



# KCB newsletter

한국화합물은행 뉴스레터

2022년 제1호





## 한국화합물은행 뉴스레터 2022 Vol.1

발행일 : 2022년 1월  
발행인 : 이미혜  
편집인 : 이선경  
발행처 : 한국화합물은행

한국화합물은행은 국가연구개발사업의 화합물 연구성과 관리·유통 전담기관으로 지정되어 있습니다.  
[과학기술정보통신부 고시 제2020-107호]

## CONTENTS

한국화합물은행 동정	KCB 통합데이터플랫폼 기탁/약효/데이터 프로젝트 활용방법	3
	활용자 맞춤형 지원을 위한 웹기반 화합물 관리 및 정보처리 자동화 프로그램	7
	주요방문인사	13
한국화합물은행 사업현황	화합물 확보 현황	14
	화합물 활용 현황	15
	데이터 활용 현황	18
특히 이야기	특히 이야기	22
기고문	오가노이드 개발과 활용	28
	오가노이드 은행을 중심으로 - 서울대학교 구자록 교수	
한국화합물은행 사업안내	화합물 기탁 절차	41
	보유 화합물 품질관리	42
	데이터 활용 절차	43
	화합물 활용 절차	44
	제공 화합물의 활용결과에 대한 권리 관계 규정	45
	후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내	45
	제공 라이브러리 및 데이터 종류	46

## ◇ 한국화합물은행 소식

### I KCB 통합데이터플랫폼(<https://korea.chembank.org>) 기탁/약효/데이터 프로젝트 활용방법

KCB 통합데이터플랫폼은 '20년 5월 통합 검색 서비스를 시작으로, '21년 6월 NTIS 로그인을 통한 마이 라이브러리 및 가상탐색 기능을 오픈하였고, '21년 12월 현재 월평균 1,400건의 접속건수를 기록하고 있다. 한국화합물은행에서는 추가적으로 기탁과 화합물 및 데이터의 분양을 신청, 등록 및 관리할 수 있는 웹기반 시스템을 구축하였으며, 활용자의 테스트 및 검토의견을 반영하여 22년 상반기에 오픈할 계획이다. 활용자가 웹에서 프로젝트를 신청하고, 진행과정을 실시간 모니터링할 수 있게 되어 활용자 편의성 증대가 기대된다. 기탁/약효/데이터 프로젝트의 신청 및 등록방법은 다음과 같다.

#### 1. NTIS 로그인을 통한 통합데이터플랫폼 접속

통합데이터플랫폼에 로그인 하기 위해서는 우선 NTIS (<https://www.ntis.go.kr>)에 회원가입을 해야 한다. 회원가입 완료 후, 통합데이터플랫폼 메인 화면에서 우측 상단에 위치한 로그인 및 통합로그인 버튼을 클릭하여 NTIS ID/PW를 입력하고 “동의”한 후 로그인 한다. 브라우저는 크롬이나 파이어폭스 최신 버전을 권장한다.



#### 2. 기탁 프로젝트

##### 1) 기탁 프로젝트 신청 및 구조파일 업로드

1. 상단 기탁 프로젝트 페이지 이동

2. 기탁 프로젝트 신청

3. 기관명 검색 및 상세주소 입력

4. 기탁 프로젝트 책임자 직위/직급 및 전화번호 입력

5. 기탁 프로젝트 실무자 정보 작성  
- 실무자 정보 추가를 원하는 경우, 직접입력

6. 과제정보 입력

7. 기탁화합물 구조 파일 업로드  
- SDF파일(권장): SDF 또는 mol 파일 업로드  
- ChemDraw 등 화합물 구조 포함된 파일 가능  
(화합물은행 구조정보 표준화 및 변환 작업 필요)

8. 등록하기

메인화면 상단메뉴 중 「프로젝트 > 기탁」을 선택한다. 우측상단에 있는 “기탁 프로젝트 신청” 버튼을 클릭하여 과제 정보를 기입한 후, 기탁화합물 구조 파일(SDF, CDX 등 화합물 구조정보가 포함된 파일)을 업로드하여 신청한다.

## 2) 기탁 적합성 검토 및 화합물 실물 송부

프로젝트 목록화면에서 신규 신청한 프로젝트로 들어가면, “기탁정보” 탭 상단에서 단계별 기탁진행 현황을 확인할 수 있다. 기탁자가 업로드한 구조파일은 관리자가 표준화 작업을 수행하여 리스트를 구성한 후, “기탁진행현황” 탭에 전시한다. 각 화합물에 대한 약물성 및 중복성을 검토하여 적합하다고 판단되면 최종판정 컬럼에 “기탁가능”으로 표시된다. 화합물은행에 기탁가능한 화합물의 실물을 송부한다.

이 때, “기탁정보” 탭 맨 하단에 위치한 “자료 업로드” 기능을 이용하여 송부한 화합물과 관련된 구조분석 자료 (NMR 등), 특허/논문 정보 등을 압축파일로 한번에 업로드하거나, “기탁진행현황” 탭에서 각 화합물별로 “의견 및 분석결과”컬럼의 아이콘을 눌러 개별 업로드한다.

송부한 화합물이 도착하면 KCB에서 품질검증(UPLC-MS, nmr)을 실시하고, 품질을 만족하는 화합물에 대한 기탁등록을 진행한다. 기탁자는 “기탁진행현황” 탭에서 분석결과 및 최종 기탁완료 여부를 확인한다.

**화합물 기탁 프로젝트\_정보확인**

- 신청하기 누르면 신청된 “기탁 프로젝트” 리스트 확인 가능
- 각 프로젝트 클릭하면 “기탁 정보” 페이지로 이동

**화합물 기탁 프로젝트\_자료 추가**

구조확인 자료 (NMR 등), 특허/논문정보 업로드

**기탁진행현황**

기탁검토 진행 사항

- [기탁정보]에서 단계별 기탁 진행상황을 볼 수 있음
- [기탁진행현황]에서는 각 화합물에 대한 적정성 판단의 진행현황을 살펴볼 수 있음
- 중복검사 / 구조적정성 검사 결과 확인
- 적정성 검토 통과 후 화합물 송부 및 “기탁정보”에서 nmr 자료등록
- 품질 검증(UPLC-MS, nmr)

## 3) 기탁 등록 및 기탁필증 발급

“최종기탁화합물” 탭에서는 최종 등록된 화합물 리스트를 확인하고, 발급된 기탁필증을 다운로드 받는다.

**최종기탁화합물**

화합물명	화합물 구조번호	별기록	등록번호	기탁자명
1	SMILES	Y	123456789	김민수
2	SMILES	Y	123456789	김민수
3	SMILES	Y	123456789	김민수
4	SMILES	Y	123456789	김민수
5	SMILES	Y	123456789	김민수

최종 등록 및 기탁필증 발급

### 3. 약효 프로젝트

#### 1) 약효 프로젝트 신청 및 라이브러리 선택

메인화면 상단메뉴 중 「프로젝트 > 약효」를 선택한다. 우측상단에 있는 “약효 프로젝트 신청” 버튼을 클릭하여 신규 프로젝트 신청화면으로 들어간다.

약효 프로젝트 등록하기 화면에서 기관정보, 활용자 정보를 확인후, 약효시험명을 기입한 후, 약효시험분류 내용(작용점 분류, 타깃명, 적용질환, 실험방법에 따른 스크리닝 분류와 Assay 시스템 등)을 직접 입력하거나 선택하고, 약효시험 상세 설명서를 “파일첨부” 버튼을 이용하여 첨부한다.

활용할 화합물 라이브러리 선택 시 사전 제작 라이브러리 혹은 마이 라이브러리 중에서 선택 후, 신청하기 버튼을 클릭하여 신청 완료한다.

1. 약효 프로젝트 페이지 이동

2. 약효 프로젝트 신청

3. 기관명 검색 및 상세주소 입력  
(공동연구기관명 입력 가능)

4. 약효 프로젝트 책임자 직위/직급 및 전화번호 입력

5. 약효 프로젝트 실무자 정보 작성  
- 실무자 정보 추가를 원하는 경우, 직접입력

6. 프로젝트 정보 입력

7. 화합물 선택하기  
- 화합물은행 Pre-made set에서 화합물 선택  
- 사용자가 선별한 화합물 선택

8. 분양 Plate 유형 선택 (96/384 well)

9. 신청하기

#### 2) 신청서 검토 및 화합물 분양

프로젝트 목록화면에서 신청한 신규 프로젝트를 선택한다. “신청정보” 탭에서 단계별로 진행현황을 확인한다.

화합물은행에서는 실험방법의 적합성(5 mM, 5 μL의 소량을 분양함) 및 중복성을 검토한다. 적합성 및 중복성 검토 의견 확인 후 활용자는 검토 완료된 약효 프로젝트의 계약서를 다운받아, 기관장 직인을 간인하여 계약서 2부를 우편으로 보낸다.

계약서 제출 후 “화합물배치” 탭에서 신청한 라이브러리들의 정보를 확인한다. 수령지, 수령 방법을 선택하고 “Plate 분양요청” 버튼으로 화합물 분양을 신청한다.

**약효 프로젝트\_진행사항 확인**

**약효 프로젝트\_화합물 분양 신청**

**화합물 배치 추가하기**

- 신청한 “약효 프로젝트” 리스트 확인 가능
- 각 프로젝트 클릭시 “프로젝트 정보” 페이지로 이동

**[신청정보]**  
약효프로젝트 온라인 신청 및 화합물 분양의 단계별로 진행현황 확인 가능함

**[화합물배치]**  
약효프로젝트의 “화합물배치”에서 분양하고자 하는 배치의 “Plate 분양요청”을 클릭하면 화합물 준비 진행

**[배치 추가하기]**  
제공 라이브러리 혹은 마이 라이브러리에서 쉽게 새로운 화합물 라이브러리의 추가 분양 신청이 가능함

### 3) 약효시험 결과 업로드 및 배치 추가하기

화합물을 수령 받으면 “화합물배치” 탭에 “분양 및 실험결과 보고”란의 수령여부를 미수령에서 수령완료로 클릭하고 화합물 수령일을 입력한다. 화합물 농도파일(엑셀)을 다운로드한다. 약효실험을 진행 후, 실험농도와 결과를 기입하고, 파일의 비고란에 active 및 구조정보 요청을 표기 후 “실험 데이터 업로드”로 결과파일을 업로드한다. 종합보고서란에서 요청한 구조정보 파일은 다운로드 받아 확인한다.

1차 약효시험 결과의 검증 및 농도별 실험을 위한 추가 용량의 신청, SAR 분석을 위하여 유도체 분양 등 새로운 라이브러리를 추가 신청해야 하는 경우에는 “배치 추가하기” 탭에서 신청한다. 추가 신청한 배치는 “화합물 배치”에서 배치 번호로 구분된다. 이후 진행방법은 위와 동일하다.

검증 및 농도별 실험을 완료한 후, 상기와 같은 방법으로 농도파일에 실험결과를 기재하여 업로드하고, Hit로 선정한 경우에는 비고란에 Hit를 표기하고, Hit 화합물에 대한 KCB의 Hit분석보고서를 종합보고서에서 다운받을 수 있다.

**약효 프로젝트\_약효시험 결과 업로드**

**수령여부를 미수령에서 수령완료로 변경하여 화합물을 수령일을 입력**

화합물 농도파일 다운로드, 실험농도와 결과를 해당 파일에 기입 후, “실험 데이터 업로드” 버튼으로 업로드

hit 화합물에 대한 구조정보 및 분석 보고서 다운로드 가능

## 4. 데이터 프로젝트

데이터 활용을 신청하기 위해서는 상단메뉴 중 프로젝트>데이터를 선택하여 제공가능한 라이브러리 화면으로 이동한다. 데이터 활용 신청은 각 라이브러리의 우측에 위치한 “신청하기” 클릭하거나 우측 상단에 위치한 “데이터 활용 신청” 버튼을 통해 신청한다. 데이터 프로젝트 등록하기 화면에서 기관정보, 책임자 정보 및 신청할 데이터 (다중선택 가능)을 확인하고, 연구목적과 연구세부설명 그리고 수령지 정보를 입력한다.

KCB는 신청한 데이터의 활용 적합성을 검토한 후, 계약서를 업로드한다. 활용자는 데이터 활용계약서를 다운받은 후, 기관장 직인을 간인하여 계약서 2부를 우편으로 보낸다. 계약서 접수가 완료되면, 요청데이터는 USB 저장장치로 저장하여 활용자에게 제공된다. 데이터 활용 후, 활용 결과에 대한 보고서 또는 화합물 선별 결과를 제출하여야 한다. 선별한 화합물의 화합물 ID를 제출하고, 약효 프로젝트를 신청하면 해당 약효 프로젝트에 대한 화합물 분양절차가 진행된다.

1. [프로젝트→데이터] 메뉴 클릭  
2. 데이터 활용 신청하기 (다중 라이브러리 선택 시)  
3. 하늘의 라이브러리만 개별 신청하기

4. 기관명 검색 및 상세주소 입력  
5. 데이터 프로젝트 책임자 직위/직급 및 전화번호 입력  
6. 데이터 프로젝트 실무자 정보 작성  
- 실무자 정보 추가를 원하는 경우, 직접입력

7. 원하는 데이터 다중 선택  
8. 연구목적 및 세부설명 작성  
9. 열람 신청하기 클릭

## | 활용자 맞춤형 지원을 위한 웹기반 화합물 관리 및 정보처리 자동화 프로그램

### 웹기반 화합물 정보 관리 자동화 프로그램의 필요성

KCB에는 ‘21년도 12월까지 68만종 이상의 화합물이 등록되어 있으며, 매년 평균 2만~3만종의 화합물들이 새롭게 확보되고 있다. 보유 화합물의 종수도 증가하지만 약효시험 신규과제 지원 건수가 ‘19년에는 전년도대비 약 50% 급증한 97과제였고, ’20년도와 ’21년도에는 각각 105과제, 116과제로 지속 증가하고 있으며, 연 45만개 이상의 화합물이 분양되었다.’18년부터 서비스가 시작된 데이터 분양은 연평균 25건 정도이다.

KCB는 설립 초기부터 정보의 디지털화를 추진하였고, 화합물의 기탁부터 분양까지의 전체 과정과 생성되는 정보를 바코드 기반으로 추적 및 관리하는 종합정보관리 시스템을 구축하여 운영하여왔다. 화합물의 활용이 증가하였을 뿐 아니라 관련된 데이터의 양이 증가하면서 활용자들이 요청하는 정보의 양이 증가하고 종류가 다양하여서, KCB의 한정된 인력으로 신속하고 정확한 서비스와 정보제공을 종합정보시스템 내에서 수행하는 것은 한계점에 도달하였다. 화합물 관리 및 정보 처리의 고도화가 필수적으로 요구되어, KCB에서는 웹기반 자동화 프로그램을 개발하여 활용하고 있다.

## 원시료 관리

### 소진화합물 처리 및 웨이팅 차감

- 화합물 원시료의 현재 재고량을 실시간으로 DB에 반영하고 다수의 화합물 업데이트 가능

### 대규모 화합물 매칭

- 대규모 화합물 입고시 각 화합물의 Rack 위치-마스터튜브 바코드 매칭 프로그램

### 대치 화합물

- 화합물 소진시 중복 입고된 화합물을 검색
- 보유 화합물 중 Salt가 다르거나 stereoisomer를 찾는 프로그램

## 마스터 튜브 관리

### Tube Auditor 결과 매칭

- 화합물의 침전 유무 및 용량 측정 결과와 마스터튜브의 바코드 매칭 프로그램

### 분주 준비 중인 마스터 튜브 검색

- Autostorage에서 분양되어 분주 준비중인 마스터튜브 중에서 특정 화합물 위치 확인 프로그램

### Autostorage 분석

- 대규모 분양을 위한 화합물의 tray 내 수량 및 위치 확인

### 2D 바코드 정보의 엑셀 변환

- 화합물의 2D 바코드와 침전 및 용량 측정 데이터를 엑셀로 변환

## 화합물 분석 관리

### LC/MS DB 검색

- 화합물 ID, 마스터튜브 바코드, 플레이트 바코드 및 위치 정보 등의 검색 조건으로 화합물의 순도 결과를 확인할 수 있는 프로그램
- 별도로 장비 분석 DB를 관리할 필요가 없음

### 화합물 통합 검색

- 화합물의 순도 분석 결과 및 화합물 ID, 마스터 튜브 바코드, 기탁자 정보 및 활용 가능 여부 검색 프로그램
- 실시간 최신 순도 분석 결과 출력
- 순도 분석 정보가 없는 화합물도 함께 출력
- 다양한 식별자로 검색 가능

### 분양화합물 순도 및 기탁자 정보 확인

- 분양 플레이트 바코드 및 위치정보로 분양된 화합물의 순도 및 기탁자 정보 확인 프로그램

## 활용자 맞춤 지원

### 화합물 검색 선별지원

- 활용자가 요청하는 다수의 화합물의 유도체, 유사체 검색 프로그램

### 화합물 공개 비공개 전환

- 기탁화합물의 비공개 화합물을 공개 전환 또는 분양불가능한 화합물을 비공개 처리하는 프로그램

### 약효데이터 확인 지원

- 활용자가 직접 KCB에 방문시 화합물 구조와 약효 데이터를 가시성 높은 양식으로 보여주는 프로그램

### 약효데이터 분양 시 활용자 화합물 가상ID 부여

- 데이터 분양시 활용자별 화합물 가상 ID를 부여한 엑셀 데이터 제공

### 화합물 구조 정보 매핑

- 화합물 활용자가 요청하는 화합물의 플레이트 바코드 및 위치 정보와 구조 매핑

[카테고리별 대표적인 프로그램 개요]

KCB는 pipeline pilot에서 제공하는 webport 기능을 이용하여 필요한 기능을 신속하게 개발 또는 변경하고 있으며, 웹에서 그 기능을 실행함으로써 지원업무를 효율적으로 수행하고 있다. 개발하여 활용중인 프로그램들 소개로, KCB에서 진행되는 다양한 업무에 대한 이해가 증진될 것을 기대한다.

## 원시료(바이알, -5 °C 냉동창고 보관) 관리 프로그램

### 1. 재고 관리 프로그램

화합물 원시료에서 마스터 튜브(DMSO 용액) 제작하거나, 원시료가 추가로 늘어나서 재고량의 변동이 있을 때, 변화량을 데이터베이스에 반영하여 화합물의 재고량을 관리하여야 한다. 다수 화합물의 재고량 변경 시에도 각각 하나씩 화합물을 찾아서 작업해야 하는 불편함이 존재하였다. 원시료 재고량을 관리하기 위한 프로그램을 개발하여, 많은 수량의 화합물(화합물 ID 또는 원시료 바이알 바코드) 재고 변화 정보를 한번에 업데이트 함으로써, 좀 더 효율적으로 원시료 재고량을 관리할 수 있게 하였다.

## 2. 대체 화합물 찾기

화합물의 원시료가 소진되었을 때 중복 기탁되어 보관중인 원시료, 또는 입체이성질체, 염형태만 다른 화합물을 검색하는 프로그램을 개발하였다. 다수 화합물에 대한 신속한 대체 화합물 검색이 가능하여, 활용자가 요청 시 대체 화합물로의 분양이 가능하다.

### 재고 관리 프로그램

- 다수의 화합물 사용량을 한꺼번에 DB로 업데이트 가능
- 실무자 맞춤형 포맷 및 직관적인 옵션 제공
- DB 업데이트 전후 결과를 제공하여, 업데이트 오류시 복원 가능

The image displays five screenshots of the 'Reagent Management System' (한국화학물질관리) interface:

- 소진 화합물 처리 프로토콜**: Shows a protocol for handling exhausted reagents.
- 전처리 – 검색 및 처리를 위한 준비자료 백업**: A backup screen for pre-processing data used for search and processing.
- 처리 – 준비 수정한 엑셀자료로 DB 업데이트**: An Excel-based update screen for modifying the database.
- 원시료 사용량 차감 프로토콜**: A protocol for deducting raw material usage.
- 차감 전/후 결과**: Comparison results before and after deduction.

**대체 화합물 찾기**

- Stereoisomer나 다른 염을 가지고 있는 화합물 검색
- 다수의 화합물 검색 기능 제공
- 화합물 소진시 종복 기탁되어 보관중인 화합물 검색

The image shows two screenshots of the system for finding alternative compounds:

- 소진 대체 화합물 검색**: A search interface for finding alternative compounds.
- 중복 화합물 검색 결과**: Search results for duplicate compounds.

[원시료 관리 대표 프로그램]

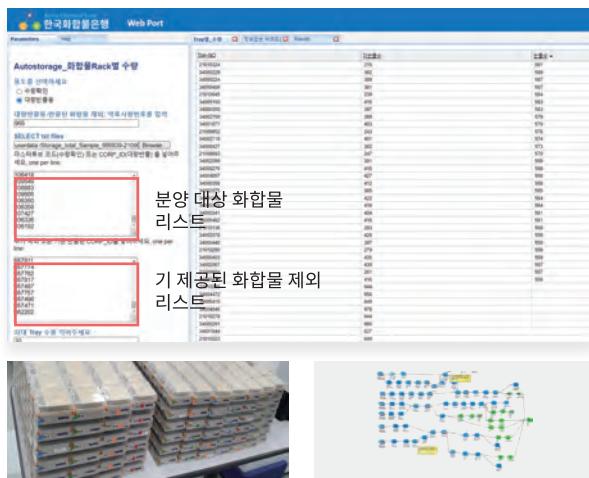
## 마스터튜브(DMSO 용액, - 20 °C AutoStorage 보관) 관리 프로그램

### 1. 대규모(100,000 종 이상) 분양을 위한 AutoStorage (자동 선별 장비, - 20 °C) 분석 프로토콜

Autostorage 장비는 마스터 튜브의 2D 바코드 정보를 입력하면, 장비 내에 저장된 화합물의 위치정보를 파악하여 기계 움직임을 최소화하면서 최단 시간에 화합물을 선별하여 시간당 1,200개 화합물을 출고하는 기능이 있다. 하지만 100,000 종 이상의 대규모 화합물을 분양하는 경우, 100,000 종 화합물의 AutoStorage 출고에만 2 주 이상의 시간이 소요되고, 다른 분양 신청과 동시에 업무를 수행해야 하므로 AutoStorage 내 트레이별 신청 화합물의 분포도, AutoStorage에서 출고된 화합물에 대한 실시간 신속한 정보분석이 필요하다. 분양화합물 수량이 많이 분포된 트레이를 분석하여 출고 우선 순위 부여 및 다른 분양 신청 화합물 중 AutoStorage 안에 존재 또는 기출고 분포도에 대한 분석으로 타 분양 신청의 우선 순위 부여 등의 전략이 수립된다. 위의 전체 과정을 엑셀에서 수행할 경우 대략 1일이 소요되었고, 데이터 처리를 쉘 스크립트를 작성하여 수행하여도 4시간 정도가 걸렸다. 웹기반 자동화 프로그램에서는 Autostorage 트레이 정보 또는 출고 화합물 정보를 입력하면 전체 정보 처리가 자동화하여 5분 안에 분석이 완료되고, 트레이 우선순위 및 분양대상 화합물 분석 결과 또는 출고 화합물 정보를 엑셀로 제공한다.

## 2. Tube Auditor (침전여부 및 용량 측정) 결과 매칭 프로그램

분양을 위해 마스터튜브 화합물을 – 20 °C AutoStorage에서 출고 후, 플레이트에(96 well 또는 384 well) 분주하기 전에 Tube Auditor로 화합물의 용해도(침전 여부) 및 용량을 측정한다. 침전은 화합물의 약효에 영향을 주기 때문에 활용자에게 관련 정보를 제공하고 있으며, KCB에서도 마스터튜브 캡에 별도의 색으로 표기를 하여 분주 시에도 주의를 하고 있다. 마스터튜브 바코드 정보와 화합물이 분주된 각 플레이트 바코드 및 위치정보를 매칭하여, 활용자에게 용해도 정보를 엑셀파일로 제공한다. 많은 수량의 화합물을 처리할 때 매칭 작업의 업무 피로도가 증가하여 실수 가능성성이 높았으며 시간 소요가 상당하였다. 또한 화합물이 입고되어 마스터 튜브 제작 시에도 Tube Auditor로 용해도 및 제작된 마스터 튜브 내 DMSO 용액의 용량을 측정한다. 특히 연말에 20,000 종 이상의 화합물 입고 및 master tube 제작 시에는 업무 강도가 매우 높았다. Tube auditor 결과 매칭 프로그램은 이와 같은 시간 노동적 업무를 개선하고 휴먼에러를 방지하였다.



대규모 분양을 위한 Autostorage 분석

- 효율적인 대규모 분양을 위한 Auto-Storage 전체 Tray 우선순위 분석
- webport 기능개발로 분석작업 4시간에서 5분으로 단축
- 이전 제공 화합물 및 제외 리스트 옵션 제공
- 실무자 맞춤형 GUI 및 옵션 제공



Tube Auditor 결과 매칭

- 마스터튜브 바코드 정보, 침전 및 용량 정보와 플레이트 바코드 및 위치 정보 매칭
- 많은 수량의 화합물 입고 또는 분양시 다수의 플레이트 정보를 신속 분석
- 데이터 맵핑시 프로그램 자동화하여 휴먼 에러 방지

[마스터튜브 관리 프로그램]

## 화합물 분석 관리 프로그램 소개

### 1. 화합물 식별자 정보 통합검색

KCB 화합물은 화합물 KCB ID, 마스터튜브 2D 바코드, 분양 플레이트 바코드 및 위치 정보, 활용자 가상 ID 등 다양한 식별자 정보를 갖고 있다. 활용자가 요청하는 화합물의 최신 품질분석 정보를 작성할 때, 제출하는 식별자 정보에 따라 KCB ID로 변환하는 작업과 DB의 최신 분석 결과와 매핑하는 작업에 시간 소모가 많았다. 화합물의 식별자 정보, 최신 분석 날짜 및 결과, 기탁자 정보, 재고량 등 활용자 지원을 위해 필요한 통합 정보를 신속하게 확인하기 위해 화합물 정보 통합검색 시스템을 개발하였다. 어떤 식별자 타입을 입력하여도 신속하게 통합 정보를 확인하여 활용자에게 정보를 제공할 수 있으며, 화합물 분양 준비 및 목적형 라이브러리 구성 등 다양한 목적으로 사용하고 있다.

## 2. LC/MS 검색 기능 개선 프로그램

화합물의 순도 분석정보는 종합 정보관리 시스템 이외에, 담당자가 지금은 단종된 MDL사의 ISIS DB를 이용하여, 분석 결과 편집 및 관리에 특화된 GUI로 별도 관리하고 있었다. 데이터베이스 중복 업로드를 없애고, 분석 결과의 검색 기능 개선으로 업무 생산성을 높이기 위해, 다양한 식별자의 다수 검색이 가능하며 기존에 쓰던 ISIS DB의 GUI와 유사한 프로그램을 개발하였다.

화합물 분석 데이터 로딩

실시간 최신 분석 결과 출력

다양한 옵션 선택으로 화합물 정보 로딩 (예, 가상ID)

분석 DB 특화 GUI

Webport 분석 GUI

### 화합물 정보 통합 검색

- 화합물의 QC 결과 및 ID, 마스터 투브 바코드, 기탁자 정보 및 재고량 검색
- 가상ID, 마스터 투브 바코드, 플레이트 바코드 및 위치정보 등 다양하게 검색 가능
- DB 실시간 연계를 통해 결과 출력
- 화합물의 분석 여부 확인 및 라이브러리 구성 등 다양한 목적으로 활용 가능

### LC/MS DB 검색

- 분석 결과를 종합 정보관리 시스템에 데이터 업로드를 통해 데이터 관리 효율성 증대
- 실시간 데이터 로딩과 분석 특화된 GUI 화면 구성
- 다양한 식별자로 검색 및 다수의 화합물 검색 가능
- 구조 확인 등 추가 기능 제공 및 검색결과의 문서화 가능

[화합물 분석 관리 프로그램]

## 활용자 맞춤 지원 대표 프로그램 소개

### 1. 화합물 유도체 선별 지원

KCB는 활용자의 요청에 따라 유사 구조 또는 유도체 선별을 지원하고 있다. 활용자가 다수의 골격 구조에 대한 요청이 있을 경우, 이전에는 요청하는 골격 구조별로 하나씩 검색하여 검색 결과를 취합하고, 검색 결과에서 중복된 화합물의 구조는 제거한 후 최종 선별 리스트를 작성하였다. 웹기반 자동화 프로그램에서 다수 골격 구조에 대한 유도체 동시 검색 및 중복 화합물 자동 제거 기능을 구현하여, 활용자에게 신속한 화합물 유도체 선별 지원이 가능하게 되었다.

### 2. 화합물 구조정보 제공

활용자가 약효시험 결과 제출 후 화합물의 구조 정보를 요청하면, 화합물의 플레이트 바코드 및 위치정보에 따라 KCB ID 확인, 화합물 구조 및 기탁자 정보, 화합물의 품질 정보, 그리고 임상 및 천연물 관련 정보를 DB에서 각각 추출하여 취합하는 일련의 과정이 필요하였다. 일련의 과정을 자동으로 처리하는 프로그램을 개발하여 화합물 플레이트 바코드 및 위치정보와 약효데이터가 기재된 엑셀 파일을 제출하면 화합물 구조, 기탁 정보, 품질 정보 및 임상과 천연물 데이터 정보가 한꺼번에 취합되고, 엑셀 파일로 저장 및 출력이 가능하다.

### 3. 데이터 분양 시 화합물의 활용자 가상 ID 부여

KCB 화합물 활용 약효 데이터 중 활용자가 공개에 동의한 189과제 약효시험의 150만건 약효 데이터 활용 시, 이에 해당하는 약 16만종의 화합물에 대한 활용자 가상ID를 부여하여 데이터를 분양하고 있다. 주간에는 컴퓨터 리소스를 업무에 활용하여야 해서, 엑셀에서 가상ID 부여 작업은 야간에만 진행되어 약 3일 정도의 시간이 소요되었다. 가상ID 부여를 웹포트 서버에서 처리할 수 있도록 프로그램을 개발하여 작업 소요시간이 20분 이내로 단축되어, 활용자에게 신속하게 데이터 제공을 할 수 있게 되었다.



#### 화합물 검색 선별지원

- substructure, similarity, exact 매칭 검색 기능 제공
- 다수의 SMILES 를 이용한 검색 기능으로 업무 효율성 증대

#### 활용자 구조확인 요청

- 분양 플레이트 바코드 및 위치 정보로 화합물 구조 및 기탁자, 분석 정보를 한번에 확인 가능
- 임상정보 및 천연물 라이브러리 정보 동시 제공

#### 데이터활용 가상ID 부여

- 활용자가 공개에 동의한 189개의 약효시험에 활용된 화합물에 가상ID 부여
- 엑셀에서 서버로 업무 자동화 (3일 → 20분)

[활용자 맞춤 지원 대표 프로그램]

## I 한국화합물은행 2021년 제2회 자문위원회

한국화합물은행의 2021년 하반기 자문위원회(2021.12.02)는 한국화학연구원에서 COVID-19에 따른 정부의 사회적 거리두기 및 방역 수칙을 준수하여 대면회의로 진행되었다. 자문위원들의 한국화합물은행 운영 및 발전방안에 대한 의견을 수렴하여 한국화합물은행 운영에 반영할 계획이다.

## I 국내 홍보 및 교류

일정	내용	장소
11.03-11.05	한국분자세포생물학회 홍보부스 운영	제주 ICC
11.11-11.12	대한화학회 의약화학분과회 워크샵 홍보원고 게재	부산 송도
12.22-12.24	대한민국 과학기술대전 홍보부스 운영	일산 킨텍스

## ◆ 주요방문인사

No	방문일자	방문기관
1	2021.07.15	고려대학교 정낙철 교수 외 2인
2	2021.07.20	부산대학교 고창원 교수 외 1인
3	2021.08.30	(주)대웅제약 박준석 센터장 외 1인
4	2021.09.01	(주)팜한농 김주형 박사
5	2021.09.17	부산대학교 주명수 교수
6	2021.10.22	과학기술정보통신부 조현숙 과장 외 2인, 한국과학기술기획평가원 홍미영 센터장 외 2인
7	2021.11.18	전남대학교 이태훈 교수
8	2021.11.24	한국과학기술원 김준 교수



고려대학교

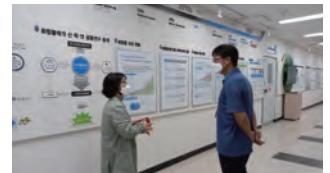


부산대학교

No	방문일자	방문기관
9	2021.11.29	강원대학교 전완주 교수
10	2021.12.02	한국파스퇴르연구소 최인희 팀장
11	2021.12.02	과학기술정보통신부 김영혜 과장, 김형종 사무관
12	2021.12.03	치매극복연구개발사업단 묵인희 단장 외 2인
13	2021.12.03	(주)힐리노엘에스 최우식 연구소장 외 1인
14	2021.12.03	산업통상자원부
15	2021.12.07	(주)이뮨메드 김우태 차장
16	2021.12.08	일진그룹 회장



(주)대웅제약



(주)팜한농



부산대학교

과학기술정보통신부,  
한국과학기술기획평가원

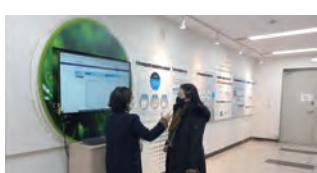
전남대학교



한국과학기술원



강원대학교



한국파스퇴르연구소



과학기술정보통신부



치매극복연구개발사업단



(주)힐리노엘에스



산업통상자원부



(주)이뮨메드



일진그룹

## ◇ 화합물 확보 현황

한국화합물은행은 2021년 12월 31일 기준 70만종 이상의 화합물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 독창성이 우수한 고수준 신약 소재 화합물 라이브러리를 제공하기 위하여 다양한 방법으로 우수한 화합물을 확보하고 있다.

### 1 연구성과 기탁[법적의무 기탁]

「국가연구개발혁신법」 제 16조 및 동법 시행령 제 33조 3항에 따라 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 화합물은 연구성과 관리·유통 전담 기관인 한국화학연구원 한국화합물은행에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 연구성과 기탁 효율제고를 위하여 2017년부터 국가연구 과제 및 사업평가에 연구성과 기탁실적을 반영하고, 전담기관에 기탁된 성과만 인정하도록 “국가연구 개발 평가 지침”이 개정되었다.

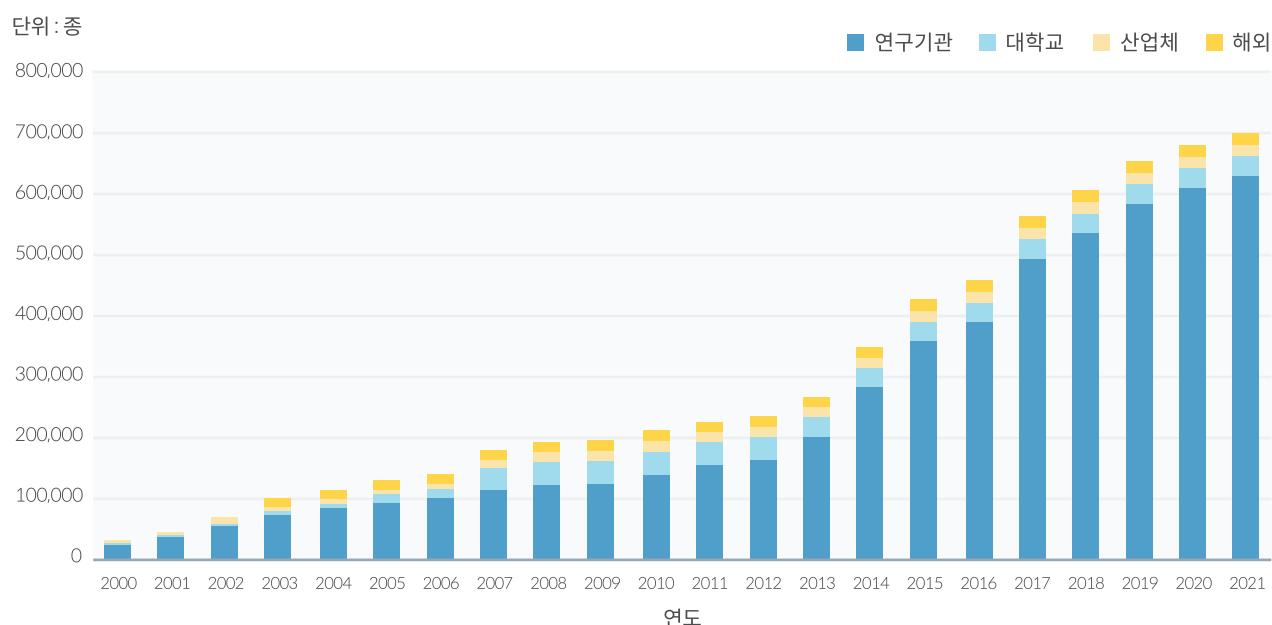
### 2 국내 전문가 공모 위탁합성

보유화합물의 구조 다양성 확대를 위하여 국내 합성 전문가를 대상으로 위탁합성 과제를 공모, 선정을 통하여 화합물을 확보하고 있다. 2014년부터 매년 15개 내외의 전문가 위탁합성 과제를 선정하고, 이를 통해 2021년까지 17,200여종을 확보하였다. 2022년에도 전문가 위탁합성 공모를 통하여 지속적으로 화합물을 확보할 예정이다.

### 3 특수 골격화합물 해외 구매

단순 기탁만으로 충족하기 어려운 화합물 다양성을 신속하게 확보하기 위하여 화학정보학 및 분자 모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수 골격 화합물을 해외 vendor로부터 선별하여 구매, 확보하고 있다. 2022년에도 지속적으로 가치가 높은 라이브러리를 확보하여 연구자들에게 제공할 예정이다.

### 화합물 확보 누계 현황 (2000 ~ 2021) 70만종 보유



## 화합물 활용 현황

매년 60건 이상의 신규 작용점에 대하여 20만종 이상의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 활용되고 있다. 2019년부터 신규 과제 활용의 증가에 따라 화합물의 활용도가 급격하게 증가하였다. 2019년 신규과제 건수가 97건, 2020년 105건, 2021년 116건으로 지속된 상향세를 보였다. 활용 과제 건수가 늘어나면서 분양 화합물 수도 2020년 47만개, 2021년 49만개 이상의 화합물로 증가되었다.

2021년 신규과제 활용은 116건이며, 이 중 산업체 40건(34%), 대학교 51건(44%), 연구기관 25건(22%)이었다. 2021년 12월까지 KCB 제공 화합물 활용 누적 과제수는 1,158건이다.

### 최근 4년간 화합물 활용 현황

년도	활용과제 건수		화합물 분양 횟수		분양 화합물 개수	
	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제
2018	188건	66건	297회	117회	253,514개	191,810개
2019	188건	97건	306회	185회	239,034개	206,980개
2020	223건	105건	414회	254회	479,332개	423,120개
2021	213건	116건	387회	238회	491,985개	340,996개

· 2021년: 387회에 걸쳐 총 491,985개 화합물 분양(평균 1,892개/일)

### 화합물 활용 지원의 경제적 가치평가(2021년)

- 47만종 x 4만원 = **188 억원 수입대체효과**(Chemdiv 2020년 최저 구매가격 \$37/개)
- 국내 고유 화합물을 구입 불가능 → 가치 산정 어려움

### 기관별 화합물 활용 현황

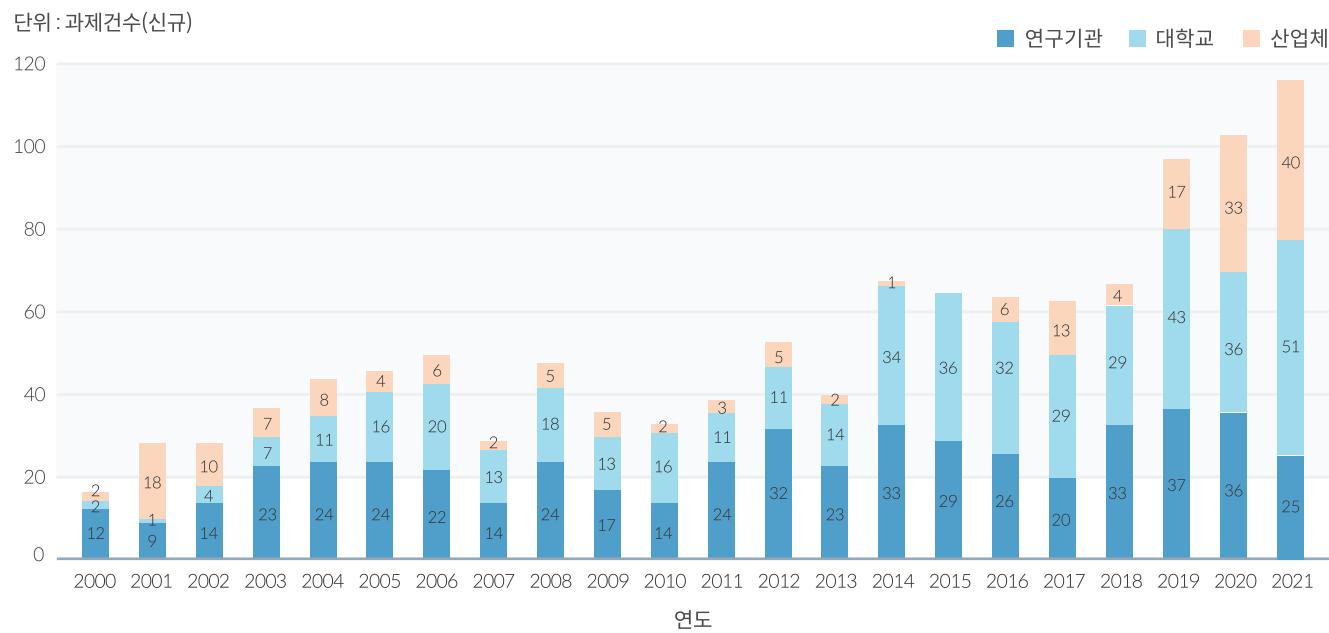
(신규과제건수)

년도	2018	2019	2020	2021
연구기관	33	37	36	25
산업체	4	17	33	40
대학교	29	43	36	51
계	66	97	105	116

2018년 하반기부터는 전체 분양 가능한 화합물 라이브러리의 구조정보를 포함하여 활용자의 동의를 얻은 약효 정보 등 한국화합물 은행이 보유하고 있는 데이터를 연구자들에게 제공하고 있다.

데이터 기반의 화합물 선별이 최근 급속히 증가하고 있으며 특히 산업체의 경우에는 제공받은 데이터 기반으로 최적의 화합물 선별과 지식재산권 확보 전략을 수립할 수 있으므로 데이터 활용 지원 사업 확대 이후에 산업체의 활용이 증가된 것으로 사료된다.

## 화합물 신규 활용 현황 (2000~2021)



## I 화합물 분양 현황

분류	분양 화합물 종류	분양 화합물 수(개)
화합물은행 분양 현황	Pre-made 라이브러리	340,996
	일반 분양	112,431
	Active compound (AC)	24,549
	Active derivative (AD)	12,198
	Hit compound (HC)	95
	Hit derivative (HD)	1,716
	소계	150,989
총계		491,985

2021년 화합물은행에서 분양된 화합물은 총 491,985개였다. Pre-made 라이브러리 화합물은 340,996개 분양되었고, 자동 선별(cherry-picking) 화합물은 150,989개 분양되었으며, 그 중 active compound (AC) 화합물 24,549개, active derivative (AD) 화합물 12,198개, hit compound (HC) 화합물 95개, hit derivative (HD) 화합물 1,716개 분양되었다.

Pre-made 라이브러리의 제작목적은 사용자의 활용 편의를 위하여 사용목적별로 focused library를 구축하여 활용자의 요구를 충족하는 화합물을 신속하게 제공하는 것이다. 다수의 plate를 한번에 제작함으로써, freeze-thaw cycle의 반복에 따른 용해도 감소나 화합물의 변질 등을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 2021년에는 대표화합물 29건, 천연물 21건, 임상화합물 10건, Kinase 6 건, Fragment 4건, PPI 3건, GPCR 1건의 pre-made set이 분양되었다.

## I Pre-made 라이브러리 분양 현황 (2021년)

No	라이브러리 종류	분주 플레이트	분양 수 (set)
1	대표화합물 라이브러리	96 well	25
		384 well	4
2	임상화합물 라이브러리	96 well	10
		96 well	19
3	천연물 라이브러리	384 well	2
		96 well	5
4	Kinase 라이브러리	384 well	1
		96 well	3
5	Fragment 라이브러리	384 well	1
		96 well	3
6	PPI 라이브러리	96 well	3
7	GPCR 라이브러리	96 well	1
총합계			74

2022년 2월부터는 활용도가 높은 대표 라이브러리가 약물성 및 다양성을 기반으로 새롭게 구성되어 KCB 활용자들에게 제공될 예정이다. 한국화합물은행은 화학정보학 역량을 집중하고 수요자의 의견과 전문가의 자문을 적극 수용하여 pre-made set의 질적 개선을 위해 지속적으로 노력할 것이다.

## I 2021년 하반기 화합물 활용 신규 과제 (54건) 현황

구분	현황
스크리닝 type	Target 기반 스크리닝: 26건 Function 기반 스크리닝: 28건
표적 질환	암 (20건), 감염병(7건, COVID-19 2건 포함), 신경계(5건), 대사질환(4건), 심혈관계(3건), 기타(15건)

2021년 하반기 화합물 활용 신규 과제는 Target 기반 스크리닝과 Function 기반 스크리닝이 각각 26건과 28건으로 비슷한 비율을 나타냈다. 이 중 항암제 연구가 20건(37%)으로 가장 많았고, 감염병 치료제 연구는 7건으로 항암제 다음으로 높았으며, 이 중 COVID-19 연구가 2건 포함되었다. 신경계 연구 5건, 대사질환 연구 4건, 심혈관계 연구가 3건이었다.

구분	현황
화합물 선별 전문 지원	<p>화학정보학/분자모델링 전문지원 (45건)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pharmacophore model 기반 가상탐색: 3건</li> <li>- 분자도킹 결합모드 분석: 25건</li> <li>- HIT 유도체 탐색 지원: 8건</li> <li>- 질병/기전/타깃 클래스별 선별 지원: 6건</li> <li>- 분자동역학 모의실험: 3건</li> </ul>

2021년 하반기 화합물 선별 전문 지원 건수는 45건이었으며, 한국화합물은행은 화합물 활용 과제들을 다각적으로 분석하여 수요자의 요구에 맞는 화학정보학 전문 지원을 통해 화합물 선별 서비스를 제공하고 있다.

## ▷ 데이터 활용 현황

한국화합물은행은 2018년부터 화합물 구조 및 공개 가능한 약효시험 데이터 정보를 제공하고 있다. 2021년에는 29개 기관에 데이터를 제공하였고 산업체의 데이터 활용이 13건으로 확대되었다. Hit 분석 15회(110개)와 Active 및 SAR 분석을 위한 구조 정보도 226회(20,923개) 제공하였다.

### I 데이터 지원 현황

분류	소분류	2018년-2020년	2021년
화합물 구조 정보	전체(분양 가능) 라이브러리	36건	20건
	구매화합물 라이브러리	25건	17건
	Focused 라이브러리	대표 라이브러리	-
		임상 라이브러리	13건
		천연물 라이브러리	16건
		Fragment 라이브러리	16건
		PPI 라이브러리	3건
		GPCR 라이브러리	13건
		PharmaCore Collection	14건
약효시험결과 정보	공개 가능한 정보	12건	13건

## I 2021년 화합물 신규 활용 현황 – 하반기 54건 (2021년 총 116건)

약효시험명	구분	적용질환	약효시험명	구분	적용질환
*** 효소반응 억제 시험	산업체	항암제	*** 이용한 *** 억제 후보물질 탐색	대학교	바이러스
*** 억제 약물발굴	대학교	심혈관계	*** 효과를 보이는 화합물 탐색	산업체	제초제
**** target hit 발굴 연구	산업체	신경계	*** 단백질 저해제 발굴	대학교	항암제
*** 억제에 유의한 화합물 발굴	대학교	감염증	*** 침입억제 약물 검색	대학교	감염증
*** 조절을 위한 천연물질 치료기술개발	대학교	심혈관계	*** 저해 유효물질 발굴	연구기관	항암제
*** 면역 증진 약물 스크리닝	대학교	항암제	*** 발현을 조절하는 화합물 발굴	대학교	항암제
*** 독성인자 발현 전사조절자 *** 의 inhibitor 개발	대학교	기타	*** 결합 및 조절 화합물 스크리닝	산업체	염증
*** 효소 활성 저해제 스크리닝	산업체	항암제	*** 결합 및 조절 화합물 스크리닝	산업체	염증
*** 빌굴을 위한 high-throughput screening assay	산업체	간질환	*** 결합 및 조절 화합물 스크리닝	산업체	염증
*** 억제 기전을 가지는 유도체 기반의 의약품 개발	산업체	항암제	*** 단백질 활성화 물질 스크리닝	산업체	신경계
화합물 라이브러리를 이용한 *** 활성 검정	산업체	살균제	*** 단백질의 결합 저해제 탐색	대학교	신경계
화합물 라이브러리를 이용한 *** 활성 검정	산업체	살충제	*** 오가노이드를 활용 화합물 라이브러리 스크리닝	산업체	항암제
화합물 라이브러리를 이용한 *** 활성 검정	산업체	제초제	*** 결합 검증	대학교	항암제
*** 표적 유효라이브러리 구축	대학교	바이러스	*** inhibitor 탐색	산업체	항암제
*** 활성화 인자 발굴	대학교	기타	*** 효소 활성 조절 물질 스크리닝	대학교	항암제
***를 이용한 *** 물질 탐색	대학교	면역	코로나바이러스 *** 저해제 발굴	대학교	감염증
*** 세포증식 억제효과 약물 스크리닝	대학교	신경계	*** 후보물질 선정을 위한 천연물질	대학교	항암제
*** 조절인자 발굴을 위한 화합물 스크리닝	대학교	항암제	*** 타겟으로 한 골다공증 치료물질 발굴	대학교	기타
*** 효소활성 조절 물질들 탐색	대학교	대사질환	*** 타겟으로 한 골다공증 치료물질 발굴	대학교	기타
*** 활성 천연물 탐색	대학교	폐질환	*** 타겟으로 한 골다공증 치료물질 발굴	대학교	기타
*** 활성 어세이	연구기관	항암제	경구용 *** inhibitor 스크리닝	산업체	면역
*** 저해제 개발 연구	연구기관	항암제	*** 안정성 교란 화합물 발굴	대학교	항암제
*** 스크리닝을 위한 유효물질 발굴	연구기관	감염증	*** 세포에서의 *** 세포증식 억제 효과 약물 스크리닝	대학교	신경계
*** 저해제 개발 연구	연구기관	심혈관계	*** 중간자 저항성 극복 인자 발굴	대학교	항암제
*** 가소성 조절물질 발굴	대학교	대사질환	*** 에 의해 유도되는 폐암의 저해 인자 발굴	대학교	항암제
*** 표적 저해제 발굴	연구기관	항암제	*** 저해제 탐색	산업체	감염증
*** 이용한 *** 억제 후보물질 탐색	대학교	바이러스	*** 단백질 및 암세포 증식 저해에 관한 실험	산업체	항암제

## I 활용 논문(2021년 하반기 17건)

한국화합물은행 제공 화합물 라이브러리를 활용하여 발표된 논문 목록

No	논문명	저자	저널
1	Efficient kinetic resolution in the asymmetric transfer hydrogenation of 3-aryl-indanones: applications to a short synthesis of (+)-indatraline and a formal synthesis of (R)-tolterodine	Songsoon Park, Hyeon-Kyu Lee*	RSC Advances 2021, 11, 23161-23183
2	Antiviral Activity of Isoquinolone Derivatives against Influenza Viruses and Their Cytotoxicity	Yejin Jang, Jinhe Han, Xiaoli Li, Hyunjin Shin, Won-Jea Cho* and Meehyein Kim*	Pharmaceuticals 2021, 14(7), 650
3	PARIS farnesylation prevents neurodegeneration in models of Parkinson's disease	Areum Jo, Yunjong Lee, Tae-In Kam, Sung-Ung Kang, Stewart Neifert, Senthilkumar S. Karuppagounder, Rin Khang, Hojin Kang, Hyejin Park, Shih-Ching Chou, Sungtaek Oh, Haisong Jiang, Deborah A. Swing, Sangwoo Ham, Sheila Pirooznia, George K. E. Umanah, Xiaobo Mao, Manoj Kumar, Han Seok Ko, Ho Chul Kang, Byoung Dae Lee, Yun-II Lee, Shaida A. Andrabi, Chi-Hu Park, Ji-Yeong Lee, Hanna Kim, Hyein Kim, Hyojung Kim, Jin Whan Cho, Sun Ha Paek, Chan Hyun Na, Lino Tessarollo, Valina L. Dawson, Ted M. Dawson*, Joo-Ho Shin*	Science Translational Medicine 2021, 13(604), eaax8891
4	Aristolactam BIII, a naturally derived DYRK1A inhibitor, rescues Down syndrome-related phenotypes	Miri Choi, Ae-kyeong Kim, Youngwook Ham, Joo-Youn Lee, Daeyong Kim, Ansook Yang, Min Ju Jo, Eunyoung Yoon, Jung-Nyoung Heo, Sang-Bae Han, Min-Hyo Ki, Kyu-Sun Lee, Sungchan Cho*	Phytomedicine 2021, 92, 153695
5	A Novel Frameshifting Inhibitor Having Antiviral Activity against Zoonotic Coronaviruses	Dae-Gyun Ahn*, Gun Young Yoon, Sunhee Lee, Keun Bon Ku, Chonsaeng Kim, Kyun-Do Kim, Young-Chan Kwon, Geon-Woo Kim, Bum-Tae Kim and Seong-Jun Kim*	Viruses 2021, 13(8), 1639
6	Identification of a novel inhibitor of liver cancer cell invasion and proliferation through regulation of Akt and Twist1	Jain Ha, Sewoong Lee, Jiyoung Park, Jihye Seo, Eunjeong Kang, Haelim Yoon, Ba Reum Kim, Hyeon Kyu Lee, Seong Eon Ryu* & Sayeon Cho*	Scientific Reports 2021, 11:16765
7	Identification of new IL-7Ra small-molecule agonists: a multi-computational approach	J-Y Lee*, K Lee, B Koh*	SAR and QSAR in Environmental Research 2021, 32, 719-729
8	Screening of small molecules attenuating biofilm formation of <i>Acinetobacter baumannii</i> by inhibition of ompA promoter activity	Seok Hyeon Na, Hyejin Jeon, Man Hwan Oh, Yoo Jeong Kim & Je Chul Lee*	Journal of Microbiology 2021, 59, 871–878
9	Development of a FOXM1-DBD Binding Assay for High-Throughput Screening Using TR-FRET Assay	Mi Young Lee, Chae Eun Haam, Jihye Mun, Gyutae Lim, Byung Ho Lee, and Kwang-Seok Oh*	Biological and Pharmaceutical Bulletin 2021, 44(10), 1484–1491

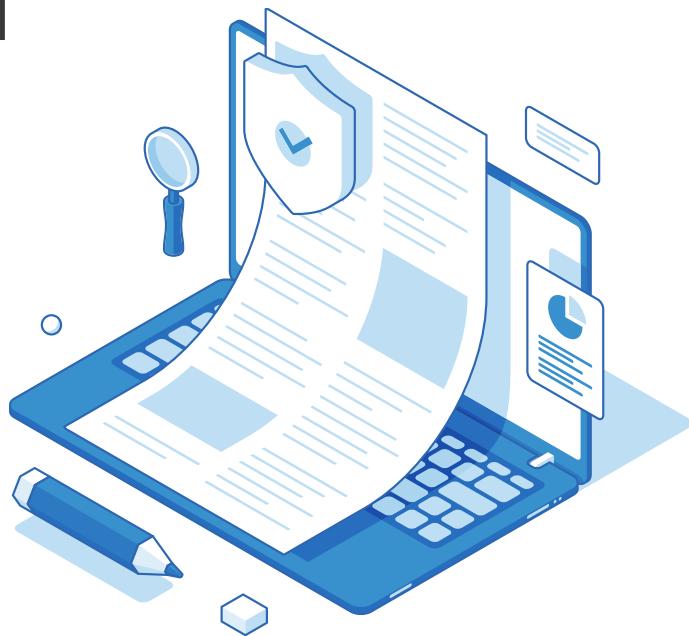
No	논문명	저자	저널
10	Aberrant activation of the CD45-Wnt signaling axis promotes stemness and therapy resistance in colorectal cancer cells	So-Yeon Park, Ji-Young Kim, Gyu-Beom Jang, Jang-Hyun Choi, Jee-Heun Kim, Choong-Jae Lee, Sunjae Lee, Jeong-Heum Baek, Kwan-Kyu Park, Jin-Man Kim, Hee Jin Chang, Nam-Chul Cho, and Jeong-Seok Nam*	<i>Theranostics</i> <b>2021</b> , 11(18), 8755-8770
11	Di (Isoquinolin-1-Yl) Sulfane (DIQS) Inhibits Melaninogenesis by Modulating PKA/CREB and MAPK Signaling Pathways	Jung Yoon Yang, Dae-Seop Shin, Kyu-Seok Hwang, Seong Soon Kim, Byung Hoi Lee, Se Hwan Ahn, Jin Hee Ahn and Myung Ae Bae*	<i>Cosmetics</i> <b>2021</b> , 8(4), 104
12	New quinoxaline compounds as DPP-4 inhibitors and hypoglycemics: design, synthesis, computational and bio-distribution studies	Yasmin M. Syam, Manal M. Anwar*, Somaia S. Abd El-Karim, Samia A. Elseginy, Basma M. Essa and Tamer M. Sakr	<i>RSC Advances</i> <b>2021</b> , 11, 36989-37010
13	Allosteric Inhibition of the Tumor-Promoting Interaction Between Exon 2-Depleted Splice Variant of Aminoacyl-Transfer RNA Synthetase-Interacting Multifunctional Protein 2 and Heat Shock Protein 70S	Dae Gyu Kim, Srivouri Huddar, Semi Lim, Jiwon Kong, Yun Lee, Chul Min Park, Seungbeom Lee, Young-Ger Suh, Minkyung Kim, Kyeong Lee, Sunkyung Lee* and Sunghoon Kim*	<i>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> <b>2021</b> , 379(3), 358-371
14	Discovery and Characterization of a Novel MASTL Inhibitor MKI-2 Targeting MASTL-PP2A in Breast Cancer Cells and Oocytes	Minsung Kang, Chijung Kim, Jiyeon Leem, Ye-hyun Kim, Young-ju Kwon, Yi Na Yoon, Chong Hak Chae, Jiyeon Ahn, Kwan-Young Jung*, Jeong Su Oh* and Jae-Sung Kim*	<i>Pharmaceuticals</i> <b>2021</b> , 14(7), 647
15	TIMP-1-expressing breast tumor spheroids for the evaluation of drug penetration and efficacy	In Yeong Bae, Wooshik Choi, Seung Ja Oh, Chansoo Kim, Sang-Heon Kim*	<i>Bioengineering &amp; Translational Medicine</i> <b>2021</b> , e10286
16	A microwave-assisted synthetic approach to analyzing disubstituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine diversity via ligand-free Cu-catalyzed N-arylation	Chang Sung Hong, Seung Yeong Park, Jeong Seob Byeon, Eul Kgun Yum*	<i>Bulletin of the Korean Chemical Society</i> <b>2021</b> , 42(12), 1641-1649
17	Therapeutic Effects of Inhibitor of ompA Expression against Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Strains	Seok-Hyeon Na, Hyejin Jeon, Man-Hwan Oh, Yoo-Jeong Kim, Mingi Chu, Ill-Young Lee and Je-Chul Lee*	<i>International Journal of Molecular Sciences</i> <b>2021</b> , 22(22), 12257

## | 기술이전(2021년 1건)

한국화합물은행 제공 화합물 library를 활용한 기술이전 사례

No	기술이전 사례	기술이전 된 기업명
1	다중약제내성 항박테리아 화합물	국내기업

# 특허 이야기



10조원이 넘는 미국 정부의 세금을 지원받아 개발된 코로나19 백신을 모더나는 단독으로 특허 출원하였고, 적당한 로열티를 받고 기술을 이전하여 생산을 획기적으로 늘리자는 제안을 거부하였다. 먹는 코로나 치료제인 머크의 몰누피라비르와 화이자의 팩스로비드는 특허를 개방하여 저소득 국가들이 자체적으로 복제약을 만들도록 허용하였다.

특허는 기본적으로 발명자의 발명품을 신속히 상업화하여 그 혜택이 다수의 사람들에게 돌아갈 수 있도록 지적재산권을 보호해 주는 제도이다. 발명자는 상업화를 통한 이윤의 일부를 안정적으로 수취하는 것이 가능해져서 발명의 비밀이 새어나가지 않을까 전전긍긍하지 않아도 된다. 만일 특허제도가 없었다면 발명자는 사활을 걸고 발명의 내용을 은폐하며 사업화의 노하우가 있는 기업을 통해서가 아니라 스스로 제품개발에 나서서 발명의 대가를 시장에서 회수하려고 할 것이다. 반대로 지적재산권 보호 없이 발명의 내용이 누구나 접근할 수 있는 공지의 사실이 되어도 대중은 궁극적으로 발명의 혜택을 누리지 못할 가능성이 매우 높다. 특허가 없었던 페니실린은 시장경쟁이 일어나자 일반적인 10만 유니트 한병의 값이 1943년 20 달러에서 1950년 4.5 센트로 무참하게 폭락하였고 결국 사업성을 상실하여 아무도 페니실린은 생산하려고 하지 않았다.<sup>1</sup> 이윤 창출이 목적인 제약사는 페니실린의 경험을 살려 새로운 화합물을 만들고 특허로 보호하면서 투자를 회수하는 사업모델을 발굴하였다. 그런데 문제는 특허 심사기관은 발명과 개선을 구분하지 않는다는 것이다.

단지 3가지 요건 즉,

1. 신규성(novelty)
2. 진보성(non-obviousness)
3. 산업성(useful, industrial applicability)

등이 충족되면 출원이 가능하며 20년이라는 존속기간 동안 발명의 내용이 보호된다.

특허 제도에 내재되어 있는 문제점들에 대해 살펴보도록 하자.

## 1) 반공유재의 비극(Anti-Commons' Tragedy), 알박기 특허

“공유재의 비극(Commons' Tragedy)”이라는 용어가 있다. 소유의 주체가 불분명한 공유재는 조심해서 오래 사용하고 관리해야 할 동기부여가 없어서 평균 수명보다 훨씬 빨리 망가지고 아무도 사용하지 못하게 되는 상황을 말한다. 그와 반대 개념으로 그리드락(Gridlock)<sup>2</sup>이라는 반공유재의 비극도 있다. 도심지의 알짜배기 땅이 수백명 지주들의 소유라면 이해가 엇갈려 어떤 건물도 신축되지 못하고 어떤 재개발도 추진되지 못한다. 요즘 온라인 사업을 위해 홈페이지 하나를 만들려고 해도 쓸 수 있는 서체가 별로 없다고 한다. 그저 그런 서체까지 저작권으로 등록한 사람이 산업의 발전을 저해하는가, 아니면 새로운 서체를 개발하게하는 발전의 원동력인가? 판단하기 어려운 문제이다. 이런 그리드락 현상은 이동통신 주파수 할당에도 나타나지만 신약개발 물질특허에서도 빈발한다.

신약 연구자는 자기가 발명하고 실험한 화합물을 기초로 실제 내용보다 더 광범위한 방어 특허를 출원한다. 실제로 직접 실험한 내용과 결과는 “실시예”라고 하고, 이 결과를 바탕으로 보호하고자 하는 특허범위를 “청구항”이라 하는데 청구항이 실시예로만 구성되는 것은 아니다. 신약 연구자는 자기가 발명하고 실험한 화합물을 기초로 실제 내용보다 더 광범위한 방어 특허를 출원한다. 즉 충분히 미루어 짐작할 수 있는 결과는 실험결과 없이 보호를 청구하며 이런 방어특허는 신약 물질특허에서 보편적이다. 혹시라도 경쟁자가 자기 특허를 참조하여 추가연구를 하고 이를 통해 더 좋은 약효를 가진 약을 만들어 자기의 발명이 무산되는 경우를 막아야 할 필요도 있고, 혹은 선두 후보물질이 실패할 경우에 대비하여 백업(back-up) 물질을 개발 할 수 있는 여지를 남겨놓기 위해 출원되는 경우도 있다. 청구범위를 너무 넓게 잡아 특허가 무효화되는 위험이 있더라도 일단은 청구범위를 넓게 잡는 것이 관행이다.

특허가 출원되면 이후 어떤 연구자도 그 물질이 포함되는 특허는 출원하지 못하고 그 물질이 포함된 연구도 할 수가 없다. 무책임하게 발라놓은 침이 독이 되는 것이다. 일명 “알박기 특허”라고 한다. 특허 출원된 물질이나 방법이 보호되고 있어서 아카데믹 연구를 제외하고는 상업적 사용이 금지되어 있다. 연구산물이 아닌 연구방법도 제한을 받고 후속연구를 할 다른 과학자의 연구기회조차 박탈하는 것이다. 비근한 예가 수만년동안 이미 인체 내에 존재했던 인간의 유방암 유전자를 특허화해서 그 유전자를 활용한 어떤 연구도 라이센스 비용을 대라는 미국 Myriad사의 특허분쟁이다.<sup>3</sup> 그 특허는 회사와 미국 NIH의 공동연구 산물이었다. 다행히 “특허권과 공공의 이익” 사이에서 균형을 강조하는 침해소송 파기로 특허가 무효화 되었고 당시 인간 유전자의 40%에 대해 묻지마 출원을 해놓은 수백 개의 대학, 공공연구소, 민간연구소가 보유한 알박기 형태의 유전자 특허는 특허권을 상실하게 되었다. 그나마 유전자는 이미 인체에 존재하는 물질이라 이런 공익을 추구할 여지가 있었지만 화합물에 대한 특허는 그런 공익성의 예외지대이다.

### 특허의 목적은

- 발명에 독점권을 부여하여 동기부여하고
- 발명 내용의 유통을 통해 상업화를 촉진하기 위한 것인데

혁신을 자극하고 장려하기 위해 도입한 특허 제도가 혁신의 가장 큰 방해물이 되었고 이런 묻지마 알박기 특허출원은 과학과 기술의 기초적인 도구 그 자체의 무분별한 독점을 용인하여 오히려 인류의 발전과 혁신과 효율적인 연구흐름을 방해하는 반공유재의 문제를 일으키는 것이다.

그러나 특허제도의 기본취지는 앞서 언급한 페니실린의 사례처럼 역방향으로도 작동한다. 특허출원을 포기하고 그냥 논문을 발표하였다고 하자. 그러면 그 물질은 공지의 사실이 되어버려 누구나 사용할 수 있는 공유재가 되어 버린다. 그럼 이 지적재산권은 알뜰하게 사용될 것인가? 제약회사는 특허 독점권이 보장되지 않는 신약은 절대 개발하지 않는다.

특허 공개 혹은 논문 발표를 통해 지적재산권을 공유재로 만드는 사례를 분석해보면, 공공의 이익을 위해 활용되는 경우보다 “같이 죽자”라는 전략으로 오히려 경쟁자가 개발을 포기하도록 하는 진입장벽 수단으로 활용되는 경우가 더 많다.<sup>4</sup>

가능성 있는 모든 발명에 대해 특허를 출원해도, 공공을 위해 특허를 포기하고 그냥 공개해도 문제가 생기니 어떻게 해야할까? 코로나를 겪으며 공유재와 반공유재의 비극에 대한 해법이 더욱 절실하다.

## 2) 장롱 특허

신약연구에서 현행 특허제도의 또 다른 문제점은 약간의 개선을 실현한 발명이나 지축을 흔드는 위대한 발명이나 동일하게 출원되고 보호기간이 똑같다는 것이다. 출원하는 이들은 모두 자기 발명이 지축을 흔든다고 믿고 있으나 이를 확인할 방법은 사실상 없다. 단지 신규성, 진보성, 산업성만 제시하면 되는데 이를 적절하게 포장하는 것은 그 분야 전문가들에게는 어려운 일이 아니기 때문이다. 특허의 우수성은 무엇으로 판단해야 하는가? 발명과 개선은 물론 질적 세분화도 불가능하다. 오히려 찌질한 특허일수록 “이러 이러한 내용이 내 발명입니다”라고 주장하는 청구항이 많은 경향도 있고, 청구항이 많을수록 유지비용은 더 들어간다. 특허유지에는 막대한 돈이 들어가므로 불필요한 특허를 유지하지 않도록 노력하지만, 그래도 기회 요소가 있으므로 특허권의 포기를 결정하는 것이 쉽지 않다. 수많은 장롱특허를 분류하고 지식과 통찰에 기반한 유지(Go)/ 취하(No-go) 의사결정을 내릴 수 있는 사람은 변리사가 아니고 바로 연구자 본인일 것이다.

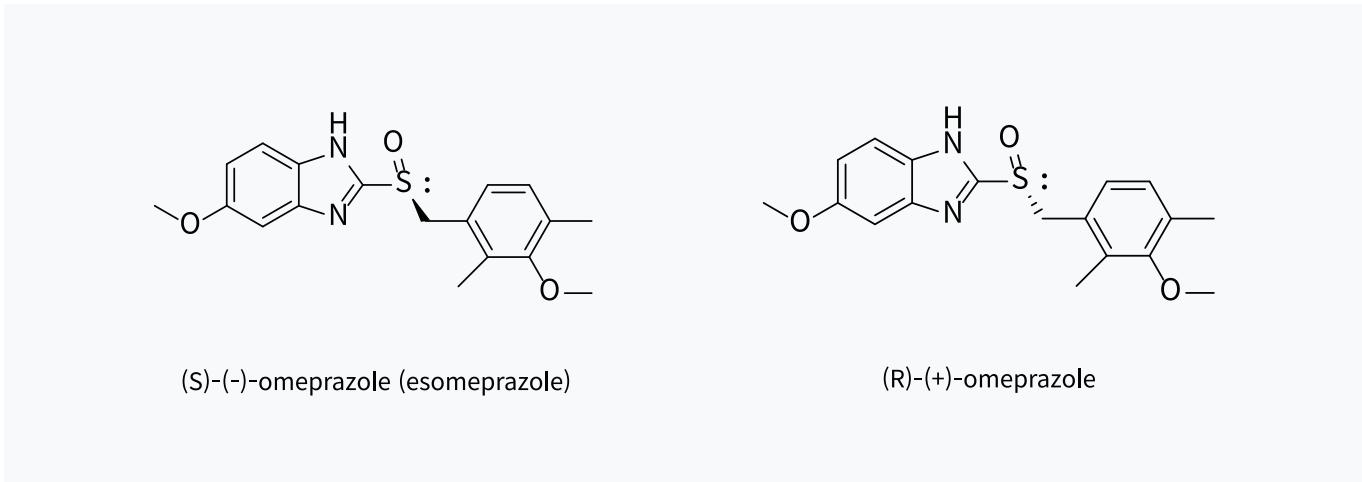
## 3) 상록수 특허

상록수 전략이란 극한의 영업이익을 추구하는 굴지의 제약 회사들이 애용하는 신약의 생애주기 관리 (Life Cycle Management) 기법을 일컫는다. 말 그대로, 영원히 만료되지 않을 특허전략을 지칭하는데 스톡파일링 (stockpiling)이라고도 하며, 영어로도 상록수 (evergreening) 전략이다. “얼마나 신약 만드는 것이 어려우면 이렇게까지 특허만료 제품을 우려 먹을까?”로 의역하면 된다. 전세계 연매출 1조원 이상이면 대량 블록버스터 신약인데 이런 약의 경우 해당 제약회사는 사활을 걸고 온갖 수단을 동원하여 특허독점 기간을 연장하려고 한다. 그게 “맨땅에 헤딩하는” 신약 연구개발에 비해 훨씬 수월하고 경제적이기 때문이다. 구체적인 방법은 특허가 만료되기 전에,

- 특허 보호 기간 동안 원가절감용으로 확립해 놓은 저비용 생산 공정에 대해,
- 안정성이나 용해도가 높은 특정 결정형에 대해,
- 체내에서 신진대사를 받아 유효한 성분으로 구조가 변경되어 약효를 발현하는 약의 경우에는 그 활성 대사체에 대해,
- 하루 두번이나 세번 먹는 약을 한번 먹는 제형으로 제형 변경을 한다던가,
- 빈번하게 복합 처방되는 성분을 합쳐서 복합제를 만든다던가,
- 경구제에 더해 주사제 특허를 추가한다던가 등등…

화합물의 여러 속성에 대한 미충족 수요를 분할하여 특허를 출원하는 것이다. 물론 보호기간은 각각 어떤 특허이든 20년인데 만일 대사산물이 유일한 유효성분이거나, 그 약을 만드는 저비용 공정 방식이 유일하다던가, 그 결정형 외 다른 결정형은 모두 불안정하다면 그런 후속 특허는 거의 물질특허와도 같은 강력한 보호막이 된다. 그리고 이런 상록수 특허는 누구보다 그 약에 대해 잘 아는 오리지널 회사가 20년 가까이 그 물질을 가지고 놀면서 출원한 특허라 그보다 더 진보성이 높은 특허를 출원하기가 매우 어려운 것도 사실이다. 상록수 전략을 이용하여 진보성이 없는데도 우격다짐으로 진보성을 포장하여 특허를 출원하는 경우도 있다. 웹사이트에도 소개된 이야기로써 위궤양이나 역류성 식도염에 처방되어 위산분비를 억제하는, 한국에서도 엄청나게 처방되는 오메프라졸(Omeprazole)이라는 약이 있다<sup>6</sup>. 이 약은 거울상 이성질체 화합물의 혼합체이다(그림).

거울상이라는 것은 사람의 양 손처럼 모양 크기 등등 모든 것이 같은 두 물질이 서로 마주보고 있어서 마주보고 겹칠 수는 있어도, 같은 방향으로는 겹칠 수 없는 같은 듯 다른 화합물 쌍을 지칭한다. 이 혼합물을 중 하나가 S 이성체, 다른 하나가 R 이성체인데, 약효는 S 이성체에서만 나타난다. 두 거울상 쌍을 가지고 독성이나 임상 실험을 하여 FDA 승인을 받았기 때문에 굳이 공정 원가가 올라가는 이성질체의 분리 공정을 도입할 필요가 없지만, 혹시라도 특허 독점 기간이 연장된다면 전혀 다른 이야기이다. 즉 단일 화합물이 혼합물에 비해 뭔가 임상적 효익을 환자에게 준다면 새로운 특허 출원이 가능하다.



[그림] Omeprazole 거울상 이성질체 구조

상식적으로 R+S 20mg이 약효 용량이라면 유효 성분인 S만 분리해 투여한다면 10mg에서 동등한 효과가 나와야 하지 않을까? 왜냐하면 R은 효과가 없어서 그냥 같이 섞어 놓은 밀가루와 다를 바 없기 때문이다. 그런데 판매 중이던 “R,S 혼합물 20mg”과 순수한 S 40mg으로 새로운 임상을 진행하였다. 즉 유효성분 비율로 보면 순수하게 분리된 화합물을 밀가루와 섞인 혼합물보다 4배나 많은 양을 투여한 것이다! 동등한 임상인가? 이렇게 용량을 늘린 임상연구 4개 중에서 2개는 비슷한 효과가 나왔고 2개는 신약의 고용량군에서 효과가 좋은 것으로 나왔다. 그 차이가 8주 투여 후 S 40mg 투여군에서는 90% 치유율이고 R+S 20 mg 혼합물 (실제는 S 10mg)에서는 87% 치유률이 나왔다고 한다.

4배나 더 투여하여 얻은 결과는 그야말로 종이 한 장 차이이다. 천신만고 끝에 S 이성체에 대한 특허를 받고 이 회사는 제약 역사상 전무후무한 단일제품 5천억원의 마케팅 비용을 투입한 노력으로, 기존 혼합물 복용환자의 40%를 값비싼 특허 화합물 복용환자로 바꾸었다. 상승된 투약 비용은 보험이 부담하므로 약을 결정하는 의사나, 투약받는 환자나 약가 상승에 대한 부담이 없는 독특한 산업 환경에 의해 가능한 일이다.

그리고, 기존 특허 만료 몇 달 전, 이 회사는 “소아질환에 대한 약은 6개월의 시장 독점기간을 연장해준다”는 인허가 규정을 절대 놓치지 않고 소아질환에 대한 적응증을 추가하면서 특허 존속기간 연장까지 받았다. 이 어려운 프로젝트를 성공시킨 글로벌 제약회사를 존경한다. 하지만 이러한 연구개발 활동을 통해 이 회사는, 그리고 이 신약은, 질병으로 시달리는 동시대 인류의 고통을 조금이라도 덜어 주었는가? 그래서 보다 나은 세상으로 나아가는데 조금이라도 일조했는가?라는 질문은 하고 싶다.

유방암과 난소암에 사용되는 항암제로 사용되는 탁솔이라는 약이 있다. 탁솔은 민간에서 항암제로 사용했던 나무껍질 추출물을 미국 국립암연구소에서 오랜 연구 끝에 약효를 확인하고 제약사에 천억원에 팔았다. 탁솔은 공자의 물질이므로 물질특허가 불가능하고, 미국암연구소에서 용도특허를 내지 않았기 때문에 단순히 신약을 권장하는 취지에서 도입된 자료독점권 5년을, 매출의 3프로를

로열티로 미국암연구소에 지급하는 조건으로 받았다. 그런데 변변한 항암제가 없던 시장에서 주목을 받고 곧 연간 매출이 1조원에 육박하는, 회사내 매출 2위의 블록버스터로 성장하였다. 고생하며 턱솔을 추출하여 공급하던 회사는 거대제약사에 의해 축출되고 제약회사는 약의 부작용이 없는 낮은 용량에(약효도 미미한) 대한 용도특허를 출원한다. 물론 가치가 별로 없는 특허다. 이 출원 특허를 바탕으로 제네릭 특허에 대해 일단 딴지를 걸면 30개월동안 독점이 연장된다. 30개월 동안 2조원을 팔았다.

미국 NIH 과학자들과 함께 개발한 코로나19 백신의 특허에 NIH 과학자의 이름은 제외하고 모더나 단독으로 출원하여 이슈가 되었다. 특허의 출원인, 발명인과 관련된 분쟁은 그 역사가 길다. 1944년 처음으로 인체에 투여되어 결핵으로부터 인류를 구원한, 토양균에서 분리된 스트렙토마이신 개발에 얹힌 이전투구는 과학자의 탐욕과 지분 투쟁의 축약판이다.

1930년대에도 결핵균이 잡다한 미생물이 많은 토양에서는 잘 자라지 못한다는 사실은 알려져 있었고, 균을 죽이는 데는 균이 최고라는 사실이 돌풍을 일으켰다. 러시아에서 미국으로 이주한 와스먼은 당시 토양 미생물 연구의 1인자였고 항생제라는 말을 처음 만들었으며 토양에서 결핵균을 죽일 수 있는 미생물과 그 미생물이 분비하는 항생물질을 찾기로 연구방향을 정했다. 와스먼은 1943년 전쟁에서 부상을 입고 돌아온 슈와츠를 연구원으로 받아들여 결핵균을 죽이는 항생물질을 찾게 했고 그는 하루 잠자는 시간만 빼고는 일을 하였다.

성과는 늘 예기치 않은 곳에서 나오는가 보다. 미국 시골에서 양계장을 하던 농부가 병아리 한 마리가 이상한 울음소리를 낸다고 연구소로 데려갈 생각을 기특하게 했고, 연구소에서는 병아리 목에 원가 균이 막을 형성하며 자라니 그게 원인일 거라며 배양을 하여 토양 방선균이라는 확인을 해주었다. 때마침 와스만이 방선균을 찾는다는 기억이 뇌리를 스쳤고, 그 균을 와스먼에게 전달하는 기적이 일어난다. 와스먼 실험실에서 처음 그 균을 배당 받은 연구원은 자기 분야에서는 실험해 보니 약효가 없다며 이를 슈와츠에게 한번 해 보라고 던졌고, 불철주야 열심히 일하는 슈와츠 손에 그 방선균이 도달하는 기적이 연이어 벌어진다. 드디어 1943년 10월 19일 슈와츠는 결핵균을 죽이는 항생물질을 발견하고, 그 균에는 ‘스트렙토마이세스 그리세우스’라는 이름을, 항생물질에는 스트렙토마이신이라는 이름을 명명하였다. 어머니에게 선물한 배양 플라스크는 지금도 스미스소니언 박물관에 있다.

당시 와스먼은 유명해진 이후 미국 전국 방방곡곡을 돌아다니며 강연하고 사진 찍느라 실험실을 거의 비우고 있었다. 소식을 듣고 실험실로 돌아온 와스먼은 실험을 재현했으며 곧이어 제약회사 머크가 생산을 담당하고 메이요클리닉의 과학자가 독성실험을 자처하였다.

1944년 11월 20일, 21세의 결핵 말기 환자에게 역사적인 투여가 시작되었고 5개월 후 완치되었다. 1945년부터 군인들을 대상으로 대대적인 투약이 실시되었고 불과 3년만에 결핵발병률은 기적과 같이 낮아졌다. 그런데 돈이 되지 않는 일은 절대 하지 않는, 제약회사 머크가 개입하면서 특허 문제가 발생하였다. 로열티 계약이 성사되었는데 누가 그 금전적 혜택을 받아야 하는지가 문제가 된 것이다.

와스먼은 연일 미디어의 집중조명을 받았고 슈와츠는 철저히 소외되었다. 그래도 와스먼은 당시 관례로 보면 매우 너그럽게 슈와츠를 제1저자로 논문에 투고해 주었다. 요즘이야 관행화 되었지만 당시에 연구원이 제1저자에 이름을 올리는 것은 불가능하였다. 동시에 와스먼은 모든 임상정보와 상업화 과정에 대한 진척사항을 독식하였다. 슈와츠는 특허가 공중보건을 위해 사용될 것이라는 무마용 거짓말만 듣고 박사학위 취득 후에 대학을 떠나 강사생활을 시작하게 된다. 그런데 나중에 와스먼이 35만달러를 로열티로 받았다는 사실이 밝혀졌고 슈와츠는 분노하였다. 1950년 슈와츠는 자기가 속아 특허권 포기를 강요당했다며 소송을 제기했다.

와스먼은 “슈와츠는 내가 고용하고 있는 수많은 연구원 중의 한 명일 뿐이고, 마지막 발견의 순간, 재수좋게 그 자리에 있었을 뿐이다. 굳이 그 토양균을 누가 맨 처음 발견했느냐고 묻는다면 나는 병아리라고 생각한다. 흙을 쪼아대다가 그 균을 최초로 배양한 것은 병아리다”라고 열변을 토했다. 슈와츠도 “내가 발견한 물질의 임상결과를 신문을 보고 안다는 것이 말이 되느냐, 모든 정보를 숨기고 나도 모르게 돈을 받아 쟁기는 교수는 무엇하는 인간이냐”라며 맞받아쳤다.

결국 판사는 기여도를 수치로 계산하여

- 1) 약스먼에게 20%를 주고 나머지는
- 2) 스트렙토마이신 발견에 기여한 연구원 15명에게 분배하고
- 3) 간접적으로 관련된 12명에게도 일시불로 성과금을 지불하라고 판결하였다. 실험실에서 유리기구를 세척하는 일을 담당하다 판결 당시 사망한 연구실 일용직 근무자의 미망인도 돈을 받았다고 하고, 실험실 청소하던 사람까지 돈을 요구했다는 후일담이 난무하였다.
- 4) 약스먼의 변호사도 이 정도로 사건을 방어했으니 계속 받게 될 로열티를 나도 같이 계속 받아야겠다고 협박하여 꿀꺽했다는 미담까지 전해진다.

1955년 약스먼이 단독으로 노벨상을 수상하였다.

문제점을 갖고 있지만 특히 제도를 통해 유용한 발명품이 빠르게 상업화 됨으로써, 그 혜택을 인류가 누릴 수 있게 되었다. 한국은 중국과 미국에 이어 일본과 3위와 4위를 다투는 특히 강국이다. 가치 있는 특히가 한국화합물은행의 화합물을 활용하여 창출되기를 무엇보다 기대한다.



1. Towards a sustainable system of drug development. Drug Discovery Today 2014 19 (11) 1711-1720.
2. 소유의 역습, 그리드락, 2009 웅진지식하우스
3. Myriad's impact on gene patents. Nature Biotechnology 2016, 34 (11), 1119-1123.
4. Are patents impeding medical care and innovation? World Health Report 2012, 1-5.
5. Pharmaceutical Sector Inquiry, Final Report, European Commission, 2008
6. Evergreening: A deceptive device in patent rights. Technology in Society 2010, 32, 324-330



[기고문]

# 오가노이드 개발과 활용

## 오가노이드 은행을 중심으로

서울대학교 의과대학 교수  
한국세포주은행  
다부처 국가생명연구자원 선진화사업 배양세포 클러스터 중앙은행  
구자록

### 1. 주요 배양세포(세포주/오가노이드) 은행

연구용 목적으로 세포주를 분양하는 세계적인 주요 은행으로는 미국 ATCC, 독일 DSMZ, 영국 ECACC, 일본의 JCRB 및 RCB 등이 있으며 국내에는 한국세포주은행(KCLB)이 있다. 이들 배양세포은행들은 연구용 종양 세포주, iPSC 세포주, 유전자 변형 세포주들을 분양하고 있다. 최근에는 미국 ATCC 등을 중심으로 오가노이드(organoid) 분양을 시작하고 있으며, 한국세포주은행도 오가노이드를 분양하고 있다.

1) 미국 ATCC (American Type Culture Collection)는 1960년도에 설립되었으며, 세계 최대 생물자원은행이다. 세포주로는 종(species), 조직/질병 유형 및 신호 경로별로 3,400개 이상(hybridoma 포함)의 세포주를 보유하고 있으며, 암 연구용 종양세포 및 분자패널, 유전자 돌연변이 및 분자 프로필 주석이 존재한다. 정상 / 질병 조직, 성인 인간 간엽 줄기세포 및 마우스 배아 줄기세포에서 파생된 인종 및 성별 다양한 유도 만능 줄기 세포(iPSC) 컬렉션이 있으며, 다양한 정상 인간 1차 세포(primary cell) 및 hTERT 불멸화 세포주를 보유하고 있다. 최근에는 종양오가노이드 분양을 시작하였다.

2) 독일 DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures)은 1969년에 설립되었으며, 분양 시작하기 전 세포주는 엄격한 식별 및 품질관리, 특히 DNA 프로파일링 및 마이코플라스마 검출/제거에 의한 인증을 거친다. 인간 세포주는 추가적인 면역학적, 세포 유전학적 및 분자생물학적 특성분석을 실시하며, 이러한 테스트를 성공적으로 완료 후 분양을 진행하고 있다.

3) 영국 ECACC (European Collection of Authenticated Cell Cultures)는 1985년에 설립되었으며, 세포주, 핵산, 유도만능 줄기세포(iPSC)를 공급하고 있다. 현재 45개의 서로 다른 종, 50개의 조직 유형, 300개의 HLA 유형, 450개의 단일 클론 항체 및 최소 800개의 유전 질환 세포주를 보유하고 있다. 정상/질병 조직, 성인 인간 간엽줄기세포 및 마우스 배아 줄기세포에서 파생된 인종 및 성별 다양한 유도만능 줄기세포(iPSC) 컬렉션을 가지고 있다. 다양한 정상 인간 1차세포(primary cell) 및 hTERT 불멸화 세포주도 보유하고 있다.

4) 일본 JCRB (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank)는 1985년에 설립되었으며, 암세포 및 GMO 세포를 포함한 인간 및 동물세포를 취급하고 있다. RCB (RIKEN BRC Cell Engineering Division Cell Bank)는 인간 및 기타 다양한 동물 유래 세포주를 다수 공급하고 있다.

## 2. 오가노이드를 이용한 연구

오가노이드는 일종의 미니장기(organ)로 배아줄기세포, iPSC, 성체 줄기세포가 성장하여 형성할 수 있으며, 체내에서와 유사한 3 차원 체외 배양환경에서 배양하면 줄기세포가 성장하여 자기복제와 동시에 분화하여 미니장기를 형성한다. 오가노이드 배양기술은 비교적 최근에 완성되어 2013년도에 가장 중요한 과학적 진전으로 평가받고 있다 (The Scientist, 2013).

2018년 2월에 암환자유래 오가노이드를 이용하여 전이성 위장관암의 항암제에 대한 반응성을 예측할 수 있다는 논문(Science, 2018)을 토대로 종양오가노이드로 환자의 항암제에 대한 반응성을 예측할 수 있다는 기사가 일반 대중에게 소개되었다(The Scientist, 2018).

현재 사용되는 암연구 모델은 암세포주, 환자 유래 PDXT(patient derived xenograft tumor)와 최근에 주목을 받고 있는 암조직 유래 오가노이드 등이 있다. 오가노이드 기반 플랫폼은 약물 스크리닝, 환자 오가노이드 바이오뱅킹(biobanking), 뇌 질환 및 감염 질환과 같이 기존에 구현하기 어려웠던 질병 모델링, 유전체 교정을 통한 재생 치료, 환자 유전체 정보와 연계한 맞춤 치료 및 정밀 치료 등 다양한 잠재적 응용 가능성을 보여주고 있다.

2009년경 체외배양으로 오가노이드 배양이 가능한 것으로 보고된 이후 다양한 장기와 종양에서 오가노이드 개발이 보고되고 있다. 국외에서는 오가노이드를 수립하고 활용하는 다양한 대학부설 기관과 민영기업이 설립되어 운영되고 있으며, 대표적인 오가노이드 관련기관으로는 오가노이드 연구의 세계적인 선구자인 네덜란드 Hans Clevers 교수가 주축인 Hubrecht Organoid Technology 가 있다.

## 3. 종양오가노이드 (Tumor Organoid)

종양오가노이드의 중요성 때문에 2013년 이후로 전세계적으로 다양한 장기에서 유래한 암환자유래 종양오가노이드 개발이 이루어져 유수의 논문에 보고되고 있다. 2014년 전립선암(Cell, 2014), 2015년 췌장암(Cell, 2015), 위암(Gastroenterology, 2015), 대장암(Cell, 2015), 2017년 췌장암(Cell, 2017), 간암(Nat Med, 2017), 2018년 유방암(Cell, 2018), 방광암(Cell, 2018), 2019년 신장암(Nat biotech, 2019) 등의 오가노이드가 보고되었다.

Organ of origin	Number of lines <sup>(a)</sup>	Histological subtypes
Colorectum	300	Adenocarcinomas
		Premalignant lesions (tubular and tubulovillous adenomas, sessile serrated lesions, and a hyperplastic polyp)
		Adenocarcinomas (well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated, mucinous, not specified)
		Metastases of adenocarcinomas
		Neuroendocrine carcinomas
Pancreas	217	Colorectal metastases
		Ductal adenocarcinomas
		Normal and cancer organoids
Liver	125	Hepatocellular carcinomas
		Cholangiocarcinomas
		Combined hepatocellular cholangiocarcinomas
Bladder	26	Urothelial carcinomas
		Squamous cell carcinomas
Prostate	75	Adenocarcinoma metastases and circulating tumor cells
Ovary	103	High-grade serous carcinoma
		Borderline tumors (both mucinous and serous)
		Clear cell carcinomas
		Endometrioid carcinomas
		Mucinous carcinomas
		Low-grade serous carcinomas
		High-grade serous carcinomas
Breast	124	Ductal carcinoma
		Lobular carcinoma
Mixed <sup>(b)</sup>	56	Tumors from prostate, breast, colorectal, esophagus, brain, pancreas, lung, small intestine, ovary, uterus, soft tissue (not further specified), bladder, ureter, kidney
Mixed	(c)	Metastatic colorectal cancer
		Metastatic gastroesophageal cancer

a Refers to the number of organoid lines reported, not the number of patients (for some patients, multiple lines were established).

b Histological types were not comprehensively reported.

c The number of lines was not specifically mentioned.

우리실험실에서 자체 집계한 바에 의하면, 현재까지 약 1천 2백여개의 다양한 종류의 종양오가노이드가 보고된 것을 확인 할 수 있었으며, 이중에서 표와 같이 대장암, 췌장암, 위암 등의 오가노이드도 많이 보고되고 있다. 1951년 HeLa세포주 이후 현재까지 자주 이용되고 있는 종양세포주가 1천 4백여개 인 것을 감안하면, 불과 수년 사이에 전세계적으로 많은 숫자의 종양오가노이드가 수립되고 있으며 의생명 연구에 이를 활용한 연구가 진행되고 있음을 확인할 수 있다. 한국인에서 많이 발생하고 있는 위암의 경우, 현재까지 논문에 보고된 위암 오가노이드 수립현황과 위의 정상 오가노이드 수립현황은 다음표와 같다.

Cancer Type	Species	Number	Year	Journal	Reference
Adenocarcinoma, intestinal type	Human	12	2018	Cell	Divergent Routes toward Wntand R-spondinNiche Independency...
	Human	3	2019	CMGH	An organoid-base preclinical model of human gastric cancer.
Adenocarcinoma, diffuse type	Human	15	2018	Cell	Divergent Routes toward Wntand R-spondinNiche Independency...
	Human	3	2019	CMGH	An organoid-base preclinical model of human gastric cancer.
Adenocarcinoma, mixed type	Human	10	2018	Cell	5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic activity...
	Human	1	2019	CMGH	An organoid-base preclinical model of human gastric cancer.
Signet-ring cell	Human	2	2019	CMGH	An organoid-base preclinical model of human gastric cancer.
Poorly differentiated adenocarcinoma with diffuse and signet-ring patterns	Human	1	2019	CMGH	An organoid-base preclinical model of human gastric cancer.
Unclassified	Human	4	2018	Science	Patient-derived organoids model treatment response of metastatic...
	Human	20	2019	Gut	Human gastric cancer modelling using organoids.
	Human	46	2018	CellStem Cell	A Comprehensive Human Gastric Cancer Organoid Biobank Captures Tumor...
	Human	37	2018	Cell	Divergent Routes toward Wntand R-spondinNiche Independency...
	Human	20	2020	Oncogene	Molecular biological analysis of 5-FU-resistant gastric cancer organoids;...

[표2] 현재까지 논문에 보고된 위암 오가노이드 현황

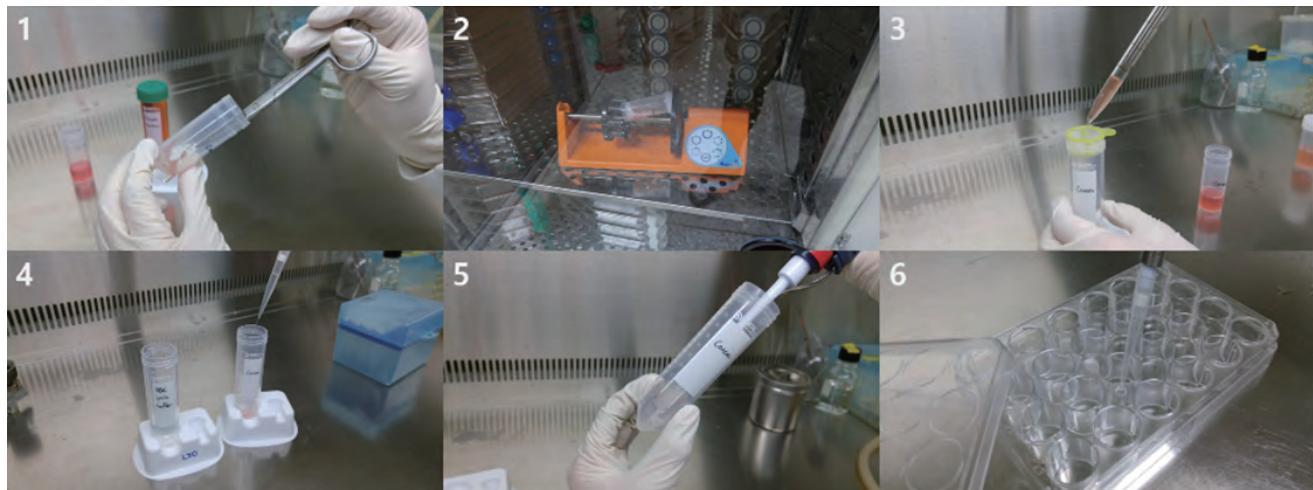
Normal	Species	Number	Year	Journal	Reference
Normal	Human	3	2019	Gut	Human gastric cancer modelling using organoids.
	Human	17	2018	CellStem Cell	A Comprehensive Human Gastric Cancer Organoid Biobank Captures Tumor...
	Human	6	2018	Cell	Divergent Routes toward Wntand R-spondinNiche Independency...
	Human	1	2020	bioRxiv	An organoid-base preclinical model of human gastric cancer.
	Human	10	2020	Oncogene	Molecular biological analysis of 5-FU-resistant gastric cancer organoids;...

[표3] 현재까지 논문에 보고된 위 정상 오가노이드 현황

#### 4. 종양 오가노이드 수립

오가노이드는 정상 조직 혹은 암조직을 이용하여 수립하며, 인체 유래 샘플의 경우 기관윤리위원회(IRB)승인과 환자동의를 얻은 후 환자를 수술할 때 무균적으로 채취한다. 성공적인 오가노이드 배양을 위해서는 정확한 정상세포와 종양세포를 많이 포함하는 조직을 채취하는것이 매우 중요하다. 오가노이드 배양을 위한 간단한 절차는 다음과 같다.

- (1) 조직을 PBS로 washing 한 뒤 가위로 잘게 자른 뒤, Collagenase II solution을 넣는다.
- (2) 조직의 질긴 정도에 따라 37°C에서 3~4시간 incubation하며, 중화한 뒤 100µm strainer로 조직 덩어리를 걸러준다.
- (3) RBC lysis buffer, 1ml를 첨가하여 1분간 정치한 후 RBC를 제거한 다음 중화한다.
- (4) RGF-BME (Reduced Growth Factor-Basement Membrane Extract, 일명 matrigel)이 녹은 것을 확인하고 암세포를 resuspension 한 후, 24 well plate의 각 well에 분주한 다음 굳힌다. 오가노이드 배양용으로 준비된 배지를 채워 넣고, CO<sub>2</sub> 인큐베이터에 넣은 다음 오가노이드가 성장하는 것을 관찰한다.

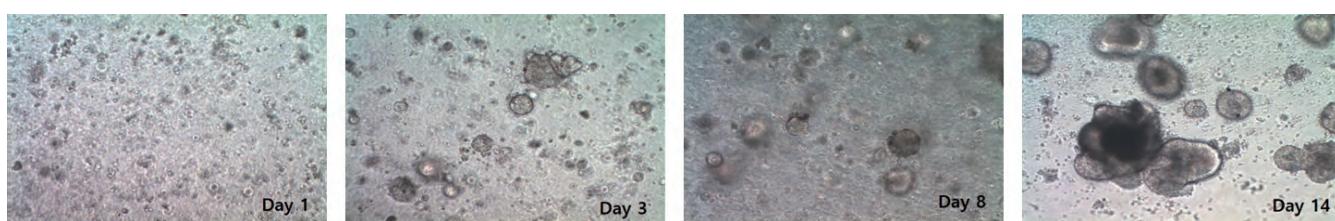


[오가노이드 수립을 위한 종양조직 처리과정]

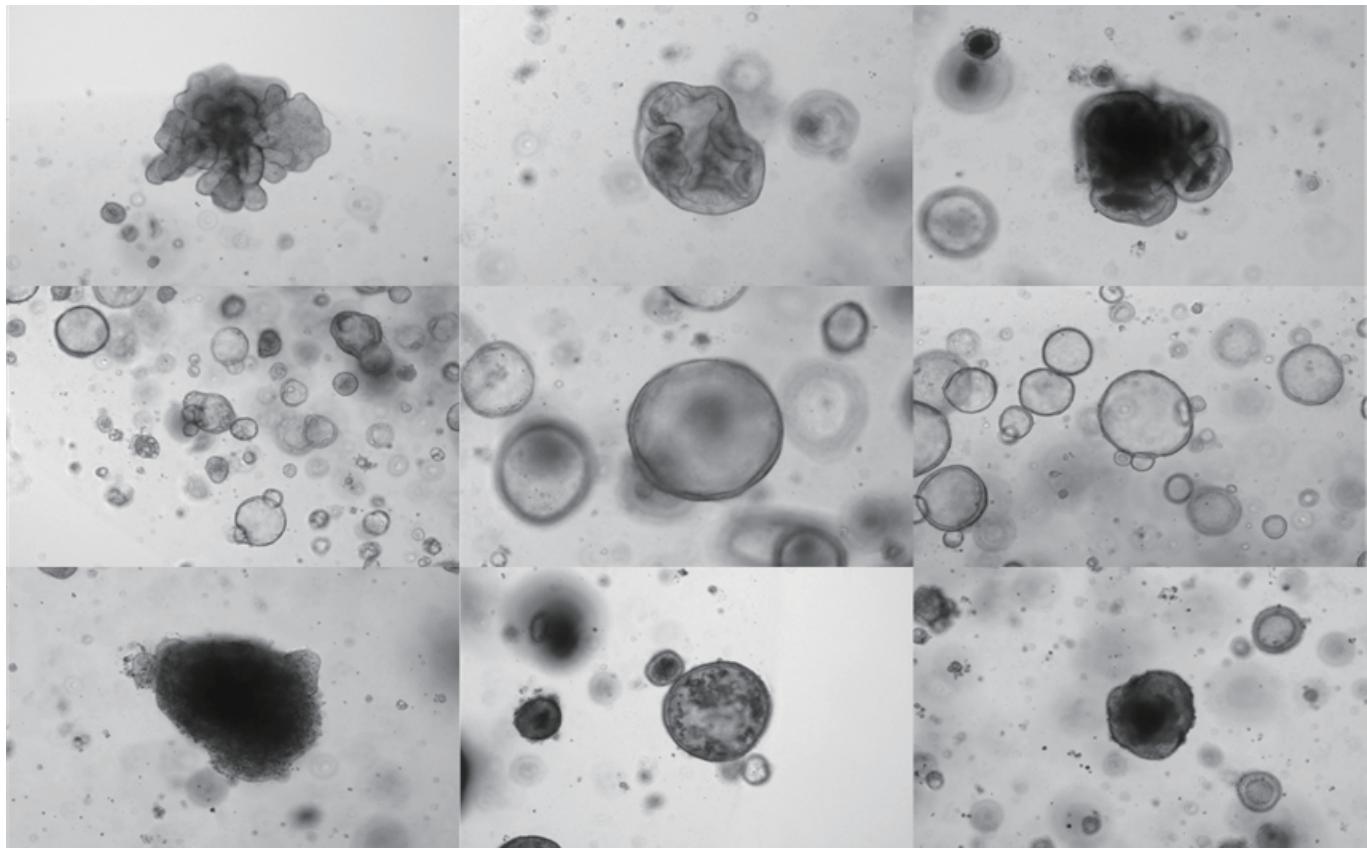
암 오가노이드를 배양하기 위해서는 암세포에 세포외기질(ECM, extra cellular matrix)성분을 제공하는 RGF-BME (일명 matrigel)는 필수적이며, 암 오가노이드가 이 RGF-BME 속에서 성장하게 된다. 각 장기별로 RGF-BME 이외에 요구되는 배지의 조성은 표와 같다(다양한 참고문헌을 대상으로 우리 실험실에서 오가노이드 배양에 사용하고 있는 배지조성으로 각자 실험실에 맞게 배지를 준비하는 것이 좋다). 상피세포 암종의 배양에는 Wnt, R-spondin, Noggin 등이 필수적이며, 이외에도 다양한 성장인자가 요구된다. 각 장기마다 요구되는 배지성분이 매우 다양하기 때문에 이에 맞는 배지성분을 구성하는 것이 필요하다. 또한 암 오가노이드 이외에 상응하는 정상 오가노이드를 배양하기 위해서는 배지조성이 다를 수 있기 때문에 배지성분에 대한 면밀한 조사와 예비실험이 필요하다.

Supplements	Colorectum	Kidney	Pancreas, Lung	Liver	GBM	Breast
L-WRN conditioned medium 혹은 Wnt, R-spondin, Noggin 단백질을 각각 구입하여 배지에 첨가	~%(W/V)	~%(W/V)	~%(W/V)	~%(W/V)	-	~%(W/V)
advanced DMEM/F12 medium (10mM HEPES and 10mM glutamax)	+	+	+	+	-	+
advanced DMEM/F12 medium (10mM HEPES and 4.5mM glutamax)	-	-	-	-	+	-
NeuroBasal Medium	-	-	-	-	~%(W/V)	-
B27	+	+	+	-	+	+
B27 (w/o vitamin A)	-	-	-	+	-	-
n-Acetyl Cysteine	+	+	+	+	-	+
Nicotinamide	+	+	+	+	-	+
human EGF	+	+	+	+	-	+
human FGF10	+	+	-	+	-	+
human HGF	-	-	-	+	-	-
FGF 7	-	-	-	-	-	+
A83-01	+	+	+	-	-	+
SB202190	+	-	-	-	-	+
Prostaglandine E2	+	+	-	-	-	-
Penicillin/Streptomycin	+	+	+	+	+	+
Primocin	+	+	+	+	-	+
Forskolin	-	-	-	+	-	-
Gastrin	-	-	-	+	-	-
N2 supplement	-	-	-	+	+	-
Neuregulin 1	-	-	-	-	-	+
Y-27632	-	-	-	-	-	+
MEM-NEAA	-	-	-	-	1X	-
human insulin solution	-	-	-	-	+	-
B-mercaptoethanol	-	-	-	-	+	-

[표4] 종양별 오가노이드 배양의 배지조성의 예, 위 조성은 단지 참고용이며, 각 실험실에 맞게 배지조성을 최적화해야 함



[대장암 오가노이드의 시간 경과에 따른 성장]

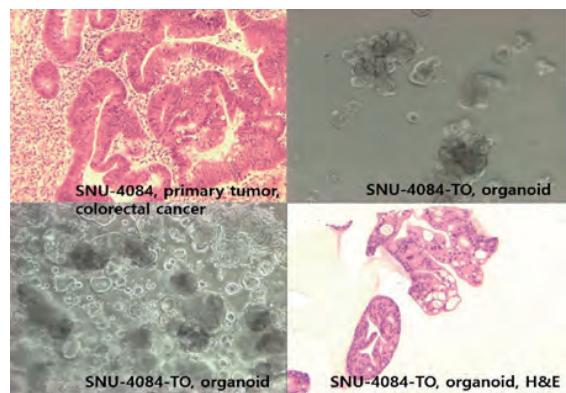


[다양한 형태로 성장하는 우리 연구실에서 수립한 SNU 대장암 오가노이드]

## 5. 수립된 오가노이드 특성분석 : 종양조직과 수립한 오가노이드 간의 병리조직비교

(1) 종양오가노이드는 대부분 원발암의 병리조직(histopathology)을 재현하는 것으로 알려져 있다. 이를 확인하기 위해서는 아래와 같은 방법으로 실험을 진행한다. 충분히 성장한 오가노이드를 formalin으로 고정한 다음 여러 단계의 에탄올로 washing후 xylene으로 clearing한다. Xylene 제거후 파라핀을 침투시킨 다음, 상온에서 굳혀 고정하여 FFPE(formalin fixed paraffin embedded)를 제작한다.

(2) FFPE는 H&E염색한 다음 원발 종양의 병리조직소견과 비교한다. 옆의 그림을 보면 수립된 대장암 오가노이드를 이용하여 FFPE를 제작하고 H&E염색결과, 원발 대장암의 병리조직 소견과 유사함을 할 수 있다.

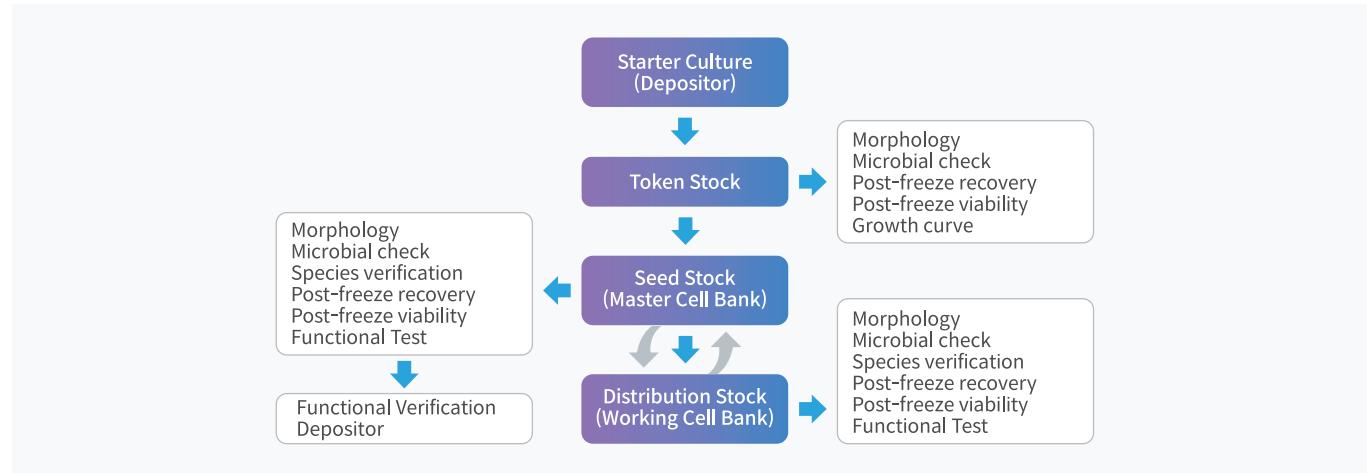


[대장암조직(좌상) 및 이 대장암에서 유래한 오가노이드(우상, 좌하)의 FFPE제작과 H&E염색(우하)]

## 6. 종양오가노이드의 품질관리(QC, Quality Control)과 바이오뱅킹(Organoid Biobanking)

암 오가노이드는 일반적인 세포주와 마찬가지로 계대배양과 증식이 가능하고 동결보존이 가능하다. 이것이 암 오가노이드가 전임상(preclinical) 암 모델로써 지니는 큰 장점이다. 동결 보존후 해동하여 배양하면 성장하여 다시 암 오가노이드를 형성하기 때문에 암연구에 이용할 수 있다. 따라서 암 오가노이드도 일반적인 세포주 품질관리 절차에 따라 적어도 다음의 두가지 품질관리 절차를 따르는 것이 필요하다.

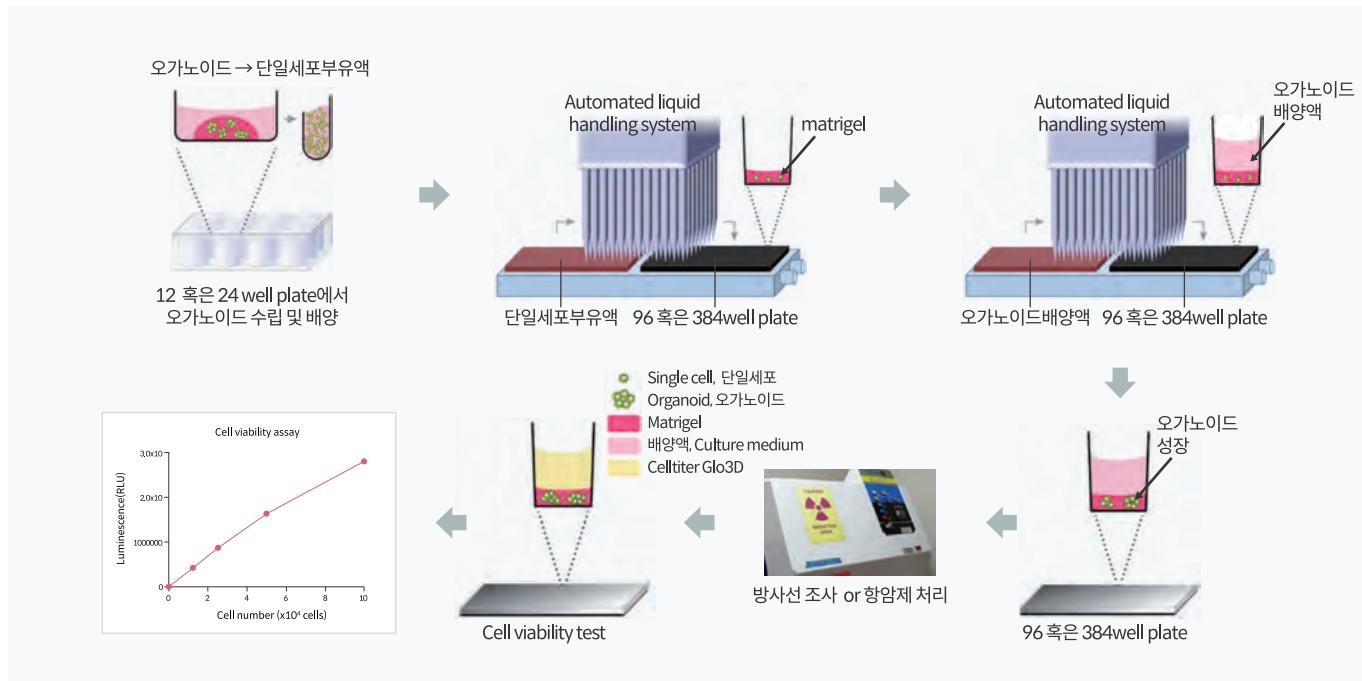
- (1) 수립된 종양 및 정상오가노이드, biobanking을 위해 대량으로 배양 및 증식하여 동결보존한다. 수립한 오가노이드는 계대배양시 각 계대수마다 충분히 동결보존해 두는 것이 필요하다.
- (2) 오가노이드, 세포주, 조직에서 각각 DNA를 추출하여 DNA fingerprinting을 실시하여, 원발종양, 종양세포주, 종양오가노이드의 STR(예, 15개의 STR markers 및 성별 확인을 위한 amelogenin)이 일치하는지 확인한다.
- (3) 종양세포주와 오가노이드에서 Mycoplasma가 검출되는지 확인하며, 세포 동결후에 해동 후 얼마나 생존하는지를 trypan blue 0.4%로 염색하여 cell viability 비율을 구한다.



[오가노이드 품질관리(QC) 및 뱅킹 전략]

## 7. 종양오가노이드의 항암제 감수성 테스트, HTS(High Throughput Screening)

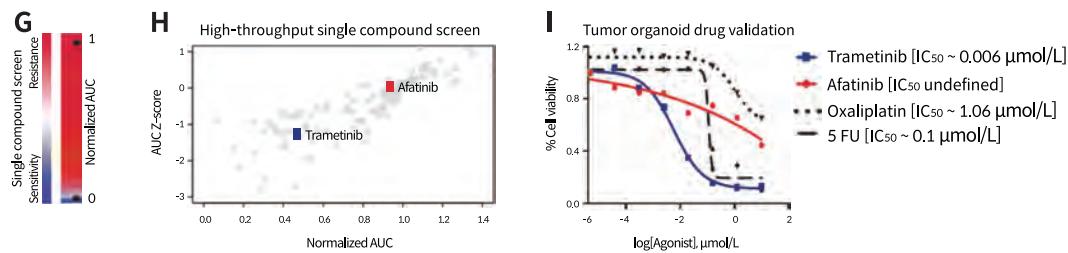
- (1) 각 암종별 항암제 패널을 준비한다. (예, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cancer-type>)
- (2) 배양중인 오가노이드에서 matrigel을 파이펫으로 풀어주고 TrypLE를 사용하여 오가노이드를 분리한다.
- (3) 96 well plate에 오가노이드를 seeding하고 배양용 배지로 채운다음 24시간 동안 배양한다.
- (4) 각 암종에 맞춰 항암제를 처리한 다음, 72~96시간동안 배양한 후, CellTiter-Glo3D cell viability assay를 이용하여 plate reader로 발색되는 수치를 얻는다.



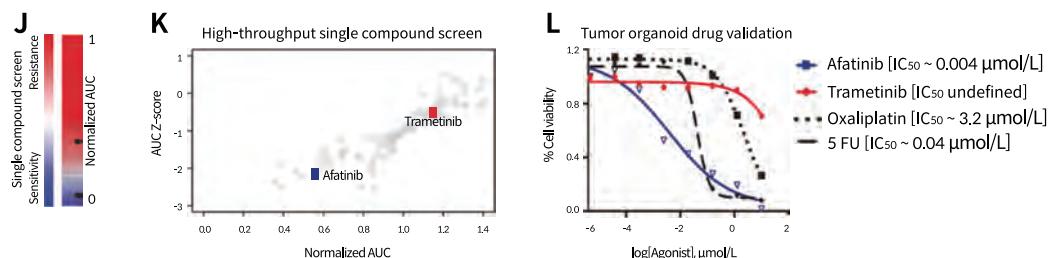
[종양오가노이드의 HTS를 이용한 항암제 감수성 테스트 체계도, J Biomol Screen. 2016참고로 작성]

아래 그림은 대장암 오가노이드를 이용하여 다양한 항암제에 대한 반응성을 관찰한 결과이다. 대장암 오가노이드가 유전자 돌연변이에 따라 반응하는 항암제가 다양함을 알 수 있다. 이를 활용하면 향후에는 암환자 조직에서 암 오가노이드를 수립하고, 이 암 오가노이드를 대상으로 NGS결과를 얻고 다양한 항암제에 대한 반응성을 확인하여 각 암환자 개인에 맞는 가장 적합한 항암제를 선택할 수 있을것으로 판단된다.

**Patient C: colorectal cancer**  
Genomic alteration detected: KRASmut, TP53mut, APCmut



**Patient D: colorectal cancer**  
Genomic alteration detected: APCmut, APC frameshift insertion



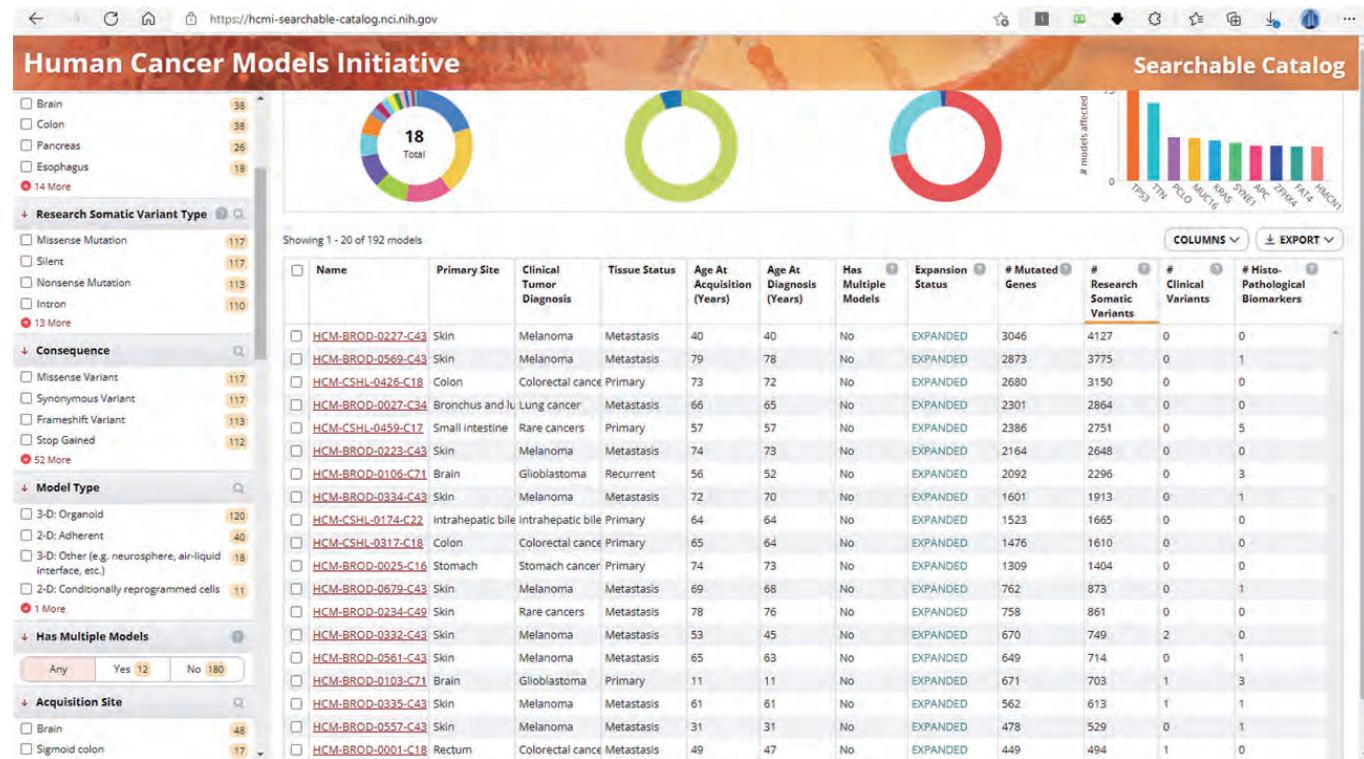
[대장암 오가노이드를 이용한 항암제 감수성 검사의 예, Cancer Discovery, 2017]

## 8. 오가노이드 생물자원은행 (Organoid Biobank)

### 1) HCMI와 ATCC

오가노이드의 이러한 중요성 때문에 2016년도 7월에 미국 NCI, 영국의 Sanger Institute, 네덜란드의 Hubrecht Organoid Technology 등은 HCMI (Human Cancer Models Initiative)를 구축하여, 공동연구를 통해 1천여개의 종양 오가노이드를 개발하고 NGS분석 및 항암제들에 대한 감수성을 검사하기로 하는 등의 협정을 체결하였다. HCMI 홈페이지(<https://ocg.cancer.gov/programs/HCMI>)를 방문해 보면, HCMI의 설립 목적 등을 확인할 수 있다. Human Cancer Models Initiative : The Human Cancer Models Initiative (HCMI) is an international consortium that is generating novel, next-generation, tumor-derived culture models annotated with genomic, clinical, and biospecimen data. HCMI-developed models and case-associated data are available as a community resource. NCI is contributing to the initiative by supporting four Cancer Model Development Centers (CMDCs).

HCMI는 수립된 종양오가노이드를 연구자들에게 분양하여 암연구에 이용할 수 있도록 하기 위해, 2016년 10월에 세계최대의 세포주은행인 미국 ATCC와 협정을 맺었으며, ATCC에서는 개발된 종양오가노이드를 HCMI로부터 넘겨받아서 종양오가노이드 동결보존을 위한 시설제공과 종양오가노이드의 인증과 특성분석(authentication), 증식, 품질관리 및 분양 등을 담당하는 등, 주요국에서는 이미 발빠르게 종양오가노이드 개발과 이용확산을 진행하고 있다.



[HCMI, Human Cancer Models Initiative에 등록된 종양오가노이드, 2021.12.23.]

[HCM]에 등록된 대장암 오가노이드, 유전체 정보(WES, WGS, RNA seq)가 제공되고, 최근에 정보가 업데이트 되었으며,  
HCM]에 등록된 오가노이드들은 ATCC를 통해  
분양받을 수 있는 것으로 판단됨]

[HCM]에 등록된 각 종양오가노이드 들은  
대부분 NGS가 이루어져 있으며  
각 종양오가노이드들의 somatic variants등  
유전체 정보를 확인할 수 있음]

2021년 12월 현재 세계 최대 종양오가노이드 연구단체인 HCMI에는 다양한 연구기관에서 기탁한 약 120개의 오가노이드 모델이 등록되어 있으며, 이 중 대장암 오가노이드는 48종, glioblastoma 38종, 췌장암 26종, 위암 11종 등의 오가노이드가 등록되어 있다. 각 오가노이드를 선택하면 종양정보, 유전체 정보 등을 확인할 수 있으며 이 오가노이드를 분양 받을 수 있는곳도 안내하고 있다. 이 오가노이드들은 ATCC에 전달되어, 현재 ATCC에는 118개의 종양오가노이드가 분양목적으로 등록되어 있다. 따라서 HCMI에서 수집한 종양 오가노이드가 필요할 경우 ATCC를 통해 분양받을 수 있는 것으로 판단된다.

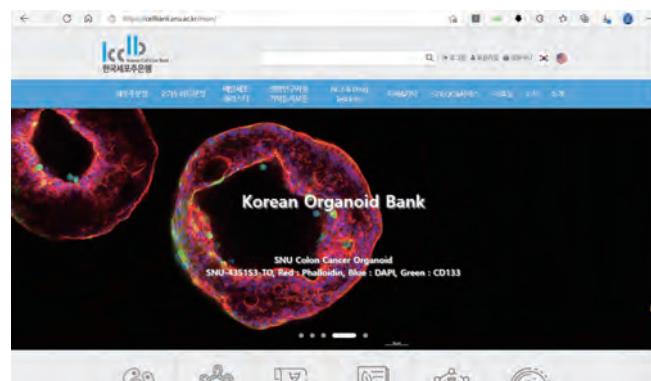
[HCM]에서 ATCC로 이전된 종양오가노이드 목록, 현재까지 118개의 종양오가노이드가 등록되어 있으며,  
각 종양오가노이드들에 대한 자세한 NGS 정보 등은 HCMI에서,  
오가노이드 분양, 배양 방법 등에 대해서는 ATCC에서 확인할 수 있음]

## 2) 배양세포 클러스터 중앙은행, 한국세포주은행

국내에서는 현재 배양세포 클러스터 중앙은행인 한국세포주은행에서 2021년 하반기부터 오가노이드를 분양하고 있다. 현재 한국세포주은행에서 분양하고 있는 종양오가노이드들은 기존에 한국세포주은행에서 분양하고 있던 종양세포주들의 세포주 개발 초기에 동결 보존되어 있었던 종양조직이나 초기 계대수(passage)의 암세포에서 유래한 종양 오가노이드들로 이루어져 있다. 30여년전에 동결보존해 두었던 초기 계대수 혹은 종양조직에서도 수립이 가능하다.

따라서 이번에 개발된 이들 종양오가노이드들은 기존에 활용되고 있는 종양세포주들의 상응(corresponding)하는 종양오가노이드들로 종양세포주-종양오가노이드 쌍으로 비교 연구할 수 있는 장점이 있다. 오가노이드 분양에 대한 자세한 정보는 한국세포주은행을 방문하면 된다.

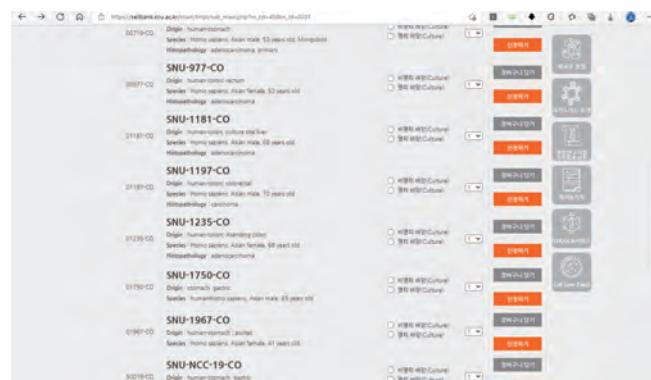
한국세포주은행은 가까운 시일내에 최근에 종양조직에서 수립한 대장암 및 췌장암 종양오가노이드들을 분양을 시작할 계획이다.



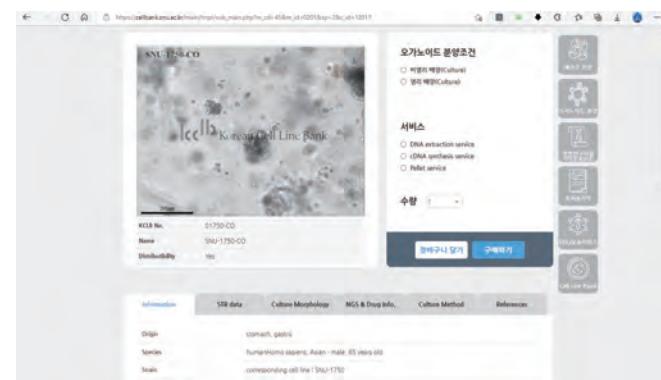
[배양세포 클러스터 중앙은행인 한국세포주은행의 세포주 및 오가노이드 분양, cellbank.snu.ac.kr]



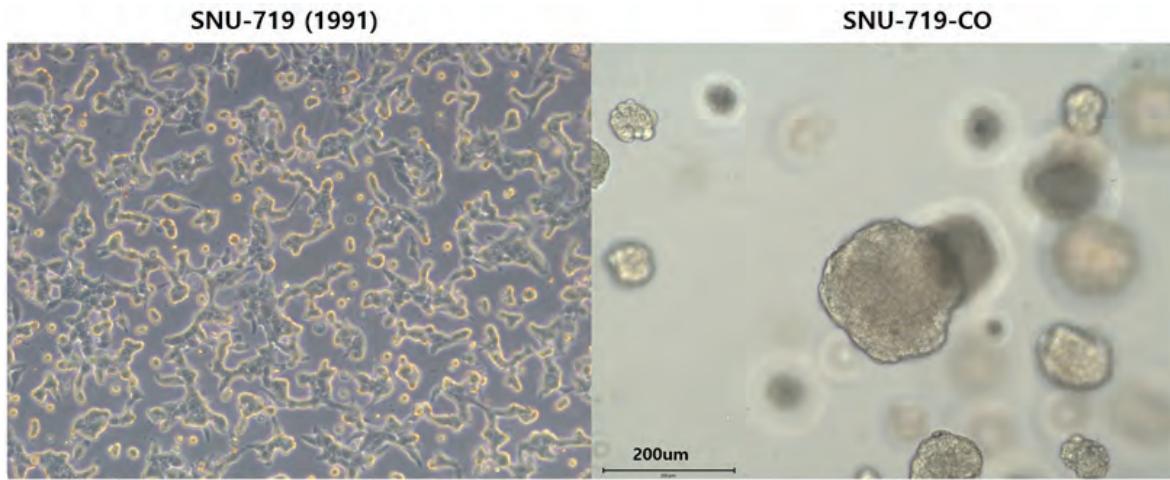
[배양세포 클러스터 홈페이지(cellcluster.snu.ac.kr)도 구축되어 시범 운영중이며, 세포주/오가노이드 자원의 통합검색 및 분양신청이 가능]



[배양세포 클러스터 중앙은행인 한국세포주은행의 오가노이드 분양리스트]



[배양세포 클러스터 중앙은행인 한국세포주은행에서 분양중인 오가노이드 분양정보 예]



[1991년도에 수립되었던 SNU-719 위암세포주(좌)와 이전에 동결보존되어 있었던 종양조직이나 초기passage의 SNU-719종양세포를 해동하여 수립한 SNU-719-CO 위암오가노이드(우), 일반적으로 암세포의 크기는 10um내외이나 종양오가노이드는 직경 200um이상까지도 성장하는 것을 확인할 수 있음]

향후, 한국화합물은행의 화합물을 활용하는 연구자들이 종양 오가노이드를 쉽게 활용할 수 있도록 연계 플랫폼을 구축할 계획이다.

#### 참고문헌

1. Tumor Evolution and Drug Response in Patient-Derived Organoid Models of Bladder Cancer. *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):515-528.
2. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):920-926.
3. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell*. 2018 Jan 11;172(1-2):373-386.
4. Enhancer Reprogramming Promotes Pancreatic Cancer Metastasis. *Cell*. 2017 Aug 24;170(5):875-888.
5. Tumor Organoids as a Pre-clinical Cancer Model for Drug Discovery. *Cell Chem Biol*. 2017 Sep 21;24(9):1092-1100.
6. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell*. 2015 Jan 15;160(1-2):324-338.
7. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell*. 2015 May 7;161(4):933-945.
8. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):126-136.
9. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. *Cell*. 2014 Sep 25;159(1):176-187.
10. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications. *Science*. 2013 Jun 7;340(6137):1190-1194.
11. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5<sup>+</sup> stem cell. *Nat Med*. 2012 Mar 11;18(4):618-623.
12. Controlled gene expression in primary Lgr5 organoid cultures. *Nat Methods*. 2011 Dec 4;9(1):81-83.
13. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*. 2011 Jan 20;469(7330):415-418.
14. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009 May 14;459(7244):262-265.
15. Personalized In Vitro and In Vivo Cancer Models to Guide Precision Medicine. *Cancer Discov*. 2017 May;7(5):462-477.
16. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;16(5):282-295.
17. Culture and establishment of self-renewing human and mouse adult liver and pancreas 3D organoids and their genetic manipulation. *Nat Protoc*. 2016 Sep;11(9):1724-43.
18. A Three-Dimensional Organoid Culture System Derived from Human Glioblastomas Recapitulates the Hypoxic Gradients and Cancer Stem Cell Heterogeneity of Tumors Found In Vivo. *Cancer Res*. 2016 Apr 15;76(8):2465-77.
19. Disease Modeling Using 3D Organoids Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(4), 936
20. Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish. *Dev Cell*. 2016 Sep 26;38(6):590-600.
21. Organoid Modeling of the Tumor Immune Microenvironment. *Cell*, 2018, 175:1972.
22. Sustained in vitro intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche. *Nat Med*. 2009, 15(6):701-706
23. Assay Establishment and Validation of a High-Throughput Screening Platform for Three-Dimensional Patient-Derived Colon Cancer Organoid Cultures. *J Biomol Screen*. 2016 Oct;21(9):931-41.

# 화합물 기탁 절차

문의 E-mail: chembank@krikt.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합데이터플랫폼. korea.chembank.org



## 기탁화합물 범위 및 기준

### I 범위

유기합성 화합물 및 단일성분 천연물

(기탁화합물의 활성여부와 상관 없으며 최종 화합물 뿐만 아니라 합성 중간체도 기탁 가능)

### I 품질기준

화합물 양 > 10 mg (권장), 순도 > 80% (한국화합물은행에서 UPLC-MS로 검증), 구조를 확인할 수 있는  $^1\text{H-NMR}$  자료 제출

## 기탁자 혜택

- 기탁화합물에 대한 활용 결과 도출시 그 결과를 통보 받을 수 있다.
- 기탁화합물의 활용결과 Hit이 도출된 경우
  - 활용자와 협의하여 후속연구에 공동연구자로 참여할 수 있다.
  - 활용결과를 논문 또는 특허로 출판할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 공동저자 또는 공동출원인으로 참여 할 수 있다.
  - 기탁화합물의 활용결과 수익이 발생할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 수익의 일부를 분배 받을 수 있다.

## 화합물 보관 및 관리체계



## 〈 보유 화합물 품질관리

- | 제공화합물의 품질관리가 활용자들의 실험결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 한국화합물은행에서는 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있다.
- | 장기 보관에 따른 화합물의 품질 저하를 최소화하기 위하여 원시료 화합물은  $-5^{\circ}\text{C}$  저온창고에 보관하며, 분양 요청에 신속하게 대응하기 위하여 일부 화합물을 DMSO에 녹인 마스터 튜브(5 mM)를 제작하여  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하고 있다.

### 반입, 보관, 분양 단계별 화합물 품질 관리

#### 1) 반입 화합물 품질 관리

반입되는 모든 화합물은 UPLC-MS 분석을 통하여 분자량 및 순도를 확인하고 있으며, UPLC-MS 분석으로 분자량 확인이 되지 않거나 순도가 80% 이하인 화합물은 화합물과 함께 제출된  $^1\text{H-NMR}$  자료를 검토하여 화합물 구조 및 순도(80% 이상)가 확인되는 화합물만 기탁받고 있다.

#### 2) 보관 화합물 품질관리

화합물을 장기 보관함에 따라 필연적으로 생길 수 있는 화합물의 품질 저하를 체크하기 위하여 매년 보유 화합물의 일부(약 20,000 종)를 선별하여 UPLC-MS로 품질 검증을 하고 있으며 순도가 80% 이하인 화합물을 폐기하고, 마스터 튜브를 새로 제작하여 제공하고 있다.

#### 3) 분양 화합물 품질관리

화합물이 분양된 후 약효시험을 거쳐 Hit 화합물로 확인된 경우, 다음 단계의 실험을 진행하기 전에 Hit 화합물의 품질을 UPLC-MS로 다시 분석하여 그 결과를 활용자와 기탁자에게 제공하고 있다.



Cold room ( $-5^{\circ}\text{C}$ )



Auto-storage ( $-20^{\circ}\text{C}$ )  
(Brooks SS-II)



Barcoded tubes



UPLC-MS  
Waters Acquity UPLC-SQD2

- | 한국화합물은행은 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있습니다.

# 데이터 활용 절차

문의 E-mail. chembank@krikt.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합데이터플랫폼. korea.chembank.org



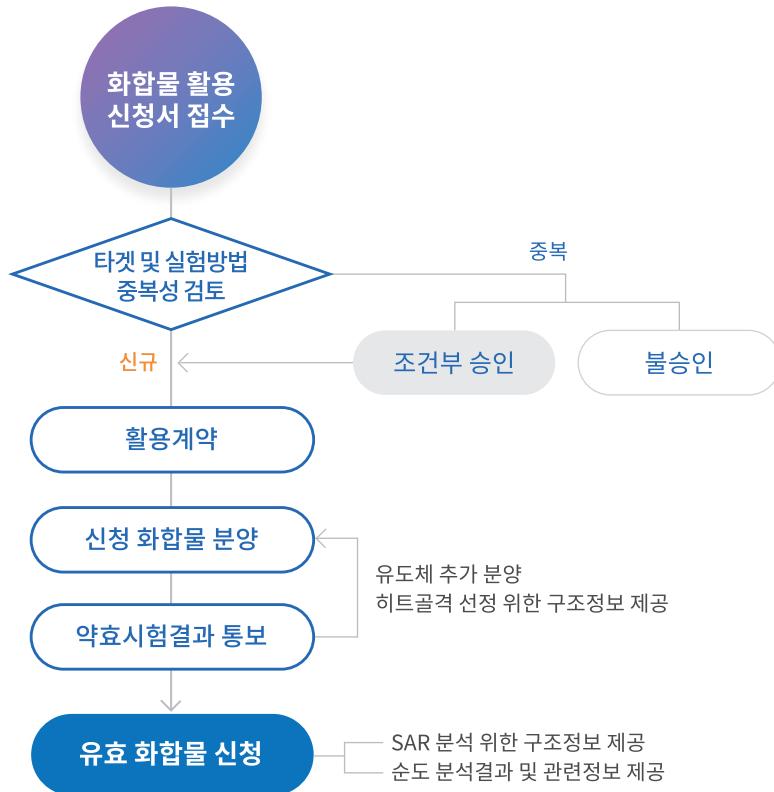
## 정보제공 데이터 종류

분류	소분류
화합물 구조 정보	전체(분양 가능) 라이브러리
	구매화합물 라이브러리
	Focused 라이브러리
	PharmaCore Collection
	약효시험결과 정보
	공개 가능한 정보
	대표 라이브러리
	임상화합물 라이브러리
	천연물 라이브러리
	Fragment 라이브러리
PPI 라이브러리	
GPCR 라이브러리	

- 데이터 정보는 USB로 제공됩니다.
- 데이터 활용 계약의 종료 시, 반드시 데이터의 폐기 및 해당 USB를 반납하셔야 합니다.

## 화합물 활용 절차

문의 E-mail. chembank@krikt.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합데이터플랫폼. korea.chembank.org



### 화합물 사용료 규정

- 화합물은 무상으로 제공합니다.
- 화합물 제공에 수반되는 실비용(plate, 분주기 tip, 튜브 cap 등)은 사용자 부담합니다.
- 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원은 실비의 50%만 활용자가 부담합니다.

### 화합물 분양실비 부과

| 2022년 기준

\* 부가세 별도

Plate 종류	Plate 개수	단가	대기업 / 중견기업	중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원
96-well (80종 / 1Plate)	1	23,400원	23,400원	11,700원
384-well (320종 / 1Plate)	1	89,400원	89,400원	44,700원

- 대표화합물(7,040종) 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원 기준 : 96-well (1,029,600원) / 384-well (983,400원)
- 화합물 분양 배송비용은 활용자가 부담합니다.

## 한국화합물은행 제공 화합물의 활용결과(논문, 특허 등)에 대한 권리관계 규정

### 규정목적

- 한국화합물은행은 기탁자들이 기탁한 화합물을 바탕으로 운영되고 있습니다.
- 기탁자들의 화합물 기탁을 장려하기 위하여 기탁자들에게 최소한의 혜택을 드리며, 동시에 화합물 사용자들의 불편함을 최소화하기 위하여, 한국화합물은행이 제공한 화합물을 활용하여 도출된 연구결과(논문, 특허 등)의 권리관계에 대하여 아래와 같은 규정을 적용합니다.

### 규정내용

#### I 활용결과(논문, 특허 등) 권리관계 규정 내용

1. 기탁자가 단순기탁 이외의 추가적인 기여가 없는 경우에는 화합물 기탁자로서 논문의 사사(acknowledgement)에 포함되는 것이 "원칙"입니다.
2. 기탁자가 추가적인 기여(유도체 합성 제공, 관련 정보제공 등)을 하였을 경우에는 기여정도에 따라 기탁자를 논문 공저자 및 특허 공동발명인(공동출원인)으로 "포함"을 장려합니다.
3. 기탁자의 추가적인 기여가 없으며 기탁자가 "물질특허"가 있는 경우, 활용결과에 대한 "용도특허"는 사용자(발견자)가 취득할 수 있으며, "물질특허"를 소지한 기탁자와 사전 협의를 권장합니다.

\* 활용기관은 한국화합물은행의 라이브러리를 활용한 연구결과를 논문, 특허 등에 발표 또는 공개할 경우 "한국화합물은행 제공 화합물을 사용하여 연구가 진행되었다."는 사사 또는 문구를 기재하여야 합니다.

\* 한국화합물은행은 화합물 활용에 관한 지적재산권(intellectual property)에 관여하지 않습니다.

| 한국화합물은행 활용결과의 권리 규정은  
과학계에서 등용되는 연구결과 기여도에 대한 "연구윤리 기본원칙"을 따르고 있습니다.

## 후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내

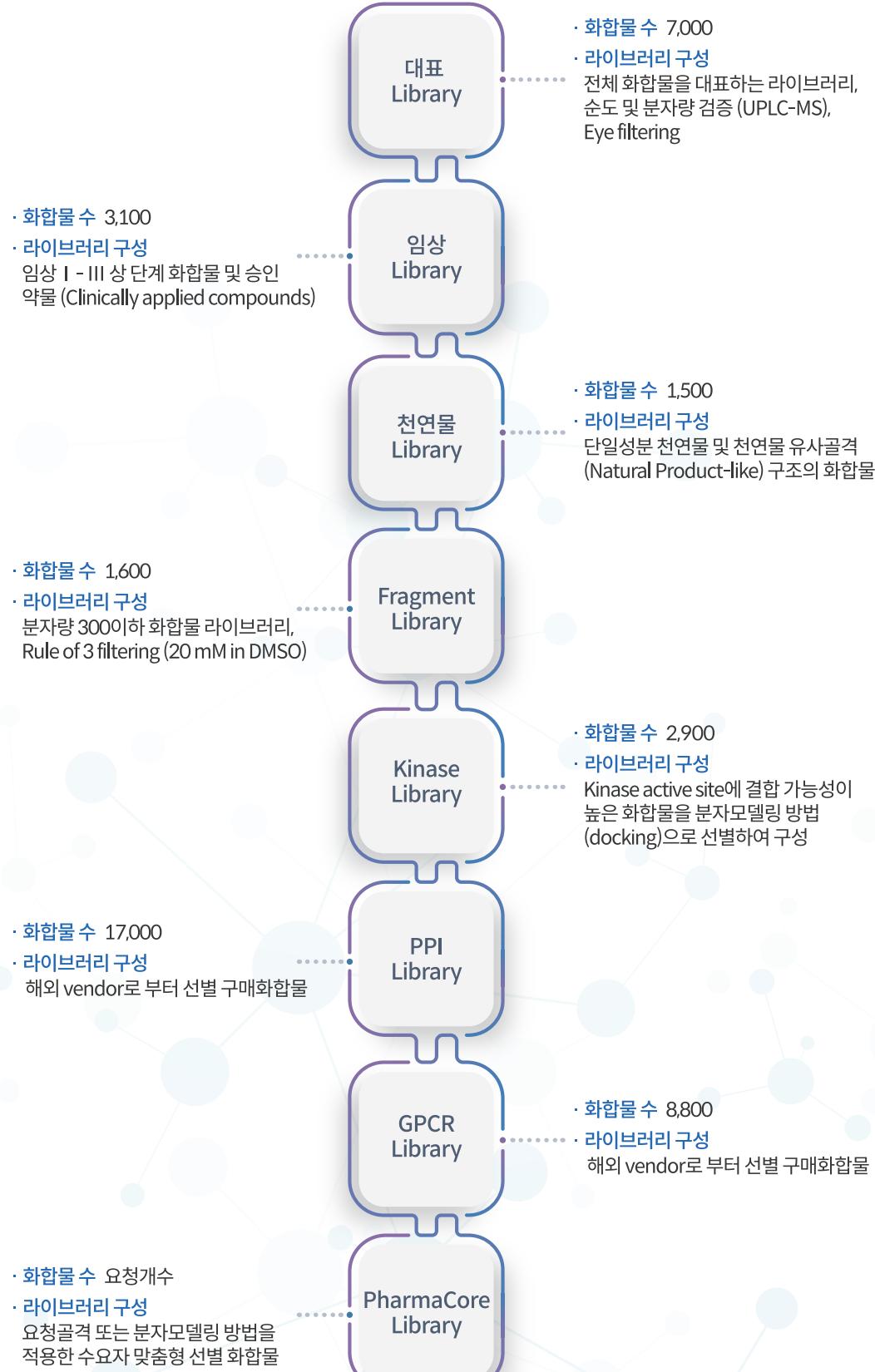
1. 한국화합물은행은 소량의 화합물(10 mg)만 기탁 받아서 보유하고 있으며, 최대한 많은 연구자들의 활용을 위해 1차 스크리닝 및 hit 화합물의 확인 실험에 필요한 최소량의 화합물량만 제공하고 있습니다. 진전단계(*in vivo* 실험 및 약물성/독성 시험 등)의 실험에 필요한 충분한 양의 화합물은 서비스하고 있지 않습니다.
2. 진전단계의 실험을 위하여 화합물이 추가적으로 더 필요한 경우에는 아래의 방법을 이용하시기 바랍니다.
  - 1) 구매 가능한 화합물은 구매하여 사용(구매처 정보제공)
  - 2) 화합물 원기탁자와 협의하여 공동연구 진행
  - 3) 합성전문가를 물색하여 공동연구 진행
3. 한국화합물은행(KCB) 활용 화합물 중에서 상용 화합물의 구매를 원하시는 경우, KCB에서 구매한 vendor 정보를 제공해 드립니다. 개정된 화관법, 화평법 규정이 강화되고 있으므로, 화학물질의 해외 구매 시 신고 및 등록 의무를 사전에 반드시 확인 바랍니다(화학물질정보처리시스템, <https://kreachportal.me.go.kr>).

## 한국화합물은행 제공 라이브러리 종류

### 전체 Library

화합물 수: 70만종

기본 제공량: 5 μL  
(DMSO 용액, 평균농도 5 mM)



## 공동 활용을 통한 화합물 및 활용데이터 가치 재창출

**We take care of  
your compounds and  
Create new value!**



### 화합물 기탁 · 활용 · 데이터 문의

- 홈페이지 : [www.chembank.org](http://www.chembank.org) / 통합데이터플랫폼 : [korea.chembank.org](http://korea.chembank.org)
- 주소 : 대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 한국화합물은행 E2연구동 (우.34114)
- 전화(대표) : 042-860-7190 / 팩스 : 042-860-7096 / E-mail : [chembank@kRICT.re.kr](mailto:chembank@kRICT.re.kr)

담당업무	이름	전화	E-mail
사업책임자	이선경	(042)860-7148	<a href="mailto:leesk@kRICT.re.kr">leesk@kRICT.re.kr</a>
의약화학	이현규	(042)860-7016	<a href="mailto:leehk@kRICT.re.kr">leehk@kRICT.re.kr</a>
화학정보학 / 분자모델링	이윤호	(042)860-7453	<a href="mailto:yunolee1@kRICT.re.kr">yunolee1@kRICT.re.kr</a>
화합물은행DB	강영묵	(042)860-7015	<a href="mailto:ymkang@kRICT.re.kr">ymkang@kRICT.re.kr</a>
화학정보학 / 분자모델링	조남철	(042)860-7193	<a href="mailto:nccho@kRICT.re.kr">nccho@kRICT.re.kr</a>
대외협력 / 정보관리	황순희	(042)860-7190	<a href="mailto:chembank@kRICT.re.kr">chembank@kRICT.re.kr</a>
화합물관리	김선우	(042)860-7171	<a href="mailto:swkim@kRICT.re.kr">swkim@kRICT.re.kr</a>
화합물관리	김선호	(042)860-7090	<a href="mailto:shkim@kRICT.re.kr">shkim@kRICT.re.kr</a>
데이터베이스 / 화합물정보 관리	이유리	(042)860-7092	<a href="mailto:yurilee@kRICT.re.kr">yurilee@kRICT.re.kr</a>
LC/MS 분석	이수연	(042)860-7747	<a href="mailto:suyoun@kRICT.re.kr">suyoun@kRICT.re.kr</a>
LC/MS 분석	박희정	(042)860-7070	<a href="mailto:huijeong@kRICT.re.kr">huijeong@kRICT.re.kr</a>

한국화합물은행은 국가연구개발사업의 화합물  
연구성과 관리·유통 전담 기관으로 지정되어 있습니다.  
[과학기술정보통신부 고시 제2020-107호]

