

Investigation of the Molecular Diagnostic Market in Animals

Chang-Eun Park¹, Sung-Ha Park²

¹Department of Biomedical Laboratory Science, Molecular Diagnostics Research Institute, Namseoul University, Cheonan, Korea
²IVD R&D Group, IVD Business Team, Health and Medical Equipment Division, Samsung Electronics Co., Ltd., Suwon, Korea

동물 분자 진단 시장의 동향

박창은¹, 박성하²

¹남서울대학교 임상병리학과 · 분자진단연구소, ²삼성전자 의료기기사업부 IVD사업팀 개발그룹

Recently, the rapid growth of the companion animal market has led to the development of animal disease diagnosis kits. Therefore, the utility of the introduction of biomarkers for the development of animal molecular diagnostics is being reevaluated. A good biomarker should be precise and reliable, distinguish between normal and diseased states, and differentiate between different diseases. Recently reported genetic markers, tumor markers (cell free DNA, circulating tumor cells, granzyme, and skin tumors), and others (brucellosis, programmed death recovery-1, symmetric dimethylarginine, periostin, and cysteinyl leukotrien) have been developed. The biomarkers are used for risk prediction or for the screening, diagnosis, and monitoring of disease progression. The most important criteria for related biomarkers are disease specificity. Many potential biomarkers have emerged from laboratory and test studies, but they have not been validated in independent or large-scale clinical studies. Candidate biomarkers evaluate disease associations, verify the effectiveness of biomarkers for early detection and disease progression, and incorporate them into humans and animals. In the future, it will be necessary to reevaluate the utility of well-structured biomarker-based research and study the development of kits that can be used in on-site tests in accordance with the trends introduced in the diagnosis of animal diseases.

Key words: Biomarkers, Companion animal, Disease progression, In vitro diagnosis, Tumor marker

Corresponding author: Chang-Eun Park
Department of Biomedical Laboratory Science,
Molecular Diagnostics Research Institute,
Namseoul University, 91 Daehak-ro,
Seonghwan-eup, Seobuk-gu, Cheonan 31020,
Korea
Tel: 82-41-580-2722
Fax: 82-41-580-2932
E-mail: eun2777@hanmail.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4259-7928

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: February 3, 2019
Revised: February 11, 2019
Accepted: February 14, 2019

서론

동물 진단 시장은 체외 진단(in vitro diagnosis, IVD) 등의 시장과 비교해서 상대적으로 빠른 속도로 성장하고 있다. 성장 요인은 농업 생산량 증가, 애완동물을 위한 지출 증가 등이 요인으로 작용한다. 향후 5년간 시장 규모가 빠르게 확대되고, 다양한 분야에서 기업들이 참여할 것으로 예측된다. 시장 성장의 주요 동력은 선진국의 고령사회 도래, 웰빙에 대한 사회적 분위기 확산, 중국, 인도 등 후발 공업국의 성장에 따른 동물 의료서비스

의 수요가 증가 및 동물관련 산업의 성장이 증대될 것으로 전망된다.

따라서 동물의 체외 진단은 혈액, 분뇨, 체액, 침 등 인체에서 유래한 물질을 이용해 몸 밖에서 신속하게 병을 진단하는 기술로, 임상 의사 결정에 중요한 역할을 하며, 환자 치료에 필수적이고 전문화된 요소가 되고 있으며 체외진단 검사는 심혈관 질환, 종양, 만성질환, 정형외과적 질환 등을 수행한다[1-5].

전 세계 체외 진단 시장은 제품 및 서비스에 따라 시약 및 키트, 진단 장비 서비스, 데이터 관리 시스템 및 소프트웨어 부분

으로 구분되며, 시약 및 키트 부분이 2015년의 기준으로 79.8%로 가장 높은 점유율을 차지하였으며, 체외 진단 테스트의 증가, 초기 단계의 만성질환과 유전질환의 신속한 검출에 대한 필요성의 증가에 따라 연평균 성장률 6%대로 가장 높은 성장률을 기록할 것으로 예상된다. 특히, 시약 및 키트 부분은 2016년 483억 3,680만 달러에서 연평균 성장률 6.1%로 증가하였고, 2021년에는 650억 3,130만 달러에 이를 것으로 전망된다. 이에 반해 장비 부분은 2016년 83억 8,020만 달러에서 연평균 성장률 2%대로 증가하여 2021년에는 93억 5,540만 달러에 이를 것으로 전망된다. 이처럼 동물 진단 시장은 증가하는 추세를 보이고 있다[6].

체외 진단 시장 중 북미 지역이 2015년에 42.3%의 점유율을 차지하여 세계 체외진단 시장에서 가장 많은 점유율을 차지하였고, 이는 북미 지역의 국가적 지원, 유전 질환 및 암 검진에서 분자진단의 사용 증가 및 주요 기업이 북미 지역에 위치하고 있는 요인에 기인하는 것으로 파악된다. 아시아-태평양 지역은 더 나은 의료 서비스에 대한 수요 급증, 만성 및 감염병의 발병률 증가, 인도와 같은 개발도상국의 인프라의 급속한 발전으로 인해 7%대로 가장 높은 성장률을 기록할 것으로 예상되고 있다. 특히 북미 지역은 2016년 253억 1,970만 달러에서 연평균 성장률 5%로 증가하여 2021년에는 322억 2,120만 달러에 이를 것으로 전망된다[7].

유럽 지역은 2016년 199억 4,430만 달러에서 연평균 성장률 4.6%로 증가하였고 고령화와 독신가구 증가에 따른 경제성장 등에 의해 미국, 유럽, 일본 등에서 반려동물 수가 급격하게 증가하였다. 이에 국민 1인당 GDP 수준이 1만 달러에 도달한 경우, 반려동물 문화가 시작하였고, 2만 달러의 경우 더욱 발전하여 3만 달러인 경우는 인격화 단계가 이루어지게 된다. 2013년 미국의 경우 8,250만 가구(전체의 68% 비중)가 애완동물을 기르고 있으며, 557억 달러의 시장규모를 형성하고 있으며, 20년 동안 약 3.2배 증가한 수치를 보인다. 미국은 진료 서비스 등의 향상으로 동물용 의료기기 시장이 크게 성장하고 있고, 영국은 동물용 치료비 및 진단 기술의 상승으로 동물용 의료기기 시장이 매년 17% 이상 성장하고 있으며, 독일은 시장 규모로는 사료가 약 28억 유로, 동물병원 진료, 동물용 의료기기의 형태를 형성하고 있고, 동물용 진단 기술의 상승으로 2010년 대비 7% 이상 성장하였다. 일본은 소 동물 병원이 70% 이상이며, 동물용 의료기기 시장이 매년 13% 이상 성장하고 있고 중국은 시장 규모로는 사료, 펫 용품, 동물병원 진료, 동물용 의료기기의 순위 형태를 형성하고 있어 동물보호법, 애완동물 등록세 인하 등 적극적인 민, 관의 주도로 지속적으로 동물시장이 급속 성장하고

있다[8]. 우리나라의 경우도 급성장할 것으로 전망된다. 이에 본 연구에서는 최근 급성장하는 반려동물 시장에서 인간 및 다양한 기술 개발에서 도출된 바이오마커들을 활용하여 동물 진단 시장의 변화를 추구하고 있는 최근 진단키트에 접목된 혈액 분석용 바이오마커들을 조사하고자 하였다. 이를 통해 바이오마커의 발굴과 시장에서 유용성 있는 바이오마커의 활용 정보를 축적하고자 한다.

본 론

국내의 동물 산업과 동반하여 체외 진단 업체들도 다양한 형태의 시장을 형성하고 있다. 업체 동향을 살펴보면, 국내 의료기기 업체인 삼성전자는 동물용 혈액진단기를 미국에 출시하며, 바디텍메드는 동물용 진단기기 제품을 중국, 대만에 수출하며, 휴면패스는 반려견 유전자분석검사인 페틸렉시트를 출시하였다. 마크로젠은 반려동물 유전자검사인 마이펫진 서비스라인을 구축하였고 플럼라인생명과학은 강아지 및 고양이의 빈혈약을 출시하고, 톨젠은 크리스퍼기술을 활용한 반려동물 치료연구를 진행하며, 제이비바이오텍은 유전자 재조합기술로 동물 백신 연구개발 등을 추진중에 있다. 또한 메디센서는 면역진단 제품에 연구개발하며 파나진은 종양유전자/검사시약에 관련 진단기기를 개발하는 상황이며, 랩지노믹스는 산부인과 질병에 대한 연구개발에 주력하고 있다. 엑세스바이오는 현장검사에 활용되는 바이오센서 및 분자진단 제품의 연구개발을 수행하며, 바디텍은 칩 방식의 검체 진단이 가능한 진단시약 개발에 주력하며 인포비아는 혈액진단으로 질병의 조기예방을 위한 기술개발을 추진하고 있다. 인간의 진단 시장에도 잘 알려져 있는 씨젠이나 에스디는 분자진단이나 각종 진단을 구축하고 있으며 SK 텔레콤/나노엔텍은 제휴를 통한 투자전략으로 랩온어칩(lab-on-a-chip, LOC) 기술, 분자진단 기술, 현장 진단의료기기 등을 기술 개발에 주력을 다하고 있다. 바이오 분야에서 LOC 기술은 소형화 및 집적화를 통해 나노기술로 질병 진단, 신약물질 스크리닝, 독성물질 탐지, 바이러스 검출 등에 활용되고 있다. 또한 기존의 현장진단은 주로 패혈증, 후천성면역결핍증, 말라리아, 결핵, 성병과 같은 감염병 진단을 중심으로 고전적인 혈액화학검사(blood chemistry test), 측방유동면역분석법(lateral flow immunochromatographic assay, LFIA), 핵산기반 분석 기술(polymerase chain reaction, PCR) 및 유세포분석(flow cytometry) 기반 기기를 통해 이루어졌다.

또한 동물 진단 시장에서는 최근 인수공통 감염이나 내성균의 전파에 관련된 검사 시약과 면역화학 시약의 증가로 체외진

단시장을 형성하고 있다[9].

이들의 대부분은 수입에 의존하고 있으며 일부만 국내에서 제조하는 실정이다. 가장 큰 부분을 차지하는 검사 시약은 저위험성 동물전염병 면역검사시약으로 디스탬버, 사상충 등이 해당한다. 이후로는 면역화학검사시약, 인수공통감염병 면역검사시약, 고위험성 동물감염병 면역검사시약, 내분비물질 검사시약, 혈구검사시약, 혈액응고검사시약 등의 순으로 차지하는 등록 상황이다. 그러나 분자유전검사인 유전자 검사용 시약이나 유전자 추출 시약은 전무한 상황이다. 따라서 최근 동물 체외진단 시약의 판매실적이나 제품 등록 현황은 증가 추세에 있다.

상위 10개 품목으로는 개심장사상충(canine heartworm), 우결핵(cattle tuberculosis), 돼지열병(swine fever), 돼지생식기호흡기증후군(porcine reproductive and respiratory syndrome), 개디스탬퍼+아데노+파보 바이러스(canine distemper+adenovirus+parvovirus), 개디스탬퍼바이러스(canine distemper), 구제역(foot and mouth disease virus), 개파보바이러스(canine parvovirus), 소해면 상뇌증(bonine spongiform entephalopathy), 소브루셀라(bovine brucellosis) 진단 등의 순으로 보고된다[10]. 세계 바이오마커 시장은 중앙[11-12], 심장질환[13], 신경계질환[1], 감염질환[14], 신장질환[15], 혈액응고질환[16] 순으로 기술 개발이 이루어고 있다. 이러한 진단을 위한 바이오마커는 정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료 방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표이다[17].

질병의 병태생리학적 기전에 대한 이해의 증가와 유전자 분석 기술의 발달로 바이오마커는 점차 그 범위가 넓어졌다. 현재 바이오마커는 유전자와 그로 인한 RNA, 단백질, 대사물질 발현의 차이를 모두 포함한 분자적, 생물학적 지표이다. 바이오마커는 생명체에서 질병의 종류 및 발생과 진행에 따라 다르게 나타나기 때문에 특정 질환 여부, 약물반응 상태 등을 객관적으로 측

정할 수 있게 해주는 혈액이나 체액 내에 있는 지표물질이며, 이 혈액이나 체액을 분석하여 질병을 조기에 판단할 수 있도록 한다[18]. Table 1은 다양한 바이오마커를 질병별로 정리하였다.

1. 유전 마커

유전적 표지자는 주어진 유전자좌에서 대립 유전자 변이에 대한 정보를 제공하며 일반적으로 노출된 바이오 마커(위험 지표)이다. 질병의 결과가 발생하기 전에 존재하며 일반적으로 다른 질병의 노출과는 무관하다. 유전자 마커의 가장 일반적인 유형은 제한된 단편 길이 다형성(restricted fragment length polymorphisms, RFLPs), 증폭된 단편 길이 다형성(amplified fragment length polymorphisms, AFLPs), 무작위 증폭 다형성 DNA (random amplified polymorphic DNA, RAPD), 단순염기 반복(simple sequence repeats, SSRs 또는 microsatellites) 및 단일 염기 다형성(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)을 포함한다[19, 20]. 이외에도 microRNAs [21], noncoding RNA [22], exosome [23] 등도 주요인자로 잘 알려져 있다.

여러 품종의 개에서 특정한 유전적 돌연변이의 확인은 질병의 위험이 있는 개에서 확인하고 번식 개체에서 그들을 제거하는 데 도움이 되는 상업적 DNA 분석의 개발로 이어진다. 유전성 질병에 최소화 또는 근절하기 위한 도구로서의 유전자 스크리닝의 가치는 특정 돌연변이, 질병의 위험을 확인하기 위한 돌연변이의 특이성 및 민감성, 육종 프로그램에서의 검사의 사용에 대한 분석에 의해 이루어진다.

생화학적 마커는 질병과 관련된 생화학적 변이(직접적으로 또는 간접적으로)이며, 진단적 또는 예측적 가치를 제공하기에 충분히 변화된 생화학적 화합물(항원, 항체, 효소, 호르몬 등)이다. 생화학적 표지자가 특정 질병을 구별하고 치료를 안내할 수 있다. 질병 위험의 표지자로 주로 사용되며 다른 요인과 독립적

Table 1. Evaluation of various biomarkers for canine disease

| Biomarkers | Disease | Target |
|---|------------------------------|--|
| Antigen Ki-67 | Mammary tumors | Tumor proliferation and apoptosis |
| Canine-prostate specific arginine esterase | Benign prostatic hyperplasia | Diagnosis of benign prostatic hyperplasia |
| Myocilin | Glaucoma | Adaptive or protective response, oxidative stress |
| N-terminal pro-B-type natriuretic peptide | Heart disease | Produce ventricular myocardiocytes |
| Sperm-associated antigen 9 gene | Colorectal cancer | Tumorigenicity of colon cancer |
| Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome | Babesiosis | Haemolysis and activation of the coagulation cascade |
| Urinary protein to creatinine ratio, urinary Gamma glutamyl-transpeptidase | Leishmaniosis | Monitoring kidney status |
| urinary Retinol-binding protein | Chronic kidney disease | during therapy, urinary tubular |

인 유전학적 표지자와는 달리, 특정 질병에서는(예, 녹내장) 많은 생화학적 표지자는 비특이적이며 그 존재는 상황에 따라 해석되기도 한다. 생물학적 시료(예, 혈액)에서 얻은 생체 표지 물질은 준 임상 수준의 질병, 질병 시기, 병의 중증도를 나타낼 수 있다. 질병에 걸린 개의 혈장에는 세포 유리 DNA (cell-free DNA, cfDNA)의 농도는 질병의 심각성과 예후와 관련이 있다. 개에서 cfDNA의 측정은 비특이성 질환 지표 및 예후를 위한 도구로 유용하게 사용될 수 있다[24, 25].

2. 종양 마커

최근 혈액 중 바이오마커의 종류로 순환형 종양 DNA (circulating tumour DNA, ctDNA)가 있으며, 이는 암세포가 파열되어 사멸하는 경우 암세포는 그 내용물을 혈류 속으로 방출하는데, 그 속에는 종양의 DNA가 포함되어 있다. 이는 혈류 속을 자유롭게 떠돌아다니는 종양 게놈의 부스러기(genome fragments)라고 할 수 있다. 정상적인 세포의 찌꺼기는 대식세포 처리하지만, 종양은 덩치가 너무 크고 신속히 증식하기 때문에 처리 능력(capacity)을 넘어서게 되어 혈류 속을 떠돌아다니게 된다. 이는 종양의 동태를 파악하는 결정적 단서를 얻을 수 있어 ctDNA를 측정하거나 염기서열을 분석하는 하는 기법을 개발하고 있다[26]. 또한 이는 치료의 경과를 알 수 있는 저항성을 평가할 수 있는 의미를 갖는다[27].

또 다른 하나는 순환종양세포(circulating tumor cells, CTC)로 암 조직에서 떨어져 나와 혈류를 따라다니는 종양세포이다. 이들이 다른 조직에 부착되면 전이암이 발생하게 된다[28].

따라서, 이 세포를 미리 찾아내면 전이암을 조기에 발견할 수 있지만, 혈액 속 CTC는 수십 개 미만으로 매우 적어 검출이 어렵다. 이에 분리 기술 개발이 관심을 끌기 시작했다. 아직도 CTC를 혈액에서 효율적으로 분리하는 방법들이 개발 중이고 각 방법에 따라 검출 효율이 다르다. ctDNA가 검출된 환자에게는 CTC가 발견되지 않는 경우가 많아 ctDNA의 수가 CTC보다 많다[29, 30].

Granzyme B+ 종양 침윤성 림프구(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)는 종양 단계와 관련이 없으며, granzyme B+TILs의 존재는 독립적인 예후인자이다. 이러한 결과로 granzyme B+ TILs가 항종양 면역에 역할을 하고, 개의 이행세포암종(transitional cell carcinoma, TCC)에서 종양 진행을 억제하는 것으로 알려져 예후인자로 활용되고 있다[31].

대장암은 세계에서 세 번째로 흔히 진단되는 침묵성 암이다. 많은 사람들이 암이 치료가 어려워질 때까지 출혈이나 복통이

동반되고 폴립이라는 것을 제거되면 암이 예방될 수 있다. 대장암으로 인한 생존율은 발병 시 질병의 단계에 따라 크게 영향을 받는다. 따라서 전 암성 대장암 병변의 조기 발견은 5년 생존율 향상에 중요하다. 이에 최근에는 후생 유전학 바이오 마커, 프로테오믹 마커, 대변 DNA 마커를 발굴하는 것이 중요한 검사법으로 대두되고 있다. 최근에는 대장암(colorectal cancer, CRC) 환자에서 sperm-associated antigen 9 (SPAG9) 유전자와 단백질의 발현이 조기에 검출되고 암 발병의 1~2기 단계에서 혈액에서 100%, 조직 표본에서 88%의 검출의 민감도를 보여 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kits로 상용화되고 있다[32, 33].

또한 최근 보고된 논문에서는 피부종양(cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas, STS)이 다수(20.3% 이상) 발견되는 것과 조직학적 수준에서 평가를 위해 c-kit 과 KIT 발현이 종양 발생과 관련된 동물(개) 진단 시장의 최근 추이를 보고하고 있다[34, 35].

3. 기타 질환의 마커

*Brucella canis*는 그람 음성균으로, 통상적으로 세포 내 존재하고 인수공통감염 세균으로 개의 브루셀라증(brucellosis)을 유발한다. 직접적인 방법으로 브루셀라증을 검출하는데 가장 적합한 것은 혈액 샘플로부터 박테리아를 분리하는 것이 표준 방법으로 사용되어 왔다. 그러나 결과를 얻는데 시간 지연과 박테리아 배양으로 인한 생물학적 위험의 노출로 인하여 PCR (polymerase chain reaction)이 감염 진단을 위한 대체 방법으로 성공적으로 사용된다. 시료 준비는 성공적인 PCR을 위한 핵심 단계이며, 높은 DNA 회수율 및 순도를 제공하는 과정이며 이 과정은 높은 진단 민감도를 보장하기 위해 권장된다.

Programmed death receptor 1 (PD-1)은 T 세포의 co-inhibitory checkpoint 분자로 CD4와 CD8 T 세포에서 발현되고, 일부는 자연살해(natural killer, NK)세포, 항원제시세포(antigen presenting cells)에서 발현된다. PD-1의 주된 기능은 T 세포 반응의 지속 시간과 크기를 조절하고, 이로 인하여 자가 면역을 예방하고 감염과 염증반응에서 T세포를 활성화 시킬 때 조직 손상을 제한한다[36, 37].

수의학에서 PD-1 및 programmed death ligand 1 (PD-L1) 분자의 발현은 가축, 돼지, 개 및 고양이에서 조사되었으며[38], 대부분 교차 반응성 인간 또는 소 항체를 사용한다. 예를 들어 소에서 PD-1 발현은 소 백혈병 바이러스(bovine leukaemia virus, BLV)에 감염된 동물의 T 세포와 B 세포에서 검사되었다. 이 연구는 IFN- γ 로 T 세포를 처리하면 PD-1 발현이 증가하는

것으로 나타났다. 돼지 PD-1 분자는 인간 PD-1과 63%의 서열 동일성을 발견하였다. 고양이 PD-1도 개와 인간 PD-1에 대한 구조 및 서열의 유사성을 공유한다. Feline immunodeficiency virus (FIV) 감염된 고양이는 만성적인 lentiviral infection 의 조절에 PD-1 봉쇄(blockade)가 미치는 영향을 조사하기 위한 모델이다. 최근 PD-L1이 체내 및 생체 내에서 모두 개과의 종양 세포 및 대식 세포에서 발견된다는 보고가 있다[39]. 내장 리슈마니아증(leishmaniasis)을 가진 개에서는, PD-1 신호가 T 세포 apoptosis를 유도한다는 보고가 있다[40, 41].

크레아티닌(creatinine, 113 Da)과 크기는 유사한 symmetric dimethylarginine (SDMA, 202 daltons)는 arginine이 메틸화된 것으로 신장이 배설의 주요 원천이다[42-44]. 그리고 SDMA는 세뇨관 재흡수를 하지 않으며, 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD 환자에서 처음으로 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 SDMA는 이눌린(inulin)을 기초한 신장 기능과 강하게 상관성이 있어 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 내인성 표지자로 주목을 받는다[45, 46]. 이외에도 사구체의 항산화, 전염증성 역할을 수행하는 것[47, 48]. 그 뿐만 아니라, 혈장 호중구 젤라티나제 관련 리포칼린(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)은 혈청 creatinine 보다 급성 콩팥 손상을 조기 진단에 유용한 생물학적 표지자로 활용되고 있다[49].

기타로는 천식과 관련된 혈청 periostin [50], 요중 cysteinyl leukotriene [51], YKL-40 (human chitinase-3 like protein 1) [52]이 잘 알려져 있어 이를 통해 질병에 대해 유전체를 분석하여 천식에 감수성이 높은 유전자를 선택적으로 찾아서 질병을 예측하여 예방하고 질병이 발생한 환자에서 바이오마커의 측정을 통해 적절한 표적 치료제와 치료 기간을 설정하고 약물에 따른 효과적인 모니터링이 가능해지는 시대가 머지않아 눈앞에 펼쳐질 것이다[53].

결론

많은 잠재적 바이오 마커가 실험실 및 시험 연구에서 출현했지만 독립적인 실험이나 대규모 임상 연구에서의 유효성은 부족하다. 이용 가능한 기술의 한계에 대한 고려가 있어야 한다. 젤 기반 기술은 정보를 제공하지만(예, 분자량, 번역 후 단백질 변형의 존재), 그들은 질량 분석 기술은 젤 기반 기술에 비해 더 큰 단백질체 범위를 다루는 반면, 낮은 수준의 풍부한 단백질을 감지할 수 없는 한계가 있다[54].

기술에 관계없이 표준화 수집 절차, 분석방법, 적절한 표본

크기를 결정하고 해당하는 결과를 확인해야 한다. 바이오마커 발달에 있는 제한점은 유효한 기술과 절차에 있는 변이, 그뿐만 아니라, 질병 그 자체의 복합적이고 다양한 요인의 본질과 관련이 있을 것으로 사료된다[55, 56].

질병에 대한 바이오마커 연구에서의 과제는 질병 기전에 대한 이해 한계, 잠재적인 치료 목표에 대한 제한된 지식, 전임상 모델의 부족, 그리고 질병의 조기 발달과 진행을 탐지하는 능력의 한계를 포함한다. 따라서 질병의 진행을 평가할 뿐만 아니라 선별 검사와 진단을 향상시키는 새로운 도구가 필요하다. 바이오마커의 확인, 검증 및 적절한 사용은 이러한 차이를 해결하는데 도움이 될 수 있으며 병인을 알려주고 치료 목표를 확인할 수 있다. 이것은 후보 바이오마커를 확인하고, 질병과의 연관성을 평가하고, 목표 사용(예, 조기 발견, 질병 진행)에 대한 바이오마커(또는 보다 가능성 있는 바이오 마커 세트)의 유효성을 검증하고, 바이오 마커 및 임상 결과에 반영해야 한다[57, 58].

가장 보편적인 방법은 특정 생체시료를 수집한 후 내재되어 있는 특정 질병에 대한 바이오마커(생체표지자)의 유무를 측정하고 있다. 환자의 혈액에서 어떤 바이오마커가 나타나는지 특정 바이오마커를 추적하는 것이 진단 및 치료에 있어 중요하다. 생화학 마커는 질병과 관련된 생화학적 변이와 연관되고, 진단적 또는 예측적 가치를 제공하기에 충분히 변화된 생화학적 화합물(항원, 항체, 효소, 호르몬 등)이 된다[59]. 생화학적 표지자는 특정 질병을 구별하고 치료를 할 수 있게 한다[60].

질병 위험의 표지자로 주로 사용되며 다른 요인과 독립적인 유전표지자와는 달리, 질병의 많은 생화학적 표지자는 비특이적이며 그 존재는 상황에 따라 해석되어야 한다. 생물학적 시료(혈액)에서 얻은 생체 표지 물질은 준 임상적 질병, 병기, 또는 질병의 중증도를 나타낼 수 있어야 한다. 현 측정법은 형광법으로 측정하거나, PCR 등의 방법으로 시료를 증폭한 후 여러 가지 복잡한 측정 방법을 동원하여 질병을 판별하고 있다.

바이오마커 시장은 초기 단계에 있지만, 체외진단키트에 대한 연구는 바이오마커에 비해 비교적 활발하게 이루어지고 있고, 체외진단키트 국내 시장규모는 가파른 상승세를 보이고 있다. 국내 체외진단키트 산업은 생명과학기술 산업의 영향을 크게 받고 있으며, 정보기술을 융합하여 경쟁력 있는 산업으로 육성될 것으로 예측된다. 임상에서 이용되는 다양한 체장염 진단 기법의 특징과 한계가 있어 임상에서 적용이 어려운 부분이 있다. 이에 혈청의 효소 활성도(amylase, lipase)는 민감도가 낮아 스크리닝 검사로 부적절하다. 단일 검사로 체장염의 진단에 있어 민감도와 특이도가 우수한 체장 특이 lipase의 정량검사(pancreatic lipase immunoreactivity)를 통해 체장염을 배

제하거나 확진할 수 있다. 이뿐만 아니라 초음파는 급성췌장염의 진단에 유용하게 활용된다. 최근 추정되는 애완동물 시장규모는 급격히 상승하며 반려동물을 통한 발달장애를 돕는 동물매개 치료분야등도 활발하게 연구되고 있다[61]. 이에 동물병원 진료, 동물용 의료기기의 시장 순위 형태를 형성하고 있어 소동물 병원이 종양 등의 질환으로 동물 진료서비스 및 개체 증가로 동물용 의료기기 시장이 매년 성장하고 있다[62].

따라서 향후에는 개발 업체 및 유관기관 간 제품 품질 성과사례 공유 및 품질정책 협의의 일원화 창구 설립, 운영 체제, 판매 업체 간 공동 마케팅 정책 운영 검토(공동브랜드 론칭 및 시장협의체 운영), 선진 의료기기제도 검토 및 도입 추진(관련기관 및 관계자 해외연수 및 현장견학 등), 동물의료기기 등록 서류 및 인허가 절차 간소화, 최근 반려동물 수의 증가로 인한 전문화 및 고급화에 의한 시장의 활성화 수의의료 정보 교류, 전문 인력 확보를 통한 효율적 관리로 시장 점유율 확대 필요 등을 통해 정책 입안 및 운영이 필요함을 강조하고 있다[63].

생물자원의 관리와 활용에 있어서도 질환에 대한 예방과 진단이 우선시 이루어져야 하며 관리를 위한 적절한 동물질병 진단이 중요한 부분을 차지한다. 이에 제도 개선과 동물용 체외진단시약의 시장 정보 제공 및 안전성·유효성 평가 시스템을 구축을 통하여, 선진국 및 인체용 의료기기와의 국제적 조화를 이루며 동물용 의료기기의 관리, 체계 일원화를 통한 효율적인 통합 관리와 기업의 해외진출 및 산업발전에도 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다[64]. 이와 더불어 동물용 체외진단분석기용 시약의 사용자에게 안전하고 높은 수준의 서비스를 제공하여 진단 검사결과 오류 방지 및 질병의 조기 진단에 활용됨으로써 국민 보건향상에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

최근 반려동물 시장의 급격한 성장으로 인해 동물용 질병 진단키트의 개발이 이루어지고 있다. 이에 동물 분자진단 개발을 위한 바이오마커의 도입으로 효용성을 재평가하고 있다. 좋은 바이오 마커는 정확하고 신뢰할 수 있어야 하고, 정상 상태와 질병 상태를 구별하고, 다른 질병을 구별해야 한다. 최근 보고된 유전자마커나 세포유리 DNA, 순환종양세포, granzyme, 피부종양에 관한 종양마커의 개발이 활발히 이루어지고 있으며, 기타로는 브루셀라증, programmed death receptor-1, symmetric dimethylarginine, periostin, cysteinyl leukotrien이 활발히 도입되고 있다. 따라서 바이오마커는 위험 예측에 사용되거나 질병 진행의 스크리닝, 진단 및 모니터링에 사용된다. 관련 바이

오 마커에 대한 가장 중요한 기준은 질병 특이성이며 많은 잠재적 바이오 마커가 실험실 및 시험 연구에서 출현했지만, 독립적인 실험이나 대규모 임상 연구에서 검증이 부족하다. 후보 바이오 마커는 질병과 연관성을 평가하고, 조기 발견, 질병 진행에 대한 바이오 마커의 유효성을 검증하여서 인간 및 동물에게 접목하게 된다. 향후 잘 구조화 된 바이오마커 기반 연구의 효용성을 재평가하고 동물 질병 진단에 도입되는 추세에 맞춰 현장 검사에서 활용될 수 있는 키트의 개발에 대한 연구가 요구돼야 할 것으로 사료된다.

Acknowledgements: None

Conflicts of interest: None

Author's information (Position): Park CE¹, Professor; Park SH², Researcher.

REFERENCES

- Boudreau CE. An update on cerebrovascular disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018;48:45-62. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.08.009>.
- Hokamp JA, Nabity MB. Renal biomarkers in domestic species. *Vet Clin Pathol.* 2016;45:28-56. <https://doi.org/10.1111/vcp.12333>.
- Xenoulis PG. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 2015;56:13-26. <https://doi.org/10.1111/jsap.12274>.
- Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen PJ, Conti JA, Francis NK. Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23:1712-1728. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0412>.
- Yoon HJ, An HJ, Kim CH, Kim YH, Wee SH, Moon JS. Performance assessment of registration, sales and the regulatory management system of in vitro diagnostic veterinary medical reagents in Korea. *J Prev Vet Med.* 2015;39:119-125. <http://doi.org/10.13041/jpvm.2015.39.3.119>.
- Pang IY, Argyle DJ. Veterinary oncology: Biology, big data and precision medicine. *Vet J.* 2016;213:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.009>.
- An HJ, Yoon HJ, Kim CH, Wee SH, Moon JS. Performance assessment and improvement plan of the regulatory management system of veterinary medical devices in Korea. *Korean J Vet Res.* 2015;55:97-103.
- Gibson TJ, Jackson EL. The economics of animal welfare. *Rev Sci Tech.* 2017;36:125-135. <https://doi.org/10.20506/rst.36.1.2616>.
- Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:957-968. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw481>.
- Talbot TR, Bratzler DW, Carrico RM, Diekema DJ, Hayden MK, Huang SS, et al. Public reporting of health care-associated sur-

- veillance data: recommendations from the healthcare infection control practices advisory committee. *Ann Intern Med.* 2013;159:631-635. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-9-201311050-0001>.
11. Morris JS. Genomic and proteomic profiling for cancer diagnosis in dogs. *Vet J.* 2016;215:101-109. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.01.003>.
 12. Finocchiaro LME, Glikin GC. Recent clinical trials of cancer immunogene therapy in companion animals. *World J Exp Med.* 2017;7:42-48. <https://doi.org/10.5493/wjem.v7.i2.42>.
 13. Langhorn R, Willesen JL. Cardiac troponins in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2016;30:36-50. <https://doi.org/10.1111/jvim.13801>.
 14. Carretón E, Morchón R, Montoya-Alonso JA. Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in heartworm disease. *Parasit Vectors.* 2017;10:534. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2448-2>.
 15. De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *J Vet Intern Med.* 2013;27:998-1010. <https://doi.org/10.1111/jvim.12155>.
 16. Jeffery U, Staber J, LeVine D. Using the laboratory to predict thrombosis in dogs: An achievable goal?. *Vet J.* 2016;215:10-20. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.027>.
 17. Jeon BH. Diagnosis of disease using blood biomarker discovery trend, BRIC View 2017-T24. [Internet]. Pohang: Biological research information center; 2017 [cited 2019 January 16]. Available from: <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2767>.
 18. Kyc̆ko A, Reichert M. Proteomics in the search for biomarkers of animal cancer. *Curr Protein Pept Sci.* 2014;15:36-44.
 19. Rodríguez-Antona C, Taron M. Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. *J Intern Med.* 2015;277:201-217. <https://doi.org/10.1111/joim.12321>.
 20. Bussard KM, Siracusa LD. Understanding mitochondrial polymorphisms in cancer. *Cancer Res.* 2017;77:6051-6059. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1939>.
 21. Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med.* 2014;20:460-469. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.06.005>.
 22. Previdi MC, Carotenuto P, Zito D, Pandolfo R, Braconi C. Noncoding RNAs as novel biomarkers in pancreatic cancer: what do we know? *Future Oncol.* 2017;13:443-453. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0253>.
 23. Barani B, Rajasingh S, Rajasingh J. Exosomes: outlook for future cell-free cardiovascular disease therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;998:285-307. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4397-0_19.
 24. Burnett DL, Cave NJ, Gedye KR, Bridges JP. Investigation of cell-free DNA in canine plasma and its relation to disease. *Vet Q.* 2016;36:122-129. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1182230>.
 25. Gielis EM, Ledeganck KJ, De Winter BY, Del Favero J, Bosmans JL, Claas FH, et al. Cell-free DNA: An upcoming biomarker in transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15:2541-2451. <https://doi.org/10.1111/ajt.13387>.
 26. Cheng F, Su L, Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget.* 2016;7:48832-48841. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9453>.
 27. Ulrich BC, Paweletz CP. Cell-free DNA in oncology: Gearing up for clinic. *Ann Lab Med.* 2018;38:1-8. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.1.1>.
 28. Butler TM, Spellman PT, Gray J. Circulating-tumor DNA as an early detection and diagnostic tool. *Curr Opin Genet Dev.* 2017;42:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.12.003>.
 29. Aarthy R, Mani S, Velusami S, Sundarsingh S, Rajkumar T. Role of circulating cell-free DNA in cancers. *Mol Diagn Ther.* 2015;19:339-350. <https://doi.org/10.1007/s40291-015-0167-y>.
 30. Peng M, Chen C, Hulbert A, Brock MV, Yu F. Non-blood circulating tumor DNA detection in cancer. *Oncotarget.* 2017;8:69162-69173. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19942>.
 31. Inoue A, Maeda S, Kinoshita R, Tsuboi M, Yonezawa T, Matsuki N. Density of tumor-infiltrating granzyme B-positive cells predicts favorable prognosis in dogs with transitional cell carcinoma. *Vet Immunol Immunopathol.* 2017;190:53-56. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.07.001>.
 32. Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen PJ, Conti JA, Francis NK. Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1712-1728. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0412>.
 33. Kanojia D1, Garg M, Gupta S, Gupta A, Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a novel biomarker for colorectal cancer and is involved in tumor growth and tumorigenicity. *Am J Pathol.* 2011;178:1009-1020. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.047>.
 34. Sledge DG, Webster J, Kiupel M. Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Vet J.* 2016;215:43-54. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.06.003>.
 35. Hohenhaus AE, Kelsey JL, Haddad J, Barber L, Palmisano M, Farrelly J, et al. Canine cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcoma: An evidence-based review of case management. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2016;52:77-89. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6305>.
 36. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013;2:662-673. <https://doi.org/10.1002/cam4.106>.
 37. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19:201-211.
 38. Salmaninejad A, Khoramshahi V, Azani A, Soltaninejad E, Aslani S, Zamani MR, et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics.* 2018;70:73-86. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1015-5>.
 39. Hartley G, Faulhaber E, Caldwell A, Coy J, Kurihara J, Guth A, et al. Immune regulation of canine tumour and macrophage PD-L1 expression. *Vet Comp Oncol.* 2016;10:1-16.
 40. Chiku VM, Silva KL, de Almeida BF, Venturin GL, Leal AA, de Martini CC, et al. PD-1 function in apoptosis of T lymphocytes in canine visceral leishmaniasis. *Immunobiology.* 2016;221:879-888.
 41. Paltrinieri S, Gradoni L, Roura X, Zatelli A, Zini E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Vet Clin Pathol.* 2016;45:552-578. <https://doi.org/10.1111/vcp.12413>.

42. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, Prins HA, van Lambalgen AA, Stehouwer CD, et al. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2542-2550.
43. Al Banchaabouchi M, Marescau B, Possemiers I, D'Hooge R, Levillain O, De Deyn PP. NG, NG-dimethylarginine and NG, NG-dimethylarginine in renal insufficiency. *Pflugers Arch*. 2000;439:524-531.
44. Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1999-2002.
45. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta*. 2003;336:1-12.
46. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2446-2451.
47. Feliers D, Lee DY, Gorin Y, Kasinath BS. Symmetric dimethylarginine alters endothelial nitric oxide activity in glomerular endothelial cells. *Cell Signal*. 2015;27:1-5.
48. Schepers E, Speer T, Bode-Böger SM, Fliser D, Kielstein JT. Dimethylarginines ADMA and SDMA: the real water-soluble small toxins? *Semin Nephrol*. 2014;34:97-105.
49. Lee SJ, Park S. Usefulness of the neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) kit for acute kidney injury patients at the emergency medical center in Daegu. *Korean J Clin Lab Sci*. 2016;48:49-53. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2016.48.2.49>.
50. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:15858-63.
51. Cai C, Yang J, Hu S, Zhou M, Guo W. Relationship between urinary cys-teinyl leukotriene E4 levels and clinical response to antileukotriene treatment in patients with asthma. *Lung*. 2007;185:105-12.
52. Specjalski K, Chełmińska M, Jassem E. YKL-40 protein correlates with the phenotype of asthma. *Lung*. 2015;193:189-94.
53. Sim DW, Lee JH. Biomarkers of adult asthma and personalized medicine. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2016;4:4-13. <http://doi.org/10.4168/aard.2016.4.1.4>.
54. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A general review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;76:1-17. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>.
55. Tyers, M, Mann, M. From genomics to proteomics. *Nature*. 2003;422:193-197.
56. Mayeux, R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx*. 2004;1:182-188.
57. Schlötterer, C. The evolution of molecular markers—just a matter of fashion? *Nat Rev Genet*. 2004;5:63-69.
58. Lesko, LJ, Atkinson, A. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:347-366.
59. Bhattacharya SK, Lee RK, Grus FH. Molecular biomarkers in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:121-131.
60. Rachakonda V, Pan TH, Le WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res*. 2004;14:349-358.
61. Purewal R, Christley R, Kordas K, Joinson C, Meints K, Gee N, et al. Companion animals and child/adolescent development: A systematic review of the evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14. pii: E234. <http://doi.org/10.3390/ijerph14030234>.
62. Allan R. Companion animal medicine: fresh challenges in the evidence-based, client-focused fast lane. *Vet Rec*. 2016;179:38-40. <http://doi.org/10.1136/vr.i3156>.
63. An HJ, Hyang-Jin Yoon, Chung-Hyun Kim, Sung-Hwan Wee, Jin-San Moon. Performance assessment and improvement plan of the regulatory management system of veterinary medical devices in Korea. *Korean J Vet Res*. 2015;55:97-103.
64. Friedman E, Krause-Parello CA. Companion animals and human health: benefits, challenges, and the road ahead for human-animal interaction. *Rev Sci Tech*. 2018;37:71-82. <http://doi.org/10.20506/rst.37.1.2741>.