

유전체-뇌영상 통합을 통한 발달장애 병태생리 발견 Integrated Pathophysiology Discovery in Developmental Disorders through Genomic-Neuroimaging Convergence

1. 연구의 필요성 및 목표

본 연구는 유전체학과 뇌영상학이 각각 전제해 온 상이한 시간 개념—유전체의 상대적 정적 변이와 뇌 발달의 동적 궤적—을 하나의 분석 프레임으로 통합함으로써, 발달장애의 병태생리를 근본적으로 재정의하는 것을 목표로 한다. 발달장애는 2025년 기준 국내 등록 환자 수 약 28만 명, 연간 신규 환자 8천 명 이상으로 증가하고 있는 대표적인 국가적 난제이다. 그러나 현재 임상 진단은 단일 행동 검사 또는 루틴 뇌 MRI에 의존하고 있어, 병인의 이질성과 개인별 발달 궤적을 충분히 반영하지 못한다. 이로 인해 진단 시점이 실제 중재 필요 시점보다 수년 이상 지연되는 구조적 한계가 반복되고 있다.

이 문제가 장기간 해결되지 못한 근본 원인은 유전체 연구가 변이를 시간 불변적 요인으로, 뇌과학 연구가 발달 과정의 연속적 변화를 핵심 대상으로 각각 다루어 왔다는 분리된 전제에 있다. 본 연구는 이러한 전제의 분리를 문제의 원인으로 규정하고, 유전체 분석과 뇌영상 기반 발달 궤적 분석을 상호 적용함으로써 동일한 임상 표현형 이면에 존재할 수 있는 이질적 병인을 체계적으로 규명하고, 발달장애를 설명하는 기존 질문의 틀 자체를 재설정하는 새로운 과학적 문제를 제기한다.

소아 발달장애 연구는 주로 단일 모달리티, 단일 시점의 후향 분석에 머물러 왔으며, 멀티모달·종단 코호트를 통합 해석할 수 있는 AI 파운데이션 모델은 극히 제한적으로 보고되어 왔다. 또한 기존 연구는 서구권 데이터에 편중되어 있어 한국형 발달장애 아동의 조기 선별과 맞춤 중재로의 직접적 전이가 어렵고, 장기간 추적된 국내 대규모 소아 멀티모달 데이터의 부재는 본 과제가 해결하고자 하는 핵심 공백이다.

본 연구의 궁극적 목표는 국내 3,200명 규모의 멀티모달 소아 발달장애 코호트를 기반으로

(1) 뇌-유전체 파운데이션 모델을 구축하여 아동의 발달 장애 위험도와 발달 궤적과 예후를 정밀 예측하고,

(2) “지금 이 아동에게 어떤 중재를 언제 시작하는 것이 가장 효과적인가”에 대해 근거와 불확실성을 함께 제시하는 AI 의사결정 지원 엔진을 개발하며,

(3) 이를 독립 임상 코호트에서 검증함으로써 조기 선별 및 맞춤 중재 전략의 유전 및 신경과학적 근거를 확보하는 것이다.

본 연구는 발달장애 진단과 치료를 사후 대응 중심에서 예측·선제 중재 중심으로 전환하기 위한 핵심 기반을 제공할 것이다.

2. 핵심 방법 및 혁신성

1) 유전체 파운데이션 모델-연구 1

ESM3 (Evolutionary Scale Modeling 3, Hayes et al., 2025) 기반 구조-기능 공동 임베딩을 활용하여 발달장애 특화 유전체 파운데이션 모델을 구축한다. 이 모델은 염기서열, 단백질의 3차원 구조, 그리고 생물학적 기능을 동시에 학습하는 삼중 임베딩 메커니즘을 가지고 있다.

본 연구진은 이를 활용하여 기존 발달장애 연구의 핵심 한계인 단일 변이 중심 분석을 넘어서 다중 유전자 변이, 다유전자 위험점수, 그리고 이들 간의 상호작용을 통합적으로 모델링한다. 이러한 통합적 유전 표상을 통해 우리는 기존 방법론으로는 병원성 판단이 어려운 의미 불명 변이의 병원성을 예측하고, 복잡한 유전적 아키텍처를 가진 발달장애의 다인자적 병인을 이해하며, 발달장애 위험도 예측 및 세부 유형 예측을 수행할 것이다.

- 사전학습: 공개 유전체 데이터셋(UK Biobank, ABCD, ClinVar)으로 도메인 적응 사전학습을 수행한 후, 신경발달 관련 약 2,500개 유전자(OMIM, SFARI Gene Database 기반)에 대해 Parameter-Efficient Fine-Tuning 기법을 적용하여 특화 튜닝을 진행한다.

2) 멀티모달 뇌영상 파운데이션 모델-연구 2

멀티모달 MRI 데이터(구조 T1/T2, 연결성 Diffusion, 기능성 fMRI)를 통합 해석하는 파운데이션 모델을 구축한다. 이는 "멀티모달·종단 코호트를 통합 해석하는 AI 파운데이션 모델"의 핵심 구성요소로, 뇌의 다양한 표상들을 통합적으로 학습할 수 있다. 구조적 표상(피질 두께, 부피), 기능적 표상(네트워크 활성화 패턴), 연결성 표상(백질 경로 이상, 네트워크 토플로지 변화), 그리고 발달 궤적(시간에 따른 뇌 변화)을 통합적으로 이해하여 발달장애와 관련한 미세 이상 패턴을 탐지한다. 조기 위험도 예측(6-12개월 시점), 발달 궤적 예측(12/24/36개월 시점), 그리고 장기 예후 예측(5-10년 후 기능 수준)을 수행한다.

- 모델구조: 본 연구진이 개발한 뇌영상 트랜스포머 (SwiFT)와 Mamba(ICLR 2024) 기술을 결합한 혁신적 하이브리드 트랜스포머 아키텍처를 채택 한다. SwiFT는 4D 시공간 뇌영상의 장거리 의존성을 포착하고, Mamba는 선형 복잡도로 시계열 데이터를 효율적으로 처리한다. 각 모달리티별 인코더를 통해 추출된 특징을 Cross-Modal Attention으로 융합하여 통합 표현을 학습한다.
- 사전학습: 해외 대규모 공개 데이터셋을 활용한 Masked Brain Modeling 자기지도 학습을 통해 일반적인 뇌 발달 패턴을 학습한다. 이후 국내 3,200명 규모의 멀티모달 발달장애 소아 코호트를 활용하여 발달장애 특화 표현으로 정밀 튜닝한다. 이는 세계적으로도 유례없는 규모의 종단 멀티모달 발달장애 데이터로, 한국형 발달장애 아동의 발달 특성을 직접 반영할 수 있는 기반을 제공한다.

즉, 본 연구의 멀티모달 뇌영상 파운데이션 모델은 단순히 “뇌가 다르다”는 관찰을 넘어서, 언제부터 어떤 경로로 발달이 달라지기 시작하는지를 정량적으로 제시함으로써 조기 선별과 선제 중재의 과학적 근거를 마련한다.

3) LLM 기반 Semantic Bridge 통합 추론-연구 3

본 연구는 유전체와 뇌영상이라는 이질적인 데이터 공간을 단순 병합이 아닌 ‘의미 정렬(semantic alignment)’의 문제로 재정의한다. 이를 위해 CLIP 및 Med-PaLM에서 입증된 교차 모달리티 표현 학습 개념을 확장하여, 유전체 임베딩과 뇌영상 임베딩을 공통 의미 공간에 정렬하는 LLM 기반 의미적 다리(Semantic Bridge)를 구축한다.

유전자 변이 정보로부터 생성된 유전체 임베딩과 멀티모달 뇌영상 파운데이션 모델에서 도출된 뇌 발달 임베딩을 대조 학습 방식으로 정렬한다. 이를 통해 “SCN2A

번이”와 “인지 네트워크 연결성 발달 저하”와 같이 서로 다른 데이터 표상이 동일한 병태생리 현상을 지칭하도록 의미적 연결을 형성한다. 여기서 LLM이 개별 모달리티를 설명하는 메타 표현자로 작동한다.

이러한 LLM 기반 의미적 다리(Semantic Bridge)는 유전체-뇌영상 간 인과적 해석 가능성을 실질적으로 확장하여, 동일한 임상 표현형 이면에 존재하는 이질적 유전·뇌 발달 경로를 구분하고, “왜 이 아동에게 이 증재가 필요한가”를 설명 가능한 형태로 제시하는 통합 추론 엔진으로 기능함으로써, 기존 분과적 접근으로는 구현이 어려웠던 새로운 분석 패러다임을 제시한다.

4) Preference-based RL을 이용한 맞춤 증재 정책-연구 4

발달장애 치료는 증상 점수뿐 아니라 부작용, 가족의 부담, 장기 기능 예후 등 다차원적 선호를 반영해야 하므로, 단일 보상 함수로 표현하기 어렵다. 인간 피드백 기반 강화학습을 확장해, 소아신경 전문의의 과거 치료 사례 쌍대 비교 데이터에서 명시적으로 표현되지 않은 선호도를 학습한다. 본 모델은 조기 위험도 및 발달 궤도 예측, 증재 효과 예측을 수행한다. AI가 제안하는 치료 정책은 항상 전문의 최종 승인(Human-in-the-loop)을 거치며, 전문의의 치료 제안 수용 비율 85% 이상, 6개월 예후 개선율 15% 이상을 목표로 한다.

5) 다기관 임상 실증 및 사회적 확산-연구 5

전국 6개 상급종합병원에서 임상 실증을 수행한다. AI가 실제 진료에 영향을 주지 않은 상태에서 의사 진단과 AI 추천의 일치도를 비교 평가하며, 발달장애 진단 예측 및 위험도 예측을 수행한다.

연구인력	연구기간
총 21명 (교수 6명/연구원 15명)	'26년 03월 ~ '31년 02월(60개월)