

World Congress on Microarray Technology 2005 참석 및 University of British Columbia 방문

전 향 숙, 김 현 정
식품안전성연구본부

1. 출장 개요

본 출장자들은 건강기능식품/소재의 다원적 기능평가를 위한 분자지표 도출 연구의 효율적인 수행과 서울 바이오식품 산업 혁신기술 네트워크 구축사업의 일환으로 microarray 기술과 응용, 바이오식품의 HTS (high throughput screening system) 구축 관련 기초 자료를 확보하기 위하여 캐나다 밴쿠버에서 개최되는 World Congress on Microarray Technology 2005에 참가하여 genomics 및 proteomics를 활용한 평가용 지표 발굴 및 검출 기법 관련 최신 연구동향을 조사하였다. 본 학회에서는 DNA와 protein microarray 분야의 연구자와 업계 선두그룹이 참가하여 최신 연구결과와 제

품개발 및 응용결과 등을 공유하고 microarray 기술에 대한 다양한 분야에 대한 아이디어를 교환하는 등 깊이 있는 의견교환이 이루어졌다. 주된 의제로 microarray 기술 개발 현황, 응용분야(의학, 질병연구, 약물개발 등), 데이터 분석에 대해 연구결과가 발표되었으며 이중 oligonucleotide 및 protein microarray 기술, 기능성 신속 평가 시 요구되는 신규 분자지표 발굴을 위한 microarray 기술, microarray 관련 신규 기술 동향 등에 대한 연구결과 및 토론을 통해 건강기능식품/소재의 다원적 기능평가를 위한 분자지표 도출 및 HTS 구축 및 기능성 평가 관련정보를 수집하였다. 아울러 University of British Columbia (UBC) 및

“Genome British Columbia Center를 방문하여 건강기능식품 관련 연구정보를 수집하였다. 이에 출장 개요, 학회 개요, 학술발표 내용 요약, UBC 및 Genome British Columbia Center 방문기의 순으로 보고하는 바이다.

2. University of British Columbia (UBC) 및 “Genome British Columbia Center 방문

“University of British Columbia”의 genome 관련 연구는 크게 Michael Smith Laboratory, UBC bioinformatics centre, Genome Science Centre, Centre for molecular medicine and therapeutics 등 네 그룹을 중심으로 이루어지고 있었다. “Michael Smith Laboratory”는 1993년 유전자과학 분야의 연구로 노벨상을 수상한 Michael Smith에 의해 설립된 기존 biotechnology laboratory를 2004년에 개칭한 실험실로 University of British Columbia의 microarray 관련 시설 및 장비는 Michael Smith Lab에 집중적으로 setting 하고 다른 Lab에서는 이곳에 설치된 기자재를 이용하는 형식으로 설비 투자 및 시설이용이 이루어지고 있었다. Michael Smith Laboratory의 주된 연구영역은 human/animal molecular genetics, fermentation and bioprocess engineering, plant and forestry molecular genetics, bioinformatics and statistical

genomics로 구성되어 있다. “Genome Science Centre” (GSC)는 Canada’s Michael Smith Genome Science Centre라고 하며 Michael Smith에 의해 1999년에 설립되었으며 유전자 코드 특히 암 진단 및 치료 등 암 연구에 대한 high-throughput genome mapping과 DNA sequencing 관련 자원과 기술을 주로 담당하고 있다. 주로 유전자의 sequencing과 fingerprinting 관련한 자동화 기술과 저비용 측정법 개발, 아울러 GSC와 다른 genome 연구시설로부터 도출되는 여러 유전체 정보를 수집, 분석하는데 중점을 두고 있다. “Center for molecular medicine and therapeutics” (CMMT)는 질병에 대한 유전적 민감성(genetic susceptibility)의 결정과 조절에 대한 기초 연구를 수행하며 genomic mutational signature (GMS)를 주로 연구하고 있다. CMMT는 bioinformatics facility, transgenic facility, CMMT/BCRI 2100 BioAnalyzer core facility, DNA sequencing facility 등 핵심적인 시설을 보유하고 있다. 건강과 관련된 주 연구 과제로는 초기암에 대한 유전체 연구, 포유동물 유전자 발현에 대한 생물정보학 연구, pathogen인 Cryptococcus Neoformans에 대한 비교-기능-유전체 연구, 정신 퇴행의 진단과 평가를 위한 유전체 기술 연구, 임상 바이오마커 개발을 위한 유전체 연구, 폐암의 화학적 치료를 위한 약학 유전체 연구 등이 수행되고 있었다.

3. 학회 개요

- 1) 학회명 : World Congress on Microarray Technology 2005
- 2) 일 시 : 2005. 3. 19(토) ~ 3. 20(일)
- 3) 장 소 : 캐나다 밴쿠버 Westin Bayshore Resort
- 4) 학회 및 발표 개요

World Congress on Microarray Technology 2005에는 주로 microarray를 연구의 핵심 수단으로 하는 학계, 하드웨어를 제공하는 업계, 데이터를 처리하는 학계나 업계가 기본적으로 참가하였다(표 1 참조). Microarray 기술이 첨단 고가 기술

이기 때문에 실제 이 기술을 제공하거나 많이 사용하는 약 130여명이 참석하여 8개의 session별로 25건의 구두 발표와 2건의 luncheon seminar가 있었으며, 휴식시간마다 포스터 발표를 하고 각 발표마다 심도 있는 토의가 이루어졌다. 특히 본 학회에서는 주로 DNA 및 protein microarray 기술의 현황과 전망, 종양의 분류, 타겟 검색 및 타당성 검증, 신약 개발 및 의약학 연구 분야에서의 microarray의 응용성과 미래전망에 대한 발표가 이루어져, 건강기능식품 연구에 활용도가 높을 것이라고 판단되었다.

표 1. 학회 개요

학회 대 주제	<ul style="list-style-type: none"> • Oligonucleotide Arrays • Tumour Classification • Proteomic Technologies • Target Screening and Validation • Data Analysis • Future Directions of Genomic Research • Applications for Drug Discovery • Microarray Technology in Medicine
구두 발표 내용	<p>Session 1: The Current State of Microarray Analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Using Microarrays to Discover Coding and Non-coding Genes in Mouse: Toward a Complete Gene Inventory" Dr. Tim Hughes, University of Toronto • "Identification of functional surfaces of core histones with comprehensive point mutants" Dr. Masami Horikoshi, University of Tokyo • "Using expression profiling for clinical purposes" Dr. Bertrand Jordan, Marseille-Nice Genopole • "Improving the utility of microarrays" Dr. Neil Winegarden, University Health Network, Toronto

	<p>Session 2: Microarrays in Medicine I</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Translational genomics to define the molecular phenotype of scleroderma" Dr. Michael L. Whitfield, Dartmouth Medical School • "Hemogenomics: Using DNA Microarrays to Discover Genomic Biomarkers in Blood" Dr. Roderick Jensen, Harvard Medical School • "Development of a custom microarray for analysis of hormonal progression of prostate cancer" Dr. Marianne Sadar, BC Cancer Research Centre
	<p>Session 3: Microarrays in Medicine II</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Molecular Classification of Pediatric Brain Tumors" Dr. Eric Bremer, Children's Memorial Hospital • "Gene expression profiling of childhood sarcomas: a report from the Children's Oncology Group" Dr. Poul Sorensen, University of British Columbia • "Uncovering Novel Mechanisms of Androgen Action using Functional Gene Expression Analysis" Dr. Spring Cheng, Merck/Rosetta Inpharmatics
	<p>Session 4: Data Analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Visual Representation of Gene Expression Patterns using Bluejay" Dr. Christoph Sensen, University of Calgary • "Function-Centric Mining of Gene Expression Data: Application to Functional Profiling Distinctions between CLL Subtypes" Dr. Richard Mushlin, IBM Computational Biology Center • "Using gene expression data and orthology to detect cis-regulatory elements across mammalian genomes." Dr. Steven Jones, Genome Sciences Centre
	<p>Session 5: Proteomic Technologies</p> <ul style="list-style-type: none"> • "The Development and Application of Methods for Activity-based Protein Profiling" Dr. Nadim Jessani, The Scripps Research Institute • "Applying protein microarrays to translational breast cancer research" Dr. Jose Moreira, Danish Cancer Society • "Mapping the human kinome and phosphoproteome with antibody and peptide antibody mimetic (PAM) probes" Dr. Steven Pelech, Kinexus Bioinformatics Corporation

	<p>Session 6: Emerging Technologies</p> <ul style="list-style-type: none"> • "CodeLink™ Three Dimensional Bioarrays for Gene Expression and SNP Analysis" Brad Cooney, GE Healthcare • "Electronic Microarray Approach for Bacterial Detection Using 16S rDNA" Dr. Edward Barlaan, Nagasaki Industrial Promotion • "Biological Discovery Using the Applied Biosystems Expression Array System" Dr. Tracy Ferea, Applied Biosystems • "Generation and Application of Very High Resolution Genomic Microarrays" Dr. Cordelia Langford, Wellcome Trust Sanger Institute <p>Session 7: Applications for Drug Discovery</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Using Gene Expression Analysis to Understand the Innate Response to Pathogens" Dr. Monisha Scott, Inimex Pharmaceuticals • "Perspectives for Research Compliance Utilizing Tissue Microarray: The FDA Guidance Array for Product Validation" Denise Bland-Piontek, Cytomyx <p>Session 8: Understanding Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Differential gene expression in neuron-astrocyte co-cultures treated with ciliary neurotrophic factor in the absence and presence of its soluble receptor" Dr. Mark Ozog, University of British Columbia • "The role of array-based CGH in the modern cytogenetics laboratory" Dr. Mansoor Mohammed, Quest Diagnostics Inc • "Microgenomics: High Fidelity Microarray Analysis from Formalin-Fixed and Frozen Tissues" Dr. Rajiv Raja, Arcturus Bioscience
<p>포스터 발표</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Multiplexed microarraying with improved reproducibility and lower costs with coated and patterned slides 외
<p>스폰서 및 전시업체</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Invitrogen Canada Inc. www.invitrogen.com • GE Healthcare www.gehealthcare.com • Bio-Rad Laboratories Ltd. www.bio-rad.com • Applied Biosystems Inc. www.appliedbiosystems.com • Cytomyx www.cytomyx.com • Kreatech Biotechnology www.kreatech.com • Arcturus Bioscience www.arctur.com • TOPSPIN ApS www.tops-pin.dk • BC Biotech www.bcbiotech.ca • Genome British Columbia www.genomebc.ca 등

4. 학술발표 내용 요약

본 학회에서는 주로 DNA 및 protein microarray 기술별 장단점, 해결방안 등을 포함한 현황과 전망, 종양을 포함한 질병의 분류, 타겟 검색 및 타당성 검증, 신약 개발 및 의약학 연구 분야에서의 microarray의 응용성과 미래전망에 대한 다양한 발표가 이루어졌다. 이 중 건강기능식품/소재의 다원적 기능평가를 위한 분자지표 도출 연구의 수행 및 바이오식품의 기능성 평가를 위한 HTS 구축에 응용할 수 있는 몇 가지 결과를 소개하면 다음과 같다.

(1) Using expression profiling for clinical purposes

인체의 진단과 질병의 관리에 있어서 새로운 방법적 해결책으로 제시된 것이 microarray이다. Microarray는 수 백~수 천개의 유전자 또는 단백질을 특수하게 coating된 slide glass에 pin방식이나 ink-jet방식으로 고정화 시킨 것으로 기존의 방법으로 수백 년 걸리던 일이 단 수일 이내에 분석이 가능하게 되었다. 따라서 microarray 분석데이터를 이용한 데이터베이스의 활용을 통해 질병의 유무를 보다 신속, 정확하게 판단할 수 있다. 그러나 이러한 데이터베이스를 활용하기 위해서는 막대한 양의 유전자, 단백질 등을 포함한 생체조절물질의 작용 및 거동에 관한 정보의 수집이 우선되어야 한다. 암을 예로 들자면 암과 관련된 유전자들의 선별이 우선적으로 이루어져야하며 이와 더불어 세포 및 조직들의 조건에 따라 이런 유전자들의 발현정도 및 활성화 정도가 어떻게 변화하는지를 파악해야만 한다. 이에 암 관련 유전자들의 단백질 발현에 대한 profiling을 통해 정보를 확립할 수 있으므로, 분자생물학적, 분자세포학적 분야와 더불어 microarray 관련 기술의 축적이 이루어져야 한다. 현재는 microarray 기술이 의약품 분야에서만 주로 활용되고 있으나 이 기술을 활용

하여 이론적으로 건강기능성분에 대한 각 조직에서의 모든 유전자 발현 패턴을 분석해서 데이터베이스를 구축하는 것이 가능하다. 이렇게 되면 유전자 발현 패턴의 변화 자체가 마커가 될 수 있으며, 이러한 다수의 유전자를 조합하여 건강기능성분의 작용을 평가함으로써 보다 정확한 마커를 기대할 수 있을 것으로 판단되었다.

(2) Improving the utility of microarrays

캐나다 UHN Microarray Centre의 Neil Winegarden 박사팀은 현재 microarray 기술이 주로 drug discovery나 질병 진단, health care를 위한 general improvement 범주 이상을 벗어나지 못하고 있다고 진단하고, 이에 대한 주된 원인으로 protocol, platform, 실험 디자인 등 실험과 관련된 표준과 결과에 대한 표준 등 표준의 부재를 제안하였다. 이를 해결하기 위해서는 높은 민감도, 높은 재현성, 낮은 비용, 사용 편의성, 다중시료의 동시 분석 등이 요구된다고 하였다. 이 중 민감도를 높이는 방법으로는 검출할 수 있는 분자를 다양화하는 방법, Advalytix slide booster와 같은 hybridisation 기술의 개선 등을 제안하고 있다. 민감도를 높이는 다른 방법으로 증폭방법을 사용하는 경우 예컨대 PCR등 각 증폭방법에 따라 다른 결과가 초래되므로 각 연구목적에 부합되는 증폭방법을 사용할 것을 제시하였다. DNA array와 protein array에 대해서는 단백질의 기능이 반드시 유전자 수준에서 조절될 필요는 없으므로 실질적인 유전자발현변화가 실질적인 단백질 발현 변화를 의미하는 것이 아니며 유전자 발현이 변화되지 않았더라도 단백질 발현양상은 변화될 수 있으므로 이와 관련하여 microarray로 de novo transcription을 분석할 수 있음을 제시하였다. 신규 array 기술로 antibody arrays를 소개하였는데 이는 cDNA/oligonucleotide array에 대한 protein analogue에 해당하며 이 기술이 성공적으로 상용화되기 위해서는 고품질의 확인된 항체를 확보하는 것이 관건이

라고 소개하였다. DNA-protein interaction을 이용하여 Chip on chip, protein binding microarray도 아울러 소개하였다.

(3) Translational genomics to define the molecular phenotype of scleroderma.

Systemic sclerosis(SSc; Scleroderma, 전신피부경화증)의 경우 정확한 매커니즘은 밝혀 지지 않았고 다만 자가 면역반응(autoimmune response)에 의한 콜라겐 과다 발현이라고만 알려져 있으며 미국 내에서만 15 만명 가량이 이 질환에 걸린 것으로 알려져 있다. 이 질환은 얼굴, 팔, 다리의 말단부터 발생하여 구심성으로 퍼져가며, 감각이상, 청색증(cyanosis), 부종, 피부경화가 발생된다고 알려져 있다. 더욱 진행이 되면 피부가 위축하여 얇아지며 또 피하조직과 근육도 위축하여 직접 뼈에 닿게 되며, 혈행장애, 궤양, 탈저(脫疽)등의 증상이 나타나는 수도 있다. 이러한 전신피부경화증의 발생 메카니즘 및 병증에 대한 정보가 부족하여 이를 해결하기 위한 방법의 일환으로 환자와 정상인들의 피부 샘플을 얻어 각 조직별로 발현되는 유전자의 패턴을 분석하는 연구가 진행되었다. Microarray를 이용하여 환자와 정상인의 샘플에서 genome 패턴을 분석한 결과 환자의 피부조직에서의 유전자 발현정도에서 차이점이 발견되었으며 이를 통해 질병 특유의 systemic nature 특성을 발견할 수 있었다. 특히 각각의 세포주에 따라, 다른 패턴을 보인 것을 확인할 수 있어 이를 바탕으로 전신피부경화증의 발생 메카니즘 및 병증에 대한 해석이 가능할 것으로 보고하였다.

(4) Uncovering novel mechanism of androgen action using functional gene expression analysis

Merck/Rosetta Inpharmatics의 Spring Cheng 박사팀은 대규모 genome 분석을 통하여 생물학적

현상에 대한 근본적인 정보 확보는 물론 새로운 치료법 개발을 촉진할 수 있으며 이에 대한 예로써 근육과 골강도, 생식과 정서를 조절함으로써 노화에 대한 여러 공통적인 현상을 치료할 수 있는 호르몬 안드로젠이 prostate와 같은 생식기관을 바람직하지 않게 자극하거나 남성의 이차 성징인 수염 유발 등 부작용이 있어 사용이 제한되고 있다고 전제하였다. 이에 대해 광범위한 분자 profiling 전략을 통하여 선택적인 안드로젠 수용체 조절물질(selective androgen receptor modulators, SARMs)을 발견함으로써 동물모델에서 원하지 않는 부작용 없이 앞서 서술한 안드로젠의 장점을 확인할 수 있다고 하였다. 여러 장기에서의 유전자 발현 변화와 조직염색학 자료사이의 상관관계를 분석함으로써 안드로젠의 바람직한 효과와 이에 대한 주된 분자 기전을 규명하였다고 하였으며 이를 통해 노화된 동물에서 안드로젠이 근력을 증진시키는데 대한 기초 정보를 제공할 수 있는 것으로 보고하였다.

(5) Homegenomics: Using DNA microarrays to discover genomic biomarkers in blood.

대부분의 질병은 유전적, 환경적 등의 복합적인 요인들에 의해 결정된다. 이러한 복합적인 상관관계는 유전자, 단백질 발현의 변화에 기인하여 긴 강한 조직이 질병으로 발전된다. 질병의 발생 유무를 확인하기 위해 최근 microarray 방법을 적용하고 있다. 미국 University of Massachusetts의 Roderick jensend 박사팀은 질병과 관련된 유전자가 인체 내 여러 곳에서 발현된다면 말초 혈액 시료를 분석함으로써 인체의 유전자 분석을 손쉽게 수행할 수 있다는 전제하에 이와 관련하여 순환혈액의 유전자 발현 양상은 질병 조직 유래 세포와 임파구의 존재를 반영하는 것으로 보고하고 있다. 따라서 혈액시료에 대한 대규모의 유전자 발현 변화 연구는 질병연구와 치료분야에서 중요한 정보

를 제공하게 될 것임을 보고하였다. 그러나 새로운 DNA microarray 기술을 사용하기 위해서는 무엇보다 기술적 생물학적 변이성에 대해 이해할 필요가 있으며 초기의 spotted cDNA array의 기술적인 변이성을 극복하기 위하여 최근 상용화되고 있는 oligonucleotide microarrays를 이용할 경우 기술적인 변이성은 개선될 수 있을 것으로 제시하고 있다. 대규모 시료에 대한 유전자 발현 변화를 동시에 확인하기 위하여 동일한 시료를 대상으로 여러 유전자 발현 platforms를 이용하여 100건 이상의 정상인과 환자의 혈액 시료에 대해 이와 같은 "shot-gun" microarray 결과를 분석한 결과 이와 같은 혈액 중 유전자 바이오마커가 Huntington's disease에 대한 진단에 성공적으로 적용될 수 있음을 제안하였다.

(6) Development of a custom microarray for analysis of hormonal progression of prostate cancer

우리나라에서 전립선암의 발생빈도는 10만명당 1.36명 정도이나 미국에서는 폐암과 함께 남자에게서 발생하는 암중 1-2위를 다투고 있으며 암 사망 원인 3위를 차지한다. 무증상의 환자까지 통계에 포함시키면 훨씬 많을 것으로 추정된다. Androgen ablation therapy를 통한 환자의 치료는 androgen independent stage에서는 한계가 있으며 이와 동시에 androgen independent disease에 대한 이해도 충분하지 않아 microarray를 이용하여 기존 잘 알려져 있지 않은 메커니즘에 대해 연구하고 그 결과를 보고하였다. 이 연구의 목적은 전립선암에 있어서 질병의 단계별 호르몬 변화를 중심으로 RNA 수준의 변화에 대한 일종의 카다로그를 작성하는 것으로 호르몬 대사와 연관성이 높은 유전자의 mRNA 수준을 측정된 뒤 질병 발전 3단계별로 유전자의 목록을 작성하였다. 이렇게 작성된 mRNA의 발현 정도는 northern blot assay를 통해 다시 한 번 확인한 후 약 650여 개 이상의

mRNA를 이용하여 cDNA를 합성하고 microarray에 사용될 profile에 포함시키는 일련의 과정을 통한 microarray system 구축을 통해 전립선암의 진단에 사용이 가능하다. 환자들로부터 얻는 microarray data들을 축적함으로써 얻은 통계학적 수치를 통해 보다 정확한 질병의 예방과 변화들을 추적할 수 있는 시스템 개발이 가능할 것으로 제시하고 있다.

(7) The development and application of methods for activity-based protein profiling

미국 The Scripps Research Institute의 Nadim Jessani 박사팀은 유전자 염기서열 프로젝트를 통해 밝혀진 분자정보는 질병의 진단과 치료에 대해 새로운 지표와 표적을 발굴할 수 있는 기회를 부여하고 있으며 이와 관련하여 유전자와 단백질의 특성 규명의 경우 각각 개별적으로 진행하기 보다는 집합적으로 연구가 수행되어야 한다고 발표하였다. 이를 위하여 전통적으로는 mRNA와 protein 정량을 통하여 간접적으로 단백질의 기능을 연구했으나 activity-based protein profiling(ABPP)로 명명하고 있는 chemical proteomics를 이용함으로써 단백질을 정량하기 보다는 단백질의 활성을 측정하기 위한 active-site directed chemical probes를 사용할 수 있는 새로운 방법을 제안하였다. enzyme superfamily의 active sites에 공유결합을 통해 표지함으로써 ABPP는 시료중의 catalytic activity에 대한 전체적인 변화를 직접 확인할 수 있게 된다고 하였다.

(8) Applying protein microarrays to transcriptional breast cancer research

Protein arrays는 복잡한 시료의 profiling에 적당한 assay system으로 사용할 수 있으며 암 연

구 분야에서 전통적인 분석법에 비해 여러 가지 장점을 지닌다. 이러한 protein microarrays를 이용하여 cytokines와 growth factors뿐 아니라 신호전달 물질의 profile을 분석하였으며 이를 통하여 유방암 환자의 조직의 단백질체 변화를 특성화하고 진단에 필요한 단백질 지표를 동정할 수 있었다고 보고하고 있다.

(9) Gene expression profiling of childhood sarcomas: a report from the children's oncology group

악성종양은 크게 세포에서 발생하는 악성종양인 암종(癌腫:carcinoma)과 비상피성 세포에서 발생하는 악성종양인 육종(肉腫:sarcoma)으로 구분하는데, 본 발표에서는 육종에 중점을 두었으며, 특히 Children's oncology group (COG)을 통해 수행되는 정보 수집과 연구 진행에 대해 발표되었다. 암 발생 예측, 예방과 진단에 암발생 관련 유전자 profile을 이용하기 위해 COG를 통해 600여개 이상의 육종의 샘플을 얻어 microarray를 사용하여 유전자 발현 양상을 조사하였다. 어린아이와 청소년들을 대상으로 하여 크게 rhabdomyosarcoma, osteosarcoma 등으로 분류되는 육종에 대한 유전학적 차이를 규명하고자 Insulin growth factor를 포함한 세포 성장관련 유전자뿐만 아니라 세포사멸 등과 관련이 있는 PI3K, AKT, JNK, p38, ERK 등의 다양한 유전자들의 발현 변화를 조사함으로써 sarcomagenesis에 관련된 거의 모든 유전자에 대한 profile 작성하였다. 이를 통해 특정 유전자 발현을 억제할 수 있는 inhibitor 개발 등의 치료 목적으로 신약 개발을 진행할 수 있으며, 또한 기존의 data-base를 통한 어린아이와 청소년들의 암 예방 및 진단을 빠른 시간 내에 확인할 수 있는 시스템 구축이 가능할 것으로 제안하고 있다.

(10) Mapping the humna kineome and phosphoproteome with antibody and peptide antibody mimetic(PAM) probes

인간 유전체 분석 결과 최소한 520여 개의 protein kinase를 생성하는 것으로 밝혀졌으며 이와 같이 방대한 효소군의 역할을 체계적으로 분석하기 위하여 microarray를 연구기법을 이용하여 각각의 세포주에 존재하는 단백질의 발현 정도를 분석함으로써 데이터베이스를 구축하고자 하였다. 특히, breast cancer cell에 존재하는 성장호르몬 관련 유전자, 암 발생 관련 유전자, 세포의 사멸, 괴사 관련 유전자의 경우 거의 모든 효소들에 대해 profiling하여 데이터를 보유하고 있는 것으로 보고하고 있었다. 또한 이러한 데이터를 확보하기 위해서 기존에 사용되었던 단백질 항체를 대신하여 새로운 개념의 펩타이드 항체 제작을 진행하고 있었다. 단백질이 활성화되었을 경우 특정 염기서열에 해당하는 아미노산이 치환되는 특징을 가지고 있는데 이러한 특정 아미노산 sequence에 대한 정보를 수집한 후 이를 인지할 수 있는 10-15개 정도의 펩타이드를 가지고 항체를 제작하는 방법을 사용하였다. 이러한 펩타이드 항체의 경우 기존 항체와 비교할 때 특정 단백질에 대해 특이적인 인식능력은 증가되는 장점이 있으나 실험 조건 등에 따라 펩타이드 항체의 항원 인지력이 다소 떨어질 수 있는 단점이 있는 것으로 보고하고 있다. Microarray를 통한 인산화 관련 등의 효소에 대한 정보를 수집하고, 이를 분석함으로써 특정 단백질을 특이적으로 인지할 수 있는 고감도의 펩타이드 항체의 제작이 가능한 것으로 제안하고 있다.

(11) CodeLink: Three dimensional bioarrays for gene expression and SNP analysis

현재 genomics, pharmacogenomics, cancer biology

분야에서 유전자 발현 양상을 분석하기 위하여 microarray 기술이 널리 이용되고 있으며 보다 정확하고 민감하며 재현성이 높은 유전자 발현 결과를 얻기 위하여 3차원의 gel matrix에 oligonucleotides를 적용하여 수용성인 생물학적 환경을 재현하는 기술 및 응용연구결과에 대해 소개하였다. 또한 여러 시료의 유전자 발현 양상을 동일한 슬라이드를 이용하여 분석할 수 있는 multi-chamber microarrays에 대한 정보도 제시되었다.

(12) Generation and application of very high resolution genomic microarrays

Microarray의 기술이 발달됨에 따라 조금씩 성능이 향상된 제품이 소개되고 있었다. 일례로 bacterial artificial chromosome (BAC) array 기술은 high throughput assay를 가능케 함으로써 chromosomal copy number의 변화, 염기서열의 deletion 또는 복제, 결손 부위의 확인 등 다양한 정보의 수집을 가능케 하는 것으로 소개되었다. 이러한 기술을 사용한 결과, resolution이 증가하고 실험상의 오차를 최대한 감소시킬 수 있음이 제시되었다. 기존의 double-stranded array platform과는 달리 covalent binding을 통한 single-stranded DNA array element를 이용하는 방법을 사용하였으며 실제 150 kb에 달하는 genomic DNA로부터 200bp에 달하는 DNA에 이르기까지 다양한 조건에서 실험한 결과를 보면 microarray sensitivity가 2배 이상 향상되었음을 볼 수 있었다. 이러한 기술들을 잘 활용한다면 microarray가 가지고 있는 단점 중의 하나인 resolution에 대한 오차 범위를 상당히 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

(13) 기타

영국 Cytomyx사에서는 tissue microarray의 상용화를 위한 몇가지 제안을 하였으며 tissue

banking을 구성하기 위한 절차, tissue microarray 개발을 위한 FDA의 지침, 면역조직학적 응용을 위한 요구사항, 궁극적으로는 약물 개발에 대한 응용에 대해 발표하였으며 미국 Arcturus Bioscience에서는 formalin으로 고정된 조직과 동결된 조직으로부터 유전자 발현 양상을 분석할 수 있는 microgenomics에 대해 소개하였다. 캐나다 British Columbia 대학의 Mark Ozog 박사팀은 neuron-astrocyte 동시 배양시스템을 이용하여 ciliary neurotrophic factor가 신경체계의 여러 유전자들을 각기 다양하게 조절할 수 있으며 soluble receptor와 함께 처리했을 때 치료 목적으로 사용 가능성에 대한 연구결과를 발표하였다. 캐나다 Inimex Pharmaceuticals의 Monisha Scott 박사팀은 유전자 발현 양상 분석을 통하여 *S. aureus* 감염에 대한 보호작용을 연구하기 위하여 in vitro와 in vivo 독성을 유발한 후 신규 개발된 peptide를 처리하여 염증반응 없이 innate 면역기능을 선택적으로 상향 조절한다는 연구결과를 얻었으며 이 peptide에 대한 예방 또는 치료 가능성에 대해 보고하였다. 캐나다 Calgary 대학의 christoph Sensen 박사팀은 유전자 발현 패턴을 시각적으로 표현할 수 있는 시스템인 Bluejay에 대해 발표하였다. Bluejay는 그래픽처리기능이 우수하며 넷스케이프와 같은 인터페이스에서 제시할 수 있고 인간 유전체를 포함한 완전한 유전체 정보와 같이 대용량의 데이터를 처리할 수 있는 장점이 있는 것으로 보고하고 있다. 그 외에도 IBM Computational Biology Center의 Richard Mushlin 박사팀 등이 데이터 분석에 대해 발표하였다. 식품소재의 기능 평가와 직접적인 연관성은 없으나 위해미생물의 모니터링에 적용할 수 있는 electronic microarray에 대한 발표도 이루어졌다. 미생물 monitoring을 위하여 DNA chip, denaturing gel gradient electrophoresis, denaturing high-performance LC를 사용하여 이와 같은 기술은 어류의 대량 생산분야에서는 pathogen의 검출과 치료에 사용하며 적조 현상의 예측, 환경오염물질등 환경변화 검출 등에

응용 가능하다. 16S ribosomal RNA gene을 이용하여 세균을 검출하기 위하여, 세균의 species별 16S rRNA의 염기서열에 의하여 primer, species-specific capture probe와 reporter probes를 구축한다. Nanochip electronic microarray에서의 신호를 검출하기 위하여 우선 형광으로 표지한 reporter와 forward primer를 사용하여 실험하고 여러 DNA cartridge processing 방법을 적용함으로써 각 세균의 species에 대해 하나 또는 두 종류를 동시에 검출할 수 있는 것으로 보고하였다.

5. 수집자료 목록

- 1) World Congress on Microarray Technology 2005 *Program*
- 2) Exhibitor 자료(experimental methodology 및 기기 관련)

