

# 제 출 문

한국생명공학연구원장 귀하

본 보고서를 “유전자원의 보전 및 개발사업“ (세부과제 ”실험동물사업“)  
과제의 기관고유사업보고서로 제출합니다.

2001. 12. 31

연구부서명 : 유전자원센터 실험동물실  
과제책임자 : 현 병 화 (한국생명공학연구원 책임연구원)  
참여연구원 : 최양규, 이철호 ( " 선임연구원)  
문옥성 ( " 책임기사 )  
김성규, 김명수 ( " 선임기사 )  
남윤이, 원영석 ( " 위촉연구원)  
조영호, 박경수 ( " 위촉연구원)  
김은희, 김정훈 ( " 위촉연구원)  
연규희, 이종대 ( " 위촉연구원)  
박종국, 최진성 ( " 위촉연구원)  
김인선, 장수일 ( " 위촉연구원)  
조성연 ( " 위촉연구원)  
  
오구택 ( " 책임연구원)  
이건영 ( " Post Doctor)  
남궁우, 유영성 ( " 위촉연구원)  
박성규, 서윤정 ( " 위촉연구원)  
강주형, 최천순 ( " 위촉연구원)  
  
민병길 ( " 위촉책임연구원)  
장규태 ( " 선임연구원)  
김성규 ( " 선임기사)  
윤성일 ( " 위촉연구원)

# 요 약 문

## I. 제목

2001년도 실험동물실 사업보고서

## II. 사업의 목적 및 중요성

지난 20세기는 생물자원의 확보와 생명과학의 발전과 더불어 이에 대한 활용체계를 구축하기 위한 100년이었다 하여도 과언이 아닐 것이다. 특히, 선진각국들은 지구상의 각종 생물자원들로부터 생물학적, 의학적으로 이용가치가 높고, 경제적인 부가가치를 도모할 수 있는 동물자원들을 집중적으로 개발·보존하고 활용함으로써 지금의 생명과학분야 발전을 주도하고 있다고 해도 과언이 아닐 것이다. 즉, 19세기말 멘델의 유전법칙발견과 함께 자연계 생물들에 대한 그 가치를 인식하고, 1,2차 세계대전과 각종 조사활동을 통해 다양한 동물종류들을 경쟁적으로 확보하고 응용할 수 있는 체계를 구축하였다. 그러한 생물종 및 동물종에는 당장은 인류의 질병치료나 신약개발에 중요하게 사용되는 자원이 있는 반

면, 상당부분은 아직은 인류에게 중요하게 여겨지진 않지만 앞으로 중요한 자원으로 평가될 수 있는 많은 생물종들도 포함되어있는 것이다.

선진각국들은 이러한 동물자원들 중 특히, 인류의 복지와 질병퇴치를 위해 유용하게 이용될 수 있는 실험동물자원들에 대해 일찍부터 집중하여 왔다. 즉, 귀족들의 애완동물로서 애용되었던 여러색깔의 쥐들은 20세기 초 유전학자들에 의해 유전적으로 분류되고 체계적으로 육종되었으며, 밀림이나 숲속에서 생활하던 각종 야생동물자원, 특히 영장류자원들의 체계적 포획 및 이용보존은 물론, 최근에는 각종 새로운 유전자를 도입한 유전자도입 동물모델에 대한 다양한 보전시스템과 연구를 하고 있다. 그 대표적인 세계적 연구소로 미국 Jackson 연구소, 일본 국립유전학연구소, 독일 괴팅겐연구소 등을 들 수 있을 것이다. 「Jackson 연구소」의 경우, 1929년 개소한 이래 야생마우스를 비롯한 각종 마우스를 중심으로 약 1,700계통을 보유하고 있으며, NIH의 연구지원과 함께 전세계 각 연구기관에 실험동물 보급과 새로운 질환모델동물 및 유전자도입동물의 개발은 물론 실험동물과 관련된 다양한 연구와 정보를 제공하고 있는 전세계적인 실험동물자원기관이다. 또한, 일본 「국립유전학연구소」는 1900년대 초기부터 ASIA 각지역의 각종 경제동물을 비롯한 여러 생물자원들에 대한 체계적이고 반복적인 조사·수집을 통하여 수십만종의 생물자원들을 체계적으로 유지보존하고 'DDBJ'라는 정보센터

를 운용하여 각종 생물정보를 전세계와 공여하고 있다. 이렇게 다양하게 보존된 각종 동물자원들을 바탕으로 「실험동물중앙연구소」와 함께 생명과학연구에 직접 활용될 수 있는 실험동물의 개발·보존과 세계적인 Monitoring Center를 운용함으로써 실험동물분야의 또 한축을 이루고 있다. 물론 이외에도 유럽은 생물학의 전통적 연구분야들을 바탕으로, 동물애호운동과 함께 보다 균형적인 동물실험환경을 갖춘 수많은 실험동물 시설들이 운용되고 있다.

또한, 이러한 전세계적으로 이러한 실험동물 및 동물실험분야는 ICLAS(INTERNATIONAL COUNCIL FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 국제실험동물회의)라는 유일의 국제기구와 각국의 실험동물학회나 협의 및 AAALAC 등의 다양한 국제적인 조직을 중심으로 각종 교류를 이루고 있다.

우리나라도 이러한 실험동물자원에 대한 중요성을 인식하고 1980년대 후반부터 각종 생물자원의 보존 및 연구기반구축을 위한 노력을 지속적으로 해 왔으며, 현재도 생명과학의 생물자원분야 인프라로서 그림 1과 같은 분야들에 대해 집중적인 지원과 투자가 이루어지고 있으며 각종 연구기반을 구축하고 있다.

최근 정부의 BT를 비롯한 다양한 분야에 대한 국가적 연구지원과 함께 국민적 관심은 급격히 증가되고 있다. 별도의 신약개발이나 백신개

발에서의 실험동물에 대한 다양한 역할과 중요성을 구체적으로 설명하지 않더라도 인간유전체 계통연구를 비롯한 BT의 다양한 분야에서의 실험동물 및 동물실험의 중요성은 재론의 여지가 없을 것이며, 최근 대형국책과제에서의 실험동물이나 동물모델연구가 포함되는 것을 비교하는 것으로 대변할 수 있을 것이다.

이러한 실험동물분야에 대한 국가적 인프라구축의 일환으로 1986년 시작된 본 「실험동물 계통유지보존사업」으로 국가적인 역할을 수행해 온 본 사업은 생명과학의 중요한 인프라의 한 부분으로서, 그림 2와 같은 실험동물의 다양한 실적을 쌓아왔으며, 국제적 실험동물기관으로서 ICLAS를 비롯한 다양한 국내외 실험동물기관들과의 연구교류를 하고 있다.

이와같이 본 사업은 국제 실험동물 종자보존 및 품질검정기관으로서 국내 실험동물분야의 발전의 견인차 역할을 함과 동시에 새로운 동물자원의 개발과 영장류자원 등의 국가적 연구분야에 대한 연구기반을 구축하는 일을 그 목적으로 하고 있다.

### III. 사업의 내용 및 범위

#### 1. 국제등록 실험동물기관으로서 국가적 실험동물자원 유지 및 보존기능

1992년 등록된 국내최초의 국제등록 실험동물자원기관(등록기관명; Kist)으로서, 다양한 실험동물의 유지·보존, 종자분양을 바탕으로 생명과학분야의 국가적 실험동물 중심기관으로서의 역할을 수행함.

#### 2. 국제 실험동물 품질검정기관으로서 실험동물의 세계적 표준화 달성

1999년 5월 국제인증된 실험동물 품질검정기관 (ICLAS Monitoring Subcenter Korea)으로서, 국내 산·학·연에서 보유한 실험동물자원에 대한 유전 및 미생물학적 품질검정을 통한 철저한 품질관리를 통해, 국내 실험동물분야의 표준화는 물론, 세계적인 품질검정센터로서 전세계 실험동물 발전에 기여함.

#### 3. 국가적 영장류 및 중동물자원의 연구기반 확립

국내 실험동물분야의 미확립분야로서, 영장류자원과 미니픽 등의 중형동물자원에 대한 확보와 응용체계의 확립을 통하여 전주기적 실험동물 연구기반을 확립함.

#### 4. 각종 난치성 질환모델의 개발 및 각종 관련연구회 수행

POGO mouse를 비롯한 사람의 난치성질환연구를 위한 각종 자연발증 질환모델동물과 유전자도입동물을 개발하고, 이러한 새로운 유용실험동물자원들의 유지·보존 및 종자분양체계를 확립하여, 장기적으로 국가적 질환모델센터를 확립하기 위한 기반을 지속적으로 구축하며, 질환모델동물연구회(년 3회)와 FGS, POGO 등의 관련연구모임을 활성화하여 다양한 질환모델에 대한 연구를 적극적으로 수행함.

#### 5. 각종 동물실험 실시 및 응용체계의 확립

연구소 내외부 및 국내외 연구진들에 의해 다양하게 개발되는 신물질들에 대한 각종 동물실험체계의 확립과 다양한 질환모델동물을 바탕으로 한 유효성 검정 등의 동물실험체계를 확립함.

#### 6. 실험동물 산업화관련 기술지원기능

실험동물의 보존 및 관련기술을 국내 연구자(User)들이 쉽게 이용할 수 있도록 보급하기 위한 대량생산 등의 각종기술을 산업계에 제공하고 지속적인 기술지원을 함. 특히, 양질의 무병동물(SPF동물) 대량생산 및 보급과 관련된 각종 기술지원과 응용기술들의 산업화 및 기업화를 통

해 국내 생명공학분야의 발전을 도모하고 있음.

#### 7. Workshop 개최 등 기술교육 및 기술지원 기능

국내 산학연의 동물실험관련 연구자들을 대상으로 년 3회의 Workshop을 통하여 실험동물 계통유지기술, 품질검정기술, 각종 동물실험기술 및 형질전환동물 개발기술 등의 분야에 대한 교육을 실시하며, 이와는 별도로 전문적인 관련교육을 위한 별도의 단기교육과정을 두어 실질적인 교육을 실시함.

또한, 실험동물분야의 중추역할 담당기관으로서, 국내 산학연으로부터의 청정동물화(SPF화), 각종 동물실험관련기술지원, 시설관련기술지원 등의 다양한 양적, 질적지원을 실시함.

#### 8. 실험동물자원의 생물정보체계의 구축 기능

실험동물자원의 동결보존 및 공급 system의 구축을 지속적으로 구축하며, 관련자원의 효율적인 관리와 이용을 위한 정보제공 system 확립과 homepage 운영 등으로 국내외의 원활한 자원 활용체계를 구축함.



#### IV. 사업수행 결과

##### 1. 국제등록 실험동물자원기관으로서의 실험동물자원 확보 및 유지

국내최초로 1992년 8월 실험동물 계통유지·보존기관으로 국제등록된 이래 다양한 실험동물자원을 확보, 유지·보존하고 있다. 2001년말 현재 mouse 151계통, rat 10계통 등 161계통 약 22,000여 마리를 유지하고 있다. 최근 급격히 늘고 있는 유전자이식동물(transgenic) 13계통, 유전자적중동물(knock-out) 16계통과 새로이 개발된 다수의 질환모델동물도 포함하고 있다.

또한, 살아있는 동물자체의 보존만이 아닌 수정란 및 정자동결보존을 통해 81계통(mouse 80계통, rat 1계통)의 소동물에 대해 수정란동결 8,163개, 난자 338개, 정자 1,330 straws를 유지보존하고 있다. 이외에도 토끼 1종, 영장류 2종을 보유하는 등 다양한 실험동물을 유지보존하고 있다.

##### 2. 실험동물자원의 종자분양

1987년 사업개시이래 지금까지 167,247마리의 실험동물을 종자용 동물로서 국내외 관련기관에 분양하여 왔으며, 2001년에는 국내 산학연 43개 기관에 16,114마리의 근, 원교계 마우스와 랫드를 종자분양하여

등 국내 실험동물의 표준화 및 질적향상에 기여하여왔다.

### 3. 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」 추가인증 및 품질검정실시

본 사업이 1999년 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서 국제인증된 이후 2년동안 국내 실험동물에 대한 품질검정을 위해 노력하여 왔으며, 2001년 6월 ICLAS 이사회(Poland, 제 11차)에서 2005년까지 5년간 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서 추가인증을 받았다.

2001년도에는 14개기관, 88건, 2,978마리 (유전모니터링 1,399마리, 미생물모니터링 1,639마리)에 대해 monitoring을 실시하여 실험동물의 level-up과 세계적 표준화에 적극 기여하였다. 특히, 급격히 증가되는 유전자도입동물 등의 취급증가에 따른 미생물모니터링의 중요도가 높아지고 있다.

### 4. 특허동물의 수정란 관련지원 및 형질전환 제작지원

국제등록 미생물균주기탁기관(KCTC) 업무의 일환으로 특허동물의 수정란 동결보존과 관련하여 5개기관, 8건에 대해 수정란 생존율 확인을 하였으며, 16건의 형질전환동물제작지원과 2종의 유전자적중동물을 제작 지원하였다. 이식한 수정란수는 2,706개이다.

## 5. 연구용 영장류 연구기반 및 「국가영장류센터」 확정

1999년 10월 도입한 2종(Cynomolgus, Marmoset monkey), 32마리 연구용 영장류로부터 34마리의 무병원송이 실내번식과 Marmoset 인공포유를 성공하여 국내 영장류 연구기반을 지속적으로 구축하였다.

2001년 10월에는 「국가영장류센터」 건설이 확정되었다(2002~2004년, 78억원).

## 6. 질환모델동물 개발 및 질환모델동물연구회 운영

FGS mouse(신장질환모델마우스)를 비롯한 기존보유 약 60종류의 질환모델동물 유지보존은 물론, 새로운 형질전환기법에 의한 질환모델동물개발 및 유지보존을 위한 다양한 노력을 경주하여왔다. 특히, 1995년 본 사업실 보유의 한국산 야생마우스로부터 발견된 새로운 자연발증 신경질환모델동물 POGO mouse가 Mammary genomics에 채택됨으로 실질적인 질환모델 개발의 시효가 되기도 하였다. 이외에도 최근 다양하게 개발되고 있는 유전자도입 질환모델동물의 개발을 적극적으로 지원하기 위해 제왕절개법에 의한 청정화 system을 확립하여, 연구소 내외부에서 개발 또는 도입된 유전자도입동물에 대해 제왕절개와 형질확인을 통해 SPF동물로서 유지·보존하고 증식하여 공급하고 있다.

또한, 본 사업팀이 주축으로 진행중인 「질환모델동물연구회」도 3회의 연구회를 통해 국내 관련연구자들간의 연구교류를 활성화하여 각종 모델동물연구에도 기여하였다. 보다 전문적인 신장질환에 대한 연구활성화를 위해 「FGS 연구회」를 영남대 의과대학팀과 구성하여, 2회 연구회를 통해 다양한 연구교류를 실시하였다.

#### 7. 생명공학제품의 동물실험지원

고지혈증, 동맥경화, 당뇨 등을 비롯한 다양한 새로운 신물질들의 예방 및 치료 효능분석을 마우스, 랫드, 토끼 등을 이용하여 실시하였다.

#### 8. 실험동물 Workshop 개최 및 전문교육실시

1995년부터 국내외 연구자들에 대해 다양한 기술 및 know-how 중심의 실험동물 workshop을 실시하여 왔으며, 2001년도에도 제 17~19회 (3회)의 workshop의 통하여 전국 각 기관에서 63명이 참석하였다.

이외에도 2기관으로부터 3명의 단기간의 전문기술교육도 실시하였다.

#### 9. 오염동물의 청정동물화 등 관련기술지원

자궁적출에 의한 오염동물의 SPF동물화에 의한 제작지원, 절멸위기

동물의 체외수정에 의한 계통복원 등의 기술적 지원도 다양하게 실시하였다.

또한, 1996년 (주)대한실험동물센터와 SPF동물 대량생산에 관한 기술지원계약을 체결한 이래 지속적으로 동물모체 및 관련기술을 기술지원하여 왔으며, 이는 국내 실험동물의 안정적 공급으로 동물실험분야발전에 획기적 전기를 마련하는 계기가 되었다.

#### 10. 실험동물 및 동물실험시설의 시설 및 운영기술지원

KAIST를 비롯한 국내 산·학·연의 실험동물시설 16개기관, 18개 시설에 대해 자문위원위촉 또는 해당기관요청에 따라 시설설계, 건축, 설비, 운영, 사육자교육 등의 실험동물시설 전반에 대해 기술자문을 실시함으로써 국내 동물실험환경의 향상에 기여하였다.

#### 11. 관련 연구과제 수행 및 국제공동연구 추진

각종 실험동물관련 연구과제를 수행하였으며, 국내 18편, 국외 17편의 논문을 발표하고, 국내외 27편의 국내외 학술발표를 하였으며, 특허실적으로서 국내출원 11건과 해외등록 4건의 특허실적을 내었다.

이외에도 미국, 일본, 중국, 프랑스 등의 유용생물자원기관 및 연구자들을 초청하는 등 국제공동연구 및 국제교류를 통해 유용생물자원분야

의 국제화에 적극 노력하였다.

## 12. 기타

### 1) 「실험동물 기술사」 인증위원회 참여 및 기술사 획득

한국실험동물학회 주최의 실험동물 사육자 및 관리자 자격증제도 마련을 위한 「실험동물 기술사」 인증위원회에 적극 참여하여 실험동물 사육자 및 관리자들의 자질향상과 혜택증대를 위한 노력을 하였으며, 3명의 전문사육원이 추가로 2급 기술사로서 인증받았음.

### 2) 관련 Catalogue의 제작 및 배포

「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서의 역할 확대를 위한 Monitoring관련 catalogue, 영문판 실험동물 카다로그 등을 신규로 제작 또는 수정발간하여 국내 약 500여 기관의 관련 연구자들에게 배포하였다.

### 3) 시설open 및 현장지도

국내최고의 실험동물시설로서 약 500여명의 국내외 관계연구자들이 방문·견학하여 실험동물에 대한 이해를 높였으며, 현장지도 및 자문을 실시하였다.

#### 4) 실험동물 위령제 실시

연중행사의 하나로 12월 초 1년 동안 연구소 내부에서 희생된 각종 실험동물의 넋을 기리는 실험동물위령제를 개최하였다.

### V. 사업수행결과의 활용계획

유전자원센터 실험동물자원사업은 국가 생명과학분야의 공공기반기술 분야의 하나로서, 약 15년 동안 축적된 각종 know-how와 실적을 바탕으로 다음과 같이 발전코저 하고저 한다.

#### 1. 국제 실험동물기관으로서 확대발전

- 국내유일의 국제등록 실험동물자원기관 등 각종 실험동물자원의 세계적 보전기관으로서 확대발전함.
- 국제적 자원기관으로서, 영장류를 비롯한 다양한 생물자원의 보전 및 종자보급을 지속적으로 실시함.
- 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서 지속적인 실험동물 품

질검정실시와 국제적 실험동물의 표준화 달성함.

- 영장류자원의 연구기반구축을 통해 국가적 영장류센터로 확대발전함.
- SPF동물 대량생산기술지원 확대 및 특수동물생산기술의 양허.
- 지속적인 Workshop개최를 통한 국내 실험동물분야의 기술향상.
- 각종 질환모델동물의 개발, 보존 및 활용체계구축 및 질환모델동물

연구회를 통한 국내 질환모델연구의 활성화.

- 새로운 국내 동물실험시설의 건축 및 운영자료로서 활용하며 이를 적극적으로 지원함.

## 2. 국제교류의 활성화

- ICLAS, Jackson, CIEA 등의 국제적 생물자원연구소와의 인적, 물적 교류확대

- ICLAS 및 아시아지역 대표적 Monitoring Center로서 국제교류에 기여함
- 영장류 관련 사육 및 품질검정요원의 연수실시
- 지속적인 Home page의 수정보완을 통한 정보교류
- 국외 관련분야 전문연구자의 초청 및 연구교류를 통한 보다빠른 세계적 경향습득

계적 경향습득



## <SUMMARY>

### I. Title of Research

FY 2001 ANNUAL REPORT OF THE BIOLOGICAL RESOURCES PROGRAM

### II. The purpose and importance of the Biological Resources Program

The people living in modern days are interested in biological resources. The importance of biological resources has been taken a growing interest internationally since Convention on Biological Diversity in June, 1992. The chapter describes strategy for the conservation of diverse biological resources and their continuous utilization. It also announces war of biological resources. As a result, new words such as green round and technical round create. Furthermore, a nation such as our country that is scant biological resources should make an effort for discovery of biological resources and conservation of ecosystem. To develop this program, we should be making a long-range plan for bioscience,

biotechnology, and biomedical area. It is also very important things to maintain and preserve characteristic biological resources under these situations.

According to the change of international society, the Experimental Animal Resources Laboratory (EARL) has been invested and concentrated on diverse biological resources. During the last decade, major activities of EARL were concerned with the maintenance and application of laboratory animals. In August 1992, most strains of laboratory animals were registered as genetically defined stocks to the index of the Institute of Laboratory Animals Resources, and as an international code of "Kist". The main purpose of EARL is to enable Korean scientists to use biological resources as rapid and convenient as possible. Supply of biological resources, technical services, information services and consultation is available to everyone who has an immediate need.

### III. Scope and content of our activity

1. Maintenance and preservation of laboratory animals as international registered institute (code name; Kist). Our major role is maintenance of laboratory animals. Based on the resources, we are developing animal models for human diseases and trying to import primates and woodchucks for contributing biomedical science fields. Our institute will do a major function as a central key role in this country.

2. Quality control of biological resources as an ICLAS Monitoring Subcenter Korea:

Standardization of laboratory animals in Korea by genetic and microbiological monitoring.

3. Development of basic and applied technology for primate research :

The development of basic and applied technology for national primate research in this country.

4. Development of new biological resources including animal models for human diseases :

Development of disease-specific animal models, transgenic animals and knock-out animals.

5. Construction of application system for biological resources:

Construction of application system using laboratory animals.

6. Technical support :

Transmission of know-how, knowledge and techniques such as animal breeding, production, quality control, and maintenance of facilities for developing several university and private companies.

7. Holds on workshops related with laboratory animal techniques

Holding on workshops, which related with animal handling, maintenance, quality control, production of specific pathogen free animals, and other possible stuffs.

#### IV. Results of Research

##### 1. Maintenance and preservation of biological resources

Our institute has been registered as an international code ("Kist") since on August, 1992 and made efforts to reach an international levels in laboratory animal science. Total 161 strains including new strains found in our institute maintain in our facilities now. And, 8,163 embryos and 1,330 sperm straws store with LN2,  $-198^{\circ}\text{C}$ .

##### 2. Distribution of biological resources

167,247 laboratory animals as an animal seed have been distributed nationwide since 1987. We distributed 16,114 heads of laboratory animals in 2001.

##### 3. Standardization of laboratory animals by an ICLAS Monitoring Subcenter.

We performed genetic and microbiological monitoring for 2,978 animals as an ICLAS Monitoring Subcenter Korea at this year.

4. 7 offspring Crab-eating monkeys and 30 offspring Marmoset monkeys were born at this primate facility. And, we could have take the construction fund of National Primate Research Center (2002~2004, about US \$7,000,000).

5. Development of animal models

We are also studying on new mouse strains that show spontaneously neurological disease. The POGO mouse with ataxia disease reported to Mammalian Genome. Many efforts were focused on development of animal models and other genetically constructed animals, like transgenic and knock-out mouse. The Society of Animal Models for Human Disease and interchanges about information of disease models.

6. Technical support related to mass production of SPF (specific pathogen free) animals

7. Holds on workshop related with laboratory animal techniques

We held workshop three times in 2001 and educated 63

researchers who are working about maintenance of laboratory animals, quality control. These workshops will be held on three times per year, and also nonscheduled program for specialist.

8. Consultation about maintenance and design of facilities related to laboratory animal in Korea

We consulted about maintenance and design of facilities related to laboratory animals in Korea and advised with researcher about 18 facilities of 16 institutions in this year.

9. Development and practical use of data base program

To manage effectively information related to strain maintenance, distribution, management, facilities control, and so on, we developed data base program and linked to internet for exchanging information.

10. Performance of international co-projects and projects related to the biological resources program.

1) Standardization of experimental protocols such as genetic,

and microbiological quality control.

11. Establishment of counterplan throughout an investigation of biological resources

We participated in the meeting of biodiversity monitoring fields and biotechnological fields, etc and reported our activity.

12. Others

1) We mailed catalogues such as "Laboratory Animal", "Genetic & Microbiological Quality Control of Laboratory Animals"

2) Approximately 500 people who are working with related fields visit to our laboratory animal facilities.



## V. Recommendations

Biological resources program will be carried out major function on the fields of biological science area. Our plans is as follows:

### 1) Growth as the Laboratory Animal Center

- International center for preservation of diverse biological resources as international registered institute (code name; Kist).
- Continuous quality control and upgrade of biological products by an ICLAS Monitoring Subcenter Korea.
- Magnification of our activity as the representative monitoring center in Asian country.
- Occupation of facilities and its application system for the central role of fields of medium- and large animals
- Support to mass production of SPF animals and production of animal model oriented specific disease.
- Upgrade and development on the fields of laboratory animals by holding a program of animal workshop

- Creation of education course for technologist related to laboratory animals
- Development, preservation and magnification of animal models for human diseases

## 2) Interchange of information

- Interchange of researcher who are working in the field of biological resources
- Activation of training programs in the fields of microbiological and genetic quality control
- Exchanges throughout Internet home pages
- Follows trends in the related fields by an invitation of professional workers

# 목 차

제 1장 서 론 [ ]

1. 사업의 목적 [ ]

2. 사업의 필요성 [ ]

3. 사업의 범위 [ ]

4. 사업의 특성 [ ]

5. 연혁 [ ]

제 2 장 국내·외 기술 개발 현황 [ ]

1. 선진국의 현황 [ ]

2. 국내 기술 현황 및 선진국과의 비교 [ ]

3. 사업의 기대 효과 [ ]

4. 중장기 발전 계획 [ ]

제 3 장 사업 수행 내용 및 결과 [ ]

A. 실험동물자원분야 [ ]

1. 실험동물 계통유지·보존 실적 □-----[ ]
2. 실험동물자원의 계통 분양 실적 [ ]
3. ICLAS Monitoring Subcenter Korea로서 품질검정실적 [ ]
4. 실험동물 수정란 및 정자의 동결보존 실적 [ ]
5. 자궁적출에 의한 SPF 동물 작출 지원 실적 [ ]
6. 실험동물 관련 workshop 및 교육실시 [ ]
7. 실험동물 계통전산화 program의 실용화와 국내 보급 □-
8. 중소기업 기술 지원 사업(SPF동물 대량생산 관련 기술 지원)
9. 중동물 사육시설의 확보 및 영장류 자원의 확보 [ ]
10. 질환모델동물의 개발 및 형질전환동물의 유지보존 [ ]
11. 국내 실험동물 시설의 설계자문 및 운영기술지원 [ ]
12. 기타 [ ]

\* ICLAS Monitoring Subcenter Korea 운영 지침 [ ]

B. 형질전환동물자원 분야 [ ]

1. 형질전환동물자원의 계통확보 및 유지 실적 [ ]
2. 형질전환동물 제작을 위한 소재확보 및 유지 [ ]
3. 형질전환동물자원의 제작지원 실적 [ ]

- 4. 형질전환동물의 계통 분양 실적
- 5. 형질전환동물 특허기탁 기술지원 실적
- 6. 형질전환동물 제작용 소재의 분양 실적
- 7. 형질전환동물 관련 교육실시 및 기술지원 실적
- 8. Homepage를 통한 홍보
- 9. 기대성과

C. 영장류 및 중동물자원 분야

- 1. 사업배경
- 2. 사업실적

제 4 장 사업 목표 달성도 및 대외 기여도

제 5 장 연구 개발 결과의 활용 계획

제 6 장 참고문헌

# 제 1 장 서 론

## 1. 사업의 목적

국제등록 실험동물자원 보존기관으로서, 국내·외 생물자원의 개발과 유용생물자원으로서의 품종 유지·보존, 종자 보급 및 응용 체계 구축을 통하여 생명과학 분야의 국가적 중추 기관의 역할을 수행함.

## 2. 사업의 필요성

지난 20세기는 생물자원의 확보와 생명과학의 발전과 더불어 이에 대한 활용체계를 구축하기 위한 100년이였다 하여도 과언이 아닐 것이다. 특히, 선진각국들은 지구상의 각종 생물자원들로부터 생물학적, 의학적으로 이용가치가 높고, 경제적인 부가가치를 도모할 수 있는 동물자원들을 집중적으로 개발·보존하고 활용함으로써 지금의 생명과학분야 발전을 주도하고 있다고 해도 과언이 아닐 것이다. 즉, 19세기말 멘델의 유전법칙발견과 함께 자연계 생물들에 대한 그 가치를 인식하고, 1,2차 세계대전과 각종 조사활동을 통해 다양한 동물종류들을 경쟁적으로 확보하

고 응용할 수 있는 체계를 구축하였다. 그러한 생물종 및 동물종에는 당장은 인류에게 중요하게 여겨지진 않지만 앞으로 중요한 자원으로 평가될 수 있는 많은 생물종들도 포함되어있다.

이러한 동물자원들 중 특히, 인류의 복지와 질병퇴치를 위해 개발되고 보존된 것이 바로 실험동물들이었다. 즉, 오래전 귀족들의 애완동물로서 애용되었던 여러색깔의 쥐들은 20세기 초 유전학자들에 의해 유전적으로 분류되고 체계적으로 육종되었으며, 최근에는 새로운 유전자를 도입·발현시키는 최상의 연구용 동물모델이 된 것이다. 그 대표적인 세계적 연구소로 미국 Jackson 연구소, 일본 국립유전학연구소 등을 들 수 있을 것이다. 「Jackson연구소」의 경우, 1929년 개소한 이래 야생마우스를 비롯한 각종 마우스를 중심으로 약 1,700계통을 보유하고 있으며, NIH의 연구지원과 함께 전세계 각 연구기관에 실험동물 보급과 새로운 질환모델동물 및 유전자도입동물의 개발은 물론 실험동물과 관련된 다양한 연구와 정보를 제공하고 있는 전세계적인 실험동물자원기관이다. 또한, 일본 「국립유전학연구소」는 1900년대 초기부터 ASIA 각지역의 각종 경제동물을 비롯한 여러 생물자원들에 대한 체계적이고 반복적인 조사·수집을 통하여 수십만종의 생물자원들을 체계적으로 유지보존하고 'DDBJ'라는 정보센터를 운영하여 각종 생물정보를 전세계와 공여하고 있다. 이렇게 다양하게 보존된 각종 동물자원들을 바탕으로 「실험동물

중앙연구소」와 함께 생명과학연구에 직접 활용될 수 있는 실험동물의 개발·보존과 세계적인 Monitoring Center를 운용함으로써 실험동물분야의 또 한축을 이루고 있다. 물론 이외에도 유럽은 생물학의 전통적 연구분야들을 바탕으로, 동물애호운동과 함께 보다 균형적인 동물실험환경을 갖춘 수많은 실험동물시설들이 운용되고 있다. 전세계적으로 이러한 실험동물 및 동물실험분야는 ICLAS (INTERNATIONAL COUNCIL FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 국제실험동물회의)라는 유일의 국제기구를 중심으로 조정되고, 각종 교류를 이루고 있다.

이러한 실험동물자원의 중요성을 인식한 우리나라도 1980년대 후반부터 각종 생물자원의 보존 및 연구기반구축을 위한 노력을 해 왔으며, 21세기에 들어서는 현재 생명과학의 생물자원분야 인프라들에 대해 집중적인 지원과 투자가 이루어지고 있으며 연구기반을 구축하고 있다.

1986년 이후 실험동물 계통유지보존사업으로 실험동물분야의 국가적 사업을 수행해 온 본 실험동물자원사업은 생명과학의 중요한 인프라의 한 부분으로서 실험동물의 다양한 실적을 쌓아왔으며, 국제적 실험동물기관으로서 ICLAS를 비롯한 다양한 외국의 실험동물기관들과의 교류를 하고 있다.

이러한 실적을 바탕으로 외국의 국제적 실험동물기관과 같이 생명과학분야의 기반이 될 수 있는 기관으로서 발전하여야 할 것이며, 또한,



소동물 중심의 연구기반구축에서 중동물 및 영장류자원의 기반구축이 신속히 이루어질 수 있도록 지속적인 국가적 지원이 이루어져야 할 것이다.

### 3. 사업의 범위

국제적인 변화와 요구에 호응하여 1997년도부터 유용생물자원사업은 기존의 국제등록기관인 실험동물자원, 종양주자원, 곤충자원 등의 유용생물자원에 형질전환동물자원, 중동물자원 등을 추가로 선정하여 관련된 자원의 유지보존 및 활용체계를 구축하고자 추진하여왔다. 간략히 사업범위를 요약하면,

첫째로, 실험동물자원분야에서는 국제등록 실험동물 계통유지 보존기관(Code명; Kist)으로서, 마우스, 랫드, 햄스터, 토끼를 비롯한 소동물을 비롯하여 실험동물의 최고자원인 영장류자원을 확보, 유지 보급하며, 각종 질환모델동물을 비롯한 새로운 실험동물자원의 개발한다. 이와 함께 국제등록된 실험동물의 고유형질에 대한 체계적 유지 및 수정란 동결보존 등의 방법에 의해 계통유지 보존하고, 이를 전국적으로 보급함으로써 국내 실험동물의 국제 규격화를 도모한다. 또한 국제적인 실험동물

품질검정기관(ICLAS Monitoring Subcenter korea) 인증됨에 따라, 국내·외 실험동물의 유전, 미생물학적 품질검정을 통해 실험동물의 질적향상과 Asia지역에 대한 기술지원에 노력한다. 이러한 종자보존 및 보급, 품질검정 등을 통해 축적된 기술을 바탕으로 관련중소기업에의 기술지원을 통해 양질의 실험동물생산 및 공급을 위한 대량 생산체계를 구축한다. 이러한 기술지원 이외에도 Workshop 등의 교육실시와 시설자문, 동물시설에 대한 현장지도 등으로 명실상부하게 국내 실험동물자원에 대한 국가적 중추기관으로서의 역할을 수행한다.

둘째, 형질전환동물자원분야에서는 최근 급격히 증가하고있는 형질전환동물 및 형질동물제작을 위한 각종 소재와 기술을 확보하고, 각종 형질전환동물의 제작 및 관련자원의 보급을 통해 국내·외 관련분야의 발전을 기여한다.

셋째, 영장류 및 중동물자원분야에서는 축적된 소동물자원의 기술과 지식을 바탕으로 연구용 원숭이류 및 미니돼지 등의 중동물자원에 대한 계통의 유지, 보존 및 보급과 원활한 국내관련자원의 활용을 위한 기초적인 관련기술을 확립한다.

이러한 사업의 범위를 간단히 요약하면,

- 실험동물자원의 조사발굴 및 유지보존 체계구축
- 국제등록 실험동물 품종보존기관으로서 실험동물자원의 보존 및

## 종자 분양

- 국제 실험동물 품질검정기관(ICLAS Monitoring Subcenter Korea)으로서 유전, 미생물학적 모니터링 실시 및 실험동물 표준화
- 각종 질환모델동물의 개발 및 질환모델센터의 확립
- 생물자원의 응용실험 체계 구축
- 영장류자원의 확립 및 응용체제 확립
- 실험동물의 보존 및 활용관련 교육 및 workshop 개최
- 생물자원의 정보화 및 국제 교류 확대



아주 다양한 생물 자원이 생명공학의 발전과 더불어 눈부시게 늘어나고 있다. 이러한 생물자원에 대한 유용 자원화와 그 응용 구축은 생명공학 분야 발전의 기반을 확립한다는 차원에서 세계 각국에서는 이미 수십년 전부터 이에 대한 과감한 투자와 함께 많은 발전을 거듭해 왔다. 이러한 환경속에서 생물자원 전쟁에 대비한 산·학·연의 실험동물자원에 대한 개발, 보존 및 응용 체계 구축은 21세기 생명 공학 기술의 발전을 위한 초석이며, 우선적으로 확립하여야 하는 특성을 지니고 있는 분야인 것이다.

## (2) 인체질환 규명의 소재로서의 실험동물자원의 특성

인체질환과 유사한 특징을 지닌 자연발증 질환모델동물이나 형질전환동물 등은 최근 다양하게 개발되어져 왔다. 현재 약 340여종이상의 실질적으로 활용되고있는 질환모델동물들이 각종 질환의 모델동물로서 알려져 있으며, 질환 유전자를 도입한 형질전환동물들도 개발되어져 인간을 대신하여 다양한 인체 질환의 원인·기작 규명 및 예방 치료의 최적 재료로서 연구되어지고 있다. 또한, 기존의 소동물자원이외에도 선진각국에서 다양하게 이용하고 있는 중동물자원도 각각의 다양한 특징을 가지고 있다. 그러나, 이러한 생물자원들은 유용생물소재로서 확인되고 메카니즘이 규명되기까지 상당한 시간과 공간 및 기술이 요구된다. 동일한

형질의 후손을 얻어 연구에 활용될 수 있으므로서 비로소 새로운 유용생물자원으로서의 가치를 가지게되는 특성을 지니고 있다. 따라서, 본 실험동물자원은 개발과 유지 보존에 상당한 시간 및 공간적 제약은 물론 환경적 제약이 따르는 만큼 계속적이고 체계적인 지원 체계의 구축이 필요하다.

## 2) 실험동물자원의 산업적 활용 측면의 특성

각종 동물실험의 발전과 함께 실험동물자원 활용의 중요성은 날로 커져가고 있다. 특히, 신물질의 창출과 함께 질환모델동물 등의 다양한 실험동물을 이용한 각종 유효성, 안전성 시험 등의 관련 산업 분야 발전과 백신 및 각종 진단 시약 등의 개발을 통한 질병에 대한 인류의 퇴치 노력 증대와 함께 그 산업적 활용가치는 획기적인 발전을 거듭하고 있다. 이외에도 장기 이식 시험 등에의 응용은 단순한 연구 재료로서의 유용생물자원이 아닌 인간의 존재를 높여주는 절대적인 존재 가치라 하겠다. 이러한 산업적 활용 측면을 간단히 요약해 보면,

- 약효시험 등 - 신물질 및 항암제 screening 등
- 안전성시험 - GLP 규정에 의거한 각종 독성 및 안전성시험
- 백신 및 진단시약 등 의약품의 생산
- 장기이식 시험 등에 응용 - 개, 원숭이 등 이용한 장기이식 및

## 공여

이렇게 광범위하게 활용되어지는 실험동물자원의 보존 및 유지와 종자보급은 관련 산업 분야의 발전을 위해 국가적인 사업의 일환으로 지속적인 지원이 이루어져야 할 것임.

## 5. 연혁

- |       |     |                                    |
|-------|-----|------------------------------------|
| 1985년 | 2월  | 유전공학센터 - KAIST부설로 설립               |
| 1986년 | 3월  | 유전공학센터내의 생물검정실로 사업시작               |
| 1987년 | 2월  | KAIST시설내 B·S시설의 준공, 동물반입시작         |
| 1987년 | 7월  | 정부 물질특허제도 도입                       |
| 1990년 | 6월  | 대덕연구단지로 이전, 실험동물시설 서울KIST 잔류       |
| 1992년 | 6월  | 생물학적다양성 협약체결                       |
| 1992년 | 8월  | 국제공인 실험동물품종유지기관으로 인정 (code ; Kist) |
| 1993년 | 7월  | 중소기업지원 관련기술양허 - 대한실험동물센터           |
| 1994년 | 5월  | 유전자원동 완공, 실험동물 이전                  |
| 1994년 | 8월  | 유전자원센터 유용생물자원사업으로 조직변경             |
| 1995년 | 11월 | 실험동물 Workshop '95-1 개최 (제1회)       |

- 1996년 2월 중소기업 기술지원 계약체결 - (주) 대한실험동물센터
- 1997년 1월 형질전환동물자원, 중동물자원분야의 신설
- 1998년 12월 중동물시설 완공
- 1999년 5월 ICLAS 12차 총회에서 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서 인증
- 1999년 10월 국내최초로 영장류 자원에 대한 계통보존 사업시작
- 2000년 6월 ICLAS 이사회(서울) 및 ICLAS/ASIA Monitoring Workshop (대전) 개최
- 2000년 7월 국내최초의 실내번식 무병원송이류 번식성공
- 2000년 11월 제 1회 영장류 국제심포지움 개최
- 2001년 4월 POGO mouse (운동장애 질환모델동물) 발표
- 2001년 2월 4월 11월 제 17, 18, 19회 실험동물 Workshop 개최
- 2001년 9월 「국가영장류센터」 건설예산확정
- 2001년 11월 제 2회 영장류 국제심포지움 개최



## 제 2 장 국내·외 기술개발 현황

### 1. 선진국의 현황

#### 1) 선진국의 동향

세계적인 생명공학(BT)분야의 발전과 더불어 약 100여년의 역사를 가진 실험동물분야 및 동물실험분야도 급속한 발전을 거듭하고 있다. 특히 각종 질환모델동물을 개발하여 직접적으로 신물질이나 신약개발에 활용하는 체계가 구축된지 오래며 최근에는 분자생물학의 발전과 게놈연구의 진전으로 유전자조작을 통한 질환관련유전자의 도입 또는 조작 동물도 급격히 늘어나고 있는 상황이다.

- 미국 Jackson Lab.에서는 mouse 약 1,700여 계통이 유지보존되어 전세계 관련 연구기관에 공급되어 의학, 약학, 수의학, 생물학 등의 각종 연구에 널리 이용되어지고 있음.

- 일본은 “암연구에용이られる실험동물(실험동물특별위원회)”보고서를 통해 약 200여 계통의 실험동물 계통보존 및 이용을 보고하고, 암연구에 있어서의 실험동물의 다양화를 추진하고 있으며, ENU 동물 등의 다양한 질환모델동물을 개발하고, biological resources 측면에서의 보존

활용 체계를 구축하고 있다.

- 원숭이분야의 경우, 전세계적으로 영장류 이용국(미국, 일본, 유럽 등의 선진국) 및 생산국(동남아시아, 아프리카 등)을 중심으로 연구 및 보유기관은 33개국에 183개기관에 달함. 이용국의 대부분은 생명과학이 극도로 발전한 국가들이다. 미국은 8개 영장류센터와 100개 이상의 영장류 연구기관이 있으며, AIDS, 노화, 암 등의 광범위한 분야에 영장류를 이용하고 있으며, 일본은 2개 영장류센터에서 연간 5,000여 마리의 원숭이를 각종 동물실험에 이용하고 있음. 이중, SPF(無病) 원숭이를 인공적으로 실내에서 대량번식하는 「국립영장류연구소 Tsukuba Primate Center」는 자체에서 태어난 SPF(無病) 육성원숭이를 번식모체로하는 자급자족형 번식 system의 기초를 바탕으로, 감염증, 성인병, 유전병 등의 모델개발과 함께 최근에는 노화, 뇌기능, 행동, 유전자치료연구 등의 다양한 연구를 위한 최신의 공동연구시설 및 특수감염동물시설 등을 갖춘 일본에서는 유일한 의학실험용 영장류의 센터로서 역할을 하고 있으며, 세계적 원숭이 생산지역인 아시아 원숭이생산국에 대한 각종 기술지원을 행하고 있으며, 영장류 통신network ("Primate Talk", primate-talk@primate.wisc.edu)을 통한 국제적 영장류분야의 교류에도 적극적으로 노력하고 있다.

## 2) 실험동물 품종보존 기관

대표적인 실험동물 품종 유지 보존 기관들은 다음과 같다.

- 미국 : National Institute of Health, Jackson연구소 등
- 일본 : 국립유전학연구소, 실험동물중앙연구소, 쓰쿠바영장류연구

소등

- 프랑스 : CNRS (국립중앙과학연구원), IFFA-CREDO 등

## 3) 국제 유전·미생물모니터링 검정 기관

ICLAS(국제실험동물협의회)는 실험동물의 유전학적, 미생물학적 모니터링에 관한 표준검정법을 제시하고, ICLAS Monitoring Center를 일본 실험동물중앙연구소에 두어 전세계적인 품질의 표준화를 위해 노력하고 있다. 또한, 미국 NIH를 중심으로 하여 라틴아메리카, 중남미지역을, 일본실험동물중앙연구소가 아시아지역을, 프랑스 등의 유럽기관들이 아프리카지역의 실험동물분야의 발전과 level-up을 위한 program을 오래 전부터 진행하고 있다. 그 일환으로 각지역에 Subcenter를 두어 지역별 발전을 도모하고 있고, 동북아시아 지역에서는 1999년 5월, 한국생명공학연구원 본 사업실 실험동물이 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로 태국과 함께 인증을 받았다. 이로서 ICLAS는 일본실험동물중앙연구소의 ICLAS Monitoring Center와 브라질, 한국, 태국 등 3나라의 ICLAS

Monitoring Subcenter를 돔으로서 전세계적인 실험동물의 표준화를 위한 구체적인 진전을 이루게 되었다. 2000년 6월 Governing Board Meeting과 함께 ASIA Workshop을 서울과 대전에서 개최하여 실험동물 분야에서 한국의 위상을 올리는 계기가 되기도 하였다. 2001년 6월에는 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서 5년 연장 인증되었다.

## 2. 국내 기술 현황 및 선진국과의 비교

전세계 생명과학분야의 눈부신 발전과 더불어 국내 의학, 제약 및 biomecal 분야의 발전은 바이오벤처의 등장과 더불어 급격히 발전하고 있는 상황이다. 특히 신물질 및 신약개발을 위한 많은 노력들이 다양하게 이루어지고 있다.

본 연구소의 실험동물자원분야는 1992년 8월 국내최초로 실험동물계통유지 보존기관으로 국제적인 공인을 획득하였다(Code명 ; Kist). 1994년 완벽한 실험동물관련시설로 이전과 1999년 모니터링 국제인증 획득으로 실험동물을 사용한 실험결과의 국제적 신뢰도가 높아지게 되었다. 1996년부터 국내에서도 규격화된 양질의 실험동물을 대량으로 생산 공급할 수 있는 민간생산공급체계가 구축됨으로서, 명실상부한 실질적인

동물실험 분야의 발전을 이룩할 수 있는 체계가 완벽히 구축되었다. 그러나, 아직도 국내의 실험동물에 관련된 다수의 연구소 및 대학 또는 부속병원 등의 실험동물 관련시설에서 유용 생물 자원으로서 개발과 이용 응용에 힘쓰고 있으나, 실험동물 시설 및 기술 개발에 대한 보다 많은 투자와 이해가 아쉬운 상황이다.

이미 장구한 세월의 실험동물 역사를 지닌 구미 각국과 일본 등에서는 생명과학 관련 분야의 필수 불가결의 기본적인 분야로서 정착되어, 단순한 계통의 개발 및 유지만의 개념이 아닌 유전자 도입 등에 의한 새로운 동물의 개발과 특이한 질환을 가진 동물에 대한 유전적 배경의 분자생물학적인 이해 등에 의한 질환의 정복을 추구하고 있다. 이러한 국내·외 상황을 종합해 볼 때, 생명과학 분야의 기본적인 분야인 유용생물 자원 분야에 대한 관련 분야 종사자 및 이용자들의 보다 많은 관심과 범국가적인 지원이 절실히 요망됨.

### 3. 사업의 기대효과

표준화된 실험동물자원의 계통유지보존과 응용체계확립을 통해 다음과 같이 국내 및 국제적인 생명과학 관련분야의 발전에 밑바탕이 기대됨

다.

- 각종 실험동물의 무분별한 수입에 의한 외화낭비 절감
- 생물학적 다양성에 따른 동물자원의 현상외 보존에 기여
- 동물실험결과(성적)의 국제적 신뢰도 고양
- 영장류자원의 확보와 연구기반확립으로 관련연구분야의 발전기

대

- 유용생물자원 관련기술의 발전에 의한 교육확대 및 기술의 파급
- 새로운 실험동물 및 동물실험관련 신산업군을 형성할 것임.

#### 4. 중장기 발전계획

##### 1) 연구내용 및 목표

##### (1) 연구 개발의 최종 목표

- 「BIOTECH 2001」을 바탕으로 생명공학 분야 발전을 위한 유용생물자원의 보존 및 관련 연구의 산·학·연 국가 공동 연구 기관 역할 수행

단계	연구개발의 목표
제 1단계 (2000 ~ 2002)	<u>선진국 수준의 실험동물의 보존 및 연구기관으로 발전</u> - 국제적 소·중동물자원 보존 및 기초연구 - 「국가영장류센터」로서의 자원 확보 보존 기관 - 국가 중추 기관으로서 National service 체계 구축 및 확대 - 기타 각종 유용생물자원기관으로서 자원의 지속적 확보 보존
제 2단계 (2003 ~ 2005)	<u>세계적인 국가공동연구기관으로서의 자원보존 및 연구기관으로 발전</u> - 산·학·연 국가 공동연구기관으로서의 자원활용 및 관련연구의 중추적 역할 담당 - 국제적 유용생물자원보존 bank 역할 수행

## (2) 추진 과제별 목표 및 내용

핵심분야	주요 내용
실험동물자원 분야	<ul style="list-style-type: none"> <li>•국제적 실험동물자원(소,중동물) 보존·연구기관으로 발전</li> <li>•국제적 실험동물자원 품질검정기관</li> <li>•질한모델동물자원센터의 확립 및 연구확대</li> <li>•대량생산관련 기술지원에 의한 국내 실험동물의 표준화</li> <li>•각종 형질전환동물자원의 확보·보존 및 보급</li> <li>•형질전환동물관련 국가적 공공기반기술지원</li> <li>•형질전환동물자원의 국가적인 특허 업무 및 연구 지원</li> <li>•영장류자원을 비롯한 중동물자원의 확보 및 보존</li> <li>•중동물응용에 관한 기초연구 및 감염실험연구</li> </ul>

(3) 단계별 목표 및 내용

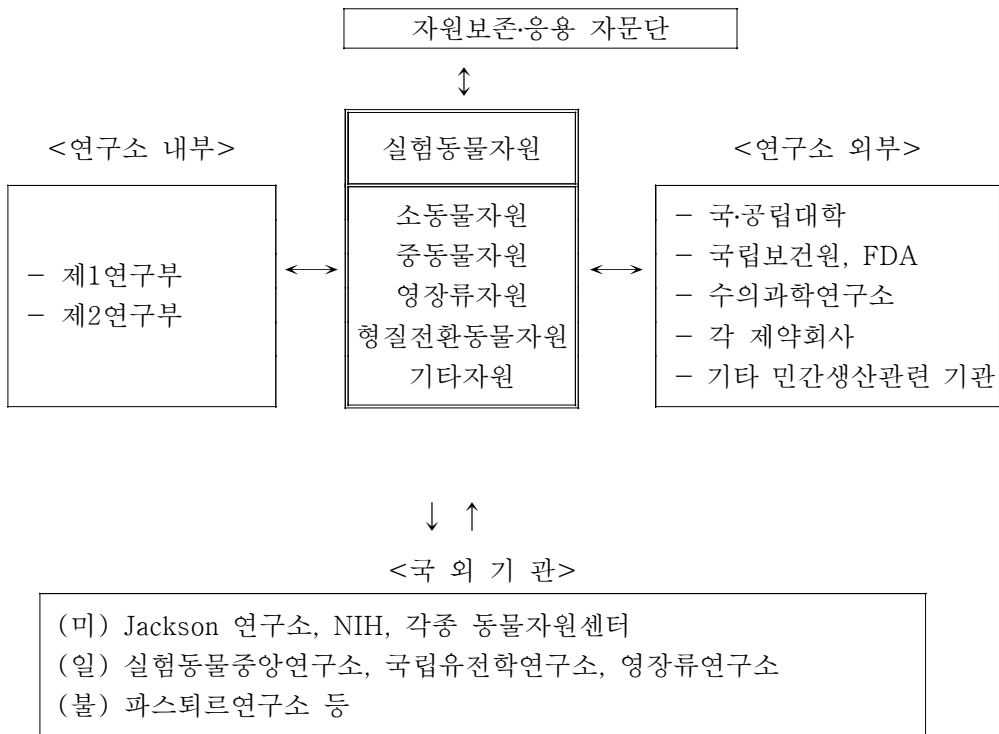
	1단계 (2000-2002)	2단계 (2003-2005)
•국제적 실험동물자원(소,중동물) 보존·연구 기관	- 소·중동물자원의 지속적 확보 - 자원분양 및 국제교류확대 - 자원보존 및 응용 기초연구	- 국제 동물자원기관으로 정착 - 동물자원정보 확립 - 산학연 국가공동연구기관 정착
•국제적 실험동물자원 품질 검정 기관	- ICLAS Monitoring Subcenter Korea 기능 및 국제교류 - 실험동물 표준화 확립	- 국제적 실험동물 표준화 완성 - 국제 monitoring기관 발전
•질환모델동물자원 센터의 확립 및 연구 확대	- 질환모델동물센터 기반구축 - 질환모델동물자원시설 확보	- 질환모델동물센터 확립 - 질환모델동물 관련연구 확대
•형질 전환 동물 자원 보존·연구지원	- 형질전환동물관련 유용자원의 지속적 확보 - 자원분양 및 국제교류확대	- 국제적 형질전환동물자원기관으로 정착
•특허관련 형질전환동물의 국가적인 관리지원	- 국가적인 형질전환동물자원 보존기관으로서 확립	- 형질전환동물관련 산학연 국가공동연구기관
•형질 전환 동물 자원의 연구지원	- 형질전환동물의 메카니즘 연구	
•영장류자원을 비롯한 중동물의 확보 및 보존	- 영장류 연구기반구축	- 국가영장류센터 완성 - 각종 영장류자원 확보
•중동물응용에 관한 기초연구지원	- 중동물자원 시설 및 자원확보	- 영장류 등의 중동물 응용연구
•대량생산관련 기술 지원에 의한 국내 실험동물의 표준화	- 소동물 대량생산기술지원에 의한 국내 실험동물 표준화	- 중동물 대량생산기술 및 관련 기술지원



## 2) 추진체계

- 각종 유용생물자원의 국내 발굴 확대 및 국제적 자원 교류 확대
- BIOTECH 2000과 연계한 National Service System의 구축
- 분야별 자원보존 자문 위원단의 구성 및 활성화
- 관련 자원 활용에 의한 대량 생산 확대
- 관련 기술의 중소기업 기술 지원
- 국제적 교류확대, 특히 아시아지역에 대한 자원교류의 거점 역할 수행

### ○ 연구소 내·외부기관과의 추진체계



### 3) 기대 효과

#### 가. 기술적 효과

- 국제공인 실험동물 계통 유지·보존기관으로서 국내 생명공학연구의 국제적 신뢰도 고양과 선진화 달성
- 국제적인 실험동물 품질검정기관으로서 국내 실험동물의 질적 향상 및 국제적 표준화 이룩
- 국가 공동연구기관으로서 생명공학 관련기술의 공동개발과 공동이용 체계 구축에 의한 기술 선진화 달성

#### 나. 경제·산업적 효과

- 국제적 실험동물자원 보존기관으로 유용생물자원의 보존 및 활용을 통한 국제적 자원 전쟁에서의 우위 확보
- 국내 자원 관련 산업의 육성에 의한 대량 생산 체계 확립으로 수입 대체효과 발생과 국내산업의 발전이룩
- 향후 산·학·연 국가 공동 연구 기관으로서 관련 산업계 발전의 견인차 역할 담당

## 제 3 장 사업 수행 내용 및 결과

### A. 소동물자원 분야

20세기의 생명과학의 눈부신 발전과 함께 국내외의 실험동물 특히 마우스를 비롯한 소형동물연구분야는 급속히 변화하고 있다. 특히, 우수한 다양한 질환모델동물의 개발과 이용은 게놈연구를 비롯한 질병유발유전자의 해석과 함께 새로운 질병치료 및 신약개발을 위한 직접적인 도구로서 큰 의미가 부여되고 있다. 다양하게 개발되어있는 자연발증모델동물을 시작으로 각종 질병관련 또는 관련유전자 조작동물의 중요도는 높아져가고 있고 국제 및 국내의 다양한 연구교류 활성화에 따른 종자동물의 교류와 오염의 가능성도 따라서 높아져 가고 있다. 즉, 각종 고품질의 질환모델동물 종자동물의 유지보급과 고유형질의 품질검정은 더욱더 중요한 부분이 되고 있다.

본 사업에서는 예년에 이어 약 700여평 규모의 실험동물시설을 SPF 동물사육을 위한 최적의 조건을 만족하는 시설로서 운영하였으며, 또한 이러한 완벽한 동물사육환경에서 시대요구에 걸맞는 국내 biotech 및 biomedical 관련분야에 기초가 되는 다양한 실험동물의 유지 보존

및 보급을 해 왔다. 또한 ICLAS Monitoring Subcenter Korea의 5년 추가인증과 함께 국내 실험동물의 지속적인 표준화와 아시아지역의 여러 나라의 실험동물 모니터링 분야의 발전을 위한 상호교류, 지원 및 연구 등을 위한 국제적인 분야에서도 주도적인 역할을 수행하고 있다.

그 동안의 다양한 경험과 기술을 바탕으로 국내의 실험동물관련 종사자 및 연구자들을 대상으로 1995년부터 계속하고 있는 2001년도 「실험동물 Workshop」에서는 실험동물의 사육 및 취급에서부터 특수동물실험까지 다양한 기술을 보급하였다.

또한 1996년 「중소기업기술지원 계약체결」을 바탕으로 양질의 SPF 동물 모체의 지속적인 공급과 관련기술의 제공은 실험동물분야의 국내 자급자족 달성과 대량생산 공급을 앞당겨 국제적 표준화에 크게 기여하는 부분이다.

2001년에는 다양한 질환모델동물의 종자보존 및 실질적인 활용을 위해 당뇨, 암질환, 동맥경화 등의 질환모델동물들을 중점적으로 육성하고 개발하여 이들의 국내활용을 직접적으로 증대시키는데 큰 목적을 두고 사업을 수행하였다.

구체적인 사업 내용은 다음과 같다.

## 1. 실험동물 계통 유지·보존 실적

실험동물 계통 유지·보존사업은 유용생물자원사업의 가장 중심적인 사업으로서, 1987년 사업시작 이래 약 15년 동안 다양한 실험동물을 국내·외로부터 도입하여 종자용동물로서 보존·유지하여 왔으며, 2001년도에는 당뇨 등의 질환모델동물에 대해 집중적인 확보 및 공급체계를 확보하였다. 현재 mouse 144계통, rat 8계통 등 총 152 계통의 소동물을 유지보존하고 있으며, 이러한 계통들을 유전·육종학적으로 일정한 계통 유지방법에 의해 체계적으로 계통유지함으로서, 국내최초의 국제등록 실험동물 계통유지·보존기관 (등록기관 code명 : Kist)으로서의 역할을 충실히 수행하고 있다. 또한 현재의 isolator 및 barrier system 내에서 완벽한 실험동물 계통유지·보존을 성공적 수행함으로서 국내 어느 시설보다도 선도적이며 완벽한 실험동물 중추기관으로 발전하여 왔다. 1987년 이래 현재까지 확보된 실험동물의 유래 및 세대수는 표 1~17와 같다.

또한, 지난 15년간 계통보존 되어온 실험동물 계통으로서 유지·보존 현황은 표 18과 같다.

- 2001년 12월 말 현재 계통 보존하고 있는 동물은 약 25,650마리
- 그 중 약 87.9%인 22,550마리가 마우스임.
- 마우스의 경우, 대다수 biomedical 분야에 많이 활용되는 모델동물 위주로 확보 유지되고 있으며, 2001년에는 당뇨모델동물을 비롯한 새로운 transgenic 및 knock-out 마우스의 수가 늘어났음.

표 18. 실험동물의 계통 유지·보존 현황 (2001. 12. 31 현재)

품 종	구 분	계 통 수	수 량	비 고
Mouse	Closed Colony	1	1,100	
	Inbred(common)	30	5,900	
	Congenic	16	1,600	
	Recombinant	7	250	
	Mutant	15	2,500	
	Transgenic	35	4,200	
	Knock-out	37	6,100	
	F1 hybrid	3	900	
	소 계	144	22,550	
Rat	Closed Colony	1	300	
	Inbred	7	2,800	
	소 계	8	3,100	
합 계		152	25,650	

## 2. 실험동물자원의 계통 분양 실적

### 가. 총 분양수 측면

◦ 사업시작이래 (1987년 ~ 2001년) 산·학·연에 분양된 실험동물은 총 170,626마리임 (표 19).

◦ 2001년도에 분양된 실험동물은 마우스 18,053마리, 랫드 195마리 등 총 18,248마리가 공급되었음 (그림 1).

◦ 산·학·연별로는 연구계(70.0%), 학계(26.0%), 산업계(4.0%), 순서로 많으며, 2000년에 비해 연구계의 비율은 증가하였고, 산업계의 비율은 감소하였음. (그림 2, 3).

◦ 실험동물을 분양받은 기관은 전국 45개 기관으로 학계 27기관, 산업계 5기관, 연구계 13기관임 (그림 4, 5).

표 19. 년도별 산·학·연에 분양된 실험동물수

(단위: 마리)

년도	학계	연구계	산업계	합 계
1987	1,193 (5)*	3,821 (2)	0 (0)	5,014 (7)
1988	2,365 (19)	5,328 (5)	521 (4)	8,214 (28)
1989	3,640 (21)	6,128 (7)	580 (9)	10,348 (37)
1990	3,551 (20)	4,457 (9)	1,652 (8)	9,660 (37)
1991	1,972 (24)	5,271 (7)	1,846 (18)	9,089 (49)
1992	3,241 (24)	3,062 (4)	2,448 (21)	8,751 (49)
1993	1,202 (26)	1,489 (6)	1,032 (16)	3,723 (48)
1994	495 (21)	1,542 (6)	485 (9)	2,522 (36)
1995	1,742 (25)	3,245 (5)	2,162 (5)	7,149 (35)
1996	1,514 (24)	11,348 (6)	1,806 (14)	14,668 (44)
1997	1,061 (54)	6,770 (9)	6,874 (4)	14,705 (67)
1998	2,267 (33)	8,320 (5)	9,018 (5)	19,605 (43)
1999	4,115 (32)	9,052 (8)	6,149 ((9)	19,316 (49)
2000	5,657 (28)	12,538 (11)	1,419 (9)	19,614 (48)
2001	4,713 (27)	12,841**(13)	694 (5)	18,248 (45)
계	38,728	95,212	36,686	170,626

\* : 분양기관수

\*\* : 내부에 분양된 6,639마리를 포함한 숫자임.



## 나. 종자분양 동물의 종류별 분석 (표 20)

- 종자분양된 마우스의 경우, inbred 마우스가 17계통, 12,799마리로 가장 많았으며, outbred 마우스 (1계통, 1,804마리), hybrid 마우스 (3계통, 1,647마리), mutant 마우스 (11계통, 1,382마리)의 순서로 분양되었으며, 형질전환동물이 6계통에 421마리가 공급되었음.
- Inbred, mutant 마우스이외에도 형질전환동물의 공급이 늘어나는 추세임.
- 종자로서 분양된 동물의 종류가 50계통으로 분양된 동물의 다양성만큼 국내 생명과학의 연구가 세분화되어가고 있다고 사료됨 (그림 6).

### 3. 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」 추가인증 및 품질검정 실시

1999년 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」 로서의 국제인증과 함께, 2000년 6월 「ICLAS/ASIAN Monitoring Workshop, 2000」 을 실시한 이래로 국제적인 실험동물 품질검정기관으로서 국내외 실험동물에 대한 정기적 유전 및 미생물 monitoring을 통한 철저한 품질관리를 통해 국내 실험동물의 표준화에 노력하고 있으며, 2001년 6월 ICLAS 이사회 (Poland, 제 11차)에서 2005년까지 5년간 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」 로서 추가인증을 받았다. 품질검정의 결과를 국제적으로 표준화하기 위해 ICLAS Monitoring Center로부터 모니터링 kit를 유·무상으로 공급받아 모니터링을 지속적으로 실시하고 있다.

2001년에도 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」 로서의 국내 각 기관으로부터 의뢰된 실험동물 약 3,226마리에 대해 유전학적, 미생물학적 품질검정을 실시하고, 각종 오염에 대한 검사와 이에 대한 대책을 지원함으로써, 실질적인 국내 실험동물 품질향상에 크게 기여하고 있다고 자부할 수 있다.

## 가. Genetic monitoring 실적

보유 실험동물의 유전적 배경검사 및 유전적 오염상태의 검사를 위해서는 본래의 그 실험동물이 가진 형질에 대한 genetic profile을 작성한 후, 각종 방법에 의한 정기적인 유전적 검사를 통해 유전검정을 시행한다. 이러한 genetic monitoring 방법을 이용하여 근교계 (inbred) 마우스 및 랫드의 경우 4년마다, 폐쇄군 (closed colony)은 8년마다 정기적인 genetic monitoring을 통해 유전적 오염이나 돌연변이 발생에 대한 검색을 하며, 매년 근교계는 critical subset 검사를, 폐쇄군은 genetic frequency 검사를 실시하고 있다. 대표적인 genetic monitoring 방법은 다음과 같다.

### 1) Morphological genetic monitoring

- o 대표적인 5가지 모색 지배 유전자의 발현 검사 (Table 21)
- o 기존 계통과의 test mating 방법에 의한 검색

Table 21. Coat color markers used for genetic monitoring

Locu s	Alleles	Symbol and Name	Chr. No.	Animals
C	<i>C</i>	colored	7	mouse, rat, hamster, guinea pig, rabbit, cat
	<i>c</i>	albino		mouse, rat, rabbit
	<i>c<sup>ch</sup></i>	chinchilla		mouse, cat
	<i>c<sup>e</sup></i>	extreme dilution		mouse
	<i>c<sup>r</sup></i>	ruby-eyed dilution		rat, guinea pig
	<i>c<sup>h</sup></i>	himalayan		mouse, rabbit
	<i>c<sup>p</sup></i>	platinum		mouse
A	<i>A</i>	agouti	2	mouse, guinea pig, cat, pig
	<i>A<sup>y</sup></i>	yellow (lethal)		mouse
	<i>A<sup>vy</sup></i>	viable yellow		mouse, dog( <i>a<sup>y</sup></i> )
	<i>A<sup>w</sup></i>	white-bellied agouti		mouse, rat, rabbit, dog( <i>a<sup>w</sup></i> )
	<i>a</i>	non-agouti		mouse, rat, rabbit, cat, pig
	<i>a<sup>t</sup></i>	black and tan		mouse, rabbit, dog
	<i>a<sup>m</sup></i>	mottled agouti		mouse
	<i>a<sup>e</sup></i>	extreme agouti		mouse
B	<i>B</i>	black	4	mouse, rat, hamster, rabbit, cat, dog
	<i>B<sup>t</sup></i>	light		mouse
	<i>b<sup>c</sup></i>	cordvan		mouse
	<i>b</i>	brown		mouse, rat, hamster, rabbit, cat, dog
D	<i>d</i>	dilution	9	mouse, rat, cat, dog
P	<i>p</i>	pink-eyed	7	mouse, rabbit

2) Biochemical genetic monitoring

- 전기영동방법으로 생화학적 표지자의 유전자좌 검색에 의해 실시
- 마우스 15가지 (표 22), 랫드 17가지 (표 23)의 유전자좌 검색
- 혈청, 적혈구세포 및 간, 신장, 소장, 정소, 비장 등의 장기세포  
균질액 사용

Table 22. Biochemical genetic markers used for genetic monitoring  
of inbred mice

Locus Symbol	Gene Name	Chromosome No.
<i>Idh-1</i>	Isocitrate dehydrogenase-1	1
<i>Pep-3</i>	Peptidase-3	1
<i>Akp-1</i>	Alkaline phosphatase-1	1
<i>Car-2</i>	Carbonic anhydrase-2	3
<i>Mup-1</i>	Major urinary protein	4
<i>Gpd-1</i>	G l u c o s e - 6 - p h o s p h a t e dehydrogenase-1	4
<i>Pgm-1</i>	Phosphoglucomutase-1	5
<i>Ldr-1</i>	Lactate dehydrogenase regulator	6
<i>Gpi-1</i>	Glucose phosphate isomerase-1	7
<i>Hbb</i>	Hemoglobin beta-chain	7
<i>Es-1</i>	Esterase-1	8
<i>Es-2</i>	Esterase-2	8
<i>Mod-1</i>	Malic enzyme supernatant	9
<i>Trf</i>	Transferrin	9
<i>Es-3</i>	Esterase-3	11

Table 23. Biochemical markers used for biochemical monitoring of  
inbred rats

Locus Symbol	Gene Name	Chromosome No.
<i>Hbb</i>	Hemoglobin beta chain	1
<i>Amy-1</i>	Amylase-1	2
<i>Svp-1</i>	Seminal vesicle protein-1	3
<i>Mup-1</i>	Major urinary protein-1	5
<i>Es-6</i>	Esterase-6	8
<i>Gc</i>	Group-specific components	14
<i>Es-1</i>	Esterase-1	19
<i>Es-2</i>	Esterase-2	19
<i>Es-3</i>	Esterase-3	19
<i>Es-4</i>	Esterase-4	19
<i>Es-7</i>	Esterase-7	19
<i>Es-8</i>	Esterase-8	19
<i>Es-9</i>	Esterase-9	19
<i>Es-10</i>	Esterase-10	19
<i>Es-14</i>	Sex-influenced Esterase-14	19
<i>Akp-1</i>	Alkaline phosphatase-1	(XI)*
<i>Alp-1</i>	Serum alkaline phosphatase-1	(-)*

\*: Linkage group in parenthesis

### 3) Immunogenetical monitoring

- 실험동물 마우스 및 랫트의 면역세포나 적혈구표면에 존재하는 주요 조직접합성항원 (Histocompatibility antigen) 즉, *H-2* 또는 *Rt* type에 대하여 항혈청을 제조하거나 항체를 구입하여 세포 독성장애시험 및 혈구응집반응으로, 용혈성 보체의 구분에 대해서는 면역확산시험법을 이용하여 각 계통에 대한 type 들을 구분하고 있음 (표 24, 25).

Table 24. Mouse immunogenetical markers used for genetic monitoring

Locus Symbol	Gene Name	Chromosome No.
<i>Hc</i>	Hemolytic complement	2
<i>Thy-1</i>	Thymus antigen-1	9
<i>H-2D</i>	Histocompatibility-2K	17
<i>H-2K</i>	Histocompatibility-2D	17

Table 25. Rat immunogenetical markers used for genetic monitoring

Locus Symbol	Gene Name	Chromosome No.
<i>Rt-1</i>	Histocompatibility antigen	19
<i>Rt-2</i>	Red cell antigen	20

4) RFLP에 의한 genetic monitoring

- o 랫드의 간장 또는 신장으로부터 mtDNA 추출
- o mtDNA의 polymorphism에 의한 monitoring 기술로서 현재 rat에 대한 RFLP에 의한 유전자 분석이 연구 진행되고 있음
- o 4염기 또는 6염기 인식 제한효소 6가지를 추출된 mtDNA에 처리하여 그 절편들의 전기영동상으로 랫드의 계통 확인에 사용함
- o 현재 GERI-1, GERI-2, GERI-3 및 GERI-4 등 4가지 영동상을 적용하고 있음

5) Southern blot을 이용한 genetic monitoring

- o Transgenic mouse의 꼬리로부터 DNA를 추출
- o Eco RI, Hind III, Bam HI 등의 제한효소 처리 후 southern blot을 실시하여 probe를 이용하여 특정 gene의 transmission 여부를 검사함.



6) 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서의 유전 monitoring 실적

- 국내 여러기관에서 보유 중인 다양한 실험동물의 genetic monitoring을 통한 실험동물의 표준화 실시 (표 26, 27)

Table 26. Results of genetic monitoring in ICLAS Monitoring Subcenter.

(2001.1.1 ~ 2001.12.31)

Species	Strains	No. of strains	No. of animals	Institutions
Mouse	Inbred	5 (BALB/c외 4계통)	10	KRIBB
		5 (C57BL/6J외 4계통)	10	KRIBB
		4 (C57BL/6N외 3계통)	24	(주) ○○
	Outbred	1 (ICR 1계통)	50	(주) ○○
	Transgenic	12 (KC외 11계통)	1,215	KRIBB
	sub-total	5건, 27계통	1,309	
Rat	Inbred	6 (ACI외 5계통)	24	KRIBB
		1 (Cataract rat)	6	○○ 연구원
	sub-total	2건, 7계통	30	
Total		7건, 34계통	1,339	

Table 27. Genetic monitoring in ICLAS Monitoring Subcenter Korea from 1994 to 2001.

Year	Species	No. of strains	No. of animals	No. of institutions
1994	Mice	21	44	1
	Rats			
	sub-total	21	44	1
1995	Mice	24	193	4
	Rats	8	19	2
	sub-total	32	212	6
1996	Mice	26	328	3
	Rats	5	10	1
	sub-total	31	338	4
1997	Mice	15	196	2
	Rats	3	18	1
	sub-total	18	214	3
1998	Mice	19	765	2
	Rats			
	sub-total	19	765	2
1999	Mice	30	749	4
	Rats	1	2	1
	sub-total	31	751	5
2000	Mice	19	1,046	3
	Rats	7	14	2
	sub-total	26	1,060	5
2001	Mice	27	1,309	2
	Rats	7	30	2
	sub-total	34	1,609	4
Total		212	4,993	30

## 나. 실험동물 미생물 모니터링 실적

실험동물의 유지 및 각종 동물실험을 위해서는 정기적인 미생물 모니터링을 통하여 전염병의 발생을 조기에 판정하는 것이 대단히 중요하다. 미생물학적으로 CV(Conventional) animal, SPF(specific pathogen free) animal, Gnotobiotic animal, GF(Germ free) animal 등으로 크게 분류된다.

본 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」에서는 표 28~30과 같은 미생물을 대상으로 미생물 검정을 실시하여 별도의 이상이 발견되지 않을 때 SPF 동물로서 판정하고 있다.

### 1) 연구원 자체 실험동물에 대한 미생물 모니터링

2001년에도 정기 및 비정기적인 검사를 다음과 같이 실시하였다.

#### ① 낙하균 검사

- 계통유지·보존구역 (15 rooms)과 동물실험 구역 (4 rooms)
- 매월 첫째주 화요일 실시

#### ② 정기적인 미생물 모니터링

- 계통유지·보존구역 (15 rooms)과 동물 실험 구역 (4 rooms)
- 3월, 6월, 9월, 12월 둘째주 화요일 (분기별 1회)

③ 비정기적인 미생물 모니터링

- 계통유지·보존구역과 기타 연구원내 동물실험구역
- 갑작스런 사육환경변화(온도 및 습도, 깔짚), 또는 이상동물 발견시

④ 공조기 filter 등의 시설 모니터링

⑤ 연구용 영장류의 인수공통전염병을 비롯한 미생물 모니터링

- Cynomolgus monkey, Marmoset 2종의 영장류
- 정기적 분변검사 및 기타 항목에 대한 검사

Table 28. Serological test for mice, rats and gerbils in ICLAS

## Monitoring Subcenter Korea

Category	Microbes	Mice	Rats	Gerbils
Serological test A	Sendai virus (HVJ)	0	0	0
	Mouse hepatitis virus (MHV)	0		
	Sialodacryoadenitis (SDA) virus		0	0
	Hanta virus (Hemorrhagic fever with renal syndrome)		0	
	Ectromelia virus (Mouse pox)	0		
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0	0	0
	Tyzzler's organism	0	0	0
	<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	0
	<i>Corynebacterium kutscheri</i>	0	0	0
Serological test B	Mouse adenovirus (MAV)	0	0	0
	Hanta virus (Hemorrhagic fever with renal syndrome)	0		0
	Pneumonia virus of mice (PVM)	0	0	0
	Mouse encephalomyelitis virus (GD VII)	0	0	0
	Kilam rat virus		0	0
	H-1 virus		0	0
	Minute virus of mice (MVM)	0	0	0
	Lymphocytic choriomeningitis (LCM) virus	0		
Cilia-associated respiratory (CAR) bacillus	0	0	0	

Table 29. Culture test & parasitological test for mice, rats and gerbils in ICLAS Monitoring Subcenter Korea

Category	Microbes	Mice	Rats	Gerbils
Culture test A	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	0	0	0
	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	0	0	0
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>		0	0
	<i>Corynebacterium kutscheri</i>		0	0
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		0	0
	<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	0
	<i>E. coli</i> O115 a, c : K (B)	0		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0
Culture test B	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
	Dermatophytes	0	0	0
Parasitological test	<i>Giardia muris</i>	0	0	0
	<i>Spiroucleus muris</i>	0	0	0
	<i>Syphacia</i> spp.	0	0	0
	Ectoparasites	0	0	0

Table 30. Test items for hamsters, guinea pigs and rabbits in

## ICLAS Monitoring Subcenter Korea

Category	Microbes	Hamsters	Guinea pigs	Rabbits
Serological test A	Sendai virus (HVJ)	0	0	0
	Rabbit pox			0
	Tyzzer's organism	0	0	0
	<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	0
Serological test B	Pneumonia virus of mice (PVM)	0		
	H-1 virus	0	0	
	Lymphocytic choriomeningitis (LCM) virus	0		
Culture test A	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	0	0	
	<i>Pasteurella multocida</i>	0	0	0
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0	0	0
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	
	<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	0
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	0	0	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	
Culture test B	Dermatophytes	0	0	
Parasitological test	<i>Giardia muris</i>	0		
	<i>Spirochete muris</i>	0		
	<i>Eimeria</i> spp.	0	0	0
	Ectoparasites	0	0	0

## 2) 국내 및 국외 도입동물에 대한 검역

새로운 계통의 도입시 검역실에서 2주간 이상 보관하면서 미생물 모니터링 실시하여 미생물 이상 유무를 판정하였다. 특수목적 (계통보존 등)을 위해 들어오는 계통의 경우, 자궁적출을 실시한 후, 8주령에서 모니터링을 실시하여 SPF로 인정되는 계통만을 계통 보존구역으로 이동시켜 사육함.

## 3) 「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서의 미생물 monitoring 실적

「ICLAS Monitoring Subcenter Korea」로서 국내 실험동물의 질적향상을 위해 산학연으로부터 의뢰된 실험동물에 대한 미생물 monitoring을 실시하였다. 총 16개 기관, 1,887마리의 실험동물에 대해 미생물 모니터링을 실시하였음. 기존의 소동물 위주의 미생물 검정에 1999년부터 추가된 토끼와 영장류에 대한 모니터링을 바탕으로 2001년도에도 이러한 모든 종류의 실험동물에 대한 미생물 모니터링이 보다 더 확고하게 이루어지고 있음 (표 31, 32).



Table 32. Microbiological monitoring in ICLAS Monitoring Subcenter  
Korea from 1994 to 2001

Year	Species	KRIBB	Company	Univ.	Institute	Total
1994	Mouse	201(1)*			8(1)	209
	Rat	33(1)			8(1)	41
	sub-total	234(1)			16(1)	250(2)
1995	Mouse	221(1)	33(2)	8(2)	10(1)	272
	Rat	14(1)	10(2)	5(2)		29
	Gerbil			4(2)		4
	sub-total	235(1)	43(2)	17(2)	10(1)	305(6)
1996	Mouse	278(1)	153(3)	38(6)		469
	Rat	28(1)	123(1)	25(3)		176
	sub-total	206(1)	276(3)	63(7)		645(11)
1997	Mouse	359(1)	161(2)	50(6)	6(1)	576
	Rat	47(1)	65(1)	51(8)		163
	Gerbil	2(1)				2
	Hamster			2(1)		2
	sub-total	408(1)	226(2)	103(10)	6(1)	743(14)
1998	Mouse	974(1)	396(3)	76(6)	55(4)	1,501
	Rat	68(1)	148(1)	69(6)	35(1)	320
	sub-total	1,042(1)	544(3)	145(8)	90(4)	1,821(16)
1999	Mouse	1,020(1)	579(4)	63(6)	7(1)	1,669(12)
	Rat	31(1)	242(2)	39(7)	10(1)	322(11)
	Gerbil			1(1)		1(1)
	Hamster			25(1)		25(1)
	Rabbit	20(1)		9(1)		29(2)
	Guinea pig		3(1)			3(1)
	Cynomolgus macaque	21(1)				21(1)
	Common marmoset	21(1)				21(1)
	sub-total	1,113(1)	824(4)	137(11)	17(1)	2,091(17)

Table 32. Microbiological monitoring in ICLAS Monitoring Subcenter  
Korea from 1994 to 2001 (Continued)

Year	Species	KRIBB	Company	Univ.	Institute	Total
2000	Mouse	764(1)	684((3)	45(2)	15(3)	1508(9)
	Rat	31(1)	154(2)	5(1)	17(2)	207(7)
	Gerbil		2(1)			2(1)
	Rabbit		21(2)			21(2)
	Guinea pig	1(1)				1(1)
	Cynomolgus macaque	30(1)				30(1)
	Common marmoset	60(1)				60(1)
sub-total	886(1)	861(5)	50(3)	32(5)	1,829(13)	
2001	Mouse	876(1)	557(2)	45(6)	10(1)	
	Rat	47(1)	153(1)	48(7)	2(1)	
	Rabbit	1(1)	5(1)	3(1)		
	Cynomolgus macaque	24(1)				
	Common marmoset	33(1)				
	sub-total	981(1)	715(2)	96(11)	12(2)	1,887(16)
Total						9,571

\* : Required number of animals (Required number of facilities)

#### 4. 실험동물 수정란 및 정자의 동결보존 실적 (Embryo Bank)

가. 목적 및 역할 : 실험동물의 유지 보존은 개체단위의 생체상태의 유지관리와 수정란 동결상태의 보존으로 크게 구분할 수 있다. Mouse 및 rat에서 채취된 수정란을 초저온 상태(-196℃ 액체질소)에서 동결보존하고, 필요시 동결수정란을 용해, 대리모에 이식함으로써 본래의 계통을 복원할 수 있는 일련의 Embryo Bank 체계를 확립하여 보다 효율적인 실험동물 유지보존 및 관리체계를 확립함이다. 보다 구체적으로는 국제적인 각종 실험동물의 유전적 변이방지과 다양한 종류의 실험동물 계통을 최소의 제한된 공간에서 효율적으로 관리함이며, 특히 많은 질환모델동물이나 계대가 어려운 동물에 대한 고유형질의 보존, 동물의 사망이나 유전적 오염 등의 사고대비, 감염에 의한 계통 단절 방지, 수송의 간소화, 계획적인 동물생산의 응용, 오염동물의 청정화 응용, 실험재료로서 초기배의 이용 등이 그 목적이며 활용범위가 될 것이다.

나. 동결법: 수정란 동결법은 계통 유지·보존을 위해서는 programmable freezer를 이용한 완만동결법을, 단순 실험재료로서 사용하는 수정란에 대해서는 초급속동결법을 채택하고 있으며, 수정란의 이식은 난관내 이식법을 사용하고 있다.

다. 기술교육지원 : 연 3회의 실험동물 workshop과 관련기관의 개별적 요구에 의한 수정란 및 정자의 동결보존 기술교육지원을 실시하고 있으며, 교육내용은 다음과 같다.

1) 수정란 동결보존 관련기술 교육

- 자연교배 및 체외수정을 통한 수정란의 획득방법
- 획득한 수정란의 취급 및 배양법
- 수정란 관련 배양액 및 동결보존액의 작제
- 수정란의 동결 및 융해법
- 융해된 수정란의 원래 동물로의 복원을 위한 대리모 이식기술 및 대리모와 정관절제동물의 작제법

2) 정자의 동결보존 관련기술 교육

- 정자의 획득 및 취급방법
- 정자현탁액 및 동결보존액의 작제
- 정자동결 및 융해 후 생존율 계산법
- 동결융해 정자를 이용한 체외수정법과 원래 동물로의 복원방법

라. 수정란 및 정자의 동결보존 실적 (표 33)

: Mouse 80계통, rat 1계통, 총 81계통

- Embryo ; mouse - 75 strains, 8,063 embryos  
                  rat - 1 strain, 100 embryos
- Egg ; mouse - 2 strains, 338 eggs
- Sperm ; mouse - 29 strains, 1,318 straws  
                  rat - 1 strain, 12 straws

Table 33. Results of embryo & gemates freezing in KRIBB from  
1995 to 2001

Species	Strain	No. of embryos	No. of eggs	No. of sperms (straws)	
Mouse	Inbred	A/J	-	-	32
		A/WySnJ	279	-	87
		BALB/cA	60	-	32
		BUB/BnJ	-	168	43
		C3H/HeJ	-	-	13
		C57BL/10SnJ	29	-	109
		C57BL/6ByJ	258	-	70
		C57BL/6JSnJ		-	-
		C57BL/L	7	-	-
		C57BL/6N	84	-	30
		DBA/2J	33	-	-
		FGS/Nga*	123	-	32
		KK/Nga	7	-	30
		LP/J	4	-	32
		NOD/Shi*	-	-	48
		PL/J	-	-	-
		PT/7af	178	-	69
		RF/J	-	-	40
		SAMP1*	117	170	-
		SAMP2*	82	-	32
		SAMR2*	235	-	24
		SENCAR	255	-	-
		SM/J	15	-	25
		<i>M.m.molossinus</i>	-	-	24
		PL/J	88	-	34
		129/J	5	-	-
		RFM/Nga	67	-	-
		AU/SsJ	90	-	-
		C57BL/6J-seed(Jic)	162	-	-
		BALB/cA-seed(Jic)	210	-	-
sub-total (30)		2,388	338	849	

Species		Strain	No. of embryos	No. of eggs	No. of sperms (straws)	
Mouse	Congenic	B6.PL- <i>Thy1<sup>a</sup></i> /Cy	49	-	126	
		B10.A(4R)/Ola	239	-	-	
		B10.A(5R)/SgSnJ	120	-	-	
		B10.D2/nSnJ	95	-	-	
		B10.RIII(71NS)/Ola	37	-	-	
		B10.BR/SgSnJ	39	-	-	
		A.TH/SfDvEg	54	-	-	
		STAT6/C57BL6	28	-	-	
		A.CA/Sn	181	-	-	
		B10.PL(73NS)/Sn	-	-	23	
	sub-tota (9)			842	-	149
	Recombina nt	CXBE/By	107	-	-	
		CXBJ/By	56	-	-	
		CXBK/By	98	-	-	
		CXBI/By	44	-	-	
		CXBD/By	56	-	-	
		CXBG/By	67	-	-	
		CXBH/By	159	-	-	
	sub-total (7)			587	-	-
	Mutant	C.B-17- <i>Prkdc<sup>scid</sup></i>	30	-	55	
		C57BL/6J- <i>A<sup>W-J</sup></i>	19	-	-	
		C3H/HeSn- <i>Ttf/+tf</i>	193	-	-	
		POGO	71	-	-	
		SZ	100	-	40	
		Rolling/Nga	-	-	12	
		B6C3Fe- <i>a/a-pcd</i>	43	-	-	
		C57BL/6J- <i>A<sup>y</sup></i>	27	-	-	
sub-total (8)			440	-	256	
Hybrid	B6C3F1	74	-	31		
sub-total (1)			74	-	31	

Species		Strain	No. of embryos	No. of eggs	No. of sperms (straws)
Mouse	Transgenic*	CPH-#1	222	-	-
		CPH-#3	206	-	-
		CPx-#25	24	-	-
		CPx-#27	45	-	-
		CPx-#37	78	-	-
		CTH-#1	351	-	32
		CTH-#2	186	-	-
		CTH-#3	180	-	-
		MP1-MMP-#11	179	-	-
		MP1-MMP-#12	155	-	-
		PTH-#1	287	-	-
		PTH-#6	207	-	-
		PTH-#9	194	-	-
		TA-#1	72	-	-
		TA-#2	28	-	-
		ICR-PVR	27	-	56
		ACV**	235	-	-
		CC1 $\alpha$ D**	167	-	-
		E2-F2	40	-	-
		HAS-GAD	65	-	-
		KC	55	-	-
		KC(S)	13	-	-
		tt - nor*	-	-	64
		tt-abn*	-	-	30
		Fas/Ko/NOD*	8	-	-
		TGF- $\beta$ /Ko/NOD	10	-	-
SCSN*	234	-	-		
PLD*	43	-	-		
Low-GAD	241	-	-		
sub-total (23)			3,932	-	182
Total		78 strains	7,813	338	1,277

\* 표시된 것은 질환모델동물임.

\*\*동결숫자(융해복원한 숫자) / 현재보존중인 숫자.

Species		Strain	No. of embryos	No. of eggs	No. of sperms (straws)
Rat	Outbred	SD	100	-	12
Total		1 strain	100	-	12



## 5. 질환모델동물의 개발 및 유지·보존

1995년에 발견된 자연발증 신경질환(운동실조) 모델동물에 대한 형질고정 및 모델의 특성에 대한 연구를 지속적으로 실시하였으며, 연관분석을 통해 8번 염색체상의 관련유전자 존재에 대한 유전학적 연구결과를 국외전문학술지 (Mammalian Genome 12, 250-252, 2001)에 발표하고 홍보하였다. 이외에도 기존의 보유 질환모델동물 FGS mouse 등 20여 계통을 형질보존하고, 연구소 내외부에서 새로이 개발되거나 도입된 유전자도입동물을 제왕절개를 통해 형질확인 후 SPF동물로서 유지·보존하고 있다. 또한, 본 사업팀이 주축되어 진행중인 「질환모델동물연구회」(‘01년도 3회 개최)를 통해 국내 관련 연구자들과의 다양한 모델동물에 대한 연구 및 토론의 기회를 제공하였다.

### 1) 난치성 신경질환(운동실조) 모델동물 관련 개발 및 연구

난치성 질환으로서 신경 질환 중 소뇌의 이상으로 인한 운동실조를 보이는 동물 (POGO mouse)에 대하여 전년도에 이어 지속적으로 연관분석을 통한 관련 유전자 탐색 및 위치결정을 시도하여 8번 염색체상에 존재한다는 사실을 밝혀 관련 국외학술지에 발표하였다. 이후에도 보다 정확하게 유전자의 위치를 확인하기 위하여 POGO 유전자가 존재할 것

으로 생각되는 마우스 8번 염색체상의 calcium channel 유전자를 POGO 및 BALB/c 마우스 등으로부터 클로닝하여 염기서열분석을 시행하여 여러 부위의 point mutation 부위를 찾아냈으며, 이들에 대한 추가적인 확인연구가 진행 중이다.

#### 관련논문

Hyun BH, Kim MS, Choi YK, Yoon WK, Suh JG, Jeong YG, Park SK, Lee CH ; Mapping of the pogo gene, a new ataxic mutant from Korean wild mice, on central mouse chromosome 8. Mamm Genome. 2001 Mar;12(3):250-2.



1995년 11월 비정상적인 운동형태를 보이는 3마리의 생쥐가 기술사 김명수씨에 의해 발견되었다. 비정상적인 운동의 특징은 보행을 제대로 못하고 뒤뚱거리거나, 위로 튀어 오르면서 뒤로 넘어지는 행동을 반복하는 특이한 증상을 보여 약 6년간의 집중적인 연구를 통하여 국내에서 유래된 최초의 자연발증형 신경질환모델로 확립하게 되었다. 이들의 특이한 보행모습이 아이들이 즐기는 놀이기구인 스프링형 죽마의 일종인 포고스틱 (pogo stick)과 비슷하다는데 아이디어를 얻어 포고마우스 (POGO mouse) 라고 명명하였다. 또한 이들 연구팀은 약 6년간의 유전, 행동, 신경해부학적 공동연구를 통하여 포고마우스의 원인유전자가 8번 염색체에 존재한다는 것과 행동이상의 형태 등이 사람의 신경계 질환과 유사함을 밝혀 최근 국제 학술지(Mammalian Genome, 2001)에 발표하였다.

○ 질환모델동물은 그것이 얼마나 사람의 질환연구에 유용하게 사용되느냐 하는 점이 무엇보다 중요하다. 따라서 개발된 질환모델동물에 대한 발병원인에 대한 기초연구가 필수적이라고 할 수 있다. 이러한 면에서 건양대 정영길교수는 캐나다 켈거리대학의 Richard Hawkes 박사팀과 공동으로 포고마우스의 소뇌에 대한 신경해부학적 연구를 통하여, 일정한 연령이 지나면서 포고마우스 소뇌에서 신체의 운동을 통합조절하는 역할을 하는 퍼킨지세포 (Purkinje cell)의 수가 줄어들고, 세포와 세포사

이의 연결인 시냅스 (synapse)가 비정상적인 변화를 보이며, Tyrosine Hydroxylase라는 물질이 비정상적으로 분비된다는 등의 연구결과를 얻어, 국내에서 처음 개발된 신경질환모델동물인 포고마우스를 이용한 최초의 연구결과를 뇌연구와 관련된 국제저명학술지에 4편의 논문을 동시에 발표 하므로써, 포고마우스가 소뇌발생연구 및 신경질환연구에 유용하게 사용될 수 있는 모델동물이라는 점을 전세계적으로 알리는 중요한 계기를 마련했다고 할 수 있다. 벌써 이번에 발표된 논문을 보고 세계 여러나라로 부터 많은 동물요청 및 공동연구 제의를 받고 있기도 하다. 또한, 그는 현재 소뇌와 관련된 국제학술지로부터 포고마우스를 소개해 달라는 리뷰논문(review)요청을 받고 있어, 이 논문이 소개되면 포고마우스가 세계적인 신경질환의 연구용 모델동물로 확고히 자리잡는 계기가 될 것으로 보인다. 질환모델동물을 응용한 연구는 “비정상을 연구하므로써 정상을 이해한다”라는 차원에서 생명과학분야에서 대단히 중요한 연구재료라고 할 수 있다.

○ 한편 이번 연구는 학연간 이루어진 이상적인 공동연구로 평가 받고 있다. 즉, 한국생명공학연구원이 포고마우스의 개발 및 생산을 담당하고, 건양대학교가 이 동물을 이용한 연구를 통하여 그 원인을 확인하므로써 개발생산과 응용이라는 측면에서 학연간 이루어진 연구의 좋은 모델로

평가 받고 있다.

## ■ 기술적 의의 및 파급효과

사람의 질환을 연구하기 위한 동물모델에는 ① 인위적 유발 질환모델동물, ② 유전자도입 질환모델동물, ③ 자연발증 질환모델동물 등이 있으며, 최근 다양한 유전자조작과 함께 많은 유전자도입 동물이 보고되고 있으나 대부분이 개발중인 모델이거나 단순 연구용으로 이용되고 있는 실정이다. 이에 비해 자연발증 질환모델동물은 자연적으로 즉, 부모로부터 물려받은 유전인자에 의해 나타나는 유전적 질환모델동물로서, 보다 사람의 질환과 근접한 질병모델로 알려져 있다. 그러나, 자연계에서 돌연변이 발생율이  $1/10^6$  이며, 나타난 돌연변이 중에서 이와 같은 질병모델로서 확립될 수 있는 확률 또한 더욱 낮은 것을 고려한다면, 이러한 새로운 자연발증 질환모델동물의 발견 및 계통확립은 의과학 및 생명과학연구에의 귀중한 발견이라 하여도 과언이 아닐 것이다. 실제로 약 100여년 동안의 실험동물 역사상 전세계적으로 보고되어 질병연구 및 신약개발에 실제 이용되고 있는 자연발증 질환모델동물은 약 450여 종에 불과한 점을 감안하다면 이러한 새로운 질병모델동물의 발견은 대단히 의미있는 일로 여겨진다.

세계적으로 이 포고마우스와 비슷한 운동실조증 마우스는 8종이 알

려져 있으며, 8번 염색체에 위치한 운동실조 마우스로는 3종의 마우스 모델(C57BL/6J-*Cacna1a*<sup>tg</sup>, C57BL/6J-*Os +/+ Cacna1a*<sup>tg-la</sup>, Rolling-Nga)이 세계적으로 활용되고 있다. 물론 우리나라에서도 모두 수입하여 사용되고 있다. 이와 같은 연구용으로서의 의의는 물론, 경제적인 가치에서도 일반실험용 마우스의 가격이 약 2,000원 수준인데 비해, 이들 신경질환모델마우스의 경우 수입가격이 마리당 20만원정도 (Jax. mice, \$81.7~\$163.4)로, 일반마우스에 비해 약 100배 이상의 가치가 있다.

그 동안 국내에서도 다양한 유전자도입동물을 비롯한 각종 질환모델 동물들이 개발되고 있으나, 세계적으로 의학 및 생명과학연구에 실질적으로 이용될 수 있는 모델동물의 개발 및 생산은 거의 이루어지지 못한 현실을 고려한다면, 포고마우스의 개발생산 및 응용은 국내실험동물분야 뿐만 아니라 뇌연구 등의 생명과학분야에서의 위상제고는 물론, 국내에 널리 서식하는 하찮은 야생생쥐도 생명과학분야의 귀중한 자원으로 개발될 수 있다는 가능성을 제시하는 귀중한 연구결과라 할 수 있을 것이다.

■ 연구비 재원 : 생명(연) 기관고유사업비

■ 연락처

한국생명공학연구원 실험동물실 이철호 박사

☎ 042-860-4637, Fax 042-860-4609, e-mail: chullee@mail.kribb.re.kr

건양대학교 의과대학 해부학교실 정영길 교수

☎ 042-860-4637, Fax 042-860-4609, e-mail: ygieong@kytis.konyang.ac.kr

---

## 2) 신장질환모델동물의 계통유지 및 형질검정

본 사업실에서 보유중인 신장질환모델(FGS mouse)에 대한 원인규명 및 유전자해석을 위한 연구가 영남대, 충남대 및 한림대 연구진과 공동연구형태로 이루어져왔다. 이러한 연구는 자연스럽게 「FGS연구회」로 정식으로 발족하였으며, 2001년도에는 일본의 나고야대학 Dr. Nshimura, Dr. Yosida 및 Dr. Ishikawa 및 한림대 서준교 교수팀과 공동으로 국제적인 연구회를 개최하였으며, quantitative trait loci (QTL)방법을 이용한 신장질환관련 유전자 탐색에 대해서도 본격적으로 추진하여 상당한 진전을 이루고 있으며, 향후에도 지속적인 상호 관련정보의 교환과 학술교류 등이 이루어질 예정이다.



## 6. 오염동물의 청정동물화 (clearing) 지원

최근 다양한 동물의 사용과 외국과의 연구교류활성화에 따라 여러기관 및 다양한 동물로부터 많은 오염문제가 발생하여, 이에 대한 청정동물화 (clearing)에 대한 요구가 높아지고 있다 (2000도 추계 한국실험동물학회에서 발표).

이에 대한 대책으로서 그동안 제왕절개만으로 한단계만으로 하던 clearing작업을 오염동물로부터 수정란을 얻어 SPF 대리모에 이식한 후, 그 대리모로부터 얻어진 동물을 다시 자궁적출 또는 제왕절개를 하는 2단계의 clearing방법을 검토하고 있다.

실험동물의 자궁적출을 통한 clearing 사업은 1994년 이래로 지속적으로 실시하고 있으며, 2001년에도 국내 연구기관으로 의뢰된 마우스 및 랫드에 대하여 자궁적출을 실시하였으며, clearing 후 8주령에 미생물학적 모니터링을 실시하여 SPF 동물로 확인 후, barrier 구역으로 이동시켰다. 이외에도 연구원내부 등에서 개발된 일부 형질전환 동물에 대하여 지속적인 clearing 지원을 하였다. (표 34).

표 34. 2001년도 자궁적출에 의한 clearing 지원 실적

Species	Strains	자궁적출일	자궁적출 마리수	자궁적출 성공여부	자궁적출 후 수유 마이수	자궁적출 후 이유마리수	♀	♂
Mouse	HLB- $\alpha$ - $\beta$	01.2.10	9	○	8	8	4	4
"	HLB- $\alpha$ - $\alpha$	01.2.15	8	○	8	8	4	4
"	HLB- $\beta$ - $\beta$	01.6.5	8	○	8	8	4	4

## 7. 실험동물 관련 workshop 및 교육실시

### 가. 제 17회 실험동물 workshop '01-1 실시

연구소 내부의 연구자 7명과 외부 연구자 1명을 대상으로 2001년 3월 27일 하루동안 제 17회 workshop을 개최하였다. 하루였지만 유전학적 및 미생물학적 관리, 형질전환 동물 관련기술, 실험동물 취급 및 다양한 동물실험 등을 실시하였다. 참석자 명단 및 일정표는 다음과 같다 (표 35, 36).

표 35. 제 17회 실험동물 Workshop '01-1 일정표

시간 \ 요일	2001년 3월 27일 (화)		장소 및 내용
9:00 - 10:00	실험동물 전반에 대한 강의		본관 1층 세미나실*
10:00 - 10:30	유전학적 관리 소개		"
10:30 - 11:15	미생물학적 관리 소개 제왕절개 및 청정동물화 소개		"
11:15 - 12:15	시설견학(영장류견학 포함) 및 SPF 동물관리요령		견학
12:15 - 13:00	점심시간		
13:00 - 14:00	형질전환 동물 관련기술		본관 1층 세미나실
14:00 - 15:30	실험동물 취급 및 동물실험 기술		실습
	① 제왕절개 및 Crean rack 사용방법	① 채혈 및 투여법	
	② 채혈 및 투여법	② 제왕절개 및 Crean rack 사용방법	
15:30 - 17:00	③ Partial Hepatectomy	③ 토끼 취급, 채혈 및 투여	실습
	④ 토끼 취급, 채혈 및 투여	④ Partial Hepatectomy	
17:00 - 17:20	질의 및 종합토론		

표 36. 제 17회 실험동물 workshop '01-1 참석자 현황

소 속	참 석 자 수
생명과학연구부 단백질공학연구실	2
생명과학연구부 당생물학연구실	1
생명과학연구부 동물발생공학연구실	1
첨단생물소재연구센터 항생물질연구실	3
부산대학교 생물학과	1
합 계	8명

나. 제 18회 실험동물 workshop '01-2 실시

「제 18회 실험동물 Workshop '01-2」는 2001년 4월 24일부터 26일까지 3일동안 개최되었으며, 영장류를 비롯한 다양한 동물에 대한 각종 기술과 정보제공과 함께, 실험동물 사육관리 및 동물실험기술, 미생물 및 유전 monitoring, 형질전환동물 관련기술의 세가지 분야로 구성하고, 관련전문가 강의로써 「질환모델동물의 개발 (한국화학연구소 송창우박사)」, 「GLP와 실험동물 ((주) 켄온, 송시환박사)」, 「실험동물의 개요 (한국생명공학연구원 현병화박사)」 등 다양한 강의로 구성되었다. 그리고 참가자들의 보다 충실한 교육을 위해 각자 관심있는 분야를 선택하여 분야별로 2일간의 집중교육을 실시기로 하였다. Workshop 참가

자들은 강의 및 실습을 통해 실험동물에 대한 이해의 폭을 넓게 하는 계기가 되었으며 향후 실험동물을 이용한 연구에 매우 유익한 workshop이 되었다고 평가하였다.

일정표와 참석자 현황은 다음과 표와 같다 (표 37, 38).

표 38. 제 18회 실험동물 Workshop '01-2 참석자 현황

구분	소속	참석자 수
산 업 계	(주) 웰진	1
	(주) 바이오톡스텍	2
	(주) 대한바이오	1
	소 계	4
학 계	경북대 의대	3
	계명대 의과학연구소	1
	부산대 식품영양학과	1
	서울대 임상의학연구소	3
	서울대 천연물연구소	3
	서울대 병원	2
	연세의료원	1
	울산대 서울중앙병원	1
	조선대 실험동물실	1
연 구 계	소 계	16
	식품의약품안전청	4
	한국화학연구원	3
	소 계	7
계		27

#### 다. 제 19회 실험동물 workshop '01-3 실시

제 19회 실험동물 Workshop에서는 이전과는 달리 최근 관심이 높아져 가고 있는 영장류에 대한 견학과 부분적 실습이 가능하도록 한 Part 1 실험동물 및 동물실험기술분야, Part 2 실험동물 모니터링분야, Part 3 형질전환동물 기술분야 등 3개 분야로 나누어 전과정을 각 분야별 별도과정으로 운영함으로써 참가자에게 보다 다양한 기술과 정보가 제공될 수 있도록 하였다. 분야별로는,

제 1분야에는 영장류를 비롯한 다양한 동물에 대한 사육, 시설, 환경, SPF동물제작 등의 기초기술과 원숭이류에 대한 실질적 경험과 함께, 동물의 번식·생리분야의 기초기술로서 배란 및 발정동기화실습 등의 교육이 포함되어 있다. 또한, 보다 실질적인 실험동물 교육을 위해 현재 건축중인 KAIST 동물실험시설을 방문하여 직접 동물시설에서의 중요한 점과 문제점 등을 현장토의하였다. 제 2분야에는 Monitoring center로서, 유전, 미생물 모니터링의 개요소개와 충실한 실험실습과 함께, 수정란 동결과 이식에 대한 과정도 이루어졌다. 제 3분야에는 최근 급격히 늘어나고 있는 각종 유전자도입동물의 제작과정과 관련기술에 대한 강의와 다양한 실습을 통해 유전자도입동물의 이해를 높이는 과정로 하였다.

제 19회 workshop에서는 당초 신청자가 50명으로 너무 많아 2002

년 4월 예정의 제 20회 workshop을 앞당겨 실시하는 것으로 조정하여 28명에 대하여 2001년 11월 27일부터 29일까지 3일동안 실시하였다. 표 40에서 보는바와 같이 다양한 기관에서 참가하고 있으며, 최근 바이오벤처의 활성화에 따라 많은 바이오벤처 등의 산업계의 참가가 돋보였다. 일정 및 참가자 현황은 표와 다음과 같다 (표 39, 40)

표 39-1 「제 19회 실험동물 Workshop '01-3」 일정표

Part 1 실험동물 및 동물실험 기술분야

요일 시간	1일째 11월 27일(화)	2일째 11월 28일(수)	3일째 11월 29일(목)
09:00-10:00	등록	영장류 개요 (강의)	배란기구 (강의)
10:00-11:00	연구원 및 일정 소개	영장류시설 내부 (견학 및 실습)	배란 및 발정동기화 (2일째 실습)
11:00-12:00	초청강연 실험동물시설 견학		
12:00-13:00	점심시간		기념사진촬영
13:00-14:00	시설설계 및 환경 (강의)	중,소형 Isolator 소개	소동물 혈관내 투여 및 채혈
14:00-15:00	소동물 BS구역의 실제 (견학 및 설명)	제왕절개 실습 및 SPF동물제작	
15:00-16:00	동물시설 건축의 실제 (KAIST 동물시설견학 및 현장설명)	동물실험법 일반교육 (보정, 투여, 채혈, 마취)	토끼 실험법 (보정, 채혈, 투여, 마취)
16:00-17:00		동물생리 (강의)	전체 토론 및 질의 응답
17:00-18:00	Welcome party	배란 및 발정동기화 (1일째 실습)	해산



표 39-2 제 19회 실험동물 Workshop '01-3 일정표

Part 2 실험동물 모니터링기술분야

요일 시간	1일째 11월 27일(화)	2일째 11월 28일(수)	3일째 11월 29일(목)
09:00-10:00	등록	생화학적 및 면역유전학적 모니터링 실습  - 전기영동법 - 세포장애성 시험 - Microsatellite marker typing	수정란 동결 (강의)
10:00-11:00	연구원 및 일정 소개		수정란 채취, 동결보존, 이식, 정자보존
11:00-12:00	초청강연		
	실험동물시설 견학		
12:00-13:00	점심시간		기념사진촬영
13:00-14:00	유전검정 개요 (강의)	미생물검정 개요 (강의)	바이러스 검사 (ELISA, IFA, PCR)
14:00-15:00	모니터링 시료준비 및 처리법 실습	모니터링 준비 및 sampling	
15:00-16:00			
16:00-17:00		기생충 검사	
17:00-18:00	Welcome party	세균 검사 (생화학적 동정, 응집반응, PCR)	해산

표 39-3 제 19회 실험동물 Workshop '01-3 일정표

Part 3 형질전환동물 기술분야

요일 시간	1일째 11월 27일(화)	2일째 11월 28일(수)	3일째 11월 29일(목)
09:00-10:00	등록	Microinjection 및 채란 준비	동물 복제 기술 (강의)
10:00-11:00	연구원 및 일정 소개	제 1 세포기 수정란 채란 실습	Blastocyst (배반포) 채란 실습
	초청강연		
11:00-12:00	실험동물시설 견학	DNA injection pipet 제작	ES Cell 계대, Electroporation, Colony picking 실습
12:00-13:00	점심시간		기념사진촬영
13:00-14:00	실험실 소개 및 수정란 발달단계, 형질전환 동물 제작 (강의)	Embryonic fibroblast isolation	Tail DNA extraction
14:00-15:00		DNA injection T/g mouse제작	ES cell injection pipet 제작 ES cell injection K/O mouse제작
15:00-16:00	형질전환 동물 제작용 벡터 제작법 (강의)	제 1세포기 수정란 이식 실습	Blastocyst Embryo Transfer 실습 특허수정란 복원 후 이식
16:00-17:00	미세주입용 수정란 과배란 유기	Vasectomize 실습	전체 토론 및 질의 응답
17:00-18:00	Welcome party	해산	

표 40. 제 20회 실험동물 Workshop '01-3 참석자 현황

구분	소속	참석자 수
산업계	(주) 보령제약 보령중앙연구소	1
	(주) 펍트론	2
	(주) 동부한농화학	1
	(주) 사이토시스	1
	(주) see-gene	1
	(주) 한미약품 중앙연구소	1
	(주) 캡온	1
	(주) 삼양제넥스 생명공학연구소	1
	(주) LGCI 생명과학기술원	2
	(주) 보령신약	1
	(주) 유한양행 바이오텍연구센터	1
	(주) 바이로메드	1
	(주) 중외제약 중앙연구소	1
	소 계	15
학계	관동대 의과대학	1
	서울대 임상의학연구소	1
	서울보건대학	2
	연세대 임상의학, 원주의료원	2
	울산대 면역제어연구센터	2
	포항공과대학	1
	소 계	9
연구계	한국인삼연초연구원	1
	한국과학기술원 의과학센터	1
	한국화학연구원 안전성연구센터	1
	한국화학시험연구원	1
	소 계	4
계		28

## 라. 실험동물 관련 기술교육 실시

국내 산·학·연의 관련 연구자들에 대한 교육을 해당기관장의 의뢰에 의해 실시하였으며, 점차 교육실시가 확대될 것으로 예상된다. 2001년도의 기술교육실적은 표 41와 같다.

표 41. 2001년도 실험동물관련 단기교육실시 현황

소 속	인원	직 책	기 간	교육내용
보령신약	2	기술사	9.5 - 9.6	동물사육 및 모니터링 관련
연세대 임상의학연구소	1	기술사	9.20 - 9.22	동물사육 및 모니터링 관련

## 8. 중소기업 기술지원사업 (SPF동물 대량생산 관련기술 지원)

1996년 5월 생명공학연구소와 (주) 대한실험동물센터간의 기술실시 계약을 체결과 지속적인 기술지원을 바탕으로 실험동물의 본격적인 국제적 대량생산체계를 갖추게 됨으로서, 국내 동물실험분야는 급격한 발전

을 거듭하고 있다고 하여도 과언이 아닐 것이다.

2001년에도 기술계약에 바탕한 2000년도분 기술실시료가 제공되었으며, 다음과 같은 부분들에 대해 기술지원이 이루어지고 있다.

- SPF 동물(마우스, 랫트, 토끼 등)의 원종 및 모체군 유지기술
- SPF 동물의 사육·육종 및 대량생산 관련기술
- 대량생산된 SPF동물의 유전 및 미생물학적 품질 검정
- 대량 생산을 위한 無病的인 환경유지기술
- 사육 관련자 정기적 기술교육 실시
- 동물관련 각종 기술적 정보제공 및 교류

등의 기술분야에 대해 기술지원이 이루어졌다. 2001년도에는 모체 원종 공급의 경우, 기업자체의 조달에 의해 직접적인 원종공급은 현저하게 줄어든 것이 특징이며, 그 외의 지원실적은 예년과 비슷한 수준이다.

1) 모체 공급

① mouse : BALB/cA, C57BL/6J (2 계통) : 500마리 공급

2) 유전모니터링 : 2건, 마우스 74마리

3) 미생물 모니터링 : 22건, 779마리 (마우스 612마리, 랫드 167마리)

리)

- 4) 환경관리기술지원 : 물소독 상태점검 : 수시
- 5) E.O. gas 멸균지원 : 5회 (체중계, 비닐장갑 등)
- 6) 기술교육실시 :
  - ① 현장교육 (강의) : 1회
  - ② 실험동물 workshop '01-2 (참가교육) : 1명
  - ③ 현장지도 : 8회
- 7) 실험동물시설의 환경, 운영, 소독관련기술지원 : 다수

이상과 같이 실험동물 대량생산기술 지원이 순조롭게 진행되어 대량 생산 및 보급이 본격도에 진입함으로서 국내 생명과학발전에 큰 몫을 담당하고 있다. 국내 실험동물의 대량공급으로 약 50억원이상의 수입대처 효과는 물론, 연간 약 100만마리의 양질의 실험동물공급을 통해 안정적인 동물실험환경이 조성되고 있으며 국내 생명과학 및 biomedical 분야 발전에 크게 기여하고 있다.

## 9. 실험동물 시설자문 등의 각종 기술지원

2001년도 국내 실험동물 관련시설에 대한 설계 및 기술자문 실적은 다음 표 42와 같다. 생명과학의 발전과 또한 동물실험에 대한 중요성의 인식재고에 따라 간단히 효능검정가능시설에서 대형시설까지 활발하게 계획되고 있으며, 또한 기존의 실험동물시설에 대한 renovation과 소독이 많았던 해였다.

## 10. 기타실적

가. 「실험동물 기술사」 인증위원회 참여 및 기술사 획득

한국실험동물학회 주최의 실험동물 사육자 및 관리자 자격증제도 마련을 위한 「실험동물 기술사」 인증위원회에 적극 참여하여 실험동물 사육자 및 관리자들의 자질향상과 혜택증대를 위한 노력을 하였으며, 2001년도에는 본 사업실 소속 사육관련인력 3명이 추가로 실험동물 2급 기술사로서 인증받았다.

#### 나. 실험동물(Laboratory Animal) 카타로그 수정 및 배부

영장류부분이 첨가 보완된 실험동물 관련 카타로그가 수정, 제작되어 방문자를 비롯하여 국내외 관련 연구자들에게 배부되었음.

#### 다. 실험동물시설 견학 및 현장자문

영장류분야의 사업시작과 함께 실험동물관련시설에 대한 국내외 산학연관련연구자 및 관계자들의 견학이 급증하고 있으며, 국외방문자 약 150여명, 국내방문자 약 1,200여명이 기간동안 견학하였으며, 견학현장에서 실험동물 및 동물실험에 관한 현장지도 및 간단한 기술교육을 실시하였다.

#### 라. 실험동물 위령제 실시

1994년 이후 연례행사의 하나로 「2001년도 실험동물위령제」를 다음과 같이 개최하였다.

일시 : 2001년 12월 5일 14:00~

장소 : 유전자원동 1층 위령비 앞

참석자 : 연구원내 실험동물 사용자 및 부서대표

(유전자원센터 실험동물실, 생명과학연구부 세포생물학 연구실, 발생공학연구실, 첨단소재연구센터 생물활성검정실 등 10여개 연구실)



- 식순 :
1. 개식선언
  2. 2001년도 실험동물 사용현황보고
  3. 위령제의 의미소개 (실험동물실장)
  4. 헌화 및 분양
  5. 폐식선언

사용동물수 보고 :

MOUSE (마우스) 약 24,500마리

RAT (랫드) 약 2,800마리

RABBIT (토끼) 약 300마리

MARMOSSET MONKEY (마모셋 원숭이) 23마리

Cynomolgus Monkey 3마리

등 5가지 약 27,600 여마리가 사용·처리되었으며,

이외에도 동물의 뇌, 간조직 등의 특이부위사용도 있었다.

## B. 형질전환동물자원 분야

1997년 2월 복제양이 태어남으로 인해 생명복제기술은 21세기의 생명과학에 매우 큰 파급효과를 가진 기술로 자리매김을 하고 있다. 특히 1990년에 시작되어 2005년에 끝나게 되는 인체 게놈분석사업에서 얻어진 인체 및 동물 유전자에 대한 막대한 기초정보는 유전자 생체 이식기술과 유전자 치료법의 응용범위를 생명과학 전반으로 확대 시키게 될 것으로 보인다. 인체 게놈분석사업의 결과로 인체의 모든 유전자의 서열이 결정되면 각 질병을 연구하는 기초의학자 및 생명과학자들은 각자 자신의 연구주제와 관련한 유전자들을 쉽게 분리할 수 있을 것이다. 그러나 그들은 각자의 분야에서 얻은 새로운 유전자나 가설을 유전자이식기술 및 유전자파괴기술을 통하여 검증할 필요가 있다. 현재 국내에서 이미 정착단계에 있는 유전자생체이식기술은 기술적으로 선진국 수준에 있다고 평가되고 있지만, 자원의 보존 및 활용측면에서는 엄청난 격차가 있음을 인정할 수 밖에 없다. 선진국에서는 이미 약 600 여종의 형질전환 실험동물과 수십종의 가축들을 개발하여 현재 신규 의약품의 개발, 유용물질의 생산을 위한 생체 반응기로 이용하고 있으며, 국가정책적인 차원에서 이들 동물들의 수정란은 물론 개체차원에서의 유지, 보존을 지원하고 있다. 그 실례로서, 일본은 실험동물 중앙 연구소(재단법인)에

서 52 품종으로 부터 수정란을 채취 11,639 개의 수정란을 동결보존하고 있다. 또한 미국의 잭슨 연구소는 300종 이상의 형질전환동물을 보유하고 있는 실정으로, 개발되는 형질전환동물을 항상 수집 보존하며, 그 동물들의 배아간세포 및 수정란을 보존하고 있다. 기술적인 측면으로는, 1980년 고든에 의해 유전자의 미세주입에 의한 형질전환 기술이 개발된 이후 1985년 올리버 스미시어스에 의해 유전자 적중 기술이 개발되었으며, 급기야에는 1997년 2월 영국에서 복제양을 탄생시키게 되었다. 이러한 형질전환 및 복제동물 생산기술은 고도의 기술력과 고부가가치를 창출하는 분야이므로 선진 각국에서는 국익차원에서 상호 경쟁적으로 투자를 확대하고 있는 실정이다. 따라서 2000년대의 거대한 시장이 될 동물 생명공학 관련산업의 국제 경쟁력을 제고시키기 위해서는 이 기술의 국내 정착 및 확대 보급을 위한 지원사업이 절실히 요구된다. 실제적인 측면에서, 이러한 형질전환 동물을 개발하기 위해서는 생명과학 분야의 여러가지 복합적인 지식과 기술이 일련의 과정으로서 연구가 수행되어야 한다 즉, 유전자의 스크리닝, 클로닝, 재조합 기술 등을 포함한 분자 생물학 기술, 세포배양기술, 수정란의 미세조작 및 동결보존 기술, 사양과 육종을 위한 유전학 분야 등의 기술이 요구된다. 이들 전체적인 기술을 각개의 실험실에서 자체 개발하는 것은 실질적으로 어려울 뿐만아니라, 이를 위한 시설을 동시에 갖추기에는 더더욱 어

려움이 많다. 아직도 일반 대학에서의 연구자나 기업체들의 입장에서 이 기술은 이용하기에는 힘든 첨단기술이면서 공공기반기술의 성격을 지니고 있다.따라서 이미 기술 및 시설을 구비한 기관을 이용하여 국내의 동 분야 기술개발에 관심있는 산.학.연을 지원하는 것이 가장 바람직한 방향이라고 판단된다.

따라서 본 형질전환자원 담당에서는 형질전환동물 및 형질전환동물 제작을 위한 소재와 기술을 확보하여, 국내 각 연구자들에게 신속하게 공급하여 줌으로서 국내 과학 발전에 기여하고자 한다.

#### 1. 형질전환동물자원의 계통확보 및 유지 실적

2001년 형질전환자원 담당은 유전자이식동물(Transgenic mouse) 14계통 (표 43-1), 유전자적중동물(Knock-out mouse) 20계통 (표 43-2), 총34계통의 형질전환 mouse를 확보하여 유지하고 있다. 또한 형질전환 mouse의 유지를 위한 유전자형 분석법을 확립하여 확실한 계통을 유지하고 있으며, 외부에서 제작 의뢰

표 43-1. 유전자이식동물 (Transgenic mouse)

Strain	Origin	Coat color	Health state
CETP	Upjohn Laboratories → Kist 1995, F?)	black or agouti	SPF
CG-β5	Washington Uni (USA) → KRIBB 1996)	albino or agouti	SPF
L6-1	KRIBB (1999)	albino or agouti	SPF
pEph8A	KRIBB (1999)	albino or agouti	SPF
Stock TgN (tTAHCMU)3Uh	JAX→KRIBB(2000)	albino or agouti	SPF
Stock TgN (rtTAHCMU)4Uh	JAX→KRIBB(2000)	albino or agouti	SPF
PCAT-2000	KRIBB(2001)	white	SPF
PCAT-6800	KRIBB(2001)	agouti	SPF
PCAT-300	KRIBB(2001)	agouti	SPF
MT1-MMP	KRIBB(2001)	black	SPF
MT-SV-eag	KRIBB(2001)	black or agouti	SPF
CBA-DOK	KRIBB(2001)	black or agouti	SPF
Cre-Alb-GH	KRIBB(2001)	black	SPF
SM22-Cre	KRIBB(2001)	black	SPF

표 43-2. 유전자적중동물 (Knock-out mouse)

Strain	Origin	Coat color	Health state
C57BL/6J- <i>ApoE</i> <sup>tm1Unc</sup>	JAX→KRIBB(1997)	black or agouti	SPF
C57BL/6J- <i>Ldlr</i> <sup>tm1Her</sup>	JAX→KRIBB(1997)	black or agouti	SPF
129- <i>Trp53</i> <sup>tm1Tyj</sup>	JAX→KRIBB(1997)	black or agouti	SPF
B6,129- <i>Pkcc</i> <sup>tm1Stl</sup>	JAX→KRIBB(1997)	black or agouti	SPF
FVB/N- <i>Pgy2</i> <sup>tm1Bor</sup>	JAX→KRIBB(1997)	albino	SPF
B6,129- <i>Ahr</i> <sup>tm1bra</sup>	JAX→KRIBB(1998)	black or agouti	SPF
C57BL/6J- <i>Agt</i> <sup>tm1Unc</sup>	JAX→KRIBB(1998)	black or agouti	SPF
129/Sv- <i>Kras2</i> <sup>tm1Tyj</sup>	JAX→KRIBB(1998)	black or agouti	SPF
B6,129S- <i>Soat</i> <sup>tm1tml</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
B6,129S- <i>ApoE</i> <sup>tm1Unc</sup> <i>Ldlr</i> <sup>tm1Her</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
C57BL/6J- <i>Nos2</i> <sup>tm1lau1</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
C57BL/6J- <i>Nos1</i> <sup>tm1Pih</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
BALB/c- <i>IL4</i> <sup>tm2Nnt</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
B6;129S- <i>Gabrb3</i> <sup>tm1Geh</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
B6.129P2- <i>Nos3</i> <sup>tm1Unc</sup>	JAX→KRIBB(1999)	black or agouti	SPF
B6.129P2- <i>Agtr1a</i> <sup>tm1Unc</sup>	JAX→KRIBB(2000)	black or agouti	SPF
129S4/SvJae- <i>Ppara</i> <sup>tm1Gonz</sup>	JAX→KRIBB(2001)	black or agouti	SPF
P62-3ID8	KRIBB(2001)	black or agouti	SPF
P62-4	KRIBB(2001)	black or agouti	SPF
NIN9-2E4	KRIBB(2001)	black or agouti	SPF

## 2. 형질전환 동물제작을 위한 소재 확보 및 유지

### 1) 태아배세포 보존 은행 (Embryonic Stem Cell Bank)

태아배세포(Embryonic Stem cell ; ES cell)는 수정란을 blastocyst 단계에서 hatch 한 세포를 시험관 내에서 배양 유지하는 세포로서, 분화 (differentiation)가 되지 않게 유지해야 하는 특별한 기술을 요구하는 세포로서, 형질전환 동물제작하기위한 필수적인 소재이다. ES cell은 4-6주령의 mouse(C57BL/6N)에 5-10 IU의 PMSG로 배란을 유도하고 48시간후 5-10 IU의 hCG를 처리하여 암수 1:1로 mating한다. 다음날 아침 white or yellow vaginal plug를 확인한 후 임신 3일에 peritoneal cavity를 열어 Uterus를 적출하여 M2 배지가 들어 있는 35-mm Petri dish에서 1ml Syringe와 30G Needle로 flushing하여 Blastocyst단계의 embryo를 수집하였다. 약 30개의 blastocysts를 4.5g/L의 glucose가 들어 있는 DMEM배지에 15%의 FBS를 보충하여 37℃, 5% CO<sub>2</sub>의 배양기에서 배양함으로서 blastocysts가 zona pellucida로부터 hatching되도록 하였다. 4일 동안 배양하여 inner-cell-mass를 분리한 후 0.025% trypsin-EDTA solution으로 2-3개의 세포로 digestion하여 fibroblast feeders를 깔아준 35-mm dish로 옮겨서 3-4일간 더 배양하였다. 각각의 colony를 picking하여 fibroblast feeder가 있는 48 well-plate로 옮

기어 배양하였다. 3-4일 후에 다시 0.025% trypsin-EDTA solution으로 digestion하여 4 well feeder plate에 옮기고 2-3일 후에 60-mm fibroblast feeder plate에서 배양한다. 약 2일 후에 1:4의 비율로 계대배양하고 다시 2일 후에 freezing하여 보관하고 있다.(표 44-1) 본 연구실은 현재 4종의 태아배세포를 확보하여 유지하고 있다.

표 44-1. 태아배세포 (Embryonic Stem Cell Line)

ES cell lines	Agouti	Albino	Pink-eyed dilution	Substrain
E14	Aw	cch	p	129/ola
AB-2.1	Aw, A	+c	+p	129/Sv/Ev
BK4	Aw	cch	p	129/ola
KWN				C57BL/6N
NIN9-2E4	Aw	+c	+p	129/Sv/Ev

- Feeder cell

태아배세포를 배양하기 위해서는 feeder cell fibroblast가 필요한



데, 이들 세포는 neo selection이 가능해야 한다. 따라서 primary fibroblast는 유전자 적중동물의 Mouse로부터 세포를 분리한 후 이를 계대배양하고, 방사능을 조사하여 사용해야 한다.

본 연구실에서는 primary fibroblast를 분리하여 GTO-1 세포로 명명하여 유지하고 있으며, 이를 분양하고 있다. 또한 cell line 세포인 SNL76/7도 확보하여 유지 및 분양하고 있다.

## 2) 유전자 운반 검색계 및 운반체 은행

유전자 운반 검색계(Genomic library)는 homologous recombination을 시키기 위해 작성하는 targeting vector를 construct하기 위해 필수적인 DNA fragment를 검색하는 것으로서, 본 연구실에서는 태아배세포로부터 genomic DNA를 분리하여 각각의 태아배세포에 대한 genomic library를 만들어 보유하고 있다. 또한 targeting vector를 construct 하기 위한 vector plasmid 및 selection cassette도 확보하여 분양하고 있다.

표 44-2. 유전자 운반체 (Targeting Vectors)

Vector	Positive selection	Negative Selection
pPuroTK	Puromycin	GANC, FIAU
OSDUPDEL	Neomycin	GANC, FIAU
pPhprtTK	HAT	FIAU, GANC

- Selection cassette

- \*Neomycin phosphotransferase
- \*Thymidine kinase
- \*Puromycin
- \*Hypoxanthine phosphoribosyl transferase

3) 수정란 공급 및 보존 은행

수정란은 형질전환 동물을 제조하기 위한 기본 소재로서 targeting 된 태아배세포를 미세주입하기 위해 사용한다. 이러한 수정란은 태아배 세포와 서로 다른 색을 지닌 inbred mouse의 수정란을 필요로 하며, 양질의 mouse를 필요로 한다. 또한 형질전환 동물은 계대를 시킴에 따라

서 형질을 잃어버리는 경우가 있음으로 인해 수정란을 동결보존시킬 필요가 있다. 따라서 본 연구실에서는 수정란 보존을 위한 은행을 설치 운영하고 있다.

표 44-3. 수정란 채취 및 대리모용 Inbred mouse

Strain	Origin	Coat color	Health state
C57BL/6n	JAX → KRIBB(1997)	black or agouti	SPF
129/SVJ	JAX → KRIBB(1997)	black or agouti	SPF

### 3. 형질전환동물자원의 제작지원 실적

형질전환동물의 제작을 위하여(표 45-1), 2001,1월 ~ 12월동안 총 15,985.개의 수정란을 수집하여, 이 중 웅성 전핵이 뚜렷하게 보이는 7,745.개의 수정란에 DNA를 미세주입하여 5,333개의 수정란을 이식한 결과 총 390마리의 산자를 구하였다 (표 45-2). 기관별로 보면 8개 기관에서 14종의 유전자에 대한 마우스의 제작을 의뢰받아 9종의 mouse 제작 완료하였고, (표 45-3). 유전자 적중동물의 경우에는 2개 기관에서 5 종류의 유전자를 의뢰받아 3종의 mouse제작을 완료하였으며, 현재는

남은 유전자의 mouse를 제작 지원 중에 있다.

표 45-1. 월별 형질전환 동물 지원 실적

년 월	사용마우스	수정란 수	미세주입 수정란	대리모	이식수정란	산자수
2001년1월	88	1,340	411	21	413	14
2001년2월	59	1,386	559	12	210	9
2001년3월	66	1,627	379	14	262	24
2001년4월	70	1,816	928	26	603	52
2001년5월	74	1,860	1,269	44	881	122
2001년6월	55	1,367	1,108	32	740	46
2001년7월	114	1,904	1,116	28	665	21
2001년8월	88	1,619	646	17	430	11
2001년9월	61	1,068	767	20	538	51
2001년10월	37	757	572	15	294	40
2001년11월	47	906	442	8	193	0
2001년12월 7일현재	11	335	178	4	104	임신중
계:	770	15,985	7,745	241	5,333	390

표 45-2. DNA 종류 및 기관별 형질전환동물 제작 지원 실적

DNA종류	기관명	사용마우스	수정란	미세주입	이식수정란	대리모	산자수	현황
		수	수	수정란수	수	수		
PCAT-2000	ISC	4	33	8	0	0	0	T/G확인
PCAT-6800	ISC	37	639	330	99	6	6	T/G확인
PCAT-300	ISC	46	903	555	335	17	52	T/G확인
TH-mise	YY	6	51	49	49	3	0	T/G확인
p IBI	NKW	37	850	664	363	17	1	
p CMV B	NKW	50	1,266	922	615	28	38	
MT1-MMP	CJH	81	1,795	787	503	25	47	T/G확인
p SMANG2	NKW	87	2,158	1,007	699	32	41	
MT-SV-eag	LYI	28	729	603	415	22	51	T/G확인
CBA-DOK	YY	66	1,336	1,051	546	21	82	T/G확인
Cre-Alb-GH	KJJ	70	990	500	365	14	19	T/G확인
SM22-Cre	KJJ	117	2139	1,068	732	25	15	T/G확인
MCP-3	CMS	18	361	238	200	8	16	
m HRF	MJK	32	708	538	351	13	22	
계;14종	8개 기관	679	13,958	8,300	5,272	231	390(임신중)	

표 45-3. 유전자 적중동물의 제작지원 실적

Targeted ES Cell	기관	사용마우스	#blastocyst	미세주입 수정란	대리모	이식 수정란	산자수
P62-3ID8	KRRBB	38	163	115	115	160	17
C57BL/6N ES	KRRBB	44	100	80	80	111	13
EP11-5A	KRRBB	29	156	106	106	137	31
P62-4	성균관대	18	53	50	50	62	5
NIN9-2E4	KRRBB	92	298	243	243	301	43
계:5종	2개기관	221	770	594	594	771	109

#### 4. 형질전환동물자원의 계통분양 실적

##### 1) 형질전환 동물 분양가능 마우스 및 분양실적

2001년12월 현재 분양가능한 Knock-mouse(K/O mouse), 및 Transgenic mouse(T/g mouse)는 (표 46-1) 14종의 K/O mouse가 있고, (표 46-2) 6종의 T/g mouse가 있으며, 1년간 분양된 mouse는 (표 46-3) 유전자 적중동물 (K/O mouse) 4종 ♀:262마리 ♂:268마리가 분양되었고, (표 46-4) 유전자 이식동물(T/g) 2종 ♀:4마리 ♂:6마리를 분양하였다.

표 46-1. 분양가능 Knock-out mouse

품종	유전자
C57BL/6J- <i>ApoE</i> <sup>tm1Unc</sup>	Apolipoprotein E
C57BL/6J- <i>Ldlr</i> <sup>tm1Her</sup>	Low density lipoprotein receptor
B6,129- <i>Pkcc</i> <sup>tm1Stl</sup>	Protein Kinase C
FVB/N- <i>Pgy2</i> <sup>tm1Bor</sup>	P-glycoprotein 2
B6,129- <i>Ahr</i> <sup>tmlbra</sup>	Aryl hydrocarbon receptor
129/Sv- <i>Kras2</i> <sup>tm1Tyj</sup>	K-ras
B6,129S- <i>Soat</i> <sup>tm1tml</sup>	Acetyl-CoA-acyl tranferase
B6,129S- <i>ApoE</i> <sup>tm1Unc</sup> <i>Ldlr</i> <sup>tm1Her</sup>	ApolipoproteinE/LDL receptor
C57BL/6J- <i>Nos2</i> <sup>tm1lau1</sup>	Nitric oxide synthase 2
C57BL/6J- <i>Nos1</i> <sup>tm1Pih</sup>	Nitric oxide synthase 1
C57BL/6J- <i>Nos3</i> <sup>tm1Unc</sup>	Nitric oxide synthase 3
BALB/c- <i>IL4</i> <sup>tm2Nnt</sup>	Interleukin 4
B6;129S- <i>Gabrb3</i> <sup>tm1Geh</sup>	(gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit beta 3)
B6.129P2- <i>Agtr1a</i> <sup>tm1Unc</sup>	angiotensin receptor 1a

표 46-2.분양가능 Transgenic mouse

Strain	Origin	Coat color	Health state
CETP	Upjohn Laboratories → Kist (1995, F?)	black or agouti	SPF
CG-β5	Washington Uni (USA) → KRIBB (1996)	albino or agouti	SPF
L6-1	KRIBB (1999)	albino or agouti	SPF
pEph8A	KRIBB (1999)	albino or agouti	SPF
Stock TgN(tTAHCMU)3Uh	JAX→KRIBB(2000)	albino or agouti	SPF
Stock TgN(rtTAHCMU)4Uh	JAX→KRIBB(2000)	albino or agouti	SPF



표 46-3. 유전자 적중동물분양 실적

Strain	기관	분양상태	분양수	
			♀	♂
B6,129-Ldlr <sup>tm1Her</sup>	생명공학연구소 숙명여대약대 경북대 서울대 수의과대학 고려대 안지오랩	SPF	246	252
C57BL/6J-NOS2	경상대학교의과대학한림대약 리학교실 강원대학교	SPF	6	6
C57BL/6-NOS1	경상대의과대학 강원대학교	SPF	8	8
B6,129-Ahr	고려대학교 생명공학원	SPF	2	2

표 46-4. 유전자이식동물 분양실적

Strain	기관	분양상태	분양수	
			♀	♂
CBA-Dok	KRIBB	SPF	1	1
MT-SV-eag	KRIBB	SPF	3	5

## 5. 형질전환동물 특허기탁 기술지원

2001년 현재 (표 47-1) 특허 수정란 및 형질전환된 13종류의 수정란을 수정란 보존 은행을 개설하여 수정란 위탁 받고있으며, 이런 새로운유전자를 주입한 mouse 및 흑염소,한우등의 수정란을 각 단계와 생존율을 확인하여 주고, 새로운 유전자(DNA)를 수탁 받아 형질전환 동물을 제작 지원하고 있으며, 표 47-2는 형질전환 mouse를 수탁받아 수정란을 회수하여 동결 보존하고 있다.

또한 형질전환 및 특허 수정란의 보존과 함께 형질전환 mouse의 수정란을 공급하고 있고 수정란 이외에도 targeting된 태아배세포,형질전환된 동물의 정자를 보존하고 있다.

표 47-1. 특허기탁 수정란의 생존율시험

수정란 종류	단계 및 상태	기관
흑염소 메디	Morula, 양호	한미약품
고능력한우 복제 수정란	Morula, 양호	서울대 수의과대학
hGM-CSF 수정란	1cell	카톨릭의대 피부과학교실
SNU-2,5NU-5 수정란	Morula, 양호	서울대학교 수의과대학
HBX 수정란	2cell & 8cell, 양호	생명공학연구소 발생공학실
SNU-6수정란	Morula, 양호	서울대학교 수의과대학
BDF1 수정란	1cell	경북대학교
SV40-T 수정란	1cell	카톨릭의대 피부과학교실
HCCR-1 수정란	1cell	카톨릭의대 유전학연구소
CD2-SRG3 수정란	2cell	서울대학교
IA-2 knock-out 수정란	2cell	삼성서울병원
HPVE6 수정란	2cell	식품 의약품 안전청
SRG3 수정란	2cell	서울대학교 유전공학연구소

표 47-2 유전자 적중동물 기탁실적

Strain	기관	기탁상태	기탁수	
			♀	♂
B6,129-CCα1D				5
B6,129-CCα1B	포항공대	SPF		5
B6,129-CCα1G				15
B6,129-P62,3ID8 <sup>skkkribb</sup>	성균관대학교		1	4

## 6. 형질전환동물 제작용 소재의 분양 실적

형질전환동물 제작과 동시에 이에 필요한 소재들을 분양하고 있으며, 그중 ES cell(태아배세포)분양실적, 표 48-1과 Feeder cell분양실적 표 48-2와 같이 형질전환동물 제작에 필요한 소재를 분양하고 있다.

표 48-1 태아배세포 (Embryonic Stem Cell Line) 분양실적

분류	세포주명	기관	Positive Selection Cassette	Negative Selection Cassette	Vials(s)	비고
ES cell	KTC-1	서울대학교 수의과대학	-	-	1	P10
ES cell	KTC-1	아주대학교 의과대학	-	-	1	P11
ES cell	KTC-1	국립보건원 생명의학부 유전질환과	-	-	1	P6

표 48-2. Feeder cell 분양실적

Cell	Number of plate (P100)	Institute
GTO-1	200	KRIBB

## 7. 형질전환동물 관련 교육실시 및 기술지원 실적

국내 산학연을 대상으로 2001년 11월 제 19회 실험동물 Workshop 을 개최하여, 형질전환동물 관련 seminar 발표 및 형질전환 동물제작과정에 대한 실습을 시행하여 실험동물 개최 workshop에 참석한 모든 이에게 폭 넓은 이해를 도모하였다.

또한 삼성의료원 및 충북대학교, 질환모델동물연구회 등에서 형질전환동물의 제작과정과 그 유용성에 대하여 발표를 하였다. 각종 교육 및 세미나를 통하여 지원한 기술의 항목은 다음과 같다.

### 7-1. 태아 배세포 배양 기술

- 태아배세포를 배양하기 위해 필요로 하는 feeder cell을 분리하는 방법과 배양하는 기술
- 태아배세포를 배양하는 differentiation 되자 않게 유지하는 기

술

### 7-2. 유전자 운반체 클로닝 기술

- Genomic library 작성기술
- Genomic DNA screening 기술

- Selection cassette를 이용하여 targeting vector를 만드는 기술

### 7-3. 수정란 기술 채취,이식,보존기술

- 수정란 동결보존 기술

고가의 형질전환동물을 안정적으로 유지하기 위한 embryo freezing 기술

- 수정란 이식 기술

형질전환 동물 제조시, DNA 및 E.S Cell을 삽입후 그에 상응하는 mouse(대리모)에 embryo를 transfer하는 기술

- 수정란 채취 기술

특정 mouse(Donor)에서 embryo stem cell을 손상되지 않게 체내에서 빼어, embryo을 취급하는 기술

### 7-4. 형질전환 동물 유지 기술

- 유전자 분석 기술

수정란을 채취, 미세현미경을 조작후 embryo을 transfer하여 그에 상응하는 Gene이 원하는 상태로 다음 세대에 target되었는지를 알아보기위해 PCR 및 여러 방법으로 이를 증명하는 기

술

- 사육 기술

Transgenic, Knock-out mouse를 제작후, 제작한 mouse 유전자가 없어지지 않도록 계대유지를 해야한다. Close clone, Congenic 및 Inbred화를 위한 사육 기술

#### 7-5. 수정란 및 유전자 미세조작 기술

- 1세포기 또는 2세포기의 수정란에 DNA를 미세주입하는 기술
- Blastocyst에 태아배세포 미세주입기술
- injection pipet 제작 기술
- Holding pipet 제작 기술

## 8. 연구과제 수행실적

구 분	과제명	사업명	주관 부처	연구기간 (부터-까지)
연구 책임자	유전자적중모델동물을 이용한 동맥경화증의 발병기전연구	중점국가연구개발사업	과기부	2001.9-2004.7
공동연구 책임자	고콜레스테롤 식이에 의해 유도되는 동맥경화와 지질대사관련 유전자의 발현변화 및 기능 연구	특정기초	과학재단	1999.9-2002.8
세부 책임자	수정란 동결보존 및 형질전환동물 제작지원	선도기술개발과제	과기부	1996.9-2002.8
공동연구 책임자	유전자 기능 분석을 위한 조건적 형질전환동물의 제작	21세기 프론티어 프로그램 (인체유전체사업단)	과기부	2001.7-2003.6
세부 책임자	혈관특이적 유전자조작 동물모델 개발	우수연구센터(SRC)	과학재단	2001.7-2010.2

## 9. 논문발표 실적 및 특허기탁 실적

### 논문발표실적

- Kim SH, Lee WH, Kwon BS, Oh GT, Choi YH, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 12 may destabilize



atherosclerotic plaques by inducing matrix metalloproteinases.

*Jpn Circ J* 65(2):136–138, 2001.

2. Jung-Joo Hong, Tae-Sook Jeong, Jae-Hoon Choi, Jae-Hak Park, Kun-Young Lee, Yun Jeong Seo, Sei-Ryang Oh and Goo Taeg Oh. Hematein Inhibits Tumor Necrotic Factor- $\alpha$ -Induced Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Nuclear Factor- $\kappa$ B Dependent Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 281(5):1127–1133, 2001.
3. Chang Whan Han, Jae Hoon Choi, Jung Man Kim, Weon Yoo Kim, Kun Yeong Lee, and Goo Taeg Oh. Glucocorticoid-mediated Repression of Inflammatory Cytokine Production in Fibroblast-like Rheumatoid Synoviocytes is Independent of IB Synthesis and NF- $\kappa$ B Activity. *Rheumatology* 40:267–273, 2001.
4. Jung-Joo Hong, Jae Hoon Choi, Sei Ryang Oh, Hyeong Kyu Lee, Jae Hak Park, Kun-Young Lee, Jung-Jae Kim, Tea-Sook Jeong. Goo Taeg Oh. Inhibition of cytokine-induced

vascular cell adhesion molecule-1 expression; possible mechanism for anti-atherogenic effect of *Agastache rugosa*. *FEBS Letters*. 495(3):142-7, 2001.

5. Goo Taeg Oh, Jae Hoon Choi, Jung Joo Hong, Dae Yong Kim, Sae-Bom Lee, Chul-Ho Lee, Ju-Ryoung Kim, Byung-Hwa Hyun, Sei Ryang Oh, Song-Hae Bok, Tea-Sook Jeong. Dietary Hematein Inhibit Development of Fatty Streak Lesions in the Rabbit. *Artherosclerosis* 159(1):17-26, 2001.

6. Chul-Ho Lee, Tae-Sook Jeong, Yang-Kyu Choi, Byung-Hwa Hyun, Goo Taeg Oh, Eun-Hee Kim, Ju-Ryoung Kim, Jang-Il Han, Song-Hae Bok. Anti-Atherogenic Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin Associated with Hepatic ACAT, and Aortic VCAM-1 and MCP-1 in High Cholesterol-Fed Rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*. 284:681-688, 2001.

7. Won-Ha Lee, PhD, Tae-Hong Hwang, Goo Taeg Oh, Sung Uk Kwon, Yoon-Ho Choi, and Jeong-Euy Park. Genetic factors

associated with endothelial dysfunction affects the early onset of coronary artery diseases in Korean males<sup>1</sup>. *Vascular Medicine* 6(2):103–108, 2001.

8. Ae Ran Moon, Goo Taeg Oh, Jae Wha Kim, Young Jin Choi and In Seong Choe. Genomic DNA sequence and transcription factor binding sites of mouse *ninjurin*. *DNA Sequence* (In press)

9. Kim JW, Moon AR, Kim JH, Yoon SY, Oh Goo Taeg, Choe YK, Choe IS. Up-Regulation of ninjurin expression in human hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Mol Cells* 30;11(2): 151–7, 2001.

10. Yang Kyu Choi, Byung-II Yoon, Yoon-Hoh Kook, Young Suk Won, Jin-Hyun Kim, Chul Ho Lee, Byung Hwa Hyun, Goo Taeg Oh, Jhon Siple and Dae-Yong Kim. Overexpression of Urokinase-type Plasminogen Activator in Human Gastric Cancer Cell Line (AGS) Inuces Tumorigenicity in Severe Combined Immunoseficient Mice. *Japanese Journal of Cancer Research*

93(2): February 2002 (in press)

## 특허기탁 실적

### -국내

1. 이형규, 오세량, 안경섭, 오구택, 홍정주, 김정희, 최순자, 박성규:  
항염증활성 및 항동맥경화 활성을 나타내는 배초향 추출물. 출원일;  
2001, 02, 27 (출원번호 2001-9977)

### -국제

1. 이형규, 오세량, 안경섭, 오구택, 홍정주, 김정희, 최순자, 박성규:  
항염증활성 및 항동맥경화 활성을 나타내는 배초향 추출물 (출원에  
정)

## 10. Homepage를 통한 홍보

현재 전세계 정보통신망의 발달과 유용한 정보를 수집, 보급하고 있는 Internet을 통하여 형질전환 담당도 세계의 과학기술에 선두적인 보급 및 여러 분야에서 필요로하는 정보를 충족시키기 일환으로 형질전환의 Homepage의 Server구축과 동시에 전세계로 유용한 정보를 제공하고 있다. 형질전환 Homepage는 현재 생명공학 연구소에서 운영하고 있는 전산실의 Main server Computer를 통해 <http://knockout.kribb.re.kr>로 전세계로 유용한 형질전환 동물의 제작 및 보급에 힘쓰고 있다. 형질전환 동물실의 Homepage는 주로 형질전환의 사업목적, 동물의 제작방법, 현재 보유중의 유전자 적중동물 및 유전자 이식동물의 자세한 설명과, 분양등을 internet을 통한 Homepage에서 기술 지원을 하고 있다. 앞으로도 정보의 발달과 더불어 형질전환 동물의 제작 및 보급에 internet을 통한 Homepage는 형질전환 사업뿐 아니라 생명공학에 큰 일익을 담당할 것이다.

## 11. 기대성과

### 1) 기술적인 측면

- 형질전환 동물을 제작, 유지 및 보급
- 형질전환 모델 동물을 만들어 21세기, 의학의 중심이 될 유전자

자 치료법분야에서 국제 경쟁력확보에 일익을 담당

### 2) 산업, 경제적인 측면

-형질전환 모델 동물을 통해 유전자의 생체내 기능을 밝히면, 이는 모두 국제특허로 이어져 향후 생물산업분야의 지적재산권 측면에서 경쟁력 확보효과가 클것으로 예상됨.

- 형질전환 모델 동물을 통한 질병모델개발로 질병모델 자체의 상업화와 더불어 진단제, 치료제 개발로 이어지는 과정을 통해 의약품 개발분야에서 국제 경쟁력을 확보할 수 있다.

- 고가의 형질전환 동물 국내 유입의 외화 손실을 막을 수 있으며, 전 세계적으로 생명공학 분야에 있어 선도적 지위를 점유할 수 있다.

## 12. 현재 보유 형질전환동물의 특성

### <형질전환동물의 특성>

\*계통: B6, 129-*Ldlr<sup>tm1Her</sup>*

\*유전자 학명: *Ldlr*

\*유전자: low density lipoprotein receptor (LDL receptor)

\*염색체상의 위치: 9번

\*ES cell: AB1 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: 정상적인 생쥐에 있어서 혈중 콜레스테롤은 통상 80 ~ 100mg/dl 이지만, *Ldlr<sup>tm1Her</sup>* mutant 생쥐의 특징은 혈중 콜로스테롤이 통상 200 ~ 400mg/dl 로 정상 생쥐에 비하여 2 ~ 3배 정도로 높고, 고지방식으로 사육하였을 경우에는 2,000mg/dl 이상으로 측정되어진다.

\*참고문헌: Ishibashi S *et al.*, 1993. Hypercholesterolemia in LDL receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. J. Clin Invest., 92:883-893.

\*계통: B6, 129-*Ahr*<sup>tm1Bra</sup>

\*유전자 학명: *Ahr*

\*유전자: aryl-hydrocarbon receptor

\*염색체상의 위치: 12번

\*ES cell: R1 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: Polychlorinated biphenyls (PCBs) dibenzo-p-dioxines (PCDDs) 및 dibenzofurans (PCDFs)는 할로겐(halogen) 유도체의 방향족으로 합성 또는 대기중에 존재 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 복합 물질들은 생체내 cytosolic aryl hydrocarbon (Ah) receptor와 결합하여 연령, 성별, 종 및 피부독성, 면역성 저하효과, hepatotoxicity, carcinogenesis, 내분비 및 발생생태학을 포함한 신경독성에 관한 연구의 질환모델로 이용되고 있다.

\*참고문헌: Schmidt JV *et al.*, 1996. Characterization of a murine *Ahr* null allele: Involvement of the receptor in hepatic growth and development. Proc. Natl Acad sci., USA 93:6731-6736.



\*계통: FVB/N-*Pgy2*<sup>tmBor</sup>

\*유전자 학명: *Pgy2*

\*유전자: P glycoprotein-2

\*염색체상의 위치: 5번

\*ES cell: E14 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Pgy2*<sup>tmBor</sup> homozygous 생쥐는 liver로부터 분비되는 담즙속에 인지질 분비의 부족현상이 나타나는 것이 특징이며, 이러한 생쥐들의 heterozygous에서는 homozygous에 비하여 인지질의 수준이 절반 정도로 줄어든다. 그러나 heterozygous에 있어서 liver의 병변 현상은 나타나지 않는게 특징중의 하나이다.

\*참고문헌: Smit JJM *et al.*, 1993. Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. Cell. 75:451-462.

\*계통: BALB/c-*IL4<sup>tm2Nnt</sup>*

\*유전자 학명: *IL-4*

\*유전자: Interleukin-4

\*염색체상의 위치: 11번

\*ES cell: BALB/cI (C)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *IL-4<sup>tm2Nnt</sup>* 생쥐의 homozygous는 번식생식력이 정상적으로 이루어지며, Th2-유래의 cytokine계들의 homozygous mutant 생쥐에 있어서는 IgG1 및 IgE 수준은 정상 생쥐에 비하여 유의적으로 감소하나, T 및 B-cell들은 정상적으로 발달되고 있는게 특징이다. IL-4의 결핍으로 말미암아 *Leishmania major*에 의하여 아주 민감하게 작용하는 것이 특징중의 하나이다.

\*참고문헌: Noben-Trauth N *et al.*, 1996. Efficient targeting of the IL-4 gene in a BALB/c embryonic stem cell line. Transgenic Res., 5:487-491.

\*계통: C57BL/6J-Ace<sup>tm1Unc</sup>

\*유전자 학명: *Ace*

\*유전자: angiotensin converting enzyme

\*염색체상의 위치: 11번

\*ES cell: E14TG2a (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Ace*<sup>tm1Unc</sup> homozygous mutant 생쥐는 testis 및 somatic isozyme 둘다 결핍되어 있으며, 또한 이유기중에 생존율이 감소한다는 것이 하나의 특징이다. 그리고 정상에 비하여 혈압이 30mmHg정도 낮게 유지되며, homozygous male (숫컷)에 있어서는 번식생식력이 매우 낮은것이 또 하나의 특징이다.

\*참고문헌: Krege JH *et al.*, 1995. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice. *Nature*. 375:146-148.

\*계통: B6, 129-Pkcc<sup>tm1Stl</sup>

\*유전자 학명: *Pkcc*

\*유전자: protein kinase C, gamma

\*염색체상의 위치: 7번

\*ES cell: E14 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Pkcc*는 일반적으로 protein kinase C gene으로 알려져있으며, chromosome 7번 염색에 전좌되어 있다. *Pkcc*<sup>tm1Stl</sup> 생쥐에 관한 특징에 관하여 보다 상세한 내용은 아래의 참고문헌을 이용하시기 바랍니다.

\*참고문헌 1: Saunders AM and Seldin MF. 1990. A molecular genetic linking map of mouse chromosome 7. Genomics. 8(3):525-535.

\*참고문헌 2: Abeliovich A *et al.*, 1993. Modified hippocampal long-term potentiation in PKC $\gamma$ -mutant mice. Cell. 75:1253-1262.

\*계통: C57BL/6J-Agt<sup>tm1Unc</sup>

\*유전자 학명: *Agt*

\*유전자: angiotensinogen

\*염색체상의 위치: 8번

\*ES cell: E14TG2a (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Agt* mutant 생쥐의 homozygous 특징은 임상적 큰 특징은 나타나지 않고 있으나, 정상적으로 성숙된 마우스는 소수에 불과한 것으로 알려져 있다. 이러한 유전자는 성숙한 개체에 있어서 신장과 혈관벽에 임상적으로 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이러한 생쥐와 C57BL/6J-TgH (*agtdup*) 1Unc (JR2690) 는 gene copy의 효과에 관한 연구 모델로서도 많이 사용되고 있다. 혈장 수축에 관하여서는 *agtdup/agt/dup* 유전자가 4 copy 이상 도입되어진 개체에 있어서는 normal 생쥐에 비하여 145%, 0 (zero) copy (*Agt<sup>tm1Unc</sup>/Agt<sup>tm1Unc</sup>*) 생쥐는 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다. one 또는 4 copy 생쥐에 있어서 대조군에 비하여 유의적으로 혈압이 증가하고 있으며, 이러한 유전자 1 copy당 약 8mmHg 정도 혈압이 증가하는 것으로 보고되고 있다.

\*참고문헌: Kim H-S *et al.*, 1995. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. Proc Natl Acad Sci., USA.

92:2735-2739.

\*계통: C57BL/6-*Nos2*<sup>*tm1Lau*</sup>

\*유전자 학명: *Nos2*

\*유전자: nitric oxide synthase 2, inducible, macrophage

\*염색체상의 위치: 11번

\*ES cell: E14Tg2a (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Nos2* homozygous는 번식생식력이 있으며, 주로 intracellular microbes 의 면역반응 연구 모델로 많이 이용되어지고 있다. 최근에는 iNOS와 관련한 실험모델로에도 많이 사용되고 있다.

\*참고문헌: Laubach VE *et al.*, 1995. Mice lacking inducible nitric oxide synthase are not resistant to lipopolysaccharide-induced death. *proc Natl Acad Sci., USA.* 92:10688-10692.

\*계통: B6, 129P-*Pkcc*<sup>tm1Stl</sup>

\*유전자 학명: *Pkcc*

\*유전자: Protein kinase C, gamma

\*ES cell: E14 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Pkcc*<sup>tm1Stl</sup> homozygous는 번식생식력이 있으며, hippocampus (해마)에 있어서 synaptic에 관련한 연구에 아주 다양하게 이용되어지고 있다. 예를 들면, 동물의 학습행동 및 Cortical defects에 관하여 이용되어지고 있다.

\*참고문헌: Abeliovich A *et al.*, 1993. Modified hippocampal long-term potentiation in PKC gamma-mutant mice. *Cell*. 75:1253-1262.

\*계통: B6, 129S-*Nos1*<sup>tm1Pih</sup>

\*유전자 학명: *Nos1*

\*유전자: nitric oxide synthase 1, neuronal

\*염색체상의 위치: 5번

\*ES cell: J1 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Nos1* homozygous는 번식생식력이 있으며, wildtype에 비하여 매우 공격적 성향을 가지는 것으로 Jackson Laboratory에서는 보고하고 있다. Homozygous 생쥐는 주로 뇌출혈과 관련한 질환 모델로 많이 이용되고 있다.

\*참고문헌: Huang PL *et al.*, 1993. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. Cell. 75:1273-1286.

\*계통: B6, 129S-*Soat1<sup>tm1</sup>*

\*유전자 학명: *Soat1*

\*유전자: Sterol O-acyltransferase 1(formerly *Acact*)

\*ES cell: RF 8 (129)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *Soat1<sup>tm1</sup>*는 조직특이적으로 cholesterol이 감소하는하는것으로 나타난다. Homozygous에서는 adrenal과 fibroblast membrane에서 cholesterol이 줄어드는 현상이 대표적이다. *Soat1<sup>tm1</sup>*는 번식생식력이 있



는 것으로 알려져 있다. Cardiovascular 및 Internal organ 연구에 주로 사용되고 있으며, atherosclerosis 및 adrenal cortex defect에 사용되고 있다.

**\*참고문헌:** Meiner VL *et al.*, 1993. Disruption of the acyl-CoA: cholesterol acyltransferase gene in mice: Evidence suggesting multiple cholesterol esterification enzymes in mammals. Proc Natl Acad Sci., USA93:14041-14-46.

**\*계통:** B6, 129S-*Trp53<sup>tm1Pih</sup>*

**\*유전자 학명:** Trp53

**\*유전자:** transformation-related protein 53

**\*ES cell:** D3 (129)

**\*Mutation의 형태:** targeted mutation(TM)

**\*특징:** *Trp53<sup>tm1Pih</sup>* homozygous는 신생시기에서는 tumor가 형성되지 않으나, 3-6개월째 lymphomas 또는 osteosarcoma에서 tumor가 형성되는 것으로 알려

져 있다. Heterozygous에서는 생후 10개월령이 되어야 tumor가 형성

되는 것으로 보고되고 있다. 이러한 모델은 사람의 경우 Trp 53의 mutation에 의하여 발생되어지는 L-Fraumeni syndrome 형태의 breast cancer와 비슷한 양상을 나타내는 것으로 알려져 있다.

\*참고문헌: Jacks T *et al.*, 1994. Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice. *Curr Biol.*, 4:1-7.

\*계통: B6, 129-*ApoE*<sup>tm1Unc</sup> *Ldlr*<sup>tm1Her</sup>

\*유전자 학명: *ApoE*

\*유전자: apolipoprotein E low density lipoprotein receptor (*Ldlr*)

\*ES cell: E14TG2a; AB1 both 129

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징: *ApoE*<sup>tm1Unc</sup> homozygous는 low fat 사료로 급여할 때 정상적으로 번식생식력이 있는 것으로 알려져 있다. *ApoE*<sup>tm1Unc</sup> homozygous는 정상적인 사료로 급여하였을 경우는 cholesterol이 수준이 변하는 것으로 보고되고있다. *ApoE*<sup>tm1Unc</sup> homozygous는 lipoprotein mice와 비슷한 양상을 나타내는 것이 또하나의 특징이다. Double target mice는 APOB와 APOB100가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 모델은

hyperlipoproteinemia type III와 hypercholesterolemia에 실험모델로 많이 이용되고 있다.

\*참고문헌: Ishibashi S *et al.*, 1994. The two-receptor model of lipoprotein clearance: Tests of the hypothesis in knockout mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both protein. Proc Natl Acad Sci., USA 91:4431-44335.

\*계통: B6.129P2-*Agtr1a*<sup>tm1Unc</sup>

\*유전자 학명: *Agtr1a*

\*유전자: apolipoprotein E

low density lipoprotein receptor (Ldlr)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징:

\*참고문헌: Ito M, Oliverio MI, Mannon PJ, Best CF, Maeda N, Smithies O, Coffman TM. Regulation of blood pressure by the type 1A antiotensin II receptor gene. Proc Natl Acad Sci USA 1995

92:3521-3525.

\*계통: B6:129S-*Gabrb3*<sup>tm1Geh</sup>

\*유전자 학명: *Gabrb3*

\*유전자: (gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit beta 3)

\*Mutation의 형태: targeted mutation(TM)

\*특징:

\*참고문헌: Homanics GE, DeLorey TM, Firestone LL, Quinlan JJ, Handforth A, Harrison NL, Krasowski MD, Rick CE, Korpi ER, Makela R, Brilliant MH, Hagiwara N, Ferguson C, Snyder K, Olsen RW. Mice devoid of gamma-aminobutyrate type A receptor beta3 subunit have epilepsy, cleft palate, and hypersensitive behavior. Proc Natl Acad Sci USA 1997 94:4143-4148.

## C. 영장류자원 분야

1999년 10월 국내최초로 2종류의 연구용 영장류 (Cynomolgus monkey, Marmoset monkey)를 바탕으로 연구용 영장류에 대한 연구기반구축을 위한 사업이 시작되었다. 이렇게 도입된 영장류를 바탕으로 다양한 기초연구 및 연구기반이 구축되었으며, 2001년도에는 다음과 같은 실적이 있었다.

(관련실적은 과학기술부 기술용역사업과 중복되므로 일반적인 사항만 기재함)

### 1. 영장류자원 실적

실험동물로서 사용빈도가 높은 Macaca 종류 중 상시번식가능한 동물인 Cynomolgus monkey과 Common marmoset에 대한 번식학적 지속적인 기초연구가 이루어졌으며, 이러한 기술을 바탕으로 한 실내번식으로 종류별 성주기 파악, 72시간 동거교배, 수정확인, 임신확인, 출산, 포유, 이유 등의 번식전반적인 기초지식 획득과 함께, Cynomolgus monkey 5마리, Common monkey 33마리가 출산되었으며 그 중 23마

리가 이유하여 이유율 60.1%를 나타내었다 (표 49, 50, 51, 그림 7, 8)

## 2. 각종 기초자료 확보 및 기술교류

2종류의 원숭이류에 대한 각종 번식기초자료 확보, 인공포유, 임신 진단술 등으로 영장류 육종학적 유지는 가능하게 되었으며, Tsukuba Primate Center 미생물검사실과의 기술교류를 통하여 ICLAS Monitoring Subcenter Korea 기능에 더하여 영장류 미생물 품질검정 관련기술을 확보할 수 있었다. 이외에도 동물실험관련 마취, 채혈, 투여 등의 기본적인 기술습득과 각종 자료의 DB화도 달성하였다.

다양한 미래의 영장류 요구에 대응하기 위한 각종 체계구축과 함께 국내 영장류 연구관련기관들에 대한 직접기술지원, 단기기술교육과정, Workshop을 이용한 영장류 소개 등의 기술보급과 교류를 이룩하였다. 다양한 국제교류도 이루어지고 있으며, 특히 Tsukuba Primate Center 소유의 African green monkey 30마리의 종자분양이 결정되어 빠른 시간내로 도입될 전망이다. 이는 새로운 종의 추가로 3종의 동물종 확보는 물론, 10년이상 실내사육과 각종 data를 가진 새로운 영장류를 확보할

수 있다는데 큰 의미가 있을 것이다.

### 3. 각종 연구기반 구축

인슐린 의존성 당뇨병의 유발을 위한 정상모델동물의 관련자료 확보 및 당뇨병 모델동물을 제작을 시도하고, 뇌지도의 작성, 체장의 조직학적 관찰 및 각종 DB 구축과 함께 심전도상 및 주사용 약물마취 등의 기초 data를 확립하였다. 이러한 DB들을 바탕으로 영장류 호흡기계 및 비뇨기계의 조직표본을 제작하여 Atals 작성하였다.

### 4. 국가영장류센터 건설예산의 확정

이러한 국내최초의 연구용 영장류의 연구기반구축을 바탕으로 2001년 8월 정부는 동분야의 필요성을 인정하여, 「국가영장류센터」를 2002년~2004년, 3년에 걸쳐 건설하기로 결정하였다 (사업명; 국가영장류센터건설사업). 이에 대한 간단한 기획안을 소개한다 (그림 9, 10)

이외에도 2001년 10월 보도자료도 첨부한다.





•사업규모 : 연면적 1,500평/4,950㎡

(옥내 700평/2,310㎡, 옥외 800평/2,640㎡)

•사업수행기관 : 한국생명공학연구원 (대전시 대덕연구단지내)

○ 이는 국내최초의 영장류 연구 Infra 시설로서, 각종 난치병 연구와 신물질의 최종단계 유효성, 안전성시험 및 유전자치료 등의 첨단생명 과학분야의 바탕이 되고 있는 바, 최우선적으로 갖추어야 하는 연구시설 및 분야임

□ 그간 우리나라는 소형동물 분야에서는 국제공인 품종기관 및 국제품질 검정기관으로서 인정을 받는 등, 생명공학분야의 인프라 구축과 지원 역할 수행했으나, 동물실험의 꽃인 영장류는 '99년 시험용 영장류를 도입, 실내번식에 성공하는 등의 초보적 영장류기술을 확보하였을 뿐이다.

□ 선진국의 영장류 사용 및 연구현황을 살펴보면 각국의 생명공학기술 수준과 흐름을 같이하고 있어, 국내 생명공학 기술수요 확대에 비춰 보아 관련분야 및 시설의 확보가 매우 시기 적절함

<년도별 국내·외 영장류 현황 및 예상수요>

구 분	1994년	1996년	2001년	2004년
미 국	7,000마리	7,000마리	약 7,500마리	8,000마리
일 본	4,258마리	4,211마리	약 4,500마리	5,000마리
한 국	0	0	62마리	350마리

- 2004년 완공예정인 국가영장류센터는 6종의 영장류 600마리의 유지 및 생산을 위한 옥내시설(무균시설 700평)과 옥외시설(반무균시설, 2동 각 400평 규모)을 갖춘 국내최초의 연구용 영장류 Infra 시설로서,
- 특수사육시설외에 AIDS, 뇌연구, 유전자치료 등의 각종연구를 위한 공동연구시설, P3감염시설, 행동관찰실, 수술실, 인공포육실, 특수공조시설 등을 갖춘 명실공히 영장류이용연구의 중심시설이 될 것임.

<연구용 영장류 연구의 주요분야>

- ♣ AIDS 등 신규 및 긴급의 Emerging 감염증 연구
- ♣ 뇌연구, 유전자치료 등 생명과학분야의 최적의 연구모델
- ♣ 신약, 신물질의 약효 및 안전성 평가연구 - 약물의 체내동태실험

등

- ♣ 계놈, 포스트게놈연구에서 얻어지는 다양한 유전정보의 적용

♣ 심리학, 언어학, 認知學 등 기초연구를 통한 사람의 이해

♣ 침팬지게놈연구 등 영장류 유전자연구

등의 다른동물에서는 불가능한 연구들이 영장류를 이용하여 가능함.

□ 이러한 연구용 영장류 사육 및 연구시설의 구축에 따라, 현재 선진국 대비 60%내외의 생명공학 기술수준을 조기에 선진국 수준(2010년까지 세계 7위)화 하고 바이오산업을 21세기 국가 주력산업으로 육성코자 하는 정부기본 목표를 달성하는데 크게 이바지 할 것으로 여겨지며, 다음과 같은 실질적 효과가 기대됨.

○ 각종 신약개발, 국제백신연구소, 의료기술 등의 생명과학 선진국가로서의 동물실험분야 인프라완성 및 국제적 신뢰성 제고

○ 현재 전량 외국에 의뢰되고 있는 영장류이용 동물실험의 대체 및 기술 유출 방지 (예, 재조합 AIDS 백신의 영장류실험을 독일영장류센터에서 실험중)

○ 국내에 전무한 영장류자원 확보 등을 통한 각종 기술 및 정보의 보급

을 통하여 바이오산업의 발전기회 확대

※ 선진국의 관련시설 구축 현황

- ▶ 미국 : 7개의 영장류센터 운영 (1961 ~ 1962년 설립)
- ▶ 일본 : 2개의 영장류센터 운영 (1968 ~ 1978년 설립)
- ▶ 독일 : 1개의 영장류센터 운영

報道資料 生産擔當 : 과학환경예산과 성일홍 사무관(3496-5152)



企劃豫算處 公報官室

【참고 1】 선진국의 영장류 관련시설 현황

전세계현황

전세계에서 영장류 보유기관은 33개국 183개 기관이 있으나, 생산국 (동남아시아, 아프리카 등) 및 이용국(미국, 일본, 유럽 등)으로 구분

되며, 그 이용국들의 대부분은 신규의약품 개발과 생산을 하는 생명과학 선진국가들임.

□ 미국; 약 100여개 이상의 영장류 연구기관들이 있으며, 특히 1961 ~ 1962년에 걸쳐 전국에 7개의 Regional Primate Research Center (California, Wisconsin, Washington, New England, Oregon, Tulane, Yerkes)를 집중적으로 설립하여 NIH의 지원하에 수천마리의 다양한 영장류를 보유·이용하여 소아마비, 풍진 등의 백신개발과 AIDS, 뇌, 노화 등의 연구개발과 함께 생명과학분야의 견인차 역할을 하고 있음.

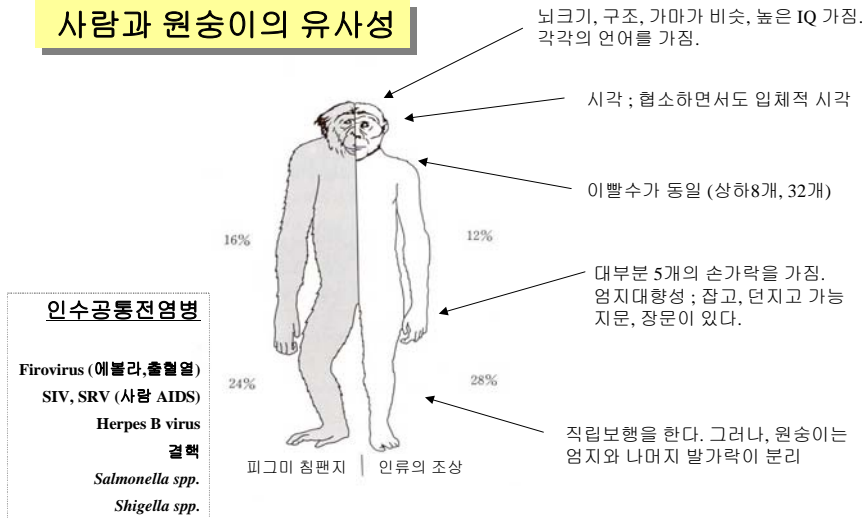
□ 일본 ; 선진국 중 유일한 자생 영장류 보유국으로, 70여개 이상의 영장류 보유기관들과 Kyoto Univ. Primate Research Center (1968년), Tsukuba Primate Center (1978년) 등 2개의 국가영장류센터가 있으며, 특히 쓰쿠바영장류센터는 세계유일의 무균원숭이를 2,200마리 사육하며, 산학연 공동연구시설에서 뇌, 유전자치료 등의 다양한 연구와 함께, 인도네시아에 2개의 무인도에 미국과 함께 영장류번식farm을 구축, 안정적인 영장류 공급원을 확보하고 있음. 마련하

## 【참고 2】 사람과 영장류의 유사성

사람과 침팬지는 98.5%이상 유전적으로 동일하며, 특히 다음과 같은 부분에서 다른 실험동물에 비해 유사하다.

- 1) 뇌 크기 및 형태가 사람과 유사하며, 침팬지의 경우 초등학생 정도의 IQ를 가지고 있으며, 별도의 언어를 가지고 있음.
- 2) 시각이 사람과 같이 입체적 시각을 가져 물건을 입체적으로 인식하고, 잡고, 던질 수 있다.
- 3) 이빨이 사람과 같이 상하 32개를 가지고 있다.
- 4) 손가락은 5개로서, 지문과 장문이 있으며 물건을 칠수 있다.
- 5) 특히, 에볼라바이러스, AIDS, B형 간염, 결핵, 말라리아 등의 사람과 동일하게 감염되는 다양한 인수공통전염병을 가지고 있으므로 이러한 질병연구의 최적의 연구모델임.

## 사람과 원숭이의 유사성



### 【참고 3】 야생 원숭이를 연구에 사용하지 못하는 이유

□ 야생원숭이는 멸종위기동물로서 분류되며, 1973년 워싱턴조약(멸종위기동물의 국제교역금지조약)에 의거 야생으로부터 얻어진 원숭이는 국제적인 교역이 전면 금지되어있음.

- 따라서, 전세계적으로 이용되는 원숭이는 야생원숭이로부터 생산된 동물만에 한하며, 이러한 동물만이 국제교역 및 항공수송이 가능한

상황임.

- 또한, 야생원숭이는 에볼라, AIDS 등의 사람에게는 아주 위험한 인수공통전염병을 가지고 있으므로 이러한 위험한 질병이 없는 청정한 원숭이를 사용하여 연구에 이용하고 있음.



## D. 중동물자원 분야

### 1. 사업배경

물질특허 도입이래 우리나라도 신물질분야에 고부가가치 연구산업의 해외 의존도에서 탈피해야함은 지상과제이다. 동시에 현재까지 국내에서 합성된 신물질, 천연물, 미생물 유래 물질 등은 *in vitro*계에서 검정시스템별로 차이는 있으나 어느 정도 효능 실험을 우리나라 상황하에서 해결이 가능하며 지난 10여 년간 학계, 연구계 및 제약산업계에서 어느 정도 기반이 확충되어 이제는 대량검정시스템을 도입하여 안정화 단계에 진입하고 있다. 경제의 발달과 더불어 환경오염, 음식문화의 변천 등으로 인한 선진국형 난치성 질환이 날로 증가 추세에 있으며 이들 난치성 질환을 정복하기 위한 연구가 국내·외에서 활발이 진행되고 있는 바 이러한 배경에서 여러 가지 소재를 응용한 질환퇴치의 검정 및 인간에서의 응용이 필수적이다. 그러나 현재 우리나라 실정 하에서는 유용한 동물자원소재의 부재로 인해 구미 선진국가에 의존할 수밖에 없는 실정이다. 이러한 난치성 질환을 극복하기 위해 가급적 인간의 생체구조와 유사한 중동물 (원숭이, 우드척, 개, 고양이 등)의 확보와 이를 통한 계통보존 및 자원 활용이 21세기 난치성 질환 퇴치와 난치성 질환소재를 응용한 생명

공학기술분야의 발전에 절실히 요구되는 실정이다. 그러나 설치류를 이용한 생체내외 약효검정 및 안전성 시험법은 국내에서 일부 시행이 되고 있으나 아직은 초기 단계에 약효 검정을 머물러 있다. 현재 우리나라 실정 하에서는 *in vitro* 효능시험법이 확립되어 약효검정을 마친 물질이라도 생체내 즉 가급적 인간과 같은 조건 실험을 위해서는 막대한 외화 손실을 감수하더라도 구미 선진국가에 의존할 수밖에 없는 실정이다. 또한 기본 효능시험법은 확립이 되어 있다하더라도 생체내 적용할 수 있는 중동물 및 소동물의 자원소재 확보의 어려움뿐만 아니라 이에 수반되는 연구 인력 및 효능 평가, 안전성 평가에 대한 연구가 극히 제한적일 수밖에 없다. 선진국의 예를 들면, 일본 및 미국의 연구기관에서는 급격히 증가 추세에 있는 난치성 질환을 극복하고자 범 국민적 차원에서 자원소재 및 연구인력 확보에 박차를 가하고 있으며, 특히 에이즈, 약물 중독성 뇌질환, 대사성 질환, 환경오염 물질에 의한 생체 안전성 연구에 10년에서 100년 단위식으로 장기적이며 집중적인 연구비를 투자하고 있다. 따라서 세계적인 전임상기관을 확보하고 있는 구미선진국의 유용소재자원 도입이 필요시 되며 본 사업을 통하여 전임상기관 확립을 위한 기초작업과 기반조성 및 국제적 자원 전략화에 따른 유용생물자원의 확보와 유지를 통한 국가 주도의 전임상 시험계의 구축이 중동물 자원사업의 궁극적인 목표이다.

## 제 4 장 사업목표 달성도 및 대외기여도

### <사업목표 달성도>

항목 사업분야	당초 사업목표	달성도	비고
실험동물자원 보존	150계통 보존	101%	152계통 유지·보존
실험동물자원 보급	약 15,000마리	122%	18,248마리 보급
Monitoring 실적	2,500마리	129%	3,226마리/년
중소기업기술지원	모체공급 500마리 (중소기업 자체의 모체 공급능력 향상을 고려한 목표치) 품질검정 500마리	100% 171%	모체 500마리 공급 품질검정 853마리
Workshop 실시	3회	100%	3회 계속 실시
형질전환동물 보존	35종	114%	40종 확보 및 보존
영장류자원 확보	2종	100%	2종 확보 및 유지

## <대외 기여도>

본 실험동물자원사업은 제 1장에서 언급한 것과 같이 국가 생명과학분야의 공공기반기술로서 생명공학의 발전을 위한 국가 공공 infra 분야임. 따라서, 본 사업결과에 의한 구체적 대외기여도를 도출하기는 어려운 것으로 생각되나, 본 사업의 성공적 수행에 따른 대외기여도를 정리한다면,

○ 다양한 질환모델동물과 형질전환동물을 개발, 유지보존 및 보급함으로써 실질적인 국내 실험동물 및 동물실험의 다양성과 신뢰성을 높임.

○ ICLAS Monitoring Subcenter Korea 추가인증에 따른 국내 실험동물의 품질향상 및 신뢰성을 크게 제고시킴

○ 국내 최초로 영장류자원을 확보하여 관련연구기반을 구축함으로써, 생물자원전쟁의 시대에서 다양한 실험동물을 비롯한 다양한 생물자원의 조기확보 및 활용체계를 마련함.

○ 실험동물분야 대량생산기술의 지속적 지원을 바탕으로한 민간중소기업에 의한 SPF동물 대량생산 및 보급에 기여

○ 이에 따른 연간 약 100만마리 이상의 동물수입에 대한 대체효과 발생 (연간 약 400억원)

○ 형질전환동물, 중동물자원의 개발 및 보존에 따른 관련연구분야의 국제적 지위향상 및 발전기여

○ Workshop 개최에 따른 동물실험에 대한 유무형의 관련분야 발전 기여

○ 시설 및 운영기술자문을 통한 산학연의 관련시설의 질적향상 및 국내 동물실험환경개선 기여

## 제 5장 사업수행 결과의 활용계획

본 유전자원센터 실험동물자원사업은 국가 생명과학분야의 원천기반 및 infra 기술로서 지난 약 16년간의 실적을 바탕으로 다음과 같이 활용코자 함.

### 1. 대내외 활용

국내 유용생물분야 특히, 실험동물분야는 생명과학의 발전과 더불어 급격히 발전하여 왔으며, 1990년대 이후 국내최초 국제등록 (1992년), 국제적 동물시설 완공 및 이전 (1994년), SPF동물 대량생산기술 이전 및 대량생산공급개시(1995년), 서울대 동물시설 감염사고 발생후 실험동물 품질인식확대(1996년 5월)와 연세대, 카톨릭대학 등 의과대학에서의 전문적인 동물실험시설 설치(1996년 후반), 각종 동물실험결과의 국제적 신뢰성획득 등으로 급격한 변화·발전하고 있다. 이러한 변화는 실험동물관련자들의 의식향상은 물론, 대학, 연구소, 산업계의 운영 및 관련연구자들의 실험동물에 대한 중요성 인식재고로 이어져 날로 급격히 발전하고 있다. 1997년 말에 터진 IMF 경제위기상황으로 당분간 이 분야의 발전에 영향은 있는 것으로 생각되나, 장기적 안목에서 이러한 infra를 바탕으로한 생명과학분야발전은 지속적으로 이루어질 것으로 생각된다.

본 사업 또한 이러한 경제위기라는 국가적 위기상황 속에서 국내 유일의 실험동물 국제등록기관으로서, 또한 생명과학분야의 자원중추기관으로서, 「다양한 실험동물자원의 종자보존 및 보급」, 「실험동물자원의 품질검정」, 「대량생산기술지원 및 공급」, 「교육 및 기술 연수」를 지속적으로 꾸준히 실시하여 국내 실험동물 등의 유용생물자원환경의 표준화와 국제화를 하루속히 이룩할 수 있도록 할 것이다.

이외에도 최근의 새로운 실험동물분야로서 급격히 발전하는 형질전환동물 및 중동물자원의 개발, 보존과 활용체계 구축으로 생명공학 및 biomedical분야의 발전에 기여할 수 있도록 하며 국내 관련연구자들과 협력하며, 국제교류를 활성화해야 할 것이다. 구체적으로는,

- 국제등록된 실험동물자원기관으로서 다양한 실험동물 등의 유용생물자원보존 및 종자보급
- 국제적인 실험동물 품질검정기관으로서 지속적인 품질검정실시와 품질향상지원, 이를 바탕으로 ICLAS와의 교류확대 및 대표적 Monitoring Subcenter로서 확대발전.
- 생명공학제품들에 대한 지속적인 전임상평가 지원 및 연구
- SPF동물 대량생산 및 신물질생산관련 기술지원의 지속적 확대 및 양허

- 새로운 유용생물자원의 확보 및 보급체계의 확대
- 정기적인 Workshop 개최를 통한 국내 실험동물분야의 기술향상 및 Workshop의 한국실험동물 기술사양성 교육과정으로 채택
- 「질환모델동물연구회」의 활성화 및 각종 질환모델동물의 개발, 보존 및 활용체계구축
- 국내 동물실험관련기관(각 의과대학, 제약회사, 연구소 등)에 동물실험시설의 확보를 위한 자료제공 및 활용유도
- 새로운 국내 동물실험시설의 건축 및 운영으로, 소동물 뿐만 아닌 중동물분야의 국가중추기관으로 발전 및 활용체계구축

이상과 같은 활용계획을 바탕으로 국가 생명과학 및 의학분야의 Infra분야로서 국내 실험동물을 비롯한 다양한 유용생물자원 관련분야의 발전을 위해 기여함.

## 2. 국제교류의 활성화

우리나라 생명공학분야의 발전은 물론, 국제적으로 우수한 결과 및 논문이 다양하게 보고될수록 기초적인 기술분야인 실험동물 및 유용생물 자원에 대한 국제교류활성화는 높아질 것으로 사료됨. 이에 따라 전세계 자원기관인 ICLAS와 Jax 연구소, 실험동물중앙연구소, 파스퇴르연구소,



각국의 영장류센터 등과의 국제교류 활성화를 통해 인적, 물적, 자원 등의 교류를 활성화한다. 이외에도 현재 개설된 Homepage를 바탕으로 수 정보완하여 Internet을 통한 정보교류를 달성하도록 한다.

구체적으로는,

- ICLAS, Jax 연구소, 일본 실험동물중앙연구소 등과의 인적, 물적 교류 확대
- ICLAS Monitoring Center에의 미생물, 유전 품질검정기술 등 교류 확대
- 영국 캠브리지대학, 일본 교토대 및 쓰쿠바영장류연구소 등과의 영장류자원 관련 각종 교류를 통한 자원의 확보 및 기술획득
- 캐나다 켈거리대학과의 당뇨모델동물 확보 및 관련연구 교류
- Homepage의 수정보완을 통한 정보교류
- 관련분야 전문연구자들의 초청 및 연구교류를 통한 보다빠른 세계적인 경향습득

Beart PM and Lee V(1977) Transmitter enzymes in weaver and staggerer neurological mutant mice. Brain Res. 124:171

Boman H.G., Faye I., Gudmundsson G.H., Lee J.Y. and Lidholm D.A. (1991) Cell free immunity in cecropia : A model system for antibacterial proteins. Eur. J. Biochem. 201 : 23-31

Boman H.G. and Hultmark D. (1987) Cell-free immunity in insects. Ann. Rev. Microbiol. 41 : 103-126

Bonmatin J.M., Bonnat J.L., Gallet X., Vovelle F., Ptak M., Reichhart J.M., Hoffmann J.A., Keppi E., Legrain M. and Achstetter T. (1992) Two-dimensional <sup>1</sup>H-NMR study of recombinant insect defensin A in water. Resonance assignments, secondary structure and global folding. J. Biomol. NMR. 2 : 235-256

Callaway J. Lai E.J., Haselbeck B., Baltaian M., Bonnesen S.P., Weickmann J., Wilcox G. and Lei S.P. (1993) Modification of the C-terminus of cecropin is essential for broad-spectrum antimicrobial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 : 1614-1619

Choi JY, Kim WY, Kim CJ, Kim YJ, Hyun BH (1991) A study on transplantation and maintenance of tumor cells in laboratory animals. *Kor. J. Vet. Publ. Hlth.* 16:79-86.

Coligan JE, Kruisbeek AM, Margulies DH, Shevach EM and Strober W (1991) *Current protocols in immunology*, Wiley interscience, NY, USA.

Festing MFW(1993) *International index of laboratory animals*. 6th edition.

Goffinet AM(1984) Events governing organization of postmigratory neurons studies on brain development in normal and reeler mice.

Brain Res. Rev. 7:261–296

Gorden S, Roziers R, Campo and Noto V(1990) Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos. Fert. Steril. 53:469–472.

Grooth BGD, Greve J, Garritsen HSP and Graft MV (1990) A simple and sensitive flow cytometric assay for the determination of the cytotoxic activity of human natural killer cells. J. Immunol. Methods. 135, 81–89.

Handel MA, and Dawson M(1981) Effects on spermiogenesis in the mouse of a male sterile neurological mutation, Purkinje cell degeneration. Gam. Res. 4:185–192

Hara S., Taniai K., Kato Y. and Yamakawa M. (1994) Isolation and  $\alpha$ -amidation of the non-amidated form of cecropin D from larvae of *Bombyx mori*. Comp. Biochem. Physiol. 108B : 303–308

Holak T.A., Engstrom A., Kraulis P.J., Lindeberg G., Bennich H., Jones T.A., Gronenborn A.M. and Clore G.M. (1988) The solution conformation of the antibacterial peptide cecropin A : a nuclear magnetic resonance and dynamical simulated annealing study. *Biochemistry* 27 : 7620–7629

Holsapple MP, Peter AN, Mcnerney J, kimber L and White JR. (1984) Effect of N-nitrodimethylamine on humoral immunity. *J. Pharmacol. Exp.* 229(2), 493–500.

Hultmark D., Engstrom A., Bennich H., Kapur R. and Boman H.G. (1982) Insect immunity : Isolation and structure of cecropin D and four minor antibacterial components from cecropia pupae. *Eur. J. Biochem.* 127 : 207–217.

Hyun BH, Kim YJ, Lee CH, Choi YK, Nam YY, Kim HM, Oh GT, Jeong KS and Choi JY(1996) The activities of ICLAS monitoring subcenter in Korea. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 23:57 ~ 60.

Illera VA, Perandones CE, Stunz LL, Mower DA and Ashman RF. (1993) Apoptosis in splenic B lymphocytes. Regulation by protein kinase C and IL-4. *J. Immunol.* 151(6), 2965–2973.

Kanost M.R., Kawooya J.K., Law J.H., Ryan R.O., van Heusden M.C. and Ziegler R. (1990) Insect haemolymph proteins. *Adv. Insect Physiol.* 22 : 299–396. Academic Press. NY.

Kato Y., Taniai K., Hirochika H. and Yamakawa M. (1993) Expression and characterization of cDNA for cecropin B, an antibacterial protein of the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Molec. Biol.* 23 : 285–290

Kim DH, Yang KH, Johnson KW and Holsapple MP. (1987) Suppression of in vitro antibody production by dimethylnitrosoamine in mixed cultures of mouse primary hepatocytes and mouse splenocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87, 32–42.

Kim YJ, Hyun BH, Kim WY, OH GT, Kim HM and Choi JY (1990) The

genetic monitoring of inbred strains of rat through biochemical approach. Kor. J. Vet. publ. Hlth. 14:301–313.

Kim YJ, Hyun BH, Kum WY, Kim GT and Choi JY (1990) Studies on the genetic monitoring of inbred mice and examination of domestic laboratory mice on the genetic contamination and mutation. Kor. J. Vet. publ. Hlth. 13:279–300.

Kim YJ, Hyun BH and Choi JY (1994) A study on the differences of the responsiveness to the induction of superovulation in inbred strains of mouse. Kor. J. Lab. Ani. Sci. 10:1–7.

Kreil G., Mollay C., Kaschnitz R., Haimil L. and Vilas U. (1980) Prepromellitin : specific cleavage of the pre- and the propeptide in vitro. Ann. N.Y. Acad. Sci. 343 : 338–346

Kylsten P., Samakovlis C. and Hultmark D. (1990) The cecropin locus in *Drosophila* : a compact gene cluster involved in the response to infection. EMBO J. 9 : 217–224

Lee J.Y., Boman A., Chuanxin S., Anderson M., Jornvall H., Mutt V. and Boman H.G. (1989) Antibacterial peptides from pig intestine : isolation of a mammalian cecropin. Proc. Natl. Acad. Sci. 186 : 9159–9162

Lipkowitz S, Greene WC, Rubin AL, Novogrodsky and Stenzei KH.(1984) Expression of receptors for interleukin 2 : Role in the commitment of T lymphocytes to proliferate. J. Immunol. 132(1), 31–37.

Li Z., Merrifield R.B., Boman A. and Boman H.G. (1988) Effects on electrophoretic mobility and antibacterial spectrum of removal of two residues from synthetic sarcotoxin IA and addition of the same residues to cecropin B. FEBS Lett. 231 : 299–302

Luster MI, Munson AE, Thomas PT, Holsapple MP, Fenters JD, White KL, Lauer LDD, Germolec DR, Rosenthal GJ and Dean JH. (1988) Development of a testing battery to assess



chemical-induced immunotoxicity : National Toxicology Program's guidelines for immunotoxicity evaluation in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 10, 2–19.

Merrifield R.B., Vizioli L.D. and Boman H.G. (1982) Synthesis of the antibacterial peptide cecropin A (1–33). *Biochemistry* 21 : 5020–5031

Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Gray-Goodrich M, Campbell H, Mayo J. and Boyd M. (1991) Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* 83(11), 757–767.

Morishima I., Suginaka S., Ueno T. and Hirano H. (1990) Isolation and structure of cecropins, inducible antibacterial peptides, from the silkworm, *Bombyx mori*. *Comp. Biochem. Physiol.* 95B : 551–554

Mullen RJ, Eicher EM and Sidman RL(1976) Purkinje cell degeneration, a new neurological mutation in the mouse. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:208–212

Nakooda AF, Like AA, Chappel CL, Murray FT and Marliss EB(1977) The spontaneously diabetic wistar rat, metabolic and morphologic studies. Diabetes 26:100–112.

Nishimura M (1969) Breeding of mice strains for diabetes mellitus. Exp. Ani. 18(4):147–157.

Oh GT, Han SB, Kim HM, Han MW and Yoo ID. (1992) Immunostimulating activity of Phellinus linteus extract to B-lymphocytes. Arch. Pharm. Res. 15(4), 379–381.

Okada M. and Natori S. (1985) Primary structure of sarcotoxin I, an antibacterial protein induced in the hemolymph of *Sarcophaga peregrina* (flesh fly) larvae. J. Biol. Chem. 260 : 7174–7177

Park H.Y., Park S.S., Park D.S., Shin S.W., Joo C.K. (1994) Bacteria-induced antibacterial peptide, Hyphancin from the fall webworm, *Hyphantria cunea*. Korean J. Entomol. 24 : 191-198

Perandones CE, Illera VA, Peckham D, Stunz LL and Ashman RF. (1993) Regulation of apoptosis in vitro in mature murine spleen T cells. J. Immunol. 151(7), 3521-3529.

Pierre A, Klaus-Berthier L, Atassi G, Cros S, Poupon M-P, Lavielle G, Berlion M and Bizzari J-P. (1991) Preclinical antitumor activity of a new Vinca alkaloid derivative, S 12363. Cancer Res. 51, 2312-2318.

Rakic P and Siman RL(1973) Sequence of developmental abnormalities leading to granule cell deficit in cerebellar cortex of weaver mutant mice. J. Com. Neur. 152:103

Rall WF, Reid DS and Polge C(1984) Analysis of slow-warming injury of mouse embryos by cryomicroscopical and physiochemical

methods. *Cryobiology* 21:106–121.

Rittenberg MB and Pratt KL. (1969) Antitrinitrophenyl (TNP) plaque assay. Primary response of Balb/c mice to soluble and particulate immunogen. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* 132, 575–581.

Schagger H. and Jagow G.V. (1987) Tricine–sodium dodecyl sulfate – polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. *Anal. Biochem.* 166 : 368 – 379

Teshima T., Ueki Y., Nakai T., Shiba T. and Kiguchi M. (1986) Structure determination of lepidopteran, self–defense substance produced by silkworm. *Tetrahedron.* 42 : 829–834

Trounson A, Peura A and Kirby C(1987) Ultrarapid freezing; A new low–cost and effective method of embryo cryopreservation. *Fert. Steril.* 48:843.

Tu Y.Z., Qu X.M. and Xu T.S. (1989) Purification, characterization

and structure of CM sub(2) ph sub(1), an antibacterial peptide from Bombyx mori. Science in China 32 : 1072-1081

Vaara M. and Vaara T. (1994) Ability of cecropin B to penetrate the enterobacterial outer membrane. Antimicrob. Agents Chemother. 38 : 2498-2501

van Hofsten P., Faye I., Kockum K., Lee J.Y., Xanthopoulos K.G., Boman I.A., Boman H.G., Engstrom A., Andreu D. and Merrifield R.B. (1985) Molecular cloning, cDNA sequencing, and chemical synthesis of cecropin B from Hyalophora cecropia. Proc. Natl. Acad. Sci. 82 : 2240-2243.

생명공학연구소(1996) 장기비전과 혁신경영 전략; 제2의 도약을 위한 2001 작전, 생명공학연구소

질환모델동물연구회(1995) 산학연 협동연구회 활동 최종결과 보고서, 질환모델동물연구회

유전공학연구소(1992) UNCED가 생명공학연구와 생물학적 다양성 보전  
및 이용에 미칠 영향, 유전공학연구소

Nomura T., Esaki K., Tomita T.(1984) ICLAS manual for genetic  
monitoring of inbred mice, Tokyo Uni. Press

Jackson Laboratory (1996) JAX MICE, Jackson Laboratory

김환묵(1996) 생명공학안전성 의정서(Biosafety Protocol) 작성 제1차  
실무회의 참가보고서, 생명공학연구소