



White Paper



**PERSONALIZED
IMMUNE CARE
PLATFORM**

Table of Contents (NKCL BIO PART)

1. 引进背景	6
1.1 出生/死亡	6
1.2 再生医学	9
1.3 尖端再生医疗法及管制动向.....	9
1.4 医药品市场	11
1.5 区块链引进背景(为培养 NK 细胞而引进区块链).....	16
1.6 品牌代币引进背景.....	16
2. 免疫力是	18
2.1 免疫力	18
2.1.1 免疫力的种类	18
2.1.2 免疫系统(免疫器官及免疫细胞).....	18
2.1.3 癌细胞	21
2.1.4 癌症治疗.....	23
2.2 NK 细胞(Natural Killer Cell)是.....	31
2.2.1 癌细胞认知.....	32
2.2.2 癌细胞攻击.....	33
2.2.3 NK 细胞的癌细胞破坏机制	33
2.2.4 抗癌免疫治疗中 NK 细胞的优点.....	34
2.2.5 NKT 细胞(Natural Killer T cell) ...	34
2.2.6 NK 细胞培养技术的优秀性	35
2.3 NKCL 的技术竞争力	38
2.3.1 较高的 NK 细胞得益率	38
2.3.2 针对性治疗	38
2.3.3 自动化培养系统	38
2.3.4 NK 细胞培养的自动化和 AI.....	38

Table of Contents (NKCL BLOCKCHAIN PART)

1. 引进背景	41
1.1 序言(Preface).....	41
2. 生物产业的区块链运用	43

2.1	海外事例(Global example)	43
2.2	区块链的必要性	44
2.3	个人信息和区块链	44
3.	NKCL Bio-Blockchain 的理解	47
3.1	NKCL Bio-Blockchain 的定义	47
3.1.1	NKCL Bio-Blockchain	47
3.1.2	NKCL Bio-Blockchain 的构成	47
3.1.3	以太坊(Ethereum)主网(Mainnet)的作用	47
3.1.4	NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway	47
3.1.5	NKCL Bio-NET	48
3.1.6	NKCL DAPP 和 NKCL Bio-API 服务器	48
3.2	NKCL Bio-Blockchain 的特征	48
3.2.1	体现安全性和扩张性所需的双链(Double-Chain)组成	48
3.2.2	两种区块链联动所需的智能盖特威	48
3.2.3	对参与者的补偿计划	49
4.	NKCL Bio-Blockchain 私链 公链	51
4.1	Architecture	51
4.2	1st Chain : 以太坊(公)链 Ethereum (Public) Blockchain	52
4.3	2nd Chain : NKCL Bio-NET (私)链 (Private) Blockchain	53
4.3.1	NKCL Bio-NET Application	53
4.3.2	NKCL Bio-NET Core	56
4.3.3	Certificate	57
4.3.4	Verificiation	57
4.4	NKCL Bio-Smart Gateway	58
4.4.1	Automatic CA Controller	58
4.4.2	Interface Manager	58
4.4.3	API Manager	59
4.4.5	Policy Manager	59
4.4.6	Token Exchanger	59
4.4.7	Transcation Manager	61
4.5	NKCL Bio-API Server	61

4.5.1	Payment API	61
4.5.2	Accout API	61
4.5.3	Trade API	61
4.5.4	CRM API	62
4.5.5	Exchange API	62
4.6	NKCL APP	62
4.6.1	Cosmetic DAPP	62
4.6.2	Interactions Among NKCL Bio-Blockchain Modules	62
4.6.3	NKCL Bio-NET & Smart Gateway	62
4.6.4	API Server & Smart Gateway	63
4.6.5	Ethereum & Smart Gateway.....	63
4.6.6	Bio-NET Application & Core.....	63
4.6.7	NKCL DAPP & API Server	64
4.8	IPFS(文件分散保存系统).....	64
5.	Token Economy	67
5.1	NKCL Token	67
5.2	品牌 Token (Brand Token)	67
5.3	Token 生态体系(Token Ecosystem)	68
5.3.1	NKCL Classic 是?.....	68
5.4	Token 补偿(Token Reward)	68
6.	路线图(RoadMap)	71
6.1	第1阶段：构建平台以打造基本生态界.....	71
6.2	第2阶段：构建平台以完成个人主网	71
6.3	第3阶段：构建平台以完成公有主网.....	72
7.	法律方面的考虑及其它事项	74
	附录.....	75
8.	参考文献(References)	79

引进背景



1. 引进背景

1.1 出生/死亡

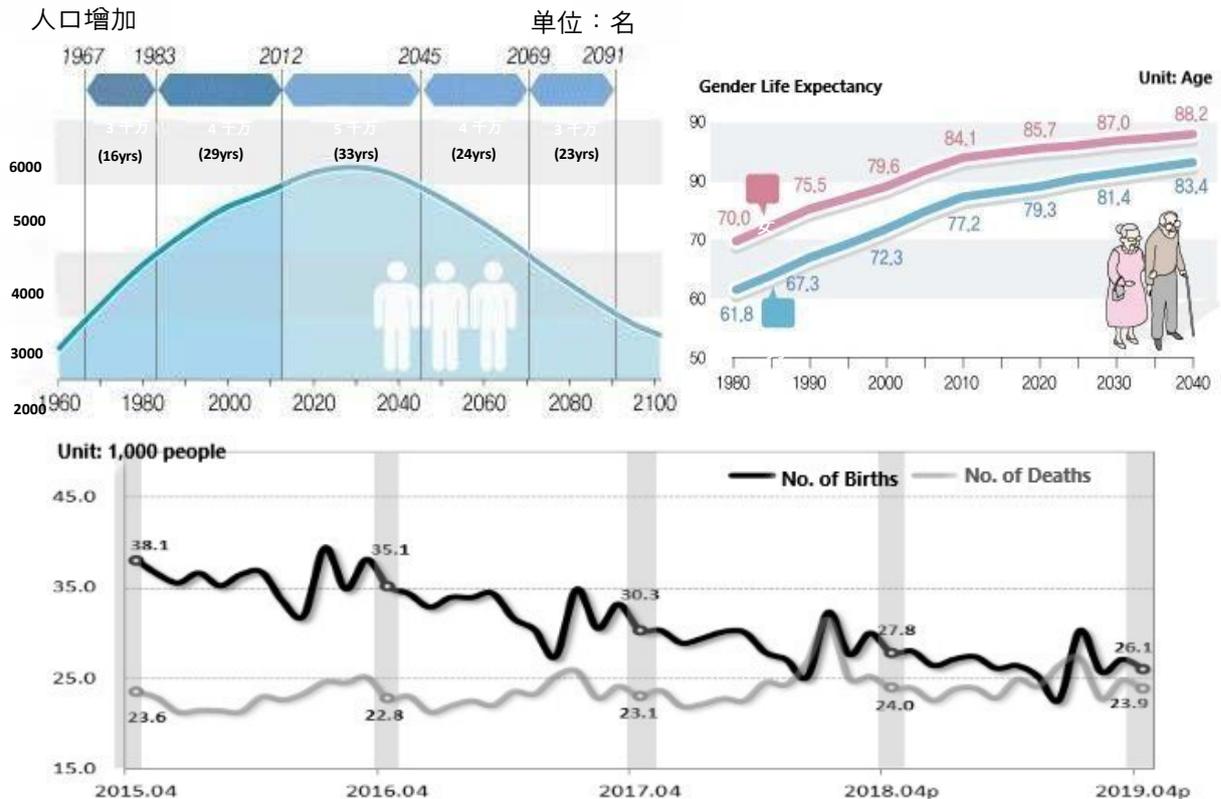
以 2017 年 12 月末为准，世界人口约为 76 亿。由于人类生产力的增强，人口开始增长，18 世纪产业革命后，由于医学和农业的发展，人口开始迅速增长。根据美国人口学家汤普森的观点，人口增加将分为三个阶段。

第一阶段：死亡率、出生率不受人为控制的自然状态 第二阶段：死亡

率、出生率开始下降，特别是死亡率急剧下降的状态 第三阶段：死亡

率、出生率均较低的阶段

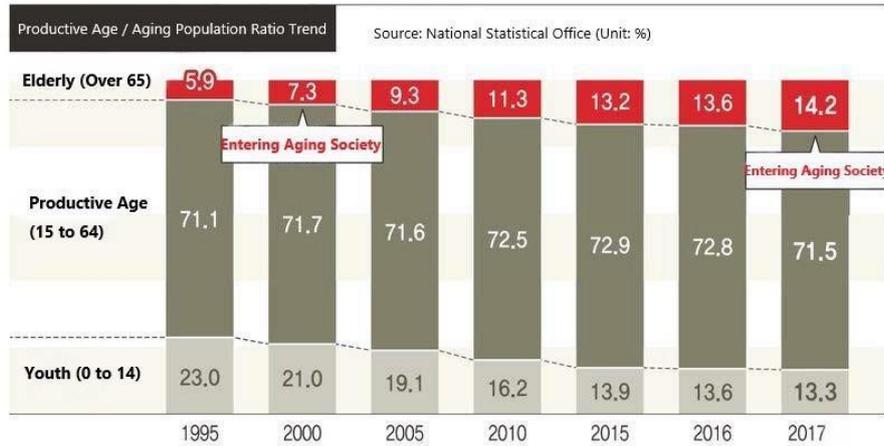
以韩国为例，统计厅预测，2017 年韩国合计生育率仅为 1.05 名，人口减少时间为 2028 年，将提前 4 年，如果考虑到 2018 年第三季度合计生育率 0.95 名的发展趋势，2019 年将开始人口自然减少和人口悬崖。



[资料：统计厅，2019 年 4 月]

2019 年 4 月为准，新生儿数为 2 万 6 千 1 百名，同比减少了 6.1%，死亡者数为 2 万 3 千 9 百名，同比减少 0.4%。出生婴儿数的减少是导致人口悬崖的主要原因，而死亡人数的减少则意味着老龄人口的增加。

另外，随着低生育、老龄化现象的深化，到 2017 年，将进入老年人占总人口的 14% 以上的老龄社会。超过 20% 的时期被称为超老龄社会，预计 2026 年可能会进入超老龄社会。导致老龄社会的问题并不是生育相关问题，而是因医学的发展导致生命延长是其直接原因。



[资料：统计厅，老龄人口比重趋势]

人体随着年龄增长和疾病，免疫力逐渐下降。每天约发生 5000 个突变(癌症)细胞，正常人受免疫细胞(免疫系统)的作用，不会患癌症，但免疫力下降后，就会暴露在癌症或疾病中。

从以全国为单位计算癌症发生统计的 1999 年到 2016 年，癌症患者(治疗中或痊愈后生存者)人数约达 174 万名，这相当于每 29 名韩国国民中有 1 名癌症患者。特别是 65 岁以上的老人中，每 9 名中有 1 名是癌症患者，每 7 名男性中有 1 名是癌症患者，每 12 名女性中有 1 名是癌症患者。从癌症种类来看，甲状腺癌的发病率最高，其次是胃癌、大肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌。

无论是过去还是现在，生命延长的梦想一直都存在，现在借助医学的力量可以逐渐实现这个梦想。目前，导致人类死亡的原因(死亡原因)多种多样，但如果分类其原因，恶性新生物(癌症)所占的比率正在逐渐提高。从韩国国内对各年龄段死亡原因的统计来看，40 岁以后癌症占第一位，心血管疾病占第二位。癌症导致的死亡比率也很高，今后随着对普通疾病的医学治疗率提高，因癌症死亡的第一位死亡原因的死亡率将会更高。

单位：每 10 万人 名，%

	0 岁	1-9 岁	10-19 岁	20-29 岁	30-39 岁	40-49 岁	50-59 岁	60-69 岁	70-79 岁	80 岁以 上
1 位	分娩前后的 特殊情况 139.8	恶性 新生物 1.9	故意自残 (自杀) 4.7	故意自残 (自杀) 16.4	故意自残 (自杀) 24.5	恶性 新生物 42.5	恶性 新生物 126.7	恶性 新生物 305.5	恶性 新生物 744.9	恶性 新生物 1445.7
2 位	先天畸形与 染色体异常 45.4	交通事故 1.4	交通事故 2.7	交通事故 5.1	恶性 新生物 13.8	故意自残 (自杀) 27.9	故意自残 (自杀) 30.8	心脏病 61.3	心脏病 227.4	心脏病 1063.4
3 位	婴儿猝死 综合征 20.0	先天畸形 与染色体 异常 1.1	恶性 新生物 2.3	恶性 新生物 4.0	交通事故 4.5	肝病 12.2	心脏病 28.1	脑血管病 45.1	脑血管病 186.1	肺炎 856.7
4 位	心脏病 7.3	袭击 (凶杀) 0.9	心脏病 0.6	心脏病 1.5	心脏病 4.0	心脏病 11.1	肝病 25.4	故意自残 (自杀) 30.2	肺炎 132.2	脑血管病 749.9
5 位	袭击 (凶杀) 4.6	心脏 病 0.6	溺死 0.4	脑血管病 0.7	肝病 3.0	脑血管病 8.8	脑血管病 20.1	肝病 26.1	糖尿病 85.6	高血压 285.0

[据统计厅各年龄段的死亡原因统计(恶性新生物=癌症)：2015] 过去癌症

被认为是不治之症，但随着医学的发展，很多人期待癌症也会像普通疾病一样得到治疗。但即便如此，现在对癌症的恐惧和治疗过程以及治疗预后，除了少数几个人外，都谈不上好。可以说，随着预防医学的发展，早期发现癌症的比例在不断提高，存活率也在提高。

但是癌症死亡率却每 10 万人的死亡人数逐渐增加('07 年：137.5 人→17 年：153.9 人)→肺癌死亡率('07 年：29.1 人→'17 年：35.1 人)增加最多。2017 年癌症死亡率(每 10 万人)依次是肺癌(35.1 人)、肝癌(20.9 人)、大肠癌(17.1 人)、胃癌(15.7 人)，特别是随着人类老龄化，癌症发生率也跟着增加。

* 急性骨髓性白血病现状 (1)1~14 岁癌症发生率第一名，每 10 万人中 3.9 名 (国立癌症中心 2013) (2)低生存率：90%以上死亡(1,666 名，国立癌症中心 2012)
* 肺癌疾病现状 (1)全体癌症种类死亡率为 22.8%(17,440 名)，位居第一 (国立癌症中心 2014) (2)肺癌 5 年内生存率低至 10%左右 *

据推测，从 1999 年到 2016 年，每年新增癌症患者为 22 万 9 千名，以全国为单位计算癌症发病统计的有病人数达 174 万多人。

随着癌症患者的增加，我们周围有不少癌症患者，对癌症的预防和治疗一直是我们的关注重点之一。特别是对于治疗，医院或医学界都准备了传统的协议，但是与其他疾病不同，通过协议，100%治愈几乎是不可能的。对于晚期癌症患者，由于没有有效的治疗方法，所以侧重于缓解治疗，不少人把希望寄托在新的癌症治疗方法上，选择飞往海外。

为此，到目前为止的治疗方法中副作用最少、治愈率较高的细胞治疗剂成为最大热门，因为这是再生医学领域，相关法制的修改等也是很烫手的山芋。

1.2 再生医学

再生医学是帮助细胞或组织等因疾病或事故、老龄化而受损、功能低下的状态再生或代替，恢复功能的尖端融合技术领域。

美国国立保健院如下规定再生医学。

对于生物学、药学、工学相融合，维持/恢复/增进组织和器官功能，以改善健康和生活质量的方法引起大变革的新领域。

该再生医学是对抗疾病的全新技术的开始，而且目前的人类与过去不同，是拥有再生医学及干细胞的新人类，可见人们对再生医学的期待非常高。该领域从没有合适的治疗方法

的疑难疾病到抗老化等美容，其范围也很大，对创造经济附加值的期待也很大。

另外，再生医学以细胞治疗剂为中心，有望走高增长之路。再生医学大体上分为细胞治疗剂、组织工学、生物材料物质，其中最期待飞跃发展的就是细胞治疗剂。

1.3 尖端再生医疗法及管制动向

健身模式从以感染等中拯救生命为目标的 Healthcare1.0 到以症状调节及疾病管理为目标的 Healthcare2.0，再到如今以治愈及预防为目标的 Healthcare3.0 快速变化。

这得益于细胞、遗传工程及 IT 复合领域的技术革新，以及延长健康寿命和降低医疗费等市场需求。

另一个变化是，切实需要治疗的患者们为了在本国法律或医疗传达系统中不能实施的尖端治疗，跨越国境，欣然前往可以治疗的其他国家。代表性的例子是，为了进行干细胞治疗而前往可以进行手术的国家旅行的“stem cell tourism”。这是一种将未经批准的治疗功效直接在网

美国对于以“21 世纪治愈法(21st Century Cures ct)”无法治疗的重症疾病，对于作为其治疗方法的“尖端再生治疗剂 (Regenerative Advanced Therapies)”，从 2016 年 12 月开始予以迅速许可。

接着，美国 FDA 于 2017 年 11 月为加速尖端再生医药 (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT) 的批准，发表了新的指导方针 (草案 2 个、最终 2 个)，加快了新治疗法的批准，同时对于未证明的治疗方法强化安全性监视

欧洲的情况是，从 2018 年 12 月开始，对尖端医疗产品实行单独规定(Regulation No 1394 /2007)。欧洲的尖端医疗产品(Advanced Therapy Medicinal Product , ATMP) 包括细胞治疗剂、遗传基因治疗剂、组织工学治疗剂、复合尖端医疗产品等。

中国的情况是，以 2016 年因细胞治疗剂导致的死亡事件(2016 年罕见癌症患者魏则西在接受未获批准的细胞治疗剂治疗过程中死亡之后，禁止销售未得到批准的细胞治疗剂)为契机，曾经停止的管制，在 2019 年 3 月中国卫生部发表了指导方针，公布 1400 多家提供专门医疗及医疗研究的优秀医院(Grade3A 医院)可以销售未获管制当局批准的细胞治疗剂并实施医疗，从此开辟了细胞治疗相关的新路。

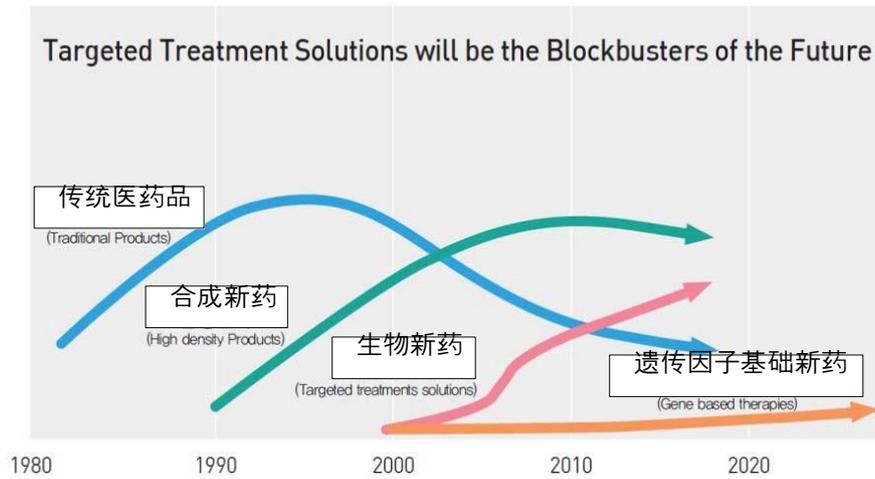
另外，中国通过提出“中国制造 2025”战略，计划在所有领域占据世界首位，特别是截止到 2020 年，在十大核心培育产业中，生物、医疗产业规模发展到 10 兆元人民币规模，从 2016 年中期开始极大放宽新药批准申请及临床程序等步伐。再加上通过中国引进海外高级人才的“千人计划”回国的 6000 多人(2017 年末为准)中，有 1/3 左右是生物、医药领域的优秀科学家，在国家层面考虑的比重非常高(中国生命工程学领域高级研究开发人员达到 4 万名)。

中国的生物产业从 2010 年开始一直保持 15%以上的年平均增长率，预计到 2020 年生物产业规模将增长到 8 兆~10 兆元人民币(1300 兆~1600 兆韩元)。

日本也和韩国一样，规定根据药事法，通过临床制度获得治疗药品许可。但与韩国不同的是日本已经制定了《再生医疗法》(2015 年发表的《再生医疗安全性确保法 [再生医疗法]》，分成通过药事法的医药品许可过程和以研究/治疗目的另外许可的方法)，除了药事法，给医生赋予很多斟酌决定权。日本在干细胞等细胞治疗方面具有产业性引导的意图。在韩国国内也有新国家党议员金承希代表提出的(10 人提议，2016 年 5 月)关于尖端再生医疗支援和管理法案、共同民主党议员全慧淑代表提出的(12 人提议，2016 年 11 月)“尖端再生医疗法”、自由韩国党李明秀代表提出的(2018 年 8 月)“尖端再生医疗及尖端生物医药品相关法案”。

之所以提及药事法、食品医药品安全处等，是因为如果为了细胞治疗而开始培养(通常采集的细胞不多，需要进行培养才能正常进行细胞治疗)，就将此视为医药品，必须经过新药开发过程相关的临床试验。食品医药品安全处拥有相关管制权(《尖端再生医疗法》第 16 条规定，从事提取、检查或培养、处理、保管体细胞等，并向再生医疗机关提供业务的部门必须具备总统令规定的适当的设施、人力、设备，并获得食品医药品安全处长关于尖端再生医疗细胞处理设施的许可)，如果修订再生医疗法，则可以在该部分变得自由。

1.4 医药品市场

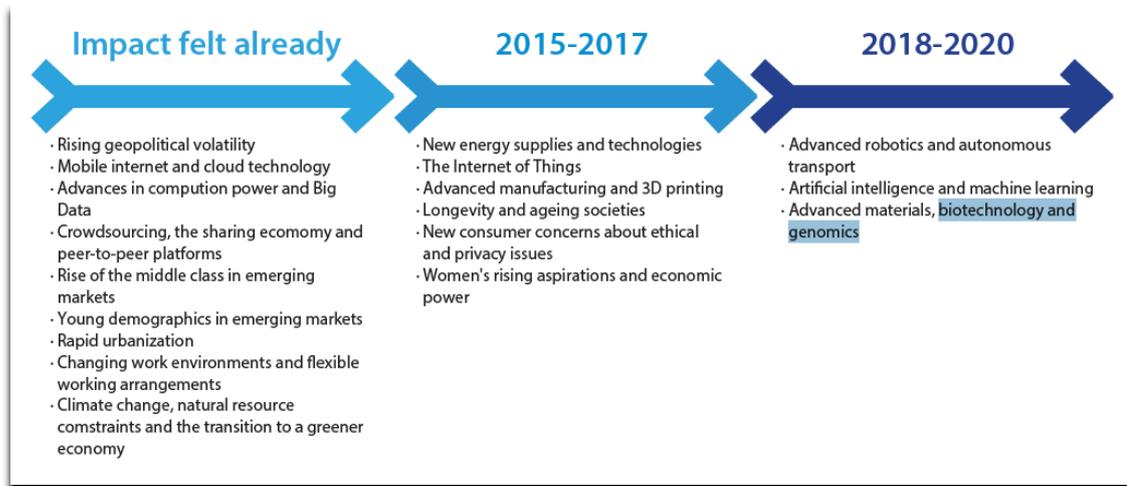


[资料：IBM Pharma 2010：The threshold of innovation]

以 20 世纪 90 年代中期为起点，世界医药品市场向合成新药和生物新药方向发展。这是医学和各种技术的发展导致的，从产业角度来看，2013 至 2015 年世界性 IT 领域全球增长率为 2.9%，而生物产业增长率为 9.2%。从这一点上看，上述趋势和生物药品在历史上以传统药品、合成新药、生物新药、遗传基因基础新药等显示医药品市场趋势。特别是进入 2000 年代，对于生物新药和遗传基因基础新药的研究非常活跃。这是因为在疑难疾病治疗中，治疗效果比现有治疗剂高，所以赋予了更多的动机。

合成医药品&生物医药品		
合成医药品 	划分	生物医药品 
化学原料以化学合成制造	制造方式	培养生物衍生物质 (抗体、细胞等) 而制造
主要精制	形态	主要是注射剂
以标准化的制造方法大量生产，低单价	制造单价	另外需要复杂的生物生产设施，高单价
一般疾病、标准治疗效果高	特征	罕见病、疑难病等治疗效果高

[资料：未来创造科学部：生物未来战略]



[资料：Future of jobs survey, World Economic Forum(January 2016)]

顺应这种世界性的趋势，在 2016 年达沃斯论坛上提出了未来第 4 次产业革命的趋势，从中可以看到 2018 年到 2020 年生物技术和遗传等新概念医学领域正在逐渐抬头。

上述趋势在产业界投资领域也很活跃。

领域	2011	2012	2013	2014	2015	2016.05
ICT 制造	1754	2099	2955	1951	1463	351
ICT 服务	892	918	1553	1913	4019	1266
电气/机械/设备	2066	2433	2297	1560	1620	728
化学/材料	1266	1395	989	827	1486	600
生物/医疗	933	1052	1463	2928	3170	1352
影像/演出/专辑	2083	2360	1963	2790	2706	840
游戏	1017	1126	940	1762	1683	485
流通服务	1270	608	1092	2046	3043	995
合计	427	342	593	616	1668	401
Total	12608	12333	13845	16393	20858	7018

[资料：the bell, 创业投资组合各行业投资比重]

在国内，创业投资方面的情况也很明显，以 2014 年为起点，单一领域中最高的投资 在生物/医疗领域出现。

划分	市场规模 (同比增长率)
2012	19,832(22.6%)
2013	22,283(12.4%)
2014	19,849(Δ10.9%)
2015	16,406(Δ17.3%)
2016	18,308(11.6%)

[资料：食品药品安全处,2017.7, 国内
生物医药品市场规模]

销售部门也如下表所示，2016年生物医药品市场规模约为1兆8,308亿韩元，与2015年相比增长了11.6%，贸易收支方面则创下了近5年来的最高盈利纪录。

在世界100大医药品中，生物医药品占52%，从这一点上可以确认生物医药品在医药品中所占的地位。据2014年Nature杂志，预测今后进行性癌症患者中的60%会接受抗癌免疫治疗。从中可以预测到，从科学研究领略或商业侧面上都将会非常活跃。

观察目前的癌症治疗剂市场，可确认如下抗癌剂销售市场的成长性。

	Drug Name	Generic Name	Company Name	2013	2014	2015	2016	2017	2022 (F)
1	Revlimid	lenalidomide	Celgene	4,280	4,980	5,801	6,974	8,187	14,072
2	MabThera/Rituxan	rituximab	Hoffmann-La Roche	7,497	7,545	7,323	7,412	7,505	3,259
3	Herceptin	trastuzumab	Hoffmann-La Roche	6,556	6,861	6,796	6,886	7,125	3,428
4	Avastin	bevacizumab	Hoffmann-La Roche	6,745	7,016	6,948	6,887	6,794	3,853
5	Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb	-	6	942	3,774	4,948	8,775
6	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co	-	55	566	1,402	3,809	11,149
7	Ibrance	palbociclib	Pfizer	-	-	723	2,135	3,126	7,229
8	Xtandi	enzalutamide	Astellas	579	1,331	2,244	2,244	2,619	4,110
9	Zytiga	abiraterone acetate	Johnson & Johnson	1,698	2,237	2,231	2,260	2,505	1,526
10	Perjeta	pertuzumab	Hoffmann-La Roche	352	1,004	1,502	1,874	2,231	4,873
11	Imbruvica	ibrutinib	AbbVie	-	-	659	1,580	2,144	4,636
12	Alimta	pemetrexed disodium	Eli Lilly	2,703	2,792	2,493	2,283	2,063	945
13	Sprycel	dasatinib	Bristol-Myers Squibb	1,280	1,493	1,620	1,824	2,005	783
14	Gleevec/Glivec	imatinib mesylate	Novartis	4,693	4,746	4,658	3,323	1,943	398
15	Imbruvica	ibrutinib	Johnson & Johnson	-	200	689	1,251	1,893	5,210
16	Tasigna	nilotinib	Novartis	1,266	1,529	1,632	1,739	1,841	2,214
17	Pomalyst /Imnovid	pomalidomide	Celgene	305	680	983	1,311	1,614	2,985
18	Xgeva	denosumab	Amgen	1,019	1,221	1,405	1,529	1,575	2,144
19	Afinitor/Votubia	everolimus	Novartis	1,309	1,575	1,607	1,516	1,525	308
20	Velcade	bortezomib	Takeda	1,392	1,481	1,442	1,225	1,291	129

[资料：Globaldata，世界抗癌药销售额前20名：单位100万美元]

销售额居世界首位的Revlimid预计单一公司的抗癌剂销售额将达到18兆。这里除了现有的抗癌剂市场外，还包括细胞治疗剂、遗传基因治疗剂的销售额，与过去的成长趋势相比，细胞治疗剂的高增长可能性值得期待。因此，细胞治疗剂在抗癌剂的销售中所占的比率也会很高。

排名	抗癌剂	成分名称	制造商	2013	2014	2015	2016	2017
1	AVASTIN	Bevacizumab	Roche	161	260	495	806	920
2	HERCEPTIN	Trastuzumab	Roche	863	930	1008	1,034	840
3	GLIVEC	Imatinib	Novartis	827	531	456	482	484
4	ELOXATIN	Oxaliplatin	Sanofi	339	307	NA	349	416
5	ERBITUX	Cetuximab	Merck	78	231	362	394	400
6	XALKORI	Crizotinib	Pfizer	30	45	118	272	365
7	REVLIMID	Lenalidomide	Celgene	0	118	272	290	353
8	MABTHERA	Rituximab	Roche	295	332	357	372	313
9	GEMZAR	Gemcitabin	Eli Lilly	278	284	293	285	312
10	TASIGNA	Nilotinib	Novartis	119	154	215	278	308
11	ALIMTA	Pemetrexed	Eli Lilly	445	484	419	318	306
12	IRESSA	Gefitinib	AstraZeneca	295	295	307	295	242
13	SPRYCEL	Dasatinib	BMS	135	161	202	225	234
14	NEXAVAR	Sorafenib	Baeyer	225	205	208	210	216
15	TAXOTERE1	Docetaxel	Sanofi	198	187	186	170	204
16	VELCADE	Bortezomib	Ansen	221	224	258	233	200
17	AFINITOR	Everolimus	Novartis	61	116	180	191	195
18	XAKAVI	Ruxolitinib	Novartis	NA	NA	70	131	185
19	OPDIVO	Nivolumab	BMS	0	0	1	67	125
20	KEYTRUDA	Pembrolizumab	MSD	0	0	19	110	122

[资料：IMS，国内抗癌剂销售额前 20 名，单位亿韩元]

国内抗癌剂市场的销售额为世界 1/100 左右，而且大部分都是从国外进口。

考虑到抗癌剂是国内进口最多的医药品，随着癌症患者人数的增加，抗癌剂市场显示扩大趋势，如果未能形成国内抗癌新药的开发和生产，预计今后抗癌剂对外国的依赖性将进一步加深。

据食品医药品安全处的调查，抗癌剂在医药品进口实绩中创下各药效群中的第一位，突破 4,500 亿韩元，主要进口 Roche、Novartis、AstraZeneca、Eli Lilly 等大型跨国制药公司的医药品。从不同品种来看，前 30 种中包括了 6 种，在 Roche 的 Herceptin Inj. 150mg 在抗癌剂中收入最高。

划分	遗传基因再组合蛋白质	细胞治疗剂	遗传基因治疗剂	生物学制剂	
				血液制剂	疫苗
有效成分	利用遗传基因操作技术制造的肽或蛋白质	体外培养、繁殖、选别、操作的活细胞	疾病治疗为目的的遗传物质	以血液为原料的血液成分制剂和血液划分制剂	以感染性一般疾病的预防为目的的蛋白质或微生物
国内市场规模(比重)	5,516 亿韩元 (30.1%)	107 亿韩元 (0.1%)	-	4,576 亿韩元 (25.7%)	7,110 亿韩元 (39.9%)
种类	生长激素、胰岛素、抗癌剂、自我免疫疾病治疗剂	体细胞治疗剂、 <u>干细胞治疗剂</u>	DNA 疫苗	红细胞、血小板、血浆、白蛋白等	流感疫苗、肺炎球菌疫苗
相关企业	绿十字、Celltrion、三星 Bioepis	Medipost、可隆生命科学、Pharmicell 等	Helixmith、Genexine	绿十字、SK Chemicals	绿十字、SK Chemicals、LG 生命科学、一阳药品

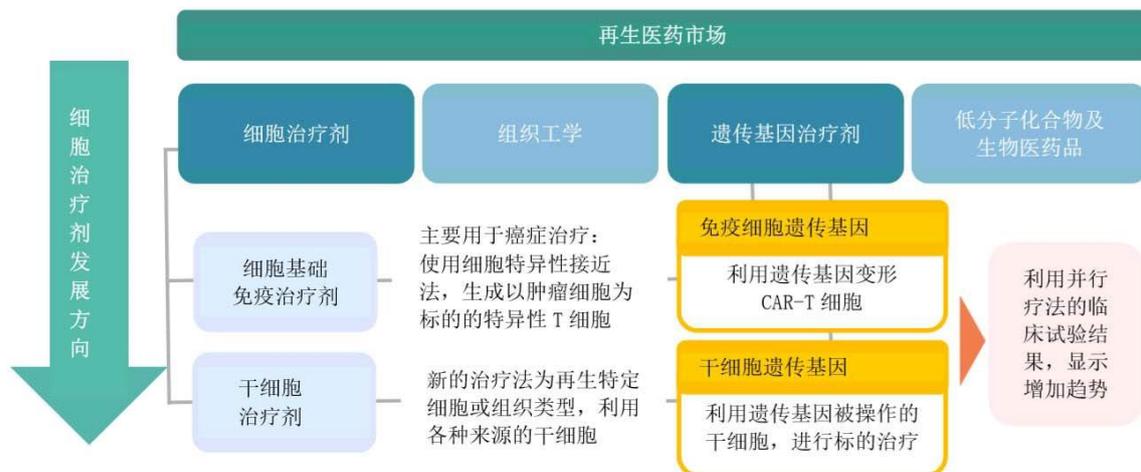
[来源：韩国生物医药品协会：生物医药品国内现状]

可以确认，细胞治疗剂在国内市场规模中所占的比重很小，仅为 0.1%。这意味着即使考虑到世界性的研究或市场趋势等，增长可能性也很大。意味着在今后数年内其比重将实现飞跃性增长，国内市场将相应地扩大和多样化。另外，从种类上看，干细胞或体细胞治疗剂的比重较高，但从副作用或治疗效果方面来看，NK 细胞治疗剂等其它种类的细胞治疗剂的比率将有所提高。

种类	合成医药品	生物医药品					生药(韩药)制剂
		计	遗传基因再组合	生物学制剂	细胞治疗剂	遗传基因治疗剂等	
2014	465	170 (26.0%)	110	29	24	7	18
2015	451	202 (30.0%)	158	14	25	5	21
2016	387	226 (36.0%)	151	33	33	9	15

[资料：食品药品安全处报道资料，各制剂临床试验批准现状]

到目前为止，国内临床试验许可仅限于干细胞方面，但预计会转移到“以细胞为基础的免疫治疗剂”方面。



[资料：Frost & Sullivan, Future of cell therapy in regenerative medicine market(2016.5)]

据介绍，除了传统的细胞治疗剂市场外，确认晚期癌症患者中的临床试验非常成功后，在治疗可能性逐渐提高的细胞治疗、遗传基因治疗方面，预计会有很大的增长。

1.5 区块链引进背景(为培养 NK 细胞而引进区块链)

如果区块链技术被引入生物产业，将对于有效管理和保管人类的 DNA 或个人医疗数据 非常有用。可在提供个人医疗信息方面，能够保护敏感的个人信息的同时传递数据。通过将医疗数据与区块链相结合，构建具有公信力的临床大数据体系，从而为医疗发展做出贡献，为子孙后代开辟治疗癌症的途径。

1.6 品牌代币引进背景

NKCL Classic 是 NKCL 的第一个品牌代币(Brand Token)。NKCL 作为个人定制式免疫护理平台，适用于抗癌、抗衰老、美容、物流商品等多个事业领域。品牌代币是为消除该事业领域差异带来的不便而设计发行。品牌代币即可用于限定的业务，又可用于符合事业目的的补偿方式。

免疫力



2. 免疫力是

2.1 免疫力

免疫力是指对抗细菌、病毒等病原性微生物，保护我们身体的人体防御系统。广义上不仅对于病原菌、毒素、有害物质等外部因素，而且对于诱发过敏的抗原或非正常繁殖的癌细胞等危害健康的全部危险因素，保护人体防止疾病进行的防御力。简单地说，就是身体对外界入侵的抵抗力。

在免疫功能的作用下，防止对人体有害的病菌或有害物质的侵入，如出现非正常变形的细胞，通过寻找并清除它们，保持人体健康。一旦发炎，就会肿胀、疼痛、发烧，这种反应既是我们身体出现异常的信号，也是防止感染扩散的免疫作用的结果。

研究免疫力的免疫学(Immunology)是概括讲述我们身体对外部病原菌的防御机制的学问，我们身体叫做免疫系统(Immune system)。免疫系统具有区分自身(self)和他人(non-self)的能力，对自身不会诱导免疫反应(immune response)，但是对于他人诱导免疫反应。细菌或病毒等外部病原菌侵入我们体内后，免疫系统会感知这些细菌，直接杀死细菌或杀死被细菌感染的细胞。

2.1.1 免疫力的种类

一般免疫力可以分为与生俱来的先天性免疫-自然免疫和患病后痊愈或者疫苗接种后产生的后天性免疫-获得免疫。

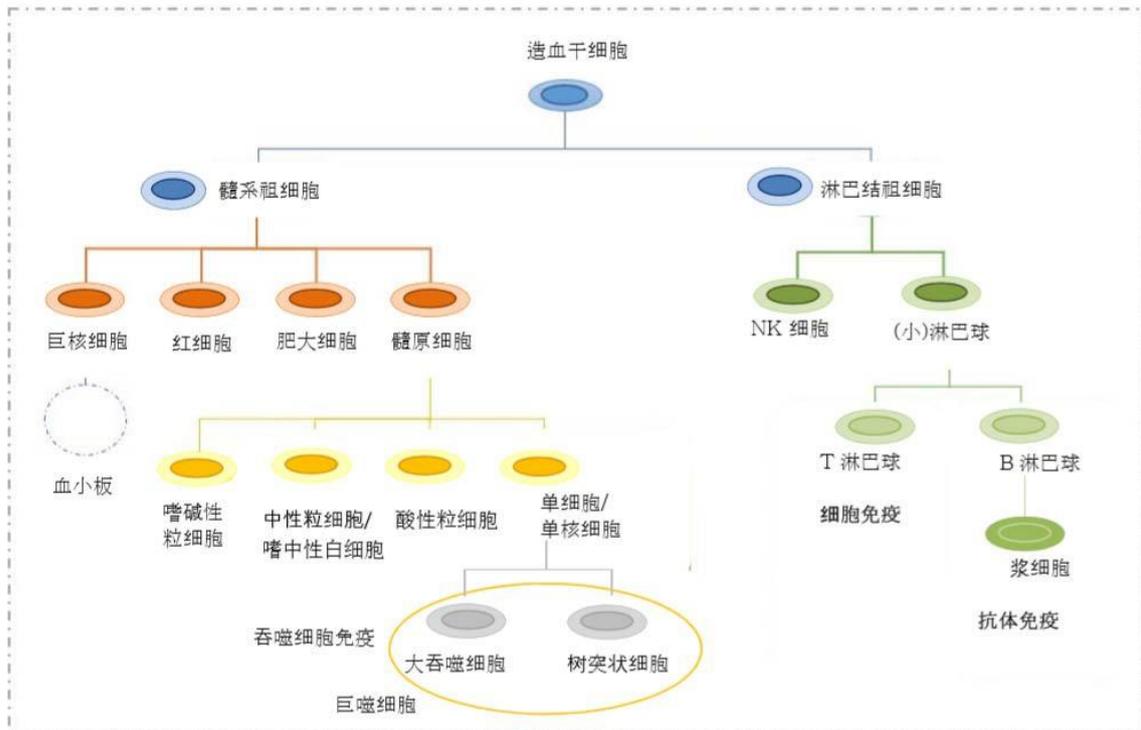
自然免疫是不分特定病原体而反应的一级免疫系统，从皮肤和黏膜、唾液、眼泪、胃酸、消化酶等物理壁垒到摄取病原体而破坏的白血球、巨噬细胞的吞噬作用也属于这类。

获得免疫记住侵入一次的病原菌或抗原的信息，再次入侵时，在淋巴球等免疫细胞中生成特定抗体而去除或通过细胞因子等免疫调节物质有效防御。为获取获得免疫，必须接种符合年龄或疾病流行时期的适当预防疫苗。

2.1.2 免疫系统(免疫器官及免疫细胞)

存在于人体免疫系统，承担免疫功能的细胞，在特定器官生成，经过分化过程，转移到身体各脏器中，并承担其作用。免疫脏器可分为主免疫器官(primary lymphoid organ)和辅助免疫器官(secondary lymphoid organ)。主免疫器官主要产生免疫细胞或分化，如此生成的大部分免疫细胞移动而停留的场所就是辅助免疫器官。主免疫器官有B细胞及T细胞生成的骨髓(bone marrow)和T细胞发生分化的胸腺(thymus)，辅助免疫器官有为了在感染初期迅速反应而位于身体各个角落的各种淋巴结(lymphnodes)。即，脾脏(spleen)、扁桃腺(tonsils)、咽部扁桃腺(adenoids)、派伊尔结(Peyer's patches)、盲肠(Appendix)等属于辅助免疫器官。

我们身体的免疫细胞(NK 细胞、T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等)分类多样,所做的事情也很多。但是,这种免疫细胞通过从造血干细胞开始的免疫细胞分化过程[所有免疫细胞均从骨髓中的造血干细胞(hematopoietic stem cell)中分化,大致成为淋巴祖细胞(lymphoid progenitor cell)和髓系祖细胞(myeloid progenitor cells)。淋巴祖细胞再次分化成为负责后天免疫的 T 细胞及 B 细胞等,髓系祖细胞分化成为巨噬细胞(macrophage)、嗜酸性粒细胞(eosinophil)、中性粒细胞(basophil)、嗜碱性粒细胞(basophil)、巨核细胞(megakaryocyte)、红细胞(erythrocyte)等]转换成各种细胞而执行各自作用。



[免疫细胞的分化]

巨噬细胞如下图所示,是在单球细胞(单细胞)中生成的,这种巨噬细胞可以制造活性氧,喷洒在周围而杀死细菌,也可以将在巨噬细胞内分解的外部细菌蛋白质喷洒到自己表面,向其他免疫细胞提供外部侵入物质的信息(抗原提示)。另外,当抗原-抗体相互作用时,通过食用这些物质而除去抗原。可以进行伤口治疗,也可以发挥最具代表性的功能-噬菌细胞作用。

巨噬细胞的吞噬作用(phagocytosis)是当细菌进入时,带有巨噬细胞能够识别它的传感器(模式识别受体)。巨噬细胞本身并不具有非常突出的噬菌细胞功能,但重要的一点就是它具有这种抗原提示功能和多种调节功能。

T 淋巴球是主管原特异适应免疫的淋巴球之一,因为在胸腺(Thymus)中成熟,所以取第一个字而取名为 T 细胞。整个淋巴球中约四分之三为 T 细胞。

T 细胞分类为未接触抗原的未接触 T 细胞、遇到抗原后产生成熟效果的 T 细胞(辅助 T 细

胞、细胞毒性 T 细胞、自然杀伤 T 细胞)以及记忆 T 细胞。负责诱导被感染的细胞或癌细胞本身自杀的细胞免疫。

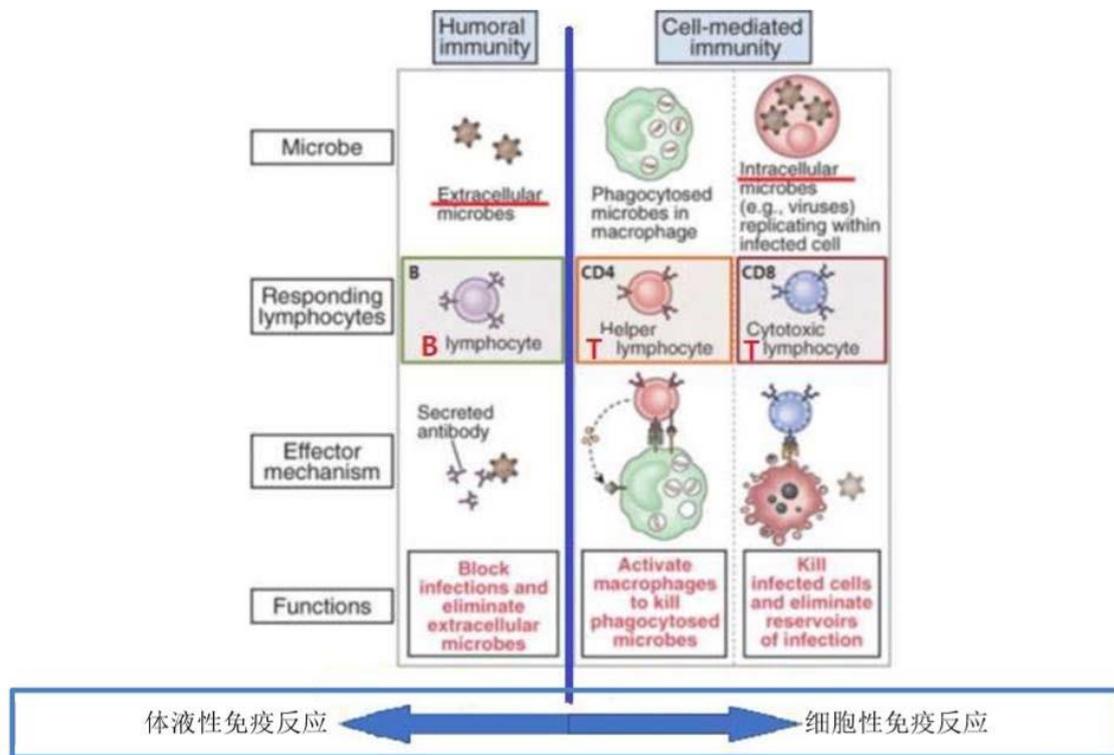
B 淋巴球是负责用抗体抓住血液或淋巴液中漂浮的抗原的体液性免疫的部分。

2.1.2.1 DC 细胞(Dendritic Cell: 树突细胞)

哺乳类免疫细胞之一，被认为是抗原传达细胞，是存在于免疫系统的细胞中抗原传达能力最强的抗原传达细胞，是具有能够诱导一次免疫反应的能力而刺激从未接触过抗原的 naive T cell，还具有诱导免疫记忆（由于分泌各种细胞因子，可促使抗原特殊细胞杀伤 T 细胞生成，诱导 Th1 细胞的繁殖及活性化）的特性的唯一免疫细胞。

其他免疫系统帮助处理病原菌，如果没有这种细胞，就会发生风湿性关节炎、过敏反应和癌细胞。树突细胞大致分为未成熟树突细胞和成熟树突细胞。这两种细胞经过 iDC，将转变为具有免疫诱导功能和癌细胞识别能力的 mDC。

2.1.2.2 B 淋巴球和 T 淋巴球



病原菌感染开始后，最先生成的免疫反应称为先天免疫反应(innate immune response)。先天免疫反应主要由直接识别病原菌的巨噬细胞或树突细胞引起。此后，为了消除由先天免疫反应而未能消除的病原菌或为抑制病原菌感染扩散而发生的反应是后天免疫反应(acquired immune response)。参与后天免疫反应的细胞是 B 淋巴球和 T 淋巴球，这些细胞分别负责诱导生成抗体的体液性免疫反应(humoral immune response)和负责杀伤感染细胞的细胞

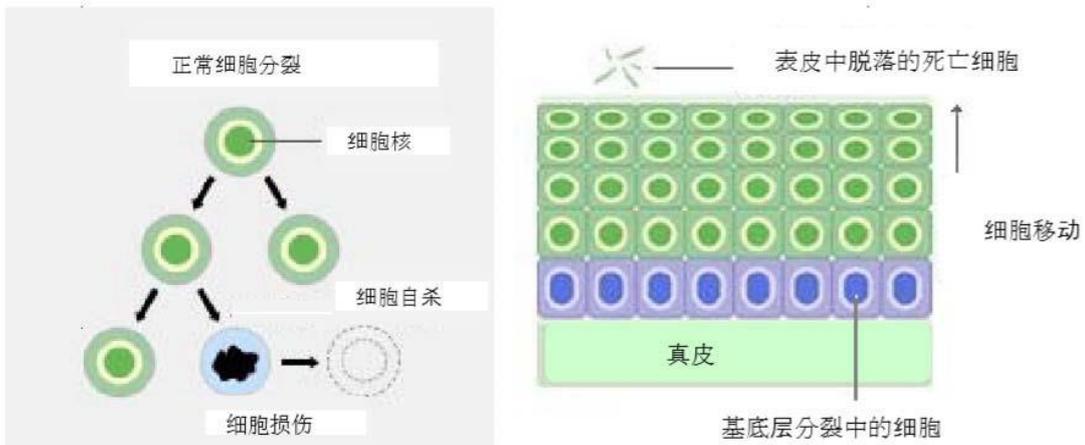
性免疫反应(cellular immune response)。如果将细胞性免疫反应进一步细分化，可分为有助于增进巨噬细胞或 B 淋巴球功能的 CD4 T 淋巴球(Helper Lymphocyte)和诱导感染细胞杀伤的 CD8 T 淋巴球 (细胞毒性淋巴球)。

2.1.3 癌细胞

癌症(Cancer)或恶性肿瘤(Malignant tumor, Malignant neoplasm)是一种细胞周期失调而持续细胞分裂的疾病。从细胞分裂的角度看，某些原因导致细胞受损时，经治疗后恢复并发挥正常细胞的作用，但未恢复的，则会自己死亡。但如果细胞的遗传基因发生变化，细胞就会非正常地发生变化，导致不完全成熟，过多地繁殖，这就被定义为癌症(cancer)。

癌症不会在头发、指甲等无生长的死细胞组织中发生，除此之外，在任何组织都可以发生。不同组织的发生频率有所不同，如乳腺癌，40%发病率在左上角，21%左右在右下角。

癌症根据发生部位的不同分为癌瘤(Carcinoma)和肉瘤(Sarcoma)。癌瘤(Carcinoma)是指发生在黏膜、皮肤等上皮性细胞上的恶性肿瘤，肉瘤(Sarcoma)是指发生在肌肉、结合组织、骨骼、软骨、血管等非上皮性细胞的恶性肿瘤。根据癌细胞的发生起源分类癌症时，可分为“结缔组织性肿瘤”和“上皮性肿瘤”。这时，在“结缔组织型肿瘤”加上“肉瘤”的词缀 (恶性脂肪瘤叫做脂肪肉瘤，恶性纤维瘤叫做纤维肉瘤) ，“上皮性肿瘤”加上“癌瘤”的词缀 (鳞状细胞癌瘤、腺癌瘤)。

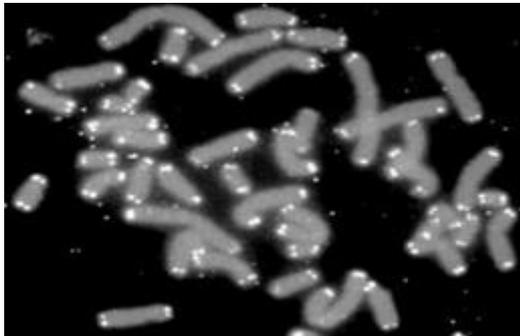


[国立癌症中心：正常细胞的分裂]

正常细胞的情况是，如果细胞受损，就会被诱导成细胞自杀，失去细胞的生命周期。一般情况下，细胞不能进行一定次数以上的细胞分裂。就是经历细胞的老化过程而死灭的意思。意味着通过重新生成和消灭而实现细胞数的均等。

1961 年，里奥纳德·海弗利克博士(Leonard Hayflick)在研究细胞老化的过程中，发现细胞的分裂次数根据水和脏器而决定，然后细胞老化而死去的事实。他发现胎儿的细胞分裂 100 次左右，老人的细胞分裂 20~30 次后老化的事实，并将此称为海弗利克极限 (Hayflick Limit)。猫可以分裂 8 次，马可以分裂 20 次，人可以分裂 60 次左右，这就是后来发现的端粒。

但这项研究只为少数科学家所知，未能积极开展研究。



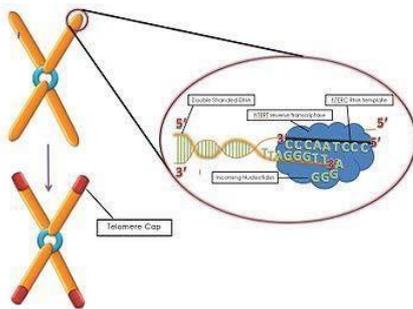
人类染色体(灰色) 盖住末端的端粒(白色)

如左图所示，位于染色体末端部分的端粒因其长度而影响老化。

其长度使用“千基(DNA 等核酸链长单位)”的单位，人类随着端粒长度变短，可能会诱发阻止细胞分裂的老化现象。

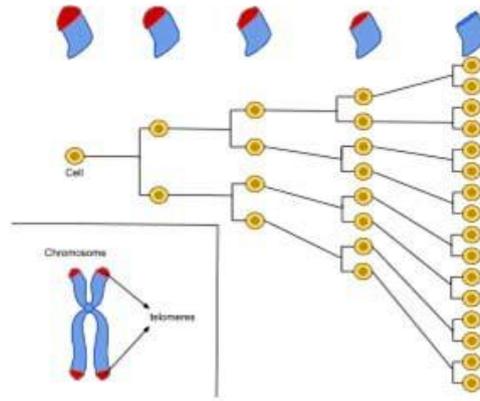
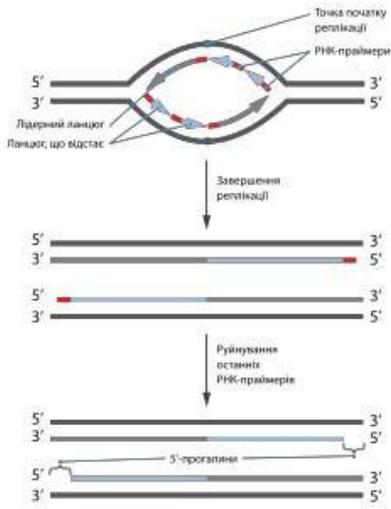
以人类为例，端粒由 6 个 DNA 碱基序列重复数百至数千次，位于染色体末端，防止细胞分裂时染色体被分解。

每当细胞分裂一次，从染色体末端开始消失 50~200 个端粒 DNA 核苷酸，端粒的长度就会缩短。端粒的长度越短，细胞就越老化。在多次进行细胞分裂的过程中，大部分端粒 DNA 受损，细胞就会停止细胞分裂。



保护染色体末端的端粒

在加利福尼亚大学进行的某个准备调查以被诊断患有初期前列腺癌的 35 人为对象进行，让其中 10 人改变生活方式。该方式就是素食(水果、蔬菜、未经过特别化学处理的谷类、低脂肪、精制的糖质)、适当的运动(一周 6 天 30 分钟走路)、减轻压力(瑜伽、伸展运动、呼吸、冥想)、周中集团支援。与另外 25 名参加者相比，在改变生活习惯的小组中观察到了大约 10% 更长的端粒。

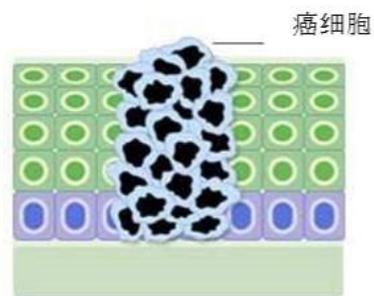
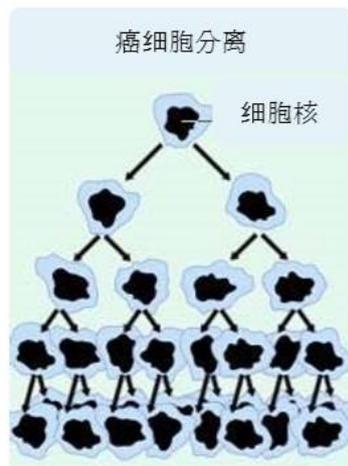


越复制越减少的 DNA 两股

海弗利克极限：越复制越减少的端粒

直到 1990 年代初，生物细胞学家才查明端粒位于染色体末端。后来的研究通过端粒查明细胞老化机制。

与上述正常细胞的分裂过程不同，癌细胞的情况是，由于各种原因，细胞的遗传基因发生变化，细胞就会发生不正常的变化，导致不完全成熟，过多繁殖。这会导致持续的细胞分裂。这一持续的细胞分裂似乎与端粒有关。端粒酶是延长端粒所需的酶，在 90% 的肿瘤中活性化，癌细胞比其他体细胞寿命延长。



[国立癌症中心：癌细胞的分裂]

2.1.4 癌症治疗

癌症治疗一般有积极治疗(手术疗法和放射治疗、抗癌治疗、免疫治疗)和缓解治疗。其中，缓解治疗比起治疗的目的，更注重提高患者的生活质量，因此不以治愈为目

的。在积极治疗中，放射治疗和抗癌治疗是传统的治疗方法，为提高生存率而努力的领域，但副作用较大。在破坏癌细胞的同时，还会破坏患者的正常细胞，降低患者的基本免疫功能。因此，新出现的领域是副作用小、且能带来治疗效果的免疫治疗/细胞治疗领域。免疫细胞治疗被称为第四代癌症治疗法，作为新一代抗癌治疗法深受瞩目。

2.1.4.1 手术

手术根据其目的分为诊断性手术、根治性手术、预防性手术和缓解性手术。诊断性手术用于确诊癌症，活检也属于此范围。根治性手术是对初期癌症治疗非常用的手术，是去除围绕肿瘤的淋巴结及全部原发病素的手术。

预防性手术是指通过事前去除可转移至癌症的息肉等，去除癌症发病原因的手术。缓解性手术的目的是通过缩小肿瘤的大小，延缓肿瘤生长，缓解癌症引起的症状，提高患者生活质量。

2.1.4.2 放射治疗

放射线经常让人想起 X-ray，癌症治疗中意味着利用高能量放射线的治疗。手术所用的放射线包括电辐射(由光子组成的 X-ray、紫外线等)和粒子辐射(中子、质子射线等)两种。其中伽马射线、电子射线、质子射线、中子射线主要用于癌症治疗。

治疗方法是放射线直接射向细胞，直接或间接地影响细胞中的 DNA 和细胞膜，从而消灭细胞。受到放射线照射的细胞中，一部分在细胞分裂时死亡，一部分细胞老化而经历自然杀伤过程。这对于正常细胞和癌细胞都具有相同的作用，因此尽可能地针对癌细胞进行放射线治疗是比较有效的。进行反复治疗时，正常细胞具有经过一定时间后恢复一定程度的恢复力，但癌细胞不可能充分地恢复，因此在此期间进行反复治疗。但是存在抑制骨髓细胞繁殖的严重副作用。

最近随着放射线治疗机器的发展，利用 3D 进行三维适形放疗，利用最尖端的直线加速器产生的放射线进行非常正确的局部治疗。追加被称为影像诱导放射线治疗的 CT、MRI、PET 等影像装置功能，将误差最小化。利用加速氢原子核获得的质子治疗患者的质子治疗等也是新引进的放射线治疗之一。

2.1.4.3 抗癌化疗(抗癌治疗)

通过注射抗癌剂(药物)来治疗遍布全身的癌细胞的方法，这是根据细胞分裂的细胞周期制造不同作用的抗癌剂(抑制细胞分裂周期的一部分而杀死的方法)，符合的患者将得到疗效。

2.1.4.4. 免疫疗法

癌症免疫治疗史



在癌症治疗方面，利用免疫力进行治疗的努力不是近年来尝试的，而是早在 1970 年代就开始了。1980 年代采用了利用细胞因子的免疫疗法，进入 2000 年代后，想在更系统化的治疗中使用免疫疗法的动向变得越发强烈。

最好的抗癌治疗方法是选择性地杀死癌细胞，尽可能不损伤正常细胞的治疗方法。我们通常进行的抗癌药物治疗或放射治疗都对正常组织造成损害。最大限度地减少这种副作用的同时，利用人体对疾病的防御系统之一免疫机制而去除癌细胞的治疗就是免疫治疗。

免疫疗法大致可分为两种，一种是自己能主动生产抗体和致敏淋巴球的能动免疫，另一种是接受他人或动物体内已生成的免疫反应成分的被动免疫。

下面提到的细胞治疗剂也是运用我们体内存在的具有免疫功能的细胞的治疗方法，因此可以看作是免疫疗法的一部分。

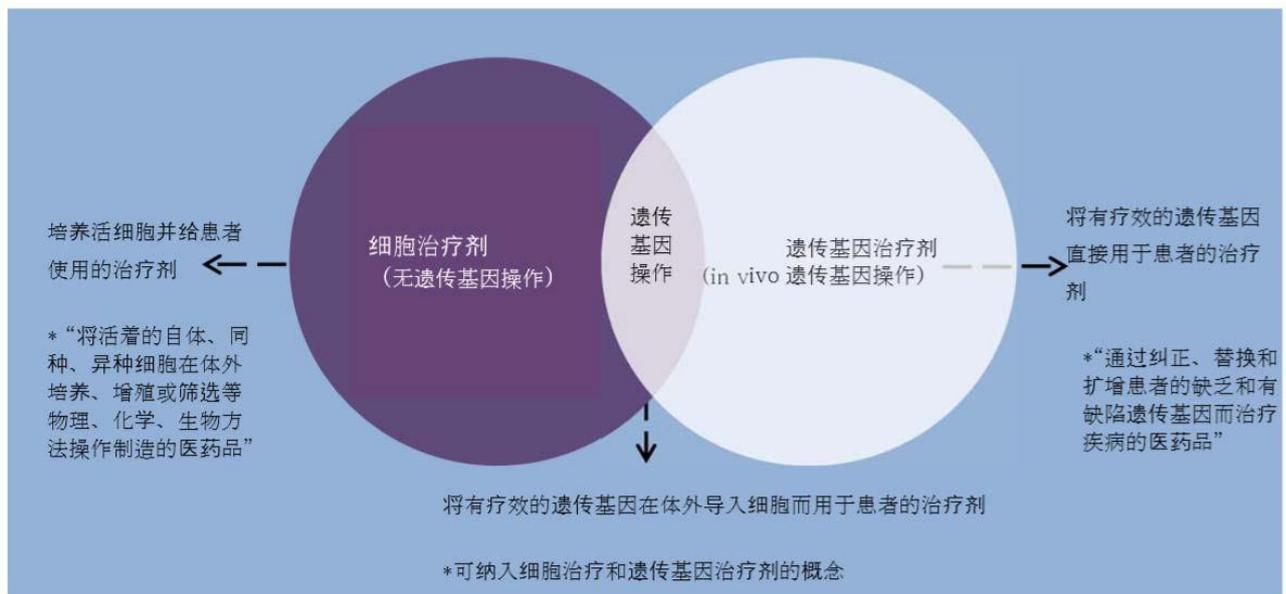
2.1.4.5 细胞治疗剂(Cell Therapy)

细胞治疗剂有多种定义。基本概念是“将活细胞直接注入患者体内的治疗”，如果更加详细记述，就是“将活着的自体、同种、异种细胞在体外培养、增殖或筛选等物理、化学、生物方法操作制造的医药品”。但是，在医疗机构内，医生将自体或同种细胞在有关手术或处置过程中只进行无安全问题的最小限度操作(在维持生物学特性的范围内，单纯分离、清洗、冷冻、解冻等)的情况除外。

*食品医药安全处告示：生物制剂等品目许可、审查规定

领域	具体内容
干细胞治疗剂	干细胞具有通过重复分裂能够自我再生产和分化为特定细胞的能力。 将具有该功能的干细胞以治疗目的而开发的生物医药品
组织工学制剂	通过培养或繁殖来自人/动物的细胞或组织，或通过将其与细胞分泌物、生物材料、支架等相结合、培养、繁殖过程，并将其制造成组织而用于再生、修复、代替人体组织或代替该功能的医药品
免疫细胞治疗剂	将具有去除受感染细胞、保持免疫系统平衡功能的免疫细胞通过体外培养的增殖、分化和导入遗传物质等增强其原始功能并利用的生物药剂学
体细胞治疗剂	使用已经分化的组织细胞的治疗剂，利用从皮肤、软骨、角膜、胰岛和神经中分离和培养的细胞用于组织再生等目的的医药品

(范围)细胞治疗剂分为干细胞治疗剂、组织工学制剂、免疫细胞治疗剂和体细胞治疗

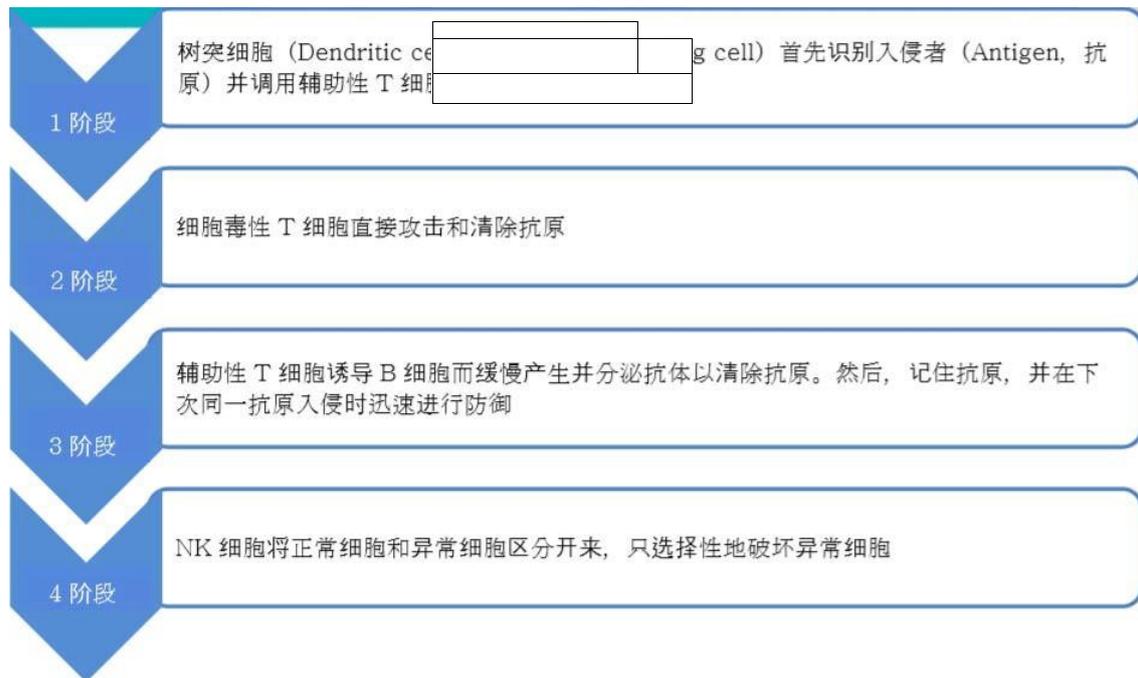


[资料：FDA，参见食品医药安全处准则]

(1) 细胞治疗的原理

血液中多种血球细胞存在从一种叫做造血干细胞的干细胞(stem cell)中分化生成的结果物。最具代表性的是生成白血球、红细胞、血小板，其中白血球如第2.1.2节所提到的，分成嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞等骨髓球系列和T细胞、B细胞、自然杀伤(NK、Natural Killer)细胞等淋巴球系列。细胞治疗基本上是由我们体内免疫系统运行而进行的治疗，分为应对外来入侵者(病毒等)和内部有害变化(癌症等)的先天性免疫系统和适应性免疫系统。

其中先天性免疫系统(Innate Immune System)已定细胞形状，当感知到普遍的入侵者，可迅速反应并清除，主要由骨髓球系列的白血球参与治疗。



[适应性免疫系统的细胞治疗原理]

适应性免疫系统(Adaptive Immune System)最初会慢慢进行, 但受体形状各异的 T 细胞或 B 细胞干预, 对多种入侵者产生反应。NK 细胞参与两种反应进行架桥作用。

(2) 细胞治疗剂的种类

按细胞种类分类

干细胞：不分化成特定细胞, 必要时利用具有分化成神经、血液、软骨等细胞能力的细胞而制造的医药品, 有胚胎干细胞、成体干细胞、逆分化诱导干细胞等。

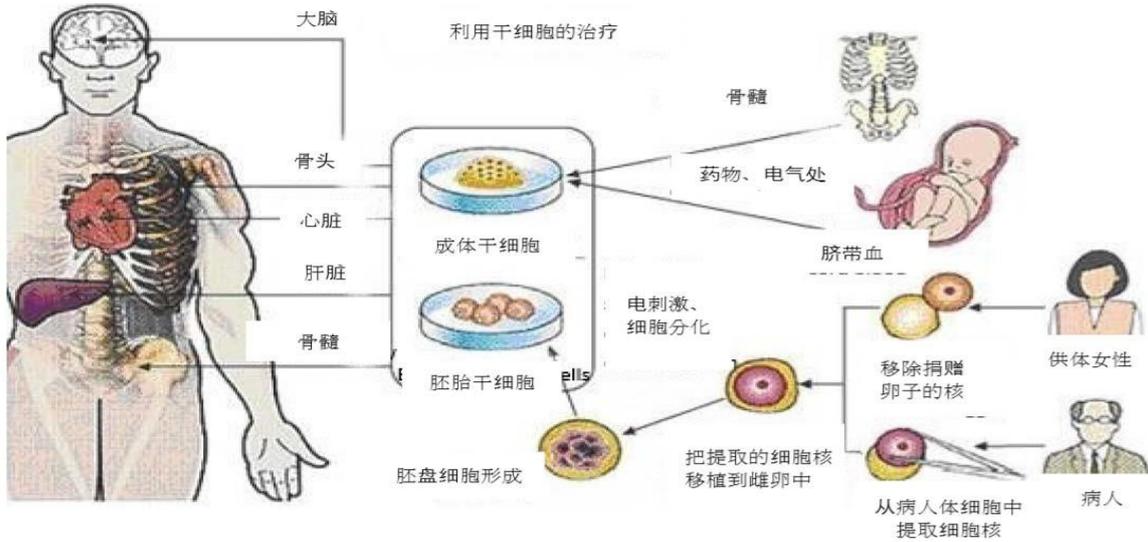
体细胞：利用皮肤、软骨、心脏、神经等细胞, 以组织再生等目的制造的医药品
免疫细胞：根据利用树突细胞、NK 细胞、淋巴球等人体免疫细胞而制造的医药品细胞。

按起源分类

自体细胞：从患者体内提取细胞, 在体外培养、繁殖或以物理/化学/生物学方法操作而制造后, 再注射给患者本人的方法。

同种细胞：从他人体内提取细胞, 用上述方法繁殖后注射给患者的方法。

异种细胞：从人以外的动物中提取细胞后, 用上述方法繁殖后注射给患者的方法。



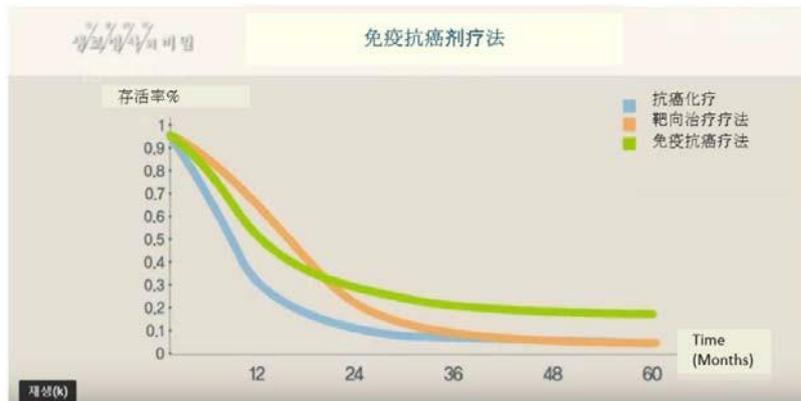
[资料：食品医药安全处]

	种类	具体类型示例	适用疾病示例
干细胞	胚胎干细胞	- 造血干细胞 - 间叶干细胞	- 心血管疾病 - 脊髓损伤 - 关节炎、糖尿病
	逆分化干细胞		
	成体干细胞		
免疫细胞	T 细胞	肿瘤浸润 T 细胞 CAR ⁸ -T 细胞 TCR ⁸ -T 细胞	- 白血病、淋巴瘤 - 肝癌、肺癌、前列腺癌 - 自身免疫性疾病
	自然杀伤细胞	CAR-NK 细胞	
	树突细胞	转基因树突细胞	
体细胞	皮肤细胞	表皮、真皮细胞	皮肤灼伤、疤痕
	软骨细胞		退行性关节炎 表皮、真皮细胞

(3) 细胞治疗剂的优缺点

如果说现有医药品是源于病的共同特点而制成的，那么细胞治疗剂则是最接近于“个人定制型”的治疗剂，这就是其不同之处之一。另外，如果使用自体细胞，只要确保细胞采摘后处理过程中的安全性和培养安全性，可以说是副作用最小的治疗方法。因此，以开发新药为目标的全球生物制药公司将其作为新的增长动力。但是，盛行的干细胞治疗也存在局限性。

干细胞治疗治疗的局限性



-干细胞被移植到人体后可以分化成多个细胞，这一点足以受到关注。但是其缺点是，较高的生产成本和获得许可之前进入临床阶段的费用、治疗后的效果等的保障等。

-另外，在安全性方面，有时将未培养的干细胞用于手术，这是因为如果分离干细胞使其繁殖，就相当于医药品，如果直接使用，就相当于医疗手术。美容领域的使用部分就是直接使用相当于医疗手术的干细胞的部分。

(4) 海外研发动向

LAK 细胞

-1987 年美国国立癌症研究所(NCI : National Cancer Institute)的 Rosenberg 首次使用淋巴球活性化杀伤细胞(LAK : Lymphokine-activated killer)得到了约 30%的黑色素瘤、新细胞癌、大肠癌治疗效果

- LAK 细胞难以大量培养，为了持续抗癌效果而一起注射的 IL-2 蛋白质导致副作用，很难作为治疗剂使用

CIK 细胞

- 对以促进免疫系统活性化的生理活性物质细胞因子(cytokine)处理的杀害细 CIK (Cytokine Induced Killer Cell)进行研究

- CIK 细胞从自身血液中分离出免疫细胞后，通过处理细胞因子而制作，以强力的免疫细胞分泌干扰素-伽马(IFN-r)、肿瘤坏死因子(TNF-a)等，选择性地杀害癌细胞

- 确认可克服作为防止癌症复发及癌症治疗剂的现有抗癌治疗方法的局限性

普列威

- 2010 年美国 Dendreon 公司前列腺癌治疗疫苗-树突细胞治疗剂普列威(Provenge)获得许可而出售

- 这是发达国家首次获得免疫细胞治疗剂许可的事例，将前列腺患者的寿命平均延长 4 个月左右

- 以该产品为开端，在全世界范围内对抗癌免疫细胞治疗剂进行大量研究开发

嵌合抗原受体

- T 细胞 (Chimeric antigen receptor-T cell)

- 将与癌细胞抗原结合的受体和 T 细胞活性化信号传达系统进行遗传基因再组合在

一起的细胞

- 宾夕法尼亚大学研究组发表了以 39 名小儿晚期急性淋巴球白血病(ALL)患者为对象的临床试验结果，显示 92% 的完全反应率，引起全世界的关注
- 该研究结果发布后，通过减少第一代 CAR-T 的副作用，改变目标抗原等方法，正在开发第二代、第三代 CART-T

公司名称	产品名称	用途和功效	批准的市场
Avita Medical	ReCell	皮肤病	Sold in Europe, Canada, China and Australia
BioD	BioDfence	粘连预防	Sold in the US
BioD	BioDfence	伤口治疗	Sold in the US
Educel d.o.o	UroArt	膀胱输尿管返流	Sold in the Slovenia
Fibrocell Science	Azfccl-T	皮肤病	US FDA Approved product
Genzyme, Sandi	Carticel, Carticel Plus	关节损伤	
Genzyme, Sandi	Epistel	烧伤	Sold in Israel
MacroCure	CureXcel	伤口治疗	
Mmedx Group Inc	EpiFix	伤口治疗	US FDA Approved product
Organogenesis Inc	Dermagraft	糖尿病脚部溃疡	
Organogenesis Inc	Gintult	牙周病	
Organogenesis Inc	Aplgraf	糖尿病脚部溃疡	
Orthofix	Trinity BJTE Trinity Evolution	肌肉骨骼损伤	Globally Marketed and sold
Orthofix	Remestemecel-L	移植抗宿主	US FDA Approved product
Osiris Therapeutics	Grafix	伤口治疗	
Osiris Therapeutics	Prochymal	移植抗宿主	US manufactured, approved in Canada and New Zealand
TETEC Tissue Engineering Technologies	Novocart Inject Novocart 3D Novocart Disc	关节损伤	FDA clinical trials in progress, Marketed in Europe
TiGenix NV	Chordro Celect	关节损伤	FDA clinical trials Phase 3 completed, marketed in Europe
Anterogen	Cupistem	克罗恩病	Korean FDA approved

[资料：正在进行临床试验的细胞治疗剂，2016 年 5 月，Frost&Sullivan，hi 投资证券]

迄今为止，细胞治疗领域主要集中在癌症以外的其他部位，但像下面看到的一样，以癌症为目标的现象正在增加。其中，对 NK 细胞的比率也呈现出逐渐提高的趋势。

公司名称	管线名称	适应症	临床阶段	备注
Vigencell	VT-EBV-N	NK/T 细胞淋巴瘤	临床 2 期	自体
		移植后淋巴增生症	研究者临床	同种
Eutilex	EBViNT	NK/T 细胞淋巴瘤	临床 2 期	自体
CelMedia	CM003	NK/T 细胞淋巴瘤	临床 2 期	自体
		B 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴增生症	临床 2 期	自体
ATARA Therapeutics	ATA129	移植后淋巴增生症	临床 2 期	同种/第三者
		EBV 良性肿瘤	临床 2 期	同种/第三者
	ATA188	多发性硬化	临床 1 期	同种

[资料：各跨国公司 EBV 目标、CTL 管道比较、Vigencell、HI 投资证券研究中心]

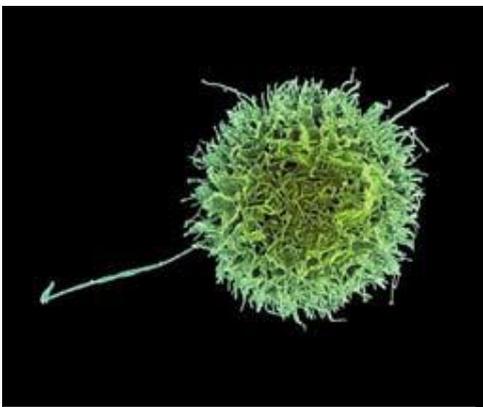
(5) 国内研究开发动向

细胞治疗剂是 2001 年 Sewon Cellontech 的关节炎治疗剂 Chondron 首次在韩国国内得到许可后开始销售，Holoderm (作为治疗烧伤剂，以自身皮肤角质细胞为主要成分的烧伤治疗剂，在严重的 2 度烧伤占据 30% 以上体表面积时，移植到伤口而生成表皮层)、骨 细胞治疗剂、脂肪细胞治疗剂、抗癌免疫细胞治疗剂等 15 个产品获得许可，13 个产品正在销售。其中，80% 左右是软骨、皮肤再生治疗剂，其中抗癌免疫细胞治疗剂是 Creagene 的 CreaVax - RCC Inj.(树突细胞)和 绿十字细胞的 Immune cell LC Injection(活性化 T 淋巴球)。细胞治疗剂在国内也很活跃，临床研究也在急剧增加。

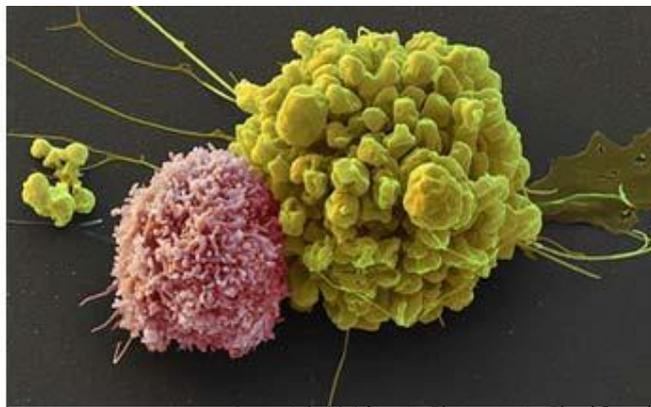
分类	产品名称/代号	公司	开发阶段	适应症
树突细胞	Creavax-HCC	JW Creagene	临床 3 期	肝癌
NK 细胞	CB-IC-01	Cha Biotech	临床 1 期	卵巢癌
	MG4101	绿十字 Labcell	临床 1 期	卵巢癌

[临床实验中的抗癌免疫治疗剂，2016 年 5 月]

2.2 NK 细胞(Natural Killer Cell)是



[NK 细胞彩色注射电子显微镜图片 Credit: NIAID]



Natural Killer Cell (自然杀灭细胞: NK 细胞-粉红色) 攻击黄色癌细胞(Tumor Cell): Credit: Eye of Science/ SPL

NK 细胞自 1975 年首次发表论文至今，作为重要研究对象细胞，一直进行着积极的研究，最近确认癌细胞清除能力，在全世界范围内用于癌症治疗临床研究。但问题是，作为这一重要免疫细胞之一的 NK 细胞的数量只有我们身体全部免疫细胞的 10% 以内，即使进行细胞培养，也存在难以培养的缺点。但是在其他多种免疫细胞中，NK 细胞在直接防止 癌症的发生、繁殖、转移、再发方面是有效的事实。

更何况，如果患上癌症，抗癌剂会破坏这个 NK 细胞，因此我们的身体将失去治疗癌症的重要细胞。因此，利用 NK 细胞治疗癌症的方法是，取出血液中的 NK 细胞进行培养/繁殖，再注入患者体内。

NK 细胞是直接破坏病毒感染细胞或癌细胞的免疫细胞，是白细胞的一种。这种 NK 细胞是负责先天免疫的细胞，正常成人体内约有 1 亿个 NK 细胞，与 T 细胞不同，它在肝脏或骨髓上成熟，能够攻击病毒感染细胞或肿瘤细胞，其方法是先认知非正常细胞后，将穿孔素喷洒在细胞膜上，使细胞膜融化，在细胞膜内穿孔，将颗粒酶喷洒到细胞膜内，将细胞质解体，导致细胞凋亡或往细胞内部注入水和盐分而导致坏死。

癌细胞死灭大致分为癌细胞认知和攻击两个阶段。

2.2.1 癌细胞认知

免疫细胞要想攻击癌细胞，首先要判断是不是敌人。也就是说，免疫细胞应该把癌细胞认作敌人。

癌细胞和正常细胞一样，本来就是我身体细胞的一部分，因此，即使 NK 细胞有能力找出异常细胞，也很难找出癌细胞。原来，我们身体的细胞在细胞表面上拥有证明“自己”的受体蛋白质，这就好比拿着只通用于我身上的身份证。这种蛋白质叫“MHC”，实际上许多癌细胞也隐藏着 MHC。但值得庆幸的是，NK 细胞拥有一种受体，能够找出癌细胞所拥有的有缺陷的 MHC，NK 细胞在细胞表面具有“活化受体”和“抑制受体”，因此能够感知到变形的受体蛋白质。

NK 细胞很奇特，它不同于具有抗原特殊受体的 T 细胞、B 细胞，它把多种先天性免疫受体显现于细胞表面，并通过它们可以区分正常细胞和癌细胞。NK 细胞通过细胞表面的多种活性受体或活性抑制受体认知目标细胞(癌细胞等)，并根据这里诱导的综合信号传达体系调节其活性度。

2.2.1.1 活化受体

NK 细胞可识别当目标细胞处于非正常状态时所显现的 ligand，拥有在目标细胞的 DNA 受损或发生癌症、被感染时增加显现的细胞内分子(UL16 binding proteins(ULBPs)和 MICA/B、NKp46、NKp44、NKp30、2B4、DNAM-1 活化受体)。这些物质在感知癌症发生而除去时起到重要作用。

2.2.1.2 活性抑制受体

主要通过识别目标细胞表面有无恒久显现的细胞内分子。最具代表性的是在 MHC Class I 中显现一种特殊的抑制受体，如果靶细胞缺乏 MHC Class I，NK 细胞就会攻击这种靶细胞。但是，如果靶细胞的 MHC Class I 多，会因癌症的发生或感染等压力而减少其发生。

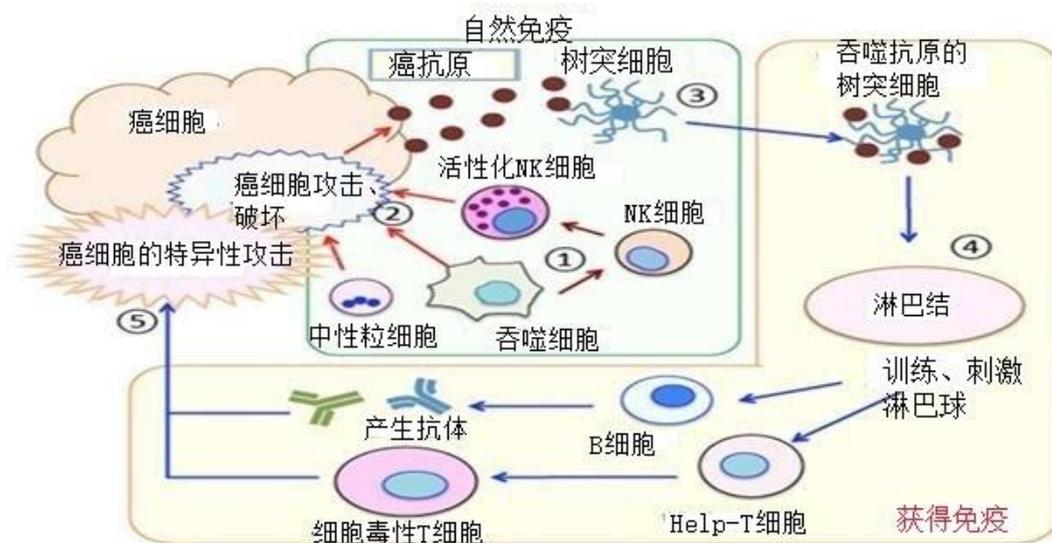
简单说明的话，在正常细胞表面，因有很多 MHC Class I，NK 细胞不会攻击，如果发生癌症，MHC Class I 就会缩小，NK 细胞变成“missing self”而发出攻击。NK 细胞通常扮演类似杀手 T 细胞的角色，但与杀手 T 细胞有不同之处。杀手 T 细胞只用与细胞身份证相同的概念 MHC Class I 来辨别，而 MHC Class I 因病毒而变得不是自身的时，只杀死 (missing self)。但自然杀害细胞在 MHC Class I 减少或消失时也杀伤。癌细胞搞这种骗局，有时会通过杀手 T 细胞的检查。

2.2.2 癌细胞攻击

据悉，NK 细胞是负责先天免疫的重要细胞，攻击病毒感染细胞或肿瘤细胞。其方法是，先认知非正常细胞，将穿孔素喷洒在细胞膜上，使细胞膜融化，在细胞膜上打孔，在细胞膜内喷洒颗粒酶，分解细胞质，或在细胞内部注入水或盐分，导致细胞坏死。如果感知癌细胞就可以直接攻击，但分泌细胞因子，激活细胞毒性 T 细胞、B 细胞而间接攻击。

2.2.3 NK 细胞的癌细胞破坏机制

包括 NK 细胞的癌细胞破坏整体机制如下。



1. 活化后的巨噬细胞激活 NK 细胞。
2. 激活的巨噬细胞和 NK 细胞攻击癌细胞，引起癌细胞的破坏，癌抗原就会被树突细胞吸收。
3. 对不需要抗原导致的致敏的癌细胞，一级防御机构成为“自然免疫”。
4. 吞噬癌症抗原的树突细胞，将癌症抗原的信息传递给 T 细胞和 B 细胞，使其活性化。
5. 癌症抗原特殊免疫反应所引起的癌细胞攻击成为“获得免疫”。

2.2.4 抗癌免疫治疗中 NK 细胞的优点

NK 细胞治疗与基本功能(找出癌症后直接消灭, 激活其他免疫细胞的功能)一起, 作为与手术、抗癌、放射疗法的传统 3 大癌症治疗并用的新一代治疗剂备受关注。NK 细胞免疫治疗具有癌症、疾病的预防及治疗、抗癌剂的耐药性延迟、手术、放射线、化疗和并用治疗互动效果、减少疼痛、无副作用、提高患者生活质量等优点。

另外, 在临床上癌症痊愈后, 癌症在数年后也会转移到其他部位, 并复发, 起到重要作用的就是癌症干细胞(cancer stem cell)。这种癌症干细胞对抗癌剂和放射治疗具有强烈的抵抗性, 因此即使认为癌症在临床上已经消失, 也很有可能留在某个地方。这样, 因为处于潜伏状态的癌症干细胞再次活跃繁殖、分化, 所以癌症再次复发。因此, 必须去除癌细胞, 防止癌症复发, 提高有效治愈癌症的可能性。该方法就是通过 NK 细胞治疗来实现的。即, NK 细胞具有连癌细胞都能找到并消灭的功能。

2.2.5 NKT 细胞(Natural Killer T cell)

还有一种细胞像 NK 细胞一样, 能很好地寻找和消除癌细胞。那就是具有 NK 细胞、T 细胞性质的 NKT 细胞。NKT 细胞在多种免疫疾病中具有免疫调节作用及免疫强化作用。NKT 细胞如果其活性度提高(NKT 细胞活性化后), 可快速分泌各种细胞因子, 分泌的细胞因子起到搞活树突细胞、NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞、B 细胞等而增加、抑制免疫反应的作用。(NK 细胞、杀手 T 细胞等 effector 细胞促使攻击癌细胞的作用)

总体而言, NK 细胞和 NKT 细胞非常相似, 两者都有 NK 细胞受体, 比其它 T 细胞大的共同点。不同之处是, NKT 细胞在胸腺成熟, NK 细胞在肝脏或骨髓中成熟, NKT 细胞是 T 细胞的一种, 表现 rearranged T cell receptors(TCR), 即 T 细胞。但是, NKT 细胞不是 TCR。另外, NKT 细胞比 NK 细胞体积小(NK 细胞被归类为大淋巴球, 在淋巴球中体积最大), 识别敌人可以直接攻击, 也可以分泌细胞因子而搞活细胞毒性 T 细胞、B 细胞而间接性地攻击。

NKT 细胞是分泌大量免疫细胞活性因子干扰素伽马(IFN- γ), 同时起到杀灭无 MHC 的癌细胞的 NK 细胞的作用和杀死拥有 MHC 的癌细胞的作用。所以在癌细胞的立场上是最可怕的免疫细胞, 血液中只有 0.1 ~ 0.3%, 癌症患者的数值更少。

通过释放干扰素伽马而搞活免疫细胞的网络, 起到同时搞活各种 T 细胞(Helper T 细胞、杀手 T 细胞、伽马德耳塔 T 细胞)、NK 细胞、树突细胞等攻击癌细胞的体内各种免疫细胞的作用, 获得免疫细胞长期攻击癌症的记忆能力。

NKT 存在于胸腺、肝、骨髓等器官, 在脾脏、淋巴结、血液中少量存在。

国内一项研究指出, 有癌症疾病的老鼠体内存在的 NKT 细胞得到活性化, 结果(cytotoxic activity)增加, 同时通过树突细胞促使 IL-12 的分泌增加, 抑制癌症的转移和成长, 因 NKT 细胞的活性化, NK 细胞活性化, 影像癌细胞的消除。

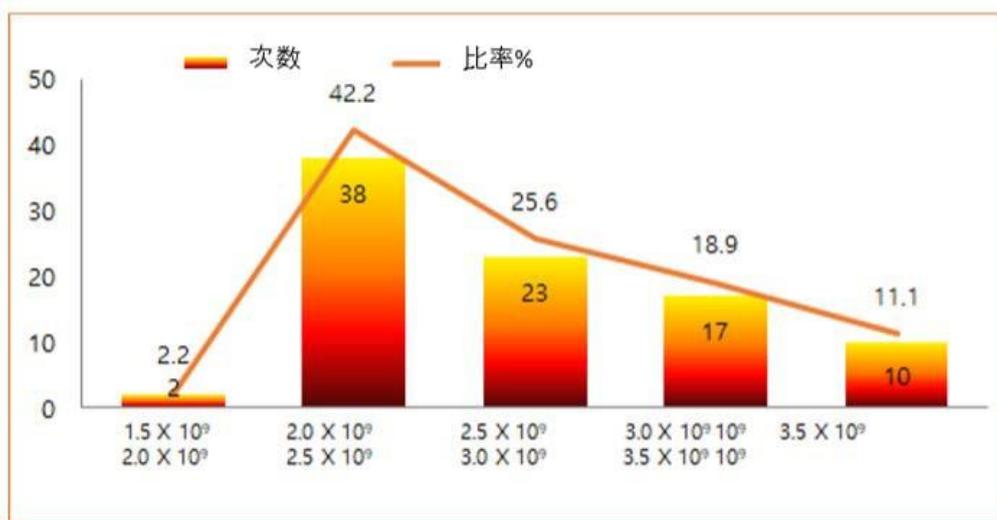
2.2.6 NK 细胞培养技术的优秀性

2.2.6.1 NK 细胞治疗剂核心技术

NK 细胞治疗剂与其他细胞治疗剂一样，具有大量生产技术、确保稳定性技术等共同特点。但 NK 细胞治疗剂独有的特点是培养细胞的个体数(培养了多少个)、培养所需时间(多长时间能够培养)、NK 细胞活性度(培养的 NK 细胞具有多少活动性)。

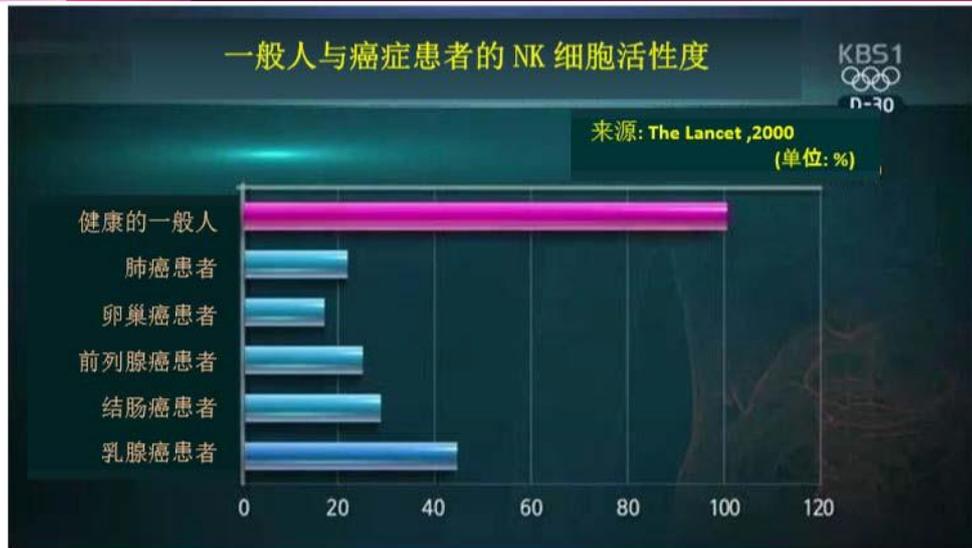


下面是实际进行的实验中培养的 NK 细胞的数量和 NK/NKT 的比率。

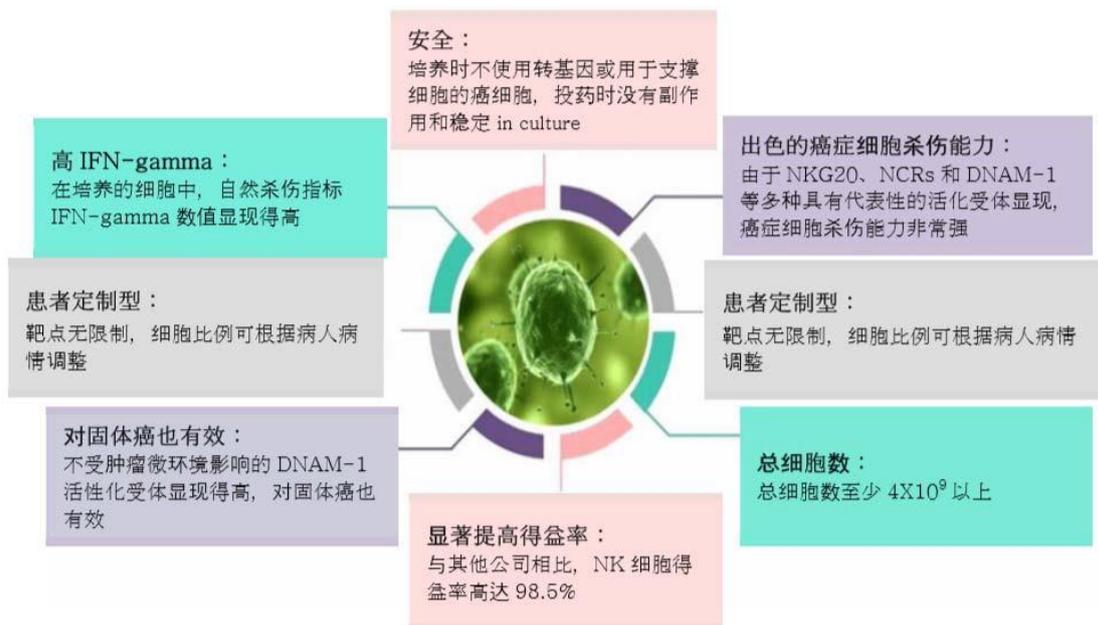


[NK 细胞数量]

下图是正常人与癌症患者进行比较的 NK 细胞活性度差异。从图中可以看出，癌症患者的活性度较低。



“NK 细胞活性度”是指在体内 NK 细胞活性化，有效显现细胞毒性的状态，即 NK 细胞个体数在适当状态下，如活性度低，因不能适当显现免疫功能而诱发疾病。培养的 NK 细胞活性度是将培养的 NK 细胞投入到患者群时，能有效杀伤病原体(癌细胞、其他疾病细胞等)，或为了间接攻击而激活其他免疫细胞。



[NK 细胞培养的安全性及稳定性]

研究成果和故事

- NK 细胞以外的其他免疫干预细胞等的培养和研究正在进行，但 NK 细胞培养领域拥有韩国生物企业的技术优越性
- 来自自体 NK 细胞的癌症治疗效果优秀，副作用小
- 来自自体 NK 细胞治疗剂开发时的治疗费用与其他免疫细胞治疗剂相比明显低廉
- NK 细胞培养液自主开发、NK 细胞培养环境营造技术达到最高水平
- 高纯度、高活性、最短时间、超大量 NK 细胞培养

- 拥有国内 NK 细胞培养及活性化部门最高技术
- NK 细胞最短时间培养能力
- 国内最早与 NK 细胞相关的海外公认国立医疗机构签订技术转让合同及共同临床推进合同(蒙古国立癌症中心)
- 为推进自体 NK 细胞治疗剂的临床，与中央大学医院签订共同临床推进及海外技术转移事业合作 MOU
- 向韩国结核院下属的"国际结核研究所"申请通过 NK 细胞消灭超级结核菌的相关研究课题，正在进行共同研究
- 忠实地吸收了 NK 细胞第一代企业、过去 KOSDAQ 上市公司 NK 生物核心研究人员的企业
- NK 生物食品传授因企业破产而未结束的 NK 细胞治疗剂技术而升级的技术
- NK 细胞培养核心技术是培养液，KBG 通过自主研发的培养液制造技术体现最高水平的 NK 细胞培养能力

2.3 NKCL 的技术竞争力

2.3.1 较高的 NK 细胞得益率

NK 细胞治疗剂商业化的关键在于大量培养细胞的技术能力。因为 NK 细胞与 T 细胞等其他免疫细胞相比，培养起来难度更大，而且为了清除发生在人体内的癌细胞及疾病诱发细胞，需要投入更多的 NK 细胞。

NKCL 通过优化于 NK 细胞培养的培养环境制造技术和培养源头技术的特色，使 NK 细胞培养数量有了突破性的提高。每个人最优化于细胞培养的培养环境各不相同。NKCL 将温度、湿度、培养液成分、酶浓度等培养所需的环境实施多样化配置，构建了 12 种最佳培养环境配方数据库。与现有的工艺可以培养 2~4 亿细胞相比，平均培养数量达到了 20~40 亿细胞。

2.3.2 针对性治疗

能够把 NK 细胞的效率提高到最高水平的就是针对性治疗。一般来说，如果将 NK 细胞用于癌症治疗目的，只有少量 NK 细胞攻击癌症，其他的 NK 细胞对其他不致命的疾病发挥分散效应。但是 NKCL 通过针对性治疗，使攻击特定癌症的 NK 细胞的比率得到飞跃性的提高，正针对发病率高的五大癌症(肺癌、肝癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌)进行五大癌症针对性研究。

2.3.3 自动化培养系统

现有 NK 细胞培养依靠专业研究院人员培养全过程，生产性非常低。NKCL 引进能自行找出最优化于 NK 细胞培养的培养环境的人工智能(AI)，正在促进可以使 NK 细胞培养自动化的自动化系统开发。

通过人工智能控制细胞培养工程，降低对专业人才的依赖，事前预防人为错误(Human Error)，提高整体生产质量，甚至可以从源头上切断通过人力的技术外流。

更重要的是，引进自动化系统之后，可将生产效率提高 100 倍以上，节省生产成本，降低手术价格，可为 NK 细胞治疗的量产化及大众化做出贡献。

2.3.4 NK 细胞培养的自动化和 AI

虽然所有的医药品都相同，但 NK 细胞治疗剂的最大缺点是销售价格。更准确地说，培养所需的设施费用和实际培养所需的培养费用，如果不大量生产，就无法实现大众化。需要能够维持细胞培养质量的同时大量培养的技术。虽然提高质量本身是以多次试验失败的经验和研究开发为后盾，但是转移到大量生产时，用人力培养的技术是有限的，需要机器人自动判断培养相关的各种情况，并像经验丰富的人类一样，有时向能够向更好的方向培养的环境。

仅仅在 GMP 设施中配备能够自动培养的培养机器，并不能解决问题。终极目标是，培养相关的各种状况通过机器学习阶段，今后利用深度学习 AI，让其执行研究者能够实施的最佳工作。

为此，必须不断积累资料收集和分类、培养相关的各种技巧，并结合最先进的 IT 技术，创造培养的最佳条件。

事实上，我们通常一提到 AI 就觉得很难。提起第四次产业革命，人们首先想到的就是区块链及大数据和 AI。究其原因，因为我们发展的社会方向是更加高度化和发展的未来，仅仅依靠人类的力量是很难达到这个目的，所以我们会努力借助机器的力量来实现所期望的目标。

医学领域也是如此。制造新药时，大数据和 AI 作为新出现的领域，正在积极投资。制造技术也一样，在我们不熟悉的很多领域，AI 简直新世界，开辟下一个阶段。

在 NK 细胞培养方面也是如此。机器可以接受熟练的研究员的培养诀窍，将培养引向更好的方向发展。这样既可以大量生产，也可以提高培养本身的质量。在同样的条件下，逐一执行人类能够想到的所有情况是非常难的，而且需要花费很多时间和费用。但是如果引进 AI，可以减少这种错误，能够在极短的时间内得到想要的结果。因此，从结果上看，可以得出个人定制型 NK 细胞培养这一最理想的结果。

引进背景



1. 引进背景

1.1 序言(Preface).

个人及个人健康相关信息 (Personal Data & Personal Health Record)

网上或线下存在的与个人有关的大量数据以多种形式存在。以没有保安的形态或采取保安措施而以加密形态实现数据的流通。尽管数据的流通在交易时或许单纯地具有传输的形式。

重要的一点是，这些数据是如何运行和如何管理的。例如，在何处用何种方式管理与我有关系的数据是非常重要的。目前，在这种管理方面存在疏漏，在技术层面也极其脆弱。更何况，如果处理的数据含有个人的敏感信息，则存在超过单纯储存及保安的问题。

NKCL 项目所涉及的数据包含着这些敏感部分，随着项目的扩展，数据的保存、管理等将会是一个非常严峻的问题。对此，我们想与区块链技术相结合而加以解决。

生物产业的 区块链运用



2. 生物产业的区块链运用

2.1 海外事例(Global example)

将区块链应用于生物产业的代表性企业应该是 IBM。

IBM 的 Watson Health 事业部曾与美国 FDA 一起研究过通过区块链技术安全共享患者数据的方案。同时，正在探索通过电子医疗记录和临床记录、基因数据和各种 IT 仪器对提取的数据进行加工而以准确的医疗数据体现的方案。IBM 利用区块链技术，使数据交换具有透明度，以便跟踪所有交易。另一个企业是 EncrypGen，是能够创造不公开卖方个人信息的情况下可将本人的基因数据以研究目的销售的区块链基础遗传基因数据市场(Blockchain-based Genomic Data Marketplace)的平台，提供个人的 DNA 信息与医生、研究员、制药公司等顾客相连接的区块链平台。购买者在购买 EncrypGen ERC20 代币后，在卖方允许的情况下购买该 DNA 信息，并将销售款还给卖方。

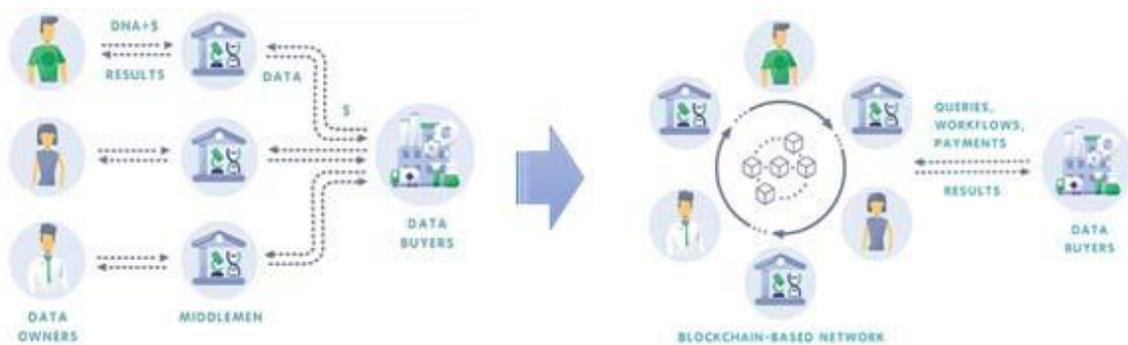


FIG 2.1 Before and after applying blockchain in DNA data trade

另外，没有中央管理主体，利用区块链的分散化特征，通过遗传信息所有者与信息需求者之间的直接连接，进行交易的“Nebula”模型(Nebula Genomics：哈佛大学遗传学者 乔治·丘奇博士共同成立的新生企业)等方案也在研究之中。该企业的座右铭是，“如果给自己的医疗记录赋予更多的控制权，许多健康上的好处会直接归他们”，这也反证了自己对数据没有控制权。

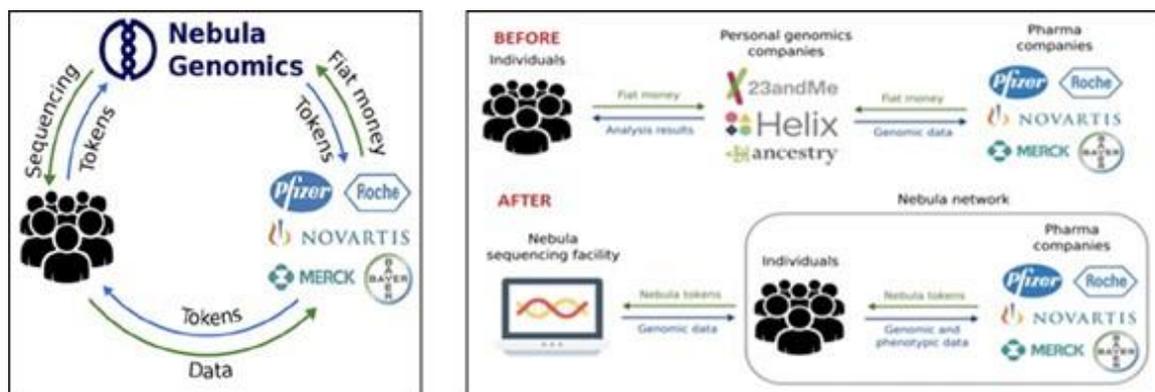


FIG 2.2 Nebula Genomic Blockchain

以韩国为例，由于多个医疗机构将个人医疗信息分开保管，在需要解决个人医疗信息的统一性问题和保安性问题的情况下，2017 年 MEDIBLOC 首次出台了在区块链储存利用区块链的患者医疗信息并管理的区块链。

2.2 区块链的必要性

如上所述，如果区块链技术被引入生物产业，则可以非常有效地管理和保管人类的 DNA 或个人医疗数据。在提供个人医疗信息方面，将保持对敏感个人信息的保护，同时可以传递数据。

区块链技术作为在保持这些数据安全性的同时传输数据的主体，其应用度非常高。但是，目前可以做到的最佳方法是，不应该是公共区块链环境，而应该是能够按权限控制信息和维持机密性的许可型区块链-私人区块链。

相反，由于缺乏机器化和集中管理的医疗系统，引入区块链可能是一个优势。目前，在金融和物流领域首先试点引入区块链，因此，现在应该减少医疗、生物产业等方面的执行错误，并寻求有效适用区块链技术的方案。

2.3 个人信息和区块链

区块链具有不可改变或废弃内部数据的特性。因此，需要对于医疗法上保存、变更和销毁医疗数据的法律性研究，在区块链上寻求实现这一目标的方案。

另外，对于根据信息主体的同意或合同而收集、处理、保管个人信息的信息处理者，需要考虑由信息主体发送信息或要求其他信息处理者传送信息的“信息移动权”(Right to Data Portability)。

欧盟在 GDPR(General Data Protection Regulation)中规定了这一点，实现了系统化，能够对对信息主体加强个人信息的控制权，保障更多的选择权。

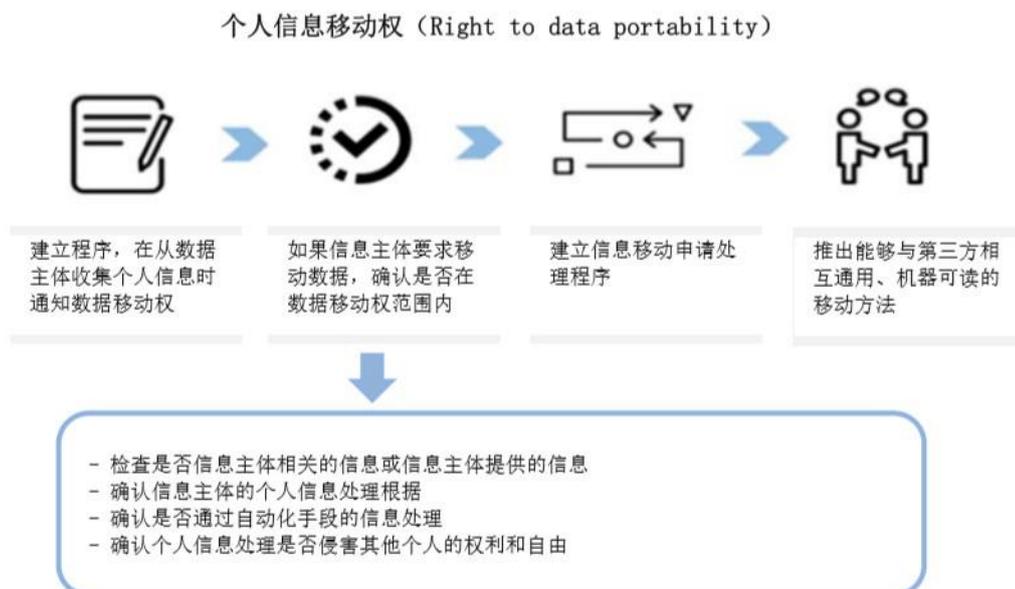


FIG2.3 个人信息移动权 (来源：行政安全部、韩国网络振兴院、为我们企业的 GDPR1 次指导方针)

如果将所有数据记录在公共区块链上，可以保护数据不受恶意黑客的攻击，可以防止伪造，但是个人数据隐私及变更和删除将变得不可能，因此发生可能违背 GDPR 主张的“删除权(Right to Erasure)”和“被遗忘的权利(Right to be Forgotten)”的问题。

这可以通过双链将数据记录在与公共链分离的私人链上，从而控制数据的接近权限，加强个人数据的保密性，可以通过信息主体变更和删除数据，从而解决这些问题。其方案是，将公共区块链以 On-Chin 运营，将私人区块链以 Off-Chine 分开运营。

*** GDPR 第 17 条**

规定“信息主体可以向信息处理者行使有关个人信息的删除权，同时信息处理者在满足一定条件后，将立刻承担删除相应个人信息的义务”，违反该规定者将担负相当于年销售额 4%的罚款。

NKCL Bio-Blockchain 的理解



3. NKCL Bio-Blockchain 的理解

3.1 NKCL Bio-Blockchain 的定义

3.1.1 NKCL Bio-Blockchain

NKCL Bio-Blockchain 是以构建“基于区块链的安全数据管理及生态系统构建所需的信赖平台”为目标的系统。

NKCL 项目基本上是从 NK 细胞培养开始。细胞培养的委托、培养过程及结果以及用户健康状况相关信息等是技术发展方面提供帮助的数据，显示个人购买经历、倾向等的综合数据等也是需要保护的数据。更何况，我们所涉及的领域与生物产业密切相关，在这一领域生成或流通的数据管理也非常重要。那么，如何安全地保管这些基本信息，谁来管理这些数据，就成了一个问题。因为我们在区块链中寻找这些问题的答案，单纯的公共区块链无法解决这些问题，所以需要进行另外的设计。因此，在本项目中，为了利用公共区块链的优点和私人区块链的优点，采用了双链(Double Chain)结构，在现有的双链结构中 Bridge 作用是，只是单纯地采用链条之和的运算法则，以链条之间的数据交换为主。本项目的独特之处是，设计出担当作用明确的架桥作用的模式。

所以作为 On-Chain 解决方案(1st Blockchain)使用以太坊平台，作为 Off-Chain 解决方案(2nd Blockchain)使用 Hyperledger 平台。

3.1.2 NKCL Bio-Blockchain 的构成

NKCL Bio-Blockchain 大分为与以太坊主网联动而起到数据传输的架桥作用的 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway 和基于 Hyperledger 的 NKCL Bio-NET 三种模块组成。

3.1.3 以太坊(Ethereum)主网(Mainnet)的作用

以太坊主网将为 NKCL 代币交易所提供上市和交易的平台。换言之，提供构建具有通用性的代币生态系统的基础。通过 ERC-20 Standard 规格的代币，可方便交易。ERC-20 代币通过以太坊钱包或交易所容易进行交易，而且变现性高，因此也便于作为资产进行管理。另外，通过 DAPP，能够扩散运用代币的使用处等便于构建生态系统。

3.1.4 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway

医疗信息系统要求高度可靠性、保密性和透明度。区块链技术具有可满足这些要求的特性。但是，由于原来区块链技术是通过信息的传播提高可靠性的技术，所以可能不适合保管敏感的医疗信息。因此，为了克服这种局限性，由双链组成，区分可公开的信息和需要保密的信息而单独组成区块链。

而且这种分离使双方的区块链在交流信息时需要标准规格或接口。于是以智能盖特威形式开发了 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway。智能盖特威设计除了具备两个区块链之间的接口目的外，还需要具备生态系统构筑所需的独立作用。

NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway 将起到两端区块链平台间数据交流的智能接口作用，用于智能合约(CA)的处理、监控、数据交换和管理。另外，还具有通过与 NKCL DAPP 的联动、与外部交易所的联动、与外部链条的联动等来打造生态系统的功能 (包括 NKCL Bio-API)。

3.1.5 NKCL Bio-NET

综上所述，具有扩展性的区块链技术，即 Layer2 技术 off-chain 技术尚处于开发阶段，不适合商用服务。在这种时期，我们想利用适合商用服务开发的 Hyperledger 平台，用于开发可满足扩展性和安全性的 NKCL Bio-NET。能够控制只允许得到许可的 NODE 才能接近，作为加强接近控制和保安的平台得到认证。此外，Hyperledger 在交易加速系统、分散存储技术、分散账本技术、国家认证技术等方面都十分有用。

Kakao Pay (韩国网络支付平台，类似于支付宝) 在 2018 年 Kakao Pay 认证中也有过使用 Hyperledger 技术的事例。

3.1.6 NKCL DAPP 和 NKCL Bio-API 服务器

为构建生物区块链生态系统的 NKCL DAPP 通过 NKCL Bio-API 接口，并通过 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway 应用各种信息数据。通过 NKCL Bio-API 服务器实现支付、认证、资产、帐号信息查询等的区块链服务。

3.2 NKCL Bio-Blockchain 的特征

3.2.1 体现安全性和扩张性所需的双链(Double-Chain)组成

如果区块链 Node 数量增加而提高安全性，交易处理效率就会减少，扩张性就会降低。此外，还应考虑保持交易的透明度和保护储存信息的必要性。

为了最大限度满足安全性和扩张性等条件，NKCL 生物区块链对于组成双链(Double-Chain)的同时必须维持透明性的 Layer1(On-Chain)则运用了具有通用性的以太坊主网，作为需要快速处理和接近控制和许可型区块链，在 layer2(Off-Chain)运用 Hyperledger 平台。

3.2.2 两种区块链联动所需的智能盖特威

以太坊主网和 Hyperledger 平台因具有不同数据形式，不能联动。为了解决这个问题，将 NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway 放在中间，以实现数据的交流。

虽然有两种区块链联动所需的 Tendermint 的“Cosmos”项目，但尚未达到商用化水平，而且以多种区块链联动为目标而开发，难以接受。

NKCL Bio-Blockchain Smart Gateway 因为首要目标是以太坊的合约处理和与 Hyperledger 联动处理，所以能够缩短开发期间。另外，NKCL Bio-Blockchain

Smart Gateway 通过代币 Exchanger，还提供 NKCL 代币的处理及代币交换(Swap)功能。另外，还拥有代币的发行和管理所需的 Policy 经理、自动处理合约所需的 CA 控制器和接口经理、交易经理功能，具有与多数 DAPP 联动所需的 NKCL API Server 外部模块。

3.2.3 对参与者的补偿计划

NKCL Bio-Blockchain 为了生态系统的扩散，积极采纳对参与者的补偿政策(补偿计划)。

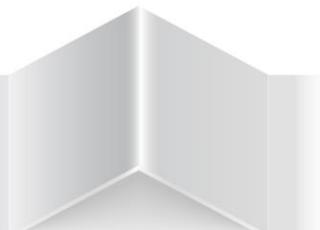
NKCL 项目基本上能够培养 NK 细胞，提供其结果(FACS)，安全、透明地管理培养及之后过程。在此基础上，如果用户能够提供本人的记录(培养前/后的个人健康数据等)，就非常容易追踪效果等，对确定今后进一步培养的方向也有很大的帮助。如果将这些数据汇集起来，不仅对本人有利，对其他人也有益。但制约事项是，这些数据属于本人所有，未经许可不能随意使用。另外，如果本人不主动提供这些数据，这些数据是很难得到的。

因此，如果补偿跟不上，就不容易产生提供数据的动机。因此，从提供数据的观点来看，对参与者的补偿计划至关重要。

另外，不仅是数据，从代币经济观点来看，如果不为参与者制定补偿计划，活性化的程度或速度都会变慢。这部分可以参照代币经济部分。

NKCL

Bio-Blockchain



4. NKCL Bio-Blockchain 私链 公链

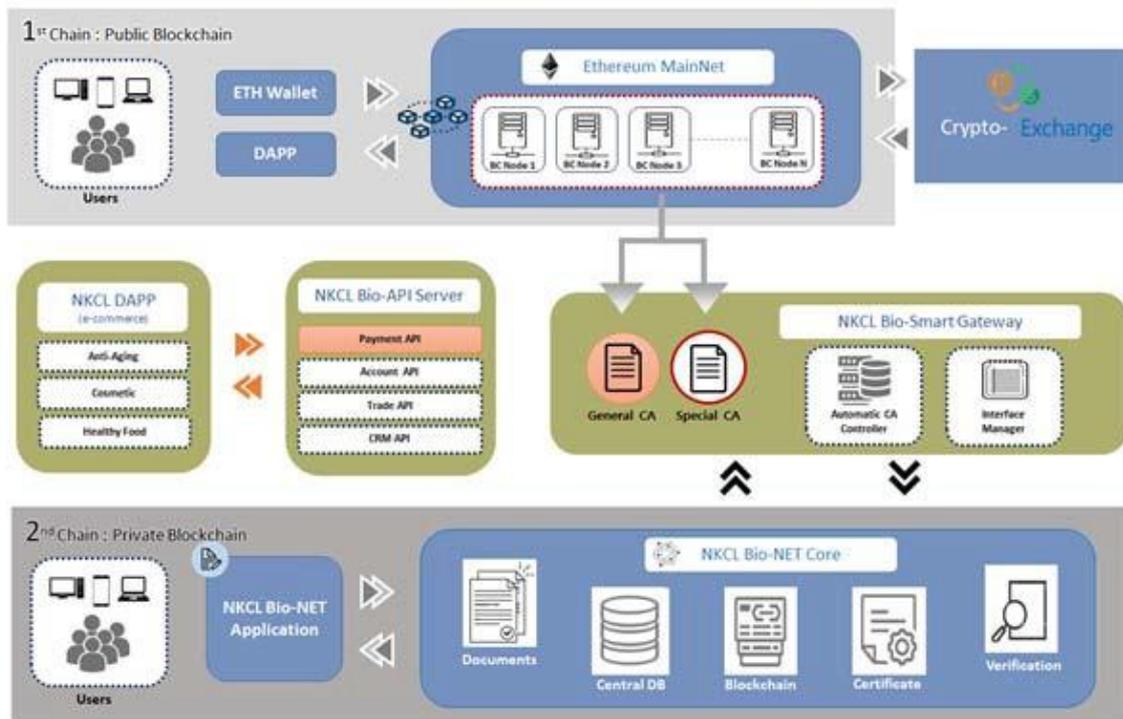
4.1 Architecture

包含了 NKCL Bio-Block chain 的基本 Token(NKCL Token)需要在交易所上市和流通，以及培养细胞等多种维持生态系统的商务活动信息操作部分，所以从基础上来看，属于拥有两个 Block chain 的 Dual-Chain 构造。

尤其是包含个人信息，需要保存特殊信息时，可以使用 NKCL Bio-NET 的私链(Private Blockchain)对该信息进行安全操作。

另外，为了结合这两个 Block chain，还将组建公链(Public Blockchain)和私链(Private Blockchain)之间的桥梁 NKCL Bio-Smart Gateway。

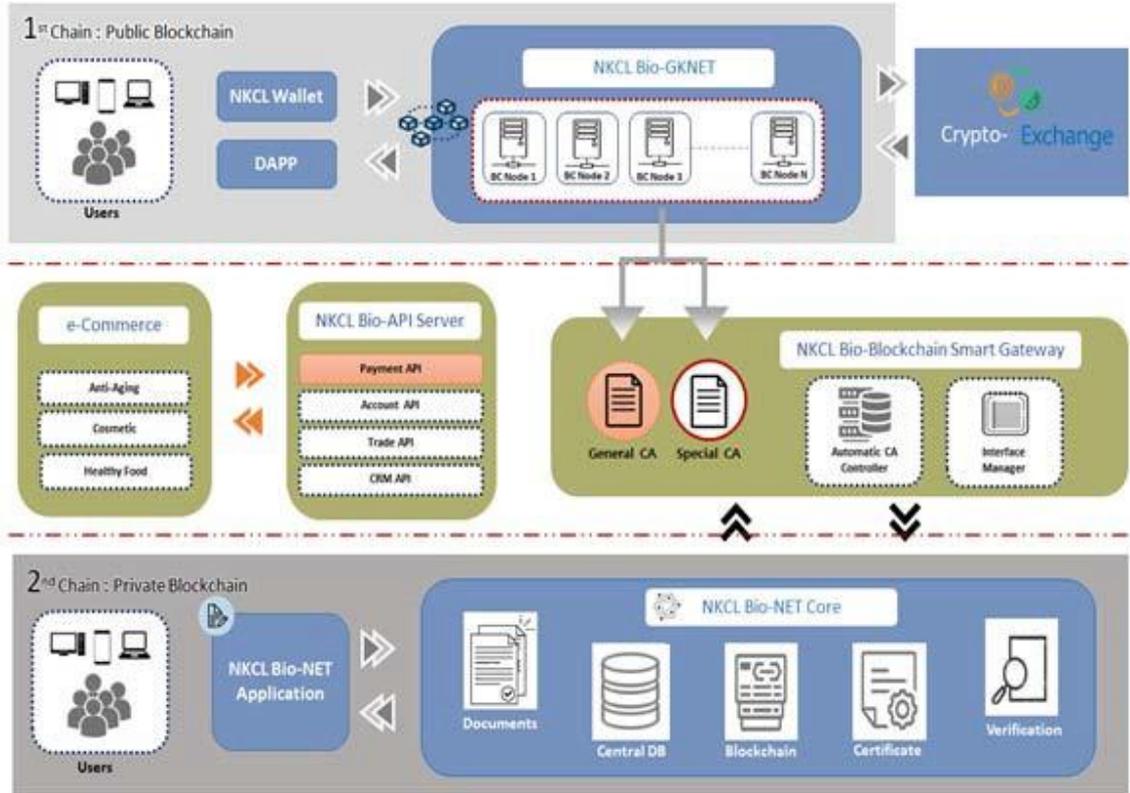
Smart Gateway 需要像购物中心一样对外连接，即时无法直接连接 NKCL Bio-NET，与 Smart Gateway 的 NKCL Bio-API Server 连接也可以提供安全性。



[FIG 4.1. NKCL Bio-Blockchain Architecture]

用户可参考上面介绍的基本结构中出现的公链 Token 使用方法和下面将要介绍的 NKCL 品牌 Token 使用方法对 Token 进行操作。买卖规模扩大之前，以上内容可以充分的为用户提供参考。但果 Token 成为大众趋势，由于其自身的交易速度是在 Ethereum 主网上运行，因此该速度与 NKCL Token 的交易量无关，须取决于整体的交易量。如果能按照以太坊(Ethereum)基金会预测的那样，未来几年内工作证明方式将会发生改变，分片技术等各项技术得到改进，交易速度也能得到改善的话是再好不过。否则，NKCL Bio-Blockchain 将需要构建一个自己的公链网络进行操作。在这种情况下，可参考下面的表格内容，应考虑单独构建一个主网用以替换上面的第一个 Block Chain—Ethereum Block Chain。虽然是以后的事情，但只要在新建的主网上发行同等数量的 Token，以 1:1 进行交换即可。

这种程序可通过后面将要介绍的灵巧网关自动执行。目前 NKCL Bio-Blockchain 的主网仅限于私有链。

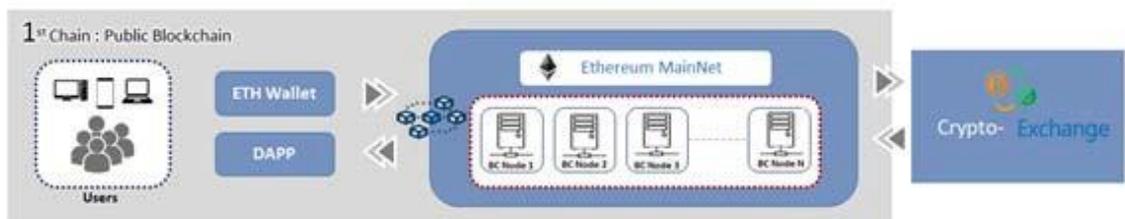


[FIG 4.2. NKCL Bio-Blockchain Architecture(Public Mainnet)]

4.2 1st Chain : 以太坊(公)链 Ethereum (Public) Blockchain

NKCL Token 基本上是由 Ethereum Mainnet 的 ERC20 Standard 打造而成的。这个 Token 可以使用户之间无任何限制的传送 Token，并 Ethereum 且在交易所上市之后也可以进行自由交易。另外，Ethereum 作为全球最为广泛使用的平台，它不仅拥有独特的个人钱包，还运用添加了市面上的各种钱包，使得便于个人财产管理更为方便。通过开发 DAPP，拥有打造各种生态体系的独特优势。

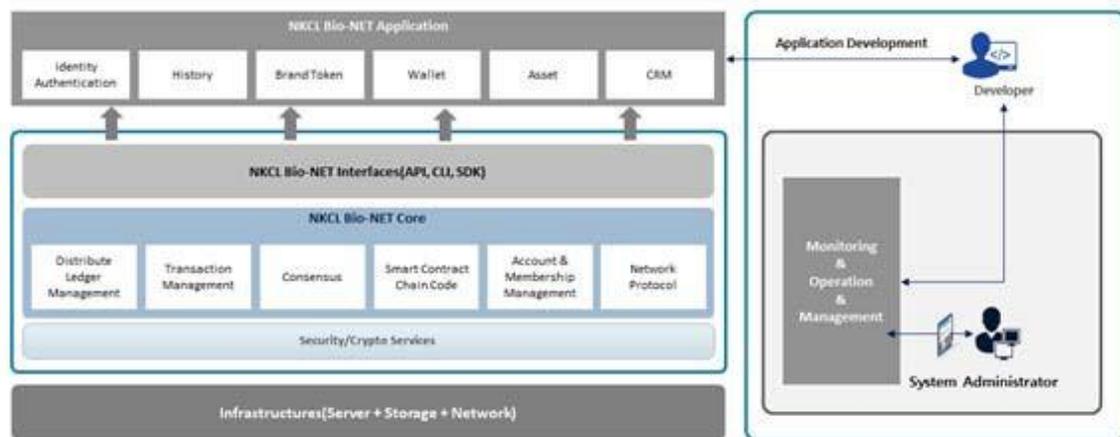
鉴于 ERC20 的特性，很有肯能与其他 coin 的 DAPP 进行技术/事业性合作。公链 (Public Block-chain)的特性在于不储存个人信息，仅有 Block-chain Address 值和以 private key 移动的 transaction 为主要功能，是一个可保证广泛性和透明制使用的最佳平台。



[FIG 4.3. NKCL Bio-Blockchain : 1st Chain]

4.3 2nd Chain : NKCL Bio-NET (私)链 (Private) Blockchain

NKCL基本上是从NK细胞的培养部分开始的。此外，还被运用到个人健康和与其他与健康相关的事业。所以各种信息混合到一起保存的可能性很高，其中也包括很多需要进行妥善保护的信息。另外，须《个人信息保护法》等法律规定保存与个人相关的所有信息。即使遵守所有守则，在重要的储存部分中，技术领域将成为更重要的问题。在这里，Block-Chain 被评价为能保障系信息和完整性的唯一解决方案。所以，本项目储存个人信息时，将不使用公链(Public Block-chain)，而是使用安全性更高的私有链(Private Blockcain)海还将采用全世界实用度最高的 Hyperledger Blockchain 技术，提供安全性和稳定性。



[FIG 4.4. NKCL Bio-Blockchain : 2nd Chain]

4.3.1 NKCL Bio-NET Application

与 Bio-NET Core 连接，实现 UI(UX)环境应用程序，用户在这里可安全进行各种个人信息的输入和管理。也可以查询与本人相关的各种履历信息(培养履历、培养状态)等。

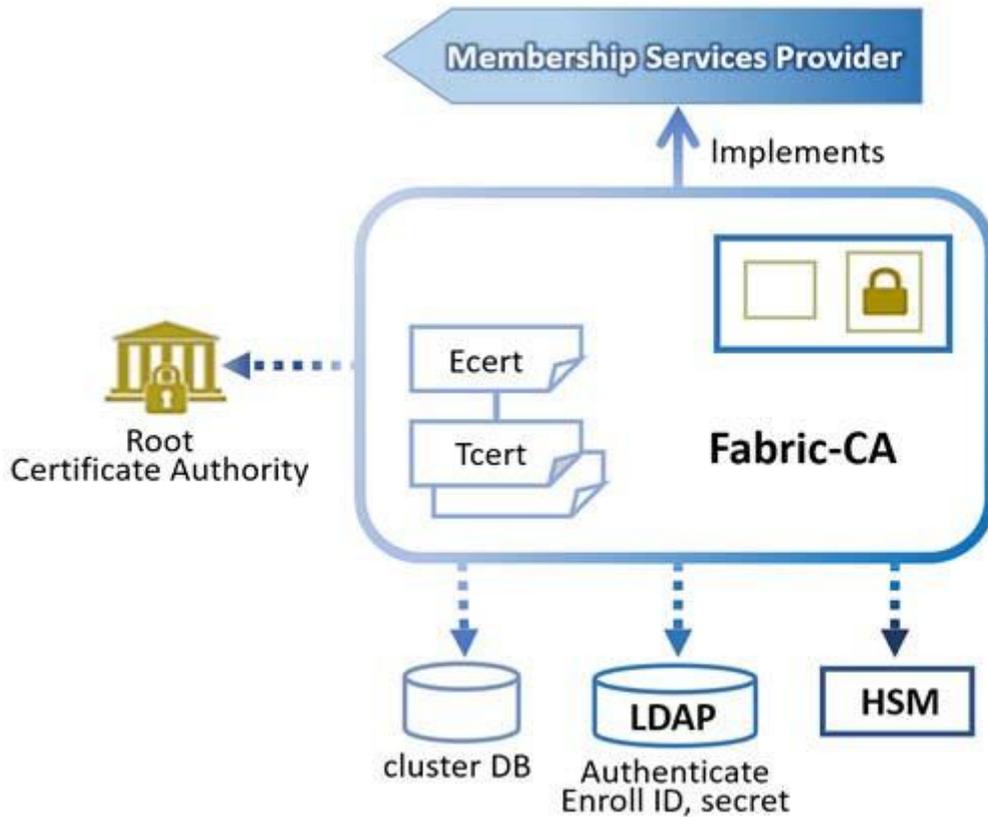
另外，用户也可以在此执行会员管理、身份认证、网站会员管理等操作。

为了 Authentication，除了 Key Cryptography 以外，预计将 FIDD (生物认证) 作为 Two-Factor 投入使用。

4.3.1.1 Identity & Authentication Manager

该模块负责管理访问 Block-chain 用户的身份确认权限、会员等级中包含的会员资格等全方面业务。

基础部分是借用 Hyperledger Fabric 模型，细节部分将根据模型进行更改。



[FIG 4.5. Authentication Basic]

4.3.1.2 History Manager & Viewer

为了展示用户的相关信息(使用 Block-chain 保存的信息)，而构建的 View 和用户接口板块。向用户提供个人的 Token 使用记录 (Token 进出账、品牌 Token 转换及使用明细、捐赠明细等)。

此外,还提供了管理用户信息的管理模块,管理人员可以控制这些功能。

4.3.1.3 Brand Token Manager

负责 NKCL Token 个别品牌 Token 的交易及品牌 Token 的生成、增加发行量、销毁等的管理模块。

Ethereum 的 method 与 Contract 公司的 Constructor、Transfer、TokenCreator 等一起使用函数 pure function 或 callback function 即可生成自己满意的合约。也就是说，生成的合约注册成功时，即代表智能合约的准备工作已经完成。

本模块提供令牌管理器 (Token manager) 和上述记载的功能, 可以调整发行量或销毁、属性变更等所有内容。如果需要控制 Block-chain 中的 Token, 也只能通过本模块才能完成。如果在 Block-chain core 中生成该连码, 即可激活连码的相关功能。

4.3.1.4 Wallet Manager

NKCL Bio-Blockchain 中使用的 NKCL Token 不仅是 NK 细胞培养, 也可以作为各种生物工程的媒介。所以, 为了减少各个行业使用时的不便, 需要添加发行品牌 Token。

品牌 Token 与作为主要交换媒介使用的 NKCL Token 不同, 它的特色是可以投入到各个领域中使用。即, NKCL Token 是作为共同的交换方式进行使用, 而可以和 NKCL Token 进行交换的品牌 Token 则可以根据各行业的需求进行使用。例如, 可能会发行针对销售和使用抗衰老产品的品牌 Token 各事业主体会根据各事业领域制作钱包, 除了 NKCL Token, 还可以保管各品牌 Token。可以存在综合型钱包, 也可以分类生成个事业领域的钱包。

虽然品牌 Token 以限量为目的进行使用, 但为了符合该事业的目的, 也可以通过补偿方式进行使用, 在钱包中通过 NKCL Bio-Smart Gateway 与 NKCL Token 交换之后, 再通过交易搜即可进行交易。所以个人交易地址不能只存在 NKCL, 还需要根据品牌分类建立个人交易地址。生成和管理这种钱包的模块就是 wallet manager, wallet manager 还可以和 NKCL Bio-NET 的连码进行连接。管理方式 (Method) 已经事先拟定完成, Token 的数量不会受到限制。

4.3.1.5 Asset Manager

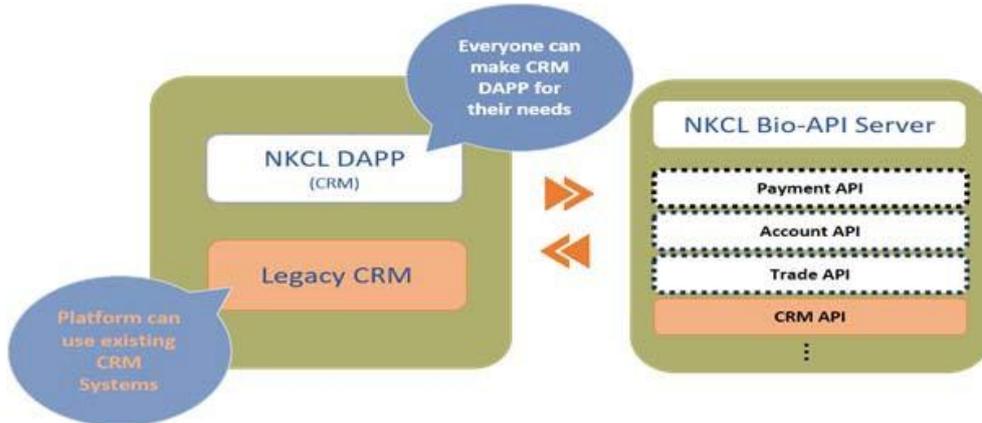
资产(Asset)指的是可以保存价值的方式—加密货币或 Token、不动产、保险、许可证、版权、信贷、担保等可记录在 Block-chain 使用的有形或无形数字财产。

不仅是加密货币, 如果债权、证券、衍生商品等多种形式的资产也可以转变为数字化记录、保存在 Block-chain 中时, 也可以称为资产。资产以分散原状技术为基础, 与结合了加密技术和数据构造、P2P 技术的 Block-chain 相遇, 拥有透明性。安全性和不变的优点, 不仅可以构建 Block-chain 生态系统的价值保存方式, 还可以作为交换媒介使用。因为目前只涉及了 Token, 未来几年间可能会失去它的用武之地但如果事业方向涉及不动产在内的各资产时, 则本模块将得到有效使用。但为了未来更好的发展, 我们已经决定投入上述的结构体系。

4.3.1.6 CRM

与顾客有关的 c/s 业务可根据《个人信息保护法》进行录音或记录等，个人信息的保管也可按照相关规定予以保存。作为管理这些内容的模块，基本上对外的客户接待业务是在 Block-chain 的外部进行，只有记录下来的数据才会使用 CRM 保存到 Block-chain。

基础的顾客接待由 Smart Gateway 的外部 APP 在客户中心（传统领域的顾客接待）执行，Block-chain 将会管理相关过程和处理结果。对记录的保存和伪造、仿造等进行透明制处理，也可以被看作是可以提升顾客满意度的板块。



[FIG 4.6. NKCL Bio-NET Application & CRM]

4.3.2 NKCL Bio-NET Core

这是目前构建平台主网一私有链的核心部分，是处理所有重要资料的基础平台。采用以超级账本（Hyperledger）为基础的 Block-chain，构建时间段，而且与构建现有主网的 Block-chain 不同的是可以自然打造商务领域。可以轻松扩大至多个领域，存在多位专家，发现问题是也容易得到解决。另外，有以超级账本（Hyperledger）为基础打造的商务平台的全球性公司，因此，可以进行合作也是优点之一。

NKCL Bio-NET 除了这些部分之外，Block-chain 还包含了 Token 的功能，可以用于管理会员的会员等级以及其他信息。

得益于这些特性，比原有的 Block-chain 更加安全。

4.3.2.1 Blockchain

作为构建私有链的基干，采用超级账本（Hyperledger）基础方式，即可使用。超级账本（Hyperledger）在可靠性和安全性方面已有多年的验证，包括 IBM 在内，美国保险服务协会（American Association of Insurance Services），Microsoft, Google, Amazon, Samsung 等世界性公司已经采用了此项技术。此项技术正逐渐被广泛使用，技术人员也在逐渐增加，制作相关应用软件的企业和构建相同生态体系的企业数量也在逐步增长。因此，如果在 NKCL Bio-NET 中使用超级账本（Hyperledger），在技术支援上也会更加容易，在事业上也出现更多的联系。

尤其是 NKCL 事业扩大以后，发展其他事业领域时，则不会发生 Block-chain 很难与其他事业连接的技术限制。

4.3.2.2 Documents

保存和管理用户下载的所有信息文件和个人信息以及执行 NKCL 项目时产生的内容。本模块含有基础的文件安全系统，因此，Block-chain 会从根源上切除文件被伪造。伪造的可能性。

根据保存的信息的大小，存储空间也可以进行变化。

尤其是保存大容量文件时，须存储在特殊的储存空间，保存本项目时，可以保存在 IPFS (Interplanetary File System)。最初保存的数据种类有限，容量小，缺少必要性。但随着事业的扩大，所要求的信息种类增加，存储空间时必不可少的。Ethereum 平台采用脱离中氧化的存储空间— SWARM。而 NKCL Bio-Blockchain 使用 IPFS (分散保存文件系统和 P2P file system 构建的电路，即使连接中断，也可以提供连续性服务，下载的文件将会永远被保存)分散存储系统。

其他文件保存在 NKCL Bio-NET，散列值也会被记录在 Block-chain 里。IPFS 中保存的文件散列值也将会保存到 Block-chain，未来可轻轻松松进行无障碍确认。

4.3.2.3 Central DB

基础 Block-chain 使用的是分散原状，本模块是为了解决运营效率和性能参数，设置了 Hybrid 形式的中央化的 DB。

Block-chain 就像大家所了解的那样，产生交易的时间和确认这个时间的中间有一段间隔，终止交易的时间就会延长。巍峨实现这个目标，进行了无数次尝试(PoS,DPoS 等)，但是目前还没有得到市场的认可。因此，在本项目中，与需要进行验证的其他方式相比，将发挥目前正在使用的 legacy system 的优点,选择采用 Block-chain 的 Hybrid 方式。在基本的 transaction 存储器中，肯定会选择 Block-chain，但在查询、摘要、记录、二次诊断等使用时，从使用便捷和速度方面来看，使用原有的 legacy system 是最佳选择。

4.3.3 Certificate

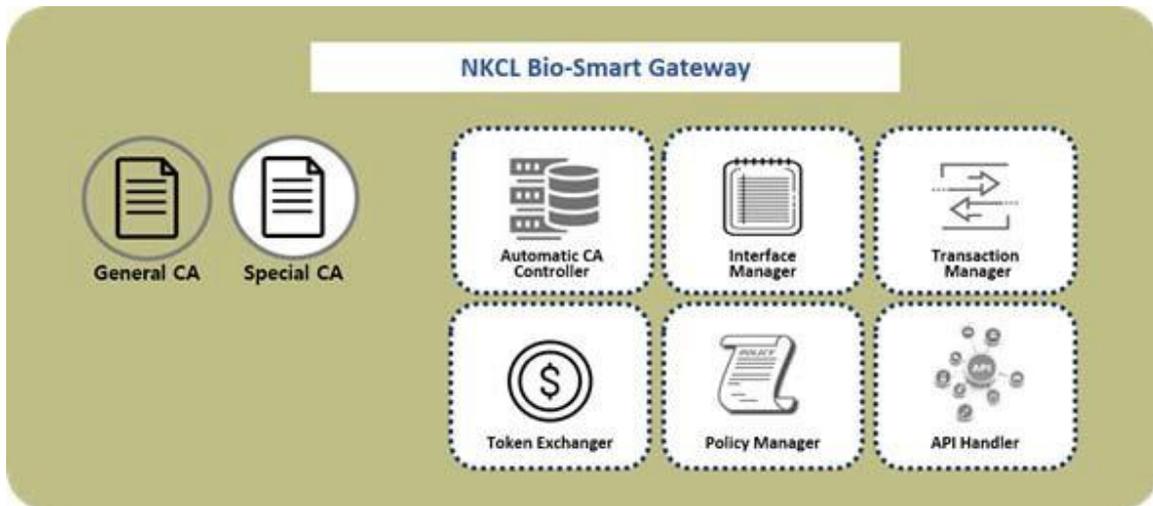
签发各种证明书以及管理记录等。例如，通过 NKCL 进行预防活动得到保险优惠时，可以通过保险公司直接获得折扣或是事后提交部分费用的退还申请。作为签发各种证明和记录复印件的模块，以及为保险审核提供基本资料和连接需要的模块。如果 Block-chain 第三产业发展起来，将会是最有用的模块。

4.3.4 Verificiation

检查和确认数据与交易的完整性的模块。NKCL Bio-NET 多样化业务领域，保存的资料也是多种多样。所以手动检查这些资料，而手动检查几乎不可能保证资料的完整性。确认资料是否完整是必不可少的一部分，所以需要手动检查转换为自动化。查询、保存基础叔觉时刻共同使用该模块。

4.4 NKCL Bio-Smart Gateway

灵巧网关 (Smart Gateway) 的根本性目的不仅仅是作为 public block-chain) 和私有链 (Private Block-chain) 的链接桥梁，还可以交换 NKCL Token 的品牌 Token 和进行对外链接。由此，需要构建与灵巧网关 (Smart Gateway) 有相似作用的以 Automatic CA Controller 为代表的多种模块。另外，为了是网关发挥作用，需要具有各种端口，包括负责经过网关进行的所有交易管理或 NKCL 品牌 Token 之间的交换等模块。NKCL Classic 也使用这种 Smart Gateway 功能可与 NKCL 代币进行交换。与进入 NKCL 平台的 NKCL 代币轻松掉期，提升 NKCL 的使用需求，降低 NKCL 平台和 NKCL Classic 的进入门槛。



[FIG 4.7. NKCL Bio-Smart Gateway]

4.4.1 Automatic CA Controller

灵巧网关 (Smart Gateway) 的内部存在智能合约(Smart Contract)和可以执行相同功能的 Controller，可处理 NKCL Token 上的各种事务 (transaction)。现有的智能合约只能依存于合同本身，因此程序设计存在局限性。但是灵巧网关中的 Controller 包含现有交易在内的 Server-Side Contract，可自动执行各项操作。例如，用户通过账户 (General CA)将款项汇入灵巧网关中，则会自动生成相关的 NKCL Bio-NET 交易记录，汇款成功后也可以执行各项有关操作的智能合约。

另外，如果将 NKCL Token 汇入用户的特殊账户(Special CA)，则通过 Swap 自动发行特定的 Brand Token，在 NKCL Bio-NET 上进行记录，并通过该 Brand Token 管理页面进行链接，为了方便购买特性商品，开设虚拟账户，在虚拟账户中存入 NKCL Token 或该品牌 Token 时，将实行可进行自动购买程序的智能合约。

可创建新型灵巧官网，也可以修改或删除原有的灵巧官网。可超越现有的 COIN 概念，使用 Business-Oriented Programming。

合约可同时存储在内部数据库和 NKCL Bio-NET。且具有自动确认技术，可确保合约的完整性。

4.4.2 Interface Manager

Blockchain 相关连接中的标准化部分，需考虑安全性和开发的便捷性、扩展性等，是提供 Base Module Interface 的部分。

定义为各模块的标准化端口，提供包含协议在内的灵巧网关内部与外部链接的基本协议，准备标准化接口，就可以自行制造各种 API。

4.4.3 API Manager

外部提供的模块中包括支付板块、身份确认板块等与会员板块有关的产业，以及制作和提供访问本平台所需的技术要素。即使是同样的支付板块，在功能和访问权限等不同的情况下，也会提供其他板块，即使是相同的模块，也会根据连接企业的安保等级的不同，也可提供定制型板块。

4.4.5 Policy Manager

分为灵巧网关相关政策设定部分和品牌 Token 在上位圈管理的部分。品牌 Token 管理部分被划分为 NKCL Token 和品牌 Token 从交换比率和交换方法的管理板块。政策上不允许与品牌 Token 进行 1:1 交换，只能以 NKCL Token 为媒介进行交换。

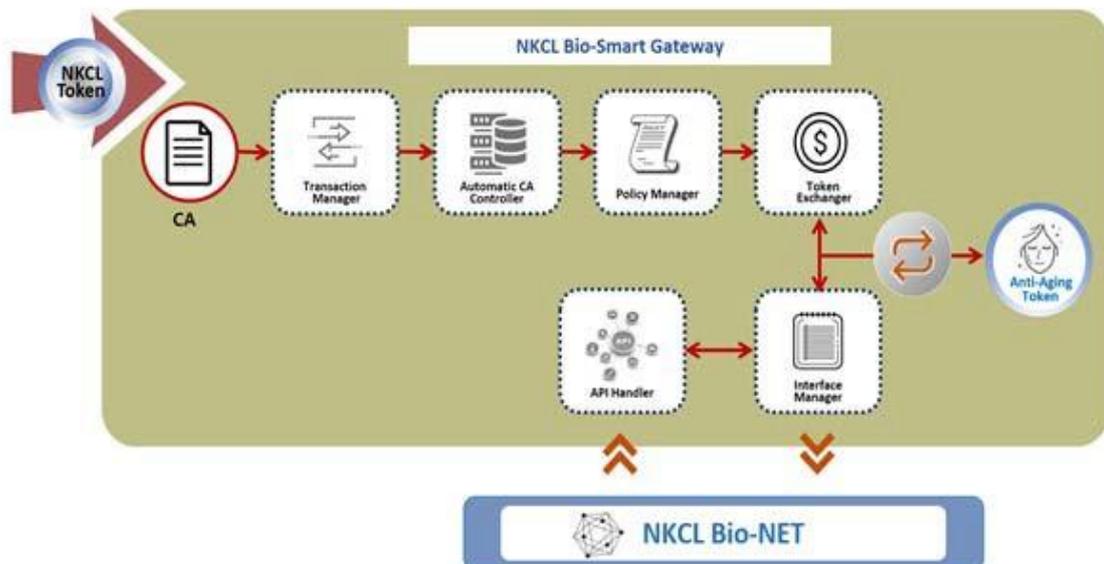
另外，还将提供可管理与政策有关的智能合约内容，不单只是 Token 的交换政策，还会提供各种详细的合约条件管理地址，也不仅是 Token 交易，完成传送和交换后，还可以通过合约制定和管理下一项操作。

4.4.6 Token Exchanger

汇入 NKCL Token 后，可通过手动或自动自行选择想要的品牌 Token。且具有单独的外部 UI。

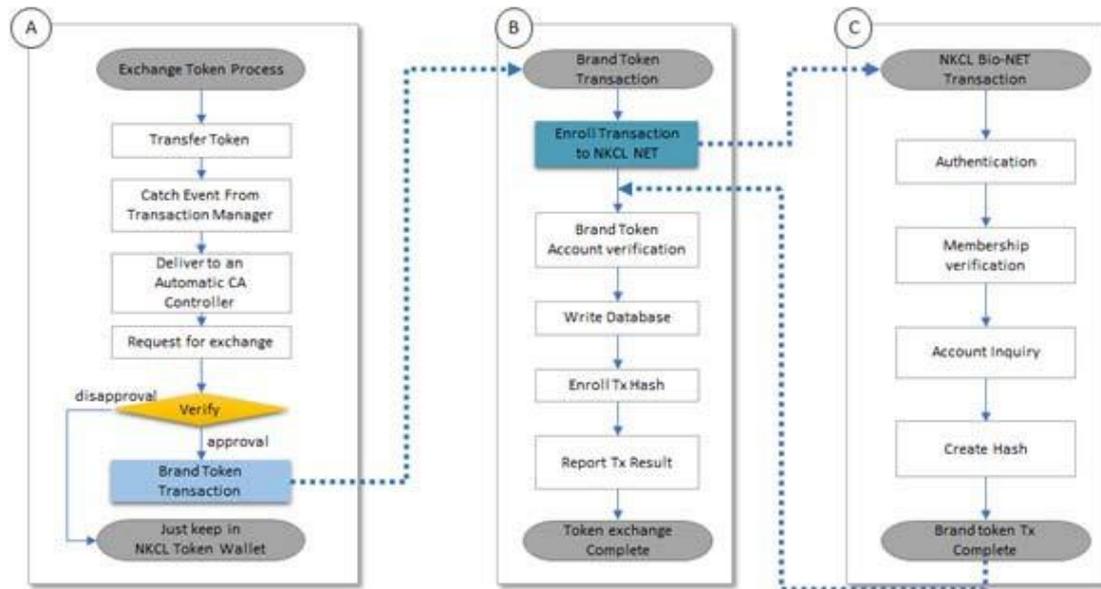
相反，如果想将品牌 Token 兑换成现金时，须先兑换成 NKCL，再传送到顾客选择的交易所或者个人账户，切可以自行选择手动/自动方式。

Token 的兑换过程与 Coin 交易所相似，但不同之处至于在于兑换的比例是由各品牌 Coin 的事业价值而决定的。会随着拥有特定品牌 Coin 的企业价值增高，由因此，与 NKCL Token 的兑换比例也会增高。



[FIG 4.8 Token exchange processes]

Token 兑换过程如上图所示，灵巧网关 (Smart Gateway) 内部与 Token 兑换链接的模块相互作用，然后与外部的 Bio-NE 链接后完成。详细的链接过程可参考下面的流程分析图。



[FIG 4.9 Flows of token exchange processes]

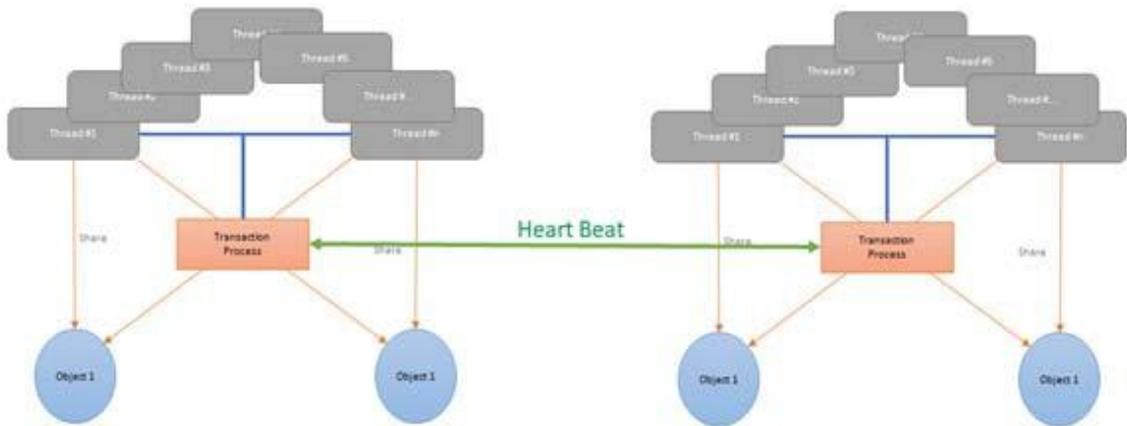
*品牌 Token(参考 5.2 Brand Token)

NKCL Token 基本存在于 NKCL Block-chain 平台的生态体系中的最底层，根据制作出来的项目，可产生多重作用。从参与进军最基本的细胞培养到抗老化、化妆品、健康保健食品、健康管理等多项事业。NKCL Token 在各事业领域中都是收到积极肯定的。随着事业的扩大，由于事业领域的规模或收益不均衡也可能会发生些许不变。这个时候，NKCL Token 将根据该事业发行适用于这个生态体系的相关品牌 Token，用户获得的 NKCL Token 通过灵巧网关兑换 抗老化专用 Token，即可使用于治疗抗老化及各种产品。通过相关事业，还可以获得补偿，以后兑换 NKCL Token 后，可在交易所兑换为现金。

今后，随着品牌 Token 应用度的增加，事业规模的扩大，还需单独区分 Token，以便管理 Transaction。灵巧网关内部装载智能合约 Automatic CA Controller，用户只需汇款即可自动获得品牌 Token，当然也可以通过手动进行操作。也可以考虑将该品牌 Token 在交易所上市，使其成为独立的 Token。

4.4.7 Transaction Manager

所有交易（这里的交易指的不是商品购买|销售记录，而是指各种活动发生的时间）记录的管理模块。交易管理器根据角色进行区分，具有多任务程序结构，使顾客可以共享服务器内部资源。并且，为了稳定性和成功构建 HA，还需要构建物理模块。



[FIG 4.10 Multi-Threaded Transaction Process]

4.5 NKCL Bio-API Server

它是 NKCL Bio-Smart Gateway 的链接板块了，也是直接与大部分内部及外部链接的板块，因为是流露在外的部分，必须要减少出现瑕疵的可能性，须与多数其企业及项目链接，确保它的广泛性。本 API 无法纳入所有功能，因此，将优先纳入 Block-chain 和生态体系不可缺少的 API 部分。

4.5.1 Payment API

作为与外部模块相关的支付板块，可支持直接支付和间接支付两种支付方式。今后，为了方便信用卡的使用，还将链接 PG(Payment Gateway)功能。属于早起构建平台时最不可缺少的部分之一。实际上为了激活 Block chain 的生态体系，最好采用用户使用率较高的技术。从这个方面看来，支付板块无论在任何地方都是适用的。不仅仅是提供支付 Token 的 API 支付方式，在支付和兑换的同时，执行开发的 API 是激活 Block chain 生态体系的捷径。根据这个原因，构建本 Block chain 项目时，须对此进行充分的考虑后，确定构建范围。

4.5.2 Account API

API 是以更安全的方式处理外部需要的会员各种身份证明,可以根据整个平台的安全政策统一使用。通过提出与认证有关的标准,可以建立多种外部生态系统。

4.5.3 Trade API

目前，灵巧网关内部不存在交易内容。仅拥有 NKCL Token 为媒介的品牌 Token 的

交换功能、以及为了 NKCL Token 能在外部进行使用，和外部交易所链接的功能今后，NKCL 生态系统越活跃，各品牌 Token 的使用度就会增加，越拥有独特的魅力，这时候就需要将这部分划分为独立板块进行运行。灵巧网关 (Smart Gateway) 功能增加或在灵巧网关 (Smart Gateway) 附属板块添加交易功能。本 API 将按照 API 的职责执行任务。

4.5.4 CRM API

作为 Customer Service 的 API，今后将总合管理产生的各项事业。实现 Single-Sign On，通过登录 NKCL 平台的分公司或合作企业可进行管理，也可同时管理所有用户。

4.5.5 Exchange API

岁社 NKCL 业务的不断扩大，NKCL Token 的上市交易所也逐渐增加，作为与各交易所直接或间接进行业务时提供的 API，可与交易所进行实时 Token 兑换以及销售和购买。

目前，大部分交易所公开采用 OPEN API，采用访问更为便捷的 python 程序设计语言，数据的传送形式相比 xml，也更加倾向于 json。因此，API 也将计划可以互换的 OPEN API，但仅限于对 Key 发放认证的企业或值得信赖的个人及团体开放。现有交易所的 API 存在安全漏洞，个人也可以通过 SNS 认证获得 Key。

4.6 NKCL APP

这部分是与现有的 Ethereum 生态体系 DAPP 不同的 NKCL 生态体系 DAPP。为了成功推出本项目，需要先构成 e-commerce 的 DAPP，构建的同时，公开制作过程中得到的结果，吸引更多的开发者参与本项目中。公司计划针对合作公司实施降低技术、时间、费用等方面的合作门槛。

4.6.1 Cosmetic DAPP

NKCL 项目将在 Cosmetic 领域实现第一次试验性 DAPP。拥有最多的实用案例，事业领域也非常发达，如果能得到激活，同业也能发展相关产业。NKCL Block chain 的链接还处于基础阶段，未来的涉及领域将不会收到限制。

在 DAPP 可以进行的业务种类也可以保障用户的自由使用权益。但，为了有效限制可以对 Block chain 造成风险的因素，以及会导致 NKCL 出现问题的因素，将计划于 DAPP 链接的 API 加以限制。

4.6.2 Interactions Among NKCL Bio-Blockchain Modules

本平台由多个构成要素组成。他们具有有机联系和可移动设计，并且可以保障各自的独立性，由自身的守护进程构建了独立程序。各板块间的相互作用如下。

4.6.3 NKCL Bio-NET & Smart Gateway

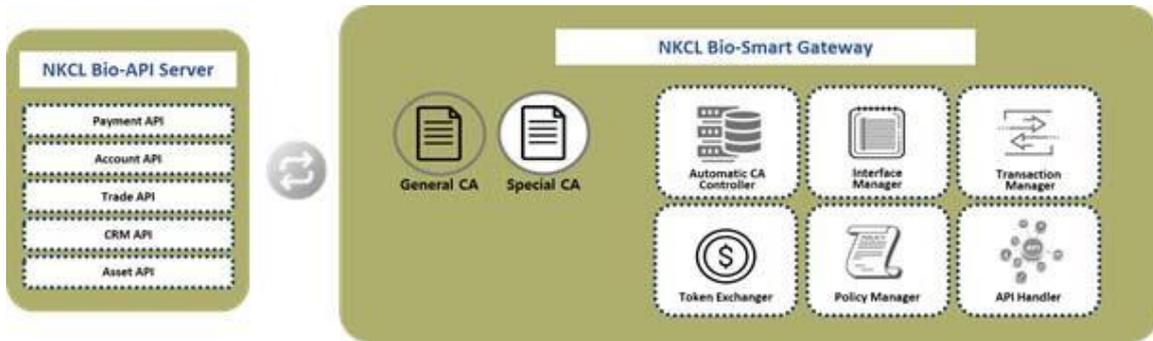
这部分与安全相关的内容比较多，将省略技术性内容的介绍。

4.6.4 API Server & Smart Gateway

API Server 和 Smart Gateway 使用加密协议进行通信。Network Layer 的 Secure Protocol 肯定也会将 Protocol 中涵盖的内容进行加密。这样一来，即使外部协议受到黑客攻击也不会发生泄漏内部数据的危险。

并不是说协议复杂、难以理解就能提高安全性。还有一种方法是,尽量设计出 简洁、可扩展的程序,其余的则使用专门的安全程序。

在这种基础之上，API 服务器主要体现为灵巧网关和解除商业逻辑。另外，隐藏的 API 还有与 NKCL Bio-NET 通信的部分。处于安全考虑，这部分内容将省略。



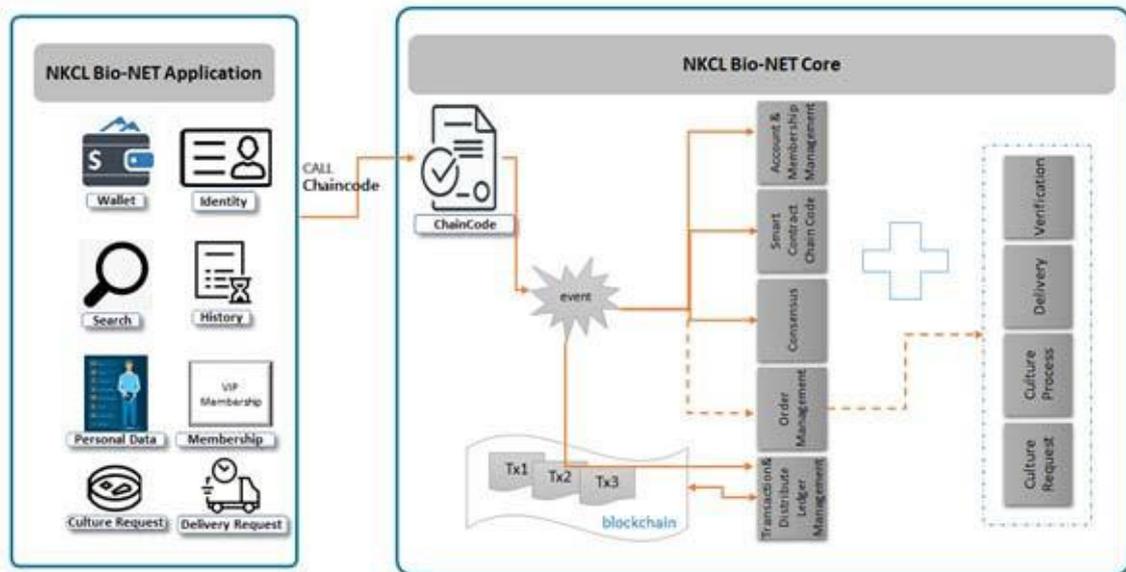
[FIG 4.11 Interaction between NKCL Bio-Smart Gateway & API Server]

4.6.5 Ethereum & Smart Gateway

Ethereum 平台和与灵巧网关链接，意味着陵桥连接将单向配合 Ethereum 平台的协议。虽然与 Ethereum 协议链接也是不错的方法，但现实是 Ethereum 已经走向世界，拥有众使用者，很难再实现开发独立技术工作。

4.6.6 Bio-NET Application & Core

包括管理 Blokc coin 的应用程序、NKCL 平台的商务逻辑以及管理部分的内容可参考下图。处于安全考虑，详细技术内容将省略。



[FIG 4.12 Interaction between NKCL Bio-Application & Core]

4.6.7 NKCL DAPP & API Server

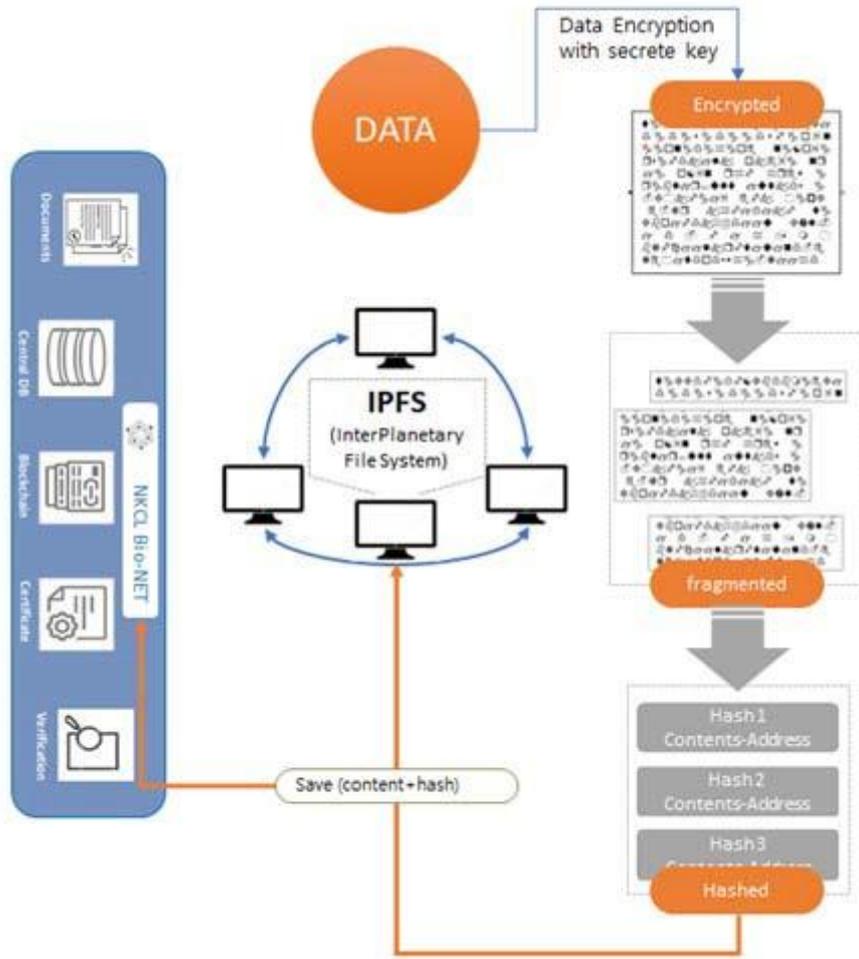
在 NKCL 项目的 Token 生态体系中最重要模块就是 DAPP 和 API 网络。如果只希望拥有简单的 Viewer 功能，相比于加密内部数据，还可以使用简单的 HTTPSecure level 协议，或是提供任何人都可以使用的在 REST API 的基础上添加 encryption 方法。

将企业解决方案转化为 DAPP 时，企业内部持有的标准协议，将被作为定制协议予以使用。

为了打造好的 DAPP 生态体系，初期大部分环境都需要在平台进行对接。未来平台扩大，用户数增加以后，则反过来按照 DAPP 运行。

4.8 IPFS (文件分散保存系统)

进入 NKCL Bio-Blockchain 内部的数据按照基础种类和容量大小进行保存。比规定的容量大小还要小容量的数据进入 NKCL Bio-Blockchain 时，将保存于 NKCL Bio-NET 的基础 Block chain，如果超过限定容量大小时，将不另外设置备份服务器，即使硬盘出现故障，可以复原文件。另外，由于数据分散，还可以进行快速保存和检查。记录在分散系统里的散列值将会重新记录在 NKCL Bio-NET 的 Block chain，在 IPFS 系统出现错误或伪造文件时也可以进行检测和确认。



[FIG 4.13 Using IPFS as a storage for big data]

Token Economy



5. Token Economy

Token economy 通常是指对 Block chain 成员或参与者进行补偿，包括使 Block chain 本身活跃的部分和脱落分散原状的治理领域，利用 Block chain 中使用的 Token，既可以提供各种服务，又意味着可以创造利润的某种生态系统。

5.1 NKCL Token

Token 可分为财物与服务的使用 Token 和证券 Token。其中，证券 Token 由于涉及证券的各国法律制度,资格条件等差异和限制,需要慎重对待,因此暂时例外。NKCL Token 可按照使用目的和方法定义为实用性 Token。

NKCL Token 是指实施最尖端生物技术免疫细胞治疗，使用履历、培养履历、临床 结果等个人健康相关数据及利用 Token 的生态系统,与 Block Chain 结合使用的 Token。

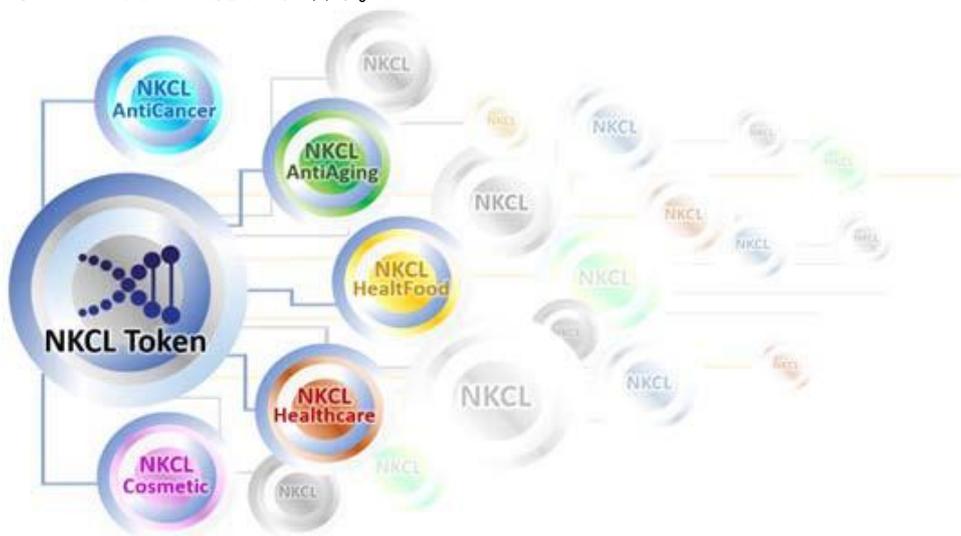
一般而言,各类医疗机构及制药公司可将相关医疗数据应用于远程诊疗，医疗保健，临床实验等方面，为医疗发展作出贡献。在 NKCL Bio-Blockchain 中，用户拥有通过 提供本人健康相关数据，为医疗发展或培养的良性循环结构做出贡献，并由此获得 NKCL Token 的补偿体系。

5.2 品牌 Token (Brand Token)

NKCL Token 可以在合作医院,抗癌中心,抗老化中心,购物中心等多种 NKCL 生态系统中作为共同的交换方式使用。即,通过财物及服务交换方式的"Utility Token"发挥作用。

但是每个项目都有可能需要设置限制目的，即与 NKCL Token 分开使用，所以被称为品牌 Token。品牌 Token 可能存在于各个事业领域,根据需要以及目的，可能会被细分为更详细的领域。

例如，化妆品相关事业中可能有 NKCL-Cosmetic,NKCL-AntiAging 品牌 Token，生物食品事业中则有 NKCL-HealthFood 品牌。NKCL Classic 作为 NKCL 的第一个品牌代币，专门针对 NKCL 免疫细胞施术领域。



[FIG 5.1 NKCL Token & Brand Token]

5.3 Token 生态体系(Token Ecosystem)

Token 生态体系是指根据 Token Economy 而形成的 Token 基础共同生命体。生态体系以成员之间的相互作用为前提，根据相互的影响产生协同效应。以 Token 为中心，具有相互依存的混合体，是持续成产和合作的根本。

Token 生态体系是一个以 Token 为基础构成的组织，Token 分配、补偿和有效地管理体系必不可少，且以行动经济学为基础实行。

可以通过灵巧网关管理顾客和企业主体的评价、补偿和资产等。

通过灵巧网关,不仅是顾客，还有项目主体的评估,补偿,资产等,都可以通过 Token 进行没有中央主体的独立管理。

如下图所示，NKCL 的生态体系(Ecosystem)是以 NKCL Token 为中心，由成为兑换目标的各品牌 Token 和与品牌 Token 链接的 NKCL DAPP 组成。NKCL Token 与品牌 Token 的交换通过 NKCL Bio-Smart Gateway 的内部模块实时处理,而 NKCL DAPP 则通过 API 接口链接。

通过 Ethereum 网实现 NKCL Bio-Smart Gateway 和 NKCL Token 的进款、出款。此外,通过智能合约，各个 Token 的交换、补偿、查询等流程,其结果将保存在 NKCL Bio-NET 的私有链中。

5.3.1 NKCL Classic 是?

NKCL 代币是作为适用于进入 NKCL 平台的基础货币。NKCL Classic 则是只利用于免疫细胞治疗方面的特化性品牌代币。换言之，NKCL 代币作为共同的交换手段，而与 NKCL 代币交换的各事业品牌代币是用于符合不同业务内容的专用代币。NKCL 的第一个品牌代币-NKCL Classic 是专门用于购买 NK 免疫细胞治疗施术利用券的代币。

5.4 Token 补偿(Token Reward)

在 NKCL Bio-Blockchain 上,用户获得补偿的方法多种多样。最简单的方法是使用 NKCL Token 及其品牌 Token，这样可以获得补偿。这就好比我们在商场购物,得到购物补偿积分。同样，利用 NKCL 品牌 Token 等在相应 DAPP 等消费时的消费量或使用频率等多样的指标，给予使用者相应补偿。

另外,使用者在培养和应用 NK 细胞时,可以通过提供有关结果的数据,培养前服用的药物种类或身体状况(运动多少，吃什么食物等)等信息，也可以获得补偿。这个部分将经过个人识别化/非识别分类过程，并保存数据,是否提供信息也将由本人决定。

- ① 使用者使用 Token 或利用 Token 购买物品等行为
- ② 为用户提供 Token 的使用补偿
- ③ 以制定的时间(一周/一个月等)为单位整理用户履历
- ④ 根据 Token 的补偿政策，根据每个期间自动结算。
- ⑤ Token 的补偿政策制定的很简单，便于实施执行

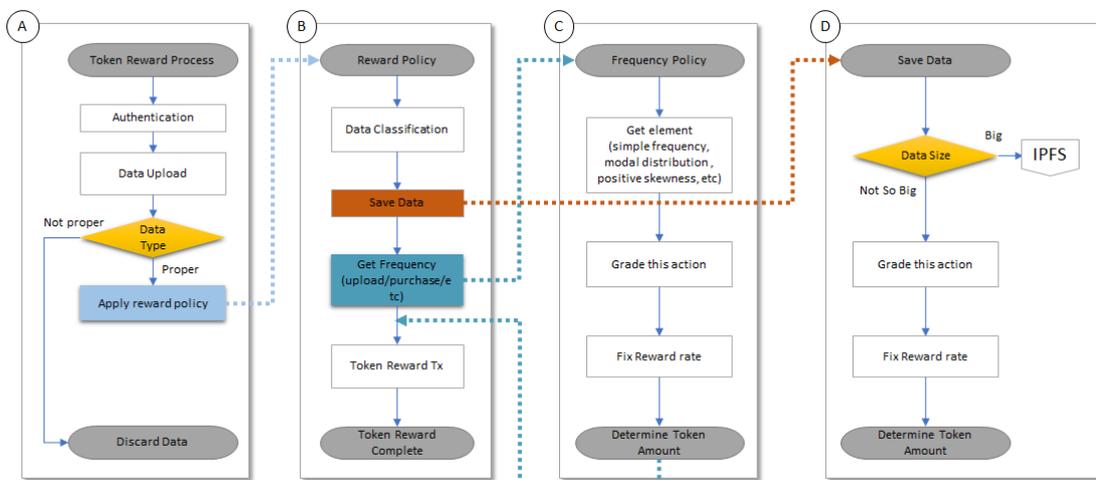
例) 单位期间使用 Cosmetic Brand Token 金额
 1500 NKCL-C → 3% Reward,
 3000 NKCL-C → 7% Reward,
 5000 NKCL-C → 12% Reward

[FIG 5.2.Token Reward Calculation : Using Brand Token and Purchase]

- ① 回收所有用户的上传数据*上传资料的权重按照时间顺序画图
- ② 通过 Graph 的正规化, 进行标准作业
- ③ 个别用户的数据也通过以上过程执行标准化作业
- ④ 个别用户的偏度(skewness),峰值概数(modal),峰度(kurtosis)等适用于用户的补偿政策
- ⑤ 将用户的尺度转换为 Token 数量

$$skewness = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{s^3} \quad kurtosis = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{s^4}$$

[FIG 5.3 Token Reward Calculation : Data Upload]



[FIG 5.4 Token Reward Process]

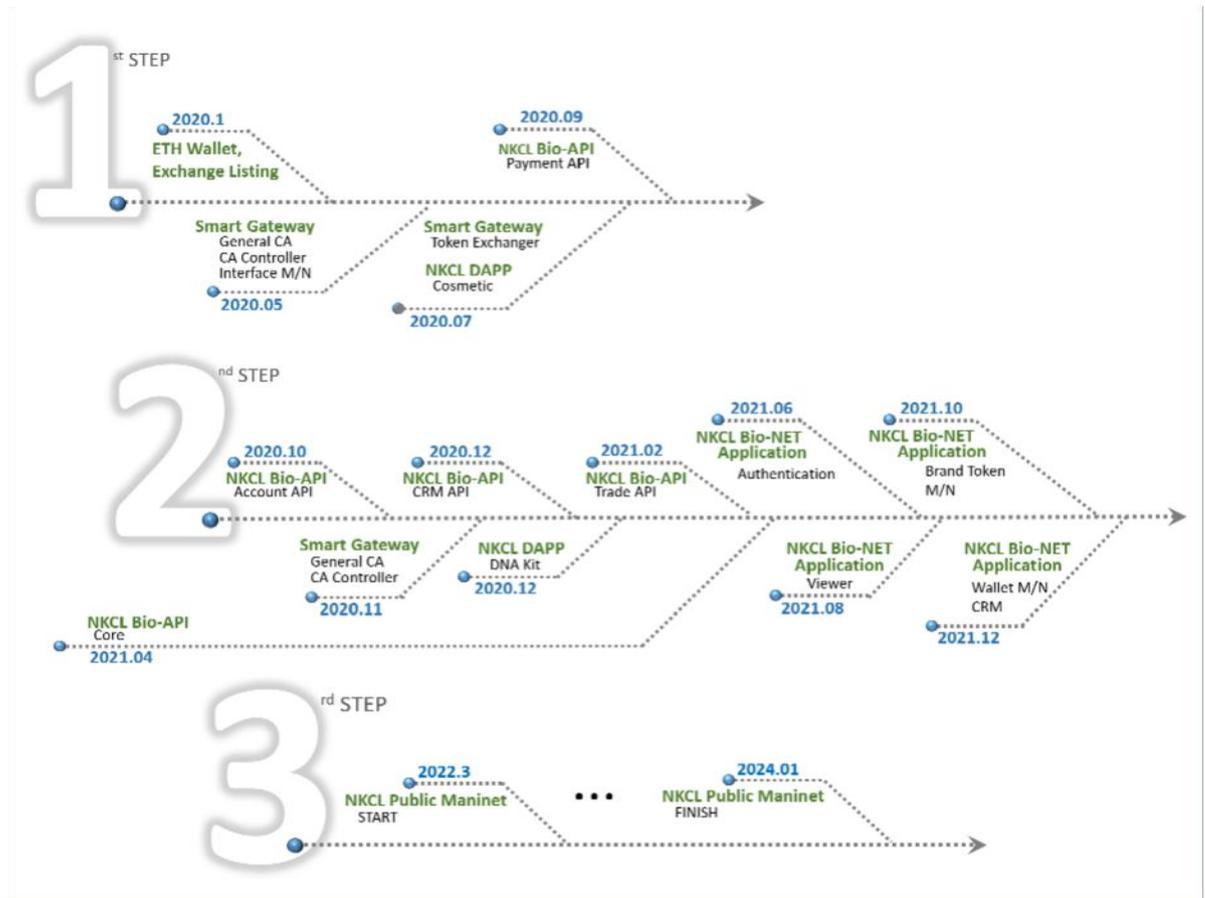
- ① 信息提供者补偿计划。
- ② 信息提供者随着信息的质量或行为频率的提高, 适用不同的补偿政策, 从而提高信息提供者的动机。
- ③ 信息需求者补偿计划 信息需求者往后再 NKCL 平台累积的数据量增多, 质量也得到提高以后, 于是就可以提炼这些数据, 进行加工销售。这个时候, 需要得到信息提供者的同意, 然后向信息需求者收取适当的 Token 作为提供信息的代价, 再将这些信息重新分发给信息提供者。
- ④ Token 使用者补偿计划 Tokeun 使用者(包括品牌 Token)根据 DAPP 或项目中提出的指导方针获得补偿, 补偿的程度根据上面提到的流程进行透明管理后予以支付。

路线图 (RoadMap)



6. 路线图(RoadMap)

6.1 第 1 阶段：构建平台以打造基本生态界



在 1 阶段，主要是构建智能网关的 CA 功能和 Interface Manager，Token Exchanger 拟实现半数位功能，当用来打造生态界的 DAPP 及 Payment API 也构建完毕时，打造基本生态界的准备工作也就结束了。

6.2 第 2 阶段：构建平台以完成个人主网

在第 2 阶段，以超级账本为基础建成对用户基本信息以及与用户相关联的个人信息、健康信息、用户上传信息、交易信息等进行保管和管理的主网。在该阶段，不仅搭载 相关会员资格管理、查询等基本功能，还搭载品牌代币的生成及管理等功能。

在该阶段，带有与区块链相结合的 Business Logic 的 Application 也将一并开发。(单凭区块链本身可实现一切的平台现在尚未问世，故所有金融区块链也要分成业务领域 和区块链领域进行开发)。

6.3 第 3 阶段：构建平台以完成公有主网

第 3 阶段的核心是构建自己的公有主网以取代现行使用的以太坊平台。由于以太坊平台接受全球 90% 以上的人使用的所有代币，所以也可能致交易速度出现问题，在以太坊发生与本项目无关的问题时，其后果也会波及本项目，因此，以后可能招致批评。因此，不排除这样的功能性、使其准备和实施第 3 阶段，实际是否实施应在深思熟虑后做出决定。

法律方面的考虑 及其它事项



7. 法律方面的考虑及其它事项

制作 NKCL 白皮书的目的是使项目的整体业务计划形成文件并进行传播，不用于建议进行特定投资等目的。请注意，NKCL 对于在学习掌握本白皮书内容后发生的损害、债务及其它财务性损害不承担赔偿、补偿及其它责任。

本白皮书的内容不得看作是劝告或诱导从事投资活动。参考者应慎重考虑和研究与加密货币相关的所有风险、ICO 及其它相关业务活动，不向参考对象提供任何担保、不承担任何责任。

Risk Statement

监管部门未研究或批准本白皮书中明示的信息，未根据法律、规章要件或管辖权的规则已采取或将采取此类措施。

白皮书的出版、散布或推广并不意味着管辖权、限制要求事项或规则等相关法规得到了遵守，在相关法规及规则中允许的最大限度内，流通者及其系列公司、各员工或代理人、代币、相关产品及服务对直接性的、结果性的、附带的、特殊或间接性的损害（包括但不限于利润损失、销售损失或其它损害）等所有种类的损害不负有责任。

Terms & Conditions

加密货币的代币不得视作投资，但可能随着时间取得价值。另外，NKCL 实施的解决方案如果在现实社会中得不到积极应用，其价值可能下降。

资金丧失风险:对于办理 ICO 中回收的资金不提供担保。如价值受到损失或丧失，买家没有可应对的个人或公共保险代理人。

失败风险:对于办理 ICO 时收集的资金，NKCL COIN 项目及其后的所有营销活动可能最终失败等在商业上其它企业也可能发生的各种风险同样也适用于本案。量子计算机的开发等技术创新也可能给 NKCL COIN 在内的加密通信带来风险。在此告知，因担保免责或各种原因导致可能无法使用 NKCL COIN 时，其损失由购买代币的当事人自行承担，NKCL 对当事人不承担任何责任。

发行日后，NKCL COIN 将不附带任何明示或暗示性保证发送给购买当事人，以确保不侵犯他人的知识产权。

由于在部分管辖区域不认可暗示性担保例外，因此上述暗示式担保的例外有时将不适用。

附录

A. 专利

细胞治疗剂提高生存率方法(申请号:10-2018-0034464) 利用密度梯度离心的淋巴球舒扩方法(申请号:10-2018-003448)

B. 再生疗法

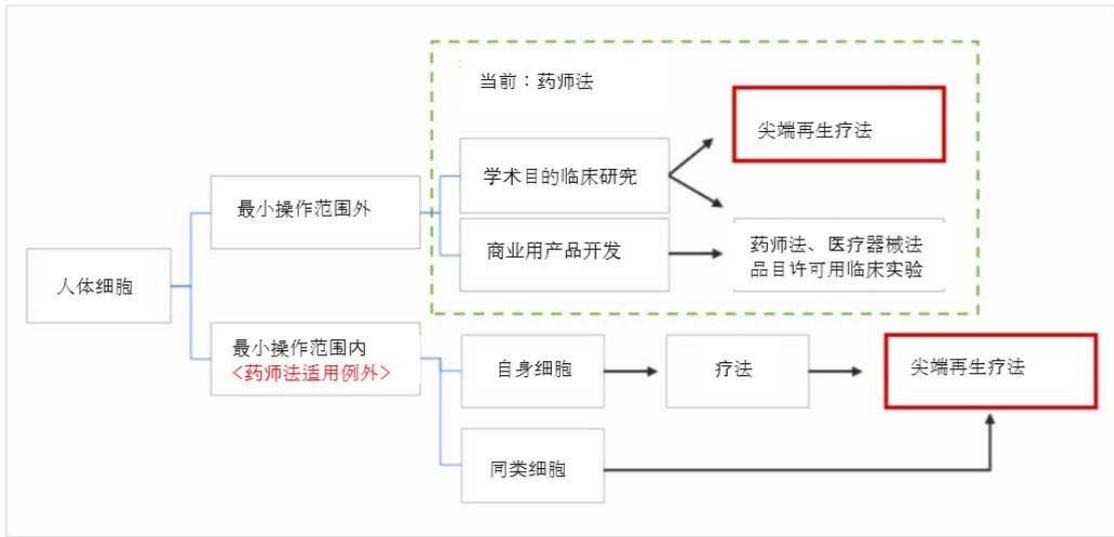
尖端再生医疗是指代替人类的细胞、组织、脏器或使其再生从而恢复其原有功能的医疗技术,包括细胞治疗、基因治疗、组织工学治疗及融复合治疗等。它与传统医药品及医疗器械的区别在于,它是以活的细胞作为主材料,具有复合性作用机制,难以通过动物实验评估其安全性、有效性,与医疗手术有很大的关联性。因此,在审批层面上需要有一套将之与药品及医疗器械区别开的分类体系,欧洲、日本、美国等结合再生医疗的特点给出了新定义,开始制订及适用新的法律制度。

迄今为止,大韩民国的有关尖端再生医疗法规及审批制度尚未完备,但第19届、20届国会不断提出其必要性,2016年2月第19届国会发起了《支持及管理尖端再生疗法案》的提案,但被自动废弃,第20届国会至2016年11月已发起两件尖端再生医疗相关法案提案。在法案被发起提案后,尽管有舆论担心存在着侵害生命权 and 安全性问题、指其是操弄国政特惠法,但2018年上半年大部分媒体以日本的案例及海外远程医疗现实等为根据指出了制订尖端再生医疗相关特别法的必要性。2019年7月17日上午,《尖端再生医疗及尖端生物药品安全及支持法案》(下称尖端再生疗法)获得国会法制司法委员会法案审查第2小委员会通过,主要包括优先审批用以治疗罕见疾病的生物医药品、针对开发商特点分阶段实施事先审查、有效性得到充分证明时实行有条件许可等以扩大治疗机会。

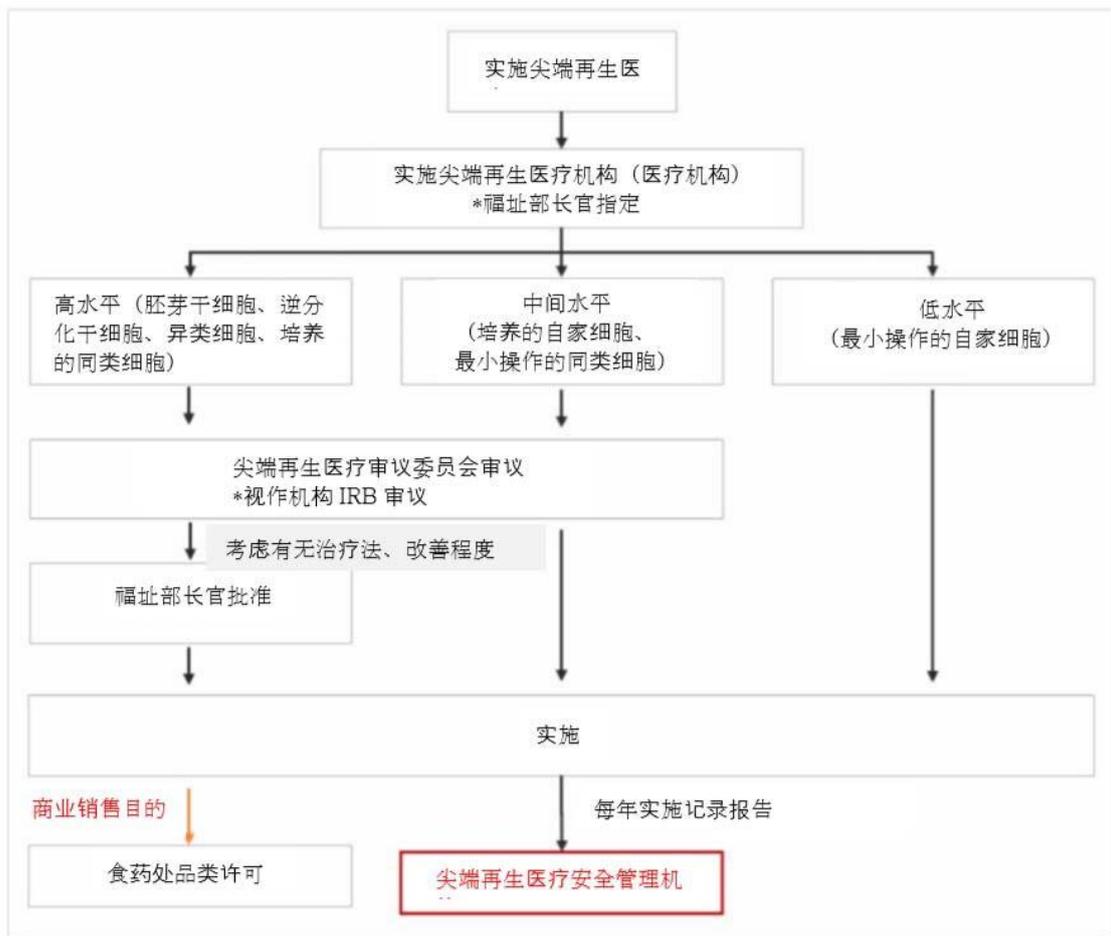
像美国、日本那样单独发起提案以便对在特性上不同于传统合成医药品的生物医药品及再生医疗进行管理的主要内容如下:

如上所述,《尖端再生医疗的支持及安全管理法(草案)》已经历多次修订发起提案,但其主旨迄今一直是向难以治愈的患者提供开发的疗法、为向他们提供机会开打通道。即,它是一种提供再生医疗治疗机会和可在国内接受安全手术的基础,通过临床研究开发治疗剂及复兴有关产业的制度。而且,含有在国家层面上支持作为未来发展动能的再生医疗产业发展的内容,还具有促进再生医疗产品开发和推动细胞培养、制造设施等基础产业的共同发展目的。

尖端再生疗法的适用范围设定为,除现行药师法及医疗器械法等规定的品类许可用临床试验以外的最小操作范围内的再生医疗和最小操作范围以外的学术目的临床研究。如适用尖端再生疗法,将不可以进行商业销售,为了进行商业性销售,就必须适用药师法或医疗器械法。



[尖端再生疗法适用范围]



[尖端再生医疗实施程序]

C. T 细胞的种类

C.1 不接触 T 细胞

不接触 T 细胞(Naive T cell)是一种经过了分化和成熟但尚未在末梢遇到抗原的 T 细胞。在抗原传递细胞上遇到已提出的尚未认知的 MHC:抗原复合体时,通过 T 细胞抗原受容体信号传递过程(T-Cell Receptor signaling pathway)识别 T 细胞,激活变成效果 T 细胞后适应免疫启动。与表面存在细胞粘附分子(cell adhesion molecule)L-选择(CD62L)相反,作为效果 T 细胞的特征 CD25, CD44, CD69 和作为记忆 T 细胞的特征 CD45 等几乎不存在。

C.2 辅助 T 细胞

辅助 T 细胞(Helper T cell, 或 Th cell)是指通过调节效果 T 细胞中其它白血球的分化及活化促进体液性免疫的细胞。因细胞表面拥有 CD4 蛋白质,因而又叫作 CD4T 细胞。辅助 T 细胞根据具体功能又分为 Th1, Th2, Th17, Treg 等。

Th1 细胞通过分泌干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)和肿瘤坏死因子 β (Tumor Necrosis Factor beta, TNF- β)诱导核内体和溶酶体在巨噬细胞内部融合形成体性溶酶体。同时, Th2 细胞分泌多种白细胞介素 (interleukin, IL)使 B 细胞分化成浆细胞。Th17 细胞分泌白细胞介素-17(IL-17)聚集中性白细胞 [2]。又称作 T 细胞的 Treg 细胞通过促进而是抑制免疫反应来维持免疫的恒常性、切断自身免疫反应等。

C.3 细胞毒性 T 细胞

细胞毒性 T 细胞是通过分泌颗粒酶 (granzyme)或穿孔素(perforin)之类的细胞毒性物质、杀死被病毒感染的细胞或肿瘤等的细胞。由于细胞表面含有 CD8 蛋白质,所以又被称作 CD8T 细胞。与辅助 T 细胞相反,它的功能是传导细胞性免疫、清除病毒及癌细胞。

C.4 自然杀伤 T 细胞

自然杀伤 T 细胞是分布比例小于辅助 T 细胞及细胞毒性 T 细胞的效果 T 细胞之一,尽管表面拥有 T 细胞之类的 T 细胞抗原受容体(T cell receptor, TCR),但也拥有象 NK1.1 之类的自然杀伤细胞特异性分子,自然杀伤 T 细胞能分泌 γ 干扰素,白细胞介素-4(IL-4),干扰素-10(IL-10)等来调节免疫反应。

C.5 记忆 T 细胞

记忆 T 细胞是指,识破抗原的 T 细胞经过分化及甄别过程后生存于脏器之间,具有以后在抗原再次入侵时能迅速活化、发挥效果 T 细胞功能这一潜在能力的细胞。不接触 T 细胞遇到抗原后活化的细胞,或效果 T 细胞受白细胞介素-7(IL-7)和白细胞介素-15(IL-15)影响将分化为可长期生存的记忆 T 细胞

参考文献



8. 参考文献(References)

- [1] "Bitcoin: A Peer-to-Peer Electronic Cash System", Satoshi Nakamoto, 2009.
- [2] "Irreversible Transactions", https://en.bitcoin.it/wiki/Irreversible_Transactions, 2017.
- [3] "A Next-Generation Smart Contract and Decentralized Application Platform", Vitalik Buterin, Whitepaper, 2014.
- [4] "Proof of stake versus Proof of work", BitFury Group, Whitepaper, 2015.
- [5] Circ Cardiovasc Qual Outcomes, Blockchain Technology : Application in Health Care, 2017.
- [6] 경희대학교 법학연구소, 정보이동권의 국내 도입방안-EU GDPR의 관련 규정을 중심으로, 2017.
- [7] Deloitte, Blockchain : Opportunities for Health Care, 2016.
- [8] 보건산업진흥원, 헬스케어 산업에서 블록체인 기술의 활용, 2017.
- [9] 한국바이오협회, 한국바이오경제연구센터, 블록체인 기술과 헬스케어 데이터 혁신, 2018.
- [10] 한국바이오협회, 한국바이오경제연구센터, 블록체인 기술과 바이오헬스 산업, 2018.
- [11] 한현욱, 차의과학대학교, 블록체인 기술의 의료분야 활용 현황 및 정책제언, 2018.
- [12] Semantic Scholar, Blockchain ? A New Model for Health Information Exchanges, 2016.
- [13] Hyperledger Fabric, A Blockchai Platform for the Enterprise, 2019.
- [14] Medicalchain White Paper 2.1, 2018.
<https://medicalchain.com/Medicalchain-Whitepaper-EN.pdf>
- [15] Broderson, C., Kalis, B., Leong, C., Mitchell, E., Pupo, E., & Truscott, A. Blockchain: Securing a New Health Interoperability Experience, 2016.
- [16] Culver, K. Blockchain Technologies: A Whitepaper Discussing How the Claims Process Can Be Improved, 2016.
- [17] Eckblaw, A., Azaria, A., Hamalka, J., & Lippman, A. A Case Study for Blockchain in Healthcare: "MedRec" prototype for electronic health records and medical research data [White Paper], 2016.
- [18] Groenfeldt, T. IBM And Hyperledger Launch Enterprise-Ready Blockchain. Forbes, 2017.
- [19] Ivan, D. Moving Toward a Blockchain-based Method for the Secure Storage of Patient Records. 2016.
- [20] Krawiec, R., Housman, D., White, M., Filipova, M., Quarre, F., Barr, D., Nesbitt, A., Fedesova, A., Killmeyer, J., Israel, A., Tsai, L., 2016.
- [21] Blockchain: Opportunities for Health Care. Retrieved from Deloitte, USA. 2016.
- [22] Miliard, M. Blockchain's potential use cases for healthcare: hype or reality? 2017.
- [23] Weiss, M. How Bitcoin's Technology Could Reshape Our Medical Experiences, 2015.
- [24] Williams, R. How Bitcoin's Technology Could Make Supply Chains More Transparent, 2015.
- [25] Nikolay Kulemin, Sergey Popov, and Alexey Gorbachev. The Zenome Project: Whitepaper blockchain-based genomic ecosystem, 2018
- [26] Mark Hahnel. The Genomes.io Lightpaper- Blockchain enabled genome security from the moment it is sequenced, 2018
- [27] Vishal Patel. A framework for secure and decentralized sharing of medical imaging data via blockchain consensus. Health Informatics Journal, 2018.
- [28] M. B. Ravaud. Blockchain technology for improving clinical research quality. Trials, 2017.
- [29] Richard Craib, Geo Bradway, and Xander Dunn. Ambrosus White paper, 2018.
- [30] W. B. Smith. DOKCHAIN: INTELLIGENT AUTOMATION IN HEALTHCARE, 2017.