

## 생체 형상 데이터 베이스의 구축

발행인 \_ 이성수 \_ 건국대학교 기계설계학과 \_ sslee@konkuk.ac.kr / 글 \_ Hideo YOKOTA and Ryutarou HIMENO

### 1. 배경

생물 기능의 기본원리는 그 설계도인 유전자에 기인하고 있다고 널리 알려져 있다. 유전자는 DNA의 형태로 세포안에 격납되어, 필요한 때에 해독되어서, 기능을 발현한다. 생물의 기능은 센트럴도그마설로 대표되고 있는 것과 같이 「DNA-RNA-아미노산-단백질」의 흐름에 따라 제어·기능화되고 있다. 최근 급속하게 진보한 분자생물학은 히트게놈 계획으로 대표되고 있는 DNA 시퀀스의 해석을 가능하게 하여 주요 동식물의 전염기배열의 해독이 이루어지고 있다. 이 분자생물학이 급속하게 진보한 이유로서 DNA의 염기가 네가지의 정보(언어)로서 기술가능하게 된 것, 그 해독이 공학적 수법에 의하여 자동화, 대규모화, 정량화 된 것, 컴퓨터를 이용한 정보처리에 의하여 대규모의 검색, 비교가 가능해진 것을 들 수 있다. 현재의 분자생물학에서는 게놈시퀀스의 해석에서 유전자의 기능 해석으로 그 목표가 바뀌고 있지만, 고등생물에는 인트론이나 스플라이싱이 있기 때문에 실제로 기능하는 유전자를 찾는 것은 매우 곤란하다.

한편, 고전적인 생물학으로서 형태를 다루는 학문으로 해부학이 있지만, 그 형상표현의 수단은 지금도 사람의 판단에 의한 추상도이고, 복잡한 형상을 기술하는 언어가 아직도 확립되어 있지 않기 때문에 자동화나 대량의 데이터를 다루는 것은 곤란하다.

이것에 대하여 저자는 발상을 바꾸어 유전자의 발현기에 도달하는 것이 생물의 형태라는 것에 착목하여, 생물의 형태에서 유전자의 기능을 검색할 수 없을까 하고 생각하였다. 즉, 유전자의 기능을 게놈으로부터 추적하는 것이 아니고, 거꾸로 찾는 방법으로 확실하게 유전자를 잡을 수 있을 것이라고 생각하였다.

나아가 최근 생물을 대상으로 한 역학 시뮬레이션이 이루어지고 있다. 이들의 시뮬레이션은 공학 분야에서 발전하여 온 구조나 유체 등의 역학 시뮬레이션을 생물에 응용하여, 생물체내에서의 생리학 반응, 질환이나 손상의 機序 등을 해석하여 예측하는 것이 가능하여졌다. 이 역학의 시뮬레이션은 그 형상이 매우 중요하지만 개체차를 포함하는 생물의 복잡한 형상을 있는 그대로 표현하는 것은 매우 어려워서, 공학적 수법을 구사한 형상 모델의 자동 구축이 요구되고 있다.

그래서 우리 그룹에서는 생물을 미크론 정도로 자동적으로 디지털화하는 수법의 개발, 대량의 볼륨 데이터에서 특징 부위의 자동 추출법 개발, 추출한 조직형상의 수치화 수법 개발, 수치화한 정보의 비교, 가시화 수법의 개발을 하여, 사람의 주관에 치우치지 않는 수치화된 형상 모델(포인트클라우드)을 유도하여 내는 시스템의 구축이 필요하다고 생각하였다. 본 기사에서는 이화학 연구소에서 개시한 「생체형상정보의 수치화 및 데이터베이스 구축 연구 프로젝트」에 대하여 소개한다.

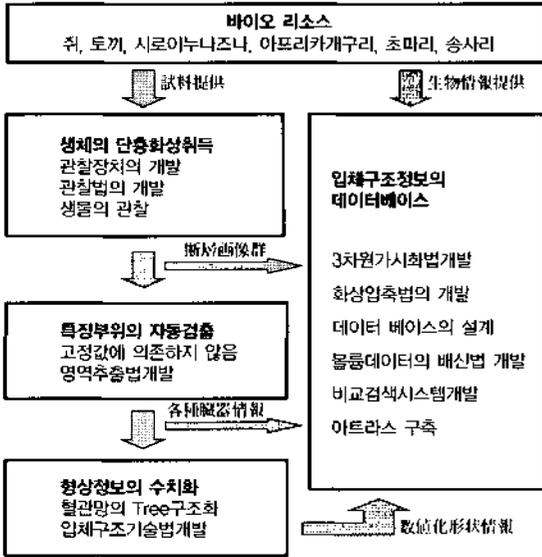


그림 1. 연구과제와 연구체제

## 2. 연구방법

본연구 프로젝트에서는 생물의 형상정보를 수치화하여 비교·검색이 가능한 정보(형상모델)를 구축함과 동시에 이 데이터를 축적하는 데이터 베이스의 구축을 지향하고 있다. 대상으로 하고 있는 생물은 분자생물학의 모델 생물로서 계통이 확립되어 있는 쥐, 송사리, 제브라피시(줄무늬고기), 시로이누나즈나, 벼 등을 고려하고 있다. 이들 생물은 유전자가 고정화된(같은 유전자) 개체를 입수할 수가 있어서 이미 알고 있는 복수의 계통의 비교, 교잡계를 관찰함으로써 유전형질의 차이와 형상의 차이를 볼 수가 있다. 또, 형상 모델구축은 인체를 대상으로 인체의 계통적인 표준형상 모델의 구축도 동시에 진행하고 있다. 이 목적에 대하여 아래의 네가지 그룹을 설정하여 연구를 진행하고 있다. 연구 그룹과 연구과제, 연구 그룹 사이의 관계에 대하여 그림 1을 참조하기 바란다.

이하, 각 그룹의 역할에 대하여 개별적으로 기술한다.

### 2.1 생체의 단층화상취득연구팀

생물의 3차원 구조를 고정도이면서 자동적으로 관찰하는 방법을 개발한다. 구체적으로는 저자등이 개발하여 온 3차원 내부 구조 현미경(3D-ISM)의 개발과 3D-ISM을 이용한 생물의 관찰을 한다. 3D-ISM은 생물을 미크론의 精度로 절단하여 그 단면화상을 자동적으로 촬영하는 장치로 대상물의 실제의 연속단층화상을 얻을 수가 있어서, 쥐 한 마리의 관찰도 10 $\mu$ m의 분해능으로 2시간이라고 하는 매우 빠른 속도로 가능하다. 새로 개발하는 장치는 뼈 등의 단단한 조직에 대응한 경조직 대응형 3D-ISM, 고분해능에서의 관찰을 위한 고분해능 3D-ISM, 구성성분을 분석가능한 3차원 원소매핑형 3D-ISM 등을 개발할 예정이다. 또, 기존의 X선 CT, MRI 등도 동시에 이용하여, 쥐의 주요한 20계통의 포셀(Poxel) 정보의 취득, 토끼, 송사리, 줄무늬고기, 시로이누나즈나 등의 바이오리소스 사업으로 정비되어 있는 모델 생물을 대상으로 그 정보를 수집할 예정이다. 그 외에 쥐의 뇌혈관의 3차원 구조를 상세하고 명확하게 할 예정이다.

### 2.2 특징부위의 자동추출수법 개발팀

3D-ISM에 의하여 관찰한 단면화상은 Full Color의 Poxel 정보이다. 이 정보로부터 대상으로하는 관심영역을 빼내지 않으면, 그 형상을 취급할 수가 없다. 구체적으로는 단층화상으로부터의 색정보를 지표로 한 추출법을 검토, 연속된 단층화상의 형상정보를 지표로 한 추출법의 검토를 한다. 또, 화상추출에 의한 Expert System을 구축하여 자동적으로 최적의 추출 알고리즘을 선정하면서 자동추출을 하는 시스템의 구축을 지향하고 있다. 프로젝트 종료시에는 3D-ISM에 의하여 얻어진 1시료당 수천단면(수GB)의 Poxel 정보에 대하여 10단면정도의 주요영역을 제시하는 것으로 장기나 기관의 입체정보를 생성하는 것을 목표로 하고 있다.

### 2.3 형상정보 수치화팀

추출된 생체의 정보를 원래의 수치데이터화 한다. 구체적으로는 생물의 영양공급을 담당하고 있는 혈관 형상을 표현함으로써 2차적으로 장기의 형상을 표현할 수 있을 것으로 생각하고 있다. 혈관의 이미지 정보로부터 중심선, 가지, 길이, Volume, 표면적, 체적을 산출한다. 현재, 현실적인 대상으로서 뇌혈관계를 설정하고 있다. 모든 혈관은 심장에 접속되어 있으므로 심장을 출발점으로 하여 혈관의 중심선을 산출하여 그 가지수, 가지까지의 거리를 수치 데이터화한다. 현재까지 혈관형상의 골격구조, 가지를 지표로 한 Tree구조(Graph)를 명확하게 하는 시스템을 구축하였다. 이후, 로버스트한 시스템으로 함과 동시에 검색 시스템의 개발을 할 예정이다. 또, 본 연구의 성과를 기초로 하여, 인체의 표준적인 순환기계의 해부도(표준인체순환기 모델)을 구축할 예정이다. 그 외에도 생물의 3차원 형상의 유사도 검색을 그대로 하기 위한 방법에 대해서도 연구를 하고 있다.

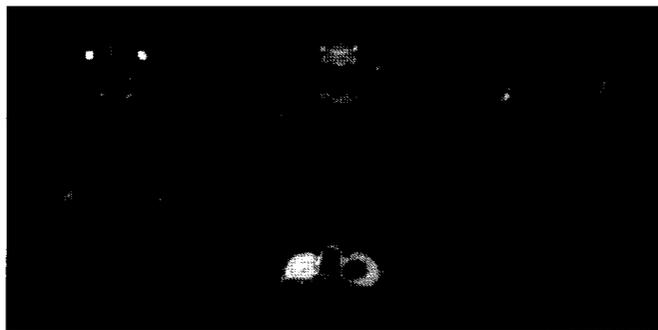
### 2.4 3차원 데이터 베이스 구축팀

본연구에서 얻어진 데이터는 막대한 양이므로, 그 보존을 위하여 압축법의 검토가 필요 불가결하다. 3차원 Pixel Data의 가역압축수법, 외부에의 정보발신에 적합한 압축법, 가시화 수법을 개발한다. 현재, 100GB의 대용량 데이터에 대응한 Full Color의 Volume Rendering 법의 개발, 3차원 Pixel 정보의 가역압축에 대하여 연구를 추진하고 있다.

나아가 다른 생물종이나 생물학적 메타 정보를 통일하여 격납할 수 있는 데이터 베이스의 구축을 하고 있다.

## 3. 연구의 성과

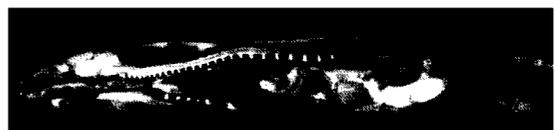
지금까지의 연구에 의하여 몇가지의 성과가 나왔다. 여기에서는 쥐 전신의 3차원 관찰, 심근세포를 최소단위로 한 심장의 관찰, 腎糸球體의 혈관 수치화에 대하여 기술한다.



a) 断面画像



b) 3次元立体画像



c) 任意断面画像

그림 2. 쥐의 전신(全身) 관찰

### 3.1 쥐 1개체 전신의 3차원 관찰

쥐 1개체의 전신관찰을 하였다. 쥐 전신을 凍結包埋劑와 함께 동결포매하여 마이크로 관찰형 3D-ISM에 의하여 20 $\mu$ m의 두께로 절단하여 그 단면상을 기록한 그림 2 a).

얻어진 5000장의 단면화상군을 기초로 하여 Volume Rendering법에 의하여 입체 화상을 구축하여 내부 구조를 관찰하였다. 그림 2 b)는 재구축한 쥐 전체의 입체화상, c)는 b)를 기초로 하여 척추를 따라 화살모양 단면으로 재구축한 화상을 나타낸다. 쥐 전신 및 실제에는 절단하지 않은 체내의 모양까지 상세하게 관찰할 수가 있었다.

### 3.2 심근세포를 최소단위로 한 심장의 관찰

유전자 조작 변환 조작을 한 쥐의 심장을 관찰하였다. 액틴프로모터의 하류에 EGFP를 배치하여 유전자 조작 변환을 한 쥐의 심장을 대상으로 절삭 깊이 2 $\mu$ m에 공초점 레이저 현미경 조립형 3D-ISM에 의하여 관찰을 한, 단면화상도 3 a)를 나타낸다. EGFP는 세포안에 정류하기 때문에 심근세포의 배치가 과립상의 빛으로서 관찰할 수 있다. 이 단면화상으로부터 구축한 입체화상을 그림 3 b)에, 임의 단면을 절단한 입체화상을 그림 3 c)에 나타낸다. 심장안에서 세포가 층상으로 겹쳐져서 부

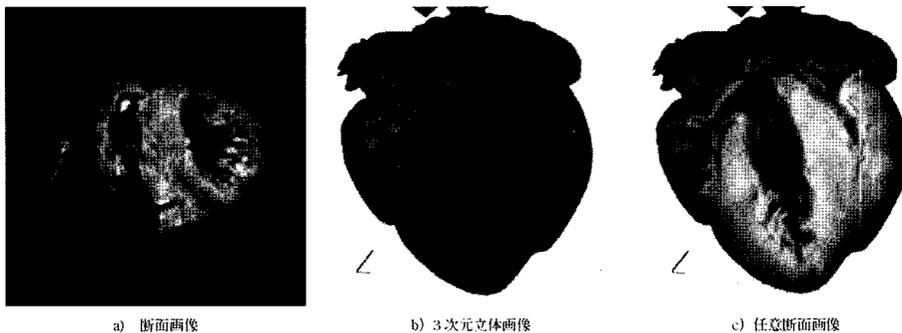
위에 따라 그 배치가 다른 것을 알 수 있다. 심장 전체를 심근세포를 최소단위로 하여 관찰할 수가 있다.

### 3.3 腎球의 모세혈관 관찰

미세한 혈관인 신장의 糸球體 주변의 3차원 관찰과 혈관 형상의 수치화를 하였다. 모세혈관안에는 형광색소를 첨가한 혈관용주형제를 주입하여 적출후 동결 포매제와 함께 마이크로 관찰형 3D-ISM으로 관찰하였다. 그림 4의 a)에 관찰한 단면화상을 나타낸다. 이 단면화상을 기초로 하여 입체 화상을 구축한 b), 이 혈관망의 가운데로부터 가시화를 위하여 糸球體에 접속하는 수입세동맥과 糸球體만을 추출한 화상을 c)에, 혈관의 골격 구조를 추출하여, 가시화한 결과들 d)에 나타낸다. 糸球體 주변의 모세혈관망을 표현하는 것에 성공하였다. 나아가 혈관의 가지부를 추출하여 혈관의 Tree 구조를 도출한 결과들 e)에 나타낸다. 腎糸球體 주변의 복잡한 모세혈관망에 대하여 자동적으로 Tree 구조를 구축하는 것에 성공하고 있다. 이 결과는 심장으로부터 말단까지의 전신 혈관을 가지를 기준으로 한 Tree 구조로서 표현할 수 있는 것을 나타내고 있다.

## 4. 결론

이 연구는 생물의 형태를 수치화함에 의하여 그 형



a) 断面画像

b) 3次元立体画像

c) 任意断面画像

그림 3. 심장의 관찰

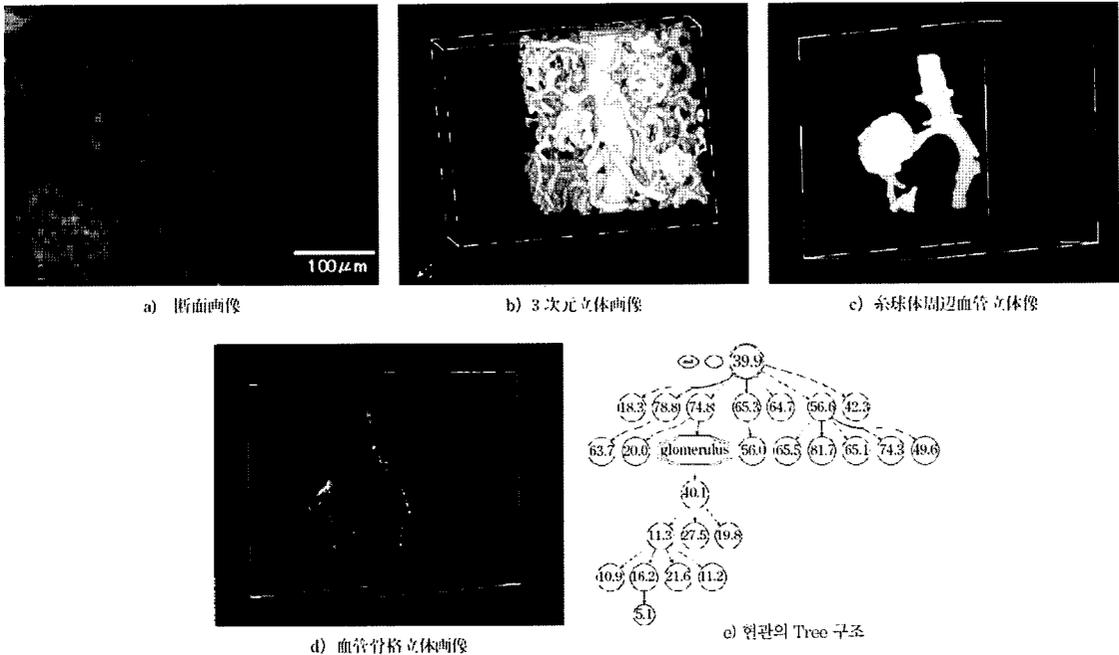


그림 4. 腎糸球體 주변의 혈관관찰

태를 결정하는 유전자를 역산하는 것이 특징이다. 본 연구가 성공할 때에는 각 계통별로 생물의 형태를 검색결과와 그 유전자 시퀀스의 차이를 검색함으로써 유전자 기능의 규명을 비약적으로 가속화 할 수 있을 것이다. 또, 생물형상의 수치화 과정만으로도 해부학에 대한 공헌은 매우 클 것으로 생각한다. 나아가 구축한 모델은 그대로 시뮬레이션에 이용할 수가 있어서, 생물이 갖는 복잡한 개체별 형상이나 계통처리에 의하여 표준형상을 대상으로 한 시뮬레이션에 새로운 지름길을 나타낼 수 있을 것으로 생각한다. 또, 생물의 형태의 의미, 형상 생성의 메카니즘에 대한 디지털 정보를 제시할 수 있으므로 생물 시스템의 구축이나 그 의미의 이해에 공헌할 수 있을 것으로 생각한다.

지금까지 개발 시스템의 구성, 연구과제를 명확하게 하여, 개별의 연구과제를 설정하여, 동시에 병행하여

개발을 추진하여 왔다. 본제안 연구는 공학, 형태학, 해부학, 정보처리학, 유전학, 분자생물학, Bioinformatics 등의 폭넓은 분야의 지혜가 필요하다. 우리들 연구 그룹 만이 아니고, 폭넓게 관련분야의 연구자와 함께, 이 새로운 시도를 성공시키려고 생각하고 있다. 여러분들로부터의 귀한 의견, 참가를 기대하고 있다.



본기사는 일본정밀공학회 2005년 12월호(Vol.71, No.12,2005)의 특집기사 pp.1498-1501를 이성수 편집위원이 번역한 내용이다.

일본정밀공학회의 연락처는 다음과 같다.

주소: 102-0073 東京都千代田區九段誠和Building2F 社團法人 精密工學會

전화: 001-81-3-5226-5191

URL: <http://www.jspe.or.jp/>