

ISSN. 2465-8456



08

2021 August | Vol. 7

# 융합연구리뷰

Convergence Research Review

**마이크로바이옴과 합성생물학의 만남, 차세대 의료용 미생물 개발**  
이대희(한국생명공학연구원 책임연구원)

**비약물적 치료기술, 전자약 기술개발 동향**  
강승균(서울대학교 재료공학부 조교수)

# CONTENTS

- 01 편집자 주
- 03 마이크로바이옴과 합성생물학의 만남,  
차세대 의료용 미생물 개발
- 33 비약물적 치료기술, 전자약의 기술개발 동향



융합연구리뷰 | Convergence Research Review  
2021 August vol.7 no.8

발행일 2021년 8월 9일

발행인 김현우

발행처 한국과학기술연구원 융합연구정책센터

02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5

Tel. 02-958-4977 | <http://crpc.kist.re.kr>

펴낸곳 디사플래닝 Tel. 02-6315-4600



## ● 마이크로바이옴과 합성생물학의 만남, 차세대 의료용 미생물 개발

‘당신의 똥이 생명을 살릴 수 있습니다.’ 2012년 미국 보스턴에 최초로 설립된 대변은행인 ‘오픈바이옴(OpenBiome)’ 홈페이지에 있는 문구이다. 오픈바이옴에서는 대변 기증자들에게 상당한 금액의 비용을 지불하는데, 은행에 대변을 기증하기 위해서는 엄격한 기준을 통과해야 한다. 질병, 알레르기가 있거나 비만 또는 저체중인 경우 대변 기증자에서 제외된다. 대변은행이 대변을 수집하는 이유는 건강한 사람의 대변 속 미생물을 건강하지 않은 사람에게 주입해 특정 질병을 치료 또는 예방하기 위해서이다. 기증자의 대변으로 치료하는 대표적인 질환은 ‘클로스트리디움 디피실 감염증(*Clostridium difficile* infection)’으로 클로스트리디움 디피실 균에 감염되면 설사를 일으키고 적절한 조치가 이뤄지지 않을 경우 사망에 이를 수도 있다. 치료를 위해 항생제를 투여하게 되면 증상이 더욱 악화되는 반면, 건강한 사람의 대변을 환자의 장내에 주입하면 치료가 된다. 이러한 대변이식술은 마이크로바이옴의 활용 사례 중 한가지로 최근 미생물을 활용한 의료기술이 주목을 받고 있다.

최근 인간의 장내 미생물이 인간의 건강에 영향을 미친다는 연구결과들이 나오면서 마이크로바이옴에 대한 관심과 연구가 증가되고 있다. 마이크로바이옴(Microbiome)이란 미생물(microbe)과 생태계(biome)가 결합된 용어로 우리 몸 속에 살고 있는 미생물의 유전정보 전체를 통칭하며 ‘제2의 게놈(Genome, 유전정보)’으로 불린다. 마이크로바이옴은 장 관련 질환뿐만 아니라 알레르기 질환, 암, 치매, 파킨슨병, 조현병, 우울증, 자폐 등과의 연관성이 있다는 연구결과들이 잇달아 발표되어 치료 수단으로 부상하고 있으며 특히, 합성생물학의 발전으로 이를 활용한 차세대 의료기술이 개발되고 있다. 세계 각국에서는 몸 속 미생물을 활용하여 질환을 치료하는 연구 및 투자를 활발히 하고 있으며 우리나라 정부도 마이크로바이옴 산업의 중요성을 인지하고 이를 육성하기 위해 노력 중이다. 발전 가능성이 큰 미생물 활용 의료기술 분야를 선도해 나갈 수 있기를 기대하며, 본 호 1부에서는 차세대 의료용 미생물 개발에 대한 내용을 소개한다.

## ● 비약물적 치료기술, 전자약의 기술개발 동향

기존의 알약 또는 주사제 대신 기기를 통해 질병을 치료 또는 증상을 완화할 수 있는 시대가 왔다. 와이브레인에서 개발한 ‘두팡’이라는 기기를 이마에 붙이고 있으면 두통이 완화되고 뉴로티엑스에서 출시한 ‘오토티엑스(AutoTx)’를 목에 걸고 있으면 불안을 가라앉힐 수 있다. 이 두 개의 제품은 모두 ‘전자약’이라고 불리는 새로운 의료기기이다.

전자(Electronic)와 약품(Pharmaceutical)의 합성어인 전자약은 글락소스미스클라인(GSK)이 지난 2013년 처음 사용한 용어로 전기 신호로 신경, 장기, 조직 등을 자극해 질환을 치료하는 전자기기이다. 앞서 언급한 ‘두팡’은 두통 통증과 관련된 혈관들이 연결되어 있는 삼차신경을 전기로 자극함으로써 편두통을 완화시키고, ‘오토티엑스(AutoTx)’는 뇌와 인체의 모든 장기 사이를 오가며 신경 신호의 전달 역할을 하는 미주신경을 자극해 불안장애를 치료한다. 전자약은 규제상 의료기기로 분류되지만, 임상시험을 통한 질병 치료 효과와 안전성을 인정받아 전자약으로 불린다.

전자약은 환자의 증상에 대해 실시간 변화를 감지하고 그에 따라 치료자극을 달리할 수 있기 때문에 개인 맞춤형 치료로 발전이 가능할 뿐만 아니라 증상에 대한 데이터를 원격으로 모니터링하기에 용이하다. 그러나 무엇보다도 여러 가지 화학물을 인위로 배합한 의약품에 비해 부작용이 적은 점이 가장 큰 장점으로 기존 의약품을 대체 또는 보완할 수 있는 차세대 의료 수단으로 각광받고 있다. 미국 등 해외에서는 선제적인 투자를 시작했으며 우리나라 의계 및 정부도 관심을 갖고 전자약 연구개발에 박차를 가하고 있다. 본 호 2부에서는 전자약의 기술, 산업 및 정책 동향을 다루며 신경정신 질환부터 비만, 류머티스 관절염과 같은 자가면역질환, 치매·암·파킨슨병 등의 난치병 치료까지 범위가 확장되고 있는 전자약의 발전을 기대해 본다.



# 융합연구리뷰

Convergence Research Review 2021 August vol.7 no.8



# 01

## 마이크로바이옴과 합성생물학의 만남, 차세대 의료용 미생물 개발

이대희(한국생명공학연구원 책임연구원)

# I 마이크로바이옴

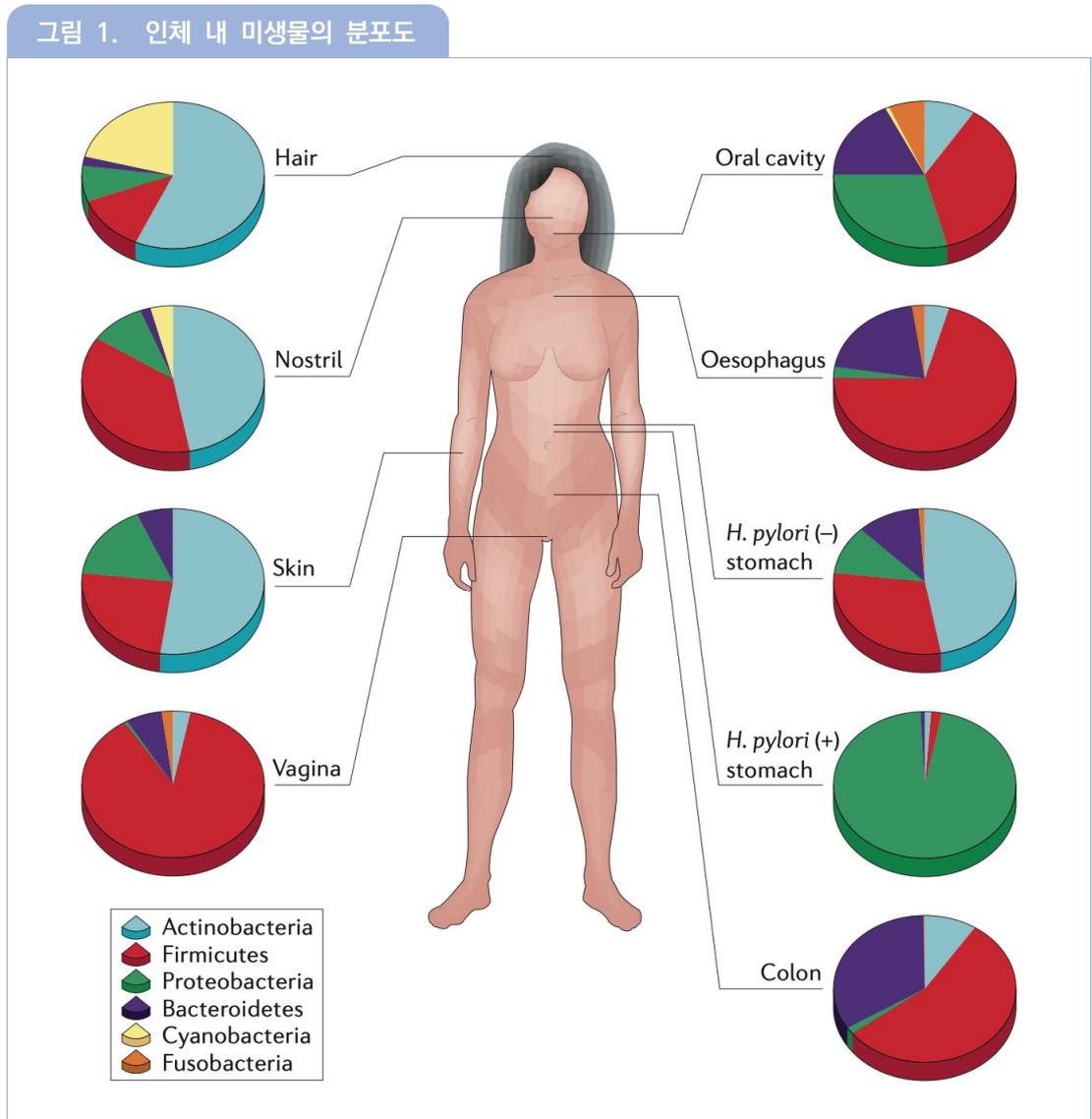
최근 합성생물학(Synthetic Biology) 기술의 비약적 발전은 미생물의 중요성을 다시 한번 일깨우며 ‘마이크로바이옴(Microbiome)’이라는 새로운 차원의 생명공학을 촉진시켰다. 마이크로바이옴은 인간의 몸속에 함께 살고 있는 미생물의 유전정보 전체를 뜻하는 말로 인간의 ‘제2의 게놈(Second Genome)’이라고도 불린다. 마이크로바이옴은 기존 개별 미생물 연구에서 벗어나 인체와 미생물 간의 상호작용을 유전체학, 대사체학, 시스템생물학, 합성생물학 등에 기반하여 연구되고 있다. 마이크로바이옴 연구의 큰 주제는 마이크로바이옴이 인간의 건강에 어떠한 영향을 주는가? 마이크로바이옴의 균형은 어떻게 이루어지고 있는가? 인간의 건강 증진을 위해 마이크로바이옴을 어떻게 활용할 것인가? 등으로 요약될 수 있다.

인체 내 미생물은 대사조절 및 소화능력에 영향을 끼친다는 기존의 지식을 넘어 인간이 겪고 있는 각종 질병인 알레르기, 비염, 아토피, 비만, 장염, 심장병, 우울증, 자폐증, 치매 등에 영향을 미치고 있다는 것이 연구를 통해 규명되고 있다. 따라서 100세 건강사회의 구현을 위한 중요한 연구 분야로 마이크로바이옴은 무한한 잠재력과 가능성을 갖고 있다. 특히 기존에 원인을 알 수 없었지만 경험과 임상을 통해 인간의 건강에 도움이 되는 미생물(대표적으로 프로바이오틱스(Probiotics))을 발굴하고 제품으로 개발하는 전통적인 연구에서 벗어나 합성생물학의 비약적인 발전에 힘입어 특정 질병을 진단하고 치료할 수 있는 차세대 의료용 미생물 개발은 세계적인 관심과 대규모 투자를 유도하고 있다. 이러한 트렌드는 앞으로 헬스케어 산업의 혁신을 가져올 것이며, 미생물의 중요성은 더욱 증대될 것으로 생각된다. 융합연구리뷰에서는 인간의 건강 증진을 위한 마이크로바이옴 활용을 합성생물학 관점에서 살펴보도록 하겠다.

## 1. 인간과 미생물

우리가 살고 있는 지구에는 현재 약  $10^{23}$ 개의 인간 세포가 있으며, 단일( $10^1 = 1$ ) 종의 인간이 있다. 그러나 우리와 함께 지구에 살고 있는 미생물의 세포 수는 약  $10^{30}$ 개이고, 그 미생물은 약  $10^{12}$  종이나 된다고 한다. 그렇다면 과연 지구의 주인은 누구일까? 숫자로만 보면 지구의 주인은 미생물이며, 우리는 미생물과 함께

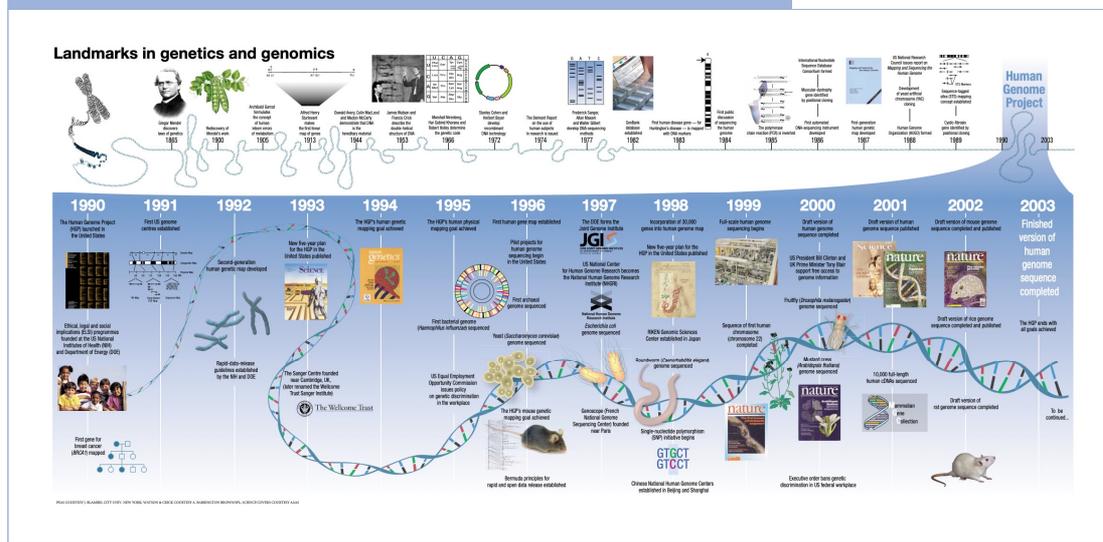
살고 있는 손님 정도 될 것 같다. 심지어 우리 몸 안 구석구석에도 이미 많은 미생물이 우리와 함께 살아가고 있다(그림 1). 그러나 우리 눈에 잘 보이지 않기 때문에 우리는 우리 몸 안의 미생물을 쉽게 잊고 살아간다. 하지만 우리는 우리와 함께 살고 있는 미생물들을 쉽게 잊어서는 안된다. 이 미생물들이 바로 우리의 건강을 지켜주고 있기 때문이다.



출처 : Cho & Blaser(2012)

인간 게놈 프로젝트(Human Genome Project)는 1990년 미국을 중심으로 6개국의 18개 기관에서 3천 명 이상의 과학자들이 참여한 대규모 국제 과학 프로젝트로 시작되었다(Science, 2001). 이후 13년이 지난 2003년 공식적으로 종료되어 인간의 유전자와 질병의 상호 관계를 보여주는 중요한 과학적 기초 자료가 되었다. 그러나 당초 인간 게놈 프로젝트가 완성되면 인간의 영원한 숙제인 질병과 노화의 비밀을 풀어줄 것이라 기대했던 것과 달리 인간 게놈의 구성은 단순했고, 우리는 그 숙제를 풀지 못했다. 약 10만 개의 유전자를 예측한 것과 달리 인간은 약 2만 개 정도의 유전자를 갖고 있었으며, 이는 초파리의 유전자 수와 유사한 정도다. 이후 인체의 질병과 노화의 숙제는 인간이 갖고 있는 유전자뿐만 아니라 인간과 함께 공생하는 미생물을 아우르는 범위로 확대되었다(그림 2).

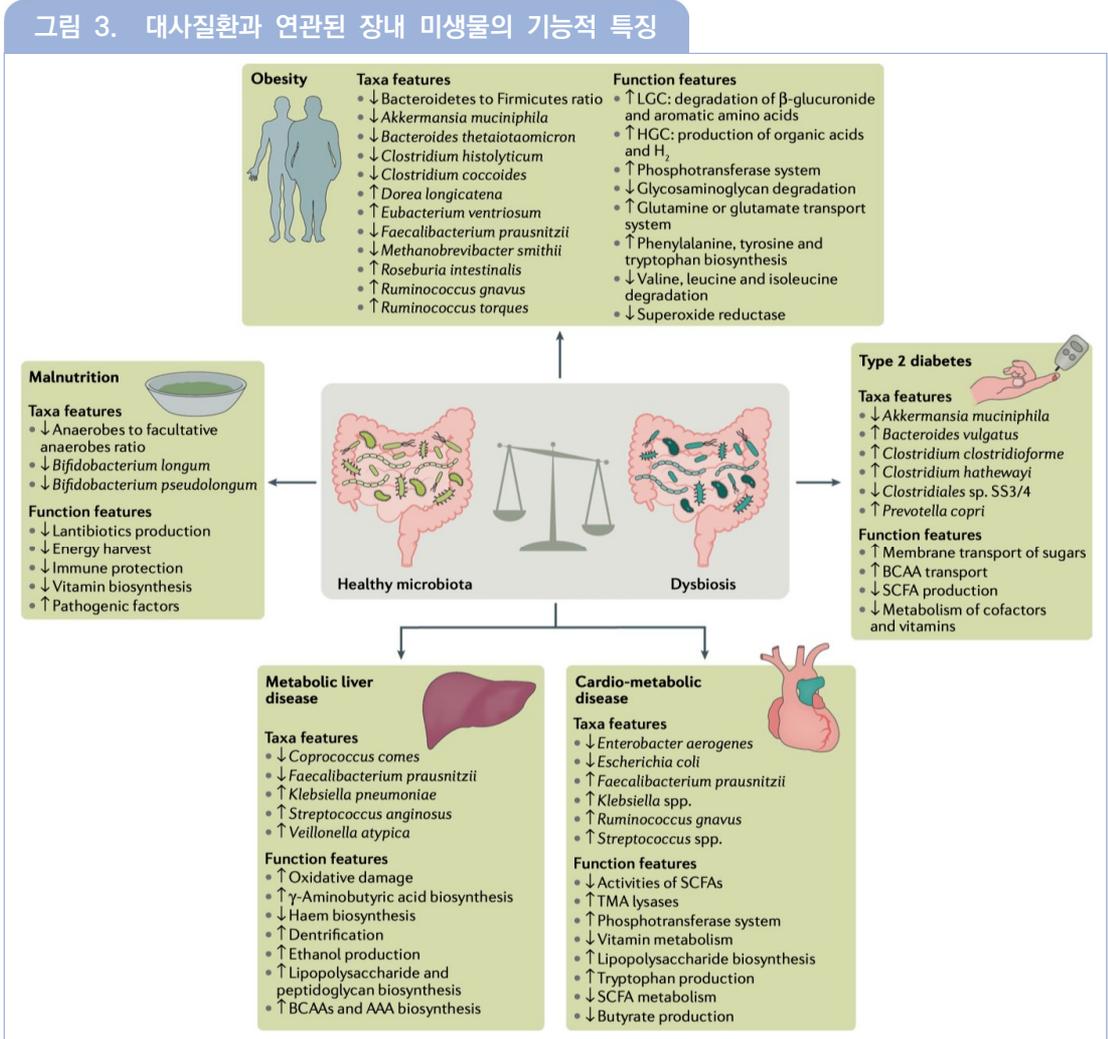
그림 2. 인간 게놈 프로젝트 진행 순서와 유전체학의 주요 성과



출처 : NHGRI(2020)

### 1.1. 인간의 건강과 인체 공생 미생물

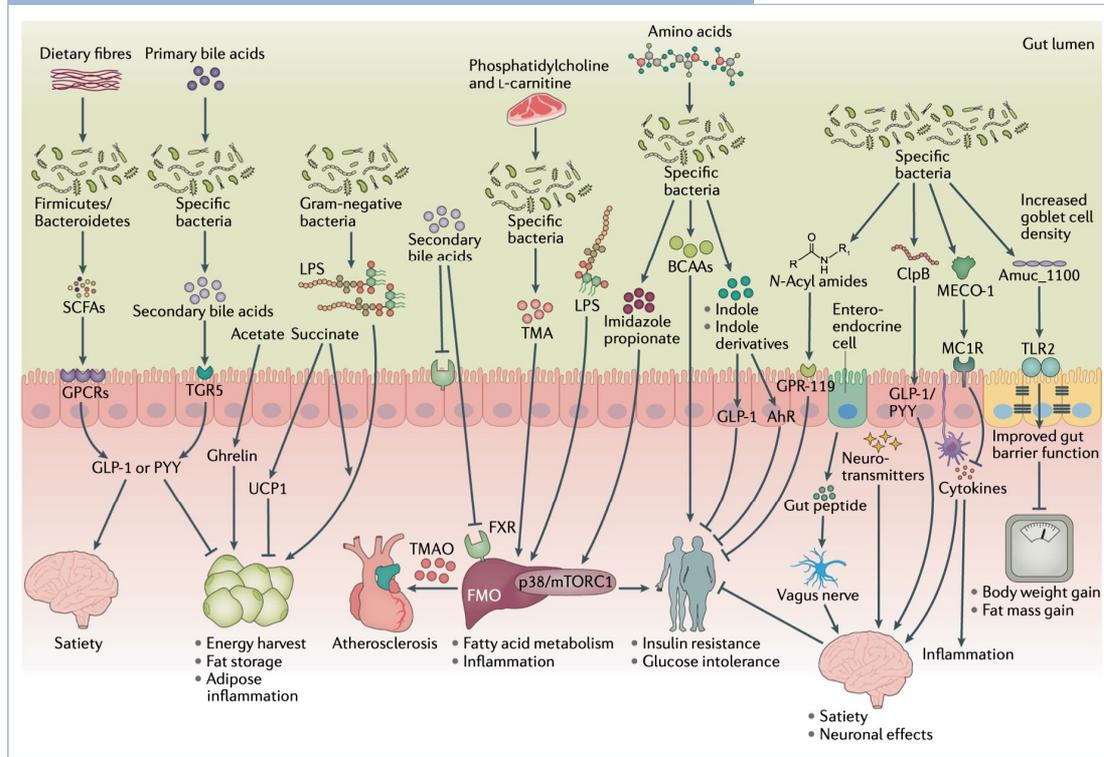
2001년 브리티시 컬럼비아 대학(University of British Columbia)의 줄리안 데이비스(Julian Davies) 교수는 사이언스(Science) 저널에 인체에 살고 있는 1,000여 종의 미생물과 이들이 갖고 있는 200만-400만 개의 유전자 정보 분석을 통해 인체의 건강과 질병에 대한 이해가 가능하다고 주장하였다(Davies, 2001). 이후, 특히 장 속 미생물은 우리 몸의 '제2의 장기'라 불리며 건강한 장 속 미생물이 곧 건강한 신체를 만들 수 있다는 새로운 인식을 만들어가고 있다(그림3)(Fan & Pedersen, 2021).



출처 : Fan & Pedersen(2021)

또한 몸 속 미생물이 만들어내는 다양한 대사물질은 인체의 에너지 대사, 지방대사, 염증, 당대사, 인슐린 분비 등 다양한 대사 작용에 관여하고 있으며, 그 작용 기작을 찾는 연구가 활발하게 진행되고 있다(그림4) (Fan & Pedersen, 2021).

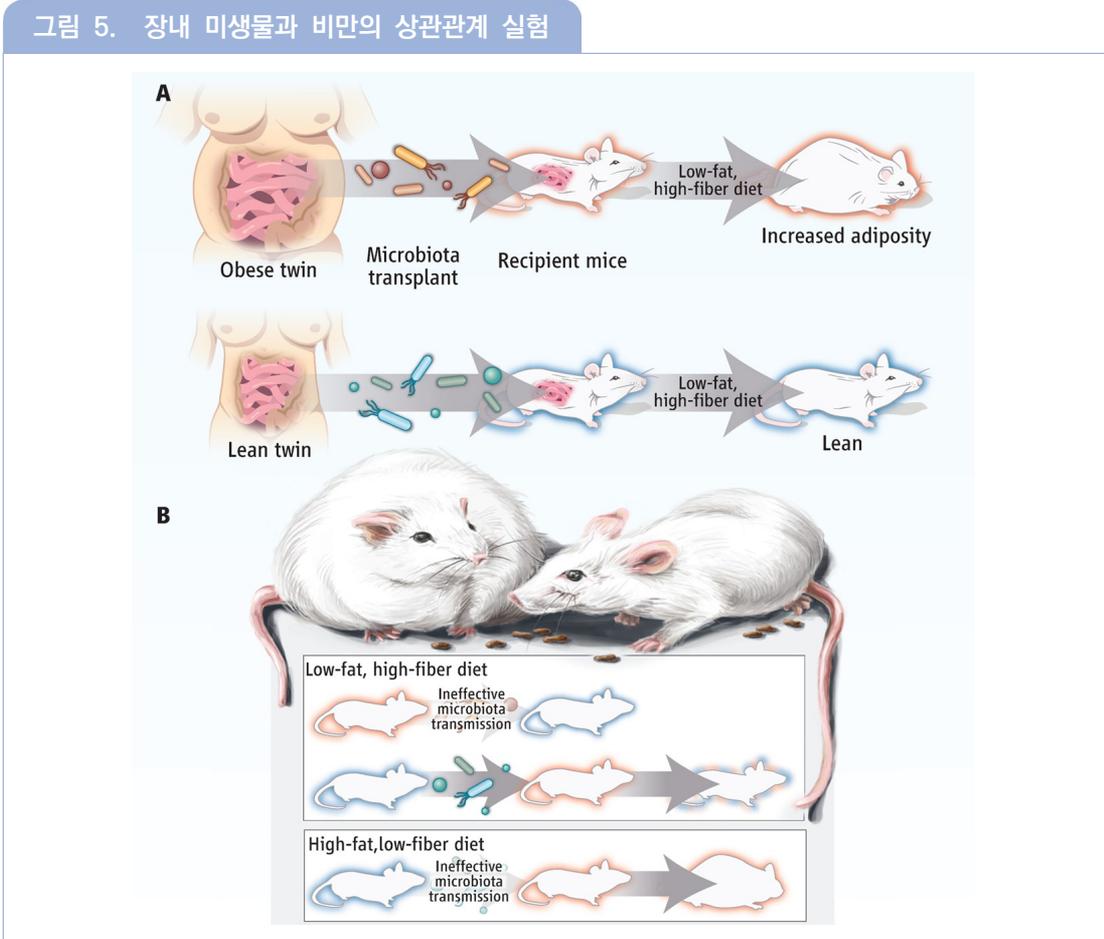
그림 4. 인간 장내 미생물의 대사산물과 인체에 미치는 영향



출처 : Fan & Pedersen(2021)

### 1.1.1. 대사질환

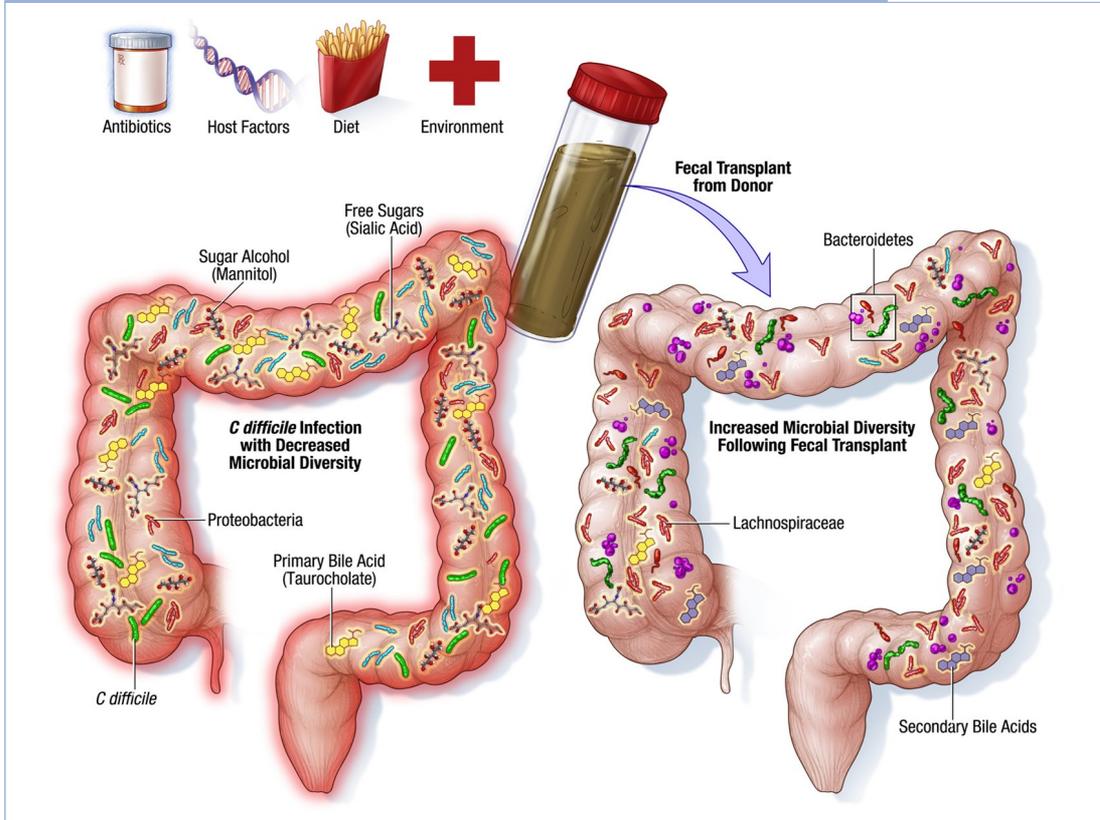
우리 몸에 살고 있는 미생물이 우리의 건강과 밀접한 관계가 있다는 것은 지난 2006년 미국 워싱턴 대학(Washington University) 제프리 고든(Jeffrey Gordon) 박사의 흥미로운 연구를 통해 알려지기 시작했다. 제프리 고든 박사는 비만 쥐와 마른 쥐의 분변에서 회수한 미생물을 무균 쥐에 주입한 결과, 비만 쥐의 분변에서 얻은 미생물을 주입한 무균 쥐가 마른 쥐의 분변에서 얻은 미생물을 주입한 무균 쥐보다 더 빠르게 비만이 되는 것을 확인하고, 비만인 사람과 마른 사람의 장 속 미생물 종류가 서로 다르다는 연구 결과를 발표하였다. 또한 여자 쌍둥이 중 비만인 쌍둥이와 마른 쌍둥이의 분변에서 얻은 미생물을 무균 쥐에 주입한 결과, 앞선 연구 결과와 마찬가지로 비만인 쌍둥이의 미생물을 주입한 무균 쥐가 더 빠르게 지방이 증가되어 비만이 되는 것을 확인하였다(그림5)(Turnbaugh et al., 2006).



출처 : Walker & Parkhill(2013)

2013년 네덜란드의 의사 연구자들은 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile* 또는 *C. difficile*)이라는 장내 유해균에 의해 발생하는 장염을 치료하기 위해 건강한 사람의 분변 속 미생물을 환자에게 이식하여 거의 100% 가까운 완치율을 보고했다(그림 6)(Van Nood et al., 2013). *C. difficile*에 의한 장염은 기존에 반코마이신(Vancomycin)이라는 강력한 항생제로 *C. difficile*을 사멸시키는 방법으로 치료하였으나 재발률이 높고, 완치율이 20-30%에 지나지 않아 치료에 어려움을 겪고 있었다. 이에 분변 이식을 통한 건강한 사람의 미생물을 환자에게 정착시켜 치료하는 이러한 방법은 2014년 세계경제포럼에서 세계 10대 유망 기술 중 하나로 인간 마이크로바이옴 치료(Human Microbiome Therapeutics)로 선정되기도 하였다.

그림 6. 분변 내 미생물 이식을 통한 *Clostridium difficile* 감염의 치료



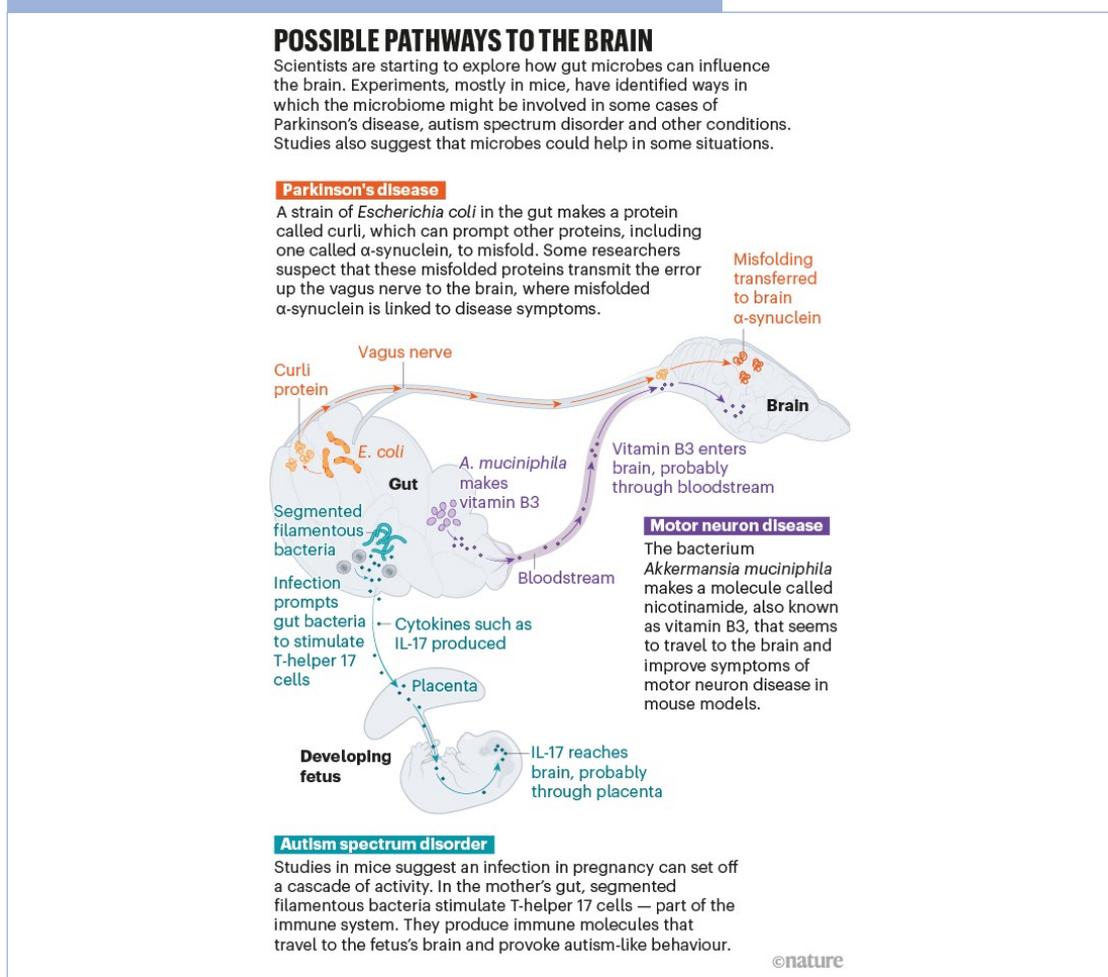
출처 : Kelly et al.(2015)

### 1.1.2. 뇌·신경질환

우리의 장 속 미생물은 염증성 장질환, 과민성 장 증후군 같은 소화기 질환뿐만 아니라 당뇨, 파킨슨병, 자폐증까지 다양한 질병과 연관되어 있다는 연구 결과가 연이어 보고되었다. 최근 장내 세균이 뇌·신경 관련 질환에 미치는 영향에 대해 파킨슨병 및 운동신경 질환, 자폐증을 중심으로 장-뇌 축 및 그 경로를 설명하는 논문이 발표되었다(그림 7)(Willyard, 2021). 파킨슨병 환자 뇌에서 발견되는 잘못 접힌 알파 시누클레인 (Misfolded  $\alpha$ -Synuclein)이 질환 발병에 중요할 것으로 예상되며, 해당 기형 단백질과 유사한 구조의 단백질이 일부 장내 세균에 의해 생산되어 잘못 접힘의 주형(Template)으로 작용할 가능성을 제시하였다. 또한 기형 알파 시누클레인 단백질 유사 구조 단백질을 생산하는 대장균을 구강에 투여한 쥐의 뇌에서 해당 단백질이 축적되는 것이 관찰되었으며, 이는 뇌와 장을 연결하는 미주신경(Vagus Nerve)이 기형 단백질 전송에 관여한

것으로 추정되고 있다. 운동신경 질환과 관련해서는 장내 세균이 생산하는 대사물질에 의해 운동신경 질환 증상이 완화될 수 있는 가능성을 제시하였다. 특히 무균 쥐에 마이크로바이옴을 투여했을 때 근위축성 측삭경화증/루게릭병(Amyotrophic Lateral Sclerosis) 증상을 완화시키는 장내 세균이 밝혀졌으며, 해당 미생물이 생산한 대사물질(Nicotinamide(Vitamin B3))에 의한 것임이 증명되기도 하였다. 또한 자폐 스펙트럼 장애(Autism Spectrum Disorder)의 증상을 완화시킬 수 있는 유산균으로 락토바실러스 루테리(*Lactobacillus reuteri*)를 확인하였으며, 미주신경의 유무에 따라 완화 여부에 차이를 보이는 결과를 제시하였다.

그림 7. 인체 미생물이 뇌·신경 관련 질환에 미치는 영향

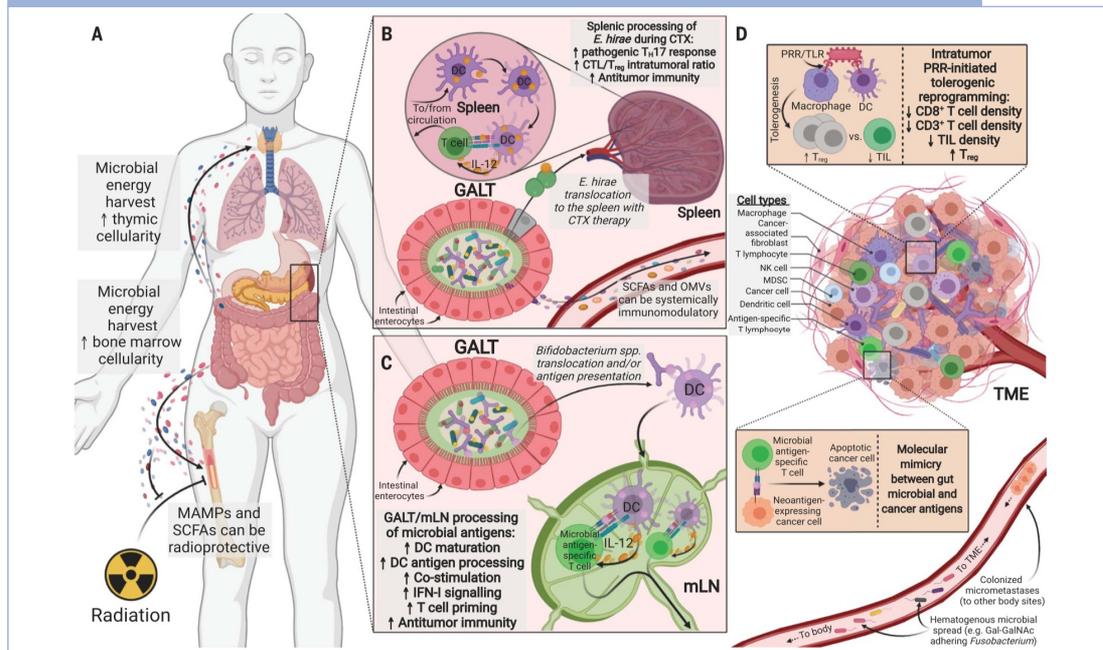


출처 : Willyard(2021)

### 1.1.3. 암(Cancer)

암 발생, 진단, 예후 및 치료에서 미생물의 역할은 수세기 동안 논쟁의 대상이었다. 최근 연구에서는 박테리아, 바이러스 또는 진균이 암에 널리 퍼져 있고, 이들이 암 면역 요법의 핵심 역할을 하며, 전이를 억제하여 치료에 도움이 될 수도 있다고 주장하고 있다. 마이크로바이옴과 종양면역계의 암 대사(Cancer Metabolism)의 상관관계가 규명되기 시작하면서 마이크로바이옴을 이용하여 암세포 대사를 재설계하고 종양 면역 활성을 조절하기 위한 연구 또한 활발하게 진행되고 있다. 암환자의 마이크로바이옴 메타게놈 분석을 통해 암 관련 마이크로바이옴 임상 데이터를 확보하고, 동물 모델을 이용하여 암 형질 조절에 관여하는 특정 세균의 기능을 검증하는 연구부터 암 조절 세균이 만드는 대사산물 혹은 면역활성 조절 단백질/효소의 활성을 규명하여 보다 구체적으로 암 치료 표적을 개발하려는 연구까지 다양하게 진행되고 있다. 최근 뇌·신경-장 축 외에 면역-종양-마이크로바이옴 축(Immuno-Oncology-Microbiome Axis)을 정의하는 논문(그림 8), Sepich-Poore et al., 2021)이 발표될 만큼 마이크로바이옴을 통한 인체 면역과 종양 대사를 조절하여 암을 극복하고자 하는 연구가 활발하다.

그림 8. 면역-종양-마이크로바이옴 축(Immuno-Oncology-Microbiome Axis)

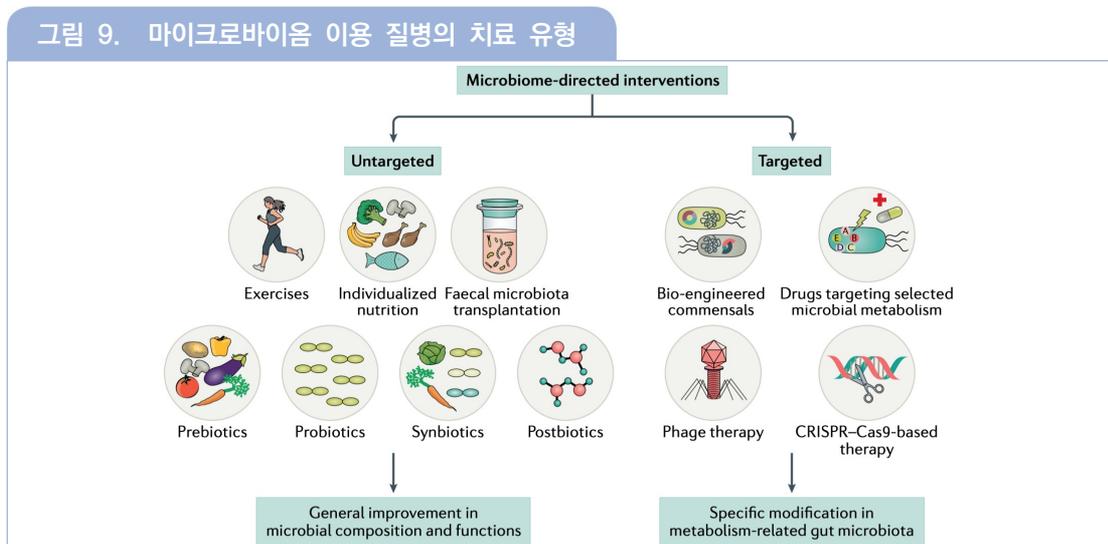


출처 : Sepich-Poore et al.(2021)

## 2. 프로바이오틱스(Probiotics)를 이용한 질병의 치료

요즘 건강을 위해 유산균과 같이 우리 몸에 이로운 미생물인 프로바이오틱스(Probiotics)를 꾸준히 먹고 있는 사람들이 많다. 프로바이오틱스(Probiotics)는 인간의 몸에 유익한, 살아있는 미생물을 총칭하며, 잘 알려진 대로 비피더스균(*Bifidobacterium*), 락토바실러스(*Lactobacillus*) 등이 있다. 프리바이오틱스(Prebiotics)는 비소화성 물질로 장내 유익한 미생물의 성장과 활성을 돕는 미생물의 먹이로 장내 환경을 개선하는 데 도움이 되는 물질을 말하며, 주로 올리고당 등의 탄수화물, 식이섬유 등이 대표적이다. 포스트바이오틱스(Postbiotics)는 미생물이 만들어내는, 인체 내에 광범위하게 영향을 주는 물질로 인간의 몸에 유익한 역할을 하며, 주로 효소, 펩타이드 등이 이에 속한다. 이러한 프리바이오틱스, 프로바이오틱스, 포스트바이오틱스는 특정 질병의 치료를 목적으로 하는 것이 아니라 인체 마이크로바이옴의 구성과 기능에 도움이 되는 것을 목적으로 이용되고 있다 <그림9>(Fan & Pedersen, 2021).

하지만 이러한 프로바이오틱스가 모든 사람에게 유익한 것은 아니라는 연구나 사례가 보고되고 있다. 이는 프로바이오틱스의 수는 매우 많지만 아직 어떤 미생물이 어떤 사람에게 유익한지, 유익하지 않은지에 대한 정확한 연구가 부족하기 때문이다. 최근 이러한 불확실성을 극복하고 프로바이오틱스가 건강의 보조적 역할에서 벗어나 더 적극적으로 질병의 치료에 맞춤형으로 작용할 수 있도록 공학적으로 정밀하게 설계하고, 이를 바탕으로 프로바이오틱스를 개량하는 연구가 매우 활발하게 진행되고 있다(Fan & Pedersen, 2021).

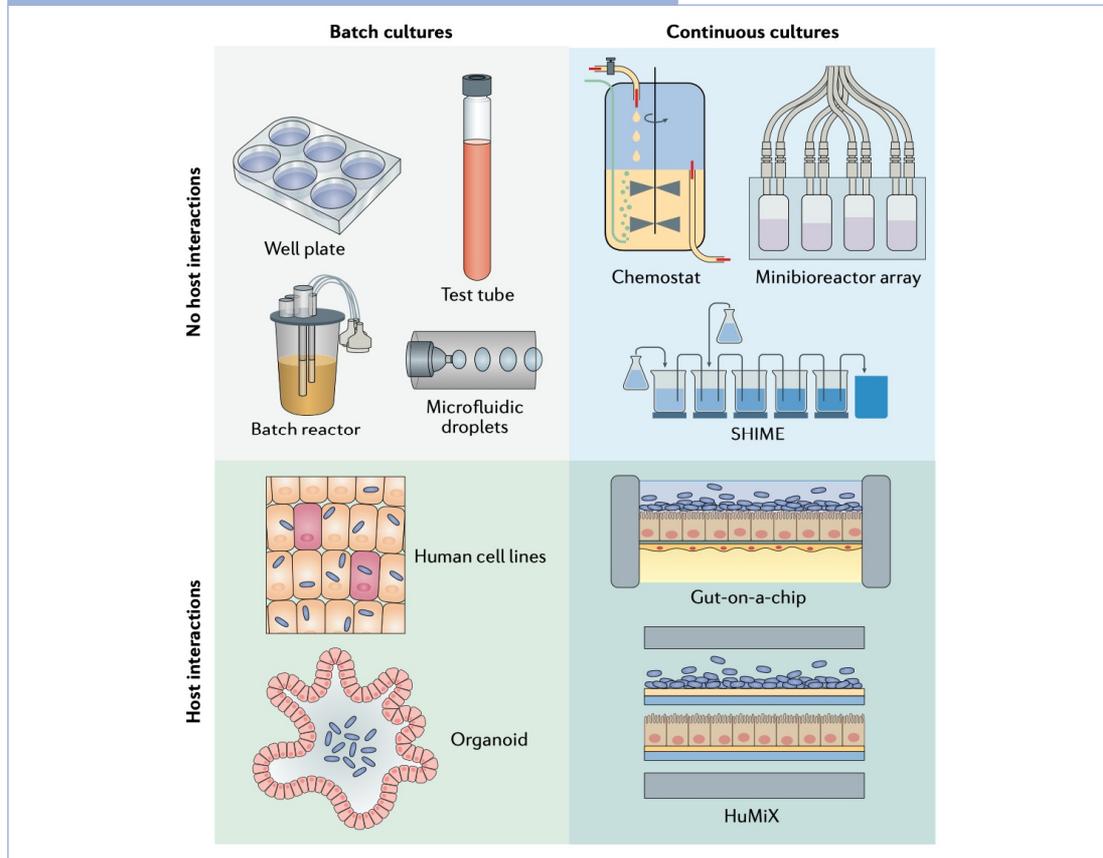


출처 : Fan & Pedersen(2021)

## 2.1. 차세대 프로바이오틱스

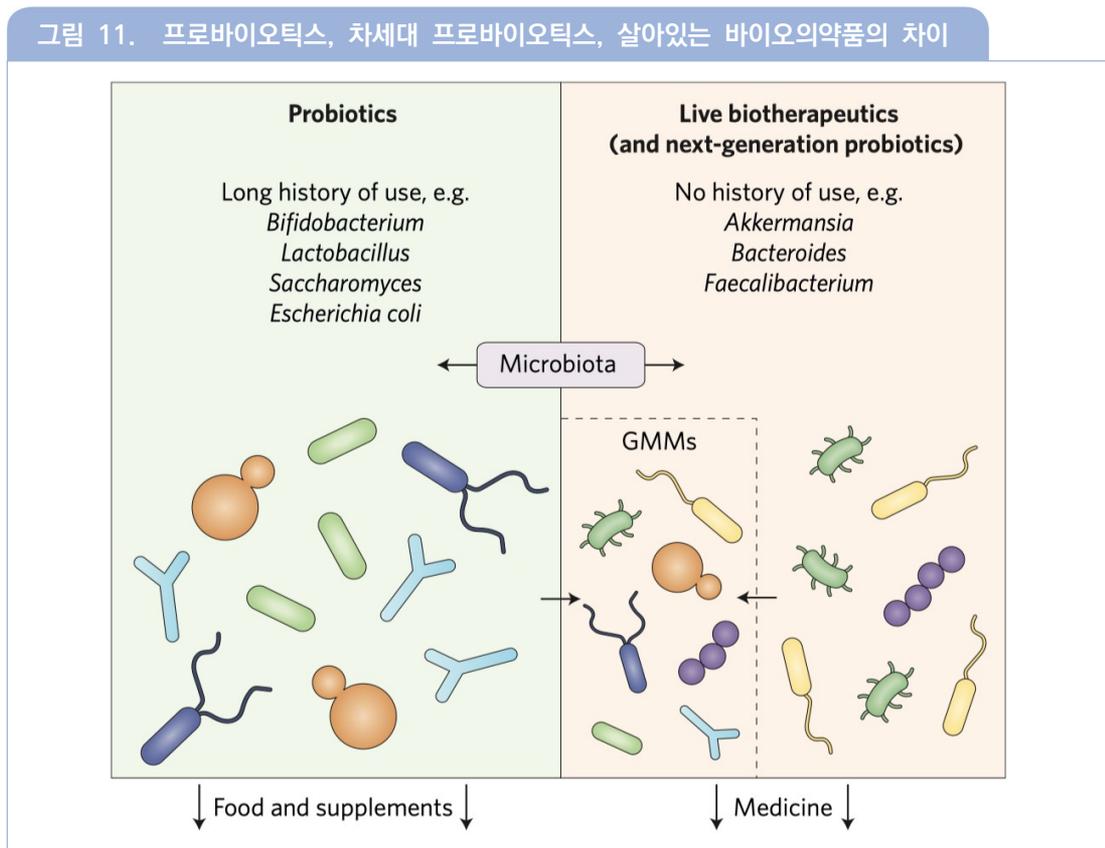
차세대염기서열분석기술(Next-Generation Sequencing Technology)과 장내 미생물 배양기술(그림 10)의 발달은 차세대 프로바이오틱스 미생물의 발굴과 연구개발을 촉진시켰다. 차세대염기서열분석기술을 통해 장내 미생물 균총에 대한 메타게놈 분석이 가능해지면서 군집과 패턴의 분석 연구가 활발해졌다. 이를 통해 프로바이오틱스 효능 검증이 더욱 강화되면서 프로바이오틱스 투여 전/후의 장내 미생물 균총에 대한 변화와 더불어 특정 질병의 완화와 치료에 효과적인 미생물 발굴의 가능성을 대폭 증가시켰다. 기존에 분리한 적이 없거나 기능과 기작을 알지 못하는 새로운 미생물의 발굴은 건강증진 기능을 넘어 질병의 예방과 치료로 연결시켜 차세대 프로바이오틱스 개발로 이어지고 있다.

그림 10. 장내 미생물의 회분식 및 연속식 배양 기술



출처 : Vrancken et al.(2019)

차세대 프로바이오틱스는 현재까지 건강 증진에 사용되지 않았으나, 질병 치료제를 효과적으로 전달할 수 있는 안전한 미생물을 뜻한다. 이는 미국 식품의약국(FDA, Food and Drug Administration)에서 규정하고 있는 살아있는 바이오의약품(LBP, Live Biotherapeutic Product)의 뜻과도 일맥상통하는데, 바이오의약품은 백신이 아니면서 인간의 건강이나 질병의 예방과 치료에 적용될 수 있는 세균과 같은 살아있는 생물체로 규정되어 있다(그림 11)(O'Toole et al., 2017).



출처 : O'Toole et al.(2017)

대표적인 차세대 프로바이오틱스로 인간 장내 미생물의 20-30%를 차지하는 우점 유익 세균인 박테로이데스(*Bacteroides*)가 있다(표 1)(O'Toole et al., 2017). 인간을 대상으로 하여 그 효능이 검증된 차세대 프로바이오틱스를 연구하여 학문적으로도 검증된 논문이 발표된 경우에 한해 정리하면 <표 1>과 같다.

표 1. 차세대 프로바이오틱스 미생물

Organism	Type	Disease target	Level of evidence	Study type
<i>Bacteroides xylosoxydans</i> DSM 23694	Natural(human)	Cancer	Medium : safety in humans has been established while levels of TFA-specific IgM have been shown to be elevated in humans	Human
<i>Bacteroides ovatus</i> D-6	Natural(human)	Cancer	Low to medium : increases levels of murine TFA-specific IgM and IgG	Preclinical in mice
<i>Bacteroides ovatus</i> V975	GMO(originally from human gut samples) expressing KGF-2	Intestinal inflammation	Medium : shows abrogation of symptoms of DSS induced in murine colitis model	Preclinical in mice
<i>Bacteroides ovatus</i> V975	GMO expressing TGF- $\beta$ 1	Intestinal inflammation	Medium : shows abrogation of symptoms of DSS induced in murine colitis model	Preclinical in mice
<i>Bacteroides dorei</i> D8	Natural(human)	Heart disease	Low : depletion of cholesterol <i>in vitro</i>	Preclinical <i>in vitro</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> ZY-312	Natural(human)	Clearance of infectious agents	Low : data only <i>in vitro</i>	Preclinical <i>in vitro</i>
<i>Bacteroides acidifaciens</i> JCM 10556(T)	Natural(mouse)	Clearance of infectious agents	Low to medium : increases IgA levels in the large intestine of gnotobiotic mice	Preclinical in mice
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	Natural(human)	Multiple targets including cancer, inflammation and infectious agents	Low to medium : evidence gathered for claims in human and animals trials	Human
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Natural(human)	Mainly IBD but also asthma, eczema and type2 diabetes	Low to medium : mainly focused animal models of colitis and in associative studies	Preclinical in mice and <i>in vitro</i>
<i>Lactococcus lactis</i> :elafin	GMO(host isolated from food)	Mainly inflammatory diseases such as IBD	Medium : good evidence from animal models of IBD	Preclinical in mice
<i>Lactococcus lactis</i> :trefoil factor 1 or IL-10	GMO(host isolated from food)	Allergen sensitivity and autoimmune diseases-type1 diabetes	Medium : mainly animal-based efficacy	Human, phase1 trial

출처 : O'Toole et al.(2017)

## II 합성생물학

### 1. 합성생물학과 프로바이오틱스

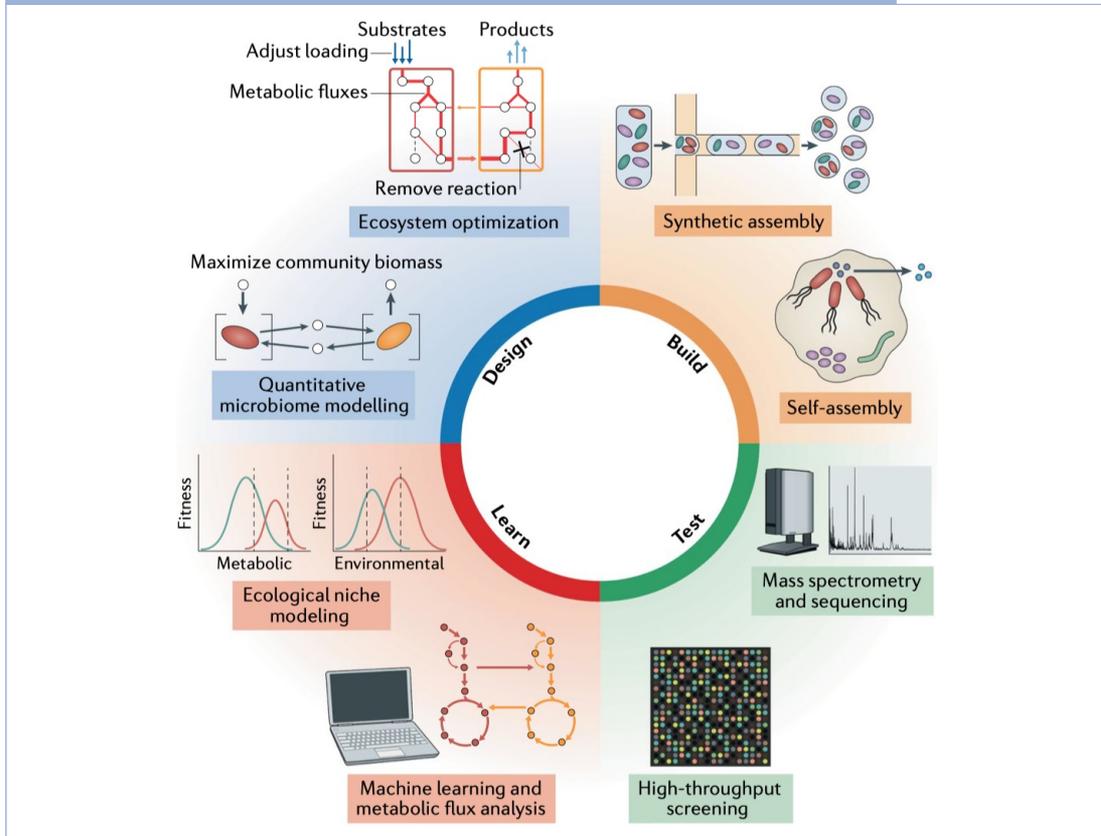
헬스케어 산업에서는 이미 프로바이오틱스를 이용한 질병의 예방-진단-치료의 전주기 관리가 대세를 이루고 있다. 글로벌 제약사들은 프로바이오틱스를 살아있는 약(Living Medicine)으로 개발하기 위한 연구에 박차를 가하고 있다. 특히 기존에 치료법이 없거나 치료 효율이 낮은 질병을 대상으로 예방-진단-치료가 가능한 맞춤형 의료용 미생물 개발에 대한 많은 관심과 함께 대규모 투자를 하고 있다.

프로바이오틱스가 질병의 치료에 이용되기 위해서는 질병의 표적 물질(Biomarker)을 인식하여 질병을 진단할 수 있어야 하며, 동시에 해당 질병의 치료제를 생산할 수 있어야 한다. 프로바이오틱스는 장 속에 정착하여 잘 사는 성질을 원래 갖고 있기 때문에 이를 이용하면 장기간 장 속에 살면서 질병을 진단하고 치료할 수 있는 살아있는 약을 개발할 수 있다. 그렇다면 프로바이오틱스는 장 속에 살면서 질병의 표적 물질을 어떻게 인식할 수 있을까? 이 장에서는 합성생물학을 통해 프로바이오틱스 미생물을 어떻게 질병의 맞춤형 진단과 치료에 쓰이는 살아있는 약으로 개발할 수 있는지를 알아보겠다.

#### 1.1. 합성생물학 이용 차세대 의료용 미생물 개발

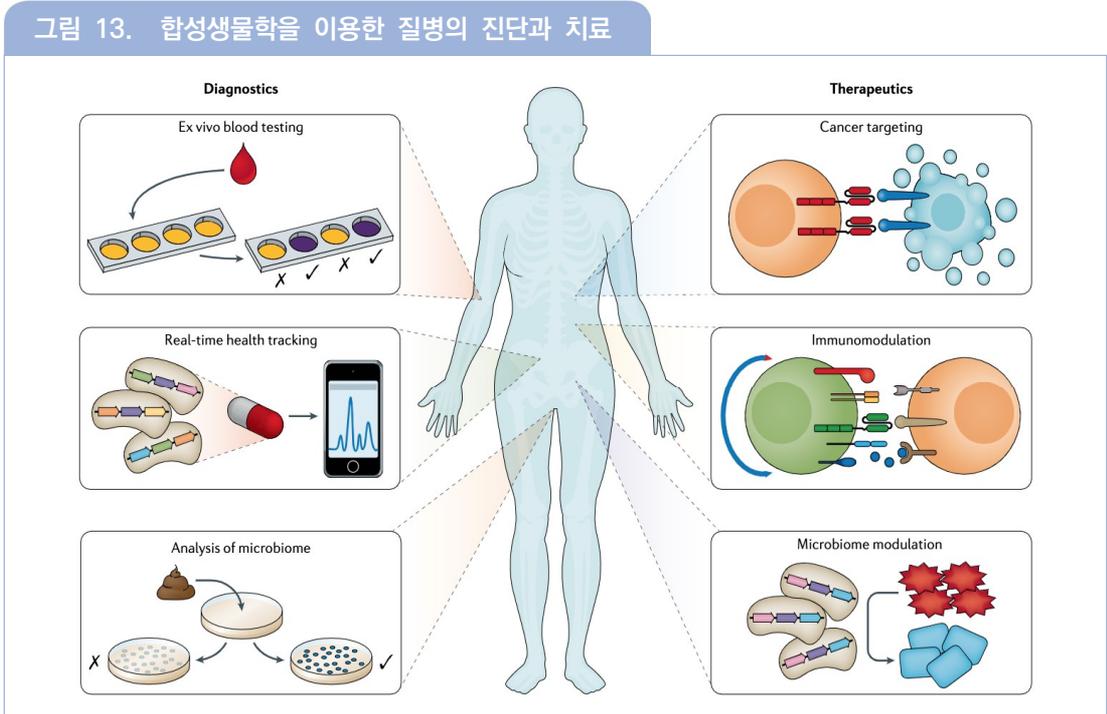
현재 사용 중인 질병의 진단과 치료 방법은 질병의 변화 상태를 신속하고 정확하게 반영하지 못하는 단점이 있다. 특히 질병의 진단을 위해서는 검체를 채취하거나 침습적인 방법을 통해 질병의 상태를 확인해야 하며, 확인 후에 처방되는 치료제는 인체 내 질병의 진행 상황에 대한 실시간 정보가 부족한 상태로 투여되어야 하는 어려움이 있다. 이러한 어려움을 극복하기 위해 합성생물학이 필요하다. 합성생물학이란 자연에 존재하지 않는 인공생명체를 제작 및 합성하거나 기존 생명체를 모방하는 학문을 말한다. 특히 합성생물학은 생명과학을 공학적 관점으로 활용하기 위해 설계-합성-시험-학습(DBTL, Design-Build-Test-Learn) 사이클을 도입하여 최적의 솔루션을 찾는 과정을 반복하고 있다. 차세대 프로바이오틱스를 이용한 의료용 미생물 개발에 있어서도 DBTL 사이클이 이용되고 있으며, 각 단계별로 이용되는 합성생물학 기술도 다양하다(그림 12)(Lawson et al., 2019).

그림 12. 마이크로바이옴 엔지니어링을 위한 합성생물학의 DBTL 사이클



출처 : Lawson et al.(2019)

4차 산업혁명의 핵심 기술 중 바이오 분야에서는 항상 합성생물학이 거론되고 있으며, 가장 각광 받고 있는 적용 분야가 바로 헬스케어 산업이다. 2000년대 초 인공유전자회로에 대한 두 편의 논문이 발표되면서 합성생물학이 본격적으로 발전하기 시작했다. 두 개의 인공유전자회로는 유전자 토글 스위치(Genetic Toggle Switch)와 유전자 발현 오실레이터(Gene Expression Oscillator 또는 Repressilator)이다. 이러한 인공유전자회로는 발전을 거듭하여 의약품 전구체, 산업바이오 소재 등을 생산하는 대사공학에 성공적으로 활용되어 왔다. 최근에는 제3세대 유전자가위인 크리스퍼 유전자가위(CRISPR-Cas) 기술과 접목하여 외부 신호를 감지하여 세포 대사를 제어하려는 연구가 많이 이루어지고 있다. 이러한 인공유전자회로를 통해 외부 신호를 감지하고, 감지된 신호에 의해 세포 제어가 시도되고 있는 대표적인 연구 분야는 질병의 진단과 치료 분야이다(그림13)(McNerney et al., 2021).



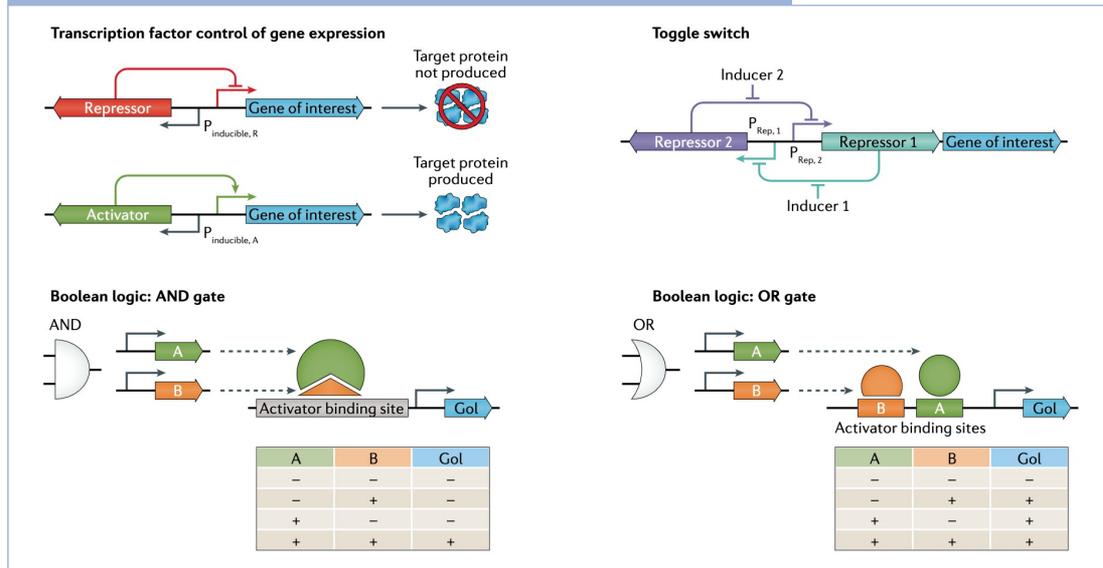
출처 : McNerney et al.(2021)

### 3.2. 질병의 진단을 위한 합성생물학 인공유전자회로

특정 질병의 진단 및 그에 따른 치료를 위해, 우선적으로 선행되어야 할 과정은 질병과 관련된 표적물질을 감지하는 미생물을 제작하는 일이다. 일반적으로 야생형 미생물의 경우, 표적 물질을 감지하는 능력이 결여되어 있기 때문에 표적 물질을 감지할 수 있는 인공유전자회로(Artificial Genetic Circuits)를 제작한 후, 이를 미생물 내로 도입하여야 한다. 합성생물학의 핵심기술 중 하나인 인공유전자회로는 다양한 전사인자(Transcription Factor)를 이용하여 표적 물질을 감지할 경우 타깃 유전자(Gene of Interest, 일반적으로 형광 또는 발광단백질)의 발현을 유도하거나 억제할 수 있다. 또한 토글 스위치(Toggle Switch)를 제작하면 두 개의 전사인자를 사용하여 타깃 유전자의 발현을 안정적으로 유도하고 억제할 수 있다. 나아가 AND 게이트 유전자회로를 제작할 경우 두 개의 표적 물질이 존재할 때만 타깃 유전자를 발현시킬 수 있으며, OR 게이트 유전자회로의 경우는 두 개의 표적 물질 중 하나만 존재해도 타깃 유전자의 발현을 유도할 수 있다. 이렇게 다양한 논리 회로는 질병의 진단에 필요한 표적 물질의 다양한 조합을 구현할 수 있게 설계 및 제작할 수 있다(그림 14)(McNerney et al., 2021). 이런 인공유전자회로를 활용하면 기존의 비침습성(Noninvasive)

검사 상으로는 분석하기 어려운 대사상 중간단계 물질(Transient Molecules)을 신호 인자로 인식하여 측정할 수 있기 때문에 이를 활용하여 신규 표적 물질(Biomarkers)를 발굴하고 감지하는 일이 가능해졌다.

그림 14. 질병의 진단에 이용되는 합성생물학의 인공유전자회로

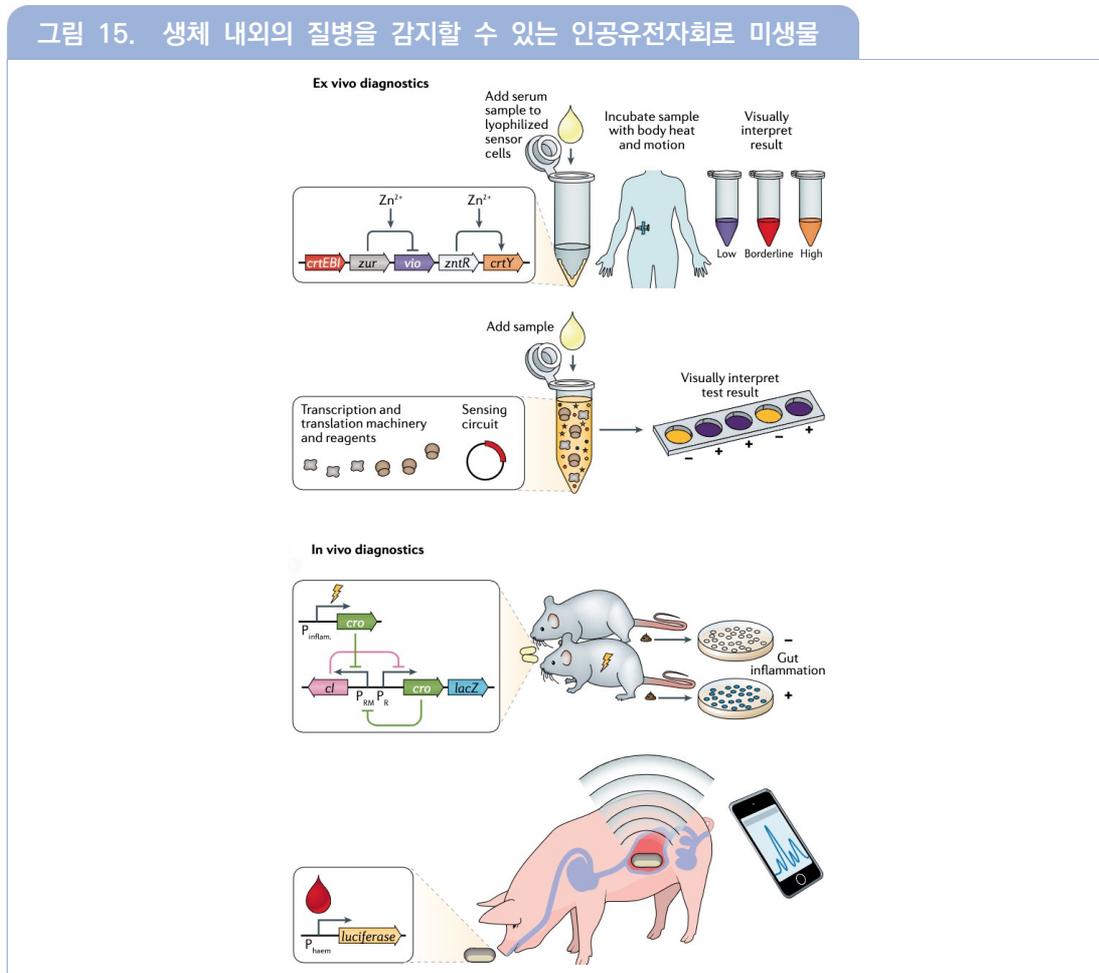


출처 : McNerney et al.(2021)

### 3.3. 인공유전자회로 이용 생체 내외 질병 진단

위와 같은 일반적인 인공유전자회로에 합성생물학적 기법을 도입하면 더욱 복잡하고(Complex), 정교하며 (Robust), 신뢰할 수 있는(Reliable), 공학적으로 설계된 의료용 미생물을 개발할 수 있게 된다. 첫째, 인공유전자 회로는 생체 외 진단에 이용될 수 있다. 아연 결핍의 생체 외 진단을 위해 아연에 반응하는 전사인자를 도입한 인공유전자회로가 탑재된 미생물을 이용하여 다양한 색소(라이코펜, 비올라세인 및 베타-카로틴)를 통해 아연 결핍의 정도를 확인할 수 있다. 이 때 미생물 세포는 동결 건조되고 채취된 혈청은 수화되어 체온에 맞는 온도에서 배양된 후 가시적인 색상을 띄게 된다. 또한, 표적 핵산 서열의 생체 외 진단을 위한 인공유전자회로 무세포 시스템이 이용될 수 있다. 인공유전자회로 무세포 시스템에 샘플을 추가하면 반응이 진행되고 표적 서열이 존재할 경우 보라색과 같이 색이 변한다. 둘째, 인공유전자회로는 생체 내 진단에 이용될 수 있다. 특히 장 내 염증과 같이 침습적인 방법으로 확인해야 하는 경우 인공유전자회로가 탑재된 미생물을 장 속에 정착시켜 비침습적으로 장염을 확인할 수 있다. 장염을 감지할 수 있는 토글 스위치의 경우 염증이 없을

경우 회로가 “OFF” 상태가 되고, 염증이 발생하면 “ON” 상태가 되어 분변으로 배출된 미생물의 색깔로 염증의 발생 유무를 확인할 수 있게 된다. 셋째, 인공유전자회로가 탑재된 미생물은 장에 정착하여 장 활동의 실시간 모니터링이 가능하다. 미생물은 혈액 내 염증 표적 물질을 감지한 다음 헴(Heme) 반응성 프로모터(Promoter)에서 루시퍼레이즈(Luciferase), 생물체가 빛을 내는 데에 관여하는 효소)를 생성하여 발광을 유도할 수 있다. 이 미생물은 대형 포유동물에 경구로 투입될 수 있는 소형 전자 장치에 내장되어 있다. 전자 장치는 인공유전자회로 미생물이 생성하는 루시퍼레이즈를 감지하고, 전파를 통해 실시간으로 신호를 신체 외부의 전자 장치에 전송할 수 있게 된다<그림 15>(McNerney et al., 2021).

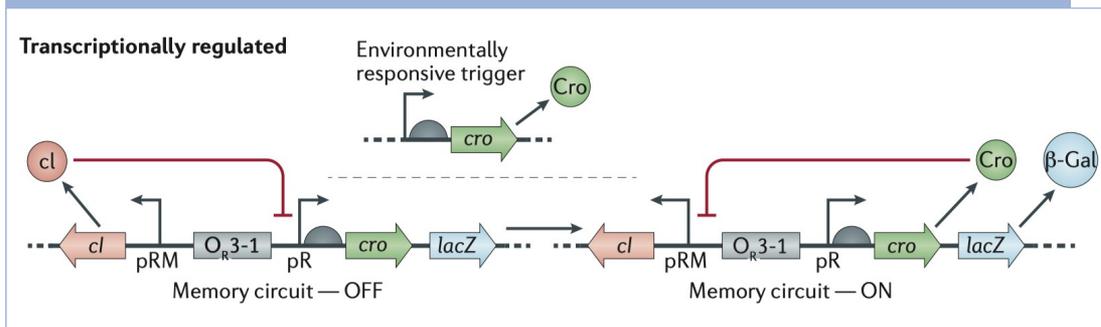


출처 : McNerney et al.(2021)

### 3.4. 인공유전자회로를 이용한 장내 염증 진단

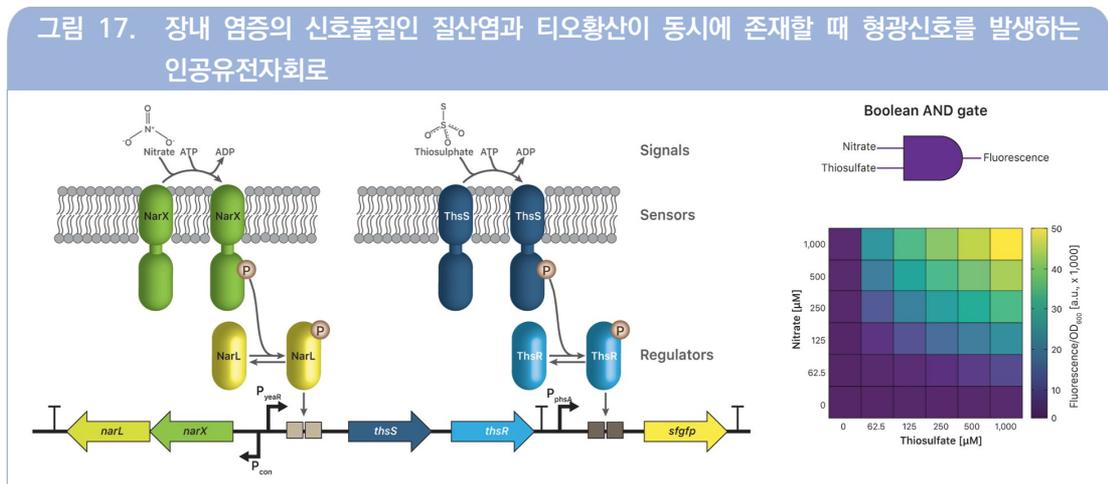
기존의 전사인자를 기반으로 한 인공유전자회로는 감지된 신호에 의해 유도된 리포터 유전자의 발현이 일시적이기 때문에 진단에 사용되기에는 어려움이 존재하였다. 최근, 매사추세츠 공과대학교(MIT, Massachusetts Institute of Technology)의 파멜라 실버(Pamela Silver) 교수 연구팀은 쥐의 장내에서 공생하는 대장균에 장내 염증 질환 시 일시적으로 형성되는 사티온산염(Tetrathionate)을 감지 후 감지된 신호를 지속적으로 유지할 수 있는 기억 장치(Memory device)를 개발하여 도입함으로써 미생물을 이용한 질병 진단을 가능케 하였다(O'Toole et al., 2017). 이때 개발된 기억 장치는 일시적인 외부 신호를 장기간의 세포적 반응으로 전환하기 때문에 입력 신호가 사라져도 입력된 신호를 기억할 수 있다. 이 기억 장치는 총 2가지의 인공유전자회로로 구성되어 있는데, 하나는 외부 환경의 신호에 반응하는 유도회로(Trigger Element)이고 다른 하나는 입력된 신호를 저장하는 기억회로(Memory Element)이다. 기억회로는 외부 환경의 신호가 없을 경우 전사조절단백질인 *cl*의 발현을 통해 하위에 위치한 다른 전사조절단백질인 Cro 및 *lacZ* 리포터 유전자의 발현을 억제함으로써 "OFF" 상태를 유지한다. 이때, 장내 염증 표적 물질 중 하나인 사티온산염과 같은 외부의 특정 감지 물질이 감지되면 유도 회로에 의해 Cro 단백질이 발현되고, Cro 단백질은 "OFF" 상태를 유지하는 전사조절단백질 *cl*의 발현을 억제함으로써 Cro 단백질과 *lacZ* 리포터유전자의 발현을 유도한다. 한번 유도된 Cro 단백질과 *lacZ* 리포터유전자는 신호 물질이 없어도 지속 가능한 "ON" 상태를 유지한다(그림 16)(Riglar & Silver, 2018). 이러한 결과를 토대로, 연구진들은 비침습성 리포터(Noninvasive Reporters)인 유전적으로 설계된 미생물을 장내 염증이 유도된 쥐 모델에 적용하여 6개월 이상 지속적으로 염증을 관찰함으로써 미생물 진단 장치의 효능을 입증하였다.

그림 16. 외부의 특정 신호를 인식 후 입력된 신호를 장기간 기억할 수 있는 기억 장치



출처 : Riglar & Silver(2018)

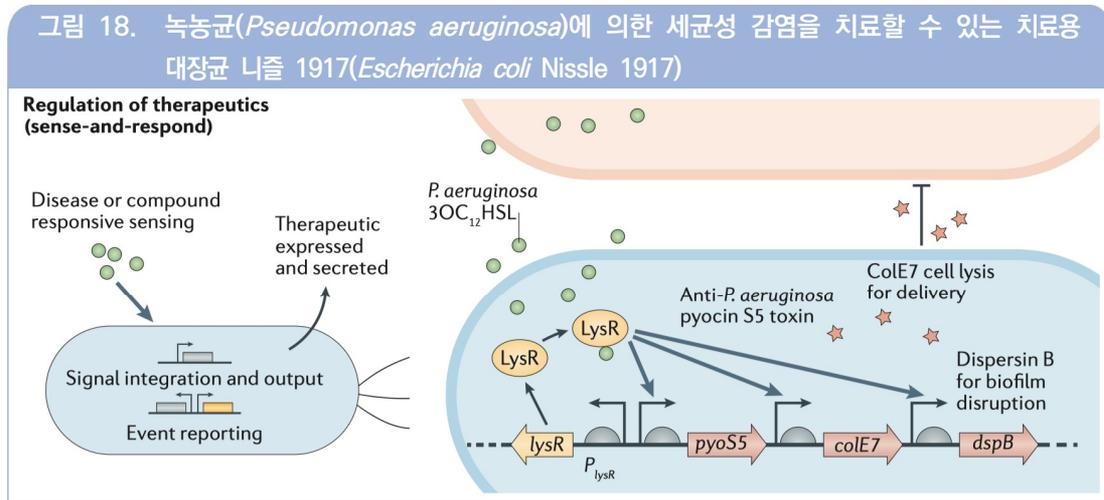
최근 국내에서도 프로바이오틱스인 대장균 니즐 1917(*Escherichia coli* Nissle 1917 또는 *E.coli* Nissle 1917)을 이용하여 비침습적으로 장내 염증을 진단할 수 있는 기술이 개발되었다(Woo et al., 2020). 한국생명공학연구원 이대희 박사 연구팀은 장에 발생한 염증의 표지물질인 질산염(Nitrate)을 인식하여 형광 물질을 생산할 수 있는 유전자회로를 개발하고, 이를 대장균 니즐 1917에 장착하였다. 이렇게 똑똑해진 대장균 니즐 1917을 실험동물 쥐에 주입하여 6일 동안 관찰한 결과, 쥐의 장 속 염증이 심해지자 쥐의 분변에서 형광 세기가 비례하여 증가되었다. 즉, 프로바이오틱스가 쥐의 장 속에서 정착하여 살면서 염증을 인식하여 분변의 형광 물질로 염증의 발생을 알려준 것이다. 또한 해당 연구진은 염증의 진단 정확도를 높이기 위해 염증의 또 다른 표지 물질인 티오황산(Thiosulfate)이 질산염과 동시에 장 속에 존재할 때만 형광 물질을 만들어내는 유전자회로도 개발하여 보고하였다(그림 17). 이는 국내 합성생물학 기술이 헬스케어 분야의 새로운 적용 가능성을 제시한 것으로, 앞으로 형광 물질 대신 염증을 치료할 수 있는 천연물을 생산하여 진단과 동시에 치료가 가능한 프로바이오틱스의 개발도 기대되고 있다.



### 3.5. 인공유전자회로와 대사제어를 통한 세균성 감염 치료

앞서 설명된 인공유전자회로를 이용한 질병의 진단 외에도 설계된 미생물이 질병의 표지 물질을 감지한 후, 이 신호에 의해 질병을 치료할 수 있는 물질을 생산한다면 질병의 진단과 치료가 동시에 가능해진다. 최근 싱가포르 국립대학(National University of Singapore)의 매튜 장(Matthew Chang) 교수 연구팀은 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa* 또는 *P.aeruginosa*)에 의한 세균성 감염 치료를 위해 프로바이오틱스

대장균을 재설계하여 사용하였다(Hwang et al., 2017). 녹농균에 대한 특이적 감지 신호로 녹농균에서 유래한 정족수 감지 물질(Quorum Sensing Molecule)인 N-acyl HomoSerine Lactone(3OC12HSL)을 이용하였다. 정족수 감지는 미생물이 자기와 동종 혹은 다른 종의 군집 밀도를 감지하는 기작으로, 미생물이 분비하는 특정한 신호 물질이 미생물의 밀도가 증가하여 일정 농도 이상 축적되면, 축적된 신호 물질을 감지한 전사조절 단백질에 의해 내부의 유전자 발현이 조절된다. 이 녹농균의 정족수 감지 기작을 이용하여 상기 연구팀은 프로바이오틱스인 대장균 니즐 1917에 도입하여 녹농균(*P.aeruginosa*)으로부터 유래한 정족수 감지 신호(Quorum Signal)에 반응하는 치료용 대장균을 개발하였다. 이 대장균은 녹농균의 정족수 감지 신호 물질인 3OC12HSL을 인식하여 이에 대한 반응으로 자가 세포 용해 단백질인 ColE7을 생산한다. 동시에 항생물막(Anti-biofilm) 단백질인 Dispersin B와 항균 단백질인 S5 pyocin을 생산하여 녹농균의 생물막을 파괴하고 궁극적으로는 녹농균을 사멸시켜 녹농균의 감염을 치료할 수 있게 된다(그림 18)(Riglar & Silver, 2018).



출처 : Riglar & Silver(2018)

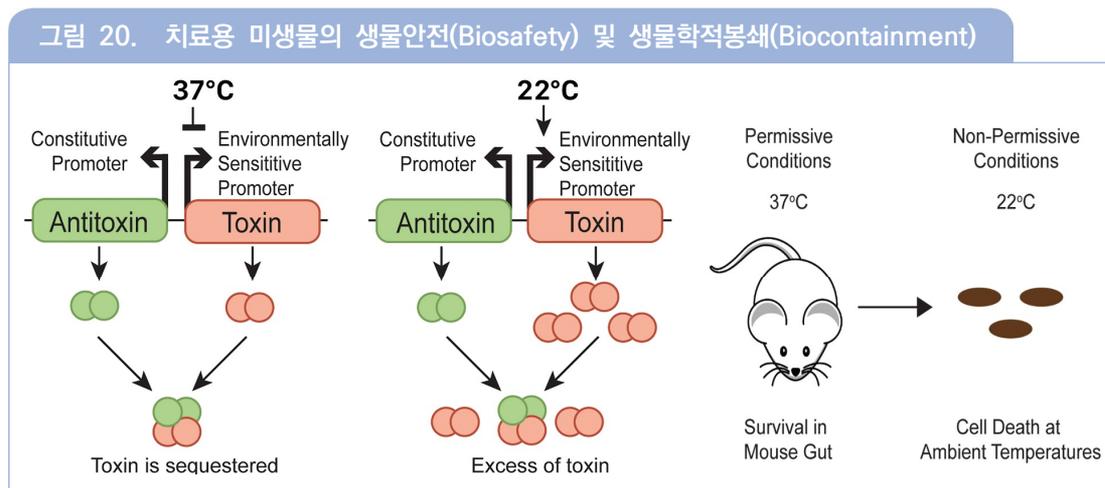
### 3.6. 합성생물학 기술을 이용한 암 치료

암을 치료하기 위해 사용되는 합성생물학 기술은 앞서 언급한 인공유전자회로, 대사제어를 포함하여 다양한 기술이 적용되고 있다. 특히 인체에 투여해야 하는 미생물은 안전성이 검증되어야 하기 때문에 일반적으로 앞서 언급한 차세대 프로바이오틱스가 주로 이용되며, 이 때 암 발생 부위에 자연적으로 공생하는 미생물을 이용하는 것이 효과적일 수 있다. 대장균 니즐 1917과 같은 일부 프로바이오틱스는 강력한 안전성 기록을



### 3.7. 합성생물학 기술을 이용한 차세대 의료용 미생물의 환경 노출 억제

합성생물학 기술에 의해 재설계된 미생물을 질병의 진단 및 치료 분야에 적용하기 위해서는 생물안전(Biosafety)과 생물학적 봉쇄(Biocontainment)에 대한 기술 개발이 중요하다. 이에 관한 다수의 선행 연구가 주목 받고 있는 가운데 최근 세포 사멸 스위치(Kill Switch) 시스템이 보고되었다(Stirling et al., 2017). 이 시스템은 미생물 주위의 온도 변화에 반응하는 프로모터(Promoter)와 type II toxin-antitoxin 시스템을 이용한다. 체내 온도인 37°C에서는 미생물의 사멸을 유도하는 독성단백질(Toxin Protein)인 CcdB의 발현이 억제되어 미생물의 생존이 가능하지만 미생물이 체외로 배출되었을 경우 환경의 온도가 체내 온도보다 낮기 때문에(22°C 이하) 낮은 온도에서 작동하는 프로모터에 의한 CcdB의 발현이 높아져서 세포 사멸을 유도하게 된다(그림 20). 이러한 시스템을 통해 진단 및 치료용 미생물이 체외로 배출되었을 경우, 사멸스위치에 의해 미생물의 사멸이 유도되어, 재설계된 미생물이 자연의 미생물 군집으로 유입되거나 혹은 개인 간에 이동될 가능성을 줄여주는 생물학적 봉쇄가 가능하게 된다.



출처 : Stirling et al.(2017)

### III 임상 중인 살아있는 바이오의약품

인간 마이크로바이옴에 대한 이해와 깊이의 폭이 넓어지고, 비약적으로 발전하는 합성생물학 기술과 융합된 마이크로바이옴은 살아있는 바이오의약품으로 폭발적인 관심을 받고 있다. 특히 질병 치료제로써 적용 범위가 확장되면서 민간 투자가 활발하게 진행되고 있다. 우선 지속적으로 벤처캐피탈 투자가 2010년 이후 급격히 증가하면서 관련 스타트업이 설립되고 성장하기 시작했다. 또한 전통적인 글로벌 제약사들도 미래 헬스케어 산업의 주력 제품 개발을 위해 마이크로바이옴의 중요성을 인식하고 적극적인 투자와 인수합병을 추진하고 있다. 특히 미국을 중심으로 차세대 프로바이오틱스, 합성생물학 기반의 의료용 미생물, 대사산물 등으로 임상성이 매우 활발하게 진행되고 있다. 이에 미국에서 진행 중인 살아있는 바이오의약품 목록을 <표2>에 정리했다 (한국미생물학회, 2021).

표 2. 미국에서 임상시험 진행중인 마이크로바이옴 바이오의약품 목록(2020년 조사기준)

회사	소재지	물질명	물질성분	구분	단일/복합	제형	적응증	임상단계
Rebiotix	미국	RBX2660	Microbiota suspension	생균	복합	좌약	<i>C. difficile</i> 감염 재발 방지	3상
	미국	RBX2660	Microbiota suspension	생균	복합	좌약	반코마이신 내성 균군 제거	1상
	미국	RBX2660	Microbiota suspension	생균	복합	좌약	소아 궤양성 대장염	1상
	미국	RBX2660	Microbiota suspension	생균	복합	좌약	다중약품 저항성 요로감염	1상
	미국	RBX2660	Microbiota suspension	생균	복합	좌약	간성뇌증	1상
Azitra	미국	ATR-04	<i>Staphylococcus epidermis</i>	생균	단일	크림/연고	암치료 연관 발진	1상
Naked Biome	미국	NB01	비공개	생균	복합	연고	여드름	1상
BiomX	미국	BX001	비공개	파지 혼합물	-	외용 겔	여드름	1상
Precigen	미국	AG019	<i>Lactococcus lactis</i>	생균	단일	캡슐제	제1형 당뇨	2상
	미국	INXN-4001	Non-viral plasmid	유전자	-	-	심부전	1상
	미국	AG013	유전자재조합 <i>Lactococcus lactis</i> sAGX0085	생균 (유전자재조합)	단일	구강세척제	구강점막염	2상
Evelo biosciences	미국	EDP1815	Bifidobacteria	생균	단일	캡슐제	건선, 아토피성 피부염	1상
	미국	EDP1503	<i>Bifidobacterium</i> spp.	생균	단일	캡슐제	MSS대장암, 삼중음성유방암	1/2
	미국	EDP1503	<i>Bifidobacterium</i> spp.	생균	단일	캡슐제	흑색종	2상
Synlogic	미국	SYNB1618	유전자재조합 <i>E. coli</i> Nissle	생균 (유전자재조합)	단일	액상	폐닐케톤뇨증	1상

회사	소재지	물질명	물질성분	구분	단일/복합	제형	적응증	임상단계
	미국	SYNB1891	유전자재조합 <i>E. coli</i> Nissle	생균 (유전자재조합)	단일	종양 내 주사	전이성 고형 종양, 림프종	1/2
Assembly biosciences	미국	ABI-M201	Consortium of commensal bacteria	생균	복합	캡슐제	대장염	1상
Synthetic biologics	미국	SYN-004	<i>Bacillus licheniformis</i> 유래 beta-lactamase	대사체	-	캡슐제	<i>C. difficile</i> 감염	2상
Vedanta Biosciences	미국	VE303	8 types of clonal human commensal bacteria strains	생균	복합	캡슐제	<i>C. difficile</i> 감염	2상
	미국	VE202	Clonal human commensal bacteria strains(Clostridium cluster II&XIVa)	생균	복합	캡슐제	염증성장질환	1상
	미국	VE800	11 clonal human commensal bacteria strains	생균	복합	캡슐제	면역항암제	1상
	미국	VE416	Combination of dormant (inactive) bacteria	생균	단일/복합	캡슐제	식품알러지	1상
Finch Therapeutics	미국	CP101	Lyophilized microbiota from healthy human donors	생균	복합	캡슐제	<i>C. difficile</i> 감염	2상
Seres Therapeutics	미국	SER-109	Firmicutes bacterial spore	포자	-	캡슐제	<i>C. difficile</i> 감염	3상
	미국	SER-287	Eubacterial spores	포자	-	캡슐제	Ulcerative colitis	2상
Osel	미국	LACTIN-V	<i>Lactobacillus crispatus</i> CTV-05	생균	단일	질도포기	요로감염	3상
	미국	CBM588	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	생균	단일	-	<i>C. difficile</i> 감염	2상
AOBiome	미국	B-244	<i>Nitrosomonas eutropha</i> D23	생균	단일	스프레이	여드름	3상
	미국	B-244	<i>Nitrosomonas eutropha</i> D23	생균	단일	스프레이	습진	2상
	미국	B-244	<i>Nitrosomonas eutropha</i> D23	생균	단일	스프레이	안면홍조	2상
	미국	B-244	<i>Nitrosomonas eutropha</i> D23	생균	단일	스프레이	편두통	2상
	미국	B-244	<i>Nitrosomonas eutropha</i> D23	생균	단일	스프레이	편두통	2상

출처 : 한국미생물학회(2021)

## IV 결론

장 속 미생물의 종류와 수는 사람마다 다르다. 또한 식습관을 포함한 다양한 이유로 그 종류와 수가 변하기 때문에 장 속 미생물이 언제 어떻게 우리 몸에 영향을 미치는지 일반화하기는 아주 어렵다. 특히 장 속에 사는 수 많은 미생물들이 서로 어떤 영향을 주며 함께 잘 살아가고 있는지 아직 우리는 알지 못한다. 우리 몸 속 미생물에 대한 많은 연구가 활발히 진행되고 있지만, 미생물과 우리의 건강 사이에 존재하는 더 정확한 과학적 증거들이 나오기까지는 아직 많은 시간이 필요하다. 하지만 눈에 보이지 않아 늘 우리의 무의식 속에 있던 수많은 우리 몸 속 미생물을 목적에 맞게 직접 설계하고 통제할 수 있다면 그 잠재력은 엄청날 것이다. 이러한 미생물의 설계와 통제는 합성생물학을 통해서 좀 더 정교하게 가능해질 것이며, 유전자회로와 같은 합성생물학 기술이 질병의 진단과 치료 목적에 적용될 때 우리는 비로소 진정한 살아있는 바이오의약품의 개발을 기대할 수 있을 것이다.

저자 \_ 이대희(Dae-Hee Lee)

### • 학력

서울대학교 식품생명공학 박사  
서울대학교 식품생명공학 석사  
서울대학교 식품공학 학사

### • 경력

現) 한국생명공학연구원 책임연구원

## 참고문헌

### 〈국내문헌 : 가나다순〉

- 1) 배진우. (2021). 마이크로컬럼, 국내외 마이크로바이옴 바이오의약품의 규제동향, 한국미생물학회 웹진, 47(1).

### 〈국외문헌 : 알파벳순〉

- 2) A History of the Human Genome Project. (2001). *Science*, 291(5507), 1195. doi:10.1126/science.291.5507.1195
- 3) Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260–270. doi:10.1038/nrg3182
- 4) Davies, J. (2001). In a Map for Human Life, Count the Microbes, Too. *Science*, 291(5512), 2316. doi:10.1126/science.291.5512.2316b
- 5) Din, M. O., Danino, T., Prindle, A., Skalak, M., Selimkhanov, J., Allen, K., Julio, E., Atolia, E., Tsimring, L. S., Bhatia, S. N., Hasty, J. (2016). Synchronized cycles of bacterial lysis for in vivo delivery. *Nature*, 536, 81–85. <https://doi.org/10.1038/nature18930>
- 6) Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. doi:10.1038/s41579-020-0433-9
- 7) Hwang, I. Y., Koh, E., Wong, A., March, J. C., Bentley, W. E., Lee, Y. S., & Chang, M. W. (2017). Engineered probiotic *Escherichia coli* can eliminate and prevent *Pseudomonas aeruginosa* gut infection in animal models. *Nature Communications*, 8(1), 15028. doi:10.1038/ncomms15028
- 8) Kelly, C. R., Kahn, S., Kashyap, P., Laine, L., Rubin, D., Atreja, A., Moore, T., Wu, G. (2015). Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*, 149(1), 223–237. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.008
- 9) Lawson, C. E., Harcombe, W. R., Hatzenpichler, R., Lindemann, S. R., Löffler, F. E., O'Malley, M. A., Martín, H. G., Pfleger, B. F., Raskin, L., Venturelli, O. S., Weissbrodt, D. G., Noguera, D. R., McMahon, K. D. (2019). Common principles and best practices for engineering microbiomes. *Nature Reviews Microbiology*, 17(12), 725–741. doi:10.1038/s41579-019-0255-9
- 10) McEnerney, M. P., Doiron, K. E., Ng, T. L., Chang, T.Z., & Silver, P. A. (2021). Theranostic cells: emerging clinical applications of synthetic biology. *Nature Reviews Genetics*. doi:10.1038/s41576-021-00383-3
- 11) O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live bio-therapeutics. *Nature Microbiology*, 2, 17057. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.57
- 12) Riglar, D. T., & Silver, P. A. (2018). Engineering bacteria for diagnostic and therapeutic applications. *Nature Reviews Microbiology*, 16(4), 214–225. doi:10.1038/nrmicro.2017.172
- 13) Sepich-Poore, G. D., Zitvogel, L., Straussman, R., Hasty, J., Wargo, J. A., & Knight, R. (2021). The microbiome and human cancer. *Science*, 371(6536). doi:10.1126/science.abc4552

- 14)** Stirling, F., Bitzan, L., O'Keefe, S., Redfield, E., Oliver, J. W. K., Way, J., & Silver, P. A. (2017). Rational Design of Evolutionarily Stable Microbial Kill Switches. *Molecular Cell*, 68(4), 686–697. doi:https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.10.033
- 15)** Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. doi:10.1038/nature05414
- 16)** Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., Visser, C. E., Kuijper, E. J., Bartelsman, J.F.W. M., Tijssen, J.G.P., Speelman, P., Dijkgraaf, M.G.W., Keller, J.J., (2013). Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407–415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
- 17)** Vrancken, G., Gregory, A. C., Huys, G. R. B., Faust, K., & Raes, J. (2019). Synthetic ecology of the human gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 17(12), 754–763. doi:10.1038/s41579-019-0264-8
- 18)** Walker, A. W., & Parkhill, J. (2013). Fighting Obesity with Bacteria. *Science*, 341(6150), 1069. doi:10.1126/science.1243787
- 19)** Willyard, C. (2021). How gut microbes could drive brain disorders. *Nature*, 590(7844), 22–25. doi:10.1038/d41586-021-00260-3
- 20)** Woo, S.-G., Moon, S.-J., Kim, S. K., Kim, T. H., Lim, H. S., Yeon, G.-H., Sung, B. H., Lee C.-H., Lee, S.-G., Hwang, J. H., Lee, D.-H. (2020). A designed whole-cell biosensor for live diagnosis of gut inflammation through nitrate sensing. *Biosensors and Bioelectronics*, 168, 112523. doi:https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112523

### <기타문헌>

- 21)** Prabarna Ganguly. (2020.09.30). The Human Genome Project turns the big 3-0!. NHGRI. <https://www.genome.gov/news/news-release/the-Human-Genome-Project-turns-the-big-3-0>



융합연구리뷰

Convergence Research Review 2021 August vol.7 no.8



# 02

## 비약물적 치료기술, 전자약의 기술개발 동향

강승균(서울대학교 재료공학부 조교수)

\* 도움주신 분 : 박예슬(육군학생군사학교 의정장교 소령, 의료소재 및 전자치료기술 전문가)

# I 기술의 개요

전 세계적으로 고령화 및 출산율 감소로 인한 인구 구조의 변화로 건강에 관한 관심이 높아지면서 개인 맞춤형 건강관리에 대한 의료 패러다임의 변화가 이뤄지고 있다. 또한 사물 인터넷, 착용형 디바이스, 빅데이터 등 정보통신 인프라의 획기적인 발전, 의학과 전자기술들이 융합된 연구개발로 4P(예측(Predictive), 예방(Preventive), 개인맞춤형(Personalized), 참여형(Participatory)) 중심의 정밀 의료가 현실로 다가왔다. 이와 같은 정보전자 기술의 발전은 기존에 화학적 약물치료에 의존하던 치료 방식에도 큰 변화를 가져왔다. 기존의 화학적 성분 기반 약물을 인체 내로 흡수시켜 신경신호를 제어하는 치료는 전신에 약물의 영향을 주어서 질병 치료와 함께 부작용도 함께 수반한다. 이러한 부작용을 최소화하기 위하여 체내에 흡수 과정이 없고 특정한 신경, 국소적인 부위에 물리적 자극을 가하는 전자약에 대한 관심이 증대되고 있다.

전자약은 부작용이 최소화된 물리 자극을 활용하여 신체의 생물학적 기능 또는 병리학적 과정에서 영향과 변화를 주어 난치성 질환을 포함한 다양한 질병에 대해 약과 같은 치료 효과를 증강시키기 위한 목적으로 하는 새로운 개념의 의료기기이다. 여기서 신체는 국소 부위, 특정 세포, 중추 또는 말초신경계를 가리키며 일반 의약품과 비교하였을 때 화학적 부작용이 적거나 없다. 전자약은 신체에 직접적으로 접촉하여 자극을 전달하는 물리적 자극원에서 나오는 자극을 활용하며, 크기가 작고, 휴대 및 부착 그리고 삽입이 용이한 소프트웨어가 포함된 기구, 기계, 장치 또는 이와 유사한 제품을 말한다. 기존의 전자 의료기기와의 차별성으로 질병 완화에 국한된 것이 아닌 치료를 주 목적으로 하며 의약품과 같이 질병의 완전 치료 및 장기적 치료까지도 목적으로 한다.

## 1. 전자약의 특징

전자약의 특징은 먼저 치료부위에 생물학적, 화학적 활성성분을 사용하지 않아서 부작용의 발생확률이 낮고, 시간과 주기 조절이 가능한 물리적 자극을 사용한다는 점이다. 기존의 의약품은 전신을 순환하면서 의도치 않는 부작용을 발생시킬 수 있으나 전자약은 특정 부위, 표적 장기에 제한적으로 효과를 나타낸다.

두 번째로, 기존 의약품의 치료효과와 동일하고 병리학적 과정의 예방, 경감, 치료가 가능하다는 점이다. 전자약은 환자 증상의 실시간 변화를 감지하고 그에 따라 치료 자극을 달리할 수 있기 때문에 개인 맞춤형 치료로 발전이 가능하며 증상에 대한 데이터를 원격으로 모니터링하기에 유용하다. 한편, 의료기기와 차별화되어 치료효과를 유도하는 작용메커니즘에 대한 규명이 필요하며 동물시험을 통한 안전성 평가와 인체 임상시험을 통한 임상적 효능과 효과의 규명이 반드시 필요하다.

전자약의 분류는 수술 또는 시술을 통해 신체 내에 본체 또는 전극 일부를 삽입하여 사용하는 형태의 전자약과 신체의 외부에 착용 또는 부착하는 형태의 전자약이 있다. 또한 자극 부위에 따라 뇌 자극, 근육 자극으로 나뉘며 비침습적 방법과 침습적 방법으로 나뉠 수 있다. 비침습적 뇌 자극 치료는 운동, 인지 및 감각기능을 담당하는 대뇌피질의 특정 영역의 활성을 조절하는데 전자기 등을 이용하여 수술적 치료없이 사용하는 기술이다. 대표적으로 경두개전기자극장치(tDCS, transcranial Direct Current Stimulation)와 반복적 경두개자기자극장치(rTMS, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)가 있다. 아울러 비침습적 근육 자극 치료로는 기능식 전기자극(FES, Functional Electrical Stimulation)으로 하지 마비 환자의 기립 및 보행 또는 사지 마비 환자의 관절 운동 기능 개선을 목적으로 마비된 근육 또는 신경에 반복적인 전기자극을 가하여 상지 또는 하지의 기능적인 움직임을 유도하는 기술이 있다. 이와 더불어 침습적 뇌 자극 장치는 뇌 심부에 전기자극(DBS, Deep Brain Stimulation) 장치를 이식하여 중증 파킨슨, 간질, 외상성 뇌 손상 후 환자의 운동장애 개선을 위한 치료방법으로 최근 의도한 영역을 타겟으로 정확한 전기자극이 가능한 조절 기술 등이 개발되고 있다. 최근에는 기능식 전기자극기(FES)의 경우 보행 훈련 시 피드백이 가능하도록 근전도 신호를 피드백 받아 기능식 전기자극(FES)이 구동되는 형태의 시스템이 개발되고 있다.

신경 및 근육 자극장치로는 전기자극과 자기자극장치가 존재한다. 전기자극기는 전극에 의해 직류 전류 및 교류전류를 사용하여 신경 및 근육에 전기적 효과를 주어 치료를 돕는 장치이며, 의료기기품목 및 품목별 등급에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2019-50호)에 따른 전기자극기 관련 품목은 중분류 A16000 이학 진료용 기구에 해당된다. 이러한 전기자극장치는 자극 부위에 따라 근육용 또는 뇌용 자극 장치가 있으며, 자극 방법에 따라 비침습 또는 침습적 전기자극장치로 구분된다. 자기자극기는 전자기장에 의해 신경 및 근육에 기능적 회복을 유도하는 것으로 경두개자기자극기(tDCS)가 대표적이다.

표 1. 신경 조절 자극 장치 관련 의료기기 품목 분류

품목명	분류 번호[등급]	품목영문명	품목 정의
표면전극기능식 근육전기자극장치	A16180.04[2]	Electrode/lead, Stimulator, Muscular	- 신경 장애로 마비된 말초 근육을 표면에서 전기자극함으로써 생체기능을 보조 및 제어하는 기구
이식전극기능식 근육전기자극장치	A16180.05[3]	Electrode/lead, Stimulator, Implantable, Muscular	- 신경 장애로 마비된 말초 근육을 이식 전극에 의하여 전기자극함으로써 생체기능을 보조 및 제어하는 기구
심리요법용뇌용 전기자극장치	A16180.02[3]	Brain electrical stimulation system, Psychiatric therapy	- 환자 뇌의 특정 영역(대뇌, 소뇌 등)을 자극하여 정신 질환(조울병, 불안, 불면 등) 치료에 사용하는 기구
진동용뇌전기자극장치	A16180.14[4]	Brain electrical stimulation system, Antitremor	- 신체의 떨림 등을 조절하기 위해 뇌 심부의 특정 영역(시상 등)을 전기자극 하는 기구 - 종류의 떨림(본태성 및 파킨슨병 등) 및 파킨슨 증상의 조절에 사용함

출처 : 식품의약품안전처(2021)

## 2. 전자약의 활용분야

기존의 화학적 작용으로 전신에 퍼지는 약은 작용과 함께 부작용도 수반하게 되는데 전자약은 화학적 부작용이 없고 환자에 따라 시간과 주기 조절을 하여 치료 계획을 개개인에게 특화된 방식으로 처방할 수 있기 때문에 다양한 활용 분야가 연구되고 있다. 우울증, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder)와 같은 정신질환에서부터 파킨슨병, 크론병과 같은 난치성 질환, 만성질환 등까지 전자약의 활용분야는 정신과 신체를 포괄한다.

신경계 간에서 신경의 활동을 조절하는 뉴로모듈레이션(Neuromodulation, 신경조절술)을 활용하여 질환 치료 분야를 확장할 수 있다. 전자약의 기본이 되는 뉴로모듈레이션은 특정 자극의 전달을 통해 목표 신호 부위의 신경활동을 변환한다. 가장 보편적인 뉴로모듈레이션은 만성 신경통 치료를 위해 척수를 자극하는 방법이다. 파킨슨병, 경련, 실조증, 뇌전증, 우울증, 폐쇄성 무호흡증 등의 치료를 위해 심부 뇌 자극술을 활용해 전극으로 삼차신경을 자극하거나, 또는 집속초음파 뇌 응고술을 사용하기도 하며, 골반 장애나 요실금 치료를 위해서는 엉치신경 자극술을 활용한다. 소화기 자극으로 변비와 비만 등을 치료하고, 미주신경 자극으로 간질, 비만, 우울증 치료를 시도하고 있다. 난치성 우울증 치료 시 초음파를 이용하여 신경회로를 차단하고 우울증과 관련된 신경회로 대뇌 앞쪽에 초음파를 조사하여 신경회로 작동을 정지시키고, 고혈압 치료를 위해서는 심장 박동수를 높이는 교감신경을 차단한다.

또 전자약은 조직 재생에도 활용되는데, 신경 다발은 손상된 경우 재생이 어렵지만 전자약이 신체의 상처치유 메커니즘을 모방하여 손상된 조직이 빠르게 회복될 수 있도록 재생 메커니즘을 유도한다. 외상 부위에 빛을 조사하여 상처 회복시간을 단축시키고 말초신경이 손상되었을 때는 초박막형 실리콘과 생분해성 고분자로 생분해 후 체외배출한다. 불가피한 현상이라 생각했던 노화로 인한 근 손실도 근육세포를 자극하는 방식으로 해결한다. 향후 근육 및 신경에 문제가 생기는 질환 또는 당뇨병에 응용될 수 있고 인공장기, 인공피부 등의 조직공학에도 응용이 가능하다.

### 3. 전자약 관련 정책 동향

미국연방정부 국립보건연구소(NIH, National Institute for Health)는 공동 기금(Common Fund)을 조성하여 SPARC(Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions) 프로그램을 운영하고 있다. SPARC 프로그램은 뇌와 척수를 신체의 나머지 부분과 연결하는 신경인 말초신경의 전기적 자극 활동을 통해 장기의 기능을 개선시키는 치료기기 개발 지원 프로그램으로 2017년부터 2024년까지 7년간 250백만 달러를 투자할 계획이다. SPARC 프로그램은 전자약이 고혈압, 심부전, 2형 당뇨, 염증성 질환, 위장 질환 등 만성질환, 난치병에 대하여 새로운 치료 방법을 제공할 것으로 기대하고 있으며, 구체적으로는 SPARC1부터 SPARC5까지 5개의 독립적인 계획으로 전자약 관련 기술 개발을 지원할 계획이다. SPARC1은 특정 장기의 신경망에 관한 해부학적, 기능적 데이터 셋을 구축하는 작업이고, SPARC2는 신경과 장기의 상호작용을 정밀하게 측정, 교정할 수 있는 기술과 툴을 제공한다. SPARC3은 임상, 기초 과학자, 엔지니어, 기업 간의 효과적인 파트너십을 구축하여 데이터 집약적인 임상 연구를 추구하고, SPARC4는 공유, 인용, 재조합, 시각화, 계산될 수 있는 공개된 데이터 자원 세트를 생산한다. SPARC5는 장기 통증을 조정하는 신경망으로부터 해부학적, 기능적 데이터 셋을 생성하는 작업으로 나뉘어져 있다(NIH, 2020).

오바마 행정부에서 3.5조 원을 투자한 뇌 연구 프로젝트인 BRAIN(Brain Research though Advancing Innovative Neurotechnologies) 이니셔티브의 일환으로 미국 국방부의 고등연구계획국(DARPA, Defense Advanced Research Projects Agency)은 2014년 78.9백만 달러를 투자하여 전자약 연구 프로젝트인 ElectRx(Electrical Prescriptions)를 시작하였다. ElectRx는 처치 기술 단축 및 외상과 정신질환의 건강상태를 유지하는 것을 목표로, 높은 정확도의 최소 침습 기술을 통해 장기 작용에 관여하는 말초 신경을 조절하여 인체의 자가 재생 촉진, 면역력 강화 등의 분야를 연구하고 있다. 류머티즘 관절염, 전신성 염증 반응 증후군, 염증성 장 질환뿐만 아니라 간질, 외상성 뇌 손상(TBI, Traumatic Brain Injury), 외상 후 스트레스 장애(PTSD,

Post-Traumatic Stress Disorder), 우울증 등 현역 및 예비역 군인에게 발생하는 뇌/정신질환 등의 질병에 대한 치료를 위한 응용 분야도 포함된다. 각각의 작은 신경 섬유만을 자극할 수 있도록 요구되는 신규 기술로 신경자극술과 전자기, 광학, 음향으로 자극 방법을 꼽았다(Grifantini, 2016).

우리나라의 경우, 전자약은 정부의 혁신성장계획에서 신사업, 신시장 창출 분야로 선정되어 2025년까지 정부에서 연구개발(R&D) 예산 4조 원을 투입해 바이오 헬스를 차기 주력 산업으로 육성할 계획이다. 한국보건산업진흥원을 중심으로 전자약 산업을 육성하기 위하여 산-학-연이 참가하여 전자약 중장기 성장전략을 진행하고 있다(양원모, 2020).

## II 전자약 연구개발 동향

기존의 임상연구에서 전기로 신경을 자극하는 치료는 오래전부터 알려졌으나, 자극할 부위의 정확한 위치와 자극의 세기에 대한 제어가 어려워서 의도하지 않은 부위를 자극하거나 환자가 정신을 잃는 등의 부작용이 있었다. 최근 연구되고 있는 전자약 연구는 용도에 적합한 신소재를 이용하여 적절한 위치를 자극하고 세기를 조절함으로써 부작용을 최소화하고, 기존의 전기자극 외에도 빛, 열, 초음파 등으로 자극의 방법이 확장되어 연구되고 있다. 유연하고 소형화된 에너지원의 제작이 가능해지면서 전자약이 소형화되고 있으며 전극의 부식과 조직 손상을 최소화함으로써 이물 반응(Foreign Body Reaction)이 일어나지 않게 하여 체내 이식과 체외에 부착하기에 이상적인 소재를 이용한 최적화된 구조로 설계되고 있다. 전자약 연구는 전기/물리자극원을 설계 제작하는 기술, 통신 및 제어장치로 전자약을 체내에 삽입 또는 착용하여 에너지와 정보교환을 하는 기술, 고효율의 초소형이면서 안정적인 배터리 기술, 생체에 적합하고 접착이 가능한 신축성 있는 유연한 전극과 이를 보호하는 봉지막 연구로 나뉘어진다. 전자약에 활용할 수 있는 에너지원, 전극, 소재를 활용하여 각 요소에 대한 연구와 이를 바탕으로 제품이 개발되어 임상 연구가 활발히 진행되고 있다.

전자약은 뇌신경시스템, 심혈관시스템, 피부재생, 뼈 치유 및 만성질환, 난치병에 다양하게 응용되고 있으며 치료메커니즘과 사후 치료효과를 분석하여 실제 연구 그룹에서 전 임상 단계가 이루어지고 임상연구 및 산업으로 자연스럽게 발전되고 있다. 전자약 연구동향에는 자극의 종류 및 세기에 대한 임상연구, 자극 부위에 대한 맵핑 등 다양한 연구분야가 있으나 융합연구리뷰에서는 신체에 적용할 수 있는, 물리적 자극을 가하는 전자약을 제작하여 동물연구까지 진행한 연구에 대해 살펴보고 시장에 출시된 제품에 대해서는 산업동향에서 알아보려고 한다.

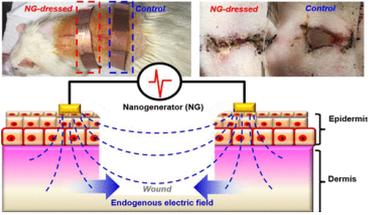
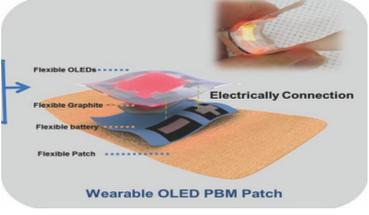
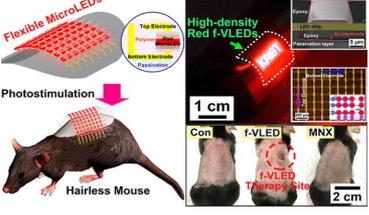
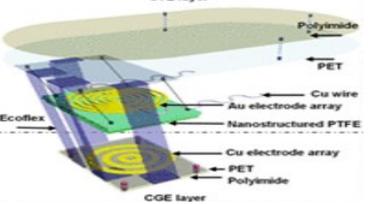
### 1. 체외부착형 전자약 연구개발

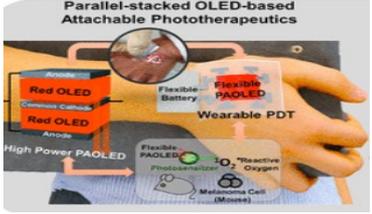
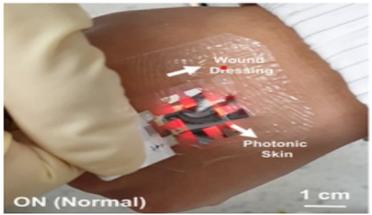
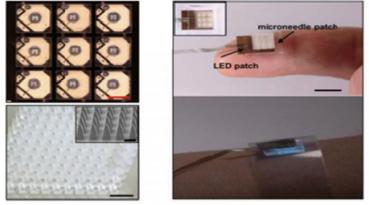
체외부착형 전자약의 경우 개발 초기, 단단한 전자기기를 신체에 부착하는 방식으로 시작하여, 점차 신축성 있고 유연한 소재로 제작해 인체에 밀착시켜 피부에 다양한 물리적 자극을 가하는 방식으로 발전하고 있다. 체외에 전자약을 착용하게 되면 대부분 비침습적이고 비교적 안전하여 거부감이 적은 장점이 있지만 물리적 자극을 원하는 자극 부위에 원하는 세기로 원하는 위치까지 전달하기 위해서는 자극원의 세기와 효과에 대하여 세심하게 고려해야 한다.

2018년 미국의 위스콘신-매디슨대학(University of Wisconsin-Madison) 슈둥 왕(Xudong Wang) 교수는 환자의 움직임으로 일어나는 마찰 전기를 발생시켜 약한 전류가 상처 부위에 흐르게 하는 전자약 밴드를 개발하여 상처가 아무는 회복 시간을 75% 단축시켰다(Long et al., 2018). 국내에서는 한국과학기술원(KAIST) 최경철 교수팀에서 발광다이오드와 배터리 모듈을 적층하여 전기적으로 구동하는 전자약 패치를 제작해 환자의 몸에 해로운 활성산소종을 억제함으로써 상처의 회복 시간을 단축하였다(Jeon et al., 2018). 또한, 한국과학기술원(KAIST) 이진재 교수팀은 모놀리식으로 발광다이오드 광 자극을 통하여 피부 아래 모낭의 국소 자극을 돕고, 동물실험에서 모발 성장 효과가 있다는 연구결과를 보여주었다(Lee, Lee et al., 2018). 2019년 미국 슈둥 왕(Xudong Wang) 교수팀에서는 쥐의 움직임을 이용한 전 방향 마찰 전기 발전기와 상호 구분된 드레싱 전극으로 구성된 전기자극 장치를 제작하여 혈관 내피와 각질 세포 성장인자의 분비를 개선하여 모낭 장애를 완화함으로써 모낭 수가 증가함을 보고하였다(Yao et al., 2019). 2020년 ACS Nano 학회지에는 한국과학기술원(KAIST) 최경철 교수팀에서 유연한 유기발광다이오드를 병렬로 적층하여 8V 이하의 저 전압과 35mW/cm<sup>2</sup>의 고전력으로 기존 OLED보다 항산소 발생비율이 3.8배 증가됨으로써 광 역학 치료를 확인한 연구와 실제 체외에서 0.5시간 조사 후에 흑색 종 암세포 생존율이 24% 감소하는 것을 확인한 연구 내용이 실렸다(Jeon, Noh et al., 2020). 또한 같은 해 최경철 교수팀에서 6 $\mu$ m의 얇고 유연한 유기 발광 다이오드(OLED, Organic Light-Emitting Diode)를 수술 상처에 인공피부 형태로 부착하여 드레싱과 광선요법을 동시에 적용하였는데, 이 때 OLED의 파장을 670nm로 10~20분 주기로 조사 간격을 조절할 경우 인공 피부의 재생 효과가 70% 향상되는 것으로 밝혀졌다(Jeon, Choi et al., 2020). 2021년에는 미국 노스웨스턴대학(Northwestern University) 로저스(Rogers) 그룹에서 마이크로 니들 보조 광 요법 장치를 제작하여 국소화된 경피종에 자외선(UV, Ultraviolet) 반응 유전자를 변조함으로써 건선 및 아토피성 피부염 등의 피부질환에 효과가 있고 광독성이 적음을 입증하였다(Zhang et al., 2021).

체외부착형 전자소자는 필요 부위에 물리적 자극을 주어 치료효과를 기대해야 하기 때문에 직접적으로 치료가 필요한 외상 상처에 전기 또는 빛으로 자극을 주거나 비침습적인 방식으로 체외에서 빛을 조사하여 치료효과를 노리는 방향으로 연구가 진행되고 있다. 체외착용형 전자약과는 별개로 체외착용형 전자소자로서 생체신호 모니터링을 위한 각종 파라미터의 센서 연구도 꾸준히 진행되고 있다. 이러한 연구와 응용하여 환자의 상태에 대해 실시간으로 데이터를 획득하여 모니터링하고 환자의 병증에 적절한 물리적 자극을 줄 수 있는 체외착용형 전자약의 발전도 기대해 볼 수 있겠다.

표 2. 체외부착형 전자약 연구

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>악한 전류흐름으로 수술부위의 회복시간 단축하는 전자약 밴드</b>			
<p>(미국) 위스콘신-매디슨대학 Xudong Wang교수팀 (ACS nano, 2018)</p>	 <p>출처 : Long et al.(2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 테플론과 구리로 덮인 플라스틱 밴드에서 환자의 움직임을 마찰 전기 발생하는 밴드 개발</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 피부의 외상 상처가 아무는데 걸리는 시간을 4분의 1로 단축</li> <li>- 세포 성장을 촉진하고 조직에 해로운 활성산소를 억제</li> </ul>
<b>발광다이오드와 배터리가 있는 전자약 패치</b>			
<p>(한국) 한국과학기술원 (KAIST) 최경철 교수팀 (Advanced Materials Technologies, 2018)</p>	 <p>출처 : Jeon et al.(2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 배터리 모듈과 OLED 모듈을 적층하여 웨어러블 PBM 패치를 제작하는 동시에 전기적 구동</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 상처치료</li> <li>- 빛을 내는 밴드는 세포 증식과 이동을 각각 58%, 46% 높여 상처회복효과</li> </ul>
<b>모놀리식 AlGaInP 발광다이오드 광 자극으로 모발 재생장</b>			
<p>(한국) 한국과학기술원 (KAIST) 이건재 교수팀 (ACS Nano, 2018)</p>	 <p>출처 : Lee, Lee et al.(2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 적색광(650 nm)의 정기적인 조사는 청색과 녹색광의 짧은 파장에 비해 피부 조직을 깊이 침투할 수 있어서 피부 아래 모낭의 국소 자극을 도움</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 머리카락 성장</li> <li>- 쥐 실험에서 모발 성장의 신리 할 수 있는 평가</li> <li>- 광 자극 받은 쥐가 더 넓은 모발 재생장 면적을 보임</li> </ul>
<b>웨어러블 동작 활성화 전기자극으로 모발 재생</b>			
<p>(미국) 위스콘신-매디슨대학 Xudong Wang교수팀 (ACS nano, 2019)</p>	 <p>출처 : Yao et al.(2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전기적 펄스를 발생시키는 전 방향 미질전기발전기와 상호 구분된 드레싱 전극으로 구성된 모발 재생을 촉진하는 웨어러블 전기자극장치</li> <li>- 80 mV~720 mV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 머리카락 성장</li> <li>- 비침습적 전기자극으로 혈관 내피 성장 인자와 각질 세포 성장인자의 분비 개선, 모낭 장애 완화, 모낭 수 증가</li> </ul>

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>병렬 적층의 유연한 유기발광다이오드를 이용한 광역학치료</b>			
(한국) 한국과학기술원 (KAIST) 최경철 교수팀 (ACS Nano, 2020)	 <p>출처 : Jeon, Noh et al.(2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 병렬 적층의 OLED의 파장 모양, 전류 효율 및 전력 제어 가능</li> <li>- 저전압(&lt;8V) 고전력(35mW/cm<sup>2</sup>) 착용형 광전자 애플리케이션</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 종양 치료</li> <li>- 단일 항산화 발생 비율이 기존 OLED보다 3.8배 증가하여 광역학치료 가능성 확인</li> <li>- 0.5시간 조사 후 체외 흑색종 암세포 생존율 24% 감소</li> </ul>
<b>광 치료를 위한 유연한 유기 LED 기반 부착 가능한 포토닉(광자) 드레싱</b>			
(한국) 한국과학기술원 (KAIST) 최경철 교수팀 (Journal of the Society for Information Display, 2020)	 <p>출처 : Jeon, Choi et al.(2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6<math>\mu</math>m의 유연한 OLED를 수술 상처에 인공피부 형태로 부착하여 드레싱과 광선 용법 동시 적용</li> <li>- 피부의 미토콘드리아에 효과적 도달하여 세포 대사 증가시키는 효과</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 피부 재생 치료. 유연한 OLED의 파장(670nm)과 10~20분 동안 조사 간격을 최적화하여 인공 피부의 재생 효과를 70% 향상</li> <li>- 작동 100시간 이상</li> </ul>
<b>마이크로 니들 보조 광 요법 장치</b>			
(미국) 노스웨스턴대학 John A. Rogers 교수팀 (Advanced Functional Materials, 2021)	 <p>출처 : Zhang et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 국소화 된 경피증에서 치료 반응에 연루 된 UV 반응 유전자의 향상된 효과적인 변조</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 피부질환(건선, 아토피성피부염, 액티미닉 각막염)에 도움</li> <li>- 광독성이 적음</li> </ul>

출처 : 저자 정리

## 2. 체내삽입형 전자약 연구개발

환자의 불편한 증상완화를 위한 물리적 자극 부위는 척수신경부터 뇌 심부, 미주신경으로 체내 신경으로 그 영역이 확대되고 있다. 체내삽입형 전자약은 질병과 관련된 신경회로를 파악하여 해부학적 부위를 명확히 하고, 기존의 전기 신호나 활동 전위를 식별해야 한다. 전자약의 장점인 부작용의 최소화를 위한 국소적이고 적절한 세기의 물리적 자극을 위해서는 체내삽입형이 적절하다. 체내삽입형 전자약에 대해 다양한 연구가 행해지고 있는데, 체내에 삽입을 하기 때문에 체내에서 기능하는 동안 물리적 자극 원에 제공할 충분한 전력

원이 있어야 하고, 무선으로 제어가 가능하며 변화무쌍한 체내 환경에서도 전극의 부식이나 면역반응으로 인한 기능 장애를 최소화하는 방향으로 활발하게 연구가 진행되고 있다. 이 장에서는 신체에 가하는 자극의 종류에 따라 전기, 열, 빛, 초음파로 분류하여 체내 삽입형 전자약 연구 사례에 대해 살펴본다.

## 2.1. 체내삽입형 전기자극 전자약 연구개발

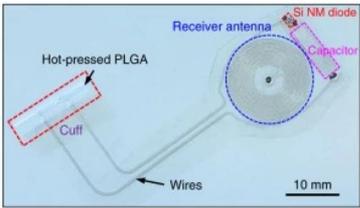
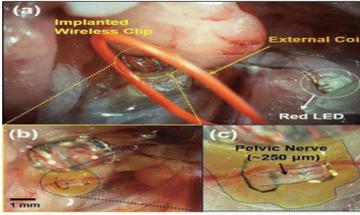
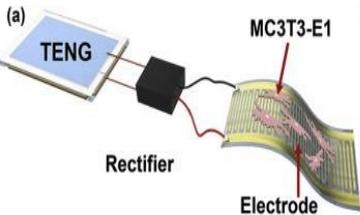
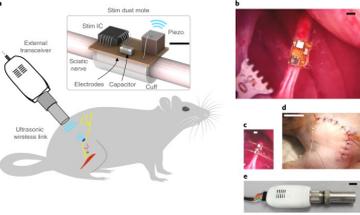
전기자극 요법은 신경 손상 후 복구 및 재생을 촉진하고 손실된 기능을 회복시키기 위하여 사용한다. 전기자극은 손상된 말초신경의 축삭 재생을 촉진하고 기능적 연결을 향상시킬 뿐만 아니라 척수 회로를 활성화하는 것으로 알려져 있다. 체내 이식형 전기자극 전자약의 경우에는 소형화된 배터리를 탑재하거나 에너지 전달 및 수확 장치를 사용하여 기기의 크기를 최소화함으로써 표적화 된 신경 삽입을 용이하게 하고, 무선으로 구동되는 추세를 보인다.

미국의 노스웨스턴대학(Northwestern University) 로저스(Rogers) 교수팀에서는 2018년 Nature Medicine에서 EMGs를 임계값보다 훨씬 높은 수준으로 신경을 자극하여 신경재생 및 기능을 회복하는 연구를 진행하였다. 체내에 삽입되어 무선으로 제어할 수 있으며 신경이 재생되면 체내에서 생분해 되어 2차 수술을 하지 않아도 된다(Koo et al., 2018). 같은 해 싱가포르 국립대학(National University of Singapore) Chengkuo Lee 교수팀은 내장 골반 신경에 신경 클립을 삽입하여 원격으로 신경 변조를 통해 배뇨를 확인할 수 있는 방광 기능 장애에 대한 전자약을 소개하였다(Lee, Peh et al., 2018). 중국과학아카데미의 주 리(Zhou Li) 팀은 쥐의 움직임으로 생기는 마찰 전기를 이용하여 신경을 자극함으로써 골아 세포의 분화를 촉진하는 연구를 발표하였다. 배터리 없이 일상의 움직임을 통해서 에너지를 수확하는 자가동력을 사용하고, 전기 자극으로 조골세포의 부착, 증식 및 분화를 크게 촉진하면서 세포내 칼슘이온 수준 증가를 촉진하여 뼈를 재형성한다(Tian et al., 2019). 2020년 미국 캘리포니아 주립 버클리대학(University of California Berkeley) 리키 Muller(Rikky Muller) 교수팀은 초음파동력으로 무선으로 제어하는 소형(mm 규모) 신경자극기를 발표하였다. 초음파가 조직 깊숙이 있는 집적회로에 전력을 공급하고 전달하며 자극 파라미터에 대한 데이터를 디코딩(Decoding)하여 전류제어자극 펄스(Pulse)를 생성한다. 배터리 부분이 없어 기기의 크기가 작고 생체 내에서 자극 전류를 변화시키면서 생리적 반응의 제어가 가능하다(Piech et al., 2020). 한국과학기술연구원(KIST) 이수현 연구원팀에서는 자궁수축을 억제하는 신경 전극을 발표하였는데, 신경 전극이 자궁의 수축 신호를 감지한 뒤 교감신경을 자극하는 전기신호를 발생하여 자궁수축 현상을 지연, 억제함으로써 전자약을 통해서 조산 위험이 있는 임산부의 자궁 수축을 억제하여 조산 방지 가능성을 보여주었다(Lee et al., 2020). 미국 노스웨스턴대학(Northwestern University)에서는 무선 체내 이식 생체흡수성 전기자극기를 선보였는데 신경이

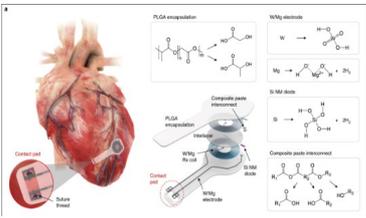
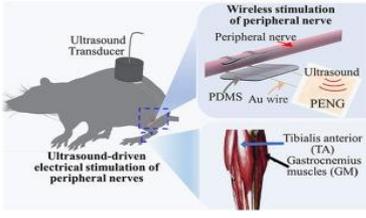
손상된 설치류에 커프를 신경 주위로 감싸고 인터페이스를 고정하여 무선으로 안테나를 통해 전력을 전달하면 신경 재생과 기능적 근육 회복에 효과가 있음을 보였다(Choi et al., 2020). 또한 성균관대학교 손동희 교수팀에서는 쥐의 좌골 신경에 체내에서 신경을 압박하지 않는 전자약을 제작, 이식하여 전기자극을 주어 신경 기능이 복원되고 운동신경이 안정적으로 작동하도록 하였다(Song et al., 2020). 2021년 노스웨스턴대학(Northwestern University) 로저스(Rogers) 팀에서는 수술 직후 짧은 시간 동안 손상된 신경에 정밀한 전기자극으로 감각 운동 회복속도를 가속화하여 근육 퇴화를 방지하는 효과가 있고, 기능이 끝난 후에는 생체 흡수가 되는 신경재생 전기자극기를 발표하였다(Guo et al., 2021). 또한 배터리 없이 작동하고 외부의 유도 코일로 제어 및 프로그래밍이 가능하게 하여 방실 결절을 차단하는 치료효과가 있는 리드와 배터리가 없는 이식형 체내 흡수 심장 페이스메이커를 제작하여 서맥성 부정맥치료에 가능성을 보여주었다. 작동 시간 이후에는 체내에서 5주 내 용해되어 제거수술을 하지않아도 되는 장점을 보였다(Choi et al., 2021). 중국 화중과학기술대학(Huazhong University of Science and Technology) Zhiqiang Luo 교수팀에서는 배터리 없이 초음파로 압전 박막 나노발생기를 구동하여 말초신경 전기자극을 하는 연구를 발표하였다. 10um의 두께로 무연 무기 압전나노와이어(BZT-BCT)와 PVDF폴리머를 혼합하여 제작한 압전박막나노발전기는 프로그래밍 가능한 초음파로 원격 구동되어 말초신경을 전기 자극할 수 있음을 보여주고 작은 규모로 제작하여 체내의 깊숙한 공간에 이식함으로써 신경 또는 근육 자극을 할 수 있는 가능성을 보여주었다(Chen et al., 2021).

전기자극을 하는 체내삽입형 전자약의 경우에는 기존의 전기자극 치료방법에 비하여 체내에 삽입되어 질병의 원인이 되는 신경 혹은 조직에 국소적으로 자극을 가함으로써 부작용이 적고, 부드럽고 신축성 있는 소재가 사용되어 체내의 어느 부분에서도 기능을 할 수 있는 방향으로 발전을 하고 있다. 뇌와 신경과 같이 영역별로 기능이 다른 경우에는 정밀하게 자극하는 것이 중요하다. 우선 체내의 신경과 조직의 기능에 대한 정확한 매핑이 이루어져야 하고, 전기 자극의 세기와 주기에 대한 임상 효과, 생체 신호의 데이터를 수집하고 바이오 피드백하는 폐루프시스템(Closed Loop System, 출력신호가 제어동작에 직접적인 영향을 받는 시스템)도 함께 발전해야 하는 방향으로 연구되고 있다.

표 3. 체내삽입형 전기자극 전자약연구

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>체내 삽입 무선 중계 신경자극기</b>			
<p>(한국) 서울대학교 강승균 교수팀 (Nature Medicine, 2018)</p>	 <p>출처 : Koo et al.(2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EMGs를 임계 값보다 훨씬 높은 수준으로 신경자극하여 신경 재생 및 기능성 회복</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 손상된 말초신경 재생</li> <li>- 체내에서 무선으로 제어할 수 있으며 신경자극 기능 종료 후 생분해</li> </ul>
<b>방광기능조절을 무선 변조하는 활성 신경 클립</b>			
<p>(싱가포르) 싱가포르국립대학 Chengkuo Lee 교수팀 (IEEE, 2018)</p>	 <p>출처 : Lee, Peh et al.(2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 내장 골반 신경을 통한 방광 기능의 원격 변조를 위한 무선 클립 임플란트의 효능이 성공적으로 입증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 배뇨장애 치료</li> <li>- 무선 신경 클립 임플란트로 방광 기능 조절을 위한 골반 신경의 원격 변조로 배뇨, 방광 기능장애 개선</li> </ul>
<b>자체 구동 이식형 전기자극기</b>			
<p>(중국) 중국과학아카데미 Zhou Li팀 (Nano Energy, 2019)</p>	 <p>출처 : Tian et al.(2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 쥐의 움직임을 통해 마찰 전기를 이용하여 신경을 자극하여 골아 세포 분화 촉진</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 골다공증 치료</li> <li>- 일상 움직임을 통한 마찰 전기를 이용한 자가동력사용</li> <li>- 조골세포의 부착, 증식 및 분화를 크게 촉진, 세포내 칼슘 이온수준 증가 촉진, 뼈 재형성</li> </ul>
<b>초음파 동력 무선 밀리미터 규모 신경자극기</b>			
<p>(미국) 캘리포니아 주립 버클리대학 Rikky Muller 교수팀 (Nature Biomedical, 2020)</p>	 <p>출처 : Piech et al.(2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 집적 회로는 초음파 전력을 효율적으로 수확하고 자극 파라미터에 대한 다운링크 데이터를 디코딩하고 전류 제어 자극 펄스 발생</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 손상 말초신경 재생</li> <li>- 무선 초음파 전력 및 데이터 전달을 통해 초음파 젤에서 70mm 깊이로 임플란트를 작동</li> </ul>

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>자궁수축 억제하는 신경 전극</b>			
<p>(한국) 한국과학기술연구원 (KIST) 이수현팀 (IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2020)</p>	<p>출처 : Lee et al.(2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 신경 전극이 자궁의 수축 신호를 감지한 뒤 교감신경을 자극하는 전기신호를 발생하여 자궁수축 현상을 지연, 억제</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 조산 방지</li> <li>- 전자약을 통해서 자궁 수축을 감지하고 전기자극 주는 동안 자궁 수축 신호가 억제 및 지연</li> </ul>
<b>무선 체내 이식 생체흡수성 신경자극기</b>			
<p>(미국) 노스웨스턴대학 John Rogers 교수팀 (Nature Communication, 2020)</p>	<p>출처 : Choi et al.(2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 신경 손상의 설치류 모델</li> <li>- 커프를 신경 주위로 감싸고 인터페이스를 고정</li> <li>- 신경 재생의 향상과 기능적 근육 회복의 개선</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 손상 말초신경/근육 재생</li> <li>- 안테나로 전력을 전달하면 신경에 전기 자극 전달</li> </ul>
<b>적응형 자가 치유 전자 신경 외피</b>			
<p>(한국) 성균관대학교 손동희 교수팀 (Nature Communication, 2020)</p>	<p>출처 : Song et al.(2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 쥐의 좌골 신경에 전자약을 이식 7주 후에 전기 자극을 줘 안정적으로 운동 신경이 작동</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 운동신경 재생</li> <li>- 스스로 모양을 바로 잡아 신경을 누르지 않고 둘러싸는 형태</li> <li>- 신경장애 진단 및 치료에 활용성</li> </ul>
<b>생체흡수되는 신경 재생 전기자극기</b>			
<p>(미국) 노스웨스턴대학 John Rogers 교수팀 (Advanced Functional Materials, 2021)</p>	<p>출처 : Guo et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 신경 주위에 Mg 전극과 PLGA 커프를 감싸 자극을 위한 전기 인터페이스가 설정</li> <li>- 주변 생체 유체에 대한 전기 누출을 최소화</li> <li>- 외부 안테나로 무선 전기 자극이 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 말초신경 재생</li> <li>- 수술 직후 짧은 시간 동안 손상된 신경에 정밀한 전기자극으로 감각 운동 회복속도 가속화</li> <li>- (운동뉴런수 증가)근육 퇴화 방지 후 생체 흡수</li> </ul>

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>리드, 배터리 없는 이식형 생체 흡수 심장 페이스메이커</b>			
(미국) 노스웨스턴대학 John Rogers 교수팀 (Nature Biotechnology, 2021)	 <p>출처 : Choi et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 배터리 없이 작동하고 외부에서 유도 코일로 제어 및 프로그래밍 가능</li> <li>- 방실 결절 심장 차단 치료</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 서맥성 부정맥 치료</li> <li>- 작동 시간 후에 체내에서 흡수되어 제거수술 필요 없음 (5주 이내 용해, 7주 후 완전히 사라짐)</li> </ul>
<b>압전박막나노발생기 기반 초음파 구동 말초신경 전기자극기</b>			
(중국) 중국 화중과학기술 대학 Zhiqiang Luo 교수팀 (Nano Energy, 2021)	 <p>출처 : Chen et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 배터리없이 인체 내부에서 에너지를 수확할 수 있는 이식형 압전 박막 나노 발생기(10<math>\mu</math>m)는 프로그래밍 가능한 초음파로 원격구동되어 말초신경 전기 자극</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 손상된 말초신경 재생</li> <li>- 무연 무기 압전 나노 와이어 (0.5Ba(Zr<sub>0.2</sub>Ti<sub>0.8</sub>)O<sub>3</sub>-0.5(Ba<sub>0.7</sub>Ca<sub>0.3</sub>)TiO<sub>3</sub>, BZT-BCT)와 PVDF polymer의 혼합물로 만든 압전 나노 발생기</li> </ul>

출처 : 저자 정리

## 2.2. 체내삽입형 열 자극 전자약 연구개발

체내삽입형 전자약 중에 열로 자극을 주어 전자약의 효과를 본 연구들도 있다. 미국 일리노이대학(University of Illinois at Chicago) 로저스(Rogers) 교수팀은 2014년에 원격으로 생체 내 수술감염 부위에 히터가 구동되어 열 치료로 황색포도상구균에 의한 감염을 방지하고 생체에 흡수되는 실크 기반 생체흡수성 열 치료 전자장치를 발표하였다(Tao et al., 2014). 2015년 캐나다 브리티시 컬럼비아 대학교(University of British Columbia) 켄이치 다카하타(Kenichi Takahata) 교수팀에서는 스텐트 내 재협착 문제를 해결하기 위하여 스텐트 부위에 국소적 열을 가하는 무선 공진 가열 스텐트를 제작하였다. 무선 제어가 가능한 이 스텐트는 온열요법으로 스텐트 내에 재협착을 억제 및 관리한다(Luo et al., 2015). 2021년 일본 도쿄 기술원의 도시노리 후지(Toshinori Fugie) 팀에서는 박막 유도 가열 장치를 제작하여 간 부위에 열을 국소적으로 조사하여 41°C의 급격한 열로 국소 조직의 염증을 방지하였으며 간염의 혈류에 의해 열이 소멸되어 화상이 일어나지 않음을 확인하였다. 이러한 박막유도가열 장치는 내시경 수술에서 최소 침습적인 열 치료를 위한 방법으로 응용될 수 있다(Saito et al., 2021).

표 4. 체내삽입형 열 자극 전자약연구

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>실크 기반 생체흡수성 열 치료 전자장치</b>			
(미국) 일리노이대학 John Rogers 교수팀 (PNAS, 2014)	<p>출처 : Tao et al.(2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 원격으로 생체내 수술감염 부위에 히터가 구동되어 열 치료로 감염관리</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 수술부위 감염을 방지(항색 포도상구균)하고 생체 흡수됨</li> </ul>
<b>무선 공진 가열 스텐트</b>			
(캐나다) 브리티시 컬럼비아대학교 Kenichi Takahata교수팀 (Sensors and Actuators A : Physical, 2015)	<p>출처 : Luo et al.(2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 스텐트 내 재 협착의 주요 원인인 신생 내막 증식을 억제하기 위해 스텐트 부위에 국부적으로 열을 가함</li> <li>- 320mW의 RF 전력으로 공기 중 에서 30°C의 온도 상승</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 스텐트 내 재 협착의 장기적인 억제 및 관리</li> <li>- 무선 스텐트 온열 요법</li> <li>- 무선 제어 가능</li> </ul>
<b>국소 온열 요법을 위한 박막 유도 가열 장치</b>			
(일본) 도쿄기술원 Toshinori Fujie팀 (Advanced Functional Materials, 2021)	<p>출처 : Saito et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 경막 IH 장치로 조사하여 간의 온도가 41°C로 급격히 상승하여 국소 조직 염증 방지</li> <li>- 열 화상을 일으키지 않음(간엽의 혈류에 의해 열 소멸)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 국소 조직 염증 방지</li> <li>- 국소화 된 신속한 열 조사</li> <li>- 박막 유도 가열 장치는 내시경 수술과 결합될 때 최소 침습적인 열 치료를 제공</li> </ul>

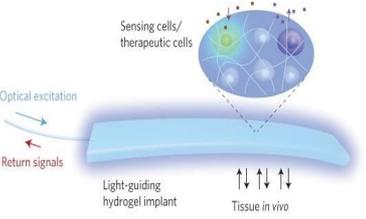
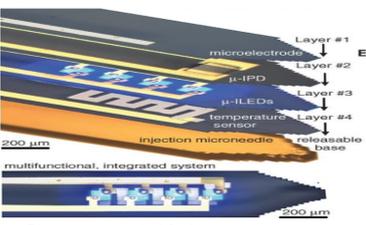
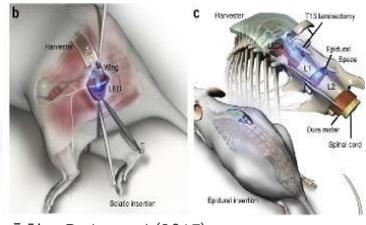
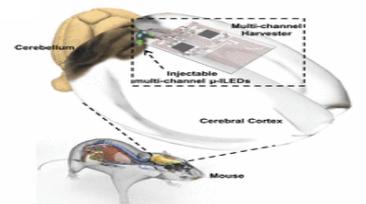
출처 : 저자 정리

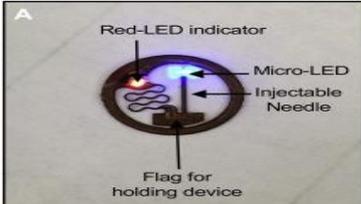
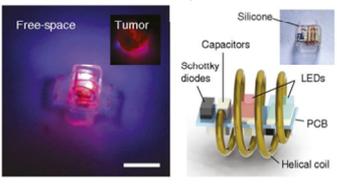
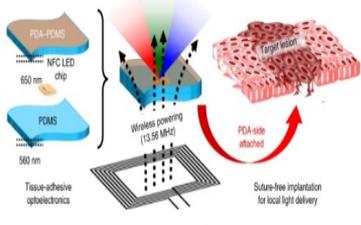
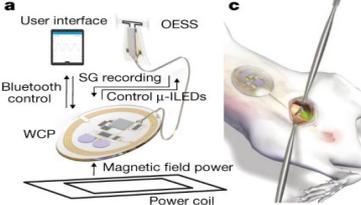
### 2.3. 체내삽입형 빛 자극 전자약 연구개발

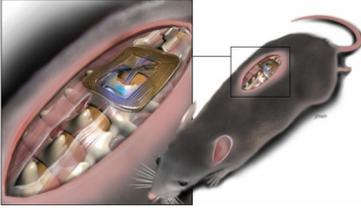
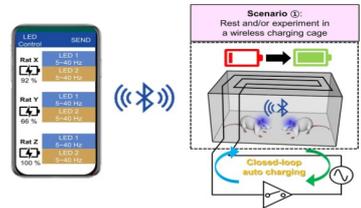
최근 빛의 생체 내 효능에 대한 발견으로 빛을 생체 내 특정 영역에 조사하는 임상연구들이 활발한 가운데, 광 유전학, 광 역학과 같은 광 치료의 방법 또한 여러 소재를 활용하고 구조를 발전시킨 전자약 연구가 발표되고 있다. 광 유전학의 경우 기존의 신경자극 기술과는 다르게 매우 국소적인 부위의 신경세포를 자극하여 세포의 기능을 조절한다. 기존의 전기자극을 활용한 방법에 비하여 훨씬 더 높은 시공간적 해상도를 가져 최근 뇌 질병 치료로 주목받고 있다.

2013년도에 미국 하버드대학 윤석현 교수팀에서는 생체 광 유전자 합성의 빛 유도 하이드로젤을 개발하였다. 당뇨병에 걸린 쥐의 세포를 함유한 하이드로젤을 이식한 후 청색광(455nm)을 12시간 동안 광섬유로 전달하고 48시간 빛에 노출한 결과, 대조군에 비해 혈액 GLP-1 수준이 약 2배 증가하여 포도당 항상성이 향상된 것으로 나타났다(Choi et al., 2013). 같은 해 일리노이대학(University of Illinois at Urbana-Champaign) 로저스(Rogers) 교수팀은 연 조직에 깊숙이 삽입하기 위하여 주사로 주입하는 무선 광유전자용 세포 규모 광전자 연구를 발표하였다. 무선으로 구동되는 질화갈륨(GaN) 마이크로 무기 발광 다이오드 장치는 정확한 세포 규모의 광자를 전달하고 효과적인 열 관리와 조직 손상 감소, 생체내에서의 장기간 사용을 위해서 염증을 최소화한다(Kim et al., 2013). 2015년 일리노이대학(University of Illinois at Urbana-Champaign) 로저스(Rogers) 교수팀은 광 유전자 치료를 위한 신축성 있는 광전자를 제작하였는데 말초 및 척추 통증 회로를 광 유전자적으로 변조하여 만성통증, 가려움증 및 기타 신경 질환에 응용할 수 있는 가능성을 보여주었다(Park et al., 2015). 2016년에는 무선 신축 멀티채널 안테나로 광 유전자 치료를 할 수 있는 연구를 발표하였는데 병렬 정전용량 커플링 회로를 RF(고주파) 전원으로 무선 제어하는 소형 멀티채널 안테나를 제시하고 수면 각성 및 선호도에 대한 뇌 영역 연구 및 치료에서의 활용을 보여주었다(Park et al., 2016). 2017년에는 광 유전자 치료를 위한 근거리 무선 피하광전자를 발표하여 발광 다이오드(LED, Light-Emitting Diode)와 연결된 피하성 자기 코일 안테나를 자외선(UV)에서의 청, 녹, 황, 적색 파장의 작동 기능과 결합한 형태를 보였는데, 외부 루프 안테나를 사용하면 다양한 동작 장치에서 응용프로그램을 수행할 수 있었다(Shin et al., 2017). 이는 신경정신 장애 관련 신경회로의 해부에서 독특하고 강력한 기능을 보여준다. 2018년 싱가포르 국립대학(National University of Singapore) 호(Ho) 교수는 광민감제가 광 역학적 활성으로 종양을 파괴하여 암을 치료하는 체내 무선 광 역학 치료 연구를 발표하였다(Bansal et al., 2018). 2019년 일본 와세다대학 후지에(Fujie) 교수팀은 기존의 항암치료가 주변의 건강한 조직을 손상시키는 문제해결을 위해 특정 조직에 원하는 빛의 세기로 지속적으로 국소 치료를 함으로써 항 종양 효과가 있음을 보였다(Yamagishi et al., 2019). 미국 노스웨스턴대학(Northwestern University) 로저스(Rogers) 교수팀은 마이크로 규모의 무기 발광 다이오드를 이용하여 옵신(Opsins, 망막에서 발견되는 빛에 민감한 단백질)을 활성화하는 광학 자극 인터페이스를 선보였는데, 쥐의 방광 기능에 대한 실시간 정보를 산출, 자동화된 폐쇄 루프로 광 유전자 신경을 변조하여 방광기능을 정상화하는 연구를 발표하였다(Mickle, 2019). 2021년에는 척추관의 마이크로 LED를 통해 쥐의 척수회로의 광학 조작이 가능한 무선의 체내삽입형 광전자 장치를 제작하여 광유전자 접근법에 비해 행동적 적응에 다기능성을 제공하고 화학유전자와 같은 다른 방법에 비해 우수한 시간 및 공간해상도를 보여주었다(Grajales-Reyes et al., 2021).

표 5. 체내삽입형 빛 자극 전자약연구

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>생체 광 유전학 합성의 빛 유도 하이드로 젤</b>			
<p>(미국) 하버드대학 윤석현교수팀 (Nature Photonics, 2013)</p>	 <p>출처 : Choi et al.(2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 당뇨병 걸린 쥐에 세포 함유 하이드로젤을 이식</li> <li>- 청색광(455nm, 1mW)은 광 섬유로 전달하고 48시간 빛에 노출하면 혈액 GLP-1 수준이 약 2배 증가</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 당뇨병 치료</li> <li>- 당뇨병을 가진 쥐에 빛 통제 치료를 실시하여 향상된 포도당 항상성 얻음</li> </ul>
<b>주사로 주입하는 무선 광유전학용 세포 규모 광전자</b>			
<p>(미국) 일리노이대학 John A. Rogers 교수팀 (Science, 2013)</p>	 <p>출처 : Kim et al.(2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\mu</math>-ILED(3층) 및 정밀 온도 마이크로센서 또는 히터(4층: Pt저항)과 에폭시니들과 일치하여 각 레이어를 결합, 이식 후 마이크로니들 제거</li> <li>- 미세 전극은 세포 전압 신호 측정 및 자극</li> <li>- 온도센서는 국소가열로 마이크로히터 사용 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뉴런 자극</li> <li>- 동물실험으로 도파민 뉴런을 자체 자극법 학습, 환경적 맥락에 대한 장소 선호도 개발</li> <li>- 생리적 매개 변수의 응답으로 빛 자극을 변조하는 센서(온도, 빛 및 포텐셜)와 함께 작동하는 폐쇄 루프 시스템</li> </ul>
<b>광 유전학 치료를 위한 신축성 있는 광전자</b>			
<p>(미국) 일리노이대학 John A. Rogers 교수팀 (Nature Biotechnology, 2015)</p>	 <p>출처 : Park et al.(2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 말초 및 척추 통증 회로를 변조, 말초 및 척추 통증 회로 둘 다 구체적으로 가역적으로 활성화</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 만성 통증, 가려움증 및 기타 신경 질환 치료</li> <li>- 척추와 말초신경계의 광 유전학 변조</li> </ul>
<b>무선 신축 멀티채널 안테나 광 유전학 치료</b>			
<p>(미국) 일리노이대학 John A. Rogers 교수팀 (PNAS, 2016)</p>	 <p>출처 : Park et al.(2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 병렬 정전용량 커플링 회로, 여러 정전 용량 금속 추적을 통해 RF 전원을 수확하여 오버랩핑 공진 주파수를 제공하는 소형 멀티채널 안테나</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌 영역 광 유전학 치료</li> <li>- 수면 각성(궤적) 및 선호도/혐오 뇌 영역 연구</li> </ul>

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>광 유전자학 치료하는 근거리 무선 피하 광전자</b>			
(미국) 일리노이대학 John A. Rogers 교수팀 (Neuron, 2017)	 <p>출처 : Shin et al.(2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LED연결된 피하성 자기코일 안테나를 UV에서 청, 녹, 황, 적색 파장에서 작동 기능 결합</li> <li>- 외부 루프 안테나를 사용하면 다양한 동작 장치에서 응용</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 신경정신장애 치료</li> <li>- 관련 신경회로의 해부에서 독특하고 강력한 기능</li> </ul>
<b>체내 무선 광 역학 치료</b>			
(싱가포르) 싱가포르국립대학 John S. Ho교수팀 (PNAS, 2018)	 <p>출처 : Bansal et al.(2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 광민감제가 암 치료하는 활성 산소종을 발생</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 종양 치료</li> <li>- 광 역학적 활성으로 종양 파괴</li> </ul>
<b>조직 접착 무선 메트로놈 광 역학 치료 장치</b>			
(일본) 와세다대학 Toshinori Fujie (Nature Biomedical Engineering, 2019)	 <p>출처 : Yamagishi et al.(2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 광 역학 치료(PDT), 원하는 광 세기로 표적병변을 지속적으로 조사하여 항종양효과</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 표적 병변 치료</li> <li>- 수술이나 방사선 요법이 주변인 건강한 조직, 신경 및 혈관을 손상시킬 위험을 최소화하는 국소 치료로 사용 기대</li> </ul>
<b>말초신경 변조 광 유전자학 무선 폐회로 시스템</b>			
(미국) 노스웨스턴대학 John A. Rogers 교수팀 (Nature, 2019)	 <p>출처 : Mickle(2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 마이크로스케일 무기 발광 다이오드를 이용하여 옴신을 활성화시키는 광학 자극 인터페이스</li> <li>- 장기 기능의 지속적인 측정 가능한 부드럽고 고정밀 생체 물리학 센서 시스템</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 배뇨장애 치료</li> <li>- 쥐 모형에 있는 방광 기능에 대한 실시간 정보를 산출, 자동화된 폐쇄 루프 광 유전자학 신경 변조는 방광 기능을 정상화</li> </ul>

연구그룹	대표 그림	연구내용	특징
<b>무선 마이크로 LED 광학자극 치료기기</b>			
(미국) 워싱턴대학 Judith P. Golden교수팀 (Nature Protocols, 2021)	 <p>출처 : Grajales-Reyes et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 쥐의 척추관의 마이크로 LED를 통해 쥐의 척수회로를 무선으로 광학조작(최소 4주)</li> <li>- 마이크로 LED 활성화로 빛이 유도된 행동을 분석하는 프로토콜</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 광유전학적 방법에 비해 행동적 적응에 다기능성 제공</li> <li>- 화학유전학 등 다양한 우수한 시간 및 공간해상도</li> </ul>
<b>무선 배터리 충전이 가능한 체내이식형 광 유전학 장치</b>			
KAIST 정재웅 교수팀 (Nature Communication, 2021)	 <p>출처 : Kim et al.(2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 완전이식형 목표 신경회로의 광 자극을 위하여 스마트폰 조작으로 여러 동물을 무선으로 제어, 무선충전 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 신경 광 자극 치료 무선충전식, 스마트폰 블루투스 무선 기술로 원격으로 제어하는 소프트 광 전자 시스템</li> <li>- 배터리 교체 위한 추가 수술 없음</li> </ul>

출처 : 저자 정리

#### 2.4. 체내삽입형 초음파 자극 전자약 연구개발

이외에도 전자약의 물리적 자극의 방법에는 집속초음파를 이용한 자극 방법이 있다. 초음파는 가청 영역 이상의 주파수를 가지며 20kHz에서 2MHz 사이의 음파를 말하는데 초음파 에너지를 집중시켜 국소적으로 고에너지가 집중되게 하여 생체 반응을 유도하는 것이다. 대표적으로 집속초음파 뇌종양 열 응고술, 파킨슨 병과 본태성 수전증 등 이상운동질환에 대한 집속초음파 뇌 응고술, 정신질환에 대한 집속초음파 뇌 응고술이 있다. 최근에는 알츠하이머병에 걸린 환자들을 대상으로 경두개에 저강도의 집속초음파를 조사하여 미세 기포 초음파조영제의 정맥주사와 저강도의 경두개 집속초음파로 혈액 뇌 장벽을 열어 신경가소성, 뇌 포도당 대사 및 인지기능을 촉진하는 임상 연구들이 활발하게 진행되고 있다.

지금까지 체내에서 가해지는 물리적 자극의 분류에 따라 체내삽입형 전자약 관련 연구동향에 대하여 알아보았다. 아직까지는 신경망이 복잡하여 구조와 기능 간의 연구가 진행 중이고, 질병에 관련된 신경에 대해서도 파악하기가 어려우며 파악한다고 해도 특정 신경을 표적한 자극이 주변의 신경도 자극하거나 영향을 줄 가능성이 있기 때문에 연구가 지속적으로 이루어져야 한다.

### III 전자약 산업(시장)동향

경제잡지 포브스(Forbes)에서 선정한 2019년, 2020년에 일어날 글로벌 헬스케어 산업의 핵심 변화 요인에 데이터 분석과 정밀 의료가 포함되어 있다. 현재 의료기기 산업의 특징 중 하나는 환자 데이터와 첨단 기술의 융합으로 치료기간을 단축하고, 기존 의약품의 효능은 유지하면서 부작용을 최소화하면서 환자의 안전을 중심으로 한 연구와 개발이 이루어지고 있다는 점이다(식품의약품안전평가원, 2020). 기존 의약품의 효과를 내면서 부작용을 최소화한 전자약은 전자기기, 데이터사이언스, 신경과학 등 최신 기술이 융합 되어야 가능한 분야인 관계로 산업측면에서도 많은 투자가 이루어지고 있다(Deloitte Insights, 2019; Frost & Sullivan, 2019).

#### 1. 전자약의 해외 산업(시장)동향

2013년 글락소스미스클라인(GSK)사는 전기 신호를 활용한 치료 기기에 대해 전자약이라는 용어를 처음 사용하였으며, Verily사(구 : 구글라이프사이언스)와 GSK사는 2023년까지 5년간 갈바니에 7억 달러를 투자하여 쌀알 크기의 류머티스 관절염 전자약을 개발하고 있다(김영우, 2020). 2016년 Braintree 창업자인 브라이언 존슨(Bryan Johnson)은 뇌 속에 소형 인공 칩을 넣어 알츠하이머 등을 치료하는 커널(Kernel)에 1억 달러를 투자한 바 있고, 2017년 일론 머스크(Elon Musk)는 인간 뇌와 컴퓨터를 연결하는 기술을 개발하는 스타트업인 Neuralink를 설립하면서 전자약이라는 단어를 직접적으로 언급하지는 않았지만 체내에 전기 자극을 주는 전자 디바이스 이식 연구를 하며 의료분야에 가장 먼저 적용할 것이라고 강조하면서 2,700만 달러의 펀드를 조성한 바 있다. 미국 캘리포니아의 Cala Health사는 8,000만 달러의 투자로 각 개인에 맞는 말초 신경을 자극하는 웨어러블(Wearable) 전자약을 개발하고 있다. 동일하게 캘리포니아에 위치한 바이오벤처인 SetPoint Medical사는 크론병과 류머티스 관절염과 같은 자가면역질환을 표적으로 하는 생체 전자 임플란트(Bioelectronic Implants) 개발을 위해 9,330만 달러를 투자 받았다. 이스라엘의 Theranica사는 뉴로모듈레이션(Neuromodulator) 요법과 무선 기술을 결합해 편두통과 같은 질환을 해결하고자 한다. 지금까지 총 4,100만 달러 규모의 투자를 유지했다(박도영, 2020).

과학기술이 고도로 발전하고 치료에 대한 인식이 변화하면서 부작용을 최소화하고 정밀 치료를 할 수 있는 전자약뿐만 아니라 치료를 포기해야했던 난치병 관련 전자약에 대한 관심도 커지고 기업들이 대규모의 투자를 하면서 전자약 제품들이 시장에 출시되고 있다.

해외 기업들이 출시한 전자약 제품들을 살펴보면 대부분 비침습적인 방법을 이용하여 뇌신경 또는 근육에 전기자극 또는 자기자극을 가하여 질환을 치료하는 기기들이다. 우울증, 강박장애, ADHD와 같은 정신질환의 경우에는 뇌신경을 자극하게 되는데 반복적인 경두개자기자극(rTMS)을 하여 우울증을 치료하는 Magstim사의 HORIZON Therapy System이 있고, 뇌 심부에 전자자기자극을 가해 강박장애를 치료하는 Brainsway사의 DeepTMS가 출시되었다. NeuroSigma의 모나크 eTNS는 뇌 삼차신경에 전자 패치를 통한 자극을 가해 치료하는 방법으로 2019년에 ADHD 질환에 대해 최초로 미국 식품의약국(FDA, Food and Drug Administration) 승인을 받은 후 출시되었다. 난치성 질환 치료를 위해서는 ACP Corp사와 Bioness사에서 편 마비 환자의 족 하수 및 손 기능과 활동범위를 향상시키기 위한 기능식 전기자극장치가 출시되었으며, 환자의 데이터를 획득하여 정밀한 전기자극을 할 수 있도록 발전되고 있다. 파킨슨병에 대한 전자약도 출시되었는데 Boston Scientific사의 Vercise Gevia는 두개강 내 신경자극기로 뇌에 전기자극을 전달하여 이상운동 증상을 개선하고, 미국의 CB인사이트에서 게임체인저 스타트업으로 선정되었던 Cala Health사는 손목시계형 전자약인 Trio로 손 떨림을 확인하고 신경에 전기신호 자극을 통해 수전증을 개선하여 FDA 승인을 받았다. Abbot사도 무선 소프트웨어 플랫폼으로 데이터를 수집하고 뇌심부자극술(DBS, Deep Brain Stimulaton) 제품으로 자극을 정밀하게 제어하면서 환자에게 개인화된, 치료 관리가 가능한 Infinity IPG를 출시하였다. Novocure사는 전기장 치료로 암세포의 분열을 억제하여 악성 뇌종양을 치료하는 전자약인 Optune을 출시하였는데, 4개의 패치를 종양이 위치한 두피에 부착하여 18시간 동안 착용하도록 한다. 현재까지 Novocure사의 전기장 치료는 교모세포종 및 악성 흉피종에 대해 승인을 받았고 비소세포폐암, 뇌전이, 척장암, 난소암에 대한 임상 3상을 진행하고 있으며 간암, 위암에 대하여 임상 2상을 진행 중이다.

호흡기 질환 중 폐쇄성 무호흡증을 다루는 Inspire사의 Inspire는 2014년 FDA 승인을 받았으며 흉부에 부착된 호흡센서가 목에 이식된 전기 발생장치에 신호를 전달하여 지속적 호흡을 유지하도록 하는 전자약이다. 2020년에는 electroCore사의 감마코어사파이어가 저전압 전기자극으로 미주신경을 자극함으로써 COVID-19 환자의 기도 수축을 억제하는 전자약으로 출시되었다. 이 외에도 안구건조증, 비만, 과민성방광증후군, 변실금에 대하여 물리적 자극으로 치료효과를 내는 전자약들을 출시하고 있다. 추가적으로 SetPoint Medical사는 아이패드를 기반으로 하는 신경 조절 의료기기를 개발하였는데, 이는 초소형 전기발생기를 미주 신경에 삽입하여 신체의 면역체계와 염증을 조절하는 기기로서 크론병과 류머티즘 환자를 대상으로 임상시험을 하고 있다.

표 6. 체내삽입형 빛 자극 전자약연구			
질환	업체명(제품명)	사진	주요내용
정신질환 (우울증)	Magstim (HORIZON Therapy System)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 반복적인 경두개 자기 자극 제품으로 비침습적 자기 자극을 이용하여 전류 유도 자기장 발생</li> <li>- 대뇌피질의 특정 영역 자극으로 우울증 치료</li> </ul>
	Neuroelectronics (Starstim)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 8, 20, 32채널과 프로토콜 설계 및 실시간 시각화를 위한 정밀다초점 경두개 전기자극tES-EEG장치</li> <li>- 우울증에 대한 해밀턴 척도 개선</li> </ul>
정신질환 (강박장애)	Brainsway (deepTMS)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌 심부에 전자기 자극</li> <li>- 일정 이벤트에 뇌를 자극하여 강박장애 치료</li> </ul>
정신질환 (ADHD)	NeuroSigma (모나크eTNS, 2019년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌신경(삼차 신경)을 전자 패치를 통해 외부 자극하여 신경 정신질환 치료</li> <li>- ADHD 최초 2019 FDA 승인</li> </ul>
난치성 질환 (편 마비)	ACP Corp (OMNISTIM® FX2 PRO)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 편 마비, 상지 마비 환자의 손 기능과 활동범위를 향상하도록 표면 근전도 및 기능식 전기자극장치</li> </ul>
	ACP Corps (OmniHi5)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 편 마비 또는 상지마비 환자의 손 기능과 활동범위를 향상 시킬 수 있게 하는 표면근전도(sEMG) 및 기능식전기자극 장치를 사용한 장치로 근전도 신호 트리거 기반 전기자극을 통해 환자의 재활훈련을 지원</li> </ul>
	Bioness (L300 Go)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 족 하수 치료용 FES 제품으로 기존 자사의 L300 장치에서 획득된 환자 데이터 들을 기반으로 정밀한 전기자극을 전달 할 수 있는 제품</li> <li>- 3D움직임 감지가 가능하며 신속한 초기 설정이 가능해짐</li> </ul>

질환	업체명(제품명)	사진	주요내용
난치성 질환 (파킨슨병)	Boston Scientific (Vercis Gevia, 2016년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌에 전기자극을 전달해 이상운동증상을 개선하는 두개강내 신경자극기(DBS)</li> <li>- 16개 전극이 독립적으로 제어되어 의도치 않은 영역에는 자극을 피함</li> <li>- 배터리 재충전이 가능하여 추가적인 배터리 교환에 대한 부담을 현저하게 줄임</li> </ul>
	Cala Health (Trio)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 파킨슨병 증상 개선 및 치료 손목시계형태 전자약(FDA허가)</li> <li>- 손목을 지나는 중양 신경과 요골 신경을 전기신호로 자극하여 사상의 복부중간핵에 자극을 전달하여 수전증 감소</li> </ul>
	Abbott (Infinity IPG)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- DBS제품으로 방향성 리드를 이용하여 부작용 최소화, 세그먼트 전극을 사용하여 전 방향성 또는 표적화된 자극을 제공할 수 있는 시스템이며 무선 IOS소프트웨어 플랫폼을 이용하여 환자에 개인화된 치료 관리가 가능</li> </ul>
난치성 질환 (약성 뇌종양)	Novocure (Optune, 2019년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 종양 부위에 저전력 전기장 발생시켜 암세포 분열 억제</li> <li>- 교모세포종 치료의 경우 4개의 패치를 종양이 위치한 부위의 두피에 부착, 18시간 착용</li> <li>- 기존 항암제와 병용 머리에 부착형 뇌종양 치료(FDA승인)</li> </ul>
호흡기질환 (폐쇄성 무호흡증)	Inspire (Inspire, 2014년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 수면 중 상기도 개방 가능</li> <li>- 흉부의 부착한 호흡 센서는 목 부위 이식된 전기 발생 장치에 신호를 전달하여 설하 신경을 자극하여 지속적 호흡을 유지</li> </ul>
호흡기질환 (코로나)	electroCore (감마코어사파이어, 2020년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 감마코어를 목에 대면 저전압 전류가 폐·심장·소화관에 연결된 미주신경을 자극해 기도 수축을 억제</li> <li>- FDA 긴급사용허가</li> </ul>
안구건조증	Tear Science (LipiFlow treatment)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 물리적 자극(열 파동)으로 각막 표면의 눈물 층 정상화</li> </ul>

질환	업체명(제품명)	사진	주요내용
비만	Enteromedics (Maestro Rechargeable System, 2015년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 중증비만치료 전자약(2015년 FDA허가)</li> <li>- 위장을 관장하는 신경 다발에 전자 약을 이식하면 식욕을 차단시켜 포만감 유도</li> </ul>
과민성방광 증후군	Bluewind Medical (BlueWind Stimulator)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 과민성 방광 증후군 환자에게 임상시험 결과 화장실 가는 횟수가 절반 이하로 감소</li> </ul>
변실금	Medtronic (InterSim, 2011년 출시)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 항문 괄약근, 골반 근, 대장의 움직임을 관장하는 천골 신경에 경미한 전기자극</li> <li>- 임상 환자의 83%가 변실금 발생 횟수가 절반 감소, 이식 1년 후 환자 47% 완치</li> <li>- 과민성방광과 비 폐쇄성 요폐 증상 치료</li> </ul>

출처 : 저자 정리(모든 사진의 출처 : 해당업체 홈페이지)

체외착용형 전자약 시장은 2014년 약 8,316억 원(693백만 달러)에서 연평균 14.7%의 성장률로 성장하여 2022년에는 약 2조5천억 원(2,103백만 달러)이 될 것으로 전망된다. 뇌심부전기자극장치 등에 해당되는 체내이식형 전자약 시장은 2014년부터 2022년까지 약 4조4천억 원(3,680백만 달러)에서 약 11조5천억 원(9,614백만 달러)으로 연평균 성장률 약 12.7%를 나타낼 전망이다. 체내이식형 전자약 관련 대표적 기업으로는 Medtronic, Abbott, Boston Scientific이 있으며, 이들 기업들의 DBS제품의 매출이 약 1조2천억 원(1,000백만 달러) 규모로 추정되며, Medtronic사는 FDA승인 후 10년간 DBS를 환자에게 4만건 이상 공급하였고, 현재 파킨슨병의 표준 치료법으로 적용되었다(황재하 외, 2013). 근육자극장치의 시장은 2016년 약 7천억 원(589백만 달러)에서 2025년 약 1조 원(853백만 달러)까지 연평균 4.20%로 확대될 전망이다. 특히, 기능식전기자극장치(FES, Functional Electrical Stimulation) 시장은 2016년 약 198억 원(16.50백만 달러)에서 2025년까지 약 310억 원(25.85백만 달러)으로 연평균 5.11%의 증가율이 전망된다.

이렇게 발전적인 전망 뒤에는 안정성의 문제로 인하여 출시된 전자약이 리콜되기도 하고 체내이식하는 전자약의 경우에는 제거하는 재수술을 하는 경우도 있다. 보험 급여로 인한 의료비 문제때문에 수요가 부족하여 생산을 중단되는 기업이 생겨 제품을 환불하는 사례도 있었는데 전자약이 시장에 안착하기 위해서는 치료효과뿐만 아니라 장기적 안정성과 비용문제 또한 고려되어야 한다.

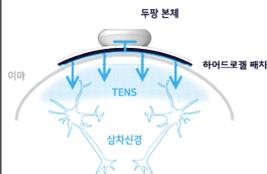
## 2. 전자약의 국내 산업(시장)동향

국내에서는 의료기기법상 전자약 규정을 준비하고 있는 단계이기 때문에 전자약이라는 용어는 사용하지 않지만 전기자극을 활용해 식품의약품안전처 품목허가를 받은 제품은 있다. 요실금을 치료하는 체내이식형 전기배뇨장치 등이 대표적이다.

정신질환 중 우울증 치료를 위해 (주)와이브레인은 머리에 착용하면 미세전류를 뇌로 흘려 뇌 기능을 조절하는 전자약인을 MINDD를 출시하였고, (주)리메드 또한 머리에 착용하여 국소 대뇌피질 전자기장으로 자극하는 방식의 ALTMS를 국내 최초로 출시하였다. 난치성 질환인 편 마비 치료를 위해 (주)앞선 아이앤씨에서 근육전기자극장치인 Wireless Pro를 출시하였고, Cybermedic사에서 Walking ManⅡ를 출시하여 근전도검사(EMG, Electromyography)를 기반으로 한 기능식 전기자극으로 바이오피드백이 가능하게 하였다. 대양의료기기의 WorkStimA는 기능식 전기자극 장치로 0.1초내 정밀 제어가 가능하고 뇌졸중 환자의 움직임 개선함으로써 족 하수를 예방한다. 뇌졸중으로 인한 삼킴 장애를 치료하는 전자약도 개발되었는데 스트라텍에서는 연하보조용 저주파자극기를 출시하였고, (주)앞선 아이앤씨의 VitalStim Plus는 근전도값을 기준으로 바이오피드백을 하여 전기자극을 제공함으로써 능동운동을 유도하는 제품을 출시하였다. (주)와이브레인의 두팡은 이마에 부착함으로써 삼차신경을 저주파자극하여 편두통을 완화하고 편두통이 발생된 시기와 장소를 데이터화 하여 증상 관리가 가능하다. 뉴아인의 ELEXIR도 편두통 치료 기기로 유럽 CD-MDD(유럽 의료기기 지침)를 획득하였으며 이마에 부착하는 형태로 삼차신경을 미세 전류로 자극한다. 이 밖에도 전자약 회사들은 안면신경, 이비인후과 질환, ADHD, 수면장애, 방광암과 유방암 등 항암제 분야에서도 전자약을 개발하고 있다. 현재 식약처의 승인을 받았으나 안정성으로 인해 매출을 올리지 못하고 있는 기업도 있지만 만성적인 질환이나 난치병 치료에 대한 투자의 증가로 전자약 시장 전망은 밝다.

표 7. 국내 전자약 기업 제품 개발 현황

질환	업체명(제품명)	사진	주요내용
정신질환 (우울증)	(주)와이브레인 (MINDD)		- 미세전류를 뇌에 흘려 뇌기능을 조절하는 무선 체외작용형 뇌전기자극 시스템
	(주)리메드 (ALMS)		- 전기장을 두부에 인가하여 성인 환자의 우울증 치료 - 비침습적으로 국소대뇌피질 자기장을 통해 자극하고 뇌조직에 유도 전류를 발생하여 신경세포를 동작하는 원리
난치성 질환 (편 마비)	(주)앞 선 아이앤씨 (Wireless Pro)		- 편 마비(유병 기간 6개월이내) 보행기능훈련용 표면전극 기능식 근육전기자극장치 - 관절가동범위의 유지 및 증대를 위한 기능 훈련 - 척수손상 환자의 관절가동범위의 유지 및 증대, 보행기능훈련
	Cybermedic (Walking Man II)		- EMG-triggered FES 장치로 바이오피드백 치료가 가능한 기능식 전기자극장치
난치성 질환 (뇌졸중환자의 족 하수)	(주)대양의료기 (WorkStimA)		- 기능식 전기자극장치로 0.1초 내 정밀제어 가능 - 뇌졸중환자의 보행 중 움직임을 개선하여 족 하수 예방
난치성 질환 (삼킴 장애)	스트라텍 (STF-3300, STF-5500)		- 연하보조용 저주파 자극기(2채널, 4채널) - 대칭적 Biphasic 직각 파형 - 자극 주파수 80Hz 고정
	(주)앞선 아이앤씨 (VitalStim Plus)		- 연하장애가 있는 환자를 대상으로, 전기 치료와 바이오피드 백훈련 기능이 있으며, 근전도 값을 기준으로 전기적인 자극을 제공하여 능동 운동을 유도할 수 있는 치료기

질환	업체명(제품명)	사진	주요내용
편두통	(주)와이브레인 (두팡)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 이마에 부착하는 형태를 지닌 삼차 신경 저주파 자극 기반의 편두통 완화 기기</li> <li>- 모바일과 연동되어 사용 기록과 두통 일기를 통한 편두통 증상 관리 가능</li> </ul>
	뉴아인 (ELEXIR)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 이마부착형태, 비침습적 방법으로 삼차 신경 미세 전류 자극</li> </ul>

출처 : 저자 정리(모든 사진의 출처 : 해당 기업 홈페이지)

이 외에도 삼성서울병원은 전자약 등을 연구하는 디지털 치료 연구센터를 최근에 개소하였고 바이오코리아 행사에 전자약 개발 기업들이 참여하고 있다. 또한 이동통신기업인 (주)KT는 미국 최초로 ADHD에 대한 전자약을 승인 받은 기업인 뉴로시그마(NeuroSigma)와 제휴하여 KT의 정보통신기술 역량과 디지털헬스케어 플랫폼을 기반으로 국내외 전자약 사업에 나선다고 밝혔다(김잔디, 2021).

국내 전자약 관련 현황 분석 결과, 국내 시장은 생산 및 수출입 실적이 초기단계이다. 해외 대형 글로벌 기업들이 체내이식형 뇌심부 자극 장치(Implantable DBS)를 중심으로 전자약 시장을 주도해 왔으며, 난치병(예 : 알츠하이머, 파킨슨, 우울증 등) 치료를 위한 체외부착형 전자약이 임상적 효과를 나타냄에 따라 관련 의료기기 시장이 점차 형성되고 있다. 경두개전기자극장치(tDCS)의 국내 시장 점유율(생산/수입)은 2018년 기준 생산 비중이 약 95%, 수입이 5%로 생산이 압도적으로 높았다. 또한, 표면근육자극형 기능식 전기자극장치(FES)의 국내 시장은 2017년 993백만 원에서 2018년에는 279백만 원으로, 생산액이 다소 감소하였으나, 수입액은 2017년 102백만 원(85천 달러)에서 2018년 약 153백만 원(127천 달러)으로 증가하였다. 뇌심부 자극장치 관련해서는 수입 실적만 존재하는 것으로 확인되었다(식품의약품안전평가원, 2020).

### 3. 전자약 국내외 특허 동향 및 시장 전망

특허정보넷 키프리스(KIPRIS)의 특허정보검색서비스를 통해 기능식 전기자극장치(FES), 경두개전기자극장치(tDCS), 경두개자기자극장치(TMS), 뇌심부전기자극장치(DBS)에 대한 키워드로 2015년 1월부터 2019년 12월 사이에 출원된 주요 국가들의 특허를 검색한 결과 총 30,887건으로 미국 21,417건, 유럽 1,634건,

PCT(특허협력조약, Patent Cooperation Treaty) 출원 6,911건, 일본 354건, 중국 571건으로 확인되었다. 해당 기간 동안 미국이 약 69%로 가장 높은 비중을 차지하였다. 장치별 특허 현황을 분석한 결과, 뇌심부전기자극 장치(NECS)가 총 15,983건으로 가장 높은 비중을 차지하고, 기능식 전기자극장치(FES)가 총 9,945건, 경두개전기자극 장치(tDCS) 3,709건, 경두개자기자극장치(TMS) 1,250건 순으로 나타났다(식품의약품안전평가원, 2020).

전자약 관련 국내 특허는 대학교 산학협력단과 전자약 기업에서 출원한 것으로 경두개 전기자극장치와 경두개 자기자극장치, 광자극 장치, 전자약 제어 관련 내용이었다.

표 8. 특허정보넷에 등재된 전자약 관련 국내 출원특허

특허출원인	날짜	내용
고쿠리초다이가쿠호진 히로시마다이가쿠	08.07.02	경두개 전기자극 장치
(주)와이브레인	12.12.20	머리 착용 장치 및 이를 이용한 경두개 전기자극 / 경두개 전기자극시스템
(주)와이브레인	15.10.22	경두개 직류 자극 tDCS 장치
연세대학교 원주 산학협력단	15.12.17	근 진동 측정 센서를 이용한 전기자극기 및 전기자극방법
사회복지법인 삼성생명공익재단	16.11.15	표면-증각 라만 분광 기반 뇌심부 자극장치 및 뇌심부 자극 방법
주식회사 사이버메딕	17.01.25	경두개 직류 자극 및 뇌 활성화 측정용 전극 모듈
컬컴 인코포레이티드	17.08.14	전자약 애플리케이션들에 대한 양방향 스위칭 조절기
뉴로핏 주식회사	17.09.11	TMS자극 내비게이션 방법 및 프로그램
연세대학교 원주 산학협력단	17.09.19	방향성 자극을 인가하는 웨어러블 타입의 근육 자극장치 및 그것의 제어방법 : 근육재활훈련
성균관대학교 산학협력단	17.12.15	다채널 경두개 전류 자극(tDCS) 장치: 전극 모드 변경 및 전류 제한이 가능한 다채널 경두개 직류자극장치
건양대학교 산학협력단	18.01.05	관절운동치료와 기능적 전기자극을 결합한 재활치료기기: 편 마비 환자의 관 절부 인체 신경에 외부에서 전기적 자극을 주어 기능적 전기자극
베니타스 리서치센터 아이앤씨	19.04.05	가변 펄스 주기를 갖는 자기 자극 장치 및 방법
오션스바이오 주식회사	19.11.18	무선 충전이 가능한 뇌전증 치료용 전자약 및 이의 제어방법
가톨릭관동대학교 산학협력단	19.11.20	경두개 자기 자극 및 신경 신호 측정 장치 및 그 방법
(주)화이바이오베드 포항공과대학 산학협력단	19.11.28	스마트 포토닉렌즈를 이용하여 망막 하에 이식된 광적 소자를 구동시키는 전자약 시스템
왓슨앤컴퍼니	20.08.06	경두개 전기자극기
(주)와이브레인	20.11.04	환자의 신경에 전기적인 자극을 가하여 신경을 조절하는 장치, 방법 및 프로그램

출처 : 저자 정리

세계 전자약 시장 관련 시장조사기관에서는 공통적으로 전자약 시장이 확대될 것으로 전망하였다. Report&Data는 전 세계 전자약 시장을 2020년 2,354억 달러로 평가하였고, 2028년까지 8.5%의 성장률을 보일 것이며 448억 8천만 달러에 이를 것이라고 전망하고 있다(Report & Data, 2020). Market & Market에 따르면 2021년 168억 달러 규모의 세계 전자약 시장은 연간 5%정도씩 성장하여 2026년에는 215억 달러에 이를 것으로 전망되었다(Market & Market, 2021). 치료제가 없는 질병 분야에서도 전자약 개발이 성공한다면 관련 시장은 이보다 훨씬 커질 수 있을 것으로 예측된다. Verified Market Research는 세계 전자약 시장 규모가 2019년에 211.8억 달러 그리고 2019년과 2027년 사이에 연간 7.67% 성장하여 2027년에는 367억 달러를 기록할 것으로 예측하였다(Verified Market Research, 2021). IDTechEx는 전자약 시장이 2029년에 600억 달러에 이를 것으로 전망하였다(IDTechEx, 2018). 특히, 인공 망막과 말초신경자극 시장이 다른 시장보다 빠르게 성장할 것으로 예측하였다.

의료시장에서의 전자약은 전통 의약품과 경쟁구도를 피할 수 없다. 치료메커니즘이나 활용 형태가 기존과 다르다는 것이 참신하다는 평이 주를 이루지만 가장 중요한 요소인 안전성과 효능이 기존 의약품과 비교하여 우월하지 못할 경우 보수적인 의료시장에서 자연 도태될 가능성이 높다. 전자약은 상대적으로 역사가 짧기 때문에 장기적인 안정성을 위해 신뢰를 확보해 나가고 있는 상황이다. LivaNova사에서 개발한 SenTiva의 경우, FDA 승인을 받고 제품이 출시되었으나 예상치 못한 위험 메시지 발생, 의도치 않은 초기화에 의한 자극 중단 등을 이유로 수차례 리콜 조치가 취해졌다. 관련 사망 사례는 없었으나 해당 모델을 사용 중인 환자는 전자 발생기 교체를 위한 재수술의 위험을 감수해야 했다(FDA, 2020). 또한 전자약이 시장에 정착하기 위해서 소비자 가격이 중요한데 의료시장의 특성상 보험의 급여 등재 여부가 중요하다. 2017년 안구건조증 치료 기기로 FDA 판매 허가를 받은 Allergan사의 TrueTear는 일시적으로만 증상이 완화될 뿐 안구건조증에 대한 효과는 크지 않아 보험 급여가 적용되지 않았다. 기기의 가격과 소모품 교환비용이 보험혜택을 받지 못하여 시장에서의 반응이 좋지않아, 2020년 7월 TrueTear의 생산을 중단하고 기존 제품에 대한 비용을 소비자들에게 환불해 주었다. 제품의 의학적 효능뿐만 아니라 급여 등재와 같은 부분까지 고려해야 하기 때문에 보험회사를 설득하기 위한 증거가 될 임상연구의 중요성이 더욱 커지고 있다.

전 세계 의약품 시장규모에서 매출 상위을 차지하는 암, 자가면역질환, 대사이상, 중추신경질환에 대해 전자약 개발이 이루어지고 있다. 전자약이 기존 약의 대체제가 된다면 큰 시장 잠재력을 가지게 될 것이다. 전자약 산업의 접근방식은 기존 산업들이 보유하지 못한 기기 제작을 위한 공학적 지식, 생체신호 센싱, 데이터 처리 및 시스템 구축을 융합한 협력적 경영이 되어야 한다(정보통신기술진흥센터, 2018).

## IV 전자약 발전전망

전자약은 화학적 약물에 비해 부작용이 적지만 신경계에 이식하는 과정에서 감염이 발생할 수도 있고, 전자기기가 오작동 할 경우 신경계 이상을 초래할 위험도 있다. 실제로 임상시험 시 비만치료 전자약을 만든 EnteroMedics 사는 '감염, 설사, 우울증을 비롯해 장기 손상이 발생할 수 있고 급격한 신체 움직임으로 인해 전자약을 재설치해야 할 수도 있다'고 경고하였다. 또한 체내에 지속적으로 있을 경우 2차 손상의 위험도 있어서 체내에서 녹는 생분해성 무선 전자약 기술이 발전하고 있다. 인체 내부의 민감한 신경계를 자극하는 일인 만큼 체내 생체신호를 수집, 분석하여 즉각적으로 대응이 가능한 페루프 제어시스템과 소프트웨어의 병용으로 자체와 무선으로도 환자에게 미치는 전자약의 영향을 정확하게 측정하여야 하는 방향으로 발전해야 한다.

전자약의 경우에는 화학적 약물과 다르고, 의료기기와의 차별성이 있기 때문에 치료메커니즘 규명, 전 임상시험과 임상시험에 대한 구체적인 설계와 적절한 규제가 필요하다. 규제는 시장을 선점하기 전에 안전성을 확인하고 출시하는 세계 기업들과의 각축전에서 시간과의 싸움이기 때문에 임상시험과 규제의 구체적인 설계가 필요하다. 전자약의 작용메커니즘에 대해 연구가 진행 중이기 때문에 환자별로 병증에 대한 치유 효과에 있어서 차이가 있다. 유효한 치유 효과를 위하여 명확한 메커니즘을 규명하고 환자 개인 맞춤형으로 물리적 자극의 세기와 주기를 처방하는 시스템이 발전되어야 할 것이다. 전자약의 물리적 자극과 기존의 화학 약물을 함께 처방하여 최상의 효과를 노리는 방법도 고려해볼 수 있을 것이다.

전자약을 이루는 재료의 특성을 장기적으로 연구하고 개발하는 것 이외에도, 기계, 전기, 뇌과학 등 다양한 분야의 긴밀한 협력이 필요한 융합연구 분야 중 하나가 바로 전자약 분야이다. 이를 위해 여러 분야에 대한 통섭적인 시각과 연구가 필요할 것이다.

저자\_ 강승균(Seung-Kyun Kang)

### • 학력

서울대학교 재료공학 박사  
서울대학교 재료공학 학사

### • 경력

現) 서울대학교 재료공학부 조교수  
前) 한국과학기술원 조교수

## 참고문헌

### 〈국내문헌 : 가나다순〉

- 1) (김용희, 2020) 김용희 외, 전자약 연구개발 동향, 한국전자통신연구원, 2020.
- 2) (융합연구정책센터, 2018) 융합연구정책센터, 전자약 연구동향, 융합 Weekly TIP, 2018.
- 3) (이동희, 2020) 이동희, 2020년 신개발 의로기기 전망 분석 보고서, 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원, 2020.
- 4) (정보통신기술진흥센터, 2018) 정보통신기술진흥센터, 약물 치료 대체할 “전자 의약”, 제약과 의료 IT의 경쟁적 협력 요구, 주간기술동향 1863호, 2018.
- 5) (한국보건산업진흥원, 2016) 4차산업혁명과 보건산업 패러다임의 변화, 보건산업 브리프(215), 한국보건산업진흥원, 2016.
- 6) (한국보건산업진흥원, 2019) 2019 의로기기 산업 분석보고서, 한국보건산업진흥원, 2019
- 7) (황재하, 2013) 황재하 외, 뇌심부자극술: 기전, 수술방법, 임상 적응증, 대한의사협회지, 2013
- 8) (R&D정보센터, 2020) 뇌과학 치매극복 신기술 동향과 인공지능 기반 신약개발 실태분석, R&D정보센터, 2020.

### 〈국외문헌 : 알파벳순〉

- 9) (Bansal 2018) Bansal, Akshaya, et al. "In vivo wireless photonic photodynamic therapy." Proceedings of the National Academy of Sciences 115.7 (2018): 1469–1474.
- 10) (Chen 2021) Chen, Ping, et al. "Ultrasound-driven electrical stimulation of peripheral nerves based on implantable piezoelectric thin film nanogenerators." Nano Energy 86 (2021): 106123.
- 11) (Choi 2013) Choi, Myunghwan, et al. "Light-guiding hydrogels for cell-based sensing and optogenetic synthesis in vivo." Nature Photonics 7.12 (2013): 987–994.
- 12) (Choi 2020) Choi, Yeon Sik, et al. "Stretchable, dynamic covalent polymers for soft, long-lived bioresorbable electronic stimulators designed to facilitate neuromuscular regeneration." Nature Communications 11.1 (2020): 1–14.
- 13) (Choi 2021) Choi, Yeon Sik, et al. "Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries." Nature Biotechnology (2021): 1–11.
- 14) (Grajales-Reyes 2021) Grajales-Reyes, Jose G., et al. "Surgical implantation of wireless, battery-free optoelectronic epidural implants for optogenetic manipulation of spinal cord circuits in mice." Nature Protocols 16.6 (2021): 3072–3088.
- 15) (Grifantini, 2016) Grifantini Kristina. "Electrical Stimulation: A Panacea for Disease?: DARPA Investigates New Bioelectrical Interfaces for a Range of Disorders." IEEE PULSE 7.4 (2016): 30–35.

- 16) **(Guo 2021)** Guo, Hexia, et al. "Advanced Materials in Wireless, Implantable Electrical Stimulators that Offer Rapid Rates of Bioresorption for Peripheral Axon Regeneration." *Advanced Functional Materials* (2021): 2102724.
- 17) **(Jeon 2018)** Jeon, Yongmin, et al. "A wearable photobiomodulation patch using a flexible red-wave length OLED and its in vitro differential cell proliferation effects." *Advanced Materials Technologies* 3.5 (2018): 1700391.
- 18) **(Jeon 2020)** Jeon, Y., Choi, H., Park, K., Choi, K. C. "Flexible organic light-emitting-diode-based photonic skin for attachable phototherapeutics." *Journal of the Society for Information Display* 28.4 (2020): 324-332.
- 19) **(Jeon 2020)** Jeon, Y., Noh, I., Seo, Y. C., Han, J. H., Park, Y., Cho, E. H., & Choi, K. C. "Parallel-Stacked Flexible Organic Light-Emitting Diodes for Wearable Photodynamic Therapeutics and Color-Tunable Optoelectronics." *ACS Nano* 14.11 (2020): 15688-15699.
- 20) **(Kim 2013)** Kim, Tae-il, et al. "Injectable, cellular-scale optoelectronics with applications for wireless optogenetics." *Science* 340.6129 (2013): 211-216.
- 21) **(Kim 2021)** Kim, Choong Yeon, et al. "Soft subdermal implant capable of wireless battery charging and programmable controls for applications in optogenetics." *Nature Communications* 12.1 (2021): 1-13.
- 22) **(Koo 2018)** Koo, Jahyun, et al. "Wireless bioresorbable electronic system enables sustained nonpharmacological neuroregenerative therapy." *Nature Medicine* 24.12 (2018): 1830-1836.
- 23) **(Lee 2018)** Lee Sanghoon, Peh Wendy Yen Xian, Ho John S, Thakor, Nitish V., Yen Shih-Cheng, Lee Chengkuo. "Batteryless pelvic nerve direct modulation for bladder voiding using an active neural clip." 2018 IEEE 13th Annual International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS). IEEE, 2018.
- 24) **(Lee 2018)** Lee Han Eol, Lee Seung Hyun, Jeong Minju, Shin Jung Ho, Ahn Yuri, Kim Daesoo, Oh Sang Ho, Yun Seok Hyun, Lee Keon Jae. "Trichogenic photostimulation using monolithic flexible vertical AlGaInP light-emitting diodes." *ACS Nano* 12.9 (2018): 9587-9595.
- 25) **(Lee 2020)** Lee, Yijae, et al. "Non-Invasive Ring Electrode With a Wireless Electrical Recording and Stimulating System for Monitoring Preterm Labor." *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 28.12 (2020): 2627-2636.
- 26) **(Long 2018)** Long, Yin, et al. "Effective wound healing enabled by discrete alternative electric fields from wearable nanogenerators." *Acs Nano* 12.12 (2018): 12533-12540
- 27) **(Luo 2015)** Luo, Yi, et al. "A resonant-heating stent for wireless endohyperthermia treatment of restenosis." *Sensors and Actuators A: Physical* 236 (2015): 323-333.
- 28) **(Mickle 2019)** Mickle, Aaron D., et al. "A wireless closed-loop system for optogenetic peripheral neuromodulation." *Nature* 565.7739 (2019): 361-365.

- 29) (Mishra 2017) Mishra, Sundeep. "Electroceuticals in medicine—the brave new future." *Indian Heart Journal* 69.5 (2017): 685–686.
- 30) (Park 2015) Park, Sung Il, et al. "Soft, stretchable, fully implantable miniaturized optoelectronic systems for wireless optogenetics." *Nature Biotechnology* 33.12 (2015): 1280–1286.
- 31) (Park 2016) Park, Sung Il, et al. "Stretchable multichannel antennas in soft wireless optoelectronic implants for optogenetics." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113.50 (2016): E8169–E8177.
- 32) (Piech 2020) Piech, David K., et al. "A wireless millimetre-scale implantable neural stimulator with ultrasonically powered bidirectional communication." *Nature Biomedical Engineering* 4.2 (2020): 207–222.
- 33) (Saito 2021) Saito, Masato, et al. "Flexible Induction Heater Based on the Polymeric Thin Film for Local Thermotherapy." *Advanced Functional Materials* (2021): 2102444.
- 34) (Shin 2017) Shin, Gunchul, et al. "Flexible near-field wireless optoelectronics as subdermal implants for broad applications in optogenetics." *Neuron* 93.3 (2017): 509–521.
- 35) (Song 2020) Song, Kang-Il, et al. "Adaptive self-healing electronic epineurium for chronic bidirectional neural interfaces." *Nature Communications* 11.1 (2020): 1–10.
- 36) (Tao 2014) Tao, Hu, et al. "Silk-based resorbable electronic devices for remotely controlled therapy and in vivo infection abatement." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.49 (2014): 17385–17389.
- 37) (Tian 2019) Tian, Jingjing, et al. "Self-powered implantable electrical stimulator for osteoblasts' proliferation and differentiation." *Nano Energy* 59 (2019): 705–714.
- 38) (Yamagishi 2019) Yamagishi, Kento, et al. "Tissue-adhesive wirelessly powered optoelectronic device for metronomic photodynamic cancer therapy." *Nature Biomedical Engineering* 3.1 (2019): 27–36.
- 39) (Yao 2019) Yao, Guang, et al. "Self-activated electrical stimulation for effective hair regeneration via a wearable omnidirectional pulse generator." *ACS nano* 13.11 (2019): 12345–12356.
- 40) (Zhang 2021) Zhang, Hao, et al. "Biocompatible Light Guide-Assisted Wearable Devices for Enhanced UV Light Delivery in Deep Skin." *Advanced Functional Materials* (2021): 2100576.

#### 〈기타문헌〉

- 41) (김영대, 2019) 김영대, 상처도 질병도 '전자약'으로 단박에, 연합마이더스, 2019. 3.
- 42) (김영우, 2020) 김영우, '약품+전자기술' 전자약, 난치병 치료 대안 각광...세계시장 年 8% ↑, 메디소비자 뉴스, 2020.11.19
- 43) (김잔디, 2021) 김잔디, 삼성서울병원, 디지털치료연구센터 개소...전자약 등 개발, 연합뉴스, 2021.04.14
- 44) (뉴아인 홈페이지) <http://nueyne.com/>

- 45) (대양의료기 홈페이지) <http://www.daeyangmed.com/>
- 46) (리메드 홈페이지) <http://m.remед.kr/kor/product/list.asp?cate1=1>
- 47) (박도영, 2020) 박도영, 2020년 게임 체인저가 될 글로벌 제약바이오 스타트업은, 메디게이트 뉴스, 2020. 1. 6
- 48) (스트라텍 홈페이지) <http://stratek.kr/>
- 49) (식품의약품안전처, 2021) 식품의약품안전처, 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정, 2021.3.
- 50) (사이버메딕 홈페이지) <http://m.cybermedic.co.kr/>
- 51) (얏센아이엔씨 홈페이지) <http://www.apsuninc.com/>
- 52) (양원모, 2020) 양원모, 전자약, 국내 제약계 새로운 먹거리로 뜬다, 바이오타임스, 2020.10.5
- 53) (와이브레인 홈페이지) <https://www.ybrain.com/ko/>
- 54) (최용근, 2020) 최용근, 와이브레인 - 웨어러블 BCI와 전자약, 정보과학회지, 38(10), 2020
- 55) (특허정보넷 홈페이지) <http://www.kipris.or.kr/khome/main.jsp>
- 56) (한국뇌연구원 뇌연구센터, 2016) 한국뇌연구원 뇌연구정책센터, 주간 뇌 연구동향, 2016.10
- 57) (Abbott 홈페이지) <https://www.neuromodulation.abbott/us/en/hcp/products/dbs-movement-disorders/st-jude-medical-infinity-dbs-system.html>
- 58) (ACP Corps OmniHi5 홈페이지) <https://www.acplus.com/omnihi5>
- 59) (Bioness L300 Go 홈페이지) <https://www.l300go.com/>
- 60) (Bluewind 홈페이지) <https://www.bluewindmedical.com/>
- 61) (Boston Scientific - Vercise Gevia 홈페이지) <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/deep-brain-stimulation-systems/vercise-gevia-tm-dbs-system.html>
- 62) (Brainsway 홈페이지) <https://www.brainsway.com/knowledge-center/brainsway-tms/>
- 63) (Cala Health - Trio 홈페이지) <https://calatrio.com/>
- 64) (Deloitte Insights, 2019) Deloitte Insights, 2020 global health care outlook, 2019. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/za/Documents/life-sciences-health-care/za-2020-global-health-care-outlook.pdf>.
- 65) (electroCore 홈페이지) <https://www.gammacore.com/patient-support/community/>
- 66) (EnteroMedics Mastro Rechargeable System의 FDA승인 뉴스) <https://www.cbsnews.com/news/fda-approves-new-kind-of-device-to-treat-obesity/>
- 67) (FDA, 2020) FDA, MedSun-Medical Product Safety Network, 2020.1. <https://www.fda.gov/media/134342/download>
- 68) (Frost&Sullivan, 2019) Frost&Sullivan, Global Digital Health Outlook, 2020, 2019.
- 69) (IDTechEx, 2018) IDTechEx, Bioelectronic Medicine 2019-2029, 2018 <https://www.idtechex.com/ko/research-report/bioelectronic-medicine-2019-2029/643>
- 70) (Inspire 시술 설명) <https://www.sleepdr.com/the-sleep-blog/answers-to-your-questions-about-inspire-upper-airway-stimulation-therapy/>
- 71) (Magstim 홈페이지) <https://www.magstim.com/us-en/horizon-performance/>

- 72) (Markets&Markets, 2021)** Markets&Markets, Electroceuticals/Bioelectric Medicine Market by Product (Pacemaker, ICD, Cochlear Implant, Deep Brain, Spinal Cord, Vagus, Sacral Nerve Stimulators), Application (Ischemia, Epilepsy), Type (Implantable, Noninvasive), End User – Global Forecast to 2026, 2021.7
- 73) (Medtronic 홈페이지)** <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/urology/sacral-neuromodulation-systems/interstim-ii.html>
- 74) (Monarch eTNS 홈페이지)** <https://www.monarch-etns.com/>  
<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/electroceutical-market-222053956.html>
- 75) (Neuroelectronics 홈페이지)** <https://www.neuroelectronics.com/solutions/starstim>
- 76) (Novocure – Optune 홈페이지)** <https://www.novocure.com/press-releases/>
- 77) (OMNISTIM® FX2 PRO User Manual)** <https://www.acplus.com/sites/default/files/2019-01/Omnistim%20FX2%20Pro%20User%20Manual%20%285%29.pdf>
- 78) (ReportandData, 2020)** ReportandData, Electroceuticals/Bioelectric Medicine Market Size, Share& Analysis, By Product Type (Cardiac Pacemakers, Implantable Cardioverter Defibrillators, Stimulators), By Devices Type (Implantable Electroceutical, Non-Invasive Electroceutical), By Application, By End User, Forecasts To 2028, 2020.08.17 <https://www.reportsanddata.com/report-detail/electroceuticals-bioelectric-medicine-market>
- 79) (SetPoint Medical 홈페이지)** <https://setpointmedical.com/>
- 80) (Tearscience 홈페이지)** <https://www.dryeyeandmgd.com/treatment>
- 81) (Truetear 홈페이지)** How the refund process will work, <https://www.truetear.com/>
- 82) (Verified Market Research, 2021)** Verified Market Research, Global Electroceuticals/Bioelectric Medicine Market Size By Type, By Product, By Application, By Geographic Scope And Forecast, 2021.6  
<https://www.verifiedmarketresearch.com/product/electroceuticals-bioelectric-medicine-market/>

# 융합연구리뷰

Convergence Research Review 2021 August vol.7 no.8

이 보고서는 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 사업임

(No. NRF-2012M3C1A1050726)