

Hepatic Lipid Changes in Fatty Liver Rat Model by In Vivo Short-TE ¹H-MRS

Joo-Yeon Kim,^{1,2} Hyeon-Man Baek^{3,4*}

¹Department of Biomedical Engineering, Chungbuk University, Cheongju

²Department of Bioimaging Research Team, Korea Basic Science Institute, Cheongju

³Department of Molecular Medicine, Lee Gil Ya Cancer & Diabetes Institute, Gachon University, Incheon

⁴Department of Health Science and Technology, Gachon Advanced Institute for Health Sciences & Technology, Gachon University, Incheon

Received: September 23, 2018. Revised: October 25, 2018. Accepted: October 31, 2018

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common cause of chronic liver diseases. This study was to characterize early hepatic lipid changes in fatty liver rat model by *in vivo* short-echo time(TE) ¹H-MRS(Proton - Magnetic Resonance Spectroscopy). Each the examinations were measured from liver parenchyma in rats at 0, 2, 4, 6, 8 weeks followed by high fat diet, respectively. Significant increase in lipid signals. 0.9, 1.3, 2.3, 2.8, and 5.3 ppm was found in animals with 2 weeks(p<0.01). Therefore, ¹H-MRS is useful in detecting and characterizing various hepatic lipid alterations as early as 2 weeks for the start high fat diet.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, ¹H-MRS, Short TE, Fatty liver model, Liver lipid content

I. INTRODUCTION

비알코올성 지방간 질환은 만성 간질환의 가장 흔한 원인이다.^[1] 비알코올성 지방간 질환은 비만과 당뇨병이 증가하고 특히 간세포암종(Hepatocellular carcinoma)의 위험성과 관련이 있다. 간세포암종에 관한 동물모델 실험이 시작되고 있지만 치료, 진단, 예방을 위해서는 추가적인 연구가 시급히 필요하다.^[2] 간지질 함량은 간섬유화와 간경변의 발전에 중요한 역할을 하는 것으로 제안되어 왔다.^[3] 또한, 간지방은 비만, 당뇨, 비알코올 지방간 질환을 포함한 중요한 역할을 한다.^[4]

하지만 간 조직 검사는 여전히 질병을 진단하고 평가하는 데 있어서 가장 보편적으로 알려져 있다. 그러나 침습적인 방법으로 제한된 조직 검사는 문제를 일으킨다.^[5] 운동 요법은 간지방을 줄이지만

간염과 섬유증을 개선하는 에너지 대사나 신진대사 변화에 대한 명확한 객관적 분석을 필요로 하지 않는다.^[6]

양성자 자기공명분광법(¹H-MRS)은 생체 내에서 질병의 이상과 진행을 결정하는데 생화학, 세포 대사의 연구 그리고 비침습적인 방법으로 제공한다.^[7,8,9] 따라서 전임상 연구를 위한 고자장 자기공명영상장치의 유용성이 증가함에 따라, MR 스펙트럼의 신호대 잡음비(SNR)와 분해능이 크게 향상되어 정확한 대사산물 식별 및 정량화를 하여 질병 특성을 규명할 수 있다.^[10]

비침습적 양성자 자기공명분광법은 비알코올성 지방간 질환을 진단하는데 널리 사용되어 왔다.^[8,9,10] ¹H-MRS는 비침습적인 방법으로 높은 민감도(Sensitivity)와 특이성(Specificity)을 가진 자기공명영상 기법 중 하나이다. 비알코올성 지방간, 간 섬유증, 간경화와 같은 다양한 질병을 진단하는 데

* Corresponding Author: Hyeon-Man Baek

E-mail: hmbaek98@gachon.ac.k

Tel: +82-010-9878-4279

흔하게 사용되고 있다. 이전 연구들에서 동물용 9.4T 자기공명영상(MRI) 시스템과 동물모델을 이용한 간 실질 내 지방산 침착이나 간 섬유화 변화를 측정하는데 사용되어 왔다.^[11]

본 연구의 목적은 비알코올성 지방간 질환 동물 모델을 확립하고 임상용 3T 자기공명영상시스템을 이용하여 생체 내 짧은 양성자 자기공명분광법을 이용하여 비침습적으로 간의 대사물질과 지질의 변화를 정량 분석하고자 하였다.

II. MATERIAL AND METHODS

1. 동물모델

12마리의 6주 된 수컷 Sprague-Dawley rat(Weight, 200±20 gram)에게 60% 지방, 20% 단백질, 20% 탄수화물이 포함된 60% 고지방식 먹이를 주었다.^[12] 동물실 온도는 12시간마다 밤낮으로 22°C로 유지되었다. 실험은 고지방식 먹이를 먹기 전 0주를 기준선으로 하고 2, 4, 6, 8주에서 쥐의 간 실질 조직을 촬영했다. 쥐는 일반적인 흡입 마취절차에 의해 마취하였고(Isoflurane 1.5 to 2.5% vol., plus O₂), 호흡 모니터링을 유지하였다.

2. 생체 내 간 양성자 자기공명분광법(¹H-MRS)

자기공명영상과 양성자 자기공명분광법은 3.0 Tesla MRI scanner(e.g., Philips Achieva TX System, Netherlands)와 4-channel receive-only array animal coil(CG-MUC18-H300-AP, Shanghai Chenguang Medical Technologies Co., Ltd., China)을 사용하였다. 자기공명영상으로 T₂-weighted fast spin echo를 사용하여 횡단면, 시상면, 관상면(FOV 60 mm× 60 mm, slice thickness = 1.5 mm)으로 총 세 단면의 축 방향으로 얻었다. 양성자 자기공명분광법은 Point-resolved spectroscopy(PRESS) 시퀀스를 사용하였다.^[12] 파라미터는 TR/TE = 2500 / 35 ms를 사용하였고, NEX = 64로 총 스캔 시간 10분을 사용하여 데이터를 획득했다. Voxel size는 8×8×8 mm³ 로 최대한 큰 혈관을 피하여 균일한 간 실질 조직에 위치했다. 전형적인 물 피크 신호는 "VAPOR" 펄스를 사용하여 억제하였고, 선폭(FWHM)은 4~8 Hz 를 포함했다.

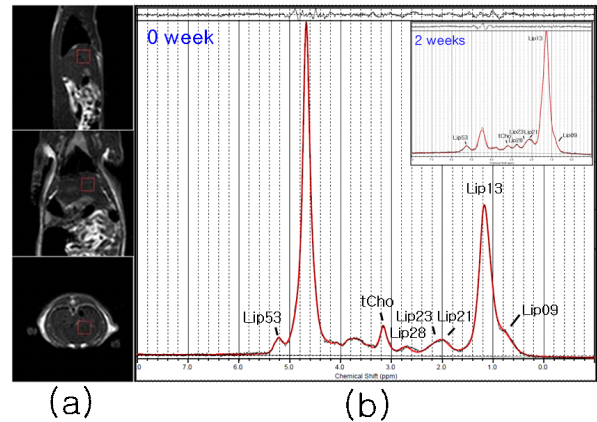


Fig. 1. 3T MR imaging showing volume of interest (a) and In vivo ¹H-MRS spectra of the rat liver parenchyma processed using LCMoDel with basis sets (b, at week and 2 weeks (insert)).

3. 양성자 자기공명분광법 분석

Fig. 1은 ¹H-MRS 데이터 획득을 위한 쥐 간 실질 내 관심 볼륨(a)과 양성자 자기공명분광법으로 얻은 미가공된 데이터(Raw data)를 LCMoDel software(Version 6.3-1H, Stephen W. Provencher)를 사용하여 분석한 결과를 보여주고 있다(b). 선형적 결합(Linear Combination) 모델 피팅은 실험적인 기저계(Basis set)를 사용하였다. 먼저 미가공된 데이터(Raw data)를 불러온 다음 기저계를 통해 곡선 맞춤(Curve fitting)을 하였다. 지질 대사산물 정량화 데이터의 10% 미만의 표준 편차(%SD)가 허용되었다. 유용한 신뢰성 지표로써 %SD라 불리던 CramérRao 하한은 오류 추정을 위해 사용되었다.

각 지질 대사산물들은 고지방식 먹이를 먹기 전 0주를 기준선으로 하고 2, 4, 6, 8주령별로 비교하여 대사물질의 농도 값을 측정하여 퍼센트(%) 를 구했다. 피크 아래에 있는 지질 대사산물들은 Table 1과 같이 측정되었다.^[13] Lipid methyl protons(-CH₃; 0.9 ppm), Methylene proton((-CH₂-)_n; 1.3 ppm), Allylic protons(-CH₂-C=C-CH₂-; 2.1 ppm), α-methylene protons(-CO-CH₂-CH₂; 2.3 ppm), Diallylic protons(=C-CH₂-C=; 2.8 ppm), and methene protons (-CH=CH-; 5.3 ppm).

Table 1. Peak area ratio of various metabolite name in proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS)

Peak number	Name	Peak area ratio	Chemical shift (ppm)
1	methyl	-CH ₃	0.9 ppm
2	methylene	-(CH ₂) _n -	1.3 ppm
3	allylic	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	2.1 ppm
4	α-methylene	-CO-CH ₂ -CH ₂	2.3 ppm
5	diallylic	-CH=CH-CH ₂ -CH=CH-	2.8 ppm
6	vinyl	-CH=CH-	5.3 ppm

이러한 각 지질 대사산물들을 수학적 공식을 이용해 지방산 성분들을 구하여 고지방식 먹이를 먹이기 전 0주를 기준선으로 하고 2, 4, 6, 8주령별로 비교하여 대사물질의 농도 값을 측정하여 퍼센트 (%) 를 구했다. 지방산 성분들은 Table 2과 같이 측정되었다.^[14] 전체 지질(Total lipid), 전체 포화 지방산(Total saturated fatty acid), 전체 불포화 지방산(Total unsaturated fatty acid), 전체 불포화 혼합물(Total unsaturated bond), 다중 불포화 혼합물(Polyunsaturated bond), 콜린(Choline-containing compound). 결과는 평균±표준 편차로 나타내었다. Tukey의 다중 비교 테스트를 사용한 단방향 분산분석은 60% 고지방식 먹이를 먹은 집단과 대조군 집단 사이의 피크 면적 비율 차이를 비교하기 위해서 사용되었다.

고지방식 이전(0주)과 이후(2, 4, 6, 8주)에서 정량된 지방산들의 차이를 보기 위해서 SPSS 버전 21 소프트웨어 패키지(SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였다. Student's t-test를 수행하였으며, 통계적 유의 수준은 p<0.05 이었다.

Table 2. Fatty acid ratios and resonant frequency (ppm) in proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS).

Index of fatty acid	Fatty acid component
Total lipid	Lip13
Total saturated fatty acid	3×Lip13/2×Lip09
Total unsaturated fatty acid	3×Lip20/4×Lip09
Total unsaturated bond	3×Lip53/2×Lip09
Polyunsaturated bond	3×Lip28/2×Lip09
Choline-containing compound (CCC)	Lip32

III. RESULT

1. 생체 내 간지질 대사산물 비교

Fig. 2는 전형적인 트리글리세리드 분자의 화학적 구조(a)와 고지방식 먹이를 먹고 0, 2, 4, 6, 8주에서 쥐의 간 실질 조직에서 양성자 자기공명분광법을 화학적 이동에 의해 정렬했다(b).^[8,10] 비알코올성 지방간을 가진 다양한 지질 피크에서 상당한 증가를 보였다는 것이 일관되게 관찰되었다. 4.7 ppm에 해당되는 물 신호는 스펙트럼에서 억제되었다.

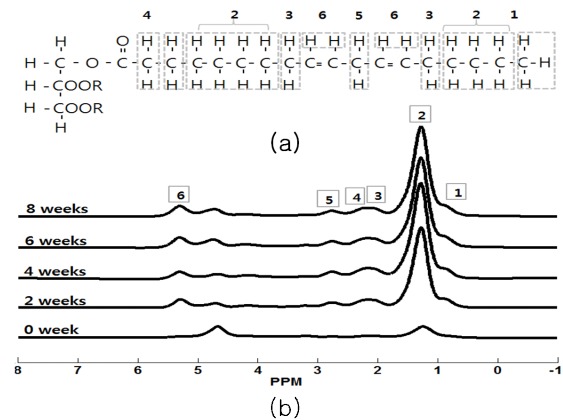


Fig. 2. Chemical groups of a triglyceride molecule (a) and In vivo 1H-MRS spectra aligned by chemical shift (0, 2, 4, 6, 8 weeks) (b) Key: L1, lipid CH₃CH₂ (methyl); L2, lipid (CH₂)_n (methylene); L3, lipid CH₂CH₂CO (methylene to L5); L4, lipid CH=CHCH₂CH₂ (allylic); L5, lipid CH₂CH₂CO (α-methylene to carboxyl); L6, lipidCH=CHCH₂CH=CH (diallylic- "PUFA");

Fig. 3은 고지방식 이후, 0 ~ 8주간의 Lip09(a), Lip13(b), Lip21(c), Lip23(d), Lip28(e), Lip53(f)의 변화를 보여주고 있다. 양성자 자기공명분광법에서 각 지질 대사산물들을 0주를 기준선으로 하고 2주와 비교했을 때 0.9, 1.3, 2.3, 2.8, 그리고 5.3 ppm에서 대사물질의 농도 값이 유의미하게 증가하였다 (p<0.01). 반면에 2.1 ppm에서 0주와 2주와 비교했을 때, 대사물질의 농도 값이 증가하였지만 유의미한 차이가 없었다(p>0.05). 0.9, 1.3, 5.3 ppm에서는 주령별로 따라 점점 퍼센트가 증가하였고(p<0.01), 2.1, 2.3, 2.8 ppm에서 8주에서 대사물질의 농도 값

이 감소하였다.

2. 생체 내 간 지방산 성분 비교

Fig. 4에서는 전체 지질, 전체 포화 지방산, 전체 불포화 혼합물에서 0주를 기준선으로 하고 2, 4, 6, 8주 사이에 대사물질의 농도 값이 유의미하게 증가하였고 ($p < 0.01$), 8주에서 가장 높게 측정되었다. 반면에 콜린, 전체 불포화 지방산, 다중 불포화 혼합물에서는 0주부터 4주까지 대사물질의 농도 값이 증가하다가 8주에서 감소하는 결과를 보였다. 콜린은 0주와 다른 주령별 사이에 유의미한 차이가 없었다($p > 0.05$).

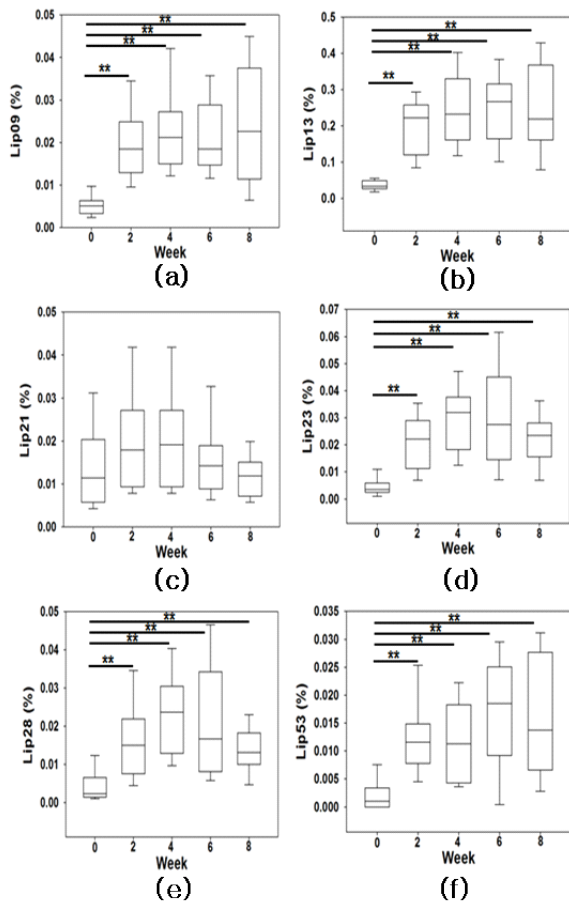


Fig. 3. (a) Lip09, (b) Lip13, (c) Lip21, (d) Lip23, (e) Lip28, (f) Lip53 in 0 to 8 weeks after high fat diet. Data shows mean SD for each group using a two tailed t-test with significance threshold of $**p < 0.01$.

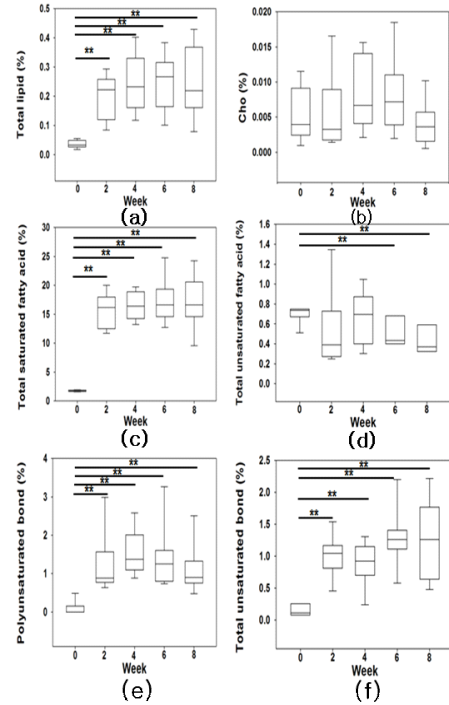


Fig. 4. (a) Total lipid, (b) Choline-containing compound, (c) Total saturated fatty acid, (d) Total unsaturated fatty acid, (e) Polyunsaturated bond, (f) Total unsaturated bond quantified in 0 to 8 weeks after high fat diet. Data shows mean SD for each group using a two tailed t-test with significance threshold of $**p < 0.01$.

IV. DISCUSSION

본 연구에서는 양성자 자기공명분광법에서 지방간 질환의 간지질 이상을 감지하는데 사용될 수 있음을 증명했다. 양성자 자기공명분광법은 지방간 여부를 주관적으로 판단하는 초음파 검사와 달리 객관적 수치로 내장지방 면적과 간지방 침윤 정도를 비침습적으로 여러 번 측정할 수 있어 정확하고 정량적으로 측정하여 지방간을 진단할 수 있고, 진단 후 건강 상태 개선 여부를 추적 관찰하는데 유용하다.^[15,16,17]

고지방식 먹이를 먹이기 전 0주를 기준선으로 하고 2주 동안 먹은 후에 전체 지질과 전체 포화 지방산을 비교했을 때, 대사물질의 농도 값이 유의미하게 증가하였다($p < 0.01$). 전체 지질과 전체 포화 지방산의 변화가 가장 유의하게 나타난 것으로 보아 전체 포화 지방산의 증가는 주로 전체 지질의

증가에 관여한 것을 알 수 있다. 간에서의 전체 포화 지방산의 증가는 포화지방산에 의해 유도된 활성화된 세포 사멸과 관련이 있는 것을 알 수 있었다.^[18] 반면에 전체 불포화 지방산은 대사물질의 농도 값이 유의미하게 증가하지 않았지만($p>0.05$) 전체 불포화 혼합물에서는 유의미하게 증가하였다($p<0.01$). 다중 불포화 혼합물에서는 대사물질의 농도 값이 유의미한 증가가 관찰되었다($p<0.01$). 더 많은 불포화 이중 결합이 고지방식 먹이를 먹고 난 후 2주에 단일 불포화 지방산 내에 형성되어 증가하였다.^[19] 콜린은 세포막을 형성하는 데 있어서 중요한 성분으로 대사물질의 농도 값이 유의미한 차이를 관찰할 수 없었다($p>0.05$). 왜냐하면 간경변 이전에는 세포의 교체율이 비슷하기 때문이다.

이전 선행연구에 따르면, 60% 고지방식 먹이를 투여한 후 현 연구의 결과와 유사하게 전체 불포화 지방산의 변화는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, 전체 지질과 전체 포화지방산 침착의 변화는 유의미한 차이를 보였다. 조직학적 평가를 위한 Hematoxyline-eosin 염색 후, 간 지방 축적이 확인되었다.^[20] Pacifico et al.^[21] 과 Scorletti et al.^[22] 의 연구에 따르면 n-3 PUFA의 투여는 비알콜성 지방간에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 따라서 고지방식의 장기간 투여는 간접적으로 간에 악영향을 미칠 수 있는 요인이 될 수도 있다.

연구에서 제한점은 다음과 같다. 첫째는, 낮은 자장의 양성자 자기공명분광법 스펙트럼 분해능으로 인해 두 개의 지질 대사산물 피크가 하나의 피크로 해석될 수 있기 때문이다. 자장이 크기가 높을수록 스펙트럼의 해상도가 좋아져 피크가 잘 분리되고 다양한 지질 대사산물들에 관한 정보를 얻을 수 있다.^[23,24] 둘째는, 호흡에 의한 복부의 움직임으로 인해 발생하는 움직임 인공물이 발생했다. 그러나 쥐의 호흡을 지속적으로 모니터링하고, 긴 TR을 사용함으로써 최대한 큰 혈관을 피하여 균일한 간 실질 조직에 위치하여 획득했다. 추후에는 불균일한 자장을 균일한 자장으로 보정하기 위해서 추가적으로 반복적인 자장 보정(Shimming)을 사용하여 관심 영역 내에 잡음들을 차단할 수 있을 것으로 보인다. 향후 연구에서는 지질 대사산물에 대한 보

다 자세한 정보를 얻기 위해서 고자장의 양성자 자기공명분광법을 촬영하고, 병리조직 표본 검사를 하여 지방산 성분의 정량화의 정확성을 향상시킬 것이다.^[25]

V. CONCLUSION

본 연구에서는 양성자 자기공명분광법을 통하여 고지방 먹이를 먹고 2주 후부터 쥐의 간 실질 조직에서의 지질 신호가 증가하는 것을 알 수 있었으므로 간 질환 모델에 대한 정량을 평가하여 광범위한 범위 내에서 대사물질의 농도 변화를 분석하여 간 질환에 대해 검증하는 데 있어서 새로운 치료 약물을 개발하고 새로운 치료 방법을 제시할 수 있을 것이다.

Acknowledgement

본 연구는 한국기초과학지원연구원의 3T MRI 장비분석 지원 서비스를 이용해 수행되었다.

Reference

- [1] C. L. Gentile, M. J. Pagliassotti, "The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease," *The Journal of nutritional biochemistry*, Vol. 9, No. 19, pp. 567-576, 2008.
- [2] R. Bataller, D. A. Brenner, "Liver fibrosis," *The Journal of clinical investigation*, Vol. 2, No. 115, pp. 209-218, 2005.
- [3] R. Bataller, K. Rombouts, J. Altamirano, F. Marra, "Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis," *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 2, No. 25, pp. 231-244, 2011.
- [4] M. Ekstedt, L. E. Franzen, U. L. Mathiesen, L. Thorelius, M. Holmqvist, G. Bodemar, "Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes," *Hepatology*, Vol. 4, No. 44, pp. 865-873, 2006.
- [5] D. S. Manning, N. H. Afdhal, "Diagnosis and quantitation of fibrosis," *Gastroenterology*, Vol. 6, No. 134, pp. 1670-1681, 2008.

- [6] R. S. Rector, J. P. Thyfault, Y. Wei, J. A. Ibdah, "Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update," *World journal of gastroenterology*, Vol. 2, No. 14, pp. 185-192, 2008.
- [7] K. Zhong, T. Emst, "Localized in vivo human 1H MRS at very short echo times," *Magn. Reson. Med.*, Vol. 4, No. 54, pp. 898-901, 2004.
- [8] H. A. Marsman, J. R. Van Werven, A. J. Nederveen, F. J. Ten Kate, M. Heger, J. Stoker, T. M. Van Gulik, "Noninvasive Quantification of Hepatic Steatosis in Rats Using 3.0 T ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 1, No. 32, pp. 148-154, 2010.
- [9] L. S. Szczepaniak, P. Nurenberg, D. Leonard, J. D. Browning, J. S. Reingold, S. Grundy, H. H. Hobbs, R. L. Dobbins, "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Vol. 2, No. 288, pp. E462-E468, 2005.
- [10] G. Hamilton, M. S. Middleton, M. Bydder, T. Yokoo, J. B. Schwimmer, Y. Kono, H. M. Patton, J. E. Lavine, C. B. Sirlin, "Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification," *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 1, No. 30, pp. 145-152, 2009.
- [11] Y. Takahashi, Y. Soejima, T. Fukusato, "Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis," *World journal of gastroenterology*, Vol. 19, No. 18, pp. 2300-2308, 2012.
- [12] D. Bazelaire, M. J. Cedric, G. D. Duhamel, N. M. Rofsky, D. C. Alsop, "MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T," *Hepatology*, Vol. 3, No. 230, pp. 652-659, 2004.
- [13] A. K. Lim, G. Hamilton, N. Patel, J. D. Jimmy, S. D. Taylor-Robinson, "1H MR spectroscopy in the evaluation of the severity of chronic liver disease," *Radiology*, Vol. 1, No. 226, pp. 288-289, 2013.
- [14] N. A. Johnson, D. W. Walton, T. Sachinwalla, C. H. Thompson, K. Smith. P. A. Ruell, S. R. Stannard, J. George, "Noninvasive Assessment of Hepatic Lipid Composition: Advancing Understanding and Management of Fatty Liver Disorders," *Hepatology*, Vol. 5, No. 47, pp. 757-763, 2008.
- [15] S. G. Cho, M. Y. Kim, H. J. Kim, Y. S. Kim, W. Choi, S. H. Shin, K. C. Hong, Y. B. Kim, J. H. Lee, C. H. Suh "Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings," *Radiology*, Vol. 3, No. 221, pp. 740-746, 2001.
- [16] C. W. Li, Y. C. Kuo, C. Y. Chen, Y. T. Kuo, Y. Y. Chiu, F. O. She, G. C. Liu, "Quantification of choline compounds in human hepatic tumors by proton MR spectroscopy at 3T," *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 4, No. 53, pp. 770-776, 2005.
- [17] H. Xu, X. Li, Z. Yang, J. Xie, "1H MR spectroscopy in the evaluation of the serial development of hepatocarcinogenesis in an experimental rat model," *Academic radiology*, Vol. 12, No. 13, pp. 1532-1537, 2006.
- [18] D. Wang, Y. Wei, M. J. Pagliassotti, "Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis," Vol. 2, No. 147, pp. 943-951, 2006.
- [19] J. S. Cheung, S. J. Fan, D. S. Gao, A. M. Chow, J. Yang, K. Man, E. X. Wu, "In vivo lipid profiling using proton magnetic resonance spectroscopy in an experimental liver fibrosis model," *Academic Radiology*, Vol. 3, No. 18, pp. 377-383, 2011.
- [20] S. M. Yu, S. H. Ki, H. M. Baek, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Correlation of the Liver Parenchyma Fatty Acid with Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging-An Experimental Study in a Rat Model," *PloS one*, Vol. 10, No. 10, e0139874, 2015.
- [21] L. Pacifico, S. Giansanti, A. Gallozzi, C. Chiesa, "Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in pediatric metabolic syndrome," *Mini reviews in medicinal chemistry*, Vol. 10, No. 14, pp. 791-804, 2014.
- [22] E. Scorletti, L. Bhatia, K. G. McCormick, G. F. Clough, K. Nash, P. C. Calder, C. D. Byrne, "Design and rationale of the WELCOME trial: A

randomized placebo controlled study to test the efficacy of purified long chain omega-3 fatty treatment in non-alcoholic fatty liver disease," Contemporary clinical trials, Vol. 2, No. 37, pp. 301-311, 2014.

- [23] J. R. van Werven, T. C. M. A. Schreuder, A. J. Nederveen, C. Lavini, P. L. M. Jansen, J. Stoker, "Hepatic unsaturated fatty acids in patients with non-alcoholic fatty liver disease assessed by 3.0T MR spectroscopy," Journal of lipid research, Vol. 2, No. 75, e102-e107, 2010.
- [24] A. F. Soares, H. Lei, R. Gruetter, "Characterization of hepatic fatty acids in mice with reduced liver fat by ultra-short echo time 1H-MRS at 14.1 T in vivo," NMR in Biomedicine, Vol. 8, No. 28, pp. 1009-1020, 2015.
- [25] Y. J. Lee, H. J. Jee, H. J. Noh, G. H. Kang, J. Y. Park, J. G. Cho, J. H. Cho, S. D. Ahn, C. H. Lee, O. H. Kim, B. C. Oh, H. J. Kim, "In Vivo ¹H-MRS Hepatic Lipid Profiling in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Animal Study at 9.4T," Magnetic resonance in medicine, Vol. 3, No. 70, pp. 620-629, 2013.

생체 내 양성자 자기공명분광법을 이용한 지방간 쥐에서 간 지질 변화

김주연,^{1,2} 백현만^{3,4,*}

¹충북대학교 의공학과

²한국기초과학지원연구원 생체영상연구팀

³가천대학교 융합의과대학 · 이길여 임상노연구원 분자의학과

⁴가천융합의과대학원 융합의과학과

요 약

비알코올성 지방간 질환은 만성 간질환의 가장 흔한 원인이다. 이 연구의 목적은 비알코올성 지방간 질환 동물모델을 확립하고 생체 내 짧은 양성자 자기공명분광법을 이용하여 비침습적으로 간의 대사물질과 지질의 변화를 정량 분석하고자 하였다. 각 실험은 고지방식 먹이를 먹고 나서 0주를 기준선으로 하고, 2, 4, 6, 8주에 쥐의 간 실질 조직으로부터 측정되었다. 0주를 기준선으로 하고 2주와 비교했을 때 0.9, 1.3, 2.3, 2.8 및 5.3 ppm 에서 유의미하게 증가하였다($p < 0.01$). 따라서 양성자 자기공명분광법은 고지방식 먹이를 먹고 2주 후부터 다양한 쥐의 간 지질 변화를 검출하고 특성화하는데 유용할 것이다.

중심단어: 자기공명영상촬영, 양성자 자기공명분광법, 짧은 에코시간, 비 알코올성 지방간 모델, 간 지방산 성분

연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(제1저자)	김주연	충북대학교 의공학과	학생
(교신)	백현만	가천대학교 분자의학과	부교수