

소아암 · 희귀질환지원사업단

2026 공동연구사업부 신규 공모 제안요청서(RFP)

I. 제안요청 과제분류 및 과제명

세부	수요조사분류	RFP 과제명	지원규모	지원기간	선정예정 과제수
1세부	코호트	소아 희귀 시신경-전신 질환의 유전체 기반 표현형 규명을 위한 다기관 코호트 연구	1억/년	3(2+1)년	1개 이내

II. 제안요청서

세부/분류	1세부 / 코호트
RFP 과제명	소아 희귀 시신경-전신 질환의 유전체 기반 표현형 규명을 위한 다기관 코호트 연구
지원규모 및 기간	○ 사업 기간: 3(2+1)년 ○ 사업비: 1억/년 ○ 선정 과제 수: 1개 이내
제안배경 및 필요성	소아 희귀 시신경 질환은 유전적 및 발생학적 기전이 복합적으로 작용하는 전신 희귀질환 스펙트럼으로, 안과적 이상이 전신 질환의 초기 진단 단서 및 중증 합병증 예측 지표로 활용될 수 있음. 그러나 현재 유전자-안과 표현형-전신 합병증 간 연관성을 통합적으로 분석한 데이터와 다기관 기반 연구 인프라는 부족한 상황이며, 특히 한국인 환자 기반 데이터 구축 필요성이 제기되고 있음. 이에 본 연구는 한국인 소아 희귀 시신경-전신 질환 환자를 대상으로 다기관 코호트를 구축하여 유전체 기반 표현형 및 전신 합병증 연관성을 분석하고, 고위험군 조기 선별과 정밀의료 기반 임상 의사결정 체계 마련에 기여하고자 함.
연구 목표	○ 연구목표 본 연구는 한국인 소아 희귀 시신경-전신 질환 환자를 대상으로 표준화된 eCRF 기반 다기관 통합 코호트를 구축하고, 유전적 시신경병증과 시신경유두 기형을 포함한 임상 및 유전체 데이터를 통합적으로 수집·분석하여 유전자-안과 표현형-전신 합병증 간 연관성을 규명하고자 함. 이를 통해 질환의 이질성을 구조화하고, 유전 정보와 임상 표현형을 통합한 고위험군 예측 지표를 도출하는 것임.

[1~2차년도]

- 한국사시소아안과학회 및 한국신경안과학회 기반 다기관 네트워크 구축 및 eCRF 시스템 확립
- 약 300명 규모의 희귀 시신경-전신 질환 코호트 등록 (유전성 시신경병증 및 시신경 유두 기형군 포함) 후 표준화된 임상 데이터와 유전 데이터 수집
- 선천희귀시신경질환 환자 중 미진단 군에 대해 유전자 검사를 시행하여 유전 데이터 수집

[3차년도]

- 유전형-안과 표현형 및 전신 합병증 간 연관성 통합 분석
- 시신경 구조 이상과 전신 질환 간 연관성 분석
- 고위험군 예측 지표 도출 및 임상 적용 가능성 평가
- 다학제 통합 분석 기반 후속 연구 및 확장형 코호트 플랫폼 구축

○ 장기목표

- ① 지속 가능한 국가 단위 코호트 운영: 학회 기반 다기관 네트워크를 활용하여 지방 거점 병원을 포함한 전국 단위 네트워크 확장, 연구 종료 이후에도 환자 등록 및 데이터 축적 지속
- ② 임상 의사결정 지원 체계 구축: 유전자 검사 전략, 전신 합병증 스크리닝 기준, 추적 관찰 프로토콜을 포함한 임상 가이드라인 개발
- ③ 정밀의료 및 후속 연구로의 확장: 고위험군 선별 및 예후 예측 모델 개발을 통해 정밀의료 기반 연구 및 정부 과제로 연계
- ④ Trial-ready cohort로 발전: 임상시험 대상자 선별이 가능한 구조로 발전시켜 희귀질환 치료 연구 기반 마련
- ⑤ 다학제 통합 연구 플랫폼으로 확장: 소아신경과 및 유전분과와의 협력을 기반으로 신경계 희귀질환 전반으로 확장 가능한 연구 플랫폼 구축
- ⑥ 데이터 공유 인프라 구축: 표준화된 eCRF 기반 데이터베이스를 활용하여 향후 데이터 공유 및 공동연구가 가능한 연구 인프라로 발전

연구 내용

본 연구는 표준화된 eCRF와 국제 표준 데이터 요소(NINDS Common Data Elements)를 기반으로 수행되는 다기관 코호트 연구로, 유전적 이상과 발생학적 구조 이상을 포함하는 희귀 시신경-전신 질환 환자를 대상으로 임상 및 유전체 데이터를 통합적으로 수집·분석함.

특히 본 코호트는 확장 가능한 구조를 고려한 표준화된 데이터 프레임워크를 적용하며, 다음과 같이 구성됨.

- ① 공통 핵심 데이터셋(core dataset)
- ② 질환 특이 심화 모듈(expanded module)

1) 코호트 구성

본 코호트는 병인에 따라 다음의 두 축으로 구성되며, 일부에서 유전적 기전이 공유되는 점을 고려하여 통합적으로 분석함.

- ◆ 유전성 시신경병증군(미토콘드리아 질환 및 핵 유전자 기반 시신경병증)
- ◆ 시신경유두 기형군(나팔꽃 증후군, 시신경유두결손, 시신경 형성부전 등 발생학적 구조 이상)

모든 대상자는 공통 핵심 데이터셋과 질환 특이 심화 모듈을 기반으로 평가함.

2) 데이터 수집

- ◆ 공통 핵심 데이터셋

인구학적 정보, 가족력, 발병 연령, 진단까지 소요 시간, 기능 상태 및 유전자 검사 결과

- ◆ 질환 특이 심화 모듈

- ▶ 안과 데이터

시력, 안구운동, 안검이상, 안저검사, 시야검사, 색각검사, 빛간섭단층촬영 및 전기생리검사 등

- ▶ 전신 및 신경학 데이터

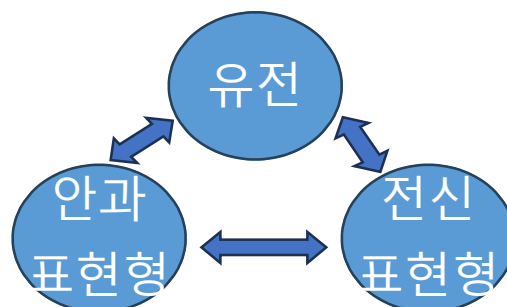
발달 상태, 보행 및 언어 기능, 신경학적 증상 및 뇌 MRI/MRA와 함께, ENMC(2024) 권고에 기반한 기능 평가(6MWT, 3TUG, 5XSST), 임상 척도(NMDAS) 및 환자 보고 결과(PROMs)를 활용하여 질병 중증도와 기능 상태를 정량적으로 평가함

- ▶ 유전체 및 바이오마커 데이터

핵 유전자 및 미토콘드리아 DNA 변이, heteroplasmy 수준과 혈중 젖산, 크레아틴 키나제, FGF21, GDF15 등

3) 분석 방법

- ▶ 희귀선천시신경병증 분류와 유전자 변이의 연관성 분석
- ▶ 희귀선천시신경병증과 전신이상 표현형 사의의 연관성 분석



- ▶ 유전 진단 기반으로 시신경병증과 전신 이상 표현형 연관성 구축하여 유전 정보와 구조적 표현형을 통합한 고위험군 예측 지표 도출
- ▶ 표현형 기반 군집 분석을 통한 질환 아형 분류 및 임상 경과 비교

	<p>4) 데이터 관리 및 품질 확보</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 각 참여 기관에 표준화된 eCRF 입력 가이드를 제공하고, 중앙 데이터 관리 시스템을 통해 입력 단계에서의 오류를 최소화하며, 정기적인 데이터 모니터링을 통해 기관 간 데이터 일관성을 확보함 ▶ 추적이 가능한 환자에서는 시력, 안저사진 구조 지표, 시야검사와 함께 신경학적 상태 및 기능 평가 지표를 반복 측정하여, 안과적 변화와 전신 임상 경과를 반영한 longitudinal 데이터를 구축함 ▶ 수집된 데이터는 유전자 변이 유형(핵 유전자 및 미토콘드리아 DNA), 변이 특성 및 임상 표현형을 통합적으로 관리하며, 다학제 협력 체계를 기반으로 유전자-임상 데이터의 체계적 해석을 수행함 ▶ 이를 통해 본 코호트는 단순 데이터 축적을 넘어, 질환의 임상적 이질성을 반영한 분석이 가능한 확장형 연구 플랫폼으로 활용될 수 있도록 설계함 <p>■ 유전자 분석 전략</p> <p>본 연구에서는 단계적 유전자 분석 전략을 적용하여 비용효율성과 진단 수율을 동시에 확보함.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 유전자 데이터 항목: mtDNA 및 핵 유전자 변이, 병원성 분류, heteroplasmy 수준, 검체 종류 및 검사 방법 ▶ Step 1. 급여 기반 전장엑솜분석(WES)을 활용한 핵 유전자 분석 ▶ Step 2. 미토콘드리아 DNA 전장 시퀀싱 및 heteroplasmy 정량 분석(혈액 및 소변 검체 병행) ▶ Step 3. 진단되지 않은 경우 전장유전체분석(WGS)을 포함한 확장 분석 수행 <p>본 전략은 코호트 기반 임상정보와 연계하여 유전자-표현형 연관성 분석의 기반 자료로 활용함.</p>
성과 지표	<ul style="list-style-type: none"> • 300명 이상 규모의 다기관 희귀 시신경-전신 질환 코호트 구축 • 유전자 및 임상 데이터 통합 데이터셋 확보(결측률 최소화) • 유전형-안과 표현형 및 전신 합병증 연관성 분석 결과 도출 • 시신경 구조 이상과 전신 합병증 간 연관성 근거 확보 • 고위험군 선별을 위한 임상 의사결정 지표 도출 • 후속 연구 및 임상 적용이 가능한 확장형 코호트 플랫폼 구축
기대 및 파급 효과	<p>■ 임상적 효과</p> <p>정밀 진단 프레임워크 제시: 희귀 시신경 질환에서 유전자-안과 표현형-전신 합병증을 통합한 임상 참조 데이터셋을 구축하고, 유전성 시신경병증과 시신경유두 기형의 표현형 패턴을 체계화하여 임상 표현형 기반 단계적 유전자 검사 전략 및 진단 의사결정 흐름 제시</p> <p>맞춤형 예후 예측, 고위험군 선별:</p>

- 초기 안과 소견과 전신 질환 경과의 연관성 분석으로 환자별 예후 예측 및 추적 관리 전략 수립, 시신경 구조 이상-뇌혈관 질환 간 연관성 규명을 통해 고위험군 선별 및 영상 검사 임상 기준 제시
- 유전자 변이, heteroplasmy, 바이오마커 통합 분석을 통한 질병 중증도 평가 및 해석 정밀도 향상

다학제 진료 시스템 효율성 향상: 안과-신경과-유전분과 협진 기반 환자 맞춤형 진단 및 관리 전략 개선, 불필요한 검사 및 진료 과정 최소화를 통한 의료 자원 활용 효율성 향상

■ 학술적 효과

국내 최초 다기관 통합 데이터 구조화: 유전성 시신경병증과 시신경유두 기형을 포함한 다기관 희귀 시신경-전신질환 코호트를 구축하고 통합 데이터 구조를 확립하여, 한국인 환자 기반 유전자-표현형 데이터 축적을 통한 인종 특이적 질환 특성 규명

질환 스펙트럼 및 아형 정의: 표현형 및 유전자 기반 군집 분석을 통해 질환 아형 정의 및 임상적 이질성 구조화, 유전적 및 발생학적 기전을 아우르는 시신경 질환 스펙트럼의 체계적 정립

국내외 공동연구 인프라 확보: 코호트 기반 후속 연구 수행 기반 확보 (질환 아형 분류, 자연경과 및 예후 분석, 특정 유전형 연구 등), 국내외 다기관연구 및 국제 코호트 연계 기반 마련