

Potential Roles of Hedgehog and Estrogen in Regulating the Progression of Fatty Liver Disease

Jeongeun Hyun and Youngmi Jung*

Department of Biological Sciences, College of Natural Science, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Received September 27, 2011 / Revised October 26, 2011 / Accepted November 2, 2011

Non-alcoholic fatty liver disease accompanies the rise in the prevalence of obesity, diabetes and the tendency toward high-fat dietary habits. Specifically, the higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in men and postmenopausal women seems to be caused by the protective effects of estrogen against liver fibrosis, or lack thereof. There are no effective preventive therapies for liver diseases because the mechanisms underlying the progression of fatty liver diseases to chronic liver diseases and the protective effects of estrogen against fibrogenesis remain unclear. Recently, it has been reported that the hedgehog signaling pathway plays an important role in the progression of chronic liver diseases. Hedgehog, a morphogen regulating embryonic liver development, is expressed in injured livers but not in adult healthy livers. The level of hedgehog expression parallels the stages of liver diseases. Hedgehog induces myofibroblast activation and hepatic progenitor cell proliferation and leads to excessive liver fibrosis, whereas estrogen inhibits the activation of hepatic stellate cells to myofibroblasts and prevents liver fibrosis. Although the mechanism underlying the opposing actions of hedgehog and estrogen on liver fibrosis remain unclear, the suppressive effects of estrogen on the expression of osteopontin, a profibrogenic extracellular matrix protein and cytokine, and the inductive effects of hedgehog on osteopontin transcription suggest that estrogen and hedgehog are associated with liver fibrosis regulation. Therefore, further research on the estrogen-mediated regulatory mechanisms underlying the hedgehog-signaling pathway can identify the mechanism underlying liver fibrogenesis and contribute to developing therapies for preventing the progression of fibrosis to chronic liver diseases.

Key words : Nonalcoholic fatty liver diseases, hedgehog, estrogen, liver fibrosis, osteopontin

서 론

지방간(fatty liver)이란 간세포(hepatocyte)에 지방(fat)이 비정상적으로 많이 축적되는 증상으로, 만성적 알코올섭취에 의한 알코올성 지방간(alcoholic fatty liver diseases, AFLD)과 알코올의 섭취 없이 생기는 비 알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver diseases, NAFLD)이 있다. 비 알코올성 지방간은 대사성 질환으로, 어린아이에서도 발견이 되며, 알코올성 지방간과는 조직학적 특징이 같아서 지방간을 유발하는 원인에서 두 질환을 구분할 수 있을 뿐, 두 질환 모두 어떻게 해서 만성질환으로 진행되는지 알려져 있지 않다. 비 알코올성 지방간은 광범위한 간질환을 의미하는 것으로, 단순한 지방간(steatosis)과 질환의 중간단계라고 할 수 있는 비 알코올성 지방간염(steatohepatitis, NASH), 그리고 지방간염에서 더 진행되어 극심한 간 섬유화(liver fibrosis)를 동반하는 만성 간경화(cirrhosis)를 모두 포함한다[11]. 지방간은 어린아이에서 80대 노인에 이르는 다양한 연령의 남성과 여성에서 일어나는데,

특히 남성의 유병률이 여성에서 보다 유의하게 높다[7]. 본 총설에서는 성 특이적(sex-specific)인 간질환에서 여성 호르몬인 에스트로겐이 간 섬유화를 동반한 만성 지방간 질환의 진행에 미치는 잠재적인 영향과 만성 지방간 질환의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 헤지호그 신호전달계와의 관련성에 대해 역설하고자 한다.

성(sex)에 따른 지방간 유발율

국립 암 센터가 보고한 「통계로 본 암 현황 2010」에 따르면 한국인의 간암발생률은 OECD 국가 중 1위이며, 특히 1988년 7%였던 지방간 유병률이 2007년 28%, 최근에는 성인의 30%가 지방간을 가지고 있다고 추정되고 있다. 성별로는 남성이 여성보다 높으며[7], 특히 사회활동이 활발한 30대 성인남성의 경우, 지방간 유병률이 40% 수준에 이른다. 일본의 경우도, 남성의 지방간 유병률이 여성의 2배 이상이며[13], 미국의 National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES) 연구조사에 의하면, 지방간 유병률이 남성에게서 높은 것으로 나와 있다(5.7% 대 4.6%)[47]. 흥미로운 것은, 폐경을 지난 여성에서 지방간 유병률이 증가한다는 것이다. 한

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-2262, Fax : +82-51-581-2962

E-mail : y.jung@pusan.ac.kr

국의 경우, 여성이 50대에 접어들면서 지방간 유병률이 급격히 증가하는데, 40대까지 12%였다가 50대가 되면 24%로 높아지고, 60세 이상이 되면 31%로 확대된다. 일본과 미국에서도, 60대의 같은 연령의 남성에 비해 여성에서의 지방간 유병률이 높은 것으로 보고되었다[13]. 이러한 통계조사는 여성이 생식 기간 동안 지방간 발생으로부터 보호를 받는다는 것을 의미하며, 폐경기 전후로 호르몬의 변화가 옴으로써, 지방간 유병률이 높아지는 것으로 추측된다. 더욱이, 만성 간염 환자에서, 남성이 여성보다 더 심각한 간 섬유화를 동반하며, 진행 정도도 여성보다 훨씬 빠른 것으로 알려져 있다. HCV 간염 환자에서의 Markov model을 이용한 분석에 따르면, 남성은 여성에 비해, 간경화로의 진행이 10배 더 빠른 것으로 보고되었으며, HCV를 가진 여성은 폐경기 후에 간 섬유화가 가속화 되는 것으로 알려졌다[27]. 이런 연구 결과들은 여성호르몬이 만성 간질환을 유발하는 섬유화 진행에 중요한 영향을 준다는 견해를 제시한다.

그럼에도 불구하고, 어떻게 성 호르몬이 지방간의 진행에 영향을 끼치는지에 대해 알려진 것이 없다. 최근까지도, 성호르몬이 지방간 진행에 영향을 주는지, 만약 그렇다면 어떤 조절 메커니즘이 성 특이적 질환(sex-specific disease)의 진행과정에 관련되어 있는지 체계적으로 연구되지 않고 있다.

에스트로겐과 간질환: 간질환에서의 에스트로겐의 보호역할의 증거

여성 호르몬 중에서, 에스트로겐(estrogen)의 생리학적·생물학적 영향은 여러 각도에서 광범위하게 연구되어 왔다. 에스트로겐은 지방세포(adipose)의 발생과 지방의 축적에 관여하고 있다. 예를 들어, 에스트로겐은 우선적으로 피하지방의 축적을 촉진한다. 그래서 여성의 경우, 남성에 비해 피하지방과 몸 전체 체지방이 높다. 폐경기 전의 여성은 남성에게서 관찰되는 복부지방이 잘 형성되지 않는다. 그러나 연령이 증가하고 폐경기에 들어서면서, 이러한 지방의 분포는 명확히 변하기 시작하여, 복부지방의 축적이 증가하기 시작한다. 복부지방의 축적은 폐경기에 있는 여성에서 인슐린 저항성(insulin resistance), 당 과민증(glucose intolerance), 이상지질혈증(dyslipidemia), 고혈압(hypertension), 심장혈관질환(cardiovascular disease), 그리고 비 알코올성 지방간염과 같은 건강위험과 연계되어 있는 것으로 추정되고 있다[6]. 따라서 복부지방의 축적을 막는 에스트로겐은 지방의 분포를 말단조직으로 돌려 간으로의 지방의 유입을 막음으로써, 지방증(steatosis) 또는 간 독성으로부터 간을 보호하는 것으로 생각된다. 이런 에스트로겐의 보호적 역할은 여러 임상적 증거에서도 보고된 바 있다; (1) Tamoxifen과 같은 항 에스트로겐류의 호르몬 치료제는 환자에서의 비 알코올성 지방간 질환과 비 알코올성 지방간염의 유병률을 증가시킨다[1]. (2) 에스트로

겐 수용체 유전자인, α 유전자에 돌연변이가 있는 남성은 심각한 간 지방증을 나타냄[45]. 더욱이, Tamoxifen을 섭취한 환자들은, 그렇지 않은 환자들보다 심한 복부지방과 지방간을 가진 것으로 보고 되었다.

근섬유아세포(myofibroblastic cell, MFB)에 대한 에스트로겐의 잠재적 역할

몇몇의 실험연구결과에 따르면, 간 손상을 유발하는 실험모델에서, 에스트라디올(estradiol: 에스트로겐 전구체)이 간 성상세포(hepatic stellate cell, HSC)의 증식과 간 성상세포에 의한 간 섬유화 과정을 막는 것으로 보고되었다[18,44]. 간 성상세포는 간 손상 후, 근섬유아세포로 변환(transition)되어, 많은 양의 섬유질 물질을 만들게 되고, 궁극적으로 간경화를 가져오게 된다. 간경화에서 간은 많은 구조적 변화를 수반한다. 지나친 섬유질의 축적으로 간세포 판 사이의 동모양모세혈관(hepatic sinusoidal)의 구조와 실질조직의 마디성(parenchymal nodularity)에서의 변이, 그리고 간 줄기세포(progenitors)들의 비정상적인 축적 등으로 간의 구조와 구성이 심하게 뒤떨린다[20]. 간 구조의 변이는 간 기관의 기능에 영향을 주어, 간이 제 기능을 하지 못하게 됨으로써 사망에 이르게 된다. 따라서 간 섬유화의 주요인인 근섬유아세포의 활성화에 대한 연구는, 만성 간질환으로의 진행을 억제하기 위한 중요한 주제가 되어왔다. 대표적인 근섬유아세포의 활성화인자로는 PDGF-BB (platelet derived growth factor-BB)와 TGF- β (transforming growth factor- β)가 알려져 있으며, 이들은 간 손상 후 분비되어 간 성상세포를 근섬유아세포로 활성화시켜, 간 섬유화를 촉진한다[5,29]. 또한, TGF- β 와의 공동 작업을 통해 근섬유아세포의 성장인자(growth factor)로 작용하여 간 섬유화를 촉진하는 헤지호그(hedgehog, Hh)가 최근에 보고되고 있다.

헤지호그와 간질환

헤지호그는 발생에서 중요한 조절자의 역할을 하는 모포젠(morphogen)이다. 헤지호그 신호전달계는 배아발생과 성인의 폐, 소장, 피부 등의 기관에서 세포의 증식, 분화 그리고 혈관 신생(angiogenesis)을 조절하며, 배아발생에서 간의 형성에 중요 인자로 작용한다고 알려져 있다[14,32,46].

헤지호그의 신호전달경로(signaling pathway)는 최초로 초파리(*Drosophila*)에서 밝혀졌으며, 여러 종(species)에 걸쳐서 상당히 보존되어(conserved) 있다[16,26,42]. 헤지호그 리간드(ligands)에는 Sonic (Shh), Indian (Ihh), Desert 헤지호그(Dhh)의 세 가지가 있으며, 이들은 Patched (Ptc)와 Smoothened (Smo)라는 수용체(receptor)에 결합한다. Ptc는 Smo에 결합된 채로 존재함으로써 Smo를 불활성화 시키고 있는데, 헤지호그

리간드가 Ptc에 결합하면, 풀려난 Smo가 세포질로 이동하여 Glioblastoma (Gli) 패밀리아(Gli1, Gli2, Gli3가 있음)를 핵 안으로 이동시키고, 핵 안으로 이동한 Gli 들은 전사인자로서 작용을 하게 된다[32]. 헤지호그 신호전달계는 헤지호그 신호 유전자도 표적 유전자로 삼는데, Gli1과 Gli2는 일반적으로 전사활성자(transcriptional activator)로 작용하여 헤지호그 리간드에 대한 세포의 지속적인 반응을 이끌어 내는 양성 되먹임(positive feedback)을 하는 반면에, Gli3 는 주로 신호전달 억제자(signaling repressor)로 음성 되먹임(negative feedback) 작용을 하는 것으로 알려져 있다[17,52,54]. 반대로 단백질 번역 후 변형(post-translational modification)에 의해서 Gli3 가 전사 활성자로 작용하는 경우도 있다[52]. 이로써 헤지호그의 활성화는 복잡한 자기조절(autoregulate)을 통해 결정된다[16,17,52,54].

태아 단계의 간세포(fetal liver cell)에 성장인자로 작용을 하는 헤지호그는 성인의 건강한 간에서는 관찰되지 않는다[21,34,37,46]. 그러나 최근 연구결과들에 의하면, 헤지호그는 간질환 환자에서 재 발현되며, 이들의 발현 정도는 간질환의 정도(stage of diseases)와 비례하는 것으로 밝혀졌다. 만성 알코올성 간질환, 원발담즙성 간경화(primary biliary cirrhosis, PBC), 비 알코올성 지방간염과 같은 여러 종류의 간질환에서의 헤지호그 신호전달계의 발현은 간 줄기세포의 증식 및 근섬유아세포의 축적과 연계되어 있다[20,21,22]. 이런 간질환들에서 헤지호그는 오토크린(autocrine)과 파라크린(paracrine)의 방식으로 주변 조직에 영향을 미쳐 간 손상에 따른 조직의 재 형태형성(re-morphogenesis)에 관여하는 것으로 보고되고 있다[16,32,53].

지금까지 보고된 만성 간질환에서의 헤지호그의 작용을 다음과 같이 요약하였다.

첫째, 헤지호그는 간 줄기세포의 세포사멸(apoptosis)을 억제하고 증식을 유도한다[22,46,57]. 70%의 간 절제술 후, Smo 길항물질(antagonist)인 사이클로파민(cyclopamine)을 처리하여 헤지호그 신호전달경로를 차단하면 간 줄기세포의 증식이 일어나지 않았다[31]. 또한 실험동물을 이용한 간 손상 모델에서 간 줄기세포 표지자(marker)를 발현하는 세포의 수(numbers)는 헤지호그 리간드 생성 정도와 평행하게 증가함을 보였다[12]. 둘째, 손상된 간에서 헤지호그는 미성숙한 담관세포(immature ductular cells)와 비활성상태의 간 정상세포(quiescent-HSC: 분열이 중단되고 지방을 저장하고 있는 표현형을 보이는 세포)의 EMT (epithelial-to-mesenchymal transition) 을 유도한다[35]. 만성적 간 손상은 간세포의 과대 소실을 의미하며, 이에 대한 반응으로 염증반응과 간 줄기세포들의 과대 증식이 일어나게 된다. 또한 TGF- β 와 같은 사이토카인의 증가는 상피세포(epithelial cell) 유형의 세포사멸과 중간엽 세포(mesenchymal cell)들의 우호적 증식을 유도한다[51,58]. 그래서 상피세포인 간세포들의 일부가 중간엽 세포로

변이하게 되어 TGF- β 에 의한 세포사멸로부터 벗어나게 되고, 중간엽 세포로 변환한 간세포는 근섬유아세포가 되어 간 섬유화에 기여를 하게 된다. 세포들의 이런 유형변화를 EMT 라고 한다. 셋째, 헤지호그는 미성숙한 담관세포(immature ductular cells)를 자극하여 섬유세포(fibrocyte) 및 단핵구(monocyte), 호중구(neutrophils) 그리고 자연살해T세포(Natural killer T cells, NKT cells)를 포함한 T 림프구(lymphocytes) 등을 담관 주위로 불러들이는(recruit) 다양한 사이토카인(cytokine)을 분비하게 한다[36]. 예를 들어, MCP-1 은 섬유세포를 간 조직으로 끌어 들이며[36], IL-13 (interleukin)은 단핵구가 섬유세포로 분화하도록 촉진한다[43]. 또 CXCL16 은 NKT 세포를 간으로 불러 들이기 위해 담관세포가 헤지호그에 의존적으로(Hh-dependent) 발현하는 사이토카인이다[8]. 이렇게 축적된 NKT 세포는 근섬유아세포의 성장을 자극하는 헤지호그 리간드를 만들어냄으로써 간 섬유화의 진행을 촉진시킨다. 헤지호그 신호전달경로가 강하게 활성화되는 원발담즙성 간경변이나 비 알코올성 지방간염과 관련 있는 간경변(cirrhosis) 환자의 간에서 NKT 세포가 축적(accumulation)되어 있는 것을 볼 수 있다[22,35,49]. 넷째, 헤지호그 신호전달경로의 과활성(hyperactivation)은 암 발생(carcinogenesis)과도 관련이 있다. 담관암종(cholangiocarcinomas)과 세포암(hepatocellular carcinomas, HCCs), 그리고 간 종양세포(hepatoma cells)에서 헤지호그의 활성이 증가되어 있음이 확인되었다[3,8]. 또한 microarray 을 이용한 분석에서, 분석된 사람의 간세포 암 표본의 70%이상에서 헤지호그 신호전달계의 억제자인 Hip이 과메틸화(hypermethylation)되어 발현이 되지 않음을 발견하였다[55]. Hip 발현억제는 헤지호그 신호전달계의 조절 이상을 유도함으로써 지속적인 헤지호그의 과 발현을 유도하는 것으로 해석된다.

헤지호그 신호전달경로는 한번 활성화되면 더 이상 활성화되지 않도록 Ptc와 Hip을 발현하는 메커니즘(mechanisms)이 각 세포에 내재되어 있음에도 불구하고, 대체적으로 헤지호그 리간드가 존재하는 한, 자가-증폭(auto-amplify)하는 경향을 띤다. 이는 부분적으로 헤지호그 리간드에 반응하는 세포들이 헤지호그-생성 세포와 헤지호그-반응 세포들의 수(numbers)를 증가시키기 때문인 것 같다[8]. 헤지호그 신호에 의해서 비활성상태의 간 정상세포(Q-HSCs)가 근섬유아세포로 전환되어 헤지호그를 생성하고 좀 더 많은 세포들이 근섬유아세포로 전환되는 것을 촉진하는 것과, 담관상피세포(biliary epithelial cells)가 헤지호그 신호에 의해 CXCL16과 같은 사이토카인을 분비하여 NKT 세포와 같은 면역 세포 집단을 축적시키고 이들 세포들이 다시 담관세포의 증식을 촉진하는 것을 그 예로 들 수 있다. 또한 헤지호그-반응 세포들이 더 많은 헤지호그 리간드를 생성시키는 인자, 예를 들어 PDGF-BB, TGF- β , 그리고 전사인자인 Gli1과 Gli2의 활성을 안정화시키는 IGF-1 (insulin-like growth factor-1)을 분비함으로써 헤지호그 신호

의 활성을 우호하는 환경을 만든다[32,33,40].

지금까지의 헤지호그 역할을 종합하여 보면, 헤지호그는 손상된 간에서의 간 보수반응을 위한 간 줄기세포와 간 성상세포, 그리고 면역세포들의 증식에 필요하지만, 지나친 활성화는 간 섬유화를 유발하여 간경화와 간암을 포함한 만성질환으로의 진행에 중추적 역할을 함을 제시한다.

주목할만한 점은, 간 섬유화와 지방간 진행에 대한 촉진자로서의 헤지호그의 역할이 지금까지의 임상자료에서 보고된 에스트로겐의 지방간 진행에 대한 억제자의 역할과 상반된다는 것이다. 몇몇의 연구결과에 의하면, 에스트로겐이 헤지호그의 발현에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나, 이들 사이의 구체적인 연계성과, 이들이 성 특이적 질환에 미치는 영향과

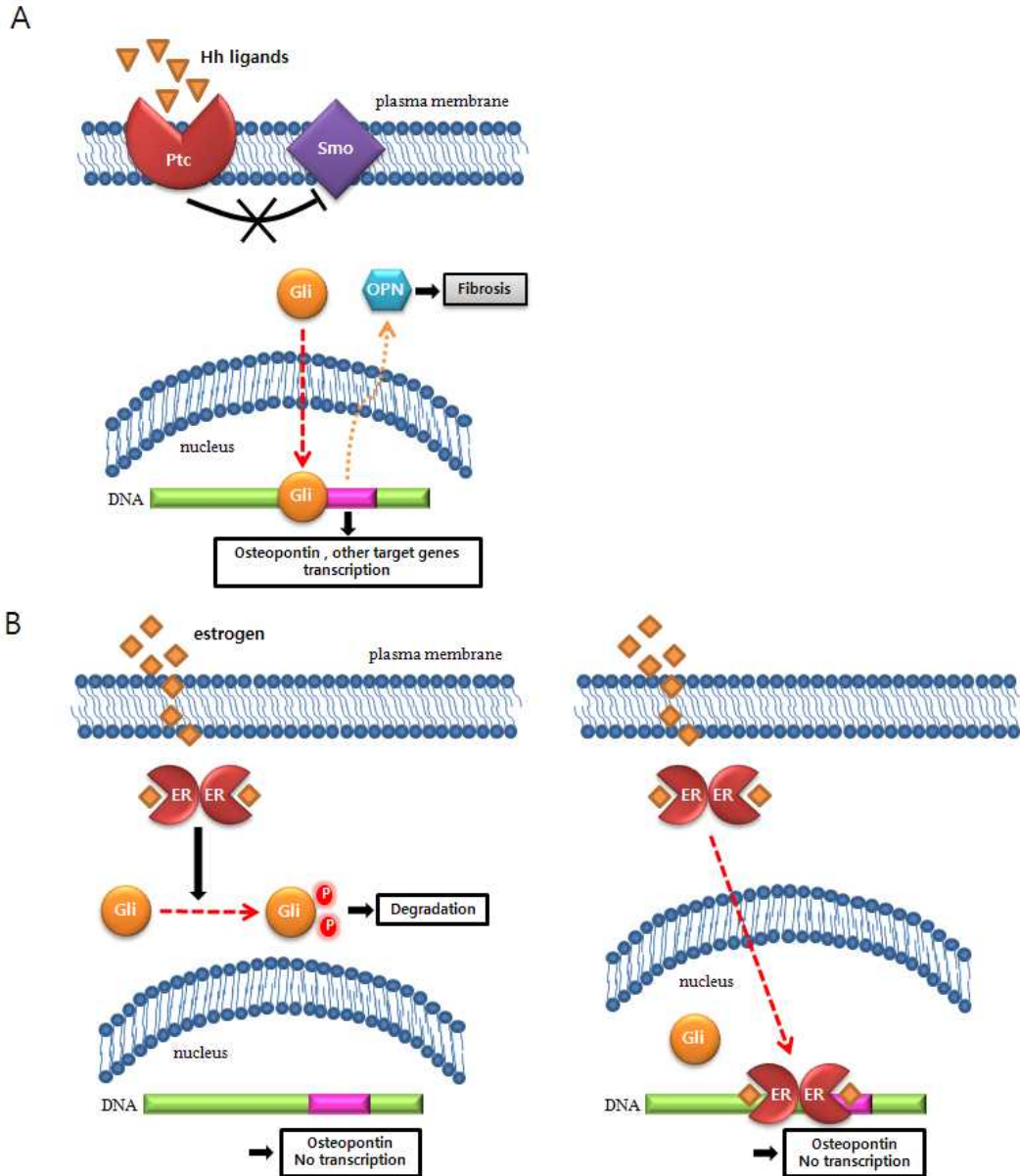


Fig. 1 Effects of hedgehog and estrogen on osteopontin (OPN) expression. (a) The binding of Hh ligands with Ptc releases Smo, which allow Glis to translocate into the nucleus. The translocated Glis binds to the promoter of OPN, a profibrogenic extracellular matrix protein and cytokine, or to the Hh gene. Hepatic OPN and Hh expression contribute to liver fibrosis. (b) Although the mechanism underlying the suppressive effects of estrogen on OPN expression remains unclear, 2 mechanisms have been hypothesized and are as follows: Left panel, binding of estrogen with the estrogen receptor stimulates Glis phosphorylation and inhibits Glis-induced OPN transcription. Right panel, Competition between estrogen and Glis for binding to the OPN promoter reduces OPN expression. In each case, estrogen influences Hh signaling either directly or indirectly and eventually prevents the progression of liver fibrosis to cirrhosis.

메커니즘이 전혀 알려져 있지 않다.

간 섬유화에서의 헤지호그와 에스트로겐의 잠재적 역할

간질환 환자와 실험모델의 손상된 간에서의 헤지호그 발현은, 간 줄기세포들의 증식과 중배엽성세포와 외배엽성세포간의 상호 작용(mesenchymal-epithelial interaction)을 통해 손상에 따른 간의 보수반응을 조절한 것으로 보고되고 있다 [12,16,53]. 적절한 수준의 헤지호그의 발현이 간 줄기세포들의 증식에 요구되면, 이렇게 유도된 간 줄기세포들은 간세포나 담관세포로 분화함으로써 질환의 안정화를 가져온다. 그러나 헤지호그의 과 발현은 간 줄기세포들의 과 증식과 필요한 세포로의 비분화, 그리고 중배엽성세포와 외배엽성세포간의 상호 작용에 대한 헤지호그의 조절 기능장애로 인한 지나친 섬유화를 유발함으로써 간경화나 간암으로의 진행에 공헌을 하게 된다. 따라서 헤지호그의 발현조절은 질환의 안정화나, 만성질환으로의 진행을 막는데 있어 필수적이다. 에스트로겐의 헤지호그 발현 억제 작용은 헤지호그에 의한 간 섬유화를 막음으로써, 성에 따른 비 알코올성 지방간 질환의 진행에 영향을 줄 수 있다고 생각된다.

간 손상 동물 모델을 사용한 몇몇의 연구들에서 에스트로겐 전구체인 에스트라디올이 간 성상세포의 증식과 활성을 억제한다는 보고가 있었다. 그러나 간질환에서 이러한 간 성상세포의 증식과 활성을 촉진하는 헤지호그 신호와 에스트로겐 사이의 관련성 및 조절 메커니즘에 대해서는 전혀 알려진 바가 없다. 에스트로겐과 헤지호그의 관련성에 관하여 다른 조직에서 수행된 연구결과들은 일관적인 명제를 제시하지 않는다. 미성숙한 암컷 쥐(immature female rats)의 자궁에 이식한 에스트로겐의 양에 비례하여, 헤지호그 리간드인 *Ihh*과 *Dhh*, 헤지호그 타깃인 *Gli*, *Ptc* 및 *Coup-TFII* 의 발현이 감소한다는 연구 결과가 있었다[24]. 또한 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)의 작용물질(agonist)은 헤지호그의 기능을 억제시키는 반면 ER 길항물질(antagonist)은 억제 기능을 상쇄시켰다[50]. 이와는 대조적으로 유방암 세포(breast cancer cells)에서 에스트라디올은 에스트로겐 알파수용기(ER- α)에 의존적으로 *Shh* 의 발현을 증가시켰다[25]. 또 에스트로겐 알파수용기를 가진(ER α -positive) 위암 세포(gastric cancer cells)에서도 에스트로겐 알파수용기에 의존적이거나 비의존적으로 *Shh* 의 발현을 촉진하였다[23]. 한편, 최근에 실험동물을 이용하여 알코올성 지방간염(alcoholic steatohepatitis, ASH)에서 에스트로겐이 간 담즙성(hepatobiliary) 오스테오폰틴(Osteopontin)의 발현에 영향을 미친다는 것을 증명한 연구가 발표되었다 [2]. 이 연구에 따르면, 난소가 절제된 쥐에 비해 저 용량(low doses) (0.36 mg)의 에스트라디올을 주입한 쥐에서 오스테오폰틴의 발현이 감소하였다. 선 염증성 사이토카인인 오스테오

폰틴은 대표적인 간 섬유화 유발 물질로, 최근 연구 결과에 의하면 *Gli* 가 오스테오폰틴 유전자 내 프로모터(promoter)에 결합하여 오스테오폰틴의 유전자의 발현을 유도함으로써 간 섬유화를 유발한다고 알려졌다[9,48]. 이 연구 결과는, 간 섬유화 억제 기전에서의 에스트로겐의 오스테오폰틴에 대한 발현 억제가 헤지호그 발현 조절을 통해 일어날수 있음을 시사한다. 그 밖에 다른 질환들 - 뇌 척수염(encephalomyelitis), 경화증(sclerosis)[4,19,41], 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)[15], 국소성 빈혈(ischemia)[10], 포도막염(ureitis)[30], 그리고 백질이영양증(leukodystrophy)[28] 등 - 에서도 낮은 용량의 에스트로겐 치료를 통해 임상적 증상(clinical signs) 및 병리조직학적 손상(histopathological lesions)이 호전됨이 증명되었다.

따라서 헤지호그 조절을 위한 인체 내 적절한 에스트로겐 농도를 유지시키는 것이 간질환의 진행을 억제하고 기관(organ)의 항상성을 유지하는 데 중요한 목표가 될 수 있다. 이를 위해서는 간 섬유화에 대한 헤지호그와 에스트로겐의 상호 작용 메커니즘에 관한 이해가 선행되어야 한다. 에스트로겐에 의한 오스테오폰틴 발현 억제, 그리고 헤지호그에 의한 오스테오폰틴 발현 유도과 같은 연구결과들은, 에스트로겐에 의한 간 섬유화 억제 메커니즘에서 헤지호그와의 관련성을 제안한다. Fig. 1은 에스트로겐이 *Gli*의 인산화를 촉진함으로써 핵으로의 이동을 억제하거나, 오스테오폰틴 유전자 내 직접 결합을 통한 억제자로 작용함으로써, 헤지호그에 의한 오스테오폰틴의 발현을 저해시켜 간 섬유화가 차단되는 경로의 가능성을 보여주고 있다. 이 가능성을 증명하기 위해, 적절한 간 섬유화 모델에서의 에스트로겐과 헤지호그 간의 직·간접적 상호작용을 연구할 필요가 있다.

결 론

한국인 간질환의 높은 유병률로 말미암아, 지방간을 포함한 간질환의 국내 의료 사회적 비용 추정치가 2조2억 원에 이른다. 현재는 바이러스성 간질환 환자의 수가 간질환 환자의 대부분을 차지하고 있으나, 바이러스성 간염에 대한 활발한 연구와 효과적인 약의 개발, 그리고 조기검사로 인해 바이러스성 간염환자의 수가 감소하고 있다. 그러나 현대인의 식습관 변화와 비만인구의 증가로 지방간 환자의 수는 계속해서 증가하고 있으며, 그럼에도 불구하고 어떻게 지방간(알코올성 혹은 비 알코올성)이 간경화와 같은 만성 간질환으로 진행되는지, 그 메커니즘에 대해서는 아직까지 알려져 있지 않다. 이에 따라, 비 알코올성 지방간의 발병원인과 만성 간질환으로의 진행과정에 대한 이해가 부족하여 간질환에 대한 확실한 치료책을 마련하지 못하고 있는 실정이다. 또한 환자들 사이에서 보이는 질환의 다양성 때문에, 간질환의 예방과 치료를 위한 개인화된 방법이 필요하다.

배아 단계에서의 간 형성에 중요한 결정인자인 헤지호그는

건강한 성인 간에서 발견되지 않기 때문에 성인 간에서의 헤지호그 신호에 대한 연구가 많이 수행되지 않았다. 그러나 실험동물모델 및 임상 표본의 손상된 간에서의 헤지호그 발현이 최근에 보고되면서, 간암을 포함한 만성 간질환으로의 진행에 헤지호그의 역할이 부각되었다. 손상된 간에서 헤지호그는 양 날을 가진 칼과 같다. 즉, 적절한 수준의 헤지호그는 간 손상에 따른 간 보수 반응을 위한 간 줄기세포 및 간 성상세포의 활성화에 필요하다. 하지만, 계속된 손상(만성적 손상)은 헤지호그의 과 발현을 일으켜 간 줄기세포 및 근섬유아세포의 지나친 증식과 EMT반응 촉진, 그리고 NKT세포를 포함한 면역세포들의 과 축적을 통해 지나친 간 섬유화를 유발시킨다. 또한 헤지호그 신호에 의해 헤지호그 리간드의 발현이 유도되어 신호가 자가 증폭될 뿐만 아니라 세포 사멸을 일으키는 유전자의 전사가 억제되어 결과적으로 헤지호그-생성 및 헤지호그-반응 세포의 선택적 생존이 일어난다.

간 섬유화에 대한 성 특이적 차이는 에스트로겐과 같은 여성 호르몬이 간질환 진행에 관여함을 시사한다. 비 알코올성 지방간염을 포함한 여러 간질환에서 에스트로겐의 잠재적 보호 기능이 제안되었으나, 다른 몇몇 질환에서는 이와 상반되는 결과도 있었다. 이것은 에스트로겐의 영향이 기관 특이적 (organ-specific)이면서/이거나 농도 특이적일 수도 있음을 나타낸다. 이런 증거들의 대부분은 통계적 수치에 기반을 두었거나 몇몇의 연구결과에 의해서 한시적으로 증명되었을 뿐, 간 섬유화에 대한 성 호르몬의 작용 메커니즘에 대해서는 알려진 것이 없다.

따라서 간질환 진행과정에서 헤지호그 신호전달계의 조절 메커니즘과 에스트로겐의 구체적인 역할을 규명하는 것, 그리고 오스테오펀틴과 같은 간 섬유화 유발물질로 매개되는 헤지호그와 에스트로겐 사이의 관련성을 밝히는 것은, 호르몬이 비 알코올성 지방간 질환의 진행에 어떻게 영향을 끼치는지를 이해함에 있어 도움이 되며 다른 간질환의 진행 메커니즘을 이해함에 있어서도 기초 지식을 제공할 수 있다. 뿐만 아니라, 에스트로겐과 같은 호르몬을 이용하여 만성 간질환을 진행시키는 신호전달계를 조절할 수 있으면, 지방간 같은 초기단계의 질환을 가진 환자들이 만성질환으로 진행되는 것을 예방할 수 있고 개개인을 위한 차별화된 치료적 발판을 마련할 수 있다.

Acknowledgement

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의해 연구되었음.

Abbreviations

Alcoholic fatty liver disease (AFLD), alcoholic steatohepa-

titis (ASH), chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II (Coup-TF II), chemokine (C-X-C motif) ligand 16 (CXCL 16), desert hedgehog (Dhh), epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), estrogen receptor (ER), glioblastoma (Gli), hepatocellular carcinoma (HCC), hepatitis C virus (HCV), hedgehog (Hh), hedgehog-interacting protein (Hip), hepatic stellate cell (HSC), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), indian hedgehog (Ihh), interleukin-13 (IL-13), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), myofibroblast (MFB), nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES), natural killer T cell (NKT cell), osteopontin (OPN), primary biliary cirrhosis (PBC), platelet derived growth factor-BB (PDGF-BB), patched (Ptc), quiescent hepatic stellate cell (Q-HSC), sonic hedgehog (Shh), smoothed (Smo), transforming growth factor- β (TGF- β)

References

- Alpini, G., J. M. McGill, and N. F. LaRusso. 2002. The pathobiology of biliary epithelia. *Hepatology* **35**, 1256-1268.
- Banerjee, A., R. Rose, G. A. Johnson, R. C. Burghardt, and S. K. Ramaiah. 2009. The influence of estrogen on hepatobiliary osteopontin (SPP1) expression in a female rodent model of alcoholic steatohepatitis. *Toxicol. Pathol.* **37**, 492-501.
- Beachy, P. A., S. S. Karhadkar, and D. M. Berman. 2004. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* **432**, 324-331.
- Bebo, B. F., A. Fyfe-Johnson, K. Adlard, A. G. Beam, A. A. Vandenberg, and H. Offner. 2001. Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J. Immunol.* **166**, 2080-2089.
- Borkham-Kamphorst, E., C. R. C. van Roeyen, T. Ostendorf, J. Floege, A. M. Gressner, and R. Weiskirchen. 2007. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J. Hepatol.* **46**, 1064-1074.
- Brussaard, H., J. A. G. Leuven, M. Frolich, C. Klufft, and H. Krans. 1997. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* **40**, 843-849.
- Chitturi, S., V. W. S. Wong, and G. Farrell. 2011. Nonalcoholic fatty liver in Asia: Firmly entrenched and rapidly gaining ground. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **26**, 163-172.
- Choi, S. S., A. Omenetti, W. K. Syn, and A. M. Diehl. 2010. The role of Hedgehog signaling in fibrogenic liver repair. *Int. J. Biochem. Cell B.* **43**, 238-244.
- Das, S., L. G. Harris, B. J. Metge, S. Liu, A. I. Riker, R. S. Samant, and L. A. Shevde. 2009. The hedgehog pathway transcription factor GLI1 promotes malignant behavior of

- cancer cells by up-regulating osteopontin. *J. Biol. Chem.* **284**, 22888-22897.
10. Dubal, D. B., H. Zhu, J. Yu, S. W. Rau, P. J. Shughrue, I. Merchenthaler, M. S. Kindy, and P. M. Wise. 2001. Estrogen receptor alpha, not beta, is a critical link in estradiol-mediated protection against brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 1952-1957.
 11. Farrell, G. C. and C. Z. Larter. 2006. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* **43**, S99-S112.
 12. Fleig, S. V., S. S. Choi, L. Yang, Y. Jung, A. Omenetti, H. M. VanDongen, J. Huang, J. K. Sicklick, and A. M. Diehl. 2007. Hepatic accumulation of Hedgehog-reactive progenitors increases with severity of fatty liver damage in mice. *Lab. Investig.* **87**, 1227-1239.
 13. Hashimoto, E. and K. Tokushige. 2011. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J. Gastroenterol.* **46**, 63-69.
 14. Hirose, Y., T. Itoh, and A. Miyajima. 2009. Hedgehog signal activation coordinates proliferation and differentiation of fetal liver progenitor cells. *Exp. Cell Res.* **315**, 2648-2657.
 15. Hodgins, J. B. and N. Maeda. 2002. Minireview: estrogen and mouse models of atherosclerosis. *Endocrinology* **143**, 4495-4501.
 16. Hooper, J. E. and M. P. Scott. 2005. Communicating with hedgehogs. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **6**, 306-317.
 17. Ingham, P. W. and A. P. McMahon. 2001. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.* **15**, 3059-3087.
 18. Itagaki, T., I. Shimizu, X. Cheng, Y. Yuan, A. Oshio, K. Tamaki, H. Fukuno, H. Honda, Y. Okamura, and S. Ito. 2005. Opposing effects of oestradiol and progesterone on intracellular pathways and activation processes in the oxidative stress induced activation of cultured rat hepatic stellate cells. *Gut* **54**, 1782-1789.
 19. Jansson, L., T. Olsson, and R. Holmdahl. 1994. Estrogen induces a potent suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis in mice. *J. Neuroimmunol.* **53**, 203-207.
 20. Jung, Y., K. D. Brown, R. P. Witek, A. Omenetti, L. Yang, M. Vandongen, R. J. Milton, I. N. Hines, R. A. Rippe, and L. Spahr. 2008. Accumulation of hedgehog-responsive progenitors parallels alcoholic liver disease severity in mice and humans. *Gastroenterology* **134**, 1532-1543.
 21. Jung, Y., W. K. Syn, A. Omenetti, A. M. Abdelmalek, C. D. Guy, L. Yang, J. Wang, R. P. Witek, C. M. Fearing, T. A. Pereira, V. Teaberry, S. S. Choi, J. Conde-Vancells, G. F. Karaca, and A. M. Diehl. 2009. Hedgehog-mediated epithelial to mesenchymal transition promotes fibrogenesis in mice and humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* **137**, 1478-1488.
 22. Jung, Y., S. J. McCall, Y. X. Li, and A. M. Diehl. 2007. Bile ductules and stromal cells express hedgehog ligands and/or hedgehog target genes in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **45**, 1091-1096.
 23. Kameda, C., M. Nakamura, H. Tanaka, A. Yamasaki, M. Kubo, M. Tanaka, H. Onishi, and M. Katano. 2010. Oestrogen receptor- α contributes to the regulation of the hedgehog signalling pathway in ER α -positive gastric cancer. *Br. J. Cancer* **102**, 738-747.
 24. Katayama, S., K. Ashizawa, H. Gohma, T. Fukuhara, K. Narumi, Y. Tsuzuki, H. Tatemoto, T. Nakada, and K. Nagai. 2006. The expression of Hedgehog genes (Ihh, Dhh) and Hedgehog target genes (Ptc1, Gli1, Coup-TfII) is affected by estrogenic stimuli in the uterus of immature female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **217**, 375-383.
 25. Koga, K., M. Nakamura, H. Nakashima, T. Akiyoshi, M. Kubo, N. Sato, S. Kuroki, M. Nomura, M. Tanaka, and M. Katano. 2008. Novel link between estrogen receptor α and hedgehog pathway in breast cancer. *Anticancer Res.* **28**, 731-739.
 26. Lee, J. J., D. P. von Kessler, S. Parks, and P. A. Beachy. 1992. Secretion and localized transcription suggest a role in positional signaling for products of the segmentation gene hedgehog. *Cell* **71**, 33-50.
 27. Martino, V. D., P. Lebray, R. P. Myers, E. Pannier, V. Paradis, F. Charlotte, J. Moussalli, D. Thabut, C. Buffet, and T. Poynard. 2004. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: Long term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* **40**, 1426-1433.
 28. Matsuda, J., M. T. Vanier, Y. Saito, and K. Suzuki. 2001. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 2709-2715.
 29. Meindl Beinker, N. M. and S. Dooley. 2008. Transforming growth factor α and hepatocyte transdifferentiation in liver fibrogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **23**, S122-S127.
 30. Miyamoto, N., M. Mandai, I. Suzuma, K. Suzuma, K. Kobayashi, and Y. Honda. 1999. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J. Immunol.* **163**, 374-379.
 31. Ochoa, B., W. K. Syn, I. Delgado, G. F. Karaca, Y. Jung, J. Wang, A. M. Zubiaga, O. Fresnedo, A. Omenetti, and M. Zdanowicz. 2010. Hedgehog signaling is critical for normal liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Hepatology* **51**, 1712-1723.
 32. Omenetti, A., S. Choi, G. Michelotti, and A. M. Diehl. 2010. Hedgehog signaling in the liver. *J. Hepatol.* **54**, 366-373.
 33. Omenetti, A. and A. M. Diehl. 2008. The adventures of sonic hedgehog in development and repair. II. Sonic hedgehog and liver development, inflammation, and cancer. *Am. J. Physiol-Gastr. L.* **294**, G595-G598.
 34. Omenetti, A., Y. Popov, Y. Jung, S. S. Choi, R. P. Witek, L. Yang, K. D. Brown, D. Schuppan, and A. M. Diehl. 2008. The hedgehog pathway regulates remodelling responses to biliary obstruction in rats. *Gut* **57**, 1275-1282.
 35. Omenetti, A., A. Porrello, Y. Jung, L. Yang, Y. Popov, S. S. Choi, R. P. Witek, G. Alpini, J. Venter, and H. M. Vandongen. 2008. Hedgehog signaling regulates epithelial-mesenchymal transition during biliary fibrosis in rodents and humans. *J. Clin. Invest.* **118**, 3331-3342.
 36. Omenetti, A., W. K. Syn, Y. Jung, H. Francis, A. Porrello,

- R. P. Witek, S. S. Choi, L. Yang, M. J. Mayo, and M. E. Gershwin. 2009. Repair related activation of hedgehog signaling promotes cholangiocyte chemokine production. *Hepatology* **50**, 518-527.
37. Omenetti, A., L. Yang, Y. X. Li, S. J. McCall, Y. Jung, J. K. Sicklick, J. Huang, S. Choi, A. Suzuki, and A. M. Diehl. 2007. Hedgehog-mediated mesenchymal-epithelial interactions modulate hepatic response to bile duct ligation. *Lab Invest* **87**, 499-514.
38. Pan, Y., C. B. Bai, A. L. Joyner, and B. Wang. 2006. Sonic hedgehog signaling regulates Gli2 transcriptional activity by suppressing its processing and degradation. *Mol. Cell Biol.* **26**, 3365-3377.
39. Pan, Y., C. Wang, and B. Wang. 2009. Phosphorylation of Gli2 by protein kinase A is required for Gli2 processing and degradation and the Sonic Hedgehog-regulated mouse development. *Dev. Biol.* **326**, 177-189.
40. Riobo, N. A., K. Lu, X. Ai, G. M. Haines and C. P. Emerson. 2006. Phosphoinositide 3-kinase and Akt are essential for Sonic Hedgehog signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 4505-4510.
41. Rosette, C. and M. Karin. 1995. Cytoskeletal control of gene expression: depolymerization of microtubules activates NF-kappa B. *J. Cell Biol.* **128**, 1111-1119.
42. Schuske, K., J. E. Hooper, and M. P. Scott. 1994. patched overexpression causes loss of wingless expression in Drosophila embryos. *Dev. Biol.* **164**, 300-311.
43. Shao, D. D., R. Suresh, V. Vakil, R. H. Gomer, and D. Pilling. 2008. Pivotal Advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J. Leukoc. Biol.* **83**, 1323-1333.
44. Shimizu, I. and S. Ito. 2007. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. *Hepatol. Res.* **37**, 239-247.
45. Sicklick, J. K., Y. X. Li, S. S. Choi, Y. Qi, W. Chen, M. Bustamante, J. Huang, M. Zdanowicz, T. Camp, and M. S. Torbenson. 2005. Role for hedgehog signaling in hepatic stellate cell activation and viability. *Lab Invest.* **85**, 1368-1380.
46. Sicklick, J. K., Y. X. Li, A. Melhem, E. Schmelzer, M. Zdanowicz, J. Huang, M. Caballero, J. H. Fair, J. W. Ludlow, and R. E. McClelland. 2006. Hedgehog signaling maintains resident hepatic progenitors throughout life. *Am. J. Physiol-Gastr. L.* **290**, G859-G870.
47. Suzuki, A. and M. F. Abdelmalek. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Lond Engl).* **5**, 191-203.
48. Syn, W. K., S. S. Choi, E. Liaskou, G. F. Karaca, K. M. Agboola, Y. H. Oo, Z. Mi, T. A. Pereira, M. Zdanowicz, and P. Malladi. 2011. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **53**, 106-115.
49. Syn, W. K., Y. Htun Oo, T. A. Pereira, G. F. Karaca, Y. Jung, A. Omenetti, R. P. Witek, S. S. Choi, C. D. Guy, and C. M. Fearing. 2010. Accumulation of natural killer T cells in progressive nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **51**, 1998-2007.
50. Tau, K., T. Hefferan, K. Waters, J. Robinson, M. Subramaniam, B. Riggs, and T. Spelsberg. 1998. Estrogen regulation of a transforming growth factor- β inducible early gene that inhibits deoxyribonucleic acid synthesis in human osteoblasts. *Endocrinology* **139**, 1346-1353.
51. Thiery, J. P. 2003. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr. Opin. Cell Biol.* **15**, 740-746.
52. Van den Brink, G. R. 2007. Hedgehog signaling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract. *Physiol. Rev.* **87**, 1343-1375.
53. Varjosalo, M., S. P. Li, and J. Taipale. 2006. Divergence of hedgehog signal transduction mechanism between Drosophila and mammals. *Dev. Cell* **10**, 177-186.
54. Varjosalo, M. and J. Taipale. 2008. Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev.* **22**, 2454-2472.
55. Villanueva, A., P. Newell, D. Y. Chiang, S. L. Friedman, and J. M. Llovet. 2007. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* **27**, 55-76.
56. Witek, R. P., W. C. Stone, F. G. Karaca, W. K. Syn, T. A. Pereira, K. M. Agboola, A. Omenetti, Y. Jung, V. Teaberry, and S. S. Choi. 2009. Pan caspase inhibitor VX 166 reduces fibrosis in an animal model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **50**, 1421-1430.
57. Yang, L., Y. Wang, H. Mao, S. Fleig, A. Omenetti, K. D. Brown, J. K. Sicklick, Y. X. Li, and A. M. Diehl. 2008. Sonic hedgehog is an autocrine viability factor for myofibroblastic hepatic stellate cells. *J. Hepatol.* **48**, 98-106.
58. Zeisberg, M., J. Hanai, H. Sugimoto, T. Mammoto, D. Charytan, F. Strutz, and R. Kalluri. 2003. BMP-7 counteracts TGF- α 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.* **9**, 964-968.

초록 : 지방간 진행 조절에 대한 헤지호그와 에스트로겐의 잠재적 역할

현정은 · 정영미*

(부산대학교 자연과학대학 생명과학과)

현대인의 고지방 식습관과 당뇨와 비만인구 증가로 인한 비 알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver)의 유병률(prevalence rate)은 나날이 증가하고 있는 추세이며, 특히 남성과 폐경기 여성에게서 두드러진다. 이런 성 특이적(sex-specific) 간질환의 차이는 여성 호르몬인 에스트로겐(estrogen)의 보호 역할 때문일 것으로 추정되고 있으나, 에스트로겐의 보호 기작을 포함한 지방간의 만성 간질환으로의 진행 메커니즘이 규명되어 있지 않기 때문에 간질환의 효과적인 예방 및 치료책이 없는 실정이다. 그런데 최근에 간 섬유화(fibrosis)를 포함한 만성 간질환의 진행에서 헤지호그(hedgehog) 신호전달계가 주요한 역할을 함이 보고되면서 손상된 간의 회복과 간질환 진행 메커니즘 조절을 위한 연구대상으로서 주목 받고 있다. 헤지호그는 발생 및 분화를 조절하는 모포젠(morphogen)으로 성인의 건강한 간에서는 발현되지 않으나, 손상된 간에서 손상 정도에 비례하게 재 발현되며, 섬유화 유발 세포인 근섬유아세포(myofibroblasts) 및 간 줄기세포(hepatic progenitor cells)의 활성화 및 증식인자로 작용하여 지나친 간 섬유화를 일으킨다. 이에 반해, 에스트로겐은 간 성상세포(hepatic stellate cells)가 근섬유아세포로 활성화되는 것을 억제함으로써 간 섬유화를 막는 것으로 보고되고 있다. 간 섬유화에 대한 헤지호그와 에스트로겐의 상반된 역할 사이의 관련성은 아직 밝혀지지 않고 있으나, 간 섬유화 유발 물질인 오스테오펀틴(osteopontin) 발현에 대한 에스트로겐의 억제효과와 헤지호그에 의한 오스테오펀틴 발현 유도는 오스테오펀틴에 의해 매개되는 에스트로겐과 헤지호그 신호전달계 사이의 연관성을 시사한다. 따라서, 에스트로겐에 의한 헤지호그 신호전달계 조절 메커니즘을 규명하는 것은 간질환 환자에서의 간 섬유화 및 만성 질환으로의 진행을 억제할 수 있는 치료제 개발에 대한 기초 지식을 제공할 수 있다. 이를 위해 간 섬유화에 대한 헤지호그와 에스트로겐의 역할을 확실하게 이해하고, 상호 관련성 및 조절 기작을 밝히는 연구가 선행되어야 할 것이다.