

# 성인병 질환 치료를 위한 기반연구

A Fundamental Research on  
Treatments for Chronic Diseases

연구기관  
한국과학기술연구원

과학기술처

이 페이지는

여백입니다

# 제 출 문

과학기술처 장관 귀하

이 보고서를 “성인병 질환 치료를 위한 기반연구” 과제의 연차 보고서로 제출합니다.

1995년 7월 31일

주관연구기관명 : 한국과학기술연구원

총괄연구책임자 : 전성균 (의과학연구센터 책임연구원)

제 1 세부과제책임자 : 정서영 (의과학연구센터 책임연구원)

연구원 : 김상정 (의과학연구센터 공중보건의)

양현중 (의과학연구소 공중보건과)  
홍경만 (의과학연구소 공중보건과)  
정준용 (의과학연구소 위축연구원)  
박용수 (한양대학교)

제 2 세부과제책임자 : 유근영 (서울대학교 부교수)

연구원 : 송용상 (서울대학교 임상강사)

김동현 (서울대학교 전공의)

신명희 (서울대학교 전공의)

배종면 (서울대학교 전공의)

이형기 (서울대학교 전공의)

윤은보 (서울대학교 석사과정)

강기철 (서울대학교 석사과정)

이종진 (서울대학교 위축연구원)

김재숙 (서울대학교 위축연구원)

제 3 세부과제책임자 : 김명석 (서울대학교 교수)

연구원 : 박종완 (서울대학교 전임강사)

전양숙 (서울대학교 연구원)

김영훈 (서울대학교 조교)

이미중 (서울대학교 연구원)

김칭미 (서울대학교 연구원보)

제 4 세부과제책임자 : 신동천 (연세대학교 조교수)

연구원 : 유동한 (원자력연구소 선임연구원)

김종만 (연세대학교 박사과정)

박성은 (연세대학교 박사과정)

양지연 (연세대학교 연구원)

제 5 세부과제책임자 : 전세일 (연세대학교 재활병원장)

연구원 : 이명호 (연세대학교 교수)

백광세 (연세대학교 교수)

박경아 (연세대학교 교수)

오희철 (연세대학교 부교수)

김동구 (연세대학교 부교수)

임중우 (연세대학교 조교수)

이종은 (연세대학교 전임강사)

김유철 (연세대학교 전임강사)

김 철 (연세대학교 연구강사)

송주원 (연세대학교 연구강사)

조상현 (연세대학교 전공의)

장성구 (연세대학교 전공의)

이응남 (연세대학교 전공의)

위탁연구기관명 : 서울대학교

위탁연구책임자 : 조보연

위탁연구기관명 : 연세대학교

위탁연구책임자 : 안용호

위탁연구기관명 : 계명대학교

위탁연구책임자 : 최병길

위탁연구기관명 : 울산대학교

위탁연구책임자 : 성경제  
위탁연구기관명 : 한양대학교  
위탁연구책임자 : 이민호  
위탁연구기관명 : 인제대학교  
위탁연구책임자 : 김영기  
위탁연구기관명 : 울산대학교  
위탁연구책임자 : 이명중  
위탁연구기관명 : 충북대학교  
위탁연구책임자 : 엄기선  
위탁연구기관명 : 서울대학교  
위탁연구책임자 : 이명묵  
위탁연구기관명 : 서울대학교  
위탁연구책임자 : 엄응의  
위탁연구기관명 : 경희대학교  
위탁연구책임자 : 김성수  
위탁연구기관명 : 홍익대학교  
위탁연구책임자 : 이진희  
위탁연구기관명 : 서울대학교  
위탁연구책임자 : 고창순  
위탁연구기관명 : 연세대학교  
위탁연구책임자 : 김동윤  
위탁연구기관명 : KAIST  
위탁연구책임자 : 이용희

위탁연구기관명 : 서강대학교

위탁연구책임자 : 이태수

위탁연구기관명 : 한림대학교

위탁연구책임자 : 이용찬

위탁연구기관명 : 원광대학교

위탁연구책임자 : 박병림

위탁연구기관명 : 경북대학교

위탁연구책임자 : 손건영

위탁연구기관명 : 동아대학교

위탁연구책임자 : 김리석



# 요 약 문

## I. 제 목

성인병 질환 치료를 위한 기반연구

## II. 연구의 목적 및 중요성

### 가. 목적

본 연구의 목적은 생명과학적 접근을 통하여 인간 생명현상과 질병현상의 규명을 도모하며, 성인병의 예방, 치료, 재활을 통한 질병 예방과 건강 증진을 모색하고, 연구성과의 제품화, 산업화를 통한 경제적 고부가가치를 창출하고자 한다.

### 나. 중요성

- 성인병이란 우리나라 및 외국의 사망율의 원인으로 가장 중요한 심혈관계 및 뇌혈관계 질환의 원인이 되는 만성질환들을 총칭한 것으로
- 흔히 다양한 원인에 기인한 질환들의 모임으로, 질병의 경과가 길다는 특성을 갖고 있고
- 실제 중요한 질병으로 고혈압, 당뇨병, 골다공증, 비만, 고지혈증등의 내분비계 대사 질환과 노화에 따르는 노인성 질환과 심장질환, 신경계 질환 및 환경성 재해 질환이 이에 속하며
- 이러한 질환들은 생활습관이나, 체형, 식습관의 변화등과 인구구조의 노령화와 흡연 및 각종 환경성 재해요인의 증가, 육체적 활동의 감소등과 밀접한 관계를 갖고 있어 점차 증가되는 추세이고
- 조기에 진단하여 적절한 치료와 생활습관 변화를 위한 교육과 만성화에 따른 재활등 인체기능 회복을 위한 적절한 관리기술등의 개발로 사망율과 유병율을

감소시킬 수 있는 것으로 알려지고 있다.

- 따라서 앞으로 국민들의 건강수준의 향상을 위해서는 성인병 질환 분야의 조기진단 및 질병관리기술의 개발을 기본적인 계획아래 체계적, 단계적으로 추진해 나가야 할 것으로 생각된다.

최근 우리나라의 질병발생 양상을 보면 과거와 달리 감염성 질환에 의한 사망률이 뚜렷이 감소되는 반면에 비감염성 질환인 만성병(성인병)에 의한 사망률이 증가되고 있다. 이러한 만성질환 유병율의 증가는 선진국뿐 아니라 최근 개발도상국들의 공통된 의료 문제로 인식되고 있다. 그러므로 뇌혈관질환과 관상동맥 질환의 원인이 되는 죽상경화증의 병인론 및 이의 위험인자로 알려진 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 및 비만 그리고 이들 질환에 공통된 고인슐린증의 전국민적 관리방안이 강구되어 왔다. 이러한 의미에서 성인병 질환의 근본 병태생리와 질병모델 연구를 통하여 진단, 치료 및 관리를 추구하는 본 과제는 보건의료 측면에서 뿐만 아니라 경제사회적인 측면에서도 매우 중요하다고 하겠다.

### Ⅲ. 연구의 내용 및 범위

국내 성인병 관련 분야의 협동연구의 활성화 및 과제도출 및 규정을 내용으로 하고 1차년도에 수행된 연구의 내용 및 범위는 다음과 같다.

#### 1. 만성내분비 대사질환 치료기술 개발

- ① 당뇨병의 가족연구를 통한 발병 표지자의 개발
- ② 저분극 자극에 의한 세포막  $C_m$ 의 변화의 추적

- ③ 유전자 기법에 의한 갑상선 자가항체 측정법 개발 및 임상적 응용
- ④ Streptozptocin으로 유발시킨 당뇨병 백서에서 GLU2 gene의 promotor 부위의 돌연변이 확인 및 잠복성 당뇨병의 조기진단
- ⑤ 탐식세포 주행저지인자 (MIF)의 신경내분비계 활성화 기전연구
- ⑥ 정상각질 형성세포에 대한 신경 펩타이드의 역할 규명

## 2. 환경성 및 노인성 퇴행변화 질환 치료기술 개발 연구

- ① 한국인 여성 자궁경부암 위험요인의 역학적 연구
- ② 아황산 가스 피폭이 백서 후각에 미치는 영향 연구
- ③ 만성 간질환 치료약제의 약물평가
- ④ 허혈성 뇌졸중의 병인에서 cytokine의 역할
- ⑤ 한국인 조충의 유전자형 연구

## 3. 허혈성 심부전의 발병기전에 대한 연구

- ① 허혈-재관류 손상의 발생기전 연구
- ② 심근경색후 심부전증의 동물모델 확립
- ③ 심근허혈시 나타나는 K-이온통로의 특성 및 부정맥에 대한 K-통로 조절인자의 효과 연구
- ④ 정상 및 비정상 심장리듬의 발생과 조절 연구
- ⑤ 혈장분획기용 분리막의 개발

## 4. 의료정보 및 의료영상 기술개발 연구

- ① 대기중 발암성 독성물질에 대한 위험성 확인 정보기술 및 건강위해성 평가 기

## 술 개발

- ② 골다공증 및 각종 골질환의 생체 역학적 해석을 위한 균질화 기법을 이용한 수치해석적 모델개발
- ③ Digital Fluoroscopy용 영상처리 및 관리 시스템 개발
- ④ 초음파를 이용한 관절진단 장치 개발
- ⑤ 성인병 질환자의 정보 통신망을 통한 관리체계 제시

## 5. 인체기능회복을 위한 치료기술 개발

- ① 침술의 전기자장학적 영향 연구
- ② 흥분성 아미노산 수용체의 길항제가 청성뇌간 유발반응검사(ABR)에 미치는 영향
- ③ 저작기능 회복을 위한 임플란트의 개발
- ④ 일측전정기관 손상후 자세조절기능의 회복에 관한 신경 가소성의 연구
- ⑤ 섬유증 질환의 발생 기전 및 치료법의 연구
- ⑥ 만성 호흡부전치료의 기반기술 개발

## IV. 연구 결과 및 활용에 대한 건의

### 1. 만성내분비 대사질환 진단 및 치료법 연구

인슐린 의존성 당뇨병의 가족 연구를 통하여 유전적 감수성 인자를 도출하였고 면역학적 발병 표지자를 GAD 항체 측정법을 이용하여 개발중에 있다. human wild type 및 mutant TSHR cDNA를 transfection 시킨 CHO세포주를 확립하였

으며 백서에 streptozotocin 투여로 당뇨병을 일으킨후 GLUT2 promoter 부위에 돌연변이가 일어났는지 확인중에 있다. 정상각질형성 세포에 대한 substance P(SP)영향이 TGF- $\alpha$  mRNA발현에 있음을 관찰하였고 human MIF를 baculovirus expression system에서 양산하였다.

## 2. 환경 및 노인성 퇴행변화 질환 치료기술 개발

자궁경부암 발생에 관한 역학적 연구 결과에 의하면 이성간에 전파가능성이 있는 감염원, 특히 HPV-11, HPV-18, 혹은 HSV-11등에 관한 실험역학적 연구가 보완되어야 한다고 사료되며 만성간질환 치료약제의 약물평가를 위한 객관적 검사모델 개발에 관해 연구가 수행되었고 아황산가스 피폭이 백서 후각에 미치는 영향의 연구 결과는 인체에 대해서도 원용할 수 있음을 보여주었다. 허혈성 뇌졸중 환자에서 cytokine의 역할을 연구하여 possible therapeutic trial의 근거를 마련하였다.

## 3. 허혈성 심부전의 발병기전에 대한 연구

흰쥐에서 허혈-재관류 손상모델을 구축하여 항산화효서의 투여가 이러한 손상을 어느정도 방지함을 관찰하였고 심근경색후 심부전증을 관찰하기 위한 동물모델을 확립하였으며 심근허혈시 세포내의 redox state가 K-통로를 조절함이 밝혀지고 있어 이에 관하여 집중적으로 추구할 계획이다. 심장리듬의 발생과 조절 연구에서는 토끼의 동방결절에서 delayed rectifier K 전류를 기록하고 동방결절 K-이온통로의 생물학적 성상을 규명하였다.

## 4. 의료정보 및 의료영상 기술 개발연구

대기중 발암성 독성물질에 대한 정성적 위해성 평가 (qualitative risk

assessment) 기술 개발에서는 이에 대한 정보를 온라인 검색망과 data-base를 통하여 이용할 수 있는 방법을 제시하였고 그 방법을 통해 위험성 확인 (hazard identification)을 하였고 정성적 위해성 평가 (quantitative risk assessment) 로써 대기중 발암성 다환방향족유기오염물질 (polycyclic organic matter) 의 환경노출 평가 및 용량-반응 평가를 통하여 위해도를 결정하였다. 골다공증 및 각종 골질환의 생체 역학적 해석을 위한 균질화기법을 이용한 수치해석적 모델개발 연구에서는 골미세조직의 생체역학적 해석에 필요한 균질화기법의 알고리즘을 개발하였고 2차원 및 3차원 균질화기법 프로그램을 작성하였다. Digital Fluoroscopy용 영상처리 및 관리 시스템 개발 연구에서는 아날로그 영상신호를 분리하여 디지털화할 수 있는 디지털 영상 획득기에 대한 하드웨어 제작과 제어 프로그램 개발이 완료되었다. 초음파를 이용한 관절진단 장치 개발 연구에서는 event energy spectrum의 새로운 분석방법을 도입하여 음향방출의 에너지 분포를 분석함으로써 음향방출의 발생기구와의 연관성을 쉽게 찾아낼 수 있었다. 성인병 질환자의 정보 통신망을 통한 관리체계 제시를 위해 전산체계의 기술적 동향 및 미국, 일본, 유럽등 각국의 추진 현황을 알아보고 국내의 추진계획과 문제점을 파악하였다. 또한 통신망을 통한 백병원 및 경희의료원에서의 실용사례를 분석하고 갑상선 질환을 중심으로 통신망에서의 구현모델 구상안을 작성하였다.

##### 5. 인체기능회복을 위한 치료기술 개발

침술의 전기자장학적 영향 연구에서는 인체의 전기자장학적 신호를 측정하는 기기를 개발중에 있으며 기기가 완성된 후 정상인에 적용시켜 경혈점과 다른 부위와의 전기자장학적 차이점을 세밀하게 분석하여 자침 후 변화를 측정할 계획이다. 일측 전정기관 손상후 자세조절기능의 회복에 관한 신경가소성의 연구에서는 전정

기관 기능손상시 회복기전에 관해 알아보기위해 전정기능 손상후 자발안진 및 회전자극에 의한 안구운동의 회복과정을 측정하였으며, 전정신경핵에서 전기생리학적 측정 및 면역조직학적 변화를 측정하였고 전정안구반사의 회복에 전기자극에 효과가 있음을 보여주었다. 만성호흡부전 치료 기반기술 개발에서는 만성호흡부전 치료용 산소농축기를 개발하기위하여 산소농축기술을 확보하기로 하였다. 제오라이트라고 불리는 molecular sieve 소재와 전기에너지 만을 이용하여 공기중의 질소를 흡착 분리함이 기술의 핵심이므로 제오라이트 3종을 선정하여 기초 물성측정 실험, 흡착등온실험을 행하였으며 흡착탑제작 및 설계모델을 개발중에 있다. 저작기능 회복을 위한 임프란트의 개발에선는 사용하기 간편하고 생체역학적으로 우수한 임프란트의 형태를 얻기위하여 문헌조사를 통해 3가지 모델을 선정하였고 이들이 매식되었을 때의 stress분산에 대한 FEM분석중에 있으며 동물실험중 pull out test, shear force test, compression test를 진행중에 있다.



# Summary

## I. Title

A Fundamental Research on Treatments for Chronic Disease

## II. Purpose and Significance of the Study

### (1) Purpose

The purpose of this research is to understand phenomena of human life and disease through life scientific approach, to improve public health by preventing and curing chronic diseases, and to create economical benefit by industrialization of research product

### (2) Significance

Chronic diseases include cardiovascular and cerebrovascular diseases which is the most important cause of mortality, cause of which is various and duration of which is long. Examples of chronic diseases are hypertension, osteoporosis, diabetes melitus, obesity, endocrino-metabolic disorder, geriatric disease, cardiac disorder, neurologic disease, environmental disaster. The possibility of chronic disease is increasing due to change in living pattern, increase in life span, and increase in environmental hazard. Therefore early diagnosis and systemic management of chronic disease is very important to decrease mortality and prevalence. We carried out studies to understand basic pathophysiology of chronic diseases via developing animal model and in vitro model.

### III. Content and Scope of the Study

#### 1. Studies on development for the treatment of chronic endocrinologic-metabolic diseases

- ① To develop prediagnostic IDDM marker through study of family pedigree
- ② Developments and clinical applications of assay of thyroid autoantibody using recombinant DNA technology
- ③ Mutational analysis of the GLUT2 gene promoter region in streptozotocin-induced diabetic rats and its application to early diagnosis of diabetes mellitus
- ④ The role of macrophage migration inhibitory factor on the activation mechanism of immuno-neuro-endocrine system
- ⑤ The role of neuropeptides about the normal human keratinocytes

#### 2. Development of therapeutic technology on environmental disorders and senile degenerative illnesses

- ① A hospital-based case-control study to investigate the risk factors of uterine cervical cancer in Korea
- ② Development of objective test model to evaluate efficacy of drugs on chronic liver disease
- ③ Study the effect of H<sub>2</sub>S on olfactory epithelium in mouse
- ④ Study the role of cytokines on incidence of ischemia

### 3. Study on the pathophysiologic mechanisms of ischemic cardiac dysfunction

- ① Investigation of mechanisms of ischemia-reperfusion injury
- ② Establishment of an in vivo model of post-infarction cardiac insufficiency
- ③ To elucidate the role of  $K_{ATP}$  channel and characterize of the channel in ischemic hearts
- ④ Development of a separating membrane used in the plasma fractionator

### 4. Development for medical information and imagination technique

- ① Development for information system of hazard identification and health risk assessment of toxic air pollutants
- ② Development fo numerical models of bone microstructures using homogenization technique for the analysis fo biomechanical aspects of various bone diseases
- ③ Development of an image processing and management system for a digital fluoroscopy
- ④ Development of the equipment for diagnosis of the joint using acoustics
- ⑤ Development of the patient management system for the chronic diseases through the network information system

### 5. Development of rehabilitation methods

- ① Bioelectromagnetic evaluation of human response to acupuncture
- ② Development of oxygen concentration technology for COPD patients

- ③ A study on the implant geometry
- ④ Neural plasticity for recovery of postural disturbance following unilateral labyrinthectomy
- ⑤ A study on the mechanisms and management of fibrotic diseases
- ⑥ A study on the effect of amino acid receptor antagonist on auditory brain response

#### IV. Results and Discussion

##### 1. Studies on development for the treatment of chronic endocrinologic-metabolic diseases

We isolated putative predeposited genetic factor through pedigree analysis and are developing methods to search immunological marker using anti-GAD antibody. CHO cell line expressing human wild type and mutant TSHR has been established. We also analyzed GLUT2 promoter in mouse developing diabetes followed by administration of streptozotocin. It was observed that substance P help TGF- $\alpha$  mRNA expression in human keratinocyte. Human MIF was highly expressed in baculovirus expression system.

##### 2. Development of therapeutic technology on environmental disorders and senile degenerative illnesses

A hospital-based survey on the risk factors of uterine cervical cancer in Korea suggested that futher investigation on HPV-11, HPV-18, or HSV-11

infection should be carried out. Thallium-201 test per rectum(Shunt Index) and ICG-Rmax have been used for evaluation of portosystemic shunt and functional reserve of the liver. Shunt index was well correlated with 1/ICG-Rmax. ICG-R15, however, was not correlated with both ICG-Rmax and shunt index. Results from the study on the effect of H<sub>2</sub>S on olfactory epithelium in mouse could be applied to human study. Data from investigation the role of cytokine on neuronal death following ischemia suggest that the EGF or possibly, other growth factor may modulate the influx of intracellular calcium via modulating the glutamate receptors in astrocytes.

### 3. Study on the pathophysiologic mechanisms of ischemic cardiac dysfunction

Oxygen free radical proved to be an important toxic mediator of ischemia-reperfusion injury, and the injury was markedly attenuated by the administration of radical-scavenging enzymes. We established an animal model of post-infarction cardiac insufficiency and observed changes in the troponin isoform expression during its development. In cardiac ischemia, the action potential and outward currents were changed by activated K<sub>ATP</sub> channels. ATP and endogenous oxidants containing SH groups were involved in the regulation of these channels. We confirmed the existence of the Ca<sup>2+</sup> current, the delayed rectifier K<sup>+</sup> current, and the hyperpolarization-activated inward current in the sinoatrial node. The delayed rectifier current was influenced by Ca<sup>2+</sup> ion concentration. We manufactured melt spinning apparatus for the production of hollow fiber membranes and established the appropriate conditions and

procedures for the production.

#### 4. Development for medical information and imagination technique

Effective searching method using inter-net and database for hazard identification were evaluated. Also the study of homogenization technique for the stress analyses of bone microstructure was carried out. Two- and three-dimensional programs based on it were developed, and sample problems were solved. We designed the proto-type of the one-monitor display system for the digital Fluoroscopy which is good for a general purposed digital imaging system. Study to develop the equipment of the vibration arthrography has been carried out. We conclude that the available frequency range is about 1kHz and the sensor having a high degree of efficiency is a condenser microphone or piezoelectric accelerometer. We developed a preliminary version of patient management software using the Microsoft's ACCESS software which is named as 'KPMS (Korean Patient Management System) of the thyroidism'.

#### 5. Development of rehabilitation methods

Multiple channels of electroacupunctogram(EAG) is under development to record the difference of action potentials between two points on human body. Oxygen concentration technology using the molecular sieve zeolite was carried out to be used for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We also performed research to develop the implant which has superior stress distribution and primary stability to others by using Instron test and finite

element method. The mechanisms and processes of vestibular compensation in order to investigate the methods for facilitating vestibular compensation, vestibular reflex, neuronal activity in the bilateral medial vestibular nuclei, and immunohistochemistry were analyzed. cDNAs of human CBF-A, B, and C subunit were cloned to understand the regulation mechanisms of collagen gene expression, which might be the central mechanism of fibrotic diseases.



# Contents

Chap 1. Introduction .....	27
Chap 2. Strategy .....	30
Chap 3. Results .....	32
Section 1. Studies on development for the treatment of chronic endocrinologic-metabolic diseases .....	32
Section 2. Development of therapeutic technology on environmental disorders and senile degenerative illnesses .....	36
Section 3. Study on the pathophysiologic mechanisms of ischemic cardiac dysfunction .....	43
Section 4. Development for medical information and imagination technique .....	47
Section 5. Development of rehabilitation methods .....	53
Chap 4. Conclusions .....	58



# 目 次

第1章 緒論 .....	27
第2章 과제구성 .....	30
第3章 세부과제별 연구결과 .....	32
第 1 節 만성내분비 대사 질환 진단 및 치료법 연구 .....	32
第 2 節 환경 및 노인성 퇴행변화 질환 치료기술 개발 .....	36
第 3 節 허혈성 심분전의 발병기전에 관한 연구 .....	43
第 4 節 의료정보 및 의료영상 기술 개발 연구 .....	47
第 5 節 인체기능 회복을 위한 치료기술 개발 .....	53
第4章 結 論 .....	58

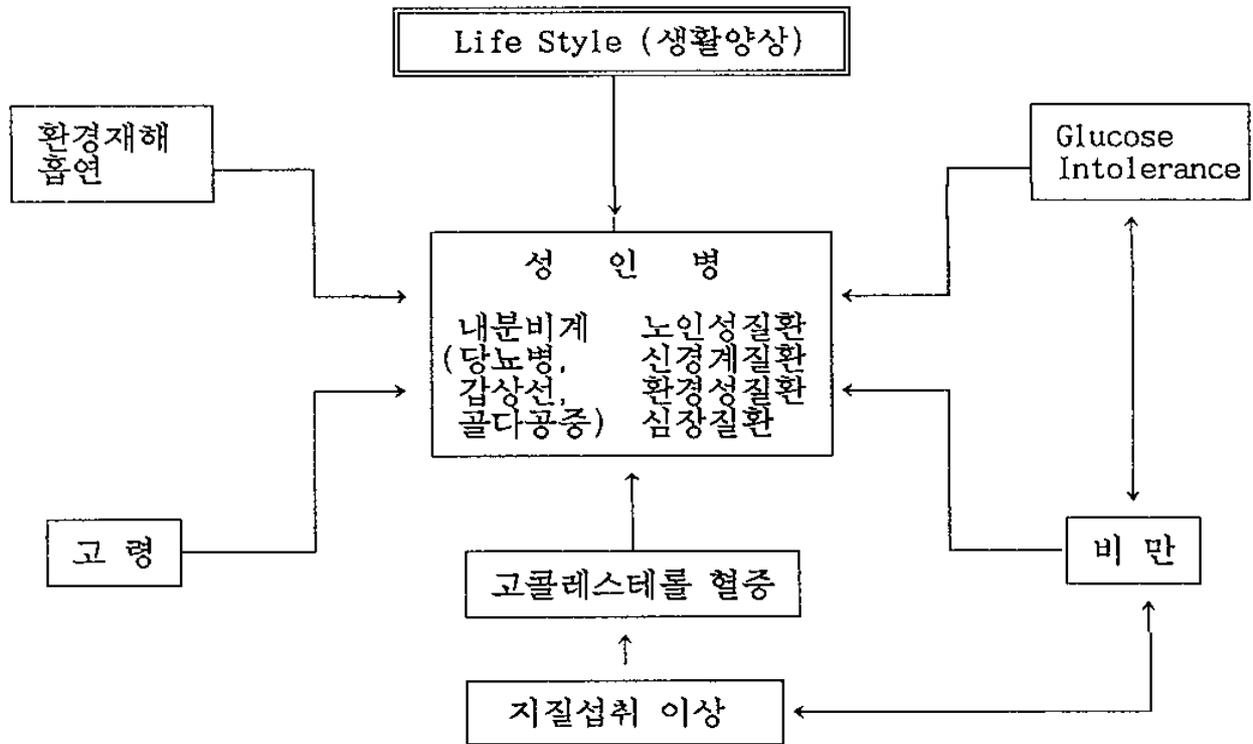


## 제 1 장 서 론

- 성인병이란 우리나라 및 외국의 사망율의 원인으로 가장 중요한 심혈관계 및 뇌혈관계 질환의 원인이 되는 만성질환들을 총칭한 것으로
- 흔히 다양한 원인에 기인한 질환들의 모임으로, 질병의 경과가 길다는 특성을 갖고 있고
- 실제 중요한 질병으로 고혈압, 당뇨병, 콜다공증, 비만, 고지혈증등의 내분비계 대사 질환과 노화에 따르는 노인성 질환과 심장질환, 신경계 질환 및 환경성 재해 질환이 이에 속하며
- 이러한 질환들은 생활습관이나, 체형, 식습관의 변화등과 인구구조의 노령화와 흡연 및 각종 환경성 재해요인의 증가, 육체적 활동의 감소등과 밀접한 관계를 갖고 있어 점차 증가되는 추세이고
- 조기에 진단하여 적절한 치료와 생활습관 변화를 위한 교육과 만성화에 따른 재활등 인체기능 회복을 위한 적절한 관리기술등의 개발로 사망율과 유병율을 감소시킬 수 있는 것으로 알려지고 있다.
- 따라서 앞으로 국민들의 건강수준의 향상을 위해서는 성인병 질환 분야의 조기진단 및 질병관리기술의 개발을 기본적인 계획아래 체계적, 단계적으로 추진해 나가야 할 것으로 생각된다.

최근 우리나라의 질병발생 양상을 보면 과거와 달리 감염성 질환에 의한 사망율이 뚜렷이 감소되는 반면에 비감염성 질환인 만성병(성인병)에 의한 사망율이 증가되고 있다. 이러한 만성질환 유병율의 증가는 선진국뿐 아니라 최근 개발도상국들의 공통된 의료 문제로 인식되고 있다. 그러므로 뇌혈관질환과 관상동맥 질환

의 원인이 되는 죽상경화증의 병인론 및 이의 위험인자로 알려진 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 및 비만 그리고 이들 질환에 공통된 고인슐린증의 전국민적 관리방안이 강구되어 왔다. 이러한 의미에서 성인병 질환의 근본 병태생리와 질병모델 연구를 통하여 진단, 치료 및 관리를 추구하는 본 과제는 보건의료 측면에서 뿐만 아니라 경제사회적인 측면에서도 매우 중요하다고 하겠다.



## 성인병의 구성요소

<표 1-1> 1950년대와 1990년대 한국의 주요 사망원인의 비교

순위	1950	1992
1	결핵	순환기계 질환(고혈압, 뇌혈관, 심장)
2	장염	악성신생물
3	뇌혈관 질환	각종 사고사
4	폐렴	증상, 징후 불명확
5	기타 순환기계 질환	소화기계 질환

## 제 2 장 과 제 구 성

성인병 질환 치료를 위한 기반연구를 효과적으로 수행하기 위하여 1차년도에는 다음과 같이 과제를 구성하였다.

세부과제명	위탁과제명	연구기관(책임자)
* 만성내분비대사질환 진단 및 치료법 연구	* 유전자 기법에 의한 갑상선 자가 항체 측정법 개발 및 임상적 응용	KIST(정서영) 서울대(조보연)
	* Streptozotocin으로 유발시킨 당뇨병 백서에서 GLUT2 gene의 promoter부위의 돌연변이 확인 및 잠복성 당뇨병의 조기진단	연세대(안용호)
	* 탐식세포 주행 저지인자의 신경 내분비계 활성화기전 연구	계명대(최병길)
* 환경 및 노인성 퇴행변화 질환 치료기술 개발	* 정상 각질형성 세포에 대한 신경 펩타이드의 역할	울산대(성경제)
	* 만성간질환 치료약제의 약물평가	서울대(유근영) 한양대(이민호)
	* 아황산 가스피폭이 백서후각에 미치는 영향	인제대(김영기)
	* 허혈성 뇌졸중의 병인에서 cytokine의 역할	울산대(이명종)
* 한국인에서 발견되는 Taenia Asiatica sp. n. 조충의 유전자형의 연구	충북대(엄기선)	

세부과제명	위탁과제명	연구기관(책임자)
* 허혈성 심부전의 발병기전에 관한 연구	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 트로포닌의 분자생물학적분석에 의한 심부전의 발병기전에 대한 연구</li> <li>* 심근 허혈시 나타나는 K-통로 조절인자의 효과</li> <li>* 혈장분획기용 분리막의 개발</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>서울대(김명석)</li> <li>서울대(이명목)</li> <li>서울대(엄용의)</li> <li>경희대(김성수)</li> </ul>
* 의료정보 및 의료영상 기술 개발 연구	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 골다공증 및 각종 골질환의 생체역학적 해석을 위한 균질화 기법을 이용한 수치해석적 모델 개발</li> <li>* 성인병 질환의 정보 통신망을 통한 관리체계 실시</li> <li>* Digital Fluoroscopy용 영상정보 처리 및 관리 시스템 개발</li> <li>* 초음파를 이용한 관절 진단장치의 개발</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연세대(신동천)</li> <li>홍익대(이진희)</li> <li>서울대(고창순)</li> <li>연세대(김동윤)</li> <li>KAIST(이용희)</li> </ul>
* 인체 기능 회복을 위한 치료 기술 개발	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 만성 호흡부전 치료기반 기술 개발</li> <li>* 저작기능 회복을 위한 implant 개발</li> <li>* 일측 전정기관 손상 후 자세조절 기능의 회복에 관한 신경 가소성의 연구</li> <li>* 섬유증 질환의 발생기전 및 치료법 연구</li> <li>* 흥분성 아미노산 수용체의 길항체가 청성뇌간 유발 반응검사에 미치는 영향</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연세대(전세일)</li> <li>서강대(이태수)</li> <li>한림대(이용찬)</li> <li>원광대(박병림)</li> <li>경북대(손건영)</li> <li>동아대(김리석)</li> </ul>

### 제 3 장 세부과제별 연구결과

#### 제 1 절 만성 내분비 대사 질환 진단 및 치료법 연구

##### 1. 세부과제 결과 :

인슐린의존성 당뇨병 환자의 가족연구를 통한 발병 표지자의 개발을 위한 연구로서 유전적 감수성 인자 및 면역학적 감수성 인자를 도출하기 위해 Seoul IDDM Registry에 등록된, 15세 이전에 발병된 인슐린의존성 당뇨병 환자 100에 (평균 진단연령: 7.3세; 평균 유병기간: 5.7년)와 그 직계가족 96명에서 채혈을 통해 genomic DNA 및 혈청을 분리하여 HLA DR의 generic typing, DQA1 및 DQB1 molecular typing, 또 항췌소도세포 실질항체 및 38KD, 64KD 그리고 호주의 Prof. Zimmet의 도움으로 돼지 뇌 GAD를 분리하여 만든 radioimmunoprecipitation kit로 항 GAD 항체의 역가를 측정하였다.

한편 인슐린 비의존성 당뇨병의 경우 인슐린 의존성 당뇨병보다 유병율이 상대적으로 매우 높아 보다 많은 사람들의 사회경제적 손실을 초래하는데, 이의 치료제개발을 위해 단일세포 수준에서 screening 방법도 함께 개발하였다. 아울러 전향적 연구를 통해 우리나라 당뇨병의 자연사를 관찰함으로써 이미 당뇨병에 이환된 환자의 치료 및 관리에도 응용될 수 있을 것으로 생각되었다.

##### 2. 위탁과제 I : 유전자 기법에 의한 갑상선 자가항체 측정법 개발 및 임상적 응용

사람 TSH 수용체를 발현하는 유핵세포를 유전자재조합 기술을 이용하여 만들어 세포주를 확립하였고 이를 이용한 갑상선자극항체 측정의 최적 조건을 설정하였다. 확립된 세포주 (hTSHR-CHO)는 안정적으로 기능성 TSH 수용체를

발현함을 확인하였고 수용체 agonist인 TSH 및 갑상선자극항체에 대한 cAMP 반응의 용량-반응 곡선으로 미루어볼때 기존의 자극항체 측정법에 이용되던 쥐 갑상선세포에 비하여 예민함을 알수 있었다. 따라서 이를 이용한 최적 조건에서의 갑상선자극항체 측정법은 기존의 방법보다 예민도가 높을 것으로 기대된다. 발현된 TSH 수용체는 사람의 TSH 수용체이므로 특이도도 높을 것으로 생각되며 수용체를 분리, 정제하여 기존의 방법보다 우수한 TSH 수용체 항체 역가 검정 키트의 개발이 가능할 것으로 생각된다.

또한, TSH 수용체의 일부를 쥐의 LH-CG 수용체의 아미노산 염기서열로 치환한 변이수용체를 발현하는 세포주 (Mc 1+2 및 Mc 2)를 확립하였었다. 변이수용체를 발현하는 각각의 세포주가 hTSHR-CHO와 유사한 정도로 bTSH에 의해 자극되는 것으로 보아 기능적 수용체를 발현함을 알수 있었고, 갑상선자극항체에 의하여는 잘 자극되지 않는 점으로 미루어 TSH와 갑상선자극항체는 수용체 내에서도 그 결합부위가 다를 것으로 생각된다. 이러한 변이수용체 발현 세포주를 이용하면 TSH 수용체 항체의 항원결정기 연구에 도움이 될것으로 기대되며 자극형 항체의 존재하에서도 차단형 항체 활성을 측정할수 있을 것으로 생각된다.

### 3. 위탁과제 II : Streptozotocin으로 유발시킨 당뇨병 백서에서 GLUT2 gene의 promoter부위의 돌연변이 확인 및 잠복성 당뇨병의 조기진단

본 연구는 rat GLUT2의 map을 작성하고 promoter 부위를 확인함으로써 이 부위가 당뇨병과 상관 관계가 있는지를 확인하고자 계획되었다. Rat GLUT2는 14 exons과 13 introns으로 구성되었으며 그 길이는 약 35 kb에 달하였다. 사람의 GLUT2 gene과 마찬가지로 rat GLUT2도 exon 4 부위에 여분의 intron이

존재하여 exon 4a 와 exon 4b로 나뉘어 존재하였다. 5'-RACE법을 이용하여 transcription initiation site를 결정하는 과정에서 3 additional exons이 5'-upstream region에 존재하는 사실을 확인하였다. 이 구조는 사람이나 mouse 구조와는 완전히 다른 것이다.

Glucokinase도 GLUT2와 마찬가지로 간장과 췌장에서 표현되지만 표현되는 양상은 상당히 다르다. GLUT2 mRNA가 간장과 췌장에서 표현되는 기전이 다른 사실을 알아보기 위하여 5'-RACE를 해 본 결과 이 두 조직에서 얻은 mRNA에 대한 cDNA sequence가 동일한 사실로 미루어 보아 GLUT2 expression은 이 두 조직에서 서로 차이가 없는 것으로 생각된다.

exon 2 와 exon 3 사이에 intron은 GT가 아니라 GC로 시작되는 것이 흥미롭다. 현재 이러한 예가 26 가지 경우가 알려져있다. 이러한 variant splice donor의 역할에 대해서는 잘 모르고 있으나 현재 알고 있기로는 splicing의 속도가 늦어지는 것으로 생각하고 있다.

현재 보고된 rat GLUT2 cDNA와 genomic sequence를 비교해 보았을 때 몇 군데에서 base의 차이가 발견되었다. 이러한 예는 GLUT1에서도 발견되어 보고된 바있다.

Total RNA와 mRNA를 이용하여 primer extension을 시행한 결과, Total RNA lane에서 작은 minor band가 보이지만 mRNA lane에서는 분명하게 adenylate position에서 signal을 나타내는 사실로 보아 이 부위가 주요 transcription initiation site로 생각된다.

Exon 1d 내에 있는 ATG codon이외에 여러가지 ATG가 upstream region에 발견되고 있다. 그러나 이 codon이 단백질 합성에 사용되자면 termination codon이 따라 다녀야 한다.. 그러므로 upstream ATG codons에 존재하는 여러

가지 ATG codon은 translation initiation site가 되기에는 부적합하다고 생각된다.

Rat GLUT2의 putative promoter region에는 putative CAAT box 가 -82 bp에 존재하고 있다. 그러나 TATA box는 없었다. 다른 consensus sequences 즉, C/EBP, Sp1, AP1, HNF-5, SRE, UPE 등이 존재하는 것으로 생각된다.

Promoter activity를 확인하기 위하여 primary hepatocyte culture system을 사용하여 promoter activity가 있음을 보였다.

이러한 genomic structure가 밝혀짐에 따라 당뇨병에서 이 gene에 어떤 mutation이 있는지 확인할 수 있고 이를 조속히 진단할 수 있는 진단 system이 개발될 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 이 promoter가 physiological(생리적)하기 때문에 생체 내에 gene transfer나 gene therapy방법에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

#### 4. 위탁과제 III : 탐식세포 주행저지인자의 신경내분비계 활성화 기전연구

인간의 말초혈액단핵구와 마우스의 비장세포로부터 MIF cDNA를 합성하였으며, 이것을 이용하여 재조합형 MIF 및 항 MIF 항체 산생을 완료하였다. 면역화학조직 검사에서 MIF는 활성화된 T 림파구와 pituitary gland는 물론 골수세포, 장관세포, 췌장 인슐린분비조직, adrenal gland 등 많은 조직에서 분비되었다. 이러한 조직분포도를 보아 MIF는 항염증 및 항암작용이외에 immuno-neuro-endocrine system 및 분화중인세포 등 각종조직에서 다양한 기능을 가지는 것으로 추정된다. Baculovirus system을 이용하여 합성한 재조합형 단백질이 마우스 복강세포에 작용하여 nitric oxide 산생을 유도함으로써 MIF로서의 기능이 있음을 확인하였다. 합성한 MIF 유전자 및 재조합형

MIF 단백질과 항 MIF 항체를 이용하여, MIF 수용체 cDNA cloning이 가능하며 신경 및 내분비계를 포함한 각 조직에서 MIF의 기능을 발휘할 수 있을 것으로 사료된다.

#### 5. 위탁과제 IV : 정상 각질형성 세포에 대한 신경 펩타이드의 역할

스트레스가 건선의 악화요인으로 작용하는 기전을 밝히고자 신생아 포피에서 얻은 정상 각질형성 세포를 SP의 존재하에 배양하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

① dose dependent하게 SP는 TGF- $\alpha$  mRNA를 증가시켰다.

자극 1시간에 절정에 달하여 3시간에는 감소하는 추세를 나타내었다.

② TGF- $\alpha$  ELISA 결과 자극 24시간에 dose dependent 하게 배양액에서 TGF- $\alpha$  단백질의 증가가 관찰되었다.

③ SP는 각질형성세포의 IL-6 mRNA에는 영향을 미치지 못했다.

④  $^3\text{H}$ -thymidine 법에 의하여 SP는 1,000nM에서만 각질형성세포의 성장을 억제시킴을 증명하였다.

이상의 결과로 보아 스트레스에 의하여 역으로 분비되는 SP는 건선의 표피에서는 각질형성세포의 증식에 대한 VIP의 자극능을 상쇄시키지 못함으로 해서, 진피에서는 증가된 TGF- $\alpha$  단백질과 협력하여 각각 표피의 증식과 맥관형성을 유도함으로써 건선의 병인에 관여할 것으로 생각된다.

## 제 2 절 환경 및 노인성 퇴행변화 질환 치료기술 개발

### 1. 세부과제 결과 :

정상대조군과 자궁경부암 환자군에서 자궁경부암의 위험인자들에 대해 조사한 결과는 아래 <Table 1>에 표시되어 있는 바와 같다.

Table 1. Risk of uterine cervical cancer related to some risk factors interviewed at Seoul National University Hospital, 1992-1994

Risk Factors	Controls	Cervical cancer	Odds ratio(1)	95% CI(1)
<b>Age</b>				
<30	4.0 %	1.0 %	1	
30 ~ 44	52.3 %	42.8 %	3.1	0.4~23.6
45 ~ 59	38.0 %	40.6 %	4.1	0.5~30.9
>59	5.7 %	15.6 %	10.5	1.3~84.8
<b>Education</b>				
Primary school	23.4 %	32.6 %	1	
Middle school	19.7 %	28.3 %	1.0	0.6~ 1.8
High school	38.2 %	26.1 %	0.5	0.3~ 0.9
College +	18.7 %	13.0 %	0.5	0.2~ 1.0
<b>Marital status</b>				
Normal	92.4 %	82.1 %	1	
Abnormal	7.6 %	17.9 %	1.9	1.0~3.6
<b>Age at marriage</b>				
<21	12.1 %	27.4 %	1	
21 ~ 25	62.6 %	52.6 %	0.5	0.3~0.9
>25	25.3 %	20.0 %	0.6	0.3~1.3
<b>Parity</b>				
0	4.6 %	1.0 %	1	
1 ~ 2	54.8 %	41.7 %	0.9	0.2~2.2
>2	40.6 %	57.3 %	1.8	0.7~4.9
<b>Age at 1st Pap smear</b>				
<35	40.6 %	25.0 %	1	
35 ~ 44	43.9 %	47.9 %	1.7	1.0~3.1
>44	15.5 %	27.1 %	1.7	0.8~4.0

No. of Pap smears taken

0	9.7 %	25.0 %	1	
1 ~ 3	33.2 %	44.8 %	0.5	0.3~0.8
4 ~ 6	27.7 %	21.9 %	0.3	0.1~0.6
7 ~ 9	9.1 %	5.2 %	0.2	0.1~0.6
>9	20.3 %	3.1 %	0.06	0.1~0.2
Age at 1st coitus				
>25	11.9 %	18.8 %	1	
20 ~ 24	56.6 %	63.5 %	1.7	0.9~3.1
<20	31.5 %	17.7 %	1.6	0.7~3.7
No. of sexual partners				
1	84.1 %	82.3 %	1	
>1	15.9 %	17.7 %	1.2	0.7~2.1
Sexual history during menstruation				
Rare	34.8 %	38.7 %	1	
Usually	65.2 %	61.3 %	1.2	0.8~1.9
Husband's circumcision				
Done	77.3 %	62.8 %	1	
Not done	22.7 %	37.2 %	1.7	1.1~2.8
Smoking habit				
Non-smoker	96.4 %	92.7 %	1	
Smoker	3.6 %	7.3 %	2.4	1.0~5.9

1) Based on regression coefficients and standard error of the linear logistic regression model, adjusting for age, education.

이상의 결과를 종합해 볼 때 우리 나라 여성인구에서 빈발하는 자궁경부암의 발생에는 남녀간의 성 접촉에 의한 감염성 전파의 가능성이 있음을 추론할 수 있다. 따라서 이성간의 전파 가능성이 있는 감염원, 특히 HPV-11, HPV-18, 혹은 HSV-II 등에 관한 실험 역학적 연구가 보완되어야 한다고 사료된다.

2. 위탁과제 I : 만성 간질환 치료 약제의 약물 평가를 위한 객관적 검사 모델 개발에 관한 연구

- ① 관찰 기간 동안 지속적으로 생화학적 검사 소견이 정상이었던 16명을 대상으로 단락 지수와 ICG 최대제거율을 1주일 간격으로 동일인에서 각각 3회 이상 측정한 단락 지수와 ICG 최대제거율 및 ICG-R15의 평균치는 각각  $0.23 \pm 0.06$ ,  $3.70 \pm 1.21$  mg/kg/min,  $7.85 \pm 3.00\%$  이었다.
- ② ICG R-max는 전체군에서 개체간분산이 6.6, 개체내분산이 19.0으로 크게 나타났으며(p value=0.0024) 성별로 나누어서 본 결과는 남자에서 개체간분산이 29.8, 개체내분산이 7.3으로 컸으나(p value=0.0034) 여자에서는 개체간분산이 10.8, 개체내분산이 5.8로 나타나 통계학적으로 유의하게 개체간 및 개체내분산이 차이가 없는 것으로 나타났다(p value=0.1199).
- ③ TL scan은 전체군에서 개체간분산이 0.0139, 개체내분산이 0.0071이었고((p value=0.0487) 남자에서 개체간분산이 0.0198, 개체내분산이 0.0127로 개체간 및 개체내분산이 차이가 없는 것으로 나타났으며(p value=0.2095) 여자에서는 개체간분산이 0.0040, 개체내분산이 0.0015로 통계적인 유의성은 없었으나 분산이 매우 작은 것으로 나타났다((p value=0.0431).
- ④ ICG-Rmax의 개체별 하한치의 평균(표준편차)은  $1.988 \pm 0.861$ 이었고 최하값은 1.10, 최하값은 3.68이었다.

### 3. 위탁과제II : 아황산 가스 피폭이 백서후각에 미치는 영향 연구 결과

- ① 광학현미경 검색 : 조직학적 검사상 후각상피(olfactory epithelium)와 호흡상피(respiratory epithelium)는 서로 구분이 되었으며, 그 이행부위도 흔히 관찰되었다. 호흡상피는 가중층 섬모원주상피가 주를 이루는 pseudostratified ciliated columnar epithelium으로 대표되었지만, 부분적으로 입방(cuboidal)세포 혹은 비섬모성 원주세포(non-ciliated columnar cell)가 주를 이루는 부위도 관찰되었으며, 배상세포(goblet cell)는 호흡상피 내에 불규칙적으로 흩어져 있었다. 이와

는 대조적으로 후각상피는 가중층 원주세포로 구성된 균일한 구조를 갖고 있었다. 한층으로 구성된 기저세포층이 기저막 위에서 관찰되었으나, 후각상피의 대부분은 후각세포(양극성 신경세포) 및 지지세포(sustentacular cell)로 구성되었다.

호흡상피 아래있는 다른 점막하 선(gland)들과는 달리, 후각상피 아래있는 점막하 선은 단순 관상 점액선(simple tubular mucus-producing gland)으로서 Bowman's gland라고도 불리며 점막의 표면으로 직접 개구하고 있다.

- ② 투과형 전자현미경 검색 : 호흡상피는 가중층 섬모원주상피로 대표되는 pseudostratified ciliated columnar epithelium으로서 ciliated columnar cell이 주를 이루었으나, 부위에 따라 nonciliated columnar, cuboidal, brush, goblet, basal cell들이 간혹 관찰되었다. 이에 반하여, 후각상피에서는 olfactory(bipolar neuron), sustentacular, basal cell들로 구성된 균일한 구조를 갖고 있었다. 한층으로 구성된 기저세포층이 기저막 위에서 관찰되었으나, 후각상피의 대부분은 neurosecretory type의 membrane-bound dense core granule을 갖는 후각세포(양극성 신경세포)로 구성 되었으며, 지지세포(sustentacular cell)가 후각세포의 상층부에 위치하고 있었다. 세포질에는 미세구조물(organelle)과 glycogen granule이 풍부하였으며, membrane-bound dense core neurosecretory granule이 드물지 않게 관찰 됨으로서 양극성 신경세포임을 확인할 수 있었다.

후각상피의 점막하 부위에서는 다량의 mucin granule을 갖고 있는 Bowman's gland를 관찰할 수 있었다.

③ 주사형 전자현미경 검색 : 가중층 섬모원주상피로 구성되어 있는 호흡상피의 표면에서는 다수의 가늘고 긴 섬모가 특징적으로 관찰되었으며, 이에 반하여 후각상피 표면의 섬모는 짧고 둔탁하였으며 간혹 서로 어켜있는 듯 보이기도 하였다. 또한, 호흡상피와 후각상피가 서로 이행하는 경계부위 또한 관찰 되었다.

④ 면역조직화학적 검색 : Neuroendocrine marker들인 S100 protein, neuron specific enolase, neurofilament, synaptophysin, chromogranin A에 대한 면역조직화학적 검사에서 비강 호흡상피는 거의 대부분에서 음성이었다. 반면, 후각상피세포는 S100 protein과 neuron specific enolase에 강하게 미탄성으로 염색되었다.

#### 4. 위탁연구 III : 허혈성 뇌졸중의 병인에서 cytokine의 개발 연구 결과

① EGF에 의한 세포 내 calcium 증가의 조절 : 100uM의 glutamate에 의해 세포 내의 calcium이 증가하였다. Calcium의 증가는 이미 알려진대로 두 phase를 갖는데, metabotropic receptor에 의한 빠르고 급격한 변화와, 그 이후에 관찰되는 ionotropic receptor에 의한 느리고 지속적인 증가로 이루어진다. Astrocyte를 10 ng/ml의 EGF로 전처리 하였을 때는 이 두 phase 모두 현저하게 감소하게 되었다. EGF 자체는 세포 내의 calcium 농도에 아무런 영향도 주지 않았다. EGF의 효과는 처치 후 5 분 이내에 나타나는 것으로 관찰되었다. Glutamate receptor 중 metabotropic receptor 만을 activation 시키기 위해 agonist인 ACPD를 사용하였을 때도 EGF는 동일하게 세포 내의 calcium 농도를 억제하는 것으로 관찰되었다. NGF, bFGF와 같은 다른 growth factor의 효과 여부를 알아보았다. NGF는 astrocyte에는 그 receptor가 존재하지 않으므로 기대한대

로 아무런 영향을 주지 않았다. Astrocyte에 그 receptor가 존재하는 것으로 알려진 bFGF도 아무런 효과가 없었다. 따라서 EGF의 growth factor 중에서도 그 효과는 매우 선택적이며, 처치 후 5 분 이내에 효과가 있는 것으로 보아서 gene expression을 변화시키는 등의 방법 이외의 방법으로 glutamate receptor를 modulate한다고 생각된다.

② tyrosine kinase를 통한 EGF의 효과 : EGF가 tyrosine kinase를 경유하여 그 효과를 보이는지를 알아보기 위해, tyrosine kinase의 inhibitor인 lavendustin A를 사용하였다. 세포를 EGF로 처치하기 5 분 전에 10 uM의 lavendustin A로 전처리하였을 때 EGF가 존재하는 상태에서도 glutamate에 대해서 세포 내의 calcium이 증가하였다. 이것으로 lavendustin A가 EGF의 효과를 억제한 것을 알 수 있고, 따라서 EGF는 glutamate receptor에 효과를 보이는 것이 tyrosine kinase의 activity를 통하여 이루어지는 것을 알 수 있다.

③ EGF의 효과는 glutamate receptor에 선택적임 : EGF의 glutamate receptor에 대한 효과가 receptor에 대해 직접적으로 작용하는지, 혹은 세포 내의 calcium 농도를 일정하게 해주는 buffering effect에 의한 것인지를 구별하기 위해, 세포 내의 calcium을 세포 밖의 KCl을 증가시키는 방법으로 막전압을 탈분극시킴으로써 알아보았다. EGF의 존재 하에서도 KCl의 증가가 세포 내의 calcium 증가를 가져왔다. 이와같은 결과는 탈분극에 의해 activation되는 voltage-dependent calcium channel을 통해 이루어지는 세포 내의 calcium 증가는 EGF에 의해 영향을 받지 않음을 알 수 있다.

glutamate receptor 이외의 receptor를 통한 calcium 증가에 대해서 EGF가 어떤 영향을 주는가를 알아보기 위해 ATP receptor를 activation 시켜보았다. ATP receptor를 통한 calcium의 증가는 glutamate receptor와 같이 IP3를 매개

로 하는 metabotropic receptor (P2Y)와 calcium-permeable ionotropic receptor (P2x, P2z)로 구별된다. Astrocyte에 ATP를 가해 주어 ATP receptor를 activation시켰을 때, EGF의 존재하에서도 세포 내의 calcium 증가가 나타나는 것으로 보아서, EGF는 이것에 대해서도 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

#### 5. 위탁연구 IV : 한국인에서 발견되는 *Taenia asiatica* sp. n. 조충의 유전자형 연구

아시아조충 편절의 DNA를 분리하여 제한효소 BamHI으로 처리하였을 때의 염기서열은 무구조충의 pTSr 2.4(Kb) 보다 0.7 Kb 만큼 더 길므로 insert 부위의 전후 320bp의 염기를 PCR 증폭하여 생성물을 비교함으로써 우리나라의 표본에서 확인한 결과 한국에는 무구조충과 구분이 되지 않는 종류가 있다는 것을 관찰하였으며, 타이완에 분포하는 테니아 종과의 유전자형을 Random amplified polymorphic DNA (RAPD)로 비교하여 본 결과 Taiwan strain *Taenia asiatica* 와 Korean strain *T. asiatica*가 다르다는 것을 시사하고 있다. 그러나 이들이 생물학적으로 어떤 차이를 만드는지는 아직 알 수 없으며 한국에는 적어도 두 가지의 유전자형이 혼재할 가능성이 높다.

### 제 3 절 허혈성 심부전의 발병기전에 관한 연구

#### 1. 세부과제 연구결과 :

흰쥐 적출심장의 허혈(60 분)에 이은 재관류(20 분)는 관상관류량을 감소시켰으며 세포질효소의 유출을 급격히 증가시켰다. 이러한 세포질효소 유출은 재관류 초기에 가장 심하였고 재관류 3 분 이후에는 급격히 감소하는 양상을 띠었다. 이러한 소견들은 재관류 손상이 재관류초기에 급격히 진행됨을 시사하므로 이에 대한 대비책은 허혈시기부터 시작되어야 한다고 판단된다.

허혈심근의 재관류시 초기부터 superoxide와 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 생성이 급증하였고, 이와 더불어 지질과산화산물인 MDA의 생성도 증가하였다. 또한 산소라디칼 반응을 억제하는 산소라디칼 제거 물질들에 의해 재관류손상은 현저히 억제되었으며, 아울러 지질과산화 반응도 억제되었다.

이상의 결과로 허혈/재관류 손상은 유독성 산소라디칼에 의한 산화손상과 관련이 있으며, 산화과정을 억제하는 산소라디칼 제거 물질은 이러한 심근세포 손상을 방지하는데 효과가 있을 것으로 사료되었다.

## 2. 위탁과제 I : 트로포닌의 분자생물학적 분석에 의한 심부전의 발병기전에 대한 연구

백서의 심근을 대상으로 하여 백서 태아에서 성체로 성장하는 정상 발육과정에서 심근 Troponin T와 I isoform 의 변환이 일어남을 protein 과 mRNA 수준에서 확인하였으며, 심근경색후 심실개형을 통한 심부전 백서모델에서는 심근 Troponin T isoform 의 경우 태아형이 재출현함을 알 수 있었고 Troponin I 의 경우 mRNA level 에서는 별 변화가 없었으나 protein level 에서는 cardiac Troponin I 가 감소함으로써 백서 태아와 비슷한 양상을 보여 추후 이의 변환 기전에 대한 연구가 계속될 것으로 생각한다.

심부전에서 Troponin isoform 이 태아형으로 변환되는 것은 심부전에 의한 병적인 변화로 해석할 수도 있으나 이보다는 환경에 적응하기 위한 적응 기전으로 생각되며, 이러한 변환이 심부전의 치료 및 예후예측등의 문제에 도움을 줄 수 있는 면을 추후 고찰해 보아야 할 것이다.

## 3. 위탁과제 II : 심근허혈시 나타나는 K-이온통로의 특성 및 부정맥에 대한 K-통

## 로 조절인자의 효과

본 실험에서 얻은 주요 결과는 1) 대사억제에 의해 K통로를 통한 외향전류가 현저히 증가하였으며 이 K통로는 전도도가 80 pS이었으며 이 통로는 대사억제제를 씻어주거나 glybenclamide를 투여하면 억제되고 inside-out patch 실험에서 이 통로는 glybenclamide, ATP등에 의해 억제되며 bursting kinetics를 보이는 것으로 보아 ATP-sensitive potassium통로라고 사료되고 2) 이 K통로는 대사억제시 발생하는 pH의 감소, ADP의 증가, 타우린, 유산 그리고 adenosine 등의 여러 생체활성물질들에 의해 의해서 조절되며, 그러한 조절이 대사억제시 유발되는 부정맥의 조절에 기여할 것으로 생각된다. 따라서 심근허혈 및 저산소증에 의해 유발되는 악성부정맥의 치료를 위한 접근방식에 있어 이미 알려진 항부정맥제의 단점을 보완하여  $K_{ATP}$ -통로를 활성화시키거나 차단시키는 여러가지 생리활성물질들을 이온통로 억제제 그리고 개방제와 함께 허혈 또는 저산소증시의 치명적인 부정맥의 치료와 예방목적에 사용할 수 있는 가능성을 제시할 수 있을 것이다.

## 4. 위탁과제 III : 혈장 분획기용 분리막의 개발

혈장 분획기용 분리막의 개발을 위한 1 차년도 연구에서 기존에 시판되고 있는 외국 회사의 여러가지 분리막에 대한 문헌 조사와 열유도 상분리 공정의 기초 연구 및 증공사막 방사장치의 제작과 polypropylene 증공사막을 제조하였다.

열유도 상분리 공정에서 분리막 pore size의 중요한 결정인자인 고분자 용액의 조성, 냉각속도, quenching depth, liquid-liquid phase separation region에서의 holding time에 따른 막의 구조 변화를 살펴봤으며, extruder와

tube-in-orifice type의 spinneret 을 사용하여 중공사막을 제조하기 위한 용융 방사장치를 자체 제작하였다. Hot stage 실험을 통하여 얻은 결과를 바탕으로 하여 의료용 소재로 많이 사용되고 있는 polypropylene 을 선택하여 중공사막 ( hollow fiber ) 을 제조하였다.

Polypropylene - soybean oil system 에 대해 thermo - optical microscopy 장치와 DSC 를 사용하여 phase diagram을 작성하였다. 이 system은 monotectic composition 을 경계로 하여 liquid-liquid phase separation과 liquid-solid phase separation이 동시에 존재하며, monotectic point 는 60 wt% polymer에 107 °C 이다.

Hot stage 실험을 통하여 작성된 phase diagram을 바탕으로 하여 고분자 용액의 조성, 냉각속도, quenching depth, liquid-liquid phase separation region 에서의 holding time의 4가지 조건에 대한 실험을 통하여 각각의 조건에 따라 어떤 상분리 mechanism을 따르며, 최종적으로 분리막의 pore size와 구조에는 어떤 영향을 끼치는가에 대해 알아보았다.

고분자 용액의 조성이 낮을 수록 pore size가 커지는 cellular structure 구조가 얻어지며, cooling rate가 늦어질수록 nucleation and growth mechanism 에 의해 상분리된 liquid drop의 size가 커지므로 역시 open cell 구조의 cellular structure 가 얻어졌다. quenching depth의 조절에 의해서 미세한 pore size 를 가지는 lacy structure로 부터 open cell 구조를 가지는 cellular structure에 이르는 다양한 구조가 얻어졌다. 즉, liquid-liquid phase separation이 일어나는 지역으로 quenching시에는 open cell 구조의 cellular structure가 얻어지나 그보다 더 낮은 온도로 quenching시에는 상분리된 liquid drop들이 충분히 성장하기 전 PP 의 결정화로 인해 매우 미세한 pore를 가지는 lacy structure가

얻어졌다. Liquid-liquid phase separation 지역에서는 holding time에 비례하여 pore size가 증가하는 경향을 나타내었으나 10 분 이후로는 그다지 큰 size의 변화는 관찰되지 않았다. 특히 holding time이 60 분인 경우에는 liquid drop들간의 coalescence effect 에 의해 평균 pore size보다 큰 pore들의 생성이 확인되었다.

이상의 4가지 조건에 대한 실험을 통하여 TIPS 공정에 의해 우리가 원하는 분획 분자량을 갖는 분리막의 제조가 가능하리라고 판단된다.

열유도 상분리 공정을 이용한 중공사막의 제조를 위해 용융방사장치를 자체 제작 하였으며 polypropylene 중공사막을 제조하였다. 여러번의 실험을 통해 적절한 dimension을 가지기 위한 온도와 고분자의 조성, spinneret 으로 공급되어지는 고분자 용액 및 질소의 유량 등에 대해 최적 조건을 설정하였다. 본 실험에서는 외경이 250  $\mu\text{m}$  내경이 190  $\mu\text{m}$  의 dimension 을 가지는 중공사막이 제조되었다. 아직 wall thickness가 약간 비대칭을 이루고 있으므로 이 부분에 대한 장치의 개선 및 조업 변수의 다양화를 통하여 개선시켜 나갈 예정이다.

시판중인 상업용 분리막과 본 실험에서 제조된 중공사막의 성능측정을 위하여 UF test 장치를 제작하였으며 또한 각 분리막의 분획 분자량 (MWCO) 측정을 위하여 평균 분자량 1,000 - 2,000,000 까지의 PEG 와 dextran 을 사용하여 master curve 를 작성하였다.

#### 제 4 절 의료 정보 및 의료영상 기술 개발 연구

##### 1. 세부과제 연구결과 :

본 연구에서는 건강위해성 평가의 위험성 확인을 위한 효과적인 정보검색 방법으로 인터넷과 기타 주요 데이터베이스의 활용하여 환경 관련 데이터베이스와 환경 관련 시스템을 파악하고 파악된 정보원을 통해 asbestos를 비롯한 주요 대기오염물질 14종 대해 위험성 확인정보를 도출하였다.

해외의 주요 연구 기관에서는 대부분 자신들의 정보를 데이터베이스화하고 자료의 관리를 하고 있으나 국내에서 이들 자료의 효과적인 이용에 관한 정보는 극히 드물다. 본 연구에서는 환경 관련 주요 기관인 미국 환경보호청(U. S. EPA)를 중심으로 자체 제작한 데이터베이스의 종류와 특성, 이용 방법에 관하여 집중적으로 검토 분석해 보았는데 건강위해성 평가와 같은 제도적 장치가 환경 관련 기준 제정에 중요한 위치로 부각되고 있는 상황에서 의료분야를 비롯한 관련분야에서 손쉽게 이용할 수 있는 국내의 데이터베이스 구축이 앞으로 절실한 실정이다.

위의 연구와 더불어 대기오염물질에 대한 인체 위해성을 계량적으로 산출하고자 정량적 위해성 평가 과정을 통해 진행된 대기중 유기오염물질에 대한 평가는 추출유기물질(extractable organic matter, EOM)과 benzo(a)pyrene의 농도를 측정하고, 노출에 따른 초과 발암 위해도를 추정하였다. 그 결과 서울의 교동혼잡지역에서 6개월간 측정된 분진의 유기추출물(extractable organic matter)의 평균농도는  $6.75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었으며, benzo(a)pyrene의 평균농도는  $2.96 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 조사되었다. 이에 따라 인간이 평생 노출되어 암이 발생할 확률을 EOM을 대상으로 평가하면 대략  $1\sim 5 \times 10^{-3}$ , benzo(a)pyrene을 대상으로 하면  $4\sim 17 \times 10^{-6}$ 으로 추정되었다.

이와 같은 결과는 대기중 유기오염물질로 인한 발암 위해성은 benzo(a)pyrene 단일물질에 의한 평가보다는 EOM에 의한 평가치가 훨씬 높게 추정되며 현재 유기추출물에 의한 인체 발암위해성이 용인가능한 위해수준, 즉 환경기준을 초과하고 있기에 이에 대한 관리가 적극 필요하다고 평가되었다.

## 2. 위탁과제 I : 골다공증 및 각종 골질환의 생체역학적 해석을 위한 균질화 기법을 이용한 수치해석 모델 개발

골미세조직과 같은 다공질구조에서의 응력해석에 균질화기법이 사용되었다. 골구조체와 같은 다공질 구조의 응력해석을 수행할 때, 골미세조직까지를 고려한 표준적인 유한요소 모델링을 하려 할 경우 매우 큰 자유도를 갖는 문제를 풀어야 한다. 요소와 절점을 나누는 유한요소 모델링 자체도 무리이거나 계산 수행하기 위해서는 천문학적인 크기의 전산기 기억장치와 계산시간이 요구되어 사실상 불가능하게 된다. 또한 모델링 작업과 전산기 기억장치, 계산시간을 고려하여 기하학적으로 골미세조직까지를 고려하지않고 골미세조직의 평균적인 물성치만을 가지고 유한요소 모델링을 수행할 경우(macro scale 모델링) 실제의 응력상태와 어긋나는 결과를 얻을 가능성이 높다. 균질화기법을 적용하여 골구조체와 같은 다공질 구조의 응력해석을 수행할 경우, 모델링과 계산에 필요한 노력과 시간, H/W의 부담은 macro scale 모델링의 수준으로 족하며 그 계산결과는 표준적인 유한요소법을 사용한 것과 거의 같은 결과를 얻을 수 있다. 따라서 골다공증 등 각종 골질환의 생체역학적 해석을 위해서는 응력해석 시 골미세조직에 대한 고려가 필요하며, 이를 위해서는 균질화기법과 같은 새로운 수치해석법이 사용되어야 한다. 당해년도 연구개발의 결과로서 균질화기법이 개발되었고, 이를 이용한 2차원 및 3차원 수치해석 프로그램도 작성되었다. 또 이를 이용한 실례로서 다공질구조의 응력해석이 수행되었다. 따라서 균질화기법을 이용한 골미세조직의 생체역학적 해석을 통하여 각종 골질환의 발생 메카니즘을 이해함으로써 이의 예방과 치료에 적절한 조치를 취할 수 있는 계기를 마련할 수 있으리라 본다. 또한 본 연구의 결과인 균질화기법을 사용하면 골미세조직에 발생하는 응력상태를 실제에 가깝게 시뮬레이션하는 것이 가능하기때문에 의료기기 제조업체에서 그 결과를 응용할 경우 성능이 우수한 보철물

의 설계가 가능할 것으로 예상된다.

### 3. 위탁연구 II : Digital Fluoroscopy용 영상정보 처리 및 관리 시스템 개발

본 연구에서는 NTSC식 출력을 갖는 기존의 Fluoroscopy에 디지털 하드웨어를 통해 영상을 입출력하는 시스템을 구현하고 이로부터 디지털화된 영상을 저장하고 사용자가 요구할 경우 컴퓨터내에 저장된 의료 영상들을 기존의 PC에 내장된 VGA 카드를 통해 디스플레이하고 Fluoroscopy용 영상 저장 및 관리 시스템을 개발하였다.

디지털 하드웨어부분에서는 앞으로 회로설계시 데이터 버스 제어를 위해 많은 수의 연결점이 필요한데 이를 효율적으로 최소화하는 방법, Analog회로부에서 노이즈를 최소화하도록 하는 회로구성등에 관한 추가연구가 필요하며 이를 위해 2단계에서는 한 보드에서 여러 채널의 영상을 출력할 수 있도록 하는 설계의 확장 및 높은 해상도의 영상도 처리할 수 있도록 프레임 메모리를 확장하며, 액세스 방법을 다양하게 지원하는 기능이 추가되어야 할 것이다.

영상디스플레이 알고리즘 부분에서는 한번에 처리할 수 있는 영상의 수를 8개로 하였으며 하나의 영상은 최대 1024x1024 크기의 해상도를 나타낼 수 있으므로 1024x1024 bytes \* 8개, 즉 8MBytes의 메모리를 요구하게 된다. 하지만 도스의 메모리 영역은 640KBytes로 제한이 되어 있어서 XMM이라는 메모리 매니저를 이용하여 그 한계를 넘고자 하였다. 그러나, 비효율적인 메모리 할당 방식으로 인하여 많은 메모리 낭비를 가져왔으며 그로인한 속도저하 또한 컸다. 또, 비디오 메모리를 직접 제어함으로써 빠른 영상 출력을 얻기는 하였지만, 복잡한 뱅크(페이지)관리로 인하여 프로그램이 비대해졌고 다양한 출력 루틴 구현에 제약을 받았다.

이러한 여러가지 제약을 극복하기 위하여 GUI의 기본으로 자리잡고 있는

마이크로소프트사의 Windows를 OS로 하여 시스템을 개발하거나 Workstation 급의 시스템에서 프로그램을 개발하여야 한다. 기존의 DOS를 OS로 사용하기 위하여서는 메모리 사용이 자유로운 보호모드(Protected Mode) 프로그래밍과 상용화된 그래픽 라이브러리를 사용하면 위와 같은 제약을 해결할 수 있으리라 생각된다.

#### 4. 위탁과제 III : 초음파를 이용한 관절 진단 장치 개발

관절의 이상을 진단하는 방법 중에서 관절이 움직일 때 발생하는 음향 신호를 분석하여 진단하는 vibration arthrography 측정 장치를 개발하려는 본 연구의 최종 목표를 위해서 검출 가능한 음향 신호의 주파수 영역을 1 kHz 이하의 가청주파수 영역으로 선정하고, 이러한 주파수 영역에서의 음향 신호 측정을 위해서는 콘덴서 마이크로폰이나 압전형 가속도 센서를 사용해야한다. 그리고 검출된 신호 분석 방법으로는 주파수 스펙트럼 분석과 신호의 최대진폭분포, 그리고 사건 에너지 스펙트럼이 있는데, 주파수 스펙트럼은 신호의 특성을 분석하는 것이고, 최대 진폭 분포는 음향방출 발생 확률을 나타내며, 사건 에너지 스펙트럼은 음향방출 사건의 에너지 분포를 나타내는 특징이 있다. 본 연구에서는 음향방출 최대진폭분포와 사건 에너지 스펙트럼을 동시에 구하고, 주파수 스펙트럼은 컴퓨터 프로그램을 이용하여 구하였는데, 이러한 구성에 의해 최대진폭분포와 사건 에너지 스펙트럼을 구한 음향방출 신호의 주파수 스펙트럼을 바로 구할 수가 없어서 서로의 상관관계를 맺기가 어려웠다. 따라서 최대진폭분포와 사건에너지 스펙트럼 분석을 합과 동시에 음향방출 신호의 주파수 스펙트럼을 동시에 구할 수 있도록 장비를 구성하는 것이 최적의 장비 구성으로 보여진다.

그리고 각 조직과 두 다른 조직 사이에서의 음향의 전파 특성을 조사하기

위한 goniometer를 제작하여 시험편의 여러 각도에서 음향 신호를 입사시킬 수 있도록 하였다. 제작된 goniometer는 워엄 기어(worm gear)와 9:1 기어(gear), 그리고 encorder를 사용하여 수평방향 회전에 대한 각도 분해능을  $1/90^\circ$  수직방향 회전에 대한 각도 분해능을  $1/25^\circ$ 가 되도록 제작하였다.

#### 5. 위탁과제 IV : 성인병 질환자의 정보통신망을 통한 관리체계 제시

최근 신규 병원들이 환자의 진료 기록과 영상등의 기록을 전산자료화하여 진료에서서 검색과 보존의 문제를 해결하려고 많은 노력과 투자를 하는 과정에서 보편화되어 가는 정보통신망을 통한 환자에 대한 서비스 차원에서의 정보 유통체계 구축은 매우 시급한 일일 것이며, 의료정보 및 학술데이터의 이용이 증가함에 따라 Medlars, 의학 cd-Rom, 통신망의 데이터베이스등 접근이 용이한 데이터베이스의 조기실현이 중요한 시점에서, 본 연구에서는 예시한 갑상선, 고혈압, 당뇨병등의 성인병 관리체계 구축을 실현하기 위한 조사, 분석을 수행하였으며, 시범적으로 운용 가능한 소프트웨어를 구성하였다. 이는 장차의 원격진료에 대한 기본적인 틀을 제공할 수 있을 것이며, 나아가 원격진료의 부분적인 모델적 적용을 통하여 그 실현에 대한 문제점 도출 및 계획 수립, 현재 사용하고있는 병원 전체의 홍보 차원적인 일반상식제공과는 달리 구체적인 환자집단과 담당의료인간의 통신으로 고차원적인 환자 요구 수용등을 위한 계기가 될 수 있을 것이며, 한국에서의 장차 전개될 원격진료의 형태를 앞에서 살펴본 외국의 예로 볼때 비슷한 형태가 될 가능성이 있을 것으로 생각되어 이에 대한 단계적, 지속적인 연구와 투자가 진행되어야 할 것이다. 그러므로서 급증하는 정보욕구에 대한 실질적 내용을 제공함으로 국민들의 통신망 이용에도 확산효과가 있을 것으로 예상되며, 이를 위하여 의료계에 대한 이해도가 높은 정

보산업의 관련기관 및 전문가 확보, 성인병질환과 환자 그룹의 특성 및 그에 대한 프로토콜 연구, 의료데이터베이스의 구축에 대한 새로운 기술 과제의 확립, 그리고 최근들어 정부에서 집중 투자하고 있는 초고속 전산망에서의 의료정보 영역의 확보와 무선대역에서의 의료 영역 확보 등의 단계적이고 장기적인 관심과 지속적인 연구 투자가 있어야 할 것이다.

원격진료의 주 수혜층이 농어민들이 될 가능성이 높기 때문에 사용과 비용의 정책적 배려가 필요하며, 전세계적인 흐름이 아직도 체계 구축단계에 있으므로 실현과정에서의 실패와 제시도에 따른 부담을 보조할 필요가 있고, 주대상인 농어촌주민과 의료기관이 도시의 전문인과 협진을 시행할 때 전화요금 등의 추가적인 경비가 부담이 되지 않아야 할 것이다.

## 제 5 절 인체 기능 회복을 위한 치료기술 개발

### 1. 세부과제 연구결과 :

침술로 인한 인체의 전기자장적 변화를 연구함으로써 침술이 인체에 미치는 영향과 그 경로를 좀더 구체적으로 밝혀낼 수 있다. 인체에 산재해 있는 여러 경혈점들을 자극하였을 때 나타나는 여러가지 인체반응과 또 그러한 반응을 일으키는 기전에 대한 여러가지 연구들을 토대로 electroacupunctogram (EAG)을 제작하여 침술로 인한 인체의 전기적 변화와 자기장의 이에 대한 영향을 살펴보고자 하였다. Electroacupunctogram(EAG)의 제작이 기술적 어려움으로 인하여 아직 실험단계이므로 결과를 취합할 만한 데이터를 충분히 구하지 못하였으나 EAG가 성공적으로 완성이 되면, 향후 EAG의 활용범위 및 파급효과는 매우 클것으로 생각된다.

## 2. 위탁과제 I : 만성호흡부전 치료 기반기술 개발

본 연구에서는 만성호흡부전 치료용 산소농축기의 개발이라는 궁극적인 목표의 달성을 위해 1차적으로 기반기술인 산소농축 기술을 확보하기로 하였다. 이를 위하여 문헌조사를 수행하였으며 3종의 zeolite를 구입하여 물성 test를 하여 최적 zeolite의 선정 및 흡착탑설계의 기초자료로 활용할 예정이다. 또한 흡착등온실험 장치를 제작하여 흡착등온선을 구하였고 단일 흡착탑실험 장치를 설계제작하였다.

## 3. 위탁과제 II : 저작기능회복을 위한 implant의 개발

치과용 임플란트의 국산화를 위하여 1차적으로 안정된 임프란트 형태의 설계를 위한 자료수집과 생체역학적 연구를 수행하였다. Tapered screw type의 임프란트가 응력분산 및 일차 안전성이 우수한 것으로 나타났으며 pressfit의 개념을 도입하면 보다 더 우수한 primary stability를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 이후 이결과를 바탕으로 biocompatibility가 우수한 임프란트 재료를 개발하려고 하고 있다.

## 4. 위탁과제 III : 일측전정기관 손상 후 자세조절기능 회복에 관한 신경가소성 연구

일측 전정기관 손상 후 MK-801은 전정안구증상의 회복을 촉진시킴으로써 전정기능의 보상작용에 효과적이었다. 또한 전기자극은 전정안구증상의 회복을 촉진시킬 뿐만아니라 전기자극 동안에는 손상된 전정기능이 정상적으로 작용하였다. 그러나 MK-801은 중추신경계의 전반적인 기능을 억제할 수 있는 부작용

을 가지고 있기 때문에 현재 임상적으로 사용되지 않고 있다. 따라서 전기자극은 부작용이 없고, 효과적으로 전정기능의 보상작용을 촉진시킬 수 있기 때문에 적합한 전기자극기의 개발이 요구된다. 이러한 실험결과는 바이러스성 전정신경염, 메니에르씨 병, 외상, 종양에 의한 전정기능의 손상 및 노인성으로 인한 자세 부조화증에 사용할 수 있으며, 전정기관 이외의 중추신경계에 손상이 초래되어 기능적 상실을 초래하였을 경우 중추신경계의 보상작용을 촉진시킬 수 있는 이론적 근거를 제시한 것으로 외상, 종양, 뇌졸중 등에 의한 중추신경계의 기능회복에도 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

#### 5. 위탁과제 IV : 섬유증질환의 발생 기전 및 치료법 연구

섬유증 질환의 공통점은 세포외 결합조직, 그중에서도 type I collagen이 조직에 과다하게 축적되어 그 조직의 정상적인 기능을 방해하는 것이다. 그러므로 조직내 collagen의 과도한 축적을 억제하는 기술의 개발은 이들 질병치료의 핵심이라고 할 수 있으며 이를 위해서는 type I collagen유전자의 발현을 조절하는 기전을 밝히고 이것이 질병에서 어떻게 변화 하는지를 연구하여야 한다.

본 연구에서는 섬유증 질환에서 많이 침착되는 콜라겐의 발현을 조절하는 사람의 전사조절인자인 CCAAT-Binding Factor의 cDNA를 클로닝하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

사람의 뇌 cDNA library로 부터 얻은 CBF-C 클론은 흰쥐의 333 개의 아미노산 중 카르복시 말단의 162 개의 아미노산만을 포함하는 클론이었다. 확보된 클론의 아미노산 서열을 분석한 결과, 162개의 아미노산 중 161개가 흰쥐와 사람에서 일치하여 99.3%의 높은 상동성을 보여 주었다. 사람의 간암세포 cDNA library로 부터 얻은 CBF-A 클론과 library 전체를 PCR 증폭한 결과

예측된 크기의 CBF-A 생성물을 얻을 수 있었다. 사람의 간암세포를 CBF-B에 대한 primer로 PCR 증폭하여 예측된 크기의 CBF-B 생성물을 얻을 수 있었다. 그러나 간암세포나 뇌의 cDNA library 검색에 의해서는 양성반응을 나타내는 프라크를 발견할 수 없었다. 이들 클론을 발현벡터에 클로닝하여 단백질을 분리하면 항체생성과 콜라겐 전사조절 기전연구에 유용하게 사용될 것이다.

6. 위탁과제 V : 흥분성 아미노산 수용체의 길항제가 청성 뇌간유발반응 검사에 미치는 영향

실험동물(SD rat)의 정상 청성뇌간 유발반응검사에서는 모두 뚜렷한 4개의 waves(positive peak)를 관찰할 수 있었으며 마취후 120분까지 측정된 결과 각 waves peak의 latency와 amplitude에는 특별한 변화없이 안정된 파형을 보였다.

DL-AP5(NMDA receptor antagonist) 및 DNQX(AMPA receptor antagonist)를 각각 4mM/kg - 8mM/kg을 복강내에 주입한 후 120분까지 청성뇌간 유발반응검사를 관찰하였으나 의미있는 변화를 관찰할 수 없었다. 이는 주입시약의 절대량 부족 혹은 시약의 BBB통과를 저하가 원인이 될 수 있으며 또한 NMDA 및 AMPA receptors보다는 KA receptor가 청신경전달로에 더 중요한 receptor로 작용한다는 이론을 뒷받침 할 수도 있다.

청신경 전달로에 충분한 시약농도의 유지를 위해 뇌간 및 뇌실질에 손상을 주지 않고 뇌척수액내로 시약을 주입하기 위해 Intra-cisternal injection (external & internal approach), Intracranial injection 등의 방법을 이용하였으나, 뇌척수액 노출 및 뇌간손상 등의 영향으로 의미있는 실험결과를 얻지 못하

였으며, 뇌척수액내로의 정량적인 시약주입방법에 많은 진전을 보이고 있으나 아직 완전한 뇌척수액 및 시약의 누출방지에 도달하지 못하였다.

## 제 4 장 결 론

국내의 성인병 질환 환자의 임상경과 및 면역 유전학적 이상이 외국의 경우에 비해 다양하고, 질병 자체가 동양권에 빈발한 것으로 알려지고 있으나, 우리나라의 성인병 질환의 병인론을 밝히는 연구가 외국에 비해 매우 적다. 본 연구에서는 만성내분비 대사질환 진단 및 치료법 연구, 환경 및 노인성 퇴행변화 치료기술 개발, 허혈성 심부전의 발병기전에 대한 연구, 의료정보 및 의료영상 기술 개발 연구, 인체기능회복을 위한 치료기술 개발등을 통하여, 우리나라 성인병 질환의 보건의료·사회경제적 손실을 줄일 수 있으며 광범위한 성인병 질환에 대한 질병모델 개발과 진단법 및 치료법 개발에 응용될 수 있는 다양한 결과를 도출하였다. 본 과제결과의 지원아래 우리나라 환자들의 임상연구를 통하여 개발된 진단시약과 같은 산물들은 국제경쟁력을 자연스럽게 갖게 될 것이며 인력과 재정의 집중적인 지원 및 관련분야의 협동연구 활성화가 활발히 이루어졌을 때, 이미 선진국에서 이루어진 연구 단계를 따라 잡는 것이 가능할 수 있으리라고 본다.