

1. 연구개발과제의 필요성

1) 알코올성 간질환의 증가와 중증 알코올성 간염의 불량한 예후

알코올은 간질환을 유발하는 가장 중요한 원인 중 하나로, 대한민국은 전세계에서 알코올 소비량이 가장 높은 국가 중 하나이며, 월별 음주율이 지속 증가하는 경향이 관찰됨 (그림1).



그림 1. 국가별 개인당 알코올 소비량과 대한민국 월별 음주율의 연도별 변화^{1,2}

중증 알코올성 간염은 90일 사망률이 20-50%에 달하며 치료 반응률은 60% 미만으로 매우 예후가 좋지 않은 질환임.^{3,4} 불량한 예후가 예상되거나, 치료 반응 확률이 낮을 것으로 예측된다면 조기 간이식을 시행하여 환자 생존을 향상시킬 수 있음.

2) 알코올성 간염과 담즙산과의 상호관계



그림 2. 알코올성 간염과 담즙산 조성, 장내 마이크로바이옴의 상호유기적인 관계

알코올은 담즙산의 정체를 야기하여 간염을 발생시키며⁵, 알코올 섭취에 의해 초래된 장내 마이크로바이옴의 변화는 기저 간염의 악화를 유발함 (그림2).⁶ 또한, 항균 효과와 지질 분해 등의 기능을 갖는 담즙산 불균형은 장내 마이크로바이옴의 변화를 유발하며, 이는 궁극적으로 알코올성 간염의 악화를 초래함.^{6,7}

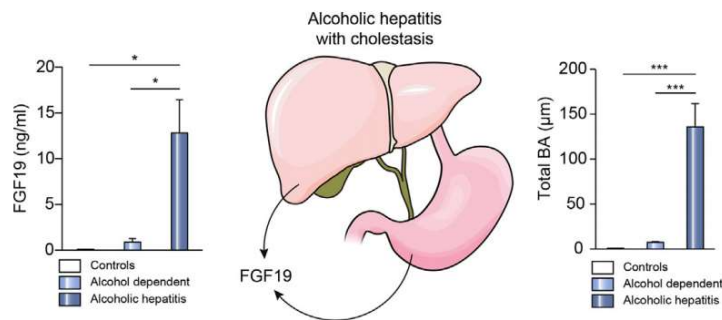


그림 3. 알코올 섭취에 따른 담즙산과 FGF-19의 증가

알코올 간염에서 알코올 섭취 증가에 따라 혈중 담즙산의 농도는 증가하는 경향을 보이며, 담즙산 생성을 억제하는 FGF-19 또한 증가함으로써 체내 담즙산의 과도한 축적을 억제하려는 경향을 보임 (그림3).

담즙산 조성의 변화와 관련하여 담즙산을 생성하는 간세포와 이를 재흡수하고 대사시키는 장세포에서 알코올 섭취시 여러 유전자 (NTCP, CYP7A1, CYP8B1, BSEP, MRP4) 및 단백질 (FXR, FGF-19) 발현에 차이

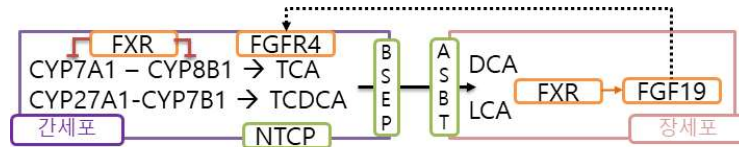


그림 4. 담즙산의 생성, 대사 및 조절에 대한 모식도가 나타내는데 (그림4), 이는 간질환의 중증도에 따라서도 차이가 관찰될 뿐만 아니라 각기 다른 형태의 장내 마이크로바이옴 분포를 보임. 이를 바탕으로, 알코올성 간염의 발생 및 악화에 담즙산 조성과 장내 마이크로바이옴의 변화가 밀접한 작용을 하며 상호유기적인 관계를 갖을 것으로 사료됨.⁸

3) 기존의 알코올성 간염의 예후 및 치료 반응 예측을 위한 바이오마커의 부재

다양한 알코올성 간염의 예후 평가 도구들이 있으나^{9,10,11}, 평가 당시의 급성 상태를 주로 반영하며, 큰 변동성으로 인해 중장기 예후 평가에 어려움이 있음. 또한 스테로이드에 대한 치료 반응을 예측하는 Lille Model은 스테로이드 사용 이후에 평가가 가능하고 이로 인해 이식 시기를 놓치거나 감염증이 발생할 수 있다는 커다란 단점이 있음¹². 따라서, 이러한 단점을 보완하고 알코올성 간염의 병태생리와 밀접한 상호 관계를 갖는 장내 마이크로바이옴 및 담즙산 조성을 분석함으로써, 예후와 치료 반응을 예측하는 바이오마커를 모색하고자 함.

2. 연구개발과제의 목표 및 내용

1) 연구개발과제의 최종 목표

- 중증 알코올성 간염은 매우 불량한 예후를 갖는 질환이나, 예후와 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 바이오마커가 없는 실정으로, 이를 연구 및 개발하여 알코올성 간염 환자 치료에 기여하고자 함.
- 담즙산과 장내 마이크로바이옴은 알코올성 간염의 병태생리에 중추적인 역할을 하며, 간염의 중증도에 따라서 변화하는 경향을 보임. 이에 착안하여 중증 알코올성 간염 환자의 담즙산 조성 및 관련 유전자발현의 차이를 비교 분석하여, 예후와 치료반응을 예측할 수 있는 바이오마커를 확인하고자 함.

2) 연구개발과제의 내용

-알코올 섭취력 (섭취량, 기간, 섭취 습관) 및 체중, 키 등의 기본정보 수집

-기저 간상태를 평가할 수 있는 혈액 검사 (complete blood count, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, albumin, bilirubin, prothrombin time) 및 복부단층촬영 검사 또는 자기공명영상촬영.

③ 간생검을 통한 조직검사 및 탄성도 검사

간생검을 실시하여 조직을 채취하고, H&E stain Masson's trichome, Oil-red O stain 시행하여 관찰. 알코올성 간염 조직학적 중증도 확인. 탄성도검사 통해 기저 섬유화도 평가.

④ 장내 마이크로바이옴 조성 분석

분변 sample을 채취하여 -80℃에 보관하고, 분석은 NGS (next-generation sequencing) 방식으로 16s rRNA를 분석하여 microbiome의 α -diversity, β -diversity, B/F ratio 등의 변화 확인.

⑤ 담즙산 조성, C4, FGF19 및 관련 유전자 분석

채취한 혈청에서 담즙산 (cholic acid (CA), chenodeoxycholic acid (CDCA), deoxycholic acid (DCA), ursodeoxycholic acid (UDCA), lithocholic acid (LCA), glycochenodeoxycholic acid (GCDCA), taurocholic acid (TCA))을 HPLC로 측정하고 fibroblast growth factor 19의 정량을 ELISA 통해 확인.

또한 간조직 생검 조직에서 담즙산 관련 mRNA expression level (CYP7A1, CYP8B1, NTCP, OATP1B1, OATP1B3, FXR, MRP3, MRP4)을 Real-time PCR 통해 측정.

(2) 2차 년도: 중증 알코올성 간염 환자의 전신 스테로이드 요법에 따른 장내 마이크로바이옴, 담즙산 조성의 변화 및 관련 유전자의 차이 분석을 통해 치료 반응 예측 지표 확인

① 전신 스테로이드 투여 시점부터 7일째, 14일째, 28일째, 치료 종료 시점에서의 혈청 담즙산 조성, C4, FGF19 및 관련 유전자를 분석.

② 치료 전 장내 마이크로바이옴, 담즙산의 조성 및 관련 유전자의 차이에 따른 치료 반응 정도를 확인하고, 치료 반응에 따라 이들의 변화를 분석. 이를 통해 치료 반응을 치료 전 또는 치료 중 예측할 수 있는 잠재적 지표를 발굴.

(3) 3차 년도: 중증 알코올성 간염 환자의 예후에 따른 장내 마이크로바이옴, 담즙산 조성 및 관련 유전자의 차이 분석

① 4-8주 간격의 지속적인 추적을 통해 환자의 잔여 간기능 상태 (혈액검사 및 복부단층촬영 또는 자기공명영상촬영 검사) 및 1년째까지의 생존 여부 확인.

② 2년차 연구로부터 1년째, 간생검을 통한 조직검사 및 탄성도 검사 및 장내 마이크로바이옴, 담즙산 조성, C4, FGF19 및 관련 유전자 분석

③ 치료 전 및 1년째 장내 마이크로바이옴, 담즙산의 조성, C4, FGF19 및 관련 유전자의 차이에 따른 중증 알코올성 간염 환자의 단기 (4주-12주), 및 중장기 (0.5-1년) 예후를 비교분석.

④ 이를 바탕으로 중증 알코올성 간염 환자의 단기 및 장기 예후를 예측할 수 있는 잠재적 지표를 발굴하여 특허 출원 및 수집된 연구 자료를 논문 보고.

4. 연구자의 연구 수행역량

□ 본 연구자는 간 질환의 다양한 방면에서 연구하고 그 결과를 보고한 바가 있음 (별첨2). 현재 지역거점병원에서 간 관련 환자를 전담하며, 많은 수의 알코올성 간염 환자를 진료하고 있음. 또한, 본 연구자가 속한 기관은 분자 유전학적 실험 시설이 구비되어 있으며, 담즙산 및 마이크로바이옴 관련 실험을 공동으로 수행하고 있음. Western blotting, gene cloning, transfection, 유세포 분석, 등 분자 메카니즘 연구에 능숙한 기관의 연구자들과의 협업을 통한 연구 수행 능력이 우수함을 입증하기에, 본 연구에 적합하다고 여겨짐.

1) 위내 담즙산 역류에 따른 위액 마이크로바이옴 조성 차이에 대한 선행 연구

3.1.1 위액의 여러 담즙산 농도에 따라 마이크로바이옴 조성이 보임을 확인함

- ✓ 위액의 여러 담즙산의 농도에 따라 화살표 방향으로 마이크로바이옴 조성의 변화가 있고, 담즙산 농도별 세균에서 마이크로바이옴 조성이 차이가 있음을 확인함. (그림 6)

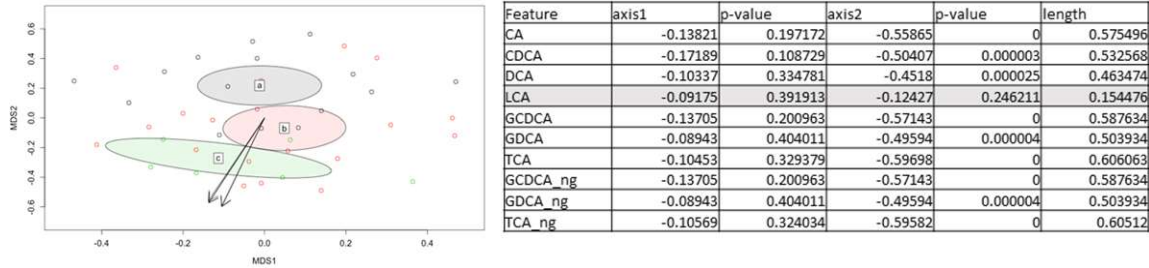


그림 6. 담즙산의 농도에 따른 마이크로바이옴 조성의 변화

2) 위암 전구병변과 조기 위암에서 위내 담즙산 농도의 차이가 있음을 확인한 선행 연구

3.2.1 위암 전구병변 (LGD)와 조기위암 (EGC) 군에서 대조군에 비해 Primary bile acid (conjugated or unconjugated)농도가 높음을 확인함 (그림 7)

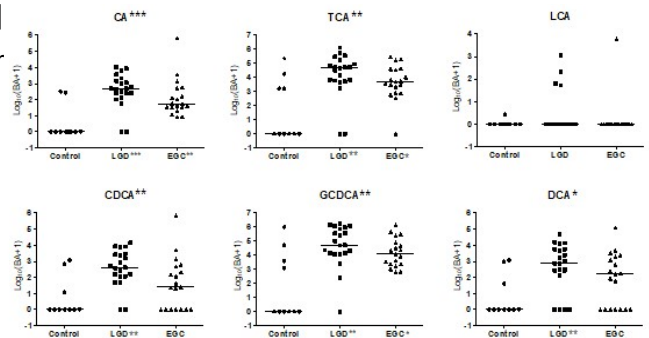


그림 7. 위의 병변에 따른 담즙산의 농도 변화

5. 연구개발과제의 활용방안 및 기대효과

- 1) 연구개발성과의 활용방안: 연구개발과제 수행에 따른 예상되는 연구개발성과와 활용분야 및 활용방안 기술
- 2) 연구개발성과의 기대효과: 연구개발성과의 과학기술적, 경제·산업적, 사회적 측면에서 기대효과·파급효과 기술

1) 연구개발성과의 활용방안

- 중증 알코올성 간염은 매우 불량한 예후를 갖는 질환이나, 이상적인 치료법이 뚜렷하지 않으며, 중장기 예후 및 발병 당시에 치료 반응을 예측할 수 있는 도구가 없음.
- 중증 알코올성 간염의 예후 및 치료 반응을 예측하여 불필요한 스테로이드 사용을 줄이고 간이식을 조기에 고려하는 지표로 활용.

2) 연구개발성과의 기대효과

- 예후에 따른 차이를 분석하여, 장단기 예후를 예측할 수 있는 바이오 마커를 개발하고 더 나아가 알코올성 간염의 잠재적 치료 목표 구명.
- 스테로이드 치료 반응에 따른 차이를 분석하여, 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 바이오 마커를 개발하고 스테로이드 치료 무반응 환자의 새로운 잠재적 치료 목표 구명.

6. 기타

- 본 연구자는 간 질환을 진료하는 의사이자, 동시에 임상 연구자로서 실제 임상에서 수많은 알코올성 간염 환자를 진료하며 느낀 한계점 등에 착안하여 본 연구를 수행하게 되었음. 지역거점병원으로 꾸준한 추적관찰

2023년 03월 21일 16시 48분

☐ 메뉴를릭시 새창(탭)으로 ?

윤재현님 연구책임자 > 권한변경 로그인아웃

연구과제

- 연구계획 변경 신청
- 연구계획 변경 신청 내역
- 출입국내역 목록
- 수행과제 조회

수행과제조회

사업년도	2023	주무부처	-전체-
사업분류	-전체- -전체- -전체- -전체-	과제상태	-전체-
연구유형	-전체-	학문단분류	-전체-
과제번호		연구자등록번호	
과제명		연구책임자명	
연구기관명		연구기관명	
단계/연차	-전체- / -전체-	선정년도	-전체-
신규/계속구분	-전체-	연구기간	- -
과제형태	☒ 전체 ☐ 사업단 ☐ 센터과제 ☐ 단위과제 ☐ 총괄과제 ☐ 세부과제 ☐ 위탁과제 ☐ 공동과제		
제재여부조회	N	검색	

- ▶ NTIS제재 조회는 연구자등록번호와 과학기술인등록번호, 소속기관정보 등이 상이한 관계로 연구책임자와 제재자의 성명, 생년월일, 성별이 같은 경우 제재자로 판별하므로 정확한 제재내용 확인을 통한 검증이 필요합니다.
- ▶ 연구재단 제재목록 조회 시 연구자등록번호를 기준으로 제재내역을 정확하게 조회가능합니다.

· 총 1/1건 100건

NO	사업년도	사업분류	과제형태	단계/연차	신규/계속구분	과제번호	과제명
1	2023	이공분야기초연구사업>기본연구>기	단위과제	1/3	계속	2021R1F1A1061719	▶ 담즙산과 장내 마이.