

120025-02

암
악액질
제어
기능성
소재
고도화
및
환자
맞춤형
메디푸드
개발

2021

농림축산식품부

농림식품기술기획평가원

보안 과제(), 일반 과제(O) / 공개(O), 비공개()발간등록번호(O)

맞춤형혁신식품 및 천연안심소재 연구개발사업 2021년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004075-01

암 악액질 제어 기능성 소재 고도화 및 환자 맞춤형 메디푸드 개발

2022.05.16.

주관연구기관 / 중앙미생물연구소
공동연구기관 / 건국대학교글로벌산학협력단

농림축산식품부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제출문

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “암 악액질 제어 기능성 소재 고도화 및 환자 맞춤형 메디푸드 개발”(개발기간 : 2020.04.20. ~ 2021.12.31.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

주관연구기관명 : 중앙미생물연구소

(대표자) 임우중 (인)



공동연구기관명 : 건국대학교글로벌산학협력단 (대표자) 원형식 (인)



주관연구책임자 : 임 우 중

공동연구책임자 : 임 지 흥

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의 합니다.

<첨부2> 최종보고서 표지 및 요약서(관리기준 별지 제 17호 참조)

최종보고서						보안등급					
						일반[√], 보안[]					
중앙행정기관명	농림축산식품부			사업명	사업명	맞춤형혁신식품 및 천연안심소재 기술개발					
전문기관명 (해당 시 작성)	농림식품기술기획평가원			내역사업명	맞춤형혁신식품 개발						
공고번호	제 농축 2020-39호			총괄연구개발 식별번호	-						
				연구개발과제번호	120025-02						
기술분류	국가과학기술 표준분류	LB18	50%	LB1804	50%	-	%				
	농림식품과학기술분류	PA0201	100%	-	%	-	%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)	국문	-									
	영문	-									
연구개발과제명	국문	암 약액질 제어 기능성 소재 고도화 및 환자 맞춤형 메디푸드 개발									
	영문	Development of patient-specific medical food for improving cancer cachexia									
주관연구개발기관	기관명	중앙미생물연구소		사업자등록번호	317-01-24135						
	주소	(우)28576, 충북 청주시 흥덕구 공단로 134, 914, 915호		법인등록번호	-						
연구책임자	성명	임우중		직위	대표						
	연락처	직장전화	043-269-3133		휴대전화						
		전자우편			국가연구자번호						
연구개발기간	전체	2020. 04. 20 - 2021. 12. 31(1년 9개월)									
	단계	1단계	2020. 04. 20 - 2020. 12. 31(9개월)								
		2단계	2021. 01. 01 - 2021. 12. 31(1년 개월)								
연구개발비 (단위: 천원)	정부지원 연구개발비	기관부담 연구개발비	그 외 기관 등의 지원금				연구별비 외 지원금				
	현금	현금	현물	지방자치단체	기타()	합계	지원금				
	현금	현금	현물	현금	현물	현금	현물	합계	지원금		
총계	550,000	10,400	173,000	-	-	-	564,000	173,000	733,400	-	
1단계	1년차	240,000	-	80,000	-	-	-	240,000	80,000	320,000	-
2단계	2년차	310,000	10,400	93,000	-	-	-	320,400	93,000	413,400	-
공동연구개발기관 등	기관명	책임자	직위	휴대전화	전자우편	비고					
공동연구개발기관	건국대학교글로벌 산학협력단	임지홍	부교수			연구 책임자	대학 (비영리)				
위탁연구개발기관	(사)한국지식 서비스연구원	한민우	원장			연구 책임자	기타 (비영리)				
연구개발담당자 실무담당자	성명	이민경		직위	팀장						
	연락처	직장전화	043-269-3133		휴대전화						
		전자우편			국가연구자번호						

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2022년 04월 18일

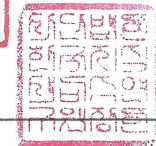
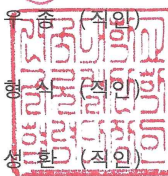
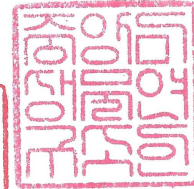
연구책임자: 임우중

주관연구개발기관의 장: 임우중 (직인)

공동연구개발기관의 장: 원형숙 (직인)

위탁연구개발기관의 장: 이성환 (직인)

농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하



< 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명	맞춤형혁신식품 및 천연안심소재 기술개발사업		총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)		-	
내역사업명 (해당 시 작성)	맞춤형혁신식품 기술개발사업		연구개발과제번호		120025-02	
기술 분류	국가과학기술 표준분류	LB18	50 %	LB1804	50 %	%
	농림식품 과학기술분류	PA0201	100 %		%	%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)	-					
연구개발과제명	암 악액질 제어 기능성 소재 고도화 및 환자 맞춤형 메디푸드 개발					
전체 연구개발기간	2020. 04. 20 - 2021. 12. 31(1년 9개월)					
총 연구개발비	총 733,400천원 (정부지원연구개발비: 550,000천원, 기관부담연구개발비 : 183,400천원)					
연구개발단계	기초[] 응용[] 개발[<input checked="" type="checkbox"/>] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[]	기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준(3) 종료시점 목표(8)		
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)	개발					
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)	-					

연구개발 목표 및 내용	최종 목표	에모딘을 유효성분으로 함유하는 호장근배양액스의 암 악액질(Cancer Cachexia) 개선 및 예방용 환자 맞춤형 메디푸드 개발
	전체 내용	<p>1. 연구개발 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 암에 의해 발생되는 암 악액질(Cancer Cachexia) 개선 및 예방 소재 고도화 ▪ 후보물질의 작용기전 규명 ▪ 전임상시험을 통한 표적질환 개선 효능 및 안전성 평가 ▪ 제품개발을 위한 후보물질의 특허권 선점 ▪ 후보물질의 안정적 확보를 위한 기술개발 (미생물전환 및 발효 기술 표준화) <p>2. 연구개발 내용</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 에모딘과 호장근배양액스 효능평가 및 작용기전 규명(세포/동물 모델) - 암세포(폐암, 유방암)에서 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 발현억제 검증(세포모델) - 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 메커니즘 규명 - 에모딘, 우르솔산에 의한 암세포(폐암, 유방암) 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 악액질 개선효과 검증 ▪ 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 제작 및 유효성·안전성 검증 - 호장근배양액스와 영양성분 최종 레시피 및 자가품질검사(QC/QA) - 호장근배양액스의 안전성 검증 및 전임상 PK/PD 평가(동물모델) - 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 체중감소·지방조직 갈변화 악액질 개선 및 혈중PTHLH 감소 효과 검증 - 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 식이효율과 전신염증변화율과의 관계검증 ▪ 암 악액질 제어 소재 고도화 및 생물전환 기반 메디푸드 공정 개발

		<ul style="list-style-type: none"> - 유효성분 고함량 후보물질의 확보기술 확립 - 호장근배양엑스 기반의 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 기술표준화, 암악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화 및 상용화 - 생물전환 기술 표준화 및 가공 기술 최적화, 마케팅 전략 수립 및 사업화
1단계 (해당 시 작성)	목표	<ol style="list-style-type: none"> 1. 암 악액질 제어 소재 발굴 및 호장근배양엑스 기반의 암 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 개발 2. 항암, 악액질 완화 전임상 효능평가, 암 악액질 개선 작용기전 규명 3. 기술사업화 지원 전략 수립
	내용	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 유효성분 고함량 후보물질의 확보 기술 확립 ▪ 호장근배양엑스 기반의 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발 ▪ 유효성분과 호장근배양엑스의 대조약 대비 항암 및 악액질 완화 효과 (전임상 유효성 평가/동물모델) ▪ 유효성분과 호장근배양엑스의 암악액질 개선 및 염증제어 작용 기전 규명 (세포/동물모델) ▪ 산업화를 위한 국내외 법·제도 분석 ▪ 선행특허 분석 및 특허회피전략 수립
2단계 (해당 시 작성)	목표	<ol style="list-style-type: none"> 1. 기술 표준화, 안전성 평가 및 암 악액질 개선용 메디푸드 상용화 2. 제품의 암 악액질 개선 전임상 유효성 및 안전성 평가 3. 상용화 전략수립 등 관련분야 산업에 파급력이 있는 Innovation 모델 제시 및 정책 제언
	내용	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 후보물질의 안정적 확보를 위한 생물전환 기술 표준화 및 가공기술 최적화 ▪ 암 악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화, 마케팅 전략 수립 ▪ 기능성 활성 물질 추적을 위한 PD(약력학) 시험 분석 ▪ 기능성 활성 물질 추적을 위한 PK(약동학) 시험 분석 ▪ 최종제품의 악액질 개선 효능평가 및 안전성 평가 ▪ 상용화 전략 수립을 위한 기반환경 분석 ▪ 비즈니스 모델(BM) 수립, Innovation 모델 제시 및 정책 제언

연구개발성과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 암에 의해 발생하는 암 악액질(Cancer Cachexia) 개선 및 예방 소재 고도화 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 원산지별 호장근 및 사과박 추출물의 유효성분 비교를 통해 생물전환 기술이 유효성분 함량을 높인다는 것을 확인 ▪ 항암 효과가 확인된 호장근 및 사과박 추출물을 기개발된 메디푸드에 첨가하여 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 개발 공정을 완료 2. 후보물질의 작용기전 규명 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 후보물질의 유효성분에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 기전 규명 완료, TCF4와 TWIST1 상호작용이 폐암 유발 악액질에 대한 잠재적 분자 치료 표적이며 상호작용을 억제하는 에모딘과 호장근배양엑스가 폐암 유발 악액질 개선 후보물질임을 확인 3. 전임상시험을 통한 표적질환 개선 효능 및 안전성 평가 <ul style="list-style-type: none"> ▪ PTHLH유전자의 발현을 조절하는 작용기전으로서 TCF4-TWIST1의 결합을 확인하였으며, 에모딘과 호장근배양엑스에 의해 TCF4-TWIST1결합이 억제되는 것을 확인, A549 인간폐암세포와 LLC1 마우스폐암세포를 이용한 Xenograft 동물모델에서 에모딘에 의한 체중변화와 혈중 PTHLH농도 변화를 분석한 결과 에모딘은 A549 인간폐암세포가 이식된 동물모델에서 체중감소를 억제하였으며 혈중 PTHLH농도를 감소시키는 것으로 확인 ▪ GLP 일반독성 및 유전독성 평가 완료, 호장근배양엑스의 일반독성(단회경구투여) 및 유전
--------	--

	<p>독성(염색체이상, 소핵, 복귀돌연변이) 이상무, 시제품 2종(분말, 액상)의 일반독성(단회경구투여) 이상무로 안전성 확인</p> <p>4. 제품개발을 위한 후보물질의 특허권 선점</p> <ul style="list-style-type: none"> 메디푸드/고령친화식품 특허분석, 특허회피 전략 분석 완료 및 특허 2건 출원 완료 <p>5. 후보물질의 안정적 확보를 위한 기술개발 (미생물전환 및 발효 기술표준화)</p> <ul style="list-style-type: none"> 호장근배양엑스 대량생산 3회 반복 실시 및 지표물질(유효성분) 분석결과 3batch의 오차범위 1%이하 확인, 시제품 제형 3종(분말, 과립, 액상) 제작 및 제품화 품목보고 완료 																												
<p>연구개발성과 활용계획 및 기대 효과</p>	<ul style="list-style-type: none"> 활용방안 : 미생물발효 기반 생물전환 배양엑스 함유 메디푸드는 주판매처를 통해 현장적용하며 미래 유망 기술발굴 및 원천기술 확보, 산학연 협력으로 기술교류 및 인재양성 시너지, 글로벌 진출 역량 강화 및 공급 유통 채널 확보를 통한 판로 개척 목표 달성 기술적 성과: 암 악액질 제어 맞춤형 특수의료용도식품 개발 농업적 성과: 지역특화 농식품 소재 재배 활성화 및 재료 수급 용이, 소득 제고 경제적 성과: 식품산업 제품 다양화 원동력, 이윤발생 증가, 시장활성화, 고용창출 등 다양한 사회경제적 전반에 걸친 기대효과 발생 예상 <p>- 매출: 국내 바이오헬스산업 육성에 따른 판매망을 통한 매출 창출 기대</p> <p>- 수출: 경쟁력 있는 고부가가치 특의식 개발을 통해 수출과 해외자본 투자유치, 해외시장 개척 가능</p> <p>- 고용: 우수연구인력 증원 및 마케팅, 생산 분야 전문인력 채용 확대</p> <ul style="list-style-type: none"> 기타 산업적 성과: 블루오션의 메디푸드 개발을 통한 식품산업 발전 																												
<p>연구개발성과의 비공개여부 및 사유</p>	<p>해당사항 없음</p>																												
<p>연구개발성과의 등록·기탁 건수</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">논문</th> <th rowspan="2">특허</th> <th rowspan="2">보고서 원문</th> <th rowspan="2">연구 시설·장비</th> <th rowspan="2">기술 요약 정보</th> <th rowspan="2">소프트웨어</th> <th rowspan="2">표준</th> <th colspan="2">생명자원</th> <th rowspan="2">화합물</th> <th colspan="2">신품종</th> </tr> <tr> <th>생명 정보</th> <th>생물 자원</th> <th>정보</th> <th>실물</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>3</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	논문	특허	보고서 원문	연구 시설·장비	기술 요약 정보	소프트웨어	표준	생명자원		화합물	신품종		생명 정보	생물 자원	정보	실물	1	3	2									
논문	특허								보고서 원문	연구 시설·장비		기술 요약 정보	소프트웨어	표준	생명자원		화합물	신품종											
		생명 정보	생물 자원	정보	실물																								
1	3	2																											
<p>연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>구입 기관</th> <th>연구시설·장비명</th> <th>규격 (모델명)</th> <th>수량</th> <th>구입 연월일</th> <th>구입가격 (천원)</th> <th>구입처 (전화)</th> <th>비고 (설치장소)</th> <th>ZEUS 등록번호</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	구입 기관	연구시설·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호																			
구입 기관	연구시설·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호																					
<p>국문핵심어 (5개 이내)</p>	<p>호장근배양엑스 메디푸드 암 악액질 메게스트롤 염증제어</p>																												
<p>영문핵심어 (5개 이내)</p>	<p>Cultivated Polygonum Extracts medical foods Cancer Cachexia Megestrol Inflammation control</p>																												

〈 목 차 〉

1. 연구개발과제의 개요	1
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용	43
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	59
4. 목표 미달 시 원인분석	136
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도	137
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	141

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발의 개요

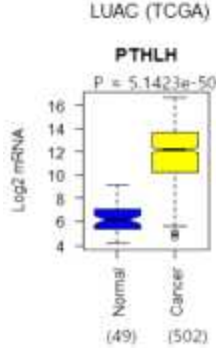
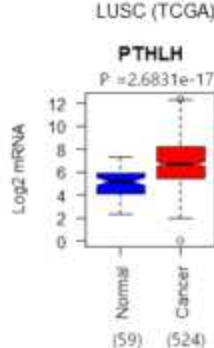
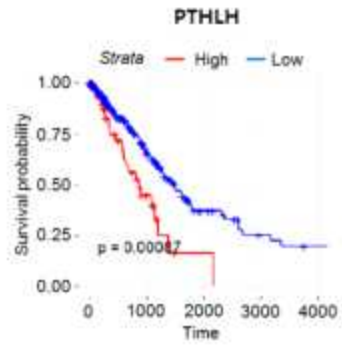

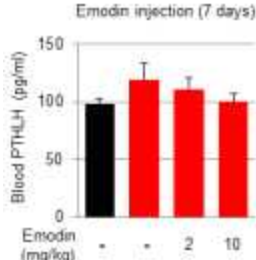
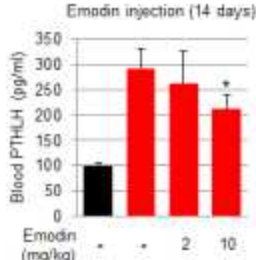
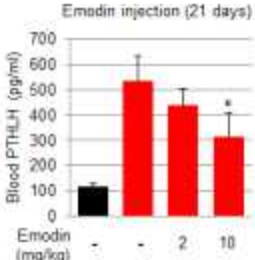
1-1-1. 기술개발 제품 및 최종산출물에 대한 개념

본 연구팀은 **암 악액질(Cancer Cachexia)** 제어 기능성 소재로서 에모딘을 유효성분으로 포함하는 호장근배양엑스를 고도화하고 악액질 개선 및 예방용 **환자 맞춤형 메디푸드**를 개발하여 사업화함



1-1-2. 제품개발 기획과정 및 배경

암으로 인한 체중감소, 근손실, 비정상적 체력 소모 등의 **악액질(Cachexia)**은 합병증으로 환자의 항암치료에서 치명적인 부작용임. 따라서 항암치료 기대효과 저해요인인 **악액질을 예방하고 개선할 수 있는 치료기술** 또는 이를 기대할 수 있는 **기능성식품 및 메디푸드**를 개발하는 것은 암환자의 삶의 질 향상과 생존을 제고를 위해 매우 중요함.

구분	제품개발 기획 내용																												
[폐암환자 생존률과 PTHLH와의 상관관계] 폐암세포주에서 PTHLH 발현 양상을 bioinformatics를 통해 규명 건국대 임지홍 교수 국립암센터 신동훈 박사	LUAG (TCGA) PTHLH P = 5.1423e-50 		LUSC (TCGA) PTHLH P = 2.6831e-17 		PTHLH Strata: High (red), Low (blue) 																								
[미생물전환 기반 에모딘 고함량 허브엑스] 기능성소재 양산 기술 보유 중앙미생물연구소		<table border="1"> <thead> <tr> <th>분석코드</th> <th>Emodin (중량%)</th> <th>Emodin 정량 (µg)</th> <th>분석물중량 (µg/20µl)</th> <th>추출물중량 (mg/ml)</th> <th>부위 / 성상</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1115-B</td> <td>1.6</td> <td>1.6</td> <td>103.0</td> <td>51.3</td> <td>동결건조알로에</td> </tr> <tr> <td>JMH-3</td> <td>10.0</td> <td>9.8</td> <td>98.3</td> <td>78.6</td> <td>건조호랑근</td> </tr> <tr> <td>JM190905E</td> <td>38.8</td> <td>16.4</td> <td>42.4</td> <td>4.2</td> <td>동결건조 알로에추출물 + 호장근 추출물 2차배양</td> </tr> </tbody> </table>	분석코드	Emodin (중량%)	Emodin 정량 (µg)	분석물중량 (µg/20µl)	추출물중량 (mg/ml)	부위 / 성상	1115-B	1.6	1.6	103.0	51.3	동결건조알로에	JMH-3	10.0	9.8	98.3	78.6	건조호랑근	JM190905E	38.8	16.4	42.4	4.2	동결건조 알로에추출물 + 호장근 추출물 2차배양			
분석코드	Emodin (중량%)	Emodin 정량 (µg)	분석물중량 (µg/20µl)	추출물중량 (mg/ml)	부위 / 성상																								
1115-B	1.6	1.6	103.0	51.3	동결건조알로에																								
JMH-3	10.0	9.8	98.3	78.6	건조호랑근																								
JM190905E	38.8	16.4	42.4	4.2	동결건조 알로에추출물 + 호장근 추출물 2차배양																								
[에모딘의 PTHLH 억제능] 악액질 개선 잠재적 후보물질로서 에모딘의 PTHLH억제 효능을 동물모델로 확인 건국대 임지홍 교수	<div style="text-align: center;"> ■ Without Tumor ■ With Tumor </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> Emodin injection (7 days)  </div> <div style="text-align: center;"> Emodin injection (14 days)  </div> <div style="text-align: center;"> Emodin injection (21 days)  </div> </div>																												

[특수의료용도식품 제조·개발]

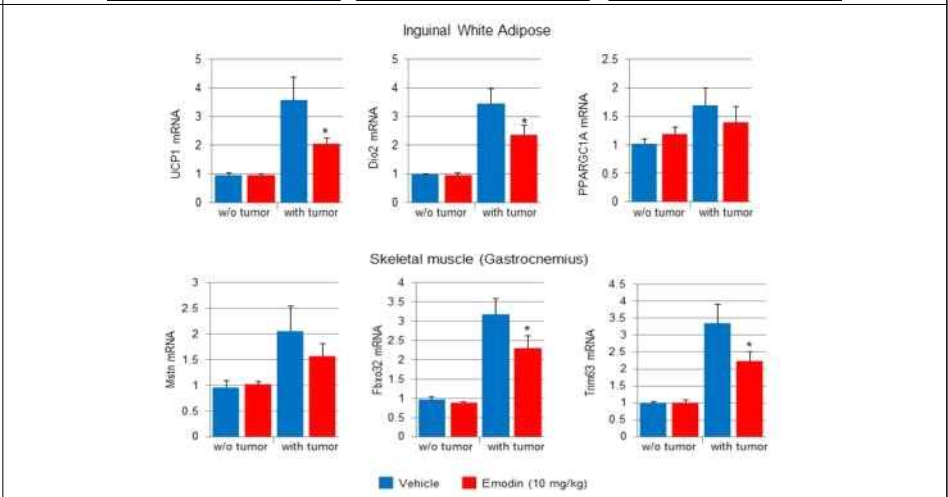
대두 기반 영양공급용 환자식 원천기술 노하우 축적

중앙미생물연구소

[에모딘의 브라우닝·근손실 억제능]

폐암이식 동물모델에서 에너지 소모 및 근손실의 감소 확인

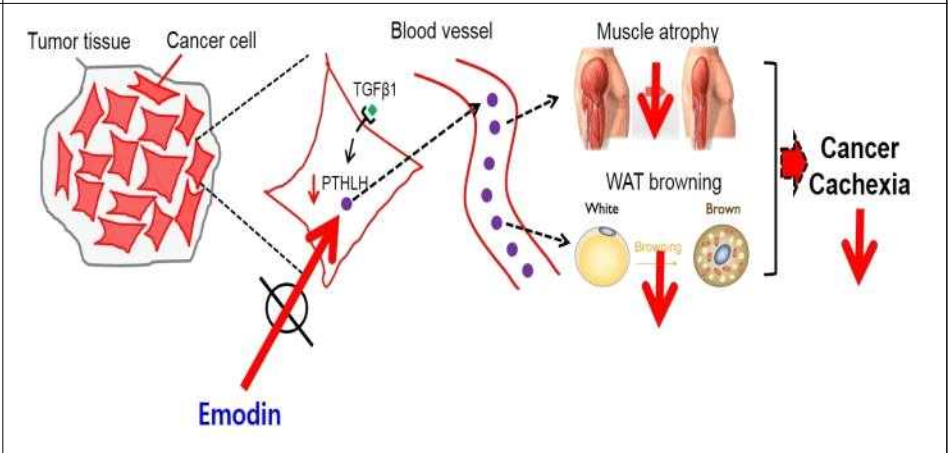
건국대 임지홍 교수



[제품의 기능성 모델]

- 에모딘에 의한 PTHLH의 발현 억제로 분자 표적 치료 및 악액질 예방
- Proteolysis와 Lipolysis의 저해로 체중감소 약화 및 골격근 위축의 억제

암 악액질 예후 개선



1-1-3. 개발 대상 기술의 용도 및 적용 분야

식품공전 내 특수의료용도식품 분류체계 확대·개편에 따른 메디푸드 용도로 개발하여 그 적용 분야는 암으로 인한 체중감소, 근손실, 비정상적 에너지 소모 등의 **악액질(Cachexia) 개선용 암 환자 맞춤형 메디푸드(환자용식품)**로 개발하여 상용화

구분	제품의 특징 및 내용
품목 형태	특수의료용도식품 (환자 맞춤형 메디푸드) 식사대용 및 보조
섭취방식	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 분말형태이며 물, 두유에 희석해서 음용 ▪ 1회 복용 시 제품 1포(40g)를 물에 희석하여 하루 1번 음용
섭취대상	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 악액질, 식욕부진 또는 원인불명의 현저한 체중감소를 치료중인 암 환자 ▪ 자발적인 구강 및 소화운동을 통한 영양공급이 어려운 암 환자

규격	40g × 30개입
첨가소재	<ul style="list-style-type: none"> 호장근, 영지버섯균사체, 사과박부산물, 생물전환 허브추출물(에모딘, 우르솔산 등) 대두 단백질, 미강 탄수화물, 기타 무기질 및 섬유질 공급으로 균형잡힌 영양 공급 생물전환 기술 기반 에모딘 고함량 호장근배양엑스를 통한 악액질 유도 분자 발현 억제 기능성 공급
타제품과의 차별성	<ul style="list-style-type: none"> 기능성 소재로서 에모딘과 우르솔산 고함량 에모딘에 의한 암 악액질 발생 유도 분자를 억제하는 효과 기대 기존 악액질 치료 기술 대비 호장근배양엑스의 최대효과 우수

- 암 악액질은 특히 두경부암과 소화기암의 경우 음식물이 통과하고 소화·흡수하는 장기인 까닭에 환자들이 악액질을 경험하는 빈도가 높아서 일부 보고에 의하면 **50~80%의 환자가 경험하는 합병증이며 악액질로 인한 사망률도 20~30%에 이를**
- 악액질은 매우 심각한 합병증으로 치료 중 체중감소는 항암제 치료의 부작용 증가, 치료 반응 감소, 생존율 감소와 관련이 있음. 암 환자의 **20% 이상이 악액질로 인해 사망**하고, **암 악액질 환자의 50% 이상이 사망**하고 있는 실정임
- 2016~2017년 건강보험심사평가원, 전체환자데이터셋(NPS) 자료에 따르면, 전체 암환자 연평균 1,774,778명 중에서 53,500명 정도가 심각한 악액질로 인해 **메게스트롤(Megestrol Acetate, 보험급여시 1포당 3800원, 초산메게스트롤 650mg, 연간 총 누적의료비 750억원 이상)** 같은 식욕촉진제와 **영양공급 정맥주사** 치료를 받고 있음
- 메게스트롤은 장기복용시 호르몬 불균형 등으로 부신기능저하, 혈전증, 지방증가 등의 부작용이 있으며 **건강한 체중증가보단 지방 증가방식의 체중증가**이므로 그 효과가 미미함
- 따라서 암 악액질 개선용 환자 맞춤형 메디푸드(환자용식품)를 개발하여 상업화 한다면 연간 **약 5천억원의 경제적 파급 효과**가 있을 것이며, 미국, 캐나다 및 중국 등 세계시장을 포함하면 매우 좋은 사업성을 지니고 있다고 판단됨
- 결론적으로, 고령화사회 진입에 따른 노인성질환 유병률 증가 추세를 낮추고 **암환자 및 난치성질환자들의 삶의 질 개선**에 큰 도움을 줄 수 있는 **질환별 환자 맞춤형 메디푸드(2세대 특수 의료용도식품)**의 개발이 필요함

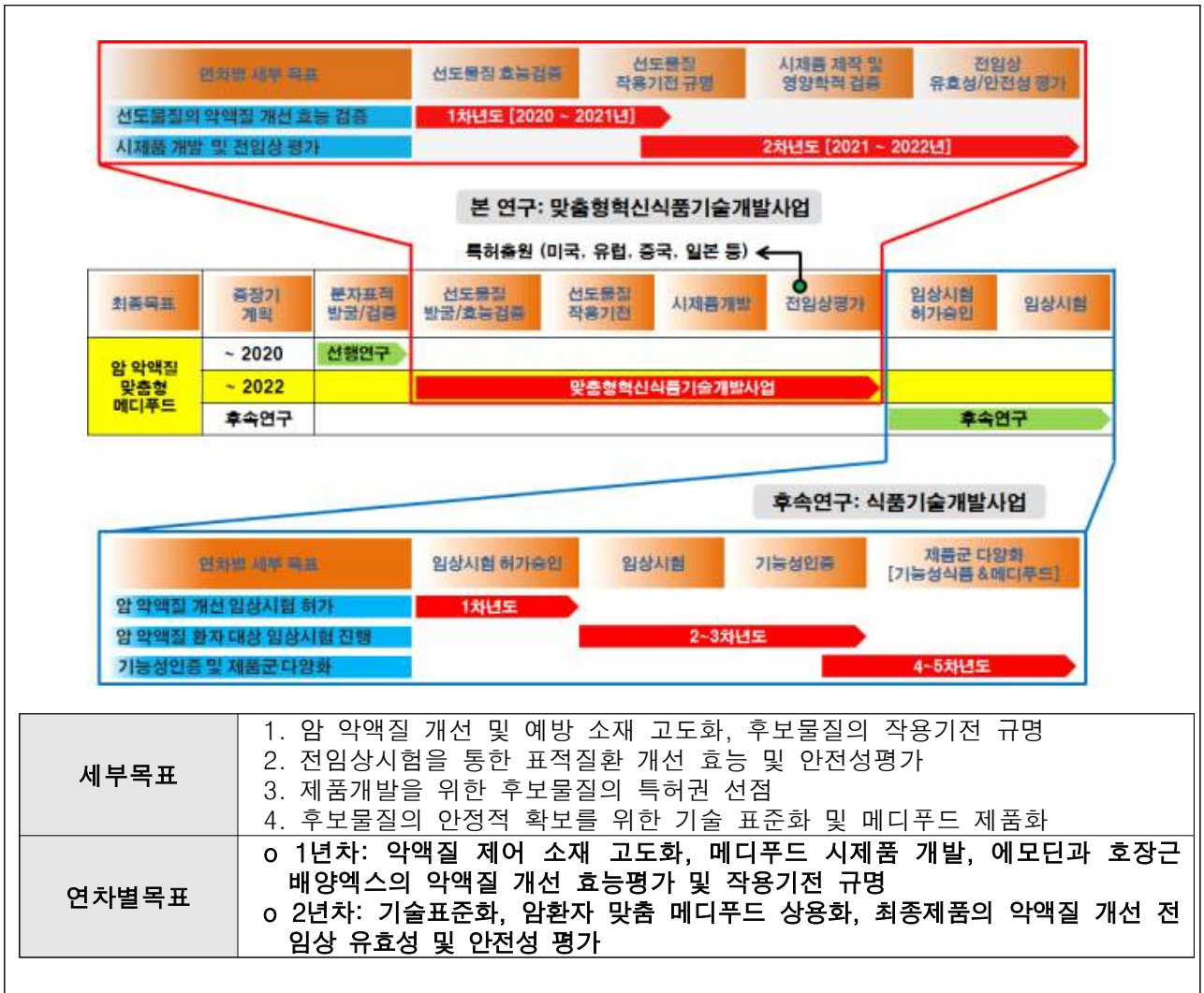
1-1-4. 연구개발 목표

○ 연구개발 목표

에모딘을 유효성분으로 함유하는 호장근배양엑스의 암 악액질 개선 및 예방용 환자 맞춤형 메디푸드 개발 및 사업화

암 악액질 (Cancer Cachexia) 제어 기능성소재 개발 및 맞춤형 메디푸드 개발

최종목표	암으로 인한 체중감소, 근손실, 비정상적 에너지 손실 등 악액질 (cachexia) 개선용 메디푸드 개발
------	--



○ 연구의 필요성

- 암환자의 50-80%가 겪는 약액질은 다양한 원인에 의해 발생하는 부작용으로 특별한 치료제가 없으나 국내외 임상적으로 초산메게스트롤이 주요처방약물일 뿐이며 약액질 개선·예방용 특수 의료용도식품 또한 전무한 실정임
- 고령화사회 진입에 따른 노인성 질환 유병률이 증가하면서 환자들의 질병에 대한 개선과 삶의 질에 대한 중요성이 더욱 강조되고 있음
- 다양성이 중시되어 소품종 대량생산의 개인별 특성 및 기호에 맞춘 맞춤형 · 특수의료용도식품에 대한 수요가 증가하고 푸드테크 기반 식품기술이 발달하는 식품소비 트렌드
- 환자 맞춤형 특수의료용도식품의 국내외 시장은 지속적인 증가 추세를 보이고 있으며, 국내 시장의 경우 매년 20% 이상 증가하고 있음
- 따라서 영양 및 환자의 기대 수명과 삶의 질을 개선시킬 수 있는 고기능성 환자 맞춤형 특수 의료용도식품 (메디푸드)의 개발이 필요함
- 암 약액질은 암으로 인한 염증분자들의 증가 및 체내 고분자물질의 분해를 촉진하는 분자들의 증가로 인해 발생하는 부작용으로 인식되고 있음
- 암 약액질은 백색지방의 감소로 인한 체중감소, 갈색지방의 증가로 인한 불필요한 에너지 소비 증가, 골격근 위축으로 인한 근손실 등을 포함하고 있음
- 현재까지 암 약액질을 촉진하는 염증분자 (TGFb1, IL-11, PTHLH등)들이 알려져 왔으나 표적 치료 기술은 여전히 부족한 상태임
- 2016~2017년 건강보험심사평가원, 전체환자데이터셋(NPS) 자료에 따르면, 전체 암환자 연평균 1,774,778명 중에서 53,500명 정도가 심각한 약액질로 인해 메게스트롤(연간 총 누적의료비

750억원 이상)같은 식욕촉진제와 **영양공급 정맥주사** 치료를 받고 있음

- 메게스트롤은 장기복용시 호르몬 불균형 등으로 부신기능저하, 혈전증, 지방증가 등의 부작용이 있으며 **건강한 체중증가보단 지방 증가방식의 체중증가**이므로 그 효과가 미미함
- 암 악액질로 인한 체중감소와 근력손실은 임상적으로 항암치료 효과를 낮추는 요인으로써 암 환자의 성공적인 항암치료를 위해서는 악액질 관리가 필요함
- 본 연구에서는 에모딘을 유효성분으로 포함하는 호장근배양엑스의 암으로 인한 **악액질 유발 염증분자들의 억제 기전 규명 및 악액질 개선 효능을 검증**함으로써 암 환자의 임상적 치료를 보조하기 위한 **메디푸드 개발**을 하고자 함

○ 연구개발 주요내용

- **1차년도 : 에모딘과 호장근배양엑스 효능평가 및 작용기전 규명(세포 / 동물모델)**
암 악액질 제어 소재 고도화 및 허브엑스 기반 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 개발
- 암세포 (폐암, 유방암)에서 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 발현억제 검증 (세포모델)
- 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 메커니즘 규명
- 에모딘에 의한 암세포 (폐암, 유방암) 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 검증
- 에모딘, 우르솔산에 의한 암세포 이식 동물모델의 악액질 개선효과 검증
- 유효성분 고함량 후보물질의 확보기술 확립
- 호장근배양엑스 기반의 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발
- **2차년도: 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 제작 및 유효성 · 안전성 검증**
기술 표준화, 암 악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 상용화
- 호장근배양엑스와 영양성분 최종 레시피 및 자가품질검사 (QC/QA)
- 호장근배양엑스의 안전성 검증 및 전임상 PK/PD 평가 (동물모델)
- 호장근배양엑스의 암세포 이식 동물모델 체중감소 및 fat browning 악액질 개선 검증
- 호장근배양엑스의 암세포 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 식이효율과 전신 염증 변화율과의 관계 검증
- 생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화
- 암악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화, 마케팅 전략 수립 및 사업화

○ 연구개발 계획의 창의성 및 혁신성

- **기존 악액질 치료 기술 대비 호장근배양엑스 에모딘의 최대효과 우수**
- ☞ 현재까지 보고된 초산메게스트롤의 동물모델 생존곡선에서 효과최대치는 약 100mg/kg/d 이며, 초산 메게스트롤 경구 현탁액의 최초 성인 투여량을 800mg/일(20ml/일)로 권장하고 있음 (**참고 문헌: V.Musolino et al, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2016, Jatoi.A et al, J Clin Oncol. 2004**)
- ☞ 기존보고와는 달리 본 연구를 위한 선행연구에서 에모딘은 10mg/kg/d (기존농도의 1/10) 투여할 경우 악액질 평가지표를 효과적으로 개선하는 것을 확인하였음
- ☞ 본 연구의 가장 큰 **창의성 및 혁신성**은 메게스트롤, 정신과약물(미르타자핀, 올란자핀), Tres-Orix Forte 및 **암 악액질 치료에 소요되는 의료비 (환자당 연간 약 270만원)를 효과적으로 줄임으로써 환자의 의료비 부담 해소 및 치료효과를 개선**시킬 수 있을 것이라는 점

■ 호장근허브엑스 유래 에모딘의 최대효과 우수 및 암 악액질 연구 최초

연구의 창의성, 혁신성 및 사업화를 위한 희소성 분석

연구내용	에모딘과 항암연구	에모딘과 폐암·유방암 연구	에모딘, 2종 암세포주, 악액질
연구결과 발표 건수	550편의 논문	각 71, 70 편의 논문	보고된 바 없음

☞ 본 과제에서 제안한 **호장근배양엑스의 유효성분인 에모딘의 암 악액질 개선 및 예방 소재와**

치료보조제로서의 가능성에 대한 연구는 전혀 보고되지 않았음

○ 맛있고, 영양분이 풍부하며, 소화기관이 약한 암 환자도 잘 흡수할 수 있으며, 지방축적 및 단백질축적을 촉진할 수 있는 물질과 제품의 배합, 원료물질 대비 생물전환 후 유효성분 고함량 및 고효율, 경제성을 갖춘

☞ 에모딘의 기술개발 현황 중 건강기능식품 또는 식품공전에서는 식품원료 또는 지표성분으로 등재되어 있지 않음. 따라서, 제품개발을 위한 후보물질로서 에모딘 또는 허브엑스의 특허권 및 기능성 원료 등재로서 선점하는 것이 시급하다고 판단됨

■ 암 악액질 발생 유도 분자(PTHrP 또는 PTHLH)를 억제하는 환자 맞춤형 소재 개발

○ 암 악액질 환자에 국내 주요 처방약물 초산메게스트롤(Megestrol Acetate)은 1) 암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중 감소의 치료, 2) 암 또는 AIDS 환자에서 흔히 나타나는 부작용인 식욕부진과 악액질(cachexia)에서의 심한 저영양상태에서의 체중감소를 개선시켜주어 환자의 삶의 질을 높인다고 하는 허가사항으로 작용기전이 확실히 밝혀지지 않았음

○ 초산메게스트롤은 파마슈티컬(Par Pharmaceuticals, Inc.) 및 브리스틀 마이어스 스퀴프(Bristol Myers Squibb Co.)에 의해 상표명 Megace[®]으로 판매되고 있음. 통상적인 상업용 제제는 비교적 큰 용량으로서, 예를 들면, 파아 파마슈티컬 초산 메게스트롤 경구용 현탁액은 ml 당 미분화된(micronized) 초산 메게스트롤 40mg을 포함하고, 그의 약제 사용 설명서(package insert)는 초산 메게스트롤 경구 현탁액의 최초 성인 투여량을 800mg/일(20ml/일)로 권장

○ 암 악액질을 촉진하는 염증분자를 표적하는 치료기술은 부족한 상황에서 본 연구팀이 제안한 **호장근배양엑스의 악액질 억제기전 및 효능 검증**함으로써 성공적인 **암환자 맞춤형 메디푸드 기술 개발 및 상용화**를 이룩하고자 함

○ 기술의 시장성

- 기존 특수의료용도식품 시장은 약 440억 이상이며, (2017년 기준) 연평균 13% 이상의 성장률을 보이고 있으며 환자용 식품(메디푸드)은 매년 증가 추세
- 암 악액질 치료를 위한 식욕촉진제 메게스트롤제제, 트렉스오릭스포르테 제제, 정신과약물 미르타자핀, 울란자핀 등의 악액질약물은 2017년 기준 전년비 1%이상의 높은 처방증가율을 보이고 있으며, 특수의료용도식품 시장 또한 매우 큼. 하지만, 암 악액질의 효능개선을 최우선으로 하는 기능성강화 특수의료용도식품개발은 국내는 물론 국외에서도 전혀 진행되고 있지 않는 것으로 보아 향후 시장 발전가능성이 매우 높다고 판단됨

1-2. 연구개발의 중요성

○ 악액질 환자 맞춤형 연구개발의 배경

1. 암 환자에서 주로 발생하는 소모성 건강악화 증상을 악액질이라고 함

- ☞ 암 환자에서 지속적인 골격근육의 양의 감소, 일반적인 영양공급에 의해 회복되지 않는 상태, 점진적 기능장애를 동반하는 다인성 증후군이 암 악액질 및 식욕부진이라 함
- ☞ 암 악액질 및 식욕부진에 대한 진단은 ① 과거 6개월 동안 5% 이상 체중 감소(단순영양실조배제)한 경우, ② BMI 20 이하이며 체중감소가 2% 이상인 경우, ③ 근육감소증(Sarcopenia)에 해당 하는 골격은 지수 (남성 < 7.26 kg/m² ; 여성 < 5.45 kg/m²)이며 체중감소 2% 이상인 경우
- ☞ 임상학적으로 세 단계로 연속되는데 ① 전악액질 (Pre-cachexia): 임상적, 대사적 증상(예, 식욕 부진과 내당능(glucose tolerance) 저하)은 상당한 체중 감소를 선행할 수 있음(예, ≤5%). 진행 단계의 위험도는 항암치료의 반응 결핍과 지혈적 염증반응의 발생, 암 종료와 진행단계 같은 여러 요인에 영향을 받음. ② 악액질(cachexia): 과거 6개월 이상 안정적인 체중이 5% 이상이 감소한 경우, 또는 BMI가 20kg/m² 보다 낮으면서 체중이 2% 이상 감소한 경우, 또는 근감소증이면서 체중 2% 이상 감소인 경우 중에 속하면서 중증 악액질에 속하지 않는 경우에 이에 해당. ③ 중증 악액질(refractory-cachexia): 이화작용 활성화 (active catabolism) 또는 체중 감소에 대한 적극적인 관리를 가능하게 하는 요소의 존재가 더 이상 가능성이 없는 경우에 해당. 이 단계에서의 환자들은 활동성이 좋지 않고 3개월 미만의 평균수명을 보임

- ☞ 현재는 더 진행이 될 가능성이 있는 전 악액질(pre-cachexia) 환자를 인지하는 확실한 바이오 마커가 없음

2. 암환자의 20% 이상이 암 악액질로 사망, 암 악액질 환자의 50% 이상이 사망

- ☞ 암 환자의 경우 다른 만성 질환자와는 달리 악액질뿐만 아니라 암의 치료에 이용되는 다양한 치료법의 부작용까지 동반되는 특성이 있음. 특히 두경부암과 소화기암의 경우 음식물이 통과하는 장기이거나 소화와 흡수를 관장하는 장기인 까닭에 다른 부위에 발생한 암에 비해 환자들이 악액질을 경험하는 빈도가 높아서 일부 보고에 의하면 **50-80%의 환자가 경험한다고 하며 악액질로 인한 사망률도 20-30%에 이릅니다.** 암성 악액질은 노화에 의한 근육 감소증이나 일시적인 공복에서 보이는 체중 감소가 나타나기는 하지만 다양한 사이토카인들이 일으키는 염증반응이나 탄수화물, 단백질 그리고 지방 대사 변화로 이화반응이 증가하여 근육 소실을 초래하며 정상적인 음식 섭취에도 불구하고 체중 감소가 나타나는 것이 특징. 이런 변화는 항암화학요법이나 방사선치료 또는 수술 등의 치료로 인한 영양섭취 제한 등이 동반되어 치료에 대한 반응율도 낮고 효율적인 치료의 진행도 어려워서 결과적으로 환자의 생존율이나 삶의 질을 저하시키는 주요한 원인이 될 수 있음
- ☞ 따라서 악액질에 대한 적절한 이해와 교정이 치료에 대한 순응도를 높임으로써 결과적으로 삶의 질을 개선하게 되고 이차적인 부작용들을 경감할 수 있음
- ☞ 암의 종류에 따라 체중 감소는 각각 다르게 나타나는데 전체 암환자의 30-80%에서 경험하는 것으로 알려져 있으며 위암이나 위암 같은 소화기 암에서 좀 더 흔하게 나타남. 두경부암의 경우 음식이 통과하는 경로에 위치하고 있으며 특히 식욕이나 체중과 관련이 많은 연하장애나 미각 변화가 동반되는 경우가 많아 실제 임상에서도 자주 체중 감소를 볼 수 있음
- ☞ 암성 악액질을 동반한 환자에서 체중이 25-30% 이상 감소하는 경우 사망 가능성이 높지만 단순히 체중감소가 이들의 예후를 예측하는 지표는 아니며 단백질 이화작용이나 REE 증가가 동반되는지 관찰하는 것이 중요하다는 견해와, 3,047명의 암성 악액질을 가진 환자를 대상으로 한 ECOG의 후향적 연구에서는 항암화학요법 치료 전 5% 이상의 체중 감소가 초기예후인자로서 유의하다는 결과를 보고하여 다소 상반된 견해도 있음
- ☞ 암환자들이 비교적 흔하게 경험하는 식욕부진이나 체중 감소는 악액질 뿐만 아니라 수술, 항암화학요법, 방사선치료 등으로 인한 부작용으로 나타나기도 함. 그러나 일반적인 공복상태와는 달리 악액질은 신체의 대사변화, 사이토카인이나 식욕 기전에 관여하는 다양한 환자과 종양에서의 분비물질 등으로 인해 전혀 다른 기전을 거치게 되며 이러한 결과로 나타나는 악액질은 환자의 삶의 질이나 생존율과 예후에 부정적인 영향을 미치게 됨
- ☞ 악액질의 치료에 다양한 약물들이 연구되었으나 일부약물을 제외하고 아직 만족할 만한 성적을 보이고 있지 않아 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 전향적 무작위 연구들이 필요할 것임
- ☞ 악액질은 암의 매우 심각한 합병증으로서 치료 중 체중 감소는 항암제 치료의 부작용 증가, 치료에 대한 반응 감소, 생존율 감소와 관련이 있음. **암 환자의 20% 이상이 악액질로 인해 사망, 악액질 환자의 50% 이상이 사망함**
- ☞ 체중감량이상 : 암성 식욕부진 악액질은 상태가 진행됨에 따라 환자가 다양한 신체적 증상을 경험하므로, 삶의 질에 막대한 영향을 미침. 환자들은 피로감과 운동 능력 저하 및 일상 생활 수행 능력 저하 등을 경험. 한 연구에서 환자들은 삶의 질이 암 자체보다는 체중 감소와 나쁜 영양 상태에 더 많은 영향을 받음. 삶의 질 감소는 신체 활동을 수행하고 정상적으로 운동하지 못하는 것과 직접적으로 관련이 있음
- ☞ 암 악액질의 사회적, 심리적 부담 : 암 악액질이 신체 건강에 미치는 영향은 또한 환자의 사회 및 심리적 건강에 중대한 영향을 미치며, 암 환자에서 가장 치명적인 문제 중 하나로 간주. 암 환자의 심리적 스트레스는 3명 중 1명이 발생할 정도 높은 우울증과 관련이 있음. 특히 식사를 하지 않는 사람에 대한 불안은 우려와 긴장감을 더욱 높일 수 있음. 많은 사람들은 자신의 체중 감량이 암의 악화의 일부일 뿐만 아니라 더 많은 것을 먹는 노력이 쓸모없다고 생각해서라고 믿음
- ☞ 암 악액질의 부정적인 심리 사회적 결과에 대한 주된 원인은 암 악액질의 잠재적인 돌이킬 수 없는 특성과 함께 체중을 늘리지 못하는 시도에 대한 지식의 부족. 이와 관련하여 정신 사회적 문제의 조기 발견은 영향을 받는 사람들의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 개입을 허용 할 수 있음을 언급해야 함
- ☞ 암 악액질의 중증도 : 암성 식욕부진 악액질은 매우 심각한 상태임. 육체적, 심리적 측면 모두 에

서 환자와 가족 모두에게 상당한 부담을 안겨줌. 이 진행성 상태는 암 환자의 사망률에 중대한 영향을 미치기 때문에 매우 중요함

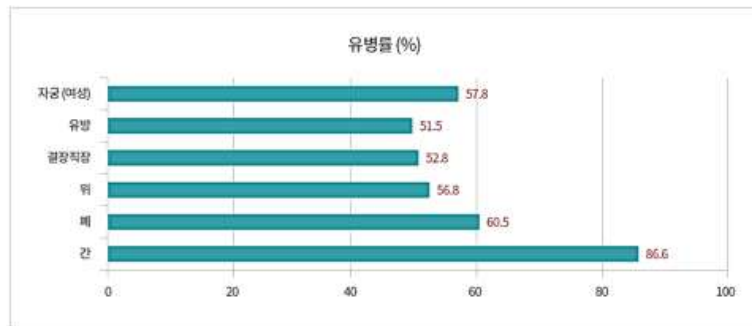
3. 악액질은 암환자의 삶의 질뿐만 아니라 예후에도 악영향을 미치는 것으로 보고

☞ 과학기술정보통신부의 바이오·의료기술개발사업의 암 악액질 학술정보서비스에 따르면 암 환자에서 영양실조와 종양의 발병 위치에 따른 영양실조 유병률은 다음과 같은 임상역학 자료를 통해 확인

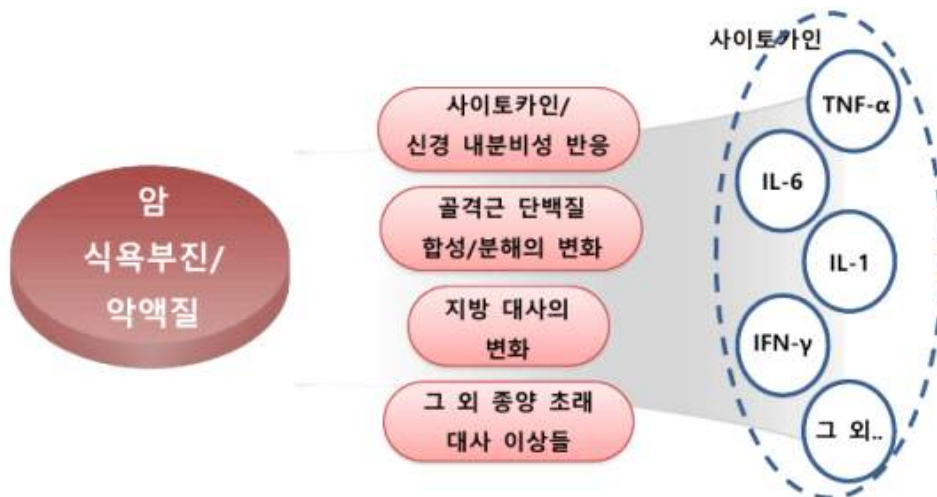
암 환자에서 영양실조 유병률

Worldwide	Korea
50~80%(1)	63~85%(2), 61%(3)

종양의 발병 위치에 따른 영양실조 유병률(3)



☞ 암 악액질 및 식욕부진의 병태생리는 비정상 대사와 음식섭취 감소의 복합적인 원인에 의해 초래된 에너지와 단백질(negative protein) 불균형과 손실을 특징으로 함. 특히, 암 악액질/식욕부진은 다원적인 증후군으로 전신염증, 음식 섭취량 감소 및 근육량 감소와 체중 감소에 기여하는 신진대사의 변화를 일으킴. 일반적으로 사이토카인/신경 내분비계성 변화가 음식물의 섭취, 간과 골격근에서의 단백질 합성/분해 균형, 지방세포의 지방분해에 영향을 주는 것으로 알려져 있음



☞ 전신적 염증반응으로 인한 음식 섭취량 감소, 근육 감소, 체중 감소를 초래하는 대사 변화를 특징으로 하는 다원적인 증후군

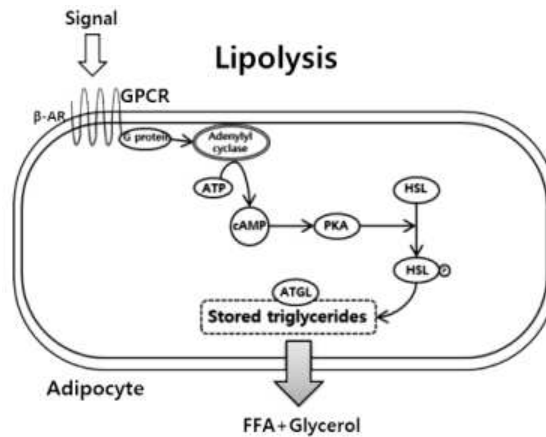
☞ 사이토카인/신경 내분비계성 반응을 살펴보면 염증반응, 이화작용, 음식섭취와 에너지 소모를 조절하는 펩티드성 신경회로의 조절 등에 관한 여러 연구에서 폐암, 유방암, 대장암, 전립선 암과 같은 악액질을 유발하는 여러 암에서 총 그렐린 수치가 정상 수치보다 약 25% 이상 높은 것이 입증. 게다가 암 악액질/식욕부진 환자에서 높은 수치의 아실 그렐린이 측정되었으며, 흥미롭게도 암 악액질/식욕부진 환자의 그렐린 수치 상승은 식욕감소 및 체중감소와 관련이 있음. 이는 암 환자에서는 내인성 그렐린 생산 증가를 통한 방법으로는 극복할 수 없는 그렐린 저항성 상태나 다른 기전으로

인한 식욕 저하상태 일 수 있음을 말해줌

- ☞ 하지만 최근 연구에서 이미 상승되어 있는 그렐린 수치에도 불구하고 추가적인 그렐린 투여가 유의한 효과를 얻을 수도 있다고 제안. 이는 고인슐린혈증이나 인슐린 저항성에도 불구하고제 2형 당뇨병 환자에게 인슐린을 투여했을 경우 효과를 가지는 것과 유사한 원리로 볼 수 있음

4. 약액질로 인한 지방분해(Lipolysis)의 촉진으로 인한 체중감소

- ☞ 현재까지의 지방세포 지방 분해를 살펴보면 지질 동원 인자는 β -adrenoreceptors (β -AR)와 G Protein-Coupled Receptors (GPCR)를 통해 cAMP를 형성하여 protein kinase A (PKA) 활성을 자극해 지방 소모를 유발. 이어서 PKA는 Triglyceride(TG)를 가수분해하여 유리지방산(Free Fatty acid, FFA)과 글리세롤을 순환계로 내보내는 호르몬감수성 지방질가수분해효소(Hormone-sensitive lipase, HSL)를 인산화
- ☞ 암 약액질/식욕부진에서 지방조직 감소는 음식 섭취량 감소, 종양 인자와 지방합성을 억제하거나 지방분해를 촉진하는 기능을 가진 전신에 영향을 미치는 염증성 사이토카인으로 인해 발생
- ☞ 임상연구 결과에 따르면 약액질에서의 지방 감소는 지방분해에 의해 발생. 이 모델에서 지방 위축은 지방세포에서 95%를 차지하는 지방의 대사결과로 발생. 특히 Triglyceride(TG)는 유리지방산(Free Fatty acid, FFA)와 글리세롤로 가수분해되어 전신 순환으로 흡수. 이 반응의 율속효소는 호르몬감수성지질가수분해효소(hormone sensitive lipase, HSL)와 adipose triglyceride lipase(adipose triglyceride lipase, ATGL)임. 암 약액질/식욕부진 환자에서 HSL활성도나 혈장 FFA와 글리세롤은 모두 상당히 증가함



< 지방 분해 과정 >

5. 약액질로 인한 단백질분해(Proteolysis)의 촉진으로 인한 골격근의 감소

이화작용 요소	동화작용 요소
Cytokines	Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)
Myostatin	Satellite-Cells
Ubiquitin-Proteasome System (UPS)	Akt
Forkhead Box O (Foxo)	Mammalian Target Of Rapamycin, P70s6k P70
	S6 Kinase (Mtor-P70 s6k)
Reactive Oxygen Species (ROS)	

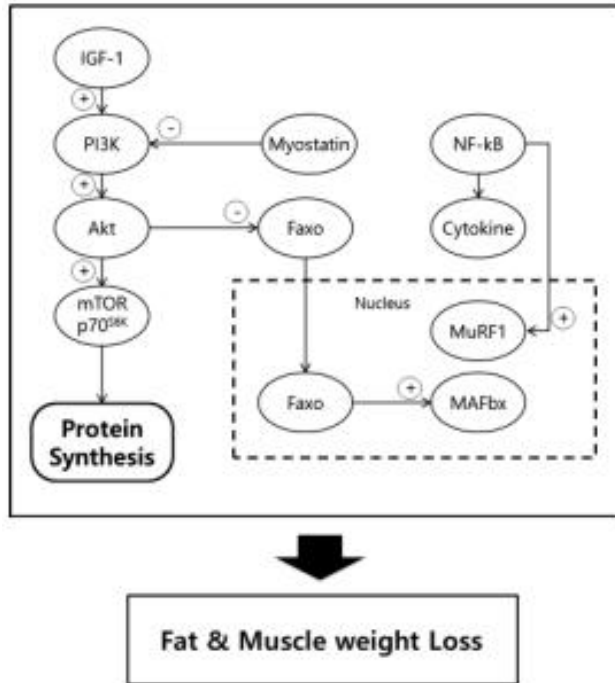
Nuclear Factor κ B (NF- κ B)
Glucocorticoids
Tumor-Released Proteolysis-Inducing Factor (TRIF)

< 약액질에서의 근육 소실에 영향을 미치는 요소들 >

- ☞ 골격근 단백질 합성/분해의 변화에 대해 살펴보면 암 약액질/식욕부진에서의 근육위축, 마이오스타틴 상향조절로 설명할 수 있음. 상기 표에서 제시한 바와 같이 암 약액질/식욕부진에서 단백질 합성 저하 및 단백질 분해의 증가 또는 이 두 가지 요인이 결합함으로써 근육 위축이 발

생. 암 약액질/식욕부진에서의 골격근의 감소는 숙주 세포와 종양으로부터 유래된 여러 요인에 의해 매개될 수 있음. 최근 특정 분자가 상향조절(예, myostatin)되는 반면 다른 요인(예, 인슐린 유사 성장인자-1[insulin-like growth factor, IGF-1])이 암 약액질/식욕부진에서 하향 조절된다는 것이 분명해졌음

- ☞ 마이오스타틴 상향조절이 암 약액질/식욕부진에서 근육소모의 병리 현상으로 관찰되었으며, 마이오스타틴은 골격근에서 주로 나타나는 사이토카인으로 근육량의 음성적인 조절을 하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있음. activin type IIB receptor에 결합하면 마이오스타틴은 몇가지 다른 신호 단계적 전달을 일으켜 근육 성장과 분화를 감소시킨다. 근육량은 마이오스타틴, 사이토카인이나 근육에서 단백질 합성을 증가시키고, 분해를 억제시키는 IGF-1/PI3K/Akt pathway 에 신호를 주는 다른 마커들의 복합적 역할을 통해 조절



< 암 약액질/식욕부진의 근육량에 미치는 영향 >

- ☞ 단백질 분해는 유비퀴틴단백분해효소 기전이나 자가소화작용, 세포자멸사를 포함한 여러 경로의 활성화를 다양한 기전을 통해 일어남. 근육 무게의 조절은 마이오스타틴이 중요한 역할을 하지만 작용 기전과 신호 연속반응의 역할은 완전히 설명되지 않음
- ☞ 근육 성장의 주요 양성 조절 인자 중 하나는 IGF-1. 정상적인 상태에서 IGF-1 신호는 우세하여 마이오스타틴 경로를 차단하는 것으로 보임. 그러나 마이오스타틴이 과발현될 때 IGF-1의 억제가 관찰. 또한 다른 사이토카인(특히 TNF-α, IL-1, IL-6 및 IFN-γ)은 암과 관련된 근육 손실의 유도에 관련이 있음을 보여주었음

6. 에모딘의 항암효과 및 건강기능성 연구 현황

■ 천연물 유래 기능성 성분 에모딘에 의한 간암표적항암제 효능강화 [교신저자 발표, *International Journal of Molecular Science*, 2018, IF:4.183] -건국대 임지홍 교수팀/중앙미생물연구소 공동연구

- ☞ 본 연구팀은 콜레스테롤 합성 저해와 STAT3 신호전달체계 제어를 통한 소라페닙 항암효과 증대를 확인하였음
- ☞ 에모딘[Emodin(3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone)]은 중국 대황(*Rheum palmatum* L)의 뿌리 줄기에서 주로 발견되는 천연화합물임. 천연물에서 유도된 독소루비신 및 파클리탁셀과 같은 암 치료에 널리 사용되는 많은 종류의 생물학적 활성 화합물임
- ☞ 유사하게도, 최근 연구에 따르면, 에모딘은 백혈병, 폐암, 결장암, 담낭암, 췌장암, 유방암 및 간암세포주(HCC)를 포함하여 다양한 유형의 암에서 항암 효과를 나타냄
- ☞ 기계적으로, 에모딘은 Wnt / β-catenin, HER-2 티로신키나제, 미토겐-활성화 단백질키나제

(MAPK), 포스포티딜 이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 단백질키나제B(AKT)와 같은 발암성 성장 신호의 약화를 통해 세포 성장 및 증식을 억제함. 이는 여러 암세포 유형에서 세포자멸사 (apoptosis)를 유발함

- ☞ 흥미롭게도, 최근의 여러 연구에 따르면 에모딘은 잼시타빈, 파클리탁셀, 시스플라틴 및 에토포시드와 같은 기존 화학 요법 약물이 체장암, 악성 흑색종 및 HER-2/neu-overexpressing 폐암의 항암 효능을 상승적으로 향상시킬 수 있음을 보여 주었음. 그럼에도, 소라페니브와 같은 분자 표적화된 암치료요법의 항암 효능에 대해 세포를 민감화하는 에모딘의 능력은 간암세포주(HCC)에서 조사되지 않았음. 따라서, 본 연구팀은 간암세포주(HCC) 요법에서 소라페니브의 항암 효능을 개선시키기 위해 에모딘이 유의한 효과를 발휘하는지 조사하였음
- ☞ 본 연구팀은 에모딘과 소라페니브의 조합이 간암세포주(HCC) 요법의 상승적 항암 효능으로 이어질 것이라고 가정했음
- ☞ 현재 연구에서, 우리는 emodin과 sorafenib의 조합이 간암세포주(HCC) 세포에서 발암성 AKT 신호 전달 및 STAT3 활성화의 억제를 통해 관찰된 세포생존을 감소와 일치하는 세포주기 정지 및 세포자멸 세포의 비율을 증가시키기 위해 상승적으로 작용하는 것을 보여주었음
- ☞ 우리는 또한 SREBP-2 전사 활성화 및 이의 표적 유전자 발현 억제를 통해 매개된, 에모딘의 콜레스테롤 저하 효과가 소라페니브와 조합된 항암 효능에 관여한다는 것을 발견하였음
- ☞ 또한, 우리는 emodin과 sorafenib의 병용치료가 소라페니브 단독치료보다 HepG2와 SK-HEP-1 세포 이식 동물모델에서 보다 효과적인 항암 효과를 나타내기 위해 상승적으로 작용할 것이라고 제안
- ☞ 전반적으로, 본 발명의 결과는 **에모딘과 소라페니브의 조합이, 진행중인 간암세포주(HCC) 환자에서 소라페니브의 치료 효능의 개선**을 달성하기 위한 유망한 전략이 될 수 있음을 증명하였음
- ☞ 본 연구팀의 에모딘의 항암효과 선행연구결과를 바탕으로 보건복지부 연구개발 컨설팅 프로그램 (CIDD Program)을 통해 경쟁력과 차별성을 조사받았고 **독성시험 정보의 다양성을 확인**하였음

■ 독성시험 정보의 다양성

1. 독성정보 요약

[하기 에모딘에 대한 독성정보는 식품의약품안전평가원에서 제공하는 독성정보제공시스템에서 발췌하였음]

☞ 용도

- ✓ 에모딘은 하제 및 염료 중간체로 사용된다 (DHHS/National Toxicology Program; Chemical Health & Safety Data File. Available from: http://ntp-db.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/Chem_H&S/iH_Chem_H&S_Frames.html on Emodin (518-82-1) as of January 17, 2003).
- ✓ 의약품(하제) (Lewis, R.J, 1997).
- ✓ 에모딘은 처방전 없이 살 수 있으며, 생약 치료제로 사용 (George J et al, 2003).
- ✓ 에모딘은 암 예방화학물질로 사용될 수 있다 (Koyama J et al, 2002).

☞ 독성자료

- ✓ 자극성 하제 효과를 나타낸다.
- ✓ 대부분의 인간에서 경증에서 중간 정도의 독성 영향이 나타난다.
- ✓ 증세로는 오심과 구토, 설사, 복부 경련 및 심계항진 등이 1차 증상으로 나타난다.
- ✓ 심하게 중독되면 신장 장애, 위장관 출혈, 근육 발작, 무호흡 및 체액 고갈 등의 증세가 나타날 수 있다.

☞ 독성수치

종말점	동물종	투여경로	용량	독성효과	참고자료
LD50	마우스	경구	>1,000 mg/kg	세부 보고 없음	Bachmann et al, 1979

■ 임상시험 정보

1. 국내 임상시험 정보 [https://cris.nih.go.kr/cris/search/basic_search.jsp]

☞ Emodin에 대한 국내임상시험 정보를 조사한 결과 0건의 선행조사가 확인

2. 해외 임상시험 정보 [https://clinicaltrials.gov/]

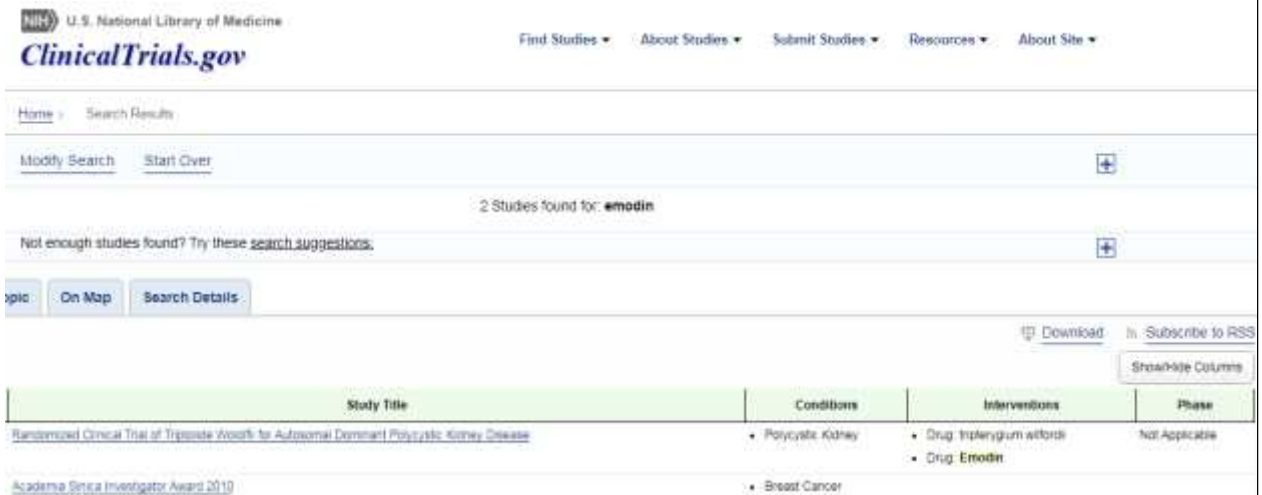
☞ Emodin에 대한 해외임상시험 정보를 조사한 결과 1건의 선행조사가 확인

☞ Randomized Clinical Trial of Triptolide Woldifii for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

☞ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00801268

☞ Sponsor: Zhi-Hong Liu, M.D.

☞ Information provided by (Responsible Party): Zhi-Hong Liu, M.D., Nanjing University School of Medicine

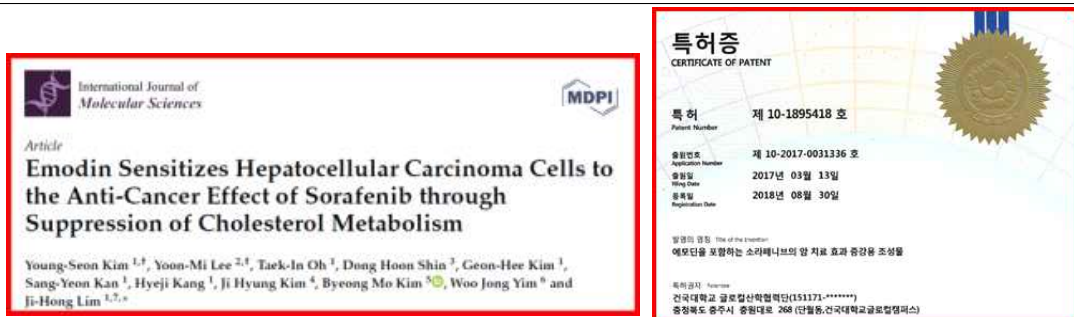


< 에모딘의 임상시험(Clinical trials) 현황 >

■ 선행조사결과의 시사점

1. 독성시험 정보의 다양성에 대한 시사점은 넥사바 보조신약으로서 에모딘을 개발하기 위한 예비 독성자료로 활용이 가능하며, 개발 가능성 평가에 중요한 자료가 될 수 있음
2. 국내외 임상시험 현황 조사 결과를 바탕으로 넥사바 보조신약으로서 에모딘의 독창성과 신규성이 있다고 판단됨

☞ 본 연구팀의 에모딘의 항암효과 선행연구결과를 바탕으로 지적재산권 확보를 완료하였음(2018년)



- 국제 SCIE논문게재: Emodin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to the anti-cancer effect of sorafenib through suppression of cholesterol metabolism. International Journal of Molecular Sciences, 2018.
- 국내특허등록; 에모딘을 포함하는 소라페니브의 암 치료 증강용 조성물 [2018년]

☞ 본 연구팀의 에모딘의 항암효과 선행연구결과를 바탕으로 시제품을 개발하고 상용화를 위해 동물 모델을 활용한 **독성시험을 외부공인인증기관에** 의뢰하였음(바이오독스텍, 시험번호 B181100, 프로글루(알로에A)의 SD-Rat 단회 경구투여 독성시험)

■ **최종 개발 제품의 안전성 분석 정보**

1. 독성정보 요약

[최종제품의 안전성 확인을 위한 일반독성시험을 진행한 결과 사망례가 없으며, 일반증상의 이상은 관찰되지 않아 5,000 mg/kg의 단일 시험물질 투여용량에 안전성을 확인할 수 있었음.]

1) 최종 제품의 안전성 데이터 확보를 위한 일반 독성 시험

결론: 5,000 mg/kg 을 투여한 결과, 시험물질 투여에 기인한 사망례가 관찰되지 않음. 따라서, 본 시험의 투여용량은 5,000 mg/kg 의 단일 시험물질 투여군을 설정함.

☞ 최종제품의 안전성 확인을 위한 일반 독성시험을 진행한 결과 사망례 없으며, 일반증상의 이상은 관찰되지 않아 5,000 mg/kg의 단일 시험물질 투여용량에 안전성을 확인할 수 있었음.

■ **인증기관 독성시험 의뢰결과의 시사점**

1. 독성시험 결과 사망례는 없었고 일반증상도 나타나지 않았으며 체중이 모든 랫드에서 증가하는 결론을 얻음.

2. 따라서 시제품은 투여시 안전하며 영양분이 풍부해 체중증가에도 영향 있다고 판단됨.

☞ 본 연구팀의 시제품에 대한 안트라퀴논계화합물 함유량 시험을 외부공인인증기관에 의뢰하였음 (한국식품과학연구원, 접수번호 제18431호, 프로글루(알로에A)의 안트라퀴논계화합물 함량시험)

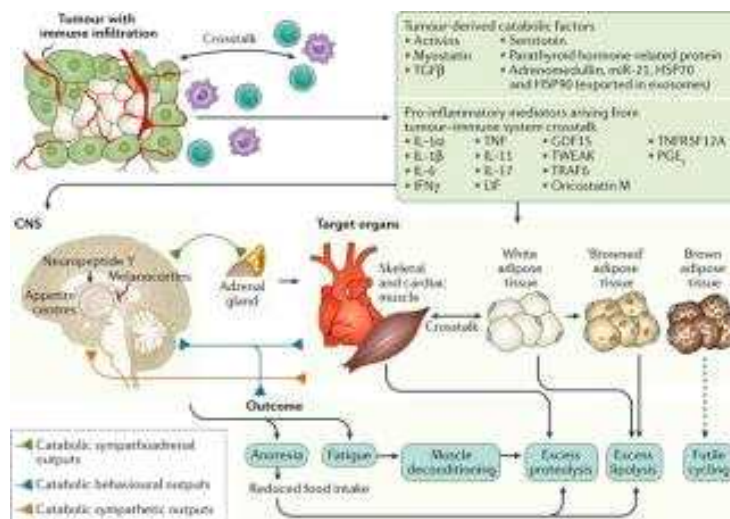
■ **최종 개발 제품의 안트라퀴논계화합물 함유량 분석 정보**

1. 함량시험 요약

[시제품 제조시 안트라퀴논계 화합물 함유량을 식품공전에 표기된 30mg 이하로 제품을 제조하였으며 안트라퀴논계화합물 함유량 분석결과 무수바바로인으로서 0.1mg으로 안전성을 확인함]

○ 약액질 환자 맞춤 연구개발의 필요성

1. Cancer-associated cachexia 발생 분자 메커니즘



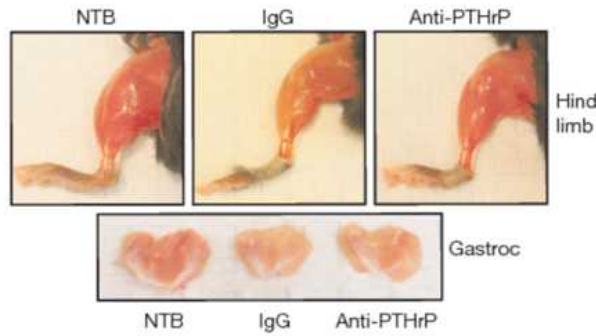
Nature Reviews | Disease Primers

☞ 암세포에서 분비되는 여러 가지 사이토카인 및 호르몬(예; PTHLH 또는 PTHrP)에 의한

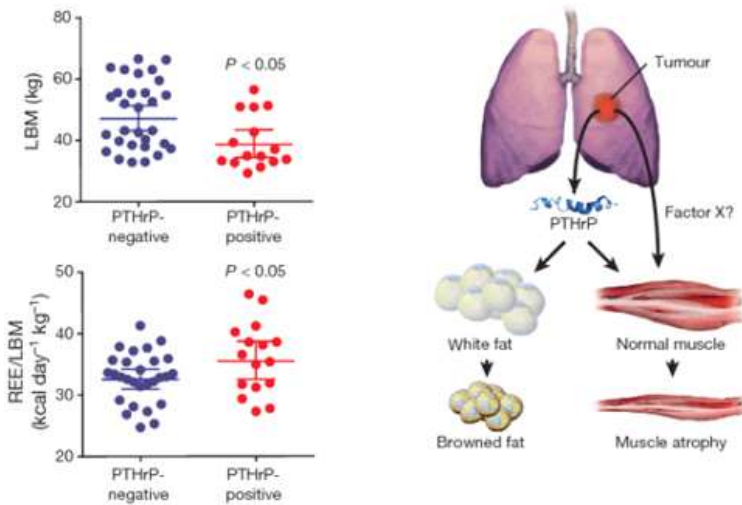
proteolysis와 lipolysis의 촉진으로 체중감소와 근육손실증 발생 분자메커니즘을 설명함

☞ 일반적으로 모든 종류의 암에서 발생하지만 폐암, 대장암, 위장관계 및 췌장암 환자의 50~80% 정도가 환자들이 해당 질환을 갖고 있다고 알려져 있음. 최근에는 해당 질환에 대해 더 잘 설명하기 위하여 암 식욕부진/악액질로 불리기도 함

2. Parathyroid Hormone-related protein (PTHrP)에 의한 근육손실



☞ 종양이 이식된 쥐의 근육이 감소되며, PTHrP를 억제할 수 있는 항체에 의해 근육손실이 회복 되는 것을 확인하였음. 이 연구결과에서는 **암으로 인해 증가되는 PTHrP는 악액질을 유발하는 주요인자로 작용하며, 악액질 예방 및 치료를 위한 분자표적이 될 수 있음**을 제시 (*Nature, 2014, Serkan Kir and Bruce Spiegelman*)



☞ 폐암으로부터 분비된 PTHrP에 의해 백색지방세포가 갈색지방세포로 분화되며, **골격근세포의 atrophy**가 발생되었음. 환자를 대상으로 진행된 연구에서 혈중 PTHrP농도가 높은 암 환자의 체중감소를 확인하였음 (*Nature, 2014, Serkan Kir and Bruce Spiegelman*).

3. 초고령화 사회진입에 따른 의료비지출 증가 극복을 위한 보건의료산업 미충족 수요해소 필요



한국은 초고령화 사회



초고령화 사회에 따른 진료비 지출 예상

- ☞ 통계청 분석에 따르면 한국은 이미 고령화 사회에 진입하였으며, 2020년 이후에는 초고령화 사회에 진입할 것이라고 발표하였음. 이와 더불어 국가는 U-헬스 등 다양한 노인인구 삶의 질 향상을 위한 연구에 정부투자를 지속적으로 확대하고 있음
- ☞ 국민건강보험공단에서 발표한 자료에 따르면 초고령화 사회 진입에 따른 만65세 노인의 진료비 지출을 예상한 결과 현재(약21조) 대비 2025년(약 59조)에는 두 배 이상 증가할 것으로 예상하였음. 앞으로 10년 후에는 대표적 노인성 질환인 암, 뇌신경계, 뇌혈관, 심혈관계 질환 노인환자가 크게 증가할 것으로 보이며 그에 따른 의료비 지출 감소를 위한 대책이 필요하다고 판단됨
- ☞ 암은 대표적인 노인성 질환으로서 남녀모두 일생동안 암에 걸릴 확률이 30%이상으로 발병확률이 매우 높은 질환중 하나임. 많은 제약회사들은 부작용이 적은 차세대 항암제(표적항암제 및 면역 항암제 등)를 개발하고 있으며, 차세대항암제 개발에 대한 모든 기술은 외국제약회사에 의존하고 있음에 따라 중장기적으로 기술이 부족한 한국의 경우 국가외화 손실에 영향을 미칠 것으로 판단됨
- ☞ 암 환자의 악액질과 식욕부진은 음식 섭취의 감소와 암 세포로 인해 발생하는 체내의 대사과정의 비정상적인 변화 등 복합적인 원인에 의해 발생. 식욕 감소는 많은 암 환자에게 일어나는 일반적인 증상. 구토 증상, 삼키기 어려움, 우울증 등 다양한 원인들로 인해 식욕감소가 발생하며, 몇몇 환자들은 음식의 맛이 변했다고 느끼거나 혐오하게 되는 경험을 겪기도 함. 뿐만 아니라 암 환자에서는 암 세포가 직접 대사 과정에 변화를 주어 단백질 분해를 촉진하는 등 비정상적인 대사 상태를 유발

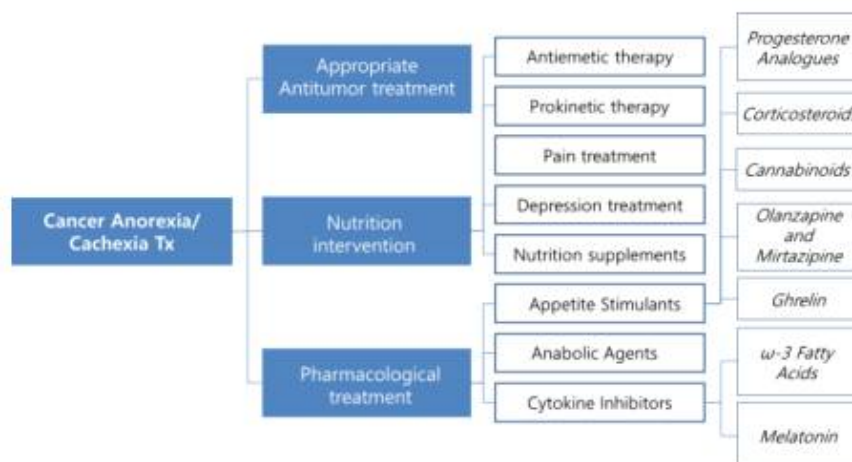
암환자에서 음식 섭취가 감소하는 원인



암 환자에서의 대사과정 변화

대사과정	변화
근육량	감소
근육강도	감소
지방량	유지 혹은 감소
인슐린 저항성	증가

- ☞ 임상적으로 현재까지 암 악액질과 관련된 특별한 치료법은 없음. 통증이나 위장관계 장애(변비 등)로 인한 증상을 개선하여 간접적으로 음식의 섭취량을 늘리거나 식욕 촉진제를 활용할 수 있음. **초산메게스트를 처방약이 암 악액질/식욕부진 개선제로** 사용되어 환자의 삶의 질을 개선하고 있음. 더 심한 암 악액질에서는 인공 영양(장관 영양이나 영양 수액 등)이 활용되기도 함
- ☞ 일반적으로 암 악액질은 다양한 원인으로 발생하기 때문에 해당 치료를 위한 단일화된 치료법은 없지만 3가지 중요한 점이 임상적 증상 개선 치료 방법



< 암 악액질/식욕부진 치료법 개요 >

- ☞ 암 악액질/식욕부진에 대한 주요 치료 가이드라인으로 National Comprehensive Cancer

Network(NCCN)- Palliative Care와 BC cancer agency- Symptom Management Guidelines: Anorexia and Cachexia가 있음.

		Depression	Gastroparesis	Appetite
NCCN	Years-months	Mirtazapine, 7.5-30 mg QHS	Metoclopramide, 5-10 mg po qid (30 min before meal and HS) for Gastroparesis	Megesterol, 400-800 mg/d
	Months - weeks	Mirtazapine, 7.5-30 mg QHS	NA	Megesterol, 400-800 mg/d OR Olanzapine, 5 mg/d OR Dexamethasone, 4-8 mg/d OR Consider cannabinoid
BC Cancer Agency	Grade 1	NA	NA	NA
	Grade 2-3	NA	NA	Corticosteroids, Progestinal agents, Dronabinol
	Grade 4	NA	NA	Corticosteroids, Progestinal agents, Dronabinol, Cyproheptadine
EU CAC site	NA	NA	NA	

< 해외지침서와 국내에서 사용가능한 약물을 고려한 약물치료요법 >

- ☞ 본 연구에서는 다양한 원인으로 인해 특별한 치료법이 없는 암 악액질 개선 및 예방용 천연물 신약 소재를 발굴하고 이를 통해 암 악액질 환자 맞춤형 메디푸드를 개발함으로써 **고가의 악액질 처방 약물과 대증요법 이용에 따른 국가재정손실을 막고자 하며 더 나아가 우리의 기술을 외국제약회사에 기술이전 함으로써 외화창출에 기여하고자 함**

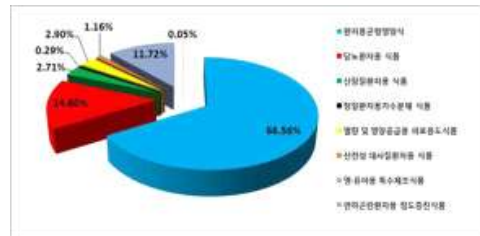
4. 암 악액질 개선을 위한 천연물 소재기반의 메디푸드 개발 및 특허권 선점 시급

- ☞ 천연물신약 세계시장 규모는 2018년 약 4000억 달러로 추산되며, 매년 평균 10%이상의 성장률을 나타나내고 있으며, 용도별 비율을 보면 항암 및 암 예방(12%), 심혈관계 질환(11%), 내분비대상(15%), 면역질환(10%), 피부질환(13%), 간질환(8%)으로 집계되었음
- ☞ 천연물 신약 관련 해외특허출원 동향을 살펴보면 미국의 경우 1992년부터 국립보건원 산하에 보완대체의학부(NCCAM, National Center for Complementary and Alternative Medicine)를 설립하여 막대한 예산을 투입하고 천연물 의약 분야를 집중적으로 연구하고 있어 향후 천연물 의약 시장의 큰 영향력을 갖게 될 것으로 분석됨
- ☞ 바이오의약품 가운데 중소기업이 눈여겨 볼만한 분야는 천연물의약품으로 천연물의약품은 자연계에서 얻어지는 식물, 동물, 광물, 미생물 등을 원료로 해서 얻어진 의약품을 말함. 로드맵 분석에 따르면 바이오의약품 중에서도 천연물의약품 시장의 연평균 성장률(2013~2018년)이 약 14%로 가장 높으며 합성의약품에 비해 개발기간과 비용이 적어 중소기업에 적합
- ☞ 국내 합성신약 12건을 기준으로 평균 9년8개월의 개발기간과 222억원의 비용이 드는 반면, 천연물 신약의 경우 평균 8년 정도로 개발기간이 짧고 개발비용도 약 1/3인 80억원 수준이다. 그러나 약효가 우수하고 부작용이 적어 임상실험 성공확률이 높고 또 비용이 저렴하고 소비자 접근이 쉬워 매출액은 2배를 넘음
- ☞ 우리나라의 경우 전통적으로 한의학이 발달, 천연물 약효는 글로벌 의약품시장에서도 인정받고 있음. 따라서 고부가가치를 창출할 수 있는 글로벌 천연물 신약기술을 선점하는데 유리. 국내 천연물 의약품 개발기업은 대부분 소규모의 중소기업으로, 단기매출 증대를 위해 건강기능식품 등의 제품 개발과 판매에 집중해왔음. 외국에서 개발된 종균을 수입해 이를 개량하는 수준에 머물러 있으며, 의약품 개발에 대한 원천기술이 없어 기술경쟁력이 취약
- ☞ 최근에는 세계각국이 생물다양성협약(CBO), 생물자원예의 접근과 이익공유(ABS)에 관한 나고야 의정서 등의 국제협약을 통해 자국의 생물자원을 보호하고 있어 대체자원을 개발하려는 정부의 노력도 필요
- ☞ 이와 함께 천연물의약품은 수백 가지 이상의 다양한 화합물의 복합체이므로 정확한 유효성분을 밝혀내기 어렵고, 재배환경 변화에 따라 최종 제품의 화학적 효능이 변할 수 있어 순도와 품질 관리에 대한 유효성과 안전성을 확보해야 함
- ☞ 한편 천연물의약품의 대상 특허 5510건에 대한 각 국가의 연도별 출원동향을 보면, 미국이 2933건(53%)로 가장 높다. 해외특허 출원인의 절반이상이 미국 국적임. 이어 한국이 1646건(30%), 유럽 635건(12%), 일본 296건(5%)의 순으로 나타남

- ☞ 국내 특허의 경우 대학·연구소·공공기관의 특허비율이 75%로 가장 높았고, 중소기업(12%), 개인(6%), 해외출원인(5%)이 뒤를 이었다. 출원인은 한국인이 95%로 기술자립도가 높은 편임.
- ☞ 2018년 중소기업 전략기술로드맵에 따르면 한국특허를 대상으로 한 기술성장성, 기술수준, 중소기업 적합성을 따져볼 경우 천연물 기반 대사성·심혈관계 질환치료제, 노인성치매·비만치료제·퇴행성 관절염치료제 개발기술 등이 유망할 것으로 로드맵은 분석했음
- ☞ 질환 맞춤형 암약액질의 개선효과, 부작용제어, 근손실 및 체중감소의 약화 등의 가능성을 확보한 천연물 기반의 **암 약액질 환자 맞춤형 메디푸드**를 개발하고 특허권을 선점함으로써 **외국의 합성 의약품 시장과 동반성장할 수 있을 것**으로 판단됨

5. 암환자 맞춤형 메디푸드 제품화 관련 법적 검토 및 규제 변화

- ☞ 고령화사회 진입에 따른 노인성 질환 유병률이 증가하면서 환자들의 **질병에 대한 개선과 삶의 질에 대한 중요성**이 더욱 강조되고 있음
- ☞ 국민건강보험공단에서 발표한 자료에 따르면 초고령화 사회 진입에 따른 만65세 노인의 진료비 지출을 예상한 결과 현재(약21조) 대비 2025년(약 59조)에는 두 배 이상 증가할 것으로 예상하였음. 그에 따라 질병을 예방, 개선하고자 하는 고령친화식품의 수요가 증가가 예상됨. 그러므로 고령층의 건강을 증진하는데 도움을 줄 수 있는 특수의료용도 식품과 고령친화식품 시장의 각광을 받고 있음



- 급속한 노령화
- 메디푸드 시장의 성장
- 환자용 균형 영양식의 비중이 가장 큰 부분을 차지

특의식-메디푸드 급증과 식품업계 블루오션

고령화에 따른 다양한 기능성 메디푸드 수요

- ☞ 환자 맞춤형 특수의료용도식품의 국내외 시장은 **지속적인 증가 추세**를 보이고 있으며, 국내시장의 경우 매년 20% 이상 증가하고 있음
- ☞ 따라서 **영양 및 환자의 기대 수명과 삶의 질을 개선시킬 수 있는 고기능성 제2세대 특수의료용도식품**으로서 **환자맞춤형 메디푸드**의 개발이 필요함



구분	주요 내용
배경	① 이용빈도가 높은 특수의료용도식품 분야에 대해, 개발 후진, 의사환자, 의료비용 부담, 의료 수급률 저하 등 다양한 문제점을 해결 및 신약 개발
필요성	① 고령화(신장질환 등) 관련 식품 수요 증가 ② 만성질환(당뇨병 등) 관련 식품 수요 증가 ③ 노인성 치매, 노인성 우울증 등 노인성 질환 관련 식품 수요 증가 ④ 환자 맞춤형 식품 개발을 위한 연구개발 지원 필요성
현황	① 식품안전관리공단(현 식품안전연구원) 주관 ② 식품안전관리공단(현 식품안전연구원) 주관 ③ 식품안전관리공단(현 식품안전연구원) 주관 ④ 식품안전관리공단(현 식품안전연구원) 주관
향후 전망	① 고령화, 만성질환 등 관련 식품 수요 증가 ② 환자 맞춤형 식품 개발을 위한 연구개발 지원 필요성 ③ 식품안전관리공단(현 식품안전연구원) 주관 ④ 식품안전관리공단(현 식품안전연구원) 주관
향후 과제	① 연구개발 지원 필요성 ② 연구개발 지원 필요성 ③ 연구개발 지원 필요성 ④ 연구개발 지원 필요성

환자맞춤형 특수의료용도식품 종류 (기존)

맞춤형 메디푸드 시장 확대 및 규제 변화

- ☞ 우리나라는 현재 빠른 속도로 고령화사회에 진입하고 있으며, 2025년에 초고령화 사회로 진입할 것으로 예측, 초고령화 사회 대응 고령친화식품 시장이 빠른 속도로 성장하고 있으며, 그 중 환자용 특수의료용도식품 시장 또한 급속도로 성장하고 있음
- ☞ 하지만 소재의 제한으로 인해 특수의료용도식품 시장은 영양공급 위주의 시장이 형성되어 있으며, 특정 질환개선을 위한 특수의료용도식품은 당뇨, 신장질환, 선천성 대사질환 및 연하곤란 환자를 위한 종류로 구분되어 있음
- ☞ 암 환자의 증가에 대비한 특수의료용도식품 시장의 확대가 필요하며, 특히 암 환자의 1) 삶의 질 개선, 2) 치료효과 개선의 기대, 3) 경제적 부담 감소에 대한 기대를 제공할 수 있는 기능성 특수의료용도식품 개발이 필요
- ☞ 암 환자 치료효과 개선에 대한 기대를 제공할 수 있는 특수의료용도식품 개발의 시작은 추후 많은 산업체의 제품다양화의 원동력이 될 것이며, 산업체의 이윤발생 증가, 시장 활성화, 고용 창출 등 다양한 사회경제적 전반에 걸친 기대효과가 발생할 것으로 예상



환자맞춤형 메디푸드 정책 변화

5대 유망 식품분야별 대책

<p>개인별 특성에 맞춘 맞춤형·특수 식품 (메디푸드, 고령친화식품, 대체식품, 옛푸드) 제도개선을 통해 초기 시장 형성</p>	<p>건강한 삶을 위한 기능성 식품 규제 및 지원체계 개선으로 시장 활성화</p>
<p>편의성이 중시된 간편 식품 제도 개선 및 농어업 등과 동반성장 생태계 조성</p>	<p>윤리적 소비를 추구하는 친환경 식품 환경보전, 지속가능한 성장 유도</p>
<p>민생살림을 위한 '식사관리용 식품' 신설 대형마트·백화점 등 전진점 및 가맹점 지원</p>	<p>K-Food의 글로벌 선호도 증가에 따른 수출 식품 시장 다변화, 한류와 연계한 수출 확대</p>

원안	개편 방향(안)
<p>제10 식품법 개정 및 관계</p> <p>10 특수영양도식품</p> <p>10-1 조제유제품</p> <p>10-2 영양분조제식</p> <p>10-3 성장기용조제식</p> <p>10-4 영유아용 이유식</p>	<p>제11 식품법 개정 및 관계</p> <p>11 특수영양도식품</p> <p>11-1 표준형 영양조제식품</p> <p>(1) 일반 균형영양 조제식품</p> <p>(2) 알노환자용 균형영양 조제식품</p> <p>(3) 영양불균형용 균형영양 조제식품</p> <p>(4) 영양불균형용 균형영양 조제식품</p> <p>(5) 영양 또는 영양부족용 식품</p>
<p>10-5 특수영양도식품</p> <p>(1) 환자용 식품</p> <p>(2) 선천성대사질환자용 식품</p> <p>(3) 유단백질제거기 및 유제품 조제식품</p> <p>(4) 영 유아용 특수조제식품</p>	<p>11-2 맞춤형 영양조제식품</p> <p>(1) ...</p> <p>11-3 식사관리용 식품</p> <p>(1) ...</p>
<p>10-6 적용조제용 조제식품</p> <p>10-7 일반·유아용 식품</p>	

맞춤형 메디푸드 개편 방향(안)과 관련 허가사항

- ☞ 빠르게 변화하는 메디푸드 관련 법령, 기준점을 미리 체크하여 제품에 적용할 수 있도록 법적 검토를 위탁연구기관과 컨설팅 협의를 통해 유망 식품 산업변화에 빠르게 선제대응할 것임
- ☞ 식품공전 내 특수의료용도식품 분류체계 확대 및 개편에 따른 메디푸드 용도를 개발하여 그 적용분야는 **암으로 인한 체중감소, 근손실, 비정상적 에너지 소모 등의 암 악액질 개선용 암환자 맞춤형 메디푸드**로 개발하여 상용화 할 수 있을 것으로 판단됨

1-3. 선행연구 내용 및 결과

○ 선행연구 내용 및 결과(천연물 유래 환자용식품 원천기술 개발 및 사업화- 중앙미생물연구소)

1. 표적항암제 효능개선 맞춤형 고부가가치 특수의료용도식품 개발 (고부가가치식품개발사업 과제수행 완료)

■ 특수의료용도식품 환자용식품-해피루트 제품화 완료 (2019년)

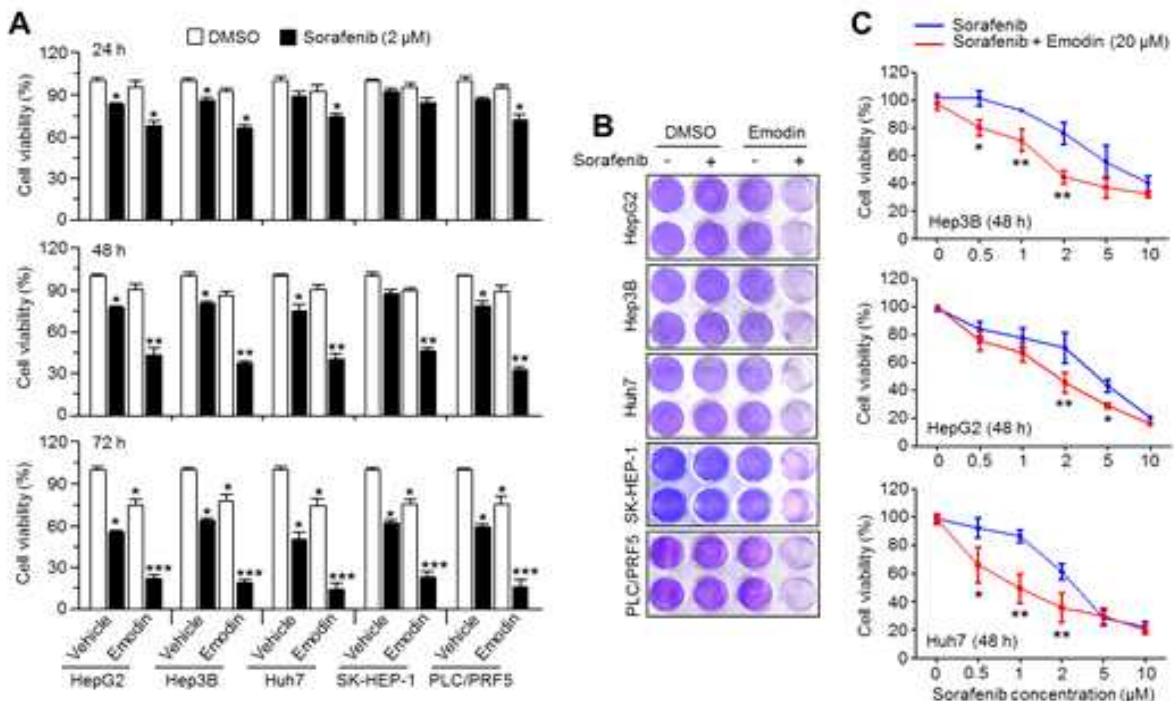


☞ 간암 표적항암제 소라페니브의 사용농도를 1/3로 감소시키며 효능은 강화시킬 수 있는 제2세대 암환자 전용 특수의료용도식품 개발 및 사업화 완료하였음

○ 선행연구 내용 및 결과 (암발생 및 전이 억제 기전 응용연구 기술 보유- 건국대 임지홍 교수연구팀)

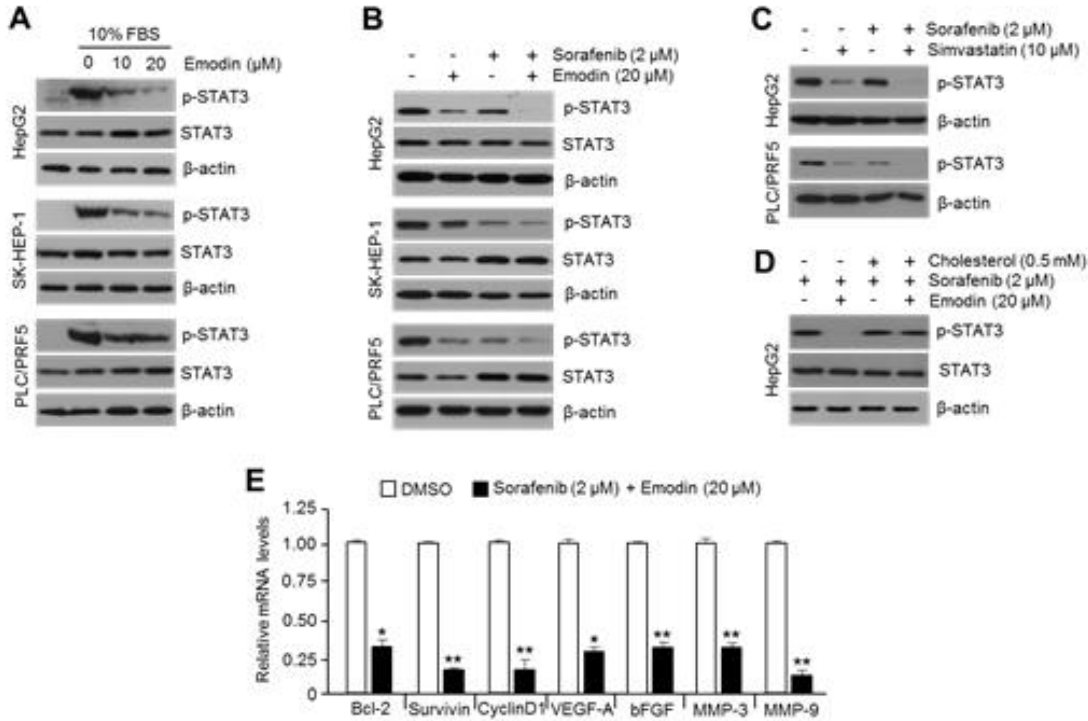
1. 간암 표적항암제 (Sorafenib)와 에모딘의 암 억제 기전 상승 효과 규명

■ 알로에추출물과 기능성 성분인 에모딘에 의한 간암표적항암제 효능 강화 (공동저자 발표, *International Journal of Molecular Science*, 2018, IF:4.183)



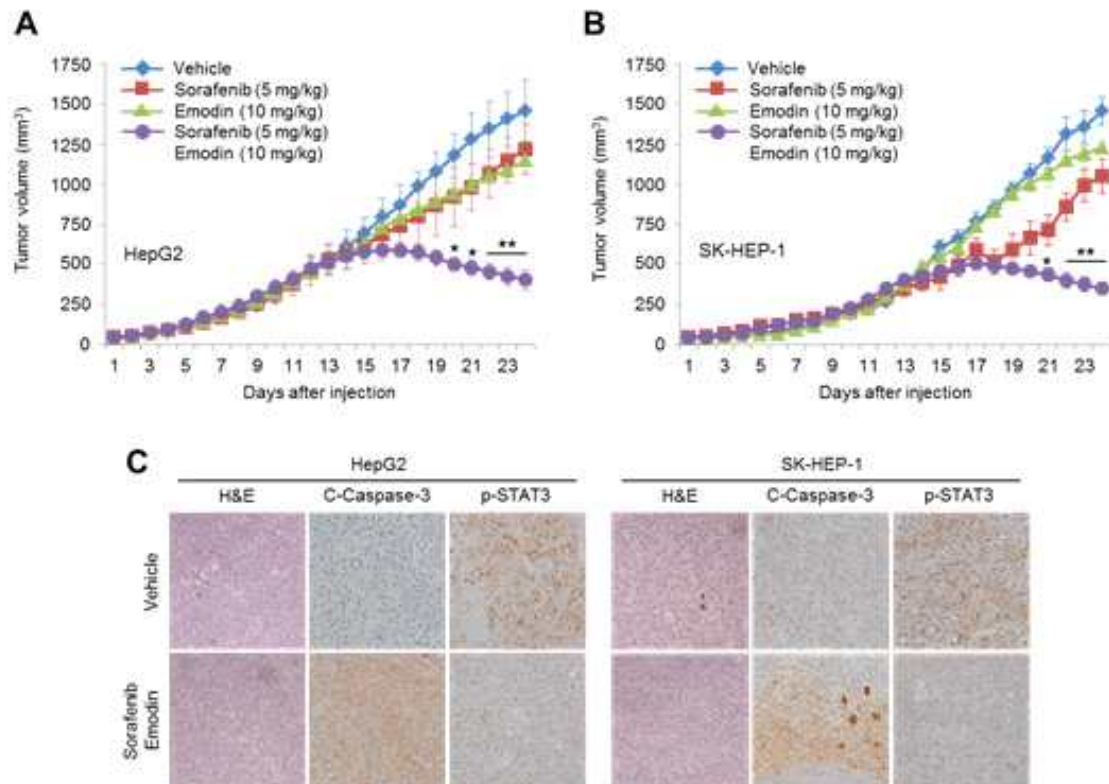
에모딘에 의한 간암표적항암제 '소라페니브' 항암효과 증대 확인

☞ 알로에 유효성분인 에모딘에 의한 간암표적항암제 소라페니브의 효능이 강화되는 것을 5종의 간암세포를 이용하여 확인하였으며, 에모딘에 의한 소라페니브 항암효과 개선 정도는 약 30% 이상 나타나는 것을 확인



에모딘에 의한 간암표적항암제 효능강화 작용기전 규명

에모딘과 소라페니브를 병행 투여한 결과 간암 성장을 촉진하는 STAT3의 활성이 저해되는 것을 확인하였으며, 에모딘에 의한 소라페니브 효능강화는 STAT3를 통한다는 사실을 규명



동물모델을 이용한 에모딘의 간암표적항암제 효능강화

동물모델을 이용한 에모딘의 간암표적항암제 효능강화 전임상 평가를 수행하였으며, 본 연구결과를 통해 에모딘이 소라페니브의 항암효과를 강력하게 증가시킨다는 사실을 확인

- 1-4. 연구개발 대상의 국내·외 현황
- 가. 국내 기술 수준 및 시장 현황
- 기술현황

- **암 악액질 국가학술정보서비스에 따르면 임상적으로 현재까지 악액질 관련 특별한 단일 치료법은 전무함**
- **3가지 임상 증상 개선 치료법 중에 영양학적 중재에 대해서 악액질 개선 및 예방용 메디푸드 관련 기술개발 보고된 바 없음**
- 식품공전 기준 **특수의료용도등식품은 특수용도식품의 하위 품목에 포함되어 있음**. 우선 특수용도식품의 정의를 살펴보면, 영·유아, 병약자, 노약자, 비만자 또는 임신·수유부 등 특별한 영양관리가 필요한 특정 대상을 위하여 식품과 영양성분을 배합하는 등의 방법으로 제조·가공한 것으로, 조제유류, 영아용 조제식, 성장기용 조제식, 영·유아용 곡류조제식, 기타 영·유아식, **특수의료용도등식품**, 체중조절용 조제식품, 임신·수유부용 식품을 말함(고시 제 2018-98호, 2018.11.29., 시행일 2020.1.1.)
- 특수의료용도등식품의 식품유형은 식품공전이 개정되면서 2018년 1월 1일부터 새로운 유형 분류로 적용됨. 개정 이전에는 9개의 유형으로 분류하였으나, 개정 과정을 통해 환자용균형 영양식, 당뇨병환자용식품, 신장질환환자용식품, 장질환환자용 가수분해 식품, 연하곤란환자용 점도 증진식품, 열량 및 영양공급용 의료용도식품을 ‘환자용식품’으로 통합하고, 선천성대사질환자용 식품, 유단백 알레르기 영·유아용 특수조제식품, 영·유아용 특수조제식품은 그대로 유지함
- 특수의료용도등식품은 정상적으로 섭취, 소화, 흡수 또는 대사할 수 있는 능력이 제한되거나 손상된 환자 또는 질병이나 임상적 상태로 인하여 일반인과 생리적으로 특별히 다른 영양 요구량을 가진 사람의 식사의 일부 또는 전부를 대신할 목적으로 이들에게 경구 또는 경관 급식을 통하여 공급할 수 있도록 제조·가공된 식품을 말함

유형 항목	환자용 식품
(1) 수분(%)	10.0% 이하 (분말제품에 한함)
(2) 열량	-
(3) 조단백질	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(4) 조지방	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(5) 비타민	표시량 이상이어야 한다. (비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산에 한하여 적용한다)
(6) 무기질	표시량 이상이어야 한다. (칼슘, 철, 아연에 한하여 적용한다)
(7) 불소	0.2 mg/100kcal 이하이어야 한다. (불소 함유 식품첨가물을 사용한 경우에 한함)
(8) 대장균군	n=5, c=0, m=0
(9) 세균수	n=5, c=1, m=10, M=100 (분말제품은 n=5, c=2, m=1,000, M=10,000)
(10) 타르색소	불검출
(11) 바실루스 세레우스	n=5, c=0, m=100

식품의약품안전처 특수의료용도식품 내 환자용식품 규격

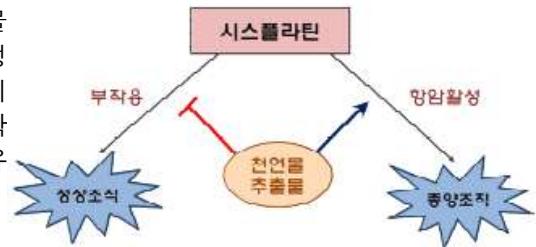
- 환자용 식품은 환자에게 필요한 영양성분을 균형 있게 제공할 수 있도록 영양성분을 조정하여 제조·가공한 것으로 환자의 식사 일부 또는 전부를 대신할 수 있는 제품을 말하며, 선천성 대사질환환자용 식품, 유단백 알레르기 영·유아용 조제식품, 영·유아용 특수조제식품에 속하는 것은 제외
- 상기에 제시된 식품의약품안전처 특수의료용도식품의 규격에 제시되어 있듯이 환자식은 대장균군, 세균 등 멸균 및 함유 영양소를 중요하게 규정
- 액상형 제품은 섭취가 간편하나, 분말은 다른 영양소의 첨가가 용이하고 열량을 쉽게 조절할 수 있다는 각각의 장점을 갖고 있음. 국내의 경우 대부분 액상형 제품으로 치우쳐져 있음
- 특수의료용도식품의 시장은 해마다 증가하고 있으며, 이중 환자용 균형영양식(이전 암환자

전용 식품) 시장이 가장 큰 비중을 차지하고 있다. 하지만 영양 공급 목적으로만 치우쳐져 있는 실정이며, 기능성을 향상시키는 기술 도입은 미미한 실정

- 특히 가장 중요한 질병 중 하나인 암 환자 전용으로서 기능성이 향상된 새로운 특수의료용도 식품 기술 개발은 전무한 상황
- 국내에서 생산되고 있는 특수의료용도식품은 다양한 목적에 맞는 다양한 종류의 제품 구성이 이루어져 있지 않으며, 수입제품에 비해 선호도가 낮음
- 미국의 경우 40여개의 질병을 대상으로 특수의료용도식품을 판매하고 있으나 선호도가 높은 수입제품의 경우 국내 소비자들의 입맛에 알맞은 제품이 되지 못하고 있는 실정
- 국내에서는 주로 생산되는 특수의료용도식품은 액상형태로서 대부분 열처리를 통해 멸균이 이루어지고 있으며, 열처리를 통해 생산된 식품의 경우 관능 및 기호도의 감소로 환자들의 음식에 대한 만족도를 충족시키지 못하고 있음
- 따라서 특수의료용도식품의 다양한 형태, 제품 생산 공정 및 이를 가능하게 하는 소개 기술 개발 또한 필요한 실정

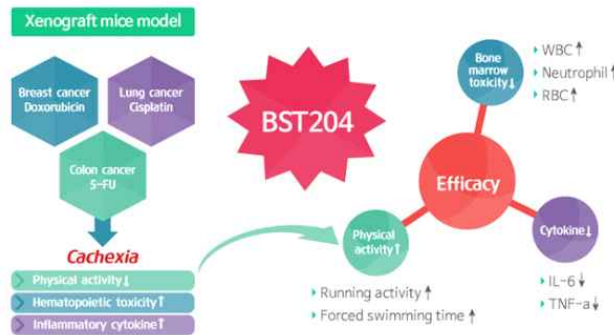
■ 천연물에 의한 암 약액질 연구 현황

- 중소기업통합지원서비스 우수기술에 소개되는 자료에 따르면 **화학항암제 시스플라틴**과 천연물 추출물(식물1종 또는 2종의 혼합추출물)의 병용투여를 통한 항암시너지 효과, 천연물추출물 투여로 시스플라틴에 의해 유도되는 대표적 부작용인 체중감소, 신장독성 및 간독성 완화에 대해 소개하고 있음



- 시스플라틴 유도 약액질 동물모델에서 천연물추출물 및 유효용매분획에 의한 급성체중저하 완화 및 독성 완화 확인, 폐암동물모델에서 천연물추출물 투여에 의한 생존일 증가효과 및 암 약액질 완화 효과 확인, 추출물 및 유래 단일성분 4종에 의한 항암제 유도 골수독성 완화 효과 확인

- 암약액질 신약기술 현황을 살펴보면, 녹십자웰빙의 암약액질 신약인 'BST204'가 독일 의약품 당국인 연방의약품의료기기연구원(BfArM)으로부터 임상 2상 시험 계획을 승인받았음. 현재까지는 허가 받은 치료제는 없는 상황에서 녹십자웰빙의 신약 'BST204'는 에너지 대사와 근육 활성화 촉진 작용을 하는 '진세노사이드'를 이용해 암약액질을 개선하는 작용을 함. 지난 임상 1상으로 통해 안전성이 확인되었고, 이번 임상 2상에서는 독일 슈투트가르트 등 3곳의 대학병원에서 폐암과 대장암환자 150명을 대상으로 유효성을 평가할 예정



▲ BST204 전임상 결과 <사진출처:녹십자웰빙>

녹십자웰빙 암약액질 신약 후보물질, 유럽서 임상2상 승인, 2017.12.20.

- 현재 'BST204'는 대장암과 폐암 환자의 치료를 목표로 개발 순항중인데 향후에는 암 질환 치료 범위를 넓힐 계획도 가지고 있다고 함. 'BST204' 신약 개발에 기술력을 인정받아 2016년에 산업통상자원부 지원의 '바이오 산업핵심 기술개발사업과제'에 선정되기도 했음

■ 천연물 유래 암약액질 기존 연구와의 차별성

- 현재 전 세계적으로 암 약액질 치료제는 전무하며, 약액질의 증상인 체중감소, 식욕부진 등을 조절하는 치료보조제가 시판되고 있음. 현재 암약액질의 증상완화에 가장 많이 사용되는 megestrol acetate(Megace)는 근육량보다 지방조직을 늘리는 효과가 있어서 암 약액질의 주요증상인 근육손실, 체중감소, fat browning 및 소모적 에너지 낭비 등을 해결하는데 한계가 있음. 본 연구의 후보물질 **호장근배양엑스(JM-허브엑스)**는 근손실 억제 및 fat browning 예방 효과를 나타내고 암세포에서 약액질 유도 분자의 핵심적인 역할을 하는 PTHLH를 감소시키므로 암 약액질에 대한 미충족 의료수요를 해결하는 특수의료용도식품의 환자 맞춤형 메디푸드로서 개발하는데 큰 도움이 되리라 예상됨

○ 시장현황

- 한국농수산식품유통공사에서 발간한 2018가공식품 세분시장 현황 보고서에 따르면 국내 특수의료용도식품 시장은 2017년 약 442억 원으로 2013년 289억 원 대비 53.1%나 급증해, 4년 동안 연평균 13%의 성장률을 보이고 있음
- 특수의료용도등식품의 국내로 출하된 실적(출하액)을 살펴보면 영유아용특수조제식품을 포함한 특수의료용도등식품의 출하액은 2017년 기준 631억 원으로 2013년 대비 47.4% 증가한 규모로 연평균 10.2%의 증가세를 보임
- 같은 기간 출하량은 11,481톤에서 27,562톤으로 140.1% 증가하였고, 연평균 24.5%의 증가세를 보이고 있음. 특히 환자를 대상으로 한 식품(환자용식품+선천성 대사질환자용 식품)의 출하액은 2017년 기준 597억 원으로 특수의료용도등식품 내에서 94.6%(단위: 톤, 백만 원)의 높은 비중을 차지하고 있음
- 세부적으로 환자용 식품은 2017년 기준 592억 원, 선천성대사질환자용 식품은 5억 원, 영·유아용 특수조제식품은 34억 원으로 나타남
- 국내 특수의료용도등식품의 생산액은 2013년 289억 원에서 2017년 443억 원으로 53.1% 증가하였고, 같은 기간 생산량은 14,439톤에서 24,087톤으로 66.8% 증가함. 특수의료용도등식품은 2013년 이후로 매년 생산 규모가 꾸준히 증가하고 있는 양상
- 출하실적도 생산실적과 마찬가지로 2013년 392억 원에서 2017년 598억 원으로 52.3% 증가하였고, 같은 기간 출하량은 11,350톤에서 27,430톤으로 141.7% 증가
- 2015년 대비 2016년 출하량은 다소 감소하였으나, 출하액이 증가한 것은 제품의 단가 상승으로 인한 것으로 보이며, 출하량 감소는 특수의료용도등식품의 세부 품목 중 ‘환자용 균형영양식’ 출하량이 감소한 것이 영향을 미침. 반면 2016년 대비 2017년 출하량이 증가하였는데, 이는 ‘환자용 균형영양식’ 출하량이 증가한 것이 영향을 미친 것으로 보임
- 국내 인구 구조가 고령사회로 빠르게 진입하고 있고, 당뇨병, 신부전증과 같은 만성질환, 암환자와 같은 중증환자가 함께 증가하고 있어, 정상적인 섭취·소화·흡수 능력이 제한된 환자 및 노령자를 위한 특수의료용도등 식품의 생산이 증가하고 있는 것으로 보임
- 고령인구 및 주요 질환 환자 수 추이와 출하 실적을 비교해 보면, 고령인구수는 2013년 625만 명에서 2017년 736만 명으로 17.7% 증가하였으며, 같은 기간 주요 질환 환자 수는 833만 명에서 947만 명으로 13.7% 증가함. 같은 기간 특수의료용도등식품의 출하 규모도 392억 원에서 598억 원으로 52.3% 증가
- 최근에는 병원에서의 수요 외에도 요양병원에서 장기 입원하는 환자들의 수요가 늘어나면서 생산 규모 증가에 일부 영향을 미친 것으로 보임
- 실제로 요양병원 증가 추이와 특수의료용도등식품 출하 규모를 비교해보면, 요양병원 수가 2013년 1,232개에서 2017년 1,529개로 5년 사이 297개 증가한 가운데, 같은 기간 출하액은 52.3% 증가
- 특수의료용도식품 중 환자용 균형영양식의 생산액은 2013년 207억 원에서 2017년 321억 원으로 55.3%나 증가, 가장 큰 비중을 차지
- 환자용 균형영양식 부분 다음으로 당뇨환자용식품과 열량 및 영양공급용 의료용도 식품이 각각 74억, 27억으로 시장규모가 큼

- 국내 특수의료용도식품 분류별 분포에 따르면 출하규모도 생산규모와 비례하여 나타나고 있음. 국내에서 생산된 환자용 식품은 수출은 거의 이루어지지 않고 대부분 내수로 유통
- 2017년 출하액 기준, 환자용 균형영양식이 71.1%, 당뇨환자용 식품이 16.8%, 열량 및 영양공급용 의료용도식품이 7.9%로 3개 품목이 전체 특수의료용도식품의 95.8%를 차지하고 있음
- 환자용 균형영양식, 당뇨환자용 식품, 열량 및 영양공급용 의료용도식품이 특수의료용도식품 시장의 80%이상을 차지하고 있음
- 특수의료용도식품 국내 시장의 경우 국내에서 판매되고 있는 제품이 다양하지 못하고, 아직 노인 환자용 식품 (특수의료용도식품) 시장 동향까지 국내 제품에 대한 소비자의 선호도가 수입제품에 비해 낮기 때문에 수·출입 규모를 통해 차후 제품개발을 통해 점유할 수 있는 잠재적 시장예측이 가능함
- 특수의료용도식품은 수출 및 수입은 거의 없으며 대부분 국내에서 생산하여 국내에서 판매되고 있는 구조임. 또한 정확한 별도의 HS코드도 없어, 일부 발생하는 수출 실적은 식품 및 식품첨가물 생산실적(식품의약품안전처)에서, 수입 실적은 수입식품 등 검사연보(식품의약품안전처)에서 확인할 수 있는 수준
- 우리나라는 특수의료용도식품에서 유럽, 미국, 일본에 비해 후발주자이고, 국가별 특수의료용도식품에 대한 HS코드나 분류체계 등이 상이하여 수출이 용이하지 않은 상황임
- 2016년 특수의료용도식품의 수입규모는 214만 달러로, 특수의료용도식품 부분에서 해외 제품에 대한 의존도가 낮음
- 국내 특수의료용도식품의 해외 수출 규모가 미비함. 수출 규모는 2016년 기준 2천 달러이며, 2017년에는 수출이 없는 것으로 나타남. 수출 규모는 실제로 제품이 수출되었다기보다는 수입된 제품의 반품이나 테스트 제품의 실적이 반영된(35) 것으로 보임. 이로 인해 수출 실적은 등락이 있음

○ 경쟁기관현황

- 국내의 환자용 식품은 정식품의 ‘그린비아’를 효시로 하여 1991년부터 환자용 식품이 시중에 판매되고 있으며, 이후 대상 건강사업본부 뉴케어가 ‘뉴케어’ 제품을 출시하면서 정식품, 대상, 애보트, 한국메디칼푸드 등 4개의 업체가 환자용 식품 시장을 주도하고 있음
- 국내 시장의 기업들은 현재 환자용 식품에서 당뇨, 신장, 장 질환에 관련된 기능적 특수의료용도식품은 개발 및 생산을 하고 있으나, 정작 가장 중요한 질병 중 하나인 암에 관련된 맞춤형 제품은 개발 기술 및 소재의 부재 등으로 영양공급에만 치우쳐져 있는 실정
- **(주)정식품**의 그린비아는 1990년 이전 외국 제품에만 의존하던 국내 환자용 특수영양식 시장에서 한국인의 체질과 입맛에 맞게 개발된 경장영양 제품으로 1991년 출시를 통해 국내 상업용 경장영양식 시장을 주도하고 있다. 질환 및 용도에 따라 여러 종류의 제품을 개발하여, 환자의 특성에 맞는 세심한 영양공급을 통해 환자뿐만 아니라 직장인, 노약자 및 일반인들에게 영양 공급이 가능한 제품을 생산하고 있으나 기능성 보다는 영양공급 용도의 제품이 주를 차지
- **대상(주)**에서 판매되고 있는 특수의료용도식품은 대상 Wellife를 통해 ‘뉴케어’라는 브랜드를 통해 전문식, 일반식, 점도증진제로 구성되어 있으며, 특수의료용도식품 관련 제품으로 뉴케어를 통해 19가지의 제품을 출시하였으나, 환자용 영양식은 마찬가지로 영양에만 포커스가 맞추어져 있어, 암환자 기능성 맞춤형 제품은 없는 실정
- **한국애보트(주)**에서 판매되고 있는 의료영양제품은 경장영양제, 표준영양제, 특수영양액, 영양보충급원으로 분류되어 6가지의 특수의료용도식품이 소비자에게 제공되고 있음
- **(주)한국메디칼푸드**는 질병의 예방과 치료에 있어 필요한 영양관리를 위한 식품 개발에 중점을 두고 환자용 식품 사업을 주 사업영역으로 함.
- **(주)한국메디칼푸드**에서 출시된 환자용 특수의료용도식품은 균형 영양식, 단일영양식, 성분영양식, 경구영양보충식, 점도증진제, 대사질환 제품으로 분류되어 총 24개의 제품으로 구성되어 있음

식품공전 기준분류	시장 기준 분류	주요 제품/제조사	주원료	구분		이미지
				경구용	경관	
환자용 식품	균형 영양식/ 환자 영양식/ 환자용 식품	메디웰 구수한맛/엠디웰 완전균형 영양식 뉴케어/대상웰라이프	- 말토덱스트린 - 분리대두단백	●		
		뉴케어/대상웰라이프 뉴트리얼 하이바/엠디웰	- 정제수, 덱스트린 - 대두액, 말토덱스트린		●	
		그린비아 플러스 케어/정식품 메디푸드 1.5/(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린 - 말토덱스트린, 카제인나트륨(우유)	●	●	
당뇨 환자용 식품	당뇨 환자용 식품	정식품 그린비아 디엠/정식품 뉴케어 당플랜/대상웰라이프	- 대두유액 - 말토덱스트린, 정제수	●		
		이연 당뇨식 300/(주)한국메디칼푸드 메디푸드 당뇨식 글루트롤/(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린 - 말토덱스트린, 카놀라유, 카제인나트륨		●	
		그린비아 플러스 케어 당뇨식/정식품 메디웰 당뇨식/엠디웰	- 말토덱스트린, 분리대두단백, - 말토덱스트린, 카제인나트륨, 분리대두단백	●	●	
	신장 질환자용 식품	뉴케어 케이지(비투석)/대상웰라이프 뉴케어 케이지 플러스(투석) /대상웰라이프	- 덱스트린 - 말토덱스트린	●		
	장질환자용 가수 분해 식품	모노웰/(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린, 아미노산프리믹스	●		
	열량 및 영양 공급용 의료용도 식품	멀티칼/(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린, 치커리식이섬유	●	●	
선천성 대사 질환자용 식품	선천성 대사질환 자용 식품	연하 근란 환자용 점도증진 식품	비스코엠프 수분보급젤리/레오스푸드 연하케어/(주)네추럴에프앤비	- 덱스트린 - 덱스트린, 산란검	●	
		네오케이트/한독 햇반 저단백밥/CJ제일제당	- 고화방지분당(정백당, 전분), 혼합식물성유지(대 두유) - 엽산, 젖산	●		

* 각 사 홈페이지, 다나와, G마켓, 쿠팡 참고(2018년 07월 18일 기준)

<특수의료용도등식품 주요 제품>

- 시장에서 판매되는 제품은 제품명이나 제품의 추가 설명을 통해 질환별 제품을 구분해 볼 수 있음. 환자용 식품에는 앞서 정의에서도 살펴봤듯이 여러 질환용 식품이 포함되어 있음
- 이들 제품의 종류는 경구용, 경관용, 경구·경관 모두 섭취 가능한 제품이 있으며, 제품의 영양뿐만 아니라 맛도 고려하여 ‘구수한 맛’, ‘딸기맛’, ‘바나나맛’ 등 여러 종류의 맛이 나는 제품이 있음
- 식품의약품안전처 조사에 따르면 2016년 기준 국내에서는 총 138개의 환자용식품이 생산·판매되고 있으며, 세부 질환별로는 당뇨환자용 20개, 선천성 대사질환용 10개, 신장질환자용 4개, 연하근란환자용 점도증진 식품 9개, 열량영양 공급용 11개, 영유아 특수조제식품 15개, 장질환자용 가수분해 식품 2개, 환자용 균형영양식 67개 제품임(식약처, 환자용식품의 올바른 사용을 위한 정보 제공, 식품의약품안전처 보도자료, 2018.02.08.)

이미지			
제품명	THICK & EASY	뉴케어 토로미퍼펙트 (일본 위탁생산제품)	Neocate
제조사	HORMEL	주식회사 산쿄(Sankoy)	Scientific Hospital Supplies Ltd
수입국	미국	일본	영국
판매사	한국메디칼푸드	대상	한독

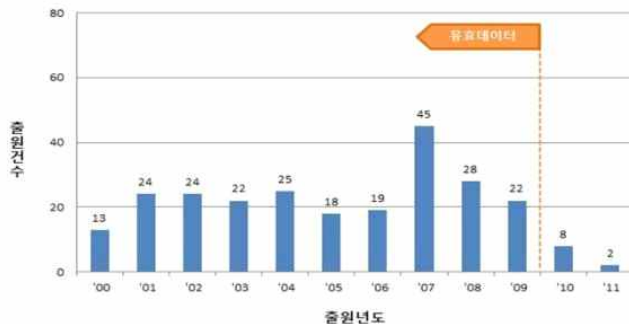
* G마켓 및 기사, 각 사 홈페이지 참조(2018.07.25.기준)

<국내에 수입 · 판매되고 있는 특수의료용도등식품 주요 제품>

- 국내에서 판매되고 있는 특수의료용도등식품 수입 주요 제품의 경우 ‘티크앤이지’는 한국메디칼푸드에서는 연하곤란(삼킴장애) 환자들을 위해 수입하고 있는 제품임. 이 제품은 연하곤란 환자의 탈수방지와 영양공급을 돕는 전분계 점도증진제로 섭취 후 수화된 수분의 98%가 빠르게 유리되어 탈수의 위험을 감소시킴. 또한 용해도가 뛰어나 다양한 온도의 식품에 첨가가 가능한 특징이 있음
- 대상에서 일본에 위탁생산하여 수입하고 있는 ‘뉴케어 토로미퍼펙트’는 연하곤란 환자를 위한 제품임. 닛신오일리오그룹(Nisshin Oillio Group)에게서 기술을 제공받아, 주식회사 산쿄(Sankyo)에서 생산되어 수입되고 있는 제품임. 이 제품은 특히 소량으로도 점도 형성이 빠르며 찬물에도 쉽게 용해되고 입자가 부드러운 것이 특징임
- 국내 제약사 중 한독은 지난 2013년 프랑스 다논(Danone)의 자회사인 ‘뉴트리시아(Nutricia)’와 파트너십을 맺고 제품을 수입해 판매하고 있음. 수입하고 있는 제품은 염증성 장질환 환자들을 위한 100% 아미노산 분유인 ‘네오케이트’를 비롯하여 탄수화물 보충제 ‘맥시줄’, 부신백질 이영양증 환자용 ‘로렌조 오일’ 등 9종임

○ 지식재산권현황

- 특수용도 및 맞춤형 식품 분야의 대상특허 1,932건 전체에 대한 각국의 연도별 출원 동향에서, 한국은 2007년을 기점으로 감소 추세로 전환함
- 국내특허 출원 동향을 살펴보면, ‘00년부터 매년 비슷한 수준의 출원 활동을 하였으며 ‘07년 45건을 기점으로 감소 추세에 들어섰고, ‘10년에는 8건이 출원된 것으로 분석됨
- 현재 국내 특수의료용도 식품에 관한 특허 출원 빈도수는 점차 감소하는 추세이며, 이는 시장은 증가하고 있지만 제품은 영양공급에만 초점이 맞추어져 있어 특별한 기능성 제품에 대한 기술의 발전이 이루어지지 않고 있는 실정이며 건강기능·고령친화식품으로 범주를 확대하여 국외 현황과 비교해도 감소 경향이 뚜렷함



<연도별 국내 출원 동향>



<건강기능·고령친화식품의 국가연도별 출원 동향>

- 고령화사회에서 수요가 증가할 것으로 예상되는 특수의료용도식품은 초기 기술개발비용에 대한 부담으로 대부분 수입에 의존하고 있으며, 일부 기업에서 환자식 개념으로 헬스케어 제품을 판매하고 있음(국회입법조사처 자료참조)

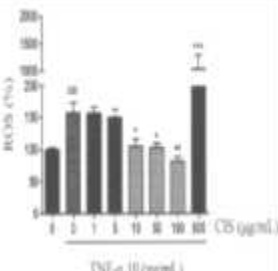
소분류	출원번호	발명의 명칭
당뇨환자용 식품	10-2013-0068865	혈당 조절 작용을 가지는 당뇨 환자용 식사 대용식 조성물
	10-2013-0053699	옥피 유래 가수분해물이 첨가된 당 함유 식품 조성물
연화 및 저작곤란환자용 식품	10-2015-0144286	연화된 식품의 제조방법 및 이의 방법에 따라 제조된 연화된 식품
	10-2014-0152116	어패류 연화 식품 및 그 제조방법
	10-2014-0141841	어패류 연화 식품 및 그 제조방법
	10-2014-0101698	점도증진용 조성물 및 이의 제조방법
	10-2013-0064826	연질 식품의 제조방법
	10-2012-7003088	연화-저작곤란자를 위한 섭식보조용 유지 조성물 및 연화-저작곤란자용 식품
	10-2012-0010906	연하곤란자를 위한 점도증진제용 식품 조성물 및 그 제조방법
환자용균형 영양 식품	10-2017-0050011	노인성 관절 질환 예방용 죽의 조성물 및 그 제조방법
	10-2016-0072218	노인 환자의 노쇠 및 노인병 증후군 예방 및 개선용 균형 영양식 조성물 및 그의 제조방법
	10-2015-0151007	노인성 관절 질환 예방용 죽의 조성물 및 그 제조방법

* 출처: 국회입법조사처 자료
농업기술실용화재단, 고령친화식품산업 특허기술 현황 및 동향 (재인용)

< 특수의료용도식품 분야 중 환자용식품 특허기술 >

- 기 등록·공개된 특수의료용도식품 관련 특허는 단백질소재로서 식품 원료로 사용하는데 국한

[4] 근육의 보호에서 시스테인 투블로사 추출물 및 이소악테오사이드의 용도 유사특허 공보



IPC : A61K 36/64 A61P 21/00 A23L 33/105
출원번호(일자) : 1020187022614 (2017.01.11) 출원인 : 산파 티엔리 파머슈티컬 컴파니 ...
최종관리자 :

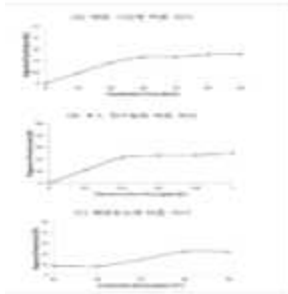
요약 약물 또는 식품의 제조를 위한 시스테인 투블로사 추출물, 이소악테오사이드 및/또는 이소악테오사이드의 억제적으로 허용되는 염의 용도가 개시되어 있으며, 상기 약물 또는 식품은 근육을 보호하기 위해 사용된다. 상기 약물은 특히 한-근세포 손상에 대해 사용되어 특히 노화, 질환 및/또는 약액질로 인한 근손실이 조절, 치료 및/또는 지연되도록 한다. 상기 식품은 건강 식품, 영양 보충용 식품 또는 특수 영양 식품이다.

< 특수의료용도식품 소재 용도로서 특허기술 현황, 키프리스 2020 >

- 기존의 국내출원·등록된 특허를 살펴보면, 천연물 유래 약액질 관련 활성의 억제함을 확인한 특허문헌은 약 130건이며 그 중에서 항암제와의 병용치료 효과를 나타내는 천연물 유래 특허문헌은 약 30건이 소개되어 있음.
- 대표적으로, a) 재썩 또는 백화전호의 추출물 또는 이의 분획물을 유효 성분으로 함유하는 제1 조성물; 및 b) 플라티늄계 항암제를 유효 성분으로 함유하는 제2조성물을 포함하는 암의

등록 [1] 산양유 단백질 가수분해물, 그것의 제조방법 및 그것의 식품에 사용하는 용도
 (Goat milk protein hydrolysates, method for preparing the same and use for food of the same)

유사특허 공보



IPC : A23L 33/19 C07K 1/12

출원번호(일자) : 1020150131397 (2015.09.17) 출원인 : 삼육대학교산학협력단

최종권리자 : (주)이담

요약 본 발명은 산양유 단백질 가수분해물, 그것의 제조방법 및 그것의 식품에 사용하는 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 상기 산양유 단백질 가수분해물은 산양유 고유의 색과 풍미를 유지하면서 αs-1-casein 및 β-lactoglobulin이 저감되어 우유 알레르기 예방용 식품 또는 특수의료용도등식품에서 단백질 소재로 사용될 수 있다.

등록 [2] 산양유 단백질로부터 A2 β-케이스인의 분리 방법 및 이의 식품에 사용하는 용도
 (PROCESS FOR THE ISOLATION OF A2 β-CASEIN FROM GOAT MILK AND USE FOR FOOD OF THE SAME)

유사특허 공보



IPC : A23J 1/20 A23J 3/10

출원번호(일자) : 1020160089259 (2016.07.14) 출원인 : 삼육대학교산학협력단

최종권리자 : 삼육대학교산학협력단

요약 본 발명은 산양유 단백질로부터 A2 β-케이스인의 분리 방법 및 이의 식품에 사용하는 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 A2 β-케이스인 단백질은 포괄적 영양 보충 및 소화 흡수가 용이하도록 제조되는 실버식품 포함하는 특수의료용도 등 식품에서 단백질 소재로 사용될 수 있다.

예방 또는 치료용 키트, 및 상기 키트를 이용하여 암을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로 본 발명은 상기 제1조성물 및 제2조성물을 병용투여하여 암을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것임. 본 발명에 따르면, 상기 제1조성물 및 제2조성물을 병용투여하였을 경우 항암의 시너지효과를 나타내고, 암 악액질 (Cancer cachexia)을 완화시키고, 플라티늄계 항암제 유도 독성을 감소시키는 효과를 나타냄. (등록특허 10-1708278)

- 본 발명은 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물, 면역기능 증진용 식품 조성물 및 악액질의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공함. 본 발명의 조성물은 종양의 성장을 보다 억제하고 면역활성을 증가시키며 종양에 의한 악액질을 억제하는 효과를 제공함. 또한, 본 발명의 조성물을 기존 항암제와 병용투여하는 경우 동반상승 효과를 얻을 수 있다. 인삼(*Panax ginseng*), 잔대(*Adenophorae triphylla*), 복령(*Wolfiporia extensa*), 지황(*Rehmannia glutinosa*), 봉밀 및 제피티닙(*gefitinib*)을 유효성분으로 포함하는 악액질의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물. (등록특허 10-1975599)
- 본 발명은 마늘 추출물, 이로부터 분리된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 근육관련 질환의 예방 및 치료용 조성물에 대한 것으로, 본원 발명자들은 근육관련 질환의 예방 및 치료의 목적에 활용할 수 있는 활성이 강화된 천연물 신약 또는 건강기능식품 소재로서의 개발 가능성을 높이고자 기본원 발명의 6 가지 제조방법을 사용하여 얻은 마늘 추출물(실험예 1)을 대상으로 CT-26 대장암 세포주를 BALB/c 마우스에 피하주사하여 암 악액질(cachexia)을 유도한 동물실험모델에서도 본 발명의 EW 추출 분획물이 암에 의한 근소실을 억제함을 확인하였음. 상기 실험 결과는 본 발명의 마늘 추출물, 이로부터 분리된 화합물이 근육 질환 치료제 또는 보조제로 사용 가능함을 확인함으로써, 상기 조성물을 근육질환의 예방 및 치료용 약학조성물, 건강기능식품 및 건강보조식품 등으로 유용하게 이용될 수 있음. (등록특허 10-2002260)
- ☞ 그 밖에도, 항암제 소라페니브 및 인진호탕 추출물을 포함하는 간암 또는 신장암 치료용 조성물(등록특허 10-1690281), 황련 추출물(또는 부탄올 분획물)을 유효성분으로 함유하는 근육관련 질환의 예방 및 치료용 조성물(공개특허 10-2018-0131770), 항암제 소라페니브 및 시호소간탕 추출물을 포함하는 간암 또는 신장암 치료용 조성물(등록특허 10-1693828) 등이

악액질 관련 천연물로 소개되고 있음

☞ 그러나, 상기 공개·등록된 특허에서는 기존 화학항암제와의 병용투여, 간암표적항암제 소라페니브에 국한되어 병행처리시의 근손실 억제효과만을 기술하고 있음

○ 표준화현황

- 특수의료용도등식품의 제조·가공기준 및 성분규격은 식품공전8) 기준 특수용도식품 내 특수의료용도등식품의 제조·가공기준 및 성분규격을 따르도록 되어 있음
- 다른 식품과 다르게 특수의료용도등식품은 단백질, 지방, 비타민, 무기질 등에 대한 기준도 별도로 제시되어 있는 것이 특징
- 특수의료용도등식품은 별도의 관련 인증 및 제도를 제시하고 있음
- HACCP(Hazard Analysis Critical Control Point)이란 식품의 원료관리 및 제조, 가공, 조리, 소분, 유통의 모든 과정에서 유해한 물질이 식품에 섞이거나 오염되는 것을 방지하기 위하여 각 과정의 위해 요소를 확인 평가하여 중점적으로 관리하는 제도로 위해요소분석(Hazard Analysis)과 중요관리점(Critical Control Point)의 영문 약자로 해썬 또는 식품안전관리인증 기준이라고 함
- 적용 분야 및 대상으로는 축산물과 식품 분야로 나뉘는데, 특수의료용도등식품은 식품 HACCP 분야에 포함되어 관리되고 있음
- HACCP 운영 현황은 2018년 9월 30일 기준으로 총 5,534개소, 11,256건으로 이 중에서 특수의료용도등식품은 110건에 이르고 있음
- 「식품위생법10)」 제10조(표시기준)제1항에 의하면 식품의약품안전처장은 국민보건을 위하여 필요하면 판매를 목적으로 하는 식품 또는 식품첨가물, 동법 제9조(기구 및 용기·포장에 관한 기준 및 규격)에 따라 기준과 규격이 정하여진 기구 및 용기·포장의 표시에 관한 기준을 정하여 고시할 수 있음
- 특수의료용도등식품의 표시사항은 (1)제품명, (2)식품유형, (3)업소명 및 소재지, (4)유통기한, (5)내용량 및 내용량에 해당하는 열량, (6)원재료명, (7)영양성분 및 1회 섭취참고량, 용기·포장 재질, 품목보고번호, 성분명 및 함량(해당 경우에 한함), 보관방법(해당 경우에 한함), 주의사항, 알레르기 유발물질(해당 경우에 한함), 방사선조사(해당 경우에 한함), 유전자변형 식품(해당 경우에 한함), 기타표시사항임

품목	제조·가공기준 및 규격
특수의료용도 식품	<p>1. 제조·가공기준</p> <p>(1) 식품안전관리인증기준(HACCP) 적용범위에 따라 유행적으로 제조·가공하여야 하며, 바이러스나 세균 등 위해미생물로 인한 위해가 발생하지 아니하도록 살균 또는 열간 공정을 거쳐야 한다.</p> <p>(2) 식품의 유통에 따라 산패 대상의 섭취, 소화, 흡수, 대사, 배설 등의 능력에 고려하여 제조·가공하여야 한다.</p> <p>(3) 성분은 배합 및 제조·가공함에 있어 업소별의 기준은 영양학적, 과학적, 생리학적인 측면에서 과학적으로 뒷받침되어야 한다.</p> <p>(4) 식품의 유통에 따라 산패대상을 고려하여 열처리, 크롬, 폴리비타민을 영양성분으로 첨가할 수 있다.</p> <p>(5) 유익균 발효제기 명·유리용 조제식품의 원료는 가수분해되지 아니한 쌀, 분유, 유당을 사용하지는 아니 한다.</p> <p>(6) 환자용 식품의 영양성분 제조·가공기준은 다음과 같다.</p> <p>① 환자용 영양성분 원료의 식량 성분 또는 원료를 대신하기 위하여 제품 1000kcal당 비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산, 단백질, 철분, 칼, 아연의 영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합하고 영양성분을 첨가 하여야 한다.</p> <p>② 당분·지방산 식품은 당분·지방산의 식량 성분 또는 원료를 대신하기 위하여 제품 1000 kcal당 비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산, 단백질, 철분, 칼, 아연의 영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합하고 영양성분을 첨가하여야 한다. 포화지방산 유래열량은 총 열량의 10% 미만으로 한다. 콜레스테롤은 제품 1000 kcal당 100 mg 이하로 하며, 당류 및 미량원유 유래 열량은 총 열량의 10% 미만으로 한다.</p> <p>③ 산성화환차용 식품은 산성 환원차의 식량 성분 또는 원료를 대신하기 위하여 제품 1000 kcal당 비타민 B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산의 영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합하고 영양성분을 첨가하여야 한다. 산성 환원차용 식품은 산성 환원차용 식품 기준치의 20% 이상으로 한다. 칼슘과 인은 산성화환차용 식품이 체지방 함량이 있는 영양성분에 해당되어 제품의 표시명 이하 또는 범위 이내가 되어야 한다. 또한 비유전자변형 식품은 단백질 유래 열량이 총 열량의 10% 이하, 유전자변형은 단백질 유래 열량이 총 열량의 12% 이상으로 하며, 제품 1mL당 1.5kcal이상의 열량이 되도록 한다. 나트륨은 제품 1000kcal당 800mg이후로 한다.</p> <p>④ 산성화환차용 가수분해 식품은 제품 1000 kcal당 비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산, 철분, 칼, 아연의 영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합하고 영양성분을 첨가하여야 한다. 또한 단백질은 제품 1000kcal당 영양성분 기준치의 50% 이상인 되도록 하고, 단백질은 단백질 가수분해 또는 유리아미노산 형태로 공급한다.</p> <p>⑤ 유당 및 영양성분 식품은 제품 1mL당 3kcal이상의 열량이 되도록 한다.</p> <p>⑥ 상기 ①~⑤의 규격에도 불구하고 특정환자에게 적합하도록 의사령과 동의하여 환자맞춤형으로 제조·가공할 수 있다.</p> <p>⑦ 상기 ①~⑤에서 명시한 열량 이외의 영양성분은 질병용 영양요구를 충족할 수 있도록 제조·가공하여야 한다.</p> <p>⑧ 상기에 해당하는 제품 중 특정 인구 군을 대상으로 하는 경우 해당 인구군의 한국인 영양섭취기준을 기준으로 할 수 있다.</p>

2. 규격	품목	환자용 식품	산성화환차용 식품
(1) 수분(%)		10.0% 이하	
(2) 열량		(분말제품에 한함)	
(3) 조단백질	표시명 이상이어야 한다. (다만, 열량의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시명 이하)	표시명 이상이어야 한다.	표시명 이상이어야 한다. (다만, 열량의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시명 이하)
(4) 조지방	표시명 이상이어야 한다. (다만, 열량의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시명 이하)	표시명 이상이어야 한다.	표시명 이상이어야 한다. (다만, 열량의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시명 이하)
(5) 비타민	표시명 이상이어야 한다. (비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산에 한하여 적용한다)	표시명 이상이어야 한다.	표시명 이상이어야 한다. (비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산에 한하여 적용한다)
(6) 무기질	표시명 이상이어야 한다. (철분, 칼, 아연에 한하여 적용한다)	표시명 이상이어야 한다.	표시명 이상이어야 한다. (비타민, 열량의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시명 이하)
(7) 콜레스테롤	0.2 mg/100kcal 이하이어야 한다. (콜레스테롤 함유 식품첨가물을 사용한 경우 제외)		
(8) 대당량		m=5, c=0, m=10	
(9) 세균수		m=5, c=1, m=100 (분말제품은 m=5, c=2, m=1,000, M=10,000)	
(10) 타르색소		불검출	
(11) 바실러스 세레우스		m=5, c=0, m=100	

3. 시험방법	품목	제조·가공기준 및 규격
(1) 수분	제7. 일반시험법 2. 식품성분시험법 2.1.1 수분에 따라 시험한다.	
(2) 열량	제7. 일반시험법 2. 식품성분시험법 2.2 미량영양성분시험법에 따라 시험한다.	
(3) 조단백질	제7. 일반시험법 4. 미생물시험법 4.7 대당균수에 따라 시험한다.	
(4) 조지방	제7. 일반시험법 4. 미생물시험법 4.5.1 일반세균수에 따라 시험한다.	
(5) 타르색소	제7. 일반시험법 3.4 착색제에 따라 시험한다.	
(6) 크로모이드	제7. 일반시험법 4. 미생물시험법 4.21 크로모이드에 따라 시험한다.	
(7) 바실러스 세레우스	제7. 일반시험법 4. 미생물시험법 4.18 바실러스 세레우스 4.18.2 광합성시험에 따라 시험한다.	
(8) 타르색소	제7. 일반시험법 1.2 미물 1.2.2. 식품용 미물 다. 시범적용 바) 아미노크림릭스, 무당연유, 가당연유, 가당달걀흰자, 분지유, 달걀흰자, 가당분말 및 조제분말, 조제식에 따라 시험한다.	

* 식품공전, 식품의약품안전처, 최종고시일 2018년 6월 27일 기준

< 특수의료용도식품의 제조·가공기준 및 성분규격 >

- 기타표시사항 중 특수의료용도등식품은 제품특성별 권장섭취량 및 섭취방법을 표시하여야 하고, 치료효과 등을 표시해서는 안됨.“의사의 지시에 따라 사용하여야 합니다”등을 표시하여야 하고,“OO(질병명, 장애 등)환자의 영양조절을 위한 식품”으로 표시할 수 있음
- 국내 특수의료용도식품은 개인 맞춤 제품 선택 및 특정 환자가 선택할 수 있는 특이적 기능에 대한 정보 전달이 곤란한 상황
- 환자의 신체 능력 향상을 위한 식품에 대해서는 국가 인증 제도 부재로 본 제도가 적용되지 않아 소비자 신뢰 확보의 수단이 제한되며, 환자는 자신에게 맞는 식품을 일일이 확인해야 하므로 매우 불편한 실정
- 계량적 기준이 부재한 모호한 설명 방식 탓에 제품을 직접 섭취하거나 유경험자의 조언을 구한 후에야 신체 적합 여부 판단 가능
- 특수의료용도식품은 의사의 처방 없이도 구매가 가능하지만, 병원에서 중증환자의 영양보충용으로 공급되는 경우가 대부분이므로, 식품을 직접 구매하는 환자를 배려하는 정보 표기는 찾기 어려움

구분	표시사항		
1	제품명		
2	식품유형		
3	업소명 및 소재지		
4	유통기한		
5	내용량 및 내용량에 해당하는 열량(단, 열량은 내용량 뒤에 괄호로 표시)		
6	원재료명		
7	영양성분 및 1회 섭취함고량		
8	용기·포장 재질		
9	품목보고번호		
10	성분명 및 함량(해당 경우에 한함)		
11	보관방법(해당 경우에 한함)		
12	주의사항 : 부정·불량식품신고표시, 알레르기 유발물질(해당 경우에 한함), 기타(해당 경우에 한함)		
13	알레르기 유발물질(해당 경우에 한함)		
14	방사선조사(해당 경우에 한함)		
15	유전자변형식품(해당 경우에 한함)		
16	기타 표시 사항	공통사항	- 법 제7조에 따라 식품의 기준 및 규격에서 정한 영양성분은 “영양성분의 표시방법”에 따라 표시하여야 한다. 이 경우 1일 영양성분 기준치가 설정되어 있지 아니한 영양성분과 영양용 조제식, 성장기용 조제식 및 특수의료용도등식품 중 영·유아(0~36개월) 대상 제품은 영양성분의 명칭과 함량만을 표시할 수 있다(특수용도식품 공통사항) - 성분명을 제품명으로 사용하여서는 아니 된다(특수의료용도등 식품, 체중조절용 조제식품, 임산·수유부용식품 제외)
		영아용 조제식	영아에게 먹이는 양과 방법을 표시하여야 한다.
		성장기용 조제식	생후 6개월 이후의 영·유아에게 먹이는 양과 방법을 표시하여야 한다.
		영·유아용 곡류 조제식	이유기의 영·유아에게 먹이는 양과 방법을 표시하여야 한다.
		기타 영·유아식	이유기의 영·유아에게 먹이는 양과 방법을 표시하여야 한다.
		특수의료용도등 식품	- 제품특성별 권장섭취량 및 섭취방법을 표시하여야 한다. - 치료효과 등을 표시하여서는 아니 된다. - “의사의 지시에 따라 사용하여야 합니다” 등을 표시하여야 한다.
			- “OO(질병명, 장애 등)환자의 영양조절을 위한 식품”으로 표시할 수 있다. (질병명 허용) 환자가 질병에 맞는 ‘환자용식품’을 선택할 수 있도록 질병명, 장애 표시 허용(식품위생법 시행규칙 개정(’17.1.4)) ① ‘oo(질병명, 장애 등) 환자의 영양조절을 위한 식품’으로 표시·광고 가능(식품등의 표시기준 개정(’16.12.22)) ② 질병명, 장애명을 구체적으로 표시하여야 하며, 소비자가 일반식품 또는 건강기능식품으로 오인·혼동되게 표시·광고하여서는 안됨 ③ ‘의사의 지시에 따라 사용하여야 합니다’ 등 「식품등의 표시 기준」의 표시사항 의무 표시 필요
		체중조절용 조제식품	권장섭취량 및 섭취방법을 표시하여야 한다.
		임산·수유부용 식품	권장섭취량 및 섭취방법을 표시하여야 한다.

* 식품등의 표시기준, 식품의약품안전처, 2018.04.26

< 특수의료용도식품의 표시사항 >

- 특수의료용도등식품의 주요 판매 제품에는, 말토덱스트린, 카제인나트륨, 분리대두단백, 카놀라유가 주요 원료로 나타남. 말토덱스트린은 탄수화물의 주요 공급 원료이며, 카제인나트륨과 분리대두단백은 단백질 공급, 카놀라유는 지방의 주요 공급 원료임. 특수의료용도등식품에 쓰이는 원료의 대부분은 메디컬푸드 선진국인 유럽과 미국에서 수입되고 있음. 이는 해당 국가에서 생산한 원료의 품질, 안정성 등이 우수하기 때문임

구분		제품명	제조사	주원료
환자용 식품	균형영양식/ 환자 영양식/ 환자용식품	메디엘 구수한맛	엠디엘	- 말토덱스트린 (호주산), 카제인나트륨, 분리대두단백 (미국산)
		완전균형 영양식 뉴케어	대상웰라이프	- 말토덱스트린, 분리대두단백 (이상 미국산)
		그린비아 플러스 케어	정식품	- 말토덱스트린, 분리대두단백 (싱가폴산), 옥수수유 (수입산)
	당뇨 환자용식품	뉴케어 당플랜	대상웰라이프	- 말토덱스트린, 카제인나트륨, 분리대두단백 (미국산), 고올레산해바라기유 (스페인, 아르헨티나, 우크라이나 등)
		이엔 당뇨식 300	(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린, 카놀라유 (캐나다산), 분리대두단백 (대두 : 미국산)
		그린비아 플러스 케어 당뇨식	정식품	- 말토덱스트린, 카제인나트륨, 분리대두단백 (호주산)
신장질환환자용식품	신장질환환자용식품	뉴케어 케이디	대상웰라이프	- 정제수, 덱스트린, 카제인나트륨
	장질환환자용 가수분해 식품	모노엘	(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린
	열량 및 영양 공급용 의료용도식품	멀티칼	(주)한국메디칼푸드	- 말토덱스트린, 카놀라유 (호주산)
	연하곤란환자용 점도증진식품	연하케어	(주)네추럴에프엔비	- 덱스트린, 산탄검 (일본산)
선천성 대사질환 환자용식품	선천성 대사 질환환자용 식품	엠플루트 유시디-2 포뮬러	매일유업	- 고화방지분당, 혼합식물성유지 (미국, 태국, 벨기에)
		헛반 저단백밥	CJ제일제당	- 멥쌀 (국산), 젓산

* 각 사 홈페이지, 다나와, G마켓, 쿠팡, 쿠팡 참고(2018.07.18 기준)

< 특수의료용도식품의 주요 제품 원료 >

나. 국외 기술 수준 및 시장 현황

○ 기술현황

- 해외에서 암 약액질 관련한 치료지침 상에서 식욕촉진제와 정신과약물 처방의 보조치료법 외에 메디컬푸드 분야에서 약액질 개선 관련 전용 식품은 보고된 바 없음
- 국제식품규격위원회(CODEX)의 특수영양식품 지침 중 ‘특수의료용도식품’ 표시 지침에 따르면, 환자용 영양식품을 “ 환자들이 식이 관리를 목적으로 가공하거나 조제한 특수용도식품

(Foods for special dietary uses)으로 정의하고 있으며 의료인의 감독 하에서만 사용하여야 하고, 일반 식품 또는 특정 영양소를 함유한 식품의 섭취, 소화, 흡수, 대사 능력이 제한되거나 일반적인 식이의 변형 또는 다른 특수용도식품 또는 이들의 조합으로는 식이관리가 불가능한 사람의 단독 또는 부분적으로 대신하는 식품”으로 정의하고 있음

- 일본의 특별용도식품은 환자, 영유아, 노인 등 정상적인 식사를 먹을 수 없는 사람들을 위한 특별한 용도를 목적으로 한 식품임. 특별용도식품의 종류는 ‘병자용식품’, ‘임산부 및 수유부용 분류’, ‘유아용 조제 분류’, ‘연하곤란자용 식품’으로 나누어짐
- 보건기능식품에는 ‘특정보건용식품’, ‘기능성표시식품’, ‘영양기능식품’이 있는데, 일본 내에서는 ‘특정보건용식품’을 넓은 의미로 특별용도식품으로 포함시켜 보기도 함
- 병자용식품 중 허가 기준형식품은 고혈압이나 신장질환을 앓고 있는 자를 위해 나트륨을 줄이거나 단백질 제한이 필요한 신장질환자를 위해 단백질을 저하시킨 저단백질식품, 알레르겐 제거식품, 무유당식품, 종합영양식품(유동식)으로 구분할 수 있음. 개별 허가형식품의 경우 소비자청 산하의 식품표시과 전문가 그룹이 인증을 검토함



* 장수과학진흥재단(www.tyojyu.or.jp)

< 일본 특별용도식품 분류 >

- 미국의 특수의료용도등식품은 ‘의료용식품(Medical Food)’으로 볼 수 있음. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act의 21 USC 360ee에 의해 1988년 처음 정의되었으며 1990년에 정립됨. 21 CFR 101.9(j)에 따르면 ‘특정 질환자의 식이조절을 위한 목적으로, 과학적 원칙을 토대로 설계하고 의학적 평가를 거쳐 제정된 영양소 요구량에 따라 가공한 식품’으로 정의하고 있음

구분	내용
1941	FDA는 의료용식품(Medical Food)에 대한 첫 번째 정의를 수립하고, 특수식이요법용식품(FSDU)이라고 부름
1940s	심각한 질병을 가진 사람들을 위한 특별한 음식들이 만들어짐
1950s-1972	의료용식품(Medical Food)는 FDA에 의해 약으로 여겨짐
1972	FDA는 약으로 여겨졌던 로페날락TM을 FSDU라고 부르기 시작함
1973	‘Medical Food’라는 용어가 만들어짐. FSDU는 더 이상 이러한 유형의 치료법을 설명하는데 사용되지 않음
1988	‘Medical Food’의 공식적인 정의가 만들어짐
1990	새로운 법은 약물과 식품 보조제로부터 분리된 범주를 정의하면서, Medical Food에 대한 기준을 만들
1990s-2000s	다양한 조건을 위한 새로운 Medical Food가 만들어짐

* What is a medical food?, Axona

< Medical food의 정립 >

- Medical Food는 과학적 원칙을 토대로 설계된 의학적 평가를 거쳐 제정된 영양소 요구량에 따라 특정 질병이나 상태에서 식이 조절하기 위한 목적으로 의사의 감독 아래에서 섭취하거나 장관으로 투여되도록 가공된 식품으로 최소 네 가지 조건을 만족해야함
 - 일상적인 상태에서 사용되는 자연식품과 대조적으로, 기존의 식사를 부분적으로 보완하거나

완전히 대체하기 위해 특별히 조제되고 가공된 식품으로서 경구로 섭취하는 음식이거나 관을 통한 경관용 식품이어야 함

- 치료 또는 만성질환 때문에 일반식품을 섭취하거나 영양소의 소화, 흡수, 또는 대사 능력이 제한되거나 손상되어 일반적인 식단의 변형만으로 식이관리를 할 수 없는 경우 식이 관리를 목적이어야 함

- 의학적 평가에 따라 특별한 질병으로 인해 발생하는 독특한 영양요구량의 관리를 위해 특별히 변형된 영양을 지원해야함

- 의사의 관리 하에 사용되도록 고안되었으며, 환자에게는 환자용식품의사용에 대한 반복적인 지도가 필요함

- 참고적으로 Medical Food는 섭취, 소화, 흡수, 신진대사 등의 작용 장애가 있는 사람들을 위한 식품으로, 단순한 증상이나 질병 예방을 위해 추천되는 식품은 아님. 또한, 임신은 질병으로 여겨지지 않으며, 당뇨 역시 일반적 질병으로 분류되어 이와 관련된 식품은 Medical Food로 분류하지 않음

- 유럽연합(EU)에서의 특수의료용도식품은 특정의료용도식품 (Foods for Special Medical Purposes(FSMPs))으로 볼 수 있으며, Regulation(EU) No 609/2013 of the European the parliament and of the council의 지침에 따라 정의되고 있음

- 특정의료용도식품(FSMPs)는 유아를 포함한 환자의 식이 관리를 위해 특별히 가공 또는 제조된 특수영양식품의 한 종류로, 의료 감독하에 사용되는 식품임

- 일상적인 식사나 특정 영양소를 섭취하고 소화 및 흡수, 대사 또는 배설하는 능력이 제한 혹은 손상되거나 장애가 있는 환자, 특별히 의학적으로 필요한 영양요구량을 가진 자, 영양요구량이 일반적인 식사의 변형, 다른 특수영양식품 또는 이들의 조합으로 얻을 수 없는 자의 단독 혹은 부분적인 영양급원으로 사용하는 식품임

- 특정의료용도식품은 영아를 포함한 환자의 영양관리를 위해 가공하거나 조제한 식품을 의미하며 반드시 의료진의 관리 하에서 사용해야함

- 특정의료용도식품에 대한 지침(Commission Directive 1999/21/EC on dietary foods for special medical purposes)에 의하면 특별용도식품을 식사대용 일반 영양식, 영양성분이 개조된 식사대용 질환별 영양식, 부분영양 보충식으로 분류할 수 있음

구분	적용 범위
식사대용 일반 영양식	환자가 본 식품만을 섭취하였을 때 영양적인 요구량을 충족할 수 있는 식품임
영양성분이 개조된 식사대용 질환별 영양식	환자가 본 식품만을 섭취하였을 때 영양적인 요구량을 충족할 수 있는 식품임
부분영양 보충식	환자가 본 식품만을 섭취하였을 때 영양적인 요구량을 충족하지 못하는 식품임

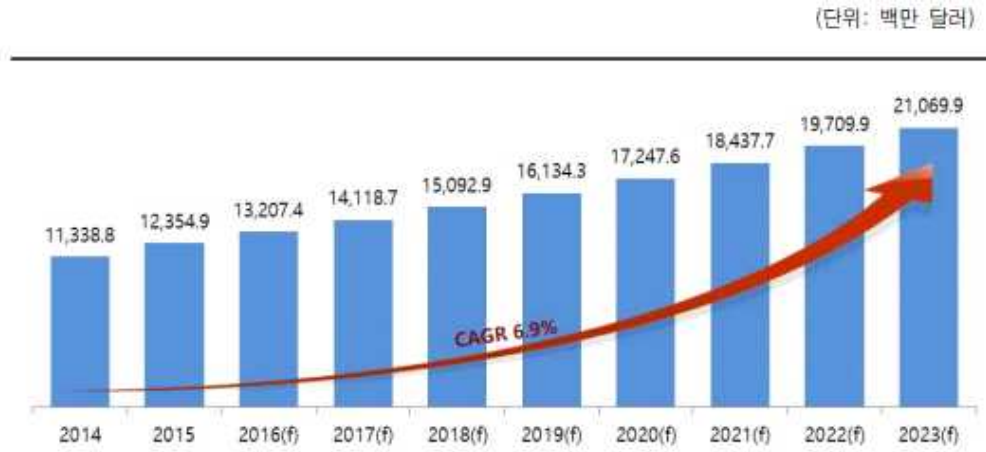
* Commission Directive 1999/21/EC

< 유럽 특정의료용도식품(FSMPs)의 분류 >

- 일본의 식품 업계는 병원 등 의료시설에 국한되어왔던 고령자용 식품 개발에서 탈피하여, 고령자 개개인을 위한 식품 개발을 개시 하고 있음
- 주스·미음·스프·푸딩 등 유동식품 (liquid food)과 젤리 등이 고령자 식품 시장에서 차지하는 매출이 2011년 연간 1,000억 엔의 시장을 돌파하였음
- 유니버설 디자인 푸드 형태의 특징인 기존 모양은 유지하고 씹는 기능이 약한 고령자나 환자가 쉽게 먹을 수 있도록 부드럽게 만들고 있으며, 소비자의 미각 둔화를 고려해 단맛을 가미한 식품을 주로 생산하고 있음
- 수산가공식품으로 알려진 ‘일본수산’ 은 식자재 조직을 유지한 채 세포를 분리하는 특허 기술을 사용하여, 일반 요리 형태이면서 혀로 으갠 수 있는 부드러움을 유지한 생선 가공식품을 출시하였음
- 쇼핑이나 조리가 곤란한 환자 및 고령자를 위해 밸런스를 맞춰 완성된 음식을 자택까지 배달해주는 ‘타쿠쇼쿠 ‘ 서비스 및 30대가 중심이 되고 있던 소량 포장, 통신판매 등 다양한 마케팅을 확대

○ 시장현황

- 글로벌 리서치 그룹인 ‘Grand View Research’ 사에 따르면 2015년 기준 세계 의료용식품 (Medical Foods)의 시장 규모는 약 123억 달러로 나타나며, 2022년 210.7억 달러로 연평균 6.9%의 성장세를 보일 것으로 분석됨 (세계 의료용식품 시장 증가세)

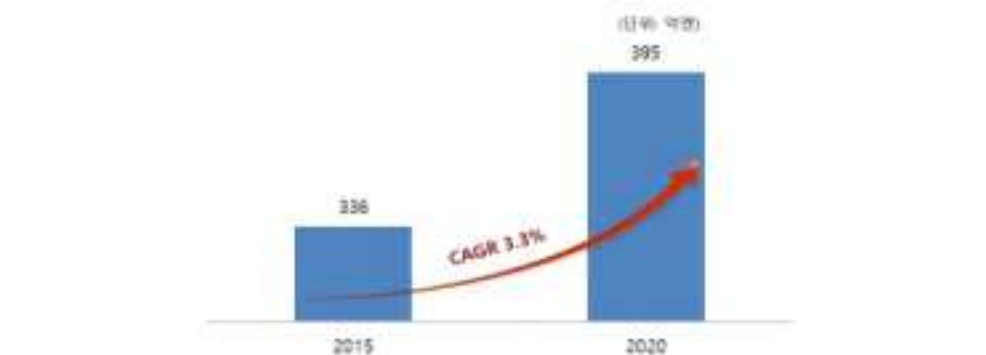


* 출처: Medical Foods Market Analysis, Grand view research, 2017.05

* 2016년부터 2022년 까지는 연 평균 6.9%의 성장률을 적용한 예상 값임

< 세계 의료용식품의 시장 규모 >

- 시장 규모의 성장 원인으로서는 질병으로 인한 영양 부족 증가, 만성 질환의 유행 증가, 전 세계적인 노인 인구 증가, 당뇨병, 알츠하이머, 집중력 결핍 장애(ADHD) 등 질병의 치료요법의 일환으로 환자의 영양 요구사항을 지원하는데 있어서 의료용 식품의 중요성이 커지고 있기 때문
- 국가별 동향으로 일본에서 우리나라의 특수의료용도등식품과 유사한 식품은 병자용식품과 연하곤란자용식품으로 나누어 볼 수 있음. 시장 조사·컨설팅회사인 SEED PLANNING에 따르면, 병자용식품(病者用食品) 시장 규모는 2015년 약 336억 엔에서 향후 연평균 3.3%의 성장을 거듭하여 2020년에는 395억 엔에 이를 것으로 보임. 또한 연하곤란자용식품의 시장 규모도 2015년 244억 엔, 2016년 254억 엔으로 꾸준히 증가한 상황임. 일본은 고령화율이 높은 국가로 이에 따라 해당 시장도 영향을 받아 꾸준히 증가하고 있는 것으로 분석됨



* 国内の高齢者 / 病者用食品市場規模, SEED PLANNING, 2016.12.20

1) 병자용식품(病者用食品)에는 신장병 대응 식품(腎臓病対応食品), 당뇨병 대응 식품(糖尿病対応食品), 육상·PEM 대응 식품(樹皮·PEM 対応食品), 철·칼슘·성유 보강 식품(鉄・カルシウム・ファイバー補強食品), 대장 검사 식품(大腸検査食品)의 합계 추정값임






< 일본 병자용식품의 시장 규모 추이 >

- 미국에서 특수의료용도등식품은 의료용식품(Medical Food)으로 볼 수 있음. 일본 식품 기업인 ‘Ajinomoto 그룹’ 에 따르면 미국의 의료용 식품(Medical Food) 시장 규모는 2016년에 약 17억 5천만 달러로 세계에서 가장 큰 시장을 형성하고 있으며, 연 평균 10.0%의 성장세를 나타내고 있다고 보고 있음

- 의료용 식품 카테고리 중 가장 큰 점유율을 차지하는 품목은 신진대사 장애인 환자 식품인데, 미국 의료용 식품 시장의 약 40%(6억 6천만 달러)를 차지하고 있으며 연 평균 10.0%의 성장세를 나타내고 있음
- 세계 의료용식품(Medical Food) 시장은 북미, 유럽, 아시아태평양 및 나머지 세계(RoW)로 구분되는데, 북미 및 유럽이 대부분의 시장을 차지하고 있음. 북미는 2017년에 주요 시장 비율을 차지하는 것으로 추정되며 2017년~2023년의 예측 기간 내내 우위를 유지할 것으로 예상됨. 북미 지역 중 미국은 북미 시장에서 상당한 시장 비율을 차지하고 있으며, 2017년~2023년의 예측 기간 동안 우세를 유지하는 것으로 추산됨
- 미국 내 의료용식품(Medical Food) 기존 제조사들은 거대한 소비자 기반이 확보되어 있으며, 유명인들의 제품 홍보 또한 중요한 역할을 하고 있어 이 시장을 활성화시키고 있음
- 유럽연합(EU)에서 특수의료용도등식품은 특정의료용도식품(FSMPs)으로 볼 수 있음. 미국과 달리 유럽은 특정용도식품을 처방에 의해 먹을 수 있어, 의약품에 다소 가까운 특징이 있음. 이에 미국 시장 규모와 유럽 전체 시장 규모의 차이가 크게 없을 것으로 보임. 시장은 2017년에서 2027년 사이 연평균 3.3%의 성장률을 나타낼 것으로 전망됨
- 전 세계적으로 북미와 서유럽이 전체 의료식품 시장 매출의 64%를 차지하고, 이들 지역의 의료비 지출은 2%에 불과하지만, 의료 식품 시장은 매년 3.5% 이상의 성장을 기록하고 있음
- 유럽은 특정용도식품을 처방에 의해 먹을 수 있어, 의약품에 다소 가까운 특징이 있음. 그러나 미국은 식품처럼 구입하여 먹을 수 있는 소비특징이 있어 미국의 시장 규모가 유럽 전체의 시장 규모와 크게 차이가 없을 것으로 보임
- 유럽의 의료 식품 시장 규모는 2017년에 2.5%의 연평균 성장률을 달성하기 전 2008년에서 2012년 사이 감소 추세를 보이기도 하였으나 서유럽 의료 식품 업계는 2017년에서 2027년 사이에 3.3%의 연평균성장률을 기록 할 것으로 예상하기도 함
- 이는 노령인구 증가와 발전된 의료 인프라로 인한 것인데, 유럽 연합(EU)은 28만 5천만 명이 넘는 노령 인구가 잠재적인 최종 사용자이며, 더 많은 의료 지출과 함께 잘 구축된 의료 편의시설로 인해 시장은 더욱 성장할 것으로 보임

○ 경쟁기관현황






- 일본의 특별용도식품 중 병자용식품, 연하곤란자용 식품의 주요 제조사 외에 추가적으로 특정정보건용식품을 살펴봄. 특정정보건용식품은 앞서 언급한대로 넓은 의미의 특별용도식품 중 하나로, 어떠한 유형의 제품을 광의의 특별용도식품으로 보는지 참고하기 위함
- 병자용식품은 저나트륨, 저단백질식품, 알레르겐제거식품, 무유당식품, 종합영양식품(유동식)으로 구분할 수 있으며, 섭취하기 쉽게 음료형, 분말형으로 판매되고 있는 것이 특징

제조사	대표제품명	제품 설명	제품 이미지
닛신오일리오그룹 (日清オイリオグループ株式会社)	레나케어 칼로리믹스 (レナケアーカロリーミックス)	단백질이 전혀 함유되지 않은 에너지 보충식품. 비타민, 철, 아연 등을 보충할 수 있는 환자용음료	
오츠카제약 (大塚製薬)	OS-1파우더 (オーエスワンパウダー)	물에 녹여서 사용하는 파우더 타입으로, 전해질과 당질의 배합밸런스를 고려한 경구보수액 분말임. 경도~중도의 탈수상태 환자가 수분, 전해질을 보충, 유지하는데 적합한 환자용식품	
유키지루시비스토크 (雲印ビーンスターク株式会社)	펩디에트 (ペプティエット)	알레르겐, 유당 제거식품. 유키지루시비스토크가 개발한 효소분해기술을 사용해 알레르기의 원인인 단백질을 분해한 식품	
메이지 (株式会社明治)	미르피HP(밀피-HP)	무유당 식품. 유청단백질을 효소분해하고 유당을 함유하지 않아 지방질, 탄수화물, 비타민, 미네랄을 섭취할 수 있는 식품	
기린 홀딩스 (キリンホールディングス株式会社)	하쓰가오무기 (発芽大麦[GBF])	위장성대장염 환자용 식품. 발아한 보리로 조제한 경증~중증 위장성 대장염 환자를 위한 식품으로 변의 상태를 개선해줌	

* 각 사 홈페이지

< 일본 병자용식품의 대표 제조사 및 제품 >

- 연하곤란자용 식품은 연하곤란자를 위해 삼키기 쉬운 제품이나 삼키기 쉽게 만든 가공식품으로 점성 증가식품(점도조정식품, 젤화제), 디저트 기반식품, 수분보충 젤리가 있음

제조사	대표제품명	제품 설명	제품 이미지
네슬레 일본 (Nestle日本)	아이소칼젤리HC (アイソカル ジェリーHC)	에너지 보충이 주 목적으로, 단백질과 필수 아미노산 섭취를 위한 연하식	
주식회사 류가쿠산 (株式会社 龍角散)	라쿠라쿠 추쿠야쿠 젤리 (らくらく 服薬ゼリー)	연하곤란자들이 약을 복용할 때 약을 넣어서 삼킬 수 있도록 도와주는 연하보조식품	
뉴트리 주식회사 (ニュートリー)	아이소토닉 젤리 (アイソトニックゼリー)	연하곤란자용 식품마크를 취득한 수분보충용 젤리	
오츠카제약 (大塚製薬)	엔게리도 (エンゲリド)	에너지와 탄수화물을 포함한 부드럽고 삼키기 쉬운 제품으로 연하곤란자가 취급하기 쉬운 제품	
메이지(明治)	메이밸런스 소프트 젤리 (メイバランスソフトJelly)	단백질, 비타민, 식이섬유, 칼슘, 아연 등 10종류의 미네랄을 섭취할 수 있는 에너지 젤리	

* 각 사 홈페이지

< 일본 연하곤란자식품의 대표 제조사 및 제품 >






- 특정보건용식품은 신체의 생리학적 기능 등에 영향을 미치는 보건기능성분을 포함하고 있는 제품으로, 주로 음료형, 분말형, 고체형으로 판매되고 있음

제조사	대표제품명	제품 설명	제품 이미지
네슬레일본주 (ネスレ日本株式会社)	밀로 (ミロ)	프락토올리고당으로 든든한 뼈를 만들어 주는 칼슘 흡수를 촉진시키는 분말형량음료	
오츠카제약 (大塚製薬)	파이브미니 (ファイブミニ)	식생활에서 부족하기 쉬운 식물성유를 쉽게 섭취하여 장 운동에 도움을 주는 식물성유음료	
아시히마쓰식품주 (旭松食品株式会社)	오나카 낫토 (おなか納豆)	낫토균 K-2 작용으로 장내 비티더스균을 늘리고 장 운동에 도움을 주는 제품	
메이지 (株式会社明治)	메이지리칼덴트TM밀크 (明治リカルデントTMミルク)	충치의 원인이 되는 달콤 부분의 재석회화를 중화시키는 CPP-ACP를 배합하여 건강한 치아를 만드는데 도움을 주는 우유	
피프로제약주 (フィプロ製薬株式会社)	젤리쥬스 이사골 (ゼリージュスイザゴール)	과도한 콜레스테롤 섭취를 억제하고 장 운동을 도와주는 식물성유가 풍부하게 함유된 사이리클로피를 원료로 하는 젤리쥬스. 혈청콜레스테롤을 저하시킬 수 있으므로 높은 콜레스테롤 수치가 고인인 사람, 장 건강이 걱정인 사람의 식생활 개선에 도움이 되는 제품	

* 각 사 홈페이지

< 일본 특정보건용 식품의 대표 제조사 및 제품 >

- 2018년 기준, 북미에서 의료용 식품을 판매하는 회사는 35개로 나타나며, Nestle Health Science, Abbott Laboratories, Mead-Johnson Nutrition사가 가장 큰 시장 점유율을 차지하고 있음
- 네슬레 헬스케어 사이언스(Nestle Healthcare Science)는 글로벌 식료품회사인 Nestle의 건강 관리 영양 사업으로 2011년에 만들어졌으며, 소아 알레르기용, 고령자용(연하곤란자용), 칼로리 및 단백질 강화제, 당뇨병 치료식, 경관영양식, 대사질환자용식품등 총 32종류의 자체 브랜드를 통해 의료용 식품을 판매 중에 있음

브랜드	대표 제품명	제품 설명	제품 이미지
Boost	Boost Glucose Control	당뇨병 환자에게 균형 잡힌 영양을 제공하는 음료로 혈당치를 관리하는데 도움이 되도록 고품질 단백질, 탄수화물, 25개의 비타민과 미네랄의 영양소가 포함된 제품	
Peptamen	Peptamen	폐혈증 및 위장 장애와 같은 경성적으로 음식을 소화하는데 문제가 있는 환자를 위해 정관으로 영양분을 흡수 할 수 있도록 만든 제품	
Resource	Resource 2.0	연하근관자를 위해 섭취하기 쉽게 용이로 만들어진 제품이며 8oz를 섭취할 때 480칼로리와 단백질을 섭취할 수 있음	
Novasource	Novasource Renal	신장질환자의 영양보충을 위해 단백질, 비타민, 미네랄이 포함된 제품	
Glytrol	Glytrol	당뇨병이나 고혈당증 환자의 혈당 조절과 영양공급을 위해 특식으로 만들어진 제품이며 소화작용을 도와주는 프리바이오틱 섬유소인 PREBIO가 포함된 제품	

* Nestle Healthcare Science USA 홈페이지(www.nestlehealthcarescience.us)

< Nestle Healthcare Science 주요 제품 >

- Abbot Nutrition 사는 미국에 본사를 두고 있는 세계적인 헬스케어 기업으로 진단의학, 의학 기기, 제약의 4가지 핵심 사업을 진행 중에 있음. 과학 연구를 기반으로 영양식 제품을 출시하고 있으며, 치료 영양식 사업이 가장 많은 비중을 차지하고 있음

브랜드	대표 제품명	제품 설명	제품 이미지
페디아슈어 (PediaSure)	PediaSure Sidekicks Clear	120칼로리의 단백질, 각종 미네랄 성분, 19 가지 필수비타민, 3가지 필수항산화성분이 포함된 아동용 균형 영양식	
엔슈어 (Ensure)	Ensure Enlive	소실된 근육의 재형성을 돕고, 새로운 힘과 에너지를 공급해주는 고품질 다맛 영양식 음료	
엘레케어 (EleCare)	EleCare Amino Acid-Based Powder Infant Formula with Iron (0-12 Months)	단백질 섭취가 어려운 유아들을 위한 경구 및 정관급식용 아미노산 보존제	
PediaLyte	PediaLyte Classic	필수 수분과 미네랄이 포함되어 있으며 설사, 구토, 운동 등으로 인한 탈수증 예방 제품	
글루서나 (Glucerna)	Glucerna Hunger Smart	당뇨병 환자들을 위한 대용식으로, '카브 스테디(Carb Steady)' 라는 탄수화물이 혈당 지수를 낮추고 소화되는 속도를 늦춰 혈당 수치의 상승을 최소화 시키는 역할을 함	

* Abbott Nutrition 홈페이지(www.abbottnutrition.com)

< Abbott Nutrition 주요 제품 >

- Mead-Johnson Nutrition사는 주력 제품은 'Enfamil' 을 통해 미국 및 전 세계적인 유아용 조제분유 제조업체임. 세계 50개국 이상에 유아 영양, 어린이 영양, 알레르기 식이관리, 대사질환 관리, 성인용 영양제품 등 다양한 Medical Foods를 판매 중에 있음

브랜드	대표 제품명	제품 설명	제품 이미지
Nutramigen	Nutramigen AA	저 자극성 아미노산, DHA와 ARA가 포함되어 있으며, 단백질 흡수 장애가 있는 유아를 위한 제품	
BCAD	BCAD 1	메이플시럽뇨증(MSUD) ⁶⁴ 을 지닌 유아의 식이 관리를 위해 질본이 강화된 Medical food 파우더 제품	
Portagen	Portagen	지방 내부의 담즙 감소 결함이 있는 소아 및 성인을 위한 트리글리세리드를 함유한 유단백 단백질 기반 파우더 제품	
Enfaport	Enfaport	유방암이나 LCHAD 결핍증이 있는 영유아의 독특한 영양 요구를 충족시켜주는 제품으로 DHA와 AHA가 함유되어 있음	
Sustagen	Sustagen KIDS	어린이의 건강한 성장과 발달을 지원하는 DHA 및 철분 등의 전문 영양 기능이 포함된 어린이용 제품	

* Abbott Nutrition 홈페이지(www.abbottnutrition.com)

< Mead-Johnson 주요 제품 >

- 전유럽연합(EU)에는 다양한 FSMPs 제조 회사들이 있으며 그 중 영국 특수영양협회인 British Specialist Nutrition Association(BSNA)에서 소개한 대표 제조회사 중 유럽에서 가장 큰 영양식 제조사인 'Danone Nutricia', 글로벌 식음료 및 의료용식품 제조회사인 Nestle Health Science가 인수한 의료용식품 전문 제조업체인 'Vitaflo', 영국 및 아일랜드 지역에서 2012년 이후 빠르게 성장하고 있는 'Nualtra'의 대표제품이 있음
- Nutricia는 의료용식품 및 영양 식품을 전문으로 취급하는 Danone 그룹의 하나로, 유럽에서 가장 큰 영양식 제조사임. Nutricia Research를 통해 의료용 식품 개발에 노력을 기울이고 있으며, 대사 질환자용 식품, 에너지 보충 음료, 고단백질 영양보충제, 장내 수유 펌프 등 다양한 제품을 개발·판매 중에 있음

브랜드	대표 제품명	제품 설명	제품 이미지
The Anamix Range	Anamix infant	선천성 신진대사질환이 있는 어린이의 성장과 발달을 돕기 위해 아미노산을 기본으로 하는 단백질, 에너지 등 특정 영양 성분을 제공하는 식품	
Cubitan	Cubitan Strawberry	홍매너지, 효단백질 경구 영양 보충제로 마스기엔, 아연 및 노화방지제가 함유되어 있으며 바닐라 맛, 딸기 맛, 초콜릿 맛 으로 이루어져 있음	
Forti Care	Forti Care	밀크레이크 스타일의 영양 제품으로, B-3 지방산, 노화 방지제, 섬유질이 풍부함. Forticare는 영양소가 부족한 환자의 식사를 보완하는 용도의 식품임	
Fortimel	Fortimel Extra	환자의 영양실조 관리를 위한 효단백질, 에너지 밀도가 높은 의료용 영양 식품으로 물, 필수 미네랄, 비타민을 함유한 제품, 200ml로 제공되며 1회 섭취로 18g의 단백질 및 300kcal의 에너지를 섭취할 수 있음	
Liquigen	Liquigen	난치병 간질과 MCT생성 조절이 가능한 제품으로, 50%의 물과 50%의 오일로 구성되어 있음	

* Nutricia 홈페이지

< Danone Nutricia 주요 제품 >

- 아일랜드에 위치한 Nualtra사는 영양사인 Paul Gough가 2012년에 설립하였으며, 영국 및 아일랜드 지역에서 가장 빠르게 성장하고 있는 의료용식품 제조 회사임. Nualtra의 제품은 저렴하지만 맛과 영양이 뛰어난 경구 의료용식품을 주로 취급하고 있음

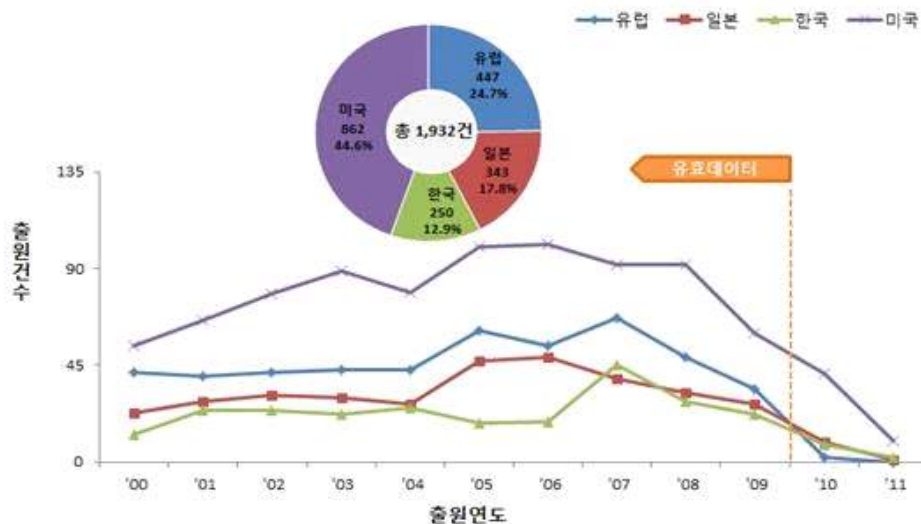
브랜드	대표 제품명	제품 설명	제품 이미지
Foodlink Complete	Foodlink Complete with Fiber	분말 형태로 이루어진 고단백 영양 보충 식품으로, 200ml의 제품에는 418kcal과 18.5g의 단백질이 포함된 경구영양보충제임. 딸기 맛, 초콜릿 맛, 바닐라 맛, 파파나 맛으로 나뉘어져 있음	
Altrashot	Altrashot	비타민과 미네랄이 함유된 고밀도 에너지 액체 보충제로, 질병과 관련된 영양실조를 알고 있는 환자들의 식이관리를 위한 제품임. 120ml로 이루어져 있으며 120kcal과 단백질 6g, 27가지 종류의 비타민과 미네랄을 섭취 할 수 있으며, 유당과 글루텐이 없는 것이 특징임	
Nutricrem	Nutricrem	고에너지, 고단백질의 디저트 스타일의 의도용 식품으로, 125g에 225kcal과 12.5g의 단백질을 함유한 경구영양보충제임. 질병에 따라 영양 요구가 증가한 환자 또는 다른 식품으로 영양을 충족시키지 못하는 환자들을 위한 제품임	
Altrapien	Altrapien Compact	영양실조가 있거나 영양실조의 위험이 있는 환자의 식이관리에 사용되는 제품으로, 고에너지, 고단백의 밀크셰이크 형태의 제품임. 125ml로 구성되어 있으며 300kcal과 12g의 단백질을 함유한 경구영양보충제임	
	Altrapien Protein	심한 상처, 수술 후 또는 영양실조의 위험이 있는 환자의 식이관리에 사용되는 제품으로 에너지, 고단백의 밀크셰이크 형태의 제품임. 200ml로 구성되어 있으며 300kcal과 20g의 단백질을 함유한 경구영양보충제임	

* Nualtra 홈페이지

< Nualtra 주요 제품 >

○ 지식재산권현황

- 특수용도 및 맞춤형 식품 분야의 대상특허 1,932건 전체에 대한 각국의 연도별 출원동향에서, 미국 특허가 전체의 44.6%이며, 이 분야에서 가장 활발한 출원 활동이 이루어지고 있음
- 해외 삼극특허의 경우, 유럽의 경우 출원 건수는 낮으나 삼극특허의 비율이 높고 일본은 삼극특허가 없는 것으로 나타났으며, SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A. (유럽)이 11건, Nestec S.A (미국)가 8건의 삼극특허를 출원함




○ 표준화현황

- 일본에서는 특별용도식품제도는 일본의 건강증진법 제26조의 규정에 따라, 내각부령에서 규정한 특별한 용도(유아용, 영아용, 임산부용, 병자용 등)에 적합하다는 표시를 하려면 소

비자청 장관의 허가를 받아야 하는 제도임

- 특별용도식품의 표시허가 등에 관한 내각부령에는 특별용도식품의 표시 허가기준, 규격 및 관련사항에 대해서 규정하고 있으며, 특별용도식품으로 표시하기 위해서는 표시허가 신청서와 함께 식품 혹은 그 성분이 특정 질병에 기여하는 식사의요법 상의 근거를 의학, 영양학적으로 나타내는 자료 등의 서류를 갖추어 소비자청의 표시허가를 받아 통과해야 함
 - 특별용도식품의 허가제도는 일본 후생노동성이 관리하였으나, 2009년 9월 1일 부로 식품 표시등과 관련된 업무가 소비자청으로 이관됨
 - 특별용도식품은 일본 소비자청(消費者庁)이 관리하며, 특별용도식품, 종합영양식품을 판매할 경우 반드시 소비자청의 표시 허가를 취득해야함
 - 현재 일본에서는 규격과 표기법을 표준화 하여 소비자에게 가장 필요한 제품 선택을 지원
 - 일본 개호식품협의회는 중구난방식으로 생산되던 식품별 생산 규격, 정보 표기법을 통일함으로써 특수의료용도식품 선택 편의성 제고
 - 일본 개호식품협의회는 이용자의 신체적 능력에 맞춰 섭취하기 쉽게 형상, 물성과 용기 등을 고안하여 제조된 가공식품인 「유니버셜디자인푸드」를 고안하여 엄격한 인증 절차에 따라 자사가 생산한 식품을 「유니버셜디자인푸드」라는 타이틀로 판매
 - 현재 72개 업체에서 유니버셜 디자인 푸드를 생산 판매중이며, 최근 9년 사이 생산량·매출액은 모두 3배 이상 증가
 - 일본 개호식품협의회는 회원사를 대상으로 ‘유니버셜 디자인 푸드 자체규격’ 매뉴얼을 발간, 특수의료용도식품 생산규격의 표준화 확립
- * 유니버셜 디자인 푸드 자체규격 : 회원사가 각각의 생산라인에서 별개로 생산하던 제품에 공통된 규격을 제공하여 관련 제품의 보급, 표기에 대한 상세한 기준 마련

	제1장 유니버셜 디자인 푸드 제품규격
	제2장 유니버셜 디자인 푸드 제품 시험법
	제3장 유니버셜 디자인 푸드 용기 포장의 품질규격 및 설계 고려사항
	제 4장 유니버셜 디자인 푸드의 표시에 관한 기준

<유니버셜 디자인 푸드 자체 규격집>

- 개호식품협회가 인정한 유니버셜 디자인 푸드에는 반드시 자체인증마크를 기재하도록 규정되어 있어 제품 안정성·신뢰도 향상에 일조
- 각 제품별 경도와 점도를 4단계로 수치화하여 구분함으로써 소비자가 타인의 도움 없이도 개개인별 저작·연하능력에 맞는 적절한 식품을 손쉽게 선택할 수 있게 함(섭취가능대상 세분화)
- 미국은 Medical Food를 FDA에서 관리하는 법률인 ‘Federal Food, Drug, and Cosmetic Act’에 의거하여 관리하고 있음
- 1972년 이전에 Medical Food는 주로 유전성 대사 질환 환자를 관리하기 위해 사용되었음. 그것은 주로 한정된 환자를 위한 희귀 제품이었으며, 의료 감독 하에 사용을 보장하기 위해 의약품으로 간주되었음. 1972년에 FDA는 제품의 개발 및 가용성을 높이기 위해 의약품에서 뛰어난 식이요법을 위한 식품으로 재분류하였음. 그 사이, Medical Food로 분류된 다양한 제품이 개발되었으며, 현재 시판된 Medical Food는 중환자 및 고령자 관리에 있어 생명 유지양식으로 광범위하게 사용되고 있음
- Medical Food에 대해 별도로 판매 전 검토나 등록절차가 없는 대신 제조시설 등록 및 감사프로그램, 식품라벨링(Labeling) 등을 통해 전반적으로 관리 받고 있음
- FDA에서는 Medical Food를 위한 자율준수프로그램(Medical Foods Program-Import and Domestic)에 따라 제조과정을 감시하고 위생에 대한 검사를 실시함

- Medical Food의 제조시설, cGMP59) 준수여부, 영양성분 및 위생에 관련된 분석 등은 FDA 산하 CFSAN(Center for Food Safety and Applied Nutrition)이 실시하는 정기적인 감사(Medical Food Compliance Program)를 통하여 별도 관리하고 있음
- Medical Food는 의약품이 아니며, 특별히 약물로 적용되는 규제요구사항이 적용되지 않으며 제품의 라벨 및 광고에 “Use under medical supervision” 문구를 포함시켜야 함. Medical Food는 1990년 NLEA하의 건강강조표시와 영양소 함량 표시가 면제되었으며, Medical Food에 적용되는 표시요구사항은 아래 표와 같음

Medical Food의 표시요구사항
1. Medical Food는 식품이므로, 면제되는 특별한 요건을 제외하면 식품표시사항을 준수하여야 함
2. Medical Food의 표시는 정체성이 있는 명칭을 포함해야 함 (21 CFR 101.3)
3. 내용물의 실중량에 대한 정확한 표시를 해야 함 (21 CFR 101.105)
4. 제조업자, 포장업자, 유통업자의 이름 및 사업장소 표기 (21 CFR 101.5)
5. 일반적 혹은 통상적 이름의 내림차순으로 나열된 원재료명의 완전한 목록 (21 CFR 101.4)
6. Medical Food 표시에 Federal Food, Drug and Cosmetic Act에 의한 혹은 인증 하에 모든 단어, 진술, 다른 정보는 반드시 명확하고 뚜렷하게 나타내야 함
7. Medical Food의 표시는 영어로 되어있어야 하지만, 푸에르토리코 연방에만 단독 배포하거나, 영어 보다는 다른 언어를 우선적으로 사용하는 지역에서는 우선적 언어가 영어를 대신할 수 있음 (21 CFR 101.15(c)(1))
8. Medical Food는 주표시면 요구사항 (21 CFR 101.1), 정보표시면 요구사항 (21 CFR 101.2), 식품 요구사항의 오기(Misbranding) 금지 요건 (21 CFR 101.18)을 준수하여 표기해야 함

* 21 CFR 101

< Medical Food의 표시(Labeling)요구사항 >

- 유럽연합에서는 1999년에, 2000년 4월 30일까지 회원국에서 관련 법령을 개정하도록 하는 환자용 식품지침을 제정하였고, 특정 영양용도를 위한 식품에 대한 지침 이후 영유아, 특정의 료용도식품에 대한 일반 규칙(Regulation(EU) No 609/2013)을 제정함
- Regulation(EU) No 609/2013은 환자용 영양식품의 시장 출시와 관련된 사항(placing on the market), 배합의 기본 원칙 및 정보 요구(General Compositional and information requirements), 첨가물(Union list) 등에 대해 규정하고 있음
- 특정영양사용을 위한 식품에 대한 지침(Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council on foodstuffs intended for particular nutritional uses)에서는 (a)소화, 대사 능력이 제한된 소비자군이나 (b)식품의 특정 물질들을 섭취함으로써 건강상의 혜택을 얻을 수 있는 생리학적인 이유가 있는 소비자군이나 (c)건강한 영아나 유아에 해당되는 식품에 대해 세부규정이 적용되어야 함
- 세부규정은 제품의 구성이나 특성에 따른 필수요건, 원재료의 질(quality)에 관한 규정, 위생요건, 식품의 허용된 변형, 첨가물 목록, 표시/광고에 대한 세부규정, 세부규정의 요구사항에 맞는 지 여부를 검토하기 위한 분석법이나 검사법으로 나타남

1. 식품의 성분은 섭취 대상자(Person for whom it is intended)의 영양 요구량을 만족해야 함
2. 식품의 섭취대상자의 건강을 위협하는 물질을 사용해서는 아니된다. 만약 나노물질로 가공된 물질인 경우에는 적절한 실험방법이 사용되었다는 것을 제시해야함
3. 일반적인 과학적 상식에 근거한 물질을 특정용도식품에 사용하였을 경우, 이는 반드시 인체에 생물학적으로 이용 가능해야함
4. 제품을 시장에 출시할 때는 Regulation 257/97에 근거, 시장에서 사용될 수 있는 기준을 충족한다는 내용을 제공해야 함
5. 특정용도식품을 표시, 광고할 때에는 식품의 적절한 용도를 표기하되, 식품의 특성이 질환의 처치나 치료, 예방 등과 같은 특성을 지닌다고 유도해서는 안 됨

* Regulation(EU) No 609/2013

< 유럽 특정용도식품의 일반 원칙 >

- 특정용도식품은 일반식품 의무 표기사항, 영양표시, 중요표시, 추가의무 표시의 네 가지의

의무표시 사항을 지켜야 함

특정용도식품의 의무표시 사항	
일반식품 의무 표기사항	제품명, 원재료목록, 원재료의 양이나 원재료 분류, 식품의 실중량, 최소품질유지기간, 보관방법, 영업자명, 영업자 주소, 식품의 원산지 표시, 사용설명문, 제공부피당 알코올의 도수, 영양정보
영양표시	열량, 총지방, 포화지방, 탄수화물, 당, 단백질 그리고 염분 함량을 의무적으로 표시해야함
중요표시	1. 의료진 관리하에 사용되어야한다는 점을 명시 2. 식품이 영양소의 유일한 공급원으로 사용 가능여부에 대한 언급 3. 특정 연령층을 위해 제조되었다면 언급 4. 질병, 증상, 의학적 상태를 가지지 않은 사람이 이 식품을 섭취하였을 때 나타날 수 있는 건강상의 위험과 같은 경고문구 제시
추가 의무표시	1. 제품은 'ooo의 영양적 관리를 위하여' 라는 문구를 사용하고 ooo에는 제품 개발의 목적인 질병이나 장애, 의학적 상태를 표기함 2. 적절한 주의사항, 부작용 등에 대한 언급 3. 특정 영양소를 추가, 감소 또는 제거하여 변화되는 식품의 영양적 특성에 대해 기술 4. 정맥, 경관용 표시

* Regulation(EU) No 609/2013

< 유럽 특정용도식품의 의무표시 사항 >

- 관리기관은 유럽집행위원회(European Commission)로 유럽연합의 전략 및 정책 수립, 법 제정, 예산 기획, 국제 관계 등의 업무를 수행하는 기관으로 특수의료용식품(FSMPs)의 성분, 라벨링, 조건 등을 규정하고 있음
- 또한 유럽집행위원회와 유럽의회(European Parliament)의 지침을 수행하는 유럽식품안전국(EFSA)이 특수의료용식품에 대한 과학적 자문과 모니터링을 실시하고 있음

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

2-1. 연구개발의 목표 및 내용

가. 최종목표

- 암 악액질(Cancer Cachexia) 제어 기능성 소재 고도화 및 암환자 맞춤형 메디푸드 개발

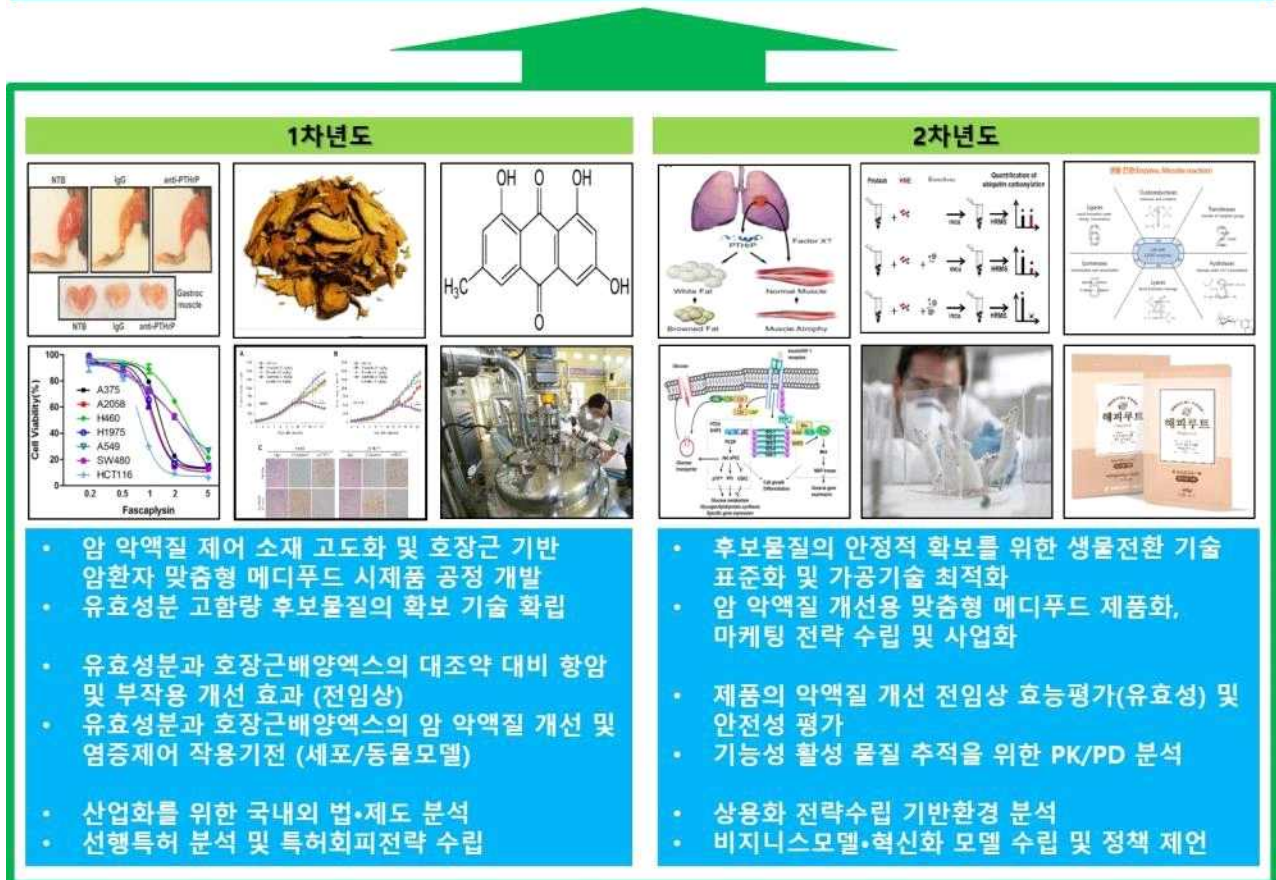
나. 세부목표

- 암에 의해 발생하는 암 악액질(Cancer Cachexia) 개선 및 예방 소재 고도화
- 후보물질의 작용기전 규명
- 전임상시험을 통한 표적질환 개선 효능 및 안전성 평가
- 제품개발을 위한 후보물질의 특허권 선점
- 후보물질의 안정적 확보를 위한 기술개발 (미생물전환 및 발효 기술표준화)

다. 연차별 개발목표 및 내용

■ 연차별 연구개발 목표 및 내용의 개요

에모딘을 유효성분으로 함유하는 호장근배양엑스의 암 악액질 개선 및 예방용 환자 맞춤형 메디푸드 개발 및 사업화



가. 1차 년도 개발목표 및 내용

개발목표	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	암 악액질 제어 소재 발굴 및 호장근배양엑스 기반의 암 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 개발
	협동연구기관 (건국대학교글로벌 산학협력단)	항암, 악액질 완화 전임상 효능평가, 암 악액질 개선 작용기전 규명
	위탁연구기관 (한국지식서비스연구원)	기술사업화 지원 전략 수립
개발내용 및 범위	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	<ul style="list-style-type: none"> 유효성분 고함량 후보물질의 확보 기술 확립 호장근배양엑스 기반의 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발
	협동연구기관 (건국대학교글로벌 산학협력단)	<ul style="list-style-type: none"> 유효성분과 호장근배양엑스의 대조약 대비 항암 및 악액질 완화 효과 (전임상 유효성 평가/동물모델) 유효성분과 호장근배양엑스의 암악액질 개선 및 염증제어 작용기전 규명 (세포/동물모델)
	위탁연구기관 (한국지식서비스연구원)	<ul style="list-style-type: none"> 산업화를 위한 국내외 법·제도 분석 선행특허 분석 및 특허회피전략 수립

나. 2차 년도 개발목표 및 내용

개발목표	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	기술 표준화, 안전성 평가 및 암 악액질 개선용 메디푸드 상용화
	협동연구기관 (건국대학교글로벌 산학협력단)	제품의 암 악액질 개선 전임상 유효성 및 안전성 평가
	위탁연구기관 (한국지식서비스연구원)	상용화 전략수립 등 관련분야 산업에 파급력이 있는 Innovation 모델 제시 및 정책 제언
개발내용 및 범위	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	<ul style="list-style-type: none"> 후보물질의 안정적 확보를 위한 생물전환 기술 표준화 및 가공 기술 최적화 암 악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화, 마케팅 전략 수립 기능성 활성 물질 추적을 위한 PD(약력학) 시험 분석
	협동연구기관 (건국대학교글로벌 산학협력단)	<ul style="list-style-type: none"> 기능성 활성 물질 추적을 위한 PK(약동학) 시험 분석 최종제품의 악액질 개선 효능평가 및 안전성 평가
	위탁연구기관 (한국지식서비스연구원)	<ul style="list-style-type: none"> 상용화 전략 수립을 위한 기반환경 분석 비즈니스 모델(BM) 수립 Innovation 모델 제시 및 정책 제언

2-2. 평가의 착안점 및 기준

○ 연구개발 성과 및 평가방법

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용· 홍보		기타 (타 연구 활용 등)
	특 허 출원	특 허 등록	품 종 등록	건 수	기술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치		논 문 SC I	비 SC I	논 문 평 균 IF			학 술 발 표	정 책 활 용	
단위	건	건	건	건	백 만 원	건	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	건	명	건	건		
가중치	20	10		10	10	10			10				15	5		5	5		
최종목표	2	2		1	10	1	5,340		6		1		4	1		4	5		
1차년도	1														2				
2차년도	1	1		1	10	1			1		1		4	1			1		
소 계	2	1		1	10	1			1		1		4	1		2	1		
종료 1차년도								200	1							1	1		
종료 2차년도		1							2							1			
종료 3차년도								1,400									1		
종료 4차년도								1,540	1								1		
종료 5차년도								1,700	1								1		
소 계		1						5,340	5							2	4		
합 계	2	2		1	10	1	5,340		6		1		4	1		4	5		

* 단계별 연구성과 목표는 향후 중간/최종/추적평가 등의 정량적 평가지표로 활용됨

** 연구성과는 연구개발계획에 맞춰 도출하고 예시와 같이 작성

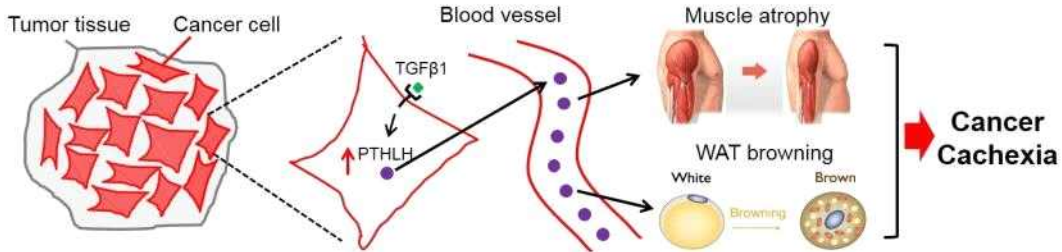
*** 가중치 총합 100을 기준으로 성과목표지표별 중요도, 난이도에 따라 배분하되 가중치 총합이 100 이 되도록 배분(사업화지표에 60 이상 배분)

성과지표명	세부항목	성과지표명	세부항목
지식재산권	특허, 실용신안, 의장, 상품, 규격 품종, 프로그램	기술인증	기술·제품 인증 등
학술성과	국내외 논문(SCI, 비SCI) 국내외 학술발표	인력양성	연구인력 양성
기술실시(이전)	기술실시(이전) 건수, 기술료	정책활용	정책건의, 정책반영 등
교육지도	교육지도(현장컨설팅)	홍보/전시	신문, 방송, 저널, 전시회 등
사업화	제품화, 고용창출, 매출발생 등	기타	국제화협력, 타 연구개발 활용 등

2-3. 연구개발 추진전략 · 방법

○ 연구개발 목표 및 중장기 연구 추진전략의 개요

연구개발 추진전략 개요



암 악액질 (Cancer Cachexia) 제어 기능성소재 개발 및 맞춤형 메디푸드 개발

최종목표	암으로 인한 체중감소, 근손실, 비정상적 에너지 손실 등 악액질 (cachexia) 개선용 메디푸드 개발
-------------	--



본 연구: 맞춤형혁신식품기술개발사업

특허출원 (미국, 유럽, 중국, 일본 등)

최종목표	중장기 계획	분자표적 발굴/검증	선도물질 발굴/효능검증	선도물질 작용기전 규명	시제품개발	전임상평가	임상시험 허가승인	임상시험
암 악액질	~ 2020	선형연구	맞춤형혁신식품기술개발사업					
맞춤형 메디푸드	~ 2022							
	후속연구						후속연구	

후속연구: 식품기술개발사업



세부목표	<ol style="list-style-type: none"> 암 악액질 개선 및 예방 소재 고도화, 후보물질의 작용기전 규명 전임상시험을 통한 표적질환 개선 효능 및 안전성평가 제품개발을 위한 후보물질의 특허권 선점 후보물질의 안정적 확보를 위한 기술 표준화 및 메디푸드 제품화
연차별목표	<ul style="list-style-type: none"> ○ 1년차: 악액질 제어 소재 고도화, 메디푸드 시제품 개발, 에모딘과 호장근배양액스의 악액질 개선 효능평가 및 작용기전 규명 ○ 2년차: 기술표준화, 암환자 맞춤 메디푸드 상용화, 최종제품의 악액질 개선 전임상 유효성 및 안전성 평가

1차년도 (2020년) 연구개발 추진전략 및 방법

연구내용	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 생물전환 기반 에모딘 고함량 호장근배양액 발굴 (기선행연구) ▪ 호장근 수급방안 및 원료품질 균질화를 위한 사전 분석 ▪ 호장근배양액 혼합물 제조 및 성분분석 (에모딘, 우르솔산, 알로인, 안토시아닌, 폴리페놀 등) ▪ 항호르몬제 엔독시펜과 유효성분 병행처리 후 효과 분석 평가 ▪ 암세포 (폐암, 유방암)에서 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 발현억제 검증 (세포모델) ▪ 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 메커니즘 규명 ▪ 에모딘, 우르솔산에 의한 암세포 (폐암, 유방암) 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 악액질 개선효과 검증 ▪ 유효성분 고함량 후보물질의 확보기술 확립 ▪ 호장근배양액 기반의 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발 ▪ 선진국형 환자 맞춤형 메디푸드 벤치마킹 활용한 시제품 제형 개발 ▪ 산업화를 위한 국내외 법·제도 분석 ▪ 선행특허 분석 및 특허회피전략 수립
------	---

● 생물전환 기반 에모딘 고함량 호장근배양액 발굴 (기선행연구)

- ☞ 호장근, 알로에(가식부) 기본으로 영지버섯 균사체 접종으로 생물전환을 통해 호장근배양액을 수득하고 유효성분을 함량분석하였음
- ☞ 최종적 산출물에서 에모딘 함량을 분석하기 위해 UPLC 및 LC/MS 시스템을 이용하여 지표성분을 분리, 정제하고 동정하여 활성성분에 대한 스펙을 구축함

● 호장근 수급방안 및 원료 품질 균질화를 위한 사전 분석



- ☞ 본 연구팀은 농림식품 제품개발을 위한 농작물 원료의 원활한 수급 용이 및 지역경제 파급효과 달성을 위해 한방약초 특화도시 충북 제천의 영농조합과 한방클러스터 내 유통업체의 다양한 패키지별 건조호장근을 구입함
- ☞ 한방 약초 호장근 농림축산식품부 농업경영체 재배현황에서 통계가 없지만 농촌진흥청을 통해 토종약초(민간약초)로서 소개하고 있는 농업 품목임
- ☞ 제천 약초시장, 영농조합 등에서 건조호장근을 쉽게 수급 가능하여 본 과제에서 제안한 호장근 배양액 원료로서 사용할 수 있는 이점이 있음
- ☞ 선별한 각 판매처의 호장근 시료를 실험실 스케일로 생물전환 후 호장근배양액을 제조한 후 폐암세포주 및 유방암 세포에 대한 성장억제효과 및 세포생존율을 확인하여 암 악액질 환자 맞춤형 메디푸드의 선도물질서의 가능성에 대한 데이터를 확보함.
- ☞ 암세포주에 호장근배양액 각 시료를 각각 0~500 μ g/ml 농도별로 처리하고 1~3일 동안 세포의 성장률을 관찰하고 분석(Crystal violet staining and assay)할 것임
- ☞ 연구데이터를 기반으로 선별된 호장근 원료 표준화를 위해 공급업체와 MOU를 체결하여 유효성분 편차 없는 원활한 원료수급 방안을 달성하겠음

● **호장근배양액스 혼합물 제조 및 성분분석**

- ☞ 선행연구를 통해 에모딘 함량이 높은 호장근, 알로에(가식부) 등을 선별하였으며 추가적으로 사과박부산물의 추출, 분리, 정제한 생물전환용 원료를 배합한 후 에모딘, 우르솔산, 알로인, 안토시아닌, 폴리페놀 등의 유효성분을 분석하기 위해 LC분석 시스템을 활용

● **항호르몬제 endoxifen과 유효성분 병행처리 후 효과 분석 평가**

- ☞ 유방암 환자에서 항호르몬제 치료를 하는 경우 엔독시펜 성분과 에모딘의 병행투여시 항호르몬제 효과를 감소시킨다는 경향이 보고되어 있음, 따라서 본 연구팀은 유방암 세포주를 선별하여 에스트로겐 수용체(ER) 양성과 음성 세포주에 농도별로 호장근배양액스와 에모딘을 각각 처리하고 항호르몬제 엔독시펜을 병행처리하여 1~3일 동안 세포의 성장률을 관찰하고 분석할 계획
- ☞ 에모딘에 의한 엔독시펜의 항호르몬제 치료효과가 저해된다는 것을 확인하고 이를 본 연구에 반영하기 위해 combination index analysis하여 암세포 종류에 따른 항암치료제의 약물효과 저해 및 부작용에 대한 연구도 수행하겠음
- ☞ 엔독시펜과 에모딘 병행처리시 효과분석을 위해 유방암 세포주로서 에스트로겐 수용체 음성(ER-) MDA-MB-231, 에스트로겐 수용체 양성(ER+) MCF-7 세포를 사용하겠음

● **암세포 (폐암, 유방암)에서 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 발현억제 검증 (세포모델)**

- ☞ 다수 암종 세포모델에서 서로 다른 농도의 에모딘과 대조약제 초산메게스트롤을 1~20uM까지 농도-시간 의존적으로 처리하고 1~3일 동안 암세포의 성장률을 관찰하고 분석할 계획
- ☞ 에모딘에 의한 암세포의 성장저해 효과가 개선되었다는 것을 Combination Index analysis를 통해 대조약제 대비 에모딘의 IC50값과 적정 처리 농도를 분석함
- ☞ 다수 암종의 암세포주에 5가지 서로 다른 농도의 에모딘과 대조약제를 1~20uM까지 농도별로 처리하고 RNA를 추출, 분리하여 qRT-PCR을 통해 악액질 표적분자 PTHLH 유전자의 발현을 감소시키는 것을 확인할 것임
- ☞ 추출, 분리된 다수 암종의 암세포주의 RNA에서 qRT-PCR을 통해 골격근 위축 표지 유전자와 갈색 지방 특이적 유전자의 발현을 분석함으로써 골격근 위축 개선과 브라우닝 현상 억제되는 것을 확인하겠음

● **에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 메커니즘 규명**

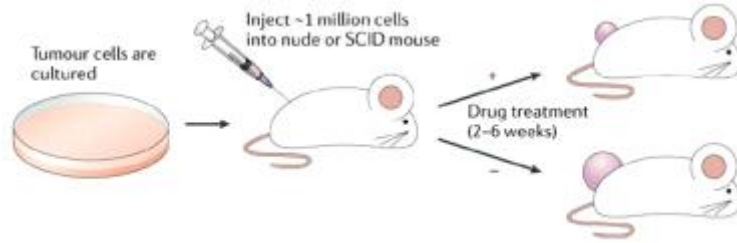
- ☞ RNA-sequencing을 기반으로 에모딘과 대조약제의 농도 의존적 처리에 따른 암세포 사멸 및 세포 성장 조절 유전자군의 변화 및 악액질 관련 수치변화를 발굴하고, 발굴된 유전자의 제거 및 과발현을 통해 에모딘의 표적유전자군을 제시할 것임
- ☞ 암세포 (폐암, 유방암, 대장암) 특이적 대사조절 기전에서 에모딘에 의한 암 악액질 치료제 대비 효능개선 기전 규명. 암 악액질을 촉진하는 염증분자 (TGFb1, IL-11, PTHLH 등)들이 알려져 왔으나 표적치료 기술이 부족한 상태임. 암세포에서 분비되는 여러 사이토카인 및 호르몬에 의한 단백질분해와 지방분해의 촉진으로 체중감소와 근육손실증을 발생시키는 기전을 조절할 수 있는 분자표적 기전의 관련성을 세포와 동물모델을 통해 확인할 계획
- ☞ 유전자발현분석(qRT-PCR)을 통해 암 악액질 관련 유전자 PTHLH의 발현양상을 분석함으로써 다수의 암종 모델에서 관찰된 근육손실 및 악점을 초래할 가능성이 있는 모델을 제안할 것임
- ☞ 또한 콜레스테롤 합성대사는 간에서 활발히 일어나는 현상이며, 콜레스테롤 합성의 활성화가 다수 암세포 종에서 무한증식에 관여하는지 확인할 것임. 에모딘에 의한 콜레스테롤 합성대사 억제 기전 규명을 통해 암 악액질 효능개선 기전에 다중 활성화기전 가능성을 제시할 계획우르솔산에 의한 콜레스테롤 대사억제 기전의 관련성을 세포와 동물모델을 통해 확인할 계획

● **에모딘, 우르솔산에 의한 암세포 (폐암, 대장암) 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 악액질 개선효과 검증**

- ☞ 본 연구팀이 개발하고자 하는 암 환자 전용 특수의료용도식품의 주요 성분으로써 에모딘의 기능성 평가를 위해 중증복합면역결핍증(SCID) 마우스를 이용하여 인간종양 동물모델을 활용할 계획
 - ☞ 인간종양을 가진 동물모델은 다수 암종의 암세포를 피하주사를 통해 구축할 것이며, 암세포로부터 유래된 종양의 지름이 약 0.5cm 정도 크기로 자라게 되면, 에모딘과 대조약제 초산메게스트롤 (10 또는 30mg/kg/d)농도로 약 1개월간 경구투여를 통해 치료 할 것임
 - ☞ 에모딘의 경우 **최저농도 10mg/kg/day, 최대 40mg/kg/day (참고문헌: Clinical Cancer**
-

Research, 1999, Zhang et al)

- ☞ 초산메게스트롤의 경우 최대농도 100mg/kg/day (참고문헌: Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2016, V.Musolino et al)



그룹별 약물투여 계획 (단위, mg/kg/day), n=10, 총 4주간 투여					
Group	무처리군 (Negative CTL)	Vehicle (암세포 이식)	에모딘/우르솔산 (암세포 이식)	초산메게스트롤 (암세포 이식)	호장근배양엑스 (암세포 이식)
저농도	-	-	10	25	10
고농도	-	-	40	100	300

Xenograft 모델 구축과 그룹별 약물투여 계획

- ☞ 암으로 인해 증가된 혈중 PTHLH 의 유의성있는 농도감소를 확인하고 이를 바탕으로 에모딘이 암에 의한 혈중 PTHLH의 증가를 억제함으로써 약액질을 개선할 수 있는지 평가함

● **유효성분 고함량 후보물질의 확보기술 확립**

- ☞ 메디푸드 소재 (호장근, 사과박, 알로에, 영지버섯 균사체, 허브)를 생물 전환을 통해 기능성 향상 및 효율을 증대 시키고자 함
- ☞ 활용 균주는 기존 보유 균종인 *Saccharomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Rhodospseudomonas spp.* 등을 활용하여 단계적 공서배양을 통한 생물전환 추진
- ☞ 생물전환 소재의 효능 평가: RAW 264.7 세포로부터 NO, iNOS, COX-2 등의 염증매개인자의 발현 억제 확인
- ☞ 메디푸드 소재 생물전환을 위한 균주의 분리 및 동정: 메디푸드 소재의 최적 생물전환 균주를 선별하기 위해 소재로부터 균주의 분리. 균주의 특성 분석 및 16s rDNA sequencing을 이용하여 분리균 동정
- ☞ 메디푸드 소재를 활용하여 균주의 최적 생육 조건 확인: 최적 온도 조건 탐색 (25℃, 35℃, 40℃), 최적 배양 시간 탐색 (12h ~ 72h), 최적 pH 조건 탐색 (pH4 ~ pH10).
- ☞ 분리 균주와 기 보유 균주를 활용한 단계적 공서배양 조건 탐색: 메디푸드 소재에서 분리한 균주와 기 보유 균주를 활용하여 최적의 배양 조건 (대량 배양 조건에서 Aeration, 교반 속도 등)을 확립하고 단계적 공서 배양을 위한 조건을 탐색
- ☞ 복합 균주의 단계적 공서배양 조건 확립 후 생물전환에 따른 지표 물질 분석 (emodin)과 물질 변환 구조 분석을 통해 효율 증대기술 개발

● **호장근배양엑스 기반의 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발**

- ☞ 메디푸드 균종 환자용 균형영양식 규격에 맞추어 시제품 생산:
 - ① 단백질 공급원 선택: 아미노산 스코어가 100으로 맞추어진 단백질 공급원 선택 (완두, 대두, L-메티오닌, L-라이신 염산염, L-트레오닌, L-트립토판), 대두분말, 분리대두단백
 - ② 비타민 및 미네랄: 제품 1,000 kcal 당 1일 기준치의 50% 이상 함유, 비타민군, 칼슘, 철, 아연 1포당 30% 이상 함유.
 - ③ 항암 맞춤형 기능성 개선: 표적항암제 효능 개선을 위한 맞춤형 신소재 함유, 항염증 관련 천연물 및 생물전환 소재 함유.
 - ④ 환자들이 거부감 없이 즐길 수 있는 이미, 이취가 없는 성상과 맛.
- ☞ 본 주관연구기관은 시제품 공정 설비 투자를 통해 품질 검사 및 원료 규격에 적합한 원료 구매
- ☞ 시제품 제작을 위한 공동연구 및 지원기관 장비 활용 - 동결건조기, 분무건조기, 대형농축기 등

- ☞ 개발 시제품의 환자용 특수용도식품으로서의 식품위생법 상에서 요구되는 규격에 따라 규격 적합성에 대한 분석 시행

식품의약품안전처 특수의료용도식품 규격

성상	고유의 색택과 향미를 가지고 이미·이취가 없어야 한다.
수분 (%)	10.0 이하 (건조분말 제품에 한한다)
영양소	표시량 이상 (단, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
불소	0.2mg/100kcal 이하 (불소 함유 식품첨가물을 사용한 경우에 한함)
대장균군	음성이어야 한다.(n=5, c=0, m=0)
세균수	n=5, c=1, m=10, M=100(분말제품은 n=5, c=2, m=1,000, M=10,000)
타르색소	검출되어서는 아니된다.
바실러스 세레우스	(n=5, c=0, m=100)

- ☞ 암 악액질 환자 전용 특수의료용도식품 메디푸드[®]의 제품화 공정 개발: 개략적인 다음의 과정에 따라 공정 개발

- ① 원료 구입, 수급 및 선별 세척: 각각의 원료를 선별, 세척하여 건조
- ② 원료의 칭량 및 전처리
- ③ 원료의 추출 및 농축 과정
- ④ 추출물의 미생물의 단계적 공서배양에 의한 생물전환
- ⑤ 배양 종료 된 이후 열수추출과 여과 공정을 통해 수용성 다당체 성분 추출, 불용성 성분들을 여과를 통해서 제거하거나 건조, 분쇄하여 활용
- ⑥ 여과액에 대해서 동결 건조와 분쇄 공정
- ⑦ 제품의 혼합과 기초 배합비 개발
- ⑧ 제품의 멸균, 최종 제제화 (과립, 분말, 환류, 타블렛, 액상 등), 충전, 포장

- ☞ 기타 제품화: 제품의 성상, 포장의 형태 및 디자인

- ☞ 환자용 특수의료용도식품 완제품으로서의 영양 가치를 평가하기 위해 영양성분 규격 분석: 단백질, 지방, 당류, 식이섬유, 비타민 (A, B군, C, D, E, 나이아신 등), 무기질 (칼슘, 아연, 철)에 대한 영양성분 규격 분석

● 선진국형 환자 맞춤형 메디푸드 벤치마킹 활용한 시제품 제형 개발

1단계 - 쉽게 씹음 1 噛みにかめる (총 177종)				
2단계 - 씹음으로 으밀 수 있음 2 噛んでつぶせる (총 102종)				
3단계 - 혀로 으밀 수 있음 3 舌でつぶせる (총 409종)				
4단계 - 안 씹어도 씹 4 噛まなくてもよい (총 81종)				

* 출처 : 일본 유니버설디자인푸드 홈페이지

<제작단계별 제품 예시>

- ☞ 주관연구기관의 기존의 암환자전용 환자식(특수의료용도식품) “해피루트”는 분말 형태로, 두유를 별도로 혼합해서 섭취해야 하는 번거로움이 있으며, 두유의 향과 맛이 강해 다른 맛을 추가하는 것이 어려움
- ☞ 이를 개선하여 본과제 개발품 다양화 및 신제품 “해피루트 플러스”는 두유와 혼합하여 음료, 푸딩 등의 형태로 제작하고, 악액질의 정도에 따라 단백질과 탄수화물 등 영양성분의 함량을 다양화한 제품군으로 제조함으로써 일반식 또는 환자식과 병용 섭취할 수 있도록 제작
- ☞ 각 제품군별 제형은 하기와 같이 일본 개호식품협회에서 제시하는 단계별 제품 예시를 참고함. 일본의 경우, 각 제품별 경도와 점도를 4단계로 수치화하여 구분함으로써 소비자가 타인의 도움

없이도 개개인별 저작·연하능력에 맞는 적절한 식품을 손쉽게 선택할 수 있게 함(섭취가능대상 세분화)

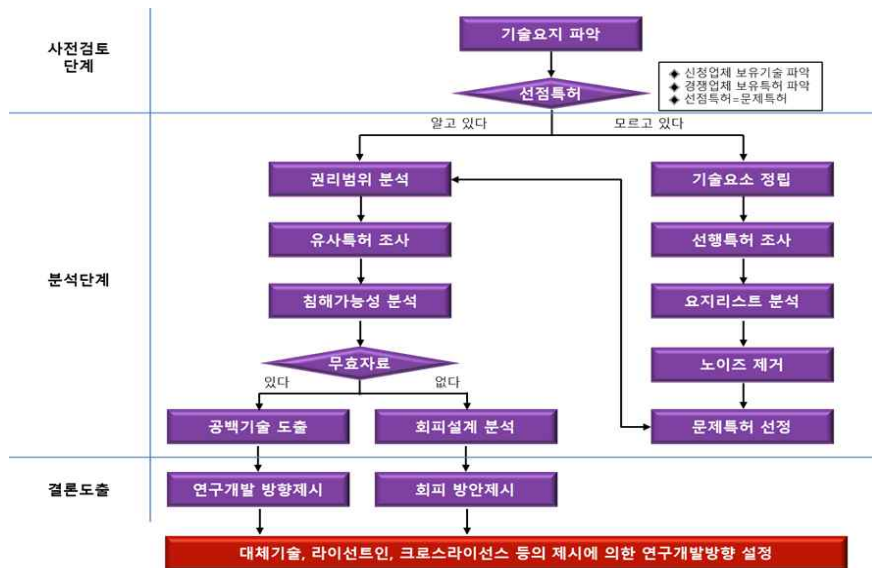
- ☞ 주관기관의 또 다른 제형으로서 음료 형태로 제작시, 포만감을 높이기 위해 점성을 추가하여 저작활동을 할 수 있도록 유도
- ☞ 주관기관 중앙미생물연구소의 다양한 맛의 식품 개발 경험을 바탕으로 “해피루트 플러스”는 기존의 두유맛과 더불어 딸기맛, 오렌지맛, 곡물맛 등 다양한 맛으로 제작

● **산업화를 위한 국내외 법·제도 분석**

- ☞ (국내) 식품의약품안전처의 의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정, 생물학적제제등의 품목허가·심사 규정 외 관련 고시 및 가이드라인의 조사·분석
- ☞ (국외) 미국(FDA: 식품의약품청), 유럽(EMA: 유럽의약품청), 일본(MHLW: 후생노동성) 등의 주요 선진시장 관련 인허가 규정 조사·분석

● **선행특허 분석 및 특허회피전략 수립**

- ☞ 암 약액질 개선용 소재 관련 국내외 특허 출원 등록 현황 분석
- ☞ 주요 국가별 대표 출원인 현황 및 주요 유사 특허리스트의 유사성과 차이점 등의 분석을 통한 특허 회피전략 수립
- ☞ 주요 유사특허에 대한 유사도, 독창성, 차별성 등의 종합적인 분석을 통한 특허획득 대처 방안 수립



<특허회피 전략 수립 프로세스 예시>

2차년도 (2021년) 연구개발 추진전략 및 방법

연구내용

- 호장근배양액스와 시제품 영양성분 레시피 구축 및 자가품질검사
- 안전성, 유효성 기반 미생물 활용 생물전환 최적화 조기 구축
- 생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화
- 암 약액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화 및 상용화
- 호장근배양액스의 안전성 검증 및 전임상 PK/PD 평가 (동물모델)
- 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 체중감소·지방갈변화 약액질 개선 검증
- 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 식이효율과 전신 염증변화율과의 관계 검증
- 농식품 연구성과 후속 연구를 추가적으로 수행
- 상용화 전략 수립을 위한 기반환경 분석, 비즈니스모델 수립, 혁신모델 정책 제언

● **호장근배양액스와 최종개발 시제품의 안정성, 영양성분 레시피 구축 및 자가품질검사**

- ☞ 메디푸드 소재 (호장근배양액스)의 가속시험: 메디푸드 소재를 대상으로 습도 75%, 온도 40℃의 조건에서 6개월 동안 2개월 단위로 지표성분의 함량 변이 측정

- ☞ 메디푸드 소재의 장기보존시험: 메디푸드 소재를 온도 25℃, 습도 60%의 조건에서 6개월 동안 2개월 단위로 지표성분의 함량 변이 측정
- ☞ 미생물 발효 유발독소(mycotoxin) 분석: 미생물 배양 과정에 의한 안전성 연구를 위하여 총아플라톡신 (B1, B2, G1 및 G2의 합), 제랄레논, 데옥시니발레놀, 오크라톡신A, 푸모니신 (F1, F2의 합) 등 분석
- ☞ 영양성분 분석 데이터와 안정성 평가 데이터를 활용한 신소재의 기준 규격 설정
- ☞ 환자용 특수의료용도식품으로서의 영양 가치를 평가하기 위해 영양성분 규격 분석: 단백질, 지방, 당류, 식이섬유, 비타민 (A, B군, C, D, E, 나이아신 등), 무기질 (칼슘, 아연, 철)에 대한 영양성분 규격 분석
- ☞ 차세대 메디푸드의 기능성 표준화를 구축하기 위해 emodin의 1일 섭취량을 확립하고 시제품을 규격화 함

● **안전성, 유효성 기반 미생물 활용 생물전환 최적화 조기 구축**

- ☞ 안전성과 유효성 검색기반 미생물 생물전환 최적화의 기간을 줄이기 위해 지표물질인 emodin을 건국대학교글로벌캠퍼스 내에 있는 식의약센터 장비활용 및 기기분석을 통하여 단계별로 측정할 예정
- ☞ 시료의 전처리나 분석을 위해 필요한 장비는 지역 기반 국공립연구소 및 테크노파크에 있는 분석장비를 적극 활용할 예정
- ☞ 제품의 안전성을 확립하기 위해 미생물 생물전환 과정 중 생길 수 있는 독소 분석은 중앙미생물연구소 기업부설연구소에서 관련 시험을 구축하여 결과를 지속적으로 모니터링 하겠음
- ☞ 최종 시제품의 안전성 데이터 확보를 위한 조기 일반 독성 시험: 랫을 사용한 단회투여독성시험을 통해 사전데이터를 확보하겠음, 1차년도에서 확인된 유효성 평가결과를 바탕으로 암약액질 단계별 상황에 따른, 일일섭취량 레시피 결정 및 기능성 소재의 표준화 조기 구축을 시도하겠음
- ☞ 영양성분 분석 데이터와 안전성 평가 데이터를 활용한 완제품의 기준 규격 설정을 조기 구축 예정

● **생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화**

- ☞ 메디푸드 소재의 대량 가공 기술을 최적화하기 위해 용매, 온도, 압력, 물리화학적 방법을 활용하여 지표 물질인 emodin을 최대한 추출할 수 있는 기술 탐색
- ☞ 용매에 따른 최적 추출 및 농축 조건 확립: 기본적인 증류수, 에탄올, 메탄올 및 기타 용매들을 사용하여 추출 및 농축 과정을 거쳐 emodin을 지표 물질로 하여 최적의 emodin 수율 확보. 용매 사용량 배수 정립
- ☞ 온도 및 압력에 따른 최적 추출 조건 확립: 저온추출 (25℃ ~ 45℃), 중온추출 (50℃ ~ 60℃), 고온추출 (80℃ ~ 100℃) 조건으로 각각 shaking water bath를 이용하여 24시간 추출. 실험에 사용된 추출물을 감압 농축하여 emodin을 지표 물질로 수율 평가
- ☞ 화학적 및 물리적 처리에 의한 최적 유용 성분 추출법 확립: 화학적 처리는 pH환경을 pH4, pH7, pH10으로 조절하였고, 물리적 처리는 초고압추출기를 이용하여 시료를 초고압 처리 (2,500psi, 15min), 각각의 추출물의 emodin 함유량을 측정하여 유용성분 추출법을 확립

● **암 약액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화 및 상용화**

- ☞ 암 약액질 환자 전용 특수의료용도식품의 제품화 공정 개발: 개략적인 다음의 과정에 따라 공정 개발
 - ① 원료 구입, 수급 및 선별 세척: 각각의 원료를 선별, 세척하여 건조
 - ② 원료의 칭량 및 전처리
 - ③ 원료의 추출 및 농축 과정
 - ④ 추출물의 미생물의 단계적 공서배양에 의한 생물전환
 - ⑤ 배양 종료 된 이후 열수추출과 여과 공정을 통해 수용성 다당체 성분 추출, 불용성 성분들을 여과를 통해서 제거하거나 건조, 분쇄하여 활용
 - ⑥ 여과액에 대해서 동결 건조와 분쇄 공정
 - ⑦ 제품의 혼합과 기초 배합비 개발
 - ⑧ 제품의 멸균, 최종 제제화 (과립, 분말, 환류, 타블렛, 액상 등), 충전, 포장

가. 특수의료용도식품 <식약처 고시 제2020-3호, 2020.1.14.>

1) 정의

특수의료용도식품이라 함은 정상적으로 섭취, 소화, 흡수 또는 대사할 수 있는 능력이 제한되거나 손상된 환자 또는 질병이나 임상적 상태로 인하여 일반인과 생리적으로 특별히 다른 영양요구량을 가진 사람의 식사의 일부 또는 전부를 대신할 목적으로 이들에게 경구 또는 경관급식을 통하여 공급할 수 있도록 제조·가공된 식품을 말한다.

2) 제조·가공기준

(1) 식품안전관리인증기준(HACCP) 적용원칙에 따라 위생적으로 제조·가공하여야 하며, 바이러스나 세균 등 위해미생물로 인한 위해가 발생하지 아니하도록 살균 또는 멸균 공정을 거쳐야 한다.

(2) 식품의 유형에 따라 섭취 대상의 섭취, 소화, 흡수, 대사, 배설 등의 능력을 고려하여 제조·가공하여야 한다.

(3) 성분을 배합 및 제조·가공함에 있어 업소별의 기준은 영양학적, 의학적, 생리학적인 측면에서 과학적으로 뒷받침되어야 한다.

(4) 식품의 유형에 따라 섭취대상을 고려하여 셀레늄, 크롬, 몰리브덴을 영양성분으로 첨가할 수 있다.

(5) 유단백 알레르기 영·유아용 조제식품의 원료로 가수분해되지 아니한 원유, 분유, 유청을 사용하여서는 아니 된다.

(6) 환자용식품의 질환별 제조·가공기준은 다음과 같다.

① 환자용 균형영양식은 환자의 식사 전부 또는 일부를 대신하기 위하여 제품 1000 kcal당 비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산, 단백질, 칼슘, 철, 아연을 영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합하고 영양성분을 첨가하여야 한다.

② 열량 및 영양공급용 식품은 제품 1 mL(g)당 3 kcal이상의 열량이 되도록 한다.

③ 상기 규정에도 불구하고 특정환자에게 적합하도록 의사등과 상의하여 환자맞춤형으로 제조·가공할 수 있다.

④ 상기 에서 명시된 질환 이외의 환자용식품은 질환별 영양요구를 충족할 수 있도록 제조·가공하여야 한다.

⑤ 상기에 해당하는 제품 중 특정 인구 군을 대상으로 하는 경우 해당 인구군의 한국인 영양섭취 기준을 기준으로 할 수 있다.

3) 식품유형

식품의약품안전처 환자용식품 규격

항목 \ 유형	환자용 식품
(1) 수분(%)	10.0% 이하 (분말제품에 한함)
(2) 열량	-
(3) 조단백질	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(4) 조지방	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(5) 비타민	표시량 이상이어야 한다. (비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산에 한하여 적용한다)
(6) 무기질	표시량 이상이어야 한다. (칼슘, 철, 아연에 한하여 적용한다)
(7) 불소	0.2 mg/100kcal 이하이어야 한다. (불소 함유 식품첨가물을 사용한 경우에 한함)
(8) 대장균군	n=5, c=0, m=0
(9) 세균수	n=5, c=1, m=10, M=100 (분말제품은 n=5, c=2, m=1,000, M=10,000)
(10)타르색소	불검출
(11)바실러스세레우스	n=5, c=0, m=100

(1) 환자용 식품

환자에게 필요한 영양성분을 균형 있게 제공할 수 있도록 영양성분을 조정하여 제조·가공한 것으로 환자의 식사 일부 또는 전부를 대신할 수 있는 제품을 말한다.

- 호장근에 20배의 물을 가하고 추출조의 온도가 40~50℃에서 24시간 동안 추출하고, 4 μ m필터로 여과하고, 고형분량이 10%가 될 때까지 농축한 후 생물전환하여 배양액을 여과하고, 10%가 될 때까지 농축하여 반제품A를 회수한다.
- 사과박 부산물에 50배의 식용주정을 가하고 추출조의 온도가 40~50℃에서 24시간 동안 추출하고, 4 μ m필터로 여과하고, 고형분량이 10%가 될 때까지 농축한 후 반제품B를 회수한다.
- 반제품A와 반제품B를 혼합하고 진공동결건조하여 호장근배양엑스(호장근 2차배양 영지균사체 허브엑스)를 분말화하여 부원료와 최종혼합한 후 제품으로 한다.
 - ☞ 환자용 식품의 기준에 따른, 일일섭취량에 따른 기능성 소재의 표준화 구축.
 - ☞ 영양성분 분석 데이터와 안전성 평가 데이터를 활용한 완제품의 기준 규격 설정.
 - ☞ 관능 평가를 통한 제품 성상의 표준화 구축.

● **암 약액질 개선용 맞춤형 메디푸드에 관능검사 및 소비자 기호평가**

- ☞ 메디푸드에 관능검사는 전문패널을 이용한 묘사분석을 통하여 실시하며 시중의 메디푸드와 비교 분석할 예정임
- ☞ 전문패널을 이용한 구체적인 관능검사 (묘사분석)의 진행은 아래와 같음
- ☞ 소비자 기호도 검사는 비 훈련된 국내 거주 내국인 소비자 (100명)를 대상으로 맛, 향미, 질감, 색상 등의 전반적인 기호도를 평가

● **호장근배양엑스의 안전성 검증 및 전임상 PK/PD 평가 (동물모델)**

(1) 호장근배양엑스와 최종개발 시제품의 안전성 확인

Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여시 나타나는 독성반응을 관찰하고, 개략의 치사량을 구하기 위하여 실시

☞ 실험방법

1. 시험 종 및 계통 : 랫드, Sprague-Dawley (CrI:CD(SD)), SPF
2. 투여시 주령 및 동물수 : 암수 각 10 마리, 6 주령
3. 경구투여 : 시험물질의 임상적용 예정경로가 경구이므로 경구경로를 선택함.
4. 투여방법 및 투여횟수



투여액량은 10 mL/kg 으로 하고, 개체별 투여액량은 절식 후 (투여당일)의 체중을 기준으로 산출함. 경구투여용 존대를 부착한 일회용 주사기를 이용하여 위내에 단회 강제투여함. 모든 동물은 투여 전에 약 16시간 음수는 자유섭취 시키면서 절식시키고, 투여 후 약 4시간에 사료를 급여함.

군	투여용량 (mg/kg)	투여액량 (mL/kg)	동물수 (개체번호)	
			수컷	암컷
대조군	0	10	5(1101~1105)	5(2101~2105)
시험물질 투여군	5,000	10	5(1201~1205)	5(2201~2205)

5. 투여용량설정

본시험의 예비시험으로 5,000 mg/10 mL/kg 을 암수 랫드 각 1 마리에 단회 경구투여한 결과 사망례가 관찰되지 않을 경우, 본시험의 투여용량은 5,000 mg/kg 의 단일 시험물질 투여군을 설정함. 대조군에는 시험물질 투여군과 동일한 액량의 부형제를 투여함.

6. 일반증상 관찰 (SOP/SGE/160)

투여당일 (0 일)에 투여 후 30 분까지는 적어도 1 회 이상, 1, 2, 4 및 6 시간째에 일반상태 (독성 징후의 종류, 발현시기, 회복시기 등) 및 사망유무를 관찰함. 투여 후 1 일부터 14 일까지는 매일 1 회 일반증상을 관찰함.

7. 자료의 통계처리 (SOP/DSC/002)

실험에서 얻어진 체중 결과는 SAS (version 9.3, SAS Institute Inc., U.S.A.)를 사용하여 검정한다. Folded-F 검정법을 사용하여 등분산성을 검정함 (유의수준: 0.05). 등분산인 경우 Student t-test 를, 등분산이 기각되면 Aspin-Welch t-test 를 실시하여 유의성을 확인함 (유의수준: 양측 0.05 및 0.01).

(2) 호장근배양엑스와 최종개발 제품의 PK/PD 평가 (동물모델)

- ☞ **호장근배양액스와 유효성분의 pharmacokinetics 평가:** 호장근배양액스 기반 메디푸드의 섭취 후 baseline, 10, 30 min, 1, 2, 4, 8hr 에 지표성분의 혈액 내 흡수 등 평가
- ☞ 약동학(pharmacokinetics, PK)은 약물의 흡수, 분포, 생체 내 변화 및 배설을 연구하며, 약력학(pharmacodynamics, PD)은 생체에 대한 약물의 생리학적 및 생화학적 작용과 그 작용기전, 즉 약물이 일으키는 생체의 반응을 주로 연구. 이를 간략히 도식화
- ☞ 일반적 사항: PK/PD 지표는 PK 지표(예, AUC: area under the curve, 최고 농도, T>MIC)와 생물학적 지표(예, MIC)의 결합된 양적 형태의 지표(예, AUC/MIC, C_{max} /MIC, T>MIC)로 표현. PK 지표값은 정상적인 상태에서인지 또는 일회량 투여 이후 결정되었는지가 명시. PK/PD 지표값에 영향을 줄 수 있는 요소들은 약제투여 방법, 약의 종류, 단백질결합(protein binding), 백혈구의 존재유무 등

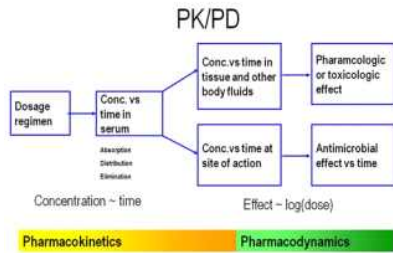


Fig. 1. The relation of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics.

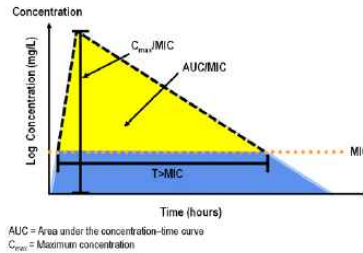


Fig. 2. Diagram of a concentration-time curve showing PK/PD indices.

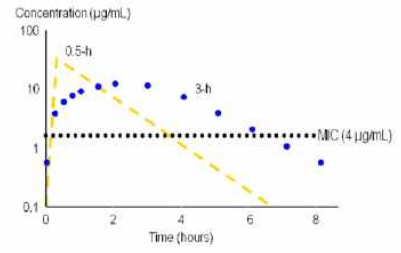


Fig. 3. Schematic diagram of concentration-time profile of drug A with different infusion time, 0.5 h(dash) and 3h(dot) infusion.

- ☞ 기본적 PK/PD 지표와 이와 연관된 지표:

- 1) 최소억제농도(Minimal Inhibitory Concentration, MIC): 농도(예, mg/L 또는 µg/mL)로 표현되며 어떤 방법으로 측정되었는지가 표현
- 2) 약물농도 곡선 하 면적(The area under the concentration, AUC): 특별히 명시된 바가 없으면 항정상태(steady state)의 0-24h에 시간-농도 곡선 아래 영역을 말함. 이는 일회량 AUC₀₋₂₄와 같은 양. PK 및 PD 계산에서 AUC는 기준으로 사용되고 있으며 특정 기간을 표시하는 아래첨자가 나타나지 않으면 AUC₀₋₂₄값. 계산 방법(예, trapezoid rule)은 명시되어야 하며 단위는 농도X시간(예, mg · h/L 또는 µg · h/mL)이다. AUC는 투여방법에 따라 변화될 수 있으므로 임상적 측면에서 이를 조절하는 것이 고려될 수 있음
- 3) 최고농도(C_{max} 또는 peak): 최고 농도를 표현하며 농도(예, mg/L 또는 µg/mL)의 형식 표현
- 4) 최저농도(C_{min} 또는 trough): 최저 농도를 표현하며 농도(예, mg/L 또는 µg/mL)의 형식 표현
- 5) C_{max}/MIC 또는 peak/MIC: C_{max}값을 MIC로 나눈 값으로 단위는 없음
- 6) T>MIC 또는 Time>MIC: 항정상태에서 24시간 동안 MIC를 초과하는 농도의 누적%
- 7) AUC/MIC: 위에 정의된 AUC를 MIC로 나눈 값이며 단위는 없음

- ☞ 최대효과(E_{max}) 모형과 연관된 지표

- 1) 최대효과(E_{max}) 모형(또는 Hill equation) 또는 inhibitory E_{max} 모형
- 2) 최대효과(Maximum effect, E_{max})
- 3) 최소효과(Minimum effect, E_{min})
- 4) 50% 효과농도(50% Effective concentration, EC₅₀)
- 5) 50% 효과용량(50% Effective dose, ED₅₀)
- 6) 50% 효과 PK/PD 지표(50% effective PK/PD index, EI₅₀)

- ☞ 투여 후 효과와 연관된 지표

- 1) 시험관 내 PAE, 생체 내 PAE
- 2) Sub-MIC effect
- 3) Post-MIC effect (PME)

● 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 체중감소·지방갈변화 약액질 개선 검증

- ☞ 다수 암종 세포를 이식한 마우스(Balb-c/nude mice)에서 호장근배양액스와 메디푸드에 의한 종양 성장억제와 체중감소 개선 효능을 규명
- ☞ 본 연구팀이 개발하고자 하는 암 환자 전용 특수의료용도식품의 주요 성분으로써 호장근배양액스의 기능성을 평가를 위해 중증복합면역결핍증(SCID) 마우스를 이용하여 인간종양 동물모델을 활용할 계획
- ☞ 인간종양을 가진 동물모델은 다수 암종의 암세포를 피하주사를 통해 구축할 것이며, 암세포로부

터 유래된 종양의 지름이 약 0.5cm 정도 크기로 자라게 되면, 호장근배양엑스, 메디푸드 개발 품, 대조약제 초산메게스트롤 (10 또는 30mg/kg/d) 농도로 약 1개월간 경구투여를 통해 치료할 것임

- ☞ 호장근배양엑스의 경우 **최저농도 5mg/kg/day, 최대 100mg/kg/day**
- ☞ 초산메게스트롤의 경우 **최대농도 100mg/kg/day** (참고문헌: Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2016, V.Musolino et al)

그룹별 약물투여 계획 (단위, mg/kg/day), n=10, 총 4주간 투여					
Group	무처리군 (Negative CTL)	Vehicle (암세포 이식)	호장근배양엑스 (암세포 이식)	초산메게스트롤 (암세포 이식)	메디푸드 개발품 (암세포 이식)
저농도	-	-	5	25	100
고농도	-	-	100	100	300

Xenograft 모델 구축과 그룹별 약물투여 계획

☞ 암 약액질이 갖는 암의 성장에 따른 체중의 급격한 감소와 항암치료 제한점이 되는 것에 대해 호장근배양엑스와 메디푸드 제품이 암에 의한 종양성장을 억제하는 것과 체중감소 및 fat browning 에후를 개선할 수 있는지 확인할 계획

● 호장근배양엑스의 암세포 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 식이효율과 전신염증변화율과의 상관관계 검증

- ☞ 암으로 인해 증가된 혈중 PTHLH의 유의성있는 농도감소를 확인하고 이를 바탕으로 에모딘이 암에 의한 혈중 PTHLH의 증가를 억제함으로써 약액질을 개선할 수 있는지 평가함
- ☞ 식이섭취량과 혈중 전신염증수치 측정을 통해 식이효율과 염증변화율의 연관성을 검증함

● 농식품 연구성과 후속 연구를 추가적으로 수행

- ☞ 본 과제 수행개시 현재, 에모딘이 건강기능식품공전 또는 식품공전 상에 식품원료 및 지표성분으로 등재되어 있지 않으므로 기능성 원료로의 등재를 위한 별도의 연구수행을 필요로 한다고 봄, 사전에 에모딘의 독성시험 결과 안전성이 확인된 만큼 본 연구과제 수행 후 연구성과를 기반으로 기능성 인정에 관한 시험계획을 수립할 예정
- ☞ 본 과제를 통해 개발된 농식품 분야 기술은 사업화 및 후속연구 진행을 위해 농식품기술개발 관련 사업을 통해 유효물질 및 제품을 이용한 임상시험 허가 승인 획득 후 임상시험을 수행하여 기능성을 인증받아 약액질 개선용 메디푸드 제품군 다양화 및 안정적인 사업화 모델을 구축

● 상용화 전략 수립을 위한 기반환경 분석

- ☞ 해당 기술의 핵심가치(기수의 차별성, 독창성, 혁신성), 선행기술개발 동향 등의 기술서 분석
- ☞ 관련 시장분석(시장규모 및 전망, 주요 경쟁사, 주요 수요처, 시장진입장벽 등)
- ☞ 연구개발 성과의 상용화 전략 수립

● 비즈니스 모델(BM) 수립

- ☞ 개발 제품의 사업모델 수립(주요 제품군, 고객군, 이해 관계자별 주요 Activity 등) 및 사업 프로세스 구축
- ☞ 제품 상용화를 위한 핵심기술의 가치, 파급시장 분석, 서플라이체인, 전후방 연관산업 등의 기반 분석
- ☞ 비즈니스모델 수립을 위한 핵심파트너, 핵심활용, 핵심자원, 가치제안, 고객관계, 마케팅 채널, 고객세분화, 비용구조, 수익흐름 등의 분석

● 상용화 전략 수립 등 관련분야 산업에 파급력 있는 Innovation 모델 제시 및 정책 제언



<시장동향 분석>



<경쟁업체동향 분석>

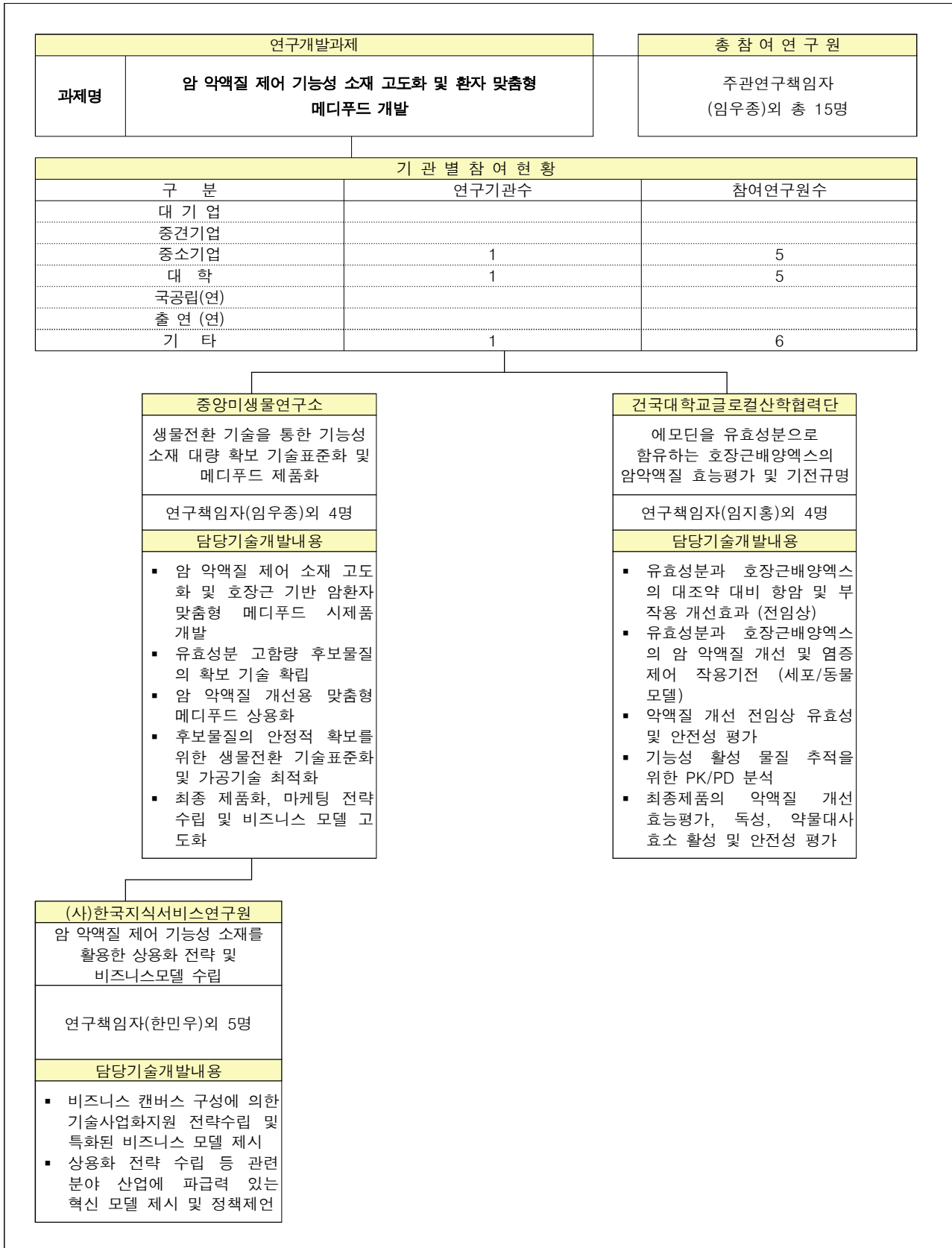


<타깃시장 설정>

<상용화 전략 수립을 위한 환경분석>

2-4. 연구개발 추진체계

○ 연구개발 추진체계



2-5. 연구개발 추진일정

○ 연구개발 추진일정

(단위: 천원)

1차년도															
일련 번호	연구내용	월별 추진 일정												연구 개발비 (부담금)	책임자 (소속기관)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	유효성분 고함량 후보물질의 확보 기술 확립				■	■	■	■	■					85,000	임우종 (중앙미생물연구소)
2	호장근배양엑스 기반의 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발									■	■	■	■	109,000	임우종 (중앙미생물연구소)
3	유효성분과 호장근배양엑스의 대조약 대비 항암 및 악액질 완화 효과(전임상 유효성/동물모델)				■	■	■	■	■					45,000	임지홍 (건국대학교 글로벌산학협력단)
4	유효성분과 호장근배양엑스의 암악액질 개선 및 염증제어 작용기전 규명 (세포/동물모델)										■	■	■	51,000	임지홍 (건국대학교 글로벌산학협력단)
5	산업화를 위한 국내외 법·제도 분석				■	■	■	■						14,000	한민우 (한국지식서비스 연구원)
6	선행특허 분석 및 특허회피전략 수립								■	■	■	■	■	16,000	한민우 (한국지식서비스 연구원)

2차년도															
일련 번호	연구내용	월별 추진 일정												연구 개발비 (부담금)	책임자 (소속기관)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	후보물질의 안정적 확보를 위한 생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화	■	■	■	■	■	■	■						119,400	임우종 (중앙미생물연구소)
2	암 악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화, 마케팅 전략 수립									■	■	■	■	130,000	임우종 (중앙미생물연구소)
3	기능성 활성 물질 추적 PD 시험분석							■	■	■				10,000	임우종 (중앙미생물연구소)
4	최종제품의 악액질 개선 효능평가	■	■	■	■	■	■	■						114,000	임지홍 (건국대학교 글로벌산학협력단)
5	기능성 활성 물질 추적 PK 시험분석 및 안전성 평가							■	■	■	■	■	■	10,000	임지홍 (건국대학교 글로벌산학협력단)
6	상용화 전략 수립을 위한 기반환경 분석	■	■	■	■									9,000	한민우 (한국지식서비스 연구원)
7	비즈니스 모델(B/M) 수립				■	■	■	■	■					11,000	한민우 (한국지식서비스 연구원)
8	상용화 전략 수립 등 관련분야 산업에 파급력이 있는 Innovation 모델 제시 및 정책 제언								■	■	■	■	■	10,000	한민우 (한국지식서비스 연구원)

※ 국제 공동 연구 추진계획 - 해당사항 없음

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

1) 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

□ 주관기관 (중앙미생물연구소)

1차년도 [2020년] 연구개발 추진방법 및 결과

연구내용	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 호장근배양엑스 혼합물 및 사과박 추출물 혼합물 제조 및 성분분석 ▪ 유효성분 고함량 후보물질의 확보기술 확립 ▪ 호장근배양엑스 기반의 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발 ▪ 선진국형 환자 맞춤형 메디푸드 벤치마킹 활용한 시제품 제형 개발 ▪ 비즈니스모델 컨설팅을 통한 제품의 제품 및 판매로의 개선 방향
-------------	---

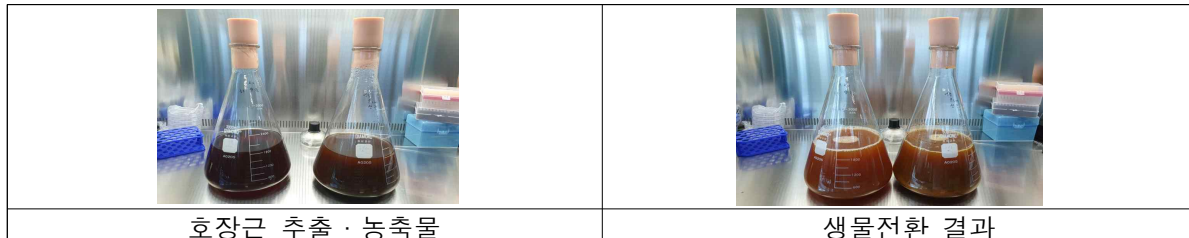
● 호장근배양엑스 혼합물 및 사과박 추출물 혼합물 제조 및 성분분석

- ☞ 항염, 항암 효과가 있다고 판명된 호장근배양엑스와 사과박 추출물의 생리 활성물질인 emodin 과 ursolic acid를 HPLC 분석 시스템을 활용하여 분석.
- ▶ 기존에 사용한 호장근배양엑스 (emodin 대조군)
- ☞ 기개발된 해피루트에 들어간 호장근배양엑스를 대조군으로 활용하기 위해 제천산 호장근 200g을 D.W. 4L에 넣고 100℃에서 추출 및 농축하여 400ml의 추출·농축물 획득
- ☞ 900ml의 D.W와 혼합된 100ml의 제천산 호장근 추출·농축물을 오토클레이브에 넣어 121℃에서 15분간 멸균한 후 배지로 사용하여 2차 배양액 100ml를 접종하고 셰이킹 인큐베이터에서 28℃에서 12일간 배양
- ☞ 배양이 끝난 호장근 배양물을 감압농축기를 사용해 10배 농축 후 동결건조하여 실험에 사용



결과1. Emodin 함량을 비교하기 위해 기개발된 호장근배양엑스를 제작하여 emodin 함량 대조군으로 사용

- ▶ 원산지별 호장근배양엑스 (Emodin 실험군)
- ☞ 원산지별 호장근 추출·배양물의 emodin 함량을 비교하기 위해 국내에서 생산 및 판매하고 있는 제천산, 충주산, 영천산 호장근을 구매하여 실험에 사용함
- ☞ 제천산 호장근 100g을 D.W. 2L에 넣고, 충주산, 영천산 호장근 300g을 각각 6L에 넣어 100℃에서 추출하여 용매의 1/10 부피가 될 때까지 농축
- ☞ 원산지별 호장근 추출·농축액을 D.W.에 10배 희석하여 오토클레이브에서 121℃에서 15분간 멸균한 후 배지로 사용하여 2차 배양액 10%를 접종하고 셰이킹인큐베이터에서 28℃에서 12일간 배양
- ☞ 배양이 끝난 호장근 배양물을 감압농축기를 사용해 10배 농축 후 동결건조하여 실험에 사용



결과2. 원산지별 호장근의 Emodin 함량 비교를 위해 국내에서 판매 중인 원산지별 호장근 추출물 및 생물전환물을 제작하여 emodin 함량 실험군으로 사용

HPLC는 1260 Infinity II (Agilent, U.S.A.)를, column은 ZORBAX Eclipse XDB-C18 5-Micron (4.6 x 250 mm ID, 5 µm particle size)를 사용함. 컬럼의 온도는 30°C를 유지하고, 샘플 주입량은 20µl로 설정함. 이동상은 0.1% formic acid in D.W. 와 100% methanol 용액을 기울기 용리법을 활용하여 분당 1ml씩 흘러가며 측정하고, 검출기는 DAD (Diode-array Detector, Agilent, U.S.A.)를 254, 287, 358 nm 조건으로 측정함. 데이터 처리장치는 openlab chemstation (Agilent, U.S.A.)을 사용함.

구분	분석물질	분석코드	Emodin (중량%)	Emodin 정량 (µg)	분석물농도 (µg/20µl)	시료농도(mg/ml)	회수량 (mg/시료 동결건조 후)	부위 / 성상	추출온도 (°C)	추출용매	추출시간 (h)	추출비율 (시료g:용매L)	비고
CTL (배합=1:9)	알로에엑스-호장근 배양액 혼합물	200825-1-1 (JM0905E)	47.5	173.2	364.7	18.2	911.7	동결건조 + 호장근 추출물 2차배양	45	알로에 (EtOH(70%)) 호장근 (DW)	24	알로에 (100:5) / 호장근 (200:4)	10ml동결 / 해피루트 주성분
	셀슈어	200825-3-1 (JM06044)	10.4	26.7	255.4	25.5	1176.8	기타발효식품 500ml	45	호장근 (DW)	24	호장근 (200:4)	15ml동결 / 해피루트 후속제품
	충주시과즙	200825-2-1 (JM06031)	-	-	488.7	48.9	2443.6	충주시과즙	-	-	-	-	15ml동결
Apple peel-1-1	동결건조사과박 물추출물	200825-4-1 (JM0630A)	-	-	77.6	7.8	387.9	충주시과박추출	45	물	24	50:1	15ml동결
Apple peel-1-2	동결건조사과박 물추출물 배양액	200825-5-1 (JM06301)	22.8	27.8	122.1	12.2	610.7	충주시과박추출 2차배양	동결건조	충주시과박, 추출 후 멸균하여 1/10감압농축	생물전환(12일) ->		15ml동결
Apple peel-2-1	열풍건조사과박 물추출물	200825-6-1 (JM0630B)	-	-	89.8	9.0	448.9	충주시과박추출	45	물	24	50:1	15ml동결
Apple peel-2-2	열풍건조사과박 물추출물 배양액	200825-7-1 (JM06302)	16.6	26.6	160.2	16.0	800.8	충주시과박추출 2차배양	열풍건조	충주시과박, 추출 후 멸균하여 1/10감압농축	생물전환(12일) ->		15ml동결
PC-1-1	제천호장근 물추출물	200825-9-1 (JM0630C)	7.8	18.7	240.2	24.0	1200.8	제천호장근추출	100	물	24	200:4	15ml동결
PC-1-2	제천호장근 물추출물 배양액	200825-8-1 (JM06303)	91.1	74.0	81.2	8.1	406.1	제천호장근추출 2차배양	제천호장근, 추출, 농축 후 희석, 멸균하여 1/10감압농축	생물전환(12일) ->		15ml동결	
PC-2-1	영천호장근 물추출물	200825-10-1 (JM07231)	9.2	17.7	192.2	19.2	960.8	영천호장근추출	100	물	24	300:6	15ml동결
PC-2-2	영천호장근 물추출물 배양액	200825-11-1 (JM08061)	61.2	66.7	109.0	10.9	545.2	영천호장근추출 2차배양	영천호장근, 추출, 농축 후 희석, 멸균하여 1/10감압농축	생물전환(12일) ->		15ml동결	
PC-3-1	충주호장근 물추출물	200825-12-1 (JM07232)	5.3	3.8	72.7	7.3	363.6	충주호장근추출	100	물	24	300:6	15ml동결
PC-3-2	충주호장근 물추출물 배양액	200825-13-1 (JM08052)	37.9	20.9	55.1	5.5	275.3	충주호장근추출 2차배양	충주호장근, 추출, 농축 후 희석, 멸균하여 1/10감압농축	생물전환(12일) ->		15ml동결	

-> Emodin(에모딘)을 정량한 결과, 호장근 물추출물의 에모딘 함량은 5.3-9.2%로 10% 미만으로 확인되었으며, 생물전환 후 에모딘 함량이 37.9-91.1 %까지 증가한 것으로 확인. 사과박을 건조하여 물추출한 결과는 에모딘이 검출되지 않았으며 생물전환 후 에모딘이 생성되는 것으로 확인되었고 이는 생물전환을 위해 사용된 원말재료에 에모딘이 함유되었을 것이라고 추정됨. 보다 정확한 결과를 위해 추후 샘플의 LC-MS/MS 분석을 통해 정확한 정성 분석을 실시 예정임.

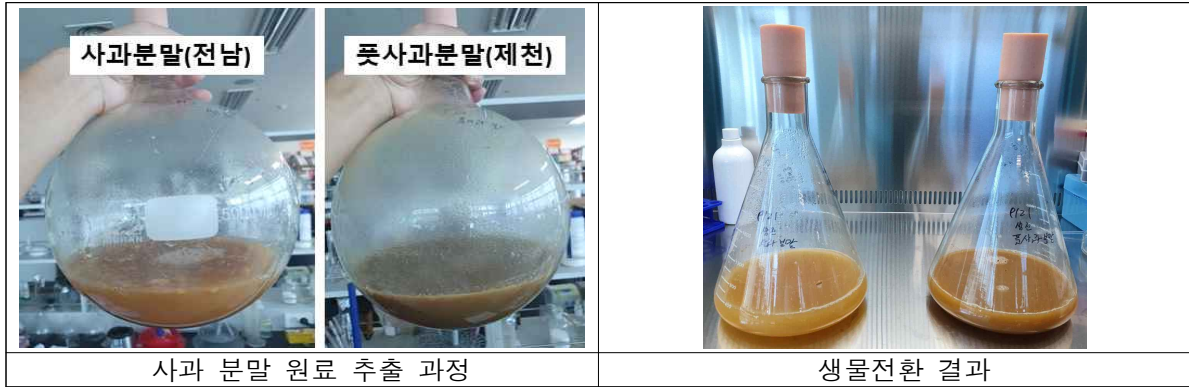
▶ 충주 지역산 사과즙 및 사과박 샘플 시료 전처리 과정

- ☞ Ursolic acid를 추출하기 위한 샘플은 충주에서 수급한 사과즙과 사과박 부산물, 지역별로 충주, 문경, 청송 사과를 구매 후 사과박을 사용.
- ☞ 사과박 부산물 66kg을 55°C에서 26시간 열풍건조, 1.04kg을 -60°C에서 68시간 동결건조 하여 14.9kg 및 0.2596kg의 사과박 건조물 획득
- ☞ 사과박 열풍 및 동결 건조물 각 50g을 D.W. 1L에 넣고 45°C에서 24시간 동안 추출하여 추출물 획득
- ☞ 500ml의 여과된 추출물을 오토클레이브에 넣어 121°C에서 15분간 멸균한 후 배지로 사용하여 2차 배양액 50ml를 접종하고 셰이킹 인큐베이터에서 28°C에서 12일간 배양
- ☞ 배양이 끝난 사과 배양물을 감압농축기를 사용해 10배 농축 후 동결건조하여 실험에 사용



결과11. 충주 지역산 사과즙 및 사과박 샘플 시료 전처리 과정

- ▶ 시중에 판매 중인 사과 분말 원료 샘플 시료 전처리 과정
- ☞ 사과분말(전남산), 풋사과분말(제천산)을 구매한 후 각각 50g을 1L의 D.W.에 넣고 45℃에서 24시간동안 추출
- ☞ 1L의 여과된 추출물을 오토클레이브에 넣어 121℃에서 15분간 멸균한 후 배지로 사용하여 2차 배양액 100ml를 접종하고 셰이킹 인큐베이터에서 28℃에서 12일간 배양
- ☞ 배양이 끝난 사과 배양물을 감압농축기를 사용해 10배 농축 후 동결건조하여 실험에 사용



결과12. 시중에 판매 중인 사과 분말 원료의 시료 전처리 과정

- ▶ 시중에 판매 중인 사과 샘플 시료 전처리 과정
- ☞ 구매한 총주산, 문경산, 청송산 사과 2.5kg에서 과피를 벗겨 사과박 340~480g을 -60℃에서 24시간 동안 동결건조 또는 50℃에서 45시간 동안 열풍건조한 후 분쇄
- ☞ 분쇄된 사과박 분말 50g을 D.W. 1L에 넣어 45℃에서 24시간 추출 및 여과한 후 오토클레이브에 넣고 121℃에서 15분간 멸균하여 배지로 사용
- ☞ 2차 배양액을 배지 부피의 10%가 되도록 접종하고 셰이킹 인큐베이터에서 28℃에서 12일간 배양한 후 동결건조하여 실험에 사용



결과13. 원산지별로 구매한 사과의 과피를 벗겨 실험 재료로 사용하기 위한 시료 전처리 과정

- ☞ HPLC는 1260 Infinity II (Agilent, U.S.A.)를, column은 ZORBAX Eclipse XDB-C18 5-Micron (4.6 x 250 mm ID, 5 μm particle size)를 사용함. 컬럼의 온도는 30℃를 유지하고, 샘플 주입량은 20ul로 설정함. 이동상은 0.6% acetic acid in D.W. 와 100% acetonitrile 용액을 기울기 용리법을 활용하여 분당 1.5ml씩 흘려가며 측정하고, 검출기는 ELSD (Evaporative Light Scattering Detector, Agilent, U.S.A.)를 drift tube 온도는 70℃로, nebulizer 온도는 30℃로, 질소 가스 압력은 40psi를 유지하는 조건으로 측정함. 데이터 처리장치는 openlab chemstation (Agilent, U.S.A.)을 사용함.

Code	추출물 농도 (mg/ml)	분석물 농도 (ug/10ul)	분석물 중 UA 정량 (ug/20ul)	분석물 중 UA 정량 (ug/10ul)	UA 중량 (%)	UA 정량 (ug)
------	----------------	------------------	-----------------------	-----------------------	-----------	------------

1027U-CJfB	4.92	49.2	2.280	1.140	2.317	5.700
1027U-CJhB	5.12	51.2	0.802	0.401	0.784	2.006
1027U-MGhB	4.92	49.2	1.170	0.585	1.189	2.925
1027U-CShB	4.88	48.8	1.057	0.528	1.083	2.642
1027U-MGh	5	50	0.697	0.348	0.697	1.742
1027U-CJh	5	50	0.619	0.310	0.619	1.548
1027U-CSh	4.94	49.4	0.984	0.492	0.996	2.461
1027U-CJf	4.7	47	0.566	0.283	0.602	1.414
0630-1-3	12.214	122.14	0.722	0.361	0.296	1.805
0630-2-2	16.016	160.16	0.693	0.347	0.217	1.734
0630-A-3	7.758	77.58	0.804	0.402	0.518	2.011
0630-B-2	8.978	89.78	0.550	0.275	0.306	1.376
200603	48.872	488.72	0.695	0.347	0.071	1.737

-> 샘플의 ursolic acid 양을 정량한 결과, 총주산 사과박 동결건조 추출물의 Ursolic acid 함량은 0.6% 정도였으나, 생물전환 후 약 4배 상승했고(노란색 표기), 문경사과 열풍건조 추출물의 ursolic acid 함량은 0.7% 정도였으나, 생물전환 후 약 2배 상승했다(주황색 표기). 청송사과 동결건조 추출물의 ursolic acid 함량은 약 1% 정도로 다른 산지의 사과 추출물에 비해 많은 양을 포함하는 것을 확인(하늘색 표기).

● 유효성분 고함량 후보물질의 확보기술 확립

- ☞ 사과박 열수추출물은 Ursolic acid의 함량이 높지 않음. ☞ 주정을 이용해 추출하는 방법으로 개선 예정.
- ☞ 생물전환 활용 균주는 기존에 자사가 보유한 Saccharomyces spp., Lactobacillus spp., Stretococcus spp., Bacillus spp., Rhodopseudomonas spp. 등을 활용하여 단계적 공서배양 기술을 적용.
- ☞ 생물전환 소재의 효능 평가: RAW 264.7 세포로부터 NO, iNOS, COX-2 등의 염증매개인자의 발현 억제 확인
- ☞ 메디푸드 소재 생물전환을 위한 균주의 분리 및 동정: 메디푸드 소재의 최적 생물전환 균주를 선별하기 위해 소재로부터 균주의 분리. 균주의 특성 분석 및 16s rDNA sequencing을 이용하여 분리균 동정
- ☞ 메디푸드 소재를 활용하여 균주의 최적 생육 조건 확인: 최적 온도 조건 탐색 (25℃, 35℃, 40℃), 최적 배양 시간 탐색 (12h ~ 72h), 최적 pH 조건 탐색 (pH4 ~ pH10).
- ☞ 분리 균주와 기 보유 균주를 활용한 단계적 공서배양 조건 탐색: 메디푸드 소재에서 분리한 균주와 기 보유 균주를 활용하여 최적의 배양 조건 (대량 배양 조건에서 Aeration, 교반 속도 등)을 확립하고 단계적 공서 배양을 위한 조건을 탐색
- ☞ 복합 균주의 단계적 공서배양 조건 확립 후 생물전환에 따른 지표 물질 분석 (emodin, ursolic acid)과 물질 변환 구조 분석을 통해 효율 증대 기술 개발

● 호장근배양엑스 기반의 환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발

- ☞ 메디푸드 균주 환자용 균형영양식 규격에 맞추어 시제품 생산:
- ☞ 단백질 공급원 선택: 아미노산 스코어가 100으로 맞추어진 단백질 공급원 선택 (완두, 대두, L-메티오닌, L-라이신 염산염, L-트레오닌, L-트립토판), 대두분말, 분리대두단백
- ☞ 비타민 및 미네랄: 제품 1000 kcal 당 비타민 A, B₁, B₂, B₆, C, D, E, 나이아신, 엽산, 단백질, 칼슘, 철, 아연을 영양성분 기준치의 50% 이상 함유.
- ☞ 항암 맞춤형 기능성 개선: 표적항암제 효능 개선을 위한 맞춤형 신소재 함유, 항염증 관련 천연물 및 생물전환 소재 함유.
- ☞ 환자들이 거부감 없이 즐길 수 있는 이미, 이취가 없는 성상과 맛.
- ☞ 본 주관연구기관은 시제품 공정 설비 투자를 통해 품질 검사 및 원료 규격에 적합한 원료 구매
- ☞ 시제품 제작을 위한 공동연구 및 지원기관 장비 활용

- 동결건조기, 분무건조기, 대형농축기 등

- ☞ 개발 시제품의 환자용 특수용도식품으로서의 식품위생법 상에서 요구되는 규격에 따라 규격 적 합성에 대한 분석 시행
- ☞ 암 약액질 환자 전용 특수의료용도식품 메디푸드의 제품화 공정 개발: 개략적인 다음의 과정에 따라 공정 개발
 - ① 원료 구입, 수급 및 선별 세척: 각각의 원료를 선별, 세척하여 건조
 - ② 원료의 칭량 및 전처리
 - ③ 원료의 추출 및 농축 과정
 - ④ 추출물의 미생물의 단계적 공서배양에 의한 생물전환
 - ⑤ 배양 종료 된 이후 열수추출과 여과 공정을 통해 수용성 다당체 성분 추출, 불용성 성분들을 여과를 통해서 제거하거나 건조, 분쇄하여 활용
 - ⑥ 여과액에 대해서 동결 건조와 분쇄 공정
 - ⑦ 제품의 혼합과 기초 배합비 개발
 - ⑧ 제품의 멸균, 최종 제제화 (과립, 분말, 환류, 타블렛, 액상 등), 충전, 포장
- ☞ 기타 제품화: 제품의 성상, 포장의 형태 및 디자인
- ☞ 환자용 특수의료용도식품 완제품으로서의 영양 가치를 평가하기 위해 영양성분 규격 분석: 단백질, 지방, 당류, 식이섬유, 비타민 (A, B군, C, D, E, 나이아신 등), 무기질 (칼슘, 아연, 철)에 대한 영양성분 규격 분석

● 선진국형 환자 맞춤형 메디푸드 벤치마킹 활용한 시제품 제형 개발

1단계 - 쉽게 씹음 1 容易にかめる (총 177종)				
2단계 - 씹음으로 으릴 수 있음 2 噛みつぶせる (총 102종)				
3단계 - 혀로 으릴 수 있음 3 舌でつぶせる (총 409종)				
4단계 - 안 씹어도 됨 4 噛まなくてもよい (총 81종)				

출처: 일본 유니버설디자인푸드 홈페이지

제작단계별 제품 예시

- ☞ 주관연구기관의 기존의 암환자전용 환자식(특수의료용도식품) “해피루트”는 분말 형태로, 두유를 별도로 혼합해서 섭취해야 하는 번거로움이 있으며, 두유의 향과 맛이 강해 다른 맛을 추가하는 것이 어려움
- ☞ 이를 개선하여 본 과제 개발품 다양화 및 신제품 “해피루트 플러스”는 두유와 혼합하여 음료, 푸딩 등의 형태로 제작하고, 약액질의 정도에 따라 단백질과 탄수화물 등 영양성분의 함량을 다양화한 제품군으로 제조함으로써 일반식 또는 환자식과 병용 섭취할 수 있도록 제작
- ☞ 각 제품군별 제형은 하기와 같이 일본 개호식품협회에서 제시하는 단계별 제품 예시를 참고함. 일본의 경우, 각 제품별 경도와 점도를 4단계로 수치화하여 구분함으로써 소비자가 타인의 도움 없이도 개개인별 저작·연하능력에 맞는 적절한 식품을 손쉽게 선택할 수 있게 함 (섭취가능대상 세분화)
- ☞ 포만감을 높이기 위해 저작 활동을 할 수 있도록 유도할 수 있는 점성이 있는 음료 형태나 과립 형태로 추가 제작
- ☞ 주관기관 중앙미생물연구소의 다양한 맛의 식품 개발 경험을 바탕으로 “해피루트 플러스”는 기존의 두유맛과 더불어 딸기맛, 오렌지맛, 곡물맛 등 다양한 맛으로 제작



다양한 제형의 시제품 제작 공정도

- > 시중에 유통되고 있는 환자용식품의 성상 중 가장 많은 분말과 액상의 환자용 식품과 저작활동을 유도할 수 있는 과립 성상의 시제품을 생산하는 공정도
- ☞ 생물전환 후 동결건조한 호장근 생물전환물과 사과박 생물전환물을 첨가하여 분말, 과립, 액상의 시제품 제작 및 9대 영양성분분석 수행



다양한 제형으로 제작된 시제품

- ☞ 제작된 시제품의 9대 영양성분분석 결과, 분말과 액상 성상의 시제품은 식품공전에서 제시하는 환자용식품의 단백질 함량(1,000kcal 당 27.5g)을 각 41g, 103g으로 충족했고, 과립 성상의 시제품은 단백질 함량이 5g 정도로 분석됨

시행·검사성적서

발행번호	R20201125-0048	접수번호	2020102538-001
검사연월일	20201129	접수연월일	20201118
제품명	시루		
등록/제조업종	등록/제조업종	등록/제조업종	등록/제조업종
원할/제출/출발	9999999999		
제조(주)명	2020-03-12	등록/제조업종(주)명	
담당	담당	담당	담당
의뢰자	의뢰자	의뢰자	의뢰자
소제자	소제자	소제자	소제자
전화번호	043-269-3533	팩스번호	043-272-3167
이메일주소	in_1@hds.com		
주소			
시행·검사목적	시행 (기타(항고))		

시행·검사항목 및 결과

시행·검사 항목	시행·검사 기준	시행·검사 결과	판정	단서사항	비고
열량(kcal/100g)	기준값	385.99	성기(성)확인		
나트륨(mg/100g)	기준값	362.83	성기(성)확인		
단백질(g/100g)	기준값	73.18	성기(성)확인		
지방산(g/100g)	기준값	33.82	성기(성)확인		
탄수화물(g/100g)	기준값	8.97	성기(성)확인		
트립스지(g/100g)	기준값	0.03	성기(성)확인		
유지방산(g/100g)	기준값	1.52	성기(성)확인		
콜레스테롤(mg/100g)	기준값	7.7	성기(성)확인		
단백질(g/100g)	기준값	16.41	성기(성)확인		

주식회사 다이이분석센터

시행·검사성적서

발행번호	R20201125-0049	접수번호	2020102538-002
검사연월일	20201129	접수연월일	20201118
제품명	시루		
등록/제조업종	등록/제조업종	등록/제조업종	등록/제조업종
원할/제출/출발	9999999999		
제조(주)명	2020-03-12	등록/제조업종(주)명	
담당	담당	담당	담당
의뢰자	의뢰자	의뢰자	의뢰자
소제자	소제자	소제자	소제자
전화번호	043-269-3533	팩스번호	043-272-3167
이메일주소	in_1@hds.com		
주소			
시행·검사목적	시행 (기타(항고))		

시행·검사항목 및 결과

시행·검사 항목	시행·검사 기준	시행·검사 결과	판정	단서사항	비고
열량(kcal/100g)	기준값	28.69	성기(성)확인		
나트륨(mg/100g)	기준값	21.52	성기(성)확인		
단백질(g/100g)	기준값	4.14	성기(성)확인		
지방산(g/100g)	기준값	4.06	성기(성)확인		
탄수화물(g/100g)	기준값	0.23	성기(성)확인		
트립스지(g/100g)	기준값	0.00	성기(성)확인		
유지방산(g/100g)	기준값	0.00	성기(성)확인		
콜레스테롤(mg/100g)	기준값	0.0	성기(성)확인		
단백질(g/100g)	기준값	2.51	성기(성)확인		

주식회사 다이이분석센터

시행·검사성적서

발행번호	R20201125-0050	접수번호	2020102538-003
검사연월일	20201129	접수연월일	20201118
제품명	시루		
등록/제조업종	등록/제조업종	등록/제조업종	등록/제조업종
원할/제출/출발	9999999999		
제조(주)명	2020-03-12	등록/제조업종(주)명	
담당	담당	담당	담당
의뢰자	의뢰자	의뢰자	의뢰자
소제자	소제자	소제자	소제자
전화번호	043-269-3533	팩스번호	043-272-3167
이메일주소	in_1@hds.com		
주소			
시행·검사목적	시행 (기타(항고))		

시행·검사항목 및 결과

시행·검사 항목	시행·검사 기준	시행·검사 결과	판정	단서사항	비고
열량(kcal/100g)	기준값	406.33	성기(성)확인		
나트륨(mg/100g)	기준값	52.30	성기(성)확인		
단백질(g/100g)	기준값	86.69	성기(성)확인		
지방산(g/100g)	기준값	4.22	성기(성)확인		
탄수화물(g/100g)	기준값	9.93	성기(성)확인		
트립스지(g/100g)	기준값	0.01	성기(성)확인		
유지방산(g/100g)	기준값	1.50	성기(성)확인		
콜레스테롤(mg/100g)	기준값	2.5	성기(성)확인		
단백질(g/100g)	기준값	2.05	성기(성)확인		

주식회사 다이이분석센터

시제품(분말) 영양분석,

시제품(액상) 영양분석

시제품(과립) 영양분석

● **비즈니스모델 컨설팅을 통한 제품 판매로의 개선 방향**

- ☞ 중앙미생물연구소는 선행 기술제품인 ‘해피루트’의 사업화 과정에서 확보된 비즈니스 모델을 신기술제품에도 그대로 활용할 것을 계획하고 있으며, ‘해피루트’가 성공적으로 시장에 진출한 만큼 비즈니스모델에 큰 문제가 없는 것으로 보임
- ☞ 그러나 기 수립된 비즈니스모델은 판매, 마케팅의 외부의존도가 높아 제품의 개발 단계에서 시장의 니즈를 반영하는 데는 한계가 있으므로 개선이 필요함

● **사업화 전략방안에 대한 논의**

- ☞ 개발하고자 하는 제품은 에모딘을 유효성분으로 함유하는 호장근배양엑스의 암 약액질 개선 및 예뻡용 환자 맞춤형 메디푸드로, 기존 자사제품인 ‘해피루트’보다 강화된 기능을 함유하고자 함
- ☞ 연구자의 입장에서 가능성이 강화된 제품을 개발하고자 하는 것은 당연하겠으나, 원가적인 측면과 시장에서의 반응도 반드시 고려되어야 할 사항임
- ☞ 특히 메디푸드의 주 고객층은 노년층으로 판단되는데, 우리나라는 노인 빈곤률이 OECD 국가 중 가장 높은 나라로 구매력 측면을 고려할 필요가 있음
- ☞ 이를 위해서는 시장에 대한 세분화가 이뤄지고 그에 맞춘 제품개발과 마케팅 전략 수립이 반드시 필요함
- ☞ 시장 세분화는 크게 둘로 나눌 수 있을 것으로 보이는데, 대량 수요처가 될 수 있는 요양원이나 요양병원과 부모님을 생각하는 개인 소비자로 나눌 수 있음
- ☞ 요양원과 요양병원의 유형별, 규모별, 식대규모와 각 기관의 실무자, 원장들의 니즈를 파악하고 그에 맞는 제품의 개발이 필요해 보임
- ☞ 개인 소비자들을 대상으로 한 마케팅은 해당 제품을 섭취하는 사람을 대상으로한 제품과 구매하여 선물하는 사람들을 대상으로 한 제품의 차별화가 필요해 보임

2차년도 (2021년) 연구개발 추진방법 및 결과

연구내용	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 호장근배양엑스와 시제품 영양성분 레시피 구축 및 자가품질검사 ▪ 안전성, 유효성 기반 미생물 활용 생물전환 최적화 조기 구축 ▪ 생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화 ▪ 암 약액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화 및 상용화 ▪ 호장근배양엑스의 안전성 검증 및 전임상 DEXA 평가 (동물모델) (변경사항) ▪ 농식품 연구성과 후속 연구를 추가적으로 수행
-------------	---

● **최종개발 시제품의 안전성 확보, 규격에 맞는 레시피 구축, 영양검사 및 자가품질검사**

- ☞ 메디푸드 소재 (호장근배양엑스)의 가속시험: 메디푸드 소재를 대상으로 습도 75%, 온도 40℃의 조건에서 유통기한 동안 6개월 단위로 지표성분의 함량 변이 측정
- ☞ 메디푸드 소재의 장기보존시험: 메디푸드 소재를 온도 25℃, 습도 60%의 조건에서 유통기한 동안 6개월 단위로 지표성분의 함량 변이 측정
- ☞ 미생물 발효 유발독소(mycotoxin) 분석: 미생물 배양 과정에 대한 안전성 연구를 위하여 총아플라톡신 (B1, B2, G1 및 G2의 합), 제랄레논, 데옥시니발레놀, 오크라톡신A, 푸모니신 (F1, F2의 합) 등 분석
- ☞ 영양성분 분석 데이터와 안정성 평가 데이터를 활용한 신소재의 기준 규격 설정
- ☞ 환자용 특수의료용도식품으로서의 제조 및 가공기준에 적합 여부 분석 : 1,000kcal 당 비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산, 단백질, 칼슘, 철, 아연을 영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합하고 영양성분을 첨가하도록 규격 분석
- ☞ 차세대 메디푸드의 기능성 표준화를 구축하기 위해 약용성분 (emodin, ursolic acid)의 1일 섭취량을 확립하고 시제품을 규격화 함

총 1889kcal 40g당 156kcal 1g당 3.75kcal		
40g당 1일 영양성분 기준치에 대한 비율		
합수화물	24g	7%
당류	11g	11%
단백질	11g	20%
지방	0g	0%
포화지방	0g	0%
트랜스지방	0g	0%
콜레스테롤	25mg	8%
나트륨	148mg	7%
비타민A	123μg RDI	17%
비타민B1	1.2mg	100%
비타민B2	1.1mg	82%
비타민B6	1.7mg	100%
비타민C	12.5mg	12.5%
비타민D	5μg	50%
비타민E	3.2mg α-TE	29%
엽산	2mg	23%
엽산	55μg	13%
철	2.3mg	19%
칼슘	273mg	39%
나이아신	2.8mg	18%



결과1. 영양성분 및 약용성분의 1일 섭취량 확립

● 안전성, 유효성 기반 미생물 활용 생물전환 최적화 조기 구축

- ☞ 안전성과 유효성 검색기반 미생물 생물전환 최적화의 기간을 줄이기 위해 지표물질인 emodin과 ursolic acid를 건국대학교글로벌캠퍼스 내에 있는 식의약센터 장비활용 및 기기분석을 통하여 단계별로 측정 완료
- ☞ 제품의 안전성을 확립하기 위해 미생물 생물전환 과정 중 생길 수 있는 독소 분석은 중앙미생물연구소 기업부설연구소에서 관련 시험을 구축하여 결과를 지속적으로 모니터링
- ☞ 최종 시제품의 안전성 데이터 확보를 위한 조기 일반 독성 시험: 랫드를 사용한 단회투여독성 시험을 통해 사전데이터를 확보, 1차년도에서 확인된 유효성 평가결과를 바탕으로 암약액질 단계별 상황에 따른, 일일섭취량 레시피 결정 및 기능성 소재의 표준화 조기 구축을 시도하였음.
- ☞ 영양성분 분석 데이터와 안전성 평가 데이터를 활용한 완제품의 기준 규격 설정을 조기 구축 함.

● 호장근배양액스와 영양성분 최종 레시피 구축 및 자가품질검사 등의 QC/QA

- 환자용 특수의료용도식품 완제품으로서의 영양 가치를 평가하기 위해 영양성분 규격 분석

참고용 시험성적서		검사결과		참고용 시험성적서		검사결과																																																																											
<p>1. 검사대상</p> <p>제품명: 디플에디션 해피루트</p> <p>제조업체: (주)디플에디션</p> <p>제조일자: 2023.10.27</p> <p>검사항목: 영양성분 분석</p> <p>2. 검사결과</p> <table border="1"> <tr><th>영양성분</th><th>량</th><th>허용오차범위(기준)</th><th>비교</th></tr> <tr><td>1. 열량(kcal/100g)</td><td>365.10</td><td>365</td><td>-</td></tr> <tr><td>2. 나트륨(mg/100g)</td><td>306.00</td><td>300</td><td>10</td></tr> <tr><td>3. 항산화물질(mg/100g)</td><td>5.00</td><td>5.00</td><td>0</td></tr> <tr><td>4. 당류(g/100g)</td><td>11.50</td><td>11</td><td>11</td></tr> <tr><td>5. 단백질(g/100g)</td><td>2.20</td><td>2.2</td><td>0</td></tr> <tr><td>6. 지방산(g/100g)</td><td>0.00</td><td>0</td><td>-</td></tr> <tr><td>7. 지방산(g/100g)</td><td>1.20</td><td>1.3</td><td>9</td></tr> <tr><td>8. 콜레스테롤(mg/100g)</td><td>1.00</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>9. 당류(g/100g)</td><td>21.30</td><td>21</td><td>30</td></tr> </table> <p>3. 검사결과</p> <p>1. 열량(kcal/100g): 365.10 (허용오차: 365)</p> <p>2. 나트륨(mg/100g): 306.00 (허용오차: 300)</p> <p>3. 항산화물질(mg/100g): 5.00 (허용오차: 5.00)</p> <p>4. 당류(g/100g): 11.50 (허용오차: 11)</p> <p>5. 단백질(g/100g): 2.20 (허용오차: 2.2)</p> <p>6. 지방산(g/100g): 0.00 (허용오차: 0)</p> <p>7. 지방산(g/100g): 1.20 (허용오차: 1.3)</p> <p>8. 콜레스테롤(mg/100g): 1.00 (허용오차: 0)</p> <p>9. 당류(g/100g): 21.30 (허용오차: 21)</p>	영양성분	량	허용오차범위(기준)	비교	1. 열량(kcal/100g)	365.10	365	-	2. 나트륨(mg/100g)	306.00	300	10	3. 항산화물질(mg/100g)	5.00	5.00	0	4. 당류(g/100g)	11.50	11	11	5. 단백질(g/100g)	2.20	2.2	0	6. 지방산(g/100g)	0.00	0	-	7. 지방산(g/100g)	1.20	1.3	9	8. 콜레스테롤(mg/100g)	1.00	0	0	9. 당류(g/100g)	21.30	21	30	<p>1. 검사대상</p> <p>제품명: 디플에디션 해피루트</p> <p>제조업체: (주)디플에디션</p> <p>제조일자: 2023.10.27</p> <p>검사항목: 영양성분 분석</p> <p>2. 검사결과</p> <table border="1"> <tr><th>영양성분</th><th>량</th><th>허용오차범위(기준)</th><th>비교</th></tr> <tr><td>1. 열량(kcal/100g)</td><td>365.10</td><td>365</td><td>-</td></tr> <tr><td>2. 나트륨(mg/100g)</td><td>306.00</td><td>300</td><td>10</td></tr> <tr><td>3. 항산화물질(mg/100g)</td><td>5.00</td><td>5.00</td><td>0</td></tr> <tr><td>4. 당류(g/100g)</td><td>11.50</td><td>11</td><td>11</td></tr> <tr><td>5. 단백질(g/100g)</td><td>2.20</td><td>2.2</td><td>0</td></tr> <tr><td>6. 지방산(g/100g)</td><td>0.00</td><td>0</td><td>-</td></tr> <tr><td>7. 지방산(g/100g)</td><td>1.20</td><td>1.3</td><td>9</td></tr> <tr><td>8. 콜레스테롤(mg/100g)</td><td>1.00</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>9. 당류(g/100g)</td><td>21.30</td><td>21</td><td>30</td></tr> </table> <p>3. 검사결과</p> <p>1. 열량(kcal/100g): 365.10 (허용오차: 365)</p> <p>2. 나트륨(mg/100g): 306.00 (허용오차: 300)</p> <p>3. 항산화물질(mg/100g): 5.00 (허용오차: 5.00)</p> <p>4. 당류(g/100g): 11.50 (허용오차: 11)</p> <p>5. 단백질(g/100g): 2.20 (허용오차: 2.2)</p> <p>6. 지방산(g/100g): 0.00 (허용오차: 0)</p> <p>7. 지방산(g/100g): 1.20 (허용오차: 1.3)</p> <p>8. 콜레스테롤(mg/100g): 1.00 (허용오차: 0)</p> <p>9. 당류(g/100g): 21.30 (허용오차: 21)</p>	영양성분	량	허용오차범위(기준)	비교	1. 열량(kcal/100g)	365.10	365	-	2. 나트륨(mg/100g)	306.00	300	10	3. 항산화물질(mg/100g)	5.00	5.00	0	4. 당류(g/100g)	11.50	11	11	5. 단백질(g/100g)	2.20	2.2	0	6. 지방산(g/100g)	0.00	0	-	7. 지방산(g/100g)	1.20	1.3	9	8. 콜레스테롤(mg/100g)	1.00	0	0	9. 당류(g/100g)	21.30	21	30
영양성분	량	허용오차범위(기준)	비교																																																																														
1. 열량(kcal/100g)	365.10	365	-																																																																														
2. 나트륨(mg/100g)	306.00	300	10																																																																														
3. 항산화물질(mg/100g)	5.00	5.00	0																																																																														
4. 당류(g/100g)	11.50	11	11																																																																														
5. 단백질(g/100g)	2.20	2.2	0																																																																														
6. 지방산(g/100g)	0.00	0	-																																																																														
7. 지방산(g/100g)	1.20	1.3	9																																																																														
8. 콜레스테롤(mg/100g)	1.00	0	0																																																																														
9. 당류(g/100g)	21.30	21	30																																																																														
영양성분	량	허용오차범위(기준)	비교																																																																														
1. 열량(kcal/100g)	365.10	365	-																																																																														
2. 나트륨(mg/100g)	306.00	300	10																																																																														
3. 항산화물질(mg/100g)	5.00	5.00	0																																																																														
4. 당류(g/100g)	11.50	11	11																																																																														
5. 단백질(g/100g)	2.20	2.2	0																																																																														
6. 지방산(g/100g)	0.00	0	-																																																																														
7. 지방산(g/100g)	1.20	1.3	9																																																																														
8. 콜레스테롤(mg/100g)	1.00	0	0																																																																														
9. 당류(g/100g)	21.30	21	30																																																																														

결과2. 주원료 호장근배양액스 및 환자용식품- 시제품 “디플에디션 해피루트”

결과3. 기타발효음료- 시제품 “셀큐어 에디션” 및 효소식품- 시제품 “해피머슬 에디션”

- ☞ 1000 kcal당 비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산, 단백질, 칼슘, 철, 아연을

 참고용 시험성적서 한국농수산식품유통공사 (K-BIO)	 참고용 시험성적서 한국농수산식품유통공사 (K-BIO)	 검사결과 한국농수산식품유통공사 (K-BIO)																																																												
1. 검사대상 제품명: [제품명] / 품목명: [품목명] / 제조사: [제조사명] / 제조일자: [제조일자] / 유통기한: [유통기한] / 검사일자: [검사일자]	2. 검사결과 영양성분: [영양성분] / 미생물: [미생물] / 기타: [기타]	3. 검사결과 영양성분: [영양성분] / 미생물: [미생물] / 기타: [기타]																																																												
4. 영양성분 <table border="1"> <tr><th>성분명</th><th>단위</th><th>검출량</th><th>기준치</th></tr> <tr><td>에너지</td><td>kcal</td><td>275.00</td><td>275.00</td></tr> <tr><td>단백질</td><td>g</td><td>27.50</td><td>27.50</td></tr> <tr><td>지방</td><td>g</td><td>11.80</td><td>11.80</td></tr> <tr><td>탄수화물</td><td>g</td><td>55.45</td><td>55.45</td></tr> </table>	성분명	단위	검출량	기준치	에너지	kcal	275.00	275.00	단백질	g	27.50	27.50	지방	g	11.80	11.80	탄수화물	g	55.45	55.45	5. 영양성분 <table border="1"> <tr><th>성분명</th><th>단위</th><th>검출량</th><th>기준치</th></tr> <tr><td>에너지</td><td>kcal</td><td>275.00</td><td>275.00</td></tr> <tr><td>단백질</td><td>g</td><td>27.50</td><td>27.50</td></tr> <tr><td>지방</td><td>g</td><td>11.80</td><td>11.80</td></tr> <tr><td>탄수화물</td><td>g</td><td>55.45</td><td>55.45</td></tr> </table>	성분명	단위	검출량	기준치	에너지	kcal	275.00	275.00	단백질	g	27.50	27.50	지방	g	11.80	11.80	탄수화물	g	55.45	55.45	6. 영양성분 <table border="1"> <tr><th>성분명</th><th>단위</th><th>검출량</th><th>기준치</th></tr> <tr><td>에너지</td><td>kcal</td><td>275.00</td><td>275.00</td></tr> <tr><td>단백질</td><td>g</td><td>27.50</td><td>27.50</td></tr> <tr><td>지방</td><td>g</td><td>11.80</td><td>11.80</td></tr> <tr><td>탄수화물</td><td>g</td><td>55.45</td><td>55.45</td></tr> </table>	성분명	단위	검출량	기준치	에너지	kcal	275.00	275.00	단백질	g	27.50	27.50	지방	g	11.80	11.80	탄수화물	g	55.45	55.45
성분명	단위	검출량	기준치																																																											
에너지	kcal	275.00	275.00																																																											
단백질	g	27.50	27.50																																																											
지방	g	11.80	11.80																																																											
탄수화물	g	55.45	55.45																																																											
성분명	단위	검출량	기준치																																																											
에너지	kcal	275.00	275.00																																																											
단백질	g	27.50	27.50																																																											
지방	g	11.80	11.80																																																											
탄수화물	g	55.45	55.45																																																											
성분명	단위	검출량	기준치																																																											
에너지	kcal	275.00	275.00																																																											
단백질	g	27.50	27.50																																																											
지방	g	11.80	11.80																																																											
탄수화물	g	55.45	55.45																																																											

영양성분 기준치의 50% 이상 되도록 원료식품을 조합함.

☞ 제작된 시제품의 영양성분 분석 결과, 분말 성상의 시제품은 식품공전에서 제시하는 환자용식품의 단백질 함량(1,000kcal 당 27.5g)을 55.45g으로 충족했고, 과립 성상의 시제품은 효소식품의 단백질 함량(배합비 10%이상)을 11.8g으로 충족했고, 액상 성상의 시제품은 단백질 함량이 9.9g 으로 분석됨

- **암환자의 일일섭취량에 따른 최종 레시피 구축**
디플레이션 해피루트 (분말) 최종 배합비 구축

원료명	배합비율(%)																														
효소식품(영지버섯균사체 배양허브 추출물)	20																														
호장근줄기	40																														
기타발효음료	34.8																														
<table border="1"> <tr><td>현미</td><td>50</td></tr> <tr><td>정제수</td><td>30</td></tr> <tr><td>다시마</td><td>4</td></tr> <tr><td>올리고당</td><td>3.2</td></tr> <tr><td>파래</td><td>3</td></tr> <tr><td>사과엑기스</td><td>2.9</td></tr> <tr><td>미역</td><td>2.5</td></tr> <tr><td>포도엑기스</td><td>2.1</td></tr> <tr><td>해조칼슘</td><td>1</td></tr> <tr><td>Bacillus subtilis(고초균)</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>꼬시래기</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>영지버섯균사체(사용부위:자실체)</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>진흙버섯자실체(사용부위:자실체)</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>유산균 [1,000,000,000 cfu/g]</td><td>0.1</td></tr> <tr><td><i>Lactobacillus thamnosus</i></td><td></td></tr> </table>	현미	50	정제수	30	다시마	4	올리고당	3.2	파래	3	사과엑기스	2.9	미역	2.5	포도엑기스	2.1	해조칼슘	1	Bacillus subtilis(고초균)	0.5	꼬시래기	0.5	영지버섯균사체(사용부위:자실체)	0.1	진흙버섯자실체(사용부위:자실체)	0.1	유산균 [1,000,000,000 cfu/g]	0.1	<i>Lactobacillus thamnosus</i>		
현미	50																														
정제수	30																														
다시마	4																														
올리고당	3.2																														
파래	3																														
사과엑기스	2.9																														
미역	2.5																														
포도엑기스	2.1																														
해조칼슘	1																														
Bacillus subtilis(고초균)	0.5																														
꼬시래기	0.5																														
영지버섯균사체(사용부위:자실체)	0.1																														
진흙버섯자실체(사용부위:자실체)	0.1																														
유산균 [1,000,000,000 cfu/g]	0.1																														
<i>Lactobacillus thamnosus</i>																															
말로에일(사용부위: 노회)	15																														
겨우살이(사용부위: 잎, 줄기, 가지)	5																														
가시여지(사용부위: 가지, 잎)	5																														
영지버섯균사체(사용부위:자실체)	0.1																														
진흙버섯자실체(사용부위:자실체)	0.1																														
분리대두단백	15																														
포도당	10																														
폴리덱스트로스	9.5																														
<table border="1"> <tr><td>포도당</td><td></td></tr> <tr><td>D-솔비톨</td><td></td></tr> <tr><td>인산</td><td></td></tr> </table>	포도당		D-솔비톨		인산																										
포도당																															
D-솔비톨																															
인산																															
결정과당	8																														
말도덱스트린	7.359009																														
효소식품(중앙 미생물 대사산물 곡물 분말)	7																														
<table border="1"> <tr><td>곡류가공품(미강분말)</td><td>60</td></tr> <tr><td>덱스트린</td><td>16</td></tr> <tr><td>과당</td><td>9</td></tr> <tr><td>글꼴절분말</td><td>6</td></tr> <tr><td>다시마분말</td><td>1</td></tr> <tr><td>기타발효음료</td><td>6</td></tr> </table>	곡류가공품(미강분말)	60	덱스트린	16	과당	9	글꼴절분말	6	다시마분말	1	기타발효음료	6																			
곡류가공품(미강분말)	60																														
덱스트린	16																														
과당	9																														
글꼴절분말	6																														
다시마분말	1																														
기타발효음료	6																														
<table border="1"> <tr><td>현미</td><td>50</td></tr> <tr><td>정제수</td><td>30</td></tr> <tr><td>다시마</td><td>4</td></tr> <tr><td>파래</td><td>3</td></tr> <tr><td>올리고당</td><td>3.2</td></tr> </table>	현미	50	정제수	30	다시마	4	파래	3	올리고당	3.2																					
현미	50																														
정제수	30																														
다시마	4																														
파래	3																														
올리고당	3.2																														

<table border="1"> <tr><td>사과액기스</td><td>2.9</td></tr> <tr><td>미역</td><td>2.5</td></tr> <tr><td>포도액기스</td><td>2.1</td></tr> <tr><td>해조칼슘</td><td>1</td></tr> <tr><td>꼬시래기</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>고초균(Bacillus subtilis)</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>영지버섯균사체(사용부위 : 자실체)</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>진흙버섯자실체(사용부위 : 자실체)</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>유산균 [1,000,000,000 cfu/g]</td><td rowspan="2">0.1</td></tr> <tr><td><i>Lactobacillus rhamnosus</i>(고시형)</td></tr> </table>		사과액기스	2.9	미역	2.5	포도액기스	2.1	해조칼슘	1	꼬시래기	0.5	고초균(Bacillus subtilis)	0.5	영지버섯균사체(사용부위 : 자실체)	0.1	진흙버섯자실체(사용부위 : 자실체)	0.1	유산균 [1,000,000,000 cfu/g]	0.1	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (고시형)		
사과액기스	2.9																					
미역	2.5																					
포도액기스	2.1																					
해조칼슘	1																					
꼬시래기	0.5																					
고초균(Bacillus subtilis)	0.5																					
영지버섯균사체(사용부위 : 자실체)	0.1																					
진흙버섯자실체(사용부위 : 자실체)	0.1																					
유산균 [1,000,000,000 cfu/g]	0.1																					
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (고시형)																						
곡류가공품(미강분말)		6																				
곡류가공품(오트밀분말)		4																				
전지분유		3																				
프락토올리고당		2.7																				
식물성크림		2																				
<table border="1"> <tr><td>올리고당</td><td></td></tr> <tr><td>식물성경화유지</td><td></td></tr> <tr><td>제이인산칼륨</td><td></td></tr> <tr><td>카제인</td><td></td></tr> <tr><td>제이인산칼슘</td><td></td></tr> <tr><td>폴리인산칼륨</td><td></td></tr> <tr><td>글리세린지방산에스테르</td><td></td></tr> <tr><td>스테아릴젓산나트륨</td><td></td></tr> </table>			올리고당		식물성경화유지		제이인산칼륨		카제인		제이인산칼슘		폴리인산칼륨		글리세린지방산에스테르		스테아릴젓산나트륨					
올리고당																						
식물성경화유지																						
제이인산칼륨																						
카제인																						
제이인산칼슘																						
폴리인산칼륨																						
글리세린지방산에스테르																						
스테아릴젓산나트륨																						
글루콘산칼슘		1.8																				
비타민미네랄혼합제(비타민미네랄믹스-12)		0.9																				
<table border="1"> <tr><td>제이인산칼슘(38%)</td><td>87.178</td></tr> <tr><td>비타민C(100%)</td><td>11.74</td></tr> <tr><td>니코틴산아미드(95%)</td><td>1.761</td></tr> <tr><td>젓산철(12%)</td><td>1.409</td></tr> <tr><td>산화아연(80%)</td><td>1.01</td></tr> <tr><td>비타민B6염산염(80%)</td><td>0.176</td></tr> <tr><td>비타민B2(100%)</td><td>0.164</td></tr> <tr><td>비타민B1염산염(78%)</td><td>0.141</td></tr> <tr><td>엽산(100%)</td><td>0.047</td></tr> <tr><td>비타민 E 혼합분말</td><td>1.291</td></tr> </table>			제이인산칼슘(38%)	87.178	비타민C(100%)	11.74	니코틴산아미드(95%)	1.761	젓산철(12%)	1.409	산화아연(80%)	1.01	비타민B6염산염(80%)	0.176	비타민B2(100%)	0.164	비타민B1염산염(78%)	0.141	엽산(100%)	0.047	비타민 E 혼합분말	1.291
제이인산칼슘(38%)	87.178																					
비타민C(100%)	11.74																					
니코틴산아미드(95%)	1.761																					
젓산철(12%)	1.409																					
산화아연(80%)	1.01																					
비타민B6염산염(80%)	0.176																					
비타민B2(100%)	0.164																					
비타민B1염산염(78%)	0.141																					
엽산(100%)	0.047																					
비타민 E 혼합분말	1.291																					
<table border="1"> <tr><td>d-α-토코페롤아세테이트</td><td>50</td></tr> <tr><td>덱스트린(말토덱스트린)</td><td>24.5</td></tr> <tr><td>변성전분</td><td>24.5</td></tr> <tr><td>이산화규소</td><td>1</td></tr> </table>			d- α -토코페롤아세테이트	50	덱스트린(말토덱스트린)	24.5	변성전분	24.5	이산화규소	1												
d- α -토코페롤아세테이트	50																					
덱스트린(말토덱스트린)	24.5																					
변성전분	24.5																					
이산화규소	1																					
비타민 A 혼합제		0.082																				
<table border="1"> <tr><td>덱스트린(말토덱스트린)</td><td>47</td></tr> <tr><td>옥수수전분</td><td>20</td></tr> <tr><td>아라비아검</td><td>20</td></tr> <tr><td>비타민A(비타민A아세테이트)</td><td>11.5</td></tr> <tr><td>비타민E</td><td>1.5</td></tr> </table>			덱스트린(말토덱스트린)	47	옥수수전분	20	아라비아검	20	비타민A(비타민A아세테이트)	11.5	비타민E	1.5										
덱스트린(말토덱스트린)	47																					
옥수수전분	20																					
아라비아검	20																					
비타민A(비타민A아세테이트)	11.5																					
비타민E	1.5																					
비타민 D3 혼합분말		0.001																				
<table border="1"> <tr><td>아라비아검</td><td>38</td></tr> <tr><td>설탕</td><td>38</td></tr> <tr><td>옥수수전분</td><td>15.55</td></tr> <tr><td>중쇄중성지방유</td><td>7.5</td></tr> <tr><td>이산화규소</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>비타민D3</td><td>0.25</td></tr> <tr><td>비타민E</td><td>0.2</td></tr> </table>			아라비아검	38	설탕	38	옥수수전분	15.55	중쇄중성지방유	7.5	이산화규소	0.5	비타민D3	0.25	비타민E	0.2						
아라비아검	38																					
설탕	38																					
옥수수전분	15.55																					
중쇄중성지방유	7.5																					
이산화규소	0.5																					
비타민D3	0.25																					
비타민E	0.2																					
L-카르니틴		0.5																				
탈지분유		0.5																				
이눌린		0.5																				
참당귀추출분말		0.5																				
태움용용소금(축염)		0.3																				
유청단백		0.1																				
옥타코사놀		0.1																				
니코틴산아미드		0.1																				
올리브잎분말		0.05																				
대두추출분말(기타가공품)		0.05																				
글루콘산철		0.01																				
비타민C		0.022																				
비타민E		0.008																				
비타민A		0.0009																				
엽산		0.00009																				
비타민D3		0.000001																				
합계	100																					

해피머슬 에디션 (과립) 최종 배합비 구축

원료명	배합비(%)
곡류가공품(미강분말)	49.7
기타발효음료(중양미생물 대사 산물 액상)	13.7

현미	50
정제수	30
다시마	4
파래	3
사과액기스	2.9
미역	2.5
올리고당	2.2
포도액기스	2.1
해조칼슘	1
고초균	0.5
로즈마리엑기스	0.5
두충엑기스	0.5
꼬시래기	0.5
영지버섯균사체(사용부위 : 자실체)	0.1
진흙버섯자실체(사용부위 : 자실체)	0.1
유산균(17종 혼합유산균)	0.1
유산균혼합분말	80
Lactobacillus plantarum(고시형)	11
Lactobacillus acidophilus(고시형)	10
Bifidobacterium animalis ssp. lactis(고시형)	10
Lactococcus lactis(고시형)	10
Lactobacillus reuteri(고시형)	7.5
Streptococcus thermophilus(고시형)	5
Lactobacillus rhamnosus(고시형)	3.75
Lactobacillus paracasei(고시형)	2.5
Bifidobacterium longum(고시형)	1.25
Lactobacillus casei(고시형)	1.25
Lactobacillus bulgaricus(고시형)	1.25
Lactobacillus fermentum(고시형)	1.25
Bifidobacterium bifidum(고시형)	0.5
Bifidobacterium breve(고시형)	0.5
Lactobacillus gasserii(고시형)	0.5
Lactobacillus salivarius(고시형)	0.5
Lactobacillus helveticus(고시형)	0.5
분말결정포도당	18.25
덱스트린	7.25
식물성크림혼합분말	7.25
분말결정포도당	10
덱스트린	5
식물성크림혼합분말	5
물엿	
식물성유지	
카제인나트륨	
제이인산칼륨	
유화제	
정제소금	
이산화규소	
비타민B2	
글리세린지방산에스테르	
폴리덱스트로스	9.6
포도당	
D-솔비톨	
인산	
대두단백	7.5
프락토올리고당	6.8
이눌린	6.6
난소화성말토덱스트린	4.1
다시마	1.4
구연산	0.3
올리브잎추출분말	0.1
알파아밀라아제	0.1
프로타이제	0.1
합계	100

셀큐어 에디션 (액상) 최종 배합비 구축

원료명	배합비율(%)
정제수	49.25
기타발효음료(Dr.셀)	25
현미	50
정제수	30
다시마	4
파래	3
사과액기스	2.9
미역	2.5
올리고당	2.2
포도액기스	2.1
해조칼슘	1
꼬시래기	0.5

로즈마리엑기스	0.5
두충엑기스	0.5
Bacillus subtilis(고초균)	0.5
영지버섯균사체	0.1
진흙버섯자실체	0.1
유산균	0.1
유산균 혼합분말	
80	
Lactobacillus plantarum(고시형)	11
Lactobacillus acidophilus(고시형)	10
Bifidobacterium animalis ssp. lactis(고시형)	10
Lactococcus lactis(고시형)	10
Lactobacillus reuteri(고시형)	7.5
Streptococcus thermophilus(고시형)	5
Lactobacillus rhamnosus(고시형)	3.75
Lactobacillus paracasei(고시형)	2.5
Bifidobacterium longum(고시형)	1.25
Lactobacillus casei(고시형)	1.25
Lactobacillus bulgaricus(고시형)	1.25
Lactobacillus fermentum(고시형)	1.25
Bifidobacterium bifidum(고시형)	0.5
Bifidobacterium breve(고시형)	0.5
Lactobacillus gasseri(고시형)	0.5
Lactobacillus salivarius(고시형)	0.5
Lactobacillus helveticus(고시형)	0.5
분말결정포도당	18.25
덱스트린	7.25
식물성크림혼합분말	7.25
분말결정포도당	10
덱스트린	5
식물성크림 혼합분말	5
물엿	
식물성유지	
카제인나트륨	
제이인산칼륨	
유화제	
정제소금	
이산화규소	
비타민B2	
글리세린지방산에스테르	

효소식품(영지균사체 배양허브 추출물) 13

호장근줄기	40
기타발효음료	34.8
현미	
현미	50
정제수	30
다시마	4
올리고당	3.2
파래	3
사과엑기스	2.9
미역	2.5
포도엑기스	2.1
해조칼슘	1
Bacillus subtilis(고초균)	0.5
꼬시레기	0.5
영지버섯균사체(사용부위:자실체)	0.1
진흙버섯자실체(사용부위:자실체)	0.1
유산균 [1,000,000,000 cfu/g]	0.1
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
알로에잎(사용부위: 노회)	15
겨우살이(사용부위: 잎, 줄기, 가지)	5
가시여지(사용부위: 가지, 잎)	5
영지버섯균사체	0.1
진흙버섯자실체	0.1
매실엑기스	12.5
매실향	0.25
합계	100

● 메디푸드 소재 생물전환에 활용된 균주의 분류학적 분석과 기능적 분석

☞ 생물전환 시험물질의 DNA 라이브러리 제작 및 Shotgun Metagenomic Sequencing 완료함. 시퀀싱 분석 결과는 다음과 같음

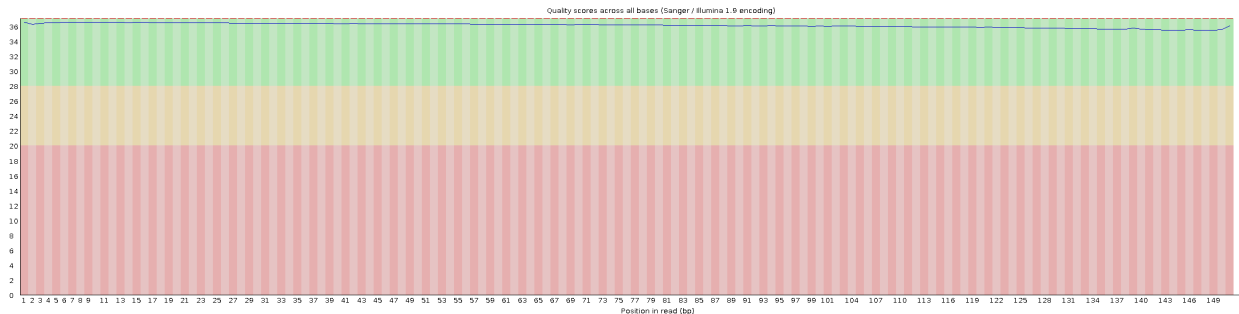
	Sample	Total Yield	Total reads	GC (%)	Q20 (%)	Q30 (%)
Raw Data	JM-microbiome	5,283,431,160	34,857,160	43.37	96.41	99.45
Filtered Data	JM-microbiome	5,021,163,154	33,667,416	43.35	97.52	91.9

결과4. 시퀀싱 데이터 통계

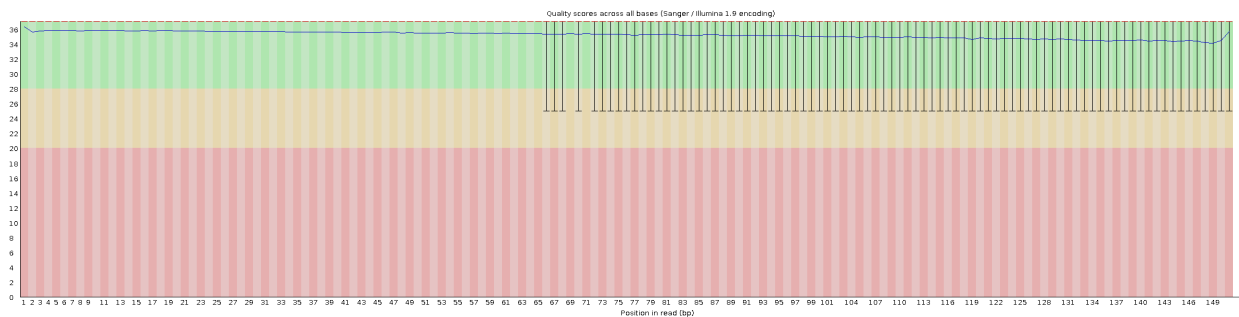
☞ 시퀀싱 결과는 다음과 같이 정리되며 Raw data와 Filtered data에서 Q20와 Q30가 각각 95%

와 90% 이상으로 책정되어 시퀀싱의 높은 품질을 보장함. [Q20 (%): Ratio of bases that have phred quality score(Q-score) of over 20. (99% 정확도)/ Q30 (%): Ratio of bases that have phred quality score(Q-score) of over 30. (99.9% 정확도)]

1) Per base sequence quality of read 1

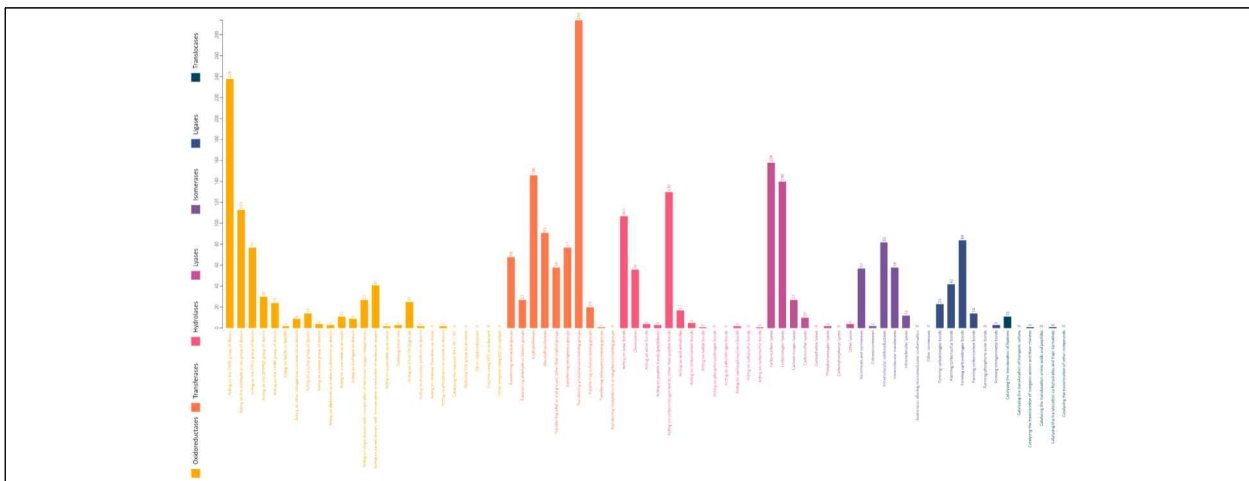


2) Per base sequence quality of read 2



결과5. Filtered data의 base sequence quality, FastQC

- ☞ FastQC로 수행한 filtered data의 base quality 분석 결과 각 cycle의 평균 phred score을 나타내는 파란선이 read의 말단까지 Good quality 영역에 위치하므로 높은 분석 품질을 확인함.
- ☞ 생물전환 시험물질의 pathway 분석을 통해 시퀀싱으로 얻어진 read(짧은 DNA 염기서열)로부터 예측할 수 있는 유전자의 효소작용과 대사경로를 확인함

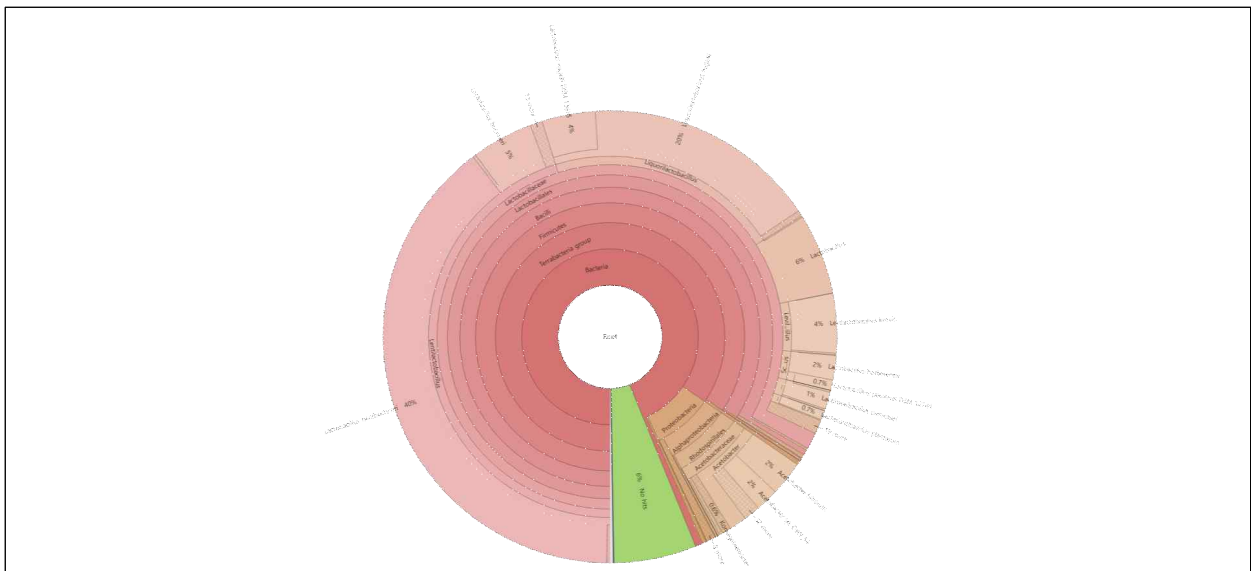


결과6. 시험물질에서 검출된 효소의 기능별 분포

- ☞ Pathway 분석 결과, 전체 68가지 효소기능분류 중 49가지 기능에 대해 효소가 검출된 것을 확인하였음. x축은 효소 분류인 EC1.1부터 EC7.6까지를 나타내며 y축은 검출된 효소의 개수를 나타냄
- ☞ 전이효소 중 transferring phosphorus containing groups(EC 2.7)에 해당하는 효소 294개, Acyltransferases(EC 2.3) 146개, Glycosyltransferases(EC 2.4) 91개 등이 검출됨. 산화환원효소 중 Acting on the CHOH group of donors(EC 1.1)에서 238개, Acting on the aldehyde or

oxo group of donors(EC 1.2) 113개 Acting on the CHCH group of donors(EC 1.3) 77개 등이 검출

- ☞ 가수분해효소 중 Acting on carbonnitrogen bonds, other than peptide bonds(EC 3.5) 130개, Acting on ester bonds(EC 3.1) 107개, Glycosylases(EC 3.2) 56개 등이 검출됨. 이성화효소 중 Carboncarbon lyases(EC 4.1) 158개, Carbonoxygen lyases(EC 4.2) 140개 Carbonnitrogen lyases(EC 4.3) 27개 등이 검출됨.
- ☞ 탈리효소 중 Intramolecular oxidoreductases(EC 5.3) 82개, Intramolecular transferases(EC 5.4) 58개, Racemases and epimerases(EC 5.1) 57개 등이 검출됨. 합성효소 중 Forming carbonnitrogen bonds(EC 6.3) 84개 등이 검출됨.
- ☞ 전체 68가지 효소기능분류 중 49가지 기능에 대해 효소가 검출됨. x축은 EC1.1부터 EC7.6까지를 나타내며 y축은 검출된 효소의 개수를 나타냄.



결과7. Krona 도표로 도식화한 생물전환 물질의 read 기반 taxonomy

- ☞ Read 데이터를 기반으로 taxonomy 분석을 수행하여 생물전환 시험물질에 존재하는 미생물 군총을 조사하였음.
- ☞ Read 기반 taxonomy 분석 결과, No hits 6%를 제외한 94%가 박테리아로 식별됨. 박테리아 중 주요 과는 Lactobacillaceae과(89%)와 Acetobacteraceae과(8%)이며, *Lactobacillus parabuchneri* (40%)와 *Liquorilactobacillus nagelii* (20%)가 우세한 종임을 확인함.

Taxon							Count	Percent (%)	Abundance
Kingdom	Phylum	Class	Order	Family	Genus				
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	13761531	81.75	91.74	
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Acetobacter</i>	1104583	6.56	5.42	
Unclassified						988156	5.87	NA	
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Komagataeibacter</i>	107451	0.64	0.45	
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Pediococcus</i>	36764	0.22	0.28	
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Gluconacetobacter</i>	28262	0.17	0.11	
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	<i>Bacillus</i>	25206	0.15	0.08	
Bacteria	Actinobacteria	Actinobacteria	Streptomycetales	Streptomycetaceae	<i>Streptomyces</i>	8458	0.05	0.02	
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	<i>Pseudomonas</i>	8147	0.05	0.02	
Bacteria	Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	7582	0.05	NA	
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Gluconobacter</i>	7516	0.05	0.04	
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Pseudomonadales	Moraxellaceae	<i>Acinetobacter</i>	6509	0.04	0.03	
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Leuconostocaceae	<i>Oenococcus</i>	6455	0.04	0.05	
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Erwiniaceae	<i>Pantoea</i>	6002	0.04	0.02	
Bacteria	Bacteroidetes	Flavobacteriia	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	<i>Flavobacterium</i>	5203	0.03	0.02	
Bacteria	Proteobacteria	Betaproteobacteria	Rhodocyclales	Azonexaceae	<i>Dechloromonas</i>	5190	0.03	0.02	

결과8. Read 기반 taxonomy 상위 15개 박테리아 속의 분포

- ☞ Read 기반 taxonomy의 속 분류를 기준으로 상위 15개 속의 abundance는 다음과 같다.

Lactobacillus 속(81.75%)와 *Acetobacter*속(6.56%)이 우세한 속이었으며 *Komagataeibacter*속, *Pediococcus*속, *Gluconacetobacter*속, *bacillus*속 등 다수의 속이 1% 미만으로 식별됨.

Taxon							Count	Percent (%)	Abundance
Kingdom	Phylum	Class	Order	Family	Genus	Species			
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	6679560	39.68	43.80
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus nagelii</i>	3439976	20.44	22.89
Unclassified							988156	5.87	NA
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus buchneri</i>	774819	4.60	5.08
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	718802	4.27	4.66
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Acetobacter</i>	<i>Acetobacter fabarum</i>	415449	2.47	2.28
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus harbinensis</i>	301758	1.79	1.62
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Acetobacter</i>	<i>Acetobacter sp. DsW_54</i>	276706	1.64	1.71
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>	229144	1.36	1.28
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus perolens</i>	124700	0.74	0.63
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	113421	0.67	0.58
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Acetobacter</i>	<i>Acetobacter okinawensis</i>	87720	0.52	0.50
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	<i>Komagataeibacter</i>	<i>Komagataeibacter hansenii</i>	59073	0.35	0.27
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus rossiae</i>	58306	0.35	0.34
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus vini</i>	35240	0.21	0.26
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus kefirii</i>	32841	0.20	0.24

결과9. Read 기반 taxonomy 상위 15개 박테리아 종의 분포

- ☞ Read 기반 taxonomy의 종 분류를 기준으로 상위 15개 종의 abundance는 다음과 같다. *Lactobacillus parabuchneri* (39.68%), *Lactobacillus nagelii* (20.44%)가 전체 종의 약 60%를 차지하여 가장 우세한 것을 확인함.
- ☞ 생물전환 시험물질의 유전체 서열을 구축하고 Contig 기반 데이터 분석 수행을 위해 De novo assembly를 통해 Read를 contig로 assemble하였음.

Sample	Total Reads	Mapped Reads	Coverage (%)	Ins. Size (Std.)
JM-microbiome	33,667,418	32,657,341 (97.00%)	98.68	405.21(91.80)

· Coverage (%): The percentage of mapped sited
 · Ins. Size (Std.): The average and standard deviation of length for paired and mapped reads

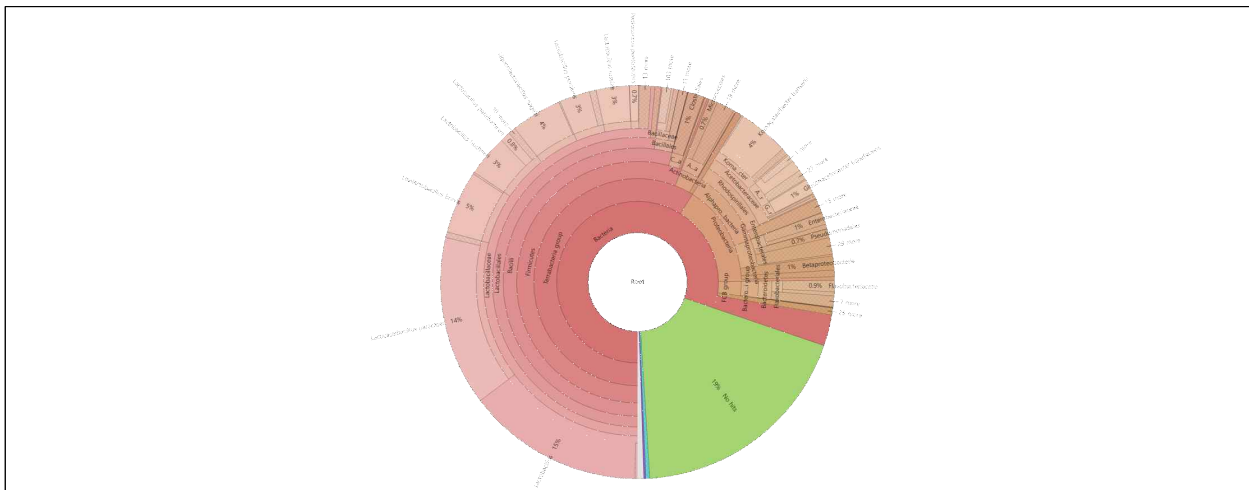
결과10. 유전체의 alignment 통계 데이터

Sample	Total Reads	Mapped Reads	Coverage (%)	Ins. Size (Std.)
JM-microbiome	33,667,418	32,657,341 (97.00%)	98.68	405.21(91.80)

· Coverage (%): The percentage of mapped sited
 · Ins. Size (Std.): The average and standard deviation of length for paired and mapped reads

결과11. Assembly 통계 데이터

- ☞ Contig assemble에 참여한 read의 통계 데이터는 다음과 같다. 전체 read 중 맵핑된 read는 97%이고 coverage는 98.68% 이므로 assembly 품질이 좋음을 확인함.



결과12. Krona 도표로 도식화한 생물전환 물질의 contig 기반 taxonomy

- ☞ Contig 데이터를 기반으로 taxonomy 분석을 수행하여 생물전환 시험물질에 존재하는 미생물 균종을 조사하였음.
- ☞ Contig 기반 taxonomy 분석 결과, 80%가 박테리아로 식별됨. 박테리아 중 주요 과는 Lactobacillaceae과(51%)와 Acetobacteraceae과(9%)로 Read 기반 taxonomy 분석 결과와 동일함. 하지만 속, 종 분류 수준에서 read 기반 데이터보다 세분류된 박테리아 군집을 확인함.

Taxon						Count	Percent (%)	Abundance
Kingdom	Phylum	Class	Order	Family	Genus			
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	22943	50.29	90.98
Unclassified						8563	18.77	NA
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Komagataeibacter	2276	4.99	0.29
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Acetobacter	1122	2.46	6.13
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Gluconacetobacter	587	1.29	0.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus	473	1.04	0.16
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Pediococcus	359	0.79	0.58
Bacteria	Actinobacteria	Actinobacteria	Streptomycetales	Streptomycetaceae	Streptomyces	229	0.50	0.02
Bacteria	Proteobacteria	Betaproteobacteria	Rhodocyclales	Azonexaceae	Dechloromonas	197	0.43	0.02
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Salmonella	193	0.42	0.02
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Pseudomonas	173	0.38	0.01
Bacteria	Bacteroidetes	Flavobacteriia	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	Flavobacterium	168	0.37	0.02
Bacteria	Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium	158	0.35	0.02
Bacteria	Actinobacteria	Actinobacteria	Micrococcales	Micrococcaceae	Arthrobacter	155	0.34	0.01
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Pseudomonadales	Moraxellaceae	Acinetobacter	132	0.29	0.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Paenibacillaceae	Paenibacillus	114	0.25	0.01
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Vibrionales	Vibrionaceae	Vibrio	94	0.21	0.01
Bacteria	Bacteroidetes	Flavobacteriia	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	Chryseobacterium	89	0.20	0.01
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Streptococcaceae	Streptococcus	73	0.16	0.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Enterococcaceae	Enterococcus	72	0.16	0.05
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia	72	0.16	0.01

결과13. Contig 기반 taxonomy 상위 20개 박테리아 속의 분포

Taxon							Count	Percent (%)	Abundance
Kingdom	Phylum	Class	Order	Family	Genus	Species			
Unclassified							8563	18.77	NA
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus		6617	14.50	2.45
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus paracasei	6356	13.93	2.06
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus brevis	2360	5.17	5.62
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus nagelii	1896	4.16	23.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus buchneri	1551	3.40	4.99
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus rossiae	1234	2.70	0.36
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus perolens	1144	2.51	0.67
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Acetobacter	Acetobacter okinawensis	693	1.52	0.71
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Gluconacetobacter	Gluconacetobacter liquefaciens	564	1.24	0.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus parabuchneri	384	0.84	44.43
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Pediococcus	Pediococcus pentosaceus	334	0.73	0.17
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus plantarum	256	0.56	1.33
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus harbinensis	253	0.55	1.67
Bacteria	Proteobacteria	Betaproteobacteria	Rhodocyclales	Azonexaceae	Dechloromonas	Dechloromonas sp. H13	197	0.43	0.02
Bacteria	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Salmonella	Salmonella sp. zj-h16	169	0.37	0.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus diolivorans	168	0.37	0.02
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Lactobacillus casei	119	0.26	0.09
Bacteria	Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Acetobacter	Acetobacter fabarum	89	0.20	3.04
Bacteria	Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus	Bacillus cereus	80	0.18	0.01

결과14. Contig 기반 taxonomy 상위 20개 박테리아 속의 분포

- ☞ Contig 기반 taxonomy의 속 분류를 기준으로 상위 20개 속의 abundance는 위와 같음
- ☞ 생물전환 시험물질의 유전체 서열로부터 예측할 수 있는 유전자의 기능을 규명하기 위해 functional annotation을 진행하였음.
- ☞ 시험물질의 유전체 서열로부터 예측한 총 단백질 수는 50,902개였으며 이중 35,978개가 EggNOG의 Database와 일치하였음. 예측된 단백질의 functional annotation 결과는 아래와 같

EggNOG	Description	Count	Ratio(%)
S	Function unknown	10012	26.05
K	Transcription	3016	7.85
G	Carbohydrate transport and metabolism	2925	7.61
E	Amino acid transport and metabolism	2675	6.96
L	Replication, recombination and repair	2381	6.20
J	Translation, ribosomal structure and biogenesis	2257	5.87
P	Inorganic ion transport and metabolism	1863	4.85
M	Cell wall/membrane/envelope biogenesis	1800	4.68
C	Energy production and conversion	1746	4.54
O	Posttranslational modification, protein turnover, chaperones	1295	3.37
F	Nucleotide transport and metabolism	1272	3.31
U	Intracellular trafficking, secretion, and vesicular transport	1212	3.15
H	Coenzyme transport and metabolism	1150	2.99
T	Signal transduction mechanisms	1079	2.81
I	Lipid transport and metabolism	945	2.46
V	Defense mechanisms	709	1.84
D	Cell cycle control, cell division, chromosome partitioning	629	1.64
Q	Secondary metabolites biosynthesis, transport and catabolism	547	1.42
A	RNA processing and modification	328	0.85
N	Cell motility	290	0.75
Z	Cytoskeleton	144	0.37
B	Chromatin structure and dynamics	109	0.28
Y	Nuclear structure	36	0.09
W	Extracellular structures	14	0.04
R	General function prediction only	0	0.00

결과12. 예측된 단백질의 EggNOG functional category 분석 결과

● 생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화

- ☞ 메디푸드 소재의 대량 가공 기술을 최적화하기 위해 용매, 온도, 압력, 물리화학적 방법을 활용하여 지표 물질인 emodin을 최대한 추출할 수 있는 기술 탐색
- ☞ 용매에 따른 최적 추출 및 농축 조건 확립: 기본적인 증류수, 에탄올, 메탄올 및 기타 용매들을 사용하여 추출 및 농축 과정을 거쳐 emodin을 지표 물질로 하여 최적의 emodin 수율 확보. 용매 사용량 배수 정립
- ☞ 온도 및 압력에 따른 최적 추출 조건 확립: 저온추출 (25℃ ~ 45℃), 중온추출 (50℃ ~ 60℃), 고온추출 (80℃ ~ 100℃) 조건으로 각각 shaking water bath를 이용하여 24시간 추출. 실험에 사용된 추출물을 감압 농축하여 emodin을 지표 물질로 수율 평가
- ☞ 화학적 및 물리적 처리에 의한 최적 유용 성분 추출법 확립: 화학적 처리는 pH환경을 pH4, pH7, pH10으로 조절하였고, 물리적 처리는 초고압추출기를 이용하여 시료를 초고압 처리 (2,500psi, 15min), 각각의 추출물의 emodin 함유량을 측정하여 유용성분 추출법을 확립

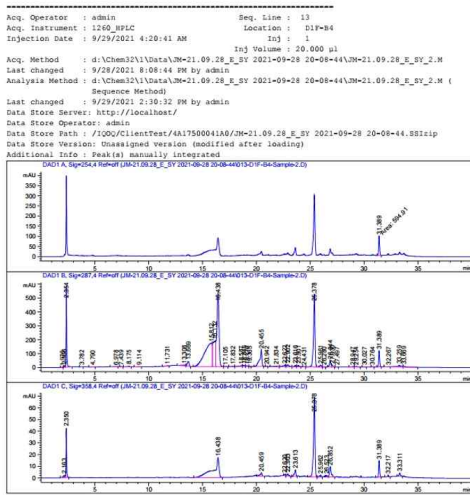
● 생물전환 가공기술 표준화

- ☞ 호장근 60kg에 물 1.2톤 100℃에서 추출 후 10일 동안 생물전환 3회 진행



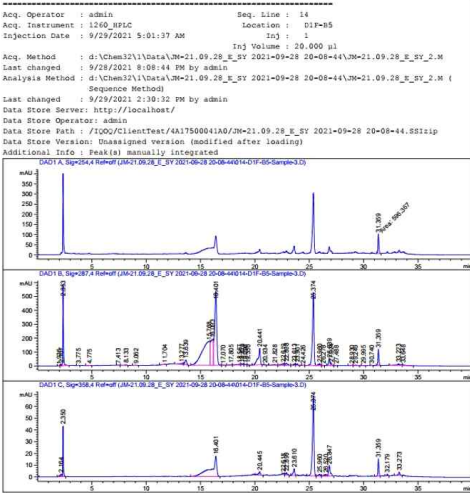
3회 대량 생산 진행 후 에모딘 측정

호장근 추출물 New 1 batch



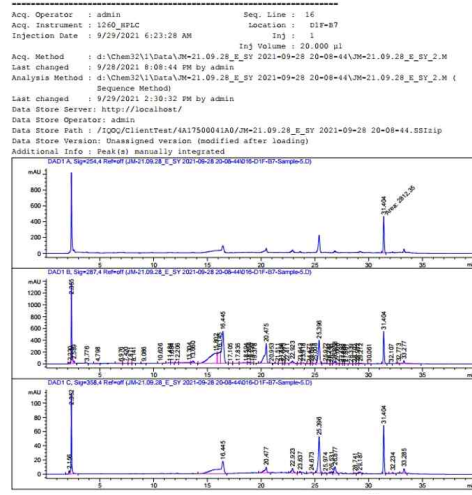
31.4min, Emodin peak area; 594.91
5.354 %
 (Emodin 2.958 µg / 10 µl)

호장근 추출물 New 2 batch



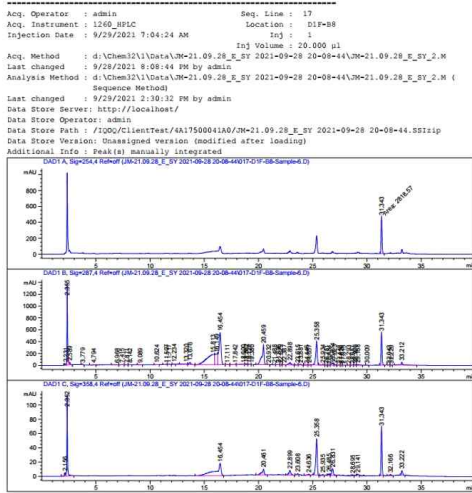
31.4min, Emodin peak area; 596.367
5.3 %
 (Emodin 2.966 µg / 10 µl)

호장근 배양물 New 1 batch



31.4min, Emodin peak area; 2812.35
29.181 %
 (Emodin 15.402 µg / 10 µl)

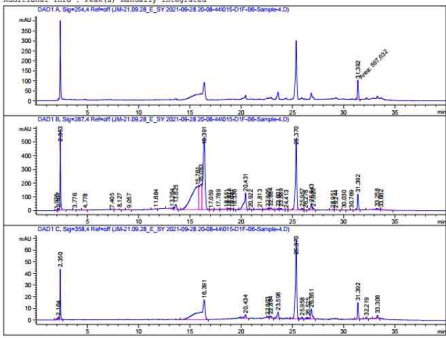
호장근 배양물 New 2 batch



31.4min, Emodin peak area; 2818.57
29.985 %
 (Emodin 15.436 µg / 10 µl)

호장근 배양물 New 3 batch

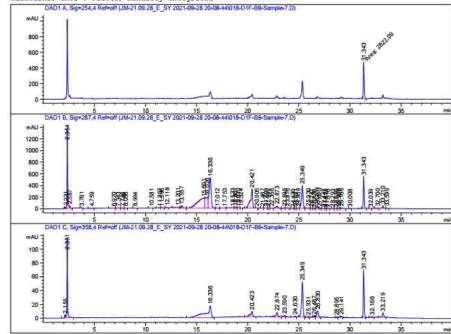
Acq. Operator : admin Seq. Line : 15
 Acq. Instrument : 1260_HPLC Location : DIP-B6
 Injection Date : 9/29/2021 5:42:32 AM Inj : 1
 Inj Volume : 20.000 µl
 Acq. Method : d:\Chem321\data\2021-09-28_20-08-44\2021-09-28_E_V_2.M
 Last changed : 9/28/2021 8:08:44 PM by admin
 Analysis Method : d:\Chem321\data\2021-09-28_20-08-44\2021-09-28_E_V_2.M (Sequence Method)
 Last changed : 9/29/2021 2:30:32 PM by admin
 Data Store Server: http://localhost/
 Data Store Operator: admin
 Data Store Path : f:\00\ClientTest\617500041A0\2021-09-28_20-08-44.SS1ip
 Data Store Version: Unassigned version (modified after loading)
 Additional Info : Peak(s) manually integrated



31.4min, Emodin peak area; 597.632
5.185 %
 (Emodin 2.973 µg / 10 µl)

호장근 배양물 New 3 batch

Acq. Operator : admin Seq. Line : 18
 Acq. Instrument : 1260_HPLC Location : DIP-B9
 Injection Date : 9/29/2021 7:45:19 AM Inj : 1
 Inj Volume : 20.000 µl
 Acq. Method : d:\Chem321\data\2021-09-28_20-08-44\2021-09-28_E_V_2.M
 Last changed : 9/28/2021 8:08:44 PM by admin
 Analysis Method : d:\Chem321\data\2021-09-28_20-08-44\2021-09-28_E_V_2.M (Sequence Method)
 Last changed : 9/29/2021 2:30:32 PM by admin
 Data Store Server: http://localhost/
 Data Store Operator: admin
 Data Store Path : f:\00\ClientTest\617500041A0\2021-09-28_20-08-44.SS1ip
 Data Store Version: Unassigned version (modified after loading)
 Additional Info : Peak(s) manually integrated



31.4min, Emodin peak area; 2822.09
30.522 %
 (Emodin 15.456 µg / 10 µl)


결과13. 양산 3회 진행 후 에모딘 함유량 측정

	1 batch	2 batch	3 batch
추출후 에모딘 함유량	5.354%	5.3%	5.185%
생물전환 후 에모딘 함유량	29.181%	29.958%	30.522%

☞ 3회 대량 생산에 대한 에모딘 함유량 측정 결과 3 batch의 오차 범위가 1% 이하로 표준화가 성공적으로 진행됨

- 표준화 샘플 테스트
- (주)제이준코스메틱, 제이온, 주 판매처로부터 관능 및 소비자 기호도 검사 및 제품 스펙 구축

<p>시제품 배합비 구축</p>	<p>영양성분 규격 분석</p>	<p>완제품의 기준 규격 설정</p>	<p>안트라퀴논계화합물 함유량 분석</p>

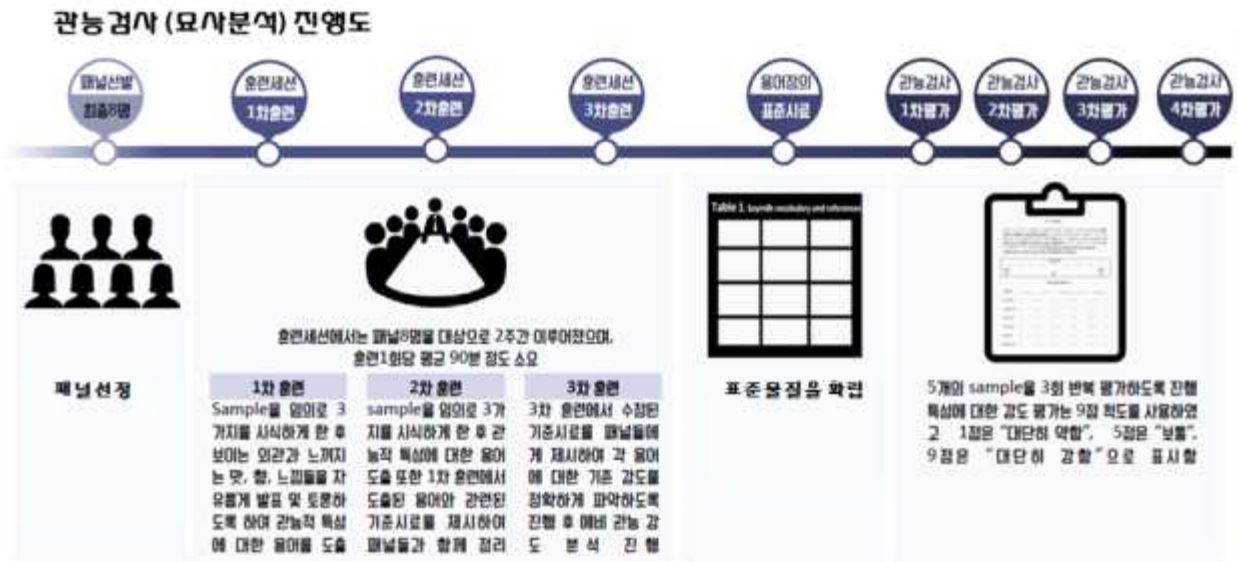
제품명	디플에디션 해피루트
구성	40g x 30포
식품의유형	환자용 식품
컨셉	해피루트의 후속 제품으로써 기존의 에모딘과 사과박의 우르솔릭산을 추가하여 암 악액질 개선을 목표로함. 마카추출분말, L-아르기닌, 아미노믹스 등 기력에 도움이 되는 부원료를 추가함.
유통기한	제조일로부터 24개월
제품 디자인	
제품형태	사각 박스, 파우치 디자인
사이즈	박스 10.5cm*10cm*17.3cm 파우치 10cm*17cm
용도용법	1일 1~2회, 1회 1포(40g)을 물이나 두유에 타서 섭취한다
성상	고유의 색과 향, 맛을 가지고 있으며 이미, 이취가 없는 연한 백색의 분말
원재료명	말토덱스트린, 유청단백, 죽염, 결정과당, 분리대두단백, 옥타코사놀, 비타민 미네랄 혼합분말 (퓨라갈, 비타민c, 비타민e혼합분말, 글루콘산아연, 푸마르산제일철, 니코틴산아미드, 비타민b6염산염, 비타민b1염산염, 비타민a 아세테이트 분말, 비타민b2, 엽산), 전지분유, 효소식품 {영지버섯사체 배양 허브추출물 : 알로에잎, 호장근줄기, 겨우살이, 유당분말, 기타발효음료 (중양미생물 대사산물 액상 : 다시마, 미역, 꼬시래기, 파래, 포도엑기스, 사과 엑기스, 영지버섯균사체, 진흙버섯자실체, 고초균(<i>Bacillus subtilis</i>), 현미, 올리고당, 해조칼슘, 정제수, 유산균)}, 효소식품 (중양미생물 대사산물 곡물 분말 : 곡류가공품, 덱스트린, 과당, 글썽질분말, 다시마분말, 기타발효음료), 글루콘산칼슘, L-카르니틴, 비타민A, 비타민C, 비타민D3, 비타민E, 엽산, 글루콘산철, 니코틴산아미드, 마카추출분말, L-아르기닌, 아미노믹스, JM사과박배양ex {사과박추출분말, 영지버섯균사체, 진흙버섯자실체, 고초균(<i>Bacillus subtilis</i>), 유산균, 올리고당, 다시마, 미역} 대두함유

제품명	셀큐어 에디션
구성	500ml
식품의유형	기타발효음료
컨셉	저작활동이 불편한 암환자들이 편하게 먹을 수 있는 액상 제품으로써 중양미생물의 오랜 발효의 산물인 중양미생물대사산물 베이스로 에모딘과 사과박을 포함 하여 면역과 암 악액질 개선을 목표로함
유통기한	제조일로부터 24개월
제품 디자인	
제품형태	500ml 라벨 디자인
사이즈	라벨 가로 20cm/세로11cm
용도용법	1일 1~3회, 1회 30ml 씩 음용
성상	연갈색의 액체
원재료명	효소식품(영지균사체배양허브추출물; 알로에잎, 호장근줄기, 겨우살이, 가시여지, 유당분말, 기타발효음료), 기타발효음료(다시마, 미역, 꼬시래기, 파래, 포도엑기스, 사과엑기스, 영지버섯균사체, 진흙버섯자실체, 고초균(<i>Bacillus subtilis</i>)(고시형), 현미, 올리고당, 해조칼슘, 정제수, 로즈마리엑기스, 두충엑기스, 유산균), 매실향, 매실농축액, 정제수, JM사과박배양ex {사과박추출분말, 영지버섯균사체, 진흙버섯자실체, 고초균(<i>Bacillus subtilis</i>), 유산균, 올리고당, 다시마, 미역, 포도엑기스, 현미}

제품명	해피머슬 에디션
구성	5g x 30포
식품의유형	효소식품
컨셉	암환자들이 간편하게 먹을 수 있는 과립 제품으로써 근솔실 예방을 기능을 가지고 있는 에모딘의 함량을 높여 암 악액질 개선 뿐만 아니라 근육에 도움이 되는 제품을 목표로함
유통기한	제조일로부터 24개월
제품 디자인	
제품형태	사각 박스, 파우치 디자인
사이즈	박스 9.5cm*6.5cm*13cm 스틱 2.4cm*13cm
용도용법	1일 2~3회, 1회 5(1포)씩 섭취한다.
성상	갈색의 과립
원재료명	배아현미(국산), 곡류가공품(미강(국산)), 대두, 메밀, 포도농축액(국산), 다시마, 톳, 올리브잎추출분말, 오렌지농축액, 양배추, 삼채, 사과농축액, 아밀라아제, 프로테아제, 리파아제, 옥타코사놀, 대두단백, L-아르기닌 JM사과배양ex {사과박추출말, 영지버섯균사체, 진흙버섯자실체, 고초균(<i>Bacillus subtilis</i>), 유산균, 올리고당, 다시마, 미역} 대두, 메밀 함유

● **암 약액질 개선용 맞춤형 메디푸드의 관능검사 및 소비자 기호평가**

- ☞ 메디푸드의 관능검사는 전문패널을 이용한 묘사분석을 통하여 실시하며 시중의 메디푸드와 비교 분석할 예정임
- ☞ 전문패널을 이용한 구체적인 관능검사 (묘사분석)의 진행은 아래와 같음



- ☞ 소비자 기호도 검사는 비 훈련된 국내거주 내국인 소비자(100명)를 대상으로 맛, 향미, 질감, 색상 등의 전반적인 기호도를 평가할 예정임

● **암약액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화, 마케팅 전략 수립 및 사업화**

● **암약액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화**

- ☞ 과립, 분말, 액상 여러 제형으로 제품화를 성공함
- ☞ 즉시 생산 가능 인력, 설비, 품질 관리 시스템 구축
- ☞ 현재 본사 제품이 생산되는 설비 및 생산라인 보완 및 증축

● **암약액질 개선용 맞춤형 메디푸드 마케팅 전략 수립 및 사업화**

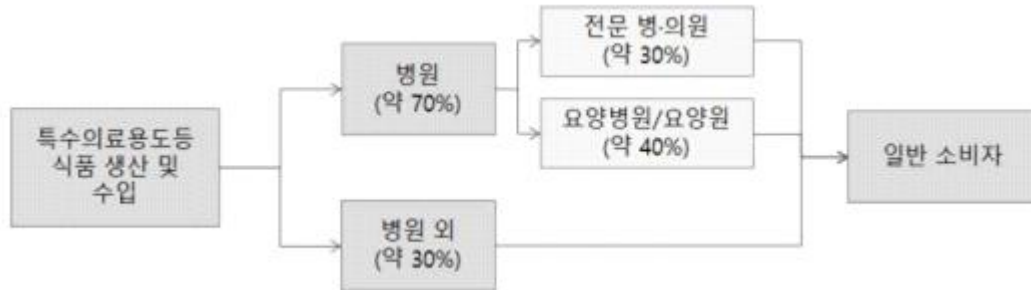
- ☞ 기존의 시제품 ‘해피루트’를 기술적·산업적으로 진보시킨 제품이라는 의미에서 제품명을 ‘디플레이션 해피루트’로 정함
- ☞ 맛있고, 영양분이 풍부하며, 소화기관이 약한 고령자나 환자도 잘 흡수할 수 있으며, 지방축적 및 단백질 축적을 촉진할 수 있는 물질을 포함
- ☞ 에모딘과 우르솔산에 의한 암 약액질 개선 작용 및 암 치료 시 낮은 콜레스테롤 식이의 항암 효과 극대화
- ☞ 분말에만 치중하지 않고 액상, 과립 등 여러 제형의 제품을 출시 하여 여러 고객층의 니즈를 충족하고자함
- ☞ 암에 극한되지 않고 여러 가지 기능성 부원료를 추가하여 근 손실 예방, 근육에 도움이 되도록 제품화함
- ☞ 에모딘에 의한 암 세포 성장 감소 및 약액질로 사망하는 20%의 암환자의 생존률을 높임으로서 고비용의 표적항암제의 사용은 줄이고, 효능은 높임으로서 최종적으로 환자의 의료비 부담을 줄이고, 평균생존율은 높이는 것임

● **시장 구조 현황**

- ☞ 현재 특수의료용도식품의 유통구조는 병원이 약 70%로 가장 높았으며, 그 외에 인터넷, 약국

등으로 30%가 유통되는 것을 확인

- ☞ 병원으로 유통된 특수의료용도식품의 30%는 전문병원에 납품되며, 나머지 40%는 노인 환자 등이 장기간 입원한 요양병원으로 납품됨
- ☞ 병원에는 중증 환자들의 균형적인 영양 관리를 위해 경구용 제품이 주로 판매되며, 경구용 제품은 퇴원 후 건강관리를 위한 환자들이 주로 인터넷에서 구매하는 경향을 보임



특수의료용도식품 유통 구조

• 주요 고객군

- ☞ 본 비즈니스 모델의 수익을 위한 수익 모델은 제품 및 서비스 판매형과 거래 수수료형으로 분류
- ☞ 이에 따른 주요 고객군은 아래와 같음
 - 일반 소비자 (일반 환자) 및 기존 식품 혹은 기능식품 판매처
 - 병원, 약국, 요양원, 요양병원, 대형 의료 검진 기관 등
 - 국내외 전문 판매사 직접 납품 혹은 OEM



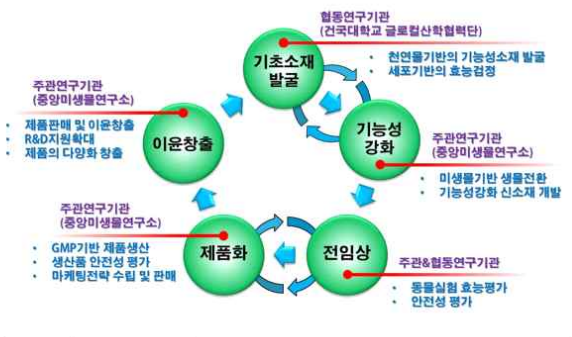
○ (주)마이크로DNA랩스

- ☞ 높은 성장세를 보이고 있는 TM 시장에 진출
- ☞ 기존의 다이어트 제품 판매 경험과 축적된 TM DB를 통해 판로 개척
- ☞ 제조, 유통, 판매 라인의 일원화를 통한 가격경쟁력 확보
- ☞ 유전자 분석을 통해 유전자 이상에 의한 발암 유전자를 확인하고, 예방하기 위해 결핍된 요소를 보충할 수 있는 맞춤형 제품 추천
- ☞ 암환자 맞춤형 제품 추천
- ☞ 암환자 데이터베이스를 구축하여 향후 제품 추천에 활용

붙임 1 연구개발계획서 서식(자유응도과제)

연구 개발 계획서
[교부가치적특개발사업]

과제공고번호	2016190177						
보안등급	일반(○), 보안(□)						
과제장르	기초(□), 응용(□), 개발(○)						
과제명	표적항암제 효능개선 달콤할 교부가치 특수의료용도식품 개발 Development of high value added medical food that improving targeted anticancer effect						
주관연구기관	중앙미생물연구소	사업자등록번호	317-01-24135				
성명	임우중	직급(직위)	대표				
전화번호	043-269-3133	E-mail	yw@8088naver.com				
팩스번호	010-3434-3880	팩스번호	043-272-9167				
과제책임(책임번호)	10192399						
총연구기간	2016. 6. - 2019. 6. (36개월)						
달래면연구기간	2016. 6. - 2017. 6. (36개월)						
연구개발비 원상 (단위: 원화)							
년도	생부출연금 (A)	연구비 (B)	소계 E=(C+D)	합계 F=(A+B+D)			
1차년도	200,000	7,000	63,000	270,000			
2차년도	200,000	7,000	63,000	270,000			
3차년도	200,000	7,000	63,000	270,000			
합계	600,000	21,000	189,000	810,000			
협력기관	기관명	책임자 성명	서명(직위)	전화번호	팩스번호	E-mail	과학기술인 등록번호
(협동연구기관, 협력연구기관, 참여기업)	중앙미생물 연구소	임우중	대표	043-269- 3133	043-272- 9167	yw@8088 naver.com	10192399
	중앙대학교 글로벌 산학협력단	김재홍	교수	043-840- 3557	043-840- 3616	jkim@kku. ac.kr	10132546
협력기업	미래기술 중소기업(1)계, 중견기업(1)계, 대기업(1)계	성명	임우중	직급(직위)	대표		
	실무담당자	전화번호	043-269-3133	E-mail	yw@8088naver.com		
관련법령 및 규정과 모든 계약서 등을 갖추어 연구개발계획서를 작성해 주십시오. 신청서와 신청서 기재내용이 일치하는지를 확인하고, 허위·과장·과소 기재 등 연구개발계획서를 제출합니다. 아울러 동 연구개발계획서상의 기재 내용이 사실임을 확인하여, 만약 사실이 아닌 경우 신청 취소, 협약 계약 등이 불이행도 감수하겠습니다.							
2016년 05월 09일							
주관연구책임자 : 임 우 중							
주관연구기관장 : 임 우 중							
동림축산식품부 장관·동림수산식품기술기획평가원장 귀하							



1차년도	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	암 환자 전용 특수의료용도식품 기능성 향상을 위한 신소재 발굴 및 가공기술 최적화
	협동연구기관 (한국대학교글로벌)	표적항암제 효능개선을 위한 신소재 발굴
2차년도	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	암 환자 전용 특수의료용도식품 기능성 강화를 위한 생물전환 적용 기술개발
	협동연구기관 (한국대학교글로벌)	표적항암제 효능개선 신소재의 효능평가
3차년도	주관연구기관 (중앙미생물연구소)	암 환자 전용 특수의료용도식품의 완제품 개발 및 사업화
	협동연구기관 (한국대학교글로벌)	기능성소재의 적용범위 확대 근거 및 작용기전 확립

☞ 암 발병과 비타민 대사, 지방 및 탄수화물 대사 능력을 유전적으로 확인하고, 제품을 통해 암 또는 기타 질병으로 인한 약액질을 예방 및 개선할 수 있음

중앙미생물 DNA LABS

- 소비자 맞춤형 제품 추천
- 유전자 데이터베이스 구축

← 소비자 피드백 제공

중앙미생물연구소

[한국대학교 글로벌캠퍼스] [중앙미생물DNA연구소] [에버비오]

중앙미생물 DNA LABS

- 중앙미생물연구소와 오랜 연구 끝에 국내 유망 개선 기능성 원료 개발 성공
- 다수의 특허 출원 및 등록
- 액티루트, 에버비오 비유통시100 등 제품으로 출시하여 매출 성장

중앙미생물 DNA LABS

- 높은 성장세를 보이는 TM 시장에 진출
- 유전자 분석을 통해 유전적으로 결핍된 요소를 보충할 수 있는 맞춤형 제품 판매

EVERBIO

- 2018년 설립된 벤처기업으로 작년 10억 이상의 매출 달성
- 식품, 코스메틱, 바이오, 제약 분야 성장성 높은 동종업종 수석상 모두 산업 내에서 높은 명성을 얻을
- 환자용 식품 개발을 비롯해 100만대용

유전자분석 예시

☞ 근육 위축 질환과 비타민 및 에너지 대사, 지방 및 탄수화물 대사 능력을 유전적으로 확인

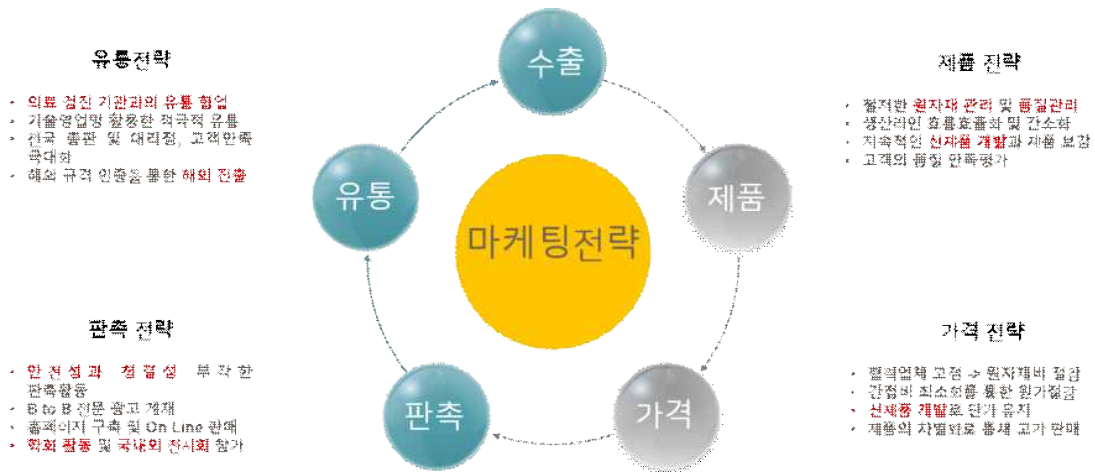
☞ 제품을 통해 기저질환 등으로 인한 합병증 및 질병을 예방하고, 개선할 수 있음.

• 비즈니스 모델의 수익창출 방안

☞ 본 주관 기관의 특수의료용도식품 해피루트는 이미 특수의료용도식품 내 환자용 특수 영양식으로서 2019년 허가를 취득해 있는 상태이며 다음과 같은 추진 전략 및 계획을 통해 사업을 진행

- 신제품의 마케팅 기획, 기술 자문 및 제품 기획 (제품명, 패키징, 디자인 등)을 위한 컨설팅
- 마케팅을 위한 지속적 고객 모니터링을 통해 제품 및 디자인개발로 고객 만족도 높임
- 표적항암제 맞춤형 특수의료용도식품 또는 단순 영양공급이 아닌 기능성 2세대 특수의료용도식품 시장의 개척과 우위 선점

주판매처	- 직영 판매망을 이용한 일반 소비자 (환자), 요양원, 요양병원, 약국 - OEM 방식의 판매사, 대형 의료 검진 기관 혹은 대형 종합병원
판매경로	- 제조사 -> 총판 -> 대리점 -> 일반 환자 - 제조사 -> 총판 -> 요양원 및 요양병원 -> 일반 환자 - 제조사 -> 판매사 -> 판매사 대리점 -> 일반 환자 - 제조사 -> 온라인 -> 일반 환자 - 제조사 -> 약국 -> 일반 환자 - 제조사 -> 대형 종합병원 -> 일반 환자
기타	- 국외 판매사로의 수출 - 국내 요양원 및 병원과 링크되어 있는 국외 요양원 및 병원



구분	구체적인 내용
형태/규모	<ul style="list-style-type: none"> ○ 상용화 형태: 암 약액질 제어 기능을 가진 맞춤형 특수의료용도식품 ○ 수요처: 직영 판매망을 이용한 일반소비자(환자), 요양원 및 요양병원, 대형 종합병원, 국외 판매사로의 수출, 현재 본사 제품이 유통되고 있는 기존라인 및 신규 라인 유통 ○ 예상 단가: 소비자 및 환자들의 지출을 고려하고 예상 원가를 고려하여 약 30,000원 ~ 40,000원 (셋트 당) 출고가 예상 ○ 개발 투입 인력 및 기간: 개발 투입 인력 약 10명, 즉시 생산 가동 인력 20명, 개발 기간 약 24개월 (2020년~2021년)

- ☞ 본 연구를 통해 개발되는 특수의료용도식품의 식대보험 적용을 통해 입원 환자들에 저렴한 가격에 제공할 수 있음
- ☞ 외래 환자들은 자사와 연계된 인터넷 홈페이지와 업체를 통해 쉽게 접할 수 있도록 적용 예정

● **호장근배양엑스의 안전성 검증 및 전임상 DEXA 평가 (동물모델) (변경사항)**

• 호장근배양엑스의 안트라퀴논계화합물 함유량 분석 결과

- ☞ 주원료와 시제품 제형 3종의 안트라퀴논계화합물 함유량을 분석하였고 분석결과, 참고사항으로서 식품공전에 표기된 무수바바로인으로서 30mg 이하[(알로에)를 식품원료 사용시 안트라퀴논계화합물 함유량]로 기준치 하회하여 안전성을 확인

제 E0202111007 호
문서번호 W029-2021-0490

참고용 시험성적서

본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 결과물 관리법」에 따른 것이 아닙니다.

제출처	해피로트플러스	제출일자	2021-11-17
입력처	한국기능식품연구원	입력 일자	2021-11-17
주 소	충청북도 청주시 흥덕구 문충로 136, 3층 319, 319A, 319B (충청남도, 세종특별자치시)	검사번호	2021-11-17
시험목적	질량분석	검사방법	20201112014

제출처가 위와 같이 기재된 시험결과를 결과는 다음과 같습니다.
시험 - 검사 방법명 : 2021-11-17
시험 - 검사 방법명 : 시험법
시험결과물 - 검사명 : 질량분석

시험 항목	시험 결과	시험 결과비율
안트라퀴논-계통물질(당수)에피안트라퀴논(당수)에피안트라퀴논	0.0000주	0.0000%

2021년 11월 17일
한국기능식품연구원

제 E0202111006 호
문서번호 W029-2021-0491

참고용 시험성적서

본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 결과물 관리법」에 따른 것이 아닙니다.

제출처	디플레이션해피루트	제출일자	2021-11-16
입력처	한국기능식품연구원	입력 일자	2021-11-16
주 소	충청북도 청주시 흥덕구 문충로 136, 3층 319, 319A, 319B (충청남도, 세종특별자치시)	검사번호	2021-11-16
시험목적	질량분석	검사방법	20201112014

제출처가 위와 같이 기재된 시험결과를 결과는 다음과 같습니다.
시험 - 검사 방법명 : 2021-11-17
시험 - 검사 방법명 : 시험법
시험결과물 - 검사명 : 질량분석

시험 항목	시험 결과	시험 결과비율
안트라퀴논-계통물질(당수)에피안트라퀴논(당수)에피안트라퀴논	0.0000주	0.0000%

2021년 11월 17일
한국기능식품연구원

호장근배양엑스(해피루트플러스), 디플레이션해피루트(분말제형)

제 E0202111005 호
문서번호 W029-2021-0492

참고용 시험성적서

본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 결과물 관리법」에 따른 것이 아닙니다.

제출처	해피머슬에디션	제출일자	2021-11-16
입력처	한국기능식품연구원	입력 일자	2021-11-16
주 소	충청북도 청주시 흥덕구 문충로 136, 3층 319, 319A, 319B (충청남도, 세종특별자치시)	검사번호	2021-11-16
시험목적	질량분석	검사방법	20201112014

제출처가 위와 같이 기재된 시험결과를 결과는 다음과 같습니다.
시험 - 검사 방법명 : 2021-11-17
시험 - 검사 방법명 : 시험법
시험결과물 - 검사명 : 질량분석

시험 항목	시험 결과	시험 결과비율
안트라퀴논-계통물질(당수)에피안트라퀴논(당수)에피안트라퀴논	0.0000주	0.0000%

2021년 11월 17일
한국기능식품연구원

제 E0202111005 호
문서번호 W029-2021-0493

참고용 시험성적서

본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 결과물 관리법」에 따른 것이 아닙니다.

제출처	셀큐어에디션	제출일자	2021-11-16
입력처	한국기능식품연구원	입력 일자	2021-11-16
주 소	충청북도 청주시 흥덕구 문충로 136, 3층 319, 319A, 319B (충청남도, 세종특별자치시)	검사번호	2021-11-16
시험목적	질량분석	검사방법	20201112014

제출처가 위와 같이 기재된 시험결과를 결과는 다음과 같습니다.
시험 - 검사 방법명 : 2021-11-17
시험 - 검사 방법명 : 시험법
시험결과물 - 검사명 : 질량분석

시험 항목	시험 결과	시험 결과비율
안트라퀴논-계통물질(당수)에피안트라퀴논(당수)에피안트라퀴논	0.0000주	0.0000%

2021년 11월 17일
한국기능식품연구원

해피머슬에디션(과립제형), 셀큐어에디션(액상제형)

결과14. 호장근의 독성 성분인 안트라퀴논 함유량 분석 시험성적서

• 호장근배양엑스(해피루트플러스)의 안전성 검증 및 전임상 PK 평가 (동물모델)

(1) 호장근배양엑스(해피루트플러스)의 안전성 확인 (Bioavailability)

- 일반독성(GLP)

- 해피루트플러스(호장근A)의 단회 경구투여 독성시험(GLP)

: 설치류(랫드, 마우스) 및 비설치류(개, 영장류)에서 시험물질을 단회투여시 개략적인 치사량(ALD, Approximate Lethal Dose)을 확인하는 데 목적이 있다.

이 시험을 통하여 과량투여시의 일반증상, 체중, 부검에서의 장기영향 등 급성적인 영향의 평가가 가능하며, 반복투여 독성 시험 등 다른 시험의 가장 기초적인 데이터를 제공

1) 결과 요약

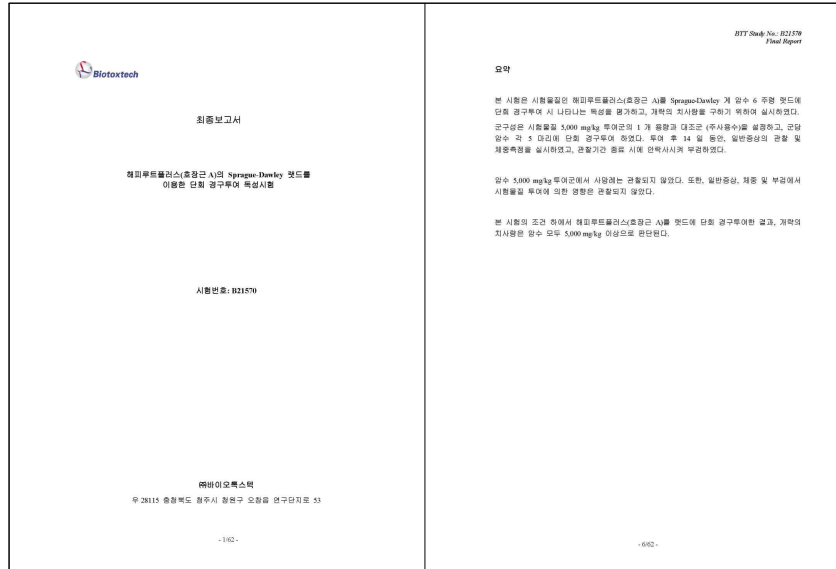
본 시험은 시험물질인 해피루트플러스(호장근 A)를 Sprague-Dawley 계 암수 6 주령 랫드에 단회 경구투여 시 나타나는 독성을 평가하고, 개략의 치사량을 구하기 위하여 실시하였다.

군구성은 시험물질 5,000 mg/kg 투여군의 1 개 용량과 대조군 (주사용수)을 설정하고, 군당 암수 각 5 마리에 단회 경구투여 하였다.

투여 후 14 일 동안, 일반증상의 관찰 및 체중측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였다. 암수 5,000 mg/kg 투여군에서 사망례는 관찰되지 않았다.

또한, 일반증상, 체중 및 부검에서 시험물질 투여에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

본 시험의 조건 하에서 해피루트플러스(호장근 A)를 랫드에 단회 경구투여한 결과, 개략의 치사량은 암수 모두 5,000 mg/kg 이상으로 판단된다.



결과15. 경구투여 독성시험 결과 최종보고서

- 유전독성 (GLP)

- 해피루트플러스(호장근A)의 염색체이상시험(GLP)

: 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험 (In vitro Chromosome Aberration Assay) 배양된 포유동물 세포 내에 염색체의 구조적 이상을 유발하는 물질을 확인하는 시험으로 구조적이상은 염색체 이상 또는 염색분체 이상으로 크게 나누어진다.

또한, 배수성의 증가는 수적이상을 유도하는 잠재성을 화학물질이 갖고 있다는 것을 제시할 수 있다. 일반적으로 CHL(Chinese Hamster Lung) 및 CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포를 이용하여 시험을 수행하며 포유류 돌연변이원과 발암원의 가능성을 검사하는데 사용

1) 결과요약

시험물질 해피루트플러스(호장근A)의 염색체이상 유발성을 포유류 배양세포주 (Chinese Hamster Lung (CHL/IU) cell line)를 이용하여 검토하였다.

본시험의 용량을 설정하기 위하여, 5,000 µg/mL를 최고용량으로 하고, 이하 용량은 공비 2를 적용하여, 2,500, 1,250, 625, 313, 156, 78.1, 39.1 및 19.5 µg/mL로 용량설정시험을 실시한 결과, 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화 비존재하에서 세포독성이 관찰되었다.

세포증식을 50% 이상 (약 55%) 억제하는 용량을 산출한 결과, 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하에서 각각 2,500 µg/mL 및 1,250 µg/mL, 연속처리법의 대사활성화비존재하의 625 µg/mL에서 관찰되었다.

시험물질에 의한 침전은 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화 비존재하의 78.1 µg/mL 이상의 용량에서 관찰되었다.


용량설정시험의 결과에 따라서, 본시험의 용량은 아래와 같이 설정하였다. 또한, 음성대조군 및 양성대조군을 설정하였다.

계열	S9 mix	본시험의 용량 (µg/mL)
단시간처리법	-/+	78.1, 39.1, 19.5, 9.77
연속처리법	-	78.1, 39.1, 19.5, 9.77

본시험의 결과, 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화비존재하의 염색체이상을 가진 세포의 출현빈도는 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 확인되지 않았다.

각 처리계열의 양성대조군에서는 구조이상을 가진 세포의 출현빈도는 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 증가가 확인되었다.

이상의 결과로부터, 본 시험 조건 하에서 시험물질인 해피루트플러스(호장근A)는 염색체이상을 유발하지 않는 것으로 판단된다.

 <p>최종보고서</p> <p>해피루트플러스(호장근A)의 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험</p> <p>시험번호: B21472</p> <p>연방이오텍스텍</p> <p>우28115 충청북도 충주시 중앙구 오창읍 연구단지로 53</p> <p>- 144 -</p>	<p style="text-align: right;">BTT Study No.: B21472 Final Report</p> <p>요약</p> <p>시험물질 해피루트플러스(호장근A)의 염색체이상 유발성을 포유류 배양세포주 (Chinese Hamster Lung (CHL) cell line)를 이용하여 검토하였다.</p> <p>본시험의 용량별 살생하기 위하여, 5,000 µg/mL를 최고용량으로 하고, 이하 용량은 공비 2를 적용하여, 2,500, 1,250, 625, 313, 156, 78.1, 39.1 및 19.5 µg/mL로 용량별시험을 실시한 결과, 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화 비존재하에서 염색체이상의 관찰되었다. 염색체이상율 50% 이상 (약 50%)에 해당하는 관찰을 산출한 결과, 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하에서 각각 2,500 µg/mL 및 1,250 µg/mL, 연속처리법의 대사활성화비존재하의 625 µg/mL에서 관찰되었다. 시험물질에 의한 염색체 이상은 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화 비존재하의 78.1 µg/mL 이상의 용량에서 관찰되었다.</p> <p>용량별시험의 결과에 따라서, 본시험의 용량은 아래와 같이 설정하였다. 또한, 음성대조군 및 양성대조군을 설정하였다.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>계열</th> <th>SP min</th> <th>본시험의 용량 (µg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>단시간처리법</td> <td>-</td> <td>78.1, 39.1, 19.5, 9.77</td> </tr> <tr> <td>연속처리법</td> <td>-</td> <td>78.1, 39.1, 19.5, 9.77</td> </tr> </tbody> </table> <p>본시험의 결과, 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화비존재하의 염색체이상율, 가진 세포의 출현빈도는 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 증가가 확인되지 않았다.</p> <p>각 처리계열의 양성대조군에서는 구조이상율 가진 세포의 출현빈도는 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 증가가 확인되었다.</p> <p>이상의 결과로부터, 본 시험 조건 하에서 시험물질인 해피루트플러스(호장근A)는 염색체이상을 유발하지 않는 것으로 판단된다.</p> <p style="text-align: right;">- 144 -</p>	계열	SP min	본시험의 용량 (µg/mL)	단시간처리법	-	78.1, 39.1, 19.5, 9.77	연속처리법	-	78.1, 39.1, 19.5, 9.77
계열	SP min	본시험의 용량 (µg/mL)								
단시간처리법	-	78.1, 39.1, 19.5, 9.77								
연속처리법	-	78.1, 39.1, 19.5, 9.77								

결과16. 염색체 이상시험 결과 최종보고서

- 해피루트플러스(호장근A)의 소핵시험(GLP)

: 설치류를 이용한 소핵시험(In vivo Micronucleus Assay) - 설치류를 이용한 In vivo 소핵시험은 골수 또는 말초혈액세포에서 채취되는 적혈구의 분석을 통해 시험물질에 의해 유발되는 적아세포의 염색체 혹은 유사 분열기관에 대한 손상을 검출하는 시험법으로 체내의 물질대사, 약물동태 등을 고려하여 검색할 수 있는 시험법이다. 일반적으로 마우스 또는 랫드를 이용하여 시험을 수행

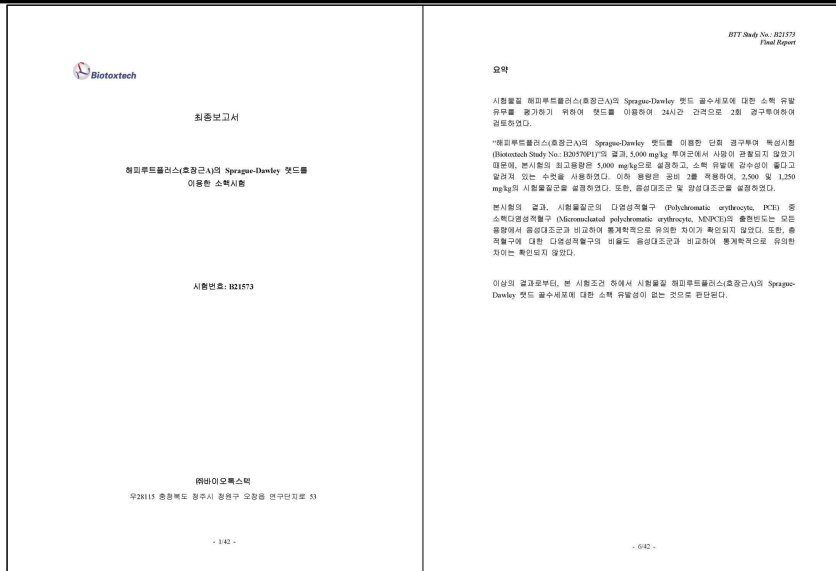
1) 결과요약

시험물질 해피루트플러스(호장근A)의 Sprague-Dawley 랫드 골수세포에 대한 소핵 유발 유무를 평가하기 위하여 랫드를 이용하여 24시간 간격으로 2회 경구투여하여 검토하였다.

“해피루트플러스(호장근A)의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험 (Biototech Study No.: B20570P1)”의 결과, 5,000 mg/kg 투여군에서 사망이 관찰되지 않았기 때문에, 본시험의 최고용량은 5,000 mg/kg으로 설정하고, 소핵 유발에 감수성이 좋다고 알려져 있는 수컷을 사용하였다. 이하 용량은 공비 2를 적용하여, 2,500 및 1,250 mg/kg의 시험물질군을 설정하였다.

또한, 음성대조군 및 양성대조군을 설정하였다. 본시험의 결과, 시험물질군의 다염성적혈구 (Polychromatic erythrocyte, PCE) 중 소핵다염성적혈구 (Micronucleated polychromatic erythrocyte, MNPCE)의 출현빈도는 모든 용량에서 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 확인되지 않았다. 또한, 총 적혈구에 대한 다염성적혈구의 비율도 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

이상의 결과로부터, 본 시험조건 하에서 시험물질 해피루트플러스(호장근A)의 Sprague-Dawley 랫드 골수세포에 대한 소핵 유발성이 없는 것으로 판단된다.



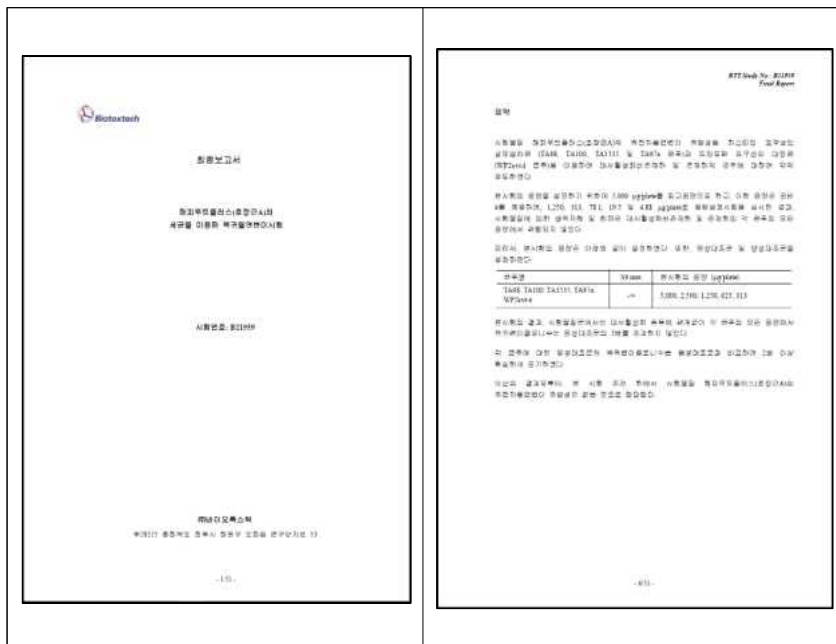
결과17. 소핵시험 결과 최종보고서

- 해피루트플러스(호장근A)의 복귀돌연변이시험(GLP)

: 세균을 이용한 복귀 돌연변이시험(Bacterial Reverse mutation Assay) - 복귀돌연변이 시험은 히스티딘 생합성 효소계를 조절하는 DNA상의 다른 위치에 Base-pair substitution type으로 변형된 균주 (TA100, TA1535, WP2uvrA, WP2uvrA(pkM101) 등) 와 frame-shift type으로 변형된 균주 (TA98, TA1537, TA1538 등)를 이용하여 각각 히스티딘 및 트립토판 요구성 균주로 되돌아가는 복귀변이원을 검색하는 방법이다. 신속하고 간단한 방법으로써 유전독성의 가장 기본적인 평가방법

1) 결과요약

본 시험의 결과, 시험물질군에서는 대사활성화 유무에 관계없이 각 균주의 모든 용량에서 복귀변이콜로니수는 음성대조군의 2배를 초과하지 않았다. 각 균주에 대한 양성대조군의 복귀변이콜로니수는 음성대조군과 비교하여 2배 이상 확실하게 증가하였다. 이상의 결과로부터, 본 시험 조건 하에서 시험물질 해피루트플러스(호장근A)의 유전자돌연변이유발성은 없는 것으로 판단된다.



결과18. 복귀돌연변이시험 결과 최종보고서

(2) 최종개발 시제품 2종 제형의 안전성 확인 (Bioavailability)

- 디플에디션해피루트(분말제형)의 단회 경구투여 독성시험(GLP)

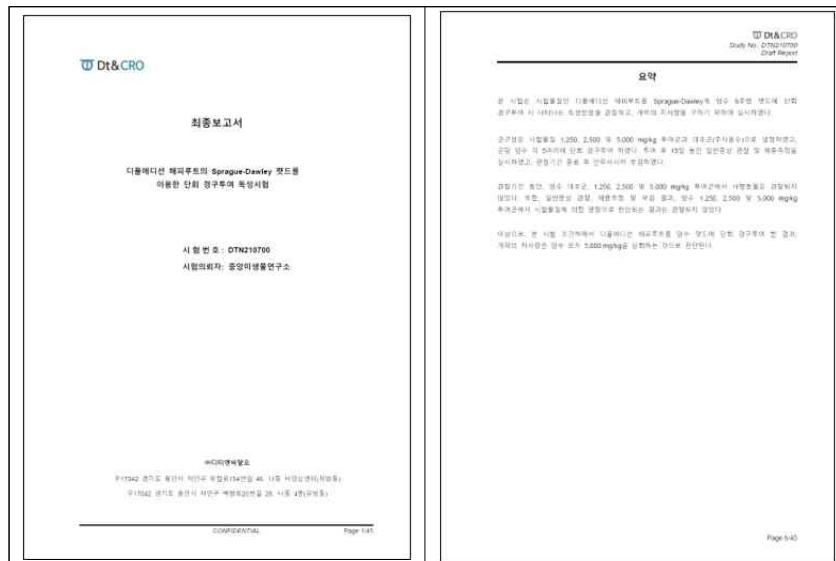
1) 결과요약

본 시험은 시험물질인 디플에디션 해피루트를 Sprague-Dawley계 암수 6주령 랫드에 단회 경구투여 시 나타나는 독성반응을 관찰하고, 개략의 치사량을 구하기 위하여 실시하였다.

군구성은 시험물질 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여군과 대조군(주사용수)으로 설정하였고, 군당 암수 각 5마리에 단회 경구투여 하였다.

투여 후 15일 동안 일반증상 관찰 및 체중측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 후 안락사시켜 부검하였다. 관찰기간 동안, 암수 대조군, 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여군에서 사망동물은 관찰되지 않았다. 또한, 일반증상 관찰, 체중측정 및 부검 결과, 암수 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여군에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 결과는 관찰되지 않았다.

이상으로, 본 시험 조건하에서 디플에디션 해피루트를 암수 랫드에 단회 경구투여 한 결과, 개략의 치사량은 암수 모두 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단된다.



결과19. 경구투여 독성시험 결과 최종보고서

- 셸큐어에디션(액상제형)의 단회 경구투여 독성시험(GLP)

1) 결과요약

본 시험은 시험물질인 셸큐어 에디션을 Sprague-Dawley계 암수 6주령 랫드에 단회 경구투여 시 나타나는 독성반응을 관찰하고, 개략의 치사량을 구하기 위하여 실시하였다.

군구성은 시험물질 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여군과 대조군(주사용수)으로 설정하였고, 군당 암수 각 5마리에 단회 경구투여 하였다.

투여 후 15일 동안 일반증상 관찰 및 체중측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 후 안락사시켜 부검하였다. 관찰기간 동안, 암수 대조군, 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여군에서 사망동물은 관찰되지 않았다.

또한, 일반증상 관찰, 체중측정 및 부검 결과, 암수 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여군에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 결과는 관찰되지 않았다.

이상으로, 본 시험 조건하에서 셸큐어 에디션을 암수 랫드에 단회 경구투여 한 결과, 개략의 치사량은 암수 모두 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단된다.



결과20. 경구투여 독성시험 결과 최종보고서

● 농식품 연구성과 후속 연구를 추가적으로 수행

- ☞ 본 과제 수행개시 현재, 에모딘이 건강기능식품공전 또는 식품공전 상에 식품원료 및 지표성분으로 등재되어 있지 않으므로 기능성 원료로의 등재를 위한 별도의 연구수행을 필요로 한다고 봄, 사전에 에모딘의 독성시험 결과 안전성이 확인된 만큼 본 연구과제 수행 후 연구성과를 기반으로 기능성 인정에 관한 시험계획을 수립

본 연구: 맞춤형혁신식품기술개발사업

최종목표	중장기 계획	분자표적 발굴/검증	선도물질 발굴/효능검증	선도물질 작용기전	시제품개발	전임상평가	임상시험 허가승인	임상시험
암 약액질 맞춤형 메디푸드	~ 2020	▶ 실행연구						
	~ 2022		▶ 맞춤형혁신식품기술개발사업					
	후속연구						▶ 후속연구	

후속연구: 식품기술개발사업

연차별 세부 목표	임상시험 허가승인	임상시험	기능성인증	제품군 다양화 [기능성식품 & 메디푸드]
암 약액질 개선 임상시험 허가	▶ 1차년도			
암 약액질 환자 대상 임상시험 진행		▶ 2~3차년도		
기능성인증 및 제품군 다양화			▶ 4~5차년도	

- ☞ 본 과제를 통해 개발된 농식품 분야 기술은 사업화 및 후속연구 진행을 위해 농식품기술개발 관련 사업을 통해 유효물질 및 제품을 이용한 임상시험 허가 승인 획득 후 임상시험을 수행하여 기능성을 인증받아 약액질 개선용 메디푸드 제품군 다양화 및 안정적인 사업화 모델을 구축할 예정
- ☞ 후속연구로서 바이오연구데이터검증 지원사업을 2021년 4월에 수주하였고, 과학벨트 기업후속성장지원사업을 2021년 5월에 수주하였으며 추가적으로 호장근배양엑스 및 시제품 제형에 대해 안전성 검증을 완료하였음.
- ☞ 또한, 후속연구 예산을 바탕으로 GLP인증 위탁시험기관 (주)우정바이오에 의뢰하여 메디푸드 주원료의 이중이식 모델 구축 및 DEXA분석 등을 수행하였음.

● 호장근배양엑스(해피루트플러스)의 전임상 DEXA 평가 (동물모델) (변경사항)

가. 시험분석을 위한 위탁시험 개요

- 폐암세포 이종이식 동물모델에서 호장근배양엑스(해피루트플러스)의 악액질 개선 효능 검증

(1) 시험일정

일	월	화	수	목	금	토
9월 26일	9월 27일	9월 28일	9월 29일	9월 30일	10월 1일	10월 2일
10월 3일	10월 4일	10월 5일	10월 6일	10월 7일	10월 8일	10월 15일
10월 30일	11월 1일	11월 9일	11월 10일	11월 11일	11월 12일	11월 13일
11월 14일	11월 15일	11월 16일	11월 17일	11월 18일	11월 19일	11월 20일
	실험동물 등반이송 사료칭고 이용가능여 부 미리 확인			cell 도각	동물반입(40주)	암세포 주입
	군분리 및 DEXA 촬영			종양 측정		
		종양, BW측정 사료 측정(급이전)	사료 측정		종양, BW측정 사료 측정	
11월 21일	11월 22일	11월 23일	11월 24일	11월 25일	11월 26일	11월 27일
				특수사료급이 (1주)		
	사료 측정	종양, BW측정	사료 측정		종양, BW측정 사료 측정	
11월 28일	11월 29일	11월 30일	12월 1일	12월 2일	12월 3일	12월 4일
				특수사료급이 (2주)		
	사료 측정	종양, BW측정	사료 측정		종양, BW측정 사료 측정	
12월 5일	12월 6일	12월 7일	12월 8일	12월 9일	12월 10일	12월 11일
				특수사료급이 (3주)		
	사료 측정	종양, BW측정	사료 측정		종양, BW측정 사료 측정	
12월 12일	12월 13일	12월 14일	12월 15일	12월 16일	12월 17일	12월 18일
				특수사료급이 (4주)		
	사료 측정	종양, BW측정	사료 측정		종양, BW측정 사료 측정	
12월 19일	12월 20일	12월 21일	12월 22일	12월 23일	12월 24일	12월 25일
				특수사료급이 (5주)		
	사료 측정	종양, BW측정	사료 측정		종양, BW측정 사료 측정	
12월 26일	12월 27일	12월 28일				
		DEXA 촬영				
	사료 측정	부검일				

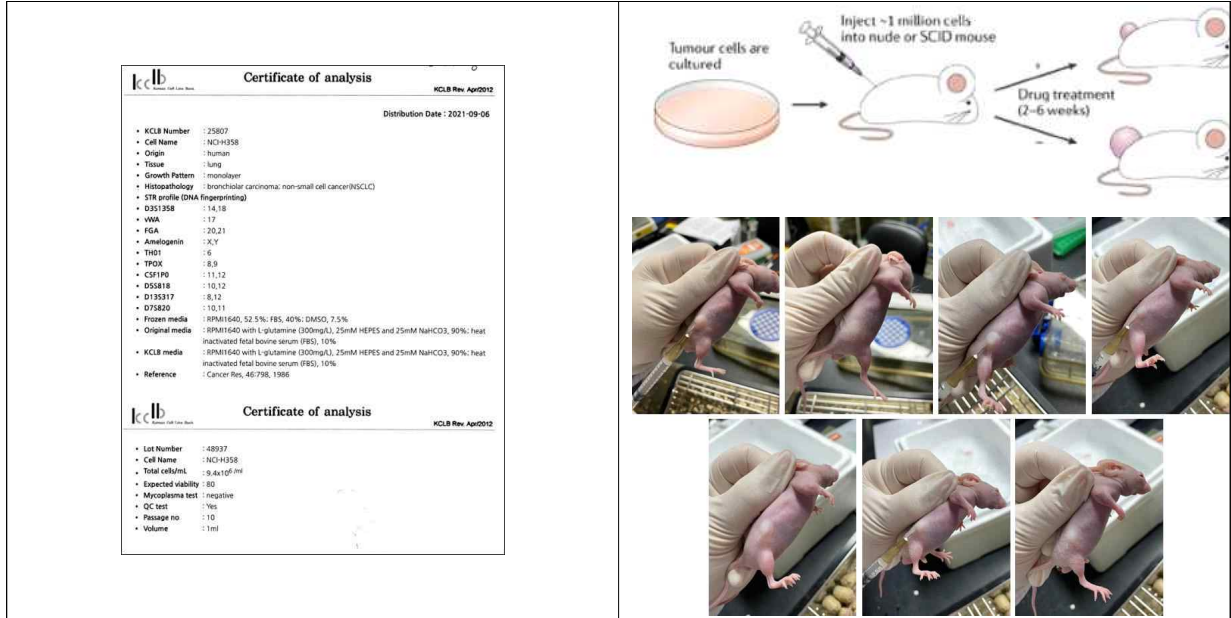
(2) 효능평가시험방법

- 1) balb/c-nude, male, 5주령, 44두 반입후일간 순화
- 2) 투여 후 매일 사망여부, 일반증상, 특이증상 (저체온증, 활동저하, 마비, 발작)을 관찰하고 빈 사 또는 사망동물 발견시시험의뢰자에게 즉시 보고
- 3) cellinjection: G3,4 마우스 20두에 오른쪽 옆구리에 세포주를 이식하여 종양 크기가 평균 100mm³~ 150mm³정도 되면 군 간 평균이 비슷하도록 군분리를 진행
- 4) DEXA촬영: 군분리후 시험물질 투여 전 그리고 6주후 총 2회 DEXA촬영진행
- 5) 특수사료급이: G3,4의 종양크기별 군 분리 후 6주간 특수사료 급이
- 6) 사료섭취량, BW측정: 군 분리일, 약물투여 시작일로부터 6주간, 주 2회, 총 12회 측정하여 기록, 사료측정시 마다 새로운 사료로 재급이
- 7) 종양측정: 약물투여 시작일로부터 6주간, 주 2 회, 총 12 회 캘리퍼를 이용하여 측정
- 8) 부검: 종양 적출 후 무게를 측정하며 기록하고 사진 촬영을 진행한다. 종양은 0.9 % 생리식염수로 세척해서 물기를 제거하고, 반으로 나눠 LN2 동결 및 4 % PFA에고정한다.

나. 암세포 이종이식 모델시험 결과

- 폐암세포 이종이식 동물모델에서 호장근배양엑스(해피루트플러스)의 악액질 개선 효능 검증

(1) 암세포배양 제공 상태 및 이종이식 모델 구축 경과

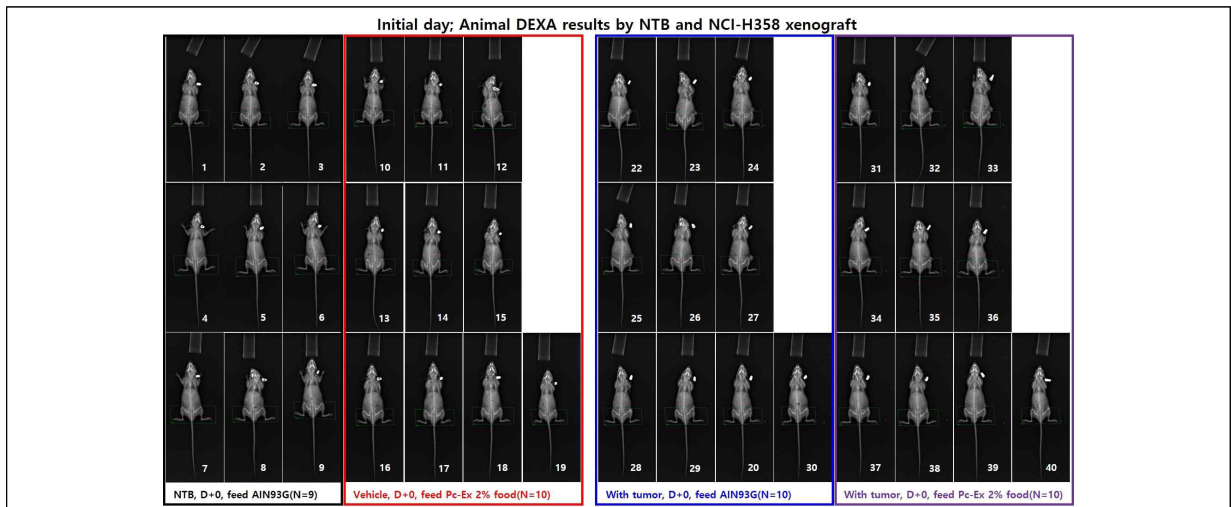


(2) 후보물질 투여 전 후, DEXA(이중에너지엑스선계측법) 측정 진행결과

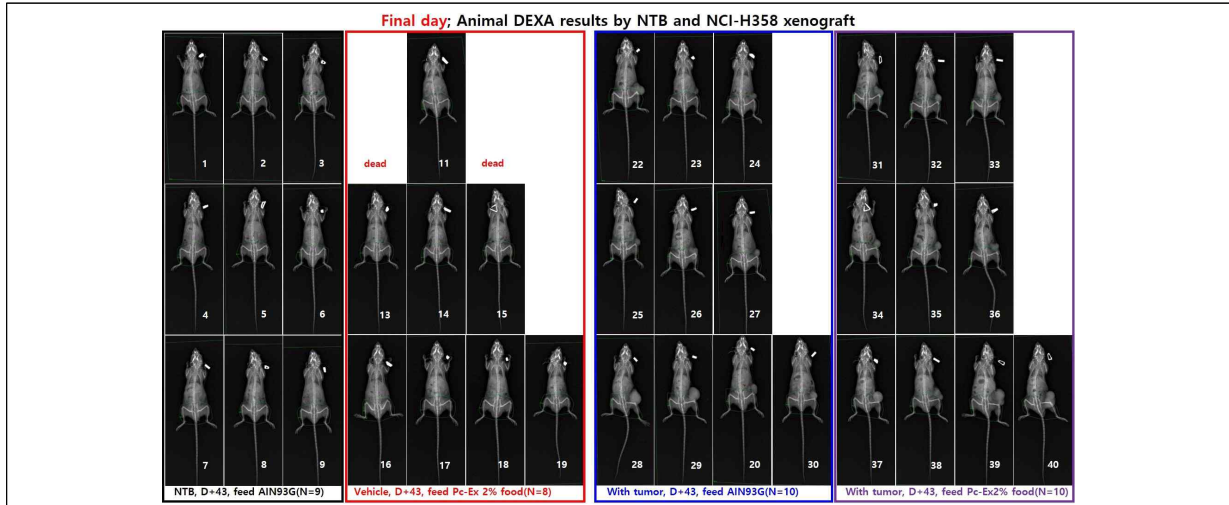
1) 촬영 진행



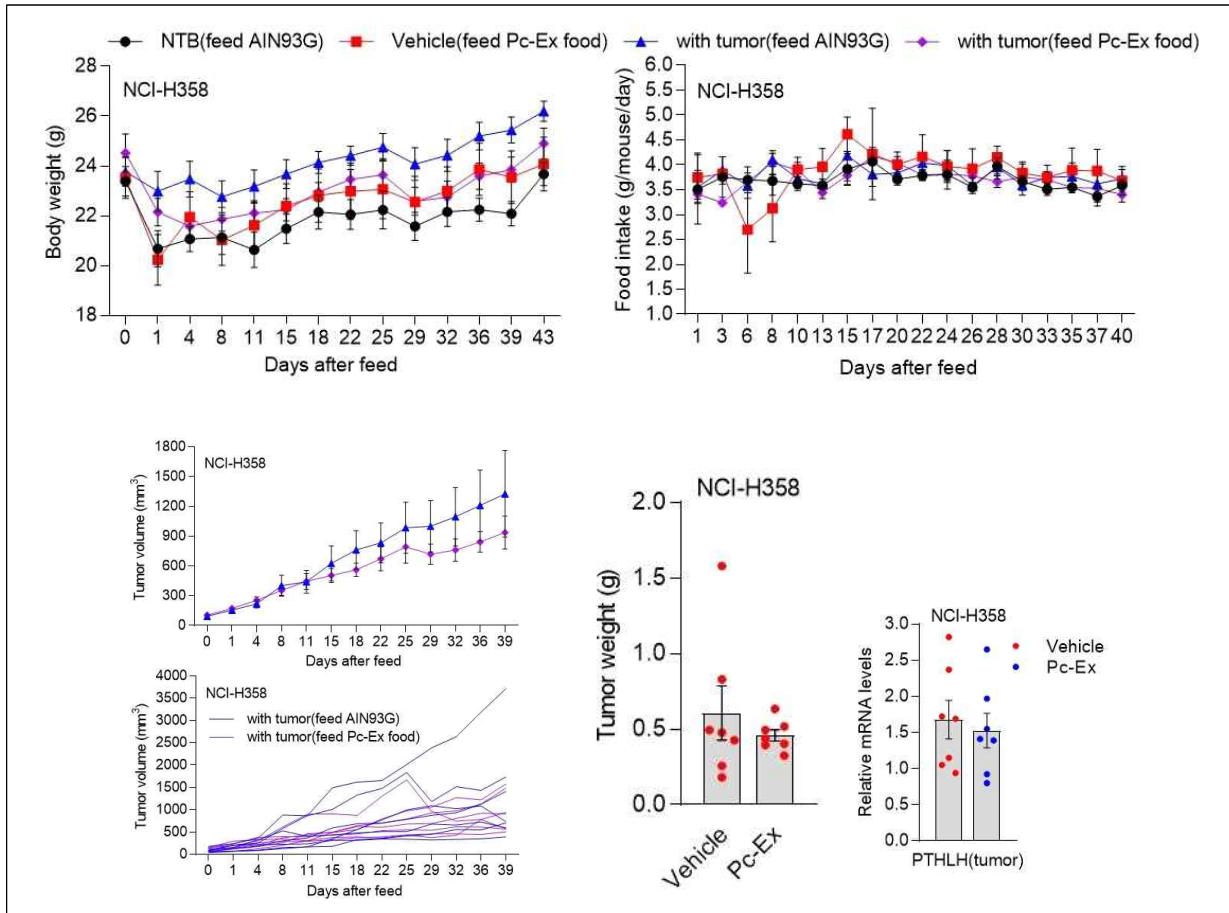
2) 후보물질 투여 전, D+0 시작일 측정결과



3) 후보물질 투여 완료, D+43 최종일 측정결과

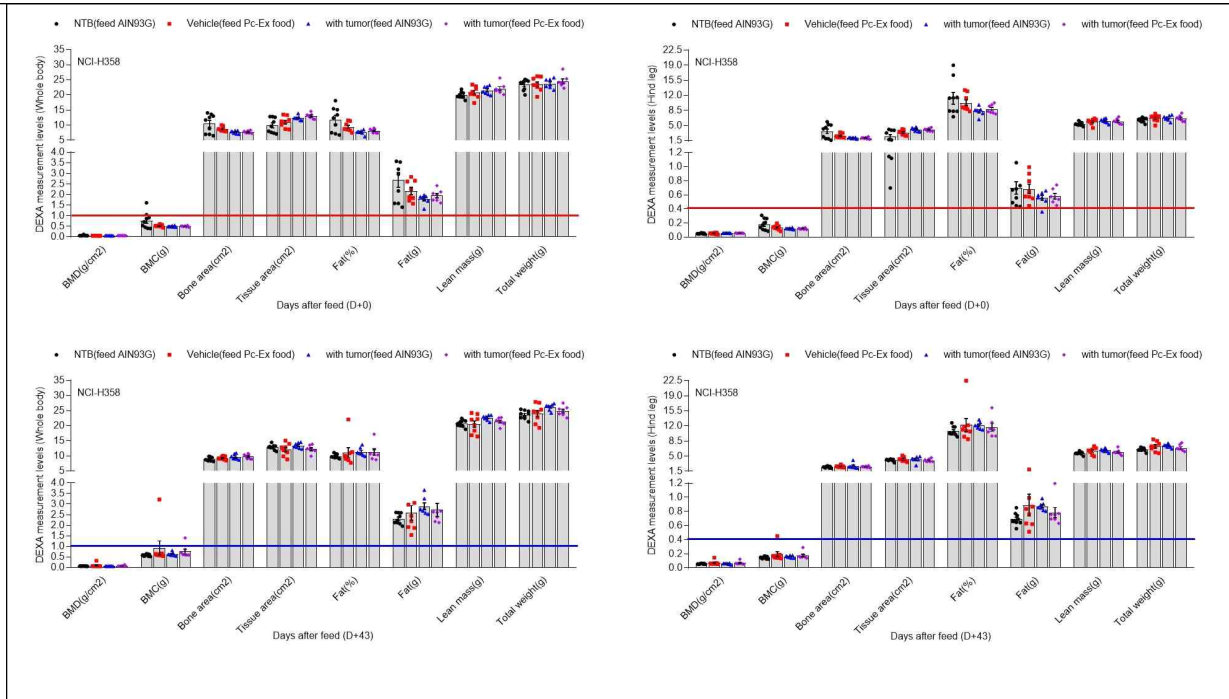


4) 동물 상태, 식이효율 및 종양 성장 측정결과



5) 후보물질 투여 전 후, DEXA 측정결과

- a) 시작일: 골밀도, 골무기질, 골범위, 조직범위, 체지방량(%), 체근육량(g), 체중(g)
- b) 최종일: 골밀도, 골무기질, 골범위, 조직범위, 체지방량(%), 체근육량(g), 체중(g)



(3) 종합결과

- 1) 본 시험은 시험물질인 호장근배양엑스(해피루트플러스)를 Balb/c-nude mouse에 약 7주간 반복투여한 후, 약액질 수치의 변화량을 측정하였음.
- 2) 군 구성은 암세포 이식모델(xenograft)과 미유발군(NTB)으로 나누었고, 각각 시험물질(호장근배양엑스)이 포함된 조제사료와 대조군 조제사료(일반사료 AIN-93G) 투여군으로 투여실험을 진행하였음.
- 3) 투여 후 2~3일 간격으로 일반증상 관찰 및 체중, 종양크기 측정을 실시하였고, 총 투여기간 종료 후 안락사시켜 부검하였음.
- 4) 관찰기간 동안 종양 미유발-호장근배양엑스 투여군 중 2마리의 폐사가 관찰되었으나 이는, 위탁시험기관 동물사육실 관리부실로 인한 음수미공급 및 공기정화 이상으로 발생한 폐사로 인정되었으며, 종양 미유발군 및 유발군 모두에서 특이적 사망동물은 관찰되지 않았음.
- 5) 부검시 일반증상 관찰, 체중측정 및 부검결과 모든 시험군에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 결과는 관찰되지 않았음.
- 6) 이상으로, 본 시험 조건하에서 호장근배양엑스를 7주간 반복투여한 결과, 치사량은 모든 동물에서 2,400mg/kg을 상회하는 것으로 추정되며, 종양 성장의 둔화는 대조군 대비 10~20% 감소하는 것으로 확인되었음. 체지방량과 체근육량의 변화량은 대조군과 시험물질 투여군 모두에서 유의적 변화를 보여주지 못하였음.

□ 위탁기관 ((사)한국지식서비스연구원)

1차년도 (2020년) 연구개발 추진방법 및 결과	
연구내용	<ul style="list-style-type: none"> ■ 메디푸드 산업화를 위한 국내외 법·제도분석 ■ (특수용도등식품) 식품공전 법령 분석 ■ HACCP(Hazard Analysis Critical Control Point) 제도 분석 ■ HACCP 인증심사 제도 분석 ■ 식품 표시기준 법률 분석 ■ 표시광고 심의 분석

- 식품이력추적관리 분석
- (미국) 메디컬푸드 법·제도 현황 분석
- (유럽연합) 특정의료용도식품 법·제도 현황 분석
- (일본) 특별용도식품 법·제도 현황 분석
- **국내·외 메디푸드 특허분석 및 특허회피 전략수립**
- 국가별 Landscape 결과 분석
- 경쟁자 Landscape 결과 분석
- 특허회피 전략

● (특수용도등식품) 식품공전 법령 분석

- ☞ 특수의료용도등식품은 식품공전 기준 특수용도식품 內 특수의료용도등식품의 제조·가공기준 및 성분규격을 따름
- ☞ 다른 식품과 다르게 특수의료용도등식품은 단백질, 지방, 비타민, 무기질 등에 대한 기준도 별도로 제시되어 있음

<특수의료용도등식품의 규격>

구분	환자용 식품	선천성 대사질환용 식품
(1) 수분(%)	10.0% 이하 (분말제품에 한함)	
(2) 열량	-	
(3) 조단백질	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(4) 조지방	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(5) 비타민	표시량 이상이어야 한다. (비타민 A, B1, B2, B6, C, D, E, 나이아신, 엽산에 한하여 적용한다)	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(6) 무기질	표시량 이상이어야 한다. (칼슘, 철, 아연에 한하여 적용한다)	표시량 이상이어야 한다. (다만, 질환의 특성상 제한할 필요가 있으면 표시량 이하)
(7) 불소	0.2 mg/100kcal 이하이어야 한다. (불소 함유 식품첨가물을 사용한 경우에 한함)	-
(8) 대장균군	n=5, c=0, m=0	
(9) 세균수	n=5, c=1, m=10, M=100 (분말제품은 n=5, c=2, m=1,000, M=10,000)	
(10) 타르색소	불검출	
(11) 바실러스 세레우스	n=5, c=0, m=0	

● HACCP(Hazard Analysis Critical Control Point) 제도 분석

- ☞ 특수의료용도등식품은 HACCP 의무 등록 대상
- ☞ HACCP은 미 항공우주국(NASA)이 우주비행사에게 안전한 식품을 제공하기 위하여, 시작되었으며 과학적이고 선진적인 식품안전관리기법으로 평가
- ☞ HACCP은 축산물과 식품 분야로 나뉘며, 특수의료용도등식품은 식품 HACCP 분야에 포함되어 관리됨

● HACCP 인증심사 제도 분석

- ☞ (인증심사) 최초인증[유효기간 3년] → 농장 가공 유통분야 식품·축산물 HACCP 인증
- ☞ (정기 조사평가) 연1회 이상 → 인증 이후 매년 정기평가, 전년도 평가점수에 따라 차등관리 (평가면제 또는 기술지원)
- ☞ (연장심사) 3년마다 → HACCP인증 연장심사 (최초인증심사와 동일)

● 식품 표시기준 법률 분석

- ☞ 「식품 등의 표시·광고에 관한 법률」 제4조 및 제5조, 같은 법 시행규칙 제6조 제3항 및 제6조 제4항에 따라 식품, 축산물, 식품 첨가물, 기구 또는 용기·포장의 표시기준에 관한 사항 및 영양성분 표시대상 식품의 영양표시에 관하여 필요한 사항을 규정

● **표시광고 심의 분석**

- ☞ 「식품 등의 표시·광고에 관한 법률」 제10조(표시 또는 광고의 자율심의)
- ☞ 심의대상은 특수용도식품에 포함되는 특수의료용도등식품(환자용 식품, 선천성 대사질환자용 식품, 유단백 알레르기 영·유아조제식품, 영·유아용 특수조제식품)
- ☞ 심의 인쇄매체는 표시, 인쇄물, 신문, 간행물, 옥외광고물, 인터넷
- ☞ 방송매체는 텔레비전, 라디오, 데이터방송(케이블, 홈쇼핑), 이동멀티미디어(DMB)

● **식품이력추적관리 분석**

- ☞ 식품을 제조·가공 단계부터 판매단계까지 각 단계별로 이력추적정보를 기록·관리하여 소비자에게 제공함으로써 안전한 식품 선택을 위한 ‘소비자의 알권리’를 보장하고, 해당식품의 안정성 등에 문제가 발생하 경우, 신속한 유통차단과 회수조치를 할 수 있도록관리하는 제도

<식품이력추적관리 기록·관리정보>

국내식품의 경우	수입식품등의 경우
· 식품이력추적관리번호	· 수입식품등의 유통이력추적관리번호
· 제조업소 명칭 및 소재지	· 수입업소 명칭 및 소재지
· 제조일자	· 제조국
· 유통기한 또는 품질유지기한	· 제조회사 명칭 및 소재지
· 제품 원재료 관련정보 (원재료명 또는 성분명, 원산지(국가명), 유전자재조합식품 여부)	· 유전자재조합식품표시
· 기능성 내용(건강기능식품에 한함)	· 제조일자
· 출고일자	· 유통기한 또는 품질유지기한
· 회수대상 여부 및 회수사유	· 수입일자
	· 원재료명 또는 성분명
	· 기능성 내용(건강기능식품에 한함)
	· 회수대상 여부 및 회수사유

● **(미국) 메디컬푸드 법·제도 현황 분석결과**

- ☞ Medical Food는 FDA 에서 관리하는 법률인 ‘Federal Food, Drug, and Cosmetic Act’ 의거하여 관리
- ☞ 별도로 판매 전 검토나 등록절차가 없는 대신에, 제조시설 등록 및 감사프로그램, 라벨링(Labeling)등을 통해 전반적으로 관리
- ☞ FDA에서는 자율준수프로그램(Medical Foods Program - Import and Domestic)에따라 제조과정을 감시하고 위생에 대한 검사를 실시

● **(유럽연합) 특정의료용도식품 법·제도 현황 분석**

- ☞ 특정의료용도식품에 대한 일반 규칙 (Regulation(EU) No 609/2013)제정
- ☞ 유럽연합에서 1999년, 2000년 4월30일까지 회원국에서 관련 법령을 개정하도록 하는환자용 식품지침을 제정하고, 특정 영양용도를 위하 식품에 대한 지침 후 영유아, 특정의료용도식품에 대한 일반규칙을 제정
- ☞ 유럽집행위원회와 유럽의회(European Parliament)의 지침을 수행하는 유럽식품안전국(EFSA)이 특수의료용도식품에 대한 과학적 자문과 모니터링을 실시

● **(일본) 특별용도식품 법·제도 현황 분석**

- ☞ 특별용도식품제도는 일본의 건강증진법 제26조의 규정에 따라 내각부령에서 규정한 특별한 용도에 적합하다는 표시를 하려면 소비자청 장관의 허가를 받아야 하는 제도
- ☞ 특별용도식품으로 표시하기 위해서는 표시허가 신청서와 함께 식품 혹은 그 성분이 특정 질병에 기여하는 식사요법 상의 근거를 의학, 영양학적으로 나타내는 자료 등의 서류를 갖추어 소비자청의 표시허가를 받아 통과 해야 함

● 국가별 Landscape 결과 분석

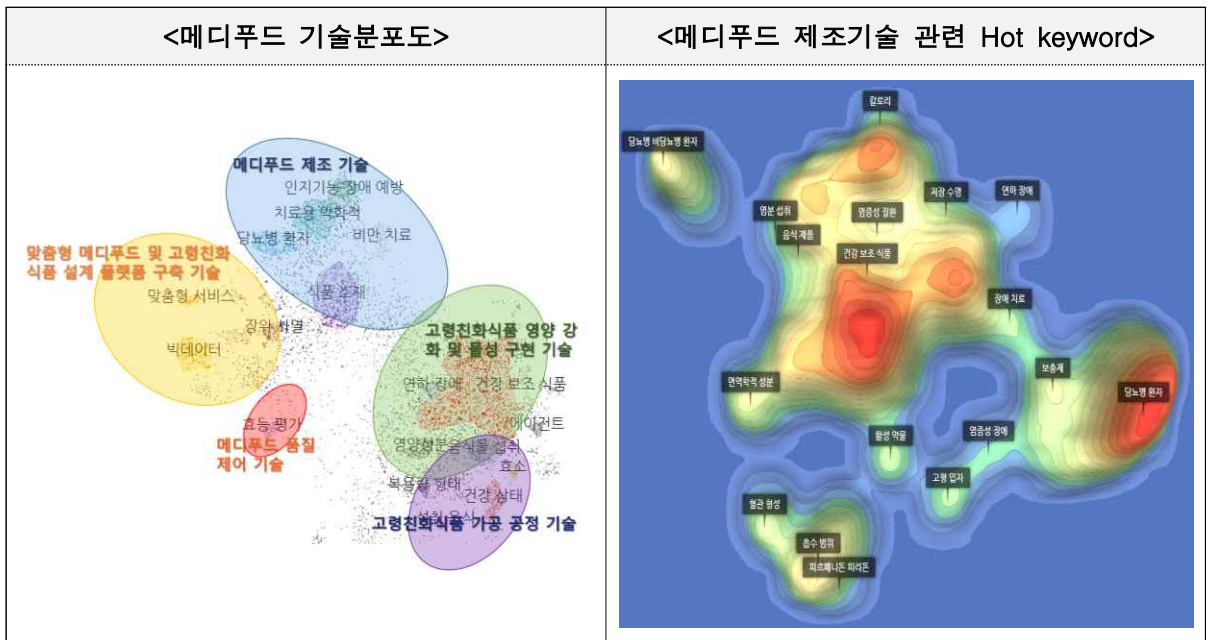
- ☞ 메디푸드/고령친화식품 기술과 관련된 특허는 1974년에 최초 출원되기 시작하였으며, 2000년대 부터 급격히 증가한 것으로 조사됨
- ☞ 국가별 메디푸드/고령친화식품 특허현황을 살펴보면, 미국(USPTO)이 30%로 가장 많은 비율을 차지하고 있으며, 한국(KIPO)과 일본(JPO)이 그 뒤를 따름

● 경쟁자 Landscape 결과 분석

- ☞ 메디푸드/고령친화식품 관련 기술의 출원인 국적별 현황을 살펴본 결과, 한국 국적의 출원이 가장 활발하게 활동하고 있으며, 1,345건의 특허를 출원하여 전체 특허의 28%를 차지하고 있음
- ☞ 한국(KIPO) 내 출원이 급증한 시기와 한국(KR)국적 출원인이 증가한 시기가 동일하게 나타나, 한국(KR)국적 출원인은 자국내 출원이 대부분일 것으로 분석됨

● 특허회피 전략

- ☞ 연구개발 제품에 주원료가 되는 호장근배양엑스 또한 한방약초인 호장근을 활용한 제품으로서, 현재 초기 단계에 해당하는 기술개발 단계로 특허획득 측면에서 선점 할 수 있는 이점을 가짐
- ☞ 식품에 물성 구현 및 가공 공정에서 효소처리를 통한 기술이 주로 출원되고있는 점과, 식품 연화를 위해 효소를 사용 시 조직 표면의 무름 현상이 발생하는 점을 해결하고자 하는 기술개발 또한 부상하고 있는 점을 고려하였을 때 식품유형 기술개발 관점에서 지속적인 모니터링이 필요



2차년도 (2021년) 연구개발 추진방법 및 결과

연구내용	<ul style="list-style-type: none">■ 상용화 전략 수립을 위한 기반환경 분석■ 비즈니스모델 수립■ 상용화 전략 수립 등 관련 분야 산업에 파급력이 있는 innovation 모델 제시 및 정책 제언
-------------	--

● 상용화 전략수립을 위한 기반환경 분석

- ☞ 해당 기술의 핵심가치(기술의 차별성, 독창성, 혁신성), 선행기술개발 동향 등의 기술성 분석

- ☞ 관련 시장분석(시장규모 및 전망, 주요 경쟁사, 주요 수요처, 시장진입장벽 등)
- ☞ 연구개발 성과의 상용화 전략 수립

● **비즈니스모델(BM)**

- ☞ 개발 제품의 사업모델 수립(주요 제품군, 고객군, 이해 관계자별 주요 Activity 등) 및 사업 프로세스 구축
- ☞ 제품 상용화를 위한 핵심기술의 가치, 파급시장 분석, 서플라이체인, 전후방 연관산업 등의 기반 분석
- ☞ 비즈니스모델 수립을 위한 핵심 파트너, 핵심활용, 핵심자원, 가치제안, 고객관계, 마케팅 채널, 고객세분화, 비용구조, 수익흐름 등의 분석

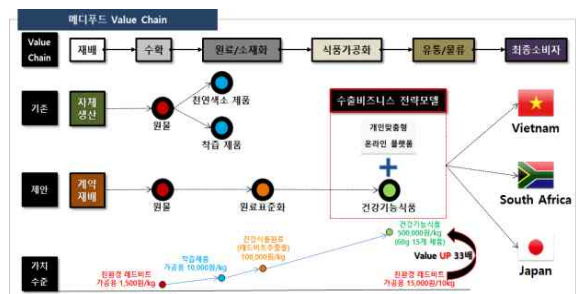
● **상용화 전략 수립 등 관련분야 산업에 파급력이 있는 Innovation 모델 제시 및 정책 제언**



-시장동향 분석-

	A 사	B 사	C 사	D 사
Web Identity	●	●	●	●
Target Contents	●	●	●	●
Brand Comm.	●	●	●	●
SNS	●	●	●	●
SUMMARY	<ul style="list-style-type: none"> Target별 Contents를 분류하여 구성 인형상의 부유성이 느껴지는 A사 구성 고급을 많이 지칭하나 가격 수준에 불합치하여 각국별 제품하는 것만 보임과 같이 다름 A사: 아이리온 브랜드를 통해 건강 식품으로 인식 (인형상) B사: 영양(소용품)의 Rich Contents를 활용하여 장복성 있고 파프가 인형 국가를 특장점으로 삼음 C사: 장비를 이용하여 Brand Communication 형성 Rich media를 활용하여 장복성과 장복성 및 고급 인형상이나 인형상을 크게 만들려지 있음 D사: 환경 친화적 Brand Identity를 이용하여 Web Identity로 활용 Target별 필요의 가치로 구성으로 Target의 perspective의 맞추어 후 고객으로 정부 전달 			

-경쟁업체동향 분석-



-타겟시장 설정-

<상용화 전략 수립을 위한 환경분석(예시)>

- **암 암액질 제어 기능성 소재를 활용한 상용화 전략 및 비즈니스 모델 수립**
- ☞ 위탁연구기관 시험보고서 원문 별첨.

1차년도 (2020년) 연구개발 추진방법 및 결과

연구내용

- 호장근 수급방안 및 원료품질 균질화를 위한 사전 분석
- 항호르몬제 엔독시펜과 유효성분 병행처리 후 효과 분석 평가
- 암세포 (폐암, 유방암)에서 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 발현억제 검증 (세포모델)
- 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 메커니즘 규명
- 에모딘, 우르솔산에 의한 암세포 (폐암, 유방암) 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 악액질 개선효과 검증

● 호장근 수급방안 및 원료 품질 균질화를 위한 사전 분석

- ☞ 본 연구팀은 농림식품 제품개발을 위한 농작물 원료의 원활한 수급 용이 및 지역경제 파급효과 달성을 위해 한방약초 특화도시 충북 제천의 영농조합과 한방클러스터 내 유통업체의 다양한 패키지별 건조호장근을 구입함
- ☞ 한방 약초 호장근 농림축산식품부 농업경영체 재배현황에서 통계가 없지만 농촌진흥청을 통해 토종약초(민간약초)로서 소개하고 있는 농업 품목임
- ☞ 제천 약초시장, 영농조합 등에서 건조호장근을 쉽게 수급 가능하여 본 과제에서 제안한 호장근 배양엑스 원료로서 사용할 수 있는 이점이 있음

1. (선행연구) "호장근배양추출액"의 주요성분

JM-0905C : 동결건조 알로에 70%EtOH추출물(멸균처리)의 배양엑스	[에모딘 0.3%, 알로에에모딘 1.4%, 무수바바로인 0.1%]
JM-0905D : 동결건조 알로에 70%EtOH추출물의 배양엑스	[에모딘 0.1%, 알로에에모딘 0.7%]
JM-0905E : 동결건조 알로에 70%EtOH추출물(1) : 열풍건조 호장근 물추출물의 배양엑스(9) = 1 : 9 혼합물	[에모딘 38.8%, 알로에에모딘 1.7%, 무수바바로인(aloin) 0.738%(7.38mg/g dry weight)]

2. 활성후보물질로서의 주요스펙

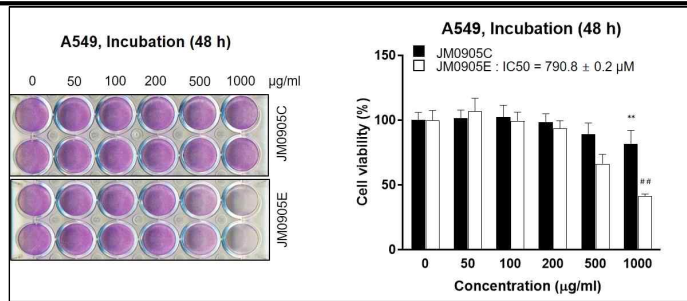
에모딘: Mw. 270.24	If. 270.24mg/ml = 1M, 2.7024mg/ml = 10mM sample stock(3.7mM/mg)	∴ 5.4048μg/20μM처리시
알로에에모딘: Mw. 270.24	If. 270.24mg/ml = 1M, 2.7024mg/ml = 10mM sample stock(3.7mM/mg)	∴ 5.4048μg/20μM처리시
알로인: Mw. 418.39	If. 418.39mg/ml = 1M, 4.1839mg/ml = 10mM sample stock(2.4mM/mg)	∴ 8.3678μg/20μM처리시
우르솔산: Mw. 456.7	If. 456.7mg/ml = 1M, 4.567mg/ml = 10mM sample stock(2.2mM/mg)	∴ 4.567μg/10μM처리시

3. (현재) 맞춤형혁신식품과제 후보물질

JM1-06301 : 동결건조 사과박(충주산) 물추출물의 배양엑스	[에모딘 22.8%]
JM1-06302 : 열풍건조 사과박(충주산) 물추출물의 배양엑스	[에모딘 16.6%]
JM1-06303 : 열풍건조 호장근(제천산) 물추출물의 배양엑스	[에모딘 91.1%]
JM1-08052 : 열풍건조 호장근(충주산) 물추출물의 배양엑스	[에모딘 37.9%]
JM1-08061 : 열풍건조 호장근(영천산) 물추출물의 배양엑스	[에모딘 61.2%]

- ☞ 선별한 각 판매처의 호장근 시료를 실험실 스케일로 생물전환 후 호장근배양엑스를 제조한 후 폐암세포주 및 유방암 세포에 대한 성장억제 효과 및 세포생존율을 확인하여 암 악액질 환자 맞춤형 메디푸드 의 선도물질서의 가능성에 대한 데이터를 확보하고자 함
- ☞ 인간 폐암세포 A549에 호장근배양엑스 각 시료를 각각 0~500μg/ml 농도별로 처리하고 1~3일 동안 세포의 성장률을 관찰하고 분석(Crystal violet staining and assay)함

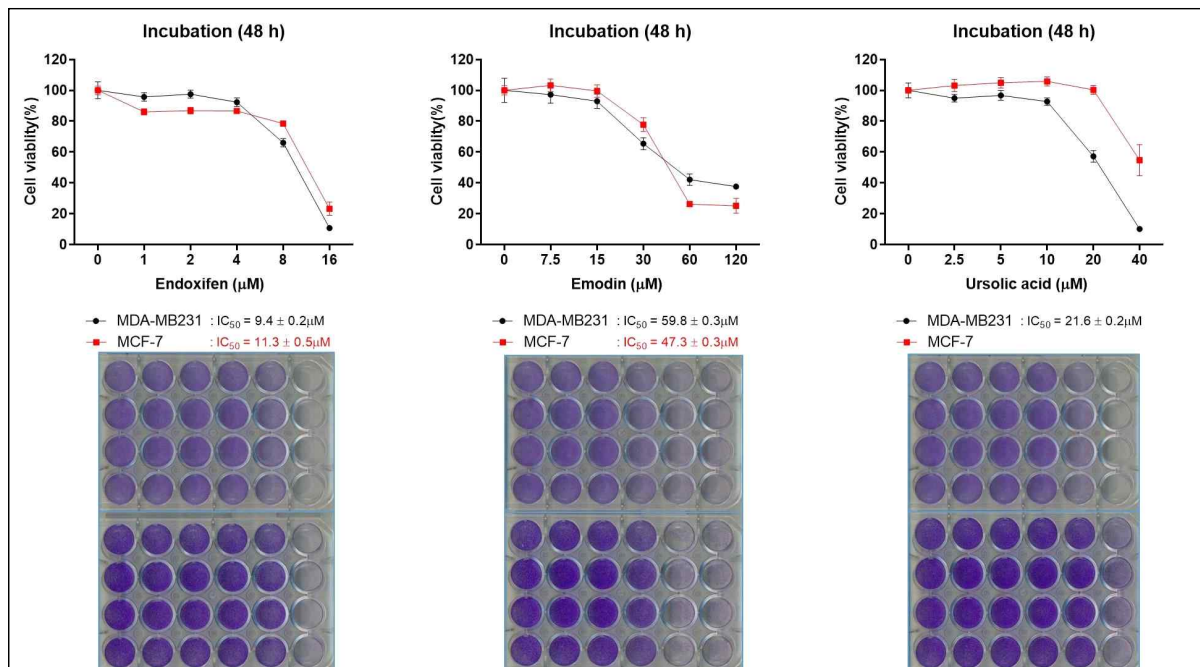
결과1. 호장근배양엑스 JM0905E의 암세포 성장 억제 효과 (Anti-cancer effect of 호장근배양엑스 in A549 lung cancer cells).



-> 인간 폐암세포주인 A549에 건조알로에배양엑스 JM0905C와 호장근배양엑스 JM0905E를 50, 100, 200, 500, 1000 µg/ml 농도로 처리하여 48시간 동안 배양한 결과 A549 세포의 생존율이 JM0905E를 처리한 그룹에서 감소하는 것을 확인하였으며, 특히 500µg/ml 농도에서 급격히 암세포의 성장이 감소하는 것을 확인하였음. 하지만 JM0905C에서는 암세포 성장억제 효과가 보이지 않았음. JM0905C와 JM0905E에 포함된 성분의 차이에 의한 결과라 예상됨

● 항호르몬제 endoxifen과 유효성분 병행처리 후 효과 분석 평가

☞ 유방암 환자에서 항호르몬제 치료를 하는 경우 엔독시펜 성분과 에모딘의 병행투여시 항호르몬제 효과를 감소시킨다는 경향이 보고되어 있음, 따라서 본 연구팀은 유방암 세포주를 선별하여 에스트로겐 수용체(ER) 양성과 음성 세포주에 농도별로 호장근배양엑스와 에모딘을 각각 처리하고 항호르몬제 엔독시펜을 병행처리하여 1~3일 동안 세포성장률을 관찰하고 분석

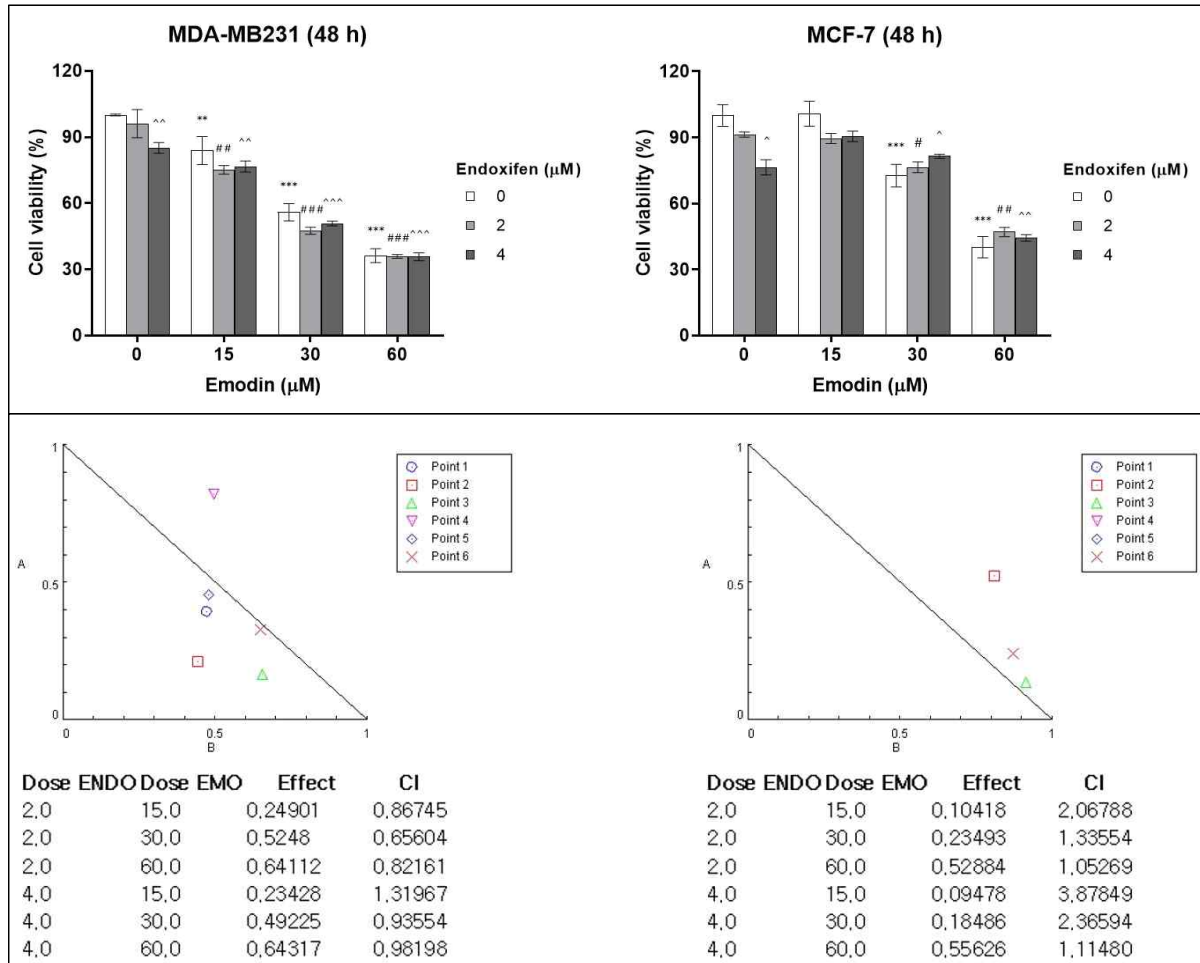


결과2. 엔독시펜, 에모딘, 우르솔산의 암세포 성장 억제 효과 (Anti-cancer effect of endoxifen, emodin and ursolic acid in breast cancer cells).

-> 인간 유방암세포주인 MDA-MB-231(ER-)과 MCF-7(ER+)에 엔독시펜(유방암 환자용 호르몬항암치료제), 에모딘과 우르솔산을 각각 0-16, 0-120과 0-40 µM 농도로 단독처리하여 48시간 동안 배양한 결과 유방암 세포의 생존율이 농도의존적으로 감소

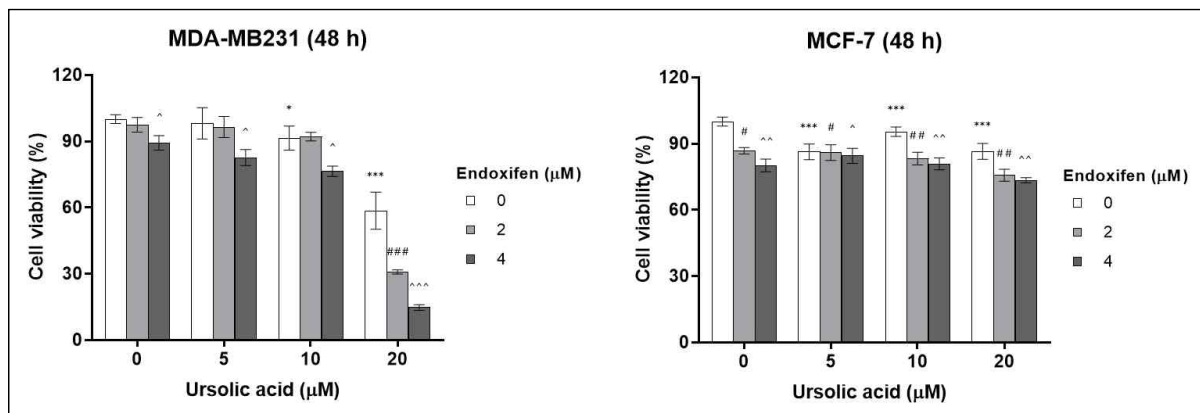
☞ 에모딘에 의한 엔독시펜의 항호르몬제 치료효과가 저해된다는 것을 확인하고 이를 본 연구에 반영하기 위해 combination index analysis하여 암세포 종류에 따른 항암치료제의 약물효과 저해 및 부작용에 대한 연구도 수행함

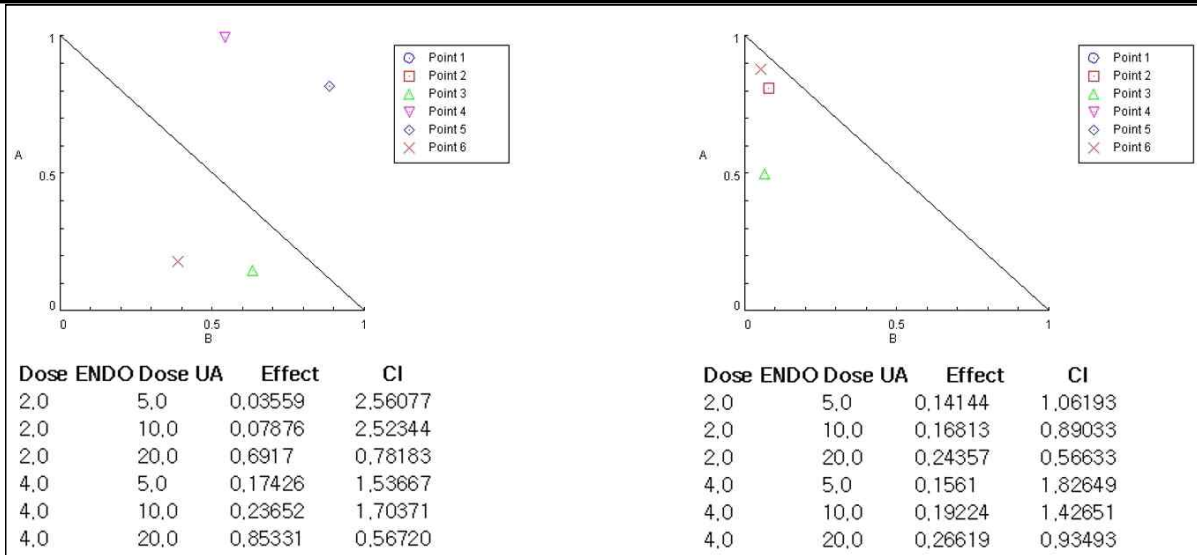
엔독시펜과 에모딘 병행처리시 효과분석을 위해 유방암 세포주로서 에스트로겐 수용체 음성 (ER-) MDA-MB-231, 에스트로겐 수용체 양성(ER+) MCF-7 세포를 사용함



결과3. 엔독시펜과 에모딘의 암세포 성장 억제 효과 (Anti-cancer effect of endoxifen, emodin and ursolic acid in breast cancer cells).

-> 인간 유방암세포주에 엔독시펜과 에모딘을 각 농도별로 병행처리하여 48시간 동안 배양한 결과, 병용처리지수(combination index)의 불규칙적인 증감을 통해 에모딘의 병행처리시 유방암세포의 생존을 저해가 감소함에 따라 에모딘은 길항작용(Antagonistic effect)을 일으킨다고 확인



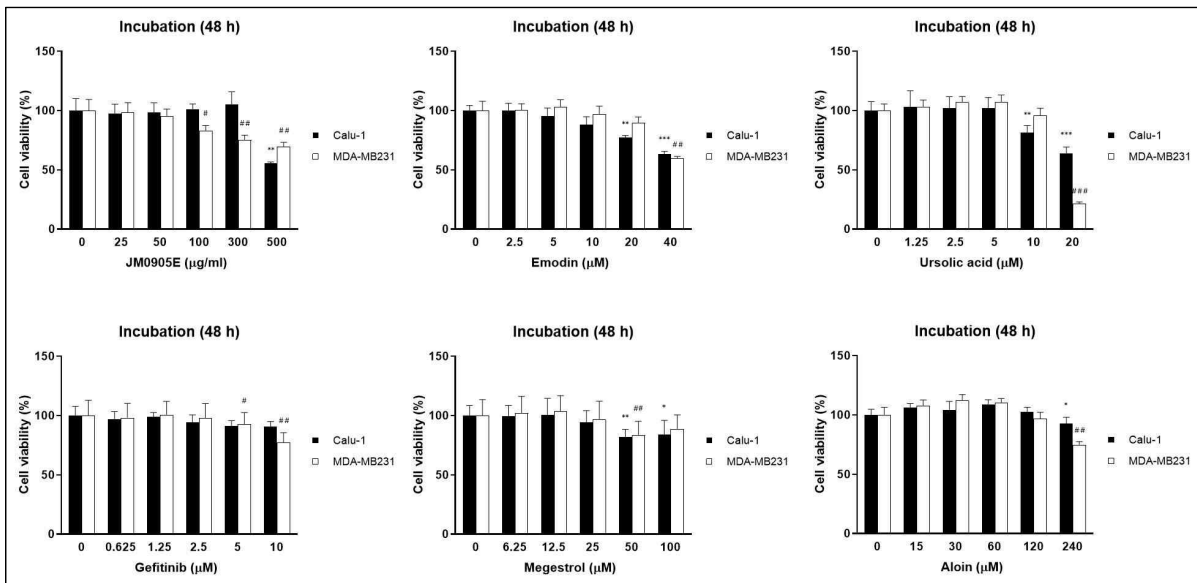


결과4. 엔독시펜과 우르솔산의 암세포 성장 억제 효과 (Anti-cancer effect of endoxifen, emodin and ursolic acid in breast cancer cells).

-> 인간 유방암세포주에 엔독시펜과 우르솔산을 각 농도별로 병행처리하여 48시간 동안 배양한 결과, 병용처리지수(combination index)의 농도의존적 감소를 통해 우르솔산의 병행치료시 유방암세포의 생존을 저해가 상승함에 따라 우르솔산은 시너지효과(Synergy effect)를 일으킨다고 확인

● 암세포(폐암, 유방암)에서 에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 발현억제 검증(세포모델)

☞ 다수 암종 세포모델에서 서로 다른 농도의 에모딘과 대조약제 초산메게스트롤을 1-20 μ M까지 농도-시간 의존적으로 처리하고 1-3일 동안 암세포의 성장률을 관찰하고 분석

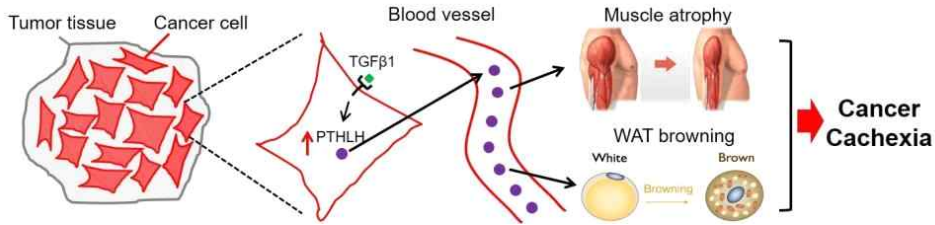


결과5. 에모딘, 후보물질과 대조약제의 암세포 성장 억제 효과 (Anti-cancer effect of endoxifen, emodin and ursolic acid in breast cancer cells).

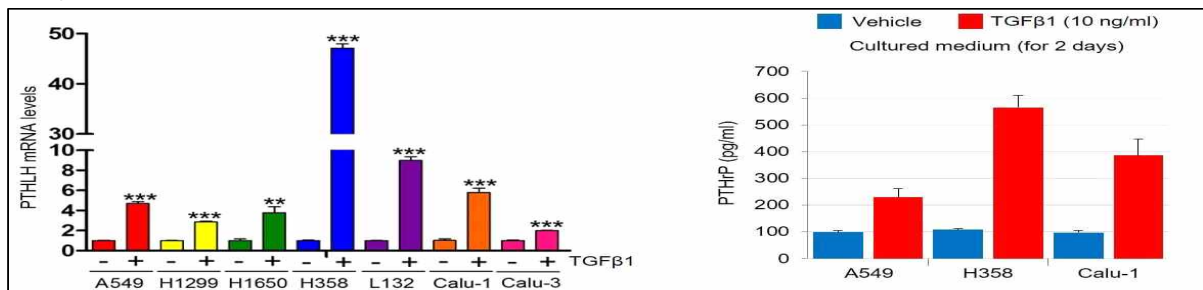
-> 인간 폐암세포 Calu-1과 유방암세포 MDA-MB231에 호장근배양액스 JM0905E를 비롯한 다양한 후보물질과 대조약을 처리하여 48시간 동안 배양한 결과 호장근배양액스와 에모딘, 우르솔산을 처리한 그룹에서 급격히 암세포의 성장이 감소하는 것을 확인하였음

-> 특히, 인간 폐암세포주인 Calu-1과 유방암세포주인 MDA-MB-231에 호장근배양액스

JM0905E를 25, 50, 100, 300, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 처리하여 48시간 동안 배양한 결과 두 세포주의 생존율이 JM0905E를 처리한 그룹에서 감소하는 것을 확인하였으며, 특히 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도에서 급격히 암세포의 성장이 감소하는 것을 확인하였음.



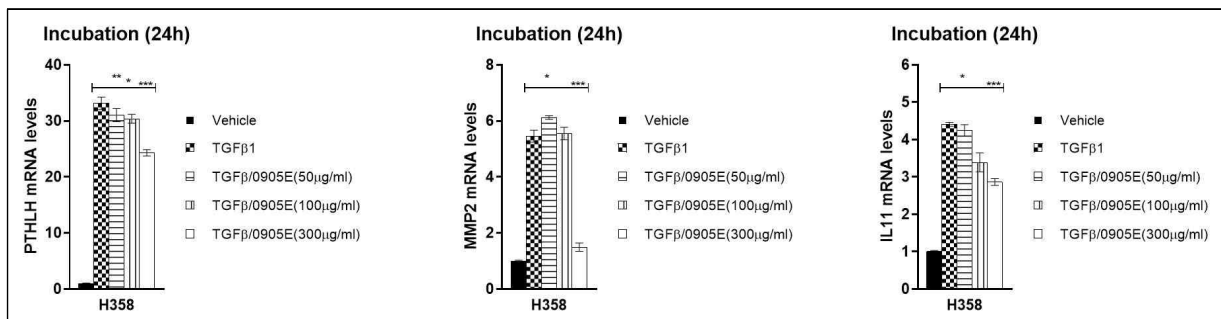
- ☞ 에모딘에 의한 암세포의 성장저해 효과가 개선되었다는 것을 Combination Index analysis를 통해 대조약제 대비 에모딘의 IC50값과 적정 처리 농도를 분석함
- ☞ 다수 암종의 암세포주에 5가지 서로 다른 농도의 에모딘과 대조약제를 1~20 μM 까지 농도별로 처리하고 RNA를 추출, 분리하여 qRT-PCR을 통해 악액질 표적분자 PTHLH 유전자의 발현을 감소시키는 것을 확인함



결과6. 다수종양미세환경에 의해 증가되는 TGFβ1에 노출된 폐암세포에서 PTHLH 단백질의 증가를 확인

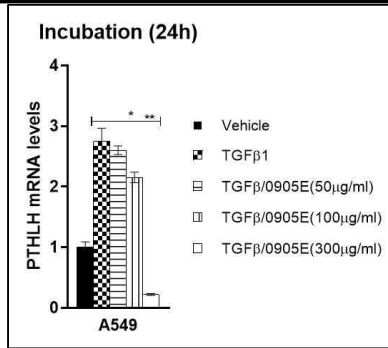
-> 7종의 인간 폐암세포주에 TGF β 1을 2일간 처리한 결과 PTHLH의 유전자 발현이 크게 증가하는 것을 확인하였음. 인간 폐암세포주인 A549, NCI-H358, Calu-1에 TGF β 1을 2일간 처리하여 세포 내 그리고 세포 외 PTHrP 단백질의 발현을 분석한 결과 TGF β 1을 처리한 경우 PTHrP 단백질을 크게 증가하는 것을 확인하였음

-> 결과적으로 암에서 증가되는 TGF β 1은 암세포의 PTHrP 단백질을 증가시켜 근육에서 단백질 분해와 지방조직에서 지방저장의 감소를 유발함으로써 체중감소와 근육손실을 동반한 악액질을 유발할 것이라고 확인됨

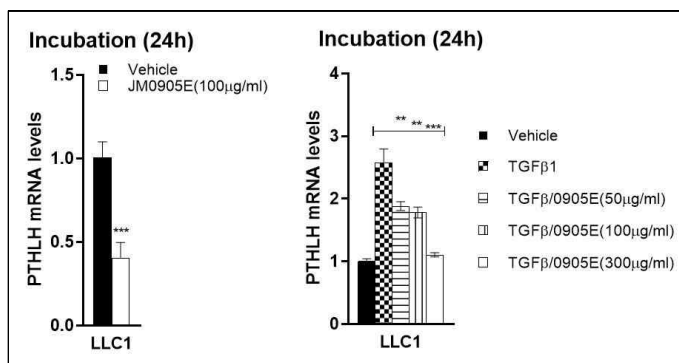


결과7. TGFβ1에 노출된 인간 폐암세포에서 PTHLH 유전자 증가를 억제하는 호장근배양엑스

-> 인간 폐암세포주인 NCI-H358에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 호장근배양엑스 JM0905E를 50, 100, 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia유도 인자인 PTHLH, MMP2, IL-11의 유전자의 발현이 호장근배양엑스 처리에 따라 농도의존적으로 감소하는 것을 확인



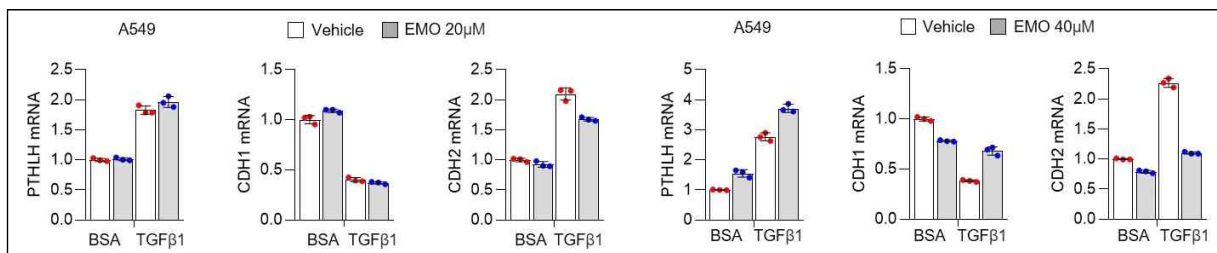
-> 인간 폐암세포주인 A549에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 호장근배양엑스 JM0905E를 50, 100, 300 μg/ml 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia 유도 인자인 PTHLH 유전자의 발현이 호장근배양엑스 처리에 따라 농도의존적으로 감소하는 것을 확인



결과8. TGFβ1에 노출된 mouse 폐암세포(LLC1)에서 PTHLH 유전자의 증가를 억제하는 호장근 배양엑스

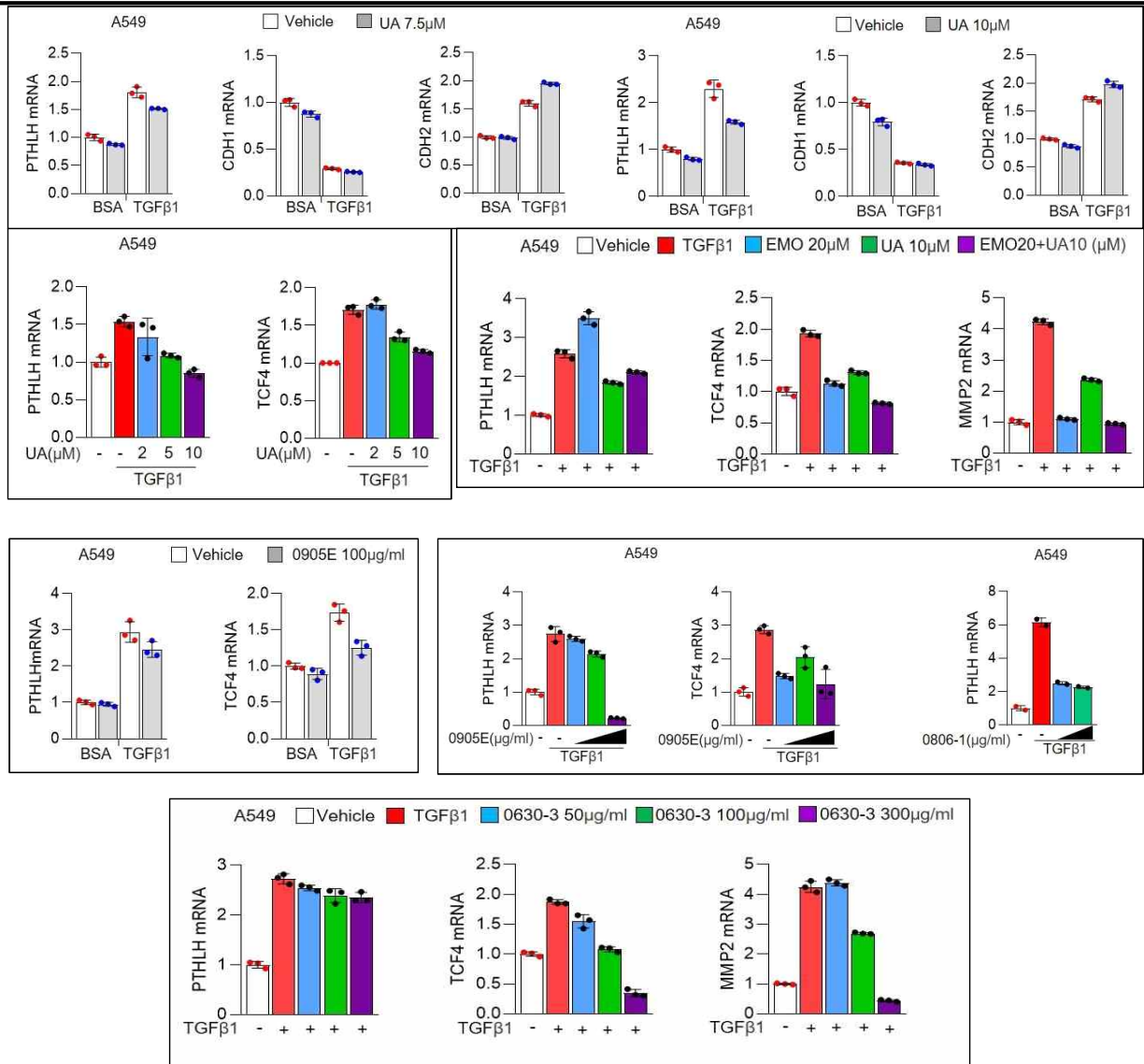
-> Mouse 폐암세포주인 LLC1 (Murine lung lewiscarcinoma)에 호장근배양엑스 JM0905E를 100 μg/ml 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 PTHLH 유전자의 발현이 감소하는 것을 확인

-> Mouse 폐암세포주인 LLC1 (Murine lung lewiscarcinoma)에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 호장근배양엑스 JM0905E를 50, 100, 300 μg/ml 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 PTHLH 유전자의 발현이 호장근배양엑스 처리에 따라 농도의존적으로 감소하는 것을 확인



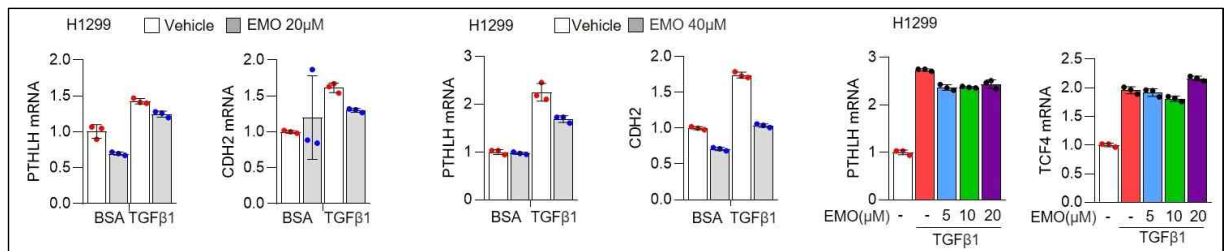
결과9. TGFβ1에 노출된 인간 폐암세포에서 PTHLH 관련 유전자 발현을 조절하는 에모딘

-> 인간 폐암세포주인 A549에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 호 에모딘을 20, 40 uM 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia 유도 인자인 PTHLH, CDH1, CDH2 유전자의 발현이 에모딘 처리에 따라 조절되는 것을 확인



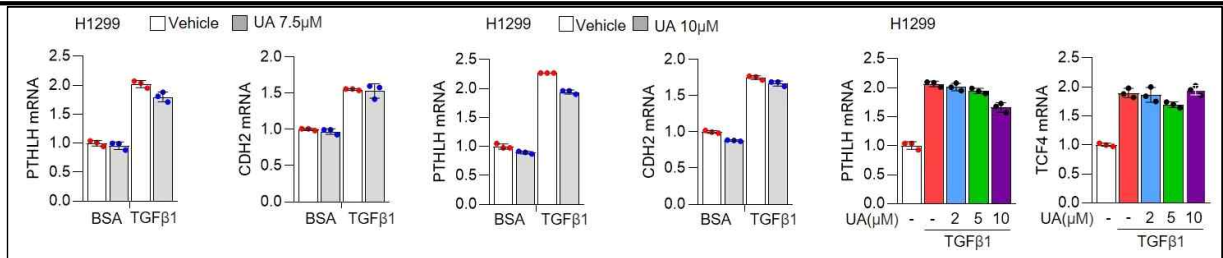
결과10. TGFβ1에 노출된 인간 폐암세포에서 PTHLH 관련 유전자 발현을 조절하는 우르솔산, 에모딘-우르솔산 복합체 및 호장근배양엑스

-> 인간 폐암세포주인 A549에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 우르솔산 7.5, 10 uM와 호장근배양엑스 JM0905E 및 JM06303을 50, 100, 300 μg/ml 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia 유도 인자인 PTHLH, TCF4, MMP2 유전자의 발현이 우르솔산 및 호장근배양엑스 처리에 따라 농도의존적으로 조절되는 것을 확인

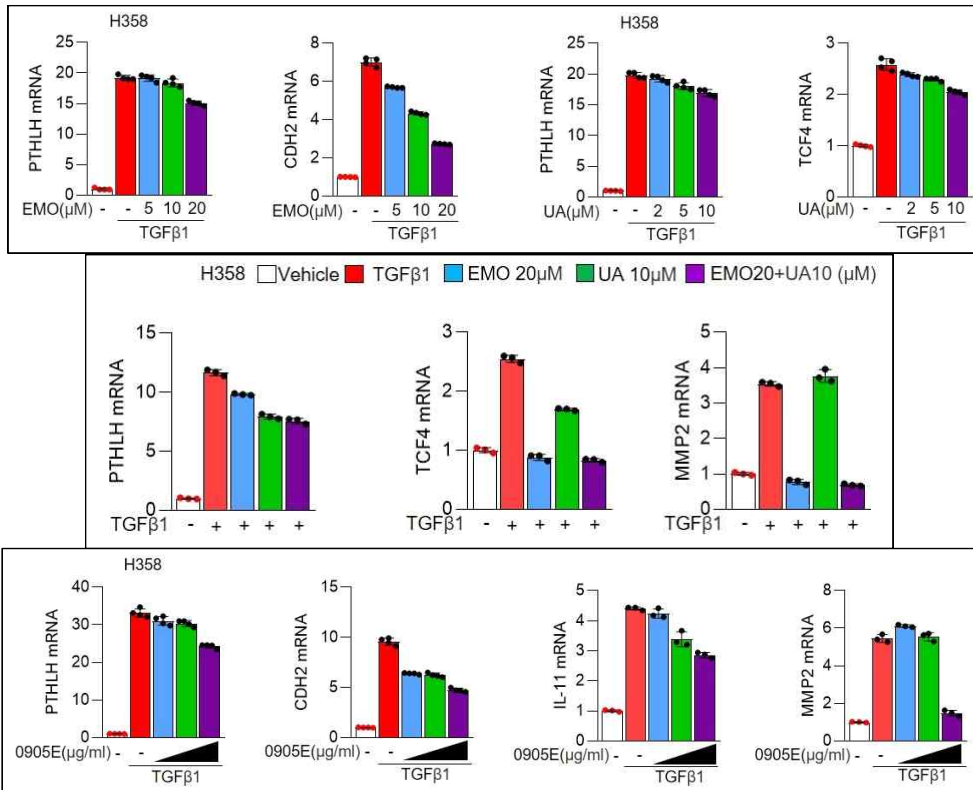


결과11. TGF β1에 노출된 인간 폐암세포에서 PTHLH 유전자 증가를 억제하는 에모딘

-> 인간 폐암세포주인 H1299에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 에모딘을 20, 40 uM 농도로 처

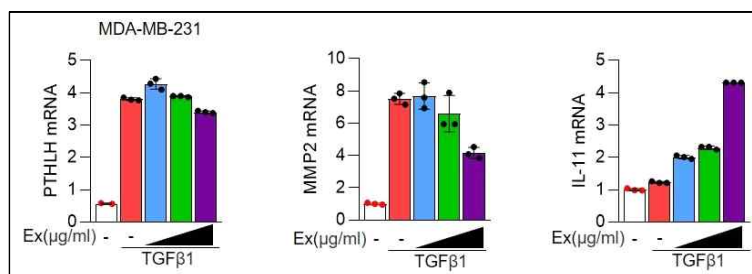


리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia 유도 인자인 PTHLH, TCF4 유전자의 발현이 에모딘, 우르솔산 처리에 따라 농도의존적으로 감소하는 것을 확인



결과12. TGF β 1에 노출된 인간 폐암세포에서 PTHLH 유전자 증가를 억제하는 에모딘, 우르솔산 및 호장근배양엑스

-> 인간 폐암세포주인 H358에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 에모딘, 우르솔산, 에모딘-우르솔산 복합체, 호장근배양엑스를 농도별로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia 유도 인자인 PTHLH, TCF4 CDH2, IL-11, MMP2 유전자의 발현이 농도의존적으로 감소하는 것을 확인

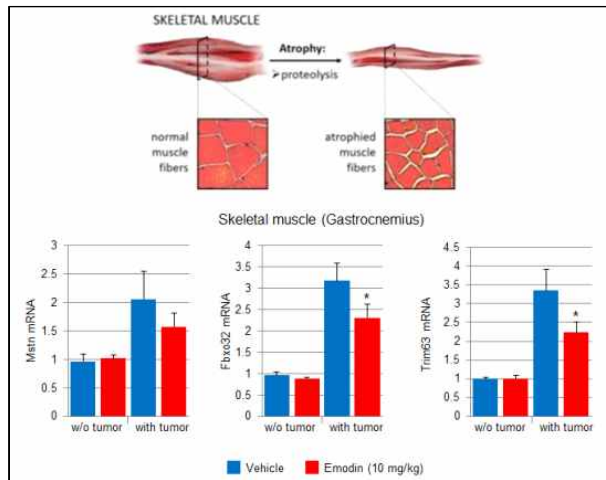


결과13. TGF β 1에 노출된 인간 유방암세포에서 PTHLH 유전자 증가를 억제하는 호장근배양엑스

-> 인간 유방암세포인 MDA-MB231에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 호장근배양엑스

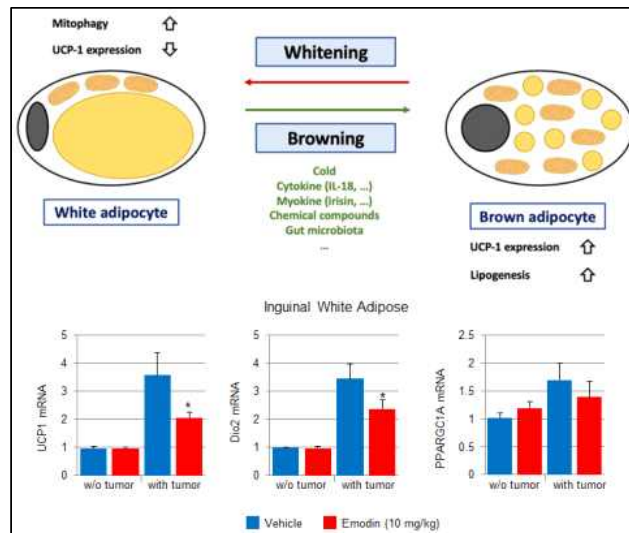
JM0905E를 50, 100, 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia 유도 인자인 PTHLH, MMP2 유전자의 발현이 농도의존적으로 감소하는 것을 확인

☞ 추출, 분리된 다수 암종의 암세포주의 RNA에서 qRT-PCR을 통해 골격근 위축 표지 유전자와 갈색 지방 특이적 유전자의 발현을 분석함으로써 골격근 위축 개선과 브라우닝 현상 억제되는 것을 확인하겠음 (선행연구 확인완료)



결과14. A549 폐암세포 이식으로 인한 골격근 위축 현상은 에모딘에 의해 억제

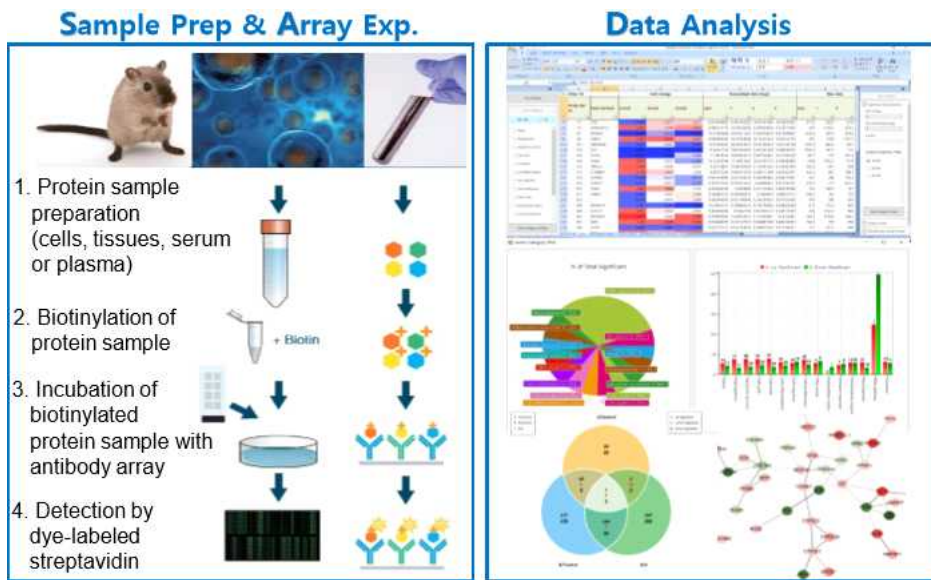
-> 암 악액질은 골격근의 위축 (atrophy) 현상을 동반함. 암 악액질이 발생할 경우 골격근은 점차 위축되면서 체중의 감소와 근력의 감소를 유발함. 본 연구에서 폐암세포 이식에 의한 골격근 위축 표지 유전자인 Mstn, Fbxo32, Trim63의 증가가 에모딘 처리에 의해 감소되는 것을 확인하였음. 본 결과를 통해 에모딘은 암으로 인한 골격근 위축현상을 개선할 수 있는 소재로 활용이 가능하다는 것을 확인하였음



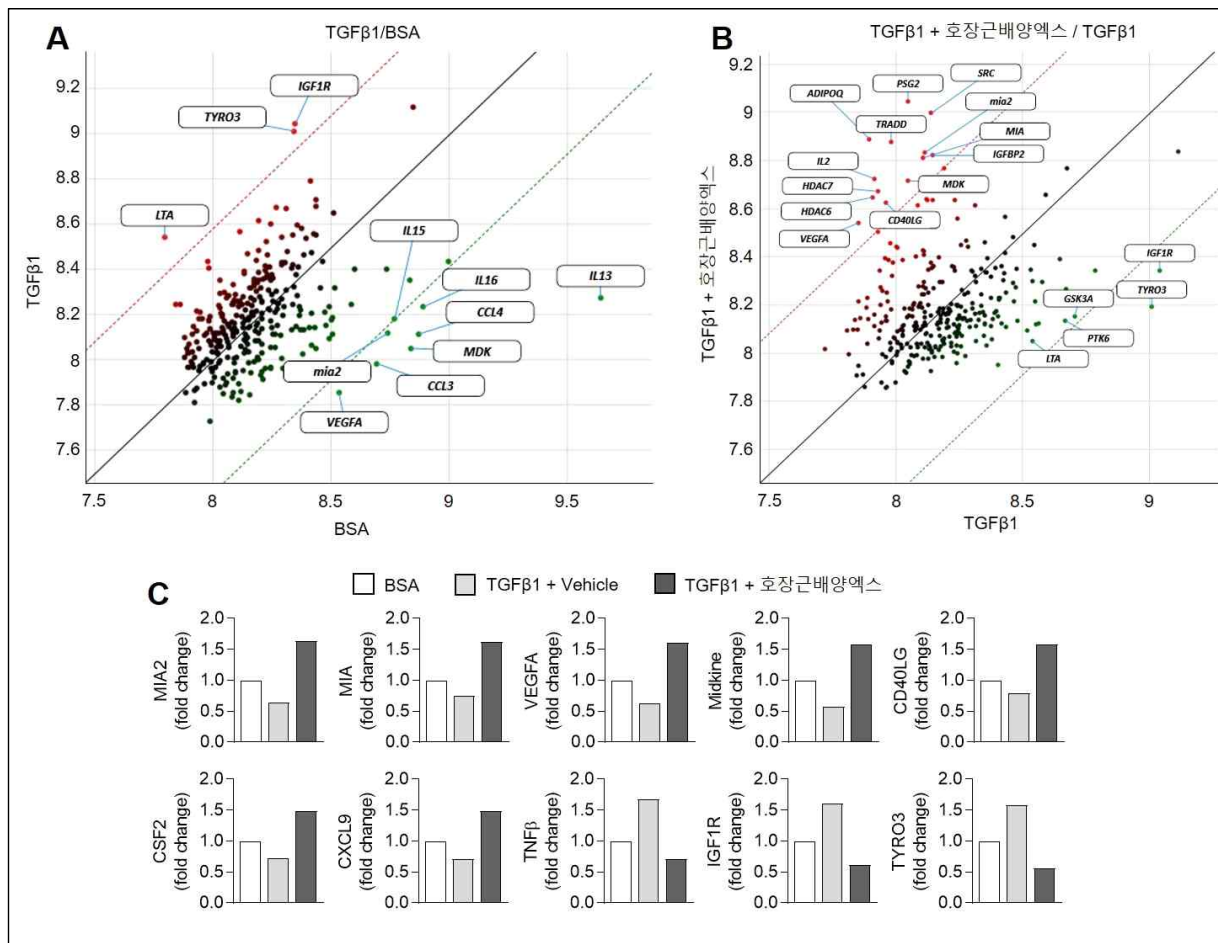
결과15. A549 폐암세포 이식으로 인한 Browning 현상은 에모딘에 의해 억제

-> Browning 현상이란? 백색지방의 감소와 갈색지방의 증가 현상으로 에너지 소비가 증가하는 경우를 말함. 암 악액질의 경우 백색지방이 감소하고 갈색지방은 증가하여 결과적으로 암 환자의 불필요한 에너지 소비가 증가하는 현상이 포함됨. 본 연구에서 에모딘을 처리한 결과 A549 폐암세포 이식에 의한 Browning 현상이 억제되는 것을 갈색지방 특이적 유전자 (UCP1, Dio2, PPARGC1A)를 분

석함으로써 확인하였음



추출, 분리된 폐암세포 H358 종의 Cytokine profiling array를 통해 암세포의 cytokine에 관련된 310개의 antibody probe를 분석함, 암세포를 배양하고 TGF β 1을 처리한 대조군과 호장근배양엑스 (JM0905E) 300 μg/ml을 병행처리한 실험군으로부터 시료를 수집한 후 단백질 정량 및 antibody array를 실시함



결과16. H358 폐암세포에 처리된 TGF β 1 조건하에서 호장근배양엑스에 의한 cytokine 조절

-> **A.** H358폐암세포에 TGFβ1을 처리(24시간)한 후 total cell lysate를 이용하여 Cytokine array를 수행하였으며, cytokine array platform에 대한 설명은 아래와 같음.

-> 결과해석: TGFβ1을 처리한 H358에서 LTA (TNF beta), TYRO3, IGF1R단백질의 증가를 확인하였으며, CCL3, CCL4, VEGFA, Midkine(MDK)등 단백질의 감소를 확인하였음.

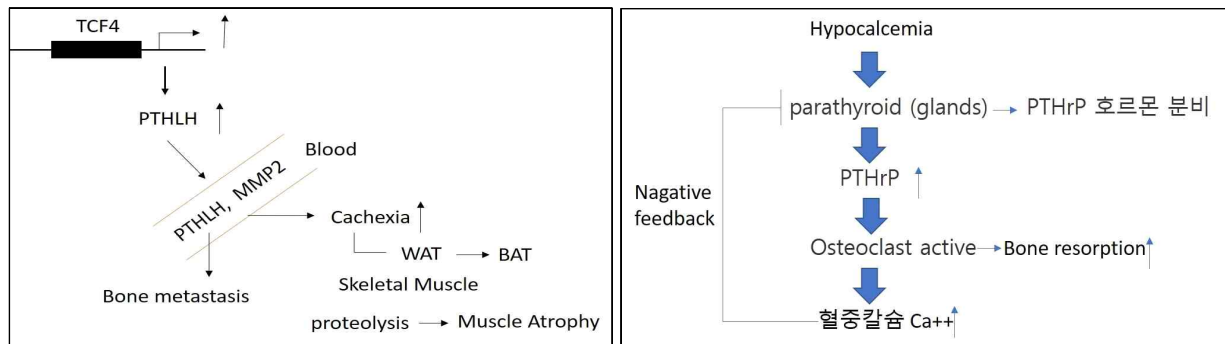
Fullmoonbio Cytokine profiling antibody array

Number of antibodies	310 cytokine related antibodies
Number of Replicates	6 replicates per antibody
Reactivity	Human
Internal Control	Positive control: b-actin and GAPDH
Detection Method	Fluorescence

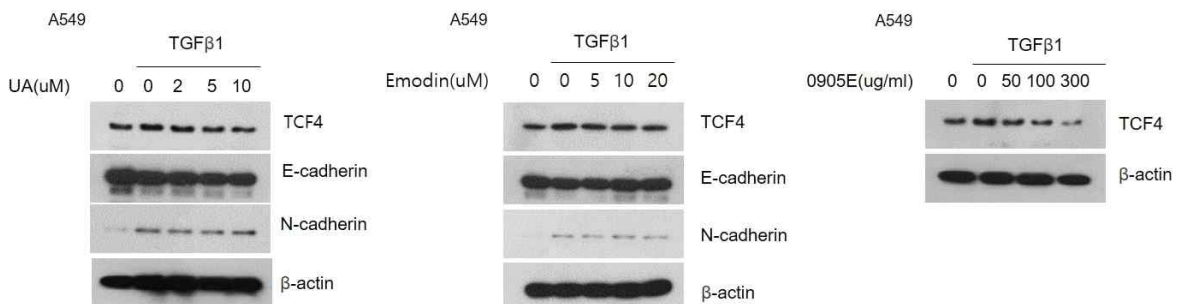
-> **B와C.** H358폐암세포에 호장근배양엑스를 1시간 전처리 후 TGFβ1을 처리(24시간)한 후 total cell lysate를 이용하여 Cytokine array를 수행하였으며, 본 연구에서 TGFβ1에 증가 또는 감소된 cytokine proteins의 발현이 호장근배양엑스에 의해 변화하는지 여부를 확인하였음.

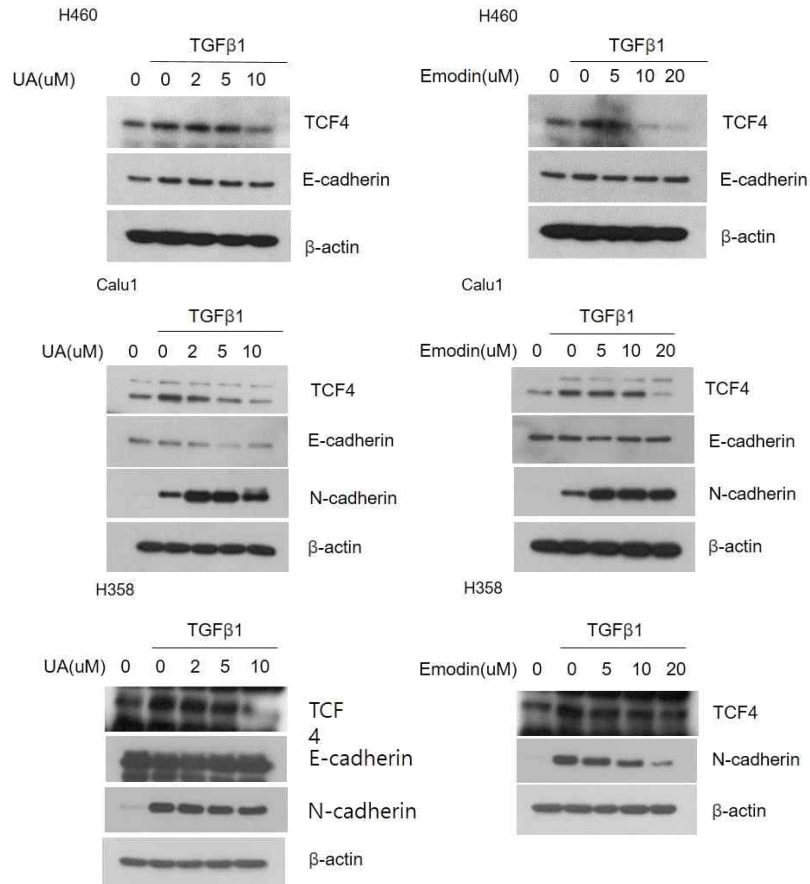
-> 결과해석: 호장근배양엑스를 처리한 H358세포에서 TGFβ1처리에 의해 증가된 LTA (TNF beta), TYRO3, IGF1R단백질의 감소를 확인하였으며, 또한 TGFβ1에 의해 증가된 VEGFA, Midkine단백질이 호장근배양엑스에 의해 감소하는 것을 확인하였음. 본 연구를 통해 LTA (TNF beta), TYRO3, IGF1R, VEGFA, Midkine(MDK)단백질의 발현이 TGFβ1에 의해 조절될 수 있으며, 호장근배양엑스는 TGFβ1에 의한 cytokine의 발현을 억제하고 있다는 것을 확인.

● **에모딘에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 메커니즘 규명**



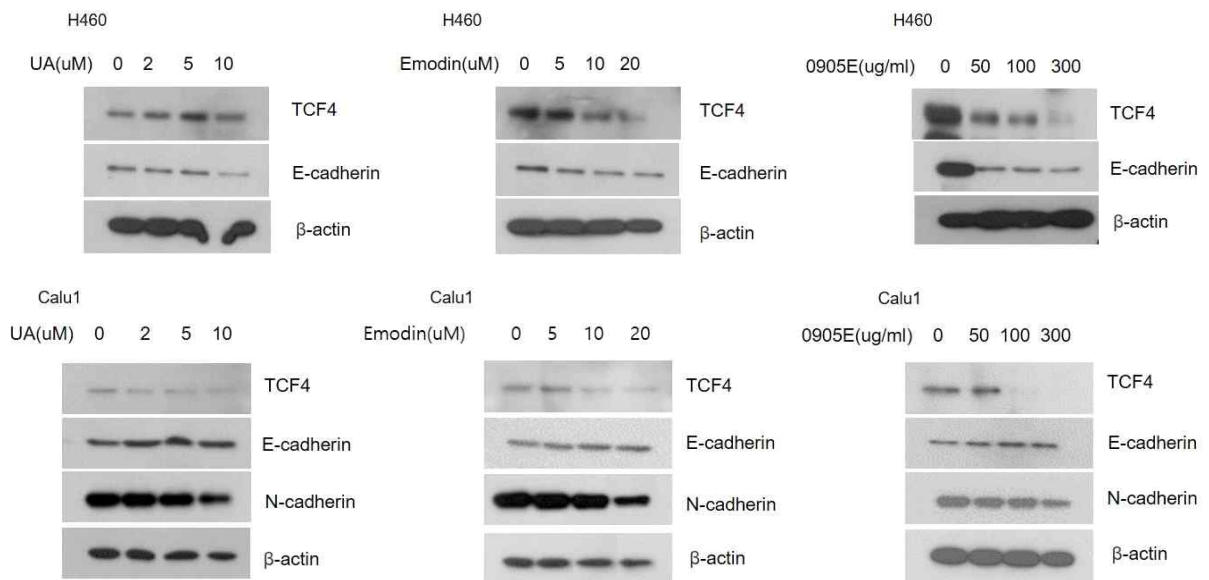
☞ RNA-sequencing을 기반으로 에모딘과 대조약제의 농도의존적 처리에 따른 암세포 사멸 및 세포성장 조절 유전자군의 변화 및 악액질 관련 수치변화를 발굴하고, 발굴된 유전자의 제거 및 과발현을 통해 에모딘의 표적유전자군을 제시할 것임

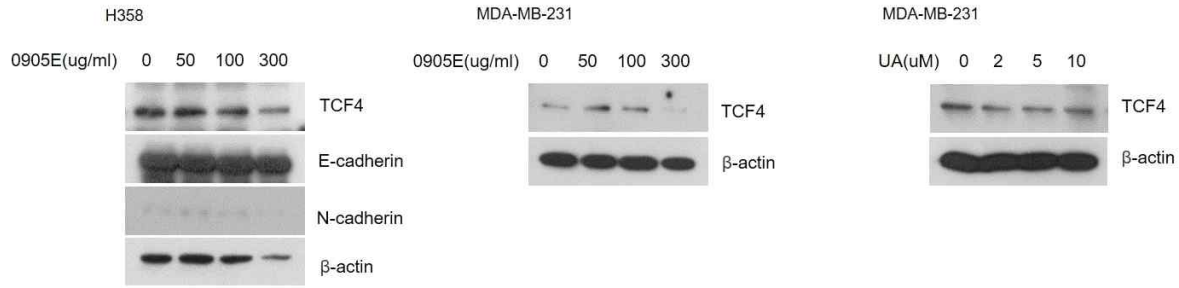




결과17. TGF β 1에 노출된 인간 폐암세포에서 PTHLH 관련 유전자 발현을 조절하는 에모딘, 우르솔산 및 호장근배양엑스

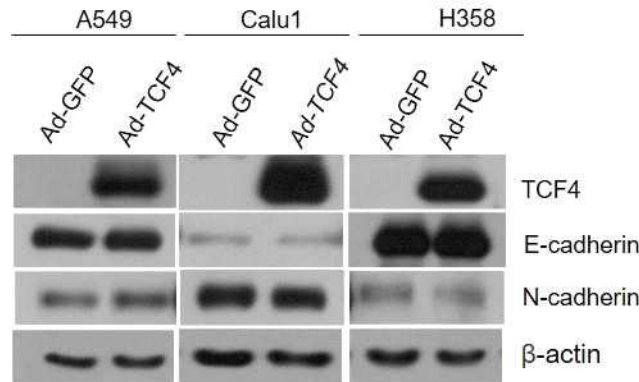
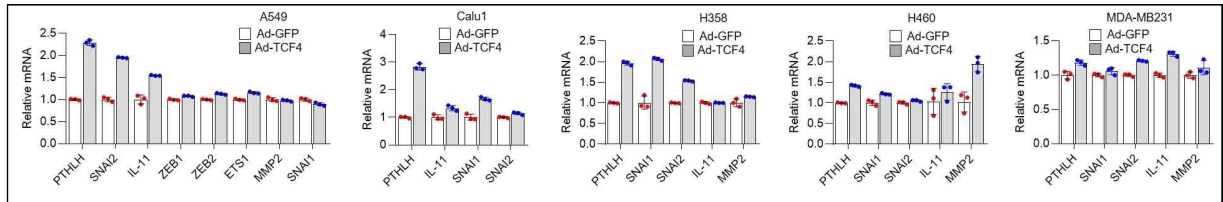
-> 인간 폐암세포주 4종에 TGF β 1을 1시간 동안 전처리 후 에모딘, 우르솔산, 호장근배양엑스 JM0905E를 농도별로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia유도 인자인 PTHLH유전자의 발현과 관련된 단백질이 농도의존적으로 조절되는 것을 확인





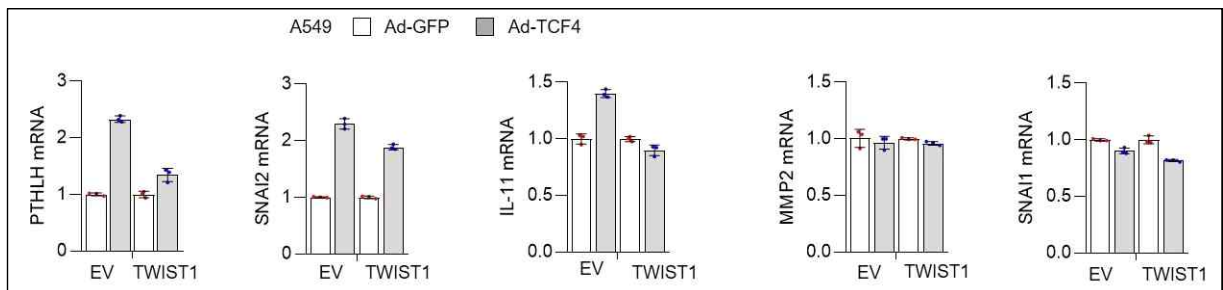
결과18. 인간 폐암세포주 및 유방암세포에서 PTHLH 관련 유전자 발현을 조절하는 에모딘, 우르솔산 및 호장근배양액스

-> 인간 폐암세포주 3종과 유방암세포 MDA-MB231에 에모딘, 우르솔산, 호장근배양액스 JM0905E를 농도별로 처리하여 24시간 동안 배양한 결과 Cancer cachexia유도 인자인 PTHLH유전자의 발현과 관련된 단백질이 농도의존적으로 조절되는 것을 확인



결과19. 인간 폐암세포주와 유방암세포에서 PTHLH 관련 단백질 신호전달체계를 조절하는 TCF4 과발현 모델

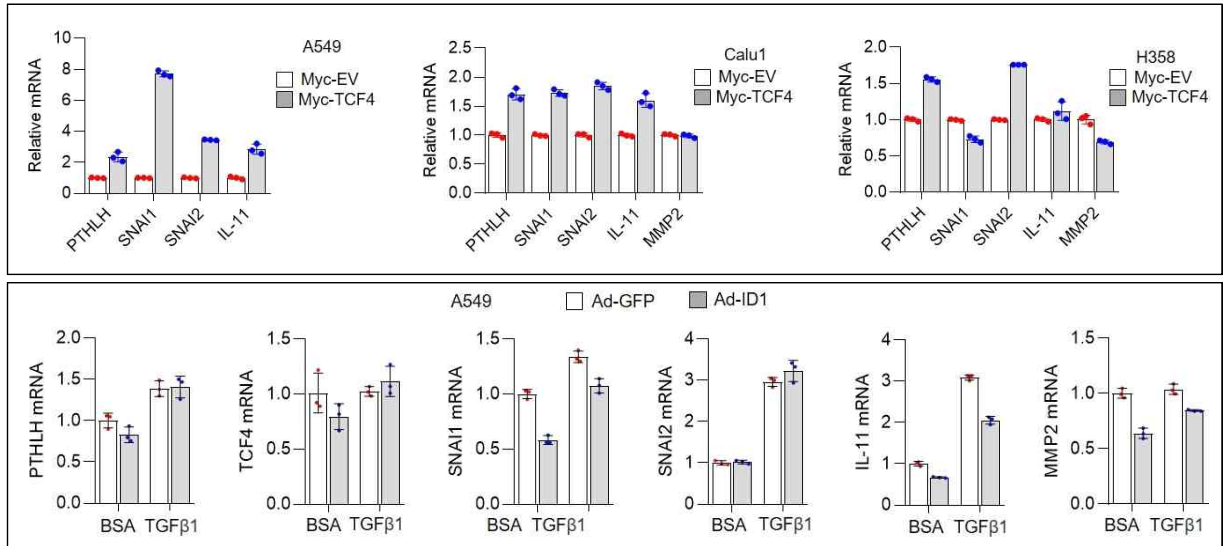
-> 인간 폐암세포주 3종과 유방암세포 1종에 TCF4-아데노바이러스 transfection을 통해 과발현 모델을 제작하였고, PTHLH 관련 유전자의 발현을 qRT-PCR, 웨스턴블롯으로 확인하였음



결과20. 인간 폐암세포에서 PTHLH 관련 단백질 신호전달체계를 조절하는 TCF4 과발현 모델

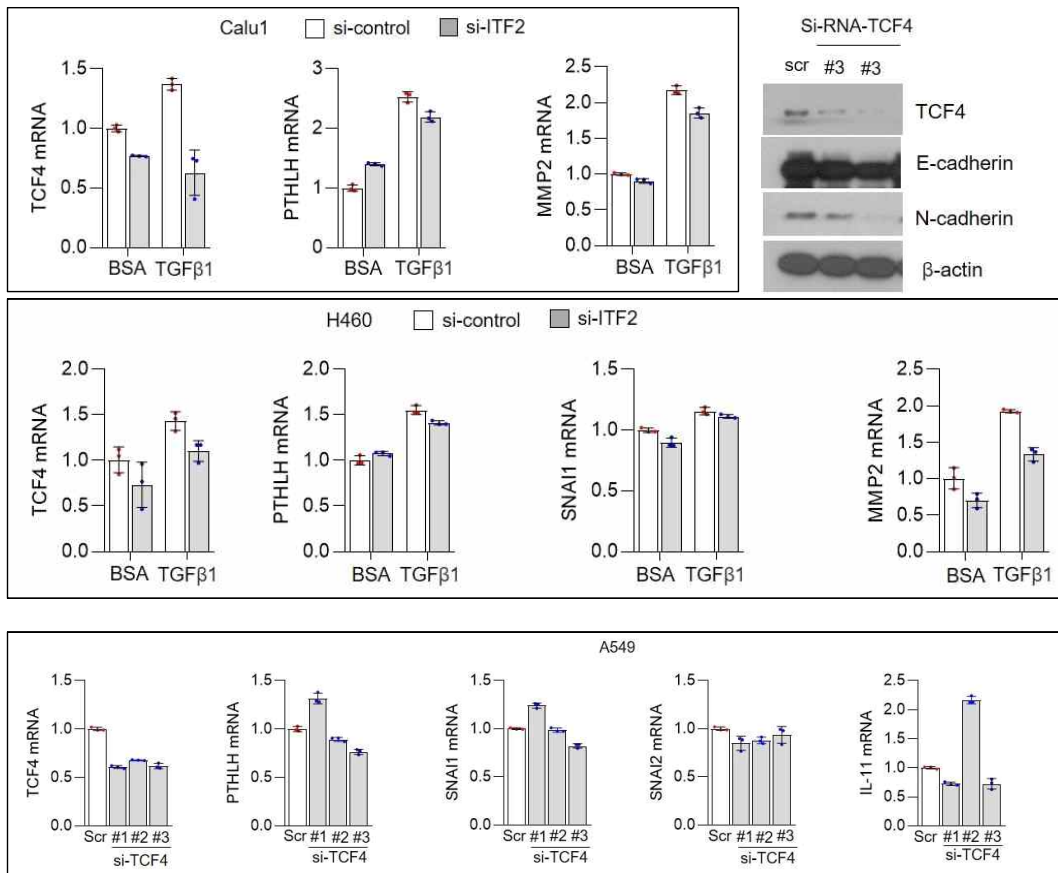
-> 인간 폐암세포 A549-TWIST1 과발현 stable cell에서 TCF4-아데노바이러스 transfection을 통

해 과발현 모델을 제작하였고, 과발현 양상을 qRT-PCR로 확인하였음



결과21. PTHLH 관련 단백질 신호전달체계를 조절하는 TCF4 과발현 모델 및 TGF β 1에 노출된 인간 폐암세포에서 Id1 과발현 모델에서의 유전자 발현 조절

-> 인간 폐암세포에서 과발현 세포제작을 위해 Myc-TCF4를 transfection한 후 과발현 양상을 확인, A549-ID1을 과발현시킨 후 유전자 발현을 qRT-PCR로 확인하였음

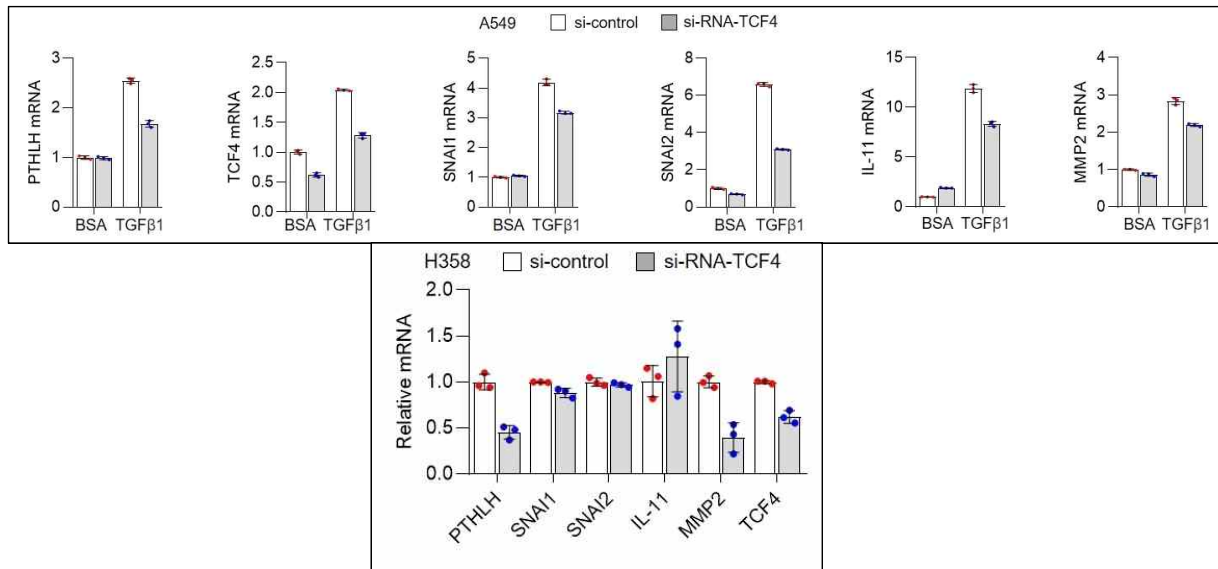


결과22. 인간 폐암세포주에서 PTHLH 관련 단백질 신호전달체계를 조절하는 TCF4-녹다운(Knock down) 모델

-> 인간 폐암세포 Calu-1에 Si-꿈를 이용하여 TCF4를 녹다운시킨 후 TGFβ1을 세포에 처리한

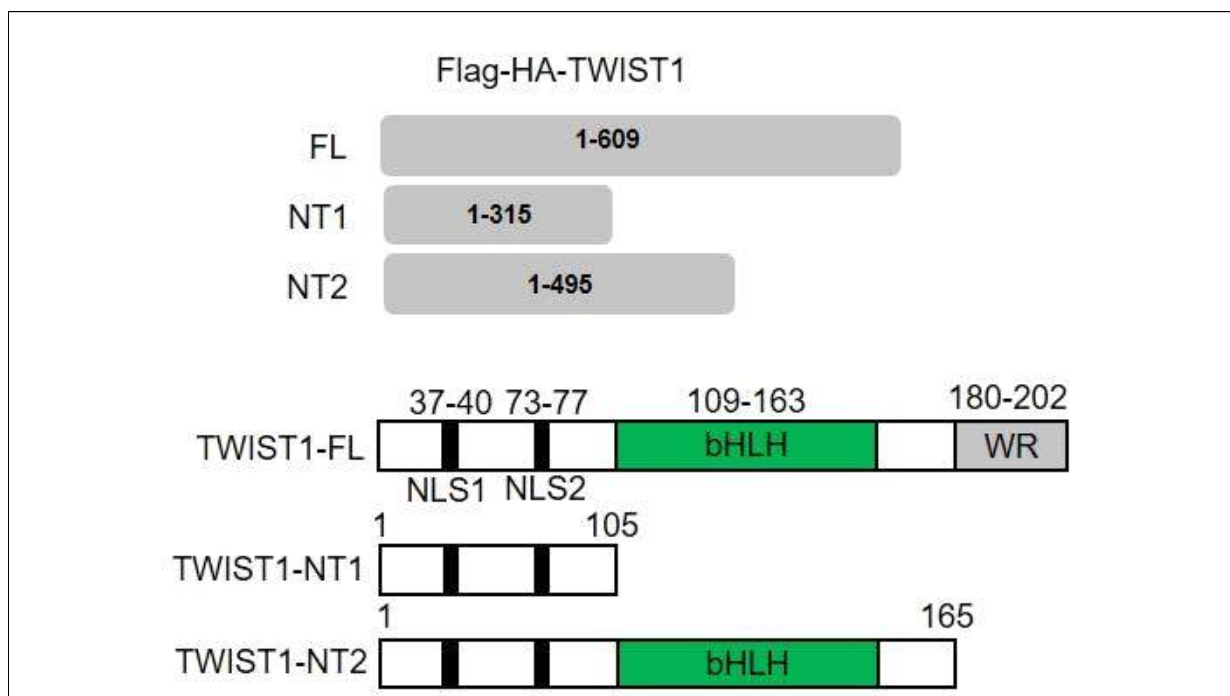
후 샘플링하여 녹다운 양상을 qRT-PCR로 확인하였음

-> Si-RNA 3종(#1-#3)에 각각 transfection하여 녹다운을 실시하였고 비교한 결과, #3번에서 녹다운 효율이 좋은 것을 qRT-PCR, 웨스턴블롯으로 확인하였음

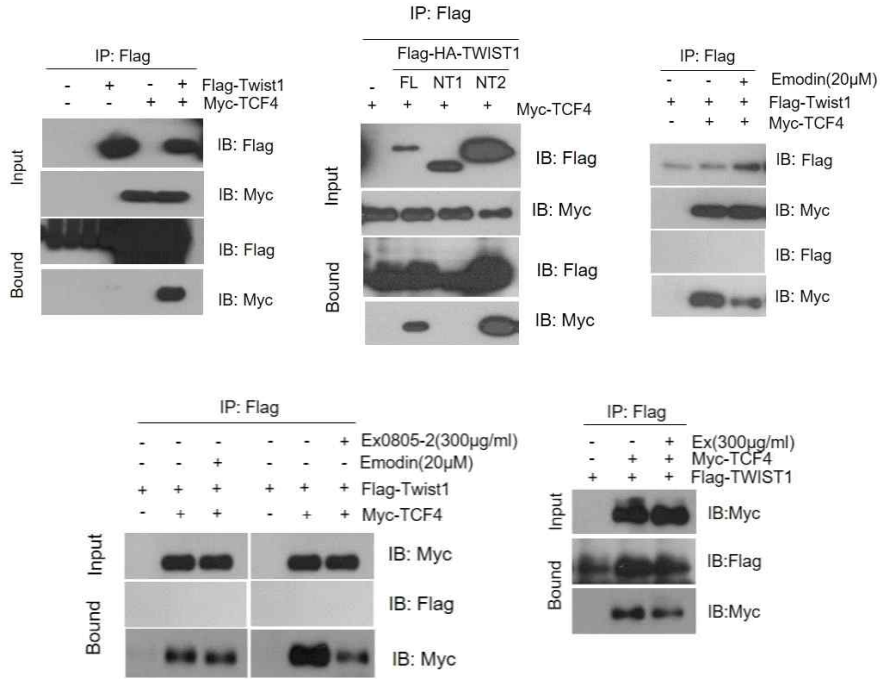


결과23. 인간 폐암세포주에서 PTHLH 관련 단백질 신호전달체계를 조절하는 TCF4-녹다운(Knock down) #3 모델

-> 인간 폐암세포주 2종에 TCF4 녹다운된 Si-RNA #3을 transfection한 후 TGFβ1을 세포에 처리한 후 샘플링하여 녹다운 양상을 qRT-PCR로 확인하였음

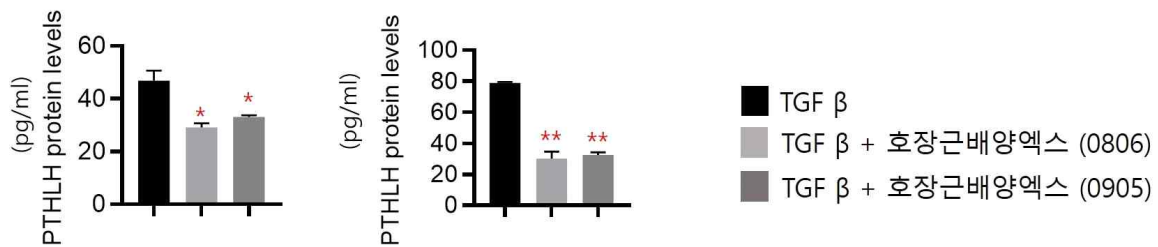


-> 암세포주에서 TCF4와 TWIST1이 결합하면 EMT가 증가한다고 알려져 있음. EMT target 유전자의 발현이 증가하면 PTHLH가 증가할 것이라는 가설을 세웠음. 위 실험결과는 TCF4 단백질과 TWIST1단백질이 결합하는지 확인을 했음. IP:Flag에서 발현도와 결합양상을 확인하였고 IB:Myc에서 TWIST1 N-terminal2에 결합하는 것으로 확인



결과24. Hek-293T 세포에서 immunoprecipitation을 통한 TCF4와 TWIST1 결합력 확인

-> 에모딘을 20 µM을 처리한 경우 TCF4와 TWIST1의 결합도가 감소함을 확인하였으며 호장근배양엑스 JM08052, JM0905E(Ex)를 각각 300 µg/ml 처리했을 때도 결합력이 약화됨을 확인

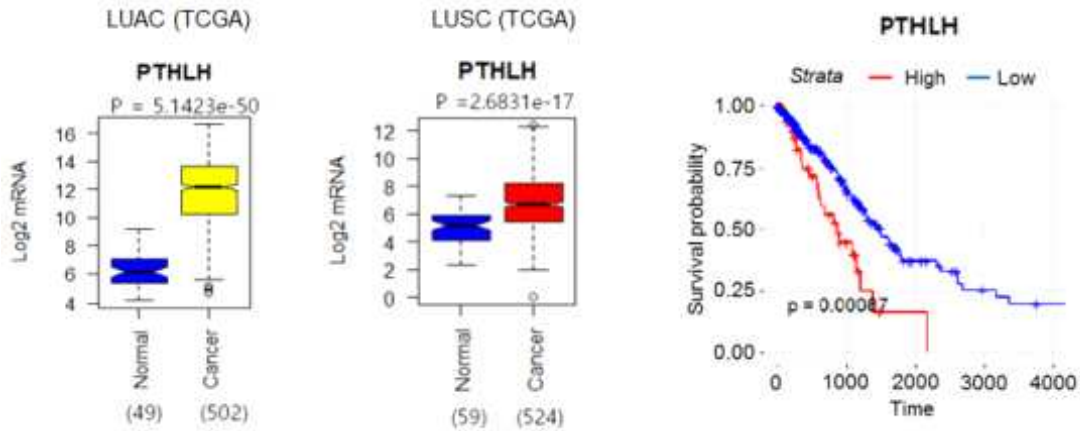


*: p<0.05, **: p<0.01 vs. TGF β-treated LLC cells
protein contents: pg/ml

결과25. Determination of PTHLH protein levels using ELISA

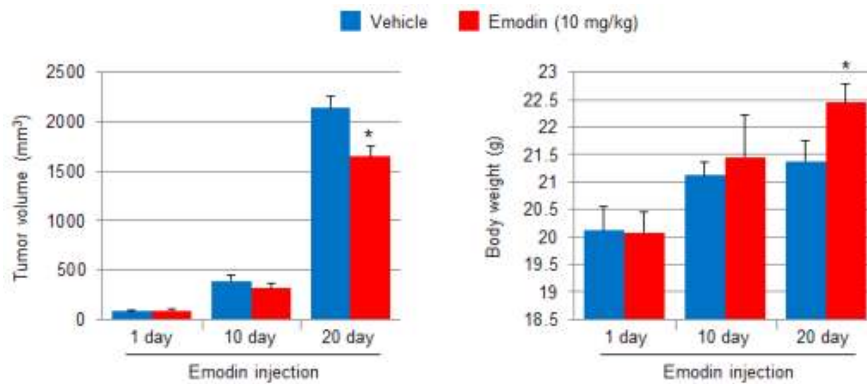
-> Mouse 폐암세포(LLC1)에 TGFβ1을 1시간 전에 전처리 한 후, 호장근배양엑스를 병행처리하여 24시간 배양한 결과, PTHLH단백질(PTHrP)의 ELISA 정량을 실시하였음. TGFβ1의 처리로 증가된 PTHLH가 호장근배양엑스 처리 후 감소함을 확인

☞ 암세포 (폐암, 유방암, 대장암) 특이적 대사조절 기전에서 에모딘에 의한 암 악액질 치료제 대비 효능개선 기전 규명. 암 악액질을 촉진하는 염증분자 (TGFb1, IL-11, PTHLH 등)들이 알려져 왔으나 표적치료 기술이 부족한 상태임. 암세포에서 분비되는 여러 사이토카인 및 호르몬에 의한 단백질분해와 지방분해의 촉진으로 체중감소와 근육손실증을 발생시키는 기전을 조절할 수 있는 분자표적 기전의 관련성을 세포와 동물모델을 통해 확인할 계획



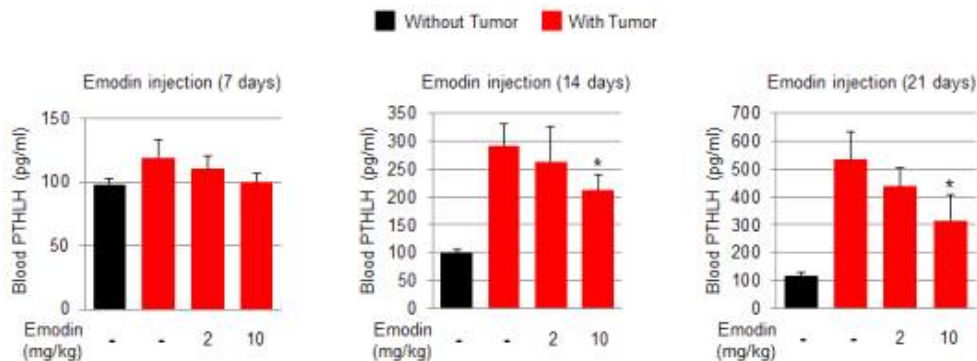
결과26. PTHLH의 증가된 발현은 폐암환자의 생존율에 악영향

-> 폐암 환자의 생존율과 PTHLH의 발현간의 상관관계. 폐암 환자의 생존율이 낮은 그룹에서 PTHLH의 발현이 높다는 것을 확인하였으며, Lung adenocarcinoma와 Lung squamous carcinoma모두에서 PTHLH의 발현이 정상조직에 비해 높다는 것을 bioinformatics를 통해 규명하였음



결과27. A549 폐암세포를 이식한 생쥐에서 에모딘에 의한 종양성장 억제와 체중감소 개선 효능 규명

-> 암 약액질은 암의 성장으로 인해 체중이 급격히 감소하는 합병증을 포함하고 있으며, 암으로 인한 체중감소는 항암치료 제한점이 됨. 따라서 본 연구에서 A549 폐암세포를 이식한 동물모델 (Balb-c/nude mice)에서 에모딘에 의해 종양성장이 억제되는 것을 확인하였으며, 놀랍게도 에모딘을 처리한 동물모델에서 암으로 인한 체중증가 감소 현상이 개선되는 것을 확인하였음. 따라서 본 결과를 통해 에모딘은 암 약액질 개선을 위한 소재로 활용이 가능하다는 것을 확인하였음



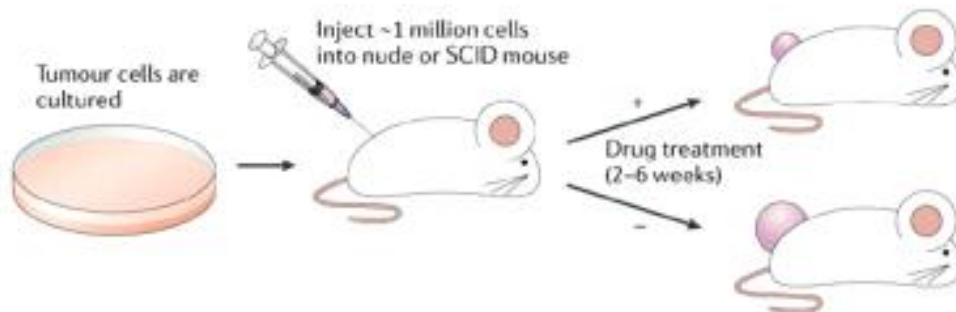
결과28. 에모딘은 A549 폐암 이식 동물모델에서 혈중 PTHLH의 증가를 억제

-> A549 폐암세포를 이식한 동물모델에서 혈중 PTHLH의 증가를 확인하였으며, 본 예비결과는 기존의 보고된 연구결과들과 일치하는 것을 확인하였음. 더욱이 에모딘을 21일 간 처리한 동물그룹에서 암으로 인해 증가된 혈중 PTHLH의 농도가 유의성있게 감소하는 것을 확인하였음. 본 연구결과를 바탕으로 에모딘은 암으로 인한 혈중 PTHLH의 증가를 억제함으로써 결과적으로 암 악액질을 개선할 수 있다는 사실을 확인하였음

☞ 유전자발현분석(qRT-PCR)을 통해 암 악액질 관련 유전자 PTHLH의 발현양상을 분석함으로써 다수의 암종 모델에서 관찰된 근육손실 및 약점을 초래할 가능성이 있는 모델을 제안할 것임

● **에모딘, 우르솔산에 의한 암세포 (폐암, 대장암) 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 악액질 개선효과 검증**

- ☞ 본 연구팀이 개발하고자 하는 암 환자 전용 특수의료용도식품의 주요 성분으로써 에모딘의 기능성 평가를 위해 중증복합면역결핍증(SCID) 마우스를 이용하여 인간종양 동물모델을 활용할 계획
- ☞ 인간종양을 가진 동물모델은 다수 암종의 암세포를 피하주사를 통해 구축할 것이며, 암세포로부터 유래된 종양의 지름이 약 0.5cm 정도 크기로 자라게 되면, 에모딘과 대조약제 초산메게스트롤 (10 또는 30mg/kg/d)농도로 약 1개월간 경구투여를 통해 치료 할 것임
- ☞ 에모딘의 경우 **최저농도 10mg/kg/day, 최대 40mg/kg/day** (참고문헌: Clinical Cancer Research, 1999, Zhang et al)
- ☞ 초산메게스트롤을 사용할 경우 **최대농도 100mg/kg/day** (참고문헌: Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2016, V.Musolino et al)



그룹별 약물투여 계획 (단위, mg/kg/day), n=10, 총 4주간 투여					
Group	무처리군 (Negative CTL)	Vehicle (암세포 이식)	에모딘/우르솔산 (암세포 이식)	에모딘+우르솔산 (암세포 이식)	호장근배양엑스 (암세포 이식)
저농도	-	-	10, 20	10+20	50
고농도	-	-	20, 40	20+40	200

Xenograft 모델 구축과 그룹별 약물투여 계획

☞ 암으로 인해 증가된 혈중 PTHLH 의 유의성있는 농도감소를 확인하고 이를 바탕으로 에모딘이 암에 의한 혈중 PTHLH의 증가를 억제함으로써 악액질을 개선할 수 있는지 평가함

결과29. Mouse 폐암세포를 이식한 생쥐에서 후보물질에 의한 종양성장 억제와 체중감소 개선 효능 규명(1차년도 후반 ~ 2차년도 계속 수행)

-> 암 악액질 유발을 위한 LLC1-이식 Xenograft 동물모델 실험을 진행중이며, 에모딘, 우르솔산, 호장근배양엑스를 복강내투여 및 경구투여를 통해 악액질 감소효과를 확인함

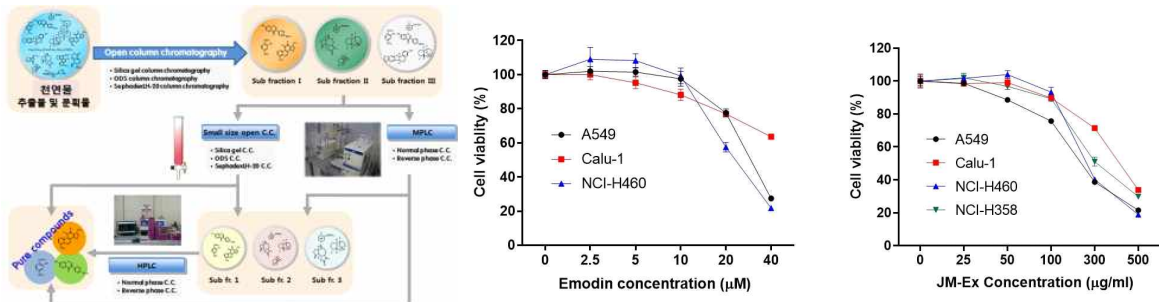
2차년도 (2021년) 연구개발 추진방법 및 결과

연구내용

- 호장근배양액스의 전임상 PK 평가 (동물모델)
- 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 체중감소·지방갈변화 약액질 개선 검증
- 호장근배양액스의 암세포 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 식이효율과 전신 염증변화율과의 관계 검증

● 시험분석을 위한 시료준비

☞ 선도물질 개발 완료: 원산지별 호장근 및 사과박 추출물의 유효성분 비교를 통해 생물전환 기술이 유효성분 함량을 높인다는 것을 확인함. 항암 효과가 확인된 사과박 추출물을 기개발된 메디푸드에 첨가하여 암환자 맞춤형 메디푸드를 시제품 개발 공정을 개선함



천연물 유래 소재로부터 활성 분획 제조 및 유효 성분 분리, 분석 방법 / 후보물질의 세포생존을 측정결과



다양한 제형의 시제품 제작 공정도

다양한 제형으로 제작된 시제품

● 호장근배양액스(해피루트플러스)의 안전성 검증 및 전임상 PK 평가 (동물모델)

(1) 호장근배양액스(해피루트플러스)의 PK 평가 (동물모델)



결과1. CRO기관 (주)우정바이오에 의뢰한 PK 평가 순서도 및 현장방문 관리감독

☞ **호장근배양엑스와 유효성분의 pharmacokinetics 평가:** 호장근배양엑스 기반 메디푸드의 섭취 후 baseline, 10, 30 min, 1, 2, 4, 8hr 에 지표성분의 혈액 내 흡수 등 평가

☞ 약동학(pharmacokinetics, PK)은 약물의 흡수, 분포, 생체 내 변화 및 배설을 연구하며, 약력학(pharmacodynamics, PD)은 생체에 대한 약물의 생리학적 및 생화학적 작용과 그 작용기전, 즉 약물이 일으키는 생체의 반응을 주로 연구, 이를 간략히 도식화

- 해피루트플러스(호장근배양엑스)의 SD 랫드를 이용한 경구투여 약물동태(PK) 보고서

1) 결과요약

본 시험은 해피루트 플러스(호장근배양엑스; 주성분 Emodin)를 Male Sprague-Dawley(SD)에 경구 투여하여 에모딘(emodin)의 혈중 농도와 약물동태학적 파라미터를 확인하기 위하여 수행하였다.

해피루트플러스(호장근배양엑스; 주성분 Emodin)를 200 mg/kg로 하여 Male Sprague-Dawley(SD)에 경구 투여하였을 때, Emodin은 0.25 hr 부터 검출되었고, 0.25 ~ 8 hr 에서 최고 농도에 도달하였으며 최고 농도는 1.170 ~ 2.970 ng/mL 였다.LC/MS/MS를 이용한 Emodin의 Male Sprague-Dawley(SD)를 이용한 경구투여 약물동태 시험에서 얻은 파라미터는 아래와 같았다.

#	Parameter		Mean ± SD, (n = 10)
1	AUC(last)_ng/mL * h	혈중약물농도 시간 곡선하 면적 라스트 채혈	17.715 ± 7.866
2	AUC(inf) _ng/mL * h	혈중약물농도 시간 곡선하 면적 무한대	19.605 ± 7.597
3	Cmax_ng/mL	혈중 최고 농도	2.079 ± 0.603
4	Tmax_h	혈중 최고 농도 도달시간	2.550 ± 2.312
5	CL(inf)/F_L/hr	클리어런스, 경구청소율	11.822 ± 5.012
6	Vz(terminal)/F_L	분포용적	149.022 ± 66.675
7	t1/2_h	반감기	8.866 ± 2.510

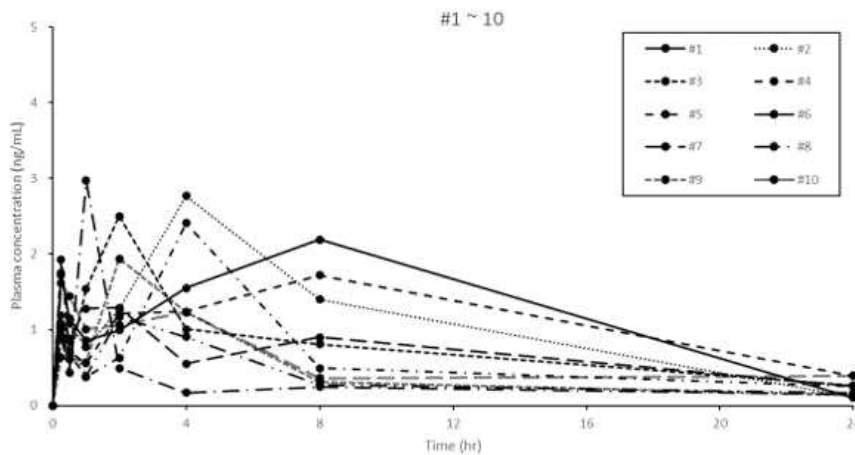


Fig. 16. Plasma concentration time profile at Sprague-Dawley(SD) Rat

Table 5. Individual plasma concentrations and PK parameters of Emodin

No.	Time (h)	Concentration (Unit : ng/mL)										Mean	SD
		#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10		
1	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2	0.25	1.750	1.720	1.080	1.930	0.892	1.190	0.899	1.010	0.633	1.620	1.272	0.446
3	0.5	1.150	1.080	0.605	0.714	0.678	0.882	0.438	0.848	0.619	1.440	0.845	0.302
4	1	0.856	0.772	1.540	0.559	0.380	1.280	2.970	0.388	0.572	1.010	1.033	0.778
5	2	0.995	1.270	2.500	1.210	0.632	1.290	0.495	1.170	1.940	1.060	1.256	0.587
6	4	1.550	2.770	1.010	1.240	2.410	0.553	0.168	0.907	1.230	1.230	1.307	0.785
7	8	2.190	1.400	0.810	1.720	0.493	0.900	0.248	0.273	0.313	0.363	0.871	0.683
8	24	0.103	0.114	0.268	0.395	0.259	0.253	0.153	0.166	0.136	0.391	0.224	0.108
AUC(last)_ng/mL * h		30.377	26.541	18.676	27.065	15.942	16.206	7.567	9.396	11.637	13.741	17.715	7.866
AUC(inf)_ng/mL * h		N/A	27.259	22.668	32.949	18.784	20.313	9.571	11.402	12.859	20.643	19.605	7.597
AUC(last)/AUC(inf) x 100 (%)		N/A	97.366	82.389	82.142	84.870	79.781	79.062	82.407	90.497	66.565	82.787	8.390
*AUC_extrapolation(%)		N/A	2.635	17.611	17.859	15.126	20.216	20.941	17.601	9.498	33.439	17.214	8.391
Cmax_ng/mL		2.190	2.770	2.500	1.930	2.410	1.290	2.970	1.170	1.940	1.620	2.079	0.603
Tmax_h		8.000	4.000	2.000	0.250	4.000	2.000	1.000	2.000	2.000	0.250	2.550	2.312
CL(inf)/F_L/hr		N/A	7.337	8.823	6.070	10.648	9.846	20.896	17.540	15.554	9.688	11.822	5.012
Vz(terminal)/F_L		N/A	46.223	131.425	90.425	116.806	159.809	273.735	212.055	139.676	171.044	149.022	66.675
t1_2_h		N/A	4.367	10.325	10.326	7.604	11.250	9.080	8.380	6.225	12.237	8.866	2.510
*AUC_extrapolation(%)		= AUClast - AUCinf / AUCinf x 100											

Table 7. Weights of rat (Male Sprague-Dawley)

#	Weight(Unit : g)	Sampling site
1	214.36	Jugular vein
2	221.25	Jugular vein
3	229.10	Jugular vein
4	230.61	Jugular vein
5	225.96	Jugular vein
6	223.46	Caudal vein
7	222.33	Caudal vein
8	225.05	Caudal vein
9	228.15	Caudal vein
10	224.10	Caudal vein
Mean	224.44	
SD	4.64	

Table 8. Clinical signs of rat (Male Sprague-Dawley)

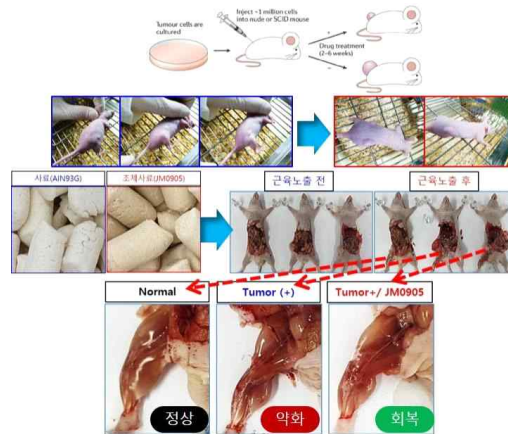
Group	Animal No.	Days				
		0 (2021.05.17)	1 (2021.05.18)	2 (2021.05.19)	3 (2021.05.20)	4 (2021.05.21)
G1	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-

* - : No observable abnormality.

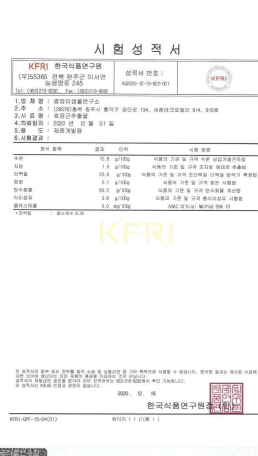
결과2. PK평가 시험결과 요약

- 호장근배양엑스의 암세포 이식 동물모델 체중감소·지방갈변화 악액질 개선 검증,
- 호장근배양엑스의 암세포 이식 동물모델 혈중 PTHLH 감소 효과 및 식이효율과 전신염증변화를과의 상관관계 검증

- ☞ 폐암세포주를 이식한 마우스(Balb-c/nude mice)에서 호장근배양액스와 메디푸드에 의한 종양성 장억제와 체중감소 개선 효능을 규명



- ☞ 폐암 이종이식 종양모델 구축 후 호장근배양액스의 투여 경로는 특수조제사료를 자율 급이

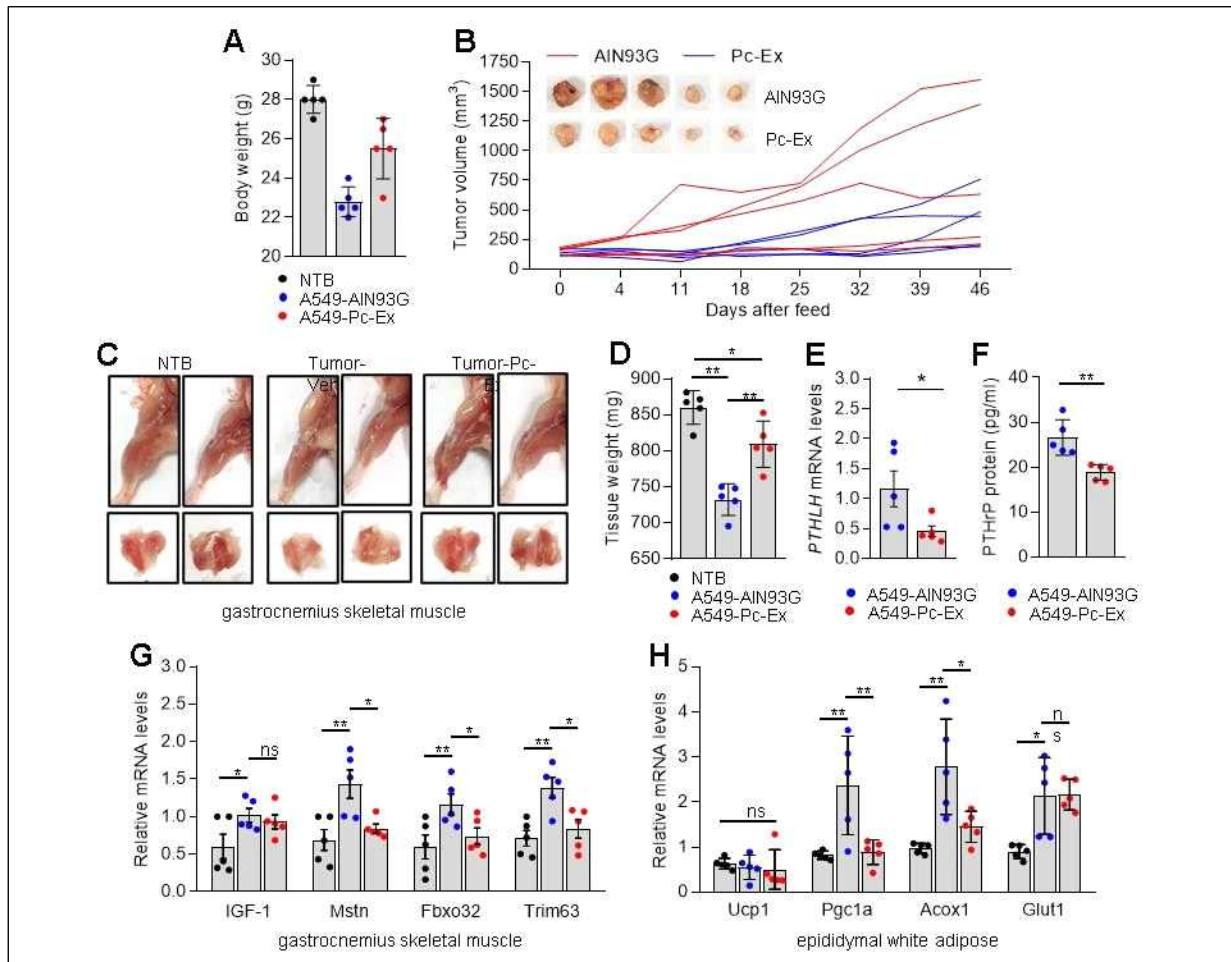


	AIN-93G	호장근25G	호장근100G
Casein	200	194.38	177.53
Corn starch	397.486	383.34	340.89
Dyetrose	132	132.00	132.00
Sucrose	100	100.00	100.00
Cellulose	50	50.00	50.00
Soybean Oil	70	69.76	69.06
t-Butylhydroquinone	0.014	0.014	0.014
Salt Mix	35	35.00	35.00
Vitamin Mix	10	10.00	10.00
L-cystine	3	3.00	3.00
Choline Bitartrate	2.5	2.50	2.50
호장근 추출물	0	20	80.00
총 사료	1000 g		

결과3. 호장근배양액스의 영양분석 결과 및 특수조제사료 제작을 위한 성분비(recipe)

- ☞ 암세포 이종이식 모델구축은 건국대학교 동물병원 동물관리위원회(KU20062) 지침에 따라 승인 및 수행했음. A549 폐암세포(1 x 10⁶) 현탁액은 ice cold 조건에서 free RPMI1640 : BD Matrigel™(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) 혼합물(100 μl)로 제조하고 Balb/c의 측면에 피하 주사했음. - 누드 마우스는 종양 부피가 평균 100mm³에 도달할 때까지 정상적인 동물 식이(AIN93G)를 급여했음. 종양 부피가 100 mm³에 도달한 후, 마우스를 두 그룹으로 나누고 46일 동안 매일 AIN93G 또는 2% Pc-Ex(호장근배양액스) 함유 사료를 급여했음. Pc-Ex 함유 사료는 탄수화물, 단백질, 지질, 무기질 등 모든 영양성분을 포함하였으며 AIN93G에 준하여 제조하였음(결과 3). 모든 마우스의 체중은 주 2회 측정하였고, 종양 부피는 일주일에 2회 캘리퍼스를 사용하여 측정 후 부피 = a x b²/2(a는 최대 너비이고 b는 최대 직교 너비)로 계산하였음. 실험종료 후, 비복근, eWAT(부고환 백색 지방) 및 종양을 채취하고 채취한 모든 조직을 액체 질소로 동결시켰음.
- ☞ Pc-Ex는 폐암 유발 악액질을 약화 : 폐암 유발 악액질에 대한 Pc-Ex의 약리학적 효과를 조사한 결과, 비종양(NTB) 및 A549 종양이 있는 BALB/c-nu 마우스에게 종양의 부피가 약 100mm³에 도달했을 때 표준 동물 사료(AIN93G) 또는 2% Pc-Ex가 함유된 사료를 급여함. A549 종양 보유 마우스의 체중은 NTB 마우스의 체중보다 낮았음(그림 9A). 또한, 2% Pc-Ex 투여 A549 종양 보유 마우스의 체중은 AIN93G를 먹인 마우스의 체중보다 더 높았음(그림 9A). 이것은 emodin이 풍부한 Pc-Ex가 종양이 있는 마우스의 체중 감소에 치료 효과를 발휘함을 나타냄. 선행 연구에서는 에모딘이 항암 효과를 발휘한다고 보고했는데, 일관적으로 이 연구의 결과

는 2% Pc-Ex가 투여된 마우스에서 종양 성장이 AIN93G를 먹인 마우스에서보다 낮았다는 것을 나타냄(그림 9B 및 9C). 또한, 2% Pc-Ex 급여 마우스에서 A549 세포 종양 유도군의 비복근 근육 위축은 AIN93G 투여 A549 종양 보유 마우스와 비교할 때 완화되었음(그림 9D). 종양부피가 감소된 그룹의 비복근 근육 중량은 2% Pc-Ex 급여로 완화되었음(그림 9E). PTHLH mRNA 수준은 2% Pc-Ex 급여 마우스의 A549 세포 유도 종양에서 하향 조절되었음(그림 9F). 다음으로, 종양 보유 마우스에서 지방 갈변 및 골격근 위축 관련 유전자의 상향 조절된 발현에 대한 emodin 함유 Pc-Ex의 효과를 조사하였고, 그림 9G에 표시한 바와 같이, A549 종양 유도 그룹의 Mstn 및 Fbxo32와 같은 골격근 위축 관련 유전자의 발현은 2% Pc-Ex로 급여로 완화되었음. 유사하게, 2% Pc-Ex의 급여는 A549 종양 유발 그룹의 부고환 백색 지방(eWAT)에서 지방 갈변 관련 유전자(Pgc1a 및 Acox1)의 상향 조절을 완화했음(그림 9H). 이러한 결과는 에모딘 함유 Pc-Ex가 폐암 유발 악액질 마우스에서 지방 및 골격근의 낭비를 완화할 수 있음을 보여주었음.



결과4. 호장근배양엑스는 종양성장을 억제하고 종양 유발 악액질의 완화

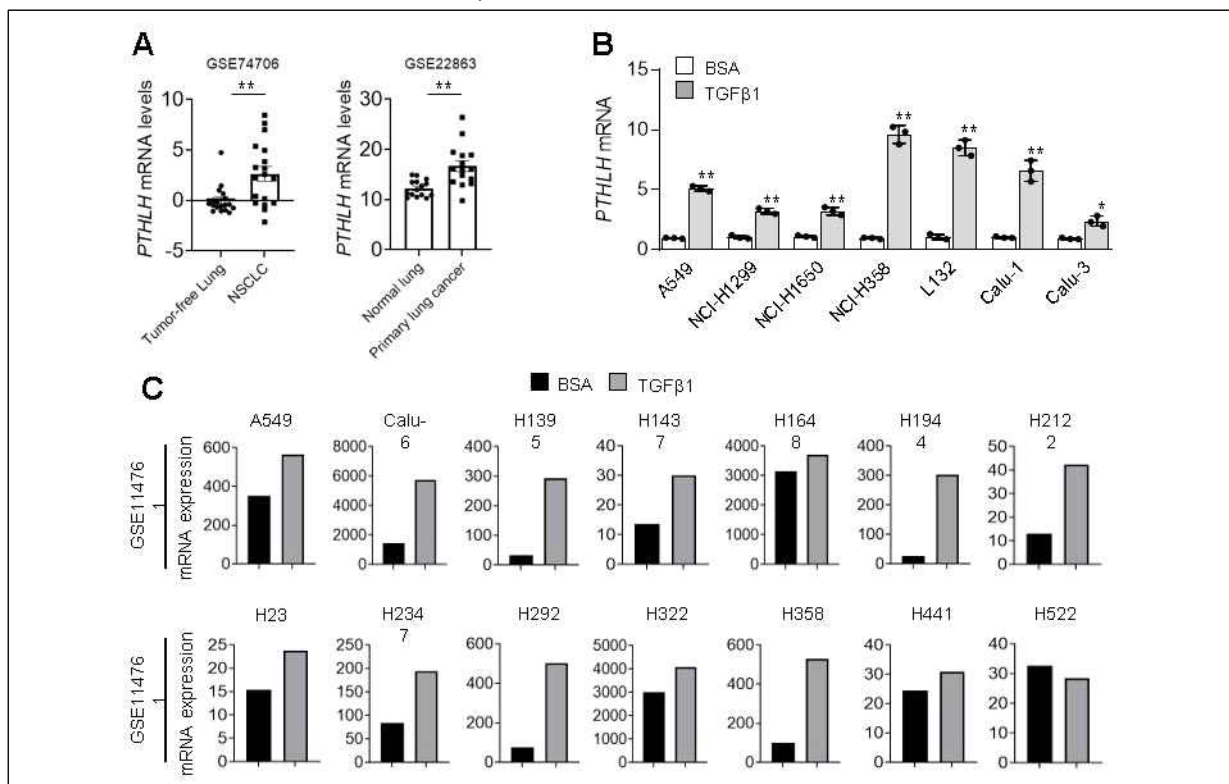
(A) 마우스의 체중. 비종양(NTB) 또는 A549 종양 보유 마우스는 종양 크기가 100mm³(n=5)에 도달한 후 46일 동안 매일 AIN93G 또는 2% Pc-Ex를 급여함. (B) Pc-Ex의 투여는 종양 성장을 감소시킴, 분리된 종양의 대표적인 이미지와 모든 종양의 단일 성장 곡선을 표시함. A549 세포를 이식한 마우스는 AIN93G 또는 2% Pc-Ex를 매일 투여한 후 희생시킴. (C) 분리된 뒷다리 및 비복근 근육의 대표적인 이미지를 표시. (D) Pc-Ex의 투여는 A549 종양 보유 마우스에서 근육 중량을 증가시킴. (E) Pc-Ex는 A549 유발 종양에서 PTHLH mRNA 및 (F) PTHrP 단백질 발현을 억제함. (G) Pc-Ex는 A549 종양 보유 마우스의 비복근의 근육 위축 및 (H) 부고환 백색 지방(eWAT) 대사 관련 유전자 발현을 억제시킴, 비복근 및 eWAT의 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 수행되었으며 값은 평균 ± SEM을 나타냄. *P<0.05 및 **P<0.01. one way ANOVA Tukey 사후 검정을 사용하여 통계 분석을 수행함.

- ☞ 실험에 대한 고찰: 마우스에게 경구용 사료 형태로 2% Pc-Ex가 보충된 AIN93G 식이를 한 달 동안 먹였으며, Pc-Ex의 일일 치료 용량은 각 마우스에 대해 2,400 mg/kg 체중기준이었음. Pc-Ex의 에모딘 함량에 대한 HPLC 분석은 사료에 함유된 에모딘 처리 용량이 12mg/kg 체중기준임을 나타내었으며, 이전 선행 연구에서는 에모딘의 간독성 효과가 밝혀졌음. Pc-Ex 제제 식단은 많은 양의 에모딘을 포함하지만 종양 성장과 악액질을 억제하기 위해 Pc-Ex를 적용하려면 마우스 간 대사 프로파일을 조사해야 한다고 봄. Pc-Ex를 투여한 마우스의 혈액 내 emodin의 함량 및 반감기는 약동학 분석을 사용하여 분석했으며, 이는 암 유발 악액질에 대한 emodin의 약리학적 잠재력을 결정하는 데 도움이 될 수 있었음.
- ☞ 암으로 인해 증가된 혈중 PTHLH의 유의성있는 농도감소를 확인하고 이를 바탕으로 에모딘이 암에 의한 혈중 PTHLH의 증가를 억제함으로써 악액질을 개선할 수 있는지 평가함
- ☞ 식이섭취량과 혈중 전신염증수치 측정을 통해 식이효율과 염증변화율의 연관성을 검증함

● 호장근배양액 주성분 Emodin의 TCF4/TWIST1 복합체 유도 PTHrP 발현을 억제하여 폐암 유발 악액질을 억제하는 잠재능에 대한 기전 연구

• PTHLH 발현은 폐암에서 TGFβ1에 반응하여 상향 조절

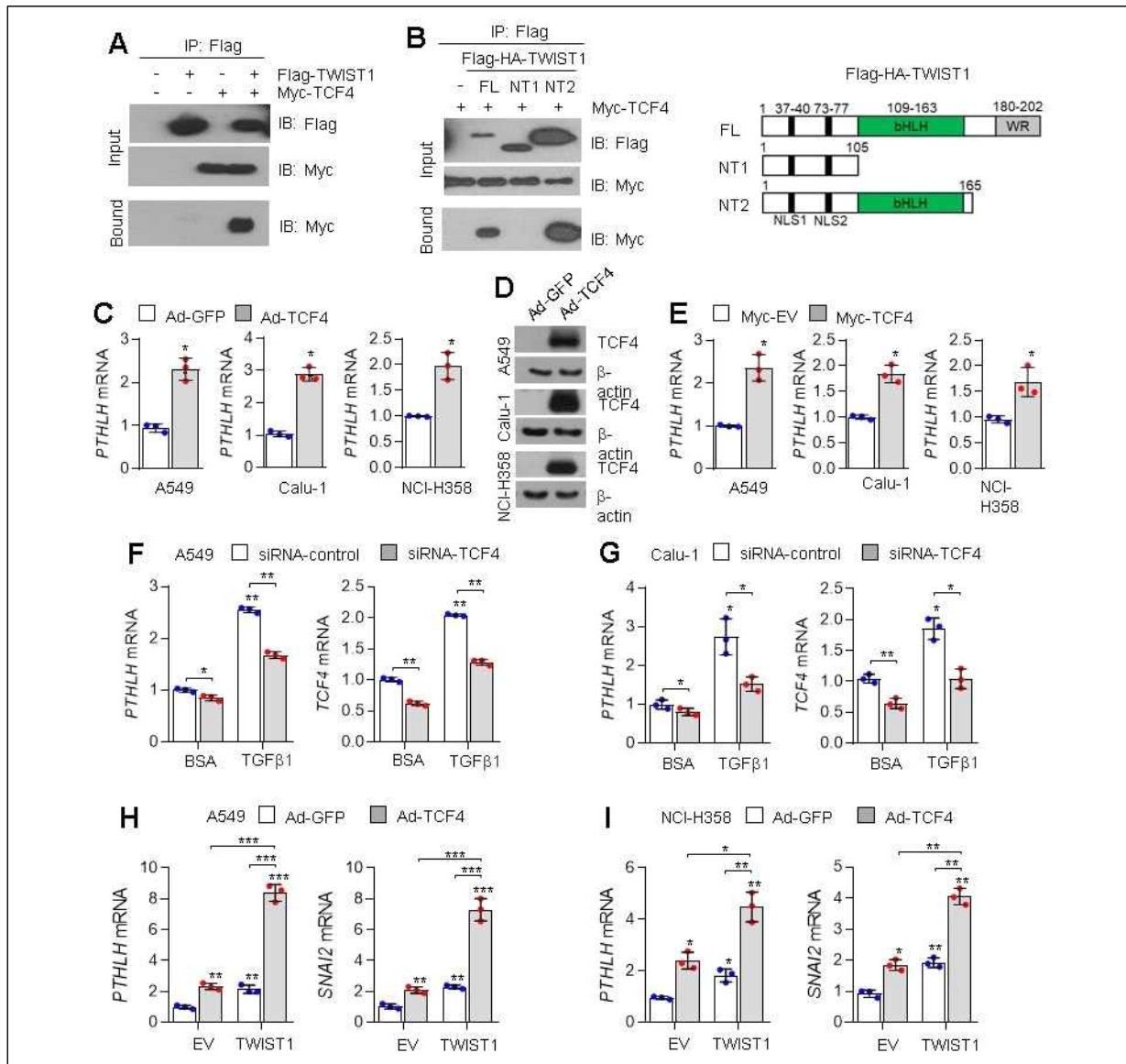
- ☞ PTHLH는 WAT의 갈변, 골격근 손실 및 골 전이를 특징으로 하는 암 악액질의 발병기전과 상관 관계가 있음, 위 결과에서는 공개적으로 사용 가능한 유전자 발현 데이터 세트를 사용하여 폐암 환자에서 PTHLH mRNA의 발현 수준을 조사했음. GSE74706 및 GSE22863 데이터세트에 대한 생물정보학적 분석은 PTHLH mRNA 수준이 비소세포폐암(NSCLC) 및 원발성 폐암에서 상향 조절된 것으로 나타났음(그림 3A). TGF β 1 신호전달 경로는 후생동물의 생물학적 과정에서 중요한 역할을 하는데, TGF β 1 신호전달 경로의 조절장애는 EMT의 유도를 통해 종양 발달 및 전이로 이어진다고 알려져 있음. 최근 연구에서는 TGF β 1 신호 전달 경로가 폐암 및 유방암에서 PTHLH의 발현을 상향 조절한다고 보고되었음. 이전 연구의 결과와 일치하게, PTHLH의 발현은 TGF β 1 처리된 A549, NCI-H1299, NCI-H1650, NCI-H358, L132, Calu-1 및 Calu-3 폐암 세포에서 유의하게 상향 조절되었음(그림 3B). GSE114761 데이터세트의 생물정보학적 분석을 통해 TGF β 1 처리된 많은 유형의 폐암 세포에서 PTHLH mRNA 수준 증가가 발견되었음(그림 3C). 이러한 결과는 PTHLH가 TGF β 1 매개 폐암 공격성을 연관시킬 수 있음을 나타냄.



결과5. TGF β 1은 폐암 세포에서 PTHLH 발현을 증가

(A) 인간의 정상 폐 및 폐암 조직에서 PTHLH의 mRNA 발현을 RNA Seq V2 RSEM을 사용하여 평가하였음. 모든 데이터 세트는 cBioportal(www.cbioportal.org)에서 다운로드했으며, (B) PTHLH mRNA 수준은 qRT-PCR을 사용하여 측정되었음. 모든 폐암 세포를 BSA 또는 TGF β 1(20ng/ml)과 함께 24시간 동안 배양했음. (C) TGF β 1-에서 PTHLH의 mRNA 발현 처리된 폐암 세포를 RNA Seq V2 RSEM을 사용하여 분석하였고, 데이터세트는 cBioportal에서 다운로드했음. 모든 플롯은 평균 \pm SD를 나타내며 두 가지 실험 비교에 대한 student's t-test는 *P<0.05 및 **p<0.01 수준임.

• TCF4는 폐암 세포에서 PTHLH 발현을 조절



결과6. TCF4는 폐암 세포에서 PTHLH 발현을 증가

이전 연구에서는 TGF β 1 신호 전달 경로가 TCF4와 TWIST1 간의 상호 작용을 촉진하고 결과적으로 EMT 관련 유전자의 발현을 상향 조절한다고 보고했다. TCF4와 TWIST1 간의 상호 작용도 이 연구에서 확인되었음(그림 4A). TCF4는 TWIST1의 bHLH 도메인과 상호작용했음(그림 4B). PTHLH의 발현은 TGF β 1 처리된 유방암 및 폐암 세포에서 상향 조절됨. 따라서 우리는 TCF4가 TGF β 1 신호 전달에 반응하여 PTHLH 발현을 조절하는 필수 전사 인자로 기능한다고 가정했음. TCF4의 아데노바이러스 형질도입은 A549, Calu-1 및 NCI-H358 상피 폐암 세포에서 PTHLH mRNA 발현을 상향 조절했음(그림 4C). TCF4 단백질 수준을 측정하여 아데노바이러스

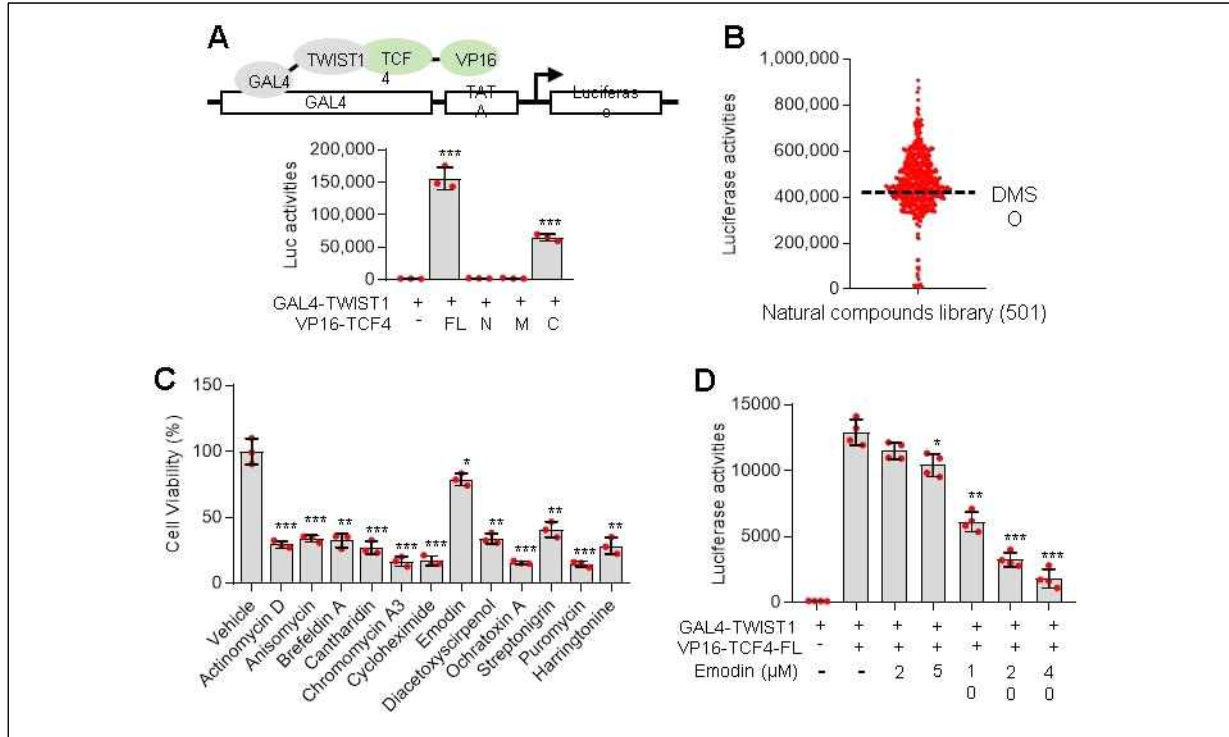
감염의 효율성을 조사했음(그림 4D). PTHLH mRNA 수준은 Myc-TCF4를 전위적으로 과발현하는 폐암 세포에서 상향 조절되었음(그림 4E). TGF β 1 유도 PTHLH 발현은 TCF4-silenced A549(그림 4F) 및 Calu-1 폐암 세포(그림 4G)에서 완화되었음. 이 결과는 TCF4가 폐암 세포에서 TGF β 1에 의해 유도된 PTHLH 발현에 관여함을 나타냄. PTHLH 발현 조절에서 TCF4와 TWIST1의 기능적 역할을 조사하기 위해, TCF4와 TWIST1을 공동 발현하는 폐암 세포에서 PTHLH mRNA 수준을 측정하였음. TCF4 또는 TWIST1 단독으로 전위적으로 과발현되는 세포의 PTHLH 및 SNAI2 mRNA 수준은 녹색 형광 단백질(GFP) 발현 구조 및 공백터로 형질감염된 세포의 수준보다 약 2배 더 높았음(그림 4H 및 4I). GFP-발현 구성체 및 공백터로 형질감염된 것과 비교하여, PTHLH 및 SNAI2 mRNA 수준은 TCF4 및 TWIST1을 공동 발현하는 세포에서 대략 7배(A549) 또는 4배(NCI-H358) 상향 조절되었음(그림 4H 및 4I). 이러한 결과는 TCF4가 PTHLH의 TWIST1 매개 전사 및 폐암 세포에서 SNAI2와 같은 EMT 관련 유전자의 발현을 촉진한다는 것을 나타냄.

- ☞ (A) TCF4와 TWIST1의 상호 작용. Myc-tagged TCF4 및 Flag-tagged TWIST1을 HEK293T 세포에 형질감염시킨 다음, 세포를 48시간 동안 배양했음. TCF4와 TWIST1의 상호작용은 면역침전법과 웨스턴 블롯팅으로 확인. (B) TWIST1의 bHLH) 도메인은 TCF4와의 상호 작용에 필요함. 표지된 HEK293T 세포로 Myc-TCF4, Flag-TWIST1-FL(전체 길이, aa 1-202), -NT1(N-말단1, aa 1-105) 및 -NT2(N-말단2, aa 1-165) 발현 플라스미드가 형질감염되었음. 형질감염 48시간 후, TCF4와 TWIST1의 상호작용은 면역침전분석 및 웨스턴 블롯팅에 의해 검출되었음. (C 및 D) 인간 TCF4를 포함하는 아데노바이러스의 형질도입은 PTHLH 발현을 증가시킴. 세포를 GFP(1×10^4 pfu/mL) 또는 TCF4(1×10^4 pfu/mL)를 포함하는 아데노바이러스로 감염시킨 다음 48시간 동안 배양했음. (C) PTHLH mRNA 수준은 qRT-PCR을 사용하여 측정하였고 (D) 과발현된 TCF4 단백질은 웨스턴 블롯팅을 사용하여 확인하였음. (E) TCF4의 전위성 발현은 PTHLH 발현을 증가시킴. Myc 태그가 지정된 TCF4 또는 공백터를 A549, Calu-1 또는 NCI-H358 세포에 일시적으로 형질감염시킨 다음, 세포를 48시간 동안 추가로 배양하였음. PTHLH mRNA 수준은 qRT-PCR을 사용하여 측정. (F 및 G) TCF4 녹다운은 TGF β 1 처리된 폐암 세포에서 PTHLH를 감소시킴. 대조군 또는 TCF4 표적화 siRNA(20nM)를 (F) A549 및 (G) Calu-1 세포에 형질감염시킨 다음, 형질감염된 세포를 TGF β 1(20ng/ml)의 부재 또는 존재하에 48시간 동안 배양하였음. TCF4 mRNA 수준을 측정하여 TCF4 녹다운 효율을 확인했음. TCF4 및 TWIST1의 공동 발현은 PTHLH 및 SNAI2 발현을 향상시킴. A549(H) 및 NCI-H358(I) 세포를 Flag-TWIST1으로 일시적으로 형질감염시켰음. 형질감염 12시간 후, 세포를 GFP 또는 TCF4를 함유하는 아데노바이러스로 감염시킨 다음, 세포를 48시간 동안 추가로 배양하였음. PTHLH 및 SNAI2 mRNA 수준은 qRT-PCR을 사용하여 측정되었음.

- **포유류 2-하이브리드 시스템 기반 HTS를 이용한 TCF4-TWIST1 상호작용을 표적으로 하는 천연화합물 식별**

- ☞ TCF4와 TWIST1 사이의 상호작용은 PTHLH 및 EMT 관련 유전자의 발현을 상향 조절함으로써 폐암 성장, 전이 및 악액질을 촉진함. 이것은 이 전사촉이 폐암 성장, 전이 및 악액질에 대한 잠재적인 약물 표적임을 나타냄. 포유류 2-하이브리드 루시퍼라제 시스템은 단백질-단백질 상호작용(PPI) 매개 루시퍼라제 발현을 기반으로 함. 이 시스템은 GAL4-융합 및 VP16-융합 단백질로 구성되며 PPI 억제제를 식별하는데 널리 사용됨. TCF4의 GAL4 태그 TWIST1 및 VP16 태그 N-말단(N, 아미노산 1-250), 중간 도메인(M, 아미노산 251-500) 및 C-말단(C, 아미노산 501-671) 도메인은 그림 3A와 같이 생성되었음. GAL4-TWIST1 및 VP16-TCF4의 전체 길이(FL) 및/또는 C-말단(C) 도메인을 공동 발현하는 세포에서의 루시퍼라제 활성은 GAL4-TWIST1 단독을 발현하는 세포의 것보다 더 높았음(그림 5A). TCF4-TWIST1 상호작용을 표적으로 하는 소분자를 스크리닝하기 위해 포유류의 2-하이브리드 시스템과 화학 라이브러리의 501개 천연 생성물 화합물을 사용하여 HTS를 수행했음. 약 12개의 소분자가 TCF4-TWIST1 상호작용을 억제했음(그림 5B). 현저한 세포 사멸로 인한 루시퍼라제 활성의 하향 조절 가능성을 배제하기 위해 그림 3B에서 확인된 12가지 천연 화합물의 세포 독성을 측정했음. 그림 5C에 나타낸 바와 같이, 에모딘(5 μ g/mL)을 제외한 모든 화합물(5 μ g/mL)은 강력한 세포독성을 나타냈음. 이것은 에모딘이 세포독성 효과를 나타내지 않고 TCF4-TWIST1 상호작용을 억제한다는 것을 나

타냈으며, Emodin은 GAL4-TWIST1 및 VP16-TCF4-FL 유도 루시페라제 활성 상향 조절을 용량 의존적으로 완화시켰음(그림 5D).



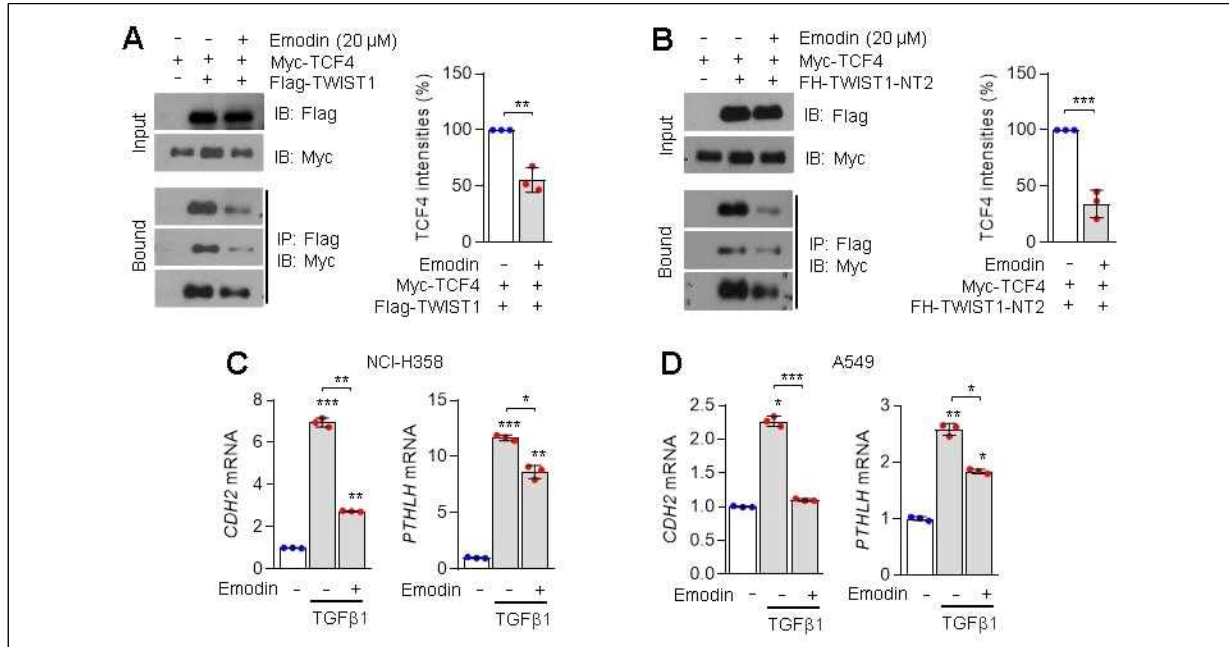
결과7. TCF4-TWIST1을 억제하는 천연화합물 식별을 위한 포유류-2 하이브리드 시스템 기반 HTS

(A) 포유류-2 하이브리드 시스템을 사용하여 TCF4와 TWIST1의 상호작용 확인. 포유류-2 하이브리드 시스템의 원리(상단 패널). GAL4-TWIST1 및 VP16-TCF4(FL 및 C)의 공동 발현은 루시페라제 활성을 증가(하단 패널). HEK293T 세포는 Gal4-TWIST1, VP16-TCF4-전체 길이(FL), VP16-TCF4-N-말단 도메인(N), -중간 도메인(M) 및 C-말단 도메인(C)으로 pGL4.31-luciferase vector를 발현하는 플라스미드로 일시적으로 형질감염되었고, 그 다음 세포를 48시간 동안 배양하였다. Luciferase 활성은 luciferase assay를 이용하여 분석하였다. (B) TCF4와 TWIST1의 상호작용을 억제하는 천연화합물의 식별을 위한 HTS. HEK293T 세포를 Gal4-TWIST1, VP16-TCF4-full length (FL) 및 pGL4.31-luciferase vector로 형질감염시킨 후, 형질감염된 세포를 천연물 라이브러리 처리 전에 48시간 동안 배양했다. 형질감염 후, 세포를 24시간 동안 5μg/ml의 천연 화합물과 함께 배양했다. (C) 히트 화합물 처리된 세포에서 세포 생존을 측정. HEK293T 세포를 표시된 대로 각 히트 화합물(5μg/ml)과 함께 24시간 동안 배양했다. 세포 생존력은 크리스탈 바이올렛 염색 및 분석에 의해 측정했다. (D) 에모딘의 화학 구조. (E) Emodin은 TCF4와 TWIST1의 상호작용을 표적으로 하는 잠재적인 소분자이고, Gal4-TWIST1, VP16-TCF4-전체 길이(FL) 및 pGL4.31-루시페라제 플라스미드 형질감염된 HEK293T 세포를 표시된 대로 에모딘과 함께 24시간 동안 배양한 다음, 루시페라제 활성을 분석했다.

• Emodin은 TCF4/TWIST1 복합체 유도 PTHLH 발현을 억제

에모딘이 TCF4/TWIST1 복합체를 해리하기에 충분한지 조사했다. 에모딘 처리는 TCF4와 TWIST1 사이의 상호작용을 감소시켰음(그림 6A). 그림 6B에서 볼 수 있듯이 emodin은 TCF4와 TWIST1-NT2의 bHLH 도메인(아미노산 1-165) 사이의 상호작용을 충분히 억제했다. 이 결과는 emodin이 TCF4와 TWIST1 사이의 상호 작용을 억제한다는 것을 나타냄. TCF4/TWIST1 복합체가 PTHLH 발현을 현저하게 상향 조절함에 따라, TGFβ1에 의해 유도된 PTHLH 및 EMT 관련 유전자 발현에 대한 emodin의 억제 효과를 조사하였다. TGFβ1 유도 PTHLH 및 CDH2 mRNA의 발현은 에모딘(20 μM) 처리된 NCI-H358(그림 6C) 및 A549(그림 6D) 세포에서 하향 조절되었다.

이것은 emodin이 PTHLH 및 EMT 관련 유전자의 발현을 하향 조절함으로써 악액질에 잠재적인 치료 효과를 발휘함을 나타냄.



결과8. Emodin은 PTHLH 발현에 대한 TCF4와 TWIST1의 협력을 억제

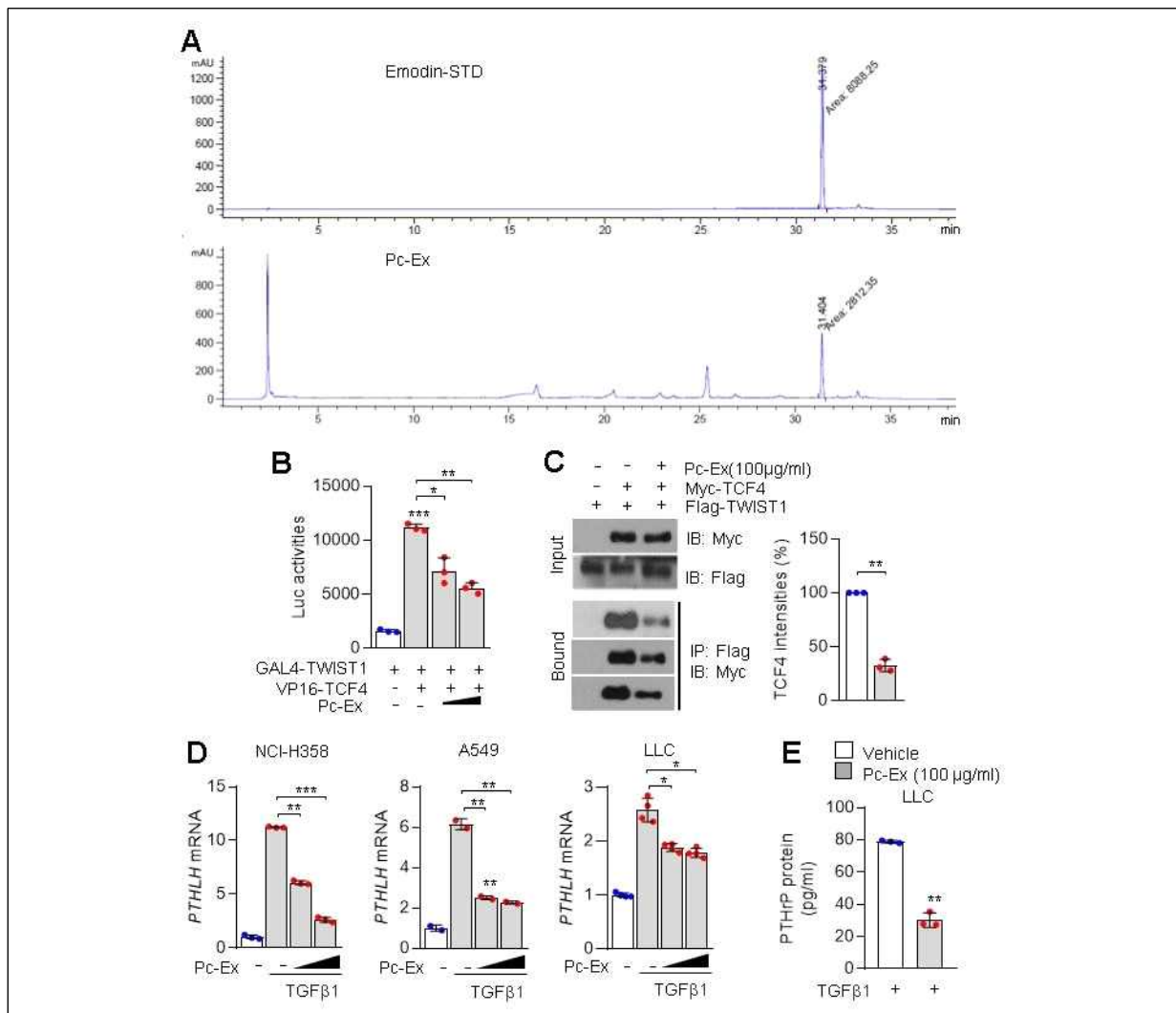
(A 및 B) Emodin은 TCF4와 TWIST1의 상호작용을 분리함. HEK293T 세포를 Myc 태그 TCF4(0.5 μg/ml) 및 (A) 플래그 태그 TWIST1(0.5 μg/ml) 또는 (B) 플래그 태그 TWIST1-NT2(0.5 μg/ml)로 일시적으로 형질감염시킨 다음, 세포를 24시간 동안 배양하였음. 형질감염 후, 세포를 20 μM의 에모딘의 부재 또는 존재 하에 12시간 동안 추가로 배양하였음. TCF4와 TWIST1의 상호작용은 co-immunoprecipitation assay와 western blotting으로 측정하였다. (C 및 D) Emodin은 NCI-H358 및 A549 폐암 세포에서 TGF β 1 유도 PTHLH 발현을 억제함. (C) NCI-H358 및 (D) A549 세포를 에모딘 처리 전에 1시간 동안 TGF β 1(20ng/ml)과 함께 배양한 다음, 24시간 동안 에모딘(20 μM)과 함께 또는 에모딘 없이 추가로 배양했음. CDH2(상피 마커) 및 PTHLH mRNA 수준은 qRT-PCR에 의해 측정되었습니다.

• Emodin이 풍부한 호장근배양액스(Pc-Ex)은 TCF4-TWIST1 상호작용을 억제하여 결과적으로 TGFβ1에 의한 PTHLH 발현을 억제

성장 분화 인자 11, IL-1 β, IL-6, 백혈병 억제 인자, TNF-α 및 TGF β 1과 같은 종양 유도 사이토카인은 뇌의 식욕 부진, 골격근의 단백질 분해 및 WAT의 갈변과 함께 암 악액질을 촉진한다고 알려져 있음. 따라서 메게스트롤(자연 발생 프로게스테론의 합성 유도체)과 같은 식욕 자극제는 암 악액질 치료에 널리 사용되고 있음. 폐암 유발 악액질 치료를 위한 의료 영양 요법(MNT)의 주요 성분을 개발하기 위해 에모딘을 함유한 Pc-Ex를 개발했음. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 Pc-Ex의 에모딘 함량을 확인했음(그림 7A). Pc-Ex는 GAL4-TWIST1 및 VP16-TCF4에 의해 유도된 루시페라제 활성 상향 조절을 용량 의존적으로 완화했음(그림 7B). 또한 Pc-Ex는 TCF4와 TWIST1 사이의 상호 작용을 충분히 억제했음(그림 7C). 또한, Pc-Ex는 NCI-H358, A549 및 루이스 폐 암종(LLC1) 세포에서 PTHLH mRNA 발현의 TGF β 1 유도 상향 조절을 유의하게 완화했음(그림 7D). Pc-Ex는 LLC1 세포에서 PTHrP 수준을 하향 조절했음(그림 7E). 이러한 결과는 에모딘 함유 Pc-Ex가 암 악액질의 MNT 기반 치료에 대한 잠재적인 억제임을 나타냄.

결과 8에서 제시한 대로 (A) Pc-Ex에서 에모딘의 정량적 농도. HPLC를 사용하여 Pc-Ex에서 에모딘 농도의 정량화를 측정. (B) Pc-Ex는 TCF4와 TWIST1의 상호작용을 억제함. HEK293T 세포에 Gal4-TWIST1, VP16-TCF4-full length (FL) 및 pGL4.31-luciferase vector로 형질감염시

킨 후, 형질감염된 세포를 48시간 동안 배양한 후 Pc-Ex를 처리했음. 형질감염 후, 세포를 24시간 동안 Pc-Ex(50 및 100 μ g/ml)와 함께 배양하였음. (C) Pc-Ex는 TCF4와 TWIST1의 상호 작용을 분리함. HEK293T 세포를 Myc-tagged TCF4(0.5 μ g/ml) 및 Flag-tagged TWIST1(0.5 μ g/ml)으로 일시적으로 형질감염시킨 다음, 세포를 24시간 동안 배양함. 형질감염 후, 세포를 100 μ g/ml의 Pc-Ex의 부재 또는 존재하에 24시간 동안 추가로 배양함. TCF4와 TWIST1의 상호 작용은 co-immunoprecipitation assay와 western blotting으로 측정했음. (D) Pc-Ex는 NCI-H358, A549 및 LLC 폐암 세포에서 TGF β 1 유도 PTHLH 발현을 약화시키고, 세포를 Pc-Ex 처리 전 1시간 동안 TGF β 1(20ng/ml)과 함께 배양한 다음, 24시간 동안 Pc-Ex(50 및 100 μ g/ml)의 유무에 관계없이 추가로 배양하였음. PTHLH mRNA 수준은 qRT-PCR에 의해 측정하였음. (E) Pc-Ex는 TGF β 1에 따라 PTHrP를 감소시킴. LLC 세포를 20ng/ml의 TGF β 1과 함께 100 μ g/ml의 Pc-Ex의 부재 또는 존재하에 48시간 동안 배양함. 마우스 PTHrP 단백질 수준은 ELISA 분석을 사용하여 측정했음.



결과9. Emodin 함유 호장근배양액스(Pc-Ex)은 TCF4와 TWIST1의 상호 작용 감소로 PTHrP 발현을 억제

- TCF4/TWIST1 복합체 유도 PTHrP 발현을 억제하여 폐암 유발 악액질을 억제하는 에모딘의 잠재능에 대한 종합 결론
- ☞ 여러 암에서 PTHLH의 발현은 다양한 전사 인자 및 신호 전달 단계에 의해 조절됨. p38MAPK 신호 전달의 비활성화 또는 하향 조절은 원발성 결장직장암의 폐 및 간 전이에서 PTHLH 발현을 억제하는 것으로 보고되었고, 전사 인자인 Smad3는 유방암 세포에서 TGF β 1 신호 전달에

반응하여 근위 PTHLH 프로모터 영역에 결합하여 PTHLH의 전사를 상향 조절하고 결과적으로 골 전이를 촉진함. Runx2 매개 PTHLH 발현 활성화는 두경부 편평 세포 암종의 성장을 촉진한다고 보고되었음. 이 연구에서 TCF4와 TWIST1 사이의 상호 작용은 PTHLH 발현을 상향 조절하고 결과적으로 폐암 성장과 악액질을 촉진하는 것으로 확인되었음. 이러한 결과는 폐암 전이 및 폐암 유발 악액질에 대한 새로운 치료 전략의 개발에 도움이 될 수 있는 PTHLH 발현의 조절과 관련된 기계적 프레임워크를 밝혀내었음.

☞ 결론적으로, TCF4와 TWIST1 사이의 상호 작용은 TGF β 1 자극에 대한 반응으로 폐암 세포에서 PTHLH 발현을 상향 조절했고, 이것은 이 전사 프레임워크가 폐암 유발 악액질의 발병기전에 관여할 수 있음을 나타냈음. 이 연구의 주요 결과는 다음과 같음. TCF4는 TWIST1 매개 PTHLH 발현을 촉진했고, emodin과 Pc-Ex는 TCF4와 TWIST1 사이의 상호작용을 억제함으로써 TGF β 1에 의한 PTHLH 발현을 억제했으며, emodin 함유 Pc-Ex는 골격근 소모 및 지방 갈변을 완화하고 중양 보유 마우스에서 위축 관련 유전자의 발현을 하향 조절했음. 따라서 이 연구의 결과는 TCF4와 TWIST1 사이의 상호작용이 폐암 유발 악액질에 대한 잠재적인 분자 치료 표적이며 TCF4-TWIST1 상호작용을 억제하는 emodin과 emodin이 풍부한 Pc-Ex가 유망한 폐암 유발 악액질 치료 후보임을 나타내었음.

(2) 정량적 연구개발성과

< 정량적 연구개발성과표 >

(단위 : 건, 천원)

성과지표명		연도	1단계 (2020)	2단계 (2021)	계	가중치 (%)	
전담기관 등록·기탁 지표 ¹⁾	논문 (SCIE)	목표(단계별)		1	1		
		실적(누적)		1	1		
	IF	목표(단계별)			4	4	15
		실적(누적)			5.719	5.719	
	학술발표	목표(단계별)			1	1	5
		실적(누적)	3	2	5		
	특허(출원)	목표(단계별)	1	1	1	1	20
		실적(누적)	1	2	2		
	특허(등록)	목표(단계별)			1	1	10
		실적(누적)			0	0	
	보고서원문	목표(단계별)					
		실적(누적)	1	1	2		
연구개발과제 특성 반영 지표 ²⁾	기술실시 (이전)	목표(단계별)		1	1	10	
		실적(누적)		1	1		
	기술료	목표(단계별)			10,000	10,000	10
		실적(누적)			6,600	6,600	
	제품화	목표(단계별)			1	1	10
		실적(누적)			3	3	
	고용창출 (신규고용)	목표(단계별)			1	1	10
		실적(누적)			5	5	
	고용효과 (상시)	목표(단계별)					
		실적(누적)	11	13	13		
	시제품제작	목표(단계별)					
		실적(누적)			3	3	
	인력양성	목표(단계별)	2			2	5
		실적(누적)	2	2	2	4	
	홍보(전시)	목표(단계별)			1	1	5
		실적(누적)	3	2	5		
포상/수상	목표(단계별)						
	실적(누적)			1	1		
계(실적)	건		6	13	19	100	
	접수			5,719	5,719		
	금액			6,600	6,600		

(3) 세부 정량적 연구개발성과(해당되는 항목만 선택하여 작성하되, 증빙자료를 별도 첨부해야 합니다)

[과학적 성과]

논문(국내외 전문 학술지) 게재

번호	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCIE 여부 (SCIE/비SCIE)	게재일	등록번호 (ISSN)	기여율
	<i>Polygonum cuspidatum</i> Extract(Pc-Ex) Containing Emodin Suppresses Lung Cancer-Induced Cachexia by Suppressing TCF4/TWIST1 Complex-Induced PTHrP Expression	Nutrients	Xue-Quan Fang	14(7)	Swiss	MDPI	SCIE	2022.04.05	2072-6643	100

□ 국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
P0404	2020 한국생물공학회 추계 국제 학술대회 및 심포지엄	이상윤	2020년 10월21일-23일	서울 라마다호텔	국내
P0601	2020 한국생물공학회 추계 국제 학술대회 및 심포지엄	김건희	2020년 10월21일-23일	서울 라마다호텔	국내
P0608	2020 한국생물공학회 추계 국제 학술대회 및 심포지엄	김영선	2020년 10월21일-23일	서울 라마다호텔	국내
21F-558	2021 한국분자세포생물학회 국제컨퍼런스	임우진	2021년 11월03일-05일	제주국제컨벤션센터	국내
21F-560	2021 한국분자세포생물학회 국제컨퍼런스	김영선	2021년 11월03일-05일	제주국제컨벤션센터	국내

□ 보고서 원문

연도	보고서 구분	발간일	등록 번호
2020	연구개발 연차보고서	2021.01.01	-
2022	연구개발 최종보고서	2022.05.17	11-1543000-004075-01

[기술적 성과]

□ 지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신제품, 프로그램)

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원				등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	호장근발효추출물을 유효성분으로 포함하는 암약액질 개선용 조성물	국내	건국대 학교글로 컬산학 협력단, 임우중	2020년 11월 30일	10-2020 -016502 8				60:40	기술이전 (특허지 분양도)	
2	에모딘을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물	국내	건국대 학교글로 컬산학 협력단, 임우중	2021년 11월 22일	10-2021 -016150 5				60:40		
3	에모딘을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물	국외 (PCT)	건국대 학교글로 컬산학 협력단, 임우중	2022년 04월 08일	PCT/KR 2022/00 5081				60:40		

○ 지식재산권 활용 유형

※ 활용의 경우 현재 활용 유형에 √ 표시, 미활용의 경우 향후 활용 예정 유형에 √ 표시합니다(최대 3개 중복선택 가능).

번호	제품화	방어	전용실시	통상실시	무상실시	매매/양도	상호실시	담보대출	투자	기타
1	√(예정)		√(예정)			√(활용)				
2	√(예정)		√(예정)			√(예정)				
3	√(예정)		√(예정)			√(예정)				

[경제적 성과]

□ 시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	디플레이션 해피루트	2021.10.05	중앙미생물 연구소	-	환자용식품	6개월	건국바이오 (영양분석)	2021.11.04
2	해피머슬 에디션	2021.10.19	중앙미생물 연구소	-	효소식품	6개월	건국바이오 (영양분석)	2021.11.04
3	셀큐어에디션	2021.10.12	중앙미생물 연구소	-	기타발효음료	6개월	건국바이오 (영양분석)	2021.11.04

□ 기술 실시(이전)

번호	기술 이전 유형	기술 실시 계약명	기술 실시 대상 기관	기술 실시 발생일	기술료 (해당 연도 발생액)	누적 징수 현황
1	특허지분양도 (양수)	'호장근 발효추출물을 유효성분으로 함유하는 압 약액질 개선용 조성물'에 대한 특허 지분 이전	중앙미생물 연구소	2021.09.09	6,600천원	6,600천원

□ 사업화 현황

번호	사업화 방식 ¹⁾	사업화 형태 ²⁾	지역 ³⁾	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생 연도	기술 수명
							국내 (천원)	국외 (달러)		
1	기술이전	신제품 개발	국내	제품화	신제품3종 품목보고	중앙미생물연구소	-	-	-	20년

□ 사업화 계획 및 무역 수치 개선 효과

성과		기존의 메디푸드 제품군 '해피루트'를 기술적, 산업적으로 진보시킨 제품이라는 의미에서 제품군 브랜드를 "해피루트플러스"로 정하고, 시제품화 및 사업화 계획을 수립				
사업화 계획	사업화 소요기간(년)	1				
	소요예산(천원)	100,000				
	예상 매출규모(천원)	현재까지	3년 후	5년 후		
		-	532,000	2,912,000		
	시장 점유율	단위(%)	현재까지	3년 후	5년 후	
		국내	3	10	15	
국외		-	5	7		
향후 관련기술, 제품을 응용한 타 모델, 제품 개발계획		본 연구팀은 성인기 근력 강화 기능성 소재로서 에모딘을 유효성분으로 포함하는 호장근발효추출물을 고도화하고 근육손실 예방 및 근력 강화용 성인 맞춤형 건강기능식품 소재를 기능성 인증받아 신규 사업화할 수 있는 가능성이 높다고 봄				
무역 수치 개선 효과(천원)	수입대체(내수)	현재	3년 후	5년 후		
	수출	-	-	-		

□ 고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			2020년	2021년	
1	연구인력지원사업	중앙미생물연구소	-	2	2
2	자체 총원	중앙미생물연구소	-	3	3
합계			-	5	5

□ 고용 효과

구분			고용 효과(명)
고용 효과	개발 전	연구인력	4
		생산인력	7
	개발 후	연구인력	5
		생산인력	8

□ 경제적 파급 효과 (2021년 결산 2022년 6월 예정)

(단위: 천원/년)

구분	사업화명	수입 대체	수출 증대	매출 증대	생산성 향상	고용 창출 (인력 양성 수)	기타
해당 연도	해피루트플러스 제품군 확대			20.5억		5(6)	
기대 목표	제품화			-		1(2)	

[사회적 성과]

□ 전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황										
			학위별				성별		지역별				
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타
1	학위수여	2020		2			1	1		2			
2	학위수여	2021	박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타
				1	1		2			2			
3	학위수여	2022	박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타
					2		2			2			

□ 홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일
1	뉴스기사	뉴스렘	에모딘과 코로나바이러스의 상관관계... 중앙미생물연구소 논문 2편 공개	2020.04.01
2	뉴스기사	이투데이	중앙미생물연구소, '암환자 약액질 개선 메디푸드 개발' 주제로 농림축산식품부 연구과제 선정	2020.04.16
3	뉴스기사	일간스포츠	중앙미생물연구소, '에모	2020.04.17

			단이 함유된 약액질 개선 메디푸드개발' 주제로 연 구과제 선정	
4	뉴스기사	세계비즈	중앙미생물연구소, 건국대 와 암 약액질 개선용 조성 물 특허 기술이전 협약	2021.11.03
5	뉴스기사	비즈월드	중앙미생물연구소, 건국대 와 암 약액질 개선용 조성 물 특허 기술이전 협약	2021.11.04

□ 포상 및 수상 실적

번호	종류	포상명	포상 내용	포상 대상	포상일	포상 기관
1	수상	장관표창장	식품산업발전 기여 표창	임우중 (중앙미생물연구소)	2021.12.31	농림축산식품부

[그 밖의 성과](해당 시 작성합니다)

□ 취업·진학 현황

No	성명	기준 년월일	취업 및 진학 현황										
			부문별			성별		지역별					
			취업	진학	소속	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타	
1	간상연	20.11.02	√		한국BMI	√						√	
2	임우진	21.03.02		√	건국대	√			√				
3	강해지	22.03.02		√	서울대		√	√					
4	광세취안	22.03.02		√	건국대	√			√				
5	이성훈	22.03.02		√	건국대	√			√				
6	임창훈	22.03.02		√	건국대	√			√				

(4) 계획하지 않은 성과 및 관련 분야 기여사항(해당사항 없음)

2) 목표 달성 수준

(1) 정성적 목표달성

추진 목표	달성 내용	달성도(%)
○ 유효성분 고함량 후보물질의 확보 기술 확립	○ 원산지별 호장근 및 사과박 추출물의 유효성분 비교를 통해 생물전환 기술이 유효성분 함량을 높인다는 것을 확인	○ 100
○ 호장근배양액 기반의 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 공정 개발	○ 항암 효과가 확인된 호장근 및 사과박 추출물을 기 개발된 메디푸드에 첨가하여 암환자 맞춤형 메디푸드 시제품 개발 공정을 완료	○ 100
○ 유효성분과 호장근배양액의 대조약 대비 항암 및 악액질 완화 효과(전임상 유효성/동물모델)	○ A549, MDA-MB-231, H358 등 다양한 폐암과 유방암 세포주에서 에모딘, 우르솔산, 호장근배양액에 의한 PTHLH발현 억제 확인	○ 100
○ 유효성분과 호장근배양액의 암 악액질 개선 및 염증제어 작용기전 규명 (세포/동물모델)	○ PTHLH유전자의 발현을 조절하는 작용기전으로서 TCF4-TWIST1의 결합을 확인하였으며, 더욱이 에모딘과 호장근배양액에 의해 TCF4-TWIST1결합이 억제되는 것을 확인, A549 인간 폐암세포와 LLC1 마우스폐암세포를 이용한 Xenograft-동물모델에서 에모딘에 의한 체중변화와 혈중 PTHLH농도 변화를 분석한 결과 에모딘은 A549 인간폐암세포가 이식된 동물모델에서 체중감소를 억제하였으며 혈중 PTHLH농도를 감소시키는 것으로 확인	○ 100
○ 산업화를 위한 국내외 법·제도 분석	○ (국내) 특수의료용도식품 식품공전 개념 및 범주 분석, 특수의료용도식품 인증제도 및 표시·관리 법령 분석 (분석보고서 원문)	○ 100
○ 선행특허 분석 및 특허회피전략 수립	○ 메디푸드/고령친화식품 특허분석, 특허회피 전략 분석 (분석보고서 원문)	○ 100
○ 후보물질의 안정적 확보를 위한 생물전환 기술표준화 및 가공기술 최적화	○ 호장근 대량생산 3회 반복 실시 및 지표물질(유효성분) 분석결과 3batch의 오차범위 1%이하 확인, 시제품 제형 3종(분말, 과립, 액상) 제작 및 제품화 품목보고 완료	○ 100
○ 암 악액질 개선용 맞춤형 메디푸드 제품화, 마케팅 전략 수립	○ 암 악액질 개선용 메디푸드 ‘디플레이션해피루트’ 제품화 완료, 기존 오프라인 매출처 및 메디푸드 관련 이커머스 시장 진출(진행 중)	○ 100
○ 기능성 활성 물질 추적 PD 시험 분석 - DEXA분석으로 대체	○ PK시험 결과를 토대로 PD시험을 DEXA(이중에너지엑스선계측법)분석으로 대체하여 이중이식 동물모델에서 골격근 및 체지방의 개선 효과 확인	○ 100
○ 최종제품의 악액질 개선 효능평가	○ 세포 및 동물모델 효능평가 완료, 유효성분에 의한 PTHLH 및 악액질 유발인자 조절 기전 규명 완료, TCF4와 TWIST1 상호작용이 폐암 유발 악액질에 대한 잠재적 분자 치료 표적이며 상호작용을 억제하는 에모딘과 호장근배양액이 폐암 유발 악액질 개선 후보물질임을 확인	○ 100
○ 기능성 활성 물질 추적 PK 시험 분석 및 안전성 평가	○ 랫드에서 호장근배양액 경구투여 후 약동학적 파라미터 확인 결과 에모딘은 0.25 h부터 검출, 최고농도 1.17~2.97 ng/ml로 생체이용을 검증 ○ GLP 일반독성 및 유전독성 평가 완료, 호장근배양액의 일반독성(단회경구투여) 및 유전독성(염색체이상, 소핵, 복귀돌연변이) 이상무, 시제품 2종(분말, 액상)의 일반독성(단회경구투여) 이상무로 안전성 확인	○ 100
○ 상용화 전략 수립을 위한 기반화	○ 관련 시장 현황 및 제품 분석 (분석보고서 원문)	○ 100

경 분석 ○ 비즈니스 모델(B/M) 수립	○ 개발 및 생산 측면, 사업화측면, 항노화산업측면 지향 가치 분석 (분석보고서 원문)	○ 100
○ 상용화 전략 수립 등 관련분야 산 업에 파급력이 있는 Innovation 모 델 제시 및 정책 제언	○ 단계별 상용화 전략 수립 및 발전 방향 제시 (분석 보고서 원문)	○ 100

(2) 정량적 목표달성

(단위 : 건, 천원)

성과지표명		연도	1단계 (2020)	2단계 (2021)	가중치 (%)	달성도 (%)	
전담기관 등록·기탁 지표	논문 (SCIE)	목표(단계별)		1		100	
		실적(누적)		1			
	IF	목표(단계별)			4	15	100
		실적(누적)			5,719		
	학술발표	목표(단계별)			1	5	100
		실적(누적)	3		2		
	특허(출원)	목표(단계별)	1		1	20	100
		실적(누적)	1		2		
	특허(등록)	목표(단계별)			1	10	0
		실적(누적)			0	0	
	보고서원문	목표(단계별)					100
		실적(누적)	1		1		
연구개발과제 특성 반영 지표	기술실시 (이전)	목표(단계별)		1	10	100	
		실적(누적)		1			
	기술료	목표(단계별)			10,000	10	66
		실적(누적)			6,600		
	제품화	목표(단계별)			1	10	100
		실적(누적)			3		
	고용창출 (신규고용)	목표(단계별)			1	10	100
		실적(누적)			5		
	시제품제작	목표(단계별)					100
		실적(누적)			3		
	인력양성	목표(단계별)	2			5	100
		실적(누적)	2		2		
	홍보(전시)	목표(단계별)			1	5	100
		실적(누적)	3		2		
계(실적)	건		10	22	100	89.7	
	접수			5,719			
	금액			6,600			

4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성합니다)

1) 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

(1) 특허 등록 지연

- 1차년도 11월 30일에 특허출원 1건, 2차년도 11월 22일에 특허출원 1건을 달성하였으나, 코로나19 사태로 인해 특허심사가 지연되고 있음. 대행 특허사무소에 확인 결과, 특허심사와 결과 통보는 2022년 중에 실시 예정된다고 하였음.
-

2) 자체 보완활동

(1) 특허 등록

- 특허 출원 2건은 본 사업수행기간 1년 9개월동안 완료되었으며, 대행 특허사무소와 유기적인 협업을 통해 2022년 중에 등록 1건 이상 달성할 수 있도록 분발하겠음.
-

3) 연구개발 과정의 성실성

(1) 연구기반 지표 달성도 측면

- 본 연구팀은 제시한 목표 대비 과학적·기술적 성과로서 특허출원 100%, 논문 게재 (IF5.719, 동종학계 상위19%이내) 및 학회발표 100%, 보고서 원문 2건의 초과 달성을 이루었음.

(2) 사업화 지표 달성도 측면

- 본 연구기관은 제시한 목표 대비 경제적·사회적 성과로서 기술이전 및 기술료 납부 166%, 시제품 및 제품화 100%, 고용창출 100%, 연구인력양성 100%, 홍보(전시) 100%의 초과 달성을 이루었음.

(3) 미달성 지표 측면

- 출원특허 2건 최종 등록을 달성하기 위해 연구종료 년차에도 계속 분발하고 있는 중임.
-

5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

1) 기술적 성과 기여

(1) 암액질 제어 맞춤형 특수의료용도 식품 개발

- 개발품은 암 액액질 유발인자 발현 억제 및 암환자의 삶의 질 향상 입증
- 세포 및 동물에서의 특수의료용도식품 효능은 임상시험의 중요한 자료가 됨
- 기존의 영양공급에만 치우쳐 있는 특수의료용도식품과 기존 기능식품의 한계를 보완하고 자 미생물 발효기술을 기반으로한 암 액액질을 제어 할 수 있는 맞춤형 기능성 특수의료용도식품을 개발하여 질환자들에게 특이적인 새로운 시장을 개척하며, 제품의 생산부터 마케팅 전반에 걸쳐 표준화를 완성하므로 수요가 증가되고 있는 특수의료용도식품의 시장에서 우위를 점하고자 함
- 국내 암 환자식이 연구의 활성화에 도움
- 기존의 시제품 ‘해피루트’ 을 기술적·산업적으로 진보시킨 제품이라는 의미에서 제품명을 ‘해피루트 플러스’ 로 정함
- 맛있고, 영양분이 풍부하면, 소화기관이 약한 암 환자도 잘 흡수할 수 있으며, 지방축적 및 단백질 축적을 촉진할 수 있는 물질을 포함
- 본 제품은 국내외 산업체에서 개발하고 있는 항암치료에 의한 부작용 개선을 위한 특수 의료용도식품이 아닌 항암치료의 효과를 극대화시킬 수 있는 메디푸드를 개발
- 에모딘과 우르솔산에 의한 암 액액질 개선 작용 및 암 치료 시 낮은 콜레스테롤 식이의 항암 효과 극대화
- 에모딘에 의한 암 세포 성장 감소 및 액액질로 사망하는 20%의 암환자의 생존률을 높임으로서 고비용의 표적항암제의 사용은 줄이고, 효능은 높임으로서 최종적으로 환자의 의료비 부담을 줄이고, 평균생존율은 높이는 것임

(2) 본 연구관련 국내외 기술수준 비교

개발기술명	관련기술 최고보유국	현재 기술수준		기술개발 목표수준	비고
		우리나라	연구신청팀		
암액질 치료·예방 기술	미국	50%	60%	80%	
특수의료용도식품 개발	캐나다	60%	70%	80%	

- 현재 국내의 ‘항암제 효능증진 소재 개발’ 기술과 ‘특수의료용도식품 개발’ 기술은 이의 기술 선진국인 미국 및 캐나다에 비하여 기술 수준이 낮은 것은 사실임
- 특수의료용도식품 개발 기술은 기술·자본이 집약된 산업으로 연구개발(R&D) 기간과 비용이 성패를 좌우하는 산업이기에 연구개발에 장기간·고비용이 소요되지만 우수한 R&D 성과는 확실한 시장에서의 비교우위와 즉각적인 성공으로 이어짐
- 본 공동연구팀은 다년간의 연구개발로 다져진 기술과 know-how를 가지고 있기 때문에 다른 기관보다 빠른 성과를 낼 수 있음
- 본 연구 과제를 성공적으로 수행할 경우 선진국 수준의 기술 발전이 가능함.

2) 경제적 성과 기여

- 암 환자 치료효과 개선에 대한 기대를 제공할 수 있는 특수의료용도식품 개발의 시작은 추후 많은 산업체의 제품다양화의 원동력이 될 것이며, 산업체의 이윤발생 증가, 시장 활성화, 고용창출 등 다양한 사회경제적 전반에 걸친 기대효과가 발생할 것으로 예상

구분	2022년	2023년	2024년	2025년	계
매출 (백만 원)	293	532	1,456	2,912	5,193

수출 (백만 원)	58	116	280	572	1,026
고용 (명)	3	5	13	22	43

① 매출효과

- 국내 바이오헬스산업은 정부의 적극적 육성에 따라 빠르게 확대되는 추세이며, 대기업 및 바이오벤처기업의 활동이 활발
- 정부의 적극적 육성에 발맞추어 잘 갖추어 놓은 판매망과 대기업과의 컨택을 통한 매출 창출 기대

<매출목표>

기관명	각 판매 채널 별 창출내용	매출목표 (백만원)				
		종료1년차 (합계 3,000set)	종료2년차 (합계 6,000set)	종료3년차 (합계 15,000set)	종료4년차 (합계 30,000set)	합계
중앙미생물 연구소	자사의 총판 및 대리점, 한의원 등 오프라인 판매라인을 통한 제품의 판매 (B TO B)	9	18	42	84	153
	자사와 MOU를 체결한 제이온을 통한 제품의 판매 (B TO B)	48	96	270	540	954
	마이크로DNA랩스 TM을 통한 제품의 판매 (B TO C)	80	160	400	800	1,440
	제품 소비자의 구매 패턴에 맞는 온라인 채널(카카오 스토리, 네이버 밴드, 홈쇼핑 등)을 통한 판매 (B TO B)	36	18	144	288	486
	자사의 특수용도식품 전용 온라인 쇼핑몰 개설하여 소비자에게 직접 판매 (B TO C)	120	240	600	1200	2,160
	합계	293	532	1,456	2,912	5,193
◆ 연차별 내수 매출액 산출 근거 - 제품의 소비자가: 200,000원 기준으로 공급가격 책정. - MOQ 각 판매 채널 별 초도물량 최소 1,000set 단위로 생산 및 출고. 지속적인 거래 유지 시 최소 5,000set / 10,000set 단위로 생산 및 출고. - 매출단가 온라인 유통 채널 - 소비자가의 40% 공급가격책정 오프라인 채널 - 소비자가의 30% 공급가격책정 온라인 직접 판매 - 소비자가의 100% 공급가격책정						

[매출 대비 기술기여도]

수행기관	기술 기여도	산정근거
중앙미생물연구소	70%	선택된 소재의 효과적인 생물전환을 위한 기술을 개발하고, 생물전환을 통한 기능성 원료를 생산한다. 이를 활용하여 시제품 및 완제품을 생산한다. 따라서 특수의료용도식품의 경우 일반적으로 매출액의 약 70%정도가 제품의 생산을 위한 기술료, 직접비(원료비는 제외), 간접비로 구성되어 있기 때문에 기술 기여도는 70%로 산출된다.
건국대학교	30%	최종 소재와 이를 활용하여 생산된 시제품의 전임상 효능 등을 평가한다.

	제품의 학술성과, 안전성 등의 검사는 고부가가치의 식품일수록 매우 중요하며, 해당 검사의 결과 값들은 추후 제품의 판매를 위한 마케팅 정보로서 중요하게 사용된다. 따라서 기술 기여도는 30%로 산출된다.
--	---

② 수출효과

- 경쟁력 있는 고부가가치의 특수용도식품 개발을 통해 수출 및 해외자본 투자유치 기대
- 해외 수출이 미미한 특수의료용도식품 시장에서 탁월한 기능성으로 해외시장 개척 역할 가능

<수출목표>

기관명	창출내용	수출목표 (백만원)				
		종료1년차 (합계 3,000set)	종료2년차 (합계 6,000set)	종료3년차 (합계 15,000set)	종료4년차 (합계 30,000set)	합계
중앙미생물 연구소	① 자사와 거래중인 중국 회원제 온라인 쇼핑몰(TPS) 등의 중국의 온라인 판매채널 입점 (B TO B)	24	48	120	240	432
	② 중국의 치디그룹, 쑤상 유한공사 등 자사의 현 거래처를 통한 제품의 수출 (오프라인 판매 / B TO B)	30	60	144	300	534
	③ 다양한 지차체(충북테크노파크와 상공회의소 등)의 지원 프로그램을 통한 아마존 등 글로벌 온라인 채널 입점 (B TO B)	4	8	16	32	60
	합계	58	116	280	572	1,026
◆ 연차별 매출액 산출 근거 - 제품의 소비자가 : 200,000원 기준으로 공급가격 책정. - MOQ 각 판매 채널별 초도물량 최소 2,000set 단위로 생산 및 수출. 지속적인 거래 유지 시 최소 10,000set / 20,000set 단위로 생산 및 수출. - 수출단가 온라인 채널 - 소비자가의 40% 공급가격책정 오프라인 채널 - 소비자가의 30% 공급가격책정						

③ 고용 효과

- 신기술 개발을 위한 지역 대학 우수인력의 연구직 사원 채용 증진
- 제품의 마케팅, 수출 등을 위한 해당 분야의 전문 인력 채용 증진
- 제품 생산량 증대에 따른 생산 설비 엔지니어 및 생산직 사원의 채용 증진

<고용목표>

기관명	창출내용	고용목표(명)			
		종료 1년차 (2022)	종료 2년차 (2023)	종료 3년차 (2024)	종료 4년차 (2025)
중앙미생물 연구소	연구 인력(석사)	1	1	1	1
	연구 인력(학사)	1	1	1	1
	국내 유통을 위한 관리 사무직		1	2	3
	해외 수출을 위한 관리 사무직	1		1	2
	생산직		2	8	15

합계	신규 고용	3	5	13	22
	상시 고용	3	8	21	43

④ 기타 경제적 효과

- 포화상태의 식품산업에 있어서 비교적으로 발전가능성이 높고 블루오션인 특수의료용도 식품 개발을 통한 식품산업 발전
- 소비자의 입장에서 경쟁력 있는 특수의료용도식품의 사용을 통한 의료비 지출 감소 효과
- 국내외 매출을 고용 및 생산 시설 확대를 위한 재투자를 통해 지역 경제의 활성화
- 고가의 항암제 사용에 따른 의료비 지출 감소
- 암 악액질 치료 효과 증대와 영양부족을 보충함으로써 암 환자의 삶의 질 향상

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

1) 정량적 관리 및 활용

< 연구개발성과 활용계획표 >

구분(정량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내				
국외논문	SCIE		1			
	비SCIE					
	계		1			
국내논문	SCIE					
	비SCIE					
	계					
특허출원	국내		1			
	국외	1				
	계	1	1			
특허등록	국내	1		1		
	국외				1	
	계			1	1	
인력양성	학사	2				
	석사	1		1		
	박사			1		1
	계	3		2		1
사업화	상품출시	1	1	1		
	기술이전	1				
	공정개발					
제품개발	시제품개발		1	1	1	
비임상시험 실시		1	1			
임상시험 실시 (IND 승인)	의약품	1상			1	
		2상				
		3상				
	의료기기					
진료지침개발						
신의료기술개발						
성과홍보		1	1	1		
포상 및 수상실적			1	1		
정성적 성과 주요 내용		제품화 및 사업화 계획, 원료수급방안				

2) 정성적 관리 및 활용

(1) 제품화 및 판매계획

가. 사업화 제품

- 기존의 시제품 ‘해피루트’ 를 기술적·산업적으로 진보시킨 제품이라는 의미에서 제품명을 ‘해피루트 플러스’ 으로 정함
- 맛있고, 영양분이 풍부하며, 소화기관이 약한 고령자나 환자도 잘 흡수할 수 있으며, 지방축적 및 단백질 축적을 촉진할 수 있는 물질을 포함
- 에모딘과 우르솔산에 의한 암 악액질 개선 작용 및 암 치료 시 낮은 콜레스테롤 식이의 항암 효과 극대화
- 에모딘에 의한 암 세포 성장 감소 및 악액질로 사망하는 20%의 암환자의 생존율을 높임으로서 고비용의 표적항암제의 사용은 줄이고, 효능은 높임으로서 최종적으로 환자의 의료비 부담을 줄이고, 평균생존율은 높이는 것임

나. 생산 계획

1) 상용화 능력 및 자원보유

- 즉시 생산 가능 인력, 설비, 품질 관리 시스템 구축
- 현재 본 사 제품이 생산되는 설비 및 생산라인 보완 및 증축

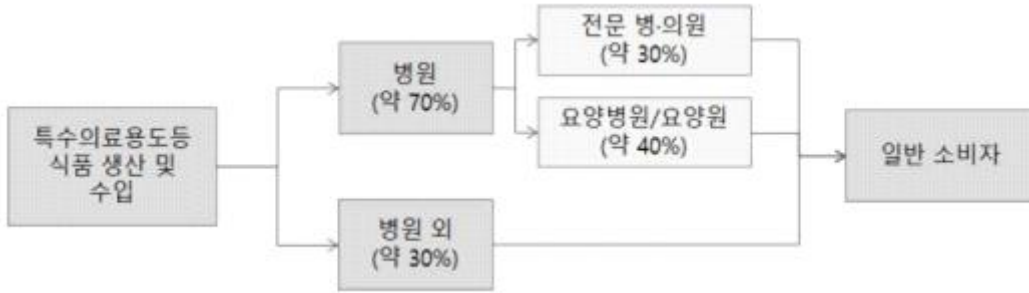
2) 상용화 계획 및 일정

- 기능성 신소재의 가공기술 최적화 : 2020년
- 기능성 신소재의 효능평가 및 안정성 평가 : 2021년

다. 판매 계획

1) 시장 구조 현황

- 현재 특수의료용도식품의 유통구조는 병원이 약 70%로 가장 높았으며, 그 외에 인터넷, 약국 등으로 30%가 유통되는 것을 확인
- 병원으로 유통된 특수의료용도식품의 30%는 전문병원에 납품되며, 나머지 40%는 노인 환자 등이 장기간 입원한 요양병원으로 납품됨
- 병원에는 중증 환자들의 균형적인 영양 관리를 위해 경관용 제품이 주로 판매되며, 경구용 제품은 퇴원 후 건강관리를 위한 환자들이 주로 인터넷에서 구매하는 경향을 보임



특수의료용도식품 유통 구조

2) 주요 고객군

- 본 비즈니스 모델의 수익을 위한 수익 모델은 제품 및 서비스 판매형과 거래 수수료형으로 분류
- 이에 따른 주요 고객군은 아래와 같음
 - 일반 소비자 (일반 환자) 및 기존 식품 혹은 기능식품 판매처
 - 병원, 약국, 요양원, 요양병원, 대형 의료 검진 기관 등
 - 국내외 전문 판매사 직접 납품 혹은 OEM



○ 연구개발 협약 체결을 통한 연구 개발 및 제품 판매 확산

- 자사는 기업가치 1조 이상 작년 1,500억 매출을 달성한 (주)제이준코스메틱과 연구개발협약 (MOU) 을 체결하였으며 자회사인 제이온(올해 매출 300억)과 납품 및 계약을 체결.
- 본 주관기관은 농림축산식품부에서 공모한 고부가가치식품개발사업 R&D정부과제를 수주하여 ‘표적항암제 효능개선 맞춤형 고부가가치 특수의료용도식품개발’의 과제명으로 3년간의 연구 끝에 성공리에 마무리함
- 연구과제 종료 후 지속적인 개발을 통해 표적항암제 효능개선 환자식인 ‘해피루트’를 2020년 01월 성공리에 런칭함

○ (주)마이코DNA랩스

- 높은 성장세를 보이고 있는 TM 시장에 진출
- 기존의 다이어트 제품 판매 경험과 축적된 TM DB를 통해 판로 개척
- 제조, 유통, 판매 라인의 일원화를 통한 가격경쟁력 확보
- 유전자 분석을 통해 유전자 이상에 의한 발암 유전자를 확인하고, 예방하기 위해 결핍된 요소를 보충할 수 있는 맞춤형 제품 추천
- 암환자 맞춤형 제품 추천
- 암환자 데이터베이스를 구축하여 향 후 제품 추천에 활용

유전자분석 예시

유전자 분석을 통해 유전자 이상에 의한 발암 유전자를 확인하고, 예방하기 위해 결핍된 요소를 보충할 수 있는 맞춤형 제품 추천

근육 위축 질환과 비타민 및 에너지 대사, 지방 및 탄수화물 대사 능력을 유전적으로 확인

제품을 통해 기저질환 등으로 인한 합병증 및 질병을 예방하고, 개선할 수 있음.

- 암 발병과 비타민 대사, 지방 및 탄수화물 대사 능력을 유전적으로 확인하고, 제품을 통해 암 또는 기타 질병으로 인한 악액질을 예방 및 개선할 수 있음

3) 비즈니스 모델의 수익창출 방안

- 본 주관 기관의 특수의료용도식품 해피루트는 이미 특수의료용도식품 내 환자용 특수 영양식으로 2019년 허가를 취득해 있는 상태이며 다음과 같은 추진 전략 및 계획을 통해 사업을 진행
 - 신제품의 마케팅 기획, 기술 자문 및 제품 기획 (제품명, 패키징, 디자인 등)을 위한 컨설팅
 - 마케팅을 위한 지속적 고객 모니터링을 통해 제품 및 디자인개발로 고객 만족도 높임
 - 표적 항암제 맞춤형 특수의료용도식품 또는 단순 영양공급이 아닌 기능성 2세대 특수의료용도식품 시장의 개척과 우위 선점

구분	구체적인 내용
형태/규모	<ul style="list-style-type: none"> o 상용화 형태: 암 악액질 제어 기능성을 가진 맞춤형 특수의료용도식품 o 수요처: 직영 판매망을 이용한 일반소비자(환자), 요양원 및 요양병원, 대형 종합병원, 국외 판매사로의 수출, 현재 본사 제품이 유통되고 있는 기존라인 및 신규 라인 유통 o 예상 단가: 소비자 및 환자들의 지출을 고려하고 예상 원가를 고려하여 약 30,000원 ~ 40,000원 (셋트 당) 출고가 예상 o 개발 투입 인력 및 기간: 개발 투입 인력 약 10명, 즉시 생산 가동 인력 20명, 개발 기간 약 24개월 (2020년~2021년)

- 본 연구를 통해 개발되는 특수의료용도식품의 식대보험 적용을 통해 입원 환자들에 저렴한 가격에 제공할 수 있음
- 외래 환자들은 자사와 연계된 인터넷 홈페이지와 업체를 통해 쉽게 접할 수 있도록 적용 예정

라. 수출 계획

- 자사는 1981년부터 수출 무역에 뛰어 들어 1987년부터 1991년까지 457만불의 수출을 이루었음, 현재까지도 수출무역에서 왕성한 활동을 하고 있음
- 2019년에 **6종류의 제품을 수출**하였고 8천 5백달러 매출을 기록함
- 특히 거대하게 커지는 중국 시장에 플랫폼을 만들기 위해 여러 회사와 계약 추진 중에 있음
- 1) 녹엽
 - 중국 상해에 위치한 제조 회사로서 약 3년 만에 2018년 중국 직판사 10위 달성
 - 전체 생산 센터 ISO9001 및 국제 GMP 인증 채택
 - 2016년 3월, 중화 인민 공화국 상무부 직매 76호 라이선스 공식 부여
 - 국내 최초 자사 제품 런칭 예정
- 2) Yezzi leaf
 - 2008년에 설립된 중국 의료 기기 회사
 - GCP 규정에 의거 ICH 및 기타 범률 보증
 - 자사 단일 제품으로, 5년간 115만 \$ 수출 진행중
 - 국내 최초 자사 제품 런칭 예정
- 3) 중국 칭화과기원
 - 중국 제1과기원으로서 70만 평방미터 면적, 400여개 기업, 1만5천명의 인력을 가지고 있는 중국 내 실리콘밸리의 중심축
 - 자사가 제조한 제품군 계약 준비 중
- 4) Global members sharing (GMS)
 - 홍콩에 위치한 회사로서 글로벌 이익공유 플랫폼을 가지고 있음
 - F2C 글로벌 쇼핑몰로서 한국을 포함한 중국에 지사를 가지고 세계 각지에서 운용할 수 있는 플랫폼, 각 나라별 상품/명품관 운영
 - 중국 힐링 전문기업 참여 (중국-동북,시안)
 - 중국 내 건강복원 프로그램 시행

구 분		(2022)년 (개발종료 후 1년)	(2023)년 (개발종료 후 2년)	(2024)년 (개발종료 후 3년)
사업화 제품		해피루트 플러스	해피루트 플러스	해피루트 플러스
생산계획		자체 설비(증축)	자체 설비	자체 설비(증축)
판매계획	수요처 (유통채널)	B2C : 온라인 쇼핑몰, 자사유통라인 B2B : 병원, 홈쇼핑 채널, 중국의 그룹	좌 동	좌 동
	추진체계	개발 : 연구소 생산 : 자사 공장 판매 : 영업부, 마케팅 수출 : 해외영업부	좌 동	좌 동
	마케팅전략	- 관련 기술 특허 활용 및 시식, 샘플 제공 · 테스트를 통한 마케팅 - 중국 및 동남아 시장 수출 추진	- 자사 판매 또는 OEM 을 통한 맞춤형 제품 생산 및 판매 - 국내 영업 추진 후 품질 및 가격 경쟁력을 확보 하고 이후에 중국 및 동남아 및 해외 시장 수출 추진	- 자사 판매 또는 OEM 을 통한 맞춤형 제품 생산 및 판매 - 국내 영업 추진 후 품질 및 가격 경쟁력을 확보 하고 이후에 중국 및 동남아 및 해외 시장 수출 추진

판매 규모 (백만원)	내 수	293	532	1,456
	수 출	58	116	280
	계	351	648	1,736

(2) 원료 수급 방안

- 최근 정책사업의 핵심 키워드는 ‘친환경, 식품, 수출’로 대표, 특히, **식품가공을 통한 6차 산업화가 핵심적인 농정목표**가 됨
- 주관연구기관인 건국대학교 글로벌캠퍼스는 사과 재배로 유명한 충주에 위치해 있어 특화된 지역 자원, 향토자원과 접목하여 시군단위 농산업 활성화 도모
- 충주지역전략식품산업을 통한 기반조성, 영역확장의 토대를 마련하고 지역 내 농산업 역량을 결집 시킴으로서 연속성과 경쟁력 강화를 위해 장기 육성전략과 병행 추진
- 고부가가치 농식품 산업화 접목으로 사과 상품화 및 유통시장 성장 견인

구 분	원료 수급 방안	주요 생산자단체	기 타
호장근	국내 (지역단위)	충북, 경북 재배 농가	재배농가로부터 원료 공급책 마련 및 계약 체결 목표
사과	지역단위 농가 계약 및 지역 영농조합 MOU	충북, 경북 사과영농조합	제품 개발부터 계약 농가로부터 원료 공급 본 생산 시 사전 연간 계약 체결목표
미강	국내 (지역단위)	미강 생산 농가	미강의 100% 을 우리미강 사용 의무화

< 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
1. 최종평가 결과 및 후속조치	1) 평가의견에 대한 조치 및 개인정보 삭제 확인서
	2) 최종보고서 표지 및 요약서
	3) 최종보고서 관련 제출 문서(첨부제출양식)
	4) 최종보고서 배포 결과
2. 최종보고서 배포	1) 연구개발사업 2022년도 최종보고서
	2) 기술실시 관련 설명자료
	3) 농림식품기술기획평가원 보도자료

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 맞춤형혁신식품 및 천연안심소재 기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 맞춤형혁신식품 및 천연안심소재 기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.