

Helicobacter pylori 감염 실험 동물모델

아주대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 일반외과학교실† 아주대학교 *Helicobacter* 연구회

함기백 · 이기명 · 김영배* · 한상욱† · 김명욱†

Animal Models of *Helicobacter pylori* Infections

Ki Baik Hahm, M.D., Kee Myung Lee, M.D., Young Bae Kim, M.D.*,
Sang Uk Han, M.D.† and Myung Wook Kim, M.D.†

Departments of Internal Medicine, Pathology* and General Surgery†, Ajou *Helicobacter pylori* Research Group,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The establishment of laboratory animal models persistently infected with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has been difficult, but strongly required to document the causative role of *H. pylori* on ensuing gastritis, peptic ulcer disease and even gastric cancer. Although *H. pylori* are generally regarded as the most important etiologic agent of chronic active gastritis, peptic ulcer diseases, primary gastric marginal zone lymphoma, and gastric cancer, the detailed pathogenic mechanisms are not resolved. In an effort to develop an animal model that could show the same course of the infection that occurs in the human host, diverse kinds of animal model have been proposed. This review attempted to highlight salient features of *H. pylori*-infected animal models. (**Korean J Gastroenterol 2001;37:399-405**)

Key Words: Animal model, *Helicobacter pylori*

서 론

*H. pylori*는 최근 20년 동안 위염 및 위궤양을 포함한 다양한 위질환의 원인균으로 밝혀져 보다 정확한 병인 및 위암 유발 여부에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. *H. pylori* 감염이 위염의 원인일 것이라는 사실은 이미 1920년 대부터 주장되어 왔으나, 이는 음식으로부터 소화되지 않은 균일 뿐, 병리학적 의미는 없다고 생각하였다.¹ 이후 대부분의 학자들은 이 균의 의미를 무시하여 왔었다. 그러나 1984년 Warren과 Marshall에 의하여 위염 환자의 위점막에서 최초로 분리 배양이 성공한 이래, 만성 위염, 소화성 궤양 및 위암과의 연관성이 높은 것으로 연구되어 오고 있다.²

*H. pylori*가 사람의 위에서 이러한 병변을 유발하는 것에 대해서는 균의 동정자인 Marshall이 직접 균주를 흡입하여 감염시킨 후에 위염이 발생되었다는 사실을 밝히기는 하였지만, 사람을 이용하여 발생기전을 밝히기에는 제한이 있으므로 동물의 감염을 통한 모델의 개발이 필요하다. 현재 까지 돼지나 개, 원숭이, 심지어 치이타를 이용하여 *H. pylori*의 감염을 유도한 실험이 있었으나 이러한 동물들은 시간과 비용이 많이 들어 대량으로 실험하기에는 어려운 점이 많고 또한 인간의 조직병리학적 변화와는 많은 차이를 보인다.³ 따라서 보다 재현성이 높고 관찰 기간이 짧고, 인간의 조직 변화와 유사한 병변을 유발시킬 수 있는 동물 모델을 필요로 하게 되었고, 이러한 조건을 만족시키는 동물로 설치류가 이상적이라 하겠다.

1990년부터 *H. felis*를 이용한 동물모델이 개발되었는데 *H. felis*는 고양이의 위장에서 분리되었고, *H. pylori*와 상당히 유사한 구조를 지닌 균으로서 마우스의 위장에서 잘 자라서 생쥐 감염 모델로도 사용되고 있기도 하다. 그러나 *H. felis*는 인간의 위점막에서 발견되는 균주가 아니며 인간의

접수: 2001년 4월 14일

연락처: 함기백, 442-749, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
아주대학교병원 소화기내과

Tel: (031) 219-6939, Fax: (031) 219-5999

E-mail: hahmkb@hotmail.com

위점막에서 발생한 병리학적 변화와는 차이가 있기 때문에 좋은 실험 모델이 아니라 하겠다.⁴ 미국 MIT 동물병리 실험실의 Fox 등⁵이 *H. mustelae*로 ferret에서 코흐의 가설 (Koch's postulation)을 만족시키는 감염을 유도한 바가 있고 특히 *H. mustelae*에 감염된 ferret에서 비감염된 ferret에 비하여 위암이 많이 발견되어 *H. mustelae*가 위암과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 이 경우도 ferret 모델 자체가 흔하게 이용될 수는 없어 사용에 제한적이라는 사실과 여전히 인간의 병리 조직과의 상이성으로 실제 인체에서 분리된 *H. pylori* 감염에 의한 동물모델의 필요성이 증대되고 있는 차에 1997년 Lee 등⁶은 10년간 위궤양을 앓아오던 42세 여성의 위점막에서 *H. pylori*를 성공적으로 분리 배양하여 Lousanne criteria를 만족시키는 동물모델을 개발하여 보고하였고 이 균을 SS1 (Sidney strain 1)이라 명명하였으며 C57BL/6이나 Balb/c 등의 마우스에서 높은 colonization을 보였다고 보고하였다. 이즈음 일본의 Hirayama 등⁷에 의하여 ATCC사의 *H. pylori* 43504 strain을 Mongolian gerbil에 감염시켜 100%의 감염률을 보이며 인간의 병리와도 유사한 위염을 유발한 모델을 개발하여 보고하였다. 여기서 Lousanne criteria란 위전정부와 체부의 colonization과 병리의 등급을 매길 수 있어야 하고, 위조직 그림당 *H. pylori* 균주의 수가 제시되어야 하며, 전자현미경으로 균주의 점막에 대한 유착이 확인되어야 하며, 연속적인 colonization의 최대 기간을 알 수 있어야 하며, 균의 colonization 능력이 유지되는 계대수를 제시하여야 한다는 요건을 만족시킬 수 있을 때 표준화된 동물모델이 될 수 있다는 기준이다.

최근에는 이러한 마우스나 Mongolian gerbil 이외에도 여러 가지 형질 전환 생쥐에 *H. pylori*를 감염시킨 동물모델을 이용하여 다양한 위 병변의 발생이 보고되고 있어 본 종

설에서는 이에 대한 고찰을 하고자 한다.

본 론

1. Mongolian gerbil을 이용한 *H. pylori* 감염모델

현재 가장 많이 이용되고 있는 *H. pylori* 감염의 동물모델로서 특히 만성 활동성 위염, 소화성 궤양, 장상피화생 (intestinal metaplasia) 및 위암을 단계적으로 유발시켜 인체의 위암 발생이나 소화성 궤양과 병리적으로 아주 유사한 특징을 보이고 있다. Ikeno 등⁸의 1999년 미국병리학회 잡지의 보고는 *H. pylori* 감염에 의한 만성 위염과 소화성 궤양 발생을 가장 잘 나타내고 있는데, 이들은 생후 7주된 Specific pathogen free Mongolian gerbil에 ATCC사의 *H. pylori* 43504 균주를 1×10^9 CFU/mL씩 구강으로 감염시킨 후 9주, 11주, 15주, 19주, 33주, 45주, 59주째 희생시켜 병리 소견을 관찰하였고 이들의 결과는 Table 1에 요약하였다. 감염 2주 후 뚜렷한 위병변은 관찰되지 않았으나 감염 4주 후 벽세포와 주세포가 감소되기 시작하였고 유문부 점막에 경한 염증반응이 시작되었다. 침윤된 염증세포는 주로 다형핵 백혈구였으며 foveolar microabscess를 형성하기도 하였으나 뚜렷한 *H. pylori*의 colonization은 관찰할 수 없었고, 특징적으로 BrdU labeling이 현저하게 증가되고 있었다. 감염 8주 및 12주 후에 염증 소견은 더욱더 현저해지고 만성 염증의 소견을 보이며 다양한 크기의 미란이 발생되고 lymphoid follicles의 형성이 나타나며 유문부 위선이 증대되고 mucin 함유가 증가된다. 감염 후 26주 및 38주째 위궤양과 위의 과증식성 병변이 나타나며 궤양은 주로 transitional zone에서 발생되며 궤양 주변에 심한 염증 소견이 보인다. 위의 과증식성 병변은 주로 유문부 및 전정부

Table 1. Summary of Pathological Responses in Mongolian Gerbils Infected with *H. pylori*

Age (wk)	Length of colonization (wk)	No. of gerbils	Antibody titer	Antrum			Corpus			No. of intestinal metaplasia
				BrdU index	Mucosal thickness (mm)	SMGL (mm)	BrdU index	Mucosal thickness (mm)	SMGL (mm)	
7	0	5	0.3	9	0.29	0.07	2	0.66	0	0
8	2	10	0.3	13	0.20	0.1	5	0.57	0.05	0
11	4	10	1.1	37	0.74	0.34	10	0.70	0.04	0
15	8	10	15.7	28	0.90	0.2	6	0.65	0.11	0
19	12	10	38.9	33	0.73	0.41	6	0.76	0.01	0
33	26	10	648	28	0.45	0.07	25	1.14	0.07	3.5
45	28	10	746.6	30	0.45	0.45	27	1.02	0.08	4
59	52	10	491.6	17	0.55	0.55	3	0.98	0.07	7

SMGL, surface mucosal gel layer; BrdU, 5'-bromo-2'-deoxyuridine.

에 나타나며 위저부에서도 과증식성 위염 및 용종이 관찰된다. 장상피화생은 *H. pylori* 감염 후 26주째 관찰되며 52주까지 서서히 증가되고 위축성 위염과도 동반되어 장형의 위선암의 발생과 연관될 것으로 생각된다. Mongolian gerbil에 *H. pylori* 감염 25주 이후에는 심한 염증 소견과 궤양을 보이거나 장상피화생은 나타나지 않는 형태와 과증식성 위염 및 장상피화생을 둘 다 보이는 형태로 크게 두 가지로 구분된다. 이들 중 전자에서는 anti-*H. pylori* 항체가 증가하고 gerbil의 체중이 감소되는 특징이 있는 반면에, 후자의 경우에는 반대로 *H. pylori* 항체치는 감소하나 gerbil의 체중은 증가되는 특징이 있다. Mongolian gerbil 동물모델에서 *H. pylori*가 이러한 병리학적 변화의 원인이라는 사실은 *H. pylori*를 박멸시킨 후 위병변이 호전된다는 사실로 재확인 할 수 있다. 최근의 보고에 의하면 *H. pylori* 감염에 의한 위암 형성도 *H. pylori*를 제거함으로써 감소시킬 수 있다는 사실이 Mongolian gerbil 모델에서 증명된 바 있다.⁹ 그러나 *H. pylori*가 과연 위암을 직접적으로 유발하느냐에 대해서는 비록 *H. pylori* 감염 후 Mongolian gerbil 모델에서 위암이 발생되었다는 보고가¹⁰ 있기는 하나 아직까지는 다소 회의적이다. 그 결과 최근의 연구는 주로 NMU (N-methylnitrosourea)나 MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)과 같은 발암물질을 먼저 투여한 후에 *H. pylori*를 추가 감염시킨 군에서 NMU나 MNNG 단독 투여군보다 유의하게 위암 발생이 증가된다는 여러 보고에 기인하여 *H. pylori*는 Mongolian gerbil model에서 단독의 발암인자보다는 위암 발생의 촉진 (promoter) 역할을 한다는 것이 중론이라 하겠다.^{11,12} 본 연구팀들도 현재 SS1 *H. pylori* 균주를 1×10^9 CFU/mL씩 생후 5주째 된 Mongolian gerbil에 감염시킨 결과 현재 12주 관찰 상태에서 100% 모두에서 colonization이 되었으며 급, 아급성 위염의 병리 소견을 관찰할 수 있었다. Mongolian gerbil이 *H. pylori*의 동물모델로서는 우수하나 단점으로는 Mongolian gerbil의 비

싼 동물 가격과 일단 모델이 확립된 후 정확한 병태생리나 분자생물학적 기전을 연구하는 데에는 제한적이라는 것이 있다. 그러므로 각종 항체가 많이 개발되어 있고, 여러 분자생물학적 기전 연구가 비교적 용이한 mouse model의 이점에 비하면 다소 제한적이라는 단점이 있다고 하겠다.

2. 마우스(mouse)를 이용한 *H. pylori* 감염 모델

1) 정상 마우스 모델

최근 들어 *H. pylori*를 마우스에 성공적으로 감염시킨 모델이 많이 소개되고 있다. 이들 중 *H. pylori*를 마우스에 감염시킨 모델은 마우스의 위점막에서 *H. pylori*의 생존 여부가 숙주의 면역기능과 관계가 있음을 시사하였는데, 이 때 사용한 마우스는 면역기능이 없는 누드마우스이므로 위염에서 발생하는 복잡한 면역반응을 설명할 수 없었다.¹³ 이후 *H. pylori*를 마우스의 위점막에 적응력이 높은 strain으로 만들어 정상 마우스에 감염시킨 최초의 모델을 보고하였으나 colonization율이 낮아 지속적인 실험을 하기에는 한계가 있었다.¹⁴ 따라서 보다 감염률이 높고 인간의 위질환과 유사한 병리학적 변화를 유도할 수 있는 포편적인 *H. pylori*의 마우스 모델이 요구되었다. 그 동안 알려진 *H. pylori*의 마우스 모델을 비교하여 볼 때 각종 마우스의 위점막에 대한 적응 정도가 상당히 불규칙하고 colonization의 정도가 다양하므로 이를 표준화할 필요성을 공감하였다. 이에 1997년 10년간 궤양을 앓아오던 환자에서 분리한 *H. pylori*를 마우스에 감염이 잘 되도록 적응시켜 이 균주를 SS1이라 명명하였고,⁶ 이후 마우스에 대한 각종 모델에는 SS1 strain이나 앞서 기술한 ATCC 43504 *H. pylori* strain이 주로 이용되고 있다. 국내에서도 한 등¹⁵이 C57BL/6 strain에 이 SS1 *H. pylori*를 감염시켜 Table 2에서 보는 바와 같은 병리 소견을 보이는 *H. pylori* 감염의 동물모델을 수립한 바 있다. 마우스에서는 이미 전술한 Mongolian gerbil에서와 유사한 병리 소견을 관찰할 수 있으나 큰 차이로는 장상

Table 2. Summary of Pathological Responses in C57BL/6 Mice Infected with *H. pylori*

Findings (No. of positive/No. of total)	Control	Time after <i>H. pylori</i> infection (wk)				
		0.5	4	8	16	24
Neutrophils in lamina propria	0/12	4/4	7/7	6/6	6/6	6/6
Neutrophils in epithelial layer	0/12	0/4	4/7	3/6	6/6	6/6
Lymphoid cells in lamina propria	0/12	1/4	6/7	6/6	6/6	6/6
Lymphoid cells in epithelial layer	0/12	0/4	0/7	1/6	6/6	6/6
Submucosal neutrophil aggregates	0/12	1/4	2/7	4/6	6/6	6/6
Cryptic abscess	0/12	0/4	1/7	1/6	6/6	6/6
Mucosal atrophy	0/12	0/4	0/7	2/6	6/6	6/6
Intestinal metaplasia	0/12	0/4	0/7	0/6	1/6	3/6

피화생의 뚜렷한 소견이 Mongolian gerbil보다는 빈도가 낮다는 점이다. 대신에 위축성 위염의 소견은 감염 후 16주 정도에서 모든 군에서 관찰이 가능하다. 또 한가지 차이점으로는 비록 아직까지 논란은 되고 있으나 Mongolian gerbil에서는 감염 후 50주, 80주째에 뚜렷한 위암이 발생되었다는 보고에 비하여 마우스에서는 저자 등의 연구 결과 80주까지 관찰하였으나 전혀 암화의 증거는 없다는 사실이다. 그러므로 Mongolian gerbil 모델에서와 같이 먼저 MNU를 투여한 후에 *H. pylori*를 감염시킨 군에서 MNU 단독 투여군에 비하여 50주 후에 유의한 위암 발생의 차이를 발견할 수 있어 마우스모델에서도 *H. pylori* 자체의 암화 요인으로서의 역할보다는 암유발 촉진인자의 역할이 있음을 알 수 있다.¹⁶

마우스 중 C3H/He strain에 *H. pylori*를 감염시킨 실험에서 매우 흥미로운 결과를 얻을 수 있었는데 이 모델에서는 H⁺-K⁺ ATPase에 대하여 자가면역반응이 초래되고 이 결과 spontaneous autoimmune gastritis가 유발되었다는 사실이다.¹⁷ 이 사실은 *H. pylori*에 의한 병태생리기전 중 최근에 들어 자가면역반응에 의한 위선 파괴 및 염증반응의 결과로 위축성 위염이 발생되고, 이는 위암으로의 진전에 중요한 전암 병소를 제공하여 주는 결과에 대하여 많은 연구자들이 인정하므로 이 C3H/He 마우스 모델은 위의 자가면역 질환을 연구하는 데 중요한 단서를 제공해 줄 수 있는 귀중한 모델이라 하겠다. Enno 등¹⁸은 BALB/C 마우스에 *H. felis*를 감염시킨 결과 MALToma 유사한 병변이 관찰된다고 보고하였는데 이 역시도 *H. pylori* 감염에 의해 유발되는 low graded lymphoma, MALToma의 병인 연구에 매우 귀중한 실험 모델이라 하겠다. 같은 strain의 마우스에 *H. felis*를 감염시킨 후 수침 스트레스(water immersion stress)를 가해준 결과 비감염군에 비하여 더욱더 유의한 위 미란이 발생된다는 보고¹⁹도 있는데 이는 *H. pylori* 감염이 스트레스를 많이 받는 환자에게서 더 의의 있는 병변을 유발시킬 수 있다는 임상적 소견을 뒷받침해 줄 수 있는 중요한 동물모델이다. 마우스 모델의 또 한가지 장점으로서는 다음에 소개하는 형질전환 생쥐(transgenic mice)나 knock out

(KO) 마우스를 만들 수 있기 때문에 특정 유전자나 유전산물이 *H. pylori* 감염에 어떠한 변화를 주는지에 대한 연구를 하는 데 이용될 수 있다는 장점이 있다.

2) Transgenic 및 knock out mouse 모델

IL-10은 생체내에서 항염증작용을 보이는 사이토카인의 대표적인 물질인데 IL-10을 KO시킨 생쥐는 케양성 대장염과 같은 장질환을 유발하므로 염증성 대장질환 연구에 IL-4 혹은 IL-2 receptor KO 마우스와 함께 가장 많이 사용되고 있는 동물모델이다. 이러한 IL-10 KO 마우스에 *H. felis*를 감염시킨 결과 대조군에 비하여 유의한 과증식성 위염과 함께 위상피세포의 탈분화가 유발됨이 보고된 바 있는데 이는 전술한 *H. pylori*를 감염시킨 Mongolian gerbil이나 마우스에서 보였던 소견과도 유사하나 훨씬 더 심한 위선의 과증식이 관찰되는 특징이 있다.²⁰ 본 저자 등²¹도 이미 PCNA 항체를 이용하여 C57BL/6 마우스 모델에서 *H. pylori* 감염 후 심한 PCNA의 증식과 함께 과증식성 위염이 발생됨을 보고한 바 있는데(Table 3) IL-10 KO 마우스에서의 변화는 이러한 사실을 확인해 주는 중요한 실험 모델이라 하겠다. Fox 등²²도 암억제유전자의 기능을 하는 APC (adenomatosis polyposis coli) 유전자가 결합되어 있는 Min 마우스에 *H. felis*를 감염시킨 결과 위상피세포의 증식, 염증 및 면역기능이 현저하게 감소되어 있음을 보고하면서 *H. pylori* 감염 후 나타나는 면역계 반응에는 APC 유전자가 관여됨을 주장한 바 있다. 또 다른 실험 모델로서는 IL-10과는 반대로 염증성 사이토카인 중의 하나인 IFN- γ KO 마우스에 *H. pylori*를 감염시킨 결과 염증반응이 전혀 관찰되지 않는다는 사실에서 *H. pylori* 감염에 의한 위염증 발생에는 항염증 사이토카인과 염증 유발 사이토카인의 균형을 파괴하여 염증이 진행되는 면역계가 관여됨을 알 수 있겠다.²³ 저자 등은 pS2-dnRII라는 TGF- β 수용체를 결합시킨 생쥐에서 *H. pylori* (ATCC 43504)를 감염시킨 결과 TGF- β 수용체가 결합되어 TGF- β 의 암 억제기능이 소실된 결과 과증식성 위염과 위선암이 유의하게 많이 발생함을 보고한 바 있다(Fig. 1).²⁴ 요약하면 transgenic 혹은 KO

Table 3. Gastric Epithelial Kinetics during Long-term *H. pylori* Infection Observed at C57BL/6 Infected with SS1 Strain of *H. pylori*

	Control	4 wk	16 wk	50 wk	80 wk
	Normal	Acute gastritis	Chronic gastritis	Chronic gastritis	Atrophy
Bacteria	↔	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑
Proliferation	↔	↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
Apoptosis	↔	↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑
Mucin production	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑

Fig. 1. Pathologic findings of mice stomachs after infection with *Helicobacter pylori*. (A) Mural carcinoma of the stomach developed in pS2-dnRII transgenic mice that were infected with *H. pylori* (36 wk), of which stomach lost TGF-beta signaling due to dominant negative mutant of TGF-beta type II receptor. (B) Chronic active gastritis developed in wild-type mice infected with same strain of *H. pylori*. (C) No significant gastric pathology is found in uninfected pS2-dnRII transgenic mice.

Table 4. Comparison of PCNA Positivity in *H. mustelae*-infected and SPF Ferrets

Groups	<i>H. mustelae</i> (n=13)	SPF (n=16)	p value
Antrum region	0.204 ± 0.112	0.070 ± 0.022	<0.0001
Body region	0.106 ± 0.051	0.040 ± 0.024	<0.001
p value	0.001	0.001	

마우스를 이용한 *H. pylori* 감염 모델은 *H. pylori* 감염에 의한 면역계, 암 억제계, 혹은 암유발 유전자의 기능을 발휘할 수 있어 *H. pylori* 감염에 의한 각종 위질환의 병태생리를 규명하는 데 매우 중요한 실험 모델이라 하겠다.

3. 기타 *H. pylori* 동물모델

1) Ferrets

Ferret을 이용한 *H. pylori* 감염의 가장 큰 특징으로는 인체에서 발생하는 위병변과 가장 유사하다는 점을 들 수 있다. 특히 위점막 증식성 병변이 가장 큰 특징인데 Table 4에서 볼 수 있는 바와 같이 위전정부 및 위체부의 점막 증식이 가장 두드러진 병리 소견이라 하겠다.²⁵ 염증의 특징으로는 위체부에서는 표재성 위염이 나타나고 위전정부에서는 인체에서 보이는 미만성 전정부 위염이 유발되어 위전정부의 두께가 상당히 증가하게 된다. 이후에 이 병변은 위축성 위염으로 전환되고 시간이 경과하면 위선암이 발생하게 된다. Ferret의 위는 구조적으로는 인체의 위와 해부학

적, 병리학적 그리고 생리적으로 매우 유사하기 때문에 병리학적 소견에 의해 *H. pylori* 감염에 따른 각종 위의 생리적 변화를 연구하는 데에도 매우 중요한 단서를 제공하게 된다. *H. pylori* 감염 후 Ferret에서 위암 발생은 다른 마우스나 Mongolian gerbil과 같이 MNNG와 같은 발암물질을 먼저 투여한 경우 유의하게 증가되고 인체에서의 위암과 병리학적으로도 매우 유사하다는 것이 특징이라 하겠다.

2) Guinea pigs

Shomer 등²⁶은 16마리의 2주 된 guinea pig에 SS1 *H. pylori*를 감염시킨 결과 4주째에 *H. pylori* colonization이 확인되었으며 16주째 유의한 전정부 위염과 위 림프절의 증대가 관찰되었고 이는 인체에서의 감염과 유사함을 발견하였다. 특히 비타민 C의 변화가 관찰되어 시간 경과에 따라 위암의 발생이 기대될 수 있다고 하였다. 비타민 C는 N-nitrosation을 억제하므로 위내에 *H. pylori* 감염에 따른 비타민 C의 감소는 인체에서와 매우 유사한 현상이라 하겠다.

3) Cats

Ferret 동물모델은 MIT의 Fox JG 그룹에서 처음으로 보고하였는데, 이 모델의 특징은 3년 이상 동물 관찰이 가능하므로 장기간의 *H. pylori* 감염에 따른 변화를 관찰할 수 있고 특히 apoptosis의 변화를 유의하게 관찰할 수 있는 모델이라 하겠다.²⁷ 인체에서와 같이 어린 고양이와 나이 든

고양이에서 *H. pylori* 감염 후 변화의 비교가 가능하고, 또한 모든 고양이가 감염되지 않는다는 사실과 *H. pylori*에 감염이 되어도 일부에서만 위병변이 관찰된다는 점은 *H. pylori* 감염 후 증상 없이 일생을 지내는 사람과 위질환이 발생하는 사람이 각각 다르다는 점과 비교하여 볼 때 *H. pylori* 감염에 다른 자연경과 및 숙주인자를 찾아 볼 수 있는 모델로 이용될 수 있다는 장점이 있다.

4) 기타

Hamster, dogs, rhesus monkey, cynomolgus monkey, cheeta 등의 모델이 산발적으로 보고되고 있으나 팔목할 만한 특징을 가지고 있지는 못하다. 단, 개에서는 대부분이 *Helicobacter* spp에 감염되어 있다는 사실에서 발암물질에 의한 위암 발생시 cocarcinogen으로의 역할이 시사되고 있는 정도이다.²⁸

결 론

이상의 고찰 결과 다양한 *H. pylori* 감염의 동물모델들이 연구되고 있으나 현재에서는 Mongolian gerbil과 마우스 모델이 가장 선호되고 있는 실험동물이며 이러한 실험동물을 사용한 *H. pylori* 감염에 의한 면역계 변화, 세포내 신호전달물질의 변화, 유전적 변화 등에 대한 연구는 산발적으로 이루어지고 있으며 체계적인 병태생리 및 암화기전에 관한 연구는 아직까지도 계속 진행되고 있으며 이들 연구의 활성화는 백신 개발, 치료제의 내성 회복, 암화 연구를 통한 화학적 암예방에 궁극적 목적을 두고 진행되고 있어 동물 모델을 이용한 각종 연구의 결과로 *H. pylori* 감염에 따른 각종 위질환을 예방할 수 있는 결과를 초래하길 기대한다.

색인단어: *Helicobacter pylori*, 동물모델, SS1, 과증식성 위염, 자가면역반응

참 고 문 헌

1. Konjetzny CE, Die Entzündungen des Magens. In: Henke F, Lubarsch O, eds. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie Volume 4. 2nd ed. Berlin: Springer, 1928:768-1116.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1984;16:1311-1315.
3. Fox JG. *Helicobacter* species and *in vivo* models of gastrointestinal cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998;12: 37-60.

4. Lee A, Hazell SL, O'Rourke J, Kouprach S. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. Infect Immun 1988;56:2843-2850.
5. Fox JG, Cabot EB, Taylor NS, Laraway R. Gastric colonization of *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* in ferrets. Infect Immun 1988;56:2994-2996.
6. Lee A, O'Rourke J, De Ungria MC, Robertson B, Daskalopoulos G, Dixon MF. A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: introducing the Sydney strain. Gastroenterology 1997;112:1386-1397.
7. Hirayama F, Takagi S, Yokiyama Y, Iwao E, Ikeda Y. Establishment of gastric *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. J Gastroenterol 1996;31:24-28.
8. Ikeno T, Ota H, Sugiyama A, Ishida K, Katsuyama T, Genta RM, Kawasaki S. *Helicobacter pylori*-induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia and gastric ulcer in Mongolian gerbils. Am J Pathol 1999;154:951-960.
9. Shimzu N, Ikehara Y, Inada K, et al. Eradication diminished enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Res 2000;60:1512-1514.
10. Hirayama F, Takagi S, Iwao E, Yokoyama Y, Haga K, Hanada S. Development of poorly differentiated adenocarcinoma and carcinoid due to long-term *Helicobacter pylori* colonization in Mongolian gerbils. J Gastroenterol 1999;34:450-454.
11. Shimizu N, Inada K, Nakanishi H, Tsukamoto T, Ikehara Y, Kaminishi M, et al. *Helicobacter pylori* infection enhancing glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogens. Carcinogenesis 1999;20: 669-676.
12. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. Cancer Res 1998;58:2067-2069.
13. Karita M, Li Q, Cantero D, Okita K. Establishment of a small animal model for human *Helicobacter pylori* infection using germ-free mouse. Am J Gastroenterol 1994;2: 208-213.
14. Marchetti M, Arico B, Burroni D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. Science 1995;267:1655-1658.
15. 한상욱, 주희재, 이위교, 김옥환, 조용관, 김명욱. *Helicobacter pylori*에 감염된 마우스 위점막의 초기 병리학적 변화. 대한 소화기학회지 1999;34:1-9.
16. Tokieda M, Honda S, Fujioka T, Nasu M. Effect of

- Helicobacter pylori* infection on the N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Carcinogenesis* 1999;20:1261-1266.
17. Alderuccio F, Toh BM. Spontaneous autoimmune gastritis in C3H/He mice: a new mouse model for gastric autoimmunity. *Am J Pathol* 1998;153:1311-1318.
 18. Enno A, O'Rourke JL, Howlett CR, Jack A, Dixon MF, Lee A. MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter pylori*-induced gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1995;147:217-222.
 19. Matsushima Y, Kinoshita Y, Watanabe M, Hassen S, Fudui H, Maekawa T, et al. Augmentation of water immersion stress-induced gastric mucosal lesions in BALB/c mice infected with *Helicobacter felis*. *Digestion* 1999;60:34-40.
 20. Berg DJ, Lynch NA, Lynch RG, Lauricella DM. Rapid development of severe hyperplastic gastritis with gastric epithelial dedifferentiation in *Helicobacter felis*-infected IL-10^{-/-} mice. *Am J Pathol* 1998;152:1377-1386.
 21. Han SU, Kim YB, Joo HJ, Hahm KB, Lee KJ, Kim DY, et al. Long-term evaluation of *Helicobacter pylori* infection in mice didn't show gastric carcinogenesis. *Proceeding of The 1st Conference of Japan-Korea Joint Meeting on Helicobacter Infection, Jeju*, 2001:108.
 22. Fox JG, Dangler CA, Whary MT, Edelman W, Kucherlapatic R, Wang TC. Mice carrying a truncated APC gene have diminished gastric epithelial proliferation, gastric inflammation and humoral immunity in response to *Helicobacter felis* infection. *Cancer Res* 1997;57:3972-3978.
 23. Suwai N, Kita M, Kodama T, Tarahashi T, Yamaoka Y, Tugawa Y, et al. Role of gamma interferon in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammatory responses in a mouse model. *Infect Immun* 1999;67:279-285.
 24. Hahm KB, Parks TW, Green J, SJ Kim, Han SU, Kim YS. Loss of TGF- β signaling leads to gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* (in press), 2001.
 25. Yu J, Russell RM, Salomon RN, Murphy JC, Palley LS, Fox JG. Effect of *Helicobacter mustelae* infection on ferret gastric epithelial cell proliferation. *Carcinogenesis* 1995;16:1927-1931.
 26. Shomer NH, Dangler CA, Whary MT, Fox JG. Experimental *Helicobacter pylori* infection induced antral gastritis and gastric mucosa-associated lymphoid tissue in guinea pigs. *Infect Immun* 1998;66:2614-2618.
 27. Esteves MI, Schrenzel MD, Marini RP, Taylor NS, Xu S, Hagen S, et al. *Helicobacter pylori* gastritis in cats with long-term natural infection as a model of human disease. *Am J Pathol* 2000;156:709-721.
 28. Saito T, Sasaki O, Malsukuchi T, Iwamatsu M, Tamada R, Inokushi K. Regression of polypoid carcinoma induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in the stomach of a dog. *Gann* 1980;71:226-230.