

지정과제명: BCRI19258

『전남대학교병원 차세대 연구역량강화사업』

사업 계획서

BILE ACID AND GUT (BAG) 사업



전남대학교병원

2019.06.14

BAG 사업단

<사업 지원 신청서>

사업명	BILE ACID AND GUT (BAG)					
사업단명	BAG 사업단					
총사업기간	18개월(2019. 7. ~ 2020. 12.)					
1차년도	2019.7.1 ~ 2019.12.31	신청금액	9,000 천원			
2차년도	2020.1.1 ~ 2020.12.31	신청금액	18,000 천원			
사업단장	소 속	소화기내과				
	직 위	교수	연 락 처			
	성 명	박창환	(전 화) 062-220-6215/(FAX) 062-228-1330			
			(휴대폰) 010-3609-4487			
			(이메일) p1052ccy@hanmail.net			
실무자	성 명		(휴대폰)			
사업개요	<p>고지방식을 포함한 서구화된 생활 식습관으로 인하여 비만과 인슐린 저항성 등과의 관련 질환이 우리나라에서도 발병율과 유병율이 증가하고 있고, 보건 사회적 문제로 대두함. 이와 관련한 소화기 질환의 유병률이 최근 그 경향이 바뀌는 추세임. 이번 사업단에서는 기초 및 임상 여러 연구자들과의 공동연구를 통해 여러 생활 식습관의 변화와 관련한 소화기 질환의 발생과정에 대한 기초 및 임상 연구를 통해 소화기 질환의 예방과 치료에 도움이 되고자 함</p>					
정부 R&D사업 지원계획	정부 R&D 세부 사업	연간 연구비(천원)	총 연구비(천원)			
	교육부 지역대학우수과학자	연간 0.1~0.5				
	중견연구	연평균 2.0 이내	5.0			
<p>본인은 본 『소화기종양 연구사업』 신청서를 제출함에 있어, 지원이 결정될 경우 관련 법령, 특성화전략추진단이 정한 제반 사항 등을 준수하여 성실하게 사업을 추진하여 소정의 사업성과를 거두도록 노력하겠습니다.</p> <p>아울러, 신청서에는 사실과 다른 내용이 포함되지 아니하였으며 만약 허위 사실이나 중대한 오류가 발견될 경우에는 지원금 회수 등 그에 상응하는 불이익을 감수하겠다는 서약합니다.</p> <p style="text-align: center;">2019 년 6 월 14 일</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">작성자(신청자) 박창환</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">BILE ACID AND GUT 사업단</td> <td style="width: 33%; text-align: right;">박창환 (인)</td> </tr> </table> <p>전남대학교병원장 귀하</p>				작성자(신청자) 박창환	BILE ACID AND GUT 사업단	박창환 (인)
작성자(신청자) 박창환	BILE ACID AND GUT 사업단	박창환 (인)				

1. 사업의 필요성 및 역량

1.1 사업분야의 선정배경 및 중요성

1.1.1 선정배경의 타당성

- ✓ 소화기는 구강에서 식도, 위, 소장과 대장, 항문, 간, 담도, 췌장으로 이어지는 기관으로 인체를 구성하는 가장 큰 기관 중 하나이며, 우리나라 건강보험심사평가원에서 우리 국민 5명 중 1명은 소화기 질환을 경험한 것으로 보고하고 있을 만큼 사회경제적으로 매우 중요한 부분을 차지하고 있음
- ✓ 소화기 분야는 내과, 외과 소화기내과, 외과, 병리과, 영상의학과 등의 다학제적 접근이 필수적임

1.1.2 사업분야의 중요성

- ✓ 서구화된 생활 식습관으로 인하여 국내에서 비만과 인슐린 저항성 등과의 관련 질환의 발병율과 유병율이 증가하고 있고, 이와 관련한 소화기 질환의 유병률도 증가하며 그 경향이 바뀌는 추세임
- ✓ 소화기 종양의 중요성

통계청이 발표한 2015년 사망 원인 통계에 따르면 2015년 한국인 사망자 수는 27만 5000명으로 1983년 관측치를 기록하기 시작한 이래 사상 최고 사망 원인 1위는 남, 여 모두에서 암으로 23.9%인 뇌, 심혈관 질환을 합친 후보가 2위 많음. 2016년에 발표된 중앙 암 등록본부 자료에 의하면 2014년에 우리나라에서는 217,057건의 암이 발생, 그 중 발생율 2위가 위암, 3위가 대장암, 6위가 간암으로, 소화기암이 사망률 및 의료비 부담의 주요한 원인임. 이는 인구의 노령화뿐만 아니라 서구식 식습관, 육체활동의 감소, 대사성 질환, 음주와 흡연 등의 생활 습관 변화와도 밀접한 연관이 있다고 생각함. (그림1)

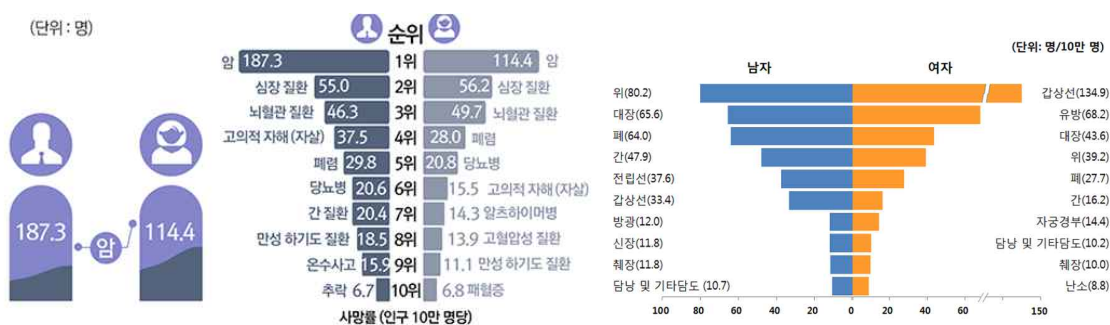


그림 1. 우리나라 사망원인(왼쪽)과 암 빈도 (오른쪽)

- 또한, 암 종류별 치료비용 순위를 살펴보면, 소화기 관련 암 치료비용이 수위를 차지하고 있음 (그림 2).



(그림 2) 암종류별 암 치료 비용 순위

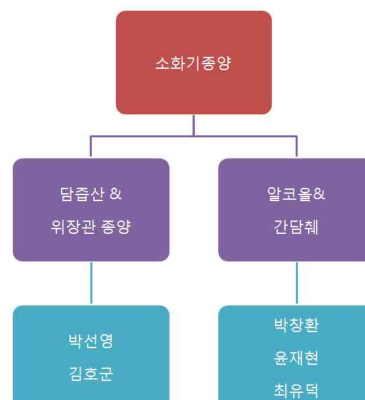
- ✓ 따라서 다양한 위험 요인을 고려한 예방 및 치료에 대한 연구가 절실하며 건강보험 진료비 지출, 소화기 암 관련 유병 및 사망률 감소 유도가 필요한 실정임
- ✓ 본 연구팀은 체계적인 연구개발 전략을 수립함으로써, 기초/임상 의학연구역량의 글로벌 수준 도약 마련과 함께 선진연구결과 기반으로 질환 예방에 도움이 되며, 치료에 있어 도약이 될 수 있는 발판이 되기를 희망함

1.2 사업단의 비전 및 목표

1.2.1 · 비전 및 목표

우리 사업단은 우리나라에서 유병율 및 사망율이 높은 소화기 종양 질환 극복을 위해 병원 및 지역내 우수 연구 인프라를 구축하여 조기 진단 및 병태생리 연구를 하기 위해 국책과제 사업을 유치하고, 환자에게 질병 예방 및 극복 및 보건 의료기술 선진화를 구현할 수 있는 특성화 사업단을 구축하고자 함

- 사업개발 및 개략적 추진체계



1.3 사업단의 구성

1.3.1 · 사업단장의 학문적 역량 및 주요경력

박창환 교수님

사업단장의 권한
- 연구비, 조직운영, 인사, 예산 집행
- 사업단의 효율적인 운영을 위해 사업단장 소속기관의 홈페이지 혹은 e-mail 서버, 사무 공간, 연구실, 기기/장비, 시설, 인력 등을 지원
- 실무기획부를 구성하여 연구기획, 연구평가, 연구자문, 대외협력 등의 사업을 추진하는데 서로 유기적인 역할을 수행할 수 있도록 함
- 기초와 임상과의 유기적인 협동관계를 가지고 공동연구를 수행할 수 있는 역할을 수행하며, 국내 또는 국외 연구 인프라 구축을 주도
- 사업단의 중요 정책결정, 센터의 규정, 직원 규정 등의 법률적인 제도를 마련
- 사업단에서 개발한 연구 성과를 관리, 홍보 및 기술 이전을 추진 할 수 있음

· 사업단 구성 및 역할

<표1-1> 사업단 구성 및 역할

연번	성명	소속	직명	주요역할	비고
1	박창환	소화기내과	교수	사업단장	
2	김충현	외과	조교수	간장 전문의	
3	최유덕	병리과	부교수	대장 및 간장 공동연구자	
5	윤재현	소화기내과	임상진료교수	간장 담당자	
6	박창환	소화기내과	교수	체담도 공동 연구자	
7	조은애	소화기내과	조교수	체담도 공동연구자	

2. 중점사업계획

2.1 연구력 증진

2.1.1 · 학술논문 발표 계획: 본 사업단 참여 교수들은 매년 2편 이상의 SCI(E)급 논문을 발표할 수 있도록 노력 할 것이다.

· 연구실적 증진 계획: 본 사업단 참여 교수들의 연구실적을 증진시키고 자 SCI(E)급 논문이나 특허 출원 및 등록을 발표하였을 경우, 인센티브 지급 과 해외학회 참석 지원을 하여 참여 교수님들의 연구에 대한 집중도를 높일 수 있도록 할 계획이다.

2.1.2 · 연구비 수주계획: 본 사업단은 염증성 장질환의 병태생리에 대한 연구를 수행하면서 과학기술정보통신부 기초연구사업 선도연구센터 기초 의과학 분야 연구 수주를 위해 최선의 노력을 할 예정이다.

· 연구여건 개선 계획: 본 사업단에서는 염증성 장질환의 공동연구를 수행할 수 있도록 연구 여건을 개선 시키고 각 분과의 유기적인 협동관계를 갖도록 노력할 것이다.

2.2 사업비 집행계획

2.2.1 · 사업계획

<표2-1> 사업계획

구 분	사업 내용	세부 내용	사업비(천원)
2019 년도	Bile acid and Intestinal neoplasm	✓ 위암세포와 대장암 세포에서 담즙산에 의한 유전자 발현 및 상피간엽 조절연구	"4,500" (50.0%)
	New animal model of liver cirrhosis and potent anti-fibrotic agent	✓ 간섬유화 동물모델 구축 ✓ 간경화조직에서의 Lipocalin2 (Lcn2), Farsenoid X receptor (FXR), TLR5 receptor 발현정도 분석	"4,500 " (50.0 %)
합 계			" 9,000 " (100%)
구 분	사업 내용	세부 내용	사업비(천원)
2020 년도	Bile acid and intestinal neoplasm	✓ 담즙산 조절 egr-1 조절에 의한 표적 유전자 (EGFR) 조절연구 ✓ egr-1 표적 유전자 (EGFR)에 대한 헬리코박터 파일로리 혹은 대장염증에 대한 영향연구	"9,000" (50.0%)
	New animal model of liver cirrhosis and potent anti-fibrotic agent	표적지향형 항섬유화제 (flagellin)의 치료효과 평가	"9,000" (50.0%)
합 계			" 18,000 " (100%)

2.2.2 · 사업내용

가. Bile acid and Intestinal neoplasm

1) 사업필요성 및 목표

✓ 최근 고지방식 혹은 육류 섭취 증가 등의 생활 식습관의 변화 및 과체중과 비만환자의 증가로 인해 담즙산 배출의 증가 및 장간순환 (enterohepatic circulation)의 변화, 장내세균총 등의 변화, 십이지장에서 위내로의 담즙산 역류 등으로 인하여 담즙산 노출의 증가 혹은 담즙산 조성의 변화 등으로 인하여 장관 내 담즙산 환경이 변화했을 것으로 생각함.

✓ 이러한 환경의 변화로 인하여 담즙산 수산화 (hydroxylation)과 접합 (conjugation) 등의 변화를 초래하여 장관내 염증 조절 및 암화과정에 큰 관여를 할 것으로 생각함

✓ 이런 기전의 규명을 통하여 헬 담즙산 환경 변화에 따른 위암 및 대장암의 발암과정을 밝히고 새 로운 예방법 및 치료법의 기틀을 마련하는데 기여할 수 있리라 생각함.

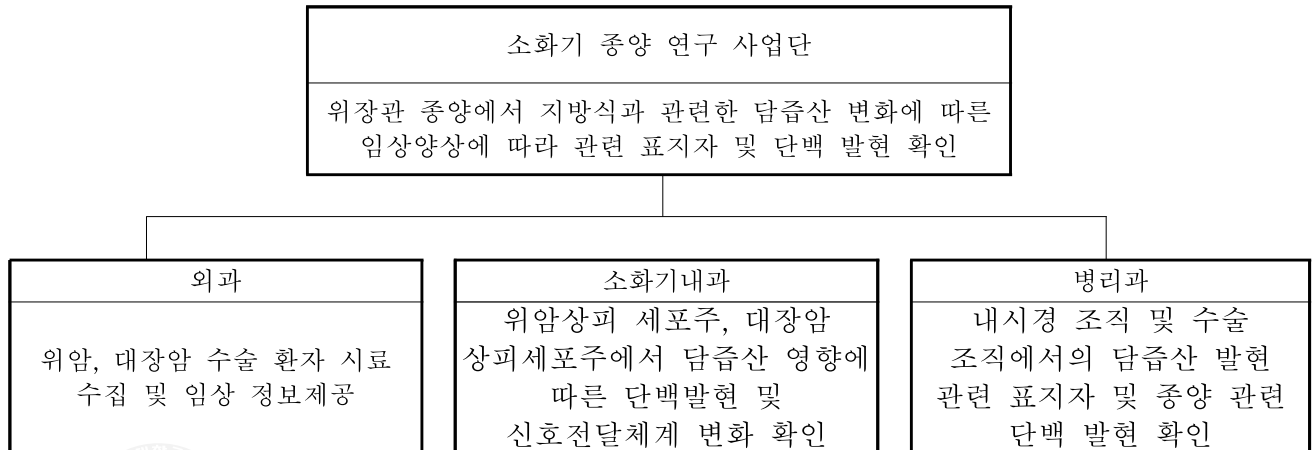
2) 주요 과제 및 추진내용

	연구내용	연구방법
1년차	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 위암세포와 대장암 세포에서 담즙산에 의한 유전자 조절 및 -1조절 연구 ✓ 헬리코박터 파일로리 감염 위상피세포와 LPS 처리된 대장암 상피세포에서 담즙산에 의한 유전자 발현 (egr-1의 조절에 대한 연구) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1차 또는 2차 담즙산을 처리한 위상피세포와 대장암 상피세포에서 EGFR, egr-1 발현을 측정하고 이와 관련한 세포내 신호전달의 변화 및 단백질발현의 차이, EMT에 영향이 있는지 알아본다. ✓ 헬리코박터 파일로리 감염 위상피세포와 LPS 처리된 대장암 상피세포에서 담즙산에 의한 유전자 발현 (EGFR, egr-1)에 차이가 있는지 확인한다.
2년차	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 담즙산 조절 egr-1 조절에 의한 표적 유전자 (EGFR) 조절연구 ✓ egr-1 표적 유전자 (EGFR)에 대한 헬리코박터 파일로리 혹은 대장염증에 대한 영향연구 ✓ 헬리코박터 파일로리 감염 혹은 비감염 환자 조직에서 위조직내 담즙산 농도 및 조성에 따른 egr-1과 EGFR 발현 조절연구 ✓ 대장 종양에서의 egr-1과 EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 담즙산 조절 egr-1 조절에 의한 EGFR 조절에 차이가 있는지 확인한다. ✓ 헬리코박터 파일로리 감염 유무에 따른 담즙산 처리에 따른 egr-1 조절에 의한 EGFR 조절 및 EMT에 차이가 있는지 확인한다 ✓ 환자의 위내 담즙산 농도 및 조성을 확인하고 위 조직에서 egr-1과 EGFR 발현 조절에 차이가 있는지

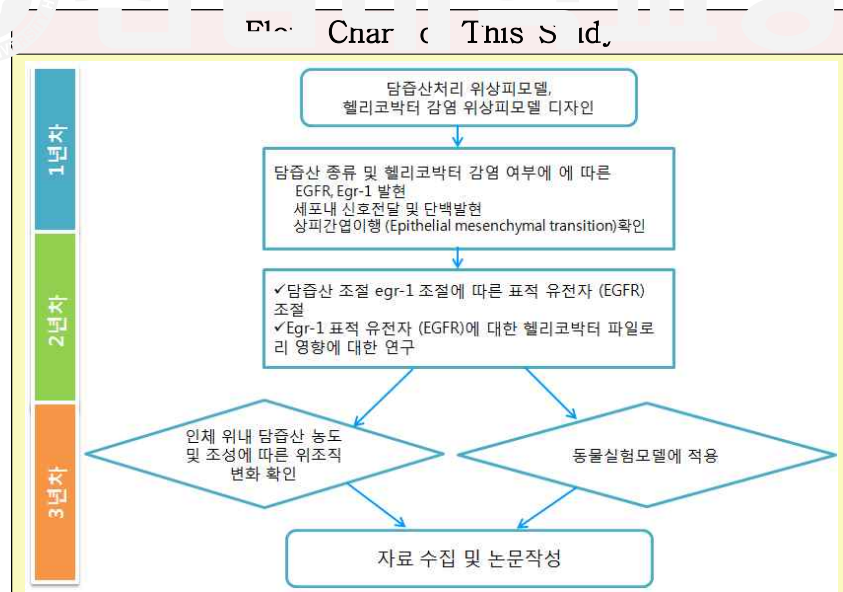
	발현 조절연구	<p>확인한다.</p> <p>✓ 환자의 대장 내 담즙산 농도 및 조성을 확인하고 대장 조직에서 egr-1과 EGFR 발현 조절에 차이가 있는지 확인한다.</p>
--	---------	---

3) 추진 방법











- 구성원간 역할분담



추진 방법 체계



4) 추진 일정

구분	총 연구기간('2019년 ~ '2020년)							
	1년차				2년차			
			3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4
헬리코박터 감염 위염모델에서 TGR5 발현 및 염증관련 조절인자에 대해 조사								
담즙산 종류에 따른 TGR 5 발현의 변화와 이에 따른 염증관련 조절인자 분석								
위암모델에서 TGR 5 발현 및 형태학적 변화에 관한 조사								
동물모델 셋업								
담즙산 종류에 따른 TGR5 발현의 변화와 이와 관련한 새로운 치료 예측 인자 및 치료제 확인								

5) 투자 계획

국가연구비 수주를 위한 다학제 공동연구팀을 통해 연구비 획득을 목표로함

6) 기대 효과

본기연구실의 연구 등으로 인해 과학계 및 의학계 관련 학제간 연구의 변화에 따른 과학기술의 발전에 기여할 것으로 기대되며, 기초 실험에 대한 연구의 풍부한 임상 환자군과 환자 데이터를 이용하여 병리 기전을 이해하는데 높은 기여를 할 수 있을 것으로 생각하고 본원의 연구 지원을 넘어 향후 국가 연구비 수주의 성과로 이어질 수 있을 것으로 기대함

나. New animal model of liver cirrhosis and potent anti-fibrotic agent

- 새로운 간경화 동물모델 구축과 간섬유화 기전 및 담즙산 변화와의 연관성을 파악 및 분석하고 잠재적 항섬유화제의 치료효과 평가

1) 사업필요성 및 목표

기존의 간경화 동물모델에서 사용했던 약물(CCL₄)은 더 이상 사용이 불가능한 상태이며, 이에 따라 새로운 간경화 동물 모델이 필요한 실정임. 이에 새로운 간경화 동물모델을 구축하고 최종적으로 간 조직검사를 통해 간경화 발생을 증명한다. 또한 간경화 및 섬유화도와 관련된 표지자가 현재 없고 간섬유화의 기전 및 이에 따른 표적치료는 아직 이해가 부족한 상태임. 이러한 임상적 필요성에 따라 구축된 간경화 동물모델을 대상으로 표적지향형 항섬유화제를 사용, 치료 전후 발생하는 변화를 간의 변화를 관찰함으로써 “간섬유화의 치료 메커니즘”을 규명하

는 것을 목표로 함. 최종 목표달성을 위한 단계별 연구목표는 아래의 표와 같음.

단계별	연구 목표
1단계	· 간섬유화 동물모델 구축
2단계	· 간경화 조직에서의 Lipocalin2 (Lcn2), Farnesoid X receptor (FXR), TLR5 receptor 발현정도 분석
3단계	· 표적지향형 항섬유화제(flagellin)의 치료효과 평가

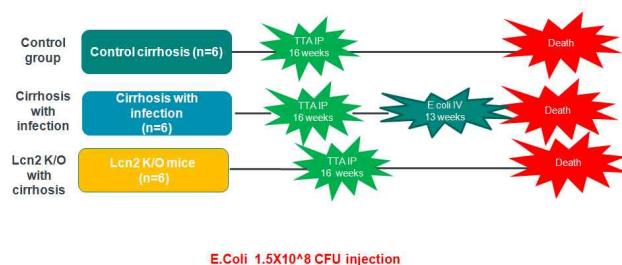
2) 주요 과제 및 추진내용

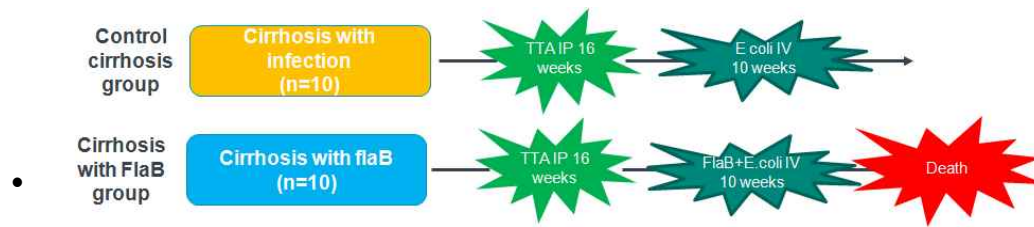
1단계: 간섬유화 동물모델 구축

- C3H/He mouse에게 일주일에 3번 thioacetamide (TAA)를 복강 주사 (0.15 mg/g body weight)하고 동시에 EtOH를 경구 섭취하도록 함
- 20주 후 세 마리의 mice에서 간조직을 적출하여 sirius red staining을 통해 collagen을 정량화, H&E staining을 통해 cell morphology를 관찰, α-smooth muscle actin (SMA) 면역조직화학 염색을 통해 활성화된 hepatic stellate cell (HSC)를 관찰 및 정량화 함

2단계: 간경화 조직에서의 Lipocalin2 (Lcn2), Farnesoid X receptor (FXR), TLR5 receptor 발현정도 분석

- ELISA Kit를 통해 각각 분석
- 간손상에 대한 보호효과가 있어 간섬유화의 정도를 감소시킬 것으로 생각되는 Lcn2와 간손상시 생성이 감소되는 bile acid농도에 따라 체내에서 발현의 정도가 줄어드는 FXR, TLR5의 간내 발현정도를 비교분석
- 간경화가 이루어진 mice에서 ACLF (Acute on chronic liver failure)를 유발하기 위해 추가로 E.Coli를 주입하고, TTA 처리로 간경화가 있는 mice, ACLF가 추가로 유발된 mice, Lcn2 knock out mice에서 간섬유화 정도를 조직검사를 통해 분석.





3단계: 간섬유화 조직에 표적지향형의 항섬유화제 개발

- Flagellin (FlaB)는 anti-fibrotic effect 및 anti-septic effect가 있는 것으로 보고됨. (J Immunology 2014;192(4):1587-1596)
- 간경화 구축된 mice에서 FlaB 투여에 따라 간섬유화도의 변화를 분석.
-

3) 추진 방법

- 구성원간 역할분담

소화기내과 : 간경화 동물모델 구축, 간에서의 Lcn2, FXN, TLR5 발현정도 분석, flagellin 주입

병리과 : 동물모델 간 적출시 섬유화도 분석

4) 추진 일정

- 제 1차와 제 2차 연구단계에 개발한 간섬유화 모델에서 간경화 조직화 모델을 개발하고, 간경화기 구축된 무균에서 간섬유화 및 간염상과 관련된 Lcn2와 담즙산 농도와 관련된 FXN, TLR5의 발현정도를 비교분석한다. 또한 Lcn2의 발현 유무에 따라 간보호 효과에 따른 간섬유화도의 정도도 함께 비교한다.
- 간섬유화가 진행된 부위의 항섬유화제 전·후의 대사물질의 변화를 정성, 정량적으로 평가하고, 나아가 조직학적/면역학적 소견과의 상관성을 바탕으로 항섬유화제 치료 효과와 간의 기능을 생화학적, 세포대사학적 측면에서 규명한다.

5) 투자 계획

- 간섬유화 동물모델의 개발, 표적지향 항섬유화제 개발의 수행을 위하여 동물 관리, 화합물 합성, 데이터의 후처리 작업을 위한 연구 인력들의 인건비가 총 연구비 (직접비) 중 약 36%를 차지할 예정임.
- Mouse 및 간섬유화 유발을 위한 시약, 표적 지향 항섬유화제 합성을 위한 시약 구입 비용이 재료비를 구성하고 있음.
- 기타, 관련 학회에 참석하여 최신 연구 동향을 파악하기 위한 학회 참가비, 논문 발표를 위한 영문 교정비, 통계 처리를 위한 자문료, 분기별 회의비, 데이

터 후처리를 위한 컴퓨터 장비의 부품 업그레이드 비용을 포함함.

6) 기대 효과

- 동물에서 간경화를 유발할 수 있는 효과적인 새로운 모델을 구축함으로써 향후 간경화 동물 모델 실험 시 좋은 모델로 사용될 수 있을 것으로 전망한다. 간 손상시 농도가 상승하며 간을 보호하는 효과를 갖는 것으로 여겨지는 Lipocalin2와 간경화에서 담즙산의 생성이 감소함에 따라 체내에서 발현이 저하되어 microbiota dysbiosis, portal pressure elevation을 야기시키는 것으로 생각되는 Farnesoid X receptor, TLR5를 측정하여 간경화와의 연관성 및 간경화 발생기전 분석에 도움을 줄 것으로 기대한다. 아울러, 항섬유화 효과 및 항패혈 효과를 나타내는 flagellin을 본 모델에 주입함으로써, 간경화 치료제로서의 역할도 발견할 수 있을 것이다.

•

2.2.3 · 2019년도 사업비 투자계획

세부사업명	항목		투 자 계 획(천 원)		세 부 내 역
			연구중심 특성화사업비	구성비(%)	
Biomarkers and GI Cancer	연구 활동비	연구프로그램 개발운영	100만원	11.1	<u>연구프로그램 개발운영</u> 학술논문게재비지원 40만원*2편=80만원 학회참석 지원 경비 해외: 30만원*2인=60만원 국내: 10만원*6인=60만원 <u>경쟁력 강화 프로그램 개발 운영</u> 사업단 홍보물 제작 50만원*2회=100만원 사업단 심포지움 개최 50만원*2회=100만원
		경쟁력 강화 프로그램 개발운영	100만원	11.1	
	인건비		100만원	11.1%	
	연구과제추진비		150만원	16.7%	
	소계		450만원	50.0	
Functional Imaging and GI Disease	연구 활동비	연구프로그램 개발운영	100만원	11.1	<u>인건비</u> 연구교수 및 연구단 관리요원 25만원*8개월=200만원 <u>연구과제추진비</u> 사업단 유지비 20만원*8개월=160만원 사업단 회의비 17.5만원*8개월=140만원
		경쟁력 강화 프로그램 개발운영	100만원	11.1	
	인건비		100만원	11.1	
	연구과제추진비		150만원	16.7	
	소계		450만원	50.0	
합 계			900만원	100	

3. 경쟁력 강화방안

3.1 자체평가

- 3.1.1 · 자체평가계획
- 자체성과지표<표3-1>

사업기간동안 매년 사업단장의 책임 하에 자체 평가를 실시하며, 이를 위해 세부과제 별로 자체평가 지표 (SCI(E)급 논문, 연구비 수주)를 설정 및 점수화하여 평가하고, 만약 현저히 결과가 미흡한 세부과제 분야에 대해 사업단에서 제외하도록 한다. 또한 사업단 전체적으로는 매년 산학연 또는 국내외 협력을 체결하고 대형 사업단을 유치하도록 할 예정이다.

<표3-1> 자체 성과지표

성과지표	기준 년도 (2018년)	연도별 달성목표		성과지표 측정방법	비 고
		2019년	2020년		
학술대회 발표 (구연, 포스터 실적)	5	10	10	학술대회 참석 내용 보고서 작 성	참여 교수별 2 편 이상 발표
신동학수기 SCI(E)급 발표실적	2	4	4	연구비 접수 용 첨부	학술대회 발표 편
사업단 학술회의 개최실적	-	1	1	학술회의 개최 프로 그램 첨부	1년마다 2회 실시
사업단 세부과제별 연구비 수혜현황	-			연구비 신 청 및 수 혜 상황 첨부	정부기관 과제 참여
사업단 홍보	-	2	2	홍보 내용 첨부	

3.2 기타 자구노력

- 3.2.1 · 대형사업 유치계획

본 사업단은 2년간 특성화 프로그램을 통하여 사업단의 내, 외적 실적을 향상시키고, 사업단의 자립화를 위한 국가기반 센터 유치를 위해 연구인력, 연구 환경 및 연구 공간 등의 확충을 위하여 최선의 노력을 할 예정이다.