

# 소아암·희귀질환지원사업단

## 2024 공동연구사업부 공모 제안요청서(RFP)

### I. 제안요청 과제분류 및 과제명

세부	수요조사분류	RFP 과제명	지원규모	지원 기간	선정예정 과제수
1세부	코호트	유전성 골격계 질환 전국 다기관 코호트 기반의 진단과 치료 체계 구축 연구	과제당 1억/년	3(2+ 1)년	1개 이내

### II. 제안요청서

세부/분류	1세부 / 코호트
RFP 과제명	유전성 골격계 질환 전국 다기관 코호트 기반의 진단과 치료 체계 구축 연구
지원규모 및 기간	○ 사업 기간: 3(2+1)년 ○ 사업비: 1억/년 ○ 선정 과제 수: 1개 이내
제안배경 및 필요성	○ 사업 배경 - 유전성 골격계 질환은 600여 가지 이상이며 지금까지 400여 가지 이상의 원인 유전자들이 밝혀져 있는데 하나하나의 질병들은 모두 희귀 또는 극희귀질환에 해당한다. 전체적으로 4,000-5,000명당 한 명의 유병율을 보이고 있는데 이 질환군의 큰 범주는 다음과 같다.  (1) 골이형성증(skeletal dysplasia): 연골무형성증(achondroplasia), 다발성 골단이형성증(multiple epiphyseal dysplasia), 척추골단이형성증 (spondyloepiphyseal dysplasia), 척추골간단이형성증 (spondylometaphyseal dysplasia), 척추골단골간단이형성증(spondyloepimetaphyseal dysplasia), 골간이형성증(diaphyseal dysplasia) 등 (2) 골결핍 질환: 골형성부전증(osteogenesis imperfecta), 저인산효소증(hypophosphatasia) 등 (3) 골경화성 질환: 골경화증(osteopetrosis), 농축이골증(pyknodysostosis) 등 (4) 다발성 골종양 질환: 다발성 외골종증(multiple hereditary exostoses), 다발성 내연골종증(Ollier's disease), 다발성 섬유이형성증 및 MacCune-Albright 증후군 등 (5) 기타

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 유전성 골격계 질환의 진단은 임상 소견과 방사선 검사 소견은 성장기에만 특징적인 소견이 나타나고, 동일 질환에서도 환자마다 편차가 크며, 다양한 질환들의 소견이 서로 중복되어 있어서, 대부분의 경우 극소수의 전문가들에 의해서만 임상 진단이 가능하다. Whole exome sequencing과 같은 포괄적인 유전자 검사 또는 차세대 유전자 검사(NGS)가 보편화 되었지만, NGS는 여러 가지 종류의 유전자 변이를 발견하게 되는데, 그 중 환자의 임상소견의 원인이 되는 유전자 변이가 어느 것인가를 확정하기 위해서는 임상-방사선소견(clinicoradiologic phenotype)을 변이 유전자와 대조-분석하는 과정이 가장 중요한 진단 과정이다.</li> <li>- 정확한 진단을 기반으로 하여야 각종 임상 소견, 유전자 변이 소견 등이 의미 있는 데이터베이스가 될 수 있음. 이를 위한 전문가들의 진단패널 구축과 활성화가 필수적이다.</li> <li>- 이를 통한 자료 축적은 해당 희귀질환 환자들의 치료 방법 개발과 치료 결과 개선으로 이어질 것으로 사료된다.</li> <li>- 본 사업단 1차 사업의 일환으로 유전성 골격계 질환의 전국 다기관 코호트 구축 연구가 2022-2024년도까지 진행되어 첫 해에 eCRF가 구축된 이후 2년여에 걸쳐서 136건의 코호트가 구축되어 있다.</li> </ul> <p>○ 사업 필요성</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 유전성 골격계 질환 환자들은 다기관 코호트 구축으로 전국 다기관 유전성 골격계 질환 환자들을 모집이 활성화되기 시작하였다. 새로운 환자들의 등록이 지속적으로 유지되어야 희귀질환 환자를 진단 및 치료하는데 정확한 가이드라인이 될 것이라고 생각된다.</li> <li>- 등록되어 있는 환자 중에 정확한 진단을 하지 못하거나 진단은 하였지만, 유전적 요인을 밝히지 못한 환자들 또한 존재한다. 이들은 보다 심도 깊은 검사기법으로 지속적으로 질환의 원인을 밝혀야 한다.</li> <li>- 지난 3년간의 사업을 통해서 참여 연구자들의 유전성 골격계 질환에 대한 관심과 인식이 제고되어 3년 차에 주관기관 이외의 타 기관에서의 등록이 대폭 증가하였다. 이러한 추세를 이어나가야 국내 유전성 골격계 질환 진단과 치료의 수준을 증진시키는 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.</li> </ul>
<p><b>연구 목표</b></p>	<p>○ 3년간 연차별 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기존 구축된 Registry 누적 자료 축적, 유전성 골격계 희귀질환의 진단, 자연경과 및 치료 결과 분석, 축적된 자료를 통하여 희귀질환에 대한 지식과 경험을 국내 연구자들 간에 공유</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 구축된 유전성 골격계 질환 레지스트리 사이트에 임상정보 및 영상정보 축적 (1-3년도)</li> <li>2. 전문가 진단 패널 토의를 통해 추가적인 유전자 검사가 필요한 경우 검사 시행 (1-3년도)</li> <li>3. 해당 희귀질환의 자연경과 및 치료 결과 분석 (1-3년도)</li> <li>4. 유전성 골격계 질환의 대분류별 유전자 검사 protocol 제시(1-3년도)</li> <li>5. 사업에 참여하는 임상 의사, 전문가 진단 패널들과의 희귀질환 환자의 사례들을 공유 (1-3년도)</li> </ol> <p>○ 장기목표</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 유전성 골격계 질환 전국 다기관 코호트 기반의 진단과 치료 체계 구축</li> </ul>

연구 내용

1. 임상정보 및 영상정보 공유 플랫폼

- 임상정보, 영상정보 및 유전자 검사 결과를 공유하는 웹 기반 플랫폼에 임상 전문가 패널들이 환자 등록.

2. 전문가 진단 패널 구성 및 운영

(1) 소아정형외과학, 의학유전학, 소아내분비학, 소아영상의학 전문가로 구성된 유전성 골격계 질환 진단 패널을 통해서 임상적-영상의학적 표현형을 검토하여 확정적 또는 추정적 임상 진단을 제공한다.

(2) 이미 시행한 유전자 검사가 있는 경우 그 결과 발견된 유전자 변이와 표현형 간의 연관 관계를 규명하여 유전자 진단을 확정한다.

(3) 등록 이후에 추가적인 유전학적 검사를 시행한 경우 표현형과의 연관 관계를 분석하여 유전자 진단을 확정한다.

(4) 코호트 등록 이전에 시행한 유전자 검사에서 병인 변이가 발견되지 않은 경우, 전문가 진단 패널의 판단에 의거하여 가장 가능성이 높은 유전자 검사로부터 시작하여 순차적인 진단 전략에 따른 추가 검사를 시행한다.

3. 유전자원 보관소(repository)와 추가 유전자 검사

(1) 진료 과정에서 시행한 유전자 검사에서 원인 돌연변이가 발견되지 않고, 담당 임상 의사가 추가 검사를 할 수 없는 상황에서는 환자와 부모의 유전자원을 수집하여 보관하고 필요한 추가 유전자 검사를 수행한다. 이를 통해서 유전자 검사가 원활하지 못한 지방 거점병원에서의 진단능력을 제고한다.

(2) 유전자원 보관은 총괄책임자가 인체유래물 연구 동의서 함께 입고하고 관리한다

4. 유전성 골격계 희귀질환의 자연경과 및 치료결과 분석

(1) 임상 의사는 진단이 확정된 유전성 골격계 질환의 자연경과 및 치료결과를 데이터베이스에 주기적으로 축적한다.

(2) 사업에 참여하는 임상 의사, 전문가 진단 패널들과의 희귀질환 환자의 사례들을 공유한다.

(3) 이를 통해서 지방 거점병원의 임상 의사들의 희귀질환에 대한 인식을 제고하고 진단능력을 향상시킨다. 특히 지역 의료진 교육을 정기적으로 시행하여 필요한 정보를 제공한다.

성과 지표

○ 연차별 사업 성과 지표

내 용	추진 일정		
	12개월 (1년차)	24개월 (2년차)	36개월 (3년차)
코호트 등록	50건	50건	50건
진단 패널 활동	20건	20건	20건
유전물질 저장소	20건	20건	20건
유전자 검사 분석 및 추가 유전자 검사	20건	20건	20건
환자 사례 발표	3건	3건	3건
학술 논문 발표	-	-	1건
환자 대상 강의	1건	1건	1건
질병 진료 가이드라인 구축	-	-	1건
질병 치료 가이드라인 구축	-	-	1건

<p><b>기대 및 파급 효과</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 기존 구축되어 있는 레지스트리를 기반으로 진단패널 코호트를 지속 확장하여 진단하기 어려운 유전성 골격계 질환에 대한 정확한 임상진단을 제공한다.</li> <li>- 임상양상에 기반한 유전자 검사를 통해서 정확한 분자유전학적 진단을 제공한다.</li> <li>- 진단이 어려운 유전성 골격계 질환에서 정확한 조기 진단으로 인하여 불필요한 진단 검사를 진행하지 않아도 되어 환자의 경제적 부담을 감소시킬 수 있으며, 축적된 진료 가이드 라인을 통하여 조기 치료하는 데 도움이 된다.</li> <li>- 한국인에서 각 질환 및 대분류의 흔한 또는 독특한 유전자형을 규명한다.</li> <li>- 이 질환군 환자를 볼 기회가 많지 않은 임상 의사들에게 이 질환군에 대한 진단적 접근과 치료 방법에 대한 정보를 제공한다.</li> <li>- 환자 대상 강의를 통해서 환자들의 질병에 대한 이해를 제고한다.</li> </ul>
------------------------------	---