



Microbiological Contamination of Laboratory Mice and Rats in Korea from 2007 to 2008

Young-Suk Won, Hyo-Jung Kwon, Sang-Woon Kim, Jong-Tak Han, Sae-Bhom Lee, Ki-Hoan Nam, Won-Kee Yoon, Kang-Hyun Kim, Oc-Sung Moon and Hyoung-Chin Kim*

Biomedical Mouse Resource Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (KRIBB), Ochang, Korea

In order to assess the microbiological contamination of laboratory mice and rats in Korea over the 2-year period from 2007 to 2008, we monitored animals housed in mouse and rat facilities equipped with barrier systems. In a barrier animal facility in Korea, the most important viruses in the identified pathogen were the mouse hepatitis virus (MHV) and *Pasteurella (Pa.) pneumotropica*, and *Staphylococcus aureus* was identified as the most common bacterial pathogen in Korea. The most commonly detected parasite in the identified pathogen was *Trichomonas spp.* in the mouse facilities and *Entamoeba spp.* in the rat facilities. In many cases, these pathogen-contaminated animals were genetically modified animals obtained from the university. Currently, consistent with the increased transfer of genetically modified animals between domestic and foreign animal facilities, the *Pa. pneumotropica* and parasites infection rates were shown to have increased as compared to those of the 2004-2006 period. Indeed, the MHV infection rate has been maintained at almost 20% in Korean animal facilities over the past 10 years. These results showed that effective quarantine programs for contaminated genetically engineered mutant mice and the monitoring of regular or irregular MHV monitoring in animal colonies should help to reduce pathogen contamination in Korean animal facilities.

Key words: Microbiological monitoring, Sendai virus, *Pa. pneumotropica*

Received 3 March 2010; Revised version received 23 June 2010; Accepted 1 September 2010

동물실험의 정확성과 재현성은 실험동물의 미생물 감염 상태에서부터 심각한 영향을 받는다. 따라서 좋은 미생물학적 품질을 가지는 동물을 사용하는 것은 실험동물 질병에 의한 동물실험결과와 외곽현상을 막을 수 있으며, 또한 동물실험에서 사용되는 동물의 수를 줄임으로써 실험동물의 복지에도 중요한 영향을 미친다. 실험동물의 미생물 모니터링은 높은 품질의 미생물학적 상태를 유지하는 실험동물 생산 및 시험기간 중 고품질의 미생물 상태를 유지하고 있는가를 파악하는 것이다. 실험동물의 경우 병원체를 보유하고 있는 동물을 실험에 사용할 경우 실험처치가 자극이 되어 질병이 일어나므로 병원체가 감염되어 있는 실험동물을 연구용으로 부적절하다고 할 수 있다. 또한 질병보유 동물의 경우 생산성이 저하되며, 질병의 종류에 따라 사육관리자나 실험자에 감염의 위험이 있

는 경우도 있으므로 실험동물들의 질병에 대해서 적극적인 모니터링이 필요하다(Mahler and Nicklas, 2004).

미생물 모니터링은 사육중인 검사대상 동물 집단에 대해 선택된 병원성 미생물을 정기적 그리고 반복적으로 검사하는 작업이다. 이를 통해 실험동물군에서 특정 병원성 미생물 감염여부를 판단하고 더 나아가 이러한 미생물을 사육집단 내에서 제거하여 고품질의 실험동물을 사육 및 유지하는 것이다(Waggie et al., 1994). 최근 유전자 조작 돌연변이 동물 (genetically engineered mutant (GEM) animals)의 이동이 국내 혹은 국외로부터 점점 증가하고 있다. 이에 따라 여러 가지 미생물의 감염사례가 마우스와 랫드에서 보고되어왔다(Baker, 1998; Rehag and Toth, 1998; Itoh, 1999). 특히 Yamamoto et al. (2001)이 일본 내 형질전환 동물의 감염 정도를 조사한 바에 의하면 일반적인 실험동물회사에서 판매하는 동물에 비해 유전자 변형 마우스의 경우 감염 정도가 심하고 여러 가지 병원체에 광범위하게 감염된 현상을 발견하였으며, 일본 내에서 이동 연구되는 마우스에 비해 해외에서 도입되는 마우스의 경우 좀 더 높은 빈도로 여러 병원체에 감염되어 있음을 확인하였다. 또한 최근 새로운 병원체 출현 예

*Corresponding author: Hyoung-Chin Kim, Biomedical Mouse Resource Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, 685-1 Yangcheon-gu, Ochang-eup, Cheongwon, Chungbuk 363-883, Korea
Tel: +82-43-240-6560
Fax: +82-43-240-6569
E-mail: hckim@kribb.re.kr

를 들자면 *Helicobacter spp.*, Norovirus 등이 면역부전동물 및 GEM 동물에서 보고되었다(Fox et al., 1994; Fox and Lee, 1997; Itoh, 2000; Karst, 2003). 이러한 병원체들은 실험동물의 생리, 생화학적인 변화에 따라 병원성을 다르게 나타낸다. 따라서 일반적인 동물의 감염시 아무런 임상증상이 없는 상태를 유지하나 면역결핍 동물이 감염될 경우 심각한 질병을 야기할 수 있다.

현재 국내 실험동물의 연구분야에서도 계속적으로 외국으로부터 신규의 유전자변형동물의 도입이 증가되고 있는 상황이다. 이러한 계속 변화하는 국내 실험동물을 이용한 연구 동향과 함께 실험동물감염실태 파악은 국내 실험동물연구자들에게 가장 중요하고도 필수적인 일일 것이다.

한국생명공학연구원은 1999년부터 2007년까지 ICLAS General Assembly로부터 태국의 Mahidol University의 National Laboratory Animal Center와 함께 ICLAS Monitoring Subcenter로 인증받은 후 국내의 많은 실험동물 사육시설에 대해 모니터링을 실시해 왔으며, 1994년부터 현재까지 13년간 누적합계 3만여 마리의 소동물을 미생물모니터링 함으로써 국내의 독보적인 모니터링 전문기관이라고 할 것이다. 1994년 1개 기관에서 16마리의 랫드 미생물모니터링을 시작으로 현재 연평균 국내 50여 개 기관 4,000여 마리의 동물을 모니터링하는 전문기관으로 성장하였으며, 이는 국내 실험동물 산업 및 연구의 성장을 반영하는 것이라 하겠다.

본 연구는 2007년부터 2008년까지 2년간 국내 43개의 마우스 청정동물 사육시설과 21개의 랫드 청정동물사육시설에 대한 모니터링 결과를 정리하였다.

재료 및 방법

시료

본 연구에서는 국내 43개 청정동물 사육시설로부터 미생물 모니터링을 의뢰한 3,603마리의 마우스와 21개 사육시설의 547마리의 랫드를 시험하여 얻은 결과를 정리하였다(Table 1). 한국생명공학연구원의 사육 동물과 대형 실험동물 공급회사의 동물은 본 연구에서 제외되었다. 모든 실험동물들은 에테르를 이용해 흡입 마취한 후 채혈 및 방혈을 통해 희생시켰다.

혈액학적 검사

한국생명공학연구원은 27가지의 마우스 병원체와 24가지 랫드 병원체를 검사해 왔다. 이들 병원체는 바이러스, 세균, 곰팡이, 기생충을 포함하며 본 연구에서는 그 중 국내 발생빈도가 높은 19개의 마우스 병원체와 20개의 랫드 병원체를 선정하여 검사를 실시하였다(Table 2). 모든 바이러스 및 Tyzzer's disease (*Clostridium piliforme*)와 *Mycoplasma pulmonis*는 혈청학적으로 검사하고 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통해 1차 진단을 실시하였고, 양성으로 의심되는 혈청에 대해 indirect immunofluorescent antibody (IFA)방법을 통해 확진하였다. 모든 ELISA plate 및 IFA slide는 ICLAS Monitoring Center (Kawasaki, Japan)의해 생산된 것을 사용하였다. ELISA에 의한 검사방법을 간단히 요약하자면 희석된 혈청과 양성 대조혈청을 ELISA plate에 넣은 후 37°C에서 60분간 배양하였다. 그 후 0.25% Tween 20이 첨가된 phosphate-buffered saline (PBS-Tween)으로 수세한 후 enzyme conjugated protein A 혹은 anti-rat IgG를 넣은 후 37°C에서 60분간 배양하였다. PBS-Tween으로 수세한 후 이 plate에 기질로써 O-phenylenediamine dihydrochloride (Sigma, St. Louis, USA)를 첨가 하여 발색하였다. 이 반응은 10분 후 3.5 N H₂SO₄를 첨가하여 중지시킨 후 흡광도를 ELISA reader (Tecan, Durham, USA)를 이용해 495 nm에서 측정하였다. ELISA를 통해 양성으로 판단된 혈청에 대해 다음과 같은 방법으로 IFA를 실시하였다. 아세톤으로 고정된 IFA slide에 양성대조혈청과 시험혈청을 넣은 후 37°C에서 20분간 배양하였다. Slide를 PBS로 수세한 후 FITC-conjugated anti-mouse 혹은 anti-rat IgG를 첨가하고, 37°C에서 20분간 배양한 후 이 slide를 다시 PBS로 수세한 후 형광 현미경을 통해 관찰하였다.

배양검사

배양검사는 *Citrobacter rodentium* (Ci.), *Corynebacterium* (Co.) *kutscheri*, *Pasteurella* (Pa.) *pneumotropica*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas* (Ps.) *aeruginosa*, *Staphylococcus* (Sta.) *aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus* (Str.) *pneumoniae*의 항목에 대해 실시하였다. 호흡기 병원성 미생물을 채취하기 위해 비강점액과 기관지에서 채

Table 1. Number of organizations and animals investigated in this study

| Classification | Mouse | | Rat | |
|--------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | No. of organizations | No. of animals | No. of organizations | No. of animals |
| Company | 7 | 307 | 5 | 58 |
| University | 31 | 2,819 | 14 | 334 |
| Research institute | 5 | 477 | 2 | 155 |
| Total | 43 | 3,603 | 21 | 547 |

Table 2. Selected pathogen list for microbiological monitoring in this study

| Classification | Name of pathogens | Mouse | Rat |
|----------------|---|-------|-----|
| Virus | Ectromelia virus | ○ | |
| | Hanta virus (Hemorrhagic fever with renal syndrome) | | ○ |
| | Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) | ○ | |
| | Mouse hepatitis virus (MHV) | ○ | |
| | Sendai virus | ○ | ○ |
| | Sialodacryoadenitis (SDA) virus | | ○ |
| Bacteria | <i>Bordetella bronchiseptica</i> | | ○ |
| | <i>Citrobacter rodentium</i> | ○ | |
| | <i>Corynebacterium kutscheri</i> | ○ | ○ |
| | <i>Mycoplasma spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Pasteurella pneumotropica</i> | ○ | ○ |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ○ | ○ |
| | <i>Salmonella spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | ○ | ○ |
| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | ○ |
| | Tyzzler's disease | ○ | ○ |
| Parasite | Pinworms | ○ | ○ |
| | <i>Trichomonas spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Hexamita spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Chilomastix spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Entamoeba spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Octomitus spp.</i> | ○ | ○ |
| | <i>Giardia spp.</i> | ○ | ○ |
| | Ectoparasites | ○ | ○ |

취한 미생물을 blood agar에 접종 배양하였으며, 장내 병원성 미생물의 분리를 위해 맹장 내용물을 DHL agar (Merck, Darmstadt, Germany), Vogel Johnson agar (Merck), *Pseudomonas* selective agar (Merck)에 접종하였다. 37°C에서 24시간 혹은 48시간 배양 후 세균 집락을 선택하여 생화학적 동정, 항생제 내성시험 등을 실시하였다.

기생충 검사

기생충학적인 시험은 직접도말 및 셀로판 테이프 시험 등을 통해 외부기생충 및 장내 원충 그리고 pinworm 등을 검사하였다. 십이지장과 맹장 내용물은 직접도말법에 의해 시험하였으며, 생리식염수를 이용한 습윤 mounting 후 현미경으로 관찰하였다. 기생충은 현미경상에서 형태와 움직임을 보고 동정하였으며, Pinworm, *Trichomonas spp.*, *Hexamita spp.*, *Chilomastix spp.*, *Entamoeba spp.*, *Octomitus spp.*, *Giardia spp.*, 그리고 외부기생충으로 분별하였다.

통계처리

전체 마우스 43개 및 랫드 21개 청정동물사를 대상으로 바이러스, 세균 및 원충에 대한 감염 동물사의 비율을 백분율로 나타내었다.

결 과

청정동물사에서 사육중인 마우스의 미생물 감염률

2007년에서 2008년까지 한국생명공학연구원에서 실시한 모니터링 결과를 분석한 결과 금번 조사에서 가장 두드러진 특징은 1999-2003년도 발생되지 않았던 마우스 Sendai virus 감염률이 2004-2006년도 조사에서 25.0%로 증가한 후 2007-2008년의 조사에서는 2.3%의 감염률을 나타내어 최근 10년간의 미생물 감염을 조사한 이래 가장 급격한 감염률 변화를 나타내었다(Won et al., 2006; Won et al., 2007).

2007-2008년에 가장 높은 감염률을 나타낸 바이러스는 mouse hepatitis virus (MHV)로써 조사기관 43개 기관 중 11개 기관이 감염되어 25.6%의 감염률을 나타내었다(Figure 1A). 이 바이러스는 2004-2006연구에서는 국내 감염율이 19.2%를 나타내어, 2007-2008기간 중 바이러스에 의한 실험동물사의 감염이 예년에 비해 증가된 것으로 판단된다. MHV의 경우 국내 병원체 감염률을 조사한 이래 꾸준히 약 20% 정도의 감염률을 나타내어 국내 바이러스 감염원 중 가장 일반적이고 광범위하게 감염되는 바이러스로 판단된다. 이 바이러스는 카테고리 B에 속하는 바이러스로서 전염성이 높고, 실험에 중대한 영향을 미치는

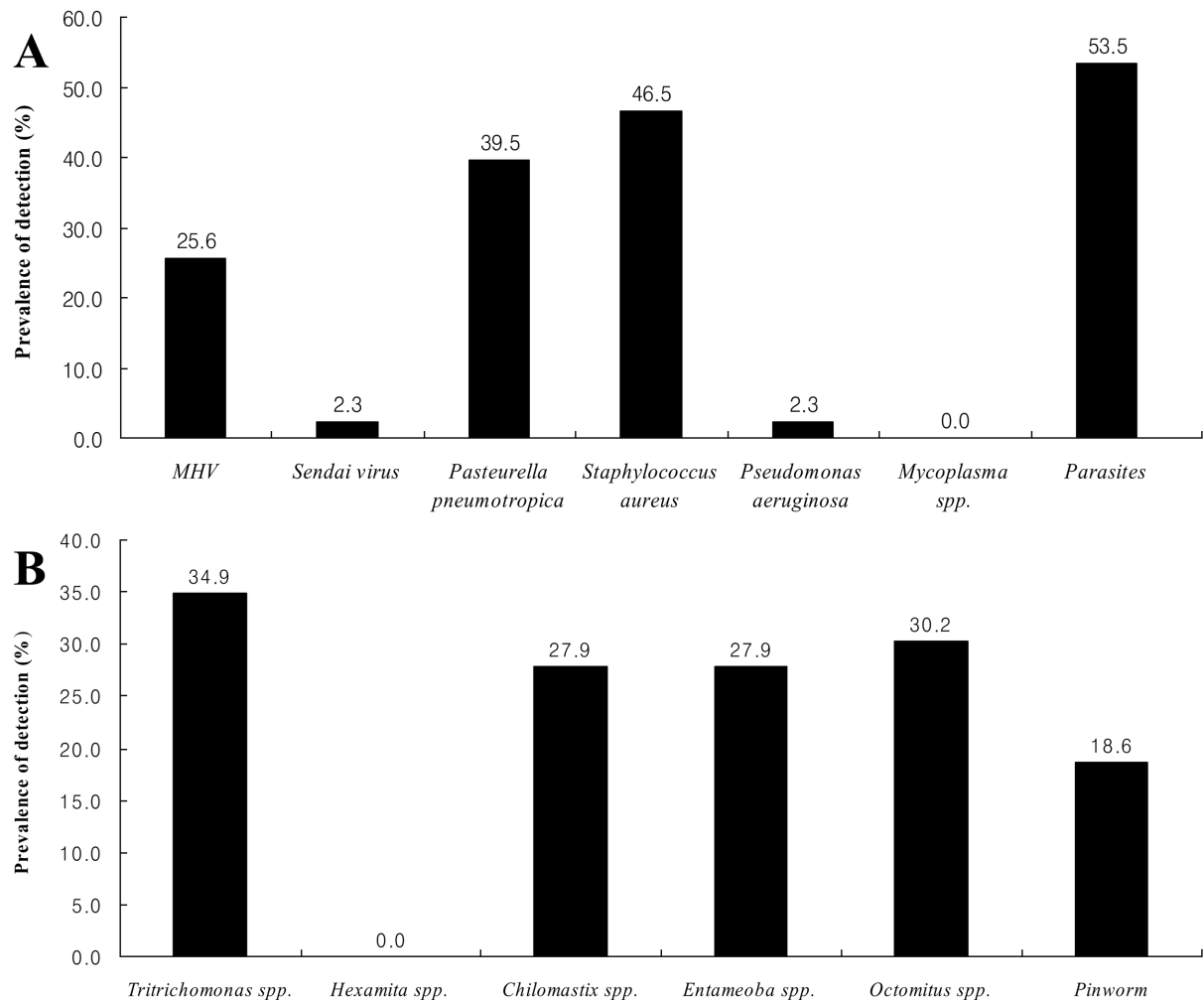


Figure 1. The microbiological contamination in the mouse breeding facilities. The indicated values shown are prevalence in animal facilities. Several pathogens not listed in Figure 1 were not isolated in this study. A: The prevalence of bacteria, virus and parasite in mouse facilities, B: The prevalence of intestinal parasites in mouse facilities.

병원체(Waggie *et al.*, 1994)로서 이전 연구에서와 마찬가지로 국내 실험동물을 이용한 전임상 혹은 *in vivo* 연구에 있어서 커다란 장애요인으로 작용하고 있다.

세균으로서 *Pa. pneumotropica*와 *Sta. aureus*가 모든 병원체 중 가장 많이 발견되었으며, 43개 기관 중 17개 그리고 20개의 청정동물사에서 각각 발견되어 39.5%와 46.5%의 감염률을 나타내었다(Figure 1A). *Pa. pneumotropica*는 카테고리 C에 속해 있었으나 최근 기회감염세균으로 즉 카테고리 D에 속하는 세균으로 ICLAS Monitoring Center에서 제안하고 있다(Hayashimoto *et al.*, 2005). *Sta. aureus* 역시 카테고리 D에 속하는 세균으로 ICLAS Monitoring Center에서 제안하고 있다(Waggie *et al.*, 1994). 이들 세균의 감염률 또한 2004-2006의 조사결과와 비교하여 *Pa. pneumotropica*의 경우 30.0%에서 39.5%로 증가되었으며 *Sta. aureus* 역시 25%에서 46.5%

로 감염률이 증가하였다. 이러한 기회감염세균의 감염률 증가는 유전자 변형동물 및 돌연변이 질환모델 동물의 연구증가와 함께 증가되어 왔으며 이에 대응한 적절한 조치가 없을 경우 유전자 변형 마우스를 이용한 연구환경 변화와 함께 유입된 동물에 의해 지속적인 감염 증가 및 감염유지가 예상된다.

그 밖에 *Ps. aeruginosa*가 2.3%의 동물사에서 감염이 발견되었으며 바이러스로서 인수공통 전염병을 일으키는 LCMV와 동물의 집단폐사를 유발하는 Ectromelia virus는 국내 실험동물사에서는 발견되지 않았다. 또한 세균으로써 *Mycoplasma spp.*, *Ci. rodentium*, *Co. kutscheri*, Tyzzer's disease, 그리고 인수공통 전염병으로서 *Salmonella spp.* 등은 발견되지 않아 국내 청정사육실에서 사육되는 마우스에서는 지난번 조사에 이어 금번조사에서도 인수공통 전염병의 감염을 발견할 수 없었다(Figure 1A).

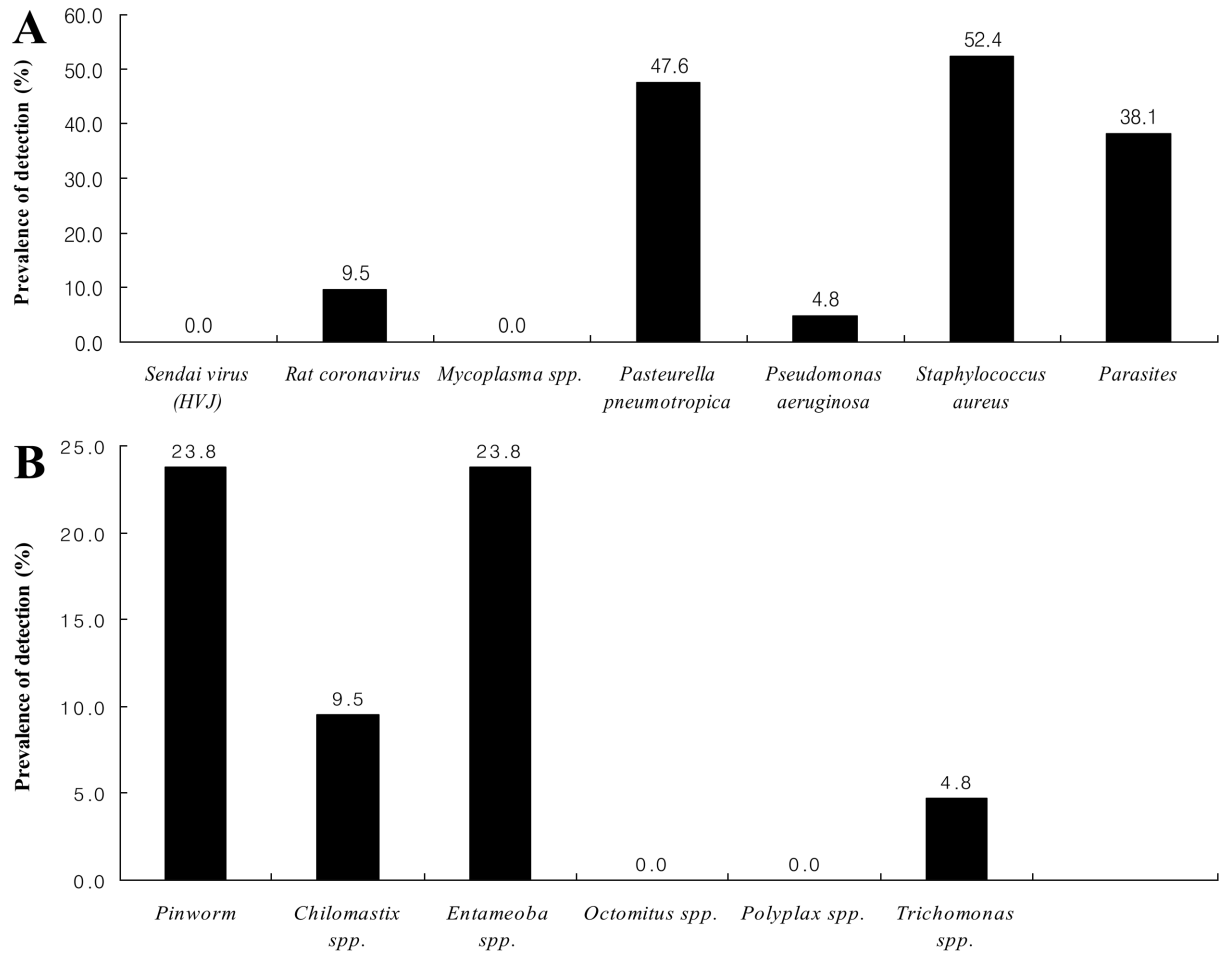


Figure 2. The microbiological contamination in the rat breeding facilities. The indicated values shown are prevalence in animal facilities. Several pathogens not listed in Figure 2 were not isolated in this study. A: The prevalence of bacteria, virus and parasite in rat facilities, B: The prevalence of intestinal parasites in rat facilities.

청정동물사에서 사육중인 랫드의 미생물 감염률

마우스의 경우와 마찬가지로 Sendai virus의 감염률 변화를 살펴보면 1999-2003년도 약 6%정도 불과하던 랫드 Sendai virus 감염률은 2004-2006년도에서 30.0%로 급격히 증가한 후 2007-2008년의 조사에서는 모든 기관에서 Sendai virus 감염이 관찰되지 않았다. 따라서 2004년 말부터 시작된 Sendai virus 감염은 현재 국내 실험동물사내에서 사라진 듯 보이나 검사를 실시하지 않은 다른 기관에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다. 또한 랫드 코로나 바이러스인 sialodacryoadenitis (SDAV)는 21개 기관 중 2개 기관에서 양성으로 나타나 9.5%의 감염률을 나타내었다(Figure 2A).

세균감염률 조사에서 *Pa. pneumotropica* 감염률이 랫드의 병원체중 가장 높은 빈도를 나타냈으며, 총 21개 조사기관 중 10개의 기관에서 양성으로 나타나 47.6%의 감염률을 나타내었다. 이는 2004-2006년 연구결과 35.0%에 비해 많은 수가 증가한 것으로 원인에 대한 추가적인

연구가 필요한 상황이다. *Sta. aureus*의 경우 양성율이 52.4%를 나타내어 2004-2006년도 60%에 비해 감소하였으며, *Ps. aeruginosa* 역시 10%에서 4.8%로 감소되어 일부 세균을 제외한 나머지 항목은 감염률이 감소하는 경향을 나타내었다. *Mycoplasma spp.*, *Co. kutscheri*, *Salmonella spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, 그리고 *Str. pneumoniae* 등은 분리 및 동정되지 않았다(Figure 2A).

실험용 마우스 및 랫드의 원충 감염

국내 청정동물사육실에서 사육중인 마우스의 장내 원충 감염률은 2004-2006년도 44.2%에서 2007-2008년도에는 53.5%로 크게 증가하였으며, 가장 높은 감염률을 나타내는 원충은 *Trichomonas spp.*로서 전체 43기관 중 15개 기관에서 검정되어 34.9%의 감염률을 나타내었다. *Entameoba spp.*는 12개 시설에서 발생해 27.9%의 감염률을 나타내었으며, *Chilomastix spp.* 역시 12개 시설에서 발생해 27.2%의 감염률을 기록하였다. 또한 *Octomitus*

spp. 30.2%의 감염률을 나타내어, 2004-2006년도 조사결과와 마찬가지로 가장 높은 발생률을 나타내는 원충 중 상위 4가지 모두는 비병원성 원충으로 나타났다(Figure 1B). 하지만 동물의 상태를 알아볼 수 있는 표지 마커로 지정된 Pinworm의 경우 18.6%가 감염되어 2004-2006년도 전혀 발생되지 않은 것에(Won et al., 2007) 비해 감염률이 증가하는 경향을 보였으며 다양한 비병원성 원충류 역시 최저 8%에서 최고 20%까지 감염률이 증가하여 비병원성 기생충에 대한 국내 여러 연구기관에서 적극적인 청정화 노력이 이루어지지 않음을 알 수 있었다(Figure 1B).

랫드의 경우 청정동물 사육실 21기관 중 5곳에서 *Entamoeba* spp.와 Pinworm이 발견되어 가장 많이 감염된 기생충이었으며 마우스와 마찬가지로 2004-2006년도 조사와 비교할 때 높은 발생률을 나타내었다(23.8%). 그 밖에 *Chilomastix* spp.와 *Trichomonas* spp.는 각각 2곳과 1곳의 동물사에서 발견되어 9.5%와 4.8%의 감염률을 나타내었다(Figure 2B).

고 찰

본 연구는 국내 청정실험동물 사육구역의 미생물학적인 감염상태를 2007년부터 2008년까지 2년간 관찰하였다. 최근 5년간 국내 실험용 마우스 및 랫드의 미생물 감염상태에서 가장 두드러진 특징은 Sendai virus의 비약적인 감염률 증가와 이후 감염률의 급격한 하락이다. 국내 다수의 연구자 및 실험동물사가 2004년 후반부터 2005년 후반까지 Sendai virus에 의해 피해를 보았고, 그동안 감염된 동물의 처리와 감염된 동물사의 복구를 위해 많은 돈과 시간을 소비하였으며, 국가적으로도 연구실적의 후퇴를 가져올 수밖에 없었다(Won et al., 2007). 하지만 본 연구에서 조사한 바와 같이 2007-2008년간 실험동물사에서 Sendai virus가 감염된 기관은 마우스에서만 1개 기관으로써 감염이 진행 중이던 2004-2006년에 감염률 25%에 비해 급격한 하락을 나타냈다. 하지만 모든 마우스가 이 바이러스에 청정화를 이루고 있다고 보기는 힘들며 금번 조사에서 1개 기관이 감염을 나타낸 것을 고려할 때, 조사 대상이 아니었던 일부 동물사에서는 감염이 계속적으로 발생하는 것으로 추측된다. 이 바이러스는 호흡기-구강 경로(respiratory-oral routes)로 직접적인 접촉에 의해 빠르게 전파하며 비강으로부터 방출되는 비말핵(droplet nuclei)으로도 사육공간 간의 감염이 빠르게 발생된다(Waggie et al., 1994). 따라서 추후 Sendai virus 감염동물사에 대한 적극적인 관리 및 감염추이 파악이 없다면 또 다른 전국적인 감염의 원인으로 작용할 가능성이 높을 것으로 사료된다.

지난 10년간의 바이러스 감염 추이와 마찬가지로 금번 연구에서도 역시 MHV는 국내에서 가장 많이 발생하는

바이러스 병원체로 밝혀졌다. 하지만 2007-2008년도 연구에서는 약 25.6%의 동물사에서 MHV감염이 발견되었으며(Figure 1A) 이는 조사가 시작된 1999년 이래 가장 높은 감염률이었다. 감염이 증가된 원인에 대해 확실히 밝혀지지 않았지만 대부분의 경우 MHV가 감염된 동물 사육시설이 가까이 위치하거나 국내외에서 입수한 동물을 사육하고 있었으며 부가적으로 대부분의 감염은 저병원성 MHV에 의해 발생되었다. 따라서 국내 실험동물 MHV감염은 감염시설의 관리 및 동물입수와 관련이 있는 것으로 사료된다. 이와 관련하여 MHV 감염률을 낮추기 위해 동물 도입과정에서 검역강화 및 추가적인 조사 없이는 계속적인 국내 동물사 감염은 피할 수 없을 것으로 판단된다. MHV의 감염을 줄이기 위해 정기적인 모니터링 및 검역을 포함한 부정기 모니터링이 필요한 상황이지만 국내의 GLP기관에서 조차 자체 미생물 모니터링 실시율이 57%에 불과한 상황이며 모니터링 수 역시 5마리 미만의 검사가 전체 GLP 기관의 70%를 차지하는 등(Lee et al., 2008) 국내 미생물 모니터링 실적은 저조한 상황이다. 또한 국내에서 미생물 모니터링 수행방법을 조사한 바에 의하면 32%의 기관만이 자체실험실에서 직접 수행하거나 외부기관에 의뢰하였으며 대부분의 경우 구매처의 시험성적서로 대체하는 경우가 많아(41%) 구매처의 감염사고에 대한 대처가 미흡하고 기관별 검역기능이 매우 취약해 외부 감염동물의 유입차단이 매우 쉽게 이루어지는 상황이다(Shim et al., 2008). 현재 각종 실험동물 질병을 근절하기 위해 충분한 수의 모니터링을 실시할 수 있도록 지원과 관심 그리고 국내 실험동물사 운영자의 모니터링에 대한 인식 제고가 필요한 상황이다.

세균 감염에 있어서 *Pa. pneumotropica*와 *Sta. aureus*의 감염이 마우스와 랫드 모두에서 높게 나타났다. 특히 *Pa. pneumotropica*의 경우 2004-2006년의 조사와 비교하여 마우스 및 랫드에서 10%이상의 감염률 증가가 조사되었다. 최근 몇 년간의 급격한 *Pa. pneumotropica*의 감염경향은 신규로 도입되는 동물에 대한 검역부재 혹은 기회감염 세균이므로 적절한 조치를 취하지 않아 감염 개체의 축적 등의 원인으로 향후 높은 감염률이 계속 유지될 것으로 판단되며 지속적으로 관리하지 않을 경우 국내 실험동물사에서 상당기간 높은 비율의 감염상태가 유지될 것으로 예상된다. 또한 *Pa. pneumotropica* 감염동물을 청정화하기 위한 비용 역시 증가할 것으로 예상되어 국내 실험동물 연구자들에게 큰 부담으로 작용할 것으로 예상된다. 따라서 계통 보존 구역에 대한 보다 적극적인 *Pa. pneumotropica* 감염에 대한 검역기능의 강화 그리고 이에 대한 대응 및 청정화 노력이 있어야 이 세균에 감염률이 저하될 것으로 판단된다. 그 밖에 *Ps. aeruginosa*와 *Mycoplasma* spp. 등의 감염률은 지난번 조사와 크게 달라지지 않았다.

원충의 감염에 있어서 전체 동물사 중 기생충이 감염되어 있는 동물사는 마우스의 경우 37.5%에서 53.5%로 증가하였다. 특히 예년과 마찬가지로 비병원성 원충인 *Entamoeba spp.*, *Chilomastix spp.*, *Octomitus spp.* 및 *Trichomonas spp.*의 감염률이 마우스에서 가장 높게 나타났다. 이러한 비병원성 원충 역시 *Pa. pneumotropica*와 마찬가지로 국내에서 수입되는 형질전환 동물이 계속적으로 증가하며 함께 증가하는 것으로 판단되며 그 밖에 다른 원인으로 이들 원충들이 동물에게 질병을 야기하지 않음으로 검역 시 발견했더라도 별다른 연구장애가 발생되지 않고 청정화를 실시할 때 비용 및 시간소모가 발생됨으로 인해 실험동물사 관리자 및 연구자에 의해 적절한 조치가 이루어지지 않고 있다고 추측할 수 있다. 따라서 이러한 병원체에 대한 실험동물사의 대응방식의 변화가 없을 경우 향후 지속적인 높은 감염률이 유지 될 것으로 예상된다.

결론적으로 우리는 2007년부터 2008년까지의 국내 실험동물사의 감염실태를 파악하였으며, 마우스 및 랫드에서 가장 일반적인 바이러스 감염원은 Rodent corona virus로서 MHV 및 SDAV였다. 세균으로써 *Pa. pneumotropica*와 *Sta. aureus*등 기회감염균이었으며 기생충으로써는 *Trichomonas spp.*와 *Entamoeba spp.*였다. 이들 병원체의 감염률은 2004-2006년도 조사에 비해 증가되었으며 이는 형질전환 및 질환모델 동물을 이용한 실험의 증가와 함께 국내로 유입된 실험동물과 관련이 있을 것으로 추정된다. 추후 이들 병원체에 대한 적절한 조치가 없을 경우 병원성이 약한 기회감염세균 및 비병원성 기생충류 등이 장기간 국내 동물사에서 높은 감염률을 나타낼 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 KRIBB기관고유사업의 연구비지원에 의해 한국생명공학연구원 의생명마우스센터에서 수행된 결과의 일부이며 이에 감사하는 바입니다.

참고문헌

- Baker, D.G. (1998) Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. *Clin. Microbiol. Rev.* 11, 231-266.
- Fox, J.G. and Lee, A. (1997) The role of *Helicobacter* species in newly recognized gastrointestinal tract diseases of animals. *Lab. Anim. Sci.* 47, 222-255.
- Fox, J.G., Dewhirst, F.E., Tully, J.G., Paster, B.J., Yan, L., Taylor, N.S., Collins, M.J.Jr., Gorelick, P.L. and Ward, J.M. (1994) *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J. Clin. Microbiol.* 32, 1238-1245.
- Hayashimoto, N., Aiba, T., Itoh, K., Kato, M., Kawamoto, E., Kiyokawa, S., Morichika, Y., Muraguchi, T., Narita, T., Okajima, Y., Takakura, A. and Itoh, T. (2005) Identification procedure for *Pasteurella pneumotropica* in microbiological monitoring of laboratory animals. *Exp. Anim.* 54, 123-129.
- Hsu, C.C., Wobus, C.E., Steffen, E.K., Riley, L.K. and Livingston, R.S. (2005) Development of a microsphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 12, 1145-1151.
- Itoh, T. (1999) Quality testing system for SPF animals in Japan and problems in the management of such systems. In: *Microbial and Phenotypic Definition of Rats and Mice*, pp. 15-23, National Academy Press, Washington DC.
- Itoh, T. (2000) Emerging diseases in mice and rats. In: *Microbial Status and Genetic Evaluation of Mice and Rats*, pp. 40-43. National Academy Press, Washington DC.
- Karst, S.M., Wobus, C.E., Lay, M., Davidson, J. and Virgin, H.W. (2003) STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* 299, 1575-1578.
- Lee, B.C., Jang, M.K., Chae, K.R., Hwang, D.Y., Kim, B.G., Jee, S.W., Shim, S.B., Lee, S.H., Sin, J.S., Bae, C.J. Woo, J.M. Cho, J.S. Joo, K.S. and Kim, C. K. (2008) Survey on the current status of laboratory animal quality control program in Korea. *Lab. Anim. Res.* 24, 9-17.
- Mahler M. and Nicklas W. (2004) Health monitoring. In *The laboratory mouse* (Hendrich, H.J.), pp. 449-462, Elsevier academic press, London.
- Rehg, J.E. and Toth, L.A. (1998) Rodent quarantine programs: purpose, principles, and practice. *Lab. Anim. Sci.* 48, 438-447.
- Shim, S.B., Hwang, D.Y., Kim, C.K., Kim, Y.K., Jee, S.W., Lee, S.H., Hwang, Y.M., Lee, S.H., Seo, S.J. Kang, H.G. and Cho, J.S. (2006) Survey on current status of laboratory animals for establishing new national policy. *Lab. Anim. Res.* 22, 55-60.
- Waggie, K., Kagiya, N., Allen M.A. and Nomura, T. (1994) *Manual of Microbiologic Monitoring of Laboratory Animals*, 2nd ed., NIH Publication, Maryland.
- Won, Y.S., Jeong, E.S., Park, H.J., Lee, C.H., Nam, K.H., Kim, H.C., Hyun, B.H., Lee, S.K. and Choi, Y.K. (2006) Microbiological contamination of laboratory mice and rats in Korea from 1999 to 2003. *Exp. Anim.* 55, 11-6.
- Won, Y.S., Kwon, H.J., Choi, Y.K., Kim, S.W., Lee, H.J., Koo, B.C., Lee, S.B., Nam, K.H., Moon, O.S., Jeong, E.S. and Kim, H.C. (2007) Microbiological contamination of laboratory mice and rats in Korea from 2004 to 2006. *Lab. Anim. Res.* 23, 327-332.
- Yamamoto, H., Sato, H., Yagami, K., Arikawa, J., Furuya, M., Kurosawa, T., Mannen, K., Matsubayashi, K., Nishimune, Y., Shibahara, T., Ueda, T. and Itoh, T. (2001) Microbiological contamination in genetically modified animals and proposals for a microbiological test standard for national universities in Japan. *Exp. Anim.* 50, 397-407.