

CONVERGENCE RESEARCH REVIEW

융합연구리뷰

2025

1월호 Vol. 11 January

오가노이드 모델의 개발과
이를 이용한 인간 질환 기전 탐구 및 치료기술
김홍남(한국과학기술연구원 뇌융합연구단 책임연구원)

국가 단위 융합 수준 측정 방법과 사례
최진옥(한국과학기술연구원 정책기획팀 선임연구원)



미래융합전략센터
Future Convergence Strategy Center

CONTENTS

03 편집자주

05 오가노이드 모델의 개발과 이를 이용한
인간 질환 기전 탐구 및 치료기술

49 국가 단위 융합 수준 측정 방법과 사례

편집자주

실험실 속 작은 장기, 연구 패러다임의 전환

오가노이드는 인간 장기의 구조와 기능을 정교하게 모사하는 기술이다. 기존 2차원 세포배양 모델의 한계를 뛰어넘는 대안으로 주목받고 있으며, 신약 개발과 정밀의학, 재생의학 분야에서 활용되며, 동물실험을 대체할 가능성까지 제시하고 있다.

미국 FDA의 동물실험 의무화 폐지 이후, 국내에서도 오가노이드 기반 대체시험법 연구가 본격화되었다. 다른 기술들과의 융합은 더욱 정교한 오가노이드 배양 기술을 가능하게 하여, 질병 연구 및 신약 개발의 핵심 플랫폼으로 자리 잡아가고 있다.

본 호 기술리뷰에서는 오가노이드 기술의 발전과 연구 현황을 다룬다. 다양한 장기별로 개발되고 있는 오가노이드들을 알아보고, 이들의 응용 분야와 현재 기술의 한계, 향후 극복 방안까지 조망한다.

융합연구 측정의 수단: 국가 단위 비교의 첫걸음

융합연구는 혁신을 주도하는 핵심 수단이지만, 정량적 평가와 국제적 비교에 대한 연구는 미진하다. 이러한 점에서 국가별 융합 수준을 측정할 수 있는 데이터베이스(DB)를 구축하고, 주요국의 융합연구 동향을 분석하는 시도는 큰 의미가 있다.

본 호 정책리뷰에서는 융합연구의 개념과 주요 측정 지표를 살펴보고, 국가 간 융합 수준을 비교한 결과를 소개한다. 정책 수립의 증거 기반 강화를 위해 데이터의 지속적 업데이트, 지표의 신뢰성 검증, 후속 연구의 필요성도 논의한다.

융합연구를 활성화하기 위해 융합 수준을 측정하고 그로 인한 성과를 증명해야 하는 시기, 과학기술정책 수립의 실질적 도구가 될 이번 연구를 통해 융합지수 개발의 의미를 집중 조명한다.

융합기술

오가노이드 모델의 개발과
이를 이용한 인간 질환
기전 탐구 및 치료기술

김 흥 남

한국과학기술연구원 뇌융합연구단 책임연구원

1 서론

1. 개요

오가노이드는 줄기세포나 유도만능줄기세포(iPSC)를 3차원 배양 환경에서 성장시켜 생성된 세포 집합체로, 실제 사람의 생체 내 장기나 조직의 구조와 기능을 부분적으로 재현하는 첨단 바이오 기술로 주목받고 있다. 오가노이드는 세포가 자체적으로 조직화되고 기능적으로 분화된 형태를 이루며, 기존의 2차원 세포배양 모델에 비해 더 정교하고 생리학적으로 적합한 특성을 보이고 있다. 특히, 오가노이드는 모세포의 유전자 발현 및 돌연변이 특성을 보존할 뿐만 아니라 실험실에서 활용하는 배양기 내에서 생물학적 특성을 장기간 유지할 수 있어 기존 모델의 한계를 극복하고 있다. 이러한 특성 덕분에 질병 모델링과 신약 개발 과정에서 생체 내 반응을 보다 정확히 평가할 수 있으며, 대규모 약물 스크리닝과 정밀의학 분야에서도 높은 활용 가치를 보여주고 있다. 오가노이드의 이러한 특성은 재생의학 및 대체 장기 개발 분야에서도 큰 주목을 받고 있다. 손상된 조직을 재생하거나 기능을 상실한 장기를 대체할 수 있는 가능성을 통해 기존 치료법의 한계를 혁신적으로 개선하고 있기 때문이다. 예를 들어, 간, 신장, 폐와 같은 주요 장기의 오가노이드는 질병 연구와 함께 대체 치료법 개발에 있어 진보된 생체 모델로의 역할을 하고 있다. 오가노이드를 통한 연구는 재생의학의 핵심 기술로 자리매김하게 하고 있으며, 환자 맞춤형 치료로의 발전을 더욱 가속화할 것으로 기대되고 있다.

또한 2022년 12월, 조 바이든 미국 대통령이 식품의약국(FDA) 현대화법 2.0(FDA Modernization Act 2.0)에 서명함에 따라, 임상시험 전 약물의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 요구되던 동물실험 의무화 규정이 폐지되었다. 동물실험은 질병 극복을 위한 의약품과 의료기기의 품질 및 안전성을 보장하기 위해 기초연구와 전임상 연구에서 꾸준히 활용되어 왔으나, 신약 개발 과정에서 실험동물의 복지를 위한 동물대체시험법 제정에 대한 사회적 논의가 이루어지기 시작했다. 이러한 흐름 속에서 3차원 배양기술의 발전은 동물실험을 대체할 수 있는 대안으로 오가노이드 모델을 급부상하게 만들며, 오가노이드 기술은 동물실험 대체 기술로 각광받고 있다.

오가노이드는 기존 동물실험이 가진 종(species) 간 차이를 극복할 수 있을 뿐만 아니라, 실제 인간 장기와 유사한 구조와 기능을 구현할 수 있다는 점에서 신약 개발 및 안전성 평가에 더욱 적합한 도구로 평가받고 있다. 이에 따라 국내에서도 오가노이드 기술을 활용한 동물대체시험법 개발이 활발히 진행되고 있다. 2023년 5월 26일, 산업통상자원부는 제2차 국가첨단전략산업위원회를 통해 오가노이드 분화 및 배양 기술을 국가첨단전략기술로 지정하였을 뿐만 아니라, 국내 CRO(임상시험수탁기관)에서 또한 신약개발 및 안정성 평가에 오가노이드를 활용한 대체시험법을 적극 도입하고 있다. 또한 2024년에는 식품의약품안전처에서 오가노이드 및 생체조직칩을 기반으로 하는 대체평가법을 개발하는 출연과제를 개시하는 등 다양한 부처에서 오가노이드를 이용한 대체시험 평가기준을 수립하고자 하고 있다.

오가노이드 기술은 생명공학 기술뿐 아니라 다양한 첨단 기술과의 융합을 통해 무한한 가능성을 열어가고 있다. 특히, 인공지능(AI) 기술은 오가노이드 연구의 정밀성을 한층 더 높이고 있다. AI는 오가노이드의 배양 및 분화 과정을 최적화하고, 실험 데이터를 효율적으로 분석하여 특정 질병 모델의 특성을 정확히 이해하도록 돕고 있다. 이를 통해 오가노이드는 신약 개발과 정밀의학 연구를 가속화하며, 질병 연구, 신약 개발, 재생의학 등 다양한 분야에서 기존 연구 모델의 한계를 극복하는 핵심 기술로 자리 잡고 있다. 본 보고서에서는 이러한 오가노이드의 활용 현황과 현재 기술의 한계, 이를 극복하기 위한 방안, 그리고 향후 전망을 소개하고자 한다.

2. 오가노이드의 연구동향

2.1. 다양한 장기 오가노이드 개발: 현재와 미래

오가노이드 기술은 특정 장기의 구조와 기능을 모방한 3차원 모델을 제작하는 첨단 생명과학 기술로, 다양한 장기 연구와 질병 모델링에 혁신적인 기회를 제공하고 있다. 이 기술은 줄기세포나 유도만능줄기세포(iPSC)를 3차원 환경에서 배양하여 특정 장기와 유사한 생물학적 특성을 재현함으로써, 기존의 2차원 세포 배양 및 동물 모델에서 얻을 수 없던 생리학적 복잡성과 환자 맞춤형 연구 가능성을 제시한다. 특히, 오가노이드는 인간 장기의 미세한 세포 간 상호작용과 조직 특성을 정밀하게 재현함으로써 질병의 발병 기전을 이해하는데 매우 유용한 기술이라 할 수 있다. 이러한 기술은 질병의 복잡한 병리학적 과정을 모델링하는 데 유용하며, 이를 통해 암, 신경계 질환, 감염병, 대사 질환 등 다양한 질병 연구에서의 응용 가능성을 보여주고 있다. 기존의 동물 모델은 종 간 차이로 인해 인체 생리 탐구에 직접 적용하기엔 결과적 측면에서 부합하지 않은 경우가 많았지만, 오가노이드는 인간 세포에서 직접 유래되기 때문에 보다 신뢰도 높은 결과를 제공한다. 또한, 환자 유래 세포를 사용해 오가노이드를 제작하면 개별 환자의 유전적 특성과 질병 상태를 반영한 맞춤형 치료법 연구가 가능해져, 정밀의학 분야에서의 무한한 활용 가능성을 지니고 있다.

더 나아가, 오가노이드는 약물 개발 과정에서 후보 물질의 효능과 독성을 평가하는 플랫폼으로서 중요한 역할을 하고 있다. 기존 동물 실험에서 나타나는 윤리적인 문제를 최소화하면서, 보다 효율적이고 경제적인 약물 평가를 가능하게 한다. 특히, 간 오가노이드와 신장 오가노이드는 약물 대사 및 독성 테스트에 있어서 새로운 표준 모델로 자리매김하고 있다. 최근에는 2개 이상의 오가노이드를 연결해 장기 간 상호작용을 연구하거나, 복합적인 질병 상태를 모델링하는 멀티-오가노이드 플랫폼 기술도 빠르게 발전하고 있다. 현재 개발된 주요 장기 오가노이드와 그 활용 사례를 살펴보면, 이 기술이 현대 생명과학과 의학에 미치는 영향은 단순한 연구 도구를 넘어, 미래의 의료 환경을 혁신적으로 변화시킬 가능성이 있음을 시사하고 있다. 이처럼 오가노이드 기술은 기존의 연구 및 치료 패러다임을 넘어선 무한한 잠재력을 지니고 있으며, 학문적 진보와 실제적인 의료 혁신을 동시에 이끌고 있다.

2.2. 다양한 장기별 오가노이드

❖ 뇌 오가노이드(Brain Organoids)

뇌 오가노이드는 인간의 뇌 발달 과정을 모방하여 뇌 피질, 해마, 시상 등 뇌의 주요 구조와 그 일부 기능을 재현하는 오가노이드 기술의 대표적인 예시이다. 뇌 오가노이드는 신경 줄기세포를 3차원 환경에서 배양하여 생성되며, 뉴런을 포함한 여러 신경세포간 신경 네트워크 형성과 시냅스 활성화까지 관찰할 수 있는 모델로 발전해왔다. 특히, 일부 뇌 오가노이드에서는 자발적인 전기적 활동과 네트워크 패턴이 나타나며, 이는 초기 뇌 발달 단계에서의 신경 연결성을 모사하는 데 매우 의미있는 연구 결과이다. 이러한 특성 덕분에 뇌 오가노이드는 신경 발달 장애와 퇴행성 뇌질환 연구에 필수적인 도구로 자리매김 하였다. 예를 들어, 자폐증, 조현병, 뇌전증과 같은 신경 발달 장애의 병리학적 메커니즘을 규명하기 위해 뇌 오가노이드에서 특정 유전자를 발현하거나 환경적 요인을 제어하여 질병의 원인, 발병 과정을 모사하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이를 통해 유전자 돌연변이, 세포 간 상호작용 이상, 그리고 시냅스 형성 장애와 같은 질병 환경의 복잡한 메커니즘을 밝히는 데 기여하고 있다.

❖ 장 오가노이드(Intestinal Organoids)

장 오가노이드는 장 상피세포(흡수세포, 배상세포, 장 줄기세포 등)를 포함하여 장기의 구조적 특징과 기능을 정밀하게 모방하는 3차원 모델이다. 이 기술은 장내 조직의 복잡한 구성과 세포 간 상호작용을 재현할 수 있어, 소화기 질환 연구와 약물 개발에서 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. 장 오가노이드는 실제 장기와 유사한 미세 환경을 조성하여 영양소 흡수, 점액 분비, 면역 반응과 같은 장의 기본적인 생리적 과정을 충실히 모사할 수 있다는 점에서 중요한 기술로 평가받고 있다.

장 오가노이드의 주요 특징 중 하나는 장내 미세용모 구조를 포함하고 있다는 것이다. 미세용모는 영양소의 흡수를 극대화하기 위해 장 상피의 표면적을 확장시키는 기능을 하는데, 장 오가노이드는 이 구조를 재현함으로써 실제 장 상피에서 일어나는 영양소 흡수 과정을 모방할 수 있다. 또한, 장 점막에서 점액을 분비하는 배상세포와 항균 펩타이드를 분비하는 Paneth 세포를 포함하고 있고, 장내 미생물과의 상호작용 및 장벽 기능 연구에도 적합하다.

❖ 간 오가노이드(Liver Organoids)

간 오가노이드는 간세포, 담관 세포, 간 성상세포를 포함하여 간의 주요 대사 기능과 해독 작용을 정밀하게 모방하는 3차원 모델로, 간 연구 및 약물 개발에 널리 이용되고 있다. 간세포는 간에서 대사 작용과 해독을 담당하는 중심적인 세포로, 오가노이드 내에서 다양한 약물 대사 효소를 발현하며, 외부 물질의 대사 및 분해 과정을 모사할 수 있다. 또한 담관 세포는 담즙 분비 및 이온 균형 조절을 통해 간의 소화 및 배설 기능을 모사하며, 간 성상세포는 간 섬유화 및 염증 반응 연구에 중요한 역할을 한다. 이러한 세포 유형이 상호작용하며 구성된 간 오가노이드를 통해 기존의 실험 모델에서 얻을 수 없었던 신뢰성 높은 결과를 만들 수 있다.

특히, 간 오가노이드는 약물 대사와 독성 평가에 매우 높은 신뢰성을 제공하는 모델로 주목받고 있다. 간은 약물 대사의 주요 장기로, 새로운 약물이 체내에서 어떻게 흡수되어 대사되는지, 그 과정에서 독성이 발생할 가능성이 있는지를 평가하는데 핵심적인 역할을 한다. 간 오가노이드를 활용하면 약물의 대사 경로와 그 대사산물이 간세포에 미치는 영향을 정밀하게 분석할 수 있으며, 약물 독성 및 효능 평가를 위한 사전 테스트에 사용될 수 있다.

❖ 폐 오가노이드(Lung Organoids)

폐 오가노이드는 인간 폐의 구조적 복잡성과 기능적 특성을 재현할 수 있는 3차원 모델로, 폐포, 기관지, 상피세포, 점액 분비 세포, 섬유 세포 등을 포함하여 폐의 주요 기능을 모방한다. 이 모델은 산소 교환, 염증 반응, 병원체 감염 경로를 연구하는데 유용하며, 폐 질환의 병리학적 메커니즘을 이해하고 신약 개발을 가속하는 데 중요한 도구로 활용된다. 특히 폐 오가노이드는 COVID-19, 인플루엔자, 폐렴과 같은 호흡기 감염 질환의 병리 연구에서 필수적인 역할을 하며, SARS-CoV-2 바이러스와 같은 병원체가 폐 상피세포에 감염되는 과정을 재현하며, 바이러스 복제 및 전파 메커니즘을 규명하고, 감염에 따른 면역 반응과 염증 경로를 밝혀낼 수 있다. 이를 통해 항바이러스제와 백신의 효능을 실험적으로 검증할 수 있으며, 새로운 치료 전략 개발의 기반을 제공한다.

❖ 신장 오가노이드(Kidney Organoids)

신장 오가노이드는 인간 신장의 기본 단위인 네프론(사구체, 근위세뇨관, 원위세뇨관, 헨레고리 등)의 구조와 기능을 재현한 3차원 모델로, 신장 질환 연구와 약물 개발에 필수적인 도구로 쓰이고 있다. 네프론은 신장에서 혈액을 여과하고, 불필요한 물질을 배출하며, 전해질과 수분 균형을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 신장 오가노이드는 이러한 복잡한 신장 기능을 모방할 수 있도록 제작되었으며, 인간 신장 조직의 다양한 세포 구성과 상호작용을 정밀하게 재현한다. 이 오가노이드는 신장 줄기세포나 유도만능줄기세포(iPSC)를 사용하여 배양되며 세포들이 자발적으로 네프론과 유사한 구조로 분화하고 그 기능을 유지하도록 조절된다.

특히 신장 오가노이드는 여과, 재흡수, 배설과 같은 신장의 주요 생리적 과정을 모사할 수 있어, 신장 기능 연구에서 기존의 모델에서 반영하지 못했던 고도의 생리학적 특성을 반영할 수 있다. 2차원 플라스틱 배양기 기반에서는 신장 세포가 평면적으로만 성장하며, 세포 간 상호작용이 제한적이기 때문에 인간 신장에서 발생하는 복잡한 기능을 제대로 연구하기 어렵다. 또한 동물 모델은 인간과의 생리학적 차이로 인해 연구 결과의 신뢰성이 떨어질 수 있다. 이에 반해, 신장 오가노이드는 인간 유래 세포로 만들어지기 때문에 인간 신장의 기능을 더 정밀하게 반영할 수 있으며, 질병 연구나 약물 테스트에서 신뢰성 높은 결과를 제공할 수 있다.

❖ 췌장 오가노이드(Pancreatic Organoids)

췌장 오가노이드는 췌장의 내분비 및 외분비 기능을 재현하여 다양한 질환 연구와 신약 개발에 이용된다. 이 오가노이드는 췌장의 내분비 세포(베타세포, 알파세포, 델타세포)와 외분비 세포(아밀라아제, 리파아제와 같은 소화 효소 분비 세포)를 포함하며, 인슐린과 글루카곤 같은 호르몬의 분비 과정을 정밀하게 모사한다.

❖ 심장 오가노이드(Cardiac Organoids)

심장 오가노이드는 인간 심장의 구조와 기능을 모방한 3차원 체외 모델로 심근세포, 심장 내피세포, 섬유아세포 등을 포함하여 심장의 전기적 및 수축적 활동을 재현한다. 이 모델은 인간 심장 조직의 복잡한 생리학적 특성을 반영하며, 심장 발달 과정에서 세포의 증식, 분화, 그리고 심혈관 네트워크 형성을 연구하는 데 유용하다. 더불어 심장의 정상적인 생리적 기능뿐만 아니라 심장 발생 과정을 탐구하는 데에도 중요한 도구로 쓰일 수 있다.

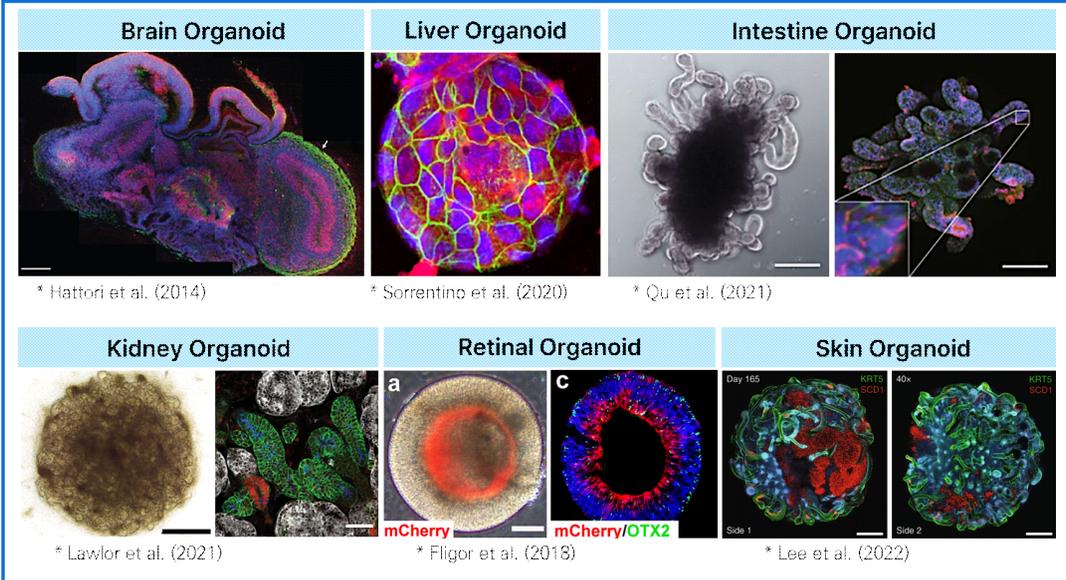
❖ 망막 오가노이드(Retinal Organoids)

망막 오가노이드는 망막색소상피세포(RPE), 광수용체 세포, 신경망 세포 등을 포함하여 망막의 복잡한 세포 구성을 모사한다. 이 모델은 시각 처리 메커니즘과 병리학적 과정을 연구하는 데 중요한 모델로, 기존의 모델은 구현하지 못했던 인간 망막의 특성을 반영할 수 있다는 장점이 있다. 망막 오가노이드는 주로 망막 질환 연구, 약물 개발, 재생의학, 유전자 치료 연구에서 활용되며 시각 장애를 유발하는 다양한 질병의 발병 기전을 연구하고, 새로운 치료 전략을 개발하는데 기여할 수 있다.

❖ 피부 오가노이드(Skin Organoids)

피부 오가노이드는 표피, 진피, 피지선, 모낭 등 다양한 피부 구성 요소를 포함하여 피부의 복잡한 생리학적 특성을 재현한다. 이 모델은 인간 피부의 다층 구조와 세포 간 상호작용을 포함하며, 세포 증식, 분화, 장벽 형성과 같은 피부의 주요 생리적 과정을 모사할 수 있다. 특히 피부 오가노이드는 피부 장벽 기능, 상처 치유, 세포 재생, 그리고 염증 반응을 포함한 다양한 생리적 메커니즘을 연구하는 데 중요한 도구로 사용된다.

그림1. 개발된 다양한 장기 모사 오가노이드



* 출처: 그림 하단 표기

2.3. 오가노이드 응용 분야-질병 모델링

❖ 뇌 오가노이드(Brain Organoids)

뇌 오가노이드는 다양한 신경 질환의 연구에도 유용한 도구이다. 퇴행성 뇌질환 연구에서 뇌 오가노이드는 혁신적인 역할을 하고 있다. 알츠하이머와 파킨슨병과 같은 질환은 기존 동물 모델에서 인체의 병리학적 특징을 완전하게 재현하기 어려웠으나, 뇌 오가노이드는 인간 유래 세포를 활용하기 때문에 보다 실제와 가까운 뇌질환 모사가 가능하다. 예를 들어, 알츠하이머의 경우 오가노이드 모델에서 베타-아밀로이드 플라크 형성과 타우 단백질의 응집을 관찰하여 신경세포 손상 메커니즘과 염증 반응을 분석할 수 있다. 파킨슨병에서는 도파민 분비 뉴런의 변화를 추적하거나, 신경세포의 생존율과 세포 사멸 과정을 실시간 모니터링함으로써 치료제 개발에 새로운 가능성을 제시하고 있다.

한편, 감염 질환 연구에서도 뇌 오가노이드는 중요한 기여를 하고 있다. 지카(ZIKA) 바이러스가 신경 세포에 미치는 영향을 연구한 사례는 뇌 오가노이드의 대표적인 성공 사례로 손꼽

하고 있다. 연구자들은 지카 바이러스에 감염된 뇌 오가노이드에서 뉴런 생성이 억제되고, 뇌 조직 크기가 감소하는 소두증의 병리학적 특성을 관찰했다. 이를 통해 바이러스 감염이 신경 줄기세포의 분열과 분화에 미치는 영향을 밝혔고, 이후 백신 및 치료제 개발의 기반을 마련할 수 있었다.

❖ 장 오가노이드(Intestinal Organoids)

장 오가노이드는 크론병, 궤양성 대장염, 장염과 같은 염증성 장 질환의 병리학적 기전을 연구하는데 유용한 도구로 사용된다. 예를 들어, 염증 반응을 유도하는 면역 경로를 장 오가노이드에서 시뮬레이션함으로써 질환 진행 과정에서 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)의 영향을 분석할 수 있다. 또한, 대장암 연구에서는 암세포가 장 상피 환경에서 어떻게 성장하고 주변 조직과 상호작용하는지 이해하는 데 장 오가노이드가 활용된다. 이 모델은 환자 유래 세포로 제작할 수 있으며, 이를 통해 환자 개개인의 유전적 특징을 반영한 맞춤형 항암제 테스트와 치료 전략 수립에 중요한 데이터를 제공할 수 있다.

장 오가노이드는 장내 미생물과 인간 장 세포 간 상호작용을 연구하는 데도 매우 유용하다. 장내 미생물군은 인간 건강에 중요한 영향을 미치는 요소로 알려져 있으며, 장 오가노이드는 미생물이 장 상피에 미치는 영향을 직접 관찰할 수 있는 환경을 제공한다. 이를 통해 특정 미생물이 장내 면역 반응, 대사 과정, 염증 발생에 미치는 영향을 규명할 수 있으며, 장내 미생물 불균형과 질병 간의 연관성을 탐구할 수 있다.

❖ 간 오가노이드(Liver Organoids)

간 오가노이드 역시 간 질환연구에서 유용한 도구로 이용되고 있다. 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 간에서 지방이 축적되어 발생하는 만성 질환으로 염증과 섬유화를 동반한다. 간 오가노이드는 지방 축적과 염증 반응을 모사할 수 있어 NAFLD와 NASH의 병리학적 경로를 분석하고 메커니즘을 탐구하는데 응용할 수 있다. 또한, 간염 바이러스(HBV, HCV)를 감염시킨 간 오가노이드는 바이러스와 간세포 간 상호작용을 연구하고 항바이러스제의 효과를 검증하는

데 활용된다. 이를 통해 바이러스 복제, 면역 반응, 간세포 손상의 메커니즘을 규명할 수 있다.

간 섬유화와 간경변 모델링에서도 간 오가노이드가 많이 사용되고 있다. 예를 들어, 독성 물질이나 섬유화 유도 인자를 처리하여 간 정상세포의 활성화, 콜라겐 축적, 염증 반응을 관찰함으로써 섬유화 과정을 시뮬레이션 할 수 있다. 이 모델은 섬유화 억제제 개발과 간 조직 재생 연구에 중요한 역할을 한다. 그리고 약물 유발 간 손상(DILI) 모델링에서는 간 오가노이드를 이용해 약물의 대사 경로와 간세포 독성을 분석하고, 약물 개발 초기 단계에서 안전성과 효과를 평가할 수 있다.

간암 모델링에 있어서도 간 오가노이드는 아주 유용하다. 환자 유래 간 오가노이드는 암 조직의 미세 환경과 암세포의 대사 변화를 재현하며, 항암제 스크리닝과 맞춤형 치료 전략 개발에 사용된다. 특히, 환자 개개인의 암세포 특성을 반영한 오가노이드는 특정 환자에게 최적화된 치료법을 사전에 평가할 수 있는 가능성을 제공한다. 더 나아가 월슨병, 알라지알 증후군, 글리코겐 축적병과 같은 희귀 간 질환 연구에서도 환자 유래 iPSC로 제작된 간 오가노이드가 활용되며, 유전자 돌연변이의 영향을 분석하고 유전자 교정 치료법을 탐구하는데 기여하고 있다.

❖ 폐 오가노이드(Lung Organoids)

폐 오가노이드는 호흡기 질환 연구에서 큰 의미를 지니고 있다. 만성폐쇄성폐질환(COPD)은 주로 흡연과 환경 오염에 의해 발생하며, 폐 조직 손상과 기도 염증을 특징으로 한다. 폐 오가노이드는 독성 물질이나 미세먼지와 같은 환경 요인을 처리하여 염증 반응과 조직 손상을 관찰할 수 있으며, 이를 통해 새로운 치료제 개발에 기여할 수 있다. 이와 유사하게 폐 섬유화 질환 연구에서도 폐 오가노이드는 섬유화 과정을 모사하여 섬유화 억제제와 같은 약물의 효능을 평가하고 질병의 초기 단계를 이해하는데 활용될 수 있다. 인플루엔자나 폐렴 연구에서도 폐 오가노이드는 병원체가 폐 조직에 미치는 영향을 분석하고, 염증 완화제나 항생제와 같은 치료제를 테스트하는 데 중요한 역할을 하고 있다.

또한 폐 오가노이드는 환경적 요인이 폐에 미치는 영향을 분석하는데 매우 유용하다. 흡연, 미세먼지, 유독 화학물질과 같은 환경 요인이 폐 상피세포에 유발하는 독성과 염증 반응을 연

구하여, 환경 오염과 폐 질환 간의 연관성을 규명할 수 있다. 이러한 연구는 공중 보건 정책 수립에 중요한 과학적 근거를 제공하며, 환경 문제와 관련된 폐 질환 예방 전략을 구축하는데 중요한 기틀이 될 수 있다.

❖ 신장 오가노이드(Kidney Organoids)

신장 오가노이드는 다양한 신장 질환의 병리학적 메커니즘을 이해하고 치료법을 개발하는 데 사용된다. 다낭성 신장 질환(PKD) 연구에서는 낭종 형성과 확장 과정을 재현하여 질환의 발병 과정을 분석할 수 있다. PKD 환자 유래 세포나 관련 유전자 변형을 통해 낭종 형성을 유도하고, 이를 기반으로 낭종 형성과 관련된 신호 전달 경로를 밝히거나 치료제를 테스트할 수 있다. 예를 들어 낭종 확장을 억제하는 톨파탄과 같은 약물의 효과를 평가하여 치료제 개발 과정에 활용할 수 있다.

만성 신장병(CKD) 연구에서도 신장 오가노이드는 유용한 모델로 사용될 수 있다. CKD는 섬유화와 염증 반응을 특징으로 하며, 신장 오가노이드를 사용해 섬유화 과정을 재현하고 이를 억제하는 약물의 효과를 연구할 수 있다. 섬유화를 유도하기 위해 TGF- β 와 같은 물질을 처리하고, 이로 인해 발생하는 세포외기질 축적과 염증 반응을 실시간으로 모니터링 할 수 있다. 이러한 모델은 CKD 진행을 늦추거나 신장 기능을 회복시키는 신약 개발에 유용하며, 병리학적 메커니즘을 이해하는 데도 기여한다.

급성 신손상(AKI) 연구에서도 신장 오가노이드가 활용될 수 있다. AKI는 독성 물질, 약물, 또는 산소 결핍에 의해 신장 기능이 급격히 손상되는 질환으로 신장 오가노이드는 독성 약물(시스플라틴, 파라세타몰)을 처리하거나 저산소 환경을 유발하여 신장의 손상 과정을 재현할 수 있다. 이를 통해 신장 세포의 손상, 스트레스 반응, 세포 사멸 과정을 관찰할 수 있으며, 손상된 세포를 보호하거나 회복을 유도하는 치료제 개발 연구에 유용한 모델이 될 수 있다.

❖ 췌장 오가노이드(Pancreatic Organoids)

췌장 오가노이드는 당뇨병 연구에서 핵심적인 역할을 한다. 제1형 당뇨병의 경우, 베타세포를 공격하는 자가면역 반응을 모델링하기 위해 베타세포를 면역 세포와 함께 공동 배양하여 병리학적인 과정을 모사할 수 있다. 이를 통해 자가면역 억제제나 베타세포 보호제의 효능을 평가할 수 있다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당과 고지방 환경을 조성하여 인슐린 저항성과 베타세포 기능 장애를 모델링하며, 혈당 조절을 개선하는 신약 후보 물질을 테스트하는데 활용될 수 있다. 이러한 모델은 궁극적으로 당뇨병의 진행 과정을 이해하고, 새로운 치료법 개발에 기여한다.

췌장암, 특히 췌장 관상 선암(PDAC)은 췌장 오가노이드가 중요한 역할을 하는 또 다른 응용 분야이다. 환자 유래 췌장암 오가노이드는 암세포의 성장, 전이, 그리고 항암제 내성 메커니즘을 연구하는 데 사용된다. 췌장암의 미세환경(암 유래 섬유모세포와 면역 세포를 포함)을 모사하여 암세포와 주변 세포 간 상호작용을 분석하고, 항암제와 면역 치료제의 효과를 테스트할 수 있다. 특히, 환자 맞춤형 오가노이드 모델은 특정 환자의 암세포 특성을 반영하여 최적화된 치료 전략을 도출하는 데 도움을 준다. 그리고 췌장 오가노이드는 유전성 췌장 질환 연구에도 활용될 수 있다. 예를 들어, 낭포성 섬유증과 같은 질환에서 췌관 점액 분비 이상과 조직 손상을 모델링하여 병리학적 메커니즘을 규명할 수 있다.

❖ 심장 오가노이드(Cardiac Organoids)

심장 오가노이드 역시 다양한 심장 질병 모델링에 사용되며, 선천성 심장 질환 연구에서는 초기 심장 발달 과정을 모사하여 구조적 결함의 형성과정을 분석한다. 심근경색 및 허혈성 심장병 모델링에서는 심장 오가노이드를 기반으로 산소 결핍과 재관류 환경을 모사하여 손상된 심근세포의 회복과 섬유화 진행을 연구하고, 이를 완화할 수 있는 약물의 효과를 평가한다. 심부전 연구에서 심장 오가노이드는 심근세포의 수축과 이완 메커니즘을 규명하고, 심장의 전기적 리모델링과 에너지 대사 변화를 통해 질환의 발생을 이해하며, 심부전을 억제하는 치료제 개발에도 유용하게 쓰인다. 또한 심장 부정맥 연구에서는 유전자 변이나 약물 처리를 통해 전기적 불안정을 유발하여 부정맥의 병리학적 원인을 연구하고, 이를 치료하기 위한 항부정맥제의 효능을 평가하기도 한다.

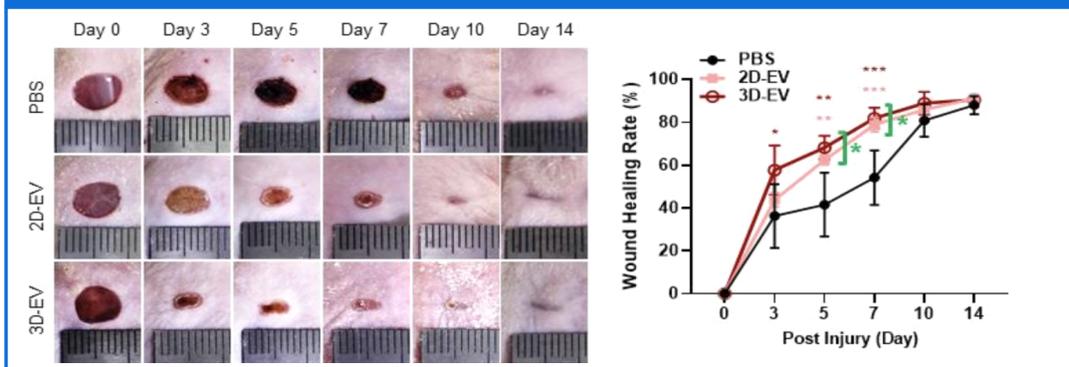
❖ 망막 오가노이드(Retinal Organoids)

망막 오가노이드는 황반변성, 망막색소변성증, 녹내장과 같은 퇴행성 망막 질환의 병리 모델링에 쓰일 수 있다. 예를 들어 황반변성 연구에서는 망막색소상피세포의 손상과 광수용체의 퇴화를 모사하여 질환의 발병 과정과 염증 반응을 분석할 수 있다. 이를 통해 질병 진행을 늦추거나 손상된 신경 조직을 회복시키는 약물이나 치료법의 효과를 평가할 수 있다. 망막색소변성증 연구에서는 광수용체 세포의 기능 장애와 세포 사멸 과정을 모사하여, 유전자 돌연변이에 의한 시각 장애를 연구하기도 한다. 또한 녹내장 연구에서는 시신경 세포 손상과 망막 내 세포 간 상호작용을 모델링하여 신경 보호제와 같은 치료제에 대한 연구에도 망막 오가노이드가 활용될 수 있다.

❖ 피부 오가노이드(Skin Organoids)

피부 오가노이드는 다양한 피부 질환 연구에 응용되고 있다. 예를 들어 건선 연구에서는 표피 세포의 과증식과 염증 반응을 재현하여 질환 발병의 분자적 메커니즘과 염증성 사이토카인의 기능을 규명할 수 있다. 아토피 피부염 모델에서는 피부 장벽의 손상과 면역 시스템의 과활성화를 모사하여 피부 장벽 복구제나 면역 조절제의 효과를 평가하는데 활용되기도 한다. 이 외에도 피부 오가노이드를 통해 피부암 연구를 수행하기도 하는데, 표피와 진피 세포의 변형 과정을 모델링하여 암세포의 성장, 침윤, 전이 메커니즘을 규명하고 항암제의 효능을 테스트하는데 이용할 수 있다.

그림2. 피부를 모사한 기능성 상피 오가노이드



* 출처: 헬로디디

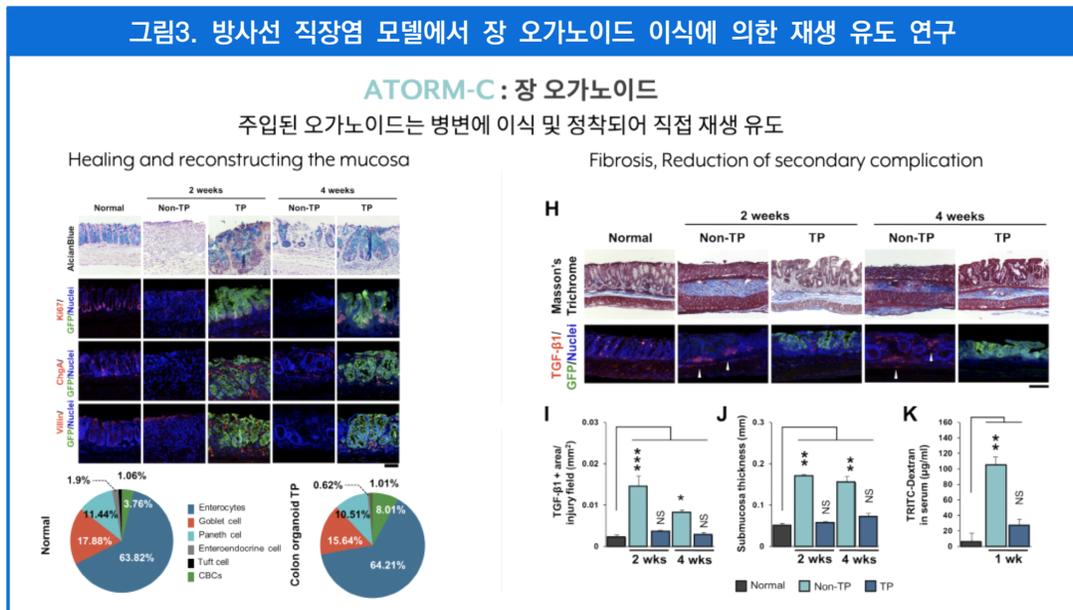
2.4. 오가노이드 응용 분야-재생의학 및 세포 치료

재생의학은 손상되거나 결여된 세포, 조직, 장기의 구조와 기능을 복원하는 것을 목표로 하는 첨단 의학 분야이다. 생물학적 및 공학적 기술을 활용해 조직 복구와 재생을 통해 건강을 회복시키는 것을 추구하며, 특히 난치성 질환 치료와 장기 이식 대안 마련에 중요한 역할을 하고 있다. 최근 들어, 체외 배양 오가노이드는 재생의학의 핵심 기술로 주목받고 있다. 오가노이드는 3차원으로 구성된 세포 구조로, 실제 장기와 유사한 기능과 특성을 지니고 있어 다양한 치료적 응용 가능성을 제시하고 있다.

오가노이드는 자가 이식 치료에서 중요한 잠재력을 가지고 있다. 환자 유래 세포로 제작된 오가노이드는 면역 거부 반응의 위험을 최소화할 수 있으며, 이는 자가 이식이 가능하다는 점에서 기존 치료법의 한계를 극복하는 데 기여하고 있다. 또한, 체외에서 배양된 오가노이드를 손상된 조직에 이식했을 때 장기의 기능을 회복시키는 사례가 보고되고 있다. 예를 들어, Tokyo Medical and Dental University의 Watanabe Mamoru 교수팀은 장 오가노이드 재생치료제 연구에서 선도적인 결과를 발표하며 임상 개발에 가장 먼저 진입한 연구팀으로 알려져 있다. 이들은 2020년에 임상 적용을 위한 제조 및 품질관리 체계를 확립하고, 신약 후보 물질에 대한 IND(Investigational New Drug) 승인을 획득하였다. 이어 2022년에는 궤양성 장염 환자를 대상으로 한 임상시험에 진입할 것이라고 발표하며 재생의학 분야에서 중요한 진전을 이루었다.

국내에서는 오가노이드사이언스社가 장 오가노이드 재생치료제 개발을 선도하고 있다. 이 기업은 비임상 시험을 통해 방사선 직장염 모델에서 장 오가노이드의 효과를 입증한 바 있다. 방사선 직장염은 골반 방사선 치료 후 발생하는 질환으로, 현재까지 근본적인 치료법이 없는 상황이다. 그러나 오가노이드를 동물 모델에 이식했을 때 성공적으로 장 조직을 재생하여, 방사선 직장염의 근본적인 치료 가능성을 보여주었다. 오가노이드사이언스社는 이러한 연구 결과를 기반으로 연구자 주도 첨단재생의료 임상연구에 진입하였으며, 국내 최초로 오가노이드 재생치료제를 환자에게 투여할 준비를 진행 중이다. 이로 인해 국내 재생의학 분야에서도 오가노이드 기반 치료제가 실제 환자 치료에 적용될 날이 머지않았음을 시사하고 있다.

그림3. 방사선 직장염 모델에서 장 오가노이드 이식에 의한 재생 유도 연구



* 출처: Jee J. et al. (2021)

오가노이드 기술의 임상적 활용은 매우 다양하다. 심각한 장기 손상을 입은 환자들에게 장기 이식의 대안으로 활용될 수 있으며, 이는 장기 기증 부족 문제를 해결할 가능성을 제공한다. 또한, 환자 유래 오가노이드를 이용하면 개인맞춤형 치료가 가능해져 치료 효과를 극대화할 수 있다. 더 나아가, 암 연구와 약물 개발 분야에서도 오가노이드는 중요한 역할을 하고 있다. 암 세포를 모델링한 오가노이드를 통해 암의 병태생리를 연구하고, 맞춤형 항암제를 개발할 수 있다. 약물 독성과 효능을 사전에 검증할 수 있는 대체시험법으로도 활용되어 신약 개발 과정에서 비용과 시간을 줄이는 데 기여하고 있다.

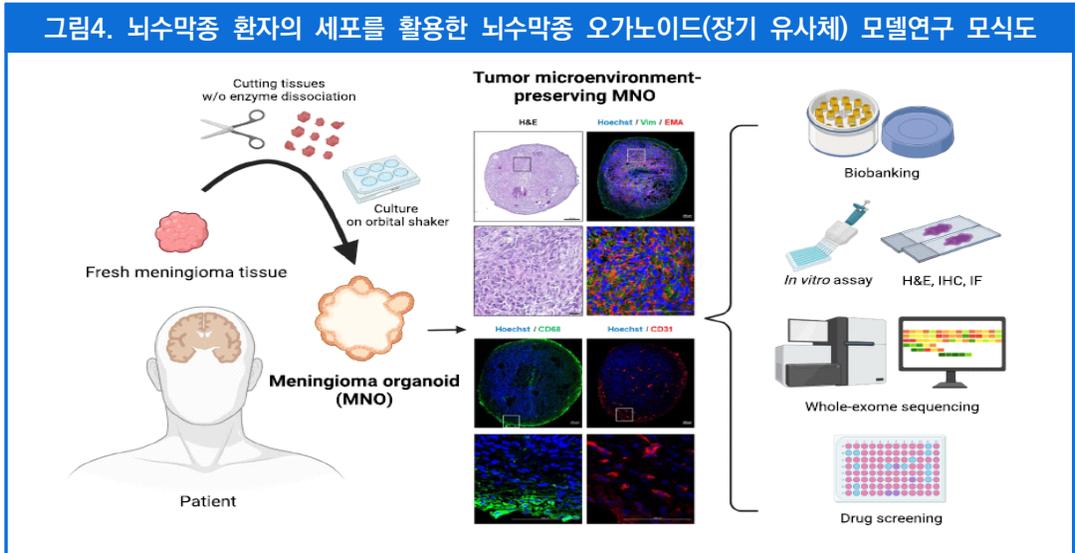
오가노이드 기술의 발전은 표준화와 배양 환경의 개선을 통해 가속화되고 있다. 개선된 기술로 오가노이드의 기능과 안정성이 지속적으로 향상되고 있으며, 대량 생산이 가능해져 상용화 가능성이 높아지고 있다. 또한, 오가노이드를 동결 보존하여 바이오뱅크를 구축하면 다양한 환자 집단을 대상으로 한 연구와 치료 개발의 기반을 마련할 수 있다. 이와 함께 줄기세포 기술 및 유전자 편집 기술과의 융합을 통해 더욱 정교하고 효과적인 치료법이 개발될 것으로 기대된다.

결론적으로, 오가노이드 기반 재생치료제는 기존 치료법이 해결하지 못한 문제를 보완하고 의료 혁신을 주도할 잠재력을 가지고 있다. 이 기술은 단순히 특정 장기의 복구에 국한되지 않고 다양한 임상적 상황에서 활용가능한 치료 옵션으로 자리 잡을 것이다. 앞으로의 연구와 기술 발전을 통해 오가노이드 기반 치료제는 의료 산업의 새로운 패러다임을 열어갈 중요한 도구로 자리매김할 것으로 기대된다.

세포 치료(Cell Therapy)는 손상된 조직이나 장기의 복구와 질병 치료를 목적으로 살아 있는 세포를 활용하는 첨단 의료 기술이다. 이 치료법은 조직 재생, 손상 복구, 면역 조절과 같은 다양한 기능을 수행하며, 난치성 질환 및 퇴행성 질환 치료에서 특히 중요한 역할을 하고 있다. 최근 오가노이드 기술과의 결합은 세포 치료의 잠재력을 더욱 확장하며 혁신적인 가능성을 제시하고 있다.

오가노이드는 체외에서 배양된 3차원 장기 유사 구조로, 실제 장기와 유사한 생리적 특성과 기능을 지니고 있다. 이는 세포 치료에 필요한 세포의 안정적인 공급원이 될 수 있으며, 기존 세포 치료법의 한계를 보완한다. 예를 들어, 간 손상을 입은 환자에게 간 오가노이드를 활용하

면 기능성 간세포를 공급하여 손상된 간 조직을 재생할 수 있다. 이는 조직 재생을 촉진하고, 간 기능 회복에 도움을 줄 수 있는 효과적인 치료법으로 주목받고 있다.

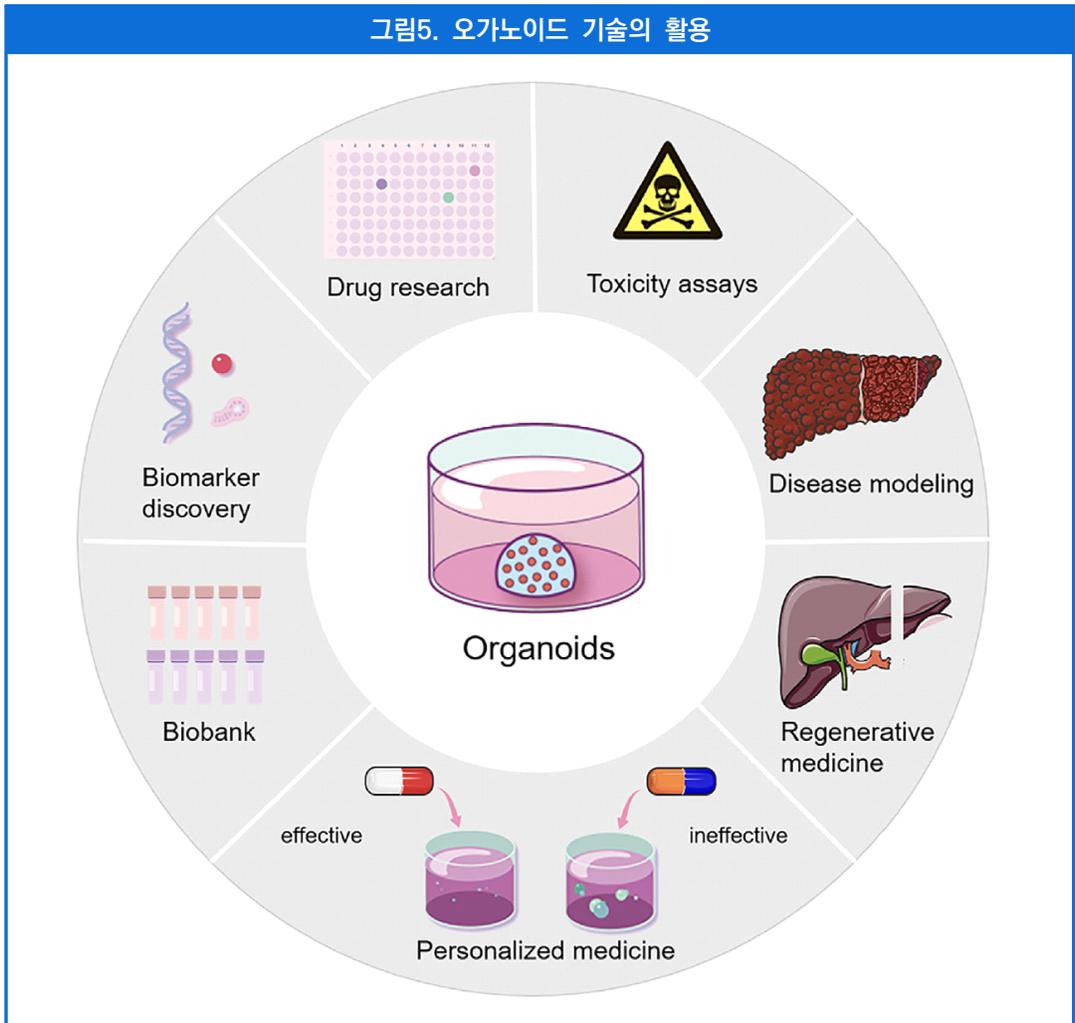


* 출처: 메디칼타임즈

특히, 환자 유래 오가노이드는 면역 거부 반응을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 환자의 세포로 제작된 오가노이드는 자가세포 치료와 유사하게 면역 거부 반응의 위험을 줄이면서도 높은 효율로 치료 효과를 발휘한다. 이는 맞춤형 세포 치료의 가능성을 크게 향상시키며, 환자 개인의 질병 상태에 최적화된 치료법을 설계할 수 있는 기반을 제공한다.

또한, 오가노이드는 단순히 세포 공급원의 역할을 넘어, 실제 장기와 유사한 다세포 환경과 구조를 재현할 수 있다. 이는 기존 단일 세포 기반 치료에서 해결하기 어려웠던 조직의 복잡성과 기능적 재현 문제를 극복하는 데 기여한다. 예를 들어, 심장이나 간과 같은 장기는 서로 다른 종류의 세포들이 협력하여 기능을 수행하는 복잡한 구조를 가지고 있다. 오가노이드는 이러한 복잡한 구조를 모방하여 생리학적으로 더 유사한 환경을 제공함으로써 치료 효과를 극대화할 수 있다.

오가노이드와 세포 치료의 결합은 단순한 세포 복구를 넘어, 손상된 조직의 기능적 재건과 면역계와의 상호작용까지 포함하는 포괄적인 치료 전략을 제공한다. 이 기술은 암, 신경계 질환, 간 질환, 심혈관 질환과 같은 다양한 질병의 치료 가능성을 열어줄 뿐 아니라, 환자 맞춤형 치료의 실현 가능성을 더욱 높이고 있다. 나아가, 이러한 혁신적인 접근법은 기존 치료법의 한계를 극복하며, 의료 기술의 패러다임 전환을 이끌어갈 것으로 기대된다.



* 출처: Siqi Yang et al. (2023)

2.5. 약물 개발 및 독성 테스트

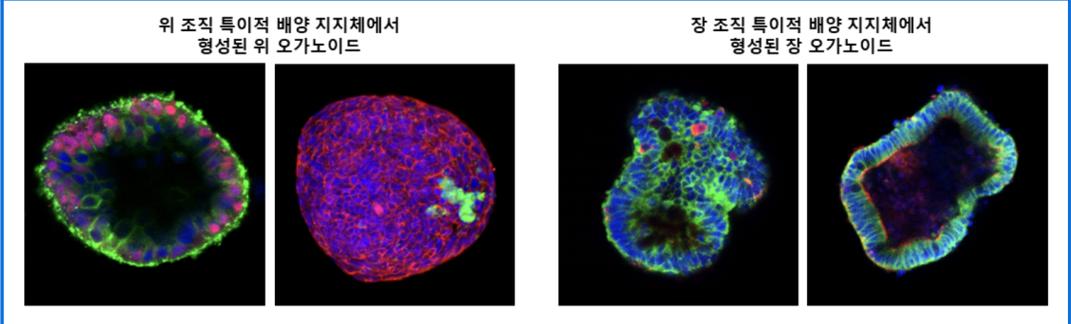
오가노이드는 신약 개발과 독성 평가에서 혁신적인 도구로 자리 잡고 있다. 3차원 구조로 배양된 오가노이드는 실제 인간 장기와 유사한 특성과 기능을 재현하며, 기존 2차원 세포 배양이나 동물 모델의 한계를 극복할 수 있다. 특히, 오가노이드는 약물 효능 및 안전성을 평가하는 데 있어 높은 신뢰도를 제공하며, 신약 개발 과정에서 중요한 역할을 하고 있다. 약물 개발 과정에서 오가노이드는 고효율 약물 스크리닝 도구로 활용된다. 하나의 플랫폼에서 다수의 약물 후보 물질을 동시에 테스트할 수 있으며, 특정 질환 모델에 적합한 약물을 신속하게 선별할 수 있다. 질환 특이적 오가노이드는 암, 신경 질환, 간 질환 등의 병태생리를 반영하여 약물의 작용 기전을 정밀하게 분석할 수 있다. 예를 들어, 암 오가노이드는 환자 개개인의 암 세포 특성을 기반으로 제작되어 맞춤형 항암제 개발과 효능 테스트에 사용된다. 또한, "Quick win, Fast fail" 전략을 통해 임상시험 전 단계에서 실패 가능성이 높은 약물을 조기에 배제함으로써 시간과 비용을 절감할 수 있다.



* 출처: 오가노이드사이언스

독성 테스트에서도 오가노이드는 뛰어난 도구로 평가된다. 오가노이드는 장기 특유의 세포 구성과 대사 환경을 재현하며, 약물 독성 평가에서 인간 생리학과 더 유사한 데이터를 제공한다. 특히, 위 오가노이드는 위 독성 평가에, 장 오가노이드는 장 독성 평가에 활용되며, 약물의 안전성을 확인하는 데 중요한 역할을 한다. 기존 동물 모델은 인간과의 생물학적 차이로 인해 신약 개발 실패의 주요 원인이 되는데, 오가노이드는 인간 유래 세포로 제작되므로 이러한 한계를 극복할 수 있다. 또한, 다중 오가노이드 시스템을 통해 약물이 여러 장기 간 상호작용에서 어떻게 작용하는지를 평가할 수 있어 보다 포괄적인 안전성 분석이 가능하다.

그림7. 장기 맞춤형 탁세포 조직 유래 오가노이드 배양 지지체 제작 및 개발한 지지체에서 형성된 위와 장 오가노이드



* 출처: Kim, Suran et al. (2022)

오가노이드 기술은 약물 개발과 독성 테스트 과정에서 시간과 비용을 절감하는 데 기여한다. 초기 단계에서 약물의 효능과 독성을 정확히 평가함으로써, 실패 가능성이 높은 약물을 걸러낼 수 있다. 이는 전체 신약 개발 과정의 효율성을 높이며, 새로운 치료제를 더 빠르게 시장에 도입할 수 있게 만든다. 더불어, 환자 유래 오가노이드를 사용하면 특정 환자의 약물 반응을 예측하고 개인화된 치료법을 설계할 수 있어, 맞춤형 의약품 개발에도 큰 역할을 한다.

그림8. 약물 효능 및 독성 평가



* 출처: 약업신문

향후 오가노이드 기술의 발전과 표준화는 신약 개발의 패러다임을 변화시킬 것이다. 오가노이드는 질환 모델링, 독성 테스트, 맞춤형 치료제 개발을 넘어 다중 장기 모델 시스템으로 진화하며, 약물 개발의 신뢰성과 효율성을 더욱 높일 것으로 기대된다. 이러한 기술적 혁신은 신약 개발 과정에서 인간 생리학에 더 가깝고 정밀한 데이터를 제공하여 의료 산업의 혁신을 이끄는 데 중요한 기여를 할 것이다.

2.6. CRISPR-Cas9 기술을 활용한 오가노이드 연구

오가노이드는 기존 세포 배양법과 동물 모델 간의 가교역할을 하며, 인간의 장기 기능과 질병 특성을 재현하는 데 있어 많은 응용 가능성을 보여주고 있다. 그러나 여전히 유전적 다양성 부족이나 질병 표현형 재현 등의 한계가 존재한다. 최근 이러한 한계를 극복하고 질병 특이적 모델을 더욱 정교하게 구현하기 위해 CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated protein9) 유전자 편집 기술을 오가노이드에 통합하는 연구가 활발히 진행되고 있다. CRISPR-Cas9 시스템은 박테리아와 고세균의 자연 방어 메커니즘에서 영감을 받아 개발된 차세대 유전체 편집 도구이다. 이 기술은 RNA에 의해 유도된 Cas 뉴클레아제를 통해 특정 DNA를 절단하고, 세포의 자연 복구 메커니즘을 통해 유전적 수정을 수행한다. CRISPR/Cas 기술은 유전체 편집의 정밀성, 효율성, 다양성을 크게 향상시키며, 이를 오가노이드에 적용하면 복잡한 생물학적 시스템을 이해하고 질병 메커니즘을 규명하며, 치료법 개발을 가속화하는 데 있어 중요한 혁신을 가져올 잠재력을 지닌다.

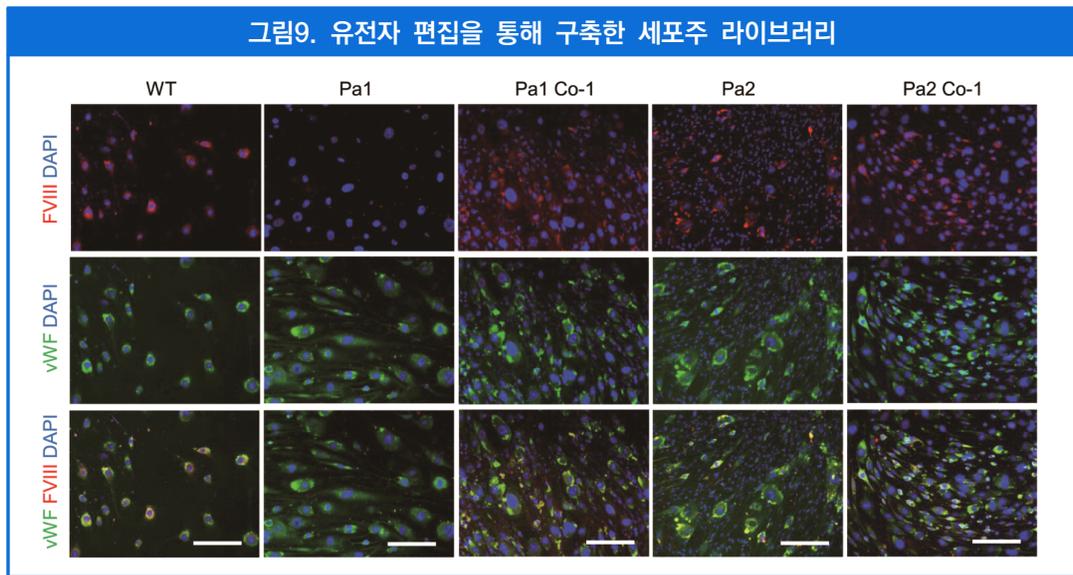
이 파트에서는 CRISPR-Cas9 기술이 기존 세포 배양법과 오가노이드 내에서 활용되는 사례와, 방법과 뇌, 신장, 심장, 장과 같은 장기구조 및 기능을 모사하는 최신 연구동향에 대해 소개한다. 또한, CRISPR-Cas9 기술이 적용된 오가노이드가 질병 메커니즘 연구, 치료 표적 발굴, 약물 개발 등의 전임상 연구에 어떻게 활용되고 있는지 다룬다.

❖ 오가노이드 배양을 위한 CRISPR 적용 세포주 제작

CRISPR/Cas 시스템과 오가노이드의 통합은 정교한 *in vitro* 모델에서 정확한 유전자 수정과 기능 분석을 가능하게 한다. 그러나 현재 대부분의 연구는 기존 *in vitro* 모델에서 선택된 세포를 유전적으로 변형하는 데 초점을 맞추고 있다. 이 파트에서는 CRISPR/Cas 기술로 편집된 세포 유형이 특정 장기 기능을 위해 어떻게 선택되고 최적화되는지에 대해 조명하고, 환자 유래 세포 은행과 동형접합 세포주 라이브러리 구축 연구에 사례를 소개한다.

▶ 환자 유래 세포주 라이브러리 개발

현재 세포주 공학 접근법에서는 CRISPR/Cas 기술을 활용하여 환자 유래 유도 다능성 줄기 세포(iPSCs)에서 유전자 교정을 수행하고 있다. 이는 단일 오가노이드 유형을 사용해 여러 질병군 및 대조군 간 비교 연구를 위한 기초 세포주를 개발하는 데 목표를 두고 있다.

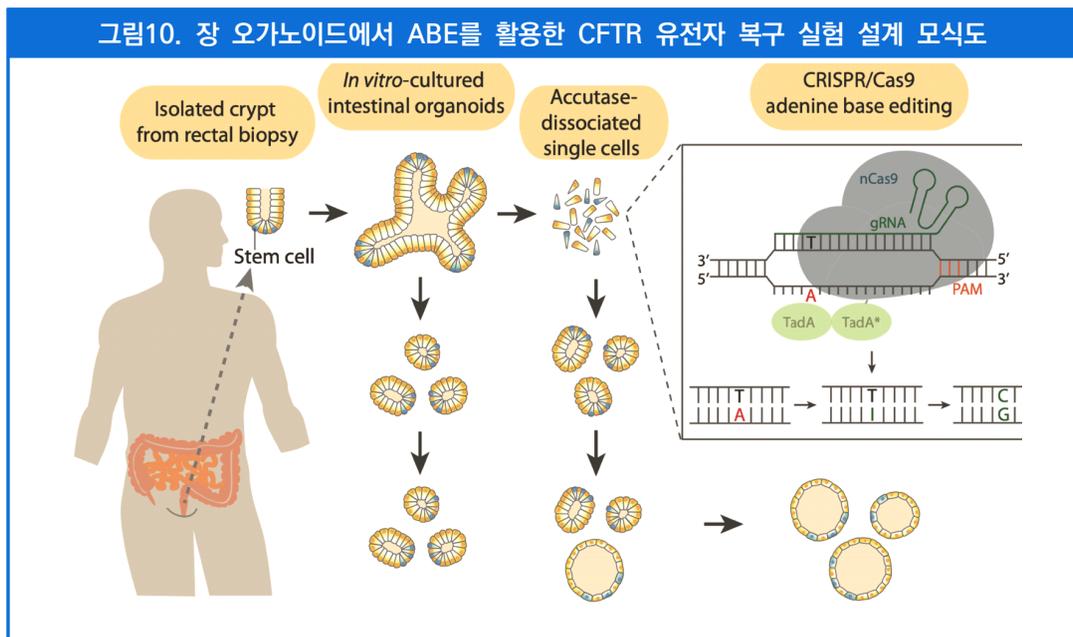


* 출처: X. Huang et al. (2015)

2015년 미국 Johns Hopkins Medicine의 Linzhao Cheng 연구팀은 CRISPR/Cas9 시스템을 사용해 겸상적혈구질환 환자로부터 유래된 iPSCs에서 HBB (Hemoglobin beta) 유전자

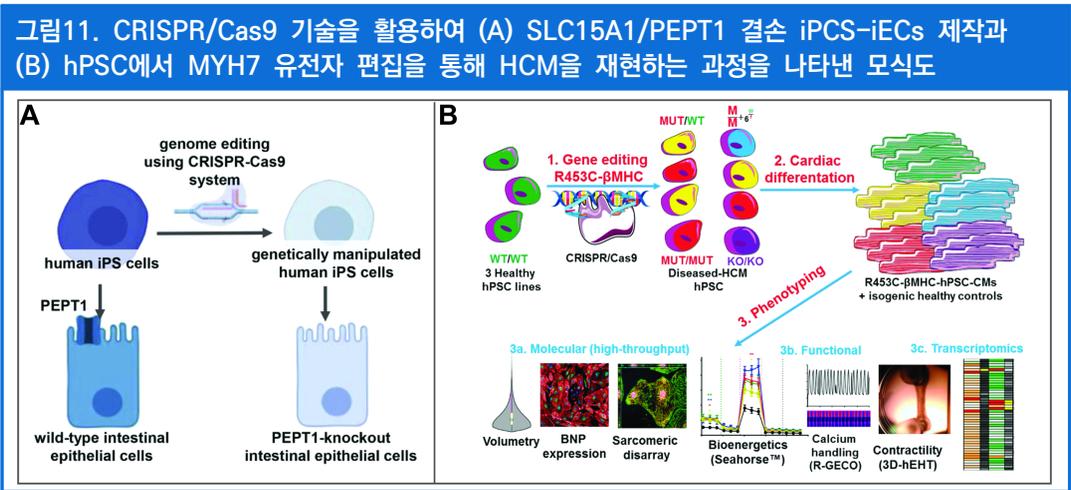
를 편집하여 세포주 라이브러리를 구축했다. 이 과정에서 HBB 유전자의 동형접합 점 돌연변이를 타겟으로 삼아 상동 재조합을 촉진했으며, 변형된 iPSCs를 적혈구로 분화시켜 베타-글로빈 단백질의 기능 복원을 확인했다.

또한, 2020년 네덜란드 Utrecht University의 Hans Clevers 연구팀은 CRISPR 기반 ABE(Adenine base editing)를 사용해 CF (Cystic Fibrosis)에서 유래된 장 오가노이드 바이오뱅크로부터 유전자 교정 세포주 라이브러리를 제작했다. 연구팀은 CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) 유전자의 특정 돌연변이를 교정하여 오가노이드에서 CFTR 기능이 복원된 것을 확인했다. 이러한 연구는 질병 특이적 유전자 돌연변이를 포함한 환자 유래 세포주를 체계적으로 아카이브하고, CRISPR/Cas 기술을 기반으로 유전자 교정 및 변형을 통해 질병 특이적 연구와 약물 개발에 활용할 수 있는 차세대 오가노이드를 구축의 중요성을 강조하고 있다.



* 출처: Geurts et al. (2020)

▶ 특정 기능 구현을 위한 세포주 선택 및 변형

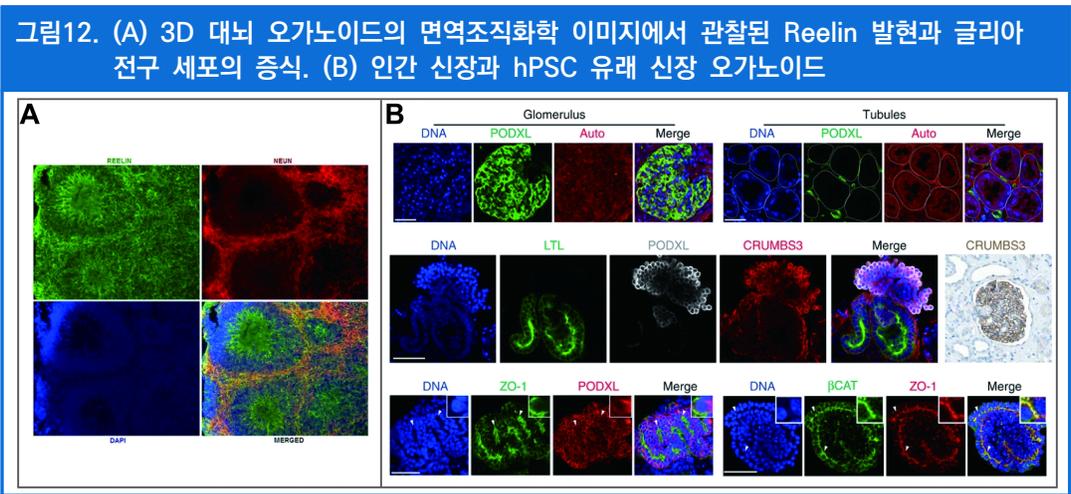


* 출처: K. Kawai et al. (2020) (A) / D. Mosqueira et al. (2018) (B)

적절한 세포주의 선택과 변형은 원하는 표현형과 기능을 구현하는 오가노이드 모델 개발에서 핵심적인 요소이다. 2020년 일본 Osaka University의 Mizuguchi Hiroyuko 연구팀은 CRISPR 기술을 사용해 PEPT1 (Peptide Transporter1) 유전체를 결핍시킨 인간 iPSC 세포주를 생성한 후, 이를 장 상피 유사세포(iPCS-iECs)로 분화시켜 PEPT1 결핍이 장 투과성과 흡수에 미치는 영향을 평가했다. 또한, 2018년 영국 the University of Nottingham의 Chris Denning 그룹은 CRISPR를 활용해 HCM (Hypertrophic Cardiomyopathy)을 in vitro에서 재현할 수 있도록 hPSC를 편집했다. 연구팀은 AT1-hiPSC, REBL-PAT-hiPSC, HUES7-hESC 세포주에서 MYH7 (Myosin Heavy Chain7) 유전자의 c.C9123T 돌연변이를 타겟으로 하여 야생형, 헤테로접합, 동형접합 돌연변이를 가진 동형접합 hPSC 라인을 생성했고, 이를 심근세포(hPSC-CMs)로 분화시켰다. 이 돌연변이 hPSC-CMs는 비대, 다핵화 증가, 근절 배열 이상, 비정상적인 칼슘처리, 대사 활성 증가, 수축력 감소 등 주요 HCM 특징을 나타냈다. 이러한 연구는 CRISPR 기술을 사용해 특정 세포 기능을 유도하는 세포주를 선택적으로 변형함으로써 in vitro에서 다양한 실험군을 제공할 가능성을 보여준다.

나아가 CRISPR/Cas 시스템은 iPSC의 유전자를 편집해 원하는 장기 기능을 모사하는 오가노이드를 생성하는 데에도 활용되고 있다. 2017년 미국 Albert Einstein College of Medicine의 Herbert M. Lachmans 연구팀은 CRISPR/Cas9 시스템을 이용해 환자 유래

iPSCs의 CHD8 (Chromodomain Helicase DNA-binding) 유전자를 이형접합으로 KO (knock-out)한 뒤, 이를 3D 대뇌 오가노이드로 분화시켰다. CHD8 KO 오가노이드의 성공적인 형성은 신경 발달에서 CHD8의 역할을 규명할 수 있게 했으며, CHD8 반수준 표현(haploinsufficiency)이 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 양극성 장애와 관련된 전사인자 TCF4 (Transcription Factor4)의 발현을 유의미하게 증가시킨다는 것을 밝혔다. 또한, 2015년 미국 Harvard Medical School의 Joseph V. Bonventre 연구팀은 CRISPR/Cas9을 적용해 신장 질환과 연관된 PODXL (Podocalyxin) 유전자 돌연변이를 도입함으로써, 질병 특이적 표현형을 나타내는 신장 오가노이드를 제작했다.



* 출처: D. Mosqueira et al. (2018) (A) / P. Wang et al. (2017) (B)

이와 같은 사례들은 오가노이드에 통합하기 위해 세포의 유전자 변형을 수행하는 데 있어 CRISPR 기술의 높은 잠재력을 보여준다. CRISPR은 유전자와 기능적 정밀도가 매우 높은 변형 세포를 제작하여 오가노이드와 같은 복잡한 시스템의 제작에 이상적인 세포를 제공하며, 이를 통해 질병 메커니즘을 밝히고 치료 표적을 탐구하는 데 기여할 수 있다.

▶ 표적 세포에서 편집 효율 증가

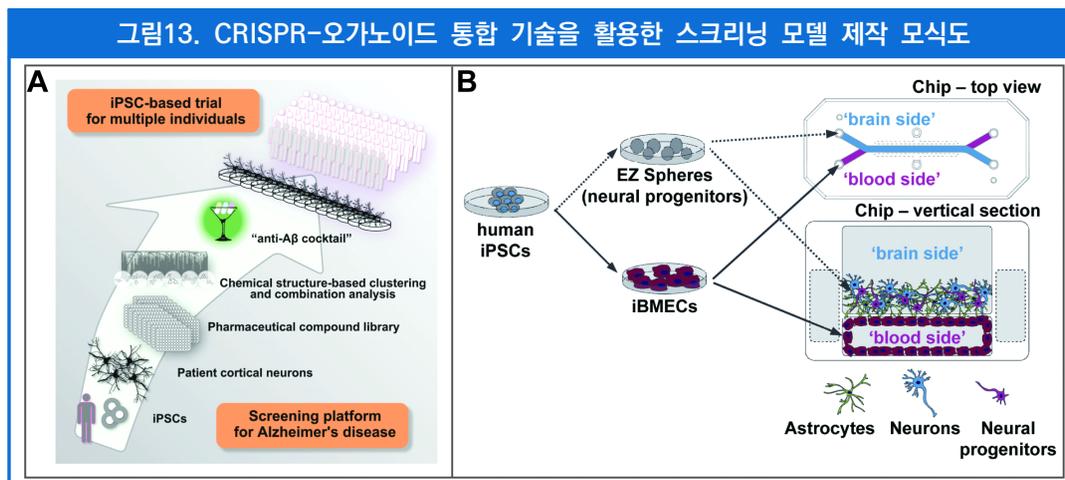
유전자 편집의 효율은 오가노이드 연구에서 질병 모델링의 정확성과 재현성을 높이는데 핵심적인 역할을 하기 때문에 중요하게 고려되어야 하는 요소이다.

2019년 미국 Harvard Medical School의 Daniel E. Bauer 연구팀은 치료적 응용을 목적으로 인간 조혈모세포(HSCs)의 편집 효율을 향상시키기 위한 전략을 제시했다. Cas9 효소의 N-말단과 C-말단에 3개의 핵위치신호(3xNLS)를 삽입하여 효소의 신속한 핵 이행과 표적 DNA 결합 능력을 강화했다. 또한, HbF (Fetal Hemoglobin) 발현을 조절하기 위해, +58 BLC11A 적혈구 증강인자를 표적으로 하는 8종의 단일 gRNA(MS-sgRNA)를 설계하였다. 그 결과, GATA1 (GATA Binding Protein1) 결합 부위를 타겟으로 한 sgRNA-1617은 가장 높은 HbF 유도를 달성했으며, HSC에서 평균 삽입/결실 비율이 84.4%, β -지중해빈혈 환자 유래 세포에서 HbF 수준이 최대 63.6%까지 증가했다. 한편, Riesenbergr 그룹은 CRISPR-Cas9 nickas (Cas9n)과 Cas12a 기술을 개발하여 TNS (Targeted Nucleotide Substitution) 효율을 개선했다. Cas9n을 이용한 전략에서는 쌍으로 구성된 gRNA를 사용해 돌연변이 부위 근처의 두 DNA 가닥에 nick을 유도하여, hiPSC에서 SLITRK1 (SLIT and NTRK-like protein1) 유전자 내 TNS 효율을 31.6% 까지 향상시켰다. Cas12a 접근법은 단일 gRNA (crRNA)를 활용하여 특정 유전자의 단일 염기 변화를 정밀하게 유도했으며, HPRT (Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase1) 유전자의 표적 부위에서 최대 20%의 편집 효율을 달성했다. 이와 같은 연구는 CRISPR/Cas 기술을 오가노이드 연구에 통합함으로써, 기존 1차 세포 및 줄기세포에 나타나는 낮은 편집 효율 문제를 해결할 가능성을 제시한다.

❖ CRISPR-오가노이드 통합 기반 다운스트림 분석

CRISPR-Cas9 시스템과 오가노이드의 통합은 특정 유전자 변형이 적용된 조직, 오가노이드, 세포 유형 등을 제공함으로써 플랫폼 내에서 약물 개발/스크리닝, 유전자 치료, 면역 반응 전략 등의 다운스트림 분석을 가능케 한다. 이 파트에서는 CRISPR-오가노이드 통합 기술이 실제 다운스트림에 활용되고 있는 연구 사례를 소개한다.

▶ 약물 개발 및 스크리닝

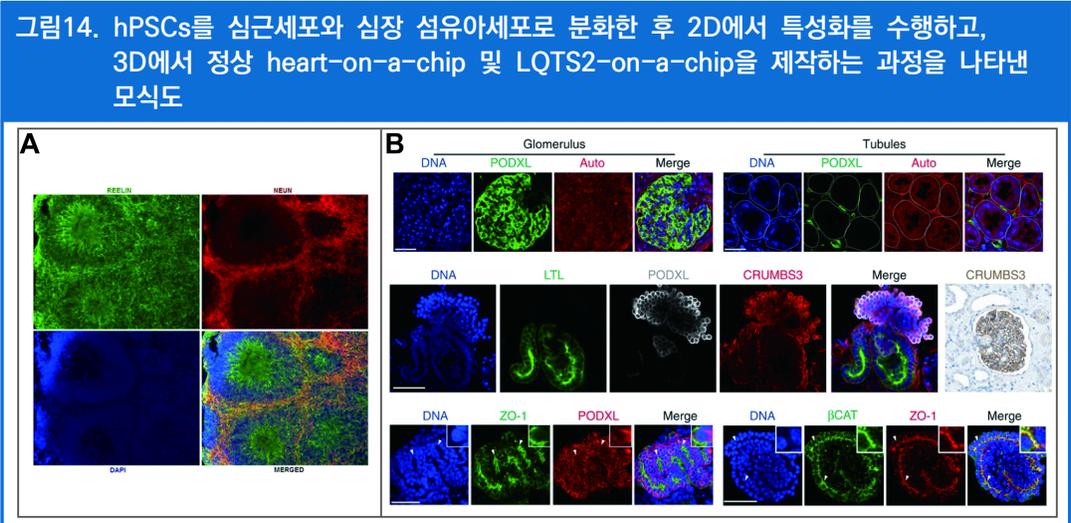


* 출처: T. Kondo et al. (2017) (A) / G.D. Vatine et al. (2019) (B)

현재 CRISPR-오가노이드 통합 기술은 다양한 질병 관련 유전자 변형 세포와 약물의 상호작용 또는 연속적인 반응을 분석하고 연구하는 데 활용되고 있다. 2017년 일본 Kyoto University의 Haruhisa Inoue 연구팀은 *in vitro* 환경에서 AD (Alzheimer's Disease)를 정밀하게 재현하는 모델을 제작하기 위해 CRISPR-오가노이드 시스템을 사용하였다. 이들은 환자 유래 iPSCs에 AD 관련 유전적 돌연변이를 도입한 뒤 이를 신경세포로 분화시켜 배양하였으며, 이를 기반으로 고처리량 화합물 스크리닝을 통해 AD의 주요 병리학적 특징인 A β (Amyloid Beta)를 억제하는 화합물을 발굴하였다. 2019년 미국 University of California, Los Angeles의 Clive Svendsen 연구팀은 CRISPR/Cas9 기술을 활용해 BBB (Blood-Brain Barrier) -on-a-chip에서 환자 유래 iPSCs의 MCT8 (Monocarboxylate Transporter8) 유전자를 편집하여 MCT8 결핍 환자에서 나타나는 갑상선 호르몬 수송 감소를 성공적으로 재현하였다. 이 모델을 활용해 다양한 약물의 BBB 통과 능력과 중추신경계 침투 정도를 평가하였다.

이외에도 CRISPR-오가노이드 통합 시스템은 유방암, 신경퇴행성 질환, 결장직장암, 비알코올성 지방간질환 등 다양한 질환에서 약물 개발 및 스크리닝 플랫폼으로 활용될 잠재력을 보여주고 있다. 특히, 2016년 네덜란드 Utrecht University의 Hugo Snippert 연구팀은 CRISPR/Cas9 기술을 이용해 hERG 수송 장애 특성을 재현한 3D 심장 조직 칩 모델을 제

작하여 다양한 약리학적 제제를 스크리닝하고 LQTS2 (Long QT Syndrome Type2) 표현형을 회복시키는 약물의 효능을 평가하였다. 그 결과, hEGR 채널 수송을 표적으로 하는 E-4031 약물 후보군이 변형된 심장 조직에서 hERG 수송 결함을 효과적으로 교정하는 것을 발견하였다.



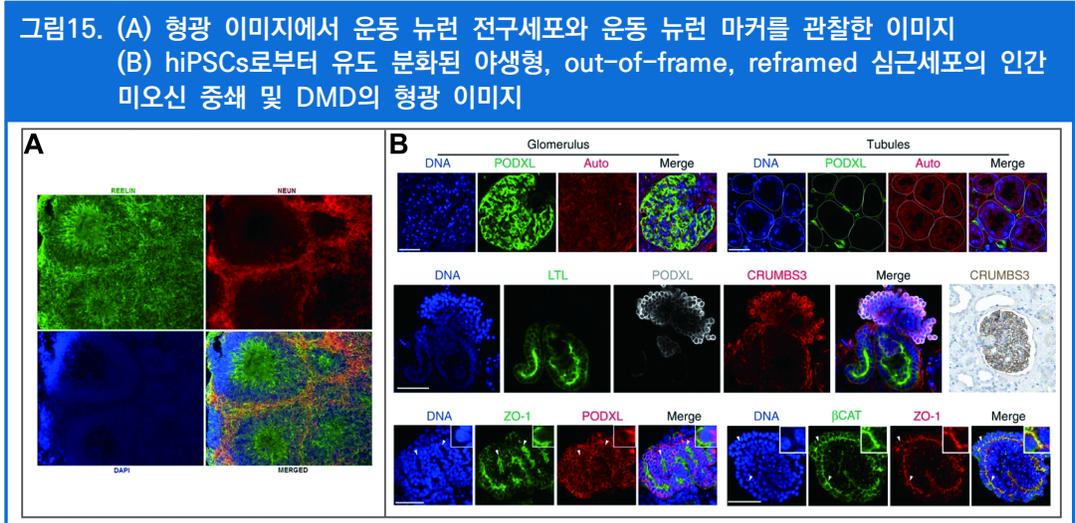
* 출처: J. Veldhuizen et al. (2022)

이와 같은 연구는 환자 맞춤형 hiPSC를 기반으로 개별화된 질병 모델을 제작하고, 특정 유전적 배경에 따라 약물 반응을 평가함으로써 개인맞춤형 의학에서 CRISPR-오가노이드 통합 기술의 잠재력을 입증하였다.

▶ 유전자 치료

오가노이드 내에서 CRISPR 기술을 활용하는 것은 질병과 관련된 유전자를 직접 수정하여 유전자 치료 응용에 적합한 모델을 만드는 것을 목표로 한다. 이 접근법은 환자 유래 세포에서 유전적 돌연변이를 교정함으로써 미세증양환경에서 치료 전략을 개발하고 검증할 수 있는 기반을 제공한다. 최근 연구들은 CRISPR-오가노이드 통합 기술을 이용해 질병 유발 유전자를 편집하고 정상적인 세포 기능을 복구함으로써 맞춤형 유전병 치료를 개발하는 데 효과적임을 보여주고 있다.

2018년 중국 Central South University의 Desheng Liang 연구팀은 CRISPR/Cpf1 시스템과 ssODN (Single-Stranded Oligodeoxynucleotide)를 결합하여 SMA (Spinal Muscular Atrophy) 환자 유래 iPSCs에서 SMN2 (Survival Motor Neuron 2) 유전자를 SMN1 (Survival Motor Neuron 1) 유전자와 유사하게 변환하는 연구를 진행했다. SMA는 SMN1 유전자 돌연변이로 인해 발생하는 신경근육질환으로, 기능이 저하된 SMN2 유전자가 질병의 중증도를 완화하는 데 기여한다. 연구팀은 SMN2 유전자에 정밀한 변이를 도입하여 iPSCs와 이로부터 분화된 운동 뉴런에서 기능성 SMN 단백질의 발현을 성공적으로 복원했다. 이 연구는 유전적 돌연변이를 교정하고 SMA 치료를 위한 유전자 치료 전략으로 활용 가능한 가능성을 제시했다. 2016년 미국 University of California, Los Angeles의 April Pyle 연구팀은 CRISPR/Cas9 기반 유전자 치료를 통해 DMD (Duchenne Muscular Dystrophy) 환자 유래 iPSCs에서 DMD (Dystrophin) 유전자를 교정했다. 연구팀은 DMD 유전자의 45-55 엑손을 표적으로 하는 gRNA를 설계하여 기능성 디스트로핀 단백질 생산을 가능하게 했다. 이후, 교정된 세포를 DMD 마우스 모델에 이식한 결과, 디스트로핀과 디스트로글리칸이 정상적으로 발현되어 DMD 치료 가능성을 입증하였다.



* 출처: M. Zhou et al. (2018) (A) / C.S. Young et al. (2016) (B)

이처럼 CRISPR-오가노이드 통합 기술은 정밀한 유전자 변형과 정상적인 세포의 기능의 회복을 통해 효과적인 치료법 개발을 가속화하며, 유전병에 치료를 위한 맞춤형 접근법을 제시할 수 있다.

◆ 면역 반응 전략

면역 반응 전략은 감염성 질환과 자가면역 질환을 포함한 다양한 질병에 대해 신체의 저항력과 회복력을 강화하고, 이를 통해 향상된 치료 효과를 이끌어내는데 필수적이다. 그러나 CRISPR-오가노이드 통합 기술을 면역 반응 전략 개발에 활용한 연구는 아직 많지 않다.

2015년 미국 University of Wisconsin의 Igor I. Slukvin 연구팀은 CRISPR-오가노이드 기술을 활용한 면역 반응 기반 유전자 치료 개발 가능성을 제시하였다. 연구팀은 CRISPR/Cas9 시스템을 사용해 CCR5 (Chemokine C-C motif Receptor 5) 유전자를 편집하였으며, 이 유전자는 HIV-1이 면역 세포에 침입하는 데 필요한 수용체를 암호화 한다. 연구팀은 CCR5가 편집된 iPSCs를 대식세포와 기타 조혈 세포로 분화시킨 뒤, CCR5-트로픽 HIV-1 바이러스를 감염시켰다. 실험 결과, CCR5 편집 iPSCs에서 유래된 대식세포는 야생형 iPSCs에서 유래된 대식세포와 달리 CCR5-트로픽 HIV-1 감염에 대해 강한 저항성을 나타냈다. 이는 CCR5 유전자가 선택적 저항성을 조절하는 역할을 한다는 것을 보여준다. 따라서, 이 연구는 CRISPR-오가노이드 통합 기술이 면역 반응 전략을 기반으로 한 유전자 치료 개발에서 유용한 도구로 활용될 수 있음을 입증하였다.

지금까지 다양한 장기를 모사한 오가노이드의 개발과 응용 분야에 대해 알아보았다. 최근 오가노이드 연구는 여러 오가노이드를 총합하여 장기 간 상호작용을 재현하는 멀티-오가노이드 플랫폼 개발로 나아가고 있다. 뇌-장축(brain-gut axis)를 모델링하거나, 간-신장 모델을 통해 약물 대사와 독성을 동시에 평가하는 연구가 진행되고 있다. 이러한 기술은 약물 개발 및 질병 병리 연구를 획기적으로 변화시킬 수 있고, 개인 맞춤형 치료를 가능하게 할 것이다.

3. 오가노이드의 한계

오가노이드 기술은 지난 10년간 많은 연구자들의 활발한 연구로 발전해왔다. 그러나 오가노이드 기술은 여전히 극복해야 할 많은 장애물이 존재한다. 3차원 오가노이드 배양 시스템 기술은 크게 발전하고 있으나, 오가노이드 프로토콜의 표준화가 부재하다. 또한 오가노이드의 기술적 한계점은 해당 기관의 전체적인 기능을 재현하지 못하며, 종종 핵심적인 구조가 부족하고 혈관 및 미생물군집의 부재로 기본 장기의 복잡성을 완벽히 재현해내기 어렵다. 또한 아직 소수의 실험실만 배양을 수행하고 실험 반복성이 낮고, 높은 가격의 성장인자와 배지 첨가제 문제로 인해 기술의 대중화가 제한되고 있다. 또한 오가노이드를 성숙 단계까지 발달시키는데까지 오랜 시간이 소요되고, 오가노이드의 부피가 증가함에 따라 영양소와 산소 획득 및 대사산물의 배출의 어려움으로 코어에서 세포 사멸 및 조직 괴사를 초래하기도 한다. 그 외에도 아래와 같은 문제들이 존재하여 이를 극복하기 위한 많은 시도들이 이루어지고 있다.

3.1. 혈관화 오가노이드의 부재

오가노이드는 특정 장기의 구조와 기능을 모방한 3차원 모델로 생리학적 연구와 질병 모델링에서 강력한 도구로 자리잡았으나 혈관화가 부재하다는 점은 여전히 주요한 한계로 지적된다. 혈관화는 조직 내 산소와 영양소 공급, 대사 노폐물 제거, 세포 간 신호 전달 등을 가능하게 하는 중요한 요소이다. 혈관 구조가 없는 오가노이드는 중심부에서 산소와 영양소가 충분히 공급되지 않아 세포가 괴사하거나 기능이 저하될 가능성이 높다. 이러한 한계는 오가노이드의 크기와 복잡성을 제한하며, 실제 장기와 동일한 가능성을 완전히 구현한다고 보기 어렵다.

오가노이드는 배양 환경에서 세포 외부로부터 산소와 영양소를 확산에 의존하여 공급받는다. 그러나 확산만으로 오가노이드의 중심부까지 충분한 산소와 영양소를 전달하기가 어려워 오가노이드의 중심부 세포가 괴사하거나 기능이 저하되어 크기를 제한받을 수 있다. 또한 혈관이 없는 오가노이드는 실제 장기의 복잡한 생리적 환경을 재현하지 못하며, 장기 특이적 기능의 정밀한 재현이 어렵고 신약 개발과 독성 연구에서 약물이 조직 내부로 균일하게 전달되지 않아 약물의 효과와 대사를 정확히 평가하기 어렵다.

3.2. 면역세포를 포함한 공동 배양 시스템의 부재

오가노이드는 발달과정에서 자발적으로 면역세포가 생성되지 않아 아직까지는 면역세포와의 상호작용이 제대로 구현되지 않는다는 한계가 있다. 면역세포는 조직의 항상성 유지, 염증 반응, 감염 방어, 암세포 감시 및 살상과 같은 다양한 병리적 과정에서 핵심적인 역할을 하며, 이를 포함 하지 않는 오가노이드는 실제 장기와 동일한 환경을 재현하는데 한계가 존재한다.

면역세포는 염증 반응과 조직 복구 과정에서 중요한 역할을 하는데, 오가노이드 모델은 이러한 면역 반응을 포함하고 있지 않으므로 염증성 질환이나 면역 체계와 관련된 질병의 병리학 적 메커니즘을 완벽히 모델링하기 어렵다. 또한 면역 반응을 유발하거나 조절하는 약물의 효능과 안전성을 평가하려면, 약물이 조직과 면역세포 간의 상호작용에 미치는 영향을 분석 할 수 있어야 한다. 따라서 오가노이드 기술의 발전을 위해서는 면역세포를 공동 배양 할 수 있는 시스템의 구축이 필요하다.

3.3. 다중 오가노이드 플랫폼의 부재

다중 오가노이드 플랫폼은 서로 다른 장기를 모방한 오가노이드를 통합하여 장기 간 상호작용을 연구할 수 있는 시스템을 의미한다. 현재 개별 오가노이드 모델은 특정 장기 구조와 기능을 연구하는데 강력한 도구로 자리잡고 있으나, 실제 체내의 환경은 여러 장기가 서로 상호작용을 통해 작동하므로 이러한 복잡한 관계를 재현하는 데 한계점이 존재한다. 따라서 인체내 순환 시스템에서 관찰할 수 있는 동역학적 특성을 이해하여 다중 오가노이드 플랫폼을 개발하는 것이 필요하다.

3.4. 오가노이드 프로토콜 표준화의 부재

아직까지는 연구실마다 사용하는 배양조건(배양액, 성장 인자 농도, 배양 시간 등)이 상이하 며, 설사 배양조건은 동일하더라도 배양환경의 편차가 존재하여 동일한 오가노이드를 제작하더라도 세포 구성, 기능적 특성, 생리적 반응이 다를 수 있다. 표준화된 프로토콜의 부재는 상업

적 오가노이드 생산과 임상 적용을 제한한다. 따라서 약물 개발 과정에서 오가노이드 플랫폼을 적용하기 위해서는 규제 기관이 요구하는 신뢰성과 재현성을 확보하기 위해 배양 프로토콜 표준화가 필수적이다.

3.5. 데이터 분석에서의 휴먼 에러

오가노이드 실험 결과 데이터 분석은 복잡한 과정을 포함하므로 인간이 객관적으로 분석할 필요가 있다. 그러나 데이터 분석 과정에서 발생할 수 있는 휴먼 에러는 분석의 신뢰성과 정확성을 떨어뜨리고, 잘못된 결론으로 이어질 수 있다. 휴먼에러는 데이터 수집 단계, 데이터 정제 및 처리 단계, 분석 단계, 결과 해석 및 시각화 단계에서 발생 할 수 있는데 각 단계에서 자동화 시스템을 적용하여 분석할 필요가 있다.

3.6. 윤리적 문제점

오가노이드 기술의 임상 및 상업적 응용은 개인화된 치료와 맞춤형 치료 약물 개발에서 큰 잠재력을 가지고 있으나, 환재 유래 세포를 사용하는 과정에서 개인정보 보호와 동의 문제, 그리고 상업적 이익의 공정한 분배가 논란이 될 수 있다. 또한 오가노이드 기술이 발전함에 따라 비윤리적 또는 불법적 목적으로 사용될 가능성이 있어 관련 내용에 대한 법제화가 필요하다.

4. 극복 방안

오가노이드 기술은 정밀 의학, 질병 모델링, 신약 개발에 중요한 도구로 자리 잡고 있다. 그러나 현재 오가노이드 연구는 혈관화 부족, 면역 체계 재현의 한계, 그리고 표준화 및 장기적 배양 시스템 개발 부족 등 여러 도전에 직면해 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 다양한 구체적이고 종합적인 방안들이 제시되고 있다.

4.1. 혈관화된 오가노이드 개발

혈관화는 오가노이드 내에서 영양소와 산소를 세포에 전달하고 대사산물을 제거하는 데 필수적인 요소로, 이를 통해 오가노이드의 생존성과 기능을 향상시키는 것이 주요 목표이다. 혈관 내피 세포(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs) 또는 유도 내피 전구세포를 오가노이드에 포함하여 혈관 구조를 형성하는데 활용할 수 있다. 내피 세포는 세포 간 연결 및 혈관 투과성을 조절하는 데 중요한 역할을 하며, 이를 통해 산소와 영양소 전달이 활성화된다. 예를 들어, 뇌 오가노이드에서는 내피 세포를 포함하여 혈액-뇌 장벽(BBB)을 재현할 수 있으며, 폐 오가노이드에서는 산소 교환을 촉진하는 혈관 구조를 형성할 수 있다. 또한, 최신 3D 바이오프린팅 기술은 복잡한 혈관 네트워크를 정밀하게 재현하는 데 중요한 도구로 사용된다. 생체 적합성 바이오잉크를 활용해 내피 세포, 평활근 세포, 그리고 세포외기질(ECM)을 정밀하게 배치하면 실제 혈관과 유사한 구조를 형성할 수 있다. 예를 들어, 다중 재료 바이오프린팅(Multi-material Bioprinting)을 통해 간 오가노이드에 복잡한 혈관 네트워크를 도입하거나, 심장 오가노이드에서는 혈류 흐름을 재현하는 동맥 구조를 형성할 수 있다. 더불어, 성장인자(예: VEGF, FGF2)를 배양액에 첨가하여 내피 세포가 자가조직화된 혈관 네트워크를 형성하도록 유도하는 방식은 혈관화의 자연스러운 형성을 촉진하며, 오가노이드의 생리적 환경을 더욱 정교하게 재현할 수 있다.

4.2. 면역세포를 포함한 공동 배양 시스템 구축

면역 반응은 생체 환경에서 중요한 요소로 작용하며, 이를 반영하기 위해 면역세포를 포함한 오가노이드 개발이 필수적이다. 예를 들어, T세포, 대식세포, 자연 살해 세포(NK cells)와 같은 면역세포를 오가노이드에 포함하면 면역 반응을 연구할 수 있다. 암 오가노이드에 T세포를 공동 배양하면 암세포와 면역세포 간의 상호작용을 분석할 수 있으며, 이는 면역 치료제 개발에 중요한 정보를 제공한다. 더 나아가, 염증성 질환 연구를 위해 사이토카인(IL-6, TNF- α 등)을 처리하여 염증 반응을 유도하고, 면역-오가노이드 간의 역동적 반응을 관찰할 수 있다. 예를 들어, 장 오가노이드에 대식세포를 포함하고 염증을 유도하면 염증성 장질환(IBD) 모델을 생성할 수 있으며, 이를 통해 약물의 염증 억제 효과를 평가할 수 있다. 또한,

암 오가노이드와 면역세포를 결합하여 종양의 면역 환경을 재현하는 모델을 구축하면 면역관문억제제와 같은 항암 치료제의 효능을 평가하는 데 유용하다.

4.3. 다중 오가노이드 플랫폼 구축

인체의 복잡한 생리학적 메커니즘을 재현하려면 장기 간 상호작용을 통합적으로 모사할 수 있는 다중 오가노이드 플랫폼이 필요하다. 이를 위해 장기칩 기술을 활용하여 오가노이드를 미세 유체 채널로 연결하면, 각 장기의 독립적인 환경을 유지하면서도 상호작용을 재현할 수 있다. 예를 들어, 간-심장-신장 오가노이드를 연결하여 약물 대사과 독성을 평가하는 플랫폼을 설계할 수 있다. 이 플랫폼은 신약 개발 과정에서 약물 대사산물이 다른 장기에 미치는 영향을 분석하는 데 유용하다. 또한, 미세 유체 시스템을 활용하여 영양소, 산소, 약물을 정밀하게 전달하며, 장기 간 상호작용을 조절할 수 있다. 예를 들어, 폐 오가노이드와 간 오가노이드를 연결하여 폐에서 생성된 대사산물이 간에 미치는 영향을 분석하는 실험이 가능해진다.

4.4. 표준화된 프로토콜 개발

오가노이드 연구의 재현성을 높이기 위해 배양 조건을 표준화하는 것이 중요하다. 배양액의 조성, 산소 농도, pH, 온도 등을 명확히 정의함으로써 실험 간의 변동성을 최소화할 수 있다. 예를 들어, 뇌 오가노이드 배양 시 5%의 저산소 환경을 설정하면 뇌 발달 초기의 환경을 모사할 수 있다. 또한, 다양한 오가노이드 연구 데이터를 통합한 글로벌 데이터베이스를 구축하면 연구자 간 협력이 촉진되고, 실험 데이터의 비교 및 재현이 용이해진다. 예를 들어, 특정 약물의 독성 데이터를 공유함으로써 신약 개발 초기 단계에서 효율성을 높일 수 있다.

4.5. AI 및 머신러닝 활용

AI와 머신러닝 알고리즘은 오가노이드 연구를 정밀하게 분석하고 최적화하는 데 강력한 도구로 작용한다. 예를 들어, AI 기반 모델을 활용하면 배양 조건을 최적화하거나, 암 오가노이드 데이터를 기반으로 약물 독성을 예측할 수 있다. 이러한 기술은 대규모 데이터 분석을 통해 연구의 효율성과 정확성을 향상시킬 수 있다. 또한, 약물 반응 데이터를 학습한 머신러닝

모델은 특정 약물의 효능과 독성을 사전에 평가하는 데 유용하며, 이는 신약 개발 과정에서 시간과 비용을 절감하는 데 크게 기여할 수 있다.

4.6. 장기적 배양 시스템 개선

오가노이드의 장기적인 생존성과 기능성을 유지하기 위해 미세 유체 바이오리액터를 활용할 수 있다. 바이오리액터는 영양소 공급, 산소 전달, 폐기물 제거를 최적화하여 장기적인 배양 환경을 제공한다. 예를 들어, 간 오가노이드에 바이오리액터를 적용하면 대사 활동을 장기간 유지할 수 있다. 또한, 세포외기질(ECM) 성분을 모방한 맞춤형 하이드로젤은 세포 부착, 이동, 분화를 촉진하며, 오가노이드의 생리적 환경을 정교하게 재현할 수 있다. 예를 들어, 심장 오가노이드에 전도성 하이드로젤을 사용하면 심근세포의 전기적 활동을 강화할 수 있다.

4.7. 윤리적 고려 사항 개발

오가노이드 연구에서 윤리적 문제를 해결하기 위해 국제적으로 통용되는 규제와 가이드라인을 마련하는 것이 중요하다. 예를 들어, 인간 유래 세포를 활용한 연구는 윤리심의위원회(IRB)의 승인을 필수적으로 요구할 수 있다. 아울러, 오가노이드 연구의 필요성과 중요성을 대중에게 알리고 연구의 투명성을 강조함으로써 사회적 수용성을 높이는 것도 필수적이다. 예를 들어, 희귀 질환 치료에 오가노이드 기술이 어떻게 기여할 수 있는지 구체적인 사례를 공유하여 대중적 공감대를 형성할 수 있다.

4 결론

오가노이드 기술은 관련 기술들의 발전과 결합하여 더욱 빠르게 발전하고 있다. 이미징 기술의 발전은 대규모로 배양된 오가노이드를 더욱 정밀하고 고속으로 분석할 수 있게 하며, 유전자 편집 기술은 질환의 정밀 모사와 유전질환의 치료기술의 발전을 가속화하고 있다. 이러한 기술적인 지원외에도 제도적 및 규제적인 부분에서 많은 지원이 이루어지고 있는데, 대체시험법의 확립에 대한 규제기관의 관심과 지원은 오가노이드가 실제 대체시험에 활용될 가능성을 높이고 있다. 제약회사에서도 널리 오가노이드를 활용하고 있는 점을 볼 때 오가노이드의 시장성 또한 높다고 할 수 있다. 다방면의 발전과 지원으로 오가노이드가 기초 연구뿐 아니라 약물 개발에도 널리 활용될 수 있기를 기대해 본다.

저자소개

김홍남(Kim, Hong Nam)

- | | |
|-------------------------|--|
| · 서울대학교 기계항공공학 학사/석사/박사 | · (現) 한국과학기술연구원 책임연구원
· (前) 한국과학기술연구원
박사후연구원/연구원/선임연구원 |
|-------------------------|--|

참고문헌

〈국내문헌〉

- 1) 박봉현, 유연실, "오가노이드 기술의 활용 및 미래", 한국바이오협회, 한국바이오경제연구센터, 2024. 한국생명공학연구원 오가노이드 워킹그룹, "첨단의약품 개발을 위한 오가노이드 기술", KRIBB 워킹그룹 이슈페이퍼 제8호, 2024.
- 2) 최경석 (2021). "인간 뇌 오가노이드 연구의 윤리적·법적 쟁점", 생명윤리정책연구 제14권 제2호.

〈국외문헌〉

- 1) A. Pickar-Oliver, C.A. Gersbach. 2019. "The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications". Nature reviews Molecular cell biology. 20:490-507.
- 2) B.S. Freedman, C.R. Brooks, A.Q. Lam, H. Fu, R. Morizane, V. Agrawal, A.F. Saad, M.K. Li, M.R. Hughes, R.V. Werff. 2015. "Modelling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids". Nature communications 6(8715):1-13.
- 3) C.S. Verissimo, R.M. Overmeer, B. Ponsioen, J. Drost, S. Mertens, I. Verlaan-Klink, B.v. Gerwen, M. van der Ven, M.v.d. Wetering, D.A. Egan. 2016. "Targeting mutant RAS in patient-derived colorectal cancer organoids by combinatorial drug screening" elife 5(e18489):1-26.
- 4) C.S. Young, M.R. Hicks, N.V. Ermolova, H. Nakano, M. Jan, S. Younesi, S. Karumbayaram, C. Kumagai-Cresse, D. Wang, J.A. Zack. 2016. "A single CRISPR-Cas9 deletion strategy that targets the majority of DMD patients restores dystrophin function in hiPSC-derived muscle cells". Cell stem cell 18:533-540.

- 5) D. Hendriks, J.F. Brouwers, K. Hamer, M.H. Geurts, L. Luciana, S. Massalini, C. López-Iglesias, P.J. Peters, M.J. Rodríguez-Colman, S. Chuva de Sousa Lopes. 2023. "Engineered human hepatocyte organoids enable CRISPR-based target discovery and drug screening for steatosis". *Nature Biotechnology* 41:1567–1581.
- 6) D. Mosqueira, I. Mannhardt, J.R. Bhagwan, K. Lis-Slimak, P. Katili, E. Scott, M. Hassan, M. Prondzynski, S.C. Harmer, A. Tinker. 2018. "CRISPR/Cas9 editing in human pluripotent stem cell–cardiomyocytes highlights arrhythmias, hypocontractility, and energy depletion as potential therapeutic targets for hypertrophic cardiomyopathy". *European heart journal* 39:3879–3892.
- 7) De Jongh, D., Massey, E. K., & Bunnik, E. M. (2022). Organoids: a systematic review of ethical issues. *Stem Cell Research & Therapy*,13(1), 337.
- 8) Fligor, C. M., Langer, K. B., Sridhar, A., Ren, Y., Shields, P. K., Edler, M. C., ... & Meyer, J. S. (2018). Three-dimensional retinal organoids facilitate the investigation of retinal ganglion cell development, organization and neurite outgrowth from human pluripotent stem cells. *Scientific reports*,8(1), 14520.
- 9) G.D. Vatine, R. Barrile, M.J. Workman, S. Sances, B.K. Barriga, M. Rahnama, S. Barthakur, M. Kasendra, C. Lucchesi, J. Kerns. 2019. "Human iPSC-derived blood–brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications". *Cell stem cell* 24(e1006):995–1005.
- 10) H. Kang, P. Minder, M.A. Park, W.–T. Mesquitta, B.E. Torbett, I.I. Slukvin. 2015. "CCR5 disruption in induced pluripotent stem cells using CRISPR/Cas9 provides selective resistance of immune cells to CCR5-tropic HIV-1 virus". *Molecular Therapy–Nucleic Acids* 4:1–10.

- 11) Hattori, N. (2014). Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Movement Disorders*, 2(29), 185–185.
- 12) J. Veldhuizen, H.F. Mann, N. Karamanova, W.D. Van Horn, R.Q. Migrino, D. Brafman, M. Nikkhah. 2022. “Modeling long QT syndrome type 2 on-a-chip via in-depth assessment of isogenic gene-edited 3D cardiac tissues”. *Science Advances* 8(eabq6720):1–15.
- 13) J.D. Sander, J.K. Joung. 2014. “CRISPR-Cas systems for genome editing, regulation and targeting”. *Nature biotechnology* 32:347–355.
- 14) K. Kawai, R. Negoro, M. Ichikawa, T. Yamashita, S. Deguchi, K. Harada, K. Hirata, K. Takayama, H. Mizuguchi. 2020. “Establishment of SLC15A1/PEPT1-knockout human-induced pluripotent stem cell line for intestinal drug absorption studies”. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 17:49–57.
- 15) K.S. Makarova, D.H. Haft, R. Barrangou, S.J. Brouns, E. Charpentier, P. Horvath, S. Moineau, F.J. Mojica, Y.I. Wolf, A.F. Yakunin. 2011. “Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems”. *Nature Reviews Microbiology* 9:467–477.
- 16) Kim, S., Min, S., Choi, Y. S., Jo, S. H., Jung, J. H., Han, K., ... & Cho, S. W. (2022). Tissue extracellular matrix hydrogels as alternatives to Matrigel for culturing gastrointestinal organoids. *Nature communications*, 13(1), 1692.
- 17) Lawlor, K. T., Vanslambrouck, J. M., Higgins, J. W., Chambon, A., Bishard, K., Arndt, D., ... & Little, M. H. (2021). Cellular extrusion bioprinting improves kidney organoid reproducibility and conformation. *Nature materials*, 20(2), 260–271.
- 18) Lee, J., Van Der Valk, W. H., Serdy, S. A., Deakin, C., Kim, J., Le, A. P., & Koehler, K. R. (2022). Generation and characterization of hair-bearing skin organoids from human pluripotent stem

- cells. *Nature protocols*, 17(5), 1266–1305.
- 19) Li, C. (2022). Strengthening regulations, recent advances and remaining barriers in stem cell clinical translation in China: 2015–2021 in review. *Pharmacological Research*, 182, 106304.
 - 20) Luo, D., Xu, Z., Wang, Z., & Ran, W. (2021). China's Stem Cell Research and Knowledge Levels of Medical Practitioners and Students. *Stem Cells International*, 2021(1), 6667743.
 - 21) M. Rönspies, A. Dorn, P. Schindele, H. Puchta. 2021. "CRISPR–Cas–mediated chromosome engineering for crop improvement and synthetic biology". *Nature plants* 7:566–573.
 - 22) M. Zhou, Z. Hu, L. Qiu, T. Zhou, M. Feng, Q. Hu, B. Zeng, Z. Li, Q. Sun, Y. Wu. 2018. "Seamless genetic conversion of SMN2 to SMN1 via CRISPR/Cpf1 and single–stranded oligodeoxynucleotides in spinal muscular atrophy patient–specific induced pluripotent stem cells". *Human gene therapy* 29:1252–1263.
 - 23) M.H. Geurts, E. de Poel, G.D. Amatngalim, R. Oka, F.M. Meijers, E. Kruisselbrink, P. van Mourik, G. Berkers, K.M. de Winter–de Groot, S. Michel. 2020. "CRISPR–based adenine editors correct nonsense mutations in a cystic fibrosis organoid biobank". *Cell stem cell* 26(e507):503–510.
 - 24) P. Wang, R. Mokhtari, E. Pedrosa, M. Kirschenbaum, C. Bayrak, D. Zheng, H.M. Lachman. 2017. "CRISPR/Cas9–mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in cerebral organoids derived from iPS cells". *Molecular autism* 8:1–17.
 - 25) Qu, M., Xiong, L., Lyu, Y., Zhang, X., Shen, J., Guan, J., ... & Deng, H. (2021). Establishment of intestinal organoid cultures modeling injury–associated epithelial regeneration. *Cell research*, 31(3), 259–271.

- 26) S. Riesenberg, T. Maricic. 2018. "Targeting repair pathways with small molecules increases precise genome editing in pluripotent stem cells". *Nature communications* 9(2164):1–9.
- 27) Sorrentino, G., Rezakhani, S., Yildiz, E., Nuciforo, S., Heim, M. H., Lutolf, M. P., & Schoonjans, K. (2020). Mechano-modulatory synthetic niches for liver organoid derivation. *Nature communications*, 11(1), 3416.
- 28) T. Kondo, K. Imamura, M. Funayama, K. Tsukita, M. Miyake, A. Ohta, K. Woltjen, M. Nakagawa, T. Asada, T. Arai. 2017. "iPSC-based compound screening and in vitro trials identify a synergistic anti-amyloid combination for Alzheimer's disease". *Cell reports* 21:2304–2312.
- 29) X. Huang, Y. Wang, W. Yan, C. Smith, Z. Ye, J. Wang, Y. Gao, L. Mendelsohn, L. Cheng. 2015. "Production of gene-corrected adult beta globin protein in human erythrocytes differentiated from patient iPSCs after genome editing of the sickle point mutation". *Stem cells* 33:1470–1479.
- 30) Y. Wu, J. Zeng, B.P. Roscoe, P. Liu, Q. Yao, C.R. Lazzarotto, K. Clement, M.A. Cole, K. Luk, C. Baricordi. 2019. "Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells". *Nature medicine* 25:776–783.
- 31) Y.I. Wang, C. Carmona, J.J. Hickman, M.L. Shuler. 2018. "Multiorgan microphysiological systems for drug development: strategies, advances, and challenges". *Advanced healthcare materials* 7 (1701000):1–29.
- 32) Yang, S., Hu, H., Kung, H., Zou, R., Dai, Y., Hu, Y., ... & Li, F. (2023). Organoids: The current status and biomedical applications. *MedComm*, 4(3), e274.

〈기타문헌〉

- 1) Hello DD. (2024). "인공지능 음성합성 기술 악용 사례,"
<https://www.hellodd.com/news/articleView.html?idxno=103976>
- 2) Medical Times. (2024). "학생들에게 마약탄 음료 나눠주는 사건 발생."
<https://www.medicaltimes.com/Users/News/NewsView.html?ID=1159602>
- 3) Medigate News. (2023). 줄기세포 임상 연구의 법적 규제 필요성.
<https://medigatenews.com/news/1045055968>
- 4) MPharm Edaily. (2022). "첨단 바이오 융합 기술,"
<https://mpharm.edaily.co.kr/News/Read?newsId=01787606632493904&mediaCodeNo=257>
- 5) Organoid RX. "Drug evaluation platform,"
<https://organoidrx.com/kor/drug-evaluation-platform-1>
- 6) Science Times. (2020). 한국 줄기세포 연구 동향과 윤리적 고려.
<https://www.sciencetimes.co.kr/nscvrg/view/menu/248?searchCategory=220&nscvrgSn=213629>
- 7) Science Times. (2022). "오가노이드 관련 최신 연구 동향."
<https://www.sciencetimes.co.kr/nscvrg/view/menu/251?searchCategory=223&nscvrgSn=248304>
- 8) 닥터스뉴스. (2017). 마약 검출 기술 개발 시급, 검거 현장에서 활용 기대.
<https://www.docdocdoc.co.kr/news/articleView.html?idxno=1038844>
- 9) 약업닷컴. (2021). "바이오산업 주요 이슈,"
<http://m.yakup.com/news/index.html?mode=view&pmode=&cat=&cat2=&nid=264699>

융합정책

국가 단위 융합 수준 측정 방법과 사례

최진욱

한국과학기술연구원 정책기획팀 선임연구원

1 서론

측정은 현대 자연과학의 발전을 이끈 가장 기본적인 행위다. 연구자의 상상 속에서 이루어지는 사고 실험을 벗어나, 이론의 타당성 검증과 현상에 대한 보다 정확한 이해와 예측에는 반드시 측정이란 활동이 필요하다.

정책연구를 포함한 사회과학도 예외는 아니다. 정책 수립부터 평가까지의 과정이 합리적으로 이루어지는 데는 정책 대상에 대한 정확한 측정이 필수다. 그러나, 정책연구에서 측정은 생각보다 더 까다로운 문제다. 물리적으로 상당히 명확히 정의되는 대상을 다루는 자연과학과는 달리, 연구 대상이 추상적이고 다차원적인 개념(예 : 융합연구)인 경우가 많아서다. 더욱이, 해당 개념은 고정된 진리가 아니라 연구의 발전과 사회적 요구에 대응해 지속해서 변화한다¹⁾. 때로는 개념의 정의가 정교해지기도 하지만, 많은 경우 다양한 사회 현상에 확대 적용되면서 그 의미가 복잡해진다. 개념의 측정에 필요한 지표 역시 달라지기 마련이다.

1) 예를 들어, 과거 경제 발전 개념의 핵심은 경제 규모의 성장이었다. 따라서, 국내총생산(GDP) 등 경제 규모에 대한 지표가 경제 발전의 수준을 측정하는 대표적인 방식으로 여겨졌다. 그러나 경제 발전의 의미가 삶의 질을 고려한 개념으로 확장되면서, 최근에는 국가 경제 규모뿐 아니라 지속가능성, 삶의 만족도 등 다양한 사회적 측면을 나타내는 지표들이 경제 발전 수준 측정에 함께 사용되고 있다.

반복 실험이 매우 제한된다는 점도 문제를 가중한다. 일반적으로 정책연구는 실험을 통해 통제된 상황에서 필요한 데이터를 직접 생성하기 어렵다. 그 결과 같은 개념을 다룬 연구들도 전혀 다른 맥락에서 수집된 데이터를 사용하는 경우가 빈번하다. 더욱이 연구마다 가용한 데이터에 따라 서로 다른 형태의 지표를 활용할 때도 많다. 연구 결과를 정책 수립의 객관적 근거로 활용하기에 앞서, 관련 개념과 측정 지표의 발전과정에 대한 충분한 이해가 필요한 이유다.

융합연구는 현대 사회가 직면한 복잡하고 다층적인 문제를 해결하고 파괴적 혁신을 창출하는 핵심적 수단이다. 그 필요성과 잠재적 가치로 인해 국내 과학기술정책 분야에서도 중요 화두로 자리 잡은 지 오래다. 동시에 융합이라는 용어가 여러 분야에서 다양한 의미로 사용됨에 따라, 융합연구의 개념 및 측정 지표에 관한 심도 있는 논의가 더욱 필요해졌다. 「4차 융합연구개발 활성화 기본계획」이 처음으로 융합지수 개발을 화두로 던진 배경이다.

이런 맥락에서 본 원고는 융합연구의 개념과 이를 측정하기 위한 그간의 노력을 살펴보고, 최근 과학 및 기술 융합 수준의 국제적 비교를 시도한 KIST & KISTI(2024)의 연구를 소개하고자 한다. 구체적으로 이어지는 장에서는 융합연구에 대한 다양한 정의를 살펴보고, 해당 개념을 측정하는 대표적인 지표들에 대해 논의한다. 이후에는 KIST & KISTI(2024)가 구축한 글로벌 융합연구환경 데이터를 소개하고 이를 활용해 주요국들의 융합 수준과 변화 추이를 살펴본다. 마지막 장에서는 향후 연구의 발전 방향에 대해 간략히 논의한다.

2. 융합연구의 개념

융합연구의 개념은 관련 논의가 발전함에 따라 다양한 형태로 변화해 왔다. 통상 융합연구는 서로 다른 분야의 지식을 결합해 새로운 지식, 기술, 또는 가치를 창출하는 연구 형태를 뜻한다. 그러나 연구(혹은 정책)의 맥락에 따라, 융합연구 개념을 구성하는 분야의 의미, 지식 결합의 방식, 목표 결과의 수준에 대한 구체적인 정의는 매우 다른 경우가 많다. 융합 수준 측정 에 관한 논의에 앞서 융합연구 유형에 대한 이해가 필요한 이유다.

융합연구의 가장 일반적인 분류는 다학제(Multi-disiplinary), 학제간(Inter-disiplinary), 초학 제(Transdisciplinary) 연구로 구분하는 것이다(e.g., Morton et al., 2015). 해당 분류는 서로 다른 분야 간 연구 협력의 방식 및 수준을 기준으로 융합연구의 유형을 나눈다.

먼저 다학제 연구란 공동의 연구 목표 달성을 위해 서로 다른 분야의 연구자가 병렬적으로 협력하는 연구 방식을 뜻한다. 여기서 병렬적이란 문제 해결 과정에서 분야별로 독립적인 연구를 수행 후 그 결과만을 결합한다는 의미다. 다양한 분야가 공통의 문제 해결을 위해 협력한다는 점에서, 참여 주체의 다양성은 융합의 수준을 판단하는 가장 중요한 기준이 된다. 반면, 분야 간 경계를 넘어서는 지식 통합 여부는 크게 고려되지 않는다.

학제간 연구는 연구에 다양한 분야의 연구자가 참여하는 것을 넘어, 문제 해결을 위해 서로 다른 분야의 지식을 실제 결합하는 연구 방식을 말한다. 이는 분야 간 형식적 협력에서 벗어나, 문제 해결 과정에서 다양한 지식 간 통합을 강조한다는 점에서 다학제 연구와 차이가 있다. 또한, 연구가 분야 간 경계를 넘나들며 진행되기 때문에, 그 과정에서 예상치 못한 실험적 결과나 새로운 형태의 지식이 나타나는 경우가 많다. 그 결과, 학제간 연구는 종종 연구 패러다임의 변화나 새로운 분야가 탄생하는 시발점이 되기도 한다. 생물학, 물리학, 공학의 학제간 연구에서 비롯된 현대 신경과학이 대표적인 사례다. 현재 정책 현장에서 가장 널리 사용되는 융합연구 개념 중 하나로, 미국 국립과학재단(NSF) 및 국내 「융합연구개발 활성화 기본계획(2차, 3차)」이 채택한 융합연구 정의와도 맥락을 같이 한다. 분야 간 지식 통합을 강조한 개념이기 때문에, 융합 수준 측정에서도 연구 과정에서 얼마나 많은 그리고 다양한 분야 사이에서

지식 간 결합이 이루어졌는지를 판단하는 것이 핵심이 된다.

초학제적 연구는 한 걸음 더 나아가, 연구 과정에 과학자뿐 아니라 다양한 이해관계자(e.g., 정책 결정자, 지역사회 등)가 참여해 현실 사회 문제를 함께 해결하는 것을 목표로 한다. 문제 해결을 위해 분야 간 지식 통합을 강조하는 점은 학제간 연구와 유사하나, 다음 두 가지 측면에서 차이가 있다. 먼저, 학계 외의 현장 지식의 활용을 중요시한다. 둘째, 연구 주제가 과학과 사회 사이의 긴밀한 협력이 필요한 현실 문제인 경우가 다수이며, 연구 목표 역시 새로운 지식 창출을 넘어 실제 문제 해결 방안 마련에 초점을 두는 경우가 많다. 기후위기, 고령사회, AI의 윤리적 활용 등 국가·사회적 문제 해결에 대한 수요가 높아지면서, OECD 등 국제기구가 주목하는 융합연구의 새로운 접근법이다. 실제로 아프리카 등 보건의료 환경이 열악한 지역에서 의학·보건학, 사회·교육·정책학, 지역사회 전문가 간 협력을 통해 실효성 높은 해결책을 마련한 사례가 다수 존재한다. 다만 과학과 현장 지식의 결합, 실제 문제 해결책 제시 여부까지 포함하는 포괄적 개념이라, 국가별·시기별 비교를 위한 지표 구축에는 어려움이 있을 수 있다.

이 밖에도 융합연구를 융합의 대상을 기준으로 분류하는 경향도 존재한다. 예를 들어, 과학 융합, 기술 융합, 시장 융합, 산업 융합 등 융합이 일어나는 영역에 따른 분류가 대표적이다 (e.g., Curran & Leker, 2011). 이런 접근은 융합 수준의 정량화에 있어, 앞선 분류와 상호 보완적인 관계를 이룬다. 실제 융합 수준을 측정하기 위해서는 “무엇이 융합인가”에 대한 정의 뿐만 아니라 “어디서 융합이 일어나는가”에 대한 구체적인 기준도 함께 필요하기 때문이다.

3. 융합 수준의 측정

융합 수준 측정에 대한 기존 논의는 융합을 여러 분야 지식 간 통합의 과정으로 이해하고 이를 논문과 특허의 서지·인용 정보를 활용해 정량화하는 시도가 주를 이루었다. 앞서 살펴본 융합연구의 정의를 적용해 본다면, 기존 연구는 융합 방식의 측면에서는 학제간 연구의 정의를 채택하고, 융합 대상의 측면에서는 과학 및 기술 융합의 개념을 사용했다고 볼 수 있다. 다만, 실제 융합 수준 측정에는 과정마다 몇 가지 다른 접근법이 존재한다.

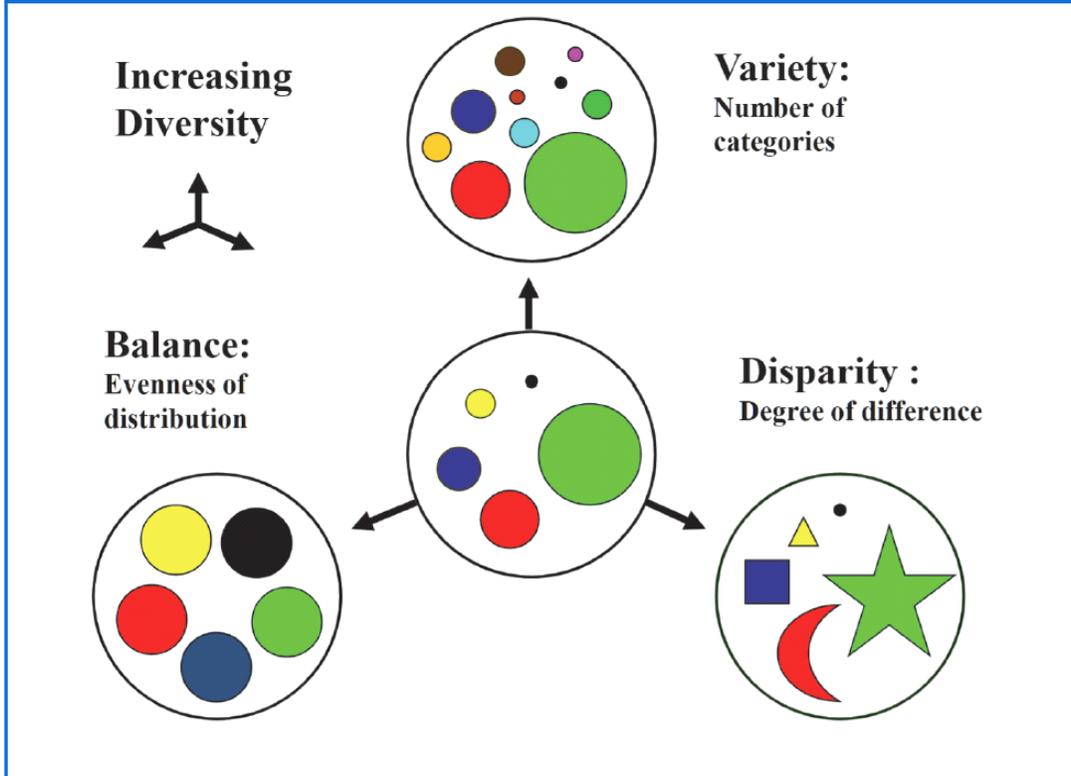
먼저, 융합연구가 수행되는 영역(이하 “융합 활동 분야”) 및 해당 연구에 활용되는 기존 지식의 집합(이하 “지식 기반”)을 분류할 기준이 필요하다. 일반적으로 과학, 기술 및 산업을 분류

하는 두 가지 접근법(하향식 및 상향식)이 주로 사용된다. 먼저, 하향식 접근법은 사전에 정의된 분류체계에 따라 이종 분야를 분류하는 것을 뜻한다. Web of Science(WoS), SCOPUS 등 글로벌 서지정보회사의 과학 분야 분류나 WIPO의 국제특허분류(IPC), 통계청의 한국표준산업분류(KSIC) 등이 대표적인 예다. 기존 합의된 분류체계를 사용하기 때문에, 광범위한 분야를 상당히 일관된 기준으로 분석할 수 있다는 장점이 있다. 다만, 새롭게 부상하는 분야 등에 대한 정보를 적시에 반영하기 어렵다는 한계 또한 존재한다. 반면, 상향식 접근법은 데이터를 토대로 연구자가 직접 분야의 범위와 분류를 새롭게 정의하는 방식이다. 예를 들어 논문, 특허, 기업의 사업보고서 등에서 키워드를 추출한 후, 이를 네트워크 분석을 통해 유의미한 군집으로 분류해 새롭게 분야를 정의할 수 있다. 새로운 기술의 등장, 산업구조의 변화 등 현실 변화를 빠르게 반영할 수 있는 장점이 있지만, 연구자의 주관적 해석 가능성, 사용된 데이터에 따른 편향 등으로 인해 객관적 비교가 어렵다는 한계도 있다.

다음으로, 융합 수준을 측정하는 지표에 대해 살펴보자. 융합의 핵심이 이종 분야 지식 간의 통합이기 때문에, 융합의 수준을 평가하려면 통합과정에서 활용된 지식 분야의 다양성을 측정할 수 있어야 한다. 기존 연구에 따르면, 다양성은 다종성(Variety), 균등성(Balance), 이질성(Disparity) 등 세 가지 요소를 포괄하는 종합적인 개념이다(Rafols et al., 2012).

다종성은 융합과정에 얼마나 다양한 분야의 지식이 활용되었는지를 나타낸다. 예를 들어, 연구에 사용된 지식(기술) 분야의 수가 증가할수록 다종성 역시 높아진다. 균등성은 연구에 활용된 지식(기술) 분야 간 기여 정도가 얼마나 고르냐를 의미한다. 균등성의 측면에서 볼 때, 다양성은 지식의 통합과정에서 특정 분야 지식만을 편중되게 활용하는 경우보다 여러 분야의 지식을 고르게 사용할 때 높게 평가된다. 마지막으로, 이질성은 융합연구에 활용된 지식(기술) 분야 간 질적 차이를 고려한 개념이다. 서로 다른 분야 사이에도 공통된 이론이나 방법론 등을 공유하는 정도에 따라 분야 간 유사도(혹은 거리)가 달라질 수 있다. 이질성은 분야별 지식 기반의 차이를 정량화해, 유사성이 낮은 분야 간 지식 결합일수록 다양성이 높다고 간주한다. <그림 1>은 다양성을 구성하는 세 가지 요소를 도식화해 표현한 것이다.

그림1. 다양성의 세 가지 요소에 대한 도식



* 출처: Rafols & Meyer (2010)

다양성 수준을 엄밀히 측정하기 위해서는 앞서 다룬 다종성, 균등성, 및 이질성을 종합적으로 반영할 수 있는 지표가 필요하다. Stirling(2007)은 세 가지 요소를 상황에 맞게 반영할 수 있는 일반적인 프레임워크를 아래와 같은 식으로 제시했다.

$$\Delta = \sum_{ij(i \neq j)}^n (p_i \cdot p_j)^\alpha \cdot (d_{ij})^\beta \quad (1)$$

여기서, n 은 융합 활동 분야의 지식 기반에 속한 하위분야의 수, $i(j)$ 는 지식 기반에 포함된 특정 분야를 의미한다. p_i 는 지식 기반에서 i 분야가 차지하는 비중이다. d_{ij} 는 분야 i 와 j 간 이질성(혹은 인지적 거리)를 의미하며, 일반적으로 1에서 분야 간 유사도를 뺀 값을 의미한다 ($1-s_{ij}$). α 는 지식 기반의 균등성, β 는 지식 기반의 이질성에 대한 가중치로, 값에 따라 다양성 지표에 위 세 요소가 반영되는 비중이 달라진다.

기존 연구들이 널리 사용한 여러 다양성 지표는 대체로 위 프레임워크를 통해 설명할 수 있다(표 1)). 먼저, Rao-Stirling 지수는 $\alpha=\beta=1$ 인 경우로, 다종성, 균등성, 및 이질성을 고르게 반영한 지표다. 그 결과, 학제적 연구를 다룬 많은 논의들이 Rao-Stirling 지수를 활용해 융합(다양성)의 수준을 측정했다(e.g., Porter & Rafols, 2009, Rafols & Meyer, 2010, Rafols et al., 2012). Simpson 지수(1-허핀달지수)는 경제학 등에서 다양성 측정에 가장 널리 쓰이는 지표로, $\alpha=1, \beta=0$ 인 경우다. 해당 지수는 분야 간 이질성을 모두 1로 가정하기 때문에, 다종성 및 균등성만을 고려한 경우로 볼 수 있다. Simpson 지수와 함께 많이 사용되는 Shannon 엔트로피 지수도 유사한 특징을 가진다. $\alpha=0, \beta=1$ 인 경우는 지식 기반 하위 분야의 쌍별 조합(pair-wise combination) 수의 가중 합계로, 가중치로는 분야 간 이질성을 사용한다. 이질성과 다종성 수준을 반영할 수 있는 지표다. 마지막으로 $\alpha=0, \beta=0$ 인 경우는 지식 기반 하위분야의 쌍별 조합 수의 합계로, 다종성을 나타내는 지표의 한 형태다.

표1. 다양성 측정 지수 개요

구분	α	β	식(1) : Δ	해석
다종성 (Variety)	0	0	$\sum_{ij(i \neq j)}^n 1 = \frac{N \cdot (N-1)}{2}$	다종성 수준 (지식 기반 분야의 쌍별 조합 수)
균등성 (Balance)	1	0	$\sum_{ij(i \neq j)}^n (p_i \cdot p_j) \cdot 1 = 1 - \sum_{i=1}^n (p_i)^2$	균등성 가중 다종성 수준 (지식 기반 활용 분야별 비중의 균등도)
이질성 (Disparity)	0	1	$\sum_{ij(i \neq j)}^n 1 \cdot (d_{ij})$	이질성 가중 다종성 수준 (지식 기반 분야의 이질성 수준)
다양성 (Diversity)	1	1	$\sum_{ij(i \neq j)}^n (p_i \cdot p_j) \cdot (d_{ij})$	균등성·이질성 가중 다종성 수준

* 출처: Stirling (2007)

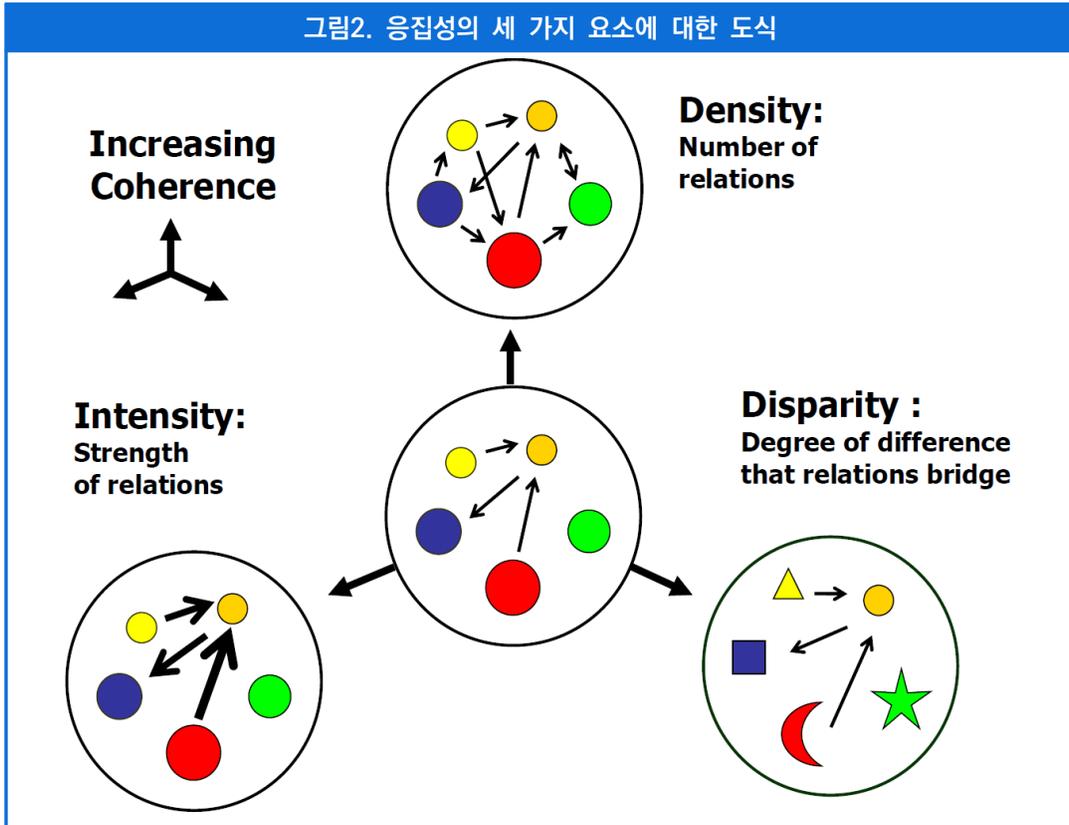
앞서 살펴본 다양성 지수는 융합 수준을 측정하는 중요 지표지만 융합 개념의 다층적 측면을 모두 반영하지는 못한다. 대표적으로 위 지수들은 지식 기반에 포함된 하위분야 간 잠재적 지식 조합의 가능성을 나타낼 뿐, 융합과정에서 실제 발생한 지식 통합의 수준(강도)을 반영

하지 못할 수 있다²⁾. 구체적으로 p_i 는 융합 활동 분야 전체를 기준으로 계산된 지식 기반 중 i 분야가 차지하는 비중으로, $p_i \cdot p_j$ 는 분야별 비중에 비례한 분야 간 잠재적 지식 결합의 수준으로 해석할 수 있다. 따라서, 계산된 값은 두 분야 간 실제 지식 결합의 강도와는 차이가 있을 수 있다. “지식 통합”이 융합 개념의 중요 요소라는 점에서 실제 “분야 간 지식 결합”의 수준을 반영한 지표가 필요한 이유다.

다양성 지수의 한계를 보완하고자 기존 문헌들은 응집성이라는 개념을 제시한 바 있다. 응집성은 융합 활동 분야의 지식 기반 내 하위분야 간 실제 지식 결합의 수준을 측정하는 지표다. Rafols et al.(2012)는 응집성을 구성하는 세 요소로 밀도(Density), 강도(Intensity), 이질성(Disparity)을 제시했다. 밀도는 지식 기반에 속한 하위분야 중 실제 결합이 이루어진 분야의 쌍별 조합의 수 혹은 비율을 뜻한다. 예를 들어, 지식 기반에 속한 하위분야를 노드(node), 분야 간 결합 여부를 엣지(edge)로 간주할 경우, 밀도는 실제 엣지의 수 혹은 이론적으로 가능한 노드 간 연결의 수 대비 실제 발생한 엣지의 비율로 정의할 수 있다. 강도는 하위분야 간 지식 결합의 수준을 의미한다. 실제 지식 창출 과정에서 두 하위분야의 지식이 결합한 빈도로 나타낼 수 있다. 마지막으로, 이질성은 앞선 논의와 마찬가지로 실제 지식 결합이 일어난 하위분야 간 질적 차이를 나타낸다. <그림 2>는 응집성을 구성하는 세 가지 요소의 특징을 도식화해 표현한 것이다.

2) 다양성 지수가 실제 분야 간 통합 수준을 나타내는 정도는 융합 활동 분야를 정의하는 단위(혹은 수준)에 따라 달라질 수 있다. 융합 활동 분야의 단위가 넓게 정의될수록, 지표와 실제 지식 통합 수준 간 차이는 증가할 가능성이 높다. 예를 들어, 논문 단위에서 융합 수준을 분석할 경우, 실제 지식 통합이 이루어진 분야만 지식 기반에 포함되기 때문에, 다양성 지수가 분야 간 결합 강도를 비교적 정확히 반영할 수 있다. 반면, 융합 활동의 범위가 학문 단위로 확대되면, 실제 지식 창출에 함께 사용되지 않은 하위분야 지식이 하나의 지식 기반에 함께 포함될 가능성이 높다. 다양성 지수는 지식 기반 내 비중만을 고려해 하위분야 간 결합 강도를 추정하기 때문에, 융합 활동의 범위가 넓게 정의될수록 지표와 실제 하위분야 간 지식 통합 강도 사이에 차이가 나타날 가능성이 커진다.

그림2. 응집성의 세 가지 요소에 대한 도식



* 출처: Rafols & Meyer (2010)

응집성의 경우, Rafols(2014)가 위의 세 가지 요소를 반영한 지표를 아래의 식과 같은 형태로 제시한 바 있다.

$$\Delta = \sum_{ij(i \neq j)}^n (i_{ij})^\gamma \cdot (d_{ij})^\delta \quad (2)$$

식 (1)과 마찬가지로 n은 지식 기반에 속한 분야의 수, i(j)는 지식 기반에 포함된 특정 분야, dij는 분야 i와 j 간 이질성을 의미한다. ij는 분야 간 연결의 강도를 나타내는 지표다. 분야 간의 연결 강도를 측정하는 방식도 여러 접근법이 있다. 예를 들어, i 분야와 j 분야의 지식이 함께 활용된 빈도를 융합 활동 분야에 속한 논문 또는 특허의 참고문헌을 활용해 계산할 수 있다. 또는, 참고문헌 네트워크의 구조적 특징(예 : 평균 링크의 강도, 평균 이동 경로 등)을 이용해 응집성을 평가하기도 한다.

다양성 및 응집성 지수의 측정에는 주로 논문 및 특허의 서지정보를 이용한다. 앞서 논의한 바와 같이 융합 활동의 범위나 지식 기반 내 하위분야의 범주는 글로벌 서지정보회사의 저널 카테고리 및 국제특허분류 등 기존 과학기술 분류체계를 따르는 경우가 많다. 지식 결합 활동은 논문 및 특허의 참고문헌 데이터를 활용해 추정한다. 예를 들어, 한 논문의 참고문헌에 서로 다른 분야의 논문이 함께 인용되었다면, 두 분야 간 지식 결합이 실제 일어난 것으로 간주한다. 분야 간 인지적 거리는 분야별로 지식 창출 과정에 사용한 지식 기반의 유사성을 참고문헌 데이터를 활용해 측정한다. 예를 들어, 각 분야에 속한 논문(또는 특허)이 인용한 참고문헌들의 분야별 비중을 벡터로 표현한 뒤, 비교 대상 분야의 벡터 간 코사인 유사도를 계산해 1에서 뺀 값으로 분야 간 인지적 거리를 측정한다.

다양성 및 응집성 지수는 융합 수준을 측정하는 대표적인 지표지만, 해당 지수의 해석 및 활용에는 몇 가지 주의할 점이 있다. 첫째, 지수의 실제 값은 연구가 사용한 분류체계의 종류 및 계층구조에 크게 영향을 받는다. 예를 들어, 국제특허분류(IPC)와 선진특허분류(CPC)는 유사한 기준을 가지고 있지만, 실제 구체적인 기술을 분류하는 데는 분명 차이가 존재한다. 더욱이, 같은 분류체계 내에서도 어떤 계층 수준(e.g., 섹션, 클래스, 서브클래스 등)을 기준으로 기술 분야를 정의하느냐에 따라 지수의 값이 달라진다. 둘째, 지수를 구성하는 여러 요소(e.g., 분야 간 인지적 거리, 분야 간 연결 강도)도 다양한 방법을 활용해 측정할 수 있으며, 접근법에 따라 지수의 크기가 달라질 수 있다. 셋째, 식(1)과 (2)에서 나타나듯이, 각 지표를 구성하는 요소에 대한 가중치가 연구에 따라 다르게 설정될 수 있으므로, 결과를 해석할 때 이를 유의해야 한다. 마지막으로, 다양성과 응집성 지수 모두 지식 통합 과정을 지식 기반 내 하위분야 간 쌍별 조합(pair-wise combination)의 형태로 모형화하고 있다. 이런 접근법은 복잡한 기술 간 상호작용을 단순화해 정량화를 쉽게 하는 장점이 있지만, 실제 분야 간 다차원적 지식 결합 과정을 정확히 반영하지 못할 수 있다는 한계 또한 분명하다.

4. 글로벌 융합 수준 비교 사례 : KIST & KISTI(2024)

융합연구에 대한 높은 정책적 관심과 관련 지표 개발 노력에도, 실제 국가별 융합 수준을 장기간에 걸쳐 비교 분석한 연구는 찾아보기 어렵다. 대부분의 기존 연구가 특정 기관·분야·국가의 융합 수준을 상대적으로 짧은 기간의 데이터를 활용해 분석하는 데 그친다. 이는 융합 수준 측정에 필요한 데이터의 규모가 매우 방대해, 개별 연구자 수준에서 관련 자료를 장기 시계열로 수집·가공·분석하는 것이 어렵기 때문이다.

KIST & KISTI(2024)는 기존 연구의 한계를 넘어, 다양한 국가, 학문(기술) 분야, 시기를 아우르는 데이터를 구축하여 국가별 융합 수준의 추이를 장기간에 걸쳐 분석할 수 있는 기반을 마련했다. 해당 연구가 수집한 논문 및 특허 데이터의 범위를 국가, 분야, 기간의 측면에서 살펴보면 다음과 같다.

먼저, 2024년 Nature Index 기준 상위 30개 연구 선도국의 논문, 특허 정보를 포함하고 있다³⁾. 해당 국가들은 전 세계 논문 및 특허의 대부분을 생산하기 때문에, 수집된 데이터는 높은 대표성을 가진다⁴⁾. 구체적으로 논문 정보는 WoS의 SCIE, SSCI, AHCI 에디션을 이용해 수집했으며, 해당 논문이 인용한 참고문헌은 위 세 가지 에디션을 포함한 Clarivate사의 모든 에디션을 활용해 정보를 수집했다. 특허는 USPTO 등록 특허로 분석 대상으로 한정했으나, 특허가 인용한 참조 특허에 대한 정보는 PATSTAT DB를 활용해 미국 외 국가에 등록된 경우도 모두 포함했다. 데이터 수집 기간은 논문과 특허 모두 1999년부터 2023년까지 총 25년이다.

수집된 자료를 규모의 측면에서 살펴보면 다음과 같다. 1999년에서 2023년까지 게재된 논문 총 31,989,952편의 서지정보와 함께, 해당 논문이 인용한 288,759,996편의 논문에 대한 정보가 수집되었다⁵⁾. 같은 기간 동안 특허 5,711,931건 및 참조 특허 67,047,898건에 대한 정보도 수집되었다⁶⁾. <표 2>는 KIST & KISTI(2024)가 수집한 논문 및 특허의 연도별로 규모를 나타낸다.

3) Nature Index 상위 30개국은 한국을 비롯해 미국, 중국, 독일, 영국, 이탈리아, 일본, 캐나다, 프랑스, 호주, 네덜란드, 노르웨이, 대만, 덴마크, 러시아, 벨기에, 브라질, 사우디아라비아, 스웨덴, 스위스, 스페인, 싱가포르, 오스트리아, 이란, 이스라엘, 인도, 체코, 포르투갈, 폴란드, 핀란드를 의미한다.

4) WoS DB 기준 전 세계 논문의 약 90.1%, USPTO 등록 특허 기준 전 세계 특허의 약 94.6%가 포함되었다.

5) 다수의 논문에 인용되어 중복 계상된 경우를 고려할 경우, 고유 참고문헌(논문)의 수는 48,994,839개로 집계된다.

6) 다수의 특허에 인용되어 중복 계상된 경우를 고려할 경우, 고유 참고문헌(특허)의 수는 17,451,330개로 집계된다.

표2. 논문 및 특허의 연도별 통계

구분 연도	문헌 수		피인용 문헌 수	
	논문	특허	논문	특허
1999	711,453	150,937	4,922,963	1,063,522
2000	723,876	155,380	5,163,522	1,122,164
2001	730,555	164,005	5,373,105	1,206,881
2002	750,934	165,568	5,650,672	1,245,614
2003	788,451	167,709	5,968,634	1,326,063
2004	830,572	163,165	6,312,535	1,354,075
2005	875,606	141,243	6,721,277	1,307,787
2006	926,982	156,123	7,176,339	1,419,897
2007	972,776	142,902	7,673,247	1,436,452
2008	1,041,952	144,854	8,265,222	1,515,839
2009	1,089,371	159,576	8,819,596	1,742,743
2010	1,140,870	218,552	9,617,314	2,315,059
2011	1,219,116	223,123	10,382,489	2,446,066
2012	1,280,341	251,747	11,147,094	2,772,175
2013	1,357,877	276,276	11,965,084	3,083,966
2014	1,402,055	297,884	12,687,928	3,397,224
2015	1,457,548	296,912	13,483,759	3,485,254
2016	1,509,685	301,404	14,290,872	3,602,252
2017	1,562,204	315,756	15,126,975	4,242,152
2018	1,639,571	306,130	16,139,801	4,339,764
2019	1,741,311	352,408	17,360,512	4,829,716
2020	1,888,699	350,314	19,008,295	4,920,931
2021	2,055,748	325,784	20,766,462	4,846,111
2022	2,148,217	321,443	21,992,505	4,835,500
2023	2,144,182	162,736	22,743,764	3,190,691
합계	31,989,952	5,711,931	288,759,966	67,047,898

* 출처: KIST & KISTI(2024)

융합 수준은 목적에 따라 기관, 학문(기술) 분야, 국가 등 다양한 차원에서 측정할 수 있다. KIST & KISTI(2024)는 국가별로 5대 주요 분야에서의 과학 및 기술 융합 수준을 측정했다. 5대 주요 분야는 네덜란드 과학기술연구소(CWTS)의 분류체계를 활용했다⁷⁾. 다만, WoS와 USPTO는 CWTS의 분류체계를 따르지 않기 때문에, WoS 및 USPTO의 과학·기술 분류를 CWTS 5대 분야로 재분류하는 과정이 필요하다. 먼저, 논문의 재분류에는 CWTS가 제작한 WoS 과학 분야 카테고리(이하 “WoS 카테고리”) 253개와 CWTS 5대 분야 간 연계표를 활용했다. 특허의 경우, 선진특허분류(Cooperative Patent Classification, CPC) 서브클래스(이하 “CPC 서브클래스”) 672개와 CWTS 5대 분야 간 연계표를 자체적으로 구축해 사용했다. 지식 기반 내 하위분야(이하 “하위분야”)의 분류는 WoS 카테고리과 CPC 서브클래스를 사용했다.

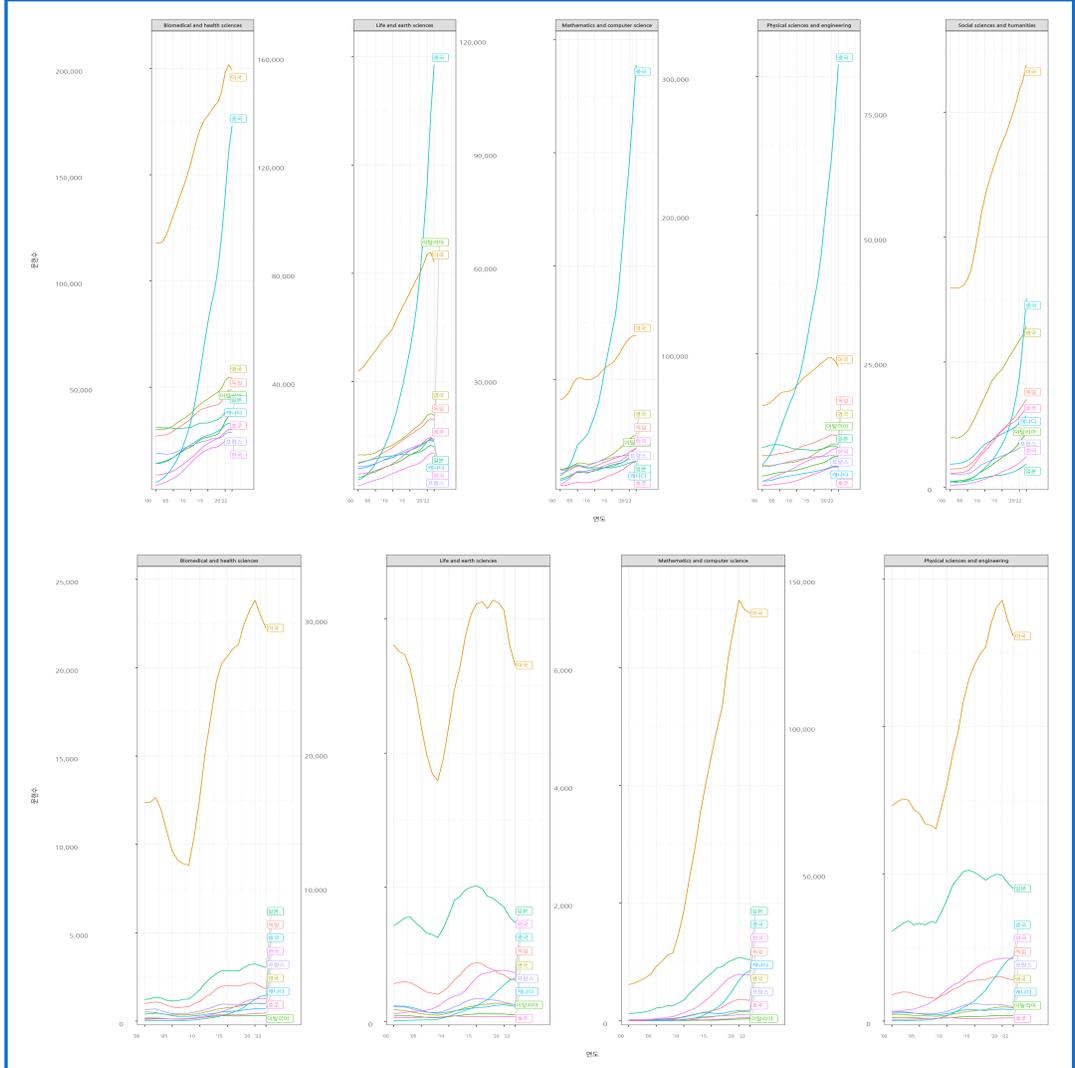
실제 융합 수준의 측정에는 앞서 논의한 Rao-Stirling 다양성 지수와 응집성 지수를 사용했다. 두 지수의 값은 국가별, 5대 분야별, 연도별로 논문 및 특허 데이터를 활용해 계산했다. 이외에도, KIST & KISTI(2024)는 지식(기술) 생산의 양적·질적 동향을 나타내는 다양한 지표들도 함께 측정했다. 예를 들어, 30개국의 분야별 논문(특허)의 수, 상위 1% 및 10% 엑셀런스 지수⁸⁾, 상위 1% 및 10% 논문(특허) 점유율⁹⁾, 국제협력 비율 등이 이에 해당한다.

7) CWTS의 5대 주요 분야는 Biomedical and Health Science, Life and Earth Science, Mathematics and Computer Science, Physical Science and Engineering, Social Science and Humanities를 의미한다.

8) 엑셀런스 지수는 문헌(논문, 특허)의 질적 우수성을 피인용수를 활용해 측정하는 방법이다. 피인용수를 기반으로 상위 백분위수 기준(1%, 10%)을 설정한 후, 분석 대상(국가, 기관)이 출판한 문헌 중 해당 기준을 만족하는 문헌의 비중을 계산해 사용한다. 분석 대상의 전체 지식(기술) 생산 활동 중 수월성 성과의 비중을 나타낸다고 볼 수 있다.

9) 점유율은 피인용수를 기반으로 상위 백분위수의 일정 기준을 만족하는 전체 문헌 중 해당 국가에서 출판한 문헌의 비중을 뜻한다. 전 세계 지식(기술) 생산 활동에서 해당 국가의 상대적 위상을 나타내는 지표로 볼 수 있다.

그림3. 주요 10개국 지식 및 기술 생산 추이

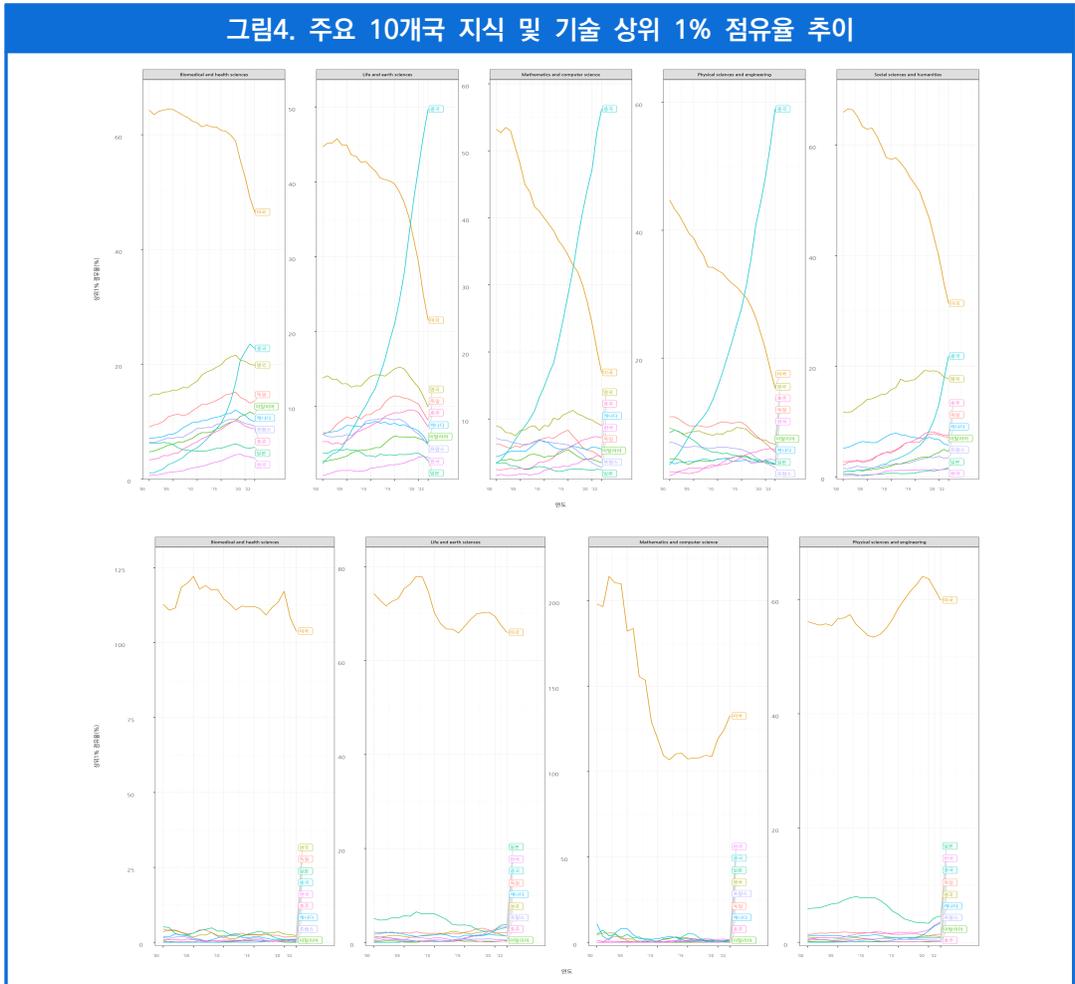


* 출처: KIST & KISTI(2024)

KIST & KISTI(2024)의 주요 지표를 활용해 주요 10개국의 지식 및 기술 생산 활동을 살펴 보면 <그림 3>과 같다¹⁰⁾. CWTS 5대 주요 분야 모두에서 국가별 논문 및 특허의 수는 일반적으로 증가하는 추세를 보인다. 구체적으로 논문의 경우, 5대 분야 모두에서 중국의 급속한 성장이 두드러지며, 이 중 3개 분야에서는 종전 세계 1위인 미국을 역전하는 모습도 나타난다. 반

10) 10개국은 한국, 미국, 중국, 영국, 일본, 독일, 이탈리아, 프랑스, 캐나다, 호주를 의미한다.

면, 특허의 경우 5대 분야에서 미국의 비중이 지속적으로 매우 높게 나타난다¹¹⁾. 이 외에는 한국, 일본, 중국, 독일 등 제조역량이 높은 국가의 특허 출원이 활발한 것을 확인할 수 있다.

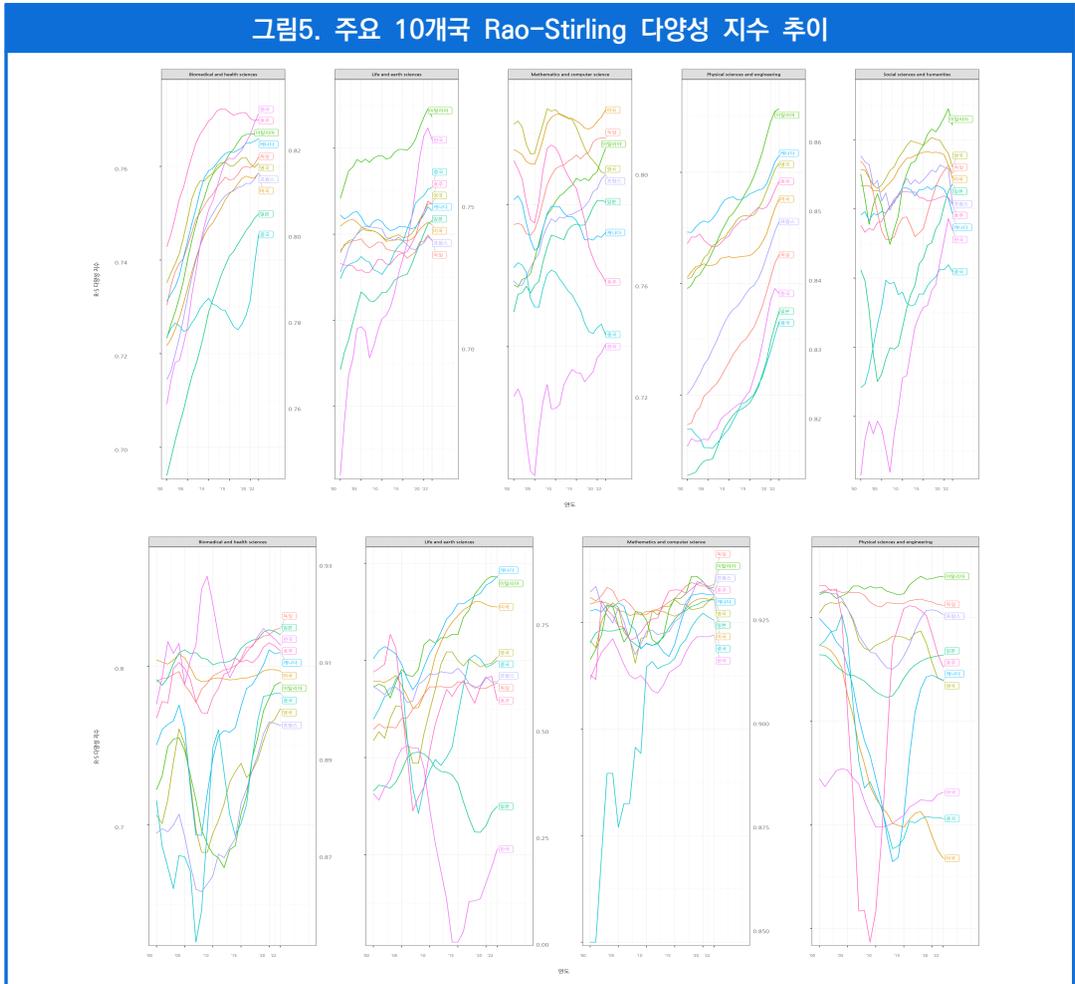


* 출처: KIST & KISTI(2024)

상위 1% 점유율로 측정된 국가별 지식(기술) 생산의 질적 성과 추이 역시 앞서 살펴본 양적 성과 추이와 유사한 경향이 일부 나타난다(그림 4). 논문의 경우 2010년대 중반까지 5대 분야 모두에서 미국의 점유율이 가장 높았으나, 이후 Biomedical and Health Science 및

11) 해당 결과는 일정 부분 실제 미국의 뛰어난 기술 역량이 높은 특허 수치로 반영된 것으로 볼 수 있다. 다만, 사용된 DB가 USPTO 등록 특허이기 때문에, 해외 출원이 필요한 미국 외 국가의 경우 관련 수치가 구조적으로 낮을 수밖에 없다. 따라서, KIST & KISTI(2024)의 특허 기반 지표를 해석할 경우, 이와 같은 DB의 특성을 항상 유의할 필요가 있다.

Social Science and Humanity 분야 외에는 중국에 역전된다. <그림 3>과 마찬가지로 특
 는 미국의 점유율이 가장 높게 나타났으며, 그 뒤를 제조역량이 강한 한국, 일본, 중국 등이
 뒤따르고 있다.

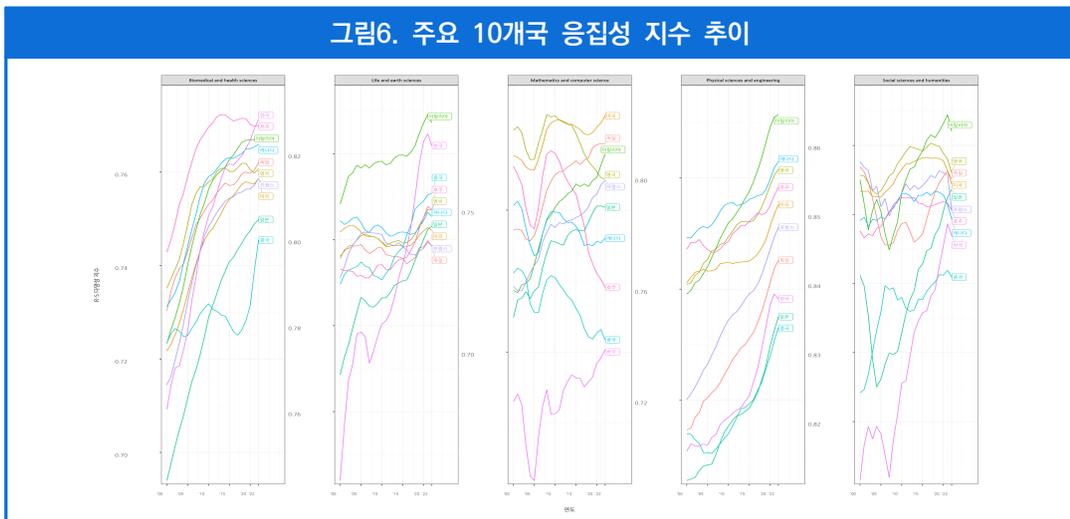


* 출처: KIST & KISTI(2024)

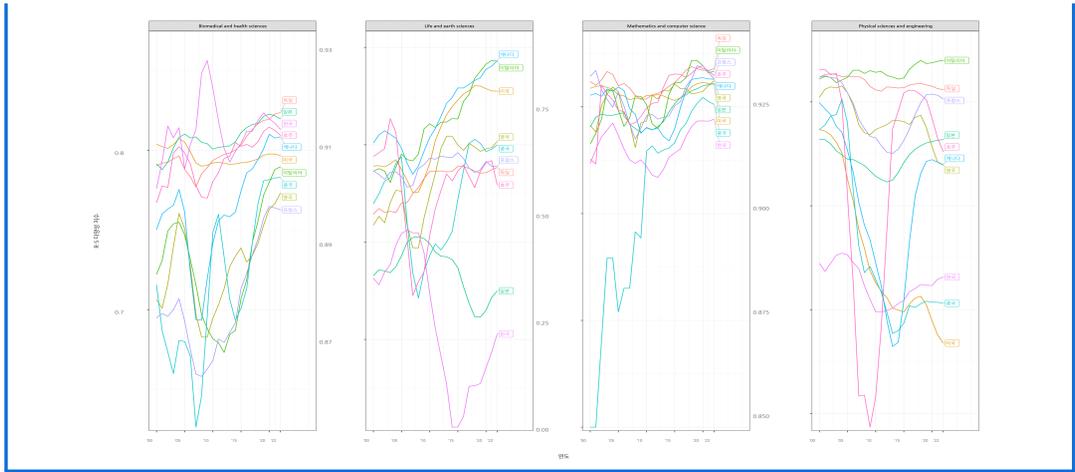
다음으로 Rao-Stirling 다양성 지수의 국가별·분야별 변화 양상을 살펴보면 <그림 5>와 같
 다. <그림 3> 및 <그림 4>에 비해 다양성 지수는 국가 및 분야 간 편차가 상대적으로 두드러
 진다. 이는 국가별로 각 분야에서 새로운 과학 지식 및 기술을 생산하는 방식이 매우 다르
 는 것을 의미한다. 지수의 상승은 해당 국가가 지식(기술) 생산에 더욱 다양한 하위분야의 지
 식을 활용할 가능성이 높아지는 것을 의미하고, 지수의 하락은 연구 활동이 일부 하위분야의

지식을 집중적으로 활용하는 형태로 이루어진다는 것을 의미한다. <그림 5> 상단의 논문 데이터 기반 다양성 지수를 살펴보면, 한국은 5대 분야 모두에서 지수가 지속 상승하고 있다. 즉, 5대 분야 전반에서 연구 방식이 더욱 다양한 하위분야 지식을 활용하는 형태로 변하고 있는 것이다. 다르게 표현하면, 이는 5대 분야 모두에서 지식 기반의 다양성이 증가하고 있다는 의미다¹²⁾. 이외에도, 대부분의 국가가 Mathematics and computer science 분야를 제외한 4개 분야 모두에서 다양성 지수가 증가하는 경향을 보인다. 다만, 미국과 중국의 우위가 뚜렷한 지식(기술) 생산 성과의 양적·질적 추이와는 달리, 다양성 지수의 국가별 순위는 분야별·시기별로 변화가 크다.

그림6. 주요 10개국 응집성 지수 추이



12) 특히로 측정된 다양성 지수는 논문의 경우와 비교해 국가별, 분야별, 시기별 변동성이 더욱 큰 것으로 나타나며, 일정한 추이를 발견하기가 상대적으로 어렵다.



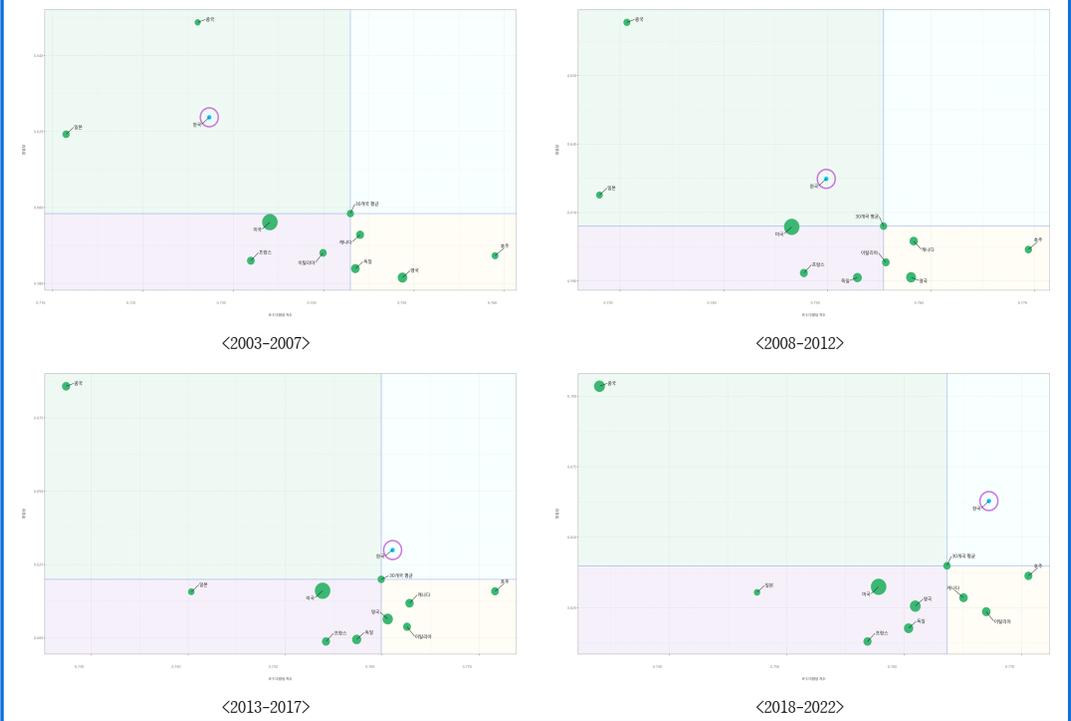
* 출처: KIST & KISTI(2024)

마지막으로 응집성 지수의 국가별·분야별 변화 추이는 <그림 6>과 같다. <그림 6> 상단의 논문 데이터 기반 응집성 지수를 살펴보면, 5대 주요 분야에서 전 국가가 뚜렷한 상승 추이를 보인다. 대부분 국가에서 지식 기반에 속한 하위분야의 지식 간 결합 가능성을 최대한 실현하는 방식으로 연구 형태가 변화하고 있다는 의미다. 특히, 한국과 중국이 가장 높은 수준의 응집성 지수를 보이는데, 이는 해당 국가들이 보유한 지식 기반을 점차 더욱 효율적으로 활용하고 있다고 해석할 수도 있다. 반면, 특허 데이터를 통해 측정된 응집성 지수에서는 Physical science and engineering 분야를 제외하고는 뚜렷한 증가 추세가 확인되지 않았으며, 분야별로 응집성이 높은 국가는 모두 다른 것으로 나타났다.

이제 Rao-Stirling 다양성 지수와 응집성 지수를 함께 활용해, CWTS 5대 주요 분야에서 주요국들의 지식(기술) 생산 활동이 얼마나 융합연구의 성격을 띠는지를 살펴보자. <그림 7>에서 <그림 14>는 5대 분야별로 국가별 융합 수준의 변화를 시기별로 나타낸 것이다. 그래프의 가로축은 Rao-Stirling 다양성 지수, 세로축은 응집성 지수, 그리고 원의 크기는 상위 1% 점유율을 나타낸다. 그래프는 다양성 지수와 응집성 지수의 30개국 평균을 기준으로 총 네 개의 영역으로 구분된다. Rao-Stirling 지수와 응집성 지수가 모두 높은 1사분면은 상대적으로 높은 정도의 융합 수준을 나타내며, 두 지수가 모두 낮은 3사분면에 위치할수록 상대적으로 학제적 연구의 성격이 강하다고 해석할 수 있다¹³⁾.

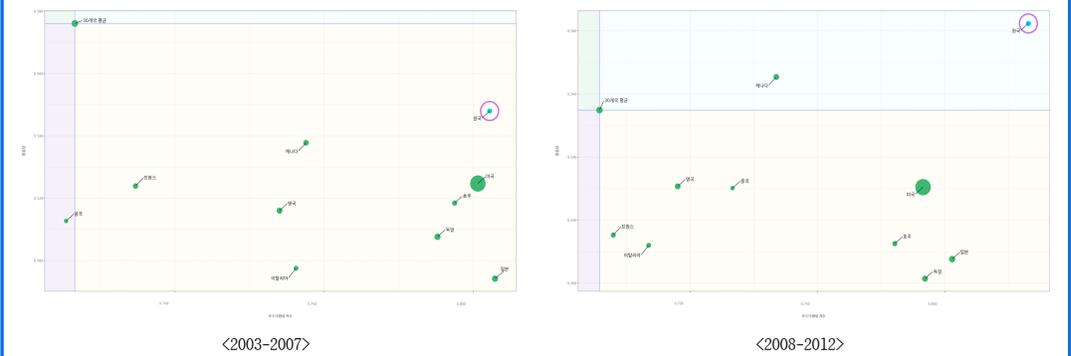
13) <그림 7>부터 <그림 14>까지의 결과는 국가별로 해당 분야의 상대적 융합 수준(축은 위치)을 나타낼 뿐, 절대적 의미에서

그림7. Biomedical and Health Science 분야 과학 융합 수준 변화(논문)

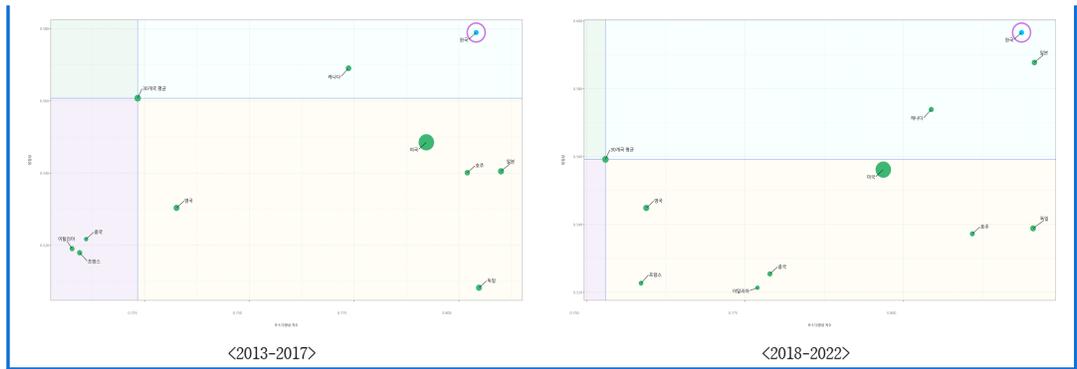


* 출처: KIST & KISTI(2024)

그림8. Biomedical and Health Science 분야 기술 융합 수준 변화(특허)



성과 창출에 필요한 융합 수준을 나타내는 자료는 아니다.

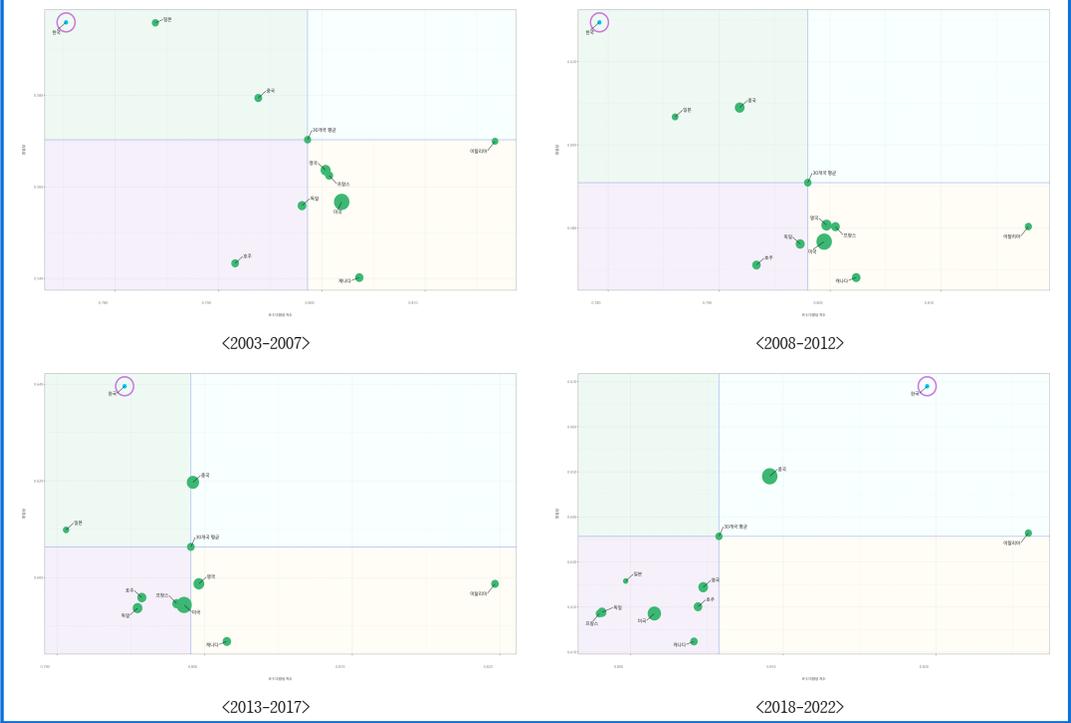


* 출처: KIST & KISTI(2024)

먼저 Biomedical and Health Science 분야에서 한국의 과학 및 기술 융합 수준 변화를 살펴보자. <그림 7>에 나타난 과학 융합 수준을 살펴보면, 한국은 2012년까지 30개국 평균 대비 다양성 지수는 낮고 응집성 지수는 높았다. 이는 한국이 상대적으로 적은 하위분야로 구성된 지식 기반 위에서 가능한 많은 하위분야 간 지식 결합을 수행했음을 의미한다. 반면, 2012년 이후로는 지식 기반을 더욱 다양한 하위분야로 확장함과 동시에 하위분야 간 지식 결합은 높은 수준으로 유지했다. 그 결과, 한국은 Biomedical and Health Science 분야에서 가장 융합적인 형태로 연구를 수행하는 국가로 나타났다. 한 가지 흥미로운 점은 해당 분야에서 질적으로 가장 우수한 성과를 내는 미국, 영국 등의 융합 수준이 30개국 평균 대비 높지 않다는 것이다. 이는 국가별 융합 수준의 상대적인 차이와 질적 성과와의 관계에 대해서는 더욱 심도 있는 연구분석이 필요하다는 것을 의미한다.

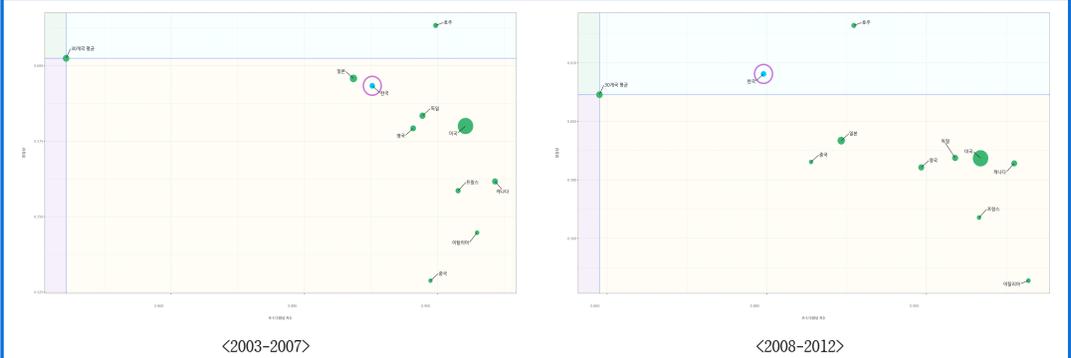
위와 마찬가지로 <그림 8>에서도 한국의 기술 융합 수준은 상승하는 경향을 보인다. 다만, 변화의 경로는 과학 융합과 차이가 있다. 과거 한국은 기술 융합에 필요한 지식 기반의 다양성은 상대적으로 높지만 이를 실제로 결합해 활용하는 응집성은 상대적으로 낮았다. 그러나 2013년 이후로는 지식 기반 속 하위분야 간 실제 지식 결합이 늘어나면서, 기술 개발 활동 역시 국제적으로 가장 융합적인 수준으로 변화했다. 반면 선도국인 미국과 영국은 전 시기에서 다양성 지수는 매우 높지만, 응집성은 30개국 평균 대비 상대적으로 낮은 것으로 나타났다.

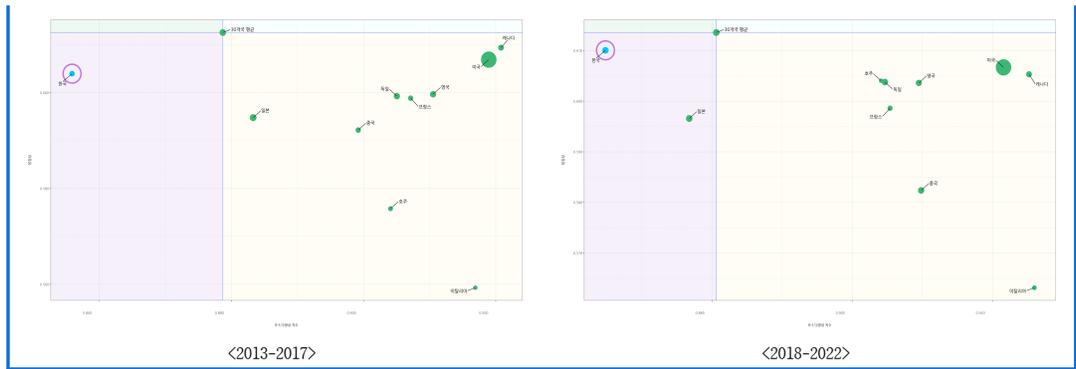
그림9. Life and Earth Science 분야 과학 융합 수준 변화(논문)



* 출처: KIST & KISTI(2024)

그림10. Life and Earth Science 분야 기술 융합 수준 변화(특허)





* 출처: KIST & KISTI(2024)

다음으로 Life and Earth Science 분야를 살펴보자. <그림 9>에서 나타나듯이, 한국은 2017년까지 과학 융합에 필요한 응집성은 높지만, 다양성은 매우 낮은 수준을 기록했다. 즉, Biomedical and Health Science 분야와 마찬가지로 Life and Earth Science 분야에서도 상대적으로 적은 수의 하위분야로 이루어진 지식 기반을 효율적으로 활용하는 형태의 연구가 주를 이루었다고 추측할 수 있다. 그러나 2018년 이후로는 지식 기반의 다양성 또한 높아지면서 해당 분야 연구 역시 더욱 융합적으로 변모했다. 반면, 기술 융합의 경우 과학 융합과 다른 변화 양상을 보인다. <그림 10>에서 나타나듯이, 2012년까지 한국은 상대적으로 높은 융합 수준을 보였다. 그러나 이후에는 다양성과 응집성 모두 주요 30개국 평균 이하를 기록하며 상대적으로 매우 낮은 융합 수준을 기록하고 있다.

흥미로운 점은 최근 한국의 과학 및 융합 수준 변화가 주요국의 일반적인 패턴과 다른 양상을 보인다는 것이다. 먼저, 과학 융합의 경우, 한국은 매우 높은 융합 수준을 기록했지만, 미국, 영국 등 주요국 대부분은 30개국 평균 대비 낮은 융합 수준을 보였다. 반면 기술 융합의 경우 한국은 매우 낮은 수준을 기록했지만, 주요국들은 30개국 평균 대비 높은 다양성 지수를 보였다. 한국의 과학 및 기술 융합 간 상반된 변화 추이 및 주요국과의 상이한 변화 양상에 관해서는 추가 연구를 통해 그 원인과 함의를 살펴볼 필요가 있다.

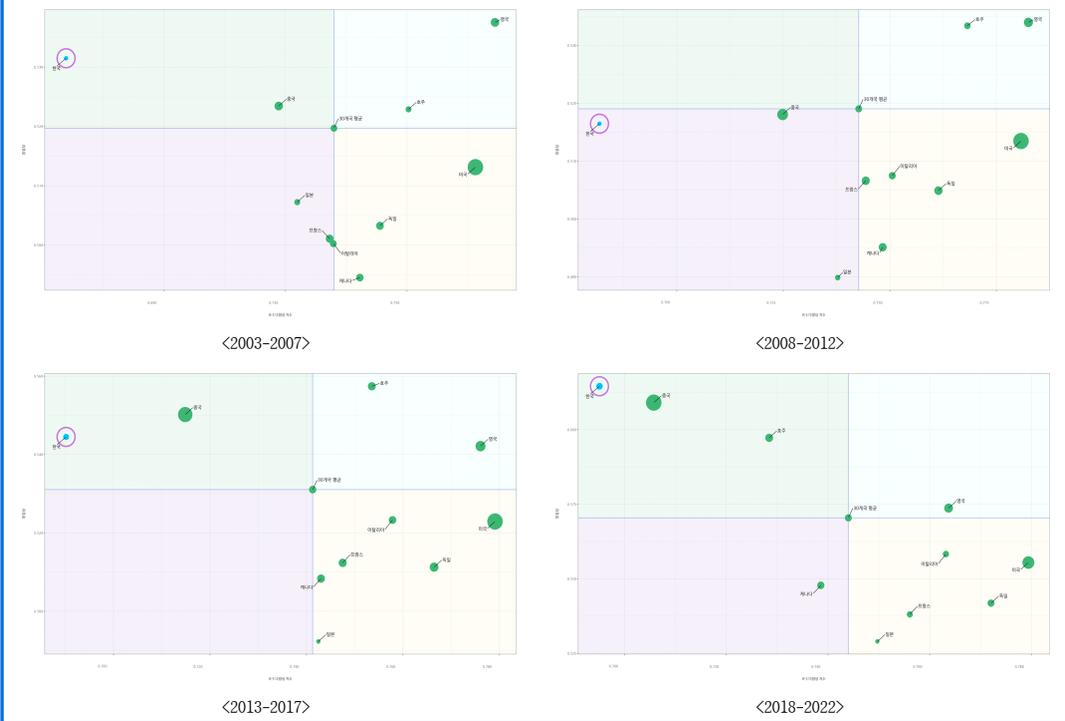
Mathematics and Computer Science 분야는 앞선 두 분야와는 다른 변화 양상을 보여준다. 먼저, <그림 11>에서 나타나듯이 한국의 과학 융합 수준은 다양성은 매우 낮으나 응집성은 매우 높은 형태였다. 즉, 적은 수의 하위분야로 구성된 지식 기반을 지속해서 효율적으로

활용했으나, 지식 기반의 확장은 이루지 못했다고 볼 수 있다. <그림 12>에 나타난 기술 융합의 경우, 과거 높은 다양성과 낮은 응집성이 특징이었지만, 최근에는 지식 기반의 다양성 또한 30개국 평균보다 낮은 것으로 드러났다. 즉, 기술 융합의 수준이 현저히 감소한 것이다. 특히 해당 분야에서 한국과 주요국 간의 상대적 위치가 더욱 멀어지고 있다는 점 역시 주목할 필요가 있다.

마지막으로, Physical Science and Engineering 분야에서도 한국은 30개국 평균 대비 낮은 융합 수준을 가진 것으로 나타났다. 과학 융합(<그림 13>)의 경우, 한국은 응집성은 높지만 다양성은 낮은 형태의 연구가 주를 이루었다. 기술 융합(<그림 14>)도 한국은 다양성과 응집성 측면 모두에서 30개국 대비 낮은 수준을 기록했다. 주요 선도국이 30개국 평균 대비 높은 수준의 다양성 혹은 응집성을 가진다는 점에서, 향후 해당 분야 지식 기반의 다양성을 확장하거나 하위분야 간 지식 결합을 높일 방안을 고민할 필요가 있어 보인다.

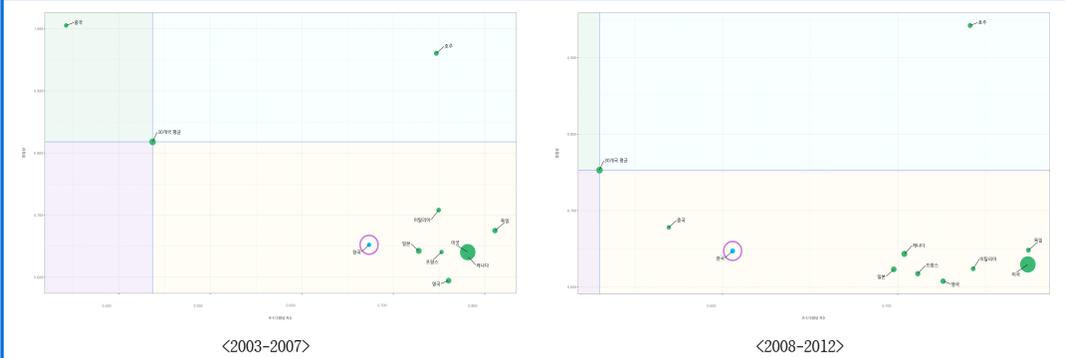
<그림 7>에서 <그림 14>의 결과를 해석하고 활용할 때 몇 가지 유의할 점이 있다. 첫째, 앞서 언급한 바와 같이, 해당 그래프들은 국가별 융합 수준의 상대적 위치를 나타낸다. 즉, 그래프들을 통해 한국이 주요국에 비해 얼마나 더 혹은 덜 융합적인 형태의 연구를 수행하느냐는 파악할 수 있지만, 우리의 현재 수준이 충분한지를 판단하기 위해서는 좀 더 정교한 분석이 필요하다는 것을 뜻한다. 둘째, KIST & KISTI(2024)의 데이터 및 지표는 매우 광범위하고 대표성을 갖는 수준으로 구축되었지만, 여전히 데이터 및 지표의 견고성에 대한 지속적인 확인이 필요하다. 예를 들어, Rao-Stirling 다양성 지수 및 응집성 지수 계산에 있어, 여러 요소의 조건을 달리해도 유사한 결과가 나타나는지를 살펴볼 필요가 있다. 또한, 특히 데이터의 경우, 향후 EPO를 포함한 주요국 특허청 정보까지 자료를 확장해 연구 결과의 신뢰성을 강화할 필요도 있다. 마지막으로 분야별 양적·질적 성과 창출에 필요한 융합 수준의 절대적 임계 기준(혹은 최적 수준)에 관한 추가 분석을 통해 본 연구 결과를 실제 정책적 제언으로 발전시키는 노력이 필요하다.

그림11. Mathematics and Computer Science 분야 과학 융합 수준 변화(논문)



* 출처: KIST & KISTI(2024)

그림12. Mathematics and Computer Science 분야 기술 융합 수준 변화(특허)



3 결론

융합연구의 중요성이 높아지면서 관련 정책의 증거 기반을 강화할 필요성도 함께 증가하고 있다. 대두된 증거 기반 융합정책 요구에 부응해, KIST & KISTI(2024)는 국가, 분야, 시기를 광범위하게 아우르는 DB를 구축하여 융합 수준의 국제적 비교 평가를 위한 기반을 마련했다. 또한, 선행 연구에서 타당성이 검증된 지표들을 활용한 국가별 융합 수준 분석을 통해, 정책 수립 시 참고할 만한 정량적 증거를 일부 제시하기도 했다. 이들 연구 결과를 토대로, 향후 융합정책의 증거 기반 강화를 위한 개선 방향을 몇 가지 제언하면 아래와 같다.

구축한 DB의 시의성을 유지하고 신뢰성을 검증하기 위한 노력을 지속해야 한다. 예를 들어, 연차별로 신규 게재(출원)되는 논문(특허) 정보를 정기적으로 보완하여, 글로벌 연구 환경 변화를 적시에 반영할 수 있게 해야 한다. 또한, 데이터 기반 확장과 함께 융합 수준 지표의 견고성을 검증해, DB의 신뢰성을 강화해야 한다. 구체적으로 다양한 융합 수준 지표 측정 방식을 적용해도 일관된 글로벌 융합 수준 지형이 관찰되는지를 확인할 필요가 있다. 더불어, 미국 외 주요국 특허 정보를 추가하는 등 기반 데이터의 대표성을 강화하는 노력도 동반해야 한다.

KIST & KISTI(2024)가 확보한 융합 수준 지표를 활용한 다양한 정책연구가 필요하다. 앞선 장에서 살펴본 융합 수준 변화 추이는 국가별로 해당 분야의 상대적 융합 수준(위치)을 나타낼 뿐, 해당 결과가 나타난 원인 및 함의에 대한 정보는 제공하지 않는다. 분석 결과에서 정책적 시사점을 도출하기 위한 후속 연구가 필요한 이유다. 예를 들어, 일반적으로 융합 수준과 과학(기술)의 영향력은 역-U자형 관계를 맺는다고 알려졌지만, 개별 연구 분야별로 해당 관계의 성립 여부 및 최적 융합 수준에 대해서는 알려진 바가 적다. 또한, 국가별 산업 구조나 경제 수준에 따라 최적 융합 수준을 달리할 필요가 있는지 등에 관한 논의도 부족하다. 따라서, KIST & KISTI(2024)의 DB가 실제 정책 수립에 쓸 수 있는 융합연구 환경 모니터링 플랫폼으로 발전하기 위해서는 관련 정책연구를 활성화하는 노력 역시 지속할 필요가 있다.

저자소개

최진욱(Choi Jin-Uk)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">· 한국과학기술원 경영공학 박사· University of Cambridge 경제학 석사· 성균관대학교 경제학 학사 | <ul style="list-style-type: none">· (現) 한국과학기술연구원 선임연구원· (前) 한국과학기술연구원 연구원 |
|--|---|

참고문헌

〈국내문헌〉

- 1) KIST & KISTI (2024). 빅데이터 기반 융합연구 환경 분석.

〈국외문헌〉

- 1) Curran, C.-S., & Leker, J. (2011). Patent indicators for monitoring convergence – examples from NFF and ICT. *Technological Forecasting and Social Change*, 78(2), pp.256–273.
- 2) Morton, L. W., Eigenbrode, S. D., & Martin, T. A. (2015). Architectures of adaptive integration in large collaborative projects. *Ecology and Society*, 20(4).
- 3) Porter, A. L., & Rafols, I. (2009). Is science becoming more interdisciplinary? measuring and mapping six research fields over time. *Scientometrics*, 81(3), pp.719–745.
- 4) Rafols, I. (2014). Knowledge integration and diffusion: measures and mapping of diversity and coherence. In : Ding, Y., Rousseau, R. & Dietmar, W. (Eds.) *Measuring Scholarly Impact: Methods and Practice*. New York, NY : Springer, pp. 169–190.
- 5) Rafols, I., Leydesdorff, L., O'Hare, A., Nightingale, P., & Stirling, A. (2012). How journal rankings can suppress interdisciplinary research: a comparison between innovation studies and business & management. *Research Policy*, 41(7), pp.1262–1282.
- 6) Rafols, I., & Meyer, M. (2010). Diversity and network coherence as indicators of interdisciplinarity: case studies in bionanoscience. *Scientometrics*, 82(2), pp.263–287
- 7) Stirling, A. (2007). A general framework for analysing diversity in science, technology and society. *Journal of the Royal Society Interface*, 4(15), 707–719.

이 간행물은 2025년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 재원을 받아
작성되었음 (NRF-2023M3C1A6043400)

융합연구리뷰

Convergence Research Review

발행일 2025년 1월 24일

발행인 임혜원

발행처 한국과학기술연구원 미래융합전략센터
(02792) 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
TEL. 02-958-4987 <https://kist.re.kr/fcsc>

편집 공성형, 김우중, 배경은, 박정환



2025

융합연구리뷰

C O N V E R G E N C E
R E S E A R C H
R E V I E W

ADDRESS 02792 서울특별시성북구화랑로14길 5

TEL 02.958.4987



ISSN. 2465-8456