

REVIEW ARTICLE

췌장담관 질환의 대동물 모델

정석, 박진석, 이돈행

인하대학교 의과대학 내과학교실

Large Animal Models in Pancreas and Biliary Disease

Seok Jeong, Jin-Seok Park and Don Haeng Lee

Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Rodent models, which have played important roles in preclinical research of pancreas and biliary diseases, have some limitations to translating data from rodent models to human diseases. Large animal models have recently been developed to overcome these limitations and perform translational research of medical devices and drugs in pancreas and biliary diseases. Preclinical studies using large animal models are necessary before clinical application, especially for the research and development of equipment, instrumentation, and techniques in pancreato-biliary diseases. As long as the endoscope used in humans can enter an organ, there appears to be no limitation in terms of species or organ for endoscopic experiments of large animal models. Investigators have mainly used swine for pancreas and biliary endoscopic experiments. Until now, unique swine models that investigators have been established include the normal bile duct model, bile duct dilation model, bile duct dilation+direct peroral cholangioscopy model, benign biliary stricture model, hilar biliary obstruction model, and acute pancreatitis (post-ERCP pancreatitis) model. Many preclinical studies have been performed using these established endoscopy-based large animal models to develop novel medical devices. Furthermore, porcine pancreatic cancer models induced by a transgenic or orthotopic method are currently under development. These models appear to be available for general use in the future and will have multiple potential preclinical and clinical applications. (**Korean J Gastroenterol 2021;77:99-103**)

Key Words: Models, animal; Pancreatic diseases; Bile duct diseases

서론

췌장담관 질환의 병태생리에 대한 이해를 높이는 데 있어 그동안 설치류 모델이 중요한 역할을 해왔다. 그러나 설치류 모델로부터 얻어진 전임상 연구의 결과들을 임상 질환에 적용하는 데 있어서 한계가 존재하며, 특히 췌장담관의 해부학적 구조와 크기가 인체와 큰 차이를 보여 외과적 혹은 영상의학 중재술이나 내시경 시술 관련 연구를 적용하기에는 심각한 한계를 보이고 있다.¹ 이러한 한계와 문제점들 중 일부는 개, 돼지, 원숭이 등의 대동물 모델을 통해서 극복할 수 있다. 또한

새로운 의료기기나 의료장비, 의료기술 그리고 약물의 연구개발에 있어 필수적인 전임상 실험을 위한 대동물 질환 모델의 개발의 필요성이 증가하고 있다.²

대동물 모델 중 특히 돼지 모델은 췌장담관의 생리학적 특성뿐만 아니라 해부학적 구조와 위치, 크기 등이 인체와 상당한 유사성을 가지고 있어 여러 췌장담관 질환 및 악성 종양에 핵심적인 연구 모델로 부상하고 있으며,³ 특히 췌장담관 질환에서 진단 및 치료에 있어 중요한 역할을 하고 있는 내시경역행담췌관조영술(ERCP)과 내시경 초음파(EUS)와 관련한 새로운 의료기기와 장비, 중재시술 및 약물의 개발을 위한 내시경

Received February 19, 2021. Accepted March 12, 2021.

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정석, 22332, 인천시 중구 인항로 27, 인하대학교 의과대학 인하대학교병원 내과

Correspondence to: Seok Jeong, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea. Tel: +82-32-890-2548, Fax: +82-32-890-2549, E-mail: inos@inha.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6178-8338>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

기반 중개 연구에 있어 각광을 받고 있다. 본 종설에서 저자들은 최근 췌장담관 질환의 중개 연구를 위하여 개발되어 온 대동물 모델 중 주로 돼지 질환 모델을 소개하고, 이를 이용한 여러 전임상 연구에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 돼지 모델 이용 성공적 내시경 전임상실험의 조건

돼지 모델에서 성공적인 췌장담관의 내시경 전임상실험을 위한 전제조건은 다음과 같다. 첫째, 돼지 모델의 췌장 및 담관계가 인간과 생리학적, 해부학적으로 상당한 유사성을 가지고 있으나, 구조적으로 인체와 상이한 점이 있고, 또한 일반 돼지와 미니 피그 간에, 그리고 미니 피그 종류 간에도 장기의 세부적인 해부학적 구조와 크기가 다르기 때문에 내시경 관련 의료기기 개발을 위하여 돼지 모델을 이용한 전임상실험을 계획할 때 돼지 모델의 각 종류마다 고유한 해부학적 특성을 미리 잘 파악하고, 개발하려는 의료기기와 내시경시술의 특성에 맞는 돼지 모델을 선택해야 한다. 둘째, 계획하고 있는 전임상실험의 목적에 맞는 대동물 질환 모델을 선택하여 구축해야 한다. 셋째, 연구비의 규모와 실제 발생할 대동물실험의 비용을 예측하여 실험디자인과 일정을 조정해야 한다. 넷째, 대동물실험 시행에 적절한 시설과 장비가 준비되어야 한다. 다섯째, 실제 내시경실험을 수행할 연구자가 실험 시작 전 미리 연습을 통한 학습곡선효과를 가져야 한다. 마지막으로 돼지 질환 모델을 구축할 때 모델의 특성에 맞는 내시경 부속기구의 종류, 크기, 개수 등을 선택하여 준비해야 한다.

2. 췌장담관 질환의 돼지 모델

1) 정상 췌장담관 모델

정상 췌장담관 돼지 모델은 현재까지 연구자들이 전임상 연구에 가장 많이 사용한 모델로, 인위적으로 특정 질환 상태를 만들어야 하는 다른 질환 모델과 달리 연구 시작 전 질환 모델 구축에 대한 준비과정이 생략되고 모델 구축 기간도 필요 없어, 이에 소요되는 비용이 없고 전체 연구 기간도 단축할 수 있다는 장점이 있다. 또한 질환 모델 구축 과정에서 모델 구축 실패나 개체 사망 등으로 인한 동물개체 수의 손실이 없어 다른 모델의 연구에 비해 연구비용을 줄일 수 있다.

돼지 모델 중 ERCP를 통해 담관이나 췌관에 접근해야 하는 실험들은 실험을 수행하기 위해 십이지장경이 십이지장 구부나 제2부까지 진입을 해야 하므로, 일반 돼지(Yorkshire)는 특성 상 체중에 비해 위의 크기가 매우 커서 내시경을 십이지장에 진입시키기가 어려워 담관이나 췌관에서의 실험이 쉽지 않고 시술 실패 가능성이 높으며, 특히 장기 추적 관찰 시에는

돼지의 성장과 체중 증가로 인해 내시경 진입이 거의 불가능하다. 따라서 이러한 종류의 실험에서는 미니 피그(mini pig, *Sus scrofa*)를 이용해야만 한다. 반면, EUS를 통한 실험 시에는 내시경이 위장 쪽에서 실험이 가능하기 때문에 비용 절감을 위하여 일반 돼지 모델을 이용할 수 있고, 1회성 혹은 단기 실험의 경우에는 비교적 주령이 낮은 30 kg 미만의 일반 돼지 모델을 이용할 수 있다.

기존 연구를 살펴보면, 정상 췌장담관 모델을 이용한 전임상 연구들은 대부분 새로 개발된 의료기기나 의료기술 또는 약물의 내시경 시술 실행 가능성과 안전성, 조직적합성을 검증하는 연구들이었다. 새로 개발된 금속 담관스텐트의 safety profile을 확인하기 위해 정상 담관 미니 피그 모델의 담관 내에 내시경을 통해 스텐트를 삽입 후 3개월 뒤 스텐트를 제거하고 담관조직의 병리학적 변화를 관찰하는 연구가 있었다.⁴ 최근 담관용 고주파 절제술(radiofrequency ablation, RFA) 전극 카테터가 개발되어, 정상 미니 피그 모델에서 두 건의 전임상실험을 통하여 이 RFA 전극 카테터의 안전성과 효과를 확인하고,⁵ 장기추적 결과 모든 개체에서 합병증으로 양성협착이 발생하여, RFA 시술 후 담관스텐트 유치의 필요성을 확인한 바 있다.⁶ 또한 다양한 타입의 췌장용 RFA 침형 전극의 개발로 20년 전부터 여러 연구자 그룹에서 일반 돼지를 이용한 EUS 유도하 췌장 RFA의 전임상실험을 진행하여 시술 실행 가능성과 효과 그리고 시술의 안전성을 검증하여 작은 신경내분비 종양과 절제 불가능한 췌장선암의 고식적 치료 가능성을 제시하였다.⁷⁻⁹ 한편 최근 우리나라 그룹에서 내시경 기반 비가역적 전기천공술(irreversible electroporation, IRE)을 위한 카테터형 전극을 개발하여 소수의 일반 돼지 모델에서 ERCP를 통한 담관 IRE의 탐색 연구를 시행하여 내시경 담관 IRE의 실행 가능성과 효과를 확인하여 담관 종양의 내시경 국소치료의 가능성을 확인하였고,¹⁰ EUS 유도하 췌장 IRE를 위한 침형 전극을 개발하여 전임상실험을 통해 실행 가능성과 효과 그리고 안전성을 확보한 바 있다.¹¹

2) 담관 확장 모델

2014년 새로운 담관용 의료기기의 전임상시험과 내시경 담관 중재술의 훈련을 위하여 detachable snare와 endoclip을 사용하여 미니 피그 담관 확장 모델을 각각 구축하였다.¹² 돼지 모델에서 담관의 입구인 주유두가 유문륜 직하방의 십이지장 구부에 위치하므로, 투명 캡을 장착한 상부위장관 내시경이 주유두에 접근이 가능하고 정면상을 확보할 수 있어, 이를 이용하여 detachable snare와 endoclip으로 각각 주유두를 결찰한 뒤 2주만에 간내담관과 총담관의 의미 있는 확장을 유도할 수 있었다. 두 가지 방식 다 합병증 없이 100% 수율을 보였으며 담관 확장의 정도는 통계적으로 유의미한 차이는 없

었으나, detachable snare 방식이 담관 확장이 더 큰 경향성을 보였다. 따라서 이러한 담관 확장 모델을 이용하여 여러가지 다양한 신의료기기의 전임상시험을 수행할 수 있었다. 대표적인 대동물실험으로는 EUS 유도하 담낭배액술 시행 시의 소화관 내강-상호밀착 가능 피막금속스텐트의 개발을 위한 전임상 예비실험¹³과 담관암 타겟 국소 내시경 치료를 위한 중합체-결합 광과민제가 포매된 금속스텐트의 반복적 담관 광역학 치료(photodynamic therapy)의 효과 판정 및 반복 치료 후 개발 스텐트의 안정성 확인을 위한 전임상실험,¹⁴ 그리고 최근 시행되었던 다양한 형태에 따른 플라스틱 스텐트의 스텐트 개통 상태와 스텐트 이동 혹은 이탈율의 평가를 위한 8주 추적 관찰의 전임상 연구를 들 수 있다.¹⁵

3) 담관 확장+직접경구담도내시경 모델

이 모델은 내시경을 경구경유도로 담관 내에 삽입하여 직접 담관 내강과 담관점막을 관찰할 수 있게 하기 위하여 구축된 매우 독특한 미니 피그 모델로, 투명 캡 장착 상부위장관 내시경과 detachable snare를 이용하여 담관 확장 모델을 만든 후 10 mm 직경의 확장용 풍선카테터로 주유도를 확장한 뒤, 극세경(ultra-slim endoscope)을 직접 담관 내로 삽입하여 담관 내강을 관찰할 수 있었다.¹⁶

이 모델을 이용하여 최근 개발된 자가팽창형 생분해성 스텐트의 장기추적 전임상 연구를 시행할 수 있었다. 본 연구를 통해 연구자들은 몇 가지 종류의 생분해성 스텐트를 담관 내 삽입 후 직접경구담도내시경으로 담관 내강과 담관 내 삽입된 생분해성 스텐트들의 기계적 성질의 차이를 파악하고 시간에 따른 분해과정의 차이를 관찰하여 최적의 생분해성 스텐트를 선별할 수 있었다.¹⁷

4) 양성 담관협착 모델

담관협착 모델은 임상에서 접하게 되는 다양한 원인에 의한 양성 담관협착의 병태생리에 대한 이해 증진과 내시경 치료법과 의료기기의 연구개발을 위하여 개발되었다. 담관의 협착은 ERCP를 통해 열 탐침(heat probe)이나 RFA 전극 카테터로 담관에 열 손상을 가함으로써 손상된 담관 벽의 치유 과정에서 발생하는 섬유화과정에 의하여 형성되며, 매우 재연성이 높고 인간의 양성 담관협착과 매우 유사한 병리학적 소견을 보여주었다.^{18,19}

이 모델을 이용하여 양성 담관협착 치료를 위해 새로 개발된 마이토마이신-방출 금속스텐트²⁰와 전방향 laser diffuser 장착-확장용 풍선 카테터의 전임상실험이 진행되었고,²¹ 담관협착에 대한 치료 효과가 확인되었다. 아직 악성 담관협착이나 담관암의 돼지 모델이 없는 현재로서는 담도암이나 악성 담관협착에 대한 치료로 신약이나 신의료기술 및 의료기기의

개발을 위하여 양성 담관협착 돼지 모델을 대신 중개 연구에 사용해야만 한다.

5) 간문부 담관협착 모델

간문부 담관협착 모델은 주로 간문부 담관암의 고식적 치료 목적의 금속스텐트를 개발할 목적으로, 현재 구축이 불가능한 간문부 담관암 모델 대신 전임상시험을 위한 모델로 개발되었다.²² 이 모델은 양성 담관협착 모델 구축과 유사한 방법으로 담도용 RFA 전극 카테터로 총간관(common hepatic duct) 부위나 양측 주 간내담관(main intrahepatic duct) 부위에 RFA 시행 후 4주 경과 시 Bismuth type I이나 type II의 간문부 담관협착 모델을 만들 수 있다. 이 모델을 이용한 연구가 아직 많지 않지만 최근 간문부 담관암 환자의 고식적 치료를 위하여 새로 개발된 다공성 금속 스텐트를 간문부 담관협착 모델을 이용하여 1개월 추적 기간의 중개 연구를 시행하였고, 시술 성공률과 합병증 그리고 1개월 후 내시경을 이용한 스텐트 제거율에서 고무적인 연구 결과를 도출한 바 있다.²²

6) 급성 췌장염 모델

돼지 모델에서 급성 췌장염의 유도는 개복 후 또는 내시경을 통해 주입 카테터를 췌관 내 삽입하여 여러 유도약물을 주입함으로써 가능하다. 타우로콜릭산(10-20% taurocholic acid, 1 mL/kg),²³ 글리코데옥시콜릭산(glycodeoxycholic acid, [GDOC], 10 mmol/L),²⁴ 혹은 다양한 농도의 타우로콜릭산과 엔테로키나아제(enterokinase)²⁵나 타우로콜릭산과 트립신(trypsin)²⁶을 췌관 내 역행성 지속 주입 시 중증의 괴사성 췌장염 모델을 재현성 있게 만들 수 있으며, 생리식염수(0.9% NaCl, 1 mL/kg)²⁷나 조영제²³를 췌관 내 지속 주입한 경우는 경증의 급성 췌장염 모델을 유도할 수 있다. 돼지 모델의 췌관은 주유도로 나오는 담관과 완전히 분리되어 십이지장 제2부에 위치한 부유도로 나오게 되는데, 십이지장경이나 투명 캡을 장착한 상부위장관 내시경을 십이지장 제2부에 접근하여 부유두 개구부를 찾아 삽입관을 췌관의 미부까지 깊숙이 삽입한 뒤 팽창기구를 이용하여 조영제를 1기압 이상의 압력으로 주입하여 투시 검사 상 췌장 실질에 조영제가 미만성으로 채워지게 하면 경도의 급성 췌장염을 유도할 수 있는데, 이것은 ERCP 후 췌장염의 모델이 될 수 있다.²³

이렇게 구축된 급성 췌장염 모델에서 여러 전임상실험이 진행되었다. 예를 들면 중증 급성 췌장염 모델을 대상으로 한 연구에서, 돼지 모델을 개복하여 GDOC를 췌관 내에 infusion pump로 15분간 지속 주입하고 동시에 세룰레인(cerulein)을 시간당 5 µg/kg의 속도로 지속적으로 정주하여 괴사성 급성 췌장염을 유도한 뒤 급성 췌장염 치료 후보물질인 멜라토닌을 정주하여 그 치료 효과를 대조군과 비교 판정

하여, 급성 췌장염 임상지표의 감소와 병리조직 분석에서 췌장조직의 괴사와 부종의 유의미한 감소를 보여 연구자들은 벨라토닌이 중증 급성 췌장염의 유용한 치료 옵션이 될 수 있음을 제시한 바 있다.²⁴ 또한 경증 급성 췌장염 모델을 대상으로 진행된 한 전임상실험에서 내시경적으로 췌관 내 조영제를 지속 주입한 뒤, 단백질분해 효소 억제제인 nafamostat mesylate를 직접 췌관 내 주입하여 췌장염 예방 효과를 대조군과 비교하여 병리조직 분석을 통해 확인하였다.²⁸

7) 췌장암 모델

돼지 모델은 장기의 크기와 해부생리, 대사 및 유전적으로 인체와 유사성을 갖고 있기 때문에, 유전적으로 확인된 대동물 암 모델의 이상적인 플랫폼이 될 수 있다.

최근 일리노이 대학에서 인체 암에서 흔히 돌연변이를 일으키는 종양유전자(oncogene)와 종양억제유전자(tumor suppressor gene)를 대표하는 KRAS^{G12D}와 TP53^{R167H}를 인코딩한 Cre 재조합효소 발현 유도 돼지 전이유전자(transgene)를 인코딩한 transgenic “oncopig”를 만들어냈다.²⁹ 이러한 oncopig에서 추출한 섬유모세포(fibroblast)를 AdCre (Cre 재조합효소를 인코딩한 아데노바이러스) 발현유도시스템으로 처리하여 면역기능저하마우스(immunocompromised mouse)의 피하에 주입 시, 중간엽 기원의 종양이 형성되었다. 또한 AdCre를 유전자 삽입 oncopig의 다리 근육, 피하층, 정소 등에 주입 시에도 주사 부위에 커다란 종양 형성이 빠르고 재현성 있게 유도되었다고 보고하였고, 이렇게 개발된 transgenic 돼지 모델은 “oncopig 암 모델”로 알려지게 되었다. 종양유도 기술인 AdCre 주입은 단순하고 안전하나, 종양 특이성의 문제가 있고, 한 연구에서 oncopig 암 모델에서 췌장 종양 형성을 유도하는 데 1년이라는 긴 시간이 필요하였고, CT에서 종양이 잘 보이지 않아, 아직 관련 연구의 개선이 필요한 상태이다.¹

한편 돼지 모델에서 면역적격숙주(immunocompetent host)의 췌장에 직접 종양형성 세포를 주입하여 종양 형성을 유도하는 동소이식 방법(orthotopic method)도 개발되었다. 이는 정상 돼지 췌장조직으로부터 췌관상피세포(pancreatic ductal epithelial cells, PDECs)를 1차 배양하여 여러 단계의 유전공학적 처리를 통해 형질전환된 종양형성 세포주가 구축되어 현재 공통유전자형의(syngeneic) 면역적격돼지 모델에 동소이식(orthotopic implantation) 연구가 진행 중에 있다.

3. 대동물 모델의 단점과 제한점

대동물 모델의 많은 장점에도 불구하고, 대동물 모델을 이용한 전임상 연구를 수행하는 데 있어 몇 가지 주요 한계가 있다. 가장 큰 제한은 동물실험 수행에 있어 소동물실험에 비하여 고가의 비용이 든다는 점이다. 대동물 모델은 동물 유지

및 사육 비용이 증가하고, 더 크고 전문화된 사육시설과 실험실이 필요하며 사료와 수의학 관리 및 수술비용과 관련된 비용이 더 높다. 또한 긴 번식 주기와 성장물로 인해 실험기간이 매우 길고, 전임상실험을 시행하기 위한 대동물 질환 모델을 구축하는 데에도 많은 시간과 비용이 소요된다.³ 따라서 이러한 문제가 대동물 모델을 이용한 중개 연구 활성화에 장애가 되고 있다.

결론

2,400년 전, 고대 그리스 시대로부터 인간의 해부학과 생리학 연구를 위하여 시작되어온 동물 모델 연구의 역사는 20세기 초 현대 의생명과학시대에 접어들면서 연구에 있어서 동물 모델의 이용이 극적으로 증가하였고, 주로 소동물, 특히 설치류 모델을 이용한 전임상 연구가 지금까지 이어져 오고 있다.³⁰ 그러나 20여 년 전부터 인간의 췌장 및 담관계와 해부생리학적 유사성을 가진 대동물모델, 특히 돼지 질환 모델들이 개발되어 췌장담관 질환의 중개 연구에 이용되고 있으며 최근엔 돼지 췌장암 모델도 개발 과정에 있어, 장기간의 실험기간과 고비용이라는 제한점에도 불구하고 향후 신의료기기와 신기술 및 신약의 연구개발과 상용화에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Principe DR, Overgaard NH, Park AJ, et al. KRAS^{G12D} and TP53^{R167H} cooperate to induce pancreatic ductal adenocarcinoma in Sus scrofa pigs. *Sci Rep* 2018;8:12548.
2. Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharm Drug Dispos* 1995;16:351-380.
3. Ziegler A, Gonzalez L, Blikslager A. Large animal models: the key to translational discovery in digestive disease research. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016;2:716-724.
4. Bakhru MR, Foley PL, Gatesman J, Schmitt T, Moskaluk CA, Kahaleh M. Fully covered self-expanding metal stents placed temporarily in the bile duct: safety profile and histologic classification in a porcine model. *BMC Gastroenterol* 2011;11:76.
5. Cho JH, Lee KH, Kim JM, Kim YS, Lee DH, Jeong S. Safety and effectiveness of endobiliary radiofrequency ablation according to the different power and target temperature in a swine model. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:521-526.
6. Cho JH, Jeong S, Kim EJ, Kim JM, Kim YS, Lee DH. Long-term results of temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation in a normal swine model. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1147-1150.
7. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine

- model. *Gastrointest Endosc* 1999;50:392-401.
8. Varadarajulu S, Jhala NC, Drelichman ER. EUS-guided radio-frequency ablation with a prototype electrode array system in an animal model (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:372-376.
9. Kim HJ, Seo DW, Hassanuddin A, et al. EUS-guided radio-frequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1039-1043.
10. Lee KW, Lee JM, Choi HS, et al. Novel ablation therapy using endoscopic irreversible electroporation in the bile duct: a pilot animal study. *Clin Endosc* 2020 Oct 20. [Epub ahead of print]
11. Lee JM, Choi HS, Chun HJ, et al. EUS-guided irreversible electroporation using endoscopic needle-electrode in porcine pancreas. *Surg Endosc* 2019;33:658-662.
12. Park JS, Kwon CI, Jeong S, Kim K, Moon JH, Lee DH. Development of a swine bile duct dilation model using endoclips or a detachable snare under cap-assisted endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2014;80:325-329.
13. Moon JH, Choi HJ, Kim DC, et al. A newly designed fully covered metal stent for lumen apposition in EUS-guided drainage and access: a feasibility study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014;79:990-995.
14. Bae BC, Yang SG, Jeong S, et al. Polymeric photosensitizer-embedded self-expanding metal stent for repeatable endoscopic photodynamic therapy of cholangiocarcinoma. *Biomaterials* 2014;35:8487-8495.
15. Kwon CI, Kim G, Jeong S, et al. The stent patency and migration rate of different shaped plastic stents in bile flow phantom model and in vivo animal bile duct dilation model. *Dig Dis Sci* 2017;62:1246-1255.
16. Park JS, Jeong S, Kwon CI, et al. Development of an in vivo swine model of biliary dilatation-based direct peroral cholangioscopy. *Dig Endosc* 2016;28:592-598.
17. Kwon CI, Son JS, Kim KS, et al. Mechanical properties and degradation process of biliary self-expandable biodegradable stents. *Dig Endosc* 2020 Dec 14. [Epub ahead of print]
18. Rumalla A, Petersen BT, Baron TH, et al. Development of a swine model for benign stenosis of the bile duct by endoscopic application of intraluminal thermal injury. *Gastrointest Endosc* 2003;57:73-77.
19. Park JS, Jeong S, Kim JM, Park SS, Lee DH. Development of a swine benign biliary stricture model using endoscopic biliary radiofrequency ablation. *J Korean Med Sci* 2016;31:1438-1444.
20. Park JS, Jeong S, Lee DH. Effects of mitomycin-eluting metal stents on benign biliary stricture in a swine model: A feasibility study. *Dig Endosc* 2018;30:797-798.
21. Park JS, Jeong S, Lee DH, Kim JM, Kim SM, Kang HW. The use of a 532-nm laser fitted with a balloon and a cylindrical light diffuser to treat benign biliary stricture: a pilot study. *Lasers Med Sci* 2021;36:25-31.
22. Park JS, Jeong S, Kobayashi M, Lee DH. Safety, efficacy, and removability of a fully covered multi-hole metal stent in a swine model of hilar biliary stricture: a feasibility study. *Endosc Int Open* 2019;7:E498-E503.
23. Park JS, Jeong S, Kim JM, Lee BH, Kim JM, Lee DH. Development of an acute pancreatitis porcine model based on endoscopic retrograde infusion of contrast medium or sodium taurocholate. *Korean J Intern Med* 2019;34:1244-1251.
24. Grupp K, Erbes J, Poppe A, et al. Melatonin treatment of pigs with acute pancreatitis reduces inflammatory reaction of pancreatic tissue and enhances fitness score of pigs: experimental research. *World J Emerg Surg* 2019;14:18.
25. Baldo CF, Capellini VK, Celotto AC, et al. Guanylate cyclase inhibition by methylene blue in circulatory shock caused by acute necrotizing pancreatitis: a word of caution based on a porcine model. *Rev Col Bras Cir* 2013;40:480-489.
26. Wang H, Zhang ZH, Yan XW, et al. Amelioration of hemodynamics and oxygen metabolism by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:127-131.
27. Meriläinen S, Mäkelä J, Anttila V, et al. Acute edematous and necrotic pancreatitis in a porcine model. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1259-1268.
28. Park JS, Jeong S, Kim JM, Lee DH. Preventative effect of nafamostat mesilate infusion into the main pancreatic duct on post-ERCP pancreatitis in a porcine model: initial pilot study. *J Invest Surg* 2020;33:325-331.
29. Schook LB, Collares TV, Hu W, et al. A genetic porcine model of cancer. *PLoS One* 2015;10:e0128864.
30. Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CL. A brief history of animal modeling. *Mo Med* 2013;110:201-205.