

체세포 복제 자견의 성장 및 혈액학적 특성 분석

김동훈¹, 최미경¹, 노진구¹, 박종주¹, 염동현¹, 김현민¹, 최봉환², 김동교¹, 박진기¹, 류재규^{1*}

¹국립축산과학원 동물바이오통과, ²동물유전체과

Analysis of Growth and Hematologic Characteristics of Cloned Puppies

Dong-Hoon Kim¹, Mi-Kyung Choi¹, Jin-Gu No¹, Jong-Ju Park¹, Dong-Hyeon Yeom¹,
Hyun-Min Kim¹, Bong-Hwan Choi², Dong-Kyo Kim¹, Jin-Ki Park¹
and Jae Gyu Yoo^{1*}

¹Animal Biotechnology Division, National Institute of Animal Science, RDA, Suwon 441-706, Korea

²Animal Genomics and Bioinformatics Division, National Institute of Animal Science, RDA, Suwon 441-706, Korea

ABSTRACT

The objective of this study was to monitor health conditions of four genetically identical somatic cells cloned Labrador retriever puppies by estimation of body weight and analysis of hematologic and serologic characteristics. Naturally ovulated oocytes and donor cells were used for somatic cell nuclear transfer (SCNT). Donor cells and enucleated oocytes were followed by electric fusion, chemical activation and surgical embryo transfer into the oviducts of surrogate females. Two recipients became pregnant; two maintained pregnancy to term, and four live puppies were delivered by Caesarean section. The cloned Labrador retrievers were genetically identical to the nuclear donor dog. The body weight of clone-1, -2, -3, and -4 was increased from 0.66, 0.40, 0.39, and 0.37 kg at birth to 6.2, 6.6, 6.2, and 6.0 kg at 8 weeks of age, respectively. Although clone-4 had lower numbers of RBC than reference range, the most of RBC and WBC related hematologic results of cloned puppies were not different when compared to reference range. In serological analysis, Glucose, ALP and inorganic phosphate level of four cloned puppies was significantly higher than the reference ranges. However, there was no significant difference among four cloned dogs. This study suggests that cloned puppies derived from SCNT did not have remarkable health problems, at least in the growth pattern and hematological and serological parameters.

(Key words : cloned puppy, somatic cell nuclear transfer, hematological characteristics)

서 론

체세포 복제를 이용하여 최초의 동물인 복제양 돌리가 태어난 이후(Wilmot 등, 1997), 지금까지 소, 돼지, 생쥐, 고양이, 늑대 등 다양한 종류의 복제 동물이 생산되었다(Kato 등, 1998; Wells 등, 1998; Polejaeva 등, 2000; Wakayama 등, 2001; Shin 등, 2002; Kim 등, 2007). 일반적으로 체세포 복제는 체외 수정란보다 낮은 임신율, 임신 초기 및 임신 후기의 높은 유산율 등에 의하여 복제 동물의 생산효율은 낮은 것으로 보고되고 있으며, 이러한 원인의 하나로 체세포 복제과정 중의 체세포 핵의 불완전한 리프로그래밍에 기인한 것으로 추정되고 있다.

한편, 낮은 생산효율을 극복하고 체세포 복제과정을 통하여 생산된 체세포 복제 동물이 자연적인 수정과정에 의해 태

어난 동물과 같은 성장과 건강 상태를 나타낼 것인가에 대한 의문을 가지고 있다. 여러 연구자에 의한 복제 가속 및 실험 동물에 대한 연구 결과를 살펴보면, 복제 동물의 성장 곡선, 건강 상태 그리고 번식 능력 등에 있어서 일반 동물과 뚜렷한 차이점이 없는 것으로 보고되고 있다(Tamashio 등, 2000; Landry 등 2005; Kasai 등, 2007; Yang 등 2011)

최초의 체세포 복제견인 Afghan Hound종 “스너피”가 탄생한 이후(Lee 등, 2005), Toy Poodle(Jang 등, 2008), Golden Retriever(Kim 등, 2009), Labrador Retriever(Oh 등, 2009), Beagle(Hong 등, 2009; Hossein 등, 2009), 삽살개(Jang 등, 2009) 등 다양한 종류의 복제견 생산이 보고되고 있다. 그러나 타 복제 동물과 달리 체세포 복제견에 대한 모니터링 연구는 현재까지 미비한 실정이다 (Park 등, 2010).

따라서 본 연구의 목적은 동일한 공여 세포에 의해 생산된

* 본 과제는 농촌진흥청 어젠다 연구프로그램 연구비 지원에 의해 실시되었음.

* Correspondence : E-mail : vetjack@korea.kr

Labrador Retriever 복제견 4두에 대한 초기 성장 그리고 혈액학적 및 혈청 생화학적 분석을 통해 복제견의 건강상태를 모니터링하는 것이었다.

재료 및 방법

1. 복제견의 생산

본 연구에 사용된 동물의 관리 및 실험 절차는 국립축산과학원 동물실험윤리위원회의 동물실험 계획 승인 하(승인번호 2013-043)에 시행되었다.

복제견 생산을 위해 공여세포는 경찰청에서 운용 중인 7세의 수컷 Labrador Retriever의 귀 피부 섬유아세포를 이용하였다.

수핵란으로 사용된 개 체외성숙 난자는 외과적 수술을 통하여 잡종견의 난관으로부터 관류를 통하여 채취하였으며, 제 1극체가 확인된 성숙 난자만을 선별하여 핵이식에 공시하였다. 제핵, 핵이식 및 세포 융합 과정을 통하여 생산된 복제 수정란은 10 μ M calcium ionophore(Sigma, St. Louise, MO, USA)에서 4분간 그리고 1.9 mM 6-dimethylaminopurine(DMAP : Sigma)에서 4시간 동안 활성화 처리를 하였다. 활성화 처리된 복제 수정란은 수핵란 제거과정과 발정주기가 동기화된 대리모견의 난관에 외과적 수술을 통하여 이식을 실시하였다.

복제견은 2마리의 대리모 견으로부터 각각 1두 그리고 3두, 총 4두를 수정란 이식 후 60일째 제왕절개 수술을 통하여 분만하였으며, 복제견은 각각의 대리모 견의 포유에 의하여 양육되었다.

2. 복제견의 체중측정

복제견의 체중은 생후 1개월까지는 매일 측정하였으며, 1개월 이후부터는 1주 간격으로 측정하였다. 그리고 측정된 체중은 기 보고된 Trangerud 등 (2007)의 참고치와 비교하였다.

3. 복제견의 혈액형 분석

혈액은 생후 2개월 짜 복제견의 요측피정맥(Cephalic vein)을 통하여 EDTA가 첨가된 튜브에 채취하였다. 혈액형 분석은 상업적인 분석키트(Antech Diagnostics, Phonex, AZ, USA)를 이용하여 분석하였으며, 분석 결과는 복제견과 체세포 제거견을 비교하였다.

4. 복제견의 혈액학적 및 혈청 생화학적 분석

혈액은 생후 2개월 짜 복제견의 요측피정맥(Cephalic vein)을 통하여 EDTA 튜브와 혈청분리 튜브에 각각 채취하였다. 혈액학적 분석은 혈액 분석기(Celltac aMEK-6450K, Nihon Kohden, Tokyo, Japan)를 이용하여 적혈구(RBC), 적혈구 용적(HCT), 혈색소(Hb), 적혈구 평균 용적(MCV), 적혈구 평균

혈색소(MCH), 적혈구 혈색소 평균 농도(MCHC), 적혈구 분포도(RDW), 혈소판(PLT), 혈소판 평균 용적(MPV)을 분석하였다. 혈청 생화학적 분석은 생화학 분석기(BS-400, Mindray, Shenzhen, China)를 이용하여 총 단백질(total protein), 알부민(albumin), 빌리루빈(bilirubin), 포도당(glucose), 혈액 내 요소질소량(BUN), 크레아티닌(creatinine), 요산(uric acid), AST, ALP, ALT, γ -GTP, LDH, 콜레스테롤(cholesterol), 아밀라제(amylase), 칼슘(calcium), 무기인(inorganic phosphate), 담즙산(bile acid)을 분석하였다.

5. 통계 처리

혈청 생화학적 분석 결과는 기 보고된 참고치와 비교하였다(Shifrine 등, 1973; Ikeuchi 등, 1991). 통계 분석은 student's T-test를 이용하여 복제견의 평균치와 참고치의 최대 값과 비교하였으며, 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 검정하였다.

결 과

1. 복제견의 체중 변화

복제견 4두의 체중 변화를 8주간 측정된 결과는 Fig. 1에 제시된 바와 같다. 대리모 견 1두로부터 복제견 1번이 그리고 대리모 견 1두로부터 복제견 2, 3, 4번이 제왕절개를 통하여 분만하였으며, 생시 체중은 각각 0.66, 0.40, 0.39, 0.37 kg이었으며, 평균 체중은 0.45 kg을 나타냈다. 8주령에 복제견의 체중은 각각 6.2, 6.6, 6.2, 6.0 kg이었으며, 평균 체중은 6.3 kg을 나타냈다.

2. 복제견의 혈액형

복제견 4두 및 체세포 공여견의 혈액형을 분석한 결과는

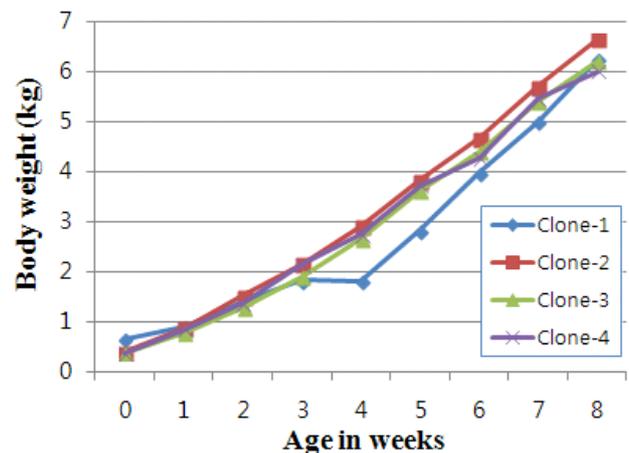


Fig. 1. Comparison of body weight of four cloned puppies.

Table 1에 제시된 바와 같다. 복제견들과 체세포 공여견의 혈액 샘플은 DEA(Dog Erythrocyte Antigen) 1.1에 대하여 응집 반응을 동일하게 나타냈다. 이러한 결과를 통하여 복제견들과 체세포 공여견의 혈액형이 일치함을 확인할 수 있었다.

3. 복제견의 적혈구 분석

복제견 4두의 혈액학적 분석을 통하여 적혈구 수치를 조사한 결과는 Table 2에 제시된 바와 같다. 적혈구(RBC), 적혈구 용적(HCT), 혈색소(Hb), 적혈구 평균 용적(MCV), 적혈구 평균 혈색소(MCH), 적혈구 혈색소 평균 농도(MCHC), 적혈구 분포도(RDW), 혈소판(PLT), 혈소판 평균 용적(MPV) 분석 결과는 복제견 4마리 간에 차이가 없었으며, 또한 정상적 수치 범위를 나타냈다. 그러나 1번 복제견에서 적혈구(RBC)와 적혈구 분포도(RDW)가 정상적인 수치보다 다소 낮은 결과를 나타냈다.

Table 1. Blood typing in four cloned puppies

	DEA-1	DEA-1.1	DEA-1.2
Clone-1	-	+	-
Clone-2	-	+	-
Clone-3	-	+	-
Clone-4	-	+	-
Cell donor	-	+	-

4. 복제견의 백혈구 분석

복제견 4두의 혈액학적 분석을 통하여 백혈구 수치를 조사한 결과는 Table 3에 제시된 바와 같다. 백혈구(WBC), 호중구(NE), 림파구(LY), 염기구(BA) 분석 결과는 복제견 4마리 간에 차이가 없었으며, 또한 정상적 수치범위를 나타냈다. 그러

Table 2. Result of RBC related heamatologic analysis in four cloned puppies

Parameter	Cloned puppies					Reference range
	Clone-1	Clone-2	Clone-3	Clone-4	Average	
RBC(M/ μ l)	5.17	5.54	6.06	5.52	5.6 \pm 0.4	5.5~8.5
Hb(g/dl)	12.3	12.6	13.9	13.1	13.0 \pm 0.7	12~18
HCT(%)	37.5	39.5	42.7	39.7	39.9 \pm 2.1	37~55
MCV(fl)	72.5	71.3	70.5	71.9	71.6 \pm 0.9	60~74
MCH(pg)	23.8	22.7	22.9	23.7	23.3 \pm 0.6	19.5~24.5
MCHC(g/dl)	32.8	31.9	32.6	33	32.6 \pm 0.5	31~36
RDW(%)	11.1	14.5	13.3	12.9	13.0 \pm 1.4	12~18
PLT(K/ μ l)	351	458	272	344	356.3 \pm 76.7	200~500
MPV(fl)	10.1	9.1	9.1	8.8	9.3 \pm 0.6	5~15

RBC : red blood cell count, Hb : hemoglobin concentration, HCT : hematocrit, MCV : mean corpuscular volume, MCH : mean corpuscular hemoglobin, MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration, RDW : red blood cell distribution width, PLT : platelet count, MPV : mean plasma volume.

Table 3. Result of WBC related heamatologic analysis in four cloned puppies

Parameter	Cloned puppies					Reference range
	Clone-1	Clone-2	Clone-3	Clone-4	Average	
WBC(K/ μ l)	10.9	13.3	11.6	12.5	12.1 \pm 1.0	6~17
NE(K/ μ l)	8.1	7.4	9.4	9.9	8.7 \pm 1.2	3~11.8
LY(K/ μ l)	2.8	5.4	2.2	2.6	3.3 \pm 1.5	1~4.8
MO(K/ μ l)	0	0.4	0	0	0.1 \pm 0.2	0.2~2
EO(K/ μ l)	0	0.1	0	0	0.03 \pm 0.1	0.1~1.3
BA(K/ μ l)	0	0	0	0	0.0 \pm 0.0	0~0.5

WBC : white blood cell count, NE : neutrophils, LY : lymphocytes, MO : monocytes, EO : eosinophils, BA : basophils.

나 단핵구(MO), 호산구(EO)는 1, 3, 4번 복제견에서 정상적인 수치보다 다소 낮은 결과를 나타냈다.

5. 복제견의 혈청 생화학적 분석

복제견 4두에 대하여 혈청 생화학적 분석을 실시한 결과는 Table 4에 제시된 바와 같다. 총 단백질(total protein), 알부민(albumin), 빌리루빈(bilirubin), 혈액 내 요소 질소량(BUN), 요산(uric acid), AST, ALT, γ -GTP, LDH, 콜레스테롤(cholesterol), 아밀라제(amylase), 칼슘(calcium), 담즙산(bile acid) 분석결과는 복제견 4마리 간에 차이가 없었으며, 또한 정상적 수치범위를 나타냈다. 그러나 포도당(glucose), ALP, 무기인(inorganic phosphate)은 정상적인 수치보다 유의하게 높은 결과를 나타냈으며($P<0.05$), 크레아티닌(creatinine)은 정상적인 수치보다 낮은 결과를 나타냈다.

고 찰

복제견의 성장, 건강 상태, 수명 번식 등에 지속적인 관찰과 분석은 복제견이 자연적인 수정과정에 의해 태어난 개와

차이점이 없는 것을 입증함으로써 복제견의 안정성에 대한 논란을 방지하기 위해서 매우 중요하다. 본 연구에서는 동일한 공여세포에서 유래된 Labrador Retriever 복제견 4두에 대한 초기 체중 변화 그리고 혈액학적 및 혈청 생화학적 분석을 통해 복제견의 건강상태를 모니터링하였다.

복제 동물의 건강상태를 모니터링한 연구 결과를 살펴보면, 복제소의 경우에는 혈액학적 검사 결과는 일부 항목에서 일반소와 차이는 있었지만 정상치 범위인 것으로 나타났다(Heyman 등, 2007). 그리고 성장 상태와 암수의 번식 능력 등도 일반소와 뚜렷한 차이가 없는 것으로 조사되었다(Panarace 등, 2007; Watanabe와 Nagai, 2008). 복제 돼지의 경우에는 암수의 번식 능력이 일반 돼지와 차이가 없었으며, 그리고 복제 돼지 간 교배 시 산자 수, 생시 체중, 이유자돈 수 등에 있어서 일반 돼지와 뚜렷한 차이가 없는 것으로 보고되고 있다(Martin 등, 2004). 복제 생쥐의 경우에는 체중, 활동성, 학습 능력 등에 일반 생쥐와 비슷하였으며, 또한 생쥐의 수명도 복제 생쥐와 일반 생쥐 간에 차이가 없는 것으로 보고되고 있다(Tamashiro 등, 2000; Ogura 등, 2002; Sakai 등, 2005). 복제견의 경우에는 체중, 체장 및 골격의 방사선 분석 그리고 혈액

Table 4. Result of serum biochemical analysis in four cloned puppies

Parameter	Cloned puppies					Reference range
	Clone-1	Clone-2	Clone-3	Clone-4	Mean \pm SD	
Total protein(g/dl)	5.6	5.7	5.8	5.4	5.6 \pm 0.2	5.4~7.4
Albumin(g/dl)	2.6	2.6	2.7	2.7	2.7 \pm 0.1	2.9~4.2
Bilirubin(mg/dl)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 \pm 0.0	0~0.4
Glucose(mg/dl)	126	126	124	125	125.3 \pm 1.0 ^a	70~118 ^b
BUN(mg/dl)	10.6	12.46	12.89	13.67	12.4 \pm 1.3	8~26
Creatinine(mg/dl)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4 \pm 0.0	0.5~1.3
Uric acid(mg/dl)	0	0.2	0.1	0.1	0.1 \pm 0.1	0~2
AST(U/l)	31	39	36	32	34.5 \pm 3.7	15~43
ALT(U/l)	37	74	69	54	58.5 \pm 16.7	19~70
ALP(U/l)	188	256	250	242	234.0 \pm 31.2 ^a	15~127 ^b
γ -GTP(U/l)	4	3.1	2.2	2.6	3.0 \pm 0.8	0~6
LDH(U/l)	63	83	90	85	80.3 \pm 11.9	0~200
Cholesterol(mg/dl)	180	215	224	226	211.3 \pm 21.4	135~345
Amylase(U/l)	225	380.2	349.1	396.4	337.7 \pm 77.6	185~700
Calcium(mg/dl)	11.5	12.1	11.7	11.8	11.8 \pm 0.3	7.8~12
Inorganic phosphate(mg/dl)	8.7	9.5	8.5	8.6	8.8 \pm 0.5 ^a	3.0~6.2 ^b
Bile acid(μ mol/l)	4.7	8.7	11.1	9.7	8.6 \pm 2.7	0~10

^{a,b} $P<0.05$: The value of Mean \pm SD was compared with maximum reference range by student's *t*-test.

BUN : blood urea nitrogen, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase. γ -GTP : γ -glutamyl transferase, LDH : lactate dehydrogenase.

학적 분석을 통하여 동일 연령의 일반견과 차이가 없는 것으로 조사되었다(Park 등, 2010).

본 연구에서 복제견의 성장 상태를 확인하기 위하여 주 단위로 체중을 측정하였다. 일반적으로 수컷 Labrador Retriever의 평균 생시 체중은 약 400 g이며, 생후 2개월째 평균 체중은 약 6~7 kg으로 보고되고 있다(Trangerud 등, 2007). 본 연구에서 조사된 복제견의 생시 체중은 각각 0.66, 0.40, 0.39, 0.37 kg이었으며, 8주령 체중은 각각 6.2, 6.6, 6.2, 6.0 kg이었다. 복제견 1두의 생시 체중이 평균치보다 높게 나타났는데, 이것은 대리모견이 1두 만 임신하여 태아 간의 간섭이 없는 자궁 내 성장 환경을 유지하였기 때문인 것으로 사료된다. 그리고 8주령까지의 체중 측정 결과로 Labrador Retrieve 복제견이 주당 평균 약 731 g이 증체되는 것을 확인할 수 있었다.

복제견과 세포공여견의 혈액형을 분석한 결과, 혈액형은 모두 DEA-1.1형이었다. 이미 유전자 분석을 통하여 복제견 4두와 세포공여견이 동일함을 확인하였으나, 혈액형 분석을 통하여 복제견들과 세포제공견 간의 동일성을 재확인할 수 있었다.

혈액학적 및 혈청 생화학적 검사는 동물의 기본적인 건강 상태를 확인할 수 있는 검사이다. 따라서 본 연구에서 복제견의 건강 상태를 살펴보기 위하여 생후 8주령 째에 혈액을 채취하여 혈액학적 및 혈청 생화학적 검사를 실시하였다. 일반적으로 혈액학적 및 혈청 생화학적 검사 수치는 나이에 영향을 받은 것으로 알려져 있다(Harper 등, 2003; Swanson 등, 2004; Mundim 등, 2007). 적혈구와 헤모글로빈의 경우 자견에서 농도가 낮은 것이 일반적인데, 이것은 자견이 성견보다 적혈구 생존주기가 짧고, 헤모글로빈을 적게 함유하고 있기 때문이다(Bush, 1992). Afghan Hound 복제견의 경우에도 자견시기에는 적혈구와 헤모글로빈 수치가 참고치보다 낮았지만, 성견으로 성장 후에는 정상적인 수치를 보고하고 있다(Park 등, 2010). 본 연구에서 복제견들의 혈액학적 분석을 실시한 결과, 적혈구 수치가 참고치의 최저 값에 가깝거나, 일부 개체는 수치가 낮게 나타났다. 그러나 다른 혈액학적 수치는 정상적인 범위임을 확인할 수 있었다. 따라서 혈액학적 분석 결과를 기준으로 복제견들의 건강상에는 문제점이 없음을 확인하였다.

혈청 생화학적 분석 내용 중 ALP는 자견에서는 매우 높은 수치를 나타내다가 나이가 증가함에 따라 점진적으로 감소되는데, 이것은 뼈 성장과 조골세포의 활성화와 관련이 있기 때문이다(Harper 등, 2003; Swanson 등, 2004; Mundim 등, 2007). 또한, 무기인(inorganic phosphate)의 경우에도 세포 및 골격 성장을 위해 필수적이므로 자견시기에 높은 수치를 나타낸다(Caverzasio와 Bonjour, 1993). 복제견의 결과에서도 자견시기에는 ALP와 무기인의 수치가 참고치보다 높았지만 성견으로 성장해서는 그 수치가 정상적인 수치로 낮아졌다고 보고하고

있다(Park 등, 2010). 본 연구에서의 혈청생화학적 분석 결과도 복제견에서 ALP, 무기인(inorganic phosphate)은 참고치보다 유의하게 높은 수치를 나타냈으며, 이러한 결과는 성장기 복제견들의 빠른 성장에 기인한 것으로 사료된다. 한편, 포도당(glucose) 농도도 높은 수치를 나타내었는데, 이것은 충분한 절식이 되지 않은 상태에서 채취된 검체를 분석하였기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 다른 항목의 혈청 생화학적 분석 결과는 정상적인 범위임을 확인할 수 있었다. 본 연구의 혈청 생화학적 분석 결과를 기준으로 복제견들의 건강상에는 문제점이 없음을 재확인하였다.

본 연구결과를 종합해 볼 때, 동일한 공여세포에서 유래된 Labrador Retriever 복제견의 성장은 일반견과 유사한 양상을 나타냈으며, 혈액학적 및 혈청 생화학적 분석결과를 통해 건강상에 문제점이 없음을 확인하였다. 그러나 복제견의 안전성을 입증하기 위해서는 동종 및 동일 연령의 일반견과 비교 연구, 복제견의 운동 및 학습 능력 평가 그리고 전생애주기에 대한 장기적인 연구 등이 향후 수행되어야 할 것으로 판단된다.

결론

본 연구에서는 동일한 공여세포에 의해 생산된 Labrador Retriever 복제견 4두에 대한 초기 성장 그리고 혈액학적 및 혈청 생화학적 분석을 통해 복제견의 건강 상태를 모니터링 하는 것 이었다

대리모견 1두로부터 복제견 1번이 그리고 대리모견 1두로부터 복제견 2, 3, 4번이 제왕절개를 통하여 분만되었다. 생시 체중은 각각 0.66, 0.40, 0.39, 0.37 kg이었으며, 평균 체중은 0.45 kg을 나타냈다. 그리고 8주령에 복제견의 체중은 각각 6.2, 6.6, 6.2, 6.0 kg이었으며, 평균 체중은 6.3 kg을 나타냈다. 혈액학적 분석 결과는 적혈구(RBC)와 관련하여 1번 복제견에서 적혈구(RBC)와 적혈구 분포도(RDW)가 정상적인 수치보다 다소 낮은 결과를 나타냈으나, 다른 항목에서는 차이가 없었다. 백혈구(WBC)와 관련해서는, 단핵구(MO), 호산구(EO)는 1, 3, 4번 복제견에서 정상적인 수치보다 다소 낮은 결과를 나타냈으나, 다른 항목에서는 차이가 없었다. 혈청 생화학적 분석을 실시한 결과는 포도당(glucose), ALP, 무기인(inorganic phosphate)은 정상적인 수치보다 유의하게 높은 결과를 나타냈으며($P<0.05$), 크레아티닌(creatinine)은 정상적인 수치보다 낮은 결과를 나타냈다. 그러나 다른 항목은 정상치를 나타냈다.

본 연구결과를 통하여 동일한 공여세포에서 유래된 Labrador Retriever 복제견의 성장은 일반견과 유사한 양상을 나타냈으며, 혈액학적 및 혈청 생화학적 분석 결과로 건강상에 문제점이 없음을 확인하였다.

참 고 문 헌

- Bush BM. 1992. Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians. Wiley-Blackwell, Oxford, pp. 35-131.
- Caverzasio J, Bonjour JP. 1993. Growth factors and renal regulation of phosphate transport. *Pediatr. Nephrol.* 7: 802-806.
- Harper EJ, Hackett RM, Wilkinson J, Heaton PR. 2003. Age-related variations in hematologic and plasma biochemical test results in Beagles and Labrador Retrievers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 223: 1436-1442.
- Heyman Y, Chavatte-Palmer P, Fromentin G, Berthelot V, Jurie C, Bas P, Dubarry M, Mialot JP, Remy D, Richard C, Martignat L, Vignon X, Renard JP. 2007. Quality and safety of bovine clones and their products. *Animal* 1: 963-972.
- Hong SG, Jang G, Kim MK, Oh HJ, Park JE, Kang JT, Koo OJ, Kim DY, Lee BC. 2009. Dogs cloned from fetal fibroblasts by nuclear transfer. *Anim. Reprod. Sci.* 115: 334-339.
- Hossein MS, Jeong YW, Park SW, Kim JJ, Lee E, Ko KH, Hyuk P, Hoon SS, Kim YW, Hyun SH, Shin T, Hwang WS. 2009. Birth of Beagle dogs by somatic cell nuclear transfer. *Anim. Reprod. Sci.* 114: 404-414.
- Ikeuchi J, Yoshizaki T, Hirata M. 1991. Plasma biochemistry values of young Beagle dogs. *J. Toxicol. Sci.* 16: 49-59.
- Jang G, Hong S, Kang J, Park J, Oh H, Park C, Ha J, Kim D, Kim M, Lee B. 2009. Conservation of the Sapsaree (*Canis familiaris*), a Korean Natural Monument, using somatic cell nuclear transfer. *J. Vet. Med. Sci.* 71: 1217-1220.
- Jang G, Hong SG, Oh HJ, Kim MK, Park JE, Kim HJ, Kim DY, Lee BC. 2008. A cloned toy poodle produced from somatic cells derived from an aged female dog. *Theriogenology* 69: 556-563.
- Kasai K, Sano F, Miyashita N, Watanabe S, Nagai T. 2007. Comparison of the growth performances of offspring produced by a pair of cloned cattle and their nuclear donor animals. *J. Reprod. Dev.* 53: 135-42.
- Kato Y, Tani T, Sotomaru Y, Kurokawa K, Kato J, Doguchi H, Yasue H, Tsunoda Y. 1998. Eight calves cloned from somatic cells of a single adult. *Science* 282: 2095-2098.
- Kim MK, Jang G, Oh HJ, Yuda F, Kim HJ, Hwang WS, Hossein MS, Kim JJ, Shin NS, Kang SK, Lee BC. 2007. Endangered wolves cloned from adult somatic cells. *Cloning Stem Cells* 9: 130-137.
- Kim S, Park SW, Hossein MS, Jeong YW, Kim JJ, Lee E, Kim YW, Hyun SH, Shin T, Hwang WS. 2009. Production of cloned dogs by decreasing the interval between fusion and activation during somatic cell nuclear transfer. *Mol. Reprod. Dev.* 76: 483-489.
- Landry AM, Landry DJ, Gentry LR, Green HL, Reggio B, Koonce KL, Echelard Y, Godke RA. 2005. Endocrine profiles and growth patterns of cloned goats. *Cloning Stem Cells* 7: 214-25.
- Lee BC, Kim MK, Jang G, Oh HJ, Yuda F, Kim HJ, Hossein MS, Kim JJ, Kang SK, Schatten G, Hwang WS. 2005. Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature* 436: 641.
- Martin M, Adams C, Wiseman B. 2004. Pre-weaning performance and health of pigs born to cloned (fetal cell derived) swine versus non-cloned swine. *Theriogenology* 62: 113-122.
- Mundim AV, Coelho AO, Hortêncio SM, Guimarães EC, Espindola FS. 2007. Influence of age and sex on the serum biochemical profile of Doberman dogs in the growth phase. *Comp. Clin. Pathol.* 16: 41-46.
- Ogura A, Inoue K, Ogonuki N, Lee J, Kohda T, Ishino F. 2002. Phenotypic effects of somatic cell cloning in the mouse. *Cloning Stem Cells* 4: 397-405.
- Oh HJ, Hong SG, Park JE, Kang JT, Kim MJ, Kim MK, Kang SK, Kim DY, Jang G, Lee BC. 2009. Improved efficiency of canine nucleus transfer using roscovitine-treated canine fibroblasts. *Theriogenology* 72: 461-470.
- Panarace M, Agüero JI, Garrote M, Jauregui G, Segovia A, Cané L, Gutiérrez J, Marfil M, Rigali F, Pugliese M, Young S, Lagioia J, Garnil C, Forte Pontes JE, Ereno Junio JC, Mower S, Medina M. 2007. How healthy are clones and their progeny: 5 years of field experience. *Theriogenology* 67: 142-51.
- Park JE, Kim MK, Kang JT, Oh HJ, Hong SG, Kim DY, Jang G, Lee BC. 2010. Growth and hematologic characteristics of cloned dogs derived from adult somatic cell nuclear transfer. *Cell. Reprogram.* 12: 141-150.
- Polejaeva IA, Chen SH, Vaught TD, Page RL, Mullins J, Ball S, Dai Y, Boone J, Walker S, Ayares DL, Colman A, Campbell KH. 2000. Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature* 407: 86-90.
- Sakai RR, Tamashiro KL, Yamazaki Y, Yanagimachi R. 2005. Cloning and assisted reproductive techniques: influence on early development and adult phenotype. *Birth. Defects. Res. C. Embryo. Today.* 75: 151-62.
- Shifrine M, Munn SL, Rosenblatt LS, Bulgin MS, Wilson FD. 1973. Hematologic changes to 60 days of age in clinically

- normal beagles. *Lab. Anim. Sci.* 23: 894-898.
- Shin T, Kraemer D, Pryor J, Liu L, Rugila J, Howe L, Buck S, Murphy K, Lyons L, Westhusin 2002. A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature* 415: 859.
- Swanson KS, Kuzmuk KN, Schook LB, Fahey GC Jr. 2004. Diet affects nutrient digestibility, hematology, and serum chemistry of senior and weanling dogs. *J. Anim. Sci.* 82: 1713-1724.
- Tamashiro KL, Wakayama T, Blanchard RJ, Blanchard DC, Yanagimachi R. 2000. Postnatal growth and behavioral development of mice cloned from adult cumulus cells. *Biol. Reprod.* 63: 328-34.
- Trangerud C, Grøndalen J, Indrebø A, Tverdal A, Ropstad E, Moe L. 2007. A longitudinal study on growth and growth variables in dogs of four large breeds raised in domestic environments. *J. Anim. Sci.* 85: 76-83.
- Wakayama T, Yanagimachi R 2001. Mouse cloning with nucleus donor cells of different age and type. *Mol. Reprod. Dev.* 58: 376-383.
- Watanabe S, Nagai T. 2008. Health status and productive performance of somatic cell cloned cattle and their offspring produced in Japan. *J. Reprod. Dev.* 54: 6-17.
- Wells DN, Misica PM, Tervit HR and Vivanco WH. 1998. Adult somatic cell nuclear transfer is used to preserve the last surviving cow of the Enderby island cattle breed. *Reprod. Fertil. Dev.* 10: 369-378.
- Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385: 810-813.
- Yang BC, Lee HC, Chung HJ, Kim KW, Ann JH, Chung HK, Kim DH, Byun SJ, Im GS, Park JK. 2011. Long-term hematologic characteristics of Korean native beef cattle (Hanwoo) derived from somatic cells nuclear transfer. *Reprod. Dev. Biol.* 35: 411-416.

(접수: 2013. 08. 13/ 심사: 2013. 08. 14/ 채택: 2013. 09. 04)