

가금을 이용한 동물 바이오모델: 총설

서 동 원·이 준 현[†]

충남대학교 동물자원과학부

Application of Animal Biomodel using Poultry: A Review

Dongwon Seo and Jun Heon Lee[†]

Division of Animal and Dairy Science, Chungnam National University, Daejeon 34134, Korea

ABSTRACT Chicken not only serves as a high-protein source to humans, but it is also used as a suitable biomodel for increasing livestock productivity and studying human diseases. Chickens have numerous advantages as model organisms mainly because of they are relatively convenient to manage due to their small body size and short generational interval. In addition, they have a small genome size and numerous genes have biologically similar functions to those of human and livestock animals. In this review, we investigated the chicken biomodel for human disease research and the use of this model for increasing livestock productivity. This summary could provide useful and basic information for further development of strategies for enhancing livestock production and human disease studies.

(Key words: chicken, biomodel, human disease, livestock)

서 론

가축화된 조류의 대표적 품종인 닭은 인간에게 유용한 단백질 공급원이자 식량자원인 동시에 인간의 질병과 가축의 생산성 향상을 위한 연구에 주요한 연구모델이 될 수 있는 경제동물이다(Muir and Aggrey, 2003). 산업적으로 닭은 짧은 기간에 우수한 단백질을 생산할 수 있고, 타 가축에 비해 사료효율이 높아 축산업 중에서 가장 가파른 성장률을 보이고 있다. 또한, 사육이 용이하고 다른 가축에 비해 집단의 구성이 쉬운 장점은 가축의 생산성 증대를 위한 연구나 인간 질병의 메커니즘을 이해하거나 밝히고, 신약개발 및 임상실험 대상으로 활용하는 등, 의학적 목적으로도 이용 가능함을 알 수 있다. 본 연구에서는 현재까지 진행된 닭 연구결과를 토대로 닭의 산업적, 의학적 모델로서의 응용 가능성을 확인하여 가금을 이용한 동물 바이오 모델의 기초 자료를 제공하고자 하였다.

본 론

1. 가축 및 인간의 연구모델로서 닭의 장점

계통분류학 연구에서 조류는 어류와 포유류의 사이에 위치하고, 310만 년 전에 분화된 것으로 추정되며, 포유류에 더욱 가까운 유전적 거리를 가지고 있는 것으로 나타나 있다(Wick et al., 2006). 따라서 조류는 포유류와 유사한 생물학적 특성과 척추동물의 진화에 중요한 동물로 인식되고 있으며, 이러한 특성은 인간을 비롯한 가축의 특정 표현형 형질에 대한 모델동물로써 활용이 가능하다는 것을 알 수 있다. 닭은 산업화된 주요한 가축 중에서 비교적 작은 몸집을 가지고 있어 좁은 공간에서 많은 개체를 사육할 수 있는 장점이 있고, 성장속도가 돼지와 비교해서는 4배 이상, 소와 비교해서는 10배 이상 빠른 것으로 보고되어 있으며, 사료효율 측면에서도 돼지와 비교해서는 대략 2배, 소와는 10배 이상의 효율을 나타내어 사육에 소요되는 비용과 시간 측면에서도 다른 가축에 비해서 효율이 높음을 알 수 있다(Wilkinson, 2011). 이러한 장점은 번식을 통한 후대생산에도 다른 가축에 비해 수월한 장점과 함께 특정 형질을 가지고 있는 집단의 구성 및 유지와 원인 변이 및 후보유전자를 탐색하기 위한 많은 개체의 참조 집단 구성에도 효율성을 부여할 수 있기 때문에, 다양한 기초연구의 용이성을 가지고 있다고 할

[†] To whom correspondence should be addressed : junheon@cnu.ac.kr

수 있다.

닭은 인간을 비롯한 소나 돼지에 비해 대략 3분의 1 수준
의 적은 유전체 크기를 가지고 있다. 이러한 작은 유전체 크
기를 가지고 있음에도 대부분의 포유류에서 나타나는 특징
과 형질들을 보유하고 있기 때문에 2002년 인간게놈프로젝
트 이후 닭은 2004년에 가축으로써는 모델동물로써의 가치
를 고려하여 가장 먼저 유전체 지도의 초안을 완성하였다. 닭
유전체 지도의 초안은 single inbred Red Jungle fowl의 암컷
유전체 크기의 6.6배 염기서열을 분석하여 대략 1.04G bp의
염기를 조합하여 완성했다(International Chicken Genome Se-
quencing Consortium, 2004). 이는 2015년 12월 한 번에 많은
염기서열을 분석할 수 있는 3세대 염기서열 분석 방법을 사
용하여 70배의 염기서열을 더 확보였고, 그 결과 1.23G bp
(*G. gallus* 5.0)로 더욱 정교한 유전체 지도를 완성하였다. 더
불어, 2004년에 수행된 International Chicken Polymorphism
Map Consortium을 통해 백색레그혼과 브로일러, 실기 품종
의 변이를 분석하여 280만개의 단일염기다형(single nucleotide
polymorphism)을 확보하였으며, 최근에는 *G. gallus* 5.0 참조
서열의 업데이트로 다양한 품종에서 나타난 2,130만개의 참
조변이를 NCBI의 dbSNP에서 공유하고 있다(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). 이렇게 확보된 유전체 지도정보와 높은 다
형성의 변이 정보는 닭의 형질과 관련된 원인 유전자를 찾는
데 큰 도움을 줄 수 있을 것을 기대할 수 있다.

Animal QTL 데이터베이스에는 가축의 유용한 형질에 대
한 후보 유전자 및 원인 변이가 있을 가능성이 있는 QTL
(Quantitative Trait Loci) 정보를 공유하고 있다(<http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/index>). 이 중에서 닭은 총
336개 세부 형질에 대한 5,462개의 QTL 정보를 공유하고 있
으며, 이러한 형질의 카테고리는 생산성과 건강, 외형, 생리
현상의 대표형질에 다양한 세부 형질의 QTL 정보를 포함하
고 있다(Table 1). 전체 QTL 정보의 82%는 생산성과 관련된
형질에 집중되어 있으며, 약 10%는 건강 및 질병과 관련된
QTL이 조사되어 있다(Table 1). 이러한 생산성과 질병관련
형질들은 원인 유전자 탐색에 활용하여 가축에서는 생산성
을 개선하거나 질병을 제어할 수 있으며, 인간의 질병 연구
모델로써의 활용성도 기대해 볼 수 있다.

조류는 자궁에서 배란 및 수정이 이루어지는 포유류의 생
식과정과는 달리 수정된 난황에 난백과 난각을 감싸 체외에
서 어미의 체온에 의해 배아가 발달하는 발생과정을 가지고
있다. 이러한 체외 부화는 배아발달의 과정을 관찰하거나, 외
부요인의 조작을 통해 배아의 다양한 환경 자극에 대한 반
응을 관찰할 수 있으며, 배아의 발달변화를 확인하는 과정은

Table 1. The chicken QTL information in each category (Animal QTL database)

Category	Trait	No. of QTL
Production (4,488)	Digestive system	26
	Egg production	221
	Egg quality	671
	Fatness	423
	Feeding	238
	Growth	2,677
	Meat quality	105
	Production-other	127
	Health (586)	Disease susceptibility
Health-other		67
Exterior (187)	Blood parameters	187
	Pigmentation	32
Physiology (201)	Behavior	139
	Conformation	30
	Total	5,462

다른 동물의 배아 발달 혹은 인간의 태아 발달에 나타날 수
있는 변화 및 기형의 원인을 관찰할 수 있는 유용한 바이오
모델이 될 수 있고, 이러한 관점에서 닭은 가축이기 때문에
실험에 대한 윤리적 제약이 적은 장점도 가지고 있다(Giles
et al., 2010; Pollock and Orosz, 2002; Song and Han, 2011).

2. 가축의 생산성 향상 및 질병 제어 모델로써 닭의 활용

앞서 언급한 내용과 같이 닭은 다른 가축에 비해 생산단
가가 낮고, 세대교체 시기가 빠르기 때문에 특정형질에 대
한 참조집단을 구성이 용이하다. 또한, 닭은 다른 가축에 비
해 3분의 1의 짧은 유전체 길이를 가지고 있기 때문에 유전
체 영역에서 형질과 관련된 원인변이를 탐색하기에 효율이
높고, 확보한 변이는 세대를 거듭하여 검증 연구를 수행하기
에 적합한 동물이라 볼 수 있다(International Chicken
Genome Sequencing Consortium, 2004). 이전의 연구에서 닭
은 여러 집단과 형질에서 연관지도 동정을 통해 다양한 원인
변이 확인 가능성이 있는 QTL을 확보한 바 있고, 생산성과
관련된 QTL은 단일 형질 중에서 가장 많은 2,677개의 영역
을 확인하였다(Table 1). 실제로 이 QTL 영역들은 일치하는
부분들이 많이 존재하고 있으며, 중복되는 영역과 원인유전

자 혹은 변이가 발생 가능한 영역에 대해서는 다형성이 높은 더 많은 수의 마커를 활용한 연관성 분석으로 원인 유전자 및 변이를 확보할 필요가 있다. 일부 QTL 영역에서는 형질에 영향을 줄 수 있는 유전자를 선별하여 *TGFB*(Transforming Growth Factor Beta 1), *IGFB*(Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1) family gene, *FABP3*(Fatty Acid Binding Protein 3) 등의 후보유전자를 발견하기도 했다(Li et al., 2003). 하지만 현재까지 수행되어온 대부분의 QTL 연구가 유전체 내에 존재하고 있는 단순히 반복되는 염기서열 구조를 가진 microsatellite(MS) 마커를 이용하여 유전체 연관성 연구를 수행해 왔고, 이 방법은 연구 수행에 많은 비용, 시간과 노력을 투자해야 하는 단점이 있어 유전체 영역을 대표하는 많은 수의 마커 정보를 확인하는데 한계를 가지고 있고, 대부분의 연구가 유전체 내에 200개 내외를 사용하여 연관지도를 작성하는데 그치기 때문에, 연관지도의 인접마커 사이 간격이 넓어 원인 유전자가 존재하는 영역을 정확하게 잡아내는 데에는 어려움이 따른다. 따라서 추가 연구를 통해 닭의 유전체 내에 더 많은 수의 마커를 확보하여 이전 연구에서 확보된 QTL 영역에서 효율적으로 원인 유전자 및 유전자 마커를 확보하는 방법을 찾는 것은 다른 가축에 적용하여 형질관련 마커 개발 연구에도 응용될 수 있을 것으로 사료된다. 더불어, 최근에 집적도가 높아지고 가격 경쟁력이 확보되고 있는 고밀도의 SNP 유전자형 분석 도구와 RNA 염기서열 분석을 통한 유전자 발현정보, 단백질 분석 등을 통합해 다각도로 형질과 관련된 유전적 변이를 분석한다면 원인 유전자 및 변이에 더욱 빠른 접근이 가능할 것으로 판단된다.

3. 인간의 질병 연구 모델로써의 닭의 활용

계란 난황의 발달과정은 발생학 및 질병, 진화연구 등에 광범위하게 사용되어 왔다. 하지만, 닭은 초파리나 쥐보다 형질 특이 모델 동물의 개발 및 보급이 늦은 편이었지만, 유전체 염기서열의 초안 발표 이후 닭의 모델동물로써의 활용 가능성이 높아져 다양한 방법과 분석도구를 활용해 가축 및 인간의 질병 문제를 해결하는데 활용하고 있다(International Chicken Genome Sequencing Consortium, 2004; Stern, 2004).

Online Mendelian Inheritance in Animals(OMIA)에는 다양한 동물들의 형질 및 질병에 대한 Mendelian 유전 정보 및 잠재적인 인간 질병모델에 대한 유전자 정보들을 포함하고 있다(<http://omia.angis.org.au/home/>). 특히, 닭의 경우는 현재까지 형질 및 질병으로 조사된 형질의 수는 211개가 있으며, 이 중에서 잠재적인 인간 질병 모델로써 활용될 수 있는 형

질은 46개로 보고되어 있다(Table 2). 이 데이터베이스에는 현재까지 진행된 인간 질병모델로써의 형질들에 대해서 간략한 소개들을 담고 있는데, 각각의 형질에 따라 가능성이 있는 인간과의 상동성 정보 및 연관성 있는 후보유전자 등의 정보를 담고 있다. 지금까지 밝혀진 인간의 질병과 관련한 표현형 형질들의 후보유전자는 총 16개로 확인되었고, 이는 580개의 논문 기록을 통해 확인되었다. 이 중에서 최근 5년까지도 연구 활동이 활발한 형질들은 생선냄새증후군(Trimethylaminuria), 피부경화증(Scleroderma), 시력감퇴(Retinal degeneration), 무배란(restrict ovulator), 다지증(Polydactyly), 간질(Epilepsy), 난쟁이증후군(Dwarfism), 백반증(Vitiligo), 복수증(Ascite) 등으로 인간에서 희귀질병 혹은 지속적인 연구가 이루어지고 있는 유전성 질병들이다.

생선냄새증후군(Trimethylaminuria; TMA)은 땀이나 소변, 침과 같은 각기 다른 분비액에서 악취성 생선비린내가 발생하는 유전성 질환으로, 닭에서는 신선한 계란에서 독특한 생선비린내가 생성되는 경우를 모델로 연구가 진행되고 있다(Wang et al., 2013). 닭에서는 생선사료를 먹은 산란계가 낳은 계란의 노른자에서 생선비린내가 발생하는 현상을 모델로 삼고 있다(Vondell, 1948). TMA는 장내 박테리아의 소화작용으로 choline-chloride가 포함된 음식을 소화하는 과정에서 주로 발생되고 주로 *FMO3*(Flavin containing monooxygenase 3) 유전자의 작용에 의한 것으로 보고되고 있다(Yeung et al., 2007). 최근 닭의 연구에서는 1,034 bp의 *FMO3* 유전자 염기서열 중에 T329S의 발현으로 발생하는 것으로 보고되고 있다(Wang et al., 2013).

피부경화증(Scleroderma)은 전신경화증(System Scleroderma; SSh)의 일종인 자가면역질환으로, 알려지지 않은 병인 인자에 의해 다른 기관이 영향을 받아 혈관 조직의 섬유증 및 면역계 활성화의 특징을 가지고 있다(Trojanowska, 2008). 이러한 현상은 UDC-200 닭에서 나타나고 있으며, 인간의 SSh와 유사한 특징을 가지고 있는 유일한 모델동물로, 혈관폐색, 피부와 내장의 혈관주위 림프구 침윤, 피부 및 내부 장기의 항체 섬유화 및 말초 다발성 관절염의 특성을 가지고 있다(Beyer et al., 2010; Wick et al., 2006). 이 닭의 경우, 다양한 섬유화 진행이 1~3주 이후 진행되기 시작해 신속하게 내부 장기로 퍼져나가 5주가 경과하면 몸 전체의 90% 영역에 나타나는 것으로 알려져 있고, 면역형광물질을 이용해 각각의 특징을 분석한 결과도 보고된 바 있다(Cipriani et al., 2016; Sgonc and Wick, 2008).

닭의 시력감퇴(Retinal degeneration) 연구는 wild-type과 시력장애 닭이 빛의 유입에 따라 망막과 망막 외부의 빛 수

Table 2. The potential chicken models for human diseases in OMIA database

Phenotype	Possible human homologue	Mendelian trait/disorder	Other livestock	Associated gene	Reference
Achondroplasia	112500, 607778	yes	-	IHH	29
Alopecia	104000, 104100, 104110, 104130, 147770, 203600, 203650, 203655	yes	Cattle, sheep	-	1
Amyloidosis	105120, 105150, 105200, 105210, 105250, 137440, 176300, 191900, 204850, 204870, 204900, 254500, 301220	unknown	Goat, duck, Japanese quail	-	2
Amyloidosis, AA	134610	unknown	Sheep, goat, pig, cattle	-	3
Analphalipoproteinaemia	205400	yes	-	ABCA1	6
Ascites	208300	unknown	Turkey, cattle	-	103
Autoimmune thyroiditis	140300	unknown	-	-	26
Cerebellar hypoplasia	213000, 213002, 300240	unknown	Pig, cattle	-	1
Chondrodystrophy	156530	unknown	Turkey, Japanese quail, cattle, pig	-	5
Cleft palate	106250, 106260, 114300, 119300, 119500, 119530, 119540, 119550, 119570, 119580, 120433, 129400, 129810, 129830, 129900, 164220, 179400, 181180, 201180, 216100, 216300, 218090, 225000, 231060, 241850, 242840, 244300, 255995, 258320, 260150, 261800, 268300, 277170, 301815, 303400, 600331, 600460	unknown	Cattle, horse, pig, sheep	-	2
Coloboma	120200, 120300, 120330, 120400, 120430, 120433, 216800, 216820, 243910	yes	Cattle, horse	-	3
Cyclopia	236100	unknown	Pig, cattle, horse, sheep	-	1
Diabetes insipidus	125700, 125800, 221995, 125800, 222300, 304800, 304900	yes	Horse, Japanese quail	-	3
Dwarfism, crooked neck	180901, 180902, 180903	yes	Japanese quail	-	7
Dwarfism, sex-linked	262500	yes	-	SPP2	99
Ectodermal dysplasia	305100	unknown	-	-	1
Ectrodactyly	106900, 106990, 113310, 119100, 129810, 129830, 129900, 183600, 225280, 225290, 225300, 228250, 600460	yes	Cattle, sheep	-	2
Epilepsy	104130, 117100, 121200, 121201, 125370, 132090, 132100, 132300, 159600, 182610, 203600, 208700, 220300, 226750, 226800, 226810, 226850, 254770, 254780, 254800, 266270, 267740, 270805, 301900, 310370, 545000, 600131, 600143, 600512, 600513, 600669, 601068, 601085	yes	Cattle, horse	LOC430486	12
Feather colour, albinism	203100	yes	-	TYR	9

Table 2. Continued

Phenotype	Possible human homologue	Mendelian trait/disorder	Other livestock	Associated gene	Reference
Feather colour, albinism, sex-linked, imperfect	606574	yes	Japanese quail, turkey	SLC45A2	17
Feather colour, extended black	266300	yes	-	MC1R	11
Feather colour, lavender	609227	yes	Japanese quail, muscovy duck	MLPH	4
Frizzle	612318	yes	-	KRT75	23
Goitre, familial	274700	unknown	Cattle, goat, sheep, pig	-	1
Henny feathering	107910	yes	-	CYP19A1	28
Hyperlipidaemia	143890	unknown	Horse, Japanese quail, pig	-	5
Hypothyroidism	274500	unknown	Goat, sheep, horse	-	1
Micromelia	156830, 251230, 251450, 601096	yes	Duck, Japanese quail	-	2
Muscular dystrophy	310200	yes	Sheep, turkey	WWP1	27
Osteochondrosis	181440, 188700, 259200	unknown	Horse, sheep, pig, cattle	-	1
Polydactyly	174500	yes	Cattle, pig, turkey, goat, horse, sheep	SHH	32
Polyuria	239350	unknown	-	-	2
Protoporphyrinuria	177000	yes	Cattle	-	2
Restricted ovulator	192977	yes	-	VLDLR	26
Retinal degeneration I	204000	yes	-	GC1	19
Ribosomal RNA deficiency	180450, 180451, 180452, 180453, 180454	yes	-	-	8
Scleroderma	181750	unknown	-	-	10
Scoliosis	181800, 182210	unknown	Horse	-	2
Shaker	190200, 190300, 190310, 312080, 606002	yes	-	-	1
Skin/shank colour, yellow	611740	yes	-	BCO2 (BCDO2)	9
Spongiform encephalopathy	176640	unknown	Pig, cattle, goat, sheep	-	5
Syndactyly (mule foot)	212780	unknown	Pig, cattle, sheep	-	3
Tremor	190200, 190300, 190310, 606002	unknown	Duck, pig	-	1
Trimethylaminuria (fishy taint)	602079	yes	Cattle, Japanese quail	FMO3	14
Ventricular septal defect	614429, 614431, 614432	unknown	Horse, pig, cattle, sheep	-	1
Vitiligo	193200, 221350, 270750, 277465	unknown	Horse, cattle	-	10

용체에 나타나는 차이를 확인하기 위해 망막이 퇴화된 닭 모델인 GUCY1(Guanylate Cylase 1)을 사용하였는데, 이 닭은 이름대로 *GCI* 유전자에 발생한 null 돌연변이로 광수용체에 문제가 발생하여 선천적으로 시력장애가 발생한 모델동물로 인간의 망막 퇴화 연구에 활용되고 있다(Semple-Rowland and Cheng, 1999; Semple-Rowland et al., 1998; Valdez et al., 2013).

무배란(restrict ovulator) 닭은 1970년대 DeKalb Agricultural Research 회사에서 고지혈증의 증상이 있던 암컷 레그 혼이 달걀을 낳지 못해 발견되었다. 이 닭은 일반 닭과 비교했을 때, 5배나 높은 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 함량을 가지고 있었고, 내인성 콜레스테롤 생합성이 약화된 상태와 더불어 비정상적인 난소 형태를 가지고 있는 것을 확인하였다(Ho et al., 1974). 이 닭을 Jones and Briles(1975)는 restricted ovulator(R/O)로 명명하였고, 이 요인이 반성유전 돌연변이 유전으로 발생된 것으로 판단하였다. 이후 정확한 원인은 Z 염색체에 *VDLDR*(Very Low Density Lipoprotein Receptor) 유전자에서 확인된 점 돌연변이 현상으로 나타난 것으로 확인하였다(Bujo et al., 1994; Elkin et al., 2012; Nanda et al., 2000).

다지증(Polydactyly)은 일정 개수 이상의 손가락 또는 발가락이 나타나는 기형으로 인간을 비롯한 닭, 쥐, 기타 척추동물에서 흔히 발견되는 유전성 사지 기형 중의 하나이다(Akhtar et al., 2013; Babbs et al., 2008; Clark et al., 2000; Riddle et al., 1993). 일반적으로 닭은 4개의 발가락을 가지고 있지만, Beijing-You, Silkie, Jiningbari, Dorking, Houdan 등은 더 많은 발가락을 가지고 있다(Warren, 1944). 이러한 닭의 발가락 생성은 sonic hedgehog(*SSH*) 단백질 발현에 의해 조절되고, 배아발달 과정에서 중배엽의 과발현이 다지증 및 기형을 발생시키는 것으로 알려져 있다(Dorshorst et al., 2010). 또한 최근에는 다지증을 발생시키는 원인이 다면작용으로 이루어지는 것으로 판단하고, 후보유전자들의 위치를 연관지도 동정과 GWAS 등의 방법으로 탐색하여 GGA2에서 여섯 개의 후보유전자를 확인한 바 있다(Zhang et al., 2016).

간질(Epilepsy)은 유전적으로 전달되는 경향이 있는 특발성 발작을 일으키는 질환으로, 인간과 동물에서 모두 발생할 수 있다(Naquet and Batini, 2002). 이렇게 일반적으로 발생하는 간질은 반사성 간질로 그 원인이 유전적 요인에 있는 것으로 인지하고 있었고, 닭의 간질 모델인 Fayoumi 닭 중의 *Fepi* 계통을 모델로 원인변이 탐색 연구를 수행한 결과, *SF2A*(Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A) 유전자를 후보유전자로 지목하기도 하였다(Crawford, 1970; Douaud et al., 2011;

Pinto et al., 2005; Tauer et al., 2005).

난쟁이증후군(Dwarfism)은 반성유전된 growth hormone receptor(*GHR*) 유전자의 돌연변이에 의해 발생된 *GHR* 조절 영역 내에 점 돌연변이, 결실, 구조변이 등이 모두 표현형에 영향을 주는 것으로 판단하고 있고, 이 중에서 가장 주요한 원인은 엑손 10번과 3'UTR 영역 사이에 위치한 1.7 Kbp의 결실이 유력한 것으로 보고되었다(Agarwal et al., 1994; Knížetová, 2007; Tanaka et al., 1995). 난쟁이 증후군은 인간을 비롯한 쥐, 소, 돼지와 같은 다른 포유류에서도 나타났고, 이 중 가장 주요한 증상은 인간의 Laron 증후군으로 알려져 있다. 이 증후군의 원인은 가족성 왜소증으로 혈청내 GH 수준은 정상이지만 IGF-1 수치가 낮은 원인이 있는 것을 확인한 바 있다(Laron et al., 1966). 최근에 유전자 발현에 영향을 주는 miRNA 연구를 통해 *GHR*의 let-7b가 주요한 역할을 하고, *SOCS3*(Suppressor Of Cytokine Signaling 3) 유전자는 *GHR*의 발현을 받아 골격근의 성장과 지방 침착을 조절하는 것으로 밝혀진 바 있다(Lin et al., 2012).

백반증(Vitiligo)은 멜라닌 세포가 파괴되면서 여러 가지 크기와 형태의 백색 반점이 피부에 나타나는 후천성 탈색소성 질환을 말한다. 이는 자가 면역이 주된 요인으로 알려져 있으며, 감염이나 스트레스, 신경이상, 멜라닌 세포의 기능이상 혹은 유전적 요인이 작용할 것으로 예상하고 있다(Spritz, 2012). 대표적 닭 모델인 Smyth 계통은 인간의 자가 면역 백반증에 대한 의학적 동물모델로 보고 있으며, 닭에서도 마찬가지로 유전적, 환경적 요인의 상호작용으로 발생하는 복합적인 원인을 가지고 있는 것으로 추정하고 있다(Jang et al., 2014). 특히, Smyth 계통에서는 집단 내에 80~90%의 높은 확률로 백반증이 나타나 기능연구를 수행하기에 훌륭한 모델로 주목받고 있으며, 최근에는 microarray 분석을 통해 유전자 발현을 조사한 바 있다(Shi et al., 2012). 또한, Smyth 계통과 Brown 계통의 re-sequencing을 통한 변이 분석 결과, 156개의 돌연변이가 일어날 수 있는 유전자 마커를 확인하였고, 검증 연구의 수행 결과, 대부분 집단별로 유의적인 빈도차이가 있어 백반형성에 영향을 줄 수 있는 후보유전자 12개를 확인하였다(Jang et al., 2014).

복수증(Ascite)은 인간의 특발성 폐동맥 고혈압과 유사한 질환으로 보고, 닭을 모델로 연구를 진행하고 있다. 복수증의 경우, 닭 산업에 있어서도 공급의 마이너스 요인일 뿐만 아니라, 체질량의 소실을 발생시키기 때문에 복수증과 관련한 심혈관계 연구의 수요는 지속적으로 증가하고 있다(Wideman et al., 2007). 이전의 연구에서 이러한 증상은 유전적 선발에 의해 나타나는 것을 확인한 바 있고, 이에 대한 유전력이 0.4~

0.5로 높은 것을 확인하기도 하였다(Anthony and Balog, 2003). 최근의 연구에서는 브로일러를 Resistant 집단과 Susceptible 집단으로 분류하고, 이를 교잡하여 F₂ 집단을 구성해 총 1,756 마리의 표현형 조사 및 2개의 VNTR(variable number tandem repeat) 마커와의 연관성 분석을 수행하여 *AGTR*(angiotensin II type 1 receptor), *UTS2D*(urotensin 2 domain containing) 유전자의 위치를 확인하였고, 두 유전자는 포유류의 폐동맥 고혈압과도 관련된 유전자로 확인하였다(Krishnamoorthy et al., 2014).

OMIA에서 조사된 질병 이외에도 닭을 질병 모델로 하고 있는 연구는 배아의 발달과 관련해서 선천성 심혈관 기형에 대한 Digeorge syndrome(DGS) 연구, 상대적으로 큰 눈의 병아리 망막을 이용한 근시(myopia) 연구에서 상대적으로 관찰이 쉽고, 인간과 유사한 병리 및 질병의 진행을 나타내어 다배란 및 난소의 노화, 난소암 등의 연구도 닭을 모델로 활용하고 있다(Giles et al., 2010; Hierck et al., 2004; Schaeffel and Feldkaemper, 2015).

위와 같이 닭은 인간의 식량자원으로 우수한 단백질 공급을 해줄 뿐만 아니라, 산업적인 동물 연구의 모델이나, 인간 혹은 동물의 질병 연구에 있어서도 모델동물 역할을 수행하기에 충분한 이점과 포유류와 유사한 특징을 가지고 있는 것을 알 수 있다. 특히, 질병연구의 모델로 활용하기 위해서는 닭에서 우연히 나타날 수 있는 표현형의 관찰이 중요한 것으로 판단된다. 백반증의 Smyth 계통이나 피부경화증의 UDC-200, 시력장애 특성의 GUCY1는 대체로 우연한 기회에 산업적으로 가치가 떨어지는 개체를 연구의 대상으로 삼아 인간 및 동물의 질병의 원인을 밝히는 우수한 모델로 활용하고 있는 사례에서 그 중요성을 찾아 볼 수 있다. 이는 한국의 닭 산업 및 재래닭 연구에서도 품종의 특이성이나 환경의 특수성으로 발생할 수 있는 돌연변이 혹은 질병을 가진 개체를 발견할 수 있을 것이라 판단되며, 이러한 경제적 특수성과 질병의 특수성을 가진 모델 동물들은 축산업의 발전과 인류의 질병제어에 큰 공헌을 할 수 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 골든씨드프로젝트(GSP과제번호: PJ00992503-2016)의 지원에 의해 이루어진 것임.

REFERENCES

- Agarwal SK, Cogburn LA, Burnside J 1994 Dysfunctional growth hormone receptor in a strain of sex-linked dwarf chicken: Evidence for a mutation in the intracellular domain. *J Endocrinol* 142:427-434.
- Akhtar S, Grizenkova J, Wenborn A, Hummerich H, Fernandez de Marco M, Brandner S, Collinge J, Lloyd SE 2013 Sod1 deficiency reduces incubation time in mouse models of prion disease. *PLoS ONE* 8:e54454.
- Anthony NB, Balog JM 2003 Divergent selection for ascites: Development of susceptible and resistant lines. *Proceedings of the 52nd Annual National Breeders Roundtable*. US Poultry & Egg Association. St. Louis, MO.
- Babbs C, Furniss D, Morriss-Kay GM, Wilkie AOM 2008 Polydactyly in the mouse mutant Doublefoot involves altered Gli3 processing and is caused by a large deletion in cis to Indian hedgehog. *Mech Dev* 125:517-526.
- Beyer C, Schett G, Distler O, Distler JHW 2010 Animal models of systemic sclerosis: Prospects and limitations. *Arthritis Rheum* 62:2831-2844.
- Bujo H, Hermann M, Kaderli MO, Jacobsen L, Sugawara S, Nimpf J, Yamamoto T, Schneider WJ 1994 Chicken oocyte growth is mediated by an eight ligand binding repeat member of the LDL receptor family. *EMBO J* 13:5165-5175.
- Cipriani P, Di Benedetto P, Dietrich H, Ruscitti P, Liakouli V, Carubbi F, Pantano I, Berardicurti O, Sgonc R, Giacomelli R 2016 Searching for a good model for systemic sclerosis: The molecular profile and vascular changes occurring in UCD-200 chickens strongly resemble the early phase of human systemic sclerosis. *Arch Med Sci* 12:828-843.
- Clark RM, Marker PC, Kingsley DM 2000 A novel candidate gene for mouse and human preaxial polydactyly with altered expression in limbs of Hemimelic extra-toes mutant mice. *Genomics* 67:19-27.
- Crawford RD 1970 Epileptiform seizures in domestic fowl. *J Hered* 61:185-188.
- Dorshorst B, Okimoto R, Ashwell C 2010 Genomic regions associated with dermal hyperpigmentation, polydactyly and other morphological traits in the Silkie chicken. *J Hered* 101:339-350.
- Douaud M, Fève K, Pituello F, Gourichon D, Boitard S, Leguern E, Coquerelle G, Vieaud A, Batini C, Naquet R, Vignal A, Tixier-Boichard M, Pitel F 2011 Epilepsy caused

- by an abnormal alternative splicing with dosage effect of the SV2A gene in a chicken model. *PLoS ONE* 6:e26932.
- Elkin RG, Bauer R, Schneider WJ 2012 The restricted ovulator chicken strain: An oviparous vertebrate model of reproductive dysfunction caused by a gene defect affecting an oocyte-specific receptor. *Anim Reprod Sci* 136:1-13.
- Giles JR, Elkin RG, Trevino LS, Urick ME, Ramachandran R, Johnson PA 2010 The restricted ovulator chicken: A unique animal model for investigating the etiology of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20:738-744.
- Hierck BP, Molin DGM, Boot MJ, Poelmann RE, Groot ACGD 2004 A chicken model for DGCR6 as a modifier gene in the DiGeorge critical region. *Pediatr Res* 56:440-448.
- Ho KJ, Lawrence WD, Lewis LA, Liu LB, Taylor CB 1974 Hereditary hyperlipidemia in nonlaying chickens. *Arch Pathol* 98:161-172.
- International Chicken Genome Sequencing Consortium 2004 Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. *Nature* 432:695-716.
- Jang HM, Erf GF, Rowland KC, Kong BW 2014 Genome resequencing and bioinformatic analysis of SNP containing candidate genes in the autoimmune vitiligo Smyth line chicken model. *BMC Genomics* 15:707.
- Jones DG, Briles WE 1975 Mutation restricting ovulation in chickens. *Poult Sci* 54:1780-1780.
- Knížetová H 2007 Effects of the sex linked dwarf gene (dw) on skeletal muscle cellularity in broiler chickens. *Brit Poult Sci* 34:479 - 485.
- Krishnamoorthy S, Smith CD, Al-Rubaye AA, Erf GF, Wideman RF, Anthony NB, Rhoads DD 2014 A quantitative trait locus for ascites on chromosome 9 in broiler chicken lines. *Poult Sci* 93:307-317.
- Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S 1966 Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone - a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 2:152-155.
- Li H, Deeb N, Zhou H, Mitchell AD, Ashwell CM, Lamont SJ 2003 Chicken quantitative trait loci for growth and body composition associated with transforming growth factor-beta genes. *Poult Sci* 82:347-356.
- Lin S, Li H, Mu H, Luo W, Li Y, Jia X, Wang S, Jia X, Nie Q, Li Y, Zhang X 2012 Let-7b regulates the expression of the growth hormone receptor gene in deletion-type dwarf chickens. *BMC Genomics* 13:306.
- Muir WM, Aggrey SE 2003 *Poultry Genetics, Breeding, and Biotechnology*. CABI.
- Nanda I, Zend-Ajusck E, Shan Z, Grützner F, Schartl M, Burt DW, Koehler M, Fowler VM, Goodwin G, Schneider WJ, Mizuno S, Dechant G, Haaf T, Schmid M 2000 Conserved synteny between the chicken Z sex chromosome and human chromosome 9 includes the male regulatory gene DMRT1: A comparative (re)view on avian sex determination. *Cytogenet Cell Genet* 89:67-78.
- Naquet R, Batini C 2002 Genetic reflex epilepsy from chicken to man: Relations between genetic reflex epilepsy. *Epilepsy Disord* 29.
- Pinto D, Westland B, de Haan GJ, Rudolf G, da Silva BM, Hirsch E, Lindhout D, Trenité DGAKN, Koeleman BPC 2005 Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: Evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13. *Hum Mol Genet* 14:171-178.
- Pollock CG, Orosz SE 2002 Avian reproductive anatomy, physiology and endocrinology. *Vet Clin N Am Exotic Anim Pract* 5:441-474.
- Riddle RD, Johnson RL, Laufer E, Tabin C 1993 Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell* 75:1401-1416.
- Schaeffel F, Feldkaemper M 2015 Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom* 98:507-517.
- Semple-Rowland SL, Cheng KM 1999 Rd and rc chickens carry the same GC1 null allele (GUCY1*). *Exp Eye Res* 69:579-581.
- Semple-Rowland SL, Lee NR, Van Hooser JP, Palczewski K, Baehr W 1998 A null mutation in the photoreceptor guanylate cyclase gene causes the retinal degeneration chicken phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:1271-1276.
- Sgonc R, Wick G 2008 Pro- and anti-fibrotic effects of TGF-beta in scleroderma. *Rheumatology* 47:5-7.
- Shi F, Kong BW, Song JJ, Lee JY, Dienglewicz RL, Erf GF 2012 Understanding mechanisms of vitiligo development in Smyth line of chickens by transcriptomic microarray analysis of evolving autoimmune lesions. *BMC Immunol*

- logy 13:18.
- Song G, Han JY 2011 Avian biomodels for use as pharmaceutical bioreactors and for studying human disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1229:69-75.
- Spritz RA 2012 Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol* 132:268-273.
- Stern CD 2004 The chick embryo - past, present and future as a model system in developmental biology. *Mech dev* 12:1011-1013.
- Tanaka M, Hayashida Y, Wakita M, Hoshino S, Nakashima K 1995 Expression of aberrantly spliced growth hormone receptor mRNA in the sex-linked dwarf chicken, Gifu 20. *Growth Regul* 5:218 - 223.
- Tauer U, Lorenz S, Lenzen KP, Heils A, Muhle H, Gresch M, Neubauer BA, Waltz S, Rudolf G, Mattheisen M, Strauch K, Nürnberg P, Schmitz B, Stephani U, Sander T 2005 Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 57:866-873.
- Trojanowska M 2008 Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology* 47:2-4.
- Valdez DJ, Nieto PS, Díaz NM, Garbarino-Pico E, Guido ME 2013 Differential regulation of feeding rhythms through a multiple-photoreceptor system in an avian model of blindness. *FASEB J* 27:2702-2712.
- Vondell, JH 1948 Detection of chickens laying "Fishy Eggs." *Poult Sci* 27:244-245.
- Wang J, Wu SG, Zhang HJ, Yue HY, Xu L, Ji F, Qi GH 2013 Trimethylamine deposition in the egg yolk from laying hens with different FMO3 genotypes. *Poult Sci* 92:746-752.
- Warren DC 1944 Inheritance of polydactylism in the fowl. *Genetics* 29:217-231.
- Wick G, Andersson L, Hala K, Gershwin ME, Selmi C, Erf GF, Lamont SJ, Sgonc R 2006 Avian models with spontaneous autoimmune diseases. *Adv Immunol* 92:71-117.
- Wideman RF, Chapman ME, Hamal KR, Bowen OT, Lorenzoni AG, Erf GF, Anthony NB 2007 An inadequate pulmonary vascular capacity and susceptibility to pulmonary arterial hypertension in broilers. *Poult Sci* 86:984-998.
- Wilkinson JM 2011 Re-defining efficiency of feed use by livestock. *Animal* 5:1014-1022.
- Yeung CK, Adman ET, Rettie AE, 2007 Functional characterization of genetic variants of human FMO3 associated with trimethylaminuria. *Arch Biochem Biophys* 464:251-259.
- Zhang Z, Nie C, Jia Y, Jiang R, Xia H, Lv X, Chen Y, Li J, Li X, Ning Z, Xu G, Chen J, Yang N, Qu L 2016 Parallel evolution of polydactyly traits in Chinese and European chickens. *PLoS ONE* 11:e0149010.

Received Aug. 29, 2016, Revised Nov. 30, 2016, Accepted Dec. 5, 2016