

實驗動物의 育種學的 立場에서

近藤慕司

(名古屋大学 農学部教授)

吳洋錫

李榮純 訳

(名古屋大学 農学部大学院) (서울대학교 獸医科大学 助教授)

育種이란 것은 遺傳의 制御(Genetic control)이지만, 制御라고 하는 것은 무엇인가 目的을 위해 행하여지는 것이기 때문에 그 目的을 정하지 않으면 무엇을 콘트롤 하여야 좋을지 알 수가 없다. 또, 어떤 育種技術을 사용하여야 할 것인가도 정하여 지지 않는다. 따라서 「育種目標의 設定」이 있고나서 「育種技術」의 投入이 가능한 것이고 그 의미하는바를 정리하여 말하지 않으면 안된다. 그런 의미에서 實驗動物(醫學研究를 위하여 사용하는 鳥獸, 다른 곳에도 별로 이용하지 않은 것들)의 育種을 생각 할 때에 育種目標을 어떻게 정하여야 할 것인가 하는 크나큰 문제에 당면한다. 家畜(生産物을 이용하는 鳥獸) 育種의 경우는(生産性を 높인다는) 기본적인 目的이 있기 때문에, 育種目標의 設定은 구체적으로 세울 수가 있다. 實驗動物은 動物實驗에 쓰는 것이기 때문에 動物實驗이 무엇인가 하는 것을 規定하지 않으면 基本的인 育種目標가 정하여 지지 않는다. 動物實驗은 여러가지 種類가 있기 때문에 그 의미가 극히 복잡하여 간단히 규정지을수 있는 것은 아니다. 그래서 많은 動物實驗을 통하여 동물의 使用法에 重点을 두고 다음과 같이 使用区分을 하여 보았다.

- (1) 研究用 實驗動物
- (2) 檢定用 實驗動物
- (3) 原材料用 實驗動物

우선, 동물의 生物反應을 研究對象으로 할 경우 예를 들면, 마우스의 病原菌을 불려서 그 發病을 불때 라든가, 랫트의 糞便代謝를 調査할때 라든가 또, 그 동물의 生命現象이나 生物反應 그 自体를 조사 할 때도 있다. 대부분의 연구는 이런 형태의 動物實驗을 하고 있다. 이런 경우에 쓰여지는 實驗動物을 研究用 實驗動物이라고 한다.

그러나 研究中에도 다음과 같이 檢定用이라는 使用法도 있다.

단적으로 말하면 하나의 計器와 같이 동물을 사용하는 경우, 예를 들면 妊娠의 진단이라든가, 糞便의 분석(assay)이라든가, 藥品의 반수치사량(LD₅₀)을 정하든가 하는 경우이다. 이런데 쓰는 동물은 生物反應 그 自体가 연구되는 것이 아니고, 生物反應이 저울눈(scale)과 같이 사용되어 진다.

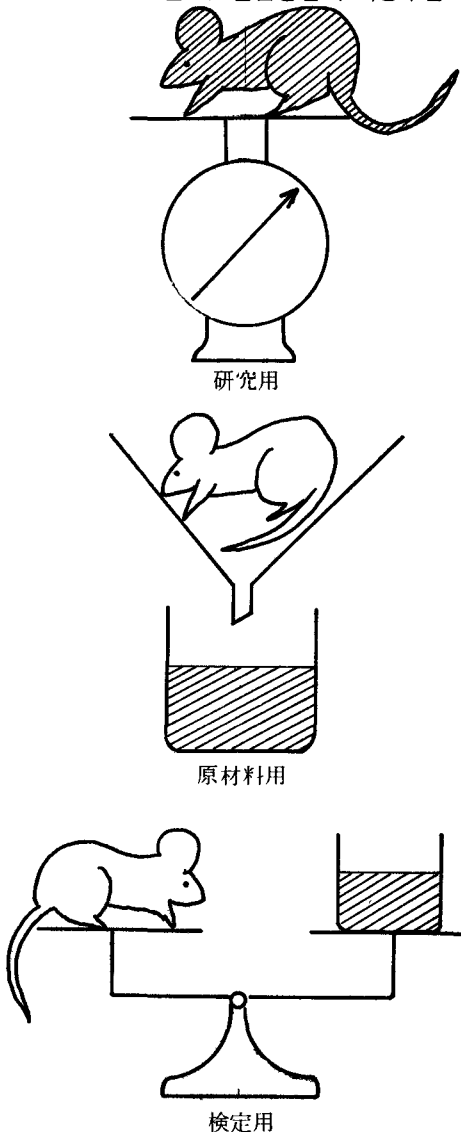
일반적으로 研究用과 檢定用은 명확히 구분되지는 않지만, 兩者의 使用区分은 엄연히 다른 것이다.

第三의 原材料用이란 것은 예를 들면 백신(Vaccine)의 製造에 쓰여지는 동물이지만 그

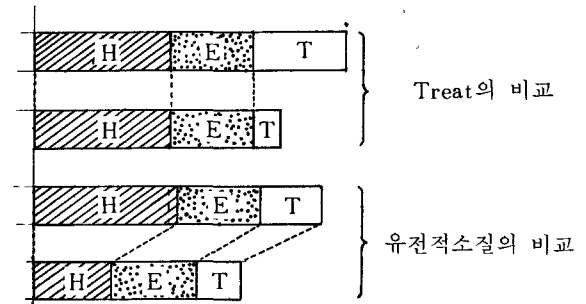
製造原料로 밖에 쓰여지는 것이 아니고 免疾血清을 만들 경우의 토끼라든가 補體를 필요로 할 때의 기니픽 (Guinea pig) 과 같은 것도 있고 또, 그 原材料에 膠原質 (collagen) 의 性質 研究를 위한 동물의 皮膚, 동물로부터 얻어진 물질이 연구상 필요할 경우의 實驗動物이다.

이 3가지의 구분은 模式的으로 나타낸 것이 第1圖이다.

(그림 1) 실험동물의 사용구분



(그림 2) 동물의 유전적소질, 환경, 처리의 기법개막식



열방향은 생물반응 평가의 개념을 나타냄
H는 유전적 요인을 나타내는 부분
E는 그 동물을 처치하기 전까지의 사육환경요인
T는 처치에 대한 반응

이 3가지의 구분은 연구의 종류에 따라 명확하지 않은 경우도 있지만 일반적으로 이런 정도로 구분이 가능하다고 생각한다.

예를 들면 우리들이 말 血液型의 遺傳研究를 할 경우 토끼를 써서 抗血清을 만들어 그 혈청을 여러마리의 말의 血球에 처하여 凝集反應과 溶血反應을 조사 한다. 이 연구에서 말은 研究對象 動物이고, 抗血清을 얻는 토끼나 補體用 기니픽은 原材料用 實驗動物이다.

또, 山羊의 尿中에서 Gonadotrophin의 研究를 예로 들어 생각하여 보면 산양의 繁殖生理라는 thesis에 對해서 산양 그 자체는 研究用 動物이지만 이 연구에는 많은 어린 암컷 마우스에 의하여 糞檢定을 한다. 이런 경우 사용하는 마우스는 완전히 檢定用 實驗動物이다.

이렇게 하나의 연구에서도 3가지 구분의 實驗動物이 같이 쓰여진다.

위의 사용구분에 따라 育種目標을 整理하여 지금부터 해결하지 않으면 안될 育種上 問題들을 논하기로 한다.

育種技術을 논함에 있어 순서를 꺼꾸로 하는 것이 알기 쉬우리라고 생각하기 때문에 原材料用 實驗動物부터 논하기로 하겠다.

a) 原材料用 實驗動物

동물의 생물반응 그 자체가 아니고 生物反應의 결과 생긴 물질을 그 목적물로 하는 것이기 때문에 그것에서 알수있는 기본적인 育種의 목표는 「目的物을 쉽게 얻을 수 있게 하는 것」에 있다. 이런 생각은 家畜의 育種의 경우와 극히 類似하다. 예를 들면 계란의 産額이라는 것은 1마리의 生産能力×마리수 인데, 계란의 생산을 높이는 것은 個體의 生産能力을 높이는 것과 個體數를 增加시키는 것 2가지 要因이 있다. 단적으로 表現하면 原材料用 實驗動物에서, 目的物을 필요로 할 때는 1個體의 生産量×頭數=必要量이 된다.

이런 狀況에서의 育種技術은 다음과 같이 整理된다.

頭數가 約 1 이라면 1個體의 生産量=必要量, 바꿔 말하면 頭數가 조금 밖에 쓰여지지 않을 경우 必要量은 그 개체의 生産效率에 따라 정하는 것이기 때문에 그 개체의 效率을 높이는 것이 중요하게 된다. 그러나 개체의 생산량이 필요량보다 극히 적은 경우는 頭數=必要量이 되어 두수를 많이 사용하여 얻는 것이 중요하게 된다. 개체의 效率을 좋게하는 育種은 상식적으로 널리 알려진 것이고 또 育種的 手法만이 아니고 각종의 技術改良에 의해 效率을 더욱 향상시키고자 한다.

지금까지 生産額中 量에 관한 것만을 말하여 보았지만은 質을 좋게하는 쪽의 생각도 이 개체의 생산효율의 改善中에 포함시켜야 한다고 생각한다.

頭數을 많이 얻기위한 育種, 數의 育種, 바꿔 말하면 増殖能力 향상의 育種技術도 중요하다. 이것은 그다지 많이 거론되지 않은 育種上의 問題点이라고 생각한다. 増殖能力이라는 것은 구체적으로 受胎率, 出産回数(連産性), 産仔數(litter size), 育成率등의 요인으로 나누어

지지 마는 여기서는 Heterosis의 응용이 유효한 育種技術이라고 말할수 있다.

한가지 예로 日本腦炎백신製造用 마우스의 생산에 경우 原材料用 마우스의 育種에 대하여 알아본다. 이 경우 마우스의 遺傳的素質, 1마리의 生産能力을 問題로 하기 보다는 많은 마우스의 效率을 보다 높게 増殖시키는 것이 문제가 된다. Mouse의 암컷 1마리가 일생동안 낳는 새끼의 數를 비교하여 보면,

a) 近交系마우스 NBC系-12마리(2産)

b) closed colony swiss系-64마리(6産)

이 近交系는 일반적으로 표준보다 낮은 예이지만, 近交系라는 것은 원래부터 増殖能力이 높지 않다. closed colony는 꽤 높은 能力을 보이지만 Heterosis응용의 예는

c) 近交系間의 F_1 -107마리(12産)

d) 3元交配種-118마리(18産)이 된다.

産仔數를 볼때 (b)의 예가 가장 크고 또 (a)가 적은 것은 아니다. 그렇지만 전체적으로 C와D의 生産效率과는 比較할 수 없이 낮다. 이런 育種手段이 有效한 경우가 많으리라고 생각한다.

b. 檢定用 實驗動物

이 範疇의 實驗動物에서 필요한 것은 예를 들면 藥物이나 病原體의 力価, 致死量 같은 것과 患者의 狀態에 있다.

實驗動物의 生物反應은 그 자체가 研究對象이 아니고 하나의 尺度이기 때문이다. 따라서 恒久性(언제나 같은 反應이 나오는 것이 좋음)과 共通性(자기의 성적(data)을 위한 것이 아니고 다른 사람과의 같은 저울눈을 위해 필요)이 필요조건이 되기 때문에 이런 조건이 檢定用 實驗動物의 기본적인 育種目標가 된다. 育種에서의 恒久性의 의미는 그 動物群을 언제 사용하여도 언제나 같은 반응을 나타내는 것으로서 나이가 들어도(世代를 經過해도) 그 群의 유전적

집단의 구조가 변동하지 않는 것이다. 共通性이라는 것은 사용하는 동물중에서 subdivision 이 없는 것 즉 그 群 가운데에서 사용하는 Lot는 유전적 소집단으로 나누어 지지 않는 것, 恒常 거의 같은 集團의 構造를 하고 있는 것이 요구된다.

또 검정용이라는 것은 일반적으로 1개체에 행하여 지는 것 보다, 1회 수십 마리의 동물을 사용하여 많은 研究者가 공통으로 하지 않으면 안되기 때문에 그 恒久性과 공통성위에 大量의 頭數가 준비 될 수 있는 것이 아니면 목적을 달성할 수 없다. 따라서 檢定用 實驗動物은 大量生産이 可能하고, 集團은 定一性이 높고, 그 群은 항상 같은 집단의 구조를 갖고 있는 3개의 條件을 만족 시키지 않으면 안된다. 이 育種技術은 많은 곤란한 문제를 갖고 있다. 整一性和 恒一性은 공통으로 近交系 増殖을 하면 또 近交系間의 F₁을 사용하면 그 目的을 달성할 수 있지만 그 育種方式은 増殖의 效率이 낮고, 수십만 마리를 대량으로 필요로 할 때는 적당하지 않다. 또 進술한 Heterosis의 이용은

整一性, 恒一性이 결여되어 부적당하다. 이런 경우 closed colony같은 集團을 사용하는 것이 타당하지만은 막연히 大集團을 사용한다 해도 그 중에서 小集團으로 分割이 되면 곤란하기 때문에 그 subdivision을 막는 교배방식을 사용하지 않으면 안된다. 그 교배방식은 Rotation for non inbred(近親交配를 피한 循環交配方式)이 타당하다.

C. 研究用 實驗動物

研究用 實驗動物의 育種은 한층 더 복잡하다. 醫學의 기초적인 연구는 거의 動物實驗을 필요로 하고 그 實驗動物은 각 Thesis에 대해 필요한 것들이 준비되지 않으면 안된다. 더구나 그 動物實驗의 종류는 無限하고, 뿐만 아니라 연구의 진전에 따라 필요한 동물도 점점 변화하기 때문이다.

前述한 것과 같이 研究用이라는 것은「檢定意味의 動物」은 포함되지 않는다. 檢定用과 研究用의 2個의 구분, 동물의 차이는 第1表에 쓰여져 있다.

研究用 實驗動物은 사용목적 본질은 生物反

(표 1) 연구용 실험동물과 검정용 실험동물의 대비

研究用	{ 各者の 研究에 適當한 系統이 必要 }	{ 系統의 種類는 많이 準備할 必要性이 있음 各系統 特有의 性質을 갖고 있는 것이 좋다. }	{ 系統의 數는 그렇게 많이 필요치 않음 }
檢定用	{ 많은 研究者가 共通으로 使用할 系統이 必要 }	{ 系統의 種類는 그렇게 많지 않아도 좋음. 代表的 系統이 있으면 좋다. 特有의 性質은 꼭 必要하지 않음 }	{ 같은 系統의 動物類는 많이 필요함. }

(표 2) 糖代謝異常研究用 mouse의 적응시험과 계통의 조합(雄mouse를 나타냄)

系統名 〔適應試驗〕	尿糖 出現	血糖値 採食時	mg/dL _x 絶食時	糖負荷試驗 에 의하여 糖処理能力
C57BL/6Jas	0/20*	150	88	正 常
DBA/2	0/16	123	61	正 常
KK	19/63	168	96	劣 弱
KSB	0/18	149	111	劣 弱
KSA	1/18	86	72	正 常
AIII	0/4	103	83	正 常
NC	1/11	168	151	劣 弱
Nb	0/15	123	96	거의正常
NBC	0/24	-	91	劣 弱
DDK	0/18	145	84	劣 弱
Ay	6/22	98	87	거의正常
계통조합				
KK-A ²	19/20	227	94	劣 弱
(KK×KBS)F ₁	1/9	162	125	劣 弱

*尿糖出現個体数/Test 個体数

• 平均値

応 자체를 추구하는 것이다. 이 實驗動物의 특징은 「反應의 比較」라는 것에 있다. 그것은 「差異를 나타내기 쉬운 동물을 준비하는 것」이 본질적인 育種目標가 될 것이다. 그 외에 「特定反應에 대하여」라는 조건이 있고 그 특징이라는 것은 각 연구자의 個個 研究에 따라 정하여지는 것이다.

처음에 「差異를 보기 쉬운 動物을 準備하는 것」의 育種을 생각하여 보면, 이것은 근본적인 2개의 조건을 갖고 있다. 첫째는 처리해 놓은 동물과 그 對照의 동물과 유전자 조성이 같은데 있고, 둘째로 유전자 조성이 틀린 動物(이른바 유전적 반응이 틀린 動物)을 필요로 하는 데 있다.

第一條件은 동물이 外界로 부터 받는 자극에 대하여 어떤 반응을 할까에 따라 연구를 계속하여 갈 경우 필요하고, 後者는 外界로 부터 일정한 感作에 대해 遺傳素質上 어떻게 반응이 틀

러지는가 하는 점에서 부터 연구가 진전해가는데 필요한 조건이다. 실체는 양자복합의 경우도 많이 있겠지만 育種의 입장에서는 제일 먼저 이 두가지면을 정리한 후에 말해 보기로 하겠다.

제 1의 처리한 동물과 그 對照의 동물과 유전자 조성이 같다고 하는 것은 1卵性 雙胎를 이용해 보면 그 목적을 달성할 수 있지만은 그것을 實驗動物에 항상 요구하는 것은 곤란하다.

Almadiro와 같은 一卵多胎動物도 있지만은 그 개발은 지금부터 문제가 된다.

현재는 일반적으로 쓰여지는 實驗動物에서 遺伝子 造成이 극히 비슷한 動物群을 만들 생각을 하지 않으면 안된다. 그러기 위해서는 그 動物群 중에서도 개체 상호간의 血緣係數를 높이기 위한 육종을 하면 되고, 따라서 近親交配를 계속하는 交配方式이 사용되어 진다.

그것과 동시에 近親交配를 계속하여온 近交界間 F₁은 그 목적에 합치한 것이다. 이런 의미에서는 全世界가 모두 같은 近交系를 쓰면 그 目的을 달성하리라고 생각되지만 연구에 있어서는 제각기 이용하기 쉬운 동물이 있어, 같은 종류 중에서도 이용하기 쉬운 系統과 이용하기 어려운 系統이 있다. 따라서 第2意味의 實驗動物은 遺伝子 造成을 바꾼 여러종류의 系統이 필요하다. 바꿔 말하면 보다 다양한 종류가 준비될 필요가 있고 또 많은 近交系가 필요하다. 이것을 위하여 育種은 遺傳的인 差가 큰 系統을 많이 育成해야 하기 때문에 origin이 틀린 집단에서부터 淘汰選抜의 방식을 바꾸어서 多種多樣的 近交系를 育成하면 그 目的을 달성할 수 있다.

그러나 처음에 말한 것과 같이 연구 Thesis는 실로 종류가 다양하고 또 時代와 연구의 진전에 따라 같이 변하여 가는 것이다. 그것에 어떻게 대처하여 갈 것인가 하는 것이 중요한 問題이다.

그것에 대하여 나는 항상 다음과 같은 방식을 생각하고 있다.

系統差를 나타내는 여러 近交系를 育成, 維持하여 연구Thesis에 대한 適應實驗을 하여 그 Thesis에 적당한 계통을 선택하여 사용한다. 그것과 동시에 그것에는 구체적인 Thesis가 정해져 있을 것이기 때문에 그 목표에 대해 쓰기 쉬운 育種技術을 투입하여 基存의 維持한 系統을 modify하는가, 새로운 淘汰基準에 의해 系統을 만들어 연구에 사용하면 편리하다.

지금까지 설명한 研究用 實驗動物의 育種을 整理하여 보면

- (1) 遺傳的 특징이 있는 近交系나 mutant系를 많이 育種한다.
- (2) 그 系統을 維持한다.
- (3) 연구Thesis에 대하여 적당한 系統을 만든다.

연구 thesis와의 관계는 (a) 用을 維持하는 系統을 適應實驗을 하여 목적에 적합한 系統을 선택한다. (b)에서 얻은 지식을 근거로 하여 그 Thesis가 생긴 現象의 遺傳形式을 분석하여 그 후의 育種에 대하여 素材를 檢討하고, (c) 그 檢討한 育種素材와 遺傳形式의 지식에 따라 그 Thesis에 대하여 育種計劃을 세우든가, 基存系統에 多少 變化를 주든가 하여 필요한 系統을 育成한다.

研究用 實驗動物의 경우는 다른 사용구분의 동물에서 문제가 될 정도의 多量의 數를 필요로 하지 않지만은 基本的으로 繁殖力을 維持하는 것이 育種上 필요한 選擇基準이라고 생각한다.

系統維持에 있어서의 育種上 配慮는 아직 많이 논의되지 않았지만은 많은 문제가 있다. 예를 들면 마우스의 dwarf라든가 obesity와 같은 열성homo의 경우, 繁殖力을 갖고 있지 않은 遺傳자가 계통의 특징이 되어 있는 경우 단순히 그 계통유지만 하게되면 목적으로 하는 유전자는 배제되어 버려 계통은 유지되는 것 같지만은,

실제적으로 중요한 유전자는 상실되어 버리는 경우가 있다. 그와같이 되지 않기 위하여서는 계통유지에 관하여 기준을 정하지 않으면 안된다.

이러한 문제점은 어느 系統에서든지 일어 난다고 생각한다.

연구Thesis에 관련하여 여러 중요한 문제가 있으나 「당뇨병 연구를 위한 마우스」라는 연구 문제에 대하여 시행한 육종을 예로 들겠다.

제 1 단계에 여러 실험, 즉 당뇨, 血糖值, 糖負荷試驗을 시행하여 제 2 포와 같이 여러 계통의 糖代謝異常 계통을 찾아낼 수 있었다. 다음에는 2~3 가지의 근교계를 조합하는 방식을 사용하여 본다. 예를 들면 KK계에 A^y 유전자를 도입하여 KK-A^y를 만들면 尿糖出現이 지극히 높아진 것을 알게된다. 이것을 제각기 필요한 분야에 제공하는 방식이 있다.

끝으로 육종이라는 것은 목표에 대하여 유전적 제어를 하는 것이지만은 일반적으로 근교계를 육성하는 것만이 육종인 것처럼 생각하는 경향이 있다. 여기서 말한 것과 같이 근교계 육성이라는 것은 육종 수단의 하나에 지나지 않는 것이다. 중요한 것은 「어떤 목적으로」하는 것에 있고, 또한 육종가로 있는 우리에게, 동물실험을 함에 있어서 「육종목표의 설정」에 대하여 서슴없는 비평을 바라는 바이다. 육종목표는 기본적인 것, 구체적인 것, 등 여러가지가 있다고 생각한다. 그 여러가지 요구에 대하여 어떻게 육종기술을 투입시키느냐 하는 것이 실험동물의 육종상 중요한 문제점이라고 생각한다.