

기관고유연구사업 결과보고서

편집순서 1 : 겉표지 (앞면)

(과제번호 : 0510090)

간암의 진행 및 전이와 관련된 유전자 다형성 연구: COX-2와
VEGF를 중심으로

Identification of genetic polymorphism associated with
progression and metastasis of human hepatocellular

과제책임자 : 박 중 원

국 립 암 셴 터

편집순서 1 : 겉표지 (측면, 뒷면)

(뒷면)

(측면)

<div data-bbox="250 1140 1123 1704"><ol style="list-style-type: none">1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 결과보고서입니다.2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.<p>(14 pont, 고딕체)</p></div>	<p>↑ 5cm ↓</p> <p>과 제 명</p> <p>국 립 암 센 터</p> <p>↑ 3cm ↓</p>
---	---

↑
6cm
↓

편집순서 2 : 제출문

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “간암의 진행 및 전이와 관련된 유전자 다형성 연구:COX-2와VEGF를 중심으로” 과제의 결과보고서로 제출합니다.

2008. 1.

국립암센터

과제책임자 : 박중원

연구원 : 홍은경, 공선영, 김지훈, 심주현, 이정안,
박정은, 김진욱, 이남욱

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구사업의 최종목표
2. 연구사업의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

편집순서 4 : 요약문 (한글)

< 요약문 >

연구분야(코드)		과제번호	0510090
과제명	간암의 진행 및 전이와 관련된 유전자 다형성 연구: COX-2와 VEGF를 중심으로		
연구기간/연구비 (천원)	합계	년 월 일 ~ 년 월 일	290,000
	1차년도	2005년 1 월 일 ~ 2005년 12 월 일	90,000
	2차년도	2006년 1 월 일 ~ 2006년 12월 일	90,000
	3차년도	2007년 1 월 일 ~ 2007년 12월 일	110,000
과제책임자	성명	박중원	주민등록번호
	전화번호	031-920-1605	전자우편
색인단어	국문	간암, 진행, 전이, 유전자 다형성	
	영문	hepatocellular carcinoma, progression, metastasis, genetic polymorphism	

◆ 연구목표

<최종목표>

- 간암의 진행과 전이, 예후 등에 관여하는 임상 인자 및 관련 유전자 다형성 발굴
- 발굴된 간암 환자의 유전자 다형성 변이를 이용해 간암 예후 예측 방법 개발
- 개선된 간암 예후 예측을 통한 개별화된 추적 및 치료 전략 수립의 기초 확립

<당해연도목표>

- VEGF, COX-2의 간세포암종 관련 유전자 다형성(SNP) 분석
- 간세포암종 환자의 예후 관련 임상인자 및 VEGF 변화 분석
- 간세포암종의 예후 및 진단 관련 혈액학적 인자 발굴

◆ 연구내용 및 방법

1. 간세포암종 예후 관련 VEGF 유전자 다형성 분석

국립암센터에서 진단하고 치료한 환자들로서 3년 이상 생존 추적이 가능하였던 환자 416명을 대상으로 SNP 연구를 수행. 채취된 환자혈액의 buffy coat로부터 DNA를 분리하여 VEGF 유전자 부위들 중 유전자 정보 데이터베이스와 논문 검토를 통해 얻은 19개 부위에 대해 SNP를 시행. 주로 5' UTR과 promoter 부위를 primer를 사용해 증폭을 시킨 후 분석기를 통해 DNA sequencing을 읽음. Hardy-Weinberg equilibrium, haplotype analysis, linkage disequilibrium 등을 소프트웨어 프로그램을 통해 산출. 대상 환자들의 혈청과 혈장 내 VEGF 농도는 immunoassay kit를 사용해 측정

- 대상자 416명의 임상적 특징과 생존에 관계된 예후인자를 분석하고, 19군데 부위의 VEGF genotype frequency를 산출하여 Hardy-Weinberg equilibrium을 따른다는 것을 확인. 모두 36가지 haplotype이 확인되었으며, 5가지가 5%이상의 빈도를 보임. 이 다섯가지 haplotype과 임상적 인자들 간의 상관관계를 분석하여 -2578AA와 -1190AA genotype은 종양크기와 관계되며, -1155AA genotype은 종양 형태, 종양 수, 임파절 전이, UICC stage와 관련됨을 확인. -634GG genotype도 종양 크기, UICC stage 진행과 관련됨을 확인. +936TT genotype은 임파절 전이와 관련됨.

생존분석에서 -2578AA은 1.69, -1190AA는 1.35 Hazard Ratio를 보이며 통계적 유의성이 있어 불량한 예후인자로서 의미 있었으며, -634CC genotype은 0.60 HR을 보여 의미있는 생존율 증가와 관련됨. 다른 haplotype들은 예후와 관련이 없었음. -2577, -1190, -634 및 Ht1 들과 임상적 예후인자들 사이의 관계를 분석하여 -634 genotype만이 전반적 생존율과 관계됨을 밝힘.

2. 경동맥화학적색전술에 따른 혈청 VEGF 값의 변화와 임상적 의미 연구

간세포암종 환자 161명(경동맥화학적색전술 147명, 수술적 절제술 14명)을 대상으로 치료 전과 직후, 1개월 후 혈청 VEGF를 측정하여 임상적 의미를 조사.

-간세포암종 종양 특징에 따른 혈청 VEGF 값의 변화는 없었음. 그러나 시술 후 1-2일의 VEGF 변화 값은 종양 크기가 클수록, 혈관 침습이 있을수록, 종양 병기가 높을수록 의미있게 컸다. 또한 이 값은 간세포암종의 간외전이 있을수록 높게나와, 치료 후 예후 인자로서 의미가 있었다.

3. 간세포암종 환자에서 병기, 간기능 및 치료법에 따른 생존율 분석

2000년 11월부터 2003년 12월까지 국립암센터에서 간세포암종으로 진단되고 치료받은 904명을 2005년까지 추적하여 병기와 Child-Pugh 분류 및 치료법에 따른 생존율을 구하고, 예후에 영향을 미치는 인자들을 조사하였다

- 904명의 평균 연령은 56세, 남녀비는 4.2 : 1. 전체 대상 환자의 중앙 생존 기간은 15.3개월, 1,2,3년 생존율은 각각 54.9%, 42.8%, 32.5% 이었다. 간세포암종 환자의 생존율에 영향을 미치는 독립적 예후 인자는 modified UICC 병기 분류, Child-Pugh 분류, 문맥 혈전증 및 혈청 알파태아단백치 등이었다.

4. 저산소증이 간세포암종 세포주의 VEGF 및 COX-2 발현 및 증식에 미치는 영향 연구

Hep3B 와 SNU 387를 대상으로 normoxia 조건과 hypoxic conditioner를 사용한 0.1% 산소농도에서 배양 후 배양액 내 VEGF 농도를 ELISA로 측정하고, 배양세포에서 얻은 단백질을 사용해 VEGF와 COX-2 발현을 western blot으로 측정. 두 세포주간의 VEGF 발현 차이를 microarray를 이용한 유전자 변화분석을 통해 간세포암종 진행과 관련된 서로 차이가 나는 유전자를 찾고 그와 관련된 신호전달체계를 연구

5. 간세포암종 환자에서 방사선치료가 B형간염 활동성에 미치는 영향 연구

간세포암종환자에서 방사선치료 전후 B형 간염바이러스 활동성 변화를 조사하여, 방사선치료가 B형간염 바이러스 활동성을 증가시킬 수 있음을 처음으로 보고

6. 간세포암종의 비침습적 진단기준의 정확도 연구

대한간암연구회-국립암센터 진료 가이드라인에서 제시하였던 간세포암종의 비침습적 진단기준의 정확도를 국립암센터를 내원한 232명을 대상으로 후향적으로 조사하여 종양 크기에 따른 진단 예민도, 특이도 등을 구함

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	과제관련 ²⁾
SCI 논문 편수	6/6	100%	상
IF 합	26.556/ 24.0	111%	상
기타 성과	국제학술대회 11편 국내학술대회 31편		

- 1) 권고안 : 신청연구비 1억원당 SCI 논문 2편 이상 또는 IF 합 8점 이상
- 2) 과제관련: 상(Acknowledgement 가 있는 경우), 중, 하

-정성적 성과

- 간세포암종의 생존과 관련된 유전자다형성 발굴: VEGF 유전자다형성과 생존율과의 관계를 밝힘
- 간세포암종 환자의 임상적 예후 인자 발굴 및 예후 예측법 개발
- 간동맥색전술에 따른 예후와 혈중 VEGF 변화와의 관계를 밝힘
- 간세포암종에 대한 방사선치료 시 발생할 수 있는 간 장애의 원인을 규명
- 간세포암종의 비침습적진단법의 정확도 규명
- 간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술 후 B형간염 바이러스 활성도 변화 규명

◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)	성 명	홍은경, 공선영, 심주현, 이정안, 김진옥, 이남옥
	주민등록번호	

※ 요약문의 충분량은 2page 이내로 제한함

편집순서 5 : 요약문 (영문)

Project Summary

Title of Project	
Key Words	
Project Leader	
Associated Company	

※ 연구사업의 목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

편집순서 6 : 연구사업결과

1. 연구사업의 최종목표

○ 당초 연구계획을 참고하기 위한 자료임. 선정당시 「연구사업계획서」와 전년도 제출하였던 「연차실적·계획서」상의 내용과 동일하게 작성해야 함. 연구사업의 목적, 범위 등에 대해 기술 <최종목표>

- 간세포암종의 진행과 전이, 예후 등에 관여하는 임상인자와 관련된 유전자 다형성을 조사하고 발굴한다.
- 발굴된 간세포암종 환자의 유전자 다형성 변이를 이용해 좀 더 개선된 간세포암종 예후 예측 방법을 개발한다.
- 개선된 간세포암종 예후 예측을 통해 환자 개개인에 대한 개별화된 추적 및 치료 전략을 수립함으로써 생존율을 높힐 수 있는 기초를 확립한다.

2. 연구사업의 내용 및 결과

○ 연구사업 및 단위사업의 이론적, 실험적 연구 방법, 연구 내용 및 결과를 객관적으로 기술

1) 간세포암종 예후 관련 VEGF 유전자 다형성 분석

국립암센터에서 진단하고 치료한 환자들로서 3년 이상 생존 추적이 가능하였던 환자 416명을 대상으로 SNP 연구를 수행. 채취된 환자혈액의 buffy coat로부터 DNA를 분리하여 VEGF 유전자 부위들 중 유전자 정보 데이터베이스와 논문 검토를 통해 얻은 19개 부위에 대해 SNP를 시행. 주로 5' UTR과 promoter 부위를 primer를 사용해 증폭을 시킨 후 분석기를 통해 DNA sequencing을 읽음. Hardy-Weinberg equilibrium, haplotype analysis, linkage disequilibrium 등을 소프트웨어 프로그램을 통해 산출. 대상 환자의 혈청과 혈장 내 VEGF 농도는 immunoassay kit를 사용해 측정

- 대상자 416명의 임상적 특징과 생존에 관계된 예후인자를 분석하고, 19군데 부위의 VEGF genotype frequency를 산출하여 Hardy-Weinberg equilibrium을 따른다는 것을 확인. 모두 36가지 haplotype이 확인되었으며, 5가지가 5%이상의 빈도를 보임. 이 다

섯가지 haplotype과 임상적 인자들 간의 상관관계를 분석하여 -2578AA와 -1190AA genotype은 종양크기와 관계되며, -1155AA genotype은 종양 형태, 종양 수, 임파절 전이, UICC stage와 관련됨을 확인. -634GG genotype도 종양 크기, UICC stage 진행과 관련됨을 확인. +936TT genotype은 임파절 전이와 관련됨.

생존분석에서 -2578AA은 1.69, -1190AA는 1.35 Hazard Ratio를 보이며 통계적 유의성이 있어 불량한 예후인자로서 의미 있었으며, -634CC genotype은 0.60 HR을 보여 의미있는 생존율 증가와 관련됨. 다른 haplotype들은 예후와 관련이 없었음. -2577, -1190, -634 및 Ht1 들과 임상적 예후인자들 사이의 관계를 분석하여 -634 genotype만이 전반적 생존율과 관계됨을 밝힘.

2) 경동맥화학색전술에 따른 혈청 VEGF 값의 변화와 임상적 의미 연구

간세포암종 환자 147명(경동맥화학색전술)을 대상으로 치료 전과 직후, 1개월 후 혈청 VEGF를 측정하여 임상적 의미를 조사.

-간세포암종 종양 특징에 따른 혈청 VEGF 값의 변화는 없었음. 그러나 시술 후 1-2일의 VEGF 변화 값은 종양 크기가 클수록, 혈관 침습이 있을수록, 종양 병기가 높을수록 의미있게 컸다. 또한 이 값은 간세포암종의 간외전이 및 Progression Free Survival과 관계가 있음을 처음으로 밝혔음.

-현재 개발 중인 VEGF inhibitor들을 병행 사용시 좀 더 나은 TACE 효과를 기대할 수 있을 것임을 시사

3) 간세포암종 환자에서 병기, 간기능 및 치료법에 따른 생존율 분석

2000년 11월부터 2003년 12월까지 국립암센터에서 간세포암종으로 진단되고 치료 받은 904명을 2006년까지 추적하여 병기와 Child-Pugh 분류 및 치료법에 따른 4년 및 5년 생존율을 구하고, 예후에 영향을 미치는 인자들을 조사하였다

- 904명의 평균 연령은 56세, 남녀비는 4.2 : 1. 전체 대상 환자의 중앙 생존 기간은 15.3개월, 1,2,3년 생존율은 각각 54.9%, 42.8%, 32.5% 이었다. 간세포암종 환자의 생존율에 영향을 미치는 독립적 예후 인자는 modified UICC 병기 분류, Child-Pugh 분류, 문맥 혈전증 및 혈청 알파태아단백치 등이었다.

4) 저산소증이 간세포암종 세포주의 VEGF 및 COX-2 발현 및 증식에 미치는

영향 연구

간세포암종의 주요 치료법인 TACE는 종양 및 주변 조직에 저산소증을 일으키며 이에 따라 혈관생성인자 VEGF 분비 증가를 일으킨다. 이러한 VEGF의 증가는 간세포암종의 진행과 전이과 관련될 수 있으므로, 이러한 현상을 세포주를 대상으로 분자생물학 및 유전학적 차이를 규명하고자 하였음.

Hep3B 와 SNU 387를 대상으로 normoxia 조건과 hypoxic conditioner를 사용한 0.1% 산소농도에서 배양 후 배양액 내 VEGF 농도를 ELISA로 측정하고, 배양 세포에서 얻은 단백질을 사용해 VEGF와 COX-2 발현을 western blot으로 측정. 두 세포주간의 VEGF 발현 차이를 microarray를 이용한 유전자 변화분석을 통해 간세포암종 진행과 관련된 서로 차이가 나는 유전자를 찾고 그와 관련된 신호전달체계를 연구.

5) 간세포암종 환자에서 방사선치료가 B형간염 활동성에 미치는 영향 연구

간세포암종환자에서 방사선치료 전후 B형 간염바이러스 활동성 변화를 HBV DNA titer 측정과 간기능검사 변화 등을 조사하여, 방사선치료가 B형간염바이러스 활동성을 증가시킬 수 있음을 처음으로 보고함.

지금까지는 간암 환자에서 방사선치료 후 발생하는 간기능저하 소견을 방사선치료 유발성 간질환 (Radiation Induced Liver Disease, RILD) 한가지 개념으로 생각하였으나, B형 간염이 있는 경우에는 B형 간염의 악화가 RILD와 유사하게 발현하며, B형 간염 악화는 B형 간염바이러스 치료제를 사용해야 할 필요가 있음을 최초로 보고함.

6) 간세포암종의 비침습적 진단기준의 정확도 연구

대한간암연구회-국립암센터 진료 가이드라인에서 제시하였던 간세포암종의 비침습적 진단기준의 정확도를 국립암센터를 내원한 232명을 대상으로 후향적으로 조사하여 종양 크기에 따른 진단 예민도, 특이도 등을 구함

3. 연구결과 고찰 및 결론

- 국내·외 관련분야의 기술개발 현황과 연구결과가 국내·외 기술개발 분야에서 차지하는 위치 등을 기술

1) 간세포암종 예후 관련 VEGF 유전자 다형성 분석

이번 연구는 국립암센터에서 진단-치료 후 3년 이상 생존 추적이 가능하였던 416명의 간세포암 환자들을 대상으로 혈관신생 및 암 진행에 중요한 역할을 하는 Vascular endothelial growth factor (VEGF) 유전자 다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)에 대해 19개의 단일염기변이를 분석하고 유전자형(genotype)과 일배체형(haplotype)에 따른 대상 환자들의 전체 생존(overall survival)을 분석하였다. 연구 결과 간세포암 환자 생존에 대한 위험도가 -634CC 유전자형을 가지는 환자에서 0.57 [95% CI, 0.46-0.99], 일배체1형 동형접합체(homozygote)를 가지는 환자에서 0.67 [95% CI, 0.36-0.92]로 유의하게 낮았으며 이에 따라 생존율이 높았다. 이 결과는 VEGF 유전자 다형성(SNP)이 간세포암 환자의 예후 표지자가 될 수 있다는 것을 시사함.

본 연구의 주요 의미는 최근 간세포암종 치료제로서 개발되었거나 개발 중인 표적치료제들 대부분이 VEGF나 VEGF 수용체를 표적으로 삼고있는 가운데, VEGF 유전자 다형성 자체가 간세포암종 환자들 예후에 영향을 준다는 결과가 도출되었다는 점이다. 즉, 태생학적으로 정해지는 VEGF 유전자 다형성에 따라 약제 반응이 달라질 가능성도 생각해 볼 수 있기 때문이다. 그러나 이러한 예측을 확인하려면 VEGF 유전자 다형성과 VEGF 발현, VEGF 발현과 암 진행과의 상관관계 등에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하다.

2) 경동맥화학색전술에 따른 혈청 VEGF 값의 변화와 임상적 의미

경동맥화학색전술은 수술적 절제술이나 국소치료술이 적용될 수 없는 간세포암종 환자들에서 가장 주요한 치료법이다. 그러나 근본적으로 색전술은 종양 및 주변조직에 저산소증을 일으켜 VEGF 상승을 일으키며, 상승된 VEGF는 간세포암종에 어떠한 형태로든 영향을 미칠 수 있다고 생각되었다. 본 연구는 바로 이러한 영향을 구체적으로 전향적 연구를 통해 규명하였으며, VEGF 상승폭이 크면 Progression Free Survival (PFS)이 나쁘고, 전이가 잘 생길 수 있음을 확인하였다.

본 연구 결과를 볼 때 현재 활발히 개발되고 있는 표적치료제는 TACE와 병용치료에

사용될 수 있을 것으로 보이며, 향후 전향적 임상연구가 필요하여 연구자들은 이를 준비 중에 있다.

3) 간세포암종 환자에서 병기, 간기능 및 치료법에 따른 생존율 분석

본 코호트에서 간세포암종 환자의 5년 생존율은 연령과 성별, 원인 인자 및 간기능과 종양 특성에 따라 차이가 있음을 알 수 있었는데, 이전 연구 결과와 같이 연령과 성별, 원인인자는 예후와 각각 독립적인 관련을 보이지는 않았다. 간기능과 종양 특성이 예후를 결정하는 주된 요인이었으며, 증상의 경우 주관적이고 후향적 조사라는 점을 감안할 때 독립적 예후 인자로 평가되기는 했으나 그 의미 해석은 신중함이 필요하다. Modified 5th UICC 종양 병기의 5년 생존율은 간기능과 상관없이 병기 I, II군과 IVa, IVb군 간에 차이가 없어 기존 생존 분석에서와 같이 조기 및 진행된 병기에서 예후를 잘 분별하지 못하였다. 이에 따라 예후 예측을 좀 더 잘 할 수 있는 병기분류법이 필요한 실정이다.

본 연구에서는 각 치료법에 대한 장기 치료성적을 구할 수 있었는데, 이런 종류의 연구에서 중요한 것은 전체 환자에 적용된 치료기준이 일정해야 한다. 본 연구에서 치료법의 선택기준은 modified 5th UICC 종양 병기와 간기능에 근거를 두어 치료기준을 제정하였고 이를 토대로 수정-보완하여 2003년 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인을 제정하였다. 그러므로 본 연구의 생존율은 2003년 대한간암연구회-국립암센터 진료 가이드라인에 따른 치료 성적을 간접적으로 반영하고 있다.

본 연구는 단일기관에서 비교적 통일성이 유지된 치료전략에 따라 치료된 간세포암종 코호트를 장기 추적하여 국내에서 처음으로 간세포암종의 5년 생존율을 구할 수 있었다. 향후 본 연구 결과를 참고하여 우리나라 간세포암종 생존율을 증가시킬 수 있는 치료전략 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

4) 저산소증이 간세포암종 세포주의 VEGF 및 COX-2 발현 및 증식에 미치는 영향

간세포암종의 종양에 따라 저산소증에 대한 반응이 다양할 수 있으며, 이를 확인하기 위해 서양의 대표적 세포주인 Hep3B와 우리나라 간세포암종 환자 세포주인 SNU387을 사용하여 저산소증에 대한 VEGF와 COX-2 발현을 조사하였다. 두 세포주는 저산소증 조건에서 다른 VEGF 발현 양상을 보였으며 이에따

라 두 세포주 간의 유전자발현을 조사하여 의미있는 유전자 차이를 찾을 수 있었다. 현재 이 유전자들과 연관된 세포신호전달 체계 탐색을 진행 중에 있음.

5) 간세포암종 환자에서 방사선치료가 B형간염 활동성에 미치는 영향 연구

지금까지는 간암 환자에서 방사선치료 후 발생하는 간기능저하 소견을 방사선치료 유발성 간질환 (Radiation Induced Liver Disease, RILD) 한가지 개념으로 생각하였으나, 본 연구자는 B형 간염바이러스에 의한 간염을 가진 간세포암종 환자들에서는 다른 양상을 보일 것이라는 전제로 연구를 진행하였음. 즉 방사선치료가 B형 간염바이러스 활동성에 영향을 줄 수 있으며, 이에따라 간염의 악화가 일어날 가능성을 조사함.

B형 간염이 있는 경우에는 방사선치료 후 B형 간염의 악화가 일어날 수 있으며, 이때의 임상상은 RILD와 유사하게 발현하며, 감별은 B형 간염바이러스 활동성 농도를 측정하는 것이며, 방사선치료 전 B형 간염바이러스 농도 측정과 이 결과에 따라 B형 간염 악화를 막기위한 B형 간염바이러스 치료제 사용의 필요성을 최초로 보고함.

6) 간세포암종의 비침습적 진단기준의 정확도 연구

간세포암종은 다른 암종과 달리 조직검사를 시행할 수 없거나, 시행하면 완치에 방해가 될 수 있다. 이에 따라 유럽 및 미국에서는 비침습적 진단 기준을 마련하였는데, 우리나라도 대한간암연구회-국립암센터 진료 가이드라인에서 간세포암종의 비침습적 진단기준을 제시하였었다. 본 연구자는 이 진단기준의 정확도를 국립암센터를 내원한 232명을 대상으로 후향적으로 조사하여 종양 크기에 따른 진단 예민도, 특이도 등을 처음으로 구함. 후향적 연구이므로 결과에 선택 왜곡이 있을 수 있으나, 우리나라에서 마련한 진단기준을 세계에 알리고, 그 진단기준의 유용성을 평가할 수 있었다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

○ 사업시작시점부터 사업종료시점까지의 연구성과(학술지 게재, 학회발표, 학위논문, 산업재산권 출원·등록, 워크샵 또는 심포지움 개최, 전시회 참가, 임상응용, 기술성과 이전, 벤처 창업 등의 실적) 기재

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분)	저널명(IF.)	Vol(No)Page	구분	과제 관련성
Association between VEGF Gene Polymorphism and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients	교신	Hepatology (I.F 10.446)	46:446	국외 SCI	상
Accuracy of Clinical Criteria for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Without Biopsy in a Hepatitis B Virus-endemic Area	제1 및 교신	J Cancer Res Clin Oncol (IF 2.469)	133:937	국외 SCI	상
Survival Analysis of 904 Patients with Hepatocellular Carcinoma in a Hepatitis B Virus-endemic Area	교신	J Gastroen Hepatol (IF 1.785)	2007.8 Epub	국외 SCI	상
Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients	제1 및 교신	J Gastroen Hepatol (IF 1.785)	22:491	국외 SCI	상
Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma	교신	Int J Radiation Oncology (IF 4.463)	69:813	국외 SCI	상
Risk of Hepatitis B Exacerbation is Low After Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy for Patients with HBV-related Hepatocellular Carcinoma: Report of a Prospective Study	제1 및 교신	Am J gastroenterology (IF 5.608)	100:2194	국외 SCI	상
Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression	공동	Hepatology (IF 10.446)	46:1041	국외 SCI	하
Minimal anhepatic technique for living donor liver transplantation using right liver graft	공동	Liver transplantation (IF 4.629)	13:1611	국외 SCI	중
Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B	공동	Hepatology (IF 10.446)	45:1172	국외 SCI	하
Various Liver Resections using Hanging Maneuver by Three Glisson's pedicles and Three Hepatic Veins	공동	Annals of Surgery (IF 7.678)	245:201	국외 SCI	중
Overexpression of hepatitis C virus NS5A protein induces chromosome instability via mitotic cell cycle dysregulation	공동	J molecular biology (IF 4.89)	359:22	국외 SCI	중
Establishment of an indocyanine green test using an automatic chemistry	공동	Clin Chem Lab Med	44:196	국외 SCI	중

analyzer		(IF 1.725)			
Postbiopsy arterioportal fistula in patients with hepatocellular carcinoma: clinical significance in Transarterial chemoembolization	공동	Am J Roentgenology (IF 2.117)	186:556	국외 SCI	중
Isolated caudate lobectomy using the hanging maneuver	공동	Surgery	139:847	국외 SCI	중
Three-dimensional conformal radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who were ineffective to or unsuitable for transcatheter arterial chemoembolization.	공동	Am J Clin Oncol (IF 1.224)	29:568	국외 SCI	중
Management of Ascites after Radical Surgery in Gastric Cancer Patients With Liver Cirrhosis and Minimal Hepatic Dysfunction.	공동	World J Surgery (IF 1.765)	29:653	국외 SCI	하
Caspases-Dependent Cleavage of Mitotic Checkpoint Proteins in Response to Microtubule Inhibitor.	공동	Oncology Research (IF 1.475)	15:161	국외 SCI	중
Dose-Volumetric Parameters Predicting Radiation-Induced Hepatic Toxicity in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Three Dimensional Conformal Radiotherapy	공동	Int J Radiation Oncology (IF 4.556)	62:225	국외 SCI	중
Geometric shifting of the porta hepatis during posthepatectomy radiotherapy for biliary tract cancer	공동	Int J Radiation Oncology (IF 4.556)	66:212	국외 SCI	중
간세포암종 환자에서 병기, 간기능 및 치료법에 따른 3년 생존율 분석	교신	대한간학회지	12:41	국내	상
간접적으로 확인된 간문맥압 항진증이 간세포암종 환자의 간절제술 후 합병증 발생과 예후에 미치는 영향	교신	대한간학회지	12:553	국내	상
간세포암종 진단에서 18F-FDG 양전자 방출 단층촬영(PET)의 정확성	교신	대한간학회지	12:546	국내	상
'단일 센터에서 진단된 간내담관암종 318예의 생존율 및 예후인자 분석'에 대한 논평	교신	대한간학회지	13:125	국내	중
간세포암종의 위전이: 경동맥화학색전술로 치료한 1예 보고	교신	대한간학회지	13:91	국내	중
A case of hepatectomy for liver metastasis after pancreatoduodenectomy for carcinoma of ampulla of Vater	공동	대한소화기학회지	48:434	국내	중
Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Korea	제1 및 교신	대한간학회지	11:303	국내	상
Intensity Modulated Radiotherapy 및 Cyberknife 치료 중례;삼차원 입체조형 방사선치료 후 호전을 보인 간세포암종 2예	공동	대한간암연구회지	5:37	국내	중
간세포암종: 개관과 현황	제1 및 교신	대한소화기학회지	45:217	국내	상
체장의 파골세포 모양 거대세포종양 1예	공동	대한소화기학회지	45:441	국내	하
단순담낭 절제술 후 확인된 담낭암에 대한 임상적 고찰	공동	한국간담췌외과학회지	10:18	국내	중

※저자구분 : 교신, 제1, 공동

※구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

※과제관련성 : 상(Acknowledgement 가 있는 경우), 중, 하

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역	과제 관련성
Assessment of Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma by a MELD-based Prognostic Model	교신	The Liver Meeting 2006	국외	상
Effect of VEGF promoter polymorphism on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma	교신	24th biennial meeting of the international association for the study of the liver	국외	상
One-year Treatment with Clevudine Demonstrated Significant Viral Suppression and Biochemical Improvement	공동	The 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver	국외	하
Survival analysis in Korean patients with HCC	교신	The European Association for the Study of the Liver	국외	상
Survival Benefits of Transarterial Chemoembolization in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis	교신	4th JSH Single Topic Conference	국외	상
The accuracy of clinical diagnosis criteria of Korea liver cancer study group-national cancer center practice guideline for hepatocellular carcinoma	교신	15th Asian Pacific Association for the Study of the Liver	국외	상
Survival analysis in Korean patients with HCC	교신	2005 EASL Monothematic conference: Hepatocellular carcinoma	국외	상
Practical Approach in Diagnosis of Small HCC : HCC Cases	교신	제 10차 학술심포지엄 및 총회	국내	중
증례보고: 림프성 간전이에서 보인 SPIO 조영증강 T2 영상에서의 역설적인 신호강도 감소	공동	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	상
막대모양의 간내담관암종	공동	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	중
절제 불가능 간세포암종의 3차원 입체조형 방사선치료 후 간독성의 위험도를 예측 가능한 선량-체적인자에 관한 분석	공동	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	중
한국인 만성 간질환 환자의 특성과 건강행태 - 단일 기관에 등록된 1,039명을 대상으로	교신	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	상
간세포암종 환자의 5년 생존율: 단일기관 904예 분석	교신	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	상
사람 간세포암종 세포주에서 저산소증 및 COX2 억제에 따른 VEGF 발현 차이	교신	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	상
국내 진행성 간세포암의 치료 실태 조사	공동	2007년 대한간학회 제13차 춘계학술대회	국내	중
경동맥 화학색전술과 방사선치료 후 근치적 수술이 가능하였던 변형된 UICC stage I Va 간세포암종 1예	교신	대한간암연구회지	국내	중
간에 국한된 고립성 림프관종 - Solitary Hepatic Lymphangioma	공동	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	중
SPIO 조영증강 자기공명영상에서 간실질의 신호강도 감소의 원인: 간종양과 혼동할 수 있는 소견 - Causes of the High Signal Intensity of Liver Parenchyma on SPIO-enhanced T2 Images of Liver MRI	공동	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	중

간세포암종 환자의 B형 만성간염에 대한 라미부딘 치료 효과	교신	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	중
경동맥화혈색전술이 적용될 수 없었거나 효과가 없었던 절제 불가능 간세포암종환 자에서 3차원 입체조형 방사선치료 결과 -	공동	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	중
간세포암종 환자에서 혈중 Vascular Endothelial Growth Factor on Prognosis of Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study	교신	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	상
절제된 간내담관암 50예의 예후인자 분석	공동	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	중
Assessment of Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma by a MELD-based Prognostic Model	교신	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	상
T1 및 T2 병기 간세포암종의 진단시점 또는 완전관해 상태에서 원격전이가 발견된 환자들의 임상적 특징	교신	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	상
B형간염 바이러스 보유 간세포암종 환자에서 3차원 입체조형 방사선치료 후 B형간염 바이러스 재활성화 - Hepatitis B Virus Reactivation after 3-dimensional Conformal Radiotherapy in Patients with Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma	교신	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	상
Effect of VEGF Polymorphism on the Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma	교신	2006 대한간학회 제12차 춘계학술대회	국내	상
Adverse effect of portal hypertension diagnosed by non-invasive study on surgical resection complication and survival rate in patients with hepatocellular carcinoma	교신	ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK 2005	국내	상
Expression of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma: relevance to tumor characteristics and postoperative prognosis	교신	ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK 2005	국내	상
Self-expandable metallic stents for malignant duodenal obstruction caused by pancreaticobiliary cancer	공동	ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK 2005	국내	하
Recent epidemiology of hepatocellular carcinoma in Korea	교신	ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK 2005	국내	중
삼차원 입체조형 방사선치료 후 호전을 보인 간세포암종 2예(report of two patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma)	교신	대한간암연구회지(journal of the Korean liver cancer study group)	국내	중
Practice Guideline for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma.	교신	대한항암요법연구회	국내	상
간세포암종의 병기 및 전이 평가검사로서 양전자 방출 단층촬영(PET)의 유용성	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	상
간의 경화성 혈관종 Sclerosing Hemangioma of the Liver	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	중
간에 발생한 악성 섬유조직구종 Malignant Fibrous Histiocytoma of the Liver	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	중

간혈관 중양 침습이나 간의 전이가 있는 간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술의 효과: 생존율 및 예후인자 분석 Therapeutic Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Far Advanced Hepatocellular Carcinoma: Survival Analysis	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	상
간세포암종에 대한 수술적 치료 200예의 예후인자 분석 Prognostic Factor Analysis of 200 Consecutive Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma	공동	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	중
간세포암종 진료 가이드라인에서 제시된 간세포암종 임상적 진단기준의 정확도 The Diagnostic Accuracy of Clinical Diagnostic Criteria of KLCSG-NCC Practice Guideline for Hepatocellular Carcinoma	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	상
경동맥화학색전술을 시행할 수 없었던 간세포암종에서 3차원 입체조형 방사선 치료 효과 Three-dimensional Conformal Radiotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma Unsuited for Transcatheter Arterial Chemoembolization	공동	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	중
비침습적으로 진단된 간문맥압 항진증이 간세포암종 환자의 간절제술 후 합병증 발생과 3년 생존율에 미치는 영향 Adverse Effects of Hypertension Diagnosed by Non-Invasive Study on Surgical Resection Complication and Survival Rate in Patients with Hepatocellular Carcinoma	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	상
한국인 간세포암종 환자에서 okuda, clip, bclc, cupi 및 jis 병기분류법들의 예후 분별력 비교 평가 The Value of Clinical Prognostic Systems in Korean Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Comparison between Okuda, CLIP, BCLC, CUPI and JIS Systems.	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	상
간세포암종 조직에서 종양 관련 단백질 종양 특성 및 수술 후 예후 등에 미치는 영향 Expression of Alpha-fetoprotein, Vascular Endothelial Growth Factor and Cyclooxygenase-2 in Hepatocellular Carcinoma: relevance to Tumor Characteristics, Stage and Prognosis	교신	2005 대한간학회 춘계 학술대회	국내	상
간세포암종의 자연경과와 예후 (Natural History Prognosis Hepatocellular Carcinoma)	교신	2005년 소화기연관학회 춘계 학술대회(PG Course)	국내	상
간염 guideline의 제정 배경	교신	대한간학회 B형, C형 간염 치료 가이드라인	국내	상

※지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

라. 저서

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용
------	------	------

간암 조기검진 질 관리 지침	보건복지부-국립암센터	본 지침 수립에 있어 연구자가 보고한 코호트 결과 등이 지침 제정 경과 및 결과 도출에 참조되었음

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

- 사업목표에 대한 달성내용 및 관련분야 기술발전예의 공헌도 등을 기술
- 달성도(%)는 연차별목표대비 당해연도 달성도 및 최종목표대비 당해연도까지의 누적 달성도를 반드시 기입

최종목표	당해연도목표	달성내용	달성도(%)		
			당해	최종	
<ul style="list-style-type: none"> - 간암의 진행과 전이, 예후 등에 관여하는 임상인자 및 관련 유전자 다형성 발굴 - 발굴된 간암 환자의 유전자 다형성 변이를 이용해 정확한 간암 예후 예측 방법 개발 - 개선된 간암 예후 예측을 통한 개별화된 추적 및 치료 전략 수립의 기초 확립 	1차년도	<ul style="list-style-type: none"> -국립암센터 간암센터에서 구축한 간세포암종 환자 코호트에서 대상 환자 선정 및 자료 정리 -대상 환자들 혈액에서 VEGF, COX2 관련 SNP screening 	100	100	
	2차년도	<ul style="list-style-type: none"> 간세포암종 환자의 예후 관련 임상인자 및 VEGF 변화 분석 	<ul style="list-style-type: none"> -간세포암종 환자 904명을 대상으로 예후분석을 국내 처음으로 시행하여 보고 후 국내학회 학술상 수상 및 해외전문지에 투고 -TACE 치료 후 혈청 VEGF 변화가 간외전이 예후와 관련된다는 것을 밝히고 보고함 		100
	3차년도	<ul style="list-style-type: none"> 간세포암종의 예후 및 진단 관련 혈액학적 인자 발굴 	<ul style="list-style-type: none"> -VEGF SNP와 간세포암종 예후와의 관계를 처음으로 밝히고 국제학술대회보고 후 해외전문지에 발표 -간암세포주를 대상으로 저산소증과 VEGF, COX-2 발현 관계를 연구 중 		100

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
최근 간세포암종 치료에 적용하기위해 개발된 분자생물학적 치료제들은 VEGF receptor inhibitor 들이며, 이에따라 간세포암종 특성 및 예후에 대한 VEGF SNP 연구가 필요한 실정인데 시기적절 하게 연구를 시작	간세포암종 환자에서 VEGF SNP를 시행하여 예후와 관련된 SNP를 처음으로 발견하고 보고할 수 있어 향후 VEGFRI 치료 시 개인별 치료 전략의 근거를 마련함
-간세포암종 환자들에 대한 예후분석이 국내에는 본 연구 전까지는 미미하였기에, 본 연구가 향후 우리나라 간세포암종 환자들 치료 전략을 수립하는데 많은 기여를 할 것으로 기대됨 -간세포암종 치료 중 대부분을 차지하는 간동맥색전술과 관련된 저산소증, 세포증식 가능성 등을 VEGF를 매개로 조사하여 그 관계기전을 연구하고 있으며, VEGF 변화가 예후인자로서 이용될 수 있음을 처음으로 밝힘	-본 예후 연구에 대한 중요성을 인정하여 전문학회(대한간학회)에서 2006년 학술상(간산 학술상)을 수여하였음. - 색전술후 혈청 VEGF 변화와 치료 예후와의 관계를 처음으로 밝힘 - 색전술에의해 야기될 수 있는 저산소증과 VEGF 및 COX-2 발현 등을 간세포암종 세포주에서 처음으로 조사 중
-간세포암종의 예후 및 진단 관련 혈액학적 인자 발굴	환자 혈장만을 사용하여 종양 DNA, RNA를 분리할 수 있는 방법인 cell free DNA, RNA 검사 방법을 확립하기 위해 많은 시도와 연구를 하였음

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	마무리 연구 중, IF 6.0
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 연구성과물의 활용분야 및 활용방법, 활용범위 등을 구체적(특히 시간적 구체성, 예를 들어 몇 년 안에 치료기술 실용화 등)으로 기술하되, 참여기업이 포함되어 있는 과제인 경우 기업과 연계한 활용방안에 대해서도 기술함
- 추가연구의 필요성에 대해서도 간략하게 기술함

1) 진료적 측면

-간세포암종은 다른 암종들과는 달리 병기가 낮은 경우에도 절제술이나 국소적 치료술과 같은 근치적 치료술 후에도 재발되는 경우가 1년에 10-30% 정도로 높다. 재발율이 높은 원인으로는 기저 질환인 간경변증 자체가 이형성 결절과 같은 전구 암 병변을 내재하고 있을 수 있어 이러한 전구 병변으로부터 암이 새로 생기는 경우들과, 기존의 암종이 초기부터 혈관침범을 일으켜 간내 미세전이가 일어나 간내에 다발적으로 퍼져있다가 시간 경과에 따라 재발되는 경우로 나뉘볼 수 있다. 본 연구는 간세포암종의 진행 및 전이에 관련된 감수성 유전자들의 다형성을 찾는 연구로서 본 연구가 지속적으로 발전하면 간암의 예후를 좀 더 정확히 예측할 수 있게 되며 이에 따라 개별화된 환자 추적관리를 할 수 있을 것이다. 또한 현재 시행되는 근치적 치료술에 추가적으로 시행하여 완치를 높힐 수 있는 유전자치료 또는 pharmacogenomics에 기초를 제공할 수 있을 것이다.

2) 기술 및 산업적 측면

-현재까지 알려진 간세포암종의 전이 및 진행과 관련된 연구들은 모두가 세포주나 간암조직에서 얻어진 결과들로서, 환자 말초혈액을 사용한 genomic DNA 유전자 변이를 찾는 것은 그 자체가 의미가 있으며 본 연구를 통해 간세포암종 전이 및 진행과 관련된 감수성 유전자변이를 새로 발굴할 수 있다.

- 간세포암종의 진행과 전이에 영향을 주는 새로운 유전자를 발굴하여 그 기능을 연구하여 예측기능이 확인된다면 간암의 임상적 병기 확립에 큰 도움을 줄 수 있으며, 이에 따라 치료 전략을 세우는데 많은 보탬이 된다. 이에따라 예후나 조기 진단에 이용될 수 있는 부가가치가 높은 상품 개발을 기대할 수 있다.

6. 참고문헌

7. 첨부서류

- 본 연구사업의 성과로 논문, 저서, 산업재산권, 정책정책 기여 등이 있을 경우 관련 증빙자료를 첨부토록 함