

Crif1 유전자 결손 마우스 기반

뇌척수염 동물 모델 및 치료제 스크리닝 방법

기술보유기관: 충남대학교 산학협력단

연구자 정보: 충남대학교 의과학과 허준영

기술이전 상담 및 문의: 충남대학교 기술사업화팀 박완우 / 042-821-8724 / qwerty1217@cnu.ac.kr

Key Word: 뇌척수염, Crif1 유전자 결손, 혈관뇌장벽, 동물 모델, 치료제 스크리닝

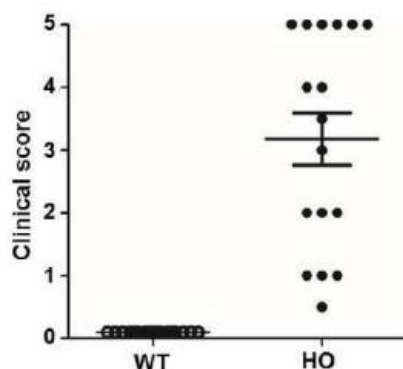
혈관내피세포에서 Crif1 유전자를 특이적으로 결손시켜 혈관뇌장벽 붕괴를 유도한
뇌척수염 동물 모델

기술개발 배경

[외부 항원 의존 기존 모델의 한계 및 세포 특이적 내인성 붕괴 모델 부재]

- 뇌척수염은 뇌·척수 동시 염증과 탈수초를 동반하는 중증 질환(치사율 30~50%)으로, 다양한 형태의 임상 표현형을 가짐
- 기존 동물 모델은 외부 항원 투여·바이러스 감염 방식에 의존해 혈관뇌장벽 자체의 내인성 붕괴 기전 재현이 불가
- 혈관뇌장벽 붕괴·밀착연접 소실·희소돌기신경교 감소를 동시에 평가하는 표준화 스크리닝 플랫폼 부재로 치료 후보물질 발굴 지연

→ 단일 결손을 통한 효과적인 뇌척수염 모사 동물모델 신규 구축 필요



〈혈관내피세포 특이적 Crif1 결손 마우스의 뇌척수염 증상〉

기술개발 내용 및 차별성

[외부 항원 투여 없이 유전적 조작만으로 뇌척수염 전 과정 재현]

· 혈관뇌장벽 붕괴 → 탈수초 병변 → 행동 장애까지 뇌척수염 전 병리 과정을 단일 모델에서 구현

- “Crif1 결손 → 혈관뇌장벽 붕괴 기전”

· 혈관내피세포에서 Crif1 결손 시 미토콘드리아 호흡복합체 안정성 저하 → 반응성 활성산소종 증가
→ 클라우딘·오클루딘 기반 밀착연접 소실 → 혈관뇌장벽 투과성 증가

· 동형접합 결손 마우스 뇌 피질·선조체에서 CD31·NDUFA9 형광 강도 감소, 오클루딘 감소 및 알부민 혈관 외 누출을 동시 확인 → 혈관뇌장벽 구조·기능 붕괴 직접 입증

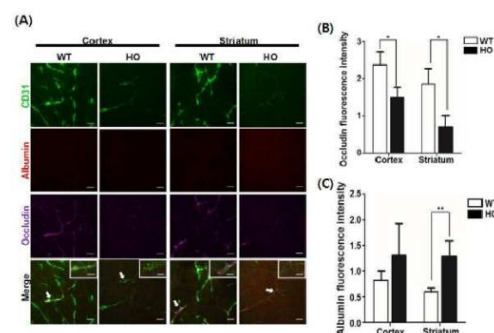
- “뇌척수염 임상 표현형 재현”

· 동형접합 결손 마우스에서 운동 범위·이동 거리 유의하게 감소

· 뒷다리 마비 → 앞다리·뒷다리 전신 마비 → 사망에 이르는 임상 증상 진행 관찰; 뇌 조직 내 희소돌기신경교 세포 수 감소로 탈수초 병변 병리학적 확인

- “기존 모델과의 핵심 차별점”

· 미토콘드리아 기능 이상이라는 내인성 발병 기전을 직접 모델링한 세계 최초 세포 특이적 결손 모델



〈Crif1의 결손에 의한 BBB 붕괴〉

기술 완성도(TRL)

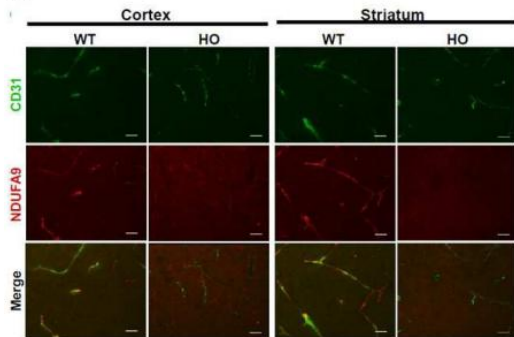
TRL1	TRL2	TRL3	TRL4	TRL5	TRL6	TRL7	TRL8	TRL9
기초이론 / 아이디어	기초연구 / 개념정립	실험실 규모의 기본성능 검증 / 기준규격 설정	연구실 규모의 시작품 test / 세포주 실험 in-vitro	유사환경 검증 / 실험동물모델 효능 검증 in-vivo	Pilot 규모 시제품 제작 / 인체적용시험	실제 환경에서 성능 검증 / 개별인정 진행	표준화 / 인허가 취득	사업화

기술 구현 내용

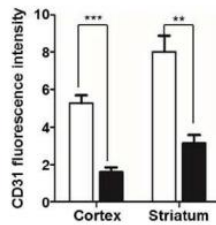
구현 내용 핵심 요약

- **(마우스 제작)** Crif1 2번 엑손 양쪽에 loxP 사이트 삽입한 Crif1 loxP/loxP 마우스 × 혈관내피세포 특이적 Cre 재조합효소 발현 Tek-Cre 마우스 2단계 교배; 1세대 이형접합 결손 수컷(Crif1 loxP/+, Tek-Cre m/+) × Crif1 loxP/loxP 암컷 재교배로 동형접합 결손(Crif1 loxP/loxP, Tek-Cre m/+) 마우스 선별
- **(유전자형 검증)** 꼬리 조직 DNA를 주형으로 PCR 유전자형 분석으로 이형접합·동형접합 결손 확인; 뇌 피질·선조체에서 Crif1 mRNA 발현 감소를 RT-PCR로 검증
- **(스크리닝 플랫폼 3중 평가 체계)** ① 혈관뇌장벽 관련 단백질(CD31·오클루딘·알부민) 형광 염색으로 혈관뇌장벽 붕괴 억제 평가 ② 희소돌기신경교 세포 수 변화로 탈수초 억제 효능 독립 평가 ③ 뒷다리 마비·전신 마비·사망 등 행동 표현형 점수로 임상 관련 효능 직접 평가

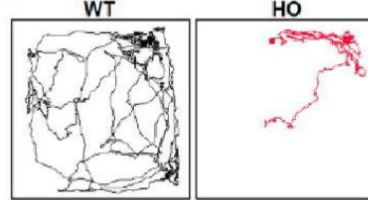
(A)



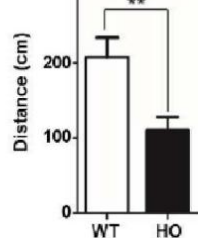
(B)



(A)



(B)

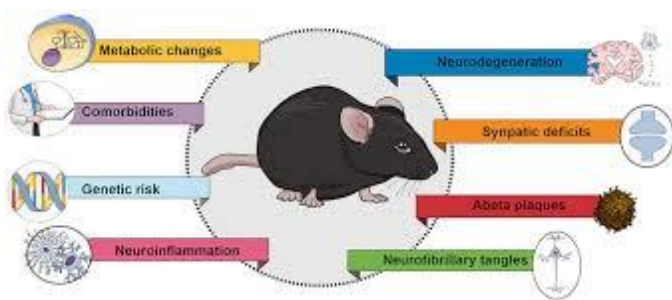


<Crif1의 결손에 의한 혈관내피세포 및 미토콘드리아의 이상>

<모델에서의 뇌척수염 관련 행동 장애 확인>

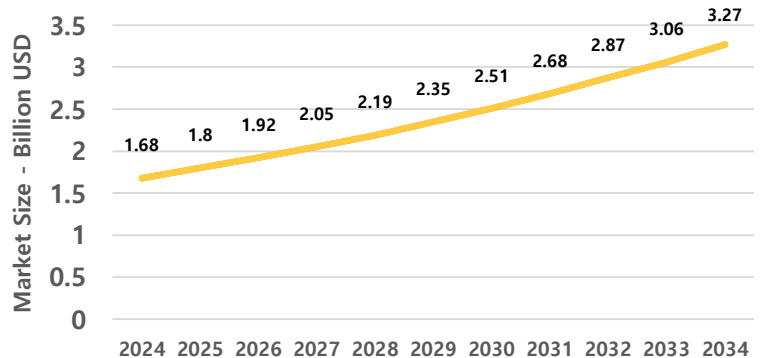
비즈니스 아이디어

- 신경계 질환 치료제 평가용 동물모델



시장동향

<글로벌 마우스 모델 시장 규모 및 전망>



- 글로벌 마우스 모델 시장은 2024년 1.68 Billion USD에서 연평균 약 6.9%로 성장하여 2034년 3.27 Billion USD에 달할 전망

특허/권리현황

No.	특허명	등록현황	특허번호
1	뇌척수염 동물 모델과 그 제조방법 및 이를 이용한 뇌척수염 치료제의 스크리닝 방법	등록	10-1732707 (2017.04.26)