

산학연 연구실 소개 (2)

한국과학기술연구원 글로벌 RNAi 전달체 이니셔티브 (KIST, Global RNAi Carrier Initiative)

서울특별시 성북구 화랑로 14길 5 한국과학기술연구원 (136-791)

전 화 : 02-958-5912, Fax: 02-958-5909

E-mail : ikwon@kist.re.kr, Homepage: http://kist.re.kr



연구단장 | 권익찬
한국과학기술연구원
(의공학연구소) 책임연구원

1. 연구그룹 개요

한국과학기술연구원 의공학연구소는 2012년도 한국연구재단의 글로벌개방혁신연구센터(Global Innovative Research Center, GiRC) 시범사업의 일환으로 글로벌 RNAi 전달체 이니셔티브 연구단(Global RNAi Carrier Initiative)을 구축하였다.

Andrew Fire와 Craig C. Mello가 RNA 간섭현상(RNA interference, RNAi)을 규명한 공로로 2006년 노벨 생리의학상을 수상한 이후, 특정 mRNA에 의한 단백질 발현을 선택적으로 억제함으로써 질병에 대해 근본적인 치료가 가능한 siRNA 치료제는 의학, 약학, 생물학 및 공학 등의 여러 분야에서 차세대 신약으로 각광받고 있다. 글로벌 RNAi 전달체 이니셔티브 연구단(이하 본 연구단)에서는 바이오/나노 융합소재 기반 siRNA 전달시스템 원천기술의 확보를 바탕으로 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH), University of Utah, University of Washington, University of Wisconsin, Purdue University 및 일본 동경대학교 등 유수의 글로벌 연구기관과의 전략적 협동연구를 통해 한국 주도의 First-Mover형 차세대 siRNA 전달체 융합원천기술 개발을 진행하며, 이를 위해 국내외 기술 개발현황의 조사 및 분석을 통하여 세계 경쟁력 확보가 가능한 '질환 표적형 siRNA 전달체 핵심 원천기술' 개발을 위한 다자간/개방형 전략적 융합원천기술을 도출하고 있다.

또한, 본 연구단은 신진 연구자들을 국내거점 협력연구실 및 해외 협력연구기관으로 파견하고 연구비 및 체재비를 지원함으로써 세계적인 전문연구자로 육성하는 프로그램을 추진할 계획이다. 연구성과가 뛰어난 연구자를 위한 연구비 추가지원, 참여연구원 인센티브 지원 및 인력 지원 등을 실시하여, 참여연구원들의 경쟁력 제고 및 협동연구 활성화를 도모하고 있다.

난치성 질병 치료를 위한 차세대 siRNA 전달 기술의 개발

- siRNA 거대 분자화: siRNA의 물리적 한계점 극복
- siRNA 담지 방법의 다양화: 양이온성 전달체 사용의 단점 극복
- 다자간/개방형 국제 협력을 통한 전략적 융합원천기술 개발 및 새로운 패러다임의 제시

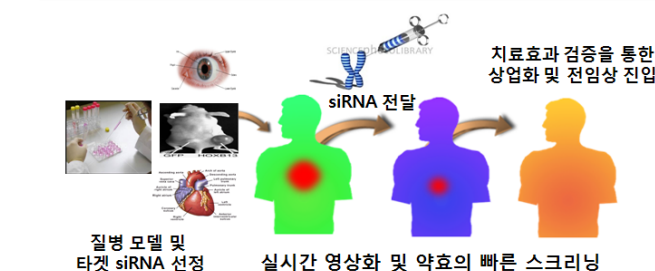


그림 1. 질환표적형 siRNA 전달 기술의 새로운 패러다임.

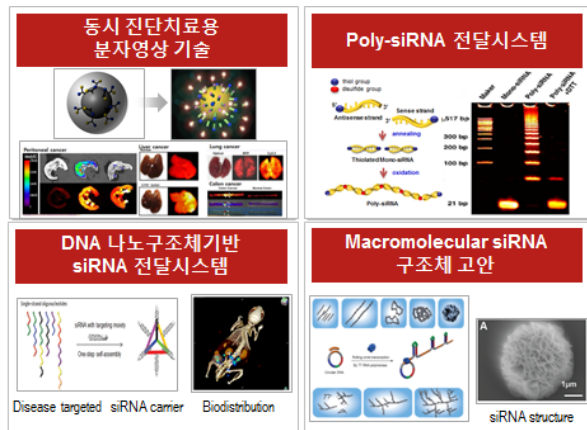


그림 2. 본 연구그룹의 대표적 RNAi 전달체 개발 관련 핵심기술.

2. 대표적 연구성과

본 연구단을 구성하는 국내 연구진(KIST 권익찬, 김광명, 김세훈, 안형준, 안대로, 김선화, 건국대 목혜정, 이화여대 이혁진, 서울시립대학교 이종범 등)이 주축이 되어 화학적 변형 (chemical modification) 및 생리학적 합성 방법을 통한 거대 분자 siRNA 제조, gel을 이용한 신개념 siRNA 치료제 개발, DNA 기반 구조제어 약물전달체 및 siRNA oligomer 전달체 개발에 성공하였으며, *Nature Nanotechnology*, *Nature Materials* 및 *Angewante Chemi. Int. Ed.* 등의 학술지에 다수의 연구논문을 게재한 바 있다. 또한, 관련기술의 특허 등록으로 원천기술을 다수 확보하고 있다.

3. 연구그룹 중점 연구분야

3.1 질환 표적 siRNA 전달체 효능 평가를 위한 분자영상 시스템 개발

본 연구단은 질환 표적형 siRNA 전달체의 생체 효능 평가 및 기전연구에 필요한 암, 심장질환, 만성염증질환 및 안구질환 등 난치성 질환의 유효 동물 모델 및 분자영상융합 평가기술을 개발하였다. 또한, 분자영상기술, 핵산증폭기술 및 단백질 검출 기술 등을 이용하여 siRNA 나노약물전달체의 세포내의 효능을 검증하고, 빠른 스크리닝을 통한 전임상 후보물질의 도출에 주력하고 있다.

3.2 화학적 기법을 이용한 다중표적 siRNA 전달체 기술개발

본 연구단은 화학적 기법을 이용하여 항암 치료 혹은 신생혈관 생성 억제제를 위한 siRNA 전달체를 개발하였다. 글리콜 키토산에 thiol기를 도입시킨 thiolated glycol chitosan (tGC)과 이황화 결합으로 연결된 polymeric siRNA 접합체와의 복합체(ψ-tGC)를 제조하였으며, 제조된 siRNA 전달체 시스템의 특성 분석과 *in vitro* 및 *in vivo* 효능 평가를 통해

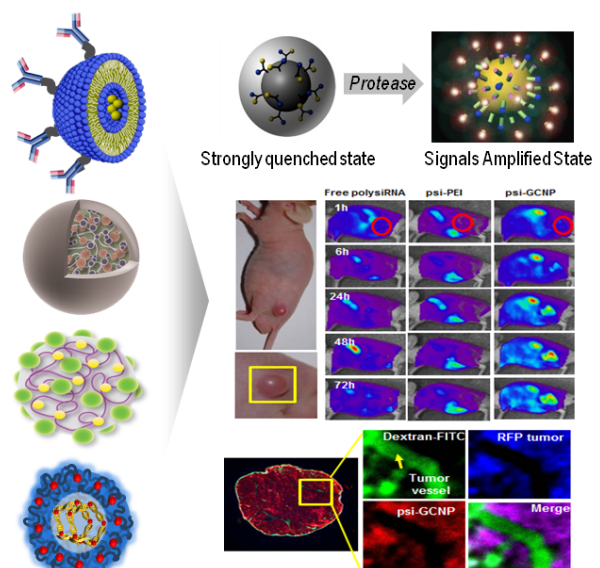


그림 3. siRNA 나노약물전달체의 효능 평가를 위한 분자영상시스템 구축.

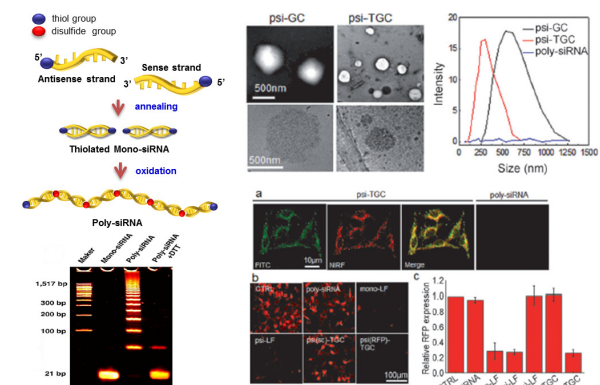


그림 4. 화학적 기법을 이용한 다중표적 siRNA 전달체의 제조.

기존의 siRNA 치료제보다 치료 효율이 현저히 향상된 플랫폼 시스템의 확보에 주력하고 있다.

3.3 DNA 구조체 기반 siRNA 전달체 기술개발

본 연구단은 알부민의 thiolation을 통하여 siRNA와의 복합체 제조조건을 최적화함으로써 siRNA 전달을 위한 고 효율 생체적합성 나노전달체 시스템을 개발 중에 있으며, 또한, acrylate/amine 혹은 epoxide/amine의 반응을 통해 지질의 tail 길이와 유전자 결합의 기본이 되는 폴리머 코어 물질의 변화 및 핵산의 자기조립을 통해 다양한 종류의 나노구조체를 제조 연구를 진행하고 있다. 특히 *de novo* 방법을 이용하여 자기구축 핵산 배열을 확보하고, annealing 조건 (buffer and temperature)의 변화와 핵산 배열의 조절로 열역학적으로 가장 안정적인 구조를 가지는 3차원적 자기구축 나노입자를 생성하는 데에 역점을 두어 연구를 진행하고 있다.

또한, 펩타이드, 당당류 및 소분자 물질의 bioconjugation을 통해 세포투과가 가능한 자가구축 핵산 나노입자를 제조하고, 고속 대량 스크리닝 방법을 통해 이러한 표적 지향성 나노입자의 효용성을 평가하고 있다. 다양한 동물모델을 통해 이와 같이 개발된 siRNA 전달체의 *in vivo* 활동성 및 치료효과를 검증하고, 이미징 분석을 통하여 나노전달체의 안정성, 질환 표적성 및 실용화 가능성을 평가하는 등 전임상 후보 물질들의 빠른 스크리닝 작업을 진행중이다.

3.4 질환표적형 거대분자 siRNA 자가조립형 전달체 기술개발

본 연구단은 RNA 중합 효소를 이용한 선형, 가지형 및 구형의 RNA 구조물의 제조기술을 확립하기 위하여 치료효과가 있는 siRNA sequence 및 표적지향형 aptamer의 sequence를 확보하고, rolling circle transcription(RCT) 공정을 위한 closed circular DNA 및 다양한 RNA 구조물을 제작하였다. 또한, 이들 RNA 구조물의 특성, siRNA 생산가능성 및 전달 효율성, 생분해에 대한 안정성 및 독성 등을 평가하였다. 이를 기반으로 효율적인 세포 내로의 전달 및 다량의 siRNA를 지속적으로 세포 내에서 생산하는 거대분자 siRNA의 개발에 주력하고 있다.

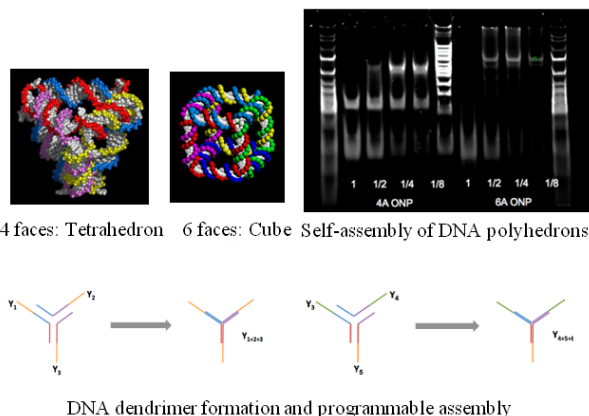


그림 5. 3차원적 DNA 나노구조체의 제조.

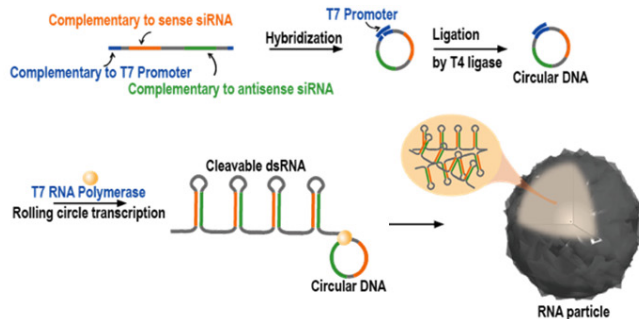


그림 6. 거대분자 siRNA의 제조에 의한 siRNA 전달체의 개발.

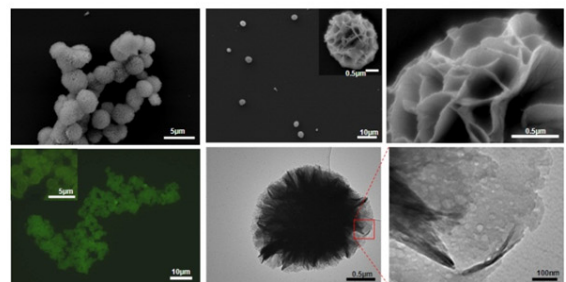
4. 글로벌 공동연구 네트워크

본 연구단은 해외의 RNAi 전달체 연구자 및 국내의 Biomedical Research Institute(BRI) 내 분자영상/테라그노시스 연구자들로 RNAi 전달체 전문연구그룹을 구성하였으며, 해외 책임연구원 6명과 BRI 내 책임연구원 5명, post-doc. 및 석·박사과정 학생 등 총 30여명의 연구인력으로 출범하였다. 해외 책임연구원은 1년에 2개월간 BRI에 체류하면서 학생 및 post-doc.으로 구성된 독자적인 현지 lab을 운영하고, BRI 내 지도학생 및 본인이 재직 중인 미국 대학의 지도 학생은 상호 lab을 방문하여 연구를 수행한다. 특히, 매년 해외 공동연구자들에게 post-doc.을 파견하고 국제적으로 저명한 핵심연구자들의 지도를 받는 스타포스닥 프로그램을 구축하고 있다.

본 연구단에 소속된 해외 및 국내의 연구원들은 BRI의 분자영상/테라그노시스 연구팀의 기반시설을 공동 사용할 수 있으며, 해외 책임연구원의 경우 연구 연가를 BRI에서 수행할 수 있도록 지원하는 등 연구 추진 효율성 향상에 주력하고 있다. 또한, 본 연구단은 미국 Harvard University의 'Dana-Farber Cancer Institute', 일본 동경대학 및 NIH와의 글로벌 공동연구 네트워크를 통한 임상 중개연구도 추진할 계획이다.



그림 7. 글로벌 공동연구 네트워크.



5. 글로벌 siRNA 전달체 이니셔티브 개발 연구단 참여 연구진 소개



김 광 명 | KIST 책임연구원

전 공 : 신소재공학
연구 분야 : 분자 이미징, 세포 이미징, 실시간 영상 시스템, 질병진단 이미징
e-mail : kim@kist.re.kr
전화 번호 : 82-2-958-5916



김 세 훈 | KIST 선임연구원

전 공 : 재료공학
연구 분야 : 나노 바이오 포토닉스를 위한 신기능, 고성능 유무기 나노 소재 개발
e-mail : sehoonkim@kist.re.kr
전화 번호 : 82-2-958-5924



안 형 준 | KIST 선임연구원

전 공 : 화학
연구 분야 : 분자영상, 약물전달, 단백질공학, 구조생물학
e-mail : hjahn@kist.re.kr
전화 번호 : 82-2-958-5938



안 대 로 | KIST 선임연구원

전 공 : 생유기화학
연구 분야 : 생명의료기술을 위한 핵산화학
e-mail : drahn@kist.re.kr
전화 번호 : 82-2-958-6645



김 선 화 | KIST 선임연구원

전 공 : 의공학
연구 분야 : siRNA 치료제 개발, stem cell 전달
e-mail : sunkim@kist.re.kr
전화 번호 : 82-2-958-6639



이 혁 진 | 이화여자대학교 교수

전 공 : 생명과학
연구 분야 : 약물 및 유전자 전달, 조직공학
e-mail : hyukjin@ewha.ac.kr
전화 번호 : 82-2-3277-3026



이 종 범 | 서울시립대학교 교수

전 공 : 생명공학
연구 분야 : DNA & RNA nanotechnology, 약물전달, Molecular Sensing
e-mail : jblee@uos.ac.kr
전화 번호 : 82-2-6490-2372



목 혜 정 | 건국대학교 교수

전 공 : 생명과학
연구 분야 : 바이오나노의약품 전달 시스템 개발
e-mail : hjmok@konkuk.ac.kr
전화 번호 : 82-2-450-0448



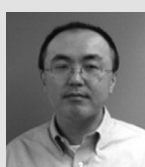
원 유 연 | Purdue University 교수

전 공 : 화학공학
연구 분야 : 고분자 나노기술 기반 항암제 전달, 고분자 계면현상 연구
e-mail : yywon@purdue.edu
전화 번호 : 765-494-4077



여 윤 | Purdue University 교수

전 공 : 약제학
연구 분야 : 종양 표적형 약물 전달, 만성 폐질환 치료용 흡입 약물 전달
e-mail : yyeo@purdue.edu
전화 번호 : 765-496-9608



Glen S. Kwon | University of Wisconsin-Madison 교수

전 공 : 약제학
연구 분야 : 약물의 가용화, 방출제어 및 표적화, 나노의약
e-mail : gskwon@pharmacy.wisc.edu
전화 번호 : 608-265-5183



Hamid Ghandehari | University of Utah 교수

전 공 : 약제학
연구 분야 : 유전자 전달 및 표적형 약물 전달을 위한 고분자 연구
e-mail : hamid.ghandehari@pharm.utah.edu
전화 번호 : 801-587-1566



Patrick S. Stayton | University of Washington 교수

전 공 : 생화학
연구 분야 : 생체재료, 분자 및 세포 공학
e-mail : stayton@uw.edu
전화 번호 : 206-685-8148



Xiaoyuan (Shawn) Chen | NIH Chief Investigator

전 공 : 화학
연구 분야 : 분자영상, 약물전달 및 치료를 위한 고감응성 나노센서 개발
e-mail : shawn.chen@nih.gov
전화 번호 : 301-451-4246



Kazunori Kataoka | 일본 동경대학교 교수

전 공 : 합성화학
연구 분야 : 약물전달을 위한 고분자 생체재료의 개발
e-mail : kataoka@bmw.t.u-tokyo.ac.jp
전화 번호 : 81-3-5841-7138