안전성 관련 문제에서 발생할 가능성이 있음. 그러나 동물 시험 혹은 컴퓨터 모델링을 통해 면역원성을 피할 수 있는 충분한 연구가 필요함.

### 3 경제적 타당성 검토

경제적 타당성을 평가하는 분석기법으로는 편익/비용 비율 (B/C ratio), 순현재가치 (NPV, Net Present Value), 내부수익률 (IRR, Internal Rate of Return,) 등이 있는데, 본 분석에서는 이해가 용이하고, 사업규모의 고려가 가능한 B/C 분석 기법으로 경제성 분석 실시

#### 가. 경제성 분석의 주요 전제

##### (1) 비용 추정

- 본 사업은 4개 과제별 예산규모를 다음과 같이 산정하여 총 240억원임 (표4-2)

표 4-2. 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발사업 연차별 예산 소요 계획

(단위 : 억원)

구분/연도	2017	2018	2019	2020	2021	2022	합계
해양단백질의 활성 탐색	27	17	17	20	25	30	135
해양유전정보기반 바이오소재 데이터 마이닝	6	5	5	4	4	4	27
해양단백질 생산	7	6	6	5	5	5	33
해양단백질 구조 기반 기능 개선	10	7	7	6	6	6	45
합 계	50	35	35	35	40	45	240

##### (2) 편익 추정

- 편익 추정 개요

- KISTEP(2011)의 「R&D 사업 예비타당성조사 표준지침」에 따르면, 편익 반영항목은

다음과 같음

- 부가가치 증대 편익
- 기술거래 편익
- 비용절감 관련 편익
- 피해비용 감소 관련 편익

○ 본 분석과 부합하는 편익 항목은, 순수 기술개발 사업이라는 점을 상기하면 부가가치 증대 편익 적용이 타당

- 부가가치 증대 편익은 미래 시장 또는 수요에 의해 발생하는 부가가치 중 해당 R&D 에 따른 비율을 적용하는 시장수요 접근법을 통해 분석

○ 편익 추정식

$$\text{연간 경제적 편익} = \text{바이오메디컬 소재 개발사업 분야의 시장규모} \times \text{사업기여율} \times \text{R\&D기여율} \times \text{R\&D 사업화성공률} \times \text{부가가치율}$$

○ 편익 추정의 대상

- 바이오산업은 표 4-3과 같음
- 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발사업은 호르몬제, 혈액제제, 성장인자, 바이오화장품 및 생활화학제품 등과 연계되어 있음
- 즉, 본 연구의 분석대상은 바이오 산업 중 바이오의약 산업과 바이오화학 산업으로 한정 가능

표 4-3. 바이오산업 분류체계

코드	산업분류명	영문명
1	<b>바이오의약산업</b>	<b>Biopharmaceutical Industry</b>
1010	항생제	Antibiotics
1020	항암제	Anticancer medications
1030	백신	Vaccines
1040	호르몬제	Hormones
1050	면역제제	Immunotherapeutics
1060	혈액제제	Hemotherapeutics
1070	성장인자	Growth factors
1080	신개념치료제(유전자의약품, 세포 치료제, 복제장기 등)	New therapeutics(ex. gene therapeutics, cell therapy, cloned organs, etc)

코드	산업분류명	영문명
1090	진단키트	Diagnostic kits
1100	동물약품	Animal medications
1000	기타 바이오의약품	Other biopharmaceuticals
<b>2</b>	<b>바이오화학산업</b>	<b>Biochemical Industry</b>
2010	바이오고분자	Biopolymers
2020	산업용 효소 및 시약류	Industrial enzymes and reagents
2030	연구·실험용 효소 및 시약류	Enzymes and reagents for research
2040	바이오화장품 및 생활화학제품	Biocosmetics and home & personal care chemicals
2050	바이오농약 및 비료	Biological agrochemicals and fertilizers
2000	기타 바이오화학제품	Other biochemicals
<b>3</b>	<b>바이오식품산업</b>	<b>Biofood Industry</b>
3010	건강기능식품	Functional health foods
3020	아미노산	Amino acids
3030	식품첨가물	Food additives
3040	발효식품	Fermented foods
3050	사료첨가제	Feed additives
3000	기타 바이오식품	Other biofoods
<b>4</b>	<b>바이오환경산업</b>	<b>Bioenvironmental Industry</b>
4010	환경처리용 미생물제제	Microbial treatment agents
4020	미생물 고정화 소재 및 설비	Microbe-immobilized materials and equipments
4030	바이오환경제제 및 시스템	Bioenvironmental agents and systems
4040	환경오염 측정시스템(측정기구 및 진단, 서비스)	Measuring apparatus for environmental pollution(service for pollution assessment)
4000	기타 바이오환경제품 및 서비스	Other bioenvironmental productions and services
<b>5</b>	<b>바이오전자산업</b>	<b>Bioelectronics Industry</b>
5010	DNA칩	DNA chips
5020	단백질칩	Protein chips
5030	세포칩	Cell chips
5040	바이오센서	Biosensors
5050	바이오멤스	BioMEMS
5000	기타 바이오전자제품	Other bioelectronics
<b>6</b>	<b>바이오공정 및 기기산업</b>	<b>Biochemical Industry</b>
6010	바이오반응기	Bioreactors
6020	생체의료기기 및 진단기	Biomedical and diagnostic apparatuses
6030	바이오공정 및 분석기기	Bioprocess and analysis equipments
6040	공장 및 공정 설계	Plant and process design
6000	기타 바이오공정 및 기기	Other Bioprocesses and equipments
<b>7</b>	<b>바이오에너지 및 자원산업</b>	<b>Bioenergy and bioresource Industry</b>
7010	바이오연료	Biofuel
7020	인공종자 및 묘목	Artificial seeds and seedlings
7030	실험동물	Experimental animals
7040	유전자 변형 동·식물	Transgenic animals and plants

코드	산업분류명	영문명
7000	기타 바이오에너지 및 자원	Other bioenergy and bioresources
8	<b>바이오검정, 정보서비스 및 연구개발업</b>	<b>Bioassay, bioinformatics and R&amp;D service Industry</b>
8010	바이오정보서비스	Bioinformatics service
8020	유전자관련 분석 서비스	Gene analysis service
8030	단백질관련 분석 서비스	Protein analysis services
8040	연구개발 서비스	R&D services (ex. drug development services, etc)
8050	바이오안전성 및 효능 평가 서비스	Biosafety and efficacy evaluation services
8060	진단 및 보관 서비스	Diagnosis and preservation services
8000	기타 바이오 검정, 정보 개발 서비스	Other bioassays, bioinformatics services

## □ 편익 추정 방법

### ○ 기술수명주기

- 국제특허분류 (IPC)별 분류체계를 활용하여 각 기술별 기술수명주기를 분석한 이승규 (2012)의 연구에 따르면, 화학분야의 기술수명주기는 중위수값이 약 9년, 평균값이 11.14년으로 나타남
- 기술수명주기는 편익발생기간과 연동됨
- KIOST (2011)<sup>10)</sup>의 분석의 경우 편익발생기간을 7년으로, KISTEP (2015)<sup>11)</sup>의 분석의 경우 편익발생기간을 10년으로 적용
- 본 분석은 기술수명주기 관련 연구의 중위수값과 평균값을 고려하여 10년으로 적용

### ○ 의약품 및 화장품 산업의 시장규모

- 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기술 분야의 시장규모를 추정하기 앞서 본 연구의 분석대상인 의약품의 세계시장 규모를 살펴보면 2013년 기준 989.3 십억달러에 이르며 연평균 5.2%의 성장률을 보이는 것으로 분석됨 (표4-4)

표 4-4. 연도별 세계 의약품 시장 규모

구분	2009	2010	2011	2012	2013	(단위 : 십억 달러, %)	
						전년대비 성장률	CAGR ('09~'13)
세계시장 (불변가격)	842.6	889.4	936.9	959.0	989.3	3.2	5.2

주 : 2014년 기준 환율로 변경

자료 : IMS Health, IMS Market Prognosis, September 2014

10) KIOST(2011), 『차세대 해양생물 유전체 경제성 분석』

11) KISTEP(2015), 『기능성 화학소재 클러스터 구축사업 예비타당성조사』



- 국내 의약품 시장규모는 2013년 기준 약 19,029,152 백만원에 이르는 것으로 분석됨
- 이를 달러 환율로 변경하여 분석하면, 세계 시장규모 대비 국내 의약품 시장 비중은 약 1.2%인 것으로 분석 가능 (표 4-5)

표 4-5. 한국 의약품 시장 규모

(단위 : 백만 원, %)

구분	2009	2010	2011	2012	2013	전년대비 성장률	CAGR (’09~’13)
시장규모	17,970,026	18,908,439	18,943,812	18,980,003	19,029,152	0.3	1.4

주 : 1) 의약품의 범위는 완제, 마약, 한외마약, 향정정신성, 원료의약품

2) 의약품 수출입액은 한국은행 원/달러 연평균환율을 적용하여 계산함

자료 : 한국제약협회(2014), 한국의약품수출입협회(2014) Facts & Survey Report

- 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기술 분야의 시장규모를 추정하기 앞서 본 연구의 분석대상인 화장품의 세계시장 규모를 살펴보면 2013년 기준 250.0 십억달러에 이르며 연평균 3.9%의 성장률을 보이는 것으로 분석됨 (표 4-6)

표 4-6. 세계 화장품 시장 규모

(단위 : 십억 달러, %)

구분	2009년	2010년	2011년	2012년	2013년		CAGR (’09~’13)
					시장규모	YoY	
세계시장	213.8	222.0	231.0	240.0	250.0	3.9	3.9

주 : 1. Datamonitor의 자료를 이용하여 우리나라 화장품 유형 위주로 자료를 분석함

2. YoY는 전년대비 증가율이며, CAGR은 연평균 증가율(Compound annual growth rate)을 의미함

자료 : Datamonitor Personal Care Market Data, 2014(Oct)

- 국내 화장품 시장규모는 2013년 기준 약 7,624,181 백만원에 이르는 것으로 분석됨
- 이를 달러 환율로 변경하여 분석하면, 세계 시장규모 대비 국내 의약품 시장 비중은 약 2.8%인 것으로 분석 가능 (표 4-7)

표 4-7. 국내 화장품 시장 규모

(단위 : 백만 원, %)

구 분	2009년	2010년	2011년	2012년	2013년		CAGR (09~13)
					시장규모	YoY	
세계시장	5,534,191	6,308,416	6,589,797	7,022,077	7,624,181	8.6	8.3

자료 : 대한화장품협회, 화장품 생산실적 자료, 각 연도  
한국의약품수출입협회, Facts & Survey Report, 각 연도

- 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 기술은 바이오산업에 해당하므로 바이오산업 중 바이오의약 산업과 바이오화학 산업의 시장규모를 분석할 필요가 있음
- 「2013년 기준 국내 바이오산업 실태조사 결과 보고서」(산업통상자원부, 2015)에 따르면 국내 바이오산업의 생산액은 약 75,238 억원인 것으로 분석 (표 4-8)

표 4-8. 2009년~2013년 바이오산업 생산 변화 추이

(단위 : 억 원, %)

구 분		2009년	2010년	2011년	2012년	2013년	연평균 증감률
생산	금액	55,549	57,878	63,963	71,445	75,238	8.9
	증감률	18.7	8.1	10.5	11.7	5.3	

- 국내 바이오산업의 구체적인 생산 변화추이를 살펴보면, 바이오산업이 연평균 8.9% 성장률을 보이는 가운데 바이오의약 산업은 2013년 기준 2,775,404 백만원, 바이오화학 산업은 562,201 백만원의 생산액을 나타내는 것으로 분석 (표 4-9)
- 바이오화학 산업은 연평균 11.8%의 고성장률을 보이고 있으며 「2013년 기준 국내 바이오산업 실태조사 결과 보고서」의 데이터를 구체적으로 살펴보면 바이오화학 산업 중 바이오 화장품은 353,375 백만원에 이르는 것으로 분석

표 4-9. 2009년~2013년 바이오산업 분야별 수급 변화 추이

(단위 : 억 원, %)

구분	생산						전년대비 증감률	연평균 증감률
	2009년	2010년	2011년	2012년	2013년			
전 체	53,549	57,878	63,963	71,445	75,238	5.3	8.9	
바이오의약품	24,922	23,732	24,607	27,087	27,754	2.5	2.7	
바이오화학산업	3,303	2,904	4,305	5,030	5,622	11.8	14.2	
바이오식품산업	15,593	23,461	25,978	28,579	30,211	5.7	18.0	
바이오환경산업	2,281	1,060	1,092	275	301	9.6	-39.7	
바이오전자산업	699	1,212	1,164	1,238	1,517	22.5	21.4	
바이오공정 및 기기산업	2,127	963	811	1,219	1,228	0.7	-12.8	
바이오에너지 및 자원산업	1,207	2,913	4,387	6,122	6,659	8.8	53.3	
바이오검정, 정보서비스 및 연구개발산업	3,417	1,633	1,620	1,895	1,947	2.7	-13.1	

- 본 분석 자료를 활용하여, 국내 의약품 대비 바이오 의약품의 비중을 계산하면 14.48%이며, 국내 화장품 시장 대비 바이오 화장품의 비중은 4.63%인 것으로 분석됨
- 의약품의 경우 바이오산업 비중이 화장품 보다는 상대적으로 높다는 것을 확인할 수 있음
- 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기술 분야의 시장규모
  - 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 분야는 바이오산업과 연계되어 있으며 구체적으로 살펴보면, 바이오 의약 부문과 바이오 화장품 부문과 밀접한 관련이 있음.
  - 바이오 산업은 결국 해외시장으로 진출가능성이 높지만 본 분석에서는 보수적인 관점에서 평가하기 위해 국내 시장으로 한정
  - 「2013년 기준 국내 바이오산업 실태조사 결과 보고서」에 따르면, 바이오 의약 산업의 생산액은 2,775,404 백만원이고 바이오 화장품 산업의 생산액은 353,375 백만원으로서 총 3,128,779 백만원임
  - 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 관련 산업의 시장 전망을 추정하기 위해 바이오화학(화장품)산업 보다 보수적인 바이오의약 산업의 연평균 성장률인 약2.7%을 적용함
  - 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 관련 산업의 시장 전망을 추정하기 위해 바이오화학(화장품)산업 보다 보수적인 바이오의약 산업의 연평균 성장률인 2.7%을 적용함

- 이어 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 분야가 기술 개발 및 기술 이전, 확산이 이루어진 뒤 연계될 산업규모에 대한 예측은 일정한 가정이 필요
- KIOST(2011)의 연구에서는 해양유래 항암제 국내시장 점유율을 시장 성숙 후 10%, 해양유래 당뇨병 치료제 국내시장 점유율을 시장 성숙 후 10% 등으로 가정
- KISTEP(2015)의 연구 역시, 시장 성숙 후 화학 소재 제품군들의 시장점유율을 10% 이상으로 가정
- 본 분석에서도 시장 전망을 연평균 2.7%의 성장률로 가정하고 본 사업 편익 발생기간인 2023년부터 바이오 의약 및 화장품 산업 중 10%의 점유율을 보이는 것으로 가정 (표 4-10)

표 4-10. 연도별 예상 시장규모

(단위 : 백만 원)

연도	바이오 의약 및 화장품 산업 시장 규모	해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 기술 관련 산업 시장 규모
2023년	3,640,362	364,036
2024년	3,740,471	374,047
2025년	3,843,334	384,333
2026년	3,949,026	394,903
2027년	4,057,624	405,762
2028년	4,169,209	416,921
2029년	4,283,862	428,386
2030년	4,401,668	440,167
2031년	4,522,714	452,271
2032년	4,647,089	464,709
합 계	41,255,361	4,125,536

## ○ 사업기여율

- 사업기여율은 국가 전체의 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 기술의 투자 규모 중 정부사업의 투자규모는, NTIS (<http://rndgate.ntis.go.kr>)에서 2014년 기준 해양&소재, 해양&의약, 해양&화장품 등 화학물질 및 의료물질 등 관련성 높은 사업군 과제와 KIMST 연구과제 진행현황 자료 (<http://www.kimst.re.kr>)에서 해양소재 관련 과제를 도출하여 산정
- 다만, 민간투자규모를 추정하기 위해 사업군 과제의 매칭펀드를 모두 합하여 국가전체규모의 연구비를 추산, 총 166.7억 규모인 것으로 분석

- 본 사업이 연평균 40억원이 투자되는 점을 고려하여 사업기여율 산식 (본 사업 투자규모/(본 사업관련 분야 국가전체투자규모 + 본 사업 투자규모)에 대입하여 추정
- 사업기여율은 19.35%로 추정되는 것으로 분석

○ R&D기여율

- 최근 2013년에 확정된「3차 과학기술기본계획」에 근거하여 35.4%를 적용
- 본 R&D기여율은 KISTEP이 주관하는 최근 예비타당성조사에서 동일하게 적용되고 있는 수치

○ R&D사업화 성공률

- R&D사업화 성공률은 연구관리 전문기관들에서 발간하는 최신 성과보고서 또는 연구 보고서의 수치를 활용하여 적용
- 「기능성 화학소재 클러스터 구축사업 예비타당성조사」(KISTEP, 2015)은 기초 화학분야의 사업화 성공률을 49.0%로 적용하고 있음
- 본 분석에서도 이 수치를 준용

○ 부가가치율

- 부가가치율은 편익 추정대상인 바이오의약품과 바이오화학 중 화장품과 연관있는 2013년기준 산업연관표 상의 의약품 부문과 비누 및 화장품부문의 자료를 통해 추정함
- 바이오메디컬 소재 개발 사업의 부가가치율은 32.83%인 것으로 추정 (표 4-11)

표 4-11. 산업연관표상의 관련 산업 부문의 부가가치율

코드	부문	총투입액(백만원)	부가가치계(백만원)	부가가치율(%)
042	의약품	14,399,864	5,544,778	38.51
045	비누 및 화장품	10,245,469	2,546,597	24.86
	합 계	24,645,333	8,091,375	32.83

□ 편익 추정

○ 편익 추정

연간 경제적 편익 = 바이오메디컬 소재 개발사업 분야의 시장규모 × 사업기여율 (19.35%) × R&D기여율(35.4%) × R&D 사업화성공률(49.0%) × 부가가치율 (32.83%)

표 4-12. 편익 추정

(단위 : 백만원)

연도	시장규모	사업기여율	R&D기여율	R&D사업화 성공률	부가가치율	편익
2023년	364,036	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,011
2024년	374,047	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,122
2025년	384,333	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,235
2026년	394,903	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,352
2027년	405,762	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,471
2028년	416,921	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,594
2029년	428,386	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,720
2030년	440,167	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,850
2031년	452,271	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	4,984
2032년	464,709	19.35%	35.40%	49.00%	32.83%	5,121

## 나. 경제성 분석 방법

### □ 경제성 분석의 개요

- 경제적 타당성에 관한 분석은 일단 그 사업이 어느 정도의 경제적 가치가 있는 사업 인지를 파악할 수 있도록 함으로써 사업에 대한 이해를 돕게 됨
- 편익/비용 비율
  - 편익/비용 비율이란 운영 후 연도별 발생하는 편익과 투입되는 비용(사업비 및 유지 관리비)을 적정 할인율로 할인하여 기준년도 가격으로 환산한 금액의 비율을 말하며, 일반적으로 (편익/비용 비율)≥1이면 경제성이 있다고 판단함



$$\text{편익·비용비율}(B/C) = \frac{\sum_{t=0}^n \frac{B_t}{(1+r)^t}}{\sum_{t=0}^n \frac{C_t}{(1+r)^t}}$$

여기서,  $B_t$  : 편익의 당해 연도 값  
 $C_t$  : 비용의 당해 연도 값  
 $r$  : 할인율(이자율)  
 $n$  : 내구년도(분석년도)

○ 내부수익률

- 내부수익률은 현재가치로 환산한 편익과 비용의 값이 같아지는 할인율  $r$ 을 구하는 방법으로 일반적으로 내부수익률이 사회적 할인율보다 크면 경제성이 있다고 판단함

○ 순현재가치

$$\text{내부수익률}(IRR): \sum_{t=0}^n \frac{B_t}{(1+r)^t} = \sum_{t=0}^n \frac{C_t}{(1+r)^t}$$

- 순현재가치란 사업에 수반된 모든 비용과 편익을 기준년도의 현재가치로 할인하여 총 편익에서 총 비용을 제한 값이며 (순현재가치)  $\geq 0$  이면 경제성이 있다고 판단

$$\text{순현재가치}(NPV) = \sum_{t=0}^n \frac{B_t}{(1+r)^t} - \sum_{t=0}^n \frac{C_t}{(1+r)^t}$$

□ 경제성 분석의 전제사항

- 경제성 분석에 앞서 한국개발연구원의 「예비타당성조사 수행을 위한 일반지침 수정·보완 연구(제5판)」에 따라 다음과 같은 조건을 가정함 (서울연구원의 타당성조사 지침역시 동일한 구도)

- 첫째, 경제성 분석의 모든 비용과 편익은 분석 직전년도 말 기준 불변가격으로 산정함
- 둘째, 편익의 발생기간은 예비타당성조사의 일반지침 상 투자완료 후 30년까지를 대상으로 함
- 셋째, 동 사업은 그 성격상 비용이 초기에 집중 발생하는 반면 편익은 건설 후 장기간 동안 발생하기 때문에 분석기간 동안 예상되는 비용과 편익에 사회적 할인율을 적용하여 현재가치로 환산하여 평가하였으며, 본 연구에서는 사회적 할인율을 「예비

타당성조사 일반지침(제5판)의 수정·보완: 사회적 할인율의 조정」과 서울연구원의 별도 지침에 따라 5.5%로 적용함

□ 경제성 분석을 위한 기준설정의 원칙

- 경제성 분석을 위한 기준설정을 정확히 하기 위해서는 질문의 명확성, 기준의 명확성, 기준의 일관성, 자원배분의 적절성, 시점 및 정책 시나리오의 명확성, 효과기간 상술 등이 반드시 고려되어야 함 (그림 4-2)

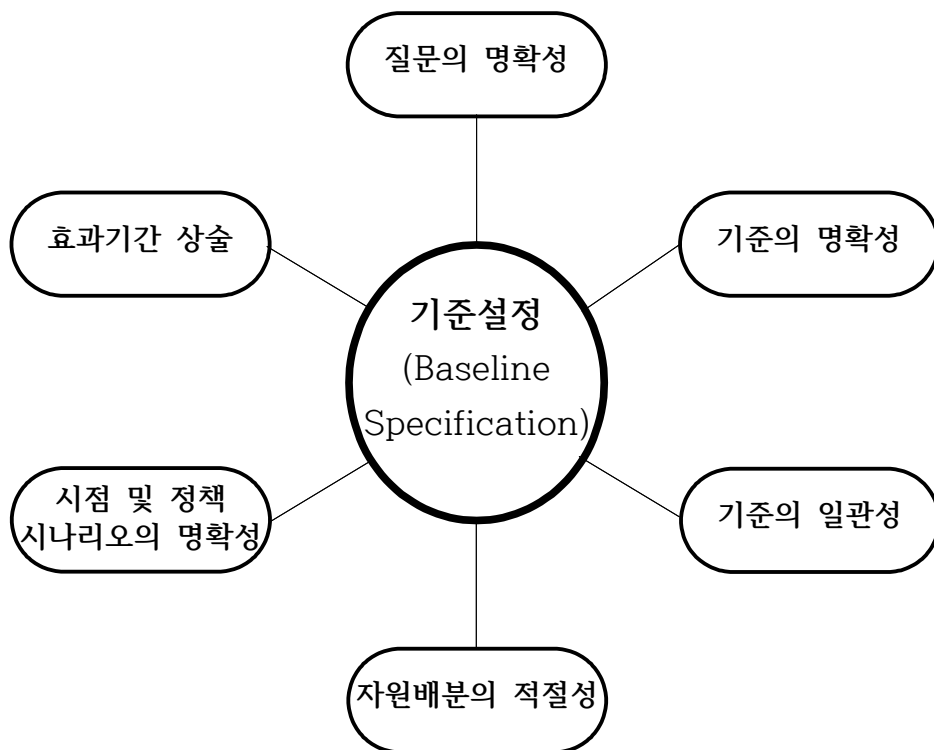


그림 4-2. 경제성 분석을 위한 기준설정 원칙

□ 경제성 분석의 단계적 절차

- 경제성 분석시 필요한 단계적 절차는 다음과 같음 (그림 4-3)
  - 우선 경제성 분석 대상 사업을 명확히 정의하고, 본 사업에 따른 영향을 정확히 식별할 필요가 있음
  - 이어 사업 속성에 따라 고려해야할 영향의 범위를 확정하고 영향의 수요 또는 계획 등에 따른 물량적 범위를 명확히 파악해야 함

- 사업 속성이 명확히 확정 된 후 경제적 방법론을 통해 화폐적 평가를 진행하고 이에 대한 현재가치를 추정하고 비용편익분석을 진행함
- 비용편익분석과 함께 정성적인 평가 및 정책적인 평가를 통해 경제성 분석을 보완하고 재무성 분석 및 민감도 분석을 수행함



그림 4-3. 경제성 분석 절차

#### □ 경제성 분석의 전제사항

- 분석 시점
  - 사업 시작 기간인 2017년으로 통일
- 분석 개요
  - 분석 기간 : 편익발생 시점인 2023년 이후 10년간
  - 할인율 : 예비타당성조사 일반지침에 근거하여 5.5% 적용

#### 다. 경제성 분석 결과

##### □ 경제성 분석 결과

- 경제성 분석 결과 편익-비용비율은 1.23으로서 본 사업은 경제적으로 타당한 것으로 분석
- 내부수익율은 8.3%이며, 순현재가치는 4,305 백만원인 것으로 분석

표 4-13. 경제성 분석 결과

(단위 : 백만원)

구 분	결과
총 편익의 현재가치	23,276
총 비용의 현재가치	18,971
순현재가치(NPV)	4,305
B/C비율	1.227
내부수익률(IRR)	8.3%

#### □ 민감도 분석

- 편익 및 비용 변화에 대한 민감도 분석을 위해서 편익과 비용을  $\pm 20\%$ 까지 10%씩 변화시킴
- 거의 모든 경우에 있어서 편익/비용 비율을 이용하여 판단한 경제성 분석 결과는 달라지지 않음

표 4-14. 민감도 분석 결과

구 분	변화율(%)	총편익의 현재가치	총비용의 현재가치	순현재가치 (NPV)	B/C
편익 변화	-20%	18,621	18,971	-350	0.982
	-10%	20,948	18,971	1,978	1.104
	0%	23,276	18,971	4,305	1.227
	10%	25,604	18,971	6,633	1.350
	20%	27,931	18,971	8,961	1.472
비용 변화	-20%	23,276	15,176	8,099	1.534
	-10%	23,276	17,074	6,202	1.363
	0%	23,276	18,971	4,305	1.227
	10%	23,276	20,868	2,408	1.115
	20%	23,276	22,765	511	1.022

□ 경제성 분석 종합

표 4-15. 편익-비용 흐름

(단위 : 백만원)

연도	비용	비용의 현재가치	편익	편익의 현재가치	순현재가치
2017	5,000	4,492		0	-4,492
2018	3,500	2,981		0	-2,981
2019	3,500	2,825		0	-2,825
2020	3,500	2,678		0	-2,678
2021	4,000	2,901		0	-2,901
2022	4,500	3,093		0	-3,093
2023			4,011	2,614	2,614
2024			4,122	2,546	2,546
2025			4,235	2,479	2,479
2026			4,352	2,415	2,415
2027			4,471	2,352	2,352
2028			4,594	2,290	2,290
2029			4,720	2,231	2,231
2030			4,850	2,173	2,173
2031			4,984	2,116	2,116
2032			5,121	2,061	2,061
합계	24,000	18,971	45,460	23,276	4,305

## 제5장 | 활용방안 및 기대효과

### 1 | 활용 방안

#### □ 기술적 활용

- 신규 단백질 바이오메디컬 소재 혹은 기존 단백질 바이오메디컬 소재의 개선 원천 기술로 특허 등 지적 재산을 확보
- 연구 과정에서 확보한 해양 유전 자원 정보과 생물 정보 활용 인프라를 해양 생명공학기술개발사업에 활용하도록 관리.
- 본 연구사업을 통해 확보한 단백질 활용 기술은 다양한 해양 유전 정보를 활용하여 사업적 가치가 높은 의학용(치료, 진단, 생체 조직 포함), 향장용 단백질 소재를 사업화할 수 있는 기반으로 활용

#### □ 경제적·산업적 활용

- 개발된 소재를 (참여)기업에 기술 이전하며 협의를 통해 지속적인 개발과 사업화를 지원하도록 방안을 모색함.
- 본 연구로 개발된 소재를 범부처 신약개발사업, 글로벌 코스메틱 연구개발사업 등과 연계하여 임상 실험 등 추가적인 개발을 통해 기업이 곧바로 사업화 할 수 있는 고부가가치의 소재로 발전시킴.
- 본 연구 성과를 적극 활용하고 홍보하여 국내 해양생명공학 산업을 적극 지원 발전시킬 수 있도록 함.

## 2 기대 효과

### □ 기술적 효과

- 신규 단백질 바이오메디컬 혹은 기존 단백질 바이오메디컬 소재의 개선으로 다양한 질환 대상(심혈관질환, 당뇨, 노화 등) 치료제 개발 플랫폼 구축으로 다양한 소재 개발 가능
- 차세대 유전자 해독 기술 발전으로 급증하는 대규모 해양생명정보를 활용할 수 있는 기반을 조성.
- 본 연구를 통해 확립한 해양 단백질 활용 기술 확보로 해양 생명공학 선진국 진입 기대

### □ 경제적 효과

- 비임상 후보물질의 기술이전(라이선스 아웃)을 통한 선급기술료 (평균 약 10억 원), 마일스톤(단계별 기술료), 로열티 (매출액의 4%) 발생으로 R&D에 의한 경제 이익 발생 ([http://www.avance.ch/newsletter/docs/avance\\_on\\_deals.pdf](http://www.avance.ch/newsletter/docs/avance_on_deals.pdf)).
- 단백질 항장 소재의 기술 개발을 통해 사업 종료 후 5년 동안 171억 원의 수입 대체, 841억 원의 수출 효과를 기대할 수 있음.
- 의약품 단백질 소재 개발 인프라를 구축으로 지속적인 소재 개발 및 사업화가 가능하여 이에 따른 경제적 가치 창출 기대
- 신규 단백질 소재를 활용한 제품 생산에 따른 화장품 관련 업계의 일자리 창출 기대

### □ 사회적 효과

- 신규 의약소재 개발로 복지 등에 소요되는 사회적 비용 감소와 국민 삶의 질을 향상시킬 수 있으며 사회 불안 요소를 완화시킬 것임.



## 제6장 | 참고문헌

### [국문자료]

- 한국산업마케팅연구소 2015. 바이오산업 분야별 시장동향과 유망기술 개발전략(2015)
- 한국다국적의약산업협회 2015. 연간보고서
- 삼성경제연구소. 2009. '국가가 주도해야 할 6대 미래기술' 보고서
- 한국바이오협회. 2012. 글로벌 바이오베터 개발현황과 전략
- 미래창조과학부. 2014. 2013 생명공학백서
- 산업통상자원부, 한국바이오협회 2014. 2012년 기준 국내 바이오산업 실태조사 결과 보고서
- 해양수산부. 2013. 차세대 해양생명공학사업 추진방안 연구
- 미래창조과학부, 한국과학기술기획평가원. 2015. 2014년 기술수준평가
- 한국과학기술기획평가원. 2011 R&D 사업 예비타당성조사 표준지침
- 한국해양과학기술원. 2011. 차세대 해양생물 유전체 경제성 분석
- 한국과학기술기획평가원. 2015. 기능성 화학소재 클러스터 구축사업 예비타당성조사
- IMS Health. 2014. IMS Market Prognosis
- 산업통상자원부. 2015. 2013년 기준 국내 바이오산업 실태조사 결과 보고서

### [영문자료]

- OECD 2013. Marine Biotechnology - Enabling Solutions For Ocean Productivity and Sustainability
- Global Industry Analysts, Inc. 2013. Marine Biotechnology - A Global Strategic Business Report
- Census of marine life, 2010 (<http://www.coml.org/>)
- Venter JC, Remington K, Heidelberg JF, Halpern AL, Rusch D, Eisen JA, Wu D, Paulsen I, Nelson KE, Nelson W, Fouts DE, Levy S, Knap AH, Lomas MW, Nealson K, White O, Peterson J, Hoffman J, Parsons R, Baden-Tillson H, Pfannkoch C, Rogers YH, Smith HO. 2004. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* 304:66-74
- Genomes OnLine Database. <http://www.genomesonline.org/>
- Genome 10K Community of Scientists. 2009. Genome 10K: A Proposal to Obtain Whole-Genome Sequence for 10000 Vertebrate Species. *J of Hered* 100(6):659-674
- Bernardi G, Wileyb EO, Mansourc H, Millerd M.R, Ortie G, Hausslerf D, O'Brieng SJ, Ryderh O A, Venkateshi B. 2012. The fishes of Genome 10K. *Marine Genomics* 7:3-6.
- GIGA Community of Scientist. 2013. The Global Invertebrate Genomics Alliance (GIGA): Developing

- Community Resources to Study Diverse Invertebrate Genomes. *J of Hered* 105:1-18.
- IMS Institute. 2014. Global Outlook for Medicines Through 2018
- Yim H-S, Cho Y-S, et al. 2014. Minke whale genome and aquatic adaptation in cetaceans. *Nat Genet.* 46:88-92
- Keane M, Semeiks J, Webb AE. et al. 2015. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome. *Cell Rep.* 10:112-122
- Albertin CB, Simakov O, et al. 2015. The octopus genome and the evolution of cephalopod neural and morphological novelties. *Nature*, 524:220-224
- Dimitrov, D.S. 2012. Therapeutic Proteins. *Methods Mol. Biol.* 899:1-26
- RNCOS. 2014. Global Cosmeceuticals Market Outlook 2018
- Arrieta JM., Arnaud-Haond S, Duartea CM. 2010. What lies underneath; Conserving the oceans' genetic resources. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107:18318-18324
- Arnaud-Haond S, Arrieta JM, Duartea CM. 2011. Marine biodiversity and gene patents. *Science* 331:1521-1522
- The global marine pharmaceutical pipeline. <http://marinepharmacology.midwestern.edu/>
- BCC Research. 2013. Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets.
- GBI research. 2013. Cosmeceuticals Market to 2018
- EvaluatePharma. 2014. Orphan Drug Report 2014.
- 세계보건기구. 2010. Global status report.
- The 1000 Genomes Project Consortium. 2012. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491:56-65.
- The 1000 Genomes Project Consortium. 2015. A global reference for human genetic variation. *Nature* 526:68-74.
- Leader B, Baca QJ, Golan DE. 2008. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov.* 7:21-39.
- Carter PJ. 2011. Introduction to current and future protein therapeutics: a protein engineering perspective. *Exp Cell Res.* 317:1261-1269.
- Marshall SA, Lazar GA, Chirino AJ, Desjarlais JR. 2003. Rational design and engineering of therapeutic proteins. *Drug Discov Today.* 8:212-221.
- Fávero-Retto MP, Palmieri LC, Souza TA, Almeida FC, Lima LM. 2013. Structural meta-analysis of regular human insulin in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* 85:1112-1121.
- Wagner A, Diez J, Schulze-Briese C, Schluckebier G. 2009. Crystal structure of ultralente-a microcrystalline insulin suspension. *Proteins.* 74:1018-1027
- Luthman J. 2015. Biomarkers to Diagnostics. Evolution Summit
- International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM). 2009 (출처: Wikipedia)
- Newman DJ, Cragg GM. 2007. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years.

*J. Nat. Prod.* 70(3):461-477.

BCC Research. 2011. Global Markets for Marine-Derived Pharmaceuticals.

Aggarwal RS. 2014. What's fueling the biotech engine-2012 to 2013. *Nat Biotechnol.* 32:32-39.

RNCOS. 2015. Global Protein Therapeutics Market Outlook 2020

Datamonitor. 2012. Personal Care Market Data

Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. 2011. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents.

*J. Obesity* 2011:490650

Hashimoto O, Ohtsuki H, Kakizaki T, Amou K, Sato R, Doi S, Kobayashi S, Matsuda A, Sugiyama M, Funaba M, Matsuishi T, Terasawa F, Shindo J, Endo H. 2015. Brown adipose tissue in cetacean blubber. *PLoS One.* 10:e0116734

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. 2010. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 9:203-214.

Datamonitor. 2014. Personal Care Market Data

## [기타자료]

<http://www.rcsb.org>

<http://swissmodel.expasy.org/>

<http://http://robeta.bakerlab.org/>

## 제7장 과제제안요구서(RFP) (안)

### 1 세부과제별 과제제안요구서 (RFP)

#### 가. 해양유전정보 기반 바이오소재 데이터마이닝 기술

##### (1) 연구개발 필요성 및 기술동향

###### □ 연구개발 필요성

- 다양한 해양유전정보를 기반으로 유전체 규모의 유전정보 분석 및 계산을 위해 최신의 기반 데이터 (핵산 및 단백질 서열 정보 포함)와 최신의 생물정보분석 기법을 활용하기 위한 핵심분석 기능을 갖춘 통합분석시스템의 구축이 필요
- 유용유전자 발굴을 위한 기능 검증에 데이터마이닝 및 인실리코 검증 등을 통해 수행하기 위해, 공통의 유전자 분석 기능과 함께 분석 목적에 특화된 데이터베이스 및 분석 프로그램의 설치 등을 통한 시스템의 구축이 필요
- 다양한 마이닝 분석 기능 중 일부 시스템은 자체 개발 및 구축 필요

###### □ 기술동향

- 유전체 정보기술
  - 서열정보를 생산하는 NGS (Next Generation Sequencing) 기술이 다양한 플랫폼으로 급속히 발전하여, 유전자 관련 연구의 패러다임이 유전체 단위의 정보를 확보하고 분석하는 오믹스 기반으로 전환
- 유전체 정보기술 활용 기술
  - 인간유전체를 중심으로 하는 연구는 질병과 관련하여, 개인맞춤의학 기반의 진단, 치료, 예방 등의 목적으로 다양한 질병마커개발을 위한 연구가 최근 20년간 급속히 진행되고 있음
- 해양유전체/해양유전정보 활용 연구 현황 및 분석기술
  - 극한의 생태환경에 진화적으로 적응한 해양생물은 유전자의 기능에 대한 연구와 유용유전자 발굴에 대한 연구에 가장 중요한 생물학적인 자원으로 평가되고 있음에도 기술적 어려움으로 상대적으로 진전이 느린 분야였으나, 최근 NGS 기술의 발전으로, 미생물, 동물, 식물 등 다양한 해양생물의 유전체 활용 진행 연구가 시작되고 있음

**(2) 연구개발 목표 및 주요내용****□ 최종목표**

- 활용 가능한 해양유전정보 및 바이오소재 발굴에서의 주요 분석 대상인 인간 유전정보와 해양생물 유전정보에 대한 핵심통합분석시스템과 소재 발굴 및 신약개발을 위한 다양한 마이닝시스템 및 인실리코 검증시스템 구축

**□ 주요내용**

- 활용 가능한 해양유전정보 및 바이오소재 발굴에서의 주요 분석 대상인 인간 유전정보와 해양생물 유전정보에 대한 주요 데이터베이스 구축 및 이를 활용하기 위한 핵심통합분석시스템의 구축

**(3) 연차별 연구내용 및 소요예산(안)**

연차	연구내용	예상정부지원액
1년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 해양유전정보 분석 인프라 데이터베이스시스템 구축               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 인간, 해양 포유류, metagenome 유전정보 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축</li> <li>- 해양 metagenome 유전정보 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축</li> <li>- 공개용 주요 핵산 및 단백질 서열정보 데이터베이스 구축</li> </ul> </li> </ul>	6억원
2년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 해양유전정보 분석 인프라 분석시스템 구축               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 상동성 검색, gene prediction 등 서열 기반 기능분석 시스템 구축</li> <li>- 단백질-단백질 상호작용 기반 분석 등 2차 기능분석 시스템 구축</li> <li>- 해양유전정보 인프라 데이터베이스 연계 시스템 구축</li> </ul> </li> </ul>	5억원
3년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 유용 해양유전자 후보 개발 서열분석 시스템 구축               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 공개용 데이터 리소스들을 대상으로 한 데이터 통합화와 문헌정보들을 대상으로 한 텍스트 마이닝 부분</li> <li>- 연관된 생물과의 서열수준에서의 진화 및 계통분석 시스템</li> <li>- 환경 적응 유전자 및 유전자 부위를 예측하기 위한 PSG 분석 시스템</li> </ul> </li> </ul>	5억원
4년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 후보유전자 및 단백질 인실리코 기능예측 시스템 구축               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 분자 모델링, 선도물질 발굴 및 최적화에 사용할 수 있는 유전체, 단백질체, 기능 유전체 데이터들을 확보하고 통합화</li> <li>- 조합화학 기반의 분석 시스템 구축</li> <li>- 기능 유전체기반의 분석 모듈 구성 및 적용</li> </ul> </li> </ul>	4억원
5년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 후보유전자 및 단백질 인실리코 독성검증 시스템 구축               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 표적 발굴 및 검증, ADMET 검증에 사용할 수 있는 유전체, 단백질체, 기능 유전체 데이터들을 확보하고 통합화</li> <li>- vHTS (Virtual high throughput Screening) 모듈 구축</li> </ul> </li> </ul>	4억원

	- 인실리코 ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) 특성 검증 통합 시스템 구축	
6년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 전체 시스템 통합 및 최적화</li> <li>- 인프라시스템 및 데이터마이닝 시스템, 인실리코 검증시스템 통합</li> <li>- 파이프라인 및 피드백시스템 구축</li> </ul>	4억원
합계		28억원

※연구개발비는 사정에 따라 변경될 수 있으며 차년도 연구개발비는 제안자의 계획에 따라 산정.

#### (4) 기타

- 핵심통합 분석시스템 및 마이닝시스템, 인실리코 검증시스템 등이 유기적으로 통합 및 연계되어 개발 및 구축되는 것이 중요. 단일 생물정보팀이 개발하는 것이 원칙이나, 각 분야에 대한 전문성과 더불어 이러한 연계에 대한 구체적 방안 제시가 연구팀 구성에서 필요함

### 나. 난발현 해양단백질 생산 기술

#### (1) 연구개발 필요성 및 기술동향

##### □ 연구개발 필요성

- 산업적·의학적 가치가 매우 큰 많은 단백질이 난발현 혹은 비발현의 특성을 보여주고, 이들 단백질 대부분의 경우는 기존의 방법으로 기능적 과발현을 유도하기가 매우 어려움
- 특히 의약적 잠재성이 큰 호르몬과 사이토카인의 경우는 기능적 과발현 과정에 사용 가능한 일반화된 발현논리나 생산기술이 확립되어 있지 않음
- 따라서 난발현 단백질을 효과적으로 발현시키거나, 원하는 수준의 생산성, 기능성을 담보할 수 있는 새로운 발현논리나 요소를 갖춘 발현모듈 기반의 미생물 발현시스템을 개발하는 것이 매우 시급함
- 이 과정에 유도체(inducer) 비의존적으로 발현이 유도되고 지속되는 경제적인 생산 시스템의 개발이 반드시 필요함

##### □ 기술동향

- 난발현 단백질 발현 시스템 개발

- 난발현 재조합 단백질 과생산을 위한 방법으로 강한 프로모터의 채용, 샤페론의 동시 발현에 의한 폴딩유도, 융합단백질이나 펩타이드의 채용에 의한 수용성 향상이나 응집유도, 코돈 최적화에 의한 번역속도 향상, 전사체의 안정성과 번역효율 증진을 위한 5'-UTR 재설계가 시도되고 있으나 기술적 적용범위(technical coverage)가 제한적이고 대부분의 과정이 유도체 의존적임
- 난발현 단백질 발현 숙주 개발
  - 단백질 분비경로 재설계 및 신규경로 도입, 단백질 폴딩 도움인자들의 염색체 도입, 희귀코돈(rare codon) 과생산, 단백질 가수분해 효소의 제거와 같은 세포 재설계 차원에서 신규 숙주를 개발하려는 연구들이 진행되고 있음

## (2) 연구개발 목표 및 주요내용

### □ 최종목표

- 범용의 신규발현논리와 부품적 요소를 지닌 Smart Expression Cassette(SEC) 기반의 발현 모듈 개발과 이를 장착한 난발현 유용단백질 고발현 미생물(대장균과 효모) 숙주 개발

### □ 주요내용

- 대장균과 효모에서 새로운 발현논리와 부품을 지녀 독립구동과 발현품질을 보장하는 SEC의 설계와 개발
- SEC이 포함된 발현모듈에 직교성(orthogonal function)을 갖춘 자가유도(autoinduciton) 기능과 발현지속(self positive feedback) 기능 접목에 의한 능동발현 시스템 확립과 경제성 확보
- 능동발현시스템을 장착한 대장균과 효모숙주 개발 및 발현공장(cell factory)화

## (3) 연차별 연구내용 및 소요예산(안)

연차	연구내용	예상정부 지원액
1년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 대장균/효모 Smart expression cassette(SEC) 시스템 개발               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localization signal 개발: Localization tag 선별 및 라이브러리 제작, Tracking 확인 및 패턴 분석</li> <li>- 번역속도 조절 signal 개발: Codon usage 분석, Target protein 분석, translation rate-control signal 개발</li> <li>- Ribosome recycling signal 개발</li> </ul> </li> </ul>	7억원
2년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 대장균/효모 Smart expression cassette(SEC) 시스템 개발</li> </ul>	6억원



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localization signal 개발: 범용 localization tag 제작</li> <li>- 번역속도 조절 signal 개발: 단백질 발현 확인</li> <li>- Ribosome recycling signal 개발</li> </ul>	
3년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SEC을 포함한 발현모듈에 직교성(orthogonal function)를 지닌 자가유도/발현지속 시스템 구축                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthogonal factor를 지닌 자가유도/발현지속 시스템: AHL에 의한 자가 유도 TF 발현 시스템</li> </ul> </li> </ul>	6억원
4년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SEC을 포함한 발현모듈에 직교성(orthogonal function)를 지닌 자가유도/발현지속 시스템 개발                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthogonal factor(Protein degradation delay system, Protease activity inhibition system)를 지닌 자가유도/발현지속 시스템 개발: AHL에 의한 자가 유도 TF 발현 시스템</li> </ul> </li> </ul>	5억원
5년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 능동 발현시스템을 장착한 대장균/효모 숙주 개발 및 발현공장화 (Cell factory)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 신기능 발현모듈 장착 대장균 시스템 확립</li> <li>- 신기능 발현모듈 장착 효모 시스템 확립</li> </ul> </li> </ul>	5억원
6년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 능동 발현시스템을 장착한 대장균/효모 숙주 개발 및 발현공장화 (Cell factory)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 신기능 발현모듈 장착 대장균 시스템 확립</li> <li>- 신기능 발현모듈 장착 효모 시스템 확립</li> </ul> </li> </ul>	5억원
합계		34억원

※연구개발비는 사정에 따라 변경될 수 있으며 차년도 연구개발비는 제안자의 계획에 따라 산정.

#### (4) 기타

- 난발현 고부가 유용단백질들에 대한 적용범위가 넓은 발현논리와 새로운 부품, 경제적으로 대량생산이 가능한 능동발현시스템 원형의 제안이 필요함

### 다. 해양단백질 구조 기반 기능 개선

#### (1) 연구개발 필요성 및 기술동향

##### □ 연구개발 필요성

- 호르몬과 같은 분비형 단백질들은 세포표면 혹은 세포내의 수용체와 결합함으로써 기능을 발휘함. 분비형 단백질들의 의학적 효용가치를 높이기 위해서는 (1) 수용체에 대한 specificity 및 affinity (2) 분비형 단백질 자체의 solubility와 stability를 증진시켜야 됨.
- 이러한 기능 향상에 있어서 단백질의 고분해능 3차 구조 정보의 확보는 필수적임. 분비형 단백질과 수용체간의 상호작용 부위의 구조적 정보를 원자 수준에서 정확히 알 수 있다면 이 정보를 바탕으로 결합력을 증진시키는 돌연변이를 설계할 수 있음.

- 또한 3차 구조 규명을 통해 단백질의 구조적 취약성을 확인하고 이를 교정한다면 안정성과 수용성이 증가된 돌연변이 단백질의 생산이 가능함.

#### □ 기술동향

- 방사광을 활용한 단백질 구조 분석 기술의 발전
  - 결정크기의 한계 극복: X-선을 마이크로 단위로 집적할 수 있는 기술의 개발로 크기가 작은 결정의 회절 실험이 가능해짐
  - 고감도 Fast Read Out 디텍터의 개발: 감도가 높은 디텍터를 개발하여 단백질 결정에서 발생하는 약한 회절도 감지함으로써 작은 결정을 활용한 구조 규명이 가능해짐
  - 4세대 자유전자 레이저를 활용한 시리얼 펨토초 결정학 (serial femtosecond crystallography)에서는 상온에서 1 마이크로 이하의 결정의 회절상을 얻을 수 있고 구조 분석이 가능
- 단백질 의약품의 기능 개선
  - 현재 대부분의 단백질 의약품의 야생형이 아니라 단백질 공학 (engineering)을 이용해 기능이 향상된 돌연변이 형태임
  - 단백질-단백질 융합 (protein-protein fusion), 단백질 페길레이션 (protein PEGylation), 단백질 당화 (protein glycosylation) 등의 방법이 기능이 개선된 바이오메터 제작에 이용되고 있음

## (2) 연구개발 목표 및 주요내용

#### □ 최종목표

- 방사광을 이용하여 규명된 3차 구조를 기반으로 단백질의 기능을 향상시킬 수 있는 돌연변이 설계 개념을 확립함으로써 단백질 의약품의 질병 치료 효능을 개선함.

#### □ 주요내용

- 방사광과 고감도 Fast-read out 디텍터를 활용해서 기존에는 불가능했던 회절 실험 기법들을 개발하고 적용함으로써 동정된 단백질 의약품의 구조 분석 가능성을 극대화
- 표적 단백질의 생화학적 활성 데이터를 기반으로 3차 구조를 해석하여 단백질의 작용 기작을 분자수준에서 이해

- 단백질 의약품의 효능 및 안정성 개선을 위한 3차 구조 기반 돌연변이 설계 기술 및 engineering 전략 수립

(3) 연차별 연구내용 및 소요예산(안)

연차	연구내용	예산정부 지원액
1년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 구조 기반 기능 개선 기술 인프라 구축                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- High-throughput 단백질 정제 시스템 구축</li> <li>- Automatic vapor batch crystallization 시스템 구축</li> <li>- 구조가 알려진 표적 단백질에 대한 구조 해석: 돌연변이 도입 부위 특정 (활성부위 및 결합 부위)</li> <li>- 고해상도 회절 데이터 획득을 위한 실험 기법 개발: 디텍터의 측정 정밀도 향상 및 100K에서 회절 실험시 crystal damage 최소화</li> </ul> </li> </ul>	10억원
2년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 구조 기반 기능 개선 기술                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 구조가 알려지지 않은 표적 단백질 정제 및 결정화 실험: soluble form 획득, vapor batch crystallization을 통한 결정화 실험</li> <li>- 방사광을 이용한 회절 실험 및 구조 규명: 아연, selenomethionine derivative, 분자치환법 등 다양한 방법으로 phasing 실시, 결정 획득에 실패한 단백질에 대한 homology modeling.</li> <li>- 구조기반 돌연변이 설계 및 제작</li> </ul> </li> </ul>	7억원
3년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 구조 기반 기능 개선 기술                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단백질 정제 및 결정화 실험 지속</li> <li>- 방사광을 이용한 회절 실험 및 구조 규명: 상온에서 방사광을 활용한 회절 자료 수집, 회절 데이터 merge 프로그램 도입 및 적용, 아연이 단백질 표면에 붙을 수 있는 최적의 조건 확립</li> <li>- 구조 기반 융합단백질 설계 및 제작</li> </ul> </li> </ul>	7억원
4년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 구조 기반 기능 개선 기술                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단백질 정제 및 결정화 실험 지속: 신규 단백질 표적에 대한 결정화 실험. 단백질 결정 성장에 유리한 돌연변이 단백질 제작 (N-, C-terminal truncation, alanine scanning, orthologues 사용)</li> <li>- 거대 Unit cell 결정의 공간 정렬을 위한 소프트웨어 개발</li> <li>- 구조기반 돌연변이 설계 및 생화학적 특성 분석: 동력학적 실험을 통한 단백질 활성 특성 분석</li> </ul> </li> </ul>	6억원
5년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 구조 기반 기능 개선 기술                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단백질 결정화에 최적화된 screening solution 선택하여 결정화 실험 효율성 제고: soluble expression을 증가시키기 위한 solubility tag의 동정, 결정화에 실패한 단백질의 최적화.</li> <li>- Sulfur phasing을 통한 단백질 구조 분석 기법 개발</li> <li>- 구조기반 돌연변이 설계 및 생화학적 특성 분석: ITC, DPI를 활용한 단백질 상호 작용 분석, 단백질 안정성 분석 (Tm 등..)</li> </ul> </li> </ul>	6억원
6년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 구조 기반 기능 개선 기술                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단백질 정제 및 결정화 실험</li> <li>- 방사광을 이용한 회절 실험 및 구조 규명</li> <li>- 구조기반 돌연변이 설계 및 생화학적 특성 분석: 바이오메디컬 소재로서의 기능을 향상시킬 수 있는 돌연변이 설계 기술 확립</li> </ul> </li> </ul>	6억원

합계	42억원
----	------

※연구개발비는 사정에 따라 변경될 수 있으며 차년도 연구개발비는 제안자의 계획에 따라 산정.

#### (4) 기타

- 국내유일의 방사광 설비인 포항 가속기 연구소의 활용을 극대화할 수 있는 연구팀 구성이 요구됨

### 라. 해양단백질의 활성 발굴 및 활용기술

#### (1) 연구개발 필요성 및 기술동향

##### □ 연구개발 필요성

- 생정보 분석으로부터 발굴된 유용 정보의 실제 기능을 평가할 수 있는 동물세포 및 생체 활성 평가 시스템 개발 필요
- 신개념, 고부가가치 first-in class 신약 개발을 위해 해양생물 특이적 활성을 가지는 단백질 발굴할 수 있는 시스템 구축 필요
- 단백질의약품의 개량 생산과 활성평가의 유기적 연계 필요
- 지속적이고 성장 가능한 해양유전자 활용 및 해양생명공학 연구환경 확립을 위해 단백질 활성평가 시스템 구축 및 해양세포생물학 전문가 양성 필요

##### □ 기술동향

- 의약품/향장제 개발 기술
  - 소분자 화학 합성의약품 개발에서 부작용이 적고 임상성공가능성과 수익성이 높은 단백질, 항체 바이오의약품 개발로 기술이 전환되고 있음
  - 의약품 특허만료에 따라 신수의 창출을 위해 성능, 사용편이성, 안전성이 강화된 바이오베터 개발 기술이 각광받고 있음
- 천연물, 화학합성품 위주의 향장제에서 피부 투과도를 높인 단백질 함유 기능성 향장제로 전환되고 있음
- Unmet medical needs 충족을 위한 특이 생명현상 연구 및 원인단백질 발굴 기술
  - 새로운 기전을 가진 단백질 의약품 개발을 위해 특이 생명현상을 가진 생물의 유전

정보, 발현정보, 기능 분석에 집중

- 생정보 분석을 통해 발굴된 유전자의 기능을 이해하기 위해 siRNA, CRISPR/Cas9 system 등을 이용한 단백질 발현 억제 혹은 유전자 제거 방법이 사용됨
- 효율적 단백질 과발현을 위해 adenovirus 또는 lentivirus를 이용한 유전자 전달이 선호되고 있음
- 개량된 단백질의 활성을 특이적으로 검증하기 위한 유전자조작 세포/동물 모델 사용
- 기능성 향장제 활성평가를 위해 동물대체 활성평가시스템이 도입되고 있음

## (2) 연구개발 목표 및 주요내용

### □ 최종목표

- 신규 활성을 가진 단백질 치료제 비임상후보 도출과 성능 및 안정성이 향상된 향장소재 개발

### □ 주요내용

- 해양생물 세포 배양을 통한 해양 특이적 단백질 발굴
- 동물세포/동물모델을 활용하여 유용 단백질의 작용기전과 유효성, 독성 탐색 및 평가
- 발굴, 개량된 향장제 유효성 평가

## (3) 연차별 연구내용 및 소요예산(안)

연차	연구내용	예상정부지원액
1년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술 구축                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 신규 활성 발굴: 해양 생물 조직/세포 확보, 세포 및 조직 배양 시스템 확립, RNAseq 발현 분석을 통한 해양생물 특이적 발현/활성 탐색</li> <li>- 해양단백질 활성 검증: 재조합 해양단백질(바이오베타) 활성 검증 시스템 확립</li> <li>- 질병 모델 시스템 구축 및 활성평가: 인공피부시스템 확립, 바이오베타 활성 평가를 위한 동물 시스템 구축</li> </ul> </li> <li>■ 기술사업화를 위한 로드맵 제시</li> </ul>	27억원
2년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 신규 활성 발굴: 정보 분석으로 발굴된 해양특이적 단백</li> </ul> </li> </ul>	17억원

	<p>질 활성 비교 분석, 단백질 분석 통한 특이 해양단백질의 단백질 상호작용 분석.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 활성 검증: 재조합 해양단백질(바이오베터) 활성 비교 분석, 향장소재 세포 활성 평가, 바이오베터, 향장소재 선도물질 발굴</li> <li>- 질병 모델 시스템 구축 및 활성평가: 동물대체시스템이용 향장소재 활성 평가, 바이오베터 활성 평가용 동물 질병모델 구축</li> </ul>	
3년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 신규 활성 발굴: Knock-out system이용한 신규 특이 해양 단백질 기능 분석, 단백질 과발현을 통한 기능 분석</li> <li>- 해양단백질 활성 검증: 다양한 신규 단백질 변형체 활성 평가, 신규 소재 활성 평가를 위한 세포주 구축, 바이오베터, 향장소재 변형체 활성 반복 평가</li> <li>- 질병 모델 시스템 구축 및 활성평가: 동물 질병모델이용 바이오베터 활성 평가, 바이오베터 투여경로 평가, 향장소재 활성 및 독성 평가</li> </ul> </li> </ul>	17억원
4년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 신규 활성 발굴: 해양단백질 신호전달 분석, 해양생물 세포주 개발</li> <li>- 해양단백질 활성 검증: 생정보분석-구조분석-활성평가 반복 통한 바이오베터 및 향장소재, 선도물질 최적화</li> <li>- 질병 모델 시스템 구축 및 활성평가: 바이오베터 약동학, 약력학 평가, 바이오베터 생체독성 평가, 향장소재 장단기 안정성 평가 및 개선</li> </ul> </li> </ul>	20억원
5년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 신규 활성 발굴: 신규단백질 작용기전 확립, 해양생물 세포주를 이용한 신규 단백질 발굴</li> <li>- 해양단백질 활성 검증: 활성 반복 평가를 통한 바이오베터 선도물질 최적화</li> <li>- 질병 모델 시스템 구축 및 활성평가: 바이오베터 생체 안정성 평가 및 최적화, 바이오베터 동물 질병모델에서의 활성 반복 평가, 바이오베터 용량 결정, 향장소재 자원자 이용 활성 평가</li> </ul> </li> </ul>	25억원
6년차	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단백질 기반 바이오메디컬소재 활성 발굴 및 탐색기술 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 해양단백질 신규 활성 발굴: 신규 단백질 치료제 후보/약물 표적 단백질 발굴, 바이오마커 검증</li> <li>- 해양단백질 활성 검증: 신규단백질 작용기전에 기반한 바이오마커 개발, 바이오베터 평가 시스템 다양화를 통한 활성 평가</li> <li>- 질병 모델 시스템 구축 및 활성평가: Proof of Mechanism, Proof of Principle 확립, 바이오베터/신규 비임상 후보물질 발굴, 향장소재 최적화 및 기술이전</li> </ul> </li> <li>■ 개발된 기술에 대한 경제성 분석</li> </ul>	30억원
합계		136억원

※연구개발비는 사정에 따라 변경될 수 있으며 차년도 연구개발비는 제안자의 계획에 따라 산정.

#### (4) 기타

- 해양단백질 신규활성 발굴을 위한 활성검증용 장비 구축, 세포 및 질병 모델시스템 구축을 위해 초기에 인프라 구축에 투자집중
- 5-6차년도에는 후보물질 활성검증을 위한 동물실험이 증가에 따른 연구비 증액 필요

## 2 기타사항

- 연구단 형식으로 신청함을 원칙으로 함.
  - 세부과제는 RFP상의 ‘연구 내용 및 목표’을 고려하여 자율로 정하며 총괄연구책임자는 반드시 하나의 세부연구책임자를 겸함.
  - 목표한 최종 성과물을 개발할 수 있도록 세부과제는 반드시 서로 연계하도록 구성해야 함.
- 사업에서 발생된 유·무형의 지적재산권은 연구기관의 소유로 하며, 해양수산부 해양과학기술 운영 규정 및 지침에 따름.

## 3 최종성과물

성과지표	성과목표	내 용
정량적	논문성과; SCI(E)급	48편
	특허 성과	국내 36 건 국외 20 건
	실용화; 기술 이전	비임상 후보 물질 2건 향장 소재 2건
정성적	해양유전정보 데이터마이닝기술	○ 해양유전자/단백질 인실리코 기능예측 및 분석 시스템
	난발현 해양단백질 생산	○ 대장균과 효모 smart expression cassette(SEC) 설계요소와 이를 접목한 능동발현모듈 원형(prototype) 2건과 장착 숙주 개발 ○ 능동발현 시스템 기반으로 과생산된 고부가 해양유래 유용 단백질 10건
	해양단백질 구조 기반 기능 개선	○ 표적으로 선정된 단백질 의약품의 3차 구조 10건 ○ 3차 구조를 기반으로 설계된 돌연변이 단백질 30건
	해양단백질의 활성 발굴 및 활용기술	○ 해양생물 특이적 활성을 지닌 단백질 치료제 비임상 후보물질 도출 2건



해양수산부 해양수산연구기획사업

# 특허기술동향조사 보고서

해양단백질 기반 바이오메디컬 소재개발 기획연구  
기술

2015. 12.



# 제 출 문

본 보고서를 해양수산부 해양수산연구기획사업 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구 분야의 특허기술동향 조사 최종보고서로 제출합니다.

2015년 12월

전 담 기 관 : 한국지식재산전략원  
Project Manager : 양혜원 선임연구원

자문위원 : 한국해양과학기술원  
임형순 전문연구원

과제수행협력기관 : 유미특허법인  
책임연구원 : 정상빈 변리사  
일반연구원 : 이종성 변리사

# 요 약

## 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 및 기술 현황::

바이오의약품 시장의 경우, 연 평균 10% 성장률을 보이며 의약품 전체 시장에서 그 비중이 급속히 늘어나고 있어, 다국적 기업들과 선진국에서 바이오의약품(바이오메디컬소재 등)에 대한 연구 개발이 지속적으로 이루어지고 있는 것으로 파악되고 있음

특히, 합성의약품 신약 개발이 점점 어려워지면서 성장 한계에 직면한 글로벌 제약기업들은 높은 비용과 오랜 기간이 필요한 바이오의약품 신약 대신 바이오시밀러 시장을 본격적으로 키우려 하고 있으며, 이에 따라 화이자와 머크, 글락소스미스클라인(GSK) 등 세계적인 제약사들이 바이오시밀러를 새로운 성장 기회로 인식하고 바이오벤처 인수합병 등을 통해 적극적으로 시장에 진출하고 있음

신규한 바이오의약품으로 적용 가능할 것으로 기대되는 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재의 경우에는 아직까지 개발초기화 단계에 있는 것으로 파악되고 있어, 개발 시, 원천기술의 확보와 함께, 시장성장가능성이 높은 의약품 시장으로의 진입이 가능할 것으로 기대되고 있음

## 조사관점::

본 분석에서는 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구 기술에서는 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구(SET 1) 및 바이오 메디컬 소재 개발 기획연구 (SET 2)를 각각의 대분류로 하여 이와 관련된 특허를 분석 대상으로 하였으며, 2015년 10월 28일까지 공개된 한국(KIPO), 미국(USPTO), 일본(JPO), 유럽(EPO) 및 국제(PCT) 특허청의 공개특허공보 및 등록특허공보의 공개특허공보를 분석 대상으로 함

심층분석은 기획위원회의 Needs에 맞추어 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재(SET 1)와 재조합 단백질 기반 바이오메디컬 소재(SET 2)의 2가지 대분류를 대상으로 하고, SET 1 대상 핵심특허를 별도 추출하여 IP 히스토리 및 심층분석을 진행하고, 분석 목표에 따라 관련된 특허를 용이하게 추출할 수 있도록 한 특허 Data base를 구축함

<기술트리, 기술범위 및 유효특허 건수>

대분류	중분류	소분류	유효데이터 건수					계
			한국 KIPO	미국 USPTO	일본 JPO	유럽* EPO	국제 PCT	
해양 단백질 기반 바이오 메디컬 소재 개발 기획 연구 (SET 1)	분비형 단백질	성장조절 단백질(AAA)	34	34	21	58	48	195
		호르몬제제(AAB)	24	18	21	34	31	128
		혈액제제(AAC)	26	22	19	47	35	149
		면역단백질(AAD)	38	41	28	62	41	210
	효소 단백질(AB)		21	30	23	30	19	123
	백신(AC)		42	21	8	59	56	186
	치료용 항체(AD)		6	6	10	11	10	43
	독 단백질(AE)		17	12	9	37	18	93
	<b>소 계</b>		<b>208</b>	<b>184</b>	<b>139</b>	<b>338</b>	<b>258</b>	<b>1,127</b>
	바이오 메디컬 소재 개발 기획 연구 (SET 2)	분비형 단백질	성장조절 단백질(AAA)	524	359	230	897	709
호르몬제제(AAB)			322	210	141	554	500	1,727
혈액제제(AAC)			260	180	87	390	324	1,241
면역단백질(AAD)			469	312	191	778	600	2,350
효소 단백질(AB)		352	268	164	604	441	1,829	
백신(AC)		612	420	280	1,058	529	3,199	
치료용 항체(AD)		74	66	35	145	114	434	
독 단백질(AE)		283	198	94	539	424	1,538	
<b>소 계</b>		<b>2,896</b>	<b>2,013</b>	<b>1,222</b>	<b>4,965</b>	<b>3,641</b>	<b>15,037</b>	
<b>총 계</b>		<b>3104</b>	<b>2197</b>	<b>1361</b>	<b>5303</b>	<b>3899</b>	<b>16,164</b>	

주요 ISSUE:::

바이오메디컬소재가 속하는 바이오의약품 시장의 경우, 연 평균 10% 성장률을 보이며 의약품 전체 시장에서 그 비중이 급속히 늘어나고 있어, 다국적 기업들과 선진국에서 바이오의약품(바이오메디컬소재 등)에 대한 연구 개발이 지속적으로 이루어지고 있는 것으로 파악되고 있음

본 과제에서는 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구를 위해, 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재와 재조합 단백질 기반 바이오메디컬 소재의 2가지 대분류를 대상으로 하여 쌍방향 특허 분석을 통해 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재 연구개발의 타당성을 검증하고 연구개발 전략 수립을 위한 정보를 제공하고자 함

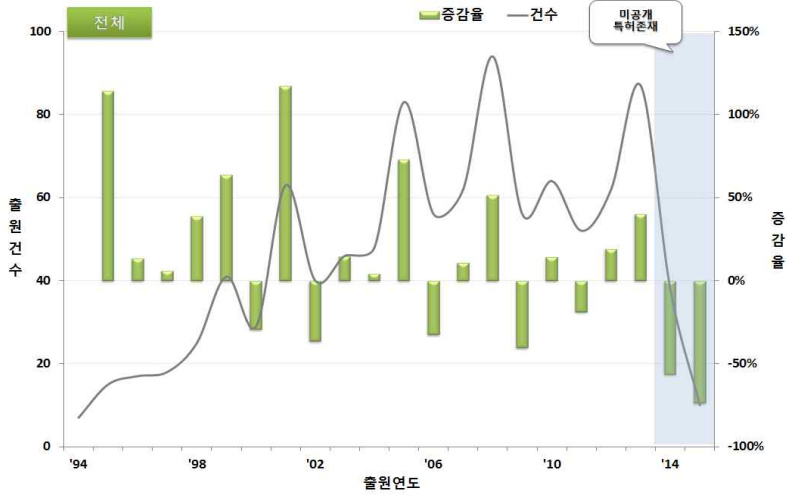
특히, 한국해양과학기술원의 needs에 맞추어 특허기술의 심층분석 시에는 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 중 소재 및 대상단백질을 분석하고, 원하는 key word적용을 통해 특허를 용이하게 추출하기 위한 D/B화를 통한 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 시 참고하실 수 있는 내용을 제공하고자 함  
특허기술 Landscape:::

전체 연도별 특허 출원 동향을 살펴보면 재조합단백질에 기초한 바이오메디컬소재(SET2)의 경우에는 2000년대 초반까지 상당히 큰 폭의 증가세를 나타내고 그 후에는 대체적인 증가세를 유지하고 있는 반면, 해양생물에 기초한 바이오메디컬소재(SET 1)는 출원건수에 있어서도 재조합단백질에 기초한 바이오메디컬소재(SET 2) 대비 양적으로 10% 이하의 비중을 나타내며 출원도 증가와 감소를 반복하고 있는 것으로 분

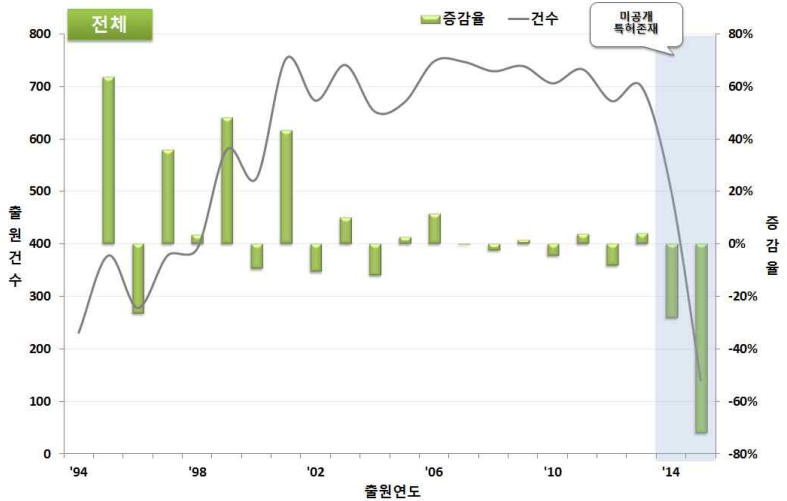
석됨

전 세계적으로 외국인 출원수가 내국인 출원수보다 우세하며, SET 1의 경우, 미국이 전체 출원의 약 40%를 차지하고 있으며, 외국인 출원이 약 55%를 차지하고 있고, 유럽(24%), 일본(21%), 한국(16%)의 순으로 출원이 이루어지고 있음

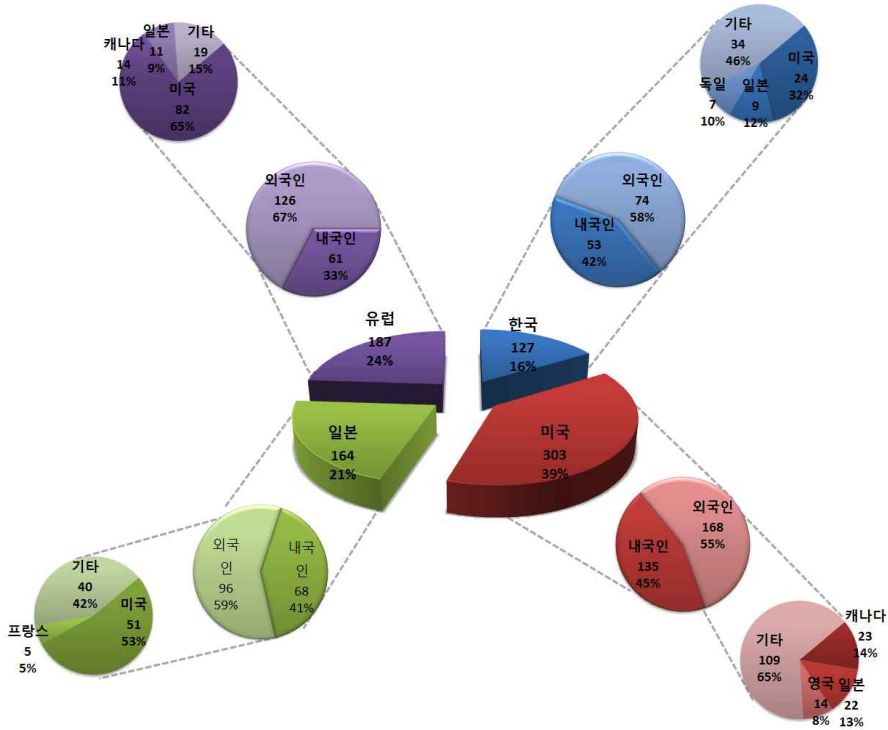
SET 2의 경우, 미국이 전체 출원의 약 47%를 차지하고 있으며, 내국인 출원이 약 65%를 차지하고 있음. 유럽(27%), 일본(17%), 한국(9%)의 순으로 출원이 이루어지고 있으며, 유럽, 일본, 한국은 내국인보다 외국인 출원이 많은 비중을 차지하고 있음



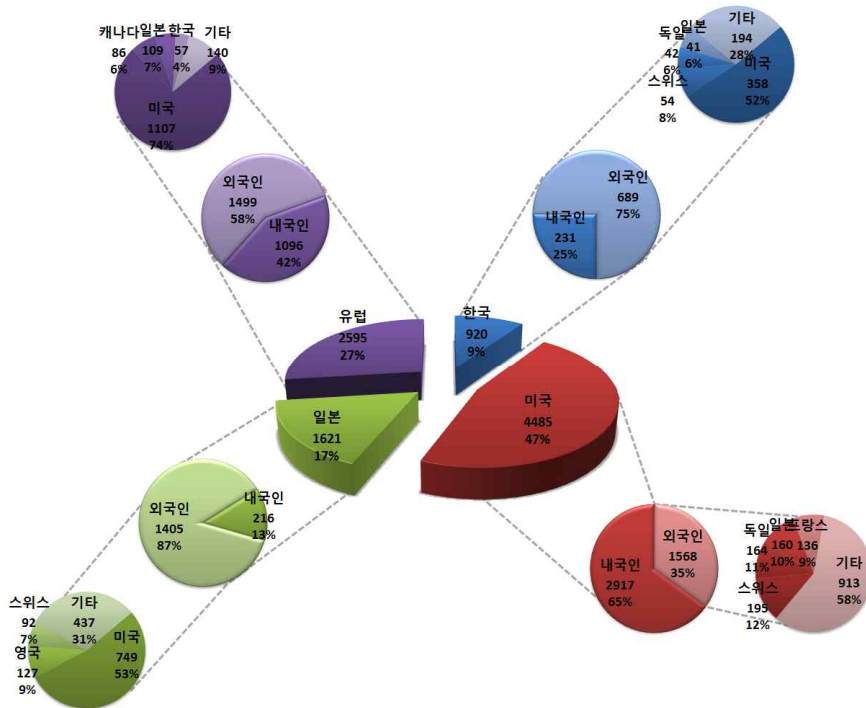
<SET 1 연도별 특허 동향>



<SET 2 연도별 특허 동향>



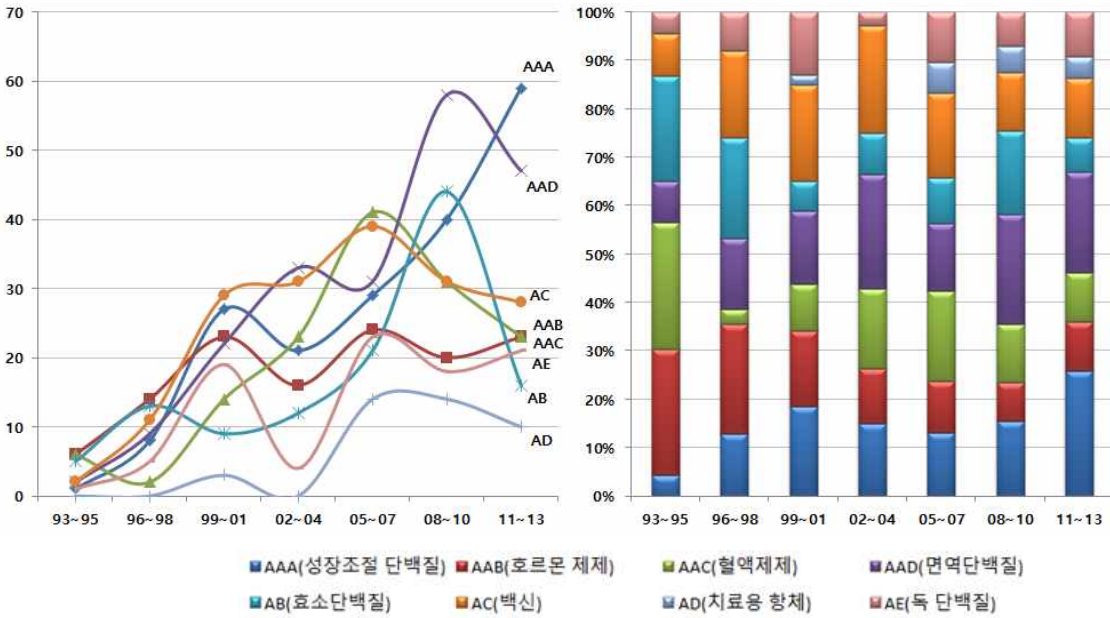
<SET 1 대상 주요시장국 내·외국인 특허출원현황>



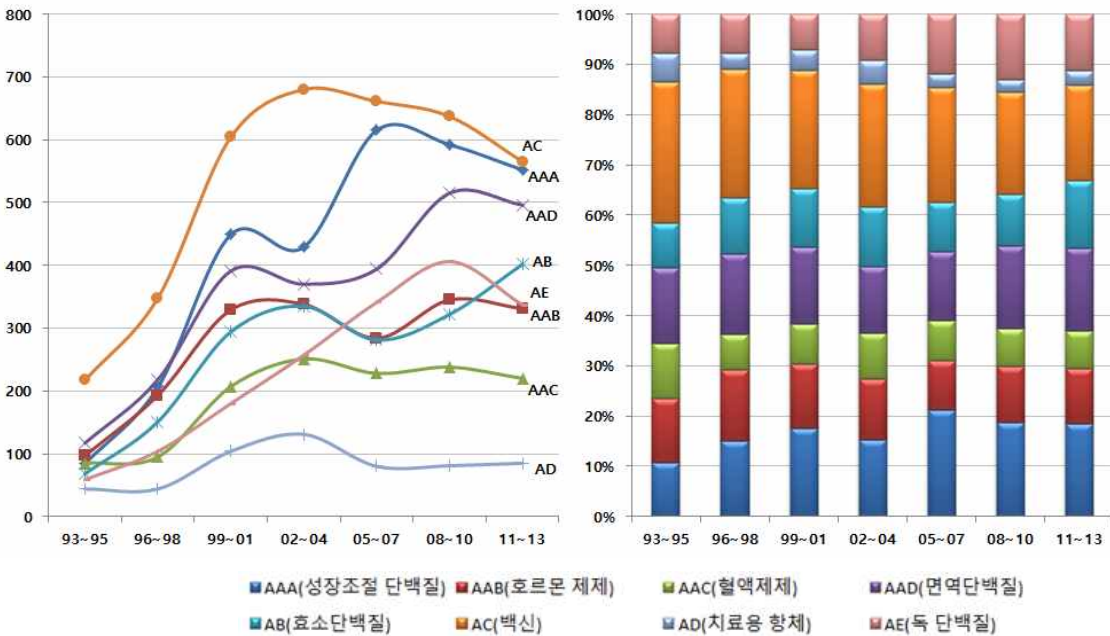
<SET 2 대상 주요시장국 내·외국인 특허출원현황>

### 세부기술 분석::

세부기술별 분석은 소분류별로 중복을 허용하고, 최근부터 3년 단위로 6개 구간으로 구분하여 각 기술 분류별 출원 동향을 파악하였음. SET 1의 경우, 지속적인 증가세를 나타내는 기술은 성장조절 단백질(AAA) 분야이며, 호르몬제제(AAB)와 혈액제제(AAC)는 2000년 초반 출원이 줄어든 후 최근 구간에서 출원이 다시 증가하고 있는 분야인 것으로 분석되고, SET 2의 경우 최근 구간에서 증가세를 나타내는 기술은 효소단백질(AB) 분야이며, 독단백질(AE), 백신(AC) 및 성장조절단백질(AAA) 분야는 출원이 일부 감소하는 추세인 것으로 분석됨



<SET 1 세부기술 구간별 점유증가율 분석>



<SET 2 세부기술 구간별 점유증가율 분석>



**IP 부상도 분석:::**

**SET 1**

NEPSA 중 특허평가지표	평가점수				
평가기준 및 정의	1	2	3	4	5
· IP 부상도 - 정량적분석 (유효특허대상)	매우 낮음	낮음	보통	높음	매우 높음

해당 기술의 IP부상도를 분석한 결과 국내 출원인 출원건수 증가율이 105.3%를 나타내며 높은 수준의 부상도를 보였고, 전체 출원증가율 및 최근 출원 점유율은 각각 35.5%, 44.9%를 나타내며 보통 수준의 부상도를 나타냄. 또한 특허 시장 확보력(외국인 출원 증가율)은 49.7%로 보통인 것으로 나타나, 관련 분야의 연구 개발이 일정 수준 이상으로 활발하게 이루어지고 있는 것으로 분석됨

**SET 2**

NEPSA 중 특허평가지표	평가점수				
평가기준 및 정의	1	2	3	4	5
· IP 부상도 - 정량적분석 (유효특허대상)	매우 낮음	낮음	보통	높음	매우 높음

해당 기술의 IP부상도를 분석한 결과 국내 출원인 출원건수 증가율이 59.7%를 나타내며 높은 수준의 부상도를 보였고, 전체 출원증가율 및 최근 출원 점유율은 각각 56.7%, 43.1%를 나타내며 보통 수준의 부상도를 나타냄. 또한 특허 시장 확보력(외국인 출원 증가율)은 50.1%로 높음인 것으로 나타나, 관련 분야의 연구 개발이 일정 수준 이상으로 활발하게 이루어지고 있는 것으로 분석됨

단, 2014년~2015년에 출원되어 공개된 특허의 건수와 해당 시기에 출원은 되었으나 아직 공개되지 않은 미공개 특허의 건수가 상당부분 존재함을 반드시 고려하여야 함

**CR4 및 HHI 분석**

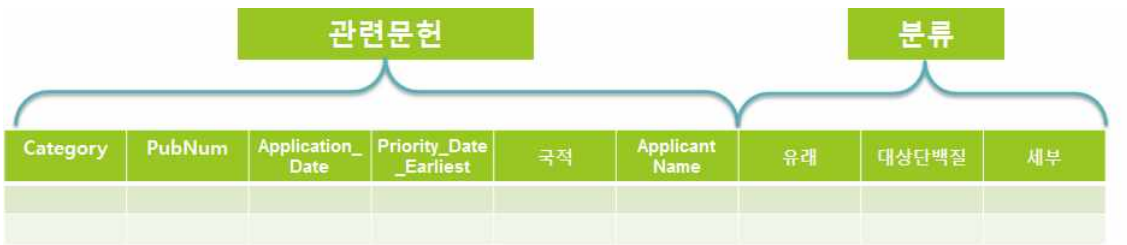
전체 출원건수를 기준으로 각 출원인별 특허점유율을 구한 뒤 상위 4개사의 점유율을 나타낸 결과가 SET 1의 경우, CR4=17.9에서 39.5 사이로 나타났으며, SET 2의 경우 CR4=5.7에서 11.3 사이의 분포를 나타내는 것을 확인하였음. 해당기술 분야의 수치를 볼 때 독과점 수치가 높지않아, 새로운 기술의 적용이 용이할 것으로 판단됨

세부요소 기술을 살펴본 결과, SET 1의 경우 집중화정도가 거의 없거나, 경쟁적 시장에 해당하는 것으로 판단되며, SET 2의 경우, 완전자유경쟁시장 또는 집중화 정도가 거의 없는 시장인 것으로 파악되어, 시장 진입 용이성은 높은 것으로 판단되지만, 시장 진출 시, 구매자 우위의 높은 경쟁강도의 시장 경쟁이 있을 것으로 판단됨

**심층분석:::**

해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획연구를 위해, 해양생물소재 기반 바이오메디컬 소재(SET 1)와 재조합 단백질 기반 바이오메디컬 소재(SET 2)의 2가지 대분류를 대상으로 하고, 특히 SET 1 중, 총 806 건의 정성분석대상특허를 재분류 (대상단백질 7개의 카테고리화 세부 단백질을 분류)하고 분석 대상

으로 선정, 심층 분석을 수행하였으며, 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재(SET1) 및 바이오메디컬소재(재조합 단백질)의 SET2 주요 출원인 그룹을 대상으로 기술방향을 분석하고, 분석 목표에 따라 관련된 특허를 용이하게 추출하기 위해 D/B를 구축함



<특허 Data Base 구성>

**결론 및 시사점:::**

본 과제는 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획 연구를 위해, 관련 기술의 동향을 파악하고, 전략적인 연구개발 계획 수립에 활용할 수 있도록 함으로써, 중복연구를 방지하고, 본 연구개발과제 수행의 타당성에 대한 객관적인 특허정보를 제공하기 위한 것

주로 선도국인 미국에서 40% 이상에 달하는 높은 비중으로 특허를 출원하고 있는 것으로 분석되고, 미국을 제외한 다른 시장에 진출한 외국인 국적 비율을 분석한 결과에서도 미국 국적 출원인의 비중이 가장 높은 것으로 나타나, 미국 국적의 바이오기업 및 연구소에서 높은 수준으로 연구가 이루어지고 있으며 출원인의 해외 진출도 활발한 것으로 보임

세계 각국에서 규제 완화 및 투자 증대와 같은 형태로 바이오의약품(바이오메디컬 소재) 분야에서 우월한 기술을 선점하기 위한 경쟁이 치열한 것으로 나타나고 있으며, 특허 기술 선도국인 미국은 바이오의약품(단백질 의약품, 효소 의약품, BIOSIMILAR 등) 관련 연구, 지원, 특허출원, 임상실험 모든 방면에서 다른 나라에 비해 압도적으로 우수한 수준인 것으로 평가받고 있음

우리 나라의 경우 우수한 기술력에 비해, 국내의 연구비 투자 규모는 선진국과 비교하면 낮은 수준이었으나, 최근 한미약품 등에서 이루어진 가시적인 성과 등과 더불어, 전 세계에서 신성장 동력으로 떠오르고 있는 바이오 분야에 대한 투자를 집중해 바이오 R&D 확대를 위한 기반 강화, 신약 파이프라인의 확대와 글로벌 의약품 출시 가능성을 높이기 위해, 정부에서도 바이오의약품 산업분야에 대한 관심을 표방하고 있음

해양생물 유래의 해양단백질 기반 바이오메디컬 소재 개발 기획 연구는 떠오르고 있는 새로운 미래 성장 동력인 바이오의약품산업과 궤를 같이 하면서, 그보다 앞의 단계에 해당하는 기술로 볼 수 있음. 유래원은 해양 단백질이지만, 연구개발을 통해 부작용이 적고 사람에게 적용 가능한 적합한 바이오메디컬 소재(단백질

의약품 등)을 생산 및 개발 할 수 있을 것으로 전망됨. 이러한 목표의 달성을 위해서는 해당 분야에 보다 높은 관심을 갖고 투자하여, 미개척 시장 분야의 지식재산권 시장을 선점할 수 있도록 하여야 할 것임

## 2014 국가연구개발사업 특정평가보고서, 범부처전주기신약개발사업

<표 4-7> 주요 신약개발사업의 SCI 논문과 특허 성과 비교

(단위: 건, 억원)

부처	사업	SCI 논문	국내특허		해외특허		연구비 (억원)
			출원	등록	출원	등록	
범부처	범부처전주기적신약개발	1.00	2.33	2.00	4.00	9.67	296
교과부	바이오의료기술개발	61.92	39.33	4.83	29.25	1.70	344
복지부	보건의료기술연구개발	55.34	17.92	2.83	17.25	4.39	368
	시스템통합적형질신약개발	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100
지경부	바이오의료기기산업원천기술개발	35.80	27.67	8.67	22.83	22.89	315
합계		154.06	88.75	18.33	73.33	38.65	1433

<표 4-8> 전문 신약개발사업별 10억원당 SCI 논문과 특허 산출현황

(단위: 건)

부처	사업	SCI	국내특허		해외특허	
			출원	등록	출원	등록
범부처	범부처전주기적신약개발	0.03	0.08	0.07	0.14	0.33
교과부	바이오의료기술개발	1.80	1.14	0.14	0.85	0.05
복지부	보건의료기술연구개발	1.55	0.50	0.08	0.48	0.12
지경부	바이오의료기기산업원천기술개발	1.14	0.88	0.28	0.73	0.73
합계		1.07	0.62	0.13	0.51	0.27