

산·학·연·논·단

High Throughput Screening의 현재와 미래

이 승 호

상명대학교 생명정보공학과

Current Status of High Throughput Screening Technologies

Sunghou Lee

Dept. of Biotechnology & Informatics, Sangmyung University, Chungbuk 330-720, Korea

전 세계적으로 현대의 난치병에 대한 새로운 치료법을 도출하기 위하여 High Throughput Screening(고효율 약효검색, HTS) 등 신 의약의 연구 개발 기술에 막대한 투자로 연구 기간을 줄이고 생산성을 향상시키고자 노력하고 있는데 그러한 R&D 비용의 증가가 아직은 구체적인 효과로 나타나지는 않고 있다(그림 1). 미국 제약협회의 보고서(PhRMA 2003~2004)에 따르면 2002년 협회 회원사들은 제약 관련 R&D에 320억 달러를 투자했는데, 이는 10여년 전인 1990년의 80억 달러와 비교하면 4배가 증가한 규모로 시판된 신물질의 수는 오히려 감소하는 경향을 보이고 있다(1). 이러한 현상은 신약 개발과정의 패러다임을 획기적으로 발전시킨 HTS 등의 신기술들이 아직 현실화되지 않았기 때문인데 신약개발연구 프로그램에 대한 HTS의 기여도는 HTS를 통해 개발된 화합물들이 본격적인 개발라인에 도달하게 되는 시점에서 그 평가가 내려질 것으로 보인다.

1990년대부터 지속적으로 발전하고 있는 HTS분야는 더욱 다양한 연구분야가 융합 되어 새로운 방식의 기술들이 소개되고 있는데(2) 다국적 제약 기업들의 현재의 추세는 하루에 100,000개 이상의 데이터를 소화해 낼 수 있는

uHTS(ultra high throughput screening)가 보편적인 신약 개발 도구로 자리잡아가고 있다(그림 2).

그러나 양적인 팽창만을 중요시하던 과거의 HTS도 현재에 이르러 화합물은행의 합리적인 관리와 함께 screening data의 질적인 향상을 여러 각도로 추구하고 있으며 합리적인 데이터베이스 운영을 통하여 고차원의 데이터를 활용하려고 노력하고 있다. 이러한 추세는 실험실 자동화와 반응조건의 극소화에 초점을 맞추었던 기존의 스크리닝 연구패턴이 연구 생산성 등의 여러 가지 이유로 한계에 도달하여, BT와 NT가 결합된 칩기반 분석기술로 진화하여 양적인 측면을 담당하게 되었고, 반면 연구 결과의 질적인 측면은 실제 생리현상을 구현하여 실험할 수 있는 연구 시스템을 최우선적으로 고려하게 되었음을 의미한다. 특히 동물세포 및 생체 등을 이용한 생리활성 연구 시스템은 생체기능정보를 다양하게 얻을 수 있다는 장점 외에도 분자적 차원의 의약 목표점을 정확히 실험할 수 있게 함으로써 기존 기술들의 한계를 극복하고 나아가 미래지향적인 원천기술로서의 의미를 부각시키고 있는데 초기에 고속 형광화상 기법으로 대변되었던 high content screening(HCS), 그림 3) 기술은 점차로 영역이 확대

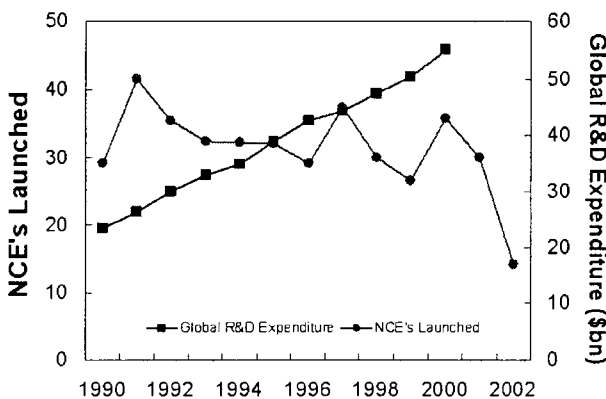


그림 1. 신약개발 연구의 생산성(2).

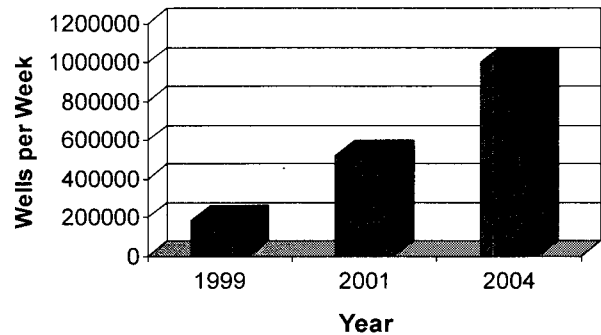


그림 2. 의약 스크리닝 실험의 처리능력 경향(3).

되어 실질적으로 세포기능에 대한 연구를 수행할 수 있는 신기술 전체를 포괄하고 있다(3).

아울러 화학 정보학의 발전으로 생물학적 표지에 대한 화합물의 구조적 최적화(그림 4)가 가능한 시점에서 점차 증가하고 있는 중요 질환관련 표적에 대한 대규모 화합물 라이브러리의 무차별적인 HTS 수행보다는 구체적이고도 진보된 정보를 얻을 수 있는 세포기반 생리활성 연구 시스템의 활용이 국내의 제한적인 연구기반 상황에서는 연구 생산성과 과학적 지식기반의 축적을 위한 최선의 방법으로 고려되고 있다.

HTS의 최종 목표는 보다 많은 신약후보를 단기간 내에 임상시험에 진입시켜 신약개발 연구의 효율을 극대화시키는데 있는데 지난 십여 년에 걸쳐서 새로운 기술이 많이 개발되면서 점차 증가하고 있는 중요 질환관련 표적에 대한 대규모 화합물 라이브러리의 HTS가 보편화되게 되었다. 또한 FP(fluorescence polarization), HTRF(homogeneous time-resolved fluorescence), TRF(time-resolved fluorescence), SPA(scintillation proximity assay), FlashPlate, ALPHA(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay) 등 몇 가지 분석 기술은 상대적으로 적용이 광범

위하여 흡광도 등의 전통적인 기술과 함께 비용, 속도, 안정성과 편리성에 초점을 두고 결정하게 된다. 최근 서로 다른 HTS 기술이 같은 표적에 대한 실험과정에서 실제로 적용한 실험방법에 따라 서로 다른 결과를 나타낸다는 보고가 발표됨에 따라 최적의 HTS 기술을 각각의 실험에 도입하는 것 또한 중요한 요소로 제시되고 있는데 이를 위하여 두 가지 이상의 HTS 기법이 함께 사용되기도 한다. 이는 HTS 기술 분야가 실험실 자동화 장비 등 장치적인 요소를 중요시했던 과거 몇 년간의 경향이 실질적인 실험방법이 경쟁적으로 발표되면서 실험 결과와 방법에 관련된 과학적 배경을 더 중요시하게 되었다는 것을 의미한다. 아울러 최근 몇 년 사이에 유체역학 및 형광화상 기법이 HTS 기술 분야의 미래기술로 제시되어 상용화에 이르고 있다. 그중 나노기술과 밀접한 관계가 있는 랩온어칩(그림 5)은 마이크로 단위의 반응부피를 나노리터 단위로 현저하게 축소시킨 기술로 경제성과 정확성 면에서 긍정적인 평가를 받고 있다. 또한 high content screening (HCS)로 대변되는 고속 형광화상 기법은 점차로 증가하고 있는 분자적 차원의 의약 목표점(그림 6)을 정확히 실험할 수 있게 함으로써 기존 기술들의 한계를 극복하고

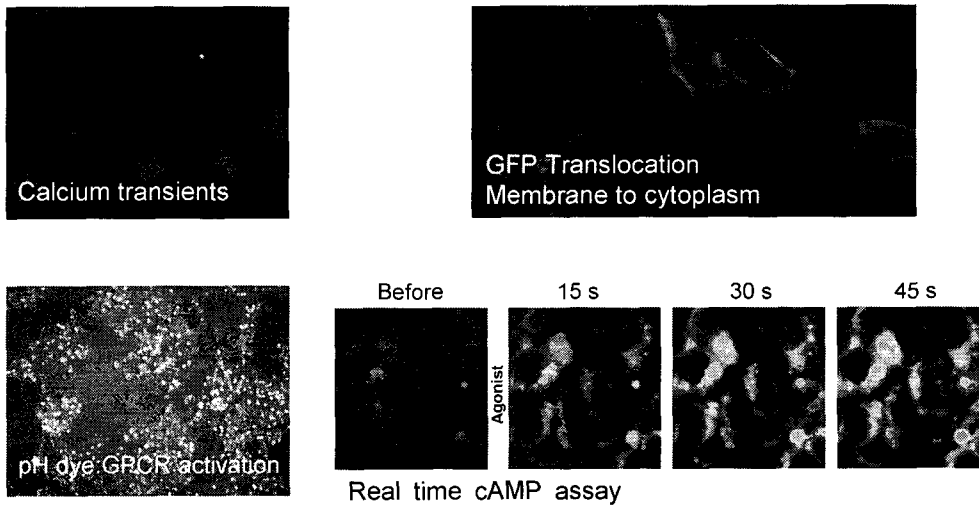


그림 3. High Content Screening(HCS)의 실제 응용사례.

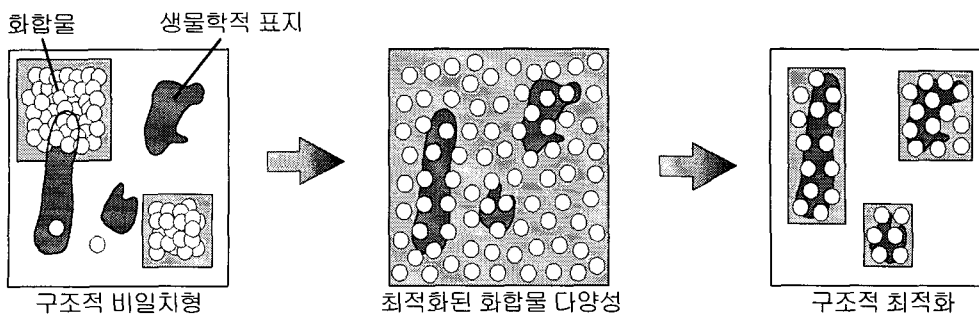


그림 4. 생물학적 표지에 대한 화합물의 구조적 최적화.

나아가 미래지향적인 원천기술로서의 의미를 부각시키고 있는데 이러한 신기술들의 문제점은 엄청난 규모의 초기 투자가 필요하고 요구되는 과학적 지식기반 또한 매우 높

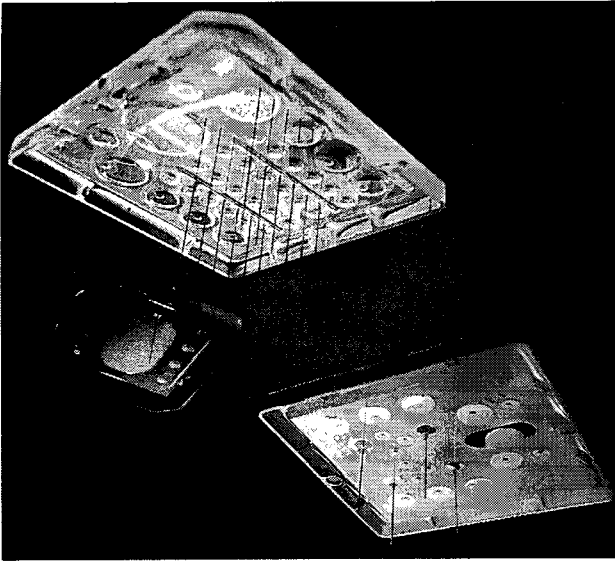


그림 5. 다양한 종류의 Lab-on-a-chip(Caliper Life Sciences).

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Multigene/Protein Families <ul style="list-style-type: none"> ➢ G proteins & GPCR's ➢ kinases & phosphatases ➢ proteases ➢ lipases ➢ ion channels ➢ transporters ➢ death domain proteins ➢ tyrosine kinase receptors ➢ nucleic acid binding proteins ➢ cell adhesion molecules | <ul style="list-style-type: none"> • Regulatory Processes <ul style="list-style-type: none"> ➢ receptor signaling ➢ cell cycle control ➢ apoptosis ➢ mRNA processing ➢ transcriptional control ➢ (post)translational control ➢ DNA protection & repair ➢ cell-cell signaling |
|--|---|

그림 6. 주요 생물학적 의약 목표점.

다는 것이다.

다양한 첨단기술을 응용한 HTS 실험방법, 그리고 실험실 자동화와 함께 HTS 시스템의 중요한 부분을 차지하는 자료처리 분야는 현재 세계적으로 활발히 연구되고 있는데(그림 7), 그 이유는 상대적으로 많은 연구비가 소요되는 의약 스크리닝 연구결과를 최대한으로 활용하여 연구 생산성을 증진시키고 직관적으로 판단이 불가능한 대용량의 자료들을 다각적으로 분석할 수 있게 하여 객관적이고도 종합적인 판단을 이끌어내기 위함이다(4). 하지만 현재까지 국내에서는 이에 대한 지식과 경험이 부족하여 귀중한 실험결과들이 축적되지 못하고 있는 현실이다. 그 원인으로서는 구체적인 연구과제가 활성화되어 있지 못하고, 또한 외국에서 개발된 프로그램들의 도입비용이 상대적으로 높아서 현실적으로 활용이 쉽지 않은 결과로 판단된다. 향후 이들 문제점에 대한 대책으로는 소규모의 데이터베이스 시스템이라도 국제적으로 인증된 프로그램들을 활용하여 구체적인 모델을 구축하고, 그를 활용하여 연구자들간의 의지를 모으는 것이 우선 되어야 한다. 국내의 IT기술이 매우 뛰어나다고는 하지만 신약개발과 관련된 데이터베이스 시스템은 IT 기술만의 단일정보로 구성되는 것이 아니라 IT-BT의 융합된 지식에 근거하게 되므로 이미 개발된 상용 프로그램을 도입하고 그 후에 활용과 응용분야에 전력을 쏟는 것이 더 효율적인 해결책이기 때문이다. 이러한 시스템을 통하여 화학정보와 생물학적 정보를 연결시키는 것이 가능해지고, 나아가 화합물은행의 질적인 향상도 기대할 수 있게 되며, 여러 연구자들 간의 네트워킹도 자연스럽게 증폭시킬 수 있는 계기가 될 것이다.

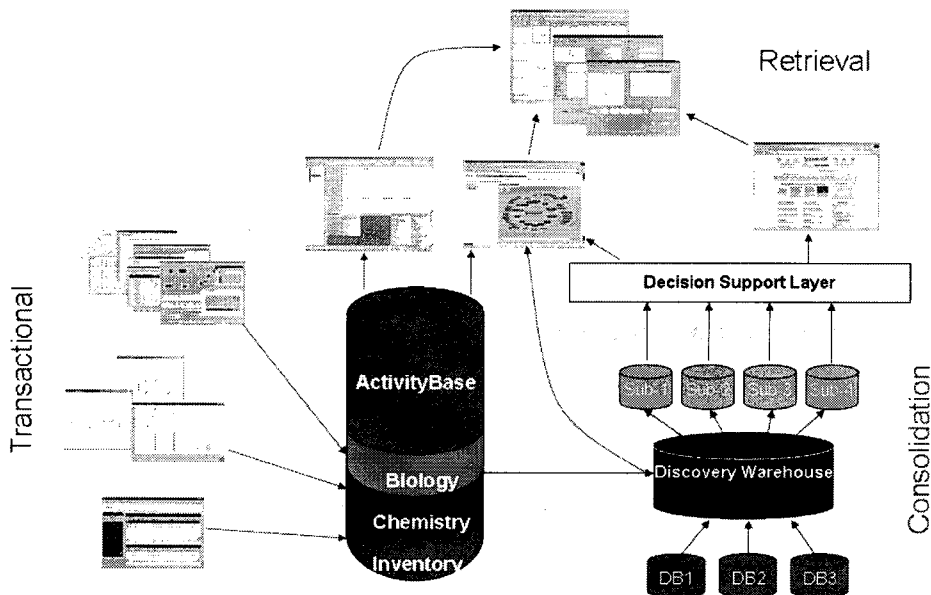


그림 7. 화학-생물자료의 유기적 연계를 통한 신약개발 정보망의 구성(ID Business Solutions, Ltd.).

BT-NT-IT 신기술 융합에 의한 새로운 의약개발 연구의 한 분야로 10년 이상 발전을 거듭하고 있는 HTS 연구 분야는, 기존의 신의약 개발분야의 정체성 및 비효율성을 극복한 새로운 핵심 기초기술로서 창의적이고 효율적인 신약개발을 통하여 막대한 기술 및 경제적 파급효과를 가져올 것으로 생각된다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 질병에 대한 치료 및 예방법을 개발하는 단백질체학 (proteomics) 연구와 신약개발, 질병진단 등에 응용 가능한 다양한 형태의 HTS-HCS 기술을 개발하고, 이를 활용하여 고가의 자동화 장비 수입에 소모되는 막대한 외화와 대량의 HTS 실험과정에 필요한 연구비를 절감하여 독창적인 의약개발 환경을 조성하여야 할 것이다. 아울러 범국가적인 HTS-HCS 연구의 결과들을 네트워크로 통합하여 생체 기능정보 시스템을 구축하고 국내외의 다양한 연구자들이 지식을 공유함과 동시에 효율적인 공동연구를 가능하게 하는 시도 또한 중요하다고 판단된다.

마지막으로 의약 스크리닝 능력의 향상이 선도 화합물의 발견가능성으로 이어지지 않는다는 현재까지의 결과를 고려하면 HTS 분야의 발전과 함께 스크리닝 대상 화합물들의 연구개발 및 라이브러리 구축기술들이 HTS 데이터베이스 시스템과 동적인 체계로 함께 발전되어야 한다는 것 또한 중요한 부분으로 인식되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Annual report, PhRMA 2003-2004. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
2. Scrip Reports. 2002. R&D databook. PJB publications Ltd.
3. D&MD Reports. 2001. High-Throughput Screening: Redefining the Mission. Drug and Market Development publications, Inc.
4. Pharmaceutical Industry Dynamics. 2002. Impact of information technology on the pharmaceutical industry. Decision Resources, Inc.