

최 양 규

수의학박사

건국대학교 수의과대학

yangkyuc@konkuk.ac.kr



실험동물 설치류의 특성, 질병 및 연구

생명과학의 비약적인 발전을 말할 때 실험동물을 빼놓고는 이야기하기 어려울 것이다. 포유류 중 지구상에서 가장 많은 종은 설치류(齧齒類)로 쥐목에 속하며 약1,800종이 있다. 실험동물로 사용되고 있는 설치류에는 마우스 (mouse), 랫드 (rat), 햄스터 (hamster), 저빌 (gerbil), 기니픽 (guinea pig) 등이 있다. 국내에서는 랫드를 쥐로, 마우스를 생쥐로 부르기도 하지만 햄스터, 저빌, 기니픽처럼 영어 그대로 마우스와 랫드로 명명하는 것이 실험동물 분야에서 정착되고 있다. 설치류하면 먼저 생쥐나 집쥐를 생각하게 되고, 과거에는 여러 가지 질병을 사람에게 전파하는 나쁜 이미지가 떠올랐지만, 현재는 마우스와 랫드 없이는 생명과학 연구를 할 수 없는 시대에 도달하였다. 더욱이 최근에는 마우스, 랫드, 햄스터, 기니픽 등이 애완동물로도 사랑받고 있다.

오늘날 실험동물로 사용되는 마우스는 1,900년 초에 북아메리카와 유럽의 house mouse (*Mus musculus*)를 육성 번식한 것이다. 대부분의 마우스는 서유럽에서 유래한 *Mus musculus domesticus* 아종과 동유럽에서 유래한 *Mus musculus musculus* 아종의 교잡을 통해 개발되었다. 실험동물로 사용되는 랫드는 1,800년대의 유럽과 아메리카에서 유행하던 rat-baiting과 관련된다. 이것은 개가 구덩이 속에 숨어있는 랫드를 많이 잡느냐에 내기를 거는 스포츠로 Norway rat (*Rattus norvegicus*)가 이 게임에 사용되면서 랫드가 육성 번식되어 개발되었다.

마우스와 랫드는 모색 (coat color)을 지배하는 유전자에 따라 다양한 모색을 나타낸다. 털이 흰색인 albino, 야생 쥐색인 agouti, 검정색인 black, 갈색인 brown 등이 대표적인 모색이다. 실험동물 분야에서는 가축에서 사용하는 품종 (breed) 보다 계통 (strain)이란 용어가 일반적으로 사용된다. 계통은 유전학적 분류 방법에 따라 근교계 (inbred), 비근교계 (outbred), 돌연변이계 (mutant), 교잡종 (hybrid)으로 구분할 수 있다. 근교계는 근친교배 (inbreeding)를 장기간 계속하고 있는 계통으로, 일반적으로 형매교배 (sister-brother mating or sib mating)를 20세대 이상 연속으로 수행하면 근교계수 (inbreeding coefficient)가 98.6%가 되고 혈연계수 (coefficient of relationship)는 99.6%가 되기 때문에 동일 근교계 내에서 개체간의 유전적 차이가 거의 없는 clone 동물로 생각하면

된다. 최대한 동형접합성 (homozygous)을 유지하기 위해 근교계는 형매교배를 통해 유지한다. 대표적인 근교계 마우스에는 albino인 BALB/c, 검정색인 C57BL/6, agouti인 CBA와 C3H 마우스, 갈색인 DAB/1와 DBA/2 마우스가 있고, 근교계 랫드에는 F344가 있다. 비근교계는 최대한 이형접합성 (heterozygous)을 유지하기 위해 무작위 교배법 또는 순환 교배법으로 유지하는 계통이다. 비근교계는 사육하기 쉽고 번식능력이 높아 대량생산에 적합하고 근교계에 비해 저렴하다. 대표적인 비근교계 마우스는 ICR과 CD-1 등이 있고, 비근교계 랫드는 SD와 Wistar 등이 있으며 일반적으로 독성 실험에 많이 사용된다. 돌연변이계는 자연적 또는 인위적 돌연변이를 통해 특정한 돌연변이 유전자를 가지고 있는 계통으로 유전자변형기술의 발달과 더불어 매년 수백 계통이 새롭게 만들어지고 있다. 대표적인 돌연변이 마우스에는 털이 없는 누드 (B6.Cg-Foxn1nu) 마우스와 2형 당뇨병 모델로 사용되고 있는 db (BKS.Cg-Dock7^m+/+Lepr^{db}) 마우스가 있다. 교잡종에는 여러 종류의 교잡종이 있는데 F1 hybrid는 두 개의 근교계를 교배하여 태어난 첫 번째 세대를 말한다. 2010년부터 향후 6년간 210억을 투입하여 유전자변형마우스 (Genetically-Engineered Mutant Mouse, GEM)를 만들어 표현형을 분석하고, 보존하고, 활용하는 GEM 기반구축 사업 (연구책임자 : 한국생명공학연구원 김형진박사)이 시작되어 실험동물 마우스 분야는 또 한 번 도약하는 기회를 맞게 되었다. 참고로 미국의 잭슨연구소(Jackson Laboratory)는 약 3,000여 계통의 마우스 (대부분 GEM 마우스)를 유지보존하면서 전 세계 관련 연구기관에 공급하여 의학, 약학, 수의학, 생명과학 등의 각종 연구에 널리 이용되도록 하고 있다. 그러나 중요한 GEM 마우스는 공개하지 않고 연구가 거의 진행된 후 공개하고 있기 때문에, 국내에서 GEM 기반구축사업이 시작된 것은 국내 생명과학 연구의 또 다른 기회가 될 것이다.

실험동물은 ‘살아있는 시약’ (GEM 마우스를 일명 ‘살아있는 신약’ 이라고도 말함)으로써 재현성 있고 정확한 실험결과를 얻기 위해 질병에 걸려 있지 않는 설치류를 사용해야 한다. 실험동물은 미생물학적 기준에 따라 무균동물, gnotobiotic 동물, SPF동물, 일반동물로 나눌 수 있다. 무균동물 (germfree animal)은 검출 가능한 미생물 즉 바이러스, 세균, 진균, 원충, 기생충 등이 없는 동물로, 제약절개나 자궁절제술에 의해 유래된 동물이며 isolator에서 유지되어야 하는 동물이다. Gnotobiotic 동물은 명확하게 동정된 한 종 또는 그 이상의 미생물을 인위적으로 무균동물에 정착시켜 만든 동물로 일반적으로 isolator에서 유지되어야 하는 동물이다. SPF (specific pathogen free) 동물은 특정병원균부재 동물로 특별히 지정된 병원성 미생물이 없는 동물이며, 배리어 (barrier) 시설



에서 유지하는 동물로 정기적인 헬스모니터링 (또는 미생물모니터링)에 의해 병원성 미생물의 감염 유무를 검사해야 한다. 일반(conventional) 동물은 배리어 시설이 아닌 일반동물시설에서 사육되고 있는 동물로, 어떤 종류의 미생물이 감염되어 있는지 명확하게 알지는 못하지만 어느 정도의 위생적인 관리는 이루어져야 하고, 사람이 거주하는 시설, 즉 실험실에서 사육되어서는 안 된다. 국내에서 마우스, 랫드의 경우 13여 년 전부터 국내 생산 SPF마우스와 랫드가 공급되면서 현재는 대부분의 마우스, 랫드 동물실험에서 SPF 동물을 사용하고 있다. 시설적인 측면에서 국내에는 배리어 동물실험 시설이 많이 신축되었고, 현재 신축되고 있지만, 아직까지도 많은 소규모의 일반 (conventional) 동물실험시설에서 SPF 마우스와 랫드를 사용하여 동물실험을 진행하고 있는 실정이다.

설치류의 감염성 질병은 배리어 동물실험시설에서 SPF 설치류를 사용하여 동물실험을 하게 되면서 크게 감소하고 있다. 실험동물분야에서 설치류의 감염성 질병관리는 예방이 가장 중요하기 때문에, 검역 및 헬스모니터링을 통해 질병을 사전에 차단하는 것이 모든 동물실험시설의 목표이다. 그렇지만 국내에는 헬스모니터링을 실시하지 않는 소규모 동물실험시설이 많고, 검역과 헬스모니터링을 수행할 수 있는 실험동물전문수의사도 많지 않아, 최근까지도 여러 건의 질병 감염 사고가 발생하여 막대한 피해를 주고 있다. 국내의 배리어 동물실험시설에 큰 피해를 주는 마우스 질병에는 마우스 간염바이러스 (mouse hepatitis virus, MHV) 감염이 대표적이며, 2004년 말부터 2006년까지 국내 마우스와 랫드에 막대한 피해를 입힌 Sendia virus 감염은 최근에는 거의 발생하고 있지 않다. 그 외에도 세균 및 기생충 질병이 다수 발생하고 있다. 올해에도 어김없이 발생한 MHV는 마우스 동물실험시설에서 가장 두려워하는 질병이다. 감염되면 간염, 장염, 폐렴, 뇌염 등이 발생하고 바이러스 strain에 따라 그리고 마우스 strain에 따라 병원성이 다르며, 동물실험 중에 감염되면 실험 결과를 신뢰할 수 없게 되어, 재실험을 해야 하는 무서운 질병이기 때문이다. MHV가 근절되지 않는 이유는 대부분의 국내 야생 마우스들이 MHV를 가지고 있기 때문이다. 이를 근절하기 위해서는 동물실험시설에 야생 설치류의 접근을 차단해야 하고, 동물실험에 사용되는 사료, 물, 깔짚 등의 멸균이 중요하다. 또한 검역과 정기적인 헬스모니터링을 통해 감염성 질병이 동물실험시설 내로 들어오는 것을 원천적으로 차단하는 것이 무엇보다 중요하다. 앞에서 언급하였듯이 국내에는 일반동물실험시설에서 SPF 마우스와 랫드를 이용하여 동물실험을 진행하는 시설이 많이 있기 때문에 이런 곳에서는 특히 감염성 질병 감염사고가 많이 발생한다. 일반동물실험시설에서 3개월 이상의 장기간 실험을 하게 되면 마이코플라스마에 의한 폐렴 (원인체 : Mycoplasma pulmonis)이 마우스와 랫드에서 발생할 가능성이 상당

히 높고, 주요 임상증상은 호흡곤란에 의한 호흡음이 관찰된다. MHV처럼 동물실험 중에 *Mycoplasma pulmonis*에 감염되면 동물실험 결과를 신뢰할 수 없게 된다.

애완동물로서의 마우스와 랫드에는 감염성 질병보다는 비감염성 질병이 많이 발생한다. 몇 가지 비감염성 질병을 소개하면 다음과 같다.

- 1) Ringtail : 저습도 상태에서 마우스와 랫드에서 관찰된다. 습도가 20%이고 온도가 27℃일 경우 대부분의 랫드에서 ringtail이 발생하고 60% 이상에는 발생하지 않는다고 알려져 있다. Ringtail은 금속으로 된 케이지를 사용할 경우에 더 잘 발생하는데, 저습도 상태에서 꼬리로부터 수분이 발산되고 꼬리 혈관의 축소에 의한 혈액장애가 발생하여 꼬리가 반지 형태로 괴사되며 심한 경우에는 꼬리가 떨어져 나가는 현상이다. 털이 없는 마우스가 저온에 노출되어 나타나는 건조 또는 괴저 병변이나, 기타 환경 및 영양 불균형에 의해 나타나는 병변과 감별해야 한다. 또한 수유기 마우스의 다리, 발, 발가락 등의 괴사는 면섬유 같은 실에 의해 둘러싸여 생기는 혈액장애 때문에 발생하므로, ringtail과 감별해야 한다.
- 2) Barbering : 사회적인 우세의 표현으로 서열이 높은 개체가 낮은 개체의 털이나 수염을 뽑는 것으로, 상처가 없고 경계가 명확하게 털이나 수염이 탈모된 것이 특징이다. 서열이 낮은 동물을 다른 케이지로 이동시키면 털이 다시 나게 된다.
- 3) 부정교합 : 앞니가 잘 정렬되지 않거나 교합되지 않아, 앞니 특히 아래 앞니가 과도하게 증식되어 발생한다. 유전적인 요인에 의해서 발생할 수 있다. 종종 잘 씹지 못해 체중이 감소하거나 입술과 구강에 농양과 괴사가 발생한다. 과다하게 성장된 이를 치과용 드릴로 잘라주면 치료가 가능하다.
- 4) 피부창상 : 투쟁, 꼬리 물기, barbering 등으로 나타난다. 교상은 두부, 목, 어깨, 복부, 꼬리 등에 나타난다. 일반적으로 수컷이 더 공격적이며, 특히 BALB/c 수컷에서 빈번하게 발생한다. 서열이 높은 개체는 병변이 없는데 이 동물을 제거하면 싸움이 끝나 상처가 치유되기도 하지만, 다시 제1인자가 나타나 싸움이 재개된다.
- 5) 종양 : 마우스 계통에 따라 자연적으로 발생하는 종양은 차이가 많다. 유선암은 A, C3H, DBA/1, RIII 마우스에서, 폐암은 A, SWR 마우스에서, 간암은 CBA, C3H 마우스에서, lymphohematopoietic system 종양은 AKR, C3H, NZB, C58, SJL, PL 마우스에서, 뇌하수체 종양은 C57BL/6 마우스에서, 부신 종양은 CE 마우스에서 다발한다.



동물실험에 사용되는 설치류는 일일이 열거할 수 없을 정도로 광범위한 연구분야에서 사용되고 있다. 설치류 중에서도 마우스는 최근의 발달된 생명공학 기술에 의해 다수의 유전자변형마우스가 제작되면서 그 사용수가 점점 늘어나고 있는 추세다.

또한 동물윤리측면에서 고등동물인 비인간영장류 (nonhuman primates), 개, 고양이, 토끼 등을 대신하여 유전자변형마우스를 동물실험에 사용하는 방향으로 바뀌어가고 있다. 예를 들면 원숭이에서만 가능했던 Polio 백신의 neurovirulence test가 Tg-PVR 마우스에서 가능하게 되어, 원숭이 실험을 하지 않고도 Polio 백신의 효능을 Tg-PVR 마우스로 검사할 수 있게 되었다. 앞으로 나올 신약은 대부분 유전자변형동물 연구를 통해 나올 것이라고 하니, 마우스는 더욱더 우리와 친숙해지면서 또한 우리 미래의 삶을 바꿀 수 있는 고맙고 귀중한 동물이 될 것이다.

국내에서 실험동물로 사용되는 포유류 중 대부분은 설치류가 차지하고, 설치류 중에서도 80% 이상은 마우스이다. 본인이 2007년 농림부 과제로 2006년에 국내에서 공급된 실험동물을 방문 및 전화 조사한 결과 마우스가 약 2,460,000마리, 랫드가 약 494,000마리, 기니픽이 약 45,000마리, 토끼 약 30,000마리로 총 3,029,000 마리였다. 또한 헬스모니터링은 설문에 응답한 69% 기관에서 실시하고 있고, 유전모니터링은 10%의 기관에서 실시하고 있는 것으로 나타났으며, 헬스모니터링의 대상 미생물, 횡수 등이 기관별로 모두 달랐다. 이는 기관 간의 공동 연구가 진행될 때 감염성 미생물에 전염될 가능성이 내재되어 있다는 문제를 시사한다. SPF 동물이라고 하더라도 헬스모니터링 항목이 동일한지 확인하지 않으면 언제든지 기관 간에 실험동물이 이동할 때 전염성 미생물이 전파될 수 있기 때문이다. 끝으로 수의사로서 설치류의 감염성 질병과 비감염성 질병에 대한 관심을 부탁드립니다. 동물실험시설에서 점점 증대되고 있는 수의사의 역할 즉 동물실험 주관, 병리진단, 질병관리 및 치료, 유전자변형동물의 표현형 분석 등을 할 수 있는 유능한 수의사가 많이 배출되도록 관심과 지도 부탁드립니다. [데](#) [수](#)

참고문헌

- 1) Laboratory Animal Medicine, 2nd edition, 2002, Academic Press
- 2) 실험동물기술원을 위한 동물실험 길잡이, 1판, 2010, OKVET