

21세기 간학의 전망(연구 분야)

한양대학교 의과대학 내과학교실

이 동 후

Perspectives on research fields of hepatology in 21st century

Dong Hoo Lee, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine
Hanyang University, College of Medicine

서 론

새 천년의 새 세기를 맞이하기 앞서 미래에 일어날 현상을 예상해 보는 것은 흥미로운 과제다. 그것은 분명 미래학자들의 몫이지만 과거와 현재의 역사가 없이는 그 누구도 아무런 추측을 할 수 없을 것이다. 의학의 미래도 의학사의 바탕 위에서 만이 어떤 견해를 유추할 수 있을 것이다. 이란바 오진 아닌 5진 즉 문진, 시진, 촉진, 타진, 청진은 오늘날에도 결코 빼놓을 수 없는 환자 진료의 기본 첩경이지만 이와 함께 X-선 촬영상에만 의존하던 불과 30년 전의 시대에 비하면 새로운 영상진단 기법들과 정성 기능 평가가 가능하게 된 요즘 시대는 판이하게 다르다.

중세 이후 과거 200여년 동안 의학의 발달은 두 차례의 세계대전을 거치면서 경이로운 현대 의학을 개척해 왔다. 레오펜후크가 17세기에 처음 발명한 현미경의 발달과 세포학설의 확립, 1880년대의 아메바, 장티푸스, 나균, 결핵균, 말라리아 등 세균과 기생충의 발견과 감염 경로의 규명 및 예방 백신의 개발, 항진제의 발명과 화학요법의 발달, 마취 기술의 발달, 각종 호르몬의 발견과 내분비학의 발달, DNA구조의 해명과 분자 생물학의 전개, 바이러스의 발견과 혈청검사법의 개발, 심전도와 인공 장기 내시경을 위시한 Bio-mechanical engineering의 발달과 미세수술의 개가, 번역학의 발전과 장기 이식 수술의 성공, X선의 발견-초음파-CT-MRI 영상진단의 발달은 현대의학의 10대 업적이다. 이로써 질환의 병원

체를 탐지할 수 있게 되었고, 형태학적 분석과 정성 기능 평가로 질환의 진단 기준을 마련하였으며, 질환의 병리조직 표본에서 역동적 변화를 관별하게 되었으며, 질환별로 근본적인 예방대책을 모색하기에 이르렀다. 마침내 세포 수준에서의 변화 나아가서는 염색체와 분자 수준에서의 변화 양상을 관측할 수 있게 됨으로써 세포병리학, 병태생리학, 분자유전학 내지 분자의학의 신기원을 열었다.

이와 같은 첨단 의학 발달과정은 간질환의 진료와 연구에서도 그대로 적용되었다고 볼 수 있다. 그렇다면 21세기의 간학(hepatology)의 연구에 있어 분자의학이 새 시대를 계속해서 주도하게 될 것임은 분명하다. 아날로그 신호체제를 디지털 신호체제로 바꾼 정보 인프라라는 세포 조직의 실제 동영상은 물론이거니와 분자의 이동 과정의 실제 역동적인 동영상은 생생하게 재현시켜 줄 날을 앞당겨 줄 지도 모른다. 미국 간 재단의 홈 페이지에서 현재 받거나 맡겨나를 전제로 떠있는 간 질환에서의 대체의학과 한약에 관해서도 과학적인 분석 연구결론한 결과들이 그 장점과 폐단을 컴퓨터 모니터를 통해 선명히 구분 지을 것으로 내다 보인다.

간학의 3대 연구 주제 : 바이러스성 간염, 간경변, 간암

천학 비재한 저자에게 주어진 거창한 제목을 접하고 나서 당혹감을 크게 느꼈다. 현재를 알면 미래가 보인다 싶어 1998년 11월 초 미국 시카고에서 개최된 국제 간학회와 제49차 미국 간학회 초록집을 펼쳐 보았다. 색인용으로 적어도 30~40회 이상 언급된 연구 발표 주제를 세

부 분야별로 분석해 보았다.

C형 간염이 909편으로 단연 으뜸을 차지하였고 다음이 간경변 관련 368편, B형 간염 331편, 간암 305편, 간이식 관련 293편, 인터페론 292편, 담도계 169편 순이었다, 그 다음으로는 각종 유전자 관련 122편, 교원질 섬유화 성상세포 121편, 간 손상 과사 104편, 일콜성 간질환 100편, cytokines 97편, Rivavirin 96편, hemochromatosis 91편, 간세포 88편, 급성 간부전 관련 72편, 자가면역성 간질환 관련 70편, TT바이러스 69편, 라미부딘 54편, apoptosis 52편, 간 재생 48편, 간 조직 생검 48편, 지방간 40편, 문맥 고혈압증 39편, G형 간염 39편의 순이었다.

이와 같은 전 세계적 최신 경향에 기초하면 C, B, G, TT 간염 바이러스와 그 치료를 주제로 한 것이 1694편으로 간학 연구의 관심은 대부분 바이러스성 간염과 관련된 분자생물학적 연구와 치료책 수립에 집중되고 있음을 알 수 있다. 간경변, 간암 역시 바이러스성 간염의 만성 경과에서도 볼 수 있는 것이기에 간학 연구의 최대 주제는 만성 바이러스성 간염이다. 3대 연구 주제는 만성 바이러스성 간염, 이에 따른 간경변, 간암이고 파생된 세부 주제로 간세포 손상과apoptosis, 염증과 섬유화, 간 재생 성장 조절이 3대 병태 생리학적 연구 주제라 볼 수 있다(Figure 1~3 참조). 치료의학적 측면에서는 간이식, 항바이러스요법, bioartificial liver등이 3대 연구 주제로 대두되어 있다.

미국 간학회지 최신호에는 연구제목의 분류를 다음과 같이 하고 있어 앞서 언급한 간학의 연구 주제의 중심과 상반되지 않음을 알 수 있다.

Hepatology 1999;30(1):1-346

Biliary tract
Chronic liver disease
Groth regulation and Cancer
Inflammation, cytokines, and fibrosis
Liver cell injury and apoptosis
Metabolism, Transport and Genetic disease
Viral hepatitis

한국인 사망률 분석에서 인구 10만명당 남성 간암과 만성 간 질환이 각각32.6명과 44.6명으로 일본의 25.0명과 18.4명, 미국의 2.5명과 13.2명, 프랑스의 5.9명과 14.1

명에 비해 월등히 높다는 점에서도 간염, 간경변 및 간암의 연구가 간학에서의 최대 연구 주제가 되어야 함은 더욱 설실해 진다.

분자의학적 연구 주제

간학의 연구도 근본적인 기초 연구, 기초적 해석 연구(translational research), 임상 연구로 구분 지을 수 있다. 그러나 오늘날 대부분의 연구 발표들은 분자의학 수준에서 다뤄지고 있다. 심지어는 역학 조사마저도 분자의학적 표지자를 평가 지표로 삼는다. 이러한 모든 연구는 궁극적으로 치료책의 확립과 예방대책의 수립, 그리고 그 평가를 목표로 한 것임은 두 말할 나위가 없다. 저자는 지난 20여년간 다단계 간암발생 병인론을 추구 해오면서 의과학 특히 분자의학적 연구 발전 속도를 따라오는데 급급해왔다. 그 근간은 기시, 촉진, 진행, 성장, 전이의 다단계에 걸친 역동적 변화 과정이다. 급성 간염 - 만성 간염 간경변 - 간세포암종의 연결 고리에는 실로 수많은 분자의학적 변화들이 너 많은 과학적 해석을 기다리고 있다. 각 단계별로 암유전자들과 암억제유전자들의 변이에 의한 질적인 변화와 양적인 변화를 수반한 역동적 변화는 성장인자와 그 수용체의 변화, 염색체 유전자의 변화도 동반한다. 대서사시나 교향악의 여러 악장들의 역동적 변화들보다 더욱 요묘한 변화를 아직은 모두 명확히 이해할 수 없다. 지구 탐사 위성 사진을 해독 하듯 100만분의 1지도를 들여 다 보듯 간 세포 하나 안에서 일어나는 세포핵과 기타 세포 구성원들 나아가 염색체들의 사건들을 일일이 규명하고 이웃 세포들과의 관계, 세포 사망이나 수복 생존이나 재생 증식이나의 기로는 어떤 연유로 어긋나는지를 암호 해독하듯

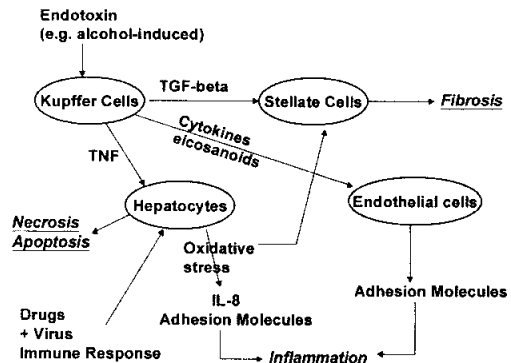


Figure 1. Interplay of cells and mediators in liver injury.

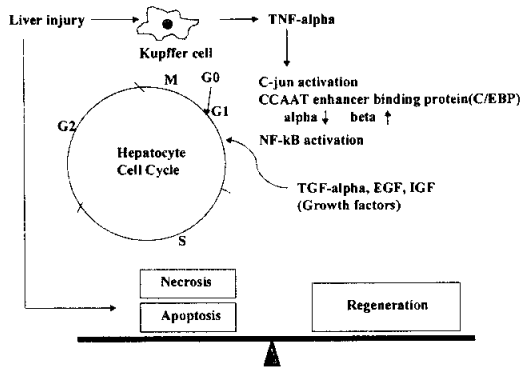


Figure 2. Regeneration of liver cells in response of liver injury

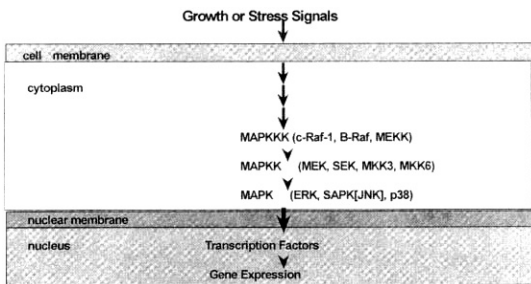


Figure 4. Signal transduction activated transcription (STAT)

이해를 도와줄 것으로 기대된다. 밀리미터의 세계에서 마이크로미터 내지 나노미터의 극미세한 세계에 이르기까지의 변화는 21세기에든 계속 추구 될 것이다. 바로 이 분자의학적 측면에서 이미 상당히 알려진 세부 연구 주제는 다음과 같은 것들이다.

간세포 손상 및 수복 (Figure 1 & 2)

nitric oxide

free radical

cytokines

fibrogenesis (Figure 1)

transcriptional factors / nuclear factor B (Figure 2)

cell cycle control (Figure 2)

apoptosis / necrosis (Figure 1 & 3)

수용체

신호 전달체계(Figure 4)

성장인자와 성장 억제인자

oncogenes

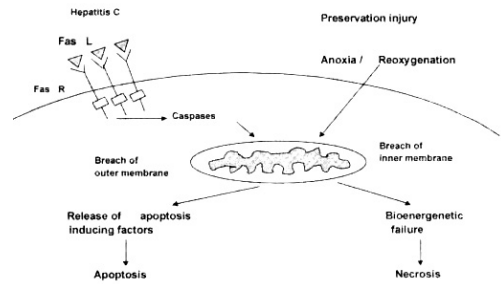


Figure 3. Apoptosis and necrosis pathways in hepatocytes

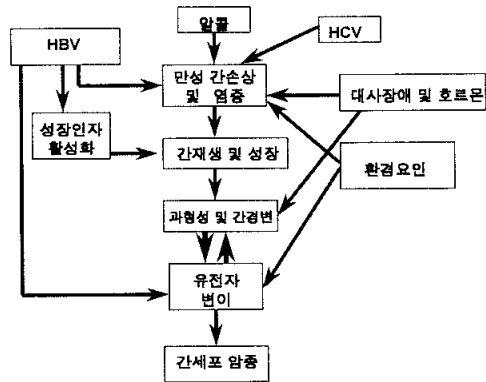


Figure 5. Multistage hepatocarcinogenesis.

tumor suppressor genes

carcinogenesis (Figure 5)

angiogenesis and inhibitors

transporters

TIMP, MMP

anti-sense oligonucleotides

Molecular targeting in therapeutic strategies

hepatocyte stem cell

HCV vaccine

전망과 결론

신호전달체계에 관한 이해 증진은 마침내 분자 표적 (molecular targeting) 치료법의 개발을 가져올 가능성이 높다(Table 1 & 2). Apoptosis 과정에 관한 정보들은 결국 노화의 방지, 암발생의 차단, 간세포 소멸의 조절을 적절히 유지할 수 있는 수단을 찾으도록 해 줄 것이다. Angiostatin, endostatin 등의 혈관생성 억제제들의 개발과 응용은 간암의 성장을 차단하고, 그 전이와 재발을

Table 1. Therapeutic possibilities(I)

<input type="checkbox"/> CSAID(cytokine-suppressive anti-inflammatory drugs): inhibit protein kinase p38 activated by IL-1 and TNF
<input type="checkbox"/> Tyrophostins : protein tyrosine kinase inhibitor : atherosclerotic plaque reducer
<input type="checkbox"/> Farnesylation inhibitors : antiproliferative activity

Table 2. Therapeutic possibilities(II)

<input type="checkbox"/> Pyridinyl-imidazole (PD-98059) : analogue of cAMP inhibit ras-raf interaction
<input type="checkbox"/> Tuscarol : potentiates immune responses in T-cells by activating MEK-ERK signaling : phase I/II clinical trial in chronic HBV hepatitis, AIDS, and malignant melanoma

막아주도록 발전할 것이다. B형 간염바이러스와 숙주 간세포 유전자들과 관계도 소상히 규명되고 새로운 치료제도 개발될 것으로 기대된다. C형 간염 백신 개발을 위한 부단한 연구노력의 성공은 만성간염과 간경변의 발병 빈도를 낮춰줄 수 있게 될 뿐만 아니라 간암 발생의 빈도를 현저히 줄여나갈 것이다. Hepatocyte stem cell의 확립은 간부전의 치료에 이용될 가능성이 높고 인공간(bioartificial liver support)의 발달은 전격성 간염의 치료와 간이식술의 성공률을 높여나갈 것이다. 한약제들의 효능과 폐단은 극명하게 제시될 것이다(Table 3). 간섬유화를 차단할 약제의 개발도 가속화될 것이다. Anti-sense oligonucleotide 유전자 요법은 바이러스질환의 치료와 간암의 치료에도 활용될 가능성이 높다고 전망

Table 3. Herbal products that can lead to hepatic injury

Herbal Product	Source	Active Ingredient	Ostensible effect	Hepatic injury
Confrey	<i>Symphytum</i> Sp. Supplement	Pyrrolizidine alkaloids	Nutritional	VOD
Gordolobo herbal tea	<i>Senecio</i> Sp.	Pyrrolizidine alkaloids	Health aid	VOD
Mate tea	<i>Ilex</i>	Pyrrolizidine	Health aid	VOD
Chinese herb preparations				
Medicinal tea "tu-san-chi"	<i>Compositae</i> Sp.	? Pyrrolizidine	Medicinal	VOD
"Chinese herbs"			Medicinal	Hepatitis
Jin Bu huan	<i>Lycopodium serratum</i>	Levotetrahydro-palmitine	Anodyne, hypnotic	"Hepatitis" Microvesicular steatosis
Germander	<i>Teucrium chamaedrys</i>	Teucrine	Weight loss	Necrosis Zone 3 Chronic hepatitis Cirrhosis
Chaparral leaf	<i>Larria tridanta</i> ; <i>Larria divariatae</i> (Creosote bush, Greasewood)	Nordihydroguaiaretic acid	Medicinal	Necrosis Zone 3
Chaparral, valerian root And skullcap			"Hepatitis"	
Mistletoe (plus other herbs)			Health aid	Chronic hepatitis
Margosa oil	<i>Azadirachta indica</i>	Azadiractin Nimbin Nimbiol	Health aid Remedy for minor ailments	Microvesicular steatosis
Pennyroyal oil	<i>Labiatae</i> Sp.	Pulegone Isopulegone	Abortifacient, also medicinal	Necrosis zone 3 Microvesicular steatosis

된다. 간세포 기저세포막과 모세담세관에서의 organic anion transporting polypeptides OATP1, OATP2 등의 transporter 유전자들에 대한 연구 발전은 담즙 정체를 규명하고 그 치료책을 제공할 것으로 믿어진다. 염색체 손상에 대한 복구 수리도 가능할 날이 올지도 모른다. 새 천년의 새 세기에는 간학 연구에 있어 분자의학적 전개와 발전을 거듭하면서 간질환의 병인과 병태생리의 규명 나아가 치료와 예방대책 수립에 획기적인 전기를 마련해 줄 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Gross A, Jockel J, Wei MC, Korsmeyer SJ: *Enforced dimerization of BAX results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis*. *EMBO J* 17:3878-3885, 1998
- Zamami N, Hirsch T, Dallaporta B, Petit PX, Kroemer G: *Mitochondrial implication in accidental and programmed cell death : Apoptosis and necrosis*. *J Bioenergetics Biomembranes* 29:185-193, 1997
- Lemasters JJ: *Mitochondrial permeability transition : From biochemical curiosity to pathophysiological mechanism*. *Gastroenterology* 115:783-786, 1998
- Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis. *Science* 281:2027-2031, 1998
- Green DR, Reed JC: *Mitochondria and apoptosis*. *Science* 281:1309-1312, 1998
- Galle PR: *Apoptosis in liver disease*. *J Hepatol* 27:405-412, 1997
- Salvesen GS, Dixit VM: *Caspases : intracellular signaling by proteolysis*. *Cell* 91:443-446, 1997
- Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD: *The release of cytochrome c from mitochondria : a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis*. *Science* 275:1132-1136, 1997
- Muller M, Strand S, Hug H, Heinemann EM, Walczak H, Hoffmann WJ, Stremmel W, Krammer PH, Galle PR: *Drug-induced apoptosis in hepatoma cells is mediated by the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system and involves activation of wild-type p53*. *J Clin Invest* 99:403-413, 1997
- Majewski M, Neiborowska-Skorska M, Salomoni P, Slupianek A, Reiss K, Trotta R, Calabretta B, Skorski T: *Activation of mitochondrial Raf-1 is involved in the antiapoptotic effects of Akt*. *Cancer Res* 59:2815-2819, 1999
- Trapani JA, Jans DA, Jans PJ, Smyth MJ, Browne KA, Sutton VR: *Efficient nuclear targeting of granzyme B and the nuclear consequences of apoptosis induced by granzyme B and perforin are caspase dependent, but cell death is caspase-independent*. *J Biol Chem* 273:27934-27938, 1998
- Clemens MJ, Trayner I, Menaya J: *The role of protein kinase C isoenzymes in the regulation of cell proliferation and differentiation*. *J Cell Sci* 103:881-887, 1992
- Marshall CJ: *Specificity of receptor tyrosine kinase signaling : transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation*. *Cell* 80:179-185, 1995
- Kyriakis JM, Banerjee P, Nikolakaki E, Dai T, Rubie EA, Ahmad MF, Avruch J, Woodgett JR: *The stress-activated protein kinase subfamily of c-Jun kinases*. *Nature* 369:156-160, 1994
- HeH, Wang X, Gorospe M, Holbrook NJ, Trush MA: *Porbolic acid-induced mononuclear cell differentiation is blocked by the mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitor PD98059*. *Cell Growth Differ* 10:307-315, 1999
- Spector DL, Goldman RD, Leinwand LA: *Cells : A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Plainview NY 1-2136, 1998
- Casemann WH: *Experimental treatment of hepatitis C using synthetic nucleic acids*. *Virus Res* 47:111, 1997
- Sun HC, Tang ZY, Li XM, Zhou YN, Sun BR, Ma ZC: *Microvessel density of hepatocellular carcinoma : its relationship with prognosis*. *J Cancer Res Clin Oncol* 125:419-426, 1999
- Xia JL, Yang BH, Tang ZY, Sun FX, Xue Q, Gao DM: *Inhibitory effect of the angiogenesis inhibitor TNP-470 on tumor growth and metastasis in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma*. *J Cancer Res Clin Oncol* 123:383-387, 1997
- Bu W, Tang ZY, Sun FX, Ye SL, Liu KD, Xue Q, Chen J, Gao DM: *Effects of matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 on liver cancer growth and metastasis in a patient-like orthotopic model LCI-D20*. *Hepato-Gastroenterol* 45:1056-1061, 1998
- Perez-Ruiz M, Ros J, Morales-Ruiz M, Navasa M, Colmenero J, Ruiz Del Arbol L, Cejudo P, Claria J, Rivera F, Arroyo V, Rodes J, Jimenez W: *Vascular endothelial growth factor production in peritoneal macrophage of cirrhotic patients : Regulation by cytokines and bacterial lipopolysaccharide*. *Hepatology* 29:1057-1063, 1999
- Sumanovski LT, Battagay E, Stumm M, Van der Kooij M, Sieber C: *Increased angiogenesis in portal hypertensive rats : Role of nitric oxide*. *Hepatology*

29:1044-1049, 1999

- 23) Bock CT, Kubicka S, Manns MP, Trautwein C: *Two control elements in the hepatitis B virus S-promoter are important for full promoter activity mediated by CCAAT-binding factor. Hepatology 29:1236-1247, 1999*
- 24) Barraud L, Guerret S, Chevallier M, Borel C, Jamard C, Trepo C, Wild CP, Cova L: *Enhanced duck*

hepatitis B virus gene expression following aflatoxin B1 exposure. Hepatology 29:1317-1323, 1999

- 25) Zimonjic DB, Keck CL, Thorgeirsson SS, Popescu NC: *Novel recurrent genetic imbalances in human hepatocellular carcinoma cell lines identified by comparative genomic hybridization. Hepatology 29:1208-1214, 1999*
-