

# 소아암 · 희귀질환지원사업단

## 2024 공동연구사업부 공모 제안요청서(RFP)

### I. 제안요청 과제분류 및 과제명

세부	수요조사분류	RFP 과제명	지원규모	지원 기간	선정예정 과제수
1세부	코호트	한국 소아청소년 염증성 장질환 다기관 코호트를 이용한 biomarker 개발을 통한 정밀의학 도입	과제당 2.5억/년	3(2 + 1)년	1개 이내

### II. 제안요청서

세부/분류	1세부 / 코호트
RFP 과제명	한국 소아청소년 염증성 장질환 다기관 코호트를 이용한 biomarker 개발을 통한 정밀의학 도입
지원규모 및 기간	○ 사업 기간: 3(2+1)년 ○ 사업비: 2.5억/년 ○ 선정 과제 수: 1개 이내
제안배경 및 필요성	○ 사업 배경 - 소아염증성장질환(pIBD, 크론병 및 궤양성대장염)은 재발과 관해가 반복되는 중증희귀난 치질환으로 완치가 불가하여, 평생에 걸쳐 수회의 장절제술과 대장암의 위험도를 높이는 질환이다. 최근 원인은 알 수 없이 국내 환자 수가 급격히 증가하고 있으며, 이런 환자들 에 적절한 치료를 통해 관해상태를 유지시킴으로 건강한 사회의 일원으로 활동하게 만 드는 것이 치료의 목표라 할 수 있다. 최근 새로운 생물학적 제제나 소분자 화합물과 같 은 신약들의 개발과 함께 영양치료가 소아크론병의 1차 치료로 대두되고 있어, 한국 소 아의 특성을 파악하여 이에 맞는 치료법 개발 및 개별 특성에 맞는 영양 교육 등은 매 우 중요한 화두라고 생각한다. 기존에 개발된 한국소아염증성장질환 코호트의 자원을 바 탕으로 환자들에게 실제로 도움이 될 수 있는 교육자료들을 개발하고 표준진료지침을 개발하는데 목적이 있다.  ○ 사업 필요성 - 소아암희귀질환극복사업에서는 이미 지난 3년간 한국 소아 염증성 장질환 코호트를 개 발하여 1,000여 명 환자의 의무기록과 인체 자원에 대한 registry 코호트를 구축하여 운 영 중이다. 본 질환의 만성적인 특성에 의해 질환이 성인까지 이어지고 결국에는 대장암

	<p>의 위험인자인 점등을 고려할 때 관리가 필요한 질환임은 분명하지만 낮은 유병율 등의 이유로 질병관리청 만성질환관리에 포함되어 있지 않고 있다. 하지만 최근 급격히 증가하는 환자 수 등에 따라, 실제 환자들에게 도움이 되는 자원을 개발하기 위해서는 기존 코호트의 장기적인 운영이 필요하다고 판단된다.</p>									
연구 목표	<p>○ 향후 3년 목표</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 기존 환자들뿐 아니라 신규환자들을 포함한 Registry/인체자원 코호트를 지속적으로 유지 관리함과 동시에 참여하는 모든 병원이 환자들에게 필요한 정보를 공동으로 개발하여 제공할 수 있도록 한다. 또한 수집된 인체자원을 분석함으로써 다양한 연구들과 더불어 환자 맞춤 정밀의학적 진단과 치료의 기반을 만든다.</li></ul> <p>○ 장기목표</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 소아에서 성인으로 이어지는 질환으로 궁극적으로는 성인기까지 포함하는 염증성장질환의 코호트로 성장 발전시키고 질병관리청의 만성질환 관리사업의 일환으로 발전시키고자 한다. 또한 환자들에게 본 질환에 대한 공통되고 정확한 정보를 제공함으로써 국내 어느 병원에서도나 동일한 치료를 제공 받을 수 있다는 인식을 심는다.</li></ul> <p>○ 연차별 목표</p> <table><tr><td></td><td>목표</td><td>비고</td></tr><tr><td>1, 2 차년도</td><td><ul style="list-style-type: none"><li>• 신규환자 등록</li><li>• 기존환자 추적</li><li>• 인체자원 분석</li><li>• 교육자료 개발</li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>• 신규 발생환자의 추가등록</li><li>• 1000명 등록된 환자에 대한 자료/검체 추적</li><li>• Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</li><li>• 환자 교육자료 개발</li></ul></td></tr><tr><td>3차년도</td><td><ul style="list-style-type: none"><li>• 신규환자 등록</li><li>• 기존환자 추적</li><li>• 인체자원 분석</li><li>• 교육자료 개발</li><li>• 표준진료지침개발</li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>• 신규 발생환자의 추가등록</li><li>• 1000명 등록된 환자에 대한 자료/검체 추적</li><li>• Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</li><li>• 환자 교육자료 개발</li><li>• Functional study/biomarker 모형 개발</li></ul></td></tr></table>		목표	비고	1, 2 차년도	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규환자 등록</li><li>• 기존환자 추적</li><li>• 인체자원 분석</li><li>• 교육자료 개발</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규 발생환자의 추가등록</li><li>• 1000명 등록된 환자에 대한 자료/검체 추적</li><li>• Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</li><li>• 환자 교육자료 개발</li></ul>	3차년도	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규환자 등록</li><li>• 기존환자 추적</li><li>• 인체자원 분석</li><li>• 교육자료 개발</li><li>• 표준진료지침개발</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규 발생환자의 추가등록</li><li>• 1000명 등록된 환자에 대한 자료/검체 추적</li><li>• Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</li><li>• 환자 교육자료 개발</li><li>• Functional study/biomarker 모형 개발</li></ul>
	목표	비고								
1, 2 차년도	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규환자 등록</li><li>• 기존환자 추적</li><li>• 인체자원 분석</li><li>• 교육자료 개발</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규 발생환자의 추가등록</li><li>• 1000명 등록된 환자에 대한 자료/검체 추적</li><li>• Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</li><li>• 환자 교육자료 개발</li></ul>								
3차년도	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규환자 등록</li><li>• 기존환자 추적</li><li>• 인체자원 분석</li><li>• 교육자료 개발</li><li>• 표준진료지침개발</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 신규 발생환자의 추가등록</li><li>• 1000명 등록된 환자에 대한 자료/검체 추적</li><li>• Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</li><li>• 환자 교육자료 개발</li><li>• Functional study/biomarker 모형 개발</li></ul>								
연구 내용	<p>○ 코호트 운영</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 신규 전향군: 현재 코호트 지침에 따라 신규 환자군을 지속 수집</li><li>- 후향적 전향군: 등록된 722명에 대하여 2, 5, 10년차 임상정보 수집 지속</li><li>- 전향군: 등록된 약 300여명에 대하여 2, 5, 10년차 임상정보와 함께 아래 '수집임상정보표'에 따라 인체자원정보 등을 지속 수집</li></ul> <p>○ 수집임상정보표</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- EDTA 9cc, SST 5cc (plasma, buffy coat, serum) 약 14vial, urine 20cc, tissue (T-iluem x3, S-colon x3): 등록 시 및 1년 차</li><li>- feces 2통: 등록, 12주, 1년 차</li></ul> <p>○ Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 치료 내용 및 식이에 따른 microbiome 분석<ol style="list-style-type: none"><li>1. feces 및 tissue 각 부위 분석. illumina MiSeq system 기반 NSG 이용 shotgun 분</li></ol></li></ul>									

4.2.2. 추적 시 필수 수집 임상 자료	진 단 시(D)	D+ 12주	D+24 주	D+1년	D+2년	생물학 적 제 제 (B) 시 작 전	B+12 주	B+24 주	B+52 주	입 원 시
weight, height	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CBC, CRP, ESR, albumin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
25-OH-vit D	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Trough level			●	●	●			●	●	●
Calprotectin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
activity score	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tanner stage	●			●	●	●	●	●	●	●
endoscopy with score	●			●		●			●	
MR and/or Capsule E in CD (소장 평가)	●									
투약 내용	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
효과/재발 판정		●	●	●	●		●	●	●	●

석(테라젠과 1/3 비용으로 MOU 맺음) 일차 분석을 기반으로 원인과 치료반응에 연  
관한 microbiome을 파악하고, composition에 따른 functional analysis

2. Diagnostic modeling. 선행연구로 제안한 진단과 예후 예측 모델을 대규모 코호트를  
이용하여 진단 모델로 개발. healthy control은 책임연구자가 선행연구로 확보한 데  
이터 최대한 활용.

- Multi-omics: metabolite pools (short-chain fatty acid, succinate 등), serum antibody  
등 분석.

1. SNP의 principal component analysis,

2. 주요 시점의 tissue, blood, stool 등 검체에서 host-microbiome의 genome,  
transcriptome, serologic profile, bisulfate sequences, metagenome, proteome,  
metabolome 확보 분석,

3. machine learning으로 biomarker 모델 개발. 선정한 measurement type과 지표 간  
Mantel tests (inter or intra-individual variation) 및 PERMANOVA 수행 등. 이와  
같은 연구는 많은 연구비가 소요되므로, 연구비를 별도 수주하고, 유전체 검사 비용  
을 지원하여 환자에게도 직접적 도움이 되도록 한다.

○ 세부 교육자료 제작 1종 이상

- 동영상 또는 Brochure 등을 개발한다.

○ 1차년도

- 신규 전향군: 50명 신규 등록

- 후향적 전향군 722명

✓ 추적 1년차 650건 수집, 기록 미비율 10% 이내

✓ 추적 2년차 600건 수집, 기록 미비율 10% 이내

✓ 추적 5년차 180건 수집, 기록 미비율 10% 이내

- 전향군 300+a 명

✓ 추적 12주, 24주 300건 수집

성과 지표

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 추적 52주 150건 수집</li> <li>- Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석 [10개 내외]</li> <li>- 논문(SCI(E)급) 1편 이상 투고</li> <li>- 세부 교육자료 제작 1종 이상</li> </ul> <p>○ 2차년도</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 신규 전향군: 50명 신규 등록</li> <li>- 후향적 전향군 722명 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 추적 2년차 650건 수집 완료, 기록 미비율 10% 이내</li> <li>✓ 추적 5년차 200건 수집 완료, 기록 미비율 10% 이내</li> </ul> </li> <li>- 전향군 300+a 명 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 추적 2년차 100건 수집</li> </ul> </li> <li>- 전향군 추가 등록: 누적 400명 이상 등록</li> <li>- Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석 [10개 내외]</li> <li>- 논문(SCI(E)급) 추가 1편 이상 투고</li> <li>- 세부 교육자료 제작 1종 이상</li> </ul> <p>○ 3차년도</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 신규 전향군: 50명 신규 등록</li> <li>- 후향적 전향군 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 추적 10년차 30건 수집</li> </ul> </li> <li>- 전향군 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 추적 2년차 150건 수집</li> </ul> </li> <li>- Microbiom/multi-Omics/Biomarker 등의 분석 [10개 내외]</li> <li>- 논문(SCI(E)급) 추가 1편 이상 투고</li> <li>- 세부 교육자료 제작 1종 이상</li> <li>- 표준진료지침 [ex. Functional study/biomarker 모형] 1개 이상 개발</li> </ul>
기대 및 파급 효과	<p>지속 가능한 염증성 장질환의 코호트 모델을 구축 운영함으로써, 21세기 보건의료의 새로운 방향으로 제시되고 있는 바이오마커 등을 이용한 정밀의학 (precision medicine)을 치료에 도입함으로써 희귀난치 질환인 염증성 장질환의 새로운 치료 방향을 제시함에 있다. 또한 환자들에게는 동일한 질환정보와 치료방법을 제공함으로써 국내 어느 병원에서도 동일한 치료를 제공 받을 수 있다는 인식을 심어 주는 계기를 만든다.</p>