

최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1410220	연구분야 (코드)	X02	지원 프로그램	창의 (일반연구)과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	환자유래 암조직 이종 이식 모델을 이용한 세포외 미세환경의 종양휴면상태 조절기전 연구						
과제책임자	성명	이근석	소속	유방암센터	직위	의사직	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
	(1세부)	환자유래 암조직 이종 이식 모델을 이용한 세포외 미세환경의 종양휴면상태 조절기전 연구			성명	소속(직위)	전공
	(2세부)				이근석	유방암센터 (의사직)	종양내과학
	(3세부)						
총연구기간	2015년 1월 ~ 2015년 12월 (총 1년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 명	내부: 명	외부: 명	해당단계 연구개발 비	연구비: 천원 민간: 천원 계: 천원
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 명	내부: 명	외부: 명	총연구개발 비	연구비: 천원 민간: 천원 계: 천원
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2015.01.01~2015.12.31	40,000	40,000	소계	현금	현물
	제1차	2015.01.01~2015.12.31	40,000	40,000			
	제2차	~					
	제3차	~					
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		

요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다)

2015 년 11 월 10 일

과제책임자 : 이 근 석 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p>본원 유방암센터에서 선행화학요법을 시행하는 환자는 연 130여명으로 이중 연구에 동의한 환자 30명을 대상으로 함. Adriamycin과 cyclophosphamide를 이용한 복합선행화학요법 시행 전과 1주기 시행한 후 및 4주기 시행 후 환자에서 needle biopsy를 시행한 생검 조직을 이용하여 면역결핍마우스에 이식하고 계대하여 PDX 모델을 제작함.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 선행화학요법을 시행하는 환자의 항암화학요법 전후 조직 확보 • 면역결핍마우스에 이종이식하여 PDX 모델 개발 • 환자 조직의 3차원 배양 기술 기반 구축 																
<p>연구개발성과</p>	<p><정량적 성과¹⁾></p> <table border="1" data-bbox="464 667 1401 846"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>준비중</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>PDX 모델 개발 수 44마리에서 성공</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p><정성적 성과></p> <ul style="list-style-type: none"> - PDX 모델에서 얻어진 종양 조직을 이용한 추후 연구의 기반 마련 - 화학요법을 시행하는 환자를 대상으로 PDX 모델을 개발하는 과정에서 담당 연구간호사 GCP 및 동의서 획득 교육 - 화학요법을 시행하는 환자를 대상으로 PDX 모델을 개발하는 과정에서 연구원의 교육 					구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	준비중	0%	IF 합			기타 성과	PDX 모델 개발 수 44마리에서 성공	100%
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)															
SCI 논문 편수	준비중	0%															
IF 합																	
기타 성과	PDX 모델 개발 수 44마리에서 성공	100%															
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>PDX 모델 및 3차원 세포배양을 이용하면 종양과 미세환경의 관계를 실제 인체 환경과 유사하게 만들어 조건을 통제하며 실험할 수 있고, 이는 본 연구에서 우선 시행할 예정인 지방세포와 종양세포의 상호 관계 외에도 응용할 수 있는 범위가 매우 넓음. 즉, 이제까지 세포주를 이용한 연구가 암연구를 한 단계 발전시켰다면 PDX 모델 및 3차원 세포배양으로 암연구가 또 다른 발전을 하게 될 것으로 예상됨.</p>																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>유방암</p>	<p>PDX 모델</p>	<p>종양 휴면</p>	<p>재발/전이</p>	<p>세포외 미세환경</p>												

< 영문 요약문 >

< SUMMARY >

Purpose& Contents	To investigate tumor dormancy and microenvironment, we developed PDX model using biopsy samples before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer who were treated with adriamycin and cyclophosphamide.																																																																																		
Results	<p>We developed PDX models in various mice with varying level of immunosuppression. In total, 23 successful mouse models were developed. For NOD-SCID, NSG, and Balb/c mice, 2, 14, 7 mice models were developed, respectively.</p> <table border="1" data-bbox="392 667 1139 1120"> <thead> <tr> <th>Mouse Strain</th> <th>Generation</th> <th>mouse</th> <th>sites</th> <th>Successful case (mouse)</th> <th>Success (%) (mouse)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NOD-SCID</td> <td>F1</td> <td>6</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>33.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">NSG</td> <td>F1</td> <td>45</td> <td>57</td> <td>6</td> <td>13.3</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>33.3</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>50.0</td> </tr> <tr> <td>F5</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">NSG total</td> <td>58</td> <td>71</td> <td>14</td> <td>24.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Balb/c-Nu</td> <td>F2</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>60.0</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Balb/c total</td> <td>11</td> <td>13</td> <td>7</td> <td>63.6</td> </tr> <tr> <td>NOG</td> <td>F2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total</td> <td>147</td> <td>182</td> <td>44</td> <td>29.9</td> </tr> </tbody> </table>					Mouse Strain	Generation	mouse	sites	Successful case (mouse)	Success (%) (mouse)	NOD-SCID	F1	6	11	2	33.3	NSG	F1	45	57	6	13.3	F2	6	7	2	33.3	F3	4	4	4	100.0	F4	2	2	1	50.0	F5	1	1	1	100.0	NSG total		58	71	14	24.1	Balb/c-Nu	F2	5	7	3	60.0	F3	4	4	4	100.0	F4	2	2	0	0.0	Balb/c total		11	13	7	63.6	NOG	F2	3	3	0	0.0	Total		147	182	44	29.9
Mouse Strain	Generation	mouse	sites	Successful case (mouse)	Success (%) (mouse)																																																																														
NOD-SCID	F1	6	11	2	33.3																																																																														
NSG	F1	45	57	6	13.3																																																																														
	F2	6	7	2	33.3																																																																														
	F3	4	4	4	100.0																																																																														
	F4	2	2	1	50.0																																																																														
	F5	1	1	1	100.0																																																																														
NSG total		58	71	14	24.1																																																																														
Balb/c-Nu	F2	5	7	3	60.0																																																																														
	F3	4	4	4	100.0																																																																														
	F4	2	2	0	0.0																																																																														
Balb/c total		11	13	7	63.6																																																																														
NOG	F2	3	3	0	0.0																																																																														
Total		147	182	44	29.9																																																																														
Expected Contribution	Using PDX model, we can investigate the role of microenvironment with regard to the interaction with AD-MSC, which were developed during this project. Various culture conditions including in vivo and in vitro 3-D cultures can be utilized with the PDX model, which will be of great help in elucidating the interaction of tumor microenvironment with breast cancer cells. In addition, this PDX model will be valuable resource for researchers who need patient-derived tumor for their research.																																																																																		
Keywords	breast cancer	PDX model	tumor dormancy	recurrence/metastasis	tumor microenvironment																																																																														

< 목 차 >

1. 연구개발과제의개요	1
2. 국내외 기술개발 현황	2
3. 연구수행 내용 및 결과	3
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	7
5. 연구결과의 활용계획 등	7
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	7
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적	8
8. 참여연구원 현황	8
9. 기타사항	8
10. 참고문헌	9

<별첨> 자체평가의견서

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

<본문작성 양식>

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

- 환자유래 배양세포와 3D 미세환경 조절에 따른 종양 성격 변화 관찰과 특이적 분자영상을 위한 형광 프루브 개발

1-2. 연구개발의 필요성

- 선행화학요법을 시행하는 환자의 항암화학요법 전후 조직 확보하여 면역결핍마우스에 이종이식하여 PDX 모델 개발
- 환자 유래 배양세포와 3D 미세환경 조절에 따른 종양 성격 변화 관찰과 특이적 분자영상을 위한 형광 프루브 개발

1-3. 연구개발 범위

- 환자유래지방줄기세포 배양 및 환자유래 암세포와의 3차원 동시 배양 및 분석
- 미세환경조절(fat stem cell, matrix, immune cell, TGF-beta signal, growth factor 등)에 따른 종양세포의 형태 및 행동변화 관찰
- 지방줄기세포의 종양세포 증식 기전 규명(CCL5, MMP signaling, TGF-beta signaling)
- 고감도 세포이미징 스크리닝 시스템 개발을 위한 분자영상 프루브의 개발

2. 국내외 기술개발 현황

- 올해 국내에서는 PDX 모델을 이용한 활발한 연구가 진행 중임. 특히, 생존율이 저조한 암의 극복을 위해 혁신적인 진단법과 치료기술 개발을 목표로 함. 전문가들은 PDX의 약물 반응과 실제 환자의 치료효과를 평가 및 연구해 개인 맞춤의학의 가능성을 제시하여 개인 맞춤 치료제 선정 플랫폼의 개발이 실질적인 암 치료개선과 관련 의료산업 발전에 큰 밑거름이 될 것으로 예상함.

3. 연구수행 내용 및 결과

○ 선행화학요법을 시행하는 환자의 항암화학요법 전후 조직 확보하여 면역결핍마우스에 이종이식하여 PDX 모델 개발

- 선행화학요법 시행 전 및 Adriamycin과 cyclophosphamide를 이용한 복합화학요법을 1주기 시행한 후 환자에서 needle biopsy를 시행한 생검 조직을 이용하여 면역결핍마우스에 이식하고 계대하여 PDX 모델을 제작함.

(1) Human breast cancer tissue를 cold RPMI 1640 media에 담금.

(2) 조직의 크기가 작을 경우 그대로 주입하나 조직의 크기가 클 경우 Clean bench에서 RPMI 1640 media가 있는 petridish에 넣어 조직을 적당한 크기로 잘라 이식함.

(3) 4weeks된 암컷 마우스에 Isofluran 흡입 마취를 시행함.

(4) 준비된 조직을 쥐의 피하에 주입함.

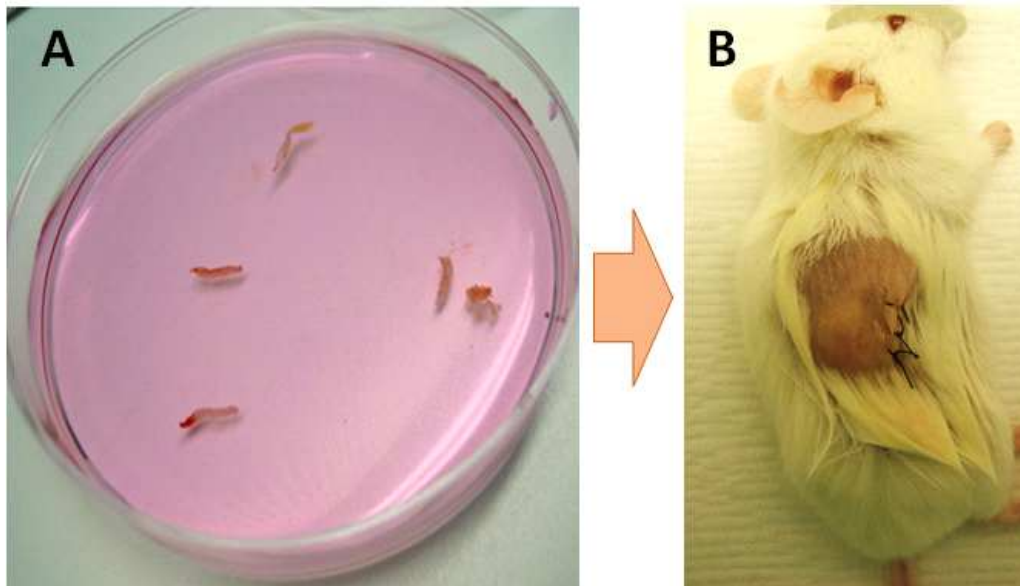


그림 2. Needle biopsy로 채취한 생검 조직 준비(A) 및 이식(B)

- 조직을 최대한 빠른 시간 내에 면역결핍마우스에 이식하고 봉합함. 주기적으로 Vernier calliper를 이용해 tumor volume(length x breadth x Height)을 측정하여 기록함.

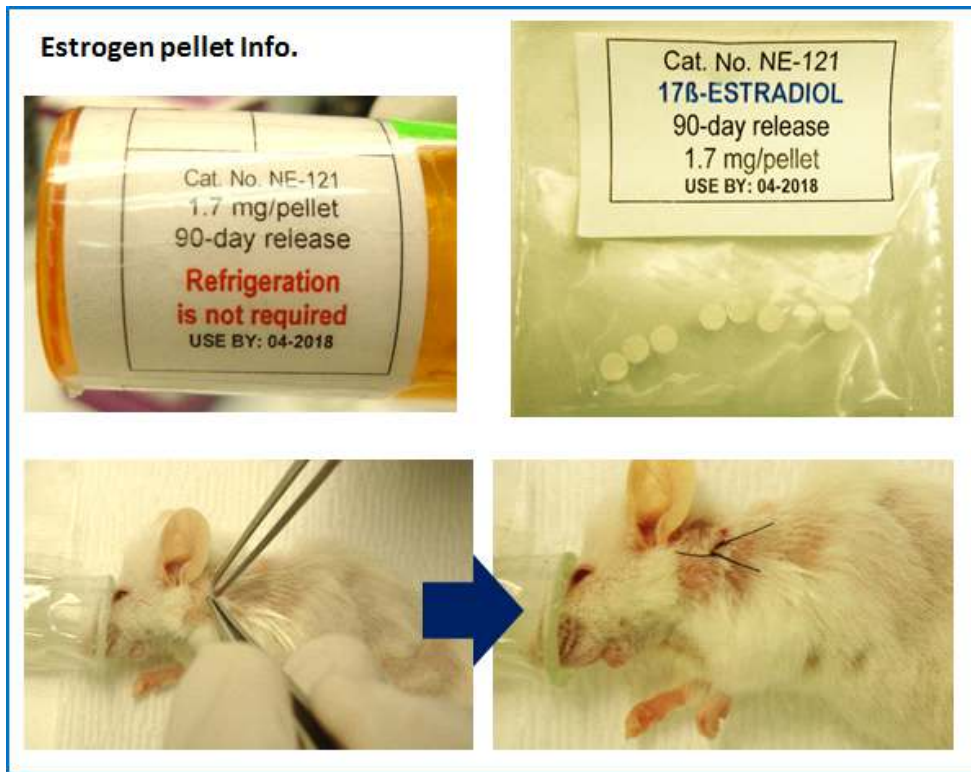


그림 3. Estrogen pellet 삽입

- ER-positive tumor의 경우에는 tumor를 더 잘 자라게 하기 위해 목 뒤 피하에 estrogen pellet을 일주일 전 미리 삽입한 후 이식함.

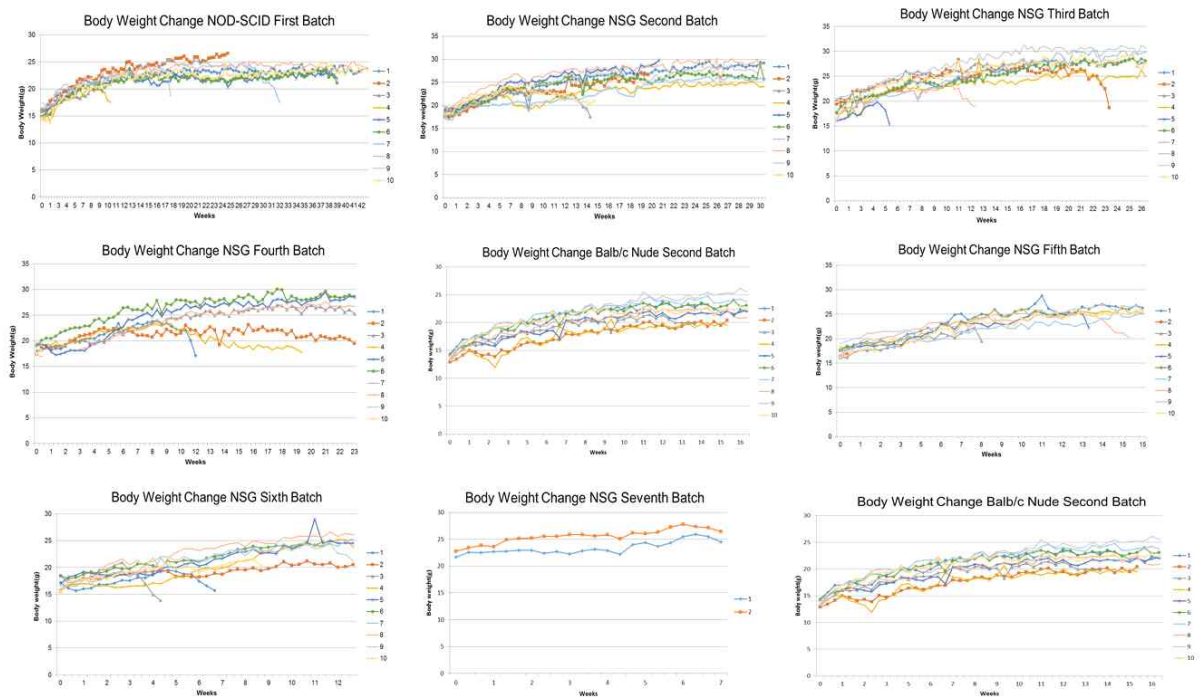


그림 4. PDX 모델의 batch별 체중 변화

- PDX 모델의 체중 변화를 측정한 결과, 체중의 큰 변화를 보이지 않음.

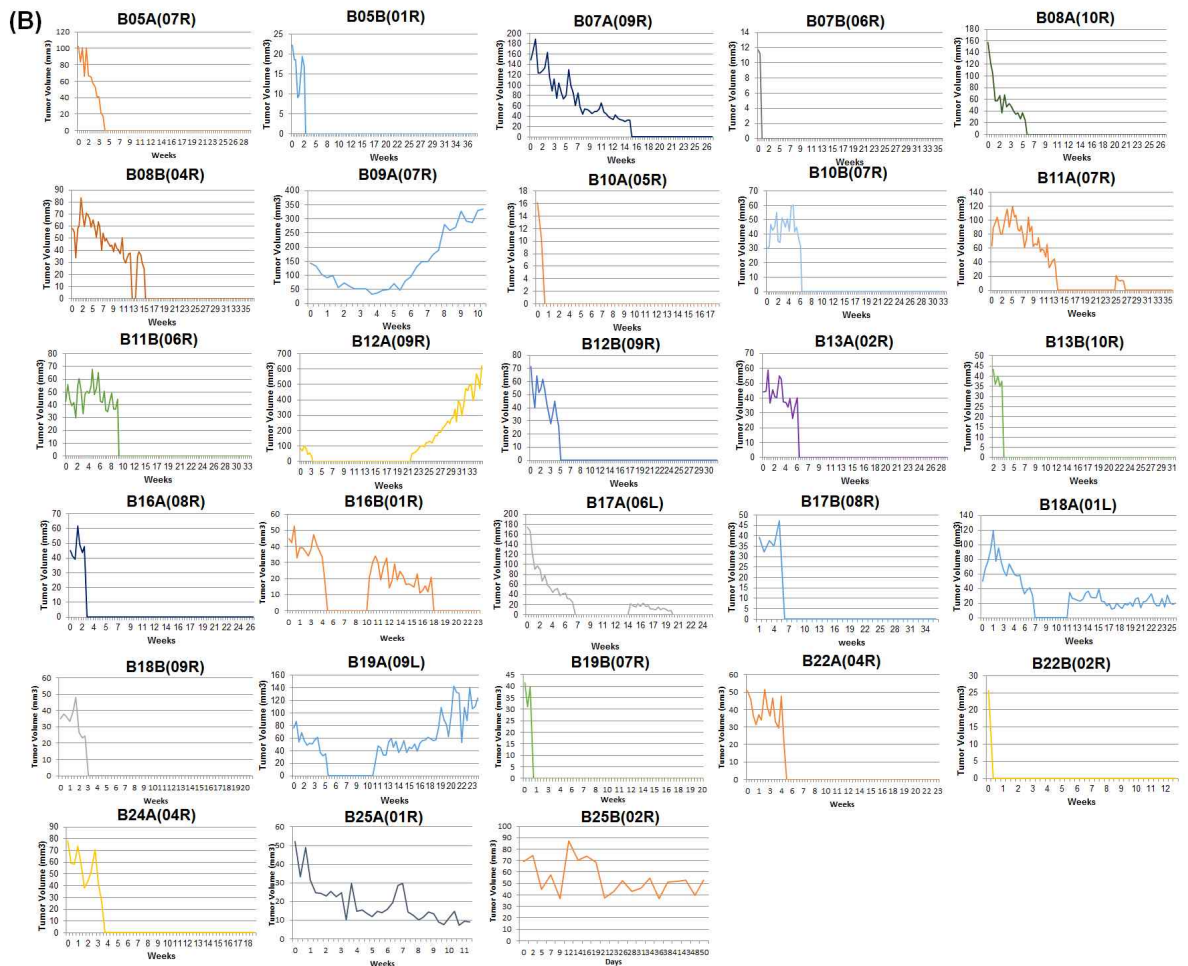
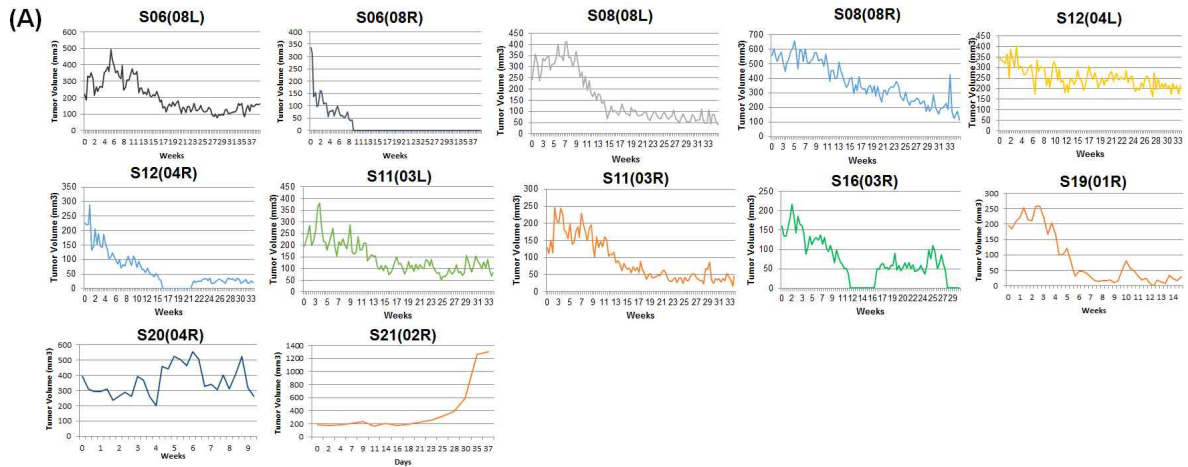


그림 5. Surgery(A), Biopsy(B) sample을 이용한 PDX 모델의 tumor size 측정

- 여러 Tumor size를 이용하여 실험 진행하였음. 이식 성공 여부를 확인한 결과, 너무 작은 size로 사용할 경우 크기가 점점 작아져서 사라지는 현상이 나타남(그림 4). 최소 100mm³ 이상의 종양 조직을 사용해야 할 것으로 판단됨.

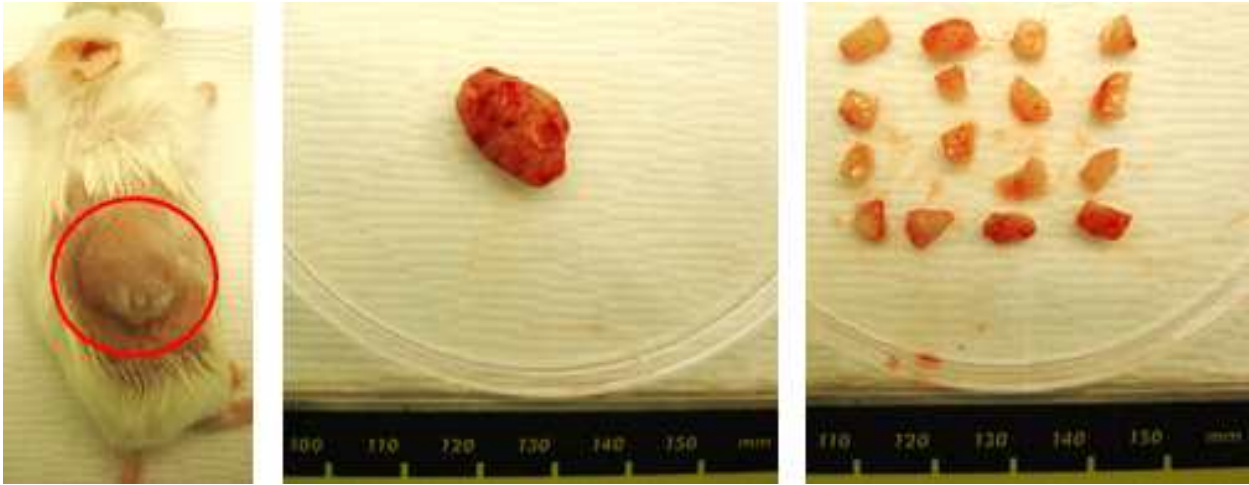


그림 6. 면역결핍마우스에서 자란 종양조직의 채취

- 일정 size 이상 자란 종양조직은 채취하여 잘게 자른 후, 일부는 다른 마우스로 계대하고, 나머지 조직은 용도에 따라 보관함.

S.N	New Sample Code	Patient Name	Patient No.	Passage No.	DNA use	RNA use	Paraffin Block Use	Cryopreservation	Date of Storage
1	S02(02L)	강예	33231057	F1	0	0	1	1	2015-04-14
2	S02(02R)	강예	33231057	F1	0	1	1	1	2015-04-14
3	B03A(03L)	박순	33237204	F1	0	0	1	0	2015-04-29
4	B03A(03R)	박순	33237204	F1	0	0	1	0	2015-04-29
5	B09A(02R)	정연	33240965	F1	0	0	1	1	2015-06-02
6	S17(05L)	정연	33240965	F1	0	0	1	2	2015-06-09
7	S02(02R)-01R	강예	33231057	F2	0	1	1	1	2015-06-09
8	S02(02R)-01L	강예	33231057	F2	1	1	1	1	2015-06-09
9	S10(01L)	박순	33237204	F1	0	0	1	1	2015-06-29
10	S02(02L)-02R	강예	33231057	F2	1	1	1	1	2015-07-16
11	S02(02L)-02L	강예	33231057	F2	1	1	1	1	2015-07-16
12	S03(05L)	이옥	90102202	F1	1	1	1	1	2015-07-21
13	S03(05R)	이옥	90102202	F1	1	1	1	0	2015-07-22
14	B03A(03L)-05L	박순	33237204	F2	0	0	1	2	2015-07-27
15	B03A(03R)-05R	박순	33237204	F2	1	1	1	0	2015-07-27
16	S02(02R)-01R-03R	강예	33231057	F3	0	1	1	2	2015-07-27
17	B09A(02R)-06R	정연	33240965	F2	1	1	1	2	2015-08-05
18	S02(02R)-01R-02R	강예	33231057	F3	1	1	1	2	2015-08-07
19	S02(02R)-01L-04R	강예	33231057	F3	1	1	1	2	2015-08-07
20	S17(05L)-08R	정연	33240965	F2	1	1	1	2	2015-08-14
21	B09A(02R)-07R	정연	33240965	F2	1	1	1	2	2015-08-25
22	S02(02R)-01R-03R-03R	강예	33231057	F4	1	1	1	2	2015-09-04
23	S17(05L)-08R-01R	정연	33240965	F3	1	1	1	2	2015-09-30
24	S06(08L)	정희	33241860	F1	0	0	0	1	2015-10-12
25	S22(02R)	구어	33250154	F1	1	1	0	1	2015-10-16
26	S08(08R)	윤숙	33243274	F1	1	1	0	1	2015-10-19
27	B12A(09R)	김연	33242635	F1	1	1	0	1	2015-10-19
28	B19A(09L)	함주	33248622	F1	1	0	0	0	2015-10-19
Total					17	19	23	33	

그림 7. Sample 보관 현황

- 일정 크기 이상 자라거나 면역결핍마우스에 20% 이상의 체중 감소와 같은 문제가 생겼을 경우, sample을 채취하여 DNA, RNA, Paraffin block, Cryopreservation 용도로 나누어 보관함(그림 6).

(A)

Mouse Strain	Generation	mouse	sites	Successful case (mouse)	Success (%) (mouse)	Successful case (sites)	Success (%) (sites)
NOD-SCID	F1	6	11	2	33.3	3	27.3
NSG	F1	45	57	6	13.3	7	12.3
	F2	6	7	2	33.3	4	57.1
	F3	4	4	4	100.0	4	100.0
	F4	2	2	1	50.0	1	50.0
	F5	1	1	1	100.0	1	100.0
NSG total		58	71	14	24.1	17	23.9
Balb/c-Nu	F2	5	7	3	60.0	6	85.7
	F3	4	4	4	100.0	4	100.0
	F4	2	2	0	0.0	0	0.0
Balb/c total		11	13	7	63.6	10	76.9
NOG	F2	3	3	0	0.0	0	0.0
Total		147	182	44	29.9	57	31.3

(B)

ER	PR	Her2	Mouse	Sites	Patient number	Successful case (mouse)	Success (%) (mouse)	Successful case (sites)	Success (%) (sites)
-	-	-	11	12	7	3	27.3	3	25.0
+	-	+	4	6	3	0	0.0	0	0.0
+	-	-	3	4	2	0	0.0	0	0.0
+	+	+	8	9	6	1	12.5	2	22.2
+	+	-	9	13	10	0	0.0	0	0.0
-	-	+	18	24	13	3	16.7	4	16.7
Total			53	68	41	7	13.2	9	13.2

그림 8. 면역결핍마우스의 strain(A)과 hormonal status(B)에 따른 PDX 성공률

- 환자 조직을 면역결핍마우스에 이식하였을 때의 성공률을 strain과 hormonal status에 따라 계산함. F1 sample의 경우, 다른 generation에 비해 성공률이 낮고 F3와 F4와 같이 높은 성공률을 보이는 종양을 계대하였을 때는 다음 세대에서도 잘 자라는 것을 확인함(그림 7-A). Hormonal status에 따라 비교한 결과, triple negative의 조직이 가장 높은 성공률을 보임(그림 7-B).

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도

- 선행화학요법을 시행하는 환자의 항암화학요법 전후 조직을 계획의 75% 이상 확보하였음.
- 면역결핍마우스에 이종이식하여 PDX model을 제작하였으나 이종이식 시행 및 성공 여부에 있어 실험방법의 연구가 더 필요할 것으로 보고, 개선 중에 있음.
- Macrophage에 작용하는 형광프루브를 개발하였고, 이를 이용한 3차원 배양에서 macrophage의 역할에 대한 연구가 가능해졌음.

4-2. 관련분야 기여도

- PDX 모델을 통해 종양과 미세환경의 관계를 실제 인체 환경과 유사하게 만들어 조건을 통제하여 실험할 수 있게 됨.
- 암조직의 미세환경의 영향 및 변화를 실시간으로 영상으로 검출할 수 있는 분자 영상 기술을 개발함으로써 기질세포의 거동 및 암세포와의 상호작용 연구로부터 미세환경의 영향을 규명할 수 있게 됨.
- 암 치료 효능을 획기적으로 향상시킬 수 있는 새로운 표적을 발굴할 수 있게 됨.
- 표적 분자 및 세포 특이적 분자영상 조영제의 기술 이전으로 산업화가 가능해짐.

5. 연구결과의 활용계획

- 활용 분야 : PDX 모델 및 3차원 세포배양을 이용하면 종양과 미세환경의 관계를 실제 인체 환경과 유사하게 만들어 조건을 통제하며 실험할 수 있음. 이는 본 연구에서 우선 시행할 예정인 지방세포와 종양세포의 상호 관계 외에도 응용할 수 있는 범위는 무궁무진함. 기존 세포주를 이용한 연구가 암연구를 한단계 발전시켰다면 PDX 모델 및 3차원 세포배양으로 암연구가 또 다른 발전을 하게 될 것으로 예상됨.
- 기대성과(기술적 측면) : 암조직의 미세환경의 영향 및 변화를 실시간으로 영상으로 검출할 수 있는 분자영상 기술 개발.
 - (1) 기질세포의 거동 및 암세포와의 상호작용 연구로부터 미세환경의 영향을 규명 가능
 - (2) 암 치료 효능을 획기적으로 향상시킬 수 있는 새로운 표적의 발굴
- 기대성과(경제·산업적 측면) : 표적 분자 및 세포 특이적 분자영상 조영제의 기술 이전으로 산업화 가능

6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

- 유방암 PDX 모델 연구 결과, triple-negative의 tumor가 다른 type의 tumor보다 높은 생착률을 보였음.
- 또한 환자의 나이가 어리거나 node-positive한 환자일수록 생착률이 높은 것을 확인함.
- ER-positive PDX 모델의 경우에 tumor의 성장이 어려운 데, 이로 보아 tumor의 성장은 estrogen 의존적인 것으로 생각됨.

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문 /특허 /기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지/ 특허등록국 가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1		준비 중					yyyy.mm.dd		
2							yyyy.mm.dd		
3							yyyy.mm.dd		
4							yyyy.mm.dd		
5							yyyy.mm.dd		

8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 이근석					

9. 기타사항

○ 항암화학요법 전후의 PDX 조직을 이용하여 개발한 조직으로 WES 시행 및 유전자 발굴 시행 중임

10. 참고문헌

1. DeRose YS, Wang G, Lin YC, Bernard PS, Buys SS, Ebbert MT, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med.* 2011;17:1514-20.
2. Kabos P, Finlay-Schultz J, Li C, Kline E, Finlayson C, Wisell J, et al. Patient-derived luminal breast cancer xenografts retain hormone receptor heterogeneity and help define unique estrogen-dependent gene signatures. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135:415-32.
3. James R Whittle, Michael T Lewis, Geoffrey J Lindeman and Jane E Visvader, et al. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. *Breast Cancer Research.* 2015;17:17-29.
4. Ryoji Ito, Takeshi Takahashi, Ikumi Katano and Mamoru Ito, et al. Current advanced in humanized mouse models. *Cellular&Mollecular Immunology.* 2012;9:208-214.
5. Zhang X, Claerhout S, Prat A, Dobrolecki LE, Petrovic I, Lai Q, et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Cancer Res.* 2013;73:4885-97.

<별첨작성 양식>

[별첨]

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	1410220		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	국가과학기술표준분류(적용분야)		과제구분	단위	
사업명	기관고유연구사업			주관	
총괄과제	환자유래 암조직 이종 이식 모델을 이용한 세포 외 미세환경의 종양휴면상태 조절기전 연구		총괄책임자	이근석	
과제명	환자유래 암조직 이종 이식 모델을 이용한 세포 외 미세환경의 종양휴면상태 조절기전 연구		과제유형	개발	
연구기관	국립암센터		연구책임자	이근석	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2015.03.01.~2015.12.31	30,000		
	2차년도				
	3차년도				
	계	총 1년	30,000		
참여기업					
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015.12.10

3. 평가자(과제책임자)

소속	직위	성명
유방암센터	의사직	이근석

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--

I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

본 연구 결과는 PDX 모델을 직접 제작하여 in vivo 상태를 유사하게 만들 수 있기 때문에 암 치료의 효능을 향상시키는 새로운 표적 발굴의 가능성을 보여줌. 또한 암조직의 미세환경의 영향 및 변화를 실시간으로 영상으로 검출할 수 있는 분자 영상 기술을 개발함으로써 기질세포의 거동 및 암세포와의 상호작용 연구로부터 미세환경의 영향을 규명할 수 있게 됨.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

원발암 조직 최적유지 조건 개발을 통해 인체의 in vivo 상태를 가장 가깝게 구사할 수 있는 연구 플랫폼이 될 수 있고, 환자유래지방줄기세포 배양 및 암세포주와 3차원 동시 배양 및 분석기술 확립의 가능성을 제시함.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

본 연구 결과는 PDX 모델을 통해 종양과 미세환경의 관계를 실제 인체 환경과 유사하게 만들어 조건을 통제하며 실험할 수 있는 가능성을 보여줌. 기술적인 측면으로 암 치료 효능을 획기적으로 향상시킬 수 있는 새로운 표적 발굴을 기대할 수 있고, 경제·산업적 측면으로는 표적 분자 및 세포 특이적 분자 영상 조영제의 기술 이전으로 산업화의 가능성을 보여줌.

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

본 연구 결과는 환자 조직 확보부터 PDX 모델 제작까지 상당 기간이 소요되고, 성공률이 낮아 과제 수행에 여러 어려움이 있음. 그럼에도 불구하고, 본 연구에서는 여러 종의 면역결핍마우스를 이용하여 다양한 크기의 종양 조직을 이식해보는 시도를 함. 그 결과, F5까지의 계대에 성공하여 분석에 필요한 충분한 sample을 확보함.

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

해당사항 없음.

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
• 선행화학요법을 시행하는 환자의 항암화학요법 전후 조직 확보	40%	100%	30명의 환자 항암화학요법 전후 조직을 목표로 하여 현재 23명의 환자 조직을 확보함.
• 면역결핍마우스에 이종이식	40%	100%	23명의 환자 조직을 면역결핍마우스에 이종이식함.
• 환자유래지방줄기세포 배양 및 환자유래 암세포와의 3차원동시 배양 및 분석기술 확립하고 미세환경조절(fat stem cell, matrix, immune cell, TGF-beta signal, growth factor 등)에 따른 종양세포의 형태 및 행동변화 관찰	20%	80%	Fat stem cell을 확립하여 추후 이미 개발된 PDX의 종양조직과의 interaction을 보는 실험이 가능하여졌음.

III. 종합의견

1 연구개발경과에 대해 조하이거

본 연구 결과는 인체의 in vivo 상태를 가장 가깝게 구사할 수 있는 연구 플랫폼이 될 수 있고, 환자 유래지방줄기세포 배양 및 암세포주와 3차원 동시 배양 및 분석기술 확립의 가능성을 제시함. 조직 확보와 PDX 모델의 성공적인 제작에 있어 다소 어려움이 있었으나, 다양한 시도를 통해 PDX 모델의 sample을 확보함. 추가적인 연구개발을 통해 기존의 문제점을 극복할 필요가 있을 것으로 생각됨.

2 평가시 고려한 사항 또는 요구사항

본 연구는 조직 확보가 가장 중요함. 선행화학요법을 시행하는 환자를 대상으로 연구를 한정된 결과 조직의 크기가 작아 PDX 모델에 적합하지 않은 경우가 많았고, 환자에게 직접적인 이익이 없는 관계로 PDX 모델 참여 권유를 하였으나 거절하는 경우가 많았음. 이러한 문제점을 극복하기 위해 대상 환자군을 선행화학요법을 시행하는 환자에서 화학요법을 시행하는 환자 전반으로 넓히는 것이 필요함.

3 연구결과이 화요바아 민 하호조치에 대해 이거

본 연구는 PDX 모델을 통한 조건 통제로 암 치료의 효능을 향상시킬 수 있는 가능성을 보여주며, 새로운 치료 표적 발굴을 기대할 수 있음. 또한, 표적 분자 및 세포 특이적 분자 영상 조영제의 기술 이전을 통해 산업화의 가능성이 있음. 본 연구는 PDX 성공률을 높이기 위해 Estrogen pellet을 삽입하는 등 과제 수행 중에 있었던 문제점을 개선 중에 있으며, 이러한 문제점들을 극복하였을 때 매우 성공적으로 암 치료 표적을 발굴하는 것이 가능하다고 생각됨.

IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1 연구책임자의 이거

특이 사항 없음

2 연구기관 자체의 검토결과