

# SPF 미니피그를 이용한 고지혈증 동물모델 개발

## 서론

2020년 통계청에서 발표한 사망원인 통계에 따르면, 2019년 3대 사인은 악성신생물(암), 심장 질환, 폐렴으로 전체 사망의 45.9%를 차지하고 있으며, 심장질환과 뇌혈관질환의 사망률은 인구 10만 명당 각각 60.4명과 42.0명으로 조사되었다.[1] 비만과 고지혈증은 심혈관계질환의 중요한 발병인자로 널리 알려져 있으며, 그 중 고지혈증은 동맥 경화의 중요한 인자 중 하나이다.

고지혈증(hyperlipidemia)이란 혈액 중의 지질의 일종인 콜레스테롤(cholesterol)의 양이 정상수치보다 많은 상태를 말하며, 과다한 양의 지질이 혈액 내에 있을 경우 지방성분이 동맥벽에 침착되어 혈관이 좁아지게 되고, 그로 인해 심장과 뇌 혈관질환의 발생위험이 높아지게 된다. 주로 총콜레스테롤(TC; total cholesterol), 중성지방(TG; triglyceride), 고밀도지단백질(HDL; high-density lipoprotein), 저밀도지단백질(LDL; low-density lipoprotein)의 4가지의 항목을 검사하여 고지혈증을 진단한다.

다양한 실험동물 중 미니피그는 사람과 비슷한 체중과 장기의 크기, 생리적 유사성 등으로 고지혈증을 포함한 대사성질환연구에 적합한 실험동물로 실험사료의 급여를 통하여 쉽게 고지혈증을 유발할 수 있는 장점을 가지고 있다.

## 재료 및 방법

### 실험 시설

동물실험은 HEPA filter가 설치된 차폐시설 내에서 진행하였으며, 시설 내부로 입고되는 모든 물품은 멸균작업을 거친 후 Pass room 및 Pass box를 통하여 입고하였다. 음수의 공급은 3단계의 필터링 후 UV 멸균을 통한 무균수를 자유섭식하도록 하였다.

### 실험동물 및 사료제조

건강한 White Yucatan male 4두를 선발하여 처리군 3두, 대조군 1두로 실험군을 구성하였다. 처리군은 고지혈증을 유발하는 실험사료를 급여하였으며, 대조군은 정상사료를 급여하였고, 1일 급여량은 표준작업지침에 준하여 공급하였다. 실험사료의 제조는 방사선 멸균(그린피아기술, korea) 처리된 정상사료를 분쇄한 후 Cholesterol(Wako, Japan), Cholic acid(Sigma-Aldrich, USA), Fat-Powder(미래생명자원, Korea)를 표 1의 비율[2]로 혼합한 후 다시 방사선 조사를 통하여 멸균작업을 하였다.

Ingredients	Composition(%)
Basal diet	81.5
Cholesterol	2.0
Cholic acid	1.5
Fat-powder	15.0
Total	100

표 1. 고지혈증 유발 실험사료 제조 비율

### 혈액샘플 채취

실험사료의 급여 전 Vacutainer needle(21G \* 1.5"), needle holder 및 진공채혈관(SST; serum separated tube)을 이용하여 채혈을 하였으며, 채혈은 경정맥에서 실시하였다. 채취한 혈액샘플은 3,000 rpm / 4 °C / 10 min간 원심분리 후 상층액(혈청)만 취한 후 혈액생화학검사를 실시하였다. 검사항목은 TG, TC, LDL, HDL 항목으로, 혈액샘플의 채취와 검사, 체중의 측정 실험개시 전 및 14, 35, 56, 84, 112, 120 일차에 진행하였다.

## 결과

### 체중 변화

처리군 및 대조군의 체중은 그림 1과 같이 모두 증가한 것으로 확인이 되었다. 다만, 처리군-3 개체의 경우는 실험사료로 변경 후 일부 기간동안 정상적으로 섭취를 하지 못하여 체중의 감소가 확인되었으나, 적응 후 정상적으로 체중이 증가되었다.

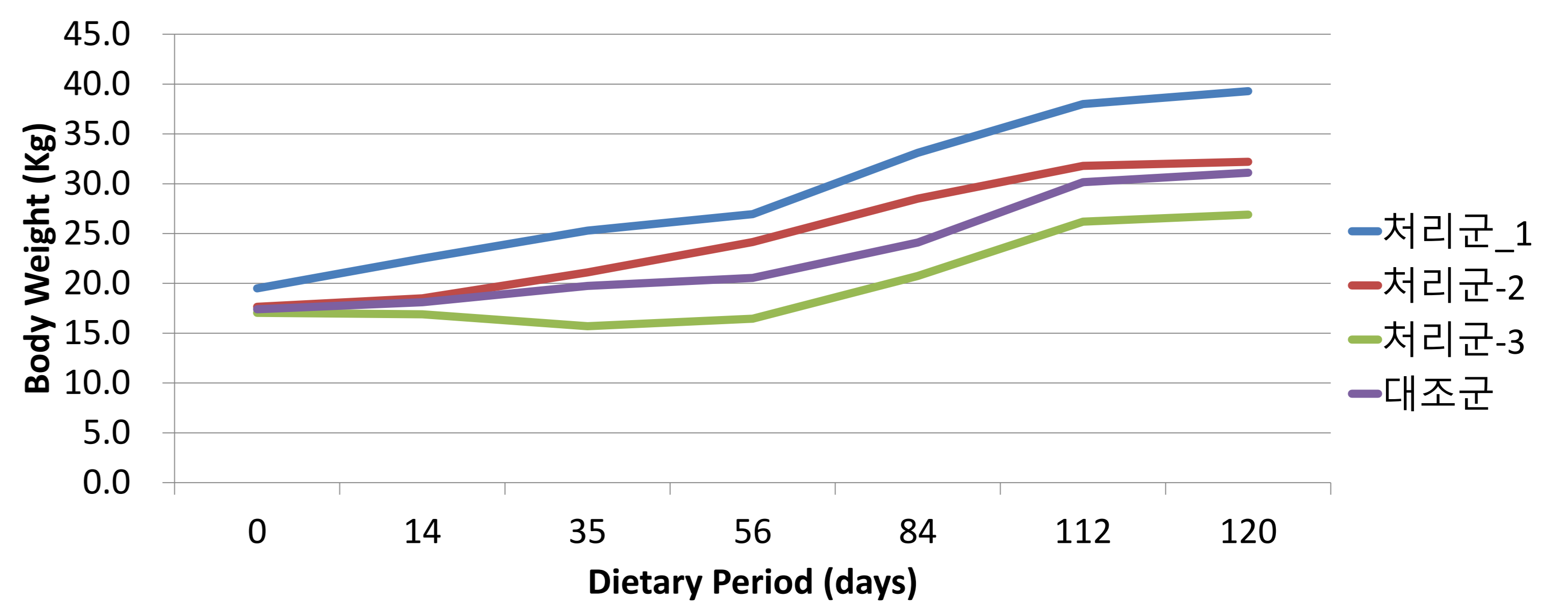


그림 1. 실험개체의 체중 변화.

### 혈액 분석

실험기간 중 총 7회에 걸쳐 혈액샘플을 채취하여 TG, TC, LDL, HDL 검사를 진행하여 표 2와 같은 결과를 얻었다.

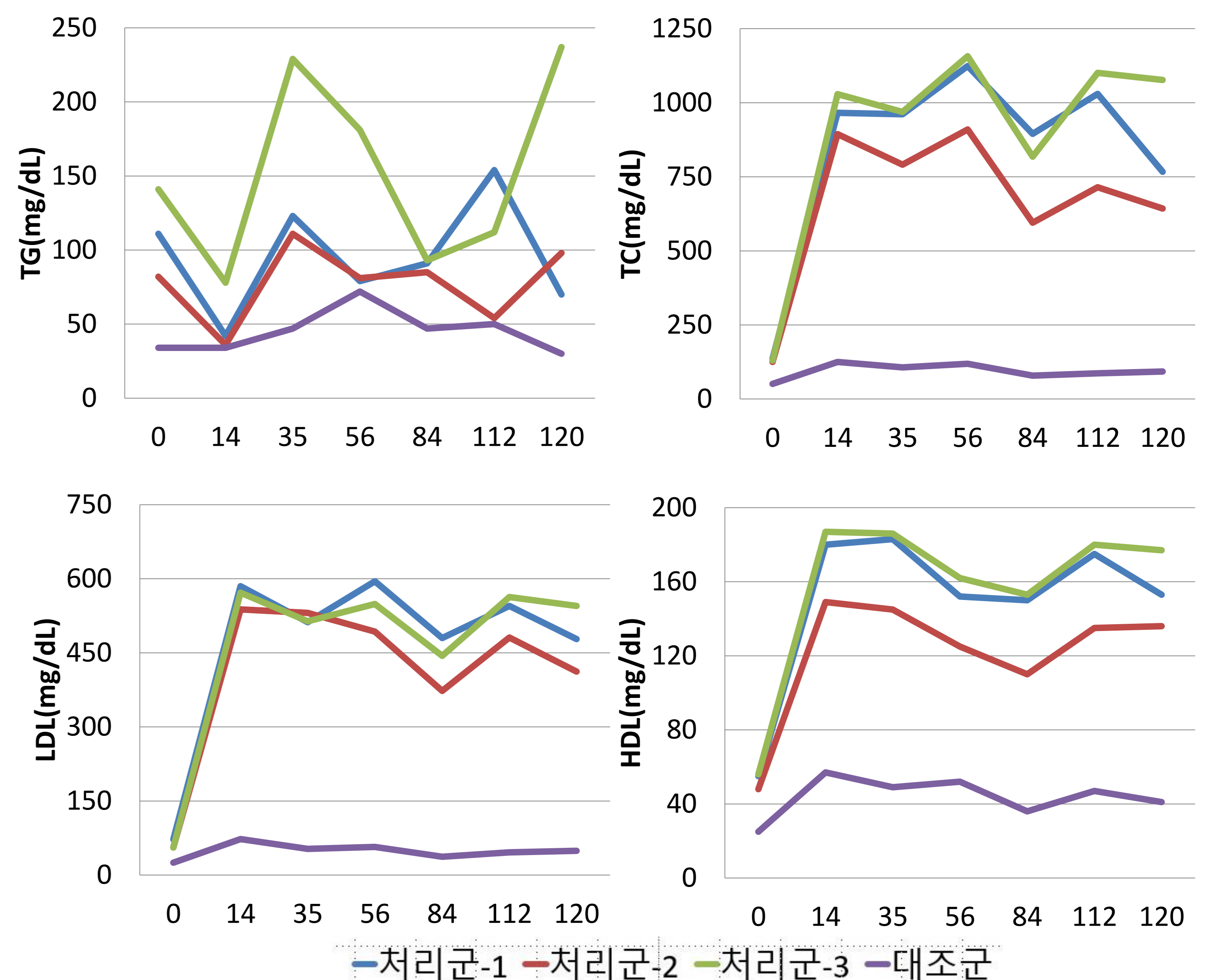


표 2. 실험개체의 혈중 TG, TC, LDL, HDL 수치.

대조군 포함하여 정상 White Yucatan의 수치(TG: 32.1±11.2 mg/dl, TC: 84.8±20.7 mg/dl, LDL: 45.4±10.9 mg/dl, HDL: 41.8±10.3 mg/dl, n=30)에 비하여 처리군의 수치가 월등히 높아진 것으로 보아 실험사료의 급여를 통하여 고지혈증이 유발된 것을 확인할 수 있었다.

## 고찰

사람과 유사한 대사성질환의 발병기전을 가지고 있는 미니피그는 실험사료의 급여만으로도 쉽게 고지혈증의 유발이 가능하기 때문에 새로운 치료제의 안전성과 유효성 확인 등의 전임상 동물모델로 적합하여 고지혈증 등과 같은 대사 이상 질환을 평가할 수 있는 최적의 실험동물로 사료된다.

## 참고문헌

- 통계청, '2019년 사망원인통계', 2020
- Yi-Xin(Jim) Wang et al, Vascular Pharmacology 39(2002) 69-76