

반려동물 임상에서 유전학의 응용

김 두, 서 지 영

강원대학교 수의학과

대한수의

2001년 2월에 미국을 주축으로 하는 6개국의 연구진들에 의하여 사람의 전체 유전자 지도에 대한 정보가 공개되어 생명과학 분야의 새로운 유전자 시대를 예고하였으며 유전자 정보의 활용에 대하여 기대와 함께 우려의 목소리도 적지 않다. 이에 반하여 수의학 분야에서 유전학에 대한 연구는 사람의 연구결과에 미치지 못하고 있으며 특히 수의임상 분야에서의 활용은 미미한 실정이다. 그리고 유전학 용어와 DNA 기술은 많은 수의사들에게 매우 생소한 분야이지만 미래지향적으로 발전하는 수의사가 되기 위해서는 유전학에 대한 인식도 시급한 과제일 수 있다. 또한 반려동물 임상에 유전성 질병의 진단과 관리를 위한 새로운 지식의 적용은 의학유전학 시대에 반려동물 임상에서 점차 중요한 부분이 될 것이다.

Venta 등은 Scottish Terrier에서 Type 3 von Willebrand Disease (vWD)가 von Willebrand Factor(vWF) 단백질을 암호화한 유전자(gene)에서 한 개의 DNA base의 결실에 의해 야기되는 결과를 수의학 분야의 잡지에 처음 보고하였다¹⁾. Scottish Terrier의 이러한 출혈성 장애는 상염색체성 (autosomal) 열성(recessive) 형질에 의하여 유전되는데, 상동(homologous) 유전자의 돌연변이 (mutation)에 의한 사람의 Type 3 vWD와 매우 유사하다. 사람과 개의 vWF 유전자는 단백질을

암호화하고 그들의 아미노산 배열의 85%가 동일하며 지혈과정에 동일한 기능을 갖는다는 사실을 고려하면 이것은 놀라운 일이 아니다. Venta 등은 (분자유전학적인 분야에서 널리 쓰이고 있는 방법인 PCR 기법을 활용한) DNA 돌연변이에 기초한 검사법으로 정상적인 개와 돌연변이 개로부터 vWF 유전자의 DNA 배열 정보를 얻었으며, 이 기법으로 동형접합체성 (homozygous)으로 발병하는 개와 이형접합체성 (heterozygous)으로 보인자(carrier) 상태인 개를 확인하였다. 돌연변이를 포함하고 있는 염색체 (chromosome) DNA의 짧은 분절은 중합효소 연쇄반응(PCR)에 의해 증폭되고, 이 생산물은 돌연변이된 부위에서 정상과 돌연변이된 DNA 배열 간의 차이를 구별하는 방법에 이용된다. 이러한 검사법은 번식가가 이환견과 보인견 모두의 번식을 피함으로써 이 품종에서 새로운 vWD의 발병을 극적으로 감소시키는 것이 가능하게 할 것이다.

개 유전자에서 질병을 야기하는 돌연변이에 대한 최초의 cloning 보고로써 개의 응고인자 IX 유전자에서 한 개의 base pair가 치환되어 Cairn Terrier의 혈우병 B가 유발된다고 1989년에 보고되었다²⁾. 그후 20가지의 다른 개의 질병 유전자가 cloning되어 성상이 규명되었으며, DNA sequence data에 근거하여 돌연변이에 기초

한 검사법이 이미 개발되었거나 앞으로 개발 될 수 있을 것이다 [Table 1]^(2,31).

이전에 발표되었던 유전자 결손에 관한 보고

로서 Dutch Kooiker 품종에서 vWF gene의 한 개의 base pair가 치환되어 Type 3 vWD가 유발된 것이 있다⁽²⁷⁾.

[Table 1] Cloning되어 그 성상이 밝혀진 개의 유전성 질병

Disease	Gene(locus)	Breed	Mode of Inheritance	Reference
Hemophillia B	Factpr IX (F9)	Cairn Terrier	X-linked recessive	Event et al, 1989(2)
Shaking pup demyelination of CNS syndrome	Proteolipid protein, myelin-related (PLP)	Springer Spaniel	X-linked recessive	Nadon et al, 1990(3)
Elliptocytosis RBC shape abnormality	RBC membrane Protein 4.1 (EL 1)	Mixed	Autosomal recessive	Conboy et al, 1991(4)
Muscle PFK deficiency homolytic anemia, myopathy	Phosphofructokinase, M type (PFKM)	Springer Spaniel, Cocker Spaniel	Autosomal recessive	Smith et al, 1991(5) Smith et al, 1991(6) Giger et al, 1992(7)
Dystrophin muscular dystrophy	Dystrophin (DMD)	Golden Retriever	X-linked recessive	Sharp et al, 1992(8)
Mucopolysaccharidosis I, defects in bone, CNS, eye	Alpha-L-iduronidase (IDUA)	Plott Hound	Autosomal recessive	Menon et al, 1992(9)
Rod-cone dysplasia I PRA	Phosphodiesterase subunit beta(PDE6B)	Irish Setter	Autosomal recessive	Suber et al, 1993(10); Clenemts et al, 1993(11); Ray et al, 1994(12)
X-linked nephropathy	Alpha 5 chain of Type 4 Collagen(COL4A5)	Samoyed	X-linked recessive	Zheng et al, 1994(13)
RBC pyruvate kinase deficiency hemolytic anemia	PK, lover-RBC form (PKLR)	Basenji, West Highland White Terrier	Autosomal recessive	Whitney et al, 1994(14), Whitney and Lothrop, 1995(15), Skelly et al, 1999(16)
Severe combined immune deficiency	Common gamma chain, interleukin-2 receptor (IL2GR)	Basset Hound, Cardigan Welsh Corgi	X-linked recessive	Henthorn et al, 1994(17) Somberg et al, 1995(18)
Globoid cell leukodystrophy CNS disease	Galactocerbrosidase (GALC)	Cairn Terrier, West Highland White Terrier	Autosomal recessive	Victoria et al, 1996(19)
Fucosidosis CNS disease	Alpha fucosidase (FUCA1)	Springer Spaniel	Autosomal recessive	Skelly et al, 1996(20); Oecchiodoro and Anson, 1996(21)
Glycogen storage disease type IA liver disease	Glucose-6-phosphatase (G6PT)	Maltese	Autosomal recessive	Kishnani et al, 1997(22)
Mucopolysaccharidosis VII bone defects, corneal clouding	Beta glucuronidase (GUSB)	German Sgepherd mix	Autosomal recessive	Ray et al, 1998(23)
Stationary night blindness/retinal dystophy	Retinal pigment epithelium protein 65 (RPE65)	Briard	Autosomal recessive	Aguirre et al, 1998(24); Veske et al, 1999(25)
Complement third component deficiency	Complement, third component (C3)	Brittany Spaniel	Autosomal recessive	Ameratunga et al, 1998(26)
Von Willebrand disease type 3 bleeding disorder	Von Willebrand factor(VWF)	Dutch Kooiker, Scottish Terrier	Autosomal recessive	Rieger et al, 1998(27); Venta et al, 2000(1)
Rod-cone dysplasia 3, PRA	phosphodiesterase alpha subunit(PDEA)	Cardigan Welsh Corgi	Autosomal recessive	Petersen-Jones et al, 1999(28)
Narcolepsy sleep disorder with catalepsy	Hypocretin receptor 2 (HCRTR2)	Doberman Pinscher, Labrador Retriever	Autosomal recessive	Lin et al, 1999(29)
Leukocyte adheion deficiency immunodeficiency	Beta 2 integrin (ITGB 2)	Irish Setter	Autosomal recessive	Kijas et al, 1999(30)
Myotonia congenita	Muscle chloride channel (CIC-1)	Miniature Schnauzer	Autosomal recessive	Rhodes et al, 1999(31)

여기에서 주의할 점은 비록 돌연변이된 유전자가 Scotties와 Kooiker에서 동일하다 하여도, 유전자내 돌연변이 부위와 형태가 두 품종에서 다르다는 점이다. 이것은 vWD 돌연변이가 이들 두 품종에서 독립적으로 일어났고, 한 품종을 위해 개발한 돌연변이에 기초한 검사법은 다른 품종의 돌연변이를 검출할 수 없을 것이라라는 결론에 도달할 수 있다.

저자는 반려동물의 유전성 질병에 대한 임상수의사의 이해를 증진시키기 위하여 반려동물에서 유전성 질병의 문제, 유전학적 검사법, 유전성 질병의 진단과 관리에서 수의사의 역할에 관한 Patterson의 종설(Companion animal medicine in the age of medical genetics. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2000;14:1-9)을 요약 정리하였다.

반려동물에서 유전성 질병의 중요성이 증가하는 이유는?

1950년대의 반려동물 의학은 '감염성과 기생충성 질병의 관리 시대'의 초기단계로 볼 수 있다. 그 후 30년 동안 항생제, 구충제 및 일반적인 바이러스성 질병에 대한 더욱 효과적인 백신의 지속적인 개발과 더불어 개 사료의 개선은 "환경적인 원인"에 의한 질병을 현저히 감소시켰다. 선진국에서는 이같은 동일한 경향이 의학에서도 일어났다. 이러한 결과로써 현재 수의사와 의사는 원인으로 유전적 가능성이 높은 질병의 환자집단에 직면해 있다. 그러나

유전성 질병의 발생 빈도가 절대적으로 증가한 증거는 없으며, 오히려 환경적인 원인에 의해 유발되는 질병의 발생 빈도의 지속적인 감소가 유전성 질병의 상대적인 증가의 결과를 초래한 것이다.

경제성 가축은 일반적으로 반려동물보다 유전성 질병의 발생 빈도가 낮다. 이것은 경제성 가축의 유전성 결함에 대한 정확한 지식 때문이 아니고, 가축의 건강과 번식 효율을 방해하는 유전자 돌연변이가 유즙, 고기, 털의 생산과 같은 경제적으로 중요한 특성과 전신적인 건강과 관련되어 수 세대에 걸친 유전적 선발 동안 가축집단에서 제거되었기 때문이다. 1940년대 초에, 유전 가능성의 통계학적인 측정을 계량적인 경제 특성에 적용하고 기대하는 변화를 가져오는 선별적인 번식의 효율성을 추적하는 점차 정교해진 "동물 번식 원리"에 의해서 가축의 선발과정이 이루어졌다. 이것은 생산에서 두드러진 결실을 가져왔고, 소비자에게 낮은 가격으로 동물생산물물을 이용하도록 하였다.

경제성 가축의 번식과 대조적으로 개 번식의 목적은 훨씬 다양하고 막연하게 정의되었다.

번식의 목표는 신체적인 외형에 대한 유행의 변화와 어떤 행동적인 특성에 대한 기대에 의하여 어느 정도 영향을 받는다. 번식은 흔히 집단적인 합의에 의한 목표에 의해서 이루어지기보다는 개별적인 번식가의 선호도에 의해서 영향을 받는다. 개의 번식에서 특정 형질의 선발은 검증된 유전적인 원리를 사용하는 체계적인 방법을 드물게 사용하였다. 반려동물의 번식은 흔히 개인적인 취미의 수준에서 이루어지는 사회적인 활동 중의 하나로서 이러한

현상이 지속될 것이다. 사람의 번식과 같이 개의 번식은 매우 다양한 기호성과 애착, 그리고 어느 정도의 기회에 의해서 결정된다. 동물번식원리와 체계적인 선발은 맹도견의 개량을 위해 사용될 수 있을 것이다³²⁾. 그러나 대부분의 개 번식이 모든 관심을 가장 낮은 생산가격에서 시장의 요구에 맞는 특정 생산물을 최대한 생산하는 균질한 동물의 생산에 기울이는 소의 번식과 같지 않을 것으로 보인다. 사람의 번식에서 처럼, 모든 개 번식가가 필수적으로 합의할 것으로 예측되는 개번식의 유일한 목표는 유전적 질병이 반드시 제거되어야 할 것이라는 점이다.

개의 유전적 장애의 문제점은 무엇이며, 그 심각성은 어느 정도인가?

사람에서 처럼 개에서도 선천적 기형, 혈액학적 질병과 대사성 질병, 면역매개성 장애, 행동이상, 노화와 관련된 퇴행성 질병, 많은 종류의 종양을 포함한 많은 질병에서 유전자가 중요한 역할을 하는 것으로 보여진다. 개의 유전성 질병의 관리에 관한 책들과 자료들은 370 가지의 개의 유전성 장애의 관리와 진단에 대한 정보를 제공하고 있다^{33,34)}. 이들 중 70% 이상이 지난 20년 동안에 임상적 및 병리학적 범주에서 서로 다른 것으로 확인되었으며, 최근에 수의학의 이 분야에서 정보가 증가되고 있다. 개 유전성 질병의 종류의 증가는 주로 수의학 분야의 전문화와 현대적인 반려동물의학의 진단능력의 향상에 기인한다고 보아야 할 것

이다. 개는 사람 이외의 동물 중에서 개별적인 환축의 수준에서 가장 완벽한 의학적인 정밀 조사를 받는다. 새로 확인되는 개의 유전성 질병은 매년 5~10개씩 증가하며 이미 확인된 유전성 장애의 새로운 정보의 양은 대수적으로 증가하고 있다.

370 가지 개의 유전성 질병 중 적어도 50%는 Scottish Terrier의 Type 3 von Willebrand Disease에서 처럼 특정 품종집단에서 집중적으로 발생하고 있다. 이것은 개 번식이 보통 소수의 창립 조상으로부터 유래하는 부분적인 순종의 유전적 격리라는 사실에 기인한다고 볼 수 있다. 품종 사이에서 유전자의 흐름은 혈통의 장벽에 의해서 제한된다. Scottish Terrier로 등록되기 위해서는 개의 부모는 등록된 같은 품종이어야 한다. 그러므로 각각의 품종은 필연적으로 유전적 변이와 유전적 질병 측면에서 폐쇄된 번식집단이라 할 수 있다.

최근까지 개에서 유전 방식이 확인된 유전성 질병은 Table 2와 같다. 유전 방식은 370 가지의 질병 중 203개(55%)에서 확실하게 알려져 있으며 나머지 질병의 유전방식을 확인하기 위해서는 더 많은 학술적인 연구와 가계조사가 요구된다. 유전방식이 잘 알려진 203 가지의 질병 중에서, 가장 큰 집단(66%)은 상염색체성 열성 형질로써 유전되는 장애이다. 이러한 장애들에 는 Scottish Terrier의 vWD Type 3에서 처럼, 돌연 변이 유전자의 1 copy가 유전된 개체는 임상적으로 발현되지 않은 이형접합체성 보인견(heterozygous carrier)이 된다. 2마리의 보인견이 교미를 하면, 평균적으로 자손의 1/4이 돌연변이 대립유전자(유전단위, allele)에 2 copy를 받아

동형접합성(homozygous)의 영향을 받은 임상형 동물이 될 것이다. 보인견 간의 교미에 의하여 자손의 1/2은 그들의 부모와 같이 이형접합성 보인견이 될 것이고, 1/4은 정상적인 유전자를 갖는 동형접합성일 것이다. 열성 유전성 장애를 일으키는 돌연변이 유전자의 대부분은 이형접합성 상태로 집단 내에서 전파된다. 보인견을 검출하기 위한 방법이 없으면, 그들이 다른 보인견과 교미하여 자손이 발병하는 동형접합체를 생산하지 않는한, 그들이 돌연변이성 질병을 전파하는 것을 일반적으로 알 수가 없다.

왜냐하면 유전성 질병과 관련되어 있는 개체 간의 교미는 순종 집단에서 일반적인 것이며, 특히 작은 품종 집단에서는 동일한 돌연변이를 보인한 두 마리 개가 교미하여 임상형 자손을 생산할 가능성이 증가한다. 같은 품종 집단 내에서 간혹 우연히 열성의 유전성 장애가 '유형성'으로 발생한다.

개들 사이에서 가장 주요한 것은 '인기있는 아버지 효과'이다. 이러한 경우에, 쇼에서 뛰어난 우승자이거나 야외 경주에서 승자인 임상적으로 건강한 수캐는 돌연변이성 질병의 전파자 역할을 할 수 있을 것이다. 승리한 수캐는 번식을 위하여 수 많은 암컷과 교미를 할 것이다. 만약 암컷들이 동일한 유전자의 보인견이 아니면, 첫 번째 세대에서는 발병하는 자손이 없을 것이다. 그러나 인기있는 아버지 자손의 수 세대에 걸쳐서 돌연변이는 발병되지 않고 지나칠 수 있지만, 어느 시점에 많은 수의 발병이 일어난다. 이러한 효과는 특히 작은 집단의 품종 내에서 극적으로 나타날 수 있다.

[Table 2] 개 유전성 질병의 유전 방식

유전방식	질병의 수	비율(%)
상염색체성, 우성	30	8.1
상염색체성, 열성	134	36.2
상염색체성, 우성	2	0.5
상염색체성, 열성	10	2.7
복합형, 다유전자성 포함	20	5.5
염색체 기형	7	1.9
분류되지 않은 것	167	45.1
계	370	100.0

근친교배는 문제인가?

간단하게 말하면 근친교배는 하나 또는 그 이상의 공통 조상과 서로 관련이 있는 개체간의 번식이다. 보통 근친교배 후에 열성으로 유전되는 질병의 발생 증가는 유전성 질병이 근친교배에 의해 야기된다는 일반적인 오해를 초래한다. 단순한 실례가 이것이 사실이 아니라는 것을 보여준다. 건강한 실험용 마우스의 많은 계통이 수 세대에 걸친 남매교배에 의하여 확립되었다. 이와같이 완벽하게 근친번식된 동물들은 각각의 위치에서 단독 대립유전자에 대한 동형접합성이고, 이 계통의 모든 구성원들은 유전학적으로 동일하다 (수컷은 Y-linked gene을 갖고 있지만 암컷에는 존재하지 않는다는 점만 제외하고). 동계번식 계통 성립의 초기 과정은 야생에서 잡은 한쌍의 쥐를 교미시키고 그 후에 남매교배를 20세대 이상시킨다.

이런 방법으로 시작한 많은 초기 계통들은 열성 대립유전자의 존재에 의한 '유전적 병목효과(genetic bottlenecks)'에 의해서 중단되는데, 동형

접합체는 병을 일으키거나 번식의 실패를 야기하여 계통이 지속될 수 없다. 오늘날까지 살아남아 유지되는 계통들은 그들의 종식을 야기하기에 충분한 해로운 열성 대립유전자가 적었기 때문이다. 이러한 현상은 바람직한 형질의 선발은 일반적으로 어느 정도의 근친 번식을 포함하는 가축의 번식에서 잘 알려져 있다. 동일한 품종의 피모색, 형태, 크기와 같은 표현형 특성을 균질하게 만드는 것은 품종 구성원의 이러한 형질에 영향을 미치는 유전학적 위치를 동형접합성으로 만드는 것을 포함한다. 다른 품종에서 다른 표현형을 위한 번식은 품종간의 차이에 귀착한다. 과거에 선택적인 근친번식이 없었다면 우리는 오늘날에 크기, 모양과 행동이 다양한 개의 품종을 갖지 못했을 것이다. 오늘날 존재하는 특정 품종이나 번식계통에서, 질병의 발생없이 견딜 수 있는 추가의 근친번식 수준은, 예를 들어 마우스에서 처럼, 동형접합체 상태일 때 보유한 해로운 대립유전자의 수와 형태에 영향을 받을 것이다.

개에서 얻는 교훈은 유전성 질병에 대한 책임은 근친교배 그 자체가 아니고 번식집단 내에 보인된 해로운 돌연변이 대립유전자의 존재인 것이다. 만약 이러한 것들이 실험적인 검사에서 검출될 수 있다면, 번식집단으로부터 해로운 돌연변이 보인자를 제거하기 위하여 선택적인 번식을 지속하여야 할 것이다. 소요될 시간과 비용 뿐만 아니라, 기대되는 표현형의 일부는 어떤 위치의 이형접합성에 의존하기 때문에 개 번식가는 완벽한 근친교배 계통을 생산하지 않을 것이다. 만약 동형접합성의 품종이

생산된다면 다른 요인으로 취미와 사회적인 활동 목적으로 개를 번식하고 전시하는 것이 사라질 수 있기 때문이다. 그렇게 된다면 전시장에서 동물을 어떠한 기준으로 판정해야 할 것인가? 그리고 체형과 체모색깔의 변화에 따른 유행의 즐거움이나 우승견의 번식 목적은 어디에서 찾을 수 있겠는가?

개의 유전성 장애의 책임은 누구에게 있는가?

개를 번식하는 사람들(우리의 고객들)이 때때로 대중매체나 일반인 또는 수의사에 의해서 불공평한 비평의 대상이 되기도 한다. 1994년 유명한 잡지의 특집기사로 실렸던 "개에게: 과도한 번식의 부끄러움"은 한 오해가 어떻게 비난을 통하여 논쟁을 초래하였지에 대한 좋은 예이다⁽⁵⁾. 그것은 개 번식가의 번식목적이 개의 건강에 불리하기 때문에 유전적 결함에 대한 책임이 번식가에게 있다는 것을 던지시 비추었다. 대부분의 개 품종이 다양한 유전성 질병을 갖고 있다는 것은 사실이다. 그러나 English Bulldog에서 상부기도 폐쇄를 일으키는 단두성의 증가를 위한 선발에서 처럼 매우 드문 특별한 경우를 제외하고는, 대부분의 유전성 질병은 바람직하지 않은 목표를 설정하고 계획적으로 번식한 결과가 아니다. 사람의 부모와 마찬가지로 개 번식가는 일반적으로 결함이 있는 자손을 고의로 생산하지 않을 것이다. 이러한 문제는 '인기있는 아버지의 효과'에서 보여지는 것처럼 많은 질병들이 열성으로 유전되고

있으며, 돌연변이의 존재는 그것의 빈도가 한 품종 내에서 상대적으로 높은 비율에 이를 때까지 밝혀지지 않는 것이다. 극히 최근에 와서야 의학유전학에 대한 교육과 연구에 종사하는 유전학자와 수의사들에 의하여 개 번식가가 활용할 수 있는 기초지식과 유전성 결함을 계획적으로 제거하는데 필요한 기술들이 확립되고 있다.

이 문제에 대해서 할 수 있는 것이 무엇인가?

이 질문에 대한 짧은 답변은 '각각의 품종집단으로부터 돌연변이 질병의 유전자를 제거하는 것'이다. 열성 장애와 다르게, 완벽하게 발현되는 우성 형질에 의해서 유전되며 번식연령 이전에 확인할 수 있는 발현성 질병은 정확하게 진단하여 번식집단으로부터 발현된 개를 제거함으로써 간단하게 제거할 수 있다. 개에서 알려진 상염색체성과 성염색체성 우성 장애가 열성으로 유전되는 질병보다 훨씬 적다는 사실을 고려하면 이러한 접근법은 여러 해 동안 개 번식가들에 의해서 효과적으로 활용되어 왔다고 볼 수 있다 [Table 2]. 수의유전학의 최근의 주요 목표는 반려동물에서 적용된 것처럼 열성유전에 의한 문제의 빈도를 감소시키는 것이다. 이러한 것에는 상염색체와 성염색체성 열성질환이 포함된다. 짧은 기간에 뚜렷한 발생 감소를 위해서는 번식집단으로부터 이환된 개와 보인자 둘다를 확인하고 제거하는 것이 필요하다.

하나가 아니라 12가지의 다른 유전성 범주에 속하는 진행성 망막위축과 같은 특별한 유전성 장애의 진단을 위해서 수의사는 오래 전부터 특별한 품종에 대한 진료를 해오고 있다. 비록 이러한 노력이 열성 장애의 발생빈도를 줄이는 데 도움이 되었지만, 단지 이환된 개만을 번식으로부터 제거하는 것은 실망스런 결과를 초래하였고 이같은 프로그램은 느린 진보 때문에 흔히 포기되었다. 그 이유는 명백하다. 출생시 발생빈도가 1,000마리 중 10마리인 상염색체성 열성 장애를 예를 들어 설명하면, 이환된 개만 번식집단으로부터 제거한다면, 새로운 발생의 빈도를 단지 시작시 빈도의 1/4 수준으로 감소시키기 위해서는 10세대에 걸친 15년 이상이 요구된다. 임상적으로 정상적인 부모와 이환된 개의 자손은 절대적(필연적)인 보인자이고, 만약 그들 또한 번식으로부터 제거된다면 진보가 더욱 빨라질 것이다. 그러나 번식집단 내에 있는 다른 보인자를 확인할 수 있는 방법 없이는 장애의 발생은 매우 느리게 감소할 것이며, 간헐적인 발생의 증가가 다른 우연한 기회에 돌연변이 대립유전자의 발현빈도를 증가시키는 '인기있는 아버지 효과' 때문에 나타날 수 있다. 반면에 번식 전에 임상적으로 이환된 개와 함께 임상적으로 비발현성인 보인자 개 모두를 정확하게 진단하여 제거한다면, 새로운 이환의 발현 빈도를 단 한 세대만에 0으로 감소시킬 수 있을 것이다. 이것은 모든 번식가들의 협동을 필요로 하며, 현재의 시점에서 동료들의 욕구가 강할 때 불합리한 가능성만은 아니다. 이러한 예는 개 번식가와 수의사가 현재 당면한 가장 중요한 과제는 열성의

유전성 질병을 정확하게 진단하고 보인자를 확인하며 이환된 개와 보인자 둘다를 번식에 사용하는 것을 막기 위한 프로그램을 개발하는 것이라는 것을 보여주고 있다.

유전성 장애와 보인자 검사를 위한 실험실적 검사 방법

가, 유전자에 의해 생성된 단백질에 기초한 검사들

이것은 유전자가 생산한 단백질의 양과 기능을 측정하거나 이 두 가지 모두를 측정하는 것이다. 운동 또는 다른 원인에 의한 과환기 후의 급성 용혈성 빈혈, 헤모글로빈뇨증 및 황달 증후군을 보이는 English Springer Spanial에서 적혈구 내의 phosphofructokinase의 활성을 측정하는 것이 한 예이다. 이 상염색체성 열성 장애에서 phosphofructokinase의 활성은 이환된 동형접합체에서는 정상적인 동물의 8~24% 수준이고, 이형접합성 보인견은 일반적으로 정상 개의 40~60% 수준이다(36, 37). 효소성 결함이 있는 다른 상염색체성 장애에서처럼 여기에서 효소의 측정은 보통 동형접합성인 이환된 동물을 정확하게 진단할 수 있다. 이 효소검사법은 유전자의 동일한 돌연변이가 아닌 같은 유전자의 다른 돌연변이를 가진 다른 품종들의 진단에도 유효한 장점을 가진다. 유전자에 의해 생성된 단백질에 기초한 검사들의 주요 단점은 그들이 보인견의 확인에 효용성이 떨어진다라는 것이다. 이형접합체의 측정치는 정상

적인 동물의 측정치와 어느 정도 중복되는 경향이 있어 반복적인 검사에 의해서도 어떤 동물에서는 보인자를 명백히 구별하는 데 어려움이 있다.

유전자에 의해 생성된 단백질에 기초한 검사들의 다른 한계는 관련된 단백질이 살아있는 동물에서 쉽게 채취할 수 있는 조직에서 발견되지 않을 수 있다는 것이다. 예를 들어서 Briard의 야맹증으로 불리기도 하는 상염색체성 열성 망막변성에서 비정상적인 단백질인 RPE65는 망막의 색소상피에서만 특이하게 발견되는데, 이 조직은 살아있는 동물에서는 쉽게 채취할 수 없다. Briard 보인견에 대한 실험실적 검사로 가장 좋은 방법은 어떠한 조직에서든지 채취한 소량의 DNA만이 요구되는 DNA 돌연변이에 기초한 검사이다. 이 검사는 RPE65 유전자에서 4 base pair가 탈락된 것을 직접 확인한다(24, 25). 동일한 돌연변이가 미국, 유럽, 스웨덴의 Briard 집단에서 나타난다.

나, DNA 돌연변이에 기초한 검사법 (DNA Mutation-Based Tests)

DNA 돌연변이에 기초한 검사들은 Scottish Terrier의 vWD Type 3에 대한 PCR 검사에서 잘 설명되고 있다¹⁰⁾. 그 검사들은 돌연변이를 DNA sequence 수준에서 규명하며 돌연변이 이환견의 진단과 보인견 검사 둘 다를 위한 최상의 검사이다. DNA 돌연변이에 기초한 검사들의 주요 단점은 검사법의 개발에 많은 시간과 비용이 소요되고, 한 품종을 위한 검사가 다른 품종에서는 보통 유용하지 않다는 점이다. 이러한

현상은 공통 조상으로부터 유래한 두 품종에서 나타나는 동일한 질병의 경우에는 예외일 수 있다. 예를 들면, 신경학적 장애인 globoid 세포 단백질이 영양증을 초래하는 galactocerebrosidase의 돌연변이는 Cairn과 West Highland White Terrier에서 동일하게 나타나는데, 의심할 여지없이 두 품종은 공통 조상을 갖기 때문일 것이다⁽⁹⁾. English Springer Spaniel에서 나타나는 근육형의 phosphofructokinase 결손증의 돌연변이가 American Cocker Spaniel의 한 혈통에서 발생하였는데 이것은 품종이 혼합된 때문으로 여겨진다^(5,6,7).

다. DNA 연쇄에 기초한 검사법 (DNA Linkage-Based Tests)

DNA 연쇄에 기초한 검사에서, 염색체에 연쇄적으로 함유되어 있는 유전자 표지(genetic marker)의 연속성이 질병과 연관이 있는지를 확인하는 검사법이다. 적어도 1개의 표지가 한 세대에서 다른 세대로 염색체 분절이 전파되는 동안에 재조합에 의해서 거의 분리되지 않는 질병 유전자 좌(locus)와 충분히 가깝다면, 그것은 혈통을 통한 돌연변이 대립유전자(mutant allele)를 "추적(track)"하는 데 사용할 수 있다. 표지는 유전자의 정체(identity)가 알려지지 않아도 검사에 이용될 수 있다. 이러한 연쇄에 기초한 검사는 Bedlington Terrier에서 상염색체성 열성으로 유전되는 간의 구리 저장성 질병인 '구리 중독증'의 유전자 형(genotype)의 예측에 성공적으로 사용되었다⁽³⁸⁾. 비록 연쇄에 기초한 검사가 보인견의 확인을 위해서 사용

될 수 있지만, 표지와 질병 유전자 간의 재조합에 의해 약간의 오류 발생이 있기 때문에 이들은 흔히 돌연변이에 기초한 검사 만큼 확진적이지 못하다(표지가 질병 유전자 좌로부터 멀수록 재조합의 가능성은 커지고, 검사에 의해 동물을 잘못 분류하는 경향이 커진다). 연쇄에 기초한 검사법은 자손의 가계 뿐만 아니라 부모의 표지도 유형을 분류하여야 하기 때문에 돌연변이에 기초한 검사법보다 더 비용이 많이 들고, 시간이 더 많이 소요된다. 연쇄에 기초한 검사법은 추적하는 연쇄 표지가 다형성(polymorphic)이고 연구 중인 가계 내에서 추적될 수 있을 경우에만 유용하다. 그러나 연쇄에 기초한 검사의 장점은 질병 유전자의 분자생물학적 정체 확인이 필요치 않다는 것과 품종 특이성이 필수적이지 않다는 것이다.

라. 실험실적 진단법은 순종의 개에서 문제되는 유전성 질병을 해결할 수 있을까?

상염색체성과 성염색체성 열성 유전성 질병 진단과 보인견 검출을 위한 정확한 실험실적 진단법은 품종 집단 내에서 이러한 장애의 발생 빈도를 감소시키기 위한 중요한 수단을 제공한다. 그러나 현시점에 이 분야와 관련된 많은 경고들을 염두에 두어야 한다.

1. 유전성 질병의 진단과 보인견 검사를 위한 정확한 실험실적 진단법은 현재까지 개에서 열성 유전성 질병으로 알려진 단지 몇 가지에만 유용하다. 현재까지 상염색체성과 성염색체성 열성 유전성 장애를 일으키는 총 125 가지에서 질병을 일으키는

유전자의 구조가 밝혀지지 않았다. 광범위한 발생 분포와 높은 발생율을 가진 장애와 유전자가 관련된 것이 확실한 증거가 있는 장애는 우선적으로 진단법이 시도되어야 한다. 이러한 분야에 대한 빠른 진보는 연구의 상당한 확산없이 이루어지기 어려울 것이다.

2. 한 가지의 돌연변이에 기초한 진단법은 품종 내 모든 동물을 검사하는데 적당하지 않을 수 있다. 비록 동일한 임상증상과 실험실적 비정상치를 보이는 동일 품종의 개체가 유전자집단을 공유하기 때문에 동일한 유전자 돌연변이를 갖을 가능성이 높지만, 이것은 항상 그렇지 않을 수 있다. 동일한 유전자에서 1개 이상의 자발적인 돌연변이가 한 품종 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면 Siamese 고양이의 대사성 장애인 mucopolysaccharidosis type VI는 lysosomal enzyme인 N-acetylgalactosamine-4-phosphatase를 암호화한 유전자에서 2개의 독립적인 돌연변이에 의해 야기된다는 것이 밝혀졌다⁽³⁹⁾. 한 품종의 집단 크기가 커질수록, 동일한 유전자 질병을 초래할 돌연변이가 1개 이상 나타날 가능성이 더 커진다.
3. 열성으로 유전되는 개의 많은 유전성 장애가 생화학 과 분자생물학의 수준에서 유전자가 확인될 정도로 충분히 규명되지 않았다. 멘델의 유전법칙은 하나의 돌연변이가 유전자가 관련된다는 결론을 지지하지만, 질병진단과 보인자 검사를 위한 실험실적 진단법의 개발은 일반적으로 유전자와 그 생산물의 확인에 의존한다. 사람에서처럼 개에서도 아직까지 이러한 정보를 활용할 수 없는 단일 유전자에 의한 장애가 많다. 사람 유전자에 대한 광대한 양의 연구 결과는 사람에서 활용되고 있지만, 개의

질병이 사람의 질병과 임상적 및 실험실적 조건에서 유사할 때 개에도 응용될 수 있다.

4. 개의 고관절 이형성증과 같은 복합적인 유전성 장애, 다양한 유전성 선천성 기형, 자가면역성 질환, 암에 대한 유전적 소인은 개의 유전성 질병의 중요한 비중을 차지한다. 이들 중에 많은 것들이 1개 이상의 유전자와 관련되어 있고, 어떤 경우에는 환경적인 영향과 관련되기도 한다. 복합적인 유전성 질병의 근원이 되는 유전자들의 완전한 이해가 이루어질 때, 핵심적인 유전자의 돌연변이를 밝히는 것이 가능하게 될 것이고, 이것은 유전학적 진단법의 개발을 유도할 것이다. 그러나 이러한 노력은 단일 유전자에 의한 장애의 진단보다 훨씬 어려우며, 이러한 점이 사람의 복합적인 유전성 장애를 연구하는 과학자들에 의해서 잘 인식되고 있다. 이러한 분야의 연구가 효과적인 유전학적 진단법에 활용되는 데는 어느 정도 시간이 필요할 것이다.
5. 유전자의 자발적인 돌연변이는 지속적으로 일어날 것이다. 모든 포유류들은 30,000-40,000개의 동일한 유전자를 갖고 있고, 이들 각각의 유전자는 특별한 기능을 발휘하는데, 만약 이것이 손상된다면 질병이 초래될 가능성이 있다. 단일 유전자에서 돌연변이가 일어날 가능성은 다양한 생명체에서 약 $10^{-6}/\text{gamete}(\text{배우자})/\text{locus}(\text{유전자 좌, 한 개의 유전자})/\text{generation}(\text{세대})$ 으로 추정된다⁽⁴⁰⁾. 우성으로 작용하는 새로운 돌연변이는 고립되어 산발적인 예에서 발견되지만, 열성의 돌연변이가 다음의 첫번째 세대에서 증상없이 나타난다. 앞에서 논의한 바와 같이 그들은 세대를 통해서 전파될 수 있으며, 아마도 보인자 2마리의 교미에 의해 돌연변이 유전자가 밝혀지기 전에 '인기있는 아버지 효과'에 의해서 널리 퍼질 것이다. 단일 유전자의 돌연변이

에 더하여, 많은 유전자가 관련된 결실(deletion), 중복(duplication), 재배치(rearrangement)를 포함하는 염색체 수준에서 일어나는 더욱 큰 규모의 돌연변이가 다양하게 나타난다. 유전자의 이러한 모든 비정상은 자발적으로 야기되고 장시간에 걸쳐 계속적으로 일어날 것으로 예상할 수 있다. 비록 유전학적 장애의 빈도는 유전학적 검사와 번식관리에 의해서 상당히 감소될 수 있으나, 그들은 완전히 제거되지는 않을 것이다. 우리는 새로운 돌연변이의 자발적인 발생을 통한 새로운 유전성 장애의 출현과 이미 알려진 장애의 재출현을 오랜 기간에 걸쳐 볼 수 있을 것이다.

21세기에는 어떤 일이 일어날 것인가?

가. 반려동물 의학유전학의 미래의 방향

개와 고양이의 유전성 질병의 지식 수준은 최근 20년 동안에 극적으로 증가하였다. 새로운 발견의 속도는 가속화될 것이다. 유전방식과 근원이 되는 유전자가 알려지지 않은 많은 수의 유전성 장애들은 앞으로 명백히 밝혀져야 할 것이다. 반려동물 수의사들은 수의 유전학자와 번식가들과 협력하여, 이러한 정보를 모아서 중요한 역할을 해야 할 것이다.

매우 고무적인 전조는 지식의 축적과 논의를 통하여, 개 번식가들 사이에서 유전성 질병에 대한 문제해결이 보다 개방적으로 진행되고 있다는 점이다. 전에는 동료 번식가에 의한 비난의 공포 때문에 자신의 번식장에서 유전성

질병의 발생이 있다는 것을 인정하는 것을 피했지만, 현재는 협조적인 정보의 교환이 일어나고 있다. 미국에서는 많은 공인기관들이 수의학 전문가에 의한 검사에 근거하여 특정 질병이 발생하지 않는다는 것을 증명해 주고 있다. 번식가 단체들은 그들의 품종 내에서 유전성 질병을 확인하기 위해서 건강검진을 정기적으로 실시하고 있으며, 동료 번식가들과 축주들에게 이러한 정보를 홍보하고 있다. America Kennel Club과 Canine Health Foundation은 개의 유전자 지도(genome map)의 개발, 유전성 질병의 분자유전학적 규명, 보인견 확인과 진단을 위한 검사의 개발을 포함한 개 유전학에 대한 후원 연구의 필요성을 받아들였다.

중요한 점은 반려동물 임상에서 수의사들이 유전성 질병의 정확한 진단과 유전학적 상담에 대한 일부의 축주와 번식가의 높아진 관심에 직면한 사실이다. 수의사들은 유전성 질병의 발생 빈도를 감소시키기 위해 자신이 점진적으로 번식 프로그램의 중심에 서있다는 것을 발견하게 될 것이다. 특정 품종에서 발생하는 것으로 알려져 있는 특정 유전성 질병에 대한 임상적인 선별검사가 반려동물 임상의 일상적인 부분이 될 것으로 예측될 수 있다.

보인견 확인을 위한 실험실적 검사가 가능한 곳의 수의사들은 유전학적 검사의 공동작업에 직접적으로 관여될 것이다. 유전학적 장애 동물의 선별검사 프로그램에 가입은 스웨덴과 같은 국가에서 처럼 개의 전시와 등록에 필수 조건이 될 것이다⁽⁴⁾. 유전학적 상담이 수의임상의 한 분야를 차지하게 되는 것은 적어도 가까운 미래에 가능할 것으로 예견할 수 있는 일이

수의학강좌

다. 사람의 의학유전학에서, 유전학적 상담은 의사들과 함께 발병한 개인의 진단에 협동하고 가계의 정보를 제공하기 위하여 특별한 훈련과정을 거친 별도의 전문적인 분야로 점차적으로 발전하고 있다. 이러한 현상이 수의학에서도 일어날 것이지만 당장 실현되지는 않을 것 같다. 그러나 임상수의사들이 번식가와 축주에게 직접 유전학적 상담과 이러한 정보를 제공할 것으로 기대된다.

나, 수의학 교육과정에서 의학유전학

일반유전학 과목의 이수는 수의과대학에 입학하는데 전통적으로 요구되고 있으나, 현 시점에서 미국과 유럽의 일부의 학교에서만 의학유전학을 교과과정에 포함하고 있다. 임상적인 수준에서 의학 유전학의 서비스와 교육을 제공하는 곳은 아직까지 별로 없다. 현대적인 유전학의 지식과 기술은 준비되어 있기 때문에, 수의학이 동물의 유전성 질병의 발생 빈도를 감소시키는데 중요한 역할을 할 잠재력은 매우 크다. 만약에 수의학 전문분야가 반려동물 질병의 개선을 위한 책임을 수행해야 한다면, 지금이 우리 교육기관이 이 분야의 교육과 연구를 도입해야 하는 의학유전학 시대에 진입해야 하는 시기이다. 한편 반려동물 임상수의사들은 유전성 질병의 감소를 위해 그들의 광범위한 기초과학 지식과 임상경험을 활용하여 새로운 유전학적 지식을 받아들이고, 새로운 진단법을 습득하여 축주, 번식가, 번식협회와 협동하여야 할 것이다.

비교 의학유전학 - 동물과 사람 상호간의 이익

앞에서 지적했던 것처럼, 모든 포유동물 유전자의 DNA 배열과 기능의 기본적인 상동관계 때문에 사람과 동물의 의학유전학에서 얻어진 지식은 유용하게 공유될 수 있으며, 수의학과 의학에 상호적인 이익을 제공할 수 있다⁽⁴²⁾.

아직까지 질병의 분자유전학적 연구가 사람 유전학에서 더 많이 이루어졌기 때문에 정보는 주로 사람에서 개로 흐르고 있다. 예를 들어 개 vWD의 경우에, Table 1에 제시된 다른 질병에서처럼, 개 vWD 유전자의 확인과 sequencing은 공개적인 database에서 활용 가능한 사람의 질병 연구로부터 얻은 정보에 의해서 매우 단순해졌다⁽⁴³⁾. 우리는 현재 개의 유전성 질병의 연구가 사람의 유전성 장애의 이해에 기여하는데 중요한 역할을 하는 시대에 접어들었다. 반려동물 임상을 통한 개의 의학적 감시의 높은 수준과 개 집단은 주로 유전학적으로 격리된 일부 순종의 형태로 존재하는 사실 때문에, 개는 사람의 집단에서 연구하기 어려운 질병의 연구에 많은 장점을 제공한다. 복합적인 유전양식을 갖는 희귀성 열성 장애와 질병이 특별한 관심분야이다.

사람에서 밝혀지기 전에 개에서 질병 유전자가 성공적으로 확인된 첫 번째 예가 최근에 보고되었다⁽²⁹⁾. 일부의 가계에서 유전되는 것으로 알려진 사람의 수면발작(narcolepsy)은 이환된 가계가 많지 않고 뚜렷한 유전학적인 이형질성(다른 가계의 비슷한 질병은 다른 유전자의 돌연변이에 의하여 발생하였다) 때문에 연구하기가 어려웠다. 수면발작이 완전하게 침투하는 상염색체성 열성 형질로서 유전되는 Doberman Pincher와 Labrador Retriever 혈통을 사용하여,

Mignot 등은 개의 염색체중 특정 부위에 존재하는 개의 수면발작 유전자 지도를 만들 수 있었다²⁹⁾. 이 질병 유전자는 다음에 cloning되어 hypocretin receptor 2 (hcrtr2)를 암호하는 유전자로 알려졌다. 별개의 hcrtr2 돌연변이가 두 품종에서 존재하였다. Hypocretin(orexin)과 그 수용체는 기쁜 감정 및 수면과 관련된 뇌부위의 뉴런에서 발현되는 것으로 알려졌으며, 이환된 개에서 수면발작 발생을 개시하는데 일부 작용하는 것으로 알려졌다. 개의 의학유전학에서 이러한 성취는 Labrador Retriever와 Doberman Pinscher의 수면발작의 제거를 위한 진단을 제공할 뿐만 아니라, 모든 포유동물에서 수면 조절 기전의 이해를 위한 매우 기초적인 수단에

에 기여하였으며, 사람의 수면발작의 원인이 되는 적어도 1개의 유전자의 확인에 강력한 실마리를 제공하였다.


결론

국내에서는 유전성 질병에 대한 구체적인 임상 보고가 없어 유전성질병에 대한 그 심각성이 잘 알려지지 않고 있는 실정이다. 그러므로 국내에서 유전성 질병을 효과적으로 관리하기 위해서는 임상에 종사하는 임상수의사와 연구에 종사하는 사람들 사이에 원활한 협조가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Venta PJ, Li J, Yuzbasiyan-gurkan V, et al. Mutation causing von Willebrand's disease in Scottish terriers. *J Vet Intern Med* 2000;14:10-19
2. Evans JP, Brinkhous KM, Brayer GD, et al. Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual consequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:10095-10099.
3. Nadon NL, Duncan ID, Hudson LD. A Point mutation in the proteolipid protein gene of the the shaking pup interrupts oligodendrocyte development. *Development* 1990;110:529-537.
4. Conboy JG, Shitamoto R, Parra M, et al. Hereditary elliptocytosis due to both qualitative and quantitative defects in membrane skeletal protein 4.1. *Blood* 1991;78:2438-2443.
5. Smith BF, Stedman H, Rajpurohit Y, et al. The molecular basis of canine muscle phosphofructokinase deficiency is a point mutation. *International Congress of Human Genetics, Washington, DC, 1991*(abstract).
6. Smith BF, Stedman H, Rajpurohit Y, et al. Molecular basis of canine muscle type phosphofructokinase deficiency. *J Biol Chem* 1996;271:20070-20074.
7. Giger U, Smith BF, Woods CB, et al. Inherited phosphofructokinase deficiency in an American Cocker Spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:1569-1571.
8. Sharp NJ, Kornegay JN, Van Camp SD, et al. An error in dystrophin mRNA processing in Golden Retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics* 1992;13:115-121.
9. Menon KP, Tieu PT, Neufeld EF. Architecture of the canine IDUA gene mutation underlying canine mucopolysaccharidosis I. *Genomics* 1992;14:763-768.
10. Suber ML, Pittler SJ, Qin N, et al. Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3968-3972.

11. Clements PJM, Gregory CY, Petersen-Jones SM, et al. Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase B subunit (PDEB) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test. *Curr Eye Res* 1993;12:861-866
12. Ray K, Baldwin VJ, Acland GM, et al. Cosegregation of codon 807 mutation of the canine rod cGMP phosphodiesterase beta gene and rcd 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:4291-4299.
13. Zheng K, Thomer PS, Marrano P, et al. Canine X chromosome linked hereditary nephritis: A genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the alpha 5 chain of collagen type IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3989-3993.
14. Whitney KM, Goodman SA, Bailey EM, Lothrop CD Jr. The molecular basis of canine pyruvate kinase deficiency. *Exp Hematol* 1994;22:866-874.
15. Whitney KM, Lothrop CD Jr. Genetic test for pyruvate kinase deficiency of Basenjis. *J Am Vet Med Assoc* 1995;207:918-921.
16. Skelly BJ, Wallace M, Rajpurohit YR, et al. Identification of a 6 base pair insertion in West Highland White Terriers with erythrocyte pyruvate kinase deficiency. *Am J Vet Res* 1999;60:1169-1172.
17. Henthorn PS, Somberg RL, Fimiani VM, et al. IL-2R gamma gene microdeletion demonstrates that canine X-linked severe combined immunodeficiency is a homologue of the human disease. *Genomics* 1994;23:69-74.
18. Somberg RL, Pullen RP, Casal ML, et al. A single nucleotide insertion in the canine interleukin-2 receptor gamma chain results in X-linked severe combined immunodeficiency disease. *Vet Immunol Immunopathol* 1995;47:203-213.
19. Victoria T, Rafi MA, Wenger DA. Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn Terriers. *Genomics* 1996;33:457-462.
20. Skelly BJ, Sargan DR, Herrtage ME, Winchester BG. Molecular defect underlying canine fucosidosis. *J Med Genet* 1996;7:271-274.
21. Occhiodoro T, Anson DS. Isolation of the canine alpha-L fucosidase cDNA and definition of the fucosidosis mutation in English Springer Spaniels. *Mamm Genome* 1996;7:271-274.
22. Kishnani PS, Bao Y, Wu J-Y, et al. Isolation and nucleotide sequence of canine glucose-6-phosphatase mRNA: Identification of mutation in puppies with glycogen storage disease type IA. *Biochem Mol Med* 1997;61:168-177.
23. Ray J, Bouvet A, DeSanto C, et al. Cloning of the canine beta glucuronidase cDNA, mutation identification in canine MPS VII cells. *Genomics* 1998;48:248-253.
24. Aguirre GD, Baldwin V, Pearce-Kelling S, et al. Congenital stationary night blindness in the dog: Common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis* 1998;4:23.
25. Veske A, Nilsson SE, Narfstrom K, Gal A. Retinal dystrophy of Swedish Briard-Beagle dog is due to a 4-BP deletion in EPE65. *Genomics* 1999;57:57-61.
26. Ameratunga R, Winkelstein JA, Brody L, et al. Molecular analysis of the third complement (C3) and identification of the mutation responsible for hereditary canine C3 deficiency. *J Immunol* 1998;160:2824-2830.
27. Rieger M, Schwarz HP, Turecek PL, et al. Identification of mutations in the canine von Willebrand factor gene associated with type III von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1998;80:332-337.
28. Petersen-Jones SM, Entz DD, Sargan DR. cGMP phosphodiesterase-alpha mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh Corgi dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1637-1644.
29. Lin L, Faraco J, Li R et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-376.
30. Kijas JM, Bauer TR Jr, Gafvert S, et al. A missense mutation in the beta-2 integrin gene (ITGB2) causes canine leukocyte adhesion deficiency. *Genomics* 1999;61:101-107.
31. Rhodes TH, Vite CH, Giger U, et al. A missense mutation in canine CIC-1 causes recessive myotonia congenita in the dog. *FEBS Lett* 1999;456:54-58.
32. Leighton EA. Genetics of canine hip dysplasia. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1474-1489.

33. Patterson DF. Canine Genetic Disease Information System: A Computerized Knowledgebase of Canine Genetic Disease. New York, NY: Mosby-Harcourt; 2000.
34. Patterson DF. Genetic Disease of Dogs: A Guide to Diagnosis and Control. New York, NY: Mosby-Harcourt; 2000.
35. Lemonick MD. A terrible beauty. Time 1994;144(24):65-70.
36. Vora S, Giger U, Turchen S, Harvey JW. Characterization of the enzymatic lesion in inherited phosphofructokinase deficiency in the dog: An animal analogue of human glycogen storage type VII. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:8109-8113.
37. Giger U, Reilly MP, Asakura T, et al. Autosomal recessive inherited phosphofructokinase deficiency in English springer spaniel dogs. Anim Genet 1986;17:15-23.
38. Yuzbasiyan-Gurkan V, Blaton SH, Cao Y, et al. Linkage of a microsatellite marker to the canine copper toxicosis locus in Bedlington Terriers. Am J Vet Res 1997;58:23-27.
39. Crawley AC, Yogalingam G, Muller VJ, Hopwood JJ. Two mutations within a feline mucopolysaccharidosis type VI colony cause 3 different clinical phenotypes. J Clin Invest 1998;101:109-119.
40. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. The Genetics of Human Populations. San Francisco, CA: WH Freeman; 1971:102-110.
41. Hedhammar A. Breeding Healthier dogs in Sweden. Tijdschr Diergeneesk 1991;116(Suppl):76S-79S.
42. Patterson DF, Haskins ME, Jezyk PF, et al. Research on genetic diseases: Reciprocal benefits to animals and man. J Am Vet Med Assoc 1988;193:1131-1144.
43. McKusick VA. Von Willebrand disease. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>(On Line Mendelian Inheritance in Man, MIM number 193400, Johns Hopkins University, Baltimore, MD). Accessed September 20, 1999. 

대한수의

안전하고 확실한 소동물 전용 마취제

조 레 틸

virbac

1. 안전합니다.

조레틸은 Tiletamine과 Zolazepam의 합제로서 상호보완작용으로 부작용이 거의 없으며 간이나 신장의 독성이 없습니다.

또한 심장 및 순환계의 억압현상이 나타나지 않으므로 쇼크 및 발작증세가 일어나지 않습니다.

2. 신속합니다.

조레틸은 근육주사시 3~5분, 정맥주사시 1분 이내에 마취유도가 이루어지며 근육이완현상이 나타납니다.

3. 확실합니다.

조레틸은 주사즉시 근육이완이 확실하게 나타나므로 개복술등 외과적 수술시에 최상의 상태를 나타냅니다.

4. 통증이 없습니다.

조레틸은 Tiletamine과 Zolazepam의 상호작용으로 깨어날 때 통증이 없어 요동하지 않고 깨어나며 정상회복을 신속하게 합니다.

5. 편리합니다.

개, 고양이 뿐만 아니라 야생동물에게도 적용되는 제품이며, 투여방법도 정맥, 근육주사중 편리한 경로로 원하는 목적에 맞게 단순한 진정효과에서부터 개복술등의 외과적 수술의 심도깊은 마취까지 다양하게 적용할 수 있습니다.