



# A Mouse for Better Life

(재)국가마우스표현형분석사업단에서는 소식을 통해 유전자변형마우스(GEM) 표현형 연구의 동향을 주기적으로 제공하고 실무자들에 대한 이야기를 나누려고 합니다. 공감가고 재미있는 콘텐츠로 구성된 소식을 만들고자 노력하겠습니다.

연구자 분들의 많은 기대와 성원 부탁드립니다.

## Issue & People

(재)국가마우스표현형사업단은 현재 14개의 기관의 28명의 연구 책임자로 구성되어 있습니다. 뒤에서 묵묵히 제 몫을 해나가는 실무자들이 있기에 연구 책임자가 훌륭한 성과를 낼 수 있습니다. 소식지 <Issue&People>에서는 실무자들을 만나 그들의 이야기를 들어보고자 합니다.

01

## 생명과학이슈

후각은 단순히 후각물질을 인지하는 감각으로서의 역할 뿐 아니라 사람의 기억, 파킨슨병, 알츠하이머 등 신경 퇴행성 질환과도 밀접한 연관이 있다는 것은 이미 잘 알려진 사실입니다. 그런데 흥미롭게도 후각이 대사 질환, 비만과도 연관되어 있다는 결과가 보고되었습니다. 연세대학교 김창훈 교수의 "The Sense of Smell Impacts Metabolic Health and Obesity"(Cell Metabolism, 2017) 논문에 대한 이야기를 들어보겠습니다.

02

## 사업단 소식

(재)국가마우스표현형분석사업단에서 개최하는 주요 행사, 종가제별 주요 성과를 전해보드립니다. 또한 연구에 도움을 드릴 수 있는 사업단의 서비스에 대해 소개하고 있으나 연구자 분들의 많은 이용 바랍니다.

03

### · 실험쥐 분석해 인간 유전자 기능 향상시킨다

인간 유전자 지도가 완성된 뒤 대용량 유전자 발굴이 이뤄지면서 유전자의 생체 내 기능 해석에 대한 관심이 높아지고 있다 ...

### · 돌연변이쥐로 유전질환 원인 찾아... "희귀질환 연구 기여"

국제공동연구진이 실험용 쥐(마우스)의 유전자를 하나씩 변형하는 방식으로 각 유전자의 기능과 유전질환의 원인을 ...

### · 전자 코, 미래 인류의 생존을 사수하다

# Issue & People

(재)국가마우스표현형사업단은 현재 14개의 기관의 28명의 연구 책임자로 구성되어 있습니다. 뒤에서 묵묵히 제 몫을 해나가는 실무자들이 있기에 연구 책임자가 훌륭한 성과를 낼 수 있습니다. 소식지 <Issue&People>에서는 실무자들을 만나 그들의 이야기를 들어보고자 합니다.



## 서울대학교 수의과대학 윤슬기 연구원

안녕하세요, 저는 서울대학교 수의과대학 발생유전학 실험실의 윤슬기 연구원입니다. 제가 소속된 실험실에서는 마우스 대사 표현형과 운동 표현형 분석을 수행하고 있습니다. 마우스의 대사 표현형과 운동 표현형이라는 단어가 생소하시죠? 대사 표현형은 인간이 내분비 내과에서 진단을 받는 것과 마찬가지로 마우스의 내분비 기관 질병에 대한 연구입니다. 당뇨, 비만 등이 대표적 사례라고 할 수 있습니다. 마우스의 운동 표현형은 운동 치료를 통해 신체 기능이 개선되는 과정을 연구하는 것으로 인간이 재활의학과에서 진단 받는 것과 유사합니다.

### Q

연구 과정에서 느끼는 애로사항은?

### A

인간과 마찬가지로 쥐는 다양한 유전자가 존재하고 표현형 발현의 조건도 천차만별이기 때문에 항상 긴장하면서 변수에 신경써야한다는 것이 마우스 표현형 연구의 어려움입니다. 이는 사업단에 소속된 모든 연구원 분들이 공통적으로 느끼지 않을까 싶네요.

### Q

연구에 주로 어떤 장비를 사용하시나요?

### A

연구실의 두 가지 대표 장비가 있는데요, 바로 Body Composition Analyzer와 Metabolic Chamber입니다.



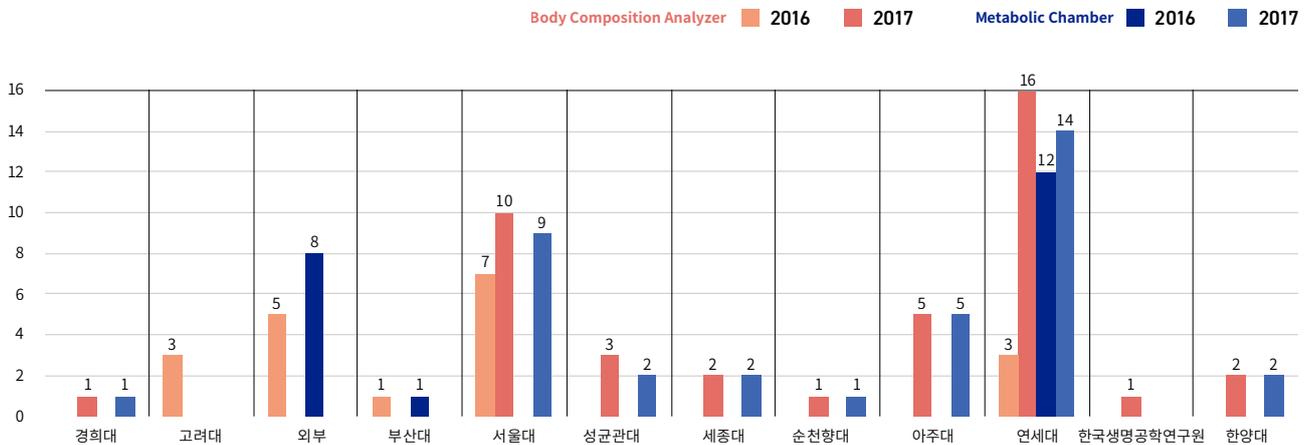
Body Composition Analyzer는 NMR-MRI 기반의 생체 성분 분석기기입니다. 유전자변형마우스 표현형 분석은 실험 데이터 획득 과정에서 동물의 마취, 보정, 취급 등에 의해서 불가피하게 생성되는 변수를 가장 신경써야합니다. 그런데 Body Composition Analyzer는 마취 등의 처치나 억압 없이 비침습적(non-invasive)으로 Fat, Free Body Fluid, Lean Tissue 등 생체 성분을 1분 이내에 스캐닝-측정-정량화할 수 있는, 매우 효율적인 장비입니다.

Metabolic Chamber는 실험동물을 일정 시간 Chamber에서 일상생활을 하게 하면서 사료와 물 섭취량, VO<sub>2</sub>(산소 소비량), VCO<sub>2</sub>(이산화탄소 생성량), VO<sub>2</sub>/VCO<sub>2</sub>(호흡가스 교환율, Energy Expenditure)를 이용한 에너지 소모량 등을 측정하여 대사 기능의 표현형을 분석하는 장비입니다. 서울대학교 발생유전학 실험실에서는 Treadmill, Wheel Running 등과 같이 병용하여 대사 기능뿐만 아니라 운동 기능까지 함께 측정하고 있습니다.

이 두 가지는 외부 연구기관의 의뢰가 가장 많이 들어와 두 장비를 이용한 실험은 1년 내내 계속되고 있습니다. 사업단에서 제공하는 표현형 서비스는 소속 연구기관 뿐만 아니라 국내외 모든 연구기관에 제공하므로, 많은 연구자 분들의 연구에 도움을 드릴 수 있도록 널리 홍보되었으면 합니다.

연구자 분들께서 [www.mouseinfo.kr](http://www.mouseinfo.kr)에서 표현형 분석을 신청하시면 Body Composition Analyzer-Metabolic Chamber를 이용하여 분석한 결과를 무상으로 받아보실 수 있습니다.

### 분석을 의뢰한 외부 연구기관 현황



	Body Composition Analyzer		Metabolic Chamber	
	2016	2017	2016	2017
경희대		1		1
고려대	3			
외부	5		8	
부산대	1		1	
서울대	7	10		9
성균관대		3		2
세종대		2		2
순천향대		1		1
아주대		5	5	
연세대	3	16	12	14
한국생명공학연구원		1		
한양대		2		2
<b>total</b>	<b>19</b>	<b>41</b>	<b>21</b>	<b>36</b>

# 생명과학 이슈

후각은 단순히 후각물질을 인지하는 감각으로서의 역할 뿐 아니라 사람의 기억, 파킨슨병, 알츠하이머 등 신경 퇴행성 질환과도 밀접한 연관이 있다는 것은 이미 잘 알려진 사실입니다. 그런데 흥미롭게도 후각이 대사 질환, 비만과도 연관되어 있다는 결과가 보고되었습니다. 연세대학교 김창훈 교수의 “The Sense of Smell Impacts Metabolic Health and Obesity”(Cell Metabolism, 2017) 논문에 대한 이야기를 들어보겠습니다.

## 02

후각장애는 생각보다 많은 환자들이 호소하는 질환입니다. 삶의 질이 향상되면서 전에는 참고 견뎠던 부분들을 보다 적극적으로 치료하길 원하는 환자들이 증가하고 있습니다. 후각기능의 저하는 상한 음식이나 가스 누출 등을 인지하지 못하는 등의 증상으로 많이 발견하게 되는데 이는 우리의 건강과 밀접한 연관을 지니고 있는 부분들이라고 할 수 있습니다. 후각에 대한 연구는 시각이나 청각 등의 다른 감각에 비하여 많이 이루어지지 않았고 후각장애의 원인이나 기전, 그 치료에 대하여 아직 알아내야 할 부분이 훨씬 많다고 볼 수 있습니다. 본 연구실에서는 마우스모델을 이용하여 후각 기능과 더불어 병태생리적 변화를 관찰하고 분석 할 수 있는 실험기법들을 확립하고 있으며, 이를 이용하여 유전자변형마우스(GEM, Genetically-Engineered Mouse)의 후각 일차/이차 표현형분석을 수행하고 있습니다.

일차 표현형분석에는 후각행동실험(Odorant Behavior Test)이 있는데, 이는 마우스가 좋아하는 냄새(preference)와 싫어하는 냄새(avoidance) 자극물질을 이용하여 자체 제작한 maze와 행동실험으로 확보한 데이터들을 첨단 시스템으로 분석하여 마우스의 후각의 이상 유무를 객관적으로 평가 할 수 있습니다. 이러한 방법을 통하여 무후각 마우스 모델에서 검증을 성공하였고, 이러한 결과를 최근에 Auris Nasus Larynx 논문에 게재하였습니다. 일차 표현형 분석을 통하여 후각의 문제가 발견되었을 경우 보다 심화된 검사법을 이용하여 후각기능에 대한 이차표현형분석을 하게 됩니다.

첫째로, 후각신경세포의 활성도를 정량적으로 분석하기 위하여 마우스 비강 점막에서 냄새자극에 의한 후각신경세포의 전기적 반응을 객관적으로 측정하여 비교할 수 있습니다. 둘째로, functional MRI 이미징 분석방법이 있습니다. 망간을 주입하여 후각신경세포, 후각구, 그리고 대뇌에서 활성화 되는 신경세포의 범위와 정도를 파악할 수 있으며, 이들간에 연결되는 뇌 회로도 확인이 가능합니다. 또한 후각신경세포, 후각구의 조직화학염색, 전자현미경 촬영을 통하여 세포 소기관 수준까지의 미세구조 이상유무 및 후각단백의 발현 정도를 파악할 수 있습니다.

다양한 유전자변형 마우스모델을 이용한 후각기능 연구를 위하여 본 연구실에서 보유하고 있는 in vivo 및 ex vivo, 그리고 in vitro 실험방법들을 통해 보다 객관적이며 재현 가능한 후각표현형 분석을 수행하고 있으며, 이러한 체계적이고 심도 있는 후각표현형분석법들은 관련한 연구 영역을 확장하고 심화시키는 데 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있습니다. (그림1)

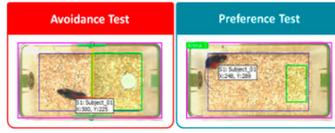


Figure 1. Olfactory Behavior Test

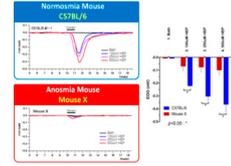


Figure 2. Electro-olfactogram

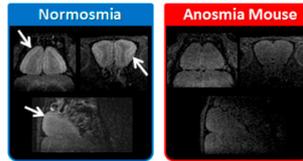


Figure 3. Functional MRI

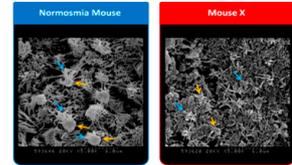


Figure 4. Histologic Analysis

그림 1

후각은 단순히 후각물질을 인지하는 감각으로서의 역할 뿐 아니라 사람의 기억, 그리고 Parkinson's disease나 Alzheimer's disease 등의 신경 퇴행성 질환과도 밀접한 연관성을 지니고 있다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실입니다. 흥미롭게도 후각이 대사성 질환과 비만과도 연관되어 있다는 결과가 보고되어 소개해 드리하고자 합니다.

(The Sense of Smell Impacts Metabolic Health and Obesity, Cell Metabolism 2017)

몸의 에너지 항상성은 음식물 섭취와 에너지 소비 사이의 균형을 통해 유지되는데 여러 가지 hormones, peptides, neurotransmitters가 매개체 역할을 합니다. 그 중 Leptin은 교감신경을 자극하고 지방세포에서의 catecholamine signaling을 증가시켜 에너지 소비를 늘리고 lipolysis와 fatty acid oxidation을 높이는 역할을 한다고 알려져 있습니다. 후각점막(olfactory epithelium)과 후각구에는 Leptin을 비롯하여 Insulin, IGF-1, Ghrelin 등의 anorexia-signaling hormone에 대한 수용체가 존재하고 그 자극은 시상하부(hypothalamus)로 전달이 되게 됩니다. 이러한 연결을 통하여 후각신경과 중추신경간의 상호작용이 이루어지는 것으로 생각되는데 실제로 배가 고프 때는 후각이 더 예민해지고 반대로 포만감은 후각의 정도를 떨어뜨린다는 보고가 있었습니다.

논문의 실험에서는 성인 마우스를 이용하였고 후각기능을 저하시키거나 상승시킨 후의 대사성 변화를 측정함으로써 후각기능과 대사성 질환 간의 관계를 알아보았습니다. 유전자작을 통하여 후각세포의 기능을 떨어뜨린 마우스(OMP/DTR mouse)에서는 high fat diet를 시켰을 때 음식의 섭취량이 감소하고 체중 또한 줄어든 것을 확인할 수 있었습니다. 이들의 후각기능 저하는 행동실험을 통하여 food를 찾는데 까지 걸린 시간을 측정하여 확인하였습니다. (그림2) 또한 fatty acid와 insulin, 지방세포가 줄어드는 것을 확인할 수 있었습니다. (그림3) 반면, 후각신경의 재생을 도와주는 요소인 IGF1에 대한 receptor를 ablation시키게 되면 (IGF1RΔOMP Mice) 후구에서의 신경발생이 촉진되어 후각능력이 증가된다고 알려져 있는데, 후각기능의 상승을 역시 행동실험을 통하여 확인하였고 유의미한 지방조직과 체중의 증가를 확인할 수 있었습니다. (그림4)

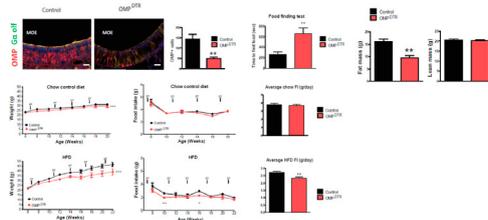


그림 2

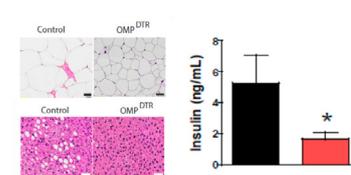


그림 3

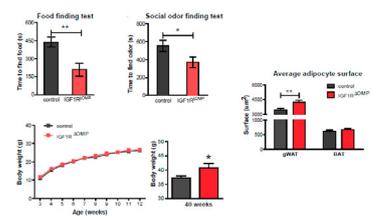
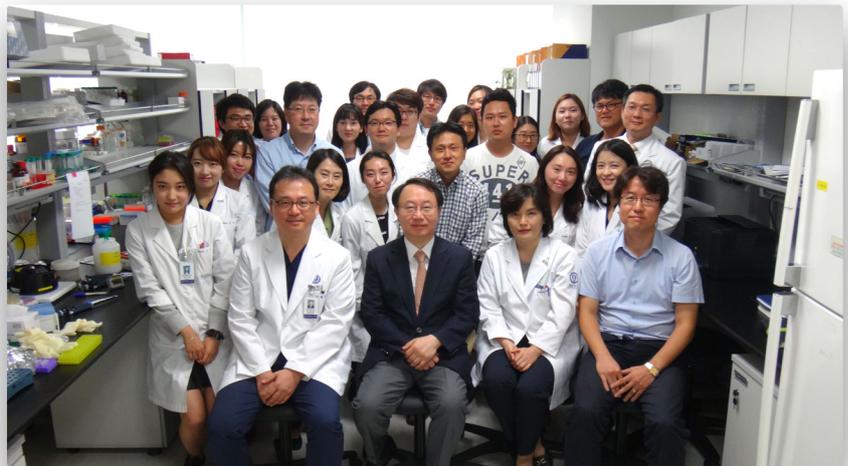


그림 4

정리해보면, 후각기능의 저하는 lipolysis와 지방의 thermogenesis를 증가시켜 에너지 소비를 증가시키게 됩니다. 반대로 후각기능의 상승은 mouse의 adiposity를 증가시키는 결과를 보였습니다. 이는 후각신경과 시상하부와의 밀접한 상호작용을 통하여 나타나는 현상으로 생각됩니다.

이처럼 후각은 생각보다 우리 삶에 여러 가지 경로를 통하여 영향을 주고 있는 중요한, 그리고 재미있는 감각입니다. 지속적인 관심과 연구를 통하여 후각분야의 선두주자가 될 수 있도록 노력하겠습니다.

감사합니다.



# 사업단 소식

(재)국가마우스표현형분석사업단에서 개최하는 주요 행사, 주요 성과를 전해드립니다. 또한 연구에 도움을 드릴 수 있는 사업단의 서비스에 대해 소개하고 있사오니 연구자분들의 많은 이용 바랍니다.

# 03

## 01

### AMMRA & AMPC Meeting – Mouse Workshop 성공리에 개최

(재)국가마우스표현형분석사업단은 지난 8월, 인천 영종도 네스트 호텔에서 2017 AMMRA & AMPC Meeting\* (26-27일), RIKEN-MARC-KMPC Mouse Workshop (28-29일)을 개최했다.



\* AMMRA  
(Asia Mutant Mouse  
Resource Association),  
AMPC (Asian Mouse  
Phenotyping Consortium)

–  
2006년 한국, 일본, 중국,  
대만, 호주 등 5개국 중심으로  
구성하여, 아시아 지역에서의  
유전자변형마우스 개발 촉진  
및 유전체기능 분석을 위한  
마우스모델의 사용 촉진을  
목표로 조직된 아시아권  
프로젝트

이번 AMMRA&AMPC Meeting은 중국, 일본, 대만, 호주 등 총 12개국의 PI급 연구 49명이 모여 국제적인 마우스 인프라 구축을 위해 연구 전략 및 방향을 공유하는 자리며 한국이 유치하고 주관했다는 점에서 의미가 있다.

이어 진행된 RIKEN-MARC-KMPC Mouse Workshop ‘From Breeding Mouse to Editing Mouse Gene’은 아시아 지역에서 생명과학, 수의학을 전공하는 학생들을 위한 학문 교류의 장이다. 이한웅, Craig Franklin, Colin Mckertie, Charles Lee, Kent Lloyd, Colin Fletcher 등 국내외의 우수한 석학들이 설명하는 마우스 연구 동향을 들을 수 있는 이번 워크숍에는 한국, 일본, 중국에서 100여 명의 인원이 참석했다. 강의는 아침 일찍 시작해서 밤늦게까지 이어졌지만 각국에서 모인 학생들은 눈을 빛내며 수업을 들었다. 연자로 참여한 서울대학교 정형남 박사는 “이렇게 유명한 연구자들의 강의를 한 데 모아 듣는 것은 대단히 귀중한 기회다. 워크숍을 통한 학술 교류 경험이 학생들에게 큰 도움이 될 것이다”라고 말했다. 중국 MARC에서 온 대학원생 Fei는 “국제적으로 유명한 연구자들의 강의를 듣고 궁금한 점을 물어볼 수 있는 좋은 기회였다”고 “다음 워크숍이 무척 기대되고 꼭 참석하고 싶다”고 소감을 밝혔다.



성재경 단장의 환영사로 AMMRA&AMPC Meeting의 포문을 열었다



AMMRA&AMPC Meeting에서는 많은 질문이 오갔다



AMMRA&AMPC Meeting에 참석한 연구자들은 밤늦게까지 열린 토론을 펼쳤다



포스터 세션에도 많은 연구자들이 관심을 가졌다



RIKEN-MARC-KMPC Mouse Workshop에는 100여 명이 참석했다



Mouse Workshop에 참여한 연자들도 질의응답에 활발히 참여했다



워크숍에 참가한 학생들은 시종일관 진지한 태도로 임했다

# 02

## 마우스 자원 보존 서비스

(재)국가마우스표현형분석사업단에서는 마우스 자원을 장기적으로 안전하게 보존할 수 있도록 <마우스 자원 보존 서비스>를 무상으로 지원하고 있습니다. 연구자들의 많은 이용 바랍니다.



<http://mouseinfo.kr>

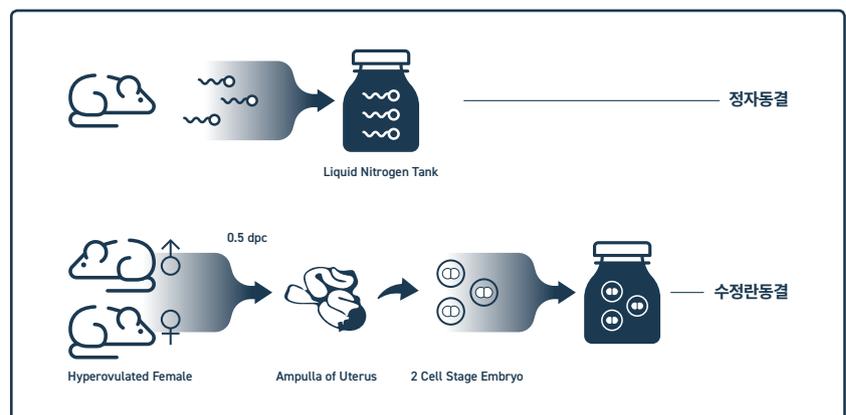
Resource Service

문의 : mouseinfo@snu.ac.kr, 02-885-9708

자원보존 방법		정자 동결 (Sperm freezing)	수정란 동결 (Embryo freezing)
필요 마우스 지원	마리수	수컷 3마리	암수 5쌍 이상
	연령	10 ~ 16 주령	수컷 : 8 ~ 16 주령 암컷 : 4 ~ 5 주령
마우스 고려사항		+ Heterozygous mouse를 희망하는 경우 + Single-gene genetically engineered mouse인 경우	+ Homozygous mouse를 희망하는 경우 + Double(multiple)-gene genetically engineered mouse (e.g. Double KO/TG)인 경우
특징		+ 필요한 초기 동물수가 적음	+ 동결상태에서 신속하게 동물을 Live화 할 수 있음 + Homozygote 마우스를 바로 획득할 수 있음
		+ Heterozygous 마우스를 생산하기 때문에 Homozygous를 획득하기 위해서 시간이 더 소요됨	+ 동결을 위해 초기에 요구되는 동물 수가 많음

※ KMPC에서는 정자동결방법을 우선으로 함

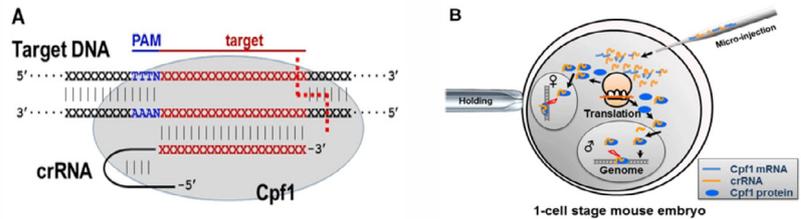
※ 추후 청정화를 위해, 서비스 수행기관에서 제공 가능한 암컷 근교계 마우스(C57BL/6N, C57BL/6J)를 제외한 근교계 마우스인 경우 수정란 동결을 권장



# 03

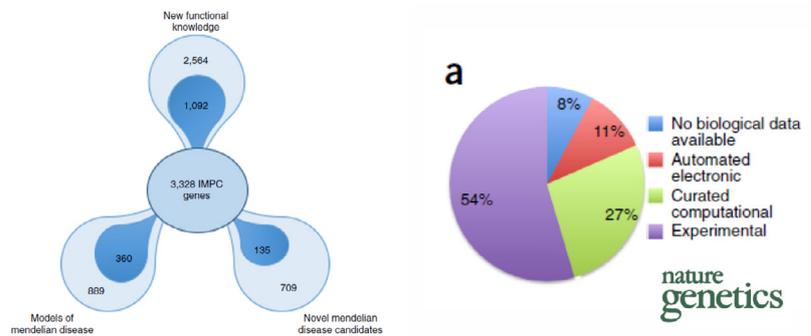
## 대표성과 소개

### ▶ 세계 최초로 유전자가위기술 cpf1를 활용한 GEM 제작 성공



- 세계 최초로 Cpf1 유전자가위를 활용하여 마우스에서 유전자변형을 성공
- 전세계적으로 가장 정확하고 효율이 높은 유전자 편집기술을 확보
- 이 기술을 활용하여 단시간에 효율이 높은 GEM제작이 가능하게 되었음
- Nature Biotechnology, 2016 (IF 41.5)

### ▶ 유전자변형마우스로 인간 질환 유전자 3,328개 발굴



- 인간 유전자 3,328개 각각을 대상으로 유전자 기능을 밝힘
- 2,564개 유전자의 새로운 기능을 확인하고 유전병과 연관된 질환모델 마우스 360종 개발
- 국제협력(IMPC)을 통해 국내 연구 역량이 극대화된 사례
- Nature Genetics, 2017 (IF 27.959)

## ▶ 마우스종합서비스포털(MOP, Mouse One Portal) 구축

### 1단계

국·내외 마우스 통합 정보 검색을 위한  
마우스 정보 포털 구축

### 2단계



- 대사 및 운동 표현형, 감각기 표현형, 생체 분자 영상 기반 표현형, 진단/병리 검사, 심혈관, 면역, 기본표현형 (7개 분야로 구분하여 다양한 표현형 분석 서비스 정보 제공 및 신청 기능 구현)
- 서비스 의뢰자, MOP 관리자, 표현형 분석팀 간 원활한 의사소통을 위해 실시간 자동 메일을 통한 알림 시스템 구축

## ▶ 마우스 자원 확보, 제작

Mouse One Portal			
마우스 자원 수집 (총 638종)		마우스 제작 접수 (총 227종)	
		신규성 ○ 158종	신규성 × 69종



## KMPC 마우스자원

제작완료 53종	제작보류 1종
제작진행 53종	확보 638종